

Atropselektive Synthese von axial chiralen cyclischen Biarylen insbesondere durch C–H aktivierte Heck-Kupplung

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

von

M.Sc.
Lisa Marx

Saarbrücken April 2020

Tag des Kolloquiums: 14.07.2020

Dekan: Prof. Dr. Guido Kickelbick

Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Speicher
Prof. Dr. Johann Jauch

Vorsitz: Prof. Dr. Christian Ducho

Akad. Mitarbeiter: Dr. Andreas Rammo

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2016 bis März 2020 am Institut der Organischen Chemie an der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher angefertigt.

Zusammenfassung

Bei den makrocyclischen Bisbibenzylen handelt es sich um Naturstoffe, die ausschließlich in Lebermoosen zu finden sind. Vertreter dieser Klasse sind z.B. die Isoriccardine, Riccardine oder Isoplagiochine. Aufgrund interessanter pharmakologischer Eigenschaften und der axialen Chiralität einiger Vertreter sind bereits Totalsynthesen entwickelt worden. Diese ermöglichten in den überwiegenden Fällen bisher jedoch nur die Gewinnung racemischer Produkte.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Synthesestrategie zur atropselektiven Synthese von Isoriccardin C und Riccardin D entwickelt. Sie beruht auf einer Auxiliar-gesteuerten atropdiastereoselektiven HECK-Makrocyclisierung zum Aufbau des Bisbibenzylgerüsts. Als Auxiliar wurde eine zur Biarylachse *ortho*-ständige *p*-Tolylsulfinylgruppe verwendet. Die entwickelte Methode lässt sich generell auf Bisbibenzyle anwenden, welche mindestens eine *ortho*-ständige Hydroxyfunktion an der oberen Biarylachse aufweisen und zur Ausbildung stabiler Atropisomere fähig sind.

Summary

The macrocyclic bisbibenzyls are natural products that are found exclusively in liverworts. Representatives of this class are, for example, the isoriccardins, riccardins or isoplagiochins. Due to interesting pharmacological properties and axial chirality of some of these compounds total syntheses have already been developed. By these, however, in most cases only racemic products could be obtained so far.

In this work a new strategy towards the atroposelective synthesis of isoriccardin C and riccardin D was developed. It is based on an auxiliary-controlled atropdiastereoselective HECK-macrocyclization to build up the bisbibenzyl framework. As auxiliary, the *p*-tolylsulfinyl group in *ortho* position to the biaryl axis was used. The method developed can be generally applied to bisbibenzyls, which have at least only one hydroxyl function in *ortho*-position on the upper biaryl axis and which are capable to form stable atropisomers.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis	4
1. Einleitung	7
2. Kenntnisstand und Syntheseplanung	12
2.1 Axial chirale Naturstoffe	12
2.2 Cyclophane.....	14
2.3 Atropselektive Synthese von axial-chiralen Biarylen	18
2.4 Synthesen von Riccardin D (8) und Isoriccardin C (7)	22
2.5 Makrocyclisierungen zu Isoplagiochin C (6) bzw. D (3).....	25
2.6 Kreuzkupplungen.....	31
2.6.1 HECK-Reaktion.....	31
2.6.2 C–H Aktivierung.....	35
2.6.3 C–H Aktivierte HECK-Kupplung	37
2.6.4 C–H Aktivierung durch Sulfoxide	40
2.7 Allgemeine Syntheseplanung von Isoriccardin C (7) und Riccardin D (8)	45
2.7.1 Syntheseroute des Isoriccardin C (7).....	46
2.7.2 Syntheseroute des Riccardin D (8)	47
3. Ergebnisse	48
3.1 Synthese des Isoriccardin C (7)	48
3.1.1 Synthese des offenkettigen Biaryls	48
3.1.2 C–H aktivierte atropdiastereoselektive Iodierung („klassische Route“)	52
3.1.3 C–H aktivierte atropdiastereoselektive HECK Reaktion („moderne Route“).....	59
3.1.4 Sulfinyl-OH-Austausch	62
3.1.4.1 Testmethode I.....	62
3.1.4.2 Testmethode II.....	64
3.1.4.3 Sulfinyl–OH-Austausch am Naturstoff	65
3.1.4.4 BAEYER-VILLIGER Variante am Naturstoff.....	68
3.1.5 Hydrierung und Etherspaltung	69
3.2 Synthese von Riccardin D (8)	73
3.2.1 Synthese des Iodprecursors	73

3.2.2 Synthese der Cyclisierungsvorstufe.....	77
3.2.3 Cyclisierung und Synthese des Zielmoleküls	78
3.3 Syntheseversuche zu Plagiochin G (11)	81
4. Zusammenfassung	83
5. Ausblick	91
6. Experimenteller Teil.....	95
6.1 Allgemeine Angaben	95
6.2 Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern.....	97
6.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	98
6.4 Beschreibung der Versuche	99
7. Anhang.....	135
8. Danksagung.....	177
9. Literaturverzeichnis.....	178

Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

Erläuterungen

Fettgedruckte Zahlen charakterisieren die im theoretischen und experimentellen Teil erwähnten Verbindungen und Strukturformeln.

Hochgestellte Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf die zitierten Literaturstellen und sind im Literaturverzeichnis aufgeführt.

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	absolut
AIBN	Azobisisobutyronitril
Aux	Auxiliar
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bpin	Pinakolboronsäureester
Bu	Butyl
CAN	Ammoniumcer(IV)nitrat
CD	Circulardichroismus
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
d	Tage (Zeiteinheit)
δ	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)
dd	Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomeren-Überschuss (diastereomeric excess)
DMC	Dimethylcarbonat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMSO- d_6	Hexadeuterodimethylsulfoxid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dt	Dublett von Triplets (Spektrenzuordnung)
ee	Enantiomeren-Überschuss (enantiomeric excess)

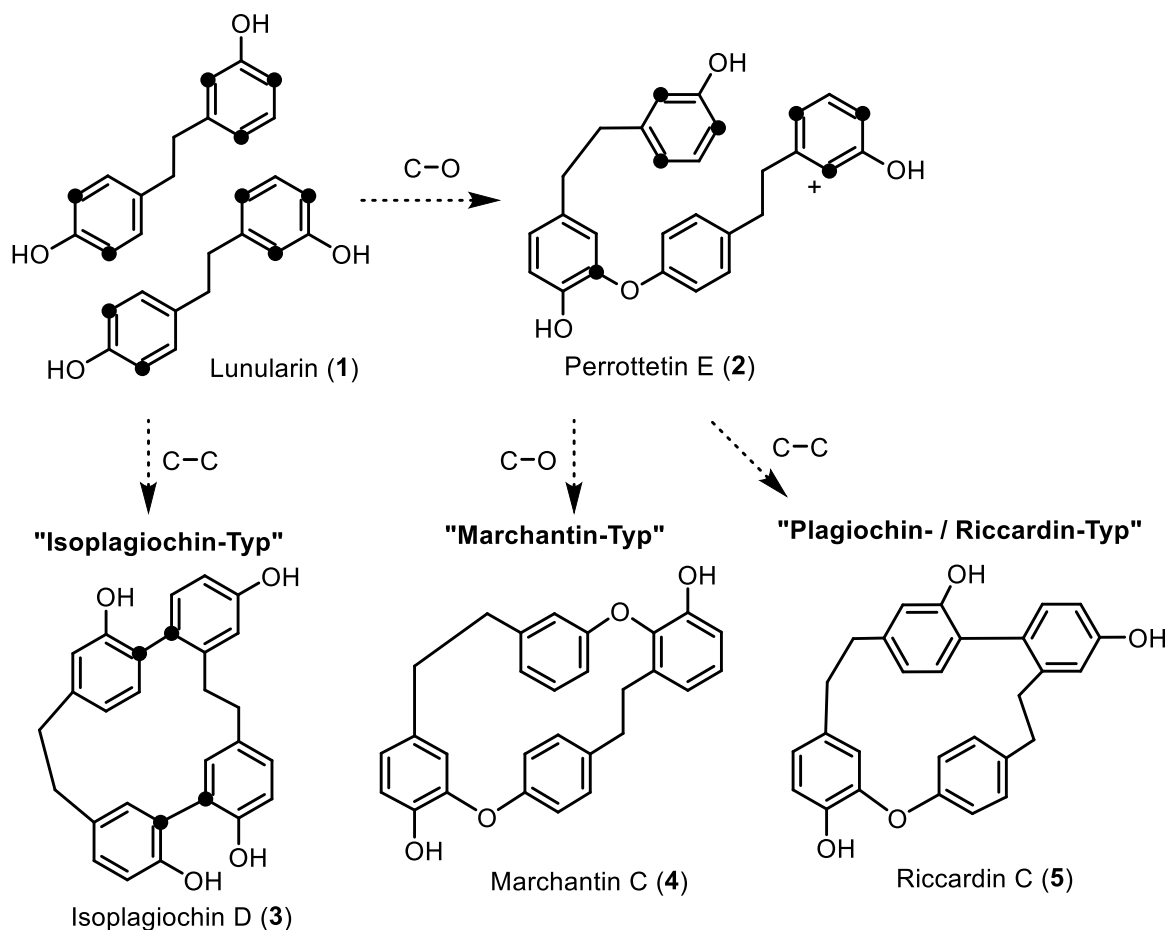
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HOAc	Essigsäure
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution)
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)
KAPA	Kalium-3-aminopropylamid
konz.	konzentriert
KO ^t Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molar, Molarität
m	Multiplett (Spektrenzuordnung)
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
<i>m</i> -CPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol
MOPBIN	2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
<i>p</i> -TosOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)acetat
Ph	Phenyl

Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

PhMe	Toluol
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
Py	Pyridin
RT	Raumtemperatur
reflux	engl. für Rückfluss
s	Singulett (Spektrenzuordnung)
s _{br}	breites Singulett (Spektrenzuordnung)
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
TBATB	Tetrabutylammoniumtribromid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
<i>tert</i>	tertiär
TEA	Triethylamin
TEBA	Benzyltriethylammoniumchlorid
TEOF	Triethylorthoformiat
TES	Triethylsilan
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäure
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TES	Triethylsilan
TMP	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMS	Tetramethylsilan
wfr.	wasserfrei

1. Einleitung

Moose stellen mit einem Anteil von 5 % aller bekannten Pflanzenarten eine nicht unwesentliche Unterkategorie der Artenvielfalt dar. Die Moose können taxonomisch in drei Klassen eingeteilt werden, die Hornmoose (*Anthocerotophyta*), Lebermoose (*Marchantiophyta*) und Laubmoose (*Bryophyta*). Bis zur Mitte der 80er Jahre wurden zur Gewinnung neuer chemischer Verbindungen die Moose vernachlässigt.^[1] Grund dafür war die schwierige Beschaffung ausreichender Mengen Pflanzenmaterials und die zeitaufwändige Aufarbeitung zur Gewinnung von Reinsubstanzen. Die zunehmende Optimierung diverser Trenn- und Analysenmethoden ermöglichte eine intensivere Untersuchung der Moosinhaltsstoffe.^[1] Dabei wurden aromatische Verbindungen wie Flavonoide, Bibenzyl-Verbindungen, z.B. Lunularin (**1**) und die neue Klasse der Bisbibenzyle gefunden, welche bisher nur aus Moosen extrahiert werden konnten.^[2] Die cyclischen Varianten dieser Bisbibenzyle zeigen unter anderem ausgeprägte biologische Aktivitäten^[3,4] und sind daher von pharmakologischem Interesse. Der Aufbau der Bisbibenzyle erfolgt durch unterschiedliche Verknüpfung von zwei Einheiten Lunularin (**1**).^[5] Kommt es hierbei zur C–O Knüpfung, wird Perrottetin E (**2**) gebildet, welches den Ausgangsstoff für die Klassen der Marchantine und der Klasse der Plagiochine/ Riccardine bildet.^[6]



Schema 1: Biogenetischer Aufbau von Bisbibenzylen.

Bereits in 1992 konnte durch computerbasierten Berechnungen gezeigt werden, dass nicht alle C–C/C–O Cyclisierungsmöglichkeiten aufgrund der Ringspannung umsetzbar sind.^[7] Vertreter der Isoplagiochine wurden in 1996 von Asakawa aus dem Moos *Plagiochila fructicosa* isoliert.^[8] Im darauffolgenden Jahr wurden weitere Isoplagiochintypen gefunden, darunter auch die erste chlorierte Verbindung,^[2] die in Moosen nachgewiesen werden konnte. Bei der ersten Isolierung von Isoplagiochin C (**6**) wurde keine Untersuchung der optischen Aktivität durchgeführt. Bei späteren Untersuchungen konnten jedoch Drehwerte, z.B. von $[\alpha]_D = -49.0$ ($c = 0.75$, MeOH) für **6** aus *Plagiochila deflexa* bestimmt werden.^[6,9]

Isoplagiochin C (**6**) besitzt per se kein Chiralitätszentrum. Die Chiralität muss deshalb durch axiale oder helikale stereogene Elemente hervorgerufen werden. Wird die Struktur von Isoplagiochin C (**6**) betrachtet, so sind formell vier Rotationsbarrieren möglich, die zur Ausbildung von Enantiomeren beitragen könnten. Dabei handelt es sich um die beiden Biarylachsen **a** und **b**, sowie die Stilbeneinheit **c** und die Ethanbrücke **d** als potentiell helikale Elemente.^[6]

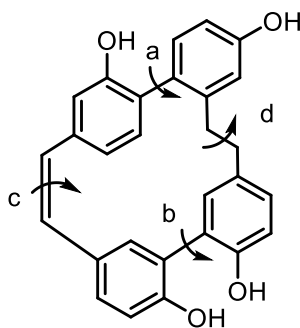


Abbildung 1: Stereogene Elementen im Isoplagiochin C (**6**).

Nach Berechnungen^[9] kann die Ethanbrücke **d** aufgrund ihrer hohen Flexibilität am ehesten vernachlässigt werden. Beide Biarylachsen sollten für sich konformativ nicht stabil sein, da sie beide nur zwei *ortho*-Substituenten besitzen, einerseits zwei OH-Gruppen für die **b**-Achse bzw. eine OH-Gruppe und eine Alkylgruppe für die **a**-Achse. Durch computergestützte Rechnungen konnten Rotationsbarrieren für die drei verbliebenen Verknüpfungen bestimmt werden.^[9] Die Rotationsbarriere für die **b**-Achse ergibt sich zu 29.5 kJ/mol, die der Stilbeneinheit zu 21.2 kJ/mol und die der **a**-Achse zu 115.1 kJ/mol, welcher auch experimentell bestätigt werden konnte. Somit ist nur die **a**-Achse bei Raumtemperatur stabil und dies trotz lediglich zweier *ortho*-Substituenten. Der Grund für die auftretenden Atropisomere ist die cyclische Struktur des Moleküls. Durch eine eingeschränkte Rotation um die **a**-Achse entstehen Atropisomere, entweder mit *M*- oder *P*-Konfiguration bezüglich dieser Achse.^[6]

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs aus *Plagiochila deflexa* wurden weitere intensive Untersuchungen bezüglich der Stereochemie der Isoplagiochine

durchgeführt. Dazu wurde bei der analytischen Trennung auf chiraler Phase eine HPLC-CD-Kopplung eingesetzt.^[6,10]

Beide Enantiomere des natürlichen Isoplagiochin C (**6**) konnten an chiralen HPLC-Phase getrennt werden und durch online-Messung (im stop-flow-Modus) wurde direkt das entsprechende CD-Spektrum erhalten.^[6]

Zusätzlich wurden in aufwendigen Studien theoretische CD-Spektren für das *M*- und *P*-konfigurierte Isoplagiochin C (**6**) berechnet. Durch Vergleich der experimentell erhalten CD-Spektren mit den theoretisch berechneten konnte den beiden Enantiomeren die absolute Konfiguration zugeordnet werden. Dabei wurde ein Verhältnis der Enantiomere von Isoplagiochin C (**6**) aus *Plagiochila deflexa* von (*P*)-**6** zu (*M*)-**6** von 85:15 ermittelt.^[6]

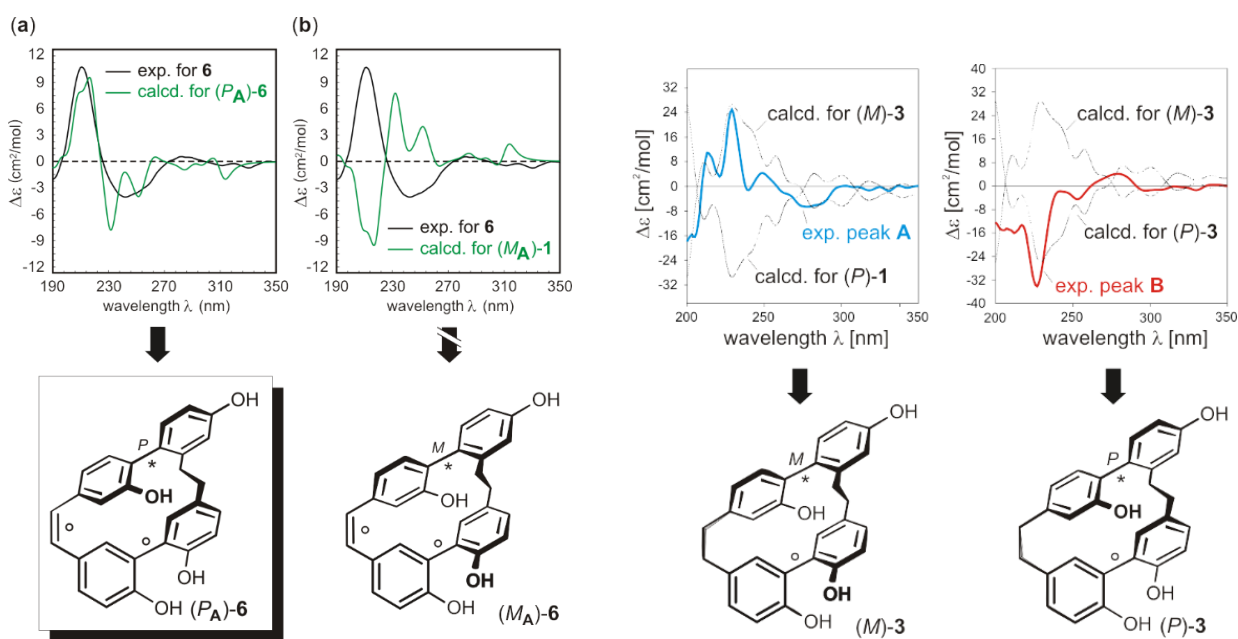


Abbildung 2: Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Vergleich der experimentellen mit den theoretischen CD-Spektren von **6** und **3**.

Auch die beiden Enantiomere des Isoplagiochin D (**3**) aus *Bazzania trilobata* konnten an chiraler HPLC-Phase getrennt und durch Vergleich der gemessenen und berechneten CD-Spektren ihre absolute Konfiguration bestimmt werden. Trotz der flexibleren Ethylen-Brücke weist **3** ebenfalls Atropstabilität auf. Das Verhältnis der beiden Enantiomere von **3** von (*P*)-**3** zu (*M*)-**3** wurde mit 52:48 bestimmt.^[6]

Experimentelle Untersuchungen unterstützt durch theoretische Betrachtungen konnten klären, welche der neun möglichen Naturstoffe des Plagiochin-/ Riccardin-Typs Chiralität aufzeigen, also stabile Atropisomere bilden.^[11] Isoriccardin C (**7**) ist einer von sechs chiralen Vertretern dieses Typs, die Verbindung besitzt insgesamt drei *ortho*-Substituenten, dabei handelt es sich um zwei OH-Gruppen und eine Alkylbrücke. Durch die Substituenten und die zusätzliche geometrische Fixierung durch die Ringstruktur können stabile Atropisomere entstehen.^[6]

Ein Bisbibenzyl, welches sich als achiral herausstellte, ist z. B. Isoriccardin D (**9**). Der Grund dafür liegt in der Anzahl der Substituenten an der Biarylachse. Isoriccardin D (**9**) besitzt lediglich zwei besetzte *ortho*-Positionen an der Achse, die größer als ein H-Atom sind, im Gegensatz zu den chiralen Vertretern, wie z. B. Isoriccardin C (**7**).^[6]

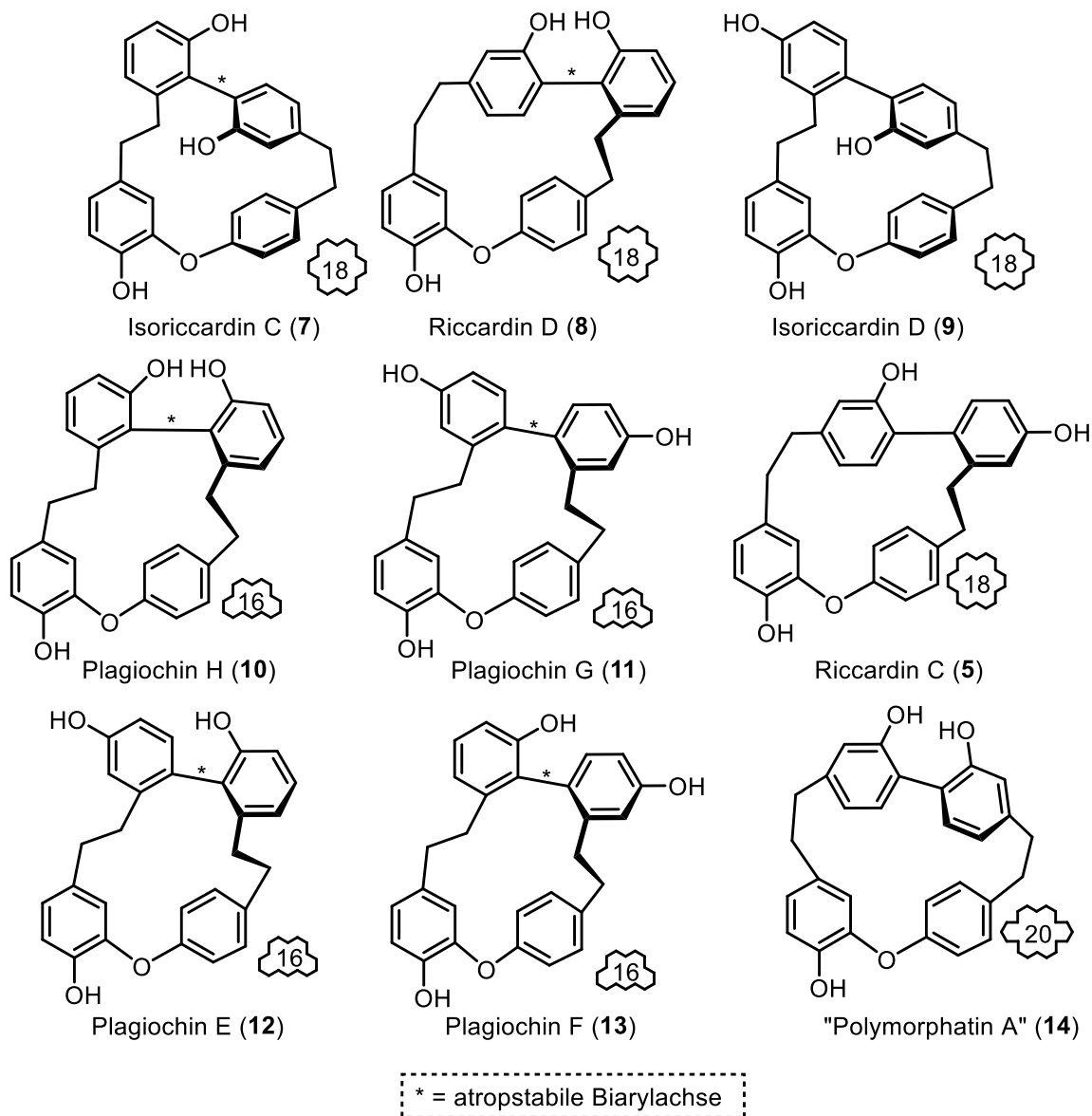


Abbildung 3: Vertreter des Plagiochin-/Riccardin-Typs.

Durch Vergleich berechneter und gemessener CD-Spektren konnten auch bei Isoriccardin C (**7**) und Riccardin D (**8**) die absolute Konfiguration der beiden Enantiomere zugeordnet werden.^[12] Durch diese Zuordnung wird eine Charakterisierung nach enantioselektiver Synthese der beiden Naturstoffe erleichtert.

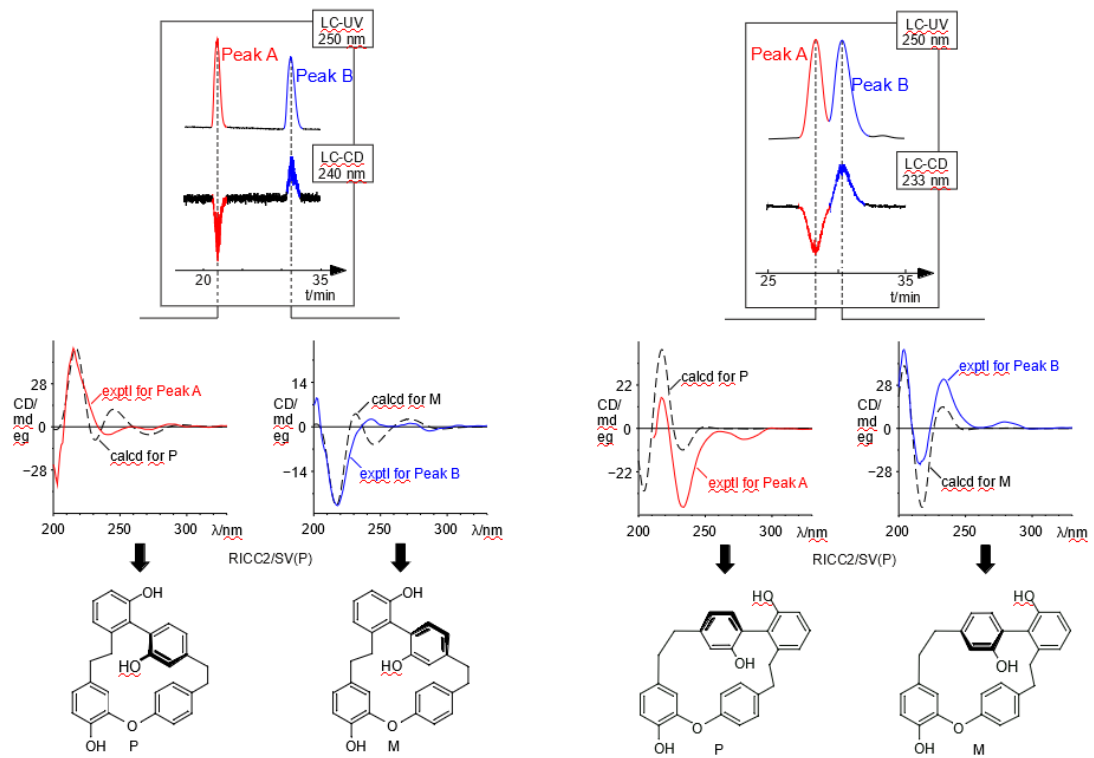


Abbildung 4: Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Vergleich der experimentellen mit den theoretischen CD-Spektren von **7** (links) und **8** (rechts).

2. Kenntnisstand und Syntheseplanung

2.1 Axial chirale Naturstoffe

Naturstoffe sind Verbindungen, die in der Natur von Organismen produziert werden. Die Naturstoffe weisen beim Menschen oft pharmakologische Eigenschaften vor, wie z. B. antitumorale oder antibiotische Wirkung.^[13,14] Eine chemische Totalsynthese von pharmakologisch oder strukturell interessanten Naturstoffen ist aufgrund deren eingeschränkter Verfügbarkeit aus den natürlichen Ressourcen nötig. Des Weiteren ermöglicht diese die Synthese von Derivaten mit potentiell verbesserten pharmakologischen Eigenschaften. Die Naturstoffsynthese besitzt zudem immer noch einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung neuer Synthesestrategien und -methoden.^[6]

Bei axial-chiralen Naturstoffen handelt es sich um chemische Verbindungen, die eine Biarylbindung aufweisen, deren Rotation gehindert ist. Eine Hinderung kann durch sterisch anspruchsvolle Substituenten in *ortho*-Position der Biarylachse oder durch eine geometrische Fixierung der Biarylachse entstehen.^[15] In 1922 wurde von J. Kenner und G. Christie^[16] die erste axial-chirale, aber nicht natürliche Verbindung Biphenyl-6,6'-dinitro-2,2'-dicarbonsäure (**15**) beschrieben. Sie konnten durch fraktionierte Kristallisation zwei optisch verschieden aktive Formen, auch als Atropisomere^[17] bezeichnet, erhalten.^[6]

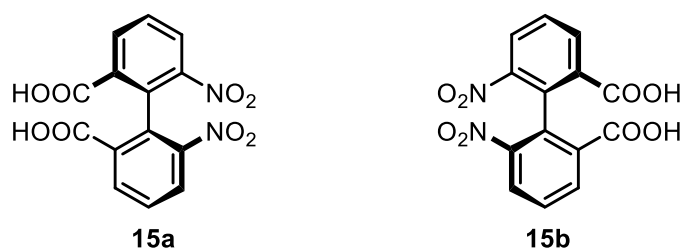


Abbildung 5: Atropisomere von Biphenyl-6,6'-dinitro-2,2'-dicarboxylsäure.

Die stereoselektive Synthese ist immer noch ein wesentliches Ziel in der organischen Synthese von medizinisch-relevanten Naturstoffderivaten.^[18] Vancomycin (**16**) ist ein hoch komplexer Naturstoff mit einem axial-chiralen Element. Es handelt sich dabei um ein Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptide, welches bei schweren bakteriellen Infektionen durch grampositive Erreger eingesetzt wird. Häufig sind gängige Antibiotika aufgrund der vorhandenen Resistenzen nicht mehr wirksam. Vancomycin (**16**) galt lange Zeit als sogenanntes „Reserve-Antibiotikum“.^[6,19,20]

Michellamin B (**17**) zählt zur Gruppe der Alkaloide, welches antivirale Eigenschaften gegenüber HIV-Viren aufweist.^[21] Die erste stereospezifische Synthese von Michellamin B wurde von Dawson et al. im Jahr 1996 beschrieben.^[6,22]

Steganon (**18**) ist ein weiterer axial-chiraler Naturstoff, welcher den Lignanene zugeordnet wird und aus *Steganotaenia araliacea* isoliert wurde. Dieser Naturstoff besitzt antileukämische Wirkung.^[23] Für **18** wurden bereits mehrere Synthesen veröffentlicht.^[6,24,25]

Bei dem letzten gezeigten axial-chiralen Naturstoff handelt es sich um Murrastifolin F (**19**) ein Biscarbazol mit zwei – ansonsten identischen – „Hälften“, die über eine heterobiarylische C–N-Bindung verknüpft sind.^[26] Im Jahr 2001 veröffentlichten Bringmann et. al. eine Totalsynthese von (*M*)-Murrastifolin F (**19**).^[27]

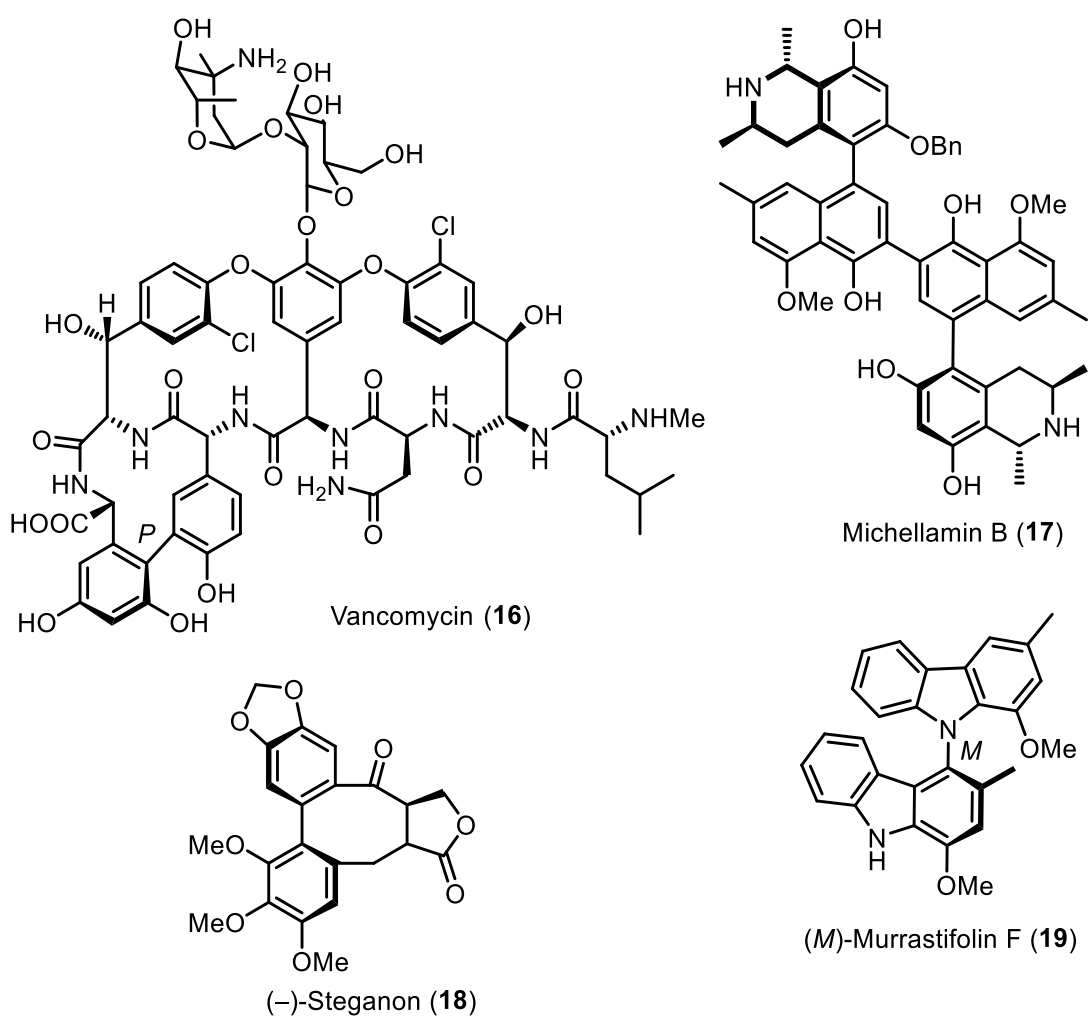


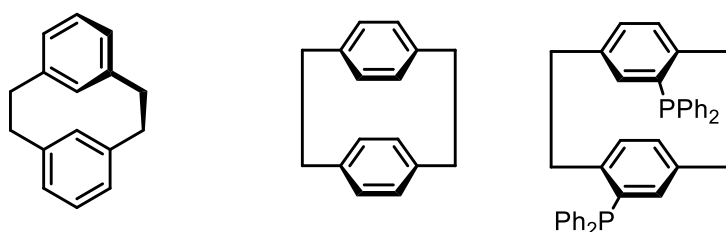
Abbildung 6: Beispiele zu axial-chiralen Naturstoffen.

2.2 Cyclophane

Der Begriff Cyclophan stammt von den drei Worten Cyclo, Phenyl und Alkan ab.^[28] 1969 wurde die Definition von Vögtle et al. erweitert, um cyclische Verbindungen mit mindestens einer Aromateneinheit und einer $(\text{CH}_2)_n$ -Kette mit $n \geq 1$ zu charakterisieren.^[29,30]

Cyclophane sind Stoffe, die eine hohe Vielseitigkeit in ihrer Struktur aufweisen können. Dabei handelt es sich um cyclische Systeme, die mehrere Aromaten mit verschiedensten funktionellen Gruppen besitzen. Cyclophane können weiterhin stereogene Elemente wie Planarchiralität und/oder Axialchiralität aufweisen, was meist durch die Ringspannung des Cyclus bedingt ist.

Zu Beginn der frühen 2000er wurden die ersten simplen Vertreter der Cyclophane von verschiedenen Arbeitsgruppen zur asymmetrischen Synthese verwendet (Abbildung 7, **22**).^[31,32] Später wurden immer komplexere Strukturen entwickelt, die Interesse in der supramolekularen und Materialchemie weckten.^[33,34]



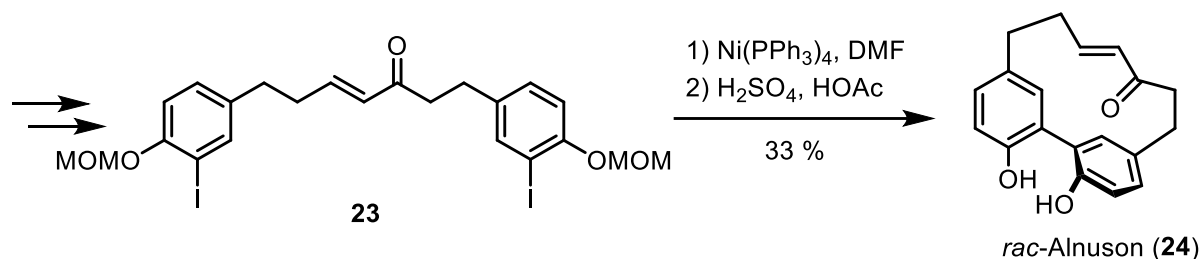
[2,2]Metacyclophan (**20**) [2,2]Paracyclophan (**21**) (*R*)-Phanphos (**22**)

Abbildung 7: Erste Vertreter der Cyclophane.

Prinzipiell stellt für sämtliche cyclischen Stoffe die Cyclisierung den entscheidenden Schritt dar. Dabei ist die Flexibilität des makrocyclischen Systems hierbei abhängig von der Konstitution. Zu den kleinen Ringsystemen zählen die Ringe zwischen drei und sieben Einheiten, wobei die Drei- und Vierringe schwieriger aufzubauen sind aufgrund der erhöhten Baeyer-Spannung, während 5- und 6-Ringe am leichtesten cyclisieren.^[35,36] Eine mittlere Ringgröße besitzen Ringe mit 8 bis 11 Einheiten, welche als schwierig zu synthetisieren gelten.^[37] In den meisten Fällen gilt eine Cyclisierung als Makrocyclisierung, wenn der Ring mindestens zwölf-gliedrig ist.^[38,39]

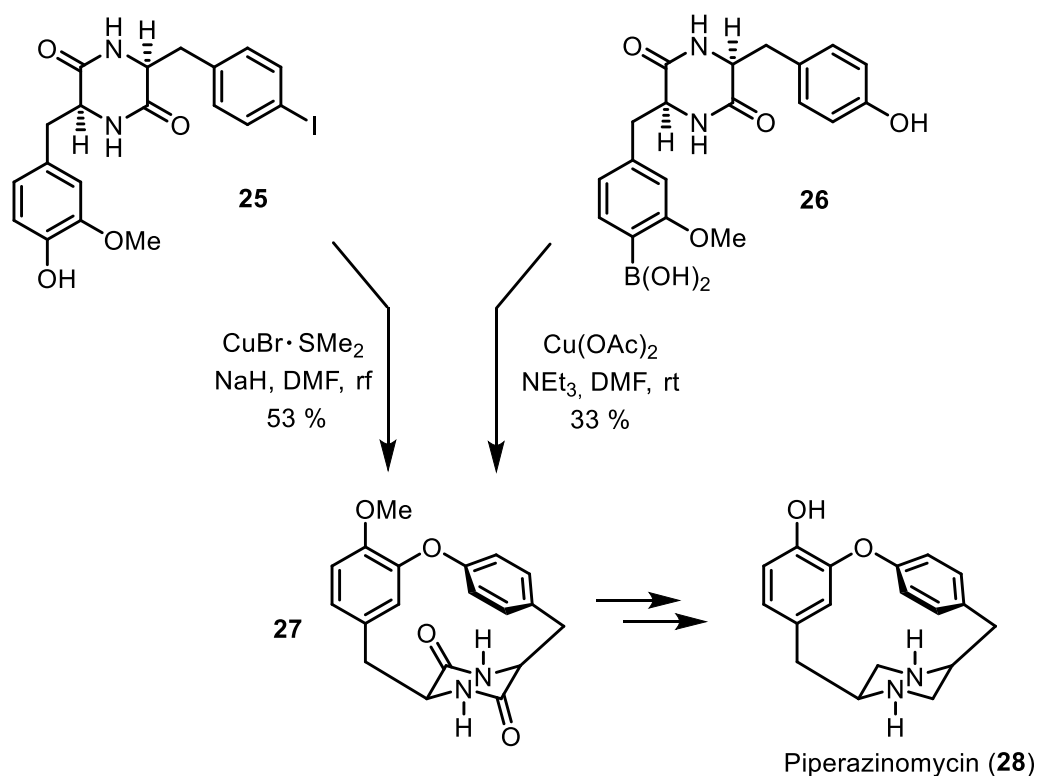
Im Folgenden werden Ausschnitte aus einigen interessanten Naturstoffsynthesen zu Makrocyclen näher erläutert.

Die erste Synthese eines Diarylheptanoids wurde 1975 von Semmelhack et al. beschrieben. Dabei wurde der Ringschluss eines Diiodprecursors superstöchiometrisch (1.5 eq) mit $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ durchgeführt, um Alnuson (**24**) zu erhalten.^[40] Es wurden bisher keine Studien zur Atropstabilität von **24** durchgeführt, wobei die beiden *ortho*-OH-Gruppen und die hohe Ringspannung für eine Atropstabilität sprechen.



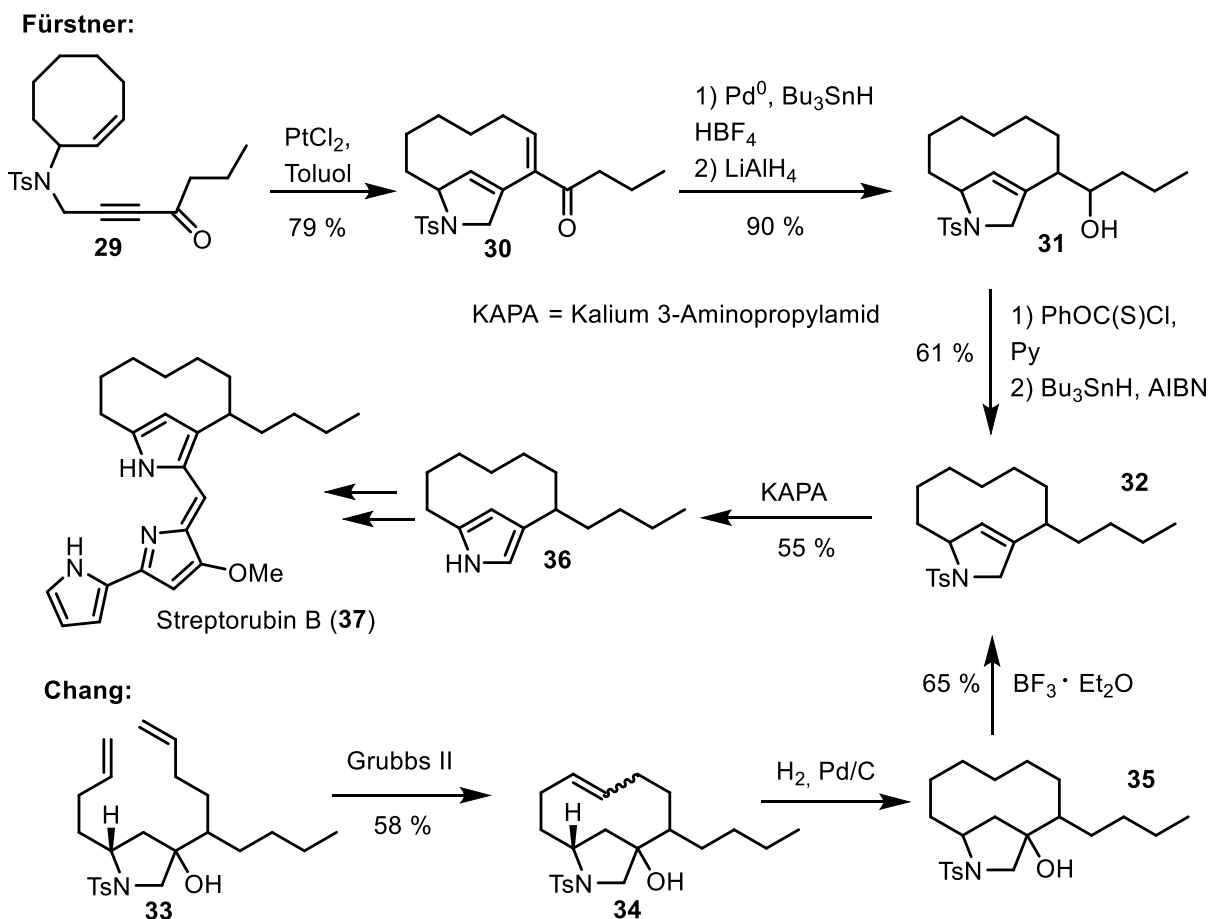
Schema 2: Synthese von Alnuson (**24**) nach Semmelhack.

Einige Naturstoffe vom Cyclophantyp weisen eine Aryletherfunktion auf, sodass der Ringschluss oft über eine inter-/ oder intramolekulare ULLMANN Kupplung durchgeführt werden kann. Unter relativ harschen Bedingungen wurde Piperazinomycin (**28**) von der Gruppe um Boger synthetisiert.^[41,42]



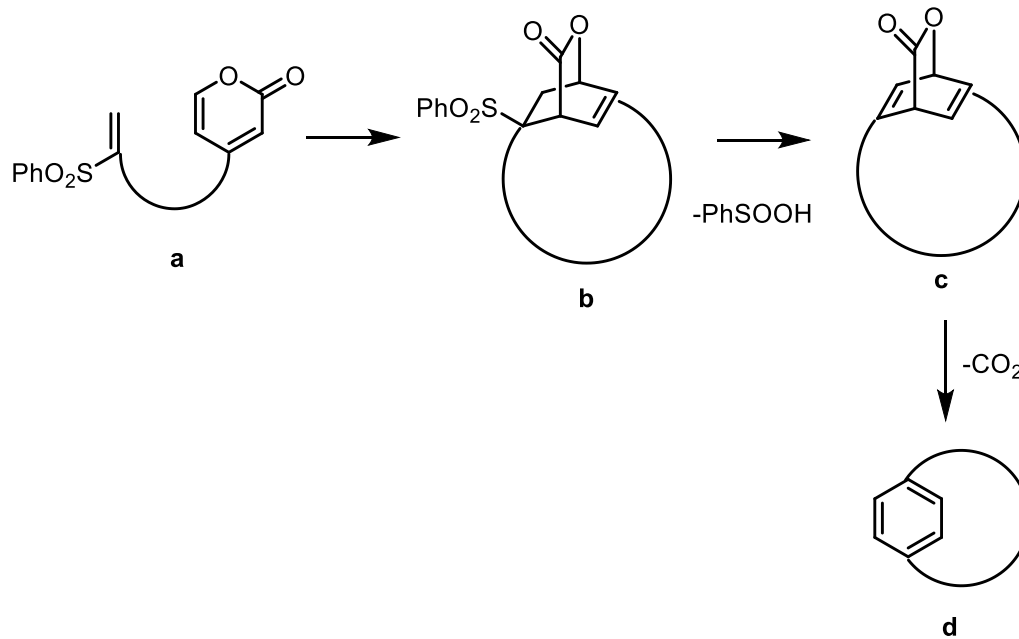
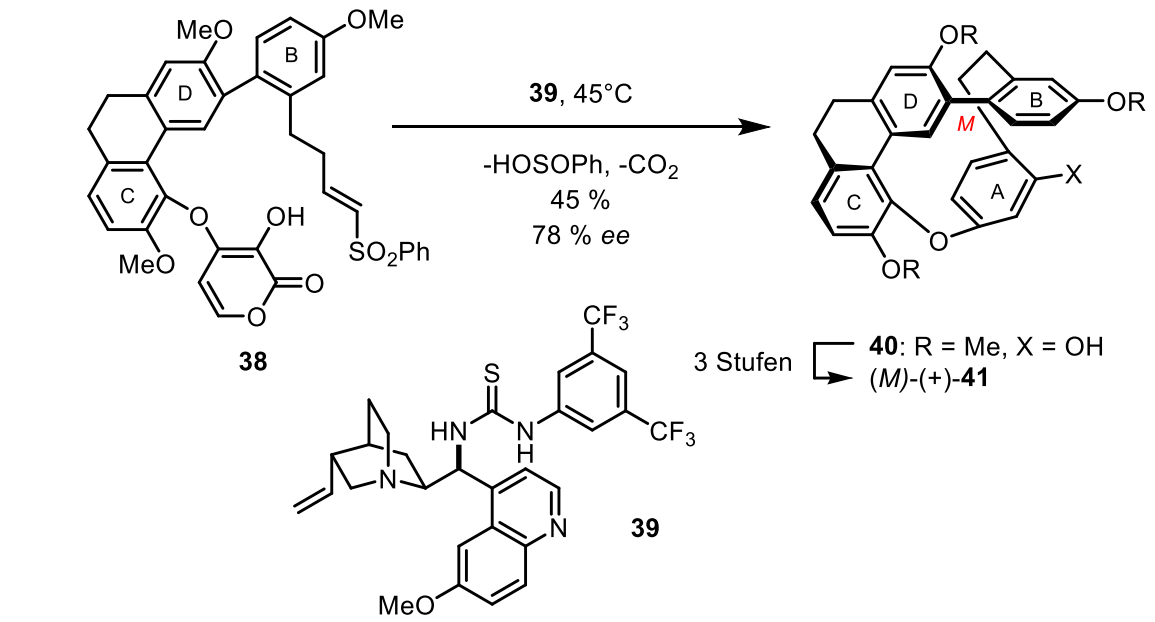
Schema 3: Synthese von Piperazinomycin (**28**).

Cyclophane können auch heteroaromatische Teilstrukturen aufweisen. In Schema 4 sind zwei verschiedene Synthesen des Streptorubin B (**37**) dargestellt, die von unterschiedlichen Arbeitsgruppen veröffentlicht wurden. Fürstner et al. wendeten eine Cycloisomerisierungsreaktion mit PtCl_2 an, wobei nach einer Umlagerung eine Ringerweiterung beobachtet wurde.^[43] Bei der späteren Synthese von Chang et al. wurde eine Ringschlussmetathese durchgeführt, um das Grundgerüst zu erhalten.^[44]



Schema 4: Synthese vom Pyrrolophan Grundgerüst von Streptorubin B (**37**).

Beaudry et al. haben 2015 von einer enantioselektiven Synthese von Cavicularin (**41**) berichtet.^[45] Cavicularin (**41**) ist einer der interessantesten Vertreter der natürlichen cyclischen Bis(bibenzyle), da dieser nicht nur Axialchiralität, sondern auch Planarchiralität aufweist. Cavicularin (**41**) ist ein Vertreter der Perrotettin E Biosynthese-Derivate (vgl. Schema 1 Kap. 1) und eng strukturell verwandt mit Riccardin C, welches sich lediglich durch die Biarylbindung zwischen Aromat C und D unterscheidet.^[5,46,47] Die Makrocyclisierung erfolgt durch eine enantioselektive intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion, welche im unteren Teil des Schemas 5 explizit dargestellt ist.

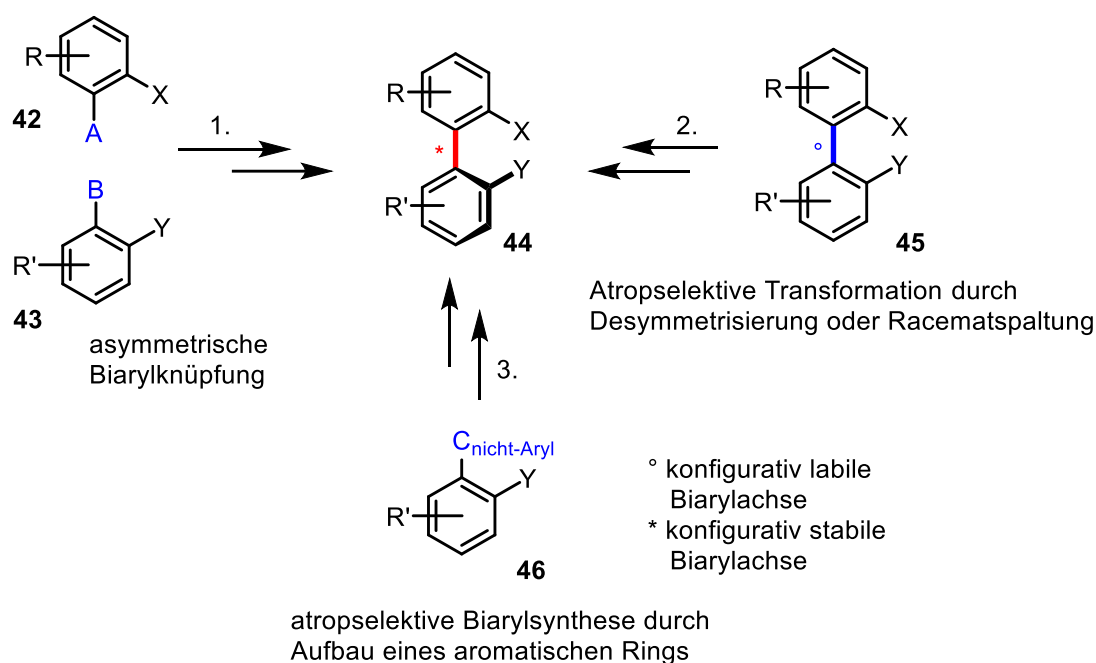


Schema 5: Enantioselective Pyron-DIELS-ALDER-Reaktion.

2.3 Atropselektive Synthese von axial-chiralen Biarylen

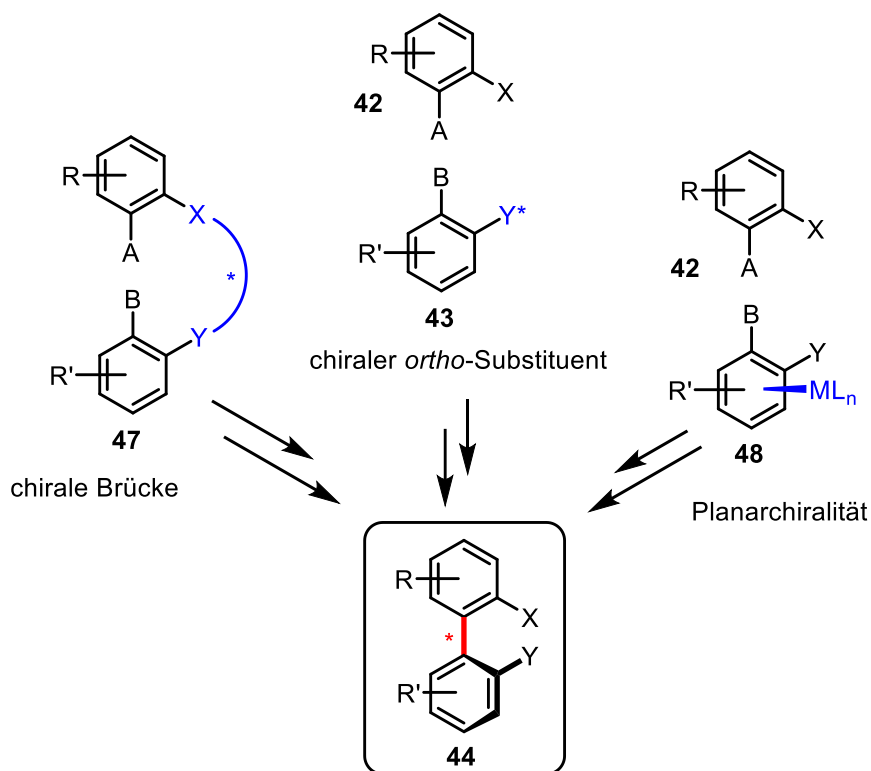
Die atropselektive Synthese von Biarylen kann durch drei grundlegende Varianten erfolgen.^[15]

1. Asymmetrische Biarylknüpfung
2. Atropselektive Transformation eines stereochemisch nicht definierten Biaryls
3. Atropselektive Biarylsynthese durch Aufbau eines aromatischen Rings



Schema 6: Atropselektive Strategien zum Aufbau von Biarylsystemen.

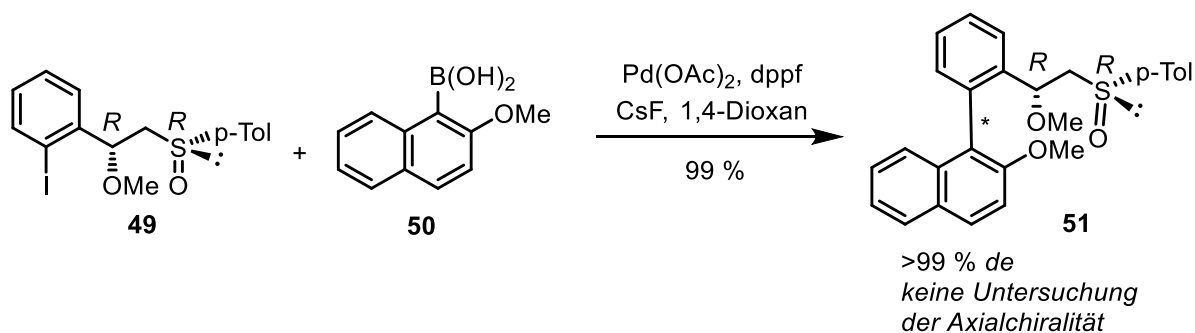
Zum Aufbau axial-chiraler Biaryle wird oft als „klassische“ Route (1.) die atropselektive C–C-Knüpfung verwendet. Dabei erfolgt beim Aufbau der Biarylachse gleichzeitig die asymmetrische Induktion. Zusätzlich wird bei diesen Methoden der Biarylknüpfung in atropdiastereoselektive und atropenantioselektive Varianten unterschieden, entweder kann die Biarylknüpfung inter- oder intramolekular erfolgen.^[6]



Schema 7: Diastereoselektive Methoden der Biarylknüpfung.

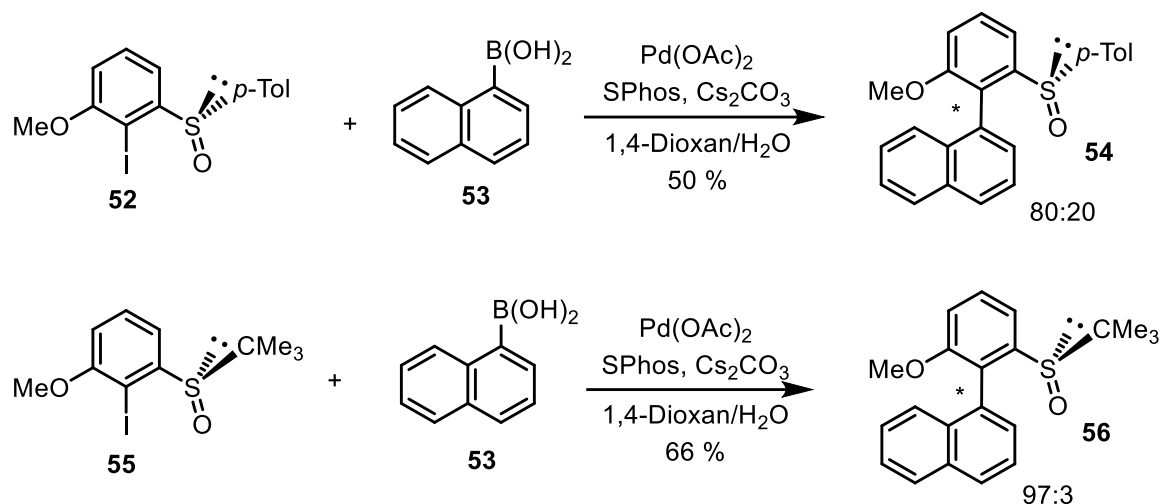
Die intermolekulare Biarylknüpfung hat gegenüber der intramolekularen mit chiraler Brücke den Vorteil, dass lediglich an einem Baustein die chirale Information sitzt, wodurch eine Vielzahl an verschiedenen Substitutionsmustern möglich sind. Die chirale Information muss dabei nahe dem Reaktionszentrum sitzen, wobei die *ortho*-Position dabei prädestiniert ist.^[6]

In 2003 wurde von Colobert et al. eine äußerst interessante Methode der Biarylsynthese mit *ortho*-ständigem chiraalem Auxiliar publiziert.^[48] Hierbei wurde eine *ortho*- β -Methoxysulfinylkette verwendet. Dabei wurden durch SUZUKI-MIYAUURA Reaktion von Aryliodiden mit dieser Sulfinylkette und *ortho*-substituierten Boronsäuren hoch substituierte Biaryle in sehr guter Ausbeute und hervorragenden Diastereomerenverhältnissen synthetisiert. Wichtig ist dabei, dass die Methoxygruppe in *syn*-Position zur Sulfinylgruppe steht, um hohe Diastereomerenüberschüsse zu erhalten.^[6]



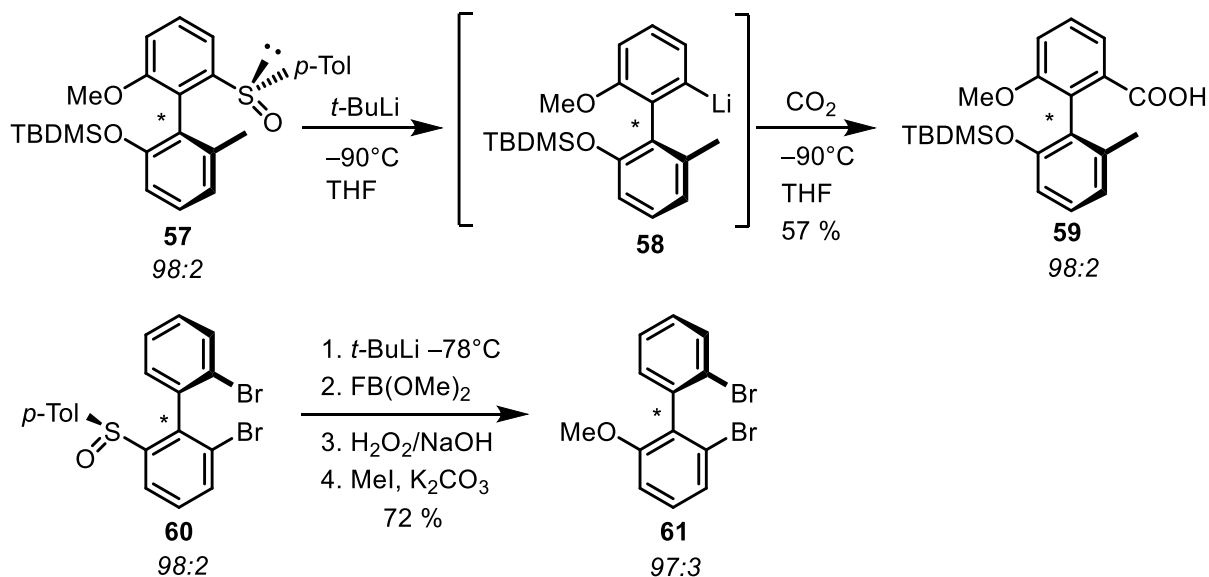
Schema 8: Biarylsynthese mit *ortho*- β -Methoxysulfinylkette als chiraalem Auxiliar.

Im Jahr 2009 veröffentlichte Colobert et al. eine vereinfachte Variante dieser atropselektiven Biarylsynthese,^[49] bei der sich ein Sulfoxid-Auxiliar direkt in *ortho*-Position zum Reaktionszentrum befindet. Als sperrigen Rest an der Gruppe wurde sowohl eine *p*-Tolyl-, als auch eine *t*-Butylgruppe verwendet. Es konnten durch SUZUKI-MIYAUURA-Reaktionen hochsubstituierte Biaryle in guter Ausbeute mit guter Diastereoselektivität synthetisiert werden.^[6]



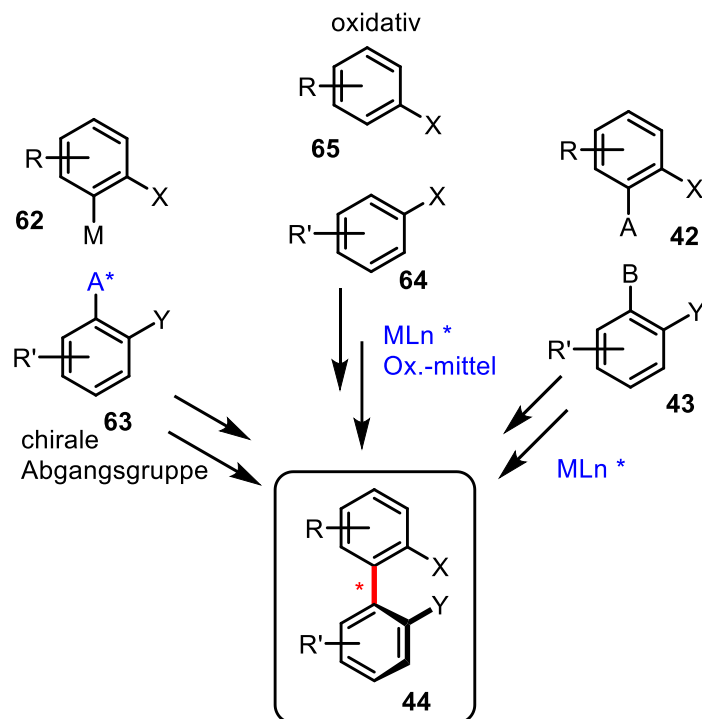
Schema 9: Biarylsynthese mit „*ortho*-Sulfoxid“ als chirales Auxiliär.

