Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Marchantin-Typs

und

Versuche zur enantioselektiven Darstellung von Naturstoffen des Isoplagiochin-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-Chemikerin Judith Holz

Saarbrücken 2011

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 2007 bis Mai 2011 unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Andreas Speicher am Institut für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes angefertigt.

Tag des Kolloquiums:	15.07.2011
Dekan:	Prof. Dr. Wilhelm Maier
Berichterstatter:	PD Dr. Andreas Speicher
	Prof. Dr. Uli Kazmaier

Zusammenfassung

Marchantine und Isoplagiochine sind macrocyclische phenolische Bisbibenzyle, die ausschließlich in Lebermoosen (Marchantiophyta) zu finden sind.

Im Rahmen dieser Arbeit gelang die erste Totalsynthese des Naturstoffs Marchantin C. Diese Verbindung weist etliche bemerkenswerte biologische Aktivitäten auf, die sie als mögliches Therapeutikum gegen Krebserkrankungen interessant machen und wurde im Gegensatz zu anderen Verbindungen dieser Substanzklasse bisher noch nicht synthetisiert. Des Weiteren wurden, nach Entwicklung einer flexiblen Synthesestrategie, auch die beiden isomeren Monomethylether von Marchantin C – die Marchantine O und P – synthetisch zugänglich gemacht.

Ein weiterer Teil der vorliegenden Arbeit bestand in der Untersuchung neuer Methoden zur enantioselektiven Darstellung der Isoplagiochine C und D. Diese Bisbibenzyle sind stereochemisch äußerst interessante Verbindungen, da ihre Chiralität durch eine Kombination aus axialen und helikalen stereogenen Elementen zustande kommt. Die Methoden die hierzu erprobt wurden, waren die Desymmetrisierung von zuvor synthetisierten prostereogenen Vorläufermolekülen durch enzymatische Reaktionen und Umsetzungen mit chiralen *O*- und *H*-Nucleophilen. Außerdem wurden Versuche zur enzymatischen Racematspaltung durch Reaktion an einer phenolischen OH-Gruppe des zu diesem Zweck synthetisierten Isoplagiochin C Trimethylether durchgeführt. Leider gelang es nicht, durch diese Methoden einen Zugang zu enantiomerenreinen Isoplagiochinen zu erhalten.

Summary

Marchantins and isoplagiochins are macrocyclic phenolic bisbibenzyls which only can be found in liverworts (Marchantiophyta).

In the course of this work, we accomplished the first total synthesis of the natural product marchantin c. This compound shows several remarkable biological activities which makes it interesting as a therapeutic agent against cancer diseases and unlike other compounds of this substance class it has never been synthesized before. Furthermore, the isomeric monomethylethers of marchantin c – the marchantins o and p – were synthesized as well after developing a flexible strategy of synthesis.

Another part of this study was the investigation of new methods for the enantioselective preparation of isoplagiochin c and d. These bisbibenzyls are stereochemically very interesting compounds because their chirality is caused by a combination of axial and helical stereogenic elements. The methods which were tested in this case are the desymmetrization of previously synthesized prostereogenic precursors through enzymatic reactions and reactions with chiral *O*- and *N*-nucleophils. Apart from that, experiments for an attempted resolution by enzymatic reactions at the phenolic hydroxyl group were conducted with isopagiochin c trimethylether which was synthesized for this purpose. However, these methods did not result in an access to enantiopure isoplagiochins.

Inhaltsverzeichnis

Erläut	Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis		
Theor	etischer Teil	5	
1.	Einleitung	7	
1.1	Moose als Quelle interessanter Naturstoffe	7	
1.2	Die Marchantine	8	
1.3	Die Isoplagiochine C (5) und D (6)	11	
2.	Zielsetzung und Kenntnisstand	14	
2.1	Synthese von Bisbibenzylen des Marchantin-Typs	14	
2.2	Enantioselektive Darstellung von Isoplagiochinen	19	
2.2.1	Desymmetrisierung prostereogener Vorläuferverbindungen	20	
2.2.2	Kinetische Racematspaltung durch enzymatische Reaktionen	25	
3.	Ergebnisse	27	
3.1	Synthese von Naturstoffen des Marchantin Typs	27	
3.1.1	Totalsynthese von Marchantin C (7)	27	
3.1.2	Totalsynthese von Marchantin O (17)	32	
3.1.3	Totalsynthese von Marchantin P (18)	37	
3.2	Versuche zur Darstellung von enantiomerenreinem Isoplagiochin C bzw. D (5/6)	41	
3.2.1	Desymmetrisierung einer prostereogenen Vorläuferverbindung	41	
3.2.1.1	Synthese des Precursors zur atropselektiven Desymmetrisierung	41	
3.2.1.2	2 Enzymatische Desymmetrisierung von 65 und 67	50	
3.2.1.3	B Desymmetrisierung von 65 durch Reaktion mit chiralen Nucleophilen	55	
3.2.2	Enantiomerenreines Isoplagiochin via kinetische Racematspaltung	60	
3.2.2.1	I Synthese des Precursors zur enzymkatalysierten kinetische Racematspaltung	60	
3.2.2.2	2 Versuche zur enzymatischen Racematspaltung	64	

4.	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
4.1	Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Marchantin-Typs	67
4.2	Versuche zur Darstellung von enantiomerenreinen Bisbibenzylen des Isoplagiochin-Typs via enantiotoposdifferenzierende Reaktionen	69
4.3	Versuche zur Darstellung von enantiomerenreinen Bisbibenzylen des Isoplagiochin-Typs via kinetische Racematspaltung mit Rückführung	72

2

Experimenteller Teil

1.	Allgemeine Angaben	77
2.	Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern	78
3.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	79
4.	Beschreibung der Versuche	80
4.1	Synthese der Verbindungen	80
4.2	Versuche zur enantiotopselektiven Desymmetrisierung und kinetischen Racematspaltung durch Reaktion mit Lipasen	114
4.2.1	Allgemeine Vorschrift zur enzymkatalytischen Hydrolyse von Isoplagiochin-Derivaten mit Lipasen	114
4.2.2	Allgemeine Vorschrift zur enzymkatalytischen Veresterung von Isoplagiochin-Derivaten mit Lipasen in Vinylacetat	114
4.3	Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von Bisbibenzylen mit Mentholaten	114
5.	NMR-Spektren der Zielverbindungen	115
Publil	kationsliste	129
Danks	sagung	130
Litera	turverzeichnis	131

|--|

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

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Ar	Aromatisch (Spektrenzuordnung)
Äq.	Äquivalente
Bn	Benzyl
br	breites Signal (Spektrenzuordnung)
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
С	Konzentration
CAL-B	Candida antarctica Lipase B
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CD	Circulardichroismus
CI	Chemische Ionisation
COSY	Correlated Spectroscopy
CRL	Candida rugosa Lipase
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
δ	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
DME	Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric ecess)
Et	Ethyl
ges.	gesättigt
h	Stunden

HOAc	Essigsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HMBC	Heteronuclear Multible Bond Correlation
HRMS	Hochauflösende Massenspetrometrie (high resolution)
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertz
i. Vak.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante in Hz (Spektrenzuordnung)
Kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
m	Multiplett (Spektrenzuordnung)
Μ	molar, Molarität
Ме	Methyl
min	Minuten
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Kernresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance)
PCC	Pyridiniumchlorchromat
PCL	Pseudomonas cepacia Lipase
Ph	Phenyl
PPL	Porcine Pancreas Lipase
Pr	Propyl
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
S	Singulett (Spektrenzuordnung)
S _{N,Ar}	nucleophile aromatische Substitution
Tab.	Tabelle
TBATB	Tetrabutylammoniumtribromid
tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
UV	Ultraviolett
wfr.	wasserfrei

Theoretischer Teil

1. Einleitung

1.1 Moose als Quelle interessanter Naturstoffe

Seit langer Zeit macht man sich Bakterien, Pilze, höhere Pflanzen und marine Organismen als Quelle bioaktiver Substanzen zu Nutzen. Diese Verbindungen können dann als Leitstruktur zur Entwicklung neuer potenter Wirkstoffe dienen. Allerdings wurde den niederen Pflanzen, wie etwa den Moosen (Bryophyten), zunächst relativ wenig Beachtung geschenkt. Erst in den letzten drei Jahrzehnten wuchs das Interesse an dieser Pflanzengruppe stetig und man begann vermehrt Naturstoffe aus Moosen zu isolieren und auf diverse biologische Aktivitäten zu untersuchen.^{[1],[2]}

Die Moose sind taxonomisch zwischen den Algen und Farnen einzuordnen und weltweit sind etwa 18000 verschiedene Arten bekannt, die bevorzugt in warmen, feuchten Gebieten wie tropischen Wäldern, an Bachufern und Sümpfen wachsen. Sie sind allerdings nicht auf solche Standorte beschränkt – als sehr anpassungsfähige "Überlebenskünstler" gedeihen spezialisierte Gattungen der Moose auch an sehr trockenen Orten, auf dem antarktischen Kontinent in extremer Kälte und sogar in salzreichen Gebieten wie Meeresküsten.^[3]

Sie lassen sich in drei verschiedene Abteilungen untergliedern: die Laubmoose (Bryophyta), die Hornmoose (Anthocerotophyta) und die Lebermoose (Marchantiophyta).^[4] Während die Laubmoose meist foliose Formen aufweisen, d. h. ein pflanzenähnliches Aussehen mit Stämmchen und Blättchen haben, sind die Hornmoose ausschließlich thallos, d.h. sie besitzen ein flächiges, eher algenähnliches Erscheinungsbild. Bei den Lebermoosen, welche die am gründlichsten untersuchte Moosklasse sind, kommen überwiegend foliose, aber auch thallose Gattungen vor.^[3]

Eine Besonderheit, die im gesamten Pflanzenreich ausschließlich die Lebermoose aufweisen, sind zelluläre, von einer einfachen Membran umschlossene Ölkörperchen, in welchen lipophile Sekundärmetaboliten gespeichert werden. Neben einer Vielzahl strukturell diverser isoprenoider Substanzen (Terpene, Steroide), finden sich darin auch aromatische Verbindungen, insbesondere phenolische Inhaltsstoffe. Dazu zählen eine Reihe von Flavonoiden, aber auch ein bemerkenswertes Spektrum an Bibenzyl- und Bisbibenzyl-Derivaten. Dabei sind gerade die cyclischen und offenkettigen Bisbibenzyle für die Bryophyten äußerst charakteristisch, da diese Verbindungsklasse bisher noch nie in anderen Pflanzen nachgewiesen werden konnte.^[1]

Betrachtet man die Biosynthese der Bisbibenzyle, setzen sie sich alle aus zwei Einheiten des Biaryl-Precursors Lunularin (1) bzw. Lunularsäure (2) zusammen, die durch verschiedene Arten der O–C und/oder C–C-Verknüpfung miteinander verbunden werden können.

Ausgehend von dem symmetrischen acyclischen Precursor Isoperrottetin A (**3**), welcher durch einfache C–C-Kupplung erhalten wird, gelangt man durch eine weitere C–C-Kupplung zu cyclischen Bisbibenzylen des Isoplagiochin-Typs wie Isoplagiochin C (**5**) und Isoplagiochin D (**6**) mit zwei Biarylbindungen im Molekül. Im Gegensatz dazu sind bei den acyclischen Perrottetinen, beispielsweise Perrottetin E (**4**), zwei Einheiten Lunularin (**1**) bzw. Lunularsäure (**2**) über eine Biaryletherbrücke miteinander verbunden.

Auch hier führt eine weitere O–C bzw. C–C-Verknüpfung zu verschiedenen Makrocyclen. Beispielsweise gelangt man durch O–C- Kupplung zur Verbindungsklasse der Marchantine wie etwa Marchantin C (**7**) (Schema 1).^{[5],[6],[7]}



Schema 1: Verschiedene Subtypen cyclischer und acyclischer Bisbibenzyle

1.2 Die Marchantine

Ausgehend von Perrottetin E (4) lassen sich durch eine zweite O–C-Verknüpfung insgesamt sechs neue Typen makrocyclischer Verbindungen ableiten – die Verbindungsklasse der Marchantine (Abb.1).

Neben den einfachen Cyclisierungs-Produkten existiert auch eine große Vielfalt an Derivaten, welche zusätzliche Hydroxy- oder Methylether-Funktionalitäten enthalten. Dabei ist die Anzahl der aus Moosen gewonnenen Verbindungen mit 3-O \rightarrow 2'-C-Verknüpfung am größten. Auch Verbindungen mit verschiedenen Modifikationen an den Bibenzyl-Brücken, wie beispielsweise Marchantin E (11), Marchantin H (13) oder Marchantin G (19), wurden bereits isoliert. Sogar Marchantine mit chinoider Struktur, z.B. Marchantiachinon (21) und Marchantin M (22), sind bekannt.^[8]

Die Nomenklatur dieser Naturstoffe ist dabei leider nicht standardisiert – sie erfolgt zum einen nach der Reihenfolge ihrer Isolierung, zum anderen in Ahnlehnung an den Namen der jeweiligen "Moos-Quelle". Auch wurde nicht immer auch die entsprechende

unfunktionalisierte Stammverbindung isoliert. So ist im Fall von Marchantin I (**26**) bisher nur dieser Monomethylether bekannt.



Abb. 1: Die sechs Unterklassen der Marchantine

Durch einfache 3-O \rightarrow 2'-C-Cyclisierung von Perrottetin E (**4**) ohne weitere Modifikation erhält man Marchantin C (**7**). Dieses cyclische Bisbibenzyl wurde erstmals 1983 von ASAKAWA et al. in Japan aus den Gattungen *Marchantia polymorpha*, *Marchantia paleacea* var. *diterpa* und *Marchantia tosana*^[9] und später aus elf weiteren Lebermoosen isoliert. Außerdem fand man auch die beiden Monomethylether Marchantin O (**17**) und P (**18**) als Naturstoffe in Lebermoosen – der entsprechende Marchantin C Dimethylether wurde bisher allerdings nicht isoliert (Tab. 1).

Bisbibenzyl	Jahr	Gattung	Referenz
Marchantin C (7)	1983	Marchantia polymorpha	[9], [10], [11],
			[12], [13]
	1983	Marchantia paleaceae var. diptera	[9], [14]
	1983	Marchantia tosana	[9]
	1987	Marchantia palmata	[10]
	1991	Monoclea forsteri	[15]
	1992	Reboulia hemisphaerica	[16], [17]
	1997	Riccardia nagasakiensis	[18]
	1997	Dumortiera hirsuta	[19], [20]
	1997	Jungermannia infusca	[21]
	1999	Plagiochasma appendiculatum	[22]
	2002	Schistochila glaucescens	[23]
	2007	Ptagiochasm intermedium L.	[13]
	2007	Asterella augusta	[13]
	2011	Conocephalum japonicum	[24]
Marchantin O (17)	1992	Reboulia hemisphaerica	[16], [25]
Marchantin P (18)	1994	Marchantia chenopoda	[26]

fabelle 1: Isolierung der B	Bisbibenzyle 7, 8 und 9	aus unterschiedlichen L	ebermoosen
-----------------------------	-------------------------	-------------------------	------------

Bereits seit Beginn der neunziger Jahre sind für Marchantin C (**7**) zahlreiche moderate biologische Aktivitäten beschrieben. So berichtete die Arbeitsgruppe von ASAKAWA über eine Zytotoxizität gegenüber KB-Zellen, anti-HIV-1-Aktivität,^[8] Hemmung von Lipopolysaccharidinduzierter Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) in RAW 264.7 Makrophagen^[27] und Inhibition von α-Glucosidase.^[28] Des Weiteren wurde von PERRY et al. antimikrobielle Wirkung gegen grampositive Bakterien (*Bacillus subtilis, Trichophyton mentagrophytes*) und zytotoxische Aktivität gegen P388 Leukämiezellen nachgewiesen.^[23]

Doch erst in jüngster Vergangenheit erlangten die Bisbibenzyle des Marchantin-Typs durch die Entdeckung neuer, teilweise sehr stark ausgeprägter Bioaktivitäten vermehrt Aufmerksamkeit.^{[29],[30],[31]} So zeigt Marchantin C (**7**) etliche biologische Aktivitäten, die diese

Verbindung als vielversprechenden Wirkstoff für die Krebstherapie interessant machen. Im Jahr 2008 berichtete die chinesische Arbeitsgruppe von LOU erstmals darüber, dass Marchantin C (**7**) die Apoptose von menschlichen Glioma A172 Zellen induziert.^[32] In den darauffolgenden Jahren veröffentlichten sie außerdem, dass es sich bei diesem Naturstoff um einen potenten Mikrotubuli-Inhibitor mit anti-Tumor-Aktivität *in vivo* und *in vitro* handelt.^[33] Außerdem wiesen sie nach, dass **7** Vincristin-resistente KB/VCR-Zellen für Chemotherapeutika sensibilisiert, indem es die P-Glycoprotein-Aktivität hemmt^[34] sowie die Invasion von Glioma-Zellen hindert^[35].

Überaschenderweise wurde für diese Testungen immer nur natürliches, aus Moosen isoliertes Material verwendet und Marchantin C (**7**) wurde im Gegensatz zu anderen Verbindungen der Marchantin-Familie^{[36],[6]} nicht synthetisiert.

1.3 Die Isoplagiochine C (5) und D (6)

Die beiden Bisbibenzyle Isoplagiochin C (**5**) und Isoplagiochin D (**6**) wurden – viel später als die Naturstoffklasse der Marchantine – erstmals im Jahre 1996 von ASAKAWA et al. aus dem Lebermoos *Plagiochila fructicosa*^[37] isoliert. In den darauffolgenden Jahren gewann man diese Verbindungen auch aus den Moosen *Herbertus sakuraii* (ASAKAWA 2000)^[38] und *Plagiochila deflexa* (MUES 1997).^[39]

biologischen Aktivitäten, wie die Beeinflussung Kaliuminfluxes Neben des in Humanerythrocyten durch Isoplagiochin C^[40] und eine starke fungizide Wirkung von Isoplagiochin D,^[41] sind diese beiden Verbindungen vor allem in stereochemischer Hinsicht sehr interessant. Denn es handelt sich sowohl bei Isoplagiochin C, als auch bei Isoplagiochin D um chirale Verbindungen. Diese Chiralität wurde allerdings nicht gleich erkannt, denn bei der ersten Isolierung aus *Plagiochila fructicosa* wurde von ASAKAWA der Drehwert $[\alpha]_D = \pm 0$ gemessen.^[37] Erst bei der Isolierung von Isoplagiochin C aus dem Lebermoos Lepidozia *incurvata* (BECKER) wurde der Drehwert zu $[\alpha]_{D} = +42.5$ (c = 0.20; Methanol) bestimmt.^[42] Daraufhin bestimmte man auch für die von der Arbeitsgruppe MUES aus Plagiochila deflexa isolierten Isoplagiochine C und D Drehwerte zu $[\alpha]_{D} = -49.0$ bzw. $[\alpha]_{D} = -2.8$ (jeweils c =0.75; Methanol),^[43] sowie für die von ASAKAWA et al. aus Herbertus sakuraii isolierten Verbindungen Drehwerte von $[\alpha]_D = +74.8$ bzw. $[\alpha]_D = +47.5$ (jeweils c = 0.67; Methanol).^[38] Diese Ergebnisse verwundern zunächst, da Isoplagiochin C auf den ersten Blick kein stereogenes Zentrum oder sonstige stabile stereogene Elemente enthält. Daraufhin wurden von unserer Arbeitsgruppe in Kooperation mit der Gruppe BRINGMANN in Würzburg intensive stereochemische Studien zu diesen beiden Verbindungen unternommen.^[43] So gelang eine vollständige Trennung der beiden Enantiomere in natürlichem und synthetischem (racemischem) Isoplagiochin C an einer chiralen HPLC-Säule, wobei die Identifizierung der einzelnen Enantiomere durch direkte HPLC-CD-Kopplung und online-Messung der CD-Spektren erfolgte (Abb. 2).



Abb. 2: Enantiomerentrennung von Isoplagiochin C

kinetische Analysen Racemisierungsgeschwindigkeit Durch der konnte für die Racemisierungsenergie von natürlichem, nicht racemischem Isoplagiochin C (5) ein Wert von 102 kJ/mol bestimmt werden,^[43] der im Bereich der Barrieren bekannter axial-chiraler Verbindungen liegt.^[44] Umfangreiche moleküldynamische Simulationen und Konformationsanalysen ergaben, dass die konfigurative Stabilität von Isoplagiochin C (5) in einer Kombination aus Helicität und Ringspannung begründet ist. Es liegen insgesamt drei stereogene Elemente vor: zwei Biarylachsen (A,B) als axiale Elemente sowie die helikale Stilben-Einheit (C). Die Ethan-Achse D kann aufgrund ihrer hohen Flexibilität bei Chiralitätsbetrachtungen vernachlässigt werden (Abb. 3).^[43]



Abb. 3: Mögliche Chiralitätselemente in Isoplagiochin C und D (5 / 6)

Bei Raumtemperatur ist jedoch nur die Biarylachse **A** konfigurativ stabil, wodurch sie die Chiralität des Moleküls determiniert. Es existieren also pro Enantiomer vier überwiegend labile Diastereomere, bei welchen jedoch keine Racemisierung an der Hauptachse erfolgt.

Mittels quantenmechanischer CD-Rechnungen gelang es schließlich sogar, durch Vergleich der theoretischen Gesamt-CD-Spektren mit den tatsächlich gemessenen CD-Spektren der beiden Enantiomere (*M*)-**5** und (*P*)-**5**, die absolute Konfiguration des Hauptenantiomers von Isoplagiochin C (**5**) aus *P. deflexa* als (*P*)-**5** zu identifizieren (Abb. 4).^[43]



Abb. 4: Bestimmung der absoluten Konfiguration von (–)-Isoplagiochin C (**5**) aus *P. deflexa* als (P_A) durch Vergleich der experimentellen CD-Spektren mit den (a) für (M_A)-**5** und (b) für (P_A)-**5** berechneten Kurven [*: konfigurativ stabil, o: konfigurativ labil]

Das Enantiomerenverhälnis liegt, wie in Abb. 3 dargestellt, bei 85:15, in anderen Substanzfraktionen wurden auch die Zusammensetzungen von 81:19 bis 93:7 ermittelt.^[40] Isoplagiochin C (**5**) liegt in der Natur also weder enatiomerenrein noch racemisch, sondern skalemisch (d.h. enantiomerenangereichert) vor.

2. Zielsetzung und Kenntnisstand

2.1 Synthese von Bisbibenzylen des Marchantin-Typs

Motiviert durch die zahlreichen Publikationen über die bemerkenswerten biologischen Aktivitäten des Bisbibenzyls Marchantin C (7) in den vergangenen vier Jahren^{[32],[33],[34],[35]} soll nun eine Totalsynthese dieses Naturstoffs ausgearbeitet werden. Außerdem sollen auch seine beiden Monomethylether Marchantin O und P (**17** und **18**) synthetisiert werden, um auch diese Substanzen in Kooperation mit der chinesischen Arbeitsgruppe LOU auf ihre biologische Aktivität untersuchen zu können (Abb. 5). Aus den Ergebnissen könnten dann Rückschlüsse auf die Bedeutung der Hydroxyfunktionen für die biologische Wirksamkeit von Marchantin C gezogen werden. Daher soll die entwickelte Synthese von Marchantin C durch die schrittweise Verknüpfung funktionalisierter Fragmente sehr flexibel sein, so dass isomere Verbindungen durch die Varianz einzelner "Bausteine" leicht zugänglich sind.



Abb. 5: Die Marchantine C (7), O (17) und P (18)

Einige Marchantine wurden schon relativ früh synthetisch dargestellt. So veröffentlichte 1985 KODAMA et al. sowohl eine Synthese für Marchantin A (**8**)^[45] als auch für Riccardin B (**28**).^[46]

Bei der Totalsynthese von Marchantin A (**8**) – einem Bisbibenzyl mit 3-O \rightarrow 2'-C-Verknüpfung bezüglich der oberen Biaryletherachse – erfolgt der Aufbau des acyclischen Precursors **32** durch sukzessive Verknüpfung der einzelnen aromatischen Bausteine (Schema 2). Dabei werden die beiden Biaryletherachsen via ULLMANN-Reaktionen aufgebaut. Die beiden Ethan-Brücken – einmal intermolekular und dann zum Ringschluss intramolekular – werden durch HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Olefinierungen und anschließende katalytische Hydrierung generiert.



Schema 2: Synthese von Marchantin A (8) nach KODAMA

Die Darstellung von Riccardin B (**28**) nach KODAMA et al. erfolgt analog, wobei hier zunächst zwei Biarylether-Einheiten synthetisiert werden, welche anschließend durch HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen miteinander verbunden werden (Schema 3).^[46]



Schema 3: Synthese von Riccardin B (28) nach KODAMA und nach IYODA

Des Weiteren wurde kurz darauf von der Arbeitsgruppe IYODA eine andere Synthese für Riccardin B (**28**) entwickelt, bei welcher die beiden Ethan-Brücken mittels übergangsmetallkatalysierter C-C-Knüpfungsreaktionen aufgebaut wurden. Die intramolekulare Cyclisierung erfolgte bei dieser Totalsynthese durch eine Nickel-katalysierte reduktive Benzylkupplung, bei welcher der reaktive Komplex *in situ* durch Reaktion von NiBr₂(PPh₃)₂ mit Zn in Gegenwart von Et₄NI gebildet wird (Schema 3).^[47]

Auch die Marchantine I (**26**), B (**9**) und H (**13**) wurden von Nógrádi et al. synthetisch zugänglich gemacht (Schema 4).



B: 1) LiAlH₄, 2) PBr₃ 3) Na, Tetraphenylethen

Schema 4: Totalsynthese der Marchantine I (26), B (9) und H (13) nach NÓGRÁDI

Dabei wurden wegen mäßig guten Ausbeuten bei den ULLMANN-Reaktionen die beiden Biarylether-Einheiten jeweils zuerst hergestellt und anschließend via WITTIG-Reaktion miteinander verbunden. Der Ringschluss zum Makrocyclus erfolgte über die intramolekulare Kupplung des entsprechenden Dibenzylbromids in einer BOEKELHEIDE-Variante der WURTZ-Reaktion.^{[48],[49]} Allerdings war die Ausbeute dieser Reaktion mit 32% für den Ringschluss zu Marchantin I (**26**) – bei den entsprechenden Umsetzungen zu Marchantin H Trimethylether bzw. Marchantin B Tetramethylether sind leider keine Ausbeuten angegeben – und einer Gesamtausbeute über 12 Stufen von 0,6 % noch verbesserungswürdig.

So wurde 1998 von der Saarbrücker Gruppe EICHER ein weiterer synthetischer Zugang zu Marchantin I (**26**) mit einer overall-Ausbeute von 10% über 15 Stufen beschrieben (Schema 5).^[6]



Schema 5: Synthese von Marchantin I (26) nach EICHER

Schlüsselreaktionen sind bei diesem Syntheseweg eine ULLMANN-Reaktion zur Generierung des Biarylethers **33**, sowie eine S_{N,Ar}-Reaktion zur Darstellung der Biarylether-Einheit **39**. Hierbei wurde auf die Verwendung eines Aryl-Bausteins **34** mit "Nitro-Hilfsgruppe" zurückgegriffen, welche die Elektronendichte des Aromaten herabsetzt und so den nucleophilen Angriff erleichtert. Die Nitrofunktion musste dann nach erfolgter Reaktion abgespalten werden. Dies gelang durch katalytische Hydrierung zum Amin und anschließender reduktiver Desaminierung durch Diazotierung in H₃PO₂. Der Aufbau der Ethan-Einheit und die Makrocyclisierung zur Zielverbindung wurden hier durch WITTIG-Olefinierungen und anschließende katalytische Hydrierung in guten Ausbeuten erzielt.

Die neueste bekannte Synthese eines Marchantins ist die Darstellung des außergewöhnlichen Bisbibenzyls Marchantinchinon (**21**) – sie wurde 2000 von PANDOLFI et al. veröffentlicht (Schema 6).⁵⁰



Schema 6: Synthese von Marchantinchinon (21) nach PANDOLFI

Auch hier wurde zunächst via ULLMANN-Reaktion der funktionalisierte Biarylether **44** generiert, welcher dann mit dem vierfach substituierten Aromaten **45** unter Bildung einer *o*, *o*'-substituierten Ethenbrücke in einer WITTIG-Olefinierung umgesetzt wird. Nach erfolgter katalytischen Hydrierung wird auch bei dieser Synthese eine $S_{N,Ar}$ -Reaktion unter Verwendung eines Bausteines **47** mit "Nitro-Hilfsgruppe" durchgeführt. Der intramolekulare Cyclisierungsschritt zu Verbindung **48** wurde, ähnlich wie bei der Totalsynthese von Riccardin B (**28**) nach IYODA et al., durch eine Nickel-katalysierte Kreuzkupplung des entsprechenden acyclischen Dibenzylchlorids in 60%iger Ausbeute realisiert. Nach Abspaltung der Methylether-Schutzgruppen wurde ein instabiles Hydrochinon erhalten, welches schon durch Luftsauerstoff partiell zur Zielverbindung oxidiert wird. Alternativ wurde das Marchantinchinon (**21**) durch Oxidation mit Silberoxid in 64% Ausbeute erhalten. Zusammengefasst gelang die Darstellung von **21** in 5,1% Gesamtausbeute über 13 Stufen (Schema 6).

