

# **Arbeiten zu einer neuen Strategie zur Synthese von Cavicularin**

## **Dissertation**

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

von

**M. Sc. Tobias Sauter**

Saarbrücken

2025

Tag des Kolloquiums: 18.07.2025

Dekan: Prof. Dr.-Ing. Dirk Bähre

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

Vorsitz: Prof. Dr. Christoph Wittmann

Akad. Mitarbeiter: Dr. Andreas Rammo

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2020 bis Oktober 2024 am Institut für organische Chemie an der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher angefertigt.

## Zusammenfassung

Das makrocyclische Bisbibenzyl Cavicularin wurde 1996 aus dem Lebermoos *Cavicularia densa* isoliert. Die einzigartige Struktur, die axiale und planare Chiralität kombiniert macht Cavicularin zu einer ebenso interessanten wie herausfordernden Zielverbindung in der Naturstoffsynthese. Bisher konnten einige sowohl racemische als auch atropselektive Synthesen von Cavicularin realisiert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde versucht eine neue Synthesestrategie zur atropselektiven Synthese von Cavicularin zu entwickeln. Diese Strategie basiert auf einer Makrocyclisierung durch Auxiliar-gesteuerte atropdiastereoselektive HECK-Reaktion. Als Auxiliar findet eine zur Biarylachse *ortho*-ständige *p*-Tolylsulfinylgruppe Verwendung.

## Summary

The macrocyclic Bisbibenzyl Cavicularin was isolated from the liverwort *Cavicularia densa* in 1996. Its unique structure combining axial and chiral chirality makes it an interesting and challenging target molecule in natural product synthesis. Until now some racemic as well as atroposelective syntheses have been carried out.

In this work it was attempted to develop a strategy towards the atroposelective synthesis of Cavicularin. This strategy based on a macrocyclization step via auxiliary-directed atropdiastereoselective HECK-reaction. A *p*-tolylsulfinyl group in *ortho* position to the biaryl axis was used as the auxiliary.

## Inhalt

Inhalt .....	I
Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis.....	III
Danksagung .....	VII
1. Einleitung .....	1
2. Kenntnisstand .....	4
2.1 Totalsynthesen des Cavicularin .....	4
2.1.1 Totalsynthesen nach HARROWVEN (2005 und 2011).....	4
2.1.2 Totalsynthese nach FUKUYAMA (2013) .....	10
2.1.3 Totalsynthese nach SUZUKI (2013).....	13
2.1.4 Totalsynthesen nach BEAUDRY (2013 bis 2015) .....	16
2.2 Synthese axial chiraler Biaryle .....	19
2.3 Heck-Reaktion .....	25
2.3.1 Klassische HECK-Reaktion (MIZOROKI-HECK-Reaktion) .....	25
2.3.2 C-H-aktivierte HECK-Reaktion (FUJIWARA-MORITANI-Reaktion) .....	27
3. Syntheseplanung, eigene Vorarbeiten und Zielsetzung .....	32
4. Ergebnisse und Diskussion .....	36
4.1 Optimierung der Synthese der Bausteine C und D .....	36
4.2 Optimierung der SUZUKI-Kupplung .....	39
4.3 Optimierung von Ringschlussmetathese und Hydrierung .....	48
4.4 Fortführung der Syntheseroute .....	50
4.5 Einführung des chiralen Auxiliars .....	55
4.6 Cyclisierung durch C-H-aktivierte HECK-Reaktion .....	60
4.7 <i>ortho</i> '-Iodierung der Cyclisierungsvorstufe .....	65
5. Zusammenfassung .....	67
6. Ausblick.....	71
7. Experimenteller Teil.....	73
7.1 Allgemeines .....	73

7.2	Korrelationsliste bezüglich Versuchs- und Verbindungsnummern .....	75
7.3	Beschreibung der Versuche .....	76
8.	Anhang.....	98
9.	Literaturverzeichnis .....	124

## Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

### Erläuterungen

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

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

### Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
Ac	Acetyl-Rest
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
aq.	wässrig
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
CD	Circulardichroismus
Cl	chemische Ionisation
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (Triethylendiamin)
dba	Dibenzylidenaceton
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	Dichlorethan
dd	Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
de	Diastereomeren-Überschuss (diastereomeric excess)
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO-d <sub>6</sub>	Hexadeuterodimethylsulfoxid
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
ee	Enantiomeren-Überschuss (enantiomeric excess)

eq	Äquivalente
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
HFIP	Hexafluorisopropanol
HOAc	Essigsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR-MS	hochaufgelöste Massenspektrometrie
IPA	Isopropylalkohol
<i>i</i> Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
KO <sup>t</sup> Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
LC-MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molar, Molarität
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
Ment	Menthyl
MOM	Methoxymethyl
MW	Mikrowelle
NaOAc	Natriumacetat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)

OAc	Acetat
<i>p</i>	para
Ph	Phenyl
Pin	Pinacolato
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonat
<i>p</i> Tol	<i>para</i> -Tolyl
<i>p</i> TsOH•H <sub>2</sub> O	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure-Monohydrat
Py	Pyridin
q	Quartett (Spektrenzuordnung)
quant.	quantitativ
rac	racemisch
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (Spektrenzuordnung)
secBuLi	sec-Butyllithium
sept	Septett (Spektrenzuordnung)
Smp.	Schmelzpunkt
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
t	Triplett (Spektrenzuordnung)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
<i>t</i> BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
Tf	Trifluormethansulfonyl
Tf <sub>2</sub> O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
TFA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSOTf	Trimethylsilyltrifluormethansulfonat
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonat
TTMSS	Tris(trimethylsilyl)silan

VAZO	1,1'- Azobis(cyanocyclohexane)
Wfr.	wasserfrei
$\Delta$	Delta (Temperatur)
$\delta$	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)

## Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Speicher für die interessante Themenstellung sowie die stete Hilfs- und Diskussionsbereitschaft während dieser Arbeit.

Bei Herrn Prof. Dr. Jauch bedanke ich mich für die Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit.

Herrn Dr. Hollemeyer und Herrn Thömmes danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Dr. Bernd Morgenstern danke ich für die Röntgenstrukturanalyse.

Meinen Laborpartnern Sophie Hoffmann, Yannick Kiefer, Jeremy Arweiler und Torben Resch danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Den beiden Letzteren danke ich insbesondere für ihre Untersetzung bei LC-MS-Messungen und Modelling-Berechnungen. Ich danke auch meinen beiden Vertiefern Nico Bachmann und Rafael Valentin für ihre Arbeiten zur Optimierung der Suzuki-Kupplung.

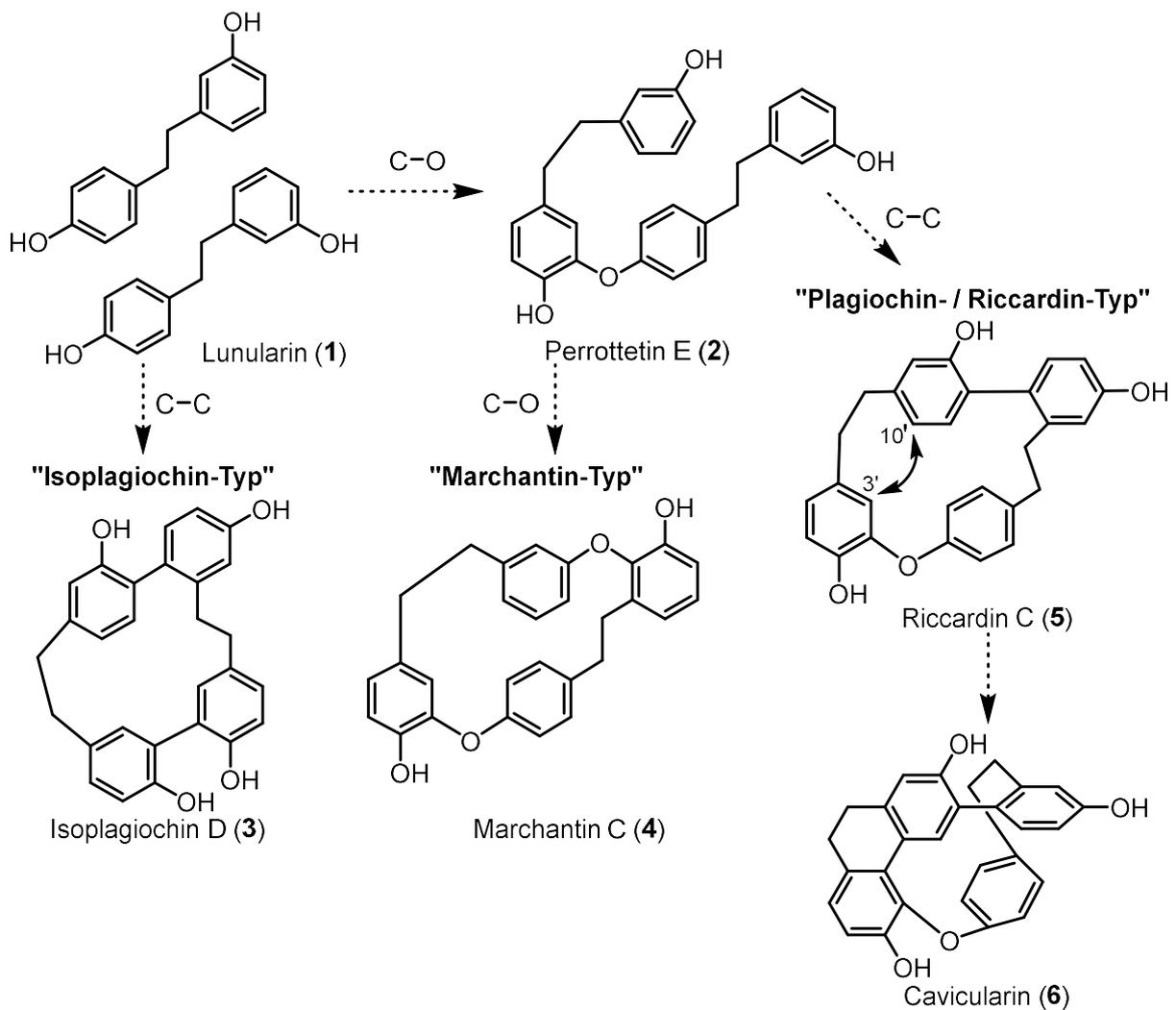
Auch den Mitgliedern des Arbeitskreises Jauch Julien König, Janick Schug, Eric Metzmacher und David Hartmann danke ich für ihre Hilfsbereitschaft und das angenehme Arbeitsklima auf unserem Stockwerk.

Ein Dank geht ebenfalls an alle ehemaligen Mitglieder beider Arbeitskreise, die mich in all den Jahren begleitet und für eine angenehme Arbeitsatmosphäre gesorgt haben: Sarah Bauspieß, Lisa Marx, Laura Stief, Sebastian Frey, Tobias Jung, Julian Lenhof und Danjano Trezn. Insbesondere danke ich Lisa Marx für ihr offenes Ohr während des Schreibprozesses und Tobias Jung für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Außerdem danke ich meinen Eltern Gisela und Markus für ihre Unterstützung während meines Studiums.

## 1. Einleitung

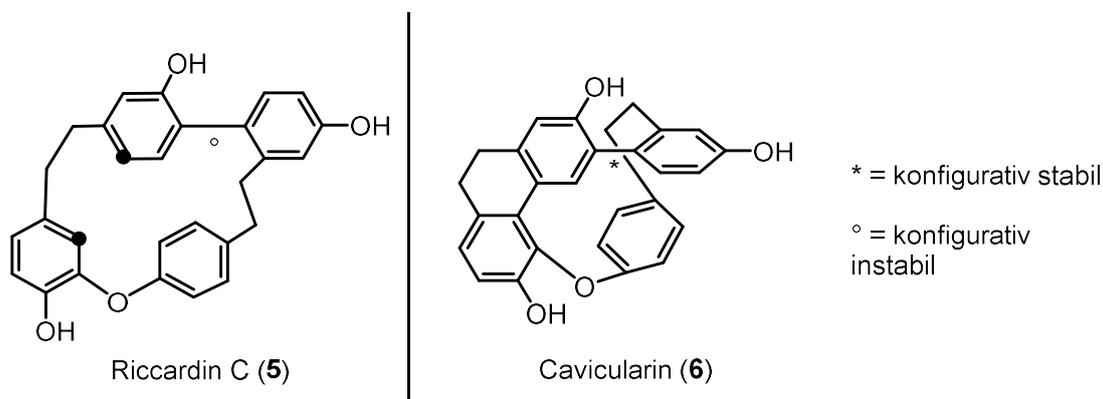
Die Abteilung der Moose stellt mit rund 20000 verschiedenen Arten einen Anteil von etwa 5% der weltweit vorkommenden Pflanzenarten dar. Ihre taxonomische Unterteilung erfolgt in drei Klassen: die Hornmoose (*Anthocerotophyta*), Lebermoose (*Marchantiophyta*) und Laubmoose (*Bryophyta*). Analytische Untersuchungen der Moose wurden jahrzehntelang vernachlässigt. Gründe hierfür sind vorwiegend die schwierige Beschaffung und die mühevollte Aufarbeitung von Pflanzenmaterial in einem größeren Maßstab, was für die Isolation von Reinsubstanzen von Nöten ist. Die Fortschritte in der chemischen Analytik erlauben es jedoch heutzutage bereits aus wenigen Milligramm Substanz die Struktur eines Naturstoffs aufzuklären, was für einen Aufschwung hinsichtlich der Untersuchung von Moosinhaltsstoffen sorgte.<sup>1</sup> Dabei wurden neben Isoprenoiden auch phenolische Verbindungen wie Flavonoide, Bibenzyle wie z.B. Lunularin (**1**) und die neue Verbindungsklasse der Bisbibenzyle isoliert, die bislang ausschließlich in Moosen nachgewiesen werden konnte.<sup>2</sup> Die Biosynthese der Bisbibenzyle erfolgt ausgehend von zwei Einheiten Lunularin (**1**).



Schema 1: Biosynthese der Bisbibenzyle

Durch eine C-O-Verknüpfung der beiden Einheiten entstehen die Perrottetine, durch zwei C-C-Verknüpfungen die Isoplagiochine. Folgt ausgehend von Perrottinen eine weitere C-O-Knüpfung, werden die Marchantine erhalten. Kommt es stattdessen zu einer C-C-Knüpfung, gelangt man zu den Plagiochinen bzw. Riccardinen, von denen in Schema 1 Riccardin C (**5**) exemplarisch dargestellt ist.<sup>3</sup> Ausgehend von Riccardin C (**5**) kann durch intramolekulare phenolische oxidative Kupplung von C-3' und C-10' Cavicularin (**6**) gebildet werden.<sup>4</sup>

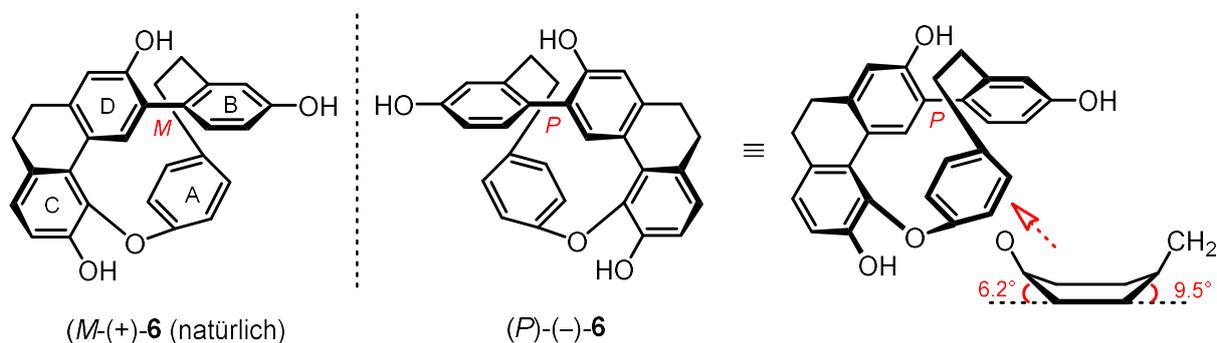
Die cyclischen Vertreter dieser Bisbibenzyle weisen Ringe mit maximaler Anzahl nicht kumulierter Doppelbindungen alternierend zu gesättigten Kohlenstoffketten auf und können somit gemäß IUPAC zu den Cyclophanen gezählt werden.<sup>5</sup> Wie in Schema 1 zu erkennen ist, weist keines dieser Bisbibenzyle ein asymmetrisches Kohlenstoffatom auf. Trotzdem ist es prinzipiell bei allen Verbindungen dieses Typs in Abhängigkeit von der Temperatur möglich, Enantiomerenpaare nachzuweisen.<sup>6</sup> Möglich wird dies dadurch, dass durch ein Zusammenspiel von Ringspannung und einer ausreichenden Anzahl von Substituenten in *ortho*-Position zur Biarylachse die freie Rotation zweier Phenyleinheiten entlang der Biarylachse eingeschränkt wird. Dieses Phänomen wird als Atropisomerie bezeichnet und stellt einen Spezialfall der axialen Chiralität dar.<sup>5</sup> Betrachtet man beispielhaft Riccardin C (**5**), so konnten HARROWEN et al. mittels NMR-Untersuchungen zeigen, dass Riccardin C (**5**) bei Raumtemperatur nicht konfigurationsstabil entlang der Biarylachse ist und somit kein Paar von Enantiomeren ausbildet. Abkühlen der Probe auf 243 K führte dazu, dass eine höhere Auflösung im <sup>1</sup>H-NMR erhalten wurde, was darauf zurückzuführen ist, dass die Rotation um die Biarylachse bei dieser Temperatur zunehmend eingeschränkt ist.<sup>7</sup> Wie bereits erwähnt, kann ausgehend von Riccardin C (**5**) die Struktur von Cavicularin (**6**) abgeleitet werden, welches sich wie in Abbildung 1 dargestellt hinsichtlich der konfigurativen Stabilität von seiner Vorstufe Riccardin C (**5**) unterscheidet.



**Abbildung 1:** Konfigurative Stabilität von Riccardin C (**5**) und Cavicularin (**6**).

ASAKAWA et al. konnten im Jahr 1996 erstmalig Cavicularin (**6**) aus dem methanolischen Extrakt des Lebermooses *Cavicularia densa* Steph. (Blasiaceae) isolieren.<sup>4</sup> Im Rahmen der

Strukturaufklärung konnte festgestellt werden, dass die Verbindung einen spezifischen Drehwert von  $[\alpha]_D^{21} = +168.2$  ( $c = 0.25$ , Methanol) sowie einen Cotton-Effekt im CD-Spektrum zeigt. Daraus wurde geschlussfolgert, dass Cavicularin (**6**) nun bedingt durch den C-C-Knüpfungsschritt ausreichend Ringspannung zur Ausbildung einer konfigurativen stabilen Biarylachse aufbringt. Über diese axiale Chiralität hinaus wurde für Cavicularin (**6**) auch planare Chiralität postuliert. Cavicularin (**6**) stellt das erste Beispiel für die Isolation eines derartigen Naturstoffs dar. Bemerkenswert ist auch, dass ASAKAWA et al. (+)-Cavicularin ((+)-**6**) enantiomerenrein isolieren konnten, was dem Naturstoff ein Alleinstellungsmerkmal unter den makrozyklischen Bisbibenzolen verschafft.<sup>4,5</sup> Es konnte außerdem mittels Röntgenkristallographie gezeigt werden, dass der A-Ring des Cavicularins – bedingt durch die hohe Ringspannung – eine Wannen-Konformation einnimmt.<sup>4</sup> Im Zuge der atropselektiven Synthese von (–)-Cavicularin ((–)-**6**) gelang es SUZUKI et. al ebenfalls durch Röntgenkristallographie zu zeigen, dass der A-Ring einen totalen dihedralen Winkel von etwa  $16^\circ$  aufweist.<sup>8</sup> Zu beachten ist, dass in der Literatur trotz Vorhandenseins zweier stereogener Elemente nicht wie zu erwarten von vier, sondern lediglich von zwei Stereoisomeren berichtet wird. Somit ist anhand der Molekülgeometrie davon auszugehen, dass die Konfiguration des einen stereogenen Elements die des anderen bedingt.



**Abbildung 2:** Die einzigartige Struktur von Cavicularin (**6**).

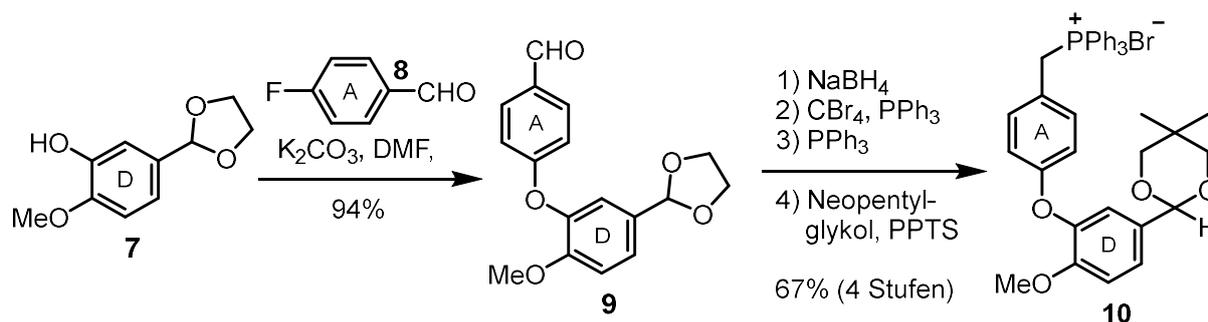
Diese einzigartige in Abbildung 2 dargestellte Struktur von Cavicularin (**6**) macht die Verbindung zu einem ebenso interessanten wie anspruchsvollen Ziel in der Naturstoffsynthese.

## 2. Kenntnisstand

### 2.1 Totalsynthesen des Cavicularin

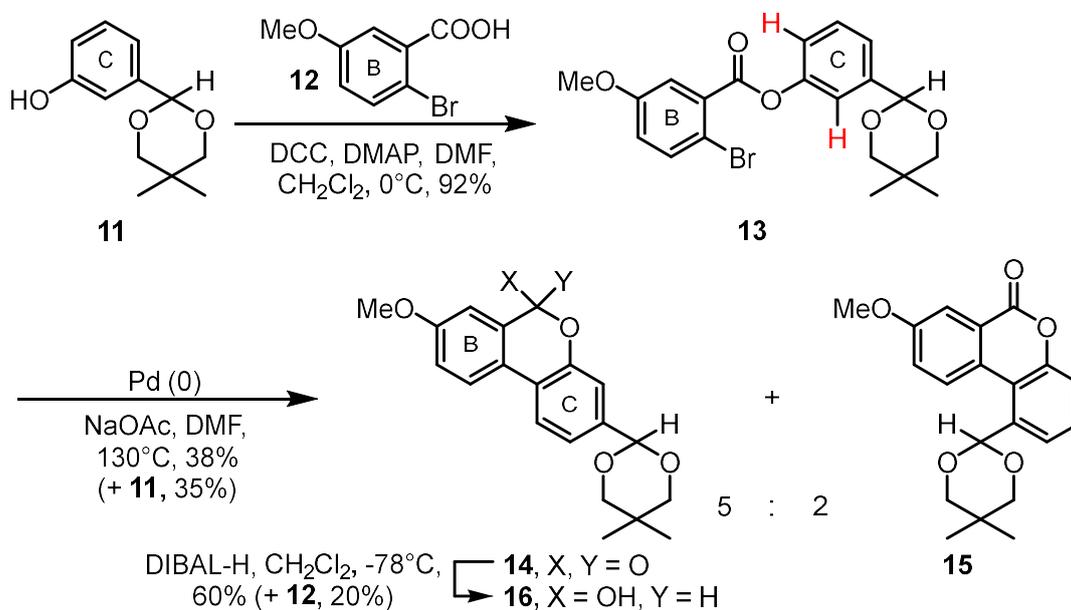
#### 2.1.1 Totalsynthesen nach HARROWVEN (2005 und 2011)

In HARROWVENS Synthese der „ersten Generation“ (2005) erfolgte die Synthese des A-D-Bausteins ausgehend vom Acetal-geschützten Isovanilin **7**. Biarylether **9** wurde durch nucleophile aromatische Substitution mit 4-Fluorbenzaldehyd (**8**) erhalten. Reduktion der Aldehyd-Gruppe, APPEL-Reaktion, nucleophile Substitution mit Triphenylphosphin und abschließende Nachschützung mit Neopentylglykol lieferte WITTIG-Salz **10** (Schema 2).<sup>9,10</sup>



**Schema 2:** Synthese des A-D-Bausteins nach HARROWVEN.

Die Synthese des B-C-Bausteins erfolgte ausgehend vom acetalisierten 3-Hydroxybenzaldehyd **11**. Durch STEGLICH-Veresterung mit der substituierten Benzoesäure **12** wurde der Ester **13** erhalten (Schema 3).<sup>9,10</sup>

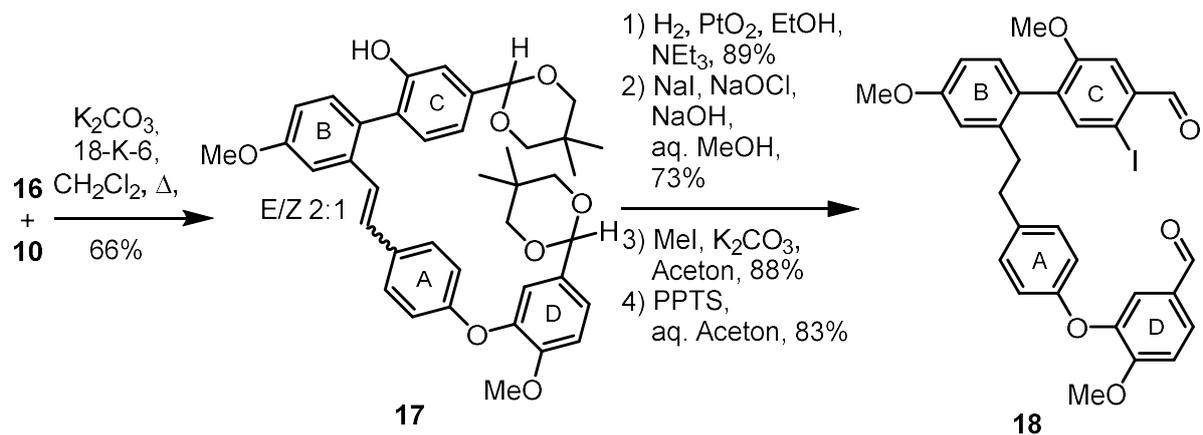


**Schema 3:** Synthese des B-C-Bausteins nach HARROWVEN.

Durch Umsetzung der Verbindung **13** mit einem Pd(0)-Katalysator wurde in geringer Ausbeute das gewünschte Lacton **14** in einem Verhältnis von 5:2 zu seinem Regioisomer **15** generiert. Neben diesen beiden Regioisomeren wurde auch der acetalisierte Benzaldehyd **11** isoliert. Der fertige B-C-Baustein, Lactol **16**, wurde ausgehend von Lacton **14** durch Reduktion mit

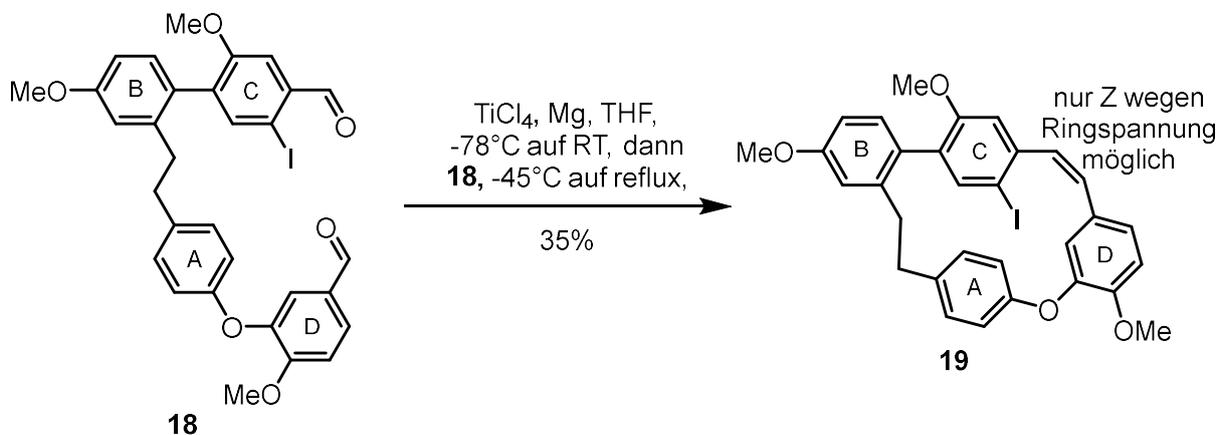
DIBAL-H dargestellt (Schema 3). Bei der von HARROWVEN et al. verwendeten Benennung der einzelnen Aryl-Einheiten ist zu beachten, dass diese nicht mit der ursprünglich von ASAKAWA et al. verwendeten übereinstimmt.<sup>9,10</sup>

WITTIG-Reaktion von Phosphonium-Salz **10** mit Lactol **16** lieferte Stilben **17** mit einem E/Z-Verhältnis von 2:1. Stilben **17** konnte über 4 Stufen in Dialdehyd **18** überführt werden (Schema 4).<sup>9,10</sup>



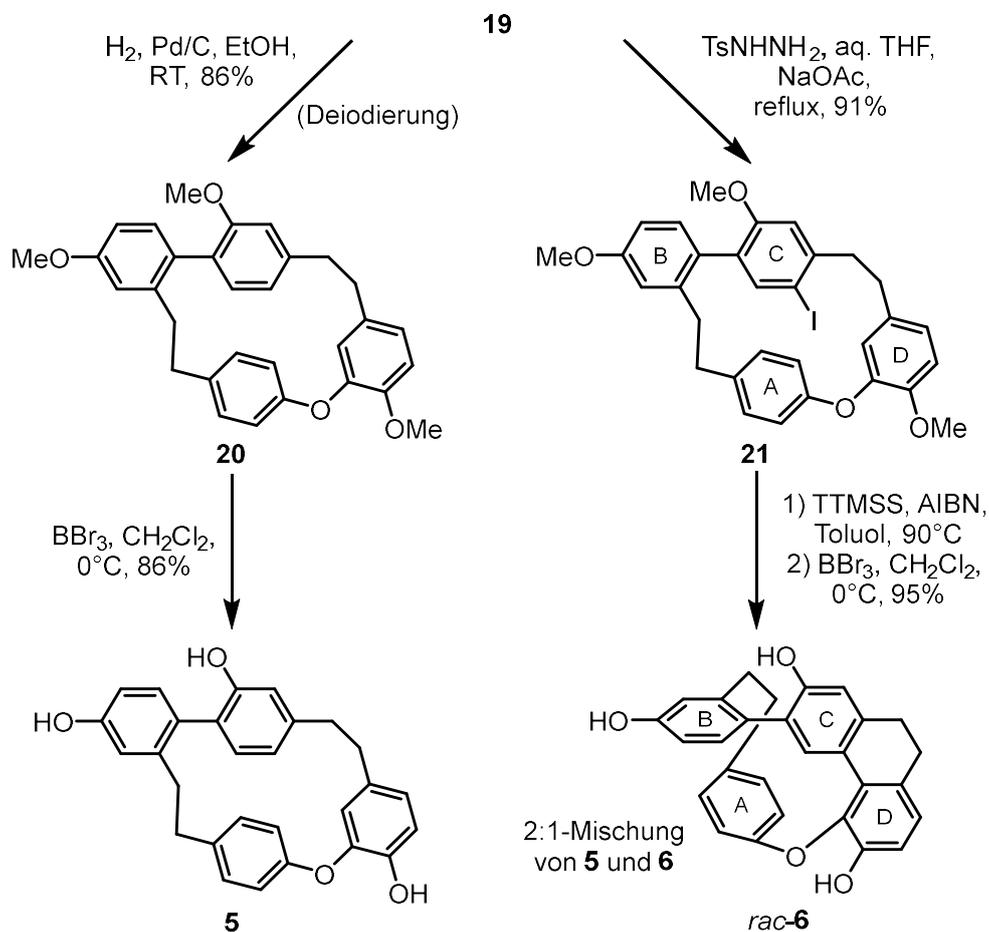
**Schema 4:** Synthese des Dialdehyds **18**.

Makrocyclisierung durch McMURRY-Kupplung führte selektiv zum (Z)-Stilben **19**, dem Schlüsselintermediat der Synthese (Schema 5).<sup>9,10</sup>



**Schema 5:** Makrocyclisierung zu Stilben **19**.

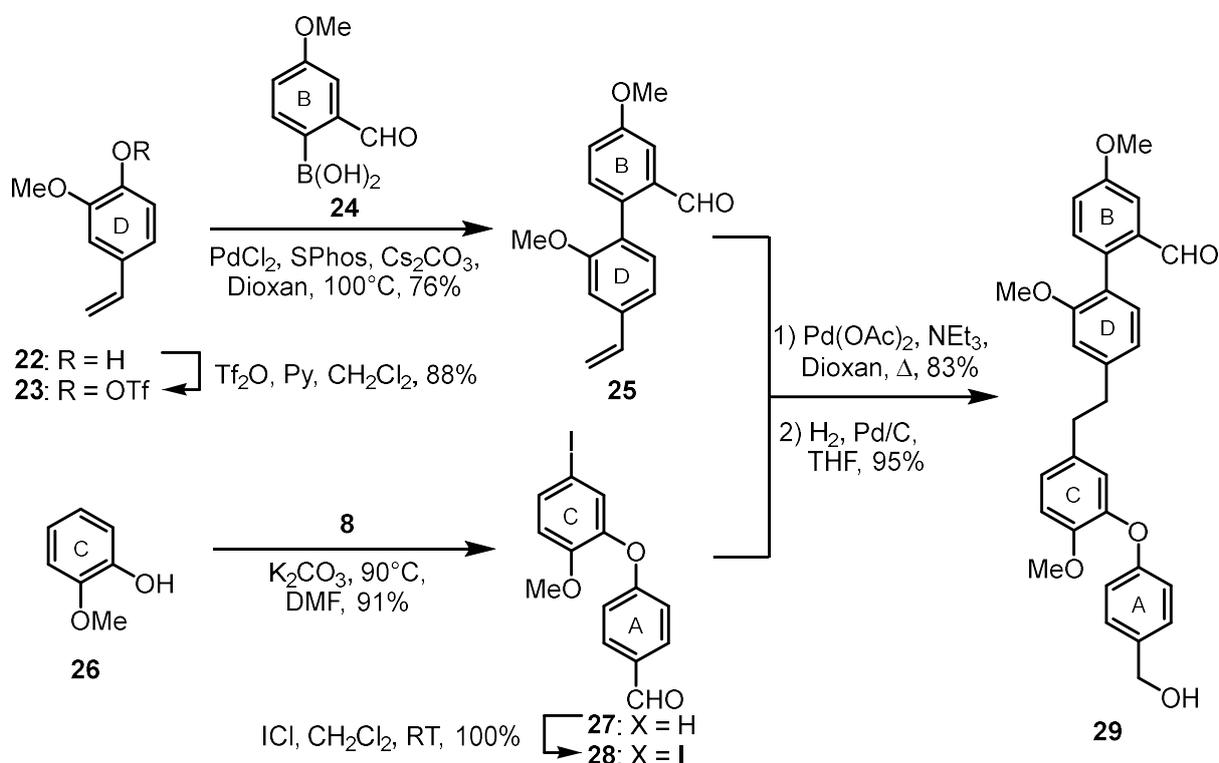
Katalytische Hydrierung von Stilben **19** lieferte Riccardin C-Derivat **20**, aus dem durch Ether-Spaltung der bereits zuvor mehrfach synthetisierte Naturstoff Riccardin C (**5**) erhalten werden konnte (Schema 6).<sup>3,11</sup>



**Schema 6:** Vom Stilben **19** zu Riccardin C (**5**) und Cavicularin (**6**).

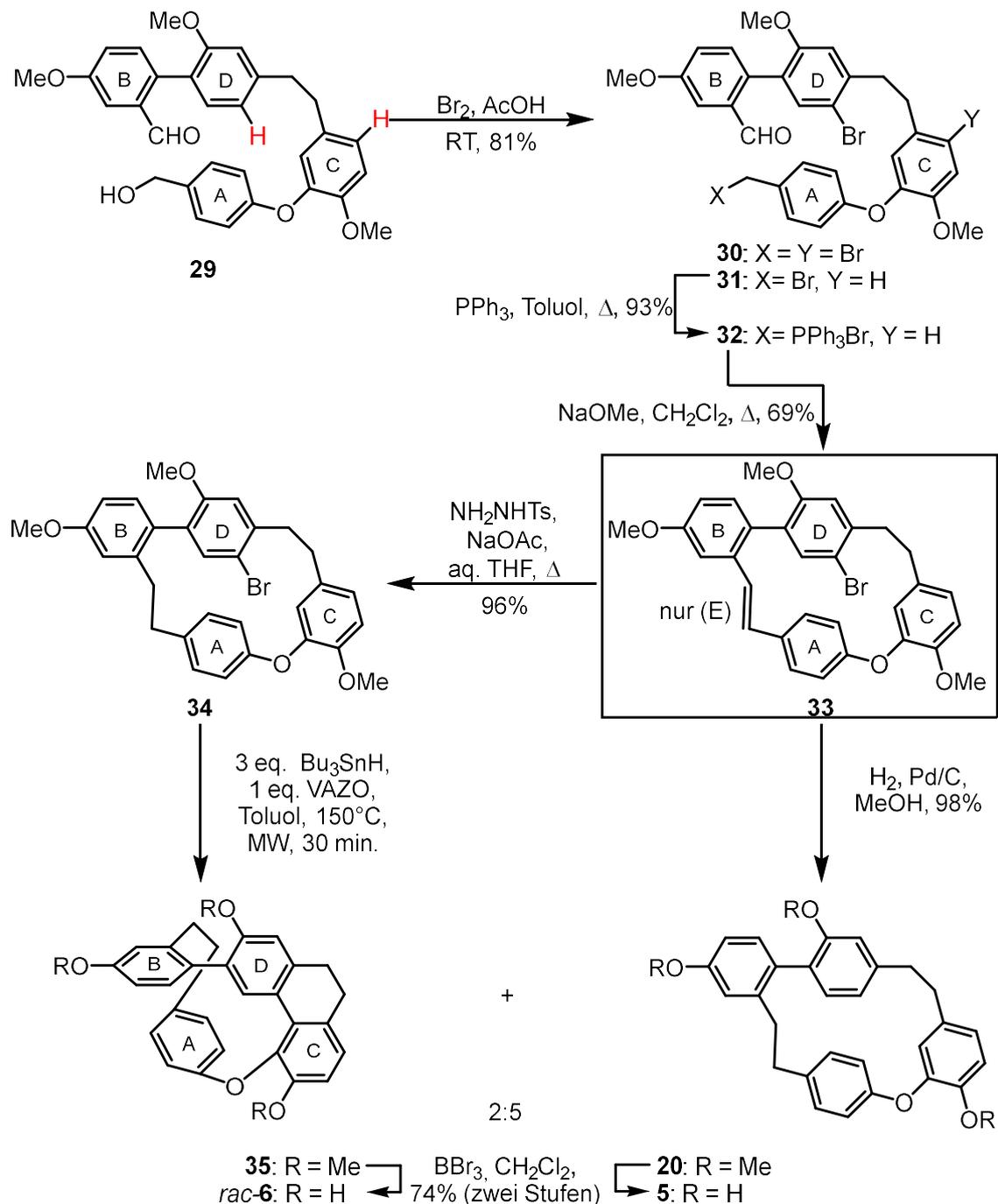
Das Problem der Hydrogenolyse der Kohlenstoff-Iod-Bindung wurde durch Reduktion der Doppelbindung mittels Tosylhydrazin gelöst. Der so erhaltene iodierte Riccardin C-Trimethylether **21** wurde radikalisch in die Dihydrophenanthren-Einheit der Zielverbindung überführt. Dabei wurde allerdings ein nicht trennbares Produktgemisch mit Riccardin C-Trimethylether **20** (Deiodierung) erhalten. Im abschließenden Schritt der Synthese konnte durch Ether-Spaltung der gewünschte Naturstoff Cavicularin (**6**) generiert werden, jedoch nur als geringerer Teil eines Produktgemisches mit Riccardin C (**4**). Ausgehend vom Schlüsselintermediat **19** konnten also das racemische Cavicularin (**6**), sowie dessen biogenetische Vorstufe Riccardin C (**5**) dargestellt werden (Schema 6).<sup>9,10</sup>

Im Jahr 2011 publizierten HARROWVEN et al. eine weitere erfolgreiche Synthese von Cavicularin (**6**) über die Syntheseroute der „zweiten Generation“. Dabei sollten die Konvergenz der Syntheseroute gesteigert und die Schwächen ersten Syntheseroute (Makrocyclisierung, Ringverkleinerung und Pd-katalysierte Lactonisierung) eliminiert werden. Die Synthese baut zu Beginn vorwiegend auf Pd(0)-katalysierten Kreuzkupplungen auf. Der B-D-Baustein **25** wurde durch SUZUKI-Kupplung des aus Vinylguajacol **22** hergestellten triflierten Phenols **23** mit der Boronsäure **24** erhalten. Der A-C-Baustein **28** ging aus nucleophiler aromatischer Substitution zwischen Guajacol (**26**) und 4-Fluorbenzaldehyd (**8**) und anschließender Iodierung hervor. Die Verknüpfung der beiden Bausteine **24** und **28** konnte durch Heck-Kupplung realisiert werden. Anschließende Hydrierung führte zu Tetraaren **29** (Schema 7).<sup>7,10</sup>



Schema 7: Synthese des Tetraarens **29**.

Bromierung des Tetraarens **29** mit elementarem Brom in Eisessig führte zum gewünschten Dibromid **31** mit Tribromid **30** als Nebenprodukt. Umsetzung des Dibromids **31** mit Triphenylphosphin lieferte Phosphonium-Salz **32**, welches durch intramolekulare WITTIG-Reaktion in Stilben **33** überführt werden konnte, das eine große strukturelle Ähnlichkeit mit Stilben **19** aufweist (Schema 8).<sup>7,10</sup>



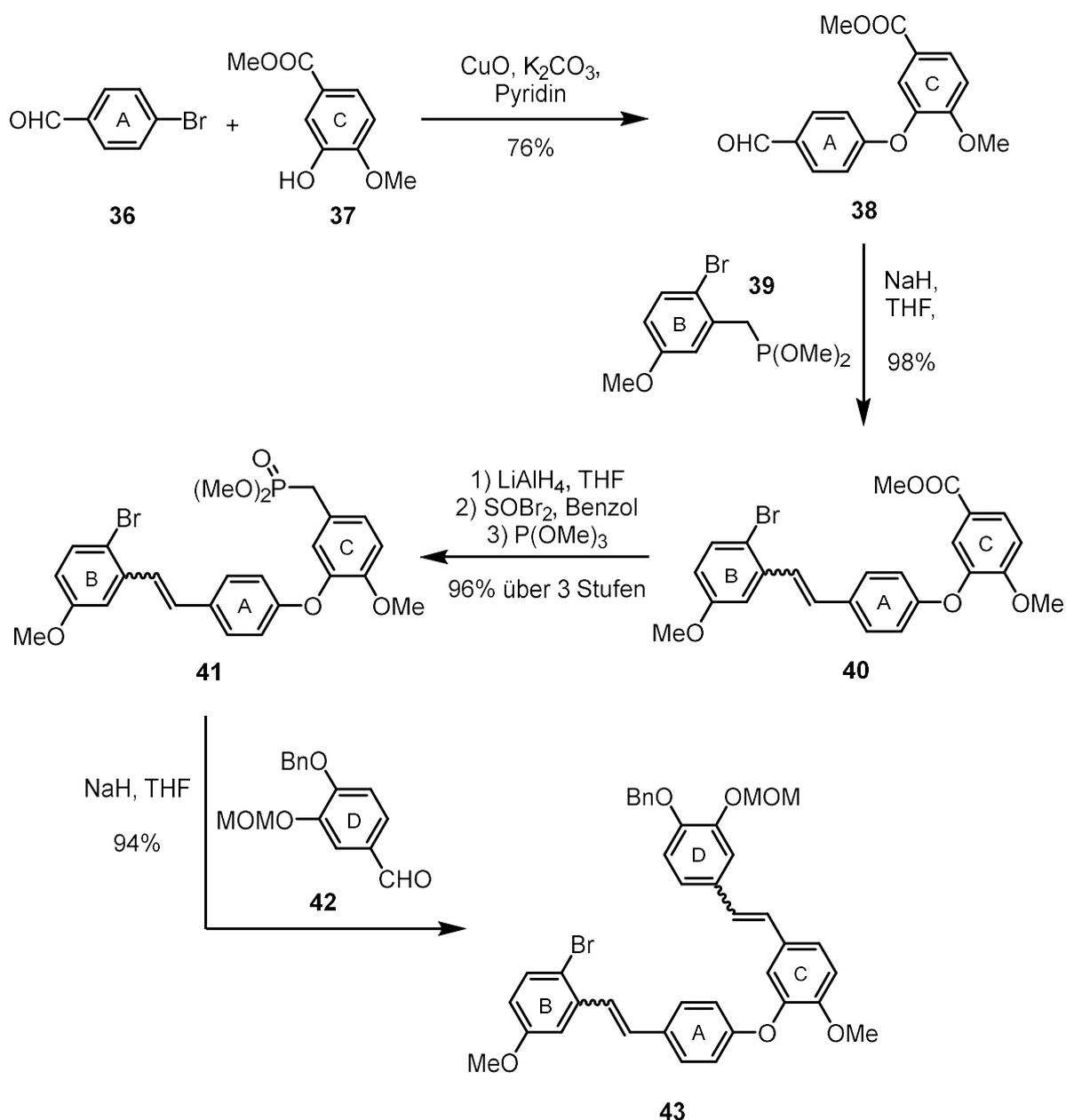
**Schema 8:** Vom Tetraaren **29** zur Zielverbindung **6**.

