Studien zur Totalsynthese der Naturstoffe Mumbaistatin und Bakuchiol

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Lukas Münzer

aus Leverkusen

- Köln 2023 -

Die experimentellen Arbeiten der vorliegenden Dissertation wurden im Zeitraum vom November 2019 bis zum Juli 2023 im Arbeitskreis von Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz am Institut für organische Chemie der Universität zu Köln durchgeführt.

Berichterstatter:	Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz
	Prof.‘in Dr. Stephanie Kath-Schorr
Tag der mündlichen Prüfung:	26.10.2023

Laura

&

Meinen Eltern

By looking at what’s blocking our way, with an open mind, a wall can be turned into a wide-open door.

(Shinichi Kudo)

Abstract

Mumbaistatin, a polyketide natural product isolated from *Streptomyces sp.* DSM 11641, is the strongest natural inhibitor of glucose-6-phosphate translocase 1 (G6P-T1) known so far. This enzyme plays a crucial role in hepatic glucose release as well as in angiogenic processes associated with brain tumour development. Its inhibition offers new perspectives in the treatment of type-2 *diabetes mellitus* and in chemotherapy.

Despite its pharmacological relevance and structural uniqueness, no total synthesis of mumbaistatin has been concluded 20 years after its discovery. The synthesis of the sterically constraint tetra-*ortho*-substituted benzophenone core motif of mumbaistatin should be tackled by a novel carbonylative *Suzuki* coupling strategy in the present work, which led to surprising results. In addition, a previously established anionic homo-*Fries* rearrangement strategy was revisited and evolved one step further towards the target molecule by reductive ring-opening of an advanced spiroketal intermediate.

Moreover, a new yet unoptimized total synthesis of the meroterpene (±)-Bakuchiol, which gained recent popularity in cosmetics industry, was developed. The key step of the synthesis is a *Heck* reaction of a symmetric diolefin.

Kurzzusammenfassung

Mumbaistatin, ein Polyketid isoliert aus *Streptomyces sp.* DSM 11641, ist der stärkste bisher bekannte, natürliche Inhibitor der Glukose-6-phosphat Translokase 1 (G6P-T1). Diesem Enzym kommt eine entscheidende Rolle bei der hepatischen Glukosefreisetzung sowie bei mit der Entwicklung von Hirntumoren assoziierten angiogenen Prozessen zu. Dies eröffnet neue Perspektiven für die Behandlung von Typ-2 *Diabetes mellitus* sowie in der Chemotherapie.

Trotz der pharmakologischen Bedeutung und strukturellen Einzigartigkeit von Mumbaistatin konnte auch 20 Jahre nach seiner Entdeckung keine Totalsynthese fertiggestellt werden. Die Synthese der sterisch abgeschirmten tetra-*ortho*-substituierten Benzophenon-Kernstruktur sollte in dieser Arbeit durch eine neuartige carbonylierende *Suzuki*-Kupplungsstrategie realisiert werden, die zu überraschenden Ergebnissen führte. Daneben wurde eine bereits etablierte anionische homo-*Fries*-Umlagerungsstrategie aufgegriffen, die durch reduktive Ringöffnung eines fortgeschrittenen Spiroketal-Intermediats einen Schritt Richtung Zielmolekül weiterentwickelt wurde.

Weiterhin wurde eine neue, nicht optimierte Totalsynthese des Meroterpens (±)-Bakuchiol, das in der Kosmetikindustrie in letzter Zeit stark an Popularität gewonnen hat, entwickelt. Der Schlüsselschritt der Synthese ist die *Heck*-Reaktion eines symmetrischen Diolefins.

Vorwort

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz, gebührt an dieser Stelle ein ganz besonderer Dank für die Aufnahme in den Arbeitskreis und die exzellente Betreuung nicht nur während der Promotion, sondern bereits seit der Bachelorarbeit. Sie haben ihr volles Vertrauen in meine Synthesestrategien und Ideen bei der Bearbeitung dieses spannenden, aber auch sehr herausfordernden Themas gesetzt und haben mir stets den Rücken gestärkt. Vielen Dank auch für die großartige Unterstützung bei der Ausübung meines Ehrenamtes!

Frau Prof.'in Dr. Stephanie Kath-Schorr danke ich herzlich für die anregenden Gespräche im Rahmen der Zweitbetreuung meines Promotionsvorhabens und für die Übernahme des Zweitgutachtens. Herrn Prof. Dr. Axel Klein danke ich für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Bei Herrn Dr. Jörg-Martin Neudörfl bedanke ich mich für die Schriftführung, die gemessenen Kristallstrukturen und für die gute Zusammenarbeit im Rahmen der Praktikumsorganisation. Für letzteres bedanke ich mich zudem bei Dr. Christof Domnick, PD Dr. Dirk Blunk, Prof. Dr. Ralf Giernoth und Dr. Corinna Hegemann und ganz besonders bei Eva Hoffmann und Dr. Bernhard Krause, wir waren ein tolles Team!

Ich danke Frau Anja Bitners und Frau Susanne Geuer bei der Unterstützung in allen organisatorischen Fragen. Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dietmar Rutsch, Herrn Andreas Wallraf, dem Team der Werkstatt unter Leitung von Herrn Peter Küpper und der Glasbläserei für ihre Hilfe bei allen technischen Problemen und Fragestellungen. Dem Team der Chemikalienausgabe um Frau Silvia Rakovac, Herrn Ingo Müller und Frau Nihad El Ghachtoun danke ich für die Bestellung der Forschungschemikalien.

Bei den Mitarbeitern der analytischen Plattformen, insbesondere der NMR-Abteilung (Herr Dr. Daniel Friedrich, Herr Dr. Philipp Hegemann, Frau Daniela Naumann und Frau Kathrin König), der Massenspektrometrie-Abteilung (Herr Prof. Dr. Matthias Schäfer, Hui-Chung Wen, Leon Hünemeyer, Frau Astrid Baum, Herr Michael Neihs) und Herrn Andreas Adler möchte ich mich ebenfalls bedanken.

Den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Schmalz möchte ich für die großartige Arbeitsatmosphäre und die schöne Zeit auch außerhalb des Labors danken. Besonders möchte ich hier meine beiden Laborpartner Dr. Lars Hemmersbach und Marvin Schwamborn, sowie Tobias Wilczek, Mira Scheithe, Dr. Dominik Albat und Dr. Julian Baars für die vielen inspirierenden Diskussionen hervorheben. Es ist eine Freude mit euch zu arbeiten! Bei Tobias Wilczek entschuldige ich mich hiermit offiziell für die vielen schlechten

Witze, die er während dieser Zeit ertragen musste. Zudem bedanke ich mich bei Dr. Pepe Strache, Dr. Bernhard Krause, Dr. Dominik Albat, Dr. Lars Hemmersbach, Tobias Wilczek, Mira Scheithe, Alicia Köcher und Marvin Schwamborn für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Bei meinen ehemaligen Praktikant:Innen Julia Gützlaff, Dennis Grödler, Marvin Schwamborn, Matea Rabar, Julian Strippel, Krunal Kanani, Philip Arndt und Jan van Stiphoudt möchte ich mich für die Unterstützung bei diesem Projekt bedanken.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für die großzügige finanzielle Unterstützung meines Dissertationsprojektes und die darüberhinausgehende ideelle Förderung. In dem Zusammenhang bedanke ich mich auch bei meinem Referenten, Herrn Dr. Peter Antes für die Organisation regelmäßiger Austauschveranstaltungen.

Für die tolle vergangene und zukünftige Zusammenarbeit und Unterstützung im Rahmen des JungChemikerForums bedanke ich mich bei Dr. Alexander Haseloer, Eva-Maria Gatzka, Dr. Joss Pepe Strache, Annemarie Berger und Tobias Behn. Ohne euch hätte das nicht annähernd so viel Spaß gemacht! Den Herren Prof. Dr. Axel Griesbeck und Prof. Dr. Axel Klein danke ich für die Kooperation in ihrer Funktion als GDCh-Ortsvorsteher.

Frau Dr. Susanne Schlösser, meiner ehemaligen Chemielehrerin, danke ich herzlich dafür, dass sie meine Neugierde für die Chemie geweckt hat und meine fast 10-jährige Reise bis zu diesem Punkt sozusagen initiiert hat.

Seit Tag 1 meines Studiums hat mich Dr. Marco Drexelius als Laborpartner, Mitbewohner und Freund begleitet. Auch nach meiner Schulzeit sind Katrin Adams, Kai Lam, Thomas Grandhuber und Philipp Grandhuber treu an meiner Seite geblieben. Weitere Weggefährten, die ich hier unbedingt nennen möchte, sind Philip Wagner, Philip Arndt und Marvin Schwamborn. Vielen Dank euch allen für die vielen schönen gemeinsamen Momente, die mich durch das Studium getragen haben.

Schlussendlich bleibt es noch mich bei meiner Freundin Laura Gawlik, meinen Eltern Marion und Josef Münzer, Lauras Eltern Dana und Christian Gawlik, meinen Geschwistern Jonas und Laura Münzer und dem Rest meiner Familie zu bedanken, auch wenn ich das, was ihr für mich geleistet habt, kaum in Worte fassen kann. Vielen Dank für eure Geduld, Unterstützung und bedingungslosen Liebe während dieser herausfordernden Zeit. Ohne euch wäre das hier nicht möglich gewesen!

Inhaltsverzeichnis

Teil 1: Mumbaistatin 1

1 Einleitung 1

2 Kenntnisstand 3

2.1 Mumbaistatin 3

2.1.1 Biologische Aktivität von Mumbaistatin 4

2.1.2 Überlegungen zur Mumbaistatin-Biosynthese 6

2.2 Bisherige Arbeiten zu Mumbaistatin 11

2.2.1 Arbeiten von *Schmalz* 11

2.2.2 Arbeiten von *Krohn* 23

2.2.3 Arbeiten von *Khosla* 24

2.2.4 Fazit der bisherigen Arbeiten 25

2.3 Tetra-*ortho*-substituierte Benzophenone 26

2.4 Carbonylierende Kreuzkupplung 29

3 Konzeption und Aufgabenstellung 33

4 Ergebnisse und Diskussion 37

4.1 Strategie A: Carbonylierende *Suzuki*-Kupplung 37

4.1.1 Synthese von Südbaustein-Derivaten 37

4.1.2 Experimente zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung am Südbaustein 45

4.1.3 Experimente zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung am Nordbaustein 54

4.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung 59

4.2.1 Intramolekulare carbonylierende *Suzuki*-Kupplung 59

4.2.2 Intramolekulare carbonylierende *CH*-Aktivierung 61

4.2.3 Intramolekulare (Carbonyl-)*Heck*-Kupplung 65

4.3 Strategie C: Anionische *homo*-Fries-Umlagerung 71

4.3.1 Synthese und Umlagerung von Enolestern 71

4.3.2 Reduktive Öffnung von Spiroketalen 78

5 Zusammenfassung und Ausblick 81

5.1 Strategie A: Carbonylierende *Suzuki*-Kupplung 81

5.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung 83
5.3 Strategie C: Anionische homo-*Fries*-Umlagerung 85
5.4 Vorschlag einer biomimetischen Synthesestrategie 88
Teil 2: Bakuchiol 89
6 Einleitung und Kenntnisstand 91
6.1 Totalsynthese von Bakuchiol 92
7 Konzeption und Aufgabenstellung 97
8 Ergebnisse und Diskussion 99
8.1 Synthese des Schlüsselintermediats 421 99
8.2 Untersuchungen zur *Heck*-Kupplung von 421 102
9 Zusammenfassung und Ausblick 105
10 Experimentalteil 107
10.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen 107
10.2 Synthesevorschriften 110
10.2.1 Strategie A: Carbonylierende *Suzuki*-Kupplung 110
10.2.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplungen 149
10.2.3 Strategie C: Anionische homo-*Fries*-Umlagerung 172
10.2.4 Untersuchungen zur Synthese von Bakuchiol 198
11 Anhang 203
11.1 Literaturverzeichnis 203
11.2 Abkürzungsverzeichnis 208
11.3 Röntgenstrukturdaten 213
11.3.1 Daten für die Verbindung 211 213
11.3.2 Daten für die Verbindung 224 214
11.4 NMR-Spektren 215
11.5 Eidesstattliche Erklärung 296
11.6 Lebenslauf ..... **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Teil 1:

Mumbaistatin

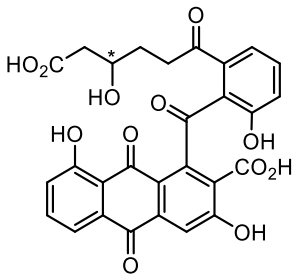
1 Einleitung

Kein Forschungsgebiet hat die organische Chemie so nachhaltig geprägt und revolutioniert wie die Naturstoffsynthese.[1] So hat z. B. die Harnstoff-Synthese durch *Wöhler* im Jahr 1828 die zuvor bestehende Hypothese, dass organische Moleküle nur von der Natur selbst produziert werden können, erstmals widerlegt.[2] Seitdem hat sich die Anzahl an publizierten Naturstoffsynthesen annähernd exponentiell entwickelt, wie eine Suche nach „natural product synthesis“ bei SciFinder® zeigt. Gleichzeitig ist auch das methodische Repertoire der organischen Chemie über lange Zeit im annähernd selben Tempo mitgewachsen.

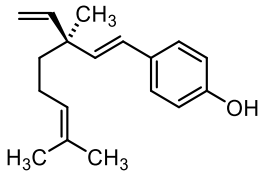
Die schier unglaubliche Vielfalt an einzigarten Strukturmotiven auf der einen Seite, aber auch ihre oftmals ausgeprägte Bioaktivität, durch die sie begehrte Leitmotive in der Entwicklung pharmazeutischer Wirkstoffe darstellen, tragen erheblich zu der großen Faszination der Naturstoffe bei. Es ist nicht weiter verwunderlich, dass eine Vielzahl an organischen Reaktionen in diesem Kontext (weiter-)entwickelt wurden, um bislang nicht zugängliche komplexe Strukturmotive synthetisch zugänglich zu machen. Durch den Naturstoff-Pionier *Robert B. Woodward* fand z. B. die bis heute sehr gebräuchliche *Diels-Alder*-Reaktion zu einer breiten Anwendung in stereoselektiven Synthesen.[3] Als weiterer Protagonist kann *Elias J. Corey* genannt werden, der wie *Woodward* die moderne Synthesemethodik inklusive Schutzgruppenchemie maßgeblich beeinflusst hat[4-5] und nach dem eine große Zahl an Namensreaktionen benannt ist.[6]

Auch wenn sich Forschungsgebiete wie die Übergangsmetall-Katalyse mit der Zeit von der Naturstoffsynthese entkoppelt haben, wurde deren Stellenwert lange Zeit durch die Anwendbarkeit in der Naturstoffsynthese bemessen.[7] *Benjamin List*, der kürzlich den Nobelpreis für die Entdeckung der Organokatalyse erhalten hat, wendet seine enantioselektiven Katalysen nach wie vor in der Synthese kleinerer, interessanter Naturstoffe an, um deren Vorzüge gegenüber älteren Methoden aufzuzeigen.[8-9]

Aus der oben genannten Motivation wurden in der vorliegenden Arbeit neue Konzepte für die Totalsynthese des strukturell hochkomplexen, bioaktiven Naturstoffes Mumbaistatin (**1**) entwickelt und untersucht. Daneben wurde nach einer neuen, effizienten Synthesestrategie für das in der Kosmetikindustrie aktuell sehr begehrte Meroterpen (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**) gesucht.



Mumbaistatin (**1**)



Bakuchiol ((***S***)-**2**)

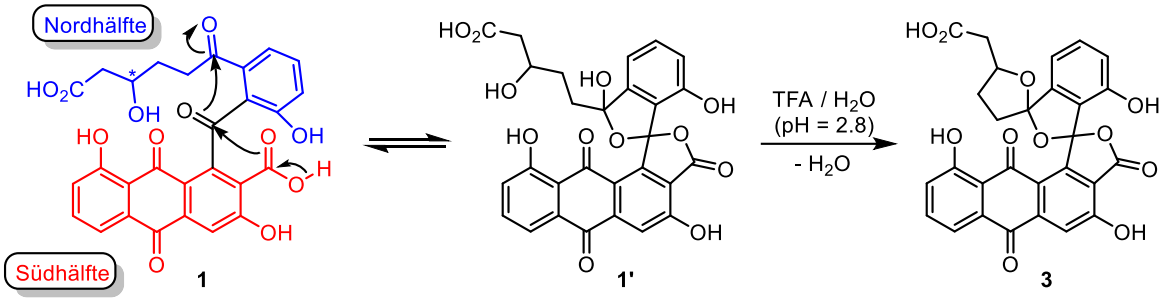
Abbildung 1 Struktur der Naturstoffe Mumbaistatin (**1**) und Bakuchiol (**(*S*)-2**).

2 Kenntnisstand

2.1 Mumbaistatin

Mumbaistatin (**1**) ist ein strukturell einzigartiger, biologisch aktiver Naturstoff polyketidischen Ursprungs, der 1997 erstmals von *Ramakrishna et al.* durch Fermentation des Actinobakteriums *Streptomyces litmocidini* (*sp.* DSM 11641) gewonnen wurde. Dieses wurde zuvor aus Bodenproben des Hiranyakeshi Flusses nahe Amboli (Maharashtra, Indien) isoliert.[10]

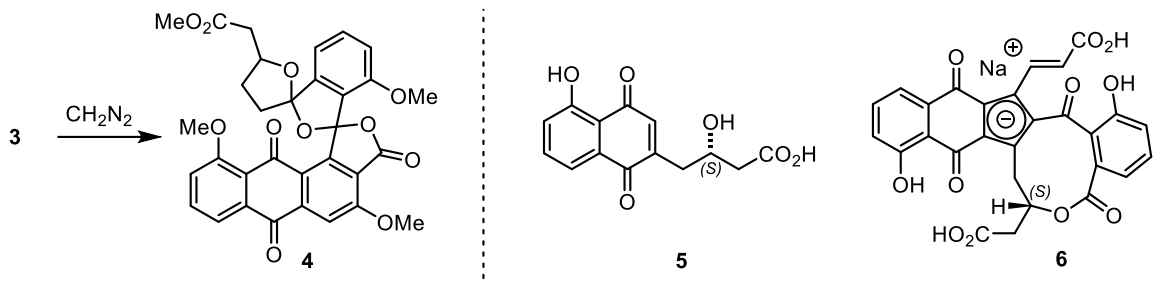
Strukturell verbindet ein zentrales, tetra-*ortho*-substituiertes Benzophenon die Anthrachinon-„Südhälfte“ des Mumbaistatins mit dessen „Nordhälfte“, die aus einem Phenol mit funktionalisierter Alkyl-Seitenkette besteht. Über eine intramolekulare Acetal-/Halbacetal-Bildung steht die offenkettige Form **1** im Gleichgewicht mit der geschlossenen, spirozyklischen Form **1‘** (Cyclomumbaistatin, Schema 1).[11] Behandlung von Mumbaistatin mit Säure katalysiert eine irreversible Zyklodehydratation zum biologisch nahezu inaktivem Dispiroketal **3**.[10]



Schema 1 Struktur von Mumbaistatin in seiner offenkettigen Diketo-Form (**1**) und Spiroketal-Form (**1‘**) und irreversible Zyklisierung zum Dispiroketal **3** unter sauren Bedingungen.

Aufgrund des vorliegenden Gleichgewichts und der daraus resultierenden Signalverbreiterung im NMR konnte die Struktur von Mumbaistatin anfangs nicht eindeutig aufgeklärt werden. Dies gelang erst wenige Jahre nach Entdeckung durch umfangreiche 2D-NMR-Studien und durch Einkristallstrukturanalyse des dreifach methylierten Dispiroketals **4**, welches durch Behandlung von **3** mit Diazomethan als Mischung zweier Diastereomere erhalten wurde (Schema 2).[11]

2.1 Mumbaistatin



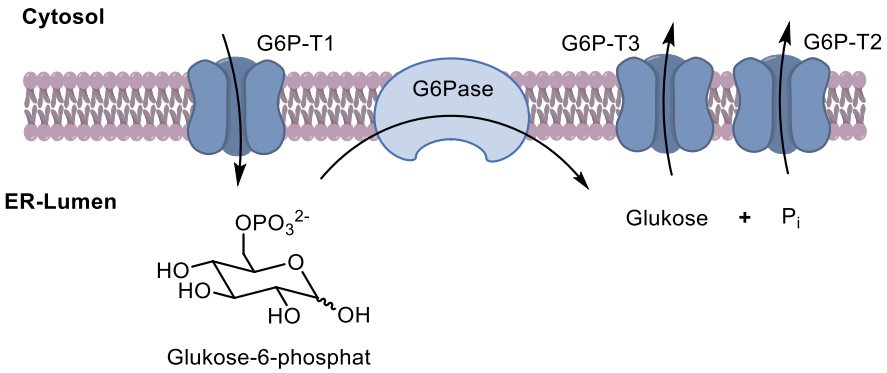
Schema 2 Links: Methylierung von Cyclomumbaistatin (**3**) zum Zweck der Strukturaufklärung. Rechts: Struktur der Mumbaistatin-verwandten Naturstoffe Juglomycin C (**5**) und Juglorubin (**6**).

Bemerkenswerterweise konnte die Konfiguration des einzigen Stereozentrums von **1** bisher nicht bestimmt werden. Ein Vergleich mit den strukturell verwandten Naturstoffen Juglomycin C (**5**) und Juglorubin (**6**), welche ebenfalls aus *Streptomyces litmocidini* (*sp.* DSM 11641) isoliert wurden,[12-13] legt jedoch eine *(S)*-Konfiguration nahe.

2.1.1 Biologische Aktivität von Mumbaistatin

In biologischen Studien wurde Mumbaistatin (**1**) als der bislang stärkste natürliche vorkommende Inhibitor der Glukose-6-phosphat Translokase 1 (G6P-T1; IC_{50} = 5 nM) identifiziert.[14] Die hohe Aktivität wird dabei der offenkettigen Diketo-Form **1** zugeschrieben, während die Aktivität der Spiroketal-Form **1'** um das etwa 1000-fache geringer liegen soll.[11]

Die G6P-T1 ist Teil des Glukose-6-phosphatase (G6Pase) Enzymkomplexes, der primär bei Leberzellen in der Membran des Endoplasmatischen Retikulums (ER) verankert ist und die Hydrolyse von Glukose-6-phosphat (G6P) zu Glukose und Phosphat katalysiert (Schema 3). Dieser Prozess steht am Ende der beiden für die hepatische Glukoseproduktion verantwortlichen Stoffwechselwege, Glykogenolyse und Gluconeogenese.[15]



Schema 3 Hydrolyse von G6P zu Glukose und Phosphat (P_i) durch den G6Pase-Enzymkomplex im ER-Lumen.[16]

Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion ist der Transport von G6P aus dem Cytoplasma in das ER-Lumen durch die G6P-T1, da dieses die ER-Membran nicht selbstständig passieren kann. Dort wird es durch die G6Pase gespalten und die Produkte werden durch die weiteren Transporter-Proteine G6P-T2 (Phosphat) und G6P-T3 (Glukose) ins Cytoplasma abgegeben. Von dort kann eine Abgabe der Glukose ins Blut erfolgen, sodass die G6P-T1 eine bedeutende Rolle bei der Blutzuckerregulierung spielt.[16]

Eine ungewöhnlich erhöhte hepatische Glukoseproduktion ist auf Grund eines relativen Insulinmangels eines der Hauptsymptome von Patienten, die an nicht-insulinabhängigem Typ 2 *Diabetes mellitus* (NIDDM) leiden. Dies hat eine Hyperglykämie des Körpers in Ruhephasen zur Folge und die G6Pase-Aktivität ist in solchen Fällen ebenfalls um ein Vielfaches erhöht. Deshalb stellt die Regulierung der G6Pase-Aktivität und somit auch der hepatischen Glukoseproduktion durch G6P-T1-Inhibition einen vielversprechenden Ansatz für die pharmakologische Behandlung dieser Stoffwechselkrankheit dar.[16-17] Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen G6P-T1-Aktivität und Tumor-Angiogenese und -Metastase aufgezeigt werden, denen durch den Einsatz von G6P-T1-Inhibitoren (inkl. Mumbaistatin-Analoga) entgegengewirkt werden konnte.[18-19] Dies macht Mumbaistatin zu einer vielversprechenden Leitstruktur für die Entwicklung neuer Chemotherapeutika.

Weitere bekannte G6P-T1-Inhibitoren sind Naturstoffe wie Thielavin G (**7**),[20] Kodaistatin A (**8**)[21] oder Chlorogensäure (**9**)[22] und synthetische Derivate der zuvor genannten (Abbildung 2).[23] Von diesen übertrifft jedoch einzig das synthetische Chlorogensäure-Derivat S-4048 (**10**) die Aktivität von Mumbaistatin (**1**).[15]

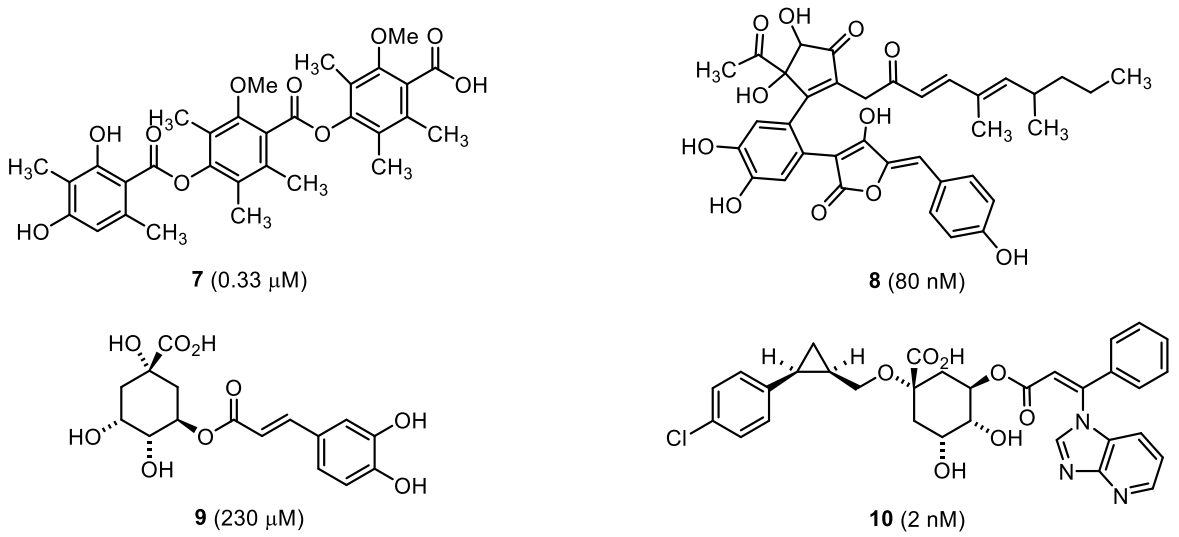


Abbildung 2 Struktur der natürlichen G6P-T1-Inhibitoren Thielavin G (**7**),[20] Kodaistatin A (**8**)[21], Chlorogensäure (**9**)[22] und deren synthetischen Abkömmling S-4048 (**10**).[15] IC_{50}-Werte sind in Klammern angegeben.

2.1.2 Überlegungen zur Mumbaistatin-Biosynthese

Die Naturstoffklasse der Polyketide, zu denen auch Mumbaistatin (**1**) gehört, umfasst eine Vielzahl von strukturell diversen und komplexen Sekundärmetaboliten, die sich einzig durch ihren biosynthetischen Ursprung miteinander in Verbindung bringen lassen.[24] Hierunter befinden sich z.B. aliphatische und aromatische Polyzyklen, Makrozyklen und Polyether unterschiedlicher Größe und mit einer hohen Dichte an funktionellen Gruppen und/oder Stereozentren.[25] Häufig werden Polyketide von Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Algen, etc.) bis hin zu höheren Lebewesen (z. B. Insekten, Pflanzen) als Antwort auf negative Umwelteinflüsse gebildet, wodurch diese eine potente und selektive biologische Aktivität aufweisen. Aus diesem Grund erwecken sie ein großes Interesse als Leitstrukturen für die Entwicklung von Pestiziden und pharmazeutischen Wirkstoffen.[26]

Eine Auswahl an bioaktiven Polyketiden mit alltäglicher Relevanz ist in Abbildung 3 gezeigt. Erythromycin A (**11**) ist ein seit fast 70 Jahren im Gebrauch befindliches Antibiotikum, welches ein sehr breites bakteriostatisches Spektrum aufweist, und ein davon abgeleitetes semisynthetisches Derivat (Azithromycin) zählt zu den am meist verbreitetsten Antibiotika der Welt.[27-28] Tetracyclin (**14**) weist strukturell zwar nicht die geringste Ähnlichkeit zu **11** auf, gehört als einfachster Vertreter der gleichnamigen Tetracycline jedoch einer weiteren Klasse leistungsfähiger Breitband-Antibiotika an, die die bakterielle Proteinbiosynthese hemmen.[29] Daunorubicin (**12**) und verwandte Anthracycline werden erfolgreich als Chemotherapeutika z.B. bei Leukämie-Patienten eingesetzt. Ihre Wirkung beruht hauptsächlich auf der Zellteilungs-Inhibition und Inhibition der DNA- und RNA-Synthese durch DNA-Interkalation.[30-31]

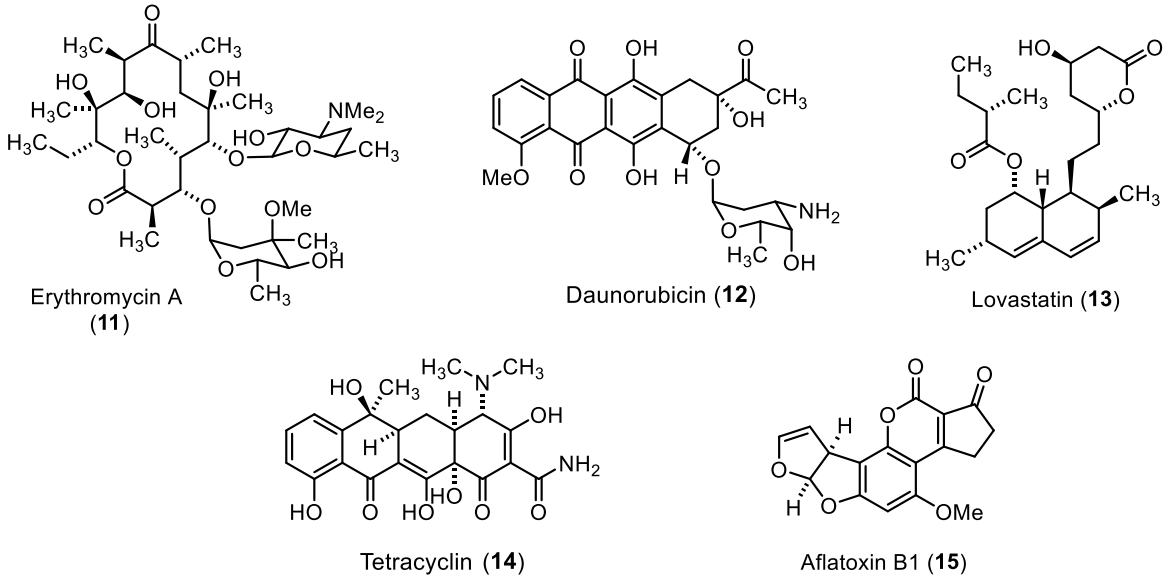
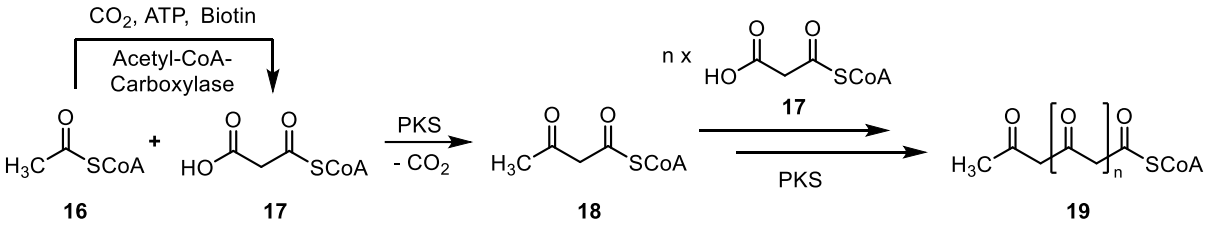


Abbildung 3 Molekülstruktur bekannter bioaktiver Polyketide.[25]

Lovastatin (**13**), ein HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, leitete die Entwicklung der sogenannten Statine ein, welche eine Cholesterin-senkende Eigenschaft besitzen.[32] Des Weiteren haben sich unter den Polyketiden eine Reihe hochpotenter Toxine hervorgetan wie das von *Aspergillus flavus* und verwandten Spezies produzierte hepatotoxische, karzinogene und mutagene Aflatoxin B1 (**15**).[25] Diese Pilze befallen hauptsächlich getrocknete Lebensmittel, wie z. B. Getreide und Nüsse. Die Toxizität von **15** ist hauptsächlich auf die Epoxidierung der Dihydrofuran-Substruktur in der Leber zurückzuführen, welche folglich zu DNA-Schädigungen führt.[33-34]

Die Polyketid-Biosynthese ist eng verwandt mit der Biosynthese von Fettsäuren und basiert auf der Bildung von poly-β-Ketoestern des Typs **19** (Schema 4). Zunächst wird Malonyl-CoA (**17**) durch Carboxylierung von Acetyl-CoA (**16**) unter Verbrauch von ATP synthetisiert. Decarboxylative *Claisen*-Kondensation von Malonyl-CoA an Acetyl-CoA führt zunächst zu Acetoacetyl-CoA (**18**) und Iteration dieser Reaktion mit weiteren Mannoyl-CoA-Einheiten führt zu Homologen variabler Länge. Dieser Kondensationsprozess wird durch sogenannte Polyketid-Synthasen (PKS) katalysiert.[24]



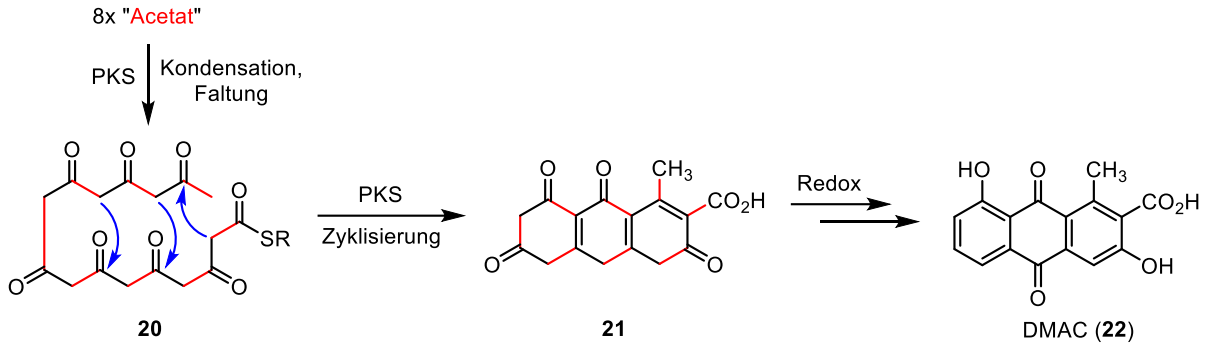
Schema 4 Vereinfachte Darstellung der Synthese von poly-$\boldsymbol{\beta}$-Ketoestern des Typs **19** innerhalb des Polyketid-Biosynthesewegs.[24]

Im Vergleich zur Fettsäure-Biosynthese entsteht die enorme Variabilität der Polyketide durch die flexible Abfolge von Reduktionsschritten während der Kettenverlängerung innerhalb der PKS, was eine große Bandbreite an funktionellen Gruppen wie z.B. Alkoholen, α,β-ungesättigten Carbonylen und gesättigten Strukturmotiven innerhalb desselben Moleküls erlaubt. Zudem können verschiedene Postfunktionalisierungen (z. B. Redox-Chemie, Glykosylierungen) vorgenommen werden.[25] Die Verwendung anderer Bausteine wie Propionyl-CoA, Methylmalonyl-CoA oder Succinyl-CoA erlaubt weitere Diversifikation.[24]

Bei polyzyklischen aromatischen Polyketiden treten hingegen nur wenig bis gar keine Reduktionsschritte während der Kettenverlängerung auf. Stattdessen induziert die PKS eine Präorganisation (Faltung) des resultierenden poly-β-Ketoesters, wodurch eine Zyklisierung im Sinne mehrerer sequenzieller *Knoevenagel*-Kondensationen begünstigt wird.[25] Als Beispiel kann hier die Biosynthese von 3,8-Dihydroxy-1-methyl-9,10-anthrachinon-2-carbonsäure (DMAC, **22**) genannt werden (Schema 5), dessen Struktur annähernd mit der

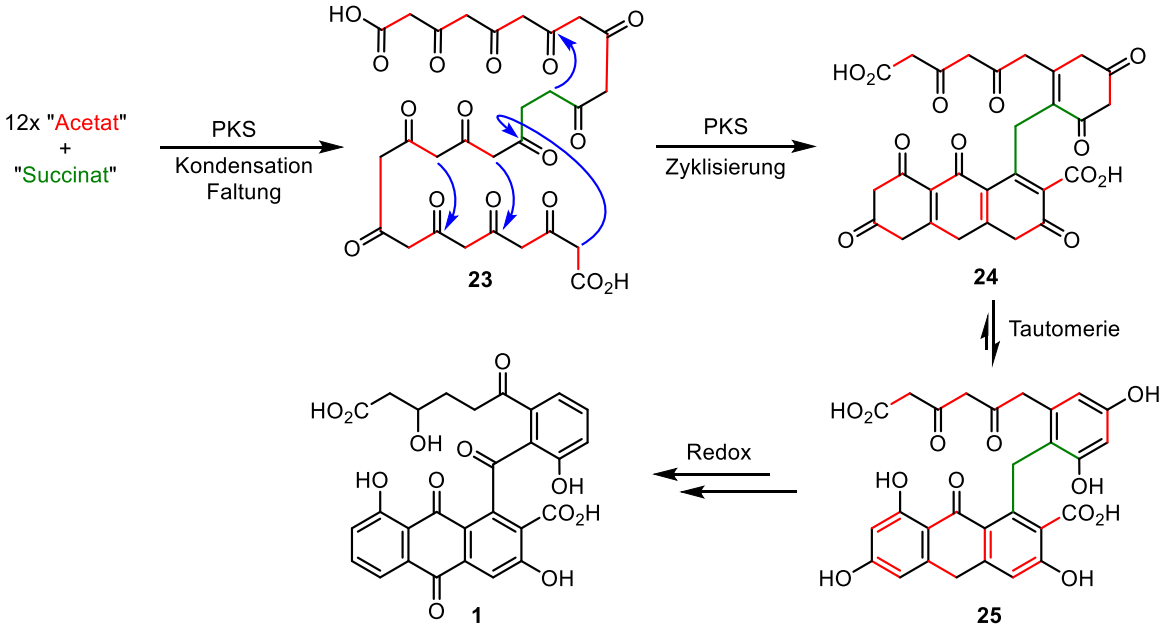
2.1 Mumbaistatin

Südhälfte von Mumbaistatin (**1**) übereinstimmt. Dabei wird zunächst aus acht Acetat-Einheiten der poly-β-Ketoester **20** aufgebaut, welcher durch nachfolgende Zyklisierung in den Trizyklus **21** überführt wird. Durch Redox- und Tautomerieprozesse wird daraus schließlich DMAC gebildet.[35]



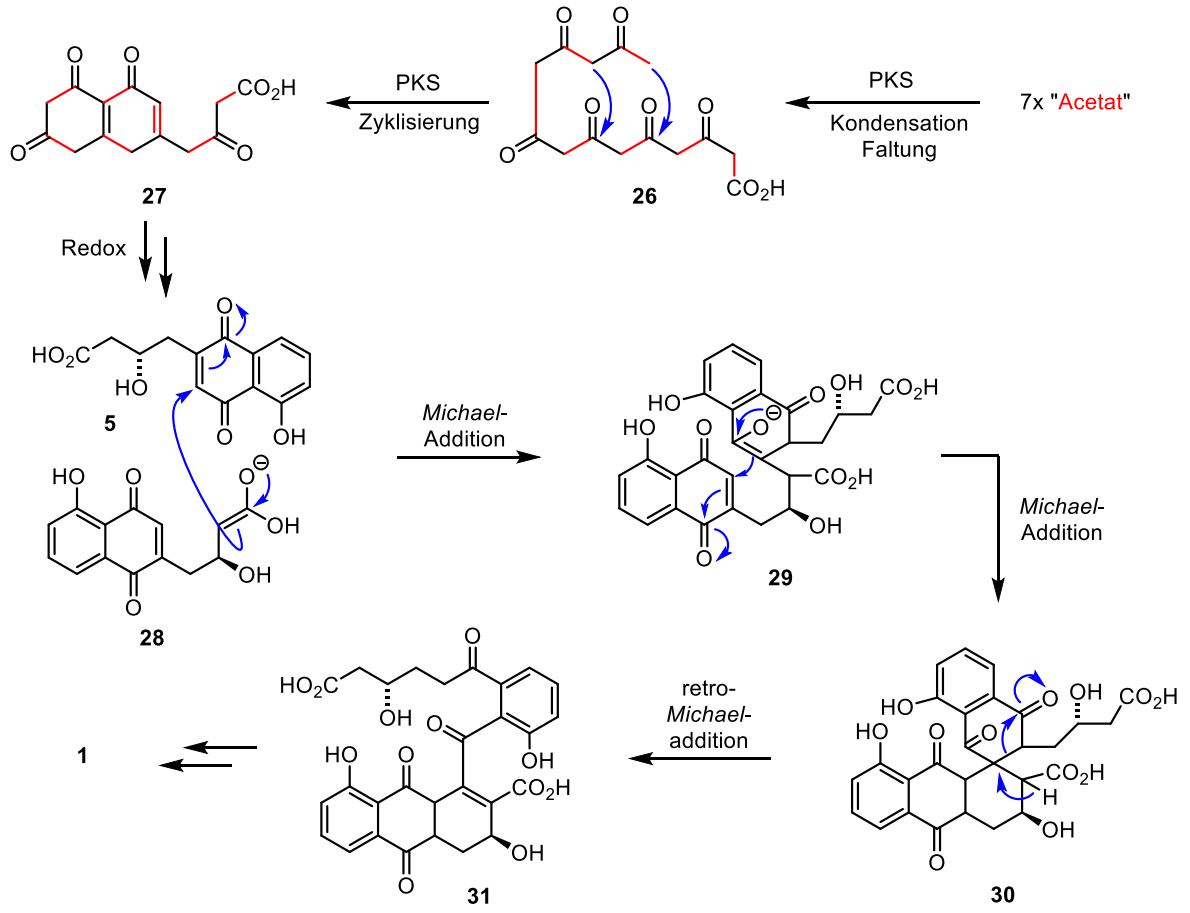
Schema 5 Biosynthese des aromatischen Polyketids DMAC (**22**), welches eine strukturelle Ähnlichkeit zu Mumbaistatin (**1**) aufweist.

Bisher liegen keine Untersuchungen zur Biosynthese von Mumbaistatin vor. *Florian Kaiser* erarbeite jedoch auf Basis der Biosynthese von DMAC einen Vorschlag für die Biosynthese von Mumbaistatin (**1**), der in Schema 6 dargestellt ist. Der zu Grunde liegende poly-β-Ketoester **23** besteht demnach aus zwölf Acetat-Einheiten und einer Succinat-Einheit. Während die Südhälfte auf analoge Weise gefaltet wird und zyklisiert, führt eine zusätzliche Zyklisierung in der Nordhälfte zu dem Diarylmethan **25**. Dieses weist das vollständige Mumbaistatin-Kohlenstoffgerüst auf und könnte in einem mehrstufigen Redox-Prozess in **1** überführt werden.[36]



Schema 6 Von *F. Kaiser* vorgeschlagene Biosynthese von Mumbaistatin (**1**).[36]

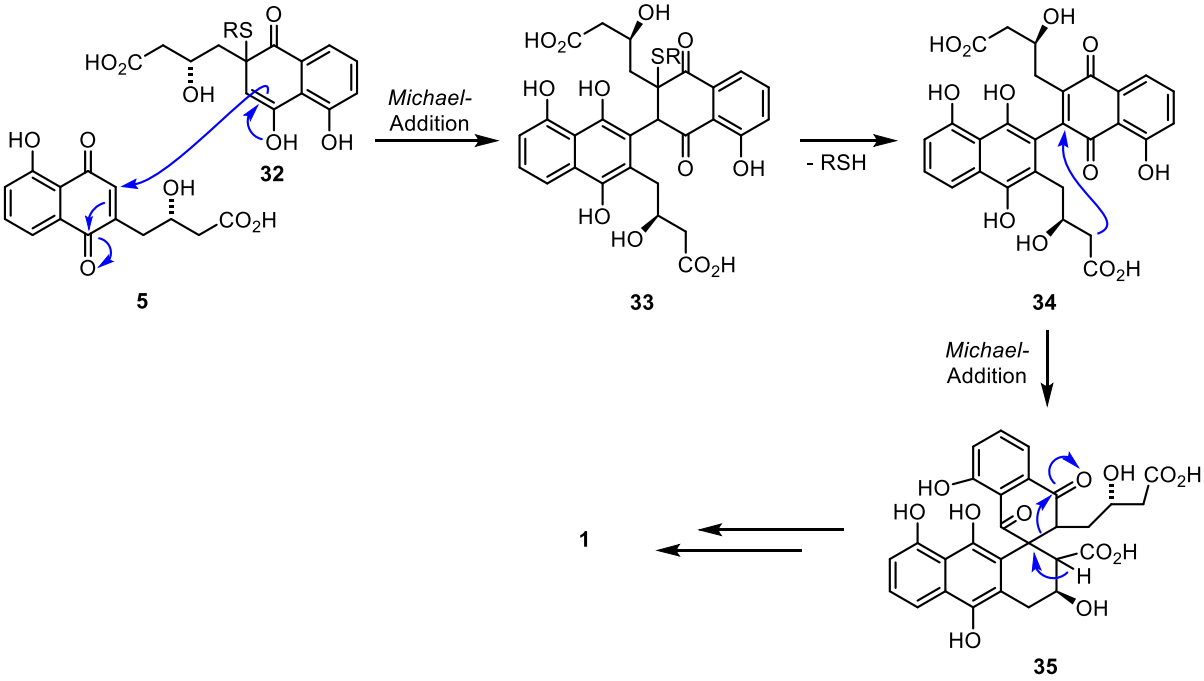
Als weitere Möglichkeit diskutierte er eine Dimerisierung des Polyketids Juglomycin C (**5**) als biosynthetischen Ursprung von Mumbaistatin (**1**). **5** wird von demselben *Streptomyces* Stamm produziert[12] und geht durch Zyklisierung und anschließende Redox-Prozesse vermutlich auf den aus sieben Acetat-Einheiten bestehenden Precursor **26** zurück (Schema 7). Die Dimerisierung könnte durch eine *Michael*-Addition des von **5** abgeleiteten Enolats **28** an die Naphthochinon-Einheit eines weiteren Juglomycin-Moleküls initiiert werden. Eine folgende, intramolekulare *Michael*-Addition würde zu dem Spirozyklus **30** führen, der durch eine retro-*Michael*-Addition zu dem Mumbaistatin-Vorläufer **31** geöffnet werden könnte. Anschließend ist noch eine oxidative Aromatisierung in der Südhälfte notwendig, um **1** zu erhalten.[36]



Schema 7 Von *F. Kaiser* postulierte Biosynthese von Mumbaistatin (**1**) durch Dimerisierung von Juglomycin C (**5**).[36]

Ein alternativer Dimerisierungsmodus von Juglomycin C (**5**) durch nukleophile Katalyse ist in Schema 8 vorgeschlagen. So könnte **5** durch Addition einer zellulären Thiol-Funktion, die z.B. in einer PKS vorhanden ist,[25] aktiviert werden und das resultierende Enol **32** könnte in einer *Michael*-Addition an die Naphthochinon-Einheit eines weiteren Juglomycin-Moleküls binden. Eliminierung des Thiols aus **33** würde zu dem Naphthochinon **34** führen, welches

erneut in einer *Michael*-Addition angegriffen werden könnte. Der auf diesem Weg gebildete Spirozyklus **35** stellt ein Tautomer des bereits diskutierten Spirozyklus **30** dar und könnte auf analoge Weise Mumbaistatin (**1**) bilden.



Schema 8 Nukleophil (RSH)-katalysierte Dimerisierung von Juglomycin C (**5**) zu Mumbaistatin (**1**) als alternativer Biosynthese-Vorschlag.

Für die auf der Dimerisierung basierenden Biosynthesewege könnte sprechen, dass sich nach der retro-*Michael*-Addition alle Sauerstoff-Funktionalitäten bereits an der korrekten Stelle befinden. Zudem wird postuliert, dass die ebenfalls aus *Streptomyces* isolierten Polyketide Juglorubin (**6**), Juglorescein, Juglocombin A/B und Juglochroman A-D biosynthetisch auch auf eine Dimerisierung von Juglomycin C (**5**) zurückgehen.[13, 37] Zudem gelang der Gruppe von *Tsubaki* eine auf dieser Annahme beruhende biomimetische Semisynthese von Juglorubin.[38]

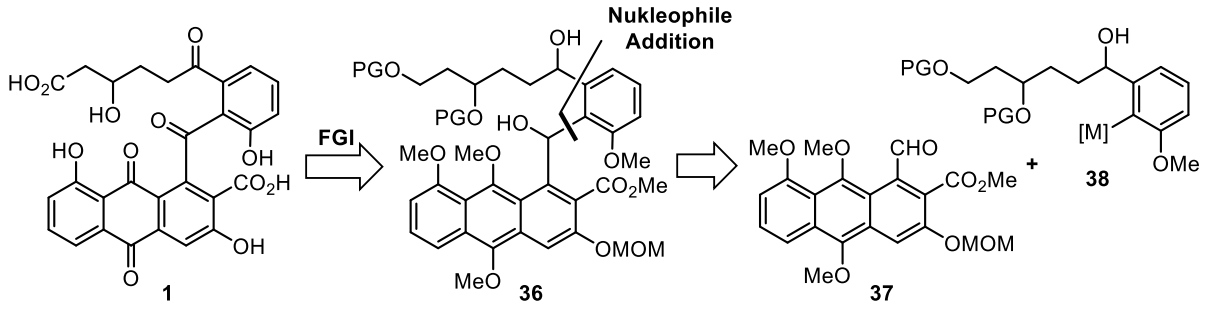
Jedoch liegen für die hier vorgeschlagenen Biosynthese-Routen noch keine hinreichenden Beweise vor, weshalb auch andere, bisher nicht diskutierte Routen denkbar wären. Dies könnte zukünftig durch Fütterungsexperimente von *Streptomyces litmocidini* mit ^{13}C- und ^{2}H-markierten Bausteinen und Auswertung der Isotopenverteilung mittels NMR-Spektroskopie entschlüsselt werden.

2.2 Bisherige Arbeiten zu Mumbaistatin

2.2.1 Arbeiten von *Schmalz*

Synthese von Decarboxydeoxy-Mumbaistatin

Die ersten Arbeiten zur Totalsynthese von Mumbaistatin (**1**) in der Arbeitsgruppe von *Schmalz* gehen auf *Florian Kaiser* und *Janna Velder* zurück. Ihre retrosynthetische Analyse basierte auf der Überlegung, dass eine Präzielverbindung vom Typ **36** in einer späten Oxidations/Entschützungs-Kaskade in **1** überführt werden kann (Schema 9).[39-40] Weiterhin könnte die Synthese von **36** durch die nukleophile Addition eines Aryl-Metallats **38** (Nordbaustein) an den Anthracen-Aldehyd **37** (Südbaustein)**,** welcher eine geschützte Form des respektiven Anthrachinons darstellt, realisiert werden.

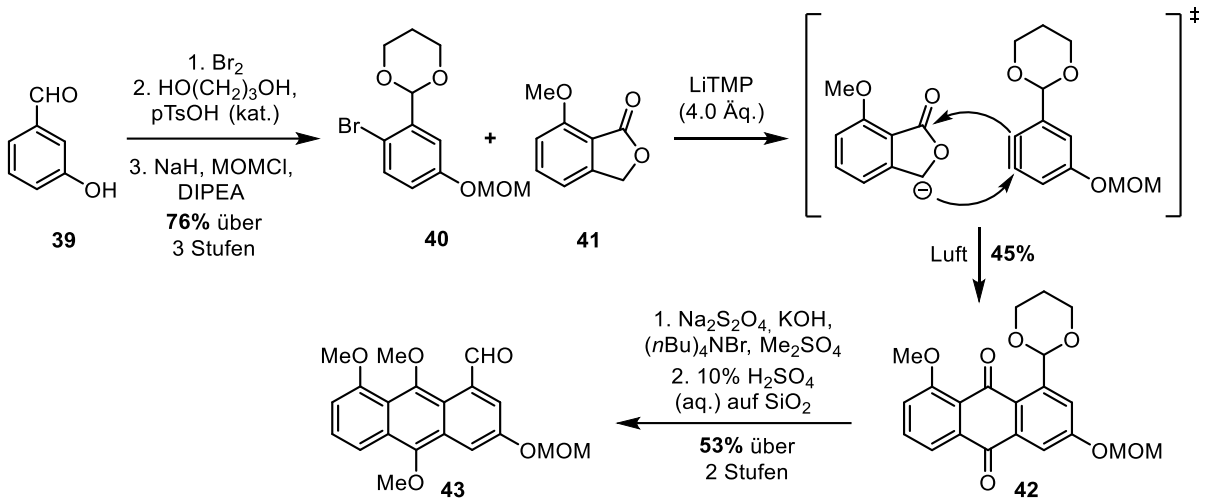


Schema 9 Retrosynthetische Analyse von Mumbaistatin (**1**) nach *Kaiser et al*.[39-40]

Zunächst wurde der vereinfachte Südbaustein **43**, bei welchem der Carboxy-Substituent in *ortho*-Position zum Aldehyd fehlt, als Modellsystem zur Erprobung dieser Strategie in einer sechsstufigen Sequenz synthetisiert (Schema 10). Gleichfalls war man auch an der Synthese von Mumbaistatin-Analoga, sogenannten „deletion compounds“, zur Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen bezüglich der Inhibition von G6P interessiert.[36]

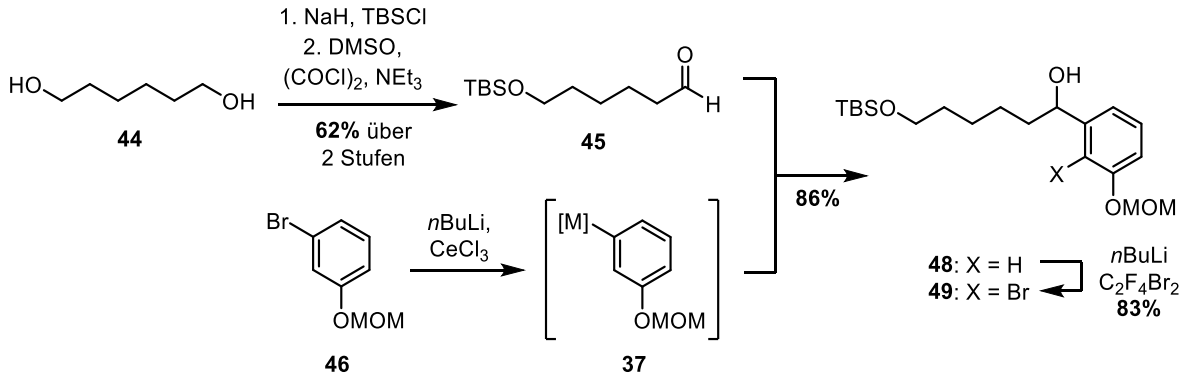
Ausgehend von 3-Hydroxybenzaldehyd (**39**) wurde eine *para*-Bromierung des Phenols gefolgt von einer Acetal-Schützung und MOM-Schützung des Phenols vorgenommen Behandlung des resultierenden Arylbromids **40** mit dem Phthalid **41** und einem Überschuss an Lithium-Tetramethylpiperidid (LiTMP) im Sinne einer Arin-Phthalid-Annelierung (*Hauser*-Annelierung) lieferte nach aerober Oxidation des primären Additionsproduktes das Anthrachinon **42**. Abschließend wurde der gewünschte Aldehyd **43** durch reduktive *O*-Dimethylierung und Acetal-Entschützung erhalten.[39]

2.2 Bisherige Arbeiten zu Mumbaistatin



Schema 10 Arin-Phthalid-Annelierung (*Hauser*-Annelierung) als Schlüsselschritt der sechsstufigen Synthese des vereinfachten Decarboxy-Südbausteins **43**.[39]

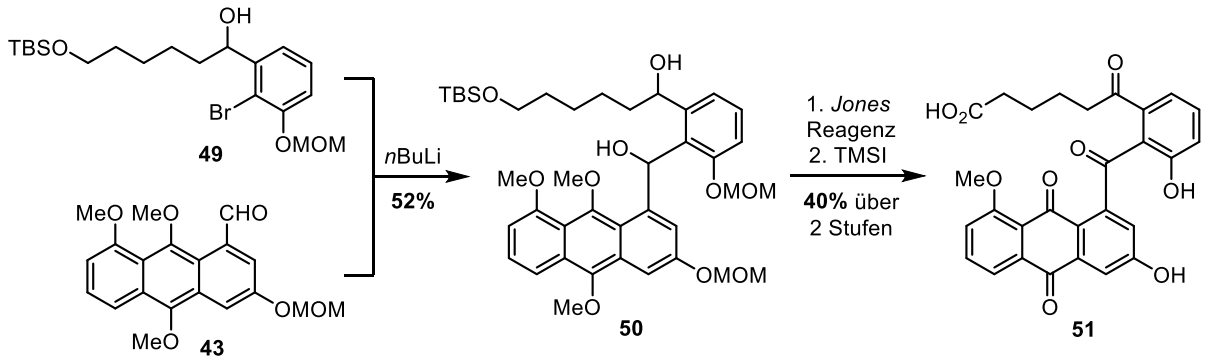
Als Nordbaustein wurde das desoxygenierte Modellsystem **49** über eine kurze Syntheseroute hergestellt (Schema 11). Nukleophile Addition der Organocer-Verbindung **47** (präpariert *in situ* aus dem Arylbromid **46**) an den Aldehyd **45**, der durch Mono-TBS-Schützung und nachfolgende *Swern*-Oxidation des Diols **44** erhalten wurde, lieferte den Benzylalkohol **48**. Dieser konnte durch eine *ortho*-Lithiierung/Bromierung in **49** überführt werden.[39]



Schema 11 Synthese des Deoxy-Nordbausteins **49**.[39]

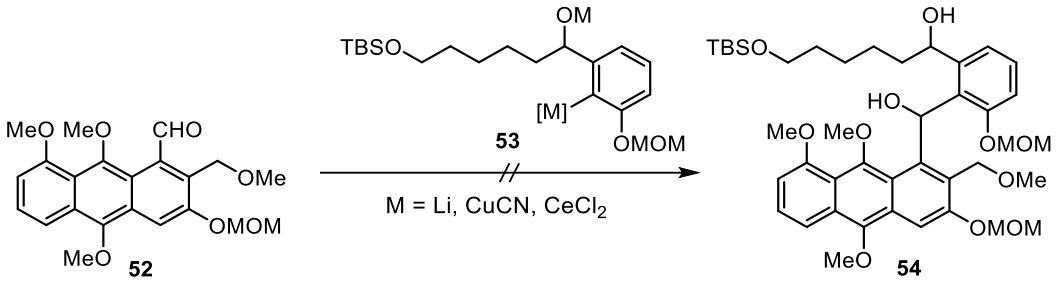
Kupplung der beiden Modellbausteine durch eine nukleophile Addition – der Schlüsselschritt der Synthesestrategie – konnte durch Metallierung des Arylbromids **49** mit *n*-Butyllithium und Reaktion des lithiierten Intermediates an den Aldehyd **43** erfolgreich bewerkstelligt werden (Schema 12). Der Umsatz des Additionsproduktes **50** mit dem *Jones*-Reagenz ermöglichte die Oxidation der beiden benzylischen Alkoholfunktionen, des Dihydro-Anthrachinons und des terminalen Silylethers und die finale Entschützung der MOM-Ether mittels Trimethylsilyl-

Iodid erlaubte die Synthese des Decarboxydeoxy-Mumbaistatin-Derivates **51** in einer Gesamtausbeute von 4% über neun lineare Stufen.[39]



Schema 12 Synthese des Decarboxydeoxy-Mumbaistatin Derivates **51** durch nukleophile Carbonyl-Addition und Oxidation.[39]

Trotz der ersten Erfolge in der Synthese des tri-*ortho*-substituierten Benzophenons **51** konnte die Strategie nicht auf die Synthese von tetra-*ortho*-substituierten Systemen übertragen werden. So führte die Reaktion des vollständig funktionalisierten Südbausteins **51** mit verschiedenen metallierten Nordbausteinen des Typs **52** nicht zu dem erhofften Additionsprodukt **53** (Schema 13), was vermutlich eine Folge der erhöhten sterischen Abschirmung der Aldehyd-Funktion ist.[40]



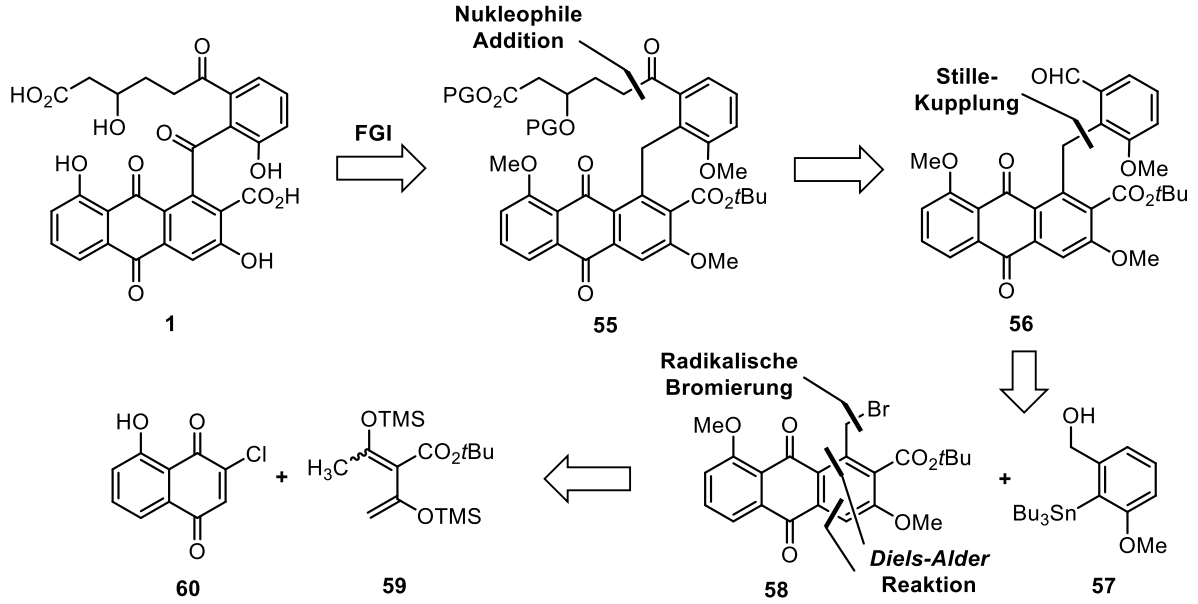
Schema 13 Erfolglose Addition des Aryl-Metallats **53** an den Südbaustein **52**.[40]

Synthese eines tetra-*ortho*-substituierten Mumbaistatin Derivates mit vollständigem Kohlenstoffgerüst

Auf Grund der Inkompabilität der zuvor beschriebenen Strategie mit einem vierten *ortho*-Substituenten verfolgten *David Sucunza* und *Daniel Dembkowski* eine grundlegend andere Strategie zum Aufbau des tetra-*ortho*-substituierten Benzophenons. Inspiriert durch die Arbeiten von *Krohn et al*.[41] sollte dieses durch eine späte benzylische Oxidation eines Diarylmethan-Precursors **55** etabliert werden (Schema 14).[42] Während die Alkyl-Seitenkette in der Nordhälfte des Moleküls durch Addition eines geeigneten Nukleophils (z.B. eines

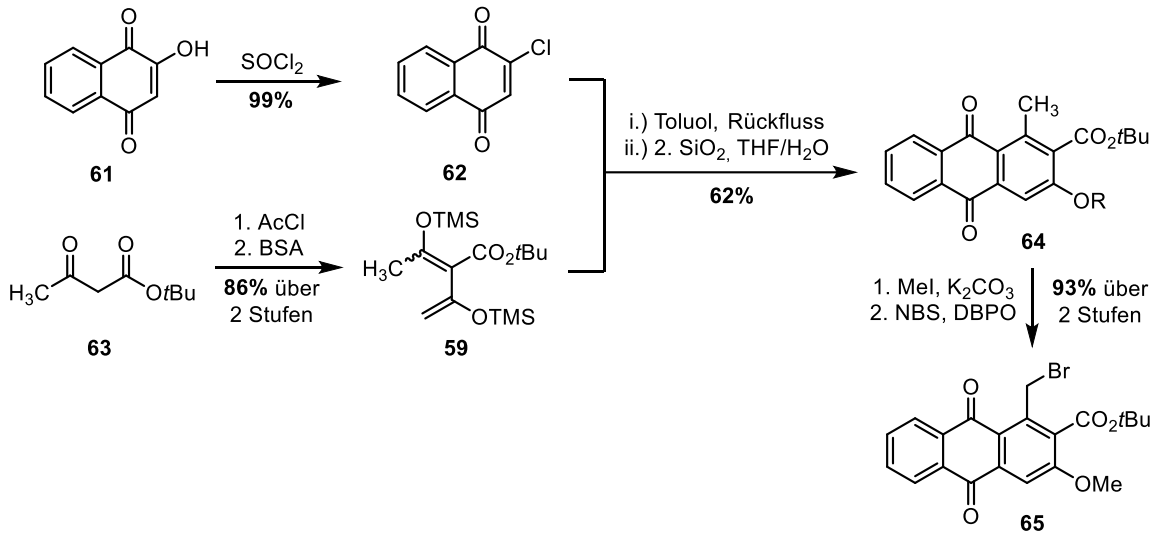
2.2 Bisherige Arbeiten zu Mumbaistatin

Alkins) an den Aldehyd **56** realisiert werden könnte, wäre der Aufbau der zentralen Diarylmethan-Brücke über eine *Stille*-Kreuzkupplung des Arylstannans **57** mit dem Benzylbromid **58** denkbar. Der Südbaustein **58** könnte durch benzylische Bromierung eines Anthrachinon-Precursors zugänglich gemacht werden, welcher das mögliche Produkt einer *Diels-Alder*-Reaktion zwischen dem Naphthochinon **60** und dem Dien **59** darstellt.



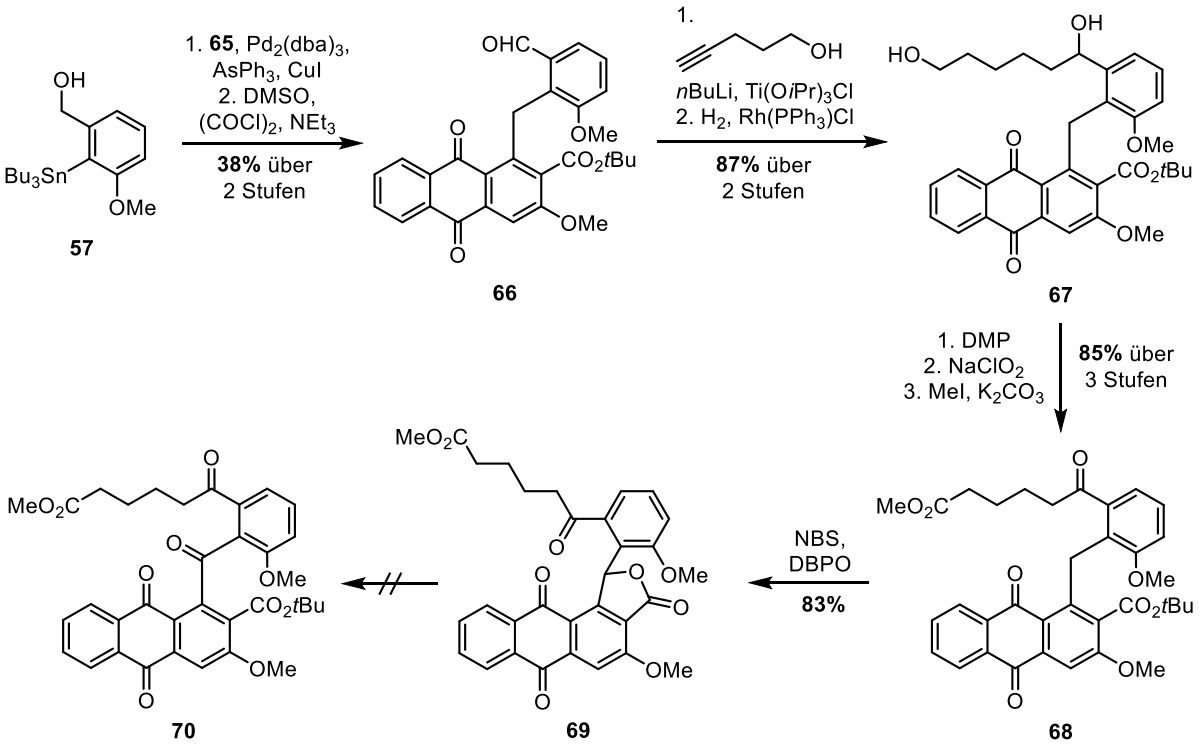
Schema 14 Retrosynthetische Analyse von Mumbaistatin (**1**) mit einer *Stille*-Kreuzkupplung als Schlüsselreaktion zur Kupplung des Nord- und Südbausteins nach *Sucunza et al*.[42]

Die gewählte Synthesestrategie wurde zunächst anhand des vereinfachten Deoxy-Südbausteins **65**, der über eine kurze, effiziente Syntheseroute mit einer *Diels-Alder*-Reaktion als Schlüsselschritt hergestellt werden konnte (Schema 15), erprobt. Das Dienophil **62** konnte durch Behandlung des Naphthochinons „Lawson“ (**61**) mit Thionylchlorid erhalten werden. *C*-Acetylierung von *tert*-Butyl Acetoacetat (**63**) und nachfolgende Silylierung mit Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) lieferte das benötigte Dien **59**. Thermische Behandlung der beiden Reaktionspartner führte nach Rearomatisierung des primären *Diels-Alder*-Reaktionsproduktes zu dem Anthrachinon **64**, welches durch *O*-Methylierung und radikalischer Bromierung der benzylischen Methylgruppe mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in den gewünschten Südbaustein **65** überführt werden konnte.[42]



Schema 15 Synthese des Deoxy-Südbausteins **65**.[42]

Die anvisierte *Stille*-Kreuzkupplung des Arylstannans **57** mit dem Südbaustein **65** konnte nach Optimierung in moderater Ausbeute von maximal 39% neben 34% des protodehalogenierten Nebenproduktes **64** vollzogen werden. Durch *Swern*-Oxidation des tetra-*ortho*-substituierten Diarylmethan-Reaktionsprodukten wurde dann der Aldehyd **67** erhalten (Schema 16). Die Kupplung von sterisch anspruchsvolleren, sekundären Benzylalkoholen anstatt des primären Benzylalkohols **57** schlug hingegen fehl.[42]



Schema 16 Synthese des tetra-*ortho*-substituierten Mumbaistatin-Derivates **70** mit vollständigem Mumbaistatin Kohlenstoffgerüst über eine *Stille*-Kreuzkupplung als Schlüsselreaktion.[42]

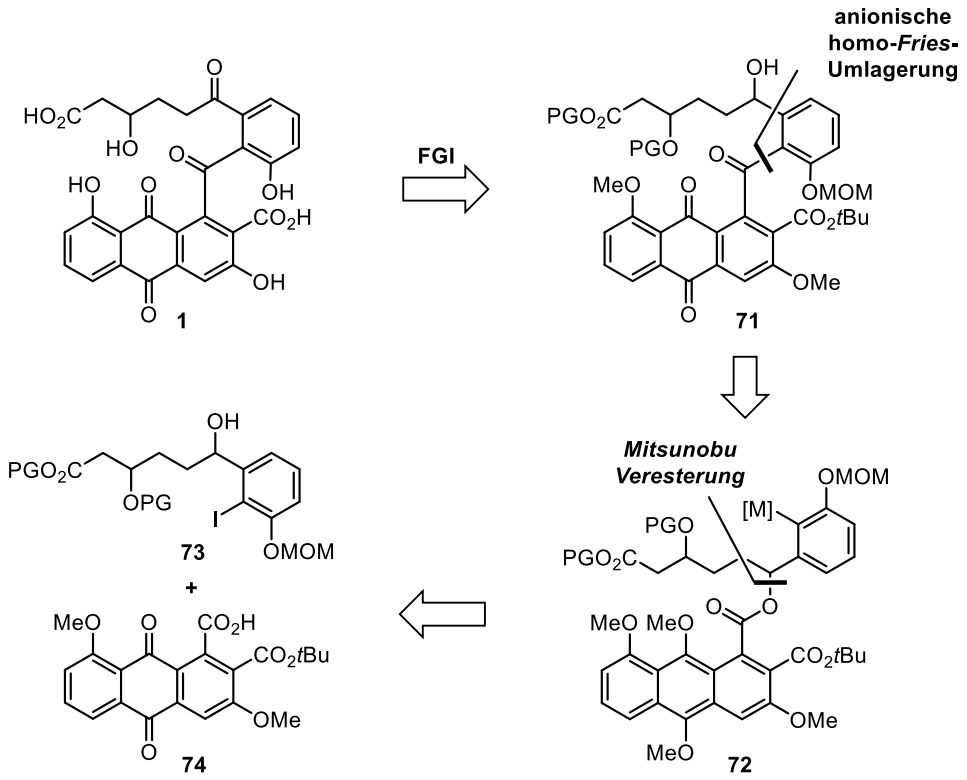
2.2 Bisherige Arbeiten zu Mumbaistatin

Als nächstes wurde die Einführung der nördlichen Seitenkette durch Addition von Kohlenstoff-Nukleophilen an den Aldehyd **66** untersucht: Während verschiedene Alkyl- und Alkinyl-Nukleophile basierend auf Li, Mg, Ce, Zn, Zr, Al und Sm auf Grund von Nebenreaktionen mit den Anthrachinon-Carbonylgruppen nicht zum gewünschten Erfolg führten, konnte schließlich eine Alkinylierung von **66** mit dem aus 4-Pentinol *in situ* präparierten Titan-Reagenz in guter Ausbeute erreicht werden. Nach einer *Wilkinson*-Hydrierung der Dreifachbindung konnte das erhaltene Diol **67** durch *Dess-Martin*- und *Pinnick*-Oxidation gefolgt von einer *O*-Methylierung in das angestrebte Schlüsselintermediat **68** überführt werden. Dieses wies erstmals das vollständige Mumbaistatin-Kohlenstoffgerüst und somit bereits eine hohe Ähnlichkeit zum Zielmolekül auf.[42]

Letztlich konnte die gewünschte Oxidation des Diarylmethans **68** zum Benzophenon **70** jedoch auch nach umfangreichen Untersuchungen nicht umgesetzt werden. Lediglich die Peroxid-vermittelte Reaktion von **68** mit NBS führte zu einer partiellen Erhöhung der Oxidationsstufe des zentralen Kohlenstoffatoms. Eine mit der radikalischen Bromierung einhergehende Laktonisierung führte in eine Sackgasse und so wurde schließlich das tetra-*ortho*-substituierte Mumbaistatin-Derivat **69** über 13 lineare Stufen in einer Gesamtausbeute von 12% erhalten.[42]

Synthese eines Dideoxycyclomumbaistatin Derivates mittels anionischer homo-*Fries*-Umlagerung

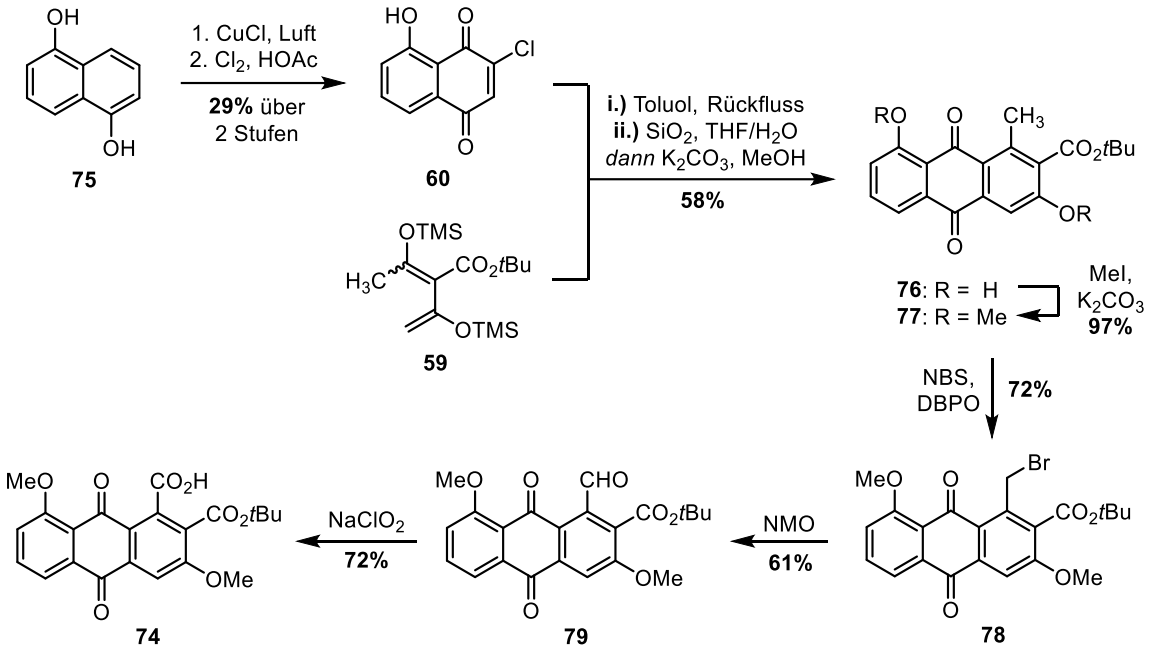
Um die zuvor diskutierten Probleme bei der späten Oxidation des Kohlenstoff-Brückenatoms zu umgehen, entwarf *Stefan Neufeind* im Rahmen seiner Dissertation eine neue Synthesestrategie für Mumbaistatin (**1**). Im Zentrum der retrosynthetischen Überlegungen stand die Idee, das tetra-*ortho*-substituierte Benzophenon **71** über eine anionische homo-*Fries*-Umlagerung des Aryl-Metallat Precursors **72** aufzubauen (Schema 17).[43-44] Dadurch wäre lediglich eine nachträgliche Oxidation der benzylischen Alkoholfunktion in der nördlichen Alkyl-Seitenkette notwendig. **72** könnte durch einen Halogen-Metall-Austausch aus dem korrespondierenden Aryl-Iodid hervorgehen, welches wiederum durch *Mitsunobu*-Veresterung des Südbausteins **74** mit dem Nordbaustein **73** und Schützung des Anthrachinons durch reduktive Di-*O*-methylierung synthetisiert werden könnte.



Schema 17 Auf einer anionischen homo-*Fries*-Umlagerung basierende retrosynthetische Analyse von Mumbaistatin (**1**) nach *Neufeind et al.*[44]

Ausgehend von dem Benzylbromid **78**, das in fünf Stufen über eine analoge Route zur Synthese von **65** (vgl. Schema 15) hergestellt werden konnte, führte eine *Kornblum*-Oxidation mittels *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) und *Pinnick*-Oxidation des resultierenden Aldehyds **79** zur benötigten Carbonsäure **74** (Schema 18).[44] Das für die anfängliche *Diels-Alder*-Reaktion verwendete Dienophil **60** konnte durch Kupfer-katalysierte aerobe Oxidation von 1,5-Dihydroxynaphthalin (**75**) gefolgt von einer elektrophilen Chlorierung des Oxidationsproduktes (5-Hydroxy-1,4-naphthochinon, auch Juglon genannt) gewonnen werden.