Die Sulfinylgruppe erweist sich als recht vielseitig, da nach der Biarylsynthese diese in verschiedene funktionelle Gruppen überführt werden kann. Dabei werden, vor allem durch Lithiumreagenzien wie *t*-BuLi, die so erhaltenen Lithiumorganyle unter Erhalt der Konfiguration in eine Vielzahl von Verbindungen überführt.^[6,50,51]



Schema 10: Substitution und Umwandlung der Sulfinylfunktion in andere funktionelle Gruppen.

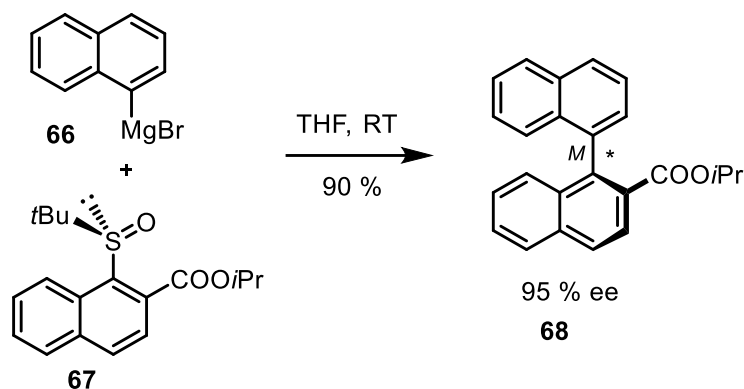
Neben diesen drei prinzipiellen Methoden der diastereoselektiven Biarylsynthese existieren auch noch drei enantioselektive Möglichkeiten:



Schema 11: Enantioselektive Methoden der Biarylknüpfung.

Wird die Methode der chiralen Abgangsgruppe betrachtet, sitzt diese direkt am reaktiven Zentrum und ermöglicht so einen Chiralitätstransfer. Ein zusätzlicher Schritt ist nicht nötig, da bei der Biarylknüpfung die chirale Gruppe in der Reaktion entfernt wird. In *ortho*-Position zur chiralen Gruppe wird meist eine Esterfunktion benötigt, diese koordiniert im Übergangszustand und ermöglicht so erst die Selektivität.^[6]

Ein Beispiel zur Biarylsynthese über eine chirale Abgangsgruppe ist in Schema 12 dargestellt.^[52] Dabei wird eine GRIGNARD-Reaktion zwischen Grignard-Reagenz **66** und Naphthylsulfoxid **67** durchgeführt, welches das Biaryl **68** in guter Ausbeute und gutem Enantiomerenverhältnis liefert. Jedoch toleriert die Reaktion keine sterisch anspruchsvolleren GRIGNARD-Reagenzien und auch die Synthese der Sulfinylgruppe mit *t*-Butylrest erweist sich als trickreich. Wird hier die leichter zugängliche Sulfinylgruppe mit *p*-Tolylrest verwendet, sinkt die Enantioselectivität stark ab (Schema 12).^[6]



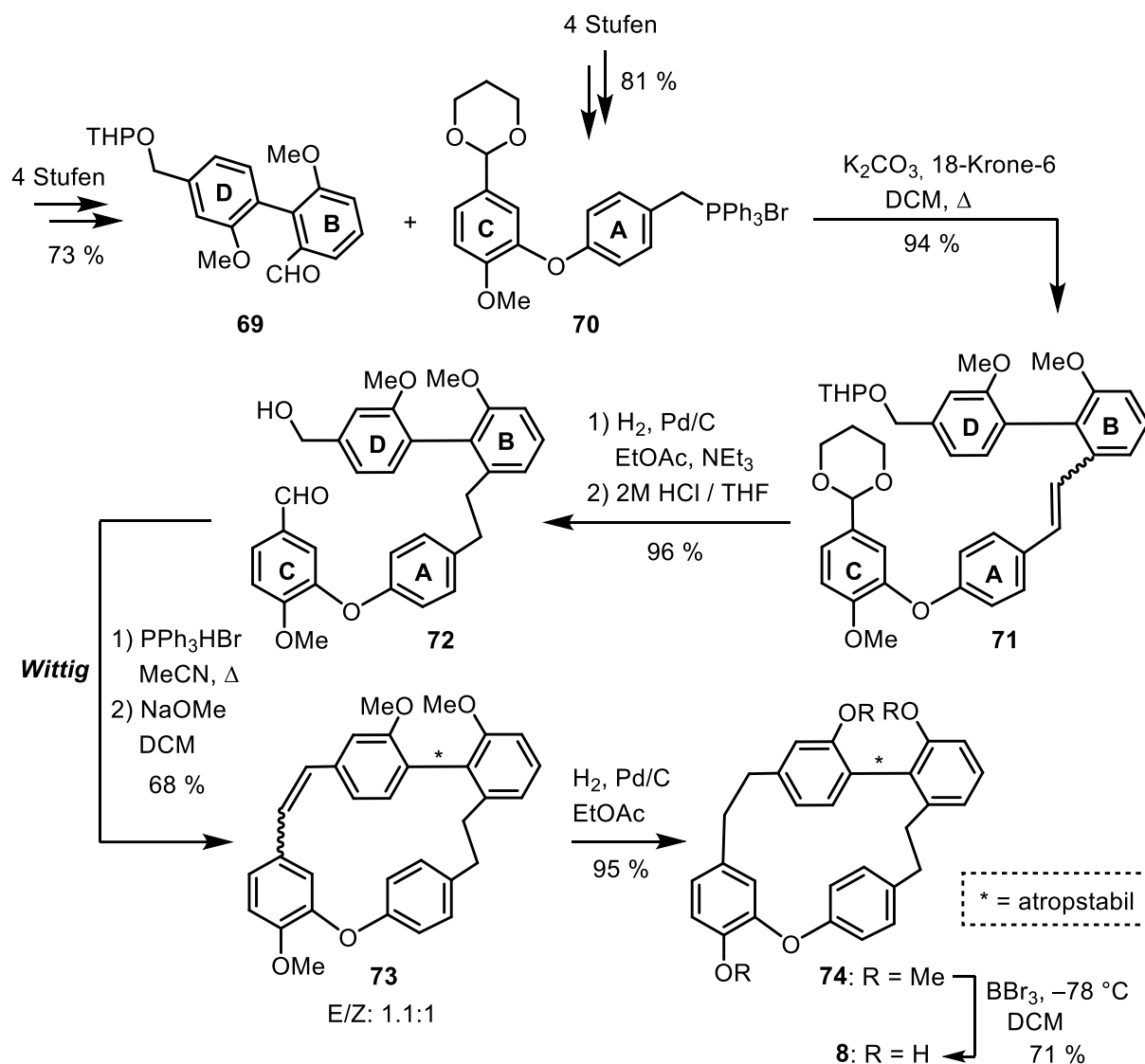
Schema 12: Atropselektive Biarylsynthese mittels Sulfinyl-Abgangsgruppe.

2.4 Synthesen von Riccardin D (8) und Isoriccardin C (7)

Unsere Arbeitsgruppe hat sich bereits in der Vergangenheit mit der Synthese von axial-chiralen Bisbibenzolen beschäftigt.^[11,53,54] Im folgenden Abschnitt werden die Totalsynthesen von Isoriccardin C (7) und Riccardin D (8) näher behandelt. Bisher sind dies die einzigen Totalsynthesen der beiden Naturstoffe, die zudem nur racemisch konzipiert wurden.

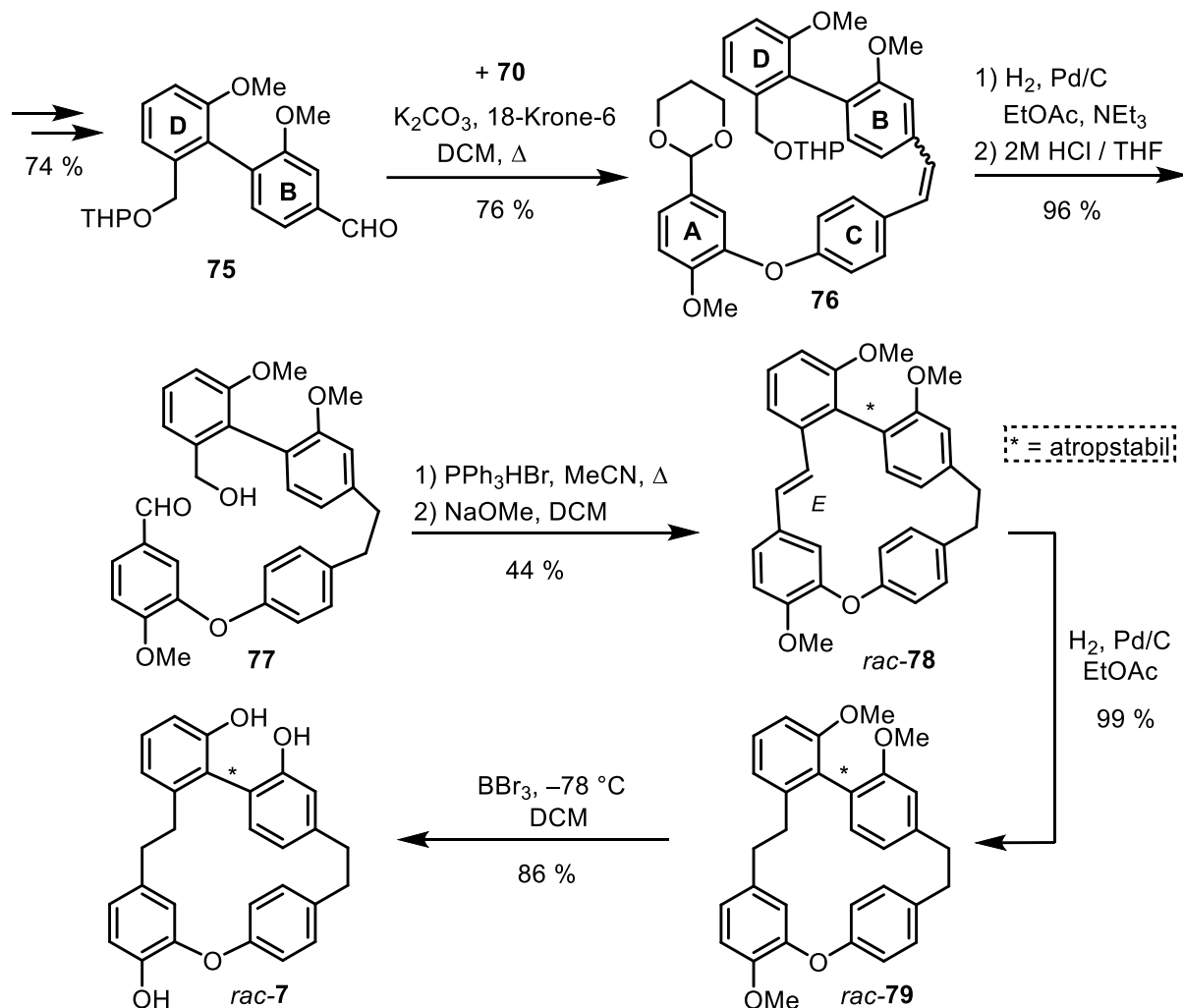
Die erste Totalsynthese von Riccardin D (8) wurde von unserer Arbeitsgruppe (M. Groh et al.) in 2010 veröffentlicht (Schema 13).

Der **BD**-Baustein **69** aus Schema 13 wird via SUZUKI-MIYAUURA Reaktion in 4 Schritten mit 73 % erhalten. Im Anschluss wird dieser in einer WITTIG Reaktion zum offenkettigen Tetraaren **71** umgesetzt. Im späteren Verlauf wird das Tetraaren **72** in einer WITTIG Reaktion mit 68 % cyclisiert. Nach Hydrierung und Methyletherspaltung wird erstmalig *rac*-Riccardin D (**8**) erhalten.^[11] Die beiden Enantiomere wurden auf chiraler Phase getrennt und mittels CD-Spektroskopie (s. Kap 1 Abb. 4) und quantenmechanischen Berechnungen zugeordnet.^[12]


 Schema 13: Synthese des Riccardin D (**8**) nach M. Groh.

In 2012 wird von Lou et al.^[55] eine Synthese von Riccardin D (**8**) als „neuartig“ publiziert, die eins zu eins unserer Synthese entspricht.

Isoriccardin C (**7**) wurde ebenfalls erstmals von unserer Arbeitsgruppe 2010 hergestellt (Schema 14). Der alternative **BD**-Baustein **75** wird auch hier mit 73 % Gesamtausbeute nach einer SUZUKI-MIYaura Reaktion erhalten und wird anschließend in einer WITTIG Reaktion mit **70** zum offenkettigen Tetraaren **76** umgesetzt. Nach Reduktion der Doppelbindung und Abspaltung der Schutzgruppen wird zunächst **77** in das entsprechende Phosphoniumsalz überführt und mit einer WITTIG Reaktion cyclisiert. Zuletzt werden die Doppelbindung reduziert und alle Methylether-Schutzgruppen gespalten.



Schema 14: Synthese des Isoriccardin C (**7**) nach M. Groh.

Bisher sind keine enantioselektiven Synthesen beider Naturstoffe bekannt, weshalb Untersuchungen zum stereoselektiven Aufbau der Biarylachsen höchst interessant sind. Dabei soll die *ortho*-ständige chirale Sulfinylgruppe genutzt werden, wobei sich erst Atropisomere ausbilden, sobald mindestens drei *ortho*-Substituenten an der Biarylachse vorhanden sind. Näheres diesbezüglich wird im späteren Verlauf des Kenntnisstandes genauer dargestellt.

2.5 Makrocyclisierungen zu Isoplagiochin C (6) bzw. D (3)

Zu Isoplagiochin C (6) und D (3) wurden überwiegend von unserer Arbeitsgruppe intensive Untersuchungen zu deren Synthese durchgeführt, die in diesem Kapitel besprochen werden. In der nächsten Abbildung ist schematisch dargestellt, wie in den vergangenen Jahren die Makrocyclisierungen zum cyclischen Tetraaren durchgeführt wurden, die später zu Isoplagiochin C (6) und D (3) führten.

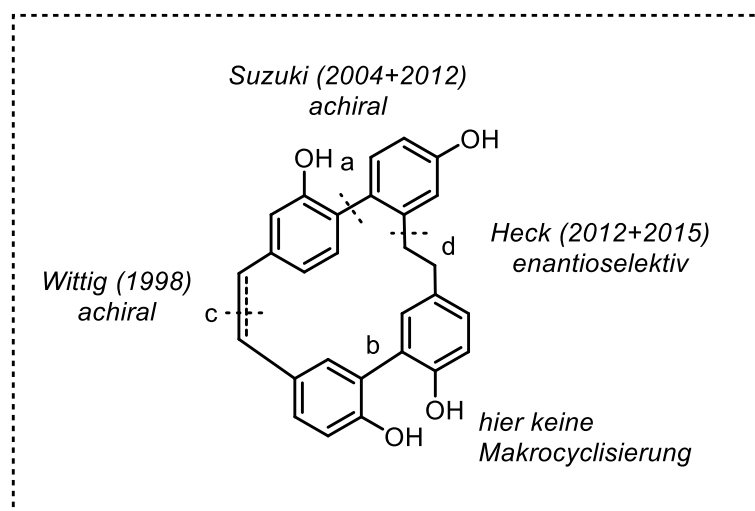
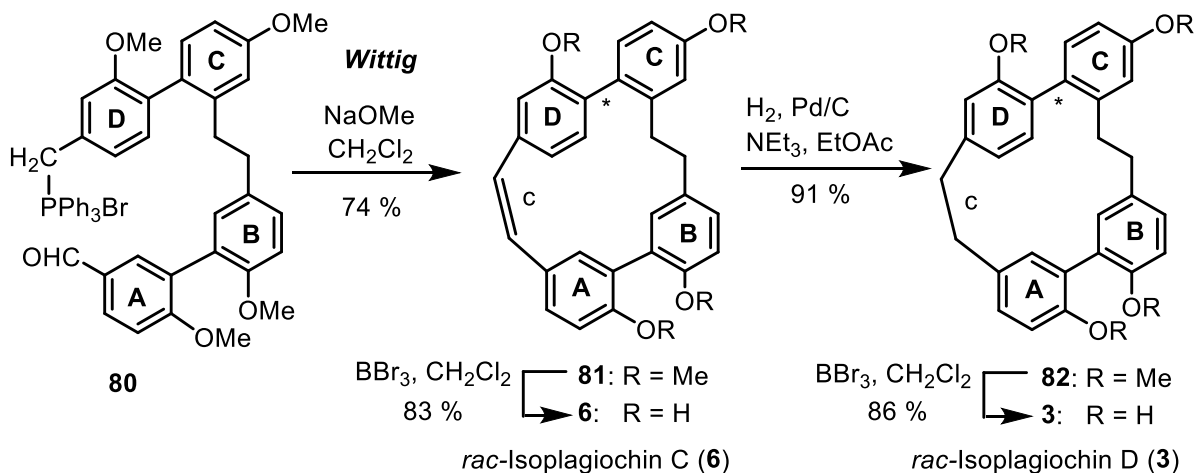


Abbildung 8: Schematische Darstellung aller Makrocyclisierungen zu Isoplagiochin C (6) und D (3).

Die erste Synthese der Isoplagiochine C (6) und D (3) wurde 1998 von der Arbeitsgruppe EICHER entwickelt. Der Cyclisierungsschritt erfolgt mittels WITTIG-Reaktion, gefolgt von katalytischer Hydrierung (nur für 3) und Entschützung der methylierten Hydroxylgruppen.^[6]

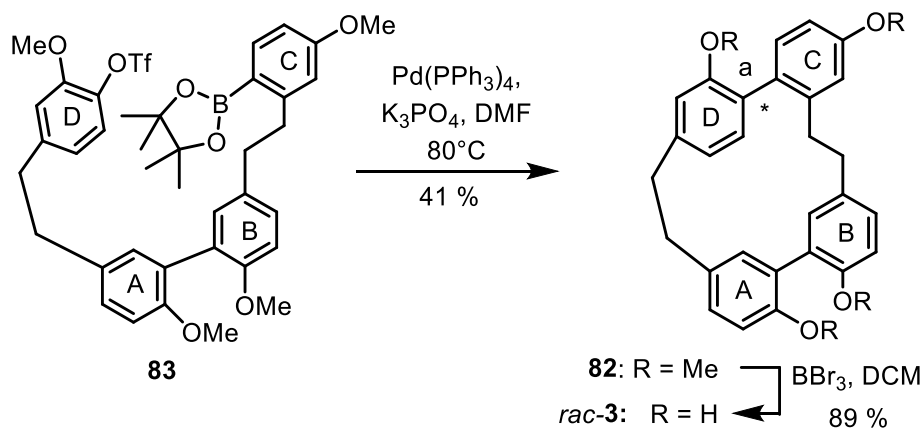
Eicher (1998): erste Synthese von Isoplagiochin C (6) und D (3)



Schema 15: Erste Synthese von Isoplagiochin C (6) und D (3).

Die nächste Synthese von Isoplagiochin D (**3**) wurde mittels einer Makrocyclisierung durch SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion verwirklicht, wobei eine Biarylkupplung im Cyclisierungsschritt erfolgt. Die Cyclisierungsvorstufe enthält entsprechend eine Abgangs- (Triflat) sowie eine Arylboronsäureester-Funktion. Diese neue Syntheseroute wurde von ESUMI et al.^[56] in 2004 durchgeführt. Die Makrocyclisierung durch SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion liefert den Isoplagiochin D Tetramethylether **82** mit 41 %, welcher im letzten Schritt noch komplett entschützt wird.^[6]

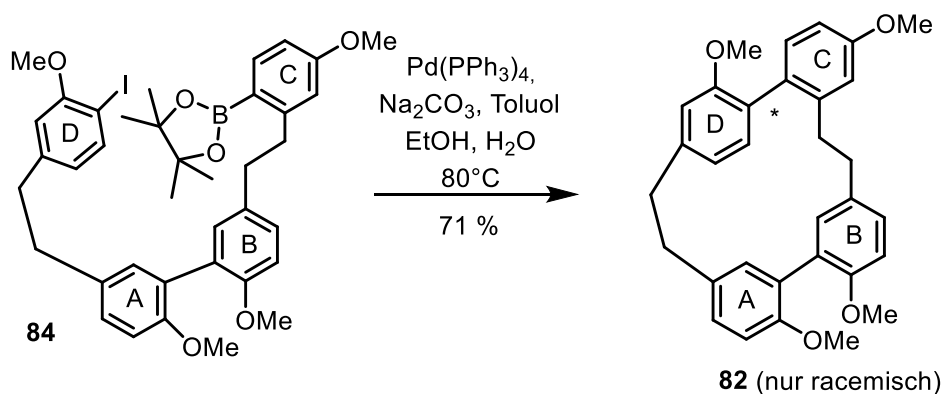
Esumi (2004): Erste Makrocyclisierung über Suzuki-Miyaura (Isoplagiochin D (**3**))



Schema 16: Erste *rac*-Isoplagiochin D (**3**) Synthese mittels SUZUKI-MIYAUURA-Cyclisierung.

In 2012 wurde die nächste Synthese mit analoger Strategie in unserer Arbeitsgruppe fertiggestellt.^[57,58] Versuche zur atropselektiven Darstellung von Isoplagiochin D (**3**) durch chirale Liganden wie (*M*)-BINAP oder (*P*)-KenPhos (BUCHWALD-Bedingungen) waren nicht erfolgreich. Scheinbar erfordert die Makrocyclisierung drastischere Reaktionsbedingungen, welche aber eine Atropselektivität nicht zulassen.^[6]

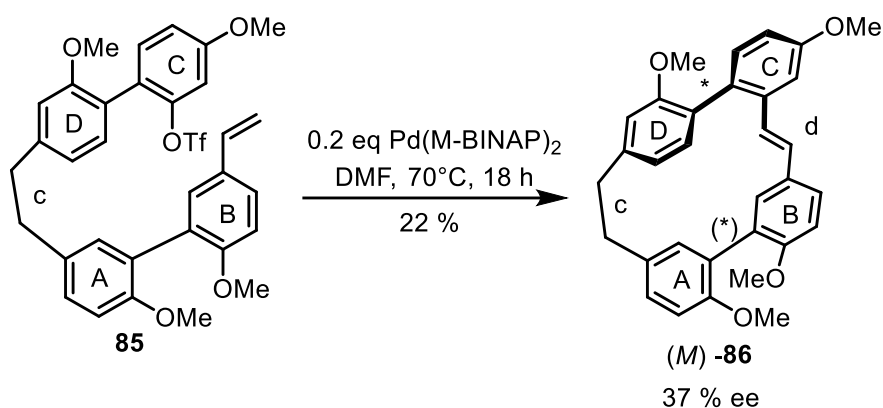
Schmitz/Speicher (2012): Optimierte Suzuki-Miyaura Makrocyclisierung



Schema 17: Cyclisierung des Iod-Boronsäureesters **84** über SUZUKI-MIYAUURA.

Von unserer Arbeitsgruppe konnte ebenfalls in 2012 die erste atropselektive Synthese von Isoplagiochin D (**3**) verwirklicht werden.^[53] Zur Makrocyclisierung wurde erstmals die HECK-Reaktion gewählt, welche prinzipiell zur Synthese beider Stilbenbrücken **c** oder **d** geeignet ist. Vorherige Untersuchungen^[59] zeigten jedoch, dass die **c**-Brücke zwischen **A**- und **D**-Ring entweder eine *cis*-Geometrie oder eine gesättigte Bindung toleriert. Desweiteren liegt die Cyclisierungsposition der **d**-Brücke zwischen **B**- und **C**-Ring nahe der oberen Biarylachse, weshalb diese zur atropselektiven HECK-Cyclisierung gewählt wurde. Dabei ist die Geometrie der oberen Biarylachse sehr wichtig, da durch ihre eingeschränkte Drehbarkeit und die Ringspannung des Cyclus die axiale Chiralität hervorgerufen wird.^[6]

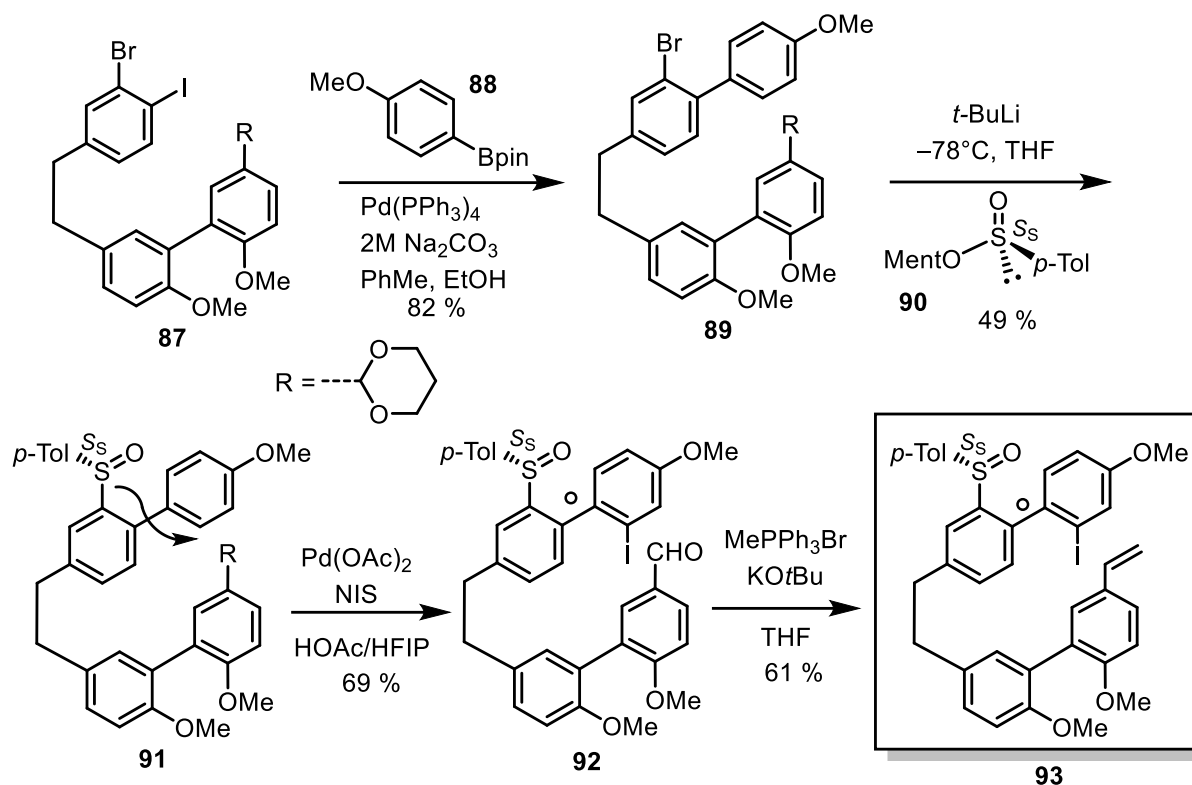
Groh/Speicher (2012): Erste atropenantioselektive Synthese von Isoplagiochin D (**3**)



Schema 18: HECK-Reaktion zum Aufbau der d-Brücke.

Ende 2015 wurde in unserer Arbeitsgruppe von D. Meidlinger die erste hoch-enantioselektive Synthese von Isoplagiochin D (**3**) realisiert.^[6] Dies konnte durch eine Auxiliar-gesteuerte atropdiastereoselektive intramolekulare HECK-Reaktion erzielt werden.^[6,54] Bei der Synthese einer passenden Cyclisierungsvorstufe, musste diese eine Abgangsgruppe und ein terminales Alken enthalten sein. Es wurde durch die Kenntnisse der vorangegangenen Arbeiten eine Cyclisierungsvorstufe mit Iod als Abgangsgruppe ausgewählt. Die Synthese der benötigten Cyclisierungsvorstufe **93** war erfolgreich. (Eine Synthese mit Triflat als Abgangsgruppe wurde auch untersucht, lieferte aber zu niedrige Ausbeuten).

In der nachfolgend dargestellten Synthese wurde die *ortho*-Iodierung durch die dirigierende Sulfonylgruppe am Biaryl erzielt. Dabei war eine Einführung der benötigten Abgangsgruppe in sehr guter Ausbeute möglich. Im Anschluss wurde die Aldehydfunktion zum terminalen Alken umgesetzt und lieferte die Cyclisierungsvorstufe **93**.^[6]


 Schema 19: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **93**.

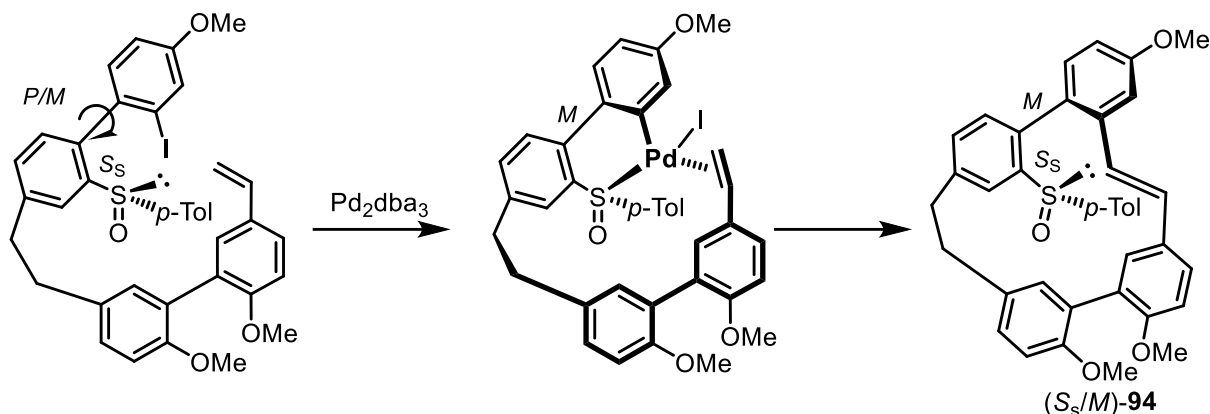
Mit dieser Cyclisierungsvorstufe wurden verschiedene HECK-Reaktionen unter unterschiedlichen Bedingungen durchgeführt. In allen Reaktionen wurde DMF als Lösemittel und PMP (3.0 eq) als Base verwendet.

Tabelle 1: Übersicht der durchgeführten HECK-Reaktionen.

Eintrag	Pd_2dba_3 [eq]	SPhos [eq]	Temp. [°C]	Ausbeute [%]	$(S_S/M)\text{-}(97) / (S_S/P)\text{-}(97)$
1	0.2	0.4	110	57	1 : 4
2	0.2	0.4	70	n. b.	3 : 1
3	0.2	0	70	66	99 : 1

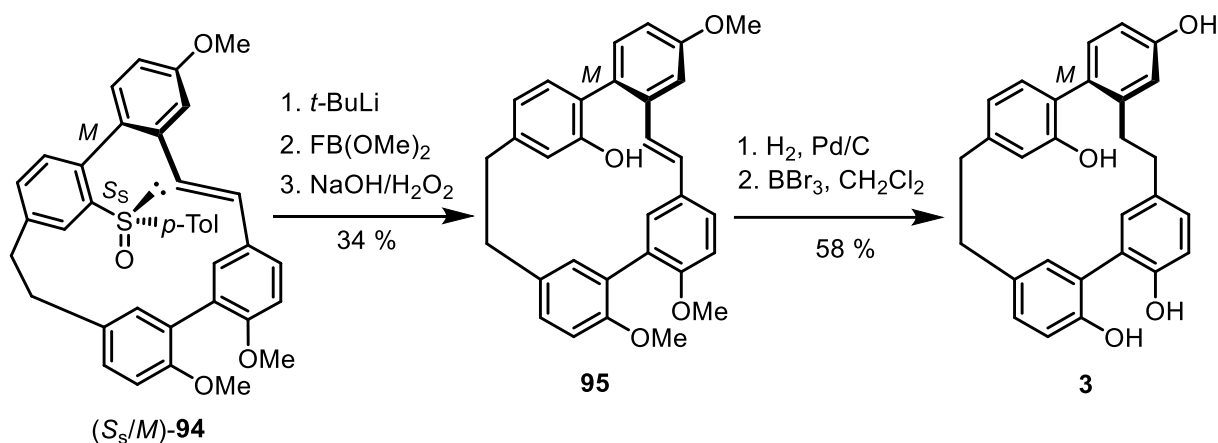
Im Folgenden Schema wird der Mechanismus der Bildung des bevorzugten (S_S/M) -Diastereomers dargestellt. Die überwiegende Bildung des (S_S/P) -Diastereomers in Eintrag 1 lässt sich durch den vorhandenen Phosphinliganden SPhos und die hohe Temperatur erklären. Durch Konkurrenzreaktion (vermutlich ohne Koordination der Sulfinylgruppe) entsteht überwiegend das thermodynamisch offenbar günstigere (S_S/P) -Diastereomer. Durch die Temperaturabsenkung auf 70°C in Eintrag 2 konnte das Verhältnis bereits zugunsten des (S_S/M) -Diastereomers verschoben werden. Bei Abwesenheit von SPhos läuft die Reaktion nur

über den postulierten Reaktionsweg unter Beteiligung der Sulfinylgruppe ab (fast ausschließlich (*S_s/M*)-Diastereomer).^[6]



Schema 20: Postulierter Mechanismus der Sulfinyl-gesteuerten Heck-Reaktion.

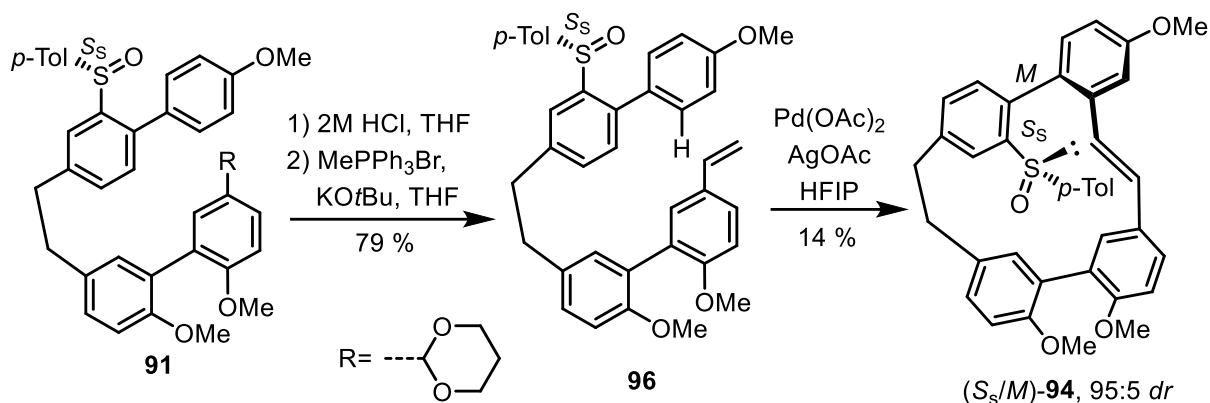
Im Anschluss wurde die finale Synthese des Naturstoffs Isoplagiochin D (**3**) realisiert. Dazu wurde eine Substitution der Sulfinylgruppe durch eine Hydroxygruppe durchgeführt. Im Anschluss erfolgte die Hydrierung der Doppelbindung und Entschützung der Methoxygruppen. Der erste Versuch der Substitutionsreaktion wurde bei -78°C durchgeführt. Aufgrund der Temperatur kam es zu einer teilweisen Racemisierung bezüglich der oberen Biarylachse, sodass das später erhaltene Isoplagiochin D (**3**) mit einem Enantiomerenverhältnis von 76:24 zugunsten des (*M*)-Enantiomers erhalten wurde. Während der gesamten Reaktion musste die Temperatur auf -100°C abgesenkt werden, sodass nach Hydrierung und Entschützung Isoplagiochin D (**3**) mit einem Enantiomerenverhältnis von 99:1 zugunsten des (*M*)-Enantiomers erhalten werden konnte.^[6]



Schema 21: Darstellung von Isoplagiochin D (**3**).

Die eindeutige Zuordnung der Atropisomeren war durch die vorherigen Arbeiten durch HPLC an chiraler Phase möglich. Diese Synthese stellt mit 98 % ee die bis dato beste Methode zur Synthese von enantiomeren-angereicherten Isoplagiochin dar.^[6]

Die aktivierende Wirkung des Auxiliars kann auf die *ortho*-Position nicht nur zur Iodierung, sondern auch für eine C–H-aktivierten HECK-Reaktion genutzt werden (vgl. Kap. 2.6),^[50] Dazu war es zunächst nötig, die neue Cyclisierungsvorstufe **96** herzustellen.^[6]



Schema 22: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **96** und durchgeführte HECK-Reaktion.

Die Synthese der Cyclisierungsvorstufe **96** konnte in guter Ausbeute erreicht werden, die anschließende C–H aktivierte HECK-Reaktion erreicht lediglich eine Ausbeute von 14 %. Trotzdem ist der erhaltene *de*-Wert des Cyclisierungsproduktes mit 95:5 aber sehr gut und vergleichbar mit dem Ergebnis der Mizoroki-HECK-Variante (C–I, s. Kap. 2.6). Weitere Optimierungen fanden nicht statt.^[6]

2.6 Kreuzkupplungen

Der Begriff Kreuzkupplung bezeichnet eine Reaktion zum Aufbau einer neuen C–C-Bindung unter Metallkatalyse. 1864 wurde die erste Kreuzkupplung von A. Wurtz und R. Fittig beschrieben,^[60] durch Umsetzung von zwei Arylhalogeniden mit Natrium. Aufgrund der Bildung vieler Nebenprodukte, wodurch die Ausbeute an gewünschtem Produkt stark beeinträchtigt wurde, erlangte diese Reaktion keine große Bedeutung. Die erste allgemein bekannte Kreuzkupplungsreaktion stellt die STEPHENS-CASTRO-Reaktion^[61] dar. Dabei wird frisch hergestelltes Kupferacetylid mit einem Arylhalogenid verknüpft. Darauf basierend wurde später die SONOGASHIRA-Reaktion entwickelt,^[62] wobei das Kupferacetylid *in situ* hergestellt wird. Nach Transmetallierung auf Palladium und reduktive Eliminierung wird das Produkt selektiv gebildet.^[6]

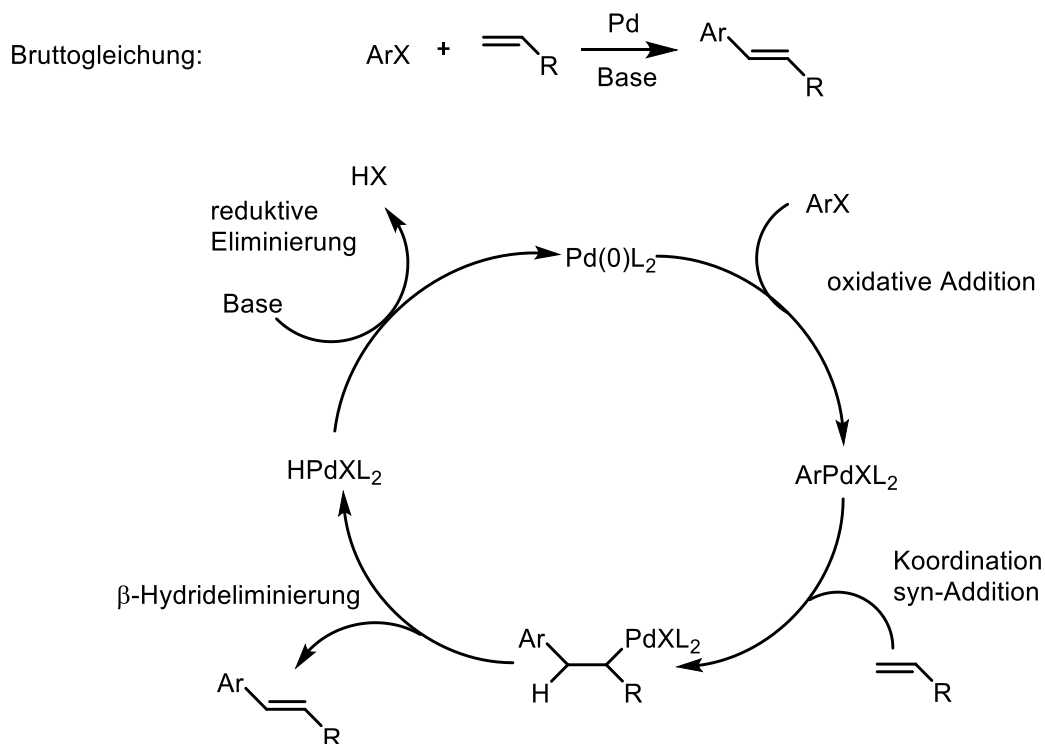
Durch die Entdeckung der Übergangsmetallkatalyse in den 1970er Jahren wurde ein neues Areal der Chemie eröffnet, dessen Bedeutung in den vergangenen 50 Jahren stetig zunahm. Synthesemöglichkeiten für hochfunktionalisierter Verbindungen wurden signifikant erweitert, wodurch eine breite Anwendung in der Totalsynthese von Naturstoffen erklärbar macht. Die am häufigsten verwendeten Kreuzkupplungsreaktionen basieren auf der Palladiumkatalyse, wie z. B. die HECK,^[63] oder die SUZUKI Reaktion.^[64] Für ihre Forschungen auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen wurden HECK, SUZUKI und NEGISHI 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.^[6]

2.6.1 HECK-Reaktion

Bei der HECK-Reaktion handelt es sich um eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen einem Arylhalogenid und einem terminalen Alken. Diese wurde erstmals 1972 beschrieben^[65] und stellt die Weiterentwicklung der ebenfalls von R. HECK beschriebenen Reaktion von organischen Quecksilberhalogeniden mit Alkenen, katalysiert durch Palladiumsalze dar.^[66] Der Vorteil liegt dabei in der leichten Zugänglichkeit der Arylhalogenide und ihrer zumeist geringeren Giftigkeit. Die HECK Reaktion toleriert ein breites Spektrum an funktionellen Gruppen, weshalb sie daher vielseitig anwendbar ist.^[6]

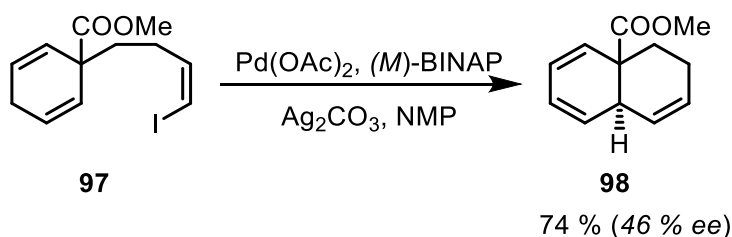
Der Mechanismus der HECK-Reaktion startet mit der oxidativen Addition des Arylhalogenids an Palladium(0) unter Ausbildung des σ -Arylpalladium(II)-Komplexes. Die Reaktivität der Halogenide kann wie folgt eingestuft werden: $I > OTf > Br \gg Cl$.^[67] Durch Koordination und darauffolgende *syn*-Addition des Arylpalladium(II)-Komplexes kommt es zur Bildung der σ -Alkylpalladium(II)-Zwischenstufe.^[6]

Durch β -Hydrideliminierung wird das HECK-Produkt erhalten. Zur Wiederherstellung der aktiven Pd(0)-Spezies wird eine Base, die eine reduktive Eliminierung hervorruft.^[6]



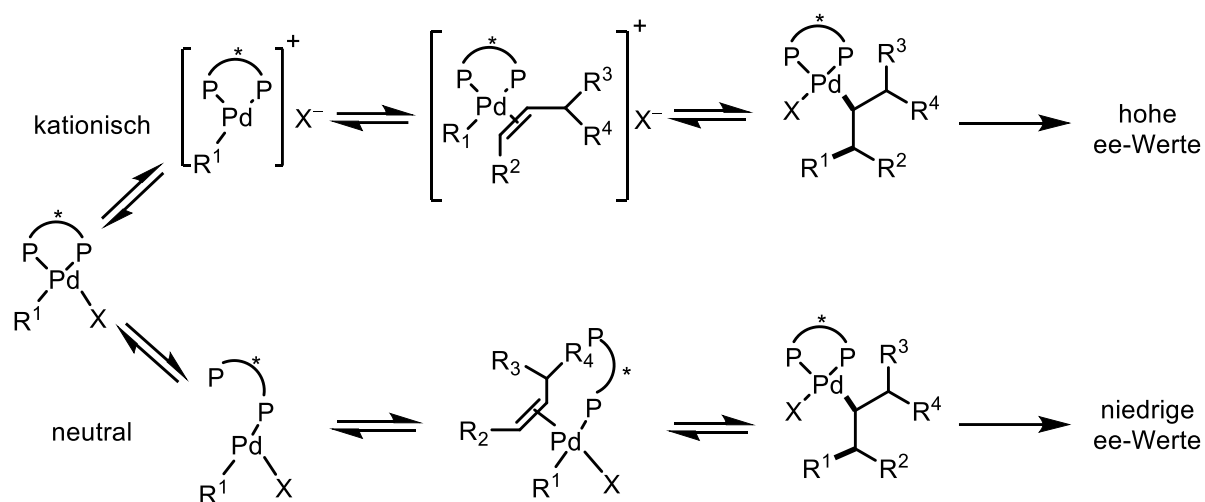
Schema 23: Allgemeiner Mechanismus der HECK-Reaktion.

Durch die Entdeckung der asymmetrischen Variante gelang der Durchbruch der HECK Reaktion. Dabei wurde von Shibasaki et al.^[68] der chirale Ligand (*M*)-BINAP zur Synthese von *cis*-Decalin (**98**) genutzt. Der erhaltene *ee*-Wert war mit 46 % nur moderat.^[6]



Schema 24: Asymmetrische HECK-Reaktion zum Aufbau von *cis*-Decalin (**98**).

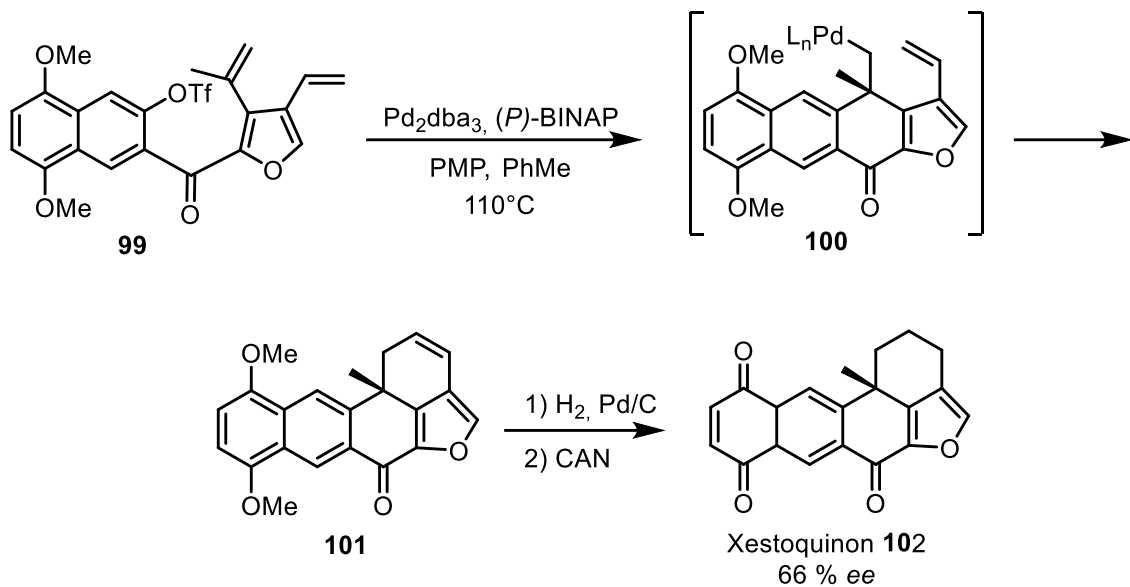
Nach neuesten Erkenntnissen ist der oben gezeigte Mechanismus eine zu grobe Vereinfachung.^[69,70] Es wurden zwei Varianten vorgeschlagen, um die kontroversen auftretenden Reaktivitäten und Enantioselektivitäten von HECK-Reaktionen von Halogeniden und Triflaten zu erklären: Der kationische Verlauf und der neutrale Verlauf. Der Name leitet sich von der Ladung des Palladium(II)-Alken-Komplexes ab.^[6]



Schema 25: Kationische und neutrale Variante der HECK-Reaktion.

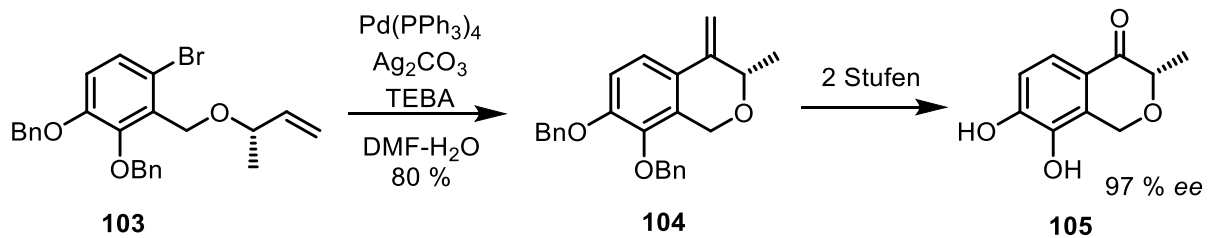
Bei Anwesenheit eines Silbersalzes kommt es zum kationischen Verlauf für Triflate und Halogenide. Im ersten Schritt kommt es nach der oxidativen Addition zu einer Abspaltung des Triflats bzw. Halogenids durch das Silbersalz. Dadurch bildet sich eine Koordinationslücke am Palladium und somit können trotz Koordination des Alkens beide Phosphinreste am Palladium koordiniert bleiben. Dadurch kann keine chirale Information verloren gehen. Auf diese Weise können generell höhere *ee*-Werte erreicht werden. Beim neutralen Verlauf, der bei der Reaktion ohne Silbersalz auftritt, kommt es zu einer Dissoziation eines Phosphinrestes, wodurch die chirale Information verloren geht und zu niedrigeren *ee*-Werten führt. In einigen Synthesen konnten aber auch bei Verwendung von Halogeniden ohne Silbersalz hohe *ee*-Werte erhalten werden.^[71] Vermutlich kommt es bei manchen Substraten zu keiner Dissoziation des einen Phosphinrestes und der Mechanismus verläuft über einen fünffach koordinierten Palladium-Übergangszustand.^[6]

Die asymmetrische HECK-Reaktion wurde ebenfalls in Totalsynthesen von komplexeren Naturstoffen verwendet. 1996 wurde die erste enantioselektive Synthese des Naturstoffes (+)-Xestoquinon (**102**) veröffentlicht.^[72] Die Synthese weist eine zweifache HECK-Kaskadenreaktion auf (Schema 26).^[6]



Schema 26: Asymmetrische HECK-Reaktion in der Synthese von (+)-Xestoquinon (**102**).

Die Gruppe Xu et al.^[73] veröffentlichten 2014 die Synthese von *S*-(+)-XJP (**105**), einem Naturstoff mit blutdrucksenkenden und antioxidativen Eigenschaften. Dabei wird der Pyranring über eine intramolekulare HECK Reaktion synthetisiert.^[6]



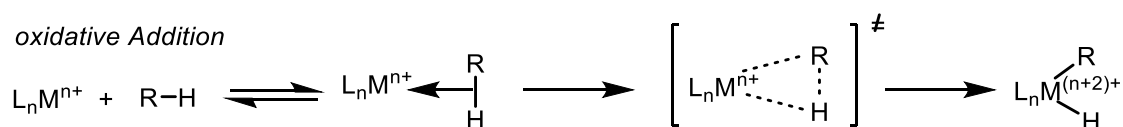
Schema 27: Synthese von *S*-(+)-XJP (**105**).

2.6.2 C–H Aktivierung

Eine C–H Aktivierung ist, formell gesehen, eine Art der Deprotonierung. Der Begriff wird oft im Zusammenhang mit organometallischen Komplexen unter Koordination des Kohlenwasserstoffs an ein Metall verwendet (z.B. als Alkan- oder Aryl-Komplex).^[74,75] Dabei können simple Vertreter der Alkane in wertvolle funktionalisierte Zwischenprodukte überführt oder bereits komplexere Moleküle strukturell umgewandelt werden.^[76]

Prinzipiell wird bei der C–H Aktivierung in fünf unterschiedliche Mechanismen unterschieden: die *oxidative Addition*, die *elektrophile Substitution am Aromaten*, die *σ-Bindungsmetathese*, den *Single-Electron-Transfer* und die *concerted metalation deprotonation*.^[77]

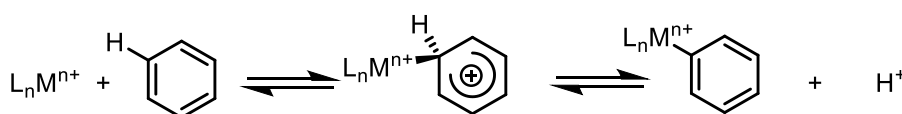
Die *oxidative Addition* tritt zumeist bei elektronenreichen Metallen auf (z. B. bei niedriger Oxidationsstufe des Metalls). Dabei kommt es zur starken Wechselwirkung mit der C–H Bindung durch σ-C–H Bindungskoordination, wobei die Bindung homolytisch gespalten wird und das Metall oxidiert wird. Dadurch bildet sich eine reaktive Organometallspezies, die ein Hydrid- und ein Alkyl- oder Aryl-Ligand am oxidierten Metall besitzt.



Schema 28: Mechanismus der oxidativen Addition.^[77]

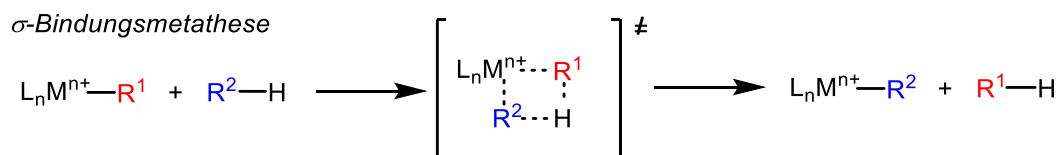
Die *elektrophile Substitution am Aromaten* tritt dann auf, wenn das Metall als Lewis Säure fungiert und es zu elektronischen Wechselwirkungen zwischen π-Elektronenwolke des Substrats und dem elektrophilen Metall kommt. Dabei bildet sich eine neue C(Aryl)-Metallbindung, *ohne die Oxidationsstufe des Metalls* zu ändern. Dabei wird die Acidität des benachbarten Aryl-H gesteigert, welches sich zur Rearomatisierung durch eine Base abspalten kann (Base-assisted intramolecular electrophilic-type substitution).

Elektrophile Substitution am Aromaten (S_EAr)



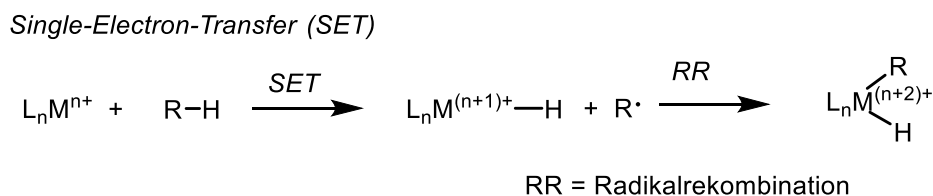
Schema 29: Mechanismus der S_EAr.^[77]

Die σ -Bindungsmetathese tritt bei elektronenarmen Metallen auf (z.B. bei hoher Oxidationsstufe des Metalls), wobei die Bindungsspaltung und Bindungsneubildung in einem viergliedrigen konzertierten Mechanismus ohne Änderung der Oxidationsstufe des Metalls durchläuft. Dadurch bilden sich neue C–M und C–H Bindungen ohne eine Bildung eines Metallhydrids.



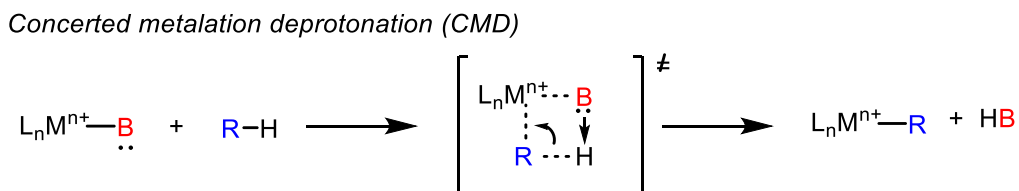
Schema 30: Mechanismus der σ -Bindungsmetathese.^[77]

Der *Single-Electron-Transfer* (SET) ist ein zwei-Elektronen-Prozess, der in zwei Elementarschritte unterschieden wird. Zunächst erfolgt die homolytische Spaltung der C–H Bindung, wobei die Metall-Hydrid-Spezies und ein C-zentriertes Radikal entstehen. Im Anschluss erfolgt die Rekombinationsreaktion zwischen dem Radikal und dem Metall, welche die Aryl-Hydrid-Metall oxidierte Spezies liefert.



Schema 31: Mechanismus des SET.^[77]

Die *concerted metalation deprotonation* (CMD) ist ein Mechanismus, der die C–H Aktivierung durch Nähe eines Metalls, unterstützt durch eine dirigierende Donorgruppe, beschreibt. Gleichzeitig besitzt das Metall eine koordinierende Base, die Deprotonierung der C–H Bindung ausführt.



Schema 32: Mechanismus des CMD.^[77]

Die erste beabsichtigte C–H Aktivierung mit Übergangsmetallen wurde 1965 von J. Chatt beschrieben. Dabei wurde die Insertion eines Ru(II)-Komplexes in die C–H Bindung von Naphthalin dargestellt.^[78]

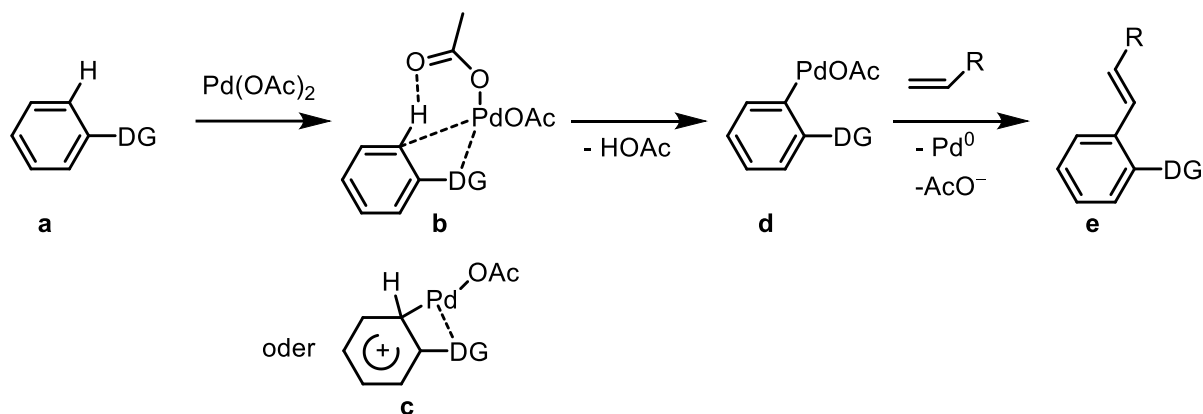


Schema 33: Beobachtete Reaktion von Naphthalin mit Ru(II).

2.6.3 C–H aktivierte HECK-Kupplung

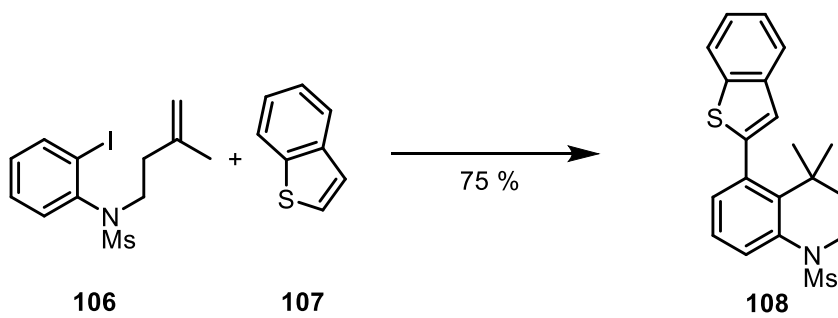
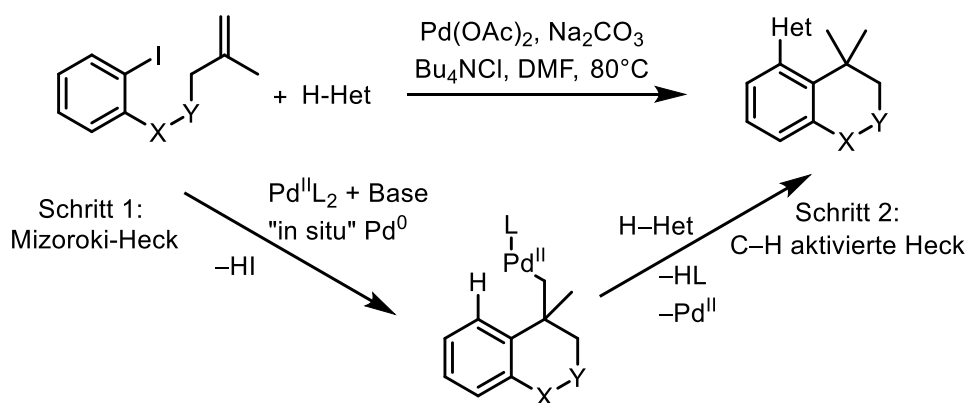
Eine interessante Anwendung der C–H-Aktivierung ist die C–H-aktivierte Variante der HECK-Reaktion.^[79] Diese C–H-aktivierte Umsetzung zur C–C-Bindungsknüpfung wurde seit Ende des 20. Jahrhunderts entwickelt, die enantioselektive Variante der C–H-Aktivierung erweist sich oft als schwierig und ist daher selten.^[80] Die Regioselektivität wird durch eine dirigierende Gruppe gesteuert, wobei das Molekül per se keine Abgangsgruppe enthält, was die Synthesestrategie vereinfacht.^[81] Desweiteren macht das Fehlen einer Abgangsgruppe diese Reaktionen auch atomökonomisch interessant.^[6]

Eine spezielle Variante der oxidativen HECK Reaktion ist die FUJIWARA-MORITANI Reaktion, welche bereits 1967 beschrieben wurde, also noch vor der HECK Reaktion. Prinzipiell kann sie den C–H aktivierten Olefinierungen zu geordnet werden. Dabei koordiniert die dirigierende Gruppe (DG) an das Pd(II) und hält dieses in optimalem Abstand zur C–H Bindung. Nach Koordination des C-Atoms bildet sich vermutlich der σ -Komplex, wobei dann das Proton abgespalten wird und die gewünschte Pallada-Spezies **d** gebildet wird.^[82,83]



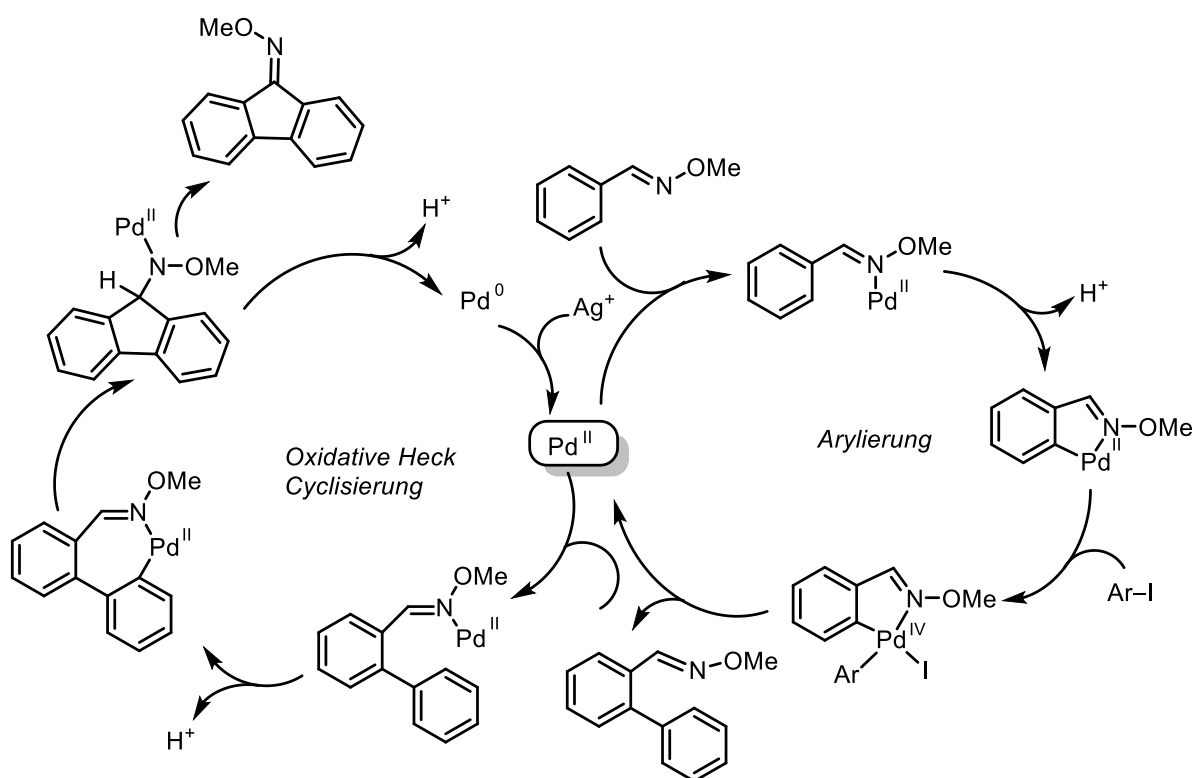
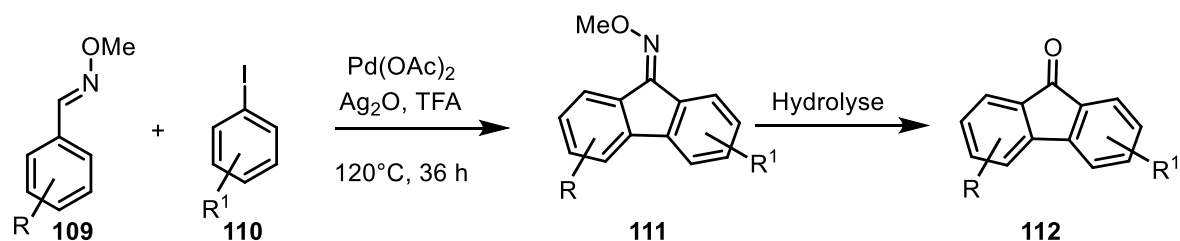
Schema 34: Allgemein-Mechanismus der FUJIWARA-MORITANI Reaktion.^[82]

In 2011 zeigte die Arbeitsgruppe um Lu eine interessante Anwendung der C–H-aktivierten HECK Reaktion. Dabei wird in einer Domino-HECK Reaktion unter C–H Aktivierung ein Heterobiaryl aufgebaut.^[84]



Schema 35: Domino-Heck Reaktion von Lu et al.