Positiv hervorzuheben ist die Ausbeute von 69% für die Makrocyclisierung. Die erste Synthese von HARROWEN et al. lieferte bei der Makrocyclisierung durch MCMURRY-Reaktion lediglich eine Ausbeute von 35%.

Katalytische Hydrierung von Stilben **33** führte, wie bereits bei Stilben **19** beobachtet, zur Hydrogenolyse der Kohlenstoff-Halogen-Bindung und lieferte Riccardin C-Trimethylether **20**. Analog zur ersten Synthese wurde Stilben **33** daher mit Tosylhydrazin zum bromierten Bis(bibenzyl) **34** umgesetzt. Versuche zur Pd(0)-katalysierten Ringkontraktion verliefen erfolglos, sodass auch hier wieder auf eine radikalische Transanellierung zurückgegriffen wurde, wobei wiederum ein Produktgemisch aus Riccardin C-Trimethylether **20** und Cavicularin-Trimethylether **35** erhalten wurde. Das Produktverhältnis lag in diesem Fall sogar etwas mehr zu Ungunsten der Cavicularin-Vorstufe **35** im Vergleich zur Synthese der „ersten Generation“. Ether-Spaltung mit Bortribromid führte zu einem Produktgemisch von Cavicularin (**6**) und Riccardin C (**5**) im Verhältnis 2:5 (Schema 8). Die Ausbeute an Cavicularin (**1**) betrug vergleichbar mit der der ersten Synthese etwa 22%.<sup>7,10</sup>

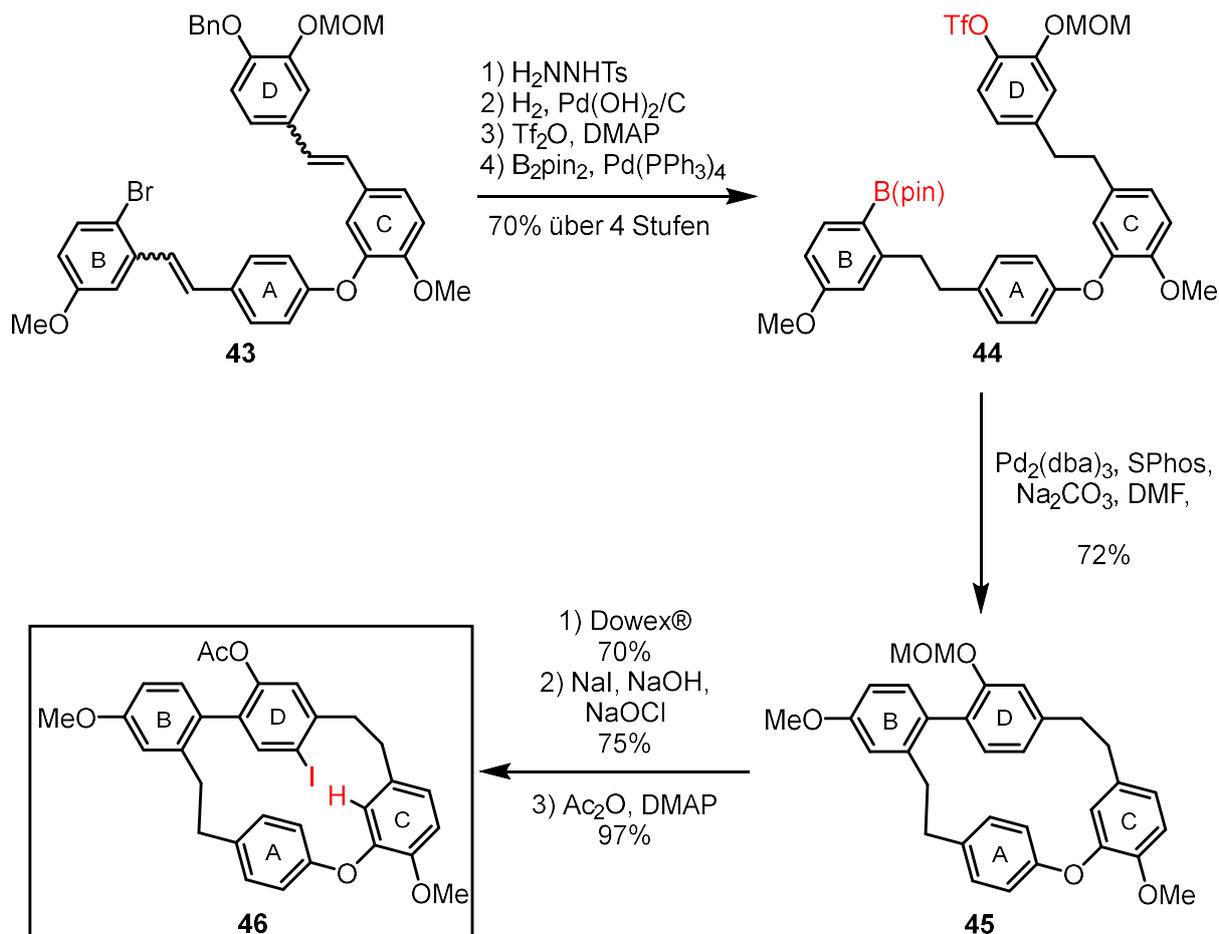
### 2.1.2 Totalsynthese nach FUKUYAMA (2013)

Auch FUKUYAMA et. al verfolgten den Ansatz, zunächst ein Riccardin C-Derivat zu synthetisieren, um dieses anschließend in Cavicularin (**6**) zu überführen. Die Transanellierung sollte hierbei jedoch nicht radikalisch, sondern Pd-katalysiert erfolgen.<sup>[12]</sup> Dazu wurden auch hier zunächst die einzelnen Aryl-Einheiten miteinander verknüpft. Nucleophile aromatische Substitution von Arylhalogenid **36** mit Phenol **37** lieferte Diarylether **38**. Durch HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit dem Phosphonat **39** wurde Stilben **40** erhalten, das über eine Abfolge von Reduktion, nucleophiler Substitution und abschließender ARBUSOW-Reaktion in das Phosphonat **41** überführt werden konnte. Dieses wurde in einer weiteren HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit dem Aldehyd **42** zum Tetraaren **43** umgesetzt (Schema 9).<sup>10,12</sup>



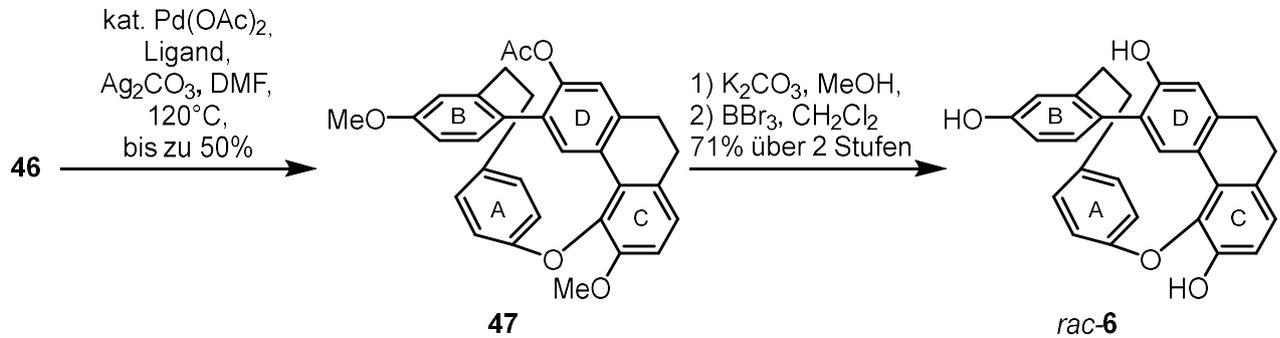
Schema 9: Synthese des Tetraarens **41**.

Die Überführung in den Boronsäureester **44** erfolgte über vier Stufen. Intramolekulare SUZUKI-Kupplung lieferte letztlich den 18-gliedrigen Makrozyklus **45**. Abspaltung der MOM-Schutzgruppe, regioselektive Iodierung und Schützung der zuvor entschützte Phenol-Gruppe als Acetat führte zu Iodverbindung **46**, dem Schlüsselintermediat der Synthese, das wiederum große strukturelle Ähnlichkeit mit den Schlüsselintermediaten **19** und **33** der vorangegangenen Synthesen aufweist (Schema 10). Die besagten Schlüsselintermediate zeigen lediglich Unterschiede hinsichtlich ihrer Schutzgruppen und/oder dem gewählten Halogen.<sup>10,12</sup>



Schema 10: Synthese der Cyclisierungsvorstufe **43**.

Durch eine Pd-katalysierte Transanellierung von Iodaren **46** konnte das geschützte Cavicularin **47** erhalten werden, wiederum zusammen mit geschütztem Riccardin. Vollständige Entschützung von **47** lieferte dann Cavicularin (**6**). Eine Synthese von Riccardin C (**4**) durch Entschützung wurde nicht durchgeführt.

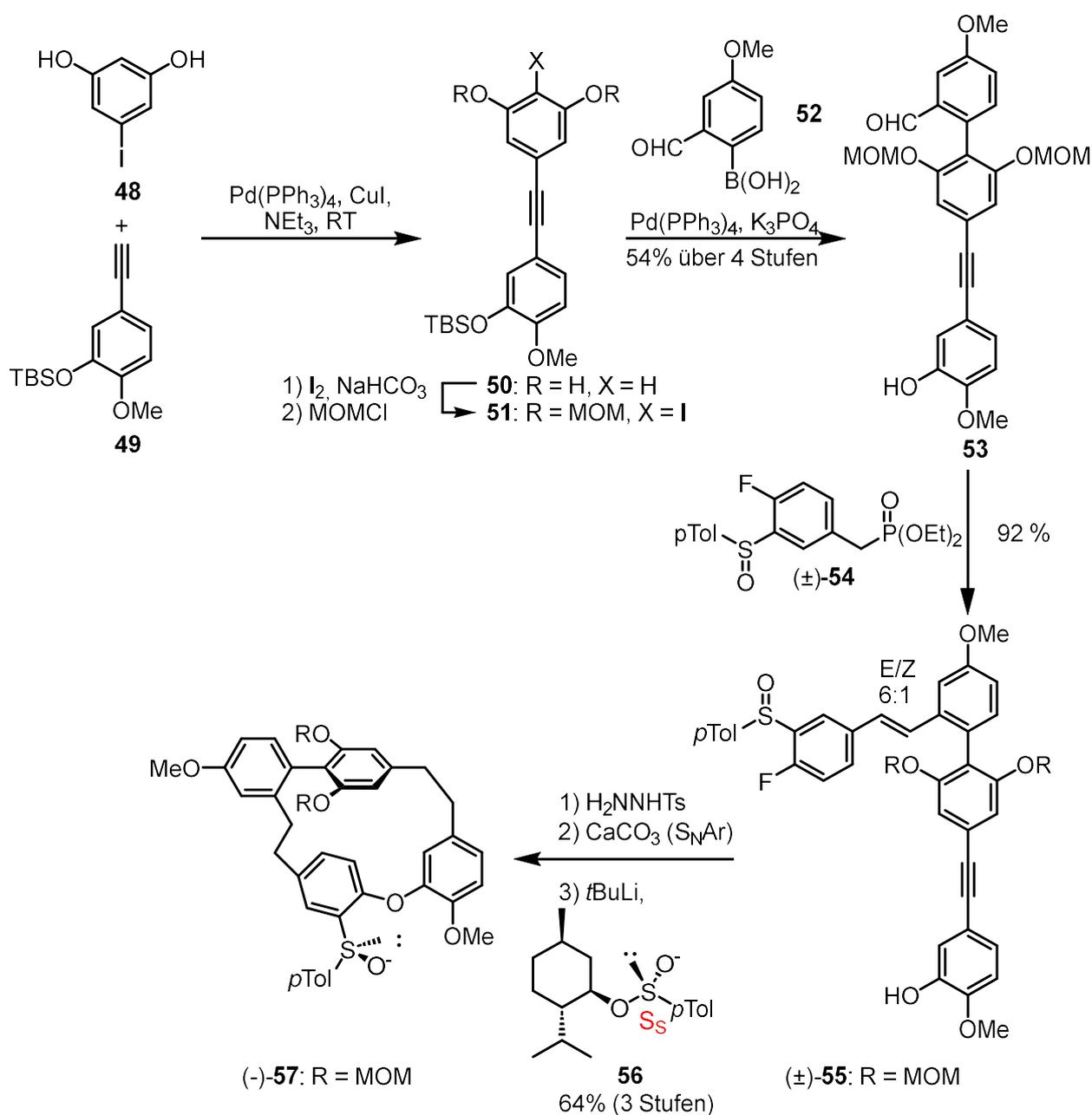


**Schema 11:** Vom Iodaren **44** zum Cavicularin (**1**).

Durch Verwendung chiraler Liganden wie (*S,S*)-Chiraphos oder (*S*)-BINAP bei der Transanellierung konnten darüber hinaus in geringen Ausbeuten geringe *ee*-Werte von bis zu 11% realisiert werden. Es wurde allerdings nicht bestimmt, welches Enantiomer im Überschuss erhalten wurde (Schema 11).<sup>10,12</sup>

### 2.1.3 Totalsynthese nach SUZUKI (2013)

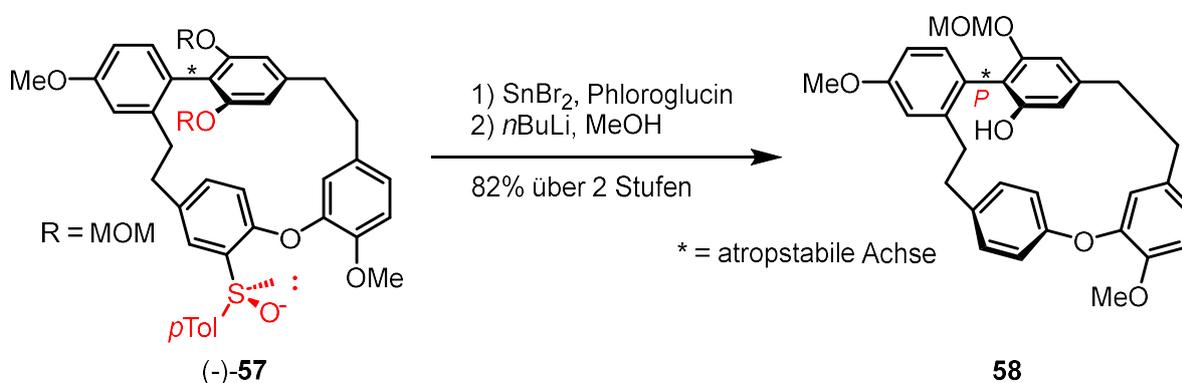
Die erste atropselektive Synthese des (-)-Cavicularin ((-)-**6**) gelang Suzuki et al. im Jahr 2013 über einen Symmetrisierungs-/Desymmetrisierungs-Ansatz, der eine der drei grundlegenden Möglichkeiten zur Synthese axial chiraler Biaryle darstellt (siehe Schema 20, Kapitel 2.2).<sup>8</sup> Dazu wurde zunächst das makrozyklische Tetraaren **57** aufgebaut. Durch SONOGASHIRA-Kupplung des Iodarens **48** mit Arylalkin **49** wurde Diarylalkin **50** erhalten, das nach Iodierung und Schützung der Phenolgruppen, mittels SUZUKI-Kupplung mit Boronsäure **52** in Triaren **53** überführt werden konnte. HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit Phosphonat **54** lieferte Tetraaren **55**, das über drei Stufen in den atropstabilen Makrozyklus **57** überführt werden konnte.<sup>8,10</sup>



Schema 12: Synthese des Makrozyklus **55**.

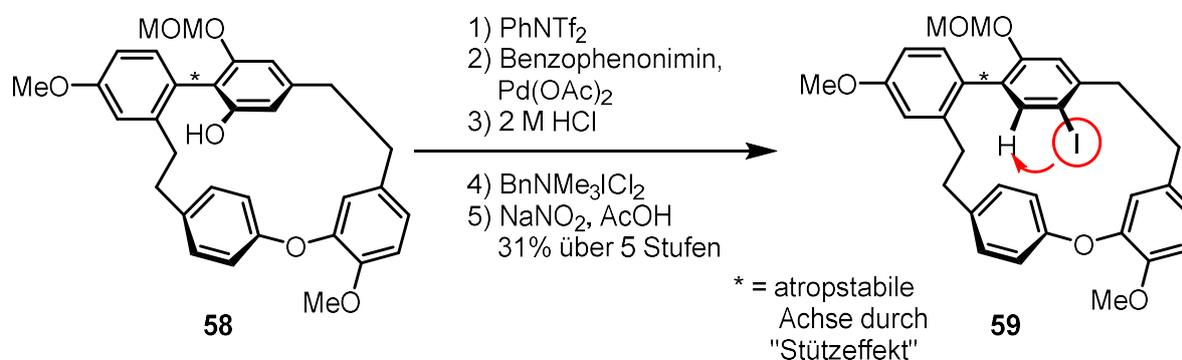
Das Sulfoxid als chirales Auxiliar musste hierbei zunächst racemisch eingeführt werden, um es nach der Makrocyclisierung gegen die enantiomerenreine Form zu substituieren. Die Notwendigkeit hierfür bestand darin, dass beim Versuch der Synthese des enantiomerenreinen Phosphonats **54** eine teilweise Racemisierung an der Sulfoxidgruppe beobachtet wurde (Schema 12).<sup>8,10</sup>

Den Schlüsselschritt der Synthese stellte die atrop-diastereotopie Abspaltung einer der beiden MOM-Gruppen dar. Die asymmetrische Induktion erfolgte hierbei durch die Sulfinylgruppe wobei mit einem *de* von 96% das gewünschte Diastereomer erhalten werden konnte. Die anschließende Abspaltung der Sulfinylgruppe lieferte mit einem *ee* von 95-99.6 % Produkt **58** (Schema 13). Der Makrozyklus **58** stellt ein Derivat des nicht atropstabilen Riccardin C dar, ist jedoch bedingt durch einen zusätzlichen *ortho*-Substituenten an der Biarylachse atropstabil.<sup>8,10</sup>



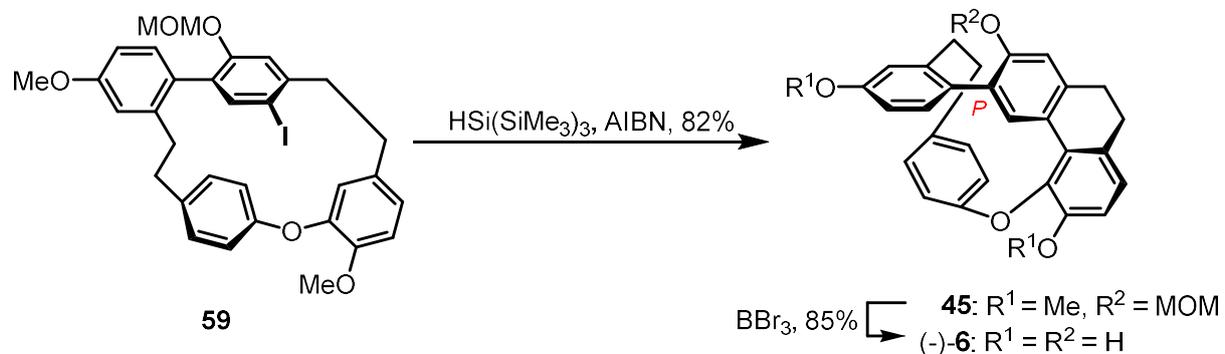
**Schema 13:** Selektive Abspaltung einer MOM-Schutzgruppe und des Auxiliars.

Die Überführung von Phenol **58** in Iodaren **59** erfolgte über 5 Stufen. Die Atropstabilität von **59** ist durch den Iod-Substituenten in *meta*-Position zur Biarylachse bedingt, der eine Rotation des *ortho*-ständigen Wasserstoff-Atoms um die Biarylachse unterdrückt („Buttressing Effect“).<sup>8</sup> Der Makrozyklus **59** zeigt wieder große strukturelle Ähnlichkeiten zu den Verbindungen **19**, **33** und **46** aus den zuvor beschriebenen Totalsynthesen.<sup>8,10</sup>



**Schema 14:** Synthese des iodierten Bis(biphenyl)s **57**.

Transanellierung von Verbindung **59** lieferte das geschützte (-)-Cavicularin **45**. Die Abschließende Entschützung führte dann mit >95% ee zu (-)-Cavicularin ((-)-**1**), dessen Absolutkonfiguration durch Einkristallröntgenstrukturanalyse bestätigt werden konnte (Schema 15).<sup>8,10</sup>

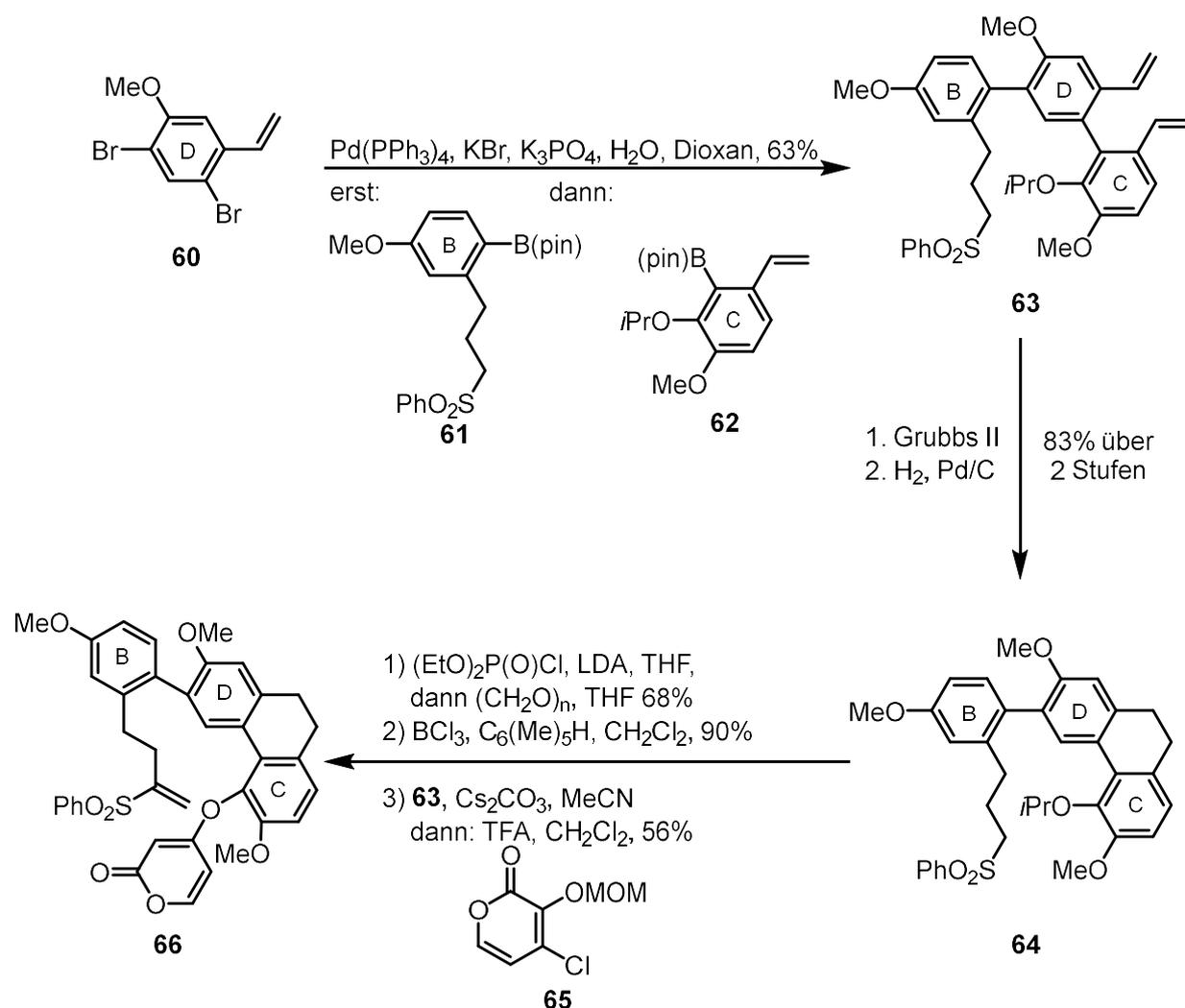


**Schema 15:** Transanellierung und Entschützung zur Zielverbindung *P*-(-)-**1**.

### 2.1.4 Totalsynthesen nach BEAUDRY (2013 bis 2015)

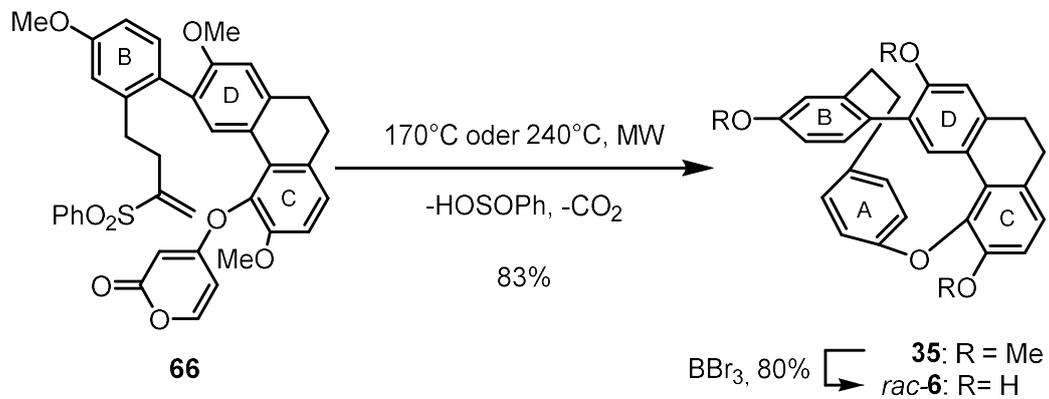
BEAUDRY et al. verfolgten einen völlig neuen Ansatz im Vergleich zu allen anderen vorangegangenen Arbeiten. Schlüsselschritt der Synthese stellte hierbei eine Pyron-DIELS-ALDER-Reaktion dar. Dadurch konnte sowohl die Synthese des racemischen Cavicularin (**6**) als auch die des Naturstoffs (+)-Cavicularin ((+)-**6**) realisiert werden. Mit dem Aufbau eines aromatischen Rings wurde hier eine weitere der drei grundlegenden Strategien zur Synthese axial chiraler Biaryle verwendet (siehe Schema 20, Kapitel 2.2).<sup>13,14,15</sup>

Wie in Schema 16 dargestellt, lieferte zunächst eine Eintopf-SUZUKI-Reaktion der drei Aromaten **60**, **61** und **62** das Triaren **63**. Dieses wurde durch Ringschlussmetathese und anschließende katalytische Hydrierung in Dihydrophenanthren **64** überführt. Über weitere drei Stufen konnte Pyron **66** als Schlüsselintermediat der Synthese erhalten werden.<sup>10,14</sup>



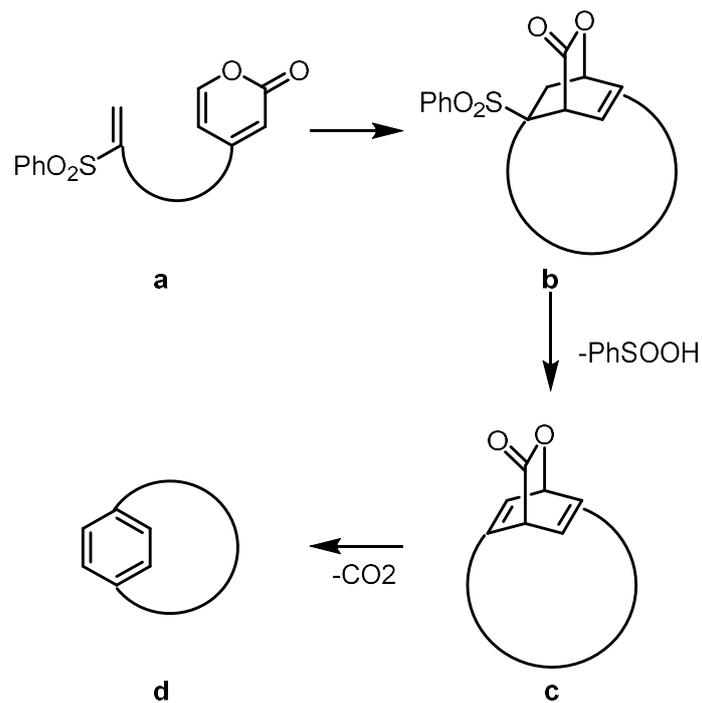
Schema 16: Synthese des Pyrons **64**.

Durch intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion von Pyron **66** konnte Trimethylcavicularin **35** gewonnen werden, das nach Abspaltung der Schutzgruppen das racemische Cavicularin (**6**) lieferte (Schema 17).<sup>10,14</sup>



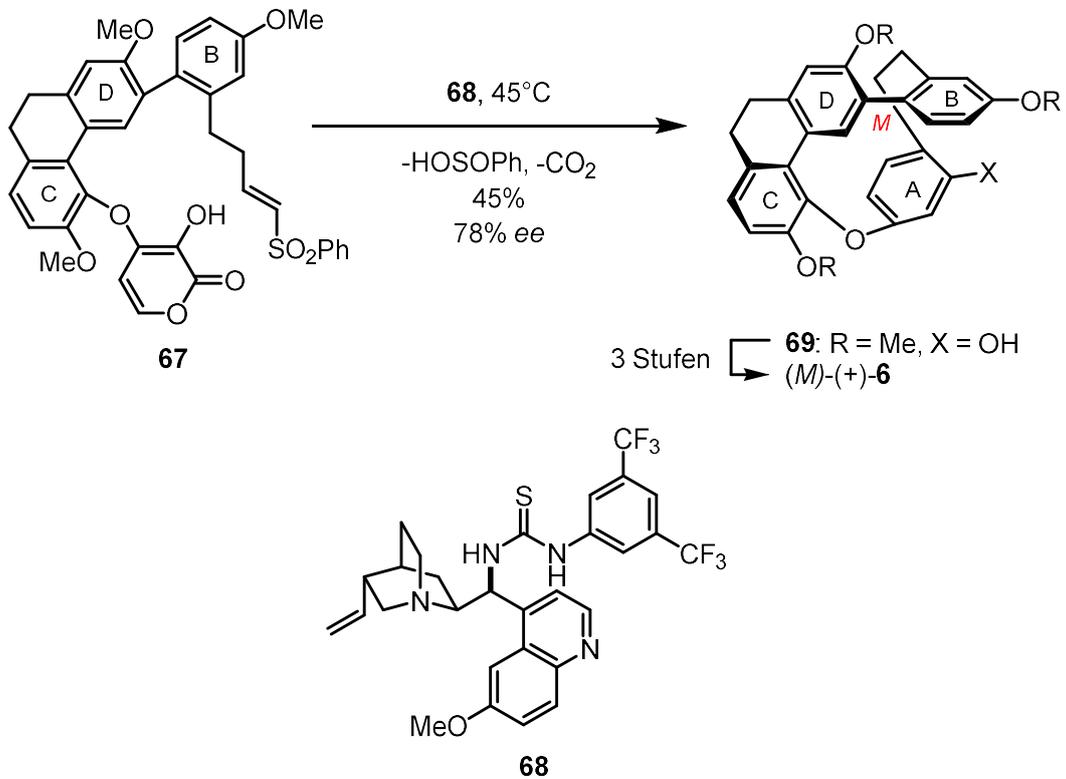
**Schema 17:** Pyron-DIELS-ALDER-Reaktion.

Schema 18 zeigt den schematischen Ablauf des Aufbaus eines Aromaten über intramolekulare Pyron-DIELS-ALDER-Reaktion.<sup>10,14</sup>



**Schema 18:** Ablauf der Pyron-DIELS-ALDER-Reaktion.

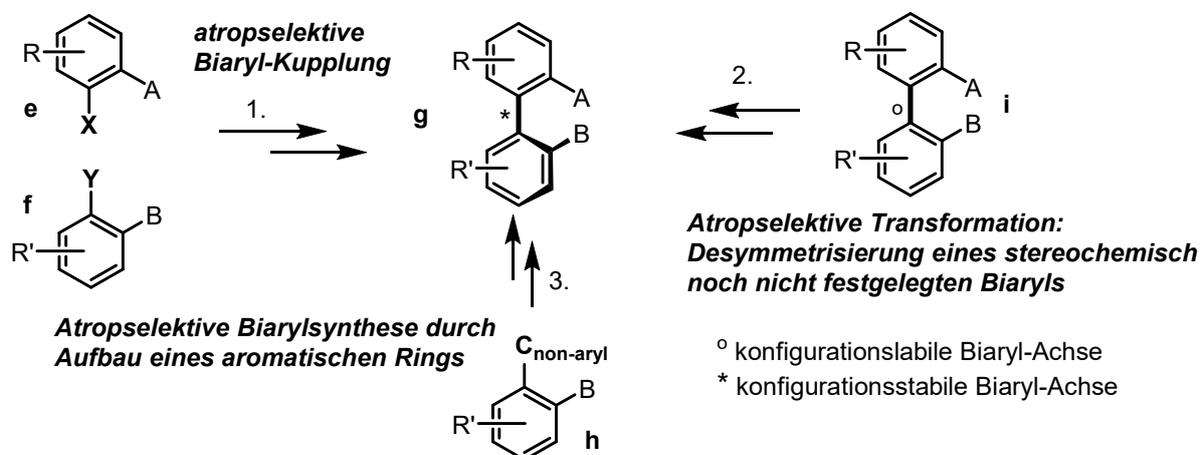
Die atropselektive Synthese des (+)-Cavicularin ((+)-**6**) konnte über ein ähnliches Pyron **67** realisiert werden. Analog zur Synthese des racemischen Cavicularins (**6**) diente auch hier eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion zur Bildung des A-Rings. Die asymmetrische Induktion erfolgte durch ein von Chinidin abgeleitetes Thioharnstoff-Derivat **68** (Schema 19).<sup>10,14</sup>



**Schema 19:** Enantioselektive Pyron-DIELS-ALDER-Reaktion.

## 2.2 Synthese axial chiraler Biaryle

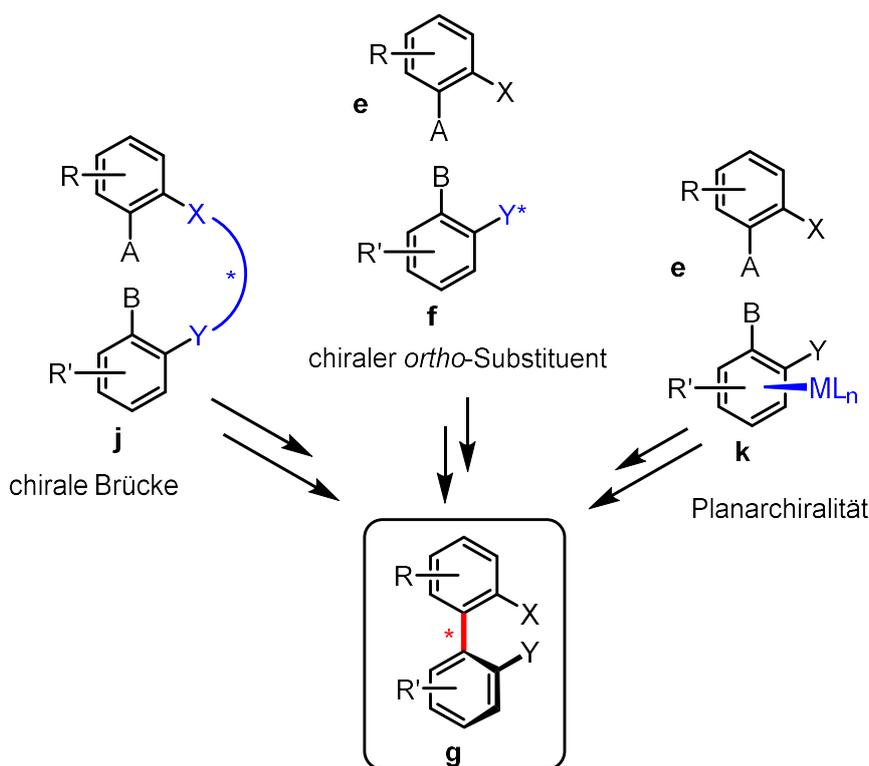
Zur atropselektiven Synthese axial chiraler Biaryle stehen drei grundlegende Varianten zur Verfügung, die in Schema 20 dargestellt sind.<sup>16</sup>



**Schema 20:** Strategien zum atropselektiven Aufbau axial chiraler Biaryle.

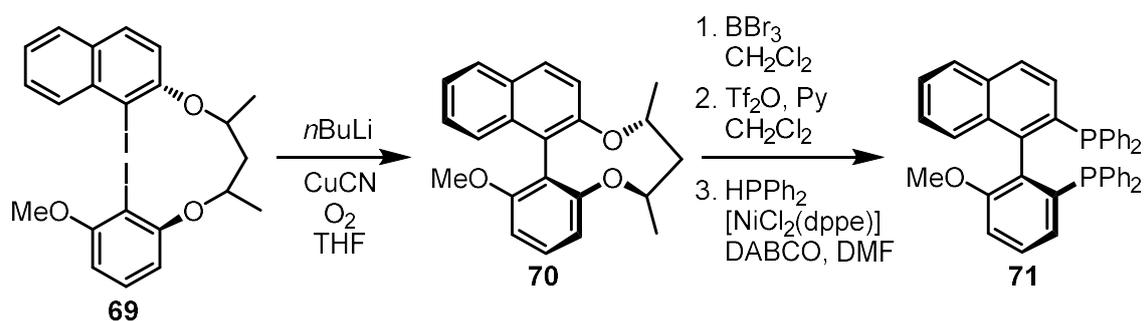
Bei der ersten Variante, der atropselektiven Biaryl-Kupplung, werden zwei Biaryleinheiten unter asymmetrischer Induktion miteinander verknüpft. Dieser Ansatz gilt als klassisches Konzept zur atropselektiven Synthese axial chiraler Biaryle. Die Methoden zur asymmetrischen Biaryl-Kupplung können in atropenantioselektive und atropdiastereoselektive Methoden differenziert werden. Das zweite Konzept, die Desymmetrisierung eines bereits vorhandenen Biaryls wurde von SUZUKI et al. bei der stereoselektiven von (–)-Cavicularin ((–)-**6**) genutzt (siehe Kapitel 2.1.3). Das dritte Konzept, der Aufbau eines aromatischen Rings, fand Verwendung in der atropselektiven Synthese von (+)-Cavicularin ((+)-**6**) von BEAUDRY et al. (siehe Kapitel 2.1.4).<sup>8,13,16</sup>

Schema 21 gibt eine Übersicht über die diastereoselektiven Methoden der Biarylknüpfung.<sup>16</sup>



**Schema 21:** Diastereoselektive Methoden der Biarylknüpfung.

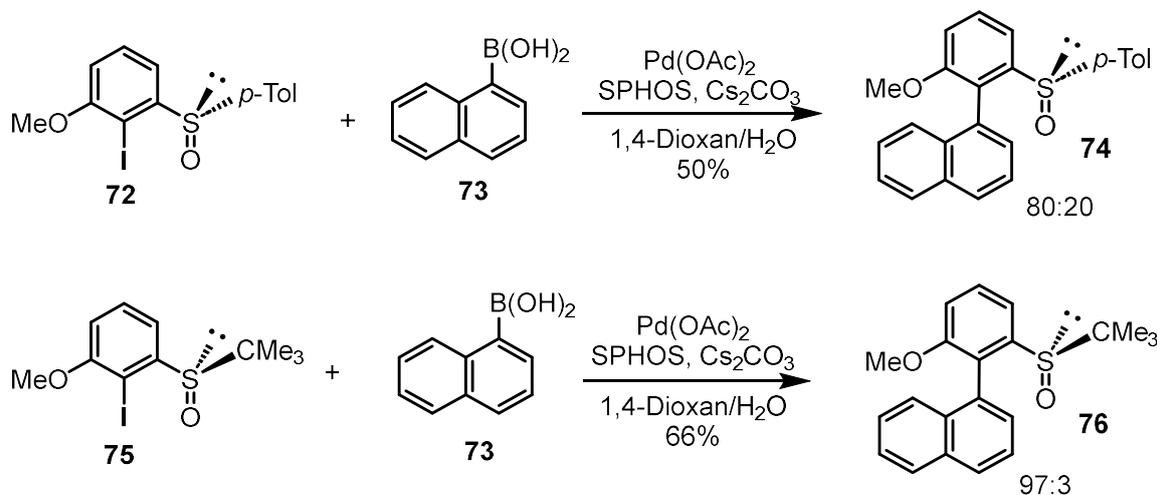
Eine der diastereoselektiven Methoden zur Synthese axial-chiraler Biaryle stellt die Verwendung einer chiralen Brücke dar. Diese ist in Schema 22 am Beispiel der Synthese von MeO-NAPheSPHOS illustriert. Die Vorteile dieser Methode liegen in der guten Ausbeute bei der Biarylknüpfung und der Möglichkeit, sowohl homo- als auch kreuzgekuppelte Biaryle zu generieren.<sup>16,17</sup>



**Schema 22:** Synthese von MeO-NAPheSPHOS **26** mittels chiraler Brücke.

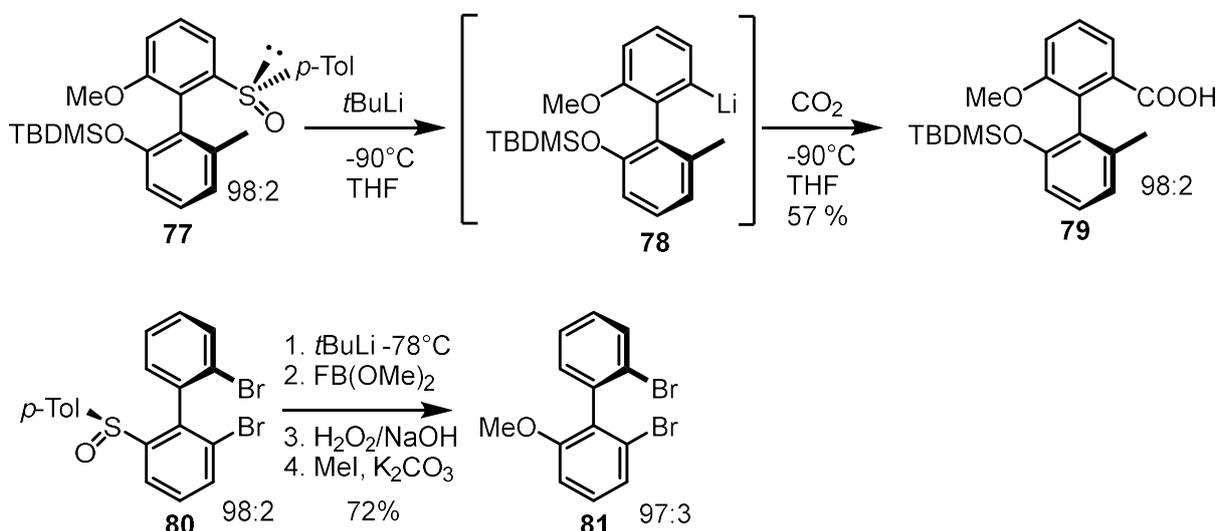
Die intermolekularen Varianten der Biarylsynthese haben gegenüber den intramolekularen den Vorteil, dass lediglich an einem der beiden Arylbausteine eine chirale Information eingebracht werden muss, sodass eine größere Freiheit beim Substitutionsmuster des zweiten Arylbausteins gewährleistet werden kann. Die asymmetrische Induktion gilt hierbei dann als am effektivsten, wenn das chirale Auxiliar möglichst nahe am Reaktionszentrum positioniert

ist, was in der *ortho*-Position der Fall ist. Die Methode mittels chiralem *ortho*-Substituenten ist in Schema 23 veranschaulicht.<sup>16</sup>



**Schema 23:** Biarylsynthese mit „*ortho*-Sulfoxid“ als chiralem Auxiliär.

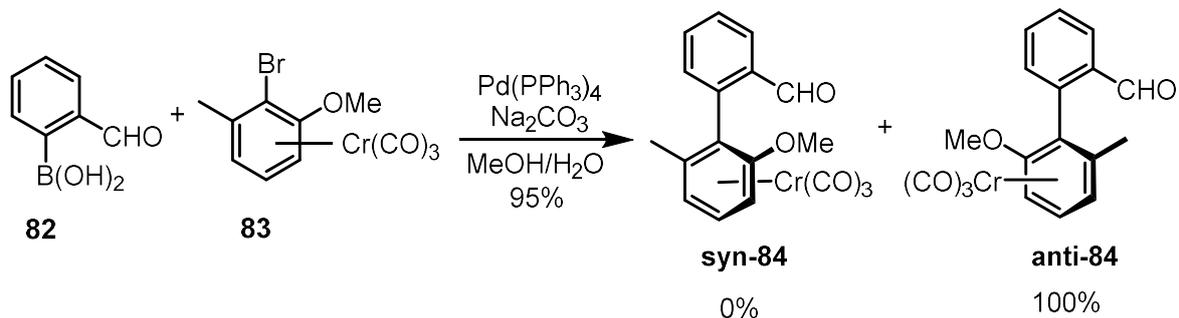
COLOBERT et al. verwendeten hierbei chirale Sulfoxide als Auxiliär zur asymmetrischen Induktion bei Suzuki-Kupplungen und erhielten so diastereoselektiv dreifach substituierte Biaryle.<sup>18</sup> Sulfoxid-Auxiliäre weisen den Vorteil auf, dass sie im Anschluss mit Lithierungsreagenzien in die entsprechenden Lithiumorganyle überführt und unter Konfigurationserhalt mit Elektrophilen umgesetzt werden können wie in Schema 24 dargestellt.<sup>19,20</sup>



**Schema 24:** Überführung der Sulfoxid-Funktion in andere funktionelle Gruppen.

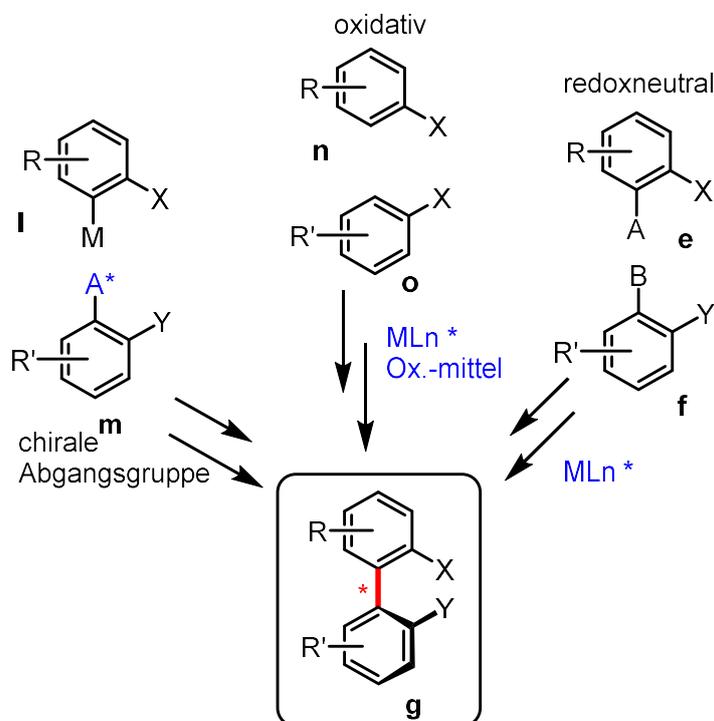
Eine letzte Möglichkeit zur atropdiastereoselektiven Synthese von Biarylen beruht auf der Nutzung von Planarchiralität. Hierzu werden wie in Schema 25 gezeigt planar chirale Übergangsmetallkomplexe verwendet. Die Koordination des Übergangsmetalls aktiviert einerseits den Aromaten und bedingt andererseits die asymmetrische Induktion. Der Vorteil

dieser Methode liegt darin, dass das Stereoelement, das die asymmetrische Induktion bedingt, nicht kovalent gebunden ist und somit rückstandslos entfernt werden kann.<sup>16,21</sup>



**Schema 25:** Atropselektive Biarylsynthese mittels planar-chiralem [(Aren)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplex.