2.2 Enantioselektive Darstellung von Isoplagiochinen

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, kommen die Naturstoffe des Isoplagiochin-Typs in der Natur nicht enantiomerenrein, auch nicht racemisch, sondern skalemisch vor. Eine Totalsynthese von racemischem Isoplagiochin C (5) und Isoplagiochin D (6) wurde bereits 1998 in der Arbeitsgruppe EICHER in Saarbrücken entwickelt.^[6] Dabei erfolgt der Aufbau des Isoplagiochin-Gerüstes durch kontinuierliche Verknüpfung der einzelnen hoch funktionalisierten aromatischen "Bausteine" (SUZUKI-Kreuzkupplungen, WITTIG-Olefinierung) und der finale Ringschluss via WITTIG-Reaktion zu Isoplagiochin C (5). Aus 5 kann dann mittels katalytischer Hydrierung auch Isoplagiochin D (6) erhalten werden (Abb. 6). Ferner wurden in unserer Arbeitsgruppe auch effiziente Synthesen von Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs an fester Phase ausgearbeitet.^[51]



Abb. 6: Retrosynthetische Zerlegung von 5 in aromatische "Bausteine"

Motiviert durch die bemerkenswerten Ergebnissen bezüglich der strukturellen Besonderheiten dieser Verbindungen^[43] sollen nun Isoplagiochin C (**5**) bzw. Isoplagiochin D (**6**) erstmals in enantiomerenreiner Form synthetisch zugänglich gemacht werden.

Da die Chiralität dieser makrocyclischen Bisbibenzyle jedoch erst durch die Kombination von helikalen und axialen stereogenen Elementen zustande kommt und primär durch die bei Raumtemperatur einzige konfigurativ stabilen Achse **A** determiniert wird, kommen hier viele gängige Methoden zur enantioselektiven Synthese nicht in Frage. Denn der Aufbau der einzelnen stereogenen Elemente kann hier nicht sukzessive erfolgen, da diese außerhalb des molekularen Kontextes nicht stabil sind, d.h. Verfahren zur Darstellung offenkettiger chiraler Biaryle sind hier nur begrenzt einsetzbar. Vielmehr müssen Methoden und Konzepte zur Generierung der Biarylachse **A** entwickelt werden, bei welchen der chiralitätsbestimmende Schritt *während* oder *nach* der Makrocyclisierung erfolgt.

Die attraktivste Methode scheint dabei sicherlich der enantioselektive Aufbau der oberen, stabilen Biarylachse **A** durch eine intramolekulare Kreuzkupplung (GRIGNARD- oder SUZUKI-Reaktion) zu sein (Abb. 6). Denkbar ist hier eine auxiliar-basierte Methode wie beispielweise von MEYERS, bei welcher sich ein chiraler Oxazolin-Substituent in *ortho*-Position zu der zu substituierenden Methoxy-Funktion befindet.^[52] Eine andere Möglichkeit ist die asymmetrischen Induktion durch den Einsatz von chiralen Abgangsgruppen (z. B. Mentholat)^[53] oder die Verwendung chiraler Katalysatoren analog zu den Arbeiten von BUCHWALD.^[54] Versuche zu diesen Strategien werden aktuell in unserer Gruppe durchgeführt.



Abb. 7: Angriffspunkte zur Gewinnung von enantiomerenreinen Isoplagiochin C (5)

Im Rahmen dieser Arbeit sollen nun Methoden zur Desymmetrisierung prostereogener und racemischer Vorläufermoleküle erprobt werden, d.h. der chiralitätsbestimmende Schritt erfolgt *nach* der Makrocyclisierung. Als Ansatzpunkt soll dazu die Hydroxyfunktion gewählt werden, die sich am nächsten zur stabilen, chiralitätsbestimmenden Achse **A** befindet (Abb. 7).

2.2.1 Desymmetrisierung prostereogener Vorläuferverbindungen

Eine Methode zur Gewinnung von enantiomerenreinen Biarylen im Anschluss an eine nicht stereoselektive C-C-Kupplung ist, neben der kinetischen Racematspaltung, die Desymmetrisierung prostereogener Verbindungen. Dabei wird von rotationsgehinderten, jedoch achiralen Substraten ausgegangen, welche durch die einfache Differenzierung ihrer enantiotopen Gruppen zu einem der beiden möglichen Atropisomere desymmetrisiert werden. Bei dieser Methode handelt es sich um eine sehr elegante Art zur Generierung von Chiralität bei Biarylen, da sie meist unter einfachen und milden Reaktionsbedingungen durchführbar ist und im Gegensatz zur Racematspaltung im Idealfall ohne "Substanzverlust" zu nur einem Enantiomer führt. Dieser Ansatz soll auch zur Darstellung von enantiomeren-reinem Isoplagiochin C bzw, D (5/6) herangezogen werden. Als Angriffspunkt soll auch hier die stabile, obere Achse **A** dienen.

Vorangetrieben durch den zunehmenden Bedarf an chiralen, hochsubstituierten Biarylen in der Katalyse und in der Naturstoffsynthese gab es auch auf dem Gebiet der Desymmetrisierung prostereogener Biaryle etliche neue Entwicklungen.^[55] Man unterscheidet zwischen der Desymmetrisierung vorfixierter prostereogener Biaryle und der von nicht fixierten Biarylvorstufen. Bei der ersten Variante handelt es sich um das sogenannte "Lactonkonzept", welches von BRINGMANN et al. entwickelt wurde. Dabei geht man von Biarylen aus, die durch einen Lactonring eingeebnet sind. Die Chiralität wird dann durch Öffnung des Ringes in einer stereoselektiven Reaktion unter Verwendung von chiralen

Reagenzien generiert.^{[56],[57]} Untersuchungen zur Anwendung dieses Konzepts auf die Substanzklasse der Isoplagiochine wurden in unserer Arbeitsgruppe bereits durchgeführt.

Die erste Methode zur enantiotopselektiven Desymmetrisierung nicht fixierter Biaryle wurde von HARADA et al. im Jahr 1994 publiziert (Schema 7).^[58]



Schema 7: Desymmetrisierung prostereogener Biaryle durch Acetalisierung nach HARADA

Als Substrat diente hier das prostereogene Biphenyl **49** mit vier gleichen *ortho*-Sustituenten, welches durch Umsetzen mit einem chiralen L-Menthonenolsilylether **50** vier chirale Produkte **51–54** lieferte, die in Form ihrer Trimethylsilylether isoliert werden konnten. Die Chiralität wird hier durch orhogonale, asymmetrische Fixierung der beiden Aromaten erreicht. Eine Verbesserung dieser Methode gelang der Arbeitsgruppe später durch Verwendung von 1,4-Di-*o*-benzyl-L-threitol (**55**) anstelle des Menthonenolsilylether **50**, was dann das (*P*)-Enantiomer des Diols **56** selektiv und in einer hohen Ausbeute ergab.^[59]

Eine weitere Variante zur Desymmetrisierung prostereogener Biaryl-Verbindungen ist der enantioselektive Austausch einer der beiden enantiotopen Triflatgruppen im Biaryl **57** durch SUZUKI-Kreuzkupplung mit einem chiralen Palladium-Katalysator nach HAYASHI (Schema 8).^[60]



Schema 8: Asymmetrische Desymmetrisierung nach HAYASHI

Auch Biaryle, die nur zwei *ortho*-Substituenten besitzen, können durch orthogonle Fixierung der beiden aromatischen Ringe desymmetrisiert werden. Ein sehr interessantes Beispiel dafür ist die Desymmetrisierung von Biarylen mit zwei *ortho*-ständigen Hydroxygruppen und zwei zentrochiralen Substituenten in *meta*-Stellung durch Reaktion mit Tetrachlorsilan (Schema 9).^[61] Die so erhaltenen Biaryle können durch Einsatz von unterschiedlichen Substituenten enantiodivergent synthetisiert werden und finden Verwendung als chirale Katalysatoren.



Schema 9: Desymmetrisierung von Biarylen mit zwei ortho-Substituenten nach DE LUCCHI

Obwohl Enzyme als natürliche Biokatalysatoren in der asymmetrischen Synthese seit vielen Jahren eingesetzt werden, wurde überraschenderweise lange Zeit nicht über eine Anwendung zur Desymmetrisierung prostereogener Biaryle berichtet. Erst MATSUMOTO et al. entwickelten im Jahre 2002 eine Methode zur enentioselektiven Synthese axial chiraler Biaryle via enzymatischer Desymmetrisierung.^[62] Als Substrate bedienten sie sich einfacher, synthetisch leicht zugänglicher dreifach *ortho*-substituierter Biaryle, welche mit verschiedenen Lipasen umgesetzt wurden. Dabei erzielten sie sogar bei einer Biaryl-Verbindung, welche nur eine wenig sterisch anspruchsvolle *ortho*-ständige Methylgruppe trägt, einen beachtlichen Enantiomerenüberschuss von 99% (Schema 10).



Schema 10: Enzymatische Desymmetrisierung prostereogener Biaryle nach MATSUMOTO

Des Weiteren zeigten Matsumoto et al. 2009, dass es auch einen Zugang zu axial chiralen Biarylen mit voller *ortho*-Substitution durch enantioselektive, enzymatische Esterhydrolyse gibt. Denn wohingegen die Möglichkeiten zur Darstellung solcher vierfach *ortho*-substituierter Verbindungen durch asymmetrische Biarylsynthese aus sterischen Gründen sehr limitiert ist, gelingt hier durch Variation der eingesetzten Enzyme sogar die enantiodivergente Synthese mit *ee*-Werten von jeweils über 99% (Schema 11).^[63]



Schema 11: Enzymatische Desymmetrisierung vierfach substituierter Biaryle

Die Variante, die in der vorliegenden Arbeit nun angewendet werden soll, ist die enzymatische Desymmetrisierung nach MATSUMOTO, da hier nur eine geringfügige Änderung im Isoplagiochin-Gerüst notwendig ist – es genügt die Einführung einer zusätzlichen OH-Gruppe im **d**-Ring unmittelbar an der chiralitätsbestimmenden Achse. Das Ziel ist also zunächst die Darstellung der achiralen Vorläufer-Verbindung **67** bzw. ihres Diacetats **65**, was in Anlehnung an die bereits etablierte Synthese von Isoplagiochin C unter Verwendung des neuen **d**-Bausteines **68** möglich sein sollte (Schema 12). Die enzymkatalysierte Reaktion an den enantiotopen Gruppen – entweder enantioselektive Hydrolyse einer Acetatgruppe in **65** oder Veresterung mit Vinylacetat von **67** – sollte dann zum entsprechenden (*M*)- oder (*P*)-

Enantiomer **66** führen. Welches Enantiomer genau entsteht, ist in Schema 12 willkürlich ausgewählt – allerdings sollten Hydrolyse und Veresterung enantiokomplementär ablaufen, d.h. mit der gleichen Lipase das entgegen gesetzte Enantiomer liefern.



Schema 12: Synthese chiraler Isoplagiochine durch enantiotopos-differenzierende Acetylierung/Hydrolyse-Deoxygenierung

Neben den enzymatischen Reaktionen soll auch die enantiotopos-differenzierende Umsetzung mit chiralen Nucleophilen durchgeführt werden. Als mögliche Reagenzien dienen hier zum einen von Menthol abgeleitete chirale Sauerstoff-Nucleophile wie **70** und **71**, zum anderen das von der Aminosäure Prolin abgeleitete CBS-Reagenz (**69**) in Kombination mit BH₃•THF als chirales Reduktionsmittel (Abb. 8). Beide haben sich bereits bei der BRINGMANN'SCHEN Lactonmethode zur selektiven Hydrolyse dieser cyclischen Ester bewährt,^{[64],[56]} allerdings ist eine Anwendung zur Desymmetrisierung nicht vorfixierter axial-chiraler Verbindungen noch nicht in der Literatur beschrieben.



Abb. 8: Chirale Reagenzien zur enantiotopos-differenzierenden Synthese

Nach Isolierung der Monoacetate **66** kann dann die Entfernung einer der beiden zuvor enantiotopen Sauerstofffunktionen erfolgen, was prinzipiell durch Reduktion von daraus intermediär dargestellten Phosphiten mit Na/fl.NH₃ möglich sein sollte. Nachfolgende Hydrierung (oder gleich hydrierende Deoxygenierung) liefert dann auch die entsprechenden Isoplagiochine D, wodurch nach Abspaltung der Schutzgruppen sowohl (*M*)-**5/6** als auch (*P*)-**5/6** zugänglich wären.

Theoretisch wäre auch die Methode nach HARADA (siehe Schema 8) denkbar, allerdings ist bei Anwendung dieser Methode die Synthese einer tetra-*ortho*-substituierter Biarylachse **A** notwendig, was sich aus sterischen Gründen schwierig gestalten könnte.

2.2.2 Kinetische Racematspaltung durch enzymatische Reaktionen

Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung von enantiomerenreinen Isoplagiochinen ist die kinetische Racematspaltung durch Reaktion an der phenolischen OH-Gruppe. Dies soll durch enzymatische Reaktionen mit Hydrolasen durchgeführt werden.

Da optisch aktive Biaryl-Verbindungen heutzutage vielfache Verwendung als chirale Liganden und Auxiliare in der asymmetrischen Synthese finden und außerdem als strukturelle Komponente in zahlreichen Naturstoffen vorkommen, ist diese Methode bei einfachen axial-chiralen Verbindungen wie etwa Binaphtolen bereits etabliert.^[65] Ein Beispiel ist die bereits 1987 entwickelte Synthese von 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol durch enzymatische Hydrolyse des entsprechenden Valeriansäurediester mit >95% ee (Abb. 9).^[66]



Abb. 9: Enzymatische Racematspaltung zur Darstellung von 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diol

Auch in Fall von Isoplagiochin C (**5**) soll die Racematspaltung zunächst durch enzymkatalysierte Esterbildung bzw. Esterspaltung an phenolischen OH-Gruppen erprobt werden. Dies ist natürlich nur dann sinnvoll, wenn eine Rückführung des unerwünschten Enantiomers – durch seperate oder noch besser *in situ* Racemisierung – realisiert werden kann. Dies sollte in diesem Fall durch einfache thermische Racemisierung möglich sein.

Da in den bisherigen Syntheserouten für Isoplagiochin C (**5**) alle phenolischen Gruppen gleich modifiziert waren, d.h. als Methylether geschützt wurden, ist eine neue Synthese nötig. Es soll dabei ein neuer **d**-Baustein verwendet werden, so dass man ein modifiziertes Isoplagiochin-Gerüst **49** mit einer freien OH-Funktion erhält (Schema 13).



Schema 13: Deracemisierung mit Lipase

In Schema 13 ist das Konzept zur enzymkatalysierten Darstellung enantiomerenreiner Isoplagiochine aus *rac*-**72** bzw. *rac*-**73** am Beispiel von *(P)*-**73** gezeigt. Dabei können die wiedergegebenen (willkürlich gewählten) Produktkonfigurationen auch umgekehrt – aber auch dann wieder zueinander komplementär – sein.

Vorgesehen ist der systematische Einsatz verschiedener Hydrolasen (Acylasen) und es soll sowohl die enzymatische Veresterung mit Vinylacetat als auch die Hydrolyse des aus **72** leicht zugänglichen Acetats **73** durchgeführt werden. Nach erfolgreicher Racematspaltung kann dann durch Abspaltung der Methyl-Schutzgruppen bzw. im Falle der katalytischen Veresterung durch Hydrolyse der Acetatgruppe enantiomerenreines Isoplagiochin C (**5**) gewonnen werden.

3. Ergebnisse

3.1 Synthese von Naturstoffen des Marchantin-Typs

3.1.1 Totalsynthese von Marchantin C

Die Darstellung von Marchantin C (7) soll durch Verknüpfung der einzelnen funktionalisierten Aromaten, welche man durch entsprechende retrosynthetische Zerlegung des Zielmoleküls erhält, erfolgen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die einzelnen Fragmente entweder käuflich oder aus günstigen Edukten leicht zugänglich sind. Die Schlüsselreaktionen bei der Totalsynthese dieses Naturstoffs sind ULLMANN-Reaktionen zum Aufbau der Biarylether-Einheiten, sowie eine WITTIG-Olefinierung zur Darstellung der Ethan-Brücke. Der finale Ringschluss zum Makrocyclus soll durch eine MCMURRY-Kupplung realisiert werden.



Schema 14: Synthesestrategie für Marchantin C (7)

Zunächst erfolgt die Darstellung des **c-a**-Fragments **77** ausgehend von 3-Hydroxy-4methoxybenzaldehyd (Isovanillin, **78**). Um nacheinander regioselektiv Reaktionen an den Aldehydfunktionen durchführen zu können, muss mindestens eine dieser beiden Funktionalitäten im Biarylether **77** geschützt vorliegen. Daher setzt man Isovanillin zuerst mit 1,3-Propandiol in Anwesenheit von Triethylorthoformiat und Tetrabutylammonium-tribromid (TBATB) in 98%iger Ausbeute zum entsprechenden 1,3-Dioxan **80** um. Dieser **d**-Baustein ergibt dann in einer S_{N,Ar}-Reaktion mit dem käuflichen *para*-Fluorbenzaldehyd (**79**)^[67] in DMF und mit Kaliumcarbonat als Base die Zielverbindung **77** in 97% Ausbeute (Schema 15).



Schema 15: Darstellung des c-a-Aldehyds 77

Der 1,2,3-trisubstituierte Baustein **b** wird als Phosphoniumsalz **75** ausgehend von 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (*ortho*-Vanillin, **76**) synthetisiert. Nach Benzylierung der phenolischen OH-Gruppe mit Benzylbromid im Basischen in einer Ausbeute von 95% zu Verbindung **81**^[68] erfolgt die Reduktion des Aldehyds mit Natriumborhydrid in Ethanol und man erhält den Benzylalkohol **82** in 92%iger Ausbeute. Dieser wird dann durch Refluxieren mit Triphenylphosphinhydrobromid in Acetonitril in 85%iger Ausbeute in die Zielverbindung **75** überführt. So gelingt die Darstellung des **b**-Phosphoniumsalzes mit einer Gesamtausbeute von 74% über drei Stufen (Schema 16).



Schema 16: Synthese des b-Phosphoniumsalzes 75

Die Verknüpfung des c-a-Aldehyds 77 und des b-Phoshoniumsalzes 75 erfolgt nun via WITTIG-Reaktion unter Bedingungen nach BODEN (Kaliumcarbonat, 18-Krone-6 in Dichlormethan) und liefert das Stilben 83 in 62% iger Ausbeute als E/Z-Gemisch im Verhältnis 60:40 (Schema 17). Anschließende katalytische Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle und ULLMANN-Reaktion an der dadurch freigesetzten OH-Gruppe des b-Aromaten mit dem käuflichen d-Baustein 3-Brombenzaldehyd (74) ergibt das acyclische Bisbibenzyl 85 in einer guten Ausbeute von 97%. Nach vorhergehender Hydrolyse des Dioxans in einer Mischung aus 2M Salzsäure und THF zum Dialdehyd 86, wird die Makrocyclisierung in einer MCMURRY-Kupplung mit 47% Ausbeute realisiert. Dazu verwendet man Titantetrachlorid als Reagenz, welches in situ mittels Zinkstaub zu niedervalenten Titanverbindungen reduziert wird und es wird unter pseudo-Verdünnung gearbeitet (langsames Zutropfen des Dialdehyds) um die Bildung von Oligomeren zu unterbinden. Anschließende katalytische Hydrierung der Doppelbindung und Freisetzung der Hydroxyfuktionen durch Reaktion mit Bortribromid in Dichlormethan bei -78°C ergibt schließlich das Bisbibenzyl 7 in einer Ausbeute von 85%.

Man erhält somit den Naturstoff Marchantin C (7) in einer Gesamtausbeute von 22% über die siebenstufigen Synthessequenz ausgehend von 75 und 77.



Schema 17: Darstellung von Marchantin C (7)

Zur Verifizierung der Struktur des synthetisierten Naturstoffs sind neben den üblichen ¹Hund ¹³C-NMR-Messungen weitere 2D-NMR-Experimente nötig. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher H,H-COSY-, HSQC- und HMBC-Experimente durchgeführt, welche die genaue Zuordnung der einzelnen Signale ermöglichen.

Anschließend wurden die erhaltenen NMR-Werte mit den Literaturwerten für isoliertes Material von Marchantin C (**7**)^[69] verglichen. Dabei konnte eine gute Übereinstimmung dieser Daten für die natürliche und die synthetische Substanz festgestellt werden (Tabelle 2).



Tabelle 2: ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten von synthetischem und natürlichem Marchantin C (7) in $CDCl_3$ (δ in ppm, *J* in Hz)

Nr.	δ _{H'} (Synthese)	δ _{H'} (Naturstoff)	δ_{C} (Synthese)	δ_c (Naturstoff)
1			143.0	142.6
2	6.62 (dd, <i>J</i> = 2.3, 1.5)	6.62 (dd, <i>J</i> = 2.5, 1.5)	115.6	115.4
3			156.8	156.8
4	6.54 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 2.5, 0.8)	6.54 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 2.5, 0.7)	112.0	111.9
5	6.98 (dd, <i>J</i> = 8.8, 8.0)	6.98 (t, <i>J</i> = 7.8)	128.9	128.6
6	6.37 (br d, <i>J</i> = 8.0)	6.38 (ddd, <i>J</i> = 7.8, 1.5, 0.7)	123.3	122.9
7	2.78–2.75 (m)	2.75 + 2.96 (m)	35.83	35.5
8	2.86–2.83 (m)	2.75–2.00 (111)	34.00	33.7
9			132.7	132.5
10	5.53 (d, <i>J</i> = 2.0)	5.52 (d, <i>J</i> = 2.0)	115.5	115.5
11			146.1	146.0
12			143.5	143.1
13	6.88 (d, <i>J</i> = 8.0)	6.88 (d, <i>J</i> = 8.1)	115.0	115.1
14	6.73 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0)	6.74 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0)	122.4	122.2
1'			148.7	148.6
2'			139.7	139.6
3'			136.2	136.0
4'	7.02 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5)	7.02 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6)	122.0	121.7
5'	7.15 (dd, <i>J</i> = 8.0, 7.8)	7.15 (t, <i>J</i> = 7.8)	126.0	125.8
6'	6.87 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5)	6.87 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6)	114.4	114.4
7'	2.04 + 2.07 (m)	3 03 2 07 (m)	30.34	30.1
8'	5.04-2.97 (III)	3.03–2.97 (M)	35.34	35.1
9'			139.1	138.8
10'	6.94 (br d, <i>J</i> = 8.5)	6.94 (d, <i>J</i> = 8.5)	129.6	129.4
11'	6.59 (d, <i>J</i> = 8.3)	6.60 (d, <i>J</i> = 8.5)	121.3	121.1
12'			152.9	152.7
Nur wenige Monate nachdem diese Totalsynthese von unserer Arbeitsgruppe publiziert wurde (siehe Publikationsliste), veröffentlichten auch LOU et al. eine Synthese für Marchantin C (Schema 18).^[34]

Dabei sind die hier angewendeten Grundreaktionen denen unserer Synthese analog oder sehr ähnlich. Im Wesentlichen unterscheiden sie sich darin, dass zunächst eine Generierung der beiden Biarylether, also der "**c**-**a**-Südhälfte" und der "**d**-**b**-Nordhälfte", via ULLMANN-Reaktionen erfolgt. Diese werden dann durch WITTIG-Olefinierung (ebenfalls unter Bedingungen nach BODEN) miteinander verknüpft und nach weiteren Transformationen erfolgt hier – im Gegensatz zu unserem Syntheseweg – der Ringschluss zwischen den Aromaten **a** und **b** ebenfalls durch WITTIG-Reaktion anstelle einer MCMURRY-Cyclisierung.



Schema 18: Synthese von Marchantin C (7) nach LOU et al.

3.1.2 Totalsynthese von Marchantin O

Die Darstellung des Monomethylethers Marchantin O (**17**) kann prinzipiell analog zur Totalsynthese von Marchantin C (**7**) erfolgen. Allerdings muss ein entsprechend modifiziertes **c**-**a**-Fragment synthetisiert werden, in welchem die phenolische OH-Gruppe nicht als Methylether geschützt vorliegt. Da die Methoxyfunktion im **b**-Ring erhalten bleiben soll und eine selektive Freisetzung möglich sein muss, soll nun die Hydroxyfunktion im **c**-Aromaten als Benzylether geschützt werden. Diese Modifizierung erfordert aber auch eine Veränderung in den funktionellen Gruppen der einzelnen Fragmente. Die Verwendung der Benzylschutzgruppe für eine der beiden OH-Gruppen im **b**-Aromaten ist nun nicht mehr möglich, da bei deren Freisetzung für die nachfolgende ULLMANN-Reaktion auch die Hydroxyfunktion im **c-a**-Fragment entschützt würde.



Schema 19: Synthesestrategie für Marchantin O (17)

Daher sollen die Funktionalitäten bei der Verknüpfung via WITTIG-Olefinierung umgedreht werden, d.h. sie erfolgt zwischen dem **c-a**-Phosphoniumsalz **96** und *ortho*-Vanillin **76**. Die Hydrierung der Doppelbindungen mit simultaner Abspaltung der Benzylschutzgruppe soll dann erst im letzten Schritt unter Freisetzung von Marchantin O (**17**) durchgeführt werden (Schema 19).

Zur Synthese des Phosphoniumsalzes **96** ausgehend von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**97**) muss dieser zunächst selektiv in *para*-Stellung zur Aldehydfunktion geschützt werden. Dies geschieht durch Umsetzung mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat in Aceton bei 50°C in einer Ausbeute von 55%.^[70] Aufgrund der Unterschiede in der Basizität der beiden phenolischen OH-Gruppen wird bei Zugabe von nur einem Äquivalent Base bevorzugt die Gruppe in *para*-Stellung zur Aldehydfunktion deprotoniert. Durch Zugabe von zwei Äquivalenten ließe sich selektiv das in *meta*-Position benzylierte Produkt darstellen, da in diesem Fall dann beide OH-Gruppen deprotoniert vorliegen und jene in *meta*-Position mangels Mesomeriestabilisierung reaktiver ist.^[71] Das Vorliegen des gewünschten Isomers konnte durch Vergleich mit Literatur-NMR-Daten verifiziert werden. So zeigt die isolierte Verbindung im ¹H-NMR-Spektrum das charakteristische Signal der OH-Gruppe bei einer

chemischen Verschiebung von 8.40 ppm,^[72] wohingegen das OH-Signal des regioisomeren 3-Benzyloxy-4-hydroxybenzaldehyd eine chemische Verschiebung von 6.22 ppm ergeben würde.^[73]



Schema 20: Darstellung des c-a-Phosphoniumsalzes 96

Nach Einführung einer Acetal-Schutzgruppe durch Reaktion mit 1,3-Propandiol wird der in 91%iger Ausbeute dargestellte **c**-Baustein via $S_{N,Ar}$ -Reaktion mit dem käuflichen 4-Fluorbenzaldehyd (**79**) in DMF und mit K_2CO_3 als Base zum **c**-**a**-Aldehyd **100** in 97% Ausbeute umgesetzt. Anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid in einem 1:1 Gemisch aus Ethanol und THF liefert den Benzylalkohol **101** mit einer Ausbeute von 96%, welcher dann durch Refluxieren mit Triphenylphosphinhydrobromid in Acetonitril das gewünschte **ca**-Phosphoniumsalz **96** ergibt (Schema 20). Allerdings ist zu beachten, dass die Dioxan-Schutzgruppe bei dieser Transformation aufgrund der sauren Reaktionsbedingungen teilweise abgespalten wird und daher erneut mit 1,3-Propandiol umgesetzt werden muss.

Das **c-a**-Fragment **96** wird dann als Rohprodukt – praktisch "in Propandiol" - in der nachfolgenden WITTIG-Reaktion (analog zu Marchantin C: Bedingungen nach BODEN) mit *ortho*-Vanillin **76** eingesetzt und ergibt das **c-a-b**-Stilben **102** mit einer Ausbeute von 71% (Schema 21). Nachfolgende ULLMANN-Reaktion mit Kupfer(II)oxid in Pyridin und Kaliumcarbonat als Base und direkte Hydrolyse des Dioxans führen mit einer Ausbeute von 74% zum Dialdehyd **103**, welcher dann via intramolekulare MCMURRY-Reaktion in 75%iger Ausbeute in das makrocyclische Bis(stilben) **104** überführt wird.