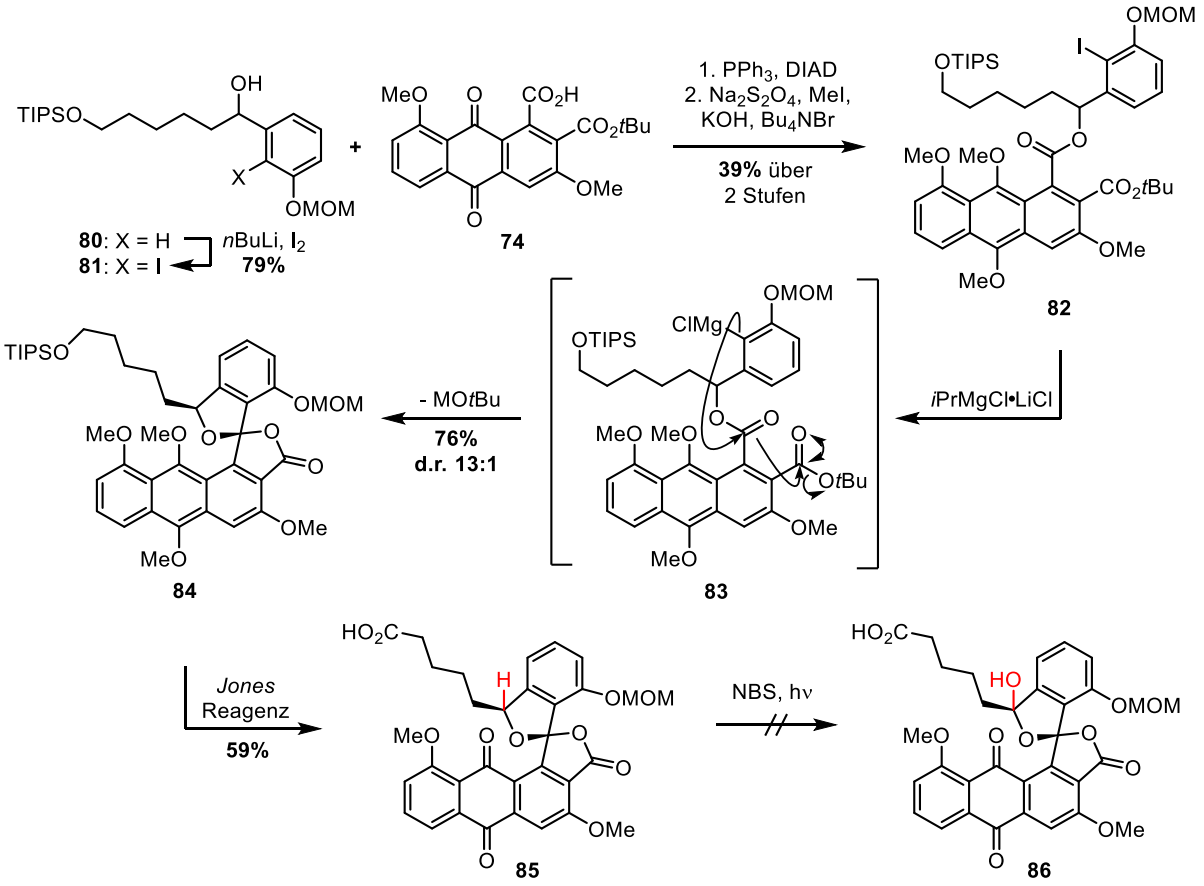
2.2 Bisherige Arbeiten zu Mumbaistatin



Schema 18 Synthese des Südbausteins **74**.[44]

Als vereinfachter Nordbaustein wurde das Aryl-Iodid **81**, welches in ähnlicher Form bereits aus der Synthese von *Kaiser et al*. bekannt ist (vgl. Schema 11) und aus **80** durch eine *ortho*-Lithiierung/Iodierung hergestellt werden kann, verwendet. Die Kupplung der beiden Bausteine **74** und **81** unter *Mitsunobu* Bedingungen und reduktive Di-*O*-methylierung des Anthrachinons lieferte das gewünschte Schlüsselintermediat **82**, das durch Behandlung mit *Knochel's* Turbo-Grignard (*i*PrMgCl·LiCl) wie geplant eine anionische homo-*Fries*-Umlagerung vollzog (Schema 19). Statt des antizipierten tetra-*ortho*-substituierten Benzophenons wurde jedoch die spirozyklische Verbindung **84**, welche eine maskierte Form des Ersteren darstellt, in hoher Diastereoselektivität erhalten. Der intramolekulare Angriff der zunächst gebildeten Aryl-Magnesium-Spezies **83** an die zentrale Ester-Funktion führt zu einem Alkoxid-Intermediat, dessen Angriff an den verbliebenden *tert*-Butyl-Ester zu einer Laktonisierung führt und so die Bildung von **84** erklärt.[44]

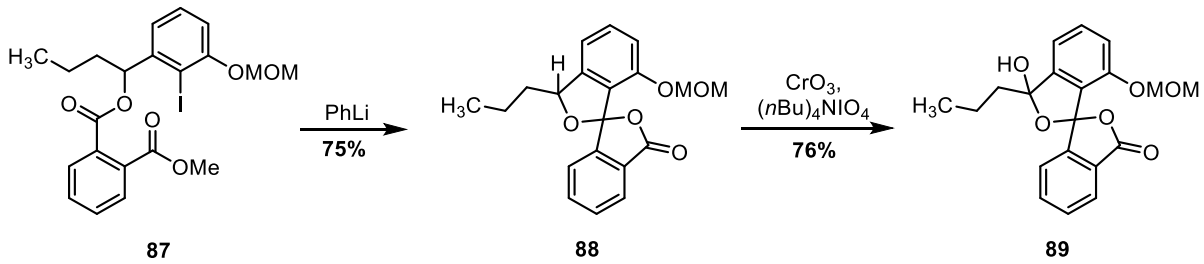
Durch Behandlung von **84** mit dem *Jones*-Reagenz konnte das Anthrachinon zurückgebildet und der terminale Silylether zur Carbonsäure oxidiert werden. Auf diese Weise konnte das Dideoxycyclomubaistatin-Analogon **85** mit einer Ausbeute von 0.9% über elf lineare Schritte synthetisiert werden. Die finale benzylische Oxidation von **85**, z.B. mittels NBS unter Belichtung, konnte jedoch erneut nicht realisiert werden.[44] Auch eine Öffnung des Laktons unter basischen Bedingungen und die Oxidation des hypothetisch entstehenden Benzylalkohols mit MnO_2 schlug fehl.[43]



Schema 19 Synthese des Deoxyclomumbaistatin-Analogons **85**, dessen benzylische Oxidation fehlschlug.[44]

Experimente zur benzylischen Spiroketal-Funktionalisierung

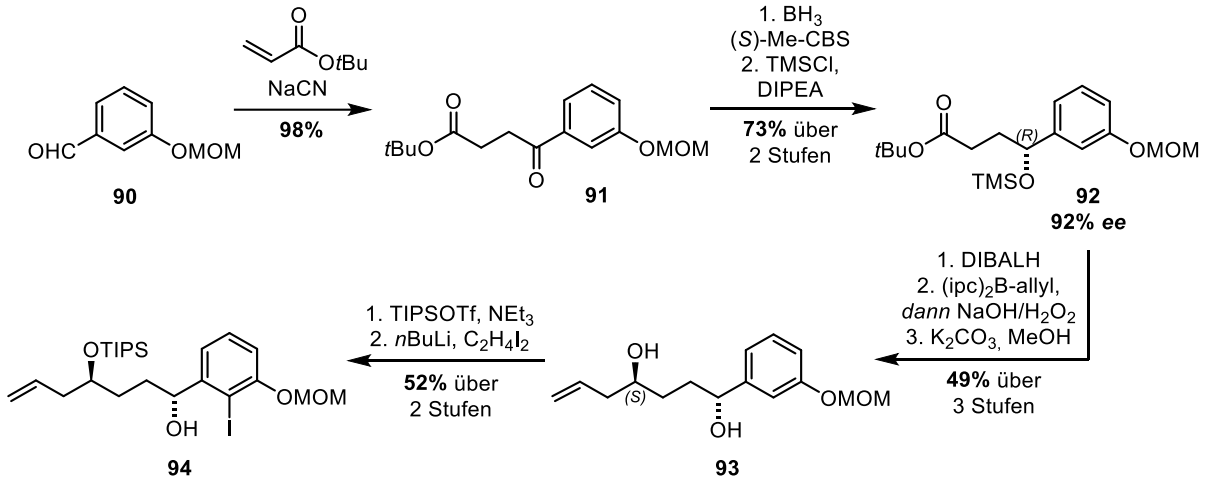
Zu Beginn seiner Doktorarbeit erprobte *Nils Hülsken* eine ganze Reihe klassischer, photochemischer und elektrochemischer Oxidationsmethoden für die benzylische Funktionalisierung des mittels anionischer homo-*Fries*-Umlagerung synthetisierten Modell-Spiroketals **88**. Von den getesteten Bedingungen erwies sich einzig die Verwendung von Chromtrioxid in Kombination mit Tetrabutylammonium-Periodat als geeignet für die beabsichtigte benzylische Oxidation zum Halbacetal **89** (Schema 20). Dennoch konnten diese Reaktionsbedingungen nicht auf das komplexere System **85** übertragen werden.[45]



Schema 20 Experimente zur benzylischen Funktionalisierung des Spiroketals **88**.[45]

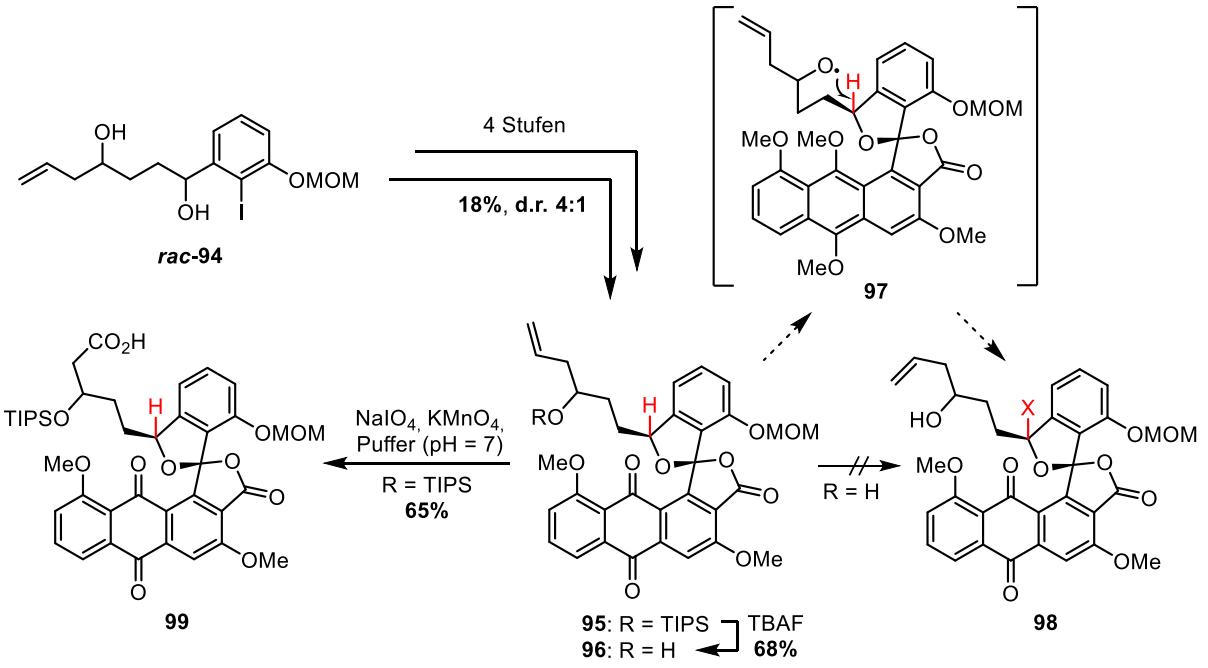
2.2 Bisherige Arbeiten zu Mumbaistatin

Weiterhin entwickelte *Nils Hülsken* eine achtstufige, stereoselektive Synthese des vollständig funktionalisierten Nordbausteins **94**, wo die Carbonsäure-Funktion in Form eines terminalen Alkens maskiert ist. Das benzylische Keton **91**, das über eine Cyanid-katalysierte *Stetter*-Reaktion des Benzaldehyds **90** mit Acrylsäure *tert*-Butylester hergestellt wurde, konnte in einer enantioselektiven CBS-Reduktion und nachfolgender TMS-Schützung in den silylierten Benzylalkohol **92** umgewandelt werden (Schema 21). Die Reduktion des *tert*-Butylesters mittels DIBALH ermöglichte die diastereoselektive Addition eines chiralen Allylborans an den resultierenden Aldehyd. Nach der Silyl-Entschützung des Benzylalkohols wurde so das Diol **93** erhalten. Hier konnte eine regioselektive TIPS-Schützung erzielt werden, bevor die Synthese von **94** durch eine *ortho*-Lithiierung/Iodierung abgeschlossen wurde.[45]



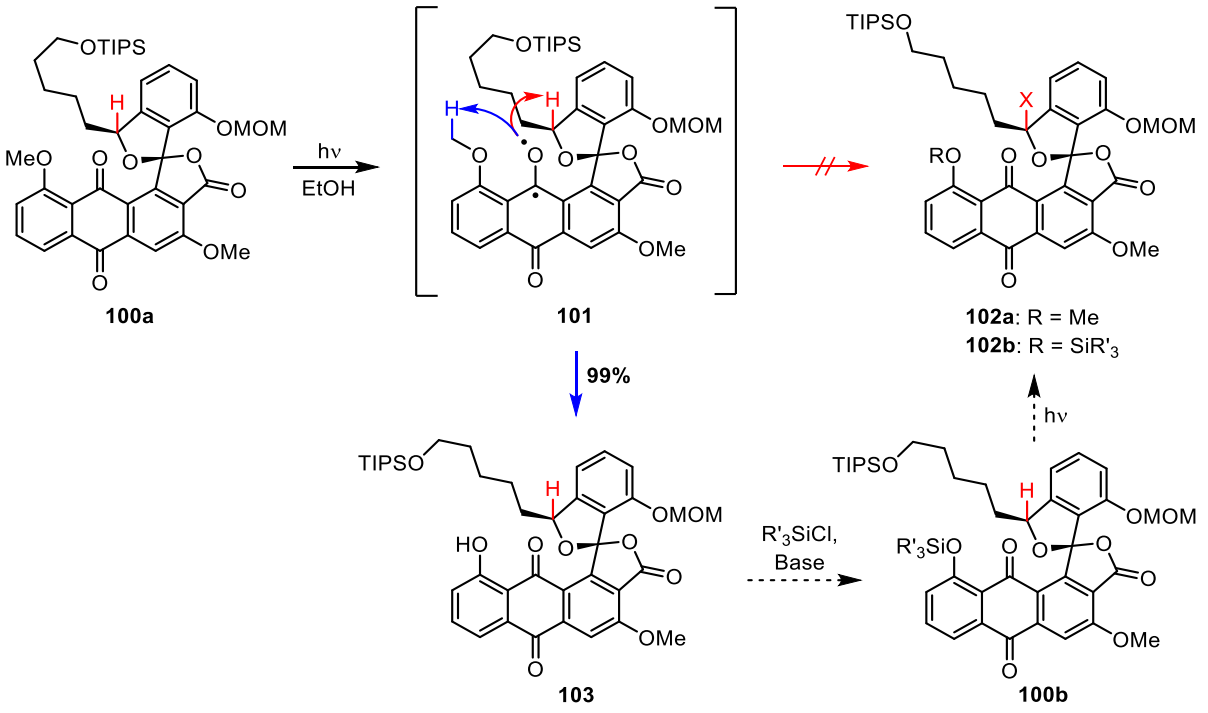
Schema 21 Enantioselektive Synthese des Nordbausteins **94**.[45]

Die racemische Form dieses Nordbausteins (***rac*-94**) wurde verwendet, um das Spiroketal **95** analog zu der in Schema 19 gezeigten Route zu synthetisieren. Nach Entschützung des Silyl-Ethers sollte die freie OH-Gruppe in der Seitenkette in ein Alkoxy-Radikal des Typs **97** überführt werden, um so eine *Remote*-Funktionalisierung der benzylischen Position durch intramolekulare H-Abstraktion zu ermöglichen (Schema 22). Behandlung von **96** mit Iod und Blei(IV)-acetat oder Quecksilber(II)-Salzen führte jedoch nicht wie gehofft zu dem funktionalisierten Cyclomumbaistatin-Derivat **98**, sondern es wurde lediglich eine Zersetzung des Substrates beobachtet. Abschließend konnte noch die Transformation von **95** in das Deoxycyclomumbaistatin-Analogon **99** durch oxidative Spaltung des terminalen Olefins zur Carbonsäure demonstriert werden.[45]



Schema 22 Fehlgeschlagener Ansatz zur *Remote*-Funktionalisierung des Spiroketals **96** und Synthese des Deoxycyclomumbaistatin-Analogons **99**.[45]

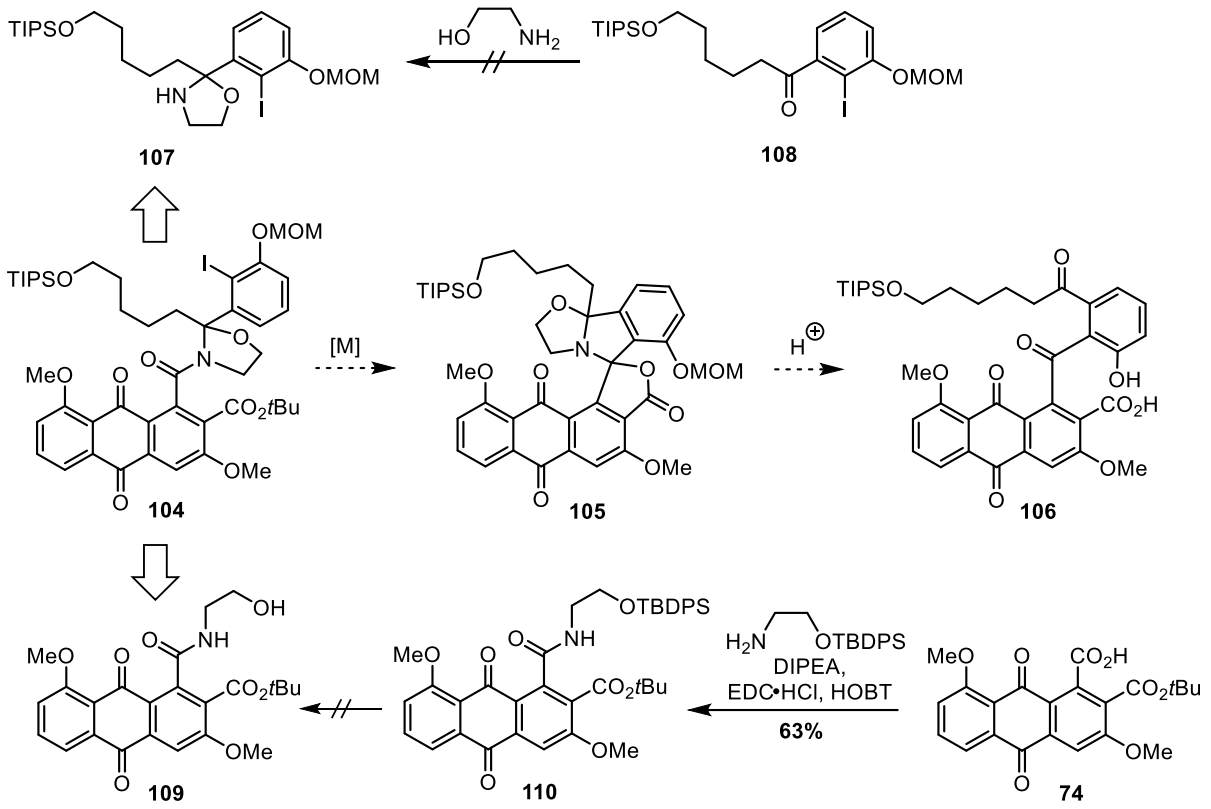
Ferner wurde in Belichtungsexperimenten untersucht, ob die benzylische Remote Funktionalisierung des Spiroketals **100a** photochemisch durch Erzeugung eines Diradikals des Typs **101** möglich ist (Schema 23).



Schema 23 Photochemische Experimente zur *Remote*-Funktionalisierung des Spiroketals **100a**.[45-46]

Dies führte jedoch lediglich zur quantitativen Spaltung des benachbarten Arylmethyl-Ethers zu dem freien Phenol **103**, was durch eine konkurrierende H-Abstraktion erklärbar ist.[45] Während seiner Doktorarbeit beabsichtigte *Thomas Kerl* deshalb das Phenol **103** mit einer anderen Schutzgruppe zu versehen, um diese unerwünschte Nebenreaktion bei Belichtung von Systemen der Art **100b** zu unterdrücken. Versuche zur Einführung verschiedener Silyl-Schutzgruppen blieben jedoch erfolglos.[46]

Weitere Untersuchungen von *Thomas Kerl* zielten auf die Synthese des Amids **104** ab, welches über die anionische homo-*Fries*-Umlagerung in die spirozyklische Verbindung **105** überführt werden sollte. Dieses weist im Vergleich zu Mumbaistatin bereits die richtige Oxidationsstufe in den beiden benzylischen Positionen auf und könnte unter sauren Bedingungen in das Diketon **106** aufgebrochen werden (Schema 24). Jedoch gelang weder die Synthese des nördlichen Hemiaminal-Ethers **107** aus dem Keton **108** noch die Synthese des südlichen *N*-Acylethanolamins **109** aus dem Silyl-geschützten Analogon **101**, welche beide mögliche Vorläufer von **104** darstellen.[46]

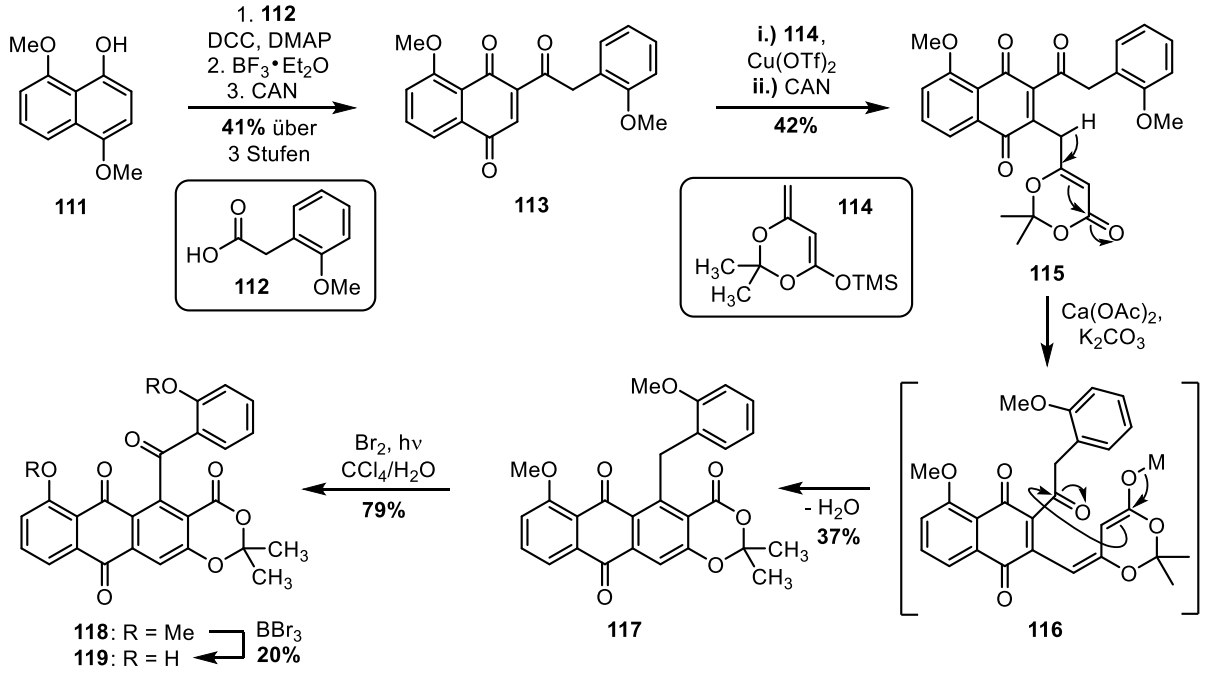


Schema 24 Untersuchungen zur Synthese des Amids **104**, dass einen möglichen Precursor des *tetra*-ortho-Benzophenons **106** darstellt.[46]

2.2.2 Arbeiten von *Krohn*

Statt wie *Schmalz et al.* auf die Kupplung eines Nord- und Südbausteins zu setzen, nutzten *Krohn et al.* 2006 die in Schema 25 beschriebene biomimetische Zyklisierungsstrategie zum Aufbau des Mumbaistatin-Grundgerüstes.[41] Durch eine *Steglich*-Veresterung der Säure **112** mit 4,8-Dimethoxynaphthol (**111**), *Fries*-Umlagerung des resultierenden Phenolesters und nachfolgender Oxidation der Hydrochinon-Untereinheit mit Cer(IV)-ammoniumnitrat (CAN) wurde zunächst das Naphthochinon **113** synthetisiert. Über eine Kupfer-katalysierte *Michael*-Addition des Silyl-Dienolethers **114** an **113** konnte dann der Zyklisierungs-Precursor **115** erhalten werden.

Behandlung von **115** mit K_2CO_3 und $Ca(OAc)_2$ induzierte die gewünschte Zyklisierung im Sinne einer *Aldol*-artigen Kondensation über das deprotonierte Intermediat **116** zum Anthrachinon **117** in moderater Ausbeute. Anders als in der Synthese von *Sucunza et al.* (vgl. Schema 16), konnte an **117** eine vollständige photochemische Oxidation der zentralen Methylenbrücke mit Brom in Anwesenheit von Wasser zum *tri*-ortho-substituierten Benzophenon **118** in guter Ausbeute erreicht werden.[41] Dieser Unterschied könnte mit dem fehlenden vierten *ortho*-Substituenten zusammenhängen, denn bisher wurde keine analoge Synthese eines entsprechenden *tetra*-ortho-substituierten Benzophenons publiziert.



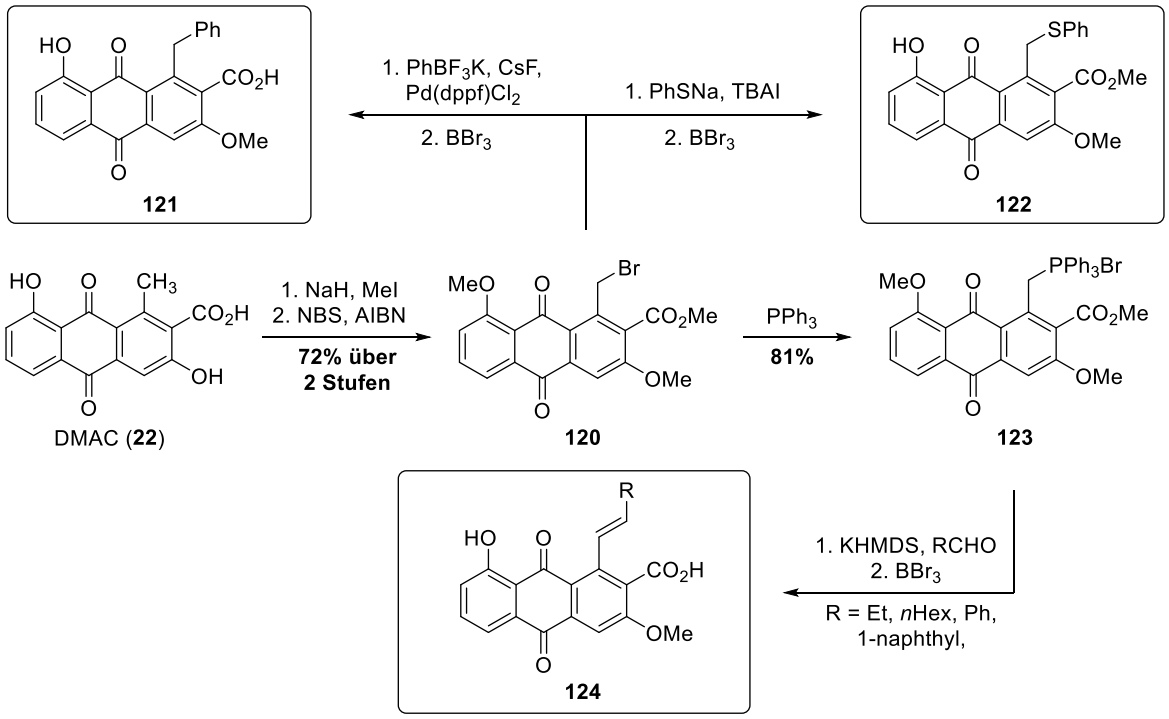
Schema 25 Synthese des 2'-Dealkylmumbaistatin-Derivates **119** durch eine biomimetische Zyklisierung und nachfolgende benzylischer Oxidation nach *Krohn et al.*[41]

Während der südliche Arylmethyl-Ether durch Behandlung mit BBr_3 fast quantitativ gespalten werden konnte, gelang die Entschützung des nördlichen Arylmethyl-Ethers auch nach

deutlich längerer Reaktionszeit von 24 Stunden nur in geringer Ausbeute. Insgesamt konnte so das Dealkylmumbaistatin-Derivat **119** in einer Gesamtausbeute von 1% über sieben Stufen synthetisiert werden.[41]

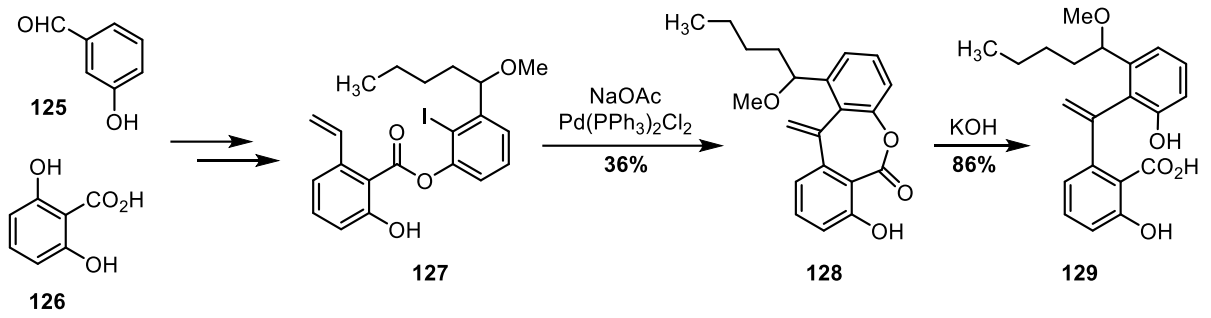
2.2.3 Arbeiten von *Khosla*

Die Gruppe von *Khosla* entwickelte 2007 einen semisynthetischen Zugang zu den strukturell vereinfachten Mumbaistatin-Analoga **121 – 124** (Schema 26), die zur Untersuchung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen verwendet wurden.[47] Als Ausgangsmaterial der Synthese wurde 3,8-Dihydroxy-1-methylanthrachinon-2-carbonsäure (DMAC, **22**) gewählt, die durch Fermentation genmodifizierter Stämme des Mikroorganismus *Streptomyces coelicolor* CH999/pRM5 in Ausbeuten von bis zu 250 mg/L Kultur gewonnen werden konnte. Hieraus konnte ein mit **78** verwandtes Bromid **120** durch Tri-*O*-methylierung und anschließender benzylischer Bromierung mit NBS synthetisiert werden, welches als Startpunkt für die weitere Diversifizierung diente. Während die Reaktion von **120** mit Kalium-Phenyltrifluoroborat unter *Suzuki* Bedingungen zu dem Diarylmethan-Analogon **121** führte, konnte das Thioether-Analogon **122** durch nukleophile Substitution mit Natriumthiophenolat gewonnen werden (jeweils nach Entschützung mit BBr_3). Zudem eröffnete die Synthese des Phosphoniumbromids **123** den Zugang zu verschiedenen Styrol- und Stilben-Analoga des Typs **124** über eine *Wittig*-Reaktion.[47]



Schema 26 Semisynthese der vereinfachten Mumbaistatin-Analoga **121 – 124** ausgehend von dem Polyketid DMAC (**22**) nach *Khosla et al*.[47]

Zudem konnte das tri-*ortho*-substituierte 1,1-Diarylethen **129**, welches von den synthetisierten Analoga die größte Ähnlichkeit zur tetra-*ortho*-substituierten Benzophenon-Substruktur des Mumbaistatins aufweist, über eine intramolekulare *Heck*-Zyklisierung des Styrols **127** und nachfolgender Verseifung des 7-Ring-Laktons **128** erhalten werden (Schema 27).[47] Die Schlüsselreaktion läuft allerdings nur in niedriger bis moderater Ausbeute ab und eine Übertragung der Methode auf ein komplexeres tetra-*ortho*-substituiertes System wurde bisher nicht publiziert.



Schema 27 *Heck*-Zyklisierungsstrategie zur Synthese des 1,1-Diarylethens **129** als vereinfachtes Mumbaistatin-Analogon.[47]

Bezüglich der Inhibition von G6PT1 zeigten die synthetisierten Analoga biologische Aktivitäten im ein- bis dreistelligen µM-Bereich auf und erwiesen sich somit um ein Vielfaches weniger potent als Mumbaistatin. Von diesen Verbindungen zeichnete sich das Derivat AD4-015 (**124**, R = 1-Naphthyl) mit der höchsten Aktivität (IC_{50} = 2.5 µM) aus. Bemerkenswerterweise induzierte dieses zudem Apoptose und Nekrose in hypoxischen mesenchymalen Stammzellen (MSC). Diese Zellen spielen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung und dem Wachstum von Glioblastomen, einer aggressiven Art von Hirntumor. Die Wirkung AD4-015 beruht dabei vermutlich auf einer Hemmung der Glukosezufuhr, die essenziell für das Überleben dieser Zellen unter den vom schnellen Tumorwachstum verursachten hypoxischen (sauerstoffarmen) Bedingungen ist.[48]

2.2.4 Fazit der bisherigen Arbeiten

Trotz des enormen pharmakologischen Potenzials von Mumbaistatin (**1**) konnte über 25 Jahre nach dessen Entdeckung immer noch kein totalsynthetischer Zugang zu diesem Molekül realisiert werden. Dennoch ist über die Zeit eine immer größere strukturelle Ähnlichkeit der synthetisierten Analoga mit dem Zielmolekül **1** zu erkennen. Als am bisher vielversprechendsten stellte sich der dabei Ansatz von *Stefan Neufeind* und *Nils Hülsken* heraus. Die fehlende benzylische Oxidation der von ihnen beschriebenen Spiroketale **85** und **99**, die in naher Verwandschaft zu Cyclomumbaistatin (**1‘**) stehen, hätte möglicherweise die

finale Ringöffnung hin zur tetra-*ortho*-substituierten Benzophenon-Struktur von Mumbaistatin ermöglichen können.

Aus den bisherigen Ansätzen kann festgehalten werden, dass der Aufbau des sterisch stark abgeschirmten tetra-*ortho*-substituierten Benzophenon-Systems und dessen späte Funktionalisierung die größten synthetischen Herausforderungen darstellen. Dies liegt nicht zuletzt an der hohen Dichte an funktionellen Gruppen im Zentrum und deren Interaktion miteinander. Zukünftige Strategien könnten deshalb darauf abzielen, eine nachträgliche Funktionalisierung der Kernstruktur zu vermeiden.

2.3 Tetra-*ortho*-substituierte Benzophenone

Tetra-*ortho*-substituierte Benzophenone finden sich als Teilstruktur in verschiedenen biologisch aktiven Naturstoffen, wie dem prominenten Proteinkinase-C-Hemmer Balanol[49] (**130**) oder dem Antibiotikum Pestalon[50] (**131**). Sie treten zudem als Schlüsselintermediate in der Totalsynthese pharmakologisch hochinteressanter Zielmoleküle, z. B. des antimikrobiellen Xanthons Tovophyllin B[51] (**132**), und als biosynthetische Vorläufer von Metaboliten wie dem Spirocoumaranon Geodin[52] (**133**) auf. Letzteres geht über eine oxidative Spirozyklisierung aus einem tetra-*ortho*-substituierten Benzophenon hervor.

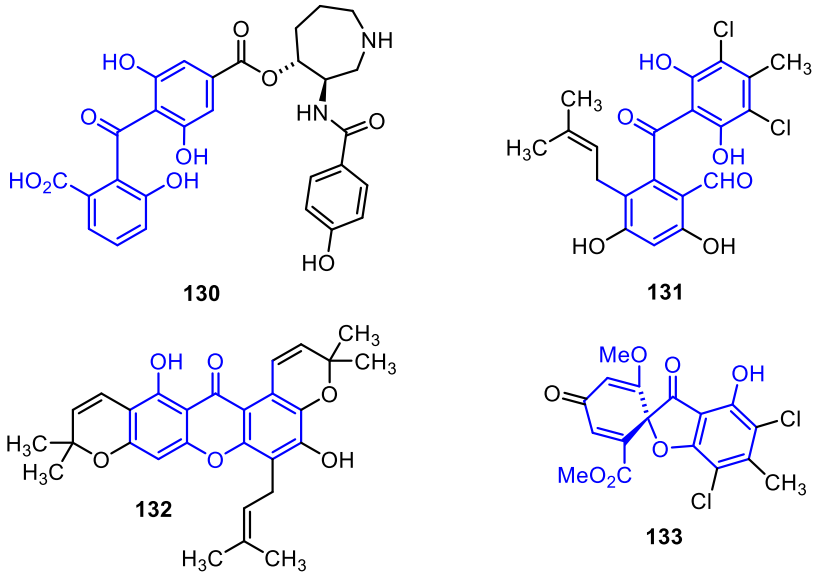
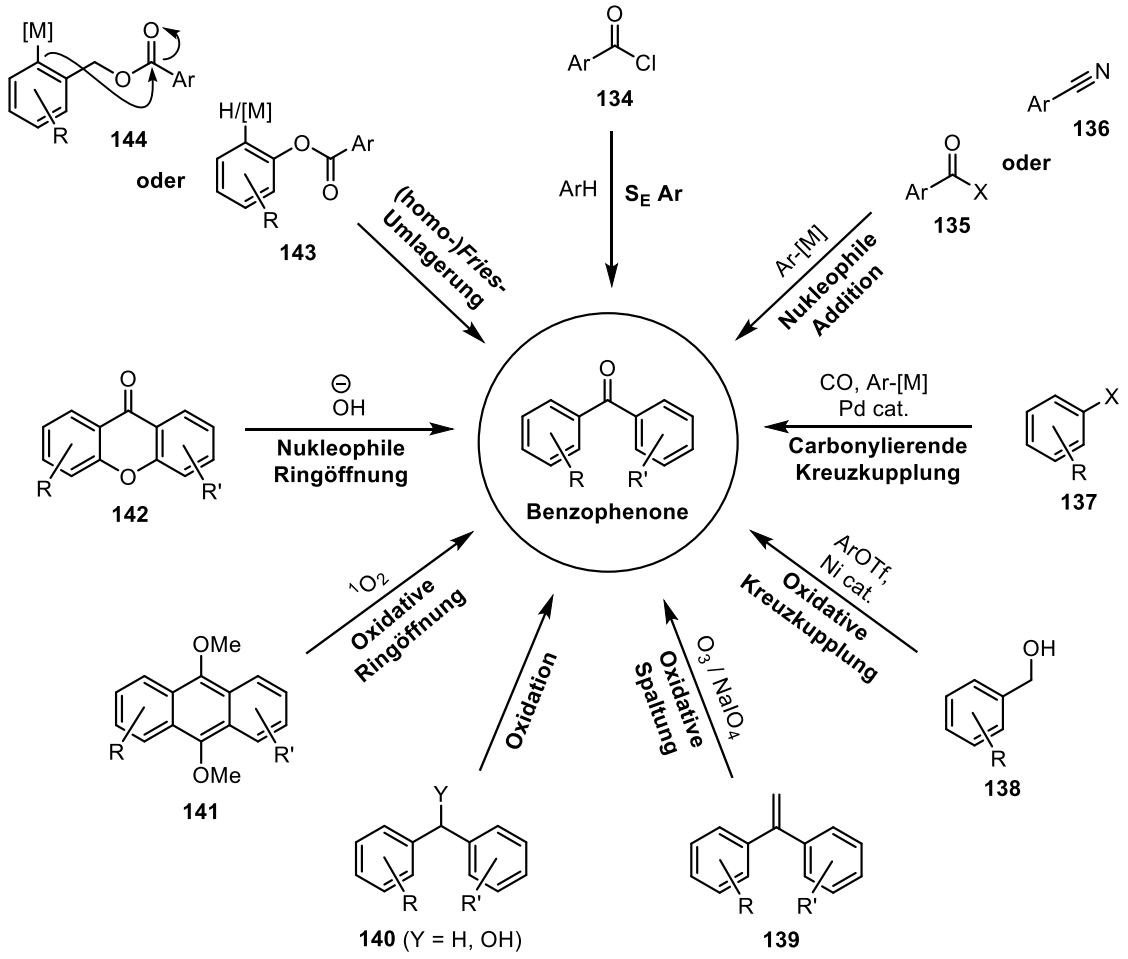


Abbildung 4 Struktur der tetra-*ortho*-substituierten Benzophenon-Naturstoffe Balanol (**130**) und Pestalon (**131**) sowie Tovophyllin B (**132**) und Geodin (**133**) mit verwandter Substruktur.

Die wichtigsten Strategien zur Synthese von Benzophenonen sind in Schema 28 zusammengefasst. Dabei stellen hochsubstituierte, sterisch anspruchsvolle Benzophenone

synthetisch eine besondere Herausforderung dar, an denen oftmals die Grenzen der bisher entwickelten Methoden deutlich werden.[53]



Schema 28 Übersicht der verbreitetsten Synthesemethoden von Benzophenonen.[53]

Allgemein lassen sich die verfügbaren Synthesestrategien in vier Kategorien einteilen, deren Grenzen teilweise verschwimmen:

1.) Addition von Aryl-Nukelophilen an Benzaldeyd- und Benzoesäure-Derivate

Hierzu zählt die klassische *Friedel-Krafts*-Acylierung von Benzoesäurechloriden (**134**) und verwandten Elektrophilen. Diese bietet zwar einen sehr einfachen Zugang zu Benzophenonen, ist aber meist auf die Verwendung von elektronenreichen Aryl-Nukleophilen angewiesen und ist auf Grund von Regioselektivitäts- und Reaktivitätsgründen oftmals nicht kompatibel mit sterisch-abgeschirmten Substraten.[54] Dagegen ermöglicht die Addition von metallierten Aryl-Nukleophilen an Benzaldehyde (**135**, X = H), Benzoesäure-Derivate (**135**, X = Cl, OR, CN) oder Benzonitrile (**136**) einen generelleren Ansatz, der auch schon mehrmals erfolgreich in der Synthese von tetra-*ortho*-substituierten Benzophenonen angewendet wurde.[55-56] Die beiden zuvor genannten Methoden werden durch die klassische *Fries*-

Umlagerung[57-58] von Arylbenzoaten (**143**) und die anionische homo-*Fries*-Umlagerung[59] als deren intramolekulare Varianten ergänzt. Insbesondere der letztgenannten Methode, die erfolgreich in der Synthese von Balanol angewendet werden konnte,[60-62] kommt eine besondere Bedeutung zum Aufbau von tetra-*ortho*-substituierten Benzophenonen zu. Hierbei versagen andere Strategien oftmals.

2.) Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen

Mit der Entwicklung der mit dem Nobelpreis honorierten, Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen ergaben sich ganz neue Möglichkeiten zur Synthese von Benzophenonen. Hier ist insbesondere die carbonylierende Kreuzkupplung von Aryl-(pseudo)halogeniden (**137**) zu nennen,[63] die gesondert in Kapitel 2.4 diskutiert wird. Weniger intuitiv hingegen ist die Ni-katalysierte (oxidative) Kupplung von Aryltriflaten mit Benzaldehyden[64] und Benzylalkoholen[65] (**138**). Zuletzt konnten durch Rh-katalysierte oxidative Arylierung von Benzaldehyden auch ein paar einfache tetra-*ortho*-susbtituierte Benzophenone aufgebaut werden, wenn auch in geringerer Ausbeute als weniger substituierte Derivate.[66]

3.) Oxidation von Diaryl-verbrückenden Systemen

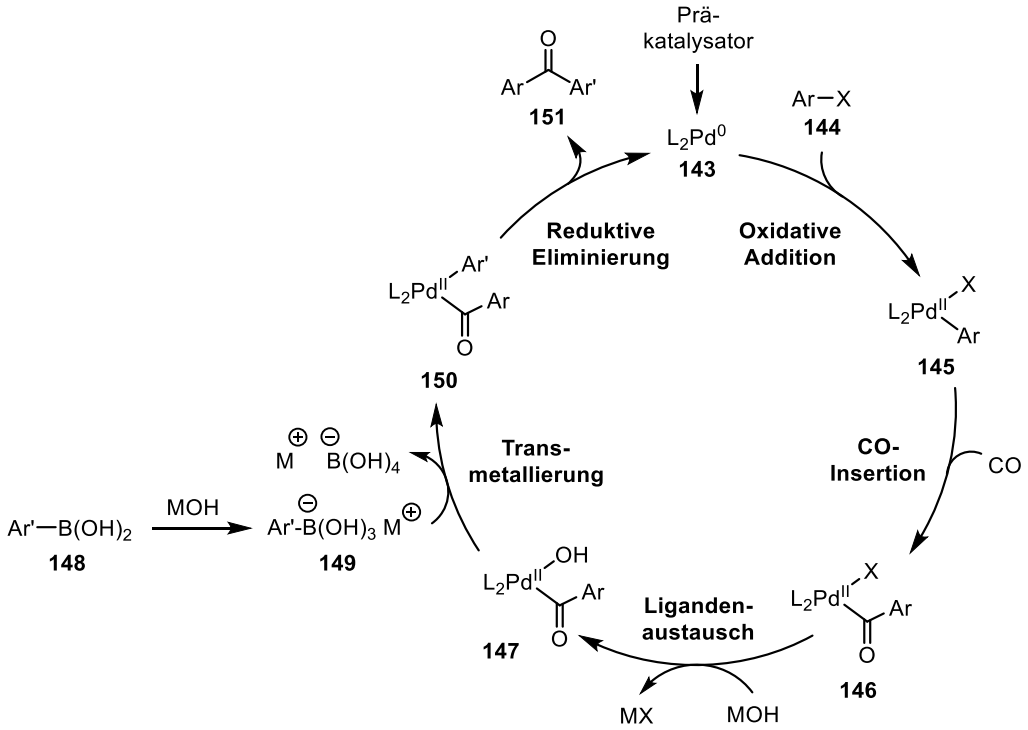
Benzophenone lassen sich auch durch oxidative Spaltung von 1,1-Diarylethenen (**139**) erhalten. Ein solches tetra-*ortho*-substituiertes System, das durch eine Pd-katalysierte, intramolekulare *Heck*-Kupplung aufgebaut wurde, konnte erfolgreich in einer Totalsynthese von Balanol (**130**) gespalten werden.[67-68] Während die Oxidation von Diarylcarbinolen (**140**, Y = OH) eine häufig genutzte Methode darstellt (auch in Kombination mit Punkt 1),[69] ist die benzylische Oxidation von Diarylmethanen (**140**, Y = H) aufgrund fehlender allgemein anwendbarer Protokolle weniger verbreitet.[70]

4.) Ringöffnung von Xanthonen und 9,10-Dimethoxy-anthracenen

Xanthone (**142**) lassen sich durch nukleophile aromatische Substitution mit Hydroxid und Alkoxid-Nukleophilen zu den entsprechenden 1,1‘-Dioxybenzophenonen öffnen.[71-72] Andere Nukelophile werden wegen ihrer zu geringen Reaktivität oder möglichen Nebenreaktionen mit der Carbonylgruppe jedoch kaum genutzt. Zudem können 9,10-Dimethoxyanthracene (**141**) photooxidativ mit Singulet-Sauerstoff gespalten werden, was für den Aufbau der tetra-*ortho*-substituierten Benzophenon-Einheit von Balanol verwendet wurde.[73-74] Bei der Ringöffnung unsymmetrisch substituierter 9,10-Dimethoxyanthracene ergeben sich jedoch Regioselektivitätsprobleme.

2.4 Carbonylierende Kreuzkupplung

Während die klassische Kreuzkupplung von Aryl(pseudo)halogeniden mit passenden Aryl-Nukleophilen Biaryle ergibt, können aus den gleichen Startmaterialien in Anwesenheit von Kohlenstoffmonoxid (CO) auch Benzophenone im Sinne einer carbonylierenden Kreuzkupplung synthetisiert werden.[75] Der Katalysezyklus unterscheidet sich dabei nur geringfügig von dem Normalfall und ist in Schema 29 exemplarisch für die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung eines Arylhalogenids **144** mit einer Arylboronsäure **148** dargestellt.



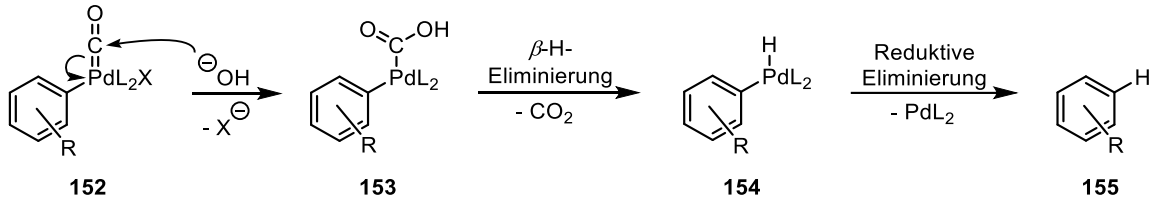
Schema 29 Katalysezyklus der Palladium-katalysierten carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung.[6, 75]

Der aktive Katalysator ist ein 14-Elektronen-Pd(0)-Komplex des Typs **143**, welcher zuvor aus einem geeigneten Pd(0)- oder Pd(II)-Präkatalysator generiert wird. Der Katalysezyklus wird durch die oxidative Addition des Arylhalogenids **144** an den Pd-Katalysator initiiert, wodurch ein 16-Elektronen-Pd(II)-Komplex **145** entsteht. Anschließend kommt es zu einer Insertion von CO in die Pd-Aryl-Bindung, die den einzigen Unterschied zur klassischen *Suzuki*-Kreuzkupplung darstellt, bevor der Halogenid-Ligand durch einen Hydroxid-Liganden ausgetauscht wird. Schließlich ermöglicht eine Basen-vermittelte Aktivierung der Boronsäure **148** die Transmetallierung des Pd-Komplexes **147** durch das Arylboronat **149**. Im letzten Schritt wird das Benzophenon **151** durch reduktive Eliminierung aus dem Komplex **150** unter Rückbildung des Pd(0)-Katalysators freigesetzt.[6, 75]

Während die CO-Insertion am schnellsten in elektronenreiche Pd-Aryl-Bindungen erfolgt, wird die Transmetallierung bei der Verwendung von elektronenarmen Elektrophilen durch

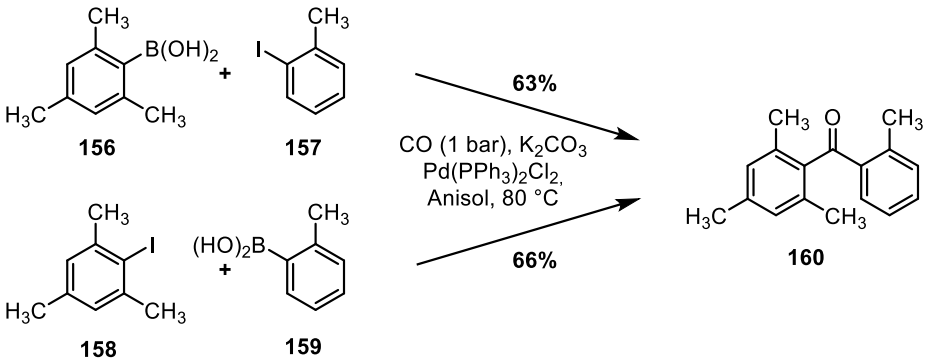
2.4 Carbonylierende Kreuzkupplung

Verringerung der Elektronendichte des Pd-Aryl-Komplexes beschleunigt.[75] Zudem erfolgt die Transmetallierung elektronenreicher Aryl-Boronsäuren schneller als bei deren elektronenarmen Gegenstücken.[76] Da die finale reduktive Eliminierung schnell ist, muss die Geschwindigkeit der CO-Insertion höher sein als die der Transmetallierung, um eine selektive Carbonylierung erreichen zu können. Durch Erhöhung des CO-Drucks kann die CO-Insertion zwar beschleunigt werden, gleichzeitig kann dies aber auch zur Deaktivierung des Pd-Katalysators führen.[77] Als weitere Nebenreaktion kann eine Protodehalogenierung durch den Angriff eines Hydroxid-Ions an einen Pd-Carbonyl-Komplex des Typs **152** im Sinne einer *Hieber*-Basenreaktion auftreten (Schema 30).[78] All diese Faktoren erfordern eine präzise Einstellung der Reaktionsbedingungen und der elektronischen Struktur der Kupplungspartner und des Katalysators.[79]



Schema 30 Reaktionsmechanismus der *Hieber*-Basenreaktion des Pd-Carbonyl-Komplexes **152**.[78]

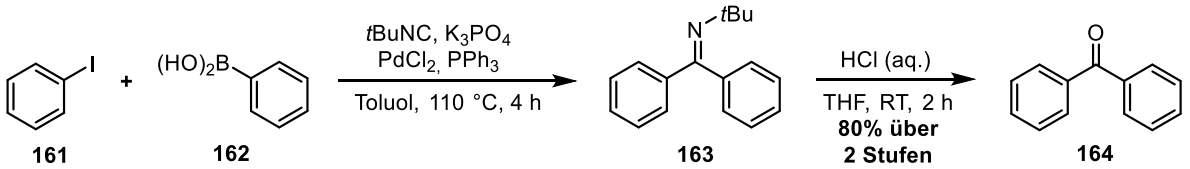
Eines der ersten Beispiele für die Synthese von Benzophenonen mittels einer carbonylierenden Kreuzkupplung geht auf die Gruppe von *Suzuki* zurück, dem Namensgeber der gleichnamigen *Suzuki*-Kupplung. Sowohl elektronenreiche als auch elektronenarme Aryl-Iodide konnten Pd-katalysiert unter atmosphärischen CO-Druck mit verschiedenen Aryl-Boronsäuren gekuppelt werden.[77] Diese Methode mündete schließlich in der Synthese des tri-*ortho*-substituierten Benzophenons **160** ausgehend sowohl von der di-*ortho*-substituierten Aryl-Boronsäure **156** als auch von dem di-*ortho*-substituierten Aryl-Iodid **158** (Schema 31).[75]



Schema 31 Synthese des tri-*ortho*-substituierten Benzophenons **160** mittels einer carbonylierenden Kreuzkupplung nach *Suzuki et al*.[75]

Die Kupplung von Aryl-Bromiden und Aryl-Triflaten unter den gleichen Bedingungen war hingegen stark limitiert. Dieses Problem ließ sich teilweise durch den Zusatz von Kaliumiodid zur Beschleunigung der CO-Insertion und Unterdrückung von Biaryl-Nebenprodukten lösen. Dabei drängt der sterisch anspruchsvolle Iodid-Ligand den CO-Liganden aus der Koordinationssphäre des Pd-Komplexes und begünstigt somit die Insertion in die Pd-Aryl-Bindung. Die Carbonylierung elektronenarmer Systeme wie 1-Brom-4-nitrobenzol oder die Synthese tri-*ortho*-substituierter Benzophenone aus den zu Schema 31 analogen Aryl-Bromiden lief trotzdem nur in geringer Ausbeute ab.[75]

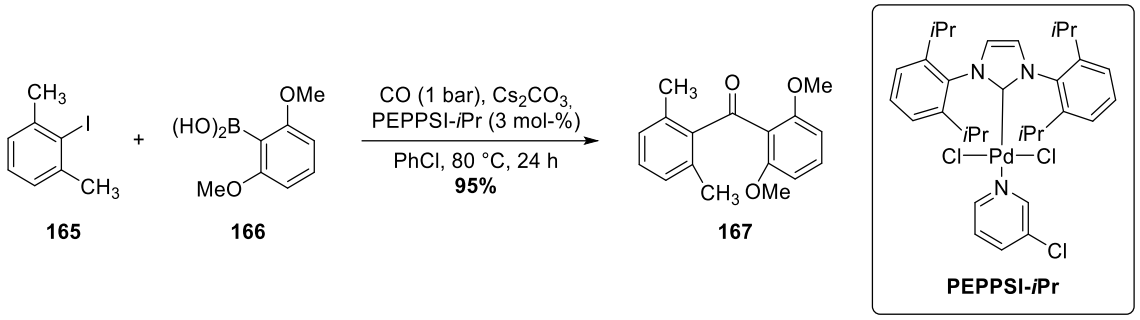
Neuere Entwicklungen zielen einerseits auf eine höhere Wiederverwendbarkeit der Pd-Katalysatoren durch deren Einbettung in Nanopartikel und Polymer-Matrizen ab. Andererseits wird auf Grund der hohen Toxizität von CO-Gas nach alternativen, weniger gefährlichen CO-Quellen gesucht.[79] Hier sind beispielsweise Metallcarbonyle wie $Mo(CO)_6$[80] oder die von *Skydstrup et al.* entwickelten, metallfreien COGen und SilaCOGen Systeme zu nennen.[81] Im gleichen Zug ist auch die Verwendung von Isonitrilen als isoelektronische CO-Surrogate interessant geworden. *Yang* und Kollegen konnten durch die Pd-katalysierte Reaktion von Iodphenol (**161**) mit Phenylboronsäure (**162**) in Gegenwart von *tert*-Butylisonitril das Imin **163** synthetisieren, das anschließend zum Benzophenon (**164**) hydrolysiert werden konnte (Schema 32). Diese Methodik konnte auf die Synthese verschiedener substituierter Benzophenone übertragen werden, die jedoch nicht über mono-*ortho*-substituierte Beispiele hinausgingen.[82]



Schema 32 Indirekte „carbonylierende“ *Suzuki*-Kupplung unter Verwendung von *tert*-Butyl-isonitril als CO-Ersatz nach *Yang et al*.[82]

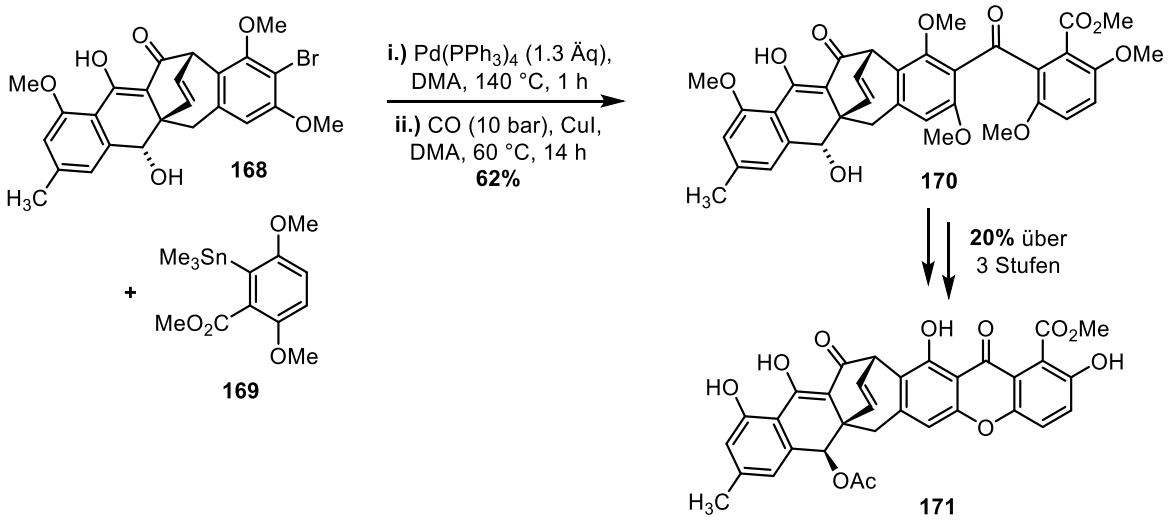
Beispiele zur Synthese tetra-*ortho*-substituierter Benzophenone mittels einer carbonylierenden Kreuzkupplung sind hingegen rar. Die Gruppe von *Martin* entwickelte ein generelles Protokoll zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung di-*ortho*-substituierter Aryliodide unter Verwendung eines Pd-Carben-Komplexes.[83] Neben verschiedenen di- und tri-*ortho*-substituierten Benzophenonen konnte so auch das tetra-*ortho*-substituierte Benzophenon **167** aus **165** und **166** in exzellenter Ausbeute synthetisiert werden (Schema 33). Die Kupplung von 2-Iod-1,3,5-Trimethoxyphenol mit **166** lief hingegen in deutlich schlechterer Ausbeute von 33% ab, was durch eine gehemmte oxidative Addition des deutlich elektronenreicheren Elektrophils erklärt wird.

2.4 Carbonylierende Kreuzkupplung



Schema 33 Synthese des tetra-*ortho*-substituierten Benzophenons **167** mittels Pd-katalysierter carbonylierender *Suzuki*-Kupplung nach *Martin et al.*[83]

Zuletzt nutzten *Pronin* und Mitarbeiter eine carbonylierende *Stille*-Kupplung als Schlüsselreaktion in ihrer Totalsynthese von Acromoxanthon A (**171**) (Schema 34). Dazu mussten jedoch stöchiometrische Mengen an $Pd(PPh_3)_4$ verwendet werden, um zunächst eine quantitative oxidative Addition des Arylbromids **168** zu erreichen, bevor die weiteren Kupplungsreagenzien zugegeben werden konnten. Das so erhaltene tetra-*ortho*-substituierte Benzophenon **170** konnte in wenigen Stufen in das Zielmolekül transformiert werden.[84]

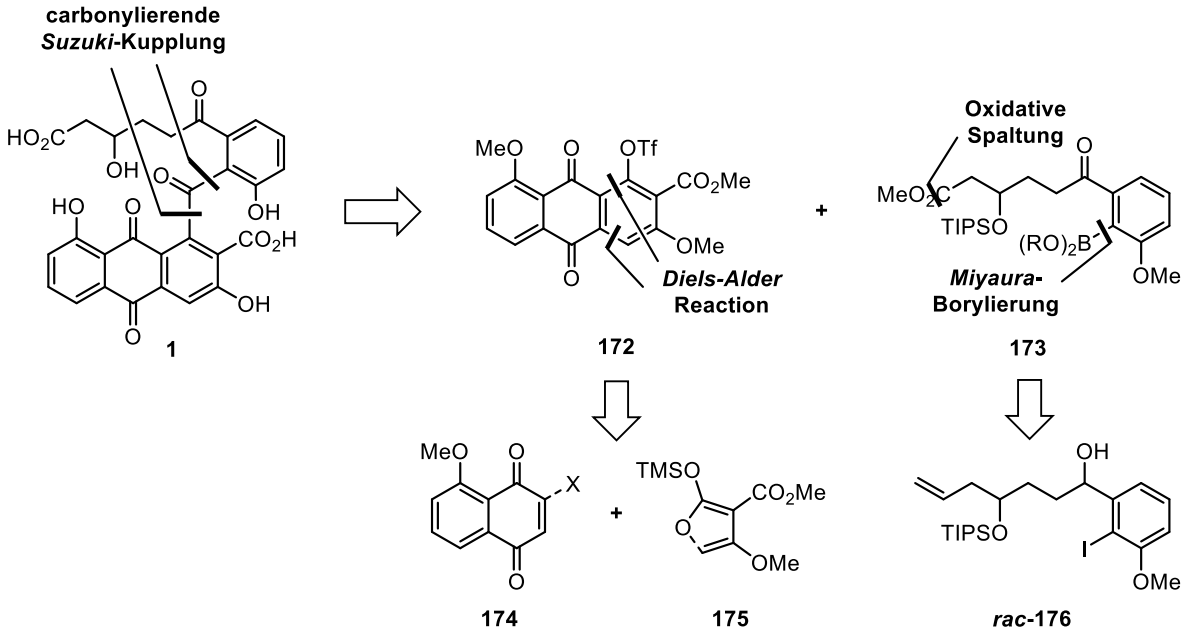


Schema 34 Synthese von Acromoxanthon A (**171**) über eine carbonylierende *Stille*-Kupplung nach *Pronin et al.*[84]

3 Konzeption und Aufgabenstellung

Seine außergewöhnlichen biologischen Eigenschaften als potenter G6P-T1-Inhibitor machen Mumbaistatin (**1**) zu einem hoch interessanten Ziel für die chemische Totalsynthese. Insbesondere könnten über einen solchen Weg die benötigten Substanzmengen für weitergehende biologische Tests und für eine etwaige pharmazeutische Anwendung bereitgestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit sollten drei verschiedene Ansätze zur Totalsynthese von Mumbaistatin (**1**) verfolgt werden. Auf Basis der in Schema 35 dargestellten Retrosynthese wurde zunächst eine vollkommen neue Synthesestrategie erarbeitet. Im Zentrum dieser Überlegungen stand die Idee, das vollständig funktionalisierte Mumbaistatin-Grundgerüst, insbesondere dessen tetra-*ortho*-substituierte Benzophenon-Struktur, in einem einzigen Kupplungsschritt aufzubauen. Somit würde die Notwendigkeit einer nachträglichen benzylischen Oxidation, welche den Schwachpunkt vorheriger Strategien darstellt, wegfallen. Als Schlüsselreaktion wurde hier eine carbonylierende *Suzuki*-Kupplung eines Südbaustein-Elektrophils **172** und eines Nordbaustein-Nukleophils **173** in Betracht gezogen.

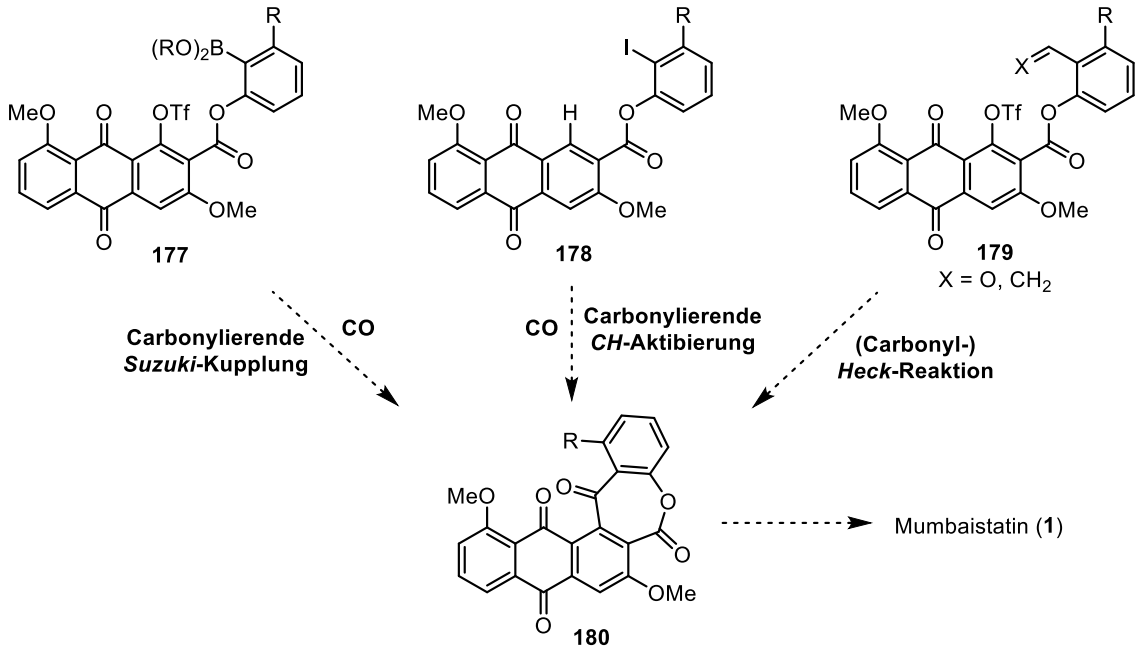


Schema 35 Retrosynthetische Analyse von Mumbaistatin (**1**), auf die die vorliegende Arbeit aufbaut.

Der Südbaustein **172** könnte analog zu dem von *Stefan Neufeind* beschriebenen Anthrachinon **76** (vgl. Kapitel 2.2.1)[43] mittels einer *Diels-Alder*-Reaktion synthetisiert werden. Die Schwierigkeit liegt hier in der Differenzierung der unterschiedlichen Oxy-Substituenten, weswegen ein bereits *O*-methyliertes, weniger reaktives Naphthochinon **174** als Dienophil anvisiert wurde. Als Dien kam ein Furan oder ein davon abgeleitetes

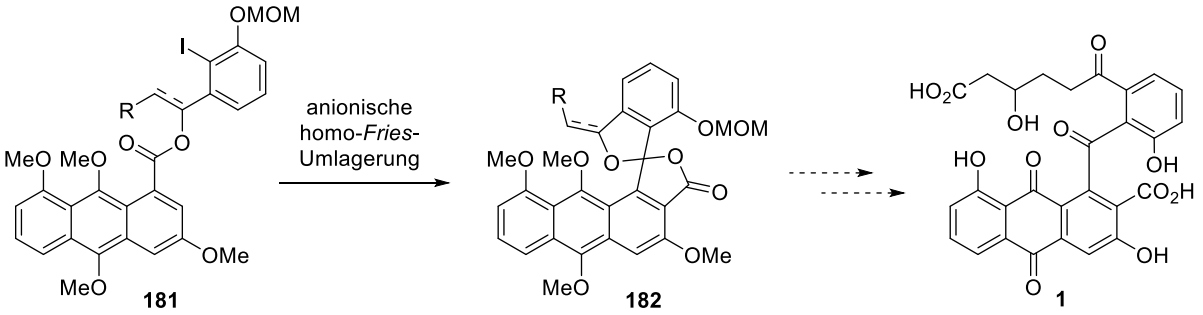
offenkettiges Analog des Typs **175** in Frage. Der Nordbaustein **173** könnte hingegen auf das aus der Doktorarbeit von *Nils Hülsken* bekannte Molekül ***rac*-176** (OMe statt OMOM) zurückgeführt werden.[45] Zusätzlich zur Oxidation des Benzylalkohols wäre hier noch eine oxidative Spaltung des terminalen Olefins und eine *Miyaura*-Borylierung des Aryliodids notwendig.

Statt einer intermolekularen Kupplung von Nord- und Südbaustein war auch eine Vorverknüpfung der beiden Bausteine in Form der Phenolester **177 – 179** mit nachfolgendem intramolekularem Aufbau des tetra-*ortho*-substituierten Benzophenons denkbar (Schema 36). Neben der bereits angesprochenen carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung kam auch eine carbonylierende *CH*-Aktivierung in Frage. Als letzte Option wurde eine intramolekulare (Carbonyl-)*Heck*-Reaktion in Betracht gezogen. Das Kupplungsprodukt **180** könnte dann durch Verseifung und Entschützung in Mumbaistatin (**1**) überführt werden.



Schema 36 Intramolekulare Kupplungsstrategien zur Synthese von Mumbaistatin (**1**).

Ein weiterer Aspekt dieser Arbeit betraf die Weiterentwicklung der von *Stefan Neufeind* und *Nils Hülsken* etablierten Synthesestrategie (Schema 37).[44] Als zentrale Problemstellung sollte die bisher fehlgeschlagene Umwandlung der nach der anionischen homo-*Fries*-Umlagerung erhaltenen Spiroketale des Typs **182** in Mumbaistatin (**1**) behandelt werden. Zum Beispiel könnte durch die Verwendung eines Enolesters in dieser Zyklisierungsreaktion die problematische nachträgliche benzylische Oxidation vermieden werden. Einen weiteren Ansatzpunkt stellte die Öffnung des spirozyklischen Systems dar, durch die diese benzylische Oxidation ermöglicht werden könnte.



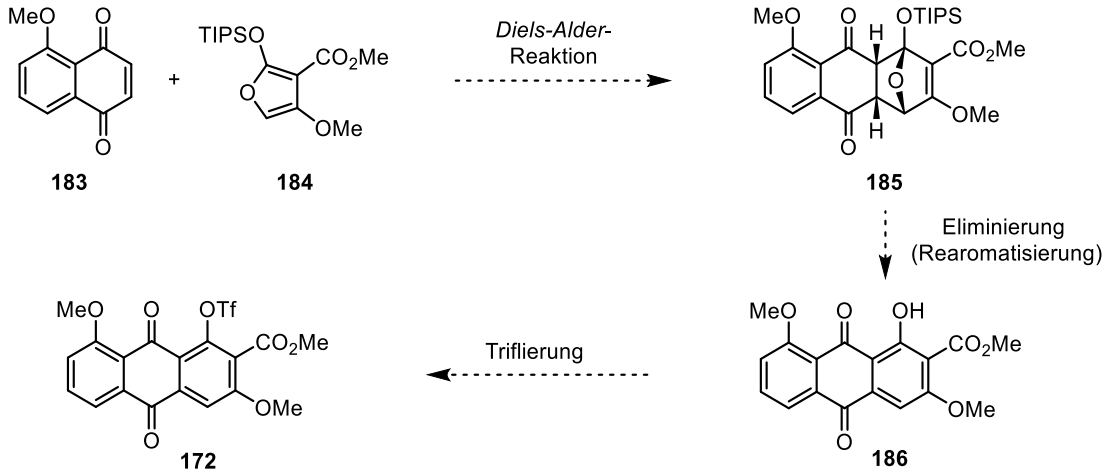
Schema 37 Mögliche Synthese von Mumbaistatin (**1**) aus einem Spiroketal **182**, das durch eine anionische homo-*Fries*-Umlagerung eines Esters **181** erhalten werden kann.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Strategie A: Carbonylierende *Suzuki*-Kupplung

4.1.1 Synthese von Südbaustein-Derivaten

Gemäß der in Schema 35 gezeigten Retrosynthese wurde zunächst nach einem Zugang zu dem Südbaustein **172** gesucht. Hierfür wurde eine *Diels-Alder* Reaktion zwischen *O*-Methyljuglon (**183**, Dienophil) und dem Furan **184** (Dien) anvisiert (Schema 38). Nachfolgende Eliminierung des primären Cycloadditionsprodukts **185** würde unter Rearomatisierung zu dem Anthrachinon **186** führen und hieraus könnte durch Triflierung der Phenol-Funktion der gewünschte Südbaustein **172** erhalten werden. Für eine selektive Triflierung ist die Schützung der übrigen Phenol-Funktionen in Form der respektiven Methyl-Ether zwingend notwendig.



Schema 38 Geplante Synthese des Südbausteins **172**.

Der elektronische Einfluss verschiedener Substituenten auf die zu erwartende Regioselektivität der *Diels-Alder* Reaktion zwischen Juglon (**187**) bzw. *O*-Methyljuglon (**183**) und dem Dien **184** wird in Abbildung 5 analysiert. Nach der Grenzorbital-Theorie verläuft die *Diels-Alder*-Reaktion bei größtmöglicher Überlappung zwischen $HOMO_{Dien}$ und $LUMO_{Dienophil}$ am schnellsten.[85] Dies korreliert mit einer bevorzugten Bindungsknüpfung zwischen dem nukleophileren Ende des Diens und der elektrophileren Seite des Dienophils, da die HOMO- bzw. LUMO-Koeffizienten an diesen beiden Position in der Regel am größten sind.

4.1 Strategie A: Carbonylierende Suzuki-Kupplung

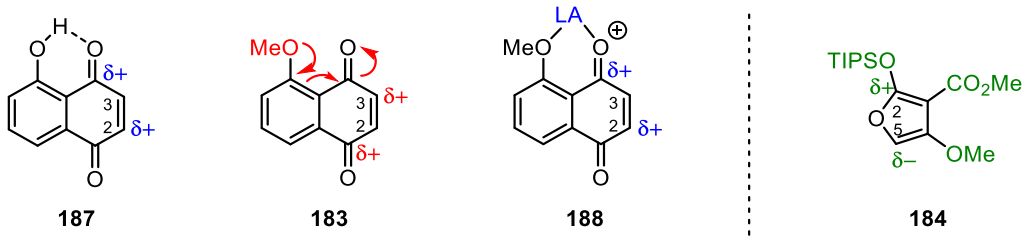
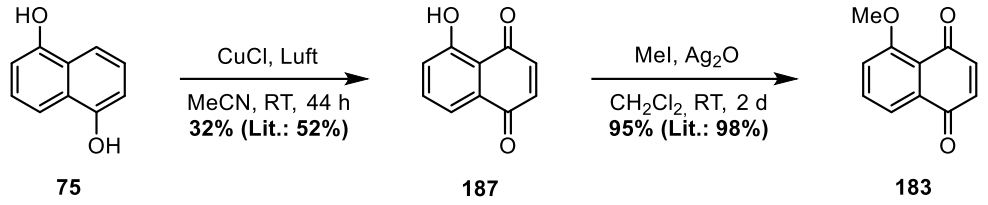


Abbildung 5 Polarisations-Analyse der Dienophile **187**, **183** und **188** und des Diens **184**.

Im Fall des elektronenreichen Diens **184** bewirken die drei grün markierten Substituenten durch elektronische Effekte eine negative Polarisierung an C-5 und eine positive Polarisierung an C-2. Auf der anderen Seite ist das Dienophil **187** durch eine intramolekulare H-Brücke und damit einhergehender Aktivierung des *Michael*-Systems an C-2 stärker posititv polarisiert als an C-3. Dadurch wird eine bevorzugte Bindungsknüpfung zwischen C-5_{Dien} – C-$2_{Dienophil}$ und C-2_{Dien} – C-$3_{Dienophil}$ erwartet. Diese Vorhersage wird durch experimentelle Ergebnisse unterstützt[86-87] und die Verwendung von *Lewis*-Säuren wie BF_3[87] oder $B(OAc)_3$[88] führt zu einer weiteren Erhöhung der Regioselektivität.

Durch Wegfall der intramolekularen H-Brücke und zusätzlicher Resonanz-Deaktivierung der nördlichen Carbonylgruppe ergibt sich für das geschützte Dienophil **183** eine zu **187** umgekehrte Polarisierung.[86, 89] Die resultierende Regioselektivität wäre komplementär zu der in Schema 38 gewünschten Orientierung von Dien und Dienophil. Gleichzeitig ergibt sich daraus eine geringere Reaktivität des Dienophils.[90] Diese Problemstellung sollte durch Koordination einer *Lewis*-Säure an das Dienophil (**188**) gelöst werden. Die erhöhte Basizität der von der Resonanzdeaktivierung betroffenen nördlichen Carbonylgruppe und die zusätzliche Chelatisierung durch die benachbarte Methoxy-Gruppe sollte die Koordination einer *Lewis*-Säure in der gezeigten Position bevorzugen.[91] Elektronisch würde dadurch eine zum Dienophil **187** vergleichbare Situation geschaffen werden, was zur der gewünschten Regioselektivität führen würde.

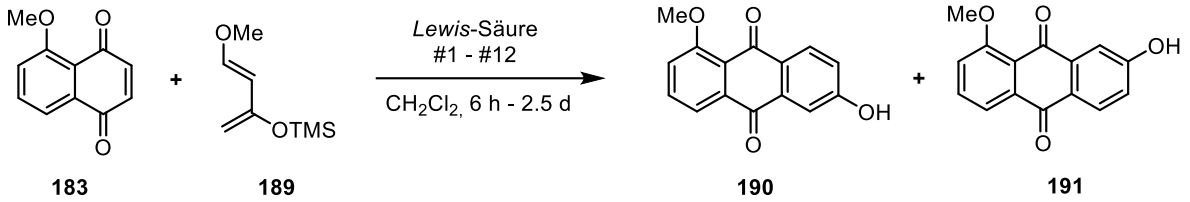
Gemäß dieser Arbeitshypothese untersuchte *J. Gützlaff* im Rahmen ihrer Bachelorarbeit den Einfluss von verschiedenen Lewis-Säuren auf die Regioselektivität der *Diels-Alder* Reaktion von **183**.[92] Dieses wurde zunächst über eine zweistufige Sequenz nach *Tietze et al.* synthetisiert (Schema 39). Zuerst wurde Juglon (**187**) durch Kupfer-vermittelte aerobe Oxidation von 1,5-Dihydroxynaphthalin (**75**) in moderater Ausbeute hergestellt.[93] Anschließend konnte das Oxidationsprodukt mit Methyliodid unter Verwendung von Silber(I)oxid als Base in **183** überführt werden.[86] Andere, kostengünstigere Basen wie Kaliumcarbonat erwiesen sich auf Grund der Zersetzung des Startmaterials als nicht geeignet.



Schema 39 Synthese von *O*-Methyljuglon (**183**) nach *Tietze et al*.[86, 93]

Die *Diels-Alder* Reaktion von **183** mit *Danishefsky's* Dien (**189**) wurde als Modell-Reaktion für die Untersuchungen zur Regioselektivität gewählt und es wurde ein Screening verschiedener *Lewis*-Säuren durchgeführt (Tabelle 1).[92]

Tabelle 1 Untersuchungen von *J. Gützlaff* zur Regioselektivität der *Diels-Alder* Reaktion von *O*-Methyljuglon (**183**) und *Danishefsky's* Dien unter dem Einfluss verschiedener *Lewis*-Säuren.[92]



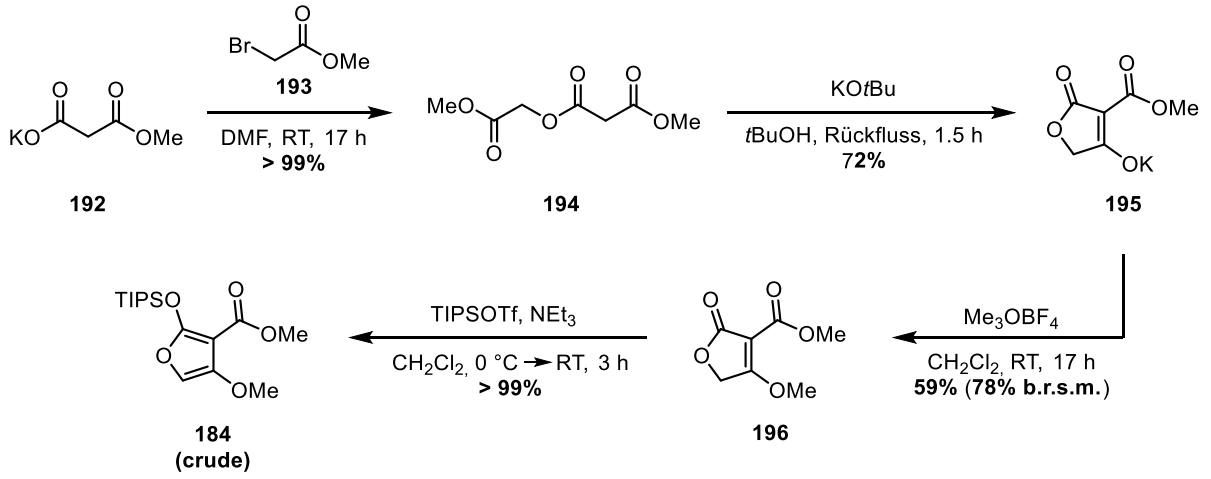
#	*Lewis*-Säure	Ladung [mol-%]	Ansatz [mmol]	T [°C]	Verhältnis[a] 190 : 191
1	-	-	0.10	-78	1 : 9
2	$BF_3 \cdot OEt_2$	15	0.10	-78	Zersetzung
3	$TiCl_4$	15	0.20	-78	Zersetzung
4	I_2	15	0.20	-78	Zersetzung
5	$Sc(OTf)_3$	15	0.40	-78	Zersetzung
6	$Fe(OTf)_3$	15	0.40	-78	Zersetzung
7	$Cu(OTf)_2$	15	0.40	-78	Zersetzung
8	$AlCl_3$	15	0.10	-78	1 : 4
9	$AlCl_3$	100	0.40	-41	Zersetzung
10	$ZnCl_2$	15	0.10	-78	1 : 4
11	$ZnCl_2$	100	0.40	-41	1 : 3
12	$ZnCl_2$	100	0.40	-18	1 : 4

[a] aus dem Integralverhältnis geeigneter Peaks im ^{1}H NMR des Rohproduktes berechnet.

In Abwesenheit einer *Lewis*-Säure läuft die *Diels-Alder* Reaktion erwartungsgemäß mit einer hohen Selektivität für das ungewünschte Regioisomer **191** ab (Eintrag 1). Während die

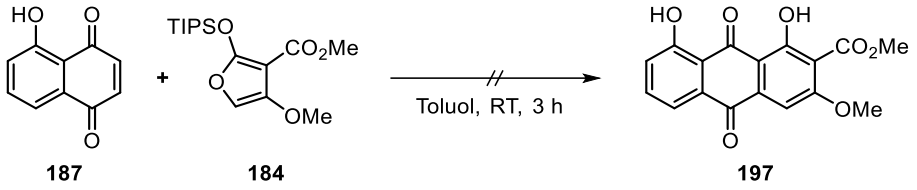
meisten *Lewis*-Säuren die Zersetzung der Startmaterialien zur Folge hatten (Einträge 2-7), konnte der Anteil des gewünschten Regioisomers **190** durch Verwendung von $AlCl_3$ und $ZnCl_2$ gesteigert werden (Einträge 8, 10-12). Entgegen der aufgestellten Hypothese konnte jedoch keine Bevorzugung für **190** erreicht werden.

Parallel zu diesen Untersuchungen konnte das Dienophil **184** in einer vierstufigen Sequenz ausgehend von Kalium-Monomethylmalonat (**192**) synthetisiert werden (Schema 40). **192** konnte in Analogie zu einer Vorschrift von *Mulzer et al.*[94] durch Reaktion mit Bromessigsäure-Methylester (**193**) quantitativ in den Malonsäurediester **194** überführt werden. Basen-vermittelte *Dieckmann*-Cyclisierung nach einem Protokoll von *Stevenson et al.*[95] lieferte daraus das Kaliumtetronat **195** in guter Ausbeute, welches durch nachfolgende Methylierung mit *Meerwein*-Salz zum vinylogen Ester **196** umgesetzt wurde. Hierbei wurden 24% der korrespondieren Tetronsäure als Nebenprodukt erhalten. Die geplante Silylierung konnte schließlich unter Verwendung von TIPSOTf mit quantitativem Umsatz vollzogen werden. Die Aufreinigung des cyclischen Diens **184** war jedoch nicht erfolgreich, da die Substanz selbst auf ultra-pure Silica hydrolysierte und eine destillative Aufreinigung ebenfalls fehlschlug. Deshalb konnte **184** im Folgenden nur ohne weitere Aufreinigung verwendet werden, wobei hauptsächlich verschiedene Silyl-Verunreinigungen im Rohprodukt verblieben sind.



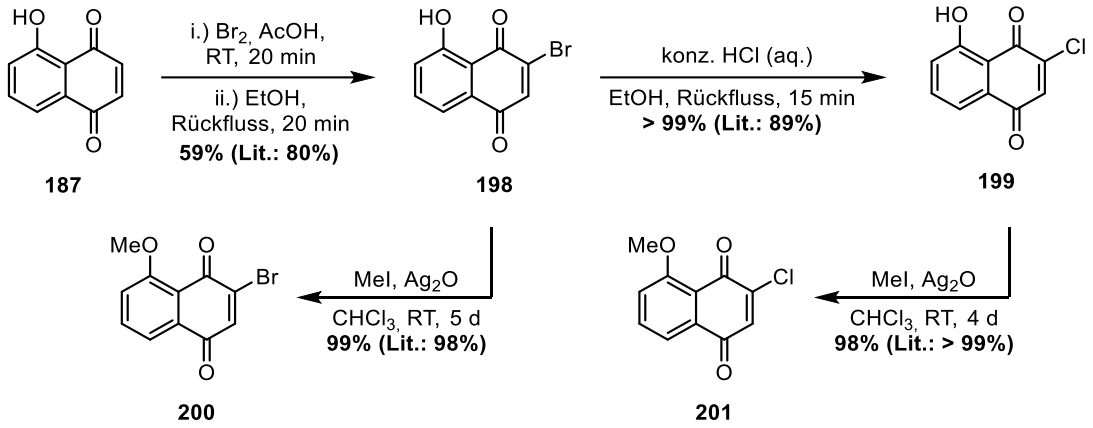
Schema 40 Vierstufige Synthese des cyclischen Diens **184**.

Auf Grund des offenen Regioselektivitätsproblems des Dienophils **183** wurde die *Diels-Alder*-Reaktion von **184** stattdessen an Juglon (**187**) getestet (Schema 41). Dies führte jedoch zu Zersetzung von **187**, während das Dien **184** intakt blieb. Ob dieses Resultat aus Verunreinigungen des Diens folgt, oder ob andere Ursachen für die Zersetzung vorliegen, ist nicht geklärt.



Schema 41 Nicht erfolgreiche *Diels-Alder*-Reaktion des Diens **184**.

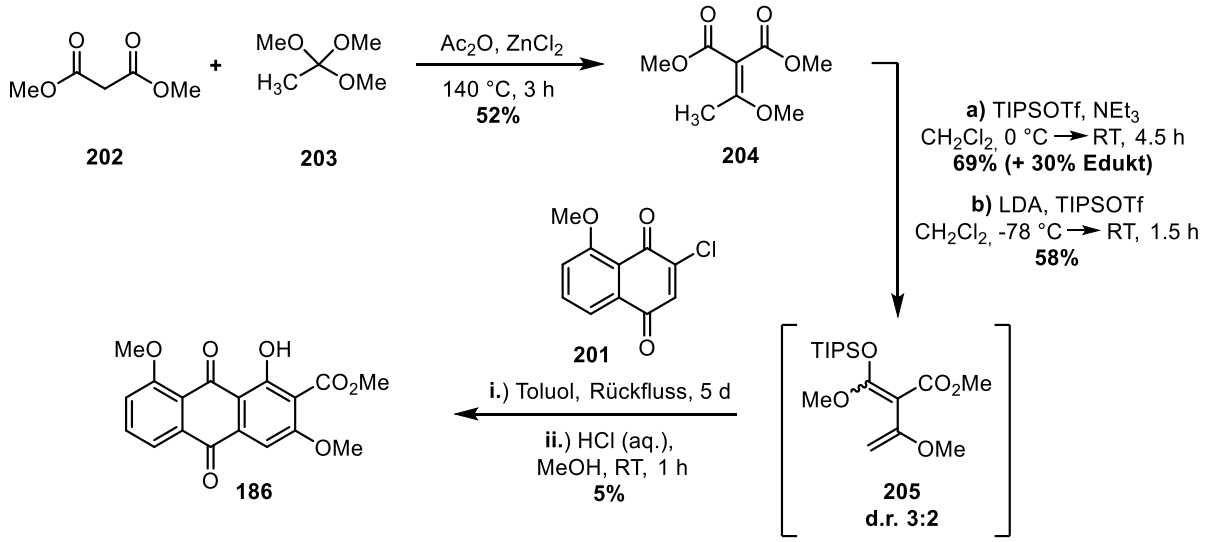
Die oben beschriebenen Fehlschläge machten eine Modifizierung der *Diels-Alder* Strategie zur Synthese des Anthrachinons **186** notwendig. Zum einen wurde die Installation eines regiochemischen Ankers in das Dienophil in Form eines Halogen-Atoms[96] ins Auge gefasst. Durch regioselektive Monobromierung von **187** nach einer Vorschrift von *Tietze et al.*[93] konnte 3-Bromjuglon (**198**) in moderater Ausbeute erhalten werden (Schema 42). Dieses konnte durch Reaktion mit konz. Salzsäure weiter zum 3-Chlorjuglon (**199**) umgesetzt werden.[97] Eine direkte Chlorierung[44] von **187** wurde auf Grund der hohen Toxizität von Chlorgas und fehlender apparativer Ausstattung vermieden. Die Methylschützung der freien Phenol-Gruppen von **198** und **199** konnte erneut mittels Methyliodid und Silber(I)-oxid verwirklicht werden.[97]



Schema 42 Synthese der Dienophile **200** und **201** nach *Tietze et al.*[93, 97]

Als möglicher Reaktionspartner konnte das acyclische Dien **205** in einer zweistufigen Sequenz synthetisiert werden (Schema 43). Zunächst wurde eine *Knoevenagel*-artige Kondensation von Trimethylorthoacetat (**203**) an Dimethylmalonat (**202**) nach einer Methode von *Wurster et al.* vorgenommen.[98] Die Behandlung des resultierenden vinylogen Esters **204** mit TIPSOTf und NEt_3 (Methode A) lieferte zwar das gewünschte Dien **205** als Mischung zweier Diastereomere, das ^{1}H-NMR zeigte jedoch noch die Anwesenheit von ca. 30% Edukt und weiteren Silyl-Verunreinigungen. Sowohl ein unvollständiger Umsatz von **205** als auch eine partielle Hydrolyse während der Aufarbeitung oder durch das NMR-Lösungsmittel ($CDCl_3$) können hier als mögliche Ursachen in Betracht gezogen werden. Eine Wiederholung der Reaktion mit einem geringfügig höheren Überschuss an TIPSOTf (1.2 vs 1.1 Äq.) und

längerer Reaktionszeit (26 h) führte zur teilweisen Umesterung der Methylester zu den entsprechenden TIPS-Estern.



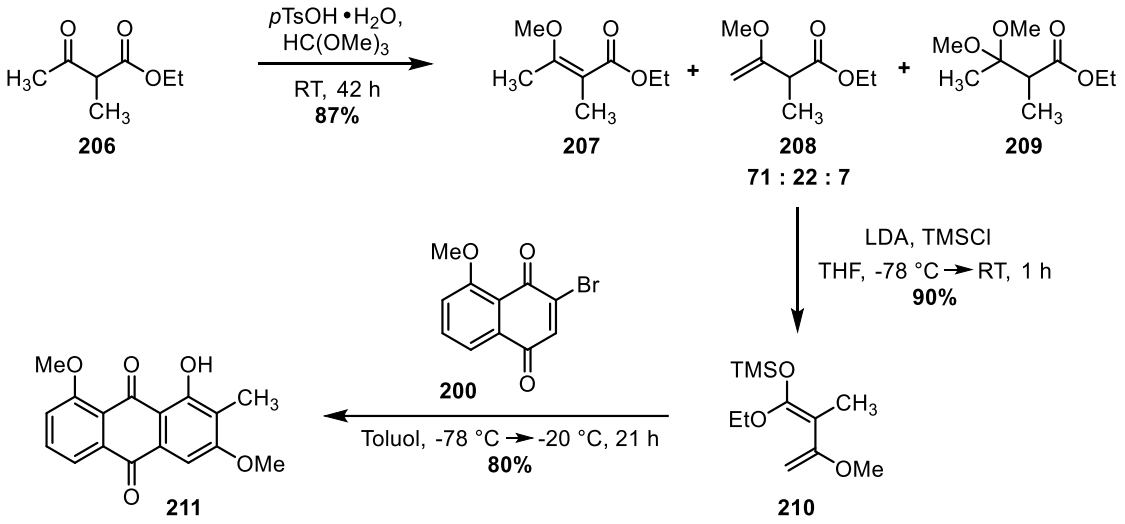
Schema 43 Synthese des Südbaustein-Vorläufers **186** über eine *Diels-Alder*-Reaktion.

Da eine Aufreinigung von **205** auf Grund von dessen Labilität nicht erfolgreich war, wurde stattdessen eine andere Syntheseprozedur mit LDA als Base getestet (Methode B). Das Dien **205** konnte dadurch zwar nur in moderater Ausbeute erhalten werden, jedoch konnten durch inerte Filtration des Rohproduktes in *n*-Pentan die meisten Nebenprodukte entfernt werden und das resultierende Produkt enthielt hauptsächlich nur noch Silyl-Verunreinigungen (^{1}H-NMR in Toluol-d^8). Das Diastereomerenverhältnis stellte sich als annähernd identisch heraus.

Das nach Methode A präparierte Dien **205** konnte schließlich bei hohen Temperaturen mit dem Dienophil **201** zur Reaktion gebracht werden. Eine Reaktionskontrolle via GC-MS nach 1.5 Tagen lässt darauf schließen, dass die Reaktion nur sehr langsam verlief, da noch beide Edukte vorhanden waren. Interessanterweise reagierte eines der beiden Dien-Diastereomere deutlich schneller als das andere, was auf einen hohen Einfluss der sterischen Abschirmung durch die TIPS-Gruppe hindeutet. Nach einer Reaktionsdauer von 5 Tagen und anschließender Hydrolyse des primären *Diels-Alder*-Reaktionsproduktes konnte das Anthrachinon **186** jedoch nur in einer geringen Ausbeute von 5% isoliert werden. Nachfolgende Versuche, das sterisch weniger anspruchsvollere TMS-Analogon von **205** zu isolieren und zur Reaktion zu bringen, schlugen auf Grund von dessen schneller Hydrolyse fehl.