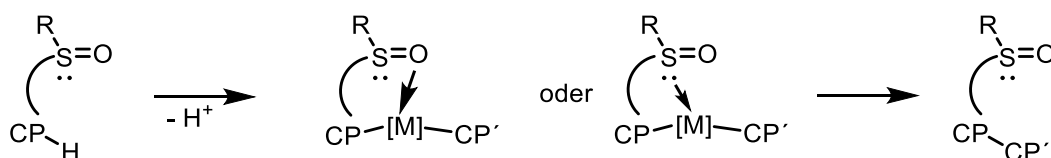
Die Arbeitsgruppe um Cheng zeigte in 2008 eine generelle Methode zum Aufbau von Fluorenonen durch eine palladiumkatalysierte duale C–H Aktivierung und HECK Cyclisierung. Dabei wird von aromatischen Aldoxim-Methylethern und Arylhalogeniden ausgegangen, wobei das Oxim als dirigierende Gruppe wirkt. Zunächst wird der Biaryl-Baustein aufgebaut und dann in einer oxidativen HECK Cyclisierung zum Fluorenon-Oximether umgesetzt, der nach Hydrolyse das Fluorenon bildet.



Schema 36: Mechanismus zur Synthese von Fluorenonen.

2.6.4 C–H Aktivierung durch Sulfoxide

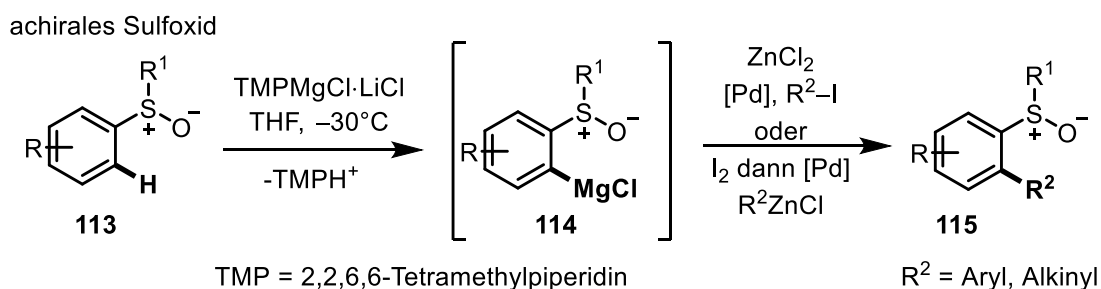
Eine dirigierende Gruppe, die die Regioselektivität steuert, muss zunächst in einem Schritt eingeführt und später wieder entfernt werden, wodurch die Komplexität der Synthese erhöht wird.^[6] Am Beispiel der Sulfoxid-Gruppe wird die interne Koordination und somit die Steuerung der C–C-Knüpfung in Schema 37 erklärt. Entweder kann der Sauerstoff des Sulfoxides oder das freie Elektronenpaar des Schwefels durch Koordination die Metallierung der C–H Bindung steuern.^[85]



CP = Kupplungspartner

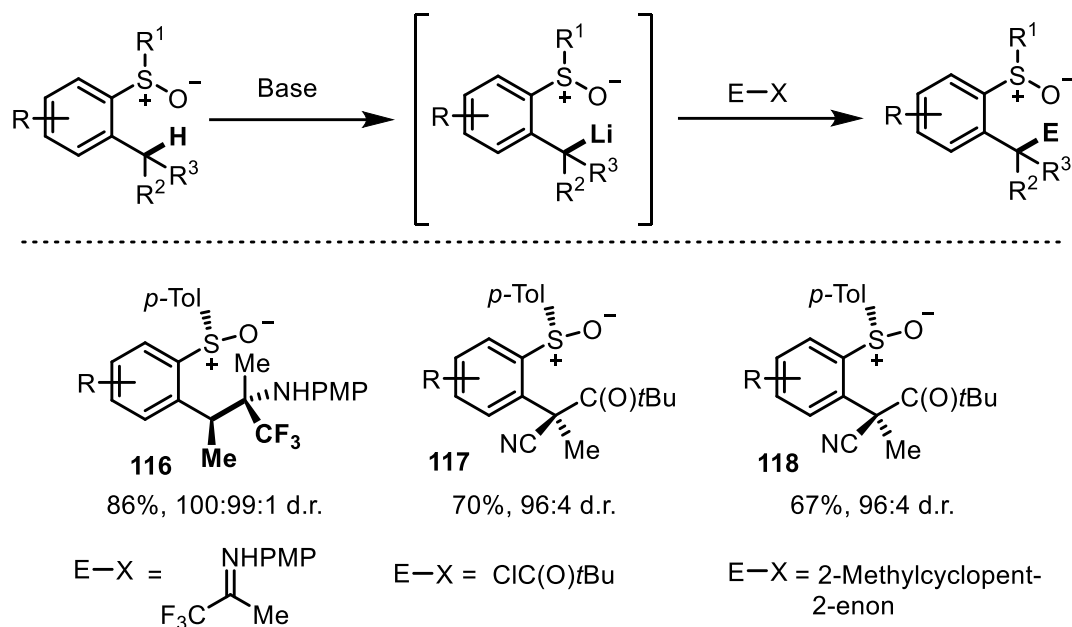
Schema 37: Interne dirigierende Sulfoxid-Gruppe.

In 2008 konnte von der Arbeitsgruppe Knochel eine Methode zur selektiven *ortho*-Magnesierung entwickelt werden, wobei die achirale Sulfonylgruppe selektiv die *ortho*-Position aktiviert und so unter anderem achirale Biaryle aufgebaut werden konnten.^[86,87]



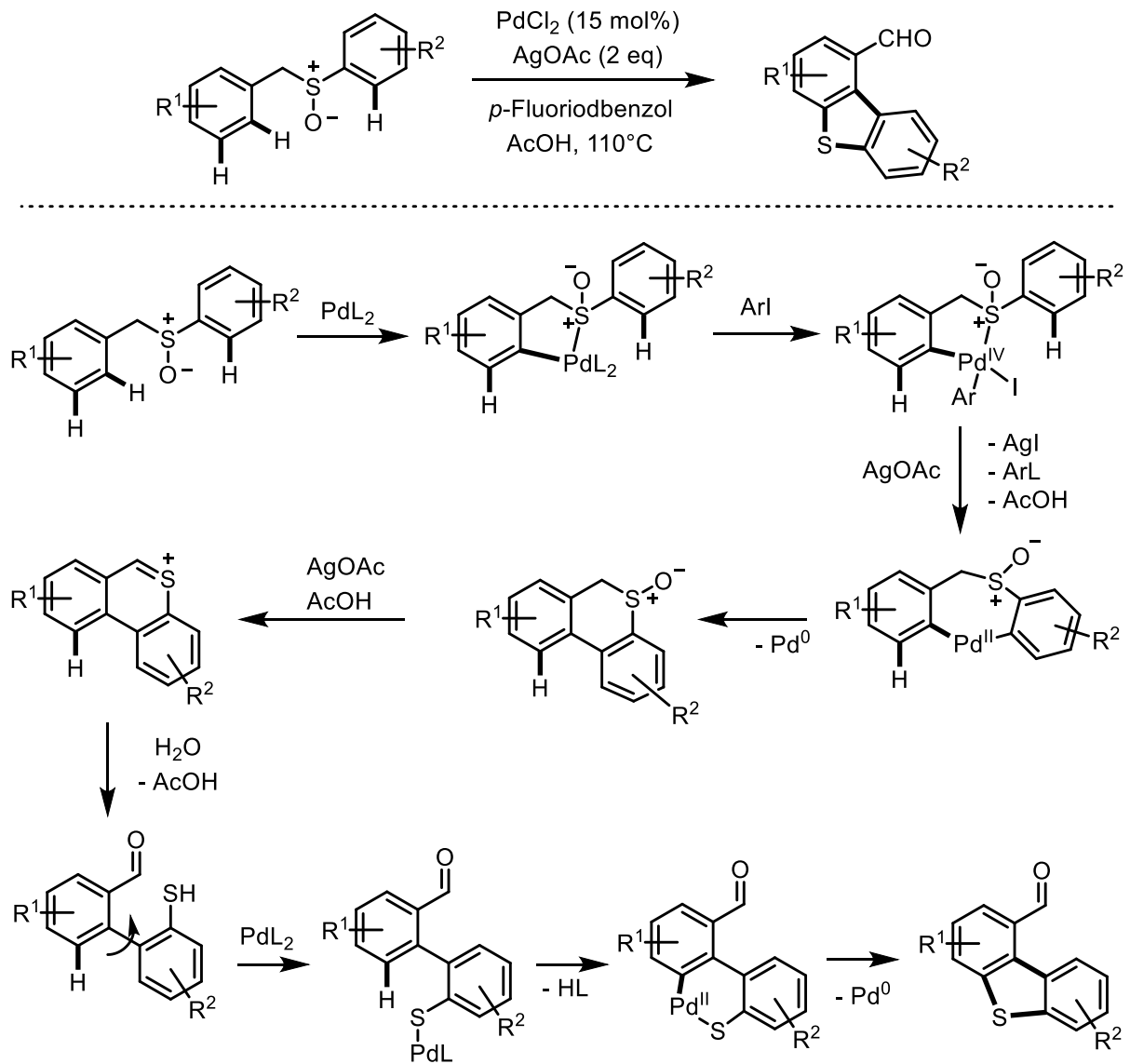
Schema 38: *ortho*-Magnesierung nach Knochel et al.

Ruano et al. zeigten, dass diastereoselektive nukleophile Substitutionen in Benzylposition durch die dirigierende Sulfoxidgruppe mit einer Vielzahl an unterschiedlichen Elektrophilen, darunter Säurechloride, Imine und α,β -ungesättigte Carbonylderivate, mit sehr hohen Diastereoselektivitäten möglich sind (Schema 39).



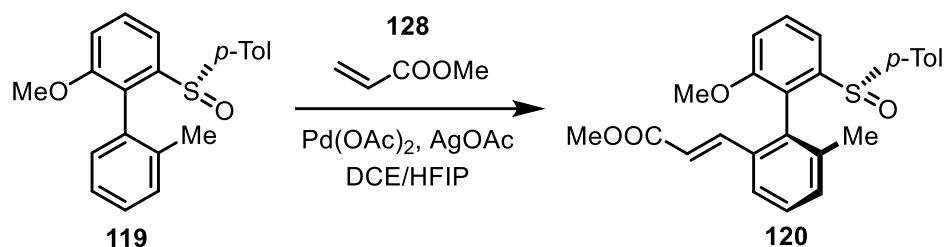
Schema 39: Stereoselektive Alkylierung durch Sulfoxid-Koordination.^[88–90]

Eine weitere beeindruckende synthetische Anwendung haben Samanta und Antonchick in 2011 veröffentlicht. Dabei werden Arylbenzylsulfoxide in Dibenzothiophene umgewandelt, indem die Sulfoxidgruppe mittels Pd(II) eine dreifache C–H-Aktivierung an beiden Aromatenbausteinen begünstigt (Schema 40).^[91]



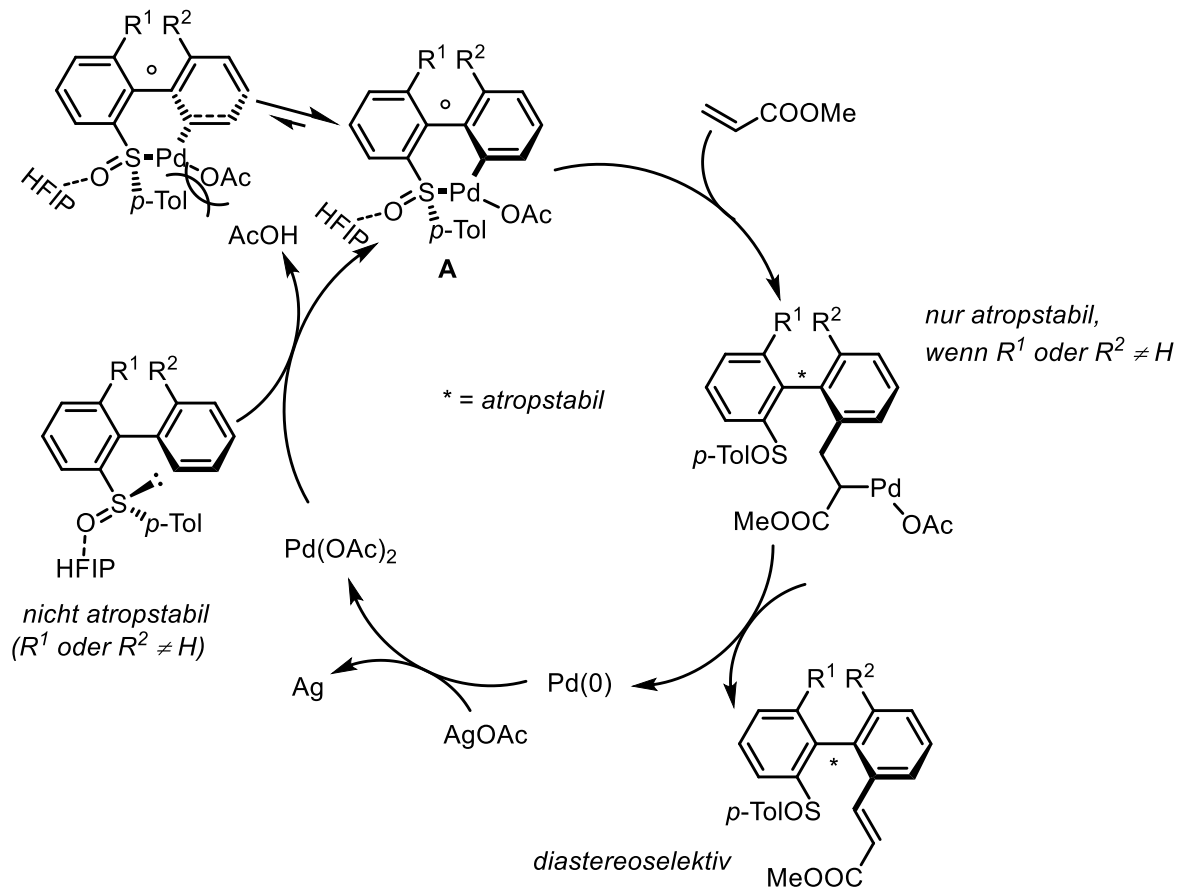
Schema 40: Dreifache C–H-Aktivierungskaskade über Sulfoxid-gelenkte C–H-Palladierung.^[91]

Colobert et al. gelang es in 2016 die C–H-aktivierte Variante der atropdiastereoselektiven Olefinierung von Biphenylen mit Sulfinylgruppe durchzuführen. Dabei dient die Sulfinylgruppe der Aktivierung der *ortho*-Position und der Steuerung der Atropdiastereoselektivität. Diese Gruppe kann im Anschluss modifiziert werden, sodass eine breitgefächerte Produktpalette entsteht (vgl. Schema 41).^[92] Hierbei ist **119** bereits atropstabil, allerdings wird im Palladacyclus die Biarylachse flexibel (Schema 42).^[6]



Schema 41: C–H-aktivierte Variante der Heck-Reaktion.

Die Regioselektivität der Olefinierung entsteht durch die Ausbildung des 6-gliedrigen Übergangszustandes **A**. Dieser wird durch die Koordination des Palladiums an das freie Elektronenpaar des S-Atoms und anschließend durch die Insertion in die C–H-Bindung gebildet. Dabei koordiniert HFIP (1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol) an den freien Sauerstoff der Sulfinylgruppe und schirmt diesen vor Koordination an das Palladium ab. Nach der Insertion des Olefins kommt es zur reduktiver Eliminierung. Die Atropselektivität der Reaktion ist bedingt durch die Selektivität während der Ausbildung des Übergangszustands **A**. Die Koordination des Palladiums findet bevorzugt von der sterisch günstigeren Seite statt, also gegenüber der *p*-Tolylgruppe (Schema 42). Dieser Mechanismus ist ein Beispiel für den *concerted metalation deprotonation* Fall der C–H Aktivierung (CMD, Kap.2.6.2). Das Reaktionsprinzip kann auf die beiden Naturstoffe Isoriccardin C (**7**) und Riccardin D (**8**) angewendet werden.^[6]

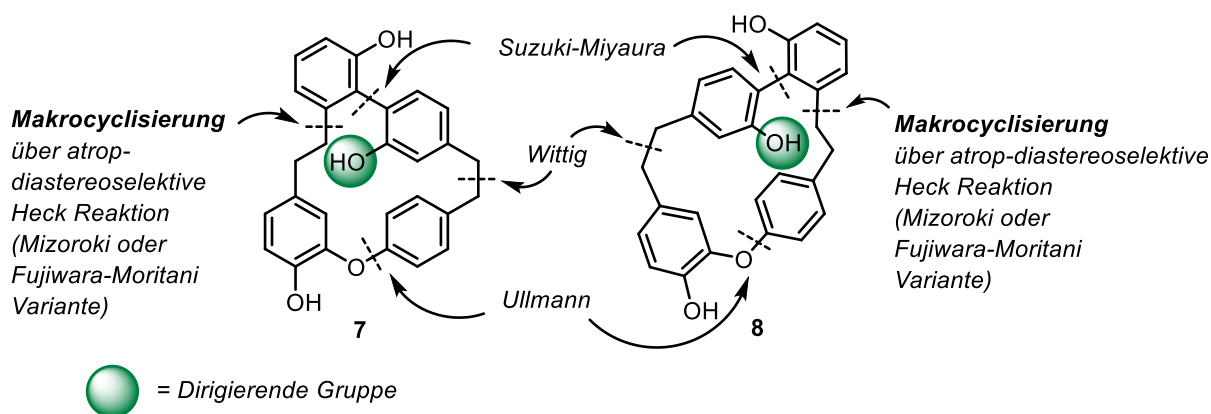


Schema 42: Mechanismus der C–H-aktivierten Heck-Reaktion von Biarylen mit *ortho*-Sulfinylgruppe.

2.7 Allgemeine Syntheseplanung von Isoriccardin C (7) und Riccardin D (8)

Als Motivation dieser Arbeit dienen die Ergebnisse der Dissertation von D. Meidlinger.^[6] Er konnte zeigen, dass die Cyclisierung durch intramolekulare HECK Reaktionen unter stereoselektiver Bildung von Atropisomeren gesteuert werden kann (Kapitel 2.5). Dabei wurde als Auxiliar die *p*-Tolyl-Sulfinylgruppe verwendet, die im weiteren Verlauf der Synthese als wichtige Abgangsgruppe diente, wobei diese selektiv ohne Verlust der Enantiomerenreinheit, durch eine Hydroxylgruppe substituiert werden konnte. Dabei wurden sowohl die „Standard“-HECK, als auch die C–H aktivierte HECK Reaktion untersucht, letztere mit sehr geringer Ausbeute von 14 %.

Werden die gewonnenen Kenntnisse auf die beiden Naturstoffe Isoriccardin C (7) und Riccardin D (8) übertragen, die bisher lediglich racemisch hergestellt wurden, so lassen sich sinnvolle Schnittstellen für C–C und C–O Verknüpfungen finden. Ähnlich wie bei „Isoplagiochin D nach Meidlinger“ wird der Schlüsselschritt als HECK Makrocyclisierung durchgeführt, wobei die grün markierte Phenolgruppe erst durch Umwandlung der Sulfinylgruppe eingeführt wird. Diese Gruppe soll durch Koordination die stereoselektive Makrocyclisierung steuern. Um das offenkettige Tetraaren zu erhalten, muss die Biarylachse, zunächst achiral, durch eine SUZUKI-MIYAUURA Reaktion aufgebaut werden. Das Triaren kann durch eine WITTIG Olefinierung erhalten werden. Der Arylether wird über eine ULLMANN Kupplung aufgebaut.

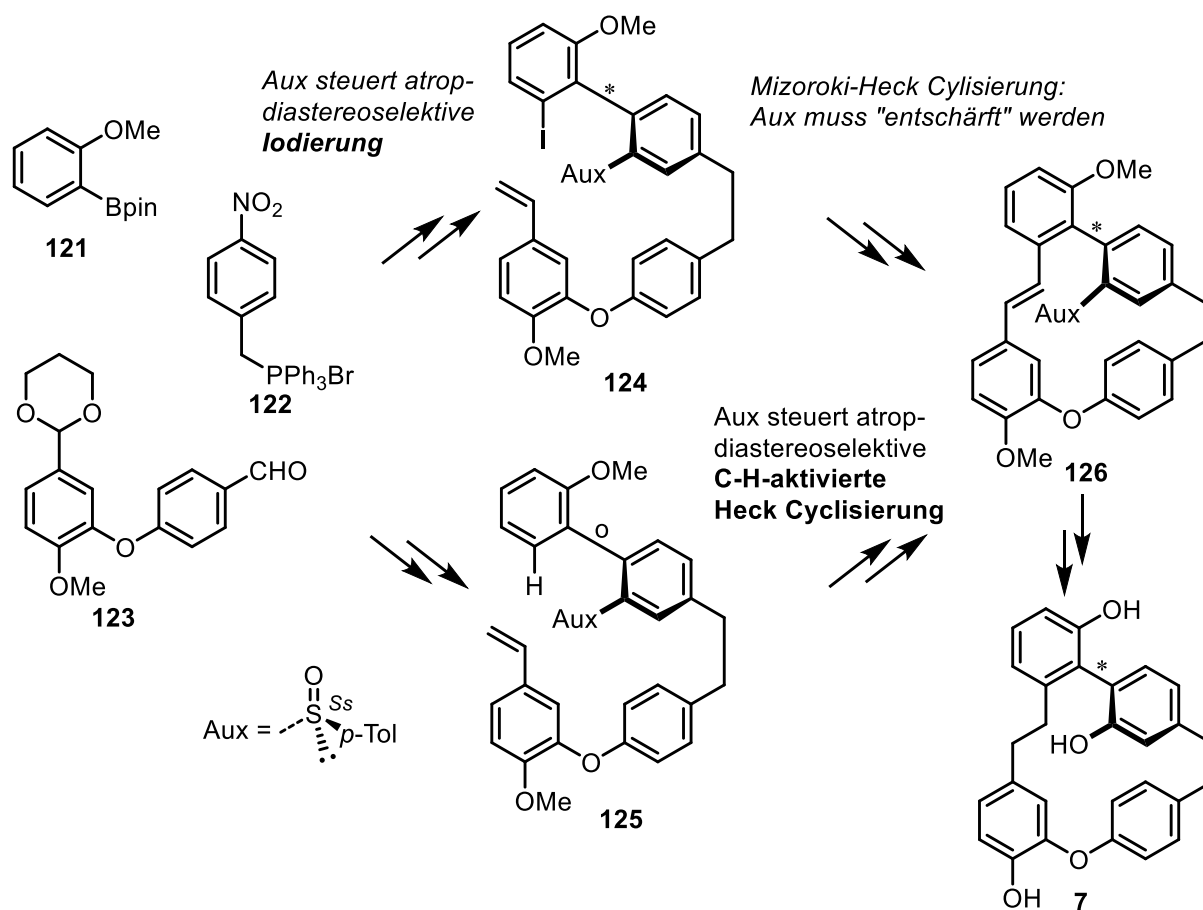


Schema 43: Aufbau von Isoriccardin C (7) und Riccardin D (8).

2.7.1 Syntheseroute des Isoriccardin C (7)

Bis dato konnten sowohl in unserer Arbeitsgruppe, als auch bei konkurrierenden Arbeitsgruppen keine atropselektiven Synthesen des Isoriccardin C (7) erreicht werden. M. Groh hat die Macrocyclisierung zum späteren *rac*-Isoriccardin C (7) über eine intramolekulare WITTIG Reaktion durchgeführt (Kap. 2.4).^[53,93]

Gemäß der Syntheseplanung sollen die Precursoren nach Baukastenprinzip aufgebaut werden. Mit diesem offenkettigen System sollen sowohl atrop-diastereoselektive, als auch -enantioselektive HECK Reaktionen durchgeführt werden. Kommt es zur MIZOROKI-HECK Variante, muss nach Iodierung des Biaryls die Sulfinylgruppe entschärft bzw. unterdrückt werden (z.B. durch Oxidation oder Substitution), um eine Koordinierung dieser während der Cyclisierung zu verhindern. Da die entstandene Verbindung bereits atropstabil ist, könnte das Auxiliar so ein negativer Einfluss auf die Stereoselektivität ausüben (Kap 3.1.2). Wird die FUJIWARA-MORITANI-Variante gewählt, wird die Sulfinylgruppe bis zur Substitution zum Phenol beibehalten und erspart so zusätzliche Syntheseschritte (Kap. 3.1.3).

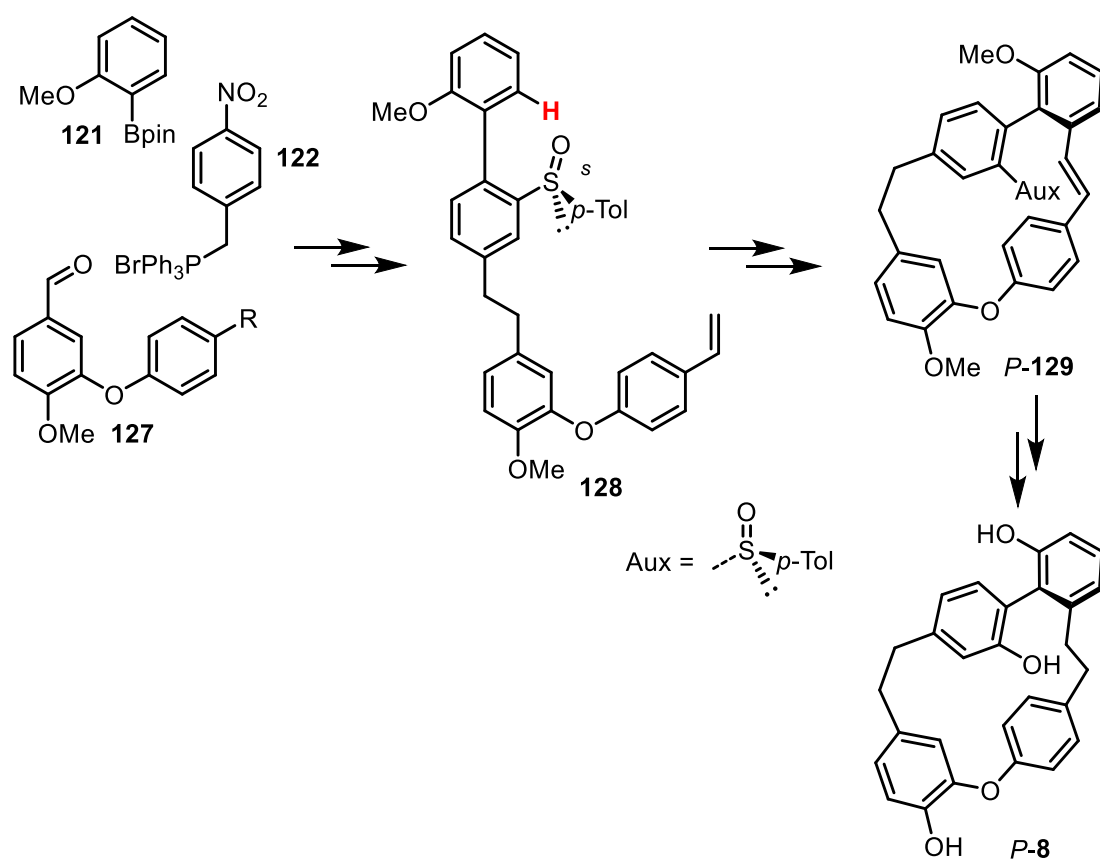


Schema 44: Allgemeine Syntheseroute zur Darstellung von Isoriccardin C (7).

2.7.2 Syntheseroute des Riccardin D (8)

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, nach dem Prinzip „proof of principle“ die bei Isoriccardin C (7) die gewonnenen Erkenntnisse auf Riccardin D (8) anzuwenden. Dazu muss gleichermaßen ein Cyclisierungsprecursor mit terminaler Styroleinheit aufgebaut werden. Hierbei wird sich wieder dem Baukastenprinzip bedient und ähnliche Bedingungen zur enantioselektiven Synthese von Riccardin D (8) wie bei Isoriccardin C (7) gewählt.

Ebenfalls wird versucht, die zur Steuerung der Stereoselektivität nötige Sulfinylgruppe zu nutzen. Diese wird gleichermaßen zur Überführung in das entsprechende Phenol benötigt. Eine grobe Planung ist in folgendem Schema dargestellt.



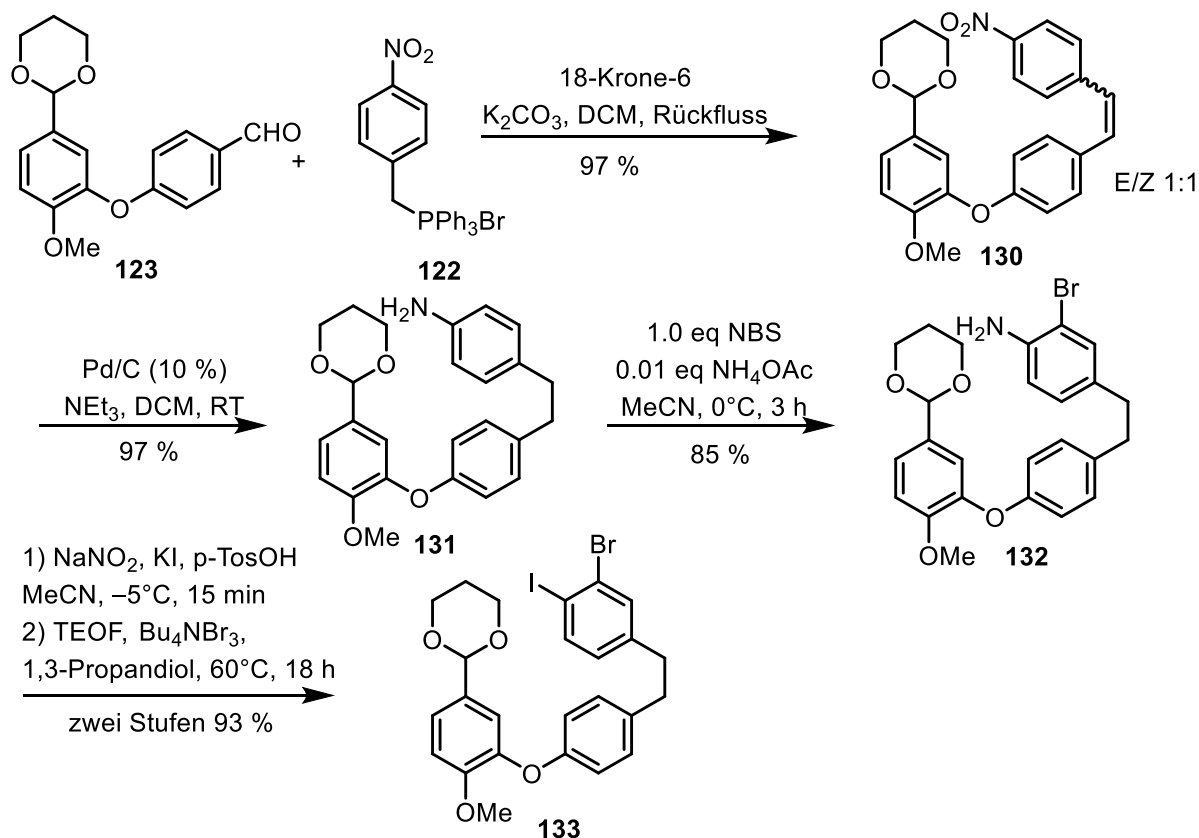
Schema 45: Übersicht der Synthese von *P*-Riccardin D (8).

3. Ergebnisse

3.1 Synthese des Isoriccardin C (7)

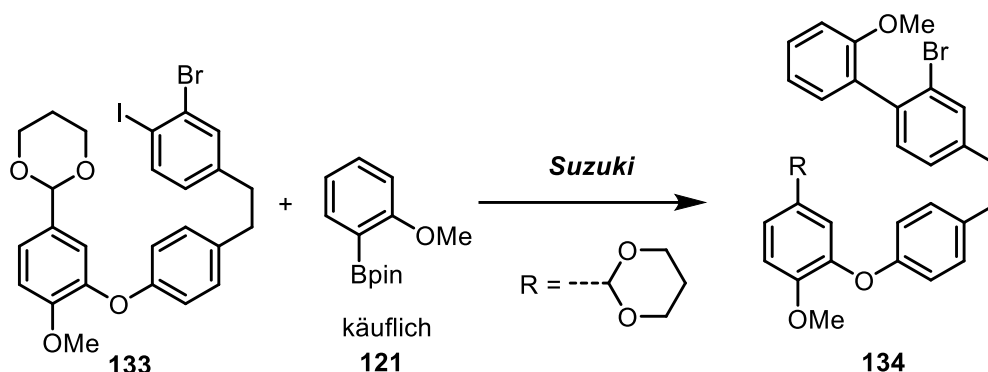
3.1.1 Synthese des offenkettigen Biaryls

Der Etherbaustein **123** wird über zwei Stufen in einer literaturbekannten Synthese erhalten.^[47] Das Phosphoniumsalz **122** ist käuflich und wird in einer WITTIG Reaktion mit **123** zum Stilben **130** in 93 % umgesetzt. Im Anschluss wird die erhaltene Nitroverbindung **130** mittels Pd/C und H₂ hydriert und liefert in einem Schritt die gesättigte Verbindung mit der für die Synthese wichtigen Aminogruppe. Der Amino-Baustein **131** wird in *ortho*-Position unter mild-sauren Bedingungen mit einer Ausbeute von 85 % monobromiert.^[94] Da beide *ortho*-Positionen unbesetzt sind und die Aminofunktion sehr aktivierend wirkt, kann es auch zur Dibromierung von **131** kommen. Durch Kühlen der Reaktionsmischung auf 0°C konnte die Ausbeute des Nebenproduktes auf 5 % minimiert werden. Das monobromierte Amin **132** wird dann in einer SANDMEYER-artigen Reaktion zum Iodaren **133** umgesetzt.^[95,96] Durch die für die Diazotierung benötigten *p*-Toluolsulfonsäure und die wässrige Aufarbeitung der Reaktion kommt es zur Entschützung der Aldehydfunktion, sodass diese erneut als Acetal geschützt werden muss. Die Gesamtausbeute über diese sieben Schritte beträgt 64 % (inkl. der Herstellung von **123**).



Schema 46: Syntheseroute für Iodprecursor **133**.

Der erhaltene Iodoprecursor **133** wird im Anschluss durch SUZUKI Reaktion zum Tetraaren **134** umgesetzt. Dabei wird selektiv das Iodid durch den gewünschten Aryl-Baustein substituiert.



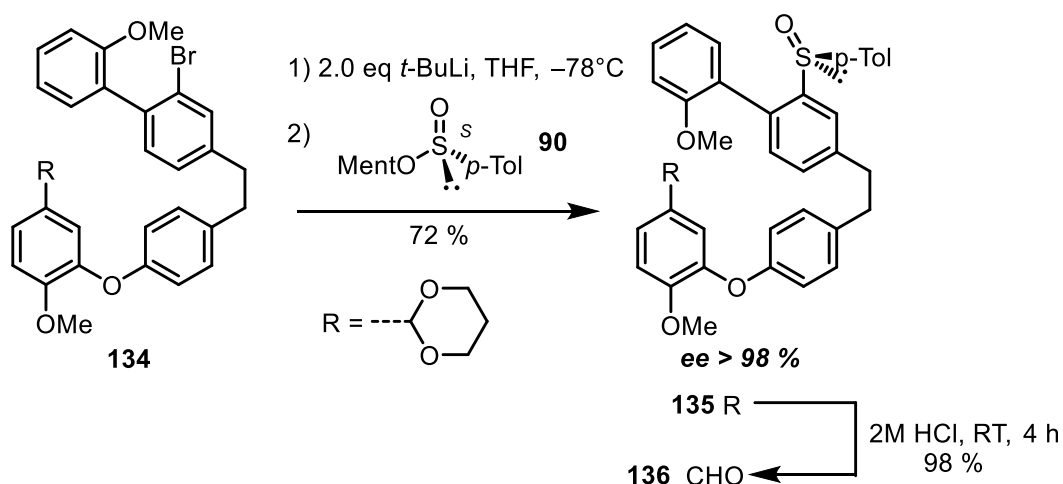
Schema 47: Synthese des Biaryls **137**.

Die Optimierung der o.g. Reaktion wird in folgender Tabelle zusammengefasst. Bestes Ergebnis zeigt Eintrag 7 mit einer sehr guten Ausbeute von 92 %. Sowohl Cs_2CO_3 als auch Na_2CO_3 bieten sich als Base an. Interessant ist, dass die Ausbeute mit sowohl steigender, als auch mit sehr niedriger Äquivalentanzahl des Palladiumkatalysators stark abnimmt (Einträge 8-10).

Tabelle 2: Optimierung der Suzuki Reaktion.

Eintrag	Base	Kat [eq]	LM	T [°C]	Ausbeute [%]
1	Cs_2CO_3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05)	Toluol/EtOH/ H_2O	80	80
2	Na_2CO_3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05)	Toluol/EtOH/ H_2O	80	82
3	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05)	Toluol/EtOH/ H_2O	80	74
4	Na_2CO_3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05)	Dioxan/Wasser	80	63
5	Na_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05) +SPhos (0.1)	Dioxan/Wasser	80	54
6	Na_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05) +SPhos (0.1)	Toluol/EtOH/ H_2O	80	57
7	Na_2CO_3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.03)	Toluol/EtOH/H_2O	80	92
8	Na_2CO_3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.01)	Toluol/EtOH/ H_2O	80	12
9	Na_2CO_3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1)	Toluol/EtOH/ H_2O	80	43
10	Na_2CO_3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.2)	Toluol/EtOH/ H_2O	80	8

Das erhaltene SUZUKI-Produkt **134** wird im Folgenden nach Li-Halogen austausch mit enantiomerenreinem (*S_S*)-Menthylsulfinat umgesetzt. Das Auxiliar wird benötigt, um im späteren Verlauf der Syntheseroute die Makrocyclisierung selektiv zu steuern.^[6]



Schema 48: Einführung der Sulfinylgruppe.

Tabelle 3: Optimierung der Einführung der Sulfinyl-Gruppe bei -78°C.

Eintrag	Base	Base [eq]	Sulfinat [eq]	Ausbeute [%]
1	<i>n</i> -BuLi	1.2	1.2	5
2	<i>n</i> -BuLi	1.5	1.5	19
3	<i>n</i> -BuLi	2.0	2.0	45
4	<i>s</i> -BuLi	2.0	2.0	48
5	<i>t</i> -BuLi	1.5	1.9	44
6	<i>t</i> -BuLi	2.0	2.0	68
7	<i>t</i>-BuLi	2.0	2.05	72

Bestes Ergebnis der Auxiliareinführung zeigt Eintrag 7. Mit 72 % ist die Ausbeute im Vergleich zum Isoplagiochin D-Analogon (34 %, Dissertation Meidlinger)^[6] mehr als doppelt so hoch. Durch die sterisch anspruchsvolle Sulfinylgruppe kommt es zu Rotameren der Methoxygruppe (3.20-3.95 ppm) im ¹H-NMR von **135**.

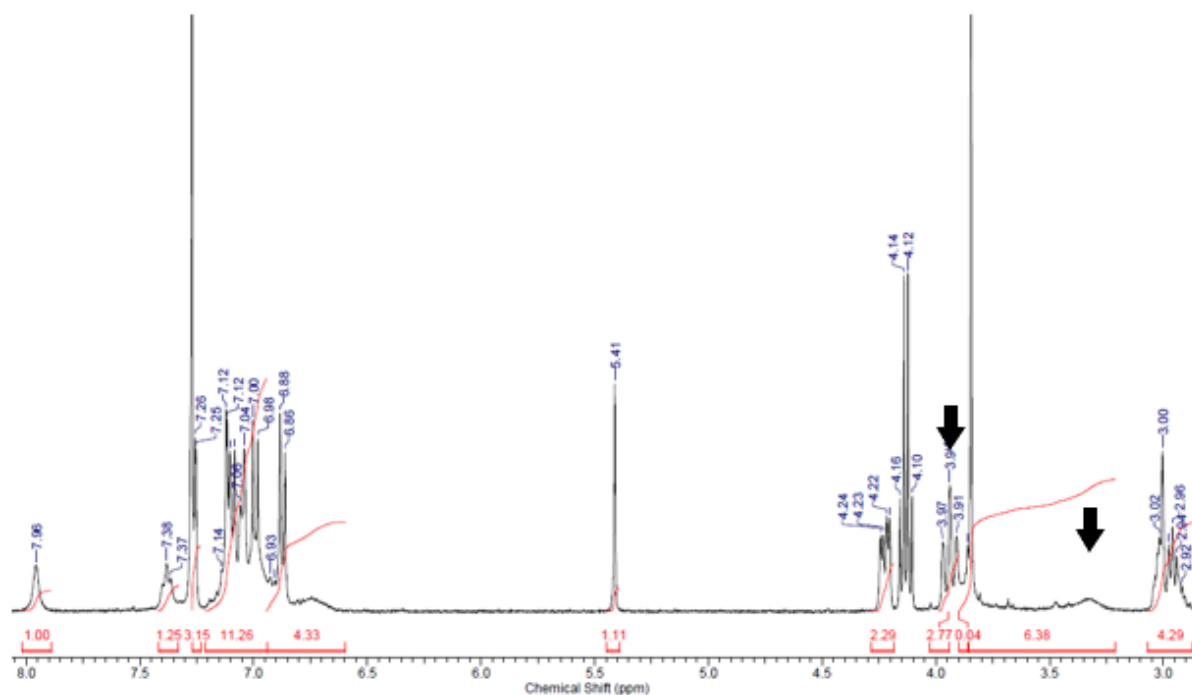


Abbildung 9: Ausschnitt aus $^1\text{H-NMR}$ der Verbindung **135**.

In folgender Abbildung ist das Chromatogramm der Substanz **135** auf chiraler Phase zu sehen. Es weist kein zweites Enantiomer auf (>98 % ee).

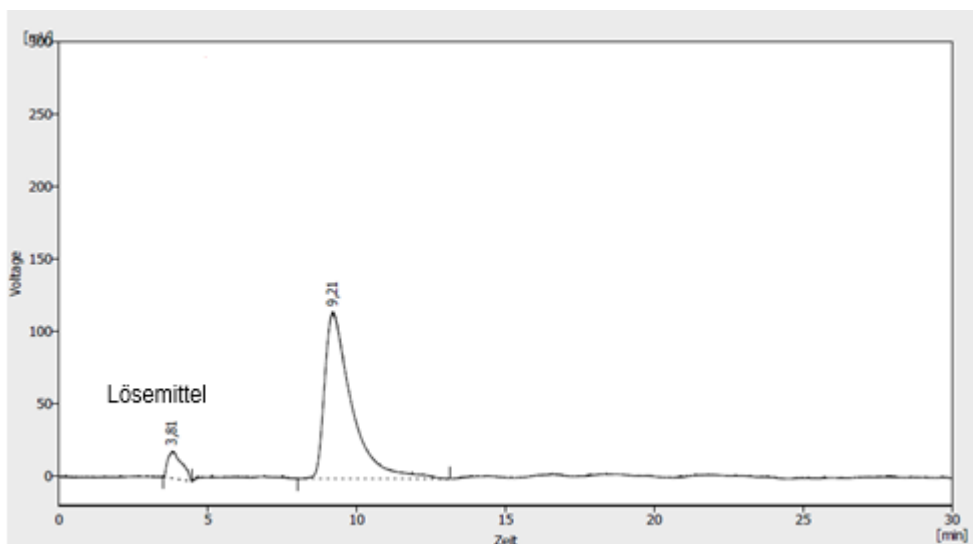
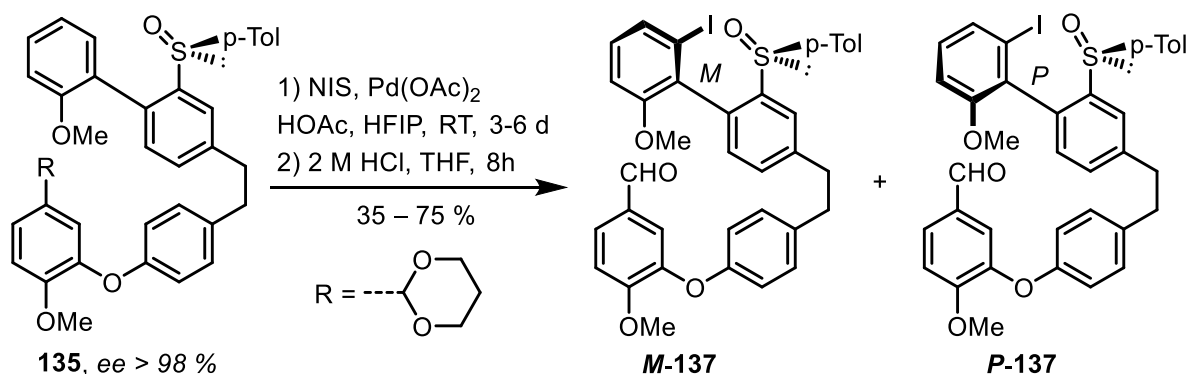


Abbildung 10: Chromatogramm auf OD-H IPA/*n*-Hexan 50:50, $F = 0.8$ ml/min.

Ab dieser Stufe können nun zwei verschiedene Syntheserouten bestritten werden. Zum einen wird eine C–H aktivierte atropdiastereoselektive Iodierung mit anschließender HECK Reaktion und zum anderen eine C–H aktivierte atropdiastereoselektive HECK Reaktion näher untersucht. Im Folgenden wird zunächst die „klassische“ Route behandelt.

3.1.2 C–H aktivierte atropdiastereoselektive Iodierung („klassische Route“)

Zur Knüpfung von C–C-Bindungen erfreuen sich Reaktionen der Kreuzkupplungschemie großer Beliebtheit. Zum Aufbau von Arylolefinen werden Pd⁰-katalysierte Kreuzkupplungen wie z.B. die HECK Reaktion durchgeführt. Hierzu wird „klassisch“ ein Halogen-Aren mit einem Vinylderivat verknüpft. Solche Kupplungen sind nicht nur inter-, sondern auch intramolekular möglich. Um eine solche Reaktion durchzuführen, muss zuvor am Biaryl **135** selektiv halogeniert werden. Wie bereits D. Meidlinger in seiner Arbeit zeigte, ist eine Iodierung in *ortho*-Position zur Sulfinylgruppe an einem sterisch anspruchsvollen Naturstoff möglich.^[6] Im Gegensatz zu diesen Arbeiten zur Synthese von Isoplagiochin D (**3**) werden bei der Iodierung von **135** stabile Atropdiastereomere erwartet.



Schema 49: Atropdiastereoselektive Iodierung.

In folgenden beiden Abbildungen 11 und 12 sind Chromatogramme des *ortho*-Iodierungs-Produkt **137** dargestellt. In Abb. 11 ist ein passables Diastereomerenverhältnis von 85:15 zu Gunsten von Peak 1 zu sehen. Bei Wiederholungen der Reaktion können erstaunlicherweise die Ergebnisse nicht reproduziert werden. Aufgrund dessen wird die Reaktion mit unterschiedlicher Reaktionsdauer untersucht.

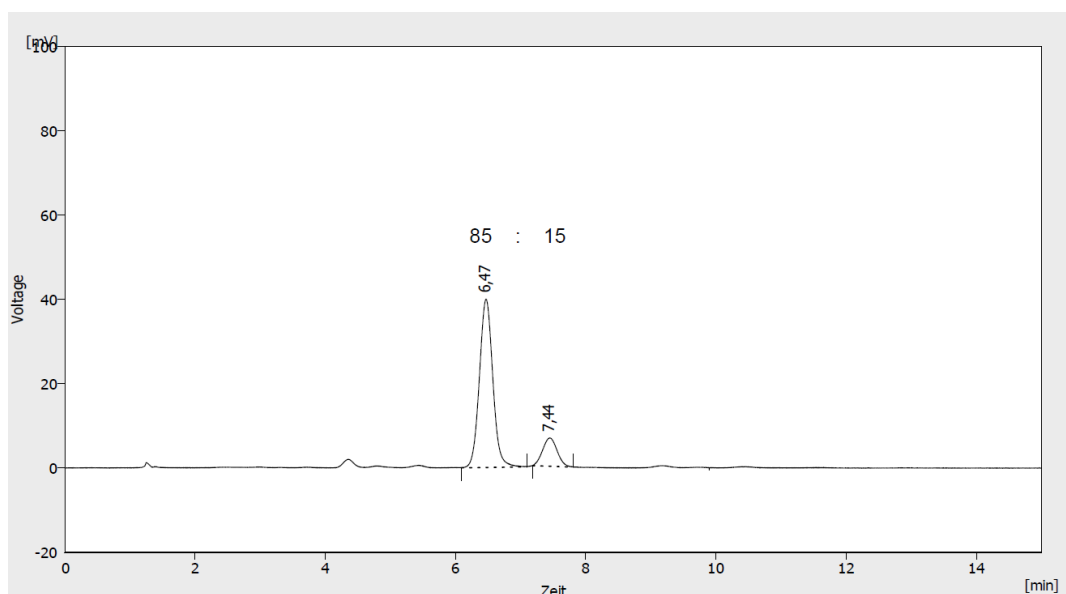


Abbildung 11: *ortho*'-Iodierung, 5 d, Nuc-50-5, EtOAc/n-Hexan 40:60, F = 1.8 ml/min.

Bei längerer Reaktionsdauer von 6 d kommt es zur Verschiebung des Diastereomerenverhältnisses. Dabei ergibt sich ein Verhältnis von 41:59. Dies lässt vermuten, dass die Reaktionsdauer einen großen Einfluss auf den *dr*-Wert hat. Daher wird die Reaktion bei kürzerer Zeit betrachtet, um weitere Schlüsse aus den Ergebnissen zu erhalten.

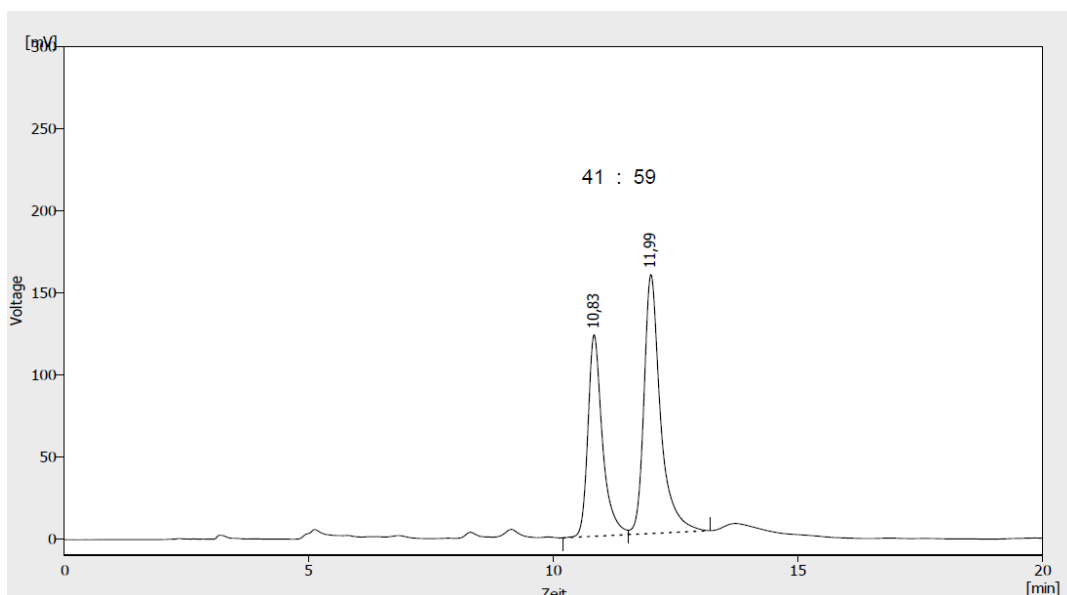


Abbildung 12: *ortho*'-Iodierung, 6 d, Nuc-50-5, EtOAc/n-Hexan 50:50, F = 1.0 ml/min.

Die Reaktion wird zweimal zur gleichen Zeit bei kürzerer Reaktionszeit von 4 d gestartet. In Abb. 13 sind die Chromatogramme beider Reaktionen, die bei gleicher Dauer durchgeführt werden, dargestellt. Diese zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Trotz exakt gleicher Durchführung kommt es zum gegenteiligen Resultat. Der Peak bei 8.78 min entspricht dem Edukt, was bedeutet, dass die Reaktion nach 4 d keinen vollen Umsatz zeigt. Zu beachten

Ergebnisse

sind Peak 2 und Peak 3, die der iodierten Spezies entsprechen. Bei Reaktion 1 (schwarz) ergibt sich ein Verhältnis von 13:87 zu Gunsten des 2. Diastereomers. Bei Reaktion 2 (rot) allerdings ist das Verhältnis mit 86:14 exakt umgekehrt. Selbst weitere Versuche konnten keinen weiteren Hinweis für den Grund dieser Diskrepanz liefern.

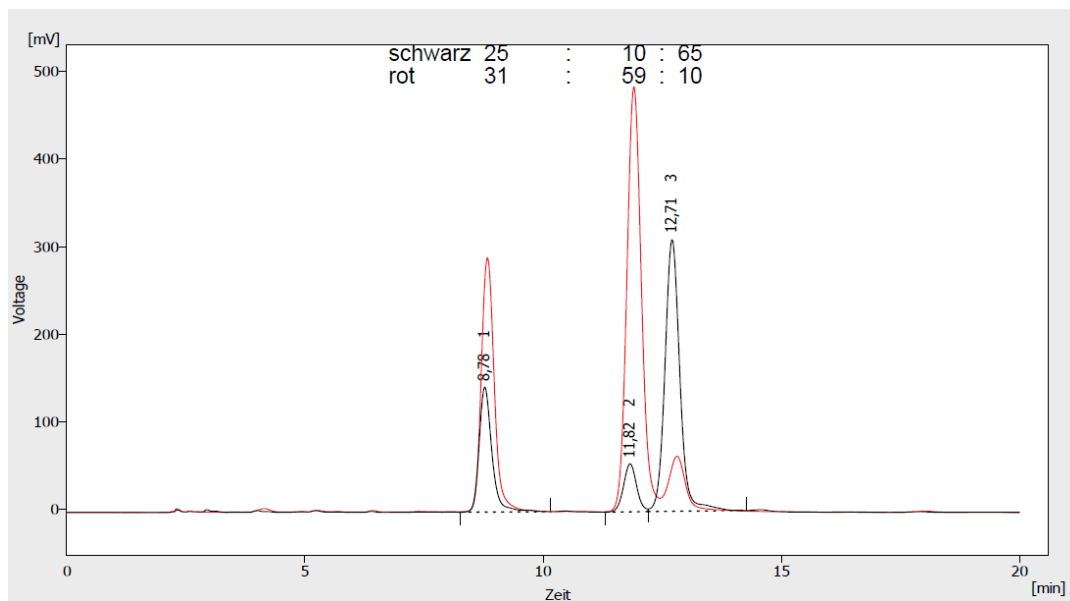


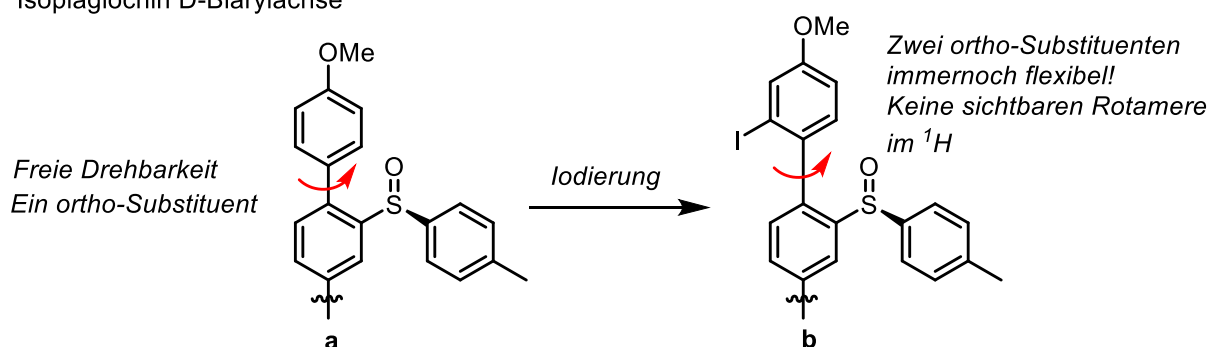
Abbildung 13: *ortho*'-Iodierung, **4d**, Nuc-50-5, EtOAc/n-Hexan 50:50, F = 1.0 ml/min.

Insgesamt wird die Reaktion mehr als 10-mal durchgeführt und liefert immer wieder nicht reproduzierbare Ergebnisse. Wird das Reaktionszentrum (die Biarylachse) näher betrachtet, ist zu sehen, dass durch die Methoxygruppe und das Auxiliar bereits zwei *ortho*-Substituenten vorhanden sind. Durch die *ortho*'-Iodierung wird der Substitutionsgrad an der Biarylachse auf drei Substituenten erhöht, sodass Atropdiastereomere, welche in den HPLC-Chromatogrammen sichtbar sind, entstehen (Schema 50, **c** zu **d**).

In der Arbeit von D. Meidlinger wird durch *ortho*'-Iodierung der Substitutionsgrad auf zwei an der Biarylachse erhöht. Es lassen sich Rotamere an der Biarylachse vermuten, jedoch sind diese im $^1\text{H-NMR}$ nicht erkennbar (**b**, Schema 50).^[54] Generell gilt, dass ein Substitutionsgrad von zwei nicht ausreicht, um stabile Atropdiastereomere auszubilden.

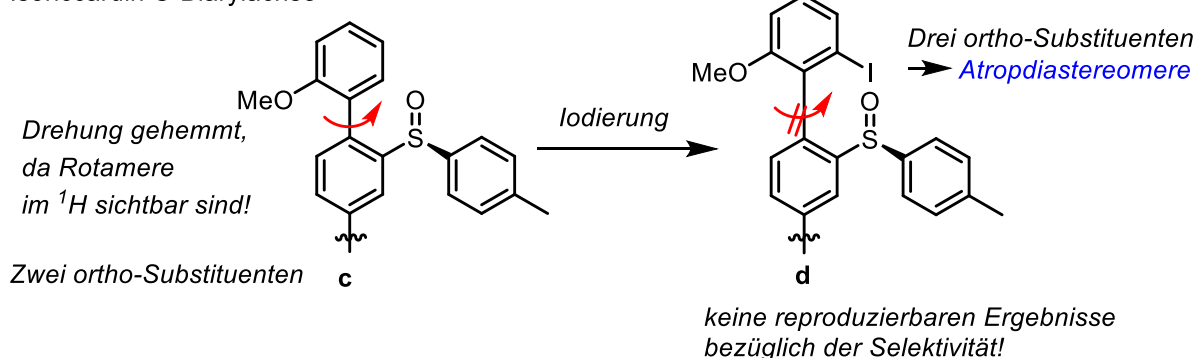
Meidlinger (2016):

Isoplagiochin D-Biarylachse



Diese Arbeit:

Isoriccardin C-Biarylachse



Schema 50: Vergleich der Biaryl-Achsen von Isoplagiochin D- und Isoriccardin C-Zwischenstufe.

Durch die sperrige Sulfinyl-Gruppe an der Isoriccardin C-Zwischenstufe **135** kommt es trotz nur zweier *ortho*-Substituenten zur Biarylachse zu Rotameren im $^1\text{H-NMR}$ (s. Kap.3.1.1 Abb. 9). Um die Rotamere in **135** genauer zu untersuchen, wurde ein Koaleszenz-Experiment durchgeführt. Dadurch kann die Stabilität (freie Aktivierungsenthalpie) der Biarylachse aus der *Eyring*-Gleichung errechnet werden. Dazu wurden Hochtemperatur und Niedrigtemperatur NMR-Messungen durchgeführt, um T_c (Koaleszenztemperatur) zu bestimmen.^[97] ν_a und ν_b entsprechen dabei den beiden Frequenzen des Referenzsignals (hier die Methoxygruppe) der betrachteten Rotamere (3.77 und 3.14 ppm, rotes $^1\text{H-NMR}$).