Schema 21: Synthese von Marchantin O (17)

Diese Verbindung wurde aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in den gängigen Lösemitteln durch Kristallisation gereinigt, wobei ausschließlich das *E*,*E*-Isomer isoliert wurde. Die Doppelbindungsgeometrie lässt sich mittels NMR-Spektroskopie verifizieren. So erkennt man im ¹H-NMR-Spektrum (gemessen in CDCl₃ bei 25°C) die Signale der olefinischen Protonen als Dubletts bei chemischen Verschiebungen von 7.52 ppm und 6.91 ppm für eine der beiden Doppelbindungen und bei 6.90 ppm und 6.13 ppm für die andere Doppelbindung anhand der charakteritischen Kopplungskonstanten von 16.3 Hz und 16.1 Hz (Abb. 10).



Abb. 10: Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von *E*,*E*-104

Eine genaue Zuordnung der einzelnen Signale lässt sich allerdings hier wegen der schlechten Löslichkeit der Verbindung nicht durch Auswertung von 2D-NMR-Messungen treffen.

Im letzten Schritt erfolgt die Darstellung von Marchantin O (**17**) durch katalytische Hydrierung beider Doppelbindungen und gleichzeitiger Abspaltung der Benzylschutzgruppe mit einer Ausbeute von 95%. Insgesamt gelingt die Totalsynthese dieses Monomethylethers **17** in einer Gesamtausbeute von 22% über neun Stufen ausgehend von **97**.

Auch hier wurden durch 2D-NMR-Experimente die Signale des ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrums von synthetischem Marchantin O den einzelnen Atomen zugeordnet und mit den Literaturdaten von natürlichem Marchantin O (**17**)^[17] verglichen (Tabelle 3). Dabei stellt man bei den chemischen Verschiebungen der Protonen eine fast konstante Abweichung von 0.01 bis 0.02 ppm fest, welche aber durch eine unterschiedliche Kalibrierung bedingt sein kann. Die ¹³C-NMR-Daten hingegen stimmen nahezu exakt überein.



Tabelle 3: ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten von synthetischem und natürlichem Marchantin O (**17**) in CDCl₃ (δ in ppm, *J* in Hz)

N.L.		S (National - 60)	S (0,	S (Networks 6)
Nr.	δ _{H'} (Syntnese)	δ _{H'} (Naturstoff)	δ _c (Synthese)	δ _C (Naturstoff)
1			141.9	141.9
2	überlagert	überlagert	115.3	115.3
3			158.0	158.0
4	6.42 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3)	6.40 (dd, J = 7.9, 2.0)	110.2	110.3
5	6.89 (dd, <i>J</i> = 8.0, 7.2)	6.88 (t, J = 7.9)	127.9	128.0
6	6.26 (br d, <i>J</i> = 7.5)	6.26 (br d, J = 7.9)	122.3	122.3
7	2.77–2.74 (m)	2.75 (m)	36.16	36.2
8	2.85–2.82 (m)	2.81 (m)	34.46	34.4
9			132.9	132.9
10	5.50 (d, <i>J</i> = 2.0)	5.51 (d, <i>J</i> = 2.0)	115.5	115.5
11			146.0	146.0
12			143.3	143.3
13	6.87 (d, <i>J</i> = 8.5)	6.85 (d, <i>J</i> = 8.0)	114.7	114.7
14	6.73 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8)	6.71 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0)	122.2	122.2
1'			152.3	152.4
H₃CO–1'	3.66 (s)	3.64 (s)	55.71	55.7
2'			141.2	141.2
3'			136.5	136.5
4'	7.07 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.3)	7.05 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.4)	122.5	122.4
5'	7.20 (dd, <i>J</i> = 8.0, 7.8)	7.18 (t, <i>J</i> = 7.9)	125.2	125.2
6'	6.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.3)	6.81 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.3)	112.0	112.0
7'	2.04 (by z)		30.13	30.2
8'	3.04 (Dr S)	3.02 (DFS)	35.81	35.8
9'			139.1	139.1
10'	6.95 (br d, <i>J</i> = 8.3)	6.94 (br d, <i>J</i> = 8.4)	129.7	129.7
11'	6.58 (d, <i>J</i> = 8.3)	6.56 (d, <i>J</i> = 8.4)	121.3	121.3
12'			152.6	152.6

3.1.3 Totalsynthese von Marchantin P

Auch die Synthesestrategie zur Darstellung des isomeren Monomethylethers Marchantin P (**18**) basiert auf dem gleichen Prinzip. Da hier nun die Hydroxyfunktion am oberen **b**-Aromaten frei vorliegen soll, muss diesmal an dieser Position die selektive Freisetzung unter Erhalt der Methoxyfunktion am **c**-Ring gewährleistet sein. Daher soll 2,3-Dihydroxybenzaldehyd **105** regioselektiv als Benzylether geschützt werden und mit dem **c-a**-Phosphoniumsalz **107**, das aus dem bereits hergestelltem Aldehyd **77** generiert wird, in einer WITTIG-Reaktion verknüpft werden (Schema 22). Der weitere Syntheseverlauf sollte dann analog zu dem bei der Darstellung von Marchantin O erfolgen.



Schema 22: Synthesestrategie für Marchantin P (18)

Die Synthese beginnt mit der regioselektiven *O*-Benzylierung von 2,3-Dihydroxybenzaldehyd (**105**) in *meta*-Position zur Aldehyd-Funktion durch Reaktion mit Benzylbromid in THF unter Zugabe von 2.5 Äquivalenten Natriumhydrid (Schema 23).^[74]



Schema 23: Darstellung der b-Aldehyds 99 und des c-a-Fragments 107

Unter diesen Bedingungen liegt das Edukt als Dianion vor und die Phenolatgruppe in *ortho*-Position ist aufgrund ihrer Mesomeriestabilisierung deutlich unreaktiver, wodurch die gewünschte Regioselektivität zustande kommt. Bei Zugabe von nur einem Äquivalent Base würde das entsprechende Isomer entstehen, da dann die OH-Funktion in *ortho*-Position wegen ihrer höheren Basitität bevorzugt reagiert.^[71]

Das Phosphoniumsalz **107** kann aus dem **c-a**-Aldehyd **77** nach vorangegangener Reduktion zum Benzylakohol **108** in 96% Ausbeute durch Reaktion mit Triphenylphosphinhydrobromid und anschließender "Nachschützung" der 1,3-Dioxan-Gruppe analog zur Synthese von Marchantin O (**17**) als Rohprodukt in "100%" Ausbeute erhalten werden. Die Kupplung dieses **c-a**-Fragments via WITTIG-Reaktion mit dem **b**-Aldehyd **106** ergibt dann **c-a-b**-Stilben als *E*/Z-Gemisch **109** in 63% Ausbeute, welches durch ULLMANN-Reaktion mit 3-Brombenzaldehyd (**74**) und anschließender Hydrolyse in 73%iger Ausbeute zum acyclischen Bisbibenzyl **110** umgesetzt wird (Schema 24).



Schema 24: Synthese von Marchantin P (18)

Nach MCMURRY-Cyclisierung erhält man das schwerlösliche Bis(stilben) **111** welches nach Kristallisation in 72% Ausbeute ebenfalls ausschließlich als *E/E*-Isomer isoliert wurde. Diese Doppelbindungsgeometrie lässt sich auch hier deutlich anhand NMR-spektroskopischen Untersuchungen verifizieren.



Abb. 11: Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums von E,E-111

So erkennt man im ¹H-NMR-Spektrum (gemessen in CDCl₃ bei 25°C) die Signale der olefinischen Protonen als Dubletts mit charakteristischen Kopplungskonstanten. Allerdings weisen die Signale zweier Doppelbindungsprotonen von unterschiedlichen Ethen-Brücken die gleiche chemische Verschiebung auf, so dass sie als breites Dublett bei δ = 6.91 ppm mit einer Kopplungskonstante von 16.1 Hz und einer Integration von zwei erscheinen (Abb. 11).



Abb. 12: Ausschnitt des H,H-COSY-NMR-Spektrums von E,E-111

Die beiden anderen Dubletts mit den chemischen Verschiebungen 7.52 ppm und 6.14 ppm zeigen im H,H-COSY-NMR-Spektrum jeweils eine Kopplung mit diesem breiten Signal, was beweist, dass es sich dabei um beide "Gegenstücke" handelt (Abb. 12). Weitere 2D-NMR-Experimente konnten auch hier aufgrund der schlechten Löslichkeit von **111** nicht durchgeführt werden.

Katalytische Hydrierung der beiden Doppelbindungen mit gleichzeitiger Spaltung des Benzylethers ergibt das Bisbibenzyl **18** in einer Ausbeute von 96%. Zusammenfassend gelingt so die Darstellung des Monomethylethers Marchantin P (**18**) in einer Gesamtausbeute von 32% über vier Stufen ausgehend von **106** und **107**.

Der Vergleich der NMR-Daten des synthetisierten Marchantin P mit denen des 1995 von Asakawa et al. isolierten natürlichen Materials^[26] ergab auch hier wieder eine sehr gute Übereinstimmung (Tabelle 4).

Tabelle 4: ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten von Marchantin P (**18**) in CDCl₃ (δ in ppm, *J* in Hz)



Nr.	δ _{H'} (Synthese)	δ _{H'} (Naturstoff)	δ_{C} (Synthese)	δ_{C} (Naturstoff)
1			143.0	143.0
2	6.65 (dd, <i>J</i> = 2.0, 1.8)	6.65 (t, <i>J</i> = 1.8)	115.6	115.5
3			156.8	156.8
4	6.55 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 2.5, 1.8)	6.55 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8)	112.0	112.0
5	6.98 (dd, <i>J</i> = 8.0, 7.8)	6.98 (t, <i>J</i> = 7.8)	128.9	128.9
6	6.35 (br d, <i>J</i> = 7.5)	6.35 (br d, <i>J</i> = 7.8)	123.4	123.5
7	2.78–2.76 (m)	2.75, 2.96 (m)	36.07	36.1
8	2.86–2.83 (m)	2.75-2.00 (11)	34.26	34.3
9			133.3	133.3
10	5.52 (d, <i>J</i> = 2.0)	5.51 (d, <i>J</i> = 1.9)	116.3	116.2
11			148.4	148.4
12			146.9	146.9
H₃CO–12	3.90 (s)	3.90 (s)	56.10	56.1
13	6.85 (d, <i>J</i> = 8.3)	6.85 (d, <i>J</i> = 8.3)	111.9	111.8
14	6.78 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0)	6.77 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.9)	121.6	121.6
1'			148.7	148.7
2'			139.6	139.6
3'			136.3	136.3
4'	7.02 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.5)	7.03 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6)	122.0	122.0

5'	7.15 (dd, <i>J</i> = 7.8, 7.8)	7.16 (t, <i>J</i> = 7.8)	126.0	126.0
6'	6.87 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8)	6.87 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6)	114.3	114.2
7'	2.04.2.02 (m)	2.01 (m)	30.30	30.3
8'	3.04–2.93 (m)	3.01 (m)	35.41	35.4
9'			138.7	138.6
10'	6.92 (d, <i>J</i> = 8.5)	6.92 (d, <i>J</i> = 8.6)	129.5	129.5
11'	6.61(d, <i>J</i> = 8.5)	6.61(d, <i>J</i> = 8.6)	121.6	121.6
12'			153.2	153.1

3.2 Versuche zur Darstellung von enantiomerenreinem Isoplagiochin C bzw. D

3.2.1 Desymmetrisierung einer prostereogenen Vorläuferverbindung

3.2.1.1 Synthese des Precursors zur atropselektiven Desymmetrisierung

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 erwähnt, muss zunächst eine prostereogene Vorläufer-Verbindung **67** synthetisiert werden, die eine zusätzliche Hydroxyfunktion am **d**-Ring der oberen Biarylachse besitzt. Nach retrosynthetischer Zerlegung von **67** gelangt man zu den einzelnen aromatischen Bausteinen **68**, **114** und dem schon aus der Synthese von racemischem Isoplagiochin C bekannten Fragment **115** ("Südhälfte").^[6] Diese sollen nun nacheinander durch WITTIG-Reaktion und SUZUKI-Kreuzkupplung miteinander verknüpft werden. Die Makrocyclisierung müsste dann, nach weiteren Transformationen der Funktionalitäten an den Aromaten **a** und **d**, analog der bereits bekannten Isoplagiochin-Synthesen ebenfalls durch WITTIG-Olefinierung zu realisieren sein. Die Synthese des Precursors **67** soll im Idealfall mit freien Hydroxyfunktionen am **d**-Aromaten durchgeführt werden – das ermöglicht eine maximale Flexibilität der nachfolgenden Transformationen und stellt den geringsten synthetischen Aufwand dar (Schema 25).



Schema 25: Synthesestrategie für die Darstellung des Precursors 67

Alternativ kann der **d**-Baustein **68** als Diacetat (R = Ac) dargestellt werden, um dann direkt den Precursor für die Hydrolyse-Versuche zu erhalten. Aus diesem wäre dann das Bisbibenzyl **67** für die Veresterungs-Versuche durch einfache Hydrolyse der Acetat-Gruppen zugänglich.

Die Synthese beginnt mit der Darstellung des **c**-Bausteines **114** durch Veresterung der Boronsäure **113**^[75] mit Pinakol unter Zugabe von Magnesiumsulfat in Dichlormethan und ergibt den Boronsäureester **116** in 92% Ausbeute. Dieser wird dann, nach vorangegangener WOHL-ZIEGLER-Bromierung der Seitenkette mit *N*-Bromsuccinimid zum Benzylbromid, durch Refluxieren mit Triphenylphosphin in Toluol in 74%iger Ausbeute in das **c**-Phosphoniumsalz **114** überführt (Schema 26).



Schema 26: Synthese des hochfunktionalisierten c-Aromaten 114

Dieses wird anschließend in einer WITTIG-Olefinierungsreaktion in Dichlormethan, unter Zusatz von 18-Krone-6 sowie Kaliumcarbonat als Base, mit dem a-b-Biaryl **115** in 90%iger Ausbeute zum *E*/*Z*-Boronsäureester **117** umgesetzt (Schema 27).



Schema 27: Darstellung des a-b-c-Boronsäuresesters 117

Der **d**-Baustein **119** wird zunächst, ausgehend von 4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäure (**118**), durch säurekatalysierte Veresterung mit Methanol in 97%iger Ausbeute erhalten (Schema 28). Daraus wird dann durch Einwirkung von Acetanhydrid und katalytischer Mengen Schwefelsäure, der zweite **d**-Baustein, das Diacatat **120** in 98%iger Ausbeute dargestellt.



Schema 28: Synthese der d-Aromaten 119 und 120

Diese beiden Brom-Aromaten **119** und **120** werden mit dem **a**-**b**-**c**-Boronsäureester **117** nach einer Reihe unterschiedlicher SUZUKI-Protokolle mit (Tetrakis)triphenylphosphinpalladium(0) als Katalysator miteinander umgesetzt.^{[76],[77]} Hierbei differieren die Reaktionsbedingungen im verwendeten Lösemittel, der Temperatur und der Base (Tabelle 5). Die bei der "herkömmlichen" Isoplagiochin C-Synthese verwendeten Bedingungen (Na₂CO₃ in einem 2:1:1-Gemisch aus Toluol, Ethanol und Wasser) führten hier leider zu keinem Umsatz (Schema 29).



Schema 29: Versuche zur Darstellung des a-b-c-d-Gerüstes

Auch der Wechsel der Base zu Bariumhydroxid, welche sich gerade bei sterisch gehinderten Verbindungen bewiesen hat,^[78] zeigte hier keinen Erfolg. Aus diesem Grund wurden weitere Bedingungen erprobt – allerdings ebenfalls ohne Reaktion zur gewünschten Zielverbindung (Tabelle 5).

Base	Katalysator	Lösemittel	Temperatur	Umsatz
Na ₂ CO ₃	Pd(PPh3)4	Toluol/EtOH/H ₂ O	110°C	0%
Ba(OH) ₂	Pd(PPh ₃) ₄	Toluol/EtOH/H ₂ O	110°C	0%
Ba(OH) ₂	Pd(PPh3)4	H ₂ O/DME	80°C	0%
Ba(OH) ₂	Pd(PPh3)4	Dioxan	85°C	0%
K ₃ PO ₄	Pd(PPh3)4	DMF	100°C	0%
K ₂ CO ₃	Pd(PPh3)4	DMF	100°C	0%
K ₃ PO ₄	Pd(PPh3)4	Dioxan	85°C	0%
K ₃ PO ₄	Pd(PPh ₃) ₄	EtOH	78°C	0%
K ₃ PO ₄	Pd(OAc) ₂ / S-PHOS	Toluol	100°C	0%

Tabelle 5: SUZUKI-Kreuzkupplung zwischen dem Boronsäureester **117** und den **d**-Bausteinen **119**, **120**, **129** und **130** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen

Nachdem das Variieren von eingesetzter Base und verwendetem Lösemittel bei den durchgeführten SUZUKI-Reaktionen keine Verbesserung brachten, wurde ein neuer Phosphor-Ligand für den Palladium-Katalysator nach den Arbeiten von BUCHWALD et al. synthetisiert (Schema 30).^[79] Dieser sogenannte S-Phos-Ligand **126** ermöglicht die Darstellung sterisch sehr stark gehinderter Biaryle mit mehreren *ortho*-Substituenten und kann in einer einfachen "Eintopf-Reaktion" ausgehend von 1,3-Dimethoxybenzol (**123**) synthestisiert werden. Nach *ortho*-Lithiierung mit *n*-Buli in THF bei Raumtemperatur, gefolgt von der Reaktion mit 1-Brom-2-chlorbenzol (**124**) bei 0°C zum Biaryl **125** wird dann durch erneutes Versetzen mit *n*-Buli bei –78°C und anschließender Zugabe von Chlordicyclohexyl-phosphin der Ligand **126** in einer Gesamtausbeute von 44% generiert.



Schema 30: Darstellung des Palladium-Liganden S-Phos (126)

Doch auch die Versuche zur Darstellung von **121** bzw. **122** unter Verwendung des neuen Liganden S-Phos **126**, Palladium(II)acetat, Kaliumphosphat als Base in Toluol waren erfolglos. Daher sollten nun lodide als **d**-Bausteine synthetisiert werden, da diese bei SUZUKI-Kreuzkupplungen aufgrund der guten Abgangsgruppe am reaktivsten sind. So erfolgt die Darstellung des lodids **129** mit freien OH-Gruppen ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**127**), nach Veresterung mit Methanol unter Zugabe katalytischer

Mengen konzentrierter Schwefelsäure zu **128** in 95% iger Ausbeute, durch regioselektive lodierung mit lod und Natriumhydrogencarbonat in einer Mischung aus Wasser und THF^[80] in einer Ausbeute von 64%. Daraus lässt sich dann durch einfache säurekatalysierte Acetylierung das geschütze lodid **130** in 98% iger Ausbeute gewinnen (Schema 31).



Schema 31: Darstellung der Iod-Aromaten 129 und 130

Auch mit diesen Iod-Aromaten wurden SUZUKI-Reaktionen mit den in Tabelle 5 beschriebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt – aber auch hier konnte kein Umsatz zur gewünschten Verbindung festgestellt werden, sondern es konnten erneut nur Edukte zurückgewonnen werden (Schema 32).



Schema 32: Versuche zur SUZUKI-Kupplung zwischen 117 und 129/130

Um an dieser Stelle auszuschließen, dass der Misserfolg bei der Darstellung des Bisbibenzyls **121** bzw. **122** in ungünstigen elektronischen oder sterischen Eigenschaften der beiden *ortho*-Substituenten begründet ist, sollten nun alternative Schutzgruppen für die Hydroxyfunktionen erprobt werden. Als erstes wurde dazu die gängige Benzylschutzgruppe ausgewählt. Die Generierung der beiden benzylierten Brom- und Iodaromaten **132** und **131** konnte ausgehend von **129** und **119** durch Rühren mit Benzylbromid in DMF bei Raumtemperatur in guten Ausbeuten erzielt werden (Schema 33).



Schema 33: Generierung der benzylierten d-Bausteinen 131 und 132

Erfreulicherweise konnte bei der Verwendung des benzylgeschützen **d**-lodids **131** in einer SUZUKI-Reaktion mit dem Boronsäureester **117** unter den bei der Synthese des racemischen Isoplagiochin C bewährten Bedingungen (Na₂CO₃ in einem 2:1:1-Gemisch aus Toluol, Ethanol und Wasser mit (Tetrakis)triphenylphosphinpalladium(0) als Katalysator) erstmals – wenn auch in einer sehr geringen Ausbeute von 18% – Umsatz zur Zielverbindung **133** erzielt werden. Die Durchführung dieser Reaktion mit dem **d**-Bromid **132** unter gleichen Bedingungen brachte dann mit Ausbeuten von bis zu 92% den Durchbruch bei der Synthese des Bisbibenzyls **133**. Die Tatsache, dass die SUZUKI-Reaktion mit dem Bromid **132** bessere Ausbeuten erzielt als die Kupplung mit dem Iodid **131**, legt nahe, dass in diesem Fall die Qualität der Abgangsgruppe nicht entscheidend ist. Vielmehr spielen hier vermutlich sterische Effekte eine Rolle. Da das Bromatom kleiner als das Iodatom ist, hat der Palladium-Katalysator einen besseren Zugang zu der Halogen-Aryl-Bindung, welche von zwei Benzylether-Funktionen flankiert wird.



Schema 34: Darstellung des a-b-c-d-Gerüstes 133

Die Kreuzkupplung unter Verwendung des BUCHWALD-Liganden S-Phos **126** führte hingegen nur zu einer geringen Ausbeute von 28% (Schema 34).

Nun konnte die Synthese des Vorläufermoleküls wie geplant fortgeführt werden. Aus dem acyclischen Bisbibenzyl **133** erhält man nach Hydrierung der Doppelbindung unter simultaner Spaltung der Benzylether-Schutzgruppen mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator in 98%iger Ausbeute gefolgt von Reduktion der Ester-Funktion am **d**-Aromaten mit Lithiumaluminiumhydrid in THF den Benzylalkohol **135** in 89% Ausbeute (Schema 35). Anschließende Hydrolyse des 1,3-Dioxans in einer 1:1-Mischung aus 2M Salzsäure und THF liefert dann Verbindung **136** in einer Ausbeute von 97%.



Schema 35: Synthese des Bisbibenzyls 136

Daraus entsteht durch Refluxieren mit Triphenylphosphinhydrobromid in Acetonitril das Phosphoniumsalz **137** in 32% Ausbeute. Versuche zur geplanten intramolekularen WITTIG-Olefinierung schlugen allerdings – bis auf einen nicht reproduzierbaren Versuch - fehl. Die Probleme bei dieser Reaktion sind zum einen die schlechte Löslichkeit des Phosphoniumsalzes **137** in den gängigen Lösemitteln, wodurch auch die genaue NMR-spekroskopische Charakterisierung des Edukts schwierig bis unmöglich ist. Zum anderen stören eventuell die beiden freien OH-Gruppen am **c**-Ring bei dieser Reaktion. Des Weiteren machen auch die schlechten Ausbeuten bei der Generierung des Phosphoniumsalzes diese Synthesestrategie unattraktiv.

Daher wurde eine alternative Route eingeschlagen: die Makrocyclisierung via MCMURRY-Kupplung. Dazu stellt man zunächst ausgehend von **136** durch Oxidation mit Pyridiniumchlorchromat auf Aluminiumoxid in Dichlormethan den Dialdehyd **138** in 64%iger Ausbeute her (Schema 36).



Schema 36: Darstellung der Zielverbindung 67

Der Ringschluss zur Zielverbindung **67** erfolgt dann durch Reaktion mit Titantetrachlorid als Reagenz, welches *in situ* mittels Zinkstaub zu niedervalenten Titanverbindungen reduziert wird, in einer Ausbeute von 48%. Außerdem wird unter pseudo-Verdünnung gearbeitet (langsames Zutropfen des Dialdehyds) um die Bildung von Oligomeren zu unterbinden.

So geling die Synthese des gewünschten Isoplagiochin-Precursors **67** mit freien phenolischen OH-Gruppen - bis auf die SUZUKI-Kreuzkupplung zu **126** – ohne die Einführung von Schutzgruppen für diese Funktionalitäten.

Die genaue Zuordnung der C-Atome und die Strukturaufklärung erfolgte durch Durchführung von 2D-NMR-Experimenten (Tabelle 2).

Nr.	δ _{H'} (400 MHz)	δc (100 MHz)	
1		140.8	
3	4.58 / 4.74 (br s)	153.9 / 154.5	
4		113.2	$OH = \begin{bmatrix} 2' \\ 3 \end{bmatrix}$
5	4.58 / 4.74 (br s)	153.9 / 154.5	2 4 5' 7' 4'
6	6.48 / 6.50 (s)	107.5 / 107.9	1 5 OH 38'
7	6.55 (d, <i>J</i> = 11.8)	128.4	
8	6.58 (d, <i>J</i> = 11.8)	130.3	8 10 111
9		128.8	9 0Me
10	7.13 (d, <i>J</i> = 2.3)	134.0	¹⁴ 13 12 OMe
11		127.7	

Tabelle 2: ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Daten des Isoplagiochin-Precursors (**67**) in CDCl₃ (δ in ppm. *J* in Hz)

12		156.3
H₃CO–12	3.80 (s)	55.68
13	6.86 (d, <i>J</i> = 8.3)	110.6
14	7.18 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3)	129.7
1'	6.93 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.8)	113.0
2'		160.9
H₃CO–2'	3.88 (s)	55.37
3'	7.03 (d, <i>J</i> = 2.5)	115.7
4'		146.6
5'		120.0
6'	7.25 (d, <i>J</i> = 8.3)	133.3
7'	2.86 (m)	38.04
8'	2.45 (m)	37.62
9'		135.0
10'	7.06 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3)	127.1
11'	6.75 (d, <i>J</i> = 8.3)	110.5
12'		155.4
H₃CO–12'	3.76 (s)	55.86
13'		129.1
14'	6.70 (d, <i>J</i> = 2.3)	134.1

Anmerkung: Die C-Atome 2 und 6, sowie 3 und 5 können nicht unterschieden werden.

Um auch die Versuche zur enzymkatalysierten enantiotopselektiven Hydrolyse und Umsetzungen mit chiralen Nucleophilen durchführen zu können, muss der Bisbibenzyl-Precursor auch als Diacetat hergestellt werden.



Schema 37: Veresterung von 67 mit Acetanhydrid

Dazu versetzt man das Diphenol **67** in Acetanhydrid mit katalytischen Mengen Pyridin und rührt über Nacht bei 100°C und isoliert das *o*,*o*'-Diacetat **65** in 93%iger Ausbeute (Schema 37).

3.2.1.2 Enzymatische Desymmetrisierung von 65 und 67

Zunächst wurde das makrocyclische Diacetat **65** zur enantiotoposdifferenzierenden selektiven Hydrolyse *einer* der beiden Acatatgruppen am **d**-Ring mit verschiedenen Lipasen bei verschiedenen Reaktionsbedingungen versetzt (Schema 38).



Schema 38: Geplante enzymatische Desymmetrisierung von 65

Dabei wurden Reaktionsbedingungen analog denen der bereits in Kapitel 2.2.1 erwähnten Arbeiten von MATSUMOTO et al. auf dem Gebiet der enzymatischen Desymmetrisierung gewählt.^{[62],[63]}

Es werden geringe Substanzmengen in einem Gemisch aus Phosphatpuffer (pH 7) und einem organischen Lösemittel als Lösungsvermittler (Aceton oder Diisopropylether) im Verhältnis 3:1 gelöst und nach Zugabe des Enzyms fünf Tage bei Raumtemperatur geschüttelt. Außerdem wird die gleiche Versuchsreihe auch bei einer Temperatur von 35°C durchgeführt. Als Enzyme kommen *Candida rugosa* Lipase (CRL), Porcine pancreas Lipase (PPL), *Pseudomonas cepacia* Lipase (PCL) und *Candida antarctica* Lipase (CAL-B, Novozym 435[®]) zum Einsatz. Zur Reaktionskontrolle werden in bestimmten Zeitabständen Proben entnommen und mittels HPLC untersucht. Dabei konnte leider bei keinem der insgesamt 16 Ansätze ein Umsatz nachgewiesen werden – weder zum gewünschten Monoaetat **66**, noch zum Diphenol **67** (Tabelle 7).