Wegen der Reaktionsträgheit des Diens **205** wurde eine alternative Syntheseroute für **186** über das Anthrachinon **211** angestrebt. Der Einsatz eines elektronenreicheren und sterisch weniger anspruchsvolleren Diens **210** könnte die geplante *Diels-Alder*-Reaktion erheblich

beschleunigen. **210** konnte in zwei Schritten analog zu *Roush et al.*[99] synthetisiert werden (Schema 44). Die säurekatalysierte Reaktion von 2-Methylacetessigsäure-Ethylester (**206**) mit Trimethylorthoformiat lieferte nach destillativer Aufreinigung eine Mischung der vinylogen Ester **207** und **208** sowie des Acetals **209**. Behandlung der Mischung mit LDA und TMSCl lieferte das saubere Dien **210** und die folgende *Diels-Alder*-Reaktion mit dem Dienophil **200** konnte in hoher Ausbeute durchgeführt werden.



Schema 44 Synthese des elektronenreicheren Diens **210** und dessen erfolgreiche *Diels-Alder*-Reaktion zur Synthese des Anthrachinons **211**.

Da bei der *Diels-Alder*-Reaktion, wie zuvor diskutiert, prinzipiell zwei Regioisomere auftreten können, wurde die Konstitution des Produktes **211** nicht nur durch 2D-NMR-Studien, sondern auch durch eine Röntgenkristallstruktur eindeutig belegt (Abbildung 6). Das andere mögliche Regioisomer wurde nicht beobachtet.

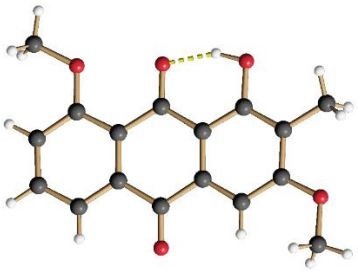
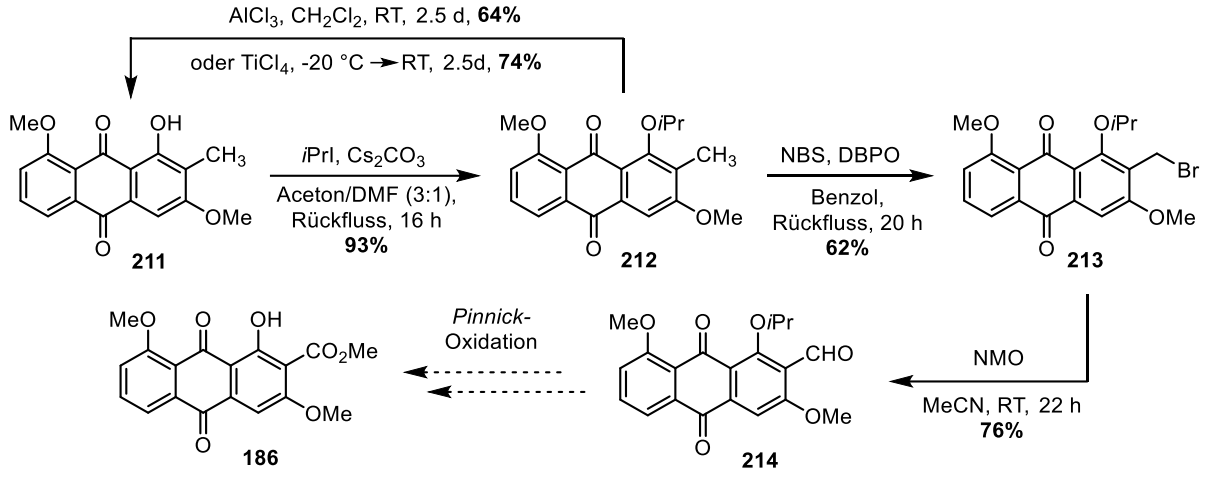


Abbildung 6 Struktur von **211** im kristallinen Zustand.

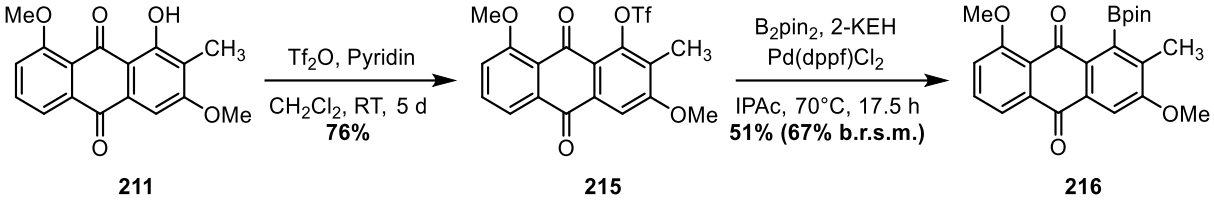
Für die nachträgliche Oxidation der benzylischen Methylgruppe zum entsprechenden Carbonsäure-Ester **186** wurde eine Schützung des freien Phenols **211** in Form des *Iso*propylethers **212** vorgenommen (Schema 45). Dieser konnte im 0.10 mmol Maßstab durch *Lewis*-Säuren wie $AlCl_3$[100] oder $TiCl_4$[101] wieder entschützt werden, ohne die

vorhandenen Arylmethylether zu beeinflussen. **212** konnte anschließend mit NBS in benzylischer Position bromiert werden, ohne die zuvor eingeführte Ether-Schutzgruppe anzugreifen, und durch *Kornblum*-artige Oxidation[44] des Reaktionsproduktes **213** in den Aldehyd **214** überführt werden.



Schema 45 Schützung und stufenweise Oxidation des Anthrachinons **211**.

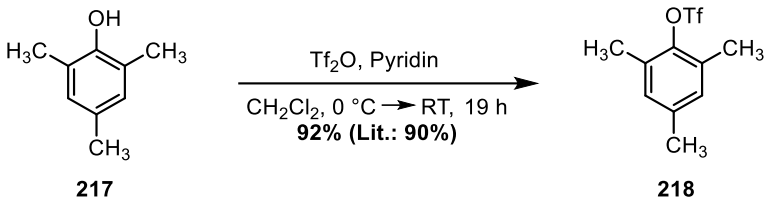
Die Fertigstellung des finalen Südbausteins wurde jedoch zurückgestellt, da die folgenden Schritte der geplanten Syntheseroute zunächst an **211** erprobt wurden. Dieses wurde mit Tf_2O und Pyridin weiter umgesetzt (Schema 46), wobei die Reaktion sehr langsam verlief und erst nach mehrfacher erneuter Zugabe der Reagenzien vollständigen Umsatz zeigte. Das resultierende Triflat **215** sollte als Modell-Elektrophil in der weiteren Untersuchung der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung eingesetzt werden. Durch eine nachfolgende *Miyaura*-Borylierung nach einem Protokoll von *de Vries et al.*[102] konnte der Boronsäureester **216** gewonnen werden, der als komplementäres Modell-Nukleophil ebenfalls untersucht werden sollte. Hierbei traten eine Protodetriflierung sowie die Hydrolyse des Triflats **215** zum Phenol **211** als Nebenreaktion auf, welche die Ausbeute des gewünschten Produktes verringerten.



Schema 46 Synthese des Modell-Elektrophils **215** sowie des Modell-Nukleophils **216** für die Untersuchung der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung.

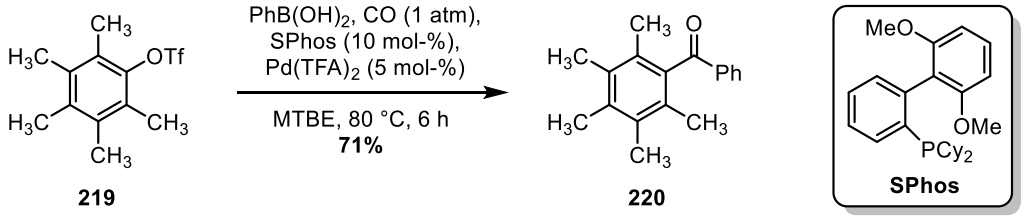
4.1.2 Experimente zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung am Südbaustein

Da die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung von Aryltriflaten im Vergleich zu den entsprechenden Aryliodiden unterentwickelt ist,[79] sollte zunächst ein verlässliches Protokoll zur Kupplung von **218** als sterisch anspruchsvolles di-*ortho*-substituiertes Aryltriflat gefunden werden. Gleichzeitig sollte sich mit dem experimentellen Setup vertraut gemacht werden. Zu diesem Zweck wurde **218** durch Reaktion von 2,4,6-Trimethylphenol (**217**) mit Tf_2O synthetisiert (Schema 47).[103]



Schema 47 Synthese des Triflats **218**.[103]

Im Jahr 2016 publizierten *Chang et al*. eine Methode für die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung von di-*ortho*-substituierten Triflaten wie **219** zum entsprechenden di-*ortho*-substituierten Benzophenon **220** (Schema 48).[104] Diese wurde als Ausgangspunkt für die folgenden Untersuchungen verwendet.

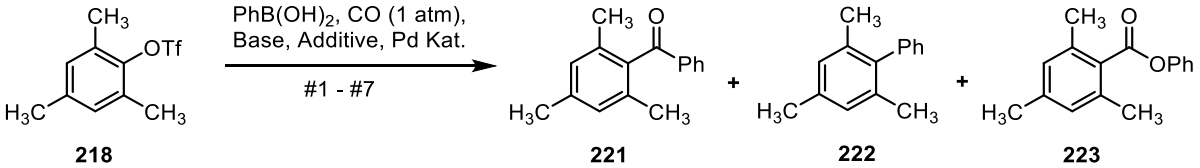


Schema 48 Von *Chang et al.* entwickelte Methode für die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung von di-*ortho*-substituierten Triflaten.[104]

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung von **218** mit Phenylboronsäure sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Unter den zuvor gezeigten Bedingungen von *Chang et al*. wurde ein minimaler Umsatz zu dem nicht-carbonylierten Kupplungsprodukt **222** beobachtet (Eintrag 1). Dabei konnten die in der Literatur angegebenen 80 °C auf Grund des niedrigeren Siedepunktes von MTBE (55 °C) nicht erreicht werden. Alternativ wurde die Reaktion in dem ebenfalls beschriebenen Lösungsmittel DMA bei 80 °C durchgeführt (Eintrag 2). Hier wurde jedoch kein Umsatz detektiert. Da *Suzuki*-Kupplungen auf die Aktivierung der Boronsäure durch eine Base angewiesen sind, wurde die Reaktion unter Zugabe von K_2CO_3 wiederholt (Eintrag 3). Es wurde erstmals ein signifikanter Umsatz zu **222** festgestellt, jedoch konnte keine Carbonylierung erreicht werden.

4.1 Strategie A: Carbonylierende Suzuki-Kupplung

Tabelle 2 Optimierung der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung von **218**.



#	Base / Additiv	Katalysator	Bedingungen	Umsatz (GC-MS)	Ergebnis (GC-MS)
1	-	$Pd(TFA)_2$ (5 mol-%) SPhos (10 mol-%)	MTBE (0.5 M), 60 °C, 6 h	< 1%	Spuren **222**
2	-	$Pd(OAc)_2$ (5 mol-%) SPhos (10 mol-%)	DMA (0.5 M), 80 °C, 18 h	-	-
3	K_2CO_3 (3.0 Äq.)	$Pd(TFA)_2$ (5 mol-%) SPhos (10 mol-%)	DMA (0.5 M), 80 °C, 18 h	59%	**222**
4	KI (3.0 Äq). K_2CO_3 (3.0 Äq.)	$Pd(dppf)Cl_2$ (3 mol-%)	Anisol (0.2 M), 80 °C, 18 h	20%	Mesitylen (66%) **222** (22%) **221** (12%)
5	KI (3.0 Äq). K_2CO_3 (3.0 Äq.)	$Pd(dppf)Cl_2$ (3 mol-%)	Anisol (0.2 M), 100 °C, 90 h	82%	**222** (67%) **221** (20%) **223** (13%)
6	Cs_2CO_3 (3.0 Äq.)	PEPPSi-*i*Pr (3 mol-%)	Chlorbenzol, 80 - 110°C, 41 h	< 1%	Biphenyl
7[a]	Cs_2CO_3 (3.0 Äq.)	PEPPSi-*i*Pr (3 mol-%)	Anisol (0.2 M), 100 °C, 18 h	> 81%	**221** (78%) **223** (22%)

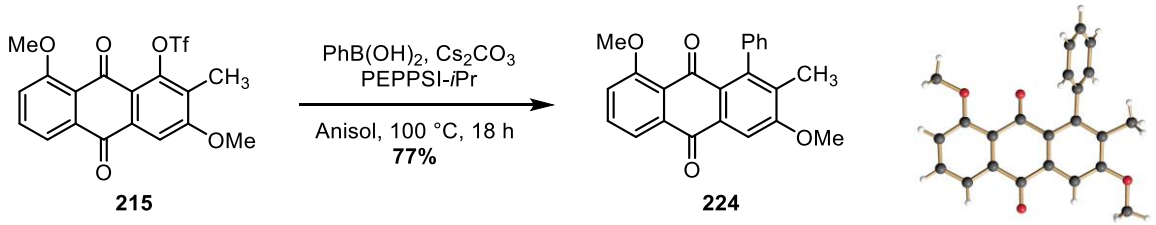
[a] Auswertung mittels ^{1}H-NMR des Rohprodukts statt GC-MS.

Als nächstes wurden die Bedingungen von *Suzuki et al.* (vgl. Schema 31) getestet. Bei 80 °C wurde nur ein geringer Umsatz beobachtet und als Hauptprodukt wurde Mesitylen durch eine Protodehalogenierung erhalten (Eintrag 4). Neben **222** wurde aber auch erstmals das gewünschte Benzophenon **221** beobachtet. Das Ergebnis zeigt, dass die Transmetallierung unter den gewählten Bedingungen im Vergleich zur konkurrierenden *Hieber*-Basenreaktion (vgl. Schema 30) langsam verlief. Durch Erhöhung der Temperatur auf 100 °C konnte der Umsatz und die Geschwindigkeit der Transmetallierung deutlich gesteigert werden (Eintrag 5). Trotz der Zugabe von KI als Beschleuniger der CO-Insertion[77] war die Selektivität der Carbonylierung gegenüber dem nicht-carbonylierten Produkt **222** niedrig. Gleichzeitig wurde der Phenolester **223** als Nebenprodukt erhalten, der vermutlich durch Angriff von Phenol an den intermediären Acyl-Pd-Komplex nach erfolgreicher CO-Insertion

gebildet wurde. Als Phenolquelle könnte entweder das Lösungsmittel Anisol oder die Phenylboronsäure gedient haben, wobei letztere laut ^{1}H-NMR nicht von vornherein Phenol-Verunreinigungen aufwies.

Zuletzt wurden die im Aufbau von tetra-*ortho*-substituierten Benzophenonen erfolgreichen Bedingungen von *Martin et al.* (vgl. Schema 33) untersucht. Während unter denselben Bedingungen bei 80 °C noch kein Umsatz festgestellt werden konnte, kam es bei der schrittweisen Erhöhung der Temperatur auf 110 °C zu einer *Suzuki*-Kupplung des Lösungsmittels Chlorbenzol mit Phenylboronsäure zu Biphenyl (Eintrag 6). Um dieses Selektivitätsproblem zu umgehen, wurde die Reaktion anschließend in Anisol bei 100 °C durchgeführt (Eintrag 7). Neben einem hohen Umsatz von über 81% zeigte sich hier eine exzellente Carbonylierungs-Selektivität und das Benzophenon **221** wurde in einem Verhältnis von etwa 4:1 neben dem Ester-Nebenprodukt **223** erhalten.

Im nächsten Schritt wurden die optimierten Reaktionsbedingungen auf die nicht-carbonylierende *Suzuki*-Kupplung des Südbaustein-Modellelektrophils **215** mit Phenylboronsäure angewendet (Schema 49). Hierdurch konnte erfolgreich gezeigt werden, dass **215** einer oxidativen Addition an den Pd^0-Katalysator unterzogen werden kann.

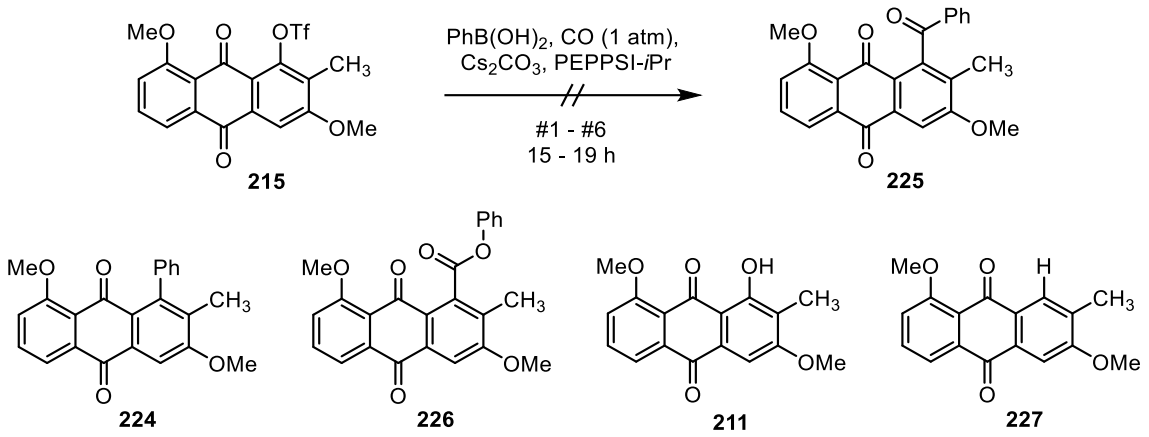


Schema 49 *Suzuki*-Kupplung von **215** unter den optimierten Bedingungen *Martin et al.*[105] und Struktur des Reaktionsproduktes **224** im kristallinen Zustand.

Die analoge carbonylierende *Suzuki*-Kupplung von **215** wurde sowohl unter den originalen als auch den optimierten Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 3, Einträge 1 und 2). In beiden Fällen konnte das gewünschte Benzophenon **225** nicht detektiert werden. Wie schon zuvor beobachtet wurde bei der niedrigeren Temperatur von 80 °C hauptsächlich das *Hieber*-Basenprodukt **227** neben dem carbonylierten Ester **226** erhalten. Bei 100 °C in Anisol wurde hingegen annähernd vollständiger Umsatz erreicht und die Transmetallierung, die zum normalen *Suzuki*-Produkt **224** führt, wurde bevorzugt. Der Ester **226**, der die Effizienz der CO-Insertion aufzeigt, wurde hingegen kaum gebildet. Als weiteres Nebenprodukt wurde in beiden Fällen das Phenol **211** durch Abspaltung der Triflyl-Gruppe aus dem Startmaterial **215** erhalten.

4.1 Strategie A: Carbonylierende Suzuki-Kupplung

Tabelle 3 Untersuchungen zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung des Modell-Südbausteins **215**.



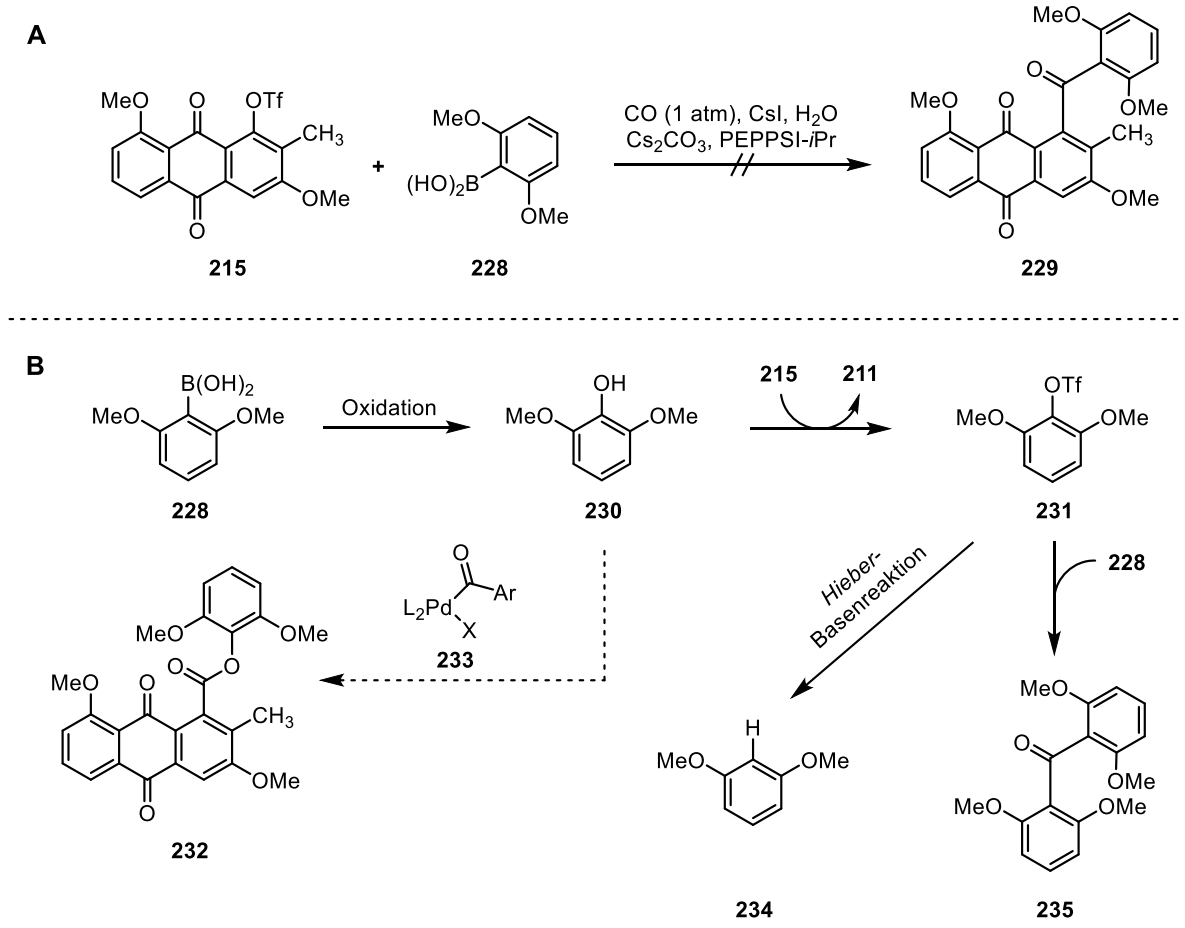
#	Bedingungen	Additive	Umsatz[a]	Anteil[a]			
				224	**226**	**211**	**227**
1	PhCl (0.2 M), 80 °C	-	72%	8%	14%	7%	**71%**
2	Anisol (0.2 M), 100 °C	-	98%	**69%**	4%	2%	25%
3[b]	Anisol (0.2 M), 80 °C	CsI (3.0 Äq.)	64%	20%	16%	**42%**	22%
4[b]	PhCl (0.2 M), 80 °C	CsI (3.0 Äq.)	72%	14%	**47%**	11%	28%
5[b]	1,4-Dioxan (0.2 M), 80 °C	CsI (3.0 Äq.),	88%	16%	**41%**	**43%**	-
6	Anisol (0.05 M), 90 °C	CsI (3.0 Äq.), H_2O (20 Äq.)	81%	2%	**79%**[c]	14%	5%

[a] Über das Integralverhältnisse der benzylischen Protonen der jeweiligen Verbindungen im ^{1}H-NMR des Rohproduktes berechnet. [b] Noch 8% **211** im Startmaterial **215** enthalten, dieses wurde rausgerechnet.

Wie zuvor sollte dann durch Zugabe von CsI die CO-Insertion beschleunigt werden.[77] In Anisol bei 80 °C war diese Taktik nur mäßig erfolgreich und führte zu einem deutlichen Anstieg des gespaltenen Phenols **211** (Eintrag 3). In Chlorbenzol konnte hingegen ein deutlicher Anstieg der CO-Insertion, welche zum Ester **226** als Hauptprodukt führte, erreicht werden (Eintrag 4). Gleichzeitig wurde im Vergleich zu Eintrag 1 ein deutlicher Rückgang der *Hieber*-Basenproduktes **227** gesehen. Eine ähnliche Beobachtung konnte bei der Verwendung von 1,4-Dioxan gemacht werden, wobei die *Hieber*-Basenreaktion vollkommen unterdrückt wurde. Dafür wurden der Ester **226** und das Phenol **211** in etwa gleicher Menge gebildet (Eintrag 5). Zuletzt wurden Bedingungen, die für die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung des Nordbausteins optimiert wurden (vgl. Tabelle 4, Eintrag 9), auch auf **215** angewendet. Der Zusatz von H_2O neben einer Erhöhung der Temperatur und Verringerung

der Konzentration in Anisol führte nochmal zu einem deutlichen Anstieg der CO-Insertion (Eintrag 6). Der resultierende Ester **226** wurde mit einem Anteil von 79% gebildet und konnte sogar mit einer Ausbeute von 42% isoliert werden. Trotz der intensiven Optimierungsbemühungen und Beschleunigung der CO-Insertion konnte das gewünschte Benzophenon in keiner der durchgeführten Reaktionen gefunden werden.

Um die molekularen Ursachen, die zur Bildung des Ester-Nebenproduktes **226** führen, näher zu beleuchten, wurde in einem Folgeexperiment die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung von **215** mit 2,6-Dimethoxyphenylboronsäure (**228**) angestrebt (Schema 50). Zwar konnte die Bildung des gewünschten Benzophenons **229** erneut nicht beobachtet werden, jedoch wurde bei der Reaktionsverfolgung mittels GC-MS der oxidative Abbau von **228** zu 2,6-Dimethoxyphenol (**230**) festgestellt.

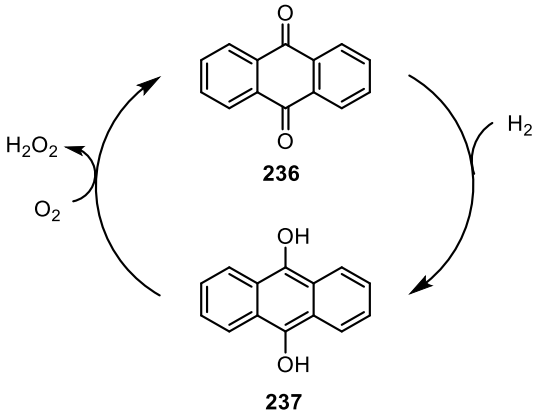


Schema 50 **(A)** Fehlgeschlagene carbonylierende *Suzuki*-Kupplung des Triflats **215** und der Boronsäure **228** zum Benzophenon **229**. **(B)** Unter den obigen Reaktionsbedingungen beobachteter oxidativer Abbau der Boronsäure **228** und daraus folgende Nebenreaktionen.

Dies hat eine Reihe weiterer Nebenreaktionen zur Folge: Zum einen würde der Angriff von **230** an einen Acyl-Palladium-Komplex des Typs **233** zu dem analogen Ester-Nebenprodukt **232** führen, womit auch die Bildung von **226** erklärt werden kann. Zum anderen findet eine

Transesterifizierung von **230** mit **215** zu dem Triflat **231** und dem bereits beobachteten Nebenprodukt **211** statt. Neben der zuvor diskutierten *Hieber*-Basenreaktion folgt aus **231** eine carbonylierende *Suzuki*-Kupplung mit der Boronsäure **228** zu dem symmetrischen tetra-*ortho*-substituierten Benzophenon **235**. Die Tatsache, dass die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung unter den gewählten Bedingungen grundsätzlich ablaufen kann, lässt die Vermutung zu, dass der Acyl-Palladium-Komplex **233** im Fall des Anthrachinon-Südbausteins aus sterischen Gründen schlichtweg unreaktiv in Bezug auf die Transmetallierung ist.

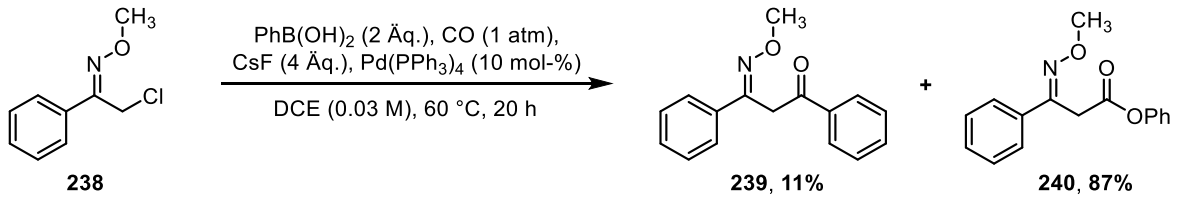
Ungeklärt ist bisher, welche Faktoren die Oxidation der Boronsäure begünstigen und insbesondere die Identität des Oxidationsmittels. Das Substrat **215** ist ein möglicher Kandidat hierfür, da viele Anthrachinone bekanntermaßen redox-aktiv sind und nach der Reduktion zum korrespondierenden Hydrochinon durch O_2 unter Abgabe von H_2O_2 reoxidiert werden können (Schema 51).[106] H_2O_2 ist wiederum ein typisches Oxidationsmittel für den Abbau von Boranen und Boronaten zu den entsprechenden Alkoholen.[6] Durch mehrmaliges Entgasen der Reaktionslösung unter vermindertem Druck im „freeze-pump-thaw"-Verfahren und Austausch der Atmosphäre mit CO wurde molekularer Sauerstoff zwar bestmöglich aus dem System entfernt. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass beim Abfüllen des CO-Gasballons aus der Gasflasche trotz sorgfältigen Spülens Luft eingedrungen ist. Gegen die Funktion des Anthrachinons als Oxidationsmittel in dieser Reaktion spricht hingegen, dass auch in der Reaktion von **218** ein analoges Ester-Nebenprodukt gefunden wurde (vgl. Tabelle 2).



Schema 51 Anthrachinon (**236**)-katalysierte, industrielle Synthese von H_2O_2 aus H_2 und O_2.[106]

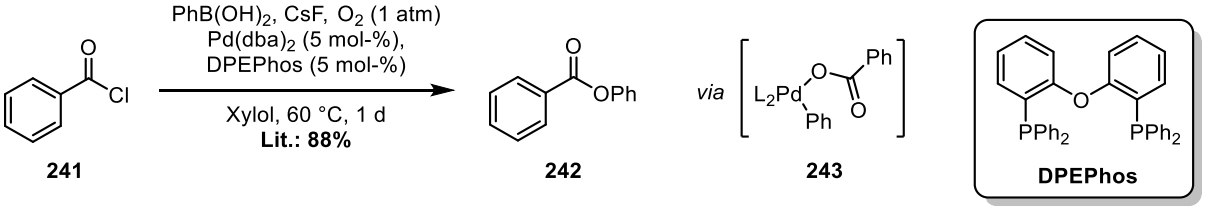
In der Literatur finden sich kaum Beispiele für den oxidativen Abbau von Boronsäuren und nachfolgender Alkoxycarbonylierung des resultierenden Phenols als Nebenreaktion einer carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung. Im Fall des α-Chlormethyloximethers **238** erhielten *Asensio et al.* den Phenylester **240** in hoher Ausbeute (Schema 52). Im Gegensatz zur

vorliegenden Arbeit konnte das gewünschte Keton **239** jedoch in geringer Ausbeute isoliert werden. Die Autoren schlussfolgerten ebenfalls, dass die in der Reaktion eingesetzte Phenylboronsäure als Quelle für Phenol dient, konnten aber keine (mechanistische) Erklärung für deren oxidativen Abbau liefern. Durch mehrmaliges Entgasen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Anwesenheit von molekularem Sauerstoff als Oxidationsmittel weitestgehend ausgeschlossen.[107]



Schema 52 Von *G. Asensio et al.* beschriebene Alkoxycarbonylierung eines α-Chlormethyloximethers **238** unter den Bedingungen einer carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung.[107]

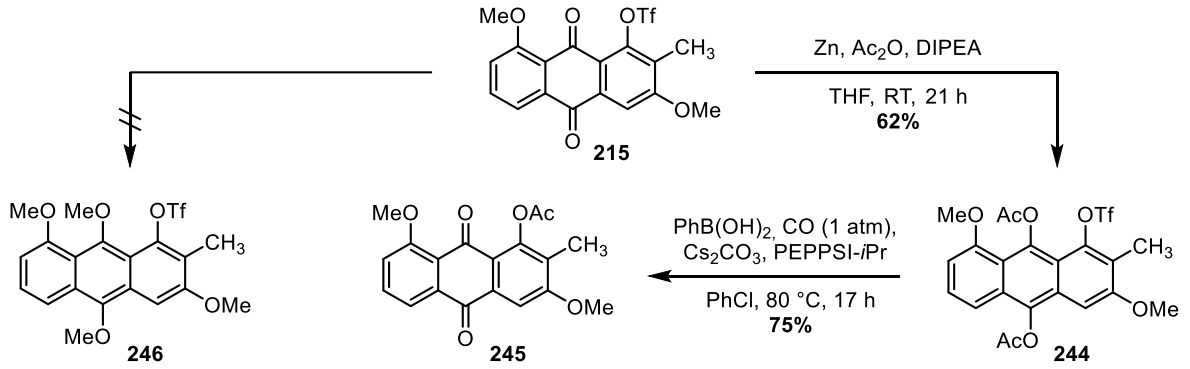
H. Wu et al. beschreiben eine Palladium-katalysierte Kupplung von Phenylboronsäure mit Benzoylchlorid (**241**) zu Phenylbenzoat (**242**) durch formale Oxidation der Boronsäure zu Phenol unter Sauerstoffatmosphäre (Schema 53). Dabei konnten sie durch Isotopenmarkierungsexperimente belegen, dass der molekulare Sauerstoff als Oxidationsmittel wirkt. In einem weiteren Kontrollexperiment, bei dem **241** weggelassen wurde, wurde jedoch kein intermediäres Phenol nachgewiesen. Dies spricht gegen einen oxidativen Abbau der Boronsäure durch O_2 unter diesen Reaktionsbedingungen, stattdessen wird ein Aryl-Palladiumbenzoat-Komplex **243** als Schlüsselintermediat vorgeschlagen.[108]



Schema 53 Palladium-katalysierte oxidative Kupplung von Phenylboronsäure mit Benzoylchlorid (**241**) entwickelt von *H. Wu et al.*[108]

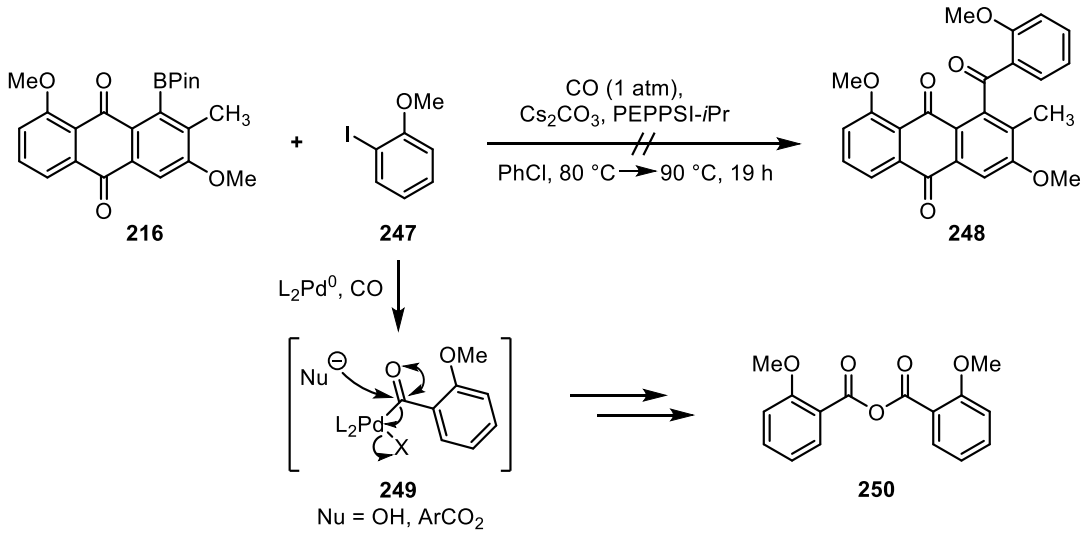
Da eine Beteiligung des Anthrachinon-Systems als Oxidationsmittel bei dem unerwünschten oxidativen Abbau der Boronsäure nicht ausgeschlossen werden kann, sollte auch die reduzierte Hydrochinon-Form in der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung getestet werden (Schema 54). Die Erhöhung der π-Elektronendichte könnte zudem eine Beschleunigung der CO-Insertion als positiven Nebeneffekt bewirken.[75] Durch reduktive Di-*O*-Acetylierung von **215** mit Zn/Ac_2O konnte das Hydrochinon **244** synthetisiert werden, welches in der Folgereaktion nicht die beabsichtige carbonylierende *Suzuki*-Kupplung vollzog, sondern einem

unerwarteten Acylgruppen-Transfer zum Anthrachinon **245** unterlag. Das potenziell stabilere Di-*O*-methylierte Hydrochinon **246** konnte auf Grund der Labilität der Triflat-Gruppe unter den notwendigen basischen Bedingungen nicht synthetisiert werden. Auch eine mehrstufige Syntheseroute ausgehend von dem Isopropyl-geschützten Anthrachinon **212** scheiterte an der Oxidationsempfindlichkeit des Hydrochinons während der Spaltung der Ether-Schutzgruppe.



Schema 54 (Versuchte) Synthese der Hydrochinon-Derivate **244** und **246** und Einsatz von **244** in der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung.

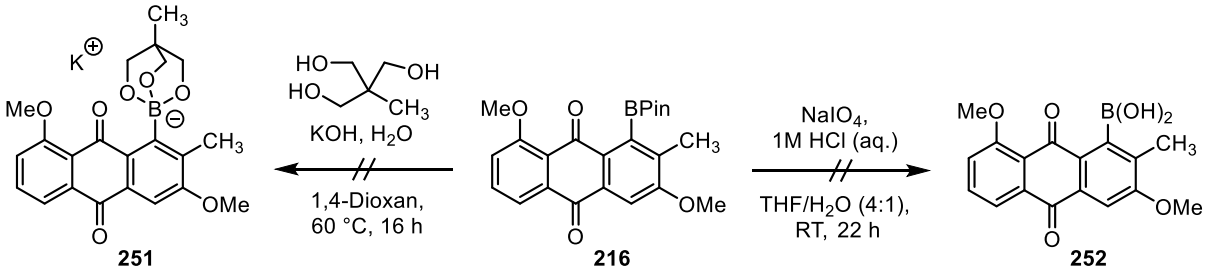
Da die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung elektrophiler Südbaustein-Derivate nicht bewerkstelligt werden konnte, wurde stattdessen versucht ein nukleophiles Südbaustein-Derivat zu kuppeln. Die Reaktion des Boronsäure-Pinakolesters **216** mit 2-Iodanisol (**247**) unter den üblichen Bedingungen führte jedoch zu keinem Umsatz von **216**, auch nicht bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 90 °C (Schema 55). Interessanterweise wurde auch keine Oxidation von **216** zu dem bereits bekannten Phenol **211** beobachtet.



Schema 55 Die versuchte carbonylierende *Suzuki*-Kupplung des Boronsäure-Pinakolesters **216** mit 2-Iodanisol (**247**) führte zu dem symmetrischen Säureanhydrid **250** statt dem Benzophenon **248**.

Das Auftreten des symmetrischen Säureanhydrids **250** als Hauptprodukt belegt hingegen, dass sowohl die oxidative Addition von **247** an den Palladium-Katalysator als auch die nachfolgende CO-Insertion zum Acyl-Palladium-Komplex **249** stattgefunden hat. In Konkurrenz zu der nicht erfolgten Transmetallierung von **216** wurde durch nukleophilen Angriff eines Hydroxid-Ions an das Säurechlorid-artige Intermediat **249** eine Carbonsäure erhalten, die mit einem weiteren Molekül von **249** zu **250** reagieren konnte. Eine solche Dimerisierung von Arylhaliden unter CO-Atmosphäre und in Anwesenheit von einem halben Äquivalent Wasser ist literaturbekannt.[109]

Zur Erhöhung der Transmetallierungs-Reaktivität sollte die freie Boronsäure **252** durch Hydrolyse des Pinakol-Boronsäureesters **216** synthetisiert werden (Schema 56). Bei Behandlung von **216** mit Natriumperiodat (zur Spaltung des freiwerdenden Pinakols) unter wässrig sauren Bedingungen nach einem Protokoll von *R. Matsubara et al.*[110] konnte jedoch ausschließlich Startmaterial reisoliert werden. Der alternative Versuch, das Trialkylboronat **251** durch Reaktion von **216** mit Triethylolethan unter basischen Bedingungen nach einer Methode von *N. Miyaura et al.*[111] zu synthetisieren, führte auch bei erhöhter Temperatur zu keinem Umsatz.

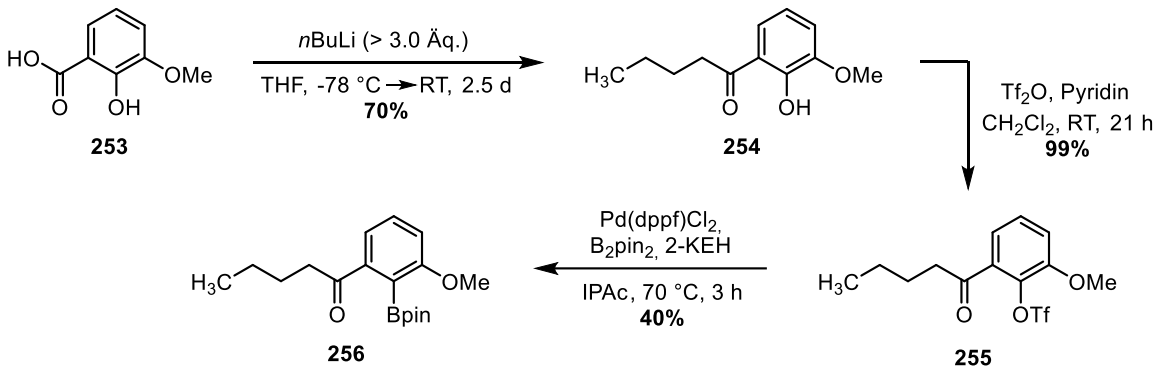


Schema 56 Versuchte Umwandlung des Boronsäure-Pinakolesters **216** in die Boronsäure **252** bzw. das Trialkylboronat **251**.

4.1.3 Experimente zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung am Nordbaustein

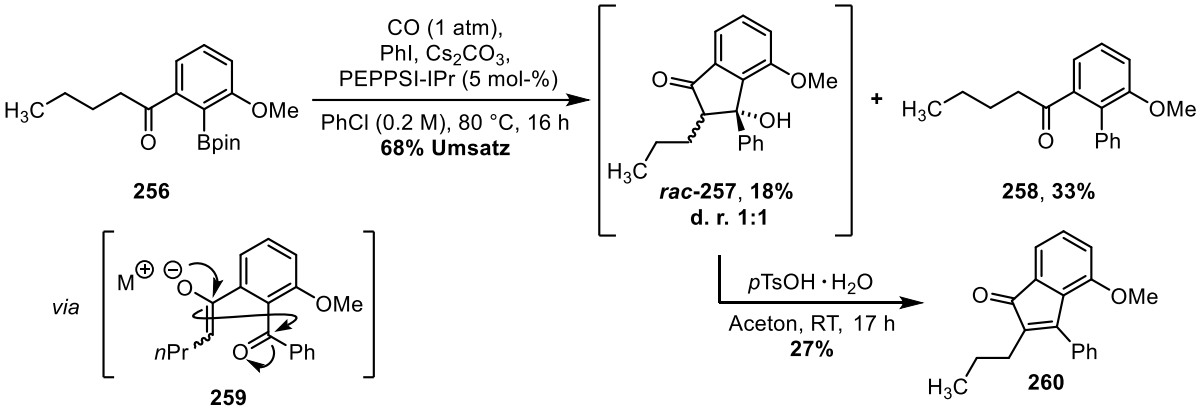
Parallel zu den Untersuchungen der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplungen von Südbaustein-Derivaten wurden auch verschiedene Modell-Nordbausteine (**256**, **264** und **265**) synthetisiert und in dieser Reaktion getestet. Während für den Aromaten bereits das vollständige Substitutionsmuster gewählt wurde, wurde sich in der Seitenkette auf eine Pentoyl-Einheit beschränkt.

Ausgehend von 3-Methoxysalicylsäure (**253**) konnte durch Addition von *n*BuLi an die Carbonsäure-Funktion[112] das Keton **254** erhalten und nachfolgend in das Triflat **255** überführt werden (Schema 57). Durch eine *Miyaura*-Borylierung von **255** nach dem bereits bekannten Protokoll von *de Vries et al.*[102] konnte der Boronsäureester **256** als nukleophiles Nordbaustein-Modellsystem gewonnen werden. Auch hier trat eine Protodetriflierung als Nebenreaktion auf.



Schema 57 Synthese des nukleophilen Nordbaustein-Modellsystems **256**.

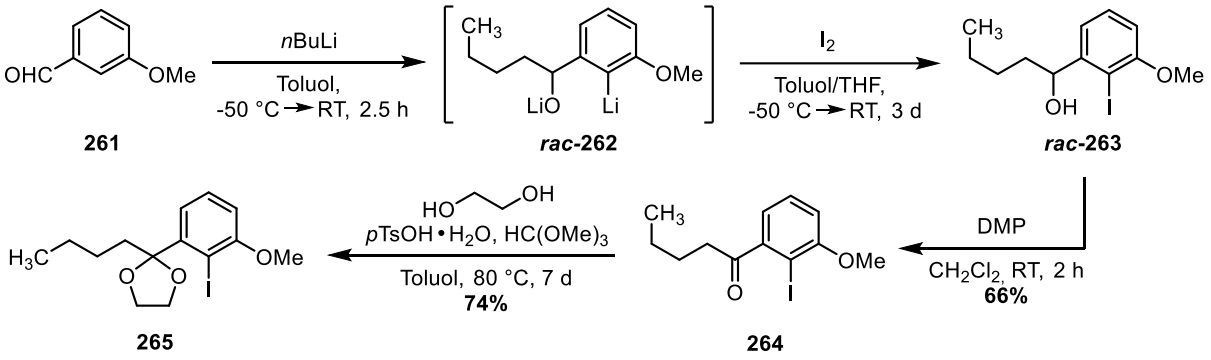
Die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung von **256** mit Iodbenzol unter den Bedingungen von *Martin et al.*[83] ergab ein Gemisch des Indanon-Derivates ***rac*-257** und des nicht-carbonylierten *Suzuki*-Kupplungsproduktes **258** in einem Verhältnis von ca. 1:2.



Schema 58 Carbonylierende *Suzuki*-Kupplung des nukelophilen Nordbaustein-Modellsystems **256**.

Um dessen Aufreinigung und analytische Charakterisierung zu erleichtern wurde ***rac*-257** durch eine säurekatalysierte Eliminierung in das achirale Indenon **260** überführt. Die Präsenz von ***rac*-257**, welches vermutlich durch intramolekulare Aldol-Reaktion des Enolats **259** an das zuvor installierte di-*ortho*-substituierte Benzophenon-Motiv gebildet wird, weist auf eine erfolgreiche carbonylierende *Suzuki*-Kupplung hin. Im Fall eines sterisch anspruchsvolleren tetra-*ortho*-substituierten Benzophenons läuft diese Nebenreaktion wahrscheinlich erheblich langsamer ab und könnte unterdrückt werden.

Da die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung des nukleophilen Nordbaustein-Modellsystems **256** eingeschränkt funktioniert hat, sollte auch das elektrophile Gegenstück in dieser Reaktion getestet werden. Das zu **256** analoge Aryliodid **264** konnte in zwei Stufen aus 3-Methoxybenzaldehyd synthetisiert werden (Schema 59). Durch eine sequenzielle Addition von *n*BuLi an die Aldehyd-Funktion mit nachfolgender *ortho*-Lithiierung des intermediären Alkoxids und Abfangen der resultierenden Aryl-Lithium-Spezies ***rac*-262** mit Iod wurde der Alkohol ***rac*-263** erhalten, der durch anschließende *Dess-Martin*-Oxidation in das elektrophile Nordbaustein-Modellsystem **264** überführt werden konnte.

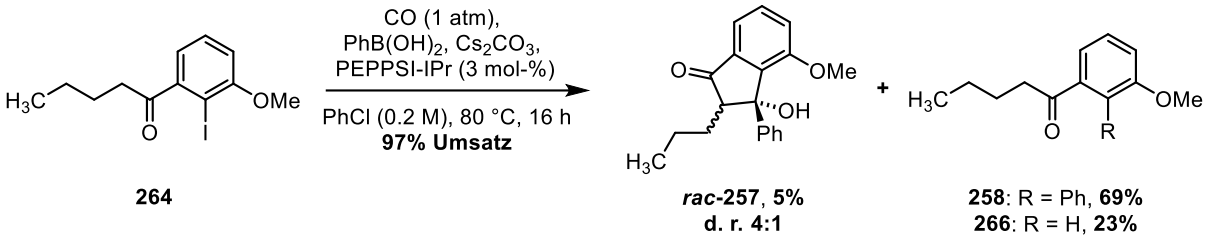


Schema 59 Synthese der iodierten Nordbaustein-Modellsysteme **264** und **265**.

Zusätzlich wurde das Acetal-geschützte Modellsystem **265** durch säurekatalysierte Reaktion von **264** mit Ethylenglykol synthetisiert. Hieran sollte getestet werden, ob eine derartige Strategie zu Unterdrückung der Aldol-Nebenreaktion erfolgsversprechend ist.

Wie erwartet kam es bei der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung von dem elektrophilen Nordbaustein **264** mit Phenylboronsäure erneut zur Bildung des Aldol-Nebenproduktes ***rac*-257** (Schema 60). Die Selektivität der Carbonylierung gegenüber dem nicht-carbonylierten Biphenyl **258** ist mit einem Wert von 7:93 sehr gering. Dies kann durch den elektronenziehenden Effekt des Acyl-Substituenten erklärt werden, der die CO-Insertion zusätzlich zu vorhandenen sterischen Effekten hemmt.[77] Daneben trat das aus einer

Protodehalogenierung resultierende Produkt **266** mit einem Anteil von 23% an der Gesamtmischung auf.

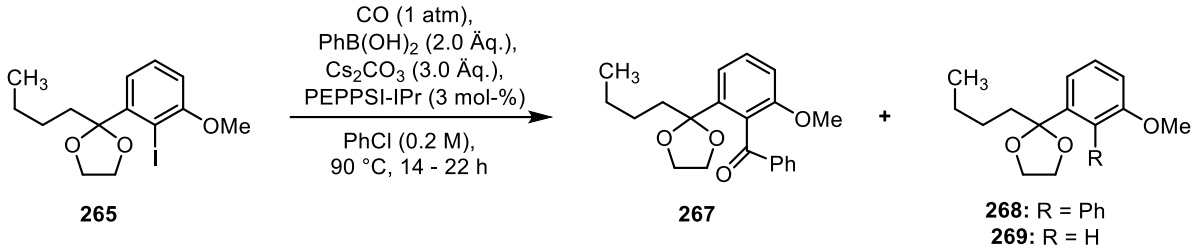


Schema 60 Carbonylierende *Suzuki*-Kupplung des elektrophilen Nordbausteins **264** mit Phenylboronsäure. Die angegebenen Prozentzahlen stellen keine isolierten Ausbeuten dar, sondern beziehen sich auf den Anteil der jeweiligen Verbindungen am Rohprodukt.

Schließlich wurde noch die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung von **265** mit Phenylboronsäure ausgiebig untersucht (Tabelle 4). Unter den Standardbedingungen von *Martin et al.*[83] bei 90 °C konnte auf Anhieb eine Carbonylierung und das Benzophenon **267** mit einem Anteil von 20% in Bezug auf die weiteren Produkte **268** und **269** erhalten werden (Eintrag 1). Bei Verwendung des entsprechenden Pinakol-Esters statt Phenylboronsäure konnte zwar ein vollständiger Umsatz erreicht und das nicht-carbonylierte Produkt **268** unterdrückt werden, jedoch wurde der Anteil des Protodehalogenierungs-Produktes **269** deutlich erhöht, während der Anteil von **267** leicht sank (Eintrag 2). Eine Verringerung der Konzentration führte zu einem höheren Anteil an Carbonylierungsprodukt **267**, während der Umsatz gleichzeitig um ca. 20% abgesunken ist (Eintrag 3). Der Zusatz von 10 Äq. H_2O führte dann wieder zu vollständigem Umsatz sowie zu einer Beschleunigung der Transmetallierung gegenüber der Protodehalogenierung, wodurch der Anteil von **267** und **268** auf die bis zu diesem Punkt höchsten Werte gesteigert werden konnte.

Der Wechsel des Lösungsmittels von Chlorbenzol zu Anisol hatte einen verschwindend geringen Einfluss auf die Verteilung (Eintrag 5). Sowohl die Erhöhung als auch die Verringerung der Boronsäure- und Basenäquivalente führten zu einer Verlangsamung der Transmetallierung gegenüber der Protodehalogenierung (Einträge 6 und 7). Eine drastische Erhöhung der H_2O-Äquivalente resultierte ebenfalls in einem Anstieg von **269** zu Lasten von **268** (Eintrag 8). Der Anteil des gewünschten Produktes **267** blieb hingegen stabil gegenüber Eintrag 5.

Tabelle 4 Untersuchungen zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung des Acetals **265**.



#	Abweichungen	H_2O [Äq.]	Anteil[a]		
			267	**268**	**269**
1[b]	-	0	20%[d]	21%	59%
2	PhBPin	0	17%	-	83%
3[c]	0.1 M	0	28%	8%	65%
4	0.1 M	10	36%	28%	36%
5	Anisol (0.1 M)	10	35%	30%	35%
6	Anisol (0.1 M), +1.0 Äq. $PhB(OH)_2$ und Cs_2CO_3	10	27%	11%	62%
7	Anisol (0.1 M), -0.5 Äq. $PhB(OH)_2$ und Cs_2CO_3	10	23%	34%	43%
8	Anisol (0.1 M)	110	36%	13%	51%
9	Anisol (0.05 M)	20	40%	27%	33%
10	Anisol (0.05 M), 80 °C	20	24%	41%	35%
11	Anisol (0.05 M), 100 °C	20	39%	29%	32%
12	Anisol (0.05 M), -1.0 Äq. Base	20	36%	19%	47%

[a] Über das Integralverhältnis der Methoxy-Gruppen im ^{1}H-NMR des Rohproduktes berechnet. Geringfügige Verunreinigungen wurden nicht mit einbezogen. [b] 85% Umsatz. [c] 64% Umsatz. [d] in 13%iger Ausbeute isoliert.

Eine weitere Variation der Konzentration auf 0.05 M in Anisol mit 20 Äq. H_2O führte mit einer weiteren geringen Erhöhung von **267** gegenüber Eintrag 5 zum besten Ergebnis der Untersuchungsreihe (Eintrag 9). Während eine Erniedrigung der Temperatur auf 80 °C zu einer deutlichen Verringerung von **267** führte (Eintrag 10), hatte die Steigerung der Temperatur auf 100 °C keinen wesentlichen Einfluss mehr (Eintrag 11). Zuletzt sollte durch eine Verringerung der Basenäquvialente die Protodehalogenierung unterdrückt werden, dies wirkte sich jedoch gegenteilig aus (Eintrag 12).

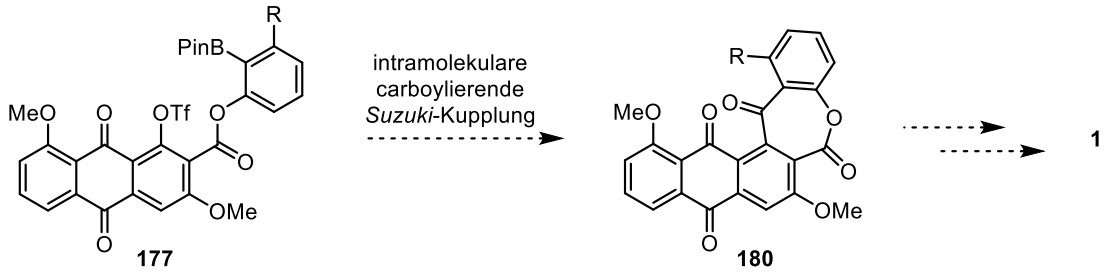
4.1 Strategie A: Carbonylierende Suzuki-Kupplung

Mit der Beendigung der Untersuchungen zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung der verschiedenen Südbaustein-Derivaten wurde zeitgleich auch die weitere Untersuchung der Nordbaustein-Derivate abgebrochen. Insbesondere auch die Kupplung hin zu tetra-*ortho*-substituierten System wurde auf Grund der fehlenden Erfolgsaussichten nicht mehr untersucht werden.

4.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung

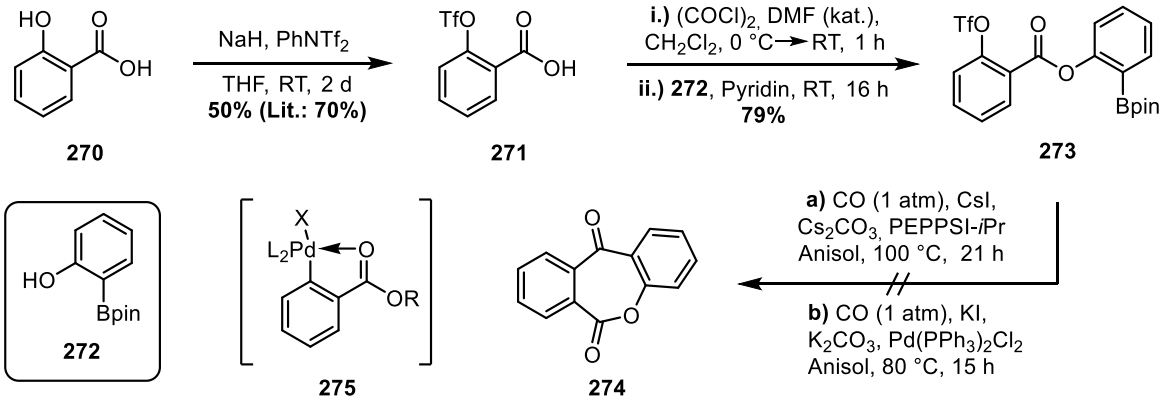
4.2.1 Intramolekulare carbonylierende *Suzuki*-Kupplung

Da eine intermolekulare carbonylierende *Suzuki*-Kupplung eines Nord- und Südbausteins nicht realisiert werden konnte, wurde stattdessen die intramolekulare Variante dieser Strategie in Betracht gezogen, um die Kupplung und insbesondere die Transmetallierung zu beschleunigen (Schema 61). Das aus **177** hervorgehende Kupplungsprodukt **180** könnte in wenigen Schritten in Mumbaistatin (**1**) überführt werden.



Schema 61 Abwandlung der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplungsstrategie zur Synthese von Mumbaistatin (**1**) als intramolekulare Variante.

Als Modellsystem zur Untersuchung der intramolekularen carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung wurde der bifunktionelle Ester **273** in zwei Stufen ausgehend von Salicylsäure (**270**) aufgebaut (Schema 62). Dazu wurde die Phenolfunktion von **270** erst regioselektiv trifliert[113] und dann über das von **271** abgeleitete Säurechlorid mit dem Phenol **272** verestert. Das Modellsystem **273** wurde anschließend sowohl unter den modifizierten Bedingungen von *Martin et al.* als auch unter den Bedingungen von *Suzuki et al.* für die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung umgesetzt, das Kupplungsprodukt **274** wurde aber in beiden Fällen nicht erhalten. Neben nicht umgesetztem Startmaterial wurde ausschließlich das Phenol **272** nachgewiesen, welches aus der Esterspaltung von **273** resultiert.

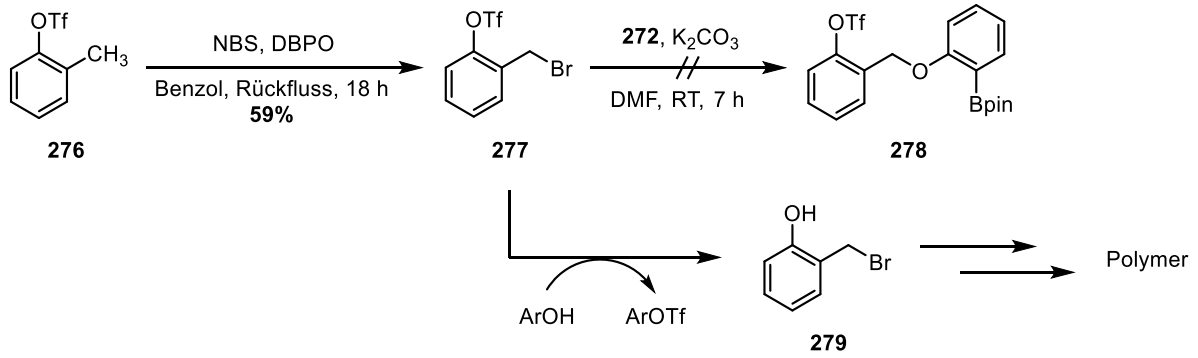


Schema 62 Synthese des bifunktionellen Modellsystems **273** zur Untersuchung in der intramolekularen carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung.[113]

4.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung

Diese Esterspaltung wird vermutlich durch die elektrophile Aktivierung der Carbonylgruppe im *ortho*-palladierten Intermediat **275** erleichtert.[114] Auch unter nicht-carbonylierenden Bedingungen konnte keine *Suzuki*-Kupplung erreicht werden und es wurden die gleichen Beobachtungen gemacht.

Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, sollte der bifunktionelle Benzylether **278** als alternatives Modellsystem synthetisiert werden (Schema 63). Dazu wurde 2-Methylphenyl-Triflat (**276**) durch Reaktion mit NBS in benzylischer Position bromiert. Das resultierende Benzylbromid **277** wurde in Anwesenheit von Kaliumcarbonat vollständig mit **272** umgesetzt, das gewünschte Produkt **278** konnte jedoch nicht isoliert werden. Dies lag hauptsächlich an der Übertragung der Triflyl-Gruppe auf das Phenol **272** als Konkurrenzreaktion sowie der Polymerisation des resultierenden 1-(Brommethyl)phenols (**279**).

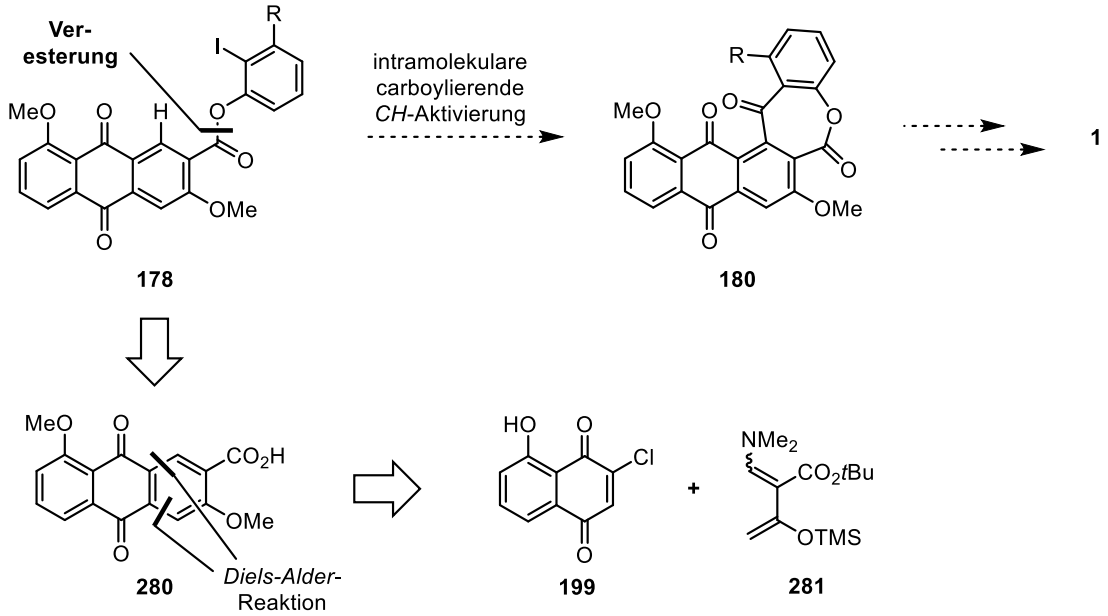


Schema 63 Benzylische Bromierung von **276** und fehlgeschlagene Synthese des für die Untersuchung der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung benötigten Modellsystems **278**.

Da die gleiche Problematik auch für das Realsystem zu erwarten war und alternative Syntheseansätze als zu aufwendig erschienen, wurden keine weiteren Versuche zur Synthese von **278** unternommen und diese Strategie nicht weiterverfolgt.

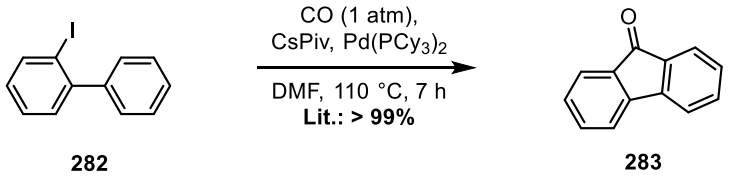
4.2.2 Intramolekulare carbonylierende *CH*-Aktivierung

Als Alternative zur intramolekularen carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung wurde eine Zyklisierungsstrategie basierend auf einer carbonylierenden *CH*-Aktivierung des Aryliodids **178** entworfen (Schema 64). Diese würde zu demselben siebengliedrigen Benzophenon **180** führen, welches in wenigen Schritten in Mumbaistatin (**1**) überführt werden könnte. Neben einer höheren Atomökonomie wäre die potenziell einfachere Synthese des Schlüsselintermediates **178** vorteilhaft gegenüber der carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung. Der benötigte Südbaustein **280** könnte analog zur Synthese eines ähnlichen Bausteins von *Stefan Neufeind* auf direktem Weg über eine *Diels-Alder*-Reaktion hergestellt werden.[43]



Schema 64 Intramolekulare carbonylierende *CH*-Aktivierung als Zyklisierungsstrategie zur Synthese von Mumbaistatin (**1**).

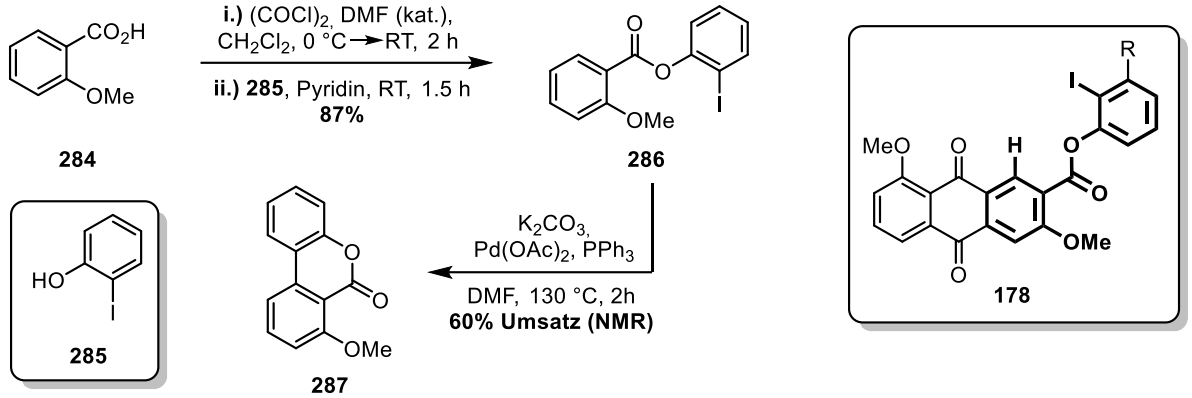
Literaturbeispiele für die intramolekulare carbonylierende *CH*-Aktivierung zur Synthese von Benzophenon-Systemen beschränken sich auf den Aufbau von fünf- und sechsgliedrigen Ringen.[63, 115] *Larock et al.* gelang zum Beispiel die Pd-katalysierte Synthese von Fluoren-9-on (**283**)-Derivaten aus *ortho*-Iodbiarylen wie **282** (Schema 65).[116]



Schema 65 Von *Larock et al.* publizierte Synthese von Fluoren-9-on (**283**) durch intramolekulare carbonylierende *CH*-Aktivierung des Aryliodids **282**.[116]

4.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung

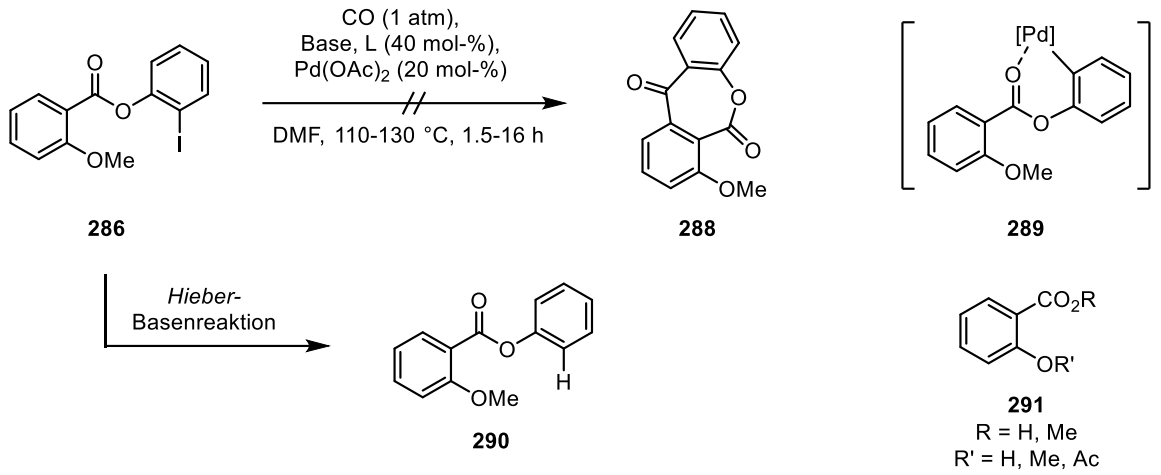
Mit **286** konnte ein geeignetes Modellsystem in nur einer Stufe aus dem von **284** abgeleiteten Säurechlorid und 2-Iodphenol (**285**) synthetisiert werden (Schema 66). Dieses konnte unter Pd-katalysierten, nicht-carbonylierenden Bedingungen erfolgreich mit einem Umsatz von 60% in das *CH*-Aktivierungsprodukt **287** überführt werden. Daneben wurden noch 5% Edukt und ca. 35% nicht-identifizierte Nebenprodukte gefunden. Da die grundsätzliche Machbarkeit der „normalen" *CH*-Aktivierung mittels GC-MS und ^{1}H-NMR hinreichend belegt werden konnte, wurde die Isolierung von **287** nicht angestrebt.



Schema 66 Synthese des von **178** abgeleiteten Modellsystems **286** und erfolgreiche Zyklisierung durch Pd-katalysierte *CH*-Aktivierung zum Pyranon **287**.

Darauf aufbauend wurde ein Screening verschiedener Bedingungen zur Untersuchung der carbonylierenden *CH*-Aktivierung von **286** vorgenommen (Tabelle 5). Unter den zuvor getesteten Standardbedingungen konnte kein Umsatz zu dem carbonylierten *CH*-Aktivierungsprodukt **288** festgestellt werden (Eintrag 1). Trotz der größeren Entfernung des Palladium-Komplexes zur Ester-Carbonylgruppe kam es vermutlich erneut zu einer elektrophilen Aktivierung über das sechsgliedrige Intermediat **289**, was die beobachtete Esterspaltung erklären würde. Um dieser Nebenreaktion entgegenzuwirken, wurde einerseits die Temperatur auf 110 °C verringert und mit NaOAc eine schwächere Base gewählt (Eintrag 2). Hier wurde jedoch weder ein vollständiger Umsatz von **286** erreicht, noch wurde das gewünschte Produkt **288** beobachtet. Stattdessen trat eine Protodehalogenierung zu **290** über den zuvor diskutierten Mechanismus der *Hieber*-Basenreaktion (vgl. Schema 30) auf. Daneben wurden mehrere Zersetzungsprodukte des Typs **291** beobachtet, wovon nicht nur die Ester- sondern überraschenderweise auch die benachbarte Methoxyfunktion betroffen war. Durch die Steigerung der Temperatur auf 130 °C wurden nur noch Zersetzungsprodukte des Typs **291** erhalten (Eintrag 3). Anschließend wurden noch die Bedingungen von *Larock et al.*[116] (vgl. Schema 65) bei 110 °C und 130 °C getestet (Einträge 4 und 5), aber auch hier wurden dieselben Ergebnisse erzielt wie bei den Einträgen 2 und 3 zuvor.

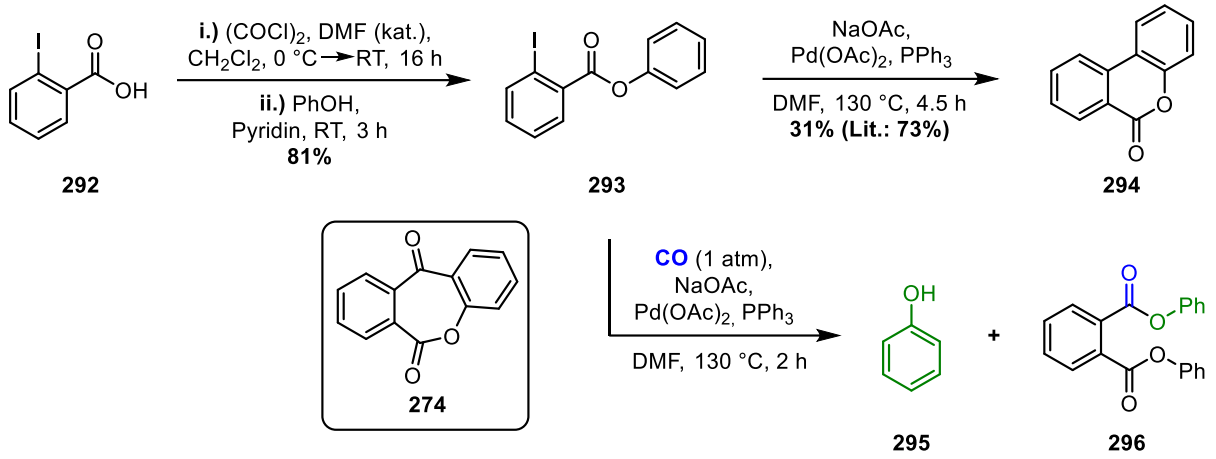
Tabelle 5 Screening der carbonylierenden *CH*-Aktivierung am Modellsystem **286**.



#	L	Base	T [°C]	Umsatz	Ergebnis
1	PPh_3	K_2CO_3	130	vollständig	Esterspaltung *via* **289**
2	PPh_3	NaOAc	110	unvollständig	**290**, **291**
3	PPh_3	NaOAc	130	vollständig	**291**
4	$PCy_3 \cdot HBF_4$	CsPiv	110	unvollständig	**290**, **291**
5	$PCy_3 \cdot HBF_4$	CsPiv	130	vollständig	**291**

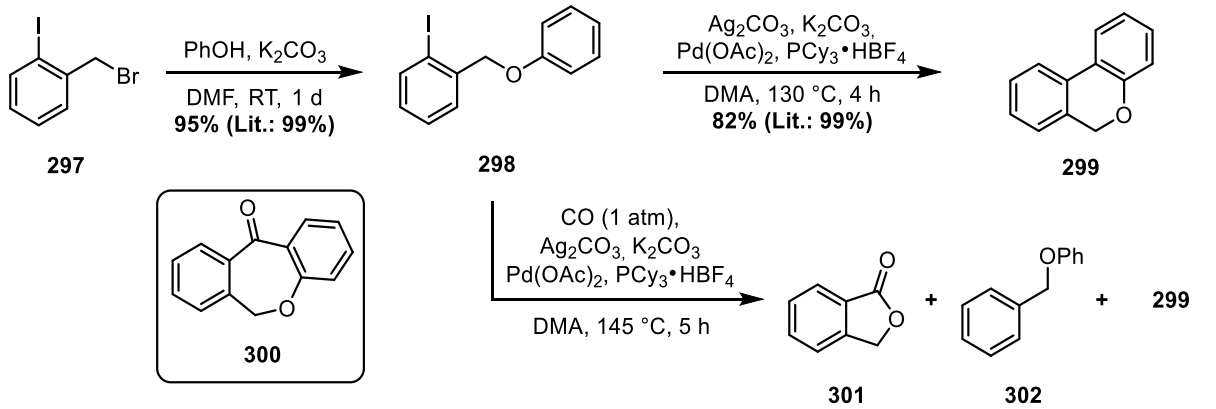
Da die *CH*-Aktivierung bevorzugt an elektronenreichen Aromaten abläuft,[117] wurde ein nochmal vereinfachtes Modellsystem **293** synthetisiert (Schema 67). Dieses hatte den Zweck, ein funktionierendes Protokoll für die carbonylierende *CH*-Aktivierung zu entwickeln, obwohl das Substitutionsmuster von **293** nicht zum Realsystem **178** passt. An **293** konnte eine bereits bekannte „normale“ *CH*-Aktivierung von *Harayama et al.*[118] erfolgreich reproduziert werden, auch wenn eine deutlich geringere Ausbeute erzielt wurde. Trotz der Verwendung von NaOAc als mildere Base im Vergleich zu K_2CO_3 wurde erneut eine Esterspaltung als Nebenreaktion beobachtet. Unter einer CO-Atmosphäre bei ansonsten identischen Reaktionsbedingungen konnte auch diesmal das gewünschte Benzophenon **274** nicht nachgewiesen werden, stattdessen wurde aus einer Esterspaltung resultierendes Phenol (**295**) beobachtet. Daneben wurde Diphenylterephthalat (**296**) erhalten, welches die erfolgreiche CO-Insertion belegt und aus der Reaktion mit dem freigewordenen Phenol statt der gewünschten *CH*-Aktivierung resultiert.

4.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung



Schema 67 Versuche zur (carbonylierenden) *CH*-Aktivierung des Ester-verbrückten Modellsystems **293** zu **294** und **274**.[118]

Um aus der Esterspaltung resultierende Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde ein alternativer Linker in Form eines Benzylethers gewählt. Das dazugehörige Modellsystem **298** wurde durch S_N2-Reaktion des Benzylbromids **297** mit Phenol nach einer Vorschrift von *Kang et al.* in sehr guter Ausbeute erhalten (Schema 68).[119] Die nicht-carbonylierende *CH*-Aktivierung konnte hier nach einer Vorschrift von *Fagnou et al.* in guter Ausbeute reproduziert werden.[120] Unter carbonylierenden Bedingungen wurde jedoch erneut nicht das Benzophenon **300** erhalten, sondern das Phthalid (**301**) als Hauptprodukt gebildet. Auch hier muss die CO-Insertion erfolgreich abgelaufen und anschließend eine Etherspaltung und Zyklisierung erfolgt sein. Durch eine Protodehalogenierung über eine *Hieber*-Basenreaktion trat **302** als weiteres Produkt neben geringfügigen Mengen des nicht-carbonylierten *CH*-Aktivierungsproduktes **299** auf.

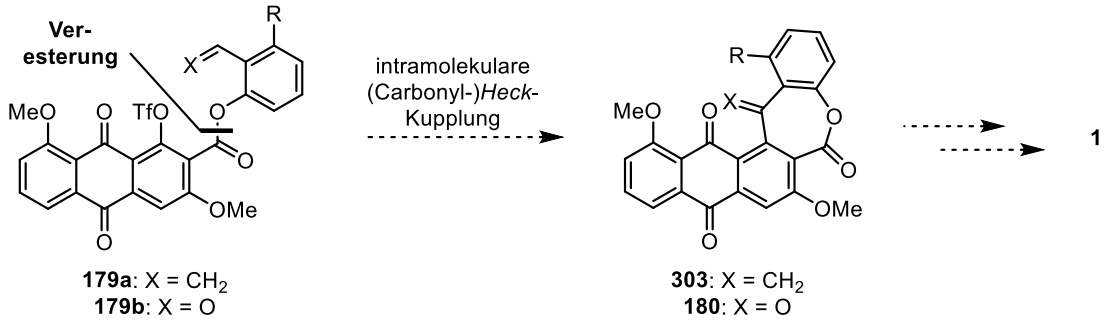


Schema 68 Versuche zur (carbonylierenden) *CH*-Aktivierung des Ether-verbrückten Modellsystems **298** zu **299** und **300**.[119-120]

Da trotz intensiver Untersuchugen keine Erfolge bei der carbonylierenden *CH*-Aktivierung von verschiedenen Modellsystemen erreicht werden konnte, wurde diese Strategie nicht weiterverfolgt.

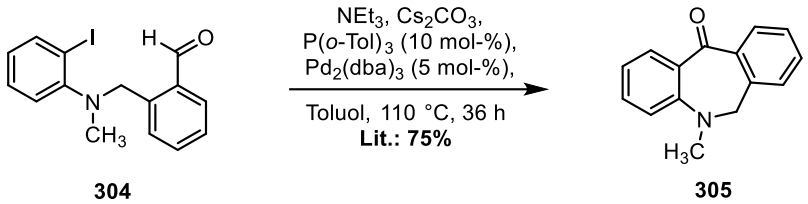
4.2.3 Intramolekulare (Carbonyl-)*Heck*-Kupplung

Als letzte Zyklisierungsstrategie wurde eine intramolekulare *Heck*-Kupplung eines Styrol-Derivates **179a** bzw. die Carbonyl-Variante dieser Reaktion an dem Aldehyd **179b** ins Auge gefasst (Schema 69). Die respektiven Kupplungsprodukte **303** und **180** könnten dann durch Verseifung und Entschützung in Mumbaistatin überführt werden, wobei bei ersterem noch eine oxidative Spaltung des exozyklischen Alkens zum entsprechenden Benzophenon notwendig wäre. Die beiden Schlüsselintermediate **179a** und **179b** sind auf denselben Südbaustein zurückzuführen, der auch schon für die carbonylierende *Suzuki*-Kupplung diskutiert wurde (vgl. Kapitel 4.1.1).



Schema 69 Auf einer intramolekularen (Carbonyl-)*Heck*-Reaktion basierende Zyklisierungsstrategie zur Synthese von Mumbaistatin (**1**).

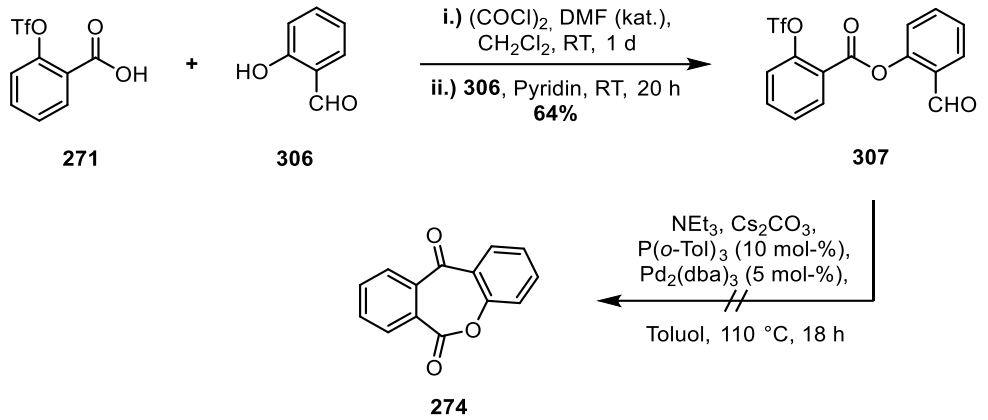
Da die Carbonyl-*Heck*-Reaktion im Vergleich zur normalen *Heck*-Reaktion den direkteren Ansatz darstellt, wurde diese Strategie zuerst untersucht. In der Literatur wurde ein vergleichbares Beispiel von *Mariani et al.* für die Synthese des siebengliedrigen Benzophenons **305** durch Carbonyl-*Heck*-Reaktion des Aldehyds **304** gefunden (Schema 70).[121] Diese Bedingungen sollten an einem geeigneten Modellsystem erprobt werden.



Schema 70 Von *Mariani et al.* entwickelte Carbonyl-*Heck*-Reaktion zur Synthese des siebengliedrigen Benzophenons **305**.[121]

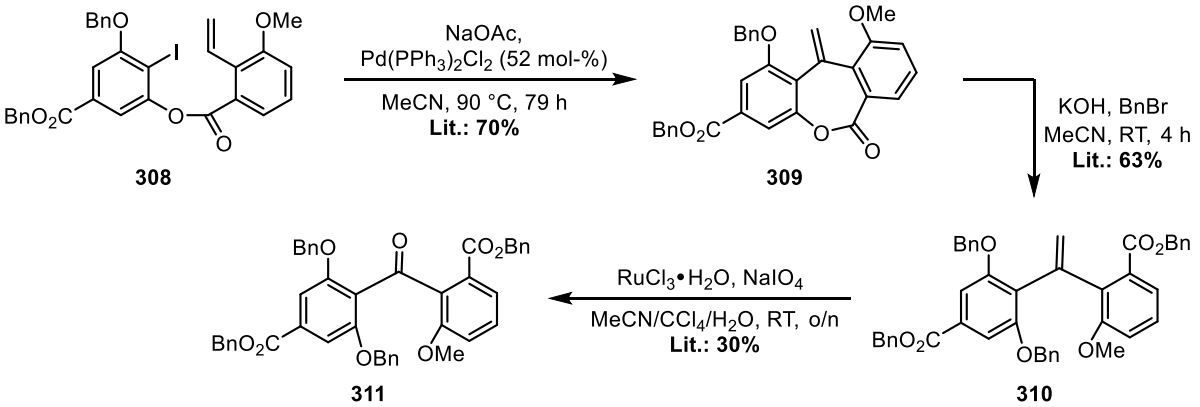
Durch Kupplung des von der Carbonsäure **271** abgeleiteten Säurechlorides mit Salicylaldehyd (**306**) wurde das Modellsystem **307** synthetisiert (Schema 71). Unter den zuvor beschriebenen Bedingungen konnte jedoch kein Umsatz zu dem gewünschten Benzophenon **274** festgestellt werden, stattdessen wurde lediglich die Zersetzung von **307**

festgestellt. Erneut könnte die elektrophile Aktivierung der Esterbindung durch den Pd-Katalysator ursächlich für dieses Ergebnis sein.



Schema 71 Fehlgeschlagene Carbonyl-*Heck*-Reaktion des zuvor synthetisierten Modellsystems **307**.

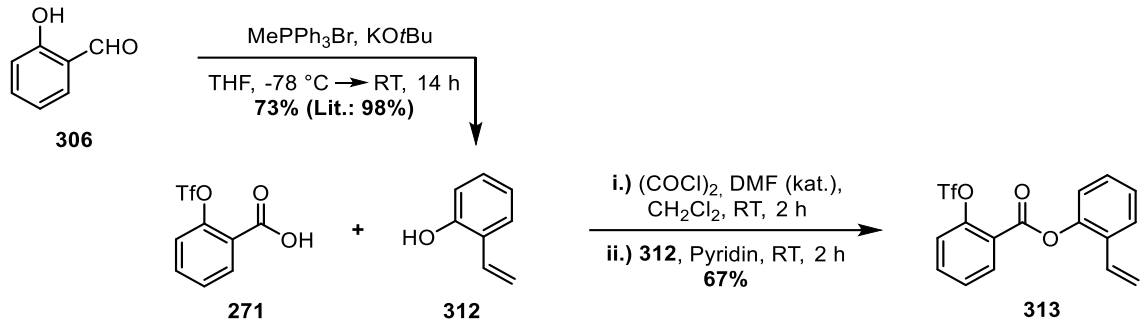
Auf Grund dieses Fehlschlages wurde als nächstes die normale *Heck*-Kupplung untersucht. Das prominenteste Beispiel für eine solche Strategie findet sich in der von *Skrydstrup et al.* entwickelten Synthese des tetra-*ortho*-substituierten Benzophenon-Fragmentes **311** von Balanol (Schema 72).[67] Die *Heck*-Kupplung des Aryliodids **308**, das über eine Carbonsäureester-Funktion mit einem Styrol-Derivat verbrückt ist, führte zu dem siebengliedrigen 1,1'-Diarylethen **309**. Um vollständigen Umsatz und somit eine gute Ausbeute zu erzielen, nutzten die Autoren eine hohe Katalysator-Ladung, die in zwei Portionen von je 26 mol-% zugesetzt wurde. Da die oxidative Spaltung von **309** mittels Ozonolyse oder Glykolspaltung nicht erfolgreich war, wurde zuerst eine Verseifung durchgeführt. **310** konnte schließlich durch Behandlung mit $NaIO_4$ und katalytischen Mengen von $RuCl_3$ zum Benzophenon **311** gespalten werden.