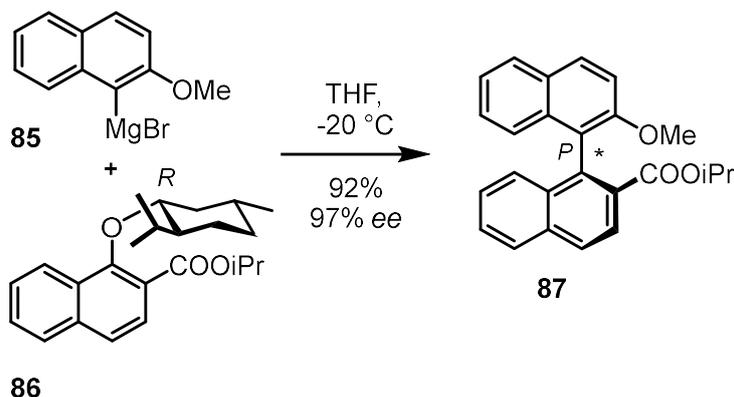
Neben den drei erläuterten Methoden zur atropdiastereoselektiven Biarylsynthese existieren auch die drei in Schema 26 dargestellten atropenantioselektiven Methoden.<sup>16</sup>



**Schema 26:** Enantioselektive Methoden der Biarylknüpfung.

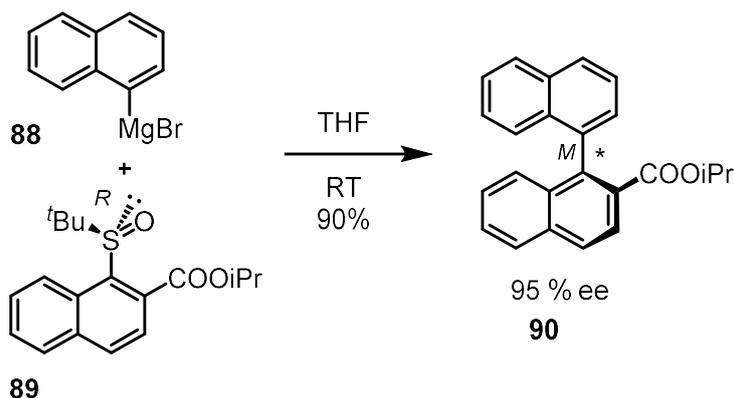
Bei der Verwendung einer chiralen Abgangsgruppe wird die Biaryleinheit durch eine nucleophile aromatische Substitution aufgebaut. Ein häufiger Vorteil dieser Methode liegt in der einfachen Einführung des Auxiliars. Darüber hinaus sollte durch die unmittelbare Nähe der Stereoinformation zum Reaktionszentrum ein äußerst effizienter Chiralitätstransfer gewährleistet sein. Verwendung findet diese Methode bei der Verknüpfung von Aryl-Grignard-Verbindungen mit Alkoxyaren oder Alkoxy Sulfoxiden. Zur Stabilisierung des Übergangszustandes bei dieser Variante ist eine Ester- oder Oxazolin-Gruppe in *ortho*-Position zur chiralen Abgangsgruppe von Nöten.<sup>16</sup>

WILSON und CRAM untersuchten 1982 diverse chirale Alkohole hinsichtlich ihrer Qualität als Abgangsgruppe. Die besten Ergebnisse in Betrachtung der Kombination von optischer Reinheit und Ausbeute lieferte hierbei (*R*)-Menthol. MIYANO et al. führten weitere Untersuchungen zu diesem Reaktionstyp an der Kupplung von 1-(*R*)-Menthoxynaphthalin-2-carbonsäurealkylestern mit Naphthyl-Grignard-Reagenzien durch, wobei für die in Schema 27 dargestellte Reaktion das beste Ergebnis erhalten wurde.<sup>22,23</sup>



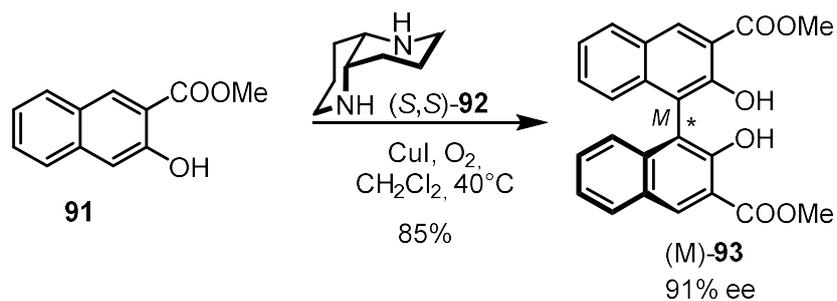
**Schema 27:** Atropenantioselektive Biarylsynthese mittels chiraler Abgangsgruppe.

Wie in Schema 28 gezeigt, ist auch die Verwendung eines chiralen Sulfoxids als Abgangsgruppe möglich. Diese Variante bringt jedoch mehrere Nachteile mit sich. Eine Kupplung mit sterisch anspruchsvolleren Grignard-Reagenzien ist nicht möglich und das Sulfoxid muss aufwendig synthetisiert werden. Die Verwendung von *p*-Tolyl- anstelle von *tert*-Butyl-Resten am Sulfoxid ist zwar grundsätzlich möglich, geht allerdings zu Lasten der optischen Reinheit.<sup>24</sup>



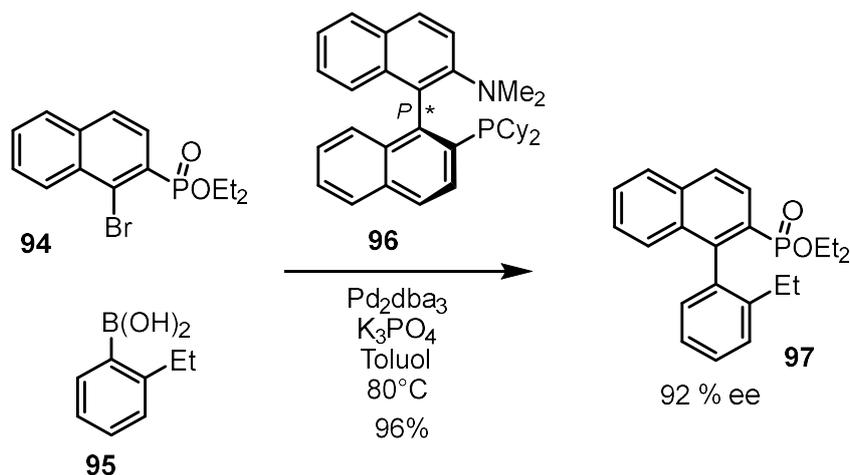
**Schema 28:** Atropselective Biarylsynthese via Sulfinyl-Abgangsgruppe.

Als mit Abstand wichtigstem Biosyntheseweg für Biaryl-Naturstoffe findet die oxidative Homokupplung im Labor vor allem in der Synthese von BINOL-Derivaten Anwendung. Meist werden bei atropenantioselektiven oxidativen Biarylkupplungen Kombinationen von chiralen Aminen und Kupfersalzen verwendet, wie in Schema 29 dargestellt.<sup>16,25,26,27</sup>



**Schema 29:** Oxidative Homokupplung durch Kupfersalz und chirales Amin.

Als letzte enantioselective Methode zur Synthese von Biarylen steht die redoxneutrale Kreuzkupplung unter Verwendung chiraler Metallkomplexe als Katalysatoren zur Verfügung. Milde Reaktionsbedingungen und die Vielfalt verwendbarer Substitutionsmuster begünstigen die weite Verbreitung dieser Variante.<sup>16,28</sup> Zur Illustration dieses Synthesepinzips ist in Schema 30 exemplarisch die Kupplung eines Naphthylbromids **94** mit einer Phenylboronsäure **95** unter Zusatz eines chiralen Liganden **96** dargestellt.<sup>29</sup>

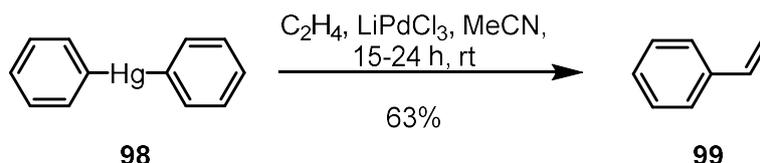


**Schema 30:** Redoxneutrale Biarylkupplung in Präsenz eines chiralen Liganden **96**.

## 2.3 Heck-Reaktion

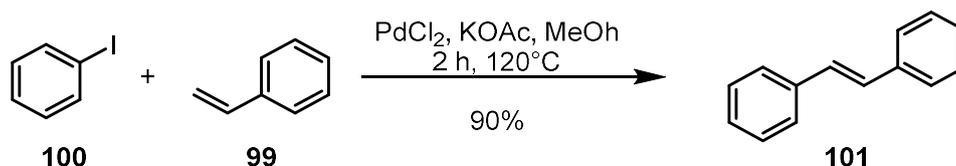
### 2.3.1 Klassische HECK-Reaktion (MIZOROKI-HECK-Reaktion)

Grundlage dessen, was heute als MIZOROKI-HECK-Reaktion - meist kurz als HECK-Reaktion bezeichnet - bekannt ist, bilden Arbeiten aus dem Jahr 1968, in denen HECK et al. erkannten, dass Aryl-, Methyl- und Carboxyalkylderivate von Salzen von Metallen der 8. Nebengruppe mit Olefinen zu Olefinderivaten abreagieren. In Schema 31 ist eine dieser Umsetzungen exemplarisch dargestellt.<sup>30</sup>



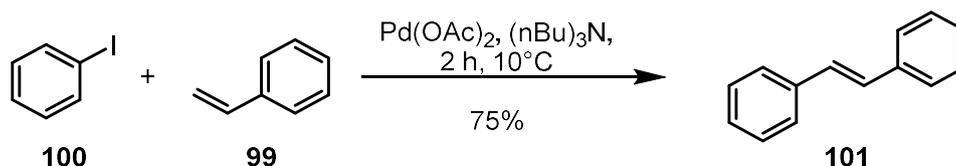
**Schema 31:** Vorarbeiten zur Heck-Reaktion.

Im Jahr 1971 berichteten MIZOROKI et al. von der Palladium-katalysierten Arylierung von Olefinen durch Aryliodide (Schema 32).<sup>31</sup>



**Schema 32:** Synthese von Olefinderivaten nach MIZOROKI.

Kurz darauf berichteten HECK et al. unabhängig von MIZOROKI et al. von einer ähnlichen Reaktion (Schema 33).<sup>32</sup>

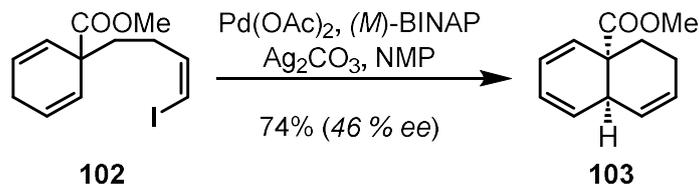


**Schema 33:** Synthese von Olefinderivaten nach HECK.

Diese Weiterentwicklungen der Arbeiten von HECK et al. aus dem Jahr 1968 bilden die Basis für die heute als MIZOROKI-HECK-Reaktion bekannte Palladium-katalysierte Umsetzung von Aryl-, Benzyl- oder Styrylhalogeniden bzw. -triflaten mit Olefinen. Die Reaktivität der Halogenide hinsichtlich dieser Reaktion nimmt von den Iodiden hin zu den Chloriden ab, während Triflate sich zwischen Iodiden und Bromiden einordnen.<sup>33</sup> Bezüglich der Doppelbindungsgeometrie wird die Ausbildung einer *trans*-Doppelbindung bevorzugt.<sup>34</sup>

Im Laufe der über 50 Jahre seit Entdeckung der HECK-Reaktion konnten diverse Fortschritte auf diesem Gebiet erzielt werden. Ein Meilenstein ist hierbei wohl die erste asymmetrischen

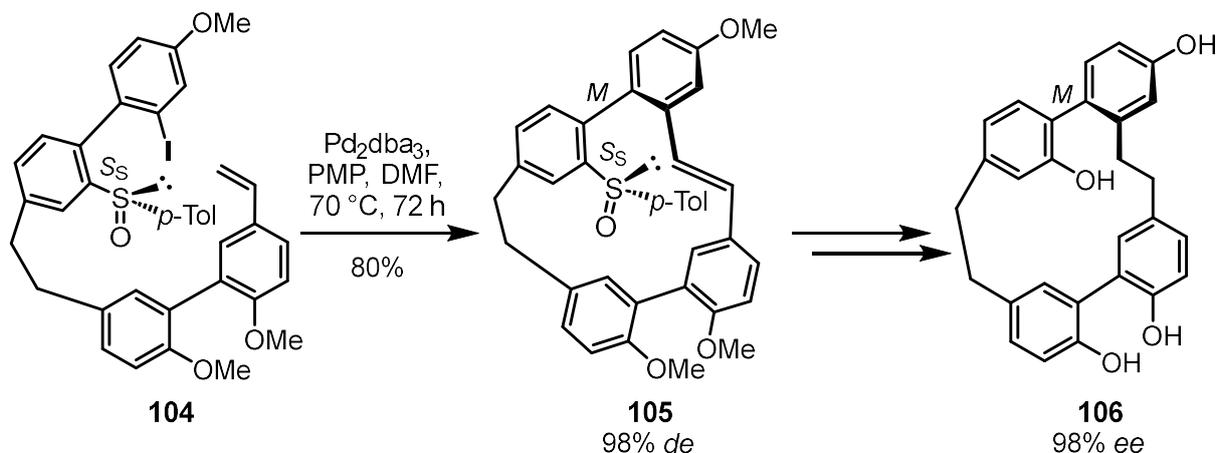
HECK-Reaktion durch SHIBASAKI et al. an einem *cis*-Decalin-Derivat im Jahr 1989 (Schema 34).<sup>35</sup>



**Schema 34:** Asymmetrische HECK-Reaktion zur Synthese eines *cis*-Decalin-Derivates.

Nahezu zeitgleich gelang OVERMAN et al. die stereoselektive Synthese eines spirotricyclischen Dienons, allerdings ebenfalls mit einem eher moderaten Enantiomerenüberschuss von 45%.<sup>36</sup>

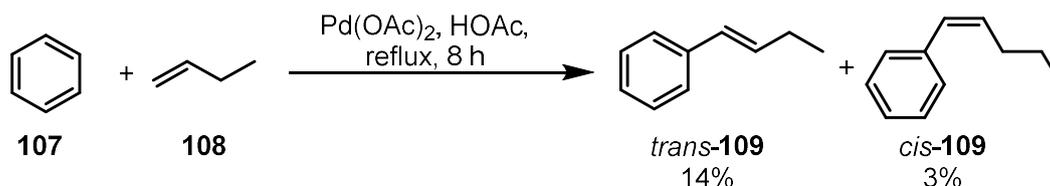
In der Folge wurden sowohl inter- als auch intramolekulare asymmetrische HECK-Reaktionen in der Synthese diverser Naturstoffe etabliert. Auch zum stereoselektiven Aufbau axial-chiraler Biaryle konnte die HECK-Reaktion etabliert werden.<sup>33,34</sup> SPEICHER et al. gelang dadurch die atropselektive Synthese von Isoplagiochin D (**106**) unter Verwendung eines chiralen *ortho*-Substituenten. Hervorzuheben ist hierbei der hohe Diastereomerenüberschuss von 98% (Schema 35).<sup>37,38</sup>



**Schema 35:** Atropselektive Synthese von Isoplagiochin D (**106**).

### 2.3.2 C-H-aktivierte HECK-Reaktion (FUJIWARA-MORITANI-Reaktion)

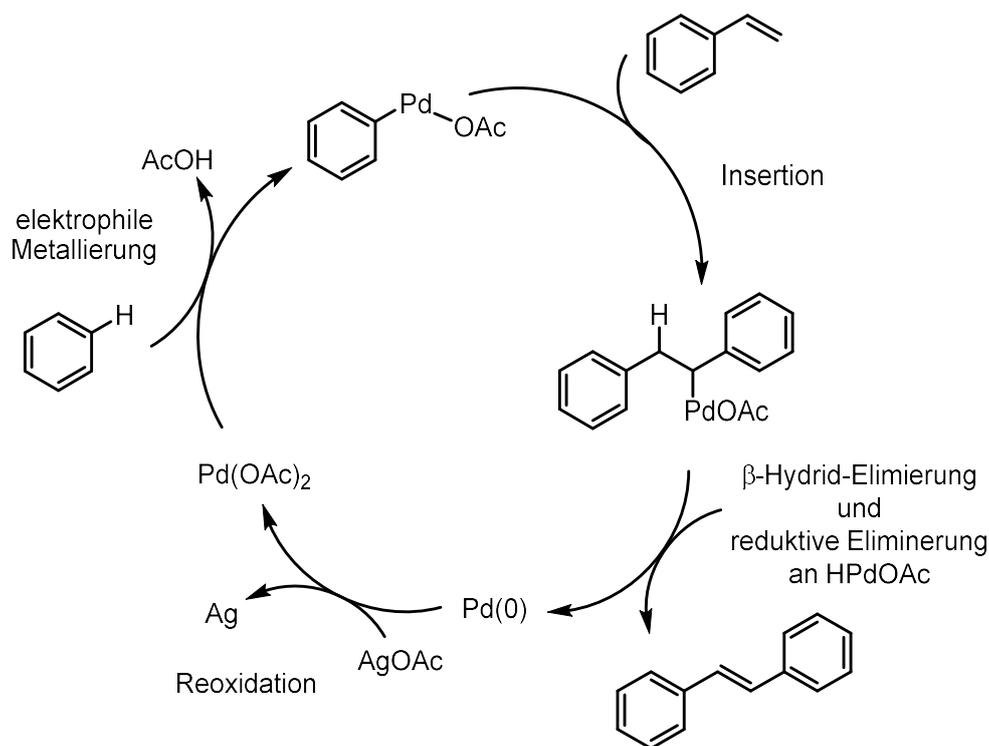
Erste Vorarbeiten zur C-H-aktivierten HECK-Reaktion, die auch als FUJIWARA-MORITANI-Reaktion bezeichnet wird, gehen bereits auf das Jahr 1967 zurück. FUJIWARA und MORITANI berichteten hierbei von der Synthese von Styrolen durch Umsetzung von Aromaten mit Styrol-Palladiumchlorid-Komplexen.<sup>39</sup> Die eigentliche FUJIWARA-MORITANI-Reaktion wurde erst zwei Jahre später publiziert und bezeichnet die Arylierung von Olefinen mit Hilfe von Palladium(II)-acetat, wie in Schema 36 exemplarisch am Beispiel von 1-Buten mit Benzol dargestellt ist.<sup>40</sup>



Schema 36: Anfänge der FUJIWARA-MORITANI-Reaktion.

In den ersten Versuchen wurde Palladiumacetat noch stöchiometrisch verwendet. Es konnte jedoch noch in derselben Veröffentlichung gezeigt werden, dass die Reaktion mit Hilfe von Luftsauerstoff und Silber(I)- oder Cu(II)-Salzen auch mit katalytischen Mengen an Palladiumacetat abläuft.<sup>40</sup> Auch die Verwendung von Persäuren als Reoxidans ermöglicht ein katalytische Reaktionsführung.<sup>41,42</sup>

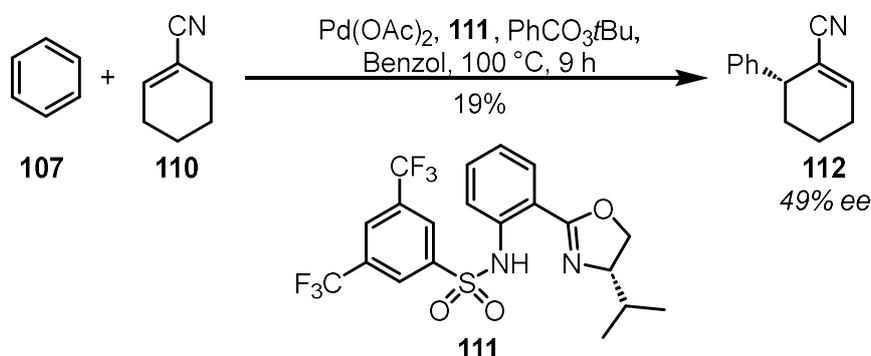
Der gegenwärtig akzeptierte Mechanismus der FUJIWARA-MORITANI-REAKTION ist in Schema 37 dargestellt.



Schema 37: Mechanismus der Fujiwara-Moritani-Reaktion.

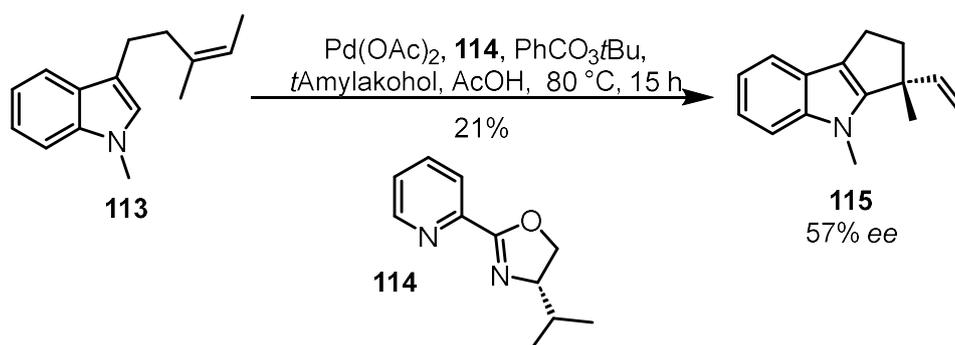
Die aromatische Komponente wird durch Palladiumacetat elektrophil metalliert und bildet eine Pd(II)-Spezies. Das Alken inseriert in die Palladium-Kohlenstoff-Bindung unter Ausbildung einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Anschließende  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung liefert das substituierte Olefin als Reaktionsprodukt sowie HPdOAc, das durch reduktive Eliminierung wieder eine Pd(0)-Spezies generiert. Diese kann wiederum durch Reoxidation mit z.B. AgOAc in Palladiumacetat überführt werden, was den Katalysezyklus abschließt.<sup>40,43</sup>

MIKAMI et al. berichteten 1999 erstmals von einer asymmetrischen FUJIWARA-MORITANI-Reaktion. Die asymmetrische Induktion erfolgte hierbei durch Zugabe eines chiralen Liganden. Die höchste Stereoselektivität, ein Enantiomerenüberschuss von 49% konnte beim im Schema 38 gezeigten Beispiel erzielt werden.<sup>42,44</sup>



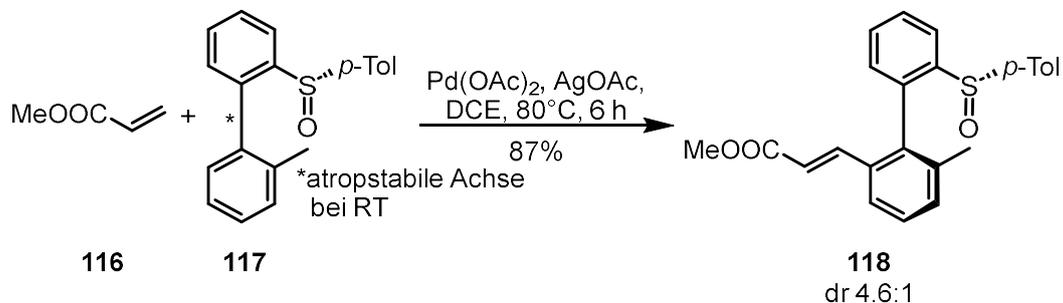
**Schema 38:** Anfänge der asymmetrischen Fujiwara-Moritani-Reaktion.

In der Folge gab es einige weitere Arbeiten zur asymmetrischen FUJIWARA-MORITANI-Reaktion. So konnten beispielsweise OESTREICH et al. die Reaktion mit moderatem Enantiomerenüberschuss intramolekular durchführen (Schema 39).<sup>44,45</sup>



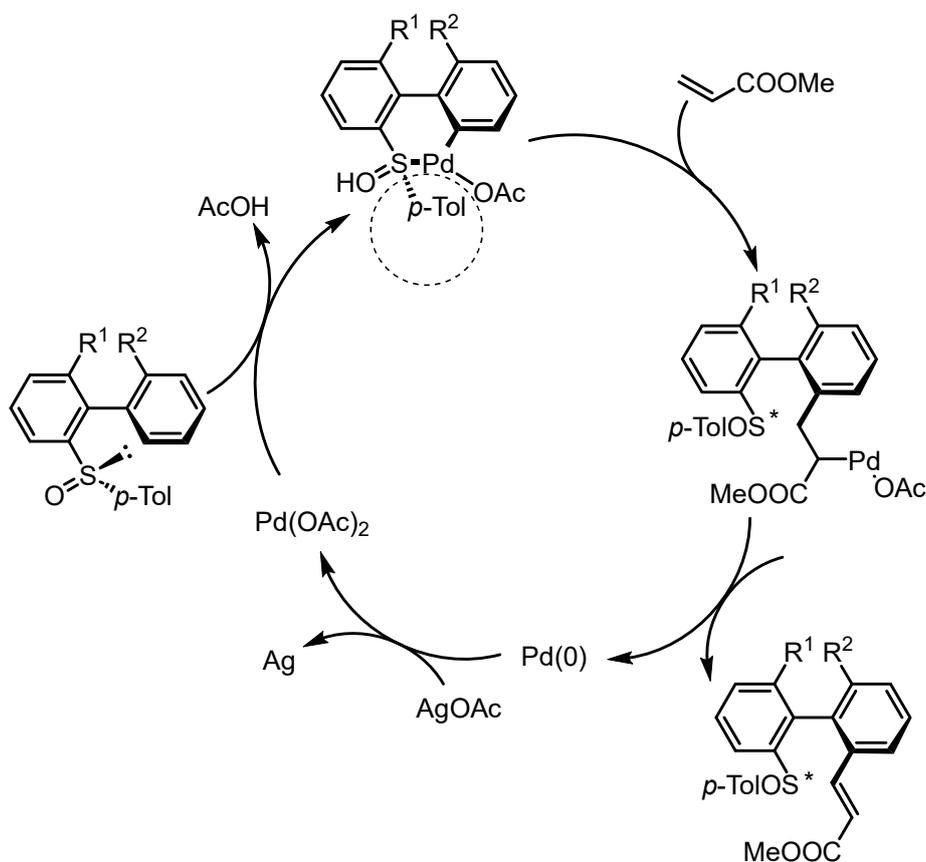
**Schema 39:** Enantioselektive intramolekulare Fujiwara-Moritani-Reaktion.

COLOBERT et al. veröffentlichten 2013 Arbeiten zur diastereoselektiven Olefinierung von Biarylen mittels C-H-aktivierter HECK-Reaktion. Die eingesetzten Biaryle waren größtenteils enantiomerenangereicht, racemisierten allerdings bei der Reaktionstemperatur, sodass von einer kinetisch-dynamischen Racematspaltung gesprochen werden kann.<sup>46</sup>



**Schema 40:** Atropselektive Biarylsynthese durch FUJIWARA-MORITANI-Reaktion.

Regio- und Stereoselektivität können anhand des in Schema 41 dargestellten Reaktionsmechanismus abgeleitet werden.<sup>46</sup>

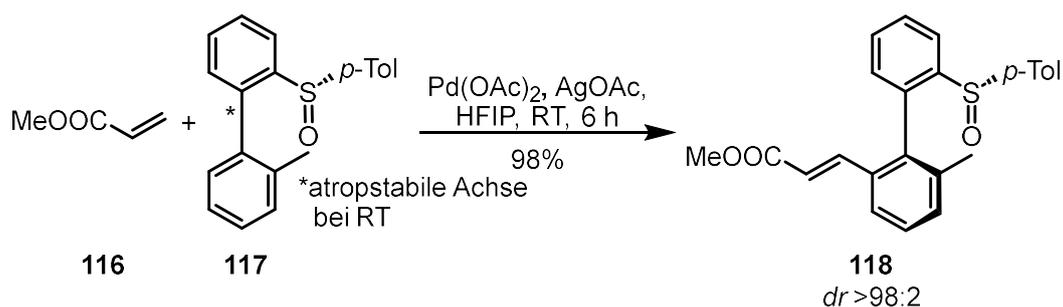


**Schema 33:** Mechanismus der C-H-aktivierten HECK-Reaktion von Biarylen mit Sulfoxid-Auxiliar.

Die beobachtete Regioselektivität legt nahe, dass ein sechsgliedriger Palladazyklus gebildet wird, bei dem Palladium zunächst an das freie Elektronenpaar des Schwefelatoms der Sulfoxidgruppe koordiniert und anschließend in die C-H-Bindung inseriert. Insertion des

Olefins in die Pd-C-Bindung und anschließende  $\beta$ -Hydrid-Eliminierung liefern, wie bereits beim allgemeinen Mechanismus der Reaktion in Schema 37 gezeigt, das Olefinierungsprodukt. Die asymmetrische Induktion erfolgt bereits bei der Ausbildung des Palladazyklus. Die Metallierung erfolgt hierbei auf der sterisch weniger gehinderten Seite, also gegenüber der sperrigen *p*-Tolyl-Gruppe.<sup>46</sup>

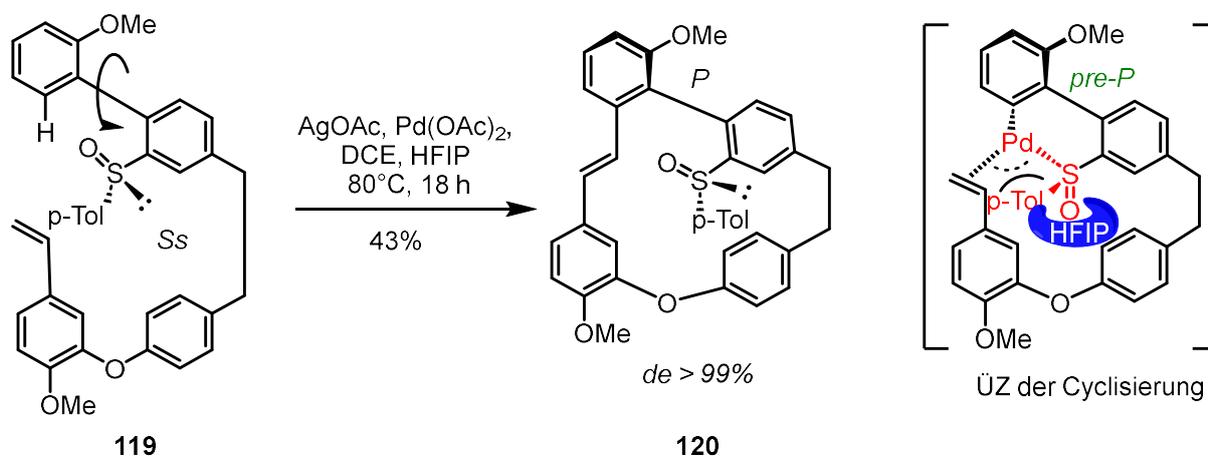
Basierend auf diesen Arbeiten stellten COLOBERT et al. 2016 eine verbesserte Version dieser Reaktion vor. Durch Zugabe von HFIP gelang es die Stereoselektivität erheblich zu steigern (Schema 41).<sup>47</sup>



**Schema 41:** Atropselektive Biarylsynthese durch FUJIWARA-MORITANI-Reaktion mit HFIP.

Neben der erheblich verbesserten Stereoselektivität und höheren Ausbeute bringt die Verwendung von HFIP als Lösungsmittel für die Reaktion weitere Vorteile mit sich. So zeigten die Optimierungsversuche von COLOBERT et al., dass die Reaktionstemperatur von 80 °C auf Raumtemperatur und die Menge an verwendetem Reoxidans von sechs auf zwei Äquivalente herabgesetzt werden konnte. Die erhöhte Stereoselektivität wird darauf zurückgeführt, dass HFIP an das Sauerstoffatom der Sulfoxid-Gruppe koordiniert und so den sterischen Anspruch der dirigierenden Gruppe weiter erhöht. Es konnte auch gezeigt werden, dass nicht nur Acrylate, sondern auch Styrole als Olefin-Komponente verwendet werden können, wenn auch mit geringeren Ausbeuten und bei Temperaturen von 80 °C. Dies macht die Reaktion zu einem nützlichen Werkzeug in der Synthese von Bisbibenzolen.<sup>47</sup>

Ein Anwendungsbeispiel dieser Reaktion an einem Bisbibenzyl veröffentlichten SPEICHER et al. 2021 im Zuge der atropselektiven Synthese von Isoriccardin C (Schema 42).<sup>4849</sup>

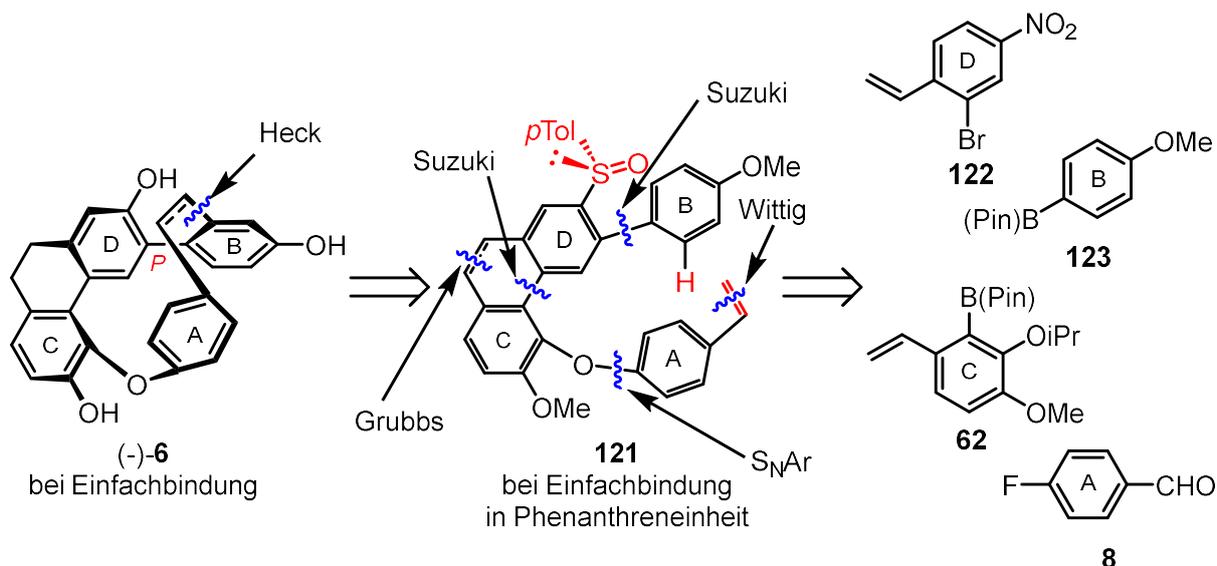


**Schema 42:** FUJIWARA–MORITANI Reaktion bei der atropselektiven Synthese von Isoriccardin C.

### 3. Syntheseplanung, eigene Vorarbeiten und Zielsetzung

Ziel der Arbeit ist die Entwicklung einer neuartigen Synthese von (-)-Cavicularin ((-)-**6**) durch dynamisch kinetische Racematspaltung mittels sulfanylkontrollierter FUJIWARA-MORITANI-Reaktion basierend auf den Ergebnissen meiner Masterarbeit.<sup>10</sup>

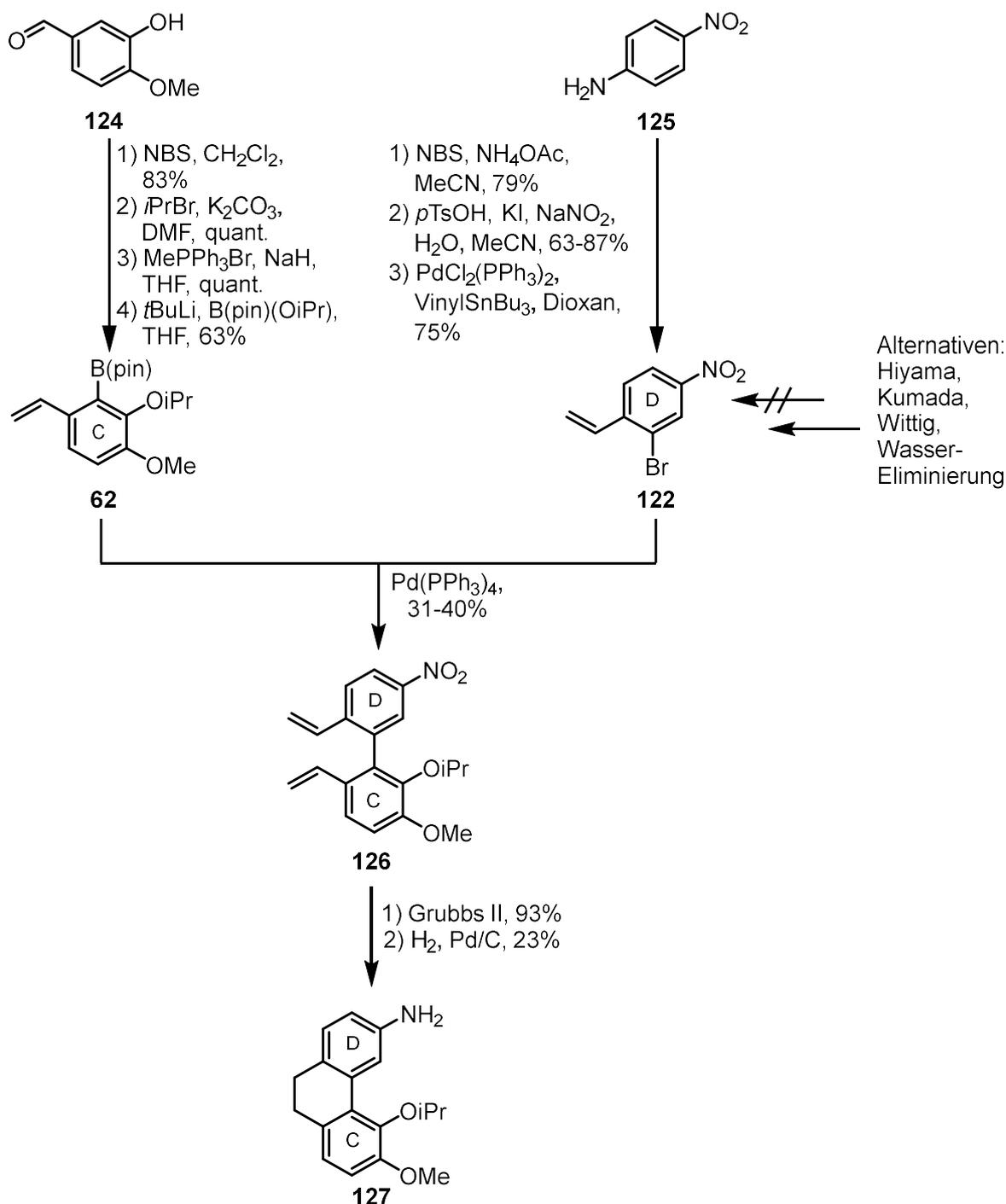
Die grundlegenden retrosynthetischen Überlegungen hierzu sind in Schema 43 dargestellt.



**Schema 43:** Retrosynthetische Grundidee der Arbeit.

Als Schlüsselintermediat der Synthese soll Cyclisierungsvorstufe **121** dienen. Diese kann wiederum auf die drei literaturbekannten Bausteine **122**, **123**, **62** und den kommerziell erhältlichen 4-Fluorbenzaldehyd (**8**) zurückgeführt werden.