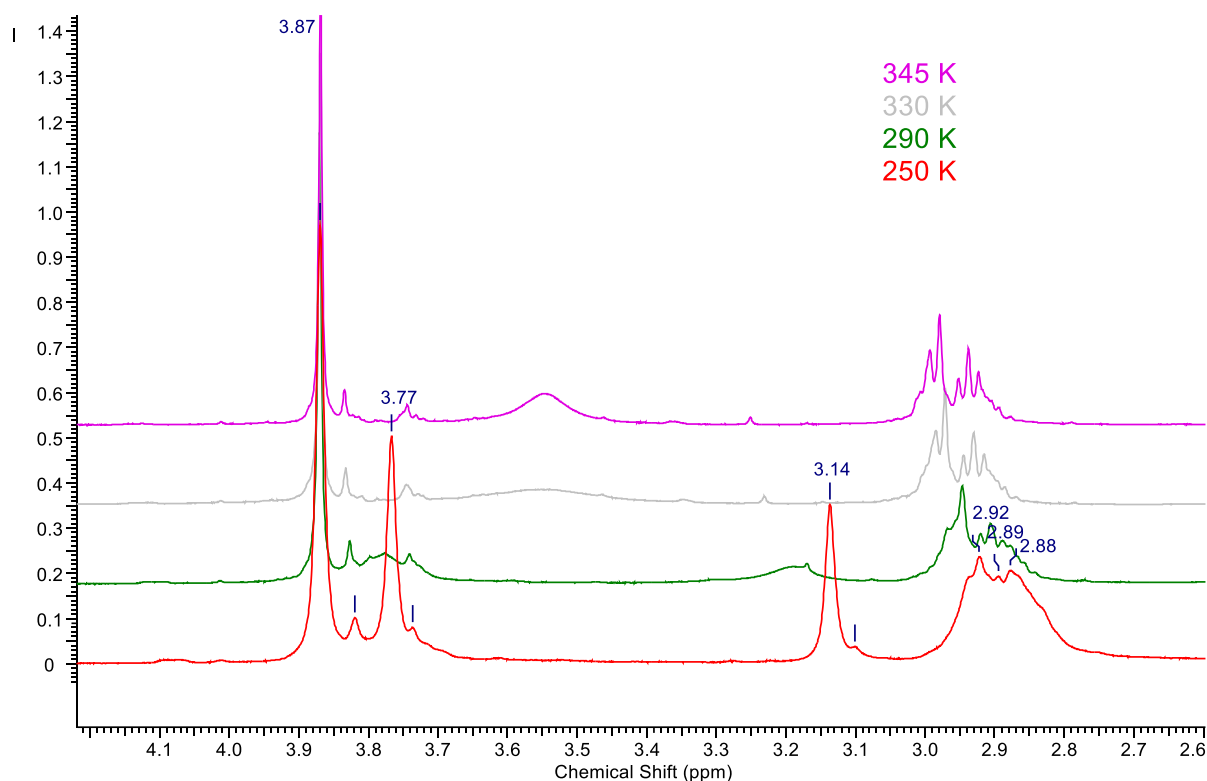


Abbildung 14: Ausschnitt der $^1\text{H-NMR}$ Spektren bei verschiedenen Temperaturen und Bestimmung der T_c .

$$\Delta G^\ddagger = 19,1 \cdot 10^{-3} \cdot T_c (9,97 + \log T_c - \log |v_a - v_b|) \quad (1)$$

$$\Delta G^\ddagger = 19,1 \cdot 10^{-3} \cdot 330 \text{K} (9,97 + \log 330 - \log 312) = 63 \text{ kJ/mol} \quad (2)$$

Setzt man den errechneten ΔG^\ddagger -Wert von 63 kJ/mol in die *Eyring*-Gleichung (3) ein, erhält man die Geschwindigkeitskonstante k .

$$k = \frac{k_B T_c}{h} \cdot e^{\frac{-\Delta G^\ddagger}{R T_c}} \quad (3)$$

Bei $T_c = 330 \text{ K}$

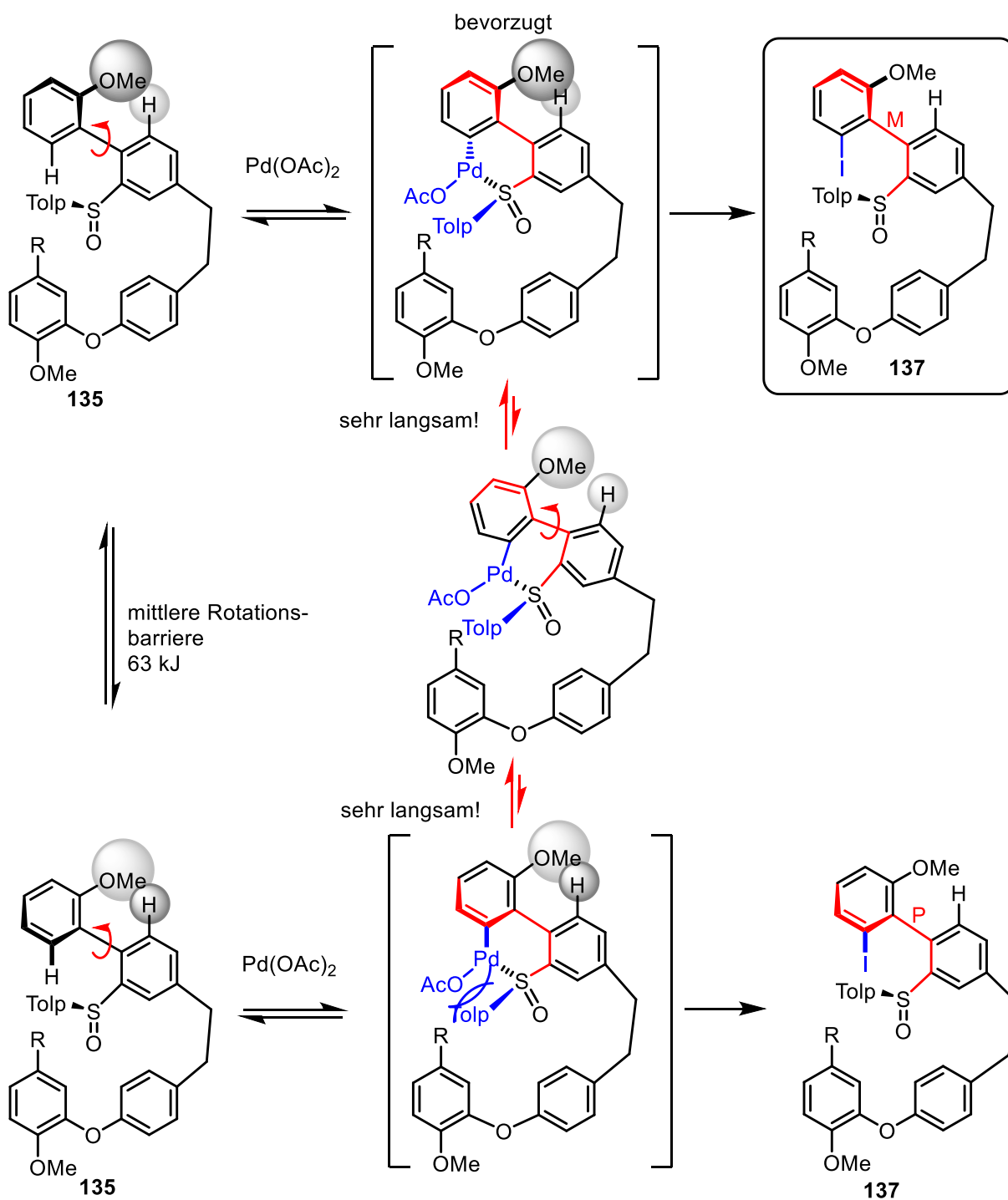
$$k = \frac{1,38 \cdot 10^{-23} \cdot 330 \text{ J}\cdot\text{K}}{6,62 \cdot 10^{-34} \text{ K}\cdot\text{J}\cdot\text{s}} \cdot e^{\frac{-63000 \text{ J}\cdot\text{mol}\cdot\text{K}}{8,314 \cdot 330 \text{ mol}\cdot\text{J}\cdot\text{K}}} = 733 \frac{1}{\text{s}} \quad (4)$$

Bei 293 K

$$k = \frac{1,38 \cdot 10^{-23} \cdot 293 \text{ J}\cdot\text{K}}{6,62 \cdot 10^{-34} \text{ K}\cdot\text{J}\cdot\text{s}} \cdot e^{\frac{-63000 \text{ J}\cdot\text{mol}\cdot\text{K}}{8,314 \cdot 293 \text{ mol}\cdot\text{J}\cdot\text{K}}} = 35,8 \frac{1}{\text{s}} \quad (5)$$

63 kJ/mol bei RT sind typisch für nicht atropstabile Konformere und Rotamere im $^1\text{H-NMR}$. Daraus lässt sich ableiten, dass es sich beim Edukt **135** um nicht trennbare Atropdiastereomere handelt. Ist deren Verhältnis statistisch verteilt, so kommt es auch zur statistischen Verteilung der Endprodukte, da es zu keiner schnellen Umwandlung der

Übergangszustände kommen kann (s. Schema 51). Somit ist eine zufällige Verteilung der gebildeten *M*- und *P*-Produkte erklärbar.

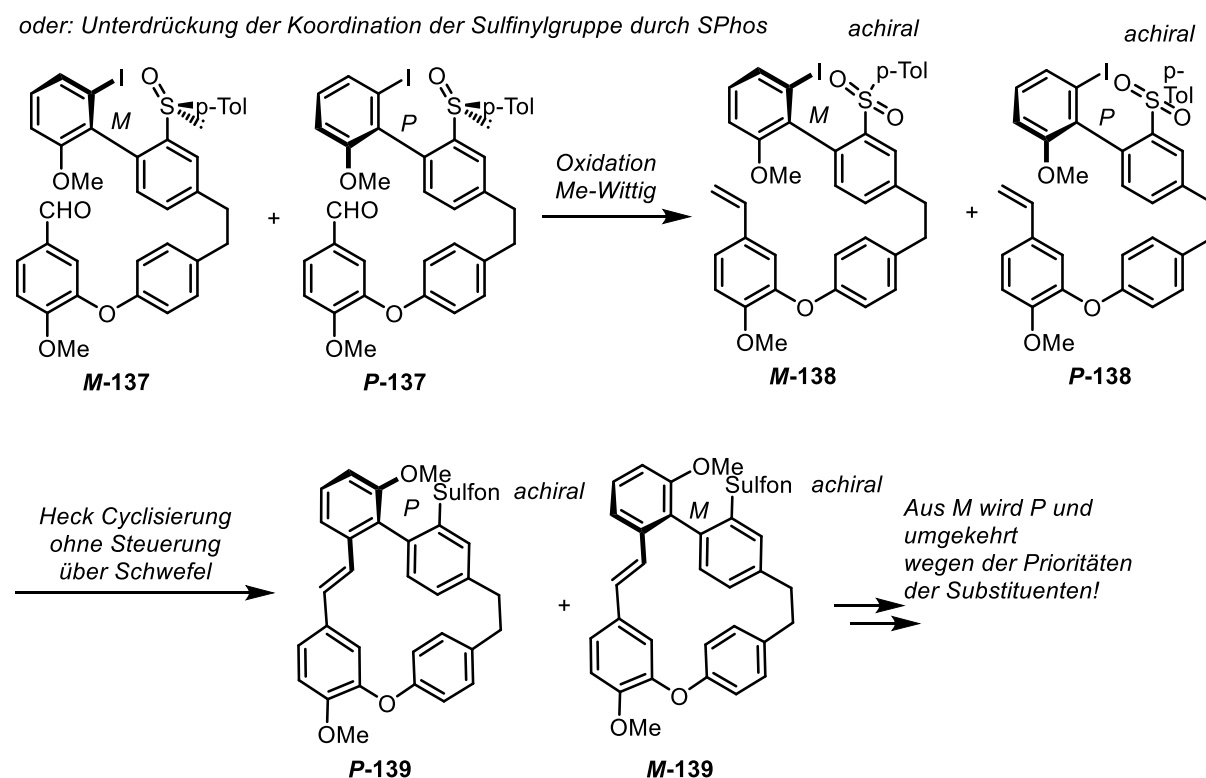


Schema 51: Postulierter Mechanismus der *ortho*-Iodierung.

Als Fazit erschließt sich, dass prinzipiell eine atropselektive Iodierung an der Biarylachse etablierbar ist, solange eine freie Drehbarkeit des Biaryls gewährleistet werden kann. Dies ist nicht der Fall für die Moleküle, die bereits in *ortho*-Position mit Substituenten besetzt sind (hier Methoxy-Gruppe) und somit eine Rotation der Biarylachse gehemmt wird.

Würde man *M*-137 diastereomerenrein erhalten, so wäre eine Umsetzung zum enantiomerenreinem *M*-138 möglich. Dabei wird die dirigierende Wirkung der Sulfinylgruppe durch Oxidation „entschärft“. Dann könnte eine Cyclisierung zu *P*-139 ohne weitere Induktion der Sulfongruppe erreicht werden. Würde die Sulfinylgruppe bestehen bleiben, würde bei der HECK Cyclisierung erneut der Steuerungsmechanismus einsetzen (Schema 52). Es ist ebenfalls bekannt, dass durch Zugabe von ausreichend SPhos, eine weitere Steuerung durch das freie Elektronenpaar des Schwefels verhindert werden kann.^[98] Im Falle des Sulfons könnte dieses durch Zugabe von HFIP (1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol) auch über den Sauerstoff nicht koordinieren.

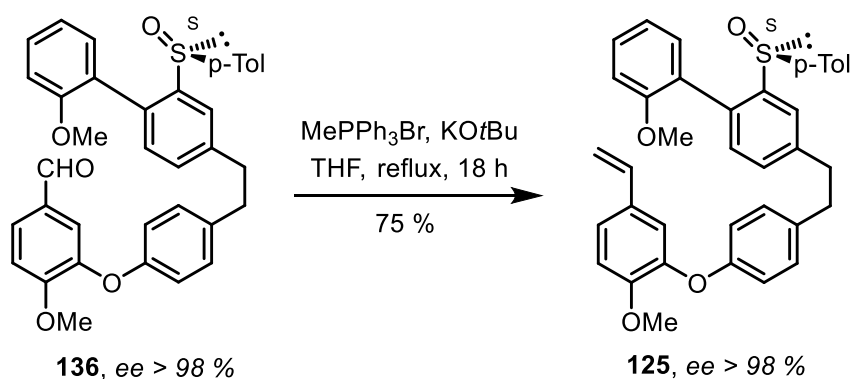
Mit dieser Erkenntnis muss von einer weiteren Verfolgung dieser „klassischen“ Route abgesehen werden. Die C–H aktivierte atropdiastereoselektive HECK Reaktion umgeht in Gänze diese Problematik, welche im nächsten Kapitel näher erläutert wird.



Schema 52: Theoretische Weiterverfolgung der C–I Route.

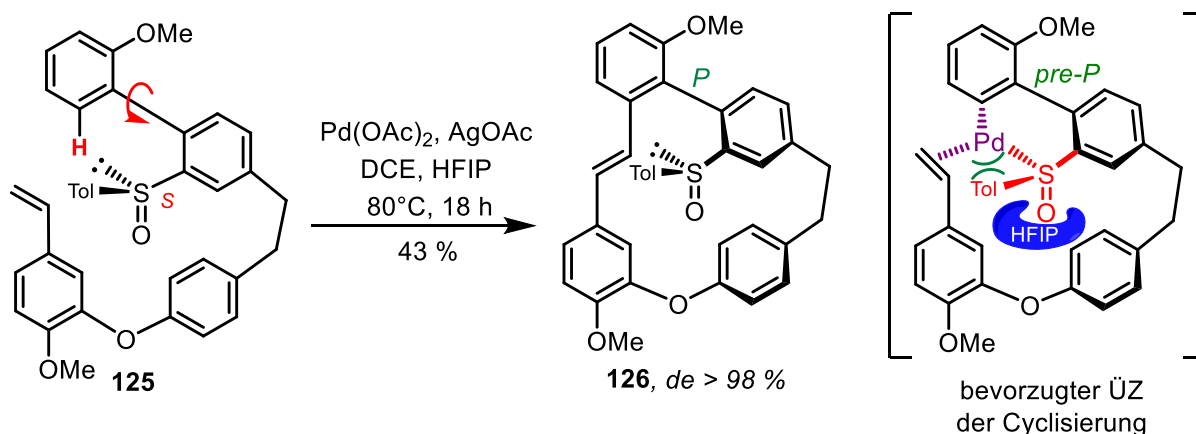
3.1.3 C–H aktivierte atropdiastereoselektive HECK Reaktion („moderne Route“)

Gemäß der Syntheseplanung soll der Precursor **125** ausgehend von Verbindung **136** aufgebaut werden. In der Syntheseroute dient die Sulfinylgruppe nicht nur als chirales Auxiliar, sondern auch zur Aktivierung der *ortho*-Position. Somit ist keine zusätzlich eingeführte Abgangsgruppe (Iod) nötig und dieser Schritt der Synthese wird eingespart.^[50,99] Die Synthese startet direkt mit einer Metylen-WITTIG Reaktion, die die Aldehydfunktion mit einer Ausbeute von 75 % zum Styrolderivat **125** umsetzt. Die Sulfinylgruppe ist bis zu Temperaturen weit über 100°C konfigurationsstabil, so dass der *ee*-Wert unverändert bleibt.



Schema 53: Metylen-WITTIG der C-H-Route.

Im Schema 54 ist die Cyclisierung mit postulierte Übergangszustand dargestellt (vgl. Schema 51 für nicht bevorzugten ÜZ). Eine wichtige Rolle spielt hierbei HFIP (1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol), welches durch Koordination an die Sulfinylgruppe die sterische Hinderung verstärkt und eine Koordination des Sauerstoffs verhindert. Somit ist die Cyclisierung zum *P*-Produkt **126** begünstigt.^[92]



Schema 54: C–H aktivierte HECK Cyclisierung.

Ergebnisse

Die Optimierungsversuche dieser Reaktion liefern mit 43 % die beste Ausbeute. Bei Makrocyclisierungen muss generell für eine ausreichende Verdünnung gesorgt sein, um eine mögliche intermolekulare HECK Reaktion zu unterdrücken (*Ziegler-Ruggli-Prinzip*). Anhand der Tabelle wird ersichtlich, dass sowohl eine zu hohe, als auch eine zu niedrige Verdünnung einen schlechten Einfluss auf die Ausbeute haben. Mit 13 mol% ist die Katalysatormenge recht hoch, liefert jedoch zusammen mit 3.0 eq und einer Verdünnung von 38 ml/mmol das beste Ergebnis. Im Vergleich zu D. Meidlinger konnte das Ergebnis der Cyclisierung stark verbessert werden (Kap. 2.5). Hinzuzufügen ist, dass die Temperatur von 80°C, sowie ein Zusatz von ausreichend HFIP nötig sind.

Tabelle 4: Optimierung der C–H aktivierten Heck Reaktion.

Eintrag	AgOAc [eq]	Pd(OAc) ₂ [eq]	DCE/HFIP (v/v)	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	2.3	0.13	1/1 (38 ml/mmol)	80	20
2	2.3	0.13	1/0 (19 ml/mmol)	70	5
3	2.3	0.13	1/0 (19 ml/mmol)	80	15
4	2.3	0.13	0/1 (38 ml/mmol)	80	13
5	2.3	0.1	1/1 (38 ml/mmol)	80	25
6	2.3	0.13	1/2 (57 ml/mmol)	80	15
7	2.3	0.05	1/1 (38 ml/mmol)	80	6
8	2.5	0.13	1/1 (38 ml/mmol)	80	36
9	3.0	0.13	1/1 (38 ml/mmol)	80	43
10	2.5	0.2	1/1 (38 ml/mmol)	80	32
11	3.0	0.2	1/1 (38 ml/mmol)	80	33

Mit der Modelling-Software Hyperchem[®] wurde eine optimierte 3D-Struktur des Makrocyclus **126** generiert (Molekülmechanik: Amber und semiempirisch: Am1). Zur Vereinfachung wurde in der Darstellung die Tolygruppe durch eine Methylgruppe ersetzt. Einzige Auffälligkeit im Makrocyclus ist eine Torsion von ca. 25° der im Bereich der gebildeten Stilbeneinheit, d.h. Doppelbindung gegenüber den angrenzenden Benzenringen.

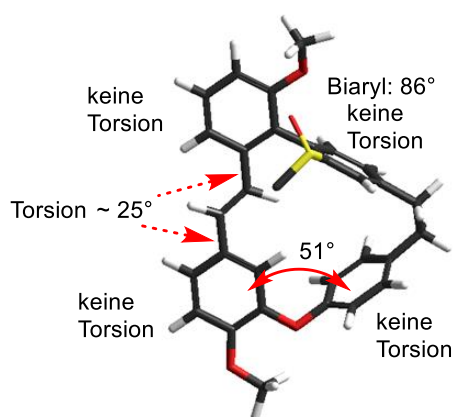


Abbildung 15: Optimierte 3D-Darstellung von **126** (mit Methylgruppe).

Es konnte erstmals eine Kristallstruktur des Cyclisierungsproduktes **126** erhalten werden, welche in nachfolgender Abbildung dargestellt ist. Aus dieser geht hervor, dass es sich um das zu erwartende *P*-Produkt **126** handelt (siehe Bindung C2–C28). Die Röntgenmethode lässt die Schlussfolgerung einer Absolutkonfiguration zu, da die Schwefelkonfiguration bekannt ist (S_S).

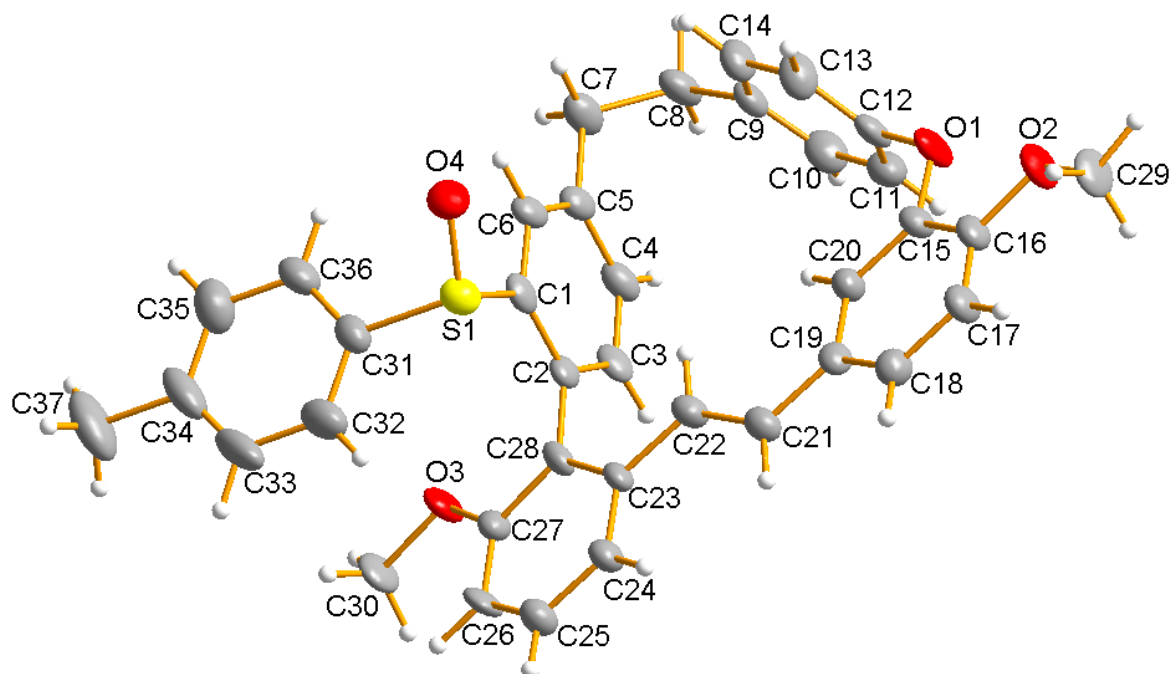


Abbildung 16: X-Ray Kristallstruktur des Cyclisierungsproduktes **126**.

In Abbildung 17 ist das Chromatogramm der Verbindung **126** auf achiraler Phase zu sehen, welches lediglich den Produktpeak bei 5.08 min zeigt (diastereomerenrein >98 % de).

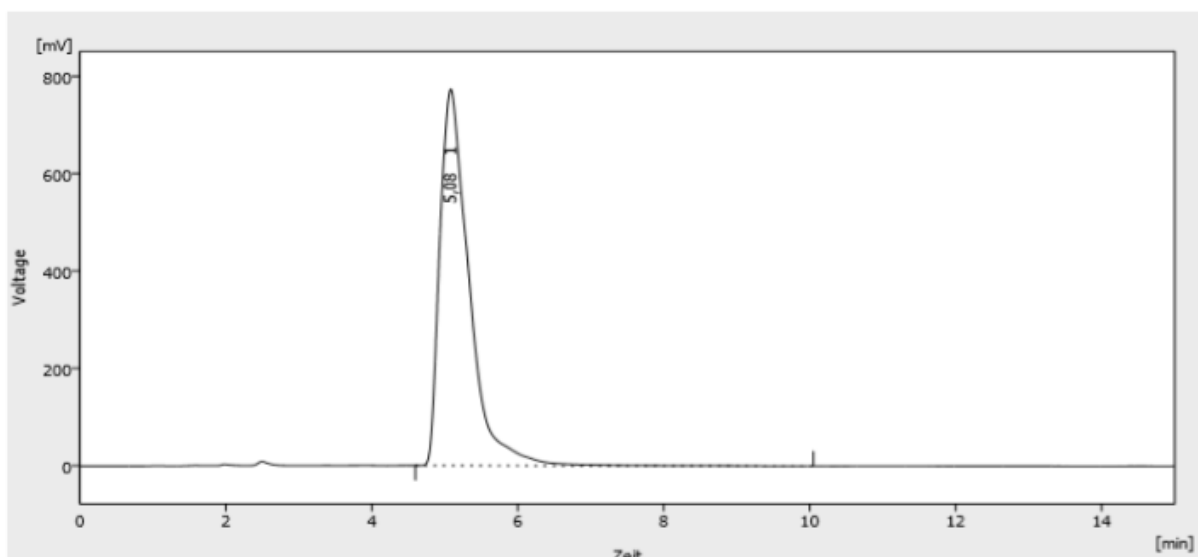


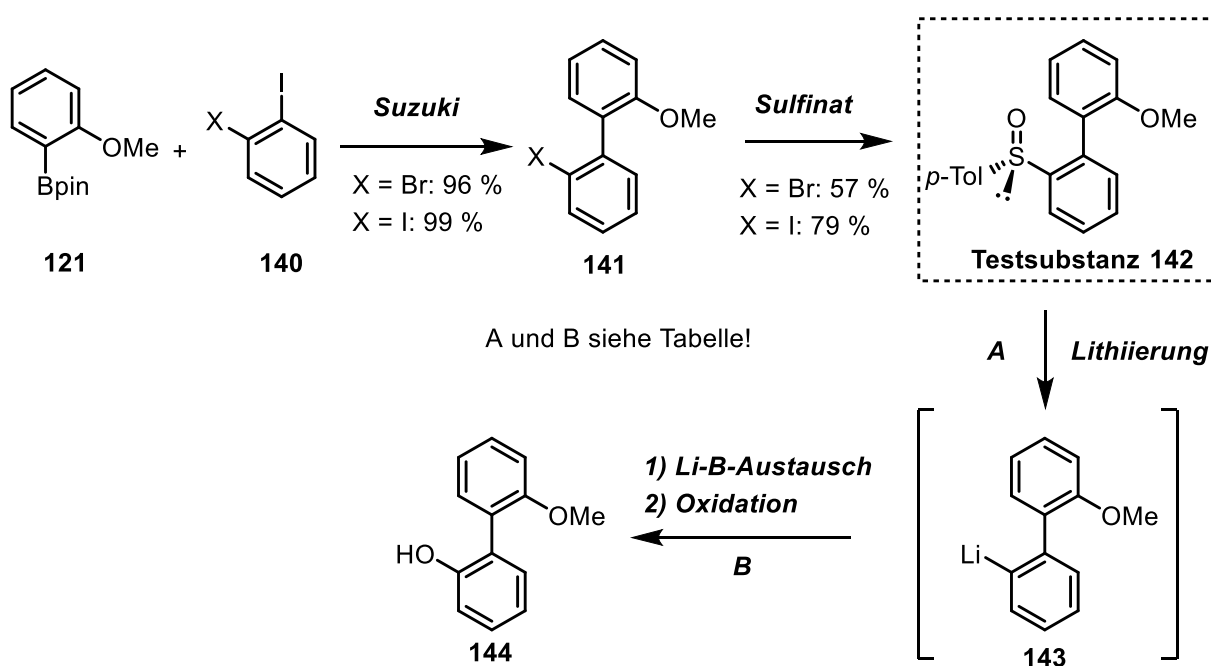
Abbildung 17: Chromatogramme des Cyclisierungsproduktes **126**, Nuc-50-5, EtOAc/*n*-Hexan, 50:50, Fluss 1.0 ml/min, 275 nm.

3.1.4 Sulfinyl-OH-Austausch

3.1.4.1 Testmethode I

Häufig sind Umwandlungen funktioneller Gruppen, vor allem wenn die Konfiguration in Abhängigkeit zu diesen Gruppen steht, problematische Schritte, welche optimiert werden müssen. Daher wurden auf diesem fortgeschrittenen Stand der Synthese zunächst Testsubstanzen für Optimierungsversuche synthetisiert. Im folgenden Teil der Synthese soll die Sulfinyl-Gruppe durch eine OH-Gruppe substituiert werden, welches durch S–Li-Austausch geschieht. Dabei fungiert die Sulfinyl-Gruppe analog zu einem Halogen als Abgangsgruppe.^[100] Da lediglich zwei *ortho*-Substituenten an der Biarylachse vorhanden sind, kommt es nicht zur Ausbildung stabiler Atropisomere am Testmolekül, womit die Temperatur der Lithiierung eine geringe Rolle spielt. Beim Naturstoff selbst ist dies ein kritischer Schritt, da es aufgrund der Lithiierung der Biarylachse zur Racemisierung des Produktes kommen kann. Die lithiierte Spezies des Naturstoffs besitzt bei höherer Temperatur nicht genug sterische Hinderung, um eine Drehung um die Biarylachse zu verhindern. Daher spielt die Wahl der Temperatur eine wesentliche Rolle.^[50]

Die ersten Versuche analog zur Isoplagiochin D Synthese von D. Meidlinger führten nicht zum erwarteten Produkt. Aufgrund dessen wurden in einer kleinen Testsequenz die Bedingungen zur Lithiierung, zum Li–B-Austausch und zur Oxidation optimiert (Schema 55). Des Weiteren wird parallel eine 2. Testsequenz mit alternativer Methode entwickelt.



Schema 55: Synthese des Testmoleküls 144.

In Tabelle 5 sind alle getesteten Bedingungen des Sulfinyl–OH-Austauschs am Testmolekül **142** zusammengefasst. Als Li-Base werden PhLi und *n*-BuLi getestet, wobei sich beide Basen als praktikabel erweisen. Als Bor-Reagenz eignen sich B(OMe)₃ und BF(OMe)₂, wobei BF(OMe)₂ stets frisch synthetisiert werden muss. Zur Oxidation der C–B-Bindung hat sich das System H₂O₂/NaOH bewährt. Diese optimierten Ergebnisse werden später auf die Naturstoffsynthese übertragen.

Tabelle 5: Sulfinyl-OH Austausch-Optimierung am Testmolekül.

Eintrag	Li-Base	Bor-Reagenz	Oxidationsmittel	Ausbeute [%]
1	PhLi	BF(OMe) ₂	H ₂ O ₂ / 3M NaOH	82
2	PhLi	MOBpin	H ₂ O ₂ / 3M NaOH	40
3	PhLi	B(OMe) ₃	H ₂ O ₂ / 3M NaOH	81
4	<i>n</i> -BuLi	BF(OMe) ₂	<i>m</i> -CPBA	71
5	<i>n</i> -BuLi	BF(OMe) ₂	DMC/H ₂ O ₂	18
6	<i>n</i> -BuLi	BF(OMe) ₂	<i>t</i> -BuOOH	16
7	<i>n</i> -BuLi	B(OMe) ₃	H ₂ O ₂ / 3M NaOH	80

Von der Verbindung **142** konnte eine Kristallstruktur gewonnen werden, welche in Abbildung 18 dargestellt ist. Dabei ist eindeutig die die *S*-konfigurierte Sulfinylgruppe erkennbar.

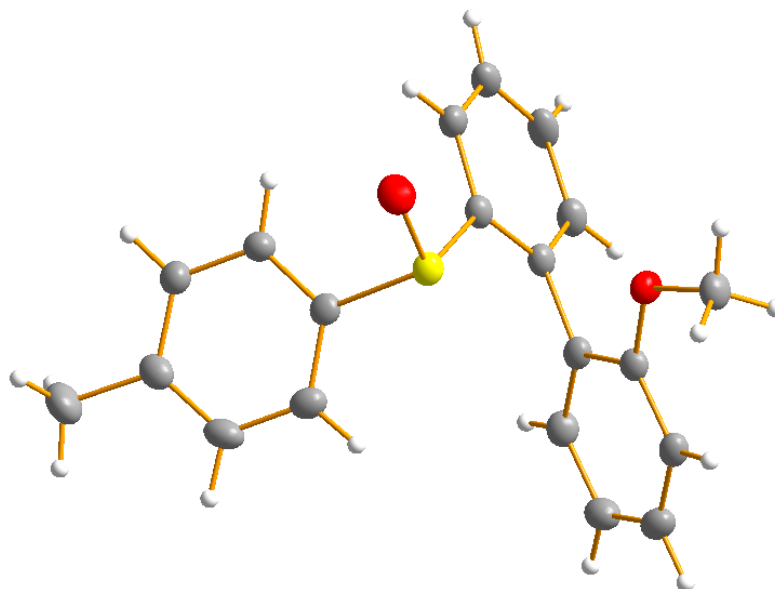
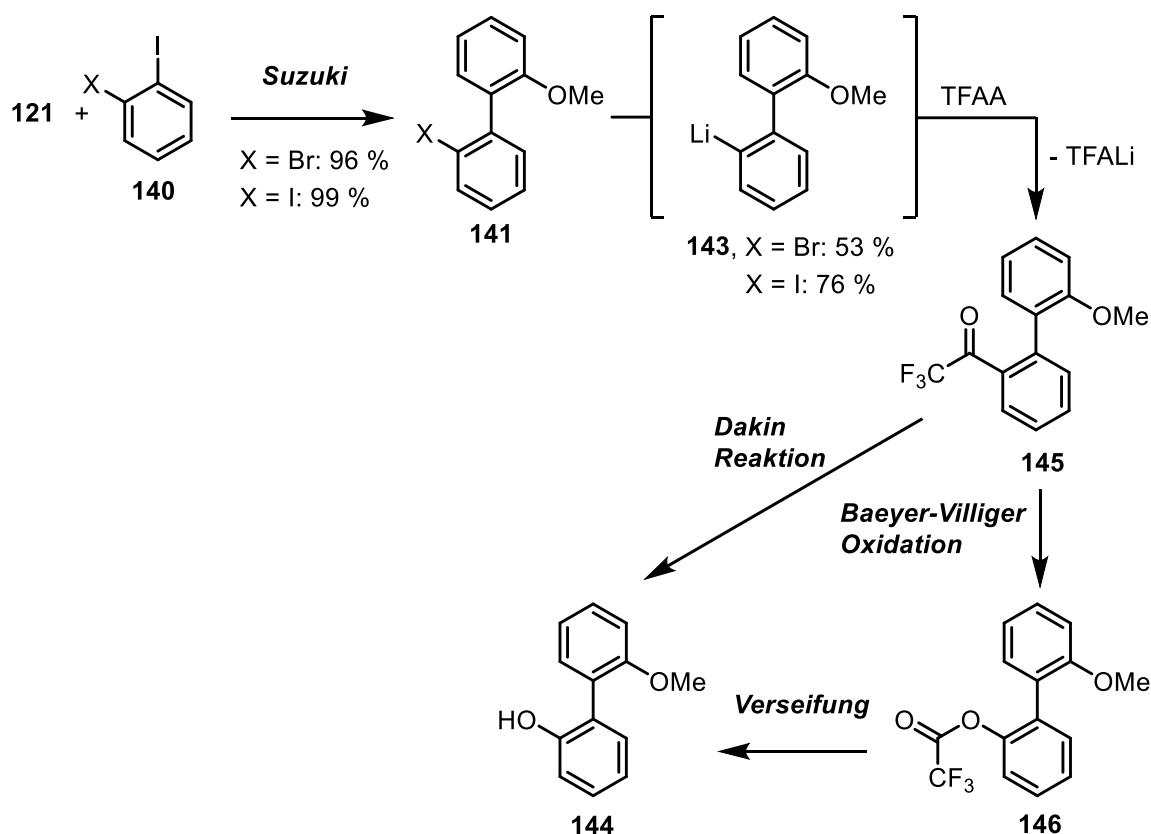


Abbildung 18: X-Ray Kristallstruktur des Sulfinyl-Testmoleküls **142**.

3.1.4.2 Testmethode II

Im folgenden Kapitel wird eine zweite Austauschsequenz behandelt. Für den Fall, dass der Li-B-Austausch am Naturstoffmolekül nicht zum Ziel führt, wurde eine Alternativroute überlegt, um das Phenol am Biaryl aufzubauen. Dabei soll über eine Acylierung mit darauffolgender BAEYER-VILLIGER-Oxidation (im folgenden Verlauf BV-Oxidation) oder DAKIN Reaktion die für die Synthese wichtige C–O-Bindung aufgebaut werden. Die Acyl-Gruppe sollte für eine ausreichende sterische Hinderung sorgen, um eine stabile Biarylachse zu gewährleisten. Dabei wurden unterschiedliche Acylierungen näher untersucht und verschiedene Oxidationsbedingungen getestet, die in Tabelle 6 zusammengefasst sind. Zur Acylierung wurde TFAA verwendet, um den Trifluoracetylrest einzuführen. Durch die CF₃-Gruppe wird die Carbonylaktivität gesteigert, um die Oxidation zu begünstigen. Hinzu kommt, dass durch die CF₃-Gruppe eine Enolat-Bildung als Nebenreaktion im Basischen nicht möglich ist. Da die Sulfonylgruppe sich äquivalent zu einem Halogen im Hinblick auf die Lithiierung verhält, wird direkt ausgehend vom Halogen **141** die Acylierung durchgeführt (vgl. Kap. 2.3 Schema 10).



Schema 56: 2. Synthesesequenz des Testmoleküls **144**.

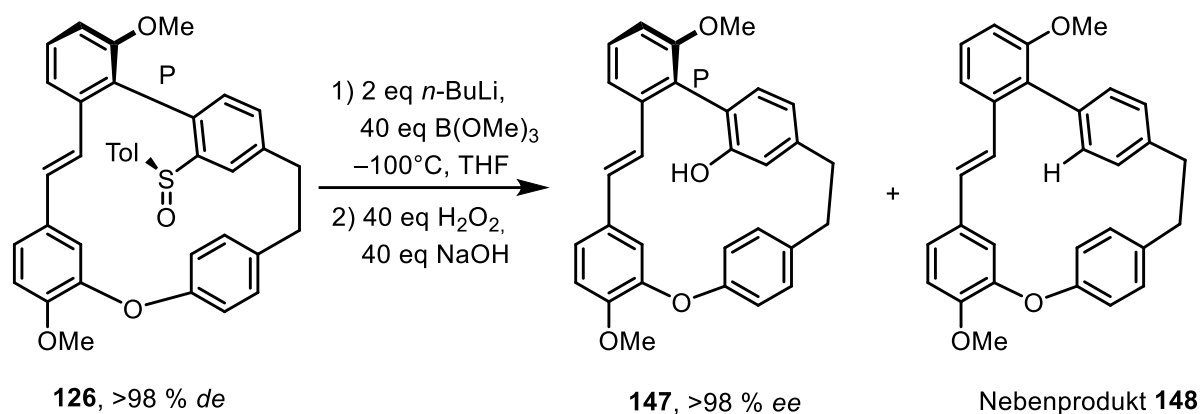
Tabelle 6: Testreaktionen der BV- Oxidationen bzw. DAKIN Reaktionen.

Eintrag	Reagenzien	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	<i>m</i> -CPBA ^[101] , Na ₂ HPO ₄ DCE	Reaktionszeit: 11 d T: 85°C	Kein Umsatz
2	<i>m</i> -CPBA, Na ₂ HPO ₄ Toluol	Reaktionszeit: 7 d T: 110°C	Kein Umsatz
3	NaOH/H ₂ O ₂ DCE	Reaktionszeit: 7 d T: 85°C	Kein Umsatz
4	<i>m</i>-CPBA, Na₂HPO₄ CHCl₃ ^[102]	Reaktionszeit: 5 d T: 80°C	81 (O-Acetyl-Produkt 146)
5	NaOH/H ₂ O ₂ ^[103] THF	Reaktionszeit: 6 d T: 66°C	20 (OH-Produkt 144)

BV-Reaktionen wurden häufig in der Literatur an einfachen aromatischen Verbindungen (auch mit Trifluoracetylrest) beschrieben.^[101,103] Sie sind jedoch nicht an Biarylsystemen etabliert. Die Resultate der BV-Oxidationsroute liefern nur in Eintrag 4 einen vielversprechenden Umsatz. Die Sulfinylgruppe, die im Naturstoff substituiert werden soll, weist ähnliche Lithierungseigenschaften auf wie ein Halogen. Eine Einführung der Acyl-Gruppe an der sterisch hoch anspruchsvollen Biarylachse des Naturstoffes wird womöglich zum Einbruch der Ausbeute führen. Des Weiteren benötigen BV-Oxidation oft eine sehr lange Reaktionszeit.^[103] Die Ergebnisse der Testsequenz werden auf das Naturstoffmolekül übertragen und im Kapitel 3.1.4.4 näher diskutiert.

3.1.4.3 Sulfinyl–OH-Austausch am Naturstoff

Die Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse auf das Naturstoffmolekül **126** erweist sich als recht trickreich. Die Lithierung durch PhLi am Edukt ist – im Gegensatz zum Testmolekül – nicht möglich. Grund dafür ist womöglich die große sterische Hinderung der Base, weshalb *t*-BuLi ebenfalls ausgeschlossen wird. Aufgrund dessen wird die sterisch weniger anspruchsvolle Base *n*-BuLi verwendet. Hinzu kommt, dass der Li-B-Austausch zunächst nicht immer reproduzierbar ist, weshalb B(OMe)₃ stets frisch über CaH₂ destilliert werden muss.^[104] B(OMe)₃ bildet zusammen mit Wasser B(OH)₃, welches die Li-Base hydrolysieren kann. Eine Lagerung der getrockneten B-Spezies ist nicht möglich. Wichtig für den Erhalt des *ee*-Wertes ist die sehr niedrige Temperatur von –100°C. Wird die Reaktion bei zu hoher Temperatur durchgeführt, kommt es zur Racemisierung an der Biarylachse und somit zum Verlust von Enantiomerenreinheit (Tabelle 7). Die besten Bedingungen zum Sulfinyl-OH-Austausch am Naturstoff-Gerüst **126** sind in Schema 57 aufgeführt.



Schema 57: OH-Einführung an Naturstoffmolekül 126.

Tabelle 7: Sulfinyl-OH Austausch am Naturstoffmolekül.

Eintrag	Li-Base	Bor-Reagenz	Oxidationsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]	ee [%]
1	PhLi	BF(OMe) ₂	H ₂ O ₂ /3M NaOH	-78	Edukt	-
2	PhLi	B(OMe) ₃	H ₂ O ₂ /3M NaOH	-78	Edukt	-
3	<i>n</i> -BuLi	BF(OMe) ₂	H ₂ O ₂ /3M NaOH	-78	15	n.b.
4	<i>n</i> -BuLi	B(OMe) ₃	<i>m</i> CPBA	-78	13	n.b.
5	<i>n</i> -BuLi	B(OMe) ₃	H ₂ O ₂ /3M NaOH	-78	36	80
6	<i>n</i> -BuLi	B(OMe) ₃	H ₂ O ₂ /3M NaOH	-40	41	10
7	<i>n</i>-BuLi	B(OMe)₃	H₂O₂/3M NaOH	-100	32	> 98

Es konnte lediglich eine Kristallstruktur des ungewollten Nebenproduktes erhalten werden. Dabei findet anstatt des Li-B-Austausches die Hydrolyse des Li-Aryls statt. Dabei geht sämtliche chirale Information verloren. Die Verbindung **148** ist weder atropstabil, noch chiral.

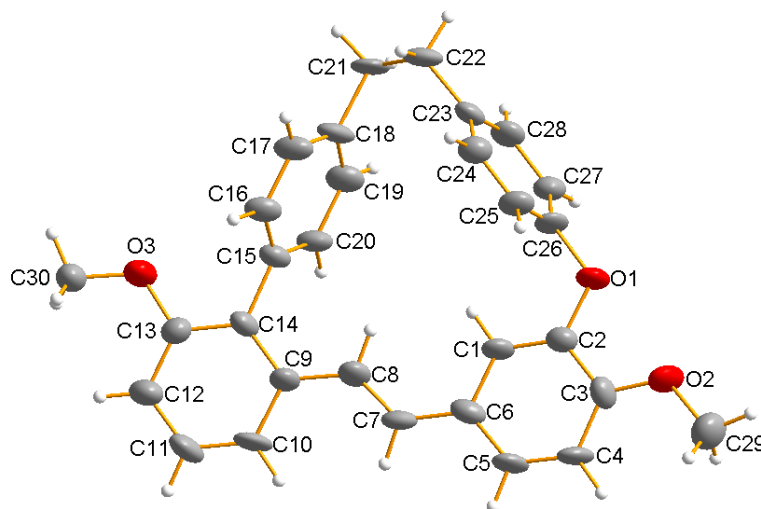


Abbildung 19: X-Ray Kristallstruktur des H-substituierten Produktes 148.

Ergebnisse

Zur HPLC-Analyse der Produkte standen chirale Säulen sowie ein CD-Detektor zur Verfügung. Dieser erlaubt eine gleichzeitige Messung des UV- und des CD-Signals möglich. Zudem können direkt („online“) CD-Spektren aufgenommen werden. In folgender Abbildung sind beide Chromatogramme des OH-Produktes aus Eintrag 7 dargestellt. Die online gemessenen CD-Spektren zeigen, dass keiner der „Neben-Peaks“ das passende Enantiomer zum Hauptpeak bildet. Daraus lässt sich schließen, dass es zu keiner Racemisierung der Biarylachse kommt und somit selektiv das *P*-Enantiomer (entsprechend dem ÜZ der Cyclisierung) synthetisiert wurde.

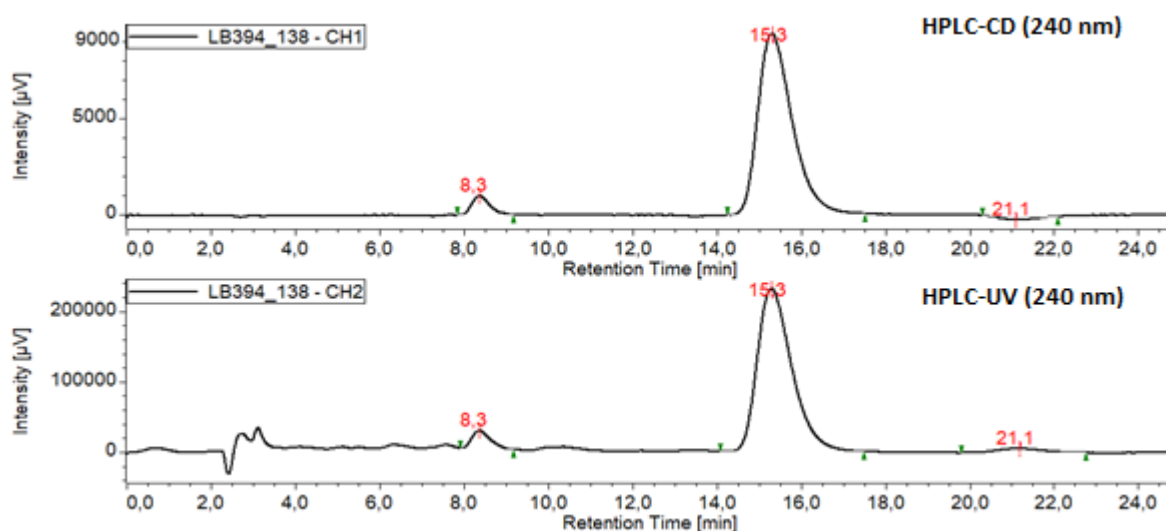
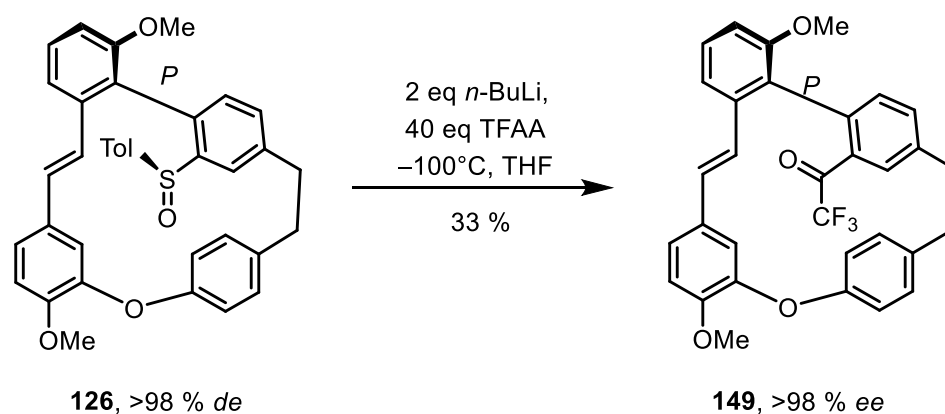


Abbildung 20: Chromatogramme nach Sulfinylaustausch an **126**, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min.

3.1.4.4 BAEYER-VILLIGER Variante am Naturstoff

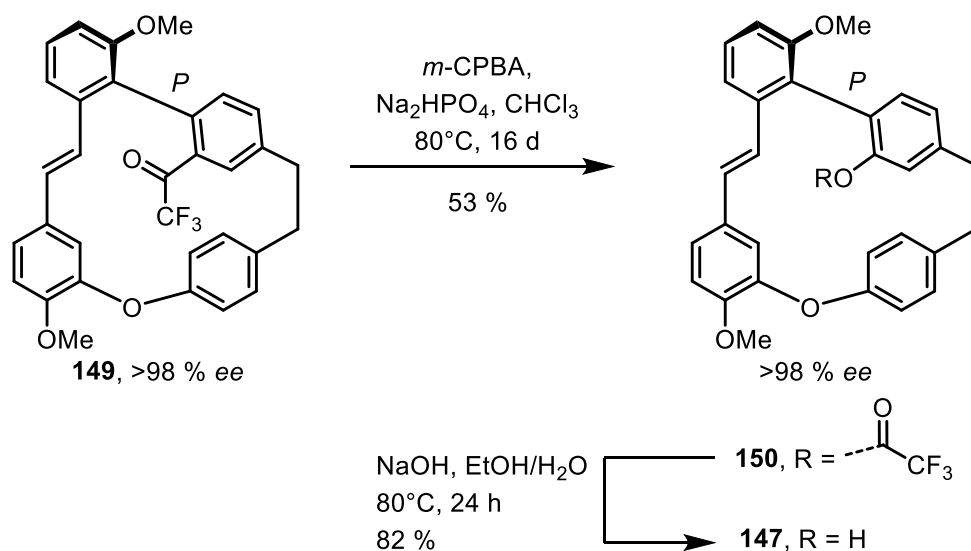
Die gewonnenen Erkenntnisse aus der Synthese von Kapitel 3.1.4.2 werden in diesem Kapitel auf den Naturstoff übertragen und näher thematisiert. Dabei soll die Sulfinylgruppe an **126** selektiv durch eine CF₃-Acyl-Gruppe substituiert werden.

Der Makrocyclus **126** wird bei –100°C in THF mit *n*-BuLi lithiiert und nach 15 min mit frisch destilliertem TFAA umgesetzt. Dabei wird das gewünschte Produkt mit einer Ausbeute von 33 % erhalten.



Schema 58: Acylierung am Naturstoffmolekül **126**.

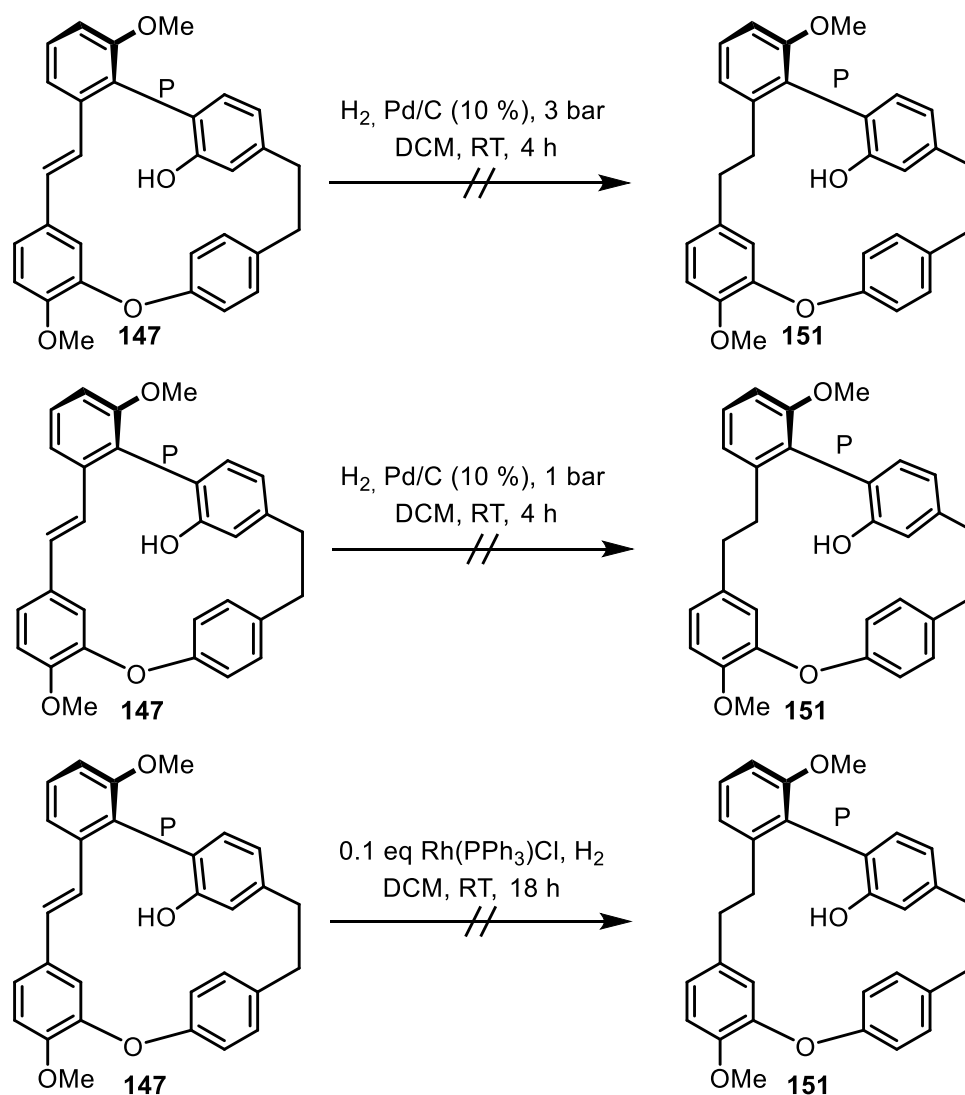
Im nächsten Schritt muss die zuvor eingeführte Trifluoracetylgruppe in einer BV-Oxidation unter den zuvor optimierten Bedingungen umgesetzt werden. Dazu wird das Acetophenonderivat **149** mit *m*-CPBA bei 80°C für 16 d zur Reaktion gebracht. Im Anschluss wird eine Verseifung des entstandenen Esters durchgeführt, um das gewünschte OH-Produkt **147** zu erhalten. Die Gesamtausbeute der drei Schritte (ab dem Sulfinyl **126**) beträgt 14 %.



Schema 59: BV-Oxidation am Naturstoffmolekül **149**.

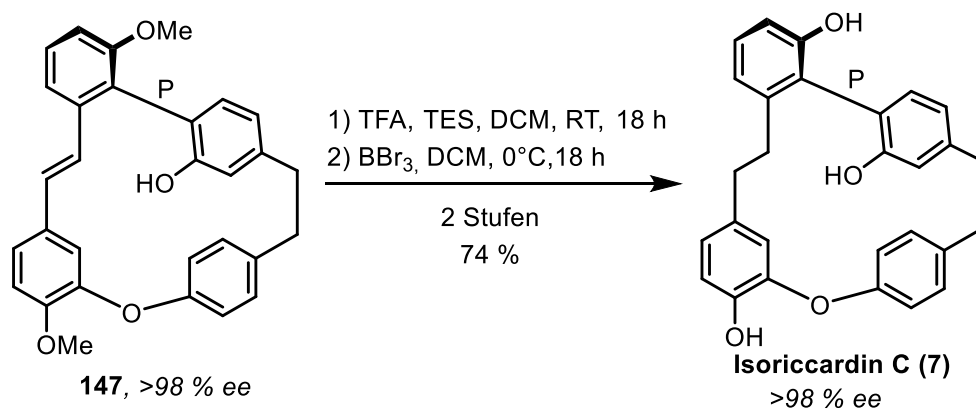
3.1.5 Hydrierung und Etherspaltung

Im nächsten Schritt der Syntheseroute soll die konjugierte Doppelbindung der Stilbeneinheit reduziert werden. Dazu werden verschiedene Hydrierungsvarianten untersucht.^[105] Zum einen wird zunächst eine heterogene katalytische Hydrierung nach gängiger Laborpraxis getestet (im Vgl. zu Meidlinger^[6]). Leider erweist sich die Durchführung als schwierig, da aufgrund der geringen Menge an Startsubstanz die Hydrierung bei 3 bar nur stark verdünnt durchgeführt werden kann. Zudem wird dadurch das vermeintliche Produkt durch den Katalysator stark verunreinigt und kann trotz mehrfacher Reinigungsversuche nicht isoliert werden. Deshalb wird die Reaktion unter Atmosphärendruck stärker konzentriert durchgeführt (gerührt mit Hydrierballon), wobei lediglich Edukt reisoliert wird. Ein Versuch zur Reduktion mittels *Wilkinson*-Katalysator, der u.a. für Stilbeneinheiten genutzt werden kann, ist ebenfalls gescheitert (Schema 60).^[106]



Schema 60: gescheiterte Hydrierungsversuche.

Daher wird erstmals an unseren Systemen eine ionische Hydrierung an der Doppelbindung untersucht. Dabei wird mit Trifluoressigsäure die Doppelbindung protoniert und im Anschluss kommt es mit Triethylsilan zur Hydridübertragung.^[107] Die Reaktion wird bei RT für 18 h durchgeführt. Das resultierende Produkt wird nach kurzer Aufarbeitung direkt für die Etherspaltung mit BBr_3 bei 0°C eingesetzt. Die Reaktionen weisen eine maximale Ausbeute von 74 % über beide finalen Stufen auf. Aufgrund der niedrigen Temperaturen bleibt der herausragende ee-Wert bis zum Schluss erhalten.



Schema 61: Ionische Hydrierung und Etherspaltung.

In Abbildung 21 sind die Chromatogramme des Isoriccardin C (**7**) (hergestellt mit Substanz **126** aus Tab. 7, Eintrag 6) dargestellt. Daraus sind beide Enantiomere (*M/P*) erkennbar. Durch Vergleich der bekannten HPLC-CD Chromatogramme aus der Arbeit von M. Groh können die Peaks eindeutig den jeweiligen Enantiomeren zugeordnet werden (Vgl. Kap 1, Abb. 4).^[12] Der Peak bei 23.3 min entspricht dem *M*- und der Peak bei 24.9 min dem *P*-Enantiomer. Das Verhältnis der beiden ist 45:55, was einem ee-Wert von 10 entspricht.

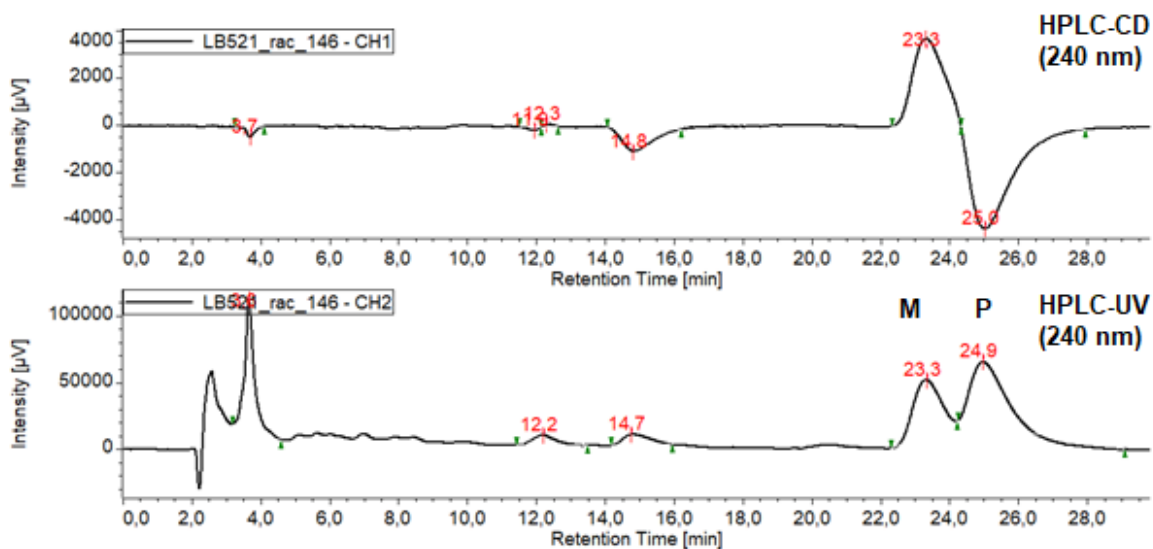


Abbildung 21: Chromatogramme von Isoriccardin C (**7**, 10 % ee), Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min

Ergebnisse

In Abbildung 22 sind die Chromatogramme von **7** dargestellt. Vergleicht man die Chromatogramme von Abbildung 21 mit dem Enantiomerenverhältnis 45:55 wird ersichtlich, dass lediglich das *P*-Enantiomer ($t_R = 25.1$ min) zu erkennen ist.

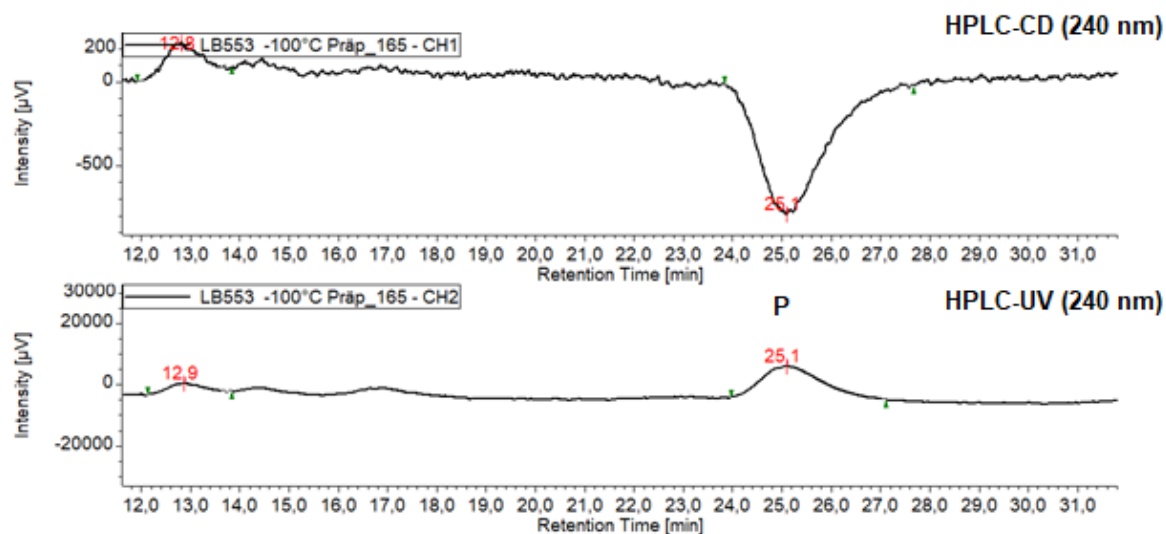


Abbildung 22: Chromatogramme des *P*-Isoriccardin C (**7**), >98 ee, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 1.0 ml/min

In Abbildung 23 sind die online CD-Spektren der beiden Enantiomere des fast racemischen Isoriccardin C (**7**) dargestellt. Bei Übereinanderlegung der Spektren ist erkennbar, dass diese spiegelbildlich sind und somit die Substanzpeaks den Enantiomeren entsprechen.