Schema 72 Synthese des tetra-*ortho*-substituierten Benzophenons **311** mittels einer intramolekularen *Heck*-Kupplung nach *Skrydstrup et al.*[67]

Daneben liefert die Synthese des tetra-*ortho*-substituierten 1,1‘-Diarylethen-Mumbaistatin-Analogons **128** von *Khosla et al.*[47] (vgl. Schema 27) ein weiteres Beispiel für die beabsichtigte *Heck*-Kupplung, welches jedoch mit deutlich geringerer Ausbeute abläuft.

Da diese Beispiele der intramolekularen *Heck*-Kupplung auf die Verwendung von Aryliodiden begrenzt sind, sollte zunächst untersucht werden, ob auch Triflate für diese Reaktion geeignet sind. Dazu wurde das stark vereinfachte Modellsystem **313** in wenigen Stufen synthetisiert (Schema 73). Zuerst wurde 2-Vinylphenol (**312**) durch eine *Wittig*-Olefinierung von Salicylaldehyd (**306**) nach einem Protokoll von *Ackermann et al.* hergestellt[122] und anschließend mit der Carbonsäure **312** über das korrespondierende Säurechlorid zu **313** verestert.



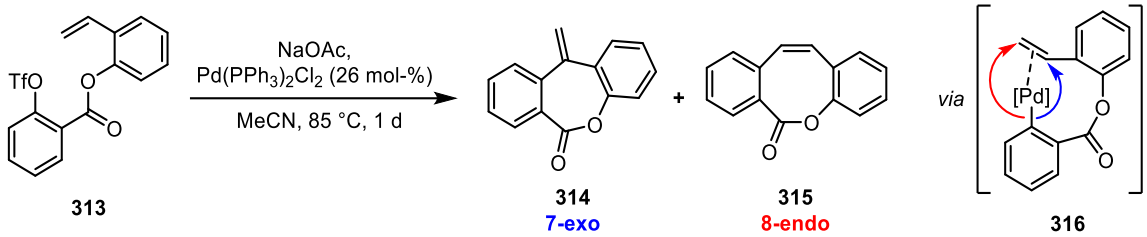
Schema 73 Synthese des Modellsystems **313** zur Untersuchung der intramolekularen *Heck*-Kupplung.[122]

Während der folgenden Untersuchung stellte sich vor allem die Frage nach der Regioselektivität der intramolekularen *Heck*-Kupplung (Tabelle 6). Bei der über die Selektivität entscheidenden β-Insertion des intermediären Pd-Komplexes **316** in die Styrol-Doppelbindung kann neben dem gewünschten 7-*exo*-Zyklisierungsprodukt **314** auch das 8-*endo*-Zyklisierungsprodukt **315** gebildet werden. Deswegen wurde ein Reaktionsscreening zur Optimierung der Regioselektivität durchgeführt.

Die Durchführung der Reaktion in DMF lieferte annähernd ausschließlich das 8-*endo*-Produkt **315** (Eintrag 1), welches in 69% Ausbeute isoliert werden konnte. Analog zu den Beobachtungen von *Skrydstrup et al*.[67] bewirkte der Wechsel des Lösungsmittels hin zu MeCN eine geringfügige Verbesserung der Regioselektivität (Eintrag 2).

4.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung

Tabelle 6 Screening der intramolekularen *Heck*-Kupplung des Modellsystems **313**.

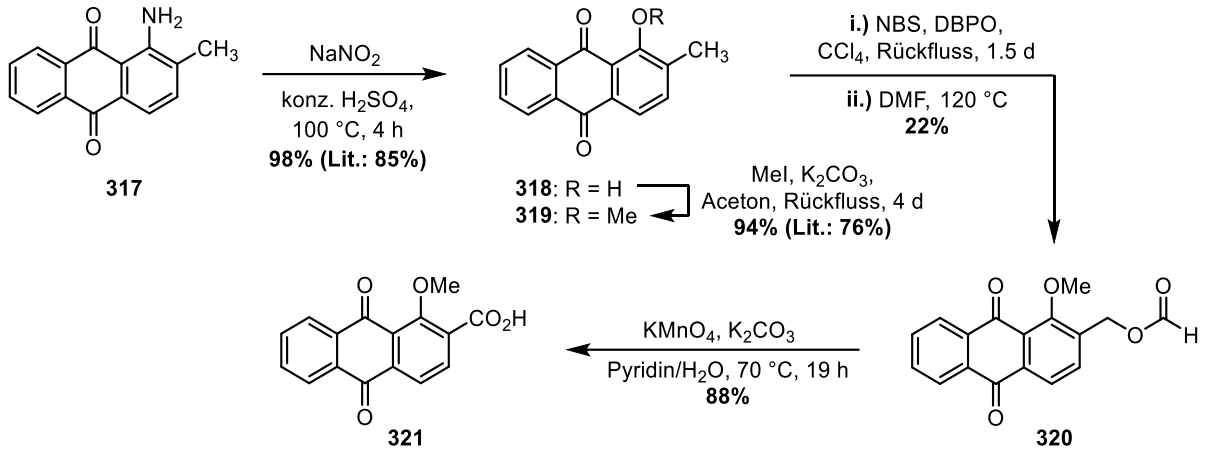


#	Abweichende Reaktionsbedingungen	Verhältnis [%][a]	
		7-exo	8-endo
1	DMF, 100 °C	1	99[b]
2	-	8	92
3	NaI (3.0 Äq)., 3 d	Kein Umsatz	
4	$Pd(OAc)_2$ (20 mol-%), P(*o*-Tol)$_3$ (40 mol-%), 3 d	Kein Umsatz	
5	$Pd(dppf)Cl_2$ (25 mol-%)	13	87

[a] aus dem Integralverhältnis im ^{1}H-NMR des Rohproduktes bestimmt. [b] konnte in einer Ausbeute von 69% isoliert werden.

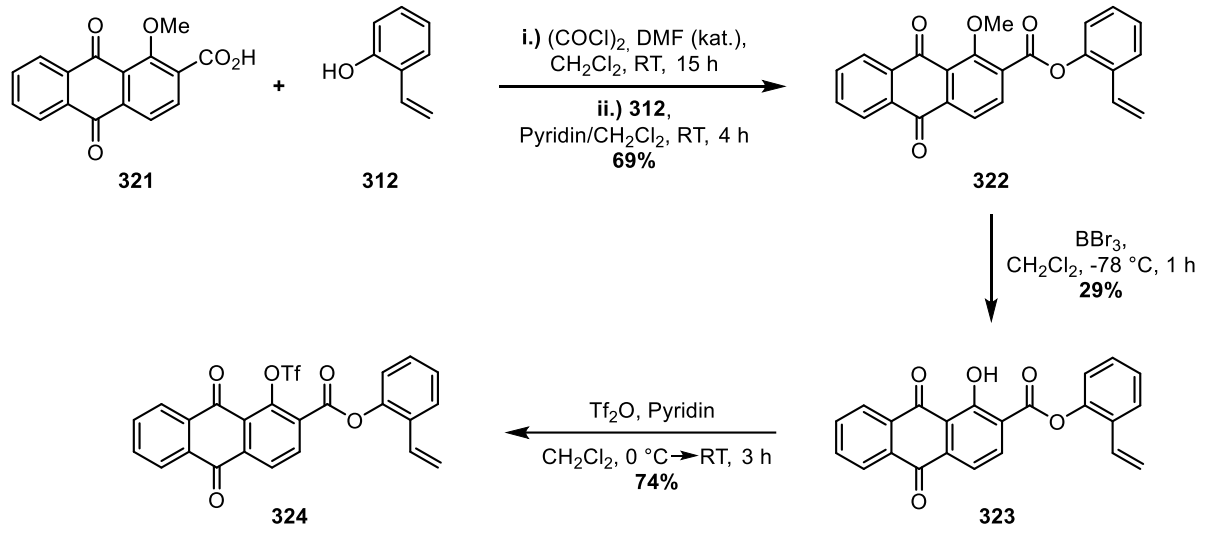
Da zusätzliche *ortho*-Substituenten die Regioselektivität weiter in Richtung des 7-*exo*-Zyklisierungsproduktes verschieben könnten, versuchte *Philip Arndt* im Rahmen seiner Bachelorarbeit den Anthrachinon-Südbaustein **321** für die Synthese eines komplexeren Modellsystems herzustellen (Schema 74).[123] In einer *Sandmeyer*-Reaktion nach *O'Malley et al.*[124] konnte der leicht verfügbare Anthrachinon-Farbstoff **317** in das Phenol **318** überführt werden, welches durch anschließende Reaktion mit Methyliodid[125] in Form des Arylmethylethers **319** geschützt wurde.

Weil eine direkte Oxidation der benzylischen Methylgruppe zur Carbonsäure **321** mittels $KMnO_4$ oder CrO_3 fehlschlug,[123] sollte eine mehrstufige Oxidation beginnend mit der benzylischen Bromierung von **319** mit NBS erfolgen. Diese konnte mit einem Umsatz von ca. 95% zum gewünschten Produkt erfolgreich durchgeführt werden. Während des Versuches, die Aufreinigung des Rohproduktes durch Umkristallisation nach *Philip Arndt* zu reproduzieren, kam es jedoch zu Nebenreaktionen mit dem Lösungsmittel DMF. Dadurch wurde statt dem gewünschten Benzylbromid das Benzylformiat **320** in niedriger Ausbeute isoliert. Daneben wurde noch eine nicht-trennbare Mischung des respektiven Benzylbromids, Benzylalkohols und Edukt **319** erhalten. **320** konnte schließlich in einem weiteren Schritt durch $KMnO_4$ zur Carbonsäure **321** oxidiert werden.



Schema 74 Vierstufige Synthese der Carbonsäure **321**.[123-125]

Die Synthese des Modellsystems **324** konnte über eine dreistufige Sequenz komplettiert werden (Schema 75). Die Kupplung des Südbausteins **321** mit 2-Vinylphenol (**312**) über die bereits etablierte Säurechlorid-Route lieferte den Ester **322**, der durch Reaktion mit BBr_3 zum Phenol **323** demethyliert werden konnte. Hierbei trat eine Dibromierung der Styrol-Doppelbindung als Nebenreaktion auf und die säulenchromatographische Aufreinigung von **323** war nur teilweise erfolgreich, sodass dieses lediglich in niedriger Ausbeute von 29% isoliert werden konnte. Die Triflierung von **323** lieferte schließlich das gewünschte Testsystem **324**.

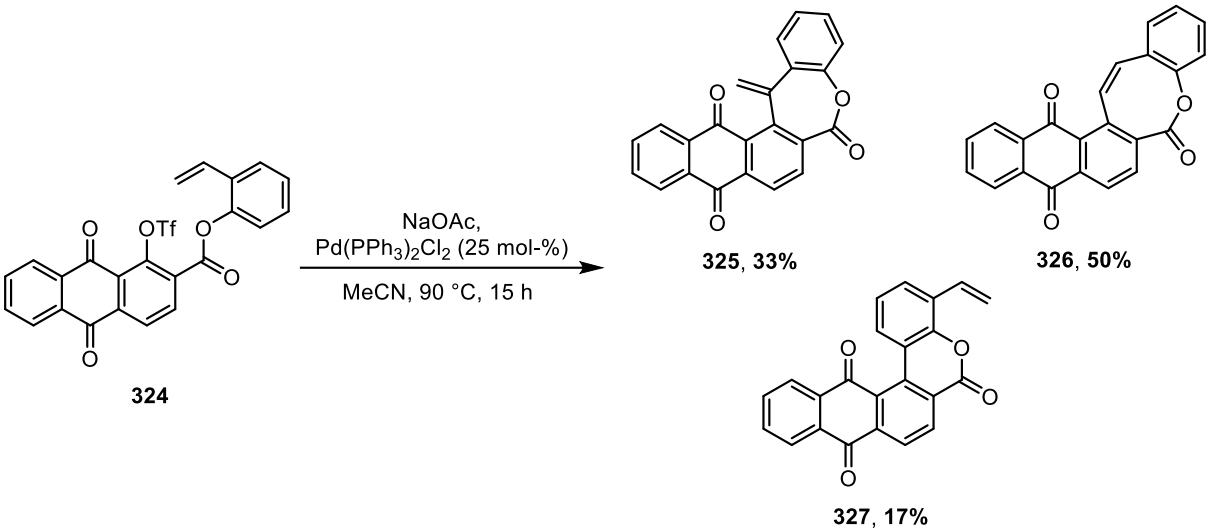


Schema 75 Fortführung der Synthese des Modellsystems **324**.

Die intramolekulare *Heck*-Kupplung von **324** wurde nach den zuvor optimierten Bedingungen durchgeführt (Schema 76). Das gewünschte 7-*exo*-Produkt **325** wurde dabei mit einem Anteil von 33% neben dem 8-*endo*-Produkt **326** (50%) und dem *CH*-Aktivierungsprodukt **327** (17%) gebildet. Die Verteilung der einzelnen Produkte wurde dabei aus dem Integral-verhältnis im

4.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung

^{1}H-NMR des Rohproduktes bestimmt, da eine säulenchromatographische Isolierung und Charakterisierung dieser Verbindungen nicht erfolgreich war.



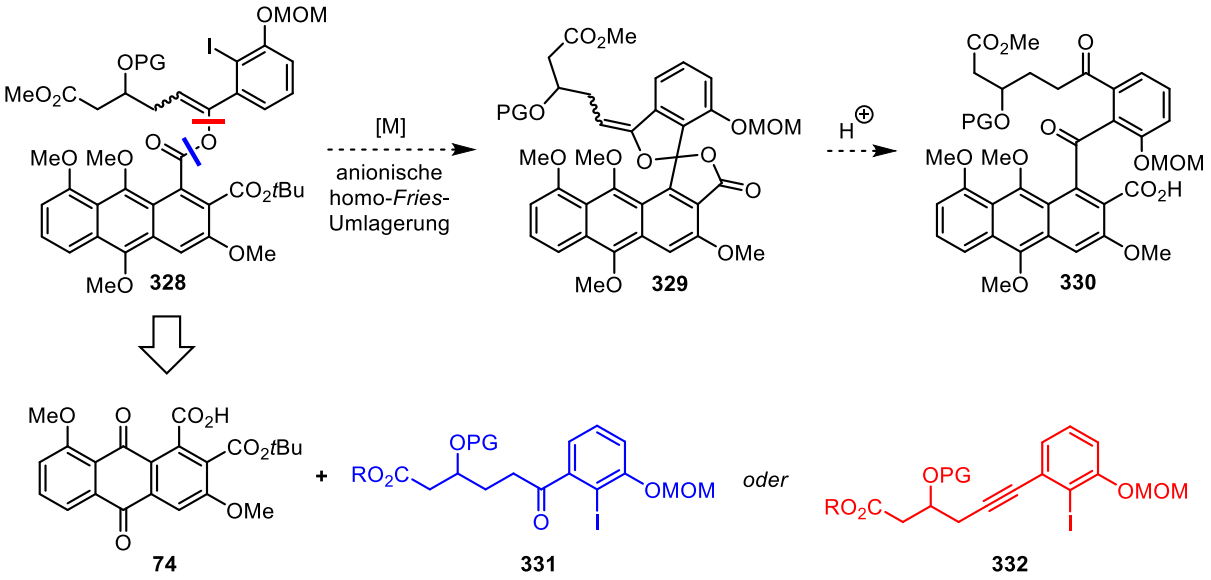
Schema 76 Untersuchung der intramolekularen *Heck*-Kupplung von **324**. Die angegeben Prozentzahlen stellen keine isolierte Ausbeute dar, sondern beziehen sich auf das Verhältnis der drei Produkte im ^{1}H-NMR des Rohproduktes.

Trotz der erfolgreichen Umsetzung der intramolekularen *Heck*-Kupplung an dem fortgeschrittenen Testsystem **324** wurde entschieden, diese Route zugunsten vielversprechenderer Synthesestrategien nicht weiter zu verfolgen. Dies liegt zum einen an der geringen Chemo- und Regioselektivität des Schlüsselschritts, zumal beim Wechsel von einem tri-*ortho*- zu einem tetra-*ortho*-substituierten System aus sterischen Gründen ein Anstieg des *CH*-Aktivierungsproduktes erwartet wird. Auf der anderen Seite waren die aufwendige, hindernisreiche Synthese des Testsystems **324** und die niedrige Ausbeute der nachfolgend geplanten oxidativen Spaltung der 1,1-Diarylethen-Einheit an vergleichbaren Systemen (vgl. Schema 72) mit ausschlaggebend für diese Entscheidung. Nicht zuletzt wäre die Synthese eines 1-Hydroxy-3-acylsubstituierten Styrols als passender Nordbaustein als aufwendig und vielstufig zu erwarten.

4.3 Strategie C: Anionische *homo*-Fries-Umlagerung

4.3.1 Synthese und Umlagerung von Enolestern

Eine Idee zur Verbesserung der Synthesestrategie von *Stefan Neufeind* und *Nils Hülsken*[44] war die Verwendung eines Enolesters des Typs **328** in der anionischen homo-*Fries*-Umlagerung (Schema 77). Diese würde auf analoge Weise zu dem Spiroketal-Enolester **329** führen, der unter sauren Bedingungen zu dem Mumbaistatin-Precursor **330** geöffnet werden könnte. Der Vorteil dieser Strategie wäre die Vermeidung einer nachträglichen benzylischen Oxidation, die in dem früheren Ansatz nicht funktioniert hat.

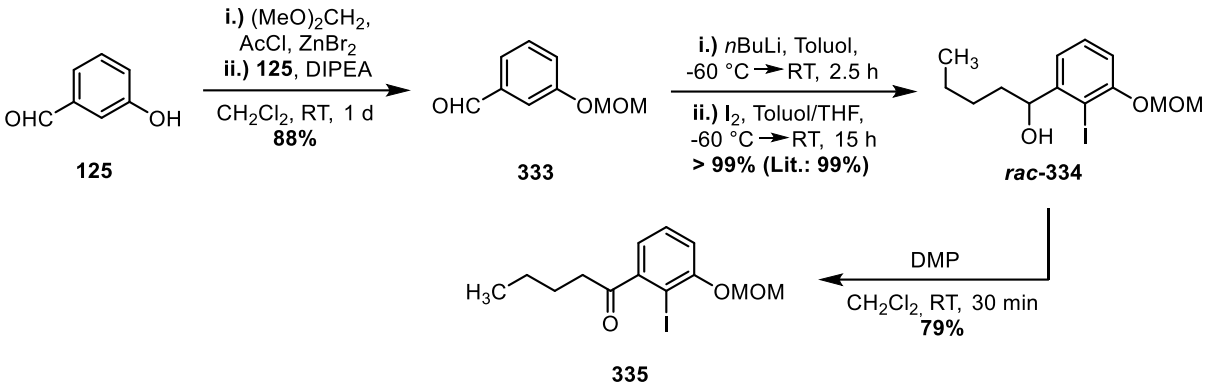


Schema 77 Geplante Synthese des Mumbaistatin-Vorläufers **330** durch eine anionische homo-*Fries*-Umlagerung des Enolesters **328**.

Der Enolester **328** lässt sich von dem bereits bekannten Südbaustein **74** ableiten. Hier könnte entweder eine Veresterung mit dem von **331** abgeleiteten Enolat oder aber die Addition der Carbonsäurefunktion an ein Alkin des Typs **332** zielführend sein.

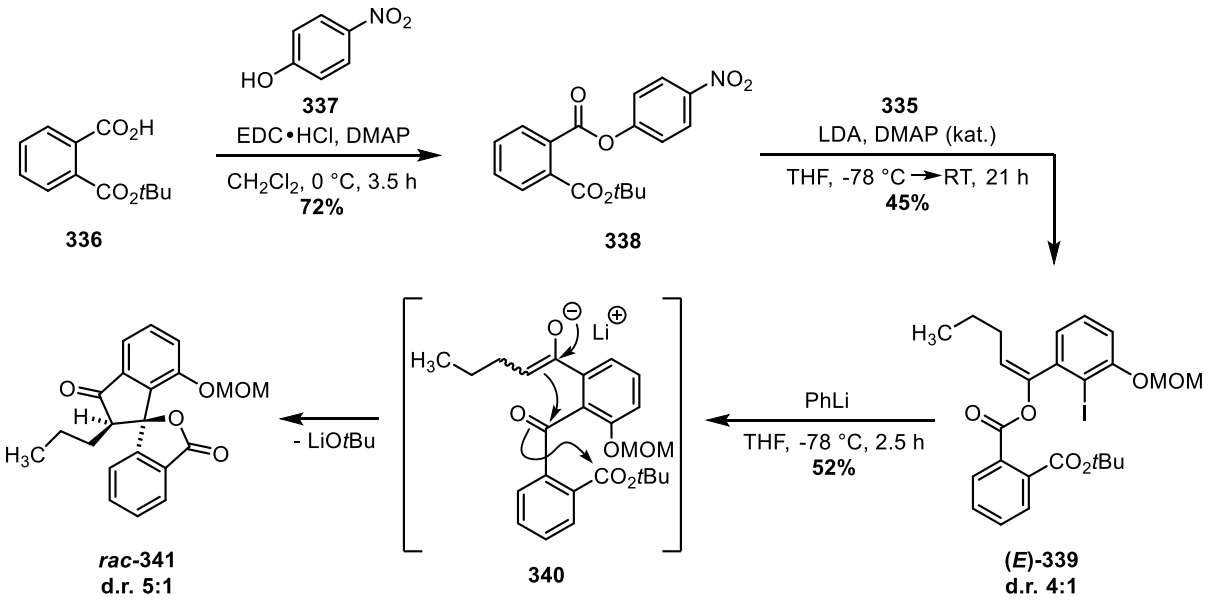
Als Modellsystem für den Nordbaustein in der Veresterungs-Serie wurde das Keton **335** in einer dreistufigen Sequenz synthetisiert (Schema 78). Behandlung von 3-Hydroxybenzaldehyd (**125**) mit *in situ* präpariertem MOMCl führte zu dem MOM-geschützten Aldehyd **333**, welcher analog zu dessen Methyl-geschützten Analogon **261** (vgl. Schema 59) in zwei Stufen in **335** überführt werden konnte.

4.3 Strategie C: Anionische homo-Fries-Umlagerung



Schema 78 Dreistufige Synthese des Nordbaustein-Modellsystems **335**.

Zur allgemeinen Erprobung der Enolester-Synthesestrategie wurde als nächstes das Enolester-Modellsystem **(*E*)-339** in zwei Stufen synthetisiert (Schema 79). Zuerst wurde Phthalsäure-mono-*tert*-Butylester[126] (**336**) durch eine *Steglich*-Veresterung mit 4-Nitrophenol (**337**) in den Aktivester **338** überführt. Dieser konnte dann erfolgreich mit dem aus **335** mittels LDA hergestellten Enolats gekuppelt werden, wodurch der Enolester **(*E*)-339** als Gemisch zweier *E*/*Z*-Diastereomere erhalten wurde. Auch bei Zugabe von DMAP als nukleophilem Katalysator verlief die Reaktion sehr langsam und es wurde kein vollständiger Umsatz erreicht. Um das Produkt **(*E*)-339** vollständig vom Startmaterial **335** trennen zu können, musste letzteres zuerst mit $NaBH_4$ reduziert werden.

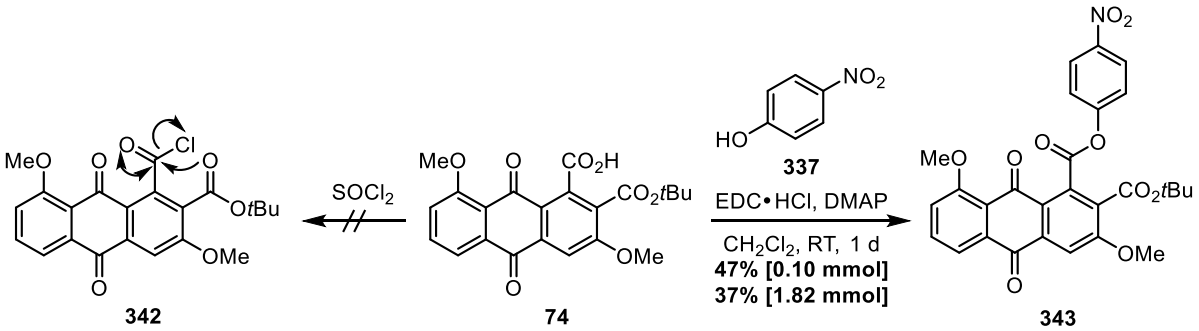


Schema 79 Synthese und erfolgreiche anionische homo-*Fries*-Umlagerung des Enolesters **(*E*)-339** mit nachfolgender Spirozyklisierung zu ***rac*-341**.

Die Behandlung von **(*E*)-339** mit PhLi induzierte die gewünschte anionische homo-*Fries*-Umlagerung, wobei durch die intramolekulare Aldoladdition des intermediären Enolats **340**

an das zentrale Benzophenon eine unerwünschte Spirozyklisierung zu ***rac*-341** folgte. Im Realsystem könnte diese Nebenreaktion wegen der unterschiedlichen sterischen und elektronischen Rahmenbedingungen des zentralen Benzophenons jedoch möglicherweise unterdrückt werden.

Nachdem ihre grundsätzliche Machbarkeit belegt werden konnte, sollte diese Strategie auf den Südbaustein **74**, der von *Waldemar Schlundt* und *Nils Hülsken* zur Verfügung gestellt wurde (Synthese gemäß Schema 18),[45] übertragen werden. Durch eine *Steglich*-Veresterung von **74** mit 4-Nitrophenol (**337**) konnte der Aktivester **343** in moderater Ausbeute synthetisiert werden (Schema 80). Die Synthese des reaktiveren Säurechlorids **342** aus **74** mittels $SOCl_2$ scheiterte jedoch und es wurde ein unlöslicher Feststoff erhalten, bei dem es sich vermutlich um das cyclische Anhydrid **345** handelte.



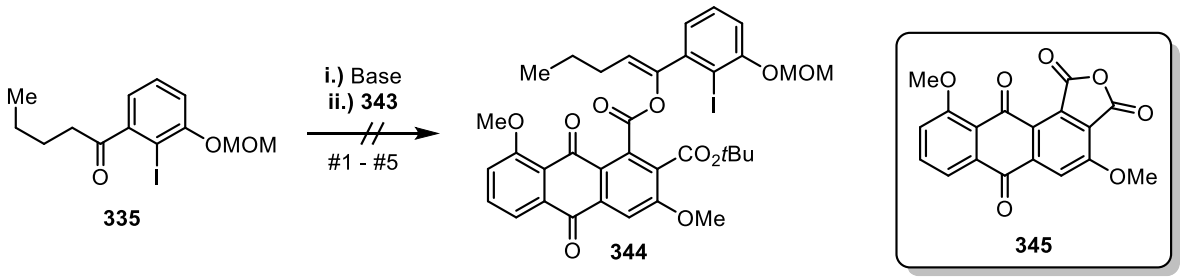
Schema 80 Synthese von aktivierten Derivaten der Carbonsäure **74**.

Durch Reaktion von **343** mit dem von **335** abgeleiteten Enolat sollte dann der Enolester **344** synthetisiert werden (Tabelle 7). Bei der Verwendung von LDA als Base wurde bei Raumtemperatur zunächst kein Umsatz beobachtet (Eintrag 1). Bei 50 °C kam es hingegen erneut zur Bildung des zyklischen Anhydrids **345** und davon abgeleiteten Zersetzungsprodukten durch nukleophilen Angriff von z.B. DIPA an **345** (Eintrag 2). Dagegen wurde weder der gewünschte Enolester **344** noch eine Addition des Enolats an **345** beobachtet. Die Erhöhung der Enolat-Reaktivität durch Zugabe von TPPA als Li-Ionenfänger in einem weiteren Ansatz war ebenfalls nicht zielführend und führte erneut zur Zersetzung von **343** (Eintrag 3). In allen drei Fällen blieb das Startmaterial **335** nach Hydrolyse des Enolats bei der Aufarbeitung komplett intakt.

Des Weiteren wurde Natriumhydrid als Base, deren korrespondierende Säure H_2 ebenfalls nicht-nukleophil ist, eingesetzt, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Sowohl ohne als auch mit Kronenether als Na-Ionenfänger wurde trotzdem eine teilweise Zersetzung von **343** beobachtet (Einträge 4 und 5).

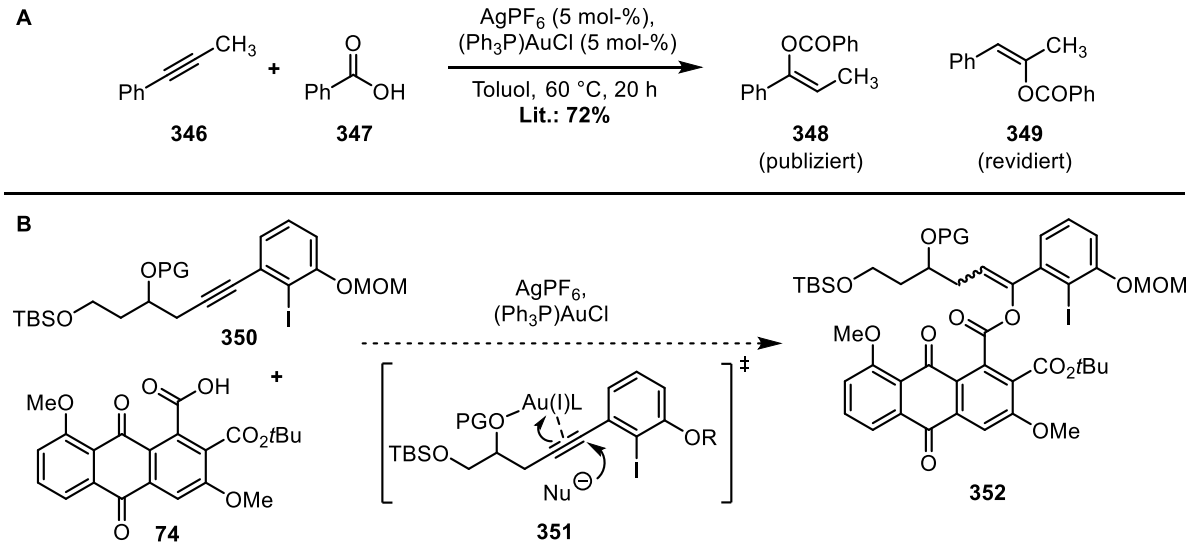
4.3 Strategie C: Anionische homo-Fries-Umlagerung

Tabelle 7 Versuche zur Synthese des Enolesters **344** durch Kupplung des Ketons **335** mit dem Aktivester **343**.



#	Base	Additive	Bedingungen	Ergebnis
1	LDA	-	THF, -78 °C, 2 h	Kein Umsatz
2	LDA	-	THF, -78 °C → 50 °C, 1 d	Zersetzung von **343**
3	LiHMDS	TPPA (6.0 Äq.)	THF, -78 °C → RT, 1 d	
4	NaH	-	THF, RT, 17 h	Teilweise Zersetzung von **343**
5	NaH	15-Krone-5 (2.0 Äq.)	THF, RT, 21 h	

Da eine Veresterung zur Synthese von Enolestern wie **352** nicht erfolgreich war, wurde die Addition von **74** an ein Alkin **350** als alternative Synthesemethode für dieses Schlüsselintermediat ins Auge gefasst (Schema 81). Während für terminale Alkine auch Ruthenium-Katalysatoren genutzt werden können,[127] kommen für di-substituierte Alkine hauptsächlich Gold(I)-Katalysatoren zum Einsatz.[128] Eine große Herausforderung bei dieser Reaktion ist die Kontrolle der Regioselektivität, da bei den meisten publizierten Methoden der nukelophile Angriff der Carbonsäure nicht wie gewünscht in der benzylischen Position stattfindet. *Kim et al.* berichteten als einzige über die Addition von Benzoesäure (**347**) an das Alkin **346** zum benzylischen Enolester **348**.[129] Beim Versuch diese Reaktion zu reproduzieren, wobei AgOTf statt $AgPF_6$ verwendet wurde, wurde jedoch festgestellt, dass das andere Regioisomer **349** mit einer Selektivität von 86:14 als Hauptprodukt gebildet wird. Durch Auswertung der publizierten NMR-Daten konnte das Ergebnis der beschriebenen Reaktion endgültig revidiert werden.

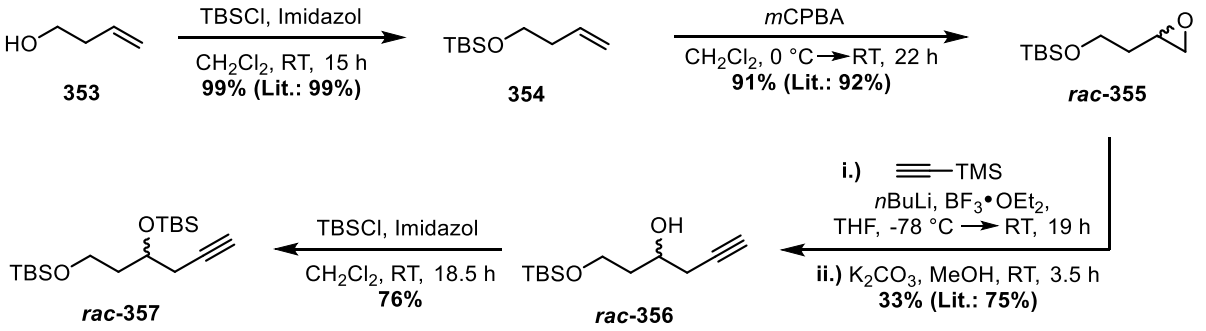


Schema 81 (A) Von *Kim et al.* publizierte und in dieser Arbeit revidierte Addition von Benzoesäure (**347**) an 1-Phenyl-1-propin (**346**).[129] **(B)** Geplante Synthese des Enolesters **352** durch eine Gold(I)-katalysierte Addition der Carbonsäure **74** an das Alkin **350**.

Dennoch erschien es denkbar, dass Regioselektivitätsproblem durch sterische Effekte der verwendeten Schutzgruppe in der Nordbaustein-Seitenkette zu lösen bzw. die nukleophile Addition über eine zusätzliche Koordination des Au(I)-Katalysators durch den geschützten Alkohol (**351**) in die gewünschte Position zu lenken.

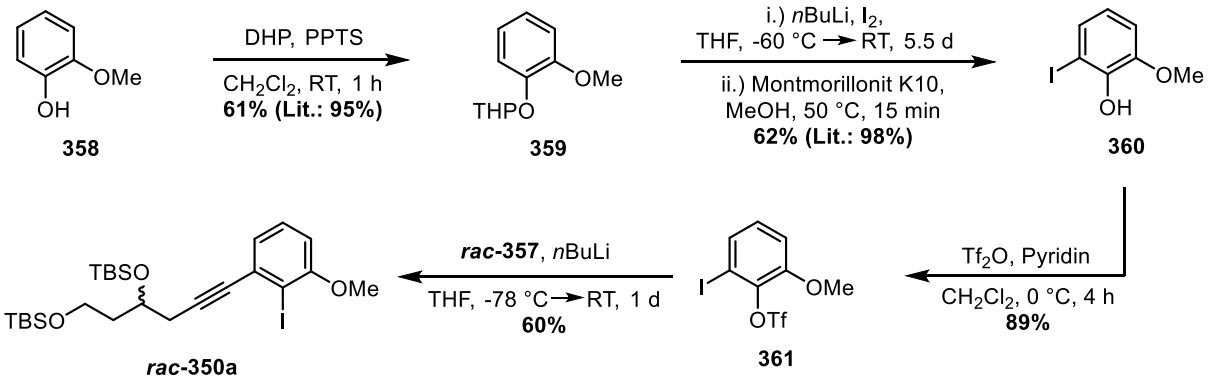
Für die Synthese des Nordbausteins ***rac*-350a** wurde zunächst der Alkin-Baustein ***rac*-357** in einer vierstufigen Sequenz synthetisiert (Schema 82). Nach TBS-Schützung von 3-Buten-1-ol (**353**) wurde das Epoxid ***rac*-355** durch die Behandlung des Silylethers **354** mit *m*CPBA erhalten.[130] Auf beiden Stufen war eine Aufreinigung auf Grund der exzellenten Reinheit der Rohprodukte nicht notwendig. Das Epoxid ***rac*-355** konnte durch Addition des von TMS-Acetylen abgeleiteten Trifluroborates geöffnet und nachfolgender Methanolyse des intermediären TMS-geschützten Alkins in den Alkohol ***rac*-356** überführt werden.[131] Eine *Lewis*-Säure induzierte Polymerisation des Lösungsmittels THF war ursächlich für die große Differenz zur Literaturausbeute und könnte zukünftig durch Verkürzung der Reaktionszeit minimiert werden. Durch erneute TBS-Schützung des Alkohols ***rac*-356** wurde schließlich ***rac*-357** erhalten.

4.3 Strategie C: Anionische homo-Fries-Umlagerung



Schema 82 Vierstufige Synthese des Alkin-Bausteins ***rac*-357**.[130-131]

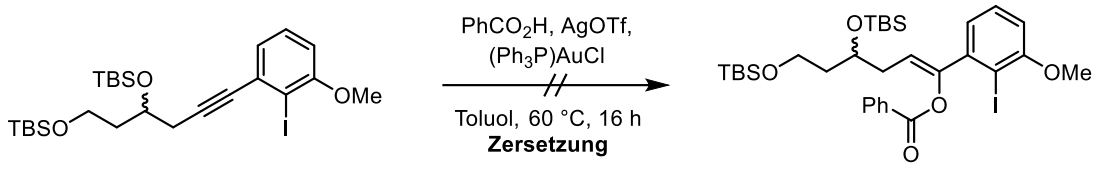
Dann wurde der Alkin-Nordbaustein ***rac*-350a** in vier Stufen ausgehend von Guaiacol (**358**) synthetisiert (Schema 83). Hierfür wurde zuerst eine THP-Schützung vorgenommen, jedoch kam es während der säulenchromatographischen Aufreinigung des Produktes **359** auf Kieselgel bereits wieder zu einer teilweisen Entschützung. Der THP-Ether **359** ermöglichte eine *ortho*-Lithiierung/Iodierungs-Kaskade nach einem Protokoll von *Lautens et al.*[132] Anders als in der Literatur beschrieben musste anschließend noch eine Entschützung unter leicht sauren Bedingungen durchgeführt werden. Nach Triflierung des Iodphenols **360** konnte das resultierende Triflat **361** über eine von *K. Suzuki et al.* entwickelte Methode[133] mit dem Alkin-Baustein ***rac*-357** zu ***rac*-350a** gekuppelt werden. Mechanistisch läuft diese Reaktion über eine Addition des lithiierten Alkins an ein Arin-Intermediat mit nachfolgendem Halogen-Lithium-Austausch ab.



Schema 83 Divergierende Synthese des Alkin-Nordbausteins ***rac*-350a** aus Guaiacol (**358**) und dem zuvor synthetisierten Alkin-Baustein ***rac*-351**.[132]

An dem fertigen Nordbaustein ***rac*-350a** wurde zuerst die Addition von Benzoesäure nach dem zuvor besprochenen Protokoll von *Kim et al.* erprobt (Schema 84), bevor komplexere Nukleophile getestet werden sollten. Dabei wurde jedoch lediglich Zersetzung von ***rac*-350a** beobachtet und der Enolester ***rac*-362** konnte nicht erhalten werden. Ein möglicher Grund für

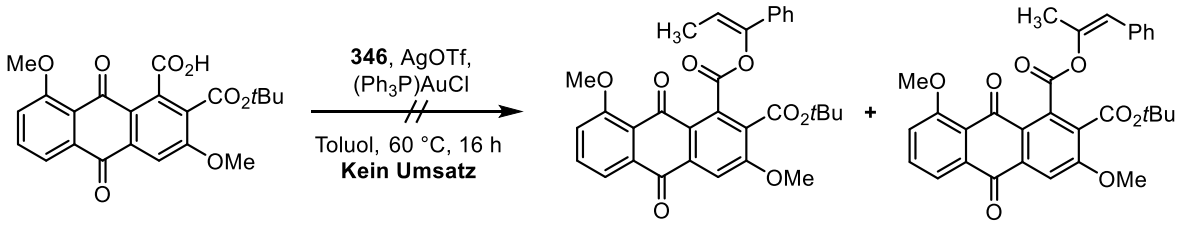
dieses Ergebnis könnte eine konkurrierende oxidative Addition von Gold(I) in die Iod-Aryl-Bindung sein, welche für mono-koordinierte Au(I)-Komplexe bekannt ist.[134]



***rac*-350a** ***rac*-362**

Schema 84 Fehlgeschlagene Synthese des Enolesters ***rac*-362** durch Gold(I)-katalysierte nukleophile Addition von Benzoesäure an das Alkin ***rac*-350a**.

Da auch die Addition des Südbausteins **74** an 1-Phenyl-1-propin (**346**) zu keinem Umsatz führte (Schema 85), wurde diese Strategie nicht weiter verfolgt.

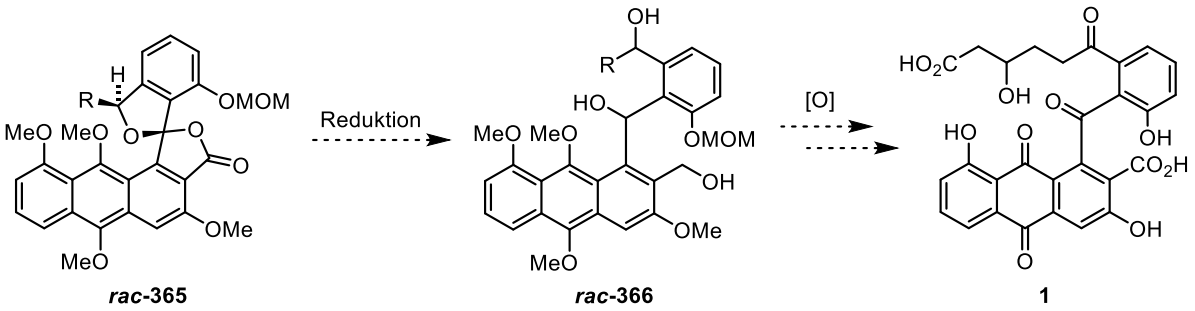


74 **363** **364**

Schema 85 Fehlgeschlagene Addition von **74** an 1-Phenyl-1-propin (**346**).

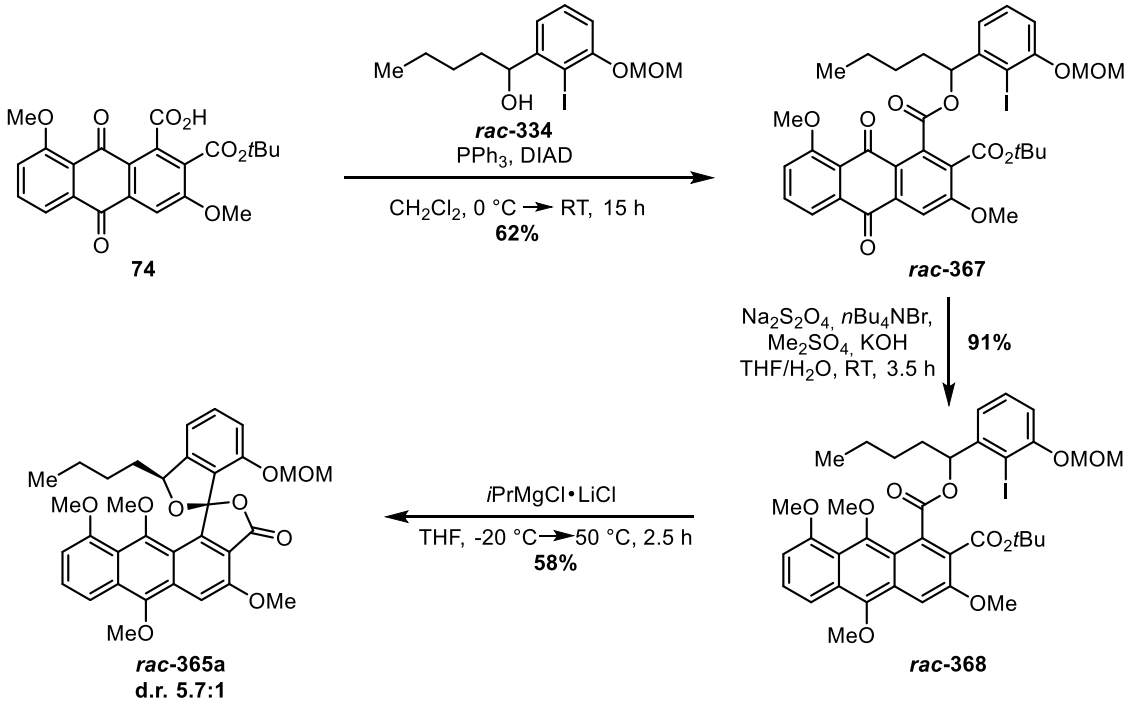
4.3.2 Reduktive Öffnung von Spiroketalen

Eine weitere Herangehensweise war die zuvor gescheiterte benzylische Oxidation des Spiroketals ***rac*-365** durch eine vorrangehende reduktive Öffnung des Laktonringes (und nachfolgend des THF-Ringes) zu ermöglichen (Schema 86). Das anvisierte Reduktionsprodukt ***rac*-366** weist bereits eine starke Ähnlichkeit zu der offenkettigen Form von Mumbaistatin (**1**) auf. Wenn bei der anschließenden Oxidation eine Rezyklisierung von ***rac*-366** durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen vermieden wird, könnte **1** auf diese Weise doch noch erhalten werden.



Schema 86 Mögliche Finalisierung der von *Stefan Neufeind* und *Nils Hülsken* entwickelten Synthesestrategie[44] für Mumbaistatin (**1**) durch reduktive Öffnung von **365**.

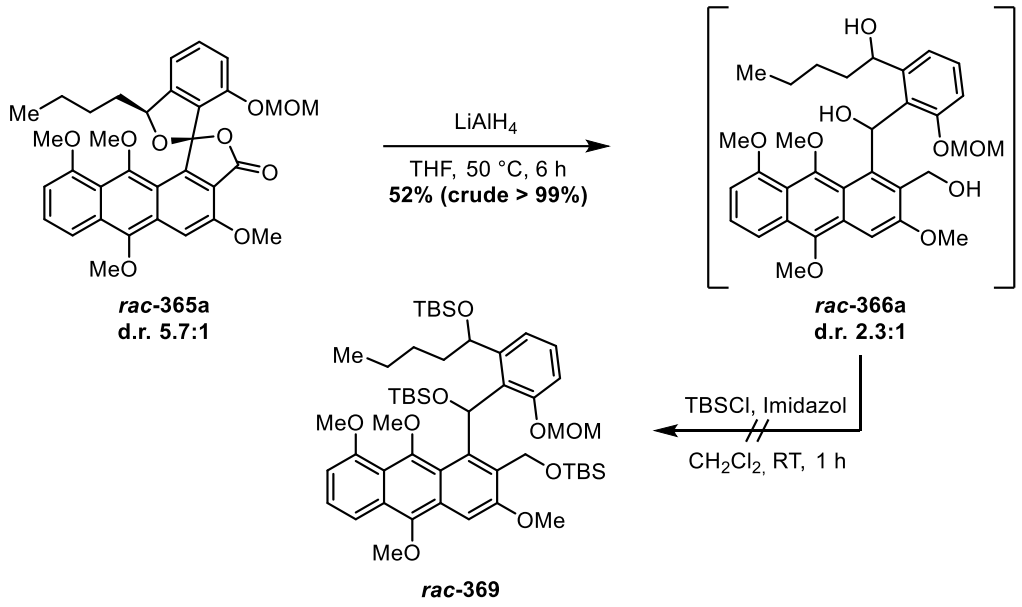
Zur Untersuchung dieser Strategie wurde das Modell-Spiroketal **365a** in wenigen Stufen über die etablierte anionische homo-*Fries*-Umlagerungsstrategie aus dem Südbaustein **74** synthetisiert (Schema 87).



Schema 87 Synthese des Modell-Spiroketals ***rac*-365a** über eine anionische homo-*Fries*-Umlagerung.

74 konnte zunächst im Sinne einer *Mitsunobu*-Reaktion mit dem Modell-Nordbaustein ***rac*-334** zum Ester ***rac*-367** gekuppelt werden. Bei der Aufreinigung des Rohproduktes ergab sich das Problem, dass die als Nebenprodukt anfallende reduzierte Form von DIAD säulenchromatographisch nicht vom Produkt ***rac*-367** abgetrennt werden konnte. Deshalb musste eine zusätzliche Umkristallisation durchgeführt werden. Nach der Schützung des Anthrachinon-Systems in Form des Hydrochinons ***rac*-368** durch reduktive Di-*O*-Methylierung konnte schließlich die geplante anionische homo-*Fries*-Umlagerung zum Spiroketal ***rac*-365a** durchgeführt werden.

Für die geplante reduktive Ringöffnung wurde das Spiroketals ***rac*-365a** mit $LiAlH_4$ behandelt (Schema 88). Während bei Raumtemperatur noch keine Reaktion stattfand, konnte bei 50 °C ein vollständiger Umsatz erreicht und das gewünschte Triol ***rac*-366a** erhalten werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde ***rac*-366a** in moderater Ausbeute isoliert und die Reinheit konnte gegenüber dem Rohprodukt nicht verbessert werden. Die Labilität der zentralen dibenzylischen Alkohol-Funktion, die durch Säure-induzierte Eliminierung von Wasser ein stabilisiertes Carbokation bilden kann, gegenüber dem leicht sauren Kieselgel ist eine mögliche Erklärung für die beobachtete langsame Zersetzung von ***rac*-366a**. Aus diesem Grund wurde mit dem Rohprodukt weitergearbeitet. Der Versuch, die Stabilität von ***rac*-366a** durch TBS-Schützung der Alkohol-Funktionen zu erhöhen, scheiterte an der Zersetzung des Startmaterials.

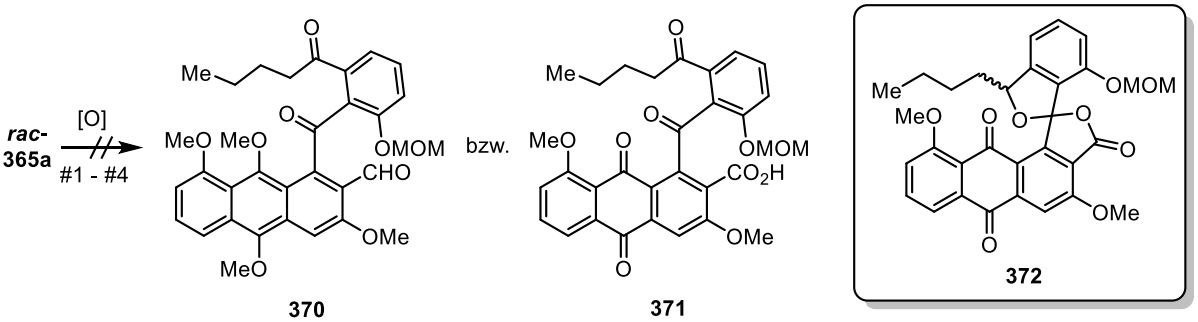


Schema 88 Reduktion des Spiroketals ***rac*-365a** und fehlgeschlagene TBS-Schützung des resultierenden Triols ***rac*-366a**.

4.3 Strategie C: Anionische homo-Fries-Umlagerung

Für die anschließende Oxidation wurden zuerst milde Oxidationsmittel wie DMP und PCC getestet, die das Hydrochinon intakt lassen und zu dem Aldehyd **370** führen sollten (Tabelle 8, Einträge 1 und 2). Da in beiden Fällen nur Zersetzung des Startmaterials ***rac*-365a** beobachtet wurde, sollte stattdessen eine globale Oxidation zu **371** durchgeführt werden. Während sich das Startmaterial unter dem Einfluss von $RuCl_3/NaIO_4$ ebenfalls komplett zersetzte (Eintrag 3), wurde unter den sauren Bedingungen des *Jones*-Reagenzes eine teilweise Zyklisierung zu dem unvollständig oxidierten Spiroketal **372** festgestellt (Eintrag 4).

Tabelle 8 Versuche zur Oxidation des Triols ***rac*-365a**.



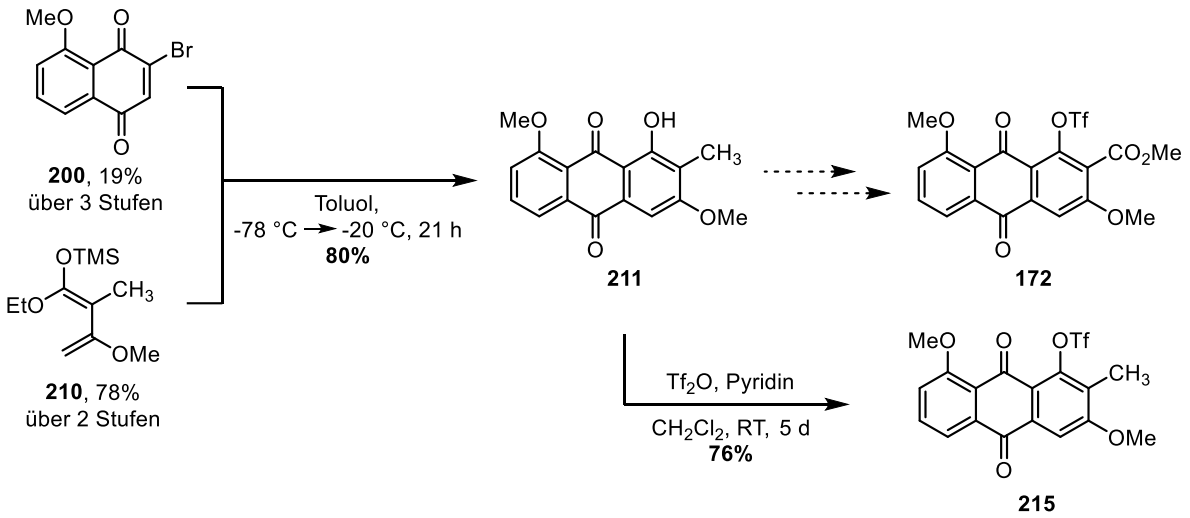
#	Oxidationsmittel	Bedingungen	Angestrebtes Produkt	Ergebnis
1	DMP	CH_2Cl_2, 0 °C, 1 h	**370**	Zersetzung
2	PCC	MeCN, 0 °C → RT, 3 h	**370**	Zersetzung
3	$RuCl_3$, $NaIO_4$	MeCN/H_2O, 0 °C → RT, 3 h	**371**	Zersetzung
4	*Jones*-Reagenz	Aceton, 0 °C → RT, 3 h	**371**	**372**, Zersetzung

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden drei verschiedene Strategien zur Synthese von Mumbaistatin (**1**) verfolgt. Zunächst wurde versucht, das zentrale Benzophenon-Motiv über eine carbonylierende *Suzuki*-Kupplung aufzubauen. Anschließend wurden verschiedene Ansätze zum Aufbau dieses Motives mittels einer intramolekularen Kupplung untersucht. Zuletzt wurde die auf einer anionischen homo-*Fries*-Umlagerung basierende Strategie von *Stefan Neufeind* und *Nils Hülsken*[44] aufgegriffen und weiterentwickelt.

5.1 Strategie A: Carbonylierende *Suzuki*-Kupplung

Zur Erprobung dieser Strategie sollte zunächst eine Syntheseroute für den Südbaustein **172** elaboriert werden (Schema 89). Ein direkter Aufbau des Anthrachinons inkl. benzylischer Estergruppe mittels einer *Diels-Alder*-Reaktion stellte sich auf Grund von Regioselektivitäts-problemen bzw. wegen zu geringer Reaktivität des verwendeten Diens als nicht zielführend heraus. Deshalb wurde ein Umweg über das weniger funktionalisierte Anthrachinon **211** mit benzylischer Methylgruppe gewählt, dass durch *Diels-Alder*-Reaktion von **200** und **210** erfolgreich synthetisiert werden konnte.

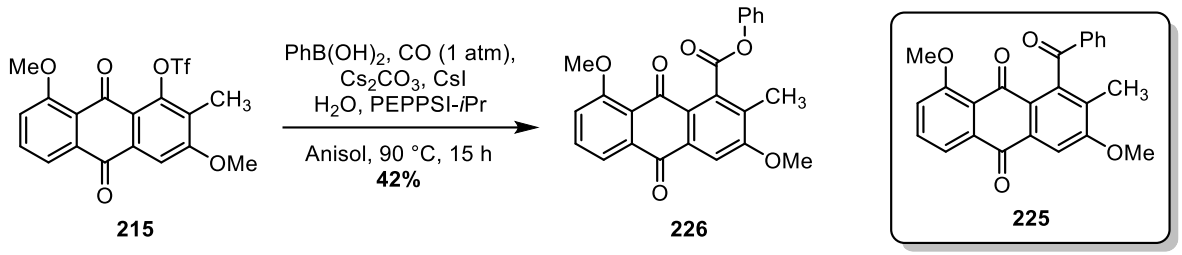


Schema 89 Synthese des Anthrachinons **215** als Modellsystem für den Südbaustein **172**.

Weiterhin konnte erfolgreich demonstriert werden, dass die benzylische Funktionalisierung von **211** möglich ist, jedoch wurde die Synthese des vollständigen Südbausteins **172** zunächst zurückgestellt werden. Stattdessen wurden die Untersuchungen zur carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung zuerst mit dem von **211** abgeleiteten Triflat **215** als einem sterisch weniger anspruchsvollen Modellsystem durchgeführt.

5.1 Strategie A: Carbonylierende Suzuki-Kupplung

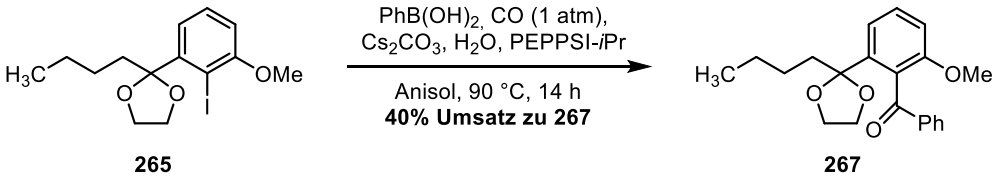
Aufbauend auf einer Prozedur von *Martin et al.*[83] konnten Teilschritte der geplanten carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung von **215** mit Phenylboronsäure, wie die CO-Insertion, optimiert werden. Die Transmetallierung zum gewünschten Benzophenon **225** konnte jedoch nicht realisiert werden, stattdessen wurde der Phenolester **226** als Hauptprodukt erhalten (Schema 90).



Schema 90 Die geplante carbonylierende *Suzuki*-Kupplung von **215** führte zu dem Ester **226** statt zu dem Benzophenon **225**.

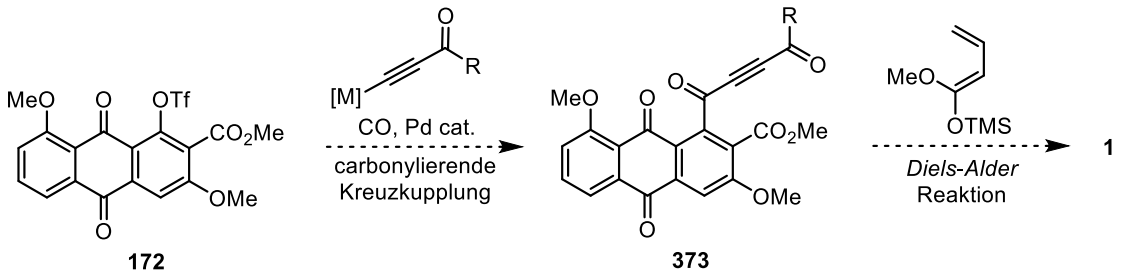
Die molekularen Ursachen für die überraschende Bildung von **226** konnten näher beleuchtet werden und sind auf eine Oxidation von Phenylboronsäure zu Phenol zurückzuführen. Der mechanistische Ablauf dieser Oxidation blieb jedoch ungeklärt und es konnten auch keine wirksamen Gegenmaßnahmen getroffen werden.

Zudem wurde ein synthetischer Zugang zu mehreren Nordbaustein-Modellsystemen entwickelt, die ebenfalls den Bedingungen einer carbonylierenden *Suzuki*-Kupplung unterzogen wurden. Während es bei 2-Acyl-substituierten Systemen zu einer anschließenden Aldol-Nebenreaktion kam, konnte die carbonylierende Suzuki-Kupplung des Acetal-geschützten Nordbausteins **265** erfolgreich durchgeführt werden und das Benzophenon **267** unter optimierten Bedingungen mit einem Anteil von 40% gegenüber anderen Nebenprodukten erhalten werden (Schema 91).



Schema 91 Erfolgreiche carbonylierende *Suzuki*-Kupplung des Nordbaustein-Modellsystems **265**.

Da jedoch auch die Kupplung des zu **265** passenden Südbaustein-Boronsäureesters ohne Erfolg blieb, wurde diese Strategie aufgegeben. Zukünftig könnten die gewonnenen Erkenntnisse eventuell für eine abgewandelte Synthesestrategie, deren Grundidee auf *Stefan Neufeind* zurückgeht,[43] genutzt werden (Schema 92).

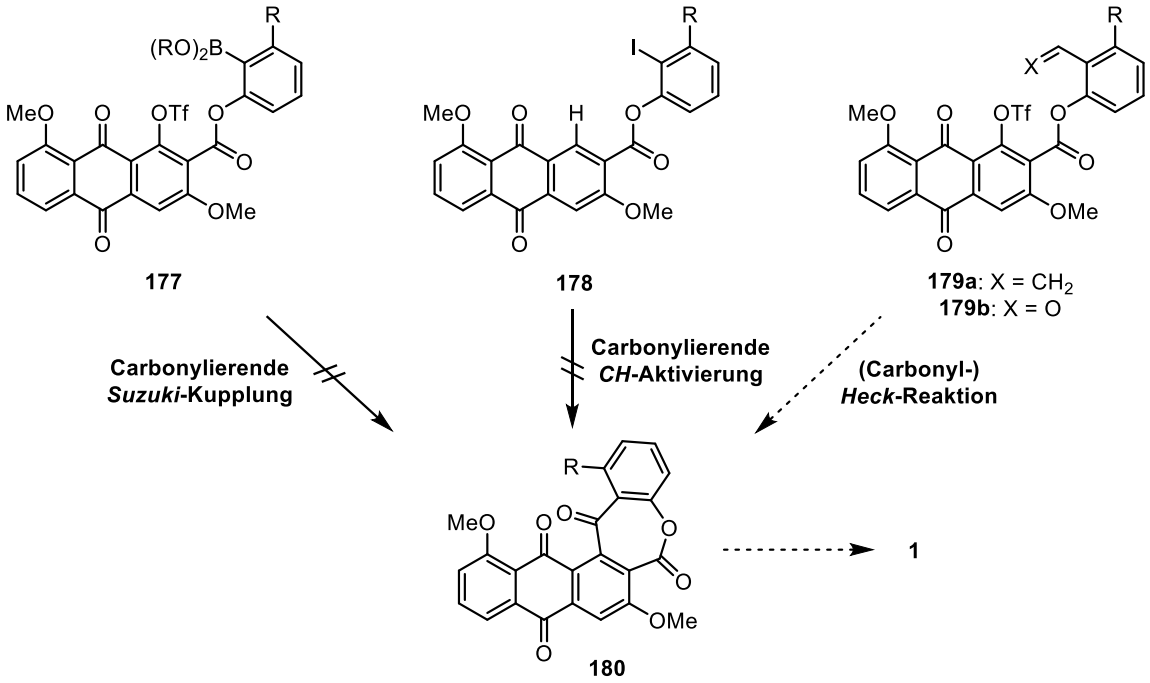


Schema 92 Mögliche Integration der carbonylierenden Kreuzkupplung in eine von *Stefan Neufeind* vorgeschlagene Mumbaistatin (**1**)-Synthesestrategie.

Im Zentrum dieser Strategie steht der Aufbau des nördlichen Aryl-Einheit durch die *Diels-Alder*-Reaktion eines Alkins des Typs **373** mit einem passenden Dien. Ein Beispiel für eine solche Cycloaddition mit anschließender Aromatisierung wurde von *Silva et al.* veröffentlicht.[135] Die Synthese von **373** oder verwandten System war bisher jedoch nicht möglich[43] und könnte eventuell durch eine carbonylierende *Sonogashira*[136]- oder *Negishi*[83]-Kupplung von **172** realisiert werden.

5.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung

Es wurden drei intramolekulare Kupplungsstrategien zur Synthese des siebengliedrigen Laktons **180** konzipiert (Schema 93), die an geeigneten Modellsystemen untersucht wurden.

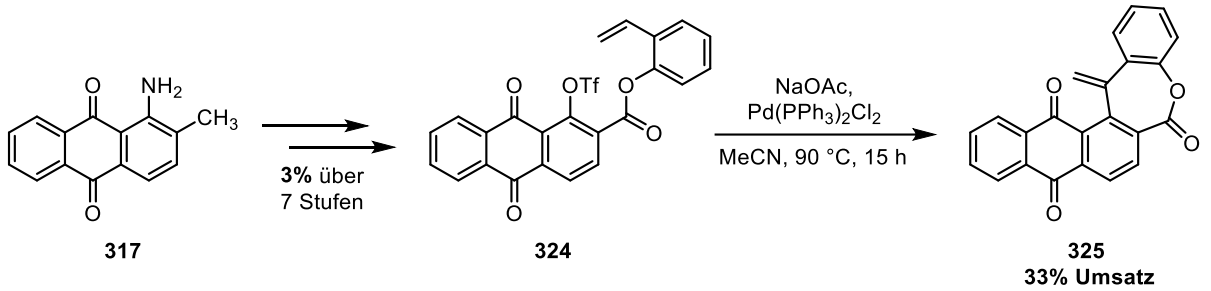


Schema 93 Überblick über die untersuchten intramolekularen Kupplungsstrategien.

5.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplung

Sowohl die intramolekulare carbonylierende *Suzuki*-Kupplung als auch die carbonylierende *CH*-Aktivierung schlugen in der Modellreihe fehl. In beiden Fällen war die Spaltung der Ester- bzw. Ether-Brücke zwischen Nord- und Südbaustein ursächlich für dieses Ergebnis. Die intramolekulare Carbonyl-*Heck*-Reaktion scheiterte aus dem gleichen Grund.

Im Fall der intramolekularen *Heck*-Reaktion wurde wegen der anfänglichen Erfolge im einfachen Modellsystem das fortgeschrittene Modellsubstrat **324** über sieben Stufen synthetisiert (Schema 94). Dieses konnte unter den *Heck*-Bedingungen von *Skydstrup et al.*[67] mit einer Selektivität von 33% erfolgreich in das gewünschte tri-*ortho*-substituierte 1,1‘-Diarylethen **325** umgesetzt werden. Neben einem weiteren Regioisomer wurde dabei ein aus einer *CH*-Aktivierung hervorgegangenes Nebenprodukt erhalten.

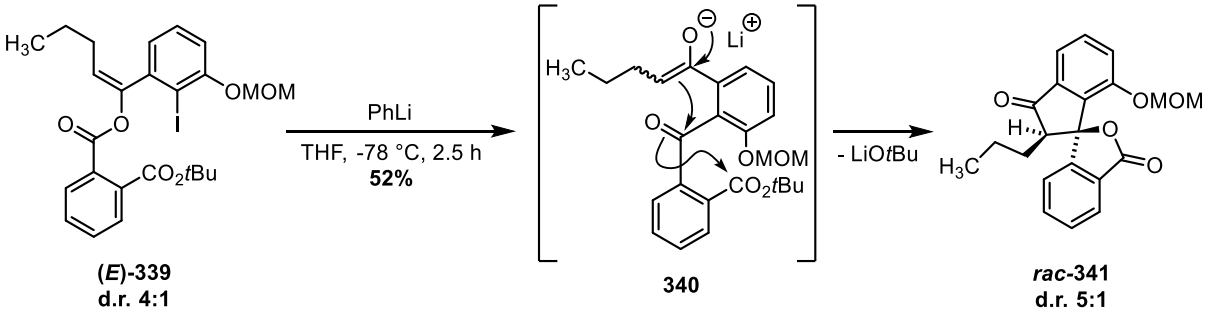


Schema 94 Synthese des Modellsubstrats **324** und dessen intramolekulare *Heck*-Reaktion zum tri-*ortho*-substituierten 1,1‘-Diarylethen **325**.

Wegen der zu geringen Chemo- und Regioselektivität der Schlüsselreaktion wurde diese Synthesestrategie zu Gunsten anderer Ansätze nicht weiter verfolgt. Prinzipiell könnte diese Strategie aber durch Synthese des Realsystems **179a** zukünftig wieder aufgegriffen werden.

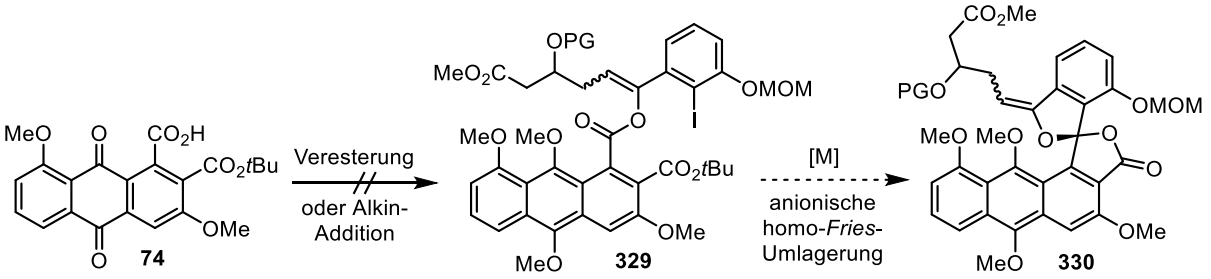
5.3 Strategie C: Anionische homo-*Fries*-Umlagerung

Die von *Stefan Neufeind* und *Nils Hülsken* entwickelte Synthesestrategie[44] wurde insofern aufgegriffen, dass durch die Verwendung eines Enolesters anstatt eines Benzylesters in der anionischen homo-*Fries*-Umlagerung eine nachträgliche benzylische Oxidation vermieden werden sollte. Diese Strategie konnte erfolgreich an dem Modellsystem **(*E*)-339** erprobt werden, wobei die Reaktion jedoch nicht auf der Stufe des Benzophenons **340** stehen blieb, sondern eine unerwünschte intramolekulare Aldol-Folgereaktion auftrat.



Schema 95 Anionische *homo*-Fries-*Umlagerung* des Enolesters **(*E*)-339** zum Benzophenon **340** mit nachfolgender Aldol-Zyklisierung.

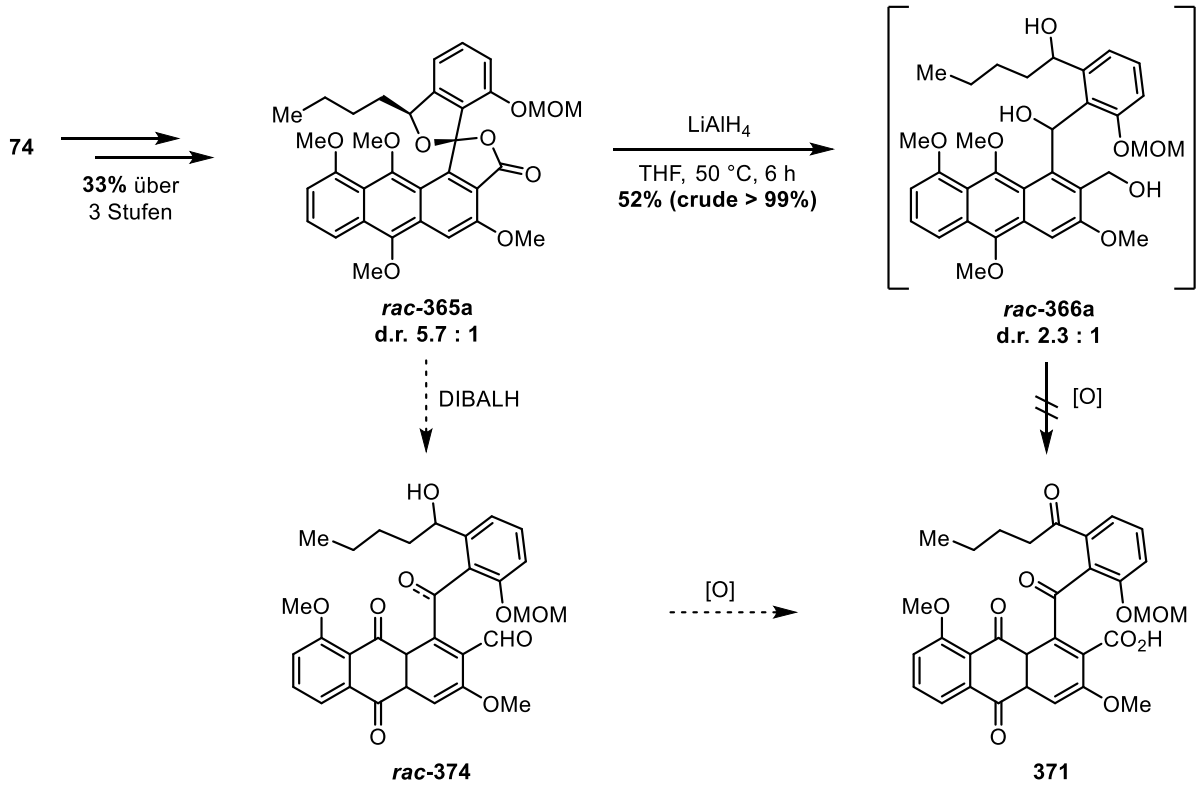
Es wurden zwei unterschiedliche Syntheserouten des für die anionische homo-*Fries*-Umlagerung benötigten Schlüsselintermediats **329** ausgehend von dem Südbaustein **74** konzipiert und erprobt (Schema 96). Sowohl die Veresterung von **74** mit einem geeigneten Enolat als auch dessen Au(I)-katalysierte Addition an ein Alkin schlugen jedoch fehl, sodass die Schlüsselreaktion zum Spiroketal **330** nicht untersucht werden konnte. Weitere Versuche könnten auf die Synthese des sterisch weniger anspruchsvollen und weniger reaktiven Brom-Analogons von **329** abzielen.



Schema 96 Geplante anionische homo-*Fries*-Umlagerung des Enolester-Schlüsselintermediates **329**, das jedoch nicht synthetisiert werden konnte.

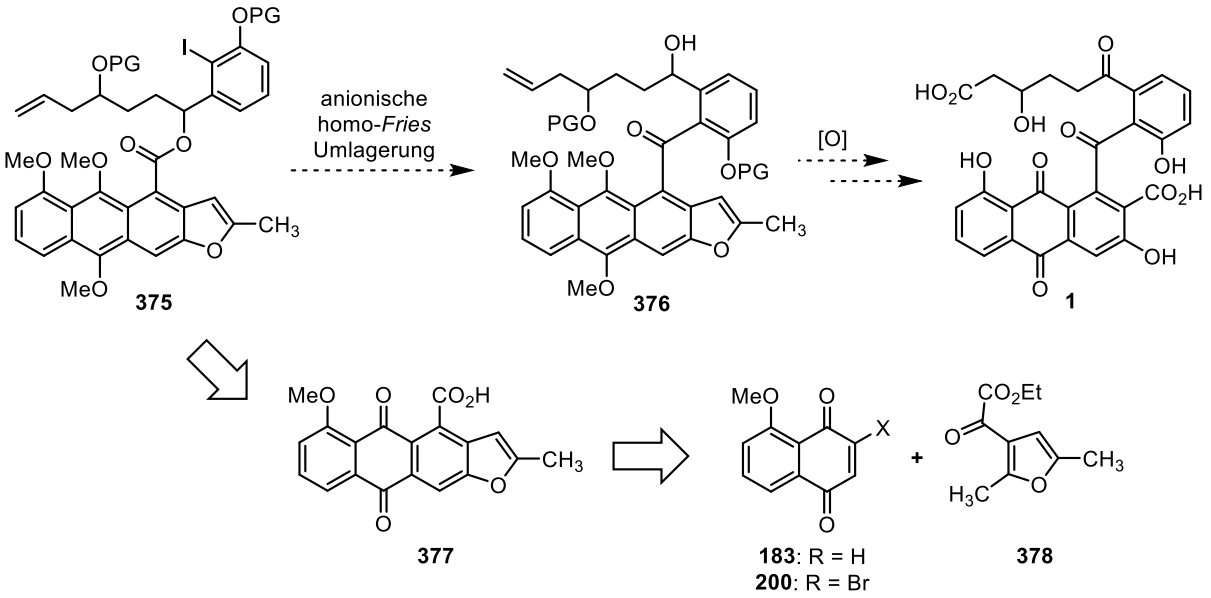
5.3 Strategie C: Anionische homo-Fries-Umlagerung

Des Weiteren wurde untersucht, inwiefern die fehlende benzylische Oxidation der von *Stefan Neufeid* und *Nils Hülsken* erhaltenen Spiroketale durch eine vorangehende reduktive Ringöffung ermöglicht werden kann. Das Modell-Spiroketal ***rac*-365a**, das in drei Stufen aus dem Südbaustein **74** synthetisiert wurde, konnte durch Reaktion mit $LiAlH_4$ wie geplant in das ringgeöffnete Triol ***rac*-366a** überführt werden (Schema 97). Dadurch konnte diese Synthesestrategie eine Stufe in Richtung des Zielmoleküls **1** weiterentwickelt werden. Bisher wurden jedoch keine geeigneten Bedingungen für die nachfolgende Oxidation von ***rac*-366a** zu **371** gefunden werden. Neben dem Screening von weiteren Oxidationsmethoden könnte alternativ auch eine partielle Reduktion von ***rac*-365a** zum Aldehyd ***rac*-374**, z.B. mittels DIBLAH, die nachfolgende Oxidation zu **371** begünstigen.



Schema 97 Untersuchte benzylische Oxidation des Spiroketals ***rac*-365a** nach vorrangehender reduktiver Ringöffnung.

Eine weitere Abwandlung dieser Strategie ist in Schema 98 vorgeschlagen. Sie basiert auf einer von *Stefan Neufeind* entwickelten Idee zur Maskierung der südlichen Salicylsäure-Untereinheit in Form eines Benzofurans **375**.[43]



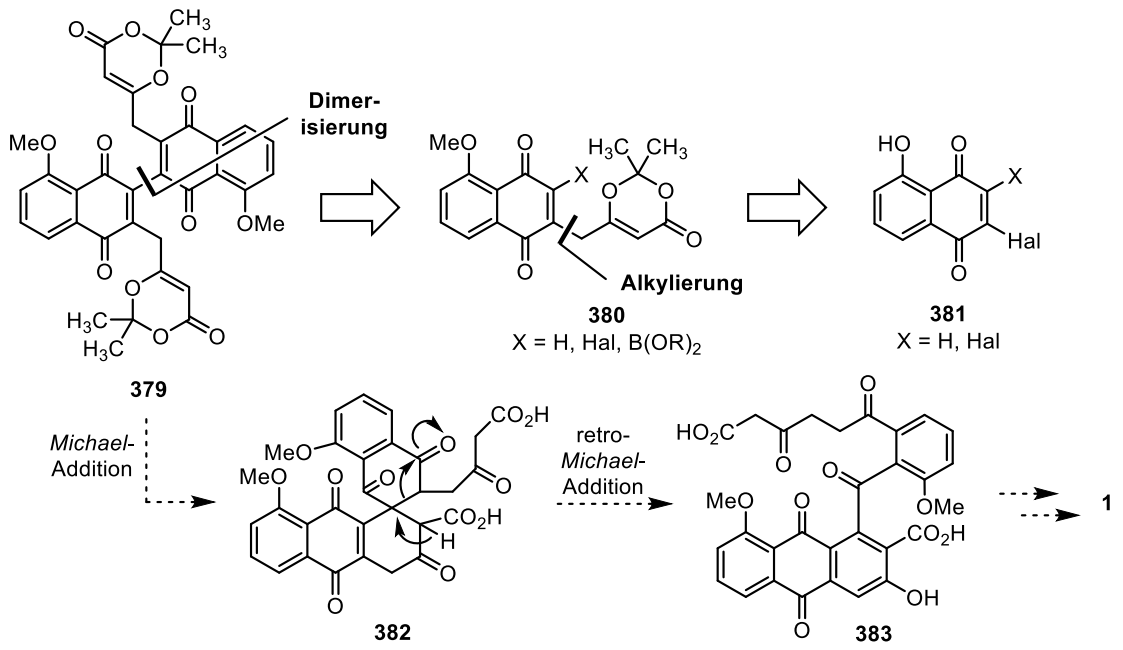
Schema 98 Mögliche Variation der auf der anionischen homo-*Fries*-Umlagerung basierenden Synthesestrategie für Mumbaistatin (**1**).

Durch diese Maßnahme könnte die hinderliche Spiroketalisierung während der anionischen homo-*Fries*-Umlagerung vermieden und die benzylische Oxidation des Umlagerungsproduktes **376** ermöglicht werden. Nach einer oxidativen Spaltung des Benzofurans[137] und globaler Entschützung könnte so Mumbaistatin (**1**) erhalten werden.

Das Schlüsselintermediat **375** kann auf den Südbaustein **377** und einen bereits bekannten Nordbaustein[45] zurückgeführt werden. **377** könnte analog einer von *Zhenqian et al.* beschriebenen *Diels-Alder*-Reaktion[138] zwischen dem Furan **378** und dem Naphthochinon **183** oder **200** synthetisiert werden.

5.4 Vorschlag einer biomimetischen Synthesestrategie

Durch Kombination der von *Krohn et al.* etablierten Zyklisierungsstrategie[41] (vgl. Schema 25) mit der in Schema 8 vorgeschlagenen Mumbaistatin-Biosynthese wurde eine neuartige Synthesestrategie für Mumbaistatin (**1**) entworfen (Schema 99). Im Zentrum steht eine biomimetische *Michael*-Addition/retro-*Michael*-Additionskaskade, die direkt von dem symmetrischen Naphthochion-Dimer **379** zu dem Mumbaistatin-Precursor **383** führen könnte. Die dargestellte 6-*exo*-trig Zyklisierung sollte nach den *Baldwin*-Regeln gegenüber einer konkurrierenden 5-endo-trig Zyklisierung bevorzugt sein. Die nachfolgende Öffnung des intermediären Spirozyklus **382** könnte durch die resultierende Aromatisierung begünstigt werden.



Schema 99 Vorschlag für eine biomimetische Strategie für die Synthese von Mumbaistatin (**1**).

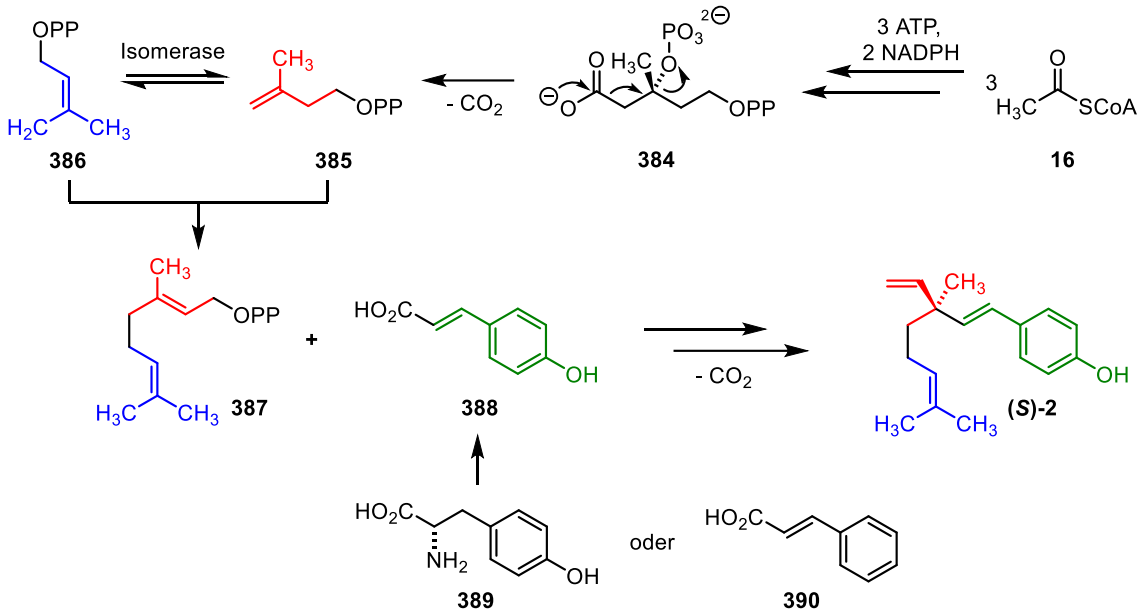
Das Schlüsselintermediat **379** könnte beispielsweise durch eine oxidative Dimerisierung[139-142] oder im Sinne einer *Suzuki*-Kupplung aus einem Naphthochinon des Typs **380** erhalten werden. **380** könnte durch regioselektive Alkylierung eines halogenierten Naphthochinons des Typs **381** synthetisiert werden.[143]

Teil 2:

Bakuchiol

6 Einleitung und Kenntnisstand

(+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**) ist ein Meroterpen, das 1966 erstmals durch *Dev et al.* aus den Samen von *Psoralea corylifolia* Linn. (Deutsch: Harzklee) isoliert und nach dem Sanskrit-Namen dieser Pflanze (Bakuchi) benannt wurde.[144] Biosynthetisch entspringt Bakuchiol aus der decarboxylativen Kupplung von 4-Hydroxyzimtsäure (**388**), einem Aminosäure-abgeleiteten Phenylpropanoid, und Geranylpyrophosphat (**387**), einem Monoterpen (Schema 100).[145-147] **387** wiederum entsteht durch Kopf-Schwanz-Addition von Isopentylpyrophosphat (**385**) an Dimetylallylpyrophosphat (**386**), welche beide über den Mevalonsäure-Weg aus Acetyl-CoA (**16**) synthetisiert werden.[148-149] **388** entsteht entweder durch Eliminierung aus (*L*)-Tyrosin (**389**) oder durch enzymatische Oxidation von Zimtsäure (**390**).[150]



Schema 100 Kurzdarstellung der Biosynthese von (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**).[145-150]

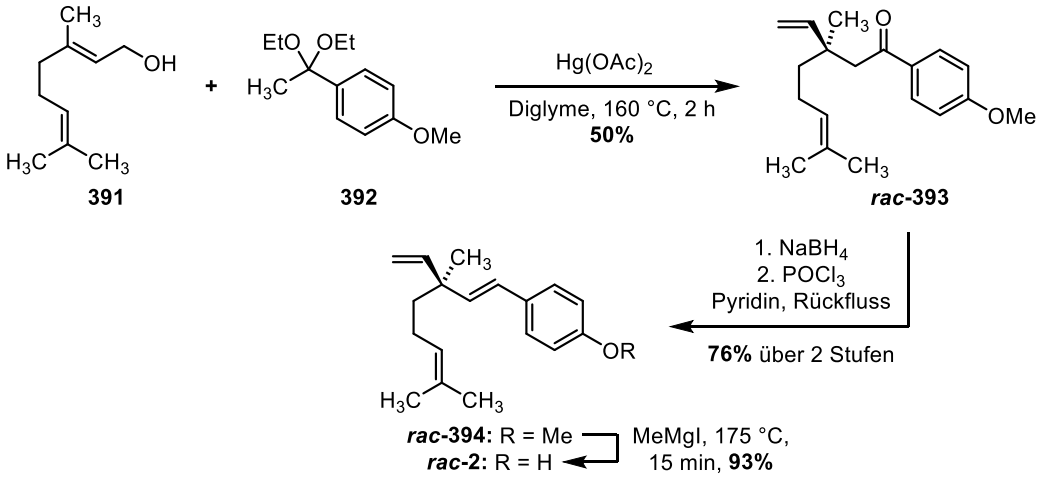
Auf Grund seiner gesundheitsfördernden Eigenschaften wird *P. corylifolia* bereits seit langer Zeit in der traditionellen indischen und chinesischen Medizin eingesetzt. Bakuchiol und seine Derivate selbst besitzen eine Vielzahl an positiven biologischen Eigenschaften, sie sind u. a. antioxidativ, anti-inflammatorisch, antimikrobiell, krebshemmend und hepatoprotektiv.[151] Seine Retinol-ähnliche Wirkung bei wenig bis gar keinen Nebenwirkungen macht Bakuchiol zudem zu einem begehrten Anti-Aging Mittel in der Kosmetikindustrie.[147]

Zwar konnte Bakuchiol inzwischen in vielen weiteren pflanzlichen Quellen nachgewiesen werden, die Samen von *P. corylifolia* stellen mit einem Trockengewichtsanteil von 6.24% jedoch bei weitem die ergiebigste Bakuchiol-Quelle dar.[152] Das gleichzeitige Vorkommen von phototoxischen Substanzen wie Psoralen, Isopsoralen und weiteren Coumarin-Derivaten erschwert die Isolierung aus natürlichen Ressourcen.[147] Die chemische Totalsynthese bietet hier eine attraktive Alternative, um den Bedarf an Bakuchiol zu decken.