Lipase	Lösemittel	Temperatur	Umsatz
CRL	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	Aceton / Phosphatpuffer	35°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	35°C	0 %
PPL	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	Aceton / Phosphatpuffer	35°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	35°C	0 %
PCL	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	Aceton / Phosphatpuffer	35°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	35°C	0 %
Novozym 435 [®]	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	Aceton / Phosphatpuffer	35°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	35°C	0 %

Tabelle 7: Versuche zur enantiotopselektiven enzymatischen Hydrolyse von 65

Deshalb wird eine Versuchsreihe zum Screening der eingesetzten Lipasen an einem Testsubstrat unter gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt (Schema 39). Dadurch soll zum einen die generelle Aktivität der verwendeten Enzyme in einer solchen Reaktion überprüft werden, zum anderen soll auch die Effizienz der übrigen Reaktionsparameter (Lösemittel und deren Mischungsverhältnis, pH Wert, Temperatur) getestet werden. Als Testsubstrate werden *rac*-1-Phenylethanol (**140**) für die Veresterung und das daraus leicht zugängliche *rac*-1-Phenylethylacetat (**139**) zur Testung der enantiotopselektiven Hydrolyse verwendet, da die Reacematspaltung dieser Substanzen bekannt und gut untersucht ist.^{[81],[82]}



Schema 39: Vergleichsreaktion für die enzymatische Hydrolyse

Der Reaktionsverlauf der Racematspaltung von *rac*-1-Phenylethylacetat (**139**) bei Raumtemperatur wird mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt und das resultierende Produktgemisch durch NMR-spektroskopische Experimente untersucht. Es ist hier bei den beiden Enzymen *Pseudomonas cepacia* Lipase und *Candida antarctica* Lipase ein etwa 45-50% iger Umsatz zu 1-Phenylethanol (**140**) festzustellen – bei den Enzymen *Candida rugosa* Lipase und *Porcine pancreas* Lipase findet keine Reaktion statt (Tabelle 8).

 Tabelle 8:
 Versuche zur enzymatische Racematspaltung von 1-Phenylethylaceatat (139)

 durch Hydrolyse

Lipase	Lösemittel	Temperatur	Umsatz
CRL	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
PPL	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
PCL	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	ја
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	ја
Novozym 435 [®]	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	ја
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	ја

Nachdem die Desymmetrisierung von **65** via enzymatische Hydrolyse leider keinen Erfolg brachte, wird nun die enzymkatalysierte Veresterung des Diphenols **67** mit Vinylacetat untersucht (Schema 40).



Schema 40: Geplante enzymatische Veresterung von 67

Dazu wird **67** in Vinylacetat gelöst und nach Zugabe des Enzyms fünf Tage bei Raumtemperatur geschüttelt. Auch hier wird eine weitere Versuchsreihe bei einer Temperatur von 35°C durchgeführt (Tabelle 9). Die Reaktionskontrolle erfolgt durch HPLC-Untersuchungen an dem Reaktionsgemisch entnommenen Proben.

Lipase	Lösemittel	Temperatur	Umsatz
PCL	Vinylacetat	22°C	0 %
	Vinylacetat	35°C	0 %
Novozym	Vinylacetat	22°C	0 %
	Vinylacetat	35°C	0 %
PPL	Vinylacetat	22°C	0 %
	Vinylacetat	35°C	0 %
CRL	Vinylacetat	22°C	0 %
	Vinylacetat	35°C	0 %

Tabelle 9: Versuche zur enzymatischen Veresterung von 67

Parallel werden die verwendeten Lipasen in einer Versuchsreihe unter den gleichen Reaktionsbedingungen auf ihre Aktivität untersucht (Tabelle 10).



Schema 41: Enzymatische Veresterung von 1-Phenylethanol mit Vinylacetat

Tabelle 10: Versuche zur enzymatische Racematspaltung von 1-Phenylethanol (**140**) durch Veresterung mit Vinylacetat

Lipase	Lösemittel	Temperatur	Umsatz
PCL	Vinylacetat	22°C	ја
Novozym	Vinylacetat	22°C	ја
PPL	Vinylacetat	22°C	0 %
CRL	Vinylacetat	22°C	0 %

Die Versuche zur Veresterung mit Vinylacetat führen zu den gleichen Ergebnissen wie die enzymatische Hydrolyse: Bei der selektiven Veresterung des makrocylischen Diphenols **67** kann weder das Monoacetat nachgewiesen, noch hat eine vollständige Reaktion zum Diacetat **66** stattgefunden. Das Kontroll-Screening mit *rac*-1-Phenylethanol als Edukt zeigt auch hier nur Umsatz bei den Enzymen *Pseudomonas cepacia* Lipase und *Candida antarctica* Lipase (Tabelle 10).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass hier weder bei der Hydrolyse von **65** noch bei der Veresterung von **67** mit Vinylacetat irgendeine durch die eingesetzten Enzyme katalysierte

Reaktion stattgefunden hat. Durch die Kontroll-Versuchsreihe mit den Testsubstraten 1-Phenylethanol (**140**) und 1-Phenylethylacetat (**139**) konnte eine mangelnde Enzymaktivität unter den gegebenen Reaktionsbedingungen für *Pseudomonas cepacia* Lipase und *Candida antarctica* Lipase als mögliche Ursache hierfür ausgeschlossen werden.

Ein möglicher Grund dafür, dass hier überhaupt kein Umsatz durch die eingesetzten, für solche Reaktionen gängigen Lipasen stattgefunden hat, ist in den Abmessungen der makrocyclischen Verbindungen zu sehen. So sind zwar etliche Transformationen – gerade als Schlüsselschritte in bedeutenden Naturstoffsynthesen - von größeren Molekülen bekannt. Allerdings werden dabei oft entweder die niedermolekularen Vorstufen enzymatisch desymmetrisiert oder die zu reagierenden funktionellen Gruppen befinden sich an leicht zugänglichen Stellen, wie der aliphatischen Seitenketten, so dass zur Reaktion nur ein Teil des Moleküls in die Bindetasche des Enzyms "eintauchen" muß.^[83] Ein Beispiel hierfür ist die sehr bedeutende, großtechnische chemoenzymatische Produktion von Taxol-2'-adipinsäure aus Taxol-2'-vinyladipat durch Reaktion mit CAL.^[84]

Um die Größe des Makrocyclus **67** abschätzen zu können, wurde dieses Molekül mit Molecular Modelling geometrieoptimiert (HyperChem[™], AM1)^[85] und die verschiedenen Atomabstände bestimmt. Außerdem wurde zur Veranschaulichung des Volumens mit Chem3D (CambridgeSoft) die Conolly-Oberfläche berechnet und über das optimierte Molekül gelegt (Abb. 13).



Abb. 13: AM1-Struktur von 67 und Conolly-Oberfläche

Daraus ergibt sich, dass der Durchmesser des Moleküls an den breitesten Stellen bis zu 12 Å beträgt und damit an der äußeren Grenze des Größenbereichs von Enzym-Bindetaschen liegt.^{[86],[87]} Damit die eine der beiden Gruppen am **d**-Aromaten überhaupt reagieren kann, muss erstens das Eindringen in die Bindetasche gewährleistet sein, zweitens müssen dabei die funktionellen Gruppen zum aktiven Zentrum des Enzyms hin ausgerichtet sein. Die Isoplagiochin-Derivate **67** und **65** sind allerdings durch ihre cyclische Struktur wenig flexibel und relativ voluminös, was ein möglicher Grund für das Scheitern der enzymatischen Transformationen sein könnte.

3.2.1.3 Desymmetrisierung von 65 durch Reaktion mit chiralen Nucleophilen

Zunächst wird die atropselektive Esterreduktion von **65** mit dem CBS-Katalysator und Diboran als H-Nucleophil erprobt. Diese Methode zur Desymmetrisierung nicht verbrückter prostereogener Verbindungen ist bisher zwar nicht für Ester, sondern nur für Ketone beschrieben,^[88] sie könnte aber auch einen eleganten Zugang zu enantiomerenreinen Isoplagiochinen darstellen.

Bei dieser Reaktion bildet sich aus dem CBS-Reagenz und dem Diboran ein Oxazaborolidin-Boran-Komplex, welcher dann mit der Carbonylfunktion über einen sechsgliedrigen Übergangszustand **141** reagiert (Abb. 14). Diese räumliche Anordnung minimiert die sterischen Wechselwirkungen zwischen Carbonylfunktion und dem Oxazaborolidin. Außerdem findet eine sogenannte "doppelte Aktivierung" statt: das Lewis-basische Stickstoffatom koordiniert an das Boratom des Diborans und aktiviert dieses. Dadurch wird außerdem die Elektrophilie des endocyclischen Boratoms erhöht und die Koordination der Carbonylfunktion begünstigt.^[89] Die Kombination dieser Effekte im Übergangszustand erleichtert die Reaktion in enzymähnlicher Art und so könnte diese Methode eine gute Alternative zur bisher erfolglosen Anwendung von "echten Enzymen" bieten.



Abb. 14: Sechsgliedriger Übergangszustand bei der CBS-Reduktion

Zur Desymmetrisierung von **65** durch selektive Reduktion mit Diboran und katalytischen Mengen des CBS-Reagenzes **69** wird zu einer gerührten Lösung des Acetats und des Katalysators ein Diboran-THF-Komplex bei –78°C langsam zugetropft und über Nacht auftauen gelassen. Doch nach der üblichen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zeigten sowohl NMR-spektroskopische Untersuchungen als auch HPLC-Messungen nur die vollständige Rückgewinnung des Edukts. Auch Erhöhung der Reaktionstemperatur und Verlängerung der Reaktionszeit erzielte keine Abspaltung von Acetatgruppen - es konnte weder Monoacetat **66**, noch Diphenol **67**, sondern nur das Diacetat **65** isoliert werden (Schema 42).



Schema 42: Geplante Umsetzung des Bisbibenzyls 65 mit dem CBS-Reagenz (S)-69

Ein Grund warum dieses Konzept hier – im Gegensatz zur enantioselektiven Lactonöffnung nach BRINGMANN^{[56],[64]} – fehlschlug, ist möglicherweise die geringere Reaktivität von acyclischen Estern im Allgemeinen und Phenylacetaten im Speziellen gegenüber Boranen als Reduktionsmitteln.^[90] Diese Methode wurde daher im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

Alternativ sollte nun die Reaktion des prostereogenen Diacetats **65** mit von Menthol abgeleiteten chiralen O-Nucleophilen untersucht werden. Diese Variante zur Desymmetrisierung scheint auch wegen der Möglichkeit der Chiralitätsübertragung mittels leicht zugänglichen, sehr günstigen Reagenzien besonders attraktiv zu sein.

Als erstes wurde das Diacetat in THF bei 0°C mit dem zuvor aus natürlichem (–)-Menthol durch Deprotonierung mit Natriumhydrid hergestellten (*R*)-Natriummentholat **142** versetzt und über Nacht auftauen gelassen (Schema 43). Die Durchführung dieser Versuche erfolgt in Anlehnung an die Vorgehensweise von BRINGMANN et al. bei der Synthese chiraler Biaryle via atropselektive Hydrolyse von Lactonen.^[64]



Schema 43: Umsetzung des Bisbibenzyls 65 mit (*R*)-Natriummentholat 142, gewünschte Reaktionsweise

Nach den üblichen Aufarbeitungsprozessen wurde das isolierte Material durch NMR-Experimente und HPLC-Messungen untersucht. Dabei legten erste Messungen an einer achiralen HPLC-Phase bereits die Vermutung nahe, dass hier reines Monoacetat enstanden war.

Diese These konnte anschließend durch NMR-Experimente betätigt werden. So erkennt man im ¹H-NMR-Spektrum (gemessen in CDCl₃ bei 25°C) der Verbindung anhand der Intergration des Signals für die Protonen der Acetatfunktion bei einer chemischen Verschiebung von 1.85 ppm, dass nur noch eine Gruppe vorhanden ist, bei gleichzeitigem Erscheinen von Signalen für die OH-Gruppe bei δ = 4.92 und 4.74 ppm.

Außerdem kommt es teilweise zu einer Signalaufspaltung, wie man in Abb. 15 an der Verdoppelung der OH-Signale, der Aufspaltung der Signale für die Protonen der Acetatfunktion, sowie der Aufspaltung von zwei der insgesamt drei Methoxy-Signale (δ = 3.82–3.76 ppm) erkennen kann. Diese Beobachtung deutet auf das bereits aus früheren Ergebnissen bekannte Phänomen hin, das hier die Rotation der unteren Biarylachse durch die phenolischen Metylether-Schutzgruppen eingeschränkt ist.^[91] Die Rotationsbarriere von etwa 66 kJ/mol führt zwar bei Raumtemperatur nicht zu isolierbaren Enantiomeren bzw. Diastereomeren, jedoch zu Signalverdopplung im NMR-Spektrum. Dies ist eine weitere Bestätigung dessen, dass es sich hier um ein Monoacetat handelt, da beim Diacetat oder Diphenol diese eingeschränkte Drehbarkeit nicht zum Auftreten von Diastereomeren führt. Denn da in diesem Fall die obere Biarylachse achiral ist, können dann bei diesen Bisbibenzylen nur Enantiomere bezüglich der "südlichen Biarylachse" vorliegen, die im NMR-Spektrum keine unterschiedlichen chemischen Verschiebungen ergeben (weitere 2D-NMR-Experimente konnten hier wegen der unübersichtlichen Aufspaltung und Überlagerung der Signale im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum nicht durchgeführt werden).



Abb. 15: Ausschnitt des ¹H-NMR-Spektrums des Monoacetats 65

Nun sollte durch Messungen der Substanz an chiraler HPLC-Phase (CHIRACEL[®] OD-H) untersucht werden, ob bei der Reaktion eine stereochemische Diskriminierung stattgefunden hat. Die Tatsache, dass bei allen Versuchen immer ausschließlich das Monoacetat gebildet wurde und kein entstandenes Diphenol nachgewiesen werden konnte, legt die Vermutung nahe, dass die Reaktion selektiv abläuft. Die Messungen ergaben dann zwei Peaks von etwa gleicher Fläche im Verhältnis 45:55 (Abb. 17). Da man an dieser Stelle aber keine Aussage darüber machen konnte, ob dies die Peaks der beiden Enantiomere sind – was bedeuten würde, dass in Näherung ein Racemat vorliegt – oder ob es sich um die Peaks von aufgetrennten Diastereomeren bezüglich der unteren Biaryl-Achse handelt, mussten weitere Untersuchungen angestellt werden. Die einfachste Lösung, das Entfernen der Methylether-Schutzgruppen, war leider aufgrund zu geringer Substanzmengen nicht möglich.

Deshalb wurde die Reaktion mit dem enantiomeren Mentholat (*S*)-**142** ausgehend von (+)-Menthol durchgeführt (Abb. 16). Eine Umkehrung des Größenverhältnisses der an chiraler HPLC-Phase gemessenen Peaks wäre dann ein Hinweis auf das Vorliegen von Enantiomeren. Aber die Messungen ergaben wieder das gleiche Peak-Verhältnis. Auch der Einsatz des sterisch anspruchsvolleren (1*R*)-8-Phenylmentholats **143** brachte keine Veränderung, außer schlechteren Ausbeuten an Monoacetat **66** durch unvollständige Reaktion.

Abb. 16: Alternative von Menthol abgeleitete O-Nucleophile

Als letzte Möglichkeit zur Identifizierung der beiden Peaks wurde eine HPLC-Messung, ebenfalls an chiraler Phase (CHIRACEL[®] OD-H) mit angeschlossenem CD-Detektor (JASCO[®] CD-2095) durchgeführt (Abb. 17). Wie man in der Abb. 17 sieht, wurde dabei für die beiden Peaks ein etwa gleich großer Ausschlag mit gleichem Kurvenverlauf in unterschiedliche Richtung detektiert. Dies ist ein typisches Spektrum für Enantiomere – ein eindeutiger Beweis für das Vorliegen von Diastereomeren wäre z.B. ein sehr unterschiedlicher Kurvenverlauf und/oder ein Ausschlag beider Signale in die gleiche Richtung gewesen.



Abb. 17: HPLC-UV-Kopplung bei 275 nm und HPLC-CD-Kopplung bei 240 nm des Monoacetats 66 an chiraler OD-H-Phase

Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass hier mit großer Wahrscheinlichkeit Enantiomere vorliegen und somit keine Enantiomerenanreicherung zu beobachten ist, d.h. die Reaktion läuft vermutlich nicht stereoselektiv ab.

Die Feststellung, dass bei der Reaktion mit den Mentholaten (*R*)-**142**, (*S*)-**142** und (*R*)-**143** immer nur eine Acetatgruppe angegriffen wird, ist vermutlich auf elektronische Gründe zurückzuführen. Da die Reaktionen unter basischen Bedingungen durchgeführt werden, liegt nach erfolgter Abspaltung einer der beiden Acetatgruppen ein Phenolat-Anion am **d**-Aromaten vor, was den Angriff der zweiten OH-Gruppe erschwert bzw. verhindert.

3.2.2 Enantiomerenreines Isoplagiochin via kinetische Racematspaltung

3.2.2.1 Synthese des Precursors zur enzymkatalysierten kinetische Racematspaltung

In Schema 44 ist die retrosynthetische Zerlegung des partiell entschützten Isoplagiochin C Trimethylethers (72) (freie OH-Gruppe am d-Ring) in das a-b-Fragment 115 und in die beiden aromatischen c- und d-Bausteine 114 und 145 dargestellt.

Die Synthese des Precursors soll also ausgehend von dem bekannten Biaryl **115** ("Südhälfte" des Moleküls) durch sukzessives Anknüpfen der beiden Aromaten via WITTIG-Olefinierung und SUZUKI-Kreuzkupplung realisiert werden. Nach weiteren Transformationen an den Aromaten **a** und **d** erfolgt dann der Ringschluss in einer intramolekularen WITTIG-Reaktion.



Schema 44: Synthesestrategie zur Darstellung des Isoplagiochin C Trimethylethers 72

Die Synthese des erforderlichen Precursors beginnt mit der Darstellung des **d**-Bausteins **145**. Ausgehend von der käuflichen 3-Hydroxybenzoesäure (**144**) wird zunächst das Iodaren **146** durch Iodierung mit einer Mischung aus Kaliumiodid und Iod im Basischen in 43% Ausbeute gewonnen.



Schema 45: Darstellung des d-Bausteins 145

Die Veresterung der Carboxylgruppe in Methanol in Gegenwart katalytischer Mengen konzentrierter Schwefelsäure liefert 3-(Benzyloxy)-4-iodbenzoesäuremethylester (**147**) in einer Ausbeute von 81%. O-Benzylierung mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat als Base ergibt schließlich den **d**-Baustein **145** mit einer Ausbeute von 84% (Schema 45).

Der Aufbau des acyclischen **a-b-c-d**-Gerüsts **148** gelingt dann durch SUZUKI-Kreuzkupplung zwischen dem Boronsäureesters **117**, dessen Darstellung schon in Kapitel 3.2.1.1 beschrieben wurde, und dem Iodaren **145** in einem Lösemittelgemisch aus Toluol, Ethanol und 2M Natriumcarbonatlösung und (Tetrakis)triphenylphoshin-palladium(0) als Katalysator in 77%iger Ausbeute. Anschließende Hydrierung der Doppelbindung mit gleichzeitiger Abspaltung der Benzylether-Schutzgruppe am d-Aromaten mit Palladium auf Aktivkohle (5%) als Katalysator ergibt das Bisbibenzyl **149** mit einer Ausbeute von 93% (Schema 46).



Schema 46: Synthese des acyclischen Bisbibenzyls 149

Aus diesem offenkettigen Bisbibenzyl **149** gewinnt man dann durch Reduktion der Esterfunktion am **d**-Ring mit Litiumaluminiumhydrid in THF in 89% Ausbeute und saure Hydrolyse des 1,2-Dioxans am **a**-Aromaten mit einer Ausbeute von 97% den Benzylalkohol **151**. Dieser kann dann durch Umsetzung mit Triphenylphosphinhydrobromid in Acetonitril in 93% Ausbeute in das entsprechende Phosphoniumsalz **152** überführt werden (Schema 47).

Der finale Ringschluss zum Makrocyclus **72** wird in einer intramolekularen WITTIG-Olefinierungsreaktion in Methanol mit Natriummethanolat als Base mit einer Ausbeute von 42% realisiert. Um das Entstehen von Oligomeren zu vermeiden, lässt man das in Methanol gelöste Phosphoniumsalz **152** langsam zu der in einem großen Volumen Methanol vorgelegten Base tropfen (ZIEGLER-RUGGLI-Verdünnungsprinzip).



Schema 47: Darstellung der Zielverbindung 72

Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, 25°C) des Isoplagiochin C Trimethylethers **72** erkennt man deutlich das Vorliegen von zwei verschiedenen Konformeren. Dieses Phänomen ist schon bei vergleichbaren Verbindungen wie etwa dem Isoplagiochin C Tetramethylether beobachtet und eingehend untersucht worden.^[91]





Abb. 18: ¹H-NMR von Isoplagiochin C Trimethylether (72) (Aromatenbereich)

Der Grund hierfür ist – wie bereits in Kapitel 3.2.1.3 erwähnt - die eingeschränkte Drehbarkeit der südlichen Biarylachse **A** durch sterische Wechselwirkungen der Methylether-Schutzgruppen an den Ringen **a** und **b**. So ist eine Verdopplung der Signale des **d**-Aromaten (Abb. 13), sowie der Hydroxygruppe erkennbar (4.88 ppm, 4.76 ppm).

Weiterhin erscheint das Signal einer Methoxygruppe im Vergleich zu den Signalen der übrigen Methoxygruppen kleiner und breiter (3.80 ppm) (Abb. 19).



Abb. 19: ¹H-NMR von Isoplagiochin C Trimethylether (**72**) (Methoxy- und OH-Signale)

Im ¹³C-NMR-Spektrum ist eine Verdopplung der Aromatensignale, sowie einer Methoxygruppe erkennbar (55.67 ppm, 55.63 ppm). Wegen diesen sehr komplexen NMR-Spektren, die hier durch das Auftreten von Konformeren erhalten werden, ist bei Isoplagiochin C Trimethylether (**72**) eine genaue Zuordnung der Signale mittels 2D-NMR-Experimenten nicht möglich.

Für die Durchführung der Versuche zur Racematspaltung via enzymkatalysierter Hydrolyse muss nun noch das Acetat **73** dargestellt werden. Diesen Precursor erhält man aus **72** durch Reaktion in Acetanhydrid unter Zugabe katalytischer Mengen Pyridin bei 100°C in einer Ausbeute von 91% (Schema 48).



Schema 48: Darstellung des Acetats 73

3.2.2.2 Versuche zur enzymatischen Racematspaltung

Die Versuche zur kinetischen Racematspaltung von **73** durch enzymatische Hydrolyse und enzymkatalysierter Veresterung werden analog den Versuchen zur enzymatischen Desymmetrisierung von **65** bzw. **67** (Kapitel 3.2.1.2) durchgeführt.

Zunächst wir die Hydrolyse des Isoplagiochin C Trimetylethers **73** mit einer Acetatfunktion am **d**-Aromaten untersucht. Die in Schema 49 wiedergegebene mögliche Produktzusammensetzung ist dabei willkürlich gewählt – es könnte eben so gut (M)-**72** und (P)-**73** entstehen.



Schema 49: Geplante kinetische Racematspaltung mit Rückführung von *rac-*73 durch enzymatische Hydrolyse

Es wird ein Screening verschiedener Lipasen bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tabelle 11). Die Reaktionskontrolle durch HPLC-Messungen ergab leider, dass kein Umsatz zum gewünschten freien Phenol stattgefunden hat – weder stereoselektiv noch unselektiv – und es wurde nur wieder das Acetat **73** zurückgewonnen.

Lipase	Lösemittel	Temperatur	Umsatz
CRL	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	Aceton / Phosphatpuffer	35°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	35°C	0 %
PPL	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	Aceton / Phosphatpuffer	35°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	35°C	0 %
PCL	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	Aceton / Phosphatpuffer	35°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	35°C	0 %
Novozym	Aceton / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	Aceton / Phosphatpuffer	35°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	22°C	0 %
	iPr ₂ O / Phosphatpuffer	35°C	0 %

Taballa	11. Varaucha Tur	kinatiaahan	Decomotopoltupa	WOD FOO 72	durch U	vdrolvoo
rabelle	TT Versuche zur	KINEUSCHEN	Racemaisoanuno	von rac-ra		voroivse
	The following Early	10110010011011	1 taoonatopartang			,,

Auch die Versuche zur kinetischen Racematspaltung durch enzymkatalysierte Veresterung brachten nicht den gewünschten Erfolg.



Schema 50: Geplante kinetische Racematspaltung mit Rückführung von *rac-*72 durch enzymatische Veresterung mit Vinylacetat

Der Einsatz von vier verschiedenen Lipasen in Vinylacetat als Lösemittel, sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 35°C, führte wieder nur zur Isolierung des Edukts **72** (Tabelle 12).

Tabelle	12 :	Versuche	zur	kinetischen	Racematspaltung	von	rac- 72	durch	Veresterung	mit
Vinylace	tat									

Lipase	Lösemittel	Temperatur	Umsatz
PCL	Vinylacetat	22°C	0 %
	Vinylacetat	35°C	0 %
Novozym	Vinylacetat	22°C	0 %
	Vinylacetat	35°C	0 %
PPL	Vinylacetat	22°C	0 %
	Vinylacetat	35°C	0 %
CRL	Vinylacetat	22°C	0 %
	Vinylacetat	35°C	0 %

Ein möglicher Grund für das Scheitern der enzymatischen Transformationen an **72** durch Lipasen könnte auch hier – wie im Abschnitt 3.2.1.2 bei den Versuchen zu enantiotoposdifferenzierenden enzymatischen Reaktionen an Bisbibenzylen bereits diskutiert – in der Größe der Makrocyclen sein.

Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit keine weiteren Versuche zur kinetischen Racematspaltung durch Reaktionen mit Lipasen unternommen.

Anmerkung: Da die Arbeiten zur Synthese des Trimethylethers **73** und die diskutierten Versuche parallel zu den Arbeiten zur Synthese und Desymmetrisierung der prostereogenen Substrate **65** und **67** durchgeführt wurden, konnte hier nicht auf Erfahrungen aus Kapitel 3.2.1.2 zurückgegriffen werden.
4. Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

4.1 Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Marchantin-Typs

Eines der Ziele dieser Arbeit bestand in der Ausarbeitung einer effizienten Synthese des Naturstoffs Marchantin C (7). Diese Verbindung weist etliche sehr interessante biologische Aktivitäten auf, wodurch sie als potentieller Wirkstoff in der Krebstherapie in Betracht kommt.^{[32],[33],[34],[35]}

Die Synthese konnte ausgehend von den beiden aromatischen Bausteinen **78** und **79**, die zunächst in einer nucleophilen aromatischen Substitutionsreaktion zum **c-a**-Fragment **77** verknüpft wurden, realisiert werden (Schema 51).



Schema 51: Darstellung von Marchantin C (7)

Aus diesem erhielt man durch WITTIG-Olefinierung mit dem b-Phosphoniumsalz **75** und nachfolgende katalytische Hydrierung das **a-b-c**-Gerüst **84**. ULLMANN-Reaktion mit dem käuflichen 3-Brombenzaldehyd (**74**) und Hydrolyse des Dioxans am **c**-Ring lieferten den Dialdehyd **86**, welcher durch MCMURRY-Olefinierung, anschließende katalytische Hydrierung und Abspaltung der Metylether-Schutzgruppen in die Zielverbindung, den Macrocyclus **7** umgewandelt wurde (Schema 51). Marchantin C wurde so in einer Gesamtausbeute von 22% über die siebenstufigen Synthessequenz ausgehend von **75** und **77** dargestellt.

Kurz nach Veröffentlichung dieser Synthese wurde auch von der chinesischen Gruppe LOU eine Synthese für Marchantin C publiziert.^[34]

Außerdem sollten auch die beiden Methylether von Marchantin C (7), die Naturstoffe Marchantin O (17) und Marchantin P (18) synthetisiert werden. Da aber eine selektive Spaltung einer der beiden Methylether schwierig ist, mussten neue Synthesestrategien erarbeitet werden. Dies geschah in Anlehnung an die flexible "Baukastensynthese" von Marchantin C, indem jeweils ein neuer funktionalisierter Aromat hergestellt und einige Modifikationen in der Synthesesequenz vorgenommen wurden.

In Schema 52 ist die Darstellung der beiden Monomethylether **17** und **18** zusammengefasst. Zunächst wurde der **c-a**-Aldeyd **77/100** – der für die Synthese von Marchantin P schon als Methylether geschützt vorlag und für Marchantin O noch mit Benzylether-Schutzgruppe am **c**-Ring hergestellt werden musste – reduziert und in das Phosphoniumsalz **107** bzw. **96** überführt (Schema 52). Nach WITTIG-Reaktion mit dem enstsprechenden **b**-Aldehyd **76/106** zum **c-a-b**-Gerüst **109/102**, gefolgt von einer ULLMANN-Reaktion mit 3-Brombenzaldehyd (**74**) und Hydrolyse des Dioxans, wurde der Dialdehyd **77/100** erhalten. McMURRY-Cyclisierung und anschließende Hydrierung der beiden Doppelbindungen unter gleichzeitiger Abspaltung des Benzylethers in einem Schritt lieferte die beiden isomeren Bisbibenzyle Marchantin O (**17**) und Marchantin P (**18**).