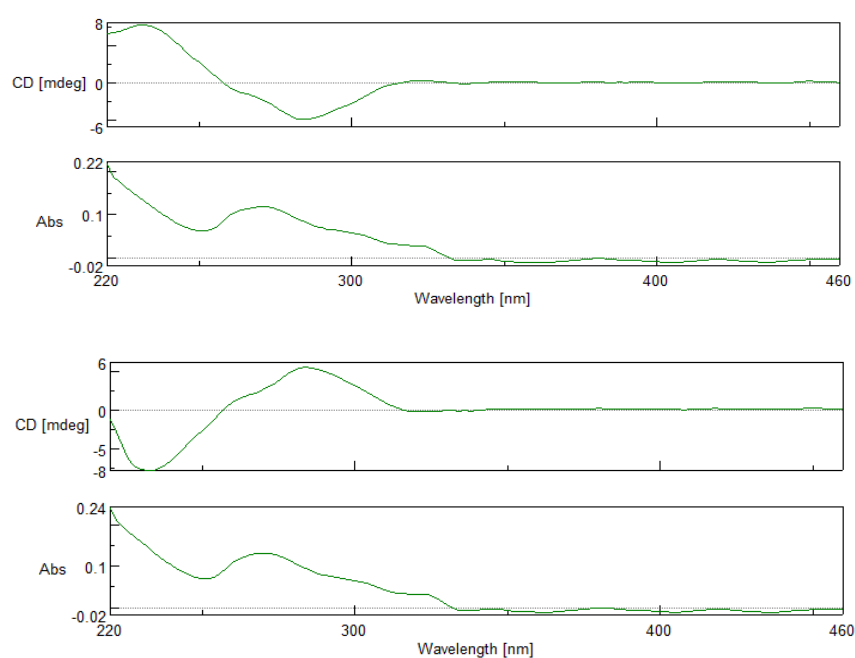


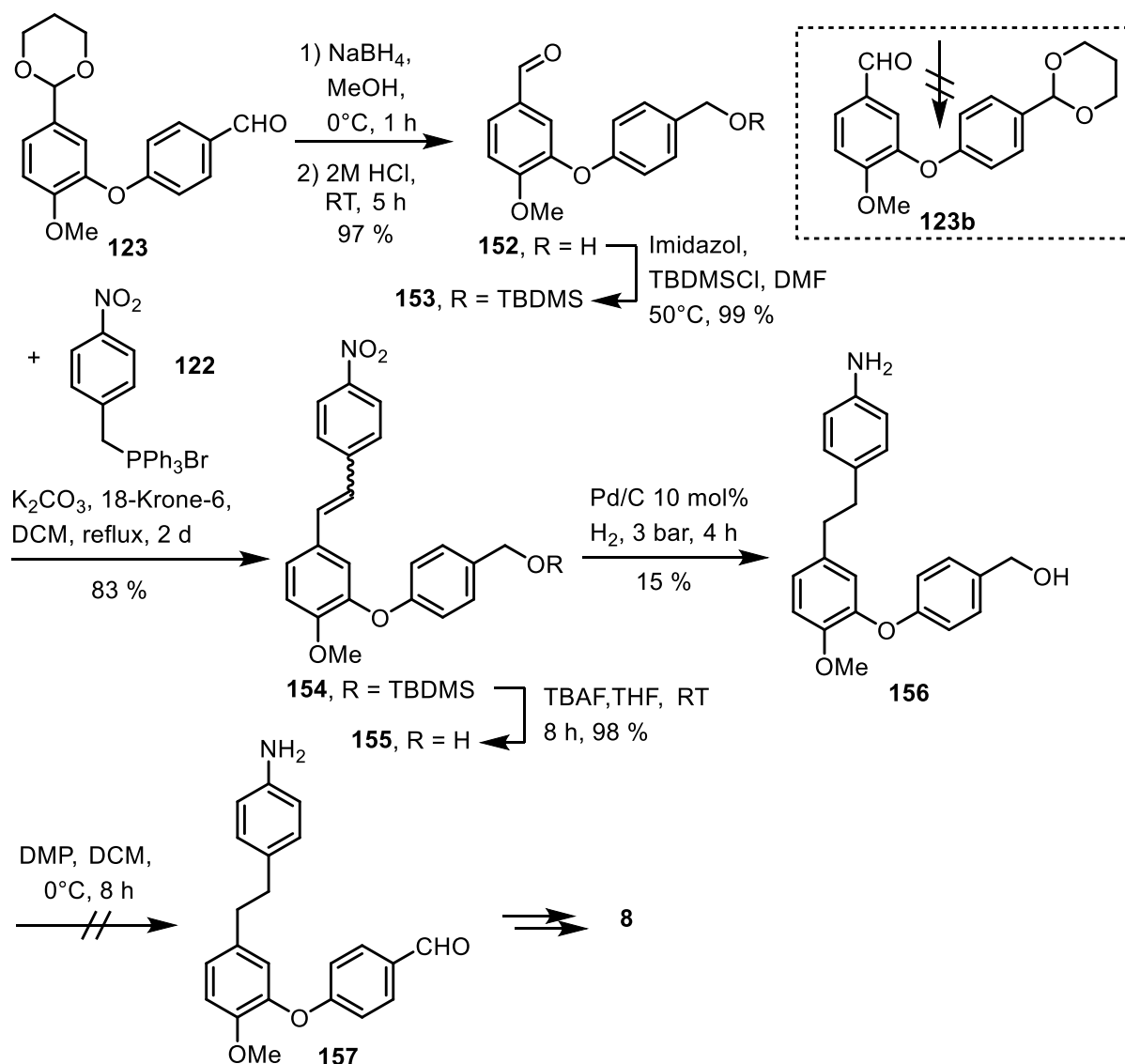
Abbildung 23: Online-CD Messung der beiden Hauptpeaks (10 % ee, Peak 1, oben, $t_R = 23.3$ min, Peak 2, unten, $t_R = 24.9$ min, vgl. Abb. 21)

In dieser Arbeit konnte eine hoehenantioselektive Synthese des Isoriccardin C (**7**) verwirklicht werden. Dabei wurde in sehr guter Ausbeute und Diastereoselektivität eine C–H aktivierte HECK Makrocyclisierung, die durch Koordination des Auxiliars gesteuert wurde, realisiert. Ebenfalls konnte der kritische Schritt des Sulfinyl-OH-Austausches ohne Verlust der Enantiomerenreinheit realisiert werden. Die gewonnenen Kenntnisse wurden auf die Synthese von **8** übertragen.

3.2 Synthese von Riccardin D (8)

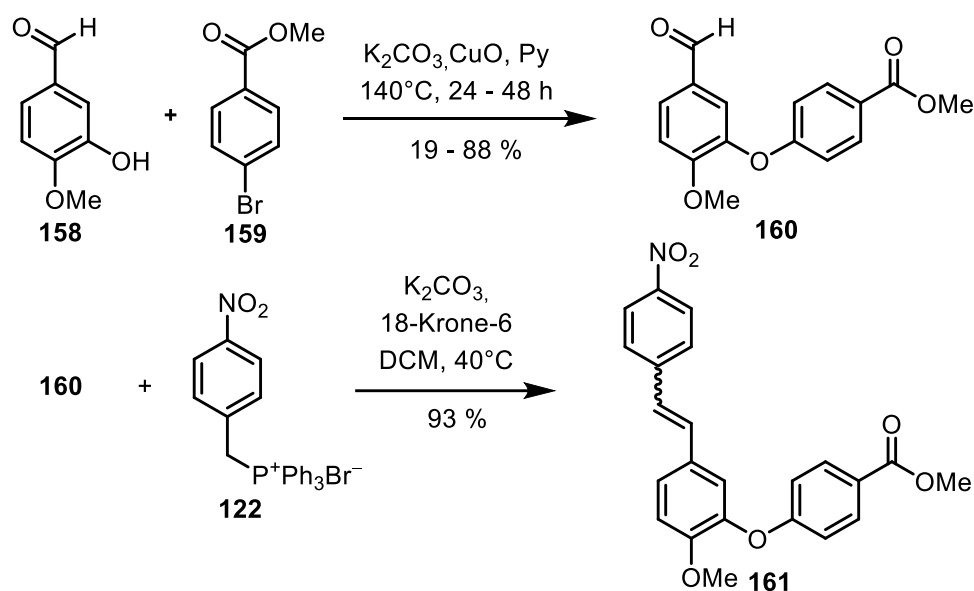
3.2.1 Synthese des Iodprecursors

Zunächst wird die bereits etablierte Ethersynthese aus Kapitel 3.1.1 verwendet, um einen geeigneten Iodprecursor zu gewinnen. Dabei wird der Ether **123** zunächst in hervorragender Ausbeute reduziert und entschützt. Der entstandene Alkohol wird Silyl-geschützt und dann in einer WITTIG Reaktion zum Nitroaren **154** umgesetzt. Danach kommt es zur Reduktion der Doppelbindung und Nitrofunktion. Allerdings liefert die Reaktion nur eine moderate Ausbeute von 15 %. Die darauffolgende Oxidation mit dem Dess-Martin-Reagenz liefert (vermutlich wegen des freien Amins) jedoch nicht das gewünschte Produkt.^[108] Die Syntheseroute ist in Schema 62 zusammengefasst. Eine direkte Synthese von **123b** durch ULLMANN-Kupplung (oder S_NAr) ist aufgrund der elektronischen Gegebenheiten nicht möglich. Parallel wird daher eine kürzere Syntheseroute untersucht, die vielversprechendere Ergebnisse liefert.



Schema 62: Erste gescheiterte Route zur Synthese des Aminobausteins **157**.^[108]

Die kürzere Synthese beginnt mit der Synthese eines alternativen Arylethers **160**. Diese Ethersynthese, die über eine ULLMANN Kupplung verläuft, wurde bereits 1985 in der Literatur beschrieben.^[109] Allerdings erweist sich die Reaktion als schlecht reproduzierbar, da die Ausbeuten extrem schwanken. Grund dafür ist die „mühsame“ Aufarbeitung der Reaktion. Hierbei wird zunächst das Pyridin abdestilliert. Zurück bleibt ein klebrig schwarzer Rückstand, der mühsam mit verdünnter HCl gelöst werden muss. Dabei geht vermutlich einiges an Produkt verloren, da z.T. Feststoff zurückbleibt, der nicht mit auf die Säule gegeben werden kann. Hinzu kommt, dass einmaliges Säulen oft nicht ausreicht, um alles Rohprodukt aufzureinigen, da hier die R_f -Werte von Edukt und Produkt nahe beieinanderliegen. In der Literatur wird keine weitere Alternative beschrieben, um ein solches System aufzubauen. Der erhaltene Aldehyd **160** wird im Anschluss in einer WITTIG Reaktion mit dem käuflichen Phosphoniumsalz in 93 % umgesetzt. Dabei entsteht ein in etwa 1:1 E/Z-Gemisch des gewünschten Produktes. Da im späteren Verlauf der Synthese die Doppelbindung reduziert werden soll, wird von einer Trennung der Stereoisomere abgesehen.



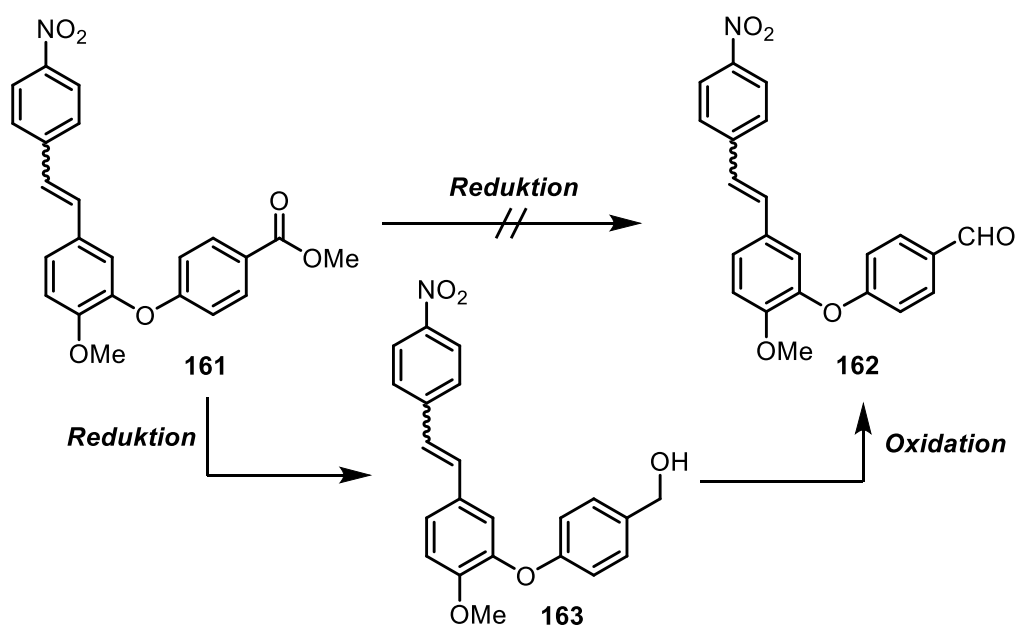
Schema 63: Synthese des WITTIG Bausteins **161**.

Die endständige Esterfunktion soll zum Aldehyd reduziert werden. Leider führte eine Reduktion mit 2 eq DiBAL-H bei $-78^\circ C$ nicht zum gewünschten Aldehyd, sondern zum entsprechenden Benzylalkohol **163** und Edukt. Daher muss die Esterfunktion komplett zum Benzylalkohol **163** umgesetzt werden, um im Anschluss zum entsprechenden Aldehyd oxidiert zu werden. Eine Optimierung der Reduktion ist in Tabelle 8 aufgeführt. Bestes Ergebnis liefert die DiBAL-H Reduktion bei $-10^\circ C$.

Tabelle 8: Reduktionsversuche zum Benzylalkohol.

Eintrag	Reduktionsmittel	Lösemittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	DiBAL-H	DCM abs.	-78	61
2	DiBAL-H	DCM abs.	-10	81
3	„BH ₃ “	THF abs.	0	22*
4	CeCl ₃ NaBH ₄	MeOH	60	-
5	LiAlH ₄	THF abs.	0	-*

*Reduktion nach Verseifung zur Carbonsäure



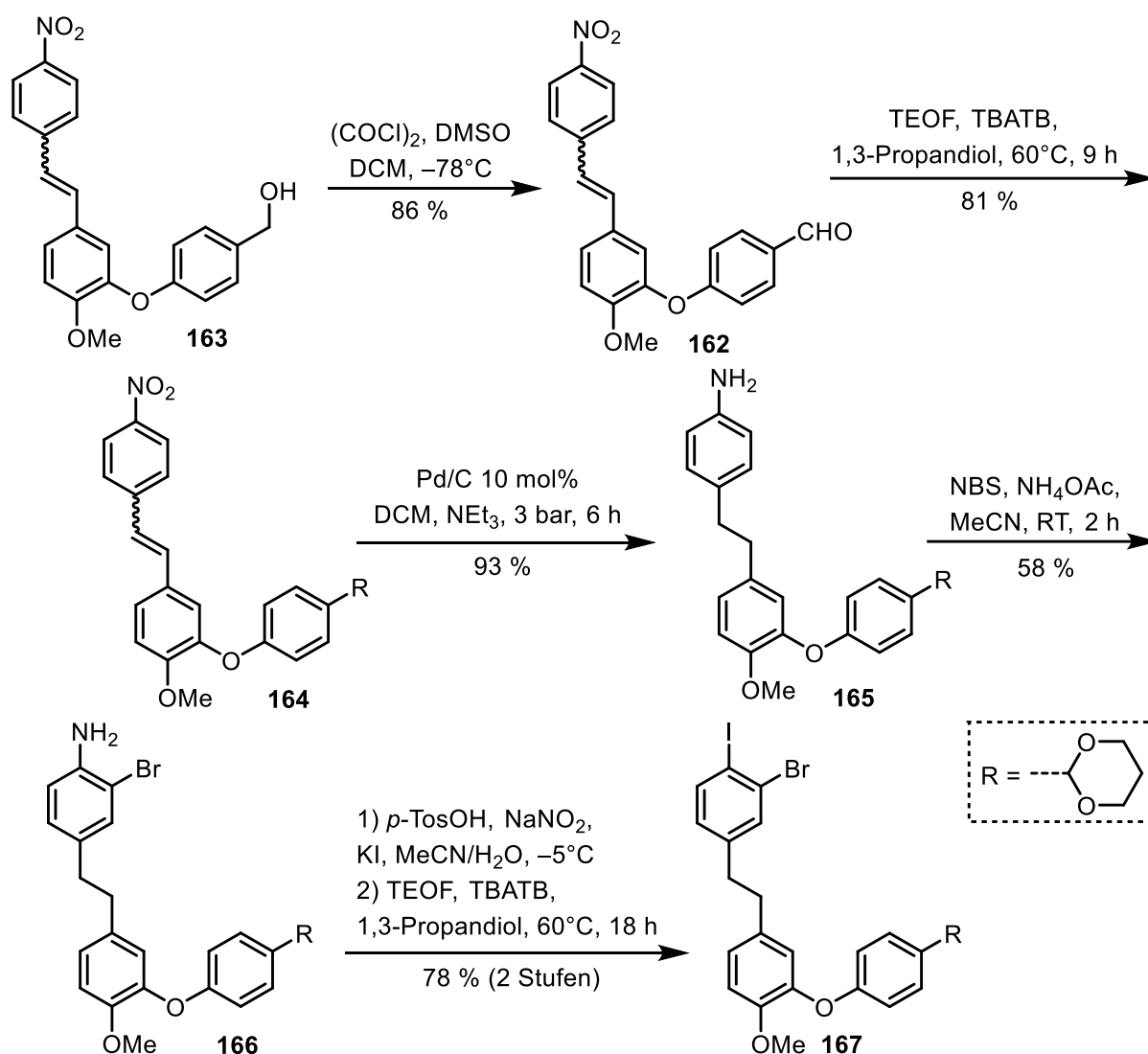
Schema 64: Reduktion der Esterfunktion.

Die Oxidation des Benzylalkohols wurde ebenfalls näher untersucht und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 9). Dabei liefert die SWERN Oxidation die beste Ausbeute mit 86 %. Die Oxidationen mit Braunstein liefern in beiden Varianten lediglich das Edukt zurück.

Tabelle 9: Oxidationsversuche zum Benzaldehyd.

Eintrag	Oxidationsmittel	Lösemittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	TEMPO-Reagenz, BAIB	DCM abs.	RT	55
2	MnO ₂	DCM	RT	-
3	MnO ₂	Toluol	110	-
4	DMP	DCM abs.	0	58
5	(COCl) ₂ , DMSO	DCM abs.	-78	86

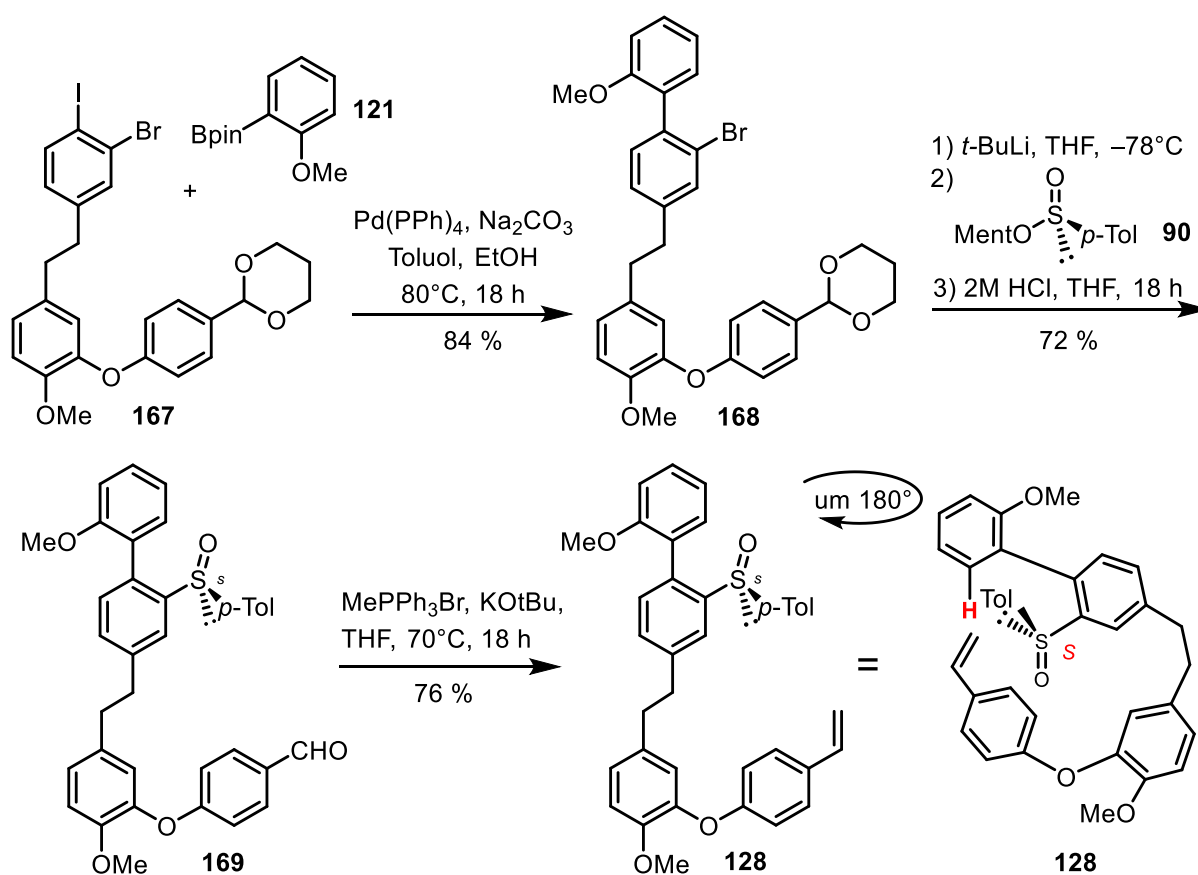
Der erhaltene Aldehyd **162** wird im Anschluss als Acetal mit 81 % Ausbeute geschützt. **164** wird dann in einer katalytischen Hydrierung zum Amin **165** mit 93 % Ausbeute reduziert. Das Amin wird dann mit NBS *ortho*-bromiert, wobei auch zu 13 % das Dibromprodukt entsteht, da auch hier zwei Positionen zum Bromieren möglich sind. Dies lässt sich nicht weiter unterdrücken. Bei Verminderung der Temperatur wird lediglich der komplette Umsatz der Reaktion erniedrigt. Anschließend wird die Aminfunktion in einer SANDMEYER-artigen Reaktion durch Iod substituiert. Da auch hier die Reaktionsbedingungen sauer sind, wird die Acetalschutzgruppe teilweise abgespalten, weshalb eine erneute Schützung des Aldehyds nötig ist. Somit wird in neun Stufen der Iodprecursor **167** erhalten.



Schema 65: Synthese des Iodprecursor **167**.

3.2.2 Synthese der Cyclisierungsvorstufe

Der zuvor erhaltene Iodprecursor **167** wird im Anschluss mit hoher Selektivität in einer SUZUKI-MIYAUURA Kupplung zum Tetraaren **168** umgesetzt. Das Tetraaren **168** wird dann bei -78°C lithiiert und mit (S_S)-Menthylsulfinat (**90**) umgesetzt. Dabei kommt es zu keinem Verlust der Enantiomerenreinheit. Von einer Untersuchung der diastereoselektiven Iodierung an der Biarylachse, wie es bei Isoriccardin C (**7**) durchgeführt wurde, wurde aufgrund der widersprüchlichen Ergebnisse abgesehen.

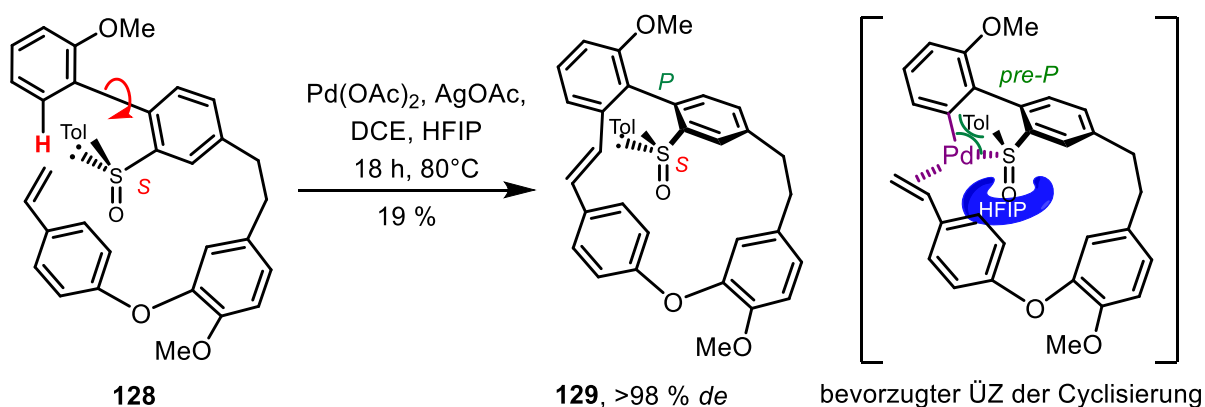


Schema 66: Synthese des SUZUKI-Produkts **168** und Einführung der Sulfanylgruppe.

Um das gewünschte Vinyl-Aren **128** zu erhalten, wurde die bei Isoriccardin C (**7**) etablierte, Methylene- WITTIG Reaktion durchgeführt. Dabei konnte eine maximale Ausbeute von 76 % erzielt werden.

3.2.3 Cyclisierung und Synthese des Zielmoleküls

Im Folgenden wird die diastereoselektive intramolekulare C–H aktivierte HECK Reaktion betrachtet. Dabei dirigiert das freie Elektronenpaar der Sulfinylgruppe an das Palladium und bildet einen 6-gliedrigen Übergangszustand, der die Stereoselektivität der Reaktion steuert. Das Palladium kann so lediglich von einer Seite die Vinylgruppe koordinieren, sodass nach reduktiver Eliminierung selektiv das *P*-Produkt gebildet wird. Dies ist in Schema 67 im Übergangszustand der Cyclisierung dargestellt.



Schema 67: C–H aktivierte diastereoselektive Makrocyclisierung des Vinyls **128**.

Die Ausbeute ist mit 19 % viel geringer, als die Ausbeute der Isoriccardin C-Cyclisierung (43 %). Durch Berechnungen über Hyperchem[®] kann gezeigt werden, dass eine größere Torsion von ca. 40° an der Stilbeneinheit von **129** vorhanden ist (zur einfacheren Darstellung wurde die Tolygruppe durch Methyl ersetzt). Diese ist viel größer, als die des Isoriccardin C-Cyclisierungsproduktes (25°, S. Kap. 3.1.3, Abb.15). Auch eine Areneinheit weist eine deutliche Torsion auf. Durch eine im Vergleich deutlich höhere Ringspannung kann die schlechtere Ausbeute der Cyclisierung begründet werden.

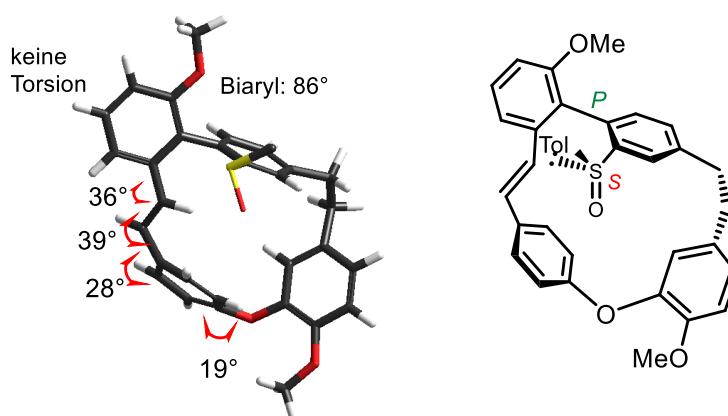
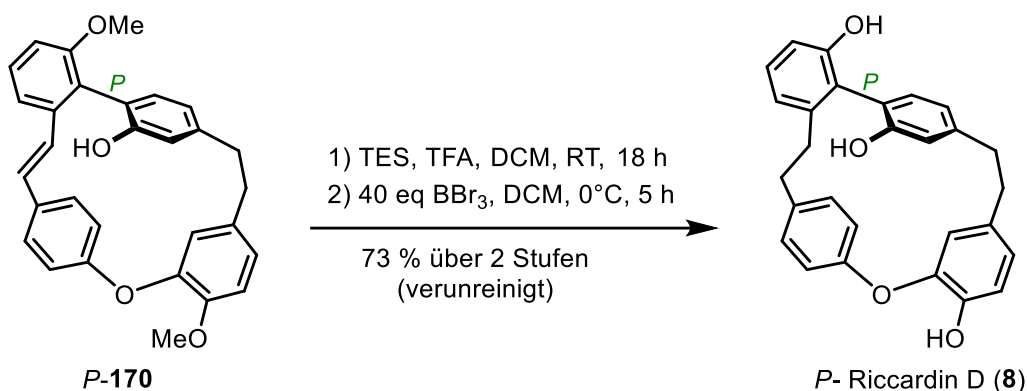


Abbildung 24: Optimierte Darstellung des Cyclisierungsproduktes **129** (Methylgruppe statt Tolygruppe).

Das zuvor erhaltene Phenol wird dann ionisch hydriert und mit Überschuss an BBr_3 O-entschützt. Dabei konnte in 73 % (verunreinigt) Riccardin D (**8**) erhalten werden. Eine HPLC-CD analytische Untersuchung bezüglich der Konfiguration der Biarylachse konnte nicht durchgeführt werden, da das Produkt nur stark verunreinigt isoliert werden konnte und somit eine Validierung des *P*-Produktes unmöglich macht. Durch hochauflösende Massenspektroskopie konnte zumindest das Produkt identifiziert werden.

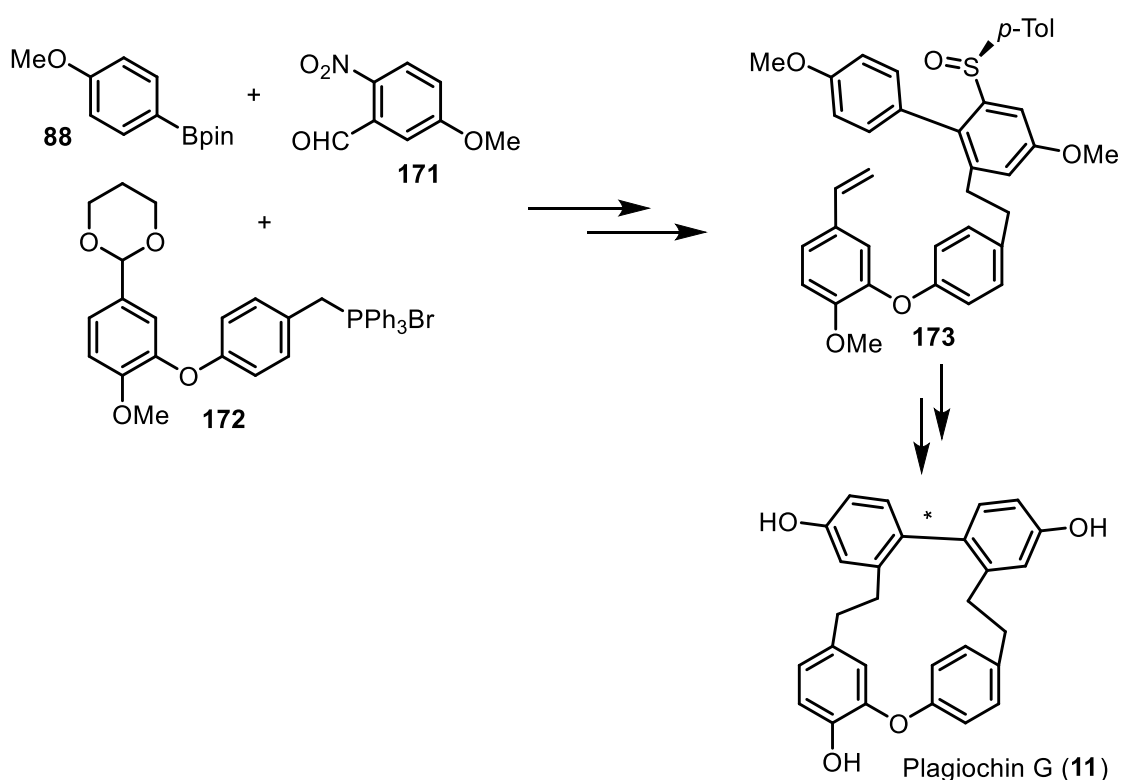


Schema 69: Ionische Hydrierung und Entschützung zum Riccardin D (**8**).

Es konnte eine Synthese des Riccardin D (**8**) in dieser Arbeit verwirklicht werden. Dabei wurde in mäßiger Ausbeute aber hoher Diastereoselektivität die C–H aktivierte HECK Makrocyclisierung, die schon bei **7** etabliert wurde, durchgeführt. Problematisch wurde der zweite kritische Schritt des Sulfinyl-OH-Austausches. Es konnte trotz Versuchen zur präparativen Reinigung kein Reinprodukt isoliert werden. Dieses konnte lediglich verunreinigt in die letzten Syntheseschritte eingesetzt werden. Eine Charakterisierung des Zielmoleküls konnte nur über massenspektroskopische Untersuchungen erfolgen. Eine klare Aussage über die letztendliche finale Konfiguration kann nicht getroffen werden, wobei jedoch davon auszugehen ist, dass die gleichen Steuerungseigenschaften wie bei **7** vorliegen und somit selektiv das *P*-Produkt von Riccardin D (**8**) gebildet wurde. Ein Vorschlag für eine Verbesserung des Sulfinyl-OH-Austauschs wird in Kapitel 5 näher diskutiert.

3.3 Syntheseversuche zu Plagiochin G (11)

Plagiochin G (11) zählt ebenfalls zu den Bis(bibenzylen), die von Perrotetin E (2) abgeleitet werden können (Abb. 3, Einleitung). Dabei besitzt 11 nur zwei Substituenten an der Biarylachse, doch Untersuchungen zeigten, dass aufgrund des kleineren 16-gliedrigen Rings, eine höhere Ringspannung herrscht und so stabile Atropisomere vorhanden sind.^[11] Um die ausgearbeitete Methode an einem weiteren Naturstoff zu untersuchen, wurden Vorversuche zu Plagiochin G (11) durchgeführt. Dazu werden wieder Aromatenbausteine verwendet, welche das benötigte Substitutionsmuster auf dem Weg zu Plagiochin G (11) aufweisen. In Schema 69 ist der vereinfachte Synthesepfad zum Plagiochin G (11) dargestellt.

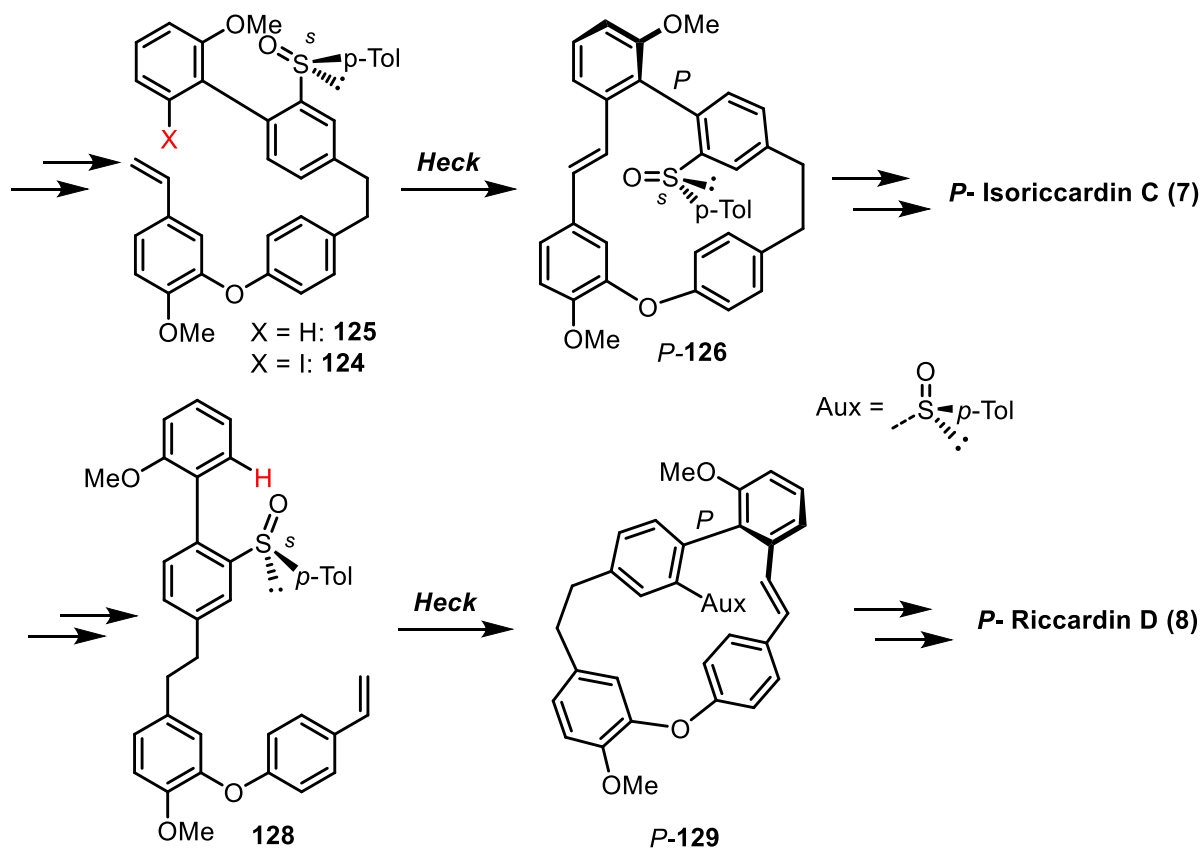


Schema 70: Vereinfachter Synthesepfad zu Plagiochin G (11).

Zunächst wird der Benzaldehyd 171 selektiv über zwei Stufen in 83 % hergestellt. Eine direkte Reduktion zum Benzaldehyd 171 ausgehend vom entsprechenden Methyl ester führt ebenfalls zum Benzylalkohol. Das Phosphoniumsalz 172 kann sehr einfach in drei Stufen hergestellt werden.^[11] Dieses wird mit dem zuvor hergestellten Benzaldehyd 171 in einer WITTIG Reaktion in sehr guter Ausbeute umgesetzt. Das entstandene cis/trans-Gemisch wird im Anschluss katalytisch hydriert. Bei Umsetzung des entstandenen Amins kommt es nicht zur selektiven Monobromierung in *ortho*-Stellung des Amins. Es entsteht ein Produktgemisch aus monobromierten Regioisomeren und mehrfach bromiertem Produkt (Schema 71).

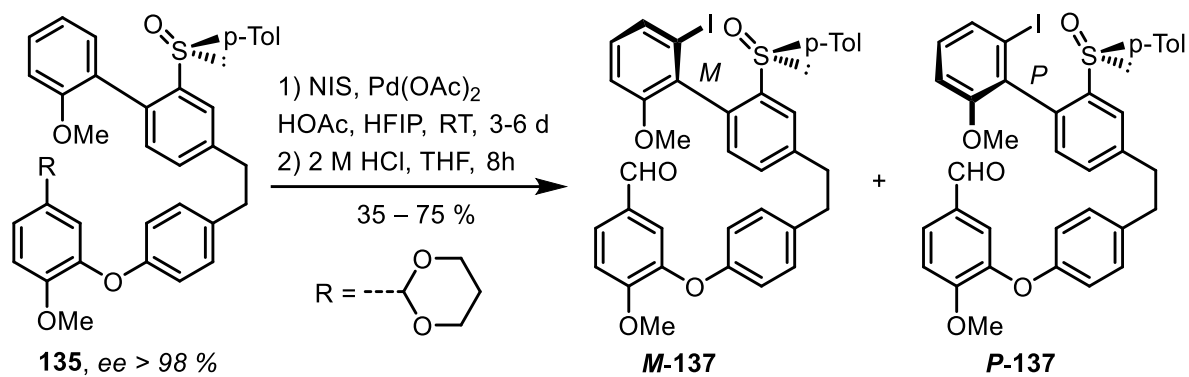
4. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die atropselektive Synthese von Isoriccardin C (**7**) und Riccardin D (**8**). Dabei sollten zum einen eine atropdiastereoselektive Iodierung mit anschließender HECK Cyclisierung und zum anderen eine atropdiastereoselektive C–H aktivierte HECK Cyclisierung untersucht werden. Dazu musste jeweils eine entsprechende Cyclisierungsvorstufe mit terminalem Alken synthetisiert werden, was in folgendem Schema kurz dargestellt wird.



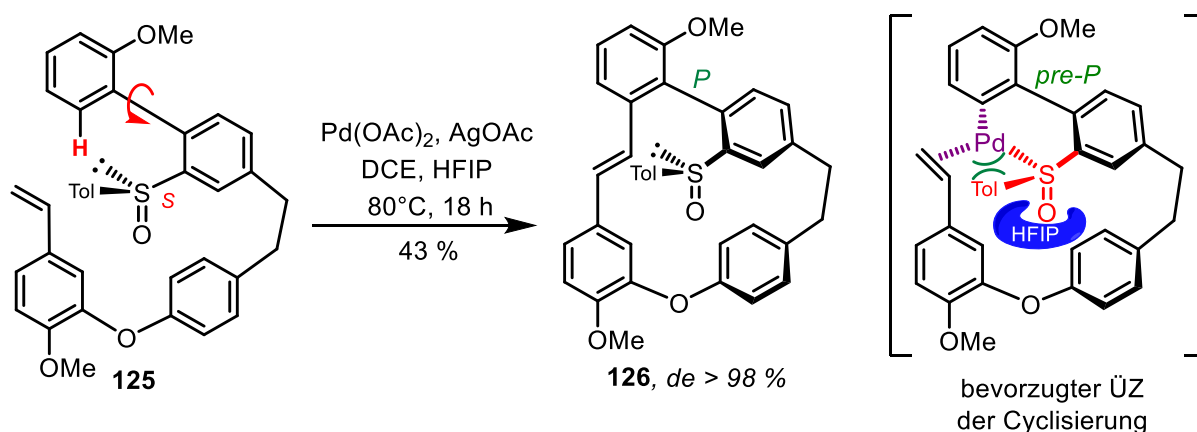
Schema 73: Synthetische Strategie für Isoriccardin C (**7**) und Riccardin D (**8**).

Für beide Varianten konnten geeignete Vorstufen hergestellt werden. Die C–H aktivierte diastereoselektive Iodierung von **135** lieferte stets statistisch verteilte Ergebnisse in Bezug auf die Bildung der Atropdiastereomere (s. Kap.3.1.2). Anhand eines $^1\text{H-NMR}$ -Experiments konnte über Koaleszenz die Rotationsbarriere für die Isoriccardin C -Vorstufe **135** abgeschätzt werden. Die Barriere von 63 kJ/mol bedeutet einen „mittleren Wert“ (gemäß *Eyring*-Gleichung bei Raumtemperatur 36 Rotationen pro Sekunde). Dies bedingt eine „zufällige“ (statistische) Verteilung der gebildeten Diastereomere nach der Iodierung. Eine schnelle Gleichgewichtseinstellung zugunsten des günstigsten Übergangszustandes der Iodierung ist nicht möglich (vgl. Schema 51). Somit wäre eine Makrocyclisierung mit den unterschiedlichen Diastereomerengemischen nicht zweckdienlich und wurde nicht weiterverfolgt (Schema 74).



Schema 74: C–H aktivierte *ortho*-Iodierung.

Daher wurde die C–H-aktivierte Variante der HECK Makrocyclisierung als Schlüsselschritt der Synthese gewählt. Diese war mit guter Ausbeute und hervorragender Diastereoselektivität möglich:



Schema 75: C–H aktivierte HECK Cyclisierung.

Vom Cyclisierungsprodukt **126** konnte eine Kristallstruktur erhalten werden. Diese bestätigte die Absolutkonfiguration des Moleküls:

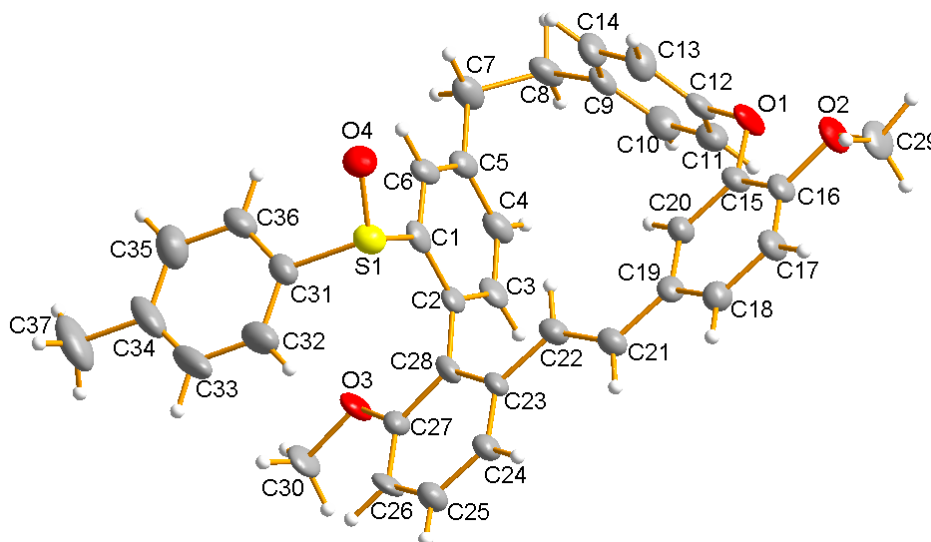
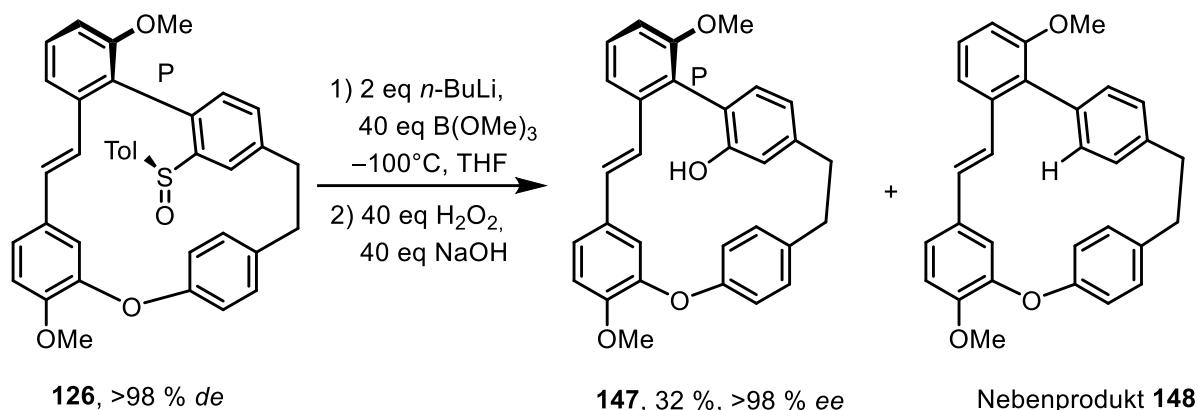


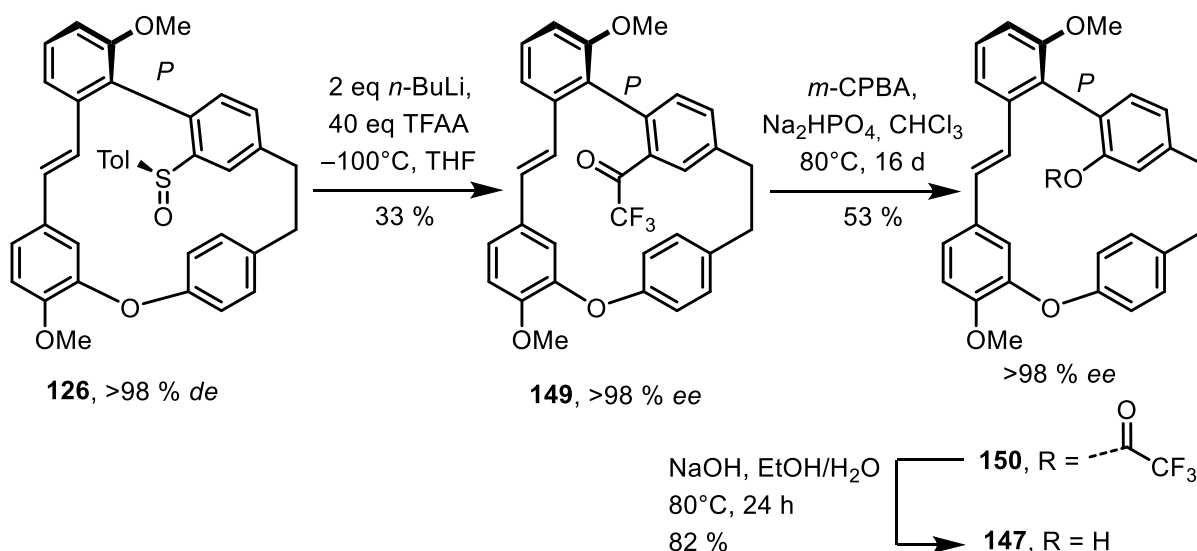
Abbildung 26: X-Ray Kristallstruktur des Cyclisierungsproduktes **126**.

Als zweiter kritischer Schritt der Syntheseroute erwies sich der Sulfinyl-OH-Austausch, welcher unbedingt bei sehr niedrigen Temperaturen durchgeführt werden muss, um eine Racemisierung der Biarylachse zu verhindern. Beide kritischen Schritte wurden mit vielen Versuchen optimiert (s. Tabellen 4, 5 und 7 in Kap. 3.1).



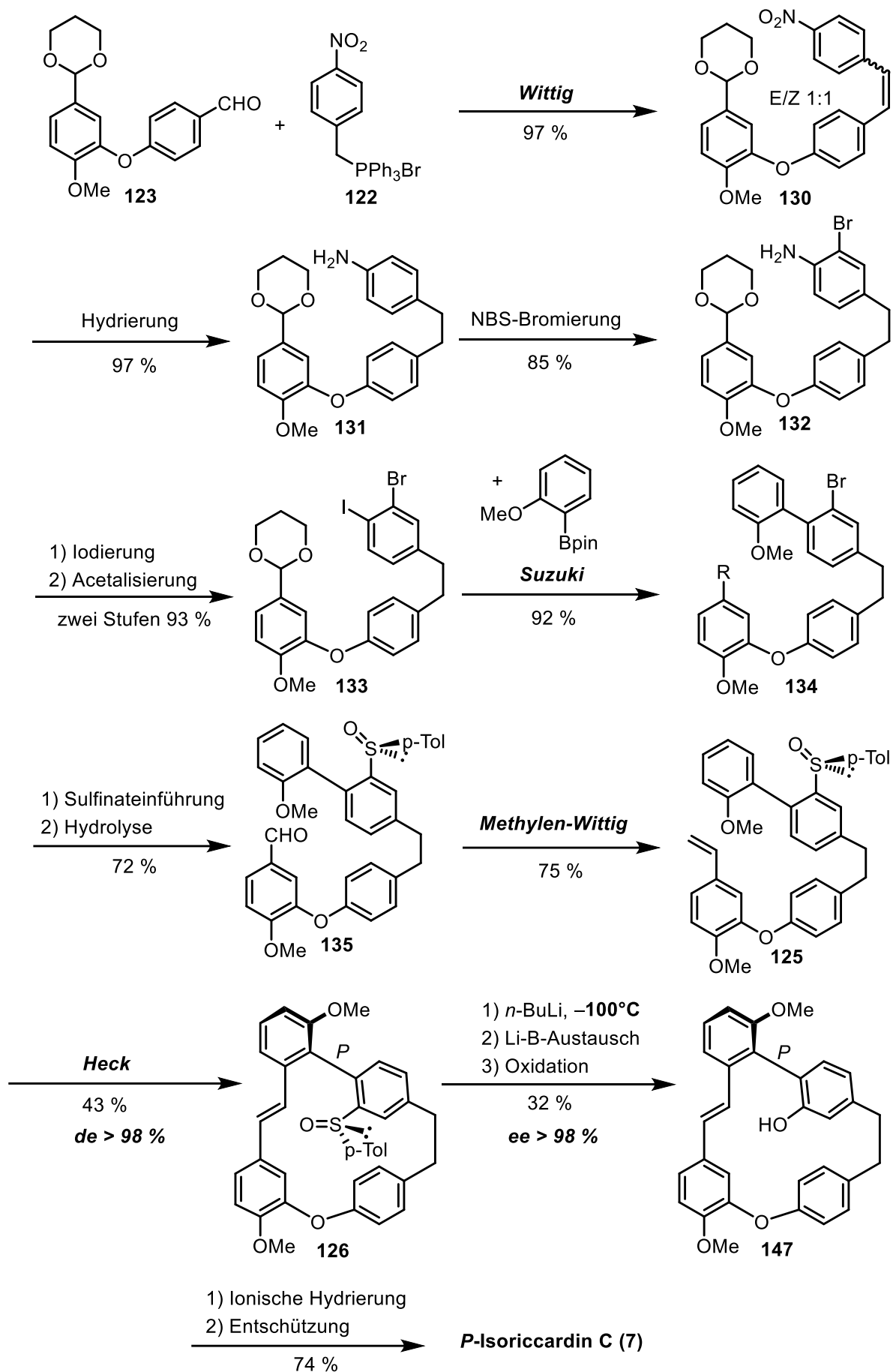
Schema 76: Sulfinyl-OH-Austausch am Naturstoffmolekül 126.

Parallel wurde eine weitere Möglichkeit untersucht, um zum gewünschten Phenol zu gelangen. Dabei wird die Sulfinylgruppe durch eine CF₃-Acyl-Gruppe substituiert und später durch BAEYER-VILLIGER Oxidation zum Phenol umgesetzt. Diese Variante konnte ebenfalls am Naturstoffmolekül etabliert werden, liefert aber – trotz höherem synthetischem Aufwand – am Naturstoff ähnliche Ergebnisse wie die Li-B-Variante, weshalb letztere beibehalten wird.



Schema 77: BV-Oxidation am Naturstoffmolekül 129.

In Schema 78 ist die gesamte finale Synthese des enantiomerenreinen *P*- Isoriccardin C (7) abgebildet. Dabei kann das gewünschte Produkt selektiv in 15 Schritten in einer Gesamtausbeute von 2.5 % erfolgreich hergestellt werden.



Schema 78: Übersicht der Reaktionen zu *P*-Isoriccardin C (7).

In der unteren Abbildung ist das Chromatogramm vom enantiomerenreinen *P*- Isoriccardin C (**7**) dargestellt.

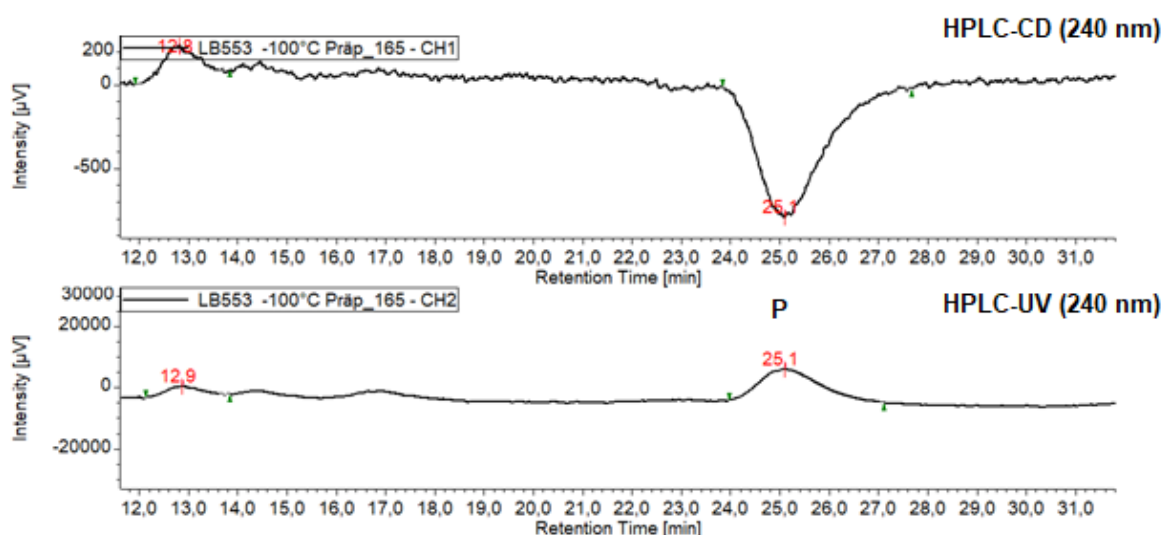
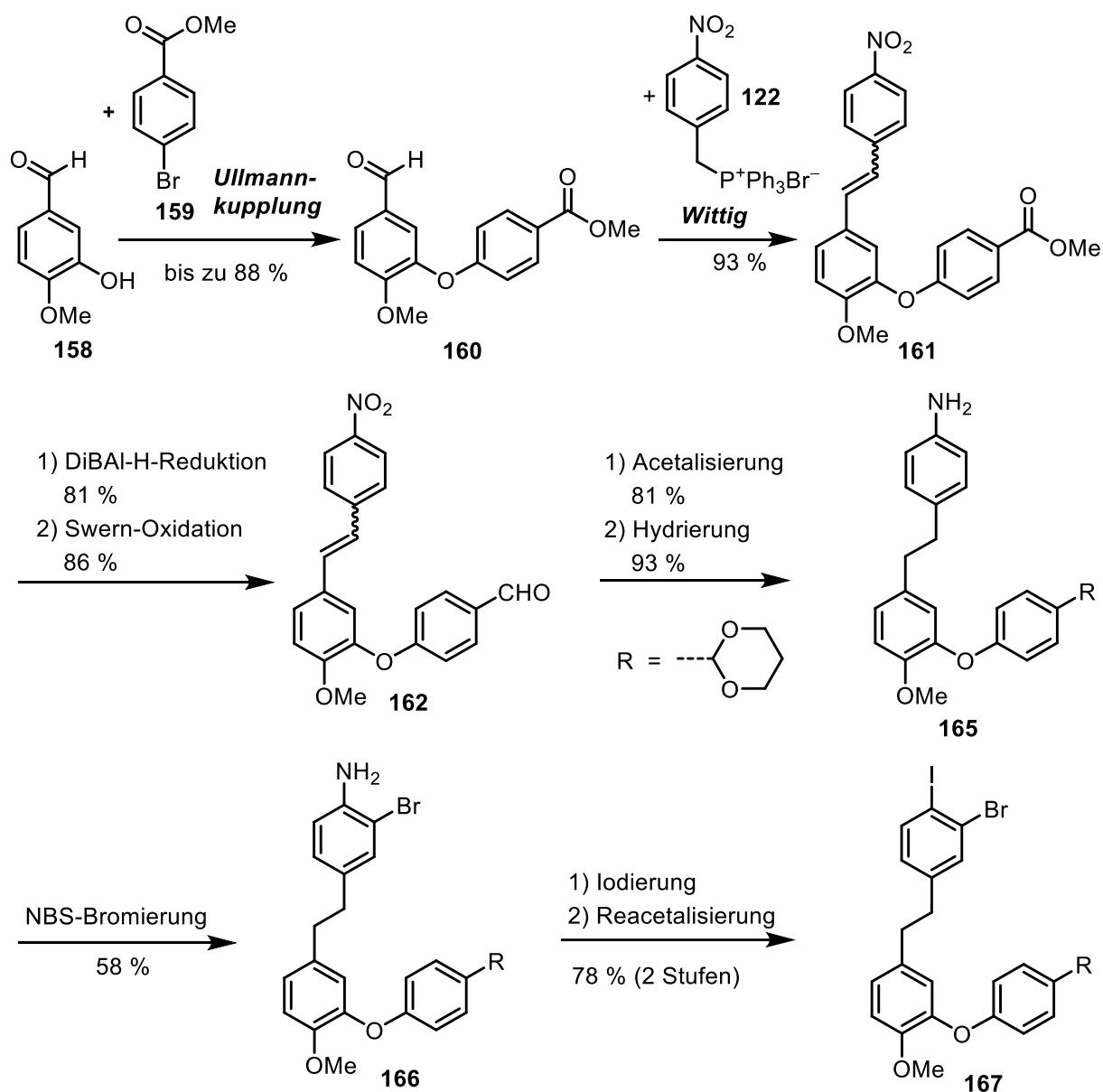


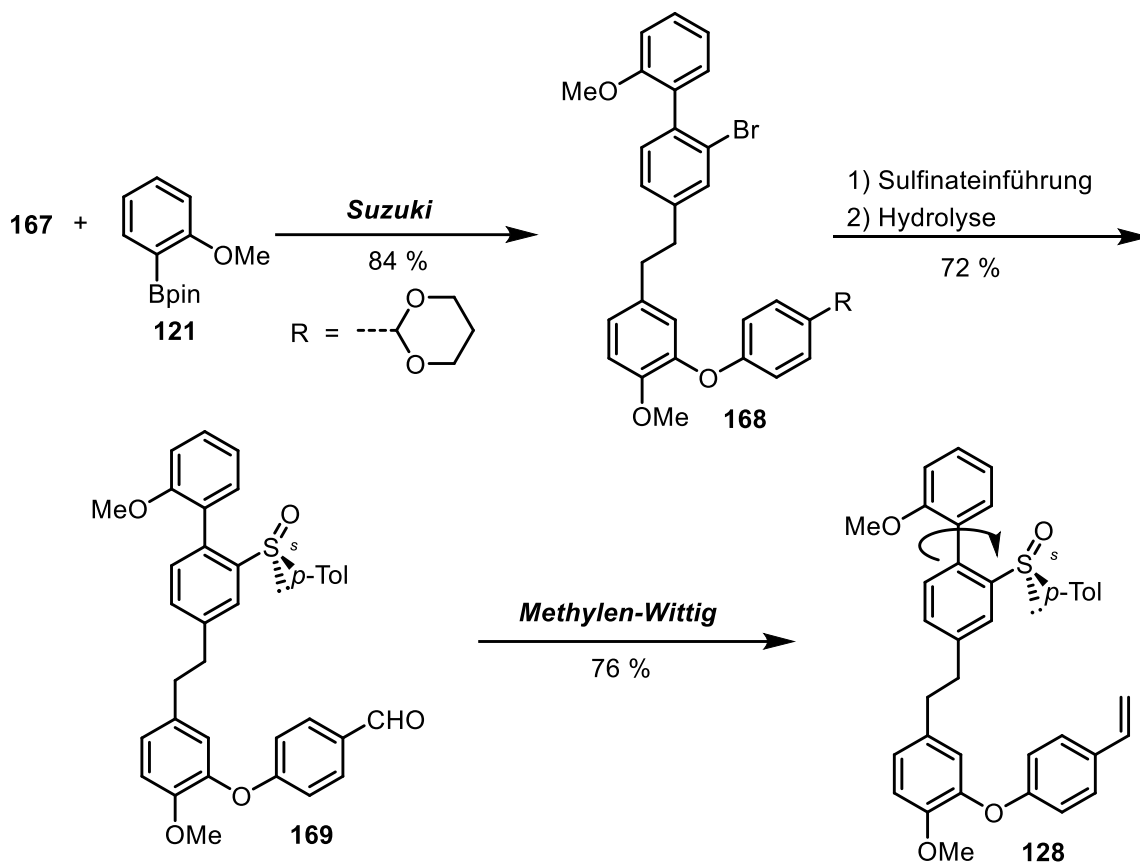
Abbildung 27: Chromatogramme des *P*-Isoriccardin C (**7**), >98 ee, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 1.0 ml/min.

Mit den gewonnenen Erkenntnissen aus der *P*-Isoriccardin C (**7**)-Synthese konnte auch die Totalsynthese des Riccardin D (**8**) geplant werden. Die Synthese erwies sich als schwieriger, als die des Isoriccardin C (**7**), da hier zwei zusätzliche Syntheseschritte durchgeführt werden mussten. Die ersten 9 Stufen sind in Schema 79 dargestellt. Dabei wurde zunächst die Etherbrücke über eine ULLMANN-Kupplung aufgebaut. Der entstandene Ester wurde in einer WITTIG Reaktion mit dem käuflichen Phosphoniumsalz in sehr guter Ausbeute umgesetzt. Die Esterfunktion ließ sich nicht direkt zum Aldehyd umsetzen, weshalb eine weitere Stufe zur Reoxidation zum Aldehyd durchgeführt werden musste. Sowohl Reduktion als auch Oxidation wurden in verschiedenen Versuchen optimiert. Dabei erwiesen sich die DiBAL-H-Reduktion und die SWERN Oxidation als beste Wahl. Nach Schützung der Aldehydfunktion und Hydrierung erfolgte die *ortho*-Bromierung mittels NBS. Nach der SANDMEYER-artigen Iodierung erfolgte die erneute Schützung der Aldehydfunktion, welche den wichtigen Iodprecursor **167** liefert (Schema 79).



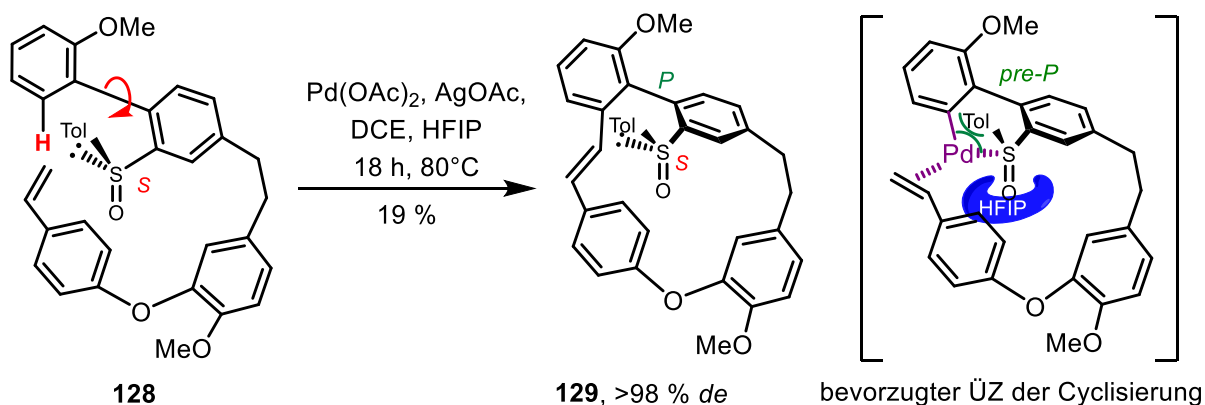
Schema 79: Übersicht Teil 1 der Reaktionen zu *P*-Riccardin D (**8**).

Der gewonnene Iodprecursor **167** wurde in einer SUZUKI Reaktion zum Biaryl **168** aufgebaut, welche im späteren Verlauf die entscheidende Rolle spielte. Nach Einführung der Sulfinylgruppe und Abspaltung der Acetalschutzgruppe wurde die Aldehydfunktion über eine Metylen-WITTIG Reaktion zur wichtigen Cyclisierungsvorstufe **128** umgesetzt.