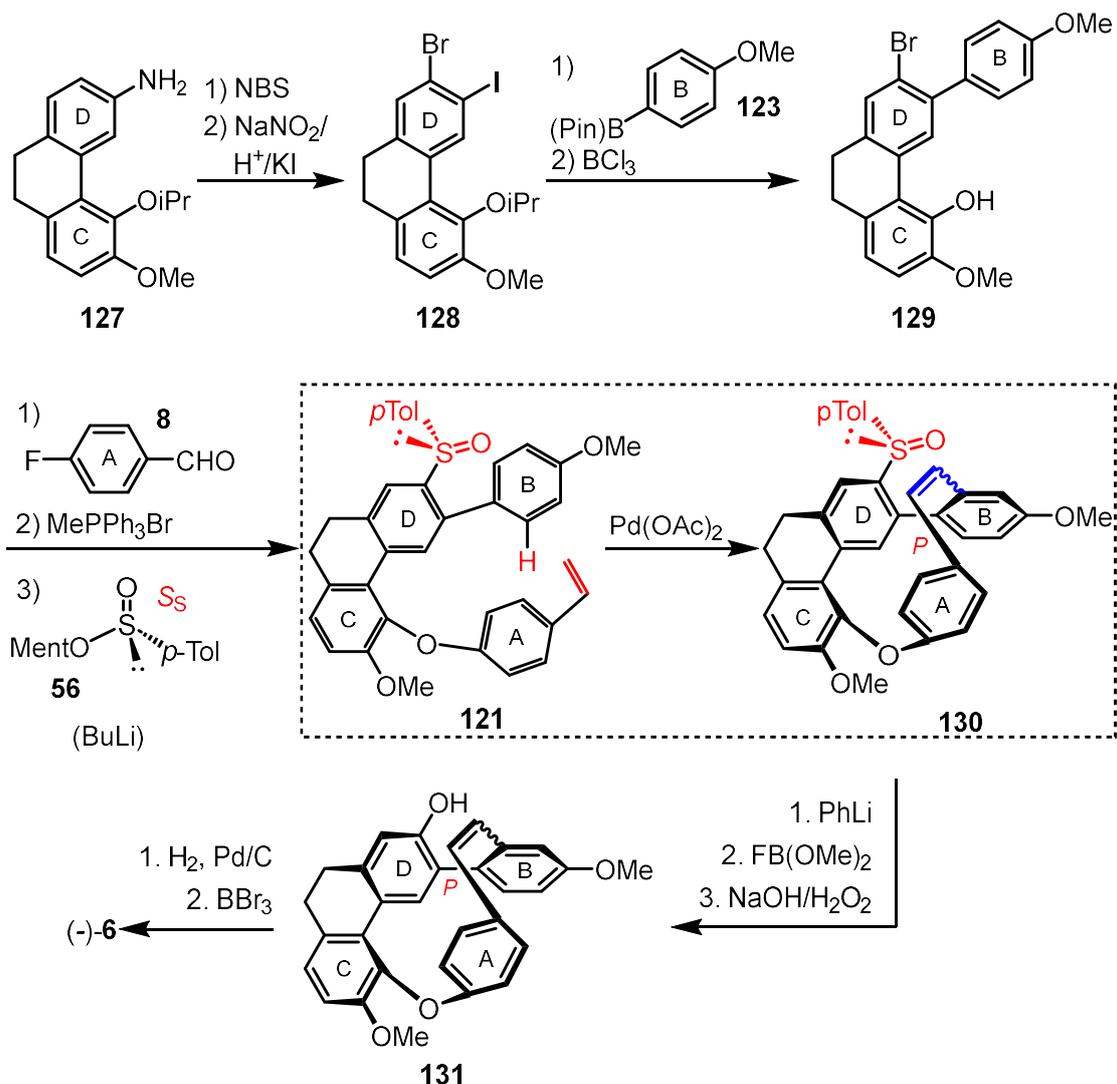
Im Rahmen meiner Masterarbeit gelang es, die literaturbekannte Synthese des C-Bausteins **62** erfolgreich zu reproduzieren. Der D-Baustein **122** konnte in Anlehnung an eine literaturbekannte Synthese mittels STILLE-Kupplung synthetisiert werden. Alternative Wege zur Herstellung dieses Bausteins wurden ausgehend vom entsprechenden Iodaren über HIYAMA- und KUMADA-Kupplung sowie ausgehend vom entsprechenden Aldehyd über WITTIG-Reaktion und Wassereliminierung nach GRIGNARD-Reaktion getestet, aber verworfen, weil die Reaktionen entweder keinen Umsatz zeigten oder geringere Ausbeuten lieferten (Schema 44).<sup>10</sup>



**Schema 44:** Zusammenfassung der Ergebnisse meiner Masterarbeit.

Die Verknüpfung der beiden Bausteine **62** und **122** konnte durch SUZUKI-Reaktion realisiert werden. Aufgrund der geringen Ausbeuten von max. 40% weist diese Reaktion jedoch Optimierungsbedarf auf. Durch Ringschlussmetathese und anschließende katalytische Hydrierung konnte das Aminodihydrophenanthren **127** erhalten werden. Auch die Hydrierung bedarf Optimierungsversuchen, da sie durch schlechte Umsätze nur eine geringe Ausbeute von 23% lieferte. Nach der Optimierung der bisher bereits erfolgreich durchgeführten Syntheseschritte soll im Rahmen dieser Arbeit die Syntheseroute fortgeführt werden.<sup>10</sup>

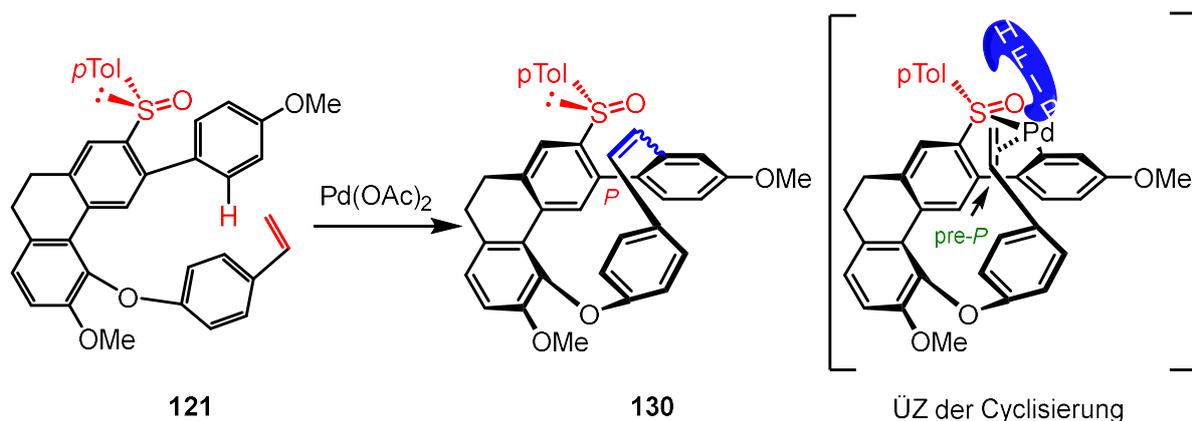
Hierzu soll Aminodihydrophenanthren **127** zunächst durch Bromierung und anschließende SANDMEYER-Reaktion in Iodverbindung **128** überführt werden. Nach SUZUKI-Kupplung mit Boronsäureester **123** und Isopropyletherspaltung soll Phenol **129** erhalten werden. Ausgehend von Phenol **129** soll Cyclisierungsvorstufe **121** durch eine Abfolge von nucleophiler aromatischer Substitution mit 4-Fluorbenzaldehyd (**8**), WITTIG-Reaktion und Einführung des chiralen Auxiliars generiert werden.



**Schema 45:** Benötigte Stufen zur Vollendung der Syntheseroute.

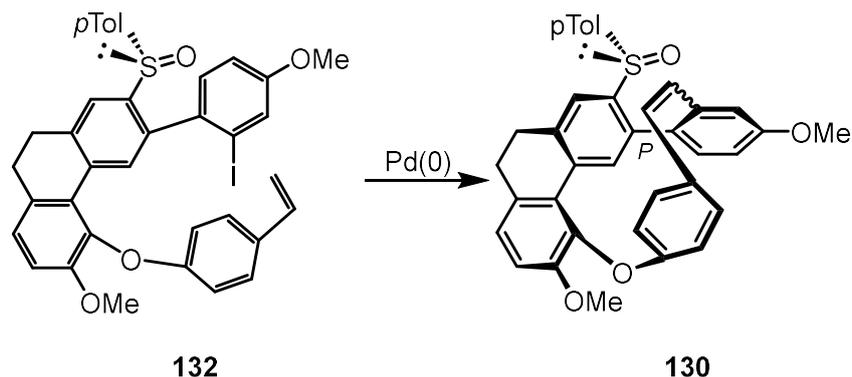
Nach erfolgreicher Cyclisierung durch eine atropselektive FUJIWARA-MORITANI-Reaktion soll Verbindung **130** zunächst in Phenol **131** und dann durch Hydrierung und Methyletherspaltung in (-)-Cavicularin ((-)-**6**) überführt werden (Schema 45).

Die asymmetrische Induktion bei der Cyclisierung soll wie in Schema 46 dargestellt erfolgen.



**Schema 46:** Asymmetrische Induktion bei der atropselektiven Synthese von (-)-Cavicularin ((-)-**6**).

Als Alternative zur Cyclisierung durch FUJIWARA-MORITANI-Reaktion steht die klassische HECK-Reaktion zur Verfügung. Diese wurde, wie in Schema 35 dargestellt, bereits bei der Synthese von Isoplagiochin D angewendet.<sup>37,38</sup> Für die Synthese von (-)-Cavicularin ((-)-**6**) müsste dazu wie in Schema 47 dargestellt Iodaren **132** als Cyclisierungsvorstufe generiert werden.

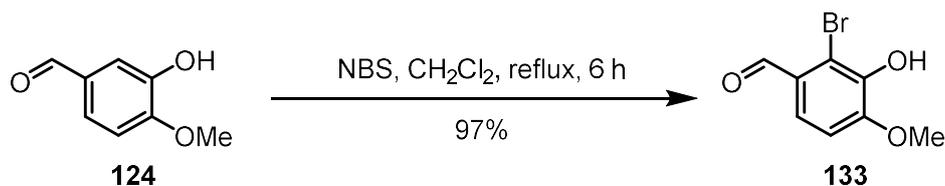


**Schema 47:** Atropselektive (-)-Cavicularin ((-)-**1**)-Synthese mittels klassischer HECK-Kupplung.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

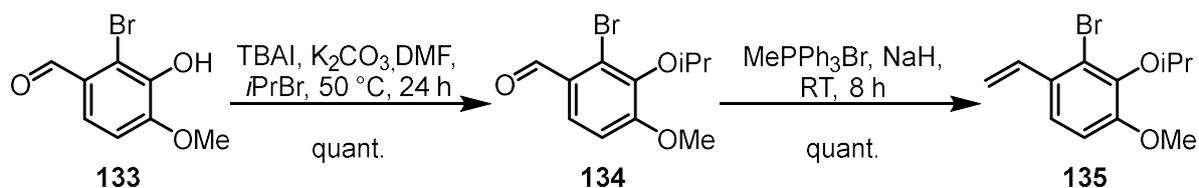
### 4.1 Optimierung der Synthese der Bausteine C und D

Bei der Synthese des C-Bausteins konnte durch eine leichte Erhöhung der Reaktionsdauer die Ausbeute bei der Bromierung von Isovanillin (**124**) nach einer Vorschrift von VOLLHARDT et al. auf 97% gesteigert werden, womit sogar die Literatursausbeute von 93% übertroffen werden konnte (Schema 48).<sup>50</sup>



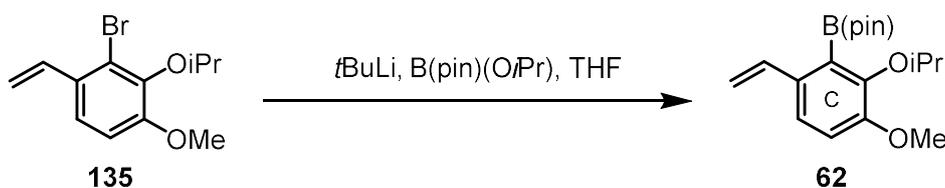
**Schema 48:** Bromierung von Isovanillin (**124**).

Die beiden Folgestufen lieferten bereits im Rahmen meiner Masterarbeit quantitative Ausbeuten und konnten somit nicht weiter optimiert werden (Schema 49).



**Schema 49:** Synthese des Styrols **135**.

Bei der Synthese des Boronsäureesters **62** (Schema 50) lag der Fokus vor allem auf einem *Upscaling*, dessen Ergebnisse in Tabelle 1 dargestellt sind



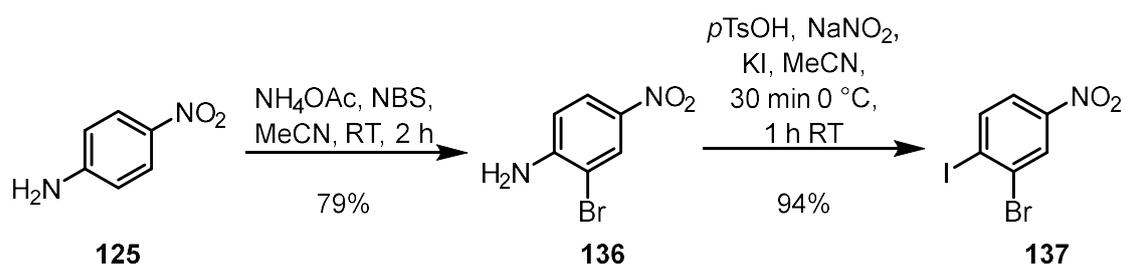
**Schema 50:** Synthese von Boronsäureester **62**.

**Tabelle 1:** *Upscaling* der Synthese von Boronsäureester **62**.

Ansatzgröße	Ausbeute
1.00 g	63%
1.73 g	69%
2.00 g	68%
2.50 g	68%
<b>3.00 g</b>	<b>80%</b>

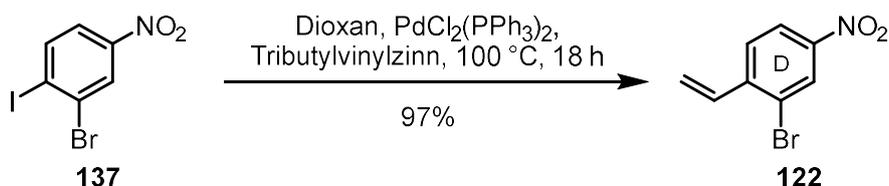
Das *Upscaling* konnte ohne Anpassung der Reaktionsbedingungen durchgeführt werden. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, konnte der Maßstab auf das Dreifache des Literaturmaßstabs gesteigert werden, wobei auch die Literaturlausbeute von 64% um 16% übertroffen werden konnte.<sup>13</sup> Bei der Synthese von Boronsäureester **62** ist zu beachten, dass Styrol **135** eine begrenzte Lagerstabilität zeigte. Bei längerer Lagerung änderte sich die Beschaffenheit der Verbindung von einer farblosen Flüssigkeit zu einer gummiartigen Masse. Dies kann auf eine Polymerisationsreaktion zurückgeführt werden.

Bei der Synthese des D-Bausteins konnte die Ausbeute für die Bromierung von 4-Nitroanilin (**125**) nicht weiter verbessert werden. Im Laufe der vorliegenden Arbeit wurde zunehmend direkt auf das kommerziell erhältliche Bromierungsprodukt **136** zurückgegriffen. Bei der nachfolgenden SANDMEYER-artigen Iodierung konnten jedoch weitere Optimierungserfolge verzeichnet werden. So konnte hierbei die Ausbeute auf bis zu 94% gesteigert werden. Diese Ausbeute konnte auch in einem Maßstab von bis zu 5 g erhalten werden, was eine weitere Verbesserung im Vergleich zu meiner Masterarbeit darstellt, in der bei dieser Ansatzgröße lediglich Ausbeuten von bis zu 68% erhalten werden konnten (Schema 51). Darüber hinaus konnte eine Kristallstruktur für Iodbromaren **137** erhalten werden.



**Schema 51:** Darstellung des Iodarens **137**.

Die mit Abstand größte Verbesserung bei der Synthese der Bausteine C und D wurde bei der Synthese des Styrols **122** durch STILLE-Kupplung erzielt. Ausgangspunkt war hierbei die in meiner Masterarbeit etablierte Reaktionsführung, welche in Anlehnung an die einzige bisher bekannte Synthese der Verbindung **122** durch SÖDERBERG et al. entstand.<sup>51</sup> Die Ausbeute konnte hierbei von 75% auf 97% gesteigert werden (Schema 52).



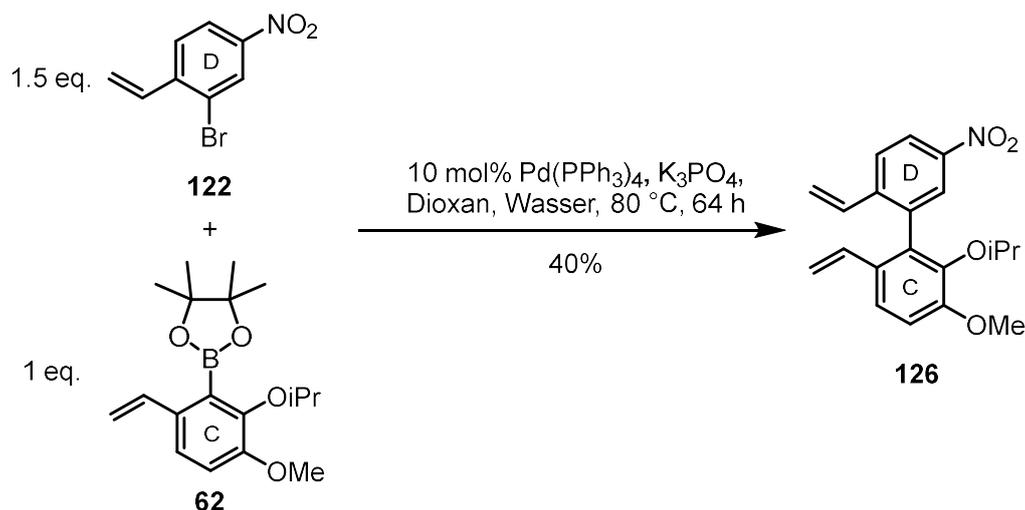
**Schema 52:** Synthese des Styrols **121**.

Auch ein *Upscaling* von ursprünglich 2 g auf 4.78 g konnte für diese Reaktion erfolgreich durchgeführt werden. Zur Isolation von Styrol **122** war es unabdingbar, den vollständigen

Umsatz zum gewünschten Produkt mittels  $^1\text{H-NMR}$  zu kontrollieren, da das Produkt weder vom Edukt noch vom entsprechenden H-Produkt präparativ abgetrennt werden konnte. Zugabe von Triethylamin bei der Säulenchromatographie erleichterte darüber hinaus die Abtrennung des als Abfallprodukt gebildeten Tributylzinniodid. Styrol **122** erwies sich ähnlich wie Styrol **135** als nur begrenzt lagerstabil. Hier wurde beobachtet, dass der erhaltene Feststoff nach einiger Zeit nicht mehr in den für die Folgereaktion verwendeten Lösungsmitteln löslich ist, was vermutlich ebenfalls auf eine Polymerisation zurückzuführen ist.

## 4.2 Optimierung der SUZUKI-Kupplung

Besonderes Augenmerk bei der Optimierung der bestehenden Syntheseroute lag auf der Verknüpfung der beiden Bausteine C und D zum Biaryl **126** durch SUZUKI-Kupplung. Da die Synthese an dieser Stelle konvergiert, war es von großer Bedeutung die Ausbeute bei dieser Reaktion zu verbessern. Als Grundlage der Optimierung diente zunächst die bereits in meiner Masterarbeit erfolgreich verwendete Vorschrift nach BEAUDRY et al. (Schema 53).<sup>13</sup>



**Schema 53:** Ausgangssituation der Optimierung.

Zunächst sollte bei äquimolarem Einsatz der beiden Edukte bei einer im Vergleich zu Schema 53 leicht verkürzten Reaktionszeit von zwei Tagen untersucht werden, welchen Einfluss die verwendete Base auf die Reaktion nimmt. Der äquimolare Einsatz der beiden Edukte lag darin begründet, dass zunächst versucht wurde die Edukte möglichst ökonomisch einzusetzen und BEAUDRY et al. auch bereits auf dieses Stoffmengenverhältnis zurückgegriffen hatten.<sup>15</sup> Wie Tabelle 2 zu entnehmen ist, schnitt Kaliumphosphat hier am besten ab. Folglich wurden weitere Untersuchungen mit Kaliumphosphat als Base angestellt.

**Tabelle 2:** Einfluss der Base auf die Ausbeute.

Base	Ausbeute
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	7%
NaOH	27%
<b>K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub></b>	<b>32%</b>

Mit der bisher üblichen Reaktionsdauer von drei Tagen wurde mit Kaliumphosphat als Base untersucht, welchen Einfluss das Stoffmengenverhältnis der eingesetzten Edukte nimmt. Dabei zeigte sich, dass das bereits in meiner Masterarbeit verwendete Stoffmengenverhältnis die beste Ausbeute lieferte.

**Tabelle 3:** Auswirkung des Stoffmengenverhältnisses der Edukte auf die Ausbeute.

Stoffmengenverhältnis <b>122 : 62</b>	Ausbeute
<b>1.5 : 1</b>	<b>58%</b>
1:1	25%
1 : 1.5	47%

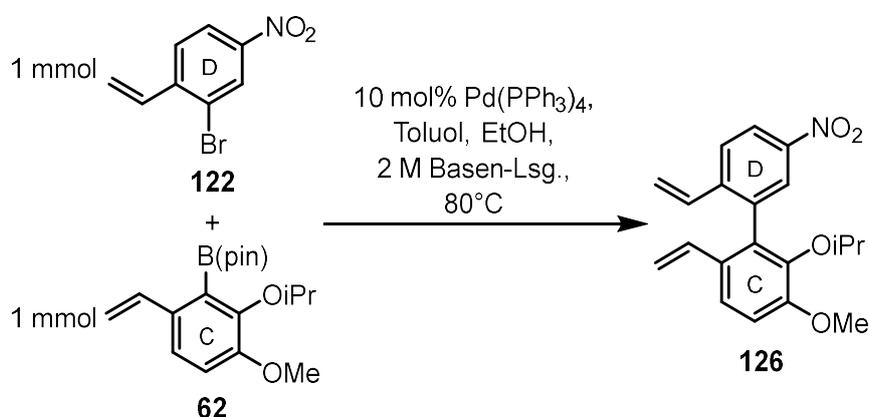
Mit diesem Stoffmengenverhältnis und Kaliumphosphat als Base wurden Untersuchungen zum Einfluss von Reaktionsdauer und Katalysatormenge durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 4 aufgeführt sind.

**Tabelle 4:** Optimierung von Reaktionsdauer und Katalysatormenge.

Katalysatormenge	Reaktionsdauer	Ausbeute
10 mol%	1 d	-
10 mol%	2 d	43%
<b>10 mol%</b>	<b>4 d</b>	<b>68%</b>
10 mol%	7 d	55%
5 mol%	4 d	56%
2 mol%	4 d	28%

Hierbei zeigte sich, dass eine Reaktionsdauer von vier Tagen die beste Ausbeute lieferte. Basierend darauf wurde dann die Katalysatormenge angepasst, wobei sich herausstellte, dass eine Katalysatormenge von 10 mol% das Optimum unter den getesteten Optionen darstellte. Als überraschend erwies sich ein leichter Einbruch der Ausbeute bei Verlängerung der Reaktionszeit auf sieben Tage, da für Biaryl **126** keine Zersetzungsreaktionen beobachtet werden konnten und folglich eine zumindest leicht erhöhte Ausbeute zu erwarten war. Die Reproduktion dieser Ergebnisse gestaltete sich jedoch als problematisch. Unter den optimierten Bedingungen wurde wiederholt die Ausfällung eines schwarzen Feststoffs vor Ablauf der Reaktionszeit beobachtet. Bei diesem handelt es sich sehr wahrscheinlich um Agglomerate aus elementarem Palladium, was auf die Zersetzung des Katalysators zurückzuführen ist und den Verlust der katalytischen Aktivität nach sich zieht.<sup>52,53,54</sup> Die Reaktionen kamen folglich verfrüht zum Erliegen, was einen Einbruch der Ausbeute nach sich zog. Auch für die Reaktionsdauer von vier Tagen traten wiederholt Einbrüche der Ausbeute auf unter 40% auf. Daher wurden weitere SUZUKI-Bedingungen untersucht, mit dem Ziel vergleichbare Ausbeuten bei höherer Reproduzierbarkeit zu erhalten

Es wurde versucht eine Reaktionsführung basierend auf Vorschriften, die innerhalb der Arbeitsgruppe u.a. bereits Anwendung in den Arbeiten von L. MARX und D. MEIDLINGER fanden zu etablieren (Schema 56).<sup>37,38,48,49</sup>



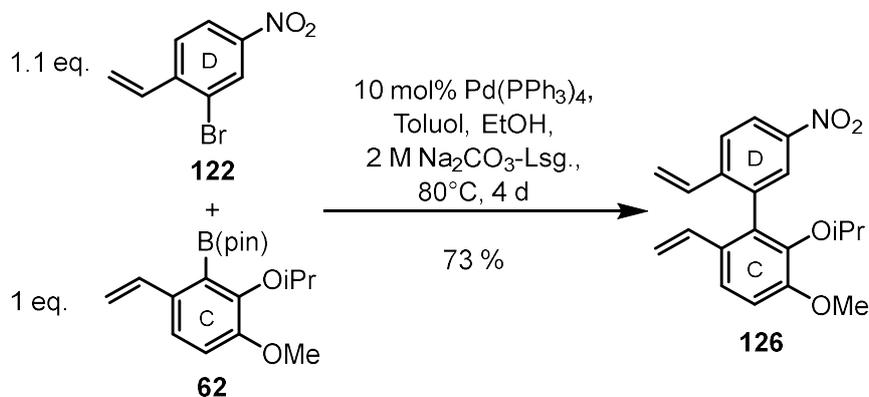
**Schema 54:** Reaktionsführung basierend auf Arbeiten von MARX und MEIDLINGER.

**Tabelle 5:** Einfluss der Base bei Reaktionsbedingungen nach Schema 54.

Reaktionsdauer	Base (Lösung, 2 M)	Ausbeute
2 d	KOH	15 %
2 d	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	13 %
2 d	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	22%

Zunächst wurde sich bei im Vergleich zur bis dato etablierten Reaktionsführung kurzen aber innerhalb der Arbeitsgruppe gängigen Reaktionszeiten ein Überblick verschafft, welche Base für die Reaktion am besten geeignet ist. Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, scheint die Base nur marginalen Einfluss auf die Ausbeute zu nehmen. Da Natriumcarbonat als Base nach zwei Tagen die beste Ausbeute lieferte wurde die Reaktionsführung mit Natriumcarbonat weiterverfolgt.

In Anbetracht der Optimierungsergebnisse aus den Tabelle 3 und 4 wurden in der Folge Stoffmengenverhältnis und Reaktionsdauer angepasst. Durch Einsatz von 1.1 Äquivalenten Bromaren **122** bei einer Reaktionszeit von vier Tagen gelang es, reproduzierbare Ausbeuten von etwa 70% zu erreichen.

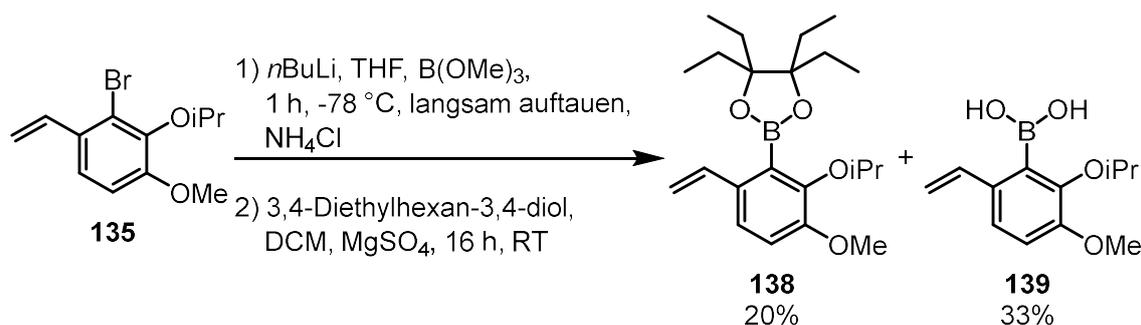


**Schema 55:** optimierte Reaktionsführung.

Für diese in Schema 55 dargestellte Reaktionsführung konnte auch ein *Upscaling* auf einen Maßstab von 12.6 mmol bei einer Ausbeute von 58% erfolgreich realisiert werden.

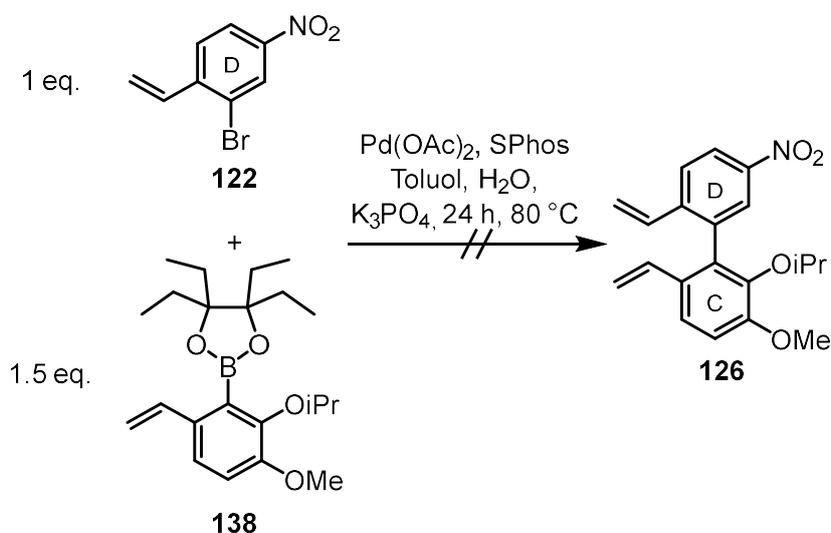
Die in Schema 55 dargestellte Reaktionsführung zeigte sich hierbei als reproduzierbarer und durch den vergleichsweise geringeren Einsatz an Bromaren **122** auch als ökonomischer im Vergleich zur auf Basis meiner Masterarbeit optimierten. Als problematisch zeigte sich jedoch über die gesamte Dauer der Arbeit das gravierende Trennproblem, dass sich im Zuge dieser Reaktion ergibt. So mussten zur Isolation von Biaryl **126** häufig mehrere chromatographische Trennversuche unternommen werden, was sich auch nachteilig auf die Ausbeuten ausgewirkt hat. Um dieses Trennproblem zu minimieren, wurden neben Versuchen zur Optimierung der bestehenden SUZUKI-Kupplung aus meiner Masterarbeit auch alternative Zugänge zu Biaryl **126** untersucht.

Basierend auf Arbeiten von IKAWA et al. wurde eine Variante für die SUZUKI-Kupplung unter Verwendung eines alternativen Boronsäureesters untersucht, welcher laut Literatur zu besseren Umsätzen als der entsprechende Pinakolester führt.<sup>55</sup> Hierzu wurde ausgehend von Bromaren **133** zunächst Boronsäureester **138** hergestellt, wobei Boronsäure **139** als Nebenprodukt erhalten wurde (Schema 56). Die geringere Ausbeute für die Synthese dieses Boronsäureesters **138** im Vergleich zur Synthese des Boronsäureesters **62** war bereits ein erster klarer Nachteil dieser Strategie.



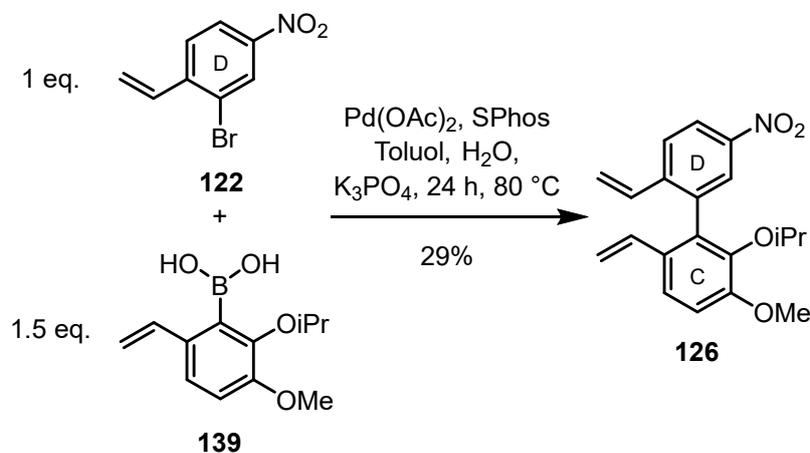
**Schema 56:** Darstellung eines alternativen Boronsäureesters.

Das erhaltene Nebenprodukt **139** kann wie das gewünschte Produkt **138** ebenfalls für eine SUZUKI-Reaktion eingesetzt werden, sodass in der Folge beide getestet wurden. Wie in Schema 57 dargestellt zeigte die Umsetzung von Boronsäureester **138** unter den Bedingungen von IKAWA et al. keinen Umsatz. Hierbei konnte lediglich der Boronsäureester **138** selbst nahezu quantitativ reisoliert werden. Der frühe Abbruch der Reaktion war wiederum auf die Ausfällung von Palladium zurückzuführen. In Summe mit der ohnehin geringen Ausbeute für die Synthese des Boronsäureesters **138** wurde diese Idee nicht weiterverfolgt.



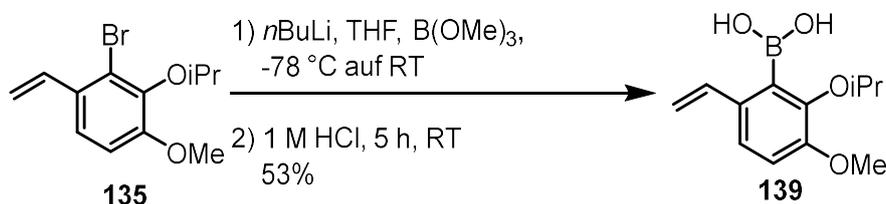
**Schema 57:** Suzuki-Reaktion mit alternativem Boronsäureester nach IKAWA et al.

Die Verwendung der entsprechenden Boronsäure **139** lieferte eine Ausbeute von 29%. Auch hier wurde die Reaktion auf Grund der Ausfällung von Palladium nach 24 h abgebrochen. Auf Versuche mit längerer Reaktionszeit unter diesen Reaktionsbedingungen wurde daher verzichtet (Schema 58).



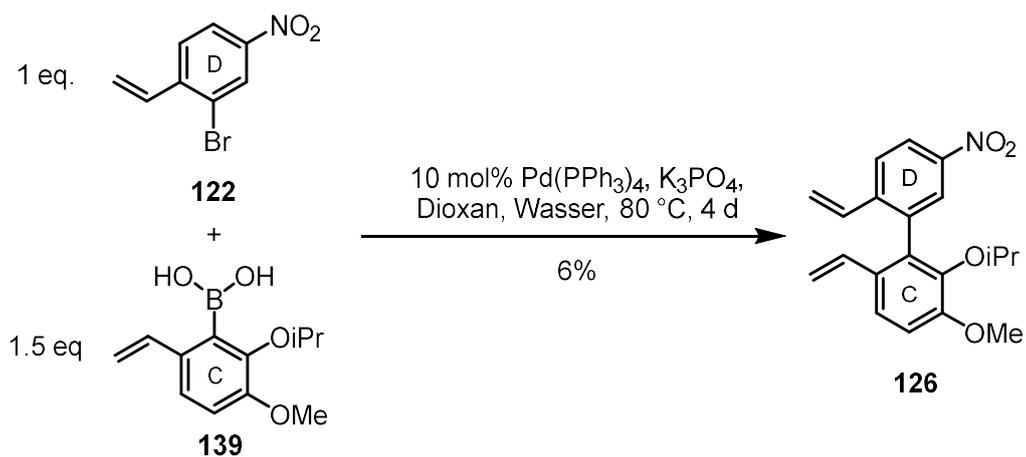
**Schema 58:** SUZUKI-Reaktion mit Boronsäure nach IKAWA et al.

Da Boronsäure **139** grundsätzlich Umsatz zeigte, wurde sie nach einer Vorschrift von KUMAR et al. gezielt synthetisiert (Schema 59).<sup>56</sup> Die Ausbeute erwies sich hierbei bereits als etwa 30% schlechter als für den C-Baustein **62**.



**Schema 59:** Synthese der Boronsäure

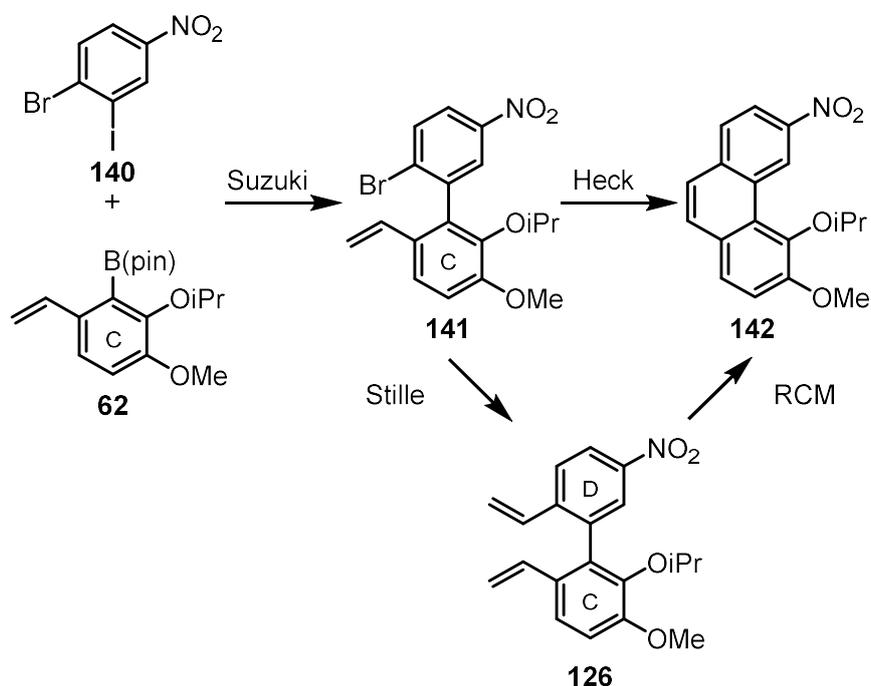
Boronsäure **139** wurde dann, mit einer Abweichung beim Stoffmengenverhältnis der eingesetzten Edukte, gemäß der in Tabelle 4 optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt. Aufgrund der in Anbetracht der kurzen Reaktionsdauer guten Ausbeute der in Schema 58 dargestellten Synthese wurde das entsprechende Stoffmengenverhältnis verwendet.



**Schema 60:** Suzuki-Reaktion mit Boronsäure **139**.

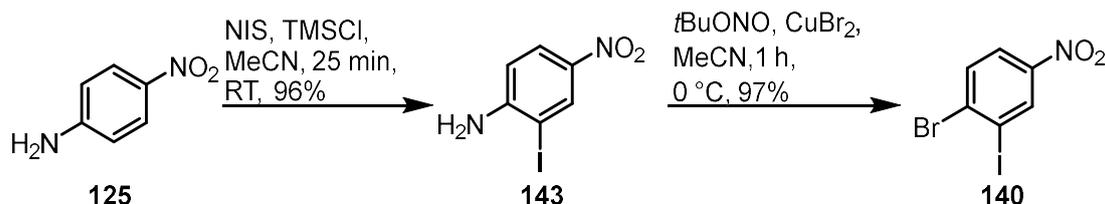
Hierbei wurde eine Ausbeute von lediglich 6% erhalten (Schema 60), sodass in Summe mit der im Vergleich zu Boronsäureester **62** geringen Ausbeute bei der Synthese der Boronsäure **139** von weiteren Versuchen Biaryl **126** ausgehend von Boronsäure **139** zu erhalten abgesehen wurde.

Darüber hinaus wurde versucht, die SUZUKI-Reaktion zu einem früheren Zeitpunkt in der Synthese durchzuführen, um dann ausgehend vom Biaryl **141** entweder zunächst Verbindung **126** zu erhalten oder sofort Phenanthren **142** (Schema 61).



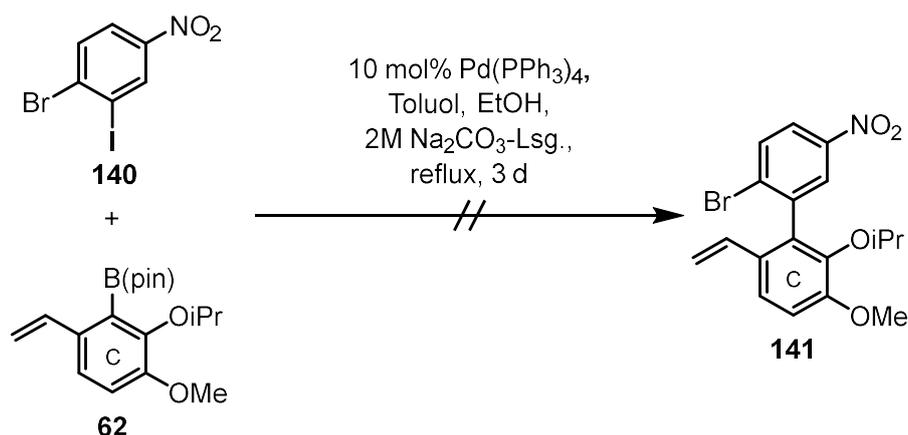
**Schema 61:** Syntheseroute über „frühe“ SUZUKI-Reaktion.

Hierzu wurde zunächst über zwei Stufen in jeweils nahezu quantitativer Ausbeute ein alternativer D-Baustein **140** synthetisiert (Schema 62).<sup>57,58</sup>



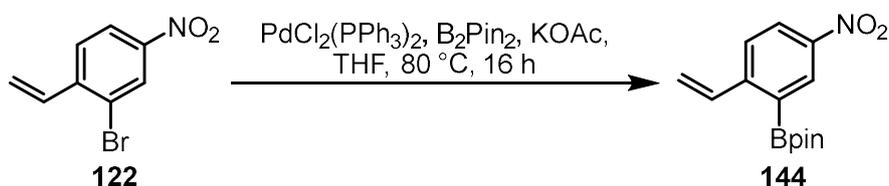
**Schema 62:** Darstellung eines alternativen D-Bausteins.

Mit dem alternativen D-Baustein **140** sollte dann ausgenutzt werden, dass bei Kreuzkupplungsreaktionen die Iod-Position schneller abreagiert als die Brom-Position, was innerhalb des Arbeitskreises u.a. MARX und MEIDLINGER bereits verwenden konnten.<sup>38,49</sup> Die Reaktion zeigte allerdings einen schlechten Umsatz, sodass nach drei Tagen noch etwa jeweils die Hälfte der eingesetzten Edukte reisoliert werden konnte. Ursächlich für diesen schlechten Umsatz könnte das *ortho*-ständige Brom-Atom sein, das den sterischen Anspruch bei der Biarylknüpfung im Vergleich zum zuvor verwendeten *ortho*-ständigen Vinyl-Substituenten erhöht. Darüber hinaus konnte das gewünschte Produkt **141** nicht isoliert werden, sodass diese Syntheseroute verworfen wurde (Schema 63).



**Schema 63:** „frühe“ SUZUKI-Reaktion.

Außerdem gab es die Überlegung, Styrol **122** in den entsprechenden Boronsäureester **144** zu überführen, um diesen mit Styrol **135** umzusetzen und dadurch Biaryl **126** zu erhalten.



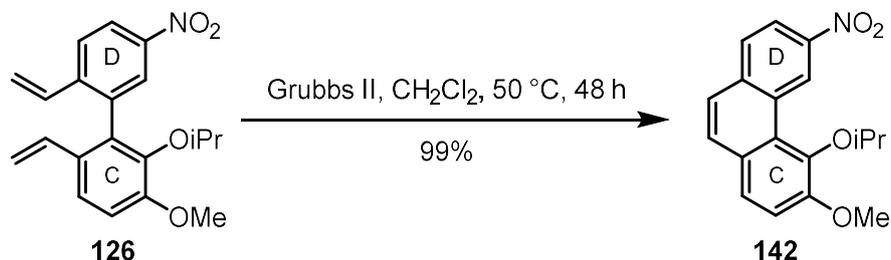
**Schema 64:** Versuch zur Synthese von Boronsäureester **144**.

Die Synthese des Boronsäureesters **144** basierend auf einer Vorschrift von HARTLEY et al. (Schema 64)<sup>59</sup> lieferte nach einem ersten chromatographischen Trennversuch lediglich ein Gemisch aus mindestens zwei Substanzen, aus dem nach Betrachtung des <sup>1</sup>H-NMRs keine zuverlässige Aussage über eine Produktbildung möglich war. Die Masse dieses Substanzgemisches entsprach lediglich einer Ausbeute von 42% auf das gewünschte Produkt. Auf weitere Trennversuche wurde folglich verzichtet, da im Falle einer Isolation von Boronsäureester **144** eine bedeutend geringere Ausbeute im Vergleich zu den etablierten Bausteinen **62** und **122** erhalten worden wäre. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt.