Schema 52: Darstellung der Monomethylether Marchantin O (17)

und Marchantin P (18)

So gelang die Totalsynthese von Marchantin O mit einer Gesamtausbeute von 22% über neun Stufen ausgehend von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (97). Marchantin P konnte ausgehend von 106 und 107 in einer Gesamtausbeute von 32% über vier Stufen dargestellt werden.

In der Arbeitsgruppe LOU (School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, China) die schon bei Marchantin C etliche biologische Aktivitäten nachwiesen hat^{[32],[33],[34],[35]} – werden derzeit Studien zur Bioaktivität dieser beiden Monomethylether durchgeführt. Daraus sollen sich dann Erkenntnisse über den Einfluß der beiden Hydroxyfunktionalitäten auf die Aktivität dieser Verbindungsklasse ergeben.

Außerdem steht die Synthese eines weiteren Bisbibenzyls der Marchantin-Familie mit 3-O \rightarrow 2'-C-Verknüpfung an. Da auch für Marchantin E (**11**) in jüngster Vergangenheit mehrfach sehr interessante Bioaktivitäten berichtet wurden,^{[24],[27],[29]} wurde in unserer Arbeitsgruppe bereits mit der ersten Totalsynthese dieses Moosinhaltsstoffes begonnen.



Abb. 20: Marchantin E (11)

Dabei liegt die besondere Herausforderung im Aufbau der hydroxylierten Brücke die in diesem Bisbibenzyl neben den phenolischen freien OH-Funktionen als Methylether vorliegt.

4.2 Versuche zur Darstellung von enantiomerenreinen Bisbibenzylen des Isoplagiochin-Typs via enantiotoposdifferenzierende Reaktionen

Die zweite Aufgabenstellung in dieser Arbeit war die Erarbeitung eines Zugangs zu enantiomerenreinen Bisbibenzylen des Isoplagiochin-Typs. Eine der erprobten Methoden ist die Desymmetrisierung von prostereogenen Vorläuferverbindungungen sowohl durch enzymatische Umsetzungen, als auch durch selektive Reaktionen mit chiralen Reduktionsmitteln bzw. *O*-Nucleophilen. Dazu wurde zunächst ein prostereogenes Isoplagiochin C-Derivat – sowohl als Diphenol **67** als auch als Diacetat **65** – durch sukzessives Verknüpfen von einzelnen, funktionalisierten aromatischen Bausteinen synthetisiert.

Die Synthese begann, wie in Schema 53 gezeigt, mit der Herstellung des **d**-Bausteins **132** aus **118** durch Veresterung und Benzylierung und der Darstellung des Phosphoniumsalzes **114** ausgehend von der Boronsäure **113**.^[75]



Schema 53: Synthese der Fragmente 132 und 114

Dieses Phosphoniumsalz wurde dann in einer WITTIG-Olefinierung mit dem bekannten **a-b**-Biaryl **115** zum Stilben **117** umgesetzt. Anschließende SUZUKI-Kupplung mit dem **d**-Bromid **132** und katylytische Hydrierung lieferte das acyclische **a-b-c-d**-Gerüst **134**, welches durch Reduktion der Esterfunktion am **d**-Aromaten, Hydrolyse des 1,3-Dioxans und Oxidation des gebildeten Benzylalkohols in den Dialdehyd **138** transformiert wurde. Intramolekulare MCMURRY-Reaktion ergab dann eine der beiden Zielverbindungen – das Diphenol **67** – welches durch einfache Veresterung mit Acetanhydrid in den zweiten prostereogenen Precursor **65** überführt wurde. Die Gesamtausbeute betrug dabei 24% über sechs Stufen für **67** und 22% über sieben Stufen für **65** ausgehend von **117** und **132** (Schema 54).



Schema 54: Darstellung der Precursor 67 und 65

Die durchgeführten Versuche zur Desymmetrisierung dieser Verbindungen brachten aber leider nicht den gewünschten Erfolg. So konnte bei den Umsetzungen – sowohl des Diphenols als auch des Diacetats – mit verschiedenen Lipasen keinerlei Reaktion beobachtet werden.

Da als möglicher Grund für diesen Misserfolg die Größe und mangelnde Flexibilität der macrocyclischen Bisbibenzyle **65** und **67** in Frage kommt (vgl. die Bindetasche des Enzyms), könnten sich zukünftige Arbeiten mit der Synthese eines ensprechenden offenkettigen **a-b-c-d**-Gerüsts beschäftigen (Abb. 21).



Abb. 21: Acyclischer Precursor

Falls enzymatische Transformationen mit diesem Precursor ablaufen, wäre das eine Bestätigung der obigen Vermutung. Außerdem besteht die Möglichkeit, dass die acyclische Verbindung aufgrund der eingeschränkten Flexibilität der oberen Biarylachse durch den zusätzlichen *ortho*-Substituent auch schon konformativ stabil und damit prostereogen ist, d.h. im Idealfall via enzymatische Desymmetrisierung Enantiomere entstehen.



Schema 55: Versuche zur Desymmetrisierung von 65 bzw. 67

Die Versuche zur selektiven Reduktion des Diacetats mit dem chiralen CBS-Katalysator führten ebenfalls zu keinem Umsatz, weder zum Mono- noch zum Diphenol, weswegen dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde (Schema 55).

In den Versuchen zur Desymmetrisierung des Diacetats **65** durch Reaktion mit den von Menthol abgeleiteten chiralen *O*-Nucleophilen **70** und **71** konnte zwar reines Monoacetat **66** isoliert werden, allerdings nur als Racemat. Es fand leider keinerlei stereochemische Diskriminierung statt (Schema 56).

An diese Ergebnisse anschließende Arbeiten könnten andere chirale Nucleophile, beispielsweise *N*-Nucleophile wie (*S*)-Phenylethylamid^[57] auf ihre Selektivität bei dieser Reaktion untersuchen



Schema 56: Versuche zur Desymmetrisierung von 65 mittels chiralen Mentholaten

4.3 Versuche zur Darstellung von enantiomerenreinen Bisbibenzylen des Isoplagiochin-Typs via kinetische Racematspaltung mit Rückführung

Eine weitere Variante zur Gewinnung enantiomerenreiner axial chiraler Biaryle wurde zur Darstellung von Isoplagiochinen getestet: die kinetische Racematspaltung mit Rückführung an der phenolischen OH-Gruppe des **d**-Aromaten.

Es wurde zunächst ein Isoplgiochin-Precursor mit freier Hydroxyfunktion (**72**) bzw. einer Acetatgruppe (**73**) an diesem Ring synthestisch zugänglich gemacht. Die Darstellung des dazu benötigten neuen **d**-Bausteins **145** aus 3-Hydroxybenzoesäure (**144**) erfolgte durch regioselektive Iodierung, Veresterung und Umsetzung zum Benzylether (Schema 57). Anschließende SUZUKI-Kupplung dieses Iodids mit dem Boronsäureester **117** und nachfolgender Hydrierung lieferten dann das **a-b-c-d**-Gerüst **149**.

Dieses wurde in eine Synthesesequenz von Reduktion des Esters, Hydrolyse des Dioxans und Transformation zum Phosphoniumsalz **152** umgesetzt. Die intramolekulare WITTIG-Reaktion zum Macrocyclus ergab dann den Isoplagiochin C Trimethylether **72** in einer Gesamtausbeute von 24% über sechs Stufen ausgehend von **145** und **117**. Veresterung dieses Phenols mit Aceanhydrid führte dann zum zweiten Precursor, dem Monoacetat **73** in 22% Gesamtausbeute über sieben Stufen.



Schema 57: Darstellung der Bisbibenzyle 72 und 73

Doch auch hier brachten die Versuche zur geplanten enzymatischen Racematspaltung leider nicht den gewünschten Erfolg. Zwar sind solche Reaktionen zur Gewinnung enantiomerenreiner axial chiraler Verbindungen mit verschiedenen Lipasen bereits etabliert,^{[65],[66]} allerdings führten sie hier weder zu einer selektiven noch zu einer unselektiven Reaktion. Es wurde sowohl bei der geplanten enzymatischen Hydrolyse des Acetats, als auch bei der enzymatischen Veresterung des freien Phenols **72** mit Vinylacetat jedesmal lediglich Edukt zurückgewonnen (Schema 58). Auch hier ist das Substrat möglicherweise zu "groß" für die Bindungstasche des Enzyms.



Schema 58: Geplante enzymatische kinetische Racematspaltung von 72 bzw. 73

Aus diesen Gründen werden hier keine weiertführende Versuche zur Racematspaltung durchgeführt, da wenig Aussicht auf Erfolg besteht.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Angaben

¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren wurden am Gerät Avance 2 Spektrometer (400 oder 100 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösemittel für die Kernresonanzspektroskopie diente Deuterochloroform (CDCl₃) mit Tetramethylsilan als internem Standard, Hexadeuterodimethylsulfoxid (DMSO-d₆) und Methanol-d₄ (MeOD-d₄). Die Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen, die Kalibrierung der Spektren erfolgte über das Signal von Tetramethylsilan oder das Signal des Lösemittels bei Hexadeuterodimethylsulfoxid. Bedeutung der Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, m _c = zentriertes Multiplett, bs = breites Signal. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben.

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 µm) und für die Flashchromatographie Kieselgel (Korngröße 35-70 µm) verwendet.

Für die analytische **HPLC** wurden folgende Apparaturen benutzt: Bischoff HPLC Pumpe Modell 2200, Bischoff LAMBDA 100 HPLC-Spektrometer. Als analytische Säulen diente eine Nucleosil 5µm C18 100Å der Firma phenomenex[®] mit einem Durchmesser von 4.6 mm und einer Länge von 155 mm. Für die chirale HPLC wurden folgende Apparaturen benutzt: Waters 600 E Multisolvent Delivery System, Merck-Hitachi L-4200 UV-Detector. Als analytische Säule diente eine DAICEL CHIRALCEL[®] OD-H mit einem Durchmesser von 4.6 mm und einer Länge von 250 mm.

Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 95 der Firma Finnigan (CI) aufgenommen.

Die verwendeten **Lösungsmittel** wurden nach gängigen Labormethoden gereinigt und getrocknet. Versuche mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt.

Die verwendeten **Reagenzien** wurden vom zentralen Chemikalienlager der Universität des Saarlandes oder von gängigen Feinchemikalien-Anbietern bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

Die eingesetzten **Enzyme** wurden von Sigma-Aldrich bezogen und nicht länger als sechs Monate bei + 4°C gelagert:

- Candida rugosa Lipase (CRL): Typ VII, Aktivität: ≥ 700 U/mg (Glycerin-triester, pH 7.2, 37°C)
- Porcine pancreatic Lipase (PPL): Typ II, Aktivität: 100–400 U/mg (Olivenöl, pH 7.7, 37°C)
- *Pseudomonas cepacia* Lipase (PCL): immobilisiert auf Immobead 150, Aktivität: ≥ 900
 U/g (Glycerin-triester, pH 7.5, 40°C)
- Candida antarctica Lipase (CAL-B): Novozym 435 (auf porösem Acrylharz immobilisierte Lipase), Aktivität: ≥ 10.000 U/g

Verbindungsnummer	Versuchsnummer	Verbindungsnummer	Versuchsnummer
7	12	108	23
17	21	109	25
18	28	110	26
65	46	111	27
67	45	114	30
72	55	116	29
73	56	117	38
75	5	119	31
77	2	120	32
80	1	126	39
81	3	128	34
82	4	129	35
83	6	130	36
84	7	131	37
85	8	133	40
86	9	134	41
87	10	135	42
88	11	136	43
96	17	138	44
98	13	145	49
99	14	146	47
100	15	147	48
101	16	148	50
102	18	149	51
103	19	150	52
104	20	151	53
106	22	152	54
107	24		

2. Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

3. Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Acetalisierung von Aldehyden

Zu dem entsprechenden Aldehyd (1.0 Äq.) in Triethylformiat (1.1 Äq.) und 1,3-Propandiol (4.0 Äq.) gibt man unter Schutzgas Tetrabutylammoniumtribromid. Es wird 12 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT nimmt man in EtOAc (5 mL/mmol) auf, wäscht zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und fünfmal mit H₂O. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

AAV 2: Hydrierung von Alkenen / Abspaltung von Benzylschutzgruppen

Das zu hydrierende Alken / der zu hydrierende Benzylether (1.0 Äq.) wird in EtOAc (100–300 mL) gelöst. Bei Verbindungen mit säurelabilen funktionellen Gruppen wird außerdem NEt₃ (5–10 mL) zugesetzt. Nach Zugabe von Palladium (5%) auf Aktivkohle (0.10 g/mmol) wird 24 h bei 3 bar an einer Parr-Hydrierapparatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators destilliert man das Lösemittel im Vakuum ab und reinigt das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan / EtOAc 1:1).

AAV 3: Cyclisierung via MCMURRY-Olefinierung

Zu einer Suspension von Zink-Staub (46.0 Äq.) in THF wfr. (0.6 mL/mmol) tropft man bei – 10° C langsam TiCl₄ (19.5 Äq.). Nachdem man 1 h unter Rückfluß erhitzt hat, tropft man über einen Zeitraum von ca. 4 h den Dialdehyd (1 Äq.) in THF wfr. (80 mL/mmol) langsam zu. Das Reaktionsgemisch wird weitere 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf RT hydrolysiert man durch Zugabe von 2M HCl. Anschließend wird dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels erfolgt die Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc).

AAV 4: Darstellung von Biarylethern via ULLMANN-Reaktion

Zu einer Lösung des entsprechenden Phenols (1.0 Äq.) in Pyridin wfr. (20 mL/mmol) gibt man unter Rühren K_2CO_3 (3.0 Äq.), CuO (2.0 Äq.) und den entsprechenden Aldehyd (2.0 Äq.) und erhitzt das Reaktionsgemisch 12 h auf 160°C. Man engt am Rotationsverdapfer ein, nimmt in wenig CH₂Cl₂ auf, filtriert über eine dünne Schicht Kieselgel und eluiert mit CH₂Cl₂. Nachdem man das Lösemittel abgetrennt hat, erfolgt die Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc).

4. Beschreibung der Versuche

4.1 Synthese der Verbindungen

Versuch 1: Umsetzung von Isovanillin (78) zum Dioxan 80

Isovanillin (**78**) (7.00 g, 46.0 mmol) wird gemäß **AAV 1** umgesetzt. Man erhält das Dioxan **80** als farblosen Feststoff.



5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenol (80) Ausbeute: 9.51 g (98% d. Th.) Schmelzpunkt: 89°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (d, *J* = 2.0, 1 H, Ar-H), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.82 (d, *J* = 8.3, 1 H, Ar-H), 5.41 (s, 1 H, OCHO), 4.25–4.22 (m, 2 H, OCH₂), 3.98–3.93 (m, 2 H, OCH₂), 3.86 (s, 1 H, OCH₃), 2.26–2.14 (m, 1H, HCH), 1.42 (br d, *J* = 13.3, 1 H, HCH).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 147.0 (COH), 145.5, 132.3, 117.8, 112.6, 110.3, 101.5 (OCHO), 67.34 (OCH₂), 56.00 (OCH₃), 25.75 (HCH).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$C_{11}H_{14}O_4 [M^+]$	210.0892	210.0919

Versuch 2: Darstellung des Biarylethers 77^[67]

Zu einer Lösung des Phenols **80** (10.0 g, 47.6 mmol) in absolutem DMF (80 mL) gibt man 4-Fluorbenzaldehyd (**79**) (5.50 mL, 51.3 mmol) und K₂CO₃ (6.33 g, 45.8 mmol) und erhitzt 12 h bei 165°C. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Et₂O (3×150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (5×100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhält man den Biarylether **77** als farblosen Feststoff.



4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)benzaldehyd (77) Ausbeute: 14.6 g (97% d. Th.) Schmelzpunkt: 60°C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1 H, CHO), 7.80 (d, *J* = 8.8, 2 H, Ar-H), 7.36 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.98

(d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 5.46 (s, 1 H, OCHO), 4.27–4.22 (m, 2 H, OCH₂), 4.00–3.93 (m, 2 H, OCH₂), 3.79 (s, 1 H, OCH₃), 2.26–2.14 (m, 1H, HCH), 1.46–1.41 (m, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.8 (CHO), 163.5, 152.0, 142.7, 132.4, 131.9, 130.9, 124.1, 120.5, 116.3, 112.6, 100.7 (OCHO), 67.37 (OCH₂), 56.03 (OCH₃), 25.67 (HCH).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$C_{18}H_{18}O_{5}[M^{+}]$	314.1154	314.1128

Versuch 3: Umsetzung von ortho-Vanillin (76) zum Benzylether 81^[68]

Man gibt zu einer Lösung von *ortho*-Vanillin (5.30 g, 35.0 mmol) in THF wfr. (100 mL) unter Schutzgasatmosphäre K₂CO₃ (6.80 g, 49.0 mmol) und Benzylbromid (5.45 mL, 46.0 mmol). Es wird 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend nimmt man in Wasser (150 mL) auf, extrahiert die wässrige Phase mit Et₂O (3×100 mL) und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2×150 mL). Nachdem die etherische Phase über MgSO₄ getrocknet wurde, entfernt man das Lösemittel unter vermindertem Druck und erhält das Rohprodukt als gelbes Öl. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 95:5, dann EtOAc) erhält man den Benzylether **81** als farblose Flüssigkeit.



2-(Benzyloxy)-3-methoxybenzaldehyd (81)

Ausbeute: 8.05 g (95% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1 H, CHO), 7.39–7.31 (m, 6 H, Ar-H), 7.17–7.09 (m, 2 H, Ar-H), 5.17 (s, 2 H, OCH₂Ph), 3.92 (s, 3 H, OCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 190.2 (CHO), 153.0, 151.0, 136.4, 130.3, 128.6 (2 Signale), 128.5, 124.2, 119.0, 118.0, 76.28 (OCH₂Ph), 56.06 (OCH₃).

Versuch 4: Reduktion von 81 zum Benzylalkohol 82

Zu einer Lösung von 2-(Benzyloxy)-3-methoxybenzaldehyd (3.18 g, 13.1 mmol) in Ethanol (50 mL) gibt man bei 0°C unter Rühren vorsichtig NaBH₄ (496 mg, 13.1 mmol). Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht auftauen, entfernt das Lösemittel und nimmt den Rückstand in H₂O (100 mL) auf. Es wird mit Et₂O (3 × 100 mL) extrahiert und dir vereinigten etherischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abtrennung des Lösemittels im Vakuum erhält man das Produkt als farblosen Feststoff.



(2-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl)methanol (82) Ausbeute: 2.93 g (92% d.Th.) Schmelzpunkt: 54°C ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.41 (m, 2 H, Ar-H), 7.83–7.31 (m, 3 H, Ar-H), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H), 5.06 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.53 (s, 2 H, CH₂OH), 3.88 (s, 3 H, OCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 152.5, 145.6, 137.5, 135.0, 128.5, 128.2, 124.3, 120.7, 112.2, 75.02 (OCH_2Ph), 61.45 (CH_2OH), 55.87 (OCH_3).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$C_{15}H_{16}O_{3}[M^{+}]$	244.1099	244.1088

Versuch 5: Darstellung des Phosphoniumsalzes 75

Man löst den Benzylalkohol **82** (14.9 g, 60.8 mmol) in Acetonitril (200 mL) und gibt unter Rühren Triphenylphosphoniumhydrobromid (21.9 g, 63.9 mmol) hinzu. Es wird 12 h bei 95°C weitergerührt. Nach Abkühlen im Eisbad saugt man den entstandenen Niederschlag ab. Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.



(2-(Benzyloxy)-3-methoxybenzyl)triphenylphosphoniumbromid (75)

Ausbeute: 29.5 g (85 % d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76–7.72 (m, 3 H, Ar-H), 7.56–7.52 (m, 6 H, Ar-H), 7.48–7.43 (m, 6 H, Ar-H), 7.40–7.38 (m, 3 H, Ar-H), 7.26–7.23 (m, 2 H, Ar-H), 6.93–6.84 (m, 3 H, Ar-H), 5.00 (d, *J* = 14.3 Hz, 2 H, CH₂PPh₃Br), 4.81 (s, 2 H, OCH₂Ph), 3.79 (s, 3 H, OCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 147.1, 137.5, 135.0, 134.2, 134.1, 130.1, 130.0, 128.6, 128.3, 128.2, 124.6, 123.7, 121.3, 118.2, 117.3, 113.5, 74.82 (ArOCH₂Ph) , 56.04 (OCH₃), 26.39, 25.90.

Versuch 6: WITTIG-Olefinierung zum E/Z-Stilben 83

Der Biarylether **77** (5.66 g, 18.0 mmol) wird in CH₂Cl₂ wfr. (250 mL) gelöst. Nach Zugabe des Phosphoniumsalzes **75** (15.3 g, 27.0 mmol), K₂CO₃ wfr. (4.98 g, 36.0 mmol) und einer Spatelspitze 18-Krone-6-Ether erhitzt man 24 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf RT filtriert man das Reaktionsgemisch über eine dünne Schicht Kieselgel und eluiert mit *n*-Hexan / EtOAc 1:1. Nach Abtrennung des Lösemittels erhält man das Rohprodukt als gelbes Öl. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 7:3) und liefert das Produkt **83** als farbloses, viskoses Öl.



(*E*/*Z*)-2-(3-(4-(2-(Benzyloxy)-3-methoxystyryl)phenoxy)-4methoxyphenyl)-1,3-dioxan (83)

Ausbeute: 5.89 g (62% d. Th.)

Anmerkung: Das Stilben **83** liegt als *E*/Z-Gemisch im Verhältnis 60:40 vor. Daher sind viele Signale im Aromatenbereich, sowie beide Signale der olefinischen *trans*-Protonen überlagert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49–7.44 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.38–7.19 (kombinierte Signale, 6 H, Ar-H, darunter: 7.20 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz)), 7.14 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.06–7.02 (kombinierte Signale, 1H, Ar-H), 6.99–6.94 (kombinierte Signale, 1.2 H, Ar-H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.86–6.78 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H, darunter: 6.83 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz)), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.63 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.4 H, *cis*-CH=CH), 6.53 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.4 H, *cis*-CH=CH), 5.40 (s, 0.6 H, OCHO), 5.39 (s, 0.4 H, OCHO), 5.02 (s, 0.8 H, OCH₂Ph), 5.00 (s, 1.2 H, OCH₂Ph), 4.23–4.17 (m, 2 H, OCH₂), 3.95–3.87 (m, 2 H, OCH₂), 3.87 (s, 1.8 H, OCH₃), 3.86 (s, 1.2 H, OCH₃), 3.81 (s, 1.8 H, OCH₃), 3.79 (s, 1.2 H, OCH₃), 2.22–2.09 (m, 1H, HCH), 1.41–1.35 (m, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 157.0, 153.2, 153.0, 151.8, 151.7, 145.9, 145.8, 144.6, 144.4, 137.8, 137.7, 132.4, 132.1 (2 Signale), 131.3, 130.2, 130.1, 129.0, 128.5, 128.4 (2 Signale), 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 124.9, 124.2, 123.7, 122.6 (2 Signale), 122.1, 122.0, 119.2, 119.1, 117.7, 117.4, 116.6, 112.4 (2 Signale), 111.4, 111.2, 101.0 (OCHO), 75.47 (OCH₂Ph), 74.81 (OCH₂Ph), 67.31 (OCH₂), 56.08 (OCH₃), 56.03 (OCH₃), 55.87 (OCH₃), 55.79 (OCH₃), 25.66 (HCH).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₃ H ₃₂ O ₆	524.2199	524.2154

Versuch 7: Katalytische Hydierung von Stilben 83

Das Silben **83** (10.0 g, 19.1 mmol) wird gemäß **AAV 2** unter Zugabe von NEt₃ hydriert. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 1:1). Man erhält das Bibenzyl **84** als farbloses Öl.



2-(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)phenethyl)-6-methoxyphenol (84)

Ausbeute: 8.20 g (98% d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.12 (d, *J* = 8.5, 2 H, Ar-H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 6.77–6.72 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 6.69 (dd, *J* = 6.5, 2.8 Hz, 1 H, Ar-H), 5.72 (s, 1 H, OH), 5.39 (s, 1 H, OCHO), 4.23–4.19 (m, 2 H, OCH₂), 3.96–3.89 (m, 2 H, OCH₂), 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 2.94–2.85 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.23–2.11 (m, 1H, HCH), 1.42–1.36 (m, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 151.6, 146.3, 145.4, 143.6, 136.6, 132.0, 129.5, 127.7, 122.4, 122.0, 119.2, 118.5, 117.5, 112.4, 108.5, 101.1 (OCHO), 67.32 (OCH₂), 56.13 (OCH₃), 56.01 (OCH₃), 35.28 (CH₂CH₂), 32.10 (CH₂CH₂), 25.68 (CH₂CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^{+}] C_{24}H_{31}O_{6}$	436.1886	436.1859

Versuch 8:Darstellung des Biarylethers 85 via ULLMANN-Reaktion

Das Bibenzyl **84** (4.00 g, 7.62 mmol) wird mit 3-Brombenzaldehyd (**74**) (1.78 mL, 15.2 mmol) entsprechend **AAV 4** umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 3:7). Man erhält den Bisdiarylether **85** als farbloses Harz.



3-(2-(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)phenethyl)-6-methoxyphenoxy)-benzaldehyd (85)

Ausbeute: 4.00 g (97% d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1 H, CHO), 7.50 (ddd, *J* = 7.5, 1.3, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.43 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.26–7.22 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.16–7.13 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.97–6.94 (kombinierte

Signale, 3 H, Ar-H), 6.88 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.84 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 5.38 (s, 1 H, OCHO), 4.22–4.18 (m, 2 H, OCH₂), 3.95–3.88 (m, 2 H, OCH₂), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 2.78 (s, 4 H, CH₂CH₂), 2.22–2.10 (m, 1H, HCH), 1.42–1.36 (m, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 192.0 (CHO), 159.1, 156.0, 152.3, 151.7, 145.0, 140.7, 137.9, 136.2, 135.6, 132.1, 130.2, 129.8, 129.4, 127.7, 126.0, 123.6, 122.5, 122.2, 121.4, 118.8, 118.4, 117.3, 114.5, 112.4, 110.7, 101.1 (OCHO), 67.31 (OCH₂), 56.11 (OCH₃), 55.88 (OCH₃), 35.73 (CH₂CH₂), 32.44 (CH₂CH₂), 25.67 (CH₂CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^+] C_{33}H_{32}O_7$	540.2148	540.2185

Versuch 9: Hydrolyse von 85 zum Dialdehyd 86

Man löst den Bisdiarylether **85** (4.00 g, 7.40 mmol) in einem 1:1-Gemisch aus 2M HCl und THF (150 mL) und rührt 12 h bei RT. Es wird mit CH_2CI_2 (3 × 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknet über MgSO₄, filtriert ab, entfernt das Lösemittel im Vakuum und erhält den Dialdehyd **86** als farbloses, zähes Öl.



3-(4-(2-(3-Formylphenoxy)-3-methoxyphenethyl)phenoxy)-4-methoxybenzaldehyd (86)

Ausbeute: 3.45 g (97% d.Th)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1 H, CHO), 9.79 (s, 1 H, CHO), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.51 (ddd, *J* = 7.5, 1.3, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.44 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.27 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.18–7.14 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.03–7.00 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.86–6.83 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 3.94 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 2.81 (br s, 4 H, CH₂CH₂).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 191.9 (CHO), 190.4 (CHO), 159.1, 156.1, 154.7, 152.3, 146.9, 140.7, 137.9, 137.0, 136.0, 130.2 (2 Signale), 129.8, 127.7, 126.0, 123.7, 122.5, 121.4, 118.8, 118.3, 114.4, 112.0, 110.8, 56.26 (OCH₃), 55.87 (OCH₃), 35.74 (CH₂CH₂), 32.26 (CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^{+}] C_{30}H_{26}O_{6}$	482.1729	482.1709

Versuch 10: Cyclisierung von 86 via MCMURRY-Reaktion

Der Dialdehyd **86** (2.00 g, 4.14 mmol) wird gemäß **AAV 3** in einer intramolekularen MCMURRY-Reaktion umgesetzt. Nach Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 8:2) erhält man das Produkt als farblosen, kristallinen Feststoff.



(*E/Z*)-Dehydromarchantin C-Dimethylether (87) Ausbeute: 0.88 g (47% d.Th.) Schmelzpunkt: 145°C

Komplexe NMR-Spektren.

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₀ H ₂₆ O ₄	450.1831	450.1851

Versuch 11: Katalytische Hydrierung von 87

Das Stilben **87** (500 mg, 1.11 mmol) gelöst in EtOAc (150 mL) wird gemäß **AAV 2** hydriert. Die Reinigung des Rohprodukt erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 1:1).