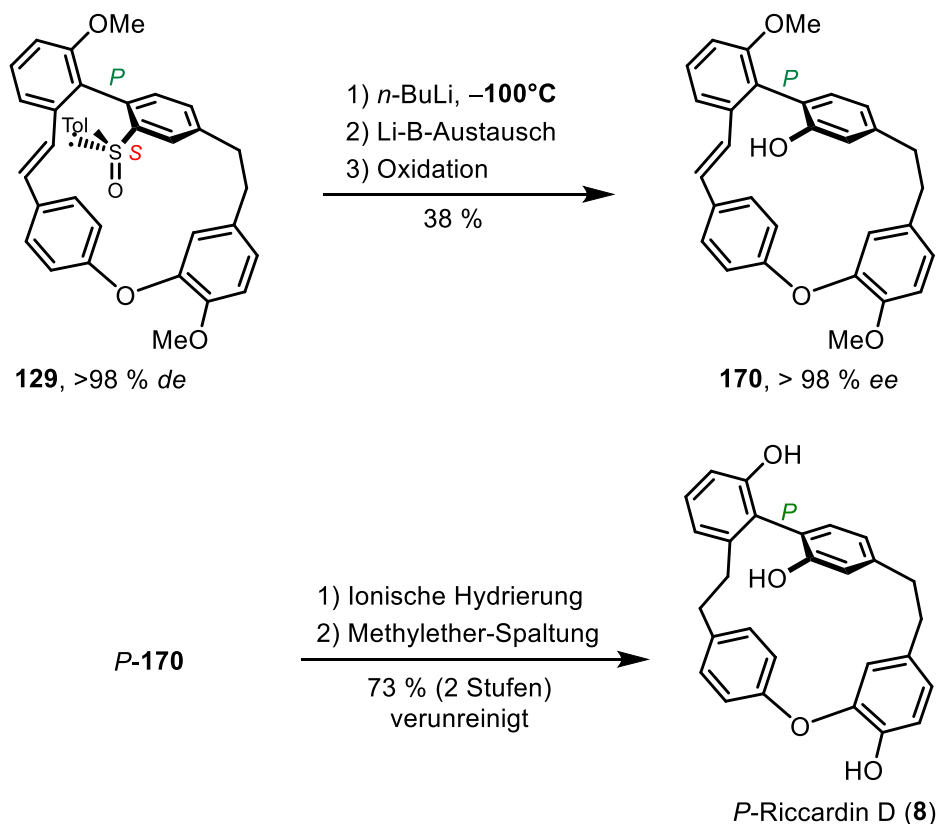
Schema 80: Übersicht Teil 2 der Reaktionen zu Riccardin D (**8**).

Die C–H aktivierte atropstereoselektive HECK Cyclisierung lieferte die Cyclisierungsstufe **129** in moderater Ausbeute. Durch Berechnungen über Hyperchem[®] konnte gezeigt werden, dass es nach Cyclisierung zur starken Torsion im Bereich der Stilbeneinheit sowie eines Arens kommt, was vermutlich zur schlechten Ausbeute der Cyclisierung führt.



Schema 81: Atropstereoselektive C–H aktivierte HECK Cyclisierung zu **P-132**.

Nach Sulfinyl-OH Austausch bei -100°C erfolgte die Reduktion der Doppelbindung und die Abspaltung der Methylether, wodurch Riccardin D (**8**) gebildet wurde (Schema 82). Aufgrund von starken Verunreinigungen, die während des Sulfinyl-OH-Austausches gebildet wurden, konnte eine abschließende Analyse an HPLC-CD nicht stattfinden. Dennoch ist eine enantioselektive Synthese prinzipiell möglich.

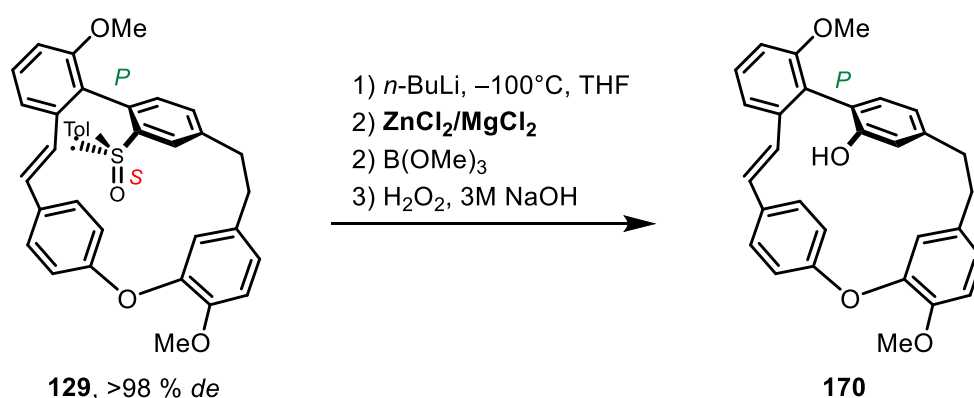


Schema 82: Finale Synthesestufen zu Riccardin D (**8**).

Es konnte in dieser Arbeit eine enantioselektive Methode zum Aufbau axial chiraler Bis-bibenzyl-Naturstoffe mittels C–H aktivierter HECK Makrocyclisierung etabliert werden. Es wurden viele Optimierungen der einzelnen Syntheseschritte zu Isoriccardin C (**7**) durchgeführt, welche später an der Riccardin D (**8**) Synthese Anwendung finden konnten. Dabei sind nun prinzipiell viele Bis(bibenzyle), die aus dem Pool der Lunularin-Naturstoffe abstammen, synthetisch erreichbar. Es kann sowohl eine Phenol-, als auch eine Methoxy-Gruppe in *ortho*-Position der Biarylachse stehen, die später durch Substitution der Sulfinylgruppe gebildet werden kann. Eine einfache Abspaltung der Gruppe ist natürlich ebenfalls möglich, wodurch Naturstoffe, die lediglich aufgrund ihrer Ringspannung atropstabil sind, zugänglich sind.

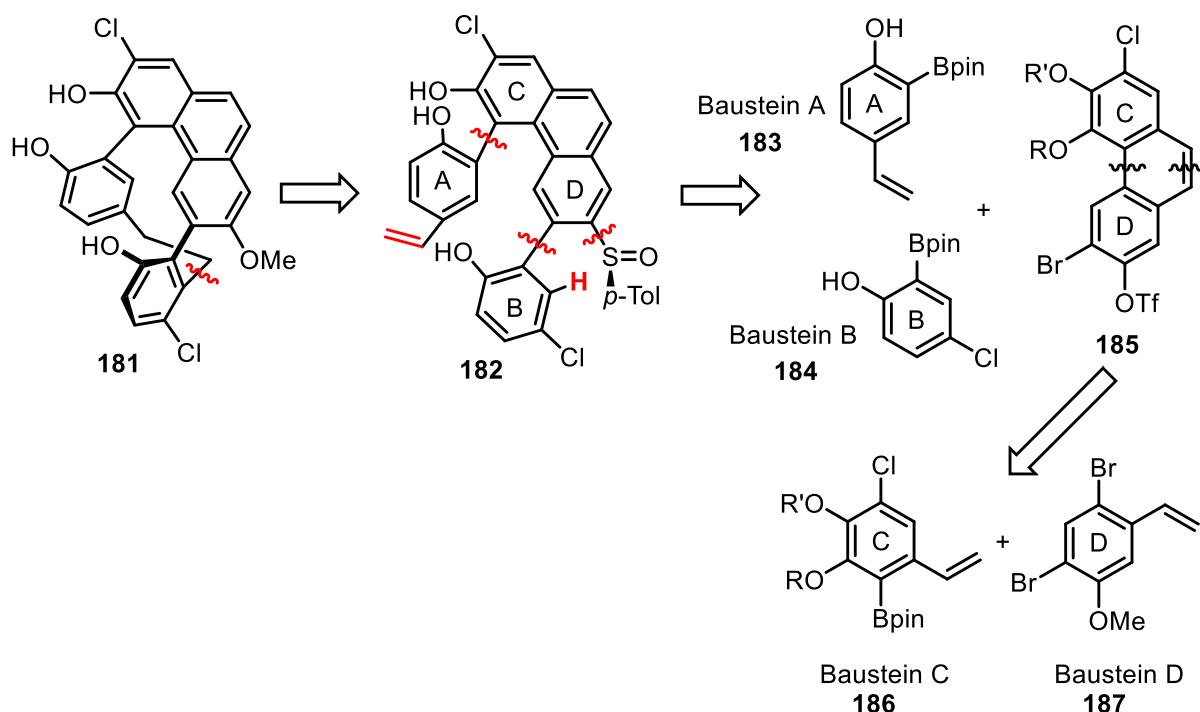
5. Ausblick

Aufgrund der entstandenen hohen Verunreinigung bei der Synthese des *P*-Riccardin D (**8**) muss der kritische Schritt des Sulfinyl-OH-Austausches weiter optimiert werden. In Hinsicht auf die hohe Reaktivität einer Li-Verbindung liegt nahe, dass zunächst ein Austausch auf ein milderes Metall wie Magnesium oder sogar Zink erfolgen muss.^[111–113] Denn allgemein gilt: Je geringer die Reaktivität des Metallorganyls, desto selektiver können Reaktionen durchgeführt werden. Des Weiteren sollte, sobald ein Metall mit größerem Radius gewählt wird, die Biarylachse ausreichend stabilisiert werden, um eine Racemisierung des Moleküls zu verhindern. Dadurch lassen sich vermutlich die Folgereaktionen bei höheren Temperaturen zwischen -90 und 0°C durchführen, wodurch sich die Handhabung erleichtert (Schema 83).



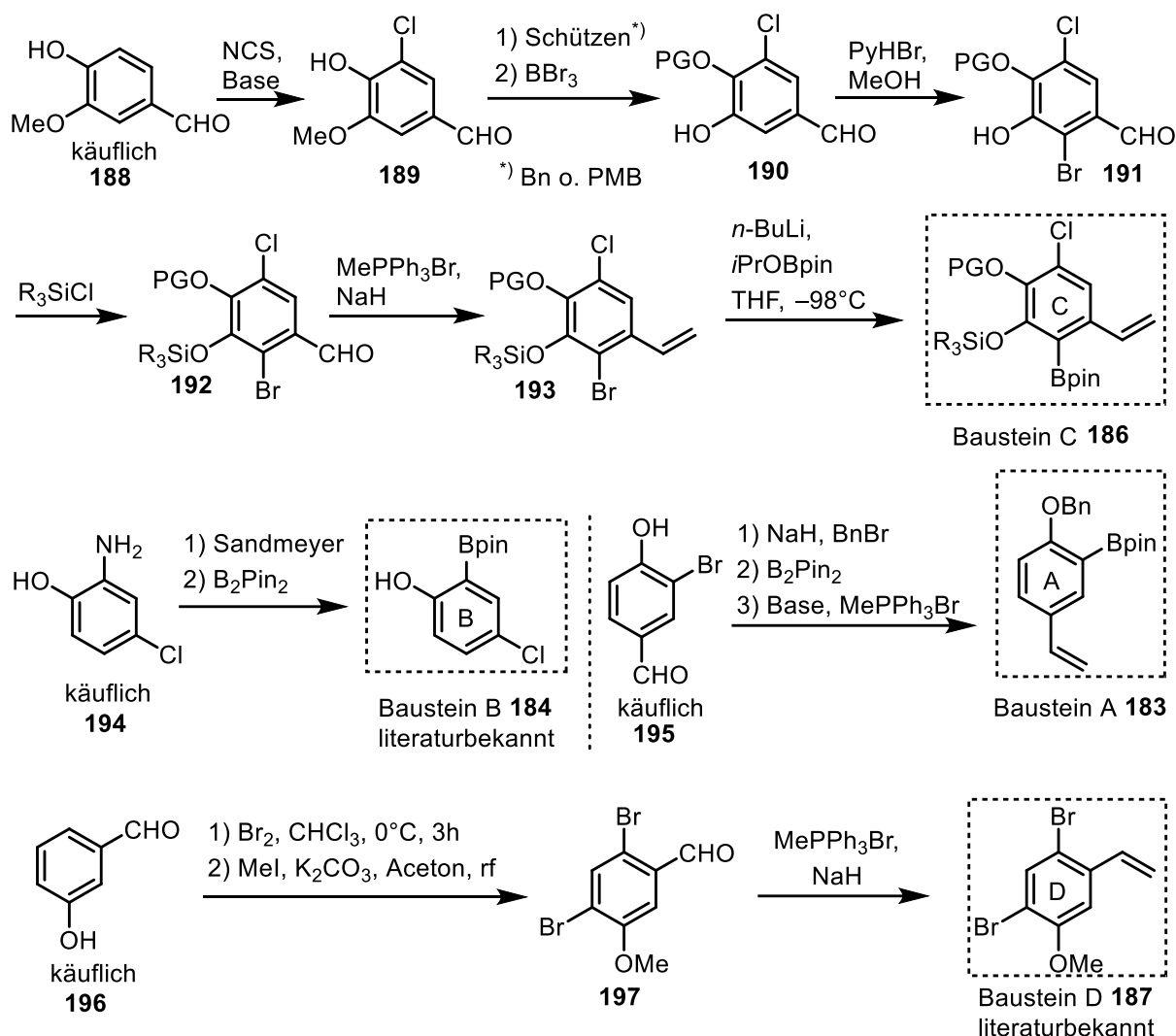
Schema 83: Li-Metallaustausch für Phenolsynthese.

Mit dieser Arbeit konnte die C–H aktivierte atropenantioselektive Synthese von Bis(Bibenzylen) etabliert werden. Nach Übertragung der theoretischen Überlegungen auf die Naturstoffe Isoriccardin C (**7**) und Riccardin D (**8**) wird der Zugang zu den anderen Vertretern der Perrotettin E Familie (Schema 1) ermöglicht. Ein äußerst interessanter Naturstoff, der ebenfalls von Lunularin (**1**) abstammt, ist Bazzanin K (**181**). Dieser hochsubstituierte chlorierte Naturstoff weist sowohl planare, als auch axiale Chiralität auf. In Schema 84 sind die retrosynthetischen Überlegungen dargestellt, um den Naturstoff unter C–H aktivierten HECK-Bedingungen aufzubauen. Dabei müssten vier hochsubstituierte Aromaten-Bausteine (A–D) in teils anspruchsvollen Teilsynthesen aufgebaut werden (Schema 85).



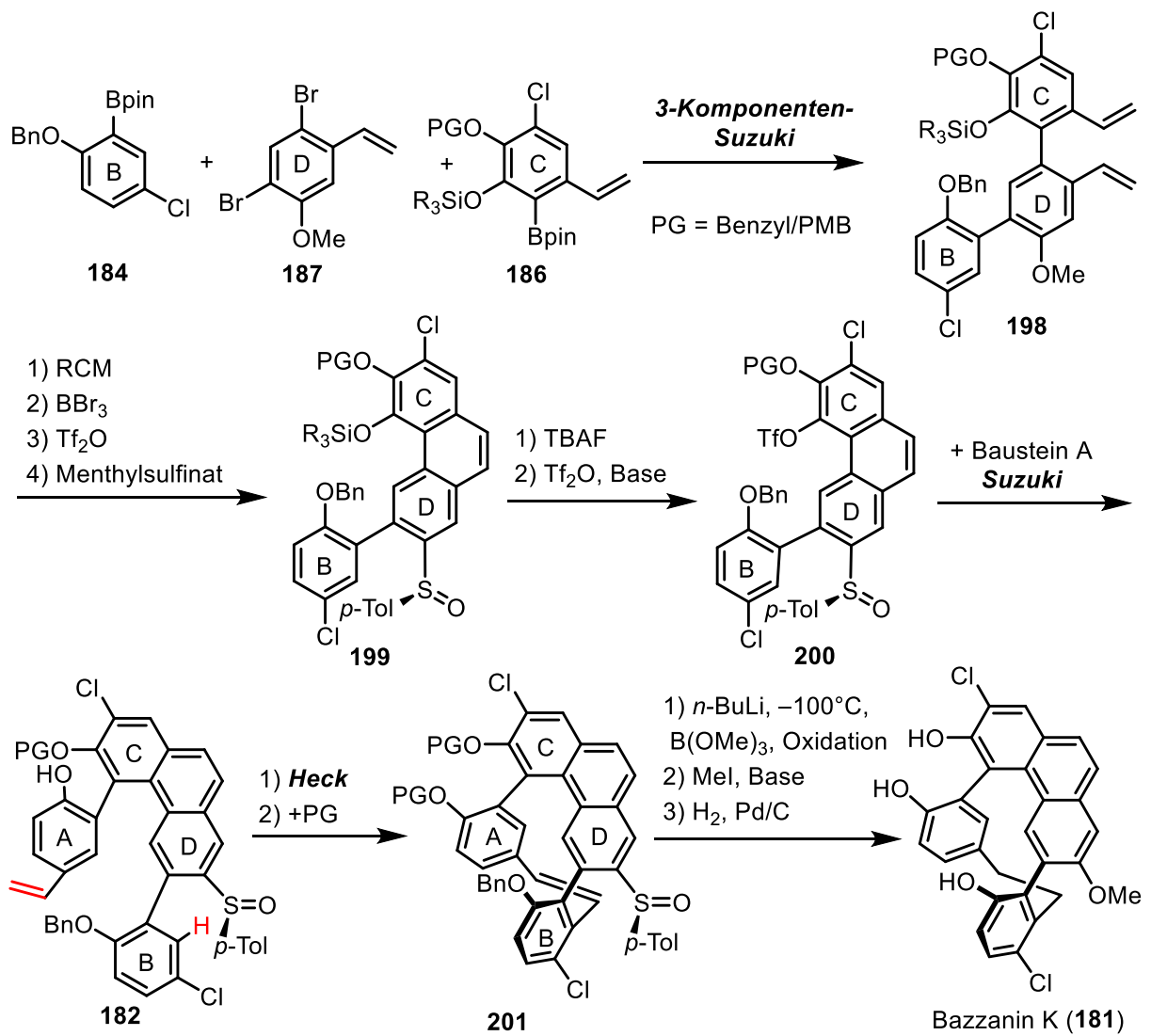
Schema 84: Retrosynthese des Bazzanin K (**181**).

Die Synthesen der einzelnen Bausteine A bis D werden zum größten Teil an literaturbekannte Syntheserouten angelehnt. Für Baustein C **186** muss der Benzaldehyd **188** mit *N*-Chlor-succinimid monochloriert werden. Danach muss das Phenol idealerweise als Benzylether geschützt werden, da zuletzt dieser unter reduktiven Bedingungen abgespalten wird. Der Methylether **189** sollte unter oxidativen Bedingungen ohne weitere Nebenreaktion entfernt werden. Eine regioselektive Bromierung wurde bereits von Beaudry et al. beschrieben.^[114] Nach Silyletherschützung wird die Aldehydfunktion zum Styrol **193** umgesetzt. Zuletzt wird **193** zum Boronester **186** umgesetzt, um den Baustein C **186** zu erhalten.^[114] Baustein B **184** kann in einer Sandmeyer Reaktion zum gewünschten Iodaren selektiv umgesetzt werden, wobei alternative Reaktionen ebenfalls beschrieben wurden.^[115] Die Synthese des Bausteins A **183** kann in drei Schritten über eine Boronsäureestersynthese^[116] mit anschließender Methylen-WITTIG-Reaktion verwirklicht werden. Die Herstellung des Bausteins D **187** ist ebenfalls literaturbekannt und kann in drei einfachen Schritten zum gewünschten Dibromaren **187** umgesetzt werden.^[114]



Schema 85: Synthese der Bausteine des Bazzanin K (**181**).

Nach Erhalt der Bausteine A bis D muss zunächst Baustein B mit D und dann mit Baustein C via Suzuki Reaktionen umgesetzt werden. Diese „3-Komponenten-SUZUKI-Reaktion“ wird ähnlich ebenfalls von Beaudry et al. beschrieben,^[114] wodurch das Triaren **198** erhalten werden kann. Dieses wird per Ringschlussmetathese zum Anthracen **199** umgesetzt, wobei im Anschluss die Bromfunktion durch eine Sulfinyl-Gruppe ersetzt wird. Nach Silyl-Abspaltung und Triflatierung wird selektiv die Triflatfunktion mit Baustein A zum Tetraaren **182** umgesetzt. Diese wichtige Cyclisierungsvorstufe wird in einer C–H aktivierten HECK Reaktion cyclisiert. Nach Einführung einer Schutzgruppe am freien Phenol kommt es zu Substitution der Sulfinylgruppe zum gewünschten Phenol. Durch die reduktiven Bedingungen sollten, sowohl alle Schutzgruppen, als auch die Doppelbindung beseitigt werden, wodurch selektiv Bazzanin K (**181**) erhalten wird (Schema 86).



Schema 86: Synthese des Bazzanin K (**181**).

6. Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

Die **$^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren** wurden am Gerät Avance 2 Spektrometer (AVII400) (400 und 100 MHz) der Firma Bruker bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösemittel für die NMR-Spektroskopie diente Deuteriochloroform und Hexadeuterodimethylsulfoxid. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte über das Signal des Lösemittels CDCl_3 oder DMSO-d_6 .

Zur **Auswertung der Spektren** wird die Software ACD Labs 12.01 von Advanced Chemistry Development Inc. verwendet.

Für die **Säulenchromatographie** wird als stationäre Phase Kieselgel (Korngröße 63-260 μm) und für die **Flashchromatographie** Kieselgel (Korngröße 35-70 μm) verwendet.

Der Ablauf der Reaktionen sowie die Reinheit der Produkte wird mit Hilfe von **Dünnschichtchromatographie** auf Kieselgelfolie (Kieselgel 60 F_{254} der Firma Merck) kontrolliert.

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

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

Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 95 der Firma Finnigan (CI) und von Herrn Hollemeyer von der Servicestelle Massenspektrometrie an einem Gerät des Typs SolariX 7 Tesla der Firma Bruker gemessen.

Für die Vermessung mittels **LC-MS** wurde für die Flüssigkeitschromatographie das Modell 10AT VP, für die Massenspektrometrie das Modell LCMS 2020 der Firma Shimadzu verwendet. Als Säule diente eine Luna 100 (50 x 4.6 cm, 3 μm Korngröße) der Firma Phenomenex. Die Auswertung erfolgte mit der Software LabSolutions der Firma Shimadzu.

Die Bestimmung der **Drehwerte** der chiralen Verbindungen erfolgte mit dem Perkin Elmer 241 Polarimeter.

Für die **analytische HPLC** wurden folgende Apparaturen benutzt: *Merck-Hitachi L-6200 Intelligent Pump/Merck-Hitachi L-4200 UV VIS Detektor; Bischoff HPLC Pump/Bischoff Lambda 100.*

Säulenmaterial (achirale Phase):

Macherey-Nagel Nucleosil 50-5, Innendurchmesser 4.00 mm, Länge 250 mm

Macherey-Nagel Nucleodur 100-5, Innendurchmesser 4.60 mm, Länge 250 mm

Für die **präparative HPLC** wurden folgende Apparaturen benutzt: *Waters™ 600 Controller, Waters™ 486 Tunable Absorbance Detector, Waters™ 600 Pumpe.*

Säule: Macherey-Nagel Nucleosil 100-7 Innendurchmesser 21.0 mm, Länge 250 mm

Die Datenaufnahme erfolgte jeweils über einen A/D-Wandler zusammen mit einer *Clarity Chromatography Station* der Fa. *DataApex*.

Für die **analytische HPLC auf chiraler Phase** wurden folgende Apparaturen benutzt:

JASCO PU-4180 RHPLC Pump, JASCO CD-4095 Circular Dichroism Detector, JASCO LC-NetII/ADC Interface Box, JASCO ChromNav Ver. 2 Chromatography Data System.

Säulenmaterial (chirale Phase):

DAICEL CHIRALCEL® OD-H, Innendurchmesser 4.60 mm, Länge 250 mm

Phenomenex® Amylose-2, Innendurchmesser 4.60 mm, Länge 250 mm

Lux® 3 µm Cellulose-1, Innendurchmesser 4.60 mm, Länge 150 mm

Folgende **Hydrierapparaturen** wurden benutzt: Parr® Hydrogenation Apparatus bis 3 bar (42 psi), Parr® 5500 Compact Micro Reactor, 4836 Controller.

Molekular Modeling: HyperChem™ Professional 7.52, Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, Florida 32601, USA.

6.2 Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Tabelle 10: Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Verbindungsnummer	Versuchsnummer	Verbindungsnummer	Versuchsnummer
130	1	146	37
131	2	144	38
132	3	176	39
133a	4	177	40
133	5	179	41
134	6		
136	7		
137	8		
124	9		
125	10		
126	11, 12		
149	13		
147	14, 15		
7	16		
160	17		
161	18		
163	19		
162	20		
164	21		
165	22		
166	23		
167	24		
168	25		
169	26		
169b	27		
128	28		
128b	29		
129	30, 31		
170	32		
8	33		
141	34		
142	35		
145	36		

6.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

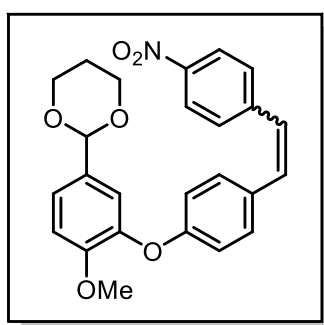
AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetalisierung von Aldehydgruppen

Der Aldehyd (1.0 eq) wird mit Triethylorthoformiat (1.1 eq, 148.20 g/mol), 1,3-Propanediol (10 eq, 76.10 g/mol) und Tetrabutylammoniumtribromid (0.01 eq, 482.18 g/mol) 18 h bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in EtOAc aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3 x) und mit Wasser (3 x) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

6.4 Beschreibung der Versuche

Versuch 1:

Der Aldehyd **123** (4.92 g, 15.7 mmol), wird mit dem Phosphoniumsalz **122** (8.98 g, 18.8 mmol), K_2CO_3 (21.6 g, 156.5 mmol) und eine Spatelspitze 18-Krone-6 wurden in 250 ml über Al_2O_3 getrocknetem CH_2Cl_2 gelöst und unter Argon unter Rückfluss während 2 Tagen erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt.



2-(4-Methoxy-3-(4-(4-)phenoxy)phenyl)

-1,3-dioxan (130)

Ausbeute: 97 % (15.4 mmol, 6.67 g)

gelbes Öl

cis-Isomer:

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 12.0 Hz, 1 H, DB-H), 6.55 (d, J = 12.3 Hz, 1 H, DB-H), 5.43 (s, 1 H, OCHO), 4.27-4.23 (m, 2 H, OCH_2), 4.00-3.94 (m, 2 H, OCH_2), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 2.26-2.14 (m, 1 H, CH_2), 1.46-1.42 (m, 1 H, CH_2) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 157.8, 151.8, 144.4, 144.0, 133.4, 132.1, 130.2, 130.0, 129.6, 127.0, 126.6, 123.6, 123.0, 119.4, 119.4, 117.2, 116.9, 112.4, 100.9, 67.35, 56.04, 25.65 ppm.

trans-Isomer:

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.32 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 16.3 Hz, 1 H, DB-H), 7.21 (d, J = 16.6 Hz, 1 H, DB-H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.44 (s, 1 H, OCHO), 4.26-4.22 (m, 2 H, OCH_2), 3.99-3.93 (m, 2 H, OCH_2), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 2.26-2.14 (m, 1 H, CH_2), 1.46-1.41 (m, 1 H, CH_2) ppm.

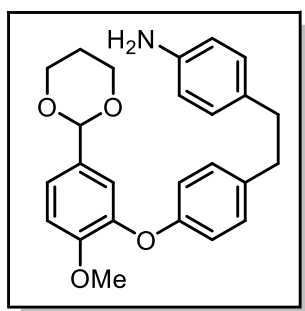
^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 158.7, 151.8, 144.1, 143.9, 132.7, 132.1, 130.4, 130.1, 129.6, 128.3, 126.6, 124.7, 124.1, 123.1, 119.6, 117.2, 111.5, 100.9, 67.32, 56.05, 25.63 ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3347, 3056, 2959, 2926, 2846, 2444, 1903, 1692, 1584, 1508, 1464, 1434, 1376, 1338, 1272, 1229, 1189, 1166, 1099, 1069, 1026, 998, 937, 892, 838, 751, 721, 696, 641, 614.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₅ H ₂₃ NO ₆	433.1525	433.1520

Versuch 2:

Das Nitrostilben **130** (6.50 g, 15.0 mmol) wird in 150 ml CH₂Cl₂ gelöst. Nachdem die Lösung mit 7.5 ml NEt₃ und 1.50 g Pd (10 %)/C versetzt wurde, wird die Lösung 2 h bei 3 bar hydriert. Anschließend wird das Gemisch über Celite filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).



4-(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)-phenethyl)-anilin (**131**)

Ausbeute: 97 % (14.6 mmol, 5.92 g)

beiger Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.26 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 9.3 Hz, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 5.41 (s, 1 H, OCHO), 4.25-4.41 (m, 2 H, OCH₂), 3.98-3.91 (m, 2 H, OCH₂), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 3.56 (s, 2 H, NH₂), 2.86-2.77 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.25-2.13 (m, 1 H, CH₂), 1.44-1.39 (m, 1 H, CH₂) ppm.

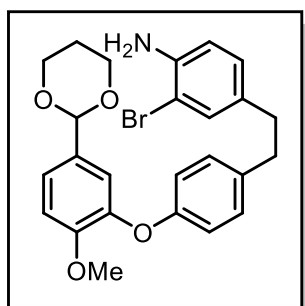
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 155.8, 151.6, 145.2, 144.3, 136.2, 132.0, 131.9, 129.4, 129.2, 122.0, 118.6, 117.3, 115.2, 112.3, 101.1, 67.30, 56.08, 37.52, 37.20, 25.65 ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3359, 2925, 2854, 1618, 1515, 1506, 1437, 1377, 1272, 1223, 1168, 1126, 1099, 1029, 939, 893, 816, 723, 696, 634.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₅ H ₂₇ NO ₄	405.1940	405.1918

Versuch 3:

Das Amin **131** (5.90 g, 14.6 mmol) und NH₄OAc (113 mg, 1.47 mmol) werden in 70 ml MeCN gelöst und portionsweise mit NBS (2.72 g, 15.3 mmol) versetzt. Nach Zugabe von 70 ml H₂O wurde mit EtOAc (3 x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt.



4-(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)-phenethyl)-2-bromanilin (132)

Ausbeute: 85 % (12.4 mmol, 6.00 g)

orangenes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.26 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.90–6.85 (sh, 3 H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H, OCHO), 4.25–4.20 (m, 2 H, OCH₂), 3.97–3.91 (m, 2 H, OCH₂), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 2.84–2.74 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.25–2.13 (m, 1 H, CH₂), 1.44–1.39 (m, 1 H, CH₂) ppm.

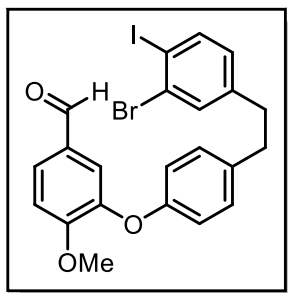
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 171.1, 155.9, 151.6, 142.0, 135.6, 133.1, 133.1, 132.2, 132.0, 129.4, 128.5, 122.1, 118.7, 117.3, 115.7, 112.3, 109.2, 101.0, 67.29, 56.07, 37.28, 36.77, 25.64 ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3366, 2926, 2850, 1732, 1616, 1502, 1427, 1374, 1269, 1218, 1152, 1125, 1099, 1029, 937, 891, 863, 816, 771, 639, 603.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₅ H ₂₆ BrNO ₄	483.1045	483.1041

Versuch 4:

Das Bromid **132** (5.80 g, 12.0 mmol) wird mit *p*-Toluolsulfonsäure (7.99 g, 42.0 mmol) in 48 ml MeCN gelöst und auf –5°C gekühlt. Nach der Zugabe von NaNO₂ (2.07 g, 30.0 mmol) und KI (5.98 g, 36.0 mmol) in 6 ml H₂O wird die Lösung 15 min bei RT gerührt. Die Lösung wird anschließend mit H₂O versetzt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit ges. Na₂S₂O₃- und ges. NaCl-Lösung (2 x) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.



3-(4-(3-Brom-4-iodphenethyl)phenoxy)-4-methoxybenzaldehyd (133a)

Ausbeute: 98 % (11.8 mmol, 6.34 g)

orangenes Öl

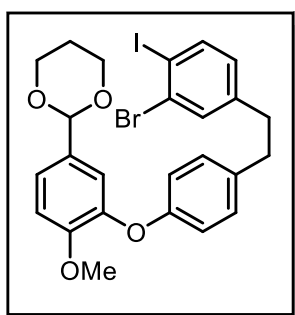
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.82$ (s, 1 H, CHO), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 7.12–7.09 (sh, 3 H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.78 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H, OCH_3), 2.90–2.82 (m, 4 H, CH_2CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 190.4, 156.07, 154.9, 146.8, 143.6, 140.0, 136.1, 132.8, 130.2, 129.8, 129.5, 129.4, 129.0, 127.8, 118.8, 118.4, 117.3, 111.9, 97.62, 67.31, 56.26, 37.01, 36.62$ ppm.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrIO}_3$	535.9484	535.9484

Versuch 5:

Gemäß AVV1 wird der Aldehyd **133a** (6.30 g, 11.7 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erfolgt die Reinigung säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1→1:1).



2-(3-(4-(3-Brom-4-iodphenethyl)phenoxy)-4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (133)

Ausbeute: 87 % (10.2 mmol, 6.07 g)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.72$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.27 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1 H), 7.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 6.77 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H, OCHO), 4.25–4.21 (m, 2 H, OCH_2), 3.98–3.91 (m, 2 H, OCH_2), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 2.90–2.79 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.25–2.13 (m, 1 H, CH_2), 1.44–1.40 (m, 1 H, CH_2) ppm.

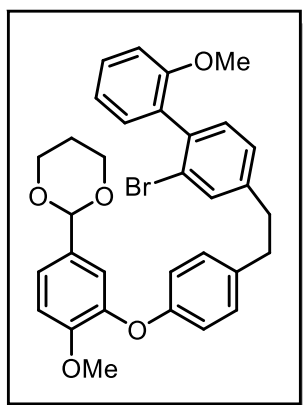
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 156.2, 151.6, 144.9, 143.7, 139.9, 134.8, 132.8, 132.0, 129.8, 129.4, 129.0, 122.3, 118.8, 118.4, 117.3, 112.4, 101.0, 97.53, 67.31, 56.08, 37.09, 36.59, 25.65$ ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3372, 2926, 2853, 1723, 1614, 1586, 1506, 1458, 1427, 1375, 1270, 1225, 1169, 1127, 1100, 1031, 1005, 939, 893, 863, 828, 633, 606.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
[M] C ₂₅ H ₂₄ BrIO ₄	593.9903	593.9901

Versuch 6:

Zunächst wird die Iodverbindung **133** (1.00 g, 1.68 mmol) und der Boronsäureester **121** (0.43 g, 1.84 mmol) in 17 ml Toluol und 5 ml EtOH gelöst und mit 5 ml einer Na₂CO₃-Lösung (2 M) versetzt. Durch das Einleiten eines Argonstroms wurde die Lösung 10 min entgast. Nach Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (58.3 mg, 50.4 μmol, 0.03 eq) wird die Lösung 24 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Lösung mit ges. NaCl-Lösung versetzt und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und das Lösemittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.



2-(3-(4-(2-(2-Brom-2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)phenoxy)-4-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (**134**)

Ausbeute: 84 % (1.58 mmol, 0.86 g)

gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.52 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 7.39 (dt, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.22–7.19 (sh, 2 H), 7.17 (t, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.04 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 5.42 (s, 1 H, OCHO), 4.25–4.20 (m, 2 H, OCH₂), 3.98–3.91 (m, 2 H, OCH₂), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 2.97–2.88 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.25–2.13 (m, 1 H, CH), 1.44–1.39 (m, 1 H, CH) ppm.

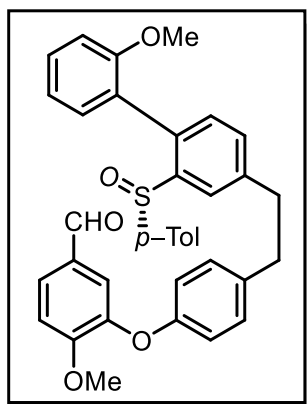
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.6, 156.1, 151.7, 145.0, 142.6, 137.3, 135.4, 132.3, 132.0, 131.3, 131.0, 130.2, 129.4, 129.2, 127.2, 124.0, 122.2, 120.3, 118.8, 117.3, 112.4, 111.0, 101.0, 67.30, 56.10, 55.60, 37.38, 36.80, 25.64 ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2930, 2836, 1689, 1597, 1504, 1479, 1461, 1431, 1376, 1268, 1221, 1152, 1124, 1099, 1065, 1048, 1025, 938, 892, 827, 752, 672, 639, 583.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
[M] C ₃₂ H ₃₁ BrO ₅	574.1355	574.1329

Versuch 7:

Das Bromid **134** (200 mg, 348 μ mol) wird in 1.4 ml abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Nach Zugabe von *t*-BuLi (0.41 ml, 1.7 M in Pentan) wird die Lösung 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird über eine Kanüle zu einer ebenfalls auf -78°C gekühlte Lösung, bestehend aus 0.205 g (0.696 mmol) (*S_s*)-Menthylsulfinat in 7 ml wfr. Toluol, langsam zugetropft. Die Lösung wird nach 1h auf RT erhitzt, mit 2 M HCl (5 ml) versetzt und über Nacht hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1) aufgereinigt.



(S)-4-Methoxy-3-(4-(2-(2'-methoxy-2-(p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)phenoxy)benzaldehyd (136)

Ausbeute: 72 % (0.25 mmol, 166 mg)

farbloses Harz

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.95 (s, 1 H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2 H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.04 (s, 2 H), 7.01–6.91 (sh, 4 H), 6.88 (s, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.74 (s_{br}, 1 H), 5.41 (s, 1 H, OCHO), 4.24–4.20 (m, 2 H, OCH₂), 3.97–3.90 (m, 3 H), 3.84 (s, 4 H), 3.32 (s_{br}, 1 H), 3.04–2.88 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.30 (s, 3 H, CH₃), 2.24–2.12 (m, 1 H, CH₂), 1.43–1.39 (m, 1 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.0, 151.6, 145.0, 142.4, 140.9, 135.4, 132.0, 129.8, 129.4, 129.3, 122.2, 118.8, 117.3, 112.3, 101.0, 67.28, 56.07, 37.85, 36.77, 25.63, 21.29 ppm.

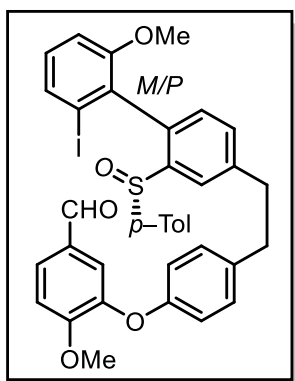
IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2922, 2840, 1686, 1597, 1580, 1504, 1477, 1433, 1395, 1273, 1224, 1167, 1119, 1083, 1051, 1016, 893, 810, 753, 702, 638, 618, 584.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
[M+H] ⁺ C ₃₆ H ₃₃ O ₅ S	577.2049	577.2052

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -27.41$ in CHCl₃ c = 0.985

Versuch 8:

Das Sulfinat **136** (100 mg, 157 μmol) wird in 0.60 ml HFIP und 0.60 ml AcOH gelöst und mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.50 mg, 15.6 μmol) versetzt. Nach Zugabe von NIS (46.1 mg, 205 μmol) wird die Lösung 4-6 Tage bei RT gerührt. Nach der Alkalisierung mit einer ges. NaHCO_3 -Lösung wird die wässrige Phase mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (2 x) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Hexan/ CH_2Cl_2 /EtOAc 2:1:1) gereinigt.



3-4-(2-(2'-Iod-6'-methoxy-2-(p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)phenoxy)-4-methoxybenzaldehyd (137)

Ausbeute: 70 % (110 μmol , 67.3 mg)

gelbliches Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.82 (s, 1 H), 8.00 (bs, 1 H), 7.68–7.62 (sh, 3 H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.14–7.08 (sh, 5 H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 3 H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (bsr, 3 H), 3.07–2.95 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.34 (s, 3 H, CH_3) ppm.

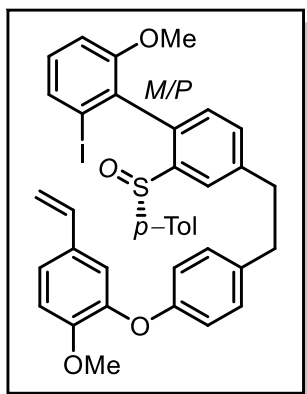
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 190.5, 156.1, 154.9, 146.8, 139.6, 138.9, 138.3, 136.6, 130.1, 129.9, 129.8, 129.6, 128.1, 127.7, 125.8, 119.1, 118.6, 118.3, 113.1, 112.1, 112.0, 88.19, 56.36, 55.26, 37.77, 36.78, 21.4 ppm.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{IO}_5\text{S}$	702.0937	702.0940

Versuch 9:

Methyltriphenylphosphoniumbromid (95.4 mg, 267 μmol) wird in 2.7 ml abs. THF suspendiert und mit KO^tBu (0.27 ml, 1 M in THF) versetzt. Nachdem die gelbe Suspension 15 min bei RT gerührt wurde, wird der Aldehyd **137** (75.0 mg, 107 μmol), gelöst in 0.80 ml abs. THF, zugetropft und die Reaktionsmischung 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Eisbad gekühlt und mit ges. NH_4Cl -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde

mit CH₂Cl₂ (3 x) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt.



2'-Iod-6'-methoxy-4-(4-(2-methoxy-5-vinylphenoxy)phenethyl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (124)

Ausbeute: 68 % (72.8 μmol, 51 mg)

farbloser Feststoff

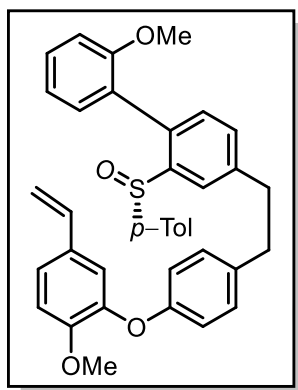
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.00 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 7.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.07 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.05-7.00 (sh, 2 H), 6.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 6.94-6.91 (sh, 1 H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.75 (s_{br}, 1 H), 6.64-6.56 (sh, 1 H), 5.55 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 5.13 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.85 (s, 6 H, OCH₃), 3.05-2.90 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.34 (s, 3H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.0, 151.1, 145.3, 142.8, 142.3, 139.6, 139.4, 138.3, 135.7, 135.4, 131.2, 129.8, 129.5, 125.8, 122.8, 118.2, 117.2, 113.0, 112.4, 56.24, 56.05, 37.82, 36.72, 21.42 ppm.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] C ₃₇ H ₃₃ I O ₄ S	700.1144	700.1111

Versuch 10:

Methyltriphenylphosphoniumbromid (1.707 g, 4.75 mmol) wird in 48 ml abs. THF suspendiert und mit KO^tBu (5.7 ml, 1 M in THF) versetzt. Nachdem die gelbe Suspension 15 min bei RT gerührt wurde, wird der Aldehyd **136** (1.10 g, 1.90 mmol), gelöst in 14.6 ml abs. THF, zugetropft und die Reaktionsmischung 18 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Eisbad gekühlt und mit ges. NH₄Cl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1→1:1) gereinigt.



(S)-2'-Methoxy-4-(4-(2-methoxy-5-vinylphenoxy)phenethyl)-2-(p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (125)

Ausbeute: 75 % (1.83 mmol, 1.05 g)

beiges Harz

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.96 (brs, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2 H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 3 H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 7.06-7.01 (sh, 2 H), 7.01-6.88 (sh, 6 H), 6.74 (brs, 1 H), 6.60 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1 H), 5.55 (d, *J* = 17.5 Hz, 1 H), 5.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.85-3.33 (sh, 6 H, OCH₃, Rotamer), 3.04-2.93 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 171.1, 156.0, 151.1, 145.3, 142.3, 140.9, 135.7, 135.7, 135.6, 131.5, 131.5, 131.2, 129.8, 129.5, 129.5, 129.3., 122.7, 118.2, 117.2, 117.2, 112.6, 112.4, 110.8, 60.37, 56.07, 37.84, 36.74, 21.30 ppm.

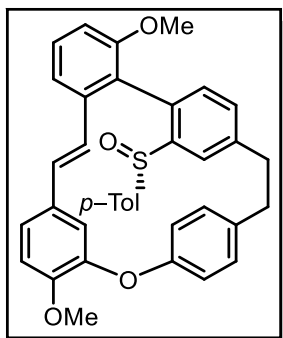
HR-MS (ESI+): berechnet gemessen

[M] C₃₇H₃₄O₄S 574.2178 574.2182

$[\alpha]_D^{20} = -20.95 \frac{ml}{dm \cdot g}$ in CHCl₃ c = 0.592

Versuch 11:

Der *o*'-Iod-Sulfinylstyrol **124** (50.0 mg, 71.4 μmol) wird mit PMP (38.8 μl, 214 μmol) in 7 ml abs. DMF gelöst und 10 min durch Einleiten eines Argonstroms entgast. Anschließend wird Pd₂(dba)₃ (13.1 mg, 14.3 μmol) zugegeben und die Lösung zwei Tage bei 70°C gerührt. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt wird, wird mit 24 ml EtOAc verdünnt, mit ges. NaCl-Lösung (2 x) gewaschen und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1) aufgereinigt.

**Sulfinyl-Dehydroisoriccardin C (126)**Ausbeute: 54 % (38.6 μmol , 22.1 mg)

farbloser Feststoff

HR-MS (ESI+):

berechnet

gemessen

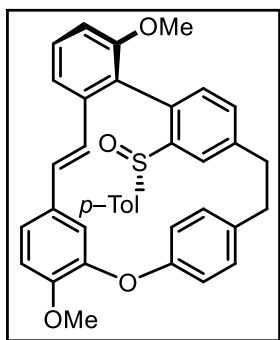
 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{S}$

573.2100

573.2118

Versuch 12: C–H aktivierte HECK Cyclisierung

Das Styrol **125** (69.5 mg, 121 μmol) wird mit AgOAc (46.4 mg, 278 μmol , 2.3 eq) und Pd(OAc)₂ (3.5 mg, 15.5 μmol , 12.8 mol%) in 2.3 ml HFIP und 2.3 ml DCE suspendiert und 24 h bei 80°C erhitzt. Bei DC-Kontrolle wird ein stark fluoreszierender Spot unter UV sichtbar. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 ml H₂O versetzt und mit 5 ml (3 x) EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1 → 1:1).

**Sulfinyl-Dehydroisoriccardin C (126)**Ausbeute: 43 % (52.0 μmol , 29.8 mg)

farbloser Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.85 (s, 1H, Ar-H), 7.38-7.35 (m, 2,5 H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 1 H), 7.07-6.93 (sh, 10 H), 6.89 (dd, *J* = 2.0 Hz, 10.3 Hz, 2 H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.40-3.32 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3.11 (s, 3H, OMe), 2.30 (s, 3H, Me) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 157.00, 152.7, 150.3, 148.7, 143.6, 142.0, 141.0, 140.9, 140.7, 136.9, 136.7, 132.0, 131.2, 130.7, 130.6, 130.4, 129.9, 129.2, 129.1, 128.4, 126.7, 124.9, 124.7, 123.53, 122.8, 122.4, 122.1, 115.9, 111.3, 109.6, 108.4, 56.02, 54.49, 35.07, 33.85, 29.67, 21.32 ppm.

Beschreibung der Versuche

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2927, 2292, 1733, 1597, 1504, 1434, 1371, 1216, 1188, 1121, 1100, 1084, 1025, 1001, 891, 808, 753, 686, 620.

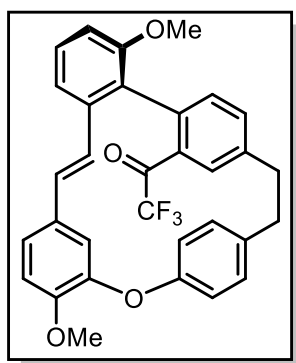
HR-MS (ESI+): berechnet gemessen

[M+H]⁺ C₃₇H₃₃O₄S 573.2100 573.2094

$[\alpha]_D^{20} = +19.76$ in CHCl₃ c = 0.167

Versuch 13:

Zu einer Lösung des Sulfinyl-Dehydroisoriccardin C **126** (33.0 mg, 57.6 μ mol) in abs. THF (3.45 ml) wird bei -100°C langsam eine Lösung von *n*-BuLi (0.07 ml, 115 μ mol, 1.6 M in Diethylether) zugetropft und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird zuvor frisch destilliertes TFAA (0.32 ml, 2.30 mmol, 40 eq) hinzugefügt und diese für 1 h bei -100°C gerührt. Nach Auftauen auf RT wird die Lösung mit NaHCO₃-Lösung (5 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) extrahiert. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 9:1).



(E)-1-(16,76-Dimethoxy-6-oxa-1(1,2),2,5(1,4),7(1,3)-tetrabenzencyclonaphan-8-en-22-yl)-2,2,2-trifluoroethan-1-on (149)

Ausbeute: 33 % (19.0 μ mol, 10.1 mg)

beiges Harz

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.35 (m, 4H, Ar-H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.14 (m, 4H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.02 (m, 3 H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.89-6.81 (sh, 6H), 6.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.16 (m, 4H, CH₂-CH₂), ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 193.3, 157.00, 152.6, 150.2, 148.4, 138.8, 137.3, 136.8, 133.7, 130.8, 130.5, 130.5, 130.1, 129.7, 129.5, 128.7, 128.0, 127.2, 126.6, 126.0, 123.2, 122.2, 122.0, 120.8, 118.9, 116.6, 111.4, 109.5, 109.3, 56.04, 55.69, 29.69, 29.69 ppm.

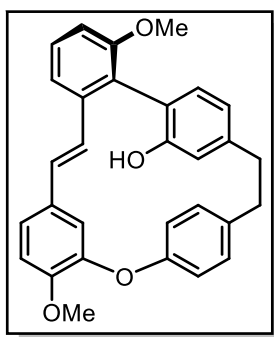
HR-MS (ESI+): berechnet gemessen

[M+H]⁺ C₃₂H₂₆F₃O₄ 451.1783 451.1784

Versuch 14:

Zu einer Lösung des Trifluoracetophenons **149** (24 mg, 46.0 μmol) in ein einer Mischung aus Chloroform (2 ml) und Toluol (0.5 ml) werden Na_2HPO_4 (13.1 mg, 9.2 μmol , 2.0 eq) und *m*-CPBA (70 %, 35 mg, 13.8 μmol , 3.0 eq) hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 16 d auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingengt. *Der Rückstand ergab eine Rohausbeute von 53 %.*

Das Rohprodukt wurde direkt in die Verseifung eingesetzt. Dieses wird in EtOH (1.5 ml) gelöst und mit 2 M NaOH Lösung (1.5 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 18 h auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 2 M HCl-Lösung (5 ml) hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird aufkonzentriert und säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 2:1). *Die Reaktionsausbeute beträgt 82 %.*

**(P)-Dimethyl-Dehydroisoriccardin C (147)**Gesamte Ausbeute: 43 % (19.8 μmol , 8.91 mg)

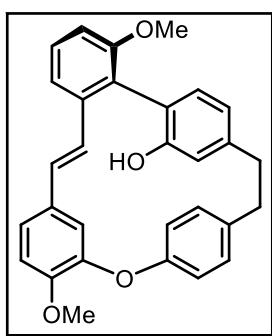
beiger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26–7.19 (sh, 3H), 7.06 (dd, J = 2.5 Hz, 8.2 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 1.6 Hz, 8.3 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1H) 5.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H) 3.93 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe) 3.41-3.24 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.00–2.92 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 155.1, 154.8, 149.7, 147.2, 144.8, 142.0, 138.8, 138.0, 140.7, 137.5, 136.9, 133.0, 132.9, 132.8, 129.5, 130.7, 130.6, 130.4, 129.5, 129.3, 127.7, 127.6, 127.0, 125.4, 123.9, 123.7, 123.2, 121.6, 121.5, 119.0, 118.4, 118.3, 115.9, 115.7, 111.1, 108.9, 55.80, 54.78, 38.63, 35.79 ppm.

Versuch 15:

Zu einer Lösung des Sulfinyl-Dehydroisoriccardin C **126** (62.4 mg, 109 μmol) in abs. THF (6.1 ml) wird bei -100°C langsam eine Lösung von *n*-BuLi (0.10 ml, 218 μmol , 2.5 M in Diethylether) zugetropft und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird zuvor frisch destilliertes $\text{B}(\text{OMe})_3$ (40 eq) zugegeben und nach 1 h bei -100°C werden eine NaOH-Lösung (3 M, 0.21 ml) und H_2O_2 (30 %, 0.06 ml) zugefügt und langsam über Nacht erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit H_2O (10 ml) versetzt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 1:1).

**(P)-Dimethyl-dehydroisoriccardin C (147)**Ausbeute: 32 % (34.9 μmol , 15.7 mg)

beiger Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26–7.19 (sh, 3H), 7.06 (dd, J = 2.5 Hz, 8.2 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 1.6 Hz, 8.3 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 2.3, 8.2 Hz, 1H) 5.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H) 3.93 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe) 3.41–3.24 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.00–2.92 (m, 2H), 2.56–2.49 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 155.1, 154.8, 149.7, 147.2, 144.8, 142.0, 138.8, 138.0, 140.7, 137.5, 136.9, 133.0, 132.9, 132.8, 129.5, 130.7, 130.6, 130.4, 129.5, 129.3, 127.7, 127.6, 127.0, 125.4, 123.9, 123.7, 123.2, 121.6, 121.5, 119.0, 118.4, 118.3, 115.9, 115.7, 111.1, 108.9, 55.80, 54.78, 38.63, 35.79 ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3368, 2926, 2854, 1681, 1585, 1504, 1466, 1440, 1418, 1377, 1260, 1220, 1162, 1124, 1086, 1025, 946, 902, 868, 826, 775, 761, 747, 717, 652, 614, 589, 571.

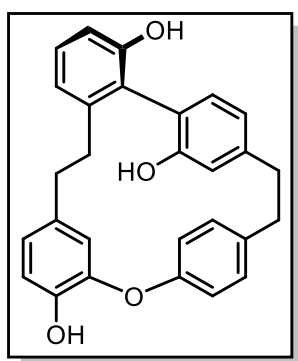
HR-MS (ESI+): berechnet gemessen

$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{O}_4$ 451.1904 451.1895

$[\alpha]_D^{20} = +97.82$ in CH_2Cl_2 $c = 2.75$

Versuch 16:

Zu einer Lösung des OH-Produkts **147** (22.4 mg, 49.7 μmol) in Toluol (1.7 ml) werden nach einander Trifluoressigsäure (0.08 ml, 1.00 mmol, 20 eq) und Triethylsilan (0.08 ml, 0.5 mmol, 10 eq) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 18 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit NaHCO_3 (10 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wird mittels Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Dimethylther wird in abs. CH_2Cl_2 (1 ml) gelöst und langsam mit BBr_3 (0.15 ml, 1.5 mmol, 30 eq) bei 0°C versetzt. Nach 18 h bei RT wird Eiswasser (5 ml) zugefügt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl -Lösung (5 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).

**Isoriccardin C (7)**

Ausbeute: 74 % über 2 Stufen (36.8 μmol , 15.6 mg)

bräunliches Harz

NMR Daten bekannt.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3362, 2922, 2853, 1699, 1582, 1504, 1455, 1438, 1360, 1268, 1217, 1163, 1109, 1005, 969, 916, 819, 745, 700, 606.

HR-MS (ESI+): berechnet gemessen

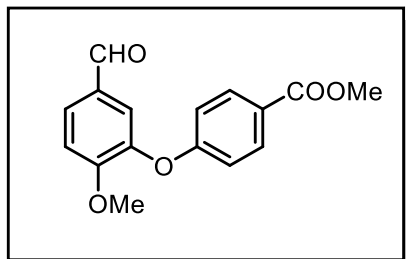
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 425.1753 425.1715

$[\alpha]_D^{20} = +100$ in CH_2Cl_2 $c = 0.25$

Versuch 17:

4-Brom-benzoesäuremethylester (**159**) (5.00 mg, 23.3 mmol) wird mit Isovanillin (**158**) (3.71 g, 24.4 mmol, 1.05 eq) in 60 ml Pyridin (2.6 ml/mmol) gelöst. Die Reaktionsmischung wird mit Kaliumcarbonat (6.92 g, 50.0 mmol, 2.15 eq) und Kupfer(II)oxid (2.18 g, 27.4 mmol, 1.2 eq) versetzt und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionskontrolle wird die Reaktion abgebrochen. Das überschüssige Pyridin wird abdestilliert und der Rückstand wird nach

Hydrolyse mit 2 M HCl (100 ml) und abtrennen der wässrigen Phase säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 6:1 → 2:1).



Methyl 4-(5-formyl-2-methoxyphenoxy)benzoat (160)

Ausbeute: 88 % (20.5 mmol, 5.87 g)

weißer Feststoff

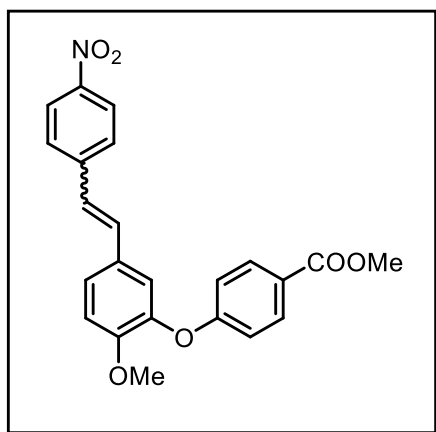
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.88 (s, 1H, CHO), 8.01 (dd, *J* = 8.8, 2.8, Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 190.0, 166.5, 161.3, 156.7, 144.3, 131.7, 130.4, 129.1, 124.7, 121.8, 116.3, 112.4, 56.23, 52.01 ppm.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M+H] ⁺ C ₁₆ H ₁₄ O ₅	287.0919	287.0914

Versuch 18:

Methyl-4-(5-formyl-2-methoxyphenoxy)benzoat (**160**) (4.28 g, 14.9 mmol) wird mit Phosphoniumsalz **122** (8.57 g, 17.9 mmol, 1.2 eq) in abs. Dichlormethan (150 ml) gelöst. Die Reaktionsmischung wird mit K₂CO₃ (20.7 g, 149 mmol, 10.0 eq) und einer Spatelspitze 18-Krone-6 versetzt und für 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionskontrolle wird die Reaktionslösung abgekühlt, der enthaltene Feststoff wird abfiltriert und das überschüssige Lösemittel entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).



Methyl -4-(2-methoxy-5-(4-nitrostyryl)phenoxy)benzoate (161)

Ausbeute: 93 % (13.9 mmol, 5.62 g)

gelber Feststoff

cis-Produkt:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.06$ (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 2H), 7.94 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.69 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 166.5, 161.6, 151.2, 146.5, 144.2, 143.6, 132.4, 131.5, 129.5, 129.2, 127.4, 126.5, 124.3, 123.6, 122.2, 116.2, 112.8, 55.9, 52.0$ ppm.

trans-Produkt:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.02$ (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 3.90 (s, 3H, OCH_3) ppm.

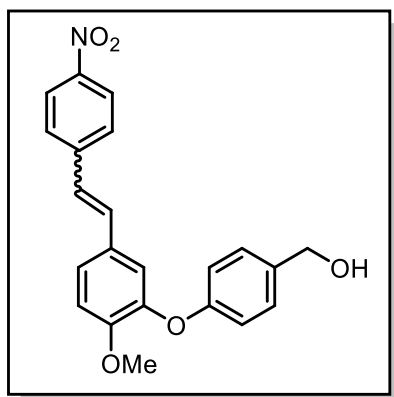
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 166.7, 161.9, 151.2, 146.7, 143.8, 131.9, 131.6, 131.5, 129.5, 126.7, 125.4, 125.3, 124.2, 124.2, 120.1, 115.9, 113.0, 56.0, 52.0$ ppm.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_6$	406.1291	406.1281

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2952, 2837, 2349, 1711, 1592, 1503, 1432, 1337, 1269, 1229, 1161, 1103, 1025, 957, 853, 764, 738, 692, 662, 621.

Versuch 19:

Methyl-4-(2-methoxy-5-(4-nitrostyryl)phenoxy)benzoat (**161**) (4.61 g, 11.4 mmol) wird unter Argon-Atmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (10 ml/mmol) gelöst und auf -10°C gekühlt. Nach 15 min wird portionsweise DIBAL-H-Lösung (22.8 ml, 22.8 mmol, 1 M in Toluol, 2.0 eq) zugegeben. Nach 1h wird die Reaktionslösung mit 80 ml der 2 M HCl-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird im Anschluss einmal mit 50 ml Kaliumtartratlösung und einmal mit 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1).



**(E/Z)-4-(2-methoxy-5-(4-nitrostyryl)phenoxy)phenylmethanol
(163)**

Ausbeute: 81 % (9.23 mmol, 3.48 g)

gelber Feststoff

cis-Produkt:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.01$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.99 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 1.80 (bs, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 156.6, 150.9, 147.2, 145.4, 144.5, 138.7, 132.7, 130.0, 129.5, 128.9, 127.0, 125.5, 123.6, 123.0, 118.0, 112.5, 65.76, 55.99$ ppm.

trans-Produkt:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.19$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 1.80 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H) ppm.

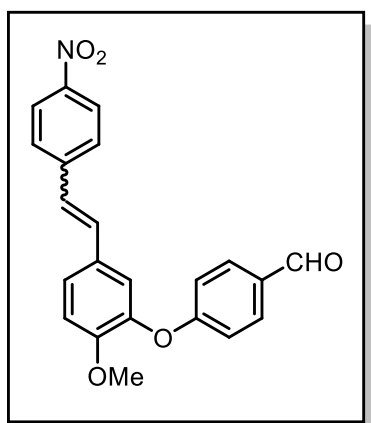
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 157.2, 152.0, 146.6, 145.4, 143.9, 135.3, 132.2, 129.7, 128.7, 126.6, 125.0, 124.2, 124.1, 118.8, 117.4, 112.8, 64.90, 56.10$ ppm.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{NH}_4]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_5$	395.1602	395.1619

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3401, 2935, 1715, 1590, 1505, 1440, 1373, 1338, 1270, 1224, 1163, 1109, 1025, 968, 856, 831, 748, 693, 634.

Versuch 20:

Oxalylchlorid (0.63 ml, 7.31 mmol) wird unter N₂-Atmosphäre bei –78°C in abs. CH₂Cl₂ (12.2 ml) gelöst. Eine Lösung von abs. DMSO (0.38 ml, 5.36 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (2.24 ml) wird hinzugegeben. Die Lösung wird 30 min bei –78°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung des Benzylalkohols **163** (1.13 g, 4.87 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (3.65 ml) tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung wird 1 h bei –78°C gerührt und danach langsam mit NEt₃ (3.38 ml, 24.4 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird langsam aufgetaut und folglich mit H₂O (50 ml) versetzt. Die Mischung wird mit CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 2:1 → 1:1).

**(E/Z)-4-(2-Methoxy-5-(4-nitrostyryl)phenoxy)benzaldehyd (162)**

Ausbeute: 89 % (4.33 mmol, 1.63 g)

gelber Feststoff

cis-Produkt:

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.90 (s, 1H, CHO), 8.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10–7.02 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.94–6.90 (m 2H), 6.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.6, 150.9, 147.2, 145.4, 144.5, 138.7, 132.7, 130.0, 129.5, 128.9, 127.0, 125.5, 123.6, 123.0, 118.0, 112.5, 65.76, 55.99 ppm.

trans-Produkt:

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 9.93 (s, 1H, CHO), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.10–7.02 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 6.94–6.90 (m 2H), 3.84 (s, 3H, OCH₃) ppm.

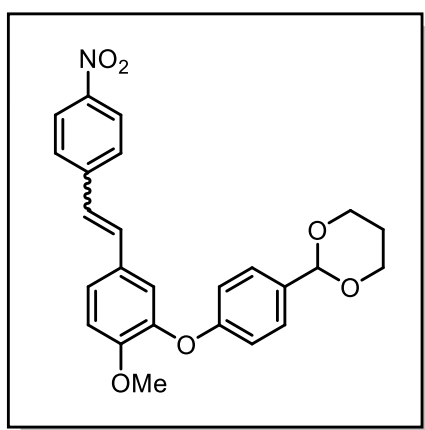
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 157.2, 152.0, 146.6, 145.4, 143.9, 135.3, 132.2, 129.7, 128.7, 126.6, 125.0, 124.2, 124.1, 118.8, 117.4, 112.8, 64.90, 56.10$ ppm.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_5$	376.1180	376.1177

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2841, 1688, 1582, 1500, 1427, 1332, 1271, 1225, 1153, 1127, 1103, 1027, 971, 903, 863, 831, 745, 723, 689, 663, 619.

Versuch 21:

Gemäß AVV1 wird der Aldehyd **162** (1.57 g, 4.20 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung erfolgt die Reinigung säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1→1:1).