6.1 Totalsynthese von Bakuchiol

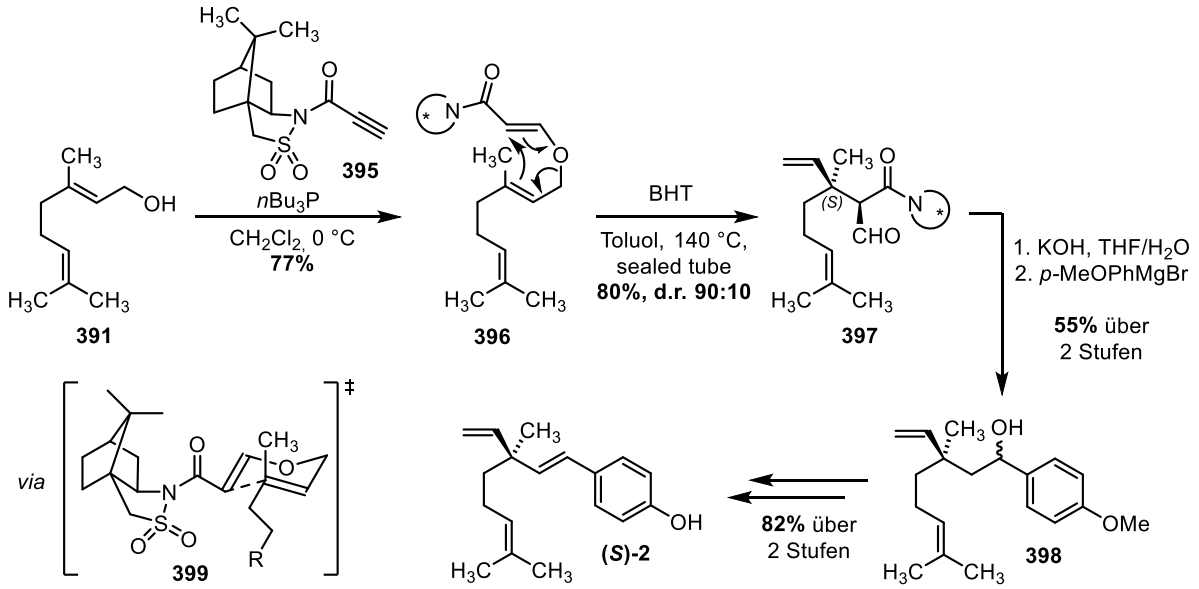
Bisher wurden 17 verschiedene Partial- und Totalsynthesen von Bakuchiol publiziert, von denen elf stereoselektiv sind.[147] Die größte Schwierigkeit stellt dabei die Konstruktion des All-Carbon-quaternären Stereozentrums dar. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Relevanz wird im Folgenden nur eine Auswahl der bekannten Bakuchiol-Synthesen skizziert.

Die erste racemische Synthese von Bakuchiol Methyl Ether (***rac*-394**), einem Bakuchiol-Vorläufer, wurde bereits einem Jahr nach dessen Entdeckung von *Damodaran* und *Dev* fertiggestellt. In ihrer dreistufigen Synthese wurde das quaternäre Stereozentrum durch eine *Claisen*-Umlagerung eines von Geraniol abgeleiteten Enolethers aufgebaut.[153] Im selben Jahr verfolgten *Carnduff* und *Miller* ebenfalls eine auf einer *Claisen*-Umlagerung basierende Synthesestrategie für ihre vierstufige, racemische Totalsynthese von Bakuchiol (Schema 101). Hier gelang erstmals die *O*-Demethylierung von ***rac*-394** zur Fertigstellung des Naturstoffes ***rac*-2**.[154] In beiden Syntheserouten wurden jedoch stöchiometrische Mengen an toxischem Quecksilber(II)-acetat verwendet.



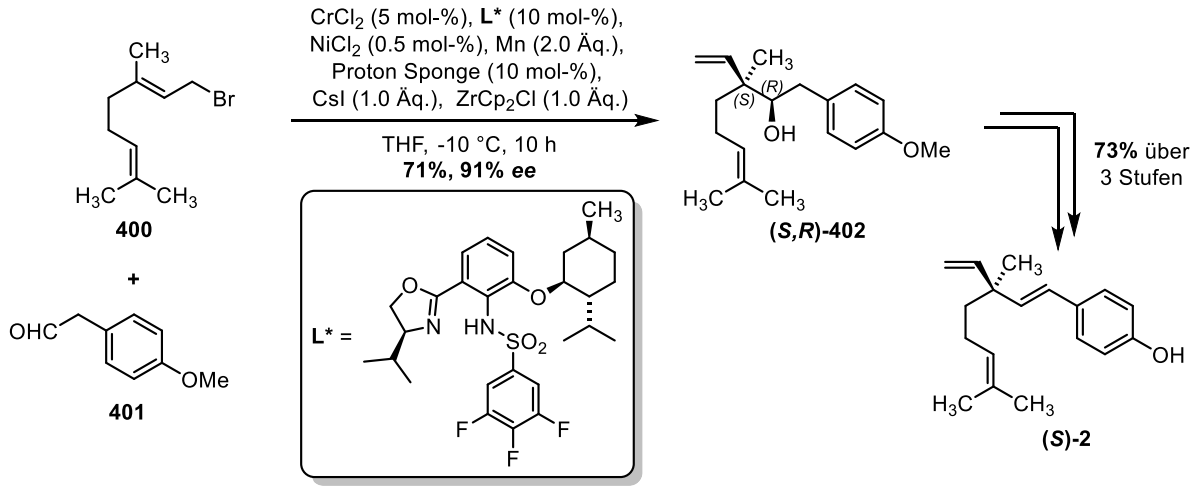
Schema 101 Vierstufige Totalsynthese von (±)-Bakuchiol (***rac*-2**) nach *Carnduff* und *Miller*.[154]

Dieselbe Strategie wurde 2012 von *Tadano et al.* in ihrer sechsstufigen, enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**) aufgegriffen (Schema 102).[155] Nach Oxa-*Michael*-Addition von Geraniol (**391**) an das von *Oppolzer's* Camphersultam abgeleitete Propiolsäure-Derivat **395** konnte die [3,3]-Umlagerung von **396** unter Einfluss des chiralen Auxiliars mit einer Diastereoselektivität von 90:10 vollzogen werden. Die Stereoselektivität wird hierbei durch den postulierten, „vorderseitigen" Übergangszustand **399** bedingt, der dem analogen „rückseitigen" Übergangszustand aus sterischen Gründen bevorzugt ist. Nach Hydrolyse des Auxiliars gekoppelt mit einer Decarboxylierung und nucleophiler Addition einer Grignard-Verbindung an den resultierenden Aldehyd wurde der Benzylalkohol **398** erhalten, der in zwei Schritten in das Zielmolekül **(*S*)-2** überführt werden konnte.



Schema 102 Sechsstufige Totalynthese von (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**) nach *Tadano et al.* über eine Auxiliar-vermittelte, diastereoselektiven *Claisen*-Umlagerung als Schlüsselschritt.[155]

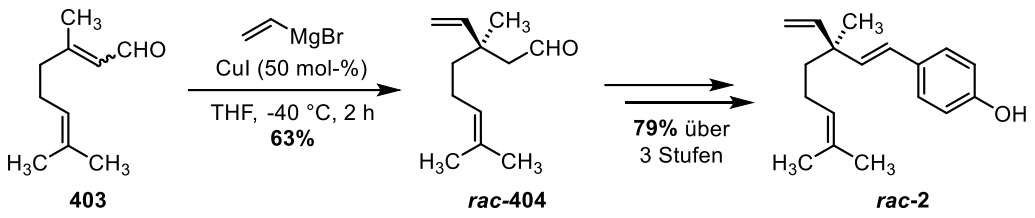
1991 wurde durch *Araki* und *Bustugan* eine neue Synthesestrategie etabliert, die sich die regiospezifische γ-Addition der von Geranylbromid (**400**) abgeleiteten Indium-Verbindung an 4-Methoxyphenylacetaldehyd (**401**) zu Nutze macht.[156] Später konnten *Xiong* und *Zhang* diese Reaktion mittels eines chiralen Sulfonamid/Oxazolin-Chromkomplexes stereoselektiv katalysieren (Schema 103). Das Schlüsselintermediat **(*S*,*R*)-402** konnte mit hohem *ee* als einzelnes Diastereomer isoliert und über drei Stufen in **(*S*)-2** überführt werden.[157]



Schema 103 Enantioselektive formale Totalsynthese von (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**) nach *Xiong* und *Zhang* durch ÜM-katalysierte nucleophile γ-Addition von Geranylbromid (**400**) an den Aldehyd **401**.[157]

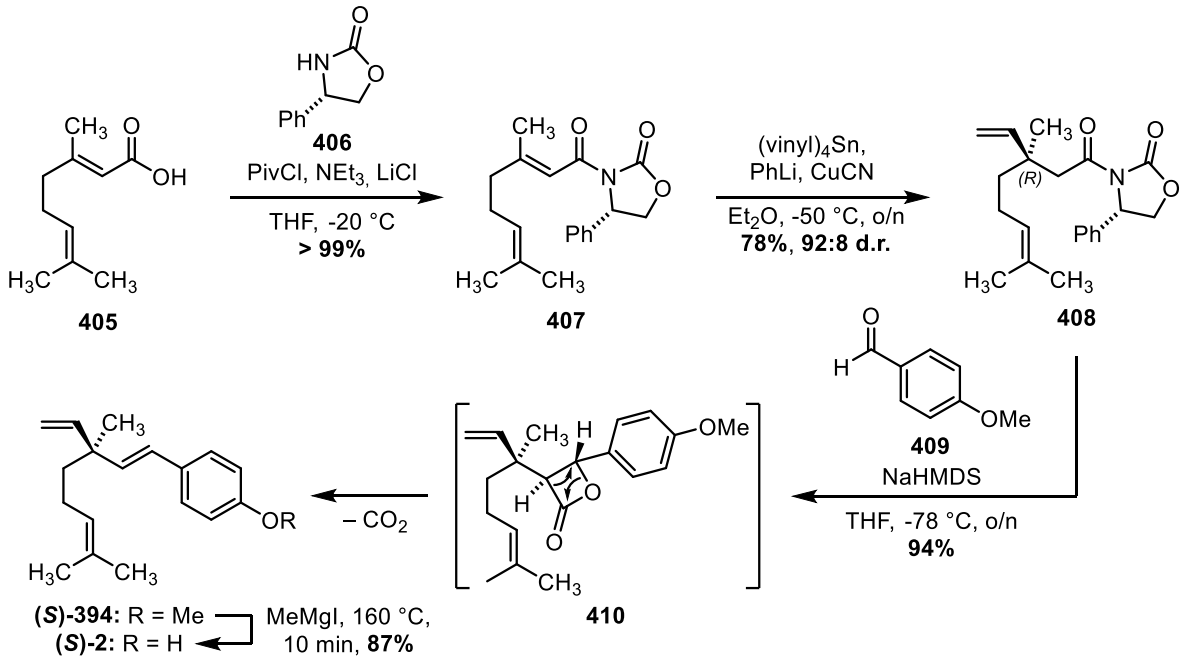
Im Jahr 2008 veröffentlichten *Chen* und *Li* eine einfache und praktische formale Totalsynthese von (±)-Bakuchiol (***rac*-2**) über das Schlüsselintermediat ***rac*-404**. Dieses konnte in einem Schritt durch Kupfer(I)-katalysierte 1,4-Addition von Vinylmagnesiumbromid

an Citral (**403**) hergestellt werden (Schema 104).[158] Hierbei ist neben einem geringeren präparativen Aufwand der Verzicht auf die Verwendung (stöchiometrischer Mengen) toxischer Schwermetall-Verbindungen hervorzuheben.



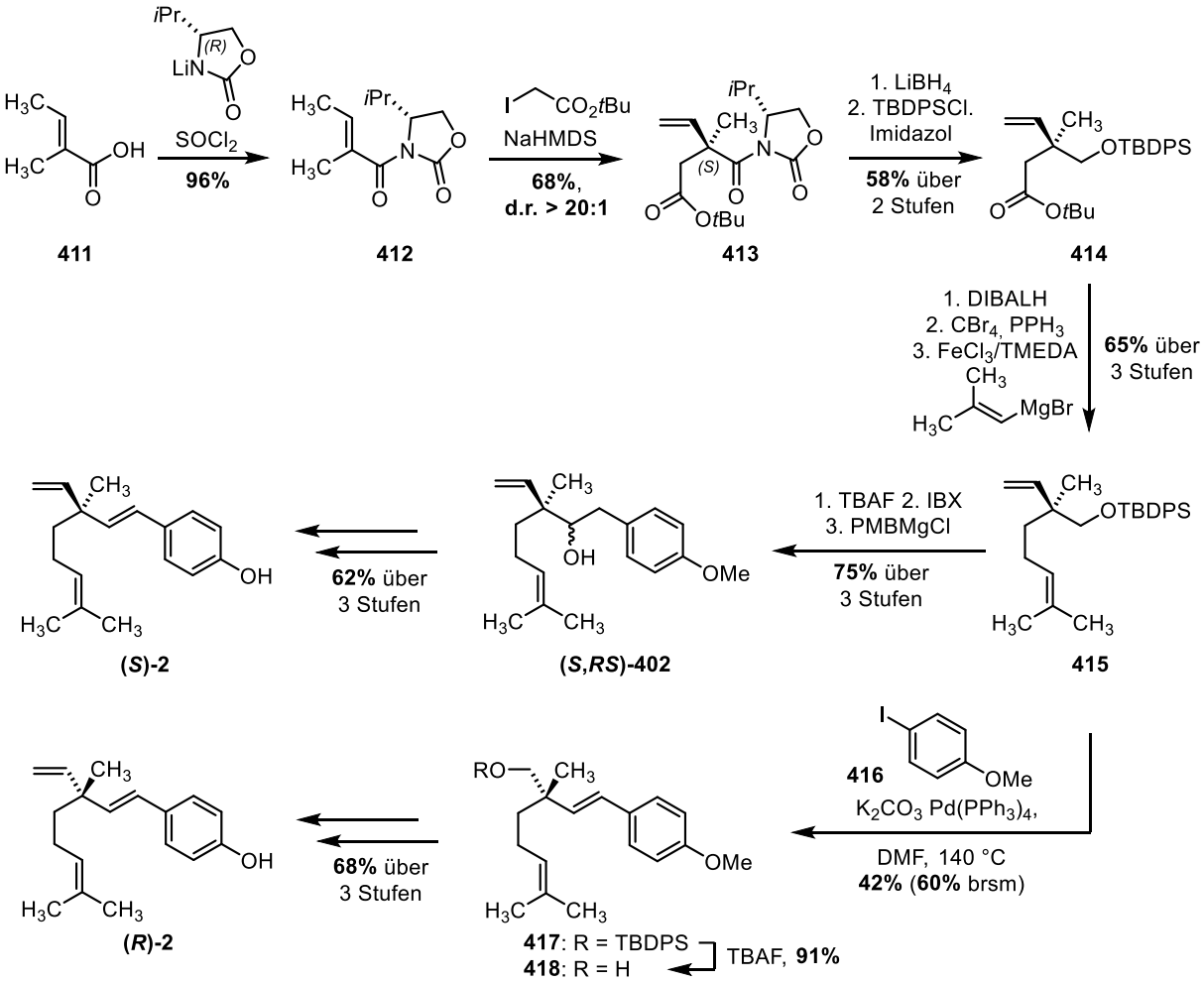
Schema 104 Einstufige Synthese des Schlüsselintermediats ***rac*-404** nach *Chen* und *Li*, welches in drei Stufen in (±)-Bakuchiol (***rac*-2**) überführt werden konnte.[158]

Ebenfalls im Jahr 2008 konnten *Fukuyama et al.* eine durch das *Evans*-Auxiliar dirigierte asymmetrische Variante der 1,4-Additionsstrategie bewerkstelligen.[159] Die resultierende Bakuchiol-Totalsynthese wurde fünf Jahre später von derselben Gruppe von 13 Stufen auf vier Stufen verkürzt (Schema 105). Durch Kupplung des *Evans*-Auxiliars **406** an Geraniumsäure (**405**) konnte das quaternäre Stereozentrum durch Kupfer(I)-katalysierte 1,4-Addition von Tetravinylstannan in hoher Diastereoselektivität aufgebaut werden. Anschließend konnte das *Evans*-Auxiliar durch eine tandem *Evans*-Aldolreaktion mit 4-Methoxybenzaldehyd (**409**) und folgende (asynchrone) retro-[2+2]-Cycloaddition des intermediären β-Lactons **410** in eleganter Weise abgespalten werden.[160]



Schema 105 Totalsynthese von (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**) durch stereoselektive 1,4-Addition nach *Fukuyama et al.*[160]

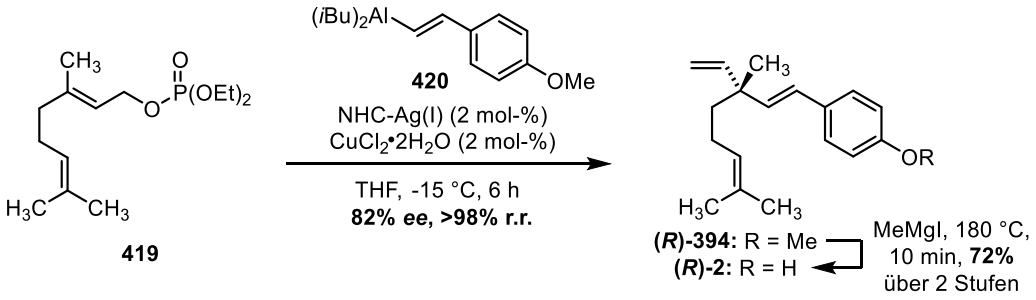
Lei et al. griffen 2013 ebenfalls auf das *Evans-Auxiliar* zurück, um das quaternäre Stereozentrum von Bakuchiol durch eine diastereoselektive α-Alkylierung des von **412** abgeleiteten Dienolats mit hoher Regioselektivität gegenüber dem γ-Alkylierungsprodukt aufzubauen (Schema 106).[161] Durch eine anschließende selektive Reduktion des Imids **413** mit $LiBH_4$ und Silyl-Schützung des resultierenden Alkohols konnte der Ester **414** in einer dreistufigen Sequenz in das tri-substituierte Olefin **415** umgewandelt werden. Dieses diente dann als Ausgangspunkt für die divergierende Synthese beider Bakuchiol-Enantiomere. Interessanterweise wurde hier erstmals eine *Heck*-Reaktion für den weiteren Aufbau des Gerüstes von (–)-Bakuchiol (**(*R*)-2**) verwendet.



Schema 106 Synthese von (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**) und (–)-Bakuchiol (**(*R*)-2**) nach *Lei et al.*[161]

Die bislang effizienteste stereoselektive Totalsynthese von (–)-Bakuchiol (**(*R*)-2**) lieferte ein biomimetischer Ansatz der Gruppe von *Hoveyda* (Schema 107). Durch regio- und enantioselektive Cu(II)-NHC-katalysierte allylische Substitution von Diethyl Geranylphosphat (**419**) mit dem *in situ* präparierten Vinylaluminium-Reagenz **420** konnte das Bakuchiol-Grundgerüst mit einem *ee* von 82% aufgebaut werden.[162]

6.1 Totalsynthese von Bakuchiol

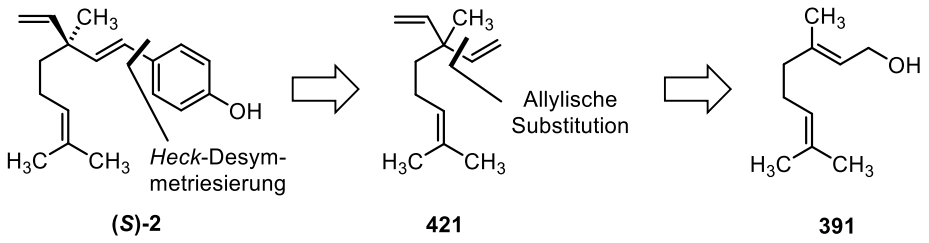


Schema 107 Von *Hoveyda et al.* publizierte Synthese von (–)-Bakuchiol (**(*R*)-1**) durch Cu(II)-NHC katalysierte enantioselektive allylische Substitution.[162]

Die bisher entwickelten stereoselektiven Totalsynthesen sind hinsichtlich ihrer Stufenzahl, der Verwendung von (pyrophoren) Organometall-Reagenzien und Schwermetallen und/oder der Verfügbarkeit der Startmaterialien in ihrer Anwendbarkeit limitiert. Deswegen ist die Entwicklung kurzer, (atom-)ökonomischer Totalsynthesen trotz der Vielzahl bereits bekannter Synthesewege nach wie vor erstrebenswert.

7 Konzeption und Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollte eine neue, effiziente Synthesestrategie für (+)-Bakuchiol, die auf der in Schema 108 dargestellten Retrosynthese basiert, untersucht werden. Demnach könnte das Zielmolekül im Sinne einer desymmetriesierenden *Heck*-Kupplung von dem symmetrischen, achiralen Precursor **421** abgeleitet werden.

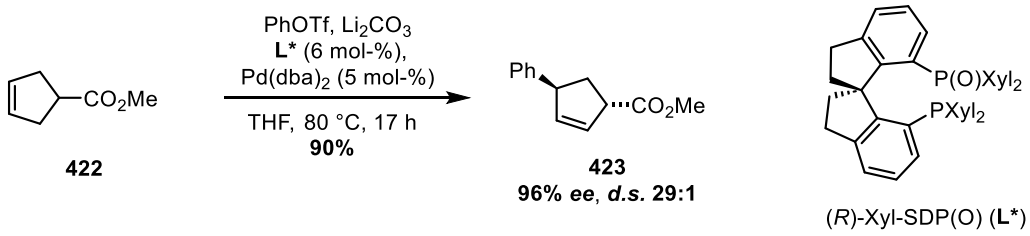


Schema 108 Retrosynthetische Analyse des Zielmoleküls (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**).

Das Schlüsselintermediat **421** kann wiederum auf Geraniol (**391**) zurückgeführt werden. Die Einführung der beiden Vinyl-Substituenten sollte hier im Sinne einer Kupfer(I)-katalysierten allylischen Substitution erfolgen.

Die zentrale *Heck*-Reaktion sollte zunächst unter nicht-stereoselektiven Bedingungen untersucht und optimiert werden. Hier wird es entscheidend sein, die konkurrierende *Heck*-Reaktion des zweiten Vinyl-Substituenten durch sorgfältige Einstellung der Reaktonsparameter zu unterdrücken.

Im Erfolgsfall sollte anschließend die stereoselektive Variante durch ein Screening von chiralen Donorliganden umgesetzt werden. In der Literatur finden sich einige Beispiele für desymmetrisierende, enantioselektive *Heck*-Reaktionen (Schema 109) diese beschränken sich jedoch hauptsächlich auf zyklische Monoolefine.[163-164] Beispiele für die Stereodiskriminierung eines symmetrischen, azyklischen Diolefins sind hingegen bisher nicht vertreten. Dennoch könnten sich erste als Startpunkt für die Untersuchen der geplanten *Heck*-Desymmetrisierung eignen.

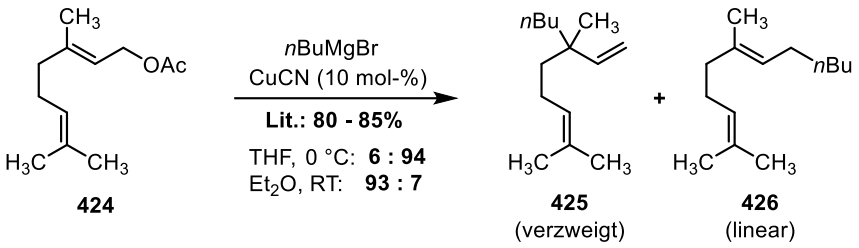


Schema 109 Von *Zhou et al.* publiziertes Beispiel einer desymmetrisierenden, enantioselektiven *Heck*-Reaktion eines zyklischen Olefins **422**.[164]

8 Ergebnisse und Diskussion

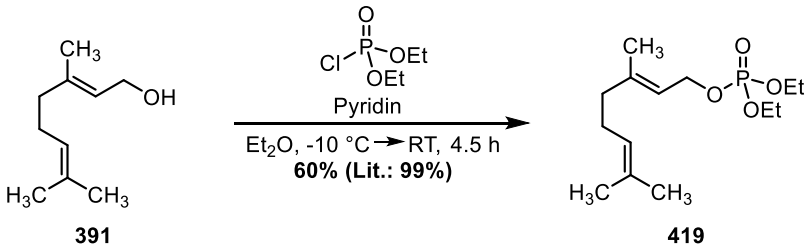
8.1 Synthese des Schlüsselintermediats 421

Bei der Kupfer(I)-katalysierten allylischen Substitution, die zum Aufbau des Schlüsselintermediates **421** verwendet werden soll, kann neben dem gewünschten verzweigten γ-Substitutionsprodukt auch das lineare α-Substitutionsprodukt erhalten werden. Dabei wird die Regioselektivität durch verschiedene Reaktionsparameter stark beeinflusst,[165] wie Schema 110 beispielhaft zeigt. So kann die Regioselektivität der Reaktion von Geranylacetat (**424**) mit *n*-Butylmagnesiumbromid durch Wechsel des Lösungsmittels (und Anpassung der Temperatur) umgekehrt werden.[166] Weitere Einflussgrößen sind das verwendete Nukleophil, die Abgangsgruppe, die Konzentration der Reaktanden sowie der verwendete Katalysator. Dies erfordert eine sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen.



Schema 110 Selektivität der Kupfer-katalysierten allylischen Substitution von Geranylacetat (**424**) mit *n*-Butylmagnesiumbromid unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.[166]

Da Allylphosphate üblicherweise eine hohe γ-Selektivität in dieser Reaktion aufweisen,[167] wurde Diethyl-Geranylphosphat (**419**) in einer Stufe aus Geraniol (**391**) nach einer Vorschrift von *Park et al.* synthetisiert (Schema 111).[168]

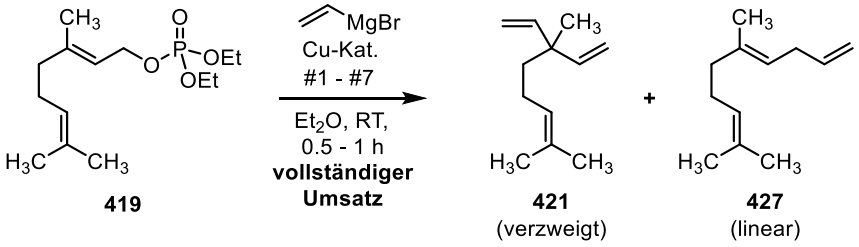


Schema 111 Synthese von Diethyl-Geranylphopshat (**419**) nach *Park et al.*[168]

Die bereits durch *Yamamoto et al.* an vergleichbaren Systemen voroptimierten Reaktionsbedingungen wurden als Startpunkt für die Untersuchung der allylischen Substitution gewählt.[169] Es wurde ein umfangreiches Screening durchgeführt, dessen Ergebnisse in Tabelle 9 zusammengefasst sind. Die Kupfer(I)-katalysierte Reaktion von **419** mit

Vinylmagnesiumbromid lieferte dabei stets ein Gemisch des gewünschten Schlüsselintermediates **421** und des unerwünschten α-Substitutionsproduktes **427**.

Tabelle 9 Untersuchungen zur Kupfer(I)-katalysierten allylischen Substitution von **419** mit Vinylmagnesiumbromid.

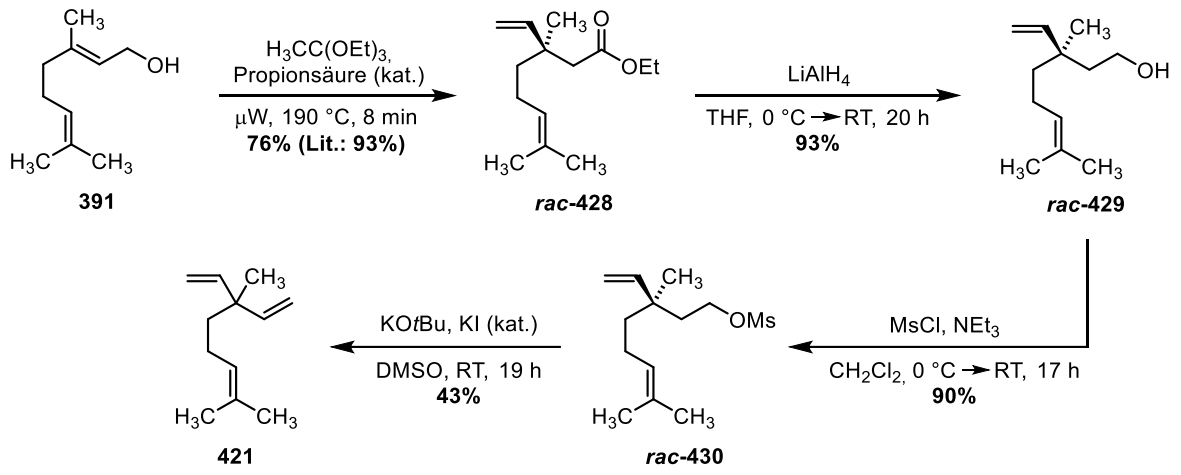


#	Kat.	Kat.-Ladung [mol-%]	Konzentration [mol/L]	Verhältnis[a] 421 : 427
1[b]	CuI	5	0.13	21 : 79
2	CuCN·2LiCl	5	0.13	40 : 60
3	CuCN	20	0.13	35 : 65
4	CuCN	20	0.060	45 : 55
5	CuCN	20	0.25	28 : 72
6	CuCN	100	0.060	53 : 47
7	CuCN·2LiCl	100	0.060	43 : 57

[a] Wurde anhand des Integralverhältnisses von charakteristischen Peaks im ^{1}H-NMR des Rohproduktes bestimmt. [b] Reaktion wurde bei 0 °C durchgeführt.

Während unter Verwendung von Kupfer(I)-Iodid die α-Substitution klar bevorzugt ist (Eintrag 1), konnte der Anteil des gewünschten γ-Substitutionsproduktes mit CuCN·2LiCl bei gleichzeitiger Erhöhung der Temperatur deutlich gesteigert werden (Eintrag 2). Eine Verringerung der Reaktandenkonzentration wirkte sich ebenfalls positiv aus, während eine Erhöhung das genaue Gegenteil bewirkte (Einträge 3-5). Schließlich konnte durch eine Erhöhung der Katalysator-Ladung auf 100 mol-% erstmals eine geringe Bevorzugung für **421** festgestellt werden (Eintrag 6). Entgegen der Erwartung wirkte sich hier die Verwendung von CuCN·2LiCl anstatt von CuCN unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen nachteilig aus (Eintrag 7). Interessanterweise zeigte sich, dass die Reaktion sehr empfindlich auf Verunreinigungen des sich bei Raumtemperatur langsam zersetzenden Startmaterials **419** reagiert, was eine teils drastische Verschiebung der Selektivität hin zum α-Substitutionsprodukt bewirkt.

Da eine säulenchromatographische oder destillative Trennung der beiden Regioisomere nicht bewerkstelligt werden konnte und sich die Optimierung der Reaktionsbedingungen als sehr zeitaufwendig herausgestellt hat, sollten weitere Experimente zu dieser Reaktion zurückgestellt werden. Stattdessen wurde das Schlüsselintermediat **421** über eine längere, vierstufige Route synthetisiert (Schema 112).

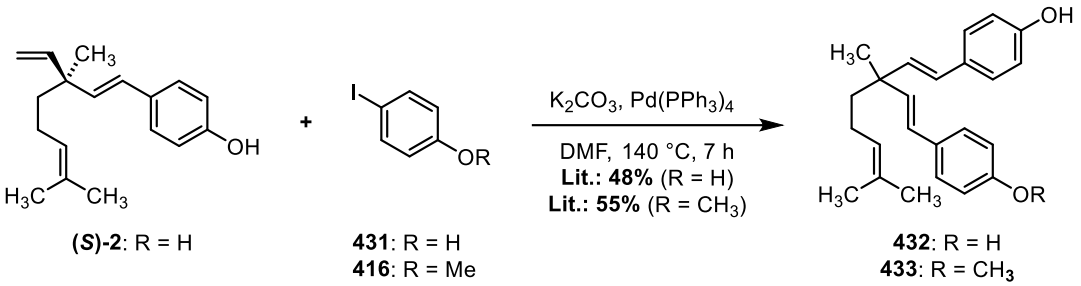


Schema 112 Vierstufige Synthese des Schlüsselintermediats **421** ausgehend Geraniol (**391**). Der Ester ***rac*-428** wurde nach einer Vorschrift von *Gaydou et al.* synthetisiert.[170]

Ausgehend von Geraniol (**391**) wurde das quarternäre Stereozentrum mittels einer *Johnson-Claisen*-Umlagerung in einer Mikrowellensynthese nach *Gaydou et al.* in racemischer Form aufgebaut.[170] Der resultierende Ester ***rac*-428** konnte durch Behandlung mit $LiAlH_4$ zum entsprechenden Alkohol ***rac*-429** reduziert werden. Gegenüber einer von *Cosgrove et al.* publizierten dreistufigen Synthese von ***rac*-429** mit einer Gesamtausbeute von 54%[171] konnte hier eine Verkürzung der Syntheseroute bei gleichzeitiger Steigerung der Ausbeute (71% über 2 Stufen) erreicht werden. Über eine nachfolgende Mesylierungs-/Eliminierungs-Sequenz konnte **421** in einer Gesamtausbeute von 27% erhalten werden. Interessanterweise lief die finale Eliminierung erst unter Iodid-Katalyse ab, wobei die Beschleunigung vermutlich durch eine *Finkelstein*-artige Substitution des Mesylats ***rac*-430** zustande kommt. Da ein vollständiger Umsatz des Substrats ***rac*-430** beobachtet wurde und Nebenprodukte nach GC-MS vernachlässigbar sind, ist der Ausbeuteverlust des letzten Reaktionsschrittes auf die Flüchtigkeit des Produktes **421** zurückzuführen.

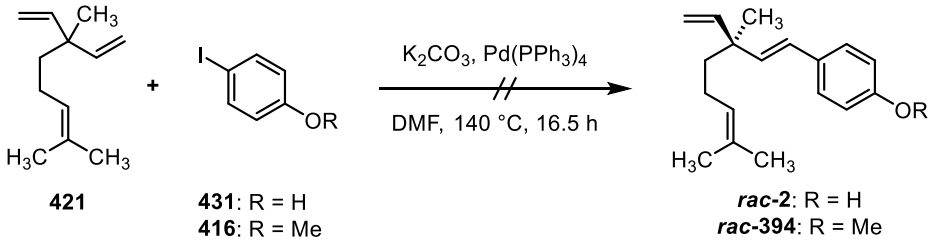
8.2 Untersuchungen zur *Heck*-Kupplung von 421

In der Literatur wurde zunächst nach geeigneten Startbedingungen zur Untersuchung der zentralen *Heck*-Reaktion gesucht. Diese wurden mit der von *Koul et al.* publizierten *Heck*-Reaktion von (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**) mit 4-Iodphenol (**431**) und 4-Iodanisol (**416**) gefunden (Schema 113).[172] Die identischen Bedingungen wurden zudem in der Bakuchiol-Totalsynthese nach *Lei et al.*[161] an einem System verwendet, das eine große Ähnlichkeit zu **421** aufweist (vgl. Schema 106).



Schema 113 Von *Koul et al.* publizierte *Heck*-Reaktion von (+)-Bakuchiol (**(*S*)-2**).[172]

Beim Versuch, diese Reaktionsbedingungen auf das Schlüsselintermediat **421** zu übertragen (Schema 114), wurden die gewünschten Produkte ***rac*-2** bzw. ***rac*-394** jedoch allenfalls in Spuren detektiert. Stattdessen wurde hauptsächlich die Dimerisierung und Protodehalogenierung von **431** bzw. **416** beobachtet. Um eine Verflüchtigung von **421** bei den hohen Temperaturen zu vermeiden, wurden die beiden Reaktionen in geschlossenen Gefäßen durchgeführt. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich **421** im Gefäßdeckel niedergeschlagen hat und somit nicht für die Reaktion zur Verfügung stand. Nach Aufarbeitung der Reaktionslösungen konnten noch substanzielle Mengen von **421** *via* GC-MS und ^{1}H-NMR detektiert werden.

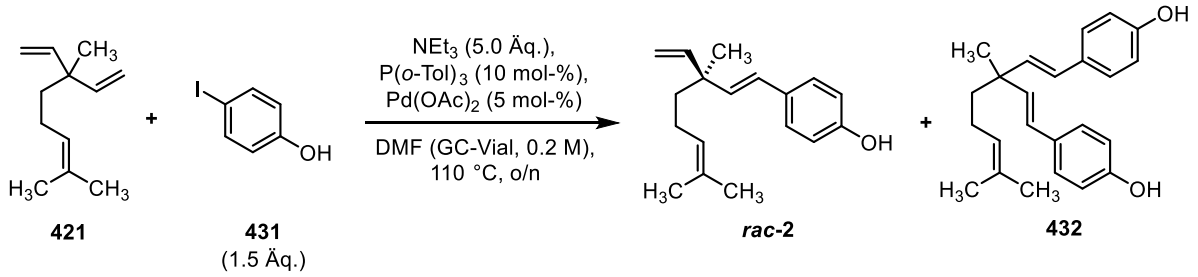


Schema 114 Erfolglose *Heck*-Kupplung von **421** mit 4-Iodphenol (**431**) und 4-Iodanisol (**416**).

Basierend auf milderen Reaktionsbedingungen wurde anschließend ein Screening durchgeführt, das in Tabelle 10 abgebildet ist. Während unter den gewählten Bedingungen bei 100 °C nur Spuren von (±)-Bakuchiol (***rac*-2**) beobachtet wurden (Eintrag 1), konnte das gewünschte Produkt bei 110 °C zum ersten Mal erfolgreich in einer Ausbeute von 11% synthetisiert werden (Eintrag 2). Daneben wurden 2% **432** gefunden, welches aus einer

zweifachen *Heck*-Reaktion resultiert, sowie 6% Edukt **421** zurückerhalten. Die Ausbeuten wurden dabei direkt aus dem ^{1}H-NMR des Rohproduktes durch Zusatz von Dimethylterephthalat als internen Standard bestimmt (Abbildung 7).

Tabelle 10 Screening von Reaktionsbedingungen für die *Heck*-Reaktion von **421** und 4-Iodphenol (**431**) zur Synthese von (±)-Bakuchiol (***rac*-2**).



#	Abweichende Reaktionsbedingungen	Ausbeute[a]		
		***rac*-2**	**432**	**421**
1	100 °C	Spuren	n. d.	n. d.
2	-	11%	2%	6%
3	PPh_3 statt P(*o*-Tol)$_3$	Zersetzung		
4	10 mol-% Katalysator	9%	2%	5%
5	20 mol-% Katalysator	8%	1%	34%
6	2.0 Äq. **431**	10%	3%	6%
7	5.0 Äq. **431**	8%	6%	15%
8	2.0 Äq. NEt_3	8%	2%	26%
9	3.0 Äq. NaOAc statt NEt_3	7%	2%	29%
10	0.4 M	10%	2%	6%
11	MeCN statt DMF	13%	2%	22%

[a] Die Ausbeute wurden aus dem ^{1}H-NMR des Rohproduktes unter Verwendung von Dimethylterephthalat als internen Standard bestimmt.

Die Verwendung von PPh_3 anstatt von P(*o*-Tol)$_3$ führte zu einem deutlichen Anstieg an Zersetzungsprodukten (Eintrag 3), sodass keine Ausbeute bestimmt werden konnte. Die Erhöhung der Katalysatorladung auf 10% und 20% hatte ebenfalls keinen positiven Einfluss auf die Ausbeute (Einträge 4 und 5). Da in allen bisher diskutierten Fällen ein vollständiger Umsatz von **431** durch Nebenreaktionen (Dimerisierung, Protodehalogenierung) beobachtet wurde, wurde in den zwei folgenden Experimenten ein größerer Überschuss eingesetzt

(Einträge 6 und 7). Folglich stieg die Ausbeute von **432** an, die Gesamtausbeute blieb jedoch annähernd gleich. In diesen Fällen wurde erstmals kein vollständiger Umsatz von **431** beobachtet. Um die unerwünschten Nebenreaktionen von **431** zu unterdrücken, wurde einerseits der Überschuss an Base verringert (Eintrag 8), andererseits wurde mit Natriumacetat eine andere Base verwendet (Eintrag 9). In beiden Fällen verringerte sich die Ausbeute leicht. Letztlich hatte auch die Verdopplung der Konzentration keinen nennenswerten Einfluss (Eintrag 10).

Auffällig ist die stark schwankende Menge des reisolierten Eduktes **421** (zwischen 5% und 34%), die keinem logischen Muster zu folgen scheint. Dies spricht erneut dafür, dass die Flüchtigkeit von **421** einer der bestimmenden Faktoren für das Ergebnis der Reaktion ist. Wenn diese in Acetonitril statt DMF durchgeführt wurde, konnte zumindest ein geringfügiger Anstieg der Ausbeute auf 13% erzielt werden (Eintrag 11). Ob die Druckerhöhung durch das Acetonitril bei 110 °C im geschlossenen Gefäß hier der entscheidende Einflussfaktor ist, konnte aus Zeitgründen nicht weiter untersucht werden.

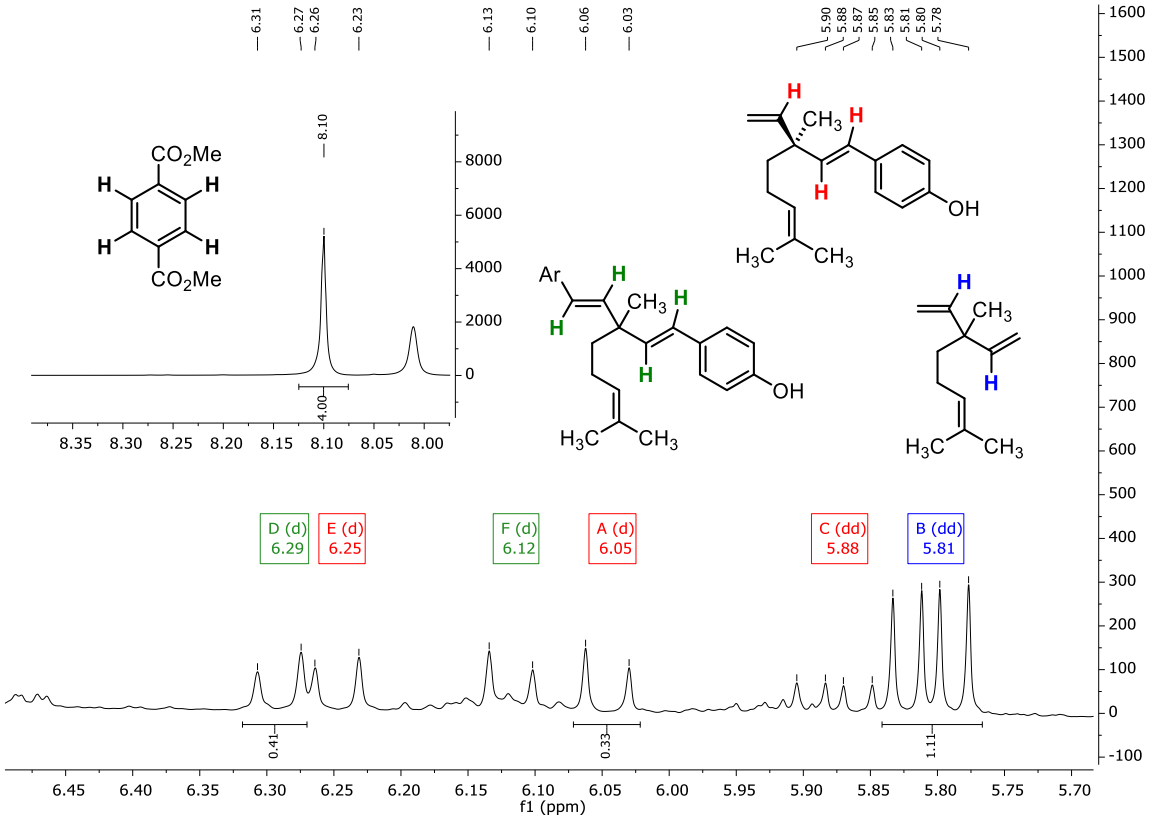
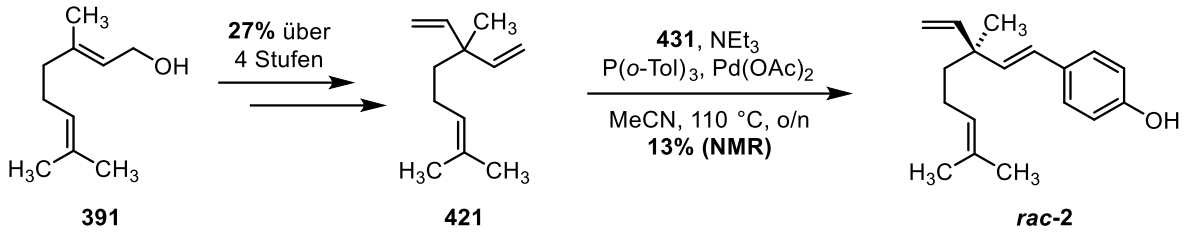


Abbildung 7 Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR des Rohproduktes von Eintrag 7 (Tabelle 10) als Beispiel für die Berechnung der NMR-Ausbeuten. Es wurden 13.3 mg Dimethylterephthalat (0.068 mmol) als interner Standard zugesetzt. Durch Vergleich mit Literaturspektren[157, 172] konnten die farblich markierten Peaks eindeutig den drei Spezies **421** (blau), ***rac*-2** (rot) und **432** (grün) zugeordnet werden und die Ausbeuten über die gezeigten Integrale berechnet werden.

9 Zusammenfassung und Ausblick

Das Schlüsselintermediat **421** konnte über zwei verschiedene Syntheserouten erfolgreich synthetisiert werden. Bei der untersuchten Kupfer(I)-katalysierten allylischen Substitution entstand ein bislang nicht trennbares Gemisch der beiden möglichen Regioisomere **421** und **427** und eine Optimierung steht noch aus. Alternativ wurde **421** über vier Stufen ausgehend von Geraniol (**391**) erhalten (Schema 115).

Die nachfolgende *Heck*-Kupplung, welche den Schlüsselschritt der geplanten neuen Synthese darstellte, wurde ausgiebig untersucht und lieferte (±)-Bakuchiol (***rac*-2**) in bis zu 13% Ausbeute.



Schema 115 Zusammenfassung der in der vorliegenden Arbeit geschaffenen fünfstufigen Synthese von (±)-Bakuchiol (**rac-2**).

Die Gesamtausbeute der neuen Syntheseroute liegt bei 3.5% über fünf Stufen. Weiteres Optimierungspotenzial bietet hauptsächlich die mit niedriger Ausbeute verlaufende *Heck*-Kupplung, die hauptsächliche Schwierigkeit liegt hier vermutlich in der Flüchtigkeit des Olefins **421**. Diese könnte beispielsweise durch die Durchführung der Reaktion unter erhöhtem Druck verringert werden.

Sollte die Optimierung der Schlüsselreaktion erfolgreich sein, könnte anschließend auch deren enantioselektive Variante erforscht werden. Dann könnte auch die Untersuchung der Kupfer(I)-katalysierten allylischen Substitution wieder aufgenommen werden, um die Syntheseroute zu verkürzen.

10 Experimentalteil

10.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Arbeiten unter Schutzgas

Feuchtigkeits- und/oder sauerstoffempfindliche Reaktionen wurden unter Schutzgas durchgeführt. Mittels einer Schutzgas/Ölpumpenvakuum-Doppelanlage wurden die verwendeten Glasapparaturen dreimal evakuiert, ausgeheizt und mit Argon (*Air Products* Argon BIP® 5.1, 99.99991%, < 1 ppm H_2O, < 1 ppm O_2) geflutet. Feststoffe wurden im Argon-Gegenstrom zugegeben. Flüssigkeiten wurden über Spritzen, die zuvor mit Schutzgas gespült wurden, transferiert und über ein Septum zugegeben.

Reagenzien und Lösungsmittel

Die für die Synthesen verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel wurden von den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Alfa-Aesar*, *BLDPharm*, *Carbolution*, *Fluka*, *Fluorochem*, *Merck*, *Rockwood-Lithium*, *Sigma-Aldrich*, *Thermo Fisher Scientific*, *TCI* und *VWR* bezogen und wurden, sofern nicht anders beschrieben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Nicht-trockene Lösungsmittel wurden vor Gebrauch getrocknet und unter Argon gelagert. Diethylether, THF und Toluol wurden über Natrium/Benzophenon destilliert, Dichlormethan und Di*isopropylamin* über Kalziumhydrid. Die Konzentration von Phenyllithium- und *n*-Butyllithium-Lösungen wurden mittels Titration nach der Methode von *Chong et al.*[173] bestimmt. Technische, nicht trockene Lösungsmittel wie Cyclohexan, Ethylacetat, Dichlormethan, Methanol, Ethanol und Isopropanol wurden vor Gebrauch destilliert. Das Substrat **74** wurde von *W. Schlundt* und *N. Hülsken* synthetisiert und zur Verfügung gestellt.[45]

Entfernen von Lösungsmitteln

Lösungsmittel wurden an einem Vakuumrotationsverdampfer der Firma *Büchi* mit einer Membranpumpe unter vermindertem Druck entfernt. Die Wasserbadtemperatur betrug i.d.R. 40 °C. Lösungsmittelrückstände wurden im Ölpumpenvakuum entfernt.

10.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Magnetische Kernresonanzspektroskopie (NMR)

NMR-Spektren (^{1}H, ^{13}C und ^{19}F) wurden an den Geräten Avance II 300 (300 MHz), Avance 400 (400 MHz), Avance III 500 (500 MHz) oder Avance II+ (600 MHz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur gemessen. Die chemische Verschiebung wird in ppm (parts per million) relativ zum Lösungsmittel Chloroform-d (^{1}H: 7.26 ppm; ^{13}C: 77.16 ppm), Dimethylsulfoxid-d^6 (^{1}H: 2.50 ppm; ^{13}C: 39.5 ppm), D_2O (^{1}H: 4.79 ppm) oder Toluol-d^8 (^{1}H: 2.08 ppm; ^{13}C: 20.4 ppm) angegeben. Multiplizitäten werden mit s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett), p (Quintett), hept (Septett), m (Multiplett), br (broad) sowie Kombinationen dieser abgekürzt. Die Kopplungskonstante *J* ist in Hertz angegeben. Die Zuordnung der Peaks wurde unter Zuhilfenahme geeigneter 2D-Experimente (H,H-COSY, H,C-HMQC/HSQC, H,C-HMBC, H,H-NOESY) vorgenommen. Hierbei entspricht die Nummerierung der Moleküle nicht der IUPAC-Nomenklatur.

Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie (GC-MS)

GC-MS Spektren wurden an eine *Agilent* HP6890 System mit *MSD* 5937 N Massendetektor und Elektronenstoßionisationskammer aufgenommen. Es wurde eine *Machery-Nagel* Optima-1-MS Kapillarsäule (30 m x 0.25 mm) und Wasserstoff (30 mL/min, 10 psi) als Trägergas verwendet. Das Temperaturprogramm (50-300M) wurde auf 50 °C (2 min), 50 – 300 °C (12 min), 300 °C (5 min) eingestellt. Die Intensitäten der erhaltenen Fragmentionen sind auf den Basispeak (100%) bezogen.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HR-MS)

Hochauflösende ESI-Massenspektren wurden durch *Michael Neihs* und *Leon Hünemeyer* an einem LTQ Orbitrap XL der Firma *Thermo Scientific* mit einer Spray-Spannung von 3.4 kV aufgenommen. Hochauflösende EI-Massenspektren wurden durch *Astrid Baum* und *Hui-Chung Wen* an einem Exative GC Instrument der Firma *Thermo Scientific* mit einer Ionisierungsenergie von 70 eV aufgenommen.

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie (FT-IR)

Die Aufnahme von IR-Spektren im Bereich von 4000 – 500 cm^{-1} erfolgte bei Raumtemperatur an einem *PerkinElmer* Spectrum Two FT-IR Instrument mit ATR-Technik. Die Lage der Banden ist in Wellenzahlen ($\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) angegeben. Die Intensitäten der Banden sind mit s (strong), m (medium), weak (w) oder broad (br) gekennzeichnet.

Schmelzpunktbestimmung

Unkorrigierte Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktmessgerät B-545 der Firma *Büchi* in offenen Kapillaren aufgenommen.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F_{254} beschichtete Aluminiumplatten (Schichtdicke 25 mm) der Firma *Merck* verwendet. Diese wurden unter UV-Licht (254 nm) oder durch Anfärben mit Kaliumpermanganat-Lösung ausgewertet.

$KMnO_4$-Färbelösung: 1.5 g $KMnO_4$, 10 g K_2CO_3, 1.25 mL 10% NaOH, 200 mL Wasser.

Flash-Säulenchromatographie

Bei der Flash-Säulenchromatographie wurde Silica-Gel 60 (0.035 – 0.7 mm, 60Â) der Firma *Acros* als stationäre Phase verwendet.

Mikrowelle

Mikrowellenreaktion wurden in *CEM* Discover SP Reaktor mit einer Leistung von 300 W in geschlossenen 10 mL- bzw. 30 mL-Reaktionsgefäßen durchgeführt.

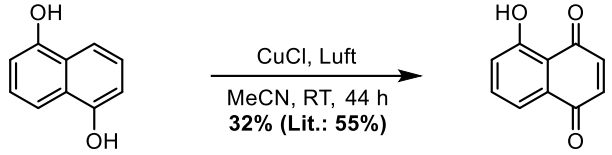
Röntgenstrukturanalyse

Röntgenstrukturanalyse wurde an einem *Bruker* D8 Venture System mit Kupfer-Mikrofokusquelle ($\lambda = 1.54178$ Å) durchgeführt. Die Messung und Auswertung erfolgte durch Dr. *J.-M. Neudörfl.*

10.2 Synthesevorschriften

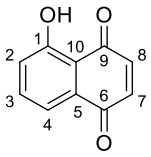
10.2.1 Strategie A: Carbonylierende *Suzuki*-Kupplung

Juglon (187)



75 **187**

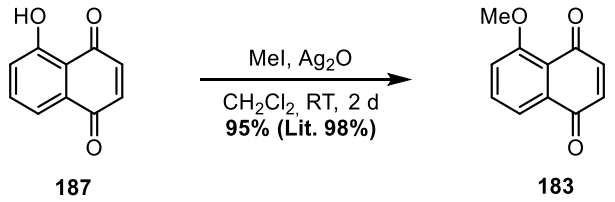
Nach einer Vorschrift von *Tietze et al.*[93] wurden in einem 2 L Dreihalsrundkolben mit Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr 12.0 g CuCl (0.12 mol, 0.3 Äq.) und 500 mL Acetonitril vorgelegt. Unter starkem Rühren und einem kontinuierlichen Luftstrom wurde eine Suspension von 30.1 g 1,5-Dihydroxynaphthalin (**75**, 0.188 mol, 0.5 Äq.) in 500 mL MeCN über einen Zeitraum von 1 zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit weiteren 12.1 g CuCl (0.12 mol, 0.3 Äq.) versetzt, bevor erneut eine Suspension von 30.1 g **75** (0.19 mol, 0.5 Äq.) in 500 mL MeCN über 1 h zugegeben wurde. Nach 21 h wurden weitere 6.40 g CuCl (64.6 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben. Insgesamt wurde für 44 h bei RT gerührt (über Nacht wurde aus Sicherheitsgründen die Luftzufuhr unterbrochen), bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde. Der Rückstand wurde mittels *Soxhlet-Extraktion* mit cHex in vier Portionen aufgereinigt. Das Produkt **187** wurde in einer Ausbeute von 21.3 g (0.12 mol, 32%, Lit.[93]: 55%) als orangefarbener Feststoff erhalten.



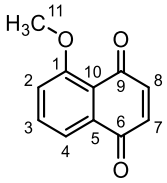
187: $C_{10}H_6O_3$ (174.16 g/mol).
Ausbeute: 21.3 g (0.122 mol, 32%, Lit.[93]: 55%).
Habitus: Oranger Feststoff.
Schmelzpunkt: 157-159 °C (Lit.[93]: 154 °C).
DC: R_f = 0.50 (SiO_2, cHex/EtOAc 5:1).
GC-MS (70 eV): τ_R = 7.23 min.
m/z (%) = 174 (100, $[M]^+$), 173 (23, $[M-H]^+$), 146 (12, $[M-CO]^+$), 118 (62, $[M-2CO]^+$), 92 (35), 63 (53).
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 11.89 (s, 1H, O*H*), 7.63 (dd, *J* = 7.9 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.61 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-4), 7.27 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-2), 6.94 (s, 2H, H-7, H-8).
^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] = 190.4 (C-9), 184.4 (C-6), 161.6 (C-1), 139.7 (C-7/C-8), 138.8 (C-7/C-8), 136.7 (C-3), 131.9 (C-5), 124.6 (C-2), 119.3 (C-4), 115.1 (C-10).
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (br w), 1663 (m), 1641 (m), 1591 (m), 1572 (w), 1450 (m), 1362 (m), 1335 (m), 1289 (vs), 1223 (s), 1154 (m), 1101 (m), 1079 (m), 938 (w), 856 (m), 834 (s), 746 (vs), 698 (m), 628 (s), 462 (s).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[93]

O-Methyljuglon (183)



Basierend auf einer Vorschrift von *Tietze et al.*[86] wurden in einem inertisierten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 1.20 g Juglon (**187**, 6.89 mmol, 1.0 Äq.) und 2.40 g Ag_2O (10.3 mmol, 1.5 Äq.) in 23 mL abs. CH_2Cl_2 suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde mit 1.07 mL Methyliodid (17.2 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und für 22.5 h bei RT gerührt, bevor weitere 800 mg Ag_2O (3.45 mmol, 0.5 Äq.) und 0.43 mL Methyliodid (6.91 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben wurden. Nachdem für weitere 24 h gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.23 g (5.64 mmol, 95%, Lit.[86]: 98%) der Titelverbindung **183** in Form eines orangenen Feststoffs erhalten.



183: $C_{11}H_8O_3$ (188.18 g/mol).

Ausbeute: 1.23 g (5.64 mmol, 95%, Lit.[86]: 98%).

Habitus: Orangener Feststoff.

Schmelzpunkt: 185-187 °C (Lit.[86]: 184-189 °C).

DC: R_f = 0.11 (SiO_2, cHex/EtOAc 5:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 8.31 min.
m/z (%) = 188 (100, $[M]^+$), 159 (24, $[M\text{-}CHO]^+$), 131 (46), 114 (26), 104 (66), 102 (86), 76 (90), 63 (56).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.70 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-4), 7.66 (dd, *J* = 8.3 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.29 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-2), 6.84 (ψd, *J* = 1.3 Hz, 2H, H-7, H-8), 3.99 (s, 3H, H-11).

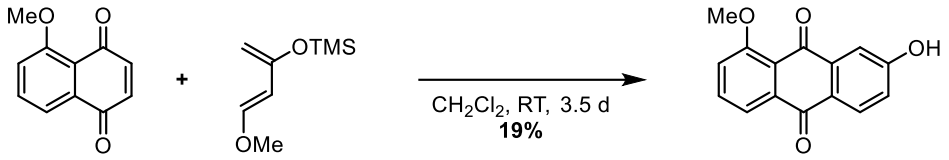
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz) δ [ppm] = 185.3 (C-6), 184.5 (C-9), 159.7 (C-1), 141.0 (C-7/C-8), 136.3 (C-7/C-8), 135.1 (C-3), 134.1 (C-5), 119.8 (C-10), 119.3 (C-4), 118.0 (C-2), 56.6 (C-11).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3069 (w), 3014 (w), 2952 (w), 2890 (w), 2841 (w), 1652 (vs), 1614 (m), 1582 (s), 1470 (m), 1455 (m), 1443 (m), 1377 (w), 1335 (m), 1297 (s), 1274 (s), 1252 (s), 1193 (w), 1168 (m), 1111 (m), 1090 (m), 1045 (m), 1019 (vs), 898 (w), 883 (m), 854 (s), 829 (s), 774 (vs), 697 (m), 645 (m), 613 (w), 508 (m).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[86]

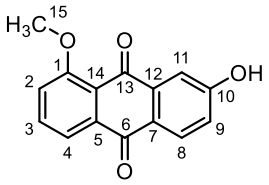
10.2 Synthesevorschriften

7-Hydroxy-1-methoxy-9,10-anthrachinon (191)[92]



183 **189** **191**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter Argon-Atmosphäre wurden 0.16 g *O*-Methyljuglon (**183**, 0.85 mmol,1.0 Äq.) in 5.2 mL abs. CH_2Cl_2 vorgelegt und mit 0.35 mL Dien **189** (1.8 mmol, 2.1 Äq.) versetzt. Die Lösung wurde für 3.5 d bei RT gerührt und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 5 mL MeOH aufgenommen, mit 0.17 g K_2CO_3 (1.2 mmol, 1.4 Äq.) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Daraufhin wurde die Lösung mit wässriger ges. NH_4Cl-Lösung versetzt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit EtOAc sowie dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurde über $MgSO_4$ getrocknet, unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt wurde aus MeOH umkristallisiert. Das Produkt **191** wurde als gelber Feststoff in einer Ausbeute von 40 mg (0.16 mmol, 19 %) erhalten.



191: $C_{15}H_{10}O_4$ (254.24 g/mol).

Ausbeute: 40 mg (0.16 mmol, 19 %).

Habitus: Gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: 294 – 300 °C.

DC: R_f = 0.26 (SiO_2, cHex/EtOAc 1:1).

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 255.06519; gemessen: 255.06544.
berechnet für $[M+Na]^+$: 277.04713; gemessen: 277.04746.

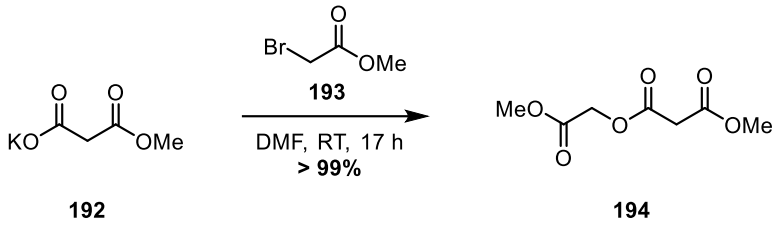
GC-MS: τ_R = 11.87 min.
m/z (%) = 254 (100, $[M]^+$), 237 (17, $[M-OH]^+$), 225 (43, $[M-OCH_3]^+$), 197 (22), 168 (20), 139 (38).

^{1}H-NMR: (DMSO-d_6, 500 MHz) δ [ppm] = 10.95 (s, 1H, O*H*), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-8), 7.79 (dd, J = 8.3 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.75 (dd, *J* =7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.51 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H, H-2), 7.40 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-11), 7.15 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2.6 Hz, 1H, H-9), 3.92 (s, 3H, H-15).

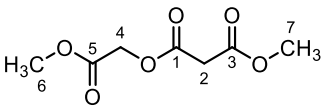
^{13}C-NMR: (DMSO-d_6, 125 MHz) δ [ppm] = 181.3 (C-6/C-13), 181.2 (C-6/C-13), 163.3 (C-10), 159.9 (C-1), 136.9 (C-12), 135.4 (C-3), 135.2 (C-5), 129.3 (C-8), 124.1 (C-7), 120.8 (C-9), 120.7 (C-14), 118.8 (C-4), 118.5 (C-2), 112.1 (C-11), 56.3 (C-15).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3299 (br m), 2935 (w), 2838 (w), 1945 (w), 1781 (w), 1664 (s), 1600 (m), 1582 (s), 1506 (w), 1472 (m), 1444 (m), 1344 (m), 1305 (s), 1279 (s), 1240 (s), 1194 (m), 1176 (m), 1061 (m), 990 (m), 958 (m), 849 (m), 749 (s), 707 (s), 648 (m), 610 (m), 580 (m), 555 (m).

Malonsäure-2-methoxy-2-oxomethyl-methylester (194)



In Anlehnung an eine Vorschrift von *Mulzer et al.*[94] wurden zu einer Suspension von 12.0 g Kalium-Monomethylmalonat (**192**, 76.8 mmol, 1.0 Äq.) in 150 mL DMF 7.5 mL Bromessigsäure Methylester (**193**, 81 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei RT gerührt und das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck (70 °C, 30 mbar) entfernt. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Toluol extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 14.8 g Produkt **194** (77.8 mmol, > 99%) als farbloses Öl erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt. Im ^{1}H-NMR sind weder Lösungsmittel- noch andere signifikante Verunreinigungen erkennbar.



194: $C_7H_{10}O_6$ (190.15 g/mol).

Ausbeute: 14.8 g (77.8 mmol, > 99%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.40 (SiO_2, cHex/EtOAc 2:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 5.99 min.
m/z (%) = 159 (6, $[M-OCH_3]^+$), 132 (18), 131 (15, $[M-CO_2CH_3]^+$), 101 (100, $[C_4H_5O_3]^+$), 91 (21), 69 (19), 59 (37, $[CO_2CH_3]^+$).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 4.68 (s, 2H, H-4), 3.77 (s, 3H, H-6), 3.76 (s, 3H, H-7), 3.50 (s, 2H, H-2).

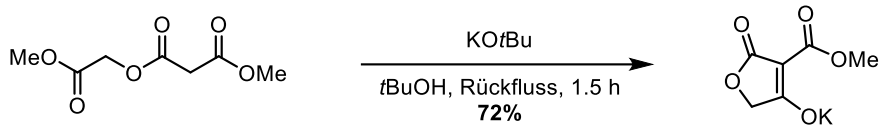
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 167.7 (C-5), 166.5 (C-3), 166.0 (C-1), 61.4 (C-4), 52.8 (C-6/C-7), 52.5 (C-6/C-7), 40.9 (C-2).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3006 (w), 2959 (w), 2916 (w), 2850 (w), 1736 (vs), 1676 (w), 1438 (m), 1385 (m), 1340 (m), 1261 (m), 1203 (s), 1144 (s), 1066 (m), 1015 (m), 978 (m), 849 (m), 795 (m), 718 (w), 685 (w), 608 (w), 581 (w), 479 (w).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[174]

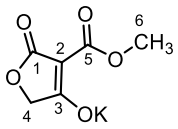
10.2 Synthesevorschriften

Kalium-3-Methoxycarbonyltetronat (195)



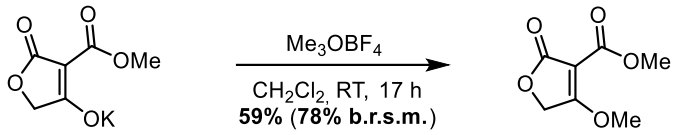
194 **195**

In Anlehnung an eine Vorschrift von *Stevenson et al.*[95] wurden in einem ausgeheizten Dreihalskolben unter Argon-Atmosphäre 7.66 g KO*t*Bu (68.2 mmol, 0.9 Äq.) in 130 mL *t*BuOH suspendiert und auf 50 °C erhitzt. In einem separaten Kolben wurden 13.66 g Ester **194** (71.8 mmol, 1.0 Äq.) in 15 mL *t*BuOH gelöst und portionsweise zum Reaktionsansatz zugegeben. Die gelbliche Suspension wurde anschließend für 1.5 h zum Rückfluss erhitzt. Nachdem der Ansatz auf RT abgekühlt war, wurde der Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit *i*PrOH gewaschen. Der Filterkuchen wurde im Hochvakuum getrocknet. Die Titelverbindung **195** wurde in einer Ausbeute von 10.2 g (51.8 mmol, 72%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten.



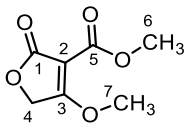
195:	$C_6H_5O_5K$ (196.20 g/mol).
Ausbeute:	10.2 g (51.8 mmol, 72%).
Habitus:	Leicht gelblicher Feststoff.
^{1}H-NMR:	(D_2O, 500 MHz) δ [ppm] = 4.41 (s, 2H, H-4), 3.73 (s, 3H, H-6).
^{13}C-NMR:	(D_2O, 125 MHz) δ [ppm] = 199.2 (C-3), 181.6 (C-1), 169.2 (C-5), 89.4 (C-2), 73.3 (C-4), 53.5 (C-6).
FT-IR:	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3363 (br w), 2950 (w), 1722 (m), 1680 (vs), 1588 (vs), 1468 (s), 1452 (s), 1424 (m), 1377 (w), 1337 (m), 1268 (m), 1255 (m), 1232 (m), 1153 (w), 1069 (s), 1055 (s), 1029 (s), 939 (w), 862 (w), 788 (s), 752 (w), 715 (m), 654 (m), 613 (w), 604 (w), 592 (w), 479 (w).

3-Methoxycarbonyltetronsäure-methylester (196)



195 **196**

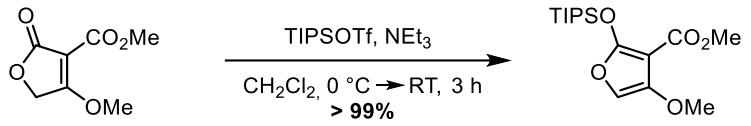
In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 1.96 g Tetronat **195** (10.0 mmol, 1.0 Äq.) in 50 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit 1.90 g Trimethyloxonium-tetrafluoroborat (12.8 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 17 h bei RT gerührt, anschließend wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Et_2O nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 1:10 → EtOAc) aufgereinigt. Es wurden 1.02 g Produkt **196** (5.92 mmol, 59%) als weißer Feststoff erhalten. Zusätzlich wurden 385 mg protoniertes Edukt (2.44 mmol, 24%) in Form eines gelblichen Feststoffs erhalten.



196:	$C_7H_8O_5$ (172.14 g/mol).
Ausbeute:	1.02 g (5.92 mmol, 59%, 78% b.r.s.m.)
Habitus:	Weißer Feststoff.
Schmelzpunkt:	142 – 145 °C.
DC:	R_f = 0.36 (EtOAc).
HR-MS (EI):	berechnet für $[M]^+$: 172.0366; gemessen: 172.0367.
GC-MS:	τ_R = 7.13 min.
	m/z (%) = 172 (19, $[M]^+$), 142 (20), 141 (100, $[M-OCH_3]^+$), 140 (27), 113 (7, $[M-CO_2CH_3]^+$), 73 (40), 69 (20), 59 (19, $[CO_2CH_3]^+$), 45 (22).
^{1}H-NMR:	($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 4.81 (s, 2H, H-4), 4.10 (s, 3H, H-7), 3.78 (s, 3H, H-6).
^{13}C-NMR:	($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 183.2 (C-3), 168.8 (C-1), 161.2 (C-5), 96.8 (C-2), 65.0 (C-4), 59.8 (C-7), 52.1 (C-6).
FT-IR:	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2998 (w), 2955 (w), 1757 (s), 1700 (s), 1614 (s), 1484 (m), 1437 (m), 1418 (m), 1400 (s), 1347 (s), 1267 (s), 1218 (m), 1177 (w), 1073 (m), 1055 (m), 1032 (s), 935 (s), 920 (m), 861 (w), 793 (s), 735 (w), 724 (m), 641 (w), 606 (m), 541 (w), 456 (w).

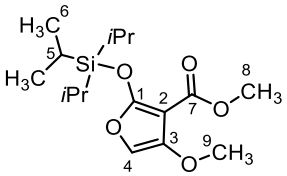
10.2 Synthesevorschriften

4-Methoxy-2-(triisopropylsilyloxy)furan-3-carbonsäure-methylester (184)



196 **184**

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 500 mg Tetronat **196** (2.90 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.44 mL Triethylamin (3.2 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Zu der gelben Lösung wurden tropfenweise 0.82 mL TIPSOTf (3.1 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben, wobei sich die Lösung wieder entfärbte. Es wurde für 3 h gerührt, während die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmt wurde. Anschließend wurde mit *n*-Pentan verdünnt und mit kalter, halbges. wässriger $NaHCO_3$-Lösung und ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Furan **184** wurde in einer Ausbeute von 1.00 g (3.05 mmol, > 99%) als orangenes Öl erhalten und wurde ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.



184: $C_{16}H_{28}O_5Si$ (328.17 g/mol).

Ausbeute: 1.00 g (3.05 mmol, > 99%).

Habitus: Orangenes Öl.

GC-MS: τ_R = 9.33 min.
m/z (%) = 328 (6, $[M]^+$), 297 (4, $[M\text{-}OCH_3]^+$), 286 (29), 285 (100, $[M\text{-}iPr]^+$), 199 (6), 59 (9, $[CO_2CH_3]^+$).

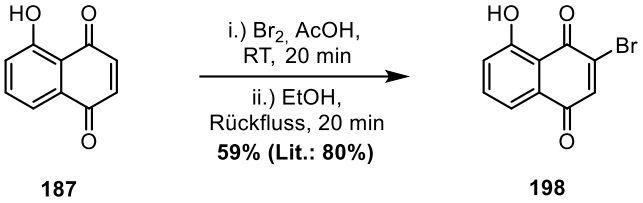
^{1}H-NMR: (Toluol-d_8, 500 MHz) δ [ppm] = 6.07 (s, 1H, H-4), 3.53 (s, 3H, H-8), 3.22 (s, 3H, H-9), 1.20 – 1.29 (m, 3H, H-5), 1.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 18H, H-6).

^{13}C-NMR: (Toluol-d_8, 125 MHz) δ [ppm] = 162.3 (C-7), 158.1 (C-1), 149.4 (C-3), 112.4 (C-4), 88.0 (C-2), 56.9 (C-9), 50.2 (C-8), 17.6 (C-6), 12.7 (C-5).

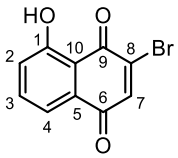
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3095 (w), 3048 (w), 2960 (w), 2849 (w), 1678 (s), 1659 (s), 1601 (m), 1581 (s), 1470 (m), 1445 (m), 1365 (w), 1338 (w), 1312 (s), 1276 (s), 1210 (s), 1170 (m), 1149 (s), 1092 (m), 1050 (m), 1040 (s), 958 (w), 905 (s), 848 (w), 830 (s), 822 (s), 783 (m), 731 (w), 711 (m), 678 (m), 661 (w), 592 (w), 542 (w), 503 (w), 472 (w).

Auf Grund ihrer Lagerinstabilität konnte die Verbindung nicht vollständig charakterisiert werden.

3-Bromjuglon (198)



Nach einer Vorschrift von *Tietze et al.*[93] wurde eine Suspension von 9.02 g Juglon (**187**, 52.4 mmol, 1.0 Äq.) in 135 mL AcOH unter Lichtausschluss mit 2.7 mL Br_2 (53 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nachdem für 20 min bei RT gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung auf Eiswasser geschüttet. Der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und in 60 mL EtOH suspendiert. Es wurde für 15 min zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT wurde der Feststoff abfiltriert und mit kaltem EtOH gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus $CHCl_3$/cHex umkristallisiert. Die Titelverbindung **198** wurde als orangefarbener Feststoff in einer Ausbeute von 7.83 g (31.0 mmol, 59%, Lit.[93]: 80%) erhalten.



198: $C_{10}H_5O_3Br$ (253.05 g/mol).

Ausbeute: 7.83 g (31.0 mmol, 59%, Lit.[93]: 80%).

Habitus: Rote Kristalle.

Schmelzpunkt: 205 – 207 °C (Lit.[93]: 168 °C).

DC: R_f = 0.56 (SiO_2, cHex / EtOAc 4:1).

GC-MS: τ_R = 8.45 min.
m/z (%) = 254 (100, $[M]^+$), 252 (85, $[M]^+$), 173 (77, $[M\text{-}Br]^+$), 145 (88), 92 (28), 89 (45), 63 (59).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 11.70 (s, 1H, O*H*), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3), 7.62 (dd, 1H, *J* = 7.5 Hz, 1.4 Hz, H-4), 7.48 (s, 1H, H-7), 7.29 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-2).

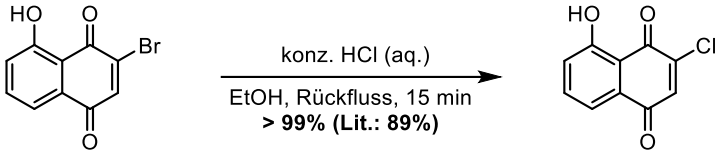
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz) δ [ppm] = 183.0 (C-9), 181.7 (C-6), 162.2 (C-1), 141.3 (C-7), 139.4 (C-8), 137.3 (C-3), 131.8 (C-5), 124.8 (C-2), 120.0 (C-4), 114.1 (C-10).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2988 (w), 1675 (m), 1588 (s), 1472 (m), 1447 (m), 1426 (m), 1408 (m), 1395 (m), 1383 (w), 1341 (m), 1323 (w), 1303 (s), 1282 (w), 1261 (m), 1247 (m), 1231 (m), 1210 (s), 1195 (s), 1183 (m), 1115 (s), 1096 (m), 1067 (m), 1035 (m), 1005 (m), 941 (m), 904 (m), 881 (m), 834 (m), 813 (s), 789 (m), 771 (w), 762 (m), 748 (m), 727 (m), 702 (m), 685 (w), 668 (w), 648 (w), 624 (m), 598 (s), 580 (m), 517 (m).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[93]

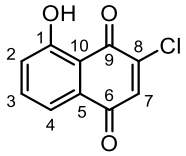
10.2 Synthesevorschriften

3-Chlorjuglon (199)



198 **199**

Basierend auf einer Vorschrift von *Tietze et al.*[97] wurde eine Lösung von 1.00 g 3-Bromojuglon (**198**, 3.95 mmol, 1.0 Äq.) in 80 mL EtOH unter Rückfluss mit 9.0 mL konz. Salzsäure (105 mmol, 27 Äq.) versetzt. Nach weiteren 15 min Rühren unter Rückfluss wurde die Reaktionsmischung auf 100 g Eis geschüttet und die resultierende Suspension wurde viermal mit je 30 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 857 mg 3-Chlorjuglon (**199**, 4.11 mmol, > 99%, Lit.: 89%) als gelber Feststoff erhalten.



199: $C_{10}H_5O_3Cl$ (208.60 g/mol).

Ausbeute: 857 mg (4.11 mmol, >99%, Lit.[97]: 89%).

Habitus: Gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: 155 – 157 °C (Lit.[97]: 167 °C).

DC: R_f = 0.41 (SiO_2, cHex/EtOAc 2:1).

GC-MS: τ_R = 7.93 min.
m/z (%) = 210 (40, $[M]^+$), 208 (100, $[M]^+$), 180 (20), 173 (56, $[M\text{-}Cl]^+$), 145 (93), 92 (30), 89 (33), 63 (54).

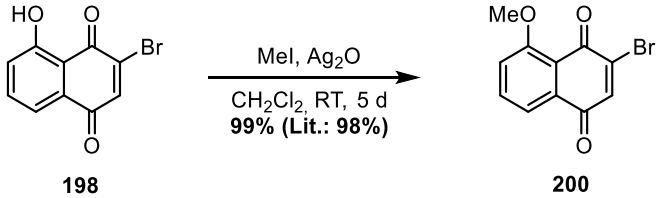
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 11.68 (s, 1H, O*H*), 7.67 (dd, *J* = 8.1 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.64 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.31 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-2), 7.20 (s, 1H, H-7).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 183.0 (C-9), 182.0 (C-6), 162.2 (C-1), 145.9 (C-8), 137.4 (C-3), 136.9 (C-7), 131.9 (C-5), 124.9 (C-2), 119.9 (C-4), 114.5 (C-10).

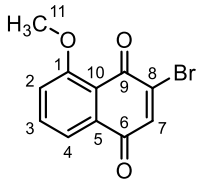
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3380 (br), 3060 (m), 2960 (w), 2921 (w), 1978 (w), 1657 (s), 1638 (s), 1592 (s), 1575 (s), 1485 (w), 1453 (s), 1360 (m), 1198 (s), 1170 (s), 1047 (s), 955 (m), 907(m), 848 (m), 826 (s), 733 (m), 709 (m), 691 (m), 577 (m), 535 (m).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[97]

3-Bromjuglon-methylether (200)



Basierend auf einer Vorschrift von *Tietze et al.*[97] wurden in einem inertisierten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 5.00 g 3-Bromjuglon (**198**, 19.8 mmol, 1.0 Äq.) und 9.16 g Ag_2O (39.5 mmol, 12.0 Äq.) in 200 mL abs. $CHCl_3$ suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde mit 3.7 mL Methyliodid (59 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und für 18 h bei RT unter Lichtausschluss gerührt, bevor weitere 4.58 g Ag_2O (19.8 mmol, 1.0 Äq.) und 1.2 mL Methyliodid (19 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben wurden. Nachdem für weitere 4 d gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 5.24 g (19.6 mmol, 99%, Lit.[97]: 98%) der Titelverbindung **200** in Form eines gelben Feststoffs erhalten.



200: $C_{11}H_7O_3Br$ (267.08 g/mol).

Ausbeute: 5.24 g (19.6 mmol, 99%, Lit.[97]: 98%).

Habitus: Gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: 150 – 153 °C (Lit.[97]: 155 °C).

DC: R_f = 0.31 (SiO_2, cHex/EtOAc 2:1).

GC-MS: τ_R = 9.56 min.
m/z (%) = 268 (86, $[M]^+$), 266 (85, $[M]^+$), 187 (40, $[M\text{-}Br]^+$), 186 (60, $[M\text{-}HBr]^+$), 129 (76), 159 (83), 157 (60), 130 (62), 129 (100), 76 (67).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.68 – 7.73 (m, 2H, H-2, H-3), 7.43 (s, 1H, H-7), 7.31 (dd, *J* = 7.3 Hz, 2.3 Hz, 1H, H-4), 4.01 (s, 3H, H-11).

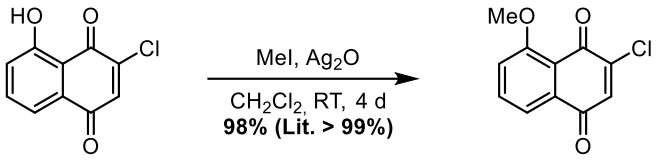
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz) δ [ppm] = 182.6 (C-6), 176.2 (C-9), 160.4 (C-1), 142.6 (C-7), 138.4 (C-8), 135.6 (C-3), 133.9 (C-5), 119.5 (C-2), 118.6 (C-4), 118.2 (C-10), 55.6 (C-11).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3091 (w), 3044 (w), 3017 (w), 2963 (w), 2989 (w), 2848 (w), 1670 (s), 1651 (s), 1591 (m), 1580 (s), 1469 (s), 1444 (m), 1433 (m), 1336 (w), 1309 (s), 1287 (m), 1274 (s), 1211 (s), 1199 (s), 1087 (m), 1045 (s), 885 (s), 820 (s), 802 (s), 780 (s), 705 (m), 670 (m), 661 (m), 576 (s), 540 (m), 501 (w), 462 (s).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[97]

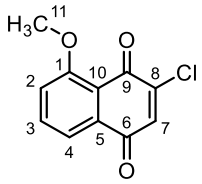
10.2 Synthesevorschriften

3-Chlorjuglon-methylether (201)



199 **201**

Basierend auf einer Vorschrift von *Tietze et al.*[97] wurden in einem inertisierten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 1.62 g 3-Chlorjuglon (**199**, 7.79 mmol, 1.0 Äq.) und 3.62 g Ag_2O (15.6 mmol, 2.0 Äq.) in 100 mL abs. $CHCl_3$ suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde mit 1.5 mL Methyliodid (24 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und für 3 d bei RT im Dunkeln gerührt, bevor weitere 2.00 g Ag_2O (8.63 mmol, 1.1 Äq.) und 0.60 mL Methyliodid (10 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben wurden. Nachdem für einen weiteren Tag gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 1.69 g (7.60 mmol, 98%, Lit.[97]: 99%) der Titelverbindung **201** in Form eines gelben Feststoffs erhalten.



201: $C_{11}H_7O_3Cl$ (222.62 g/mol).

Ausbeute: 1.69 g (7.60 mmol, 98%, Lit.[97]: 99%).

Habitus: Gelber Feststoff.

Schmelzpunkt: 163 – 166 °C (Lit.[97]: 167 °C).

DC: R_f = 0.20 (SiO_2, cHex/EtOAc 3:1).

GC-MS: τ_R = 8.92 min.
m/z (%) = 224 (60, $[M]^+$), 222 (100, $[M]^+$), 209 (30), 159 (35), 157 (32), 129 (76), 76 (50).

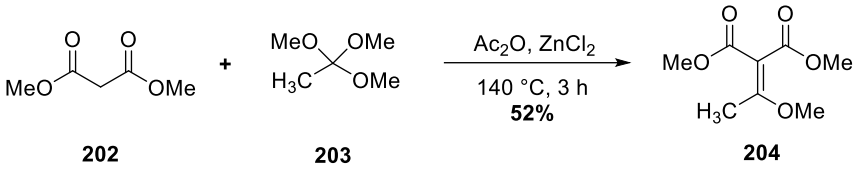
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.70 – 7.75 (m, 2H, H-3, H-4), 7.33 (dd, *J* = 7.6 Hz, 2.1 Hz, 1H, H-2), 7.15 (s, 1H, H-7), 4.02 (s, 3H, H-11).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 182.9 (C-6), 176.3 (C-9), 160.5 (C-1), 148.1 (C-8), 135.8 (C-3), 134.1 (C-5), 134.0 (C-7), 119.5 (C-4), 119.1 (C-10), 118.3 (C-2), 55.7 (C-11).

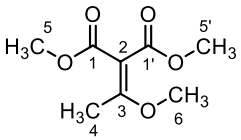
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3096 (w), 3044 (w), 2989 (w), 2973 (w), 2900 (w), 2848 (w), 1678 (s), 1660 (s), 1601 (m), 1581 (s), 1470 (m), 1445 (m), 1434 (m), 1338 (w), 1313 (s), 1289 (m), 1278 (vs), 1211 (s), 1200 (m), 1149 (m), 1091 (m), 1050 (m), 1040 (s), 905 (s), 885 (m), 830 (s), 821 (vs), 782 (s), 772 (m), 712 (m), 691 (m), 677 (s), 661 (m), 591 (m), 542 (w), 502 (w), 472 (w).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[97]

2-(1-Methoxyethyliden)malonsäure-dimethylester (204)



In Anlehnung an eine Vorschrift von *Wurster et al.*[98] wurde in einem ausgeheizten Rundkolben mit *Claisen*-Destillationsbrücke unter Argon-Atmosphäre 5.8 mL Dimethylmalonat (**202**, 51 mmol, 1.0 Äq.) in 17.5 mL Trimethylorthoacetat (**203**, 152 mmol, 3.0 Äq.) gelöst und mit 0.14 mL Ac_2O (1.5 mmol, 3 mol-%) sowie einer Spatelspitze $ZnCl_2$ versetzt. Das Gemisch wurde auf 145 C erhitzt und über 3 h wurde kontinuierlich MeOH abdestilliert, wobei nach 30 min, 1 h und nach 2 h jeweils weitere 0.14 mL Ac_2O (1.5 mmol, 3 mol-%) zugegeben wurden. Nach Abkühlen auf RT wurde der Rückstand unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 3:1) aufgereinigt. Es wurden 4.99 g Produkt **204** (26.5 mmol, 52%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten.



204: $C_8H_{12}O_5$ (188.18 g/mol).

Ausbeute: 4.99 g (26.5 mmol, 52%).

Habitus: Leicht gelblicher Feststoff.

Schmelzpunkt: 68 – 71 °C (Lit.[175]: 73 – 75 °C).

DC: R_f = 0.17 (SiO_2, cHex/EtOAc 3:1)

GC-MS (70 eV): τ_R = 6.39 min.
m/z (%) = 188 (10, $[M]^+$), 157 (64, $[M\text{-}OCH_3]^+$), 156 (84), 125 (100), 99 (26), 68 (32).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 3.76 (s, 3H, H-6), 3.75 (s, 3H, H-5/H-5'), 3.67 (s, 3H, H-5/H-5'), 2.42 (s, 3H, H-4).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 171.3 (C-3), 167.0 (C-1/C-1'), 165.5 (C-1/C-1'), 106.9 (C-2), 55.6 (C-6), 52.4 (C-5/C-5'), 51.7 (C-5/C-5'), 14.1 (C-4).