Marchantin C–Dimethylether (88)

Ausbeute: 480 mg (96% d.Th.) Schmelzpunkt: 132°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.07 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, Ar-H), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.81 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.76 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.60–6.58 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 6.42 (ddd, *J* = 8.3, 2.5, 0.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.23 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 5.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 3.02 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.79 (m, 4 H, CH₂CH₂).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 158.0, 152.3, 152.4, 148.3, 146.8, 141.9, 141.9, 141.2, 138.6, 136.7, 133.5, 129.5, 127.9, 125.2, 122.5, 122.4, 121.6, 121.4, 116.4, 115.3, 112.0, 111.7, 110.2, 55.05 (OCH₃), 55.71 (OCH₃), 36.42 (CH₂CH₂), 35.88 (CH₂CH₂), 34.72 (CH₂CH₂), 30.14 (CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₀ H ₂₈ O ₄	452.1988	452.1990

Versuch 12: Darstellung von Marchantin C (7)

Der Dimethylether **88** (523 mg, 1.16 mmol) wird in absolutem Dichlormethan (80 mL) gelöst. Man kühlt auf -78° C, gibt Bortribromid (1M in CH₂Cl₂, 9.28 mL) zu und lässt die Reaktionslösung über Nacht auftauen. Nach Zugabe von Eiswasser (50 mL) werden die Phasen getrennt und man extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (2 × 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung (3 × 100 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösemittels, wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 8:2) gereinigt. Man erhält Marchantin C (**7**) als farblosen Feststoff.



Marchantin C (7) Ausbeute: 420 mg (85% d. Th.) Schmelzpunkt: 165°C

¹H-NMR und ¹³C-NMR: siehe Kapitel 3.1.1

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M⁺] C ₂₈ H ₂₄ O ₄	424.1675	424.1690

Versuch 13: Darstellung des Monobenzylethers 98^[70]

3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**97**) (12.5 g, 90.7 mmol) wird in Aceton (100 mL) gelöst. Nach Zugabe von K_2CO_3 (12.5 g, 90.6 mmol) und Benzylbromid (15.4 g, 90.6 mmol) rührt man das Reaktionsgemisch 72 h bei 50°C. Man lässt auf RT abkühlen und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Die Reinigung des Rohprodukt erfolgt säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) und ergibt den Benzylether **98** als farblosen Feststoff.



4-(Benzyloxy)-3-hydroxybenzaldehyd (98)

Ausbeute: 11.6 g (58% d. Th.)

Schmelzpunkt: 120°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.82 (s, 1 H, CHO), 7.46 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.44–7.34 (kombinierte Signale, 6 H, Ar-H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 5.89 (br s, 1 H, OH), 5.20 (s, 2 H, OCH₂Ph).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.0 (CHO), 150.9, 146.3 (COH), 135.2, 130.8, 128.9, 128.8, 127.9, 124.3, 114.4, 111.5, 71.27 (OCH₂Ph).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^{+}] C_{14}H_{12}O_{3}$	228.0786	228.0773

Versuch 14: Umsetzung von 98 zum Dioxan 99

4-(Benzyloxy)-3-hydroxybenzaldehyde (**98**) (11.6 g, 50.8 mmol) wird gemäß **AAV 1** umgesetzt. Man erhält das Dioxan **99** als farblosen Feststoff.



2-(Benzyloxy)-5-(1,3-dioxan-2-yl)phenol (99)

Ausbeute: 14.4 g (99% d. Th.) Schmelzpunkt: 82°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44–7.31 (m, 5 H, Ar-H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.96 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 5.69 (br s, 1 H, OH), 5.40 (s, 1 H, OCHO), 5.08 (s, 1 H, OCH₂Ph), 4.25–4.21 (m, 2 H, OCH₂), 3.98–3.91 (m, 2 H, OCH₂), 2.25–2.13 (m, 1 H, HCH), 1.43–1.38 (m, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 146.0 (COH), 145.7, 136.3, 132.7, 128.6, 128.3, 127.7, 117.7, 112.8, 111.9, 101.3, 71.08 (OCH₂Ph), 67.27 (OCH₂), 25.68 (HCH).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₁₇ H ₁₈ O ₄	286.1205	286.1226

Versuch 15: Darstellung des Biarylethers 100

Zu einer Lösung des Phenols **99** (14.5 g, 50.7 mmol) in DMF wfr. (90 mL) gibt man 4-Fluorbenzaldehyd (**79**) (6.24 mL, 57.8 mmol) und K_2CO_3 (7.17 g, 51.9 mmol). Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei 165°C gerührt, anschließend in Eiswasser gegossen und mit Et₂O (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lsg. (5 × 100) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und man entfernt das Lösemittel unter vermindertem Druck. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂) und man erhält den Biarylether **100** als farblosen Feststoff.



4-(2-(Benzyloxy)-5-(1,3-dioxan-2yl)phenoxy)benzaldehyd (100)

Ausbeute: 19.6 g (99% d. Th.) Schmelzpunkt: 87 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.90 (s, 1 H, CHO), 7.82–7.78 (m, 2 H, Ar-H), 7.33–7.30 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.23–7.21 (m, 3 H, Ar-H), 7.09–6.98 (m, 5 H, Ar-H), 5.46 (s, 1 H, OCHO), 5.04 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.27–4.20 (m, 2 H, OCH₂), 4.00–3.93 (m, 2 H, OCH₂), 2.26–2.13 (m, 1 H, HCH), 1.46–1.41 (m, 1 H, HCH).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ 190.8 (CHO), 163.7, 150.8, 143.2, 136.3, 132.9, 131.8, 130.9, 128.4, 127.9, 126.9, 124.0, 120.8, 116.4, 114.6, 100.7, 70.66 (OCH_2Ph), 67.35 (OCH_2), 25.65 (HCH).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^+] C_{24}H_{22}O_5$	390.1467	390.1466

Versuch 16: Reduktion von 100 zum Benzylalkohol 101

Man löst den Aldehyd **100** (16.0 g, 41.0 mmol) in EtOH (200 mL) und THF (200 mL), gibt NaBH₄ (1.55 g, 41.0 mmol) bei 0 °C portionsweise hinzu und lässt das Reaktionsgemisch über Nacht auftauen. Es wird im Vakuum eingeengt, man nimmt den Rückstand in H₂O auf und extrahiert mit EtOAc (3 × 150 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und man entfernt das Lösemittel i. vak.. Man erhält den Benzylalkohol **101** als farblosen Feststoff.



(4-(2-(Benzyloxy)-5-(1,3-dioxan-2-yl)phenoxy)phenyl)methanol (101)

Ausbeute: 16.1 g (100% d. Th.)

Schmelzpunkt: 80 °C

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29–7.15 (kombinierte Signale, 9 H, Ar-H), 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.95–6.89 (m, 2 H, Ar-H), 5.41 (s, 1 H, OCHO), 5.08 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.64 (s, 2 H, OCH₂), 4.24–4.20 (m, 2 H, OCH₂), 3.97–3.90 (m, 2 H, OCH₂), 2.24–2.12 (m, 1 H, HCH), 1.44–1.38 (m, 1 H, HCH).

 13 C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.9, 150.7, 145.0, 136.7, 134.7, 132.7, 128.5, 128.3, 127.7, 127.0, 122.7, 119.9, 117.0, 115.0, 100.9, 70.82 (OCH_2Ph), 67.32 (OCH_2), 65.04 (CH_2OH), 25.65 (HCH).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^+] C_{24}H_{24}O_5$	392.1624	392.1619

Versuch 17: Darstellung des Phosphoniumsalzes 96

Zu einer Lösung des Benzylalkohols **101** (15.2 g, 38.6 mmol) in MeCN (150 mL) gibt man PPh₃•HBr (14.0 g, 40.7 mmol) und erhitzt 12 h unter Rückfluß. Die Reaktionslösung wird eingeengt und man nimmt den Rückstand in CHCl₃ (100 mL) auf. Nach Zugabe 1,3-Propandiol (27.8 g, 0.37 mol), Triethylorthoformiat (20.9 g, 0.11 mol) und Tetrabutylammoniumtribromid (280 mg, 0.58 mmol) erhitzt man 12 h unter Rückfluss. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und man erhält das mit 1,3-Propandiol verunreinigte Phosphoniumsalz **96** als gelbes Öl. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Reinigungsschritte in der nachfolgenden WITTIG-Reaktion eingesetzt.



(4-(2-(Benzyloxy)-5-(1,3-dioxan-2-yl)phenoxy)benzyl)triphenylphosphoniumbromid (96)

57.3 g (verunreinigt mit 1,3-Propandiol, 0.67 mmol 96 /g)

Versuch 18: WITTIG-Olefinierung zum Stilben 102

Zu einer Lösung des Phosphoniumsalzes **96** (kontaminiert mit 1,3-Propandiol, 0.67 mmol **96** / g) (56.1 g, 37.6 mmol) in CH₂Cl₂ wfr. (500 mL) gibt man *ortho*-Vanillin (**76**) (7.46 g, 49.1 mmol), K₂CO₃ (15.7 g, 113.7 mmol) und eine Spatelspitze 18-Krone-6-Ether. Das Reaktionsgemisch wird 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT filtriert man über eine dünne Schicht SiO₂ und eluiert mit CH₂Cl₂. Man destilliert das Lösemittel im Vakuum ab, reinigt das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 4:1 \rightarrow 7:3) und erhält das Stilben **102** als farblosen Feststoff.



(*E*)-2-(4-(2-(Benzyloxy)-5-(1,3-dioxan-2yl)phenoxy)styryl)-6-methoxyphenol (102) Ausbeute: 12.6 g (71% d. Th.) Schmelzpunkt: 157 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.33 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H, *trans*-CH=CH), 7.26–7.13 (m, 8 H, Ar-H), 7.16 (d, *J* = 16.6 Hz, 1 H, *trans*-CH=CH), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.96–6.90 (m, 2 H, Ar-H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.77 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 5.95 (br s, 1 H, OH), 5.42 (s, 1 H, OCHO), 5.08 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.25–4.20 (m, 2 H, OCH₂), 3.98–3.91 (m, 2 H, OCH₂), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 2.24–2.14 (m,, 1 H, CCH₂), 1.43–1.39 (m, 1 H, CCH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.7, 150.7, 146.7 (COH), 145.0, 143.3, 136.6, 132.6, 132.3, 128.8, 128.3, 127.7, 127.6, 127.0, 123.9, 122.6, 121.5, 119.8, 119.5, 118.6, 117.1, 114.8, 109.2, 100.9, 70.80 (OCH₂Ph), 67.26 (OCH₂), 56.04 (OCH₃), 25.59 (HCH).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^{+}] C_{32}H_{30}O_{6}$	510.2042	510.2054

Versuch 19: Darstellung des Dialdehyds 103 via ULLMANN-Reaktion

Das Phenol **102** (4.80 g, 9.40 mmol) wird in einer Ullmann-Reaktion gemäß **AAV 4** mit 3-Brombenzaldehyd (**74**) umgesetzt. Man löst das Rohprodukt in THF (100 mL) und 2 M HCl (100 mL) und rührt 12 h bei RT. Die Reaktionslösung wird mit Et₂O (3×150 mL) extrahiert und man wäscht die vereinigten etherischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung. Man trocknet über MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel unter reduziertem Druck. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-hexane / EtOAc 3:2) gereinigt und man erhält den Dialdehyd **103** als farblosen Feststoff.



(*E*)-4-(Benzyloxy)-3-(4-(2-(3-formylphenoxy)-3methoxystyryl)phenoxy)benzaldehyd (103)

Ausbeute: 3.87 g (74% d. Th.)

Schmelzpunkt: 111 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.92 (s, 1 H, CHO), 9.81 (s, 1 H, CHO), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.51 (ddd, *J* = 7.5, 1.5, 1.3 Hz, Ar-H), 7.43 (dd, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, Ar-H), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.31 (m, 1 H, Ar-H), 7.26–7.10 (kombinierte Signale, 10 H, Ar-H), 6.92 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, Ar-H), 5.15 (s, 2 H, OCH₂Ph), 3.75 (s, 3 H, OCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ 191.9 (CHO), 190.2 (CHO), 159.3, 157.4, 155.5, 152.6, 145.9, 140.2, 137.9, 135.6, 132.3 (2 Signale), 130.5, 130.3, 130.2, 128.6, 128.1, 128.0, 127.0, 126.1, 123.8, 121.5, 121.3, 120.9, 118.1, 117.6, 114.9, 114.0, 111.6, 70.79 (OCH_2Ph), 55.98 (OCH_3).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₆ H ₂₈ O ₆	556.1886	556.1863

Versuch 20: MCMURRY-Cyclisierung zum Bis(stilben) 104

Der Dialdehyd **103** (2.70 g, 4.85 mmol) wird gemäß **AAV 3** umgesetzt. Das Rohprodukt, welches in den gängigen Lösemitteln sehr schwer löslich ist, wird durch Zugabe von EtOAc kristallisiert und man erhält das Bis(stilben) **104** als farblosen Feststoff.



(E/E)-Bis(stilben) 104

Ausbeute: 1.91 g (75% d. Th.) Schmelzpunkt: 255 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H), 7.51 (d, *J* = 16.3 Hz, 1 H, *trans*-CH=CH), 7.43–7.40 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.36–7.32 (m, 1 H, Ar-H), 7.21–7.08 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.91 (d, *J* = 16.3 Hz, 1 H, *trans*-CH=CH), 6.90 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, *trans*-CH=CH),

6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.75 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.13 (d, J = 16.1 Hz, 1 H, *trans*-CH=CH), 5.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 5.28 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.01 (s, 3 H, OCH₃).

¹³C NMR: Löslichkeit zu gering

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M⁺] C ₃₆ H ₂₈ O ₄	524.1988	524.2020

Versuch 21: Darstellung von Marchantin O (17)

Das Bis(stilben) **104** (2.55 g, 4.86 mmol) wird in CHCl₃ (300 mL) gelöst und nach Zugabe von Pd/C (5%) (500 mg) in einer Parr-Hydrierapparatur bei 3 bar H₂ 72 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und man engt die Reaktionslösung unter reduziertem Druck ein. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 7:3) gereinigt und man erhält Marchantin O (**17**) als farbloses Öl.



Marchantin O (17) Ausbeute: 2.13 g (95% d. Th.)

ОН

¹H-NMR und ¹³C-NMR: siehe Kapitel 3.1.2

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₂₉ H ₂₆ O ₄	438.1831	438.1840

Versuch 22: Darstellung des Monobenzylethers 106^[74]

Man löst 2,3-Dihydroxybenzaldehyd (**105**) (14.0 g, 0.10 mol) in THF wfr. (250 mL) und gibt bei 0°C NaH (6.08 g, 0.25 mol) portionsweise zu. Es wird 1h bei RT gerührt, wobei sich das Reaktionsgemisch tiefgrün färbt. Danach tropft man BnBr (12.0 mL, 0.10 mol) in THF wfr. (50 mL) zu und lässt 48 h bei RT rühren. Es wird vorsichtig mit H₂O hydrolysiert und mit CHCl₃ (2 × 150 mL) extrahiert. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit 2M HCl wird noch einmal mit CHCl₃ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels unter reduziertem Druck wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, CH₂Cl₂ / *n*-Hexan 8:2 \rightarrow 9:1) gereinigt. Man erhält den Monobenzylether **106** als gelben Feststoff.



3-(Benzyloxy)-2-hydroxybenzaldehyd (106) Ausbeute: 13.5 g (58% d.Th.) Schmelzpunkt: 81°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.08 (s, 1 H, OH), 9.92 (s, 1 H, CHO), 7.46–7.44 (m, 2 H, OBn), 7.40–7.36 (m, 2 H, OBn), 7.33–7.31 (m, 1 H, OBn), 7.19 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.13 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.90 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 5.20 (s, 2 H, OCH₂Ph).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 196.5 (CHO), 152.4, 147.2, 136.5, 128.7, 128.1, 127.4, 125.3, 121.2, 121.1, 119.5, 71.48 (OCH_2Ph).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₁₄ H ₁₂ O ₃	228.0786	228.0757

Versuch 23: Reduktion von 77 zum Benzylalkohol 108

Zu einer Lösung des Aldehyds **77** (10.0 g, 31.8 mmol) in EtOH (300 mL) gibt man bei 0°C portionsweise NaBH₄ (1.20 g, 31.8 mmol) und lässt über Nacht auftauen. Nach Einengen des Reaktionsgemisches am Rotationsverdampfer nimmt man den Rückstand in H₂O auf und extrahiert mit CH₂Cl₂ (3 × 150 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂Cl₂ / *n*-Hexan 1:1) und man erhält Verbindung **108** als farblosen Feststoff.



(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2methoxyphenoxy)phenyl)methanol (108) Ausbeute: 7.56 g (75 % d.Th.) Schmelzpunkt: 86°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28–7.24 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 5.40 (s, 1 H, OCH₂Ph), 4.60 (s, 2 H, CH₂OH), 4.23–4.18 (m, 2 H, OCH₂), 3.96–3.89 (m, 2 H, OCH₂), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 2.22–2.10 (m, 1 H, HCH), 1.42–1.37 (m, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 151.7, 144.7, 135.0, 132.1, 128.5, 122.6, 119.1, 117.3, 112.44, 101.0, 67.32 (OCH₂), 64.91 (CH₂OH), 56.09 (OCH₃), 25.65 (HCH).

Versuch 24: Darstellung des Phosphoniumsalzes 107

Der Benzylalkohol **108** (10.1 g, 31.9 mmol) und PPh₃•HBr (11.5 g, 33.5 mmol) werden in MeCN (150 mL) gelöst und man refluxiert 12 h. Nach Einengen des Reaktionsgemisches am Rotationsverdampfer nimmt man den Rückstand in CHCl₃ (100 mL) auf und versetzt mit 1,3-Propandiol (22.8 g, 0.30 mol), Triethylorthoformiat (13.1 g, 88.4 mmol) und Tetrabutylammoniumtribromid (228 mg, 0.47 mmol). Es wird 12 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Phosphoniumsalz **107**, kontaminiert mit 1,3-Propandiol (0.72 mmol **107** / g), als gelbes Öl. Dieses Rohprodukt wird ohne weitere Reinigungsschritte in der nachfolgenden WITTIG-Reaktion eingesetzt.



(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)benzyl)triphenylphosphoniumbromid (107)

Ausbeute: 44.1 g Rohprodukt (0.72 mmol/g)

Versuch 25: WITTIG-Olefinierung zum Stilben 109

Das Phosphoniumsalz **107** (verunreinigt mit 1,3-Propandiol, 0.72 mmol **107** / g) (30.6 g, 22.0 mmol) wird in CH_2Cl_2 wfr. (300 mL) gelöst. Nach Zugabe des Aldehyds **106** (6.53 g, 28.6 mmol), K_2CO_3 wfr. (9.12 g, 66.0 mmol) und einer Spatelspitze 18-Krone-6-Ether erhitzt man 24 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf RT filtriert man das Reaktionsgemisch über eine dünne Schicht Kieselgel und eluiert mit *n*-Hexan / EtOAc 1:1. Nach Abtrennung des Lösemittels erhält man das Rohprodukt als gelbes Öl. Die Reinigung erfolgt mittels Flashsäulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 3:2) und liefert das Stilben **109** (E/Z-Gemisch 70:30) als farbloses Harz.



(*E/Z*)-2-(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)styryl)-6-(benzyloxy)phenol (109)

Ausbeute: 7.06 g (63 % d.Th.)

Komplexe NMR-Spektren.

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₂ H ₃₀ O ₆	510.2042	510.2027

Versuch 26: Darstellung des Dialdehyds 110 via ULLMANN-Reaktion

Man setzt das Phenol **109** (6.00 g, 11.8 mmol) mit 3-Brombenzaldehyd (**74**) (2.77 mL, 23.6 mmol) gemäß **AAV 4** um. Das Rohprodukt wird in einem 1:1-Gemisch aus 2M HCl und THF (200 mL) gelöst und man rührt 12 h bei RT. Es wird mit Et₂O (3×150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknet über MgSO₄, filtriert ab, entfernt das Lösemittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Flashsäulenchromatographie (*n*-Hexan / EtOAc 3:2). Man erhält den Dialdehyd **110** (E/Z-Gemisch 85:15) als farblosen Feststoff.



(*E/Z*)-3-(4-(3-(Benzyloxy)-2-(3-formylphenoxy)styryl)phenoxy)-4-methoxybenzaldehyd (110) Ausbeute: 4.79 g (73% d.Th) Schmelzpunkt: 65°C

Komplexe NMR-Spektren.

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^+] C_{36}H_{28}O_6$	556.1886	556.1882

Versuch 27: MCMURRY-Cyclisierung zum Bis(stilben) 111

Der Dialdehyd **110**(1.00 g, 1.80 mmol) wird entsprechend **AAV 3** umgesetzt. Das Rohprodukt, welches in den gängigen Lösemitteln sehr schwer löslich ist, wird durch Zugabe von EtOAc kristallisiert und man erhält das Bis(stilben) **111** als farblosen Feststoff.



(*E/E*)-Bis(stilben) 111 Ausbeute: 680 mg (72% d.Th.) Schmelzpunkt: 260°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, Ar-H), 7.52 (dd, *J* = 7.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.52 (d, *J* = 16.3 Hz, 2 H, *trans*-CH=CH)), 7.42–7.37 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.35–7.31 (m, 1 H, Ar-H), 7.24–7.16 (kombinierte Signale, 5 H, Ar-H), 7.13–7.09 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 16.1 Hz, 2 H, *trans*-CH=CH), 6.68–6.80 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 6.14 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H, *trans*-CH=CH), 5.52 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H, Ar-H), 5.26 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.00 (s, 3 H, OCH₃).

¹³C-NMR: Löslichkeit zu gering.

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^+] C_{36}H_{28}O_4$	524.1988	524.1971

Versuch 28: Darstellung von Marchantin P (18)

Das zu hydrierende Alken **111** (15.1 mg, 28.8 μ mol) wird in CHCl₃ (40 mL) gelöst. Nach Zugabe von Palladium (5%) auf Aktivkohle (20 mg) wird in einem Parr-Autoklaven 96 h bei 20 bar hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators destilliert man das Lösemittel im Vakuum ab und reinigt das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 1:1). Man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.



Marchantin P (18) Ausbeute: 12.1 mg (96% d.Th.) Schmelzpunkt: 62°C

¹H-NMR und ¹³C-NMR: siehe Kapitel 3.1.3

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M⁺] C ₂₉ H ₂₆ O ₄	438.1831	438.1828

Versuch 29: Darstellung des Boronsäureesters 116

Zur Boronsäure **113** (16.5 g, 99.4 mmol) gelöst in CH_2CI_2 (1L) gibt man Pinakol (17.7 g, 150 mmol) sowie MgSO₄ wfr. (120 g, 1.00 mol) und rührt 12 h bei RT. Man filtriert vom MgSO₄ ab und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₂CI₂) und ergibt das Produkt als farblose Flüssigkeit.



2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-4,4,5,5tetramethyl-1,3,2dioxaborolan (116)

Ausbeute: 22.7 g (92% d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, Ar-H), 6.70–6.68 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 2.52 (s, 3 H, CH₃), 1.31 (s, 12 H, OC(CH₃)₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.7, 147.2, 137.9, 115.5, 110.1, 83.10 (OC(CH₃)₂), 54.94 (OCH₃), 24.88 (OC(CH₃)₂), 22.41 (CH₃).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^{+}] C_{14}H_{21}BO_{3}$	248.1584	248.1590

Versuch 30: Darstellung des Phosphoniumsalzes 114

Man löst den Boronsäureester **116** (10.0 g, 40.3 mmol) in CCl₄ (200 mL) und gibt unter Rühren NBS (7.90 g, 44.3 mmol) und eine Spatelspitze AIBN zu. Es wird 4 h mit zusätzlicher Bestrahlung (Tageslichtlampe 300 W) unter Rückfluss erhitzt. Man kühlt das Reaktionsgemisch zunächst auf RT, dann im Eisbad ab und filtriert vom Succinimid ab. Das Filtrat wird im Vakuum vom Lösemittel befreit, der Rückstand in Toluol (200 mL) aufgenommen und nach Zugabe von Triphenylphosphin (11.6 g, 44.3 mmol) erhitzt man 12 h unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und man saugt den entstandenen farblosen Niederschlag ab.



(5-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)triphenylphosphoniumbromid (114)

Ausbeute: 17.6 g (74% d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82–7.78 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 7.69–7.61 (kombinierte Signale, 7 H, Ar-H), 7.55–7.50 (kombinierte Signale, 6 H, Ar-H), 6.88–6.81 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 5.58 (d, J_{31P-1H} = 15.1 Hz, 2 H, Ar-CH₂P), 3.56 (s, 3 H, OCH₃), 1.07 (s, 12 H, OC(CH₃)₂).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 162.3 (2 Signale), 138.6 (2 Signale), 136.0, 135.9, 135.1, 135.0, 134.6, 134.5, 130.1, 130.0, 118.4, 117.5, 116.0, 115.9, 115.1 (2 Signale), 83.78 (OC(CH_3)_2), 55.42 (OCH_3), 30.88, 30.43, 24.83 (OC(CH_3)_2).

Versuch 31: Darstellung des Esters 119

Zu einer Lösung der Benzoesäure **118** in Methanol (100 mL) gibt man H_2SO_4 konz. (1 mL) und erhitzt 12 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf RT gießt man auf Eiswasser, saugt den ausgefallenen farblosen Niederschlag ab und wäscht mit wenig kaltem Wasser nach. Man trocknet 24 h über CaCl₂ i. Vak..



4-Brom-3,5-dihydroxybenzoesäuremethylester (119) Ausbeute: 25.8 g (97% d.Th.) Schmelzpunkt: 227°C

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄): δ 7.03 (s, 2 H, Ar-H), 3.85 (s, 3 H, COOCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, MeOD-d_4): δ 168.3 (COOCH_3), 156.8, 131.2, 108.8, 105.3, 52.83 (COOCH_3).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₈ H ₇ BrO₄	245.9528	245.9546

Versuch 32: Synthese des Diacetats 120

Man suspendiert das Diphenol **119** (20.0 g, 80.9 mmol) in Ac₂O (150 mL) und gibt vorsichtig wenige Tropfen konz. H_2SO_4 zu, bis eine klare Lösung entsteht. Nachdem das Reaktionsgemisch noch eine halbe Stunde bei RT gerührt wurde, gießt man es auf Eis, wobei das Produkt als farbloser Feststoff ausfällt. Wenn alles aufgetaut ist, wird abgesaugt, ausgiebig mit Wasser gewaschen und über CaCl₂ i. Vak. getrocknet.



3,5-Diacetoxy-4-brombenzoesäuremethylester (120) Ausbeute: 26.6 g (98% d.Th.) Schmelzpunkt: 105°C

 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 2 H, Ar-H), 3.92 (s, 3 H, COOCH_3), 2.38 (s, 6 H, OCCH_3).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ 167.9 (C=O), 164.8 (C=O), 149.5, 130.6, 122.1, 117.1, 52.60, 20.66.

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^{+}] C_{12}H_{11}BrO_{6}$	329.9739	329.9738

Versuch 33: Benzylierung von 119

Man löst das Diphenol **119** (25.0 g, 0.10 mol) in DMF wfr. (200 mL) und gibt K_2CO_3 (41.5, 0.30 mol) zu. Nach Zutropfen von Benzylbromid (29.7 mL, 0.25 mol) wird 12 h bei RT gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Das ausgefallene farblose Produkt **132** wird abgesaugt und zur Reinigung aus EtOAc umkristallisiert.



3,5-Bis(benzyloxy)-4-brombenzoesäuremethylester (132) Ausbeute: 40.2 g (94% d.Th.) Schmelzpunkt: 125°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51–7.49 (kombinierte Signale, 4 H, Ar-H), 7.41–7.37 (kombinierte Signale, 4 H, Ar-H), 7.34–7.30 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H, darunter: 7.32 (s, 2 H, Ar-H)), 5.20 (s, 4 H, OCH₂Ph), 3.90 (s, 3 H, OCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (COOCH₃), 156.3, 136.2, 130.1, 128.6, 128.0, 127.1, 108.4, 107.3, 71.08 (OCH₂Ph), 52.43 (COOCH₃).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₂₂ H ₁₉ BrO ₄	426.0467	426.0471

Versuch 34: Veresterung von 3,5-Dihydroxybenzoesäure 127

3,5-Dihydroxybenzoesäure (**127**) (30.0 g, 0.19 mol) wird in MeOH (500 mL) gelöst. Nach Zugabe von 1.80 ml konzentrierter Schwefelsäure wird das Reaktionsgemisch 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend lässt man die Lösung auf RT abkühlen und neutralisiert mit 2M NaOH-Lösung. Nachdem das Lösemittel unter reduziertem Druck abdestilliert wurde, wird der Rückstand in EtOAc (250 mL) aufgenommen und die Lösung mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels erhält man das Produkt **128** als farblosen Feststoff.