(E/Z)-2-(4-(2-Methoxy-5-(4-nitrostyryl)phenoxy)phenyl)-1,3-dioxane (164)

Ausbeute: 84 % (3.53 mmol, 1.53 g)

gelber Feststoff

cis/trans:

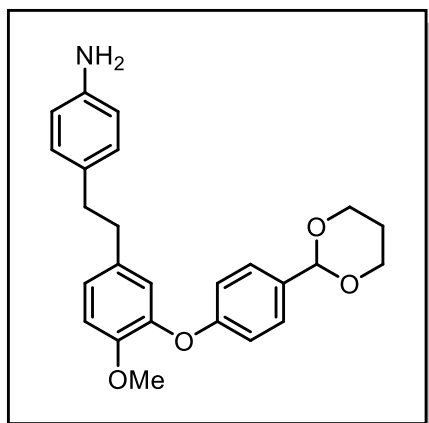
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.20$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 0.5 H), 7.14 (d, $J = 17.7$ Hz, 0.5H), 7.02 - 6.99 (sh, 1.7H), 6.96 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (sh, 1.15 H), 6.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.25H), 6.64 (d, $J = 12.2$ Hz, 0.25H), 6.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 0.25H), 5.51 (s, 0.5H), 5.43 (s, 0.25H), 4.27 (m, 1.7H), 4.01 (m, 1.7 H), 3.89 (s, 1.7H, OMe), 3.88 (s, 4H, OMe), 3.86 (s, 1.6H, OMe), 3.85 (s, 1.1H, OMe), 2.24 (m, 0.9H), 1.84 (sh, 1H), 1.46 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 161.3, 157.8, 157.2, 151.8, 150.6, 146.5, 146.4, 145.8, 145.7, 144.2, 143.9, 133.8, 133.7, 132.7, 132.2, 129.6, 129.4, 128.9, 127.5, 127.4, 127.0, 125.1, 124.9, 124.1, 124.0, 123.6, 119.9, 118.3, 118.0, 117.5, 112.7, 112.4, 110.0, 101.3, 67.41, 67.35, 60.91, 59.22, 59.05, 56.06, 55.95$ ppm.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_6$	434.1603	434.1598

Versuch 22:

Das Nitroacetal **164** (2.66 g, 4.49 mmol) wird in 60 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit Pd auf C (10 mol%, 0.1 g/mmol) und NEt₃ (0.5 ml/mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 3 bar für 3 h hydriert. Nach Reaktionskontrolle per DC wird das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und mit CH₂Cl₂ gespült. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und das resultierende Rohprodukt wird per Säulenchromatographie gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 2:1→1:1).

**4-(3-(4-(1,3-Dioxan-2-yl)phenoxy)-4-methoxyphenethyl)anilin (165)**

Ausbeute: 93 % (4.18 mmol, 1.69 g)

braunes Harz

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.43 (m, 2H), 6.92- 6.89 (sh, 6H), 6.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.59 (sh, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.34 (dt, J = 0.5 Hz, 6.3 Hz, 1H), 4.30-4.22 (sh, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.75 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2.23 (m, 1H), 1.45 (m, 1H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 161.2, 158.3, 149.3, 144.6, 144.3, 135.0, 132.9, 131.5, 129.2, 127.3, 124.4, 121.1, 117.0, 115.2, 112.6, 101.4, 67.35, 60.90, 58.98, 56.01, 37.25, 37.06, 31.43, 25.71 ppm.

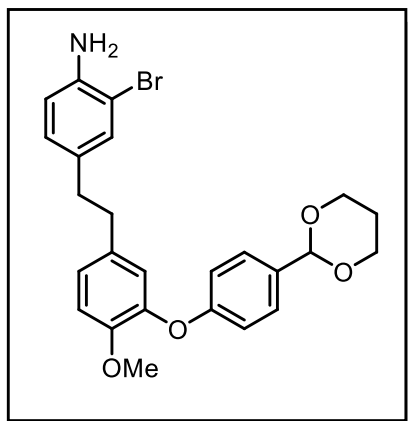
IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3365, 2928, 2853, 1718, 1612, 1508, 1425, 1379, 1268, 1223, 1165, 1098, 1012, 895, 825, 637.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M+H] ⁺ C ₂₅ H ₂₈ NO ₄	406.2013	406.2016

Versuch 23:

Das Amin **165** (3.03 g, 7.46 mmol) wird in 100 ml ACN gelöst und mit NH₄OAc (5.8 mg, 0.75 mmol, 0.1 eq) versetzt. Im Anschluss wird portionsweise über 2 h NBS (1.32 g, 7.39 mmol, 0.99 eq) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird bei RT 30 min gerührt und die

Reaktionskontrolle per DC durchgeführt. Bei dieser Reaktion fallen große Mengen an Dibrom-Produkt an (30-40 %). Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).



4-(3-(4-(1,3-Dioxan-2-yl)phenoxy)-4-methoxyphenethyl)-2-bromoanilin (166)

Ausbeute: 58 % (4.33 mmol, 2.10 g)

hellbrauner Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.43 (m, 2H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (m, 4H), 6.83 (dd, J = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.72 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.24 (m, 1H), 1.44 (m, 1H) ppm.

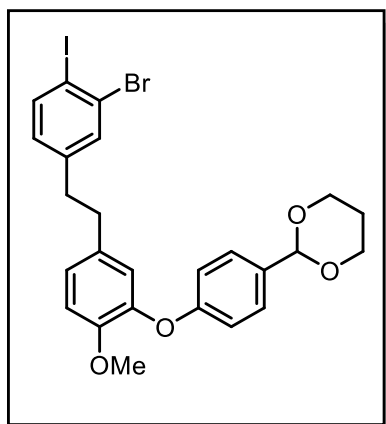
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 158.2, 149.4, 144.8, 142.0, 134.5, 133.0, 132.8, 132.2, 128.5, 127.4, 124.4, 120.9, 117.2, 115.8, 112.6, 109.2, 101.4, 67.38, 60.37, 56.04, 37.05, 36.65, 25.73 ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3470, 3369, 2919, 2853, 1612, 1580, 1507, 1479, 1391, 1269, 1228, 1146, 1100, 1022, 978, 914, 886, 823, 805, 726, 664, 614.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4$	484.1124	484.1304

Versuch 24:

Das bromierte Amin **166** (2.10 g, 4.34 mmol) wird mit *p*-TosOH (2.89 g, 15.2 mmol, 3.5 eq) in 10 ml ACN gelöst und auf -5°C gekühlt. NaNO_2 (0.748 g, 10.9 mmol, 2.5 eq) und KI (2.16 g, 13.0 mmol, 3.0 eq) werden in 10 ml H_2O (0.5 ml/mmol) gelöst und langsam in die gekühlte Lösung gegeben. Nach 15 min Rühren wird die Reaktionsmischung auf RT erwärmt und mit 10 ml H_2O versetzt. Das Gemisch wird EtOAc (3 x 15 ml) ausgeschüttelt und mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (15 ml) und NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen. Die gesamte organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 2:1). *Da es zur Abspaltung der Acetalgruppe kommt, wird diese direkt nach der Säule direkt in die Schützung eingesetzt.*



2-(4-(5-(3-Brom-4-iodphenethyl)-2-methoxyphenoxy)phenyl)-1,3-dioxan (167)

Ausbeute: 78 % (3.39 mmol, 2.02 g)

gelbes-braunes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93-6.89 (sh, 3H), 6.85 (dd, J = 2.0 Hz, 8.3 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 2.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3 H, OMe), 2.76 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 1.46 (m, 1H) ppm.

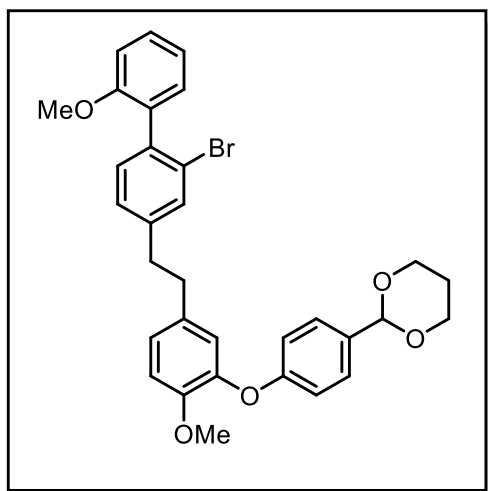
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 158.0, 149.5, 145.1, 143.5, 140.0, 133.7, 133.2, 132.8, 129.4, 128.9, 127.4, 124.3, 120.6, 117.3, 112.7, 101.4, 97.56 (C-I), 67.38, 60.36, 56.04, 36.96, 36.41, 25.72 ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3368, 2926, 2838, 1720, 1688, 1599, 1578, 1544, 1506, 1457, 1441, 1423, 1380, 1342, 1269, 1223, 1184, 1153, 1124, 1099, 1006, 989, 954, 920, 885, 829, 731, 638, 610.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{BrIO}_4$	594.9981	594.1304

Versuch 25:

Das Iodaren **167** (606 mg, 1.02 mmol) wird mit dem Boronsäureester **121** (310 mg, 1.32 mmol, 1.3 eq) in Toluol (10 ml/mmol), EtOH (3 ml/mmol) und 2 M Na_2CO_3 -Lösung (3 ml/mmol) gerührt und mit Argon entgast. Nach 15 min Entgasung wird $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35.2 mg, 31 μmol , 0.03 eq) hinzugefügt und das Gemisch auf 80°C für 18 h unter N_2 -Atmosphäre erhitzt. Nach DC-Kontrolle erfolgt die Zugabe von NaCl- Lösung und die Extraktion der wässrigen Phase mit EtOAc (3 x 15 ml). Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/ EtOAc 4:1).



2-(4-(5-(2-(2-Brom-2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2-methoxyphenoxy)phenyl)-1,3-dioxan (168)

Ausbeute: 84 % (0.86 mmol, 493 mg)

beige-braunes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.46 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.38 (dt, J = 1.8 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 1.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 1.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 0.8 Hz, 7.3 Hz, 1H), 6.99-6.92 (sh, 5H), 6.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.85 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 1.46 (m, 1H) ppm.

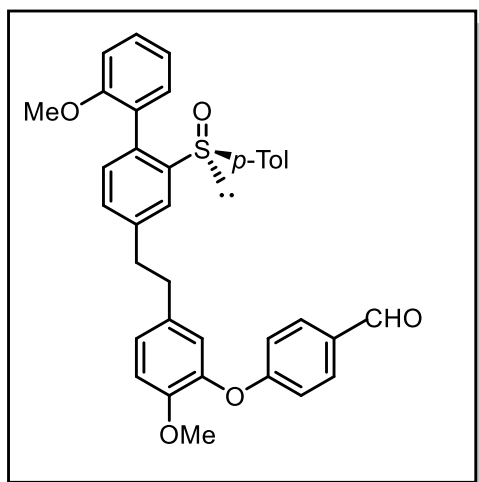
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 162.9, 158.2, 156.6, 149.6, 144.9, 142.4, 137.3, 134.4, 133.1, 132.3, 131.3, 131.0, 130.2, 129.4, 129.2, 128.1, 127.4, 127.2, 124.4, 124.0, 120.9, 120.2, 117.1, 112.8, 110.9, 101.4, 67.38, 56.07, 55.59, 37.28, 36.65, 25.72 ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2930, 2834, 1734, 1608, 1579, 1507, 1479, 1434, 1375, 1269, 1224, 1181, 1148, 1099, 1049, 1025, 988, 982, 828, 749, 623.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{BrO}_5$	575.1433	575.1432

Versuch 26:

Das Bromid **168** (121.1 mg, 211 μmol) wird in 4 ml/mmol abs. THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wird mit *t*-BuLi-Lösung (0.25 ml, 2.0 eq, 1.7 M in Pentan) langsam versetzt und 30 min bei -78°C gerührt. (*S*_s)-Menthylsulfinat (**90**, 124 mg, 421 μmol , 2.0 eq) wird in 10 ml/mmol abs. Toluol (4.2 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die lithiierte Lösung wird per Transferkanüle in die Menthylsulfinatlösung überführt und nach 30 min auf RT aufgetaut. Die Lösung wird 2 h mit 2 M HCl (25 ml) umgesetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 ml/mmol) extrahiert und mit NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über MgSO_4 getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1).



(S)-4-(2-Methoxy-5-(2-(2'-methoxy-2-(p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)phenoxy)benzaldehyd (169)

Ausbeute: 72 % (152 μmol , 76.1 mg)

farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.92 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 1.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.99-6.90 (sh, 7.6 H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (bs, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.87+ 3.30 (2 x bs, 3H, OMe), 3.81 (s, 3 H, OMe), 2.94 (m, 4H), 2.29 (s, 3H, Me) 2.24 (m, 1H), 1.46 (m, 1H) ppm.

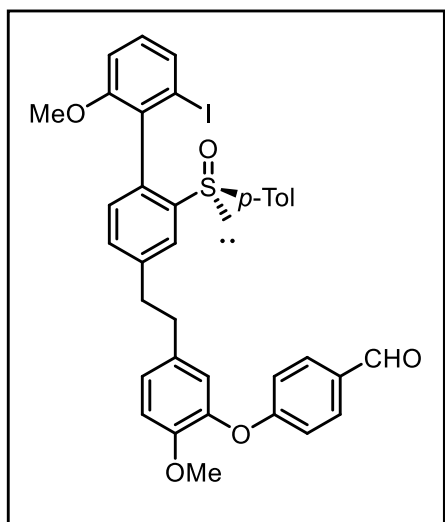
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 158.2, 149.5, 144.7, 142.1, 142.0, 140.9, 140.6, 143.4, 133.0, 130.0, 129.7, 129.3, 127.3, 124.5, 124.4, 120.9, 117.0, 112.8, 110.7, 101.4, 67.32, 65.32, 56.00, 44.54, 37.67, 36.55, 29.64, 25.69, 25.51, 21.40 ppm.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{SO}_5$	590.2127	590.2130

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -40.0$ in CH_2Cl_2 $c = 0.085$

Versuch 27:

Das Sulfinat **169** (57.0 mg, 89.9 μmol) wird mit HOAc (0.35 ml, 4ml/mmol), HFIP (0.35 ml, 4ml/mmol), NIS (36.5 mg, 0.117 mmol, 1.3 eq) und mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.0 mg, 8.92 μmol , 0.1 eq) versetzt und 4-6 d bei RT gerührt. Die Lösung wird mit EtOAc (3 x 5 ml/mmol) extrahiert und mit NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen. Die Lösung wird über MgSO_4 getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).



4-(5-(2-(2'-Iod-6'-methoxy-2-((S)-p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2-methoxyphenoxy)benzaldehyd (169b)

Ausbeute: 63 % (56.6 μ mol, 35.5 mg)

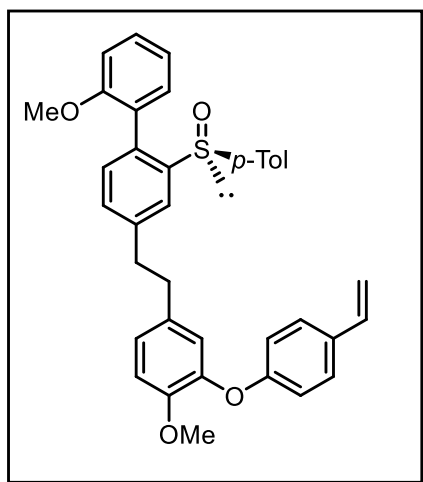
farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.90 (s, 1H), 8.00 + 7.73 (2 x bs, 0.75 H + 0.25 H), 7.84 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 2.3 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 7.97-6.86 (sh, 4h), 6.76 + 6.68 (2 x bs, 0.5 H + 0.5 H), 4.20 + 3.81 (2 x bs, 1.5 H + 1.5 H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.01 (m, 4H), 2.33 (s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 207.3 (CHO), 158.2, 149.5, 144.7, 142.1, 142.0, 140.9, 140.6, 143.4, 133.0, 130.0, 129.7, 129.3, 127.3, 124.5, 124.4, 120.9, 117.0, 112.8, 110.7, 101.4, 67.32, 65.32, 56.00, 44.54, 37.67, 36.55, 29.64, 25.69, 25.51, 21.40 ppm.

Versuch 28:

Der Aldehyd **169** (55.6 mg, 79.1 μ mol) wird in 7 ml/mmol abs. THF unter N_2 - Atmosphäre gelöst. Separat wird Methyltriphenylphosphoniumbromid (70.64 mg, 0.198 mmol, 2.5 eq) mit KO^tBu -Lösung (0.198 ml, 1 M in THF) in abs. THF (1.98 ml, 10 ml/mmol) suspensiert und für 15 min bei RT gerührt. Nach Gelbtrübung der Suspension wird die Aldehyd-Lösung zur Phosphoniumsalzlösung zugegeben und unter N_2 -Atmosphäre bei 60°C für 18 h erhitzt. Die Lösung wird mit NH_4Cl -Lösung (15 ml/mmol) versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) extrahiert und mit NaCl -Lösung gewaschen. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (n -Hexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1).



(S)-2'-Methoxy-4-(4-methoxy-3-(4-vinylphenoxy)phenethyl)-2-(p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (128)

Ausbeute: 76 % (60.1 μmol , 30.0 mg)

Farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.92 (bs, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 1.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.99-6.90 (sh, 7.6 H), 6.78 (s, 1H), 6.69 (bs, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.28 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.87+ 3.30 (2 x bs, 3H, OMe), 3.81 (s, 3 H, OMe), 2.94 (m, 4H), 2.29 (s, 3H, Me) 2.24 (m, 1H), 1.46 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 158.2, 149.5, 144.7, 142.1, 142.0, 140.9, 140.6, 143.4, 133.0, 130.0, 129.7, 129.3, 127.3, 124.5, 124.4, 120.9, 117.0, 112.8, 110.7, 101.4, 67.32, 65.32, 56.00, 44.54, 37.67, 36.55, 29.64, 25.69, 25.51, 21.40 ppm.

IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923, 2854, 1716, 1599, 1503, 1454, 1267, 1222, 1165, 1120, 1082, 1025, 909, 834, 809, 754, 698, 614.

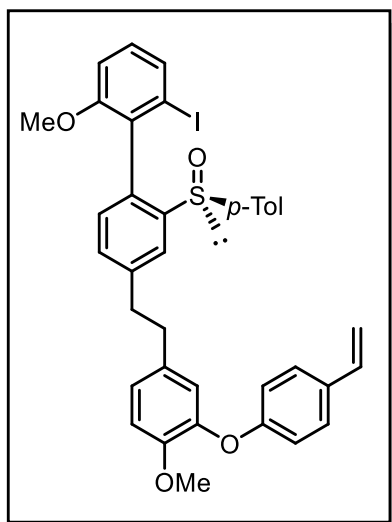
HR-MS (ESI+): berechnet gemessen

$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{SO}_4$ 575.2251 575. 2253

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = 0.166$ in CH_2Cl_2 $c = 0.36$

Versuch 29:

Der Aldehyd **169b** (55.6 mg, 79.1 μmol) wird in 7 ml/mmol abs. THF unter N_2 -Atmosphäre gelöst. Separat werden Methyltriphenylphosphoniumbromid (70.6 mg, 198 μmol , 2.5 eq) mit KOtBu-Lösung (0.198 ml, 1 M in THF) in wfr. THF (1.98 ml, 10 ml /mmol) suspendiert und für 15 min bei RT gerührt. Nach Gelbtrübung der Suspension wird die Aldehyd-Lösung zur Phosphoniumsalzlösung zugegeben und unter N_2 -Atmosphäre bei 60°C für 18 h erhitzt. Die Lösung wird mit NH_4Cl -Lösung (15 ml /mmol) versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) extrahiert und mit NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abgetrennt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (n -Hexan/EtOAc 2:1 \rightarrow 1:1).



2'-Iod-6'-methoxy-4-(4-methoxy-3-(4-vinylphenoxy)phenethyl)-2-((S)-p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (128b)

Ausbeute: 56 % (44.3 μ mol, 27.7 mg)

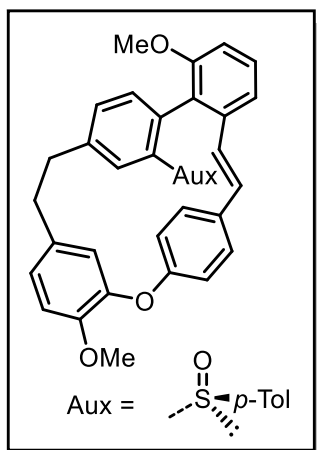
farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.99 (m, 0.7 H), 7.64 (dd, J = 2.3 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 1.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.86 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 0.8 Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.18 (dd, J = 0.8 Hz, 11.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.77 (bs, 3H, OMe), 2.96 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 2.33 (s, 3H, Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 157.1, 150.1, 149.8, 147.3, 145.3, 142.8, 142.1, 139.6, 138.3, 137.4, 136.7, 136.1, 132.56, 131.1, 131.0, 130.8, 129.6, 127.6, 123.5, 121.4, 120.3, 119.9, 117.3, 115.4, 113.1, 112.7, 106.3, 100.6, 93.10, 60.42, 56.32, 41.76, 36.41, 35.55, 31.94, 29.71, 25.55, 21.46 ppm.

Versuch 30:

Das Styrol **128b** (53.9 mg, 76.9 μ mol) wird mit PMP (32 μ l, 236 μ mol, 3.0 eq) in abs.DMF (7.8 ml) gelöst und 10 min mit Argon entgast. Danach werden Pd_2dba_3 (14.2 mg, 30,7 μ mol, 0.2 eq/Pd) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei 70°C für 2 d unter Schutzgasatmosphäre erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatigraphisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 3:1).



Dimethyl-sulfinyldehydroisoriccardin C (129)

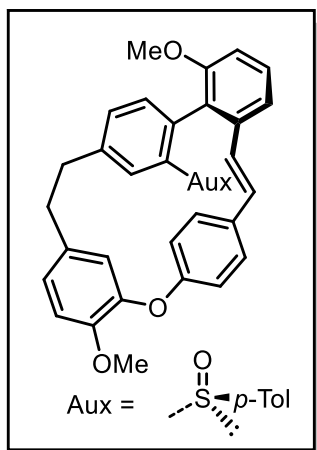
Ausbeute: 52 % (40.0 μmol , 22.9 mg)

beiges Harz

Siehe Versuch 31.

Versuch 31: C–H aktivierte HECK Cyclisierung

Das Styrol **128** (21.6 mg, 37.6 μmol) wird mit AgOAc (16.0 mg, 94.0 μmol , 2.5 eq) und Pd(OAc)₂ (1.0 mg, 3.75 μmol , 10 mol%) in 0.4 ml HFIP und 0.4 ml DCE suspendiert und 24 h bei 80°C erhitzt. Bei DC-Kontrolle wird ein stark fluoreszierender Spot unter UV sichtbar. Das Reaktionsgemisch wird mit 5 ml H₂O versetzt und mit 5 ml (3 x) EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer konzentriert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 1:1).



(P)-Dimethyl-sulfinyldehydroisoriccardin C (129)

Ausbeute: 19 % (7.14 μmol , 4.10 mg)

beiges Harz

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14-6.72 (sh, 8H), 6.66 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 5.64 (s, 1H), 5.50 (s, J = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.40-3.32 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3.11 (s, 3H, OMe), 2.30 (s, 3H, Me) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 157.00, 152.7, 150.3, 148.7, 143.6, 142.0, 141.0, 140.9, 140.7, 136.9, 136.7, 132.0, 131.2, 130.7, 130.6, 130.4, 129.9, 129.2, 129.1, 128.4, 126.7, 124.9, 124.7,

Beschreibung der Versuche

123.53, 122.8, 122.4, 122.1, 115.9, 111.3, 109.6, 108.4, 56.02, 54.49, 35.07, 33.85, 29.67, 21.32 ppm.

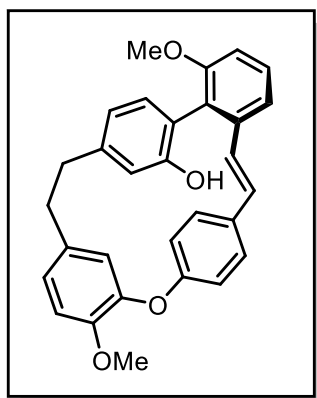
IR (ATR Golden Gate): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2923, 2853, 1741, 1598, 1504, 1463, 1369, 1260, 1217, 1164, 1125, 1083, 1028, 909, 807, 753, 687, 619.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
[M+H] ⁺ C ₃₇ H ₃₃ O ₄ S	573.2100	573.2095

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +43.4$ in CH₂Cl₂ c = 1.13

Versuch 32:

Zu einer Lösung des Sulfinyl-Dehydroisoricardin D **129** (62.4 mg, 109 μmol) in abs. THF (6.1 ml) wird bei -100°C langsam eine Lösung von *n*-BuLi (0.10 ml, 218 μmol, 2.5 M in Diethylether) zugetropft und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird zuvor frisch destilliertes B(OMe)₃ (40 eq) zugegeben und nach 1 h bei -100°C werden eine NaOH-Lösung (3 M, 0.21 ml) und H₂O₂ (30 %, 0.06 ml) zugefügt und langsam über Nacht erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit H₂O (10 ml) versetzt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand durch Präp-HPLC gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 7:3).



(P)-Dimethyl- dehydroisoricardin C (170)

Ausbeute: 38 % (verunreinigt, über HPLC bestimmt, 41.4 μmol)

beiger Feststoff

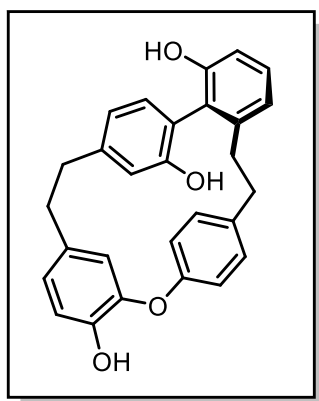
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.48-7.29 (sh, 2H), 7.21-7.15 (sh, 2H), 7.09-6.67 (sh, 8 H), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 3H, OMe) 2.98-2.85 (m, 4H, CH₂-CH₂) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.5, 155.4, 153.6, 149.8, 144.5, 140.4, 136.1, 132.4, 132.2, 131.9, 131.2, 130.8, 130.5, 129.9, 129.9, 129.5, 129.3, 129.1, 128.4, 128.3, 128.1, 127.8, 127.4, 127.4, 127.2, 126.1, 125.0, 124.1, 128.5, 122.6, 122.3, 120.8, 119.5, 119.4, 119.3, 117.4, 116.7, 116.1, 115.7, 112.9, 112.6, 111.6, 111.2, 56.18, 55.52, 37.62, 35.50 ppm.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
$[M+H]^+ C_{30}H_{27}O_3$	451.1904	451.1908

Versuch 33:

Zu einer Lösung des OH-Produkts **170** (22.4 mg, 49.7 μ mol) in Toluol (1.7 ml) werden nach einander Trifluoressigsäure (0.08 ml, 1.00 mmol, 20 eq) und Triethylsilan (0.08 ml, 0.5 mmol, 10 eq) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird für 18 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit NaHCO₃ (10 ml) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird mittels Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Dimethylther wird in abs. CH₂Cl₂ (1 ml) gelöst und langsam mit BBr₃ (0.15 ml, 1.5 mmol, 30 eq) bei 0°C versetzt. Nach 18 h bei RT wird Eiswasser (5 ml) zugefügt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl-Lösung (5 ml) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc 2:1).



(P)-Riccardin D (8)

Ausbeute: 73 % ü. 2 Stufen (verunreinigt)

bräunliches Harz

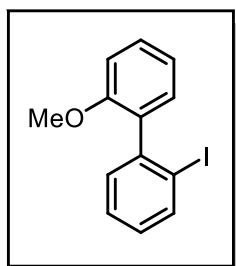
NMR Daten bekannt.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
$[M+H]^+ C_{28}H_{25}O_4$	525.1747	525.214

Versuch 34:

1,2-Diiodbenzol **140** (2.83 g, 8.58 mmol) und Pinakolboronester **121** (2.10 g, 9.01 mmol, 1.05 eq) werden in einer Mischung aus 2 M Na₂CO₃ Lösung (15 ml), Toluol (50 ml) und Ethanol (15 ml) suspendiert und entgast. Nach 10 min wird Pd(PPh₃)₄ (297 mg, 257 μ mol, 0.03 eq) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch für 18 auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wird die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 20 ml) extrahiert und die vereinigte org. Phase mit NaCl-

Lösung gewaschen. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 7:1).



2-Iod-2'-methoxy-1,1'-biphenyl (141)

Ausbeute: 99 % (8.48 mmol, 2.63 g)

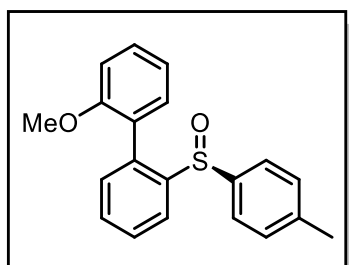
Gelbe Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.95 (dd, J = 8.0/1.1 Hz, 1H), 7.43-7.39 (sh, 2h), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H, OMe).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 156.2, 144.1, 138.8, 133.4, 130.7, 130.4, 129.4, 128.6, 127.9, 120.3, 110.0, 100.6, 55.53.

Versuch 35:

Das zuvor hergestellte Biaryl **141** (155 mg, 0.50 mmol) wird in abs. THF (4 ml/mmol) gelöst und bei -78°C mit *t*-BuLi-Lösung (1.7 M, 0.59 ml, 1.00 mmol) versetzt und 30 min gerührt. Die lithiierte Spezies wird dann in einen vorgekühlten Kolben mit (*S_s*)-Menthylsulfinat (294 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq) in wfr. Toluol überführt und für 1h bei -78°C gerührt. Nach Auftauen der Reaktionslösung, wird Wasser hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x20 ml) extrahiert. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 4:1).



(S)-2-Methoxy-2'-(p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (142)

Ausbeute: 79 % (0.40 mmol, 127 mg)

Gelbes Öl

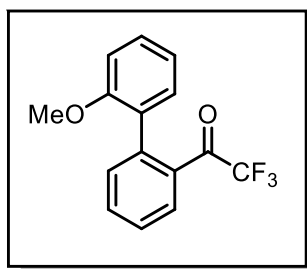
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.10 (bs, 1H), 7.56 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40 (bt, J = 6.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.05 (bd, J = 5.3 Hz, 1H), 7.01-6.86 (Rotamere \rightarrow bs, 2H), 6.77 (bs, 1H), 3.89-3.35 (Rotamere \rightarrow s, 3H, OMe).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 158.6, 140.9, 136.6, 131.4, 131.4, 131.4, 131.4, 129.9, 129.9, 129.3, 129.3, 129.1, 129.1, 128.5, 128.5, 126.3, 125.1, 120.8, 55.59, 29.24$.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$	323.1100	323.1102

Versuch 36:

Das Iod-Biaryl **141** (199 mg, 0.64 mmol) wird in abs. THF (3 ml) gelöst und bei -78°C mit *n*-BuLi (2.5 M, 0.51 ml, 1.3 mmol, 2.0 eq) lithiiert. Die lithiierte Spezies wird nach 10 min mit TFAA (0.45 ml, 3.2 mmol, 5.0 eq) versetzt und für 2 h gerührt. Nach Erwärmen auf RT wird der Lösung NH_4Cl -Lösung zugesetzt. Die wässrige Lösung wird mit EtOAc (3 x 10 ml) extrahiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 3:1).



2,2,2-Trifluoro-1-(2'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethan-1-on (145)

Ausbeute: 76 % (0.49 mmol, 136 mg)

Weißer Feststoff

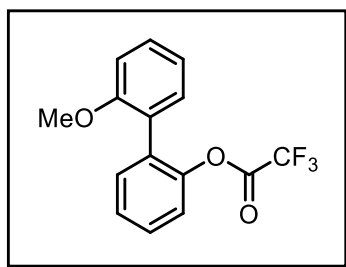
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.92$ (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), $7.41-7.36$ (m, 2H), 7.61 (sh, 2H), 7.27 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.02 (dt, $J = 7.2, 1.1$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3.80, 3H, MeO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 156.2, 144.1, 138.8, 133.4, 131.8, 130.7, 130.4, 130.3, 129.4, 128.6, 127.9, 121.6, 120.3, 111.0, 55.55$.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -72.50$ ppm.

Versuch 37:

Das CF_3 -Acyl-Biaryl **145** (55.9 mg, 199 μmol) wird in CHCl_3 (2 ml) gelöst und mit NaHPO_4 (56.8 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq) und *m*-CPBA (148 mg, 598 μmol , 3.0 eq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 5 d auf 80°C erhitzt. Wird ein Lösemittelverbrauch registriert, wird dieses immer wieder aufgefüllt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 3:1).



2'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-yl 2,2,2-trifluoroacetat (146)

Ausbeute: 81 % (162 μ mol, 48.0 mg)

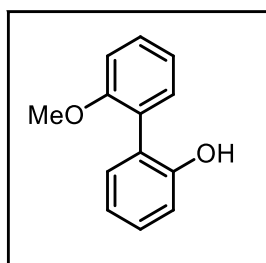
Weißer Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.10 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H), 7.61 (sh, 2H), 7.44 (sh, 3H), 3.80 (s, 3.80, 3H, MeO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 170.5, 138.8, 134.7, 133.9, 133.9, 133.1, 131.0, 130.3, 130.3, 129.9, 129.9, 129.4, 128.3, 128.3, 55.55 ppm.

Versuch 38:

Der Ester **146** (32.3 mg, 161 μ mol) wird in Ethanol (1,5 ml) gelöst und mit 2 M NaOH (1.5 ml) versetzt und auf 80°C für 18 h erhitzt. Die wässrige Phase wird nach Erkalten mit DCM (3 x 5 ml) und mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 3:1).



2'-Methoxy-[1,1'-biphenyl]-2-ol (144)

Ausbeute: 86 % (138 μ mol, 27.6 mg)

Weißer Feststoff

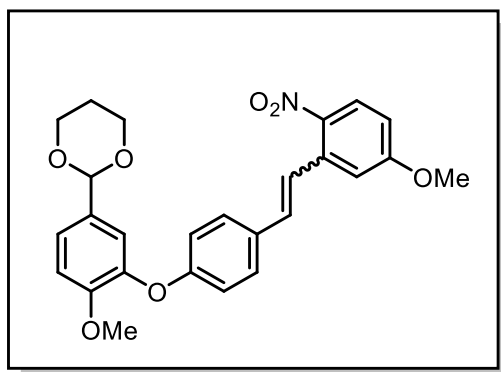
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.56 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.36-7.32 (sh, 3H), 7.05 (dt, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H, MeO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 156.4, 138.5, 130.9, 129.5, 128.6, 128.0, 126.9, 120.8, 111.2, 55.53 ppm.

Masse per GC-MS bestätigt.

Versuch 39:

(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)benzyl)bromotriphenyl-*l*-5-phosphan (**172**) (6.89 mmol) wird mit K_2CO_3 (8.67 g, 62.6 mmol, 10.0 eq), 18-Krone-6 (eine Spatelspitze) und 5-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd (1.13 g, 6.26 mmol, 1.0 eq) in abs. DCM (200 ml) vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen erfolgt die Filtration über einen Faltenfilter. Die erhaltene Lösung wird am Rotationsverdampfer eingedunstet und säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 1:1).



(E/Z)-2-(4-Methoxy-3-(4-(5-methoxy-2-nitrostyryl)phenoxy)phenyl)-1,3-dioxan (176)

Ausbeute: 91 % (6.27 mmol, 2.92 g)

Gelbes Öl

E:Z = 2:5

cis/trans:

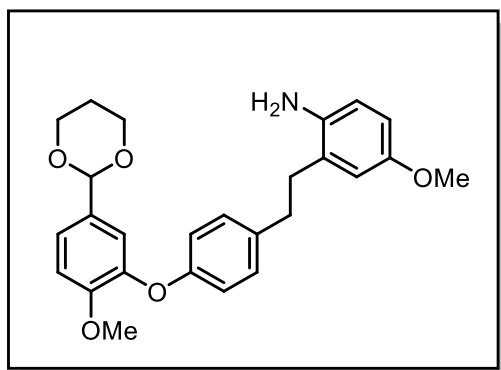
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 16.0 Hz, 0.5 H), 7.48 (d, J = 8.68 Hz, 0.8H), 7.30 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 0.4H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 0.9H), 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 0.4H), 7.13 (d, J = 2.8 Hz, 0.5H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01-6.93 (sh, 4.5H), 6.86 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1.5H), 6.74 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 3H), 6.70 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 0.4 H), 5.4 (s, 0.9H), 4.33 (t, J = 6 Hz, 1.5 H), 4.22 (m, 2.6H), 3.94 (m, 1.3H), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.82 (s, 1.1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.67 (s, 2.9H), 2.18 (m, 1.4H), 1.91 (q, J = 6.0 Hz, 1.6H), 1.78 (m, 0.8H), 1.42 (m, 1.35H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 163.1, 162.9, 161.2, 158.4, 157.3, 151.7, 151.6, 144.1, 141.1, 140.9, 136.6, 136.5, 133.1, 132.1, 132.0, 130.8, 130.6, 130.3, 130.0, 128.4, 127.6, 127.3, 126.2, 123.2, 122.8, 122.8, 119.4, 119.2, 117.6, 117.2, 116.7, 116.0, 114.0, 113.0, 112.3, 100.9, 67.27, 60.89, 58.97, 56.02, 55.95, 55.85, 55.68, 31.42, 25.60, 20.98 ppm.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_7$	464.17038	464.19158

Versuch 40:

Die Nitroverbindung **176** (2.60 g, 5.69 mmol) wird mit NEt_3 (5.0 eq), in DCM (100 ml) gelöst und mit Pd (10 %) auf Kohle (eine Spatel Füllung) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 3.5 bar für 6 h mit Wasserstoff reduziert. Das Reaktionsgemisch wird im Anschluss am Rotationsverdampfer eingengt und chromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/EtOAc 2:1 → pur EtOAc).



2-(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)phenethyl)-4-methoxyanilin (177)

Ausbeute: 83 % (4.72 mmol, 2.06 g)

Braunes Harz

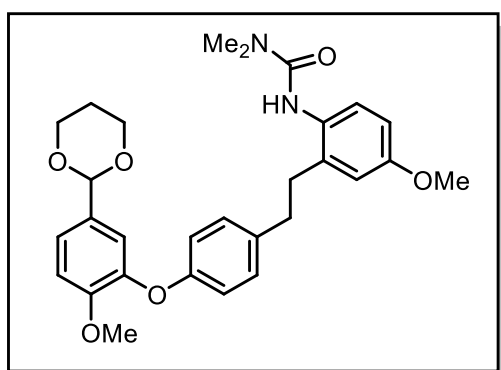
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.09 (s, 0.5 H), 7.26 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10-7.04 (sh, 2.6H), 6.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.70 (m, 0.8), 6.65 (m, 1H), 6.62 (d, J = 5.75 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.34 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.22 (m, 2.4 H), 3.94 (m, 2.5 H), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.74 (s, 3H, OMe), 2.80 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.41 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 163.8, 161.3, 161.0, 158.3, 156.0, 152.8, 151.5, 143.6, 142.2, 139.1, 136.5, 136.0, 133.0, 132.1, 132.1, 132.0, 132.0, 132.0, 130.8, 130.1, 129.5, 128.6, 128.6, 128.4, 128.4, 122.1, 118.3, 117.7, 117.3, 114.8, 112.3, 110.0, 108.9, 101.1, 101.0, 98.94, 67.31, 63.05, 62.78, 62.11, 60.94, 60.46, 56.09, 55.68, 55.50, 34.08, 31.98, 25.65, 24.70 ppm.

HR-MS (ESI+):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_5$	436.21185	436.21228

Versuch 41:

Das Amin **177** (1.03 g, 2.36 mmol) wird mit Triethylamin (0.66 ml, 4.72 mmol, 2.0 eq) in DCM unter Argon gelöst. Die Lösung wird bei 0°C langsam mit Dimethylcarbamoylchlorid (0.87 ml, 9.44 mmol, 4.0 eq) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Nach Zugabe von Eiswasser, wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 ml) extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Einengen am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung säulenchromatographisch (*n*-Hexan/EtOAc 1:1 → pur EtOAc).



3-(2-(4-(5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenoxy)phenethyl)-4-methoxyphenyl)-1,1-dimethylurea (179)

Ausbeute: 57 % (1.35 mmol, 684 mg)

Braunes Harz

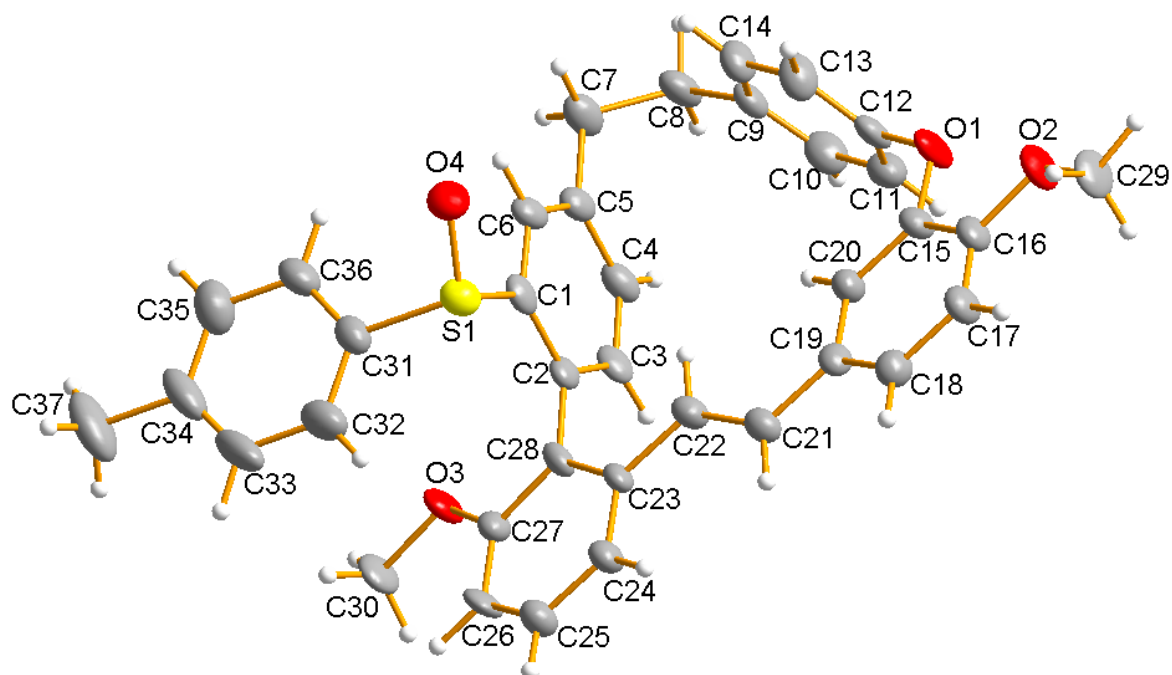
Beschreibung der Versuche

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.69$ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.47 , (m, 4H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.84 (m, 1.6H), 6.76 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.27 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.22 (m, 0.8H), 3.96 (m, 3H), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.79 (s, 3 H, OMe), 3.68 (t, $J = 5.9$ Hz, 0.6H), 2.93 - 2.85 (sh,4H), 2.82 (s, 6H, 2 Me) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 170.0$, 158.9 , 157.3 , 156.1 , 154.3 , 148.9 , 146.4 , 145.2 , 144.0 , 143.5 , 141.6 , 140.4 , 135.4 , 133.0 , 132.2 , 132.1 , 132.0 , 132.0 , 131.9 , 131.1 , 129.9 , 129.6 , 128.6 , 128.5 , 121.8 , 120.8 , 118.9 , 118.3 , 117.5 , 115.0 , 112.4 , 112.0 , 105.5 , 105.3 , 101.9 , 67.33 , 60.39 , 56.27 , 55.44 , 50.48 , 38.78 , 36.65 , 33.78 , 25.68 ppm.

7. Anhang

Röntgenstrukturdaten der Isoriccardin C Zwischenstufe **126**:



Empirical formula	C ₃₇ H ₃₂ O ₄ S	
Formula weight	572.68	
Temperature	152(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P1	
Unit cell dimensions	a = 8.695(2) Å	a = 93.452(9)°.
	b = 9.204(2) Å	b = 102.182(8)°.
	c = 18.343(4) Å	g = 91.039(8)°.
Volume	1431.6(6) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.329 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.155 mm ⁻¹	
F(000)	604	
Crystal size	0.210 x 0.170 x 0.170 mm ³	
Theta range for data collection	1.138 to 26.453°.	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 11, -22 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	20756	

Anhang

Independent reflections	10201 [R(int) = 0.0719]
Completeness to theta = 25.242°	98.7 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8620 and 0.7550
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	10201 / 3 / 763
Goodness-of-fit on F ²	1.003
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0710, wR2 = 0.1522
R indices (all data)	R1 = 0.1219, wR2 = 0.1817
Absolute structure parameter	0.11(9)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.391 and -0.565 e.Å ⁻³

Tabelle 1: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **126**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	9083(2)	815(2)	8763(1)	33(1)
O(1)	13293(6)	3797(5)	6111(3)	38(1)
O(2)	14787(6)	2087(6)	5340(3)	41(1)
O(3)	4421(6)	1605(5)	7904(3)	36(1)
O(4)	10636(6)	1165(6)	9277(3)	41(1)
C(1)	8488(8)	2462(7)	8315(4)	29(2)
C(2)	7310(8)	2401(8)	7659(4)	25(2)
C(3)	6975(8)	3709(8)	7319(4)	29(2)
C(4)	7755(9)	4992(8)	7625(4)	34(2)
C(5)	8934(9)	5042(8)	8276(4)	30(2)
C(6)	9282(8)	3742(8)	8599(4)	29(2)
C(7)	9795(10)	6426(8)	8611(5)	38(2)
C(8)	10375(9)	7346(8)	8040(5)	37(2)
C(9)	11207(8)	6473(7)	7522(4)	28(2)
C(10)	10731(9)	6461(9)	6764(5)	40(2)
C(11)	11388(9)	5590(9)	6290(5)	39(2)
C(12)	12604(8)	4696(8)	6582(4)	31(2)
C(13)	13140(10)	4712(9)	7345(5)	39(2)
C(14)	12439(9)	5600(8)	7810(5)	36(2)
C(15)	12640(8)	2424(8)	5918(4)	29(2)
C(16)	13440(9)	1482(8)	5505(4)	31(2)
C(17)	12888(9)	108(9)	5287(4)	35(2)
C(18)	11509(9)	-387(9)	5482(4)	33(2)
C(19)	10691(8)	507(8)	5904(4)	28(2)
C(20)	11286(9)	1912(8)	6116(4)	30(2)
C(21)	9286(8)	-62(8)	6117(4)	30(2)
C(22)	8627(9)	555(8)	6661(4)	29(2)
C(23)	7189(8)	62(8)	6869(4)	26(2)
C(24)	6478(8)	-1310(8)	6625(4)	31(2)
C(25)	5086(9)	-1714(8)	6819(4)	34(2)
C(26)	4362(8)	-756(8)	7246(4)	34(2)
C(27)	5047(8)	580(8)	7488(4)	28(2)
C(28)	6507(8)	1006(7)	7338(4)	26(2)
C(29)	15674(9)	1110(9)	4960(5)	41(2)

Anhang

C(30)	2895(9)	1242(10)	8049(5)	42(2)
C(31)	7649(9)	751(9)	9330(5)	35(2)
C(32)	6496(11)	-311(10)	9166(5)	49(2)
C(33)	5361(11)	-370(12)	9609(6)	58(3)
C(34)	5453(11)	569(12)	10222(6)	55(3)
C(35)	6653(11)	1622(10)	10388(5)	52(2)
C(36)	7762(10)	1722(9)	9940(5)	39(2)
C(37)	4222(13)	507(13)	10705(7)	80(4)
S(2)	1218(2)	5066(2)	1254(1)	43(1)
O(5)	-3161(6)	8538(6)	3961(3)	40(1)
O(6)	-4641(6)	6998(6)	4746(3)	37(1)
O(7)	5663(6)	5970(6)	2150(3)	49(2)
O(8)	-360(7)	5188(8)	760(4)	62(2)
C(38)	1733(9)	6768(8)	1763(4)	35(2)
C(39)	2861(9)	6854(8)	2437(4)	31(2)
C(40)	3197(9)	8222(8)	2809(4)	35(2)
C(41)	2468(9)	9442(9)	2535(5)	40(2)
C(42)	1370(9)	9371(9)	1866(4)	34(2)
C(43)	986(9)	7998(9)	1496(5)	38(2)
C(44)	553(10)	10690(9)	1550(5)	43(2)
C(45)	-19(10)	11713(9)	2117(5)	43(2)
C(46)	-956(9)	10931(8)	2598(5)	34(2)
C(47)	-501(9)	11120(9)	3364(5)	41(2)
C(48)	-1253(9)	10329(9)	3822(5)	37(2)
C(49)	-2405(8)	9354(8)	3504(4)	31(2)
C(50)	-2926(9)	9179(9)	2745(5)	38(2)
C(51)	-2181(10)	9975(10)	2297(5)	40(2)
C(52)	-2514(9)	7218(8)	4158(4)	30(2)
C(53)	-3318(9)	6399(8)	4585(4)	32(2)
C(54)	-2746(9)	5093(9)	4815(4)	36(2)
C(55)	-1385(9)	4580(8)	4616(4)	36(2)
C(56)	-602(9)	5363(8)	4178(4)	31(2)
C(57)	-1162(8)	6718(8)	3961(4)	31(2)
C(58)	826(8)	4786(8)	3976(4)	34(2)
C(59)	1486(9)	5250(9)	3439(5)	32(2)
C(60)	2929(8)	4711(8)	3230(4)	33(2)
C(61)	3630(9)	3437(8)	3497(4)	39(2)
C(62)	4991(10)	2992(9)	3269(5)	44(2)
C(63)	5694(9)	3778(9)	2820(5)	43(2)

Anhang

C(64)	5034(9)	5052(9)	2565(5)	34(2)
C(65)	3600(9)	5522(8)	2751(4)	33(2)
C(66)	-5531(9)	6119(9)	5141(4)	39(2)
C(67)	7094(10)	5522(11)	1919(6)	61(3)
C(68)	2644(9)	5126(9)	670(4)	34(2)
C(69)	2690(10)	3885(9)	225(5)	42(2)
C(70)	3765(10)	3834(10)	-235(5)	44(2)
C(71)	4797(11)	4964(10)	-244(4)	41(2)
C(72)	4723(12)	6199(10)	214(6)	57(3)
C(73)	3678(12)	6300(10)	676(5)	54(3)
C(74)	6014(11)	4908(12)	-720(5)	60(3)

Tabelle 2: Bond lengths [Å] and angles [°] for **126**.

S(1)-O(4)	1.492(6)
S(1)-C(31)	1.787(8)
S(1)-C(1)	1.800(7)
O(1)-C(15)	1.371(9)
O(1)-C(12)	1.392(8)
O(2)-C(16)	1.385(9)
O(2)-C(29)	1.437(8)
O(3)-C(27)	1.370(8)
O(3)-C(30)	1.444(8)
C(1)-C(6)	1.371(10)
C(1)-C(2)	1.403(10)
C(2)-C(3)	1.396(9)
C(2)-C(28)	1.478(10)
C(3)-C(4)	1.379(10)
C(3)-H(3)	0.9500
C(4)-C(5)	1.397(10)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.378(10)
C(5)-C(7)	1.497(10)
C(6)-H(6)	0.9500
C(7)-C(8)	1.544(11)
C(7)-H(7A)	0.9900
C(7)-H(7B)	0.9900
C(8)-C(9)	1.512(10)
C(8)-H(8A)	0.9900
C(8)-H(8B)	0.9900
C(9)-C(10)	1.364(10)
C(9)-C(14)	1.385(10)
C(10)-C(11)	1.366(11)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.389(11)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.377(11)
C(13)-C(14)	1.385(10)
C(13)-H(13)	0.9500
C(14)-H(14)	0.9500
C(15)-C(20)	1.385(10)

Anhang

C(15)-C(16)	1.406(10)
C(16)-C(17)	1.351(11)
C(17)-C(18)	1.398(10)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.401(10)
C(18)-H(18)	0.9500
C(19)-C(20)	1.387(10)
C(19)-C(21)	1.456(10)
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-C(22)	1.352(10)
C(21)-H(21)	0.9500
C(22)-C(23)	1.454(10)
C(22)-H(22)	0.9500
C(23)-C(24)	1.402(10)
C(23)-C(28)	1.411(10)
C(24)-C(25)	1.383(10)
C(24)-H(24)	0.9500
C(25)-C(26)	1.390(11)
C(25)-H(25)	0.9500
C(26)-C(27)	1.364(10)
C(26)-H(26)	0.9500
C(27)-C(28)	1.409(10)
C(29)-H(29A)	0.9800
C(29)-H(29B)	0.9800
C(29)-H(29C)	0.9800
C(30)-H(30A)	0.9800
C(30)-H(30B)	0.9800
C(30)-H(30C)	0.9800
C(31)-C(32)	1.361(12)
C(31)-C(36)	1.376(11)
C(32)-C(33)	1.407(14)
C(32)-H(32)	0.9500
C(33)-C(34)	1.365(15)
C(33)-H(33)	0.9500
C(34)-C(35)	1.384(14)
C(34)-C(37)	1.530(13)
C(35)-C(36)	1.398(12)
C(35)-H(35)	0.9500
C(36)-H(36)	0.9500

Anhang

C(37)-H(37A)	0.9800
C(37)-H(37B)	0.9800
C(37)-H(37C)	0.9800
S(2)-O(8)	1.487(6)
S(2)-C(38)	1.775(8)
S(2)-C(68)	1.803(8)
O(5)-C(52)	1.383(8)
O(5)-C(49)	1.410(8)
O(6)-C(53)	1.364(9)
O(6)-C(66)	1.437(9)
O(7)-C(64)	1.352(10)
O(7)-C(67)	1.455(9)
C(38)-C(43)	1.379(10)
C(38)-C(39)	1.404(11)
C(39)-C(40)	1.392(10)
C(39)-C(65)	1.485(11)
C(40)-C(41)	1.369(10)
C(40)-H(40)	0.9500
C(41)-C(42)	1.384(11)
C(41)-H(41)	0.9500
C(42)-C(43)	1.398(11)
C(42)-C(44)	1.502(11)
C(43)-H(43)	0.9500
C(44)-C(45)	1.528(11)
C(44)-H(44A)	0.9900
C(44)-H(44B)	0.9900
C(45)-C(46)	1.523(10)
C(45)-H(45A)	0.9900
C(45)-H(45B)	0.9900
C(46)-C(51)	1.368(11)
C(46)-C(47)	1.376(11)
C(47)-C(48)	1.396(11)
C(47)-H(47)	0.9500
C(48)-C(49)	1.344(11)
C(48)-H(48)	0.9500
C(49)-C(50)	1.369(11)
C(50)-C(51)	1.382(11)
C(50)-H(50)	0.9500
C(51)-H(51)	0.9500

Anhang

C(52)-C(57)	1.379(10)
C(52)-C(53)	1.399(10)
C(53)-C(54)	1.365(10)
C(54)-C(55)	1.393(10)
C(54)-H(54)	0.9500
C(55)-C(56)	1.382(11)
C(55)-H(55)	0.9500
C(56)-C(57)	1.397(10)
C(56)-C(58)	1.468(10)
C(57)-H(57)	0.9500
C(58)-C(59)	1.329(10)
C(58)-H(58)	0.9500
C(59)-C(60)	1.473(10)
C(59)-H(59)	0.9500
C(60)-C(65)	1.396(11)
C(60)-C(61)	1.398(10)
C(61)-C(62)	1.397(11)
C(61)-H(61)	0.9500
C(62)-C(63)	1.358(12)
C(62)-H(62)	0.9500
C(63)-C(64)	1.379(11)
C(63)-H(63)	0.9500
C(64)-C(65)	1.428(10)
C(66)-H(66A)	0.9800
C(66)-H(66B)	0.9800
C(66)-H(66C)	0.9800
C(67)-H(67A)	0.9800
C(67)-H(67B)	0.9800
C(67)-H(67C)	0.9800
C(68)-C(69)	1.370(11)
C(68)-C(73)	1.391(12)
C(69)-C(70)	1.385(12)
C(69)-H(69)	0.9500
C(70)-C(71)	1.365(13)
C(70)-H(70)	0.9500
C(71)-C(72)	1.382(12)
C(71)-C(74)	1.507(12)
C(72)-C(73)	1.368(12)
C(72)-H(72)	0.9500

Anhang

C(73)-H(73)	0.9500
C(74)-H(74A)	0.9800
C(74)-H(74B)	0.9800
C(74)-H(74C)	0.9800
O(4)-S(1)-C(31)	106.9(4)
O(4)-S(1)-C(1)	106.3(3)
C(31)-S(1)-C(1)	98.3(3)
C(15)-O(1)-C(12)	117.2(5)
C(16)-O(2)-C(29)	115.4(6)
C(27)-O(3)-C(30)	116.3(6)
C(6)-C(1)-C(2)	121.4(6)
C(6)-C(1)-S(1)	118.6(6)
C(2)-C(1)-S(1)	119.9(5)
C(3)-C(2)-C(1)	116.7(6)
C(3)-C(2)-C(28)	122.2(6)
C(1)-C(2)-C(28)	121.1(6)
C(4)-C(3)-C(2)	121.1(7)
C(4)-C(3)-H(3)	119.4
C(2)-C(3)-H(3)	119.4
C(3)-C(4)-C(5)	121.9(7)
C(3)-C(4)-H(4)	119.1
C(5)-C(4)-H(4)	119.1
C(6)-C(5)-C(4)	116.7(7)
C(6)-C(5)-C(7)	120.9(7)
C(4)-C(5)-C(7)	122.4(7)
C(1)-C(6)-C(5)	122.2(7)
C(1)-C(6)-H(6)	118.9
C(5)-C(6)-H(6)	118.9
C(5)-C(7)-C(8)	114.0(7)
C(5)-C(7)-H(7A)	108.8
C(8)-C(7)-H(7A)	108.8
C(5)-C(7)-H(7B)	108.8
C(8)-C(7)-H(7B)	108.8
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.7
C(9)-C(8)-C(7)	113.6(6)
C(9)-C(8)-H(8A)	108.8
C(7)-C(8)-H(8A)	108.8
C(9)-C(8)-H(8B)	108.8

Anhang

C(7)-C(8)-H(8B)	108.8
H(8A)-C(8)-H(8B)	107.7
C(10)-C(9)-C(14)	117.7(7)
C(10)-C(9)-C(8)	121.8(7)
C(14)-C(9)-C(8)	120.4(7)
C(9)-C(10)-C(11)	122.5(7)
C(9)-C(10)-H(10)	118.8
C(11)-C(10)-H(10)	118.8
C(10)-C(11)-C(12)	119.5(8)
C(10)-C(11)-H(11)	120.2
C(12)-C(11)-H(11)	120.2
C(13)-C(12)-C(11)	119.4(7)
C(13)-C(12)-O(1)	119.9(6)
C(11)-C(12)-O(1)	120.7(7)
C(12)-C(13)-C(14)	119.6(7)
C(12)-C(13)-H(13)	120.2
C(14)-C(13)-H(13)	120.2
C(9)-C(14)-C(13)	121.2(8)
C(9)-C(14)-H(14)	119.4
C(13)-C(14)-H(14)	119.4
O(1)-C(15)-C(20)	124.5(6)
O(1)-C(15)-C(16)	116.5(6)
C(20)-C(15)-C(16)	118.9(7)
C(17)-C(16)-O(2)	124.3(7)
C(17)-C(16)-C(15)	121.0(7)
O(2)-C(16)-C(15)	114.7(7)
C(16)-C(17)-C(18)	119.5(7)
C(16)-C(17)-H(17)	120.3
C(18)-C(17)-H(17)	120.3
C(17)-C(18)-C(19)	121.4(7)
C(17)-C(18)-H(18)	119.3
C(19)-C(18)-H(18)	119.3
C(20)-C(19)-C(18)	117.6(7)
C(20)-C(19)-C(21)	122.5(7)
C(18)-C(19)-C(21)	119.9(7)
C(15)-C(20)-C(19)	121.6(7)
C(15)-C(20)-H(20)	119.2
C(19)-C(20)-H(20)	119.2
C(22)-C(21)-C(19)	124.7(7)

Anhang

C(22)-C(21)-H(21)	117.6
C(19)-C(21)-H(21)	117.6
C(21)-C(22)-C(23)	126.5(7)
C(21)-C(22)-H(22)	116.7
C(23)-C(22)-H(22)	116.7
C(24)-C(23)-C(28)	119.5(6)
C(24)-C(23)-C(22)	122.3(6)
C(28)-C(23)-C(22)	118.2(6)
C(25)-C(24)-C(23)	120.2(7)
C(25)-C(24)-H(24)	119.9
C(23)-C(24)-H(24)	119.9
C(24)-C(25)-C(26)	120.5(7)
C(24)-C(25)-H(25)	119.8
C(26)-C(25)-H(25)	119.8
C(27)-C(26)-C(25)	119.7(7)
C(27)-C(26)-H(26)	120.1
C(25)-C(26)-H(26)	120.1
C(26)-C(27)-O(3)	124.2(7)
C(26)-C(27)-C(28)	121.7(7)
O(3)-C(27)-C(28)	114.1(6)
C(27)-C(28)-C(23)	118.1(7)
C(27)-C(28)-C(2)	121.3(6)
C(23)-C(28)-C(2)	120.6(6)
O(2)-C(29)-H(29A)	109.5
O(2)-C(29)-H(29B)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29B)	109.5
O(2)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29B)-C(29)-H(29C)	109.5
O(3)-C(30)-H(30A)	109.5
O(3)-C(30)-H(30B)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5
O(3)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5
C(32)-C(31)-C(36)	121.1(8)
C(32)-C(31)-S(1)	118.8(7)
C(36)-C(31)-S(1)	120.1(6)
C(31)-C(32)-C(33)	119.3(9)

Anhang

C(31)-C(32)-H(32)	120.4
C(33)-C(32)-H(32)	120.4
C(34)-C(33)-C(32)	120.9(9)
C(34)-C(33)-H(33)	119.6
C(32)-C(33)-H(33)	119.6
C(33)-C(34)-C(35)	118.9(9)
C(33)-C(34)-C(37)	121.1(10)
C(35)-C(34)-C(37)	120.0(11)
C(34)-C(35)-C(36)	120.8(9)
C(34)-C(35)-H(35)	119.6
C(36)-C(35)-H(35)	119.6
C(31)-C(36)-C(35)	119.0(8)
C(31)-C(36)-H(36)	120.5
C(35)-C(36)-H(36)	120.5
C(34)-C(37)-H(37A)	109.5
C(34)-C(37)-H(37B)	109.5
H(37A)-C(37)-H(37B)	109.5
C(34)-C(37)-H(37C)	109.5
H(37A)-C(37)-H(37C)	109.5
H(37B)-C(37)-H(37C)	109.5
O(8)-S(2)-C(38)	107.9(4)
O(8)-S(2)-C(68)	107.1(4)
C(38)-S(2)-C(68)	97.8(4)
C(52)-O(5)-C(49)	116.4(5)
C(53)-O(6)-C(66)	116.1(6)
C(64)-O(7)-C(67)	116.9(7)
C(43)-C(38)-C(39)	120.5(7)
C(43)-C(38)-S(2)	119.1(6)
C(39)-C(38)-S(2)	120.4(6)
C(40)-C(39)-C(38)	117.2(7)
C(40)-C(39)-C(65)	121.9(7)
C(38)-C(39)-C(65)	120.8(7)
C(41)-C(40)-C(39)	121.9(8)
C(41)-C(40)-H(40)	119.1
C(39)-C(40)-H(40)	119.1
C(40)-C(41)-C(42)	121.3(8)
C(40)-C(41)-H(41)	119.4
C(42)-C(41)-H(41)	119.4
C(41)-C(42)-C(43)	117.4(7)

Anhang

C(41)-C(42)-C(44)	122.5(8)
C(43)-C(42)-C(44)	120.0(8)
C(38)-C(43)-C(42)	121.5(8)
C(38)-C(43)-H(43)	119.2
C(42)-C(43)-H(43)	119.2
C(42)-C(44)-C(45)	115.0(7)
C(42)-C(44)-H(44A)	108.5
C(45)-C(44)-H(44A)	108.5
C(42)-C(44)-H(44B)	108.5
C(45)-C(44)-H(44B)	108.5
H(44A)-C(44)-H(44B)	107.5
C(46)-C(45)-C(44)	113.3(6)
C(46)-C(45)-H(45A)	108.9
C(44)-C(45)-H(45A)	108.9
C(46)-C(45)-H(45B)	108.9
C(44)-C(45)-H(45B)	108.9
H(45A)-C(45)-H(45B)	107.7
C(51)-C(46)-C(47)	118.5(7)
C(51)-C(46)-C(45)	122.3(7)
C(47)-C(46)-C(45)	119.1(7)
C(46)-C(47)-C(48)	120.6(8)
C(46)-C(47)-H(47)	119.7
C(48)-C(47)-H(47)	119.7
C(49)-C(48)-C(47)	119.1(8)
C(49)-C(48)-H(48)	120.5
C(47)-C(48)-H(48)	120.5
C(48)-C(49)-C(50)	121.7(7)
C(48)-C(49)-O(5)	119.6(7)
C(50)-C(49)-O(5)	118.6(7)
C(49)-C(50)-C(51)	118.7(8)
C(49)-C(50)-H(50)	120.7
C(51)-C(50)-H(50)	120.7
C(46)-C(51)-C(50)	121.3(8)
C(46)-C(51)-H(51)	119.3
C(50)-C(51)-H(51)	119.3
C(57)-C(52)-O(5)	123.7(6)
C(57)-C(52)-C(53)	120.9(7)
O(5)-C(52)-C(53)	115.5(6)
O(6)-C(53)-C(54)	124.8(7)