Auf weitere Untersuchungen zur SUZUKI-Kupplung wurde verzichtet, da im Rahmen dieser Arbeit mit den in Schema 55 gezeigten Reaktionsbedingungen eine zuverlässige Methode zur Synthese des Biaryls **126** etabliert werden konnte, die eine nahezu doppelt so hohe Ausbeute im Vergleich zu meiner Masterarbeit lieferte und die Totalsynthese der Zielverbindung vorangetrieben werden sollte.

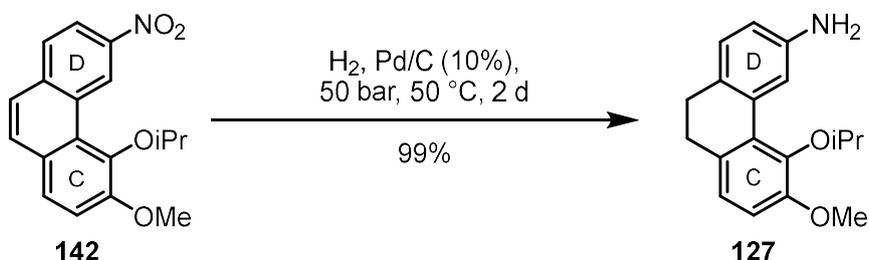
### 4.3 Optimierung von Ringschlussmetathese und Hydrierung

Die ohnehin bereits in meiner Masterarbeit sehr gute Ausbeute bei der Ringschlussmetathese von Biaryl **126** zu Phenanthren **142** konnte von 93% auf eine praktisch quantitative Ausbeute gesteigert werden (Schema 65).



**Schema 65:** Ringschlussmetathese zum Phenanthren **142**.

Bei der Optimierung der Hydrierung von Nitrophenanthren **142** galt es zunächst, vollständigen Umsatz zu erreichen, was durch Erhöhung der Reaktionstemperatur von Raumtemperatur auf 50 °C und des Drucks von 42 bar auf 50 bar realisiert werden konnte. Es gelang jedoch zunächst nicht das Produkt **127** vollständig zu isolieren. Erst bei Verringerung der Katalysatormenge auf die in der Literatur angegebenen 20 mol%, konnte Dihydrophenanthren **127** quantitativ erhalten werden konnte (Schema 66).<sup>13</sup> Hier liegt die Vermutung nahe, dass das Produkt eine hohe Affinität zur Aktivkohle aufweist und bei der Aufarbeitung entsprechend schwer ausgewaschen werden kann.



**Schema 66:** Hydrierung von Phenanthren **142**.

Als problematisch erwies sich die apparative Limitierung der Reaktion vor Ort. Etabliert haben sich im Zuge der Arbeit Füllvolumina zwischen 30 und 50 mL ohne, dass es zu nennenswerten Einbußen bei der Ausbeute kam. Das maximal zulässige Füllvolumen der verwendeten Hydrier-Apparatur beträgt 66 mL. Bei der in der Literatur angegebenen Eduktkonzentration von etwa 0.06 mmol/mL bedeutet das, dass eine Ansatzgröße von knapp 4 mmol nicht überschritten werden kann.<sup>13</sup>

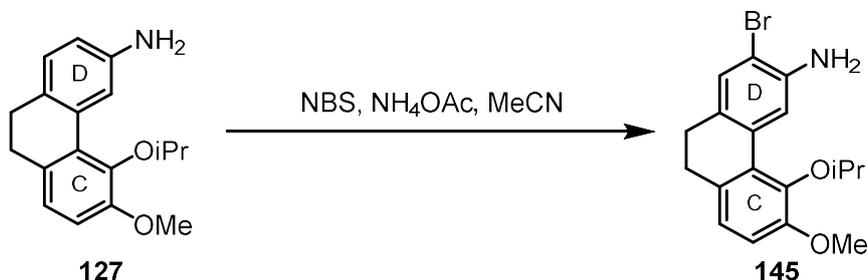
**Tabelle 6:** Hydrierungsausbeute bei unterschiedlicher Konzentration und maximalem Füllvolumen.

Eduktkonzentration	Reaktionsdauer	Ausbeute
0.06 mmol/mL	2 d	83%
0.08 mmol/mL	4 d	60%

Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, konnte dieses Problem nicht durch Aufkonzentrieren der Reaktion gelöst werden. Dies führte lediglich zu einem schlechteren Umsatz, was in einer geringeren Ausbeute bei längerer Reaktionsdauer resultierte. Die Reaktion wurde in diesem Fall vorzeitig abgebrochen, da die verlängerte Reaktionsdauer die Praktikabilität der Reaktion herabsetzt.

#### 4.4 Fortführung der Syntheseroute

Wie bereits bei der Synthese des C-Bausteins wurde auch zur Bromierung des Aminodihydrophenanthrens **127** zu Bromaren **145** auf die Arbeiten von DAS et al. zurückgegriffen (Schema 67).<sup>60</sup>



**Schema 67:** Bromierung von Aminodihydrophenanthren **127**.

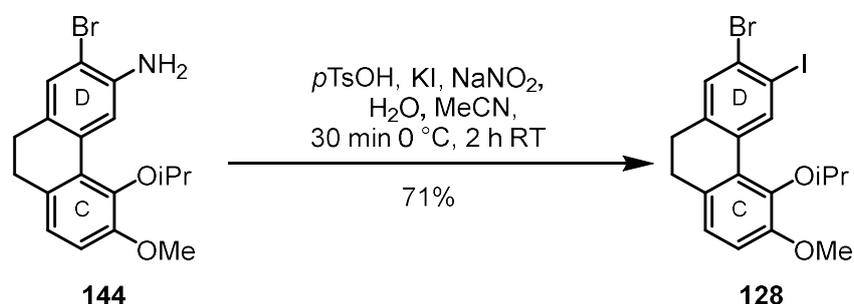
Variiert wurden hierbei Reaktionsdauer sowie Ansatzgröße. Die Ergebnisse dieser Optimierungsversuche sind in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7:** Ergebnisse der Optimierung der Bromierung von Aminodihydrophenanthren **127**.

Ansatzgröße	Reaktionsdauer	Ausbeute
420 $\mu$ mol	5 h	63%
<b>420 <math>\mu</math>mol</b>	<b>17 h</b>	<b>97%</b>
2.00 mmol	17 h	81%
4.09 mmol	17 h	74%

Hierbei zeigte sich, dass die Ausbeute durch Verlängerung der Reaktionsdauer erheblich gesteigert werden konnte, wohingegen die Ausbeute mit zunehmender Ansatzgröße einbrach. Hervorzuheben ist hierbei die ausgezeichnete Regioselektivität. Die Bromierung des D-Rings ist bevorzugt, da Aminogruppen stärker aktivierend sind als Alkoxygruppen. Die Substitution muss daher in *ortho*- oder *para*-Position erfolgen. Die *para*-Position ist blockiert. Da die *ortho*-Position, die zu Produkt **145** führt, am leichtesten zugänglich ist, wird diese Verbindung erhalten. Als problematisch erwies sich über den Verlauf dieser Arbeit die Reproduktion dieser Ausbeuten, sodass häufig auch geringere Ausbeuten von etwa 50% erhalten wurden.

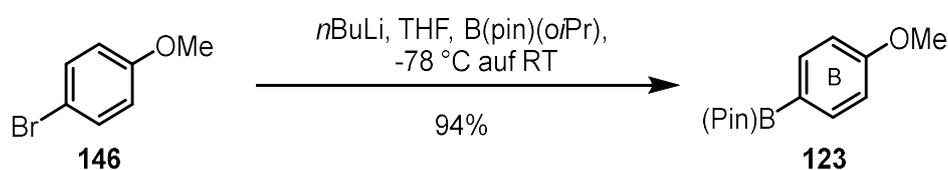
Die in Schema 68 dargestellte, nachfolgende SANDMEYER-artige Iodierung des Amins **144** basierte wie in der Synthese des D-Bausteins auf Arbeiten von KNOCHEL et al. und lieferte Iodverbindung **128** in einer Ausbeute von 71%.<sup>61</sup>



**Schema 68:** Iodierung von Aminodihydrophenanthren **143**.

Ein *Upscaling* dieser Reaktion war bis zu einem Maßstab von 2.69 mmol ohne signifikante Einbußen bei der Ausbeute möglich. Bei einem Maßstab von 3.20 mmol kam es trotz Verlängerung der Reaktionsdauer auf fünf Stunden zu einem Einbruch der Ausbeute auf 54%.

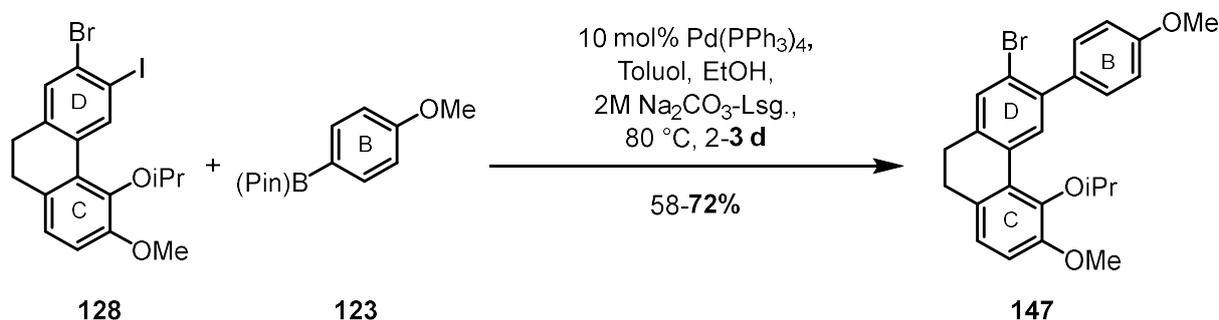
Die Synthese des B-Bausteins **123** ausgehend von *p*-Bromanisol (**146**) ist in der Literatur auf vielfältige Art und Weise beschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Synthese nach HERMANN et al. verwendet.<sup>62</sup>



**Schema 69:** Synthese des B-Bausteins **123**.

Die Boronsäure **123** konnte wie in Schema 69 gezeigt in Übereinstimmung mit der Literatur in einer sehr guten Ausbeute von 94% generiert werden.

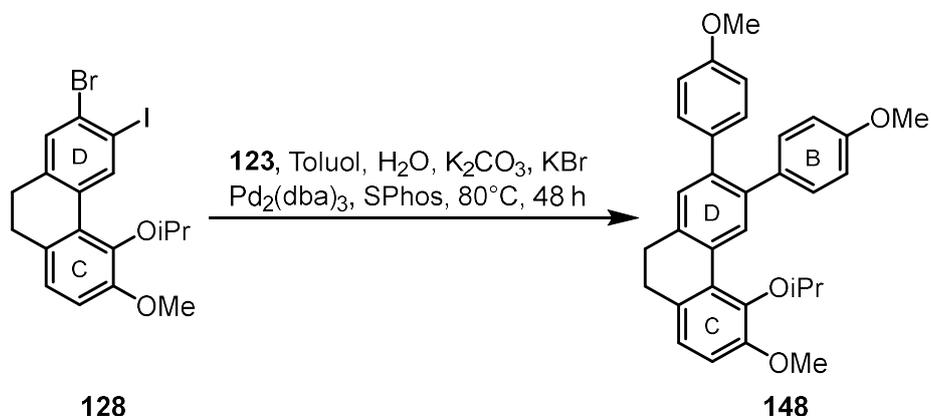
Für die Verknüpfung des Iodarens **128** mit dem B-Baustein **123** durch SUZUKI-Kupplung wurde wie in der Synthese des Biaryls **126** auf die Vorschrift zurückgegriffen, die in den Arbeiten von L. Marx und D. Meidlinger bei ähnlichen Substraten erfolgreich eingesetzt wurde.<sup>37,38,48,49</sup>



**Schema 70:** Suzuki-Kupplung zu Triaren **147**.

Wie Schema 70 zu entnehmen ist, konnte Triaren **147** unter diesen Reaktionsbedingungen erfolgreich synthetisiert werden. Zunächst wurde für eine Reaktionsdauer von zwei Tagen eine Ausbeute von 58% erhalten. Eine Erhöhung der Reaktionsdauer auf drei Tage führte zu einer Ausbeute von 72%.

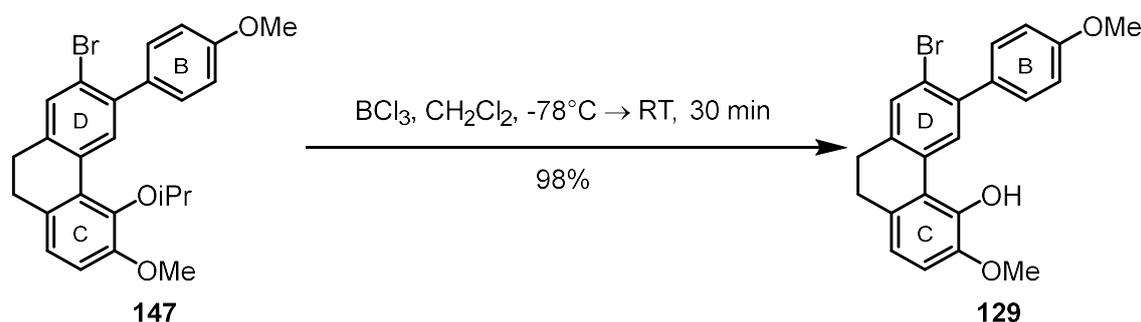
Schema 71 zeigt das Ergebnis der SUZUKI-Kupplung von Verbindung **128** mit Boronsäureester **123** in Anlehnung an eine Vorschrift von BEAUDRY et al.<sup>13</sup>



**Schema 71:** SUZUKI-Kupplung nach BEAUDRY et al.

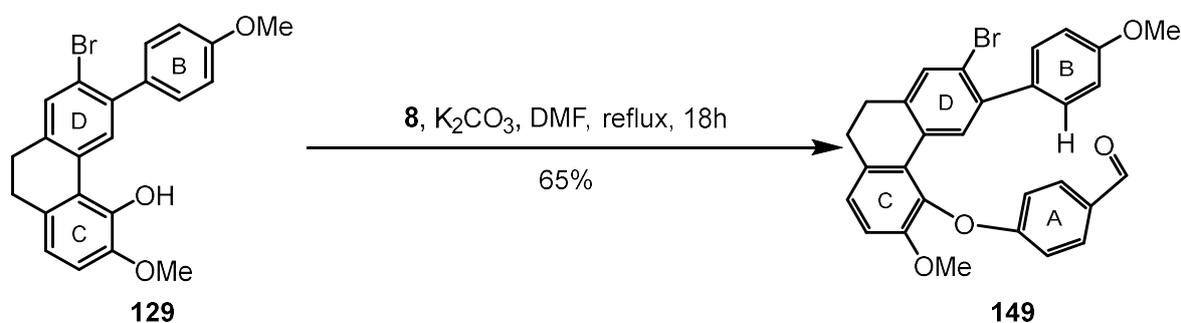
Hierbei konnte nicht das gewünschte Triaren **147** erhalten werden, sondern Tetraaren **148**. Daraus geht hervor, dass diese Bedingungen nicht zu einer Differenzierung zwischen Iod- und Brom-Abgangsgruppe führen.

Die Spaltung des Isopropylethers von Verbindung **147** zu Phenol **129** basierte auf Vorschriften von BEAUDRY et al.<sup>13</sup> Allerdings gab es hierbei in der Literatur Unstimmigkeiten zwischen der Publikation und den zugehörigen experimentellen Daten hinsichtlich der Reaktionstemperatur. In der Veröffentlichung wird eine Reaktionstemperatur von  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  angeführt, wohingegen die Reaktion laut experimentellen Vorschriften einmal bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  und einmal bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  und anschließendem Erwärmen auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt wurde. Daher wurde im Rahmen meiner Arbeit zunächst bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gestartet, wobei kein Umsatz erkennbar war. Erwärmen der Reaktionsmischung auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  lieferte in der Folge in nahezu quantitativer Ausbeute das gewünschte Phenol **129** (Schema 72).



**Schema 72:** Darstellung von Phenol **129**.

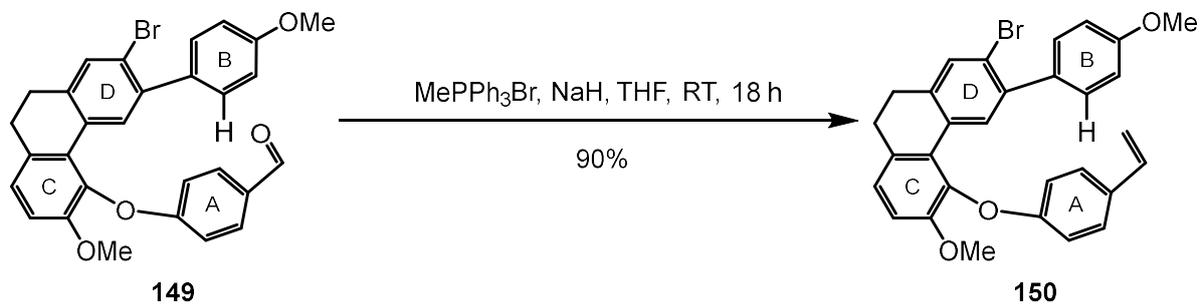
Basierend auf Arbeiten vom M. GROH erfolgte die Verknüpfung von Phenol **129** mit 4-Fluorbenzaldehyd (**8**) in moderater Ausbeute von 65% (Schema 73).<sup>63,64</sup>



**Schema 73:** Synthese des Tetraarens **149**.

Bei dieser Reaktion wurde wiederholt eine chromatographisch nicht abtrennbare Verunreinigung beobachtet, sodass Verbindung **149** in diesem Fall verunreinigt umgesetzt werden musste.

Die folgende WITTIG-Reaktion von Aldehyd **149** zum Styrol **150** wurde nach derselben Vorschrift durchgeführt, die auch in der Synthese des C-Bausteins Anwendung fand (Schema 74).<sup>13</sup>

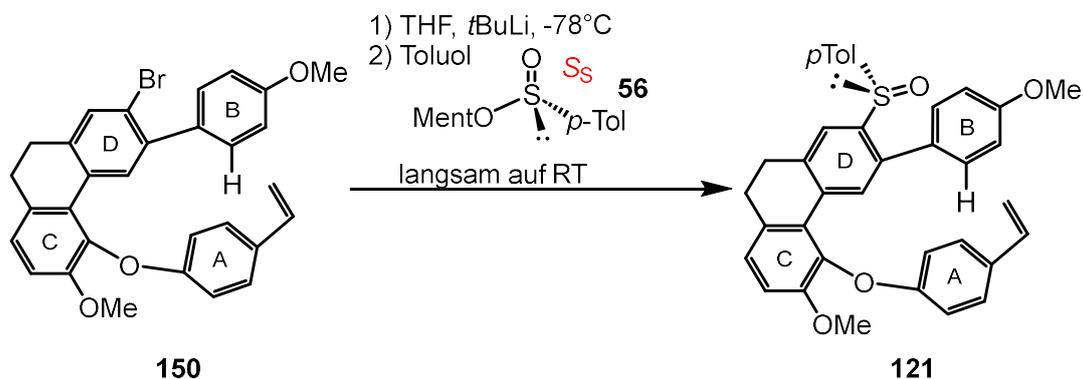


**Schema 74:** Wittig-Reaktion zu Styrol **150**.

Zu beachten ist hierbei, dass wie zuvor beschrieben der Einsatz des verunreinigten Aldehyds **149** möglich ist, dies aber zu Lasten der Ausbeute geht. So waren für diesen Fall Einbrüche der Ausbeute auf 17% über zwei Stufen zu beobachten.

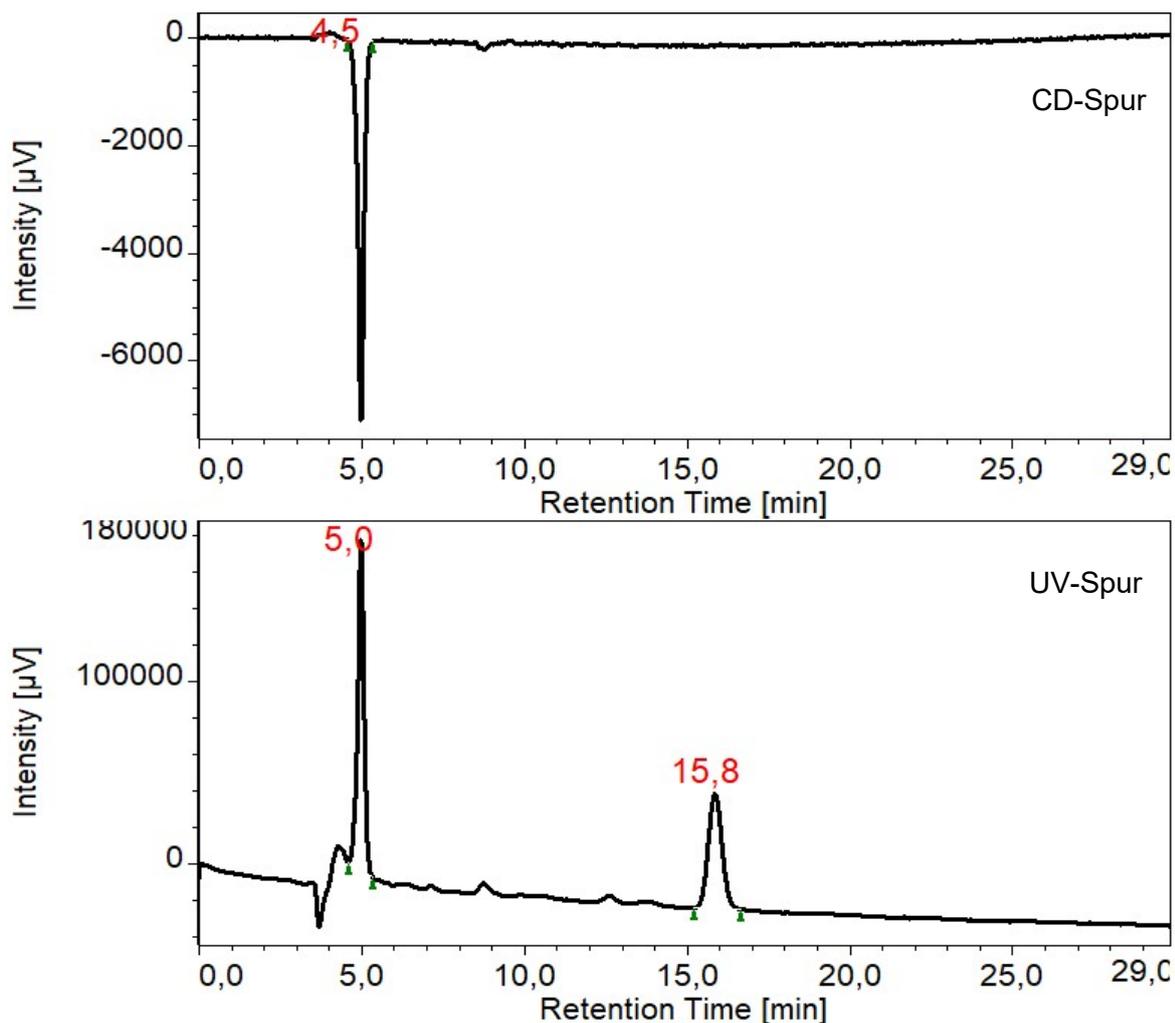
#### 4.5 Einführung des chiralen Auxiliars

Die Einführung des chiralen Auxiliars gemäß Schema 75 gestaltete sich herausfordernd.



**Schema 75:** Einführung des chiralen Auxiliars.

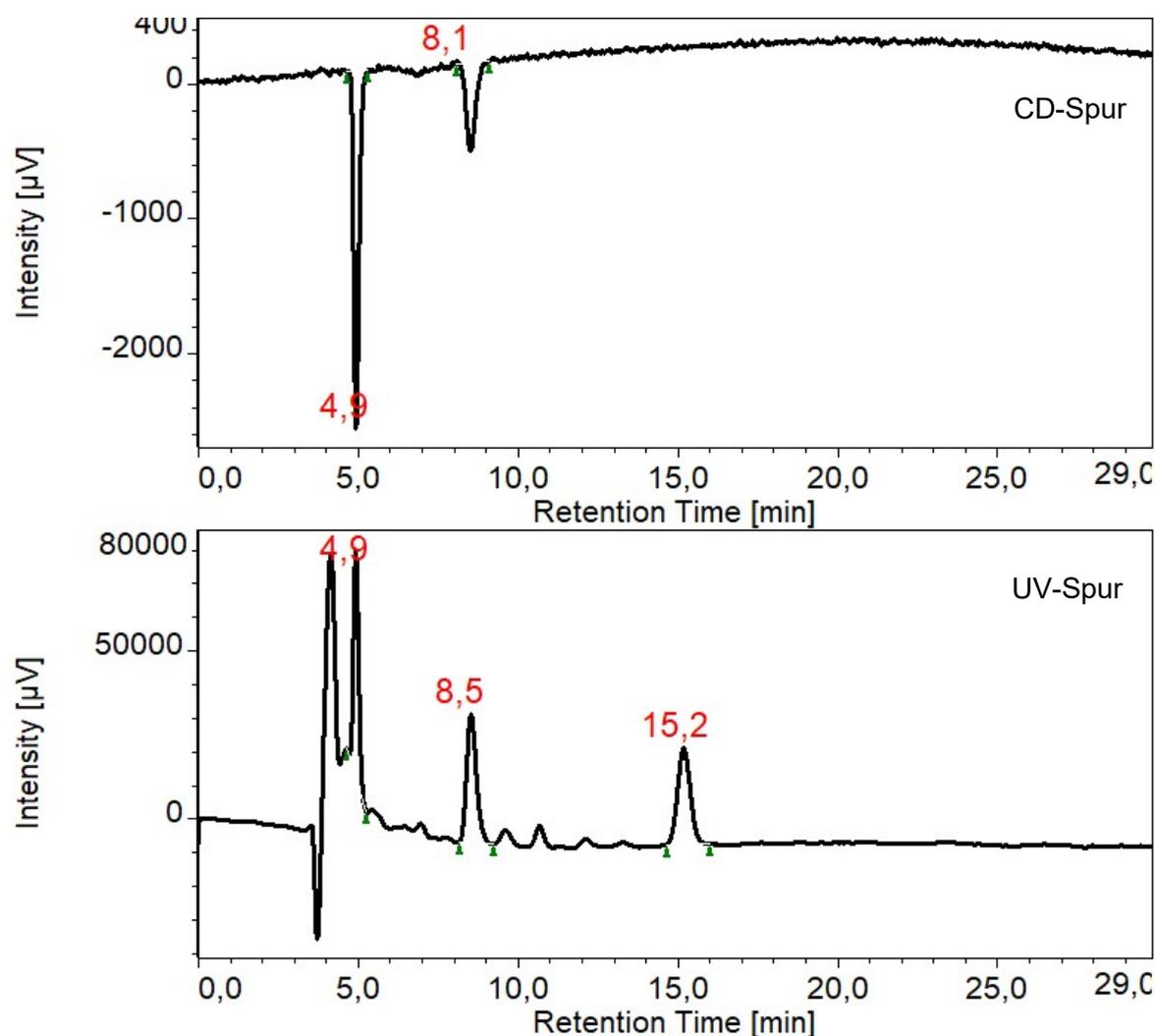
Zunächst wurde basierend auf Arbeiten von L. MARX versucht, die lithiierte Bromverbindung **150** zu einer gekühlten Lösung von Menthylsulfinat **56** zu kanulieren.<sup>48,49</sup> Die Reaktionskontrolle erfolgte hierbei mittels HPLC-CD an chiraler Phase (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Reaktionskontrolle bei Zugabe lithierter Spezies zum Menthylsulfinat **56** (*i*Amylose-1, IPA/*n*-Hexan 50:50, Flussrate 0.8 mL/min).

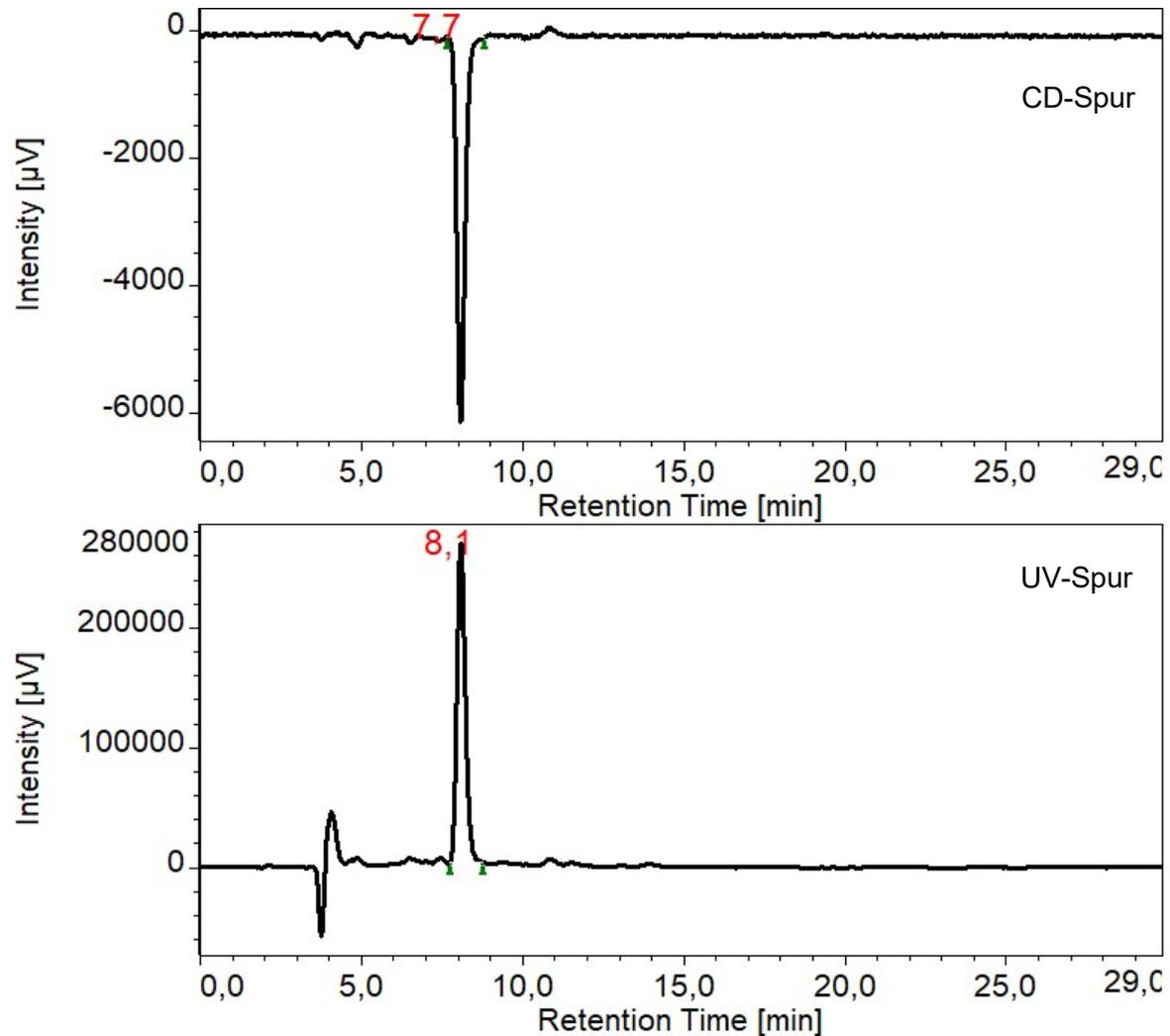
Dabei zeigte sich auf der CD-Spur (in Abbildung 3 oben), dass im Reaktionsgemisch lediglich eine chirale Substanz vorzufinden war, welche durch Referenzmessungen Verbindung **56** zugeordnet werden konnte. Bei der zweiten auf der UV-Spur erkennbaren Substanz handelte es sich nach Vergleich mit einem Chromatogramm von Verbindung **150** nicht um das Edukt **150**, sondern vermutlich um die entsprechende H-substituierte Verbindung. Menthylsulfinat **56** konnte außerdem quantitativ reisoliert werden, womit die Bildung des Produkts definitiv ausgeschlossen werden konnte.

Da vermutet wurde, dass die lithiierte Spezies beim Kanülieren zur entsprechenden H-substituierten Verbindung abreagiert, wurde in der Folge versucht, Menthylsulfinat **56** zur lithiierten Spezies zu kanülieren. Dabei zeigte sich bei der Reaktionskontrolle ein zweites Signal in der CD-Spur (oben), was die Bildung des Produktes vermuten ließ (Abbildung 4).

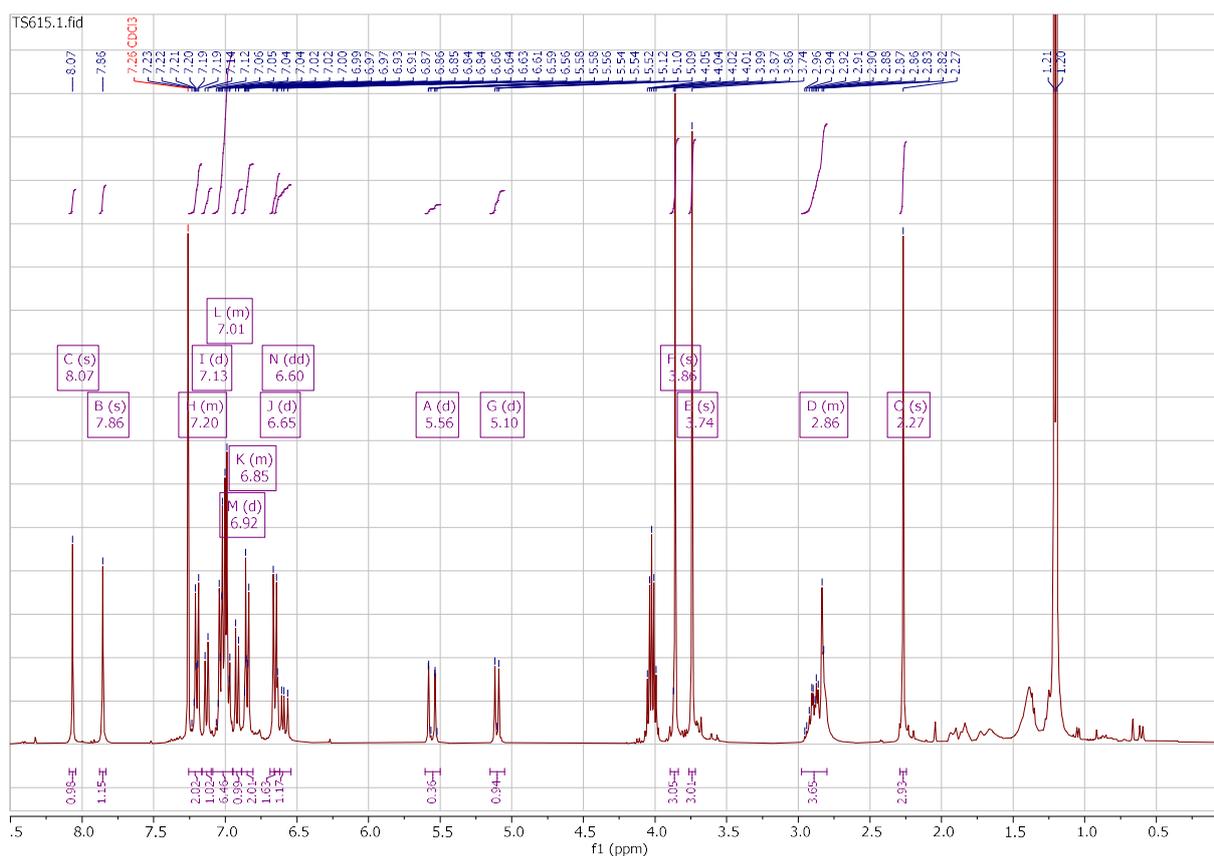


**Abbildung 4:** Reaktionskontrolle bei Zugabe des Menthylsulfinats **56** zur lithiierten Spezies (*i*Amylose-1, IPA/*n*-Hexan 50:50, Flussrate 0.8 mL/min).

Diese CD-aktive Verbindung konnte mittels präparativer HPLC erfolgreich isoliert werden. Das Chromatogramm der Reinsubstanz ist in Abbildung 5 dargestellt. Da keine Aufspaltung des Produktpeaks in den Chromatogrammen zu erkennen war, kann davon ausgegangen werden, dass die Substanz enantiomerenrein erhalten wurde.



**Abbildung 5:** Chromatogramm der isolierten Reinsubstanz (*i*Amylose-1, IPA/*n*-Hexan 50:50, Flussrate 0.8 mL/min)

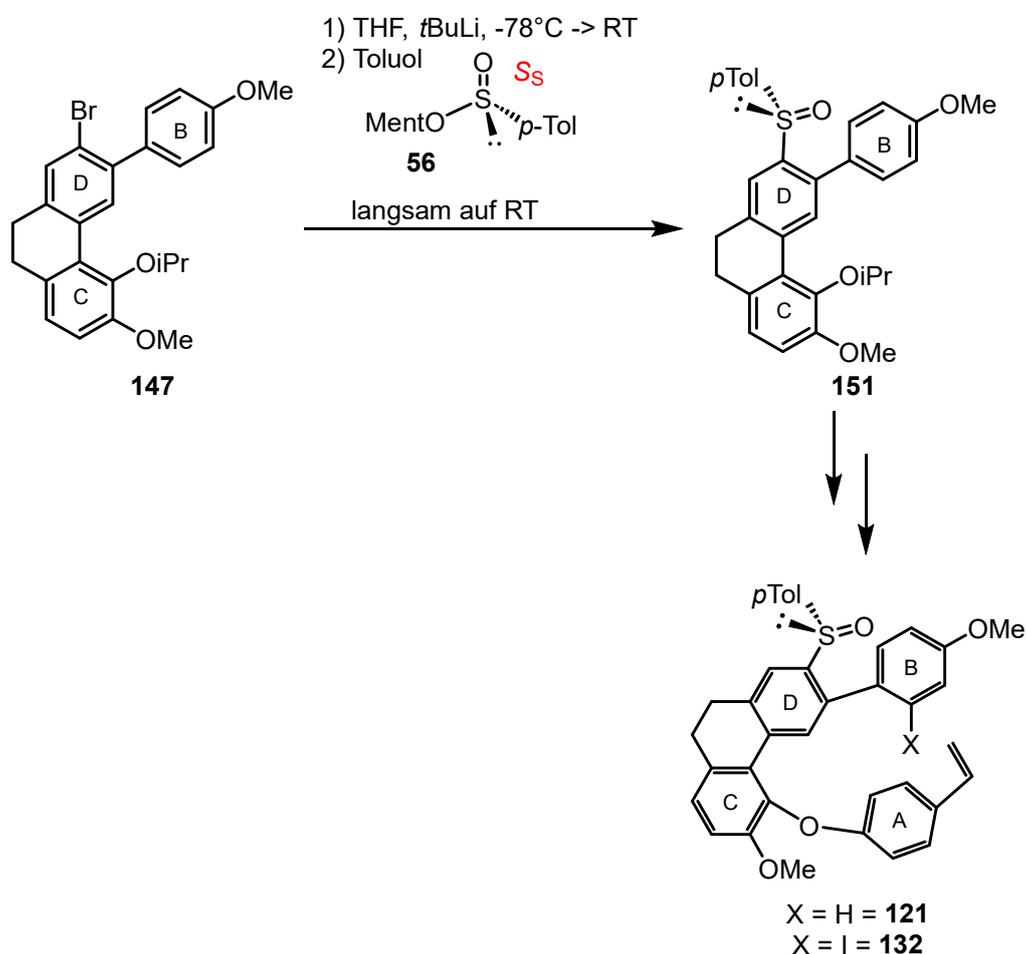


**Abbildung 6:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Cyclisierungsvorstufe **121** in  $\text{CDCl}_3$ .

Abbildung 6 zeigt das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Reinsubstanz, das der Cyclisierungsvorstufe **121** zugeordnet werden konnte. Charakteristisch sind hier vor allem zwei Signale. Zum einen das Singulett bei 2.27 ppm, das von der Methylgruppe der Tolygruppe des Auxiliars stammt, zum anderen das Multiplett bei 2.86 ppm, welches zur Dihydrophenanthren-Einheit gehört. Dieses Multiplett ist dadurch bedingt, dass die entsprechenden Protonen in Folge der Einführung eines Stereozentrums durch das Auxiliar diastereotop Protonen werden und folglich magnetisch nicht mehr äquivalent sind. HRMS-Messungen der Reinsubstanz lieferten eine Masse von 573.20982  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , was die Bildung des gewünschten Produkts bestätigen konnte. Dieses konnte nur in einer geringen Ausbeute von 7% isoliert werden.

In weiteren Versuchen zeigte sich, dass sich diese Reaktionsführung nicht immer reproduzieren ließ. In der Folge wurde das in Toluol gelöste Menthylsulfinat **56** mittels einer Spritze überführt, wobei Ausbeuten von 11% bis 28% erhalten wurden. Somit konnte einerseits die Synthese der Cyclisierungsvorstufe **121** mehrfach erfolgreich durchgeführt werden, andererseits nur eine Menge von wenigen Milligramm für die weitere Synthese generiert werden. Außerdem konnte die Bildung des vermutlich H-substituierten Nebenproduktes nicht unterdrückt werden.

Darüber hinaus wurde versucht, das chirale Auxiliar an Bromverbindung **147** zu installieren, da auf dieser Stufe der Synthese mehr Substanz zur Verfügung steht und ausgehend von Produkt **151** auch eine Route über eine klassische HECK-Reaktion verfolgt werden könnte (Schema 76).

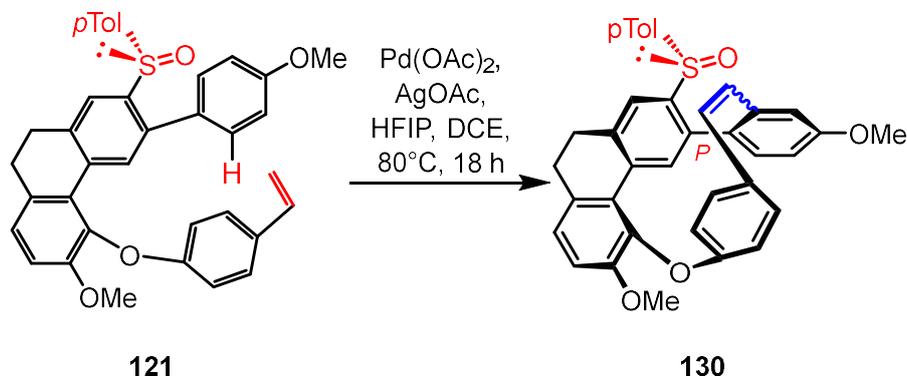


**Schema 76:** Grundidee der frühen Auxiliar-Einführung.

Hierbei wurde allerdings beobachtet, dass die Bromverbindung **147** keinen Umsatz zeigte. Folglich scheiterte die Reaktion hier bereits am Lithierungsschritt. Dieses Ergebnis ist äußerst überraschend, da sich die Verbindungen **147** und **150** in der Nähe des Reaktionszentrums nicht unterscheiden. Folglich hätte Verbindung **147** zumindest lithieren und in der Folge die entsprechende H-substituierte Verbindung liefern müssen.