3,5-Dihydroxybenzoesäuremethylester (128) Ausbeute: 30.7 g (95% d. Th.) Schmelzpunkt: 161°C

¹H-NMR (MeOD-d₄): δ (d, J = 2.3 Hz, 2 H, Ar-H) (t, J = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 3.85 (s, 3 H, COOCH₃).

¹³C-NMR (MeOD-d₄): δ 168.8 (COOCH₃), 159.9, 133.1, 108.9, 108.3, 52.58.

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^+] C_8 H_8 O_4$	168.0423	168.0423

Versuch 35: lodierung von 128^[80]

lod (9.44 g, 37.2 mmol) und NaHCO₃ (3.13 g, 37.3 mmol) werden bei 0°C in kleinen Portionen zu einer Lösung des Methylesters **128** (5.00 g, 29.7 mmol) in einer 1:1-Mischung aus THF und H₂O (100 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 4 Tage bei RT gerührt. Nach Filtration über Celite wird dreimal mit Et₂O extrahiert die vereinigten organischen Phasen werden 5 x mit gesättigter Natriumsulfit-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Solvens im Vakuum abdestilliert wurde, erhält man das Rohprodukt als gelben Feststoff. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus EtOAc und liefert das Produkt **129** als farblose Kristalle.



4-lod-3,5-dihydroxybenzoesäuremethylester (129) Ausbeute: 5.59 g (64% d. Th.) Schmelzpunkt: 215-217°C

¹H-NMR (MeOD-d₄): δ 6.97 (s, 2 H, Ar-H), 3.86 (s, 3 H, COOCH₃). ¹³C-NMR (MeOD-d₄): δ 166.4 (COOCH₃), 159.7, 132.6, 107.4, 82.18, 52.81.

Versuch 36: Synthese von 130

Zu einer Suspension des Iodids **129** (2.50 g, 8.93 mmol) in Ac_2O (10 mL) gibt man einige Tropfen konz. H_2SO_4 bis sich eine klare Lösung gebildet hat. Man lässt eine halbe Stunde bei RT rühren und gießt das Reaktionsgemisch auf ca. 150 ml Eis. Das ausgefallene farblose Produkt wird abgesaugt, ausgiebig mit Wasser gewaschen und über CaCl₂ i. Vak. getrocknet.



3,5-Diacetoxy-4-iodbenzoesäuremethylester (130) Ausbeute: 3.31 g (98% d. Th.) Schmelzpunkt: 132°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.65 (s, 2 H, Ar-H), 3.91(s, 3 H, COOCH₃), 2.39 (s, 6 H, OCCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl3) δ 168.0 (C=O), 165.0 (C=O), 152.6, 132.1, 121.1, 95.16, 52.60, 21.10.

Versuch 37: Darstellung von 131

Man löst das Diphenol **129** (5.00 g, 17.0 mmol) in DMF wfr. (100 mL) und gibt K_2CO_3 (7.04 g, 51.0 mmol) zu. Nach Zutropfen von Benzylbromid (10.5 mL, 42.5 mmol) wird 12 h bei RT gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Das ausgefallene farblose Produkt wird abgesaugt und zur Reinigung aus EtOAc umkristallisiert.



3,5-Bis(benzyloxy)-4-iodbenzoesäuremethylester (131)

Ausbeute: 7.34 g (91% d.Th.)

Schmelzpunkt: 127°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.53 (kombinierte Signale, 4 H, Ar-H), 7.42–7.39 (kombinierte Signale, 4 H, Ar-H), 7.35–7.31 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.23 (s, 2 H, Ar-H), 5.22 (s, 4 H, OCH₂Ph), 3.92 (s, 3 H, OCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (COOCH₃), 158.8, 136.2, 131.8, 128.6, 128.0, 127.1, 106.5, 71.23 (OCH₂Ph), 52.45 (COOCH₃).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₂₂ H ₁₉ IO ₄	474.0328	474.0329

Versuch 38: WITTIG-Olefinierung zum Stilben 117

Man gibt zu einer Lösung des Biaryls **115** (12.5 g, 38.1 mmol) und des Phosphoniumsalzes **114** (24.7 g, 41.9 mmol) in CH_2Cl_2 wfr. (400 mL) unter Rühren K_2CO_3 (5.79 g, 41.9 mmol) und eine Spatelspitze 18-Krone-6. Es wird 48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf RT filtriert man über eine dünne Kieselgelschicht und eluiert mit

CH₂Cl₂. Das Solvens wird im Vakuum abdestilliert und die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 2:1 \rightarrow 3:2 \rightarrow 1:1).



(*E/Z*)-2-(2-(2-(5'-(1,3-dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'biphenyl]-3-yl)vinyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (117)

Ausbeute: 19.1 g (90% d.Th.) Schmelzpunkt: 90-91°C

Anmerkung: Das Stilben **117** liegt als E/Z-Gemisch (65:35) vor. Zur Vereinfachung wurden die Isomere chromatographisch getrennt und nur das (E)-Stilben NMR-spektroskopisch charakterisiert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (d, *J* = 16.3 Hz, 1 H, *trans*-C*H*=CH), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.38 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.98 (d, *J* = 16.3 Hz, 1 H, *trans*-C*H*=CH), 6.95 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.78 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1 H, Ar-H), 5.48 (s, 1 H, OCHO), 4.26–4.22 (m, 2 H, OCH₂), 3.99–3.93 (m, 2 H, OCH₂), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 2.26–2.14 (m, 1 H, HCH), 1.44–1.39 (m, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.9, 157.6, 156.9, 146.0, 138.0, 131.1, 130.5, 130.1, 129.3, 129.0, 128.1, 127.8 (2 Signale), 126.8, 126.3, 112.4, 111.2, 110.8, 109.2, 101.6 (OCHO), 83.38 (OC(CH₃)₂), 67.33 (OCH₂), 55.92 (OCH₃), 55.81 (OCH₃), 55.12 (OCH₃), 25.81 (CH₂CH₂CH₂), 24.94 (OC(CH₃)₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₃ H ₃₉ BO ₇	558.2789	558.2767

Versuch 39: Darstellung des S-Phos-Liganden 126^[79]

Zu einer gerührten Lösung von 1,3-Dimethoxybenzol (**123**) (1.00 mL, 7.60 mmol) in THF wfr. (20 mL) gibt man bei 0°C tropfenweise *n*-BuLi (2.5M in Hexan, 3.10 mL, 7.75 mmol) und rührt weitere 4 h bei RT. Dann wird wieder auf 0°C abgekühlt und man tropft 2-Bromchlorbenzol (**124**) (0.80 mL, 6.84 mmol) langsam über einen Zeitraum von 15 min zu und rührt eine weitere Stunde bei 0°C. Nach Kühlen auf –78°C gibt man wieder tropfenweise BuLi zu (2.5M in Hexan, 3.10 mL, 7.75 mmol) und rührt weitere 30 min bei dieser Temperatur (dabei kann sich das Reaktionsgemisch verfestigen, so dass die Zugabe von etwas THF notwendig werden kann). Man gibt Chlordicyclohexylphosphin (1.52 mL, 6.88 mmol) zu, rührt eine weitere Stunde und lässt auf RT auftauen. Es wird über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und mit EtOAc eluiert. Nach Entfernen des Lösemittels unter reduziertem Druck erhält man das Rohprodukt als gelben Feststoff. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Aceton und liefert die Zielverbindung als farblosen Feststoff.



Dicyclohexyl(2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2yl)phosphin (126) Ausbeute: 1.25 g (44% d.Th.) Schmelzpunkt: 161°C

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 7.59 (m, 1 H, Ar-H), 7.41–7.37 (m, 1 H, Ar-H), 7.24–7.18 (m, 3 H, Ar-H), 6.43 (d, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 3.34 (s, 6 H, OCH₃), 1.86–1.61 (m, 12 H, Cy), 1.28–1.15 (m, 10 H, Cy).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ 158.5, 144.3, 144.0, 137.3, 137.1, 132.8 (2 Signale), 132.4, 132.3, 129.2, 128.8, 128.5, 128.3, 126.8, 121.3, 121.2, 104.0, 55.27, 35.08, 34.92, 31.04, 30.87, 30.31, 30.21, 28.21, 28.16, 28.10, 28.08, 27.10.

Versuch 40: SUZUKI-Kupplung zwischen Boronsäureester 117 und Bromid 132

Man löst den Boronsäureester **117** (17.4 g, 31.2 mmol) und das Bromid **132** (20.0 g, 46.8 mmol) in einem Lösemittelgemisch aus Toluol (150 mL), Ethanol (75 mL) und 2 M Na₂CO₃-Lösung (75 mL). Man entgast ca. 10 min mit Argon und gibt anschließend Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (1.8 g, 1.56 mmol) hinzu. Das Reaktionsgemisch wird 48 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT abkühlen gelassen und über eine dünne Kieselgelschicht filtriert. Man eluiert mit Et₂O nach und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc $2:1 \rightarrow 3:2 \rightarrow 1:1$) und man erhält das Produkt als farblosen Feststoff.



(*E/Z*)-2'-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxybiphenyl-3yl)vinyl)-2,6-bis(benzyloxy)-4'-methoxybiphenyl-4benzoesäuremethylester (133)

Ausbeute: 22.3 g (92% d.Th.) Schmelzpunkt: 107°C

Komplexe NMR-Spektren.

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₄₉ H ₄₆ O ₉	778.3142	778.3183
Versuch 41: Katalytische Hydrierung von 133

Das zu hydrierende Alken **133** (10.0 g, 12.8 mmol) wird gemäß **AAV 2** umgesetzt und man reinigt das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 1:1). Man erhält Verbindung **134** als farblosen Feststoff.



2'-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxybiphenyl-3yl)ethyl)-2,6-dihydroxy-4'-methoxybiphenyl-4benzoesäuremethylester (134) Ausbeute: (7.54 g, 98% d.Th.) Schmelzpunkt: 90°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, *J* = 8.3, 1 H, Ar-H), 7.25–7.19 (kombinierte Signale, 4 H, Ar-H), 7.12 (d, *J* = 8.5, 1 H, Ar-H), 6.94–6.81 (kombinierte Signale, 5 H, Ar-H), 6.73 (d, *J* = 8.0, 1 H, Ar-H), 5.47 (s, 1 H, OCHO), 5.04 (br s, 1 H, CH₂O*H*), 4.26–4.22 (m, 2 H, OCH₂), 4.00–3.94 (m, 2 H, OCH₂), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 2.86–2.71 (kombinierte Signale, 4 H, CH₂CH₂), 2.26–2.15 (m, 1 H, HCH), 1.44–1.40 (m, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.7 (COOCH₃), 157.3, 155.5, 154.1, 154.0, 144.2, 132.6, 132.5, 131.3, 131.0, 129.2, 128.4, 127.9, 127.5, 126.3, 120.6 (2 Signale), 119.0, 118.9, 116.0, 113.2, 111.1, 110.8, 108.6, 108.5, 101.6 (OCHO), 67.35 (OCH₂), 55.89 (OCH₃), 55.81 (OCH₃), 55.31(OCH₃), 52.16 (OCH₃), 35.89 (CH₂CH₂), 35.29 (CH₂CH₂), 25.79 (CH₂CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₅ H ₃₆ O ₉	600.2359	600.2361

Versuch 42: Reduktion des Esters 134

Man löst das Bibenzyl **134** (5.80 g, 9.66 mmol) in THF wfr. (200 mL). Unter Eiskühlung gibt man LiAlH₄ (2.57 g, 67.6 mmol) zu und erhitzt anschließend 12 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf RT gibt man unter Eiskühlung vorsichtig Wasser (100 mL) zu. Es wird über Seesand abgesaugt und mit EtOAc nachgewaschen. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert und man trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man Verbindung **135** als farblosen Feststoff.



2'-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxybiphenyl-3yl)ethyl)-4-(hydroxymethyl)-4'methoxybiphenyl-2,6-diol (135) Ausbeute: (4.95 g, 90% d.Th.) Schmelzpunkt: 85°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.22 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.86–6.84 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 6.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.37 (s, 2 H, Ar-H), 5.93 (br s, 2 H, Ar-OH), 5.41 (s, 1 H, OCHO), 4.22 (br s, 2 H, CH₂OH), 4.17–4.13 (m, 2 H, OCH₂), 3.89–3.84 (m, 2 H, OCH₂), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 3.62 (s, 3 H, OCH₃), 3.57 (s, 3 H, OCH₃), 2.68–2.65 (kombinierte Signale, 4 H, CH₂CH₂), 2.17–2.05 (m, 1 H, HCH), 1.31–1.27 (m, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.9, 157.5, 155.4, 154.5, 154.5, 144.4, 142.7, 133.7, 132.8, 131.3, 130.8, 129.3, 128.4, 128.1, 127.7, 126.5, 122.85, 115.7, 113.6, 112.6, 110.9, 105.5, 101.7 (OCHO), 67.39 (OCH₂), 64.31 (CH₂OH), 55.95 (OCH₃), 55.81 (OCH₃), 55.22 (OCH₃), 36.49 (CH₂CH₂), 36.19 (CH₂CH₂), 25.68 (CH₂CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₄ H ₃₆ O ₈	572.2410	572.2427

Versuch 43: Hydrolyse des Dioxans 135

Das Dioxan **135** (3.00 g, 5.24 mmol) wird in einer 1:1-Mischung aus THF und 2 M HCl (150 mL) gelöst und 12 h bei RT gerührt. Man nimmt das Reaktionsgemisch in EtOAc auf und extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit EtOAc. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Rohprodukt als gelbes Öl. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 7:3) und liefert den Aldehyd **136** als farblosen Feststoff.



5'-(2-(2',6'-Dihydroxy-4'-(hydroxymethyl)-4methoxybiphenyl-2-yl)ethyl)-2',6-dimethoxybiphenyl-3carbaldehyd (136) Ausbeute: 2.38 g (88% d.Th.) Schmelzpunkt: 150°C ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.86 (s, 1 H, CHO), 7.84 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.93 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.89 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.54 (s, 2 H, Ar-H), 5.09 (br s, 2 H, Ar-OH), 4.41 (s, 2 H, CH₂OH), 3.82 (s, 6 H, OCH₃), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 2.72 (br s, 4 H, CH₂CH₂).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃): δ 191.4 (CHO), 162.3, 160.5, 155.3, 154.2, 144.6, 143.0, 133.4, 133.1, 132.7, 132.0, 131.2, 129.0, 126.3, 121.3, 116.1, 113.3, 113.0, 111.0, 110.8, 105.6, 64.87 (CH₂OH), 55.98 (OCH₃), 55.83 (OCH₃), 55.30 (OCH₃), 36.03 (CH₂CH₂), 35.82 (CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₁ H ₃₀ O ₇	514.1992	514.1969

Versuch 44: Oxidation des Benzylakohols 136

Der Benzylalkohol **136** (2.34 g, 4.96 mmol) wird in CH_2Cl_2 wfr. (150 mL) gelöst und man gibt PCC auf Aluminiumoxid (1mmol / g) (7.04 g, 7.04 mmol) zu. Es wird 12 h bei RT gerührt, filtriert und nach Einengen des Rohprodukts unter reduziertem Druck erfolgt die Reinigung mittels Flashsäulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 2:3). Man erhält den Dialdehyd **138** als farblosen Feststoff.



5'-(2-(4'-Formyl-2',6'-dihydroxy-4-methoxybiphenyl-2yl)ethyl)-2',6-dimethoxybiphenyl-3-carbaldehyd (138)

Ausbeute: 1.62 g (64% d.Th.)

Schmelzpunkt: 96°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.85 (s, 1 H, CHO), 9.80 (s, 1 H, CHO), 7.84 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.04 (s, 2 H, Ar-H), 7.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.92 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.90 (dd, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 5.36 (br s, 2 H, Ar-OH), 3.82 (s, 6 H, OCH₃), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 2.72 (br s, 4 H, CH₂CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.8 (CHO), 191.3 (CHO), 162.1, 160.9, 155.9, 154.8 (Ar-OH), 144.1, 137.5, 133.0, 132.4, 131.8, 131.1, 129.5, 128.9, 128.7, 126.2, 120.7, 120.3, 116.3, 113.2, 111.2, 110.9, 108.5, 55.98 (OCH₃), 55.81 (OCH₃), 55.33 (OCH₃), 36.00 (CH₂CH₂), 35.68 (CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₁ H ₂₈ O ₇	512.1835	512.1832

Versuch 45: Cyclisierung zum Bisbibenzyl 138 via MCMURRY-Reaktion

Der Dialdehyd **138** (1.00 g, 1.95 mmol) wird gemäß **AAV 3** umgesetzt und die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flashsäulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 7:3). Man erhält das Stilben **67** als farblosen Feststoff.



Diphenol 67 Ausbeute: 446 mg (48% d.Th.) Schmelzpunkt: 136°C

¹H-NMR und ¹³C-NMR: siehe Kapitel 3.2.1.1

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₁ H ₂₈ O ₅	480.1973	480.1977

Versuch 46: Acetylierung des Diphenols 67

Man löst das Diphenol **67** (100 mg, 0.21 mmol) in frisch destilliertem Ac_2O (8 mL) und gibt unter Rühren einige Tropfen Pyridin hinzu. Es wird 12 h bei 100°C gerührt, auf RT abkühlen gelassen und mit Eiswasser versetzt. Danach extrahiert man die wässrige Phase dreimal mit EtOAc und wäscht die vereinigten organischen Phasen bis zur Neutralisation mit ges. NaHCO₃-Lösung. Man trocknet über MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flashsäulenchromatographie (SiO₂, *n*- Hexan / EtOAc 7:3) und man erhält das Diacetat **65** als farblosen Feststoff.



Diacetat 65

Ausbeute: 110 mg (93% d.Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.09–7.01 (kombinierte Signale, 4 H, Ar-H), 6.94 (s, 1 H, Ar-H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.77–6.73 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 6.62 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, *cis*-CH=CH), 6.56 (d, *J* = 12.1, 1 H, *cis*-CH=CH), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 2.81 (m_c, 2 H, CH₂CH₂), 2.63 (m_c, 1 H, CH₂CH₂), 2.22 (m_c, 1 H, CH₂CH₂), 1.84 (s, 3 H, ArOCOCH₃), 1.83 (s, 3 H, ArOCOCH₃).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.9 (ArOCOCH₃), 168.7 (ArOCOCH₃), 159.4, 156.6, 155.3, 150.4, 149.8, 143.5, 139.8, 135.6, 133.9, 133.5, 131.5, 131.1, 130.1, 128.8, 128.3, 128.0, 127.3 (2 Signale), 126.7, 123.3, 120.9, 120.8, 113.9, 110.778, 110.73, 110.55, 55.84 (OCH₃), 55.64 (OCH₃), 55.13 (OCH₃), 38.46 (CH₂CH₂), 36.59 (CH₂CH₂), 20.46 (ArOCOCH₃), 20.32 (ArOCOCH₃).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₅ H ₃₂ O ₇	564.2148	564.2166

Versuch 47: lodierung von 3-Hydroxybenzoesäure (144)

Man löst 3-Hydroxybenzoesäure (**144**) (20.8 g, 0.15 mol) in 2 M NaOH-Lösung (350 mL) und tropft innerhalb 1 h eine Lösung von lod (35.1 g, 0.14 mol) und Kaliumiodid (27.5 g, 0.17 mol) in Wasser (150 mL) zu. Nachdem 20 min bei RT gerührt wurde tropft man unter Kühlung (Wasserbad) konz. Salzsäure (150 mL) hinzu und saugt den Niederschlag ab. Dieser wird aus einem Ethanol-Wasser-Gemisch (1:5, 150 mL) umkristallisiert und über CaCl₂ i. Vak. getrocknet. Man erhält den Iodaromaten **146** als farblosen Feststoff.



3-Hydroxy-4-iodbenzoesäure (146) ^[92]
Ausbeute: 17.0 g (43% d. Th.)
Schmelzpunkt: 223°C

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 13.01 (s, 1 H, COOH), 10.72 (s, 1 H, OH), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, Ar-H), 7.43 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, Ar-H), 7.13 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ 166.8 (COOH), 156.7, 139.0, 132.1, 121.5, 115.0, 90.97.

Versuch 48: Veresterung von 3-Hydroxy-4-iodbenzoesäure (146)

3-Hydroxy-4-iodbenzoesäure (**146**) (15.0 g, 56.8 mmol) werden in Methanol (30 mL) gelöst und man gibt einige Tropfen konz.H₂SO₄ zu. Es wird 12 h unter Rückfluss erhitzt. Man lässt das Reaktionsgemisch auf RT abkühlen und neutralisiert mit 2 M NaOH-Lösung. Nachdem das Lösemittel im Vakuum abdestilliert wurde, nimmt man den Rückstand in EtOAc (100 mL) auf und wäscht zweimal mit Wasser und einmal mit ges. NaCl-Lösung. Nach Trocknen über MgSO₄, Filtrieren und Entfernen des Lösemittels erhält man den Carbonsäureester **147** als farblosen Feststoff.



3-Hydroxy-4-iodbenzoesäuremethylester (147)

Ausbeute: 12.7 g (81% d. Th.) Schmelzpunkt: 156°C

¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ 10.79 (s, 1 H, OH), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.14 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 3.82 (s, 3 H, OCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6-DMSO): δ 165.8 (COOCH_3), 156.9, 139.3, 130.8, 121.2, 114.7, 91.64, 52.26 (OCH_3).

Versuch 49: Darstellung von 3-(Benzyloxy)-4-iodbenzoesäuremethylester (145)

Man löst den Benzoesäureester 147 (12.0 g, 43.2 mmol) unter Schutzgasatmosphäre in DMF wfr. (120 mL) und gibt unter Rühren K₂CO₃ wfr. (8.96 g, 64.8 mmol) sowie Benzylbromid (16.0 mL, 64.8 mmol) hinzu. Nachdem über Nacht bei RT gerührt wurde, filtriert man das Reaktionsgemisch und nimmt das Filtrat in EtOAc (200 mL) auf. Es wird dreimal mit H₂O und anschließend einmal mit ges. NaCL-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO4 getrocknet und das Lösemittel am unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolat durch Säulenchromatographie (SiO₂, n-Hexan / EtOAc 95:5, dann EtOAc). Man erhält den Benzylether 145 als farblosen Feststoff.



3-(Benzyloxy)-4-iodbenzoesäuremethylester (145) Ausbeute: 13.3 g (84% d. Th.) Schmelzpunkt: 60°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.53–7.51 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 7.42–7.32 (kombinierte Signale, 4 H, Ar-H), 5.20 (s, 2 H, OCH₂Ph), 3.90 (s, 3 H, OCH₃).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl₃) δ 166.5 (COOCH₃), 157.3, 139.6, 136.0, 131.5, 128.6, 128.0, 127.1, 123.6, 112.7, 93.47, 71.00 (OCH₂Ph), 52.35 (OCH₃).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₁₅ H ₁₃ IO ₃	367.9909	367.9943

Versuch 50: SUZUKI-Kupplung zwischen Boronsäureester 117 und lodaren 145

Man löst den Boronsäureester **117** (3.01 g, 5.37 mmol) und das lodid **145** (2.96 g, 8.06 mmol) in einem Lösemittelgemisch aus Toluol (30 mL), Ethanol (15 mL) und 2M Na₂CO₃-Lösung (15 mL). Man entgast ca. 10 min mit Argon und gibt anschließend Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium (0.31 g, 0.27 mmol) hinzu. Das Reaktionsgemisch wird 48 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT abkühlen gelassen und über eine dünne SiO₂-Schicht filtriert (Et₂O). Nach Entfernen des Lösemittels erhält man das Rohprodukt als gelbes Öl. Dessen Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 2:1 \rightarrow 3:2 \rightarrow 1:1). Man destilliert das Lösemittel unter vermindertem Druck ab und erhält das Bis(bibenzyl) **148** als farblosen Feststoff.



Methyl-2'-(2-(5'-(1,3-dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxybiphenyl-3-yl)vinyl)-2-(benzyloxy)-4'-methoxybiphenyl-4-carboxylat (148)

Ausbeute: 2.77 g (77% d. Th.)

Schmelzpunkt: 74°C

Anmerkung: Das Stilben **148** liegt als E/Z-Gemisch im Verhältnis 70:30 vor. Daher sind viele Signale im Aromatenbereich sowie eines der beiden Signale der olefinischen *trans*-Protonen überlagert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.67 (kombinierte Signale, 1.4 H, Ar-H), 7.65 (d, *J* = 1.5 Hz, 0.3 H, Ar-H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 0.3 H, Ar-H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 0.7 H, Ar-H), 7.41 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 0.3 H, Ar-H), 7.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.7 H, Ar-H), 7.27–7.18 (kombinierte Signale, 10.1 H, Ar-H), 7.08 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 0.3 H, Ar-H), 7.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.3 H, Ar-H), 6.97–6.82 (kombinierte Signale, 4 H, Ar-H), 6.72 (d, *J* = 16.1 Hz, 0.7 H, *trans*-CH=CH), 6.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.3 H, Ar-H), 6.35 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.3 H, *cis*-CH=CH), 6.21 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.3 H, *cis*-CH=CH), 5.46 (s, 0.7 H, OCHO), 5.45 (s, 0.3 H, OCHO), 5.07 (kombinierte Signale, 2 H, OCH₂Ph), 4.26–4.20 (kombinierte Signale, 2 H, OCH₂), 3.99–3.91 (kombinierte Signale, 1 H, HCH), 1.42–1.38 (kombinierte Signale, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.0 (2 Signale) (COOCH₃), 159.3, 157.5, 156.9, 156.3, 156.1, 155.9, 138.1, 137.7, 136.9, 136.8, 135.7, 135.4, 132.3, 132.2, 131.9, 131.7, 131.5, 130.9, 130.3, 130.1, 130.0, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.6, 127.4, 126.9, 126.6, 126.4, 126.2, 125.4, 122.2, 122.0, 113.7, 113.6, 113.5, 112.9, 111.2, 110.8, 110.7, 110.6, 109.8, 101.6 (OCHO), 101.5 (OCHO), 70.38 (OCH₂Ph), 70.29 (OCH₂Ph), 67.32 (OCH₂), 55.81 (OCH₃), 55.78 (OCH₃), 55.65 (OCH₃), 55.32 (OCH₃), 55.17 (OCH₃), 52.13 (OCH₃), 25.78 (CH₂CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₄₂ H ₄₀ O ₈	672.2723	672.2628

Versuch 51: Katalytische Hydrierung von 148

Das Stilben **148** (2.00 g, 2.97 mmol) wird gemäß **AAV 2** unter Zugabe von NEt₃ umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird über eine dünne Kieselgelschicht (EtOAc) filtriert und nach Entfernen des Lösemittels erhält man Verbindung **149** als farbloses Öl.



Methyl-2'-(2-(5'-(1,3-dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxybiphenyl-3-yl)ethyl)-2-hydroxy-4'-methoxybiphenyl-4-carboxylat (149)

Ausbeute: 1.74 g (93% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61–7.58 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.10 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 2 H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.88 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.85–6.73 (kombinierte Signale, 4 H, Ar-H), 5.47 (s, 1 H, OCHO), 5.18 (br s, 1 H, Ar-OH), 4.26–4.22 (kombinierte Signale, 2 H, OCH₂), 4.00–3.94 (kombinierte Signale, 2 H, OCH₂), 3.91 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 2.76–2.65 (kombinierte Signale, 4 H,

CH₂CH₂), 2.26–2.14 (kombinierte Signale, 1 H, HCH), 1.44–1.40 (kombinierte Signale, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.88 (COOCH₃), 159.9, 157.4, 155.5, 153.2, 142.5, 132.9, 132.3, 131.3, 131.0, 130.9, 130.8, 129.2, 128.3, 127.8, 127.6, 127.1, 126.2, 121.4, 116.4, 115.3, 112.3, 111.1, 110.8, 101.6 (OCHO), 67.33 (OCH₂), 55.82 (OCH₃), 55.27 (OCH₃), 52.10 (OCH₃), 36.31 (CH₂CH₂), 35.48 (CH₂CH₂), 25.78 (CH₂CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M⁺] C ₃₅ H ₃₆ O ₈	584.2410	584.2345

Versuch 52: Reduktion des Esters 149

Man löst das Bibenzyl **149** (1.50 g, 2.57 mmol) in THF wfr. (150 mL). Unter Eiskühlung gibt man LiAlH₄ (490 mg, 12.9 mmol) zu und erhitzt anschließend 12 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf RT gibt man unter Eiskühlung vorsichtig H₂O (100 mL) zu. Es wird über Seesand abgesaugt und mit EtOAc eluiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtrieren und Entfernen des Lösemittels erhält man den Benzylalkohol **150** als zähes gelbes Öl.