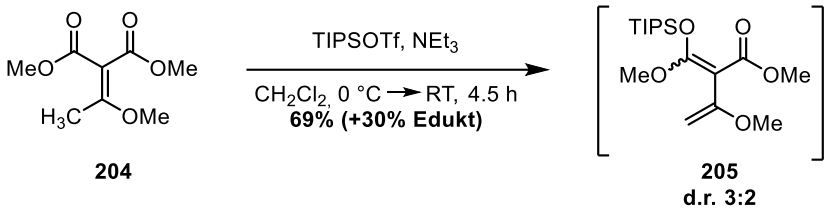
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957 (w), 2857 (w), 1707 (s), 1618 (m), 1460 (w), 1425 (w), 1382 (m), 1307 (s), 1281 (m), 1226 (s), 1189 (m), 1179 (m), 1099 (s), 1063 (s), 1036 (m), 1022 (s), 979 (m), 935 (m), 869 (w), 815 (w), 779 (m), 770 (m), 724 (m), 611 (w), 584 (w).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[176]

10.2 Synthesevorschriften

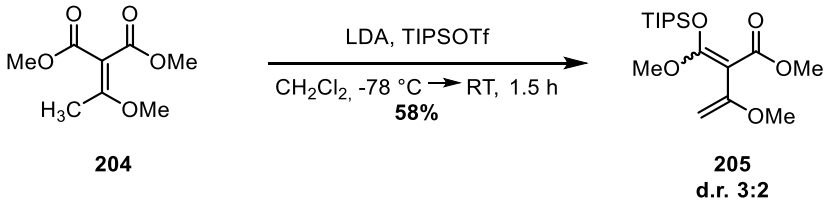
1,3-Dimethoxy-1-((tri*iso*propylsilyl)oxy)buta-1,3-dien-2-carbonsäure-methylester (205)

Prozedur A:

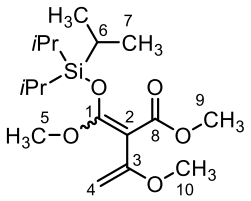


In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 376 mg **205** (2.00 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.34 mL NEt_3 (2.4 mmol, 1.2 Äq). versetzt. Nach 15 min Rühren bei 0 °C wurden 0.59 mL TIPSOTf (2.2 mmol, 1.1 Äq) zugetropft und es wurde für weitere 4.5 h gerührt, während langsam auf RT erwärmt wurde. Anschließend wurde der Reaktionsanstaz durch Zugabe von halbges. wässriger $NaHCO_3$-Lösung gequencht, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde einmal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. So wurden 680 mg Rohprodukt (anteilig 1.38 mmol, 69%) in Form eines gelben Öls erhalten, wobei im ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) zusätzlich noch 30% Edukt gefunden wurden. Es wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Prozedur B:



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 0.34 mL DIPA (2.4 mmol, 1.2 Äq) in 4 mL abs. THF vorgelegt, auf -78 °C gekühlt und über 10 min tropfenweise mit 0.92 mL *n*BuLi (2.4M in *n*-Hexan, 2.2 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach 1.5 h Rühren bei -78 °C wurden 376 mg **204** (2.00 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL abs. THF zugegeben und es wurde für weitere 1.5 h bei -78 °C gerührt, bevor 0.65 mL TIPSOTf (2.4 mmol, 1.2 Äq) über einen Zeitraum von 15 min zugetropft wurden. Es wurde 1.5 h gerührt, während der Reaktionsansatz langsam auf RT erwärmt wurde und das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in *n*-Pentan aufgenommen, filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. So wurden 400 mg Produkt **205** (1.16 mmol, 58%) in Form eines gelben Öls erhalten, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wurde.



205: $C_{17}H_{32}O_5Si$ (344.52 g/mol).

Ausbeute: Methode A: 680 mg (anteilig 1.38 mmol, 69% + 30% Edukt).
Methode B: 400 mg (1.16 mmol, 58%).

Habitus: Gelbes Öl.

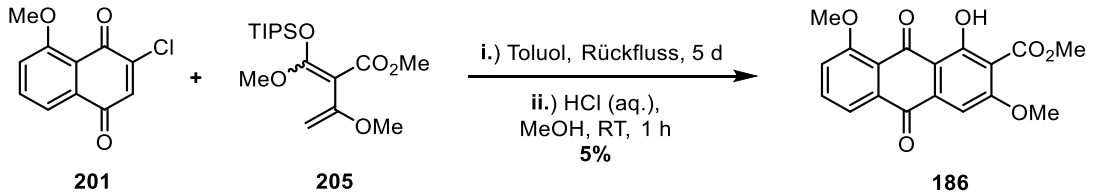
GC-MS (70 eV): τ_R = 9.08 min.
m/z (%) = 344 (4, $[M]^+$), 329 (3, $[M-CH_3]^+$), 313 (24, $[M-OCH_3]^+$), 301 (48, $[M-iPr]^+$), 287 (25, $[M-C_3H_5O]^+$), 285 (27, $[M-CO_2Me]^+$), 255 (24), 157 (100, $[TIPS]^+$), 145 (35), 125 (37), 89 (32), 75 (29), 59 (46, $[CO_2Me]^+$).

^{1}H-NMR: (Toluol-d^8, 500 MHz) δ [ppm] = 4.20 – 4.25 (m, 2H, H-4), 3.51 u. 3.74 (beide s, 3H), 3.50 u. 3.51 (beide s, 3H), 3.30 u. 3.36 (beide s, 3H, H-10), 0.87 – 0.95 u. 1.20 – 1.30 (beide m, 3H, H-6), 1.01 (d, *J* = 7.2 Hz, H-7) u. 1.14 (d, *J* = 7.3 Hz, H-7_{dia}, insgesamt 18H).

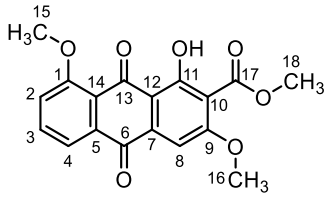
Auf Grund ihrer Lagerinstabilität konnte die Verbindung nicht vollständig charakterisiert werden.

10.2 Synthesevorschriften

1-Hydroxy-3,8-dimethoxy-9,10-anthrachinon-2-carbonsäure-methylester (186)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 222 mg Dienophil **201** in 4 mL abs. Toluol gelöst und mit 680 mg Dien **205** (1.97 mmol, 2.0 Äq., präpariert nach Methode A) in 2 mL abs. Toluol versetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 5 d zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 30 mL MeOH gelöst, mit 15 mL Salzsäure (4.6M) versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc 2:1) wurden 16 mg Anthrachinon **186** (0.050 mmol, 5%) als rot-oranger Feststoff erhalten.



186: $C_{18}H_{14}O_7$ (342.30 g/mol).

Ausbeute: 16 mg (0.050 mmol, 5%).

Habitus: Rot-oranger Feststoff.

DC: R_f = 0.26 (SiO_2, cHex/EtOAc 2:1).

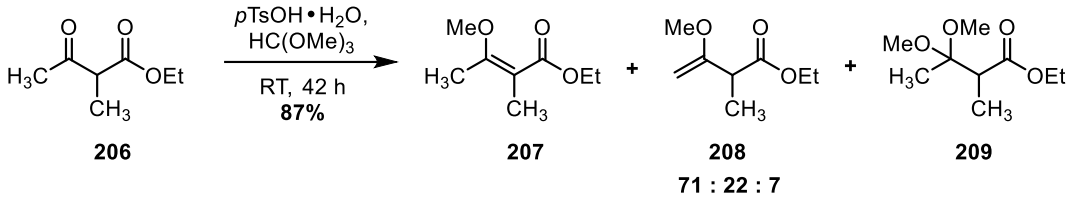
HR-MS (ESI): berechnet für $[M+Na]^+$: 365.06317; gefunden: 365.06336.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 13.31 (s, 1H, *O*H), 7.95 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.74 (dd, *J* = 8.5 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.37 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-2), 7.34 (s, 1H, H-8), 4.06 (s, 3H, H-15), 4.00 (s, 3H, H-16), 3.97 (s, 3H, H-18).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 187.5 (C-13), 182.5 (C-6), 165.2 (C-17), 162.0 (C-9), 161.5 (C-11), 161.1 (C-1), 135.8 (C-3), 135.4 (C-5), 134.9 (C-7), 120.6 (C-14), 120.5 (C-4), 118.8 (C-2), 117.2 (C-10), 112.4 (C-12), 101.7 (C-8), 56.9 (C-15), 56.8 (C-16), 53.0 (C-18).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3451 (br w), 2954 (w), 2923 (m), 2853 (w), 1730 (s), 1673(w), 1632 (m), 1582 (m), 1490 (w), 1467 (m), 1444 (m), 1414 (w), 1357 (m), 1331 (m), 1283 (s), 1261 (s), 1232 (s), 1197 (s), 1177 (s), 1154 (s), 1107 (s), 1045 (m), 1004 (w), 965 (m), 937 (m), 858 (w), 832 (w), 785 (m), 750 (m), 730 (w), 698 (w), 685 (w), 655 (w), 608 (w).

(*Z*)-3-Methoxy-2-methylbut-2-ensäure-ethylester (207), 3-Methoxy-2-methylbut-3-ensäure-ethylester (208) und 3,3-Dimethoxy-2-methylbutansäure-ethylester (209)



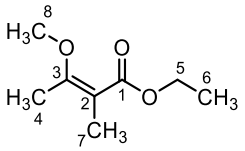
In Anlehnung an eine Vorschrift von *Roush et al.*[99] wurden 52.0 mL 2-Methylacetessigsäure -ethylester (**206**, 347 mmol, 1.0 Äq.) und 3.08 g *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (17.8 mmol, 5 mol-%) wurden in 58.0 mL Trimethylorthoformiat (530 mmol, 1.5 Äq.) gelöst und für 23 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 19.5 mL Trimethylorthoformiat (180 mmol, 0.5 Äq.) zugegeben und für weitere 19 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde mittels Vakuumdestillation (< 1 mbar, 100 °C) aufgereinigt. Es wurden 48.7 g eines Gemischs von **207**, **208** und **209** (71:22:7, 304 mmol, 87%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

Ausbeute: 48.7 g (304 mmol, 87%).

Habitus: Farbloses Öl.

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2982 (w), 2943 (w), 1736 (m), 1698 (m), 1660 (w), 1623 (m), 1452 (w), 1373 (w), 1303 (w), 1282 (s), 1196 (m), 1174 (m), 1104 (s), 1052 (m), 1043 (m), 1027 (m), 972 (w), 926 (w), 895 (w), 874 (w), 862 (w), 808 (w), 768 (w), 545 (w).

207: $C_8H_{14}O_3$ (158.20 g/mol).



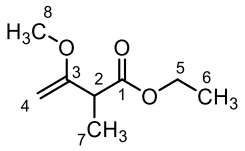
GC-MS (70 eV): τ_R = 5.25 min.
m/z (%) = 158 (38, $[M]^+$), 143 (21, $[M-CH_3]$), 113 (100, $[M-OEt]^+$), 97 (27), 83 (26), 70 (23), 55 (51).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-5), 3.70 (s, 3H, H-8), 2.37 (*q*, J = 1.2 Hz, 3H, H-4), 1.79 (q, *J* = 1.4 Hz, 3H, H-7), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 169.8 (C-1), 164.5 (C-3), 106.0 (C-2), 59.7 (C-5), 54.9 (C-8),14.6 (C-4), 14.5 (C-6), 11.6 (C-7).

10.2 Synthesevorschriften

208: $C_8H_{14}O_3$ (158.20 g/mol).

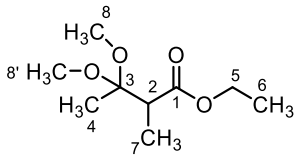


GC-MS (70 eV): τ_R = 4.34 min.
m/z (%) = 158 (32, $[M]^+$), 143 (16, $[M-CH_3]$), 113 (11, $[M-OEt]^+$), 86 (55), 85 (76, $[M-CO_2Et]^+$), 55 (61), 53 (100).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, H-5), 4.04 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-4a), 4.01 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-4b), 3.54 (s, 3H, H-8), 3.18 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-2), 1.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-7), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6).

^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 173.4 (C-1), 162.7 (C-3), 81.8 (C-4), 60.8 (C-5), 55.2 (C-8), 45.3 (C-2), 15.4 (C-7), 14.2 (C-6).

209: $C_9H_{18}O_4$ (190.24 g/mol).

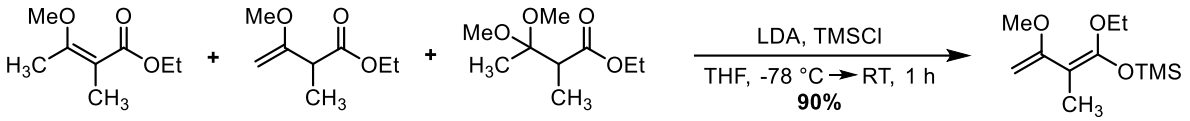


GC-MS (70 eV): τ_R = 5.18 min.
m/z (%) = 175 (2, $[M-CH_3]^+$), 159 (22, $[M-OCH_3]^+$), 131 (5), 113 (10), 99 (100), 89 (100, $[C_4H_9O_2]^+$).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 4.12 – 4.17 (m, 2H, H-5), 3.22 (s, 3H, H-8), 3.17 (s, 3H, H-8‘), 2.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-2), 1.35 (s, 3H, H-4), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-7).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 173.8 (C-1), 102.4 (C-3), 60.4 (C-5), 48.5 (C-8), 48.0 (C-8‘), 17.5 (C-4), 14.3 (C-6), 13.1 (C-7).

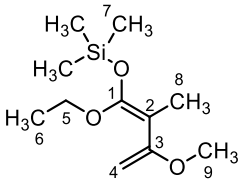
(*Z*)-1-Ethoxy-3-methoxy-2-methyl-1-((trimethylsilyl)oxy)buta-1,3-dien (210)



207 **208** **209** **210**

71 : 22 : 7

In Anlehnung an eine Vorschrift von *Roush et al.*[99] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 17 mL Diisopropylamin (120 mmol, 1.6 Äq.) in 150 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zu der Lösung wurden 41.5 mL *n*-Butyllithium (2.40 M in *n*-Hexan, 97.5 mmol, 1.3 Äq.) über 15 min langsam zugetropft. Nach 1.5 h Rühren bei -78 °C wurden 12.0 g eines Gemischs von **207**, **208** und **209** (71:22:7, 75.0 mmol, 1.0 Äq.) über 10 min zugegeben und für weitere 40 min bei -78 °C gerührt, bevor 17 mL Trimethylsilylchlorid (135 mmol, 1.8 Äq.) über 10 min zugetropft wurden. Es wurde für 30 min bei -78 °C und 30 min bei 0 °C gerührt und das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in *n*-Pentan suspendiert, inert filtriert und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Die Titelverbindung **210** wurde in einer Ausbeute von 15.6 g (67.7 mmol, 90%) als gelbes Öl erhalten und ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.



210: $C_{11}H_{22}O_3Si$ (230.38 g/mol).

Ausbeute: 15.6 g (67.7 mmol, 90%).

Habitus: Gelbes Öl.

GC-MS (70 eV): t_R = 6.38 min.
m/z (%) = 230 (7, $[M]^+$]), 215 (16, $[M-CH_3]^+$), 199 (59, $[M-OCH_3]^+$), 185 (27, $[M-OEt]^+$), 89 (34), 73 (100, $[TMS]^+$).

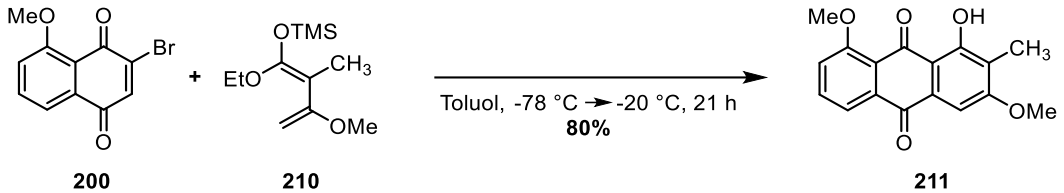
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 4.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4a), 4.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4b), 3.85 (q, *J* = 7.1 Hz , 2H, H-5), 3.54 (s, 3H, H-9), 1.72 (s, 3H, H-8), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-6), 0.20 (s, 9H, H-7).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz) δ [ppm] = 161.8 (C-3), 151.1 (C-1), 94.0 (C-2), 82.7 (C-4), 64.1 (C-5), 54.2 (C-9), 15.0 (C-6), 14.0 (C-8), 0.13 (C-7).

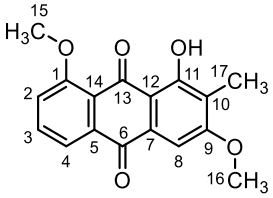
Auf Grund ihrer Lagerinstabilität konnte die Verbindung nicht vollständig charakterisiert werden.

10.2 Synthesevorschriften

1-Hydroxy-3,8-dimethoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon (211)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 6.01 g Naphthochinon **200** (22.5 mmol, 1.0 Äq.) in 35 mL abs. Toluol suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Suspension wurden 11.1 g Dien **210** (48.0 mmol, 2.1 Äq.) in 25 mL abs. Toluol über einen Zeitraum von 25 min zugetropft. Es wurde für 15 h bei -78 °C gerührt und anschließend über einen Zeitraum von 6 h auf -20 °C erwärmt. Danach wurde die Reaktionsmischung in 50 mL aq. HCl-Lösung (1M) gegeben und der entstandene gelbe Niederschlag wurde abfiltriert. Nach Umkristallisation aus Toluol wurde die Titelverbindung **211** in einer Ausbeute von 5.37 g (18.0 mmol, 80%) erhalten.



211: $C_{17}H_{14}O_5$ (298.29 g/mol).

Ausbeute: 5.37 g (18.0 mmol, 80%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.26 (SiO_2, cHex/EtOAc 3:1).

Schmelzpunkt: 242 – 243 °C (Lit.[177]: 241 – 241.5 °C).

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 299.09140; gefunden: 299.09174.
berechnet für $[M+Na]^+$: 321.07334; gefunden: 321.07351.

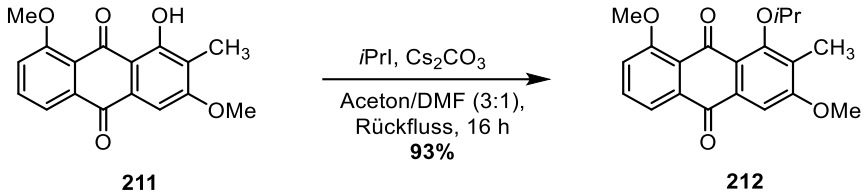
GC-MS (70 eV): τ_R = 11.92 min.
m/z (%) = 298 (72, $[M]^+$), 284 (100), 268 (75), 267 (47, $[M-OCH_3]^+$), 253 (38), 241 (30), 225 (36), 209 (17), 165 (19).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 13.28 (s, 1H, *O*H), 7.91 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.68 (dd, *J* = 8.4 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.32 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-2), 7.30 (s, 1H, H-8), 4.05 (s, 3H, H-15), 3.98 (s, 3H, H-16), 2.17 (s, 3H, H-17).

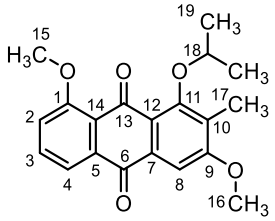
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 188.0 (C-13), 182.9 (C-6), 162.9 (C-9), 162.1 (C-11), 160.8 (C-1), 135.7 (C-5), 135.3 (C-3), 131.5 (C-7), 121.2 (C-10), 120.9 (C-14), 120.2 (C-4), 118.3 (C-2), 111.8 (C-12), 101.5 (C-8), 56.8 (C-15), 56.2 (C-16), 8.5 (C-17).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3675 (br w), 3098 (w), 2982 (w), 2950 (w), 2091 (w), 2851 (w), 2728 (w), 2167 (w), 1964 (w), 1887 (w), 1808 (w), 1663 (m), 1620 (s), 1580 (s), 1490 (s), 1411 (m), 1362 (m), 1332 (s), 1299 (m), 1255 (s), 1200 (w), 1180 (m), 1139 (s), 1054 (m), 1007 (m), 947 (m), 859 (m), 833 (m), 829 (w), 788 (m), 749 (s), 702 (m), 686 (w), 638 (m), 571 (w), 558 (m), 514 (w).

1-*Iso*propoxy-3,8-dimethoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon (212)



Eine Suspension von 3.00 g Phenol **210** (10.0 mmol, 1.0 Äq.) in 25 mL Aceton/DMF (3:1) wurde mit 9.80 g Cs_2CO_3 (30.0 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 2.0 mL 2-Iodpropan (20.0 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und die Reaktionsmischung wurde für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde über Celite filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 250 mL CH_2Cl_2 aufgenommen und zweimal mit wässriger ges. K_2CO_3-Lösung und einmal mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Toluol/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Der Arylether **212** wurde in einer Ausbeute von 3.17 g (9.30 mmol, 93%) als gelber Feststoff erhalten.



212: $C_{20}H_{20}O_5$ (340.38 g/mol).

Ausbeute: 3.17 g (9.30 mmol, 93%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.24 (SiO_2, Toluol/EtOAc 10:1).

Schmelzpunkt: 176 – 178 °C.

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 341.13835; gefunden: 341.13850.
berechnet für $[M+Na]^+$: 363.12029; gefunden: 363.12044.

GC-MS (70 eV): τ_R = 11.98 min.
m/z (%) = 340 (42, $[M]^+$), 325 (46, $[M-CH_3]^+$), 298 (65, $[M-C_3H_6]^+$), 297 (46, $[M-C_3H_7]^+$), 282 (100), 280 (75), 252 (48), 250 (45).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.82 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.60 (dd, *J* = 8.4 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.46 (s, 1H, H-8), 7.28 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-2), 4.36 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-18), 3.99 (s, 3H, H-15), 3.98 (s, 3H, H-16), 2.22 (s, 3H, H-17), 1.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, H-19).

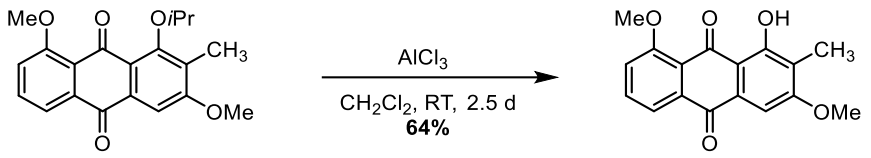
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 184.1 (C-6), 182.8 (C-13), 161.8 (C-9), 159.5 (C-1), 157.2 (C-11), 135.1 (C-5), 133.7 (C-3), 133.5 (C-7), 129.6 (C-10), 124.4 (C-14), 122.8 (C-12), 119.1 (C-4), 118.3 (C-2), 103.2 (C-8), 77.9 (C-18), 56.9 (C-15), 56.1 (C-16), 22.5 (C-19), 10.8 (C-17).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3088 (w), 2975 (w), 2940 (w), 2842 (w), 1666 (s), 1588 (m), 1573 (s), 1449 (m), 1374 (w), 1349 (m), 1308 (s), 1281 (m), 1253 (s), 1201 (m), 1183 (m), 1133 (s), 1101 (s), 1051 (m), 1011 (m), 963 (s), 907 (m), 863 (m), 791 (m), 756 (s), 747 (s), 732 (s), 700 (m), 680 (m).

10.2 Synthesevorschriften

Entschützung von 1-Isopropoxy-3,8-dimethoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon (212)

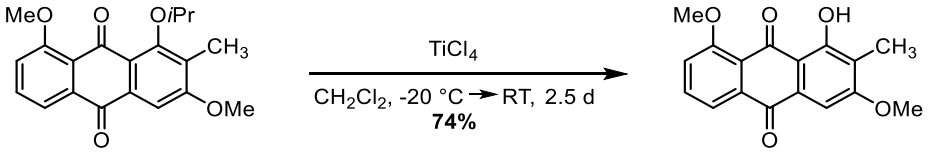
Prozedur A:



212 **211**

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 34 mg *Iso*propylether **212** (0.10 mmol, 1.0 Äq.) in 0.5 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit 17 mg $AlCl_3$ (0.13 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Nachdem für 2.5 d bei RT gerührt wurde, wurde die Reaktionsmischung mit 5 mL CH_2Cl_2 und 3 mL wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung verdünnt, filtriert und mit 1 mL wässriger ges. NaCl-Lösung und 1 mL wässriger ges. Na,K-Tartrat-Lösung verdünnt. Es wurde ausgeschüttelt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde viermal mit je 5 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 19 mg des rohen Phenols **211** (0.064 mmol, 64%) als roter Feststoff erhalten.

Prozedur B:

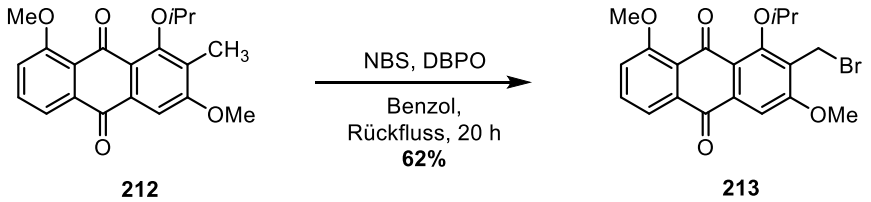


212 **211**

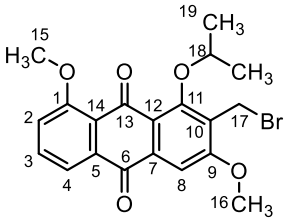
In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurde eine Lösung von 34 mg *Iso*propylether **212** (0.10 mmol, 1.0 Äq.) in 0.5 mL abs. CH_2Cl_2 auf -20 °C gekühlt und mit 0.65 mL $TiCl_4$-Lösung (1M in CH_2Cl_2, 0.65 mmol, 6.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT erwärmt und für insgesamt 2.5 d gerührt, bevor sie durch Zugabe von 1 mL Salzsäure (1M) gequencht wurde. Es wurde dreimal mit je 10 mL EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 22 mg des rohen Phenols **211** (0.074 mmol, 74%) als roter Feststoff erhalten.

Analytische Charakterisierung auf Seite 128.

2-(Bromomethyl)-1-*iso*propoxy-3,8-dimethoxy-2-9,10-anthrachinon (213)



Eine Lösung von 2.72 g **212** (8.00 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL Benzol wurde mit 2.42 g *N*-Bromsuccinimid (13.6 mmol, 1.7 Äq.) und 0.39 g Dibenzoylperoxid (25 wt-% Wasser, 1.2 mmol, 15 mol-%) versetzt und für 20 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wurde in 50 mL CH_2Cl_2 aufgenommen und dreimal mit wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden einmal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/EtOAc 8:1) aufgereinigt Das Arylbromid **213** wurde in einer Ausbeute von 2.07 g (4.94 mmol, 62%) als gelber Feststoff erhalten.



213: $C_{20}H_{19}O_5Br$ (419.27 g/mol).

Ausbeute: 2.07 g (4.94 mmol, 62%)

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.32 (SiO_2, Toluol/EtOAc 8:1).

Schmelzpunkt: 173 °C.

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 419.04886; gefunden: 419.04912.
berechnet für $[M+Na]^+$: 441.03081; gefunden: 441.03104.

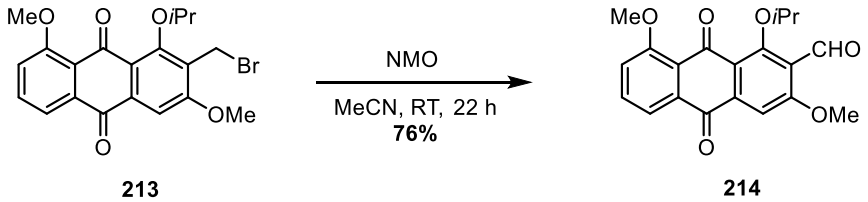
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.81 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.62 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 7.48 (s, 1H, H-2), 7.30 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-2), 4.67 (s, 2H, H-17), 4.59 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-18), 4.06 (s, 3H, H-15), 3.99 (s, 3H, H-16), 1.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, H-19).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 183.6 (C-6), 182.5 (C-13), 161.7 (C-9), 159.4 (C-1), 157.3 (C-11), 135.6 (C-7), 134.9 (C-5), 133.9 (C-3), 127.5 (C-10), 124.2 (C-12), 122.7 (C-14), 119.2 (C-4), 118.5 (C-2), 103.7 (C-8), 77.9 (C-18), 56.9 (C-15), 56.7 (C-16), 22.7 (C-19), 22.5 (C-17).

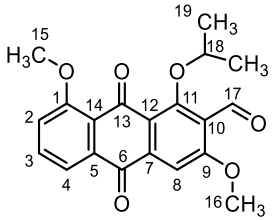
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3087 (w), 2978 (w), 2930 (w), 1672 (s), 1630 (w), 1580 (s), 1492 (w), 1465 (m), 1444 (w), 1421 (w), 1384 (w), 1373 (w), 1352 (w), 1327 (m), 1309 (s), 1280 (s), 1258 (s), 1216 (m), 1162 (s), 1137 (m),1099 (s), 1070 (w), 1046 (s), 1012 (m), 972 (s), 903 (m), 873 (m), 852 (w), 837 (w), 818 (w), 788 (m), 768 (m), 751 (s), 734 (s), 606 (m), 565 (m).

10.2 Synthesevorschriften

1-*Iso*propoxy-3,8-dimethoxy-2-9,10-anthrachinon-2-carbaldehyd (214)



Eine Suspension von 1.90 g Arylbromid **213** (4.53 mmol, 1.0 Äq.) und 1.05 g NMO (8.96 mmol, 2.0 Äq.) in 60 mL MeCN wurde für 22 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach Filtration über ein kurzes Kieselgel-Pad (cHex/EtOAc 1:1) wurden 1.22 g Aldehyd **214** (3.44 mmol, 76%) als orangener Feststoff erhalten.



214: $C_{20}H_{18}O_6$ (354.36 g/mol).

Ausbeute: 1.22 g (3.44 mmol, 76%)

Habitus: Oranger Feststoff.

DC: R_f = 0.27 (SiO_2, cHex/EtOAc 1:1).

Schmelzpunkt: 181 – 183 °C.

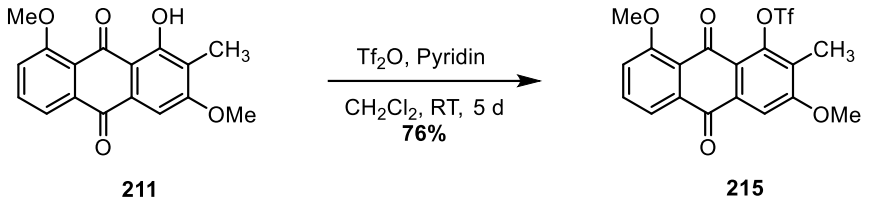
HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 355.11761; gefunden: 355.11786.
berechnet für $[M+Na]^+$: 377.09956; gefunden: 377.09980.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) δ [ppm] = 10.52 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H, H-17), 7.84 (dd, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.66 (dd, *J* = 8.4 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.55 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, H-8), 7.34 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-2), 4.52 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H, H-18), 4.05 (s, 3H, H-16), 4.01 (s, 3H, H-15), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H, H-19).

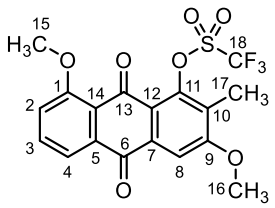
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) δ [ppm] = 190.3 (C-17), 183.3 (C-6), 181.4 (C-13), 162.8 (2C, C-1, C-9), 159.7 (C-11), 138.8 (C-7), 134.7 (C-5), 134.3 (C-3), 125.3 (C-10), 124.0 (C-14), 122.5 (C-12), 119.4 (C-4), 118.8 (C-2), 104.7 (C-8), 80.3 (C-18), 56.9 (2C, C-15, C-16), 22.3 (C-19).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2977 (w), 2940 (w), 2880 (w), 2845 (w), 1700 (m), 1668 (s), 1523 (s), 1449 (m), 1395 (w), 1376 (w), 1369 (m), 1354 (m), 1329 (m), 1308 (s), 1284 (s), 1253 (s), 1200 (m), 1183 (s), 1139 (s), 1092 (s), 1042 (s), 1014 (m), 990 (m), 958 (s), 902 (m), 861 (m), 850 (w), 832 (w), 813 (w), 789 (m), 779 (m), 750 (m), 731 (m), 680 (m), 665 (m), 597 (m), 566 (m), 551 (w), 524 (w).

3,8-Dimethoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon-1-yl-trifluormethansulfonat (215)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 200 mg **211** (0.67 mmol, 1.0 Äq.) in 4 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 C gekühlt. Zu der Lösung wurden erst 0.24 mL Pyridin (2.7 mmol, 4.0 Äq.) zugegeben und dann 0.28 mL Tf_2O (1.7 mmol, 2.5 Äq.) über einen Zeitraum von 10 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 4 d gerührt, bevor weitere 0.12 mL Pyridin (1.3 mmol, 2.0 Äq.) und 0.11 mL Tf_2O (0.65 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben wurden. Es wurde für 1 d bei RT gerührt und die Reaktionslösung wurde anschließend durch Zugabe von Wasser gequencht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/EtOAc 20:1) aufgereinigt. Es wurden 220 mg Triflat **215** (0.51 mmol, 76%) als gelber Feststoff erhalten.



215: $C_{18}H_{13}F_3O_7S$ (430.35 g/mol).

Ausbeute: 220 mg (0.51 mmol, 76%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.30 (SiO_2, Toluol/EtOAc 20:1).

Schmelzpunkt: 204 – 206 °C.

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 431.04068; gefunden: 431.04114.
berechnet für $[M+Na]^+$: 453.02263; gefunden: 453.02287.

GC-MS (70 eV): τ_R = 12.07 min.
m/z (%) = 400 (1), 298 (23), 297 (100, $[M-Tf]^+$), 280 (9), 211 (8), 139 (10), 69 (11, $[CF_3]^+$).

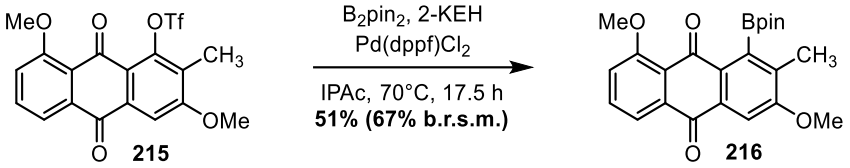
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.85 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.64 – 7.69 (m, 2H, H-3, H-8), 7.33 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-2), 4.04 (s, 3H, H-16), 4.01 (s, 3H, H-15), 2.33 (s, 3H, H-17).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 182.5 (C-6), 181.2 (C-13), 161.9 (C-9), 160.1 (C-1), 146.4 (C-11), 134.7 (C-3), 134.6 (C-5), 133.2 (C-7), 128.6 (C-10), 122.9 (C-14), 122.5 (C-12), 119.4 (C-4), 118.9 (C-2), 118.7 (q, *J* = 321 Hz, C-18), 106.5 (C-8), 57.0 (C-15/16), 56.8 (C-15/16), 10.8 (C-17).

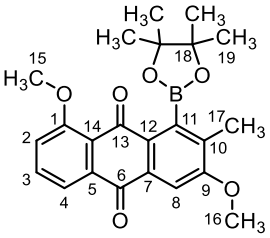
^{19}F-NMR: ($CDCl_3$, 470 MHz) δ [ppm] = -73.6 (s, F-18).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3094 (w), 2954 (w), 1845 (w), 1675 (m), 1588 (m), 1472 (m), 1447 (w), 1426 (m), 1408 (m), 1395 (m), 1282 (w), 1341 (m), 1324 (w), 1303 (m), 1282 (w), 1361 (m), 1247 (m), 1231 (m), 1210 (s), 1195 (s), 1183 (m), 1145 (m), 1115 (s), 1096 (m), 1067 (w), 1035 (m), 1006 (m), 941 (m), 904 (w), 881 (w), 834 (w), 812 (s), 789 (m), 771 (w), 763 (w), 748 (s), 727 (m), 702 (m), 686 (w), 668 (w), 648 (w), 624 (w), 598 (s), 580 (s), 571 (m), 517 (m).

3,8-Dimethoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon-1-ylboronsäure-pinakolester (216)



Nach einem Protokoll von *de Vries et al.*[102] wurde eine Lösung von 700 mg Triflat **215** (1.63 mmol, 1.0 Äq.), 620 mg B_2pin_2 (2.44 mmol, 1.5 Äq.), 743 mg Kalium 2-Ethylhexanoat (4.08 mmol, 2.5 Äq.) und 117 mg $Pd(dppf)Cl_2$ (0.16 mmol, 10 mol-%) in 6.5 mL *Iso*propylacetat für 10 min mit Argon entgast. Der Ansatz wurde für 17.5 h auf 70 °C erhitzt und nach Abkühlen auf RT mit EtOAc verdünnt. Die org. Phase wurde dreimal mit wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 12:1 → 8:1) aufgereinigt. Es wurden 340 mg Produkt **216** (0.83 mmol, 51%) als gelb-oranger Feststoff erhalten. Dazu wurden 120 mg Phenol **211** (0.40 mmol, 25%) isoliert.



216: $C_{23}H_{25}BO_6$ (408.26 g/mol).

Ausbeute: 340 mg (0.83 mmol, 51%, 67% b.r.s.m.).

Habitus: Gelb-oranger Feststoff.

DC: R_f = 0.17 (SiO_2, Toluol/EtOAc 10:1).

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 409.18170; gefunden: 409.18181.
berechnet für $[M+Na]^+$: 431.16364; gefunden: 431.16372.

GC-MS (70 eV): τ_R = 13.81 min.
m/z (%) = 393 (19, $[M-CH_3]^+$), 350 (100, $[M-C_3H_6O]^+$), 335 (58), 309 (33), 295 (22), 279 (18), 59 (82, $[C_3H_7O]^+$).

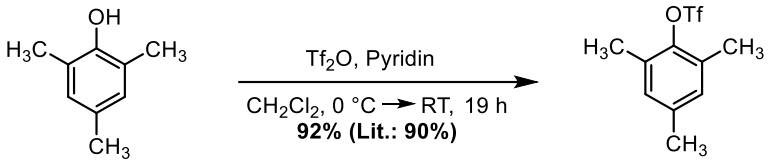
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.91 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.66 (dd, *J* = 8.4 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.54 (s, 1H, H-8), 7.27 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-2), 3.98 (s, 3H, H-15/H-16), 3.97 (s, 3H, H-15/16), 2.38 (s, 3H, H-17), 1.54 (s, 12H, H-19).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 183.9 (C-6), 183.5 (C-13), 161.8 (C-9), 160.7 (C-1), 137.8 (C-10), 136.1 (C-5), 135.0 (C-3), 132.8 (C-12), 131.9 (C-7), 120.8 (C-14), 120.0 (C-4), 118.5 (C-2), 106.5 (C-8), 83.9 (C-18), 56.7 (C-15/C-16), 56.2 (C-15/C-16), 25.7 (C-19), 15.7 (C-17).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2975 (w),2941 (w), 2841 (w), 1770 (w), 1759 (w), 1660 (m), 1585 (m), 1585 (m), 1571 (m), 1443 (m), 1366 (s), 1327 (s), 1275 (s), 1260 (s), 1186 (m), 1178 (m), 1143 (s), 1126 (s), 1093 (m), 1037 (m), 1022 (s), 967 (w), 902 (w), 875 (m), 848 (w), 789 (w), 754 (s), 734 (m), 686 (m), 629 (w), 560 (w), 533 (w).

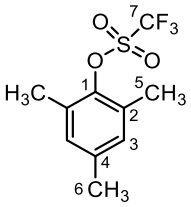
C-11 konnte auf Grund der ^{13}C-^{11}B Kopplung nicht im ^{13}C-NMR gefunden werden.

2,4,6-Trimethylphenyl-trifluormethansulfonat (218)



217 **218**

Nach einer Prozedur von *Seayad et al.*[103] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 681 mg Mesitol (**217**, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in 25 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit 0.60 mL Pyridin (7.5 mmol, 1.5 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktionslösung wurden tropfenweise 1.0 mL Tf_2O (6.0 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und über 50 min langsam auf RT erwärmt. Nachdem für insgesamt 19 h gerührt wurde, wurde die Reaktionslösung durch Zugabe von 25 mL Salzsäure (2M) gequencht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit je 25 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit je 25 mL wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung und wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 3:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **218** wurde in einer Ausbeute von 1.23 g (4.59 mmol, 92%, Lit.[103]: 90%) als farblose Flüssigkeit erhalten.



218: $C_{10}H_{11}F_3O_3S$ (268.25 g/mol).

Ausbeute: 1.23 g (4.59 mmol, 92%, Lit.[103]: 90%).

Habitus: Farblose Flüssigkeit.

DC: R_f = 0.78 (SiO_2, cHex/EtOAc 3:1).

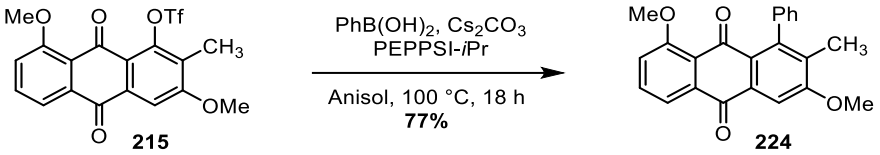
GC-MS (70 eV): τ_R = 5.95 min.
m/z (%) = 268 (17, $[M]^+$), 135 (100, $[M\text{-}Tf]^+$), 105 (8), 91 (33), 79 (11), 69 (11, $[CF_3]^+$).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 6.93 (s, 2H, H-3), 2.36 (s, 6H, H-5), 2.30 (s, 3H, H-6).

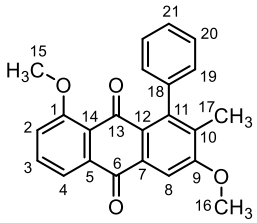
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz) δ [ppm] = 145.0 (C-1), 138.0 (C-4), 131.1 (C-2), 130.6 (C-3), 118.8 (q, *J* = 320 Hz, C-7), 20.7 (C-6), 17.1 (C-5).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2975 (w), 2929 (w), 2967 (w), 1605 (w), 1480 (m), 1450 (w), 1402 (m), 1381 (m), 1333 (w), 1214 (w), 1247 (m), 1204 (s), 1180 (m), 1139 (s), 1084 (m), 1036 (w), 1023 (w), 957 (m), 868 (s), 771 (w), 735 (m), 692 (m), 634 (s), 581 (m), 566 (m), 555 (w), 509 (m).

3,8-Dimethoxy-2-methyl-1-phenyl-9,10-anthrachinon (224)



In einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 2.5 mL Anisol mit Argon entgast. Es wurden 108 mg Triflat **215** (0.25 mmol, 1.0 Äq.), 37 mg Phenylboronsäure (0.30 mmol, 1.2 Äq.), 244 mg Cs_2CO_3 (0.75 mmol, 3.0 Äq.) und 8.5 mg PEPPSI-*i*Pr (13 µmol, 5 mol-%) zugegeben. Der Ansatz wurde für 18 h bei 100 °C gerührt und nach Abkühlen auf RT über ein kurzes Kieselgel-Pad filtriert. Das Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck vom Lösungs-mittel befreit und säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/EtOAc 20:1) aufgereinigt. Es wurden 69 mg Produkt **224** (0.19 mmol, 77%) als gelbe Kristalle erhalten.



224: $C_{23}H_{18}O_4$ (358.39 g/mol).

Ausbeute: 69 mg (0.19 mmol, 77%).

Habitus: Gelbe Kristalle.

DC: R_f = 0.33 (SiO_2, Toluol/EtOAc 10:1).

Schmelzpunkt: 255 °C.

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 359.12779; gefunden: 359.12821.
berechnet für $[M+Na]^+$: 381.10973; gefunden: 381.10981.

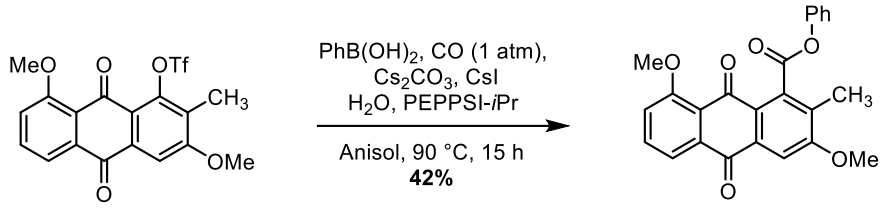
GC-MS (70 eV): τ_R = 13.16 min.
m/z (%) = 358 (100, $[M]^+$), 344 (32, $[M-CH_3]^+$), 341 (44, $[M-OH]^+$), 327 (31, $[M-OCH_3]^+$), 297 (19), 281 (17, $[M-Ph]^+$), 226 (19), 207 (30).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.86 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.72 (s, 1H, H-8), 7.60 (dd, *J* = 8.3 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.41 – 7.46 (m, 2H, H-20), 7.35 – 7.40 (m, 1H, H-21), 7.22 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-2), 7.10 – 7.13 (m, 2H, H-19), 4.03 (s, 3H, H-16), 3.84 (s, 3H, H-15), 1.93 (s, 3H, H-17).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 184.3 (C-6), 182.8 (C-13), 160.8 (C-9), 159.7 (C-1), 144.5 (C-11), 141.0 (C-18), 135.1 (C-5), 134.3 (C-12), 133.8 (C-3), 133.1 (C-7), 128.3 (C-19), 128.2 (C-20), 127.6 (C-10), 126.6 (C-21), 123.5 (C-14), 119.0 (C-4), 118.3 (C-2), 106.1 (C-8), 56.6 (C-15), 56.1 (C-16), 14.0 (C-17).

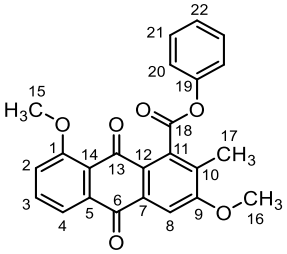
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059 (w), 1665 (m), 1576 (m), 1496 (m), 1452 (m), 1408 (w), 1375 (w), 1346 (m), 1316 (m), 1278 (m), 1250 (s), 1203 (m), 1181 (m), 1173 (m), 1160 (m), 1110 (m), 1087 (m), 1032 (w), 1015 (w), 998 (m), 982 (s), 913 (w), 893 (w), 873 (m), 831 (m), 789 (m), 769 (m), 749 (s), 741 (m), 733 (m), 720 (s), 703 (s), 688 (m), 681 (m), 642 (m), 612 (w), 596 (w), 566 (m), 554 (w), 526 (w).

3,8-Dimethoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon-1-carbonsäure Phenylester (226)



215 **226**

In einem *Schlenk*-Kolben wurden 43 mg Triflat **215** (0.10 mmol, 1.0 Äq.), 24 mg Phenylboronsäure (0.20 mmol, 2.0 Äq.), 98 mg Cs_2CO_3 (0.30 mmol, 3.0 Äq.), 0.05 mL H_2O und 3 mg PEPPSI-*i*Pr (0.005 mmol, 5 mol-%) in 2 mL Anisol gelöst. Die Atmosphäre wurde durch CO ausgetauscht (freeze-pump-thaw, 3 Zyklen) und der Ansatz wurde für 15 h auf 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde über ein kurzes Kieselgel-Pad filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (Toluol/EtOAc 15:1) wurde das Produkt **216** in einer Ausbeute von 17 mg (0.042 mmol, 42%) als neongelber Feststoff erhalten.



216: $C_{24}H_{18}O_6$ (402.40 g/mol).

Ausbeute: 17 mg (0.042 mmol, 42%).

Habitus: Neongelber Feststoff.

DC: R_f = 0.13 (SiO_2, Toluol/EtOAc 15:1).

Schmelzpunkt: 210 – 212 °C.

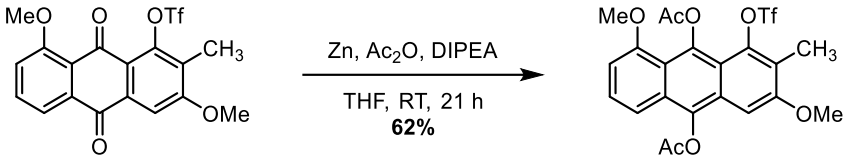
HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 403.11761; gefunden: 403.11752.
berechnet für $[M+Na]^+$: 425.09956; gefunden: 425.09949.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.95 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.67 – 7.74 (m, 2H, H-3, H-8), 7.53 – 7.57 (m, 2H, H-20), 7.46 – 7.52 (m, 2H, 21), 7.35 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-2), 7.29 – 7.32 (m, 1H, H-22), 4.06 (s, 3H, H-16), 4.03 (s, 3H, H-15), 2.43 (s, 3H, H-17).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 183.2 (C-6), 181.3 (C-13), 167.7 (C-18), 161.9 (C-9), 160.7 (C-1), 151.1 (C-19), 135.5 (C-11), 135.4 (C-5), 135.0 (C-3), 132.9 (C-7), 131.9 (C-10), 129.7 (C-21), 126.2 (C-22), 126.0 (C-12), 122.0 (C-20), 121.3 (C-14), 119.9 (C-4), 118.6 (C-2), 107.3 (C-8), 56.8 (C-15/C-16), 56.6 (C-15/C-16), 13.1 (C-17).

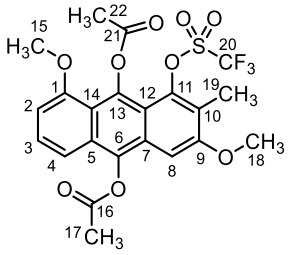
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3005 (w), 2951 (w), 2921 (w), 2842 (w), 1748 (m), 1669 (m), 1651 (m), 1582 (m), 1489 (w), 1464 (w), 1446 (w), 1351 (s), 1318 (s), 1285 (w), 1257 (s), 1212 (w), 1186 (s), 1169 (s), 1112 (s), 1093 (m), 1067 (m), 1036 (m), 996 (s), 928 (w), 904 (w), 889 (w), 841 (w), 832 (w), 800 (w), 786 (w), 753 (m), 742 (m), 696 (m), 687 (m), 664 (w), 562 (w), 540 (w).

3,8-Dimethoxy-2-methyl-9,10-diacetoxyanthracen-1-yl-trifluormethansulfonat (244)



215 **244**

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 861 mg Triflat **215** (2.00 mmol, 1.0 Äq.), 1.31 g Zinkstaub (20.0 mmol, 10.0 Äq.), 3.8 mL Ac_2O (40 mmol, 20 Äq.) und 7.0 mL DIPEA (41 mmol, 21 Äq.) in 20 mL THF suspendiert. Nach 21 h Rühren bei RT wurde der Ansatz filtriert und das Filtrat wurde mit wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung, Salzsäure (1M) und wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/EtOAc 20:1) aufgereinigt. Es wurden 640 mg Produkt **244** (1.24 mmol, 62%) **244** als Gelb-oranger Feststoff erhalten.



244: $C_{22}H_{19}F_3O_9S$ (516.44 g/mol).

Ausbeute: 640 mg (1.24 mmol, 62%).

Habitus: Gelb-oranger Feststoff.

DC: R_f = 0.13 (SiO_2, Toluol/EtOAc 20:1).

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 517.07746; gefunden: 517.07765.
berechnet für $[M+Na]^+$: 539.05941; gefunden: 539.05945.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.36 – 7.42 (m, 2H, H-3, H-4), 6.97 (s, 1H, H-8), 6.76 (dd, *J* = 6.6 Hz, 2.0 Hz, 1H, H-2), 3.95 (s, 3H, H-15/H-18), 3.94 (s, 3H, H-15/H-18), 2.56 (s, 3H, H-22), 2.53 (s, 3H, H-22), 2.39 (s, 3H, H-19).

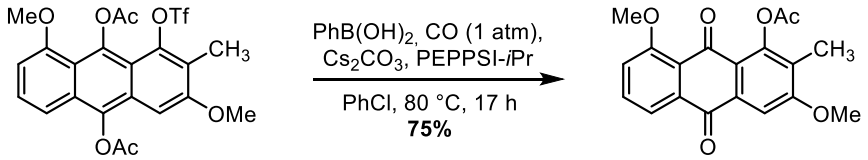
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 170.6 (C-21), 169.1 (C-16), 156.3 (C-9), 156.1 (C-1), 142.6 (C-11), 138.9 (C-13), 138.4 (C-6), 127.5 (C-3), 127.0 (C-5), 125.7 (C-10), 124.7 (C-7), 118.8 (q, *J* = 321 Hz, C-20), 117.4 (C-14), 115.6 (C-12), 113.7 (C-2), 105.0 (C-4), 97.0 (C-8), 56.4 (C-15/C-18), 55.9 (C-15/C-18), 21.3 (C-22), 20.8 (C-17), 11.7 (C-19).

^{19}F-NMR: ($CDCl_3$, 470 MHz) δ [ppm] = -73.1 (s, F-20).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2966 (w), 2939 (w), 2841 (w), 1759 (m), 1749 (m), 1638 (m), 1624 (w), 1563 (w), 1532 (w), 1462 (w), 1423 (m), 1404 (m), 1358 (m), 1316 (w), 1281 (w), 1246 (m), 1234 (m), 1195 (s), 1172 (s), 1140 (s), 1127 (s), 1104 (m), 1064 (w), 1040 (s), 994 (m), 940 (m), 908 (m), 865 (w), 840 (m), 810 (m), 751 (m), 731 (m), 660 (w), 625 (m), 611

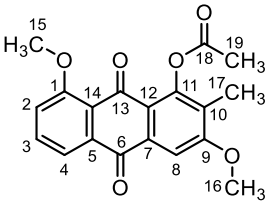
(w), 597 (m), 571 (w), 544 (w), 507 (w).

3,8-Dimethoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon-1-yl-acetat (245)



244 **245**

In einem *Schlenk*-Kolben wurden 103 mg Triflat **244** (0.20 mmol, 1.0 Äq.), 49 mg Phenylboronsäure (0.40 mmol, 2.0 Äq.), 195 mg Cs_2CO_3 (0.60 mmol, 3.0 Äq.) und 4 mg PEPPSI-*i*Pr (0.006 mmol, 3 mol-%) in 1 mL Chlorbenzol gelöst. Die Atmosphäre wurde durch CO ausgetauscht (freeze-pump-thaw, 3 Zyklen) und die Reaktionsmischung wurde für 17 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde über ein kurzes Kieselgel-Pad filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Es wurden 50 mg Acetat **245** (0.15 mmol, 75%) als gelber Feststoff erhalten.



245: $C_{19}H_{16}O_6$ (340.33 g/mol).

Ausbeute: 50 mg (0.15 mmol, 75%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.12 (SiO_2, Toluol/EtOAc 10:1).

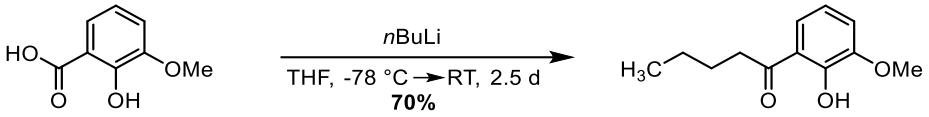
HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 341.10196; gefunden: 341.10173.
berechnet für $[M+Na]^+$: 363.08391; gefunden: 363.08363.

GC-MS (70 eV): τ_R = 12.56 min.
m/z (%) = 340 (4, $[M]^+$), 298 (100, $[M-COCH_2]^+$), 280 (45, $[M-AcOH]^+$), 269 (22), 252 (20), 251 (17), 250 (22), 139 (11).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.88 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.65 (dd, *J* = 8.4 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.61 (s, 1H, H-8), 7.31 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-2), 4.01 (s, 3H, H-16), 4.00 (s, 3H, H-15), 2.52 (s, 3H, H-19), 2.15 (s, 3H, H-17).

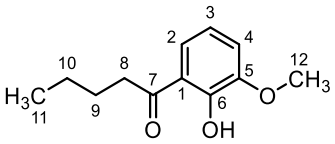
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 183.4 (C-6), 181.3 (C-13), 169.5 (C-18), 161.9 (C-9), 160.1 (C-1), 149.5 (C-11), 135.0 (C-5), 134.4 (C-3), 133.1 (C-7), 128.4 (C-10), 122.8 (C-14), 120.4 (C-12), 119.5 (C-4), 118.5 (C-2), 105.3 (C-8), 56.9 (C-15), 56.4 (C-16), 21.3 (C-19), 9.7 (C-17).

1-(2-Hydroxy-3-methoxyphenyl)pentan-1-on (254)



253 **254**

In Anlehnung an eine Vorschrift von *Rehbein et al.*[112] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 1.00 g 3-Methoxysalicylsäure (**253**, 5.95 mmol, 1.0 Äq.) in 30 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 7.7 mL *n*BuLi (2.34M in *n*-Hexan, 18 mmol, 3.0 Äq.) über 20 min zugetropft. Dann wurde für 2.5 d gerührt, während langsam auf RT erwärmt wurde. Der Ansatz wurde mit Eiswasser gequencht, mit Salzsäure (1M) angesäuert (ca. pH 2) und die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Es wurden 870 mg Phenol **254** (4.18 mmol, 70%) als gelber Feststoff erhalten.



254: $C_{12}H_{16}O_3$ (208.26 g/mol).

Ausbeute: 870 mg (4.18 mmol, 70%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.41 (SiO_2, cHex/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 46 – 48 °C.

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 209.11722; gefunden: 209.11739.
berechnet für $[M+Na]^+$: 231.09917; gefunden: 231.09907.

GC-MS (70 eV): τ_R = 8.38 min.
m/z (%) = 208 (26, $[M]^+$), 179 (32), 166 (15), 151 (100, $[M-C_4H_9]^+$), 108 (19), 91 (25), 77 (20), 55 (18).

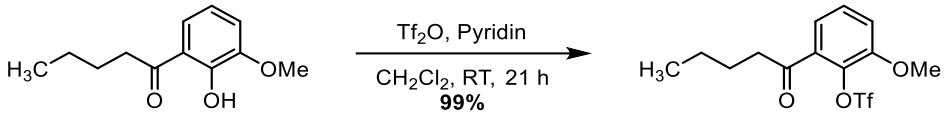
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 12.72 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H, *O*H), 7.37 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-2), 7.04 (dt, *J* = 8.0 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-4), 6.84 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-3), 3.90 (s, 3H, H-12), 2.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-8), 1.69 – 1.77 (m, 2H, H-9), 1.37 – 1.47 (m, 2H, H-10), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-12).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 207.5 (C-7), 153.1 (C-6), 149.2 (C-5), 121.3 (C-2), 119.5 (C-1), 118.3 (C-3), 116.9 (C-4), 56.3 (C-12), 38.6 (C-8), 26.7 (C-9), 22.5 (C-10), 14.0 (C-11).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2958 (w), 2935 (w), 2873 (w), 2838 (w), 1637 (s), 1588 (w), 1454 (s), 1436 (s), 1409 (w), 1364 (m), 1320 (m), 1275 (m), 1249 (s), 1219 (s), 1175 (w), 1130 (w), 1102 (w), 1080 (m), 1024 (s), 1000 (m), 933 (w), 905 (w), 831 (m), 773 (m), 755 (m), 733 (s), 677 (w), 619 (w), 595 (w), 560 (w).

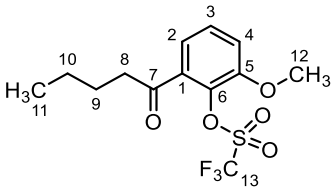
10.2 Synthesevorschriften

2-(1-Oxopentyl)-6-methoxyphenyl-triflat (255)



254 **255**

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 750 mg Phenol **254** (3.60 mmol, 1.0 Äq.) und 0.58 mL Pyridin (7.2 mmol, 2.0 Äq.) in 18 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 C gekühlt. Zu der Lösung wurden 0.79 mL Tf_2O (4.7 mmol, 1.3 Äq.) über 20 min zugetropft und es wurde auf RT erwärmt und für 21 h gerührt, bevor die Reaktionslösung durch Zugabe von Salzsäure (1M) gequencht wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde einmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde über ein kurzes Kieselgel-Pad filtriert. Es wurden 1.22 g Triflat **255** (3.58 mmol, 99%) als weiß-beiger Feststoff erhalten.



255: $C_{13}H_{15}O_5F_3S$ (340.31 g/mol).

Ausbeute: 1.22 g (3.58 mmol, 99%).

Habitus: Weiß-beiger Feststoff.

DC: R_f = 0.26 (SiO_2, cHex/EtOAc 6:1).

Schmelzpunkt: 57 – 60 °C.

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 341.06651; gefunden: 341.06638.
berechnet für $[M+Na]^+$: 363.04845; gefunden: 363.04809.

GC-MS (70 eV): τ_R = 8.58 min.
m/z (%) = 298 (27), 283 (37, $[M-C_4H_9]^+$), 207 (36, $[M-Tf]^+$), 165 (48), 151 (100), 150 (54), 137 (22), 122 (40), 107 (19), 69 (22, $[CF_3]^+$).

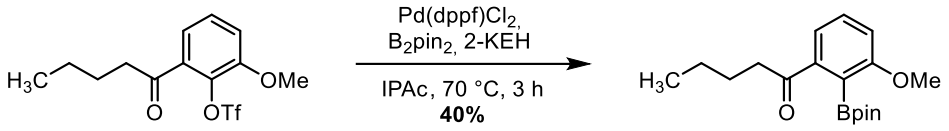
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 7.21 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-2), 7.16 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-4), 3.92 (s, 3H, H-12), 2.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-8), 1.61 – 1.73 (m, 2H, H-9), 1.30 – 1.43 (m, 2H, H-10), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-11).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 200.3 (C-7), 151.9 (C-5), 135.8 (C-6), 134.4 (C-1), 128.9 (C-3), 120.7 (C-2), 118.8 (q, *J* = 320 Hz, C-13), 115.9 (C-4), 56.5 (C-12), 41.9 (C-8), 26.1 (C-9), 22.4 (C-10), 14.0 (C-11).

^{19}F-NMR: ($CDCl_3$, 470 MHz) δ [ppm] = -73.4 (s, F-13).

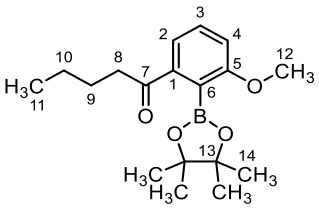
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2961 (w), 2938 (w), 2875 (w), 1698 (m), 1608 (w), 1578 (m), 1478 (m), 1457 (m), 1439 (m), 1420 (s), 1307 (m), 1246 (m), 1201 (s), 1136 (s), 1104 (m), 1078 (m), 1020 (m), 995 (m), 884 (s), 827 (w), 781 (s), 759 (s), 715 (w), 617 (m), 602 (m), 516 (m).

2-(1-Oxopentyl)-6-methoxyphenylboronsäure-pinakolester (256)



255 **256**

In einem ausgeheizten Dreihalskolben unter Argon-Atmosphäre wurde eine Lösung von 170 mg Triflat **255** (0.5 mmol, 1.0 Äq.), 190 mg B_2pin_2 (0.75 mmol, 1.5 Äq.), und 228 mg Kalium 2-Ethylhexanoat (1.25 mmol, 2.5 Äq.) und 18 mg $Pd(dppf)Cl_2$ (0.025 mmol, 5 mol-%) in 2.5 mL Isopropylacetat für 10 min mit Argon entgast. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei 70 °C gerührt und nach Abkühlen auf RT wurde die org. Phase über ein kurzes Kieselgel-Pad filtriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 6:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **256** wurde in einer Ausbeute von 75 mg (0.20 mmol, 40%) als gelbes Öl erhalten.



256: $C_{18}H_{27}BO_4$ (318.22 g/mol).

Ausbeute: 75 mg (0.20 mmol, 40%).

Habitus: Gelbes Öl.

DC: R_f = 0.10 (SiO_2, cHex/EtOAc 8:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M-CH_3]^+$: 303.17622; gefunden: 303.17596.

GC-MS (70 eV): τ_R = 9.93 min.
m/z (%) = 303 (25, $[M-CH_3]^+$), 261 (18, $[M-C_4H_9]$), 260 (100), 217 (66), 177 (24), 83 (15), 69 (13), 57 (21).

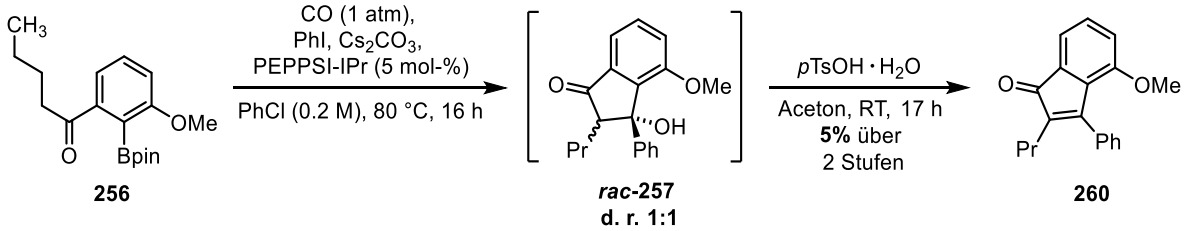
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.43 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.9 Hz, 1H, H-3), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4), 3.79 (s, 3H, H-12), 2.84 – 2.95 (m, 2H, H-8), 1.64,– 1.74 (m, 2H, H-9), 1.44 (s, 12H, H-14), 1.35 – 1.43 (m, 2H, H-10), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-11).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 201.5 (C-7), 163.1 (C-5), 141.6 (C-1), 130.4 (C-3), 120.5 (C-2), 114.7 (C-4), 83.7 (2C, C-13), 55.8 (C-12), 37.6 (C-8), 26.5 (C-9), 25.0 (4C, C-14), 22.5 (C-10), 14.0 (C-11).

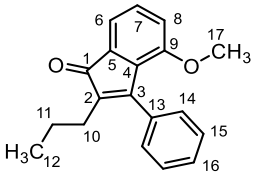
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960 (w), 2934 (w), 2873 (w), 1708 (w), 1676 (m), 1595 (m), 1572 (w), 1463 (s), 1436 (m), 1370 (s), 1331 (s), 1297 (s), 1256 (s), 1215 (m), 1146 (s), 1091 (m), 1051 (s), 1025 (s), 1001 (m), 983 (m), 963 (m), 916 (w), 859 (s), 782 (m), 733 (s), 674 (m), 649 (m), 579 (w).

C-6 konnte auf Grund der ^{13}C-^{11}B Kopplung nicht im ^{13}C-NMR gefunden werden.

4-Methoxy-3-phenyl-2-propyl-1*H*-inden-1-on (260)



In einem *Schlenk*-Kolben wurden 95 mg Boronsäureester **256** (0.30 mmol, 1.0 Äq.), 40 µL Iodbenzol (0.36 mmol, 1.2 Äq.), 293 mg Cs_2CO_3 (0.90 mmol, 3.0 Äq.) und 6 mg PEPPSI-*i*Pr (0.009 mmol, 3 mol-%) in 1.5 mL Chlorbenzol gelöst. Die Atmosphäre wurde durch CO ausgetauscht (freeze-pump-thaw, 2 Zyklen) und der Ansatz wurde für 16 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde über ein kurzes Kieselgel-Pad filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 6:1) aufgereinigt. Es wurden 15 mg Aldol-Intermediat ***rac*-257** in 0.5 mL Aceton gelöst, mit 20 mg *p*TsOH·H_2O (0.11 mmol, 35 mol-%) versetzt und für 17 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 8:1) aufgereinigt. Es wurden 4 mg Produkt **260** (0.015 mmol, 5% über 2 Stufen) als orangener Feststoff erhalten.



260: $C_{19}H_{18}O_2$ (278.13 g/mol).

Ausbeute: 4 mg (0.015 mmol, 5% über 2 Stufen).

Habitus: Orangener Feststoff.

DC: R_f = 0.43 (cHex/EtOAc 8:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 278.1301; gefunden: 278.1303.

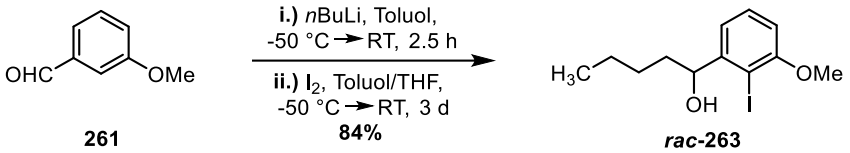
GC-MS (70 eV): τ_R = 10.00 min.
m/z (%) = 278 (99, $[M]^+$), 263 (22, $[M-CH_3]^+$), 249 (100, $[M-CHO]^+$), 235 (20, $[M-C_3H_7]^+$), 234 (24), 189 (33), 178 (18), 152 (14), 77 (12, $[Ph]^+$).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.34 – 7.43 (m, 5H, H-13, H-14, H-15), 7.18 (dd, *J* = 8.1 Hz, 7.0 Hz, 1H, H-7), 7.14 (dd, *J* = 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-6), 6.91 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-8), 3.54 (s, 3H, H-17), 2.13 – 2.20 (m, 2H, H-10), 1.39 – 1.49 (m, 2H, H-11), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-12).

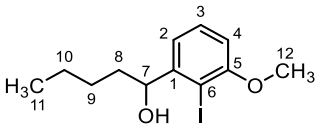
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 198.5 (C-1), 156.7 (C-3), 153.4 (C-9), 135.2 (C-2), 135.1 (C-13), 133.0 (C-5), 130.9 (C-4), 130.3 (C-7), 128.3 (C-16), 128.0 (C-14/C-15), 127.7 (C-14/C-15), 119.7 (C-8), 115.8 (C-6), 55.8 (C-17), 25.2 (C-10), 22.8 (C-11), 14.3 (C-12).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956 (m), 2934 (w), 2871 (w), 2838 (w), 1700 (s), 1606 (m), 1477 (m), 1457 (m), 1441 (m), 1356 (m), 1333 (m), 1266 (s), 1237 (m), 1175 (m), 1151 (m), 1075 (m), 1051 (m), 1029 (m), 973 (m), 930 (w), 899 (w), 806 (w), 788 (m), 753 (s), 699 (s), 622 (w), 525 (w).

1-(2-Iodo-3-methoxyphenyl)pentan-1-ol (*rac*-263)



In Anlehnung an eine Vorschrift von *N. Hülsken*[45] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 408 mg 3-Methoxybenzaldehyd (**261**, 3.00 mmol, 1.0 Äq.) in 30 mL abs. Toluol gelöst und auf -50 °C gekühlt. Dazu wurden tropfenweise 3.3 mL *n*BuLi (2.7 M in *n*-Hexan, 9.0 mmol, 3.0 Äq.) gegeben. Es wurde für 15 min bei -50 °C und für 2 h bei RT gerührt, bevor erneut auf -50 °C gekühlt und mit 7.5 mL abs. THF verdünnt wurde. Es wurde eine Lösung von 2.28 g Iod (9.00 mmol, 3.0 Äq.) in 11 mL abs. THF zugetropft, auf RT erwärmt und für 3 d gerührt. Der Ansatz wurde mit 60 mL wässriger ges. NH_4Cl-Lösung gequencht, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. $Na_2S_2O_3$-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 8:1 → cHex/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Es wurden 808 mg Produkt ***rac*-263** (2.52 mmol, 84%) als gelbes Öl erhalten.



rac-263: $C_{12}H_{17}IO_2$ (320.17 g/mol).

Ausbeute: 808 mg (2.52 mmol, 84%).

Habitus: Gelbes Öl.

DC: R_f = 0.10 (SiO_2, cHex/EtOAc 8:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 320.02677; gefunden: 320.02686.

GC-MS (70 eV): τ_R = 9.33 min.
m/z (%) = 320 (20, $[M]^+$), 263 (100, $[M-C_4H_9]^+$), 176 (51), 161 (33), 147 (70), 136 (72), 128 (89, $[HI]^+$), 108 (79), 91 (76), 77 (57).

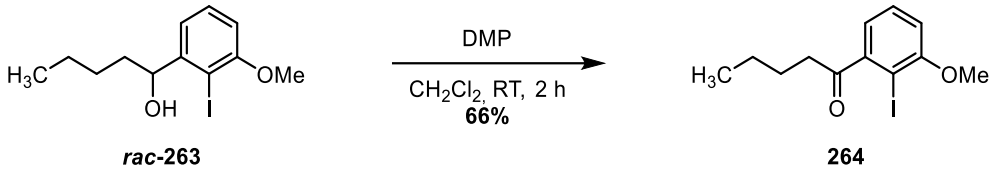
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3), 7.14 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-2), 6.74 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-4), 5.03 (dd, *J* = 8.5 Hz, 3.9 Hz, 1H, H-7), 3.89 (s, 3H, H-12), 2.51 (s, 1H, O*H*), 1.70 – 1.77 (m, 1H, H-8a), 1.54 – 1.62 (m, 1H, H-8b), 1.44 – 1.51 (m, 1H, H-9a), 1.31 – 1.43 (m, 3H, H-9b, H-10), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-11).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 157.7 (C-5), 148.9 (C-1), 129.3 (C-3), 119.3 (C-2), 109.8 (C-4), 90.3 (C-6), 77.5 (C-7), 56.6 (C-12), 37.5 (C-8), 28.1 (C-9), 22.6 (C-10), 14.1 (C-11).

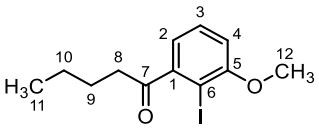
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3351 (br w), 3067 (w), 3004 (w), 2954 (m), 2932 (m), 2858 (m), 2837 (m), 1920 (w), 1706 (w), 1587 (w), 1566 (m), 1463 (s), 1425 (m), 1378 (w), 1261 (s), 1184 (w), 1150 (w), 1098 (m), 1061 (m), 1008 (s), 913 (w), 868 (w), 781 (s), 763 (m), 731 (m), 715 (m), 665 (m), 647 (w), 617 (w), 592 (m), 533 (w).

10.2 Synthesevorschriften

1-(2-Iodo-3-methoxyphenyl)pentan-1-on (264)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 5.15 g Benzylalkohol **263** (15.0 mmol, 1.0 Äq.) in 120 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit 7.63 g DMP (18.0 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei RT gerührt und anschließend mit wässriger ges. Na_2SO_3-Lösung gequencht. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 8:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **264** wurde in einer Ausbeute von 3.14 g (9.87 mmol, 66%) erhalten.



264: $C_{12}H_{15}IO_2$ (318.15 g/mol).

Ausbeute: 3.14 g (9.87 mmol, 66%).

Habitus: Braunes Öl.

DC: R_f = 0.13 (SiO_2, cHex/EtOAc 10:1).

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 319.01895; gefunden: 319.01869.
berechnet für $[M+Na]^+$: 341.00089; gefunden: 341.00053.

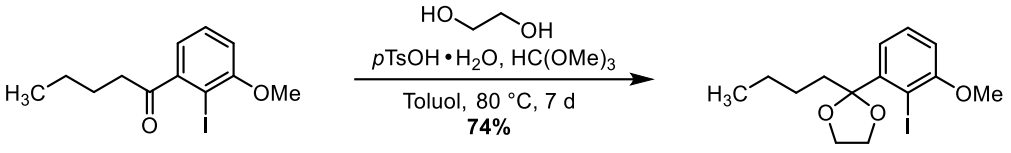
GC-MS (70 eV): τ_R = 9.10 min.
m/z (%) = 318 (14, $[M]^+$), 276 (31), 261 (100, $[M-C_4H_9]^+$), 218 (11), 203 (16), 135 (12).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.33 (dd, *J* = 8.2 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-3), 6.84 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-4), 6.82 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-2), 3.90 (s, 3H, H-12), 2.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-8), 1.67 – 1.73 (m, 2H, H-9), 1.37 – 1.44 (m, 2H, H-10), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-11).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 206.5 (C-7), 158.3 (C-5), 148.6 (C-1), 129.8 (C-3), 119.2 (C-2), 111.7 (C-4), 83.1 (C-6), 56.8 (C-12), 42.6 (C-8), 26.1 (C-9), 22.4 (C-10), 14.0 (C-11).

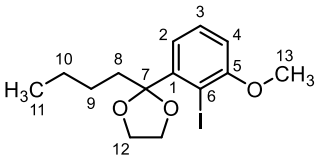
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3068 (w), 3007 (w), 2957 (m), 2932 (m), 2871 (m), 2840 (m), 1698 (s), 1562 (m), 1463 (m), 1417 (m), 1379 (w), 1343 (w), 1293 (m), 1264 (s), 1224 (w), 1185 (w), 1122 (w), 1091 (w), 1072 (m), 1024 (m), 1010 (m), 989 (m), 911 (w), 858 (w), 841 (w), 823 (w), 780 (m), 762 (m), 730 (m), 717 (m), 671 (w), 648 (w), 596 (m), 559 (w).

2-Butyl-2-(2-iodo-3-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (265)



264 **265**

1.59 g Keton **264** (5.00 mmol, 1.0 Äq.), 1.40 mL Ethylenglykol (25.0 mmol, 5.0 Äq.), 1.37 mL Trimethylorthoformiat (12.5 mmol, 2.5 Äq.) und 95 mg *p*TsOH·H_2O (0.50 mmol, 10 mol-%) wurden in 25 mL Toluol gelöst. Die Reaktionslösung wurde für 5 d bei 80 °C gerührt, bevor weitere 0.80 mL Ethylenglykol (14 mmol, 2.8 Äq.) und 0.80 mL Trimethylorthoformiat (7.3 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben wurden. Nach 1 d bei 80 °C wurden 160 mg *p*TsOH·H_2O (0.84 mmol, 17 mol-%) und 1.0 mL Trimethylorthoformiat (9.1 mmol, 1.8 Äq.) zugegeben und für einen weiteren Tag bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit EtOAc verdünnt und die org. Phase wurde dreimal mit wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 20:1) aufgereinigt. Es wurden 1.34 g Ketal **265** (3.70 mmol, 74%) als leicht gelbliches Öl erhalten.



265: $C_{14}H_{19}IO_3$ (362.21 g/mol).

Ausbeute: 1.34 g (3.70 mmol, 74%).

Habitus: Leicht gelbliches Öl.

DC: R_f = 0.39 (SiO_2, cHex/EtOAc 15:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M\text{-}OMe]^+$: 331.01895; gefunden: 331.01865.
berechnet für $[M\text{-}C_4H_9]^+$: 304.96747; gefunden: 304.966661.

GC-MS (70 eV): τ_R = 9.63 min.
m/z (%) = 305 (100, $[C_4H_9M\text{-}C_4H_9]^+$), 261 (36), 203 (18), 135 (57), 129 (48, $[C_7H_{13}O_2]^+$), 107 (31), 77 (66), 63 (48).

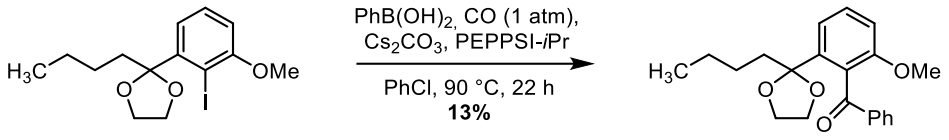
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.25 – 7.26 (m, 2H, H-2, H-4), 6.78 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.99 – 4.03 (m, 2H, H-12a), 3.89 (s, 3H, H-13), 3.69 – 3.73 (m, 2H, H-12b), 2.14 – 2.21 (m, 2H, H-8), 1.22 – 1.39 (m, 4H, H-9, H-10), 0.86 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-11).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 158.7 (C-5), 145.8 (C-1), 128.9 (C-2/C-4), 121.1 (C-2/C-4), 110.8 (C-7), 110.6 (C-3), 86.9 (C-6), 64.1 (C-12), 56.9 (C-13), 37.3 (C-8), 25.7 (C-9), 22.9 (C-10), 14.2 (C-11).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955 (m), 2932 (w), 2872 (w), 2836 (w), 1737 (w), 1583 (w), 1564 (m), 1459 (s), 1436 (w), 1412 (m), 1377 (w), 1341 (w), 1282 (s), 1258 (s), 1217 (m), 1182 (m), 1169 (m), 1117 (w), 1037 (s), 1012 (s), 975 (s), 948 (m), 890 (w), 832 (m), 783 (s), 763 (m), 722 (m), 696 (w), 676 (w), 648 (w), 587 (w), 536 (w).

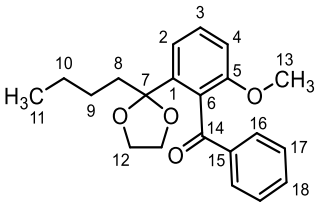
10.2 Synthesevorschriften

(2-(2-Butyl-1,3-dioxolan-2-yl)-6-methoxyphenyl)(phenyl)methanon (267)



265 **267**

In einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 181 mg Aryliodid **265** (0.50 mmol, 1.0 Äq.), 122 mg Phenylboronsäure (1.00 mmol, 2.0 Äq.), 489 mg Cs_2CO_3 (1.50 mmol, 1.0 Äq.) und 10 mg PEPPSI-*i*Pr (0.015 mmol, 3 mol-%) in 2.5 ml Chlorbenzol gelöst und die Atmosphäre wurde durch CO ausgetauscht (freeze-pump-thaw, 3 Zyklen). Der Ansatz wurde für 22 h auf 90 °C erhitzt und nach Abkühlen auf RT über ein kurzes Kieselgel-Pad filtriert. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (cHex/EtOAc 15:1) aufgereinigt. Es wurden 22 mg Benzophenon **267** (0.065 mmol, 13%) in Form eines farblosen Öls erhalten.



267: $C_{21}H_{24}O_4$ (340.42 g/mol).

Ausbeute: 22 mg (0.065 mmol, 13%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.15 (SiO_2, cHex/EtOAc 15:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 340.1669; gefunden: 340.1663.

GC-MS (70 eV): τ_R = 10.78 min.
m/z (%) = 283 (100, $[M-C_4H_9]^+$), 239 (15), 177 (16), 152 (13), 129 (18, $[C_7H_{13}O_2]^+$), 105 (62, $[PhCO]^+$), 77 (48, $[Ph]^+$).

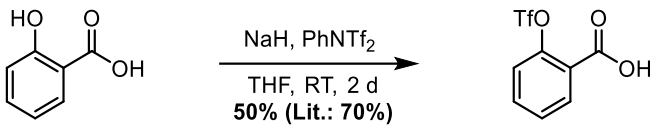
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.73 – 7.77 (m, 2H, H-16), 7.49 (ddt, *J* = 7.8 Hz, 6.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-18), 7.35 – 7.42 (m, 3H, H-3, H-17), 7.12 (dd, J = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-2), 6.90 (dd, *J* = 8.3 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-4), 3.77 – 3.85 (m, 1H, H-12), 3.68 (s, 3H, H-13), 3.64 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-12), 3.57 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-12'), 3.16 (td, *J* = 7.2 Hz, 5.6 Hz, 1H, H-12'), 1.82 – 1.94 (m, 2H, H-8), 1.16 – 1.32 (m, 4H, H-9, H-10), 0.81 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-11).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 197.2 (C-14), 156.8 (C-5), 143.6 (C-1), 138.6 (C-15), 132.4 (C-18), 129.7 (C-3), 128.8 (C-16), 128.3 (C-17), 127.6 (C-6), 119.5 (C-2), 110.6 (C-7), 110.4 (C-4), 64.8 (C-12), 64.4 (C-12'), 56.0 (C-13), 40.9 (C-8), 25.5 (C-9), 22.8 (C-10), 14.1 (C-11).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3063 (w), 2956 (m), 2930 (w), 2872 (w), 2839 (w), 2249 (w), 1672 (s), 1597 (m), 1580 (m), 1464 (m), 1434 (m), 1378 (w), 1342 (w), 1310 (m), 1265 (s), 1189 (m), 1144 (m), 1117 (w), 1084 (m), 1040 (s), 983 (m), 948 (m), 929 (s), 909 (s), 843 (m), 800 (m), 788 (m), 766 (m), 730 (s), 707 (s), 689 (m), 653 (m), 604 (w), 573 (m), 531 (m).

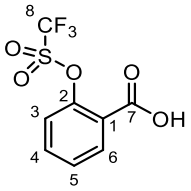
10.2.2 Strategie B: Intramolekulare Kupplungen

2-((Trifluormethansulfonyl)oxy)benzoesäure (271)



270 **271**

Nach einer Vorschrift von *Kraus et al.*[113] wurde in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre eine Lösung von 7.00 g Salicylsäure (**270**, 50.4 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL abs. THF portionsweise mit 4.06 g NaH (60 wt-% in Mineralöl, 102 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Nach Ende der Gasentwicklung wurden 19.8 g $PhNTf_2$ (55.4 mmol, 1.1 Äq.) in 100 mL abs. THF zugegeben. Es wurde für 19 h bei RT gerührt, bevor 1.09 g NaH (60 wt-% in Mineralöl, 27 mmol, 0.5 Äq.) und 4.93 g $PhNTf_2$ (13.8 mmol, 0.3 Äq.) zugegeben wurden und für weitere 24 h gerührt wurde. Der Ansatz wurde mit wässriger ges. NH_4Cl-Lösung gequencht und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 100 mL EtOAc aufgenommen und mit 100 mL Salzsäure (1M) gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 9:1 → 2:1 + 10% AcOH) aufgereinigt. Es wurden 6.78 g Triflat **271** (25.1 mmol, 50%, Lit.[113]: 70%) als weißer Feststoff erhalten.



271: $C_8H_5O_5F_3S$ (270.18 g/mol).

Ausbeute: 6.78 g (25.1 mmol, 50%, Lit.[113]: 70%).

Habitus: Weißer Feststoff.

DC: R_f = 0.20 (SiO_2, cHex/EtOAc 9:1 + 10% AcOH).

Schmelzpunkt: 116 – 118 °C (Lit.[178]: 114 – 116 °C).

^{1}H-NMR: (DMSO-d_6, 500 MHz) δ [ppm] = 13.84 (s, 1H, *O*H), 8.06 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.79 (td, *J* = 7.9 Hz, 1.9 Hz, 1H, H-4), 7.62 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3).

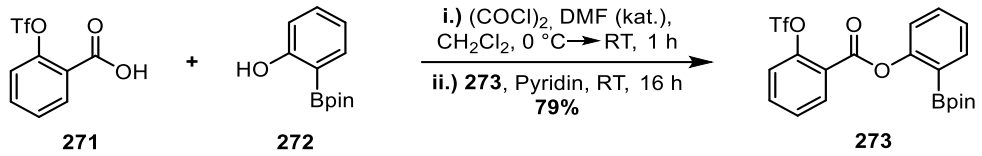
^{13}C-NMR: (DMSO-d_6, 100 MHz) δ [ppm] = 164.7 (C-7), 147.8 (C-2), 134.8 (C-4), 132.5 (C-5), 129.2 (C-6), 124.9 (C-1), 122.8 (C-3), 118.3 (q, *J* = 321 Hz, C-8).

^{19}F-NMR: (DMSO-d_6, 376 MHz) δ [ppm] = -73.4 (s, F-8).

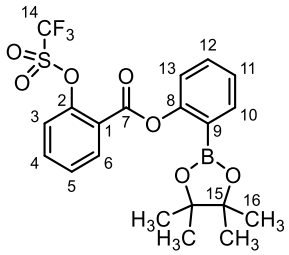
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3046 (w), 2874 (w), 2670 (w), 2546 (w), 1699 (s), 1608 (m), 1491 (m), 1415 (s), 1200 (s), 1135 (s), 1076 (s), 885 (s), 799 (m), 768 (s), 594 (s), 519 (m).

10.2 Synthesevorschriften

2-((Trifluormethansulfonyl)oxy)benzoesäure-2-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylester (273)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 1.89 g Carbonsäure **271** (7.00 mmol, 1.0 Äq.) in 18 mL abs. CH_2Cl_2 suspendiert, mit 5 Tropfen abs. DMF versetzt und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit 0.78 mL Oxalylchlorid (9.1 mmol, 1.3 Äq.) versetzt, langsam auf RT erwärmt und für insgesamt 1 h gerührt, bevor das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter Argon-Atmosphäre in 10 mL abs. Pyridin suspendiert, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 1.85 g Phenol **272** (8.40 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Nach Erwärmen auf RT wurde für 16 h gerührt, bevor die Reaktionsmischung durch Zugabe von Salzsäure (1M) gequencht wurde. Die wässrige Phase wurde zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 7:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **273** wurde in einer Ausbeute von 2.62 g (5.55 mmol, 79%) als weißer Feststoff erhalten.



273: $C_{20}H_{20}BO_7F_3S$ (472.24 g/mol).

Ausbeute: 2.62 g (5.55 mmol, 79%).

Habitus: Weißer Feststoff.

DC: R_f = 0.30 (SiO_2, cHex/EtOAc 6:1).

Schmelzpunkt: 97 – 99 °C.

HR-MS (EI): berechnet für $[M-CH_3]^+$: 457.07347; gefunden: 457.07265.