#### 4.6 Cyclisierung durch C-H-aktivierte HECK-Reaktion

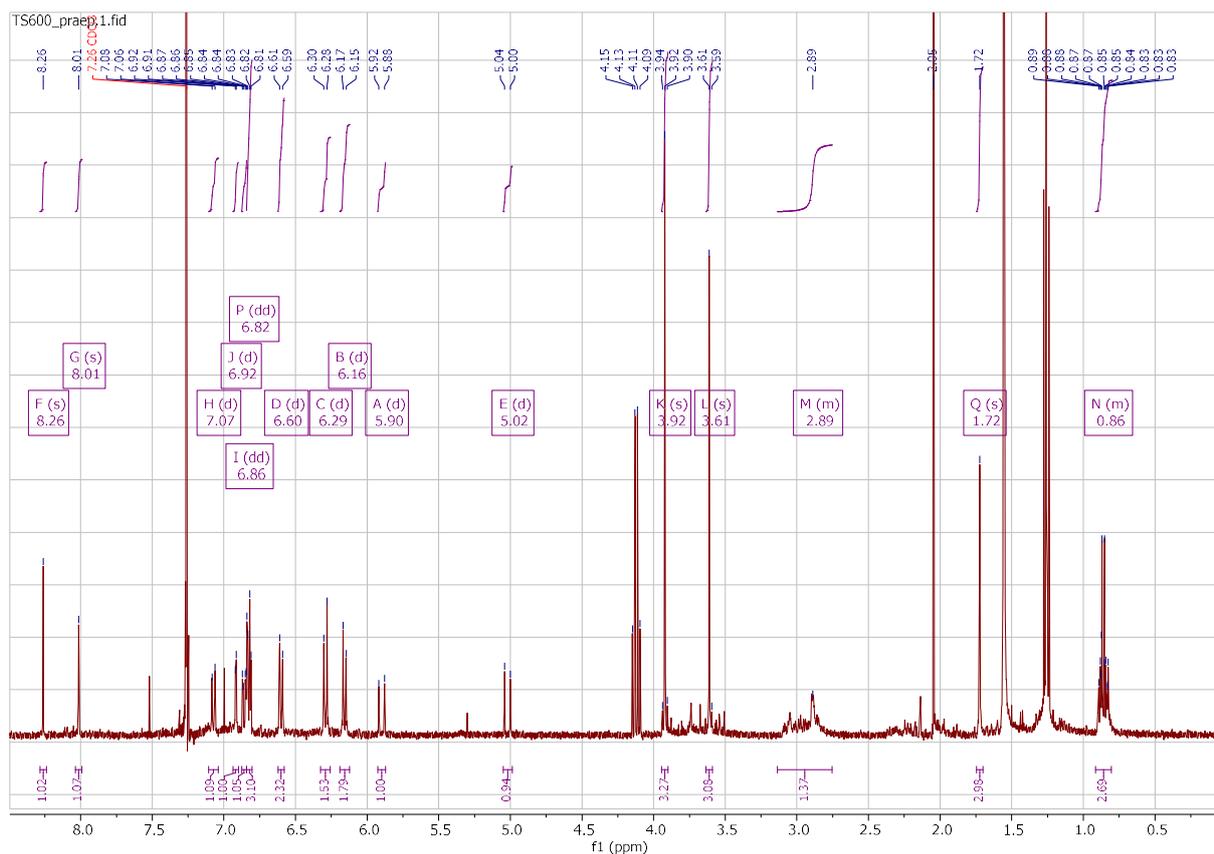
Zunächst stellt sich bei der Cyclisierung von Styrol **121** zum Stilben **130** (Schema 77) die Frage nach der Konfiguration der Doppelbindung in Folge des Ringschlusses.



**Schema 77:** geplante Cyclisierung von Styrol **121** durch C-H-aktivierte HECK-Kupplung.

Wie bereits im Kenntnisstand beschrieben, wird bei HECK-Reaktionen grundsätzlich die Ausbildung einer *trans*- bzw. (*E*)-Doppelbindung bevorzugt.<sup>34</sup> In gespannten makrocyclischen Systemen ist aber auch die Bildung des *cis*- bzw. (*Z*)-Isomers möglich.<sup>65,66,67</sup>

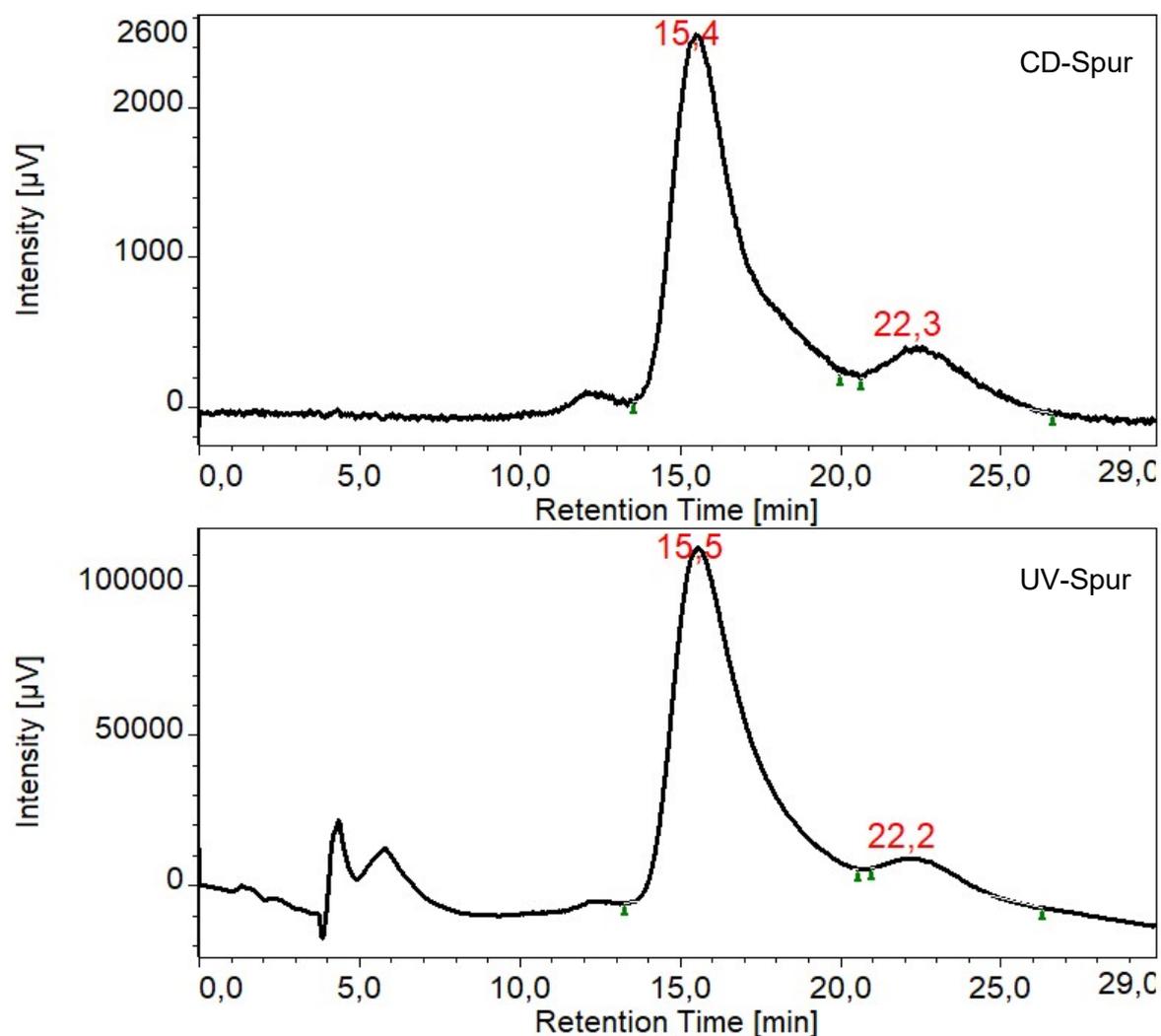
Bei einem ersten experimentellen Versuch der Cyclisierung gemäß Schema 77 konnte bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie der vollständige Umsatz des Styrols **121** beobachtet werden. Das erhaltene Rohprodukt zeigte eine äußerst schlechte Löslichkeit, sodass es zunächst über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert wurde, um unlösliche Komponenten abzutrennen. Im Anschluss wurde das Filtrat durch präparative HPLC gereinigt, wodurch Spuren eines schlecht löslichen bräunlichen Feststoffs erhalten wurden. Abbildung 7 zeigt das <sup>1</sup>H-NMR des so erhaltenen Materials.



**Abbildung 7:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des aufgereinigten Rohprodukts in  $\text{CDCl}_3$ .

Die schlechte Auflösung des Spektrums resultiert aus der geringen Substanzmenge. Im für Doppelbindungen erwarteten Bereich der chemischen Verschiebung wurden zwei Dubletts identifiziert. Diese wiesen eine Kopplungskonstante von 16.3 Hz auf, was auf eine *trans*-Konfiguration der Doppelbindung hindeutet. Auffällig ist auch das Multipllett bei 2.89 ppm. Dieses müsste in Analogie zum Edukt eine Integration von vier aufweisen, zeigt hier aber lediglich eine Integration von eins. Das Signal bei 1.72 ppm könnte aufgrund von Multiplizität und Integration der Methylgruppe des Auxiliars zugeordnet werden. Diese chemische Verschiebung wäre aber auffällig klein für die Methyl-Protonen einer Tolygruppe. Anhand der erhaltenen  $^1\text{H-NMR}$ -Daten kann nicht auf die Bildung des gewünschten Cyclisierungsprodukts **130** geschlossen werden.

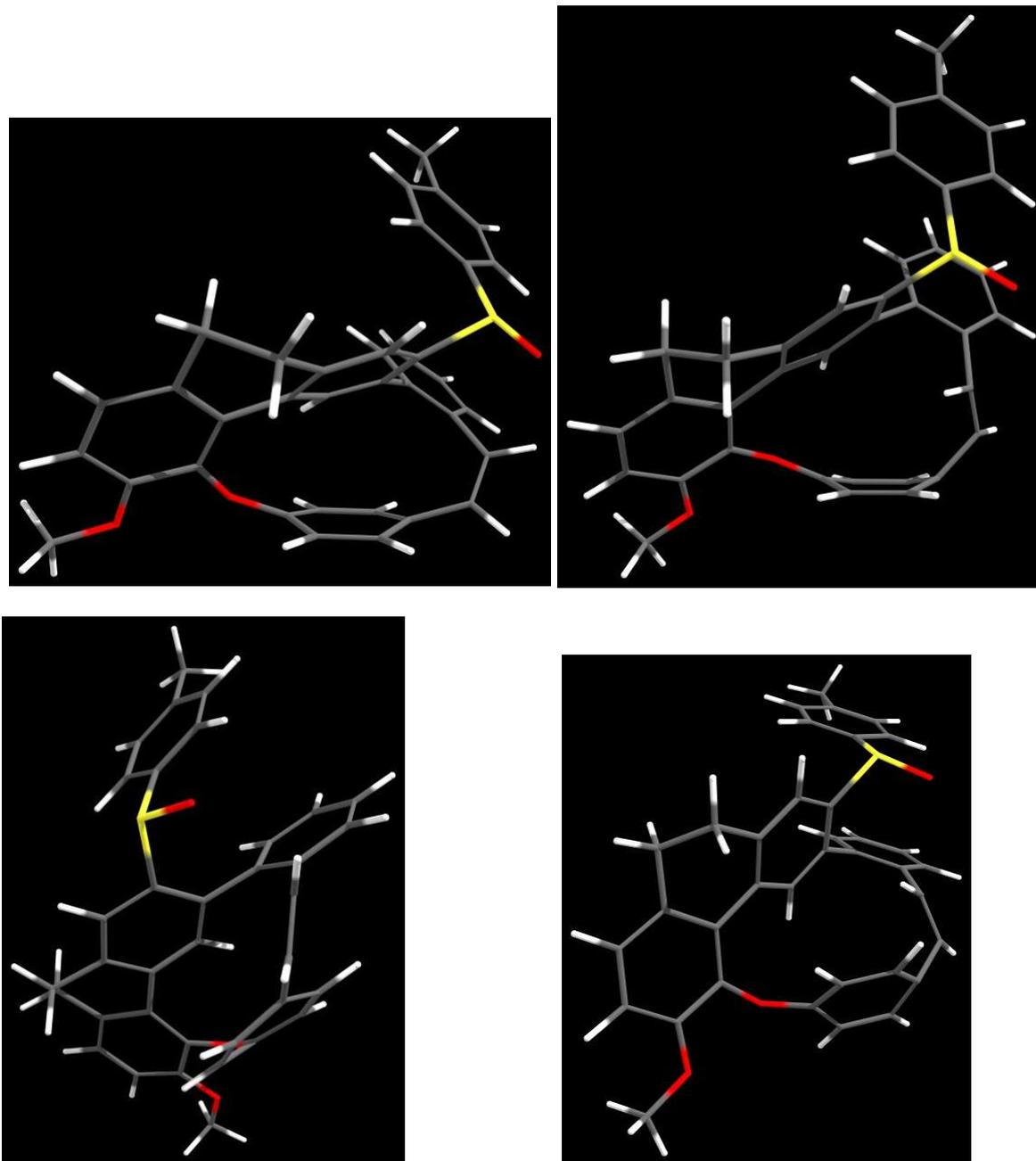
Darüber hinaus konnte die Masse des Cyclisierungsprodukts **130** bei LC-MS Untersuchungen nicht gefunden werden. Das aufgereinigte Rohprodukt wurde außerdem mittels HPLC-CD an chiraler Phase untersucht (Abbildung 8).



**Abbildung 8:** HPLC-Chromatogramm des aufgereinigten Rohproduktes (*i*Amylose-1, IPA/*n*-Hexan 90:10, Flussrate 0.5 mL/min).

Sowohl auf der CD- als auch auf der UV-Spur sind sowohl ein breiter Peak als auch eine breite Schulter zu erkennen, aber keine klar definierten Signale. Auffällig ist auch die hohe Retentionszeit bei polarer Elution. Diese experimentellen Ergebnisse konnten in weiteren Versuchen nicht reproduziert werden, sodass die Produktbildung bei dieser Reaktion nicht näher untersucht werden konnte. In der Folge wurden die beiden möglichen Isomere, (*E*)- und (*Z*)-Stilben **130** mittels *Modelling* theoretisch näher betrachtet.

Eine Geometrieoptimierung der beiden Isomere (*E*)- und (*Z*)-**130** durch DFT-Rechnungen lieferte die in Abbildung 9 dargestellten optimierten Geometrien.



**Abbildung 9:** optimierte Geometrien für (*Z*)-Stilben (*Z*)-**130** (links) und (*E*)-Stilben (*E*)-**130** (rechts) aus verschiedenen Blickwinkeln.

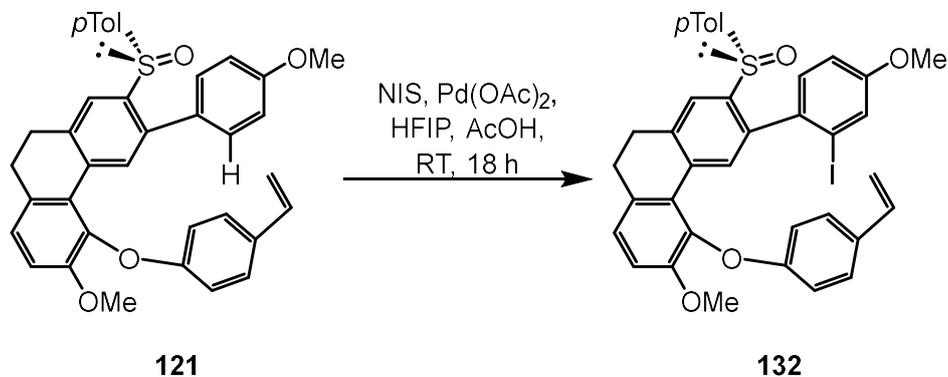
Für beide Isomere ist die leichte Verformung eines aromatischen Rings zu einer Wannenkongformation erkennbar. Dies steht in Übereinstimmung mit dem bereits in der Einleitung erwähnten Umstand, dass die Zielverbindung (–)-Cavicularin ((–)-**6**) ein ähnliches Verhalten zeigt.<sup>8</sup> Betrachtet man allerdings die Diederwinkel entlang der Doppelbindungen, so zeigen sich vor allem beim (*E*)-Isomer Auffälligkeiten. Für die Diederwinkel entlang der vier Kohlenstoffatome der (*E*)-Doppelbindung ergibt sich ein Diederwinkel von 126.5°, wobei ein

Winkel von annähernd  $180^\circ$  zu erwarten wäre. Beim entsprechenden (*Z*)-Isomer liegt entlang der Kohlenstoffatome der Doppelbindung ein Diederwinkel von  $3.4^\circ$  vor, was den zu Erwartenden  $0^\circ$  nahekommt. Auffällig ist darüber hinaus, dass in beiden Fällen die Stilbeneinheit nicht in einer Ebene mit den Aromaten liegt, was sich negativ auf die Konjugation innerhalb der Stilbeneinheit auswirkt. Für die beiden Isomere wurde mittels *Coupled Cluster* Berechnungen eine Energiedifferenz von  $134.8 \text{ kJ/mol}$  erhalten, wobei das (*Z*)-Isomer die geringere Energie aufweist und somit stabiler sein sollte. Diese theoretischen Betrachtungen legen nahe, dass im Fall einer Cyclisierung von Styrol **121** die Bildung des (*E*)-Stilbens (*E*)-**130** nahezu ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus scheint auch die Ausbildung des entsprechenden (*Z*)-Stilbens (*Z*)-**130** erschwert zu sein.

Die experimentellen Befunde deuten also auf die Ausbildung einer Verbindung mit (*E*)-Doppelbindung hin. Die erhaltene Verbindung weist nicht die Masse des gewünschten Produkts **130** auf, zeigt sich darüber hinaus als schlecht löslich und liefert bei chromatographischen Untersuchungen breite, undefinierte Peaks. Durch theoretische Untersuchungen konnte die Bildung des (*E*)-Stilbens (*E*)-**130** nahezu ausgeschlossen werden. In Summe legen diese Ergebnisse nahe, dass statt einer intramolekularen Reaktion eine intermolekulare Reaktion stattgefunden hat, sodass sich Oligomere von Styrol **121** gebildet haben könnten. Die Bildung von Oligomeren beim Versuch einer Makrocyclisierung durch HECK-Kupplung wurde auch bei Leonard et al. bei Versuchen zur Synthese des 13-gliedrigen Makrocyclus Pondaplin beobachtet.<sup>68</sup> Auch hier wäre die Ausbildung einer (*Z*)-Doppelbindung nötig gewesen. Es wurden aber Dimere und Trimere der Cyclisierungsvorstufe beobachtet, welche (*E*)-Doppelbindungen aufwiesen.

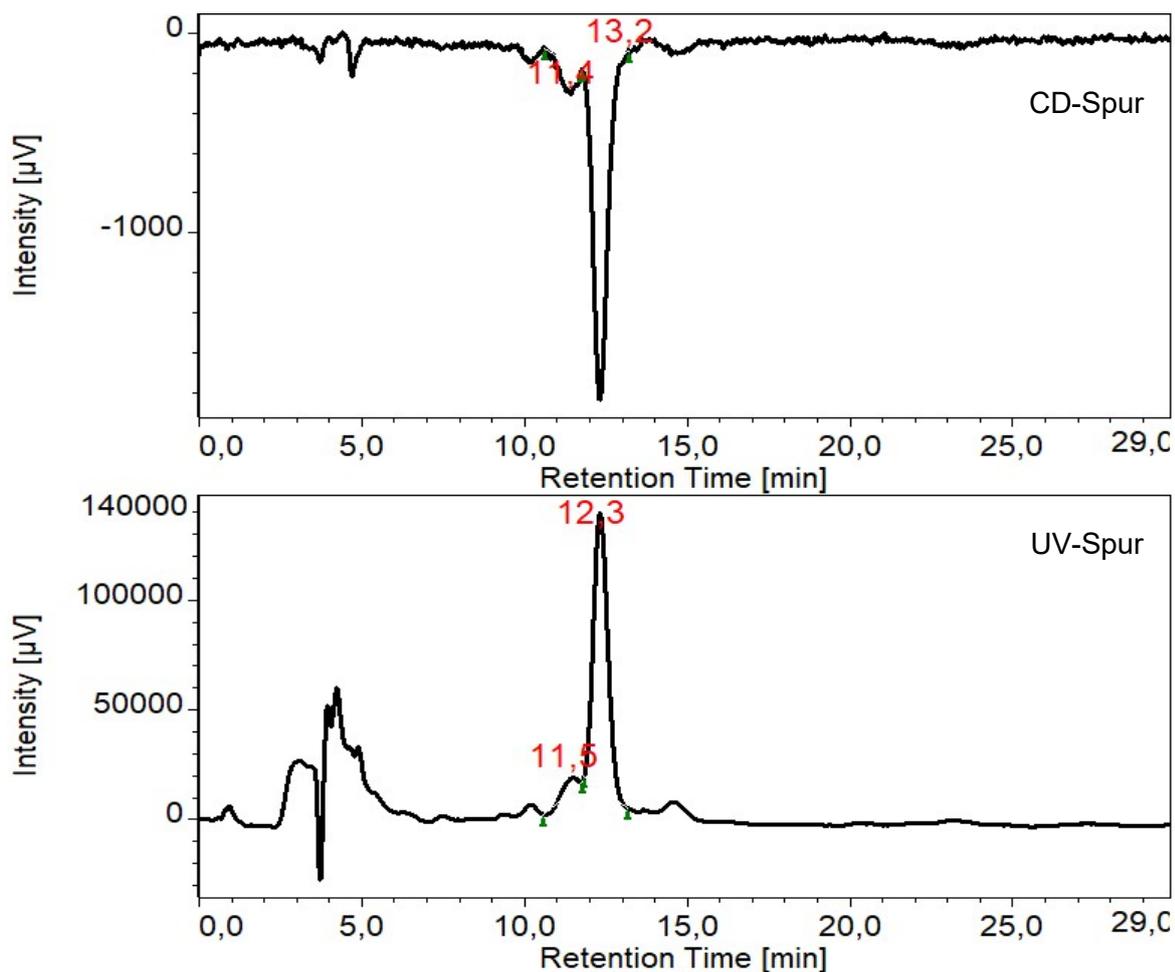
#### 4.7 *ortho*'-Iodierung der Cyclisierungsvorstufe

Aufgrund der geringen vorhandenen Substanzmenge und der gescheiterten frühen Einführung des Auxiliars **56** wurde versucht, eine *ortho*'-Iodierung an der Cyclisierungsvorstufe **121** vorzunehmen, obwohl hier eine Nebenreaktion an der Doppelbindung zu erwarten war

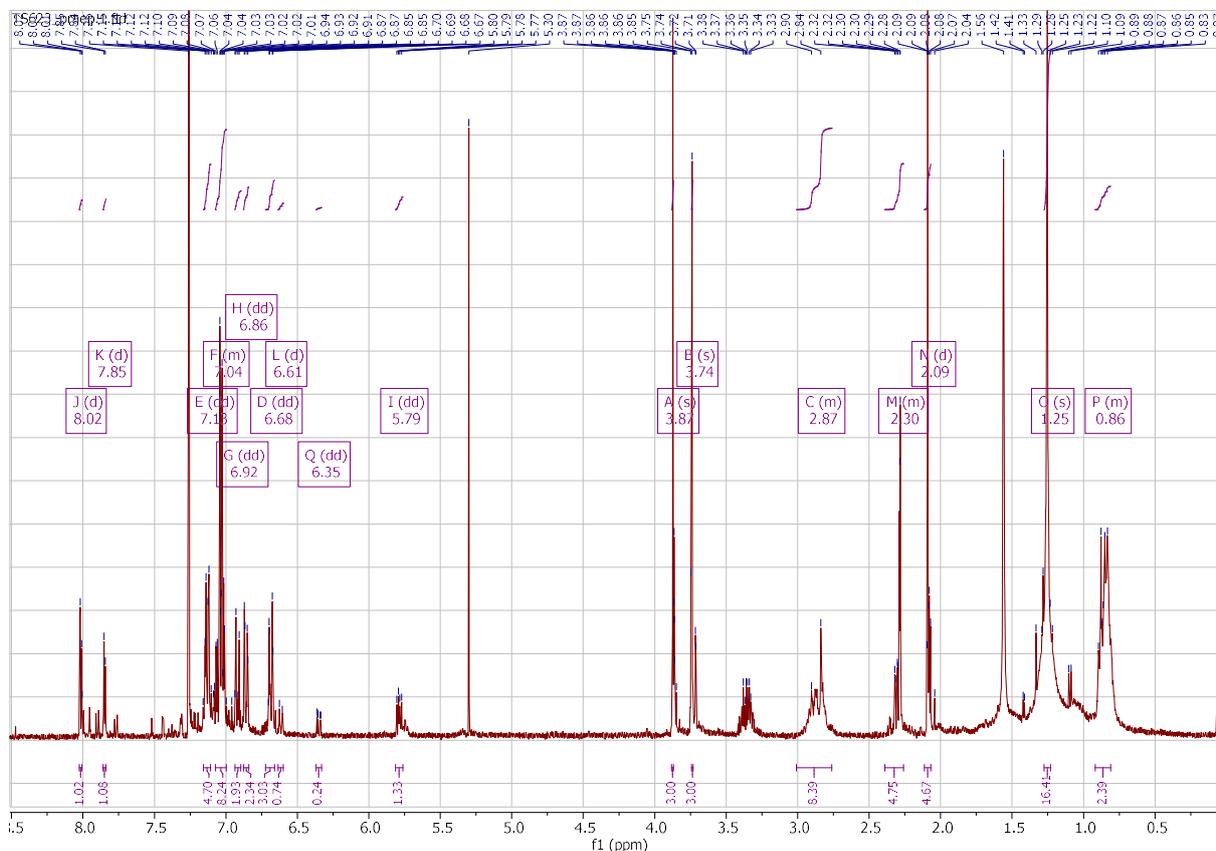


**Schema 78:** *ortho*'-Iodierung der Cyclisierungsvorstufe **121**.

Diese in Schema 78 dargestellte Reaktion lieferte nach einem ersten chromatographischen Trennversuch das in Abbildung 10 dargestellte Chromatogramm.



Zu erkennen ist hierbei, dass sich zwei chirale Substanzen gebildet haben, deren Retentionszeiten nicht mit der von Edukt **121** übereinstimmen. Da nur Spuren dieses Produktgemisches isoliert werden konnten, war auch das erhaltene  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wenig aussagekräftig (Abbildung 11).

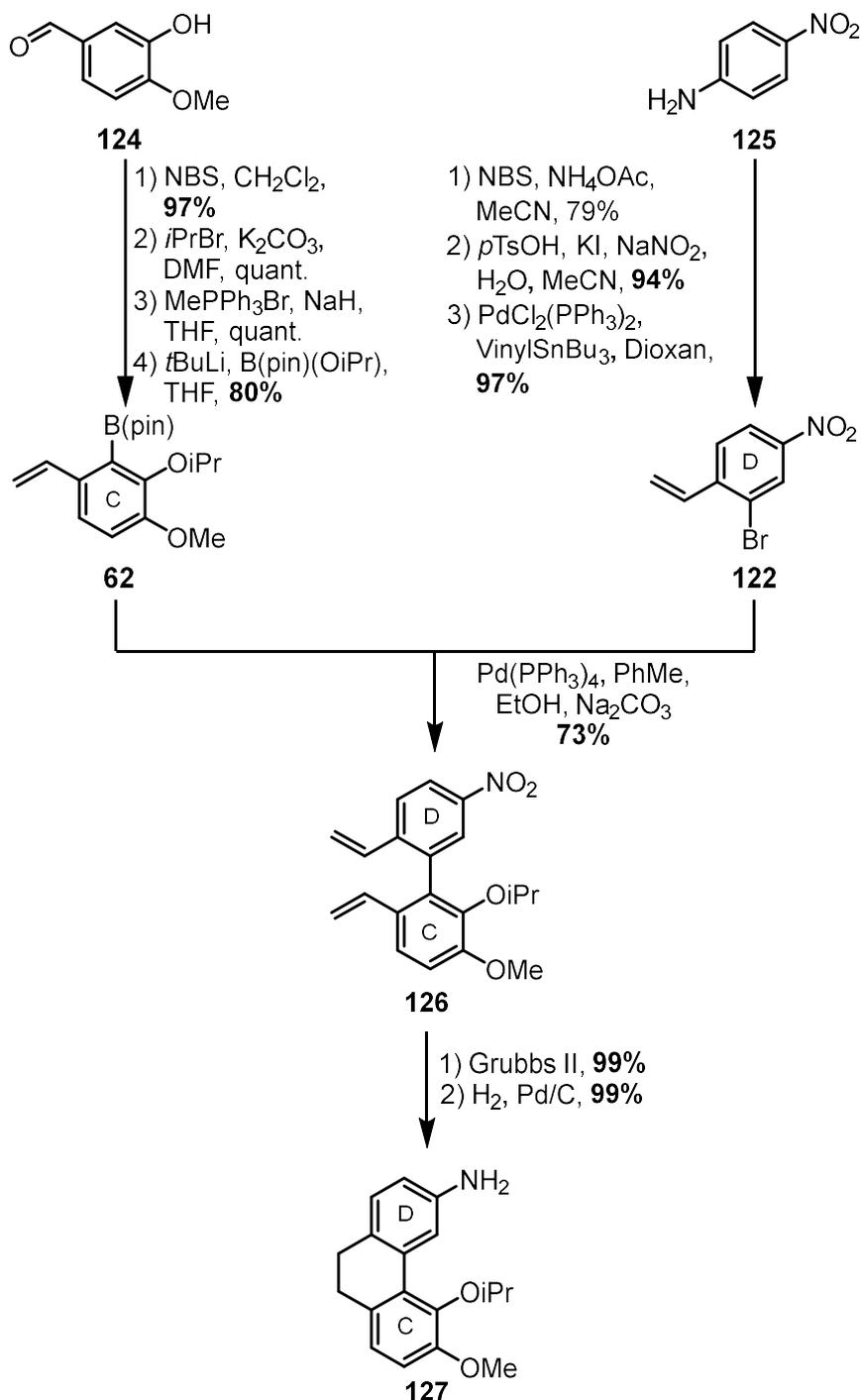


**Abbildung 11:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach *ortho*-Iodierung von **121** in  $\text{CDCl}_3$ .

Im für Doppelbindungen erwarteten Bereich der chemischen Verschiebung konnten allerdings keine Signale identifiziert werden, die auf eine endständige Doppelbindung hindeuten. Folglich muss davon ausgegangen werden, dass eine Nebenreaktion an der endständigen Doppelbindung stattgefunden hat.

## 5. Zusammenfassung

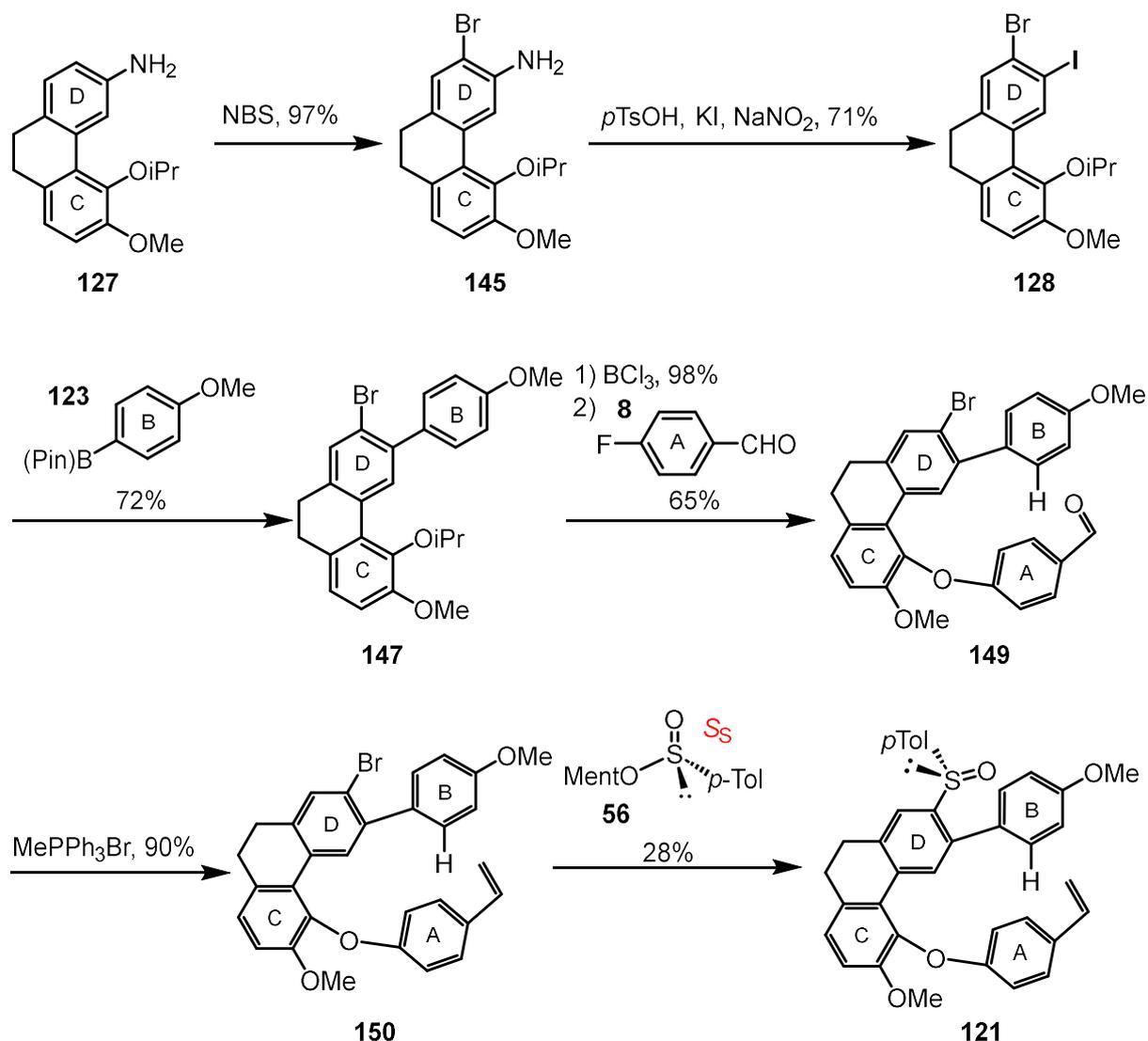
Ziel der Arbeit war die Etablierung einer neuartigen Synthese von (-)-Cavicularin (**6**) durch atropdiastereoselektive C-H-aktivierte HECK-Reaktion. Hierzu wurden zunächst bereits bestehende Syntheseschritte optimiert (Schema 79).



**Schema 79:** Ergebnisse der Optimierung der bisher etablierten Syntheseroute.

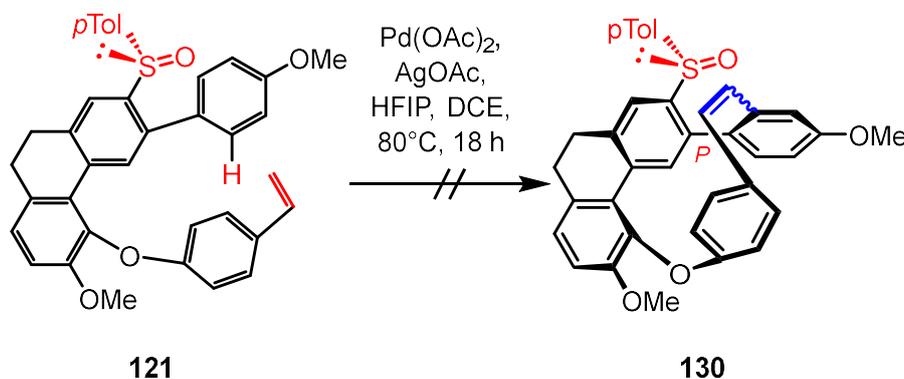
Hierbei konnten einige Erfolge erzielt werden. Sowohl die Ausbeute für die Synthese des C-Bausteins **62** als auch für die des D-Bausteins **122** konnten gesteigert werden. Hervorzuheben

sind hier vor allem das gelungene *Upscaling* der letzten Stufe der Synthese des Boronsäureesters **62** sowie die Steigerung der Ausbeute bei der STILLE-Kupplung zur Synthese des Styrols **122**. Darüber hinaus konnte zur Verknüpfung der beiden Bausteine zum Biaryl **126** eine reproduzierbare Suzuki-Reaktion etabliert werden, durch die auch die Ausbeute im Vergleich zu meiner Masterarbeit verdoppelt werden konnte. Alternative Zugänge zum Biaryl **126** wurden untersucht, erwiesen sich jedoch als schlechter. Für die nachfolgende Ringschlussmetathese konnte die Ausbeute um 6% gesteigert werden. Die mit Abstand größte Verbesserung konnte bei der Hydrierung von Phenanthren **126** zu Dihydroaminophenanthren **127** erreicht werden. Durch Anpassung der Reaktionsbedingungen gelang es Verbindung **127** praktisch quantitativ zu isolieren. Problematisch war hierbei jedoch die apparative Limitierung der Reaktion vor Ort, sodass die Reaktion nur in einem Maßstab von bis zu 4 mmol durchgeführt werden konnte. Die Fortführung der Syntheseroute bis zur Cyclisierungsvorstufe **121** ist in Schema 80 dargestellt.



Schema 80: Fortführung der Syntheseroute bis zur Cyclisierungsvorstufe **121**.

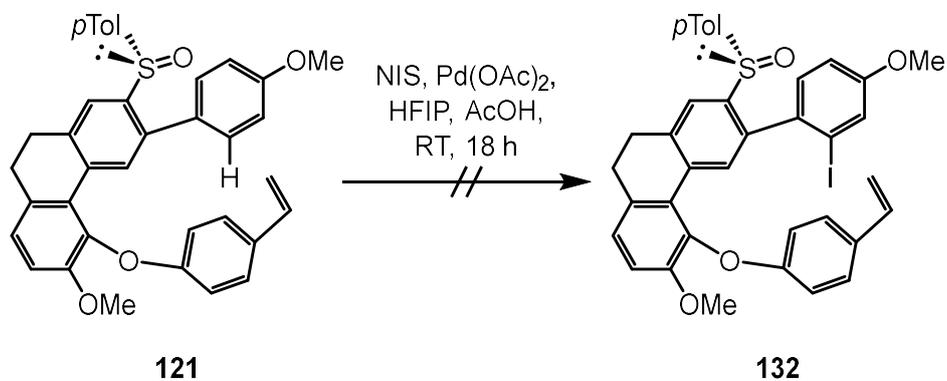
Die Bromierung von Dihydroaminophenanthren **127** mit NBS lieferte Bromaren **145**, wobei in kleineren Maßstäben eine Ausbeute von 97% erreicht werden konnte. In größeren Maßstäben war die Reproduzierbarkeit dieser Ausbeute jedoch nicht mehr gegeben, sodass häufig geringere Ausbeuten von etwa 50% erhalten wurden. Die SANDMEYER-artige Iodierung und nachfolgende SUZUKI-Kupplung mit Boronsäureester **123** zu Triaren **147** gelangen jeweils in Ausbeute von mehr als 70%. Nach nahezu quantitativer Spaltung des Isopropylethers konnte durch Umsetzung mit 4-Fluorbenzaldehyd (**8**) Tetraaren **149** in moderater Ausbeute erhalten werden. Nach WITTIG-Reaktion zum Styrol **150** konnte dieses in Cyclisierungsvorstufe **121** überführt werden. Die Einführung des Auxiliars lieferte hierbei jedoch geringe Ausbeuten, sodass nur wenige Milligramm für Cyclisierungsversuche zur Verfügung standen. Bei diesen Cyclisierungsversuchen konnte das Cyclisierungsprodukt **130** nicht erhalten werden (Schema 81). Die experimentellen Befunde legen die Vermutung nahe, dass statt einer intramolekularen eine intermolekulare Reaktion unter Bildung von Oligomeren eingesetzt hat.



**Schema 81:** Reaktionsbedingungen der gescheiterten Cyclisierungsversuche.

Die beiden möglichen Cyclisierungsprodukte (*E*)- und (*Z*)-Stilben **130** wurden außerdem mittels *Modelling* untersucht. Aus diesen Berechnungen ging hervor, dass das (*Z*)-Stilben (*Z*)-**130** das energetisch bedeutend günstigere Produkt darstellt. Die erhaltenen Bindungswinkel deuten aber auf eine erschwerte Bildung dieses Produktes hin. Die Bildung des (*E*)-Stilbens (*E*)-**130** konnte in Anbetracht der hohen Grundzustandsenergie sowie der erhaltenen Bindungswinkel nahezu ausgeschlossen werden.

Um eine Cyclisierung mittels klassischer HECK-Reaktion in Angriff nehmen zu können, wurde versucht eine *ortho'*-Iodierung von Styrol **121** durchzuführen. Hierbei konnte die gewünschte Iodverbindung **132** nicht erhalten werden. Ursächlich dafür ist eine erwartbare Nebenreaktion an der Doppelbindung.

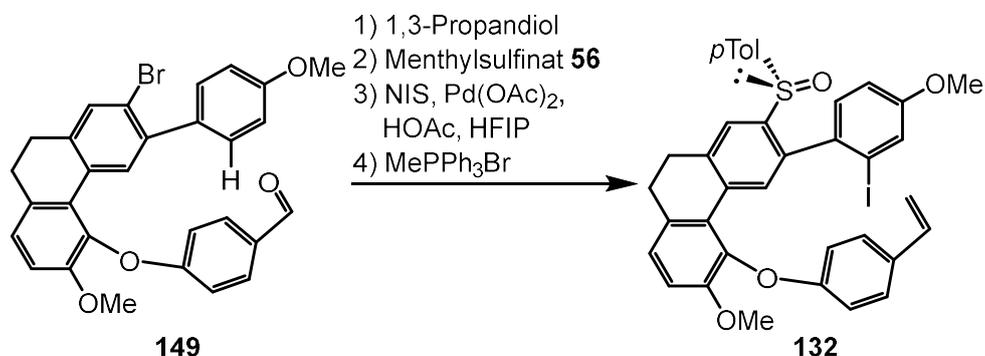


**Schema 82:** Reaktionsbedingungen der gescheiterten *ortho'*-Iodierung.

## 6. Ausblick

Grundsätzlich besteht die Option die bestehende Synthese zu optimieren. Aufgrund der geringen Ausbeute für die Einführung des chiralen Auxiliars besteht vor allem an dieser Stelle Optimierungsbedarf. Hier bieten sich Alternativen im Metallierungsschritt an. So könnten zur Lithiierung von Bromaren **150** anstelle von *t*BuLi beispielsweise *n*BuLi, *sec*BuLi oder Phenyllithium verwendet werden. Auch die Generierung der entsprechenden Mg-Spezies durch Umsetzung von Bromaren **150** mit elementarem Magnesium oder *i*PrMgCl wäre denkbar. Für die Cyclisierung von Styrol **121** zum entsprechenden Stilben **130** könnten die Reaktionsbedingungen angepasst werden. Um die intermolekulare Reaktion zu unterdrücken könnte die Reaktion noch verdünnter als im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt werden. Auch die Durchführung unter pseudo-Hochverdünnung wäre möglich. Darüber hinaus könnte der Einfluss des Lösungsmittels im Zuge der Cyclisierung untersucht werden. In Arbeiten von L. MARX gelang bei der Synthese von Isoriccardin C und Riccardin D die atropselektive Cyclisierung in einem 1:1-Gemisch von DCE und HFIP, weshalb im Rahmen dieser Arbeit auf dasselbe Lösungsmittelgemisch zurückgegriffen wurde.<sup>48,49</sup> Die Arbeiten von COLOBERT et al. zeigen, dass die Durchführung einer FUJIWARA-MORITANI-Reaktion auch in purem HFIP möglich ist.<sup>47</sup>

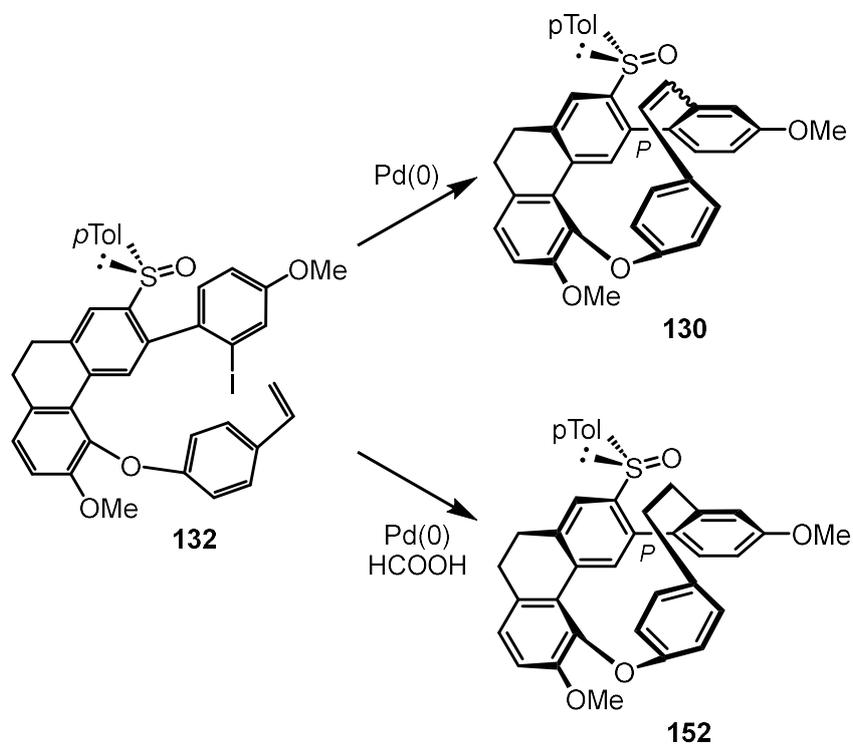
Außerdem könnte ausgehend von Aldehyd **149** eine Route zur Cyclisierung über eine klassische HECK-Reaktion verfolgt werden.