2'-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxybiphenyl-3yl)ethyl)-4-(hydroxymethyl)-4'-methoxybiphenyl-2-ol (150)

Ausbeute: 1.27 g (89% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 6.89–6.82 (kombinierte Signale, 5 H, Ar-H), 6.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 5.49 (s, 1 H, OCHO), 4.45 (s, 2 H, CH₂OH), 4.29–4.25 (kombinierte Signale, 2 H, OCH₂), 4.02–3.95 (kombinierte Signale, 2 H, OCH₂), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 2.75–2.61 (kombinierte Signale, 4 H, CH₂-CH₂), 2.28–2.16 (kombinierte Signale, 1 H, HCH), 1.46–1.42 (kombinierte Signale, 1 H, HCH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.6, 157.5, 155.4, 153.2, 143.1, 142.6, 133.4, 131.8, 131.3, 131.0, 130.8, 129.2, 128.2, 128.1, 127.91 127.72 126.4, 126.2, 118.3, 115.2, 113.4, 112.1, 110.8, 101.7 (OCHO), 67.39 (OCH₂), 64.47 (CH₂OH), 55.89 (OCH₃), 55.81 (OCH₃), 55.27 (OCH₃), 36.56 (CH₂CH₂), 36.23 (CH₂CH₂), 25.74 (CH₂CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₄ H ₃₆ O ₇	556.2461	556.2385

Versuch 53: Hydrolyse des Dioxans 150 zum Aldehyd 151

Man löst das Dioxan **150** (1.10 g, 1.98 mmol) in einem 1:1-Gemisch aus 2 M HCl und THF (100 mL) und lässt 12 h bei RT rühren. Das Reaktionsgemisch wird in EtOAc aufgenommen und die wässrige Phase noch zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 7:3) gereinigt. Man erhält den Benzylalkohol **151** als gelbes Harz.



5'-(2-(2'-Hydroxy-4'-(hydroxymethyl)-4-methoxybiphenyl-2-yl)ethyl)-2',6-dimethoxybiphenyl-3-carbaldehyd (151)

Ausbeute: 958 mg (97% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.91 (s, 1 H, CHO), 7.87 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, Ar-H), 7.00–6.97 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 6.92–6.89 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 6.86 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H, Ar-H), 4.93 (br s, 1 H, Ar-OH), 4.63 (s, 2 H, CH₂OH), 3.84 (m, 6 H, OCH₃), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 2.78–2.68 (kombinierte Signale, 4 H, CH₂CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.3 (CHO), 162.2, 159.8, 155.3, 153.1, 142.7, 142.4, 132.6, 131.9, 131.2, 131.0, 129.5, 129.0, 126.2, 118.6, 115.4, 113.5, 112.1, 110.9, 110.7, 64.91 (CH₂OH), 55.97 (OCH₃), 55.82 (OCH₃), 55.29 (OCH₃), 36.42 (CH₂CH₂), 35.71 (CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
$[M^{+}] C_{31}H_{30}O_6$	498.2042	498.2005

Versuch 54: Darstellung des Phosphoniumsalzes 152

Der Benzylalkohol **151** (100 mg, 0.20 mmol) wird in Acetonitril gelöst (10 mL) und mit Triphenylphosphinhydrobromid versetzt. Man erhitzt das Reaktionsgemisch 12 h unter Rückfluss, entfernt das Lösemittel im Vakuum und reinigt säulenchromatographisch (SiO₂, Chloroform, dann Ethanol). Das erhaltene Phosphoniumsalz ist mit Triphenylphosphinhydrobromid verunreinigt, kann aber ohne weitere Reinigung in der darauffolgenden WITTIG-Cyclisierung eingesetzt werden.



((2'-(2-(5'-Formyl-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3yl)ethyl)-2-hydroxy-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4yl)methyl)triphenylphosphoniumbromid (152) Ausbeute: 154 mg (93% d. Th.)

¹H-NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 9.75 (s, 1 H, CHO), 7.90–7.83 (kombinierte Signale, 3 H, Ar-H), 7.79–7.71 (kombinierte Signale, 6 H, Ar-H), 7.66–7.53 (kombinierte Signale, 6 H, Ar-H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, Ar-H), 7.31–7.29 (kombinierte Signale, 1 H, Ar-H), 7.23–7.21 (kombinierte Signale, 1 H, Ar-H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, Ar-H), 6.97–6.94 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 6.83–6.79 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 6.75–6.71 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 6.60 (kombinierte Signale, 1 H, Ar-H), 6.46–6.43 (kombinierte Signale, 1 H, Ar-H), 4.67 (s, 1 H, OH), 3.69–3.71 (kombinierte Signale, 6 H, OCH₃) 3.63 (s, 3 H, OCH₃) 2.68 (s, 4 H, CH₂CH₂).

Das Signal der CH₂PPh₃ Gruppe ist durch das Signal des NMR-Lösemittels Methanol überlagert (4.87 ppm).

 $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOD-d₄) δ 193.20 (CHO), 164.02, 160.54, 156.86, 156.29, 142.94–112.28 (26 Signale, Ar-C), 58.41 (CH_2P), 56.77 (OCH_3), 56.54 (OCH_3), 55.84 (OCH_3), 37.06 (CH_2CH_2), 36.98 (CH_2CH_2).

Versuch 55:Intramolekulare WITTIG-Olefinierung zu Isoplagiochin C Trimethylether (72)

Zu Natriummethanolat in Methanol (115 mL) tropft man das Phosphoniumsalz **152** (390 mg, 0.47 mmol) in Methanol (70 mL) sehr langsam zu. Es wird 15 h bei RT gerührt und weitere 48 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit ges. NH₄Cl-Lösung angesäuert und zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Säulenchromatographie(SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 2:1) und man erhält das Bisbibenzyl **72** als farblosen Feststoff.



Isoplagiochin C Trimethylether (72) Ausbeute: 91 mg (42% d. Th.)

Schmelzpunkt: 81°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23–7.18 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 7.14–7.10 (kombinierte Signale, 1 H, Ar-H), 7.06–7.00 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 6.96–6.93 (kombinierte Signale, 1.5 H, Ar-H), 6.88–.83 (kombinierte Signale, 3.5 H, Ar-H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 6.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.5 H, Ar-H), 6.63–6.58 (kombinierte Signale, 2 H, Ar-H), 6.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.5 H, Ar-H), 4.88 (s, 0.5 H, OH), 4.76 (s, 0.5 H, OH), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (br s, 3 H, OCH₃), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 2.89–2.78 (kombinierte Signale, 2 H, CH₂CH₂), 2.56–2.37 (kombinierte Signale, 2 H, CH₂CH₂).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 160.0 (2 Signale), 156.3, 156.2, 155.4, 153.6, 153.2, 144.8, 144.5, 140.7, 140.0, 135.1, 135.0, 134.0, 133.9 (2 Signale), 133.80, 132.2, 131.9, 131.4, 130.7, 130.3, 130.2, 129.8, 129.7, 129.1, 128.8, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 127.5, 127.1, 127.0, 126.9, 126.6, 126.0, 121.1, 120.9, 115.6, 115.1, 115.0, 114.8, 112.2, 111.9, 110.7, 110.6, 110.4, 55.84 (OCH₃), 55.67 (OCH₃), 55.63 (OCH₃), 55.32 (OCH₃), 37.96 (CH₂CH₂), 37.80 (CH₂CH₂), 37.62 (CH₂CH₂), 37.36 (CH₂CH₂).

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M⁺] C ₃₁ H ₂₈ O ₄	464.1988	464.1945

Versuch 56: Acetylierung von Isoplagiochin Trimethylether 72

Man löst das Phenol **72** (100 mg, 0.20 mmol) in frisch destilliertem Ac_2O (10 mL) und gibt unter Rühren einige Tropfen Pyridin hinzu. Es wird 12 h bei 100°C gerührt, auf RT abkühlen gelassen und mit Eiswasser versetzt. Danach extrahiert man die wässrige Phase dreimal mit EtOAc und wäscht die vereinigten organischen Phasen bis zur Neutralisation mit ges. NaHCO₃-Lösung. Man trocknet über MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flashsäulenchromatographie (SiO₂, *n*- Hexan / EtOAc 7:3) und man erhält das Acetat **73** als farblosen Feststoff.



Isoplagiochin C Trimethylether Monoacetat 73 Ausbeute: 91.6 mg (91% d.Th.)

Komplexe NMR-Spektren.

HRMS (CI):	berechnet	gefunden
[M ⁺] C ₃₃ H ₃₀ O ₅	506.2093	506.2049

4.2 Versuche zur enantiotopselektiven Desymmetrisierung und kinetischen Racematspaltung durch Reaktion mit Lipasen

4.2.1 Allgemeine Vorschrift zur enzymkatalytischen Hydrolyse von Isoplagiochin-Derivaten mit Lipasen

Man löst ca. 10.0 µmol der zu hydrolysierenden Verbindung in Aceton bzw. iPr_2O (6.5 mL) und Phosphatpuffer (0.1M, pH 7) (10 mL) und entnimmt eine Probe als Referenz (Ausschluss einer "Blindreaktion" ohne Zugabe von Enzym). Dann gibt man die entsprechende immobilisierte Lipase (ca. 50 mg) hinzu und schüttelt 5 d bei RT. In einer parallelen Versuchsreihe wird das gleiche durchgeführt und der Ansatz 5 d bei 35°C vorsichtig gerührt. Am ersten Tag werden alle 2 h Proben genommen (später in größeren Zeitabständen), das Enzym wird mit Hilfe eines Spritzenfilters abgetrennt und das Reaktionsgemisch wird an achiraler RP-HPLC untersucht.

Die Vergleichsversuche mit 1-Phenylethylacetat werden analog durchgeführt, allerdings erfolgt hier die Reaktionskontrolle mittels DC (Laufmittel CH₂Cl₂).

4.2.2 Allgemeine Vorschrift zur enzymkatalytischen Veresterung von Isoplagiochin-Derivaten mit Lipasen in Vinylacetat

Man löst ca. 10.0 µmol der Verbindung, welche verestert werden soll, in Vinylacetat und entnimmt eine Probe als Referenz (Ausschluss einer "Blindreaktion" ohne Zugabe von Enzym). Dann gibt man die entsprechende immobilisierte Lipase (ca. 50 mg) hinzu und schüttelt 5 d bei RT. In einer parallelen Versuchsreihe wird das gleiche durchgeführt und der Ansatz 5 d bei 35°C vorsichtig gerührt. Am ersten Tag werden alle 2 h Proben genommen (später in größeren Zeitabständen), das Enzym wird mit Hilfe eines Spritzenfilters abgetrennt und das Reaktionsgemisch wird an achiraler RP-HPLC untersucht.

Die Vergleichsversuche mit 1-Phenylethanol werden analog durchgeführt, allerdings erfolgt hier die Reaktionskontrolle mittels DC (Laufmittel CH₂Cl₂).

4.3 Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung des Diacetats 65 mit Mentholaten

Da diese Reaktionen im analytischen Maßstab durchgeführt werden, aber dennoch das Abmessen der genauen Äquivalente an Mentholat möglich sein muss, wird zunächst eine 0.1 M Lösung des entsprechenden Mentholats hergestellt. Dazu löst man das Menthol (4.80 mmol) in einem zuvor i.Vak. mehrfach ausgeheiztem Kolben in THF wfr. (30 mL) und gibt bei 0°C NaH (60%ig in Parafin, 0.13 g, 3.20 mmol). Es entsteht eine trübe Suspension, welche noch 30 min bei RT gerührt wird. Man löst das Diacetat 65 (20.0 mg, 35.4 µmol) in einem zuvor i.Vak. mehrfach ausgeheiztem Kolben in THF wfr. (5 mL) und tropft bei 0°C langsam die Mentholat-Lösung zu (0.78 mL, 0.78 µmol) zu. Es wird über Nacht auftauen gelassen und anschließend mit Wasser vorsichtig hydrolysiert. Man säuert bis zur neutralen bis schwach sauren Reaktion mit 2M HCl an und extrahiert dreimal mit Et₂O. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels erhält man das Rohprodukt als farbloses Öl. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / EtOAc 7:3). Man erhält das Produkt als farbloses Öl. Die Ausbeute ist aufgrund der geringen Mengen nicht mehr bestimmbar.

5. NMR-Spektren der Zielverbindungen



Abb. 22: ¹H-NMR-Spektrum von Marchantin C (7) in $CDCI_3$



Abb. 23: ¹³C-NMR-Spektrum von Marchantin C (7) in CDCl₃



Abb. 24: H,H-COSY-Spektrum von Marchantin C (7) in CDCl₃



Abb. 25: HSQC-Spektrum von Marchantin C (7) in CDCl₃



Abb. 26: HMBC-Spektrum von Marchantin C (7) in CDCl₃



Abb. 27: ¹H-NMR-Spektrum von Marchantin O (17) in CDCI₃



Abb. 28: ¹³C-NMR-Spektrum von Marchantin O (17) in CDCl₃



Abb. 29: H,H-COSY-Spektrum von Marchantin O (17) in CDCl₃



Abb. 30: HSQC-Spektrum von Marchantin O (17) in CDCl₃



Abb. 31: HMBC-Spektrum von Marchantin O (17) in CDCl₃



Abb. 32: ¹H-NMR-Spektrum von Marchantin P (18) in CDCl₃



Abb. 33: ¹³C-NMR-Spektrum von Marchantin P (18) in CDCl₃



Abb. 34: H,H-COSY-Spektrum von Marchantin P (18) in CDCI₃



Abb. 35: HSQC-Spektrum von Marchantin P (18) in CDCI₃



Abb. 36: HMBC-Spektrum von Marchantin P (18) in CDCl₃



Abb. 37: ¹H-NMR-Spektrum des Diphenols 67 in CDCl₃



Abb. 38: ¹³C-NMR-Spektrum des Diphenols 67 in CDCl₃



Abb. 39: H,H-COSY-Spektrum des Diphenols 67 in CDCl₃



Abb. 40: HSQC-Spektrum des Diphenols 67 in CDCl₃



Abb. 41: HMBC-Spektrum des Diphenols 67 in CDCl₃



Abb. 42: ¹H-NMR-Spektrum des Diacetats 65 in CDCl₃



Abb. 43: ¹³C-NMR-Spektrum des Diacetats 65 in CDCl₃



Abb. 44: ¹H-NMR-Spektrum des Monoacetats rac-66 in CDCI₃



Abb. 45: ¹³C-NMR-Spektrum des Monoacetats rac-66 in CDCI₃



Abb. 46: ¹H-NMR-Spektrum des Isoplagiochin C Trimethylethers 72 in CDCI₃



Abb. 47: ¹³C-NMR-Spektrum des Isoplagiochin C Trimethylethers 72 in CDCI₃



Abb. 48: ¹H-NMR-Spektrum des Acetats 73 in CDCI₃



Abb. 49: 13 C-NMR-Spektrum des Acetats 73 in CDCl₃

Publikationsliste

Zeitschriftenbeiträge

A. Speicher, J. Holz: Synthesis of Marchantin C, a Novel Microtubule Inhibitor from Liverworts, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2986–2989.

A. Speicher, J. Holz, A. Hoffmann: **Syntheses of Marchantin C, O and P as Promising Highly Bioactive Compounds**, *Nat. Prod. Commun.* **2011**, *6*, 393–402.

Posterbeiträge auf Konferenzen

ORCHEM 2008, 16. Tagung Liebig-Vereinigung für Organische Chemie 01.-03.09.2008 in Weimar. J. Holz, E.-M. Becker, A.Speicher: **Enzymatic Resolution and Enantiotopos Selective Synthesis of Chiral Macrocyclic Bisbibenzyls**.

ORCHEM 2010, 17. Tagung Liebig-Vereinigung für Organische Chemie 13.-15.09.2010 in Weimar. J. Holz, A. Speicher: Synthesis of Marchantin C, O and P as Novel Microtubule Inhibitors from Liverworts.

Frontiers in Medicinal Chemistry, 20.-23.03.2011 in Saarbrücken. M. Groh, J. Holz, A. Speicher: **Cyclic Bisbibenzyls – Biologically Active Natural Products**.

Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. Andreas Speicher für die interessante und abwechslungsreiche Aufgabenstellung sowie für die hilfreichen Diskussionen und praktischen Ratschläge.

Weiterer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. Uli Kazmaier für seine Bereitschaft, die Aufgabe des Zweitgutachters zu übernehmen.

Außerdem danke ich den technischen Mitarbeitern der Universität für ihre ständige Hilfsbereitschaft und Herrn R. Thomes für die Aufnahme der Massenspektren.

Besonders möchte ich mich bei Eva-Maria Becker, Michael Poloczek und Alexandra Hoffmann bedanken, die durch ihre Mitarbeit einen wesentlichen Teil zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Dem gesamten Arbeitskreis Speicher, insbesondere meinen langjährigen Laborkollegen Matthias Groh und Petra Schmitz danke ich für die nette Zusammenarbeit, gegenseitige Hilfsbereitschaft, sowie - abseits der Wissenschaft - für die lustige gemeinsame Zeit.

Auch den Mitgliedern der Arbeitskreise Jauch und Kazmaier danke ich für die Kooperation und die gute Arbeitsatmosphäre im Gebäude.

Ein ganz großes Dankeschön geht an meine Freunde und meine Familie, die mich von Misserfolgen abgelenkt und mich in kleinen Motivationskrisen immer wieder aufgemuntert und bestärkt haben.

Literaturverzeichnis

- [1] H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 134–151 (*Angew.Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 130–147).
- [2] Y. Asakawa, Pure Appl. Chem. 2007, 79, 557–580.
- P. H. Raven, R. F. Evert, S. E. Eichhorn, *Biologie der Pflanzen*, de Gruyter, 4. Auflage 2006, p. 398–421.
- [4] Y. Asakawa, *Phytochemistry* **2004**, 65, 623–669.
- [5] S. Friedrich, M. Rueffer, Y. Asakawa, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1195–1202.
- [6] T. Eicher, S. Frey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877–888.
- [7] G.M Keserü, M. Nógrádi, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 69–75.
- [8] Y. Asakawa, M. Toyota, M. Tori, T. Hashimoto, Spectroscopy **2000**, *14*, 149–175.
- [9] Y. Asakawa, M. Toyota, R. Matsuda, R. Takikawa, T. Takemoto, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1413–1415.
- [10] Y. Asakawa, M. Tori, K. Takikawa, H.G. Krishnamurty, S.K. Kar, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1811–1816.
- [11] Y. Asakawa, K. Okada, G. W. Perold, *Phytochemistry* **1988**, *27*, 161–163.
- [12] Y. Asakawa, M. Tori, K. T. Masuya, J. P. Frahm, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1577–1584.
- [13] J. Xing, C. Xie, J. Qu, H. Guo, B. Lv, H. Lou, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2007, 21, 2467–2476.
- [14] M. L. So, W. H. Chan, P.F. Xia, Y. Cui, *Nat. Prod. Lett.* **2002**, *16*, 167–171.
- [15] J. Sporle, H. Becker, N. S. Allen, M. P. Gupta, J. Hattori Bot. Lab. 1991, 70, 151.
- [16] C. L. Wu, J. Chin. Soc. 1992, 39, 655–667.
- [17] H. C. Wei, S. J. Ma, C. L. Wu, *Phytochemistry* **1995**, *39*, 91–97.
- [18] M. S. Buchanan, M. Toyota, Y. Yoshida, Y. Asakawa, J. Hattori Bot. Lab. 1997, 83, 265.
- [19] M. Toyota, T. Yoshida, J. Matsunami, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 293–298.
- [20] A. Bardón, N. Kamiya, M. Toyota, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 281–287.
- [21] C. L. Wu, H. R. Lin, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 101–105.
- [22] M. Toyota, Y. Asakawa, J. Hattori Bot. Lab. **1999**, 86, 161.
- [23] J. M. Scher, E. J. Burgess, S. D. Lorimer, N. B. Perry, *Tetrahedron* 2002, 58, 7875–7882.
- [24] N. Liu, D. X. Guo, Y. Y. Wang, L. N. Wang, M. Ji, H. X. Lou, *Nat. Prod. Comm.* 2011, 6, 49– 52.
- [25] M. Toyota, M. Konoshima, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1999**, *52*, 105–112.
- [26] M. Tori, M. Aoki, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1994**, 36, 73–76.
- [27] L. Harinantenaina, D. N. Quang, N. Takeshi, T. Hashimoto, C. Kohchi, G.J. Soma, Y. Asakawa, J. Nat. Prod. 2005, 68, 1779–1781.
- [28] L. Harinantenaina, S. Kida, Y. Asakawa, Arkivoc 2007, (vii), 22–29.

- [29] C. Niu, J. B. Qu, H. X. Lou, *Chem. Biodiv.* **2006**, *3*, 34–40.
- [30] J. Qu, C. Xie, H. Guo, W. Yu, H. Lou, *Phytochemistry* **2007**, 68, 1767–1774.
- [31] Y. Asakawa, A. Ludwiczuk, F. Nagashima, M. Toyota, T. Hashimoto, M. Tori, Y. Fukuyama, L. Harinantenaina, *Heterocycles* **2009**, *77*, 99–150.
- [32] Y. Q. Shi, Y. X. Liao, X. J. Qu, H. Q. Yuan, S. Li, J.B. Qu, H. X. Lou, *Cancer Lett.* 2008, 173– 182.
- [33] Y. Q. Shi, C. J. Zhu, H. Q. Yuan, B. Q. Li, J. Gao, X. J. Qu, B. Sun, Y. N. Cheng, S. Li, X. Li, H. X. Lou, *Cancer Lett.* **2009**, 160–170.
- [34] G. M. Xi, B. Sun, H. H. Jiang, F. Kong, H. Q. Yuan, H. X. Lou, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2010, 18, 6725–6733.
- [35] J. Shen, G. Li, Q. Liu, Q. He, J. Gu, Y. Shi, H. X. Lou, Cancer Biol. Ther. 2010, 33–39.
- [36] M. Kodama, Y. Shiobara, H. Sumitomo, K. Matsumura, M. Tsukamoto, C. Harada, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 72–77.
- [37] T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Kan, M. Tori, Y. Asakawa, Chem. Lett. 1996, 741–742.
- [38] T. Hashimoto, H. Irita, S. Takaoka, T. Tanaka, Y. Asakawa, *Tetrahedron* 2000, 56, 3153–3159.
- [39] H. Anton, C. Kraut, R. Mues, M.I. Morales Z., *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1069–1075.
- [40] J. Kolz, *Dissertation*, Saarbrücken **2003**, Cyclische Bisbibenzyle vom Isoplagiochin Typ und ihre chlorhaltigen Analoga: Synthesen, Strukturuntersuchung, enzymatische Halogenierung und ihre Wirkung auf den Kalium-Influx in Erythrocyten.
- [41] J. M. Scher, J.-B. Speakman, J. Zapp, H. Becker, *Phytochemistry* **2004**, 65, 2583–2588.
- [42] J. M. Scher, J. Zapp, A. Schmidt, H. Becker, *Phytochemistry* **2003**, *64*, 791-796.
- [43] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9283-9290.
- [44] E. L. Eliel, S. H. Wilen, Organische Stereochemie, Wiley-VCH, 1. Auflage **1998**, p. 558–559.
- [45] M. Kodama, Y. Shiobara, K. Matsumura, H. Sumitomo, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 877–880.
- [46] Y. Shiobara, H. Sumitomo, M. Tsukamoto, C. Harada, M. Kodama, Chem. Lett. 1985, 1587– 1588.
- [47] M. Iyoda, M. Sakaitani, H. Otsuka, M. Oda, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4777–4780.
- [48] Z. Dienes, M. Nógrádi, B. Vermes, M. Kajtár-Peredy, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1141–1143.
- [49] N. Ha, M. Nógrádi, J. Brlik, M. Kajtár-Peredy, A. Wolfner, J. Chem. Research (S) 1991, 137.
- [50] G. V. López, E. M. Pandolfi, G. A. Seoane, *Synthesis* **2000**, *10*, 1403–1408.
- [51] A. Speicher, T. Backes, S. Grosse, *Tetrahedron* 2005, 61, 11692–11696.
- [52] (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.
- [53] (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.

- [54] (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.
- [55] K. Khanbabaee, Nachr. Chem. Tech. Lab. 2003, 51, 163–166.
- [56] G. Bringmann, T. Hartung, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7891–7902.
- [57] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- [58] (a) T. Harada, S. Ueda, T. Yoshida, A. Inoue, M. Takeuchi, N. Ogawa, A. Oku, *J. Org. Chem* **1994**, *59*, 7575–7576. (b) T.Harada, S. Ueda, T. M.T. Tuyet, A. Inoue, K. Fujita, M. Takeuchi, N. Ogawa, A. Oku, M. Shiro, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16663–16678.
- [59] T. M. T. Tuyet, T. Harada, K. Hashimoto, M. Hatsuda, A. Oku, J. Org. Chem. 2000, 65, 7156– 7164.
- [60] T. Hayashi, S. Niizuma, T. Kamikawa, N. Suzuki, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9101–9102.
- [61] F. Fabris, O. De Lucchi, J. Org. Chem. **1997**, 62, 7156–7164.
- [62] T. Matsumoto et al., *Synlett* **2002**, *1*, 122–124.
- [63] K. Okuyama et al., *Synlett* **2009**, *6*, 941–944.
- [64] G. Bringmann, M. Breuning, R. Walter, A. Wuzik, K. Peters, E.-M. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 3047–3055.
- [65] (a) Y. Tamai, T. Nakano, S. Koike, K. Kawahara, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1989**, 1135–1136. (b)
 M. Inagaki, J. Hirataka, T. Nishioka, J. Oda, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 1879–1884. (c) R. J.
 Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4953–4959. (d) S. H. Wu, L. Q. Zang, C. S. Chen,
 G. Girdaukas, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4323–4326.
- [66] S. Miyano, K. Kawahara, Y. Inoue, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1987**, 355–356.
- [67] D. C. Harrowven, T. H. Woodcock, D. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3899–3901.
- [68] M. A. Brimble, Y. C. Liu, M. Trzoss, Synthesis 2007, 1392–1402.
- [69] M. Tori, M. Toyota, L. J. Harrison, K. Takikawa, Y. Asakawa, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4735–4738.
- [70] S. P. Markey, K. Powers, D. Dubinsky, I. J. Kopin, J. Labelled Compd. Radiopharm. **1980**, *17*, 103–114.
- [71] S. V. Kessar, Y. P. Gupta, T. Mohammad, M. Goyal, K. K. Sawal, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 400–401.
- [72] M. G. Banwell, S. Chanda, P. Savageb, *Tetrahedron Asym.* 2005, 16, 1645–1654.
- [73] O.Taratula, P. A. Hill, Y. Bai, N. S. Khan, I. J. Dmochowski, Org. Lett. 2011, 13, 1414–1417.
- [74] I. E. Wrona, A. E. Gabarda, G. Evano, S. Panek, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 15026–15027
- [75] T. Backes, Dissertation, Universität des Saarlandes **2006**.
- [76] T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207–210.
- [77] A. Suzuki, Chem. Commun. 2005, 4759–4763.

- [78] A. Suzuki, Proc. Jpn. Acad. 2004, 359–371.
- [79] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 4685–4696
- [80] M.-P. Denieul, B. Laursen, R. Hazell, T. Skrydstrup, J. Org. Chem. 2000, 65, 6052–6060.
- [81] P. M. Dinh, J. A. Howarth, A.R. Hudnott, J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7623– 7626.
- [82] D. H. Smith, M. Wilson, K. Ronhovde, E. Wilson, D. Clevette, K. Lucas, A. Holmes, *J. Chem. Educ.* **2011**, 334-336.
- [83] E. Garcia-Urdiales, I. Alfonso, V. Gotor, Chem. Rev. 2005, 105, 313–354.
- [84] A. Ghanem, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1721–1754.
- [85] HyperChem[™] Professional 7.52, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.
- [86] J. Pleiss, M. Fischer, R. D. Schmid, *Chem. Phys. Lipids* **1998**, 93, 67–80.
- [87] U. T. Bornscheuer, R. J. Kazlauskas, *Hydrolases in Organic Synthesis*, Wiley-VCH **1999**, p. 17–19.
- [88] (a) C. F. Nising, U. K. Ohnemüller, S. Bräse, *Synthesis* 2006, 16, 2643–2645. (b) R. A. Dixon, S. Jones, *Tetrahedron Asym.* 2002, *13*, 1115–1119.
- [89] D. Cahard, J.-M. Ma, Angew. Chem. 2004, 116, 4666–4683.
- [90] (a) H. C. Brown, P. Heim, N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 1637–1646. (b) H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567–607.
- [91] A. Speicher, T. Backes, K. Hesidens, J. Kolz, *Beilstein J. Org. Chem.* 2009, 5, No. 71.
- [92] A. Speicher, J. Kolz, R. P. Sambanje, *Synthesis* **2002**, 2503–2512.