GC-MS (70 eV): τ_R = 10.64 min.
m/z (%) = 457 (6, $[M-CH_3]^+$), 414 (43, $[M-C_3H_6O]^+$), 281 (43), 253 (100, $[C_8H_4O_4F_3S]^+$), 242 (17), 120 (49).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.42 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.87 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-10), 7.69 (td, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H-4), 7.51 – 7.57 (m, 2H, H-5, H-12), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3), 7.30 (td, *J* = 7.4 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-11), 7.19 (dd, *J* = 8.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-13), 1.18 (s, 12H, H-16).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 162.9 (C-7), 155.5 (C-8), 148.7 (C-2), 136.9 (C-10), 134.3 (C-4), 133.7 (C-6), 133.0 (C-12), 128.2 (C-5), 126.1 (C-11), 124.9 (C-1), 122.8 (C-3), 122.1 (C-13), 118.8 (q, *J* =

320.6 Hz, C-14). 83.9 (C-15), 24.8 (C-16).

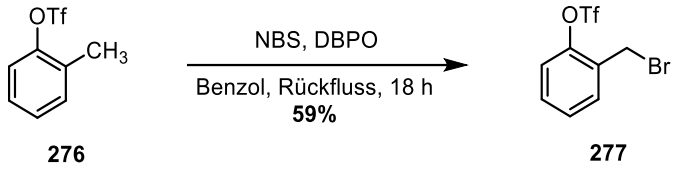
^{19}F-NMR: ($CDCl_3$, 376 MHz) δ [ppm] = -73.3 (s, F-14).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2981 (w), 1747 (s), 1609 (m), 1571 (w), 1484 (w), 1444 (m), 1425 (s), 1389 (m), 1353 (s), 1337 (m), 1265 (m), 1247 (s), 1214 (s), 1190 (s), 1138 (s), 1115 (m), 1071 (m), 1055 (s), 962 (w), 901 (s), 886 (s), 858 (m), 840 (m), 802 (m), 791 (s),771 (m), 759 (s), 745 (m), 671 (m), 661 (m), 655 (m), 618 (m), 601 (m), 591 (s), 570 (m), 528 (m), 472 (w), 421 (w).

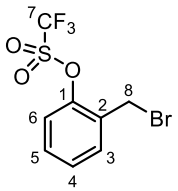
C-6 konnte auf Grund der ^{13}C-^{11}B Kopplung nicht im ^{13}C-NMR gefunden werden.

10.2 Synthesevorschriften

2-(Bromomethyl)phenyl-triflat (277)



In einem Rundkolben wurden 7.67 g Triflat **276** (31.9 mmol, 1.0 Äq.), 6.81 g NBS (38.3 mmol, 1.2 Äq.) und 2.06 DBPO (75 wt-% in H_2O, 6.38 mmol, 20 mol-%) in 130 mL Benzol gelöst. Der Reaktionsansatz wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatograpisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 40:1) aufgereinigt. Es wurden 5.90 g der Titelverbindung **277** (18.5 mmol, 59%) als gelbes Öl erhalten.



277: $C_8H_6BrF_3O_3S$ (319.09 g/mol).

Ausbeute: 5.90 g (18.5 mmol, 59%).

Habitus: Gelbes Öl.

DC: R_f = 0.56 (SiO_2, cHex).

GC-MS (70 eV): τ_R =6.19 min.
m/z (%) = 319 (2, $[M]^+$), 317 (2, $[M]^+$), 239 (100, $[M\text{-}Br]^+$), 109 (54), 106 (22), 78 (54), 69 (19, $[CF_3]^+$).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.55 (dd, *J* = 7.4 Hz, 2.1 Hz, 1H, H-3), 7.36 – 7.44 (m, 2H, H-4, H-5), 7.33 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-6), 4.53 (s, 2H, H-8).

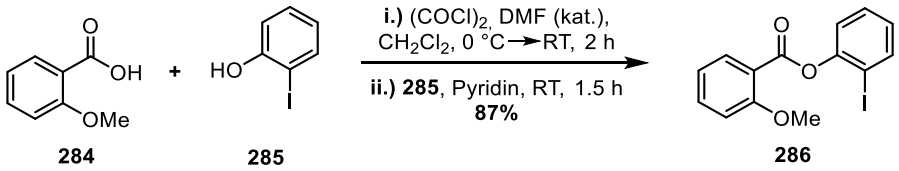
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 147.3 (C-1) 132.4 (C-3), 130.9 (C-2), 130.7 (C-4), 128.9 (C-5), 121.9 (C-6), 118.7 (q, *J* = 320 Hz, C-7), 25.7 (C-8).

^{19}F-NMR: ($CDCl_3$, 376 MHz) δ [ppm] = -73.6 (F-7).

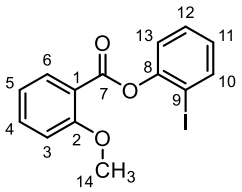
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2985 (w), 1735 (w), 1491 (w), 1456 (w), 1420 (s), 1289 (w), 1250 (m), 1210 (s), 1135 (s), 1076 (s), 1040 (w), 898 (s), 860 (m), 809 (s), 764 (s), 716 (m), 647 (m), 608 (m), 600 (m), 573 (m), 573 (m), 519 (m).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[179]

2-Methoxybenzoesäure-2-iodphenylester (286)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 2.00 g Carbonsäure **284** (13.1 mmol, 1.3 Äq.) in 30 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit 15 Tropfen abs. DMF versetzt und auf 0 °C gekühlt. Der Ansatz wurde tropfenweise mit 1.9 mL Oxalylchlorid (22 mmol, 2.2 Äq.) versetzt, langsam auf RT erwärmt und für insgesamt 2 h gerührt, bevor das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter Argon-Atmosphäre in 20 mL abs. Pyridin suspendiert und mit 2.22 g 2-Iodphenol (**285**, 10.1 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Es wurde für 1.5 h bei RT gerührt, bevor der Ansatz mit Salzsäure (1M) gequencht und zweimal mit MTBE extrahiert wurde. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Es wurden 3.12 g Produkt **286** (8.81 mmol, 87%) als weißer Feststoff erhalten.

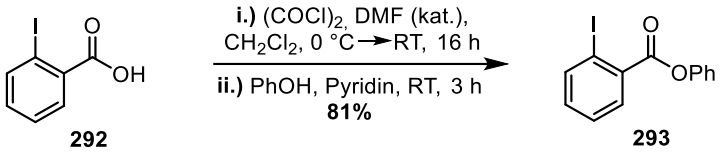


286: $C_{14}H_{11}IO_3$ (354.14 g/mol).
Ausbeute: 3.12 g (8.81 mmol, 87%).
Habitus: Weißer Feststoff.
Schmelzpunkt: 68 – 70 °C (Lit.[180]: 67.5 – 69.5 °C).
DC: R_f = 0.23 (SiO_2, cHex/EtOAc 10:1).
GC-MS (70 eV): τ_R = 10.27 min.
m/z (%) = 354 (2, $[M]^+$), 135 $[M-C_6H_4IO]^+$), 92 (43), 77 (57, $[Ph]^+$), 63 (25).
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.23 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.9 Hz, 1H, H-6), 7.87 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-10), 7.57 (ddd, *J* = 9.0 Hz, 7.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.40 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-12), 7.26 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-13), 7.08 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-5), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-3), 7.00 (td, J = 7.6 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-11), 3.95 (s, 3H, H-14).
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz) δ [ppm] = 163.1 (C-7), 160.3 (C-2), 151.5 (C-8), 139.5 (C-10), 134.8 (C-4), 132.8 (C-6), 129.4 (C-12), 127.6 (C-11), 123.6 (C-13), 120.3 (C-5), 118.5 (C-1), 112.4 (C-3), 90.7 (C-9), 56.1 (C-14).
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3010 (w), 2977 (w), 2943 (w), 2841 (w), 1736 (s), 1601 (w), 1575 (w), 1491 (m), 1462 (m), 1435 (w), 1286 (w), 1262 (m), 1227 (m), 1197 (s), 1182 (m), 1167 (m), 1139 (m), 1116 (w), 1054 (w), 1024 (s), 1009 (s), 952 (w), 876 (w), 844(m), 759 (s), 664 (m), 644 (m), 603 (w), 563 (w), 530 (w).

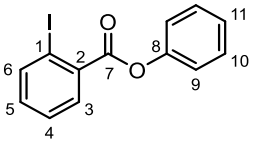
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[181]

10.2 Synthesevorschriften

Iodobenzoesäure-phenylester (293)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 2.48 g Carbonsäure **292** (10.0 mmol, 1.1 Äq.) in 23 mL abs. CH_2Cl_2 suspendiert, mit 5 Tropfen abs. DMF versetzt und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1.1 mL Oxalylchlorid (13 mmol, 1.4 Äq.) versetzt, langsam auf RT erwärmt und für insgesamt 16 h gerührt, bevor das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter Argon-Atmosphäre in 10 mL abs. Pyridin suspendiert und mit 880 mg Phenol (9.35 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Es wurde für 3 h bei RT gerührt, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde und der Rückstand in Salzsäure (1M) aufgenommen wurde. Es wurde zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 9:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **293** wurde in einer Ausbeute von 2.46 g (7.59 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.



293: $C_{13}H_9O_2I$ (324.12 g/mol).

Ausbeute: 2.46 g (7.59 mmol, 81%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.40 (SiO_2, cHex/EtOAc 9:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 9.44 min.
m/z (%) = 324 (6, $[M]^+$), 231 (100, $[M-C_6H_5O]^+$), 203 (16, $[C_6H_4I]^+$), 196 (4), 154 (7), 105 (27), 76 (18).

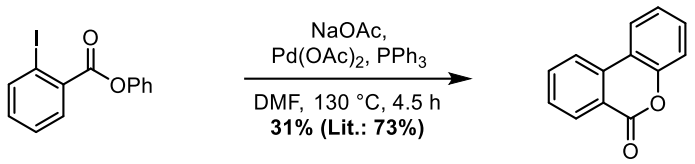
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.06 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-6), 8.03 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 7.47 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-4), 7.41 – 7.45 (m, 2H, H-10), 7.24 – 7.30 (m, 3H, H-9, H-11), 7.21 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-5).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 165.0 (C-7), 150.8 (C-8), 141.8 (C-6), 134.3 (C-2), 133.3 (C-5), 131.6 (C-3), 129.7 (2C, C-10), 128.2 (C-4), 126.3 (C-11), 121.7 (2C, C-9), 94.7 (C-1).

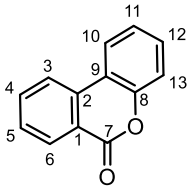
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064 (w), 1741 (s), 1582 (m), 1562 (w), 1487 (m), 1462 (m), 1428 (m), 1281 (s), 1240 (s), 1189 (s), 1161 (s), 1128 (m), 1077 (s), 1039 (m), 1014 (s), 1001 (m), 914 (m), 855 (w), 815 (w), 782 (w), 737 (s), 695 (m), 686 (m), 639 (m), 581 (w), 511 (w).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[182]

6*H*-Dibenzo[*b,d*]pyran-6-on (294)



Basierend auf einer Vorschrift von *Harayama et al.*[117] wurden in einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 324 mg **293** (1.00 mmol, 1.0 Äq.) und 272 mg $NaOAc \cdot 3H_2O$ (2.00 mmol, 2.0 Äq.) in 10 mL DMF suspendiert und für 10 min entgast. Anschließend wurden 22 mg $Pd(OAc)_2$ (0.10 mmol, 10 mol-%) und 52 mg Triphenylphosphin (0.20 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 4.5 h bei 130 °C gerührt. Anschließend wurde über ein kurzes Kieselgel-Pad filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **294** wurde in einer Ausbeute von 60 mg (0.31 mmol, 31%, Lit.[117]: 73%) als weißer Feststoff erhalten.



294: $C_{13}H_8O_2$ (196.21 g/mol).

Ausbeute: 60 mg (0.31 mmol, 31%, Lit.[117]: 73%).

Habitus: Weißer Feststoff.

DC: R_f = 0.22 (SiO_2, cHex/EtOAc 10:1).

Schmelzpunkt: 94 – 95 °C (Lit.[117]: 92 – 94 °C).

GC-MS (70 eV): τ_R = 9.07 min.
m/z (%) = 196 (100, $[M]^+$), 168 (40, $[M\text{-}CO]^+$), 139 (37), 69 (9).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.41 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-6), 8.13 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-3), 8.07 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-10), 7.83 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-4), 7.59 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.4 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.49 (ddd, *J* = 8.5 Hz, 7.2 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-12), 7.37 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-13), 7.34 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-11).

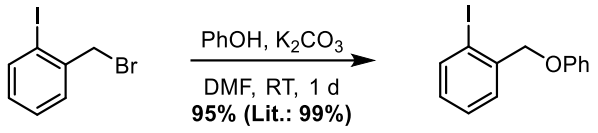
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 161.3 (C-7), 151.4 (C-8), 135.0 (C-4), 134.9 (C-2), 130.7 (C-6), 130.6 (C-12), 129.0 (C-5), 124.7 (C-11), 122.9 (C-10), 121.8 (C-3), 121.4 (C-1), 118.2 (C-9), 117.9 (C-13).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3067 (w), 3033 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1726 (s), 1606 (m), 1567 (m), 1505 (w), 1483 (m), 1455 (m), 1321 (w), 1303 (m), 1264 (m), 1237 (m), 1204 (m), 1158 (w), 1127 (w), 1092 (m), 1077 (s), 1032 (m), 1008 (m),958 (w), 852 (w), 788 (w), 744 (s), 719 (s), 681 (s), 660 (m), 626 (m), 608 (w), 561 (w), 496 (w), 439 (m), 430 (w), 412 (w).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[182]

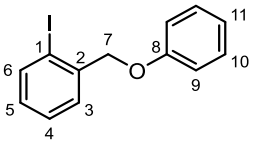
10.2 Synthesevorschriften

1-Iod-2-(phenoxymethyl)benzol (298)



297 **298**

Basierend auf einer Vorschrift von *Kang et al.*[119] wurden 2.07 g 2-(Brommethyl)-1-Iodbenzol (**297**, 7.00 mmol, 1.0 Äq.) und 668 mg Phenol (7.10 mmol, 1.0 Äq.) in 30 mL DMF gelöst und mit 1.16 g K_2CO_3 (8.40 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 1 d bei RT gerührt, anschließend mit MTBE verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **298** konnte in einer Ausbeute von 2.07 g (6.67 mmol, 95%, Lit.[119]: 99%) gewonnen werden und wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.



298: $C_{13}H_{11}OI$ (310.13 g/mol).

Ausbeute: 2.07 g (6.67 mmol, 95%, Lit.[119]: 99%).

Habitus: Leicht gelblicher Feststoff.

DC: R_f = 0.48 (SiO_2, cHex/EtOAc 20:1).

Schmelzpunkt: 44 – 45 °C (Lit.[183]: 50 – 52 °C).

GC-MS (70 eV): τ_R = 9.10 min.
m/z (%) = 310 (35, $[M]^+$), 217 (100, $[M-C_6H_5O]^+$), 183 (19, $[M-I]^+$), 90 (58), 89 (37), 63 (15).

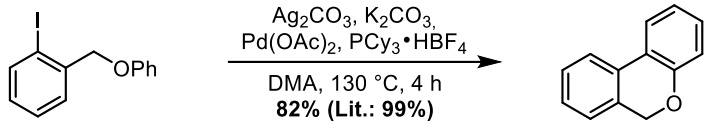
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.87 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.51 – 7.54 (m, 1H, H-3), 7.37 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-4), 7.30 – 7.34 (m, 2H, H-10), 7.03 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-5), 6.98 – 7.01 (m, 3H, H-9, H-11), 5.06 (s, 2H, H-7).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 158.4 (C-8), 139.3 (C-6), 139.2 (C-2), 129.6 (C-10), 129.5 (C-5), 128.7 (C-3), 128.4 (C-4), 121.2 (C-11), 115.0 (C-9), 97.1 (C-1), 73.9 (C-7).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062 (w), 3031 (w), 2904 (w), 2867 (w), 1948 (w), 1892 (w), 1808 (w), 1733 (w), 1700 (w), 1606 (w), 1583 (m), 1570 (w), 1497 (w), 1470 (s), 1453 (m), 1438 (s), 1379 (m), 1311 (w), 1274 (s), 1244 (s), 1227 (s), 1161 (w), 1120 (w), 1079 (w), 1050 (m), 1016 (s), 929 (w), 906 (w), 847 (w), 813 (w), 790 (w), 744 (s), 734 (s), 694 (s), 655 (m), 646 (m), 617 (w), 540 (w), 519 (w).

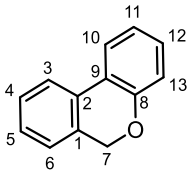
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[183]

6*H*-Dibenzo[*b,d*]pyran (299)



298 **299**

Basierend auf einer Vorschrift von *Fagnou et al*.[120] wurden in einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 93 mg Aryliodid **298** (0.30 mmol, 1.0 Äq.), 42 mg K_2CO_3 (0.30 mmol, 1.0 Äq.), 41 mg Ag_2CO_3 (0.15 mmol, 0.5 Äq.), 6.7 mg $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 10 mol-%) und 22 mg Tricyclohexylphosphonium Tetrafluoroborat (0.06 mmol, 20 mol-%) in 1.5 mL entgastem DMA suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde für 4 h auf 130 °C und nach Abkühlen auf RT wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **299** wurde in einer Ausbeute von 45 mg (0.25 mmol, 82%, Lit.[120]: 99%) als farbloses Öl erhalten.



299: $C_{13}H_{10}O$ (182.22 g/mol).

Ausbeute: 45 mg (0.25 mmol, 82%, Lit.[120]: 99%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.56 (SiO_2, cHex/EtOAc 5:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 8.07 min.
m/z (%) = 182 (55, $[M]^+$), 181 (100, $[M-H]^+$), 152 (30), 76 (9).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.72 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-10), 7.68 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-3), 7.36 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-4), 7.26 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.22 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-12), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.04 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-11), 6.98 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-13), 5.10 (s, 2H, H-7).

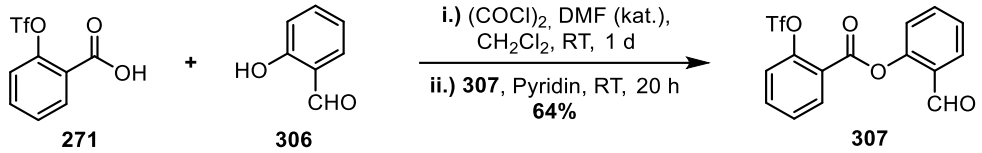
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 154.9 (C-8), 131.5 (C-1), 130.2 (C-2), 129.6 (C-12), 128.6 (C-4), 127.8 (C-5), 124.8 (C-6), 123.4 (C-10), 123.1 (C-9), 122.3 (C-11), 122.1 (C-3), 117.5 (C-13), 68.6 (C-7).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3069 (w), 3036 (w), 2963 (w), 2841 (w), 1736 (w), 1606 (m), 1595 (m), 1486 (s), 1457 (m), 1439 (s), 1375 (w), 1300 (m), 1282 (m), 1262 (m), 1244 (s), 1213 (m), 1197 (s), 1153 (m), 1127 (m), 1096 (m), 1079 (w), 1040 (m), 1017 (s), 940 (m), 858 (w), 811 (m), 754 (s), 734 (s), 725 (s), 691 (m), 653 (m), 615 (m), 552 (w), 512 (w), 486 (w), 450 (w).

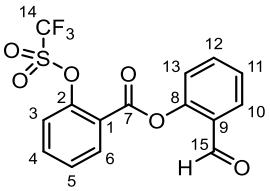
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[183]

10.2 Synthesevorschriften

2-((Trifluormethansulfonyl)oxy)benzoesäure-2-formylphenylester (307)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 2.03 g Carbonsäure **271** (7.51 mmol, 1.0 Äq.) in 23 mL abs. CH_2Cl_2 suspendiert und mit 3 Tropfen DMF und 0.87 mL Oxalylchlorid (10 mmol, 1.3 Äq.) versetzt. Die Reaktions-mischung wurde für 1 d bei RT gerührt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter Argon-Atmosphäre in 8 mL abs. Pyridin suspendiert und tropfenweise mit 1.08 mL Salicylaldehyd (**306**, 10.5 mmol, 1.4 Äq.) versetzt. Nach Erwärmen auf RT wurde für 20 h gerührt, bevor die Reaktionsmischung durch Zugabe von 20 mL Salzsäure (1M) gequencht wurde. Es wurde zweimal mit je 20 mL CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurde mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 9:1 → 4:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **307** wurde in einer Ausbeute von 1.81 g (4.84 mmol, 64%) als farbloses Öl erhalten.



307: $C_{15}H_9F_3O_6S$ (374.29 g/mol).

Ausbeute: 1.81 g (4.84 mmol, 64%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.39 (SiO_2, cHex/EtOAc 4:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 374.00664; gefunden: 374.00653.

GC-MS (70 eV): τ_R = 9.59 min.
m/z (%) = 374 (1, $[M]^+$), 253 (100, $[M-C_8H_7]^+$), 121 (70), 120 (93, $[C_8H_8O]$), 95 (49), 92 (81), 69 (36, $[CF_3]^+$), 64 (52).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 10.14 (s, 1H, H-15), 8.34 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.94 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-10), 7.74 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.70 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.4 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-12), 7.59 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.48 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-11), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3), 7.36 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-13).

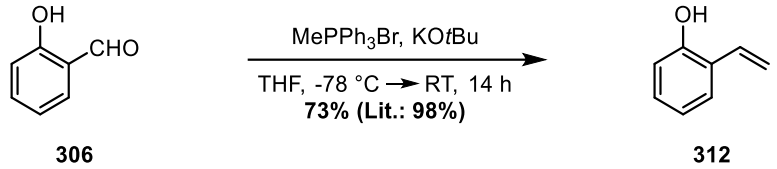
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 188.8 (C-15), 162.1 (C-7), 150.9 (C-8), 148.7 (C-2), 135.7 (C-12), 135.3 (C-4), 133.4 (C-6), 131.9 (C-10), 128.9 (C-5), 128.2 (C-9), 127.1 (C-11), 123.7 (C-13), 123.6 (C-1), 123.2 (C-3), 118.8 (q, *J* = 321 Hz, C-14).

^{19}F-NMR: ($CDCl_3$, 471 MHz) δ [ppm] = -73.1 (s, F-14).

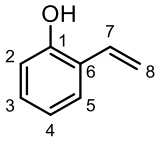
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3085 (w), 2860 (w), 2753 (w), 1947 (w), 1749 (s), 1700 (s), 1606 (s), 1581 (w), 1484 (w), 1451 (w), 1423 (s), 1287 (s), 1277 (s), 1247 (s), 1201 (s), 1157 (s), 1136 (s), 1113 (s), 1094 (s), 1050 (s), 960 (w), 898 (s), 870 (s), 844 (s), 807 (w), 786 (s), 765 (s), 739 (s), 713 (w), 691 (w), 664 (w), 619 (s), 601 (s), 593 (s), 571 (s), 522 (w), 442 (w).

10.2 Synthesevorschriften

2-Vinylphenol (312)



Nach einer Vorschrift von *Ackermann et al.*[122] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 16.4 g Methyltriphenylphosphonium Bromid (46.0 mmol, 2.3 Äq.) in 100 mL abs. THF suspendiert, mit 5.16 g Kalium *tert*-Butanolat (46.0 mmol, 2.3 Äq.) versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf -78 °C gekühlt, mit 2.1 mL Salicylaldehyd (**306**, 20 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Nach 14 h wurde durch Zugabe von Salzsäure (1M) gequencht und die wässrige Phase einmal mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **312** wurde in einer Ausbeute von 1.76 g (14.6 mmol, 73%, Lit.[122]: 98%) in Form eines gelben Öls erhalten.



312: C_8H_8O (120.15 g/mol).

Ausbeute: 1.76 g (14.6 mmol, 73%, Lit.[122]: 98%).

Habitus: Gelbes Öl.

DC: R_f = 0.22 (SiO_2, cHex/EtOAc 15:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 5.04 min.
m/z (%) = 120 (67, $[M]^+$), 91 (100, $[C_7H_7]^+$), 65 (15).

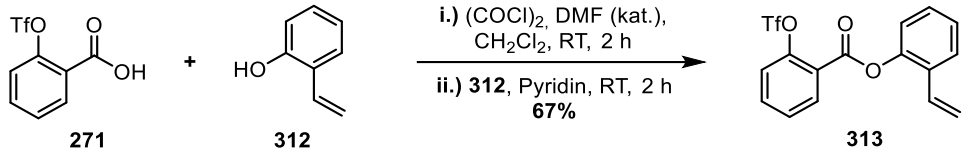
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 300 MHz) δ [ppm] = 7.40 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-5), 7.15 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.4 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 6.89 – 7.01 (m, 2H, H-4, H-7), 6.80 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H-2), 5.75 (dd, *J* = 17.7, 1.4 Hz, 1H, H-8a), 5.37 (dd, *J* = 11.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-8b), 5.04 (s, 1H, *O*H).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz) δ [ppm] = 152.9 (C-1), 131.6 (C-7), 129.0 (C-3), 127.5 (C-5), 124.9 (C-6), 121.1 (C-4), 116.0 (C-8), 116.0 (C-2).

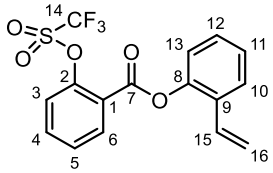
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3369 (br w), 3065 (w), 3037 (w), 2960 (w), 1627 (w), 1605 (m), 1583 (m), 1487 (s), 1453 (s), 1347 (m), 1293 (m), 1228 (s), 1179 (s), 1114 (m), 1096 (s), 1020 (m), 997 (m), 911 (m), 841 (m), 751 (s), 508 (m).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[122]

2-((Trifluormethansulfonyl)oxy)benzoesäure-2-vinylphenylester (313)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 2.03 g Carbonsäure **271** (7.51 mmol, 1.0 Äq.) in 23 mL abs. CH_2Cl_2 suspendiert und mit 3 Tropfen DMF und 0.78 mL Oxalylchlorid (9.1 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde für 2 h bei RT gerührt, bevor das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter Argon-Atmosphäre in 7 mL abs. Pyridin suspendiert, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 940 mg Phenol **312** (7.8 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach Erwärmen auf RT wurde für 1 h gerührt, bevor der Ansatz mit 15 mL CH_2Cl_2 verdünnt wurde und für weitere 45 min gerührt wurde. Dann wurde der Ansatz durch Zugabe von Salzsäure (1M) gequencht und die Phasen wurden getrennt. Die org. Phase wurde mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 15:1) aufgereinigt. Es wurden 1.88 g Ester **313** (5.05 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten.



313: $C_{16}H_{11}O_5F_3S$ (372.31 g/mol).

Ausbeute: 1.88 g (5.05 mmol, 67%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.14 (SiO_2, cHex/EtOAc 15:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 372.02738; gefunden: 372.02652.

GC-MS (70 eV): τ_R = 9.39 min.
m/z (%) = 372 (11, $[M]^+$), 253 (100, $[M-C_8H_7]^+$), 120 (47, $[C_8H_8O]^+$).

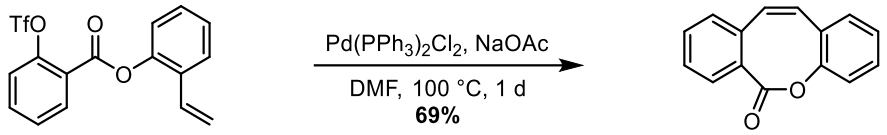
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.33 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-6), 7.75 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.5 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.66 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-10), 7.59 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-3), 7.37 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H, H-12), 7.31 (tdd, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 0.6 Hz, 1H, H-11), 7.23 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-13), 6.83 (dd, *J* = 17.6 Hz, 11.1 Hz, 1H, H-15), 5.80 (dd, *J* = 17.5 Hz, 1.1 Hz, H-16a, 1H), 5.35 (dd, *J* = 11.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-16b).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 162.0 (C-7), 148.8 (C-2), 147.7 (C-8), 135.1 (C-4), 133.2 (C-6), 130.5 (C-9), 130.2 (C-15), 129.0 (C-12), 128.8 (C-5), 126.8 (C-11), 126.7 (C-10), 123.8 (C-1), 123.3 (C-3), 122.6 (C-13), 118.9 (q, *J* = 321 Hz, C-14), 116.9 (C-16).

^{19}F-NMR: ($CDCl_3$, 376 MHz) δ [ppm] = -73.1 (s, F-14).

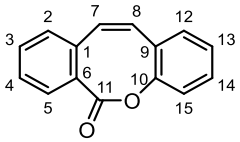
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3475 (w), 3093 (w), 2965 (w), 1741 (s), 1606 (m), 1438 (m), 1427 (s), 1247 (s), 1205 (s), 1175 (m), 1094 (m), 1053 (s), 894 (s), 877 (s), 835 (m), 783 (m), 766 (s), 757 (s), 691 (m), 694 (m), 620 (s), 595 (s), 569 (m), 529 (m), 483 (m).

(*Z*)-6*H*-Dibenzo[*b,f*]oxocin-6-on (315)



313 **315**

In einem *Schlenk*-Kolben wurden 207 mg NaOAc·3H_2O (1.52 mmol, 3.0 Äq.) im Vakuum ausgeheizt und anschließend unter Argon-Atmosphäre in 16 mL abs. DMF suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 186 mg Triflat **313** (0.50 mmol, 1.0 Äq.) und 95 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.14 mmol, 28 mol-%) gegeben und die Reaktionsmischung wurde für 1 d auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit 20 mL CH_2Cl_2 verdünnt und nacheinander mit Salzsäure (1M), dest. Wasser und wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, über Celite filtriert und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 15:1) aufgereinigt. Es wurden 77 mg Produkt **315** (0.35 mmol, 69%) in Form eines farblosen Öls erhalten.



315: $C_{15}H_{10}O_2$ (222.24 g/mol).

Ausbeute: 77 mg (0.35 mmol, 69%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.11 (SiO_2, cHex/EtOAc 15:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 222.06753; gefunden: 222.06707.

GC-MS (70 eV): τ_R = 9.07 min.
m/z (%) = 222 (100, $[M]^+$), 194 (79, $[M\text{-}CO]^+$), 181 (20), 165 (91).

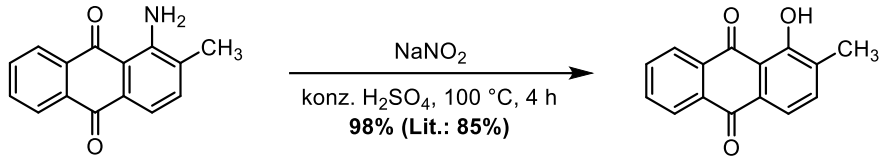
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.50 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.34 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-3), 7.25 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-4), 7.17 – 7.23 (m, 2H, H-12, H-14), 7.09 – 7.13 (m, 2H, H-13, H-15), 7.08 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-2), 6.94 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-7), 6.87 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-8).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 170.3 (C-11), 150.5 (C-10), 134.5 (C-1), 132.6 (C-7), 132.0 (C-6), 130.7 (C-3), 130.1 (C-9), 129.1, 128.6 (d, 2C, C-5, C-8), 128.3 (C-2), 127.8 (C-4), 126.0, 121.7.

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061 (w), 3025 (w), 2957 (w), 2924 (w), 2854 (w), 1727 (s), 1597 (w), 1484 (m), 1434 (m), 1283 (s), 1240 (s), 1206 (s), 1180 (s), 1101 (s), 1072 (s), 1032 (m), 918 (w), 891 (w), 869 (w), 773 (m), 757 (s), 718 (w), 645 (w), 600 (m), 533 (w), 471 (m).

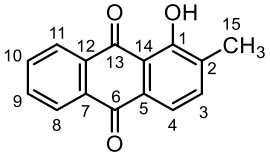
10.2 Synthesevorschriften

1-Hydroxy-2-methyl-9,10-anthrachinon (318)[123]



317 **318**

Nach einer modifizierten Vorschrift von *O'Malley et al.*[124] wurden 24.8 g 1-Amino-2-methylanthrachinon (**317**, 104.3 mmol, 1.0 Äq.) in 85 mL konz. H_2SO_4 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dazu wurde langsam eine Lösung von 8.47 g $NaNO_2$ (123 mmol, 1.2 Äq.) in 50 mL konz. H_2SO_4 getropft. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung für 4 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung auf Eis gegossen und der resultierende gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wurden 24.7 g Produkt **318** (103.7 mmol, 98%, Lit.[124]: 85%) als gelber Feststoff erhalten.



318: $C_{15}H_{10}O_3$ (238.24 g/mol).

Ausbeute: 24.7 g (103.7 mmol, 98%, Lit.[124]: 85%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.64 (SiO_2, cHex/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 170 – 174 °C (Lit.[124]: 181 – 182 °C).

GC-MS (70 eV): τ_R = 10.03 min.
m/z (%) = 238 (100, $[M]^+$), 210 (8, $[M\text{-}CO]^+$), 209 (8, $[M\text{-}CHO]^+$), 181 (18), 152 (13), 76 (5).

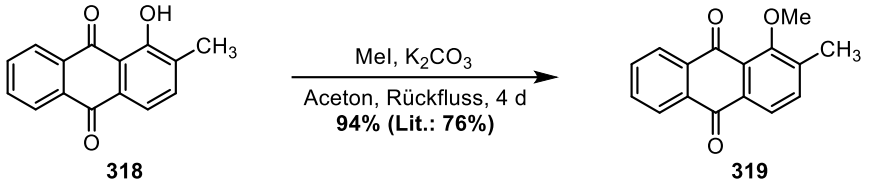
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 12.93 (s, 1H, *O*H), 8.25 – 8.31 (m, 2H, H-8, H-11), 7.76 – 7.80 (m, 2H, H-9, H-10), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4), 2.36 (s, 3H, H-15).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 189.2 (C-13), 182.6 (C-6), 161.3 (C-1), 137.4 (C-3), 135.2 (C-2), 134.7 (C-9/C-10), 134.2 (C-9/C-10), 134.0 (C-7/C-12), 133.5 (C-7/C-12), 131.5 (C-5), 127.5 (C-8/C-11), 127.0 (C-8/C-11), 119.4 (C-4), 115.4 (C-14), 16.3 (C-15).

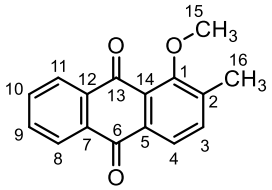
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2927 (w), 1671 (m), 1636 (w), 1591 (m), 1475 (w), 1456 (w), 1428 (m), 1381 (w), 1359 (m), 1325 (m), 1292 (s), 1263 (s), 1250 (s), 1199 (m), 1152 (w), 1102 (w), 1051 (m), 1040 (w), 1010 (m), 961 (w), 894 (w), 847 (w), 778 (m), 746 (m), 709 (s), 672 (w), 658 (m), 615 (w), 569 (m), 489 (w), 479 (w), 468 (w), 438 (w), 419 (s).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[125]

1-Methoxy-2-methyl-9,10-anthrachinon (319)[123]



Nach einer Vorschrift von *Sharinah et al.*[125] wurden 10.5 g Phenol **318** (44.1 mmol, 1.0 Äq.) und 6.09 g K_2CO_3 (44.1 mmol, 1.0 Äq.) in 180 mL Aceton suspendiert und mit 5.5 mL MeI (88 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde für 4 d zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und zweimal mit Salzsäure (1M) gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. So wurden 10.5 g Arylmethylether **319** (41.5 mmol, 94%, Lit.[125]: 76%) als gelber Feststoff erhalten, der ohne weitere Aufreinigung umgesetzt wurde.



319: $C_{16}H_{12}O_3$ (252.27 g/mol).

Ausbeute: 10.5 g (41.5 mmol, 94%, Lit.[125]: 76%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.52 (SiO_2, cHex/EtOAc 4:1).

Schmelzpunkt: 156 – 159 °C (Lit.[125]: 128 – 132 °C).

GC-MS (70 eV): τ_R = 10.35 min.
m/z (%) = 252 (100, $[M]^+$), 237 (24), 234 (24), 223 (46), 206 (18), 178 (24), 165 (50), 152 (31).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.27 – 8.29 (m, 1H, H-11), 8.24 – 8.26 (m, 1H, H-8), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4), 7.73 – 7.81 (m, 2H, H-9, H-10), 7.61 (dd, *J* = 7.9 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-3), 3.94 (s, 3H, H-15), 2.44 (s, 3H, H-16).

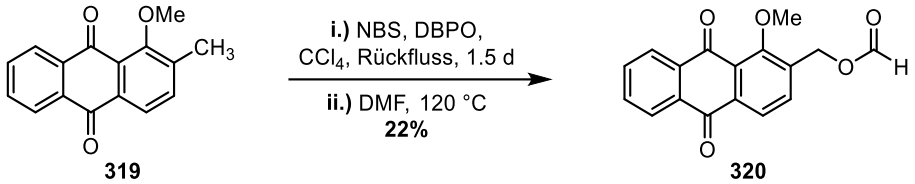
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 183.3 (C-6), 182.9 (C-13), 159.3 (C-1), 141.2 (C-2), 136.7 (C-3), 135.0 (C-12), 134.3 (C-10), 133.9 (C-5), 133.6 (C-9), 132.9 (C-7), 127.3 (C-11), 126.8 (C-8), 125.8 (C-14), 123.6 (C-4), 61.2 (C-15), 16.9 (C-16).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3313 (w), 3071 (w), 2952 (w), 2923 (s), 2854 (w), 2325 (w), 1980 (w), 1955 (w), 1885 (w), 1669 (s), 1571 (s), 1471 (w), 1456 (w), 1448 (w), 1395 (w), 1374 (w), 1327 (s), 1319 (s), 1274 (s), 1261 (s), 1249 (s), 1194 (s), 1163 (s), 1095 (w), 1053 (s), 1018 (s), 975 (s), 956 (s), 879 (w), 860 (s), 855 (s), 822 (s), 799 (s), 754 (s), 711 (s), 680 (w), 652 (s), 616 (w), 586 (w), 547 (w), 498 (s), 475 (w), 461 (w).

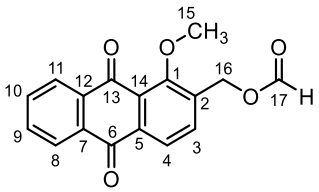
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[125]

10.2 Synthesevorschriften

Ameisensäure-(1-methoxy-9,10-anthrachinon-2-yl)methylester (320)



Eine Suspension von 8.75 g **319** (34.7 mmol, 1.0 Äq.), 6.23 g *N*-Bromsuccinimid (35.0 mmol, 1.0 Äq.) und 1.68 g Dibenzoylperoxid (25 wt-% Wasser, 5.20 mmol, 15 mol-%) in 450 mL Tetrachlormethan wurde für 15 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden weitere 2.4 g Dibenzoylperoxid (25 wt-% Wasser, 7.5 mmol, 22 mol-%) und 620 mg *N*-Bromsuccinimid (3.48 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben und für weitere 20 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit dest. Wasser trituiert, abfiltriert und bei 120 °C aus DMF umkristallisiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (cHex/EE 10:1 → 1:1) wurde das Produkt **320** in einer Ausbeute von 2.30 g (7.76 mmol, 22%) als gelber Feststoff erhalten.



320: $C_{17}H_{12}O_5$ (296.28 g/mol).

Ausbeute: 2.30 g (7.76 mmol, 22%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.35 (SiO_2, cHex/EtOAc 1:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 296.06792; gefunden: 296.06775.

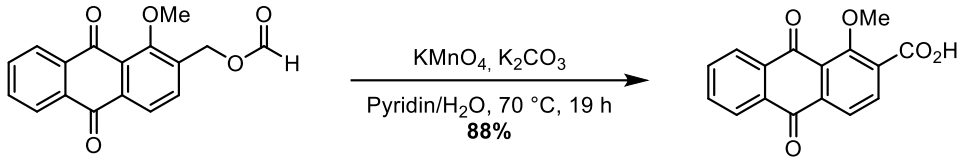
GC-MS (70 eV): τ_R = 11.30 min.
m/z (%) = 296 (9, $[M]^+$), 267 (28, $[M\text{-}CHO]^+$), 253 (100), 251 (40, $[M\text{-}OCHO]^+$), 250 (94), 237 (57), 222 (50), 207 (78), 194 (37), 165 (51).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.28 – 8.30 (m, 1H, H-11), 8.25 – 8.28 (m, 1H, H-8), 8.22 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-17), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.75 – 7.86 (m, 3H, H-9, H-10, H-3), 5.42 (s, 2H, H-16), 4.01 (s, 3H, H-15).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 182.9 (C-6), 182.4 (C-13), 160.6 (C-17), 159.2 (C-1), 137.3 (C-2), 135.8 (C-5), 134.8 (C-12), 134.7 (C-3), 134.6 (C-9/C-10), 133.9 (C-9/C-10), 132.7 (C-7), 127.4 (C-11), 127.0 (C-8), 125.8 (C-14), 123.7 (C-4), 62.7 (C-15), 60.6 (C-16).

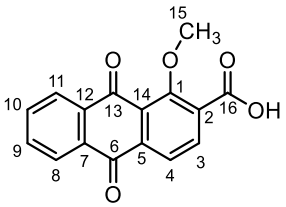
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956 (w), 1738 (s), 1707 (m), 1585 (m), 1471 (w), 1447 (w), 1404 (w), 1367 (w), 1330 (s), 1275 (s), 1257 (m), 1197 (s), 1049 (m), 1036 (m), 1011 (m), 964 (m), 939 (w), 883 (w), 851 (m), 818 (w), 783 (w), 752 (w), 707 (s), 657 (w), 631 (w), 546 (w), 493 (w).

1-Methoxy-9,10-anthrachinon-2-carbonsäure (321)



320 **321**

1.70 g Benzylester **320** (5.74 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 15 mL Pyridin suspendiert und auf 70 °C erhitzt. Dazu wurden erst 4 mL wässrige ges. K_2CO_3-Lösung und dann mit 908 mg $KMnO_4$ (5.74 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Nach 30 min und 2 h Rühren bei 70 °C wurden jeweils weitere 908 mg $KMnO_4$ (5.74 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Nach weiteren 17 h bei 70 °C wurde die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, mit wässriger ges. K_2CO_3-Lösung verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit Salzsäure (2M) angesäuert und der gelbe Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es konnten 1.42 g Carbonsäure **321** (5.03 mmol, 88%) als gelber Feststoff erhalten werden.



321: $C_{16}H_{10}O_5$ (282.25 g/mol).

Ausbeute: 1.42 g (5.03 mmol, 88%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.00 (SiO_2, cHex/EtOAc 2:1).

Schmelzpunkt: 238 – 240 °C (Lit.[184]: 250 – 253 °C).

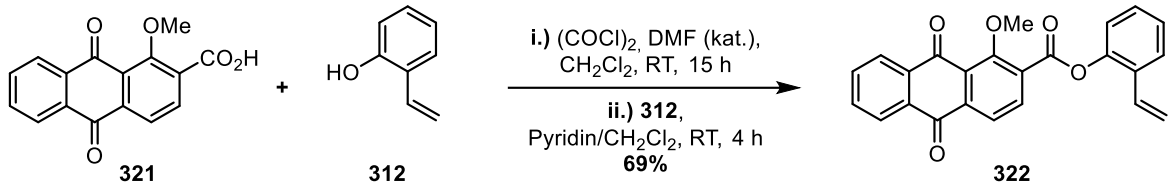
^{1}H-NMR: (DMSO-d_6, 500 MHz) δ [ppm] = 8.18 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-11), 8.16 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-8), 8.05 (s, 2H, H-3, H-4), 7.94 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-10), 7.90 (td, *J* = 7.4 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-9), 3.90 (s, 3H, H-15).

^{13}C-NMR: (DMSO-d_6, 125 MHz) δ [ppm] = 182.0 (C-6), 181.1 (C-13), 166.8 (C-16), 158.2 (C-1), 136.5 (C-2/C-14), 134.9 (C-2/C-14), 134.6 (C-10), 134.5 (C-3), 134.3 (C-12), 133.9 (C-9), 131.9 (C-7), 126.7 (C-11), 126.2 (C-8), 126.1 (C-5), 122.5 (C-4), 62.7 (C-15).

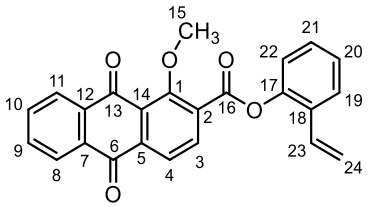
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3376 (br w), 3068 (w), 2953 (w), 2809 (w), 2666 (w), 1706 (m), 1672 (s), 1616 (w), 1582 (m), 1561 (m), 1488 (m), 1466 (w), 1445 (m), 1386 (w), 1310 (m), 1256 (s), 1217 (m), 1165 (m), 1143 (m), 1050 (m), 1031 (m), 973 (w), 960 (m), 905 (w), 878 (m), 866 (m), 835 (w), 795 (m), 784 (w), 764 (m), 753 (m), 708 (s), 674 (s), 653 (m), 599 (m), 576 (m), 534 (m), 489 (m), 451 (m), 423 (m).

10.2 Synthesevorschriften

1-Methoxy-9,10-anthrachinon-2-carbonsäure-2-vinylphenylester (322)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 700 mg Carbonsäure **321** (2.48 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL abs. CH_2Cl_2 suspendiert und mit 3 Tropfen DMF versetzt. Bei 0 °C wurden 0.28 mL Oxalylchlorid (3.2 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben. Der Ansatz wurde für 15 h bei RT gerührt, bevor das Lösungsmittel im Ölpumpenvakuum entfernt wurde. Der Rückstand wurde unter Argon-Atmosphäre in 5 mL abs. Pyridin suspendiert und tropfenweise mit 328 mg Phenol **312** (2.73 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Es wurde für 30 min bei RT gerührt, bevor die Reaktionsmischung mit 5 mL CH_2Cl_2 verdünnt wurde und für weitere 4 h gerührt wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, der Rückstand wurde in $CHCl_3$ aufgenommen und mit Salzsäure (1M) gewaschen Die wässrige Phase wurde zweimal mit $CHCl_3$ extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol → Toluol/EtOAc 25:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung **322** wurde in einer Ausbeute von 660 mg (1.72 mmol, 69%) als gelber Feststoff erhalten.



322: $C_{24}H_{16}O_5$ (384.39 g/mol).

Ausbeute: 660 mg (1.72 mmol, 69%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.07 (SiO_2, Toluol).

HR-MS (ESI): Berechnet für $[M+H]^+$: 385.10705; gefunden: 385.10745.
Berechnet für $[M+Na]^+$: 407.08899; gefunden: 407.08929.

GC-MS (70 eV): τ_R = 13.85 min.
m/z (%) = 265 (100, $[M-C_8H_7O]^+$), 251 (6), 222 (4), 151 (7), 138 (5), 91 (6)

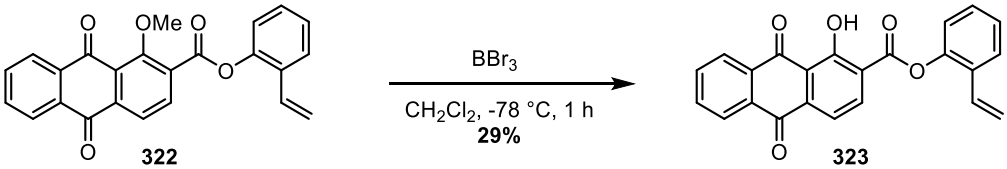
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) δ [ppm] = 8.32 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 0.5 Hz, 1H, H-11), 8.28 (ddd, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 0.5 Hz, 1H, H-8), 8.26 (ψd, *J* = 0.6 Hz, 2H, H-3, H-4), 7.84 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-10), 7.80 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-9), 7.66 (ddt, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 0.5 Hz, 1H, H-19), 7.37 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 7.4 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-21), 7.30 (tdd, *J* = 7.4 Hz, 1.3 Hz, 0.7 Hz, 1H, H-20), 7.21 – 7.23 (m, 1H, H-22), 6.92 (ddt, *J* = 17.5 Hz, 11.1 Hz, 0.6 Hz, 1H, H-23), 5.81 (dd, *J* = 17.6 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-24a), 5.38 (dd, *J* = 11.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-24b), 4.11 (s, 3H, H-15).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) δ [ppm] = 182.7 (C-6), 181.8 (C-13), 164.0 (C-16), 160.8 (C-1), 148.0 (C-17), 138.3 (C-2/C-5), 136.0 (C-3), 134.9 (C-10), 134.9 (C-12), 134.1 (C-9), 132.8 (C-2/C-5), 132.5 (C-7), 130.6 (C-18), 130.3 (C-23), 129.0 (C-21), 127.6 (C-11), 127.1 (C-14), 127.1 (C-8), 126.8 (C-19/C-20), 126.7 (C-19/C-20), 123.4 (C-4), 122.6 (C-22), 117.0 (C-24), 63.9 (C-15).

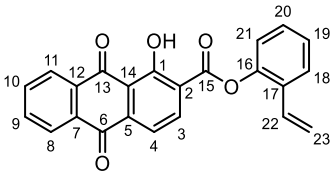
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3061 (w), 2962 (w), 1727 (s), 1673 (s), 1633 (w), 1581 (m), 1567 (m), 1487 (w), 1454 (w), 1444 (w), 1394 (m), 1315 (s), 1289 (m), 1260 (s), 1216 (s), 1180 (m),1163 (m), 1116 (s), 1047 (m), 1032 (m), 1000 (w), 982 (w), 958 (m), 909 (m), 885 (m), 862 (w), 836 (w), 790 (m), 765 (s), 731 (m), 714 (s), 693 (w), 663 (m), 655 (m), 607 (w), 583 (w), 570 (w), 504 (w), 470 (w), 425 (w), 405 (w).

10.2 Synthesevorschriften

2-Vinylphenyl 1-Hydroxy-9,10-anthrachinon-2-carboxylat (323)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 540 mg Arylmethylether **322** (1.40 mmol, 1.0 Äq.) in 9 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf -78 °C gekühlt. Der Ansatz wurde über 20 min mit 1.3 mL BBr_3 (1M in CH_2Cl_2, 1.3 mmol, 0.9 Äq.) versetzt. Nach weiteren 30 min bei -78 °C wurde der Ansatz mit festem $NaHCO_3$ und $Na_2S_2O_4$ gequencht. Anschließend wurde auf RT erwärmt, mit wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung und EtOAc verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulen-chromatographisch an Kieselgel (Toluol → Toluol/EtOAc 25:1) aufgereinigt. Es wurden 150 mg Phenol **323** (0.40 mmol, 29%) in Form eines gelben Feststoffs erhalten.



323: $C_{23}H_{14}O_5$ (370.36 g/mol).

Ausbeute: 150 mg (0.40 mmol, 29%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.19 (SiO_2, Toluol).

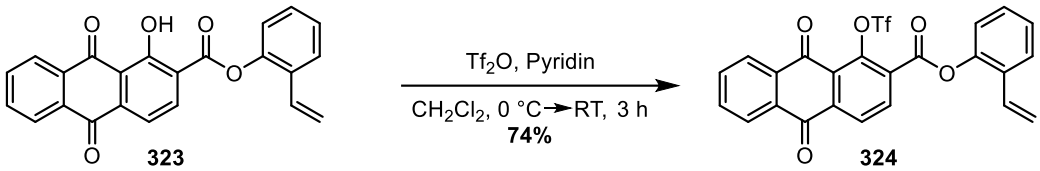
HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 370.08358; gefunden: 370.08349.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 13.72 (s, 1H, *O*H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-3), 8.40 – 8.37 (m, 1H, H-8/H-11), 8.34 (dd, J = 5.8, 3.2 Hz, 1H, H-8/H-11), 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4), 7.90 – 7.86 (m, 2H, H-9, H-10), 7.66 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-18), 7.36 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-20), 7.29 (td, *J* = 7.9 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-19), 7.24 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-21), 6.95 (dd, *J* = 17.6 Hz, 11.1 Hz, 1H, H-22), 5.82 (dd, *J* = 17.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-23a), 5.35 (dd, *J* = 11.1 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-23b).

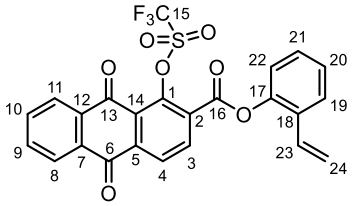
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 188.8 (C-13), 182.1 (C-6), 163.2 (C-1/C-15), 163.1 (C-1/C-15), 148.0 (C-16), 139.5 (C-3), 136.8 (C-5), 135.3 (C-9/C-10), 134.9 (C-9/C-10), 133.4 (C-7/C-12), 133.2 (C-7/C-12), 130.6 (C-17), 130.5 (C-22), 128.9 (C-20), 127.8 (C-8/C-11), 127.5 (C-8/C-11), 126.7 (2C, C-18, C-19), 124.1 (C-2/C-14), 122.7 (C-21), 118.4 (C-4), 117.4 (C-2/C-14), 116.8 (C-23).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3082 (w), 2954 (w), 2922 (m), 2852 (w), 1714 (s), 1676 (m), 1632 (m), 1591 (m), 1577 (m), 1476 (m), 1453 (m), 1432 (s), 1357 (m), 1313 (m), 1287 (m), 1260 (s), 1215 (s), 1192 (m), 1179 (s), 1112 (s), 1043 (m), 1020 (m), 984 (m), 895 (m), 886 (m), 827 (m), 788 (s), 771 (m), 759 (s), 728 (m), 709 (s), 655 (m), 608 (w), 577 (w), 561 (w).

1-((Trifluormethylsulfonyl)oxy)-9,10-anthrachinon-2-carbonsäure-2-vinylphenylester (324)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurden 145 mg Phenol **323** (0.39 mmol, 1.0 Äq.) in 4 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst, mit 0.10 mL abs. Pyridin (1.2 mmol, 3.1 Äq.) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktionslösung wurde mit 80 µL Tf_2O (0.51 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und für 3 h gerührt, während langsam auf RT erwärmt wurde. Dann wurde der Ansatz mit wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung gequencht und es wurde zweimal mit $CHCl_3$ extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde durch Filtration über ein kurzes Kieselgel-Pad aufgereinigt. Es wurden 145 mg Triflat **324** (0.29 mmol, 74%) als gelber Feststoff erhalten.



324: $C_{24}H_{13}O_7F_3S$ (502.42 g/mol).

Ausbeute: 145 mg (0.29 mmol, 74%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.30 (SiO_2, Toluol).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 502.03286; gefunden: 502.03203.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.56 – 8.58 (m, 2H, H-3, H-4), 8.35 – 8.37 (m, 1H, H-11), 8.31 – 8.33 (m, 1H, H-8), 7.85 – 7.91 (m, 2H, H-9, H-10), 7.64 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-19), 7.38 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-21), 7.31 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-20), 7.26 – 7.27 (m, 1H, H-22), 6.80 (dd, *J* = 17.6 Hz, 11.1 Hz, 1H, H-23), 5.78 (dd, *J* = 17.5 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-24a), 5.35 (dd, *J* = 11.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-24b).

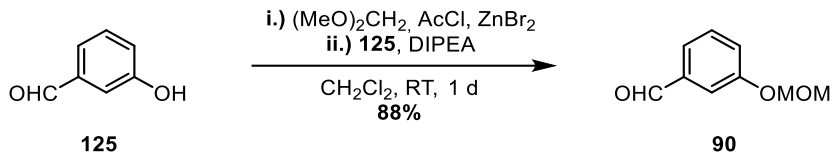
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 181.1 (C-6), 181.0 (C-13), 161.3 (C-16), 147.5 (C-17), 146.7 (C-1), 138.2 (C-5), 136.8 (C-3), 135.4 (C-9/C-10), 134.9 (C-9/C-10), 134.2 (C-12), 132.2 (C-7), 130.4 (C-2/C-14), 130.3 (C-18), 130.0 (C-23), 129.1 (C-21), 128.1 (C-11), 127.6 (C-4), 127.4 (C-8), 127.2 (C-2/C-14), 127.1 (C-20), 126.9 (C-19), 122.3 (C-22), 118.86 (q, *J* = 321 Hz, C-15), 117.3 (C-24).

^{19}F-NMR: ($CDCl_3$, 470 MHz) δ [ppm] = -73.0 (s, F-15).

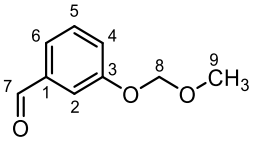
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3097 (w), 2989 (w), 1749 (m), 1679 (m), 1588 (m), 1485 (w), 1453 (w), 1427 (s), 1409 (w), 1327 (w), 1313 (m), 1290 (w), 1261 (m), 1226 (s), 1213 (s), 1201 (s), 1095 (w), 1002 (m), 971 (w), 911 (w), 898 (m), 868 (w), 848 (w), 816 (m), 799 (w), 780 (w), 763 (m), 752 (w), 740 (w), 709 (s), 672 (w), 655 (w), 602 (s), 577 (w), 514 (w), 460 (w).

10.2.3 Strategie C: Anionische homo-*Fries*-Umlagerung

3-(Methoxymethoxy)benzaldehyd (90)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 23 mg wasserfreies $ZnBr_2$ (0.10 mmol, 0.2 mol-%) und 5.3 mL Dimethoxymethan (60 mmol, 1.3 Äq.) in 40 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wurde auf 0 C gekühlt, mit 4.3 mL Acetylchlorid (60 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Dann wurden 5.51 g 3-Hydroxybenzaldehyd (**125**, 45.0 mmol, 1.0 Äq.) und 11.5 mL DIPEA (65 mmol, 1.4 Äq.) zugesetzt und für einen weiteren Tag bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von wässriger ges. NH_4Cl-Lösung gequencht, die Phasen wurden getrennt und die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 7:1) aufgereinigt. So wurden 6.58 g Produkt **90** (39.6 mmol, 88%) als gelbliches Öl erhalten.



90: $C_9H_{10}O_3$ (166.18 g/mol).

Ausbeute: 6.58 g (39.6 mmol, 88%).

Habitus: Gelbliches Öl.

DC: R_f = 0.32 (SiO_2, cHex/EtOAc 3:1).

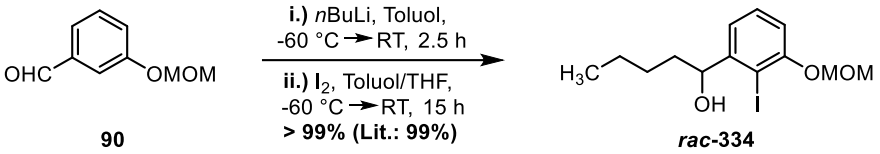
GC-MS (70 eV): τ_R = 6.58 min.
m/z (%) = 166 (33, $[M]^+$), 152 (14, $[M-CH_2]^+$), 135 (7), 122 (9), 77 (14), 45 (100, $[C_2H_5O]^+$).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 9.96 (s, 1H, H-7), 7.54 (dd, *J* = 2.7 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-2), 7.51 (dt, *J* = 7.5 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.29 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 2.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 5.22 (s, 2H, H-8), 3.48 (s, 3H, H-9).

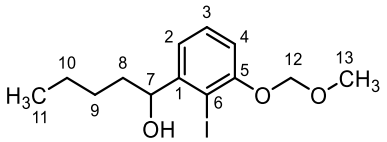
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 75 MHz) δ [ppm] = 191.9 (C-7), 157.8 (C-3), 137.9 (C-1), 130.1 (C-5), 123.8 (C-6), 122.8 (C-4), 115.9 (C-2), 94.4 (C-8), 56.1 (C-9).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[45]

1-(2-Iodo-3-(methoxymethoxy)phenyl)pentan-1-ol (*rac*-334)



Nach einer Vorschrift von *N. Hülsken*[45] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 3.60 g Aldehyd **90** (21.7 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL abs. Toluol gelöst und auf -60 °C gekühlt. Dazu wurden 26 mL *n*BuLi (2.7 M in *n*-Hexan, 70 mmol, 3.2 Äq.) über 15 min zugetropft. Es wurde für 45 min bei -60 °C und für 1.5 h bei RT gerührt, bevor auf -60 °C gekühlt und mit 20 mL abs. THF verdünnt wurde. Es wurden 14.0 g I_2 (55.0 mmol, 2.5 Äq.) in 40 mL abs. THF zugetropft und für 15 h bei RT gerührt. Der Ansatz wurde mit wässriger ges. NH_4Cl-Lösung gequencht, die Phasen wurden getrennt und die org. Phase wurde mit wässriger ges. Na_2SO_3-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurden mit MTBE extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert. Es wurden 7.67 g ***rac*-334** (21.9 mmol, > 99%, Lit.[45]: 99%) als rotes Öl erhalten.

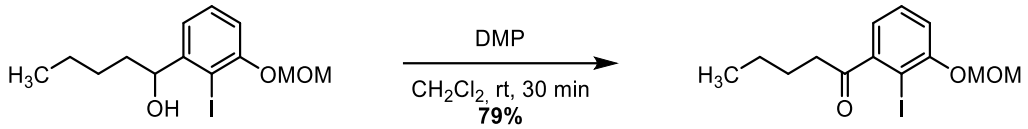


***rac*-334:**	$C_{13}H_{19}IO_3$ (350.20 g/mol).
Ausbeute:	7.67 g (21.9 mmol, > 99%, Lit.[45]: 99%).
Habitus:	Rotes Öl.
DC:	R_f = 0.23 (SiO_2, cHex/EtOAc 5:1).
HR-MS (EI):	berechnet für $[M]^+$: 350.03734; gefunden: 350.03726.
GC-MS (70 eV):	τ_R = 9.93 min. m/z (%) = 350 (17, $[M]^+$), 293 (21, $[M-C_4H_9]^+$), 208 (37), 161 (48), 122 (30), 91 (18), 45 (100, $[C_2H_5O]^+$).
^{1}H-NMR:	($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3), 7.16 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-2), 6.94 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-4), 5.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-12a), 5.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-12b), 4.98 (dd, *J* = 8.5 Hz, 3.9 Hz, 1H, H-7), 3.50 (s, 3H, H-13), 2.44 (s, 1H, *O*H), 1.70 – 1.80 (m, 1H, H-8a), 1.54 – 1.64 (m, 1H, H-8b), 1.45 – 1.54 (m, 1H, H-9a), 1.32 – 1.45 (m, 3H, H-9b, H-10), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H-11).
^{13}C-NMR:	($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 155.7 (C-5), 149.0 (C-1), 129.5 (C-3), 120.5 (C-2), 113.8 (C-4), 95.3 (C-12), 91.6 (C-6), 77.8 (C-7), 56.6 (C-13), 37.8 (C-8), 28.3 (C-9), 22.72 (C-10), 14.2 (C-11).
FT-IR:	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3410 (br w), 2955 (w), 2932 (w), 1587 (w), 1567 (w), 1459 (m), 1429 (w), 1403 (w), 1306 (w), 1253 (s), 1203 (m), 1154 (s), 1085 (m), 1027 (s), 1009 (s), 922 (m), 786 (m), 763 (w), 717 (m).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[45]

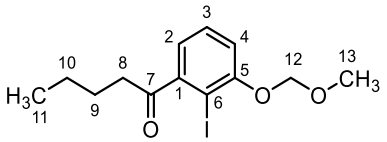
10.2 Synthesevorschriften

1-(2-Iodo-3-(methoxymethoxy)phenyl)pentan-1-on (335)



***rac*-334** **335**

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 3.50 g Benzylalkohol ***rac*-334** (10.0 mmol, 1.0 Äq.) in 50 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit 4.67 g DMP (11.0 mmol, 1.1 Äq.) versetzt, für 15 min bei 0 °C und 30 min bei RT gerührt, bevor mit wässriger ges. Na_2SO_3-Lösung gequencht wurde. Es wurde mit wässriger ges. NH_4Cl-Lösung verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 5:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung wurde in einer Ausbeute von 2.75 g (7.90 mmol, 79%) als rotes Öl erhalten.



335: $C_{13}H_{17}IO_2$ (348.18 g/mol).

Ausbeute: 2.75 g (7.90 mmol, 79%).

Habitus: Rotes Öl.

DC: R_f = 0.33 (SiO_2, cHex/EtOAc 5:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 348.02169; gefunden: 348.02164.

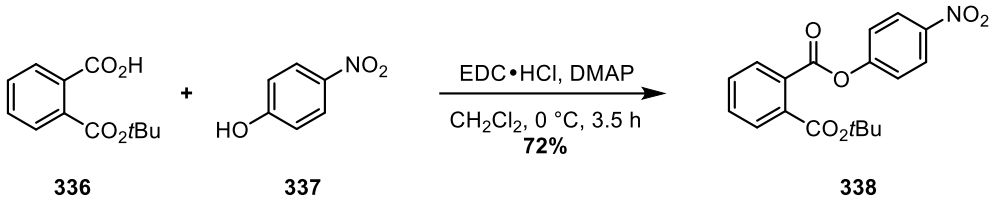
GC-MS (70 eV): τ_R = 9.87 min.
m/z (%) = 348 (16, $[M]^+$), 306 (13), 291 (18, $[M-C_4H_9]^+$), 261 (7), 180 (12), 165 (15), 45 (100, $[C_2H_5O]^+$).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.31 (dd, *J* = 8.2 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.09 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-4), 6.88 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.26 (s, 2H, H-12), 3.51 (s, 3H, H-13), 2.87 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-8), 1.71 (tt, *J* = 8.9 Hz, 7.0 Hz, 2H, H-9), 1.37 – 1.46 (m, 2H, H-10), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-11).

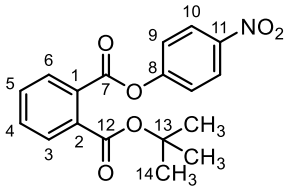
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 206.3 (C-7), 156.3 (C-5), 148.6 (C-1), 129.7 (C-3), 120.4 (C-2), 115.6 (C-4), 95.2 (C-12), 84.3 (C-6), 56.7 (C-13), 42.5 (C-8), 26.2 (C-9), 22.5 (C-10), 14.0 (C-13).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957 (m), 2931 (w), 2872 (w), 2827 (w), 1699 (s), 1584 (w), 1563 (m), 1457 (m), 1422 (m), 1402 (w), 1343 (w), 1255 (s), 1204 (m), 1154 (s), 1085 (m), 975 (s), 923 (m), 785 (m), 762 (m), 718 (w), 657 (w), 542 (w).

Phthalsäure-*tert*-Butyl-(4-Nitrophenyl)ester (338)



In einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 1.00 g Carbonsäure **336** (4.23 mmol, 1.0 Äq) und 591 mg 4-Nitrophenol (**337**, 4.25 mmol, 1.0 Äq.) in 18 mL abs. CH_2Cl_2 suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Der Reaktionsansatz wurde mit 1.05 g EDC·HCl (5.50 mmol, 1.3 Äq.) und 51 mg DMAP (0.42 mmol, 10 mol-%) versetzt und für 3.5 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde mit Salzsäure (1M) gequencht, mit EtOAc verdünnt und ausgeschüttelt und die Phasen wurden getrennt. Die org. Phase wurde mit wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc 5:1) wurde die Titelverbindung **338** in einer Ausbeute von 1.04 g (3.03 mmol, 72%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten.



338: $C_{18}H_{17}NO_6$ (343.34 g/mol).

Ausbeute: 1.04 g (3.03 mmol, 72%).

Habitus: Leicht gelblicher Feststoff.

DC: R_f = 0.38 (SiO_2, cHex/EtOAc 5:1).

Schmelzpunkt: 70 – 72 °C.

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+Na]^+$: 366.09481; gefunden: 366.09478.

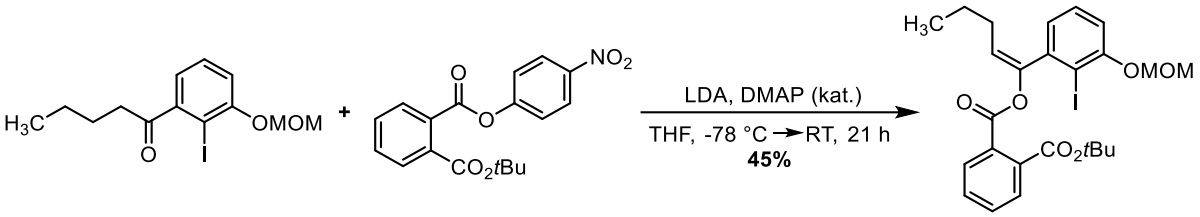
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.30 – 8.34 (m, 2H, H-10), 7.80 – 7.82 (m, 2H, H-3, H-6), 7.59 – 7.63 (m, 2H, H-4, H-5), 7.48 – 7.51 (m, 2H, H-9), 1.55 (s, 9H, H-14).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 166.1 (C-7), 165.9 (C-12), 155.9 (C-8), 145.6 (C-11), 133.7 (C-1/C-2), 131.8 (C-4/C-5), 131.3 (C-4/C-5), 131.1 (C-1/C-2), 129.5 (C-3/C-6), 129.2 (C-3/C-6), 125.4 (C-10), 122.6 (C-9), 82.8 (C-13), 28.2 (C-14).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3113 (w), 3080 (w), 2993 (w), 2979 (w), 1738 (s), 1708 (s), 1615 (m), 1592 (m), 1579 (m), 1523 (s), 1486 (m), 1454 (w), 1392 (w), 1367 (m), 1344 (s), 1307 (s), 1249 (s), 1201 (s), 1164 (s), 1127 (s), 1116 (s), 1036 (s), 1012 (m), 885 (mm), 861 (m), 848 (s), 812 (m), 789 (m), 757 (m), 748 (m), 731 (s), 711 (s), 680 (m), 651 (m), 634 (w), 547 (w).

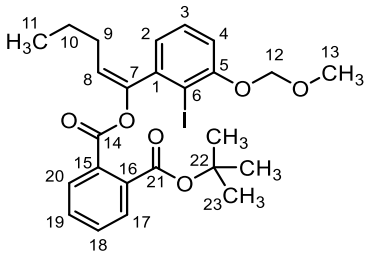
10.2 Synthesevorschriften

(*E*)-Phthalsäure-*tert*-Butyl-1-(2-Iod-3-(methoxymethoxy)phenyl)-pent-1-en-1-ylester (339)



335 **338** **(*E*)-339** **d.r. 4:1**

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 0.21 mL *N*,*N*'-Di*iso*-propylamin (1.5 mmol, 1.5 Äq.) in 2 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Dazu wurden 0.58 mL *n*BuLi (2.43M in *n*-Hexan, 1.4 mmol, 1.4 Äq). gegeben und für 10 min gerührt, bevor 348 mg Keton **335** (1.00 mmol, 1.0 Äq.) in 3 mL abs. THF über 10 min zugetropft wurden. Nach 1 h Rühren bei -78 °C wurden 515 mg Phthalat **338** (1.50 mmol, 1.5 Äq.) in 2 mL abs. THF und 12 mg DMAP (0.10 mmol, 10 mol-%) zugesetzt und für weitere 21 h gerührt, während langsam auf RT erwärmt wurde. Anschließend wurde der Reaktionsansatz durch Zugabe von Salzsäure (1M) gequencht und mit EtOAc extrahiert. Die org. Phase wurde dreimal mit wässriger ges. K_2CO_3-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 7:1) aufgereinigt. Um Reste an Edukt **335** loszuwerden, wurden die resultierenden 280 mg Substanz in 5 mL MeOH gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 92 mg $NaBH_4$ (2.4 mmol, 2.4 Äq.) versetzt. Es wurde für 1 h bei RT gerührt, dann mit Salzsäure (1M) gequencht und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach erneuter säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc 7:1) wurden 250 mg Enol-Ester **(*E*)-339** (0.45 mmol, 45%) in Form eines leicht gelblichen Öls erhalten.



(*E*)-339: $C_{25}H_{29}IO_6$ (552.41 g/mol).
Ausbeute: 250 mg (0.45 mmol, 45%).
Habitus: Leicht gelbliches Öl.
DC: R_f = 0.28 (SiO_2, cHex/EtOAc 7:1).

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+Na]^+$: 575.09010; gefunden: 575.08983.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.78 – 7.80 (m, 1H, H-20), 7.63 – 7.65 (m, 1H, H-17), 7.44 – 7.51 (m, 2H, H-18, H-19), 7.28 (dd, *J* = 8.1 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.22 (dd, *J* = 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-2), 7.04 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-4), 5.80 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-8), 5.25 (s, 2H, H-12), 3.53

(s, 3H, H-13), 1.95 (q, *J* = 7.5 Hz, 3H, H-9), 1.53 (s, 9H, H-23), 1.41 – 1.49 (m, 2H, H-10), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-11).

(*Z*)-339: 7.96 – 7.99 (m, 1H, H-20), 7.58 – 7.61 (m, 1H, H-17), 7.53 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-18), 7.48 – 7.52 (m, 1H, H-19), 7.20 – 7.25 (m, 2H, H-2, H-3), 7.00 (dd, *J* = 7.4 Hz, 2.3 Hz, 1H, H-4), 5.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-8), 5.23 (s, 2H, H-12), 3.51 (s, 3H, H-13), 2.26 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-9), 1.49 – 1.61 (m, 2H, H-10), 1.48 (s, 9H, H-23), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H-11).

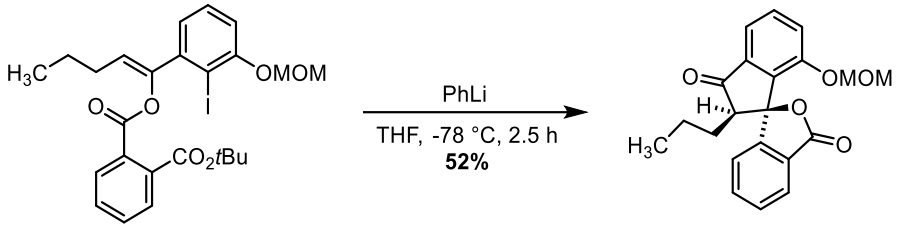
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 166.9 (C-21), 165.6 (C-14), 156.6 (C-5), 147.6 (C-7), 141.4 (C-1), 134.7 (C-16), 131.3 (C-18/C-19), 131.2 (C-15), 130.4 (C-18/C-19), 129.6 (C-20), 129.0 (C-3), 128.9 (C-17), 126.6 (C-2), 122.2 (C-8), 114.8 (C-4), 95.3 (C-12), 92.6 (C-6), 82.3 (C-22), 56.6 (C-13), 29.4 (C-9), 28.1 (3C, C-23), 22.6 (C-10), 13.9 (C-11).

(*Z*)-339: 167.2 (C-21), 164.2 (C-14), 156.3 (C-5), 147.5 (C-7), 143.4 (C-1), 135.6 (C-16), 131.8 (C-19), 130.2, 130.0 (C-16), 129.9 (C-20), 129.0, 128.7, 125.5 (C-3), 123.6 (C-8), 114.6 (C-4), 95.3 (C-12), 91.5 (C-6), 83.1 (C-22), 56.6 (C-13), 28.1 (C-9), 28.0 (3C, C-23), 22.3 (C-10), 14.1 (C-11).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2959 (w), 2932 (w), 2872 (w), 1716 (s), 1598 (w), 1580 (w), 1459 (m), 1421 (w), 1393 (w), 1368 (m), 1301 (s), 1251 (s), 1204 (m), 1172 (m), 1154 (s), 1121 (s), 1074 (s), 1034 (s), 1015 (m), 981 (s), 923 (m), 869 (w), 846 (m), 789 (m), 735 (m), 705 (m), 654 (w), 611 (w), 551 (w).

10.2 Synthesevorschriften

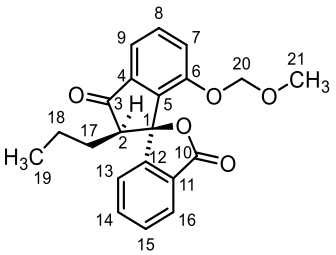
(*rel*-1*S*,2*R*)-7-(Methoxymethoxy)-2-propyl-3'*H*-spiro[indene-1,1'-iso-benzofuran]-3,3'-dion (*rac*-341)



(*E*)-339
d.r. 4:1

rac-341
d.r. 5:1

In einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 135 mg Enol-Ester **(*E*)-339** (0.19 mmol, 1.0 Äq.) in 2 mL abs. THF gelöst, auf -78 °C gekühlt und über 5 min mit 0.13 mL Phenyllithium (1.64M in Di-*n*-Butylether, 0.21 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde für 2.5 h bei -78 °C gerührt, anschließend auf RT erwärmt und mit dest. Wasser und wenig wässriger ges. NH_4Cl-Lösung verdünnt. Es wurde mit EtOAc extrahiert und die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 4:1) aufgereinigt. Die Titelverbindung wurde in einer Ausbeute von 35 mg (0.10 mmol, 52%) als leicht gelbliches Öl erhalten. Für die analytische Charakterisierung wurde die Verbindung zusätzlich mittels Prep-HPLC aufgereinigt, dabei wurden 14 mg Produkt ***rac*-341** erhalten.



***rac*-341:** $C_{21}H_{20}O_5$ (352.39 g/mol).

Ausbeute: 35 mg (0.10 mmol, 52%).

Habitus: Leicht gelbliches Öl.

DC: R_f = 0.12 (SiO_2, cHex/EtOAc 5:1).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 352.1305; gefunden: 352.1300.

GC-MS (70 eV): τ_R = 11.83 min.
m/z (%) = 352 (24, $[M]^+$), 310 (33, $[M-C_3H_6]^+$), 307 (12, $[M-C_2H_5O]^+$), 290 (24), 263 (86), 221 (27), 139 (13), 45 (100, $[C_2H_5O]^+$).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.97 (dt, *J* = 7.6 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-16), 7.64 (td, *J* = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-14), 7.56 (td, *J* = 7.5 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-15), 7.49 – 7.51 (m, 2H, H-8, H-9), 7.24 (dt, *J* = 7.6 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-13), 7.20 (dd, *J* = 6.3 Hz, 2.6 Hz, 1H, H-7), 4.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-20a), 4.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-20b), 3.06 (dd, *J* = 8.5 Hz, 5.4 Hz, 1H, H-2), 2.99 (s, 3H, H-21), 1.85 – 1.94 (m, 1H, H-17b), 1.72 – 1.82 (m, 1H, H-17b), 1.13 – 1.34 (m, 2H, H-18), 0.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-19).

***dia*-341**: 6.90 – 6.92 (m, 1H, H-7), 5.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-20a), 4.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-20b), 3.40 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1H, H-2), 0.73 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-19).

Es konnten nur wenige ^{1}H-Peaks von *dia*-341 identifiziert werden, da die meisten mit den Peaks von *rac*-341 überlappen.

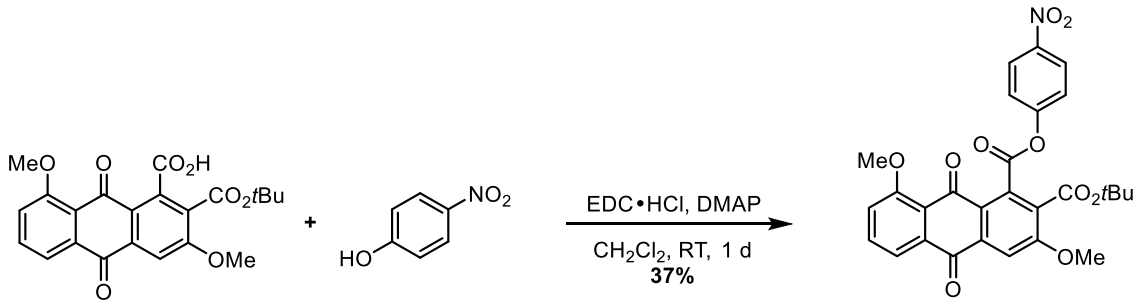
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 203.4 (C-3), 170.2 (C-10), 154.4 (C-6), 152.3 (C-12), 138.1 (C-4), 137.7 (C-5), 134.5 (C-14), 132.8 (C-8), 129.4 (C-15), 126.6 (C-11), 125.5 (C-16), 121.1 (C-13), 119.9 (C-7), 116.4 (C-9), 93.3 (C-20), 88.4 (C-1), 57.6 (C-2), 56.0 (C-21), 28.8 (C-17), 20.9 (C-18), 14.1 (C-19).

***dia*-341**: 201.3 (C-3), 170.0 (C-10), 154.0 (C-6), 148.3 (C-12), 138.0, 137.8, 133.9, 132.4, 129.4, 127.6, 122.75, 120.0, 116.2, 93.2 (C-20), 90.6 (C-1), 56.6 (C-2), 55.9 (C-21), 28.2 (C-17), 20.6 (C-18), 14.0 (C-19).

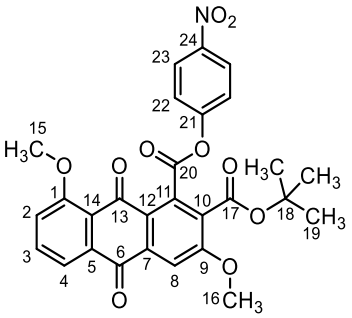
Die Peaks von *dia*-341 konnten nicht vollständig zugeordnet werden. Ein aromatischer ^{13}C-Peak konnte nicht gefunden werden.

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3053 (w), 2959 (w), 2933 (w), 2873 (w), 2829 (w), 1764 (s), 1723 (s), 1600 (m), 1483 (m), 1466 (m), 1406 (w), 1380 (w), 1336 (w), 1275 (s), 1261 (s), 1223 (m), 1206 (m), 1183 (m), 1154 (s), 1130 (w), 1088 (s), 1077 (s), 1054 (m), 1023 (s), 976 (s), 939 (s), 924 (m), 908 (m), 891 (m), 805 (m), 760 (m), 745 (m), 728 (m), 696 (m), 649 (w), 585 (w), 539 (w), 528 (w).

3,8-Dimethoxy-9,10-anthrachinon-1,2-dicarbonsäure-2-(*tert*-Butyl)- 1-(4-Nitrophenyl)-ester (343)



In einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 750 mg Carbonsäure **74** (1.82 mmol, 1.0 Äq) und 263 mg 4-Nitrophenol (**337**, 1.89 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL abs. CH_2Cl_2 suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Der Reaktionsansatz wurde mit 523 mg EDC·HCl (2.73 mmol, 1.5 Äq.) und 44 mg DMAP (0.36 mmol, 20 mol-%) versetzt und für 1 d bei RT gerührt. Anschließend wurde mit Salzsäure (1M) gequencht, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde einmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc 2:1) wurde die Titelverbindung **334** in einer Ausbeute von 360 mg (0.67 mmol, 37%) als gelber Feststoff erhalten.



343: $C_{28}H_{23}NO_{10}$ (533.49 g/mol).

Ausbeute: 360 mg (0.67 mmol, 37%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.18 (SiO_2, cHex/EtOAc 2:1).

Schmelzpunkt: 191 – 192 °C.

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+Na]^+$: 556.12142; gefunden: 556.12136.

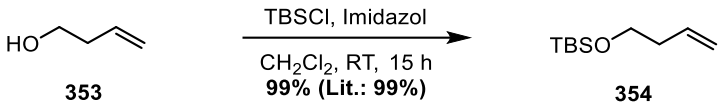
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 8.33 – 8.37 (m, 2H, H-23), 7.95 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, H-4), 7.84 (s, 1H, H-8), 7.74 (dd, *J* = 8.4 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.68 – 7.71 (m, 2H, H-22), 7.37 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-2), 4.08 (s, 3H, H-16), 4.02 (s, 3H, H-15), 1.55 (s, 9H, H-19).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 182.3 (C-6), 180.6 (C-13), 164.9 (C-20), 164.0 (C-17), 160.7 (C-1), 160.4 (C-9), 156.0 (C-21), 145.7 (C-24), 135.5 (C-3), 135.3 (C-7), 135.1 (C-5), 133.34 (C-11), 129.3 (C-10/C-12), 126.7 (C-10/C-12), 125.4 (C-23), 122.9 (C-22), 121.3 (C-14), 120.1 (C-4), 118.9 (C-2), 109.8 (C-8), 84.3 (C-18), 57.1 (C-15/C-16), 56.9

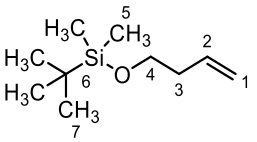
(C-15/C-16), 28.2 (C-19).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3676 (w), 2969 (m), 1751 (m), 1724 (m), 1673 (m), 1657 (w), 1615 (w), 1579 (m), 1533 (m), 1488 (w), 1460 (m), 1441 (m), 1368 (w), 1346 (s), 1319 (m), 1290 (s), 1246 (s), 1196 (s), 1158 (m), 1122 (s), 1109 (s), 1082 (s), 1063 (m), 1011 (s), 994 (m), 921 (m), 868 (m), 857 (m), 842 (m), 812 (m), 794 (w), 780 (w), 763 (w), 749 (m), 729 (w), 718 (w), 692 (m), 662 (w), 629 (w), 589 (w), 568 (w), 530 (w).

(3-Buten-1-yloxy)*tert*-Butyldimethylsilan (354)



Nach einer Vorschrift von *Bates et al.*[130] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 5.0 mL Homoallylalkohol (**353**, 58 mmol, 1.0 Äq.) und 4.40 g Imidazol (64.6 mmol, 1.1 Äq) in 60 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst. Die Reaktionslösung wurde mit 9.80 g TBSCl (65.0 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und für 15 h bei RT gerührt. Anschließend wurde der Ansatz durch Zugabe von Wasser gequencht und mit Salzsäure (2M) angesäuert. Die Phasen getrennt und die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 10.8 g Produkt **354** (57.9 mmol, 99%, Lit.[130]: 99%) als farbloses Öl erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.



354: $C_{10}H_{22}O_2Si$ (186.37 g/mol).

Ausbeute: 10.8 g (57.9 mmol, 99%, Lit.[130]: 99%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.67 (SiO_2, cHex/EtOAc 10:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 4.25 min.
m/z (%) = 171 (1, $[M-CH_3]^+$), 145 (2), 129 (76, $[M-tBu]^+$), 101 (100, $[C_5H_{13}Si]^+$), 99 (34), 89 (18), 75 (23), 73 (28), 59 (11).

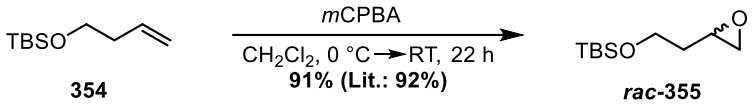
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 5.82 (ddt, *J* = 17.1 Hz, 10.2 Hz, 6.9 Hz, 1H, H-2), 5.07 (dq, *J* = 17.2 Hz, 1.7 Hz, H-1a, 1H), 5.02 (ddt, *J* = 10.2 Hz, 2.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-1b), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-4), 2.28 (qt, *J* = 6.8 Hz, 1.3 Hz, 2H, H-3), 0.89 (s, 9H, H-7), 0.05 (s, 6H, H-5).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 135.6 (C-2), 116.4 (C-1), 63.0 (C-4), 37.6 (C-3), 26.1 (C-7), 18.5 (C-6), -5.1 (C-5).

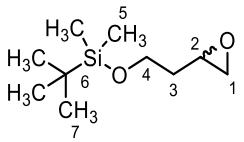
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955 (w), 2930 (m), 2896 (w), 2858 (m), 1642 (w), 1472 (w), 1463 (w), 1432 (w), 1383 (w), 1361 (w), 1254 (m), 1096 (s), 1006 (w), 986 (m), 938 (w), 910 (m), 834 (s), 811 (m), 774 (s), 735 (m), 665 (m), 626 (w).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[130]

tert-Butyldimethyl[2-(oxiranyl)ethoxy]silane (*rac*-355)



Nach einer Vorschrift von *Bates et al.*[130] wurden 9.25 g Alken **354** (49.6 mmol, 1.0 Äq.) in 100 mL CH_2Cl_2 gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde über 10 min portionsweise mit 12.7 g *m*CPBA (70.7 wt-%, 52.1 mmol, 1.1 Äq) versetzt und für 22 h gerührt, während langsam auf RT erwärmt wurde. Der Reaktionsansatz wurde über Celite filtriert und das Filtrat wurde zweimal mit einer 1:1-Mischung aus wässriger ges. $Na_2S_2O_4$- und $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 9.17 g Epoxid ***rac*-355** (45.3 mmol, 91%, Lit.[130]: 92%) als farbloses Öl erhalten. Das Rohprodukt wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.



rac-355: $C_{10}H_{22}O_2Si$ (202.14 g/mol).

Ausbeute: 9.17 g (45.3 mmol, 91%, Lit.[130]: 92%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.44 (SiO_2, cHex/EtOAc 10:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 5.73 min.
m/z (%) = 145 (9, $[M-C_3H_5O]^+$), 129 (75), 115 (27, $[TBS]^+$), 101 (100), 99 (35), 89 (27), 75 (38), 59 (17).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 3.77 (ψddd, *J* = 6.3 Hz, 5.3 Hz, 1.5 Hz, 2H, H-4), 3.01 – 3.08 (m, 1H, H-2), 2.77 (dd, *J* = 5.1 Hz, 4.0 Hz, 1H, H-1a), 2.51 (dd, *J* = 5.1 Hz, 2.7 Hz, 1H, H-1b), 1.77 (dddd, *J* = 13.9, 7.4, 6.4, 4.9 Hz, 1H, H-3a), 1.68 (ψdq, *J* = 14.1 Hz, 5.7 Hz, 1H, H-1b), 0.89 (s, 9H, H-7), 0.06 (ψd, *J* = 1.4 Hz, 6H, H-5).