**Schema 83:** Synthese von Cyclisierungsvorstufe **132** aus Aldehyd **149**.

In Schema 83 ist diese Route skizziert. Zunächst wird Aldehyd **149** als Acetal geschützt. Nach Einführung des chiralen Auxiliars erfolgt eine *ortho*-Iodierung durch die auch die Schutzgruppe abgespalten wird. WITTIG-Reaktion liefert dann Cyclisierungsvorstufe **132**. Vergleichbare Routen konnten innerhalb der Arbeitsgruppe mehrfach erfolgreich umgesetzt werden.<sup>37,38,48,49</sup>

Ausgehend von Cyclisierungsvorstufe **132** sind zwei Reaktionswege denkbar. Einerseits der Ringschluss zu Stilben **130** durch eine klassische MIZOROKI-HECK-Reaktion, andererseits eine reduktive HECK-Reaktion, die Makrozyklus **152** liefert (Schema 84).<sup>69,70</sup>



**Schema 84:** Cyclisierungsmöglichkeiten ausgehend von Iodverbindung **132**.

## 7. Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeines

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurden mit dem Advance 2 Spektrometer (AVII400) der Firma *Bruker* aufgenommen (400 MHz und 100 MHz).

Zur Auswertung der Spektren wurde die Software MestReNova 14.20 von Mestrelab Research verwendet.

Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie auf der Folie Kieselgel 60  $F_{254}$  der Firma *Merck*.

Zur Detektion wurden eine UV-Lampe ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) sowie eine Iodkammer eingesetzt

Zur säulenchromatographischen Aufreinigung (Flash) wurde das Kieselgel Silica 60A (mit der Korngröße 35–70  $\mu\text{m}$ ) verwendet.

Die verwendeten Lösungsmittel wurden im Labor nach gängigen Methoden getrocknet. Die Reaktionen wurden zum Teil unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

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

Massenspektren wurden von Herrn Hollemeyer von der Servicestelle Massenspektrometrie an einem Gerät des Typs SoalriX 7 Tesla der Firma Bruker und von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 95 der Firma Finnigan aufgenommen.

Für die analytische HPLC wurde folgende Apparatur verwendet:

*Merck-Hitachi L-6200 Intelligent Pump / L-42000 UV-Vis Detektor*, Säule: *Marcherey-Nagel Nucleodur 100-5*, Innendurchmesser 4.60 mm, Länge 250 mm

Für die präparative HPLC wurde folgende Apparatur verwendet:

*Waters TM 600 Controller, Waters TM 486 Tunable Absorbance Detector, WatersTM 600 Pumpe*, Säule: *Macherey-Nagel Nucleodur 100-5* Innendurchmesser 21.0 mm, Länge 250 mm

Für die analytische HPLC auf chiraler Phase wurde folgende Apparatur verwendet:

*JASCO PU-4180 RHPLC Pump, JASCO CD-4095 Circular Dichroism Detector, JASCO LCNetII/ADC Interface Box, JASCO ChromNav Ver. 2 Chromatography Data System*, Säule (chirale Phase): *Lux iAmylose-1*, Innendurchmesser 4.60 mm, Länge 250 mm

Als Hydrierapparatur wurde folgende Apparatur verwendet:

*Parr 5500 Series Compact Reactor* mit *Parr 4836 Controller*.

Für LC-MS-Messungen wurde folgende Apparatur verwendet:

*Waters Sample Manager FTN-R*, *Waters Quarternary Solvent Manager-R*, *Waters 2489 UV/Vis Detector*, *Waters QDa Detector*, Säule: *XBridge C18*, Innendurchmesser 4.60 mm, Länge 50 mm.

Als Schmelzpunktmessgerät wurde folgende Apparatur verwendet:

uniMelt 2 der Firma LLG Labware.

Theoretische Berechnungen wurde mit der Software *Orca 5.0.4* von der FACCTs GmbH durchgeführt. Die hierzu verwendeten Daten sind dem Anhang zu entnehmen.

Röntgenkristallographische Messungen wurden mittels *Rigaku XtaLAB Synergy-S Diffraktometer* und einem *HyPix-6000HE Hybrid Photon Counting (HPC)* Detektor durchgeführt.

## 7.2 Korrelationsliste bezüglich Versuchs- und Verbindungsnummern

Tabelle 6: Korrelationsliste bezüglich Versuchs- und Verbindungsnummern

<b>Versuch</b>	<b>Verbindung</b>
<b>1</b>	<b>133</b>
<b>2</b>	<b>134</b>
<b>3</b>	<b>135</b>
<b>4</b>	<b>62</b>
<b>5</b>	<b>136</b>
<b>6</b>	<b>137</b>
<b>7</b>	<b>122</b>
<b>8</b>	<b>126</b>
<b>9</b>	<b>126</b>
<b>10</b>	<b>138, 139</b>
<b>11a</b>	<b>126</b>
<b>11b</b>	<b>126</b>
<b>12</b>	<b>139</b>
<b>13</b>	<b>126</b>
<b>14</b>	<b>143</b>
<b>15</b>	<b>140</b>
<b>16</b>	<b>141</b>
<b>17</b>	<b>144</b>
<b>18</b>	<b>142</b>
<b>19</b>	<b>127</b>
<b>20</b>	<b>145</b>
<b>21</b>	<b>128</b>
<b>22</b>	<b>123</b>
<b>23a</b>	<b>147</b>
<b>23b</b>	<b>147, 148</b>
<b>24</b>	<b>129</b>
<b>25</b>	<b>149</b>
<b>26</b>	<b>150</b>
<b>27</b>	<b>121</b>
<b>28</b>	<b>151</b>
<b>29</b>	<b>130</b>
<b>30</b>	<b>132</b>

### 7.3 Beschreibung der Versuche

#### Versuch 1: Darstellung des bromierten Isovanillin **133**

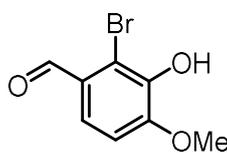
Isovanillin (**124**) (15.2 g, 100 mmol) und NBS (17.8 g, 100 mmol) werden in Dichlormethan (230 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird 6 h zum Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen der Reaktionsmischung fällt das Produkt als farbloser Feststoff aus. Nach Filtration der Reaktionsmischung wird das Produkt **133** (22.3 g, 96.5 mmol, 97%) als farbloser Feststoff in ausreichender Reinheit erhalten. Eine Umkristallisation aus EtOAc/Ethanol (6:4) ist weiterhin möglich.

Smp.: 212–214 °C

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 10.11 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 190.8, 153.3, 144.0, 126.6, 122.0, 113.4, 110.4, 56.46

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[MH] $^+$ C <sub>8</sub> H <sub>7</sub> BrO <sub>3</sub>	228.94943	228.95054



**133**

2-Brom-3-hydroxy-4-methoxybenzaldehyd

#### Versuch 2: Darstellung des Isopropylethers **134**

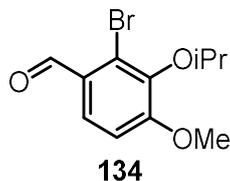
Verbindung **133** (15.0 g, 64.9 mmol), TBAI (5.98 g, 16.2 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.5 g, 97.4 mmol) werden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in wfr. DMF (115 mL) gelöst. Nach langsamer Zugabe von Isopropylbromid (8.90 mL, 94.8 mmol) wird die Reaktionslösung 24 h auf 50°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf RT abgekühlt, mit H<sub>2</sub>O und Toluol versetzt und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Einengen der vereinigten organischen Phasen im Vakuum nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> liefert den Isopropylether **134** (17.73 g, 64.9 mmol, quant.) als gelben Feststoff in ausreichender Reinheit.

Smp.: 37–38°C

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 10.28 (s, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.60 (sept,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.35 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 191.4, 158.8, 144.6, 127.5, 125.8, 123.9, 110.7, 76.30, 56.18, 22.47

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
$[M+H]^+$ C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> BrO <sub>3</sub>	273.01208	273.01228



2-Brom-3-isopropoxy-4-methoxybenzaldehyd

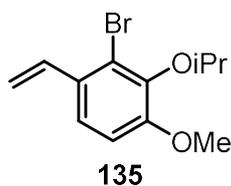
### Versuch 3: Darstellung des Styrols **135**

Zu einer Suspension von NaH (1.83 g, 45.8 mmol) in abs. THF (73 mL) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre wird Methyltriphenylphosphoniumbromid (13.1 g, 36.6 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei RT gerührt und der Aldehyd **134** (5.00 g, 18.3 mmol) wird zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 8 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch langsame Zugabe von H<sub>2</sub>O beendet. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 4:1) liefert Styrol **135** (1.19 g, 4.38 mmol, 84%) als gelbliche Flüssigkeit.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.26 (d, *J* = 8.7, 1H), 7.04 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 17.4, 0.9, 1H), 5.24 (dd, *J* = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 4.57 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 153.3, 144.5, 136.0, 131.4, 121.2, 120.5, 114.7, 111.3, 75.86, 56.07, 22.49

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
$[M+H]^+$ C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>2</sub>	271.03282	271.03291



2-Brom-3-isopropoxy-4-methoxy-1-vinylbenzen

Versuch 4: Darstellung des Boronsäureesters **62**

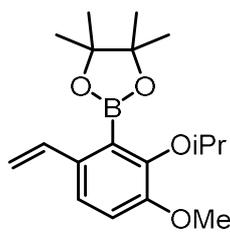
Zu einer  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  kalten Lösung des Arylbromids **135** (3.00 g, 11.1 mmol) in abs. THF (55.5 mL) unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wird langsam  $t\text{BuLi}$  (1.7 M in THF, 7.20 mL, 12.2 mmol) zugegeben. Die Mischung wird 30 min gerührt und 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (3.30 mL, 16.5 mmol) wird langsam zugegeben. Die Mischung wird 2 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend langsam auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  abgebrochen. Die Mischung wird mit  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/EtOAc 10:1,  $R_f = 0.40$ ). Der Boronsäureester **62** (2.84 g, 8.92 mmol, 80%) wird als farbloses Öl erhalten, welches nach einiger Zeit zu einem farblosen Feststoff kristallisiert.

Smp.:  $81\text{--}83\text{ }^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.21 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 6.86 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 6.75 (dd,  $J = 17.4$ , 10.9, 1H), 5.56 (dd,  $J = 17.4$ , 1.1, 1H), 5.12 (d,  $J = 10.9$ , 1.1, 1H), 4.67 (sept,  $J = 6.2$ , 1H), 3.81 (s, 3H), 1.39 (s, 12H), 1.25 (d,  $J = 6.1$ , 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 153.3, 144.5, 136.0, 131.4, 121.2, 120.5, 114.7, 111.3, 75.86, 56.07, 22.04

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{BO}_4$	319.20799	319.20752



**62**

2-(2-Isopropoxy-3-methoxy-6-vinylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan

Versuch 5: Darstellung des Bromarens **136**

4-Nitroanilin (**125**) (13.8 g, 100 mmol) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (771 mg, 10 mmol) werden in MeCN (500 mL) gelöst. NBS (18.7 g, 105 mmol) wird zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei RT gerührt. Nach Einengen der Reaktionsmischung im Vakuum wird mit EtOAc/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) (3 x 200 mL) extrahiert. Nach Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Einengen im Vakuum liefert säulenchromatographische Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/EtOAc 6:1) Bromaren **136** (17.1 g, 78.8 mmol, 79%) als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.38 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J$  = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 149.8, 139.0, 129.2, 124.9, 113.4, 106.9

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
$[\text{MH}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}_2$	214.94616	214.94635



**136**  
2-Brom-4-nitroanilin

### Versuch 6: Darstellung des Iodarens **137**

Zu einer Lösung von  $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (13.1 g, 69.0 mmol) in MeCN (92 mL) wird das Amin **136** (5.00 g, 23.0 mmol) gegeben. Die resultierende Suspension wird auf 0 °C gekühlt und Schritt für Schritt wird eine Lösung von  $\text{NaNO}_2$  (3.17 g, 46.0 mmol) und KI (9.54 g, 57.5 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (13.8 mL) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min gerührt und für eine Stunde auf RT erwärmt.  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (100 mL) und ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (100 mL) werden hinzugegeben. Die Mischung wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Hexan/ $\text{EtOAc}$  9:1) liefert das Iodaren **137** (7.13 g, 21.7 mmol, 94%) als gelb-orangen Feststoff.

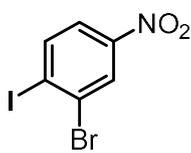
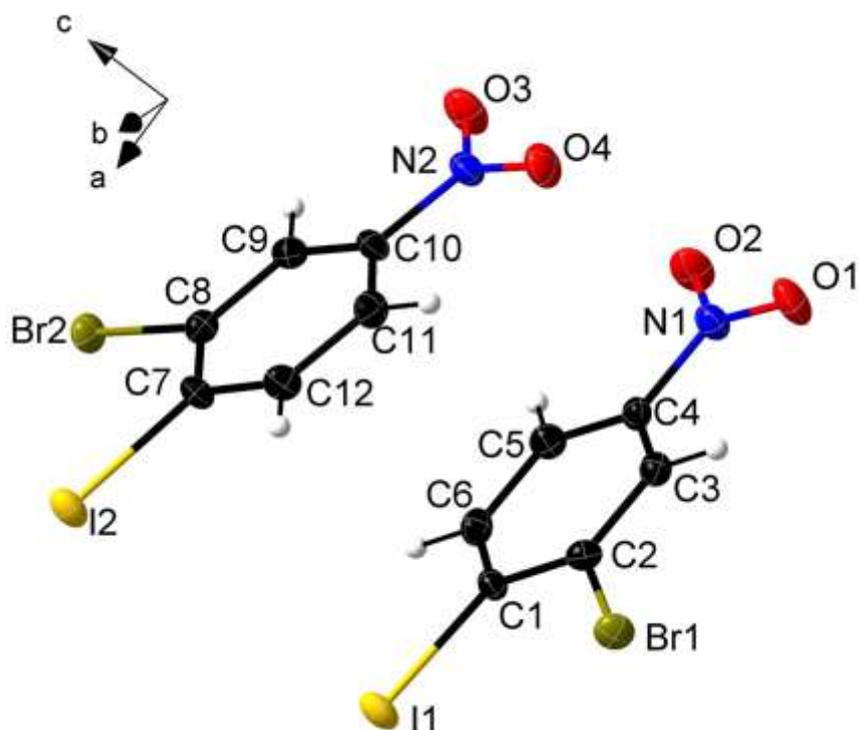
Smp.: 108–110 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.45 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 8.7, 2.5 Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 148.3, 141.0, 130.9, 127.2, 122.7, 110.2

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_3\text{O}_2\text{NBrI}$	326.9392	326.8412

Kristallstruktur:



137

2-Brom-1-iod-4-nitrobenzen

### Versuch 7: Darstellung des Styrols **122** durch STILLE-Kupplung

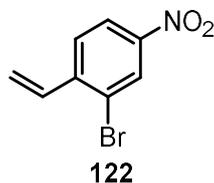
Zu einer Lösung von  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (123 mg, 0.17 mmol) in wfr. Dioxan (58 mL), 5 Minuten gerührt unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre, wird Iodaren **137** (4.78 g, 14.6 mmol) gegeben, gefolgt von Tributylvinylzinn (4.47 mL, 15.3 mmol). Die Reaktionsmischung wird 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/ $\text{NEt}_3$  100:2) liefert Styrol **122** (3.23 g, 14.2 mmol, 97%) als gelben Feststoff.

Smp.: 42–44 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.44 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (dd,  $J$  = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J$  = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.88 (d,  $J$  = 17.4 Hz, 1H), 5.60 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 147.3, 143.7, 134.3, 128.2, 127.1, 123.4, 122.4, 120.9

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> NBr	228.9738	228.9752



2-Brom-4-nitro-1-vinylbenzen

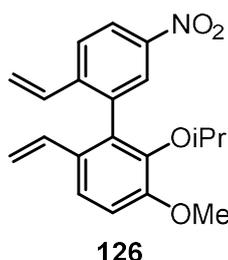
### Versuch 8: Darstellung des Biaryls 126

Zu einer Lösung des Boronsäureesters **62** (318 mg, 1.00 mmol) in Dioxan (7 mL) werden Bromaren **122** (342 mg, 1.50 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (849 mg, 4.00 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 0.10 mmol) und H<sub>2</sub>O (0.5 mL) gegeben. Die Mischung wird dreimal entgast (Evakuieren gefolgt von Wiederbefüllen mit Stickstoff) und für 4 Tage auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird mit H<sub>2</sub>O verdünnt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 100:0 → 50:1) wird das Biaryl **126** (231 mg, 0.68 mmol, 68%) als gelbes Harz erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.20 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.61 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 17.4, 1.0 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 11.1, 1H), 4.99 (dd, *J* = 10.9, 1.0 Hz, 1H), 4.12 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 152.7, 146.5, 144.2, 143.4, 137.1, 134.1, 133.7, 132.2, 130.0, 126.9, 125.3, 122.5, 120.7, 118.7, 114.1, 112.4, 75.26, 55.78, 22.49, 23.37

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M+H] <sup>+</sup> C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub>	340.15512	340.15433

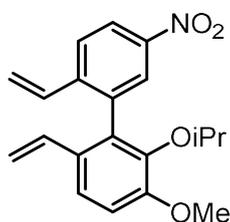


2-Isopropoxy-3-methoxy-5'-nitro-2',6-divinyl-1,1'-biphenyl

Versuch 9: Darstellung des Biaryls **126**

Bromaren **122** (1.89 g, 8.29 mmol) und Boronsäureester **62** (2.40 g, 7.54 mmol) werden unter Schutzgasatmosphäre in Toluol (75 mL) gelöst. Nach Zugabe von Ethanol (22.5 mL) und 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (22.5 mL) wird die Reaktionsmischung 10 Minuten durch Einleiten des Argonstroms entgast. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (871 mg, 754 µmol) wird zugegeben und die Reaktionsmischung 4 Tage auf 80 °C erhitzt. Danach wird ges. NaCl-Lösung zugegeben und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 100:0 → 50:1) wird das Biaryl **126** (1.87 g, 5.51 mmol, 73%) als gelbes Harz erhalten.

Spektroskopische Daten für **126** stimmen mit denen von Versuch 8 überein.

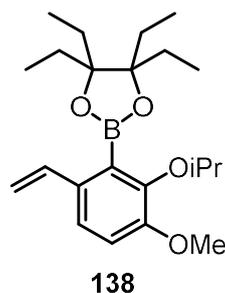
**126**

2-Isopropoxy-3-methoxy-5'-nitro-2',6-divinyl-1,1'-biphenyl

Versuch 10: Darstellung des Boronsäureesters **138**

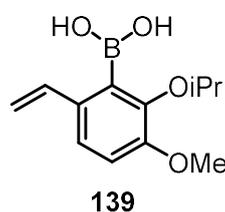
Bromaren **135** (992 mg, 3.66 mmol) wird bei -78 °C unter Schutzgasatmosphäre in abs. THF (36.6 mL) gelöst. Nach langsamer Zugabe von *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 1.76 mL, 4.39 mmol) wird die Reaktionsmischung eine Stunde bei -78 °C gerührt. B(OMe)<sub>3</sub> (0.82 mL, 7.32 mmol) wird zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt. Nach Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wird das Reaktionsgemisch mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird mit 3,4-Diethylhexan-3,4-diol (638 mg, 36.6 mmol) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (36.6 mL) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 4:1 → pur EtOAc). Boronsäureester **138** (269 mg, 0.72 mmol, 20 %) wird als farbloses Öl und Boronsäure **139** (281 mg, 1.19 mmol, 33%) als farbloser Feststoff erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 17.4, 1.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.9, 1.3 Hz, 1H), 4.67 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.95 – 1.71 (m, 8H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 12H).



4,4,5,5-Tetraethyl-2-(2-isopropoxy-3-methoxy-6-vinylphenyl)-1,3,2-dioxaborolan

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.33 – 7.21 (m, 2H), 6.95 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.52 (dd,  $J$  = 17.3, 1.46 Hz 1H), 5.22 (dd,  $J$  = 10.9, 1.46 Hz, 1H), 4.66 – 4.50 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.29 (d,  $J$  = 6.17 Hz, 6H).

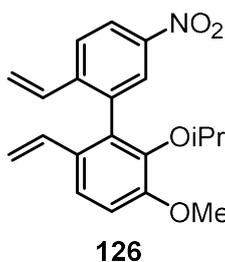


(2-Isopropoxy-3-methoxy-6-vinylphenyl)boronsäure

#### Versuch 11a: Darstellung des Biaryls **126**

Unter Schutzgasatmosphäre werden  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.77 mg, 7.90  $\mu\text{mol}$ ) und SPhos (6.49 mg, 15.8  $\mu\text{mol}$ ) vorgelegt. Nach dreifachem Evakuieren gefolgt von Wiederbefüllen mit  $\text{N}_2$  werden Boronsäure **139** (281 mg, 1.19 mmol), Bromaren **122** (181 mg, 0.79 mmol), Toluol (1 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 mL) und  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (335 mg, 1.58 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert und anschließend im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ ,  $n$ -Hexan  $\rightarrow$   $n$ -Hexan/EtOAc 50:1  $\rightarrow$  4:1) liefert Biaryl **126** (79 mg, 0.23 mmol, 29%) als gelbes Harz.

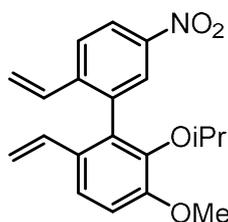
Spektroskopische Daten für **126** stimmen mit denen von Versuch 8 überein.



2-Isopropoxy-3-methoxy-5'-nitro-2',6-divinyl-1,1'-biphenyl

Versuch 11b: Darstellung des Biaryl **126**

Unter Schutzgasatmosphäre werden Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.08 mg, 4.80 μmol) und SPhos (3.94 mg, 9.60 μmol) vorgelegt. Nach dreifachem Evakuieren gefolgt von Wiederbefüllen mit N<sub>2</sub> werden Boronsäureester **138** (269 mg, 0.72 mmol), Bromaren **122** (109 mg, 0.48 mmol), Toluol (1 mL), H<sub>2</sub>O (0.1 mL) und K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (204 mg, 0.96 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert und anschließend im Vakuum eingeeengt. Nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan → *n*-Hexan/EtOAc 4:1) wird Biaryl **126** nicht erhalten. Boronsäureester **138** (234 mg, 0.63 mmol, 87%) wird reisoliert.



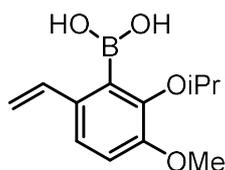
**126**

2-Isopropoxy-3-methoxy-5'-nitro-2',6-divinyl-1,1'-biphenyl

Versuch 12: Darstellung der Boronsäure **139**

Unter Schutzgasatmosphäre wird Bromaren **135** (1.00 g, 3.68 mmol) in abs. THF (37 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf –78 °C gekühlt und *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 1.77 mL, 7.36 mmol) wird langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei –78 °C gerührt und anschließend wird langsam B(OMe)<sub>3</sub> (0.77 mL, 7.36 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf RT erwärmt. Nach 12 h erfolgt die Zugabe von 1 M HCl (20 mL) und die Reaktionsmischung wird weitere 5 h bei RT gerührt. Nach Extraktion mit EtOAc (2 x 50 mL), Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Einengen im Vakuum wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 4:1). Boronsäure **139** (463 mg, 1.96 mmol, 53 %) wird als farbloser Feststoff erhalten.

Spektroskopische Daten für **139** stimmen mit denen von Versuch 10 überein.



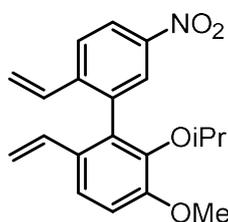
**139**

(2-Isopropoxy-3-methoxy-6-vinylphenyl)boronsäure

Versuch 13: Darstellung des Biaryls **126**

Zu einer Lösung des Boronsäure **139** (342 mg, 1.45 mmol) in Dioxan (7 mL) werden Bromaren **135** (221 mg, 0.97 mmol),  $K_3PO_4$  (824 mg, 3.88 mmol),  $Pd(PPh_3)_4$  (116 mg, 0.10 mmol) und  $H_2O$  (0.5 mL) gegeben. Die Mischung wird dreimal entgast (Evakuieren gefolgt von Wiederbefüllen mit Stickstoff) und für 4 Tage auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird mit  $H_2O$  verdünnt und mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $H_2O$  und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ( $SiO_2$ , *n*-Hexan/EtOAc 100:0 → 50:1) wird das Biaryl **126** (39 mg, 115  $\mu$ mol, 6%) als gelbes Harz erhalten.

Spektroskopische Daten für **126** stimmen mit denen von Versuch 8 überein.



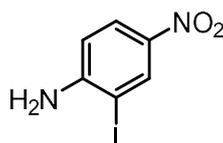
**126**

2-Isopropoxy-3-methoxy-5'-nitro-2',6-divinyl-1,1'-biphenyl

Versuch 14: Darstellung des Iodarens **143**:

Bei RT werden unter Schutzgasatmosphäre NIS (2.47 g, 11.0 mmol) und  $TMSCl$  (0.13 mL, 1.00 mmol) zu einer Lösung von 4-Nitroanilin (**125**) (1.38 g, 10.0 mmol) in abs MeCN (15 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 25 min. bei RT gerührt. Wasser wird hinzugegeben und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ( $SiO_2$ , *n*-Hexan/EtOAc 1:1) wird das Iodaren **143** (2.54 g, 9.61 mmol, 96%) als gelber Feststoff erhalten.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.56 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J$  = 8.9 Hz, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 4.84 (bs, 2H)



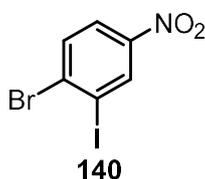
**143**

2-Iodo-4-nitroanilin

Versuch 15: Darstellung des Bromarens **140**:

Amin **143** (1.95 g, 7.39 mmol) wird bei 0°C langsam zu einer Lösung von CuBr<sub>2</sub> (2.48 g, 11.1 mmol) und *t*Butylnitrit (1.76 mL, 13.3 mmol) in MeCN (25 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird 1 M HCl (30 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 9:1) wird das Bromaren **140** (2.34 g, 7.14 mmol, 97%) als gelber Feststoff erhalten.

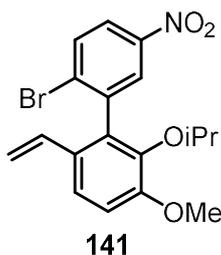
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.68 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).



1-Brom-2-iod-4-nitrobenzen

Versuch 16: Darstellung des Biaryls **141**

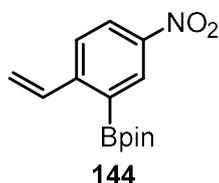
Bromiodaren **140** (328 mg, 1.00 mmol) und Boronsäureester **62** (414 mg, 1.00 mmol) werden unter Schutzgasatmosphäre in Toluol (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Ethanol (3 mL) und 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (3 mL) wird die Reaktionsmischung 10 Minuten durch Einleiten des Argonstroms entgast. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (116 mg, 100 μmol) wird zugegeben und die Reaktionsmischung 3 Tage zum Rückfluss erhitzt. Danach wird ges. NaCl-Lösung zugegeben und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 100:0 → 50:1 → 4:1) wird das Biaryl **141** nicht erhalten.



2'-Brom-2-isopropoxy-3-methoxy-5'-nitro-6-vinyl-1,1'-biphenyl

Versuch 17: Darstellung des Boronsäureesters **143**

Bromaren **137** (228 mg, 1.00 mmol), Bis(pinacolato)diboran (432 mg, 1.70 mmol), KOAc (442 mg, 4.50 mmol) und PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (84 mg, 0.12 mmol) werden unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird durch dreimaliges Evakuieren und anschließendes Wiederbefüllen mit Stickstoff entgast. Abs. THF (5 ml) wird zugegeben und die Reaktionsmischung für 16 h auf 80 °C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wird in EtOAc gelöst und mit H<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) und ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO<sub>4</sub> wird die organische Phase im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 4:1) wird Boronsäureester **144** nicht erhalten.



4,4,5,5-Tetramethyl-2-(5-nitro-2-vinylphenyl)-1,3,2-dioxaborolan

Versuch 18: Darstellung des Phenanthrens **142**

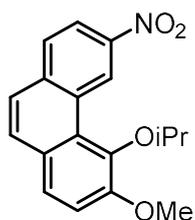
Unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre wird das Biaryl **126** (1.13 g, 3.33 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (333 mL) gelöst und mit dem GRUBBS II-Katalysator (113 mg, 133 µmol) versetzt. Die Lösung wird 48 h auf 50°C erwärmt. Nach Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 15:1) liefert Phenanthren **142** (1.03 g, 3.31 mmol, 99%) als gelb-grünen Feststoff.

Smp.: 72–74 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 10.98 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.84 (sept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.2, 6H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 152.5, 145.0, 144.7, 136.9, 131.2, 129.4, 128.7, 128.2, 125.8, 125.5, 124.7, 124.2, 120.3, 114.4, 75.95, 56.56, 22.37

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>4</sub> N	311.1158	311.1155



**142**

4-Isopropoxy-3-methoxy-6-nitrophenanthren

### Versuch 19: Hydrierung des Phenanthrens **142**

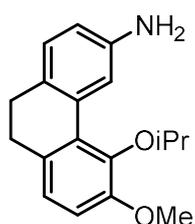
Phenanthren **142** (908 g, 2.92 mmol) wird in EtOAc (52 mL) gelöst. Pd/C 10% (621 mg, 0.58 mmol) wird zugegeben. Die Reaktionslösung wird 48 h bei einem H<sub>2</sub>-Druck von 50 bar und einer Temperatur von 50 °C hydriert. Im Anschluss wird über Celite filtriert. Einengen des Filtrats liefert Dihydroaminophenanthren **127** (821 mg, 2.90 mmol, 99%) als beige-braunen Feststoff.

Smp.: 110–114 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.17 (sept, *J* = 6.2, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.68 (s, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 4H),

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 152.6, 144.7, 143.8, 133.8, 132.4, 129.3, 127.8, 122.5, 116.4, 114.1, 110.6, 75.53, 55.90, 30.08, 29.23, 22.32

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M+H] <sup>+</sup> C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> NO <sub>2</sub>	284.1650	284.1632



**142**

5-Isopropoxy-6-methoxy-9,10-dihydrophenanthren-3-amin

### Versuch 20: Bromierung des Dihydroaminophenanthrens **142**

Dihydroaminophenanthren **142** (119 mg, 420 μmol) und NH<sub>4</sub>OAc (3.23 mg, 42.0 μmol) werden in MeCN (2.1 mL) gelöst. NBS (78.5 g, 441 μmol) wird portionsweise zugegeben und die Reaktionsmischung 17 h bei RT gerührt. Nach Einengen der Reaktionsmischung im Vakuum wird mit EtOAc/H<sub>2</sub>O (1:1) (3 x 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Einengen

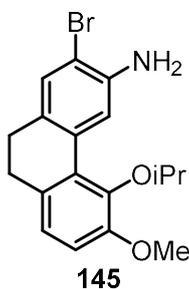
im Vakuum liefert säulenchromatographische Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 4:1) Bromverbindung **145** (148 mg, 409 μmol, 97%) als braunen Feststoff.

Smp.: 186–188 °C

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 7.99 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.17 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.72 – 2.60 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 152.7, 144.7, 142.0, 133.4, 132.2, 130.7, 130.6, 128.8, 122.8, 117.0, 111.1, 107.8, 75.82, 56.08, 30.06, 29.07, 22.51.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>2</sub> Br	361.0677	361.0671



2-Brom-5-isopropoxy-6-methoxy-9,10-dihydrophenanthren-3-amin

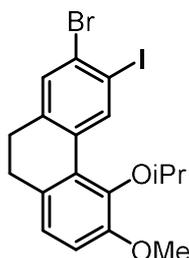
### Versuch 21: Darstellung des Iodarens **128**

*p*TsOH·H<sub>2</sub>O (753 mg, 3.96 mmol) wird zu einer Lösung von Amin **145** (479 mg, 1.32 mmol) in MeCN (5.29 mL) gegeben. Die resultierende Suspension wird auf 0 °C gekühlt und Schritt für Schritt wird eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (182 mg, 2.64 mmol) und KI (548 g, 3.30 mmol) in H<sub>2</sub>O (0.80 mL) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min gerührt und für zwei Stunden auf RT erwärmt. H<sub>2</sub>O (25 mL), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (25 mL) und ges. NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (25 mL) werden hinzugegeben. Die Mischung wird mit Et<sub>2</sub>O (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 9:1) liefert Iodaren **128** (444 mg, 938 μmol, 71%) als orangenes Harz.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 9.03 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.21 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.70 (s, 4H), 1.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 152.8, 144.7, 140.7, 140.5, 134.0, 131.6, 131.3, 127.4, 127.3, 122.9, 111.7, 97.61, 75.88, 56.12, 29.56, 29.18, 22.46.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>2</sub> BrI	471.9535	471.9538



**128**

2-Brom-3-iod-5-isopropoxy-6-methoxy-9,10-dihydrophenanthren

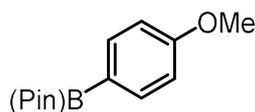
### Versuch 22: Darstellung des Boronsäureesters **123**

4-Bromanisol (**146**) (3.12 mL, 25.0 mmol) wird unter Inertgasatmosphäre in abs. THF (125 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 10.5 mL, 26.3 mmol) wird die Lösung eine Stunde gerührt. 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (5.70 mL, 28.0 mmol) wird tropfenweise zugegeben und die Lösung im Anschluss langsam auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 M HCl (100 mL) beendet. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wird Boronsäureester **123** (5.48 g, 23.4 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 162.3, 136.6, 114.0, 83.68, 55.22, 24.99.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> B	234.1427	234.1422



**123**

2-(4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

Versuch 23a: Darstellung des Triarens **147**

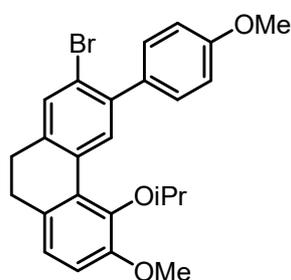
Iodaren **128** (459 mg, 970  $\mu\text{mol}$ ) und Boronsäureester **123** (295 mg, 1.26 mmol) werden unter Schutzgasatmosphäre in Toluol (10 mL) gelöst. Nach Zugabe von Ethanol (3 mL) und 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung (3 mL) wird die Reaktionsmischung 10 Minuten durch Einleiten des Argonstroms entgast.  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (112 mg, 97.0  $\mu\text{mol}$ ) wird zugegeben und die Reaktionsmischung 3 Tage auf 80 °C erhitzt. Danach wird ges. NaCl-Lösung zugegeben und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/EtOAc 100:0  $\rightarrow$  50:1) wird das Triaren **147** (345 mg, 761  $\mu\text{mol}$ , 78%) als gelber Feststoff erhalten.

Smp.: 131–133 °C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.48 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.00 – 6.92 (m, 3H), 6.80 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (hept,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 4H), 1.10 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 158.9, 152.8, 144.8, 139.8, 139.2, 134.0, 132.7, 132.3, 131.9, 131.7, 130.6, 128.6, 122.8, 120.9, 113.4, 111.4, 75.60, 56.13, 55.36, 29.57, 22.50.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Br}$	452.0987	452.0949



**147**

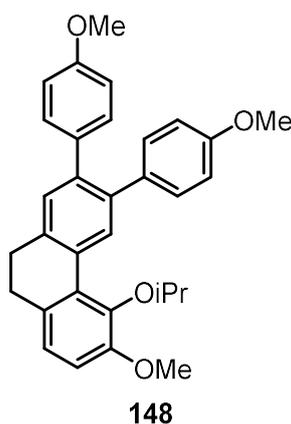
2-Brom-5-isopropoxy-6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-9,10-dihydrophenanthren

Versuch 23b: Darstellung des Triarens **147**

Boronsäureester **123** (78.5 mg, 323  $\mu\text{mol}$ ) und Iodaren **128** (139 mg, 294  $\mu\text{mol}$ ) werden in Toluol (5 mL) gelöst.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (163 mg, 1.18 mmol), KBr (140 mg, 1.18 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26.9 mg, 29.4  $\mu\text{mol}$ ), SPhos (34.9 mg, 84.9  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{H}_2\text{O}$  (0.52 mL) werden zugegeben. Die Mischung wird dreimal entgast (Evakuieren gefolgt von Wiederbefüllen mit Stickstoff) und für 2 Tage auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird mit Wasser verdünnt und mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl-

Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/EtOAc 100:0 → 50:1 → 9:1) wird Triaren **147** nicht erhalten. Tetraaren **148** (33.5 mg, 69.7  $\mu\text{mol}$ ) wird erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.57 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 4H), 6.95 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.83 – 6.69 (m, 5H), 4.32 – 4.22 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (d,  $J = 2.7$  Hz, 6H), 2.87 – 2.76 (m, 4H), 1.13 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H).



5-Isopropoxy-6-methoxy-2,3-bis(4-methoxyphenyl)-9,10-dihydrophenanthren

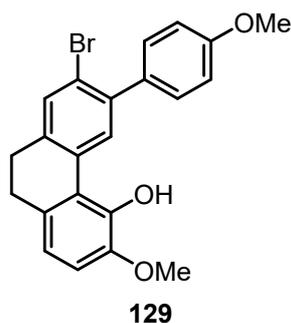
#### Versuch 24: Darstellung des Phenols **129**

Isopropylether **147** (305 mg, 0.67 mmol) wird in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) gelöst. Pentamethylbenzol (658 mg, 4.44 mmol) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch wird auf  $-78$  °C abgekühlt.  $\text{BCl}_3$  (1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2.22 mL, 2.22 mmol) wird langsam zugegeben. Danach wird das Reaktionsgemisch auf  $0$  °C erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgt durch Zugabe von Methanol (20 mL). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/EtOAc 4:1) wird Phenol **129** (270 mg, 656  $\mu\text{mol}$ , 98%) als gelblicher Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (dt,  $J = 8.8$  Hz, 3.0 Hz 2H), 6.98 (dt,  $J = 8.8$  Hz, 3.0 Hz, 2H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.86 – 2.74 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.0, 145.8, 143.5, 139.9, 139.0, 134.2, 132.2, 132.0, 131.9, 131.4, 130.9, 120.7, 119.8, 118.5, 113.4, 109.4, 56.48, 55.39, 29.55, 29.52.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Br}$	410.0518	452.0512



7-brom-3-methoxy-6-(4-methoxyphenyl)-9,10-dihydrophenanthren-4-ol

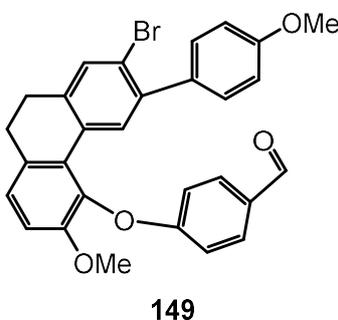
### Versuch 25: Darstellung des Arylethers **149**

Unter Inertgasatmosphäre wird Phenol **129** (203 mg, 494  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (5 mL) gelöst.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (68 mg, 494  $\mu\text{mol}$ ) und 4-Fluorbenzaldehyd (**8**) (0.06 mL, 543  $\mu\text{mol}$ ) werden zugegeben und die Reaktionsmischung wird 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionsmischung auf Eiswasser gegossen und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/ $\text{EtOAc}$  4:1) wird Arylether **149** (166 mg, 322  $\mu\text{mol}$ , 65%) als gelbes Harz erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.85 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 6.95 – 6.83 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.82 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 190.9, 162.7, 159.1, 151.6, 140.3, 139.6, 139.3, 133.6, 132.4, 132.2, 132.0, 131.1, 130.9, 130.7, 130.6, 128.1, 121.8, 115.4, 113.3, 111.8, 56.29, 55.39, 29.34, 29.31.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Br}$	515.0858	515.0851



4-((7-Brom-3-methoxy-6-(4-methoxyphenyl)-9,10-dihydrophenanthren-4-yl)oxy)benzaldehyd

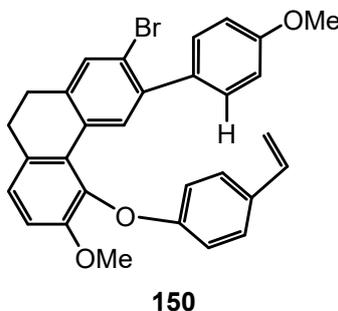
Versuch 26: Darstellung des Styrols **150**

Zu einer Suspension von NaH (25.1 mg, 628  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (5 mL) unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wird Methyltriphenylphosphoniumbromid (281 mg, 786  $\mu\text{mol}$ ) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei RT gerührt und dann der Aldehyd **149** (162 mg, 314  $\mu\text{mol}$ ) gelöst in 1 mL abs. THF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch langsame Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  beendet. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Aufreinigung ( $\text{SiO}_2$ , *n*-Hexan/EtOAc 4:1) liefert Styrol **150** (145 mg, 282  $\mu\text{mol}$ , 90%) als gelbliches Harz.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.21 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 4H), 7.12 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 8.5, 1.7 Hz, 3H), 6.69 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.62 (dd,  $J$  = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 5.57 (dd,  $J$  = 17.6, 1.0 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J$  = 10.9, 1.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.81 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 159.0, 157.4, 152.1, 140.5, 140.2, 139.2, 136.3, 133.7, 132.3, 132.0, 131.4, 131.1, 130.8, 128.3, 127.5, 125.0, 121.5, 114.9, 113.3, 112.0, 111.9, 56.38, 55.38, 29.40.

HR-MS (CI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Br}$	512.0987	512.1021



2-brom-6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-5-(4-vinylphenoxy)-9,10-dihydrophenanthren

Versuch 27: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **121**

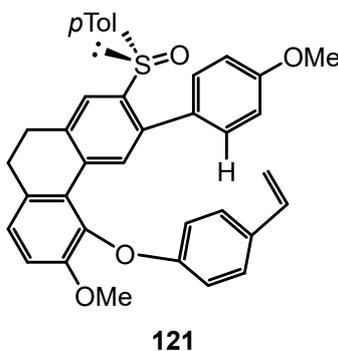
Bromaren **150** (95 mg, 185  $\mu\text{mol}$ ) wird in abs. THF (1 mL) gelöst und die Lösung auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. *t*BuLi (1.7 M in THF, 0.22 mL, 370  $\mu\text{mol}$ ) wird langsam zugetropft und die Lösung im Anschluss 30 Minuten bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wird eine zuvor auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung von Menthylsulfinat **56** (109 mg, 370  $\mu\text{mol}$ ) in abs. Toluol (3.7 mL) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf RT erwärmt. 2 M HCl (20 mL) wird zugegeben und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 4:1 → 1:1) liefert Cyclisierungsvorstufe **121** (29.4 mg, 51.3 μmol, 28%) als farbloses Harz.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 6H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 6.70 – 6.64 (m, 2H), 6.60 (dd, *J* = 17.7, 11.0 Hz, 1H), 5.60 – 5.50 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.96 – 2.80 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 159.3, 157.3, 151.8, 141.9, 141.8, 141.1, 140.7, 138.8, 138.6, 136.2, 134.1, 132.7, 131.2, 130.8, 130.5, 129.5, 128.0, 127.2, 125.5, 124.9, 123.0, 114.8, 113.6, 112.3, 111.9, 56.25, 55.34, 29.68, 29.19, 21.35.

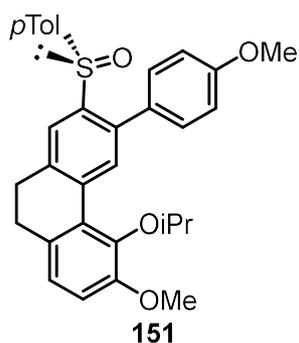
HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M+H] <sup>+</sup> C <sub>37</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub> S	573.2094	573.2098



(*S*)-6-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-5-(4-vinylphenoxy)-9,10-dihydrophenanthren

### Versuch 28: Darstellung des chiralen Triarens **151**

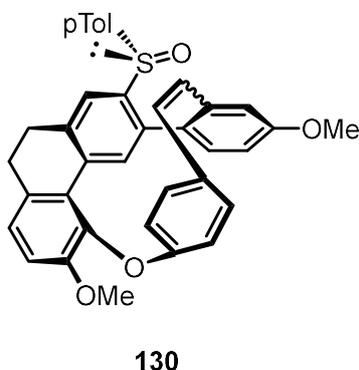
Bromaren **147** (197 mg, 435 μmol) wird in abs. THF (1.74 mL) gelöst und die Lösung auf –78 °C gekühlt. *t*BuLi (1.7 M in THF, 515 μL, 870 μmol) wird langsam zugetropft und die Lösung im Anschluss 30 Minuten bei –78 °C gerührt. Danach wird eine zuvor auf –78 °C gekühlte Lösung von Menthylsulfinat **56** (256 mg, 870 μmol) in abs. Toluol (8.7 mL) langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf RT erwärmt. 2 M HCl (20 mL) wird zugegeben und die Reaktionsmischung mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach Säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 100:0 → 9:1) wird das gewünschte Produkt **151** nicht erhalten.