Anhang

O(6)-C(53)-C(52)	115.9(6)
C(54)-C(53)-C(52)	119.4(7)
C(53)-C(54)-C(55)	120.0(7)
C(53)-C(54)-H(54)	120.0
C(55)-C(54)-H(54)	120.0
C(56)-C(55)-C(54)	121.1(7)
C(56)-C(55)-H(55)	119.4
C(54)-C(55)-H(55)	119.4
C(55)-C(56)-C(57)	118.8(7)
C(55)-C(56)-C(58)	119.7(7)
C(57)-C(56)-C(58)	121.5(7)
C(52)-C(57)-C(56)	119.8(7)
C(52)-C(57)-H(57)	120.1
C(56)-C(57)-H(57)	120.1
C(59)-C(58)-C(56)	125.4(7)
C(59)-C(58)-H(58)	117.3
C(56)-C(58)-H(58)	117.3
C(58)-C(59)-C(60)	126.7(7)
C(58)-C(59)-H(59)	116.7
C(60)-C(59)-H(59)	116.7
C(65)-C(60)-C(61)	120.1(7)
C(65)-C(60)-C(59)	117.7(7)
C(61)-C(60)-C(59)	122.2(7)
C(62)-C(61)-C(60)	118.7(8)
C(62)-C(61)-H(61)	120.6
C(60)-C(61)-H(61)	120.6
C(63)-C(62)-C(61)	122.5(8)
C(63)-C(62)-H(62)	118.7
C(61)-C(62)-H(62)	118.7
C(62)-C(63)-C(64)	119.3(7)
C(62)-C(63)-H(63)	120.4
C(64)-C(63)-H(63)	120.4
O(7)-C(64)-C(63)	125.0(7)
O(7)-C(64)-C(65)	114.4(7)
C(63)-C(64)-C(65)	120.6(8)
C(60)-C(65)-C(64)	118.7(7)
C(60)-C(65)-C(39)	121.5(7)
C(64)-C(65)-C(39)	119.8(7)
O(6)-C(66)-H(66A)	109.5

Anhang

O(6)-C(66)-H(66B)	109.5
H(66A)-C(66)-H(66B)	109.5
O(6)-C(66)-H(66C)	109.5
H(66A)-C(66)-H(66C)	109.5
H(66B)-C(66)-H(66C)	109.5
O(7)-C(67)-H(67A)	109.5
O(7)-C(67)-H(67B)	109.5
H(67A)-C(67)-H(67B)	109.5
O(7)-C(67)-H(67C)	109.5
H(67A)-C(67)-H(67C)	109.5
H(67B)-C(67)-H(67C)	109.5
C(69)-C(68)-C(73)	121.0(8)
C(69)-C(68)-S(2)	114.8(6)
C(73)-C(68)-S(2)	124.2(6)
C(68)-C(69)-C(70)	118.6(8)
C(68)-C(69)-H(69)	120.7
C(70)-C(69)-H(69)	120.7
C(71)-C(70)-C(69)	122.0(8)
C(71)-C(70)-H(70)	119.0
C(69)-C(70)-H(70)	119.0
C(70)-C(71)-C(72)	117.9(8)
C(70)-C(71)-C(74)	122.8(8)
C(72)-C(71)-C(74)	119.3(9)
C(73)-C(72)-C(71)	122.1(9)
C(73)-C(72)-H(72)	118.9
C(71)-C(72)-H(72)	118.9
C(72)-C(73)-C(68)	118.4(8)
C(72)-C(73)-H(73)	120.8
C(68)-C(73)-H(73)	120.8
C(71)-C(74)-H(74A)	109.5
C(71)-C(74)-H(74B)	109.5
H(74A)-C(74)-H(74B)	109.5
C(71)-C(74)-H(74C)	109.5
H(74A)-C(74)-H(74C)	109.5
H(74B)-C(74)-H(74C)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabelle 3: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 14. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2p^2[h^2 a^*2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S(1)	28(1)	31(1)	41(1)	2(1)	8(1)	4(1)
O(1)	28(3)	39(3)	55(4)	-10(3)	29(3)	-7(2)
O(2)	28(3)	47(3)	55(4)	2(3)	28(3)	4(3)
O(3)	18(3)	41(3)	52(4)	-3(2)	18(3)	-6(2)
O(4)	28(3)	52(4)	41(3)	6(3)	2(3)	4(3)
C(1)	23(4)	33(4)	39(5)	5(3)	20(4)	5(3)
C(2)	15(4)	35(4)	29(4)	2(3)	11(3)	1(3)
C(3)	15(4)	34(4)	44(5)	9(3)	13(3)	6(3)
C(4)	26(4)	31(4)	50(5)	4(4)	19(4)	2(3)
C(5)	20(4)	35(4)	38(5)	-3(3)	14(4)	-1(3)
C(6)	17(4)	32(4)	38(4)	-4(3)	12(3)	-1(3)
C(7)	36(5)	31(4)	50(5)	-4(4)	23(4)	2(4)
C(8)	28(5)	30(4)	55(5)	-5(4)	19(4)	-4(3)
C(9)	21(4)	27(4)	42(5)	3(3)	15(4)	0(3)
C(10)	26(5)	44(5)	54(6)	9(4)	12(4)	10(4)
C(11)	27(5)	49(5)	41(5)	5(4)	6(4)	-4(4)
C(12)	21(4)	30(4)	45(5)	-1(3)	17(4)	-7(3)
C(13)	32(5)	45(5)	48(5)	9(4)	19(4)	14(4)
C(14)	24(5)	46(5)	42(5)	7(4)	15(4)	7(4)
C(15)	17(4)	35(4)	36(4)	1(3)	9(3)	-1(3)
C(16)	18(4)	41(5)	36(4)	3(3)	11(3)	0(3)
C(17)	23(5)	44(5)	41(5)	0(4)	17(4)	1(4)
C(18)	27(4)	39(4)	34(4)	-1(3)	9(3)	5(3)
C(19)	16(4)	39(5)	28(4)	3(3)	5(3)	4(3)
C(20)	24(4)	36(4)	31(4)	0(3)	10(3)	-2(3)
C(21)	23(4)	30(4)	37(4)	5(3)	8(3)	1(3)
C(22)	21(4)	30(4)	37(5)	1(3)	8(4)	-1(3)
C(23)	16(4)	37(4)	28(4)	4(3)	7(3)	-5(3)
C(24)	21(4)	38(4)	36(4)	1(3)	10(3)	-4(3)
C(25)	28(5)	36(4)	42(5)	2(3)	13(4)	-3(3)
C(26)	15(4)	40(4)	47(5)	0(4)	10(4)	-10(3)
C(27)	17(4)	37(4)	29(4)	0(3)	7(3)	-2(3)
C(28)	17(4)	30(4)	35(4)	12(3)	9(3)	1(3)
C(29)	26(5)	53(5)	54(5)	4(4)	26(4)	16(4)

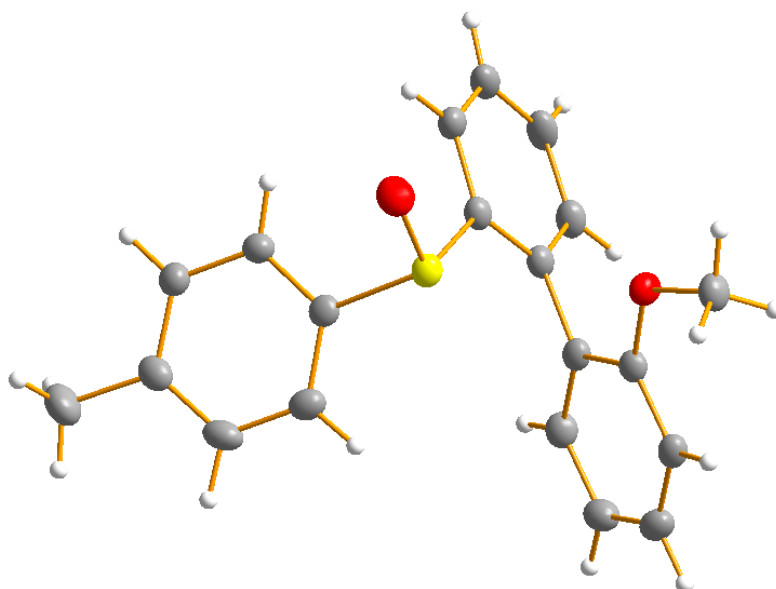
Anhang

C(30)	18(4)	59(6)	55(6)	3(4)	20(4)	-1(4)
C(31)	25(5)	43(5)	39(5)	11(4)	9(4)	1(4)
C(32)	40(6)	49(5)	56(6)	16(4)	4(5)	-10(4)
C(33)	33(6)	69(7)	70(7)	37(6)	0(5)	-17(5)
C(34)	28(5)	68(7)	77(8)	38(6)	21(5)	5(5)
C(35)	49(6)	58(6)	55(6)	18(5)	24(5)	13(5)
C(36)	25(5)	43(5)	50(5)	8(4)	10(4)	-2(4)
C(37)	51(7)	99(9)	109(10)	49(7)	50(7)	20(6)
S(2)	37(1)	49(1)	44(1)	-6(1)	18(1)	-11(1)
O(5)	31(3)	49(3)	51(4)	15(3)	27(3)	15(3)
O(6)	25(3)	49(3)	45(3)	5(2)	22(3)	4(2)
O(7)	28(3)	53(4)	77(4)	-4(3)	35(3)	9(3)
O(8)	31(4)	92(5)	59(4)	-27(4)	10(3)	-14(3)
C(38)	21(4)	48(5)	43(5)	-2(4)	23(4)	1(4)
C(39)	19(4)	36(4)	45(5)	-2(3)	20(4)	2(3)
C(40)	20(4)	39(5)	44(5)	-3(4)	6(4)	0(3)
C(41)	30(5)	38(5)	57(6)	0(4)	22(4)	-1(4)
C(42)	24(4)	46(5)	38(5)	9(4)	19(4)	4(4)
C(43)	27(5)	53(5)	39(5)	5(4)	18(4)	0(4)
C(44)	35(5)	50(5)	55(6)	18(4)	31(4)	7(4)
C(45)	30(5)	43(5)	66(6)	16(4)	26(4)	10(4)
C(46)	29(5)	32(4)	48(5)	5(4)	21(4)	10(4)
C(47)	19(4)	46(5)	62(6)	-6(4)	17(4)	-2(4)
C(48)	24(5)	53(5)	36(5)	1(4)	10(4)	7(4)
C(49)	18(4)	33(4)	48(5)	10(3)	21(4)	8(3)
C(50)	27(5)	43(5)	46(5)	0(4)	14(4)	-5(4)
C(51)	29(5)	60(5)	36(5)	3(4)	15(4)	-6(4)
C(52)	28(4)	37(4)	29(4)	3(3)	13(3)	6(3)
C(53)	24(4)	41(5)	36(4)	1(3)	15(4)	1(3)
C(54)	33(5)	46(5)	33(5)	1(4)	15(4)	-2(4)
C(55)	28(5)	39(4)	42(5)	3(4)	12(4)	4(4)
C(56)	18(4)	39(5)	39(5)	6(4)	12(4)	0(3)
C(57)	23(4)	41(4)	32(4)	7(3)	15(3)	2(3)
C(58)	19(4)	42(5)	43(5)	5(4)	12(4)	4(3)
C(59)	15(4)	40(5)	42(5)	-2(4)	5(4)	1(3)
C(60)	14(4)	37(4)	49(5)	-7(4)	12(4)	-2(3)
C(61)	31(5)	40(5)	47(5)	3(4)	14(4)	15(4)
C(62)	32(5)	46(5)	54(5)	-1(4)	7(4)	15(4)
C(63)	24(5)	45(5)	61(6)	-10(4)	12(4)	14(4)

Anhang

C(64)	16(4)	35(4)	54(5)	-12(4)	16(4)	-3(3)
C(65)	20(4)	35(4)	45(5)	-11(4)	11(4)	1(3)
C(66)	26(5)	51(5)	43(5)	-2(4)	19(4)	-7(4)
C(67)	27(5)	79(7)	87(7)	-6(6)	41(5)	5(5)
C(68)	26(5)	38(5)	36(5)	-1(4)	7(4)	0(4)
C(69)	30(5)	43(5)	50(6)	-1(4)	3(4)	6(4)
C(70)	34(5)	53(6)	42(5)	-8(4)	5(4)	9(4)
C(71)	45(6)	52(5)	28(4)	4(4)	12(4)	20(5)
C(72)	67(7)	47(6)	72(7)	8(5)	46(6)	3(5)
C(73)	66(7)	43(5)	64(6)	-8(4)	42(5)	-1(5)
C(74)	46(6)	89(8)	48(6)	4(5)	21(5)	20(5)

Röntgenstrukturanalyse von **142**:



Empirical formula	C ₂₀ H ₁₈ O ₂ S	
Formula weight	322.40	
Temperature	123(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 7.6004(7) Å	a = 90°.
	b = 13.6333(13) Å	b = 90°.
	c = 15.7879(14) Å	g = 90°.
Volume	1635.9(3) Å ³	
	153	

Anhang

Z	4
Density (calculated)	1.309 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.806 mm ⁻¹
F(000)	680
Crystal size	0.102 x 0.058 x 0.014 mm ³
Theta range for data collection	4.285 to 80.446°.
Index ranges	-6<=h<=9, -17<=k<=17, -19<=l<=19
Reflections collected	21254
Independent reflections	3551 [R(int) = 0.0321]
Completeness to theta = 67.679°	99.9 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7543 and 0.6820
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3551 / 0 / 280
Goodness-of-fit on F ²	1.049
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0261, wR2 = 0.0702
R indices (all data)	R1 = 0.0266, wR2 = 0.0707
Absolute structure parameter	-0.007(5)
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.320 and -0.237 e.Å ⁻³

Tabelle 4: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **142**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
S(1)	7494(1)	3835(1)	2279(1)	22(1)
O(1)	7260(2)	4404(1)	3084(1)	32(1)
O(2)	7360(2)	1543(1)	2633(1)	23(1)
C(1)	9674(2)	3323(1)	2314(1)	21(1)
C(2)	10940(2)	3768(1)	2824(1)	25(1)
C(3)	12663(3)	3429(1)	2794(1)	28(1)
C(4)	13099(2)	2658(1)	2261(1)	29(1)
C(5)	11810(2)	2189(1)	1784(1)	25(1)
C(6)	10061(2)	2503(1)	1814(1)	20(1)
C(7)	8691(2)	1949(1)	1334(1)	20(1)
C(8)	8775(3)	1868(1)	454(1)	25(1)
C(9)	7589(3)	1285(1)	9(1)	28(1)
C(10)	6301(3)	779(2)	448(1)	28(1)
C(11)	6167(2)	851(1)	1329(1)	24(1)
C(12)	7365(2)	1430(1)	1768(1)	20(1)
C(13)	6250(3)	904(1)	3118(1)	27(1)
C(14)	7889(2)	4743(1)	1474(1)	21(1)
C(15)	6945(2)	4702(2)	723(1)	26(1)
C(16)	7100(3)	5466(2)	143(1)	30(1)
C(17)	8169(2)	6273(1)	310(1)	26(1)
C(18)	9114(3)	6292(1)	1069(1)	26(1)
C(19)	8981(2)	5530(1)	1647(1)	24(1)
C(20)	8327(4)	7120(2)	-299(1)	38(1)

Tabelle 5: Bond lengths [Å] and angles [°] for **142**.

S(1)-O(1)	1.4997(13)
S(1)-C(14)	1.7986(17)
S(1)-C(1)	1.7993(17)
O(2)-C(12)	1.374(2)
O(2)-C(13)	1.434(2)
C(1)-C(2)	1.393(3)
C(1)-C(6)	1.400(2)
C(2)-C(3)	1.389(3)
C(2)-H(1)	1.00(3)
C(3)-C(4)	1.387(3)
C(3)-H(2)	0.94(3)
C(4)-C(5)	1.392(3)
C(4)-H(3)	0.94(3)
C(5)-C(6)	1.398(2)
C(5)-H(4)	0.95(3)
C(6)-C(7)	1.493(2)
C(7)-C(8)	1.395(2)
C(7)-C(12)	1.410(2)
C(8)-C(9)	1.391(3)
C(8)-H(5)	0.93(2)
C(9)-C(10)	1.383(3)
C(9)-H(6)	0.98(2)
C(10)-C(11)	1.398(3)
C(10)-H(7)	0.97(3)
C(11)-C(12)	1.390(3)
C(11)-H(8)	0.94(3)
C(13)-H(9)	0.97(3)
C(13)-H(10)	1.00(3)
C(13)-H(11)	0.94(3)
C(14)-C(19)	1.384(3)
C(14)-C(15)	1.388(3)
C(15)-C(16)	1.392(3)
C(15)-H(12)	0.97(3)
C(16)-C(17)	1.393(3)
C(16)-H(13)	0.96(3)
C(17)-C(18)	1.397(3)
C(17)-C(20)	1.507(3)

Anhang

C(18)-C(19)	1.386(3)
C(18)-H(14)	0.96(3)
C(19)-H(15)	0.97(2)
C(20)-H(16)	0.94(5)
C(20)-H(17)	0.91(4)
C(20)-H(18)	0.95(4)
O(1)-S(1)-C(14)	105.23(8)
O(1)-S(1)-C(1)	106.46(9)
C(14)-S(1)-C(1)	97.76(8)
C(12)-O(2)-C(13)	117.63(14)
C(2)-C(1)-C(6)	121.90(16)
C(2)-C(1)-S(1)	119.02(14)
C(6)-C(1)-S(1)	119.06(13)
C(3)-C(2)-C(1)	119.11(18)
C(3)-C(2)-H(1)	121.9(16)
C(1)-C(2)-H(1)	119.0(16)
C(4)-C(3)-C(2)	119.86(19)
C(4)-C(3)-H(2)	117.8(15)
C(2)-C(3)-H(2)	122.3(15)
C(3)-C(4)-C(5)	120.56(18)
C(3)-C(4)-H(3)	120.7(18)
C(5)-C(4)-H(3)	118.7(18)
C(4)-C(5)-C(6)	120.70(18)
C(4)-C(5)-H(4)	121.8(15)
C(6)-C(5)-H(4)	117.5(15)
C(5)-C(6)-C(1)	117.63(16)
C(5)-C(6)-C(7)	119.41(16)
C(1)-C(6)-C(7)	122.95(15)
C(8)-C(7)-C(12)	118.48(17)
C(8)-C(7)-C(6)	120.96(16)
C(12)-C(7)-C(6)	120.36(15)
C(9)-C(8)-C(7)	121.20(18)
C(9)-C(8)-H(5)	118.9(14)
C(7)-C(8)-H(5)	119.8(14)
C(10)-C(9)-C(8)	119.40(17)
C(10)-C(9)-H(6)	121.3(14)
C(8)-C(9)-H(6)	119.3(14)
C(9)-C(10)-C(11)	120.97(18)

Anhang

C(9)-C(10)-H(7)	120.7(16)
C(11)-C(10)-H(7)	118.4(16)
C(12)-C(11)-C(10)	119.22(18)
C(12)-C(11)-H(8)	123.2(14)
C(10)-C(11)-H(8)	117.6(14)
O(2)-C(12)-C(11)	123.88(16)
O(2)-C(12)-C(7)	115.39(15)
C(11)-C(12)-C(7)	120.72(16)
O(2)-C(13)-H(9)	105.8(19)
O(2)-C(13)-H(10)	110.1(18)
H(9)-C(13)-H(10)	107(3)
O(2)-C(13)-H(11)	110.8(16)
H(9)-C(13)-H(11)	113(2)
H(10)-C(13)-H(11)	109(2)
C(19)-C(14)-C(15)	120.64(17)
C(19)-C(14)-S(1)	119.67(13)
C(15)-C(14)-S(1)	119.30(14)
C(14)-C(15)-C(16)	119.23(18)
C(14)-C(15)-H(12)	117.7(14)
C(16)-C(15)-H(12)	123.1(14)
C(15)-C(16)-C(17)	121.05(17)
C(15)-C(16)-H(13)	121.2(17)
C(17)-C(16)-H(13)	117.7(17)
C(16)-C(17)-C(18)	118.50(17)
C(16)-C(17)-C(20)	122.01(18)
C(18)-C(17)-C(20)	119.49(19)
C(19)-C(18)-C(17)	120.88(18)
C(19)-C(18)-H(14)	119.6(14)
C(17)-C(18)-H(14)	119.5(14)
C(14)-C(19)-C(18)	119.68(16)
C(14)-C(19)-H(15)	120.7(15)
C(18)-C(19)-H(15)	119.3(15)
C(17)-C(20)-H(16)	113(3)
C(17)-C(20)-H(17)	109(2)
H(16)-C(20)-H(17)	107(3)
C(17)-C(20)-H(18)	110(2)
H(16)-C(20)-H(18)	110(3)
H(17)-C(20)-H(18)	109(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

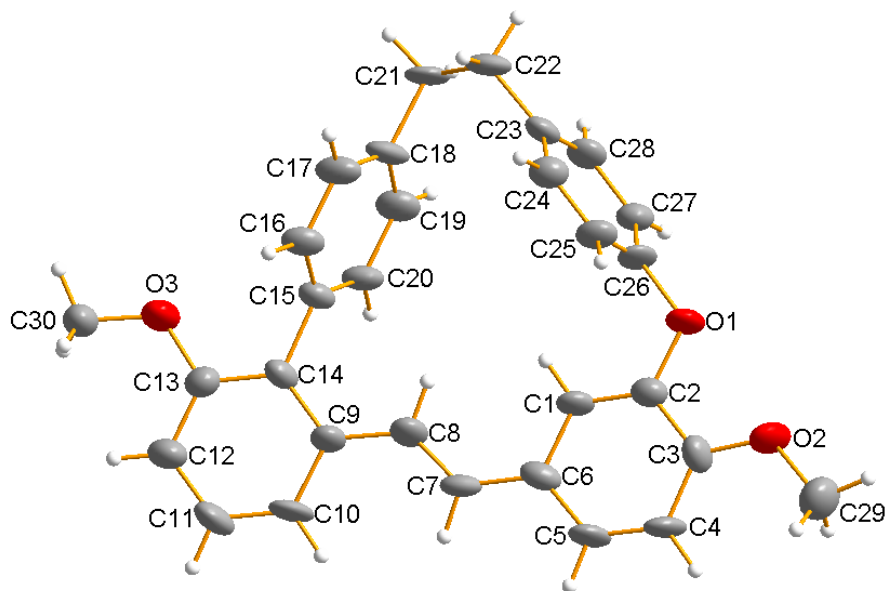
Tabelle 6: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **142**. The anisotropic

displacement factor exponent takes the form: $-2p^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
S(1)	17(1)	22(1)	27(1)	0(1)	4(1)	1(1)
O(1)	34(1)	34(1)	26(1)	-1(1)	8(1)	6(1)
O(2)	22(1)	24(1)	24(1)	2(1)	3(1)	-5(1)
C(1)	18(1)	19(1)	25(1)	4(1)	2(1)	0(1)
C(2)	25(1)	19(1)	30(1)	3(1)	-4(1)	-2(1)
C(3)	23(1)	23(1)	39(1)	7(1)	-8(1)	-4(1)
C(4)	16(1)	25(1)	45(1)	9(1)	-1(1)	1(1)
C(5)	19(1)	22(1)	34(1)	4(1)	3(1)	2(1)
C(6)	17(1)	18(1)	24(1)	4(1)	2(1)	-1(1)
C(7)	17(1)	18(1)	26(1)	0(1)	1(1)	2(1)
C(8)	23(1)	25(1)	27(1)	1(1)	4(1)	1(1)
C(9)	30(1)	30(1)	25(1)	-2(1)	-3(1)	4(1)
C(10)	25(1)	26(1)	34(1)	-4(1)	-7(1)	1(1)
C(11)	19(1)	21(1)	32(1)	2(1)	-1(1)	0(1)
C(12)	18(1)	19(1)	24(1)	1(1)	2(1)	3(1)
C(13)	27(1)	24(1)	29(1)	5(1)	5(1)	-1(1)
C(14)	18(1)	21(1)	23(1)	-2(1)	4(1)	3(1)
C(15)	21(1)	29(1)	28(1)	-5(1)	-2(1)	1(1)
C(16)	28(1)	38(1)	22(1)	-2(1)	-5(1)	6(1)
C(17)	28(1)	28(1)	23(1)	0(1)	2(1)	8(1)
C(18)	29(1)	22(1)	28(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(19)	23(1)	24(1)	24(1)	-1(1)	-3(1)	1(1)
C(20)	49(1)	35(1)	30(1)	7(1)	0(1)	6(1)

Tabelle 7: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$)for **142**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	10590(40)	4330(20)	3188(16)	36(7)
H(2)	13560(30)	3692(18)	3139(15)	29(6)
H(3)	14270(40)	2440(20)	2213(17)	40(7)
H(4)	12070(30)	1626(18)	1446(15)	29(6)
H(5)	9650(30)	2198(17)	155(14)	22(5)
H(6)	7680(30)	1244(15)	-607(15)	26(5)
H(7)	5450(40)	380(20)	149(16)	37(7)
H(8)	5240(30)	516(19)	1593(15)	28(6)
H(9)	6570(40)	1010(20)	3700(20)	49(8)
H(10)	6520(40)	210(20)	2982(19)	49(8)
H(11)	5060(40)	1027(19)	3002(16)	31(6)
H(12)	6190(30)	4136(19)	631(15)	28(6)
H(13)	6440(40)	5470(20)	-377(18)	39(7)
H(14)	9820(30)	6852(19)	1201(14)	28(6)
H(15)	9560(30)	5589(19)	2194(15)	28(6)
H(16)	9490(60)	7210(30)	-490(30)	90(13)
H(17)	8010(50)	7680(30)	-30(20)	59(9)
H(18)	7570(50)	7020(30)	-770(20)	73(10)

Röntgenstrukturanalyse von **148**:

Empirical formula	C ₃₀ H ₂₆ O ₃	
Formula weight	434.51	
Temperature	142(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 9.294(6) Å	a = 66.030(14)°.
	b = 10.892(7) Å	b = 83.036(16)°.
	c = 12.639(8) Å	g = 78.718(16)°.
Volume	1145.2(13) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.260 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.080 mm ⁻¹	
F(000)	460	
Crystal size	? x ? x ? mm ³	
Theta range for data collection	1.765 to 27.131°.	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	12191	
Independent reflections	4915 [R(int) = 0.1974]	
Completeness to theta = 25.242°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7454 and 0.6052	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
	161	

Anhang

Data / restraints / parameters	4915 / 0 / 300
Goodness-of-fit on F^2	0.885
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0928, wR2 = 0.1752
R indices (all data)	R1 = 0.3657, wR2 = 0.2735
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.237 and -0.255 e.Å ⁻³

Tabelle 8: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **148**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	7948(5)	8510(4)	12062(4)	50(2)
O(2)	8251(6)	5972(5)	13513(4)	55(2)
O(3)	6591(6)	11938(5)	4135(5)	62(2)
C(1)	8109(8)	7852(7)	10421(6)	42(2)
C(2)	8094(8)	7548(7)	11571(7)	41(2)
C(3)	8289(8)	6191(8)	12380(6)	43(2)
C(4)	8451(8)	5162(6)	11950(7)	47(2)
C(5)	8436(8)	5516(7)	10778(7)	48(2)
C(6)	8267(8)	6856(7)	9947(7)	43(2)
C(7)	8238(7)	7219(7)	8711(7)	41(2)
C(8)	7875(8)	8442(7)	7901(7)	51(2)
C(9)	7722(8)	8847(7)	6679(7)	44(2)
C(10)	7910(8)	7873(7)	6164(7)	56(2)
C(11)	7692(9)	8230(8)	5019(7)	60(3)
C(12)	7194(8)	9589(7)	4308(7)	56(2)
C(13)	7010(8)	10571(7)	4789(7)	46(2)
C(14)	7282(8)	10215(7)	5949(6)	41(2)
C(15)	7174(9)	11319(7)	6408(6)	40(2)
C(16)	5855(8)	12161(7)	6459(6)	44(2)
C(17)	5760(8)	13135(6)	6926(6)	49(2)
C(18)	7023(9)	13292(7)	7327(6)	47(2)
C(19)	8334(9)	12490(7)	7226(6)	52(2)
C(20)	8444(8)	11491(6)	6760(6)	44(2)
C(21)	6999(8)	14349(6)	7839(6)	50(2)
C(22)	6153(8)	14008(6)	9014(6)	52(2)
C(23)	6611(9)	12580(7)	9853(6)	42(2)
C(24)	5602(8)	11670(7)	10296(6)	48(2)
C(25)	6062(9)	10341(7)	11030(7)	47(2)
C(26)	7481(9)	9873(7)	11326(6)	45(2)
C(27)	8532(8)	10732(7)	10936(6)	41(2)
C(28)	8042(9)	12082(7)	10200(6)	47(2)
C(29)	8429(9)	4620(7)	14343(6)	72(3)
C(30)	6190(9)	12334(7)	2985(6)	59(2)

Tabelle 9: Bond lengths [Å] and angles [°] for **148**.

O(1)-C(2)	1.397(7)
O(1)-C(26)	1.408(8)
O(2)-C(3)	1.350(7)
O(2)-C(29)	1.411(7)
O(3)-C(13)	1.380(8)
O(3)-C(30)	1.412(7)
C(1)-C(2)	1.352(9)
C(1)-C(6)	1.414(8)
C(1)-H(1)	0.9500
C(2)-C(3)	1.406(9)
C(3)-C(4)	1.409(8)
C(4)-C(5)	1.371(9)
C(4)-H(4)	0.9500
C(5)-C(6)	1.401(9)
C(5)-H(5)	0.9500
C(6)-C(7)	1.449(9)
C(7)-C(8)	1.318(9)
C(7)-H(7)	0.9500
C(8)-C(9)	1.440(9)
C(8)-H(8)	0.9500
C(9)-C(14)	1.405(9)
C(9)-C(10)	1.428(8)
C(10)-C(11)	1.367(9)
C(10)-H(10)	0.9500
C(11)-C(12)	1.402(10)
C(11)-H(11)	0.9500
C(12)-C(13)	1.405(9)
C(12)-H(12)	0.9500
C(13)-C(14)	1.397(9)
C(14)-C(15)	1.516(8)
C(15)-C(20)	1.381(8)
C(15)-C(16)	1.391(9)
C(16)-C(17)	1.394(8)
C(16)-H(16)	0.9500
C(17)-C(18)	1.399(9)
C(17)-H(17)	0.9500
C(18)-C(19)	1.379(9)

Anhang

C(18)-C(21)	1.529(8)
C(19)-C(20)	1.416(8)
C(19)-H(19)	0.9500
C(20)-H(20)	0.9500
C(21)-C(22)	1.531(9)
C(21)-H(21A)	0.9900
C(21)-H(21B)	0.9900
C(22)-C(23)	1.495(9)
C(22)-H(22A)	0.9900
C(22)-H(22B)	0.9900
C(23)-C(28)	1.386(9)
C(23)-C(24)	1.400(8)
C(24)-C(25)	1.379(9)
C(24)-H(24)	0.9500
C(25)-C(26)	1.357(9)
C(25)-H(25)	0.9500
C(26)-C(27)	1.393(8)
C(27)-C(28)	1.402(9)
C(27)-H(27)	0.9500
C(28)-H(28)	0.9500
C(29)-H(29A)	0.9800
C(29)-H(29B)	0.9800
C(29)-H(29C)	0.9800
C(30)-H(30A)	0.9800
C(30)-H(30B)	0.9800
C(30)-H(30C)	0.9800
C(2)-O(1)-C(26)	116.2(6)
C(3)-O(2)-C(29)	118.8(6)
C(13)-O(3)-C(30)	118.5(6)
C(2)-C(1)-C(6)	123.5(7)
C(2)-C(1)-H(1)	118.3
C(6)-C(1)-H(1)	118.3
C(1)-C(2)-O(1)	124.7(7)
C(1)-C(2)-C(3)	121.2(7)
O(1)-C(2)-C(3)	114.1(7)
O(2)-C(3)-C(2)	117.6(7)
O(2)-C(3)-C(4)	124.9(7)
C(2)-C(3)-C(4)	117.5(7)

Anhang

C(5)-C(4)-C(3)	119.4(7)
C(5)-C(4)-H(4)	120.3
C(3)-C(4)-H(4)	120.3
C(4)-C(5)-C(6)	124.7(7)
C(4)-C(5)-H(5)	117.7
C(6)-C(5)-H(5)	117.7
C(5)-C(6)-C(1)	113.8(7)
C(5)-C(6)-C(7)	124.2(6)
C(1)-C(6)-C(7)	122.0(7)
C(8)-C(7)-C(6)	127.4(7)
C(8)-C(7)-H(7)	116.3
C(6)-C(7)-H(7)	116.3
C(7)-C(8)-C(9)	129.7(7)
C(7)-C(8)-H(8)	115.1
C(9)-C(8)-H(8)	115.1
C(14)-C(9)-C(10)	116.6(7)
C(14)-C(9)-C(8)	121.4(7)
C(10)-C(9)-C(8)	121.8(7)
C(11)-C(10)-C(9)	122.7(7)
C(11)-C(10)-H(10)	118.7
C(9)-C(10)-H(10)	118.7
C(10)-C(11)-C(12)	120.3(7)
C(10)-C(11)-H(11)	119.9
C(12)-C(11)-H(11)	119.9
C(11)-C(12)-C(13)	118.2(8)
C(11)-C(12)-H(12)	120.9
C(13)-C(12)-H(12)	120.9
O(3)-C(13)-C(14)	116.6(7)
O(3)-C(13)-C(12)	121.8(7)
C(14)-C(13)-C(12)	121.6(7)
C(13)-C(14)-C(9)	120.5(7)
C(13)-C(14)-C(15)	119.7(7)
C(9)-C(14)-C(15)	119.7(7)
C(20)-C(15)-C(16)	120.2(6)
C(20)-C(15)-C(14)	117.8(7)
C(16)-C(15)-C(14)	122.0(7)
C(15)-C(16)-C(17)	121.3(7)
C(15)-C(16)-H(16)	119.3
C(17)-C(16)-H(16)	119.3

Anhang

C(16)-C(17)-C(18)	119.3(7)
C(16)-C(17)-H(17)	120.3
C(18)-C(17)-H(17)	120.3
C(19)-C(18)-C(17)	118.7(7)
C(19)-C(18)-C(21)	119.2(7)
C(17)-C(18)-C(21)	122.1(7)
C(18)-C(19)-C(20)	122.5(7)
C(18)-C(19)-H(19)	118.7
C(20)-C(19)-H(19)	118.7
C(15)-C(20)-C(19)	117.8(7)
C(15)-C(20)-H(20)	121.1
C(19)-C(20)-H(20)	121.1
C(18)-C(21)-C(22)	112.8(5)
C(18)-C(21)-H(21A)	109.0
C(22)-C(21)-H(21A)	109.0
C(18)-C(21)-H(21B)	109.0
C(22)-C(21)-H(21B)	109.0
H(21A)-C(21)-H(21B)	107.8
C(23)-C(22)-C(21)	113.2(6)
C(23)-C(22)-H(22A)	108.9
C(21)-C(22)-H(22A)	108.9
C(23)-C(22)-H(22B)	108.9
C(21)-C(22)-H(22B)	108.9
H(22A)-C(22)-H(22B)	107.7
C(28)-C(23)-C(24)	117.0(7)
C(28)-C(23)-C(22)	122.3(7)
C(24)-C(23)-C(22)	120.6(8)
C(25)-C(24)-C(23)	119.7(8)
C(25)-C(24)-H(24)	120.1
C(23)-C(24)-H(24)	120.1
C(26)-C(25)-C(24)	121.8(7)
C(26)-C(25)-H(25)	119.1
C(24)-C(25)-H(25)	119.1
C(25)-C(26)-C(27)	121.3(7)
C(25)-C(26)-O(1)	121.6(6)
C(27)-C(26)-O(1)	117.1(7)
C(26)-C(27)-C(28)	116.0(7)
C(26)-C(27)-H(27)	122.0
C(28)-C(27)-H(27)	122.0

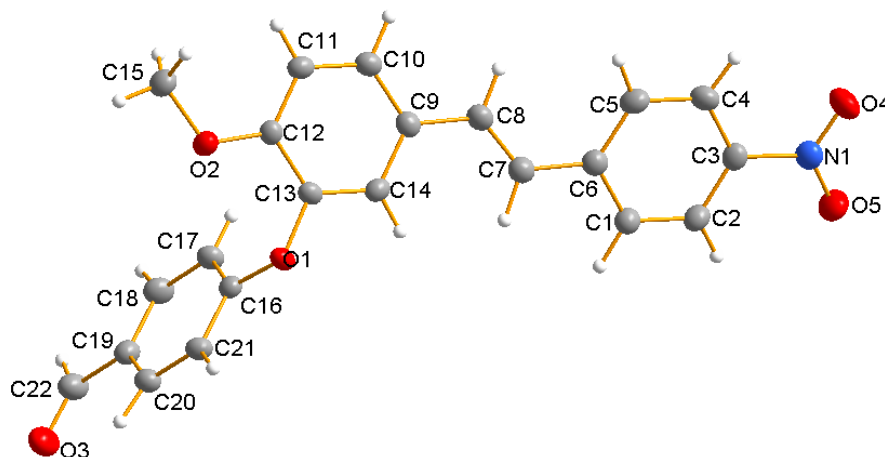
Anhang

C(23)-C(28)-C(27)	124.1(7)
C(23)-C(28)-H(28)	118.0
C(27)-C(28)-H(28)	118.0
O(2)-C(29)-H(29A)	109.5
O(2)-C(29)-H(29B)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29B)	109.5
O(2)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29B)-C(29)-H(29C)	109.5
O(3)-C(30)-H(30A)	109.5
O(3)-C(30)-H(30B)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5
O(3)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabelle 19: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **151**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2p^2 [h^2 a^*2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(1)	82(4)	24(3)	52(4)	-17(3)	-6(3)	-17(3)
O(2)	86(4)	26(3)	48(4)	-7(3)	6(3)	-22(3)
O(3)	107(5)	34(3)	52(4)	-18(3)	-13(4)	-17(3)
C(1)	62(6)	21(4)	46(5)	-14(4)	2(5)	-16(4)
C(2)	47(5)	32(5)	48(5)	-18(5)	-4(4)	-9(4)
C(3)	58(6)	47(5)	28(5)	-16(5)	3(4)	-20(4)
C(4)	74(6)	17(4)	51(6)	-16(4)	12(5)	-14(4)
C(5)	75(6)	23(4)	54(6)	-21(4)	9(5)	-21(4)
C(6)	46(5)	39(5)	55(6)	-31(5)	5(4)	-11(4)
C(7)	50(5)	22(4)	56(6)	-22(4)	3(4)	-5(4)
C(8)	82(7)	29(5)	47(6)	-16(4)	-5(5)	-21(4)
C(9)	70(6)	25(4)	42(5)	-14(4)	-6(5)	-15(4)
C(10)	93(7)	27(4)	64(6)	-29(5)	4(5)	-19(4)
C(11)	103(8)	49(6)	48(6)	-33(5)	7(5)	-27(5)
C(12)	79(7)	37(5)	60(6)	-26(5)	-16(5)	-3(4)
C(13)	60(6)	30(5)	45(6)	-13(4)	-10(5)	-4(4)
C(14)	63(6)	35(5)	33(5)	-19(4)	5(4)	-18(4)
C(15)	56(6)	30(4)	43(5)	-21(4)	3(4)	-13(4)
C(16)	48(6)	32(4)	61(6)	-24(4)	5(4)	-15(4)
C(17)	45(5)	33(4)	76(6)	-28(5)	-7(5)	-8(4)
C(18)	71(6)	28(4)	54(6)	-27(4)	14(5)	-19(4)
C(19)	63(6)	36(5)	66(6)	-24(5)	-2(5)	-18(4)
C(20)	52(6)	26(4)	61(6)	-22(4)	-2(4)	-7(4)
C(21)	72(6)	18(4)	66(6)	-23(4)	3(5)	-14(4)
C(22)	67(6)	25(4)	73(6)	-29(5)	-2(5)	-7(4)
C(23)	64(6)	32(5)	41(5)	-24(4)	-1(5)	-16(4)
C(24)	56(6)	36(5)	55(5)	-20(4)	-4(4)	-10(4)
C(25)	56(6)	28(5)	61(6)	-17(4)	-6(5)	-15(4)
C(26)	71(6)	17(4)	47(5)	-9(4)	0(5)	-20(4)
C(27)	53(6)	28(4)	46(5)	-18(4)	1(4)	-9(4)
C(28)	60(6)	33(5)	55(6)	-20(5)	-6(5)	-19(4)
C(29)	105(8)	52(6)	51(6)	-9(5)	-7(5)	-20(5)
C(30)	97(7)	37(5)	45(6)	-17(4)	-15(5)	-10(5)

Röntgenstrukturanalyse von **162**:

Empirical formula	C ₂₂ H ₁₇ N O ₅	
Formula weight	375.36	
Temperature	132(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 7.0569(6) Å	a = 90°.
	b = 35.012(3) Å	b = 104.838(3)°.
	c = 7.5039(6) Å	g = 90°.
Volume	1792.2(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.391 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.099 mm ⁻¹	
F(000)	784	
Crystal size	0.441 x 0.194 x 0.032 mm ³	
Theta range for data collection	1.163 to 29.600°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -48 ≤ k ≤ 48, -10 ≤ l ≤ 10	
Reflections collected	32050	
Independent reflections	5041 [R(int) = 0.0619]	
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7459 and 0.7101	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	

Anhang

Data / restraints / parameters	5041 / 0 / 321
Goodness-of-fit on F^2	1.017
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0513, wR2 = 0.1068
R indices (all data)	R1 = 0.0987, wR2 = 0.1255
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.290 and -0.220 e. \AA^{-3}

Tabelle 10: Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **162**. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2538(2)	510(1)	6412(2)	24(1)
O(2)	-679(2)	915(1)	4922(2)	28(1)
O(3)	2399(2)	-533(1)	-604(2)	41(1)
O(4)	14521(2)	2481(1)	15158(2)	41(1)
O(5)	16299(2)	2044(1)	14338(2)	42(1)
N(1)	14708(2)	2198(1)	14246(2)	30(1)
C(1)	11432(3)	1527(1)	11041(2)	28(1)
C(2)	13100(3)	1690(1)	12154(2)	28(1)
C(3)	12951(2)	2035(1)	13004(2)	25(1)
C(4)	11176(3)	2223(1)	12750(3)	29(1)
C(5)	9516(3)	2060(1)	11600(3)	30(1)
C(6)	9613(3)	1709(1)	10737(2)	25(1)
C(7)	7878(3)	1514(1)	9582(2)	28(1)
C(8)	6132(3)	1672(1)	8921(2)	27(1)
C(9)	4365(3)	1476(1)	7855(2)	24(1)
C(10)	2667(3)	1684(1)	7120(2)	26(1)
C(11)	943(3)	1511(1)	6136(2)	24(1)
C(12)	895(2)	1120(1)	5861(2)	22(1)
C(13)	2597(2)	907(1)	6588(2)	22(1)
C(14)	4295(3)	1078(1)	7575(2)	24(1)
C(15)	-2436(3)	1122(1)	4120(3)	30(1)
C(16)	2516(2)	356(1)	4715(2)	21(1)
C(17)	2780(3)	570(1)	3250(2)	26(1)
C(18)	2787(3)	386(1)	1615(3)	30(1)
C(19)	2511(3)	-7(1)	1440(2)	26(1)
C(20)	2227(3)	-216(1)	2928(2)	26(1)
C(21)	2231(3)	-38(1)	4559(2)	24(1)
C(22)	2554(3)	-193(1)	-308(3)	34(1)

Tabelle 11: Bond lengths [Å] and angles [°] for **162**.

O(1)-C(16)	1.3803(19)
O(1)-C(13)	1.3950(18)
O(2)-C(12)	1.3581(19)
O(2)-C(15)	1.428(2)
O(3)-C(22)	1.211(2)
O(4)-N(1)	1.2295(19)
O(5)-N(1)	1.2308(19)
N(1)-C(3)	1.463(2)
C(1)-C(2)	1.381(3)
C(1)-C(6)	1.398(2)
C(2)-C(3)	1.380(2)
C(3)-C(4)	1.384(2)
C(4)-C(5)	1.387(3)
C(5)-C(6)	1.401(2)
C(6)-C(7)	1.473(2)
C(7)-C(8)	1.325(2)
C(8)-C(9)	1.468(2)
C(9)-C(10)	1.391(2)
C(9)-C(14)	1.408(2)
C(10)-C(11)	1.390(2)
C(11)-C(12)	1.384(2)
C(12)-C(13)	1.400(2)
C(13)-C(14)	1.374(2)
C(16)-C(17)	1.383(2)
C(16)-C(21)	1.394(2)
C(17)-C(18)	1.387(2)
C(18)-C(19)	1.390(2)
C(19)-C(20)	1.393(2)
C(19)-C(22)	1.471(3)
C(20)-C(21)	1.373(2)
C(16)-O(1)-C(13)	118.12(12)
C(12)-O(2)-C(15)	117.23(13)
O(4)-N(1)-O(5)	123.22(16)
O(4)-N(1)-C(3)	118.31(15)
O(5)-N(1)-C(3)	118.47(15)
C(2)-C(1)-C(6)	121.03(17)

Anhang

C(3)-C(2)-C(1)	119.16(17)
C(2)-C(3)-C(4)	121.68(16)
C(2)-C(3)-N(1)	118.88(16)
C(4)-C(3)-N(1)	119.42(16)
C(3)-C(4)-C(5)	118.71(17)
C(4)-C(5)-C(6)	121.00(17)
C(1)-C(6)-C(5)	118.40(16)
C(1)-C(6)-C(7)	118.43(16)
C(5)-C(6)-C(7)	123.12(16)
C(8)-C(7)-C(6)	125.53(17)
C(7)-C(8)-C(9)	126.02(17)
C(10)-C(9)-C(14)	117.82(16)
C(10)-C(9)-C(8)	119.71(15)
C(14)-C(9)-C(8)	122.46(16)
C(11)-C(10)-C(9)	122.01(16)
C(12)-C(11)-C(10)	119.64(16)
O(2)-C(12)-C(11)	125.86(15)
O(2)-C(12)-C(13)	115.24(14)
C(11)-C(12)-C(13)	118.90(15)
C(14)-C(13)-O(1)	118.96(14)
C(14)-C(13)-C(12)	121.43(15)
O(1)-C(13)-C(12)	119.47(14)
C(13)-C(14)-C(9)	120.19(16)
O(1)-C(16)-C(17)	123.23(15)
O(1)-C(16)-C(21)	115.65(14)
C(17)-C(16)-C(21)	121.11(16)
C(16)-C(17)-C(18)	118.81(16)
C(17)-C(18)-C(19)	120.77(17)
C(18)-C(19)-C(20)	119.34(16)
C(18)-C(19)-C(22)	119.14(16)
C(20)-C(19)-C(22)	121.52(16)
C(21)-C(20)-C(19)	120.56(17)
C(20)-C(21)-C(16)	119.40(16)
O(3)-C(22)-C(19)	125.17(18)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabelle 12: Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **162**. The anisotropicdisplacement factor exponent takes the form: $-2p^2 [h^2 a^2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(1)	33(1)	18(1)	21(1)	-1(1)	6(1)	0(1)
O(2)	23(1)	24(1)	33(1)	2(1)	2(1)	0(1)
O(3)	53(1)	36(1)	32(1)	-6(1)	9(1)	6(1)
O(4)	39(1)	32(1)	52(1)	-14(1)	11(1)	-8(1)
O(5)	24(1)	44(1)	54(1)	-5(1)	3(1)	2(1)
N(1)	28(1)	28(1)	34(1)	2(1)	7(1)	-5(1)
C(1)	27(1)	29(1)	26(1)	-1(1)	6(1)	1(1)
C(2)	24(1)	32(1)	27(1)	2(1)	6(1)	3(1)
C(3)	23(1)	26(1)	25(1)	5(1)	7(1)	-4(1)
C(4)	30(1)	22(1)	36(1)	0(1)	11(1)	-1(1)
C(5)	25(1)	28(1)	37(1)	4(1)	10(1)	2(1)
C(6)	27(1)	26(1)	24(1)	2(1)	8(1)	-1(1)
C(7)	30(1)	27(1)	26(1)	0(1)	7(1)	-1(1)
C(8)	30(1)	23(1)	29(1)	0(1)	7(1)	-3(1)
C(9)	25(1)	24(1)	23(1)	-1(1)	9(1)	-3(1)
C(10)	30(1)	22(1)	27(1)	1(1)	9(1)	0(1)
C(11)	27(1)	22(1)	25(1)	2(1)	8(1)	4(1)
C(12)	22(1)	22(1)	21(1)	2(1)	6(1)	-2(1)
C(13)	29(1)	18(1)	20(1)	1(1)	6(1)	0(1)
C(14)	24(1)	25(1)	22(1)	2(1)	6(1)	4(1)
C(15)	23(1)	32(1)	35(1)	1(1)	5(1)	1(1)
C(16)	19(1)	21(1)	23(1)	1(1)	4(1)	1(1)
C(17)	30(1)	20(1)	29(1)	2(1)	9(1)	-1(1)
C(18)	38(1)	28(1)	27(1)	6(1)	13(1)	3(1)
C(19)	27(1)	26(1)	23(1)	1(1)	6(1)	4(1)
C(20)	27(1)	22(1)	28(1)	0(1)	8(1)	1(1)
C(21)	27(1)	20(1)	27(1)	3(1)	9(1)	1(1)
C(22)	45(1)	30(1)	28(1)	2(1)	10(1)	7(1)

Tabelle 13: Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$)for **162**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	11540(30)	1272(5)	10430(30)	32(5)
H(2)	14320(30)	1574(5)	12270(30)	34(5)
H(3)	11150(20)	2455(5)	13440(20)	23(5)
H(4)	8390(30)	2203(6)	11520(30)	41(6)
H(5)	8120(30)	1237(6)	9350(30)	35(5)
H(6)	5980(30)	1945(6)	9170(30)	36(5)
H(7)	2660(30)	1966(6)	7320(30)	37(5)
H(8)	-150(30)	1669(5)	5680(20)	28(5)
H(9)	5310(30)	919(5)	8050(20)	26(5)
H(10)	-3300(30)	940(6)	3450(30)	38(5)
H(11)	-2160(30)	1325(5)	3270(30)	31(5)
H(12)	-2930(30)	1242(6)	5120(30)	38(5)
H(13)	2950(30)	834(6)	3370(30)	35(5)
H(14)	2930(30)	530(5)	520(30)	36(5)
H(15)	1930(30)	-488(6)	2660(30)	35(5)
H(16)	2010(30)	-186(5)	5600(20)	28(5)
H(17)	2760(30)	-6(6)	-1320(30)	47(6)

8. Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Speicher für die interessante Themenstellung, sowie für das stets offene Ohr, für jede interessante Idee oder auch fürs Ausdiskutieren einiger Hirngespinnste meinerseits.

Bei Herrn Prof. Dr. Jauch bedanke ich mich für die Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit und die Diskussionsbereitschaft zwischen Tür und Angel.

Herrn Dr. Hollemeyer und Christian Schütz/ Philine Kirsch (HIPS) danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Meinen Laborpartnerinnen Laura Stief und Sarah Bauspieß und meinen Laborpartnern Tobias Sauter, Yannick Kiefer und Jeremy Arweiler sowie allen ehemaligen Laborpartnern und Partnerinnen danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und die witzige und lockere Arbeitsatmosphäre. Behaltet eure Nerven und lasst den Hass fließen ☺!

Den Mitgliedern des Arbeitskreises Jauch Julien König, Danjano Trenz, Tobias Jung, Julian Lehnhof, Sebastian Frey und David Hartmann danke ich für ihre Hilfsbereitschaft, das angenehme Arbeitsklima auf unserem Stockwerk und die lustigen Skat-/ Doppelkopfrunden in den Mittagspausen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen ehemaligen Kommilitonen, die zu engen Freunden geworden sind, für jeden Spaß, jedes Leid und jede Prüfung, die wir gemeinsam überwunden haben: Nathalie Pistorius, Philine Kirsch, Sarah, Kappler, Sarah Bauspieß, Jeannette Behr, Anna Zimmermann, Isabell Walter, Christian Schütz und alle anderen, die ich vergessen habe zu erwähnen. Ohne euch hätte ich das nicht geschafft.

Meinen Freunden Kathrin Metzger, Isabella Staroscik, Daniela Bommer, Matthias Hans, Michael Konrad und alle anderen, die ich jetzt nicht erwähne, danke ich für all die Zeit und den vielen Wein ☺.

Außerdem danke ich meinen Eltern Giuseppe und Dunja Biondo, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stehen, die mich finanziell und seelisch/moralisch sehr unterstützten und auch während den schlimmeren Phasen stets aufmunternde Worte fanden. Danke an meine Schwester Mara für den Zusammenhalt und die Zuneigung, die wir uns (oft) entgegenbringen. Wir gegen den Rest der Welt!

Meinem Mann Sebastian danke ich für all die Jahre, in denen wir zusammen bisher alles gemeistert haben. Vielen Dank für deine Unterstützung, deinen Witz und deine Liebe. Ich widme dir auch hiermit diese ellenlange Arbeit.

9. Literaturverzeichnis

- [1] H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 134–151.
- [2] H. Anton, L. Kraut, R. Mues, I. Z. Morales Maria, *Phytochem.* **1997**, *46*, 1069–1075.
- [3] Y. qiu Shi, X. jun Qu, Y. xiang Liao, C. feng Xie, Y. na Cheng, S. Li, H. xiang Lou, *Eur. J. Pharm.* **2008**, *584*, 66–71.
- [4] H. Morita, Y. Tomizawa, T. Tsuchiya, Y. Hirasawa, T. Hashimoto, Y. Asakawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 493–496.
- [5] T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 877–888.
- [6] D. Meidlinger, Enantioselektive Synthesen von Isoplagiochinen durch Atropselektive Heck-Reaktionen, Universität des Saarlandes, **2015**.
- [7] G. M. Keserü, M. Nógrádi, *Phytochem.* **1992**, *31*, 1573–1576.
- [8] T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Kan, M. Tori, Y. Asakawa, *Chem. Lett.* **1996**, 741–742.
- [9] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9283–9290.
- [10] J. M. Scher, J. Zapp, H. Becker, N. Kather, J. Kolz, A. Speicher, M. Dreyer, K. Maksimenka, G. Bringmann, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9877–9881.
- [11] A. Speicher, M. Groh, M. Henrich, A.-M. M. Huynh, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6760–6778.
- [12] A. Schaumlöffel, M. Groh, M. Knauer, A. Speicher, G. Bringmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6878–6887.
- [13] M. Zhang, S. W. Cui, P. C. K. Cheung, Q. Wang, *Trends Food Sc. Techn.* **2007**, *18*, 4–19.
- [14] R. A. Hughes, C. J. Moody, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8076–8101.
- [15] G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. a. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563.
- [16] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614–620.
- [17] M. Ōki, *Top. Stereochem.* **2007**, *14*, 1–81.
- [18] J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. LaPlante, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6516–6520.
- [19] D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1172–1193.
- [20] K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878.
- [21] K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina, J. B. McMahon, M. R. Boyd, L. L. Pannell, G. M. Cragg, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402–3405.
- [22] P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. I. Dawson, *Chem. Comm.* **1996**, 923.
- [23] S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restive, R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1335–1336.
- [24] E. R. Larson, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1982**, 521–525.
- [25] L. G. Monovich, Y. Le Huérou, M. Rönn, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 52–57.
- [26] Oikawa T.T., *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *3*, 2091.
- [27] G. Bringmann, S. Tasler, H. Endress, J. Kraus, K. Messer, M. Wohlfarth, W. Lobin, *J. Am. Chem.*

- Soc. **2001**, 123, 2703–2711.
- [28] J. Kleinschroth, H. Hopf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, 21, 469–480.
- [29] F. Vögtle, *Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 728, 17–20.
- [30] Devaney, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 53, 5329–5334.
- [31] S. Bräse, S. Dahmen, S. Höfener, F. Lauterwasser, M. Kreis, R. E. Ziegert, *Synlett* **2004**, 2647–2669.
- [32] S. E. Gibson, J. D. Knight, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1256–1269.
- [33] J. Canceill, L. Lacombe, A. Collet, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4230–4232.
- [34] H. Hopf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9808–9812.
- [35] A. de Meijere, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 8046–8050.
- [36] A. De Meijere, *Chem. uns. Zeit* **1982**, 13–22.
- [37] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1957**, 69, 341–404.
- [38] V. Martí-Centelles, M. D. Pandey, M. I. Burguete, S. V. Luis, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 8736–8834.
- [39] Z. Liu, S. K. M. Nalluri, J. Fraser Stoddart, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 2459–2478.
- [40] M. F. Semmelhack, L. S. Ryono, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3873–3875.
- [41] D. L. Boger, D. Yohannes, J. Zhou, M. A. Patane, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3420–3430.
- [42] R. Beugelmans, A. Bigot, M. Bois-Choussy, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 771–774.
- [43] A. Fürstner, F. Stelzer, H. Szillat, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11863–11869.
- [44] M. Y. Chang, C. L. Pai, H. P. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7705–7709.
- [45] P. Zhao, C. Beaudry, *Synlett* **2015**, 26, 1923–1929.
- [46] M. Toyota, T. Yoshida, Y. Kan, S. Takaoka, Y. Asakawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4745–4748.
- [47] K. Harada, K. Makino, N. Shima, H. Okuyama, T. Esumi, M. Kubo, H. Hioki, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Tetrahedron* **2013**, 69, 6959–6968.
- [48] P.-E. E. Broutin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3281–3284.
- [49] F. Colobert, V. Valdivia, S. Choppin, F. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khiar, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5130–5133.
- [50] C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 126, 14091–14095.
- [51] F. R. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2012**, 1, 2–7.
- [52] R. W. Baker, G. R. Pocock, M. V. Sargent, E. Twiss, *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, 4, 2423–2426.
- [53] M. Groh, D. Meidlinger, G. Bringmann, A. Speicher, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4548–4551.
- [54] D. Meidlinger, L. Marx, C. Bordeianu, S. Choppin, F. Colobert, A. Speicher, *Angew. Chem.* **2018**, 130, 9300–9304.
- [55] J. Jiang, B. Sun, Y. Y. F. Y. Wang, M. Cui, L. Zhang, C. Z. Cui, Y. Y. F. Y. Wang, X. G. Liu, H. X. Lou, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2382–2391.
- [56] T. Esumi, M. Wada, E. Mizushima, N. Sato, M. Kodama, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6941–6945.
- [57] P. Schmitz, M. Malter, G. Lorscheider, C. Schreiner, A. Carboni, S. Choppin, F. Colobert, A. Speicher, *Tetrahedron* **2016**, 72, 5230–5237.
- [58] P. Schmitz, Versuche Zur Synthese von cyclischen Bisbibenzyl-Naturstoffen durch (auch

- Atropselektive) Biarylkupplung, Universität des Saarlandes, **2012**.
- [59] A. Speicher, T. Backes, K. Hesidens, J. Kolz, *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 71.
- [60] B. Von Tollens, R. Fittig, *Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 303–323.
- [61] R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315.
- [62] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [63] A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571–4572.
- [64] T. Oh-e, N. Miyaoura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201–2208.
- [65] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [66] R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526–5531.
- [67] A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963.
- [68] Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738–4739.
- [69] W. Cabri, I. Candiani, S. De Bernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796–5800.
- [70] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417–1419.
- [71] A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571–4572.
- [72] S. P. Maddaford, N. G. Andersen, W. A. Cristofoli, B. A. Keay, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766–10773.
- [73] C. Wang, G. Wei, X. Yang, H. Yao, J. Jiang, J. Liu, M. Shen, X. Wu, J. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7338–44.
- [74] B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154–162.
- [75] R. A. Periana, G. Bhalla, W. J. Tenn, K. J. H. Young, X. Y. Liu, O. Mironov, C. J. Jones, V. R. Ziatdinov, *J. Mol. Cat.* **2004**, *220*, 7–25.
- [76] J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375.
- [77] A. Baquero, D. Gallego, *Open Chem.* **2018**, *16*, 1001–1058.
- [78] J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843–855.
- [79] T. Wesch, F. R. Leroux, F. Colobert, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2139–2144.
- [80] L. Yang, H. Huang, *Cat. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1099–1112.
- [81] L. Huang, D. Hackenberger, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12798–12802.
- [82] T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1972–1975.
- [83] Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 633–636.
- [84] Z. Lu, Y. Cui, Y. Jia, *Synthesis* **2011**, 2595–2599.
- [85] A. P. Pulis, D. J. Procter, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9996–10014.
- [86] C. B. Rauhut, L. Melzig, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3891–3894.
- [87] L. Melzig, C. B. Rauhut, N. Naredi-Rainer, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5362–5372.
- [88] J. L. G. Ruano, A. M. Martín-Castro, *Heteroatom Chem.* **2007**, *18*, 537–548.
- [89] J. L. García Ruano, J. Alemán, S. Catalán, V. Marcos, S. Monteagudo, A. Parra, C. Del Pozo, S. Fustero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7941–7944.
- [90] J. L. G. Ruano, A. M. Martín-Castro, F. Tato, E. Torrente, A. M. Poveda, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6317–6325.
- [91] R. Samanta, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5217–5220.

- [92] Q. Dherbassy, G. Schwertz, M. Chessé, C. K. Hazra, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1735–1743.
- [93] M. Groh, Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs und Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- /Riccardin-Typs, Universität Des Saarlandes, **2010**.
- [94] B. Das, K. Venkateswarlu, A. Majhi, V. Siddaiah, K. R. Reddy, *J. Mol. Cat.* **2007**, *267*, 30–33.
- [95] Y. M. Lee, M. E. Moon, V. Vajpayee, V. D. Filimonov, K. W. Chi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7418–7422.
- [96] E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel, *Synthesis* **2007**, 81–84.
- [97] Z. Hesse, Meier, in *Spektroskopische Methoden Der Organischen Chemie 7. Auflage*, **2005**, pp. 89–104.
- [98] D. Lamberty, Zur Synthese des axial-chiralen Isoriccardin C durch Atropdiastereoselektive Iodierung und Cyclisierung Nach HECK, **2016**.
- [99] Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6205–6212.
- [100] F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafoux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem.- A Eur. J.* **2012**, *18*, 14232–14236.
- [101] S. Kobayashi, H. Tanaka, H. Amii, K. Uneyama, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1547–1552.
- [102] M. Schinkel, I. Marek, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3977–3980.
- [103] I. A. Yaremenko, V. A. Vil', D. V. Demchuk, A. O. Terent'ev, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1647–1748.
- [104] Working with Hazardous Chemicals, *Org. Synth.* **2014**, *10*, 613.
- [105] R. E. Harmon, S. K. Gupta, D. J. Brown, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 21–52.
- [106] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *Inorg. Phys. Theor.* **1965**, 1711–1731.
- [107] G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1239–1244.
- [108] L. Jochum, Zur Synthese des axial - chiralen Riccardin D durch Atropdiastereoselektive Iodierung und Cyclisierung nach HECK, Universität des Saarlandes, **2017**.
- [109] Y. Shiobara, M. M. Kodama, C. Harada, P. Sciences, *Chem. Lett.* **1985**, 1587–1588.
- [110] A. S. et al Wagh, *Patent: New Route of Synthesis of m-Bromoanisole*, **2014**, 1779/MUM/2014.
- [111] L. D. Marciasini, J. Richard, B. Cacciuttolo, G. Sartori, M. Birepinte, L. Chabaud, S. Pinet, M. Pucheault, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 164–171.
- [112] R. J. Procter, M. Uzelac, J. Cid, P. J. Rushworth, M. J. Ingleson, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5760–5771.
- [113] P. Knochel, H. Eick, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 229–231.
- [114] X. Ju, M. Allen, P. Zhao, P. Salvo, F. B. Dyer, C. M. Beaudry, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12246–12252.
- [115] A. A. Friedman, J. Panteleev, J. Tsoung, V. Huynh, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9755–9758.
- [116] J. N. Buckler, E. S. Taher, N. J. Fraser, A. C. Willis, P. D. Carr, C. J. Jackson, M. G. Banwell, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7869–7886.