(S)-5-Isopropoxy-6-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)-9,10-dihydrophenanthren

### Versuch 29: Darstellung des Makrozyklus **130**

Styrol **121** (18.7 mg, 32.7  $\mu\text{mol}$ ), AgOAc (13.7 mg, 81.8  $\mu\text{mol}$ ) und Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.73 mg, 3.27  $\mu\text{mol}$ ) werden in einem Gemisch aus HFIP (0.33 mL) und DCE (0.33 mL) suspendiert. Die Reaktionsmischung wird 18 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird H<sub>2</sub>O (5 mL) hinzugegeben und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird zunächst über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und anschließend mittels präparativer HPLC (Nucleodur 100-5, *n*-Hexan/EtOAc 90:10, Flussrate 18 mL/min) gereinigt. Makrozyklus **130** wird nicht erhalten.

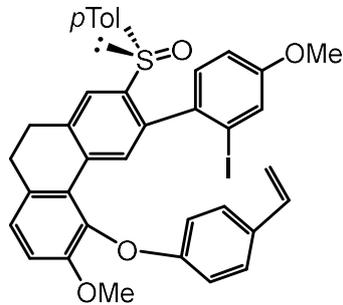


(S)-1<sup>4</sup>,2<sup>6</sup>-Dimethoxy-2<sup>2</sup>-(*p*-tolylsulfinyl)-2<sup>9</sup>,2<sup>10</sup>-dihydro-3-oxa-2(3,5)-phenanthrena-1(1,2),4(1,4)-dibenzenacyclohexaphan-5-en

### Versuch 30: Iodierung der Cyclisierungsvorstufe **121**

Styrol **121** (9.5 mg, 16.6  $\mu\text{mol}$ ) wird in HFIP (0.1 mL) und HOAc (0.1 mL) gelöst. Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.19 mg, 0.83  $\mu\text{mol}$ ) und NIS (4.48 mg, 19.9  $\mu\text{mol}$ ) werden zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei RT gerührt. In Anschluss wird NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.

NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird zunächst über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und anschließend mittels präparativer HPLC (Nucleodur 100-5, *n*-Hexan/EtOAc 50:50, Flussrate 18 mL/min) gereinigt. Iodverbindung **132** wird nicht erhalten.



**132**

(*S*)-3-(2-Iod-4-methoxyphenyl)-6-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)-5-(4-vinylphenoxy)-9,10-dihydrophenanthren

## 8. Anhang

**Tabelle 8:** Input für die Geometrieoptimierung von (Z)-Stilben **130**.

!PBE0 def2-SVP Opt

%maxcore 4000

\* xyz 0 1

6	0.502477276	-0.596205899	-5.610550772
6	-0.410106677	-0.382313576	-4.575575581
6	1.579506964	-1.464922351	-5.423276053
6	-0.245660708	-1.037138644	-3.353323920
6	1.743952934	-2.119747419	-4.201024392
6	0.831368980	-1.905855096	-3.166049201
1	1.376329546	-2.138853309	-2.374080848
1	0.374538046	-0.086750936	-6.561464542
6	2.931801099	-3.077848014	-3.994481449
6	2.799260751	-4.233616669	-3.206469239
6	4.178926475	-2.821087001	-4.588689703
6	3.874195324	-5.100982169	-3.019341744
6	5.254231810	-3.688072907	-4.401933656
6	5.106958035	-4.832297123	-3.616265336
1	6.209078773	-3.469046163	-4.871296670
1	5.944622655	-5.507944899	-3.470612279
6	-2.028511174	-1.660794393	-2.860408227
6	-3.264874864	-2.096298019	-3.366444576
6	-1.916043257	-1.453454910	-1.475239401
6	-4.349157128	-2.316469736	-2.518694417

6	-2.999963045	-1.673453873	-0.626981012
6	-4.221838400	-2.106065780	-1.144746294
1	-0.970213684	-1.117031214	-1.062093034
1	-5.295388121	-2.653110705	-2.932610885
1	-2.889504983	-1.506484701	0.440692810
1	-5.066500497	-2.277542183	-0.484035666
8	1.448219176	-4.484507299	-2.757825569
6	0.286840335	-4.170411036	-3.113487762
6	-0.998934200	-3.928527957	-2.601035042
6	0.386916738	-5.087801889	-4.196262960
6	-2.136642569	-4.318283127	-3.305687098
6	-0.750419206	-5.477868595	-4.901343707
6	-2.032846284	-5.220704304	-4.365439749
1	-1.105204464	-3.430720816	-1.642202895
1	1.403691012	-5.289221153	-4.518853661
1	-3.106167567	-3.915993115	-3.026060382
1	-0.646052622	-6.082260637	-5.797906561
8	3.707169593	-6.277557910	-2.206093976
6	4.820753133	-7.152605921	-1.945666104
1	4.567530381	-7.907309895	-1.192400809
1	5.132012196	-7.683098050	-2.852751239
1	5.688429859	-6.594829320	-1.575354029
16	-1.805809837	0.769006717	-4.822483415
8	-2.498718773	1.028928685	-3.978894424
6	-1.157263369	1.878301278	-6.032958436
6	-0.070334924	1.779851942	-6.917958806
6	-1.684547416	3.154169214	-5.771302342
6	0.469710557	2.915396003	-7.519385866

6	-1.144935728	4.290082601	-6.372421257
6	-0.065095108	4.176080425	-7.249439540
1	0.353232754	0.804143521	-7.134864095
1	-2.524383094	3.254104219	-5.090748571
1	1.310092941	2.814855905	-8.200308926
1	-1.569144612	5.266197300	-6.155041423
6	-3.661328954	-3.261813769	-4.563232790
1	-4.615410907	-2.826150101	-4.881090071
6	-3.437436720	-4.729816980	-4.971201955
1	-4.111592296	-5.434397661	-5.389704271
6	3.094385131	-1.044296991	-5.934552071
1	3.152915593	-1.451043984	-7.039979996
1	3.263095375	-0.031597432	-5.910225848
6	4.360355107	-1.563544639	-5.458902814
1	5.380087075	-1.169278001	-5.382686109
1	4.167842632	-1.778726717	-6.516136545
6	0.531335450	5.430892296	-7.913757054
1	0.841687596	6.169170102	-7.165602070
1	1.411706576	5.182566558	-8.517403101
1	-0.195776290	5.916320573	-8.574647799

\*

**Tabelle 9:** Input für die Frequenzberechnung bei (Z)-Stilben **130**.

```
! r2scan-3c freq
%pal nprocs 16 end
%maxcore 1600

*xyz 0 1
6 0.581791000 -1.890780000 -6.883787000
6 -0.470504000 -1.397915000 -6.116440000
6 1.670189000 -2.541879000 -6.305749000
6 -0.459421000 -1.543666000 -4.717622000
6 1.713549000 -2.706521000 -4.905033000
6 0.668447000 -2.149210000 -4.145369000
1 0.720366000 -2.194547000 -3.058226000
1 0.565415000 -1.734490000 -7.967168000
6 2.876245000 -3.446838000 -4.331365000
6 2.859668000 -4.263550000 -3.178034000
6 4.101547000 -3.351615000 -5.049229000
6 4.048976000 -4.867179000 -2.696064000
6 5.253532000 -3.951477000 -4.564152000
6 5.244790000 -4.690207000 -3.381856000
1 6.184605000 -3.854103000 -5.128121000
1 6.164535000 -5.152582000 -3.023563000
6 -1.533469000 -0.989481000 -3.844097000
6 -2.888855000 -1.405787000 -3.879982000
6 -1.152958000 0.012948000 -2.939662000
6 -3.800765000 -0.744473000 -3.041044000
6 -2.069954000 0.631318000 -2.096627000
```

---

6	-3.408864000	0.254515000	-2.156505000
1	-0.107933000	0.332632000	-2.927405000
1	-4.850516000	-1.047838000	-3.079392000
1	-1.740672000	1.414917000	-1.410224000
1	-4.150663000	0.735904000	-1.514205000
8	1.783765000	-4.531045000	-2.386544000
6	0.533517000	-4.713070000	-2.893369000
6	-0.518963000	-4.227889000	-2.117137000
6	0.287933000	-5.267107000	-4.149209000
6	-1.757594000	-4.038747000	-2.709055000
6	-0.962676000	-5.077444000	-4.728588000
6	-1.958038000	-4.348689000	-4.062937000
1	-0.312364000	-3.888336000	-1.099978000
1	1.101972000	-5.727371000	-4.713073000
1	-2.559997000	-3.561292000	-2.143398000
1	-1.132198000	-5.404036000	-5.758212000
8	3.911907000	-5.599682000	-1.575252000
6	5.041969000	-6.226269000	-1.040486000
1	4.708897000	-6.758260000	-0.140229000
1	5.481393000	-6.956969000	-1.743370000
1	5.821624000	-5.497360000	-0.754948000
16	-1.608345000	-0.370241000	-7.098088000
8	-3.060146000	-0.642725000	-6.823660000
6	-1.244706000	1.211017000	-6.289066000
6	0.042972000	1.740596000	-6.256688000
6	-2.326180000	1.928945000	-5.790990000
6	0.245292000	2.996164000	-5.688766000
6	-2.107013000	3.182909000	-5.227661000

6	-0.822189000	3.737528000	-5.164794000
1	0.889580000	1.173582000	-6.653814000
1	-3.320135000	1.477101000	-5.841626000
1	1.256458000	3.411286000	-5.650551000
1	-2.955239000	3.742943000	-4.823182000
6	-3.455100000	-2.483322000	-4.732491000
1	-4.298939000	-2.161920000	-5.348595000
6	-3.086817000	-3.775012000	-4.804724000
1	-3.610403000	-4.414852000	-5.523986000
6	2.841233000	-2.983547000	-7.133632000
1	2.805119000	-4.074786000	-7.308553000
1	2.812600000	-2.497252000	-8.120159000
6	4.112504000	-2.637882000	-6.373092000
1	4.158057000	-1.542326000	-6.228888000
1	5.010488000	-2.924143000	-6.940392000
6	-0.603710000	5.094046000	-4.558209000
1	-1.000496000	5.141117000	-3.531820000
1	0.463490000	5.353840000	-4.520032000
1	-1.119155000	5.876719000	-5.138132000

\*

**Tabelle 10:** Input für die Berechnung der Grundzustandsenergie von (Z)-Stilben **130**.

! DLPNO-CCSD(T) cc-pVTZ TIGHTSCF AutoAux

%maxcore 8000

\*xyz 0 1

6	0.581791000	-1.890780000	-6.883787000
6	-0.470504000	-1.397915000	-6.116440000
6	1.670189000	-2.541879000	-6.305749000
6	-0.459421000	-1.543666000	-4.717622000
6	1.713549000	-2.706521000	-4.905033000
6	0.668447000	-2.149210000	-4.145369000
1	0.720366000	-2.194547000	-3.058226000
1	0.565415000	-1.734490000	-7.967168000
6	2.876245000	-3.446838000	-4.331365000
6	2.859668000	-4.263550000	-3.178034000
6	4.101547000	-3.351615000	-5.049229000
6	4.048976000	-4.867179000	-2.696064000
6	5.253532000	-3.951477000	-4.564152000
6	5.244790000	-4.690207000	-3.381856000
1	6.184605000	-3.854103000	-5.128121000
1	6.164535000	-5.152582000	-3.023563000
6	-1.533469000	-0.989481000	-3.844097000
6	-2.888855000	-1.405787000	-3.879982000
6	-1.152958000	0.012948000	-2.939662000
6	-3.800765000	-0.744473000	-3.041044000
6	-2.069954000	0.631318000	-2.096627000

---

6	-3.408864000	0.254515000	-2.156505000
1	-0.107933000	0.332632000	-2.927405000
1	-4.850516000	-1.047838000	-3.079392000
1	-1.740672000	1.414917000	-1.410224000
1	-4.150663000	0.735904000	-1.514205000
8	1.783765000	-4.531045000	-2.386544000
6	0.533517000	-4.713070000	-2.893369000
6	-0.518963000	-4.227889000	-2.117137000
6	0.287933000	-5.267107000	-4.149209000
6	-1.757594000	-4.038747000	-2.709055000
6	-0.962676000	-5.077444000	-4.728588000
6	-1.958038000	-4.348689000	-4.062937000
1	-0.312364000	-3.888336000	-1.099978000
1	1.101972000	-5.727371000	-4.713073000
1	-2.559997000	-3.561292000	-2.143398000
1	-1.132198000	-5.404036000	-5.758212000
8	3.911907000	-5.599682000	-1.575252000
6	5.041969000	-6.226269000	-1.040486000
1	4.708897000	-6.758260000	-0.140229000
1	5.481393000	-6.956969000	-1.743370000
1	5.821624000	-5.497360000	-0.754948000
16	-1.608345000	-0.370241000	-7.098088000
8	-3.060146000	-0.642725000	-6.823660000
6	-1.244706000	1.211017000	-6.289066000
6	0.042972000	1.740596000	-6.256688000
6	-2.326180000	1.928945000	-5.790990000
6	0.245292000	2.996164000	-5.688766000
6	-2.107013000	3.182909000	-5.227661000

## Anhang

---

6	-0.822189000	3.737528000	-5.164794000
1	0.889580000	1.173582000	-6.653814000
1	-3.320135000	1.477101000	-5.841626000
1	1.256458000	3.411286000	-5.650551000
1	-2.955239000	3.742943000	-4.823182000
6	-3.455100000	-2.483322000	-4.732491000
1	-4.298939000	-2.161920000	-5.348595000
6	-3.086817000	-3.775012000	-4.804724000
1	-3.610403000	-4.414852000	-5.523986000
6	2.841233000	-2.983547000	-7.133632000
1	2.805119000	-4.074786000	-7.308553000
1	2.812600000	-2.497252000	-8.120159000
6	4.112504000	-2.637882000	-6.373092000
1	4.158057000	-1.542326000	-6.228888000
1	5.010488000	-2.924143000	-6.940392000
6	-0.603710000	5.094046000	-4.558209000
1	-1.000496000	5.141117000	-3.531820000
1	0.463490000	5.353840000	-4.520032000
1	-1.119155000	5.876719000	-5.138132000

\*

**Tabelle 11:** Input für die Geometrieoptimierung von (*E*)-Stilben **130**.

!PBE0 def2-SVP Opt

%maxcore 4000

\* xyz 0 1

6	0.448407952	-0.641861960	-5.861728816
6	-0.311399724	-0.535886295	-4.695026412
6	1.462906458	-1.597248180	-5.949836683
6	-0.056708528	-1.385298066	-3.616430331
6	1.717597654	-2.446659951	-4.871240602
6	0.957789979	-2.340684286	-3.704538198
1	1.572608322	-2.731011140	-3.035115008
1	0.250257789	0.018981772	-6.700878313
6	2.836480555	-3.500347850	-4.968415016
6	2.702759744	-4.755281795	-4.350684567
6	4.020074713	-3.234113294	-5.677326435
6	3.715282316	-5.709177846	-4.438458757
6	5.032951292	-4.187600557	-5.765457137
6	4.885350077	-5.429833965	-5.146358298
1	5.939314062	-3.959368552	-6.319012696
1	5.674380736	-6.172889433	-5.214885212
6	-1.840441576	-2.166534076	-3.480655267
6	-2.908828848	-2.705091568	-4.217429204
6	-2.023774245	-1.960283426	-2.102910308
6	-4.116346982	-3.025732214	-3.599437717

6	-3.231054535	-2.280723916	-1.484350579
6	-4.283222739	-2.815044074	-2.229774868
1	-1.211899625	-1.545225913	-1.513799734
1	-4.928441581	-3.441035726	-4.189380453
1	-3.349787926	-2.112536792	-0.417756678
1	-5.223950887	-3.064788758	-1.748054107
8	1.399328947	-4.985940360	-3.769818512
6	0.234254812	-4.544853410	-3.918133820
6	-0.955305669	-4.304345987	-3.210014188
6	0.125222492	-5.283702433	-5.129016748
6	-2.198489336	-4.502986186	-3.808228519
6	-1.117670801	-5.482605818	-5.727746779
6	-2.299802453	-5.230973974	-4.994813014
1	-0.902781343	-3.958858179	-2.182228328
1	1.075019087	-5.496974821	-5.609501631
1	-3.089764333	-4.088064901	-3.346193582
1	-1.173573962	-5.942845160	-6.710122299
8	3.548736529	-6.986373126	-3.794537395
6	4.607674741	-7.961953670	-3.816728965
1	4.384272981	-8.808412618	-3.157405557
1	4.761383814	-8.361129786	-4.825757949
1	5.557654394	-7.527310105	-3.485470302
16	-1.624419373	0.728039273	-4.581181069
8	-2.186129230	0.895436505	-3.624214605
6	-1.035167792	1.970643479	-5.688029786
6	-0.075084025	1.943350993	-6.713615302

6	-1.417399276	3.220430038	-5.172022015
6	0.482488106	3.122387566	-7.205357127
6	-0.860187870	4.399809805	-5.663349563
6	0.092533882	4.356389200	-6.682490989
1	0.235308514	0.988931775	-7.127384360
1	-2.157602987	3.265548341	-4.379224935
1	1.223136941	3.076696143	-7.998678420
1	-1.171123107	5.354595717	-5.248970247
6	-2.758285538	-3.210481226	-5.664328649
1	-1.705573340	-3.371056260	-5.923406128
6	-3.550494685	-4.529937734	-5.719457505
1	-4.573518414	-4.592644580	-5.799477723
6	2.935175222	-1.200060647	-6.588469182
1	2.825449923	-1.429518160	-7.740054801
1	3.190517426	-0.217092218	-6.436190702
6	4.200837976	-1.869057208	-6.366925249
1	5.251951714	-1.558788861	-6.368309178
1	3.864794712	-1.901133946	-7.409591807
6	0.708369154	5.659239414	-7.225563949
1	1.167891126	6.248008324	-6.423504611
1	1.485404470	5.453110649	-7.970436148
1	-0.049493049	6.289320438	-7.704887904

**Tabelle 12:** Input für die Frequenzberechnung bei (*E*)-Stilben **130**.

```
! r2scan-3c freq
%pal nprocs 16 end
%maxcore 1600

*xyz 0 1
6 0.849589000 -1.405414000 -7.384764000
6 -0.139917000 -0.991534000 -6.501264000
6 1.838404000 -2.305021000 -7.002534000
6 -0.165797000 -1.468318000 -5.179089000
6 1.817305000 -2.860503000 -5.701129000
6 0.818088000 -2.405526000 -4.808906000
1 0.798007000 -2.793746000 -3.788083000
1 0.850298000 -1.011259000 -8.405833000
6 2.879547000 -3.875325000 -5.392411000
6 2.778895000 -4.965621000 -4.501071000
6 4.107416000 -3.749279000 -6.106611000
6 3.858104000 -5.864173000 -4.299156000
6 5.159828000 -4.623698000 -5.879659000
6 5.056040000 -5.678579000 -4.977286000
1 6.089140000 -4.488302000 -6.438641000
1 5.897395000 -6.355304000 -4.828845000
6 -1.226871000 -0.956698000 -4.244574000
6 -2.534352000 -1.516829000 -4.227071000
6 -0.929239000 0.108048000 -3.391059000
6 -3.503872000 -0.946377000 -3.393067000
6 -1.901302000 0.651216000 -2.552417000
```

6	-3.194874000	0.131620000	-2.569412000
1	0.079257000	0.528990000	-3.399323000
1	-4.512113000	-1.368258000	-3.390693000
1	-1.649617000	1.488607000	-1.897717000
1	-3.967453000	0.563387000	-1.927751000
8	1.737514000	-5.227146000	-3.666909000
6	0.462698000	-5.514394000	-4.029501000
6	-0.417267000	-5.712988000	-2.962496000
6	-0.029168000	-5.507109000	-5.338001000
6	-1.774510000	-5.526051000	-3.168892000
6	-1.394492000	-5.313295000	-5.531932000
6	-2.243943000	-5.113294000	-4.430891000
1	-0.006442000	-5.854539000	-1.960949000
1	0.656041000	-5.505990000	-6.188404000
1	-2.440753000	-5.476729000	-2.302613000
1	-1.760615000	-5.107181000	-6.541701000
8	3.620496000	-6.862110000	-3.428903000
6	4.637374000	-7.789320000	-3.176676000
1	4.233601000	-8.507180000	-2.451484000
1	4.934115000	-8.335258000	-4.090110000
1	5.533446000	-7.311031000	-2.742149000
16	-1.385800000	0.071208000	-7.285780000
8	-2.765150000	-0.463165000	-7.014955000
6	-1.206456000	1.574381000	-6.298218000
6	0.012427000	2.239979000	-6.190279000
6	-2.368399000	2.116940000	-5.761087000
6	0.065335000	3.449196000	-5.501374000
6	-2.298948000	3.329191000	-5.080801000

6	-1.085753000	4.014871000	-4.936558000
1	0.922087000	1.813584000	-6.622860000
1	-3.303498000	1.560927000	-5.868452000
1	1.022773000	3.968347000	-5.401094000
1	-3.209641000	3.750407000	-4.644818000
6	-2.657510000	-2.809335000	-4.893994000
1	-1.936423000	-2.943565000	-5.700450000
6	-3.131720000	-3.941949000	-4.327266000
1	-3.780168000	-3.888378000	-3.445187000
6	2.948808000	-2.641532000	-7.953597000
1	2.773237000	-3.625511000	-8.426280000
1	2.989620000	-1.896998000	-8.762495000
6	4.241652000	-2.689056000	-7.162015000
1	4.425268000	-1.698378000	-6.706339000
1	5.104226000	-2.913868000	-7.806132000
6	-1.028902000	5.323619000	-4.201918000
1	-1.420256000	5.224220000	-3.176983000
1	-0.000865000	5.706396000	-4.134859000
1	-1.640105000	6.089538000	-4.706011000

\*

**Tabelle 13:** Input für die Berechnung der Grundzustandsenergie von (Z)-Stilben **130**.

! DLPNO-CCSD(T) cc-pVTZ TIGHTSCF AutoAux

%maxcore 8000

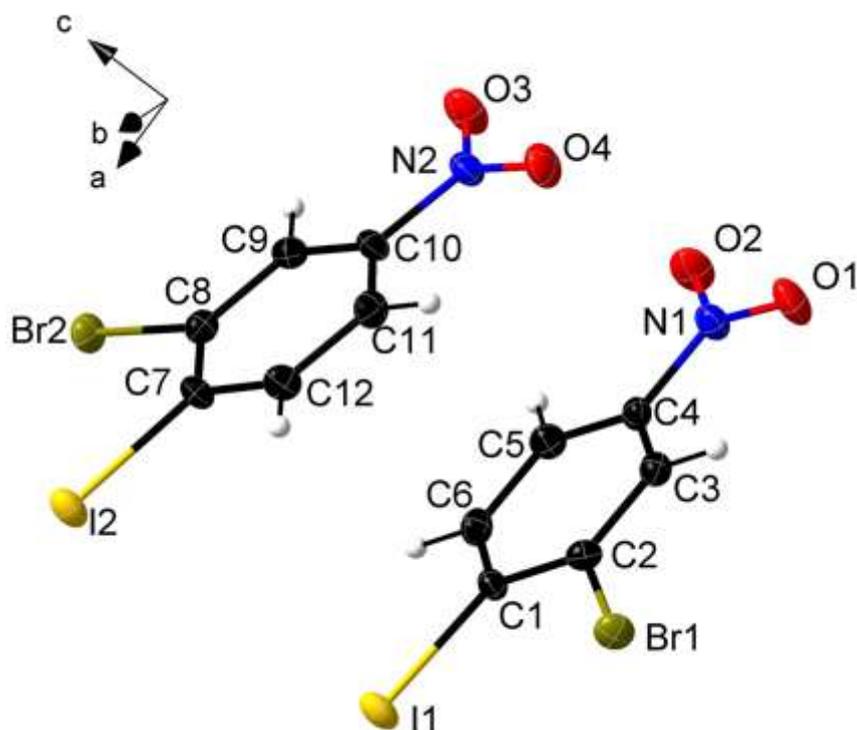
\*xyz 0 1

6	0.849589000	-1.405414000	-7.384764000
6	-0.139917000	-0.991534000	-6.501264000
6	1.838404000	-2.305021000	-7.002534000
6	-0.165797000	-1.468318000	-5.179089000
6	1.817305000	-2.860503000	-5.701129000
6	0.818088000	-2.405526000	-4.808906000
1	0.798007000	-2.793746000	-3.788083000
1	0.850298000	-1.011259000	-8.405833000
6	2.879547000	-3.875325000	-5.392411000
6	2.778895000	-4.965621000	-4.501071000
6	4.107416000	-3.749279000	-6.106611000
6	3.858104000	-5.864173000	-4.299156000
6	5.159828000	-4.623698000	-5.879659000
6	5.056040000	-5.678579000	-4.977286000
1	6.089140000	-4.488302000	-6.438641000
1	5.897395000	-6.355304000	-4.828845000
6	-1.226871000	-0.956698000	-4.244574000
6	-2.534352000	-1.516829000	-4.227071000
6	-0.929239000	0.108048000	-3.391059000
6	-3.503872000	-0.946377000	-3.393067000
6	-1.901302000	0.651216000	-2.552417000

---

6	-3.194874000	0.131620000	-2.569412000
1	0.079257000	0.528990000	-3.399323000
1	-4.512113000	-1.368258000	-3.390693000
1	-1.649617000	1.488607000	-1.897717000
1	-3.967453000	0.563387000	-1.927751000
8	1.737514000	-5.227146000	-3.666909000
6	0.462698000	-5.514394000	-4.029501000
6	-0.417267000	-5.712988000	-2.962496000
6	-0.029168000	-5.507109000	-5.338001000
6	-1.774510000	-5.526051000	-3.168892000
6	-1.394492000	-5.313295000	-5.531932000
6	-2.243943000	-5.113294000	-4.430891000
1	-0.006442000	-5.854539000	-1.960949000
1	0.656041000	-5.505990000	-6.188404000
1	-2.440753000	-5.476729000	-2.302613000
1	-1.760615000	-5.107181000	-6.541701000
8	3.620496000	-6.862110000	-3.428903000
6	4.637374000	-7.789320000	-3.176676000
1	4.233601000	-8.507180000	-2.451484000
1	4.934115000	-8.335258000	-4.090110000
1	5.533446000	-7.311031000	-2.742149000
16	-1.385800000	0.071208000	-7.285780000
8	-2.765150000	-0.463165000	-7.014955000
6	-1.206456000	1.574381000	-6.298218000
6	0.012427000	2.239979000	-6.190279000
6	-2.368399000	2.116940000	-5.761087000
6	0.065335000	3.449196000	-5.501374000
6	-2.298948000	3.329191000	-5.080801000

6	-1.085753000	4.014871000	-4.936558000
1	0.922087000	1.813584000	-6.622860000
1	-3.303498000	1.560927000	-5.868452000
1	1.022773000	3.968347000	-5.401094000
1	-3.209641000	3.750407000	-4.644818000
6	-2.657510000	-2.809335000	-4.893994000
1	-1.936423000	-2.943565000	-5.700450000
6	-3.131720000	-3.941949000	-4.327266000
1	-3.780168000	-3.888378000	-3.445187000
6	2.948808000	-2.641532000	-7.953597000
1	2.773237000	-3.625511000	-8.426280000
1	2.989620000	-1.896998000	-8.762495000
6	4.241652000	-2.689056000	-7.162015000
1	4.425268000	-1.698378000	-6.706339000
1	5.104226000	-2.913868000	-7.806132000
6	-1.028902000	5.323619000	-4.201918000
1	-1.420256000	5.224220000	-3.176983000
1	-0.000865000	5.706396000	-4.134859000
1	-1.640105000	6.089538000	-4.706011000

Röntgenstrukturanalyse von Iodbromaren **137**:**Abbildung 12:** Kristallstruktur von Verbindung **137**.**Tabelle 14:** Crystal data and structure refinement for **137**.

Empirical formula	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Br I N O <sub>2</sub>	
Formula weight	327.90	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 6.8268(3) Å	a = 82.761(3)°.
	b = 7.0171(2) Å	b = 88.657(3)°.
	c = 17.2070(6) Å	g = 87.097(3)°.
Volume	816.55(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	2.667 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	8.761 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	600	

Crystal size	0.200 x 0.180 x 0.040 mm <sup>3</sup>
Theta range for data collection	2.387 to 27.116°.
Index ranges	-8<=h<=8, -8<=k<=8, -20<=l<=22
Reflections collected	9644
Independent reflections	3589 [R(int) = 0.0259]
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.4496
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3589 / 0 / 199
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.024
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0226, wR2 = 0.0540
R indices (all data)	R1 = 0.0288, wR2 = 0.0558
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.906 and -0.529 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabelle 15:** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **137**.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
I(1)	7728(1)	7495(1)	1253(1)	23(1)
I(2)	7887(1)	8021(1)	3779(1)	23(1)
Br(1)	3276(1)	7890(1)	230(1)	21(1)
Br(2)	7954(1)	3289(1)	4780(1)	21(1)
O(1)	134(4)	1245(4)	1139(2)	29(1)
O(2)	1998(4)	-496(4)	1974(1)	29(1)
O(3)	1514(4)	543(4)	3802(2)	30(1)
O(4)	27(4)	2685(4)	2972(1)	28(1)
N(1)	1625(4)	977(4)	1524(2)	20(1)
N(2)	1376(4)	2146(4)	3428(2)	20(1)
C(1)	5693(5)	5361(5)	1312(2)	16(1)
C(2)	3920(4)	5612(5)	901(2)	16(1)
C(3)	2593(4)	4181(5)	971(2)	17(1)
C(4)	3046(5)	2487(5)	1445(2)	16(1)
C(5)	4803(5)	2170(5)	1855(2)	19(1)
C(6)	6102(5)	3631(5)	1780(2)	18(1)
C(7)	5763(4)	6011(5)	3700(2)	17(1)
C(8)	5875(5)	4160(5)	4098(2)	17(1)
C(9)	4428(5)	2886(5)	4015(2)	17(1)
C(10)	2872(4)	3506(5)	3527(2)	17(1)
C(11)	2717(5)	5341(5)	3123(2)	20(1)
C(12)	4164(5)	6599(5)	3214(2)	19(1)

**Tabelle 16:** Bond lengths [Å] and angles [°] for **137**.

---

I(1)-C(1)	2.085(3)
I(2)-C(7)	2.092(3)
Br(1)-C(2)	1.889(3)
Br(2)-C(8)	1.891(3)
O(1)-N(1)	1.220(3)
O(2)-N(1)	1.230(4)
O(3)-N(2)	1.223(4)
O(4)-N(2)	1.238(4)
N(1)-C(4)	1.464(4)
N(2)-C(10)	1.460(4)
C(1)-C(6)	1.389(5)
C(1)-C(2)	1.409(4)
C(2)-C(3)	1.378(4)
C(3)-C(4)	1.381(4)
C(4)-C(5)	1.399(4)
C(5)-C(6)	1.381(5)
C(7)-C(8)	1.389(5)
C(7)-C(12)	1.403(4)
C(8)-C(9)	1.387(4)
C(9)-C(10)	1.387(4)
C(10)-C(11)	1.384(5)
C(11)-C(12)	1.382(4)
O(1)-N(1)-O(2)	123.5(3)
O(1)-N(1)-C(4)	118.3(3)
O(2)-N(1)-C(4)	118.2(3)
O(3)-N(2)-O(4)	123.5(3)
O(3)-N(2)-C(10)	118.5(3)
O(4)-N(2)-C(10)	118.0(3)
C(6)-C(1)-C(2)	118.9(3)
C(6)-C(1)-I(1)	118.5(2)
C(2)-C(1)-I(1)	122.6(2)
C(3)-C(2)-C(1)	120.7(3)
C(3)-C(2)-Br(1)	117.5(2)
C(1)-C(2)-Br(1)	121.8(2)
C(2)-C(3)-C(4)	118.7(3)
C(3)-C(4)-C(5)	122.4(3)

C(3)-C(4)-N(1)	118.5(3)
C(5)-C(4)-N(1)	119.1(3)
C(6)-C(5)-C(4)	117.9(3)
C(5)-C(6)-C(1)	121.4(3)
C(8)-C(7)-C(12)	119.7(3)
C(8)-C(7)-I(2)	123.3(2)
C(12)-C(7)-I(2)	117.0(2)
C(9)-C(8)-C(7)	120.5(3)
C(9)-C(8)-Br(2)	117.5(2)
C(7)-C(8)-Br(2)	122.0(2)
C(8)-C(9)-C(10)	118.4(3)
C(11)-C(10)-C(9)	122.4(3)
C(11)-C(10)-N(2)	119.4(3)
C(9)-C(10)-N(2)	118.2(3)
C(12)-C(11)-C(10)	118.5(3)
C(11)-C(12)-C(7)	120.4(3)

---

**Tabelle 17:** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **137**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2p^2[h^2 a^*2U^{11} + \dots + 2hk a^* b^* U^{12}]$

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
I(1)	18(1)	20(1)	31(1)	-3(1)	-1(1)	-7(1)
I(2)	20(1)	18(1)	30(1)	-2(1)	-4(1)	-7(1)
Br(1)	23(1)	15(1)	22(1)	3(1)	-1(1)	0(1)
Br(2)	17(1)	23(1)	21(1)	-1(1)	-6(1)	2(1)
O(1)	23(1)	26(2)	38(1)	0(1)	-12(1)	-8(1)
O(2)	34(1)	18(1)	31(1)	9(1)	-8(1)	-8(1)
O(3)	31(1)	19(1)	40(2)	4(1)	-8(1)	-9(1)
O(4)	21(1)	34(2)	29(1)	-2(1)	-10(1)	-4(1)
N(1)	19(1)	18(2)	24(1)	-2(1)	-2(1)	-5(1)
N(2)	16(1)	22(2)	24(1)	-5(1)	0(1)	-5(1)
C(1)	14(1)	17(2)	17(2)	-3(1)	-1(1)	-3(1)
C(2)	16(2)	14(2)	16(1)	1(1)	1(1)	2(1)
C(3)	15(2)	19(2)	17(2)	-4(1)	-1(1)	2(1)
C(4)	18(2)	15(2)	15(1)	-3(1)	-1(1)	-2(1)
C(5)	21(2)	16(2)	19(2)	1(1)	-1(1)	0(1)
C(6)	16(2)	22(2)	18(2)	-4(1)	-4(1)	3(1)
C(7)	13(1)	16(2)	22(2)	-2(1)	-1(1)	-2(1)
C(8)	15(1)	19(2)	16(2)	-2(1)	-1(1)	3(1)
C(9)	18(2)	14(2)	18(2)	-1(1)	1(1)	0(1)
C(10)	12(1)	18(2)	20(2)	-3(1)	0(1)	-3(1)
C(11)	15(2)	25(2)	20(2)	-2(1)	-5(1)	2(1)
C(12)	19(2)	15(2)	21(2)	3(1)	-3(1)	1(1)

**Tabelle 18:** Hydrogen coordinates (  $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for **137**.

---

	x	y	z	U(eq)
H(3)	1391	4357	697	20
H(5)	5093	988	2174	23
H(6)	7302	3449	2055	22
H(9)	4499	1619	4286	20
H(11)	1639	5728	2791	24
H(12)	4076	7870	2947	23

---

**Tabelle 19:** Torsion angles [°] for **137**.

---

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1.1(5)
I(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-178.5(2)
C(6)-C(1)-C(2)-Br(1)	-178.3(2)
I(1)-C(1)-C(2)-Br(1)	2.1(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.7(5)
Br(1)-C(2)-C(3)-C(4)	178.7(2)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.2(5)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	179.4(3)
O(1)-N(1)-C(4)-C(3)	3.1(4)
O(2)-N(1)-C(4)-C(3)	-176.9(3)
O(1)-N(1)-C(4)-C(5)	-177.2(3)
O(2)-N(1)-C(4)-C(5)	2.8(5)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.7(5)
N(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.0(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.2(5)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.6(5)
I(1)-C(1)-C(6)-C(5)	179.0(2)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	0.5(5)
I(2)-C(7)-C(8)-C(9)	-179.4(2)
C(12)-C(7)-C(8)-Br(2)	-178.5(3)
I(2)-C(7)-C(8)-Br(2)	1.6(4)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	0.0(5)
Br(2)-C(8)-C(9)-C(10)	179.0(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.0(5)
C(8)-C(9)-C(10)-N(2)	178.6(3)
O(3)-N(2)-C(10)-C(11)	-178.5(3)
O(4)-N(2)-C(10)-C(11)	1.0(5)
O(3)-N(2)-C(10)-C(9)	2.8(5)
O(4)-N(2)-C(10)-C(9)	-177.7(3)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-0.3(5)
N(2)-C(10)-C(11)-C(12)	-178.9(3)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	0.8(5)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	-0.9(5)
I(2)-C(7)-C(12)-C(11)	179.0(2)

---

## 9. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 134–151.
- <sup>2</sup> H. Anton, L. Kraut, R. Mues, I. Z. Morales Maria, *Phytochemistry* **1997**, *46*, 1069–1075.
- <sup>3</sup> T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 877–888.
- <sup>4</sup> M. Toyota, T. Yoshida, Y. Kan, S. Takaoka, Y. Asakawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4745–4748.
- <sup>5</sup> T. Gulder, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 899.
- <sup>6</sup> G. M. Keserű, I. Kolossváry, M. Nógrádi, *J. Mol. Struct.* **1995**, *356*, 143–148.
- <sup>7</sup> S. L. Kostiuik, T. Woodcock, L. F. Dudin, P. D. Howes, D. C. Harrowven, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10906–10915.
- <sup>8</sup> H. Takiguchi, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 10666–10670.
- <sup>9</sup> D. C. Harrowven, T. Woodcock, P. D. Howes, *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 3967–3969.
- <sup>10</sup> T. Sauter, Eine neue Strategie zur Synthese von Cavicularin, Masterarbeit, Saarbrücken **2019**.
- <sup>11</sup> Á. Gottsegen, M. Nógrádi, B. Vermes, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5039–5040.
- <sup>12</sup> K. Harada, K. Makino, N. Shima, H. Okuyama, T. Esumi, M. Kubo, H. Hioki, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6959–6968.
- <sup>13</sup> P. Zhao, C. M. Beaudry, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 402–405.
- <sup>14</sup> P. Zhao, C. M. Beaudry, *Synlett* **2015**, *26*, 1923–1929.
- <sup>15</sup> P. Zhao, C. M. Beaudry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10500–10503.
- <sup>16</sup> G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563.
- <sup>17</sup> G. Michaud, M. Bulliard, L. Ricard, J. P. Genêt, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3327–3330.
- <sup>18</sup> F. Colobert, V. Valdivia, S. Choppin, F. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khair, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130–5133.
- <sup>19</sup> F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafoux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem.- A Eur. J.* **2012**, *18*, 14232–14236.
- <sup>20</sup> C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871–13875.
- <sup>21</sup> K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, *2000*, 0938–0949.
- <sup>22</sup> J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881–884.
- <sup>23</sup> T. Suzuki, H. Hotta, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 807–810.

- <sup>24</sup> R. W. Baker, G. R. Pocock, M. V. Sargent, E. Twiss (née Stanojevic), *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2423–2426.
- <sup>25</sup> X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137–1140.
- <sup>26</sup> X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500–5511.
- <sup>27</sup> M. Noji, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983–7984.
- <sup>28</sup> J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.
- <sup>29</sup> J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- <sup>30</sup> R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526.
- <sup>31</sup> T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- <sup>32</sup> K. F. Heck, J. P. Nolley, R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- <sup>33</sup> A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2963.
- <sup>34</sup> S. Jagtap, *Catalysts* **2017**, *7*, 267.
- <sup>35</sup> Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738–4739.
- <sup>36</sup> N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846–5848.
- <sup>37</sup> D. Meidlinger, L. Marx, C. Bordeianu, S. Choppin, F. Colobert, A. Speicher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9160–9164.
- <sup>38</sup> D. Meidlinger, Enantioselektive Synthesen von Isoplagiochinen durch atropselektive HECK-Reaktionen, Dissertation, Saarbrücken **2015**.
- <sup>39</sup> I. Moritani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *12*, 1119–1122.
- <sup>40</sup> Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166–7169.
- <sup>41</sup> C. Jia, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2097–2100.
- <sup>42</sup> K. Mikami, M. Hatano, M. Terada, *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 55–56.
- <sup>43</sup> L. Zhou, W. Lu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 634–642.
- <sup>44</sup> L. Yang, H. Huang, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1099–1112.
- <sup>45</sup> J. A. Schiffner, A. B. Machotta, M. Oestreich, *Synlett* **2008**, 2271–2274.
- <sup>46</sup> T. Wesch, F. R. Leroux, F. Colobert, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2139–2144.
- <sup>47</sup> Q. Dherbassy, G. Schwertz, M. Chessé, C. K. Hazra, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1735–1743.
- <sup>48</sup> L. Marx, D. Lamberty, S. Choppin, F. Colobert, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 1351–1354.
- <sup>49</sup> L. Marx, Atropselektive Synthese von axial-chiralen cyclischen Biarylen insbesondere durch C-H-aktivierte HECK-Kupplung, Dissertation, Saarbrücken **2020**.

- <sup>50</sup> T. Aechtner, D. A. Barry, E. David, C. Ghellamallah, D. F. Harvey, A. D. La Houpliere, M. Knopp, M. J. Malaska, D. Pérez, K. A. Schärer, B. A. Siesel, K. P. C. Vollhardt, R. Zitterbart, *Synth.* **2018**, *50*, 1053–1089.
- <sup>51</sup> N. N. Ansari, M. M. Cummings, B. C. G. Söderberg, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2547–2560.
- <sup>52</sup> P. W. N. M. van Leeuwen, *Appl. Catal. A Gen.* **2001**, *212*, 61–81.
- <sup>53</sup> M. Tromp, J. R. A. Sietsma, J. A. Van Bokhoven, G. P. F. Van Strijdonck, R. J. Van Haaren, A. M. J. Van der Eerden, P. W. N. M. Van Leeuwen, D. C. Koningsberger, *Chem. Commun.* **2003**, 128–129.
- <sup>54</sup> T. Iwasawa, M. Tokunaga, Y. Obora, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6554–6555.
- <sup>55</sup> N. Oka, T. Yamada, H. Sajiki, S. Akai, T. Ikawa, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3510–3514.
- <sup>56</sup> P. Kumar, R. P. Shirke, S. Yadav, S. S. V. Ramasastry, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4909–4914.
- <sup>57</sup> N. Chaisan, W. Kaewsri, C. Thongsornkleeb, J. Tummatorn, S. Ruchirawat, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 675–680.
- <sup>58</sup> Z. Xia, L. Farhana, R. G. Correa, J. K. Das, D. J. Castro, J. Yu, R. G. Oshima, J. C. Reed, J. A. Fontana, M. I. Dawson, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3793–3816.
- <sup>59</sup> I. M. Jayalath, M. M. Gerken, G. Mantel, C. S. Hartley, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12024–12033.
- <sup>60</sup> B. Das, K. Venkateswarlu, A. Majhi, V. Siddaiah, K. R. Reddy, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2007**, *267*, 30–33.
- <sup>61</sup> E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel, *Synthesis* **2007**, 81–84.
- <sup>62</sup> M. Hermann, D. Wassy, D. Kratzert, B. Esser, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7374–7387.
- <sup>63</sup> A. Speicher, M. Groh, M. Hennrich, A.-M. M. Huynh, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6760–6778.
- <sup>64</sup> M. Groh, Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen Des Isoplagiochin-Typs Und Synthese Biologisch Aktiver Bisbibenzyle Des Plagiochin- /Riccardin-Typs, Dissertation, Saarbrücken **2010**.
- <sup>65</sup> K. X. Chen, F. G. Njoroge, A. Prongay, J. Pichardo, V. Madison, V. Girijavallabhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4475–4478.
- <sup>66</sup> H. J. Breslin, B. M. Lane, G. R. Ott, A. K. Ghose, T. S. Angeles, M. S. Albom, M. Cheng, W. Wan, R. C. Haltiwanger, K. J. Wells-Knecht, et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 449–464.
- <sup>67</sup> W. Zhang, *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 1109–1135.
- <sup>68</sup> M. S. Leonard, P. J. Carroll, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2526–2531.
- <sup>69</sup> L. J. Oxtoby, J. A. Gurak, S. R. Wisniewski, M. D. Eastgate, K. M. Engle, *Trends Chem.* **2019**, *1*, 572–587.
- <sup>70</sup> T. Ghosh, *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 4747–4755.