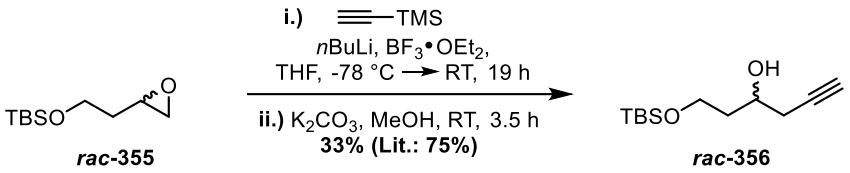
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 60.1 (C-4), 50.2 (C-2), 47.3 (C-1), 36.0 (C-3), 26.0 (3C, C-7), 18.4 (C-6), -5.3 (2C, C-5).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954 (m), 2929 (m), 2886 (w), 2857 (m), 1742 (w), 1464 (m), 1388 (w), 1411 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1253 (m), 1099 (s), 1038 (m), 1017 (w), 1006 (m), 965 (m), 939 (w), 911 (m), 895 (m), 868 (m), 831 (s), 811 (m), 775 (s), 744 (m), 680 (w), 662 (m).

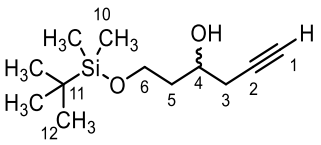
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[130]

10.2 Synthesevorschriften

1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-5-in-3-ol (*rac*-356)



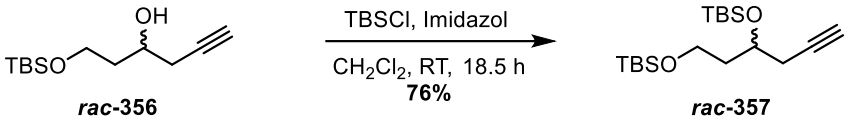
Nach einer Vorschrift von *Fernandes et al.*[131] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 0.62 mL TMS-Acetylen (4.5 mmol, 1.5 Äq) in 6 mL abs. THF gelöst und auf -78 °C gekühlt. Die Lösung wurde tropfenweise mit 1.6 mL *n*BuLi (2.26 M in *n*-Hexan, 3.6 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und für 45 min gerührt, bevor 0.40 mL $BF_3 \cdot Et_2O$ (3.3 mmol, 1.1 Äq.) sowie 607 mg Epoxid ***rac*-355** (3.00 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben wurden. Nachdem auf RT erwärmt und für 19 h gerührt wurde, wurde der Ansatz mit wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung gequencht. Es wurde zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden mit Wasser und wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 3 mL MeOH gelöst, mit 540 mg K_2CO_3 (3.91 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und für 3.5 h bei RT gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 10:1) aufgereinigt. Es wurden 225 mg Alkinol ***rac*-356** (0.99 mmol, 33%, Lit.[131]: 75%) als farbloses Öl erhalten.



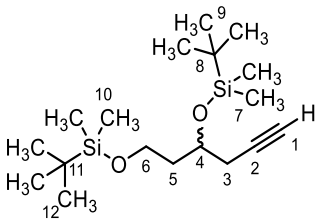
***rac*-356:**	$C_{12}H_{24}O_2Si$ (228.41 g/mol).
Ausbeute:	225 mg (0.99 mmol, 33%, Lit.[131]: 75%).
Habitus:	Farbloses Öl.
DC:	R_f = 0.27 (SiO_2, cHex/EtOAc 10:1).
GC-MS (70 eV):	τ_R = 6.61 min. m/z (%) = 189 (19, $[M-C_3H_3]^+$), 171 (7, $[M-tBu]^+$), 145 (6), 131 (48, $[M-C_5H_7O]^+$), 105 (60), 101 (21), 89 (16), 75 (100), 59 (11).
^{1}H-NMR:	($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 4.00 (dtt, *J* = 8.9 Hz, 5.8 Hz, 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.92 (ddd, *J* = 9.8 Hz, 5.3 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-6a), 3.83 (ddd, *J* = 10.4 Hz, 8.7 Hz, 3.8 Hz, 1H, H-6b), 3.56 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, O*H*), 2.44 (ddd, *J* = 16.6 Hz, 6.0 Hz, 2.7 Hz, 1H, H-3a), 2.37 (ddd, *J* = 16.6 Hz, 6.6 Hz, 2.7 Hz, 1H, H-3b), 2.02 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-1), 1.83 (dddd, *J* = 14.4 Hz, 5.4 Hz, 3.8 Hz, 2.8 Hz, 1H, H-5a), 1.76 (dtd, J = 14.5 Hz, 8.7 Hz, 4.4 Hz, 1H, H-5b), 0.90 (s, 9H, H-12), 0.08 (s, 6H, H-10).
^{13}C-NMR:	($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 81.3 (C-2), 70.5 (C-4), 70.4 (C-1), 62.5 (C6), 37.3 (C-5), 27.2 (C-3), 26.0 (3C, C-10), 18.3 (C-11), -5.4 (2C, C-10).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[131]

4,6-di((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)hex-1-in (*rac*-357)



In einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 520 mg Alkohol ***rac*-356** (2.28 mmol, 1.0 Äq) und 171 mg Imidazol (2.50 mmol, 1.1 Äq) in 5 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst. Die Reaktionslösung wurde mit 378 g TBSCl (2.50 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und für 18.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde der Ansatz durch Zugabe von Salzsäure (2 M) gequencht, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 20:1) aufgereinigt. Es wurden 595 mg Produkt **rac-357** (1.74 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.



***rac*-357:** $C_{18}H_{38}O_2Si_2$ (342.67 g/mol).

Ausbeute: 595 mg (1.74 mmol, 76%).

Habitus: Farbloses Öl.

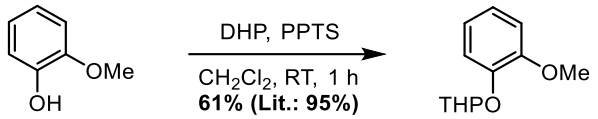
DC: R_f = 0.61 (SiO_2, cHex/EtOAc 20:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 8.16 min.
m/z (%) = 303 (18, $[M-C_3H_3]^+$), 287 (13), 285 (8, $[M-tBu]^+$), 259 (19), 219 (10), 189 (33), 147 (100), 133 (17), 101 (13), 89 (24), 81 (17), 75 (51), 59 (10).

HR-MS (EI): berechnet für $[M-C_3H_3]^+$: 303.2170; gefunden: 303.2172.

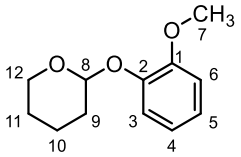
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 3.97 (dtd, *J* = 7.6 Hz, 6.0 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-4), 3.65 – 3.73 (m, 2H, H-6), 2.35 (dd, *J* = 6.0 Hz, 2.7 Hz, 2H, H-3), 1.97 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H, H-1), 1.85 (dtd, *J* = 14.0 Hz, 7.1 Hz, 4.3 Hz, 1H, H-5a), 1.71 (ddt, *J* = 13.4 Hz, 7.5 Hz, 5.8 Hz, 1H, H-5b), 0.89 (s, 18H, H-9, H-12), 0.08 (s, 3H, SiC*H*$_3$), 0.07 (s, 3H, SiC*H*$_3$), 0.05 (ψd, *J* = 1.3 Hz, 6H, SiC*H*$_3$).

Tetrahydro-2-(2-methoxyphenoxy)-*2H*-pyran (359)



358 **359**

Basierend auf einer Vorschrift von *Lautens et al.*[132] wurden 2.8 mL Guaiacol (**358**, 25 mmol, 1.0 Äq.), 23 mL Dihydropyran (250 mmol, 10 Äq.) und 630 mg PPTS (2.50 mmol, 10 mol-%) in 20 mL CH_2Cl_2 gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die org. Phase mit wässriger NaOH-Lösung (1M) gewaschen und die wässrige Phase wurde einmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 12:1) aufgreinigt. Es wurden 3.15 g THP-Ether **359** (15.1 mmol, 61%, Lit.[132]: 95%) als farbloses Öl erhalten.



359: $C_{12}H_{16}O_3$ (208.26 g/mol).

Ausbeute: 3.15 g (29.6 mmol, 61%, Lit.[132]: 95%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.29 (SiO_2, cHex/EtOAc 10:1).

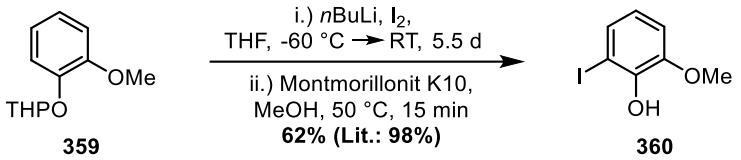
GC-MS (70 eV): τ_R = 7.92 min.
m/z (%) = 208 (2, $[M]^+$), 207 (5, $[M-H]^+$), 124 (100, $[M-DHP]^+$), 109 (23), 84 (40, $[DHP]^+$), 55 (53).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.14 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-3), 6.98 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.3 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-5), 6.87 – 6.92 (m, 2H, H-4, H-6), 5.39 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-8), 4.02 (ddd, *J* = 11.3 Hz, 9.4 Hz, 3.2 Hz, 1H, H-12a), 3.86 (s, 3H, H-7), 3.60 (dtd, *J* = 11.3 Hz, 4.2 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-12b), 2.01 – 2.11 (m, 1H, H-10a), 1.93 – 2.00 (m, 1H, H-9a), 1.89 (dddd, *J* = 13.7 Hz, 10.8 Hz, 4.2 Hz, 3.1 Hz, 1H, H-9b), 1.61 – 1.73 (m, 3H, H-10b, H-11).

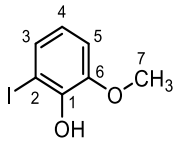
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 150.5 (C-1), 146.5 (C-2), 122.7 (C-5), 121.1 (C-4), 118.2 (C-3), 112.6 (C-6), 97.8 (C-8), 62.3 (C-12), 56.2 (C-7), 30.5 (C-9), 25.4 (C-11), 19.0 (C-10).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[132]

2-Iodo-6-methoxyphenol (360)



Nach einer modifizierten Vorschrift von *Lautens et al.*[132] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 4.46 g THP-Ether **359** (21.4 mmol, 1.0 Äq.) in 50 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 13.4 mL *n*-BuLi (2.55 M in *n*-Hexan, 34 mmol, 1.6 Äq.) über 5 min zugetropft, über 30 min auf RT erwärmt und für weitere 3.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf -60 °C gekühlt und über 15 min mit 13.0 g I_2 (51.4 mmol, 2.4 Äq.) in 100 mL abs. THF versetzt. Anschließend wurde langsam auf RT erwärmt und für 5.5 d gerührt. Der Reaktionsansatz wurde durch Zugabe von wässriger ges. $Na_2S_2O_4$-Lösung gequencht, mit Wasser verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 50 mL MeOH aufgenommen, mit 1.05 g Montmorillonit K10 versetzt und für 15 min auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 7:1) aufgereinigt und aus MeOH/H_2O umkristallisiert. Die Titelverbindung **360** wurde in einer Ausbeute von 3.30 g (13.2 mmol, 62%, Lit.[132]: 98%) als leicht gelblicher Feststoff erhalten.



360: $C_7H_7IO_2$ (250.04 g/mol).

Ausbeute: 3.30 g (13.2 mmol, 62%, Lit.[132]: 98%).

Habitus: Leicht gelblicher Feststoff.

DC: R_f = 0.24 (SiO_2, cHex/EtOAc 5:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 7.49 min.
m/z (%) = 250 (100, $[M]^+$), 235 (49, $[M-CH_3]^+$), 207 (13), 179 (4), 108 (12), 79 (7), 51 (7).

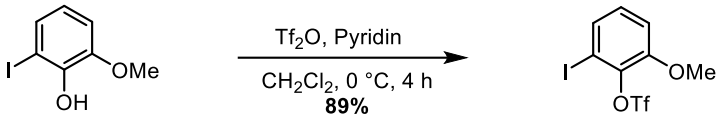
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.29 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-3), 6.82 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-5), 6.63 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-4), 6.10 (s, 1H, O*H*), 3.88 (s, 3H, H-7).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 146.3 (C-6), 145.8 (C-1), 130.7 (C-3), 121.8 (C-4), 110.8 (C-5), 81.5 (C-2), 56.3 (C-7).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3406 (br m), 2976 (w), 2948 (w), 2844 (w), 1890 (w), 1815 (w), 1748 (w), 1591 (m), 1580 (w), 1480 (s), 1469 (m), 1437 (s), 1348 (m), 1280 (s), 1258 (m), 1230 (s), 1197 (s), 1178 (m), 1136 (m), 1072 (m), 1016 (s), 939 (w), 875 (w), 832 (m), 798 (m), 762 (s), 754 (s), 622 (w), 559 (m), 511 (w).

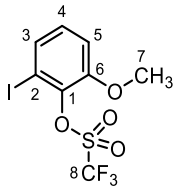
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[132]

2-Iodo-6-methoxyphenyl-triflat (361)



360 **361**

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 3.26 g Phenol **360** (13.0 mmol, 1.0 Äq.) in 110 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit 2.1 mL abs. Pyridin (26 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt, über 5 min mit 2.9 mL (17 mmol, 1.3 Äq.) Tf_2O versetzt und für 4 h bei 0 °C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde durch Zugabe von 100 mL Salzsäure (1 M) gequencht, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde einmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 6:1) aufgereinigt. Es wurden 4.40 g Triflat **361** (11.5 mmol, 89%). als gelbes Öl erhalten.



361: $C_8H_6F_3IO_4S$ (382.09 g/mol).

Ausbeute: 4.40 g (11.5 mmol, 89%).

Habitus: Gelbes Öl.

DC: R_f = 0.33 (SiO_2, cHex/EtOAc 5:1).

GC-MS (70 eV): τ_R = 7.90 min.
m/z (%) = 382 (45, $[M]^+$), 249 (100, $[M\text{-}Tf]^+$), 221 (15), 206 (15), 108 (70), 94 (32), 78 (41), 65 (36), 51 (20).

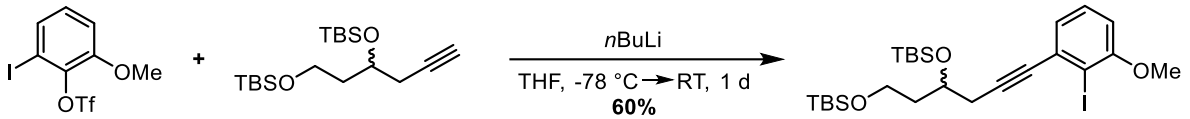
^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.44 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-3), 7.03 (dd, *J* = 8.3 Hz, 7.8 Hz, 1H, H-4), 6.99 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.7 Hz, 1H, H-5), 3.90 (s, 3H, H-7).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 151.9 (C-6), 140.4 (C-1), 131.6 (C-3), 130.1 (C-4), 118.84 (q, *J* = 321 Hz, C-8), 113.2 (C-5), 90.2 (C-2), 56.4 (C-7).

^{19}F-NMR: ($CDCl_3$, 376 MHz) δ [ppm] = -72.2 (F-8).

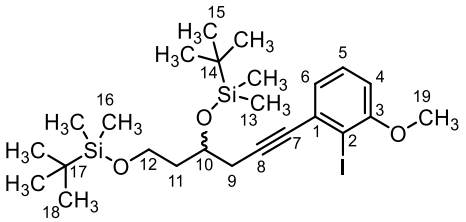
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2947 (w), 2844 (w), 1590 (m), 1571 (w), 1470 (m), 1417 (s), 1297 (m), 1278 (m), 1202 (s), 1162 (m), 1127 (s), 1073 (m), 1028 (s), 876 (s), 821 (s), 770 (m), 745 (s), 716 (m), 649 (m), 613 (s), 583 (m), 569 (m), 511 (m).

1-(2-Iod-3-methoxyphenyl)-4,6-di((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hex-1-in (*rac*-350a)



361 **357** ***rac*-350a**

In einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 565 mg Alkin **357** (1.65 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde mit 0.65 mL *n*BuLi (2.55M in *n*-Hexan, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und für 15 min gerührt, bevor auf -78 °C gekühlt wurde. Der Ansatz wurde mit 900 mg Triflat **361** (2.36 mmol, 1.4 Äq.) in 10 mL abs. THF versetzt und für 1 d gerührt, während auf RT erwärmt wurde. Der Ansatz wurde mit Wasser gequencht und die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (cHex/EtOAc 40:1) wurden 570 mg Produkt ***rac*-350a** (0.99 mmol, 60%) als gelbes Öl erhalten.



***rac*-350a:** $C_{25}H_{43}IO_3Si_2$ (574.69 g/mol).

Ausbeute: 570 mg (0.99 mmol, 60%).

Habitus: Gelbes Öl.

DC: R_f = 0.56 (SiO_2, cHex/EtOAc 10:1).

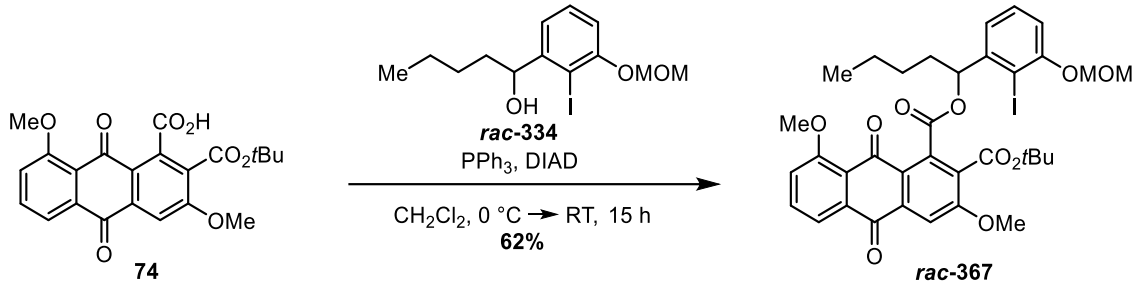
HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 575.1874; gefunden: 575.1869.
berechnet für $[M+Na]^+$: 597.1693; gefunden: 597.1673.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.20 (dd, *J* = 8.2 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.03 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-6), 6.72 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-4), 4.10 (dtd, *J* = 7.4 Hz, 6.0 Hz, 4.1 Hz, 1H, H-10), 3.87 (s, 3H, H-19), 3.71 – 3.77 (m, 2H, H-12), 2.63 – 2.66 (m, 2H, H-9), 2.02 (dtd, *J* = 14.1 Hz, 7.2 Hz, 4.1 Hz, 1H, H-11a), 1.81 (ddt, *J* = 13.5 Hz, 7.6 Hz, 5.8 Hz, 1H, H-11b), 0.90 u. 0.89 (jeweils s, 9H, H-15, H-18), 0.11 (s, 3H, SiCH_3), 0.09 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 (s, 6H, SiCH_3).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 158.7 (C-3), 132.3 (C-1), 128.9 (C-5), 125.4 (C-6), 110.0 (C-4), 93.2 (C-2), 91.8 (C-8), 84.7 (C-7), 68.2 (C-10), 59.8 (C-12), 56.7 (C-19), 40.1 (C-11), 29.0 (C-9), 26.1 u. 26.0 (3C, C-15, C-18), 18.4 u. 18.2 (C-14, C-17), -4.27 u. -4.61 u. -5.06 u. -5.10 (C-13, C-16).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953 (m), 2928 (m), 2885 (w), 2856 (m), 2231 (w), 1585 (w), 1558 (w), 1463 (m), 1441 (w), 1416 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1290 (w), 1251 (s), 1212 (w), 1176 (w), 1087 (s), 1021 (m), 1005 (m), 962 (w), 939 (w), 834 (s), 811 (m), 774 (s), 706 (m), 665 (w), 601 (w).

3,8-Dimethoxy-9,10-anthrachinon-1,2-dicarbonsäure-2-*tert*-Butyl-1-((2-Iod-3-(methoxymethoxy)phenyl)pent-1-ylester) (*rac*-367)



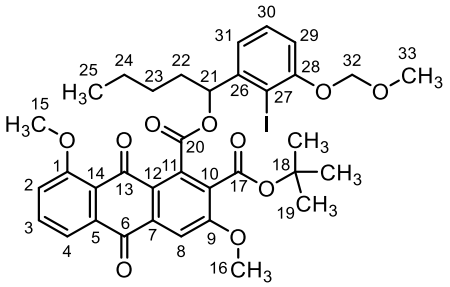
In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 1.97 g Triphenylphosphin (7.50 mmol, 1.5 Äq.) in 80 mL abs. THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und über 5 min mit 1.47 mL DIAD (7.50 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Anschließend wurde für 30 min gerührt, bevor 2.06 g Carbonsäure **74** (5.00 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 2.45 g Benzylalkohol ***rac*-334** (7.00 mmol, 1.4 Äq.) in 20 mL abs. THF zugetropft wurden. Der Reaktionsansatz wurde für 15 h gerührt, während langsam auf RT erwärmt wurde und danach unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt ***rac*-367** wurde bei -30 °C aus $CHCl_3$/MeOH kristallisiert und wurde in einer Ausbeute von 2.29 g (3.08 mmol, 62%) als gelber Feststoff erhalten.

***rac*-367:** $C_{35}H_{37}IO_{10}$ (744.58 g/mol).

Ausbeute: 2.29 g (3.08 mmol, 62%

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.24 (cHex/EtOAc 2:1).



HR-MS (ESI): berechnet für $[M+Na]^+$: 767.13236; gefunden: 767.13278.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.92 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-4), 7.75 (s, 1H, H-8), 7.70 (dd, *J* = 8.4 Hz, 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.33 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-2), 7.23 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-30), 7.08 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-31), 6.96 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-29), 6.41 (dd, *J* = 6.9 Hz, 5.5 Hz, 1H, H-21), 5.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-32a), 5.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-32b), 4.00 (s, 3H, H-16), 3.97 (s, 3H, H-15), 3.53 (s, 3H, H-33), 1.98 – 2.05 (m, 1H, H-22a), 1.88 – 1.95 (m, 1H, H-22b), 1.37 – 1.50 (m, 4H, H, 23, H-24), 1.35 (s, 9H, H-19), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-25).

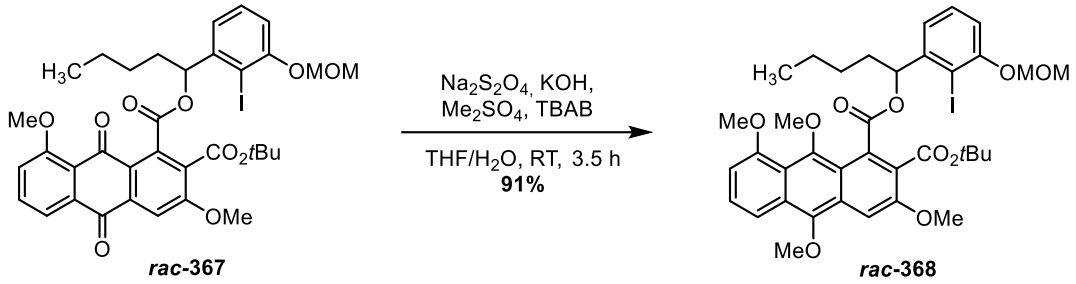
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 182.8 (C-6), 180.2 (C-13), 166.0 (C-20), 163.9 (C-17), 160.4 (C-1), 159.7 (C-9), 155.6 (C-28), 145.3 (C-26), 135.1 (C-5), 134.9 (C-3), 134.8 (C-11/C-12), 133.9 (C-11/C-12), 130.0 (C-10/C-12), 129.2 (C-30), 127.1 (C-10/C-12), 122.2 (C-31), 121.9 (C-14),

119.8 (C-4), 118.6 (C-2), 113.8 (C-29), 108.9 (C-8), 95.3 (C-32), 91.8 (C-27), 83.8 (C-18), 81.9 (C-21), 56.9 (C-16), 56.6 (C-15), 35.6 (C-22), 28.0 (C-19), 27.0 (C-23), 22.9 (C-24), 14.1 (C-33).

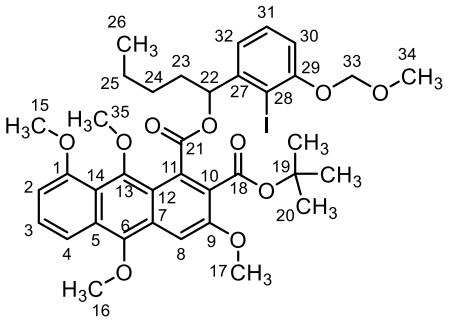
FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954 (w), 2929 (w), 2872 (w), 2872 (w), 2852 (w), 1730 (m), 1672 (m), 1582 (m), 1462 (m), 1446 (m), 1341 (m), 1315 (m), 1289 (m), 1244 (s), 1169 (m), 1137 (s), 1107 (s), 1083 (s), 1016 (s), 995 (s), 923 (m), 883 (w), 846 (w), 782 (m), 751 (m), 716 (w), 694 (w), 677 (w), 643 (w), 578 (w).

10.2 Synthesevorschriften

3,8,9,10-Tetra-methoxyanthracen-1,2-dicarbonsäure-2-*tert*-Butyl-1-((2-Iod-3-(methoxymethoxy)phenyl)pent-1-yl)ester (*rac*-368)



In einem *Schlenk*-Kolben wurden 2.29 g Anthrachinon ***rac*-367** (3.08 mmol, 1.0 Äq.) und 596 mg TBAB (1.85 mmol, 60 mol-%) in 70 mL THF und 22 mL H_2O gelöst und für 15 min mit Argon entgast. Bei 0 °C wurden 3.12 g $Na_2S_2O_4$ (15.4 mmol, 5.0 Äq.) zugegeben, der Ansatz wurde für 15 min bei gerührt und mit 1.76 g KOH (30.8 mmol, 10.0 Äq.) versetzt. Nach weiteren 30 min bei 0 °C wurden 4.6 mL Me_2SO_4 (47 mmol, 15 Äq.) zugegeben und auf RT erwärmt. Nachdem für 3.5 h gerührt wurde, wurde der Ansatz mit 2 mL NEt_3 versetzt und für 15 min gerührt. Dann wurde mit wässriger ges. NH_4Cl-Lösung und EtOAc verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde einmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 5:2) aufgereinigt. Die Titelverbindung ***rac*-368** wurde in einer Ausbeute von 2.16 g (2.79 mmol, 91%) als gelber Feststoff erhalten.



***rac*-368:** $C_{37}H_{43}IO_{10}$ (774.65 g/mol).

Ausbeute: 2.16 g (2.79 mmol, 91%).

Habitus: Gelber Feststoff.

DC: R_f = 0.43 (cHex/EtOAc 2:1).

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+Na]^+$: 797.17931; gefunden: 797.17951.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 600 MHz) δ [ppm] = 7.77 – 7.85 (m, 1H, H-4), 7.47 (s, 1H, H-8), 7.34 – 7.44 (m, 1H, H-3), 7.17 – 7.25 u. 7.05 – 7.14 (jeweils m, 2H, H-31, H-32), 6.91 – 7.02 (m, 1H, H-30), 6.67 – 6.78 (m, 1H, H-2), 6.30 – 6.35 (m, 1H, H-22), 5.21 – 5.32 (m, 2H, H-33), 4.04 – 3.97 u. 3.86 (m/s, 9H, H-15, H-16, H-17), 3.78 u. 3.24 (jeweils s, 3H, H-35), 3.58 – 3.51 (m, 3H, H-34), 1.75 – 1.97 (m, 2H, H-23), 1.68 u. 1.29 (jeweils s, 9H, H-20), 1.35 – 1.53 (m, 4H, H-23, H-24), 0.81 – 0.90 (m, 3H, H-26).

^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 150 MHz) δ [ppm] = 168.2 u. 167.7 (C-18), 165.7 u. 165.1 (C-21),

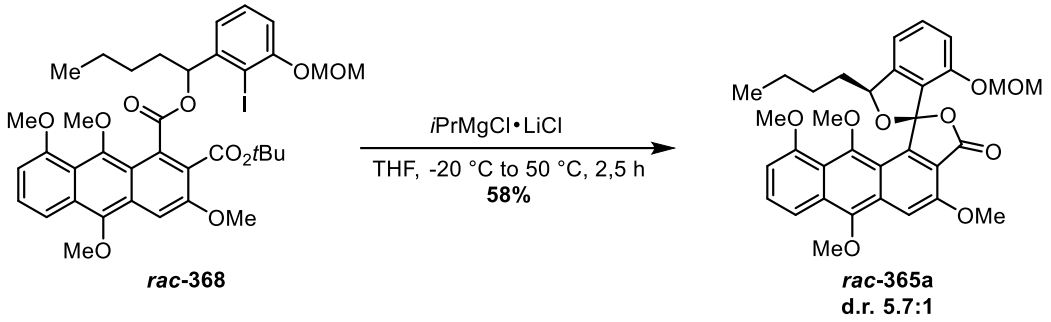
156.9 u. 156.7 (C-1), 155.4 u. 155.3 (C-29), 153.9 u. 153.8 (C-9), 150.5 u. 150.2 (C-13), 146.0 u. 145.8 (C-6), 145.7 u. 145.6 (C-6), 129.3 u. 123.0 (C-31), 128.7 (C-5), 127.0 (C-10/C-12), 126.5 (C-3), 126.0 (C-7/C-11), 122.3 u. 121.2 (C-27), 119.0 u. 118.7 (C-10/C-12), 117.3 u. 117.1 (C-14), 114.6 u. 114.5 (C-4), 113.6 u. 113.5 (C-30), 104.1 u. 103.5 (C-2), 99.7 (C-8), 95.4 u. 95.3 (C-33), 92.2 u. 91.2 (C-28), 83.1 u. 83.0 (C-19), 81.8 u. 81.6 (C-22), 64.4 u. 63.8 (C-35), 62.2 u. 56.7 u. 56.5 u. 56.2 u. 56.0 (3C, -O*C*H_3), 36.5 u. 35.6 (C-23), 28.4 u. 27.9 (C-20), 27.2 u. 27.0 (C-24), 22.9 (C-25), 14.1 u. 14.0 (C-26).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957 (w), 2934 (w), 2871 (w), 1726 (s), 1673 (w), 1613 (m), 1586 (w), 1567 (w), 1530 (w), 1453 (m), 1417 (m), 1396 (w), 1362 (m), 1284 (s), 1246 (s), 1208 (s), 1170 (m), 1141 (s), 1103 (s), 1084 (s), 1063 (m), 1027 (s), 996 (m), 924 (m), 875 (w), 846 (m), 783 (m), 768 (m), 717 (m), 689 (w), 669 (w), 574 (w).

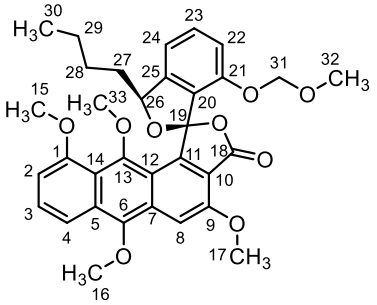
Auf Grund der gehinderten Rotation an C-21 erscheinen alle NMR-Peaks stark verbreitert.

10.2 Synthesevorschriften

3'-Butyl-4,6,10,11-tetramethoxy-7'-(methoxymethoxy)-3H,3'H-spiro[anthra[1,2-c]furan-1,1'-isobenzo-furan]-3-on (*rac*-365a)



In einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 1.91 g Aryliodid ***rac*-368** (2.47 mmol, 1.0 Äq.) in 25 mL abs. THF gelöst und bei -15 °C mit 2.4 mL *i*PrMgCl·LiCl (1.26M in THF, 3.0 mmol, 1.2 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde für 2.5 h auf 50 °C erhitzt und nach Abkühlen auf RT mit wässriger ges. NH_4Cl-Lösung gequencht. Es wurde zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung des Rohproduktes an Kieselgel (cHex/EtOAc 2:1 → 1:1) wurde das Spiroketal ***rac*-365a** in einer Ausbeute von 830 mg (1.44 mmol, 58%) als oranger Feststoff erhalten.



***rac*-365a:** $C_{33}H_{34}O_9$ (574.63 g/mol).

Ausbeute: 830 mg (1.44 mmol, 58%).

Habitus: Oranger Feststoff.

DC: R_f = 0.13 (cHex/EtOAc 5:2).

Schmelzpunkt: 103 – 106 °C.

HR-MS (ESI): berechnet für $[M+H]^+$: 575.22756; gefunden: 575.22739.
berechnet für $[M+Na]^+$: 597.20950; gefunden: 597.20945.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.80 (dd, J = 8.7 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-7), 7.59 (s, 1H, H-8), 7.41 (dd, *J* = 8.7 Hz, 7.5 Hz, 1H, H-3), 7.37 (dd, *J* = 8.1 Hz, 7.6 Hz, 1H, H-23), 7.04 (dd, *J* = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H, H-24), 6.90 – 6.95 (m, 1H, H-22), 6.72 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H, H-2), 5.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-26), 4.98 (dd, *J* = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-31a), 4.91 (dd, *J* = 6.8 Hz, 0.9 Hz, 1H, H-31b), 4.16 (s, 3H, H-17), 4.03 (s, 3H, H-16), 3.91 (s, 3H, H-15), 3.01 (s, 3H, H-32), 2.68 – 2.71 (br s, 3H, H-33), 1.94 – 2.00 (m, 2H, H-27), 1.57 – 1.48 (m, 2H, H-28), 1.36 – 1.43 (m, 2H, H-29), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, H-30).

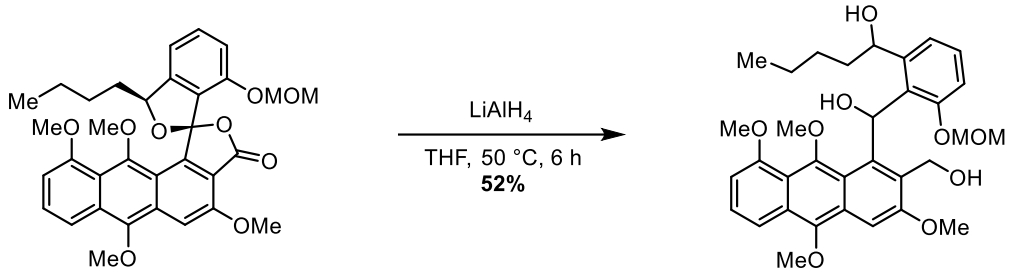
^{13}C-NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 166.2 (C-18), 156.8 (C-1), 153.4 (C-9),

152.3 (C-13), 151.6 (C-21), 150.0 (C-11), 146.4 (C-25), 146.1 (C-6), 131.1 (C-23), 129.8 (C.5), 129.0 (C-7), 127.3 (C-3), 126.3 (C-26), 119.4 (C-10/C-12), 117.3 (C-14), 117.0 (C-10/C-12), 115.3 (C-19), 114.7 (C-4), 114.5 (C-24), 112.4 (C-22), 104.6 (C-2), 101.3 (C-8), 93.2 (C-31), 87.1 (C-26), 62.9 (C-33), 62.1 (C-16), 56.3 (C-15), 56.1 (C-17), 55.8 (C-32), 36.4 (C-27), 27.8 (C-28), 22.8 (C-29), 14.0 (C-30).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953 (w), 2935 (w), 2872 (w), 1764 (s), 1614 (m), 1539 (w), 1481 (m), 1464 (m), 1396 (w), 1359 (w), 1309 (s), 1262 (s), 1215 (m), 1154 (m), 1093 (m), 1079 (m), 1058 (m), 1021 8s), 995 (s), 945 (m), 899 (s), 868 (m), 825 (w), 815 (w), 770 (s), 717 (m), 707 (w), 662 (w).

10.2 Synthesevorschriften

1-(2-(Hydroxy(2-(hydroxymethyl)-3,8,9,10-tetramethoxyanthracen-1-yl)methyl)-3-(methoxymethoxy)phenyl)pentan-1-ol (*rac*-366a)

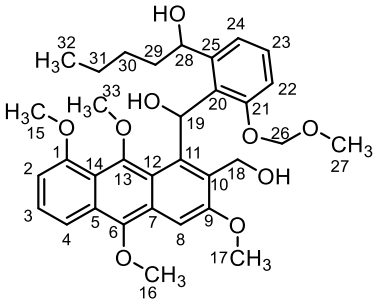


***rac*-365a**
d.r. 5.7:1

***rac*-366a**
d.r. 2.3:1

In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 57 mg Spiroketal ***rac*-365a** (0.10 mmol, 1.0 Äq.) in 1.5 mL abs. THF gelöst und mit 0.14 mL $LiAlH_4$ (2.4M in THF, 0.34 mmol, 3.4 Äq.) versetzt. Der Ansatz wurde für 6 h auf 50 °C erhitzt und nach Abkühlen auf RT mit Eiswasser und wässriger ges. NH_4Cl-Lösung verdünnt. Es wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. Na,K-Tartrat-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 3:1 → 3:2) aufgereinigt. Es wurden 30 mg Produkt ***rac*-366a** (0.052 mmol, 52%) als gelbes Öl erhalten.

***rac*-366a:** $C_{33}H_{40}O_9$ (580.67 g/mol).
Ausbeute: 30 mg (0.052 mmol, 52%).
Habitus: Gelebs Öl
DC: R_f = 0.48 (cHex/EtOAc 1:1).



HR-MS (ESI): berechnet für $[M+Na]^+$: 603.2570; gefunden: 603.2551.

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 7.61 (ψt, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-4), 7.27 – 7.32 (m, 2H, H-3, H-23), 6.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-24), 6.90 – 6.95 (m, 1H, H-22), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H) u. 6.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-2), 6.00 (ψd, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-8), 5.27 – 5.31 (m, 1H, H-19), 5.18 – 5.26 (m, 2H, H-26), 4.21 – 4.36 (m, 2H, H-18a, H-28), 3.90 – 4.00 (m, 1H, H-18b), 3.88 u. 3.84 (jeweils s, 3H, -O*C*H$_3$), 3.83 (s, 3H, -O*C*H$_3$), 3.81 u. 3.78 (jeweils s, 3H, -O*C*H$_3$), 3.42 (s, 3H, H-27), 2.50 u. 2.54 (s, 3H, -O*C*H$_3$.

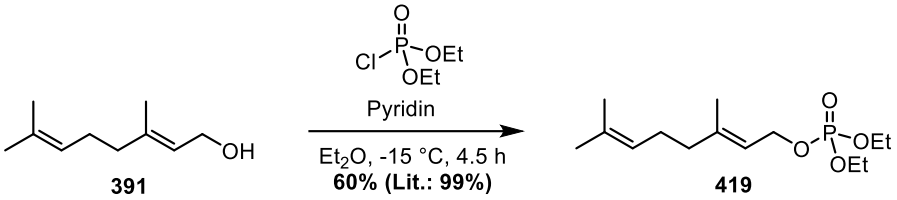
Auf Grund des Auftretens zweier Diastereomere (+ möglichen Rotameren) und Verunreinigungen im aliphatischen konnten nicht alle Protonen im ^{1}H-NMR gefunden werden. Die wesentlichen Strukturmerkmale, insbsondere die benzylischen Positionen,

wurden mittels 2D-NMR-Spektroskopie bestätigt.

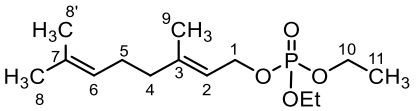
Aus dem gleichen Grund und zusätzlicher Zersetzung der Probe im NMR-Lösungsmittel konnte kein verwertbares ^{13}C-NMR Spektrum aufgenommen werden.

10.2.4 Untersuchungen zur Synthese von Bakuchiol

Diethyl Geranylphosphat (419)



Nach einer Vorschrift von *J. G. Park et al.*[168] wurden in einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre 1.8 mL Geraniol (**391**, 10 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL abs. Et_2O gelöst, mit 2.4 mL Pyridin (30 mmol, 3.0 Äq.) versetzt und auf -10 °C gekühlt. Zu dem Reaktionsansatz wurden 2.2 mL Diethylchlorphosphat (15 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft und es wurde für 4.5 h gerührt, während langsam auf RT erwärmt wurde. Anschließend wurde durch Zugabe von Salzsäure (1M) gequencht, mit EtOAc verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die org. Phase wurde mit wässriger ges. $NaHCO_3$-Lösung und wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 3:1 → 1:1) aufgereinigt. Es wurden 1.75 g Produkt **419** (6.03 mmol, 60%, Lit.[168]: 99%) in Form eines gelben Öls erhalten.



419: $C_{14}H_{27}PO_4$ (290.34 g/mol).

Ausbeute: 1.75 g (6.03 mmol, 71%, Lit.[168]: 99%).

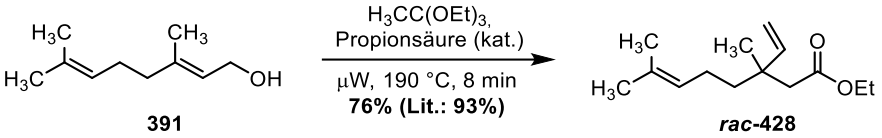
Habitus: Gelbes Öl.

DC: R_f = 0.23 (cHex/EtOAc 2:1).

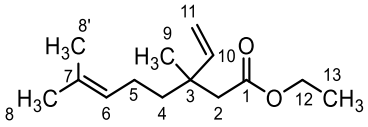
^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 5.40 (tq, *J* = 7.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-2), 5.08 (tdd, *J* = 6.9 Hz, 3.0 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-6), 4.56 (ψt, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-1), 4.06 – 4.15 (m, 4H, H-10), 2.02 – 2.13 (m, 4H, H-4, H-5), 1.70 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H-9), 1.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H-8/H-8'), 1.60 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H-8/H-8'), 1.33 (td, *J* = 7.1 Hz, 1.0 Hz, 6H, H-11).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[162]

3,7-Dimethyl-3-vinyloct-6-ensäure-ethylester (*rac*-428)



Nach einer Prozedur von *Gaydou et al*.[170] wurden 1.4 mL Geraniol (**391**, 8.0 mmol, 1.0 Äq.) in 20.5 mL Triethylorthoacetat (115 mmol, 14 Äq.) gelöst und mit 30 µL Propionsäure (0.40 mmol, 5 mol-%) versetzt. Die Reaktionslösung wurde für 6 min in einer Labormikrowelle (190 °C, 250 W, max. 7 bar) erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionslösung mit MTBE verdünnt und je einmal mit Salzsäure (1M) und NaOH-Lösung (1M) gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Diese Prozedur wurde insgesamt fünfmal durchgeführt und die vereinigten Rohprodukte wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 45:1) aufgereinigt. Es wurden 6.36 g Produkt ***rac*-428** (28.3 mmol, 71%, Lit.[170]: 93%) als farbloses Öl erhalten.

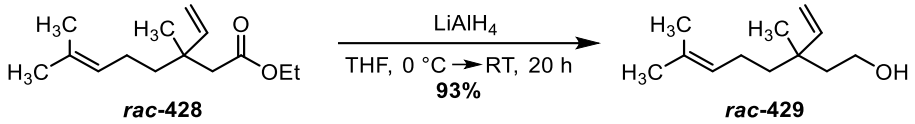


***rac*-428:**	$C_{14}H_{24}O_2$ (224.34 g/mol).
Ausbeute:	6.36 g (28.3 mmol, 71%, Lit.[170]: 93%).
Habitus:	Farbloses Öl.
DC:	R_f = 0.25 (cHex/EtOAc 45:1).
GC-MS (70 eV):	τ_R = 6.81 min. m/z (%) = 224 (6, $[M]^+$), 209 (15, $[M-CH_3]^+$), 136 (98, $[C_6H_{16}]^+$), 121 (38), 109 (27), 93 (38), 82 (100, $[C_6H_{10}]^+$), 69 (60, $[C_5H_9]^+$), 67 (49), 41 (52).
^{1}H NMR:	($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 5.81 (dd, *J* = 17.5 Hz, 10.8 Hz, 1H, H-10), 5.07 (ddt, *J* = 7.2 Hz, 5.7 Hz, 1.4 Hz, 1H, H-6), 5.02 (dd, *J* = 10.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-11b), 4.95 (dd, *J* = 17.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, H-11a), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-12), 2.31 (s, 2H, H-2), 1.90 (dt, *J* = 10.3 Hz, 7.0 Hz, 2H, H-5), 1.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H-8/H-8'), 1.58 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H-8/H-8'), 1.39 – 1.43 (m, 2H, H-4), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-13), 1.13 (s, 3H, H-9).
^{13}C NMR:	($CDCl_3$, 75 MHz) δ [ppm] = 171.9 (C-1), 145.7 (C-10), 131.5 (C-7), 124.6 (C-6), 112.2 (C-11), 60.1 (C-12), 45.1 (C-2), 40.8 (C-4), 39.3 (C-3), 25.8 (C-8/C-8'), 23.4 (C-13), 23.0 (C-5), 17.7 (C-8/C-8'), 14.4 (C-9).
FT-IR:	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3084 (w), 2977 (m), 2935 (w), 2876 (w), 1730 (s), 1640 (w), 1457 (w), 1369 (m), 1301 (m), 1200 (s), 1154 (m), 1117 (s), 1096 (m), 977 (m), 914 (s), 869 (w), 845 (w), 806 (w), 681 (w).

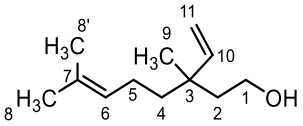
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[170]

10.2 Synthesevorschriften

3,7-Dimethyl-3-vinyloct-6-en-1-ol (*rac*-429)



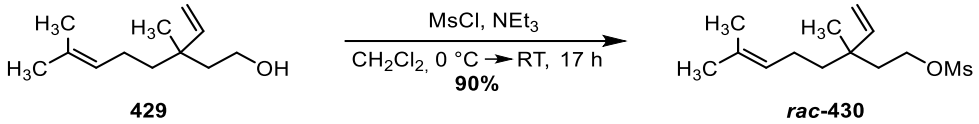
In einem *Schlenk*-Kolben unter Argon-Atmosphäre wurden 6.21 g Ester **428** (27.7 mmol, 1.0 Äq.) in 110 mL abs. THF gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wurde über 5 min tropfenweise mit 7.5 mL $LiAlH_4$ (2.4 M in THF, 18 mmol, 0.6 Äq.) versetzt und für 1 d gerührt während langsam auf RT erwärmt wurde. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und vorsichtig durch Zugabe von Salzsäure (1M) gequencht, bis keine Gasentwicklung mehr festzustellen war. Die wässrige Phase wurde zweimal mit MTBE extrahiert und die vereinigten org. Phasen wurden mit wässriger ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Aufreinigung des Rohprodukts an Kieselgel (cHex/EtOAc 6:1) lieferte das Produkt ***rac*-429** in einer Ausbeute von 4.69 g (25.7 mmol, 93%) als farbloses Öl.



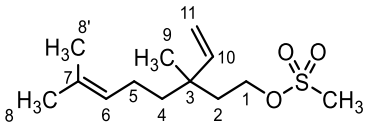
***rac*-429:**	$C_{12}H_{22}O$ (182.31 g/mol).
Ausbeute:	4.69 g (25.7 mmol, 93%).
Habitus:	Farbloses Öl.
DC:	R_f = 0.12 (cHex/EtOAc 8:1).
GC-MS (70 eV):	t_R = 6.42 min. m/z (%) = 182 (1, $[M]^+$), 167 (5, $[M-CH_3]^+$), 164 (3, $[M-H_2O]^+$), 149 (8), 139 (31), 137 (24, $[M-C_2H_5O]^+$), 121 (32), 109 (65), 95 (63), 93 (36), 83 (47), 82 (90, $[C_6H_{10}]^+$), 81 (89), 69 (98, $[C_5H_9]^+$), 55 (100), 41 (83).
^{1}H NMR:	($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 5.78 (dd, *J* = 17.6 Hz, 10.8 Hz, 1H, H-10), 5.08 (tt, *J* = 7.2 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-6), 5.03 (dd, *J* = 10.8 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-11b), 4.95 (dd, *J* = 17.6 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-11a), 3.62 – 3.70 (m, 2H, H-1), 1.86 – 1.91 (m, 2H, H-5), 1.57 – 1.70 (m, 8H, H-2, H-8, H-8'), 1.39 (br s, 1H, *O*H), 1.28 – 1.34 (m, 2H, H-4), 1.02 (s, 3H, H-9).
^{13}C NMR:	($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 147.1 (C-10), 131.5 (C-7), 124.8 (C-6), 112.3 (C-11), 60.0 (C-1), 43.6 (C-2), 41.6 (C-4), 38.9 (C-3), 25.8 (C-8/C-8'), 22.8 (C-5), 22.5 (C-9), 17.7 (C-8/C-8')
FT-IR:	(ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3316 (br w), 3082 (w), 2966 (m), 2917 (s), 2856 (m), 1636 (w), 1451 (m), 1413 (m), 1375 (m), 1145 (w), 1101 (w), 1047 (s), 1024 (s), 1002 (s), 911 (s), 834 (m), 735 (m), 689 (m).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.[171]

3,7-Dimethyl-3-vinyloct-6-en-1-yl Methansulfonat (*rac*-430)



4.68 g Alkohol **429** (25.7 mmol, 1.0 Äq.) wurden in 100 mL abs. CH_2Cl_2 gelöst und mit 7.1 mL Triethylamin (51 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 3.0 mL Methansulfonylchlorid (39 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Anschließend wurde langsam auf RT erwärmt und für 17 h gerührt, bevor der Reaktionsansatz vorsichtig mit Wasser gequencht wurde. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex/EtOAc 6:1) aufgereinigt. Es wurden 6.02 g Produkt ***rac*-430** (23.1 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.



***rac*-430:** $C_{13}H_{24}O_3S$ (260.39 g/mol).

Ausbeute: 6.02 g (23.1 mmol, 90%)

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.33 (cHex/EtOAc 5:1).

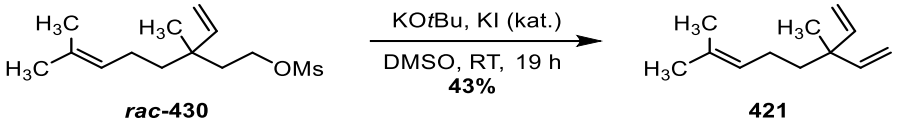
GC-MS (70 eV): τ_R = 8.50 min.
m/z (%) = 245 (1, $[M-CH_3]^+$), 217 (5, $[M-CH_3SO_2]$), 164 (17, $[M-MsOH]^+$), 149 (22), 136 (30), 121 (70), 109 (35), 95 (37), 93 (62), 82 (73), 81 (100), 79 (63), 69 (57, $[C_5H_9]^+$), 67 (68), 55 (76), 41 (59).

^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 5.69 (dd, *J* = 17.5 Hz, 10.8 Hz, 1H, H-10), 5.05 – 5.09 (m, 2H, H-6, H-11b), 4.96 (dd, *J* = 17.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, H-11a), 4.21 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.9 Hz, 2H, H-1), 2.98 (s, 3H, H-12), 1.83 – 1.95 (m, 2H, H-5), 1.76 – 1.83 (m, 2H, H-2), 1.67 (s, 3H, H-8/H-8'), 1.58 (s, 3H, H-8/H-8'), 1.33 (dd, *J* = 9.9 Hz, 7.1 Hz, 2H, H-4), 1.04 (s, 3H, H-9).

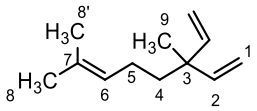
^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 125 MHz) δ [ppm] = 145.3 (C-10), 131.8 (C-7), 124.4 (C-6), 113.3 (C-11), 67.6 (C-1), 41.4 (C-4), 39.3 (C-2), 38.8 (C-3), 37.6 (C-12), 25.8 (C-8/C-8'), 22.7 (C-5), 22.5 (C-8/C-8'), 17.8 (C-9).

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3083 (w), 3026 (w), 2967 (w), 2916 (w), 2855 (w), 1638 (w), 1453 (ww), 1415 (w), 1354 (s), 1174 (s), 1102 (w), 1070 (w), 1048 (w), 1002 (w), 974 (m), 952 (s), 919 (m), 834 (m), 802 (m), 733 (w), 528 (m), 462 (w).

3,7-Dimethyl-3-vinyloct-1,6-dien (421)



In einem ausgeheizten *Schlenk*-Kolben wurden 1.54 g KO*t*Bu (13.7 mmol, 2.0 Äq.) und 145 mg KI (1.37 mmol, 20 mol-%) im Vakuum getrocknet und unter Argon-Atmosphäre in 25 mL abs. DMSO suspendiert. Es wurde eine Lösung von 1.78 g Mesylat ***rac*-430** (6.84 mmol, 1.0 Äq.) in 10 mL abs. DMSO zugetropft und der Reaktionsansatz wurde für 19 h bei RT gerührt. Dann wurde durch Zugabe von Wasser gequencht und die wässrige Phase wurde zweimal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (cHex) aufgereinigt. Es wurden 480 mg Produkt **421** (2.92 mmol, 43%) als farbloses Öl erhalten.



421: $C_{12}H_{20}$ (164.16 g/mol).

Ausbeute: 480 mg (2.92 mmol, 43%).

Habitus: Farbloses Öl.

DC: R_f = 0.70 (cHex).

HR-MS (EI): berechnet für $[M]^+$: 164.11595; gefunden: 164.15578.

GC-MS (70 eV): τ_R = 4.63 min.
m/z (%) = 164 (1, $[M]^+$), 149 (9, $[M-CH_3]^+$), 121 (24), 93 (26), 83 (34), 81 (43), 79 (55), 69 (31, $[C_5H_9]^+$), 67 (43), 55 (100).

^{1}H NMR: ($CDCl_3$, 500 MHz) δ [ppm] = 5.81 (dd, *J* = 17.5 Hz, 10.7 Hz, 1H, H-2), 5.09 (ddq, *J* = 8.6 Hz, 5.7 Hz, 1.5 Hz, 1H, H-6), 5.00 (dd, *J* = 10.8 Hz, 1.5 Hz, 2H, H-1a), 4.97 (dd, *J* = 17.6 Hz, 1.5 Hz, 2H, H-1b), 1.87 – 1.94 (m, 2H, H-5), 1.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H, H-8/H-8'), 1.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, H-8/H-8'), 1.37 – 1.42 (m, 2H, H-4), 1.10 (s, 3H, H-9).

^{13}C NMR: ($CDCl_3$, 100 MHz) δ [ppm] = 145.9 (2C, C-2), 131.4 (C-7), 124.9 (C-6), 111.9 (2C, C-1), 43.2 (C-3), 41.0 (C-4), 25.8 (C-8/C-8'), 23.2 (C-5), 22.8 (C-9), 17.7 (C-8/C-8').

FT-IR: (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3083 (w), 2967 (m), 2916 (m), 2855 (w), 1638 (w), 1447 (m), 1413 (w), 1376 (m), 1341 (w), 1322 (w), 1221 (m), 1139 (w), 1104 (w), 1003 (m), 915 (s), 834 (w), 755 (w), 734 (w), 640 (s), 566 (w), 452 (w).

11 Anhang

11.1 Literaturverzeichnis

[1] P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4751-4755.
[2] F. Wöhler, *Ann. Phys.* **1828**, *87*, 253-256.
[3] K. N. Houk, F. Liu, Z. Yang, J. I. Seeman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 12660-12681.
[4] E. J. Corey, H. Cho, C. Rücker, D. H. Hua, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3455-3458.
[5] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
[6] L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, **2005**.
[7] D. S. Peters, C. R. Pitts, K. S. McClymont, T. P. Stratton, C. Bi, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 605-617.
[8] R. Maji, S. Ghosh, O. Grossmann, P. Zhang, M. Leutzsch, N. Tsuji, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8788-8793.
[9] J. A. A. Grimm, H. Zhou, R. Properzi, M. Leutzsch, G. Bistoni, J. Nienhaus, B. List, *Nature* **2023**, *615*, 634-639.
[10] N. V. S. Ramakrishna, S. H. K. Swamy, M. M. S. Kushwaha, M. R. S. Kota, S. K. Deshmukh, D. Schummer, M. Kurz, H. Kogler (A. P. D. Gmbh), WO1999067408A1, **1999**.
[11] L. Vértesy, M. Kurz, E. F. Paulus, D. Schummer, P. Hammann, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 354-363.
[12] H. Lessmann, J. Krupa, H. Lackner, *Z. Naturforsch. B* **1989**, *44*, 353-363.
[13] H. Lessmann, J. Krupa, H. Lackner, *Z. Naturforsch. B* **1993**, *48*, 672-682.
[14] M. Kurz, E. F. Paulus, L. Vértesy (A. P. D. GmbH), WO0130736A2, **1999**.
[15] A. W. Herling, H. Burger, G. Schubert, H. Hemmerle, H. Schaefer, W. Kramer, *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *386*, 75-82.
[16] R. Kurukulasuriya, J. T. Link, D. J. Madar, Z. Pei, S. J. Richards, J. J. Rohde, A. J. Souers, B. G. Szczepankiewicz, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 123-153.
[17] J. C. Parker, *Drugs Future* **2004**, *29*, 1025.
[18] E. Tahanian, S. Lord-Dufour, A. Das, C. Khosla, R. Roy, B. Annabi, *Chem. Bio. Drug Design* **2010**, *75*, 481-488.
[19] Q. Wei, Y. Qian, J. Yu, C. C. Wong, *Oncogene* **2020**, *39*, 6139-6156.
[20] S. Sakemi, H. Hirai, T. Ichiba, T. Inagaki, Y. Kato, N. Kojima, H. Nishida, J. C. Parker, Y. Saito, H. Tonai-Kachi, M. A. Vanvolkenburg, N. Yoshikawa, Y. Kojima, *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 941-951.
[21] L. Vértesy, H.-J. Burger, J. Kenja, M. Knauf, H. Kogler, E. F. Paulus, N. V. S. Ramakrishna, S. H. K. Swamy, E. K. S. Vuayakumar, P. Hammann, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 677-686.
[22] H. Hemmerle, H.-J. Burger, P. Below, G. Schubert, R. Rippel, P. W. Schindler, E. Paulus, A. W. Herling, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 137-145.
[23] L. K. Charkoudian, B. P. Farrell, C. Khosla, *MedChemComm* **2012**, *3*, 926-931.
[24] P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3rd ed., John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2009**.
[25] F. Schaefers, T. A. M. Gulder, C. Bressy, M. Smietana, E. Benedetti, S. Arseniyadis, M. Kalesse, M. Cordes in *From Biosynthesis to Total Synthesis, Vol. 1* (Ed.: A. L. Zografos), **2016**, pp. 19-129.
[26] K. J. Weissman in *Methods in Enzymology, Vol. 459* (Ed.: D. A. Hopwood), Academic Press, **2009**, pp. 3-16.
[27] S. Pal, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3171-3200.
[28] J. A. Washington, W. R. Wilson, *Mayo Clin. Proc.* **1985**, *60*, 189-203.
[29] I. Chopra, M. Roberts, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2001**, *65*, 232-260.
[30] D. Gewirtz, *Biochem. Pharm.* **1999**, *57*, 727-741.
[31] T. Saleem, A. Kasi, *Daunorubicin*, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), **2022**.
[32] J. A. Tobert, *Nature Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 517-526.

[33] L. L. Bedard, T. E. Massey, *Cancer Lett.* **2006**, *241*, 174-183.
[34] M. E. Smela, S. S. Currier, E. A. Bailey, J. M. Essigmann, *Carcinogenesis* **2001**, *22*, 535-545.
[35] A. Das, C. Khosla, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 631-639.
[36] F. Kaiser, Dissertation, Universität zu Köln (Köln), **2002**.
[37] H. Lessmann, R. P. Maskey, S. Fotso, H. Lackner, H. Laatsch, *Z. Naturforsch. B* **2005**, *60*, 189-199.
[38] S. Kamo, K. Kuramochi, K. Tsubaki, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1082-1085.
[39] F. Kaiser, L. Schwink, J. Velder, H.-G. Schmalz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9248-9256.
[40] F. Kaiser, L. Schwink, J. Velder, H.-G. Schmalz, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3201-3217.
[41] K. Krohn, J. Diederichs, M. Riaz, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1223-1230.
[42] D. Sucunza, D. Dembkowski, S. Neufeind, J. Velder, J. Lex, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2007**, *2007*, 2569-2573.
[43] S. Neufeind, Dissertation, Universität zu Köln (Köln), **2010**.
[44] S. Neufeind, N. Hülsken, J.-M. Neudörfl, N. Schlörer, H.-G. Schmalz, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2633-2641.
[45] N. Hülsken, Dissertation, Universität zu Köln (Köln), **2014**.
[46] T. Kerl, Dissertation, Universität zu Köln (Köln), **2017**.
[47] T. S. Lee, A. Das, C. Khosla, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5207-5218.
[48] S. Lord-Dufour, I. B. Copland, L.-C. Levros Jr., M. Post, A. Das, C. Khosla, J. Galipeau, E. Rassart, B. Annabi, *STEM CELLS* **2009**, *27*, 489-497.
[49] P. Kulanthaivel, Y. F. Hallock, C. Boros, S. M. Hamilton, W. P. Janzen, L. M. Ballas, C. R. Loomis, J. B. Jiang, B. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6452-6453.
[50] M. Cueto, P. R. Jensen, C. Kauffman, W. Fenical, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1444-1446.
[51] V. Jeso, K. C. Nicolaou, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1161-1163.
[52] S. Sato, N. Okusa, A. Ogawa, T. Ikenoue, T. Seki, T. Tsuji, *J. Antibiot.* **2005**, *58*, 583-589.
[53] L. Münzer, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2023**, *34*, 1752-1764.
[54] H. Heany in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp. 733-752.
[55] B. T. O'Neill in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 1* (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, **1991**, pp. 397-458.
[56] G. Salem, C. L. Raston in *The Use of Organometallic Compoundsin Organic Synthesis, Vol. 4* (Ed.: F. R. Hartley), Wiley, Chichester, **1987**, pp. 397-458.
[57] R. Martin, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 369-435.
[58] J. A. Miller, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 322-323.
[59] M. Korb, H. Lang, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 2829-2882.
[60] J. W. Lampe, P. F. Hughes, C. K. Biggers, S. H. Smith, H. Hu, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5147-5148.
[61] K. C. Nicolaou, M. E. Bunnage, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8402-8403.
[62] K. C. Nicolaou, K. Koide, M. E. Bunnage, *Chem. Eur. J.* **1995**, *1*, 454-466.
[63] X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986-5009.
[64] J. K. Vandavasi, X. Hua, H. B. Halima, S. G. Newman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15441-15445.
[65] T. Verheyen, L. van Turnhout, J. K. Vandavasi, E. S. Isbrandt, W. M. De Borggraeve, S. G. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6869-6874.
[66] O. Chuzel, A. Roesch, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7800-7802.
[67] M.-P. Denieul, B. Laursen, R. Hazell, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6052-6060.
[68] B. Laursen, M.-P. Denieul, T. Skrydstrup, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2231-2238.
[69] G. Tojo, M. Fernández, *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, 1st ed., Springer, New York, **2006**.
[70] U. Gulati, R. Gandhi, J. K. Laha, *Chem. As. J.* **2020**, *15*, 3135-3161.

[71] Y. Gardikis, P. G. Tsoungas, C. Potamitis, G. Pairas, M. Zervou, P. Cordopatis, *Heterocycles* **2011**, *83*, 1291-1302.

[72] Y. Gardikis, P. G. Tsoungas, C. Potamitis, M. Zervou, P. Cordopatis, *Heterocycles* **2011**, *83*, 1077-1091.

[73] H. Miyabe, M. Torieda, T. Kiguchi, T. Naito, *Synlett* **1997**, *1997*, 580-582.

[74] H. Miyabe, M. Torieda, K. Inoue, K. Tajiri, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4397-4407.

[75] T. Ishiyama, H. Kizaki, T. Hayashi, A. Suzuki, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726-4731.

[76] A. Operamolla, O. Hassan Omar, F. Babudri, G. M. Farinola, F. Naso, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10272-10275.

[77] T. Ishiyama, H. Kizaki, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595-7598.

[78] A. F. Hill, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 130-133.

[79] D. Bhattacherjee, M. Rahman, S. Ghosh, A. K. Bagdi, G. V. Zyryanov, O. N. Chupakhin, P. Das, A. Hajra, *Adv. Synth. Cat,* **2021**, *363*, 1597-1624.

[80] F. Jafarpour, P. Rashidi-Ranjbar, A. O. Kashani, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2128-2132.

[81] S. D. Friis, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 594-605.

[82] Z. Chen, H. Duan, X. Jiang, J. Wang, Y. Zhu, S. Yang, *Synlett* **2014**, *25*, 1425-1430.

[83] B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5301-5304.

[84] S. D. Holmbo, S. V. Pronin, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5065-5068.

[85] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, 2 ed., Oxford University Press, New York, **2012**.

[86] L. F. Tietze, C. Güntner, K. M. Gericke, I. Schuberth, G. Bunkoczi, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 2459-2467.

[87] B. M. Trost, J. Ippen, W. C. Vladuchick, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8116-8118.

[88] A. Guingant, M. Manuel Barreto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3107-3110.

[89] M. Chigr, H. Fillion, A. Rougny, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4529-4532.

[90] T. B. Kelly, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1387-1390.

[91] D. H. Ryu, G. Zhou, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4800-4802.

[92] J. Gützlaff, Bachelorarbeit, Universität zu Köln (Köln), **2020**.

[93] L. F. Tietze, R. R. Singidi, K. M. Gericke, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9939-9947.

[94] J.-B. Farcet, M. Himmelbauer, J. Mulzer, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4379-4398.

[95] A. C. Campbell, M. S. Maidment, J. H. Pick, D. F. M. Stevenson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 1567-1576.

[96] J. R. Grunwell, A. Karipides, C. T. Wigal, S. W. Heinzman, J. Parlow, J. A. Surso, L. Clayton, F. J. Fleitz, M. Daffner, J. E. Stevens, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 91-95.

[97] L. F. Tietze, K. M. Gericke, I. Schuberth, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4563-4577.

[98] I. P. J. Höglund, S. Silver, M. T. Engström, H. Salo, A. Tauber, H.-K. Kyyrönen, P. Saarenketo, A.-M. Hoffrén, K. Kokko, K. Pohjanoksa, J. Sallinen, J.-M. Savola, S. Wurster, O. A. Kallatsa, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6351-6363.

[99] W. R. Roush, D. S. Coffey, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4412-4418.

[100] M. G. Banwell, B. L. Flynn, S. G. Stewart, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9139-9144.

[101] G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5595-5610.

[102] S. Barroso, M. Joksch, P. Puylaert, S. Tin, S. J. Bell, L. Donnellan, S. Duguid, C. Muir, P. Zhao, V. Farina, D. N. Tran, J. G. de Vries, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 103-109.

[103] J. W. W. Chang, E. Y. Chia, C. L. L. Chai, J. Seayad, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2289-2299.

[104] C. Y. Hao, D. Wang, Y. W. Li, L. L. Dong, Y. Jin, X. R. Zhang, H. Y. Zhu, S. Chang, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 86502-86509.

[105] B. M. O'Keefe, N. Simmons, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4344-4351.

[106] A. A. Ingle, S. Z. Ansari, D. Z. Shende, K. L. Wasewar, A. B. Pandit, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2022**, *29*, 86468-86484.

[107] B. Noverges, M. Medio-Simón, G. Asensio, *Adv. Synth. Cat,* **2014**, *356*, 3649-3658.

[108] J. Chen, Y. Peng, M. Liu, J. Ding, W. Su, H. Wu, *Adv. Synth. Cat,* **2012**, *354*, 2117-2122.
[109] Y. Li, D. Xue, C. Wang, Z.-T. Liu, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1320-1322.
[110] R. Matsubara, M. Koide, Y.-S. Shin, T. Shimada, M. Hayashi, *Synthesis* **2015**, *47*, 187-192.
[111] G.-Q. Li, S. Kiyomura, Y. Yamamoto, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 702-704.
[112] J. Phan, S. M. Ruser, K. Zeitler, J. Rehbein, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 557-561.
[113] G. A. Kraus, P. Liu, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7595-7598.
[114] J. Cvengroš, J. Schütte, N. Schlörer, J. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6148-6151.
[115] Y. Xu, J. Zhou, C. Zhang, K. Chen, T. Zhang, Z. Du, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6432-6434.
[116] M. A. Campo, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616-5620.
[117] T. Harayama, H. Yasuda, T. Akiyama, Y. Takeuchi, H. Abe, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 861-864.
[118] T. Harayama, H. Yasuda, *Heterocycles* **1997**, *46*, 61-64.
[119] H.-X. Zheng, X.-H. Shan, J.-P. Qu, Y.-B. Kang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3310-3313.
[120] L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590.
[121] D. Solé, F. Mariani, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8136-8142.
[122] F. Yang, K. Rauch, K. Kettelhoit, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11285-11288.
[123] P. Arndt, Bachelorarbeit, Universität zu Köln (Köln), **2022**.
[124] M. P. Cava, Z. Ahmed, N. Benfaremo, R. A. Murphy, G. J. O'Malley, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4767-4776.
[125] O. Che Puteh, I. Nor Hadiani, W. Aty, I. Syahrul, T. Lidya, C. Chee Yan, I. Sharinah, *Lett. Drug Des. Discovery* **2019**, *16*, 353-363.
[126] A. G. Davies, J. Kenyon, L. W. F. Salamé, *J. Chem. Soc.* **1957**, 3148-3150.
[127] L. Hintermann in *C-X Bond Formation* (Ed.: A. Vigalok), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2010**, pp. 123-155.
[128] V. Cadierno, *Catalysts* **2020**, *10*, 1206.
[129] B. C. Chary, S. Kim, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7928-7931.
[130] N. F. b. Mohamed Aslam, O. Simon, R. W. Bates, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5032-5039.
[131] D. Saini, P. Kumar, R. A. Fernandes, *New J. Chem.* **2021**, *45*, 18976-18982.
[132] Z. Qureshi, H. Weinstabl, M. Suhartono, H. Liu, P. Thesmar, M. Lautens, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4053-4069.
[133] T. Hamura, Y. Chuda, Y. Nakatsuji, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3368-3372.
[134] J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5556-5558.
[135] S. A. P. Quintiliano, L. F. Silva, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3808-3810.
[136] X.-F. Wu, B. Sundararaju, H. Neumann, P. H. Dixneuf, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 106-110.
[137] H. Ishii, S. Ohta, H. Nishioka, N. Hayashida, T. Harayama, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1166-1168.
[138] Y. Guo, Z. Wang, Y. Zhu, Q. Zhang, D. Wei, X. Liu, Z. Fu, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3741-3745.
[139] T. Takeya, H. Doi, T. Ogata, I. Okamoto, E. Kotani, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9049-9060.
[140] T. Ogata, I. Okamoto, H. Doi, E. Kotani, T. Takeya, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2041-2044.
[141] H. Laatsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, *1980*, 1321-1347.
[142] Y. Tanoue, K. Sakata, M. Hashimoto, S.-i. Morishita, M. Hamada, N. Kai, T. Nagai, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 99-104.
[143] D. W. Cameron, I. T. Crosby, G. I. Feutrill, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2855-2856.
[144] G. Mehta, U. R. Nayak, S. Dev, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4561-4567.
[145] A. Banerji, G. J. Chintalwar, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1605-1606.
[146] A. Banerji, G. J. Chintalwar, *Phytochemistry* **1983**, *22*, 1945-1947.
[147] T. P. Adarsh Krishna, B. Edachery, S. Athalathil, *RSC Adv.* **2022**, *12*, 8815-8832.
[148] J. L. Goldstein, M. S. Brown, *Nature* **1990**, *343*, 425-430.
[149] H. M. Miziorko, *Arch. Biochem. Biophys,* **2011**, *505*, 131-143.
[150] T. Vogt, *Molecular Plant* **2010**, *3*, 2-20.

[151] X. Zhang, W. Zhao, Y. Wang, J. Lu, X. Chen, *Am. J. Chin. Med.* **2016**, *44*, 35-60.
[152] Y. Chen, Q. Xiang, Z. Chen, *Anal. Chem.* **2014**, *6*, 269-275.
[153] N. P. Damodaran, S. Dev, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 2897-2898.
[154] J. Carnduff, J. A. Miller, *Chem. Commun.* **1967**, 606b-607.
[155] K.-i. Takao, S. Sakamoto, M. A. Touati, Y. Kusakawa, K.-i. Tadano, *Molecules* **2012**, *17*, 13330-13344.
[156] S. Araki, Y. Bustugan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2395-2397.
[157] Y. Xiong, G. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5094-5097.
[158] H. Chen, Y. Li, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 467-469.
[159] T. Esumi, H. Shimizu, A. Kashiyama, C. Sasaki, M. Toyota, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6846-6849.
[160] T. Esumi, C. Yamamoto, Y. Fukuyama, *Synlett* **2013**, *24*, 1845-1847.
[161] Q.-Q. Xu, Q. Zhao, G.-S. Shan, X.-C. Yang, Q.-Y. Shi, X. Lei, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10739-10746.
[162] F. Gao, K. P. McGrath, Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14315-14320.
[163] J.-Q. Xie, R.-X. Liang, Y.-X. Jia, *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 710-728.
[164] S. Liu, J. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11758-11760.
[165] K. Geurts, S. P. Fletcher, A. W. v. Zijl, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1025-1037.
[166] J. E. Baeckvall, M. Sellen, B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6615-6621.
[167] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1993**, *1993*, 689-690.
[168] S. T. Oh, T. Kim, Y. Kim, S.-A. Lee, Y. Jahng, J. Ham, J. G. Park, *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2018**, *39*, 1015-1018.
[169] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6017-6028.
[170] F. Mehl, I. Bombarda, C. Franklin, E. M. Gaydou, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 462-468.
[171] K. L. Cosgrove, R. P. McGeary, *Synlett* **2009**, *2009*, 1749-1752.
[172] M. V. Reddy, N. Thota, P. L. Sangwan, P. Malhotra, F. Ali, I. A. Khan, S. S. Chimni, S. Koul, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3125-3134.
[173] A. F. Burchat, J. M. Chong, N. Nielsen, *J. Organomet. Chem.* **1997**, *542*, 281-283.
[174] R. Weixler, J. P. Hehn, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5924-5935.
[175] M. Hamaguchi, T. Furusawa, T. Nagai, *Heterocycles* **1985**, *24*, 2111-2115.
[176] K. C. Nicolaou, C. R. H. Hale, C. Nilewski, H. A. Ioannidou, A. Elmarrouni, L. G. Nilewski, K. Beabout, T. T. Wang, Y. Shamoo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12137-12160.
[177] B. Caron, P. Brassard, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1123-1126.
[178] W. G. Whitehurst, J. H. Blackwell, G. N. Hermann, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9054-9059.
[179] A. T. Krasley, W. P. Malachowski, H. M. Terz, S. Tran Tien, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1740-1743.
[180] S. Horne, R. Rodrigo, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4520-4522.
[181] H. Iwasaki, T. Eguchi, N. Tsutsui, H. Ohno, T. Tanaka, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7145-7152.
[182] J. V. Suárez-Meneses, A. Oukhrib, M. Gouygou, M. Urrutigoïty, J. C. Daran, A. Cordero-Vargas, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 9621-9630.
[183] M. Parisien, D. Valette, K. Fagnou, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578-7584.
[184] A. Eckert, G. Endler, *J. Prakt. Chem.* **1921**, *102*, 332-337.

11.2 Abkürzungsverzeichnis

2-KEH	Kalium 2-Ethylhexanoat
°C	Grad Celsius
Å	Ångström (10^{-10} m)
μW	Mikrowelle
Abb.	Abbildung
abs.	Absolut
Ac	Acetyl
AcCl	Acetylchlorid
Ac_2O	Essigsäureanhydrid
AcOH	Essigsäure
AIBN	Azobis(*iso*butyronitril)
APT	Attached proton test
Ar	Aryl
atm	Atmosphäre
ATP	Adenosin-triphosphat
ATR	Attenuated total reflectance (deutsch: abgeschwächte Totalreflexion)
aq.	Aqueous (deutsch: wässrig)
Äq.	Äquivalente
B_2pin_2	Bispinakolatodiboron
BHT	2,6-Di-*tert*-Butyl-4-Methylphenol
Bn	Benzyl
Bpin	Pinakolatoboronyl
br	broad (Deutsch: breit)
b.r.s.m.	based on recovered starting material (Deutsch: basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial)
Bz	Benzoyl
BzCl	Benzoylchlorid
CH_2Cl_2	Dichlormethan
cHex	Cyclohexan
CoA	Coenzym A
COSY	Correlation spectroscopy (deutsch: Korrelationsspektroskopie)
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl

d	Duplett (NMR-Spektroskopie) oder Tage (Zeitangabe)
dba	Dibenzylidenaceton
DBPO	Dibenzoylperoxid
DC	Dünnschicht-Chromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
dia	Diastereomer
DIC	Di*iso*propylcarbodiimid
DIAD	Di*iso*propylazodicarboxylat
DIBALH	Di*iso*butylaluminiumhydrid
DIPA	*N*,*N*-Di*iso*propylamin
DIPEA	*N*,*N*-Di*iso*propylethylamin
DMA	*N,N*-Dimethylacetamid
DMAC	3,8-Dihydroxy-1-methyl-9,10-anthrachinon-2-carbonsäure
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DHP	3,4-Dihydro-2*H*-pyran
DMP	*Dess-Martin* Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1′-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
d.r.	diastereomeric ratio (Deutsch: Diastereomerenverhältnis)
EDC·HCl	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid
ee	Enantiomeric excess (Deutsch: Enantiomerenüberschuss)
EI	Electron impact ionisation (Deutsch: Elektronenstoßionisation)
ent	Enantiomer
epi	Epimer
ER	Endoplasmatisches Retikulum
e.r.	enantiomeric ratio (Deutsch: Enantiomerenverhältnis)
ESI	Electrospray ionisation (Deutsch: Elektrosprayionisation)
Et	Ethyl
et al.	*et altera* (deutsch: und andere)
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
FT	*Fourier*-Transformation
G6P	Glukose-6-phosphat

11.2 Abkürzungsverzeichnis

G6Pase	Glukose-6-phosphatase
G6P-T1	Glukose-6-phosphat Translokase
GC	Gaschromatographie
ges.	Gesättigt
h	hour(s) (Deutsch: Stunde(n))
hept	Septett (NMR-Spektroskopie)
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOMO	highest occupied molecular orbital (Deutsch: Höchst besetztes Molekülorbital)
HR	high resolution (Deutsch: Hochauflösend)
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
Hz	Hertz
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IPAc	*Iso*propylacetat
*i*Pr	*Iso*propyl
*i*PrOH	*Iso*propanol
IR	Infrarot
kat.	Katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
konz.	Konzentriert
KO*t*Bu	Kalium-*tert*-Butanolat
LDA	Lithium-*N*,*N*-Diisopropylamid
Lit.	Literatur
LiTMP	Lithium-2,2,6,6-Tetramethylpiperidid
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital (Deutsch: Niedrigstes nicht-besetztes Molekülorbital)
m	Multiplett (NMR-Spektroskopie) oder medium (IR-Spektroskopie)
m	*meta*
M	molar [mol/L]
M	Molekülmasse
*m*CPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeI	Methyliodid
MeOH	Methanol

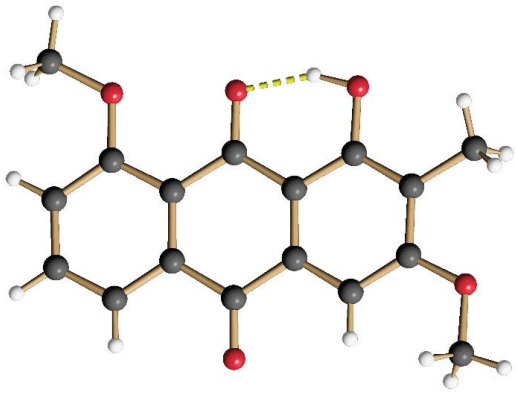
Me_2SO_4	Dimethylsulfat
min	Minuten
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methansulfonyl
MTBE	Methyl-*tert*-Butylether
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NaH	Natriumhydrid
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	*N*-Bromsuccinimid
*n*Bu	*n*-Butyl
*n*BuLi	*n*-Butyllithium
NEt_3	Triethylamin
NHC	*N*-heterocyclisches Carben
NIS	*N*-Iodsuccinimid
nm	Nanometer (10^{-9} m)
NMO	*N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid
NMR	nuclear magnetic resonance (Deutsch: Kernspinresonanz)
NOE	nuclear *Overhauser* effect (Deutsch: Kern-*Overhauser* Effekt)
o	*ortho*
org.	organisch
o-Tol	*Ortho*-Tolyl
p	Quintett (NMR-Spektroskopie)
p	*para*
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PEPPSI	pyridine-enhanced precatalyst preparation stabilization and initiation
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl
$PhB(OH)_2$	Phenylboronsäure
PhCl	Chlorbenzol
PhLi	Phenyllithium
PhI	Iodbenzol
Piv	Pivaloyl
PMB	*para*-Methoxybenzyl
PhOH	Phenol
ppm	parts per million (Deutsch: Teile pro Million)

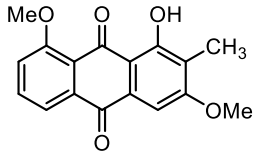
11.2 Abkürzungsverzeichnis

*p*TsOH	*para*-Toluolsulfonsäure
q	quartett
rac	racemisch
ref.	Referenz
R_f	retention factor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR-Spektroskopie) oder strong (IR-Spektroskopie)
t	Triplett (NMR-Spektroskopie)
TBAB	Tetra-*n*-Butylammoniumbromid
TBAF	Tetra-*n*-Butylammoniumfluorid
TBDPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl
TBS	*tert*-Butyldimethylsilyl
*t*Bu	*tert*-Butyl
*t*BuLi	*tert*-Butyllithium
*t*BuOH	*tert*-Butanol
tert	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl
TIPS	Tri*iso*propylsilyl
TMS	Trimethylsilyl oder Tetramethylsilan (NMR-Spektroskopie)
TPPA	Tris(pyrrolidino)phosphinoxid
UV	Ultraviolett
vgl.	vergleiche
w	weak (IR-Spektroskopie)

11.3 Röntgenstrukturdaten

11.3.1 Daten für die Verbindung 211

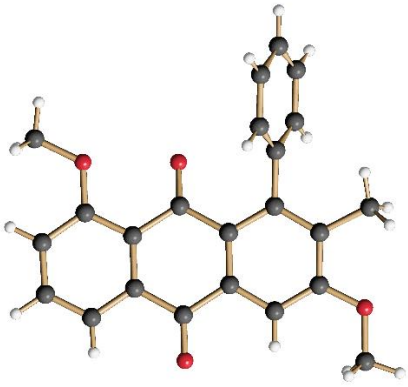


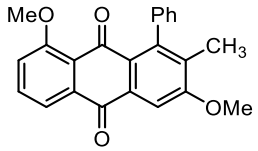


211

Identification code	lm_dg10	
Empirical formula	C17 H14 O5	
Moiety formula	C17 H14 O5	
Formula weight	298.28	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.1495(3) Å	a= 99.4840(10)°.
	b = 9.6078(4) Å	b= 103.9500(10)°.
	c = 9.9753(4) Å	g = 94.199(2)°.
Volume	651.33(5) $Å^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.521 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.939 mm^{-1}	
F(000)	312	
Crystal size	0.200 x 0.100 x 0.030 mm^3	
Crystal colour	orange	
Theta range for data collection	4.651 to 72.104°.	
Index ranges	-8<=h<=8, -11<=k<=11, -12<=l<=12	
Reflections collected	22746	
Independent reflections	2553 [R(int) = 0.0417]	
Completeness to theta = 67.679°	99.7 %	
Absorption correction	Multi-scam	
Max. and min. transmission	0.7536 and 0.4517	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2553 / 0 / 206	
Goodness-of-fit on F^2	1.066	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0349, wR2 = 0.1023	
R indices (all data)	R1 = 0.0358, wR2 = 0.1034	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.303 and -0.187 e.$Å^{-3}$	

11.3.2 Daten für die Verbindung 224





224

Identification code	mn23f1a	
Empirical formula	C23 H18 O4	
Moiety formula	C23 H18 O4	
Formula weight	358.37	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.1675(3) Å	a= 91.1920(10)°.
	b = 10.3577(4) Å	b= 95.9870(10)°.
	c = 11.4797(4) Å	g = 90.7840(10)°.
Volume	847.30(6) $Å^3$	
Z	2	
Density (calculated)	1.405 Mg/m^3	
Absorption coefficient	0.778 mm^{-1}	
F(000)	376	
Crystal size	0.300 x 0.020 x 0.010 mm^3	
Crystal colour	yellow	
Theta range for data collection	4.270 to 72.120°.	
Index ranges	-8<=h<=8, -12<=k<=12, -14<=l<=14	
Reflections collected	32257	
Independent reflections	3324 [R(int) = 0.0456]	
Completeness to theta = 67.679°	99.6 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7536 and 0.5927	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	3324 / 0 / 247	
Goodness-of-fit on F^2	1.065	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0363, wR2 = 0.0974	
R indices (all data)	R1 = 0.0383, wR2 = 0.0991	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.257 and -0.190 e.$Å^{-3}$	

11.4 NMR-Spektren

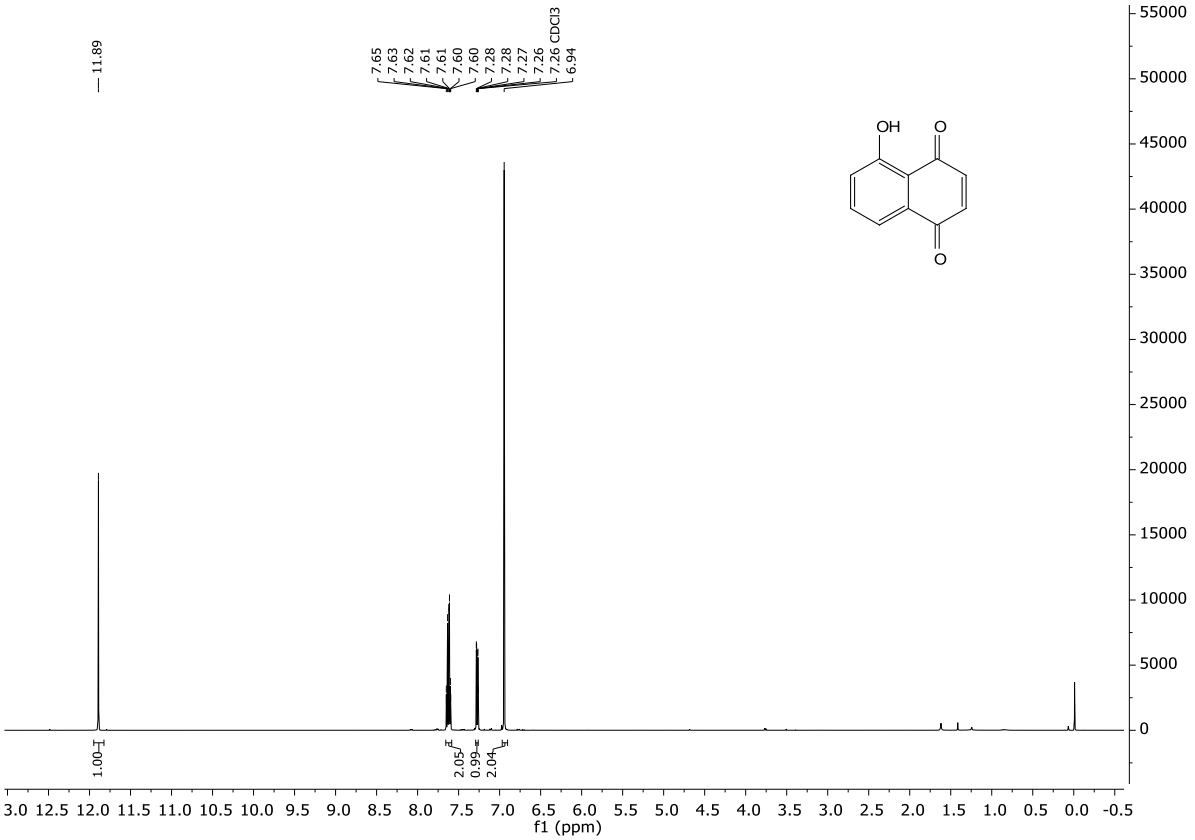


Abbildung 8 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **187** ($CDCl_3$, 500 MHz).

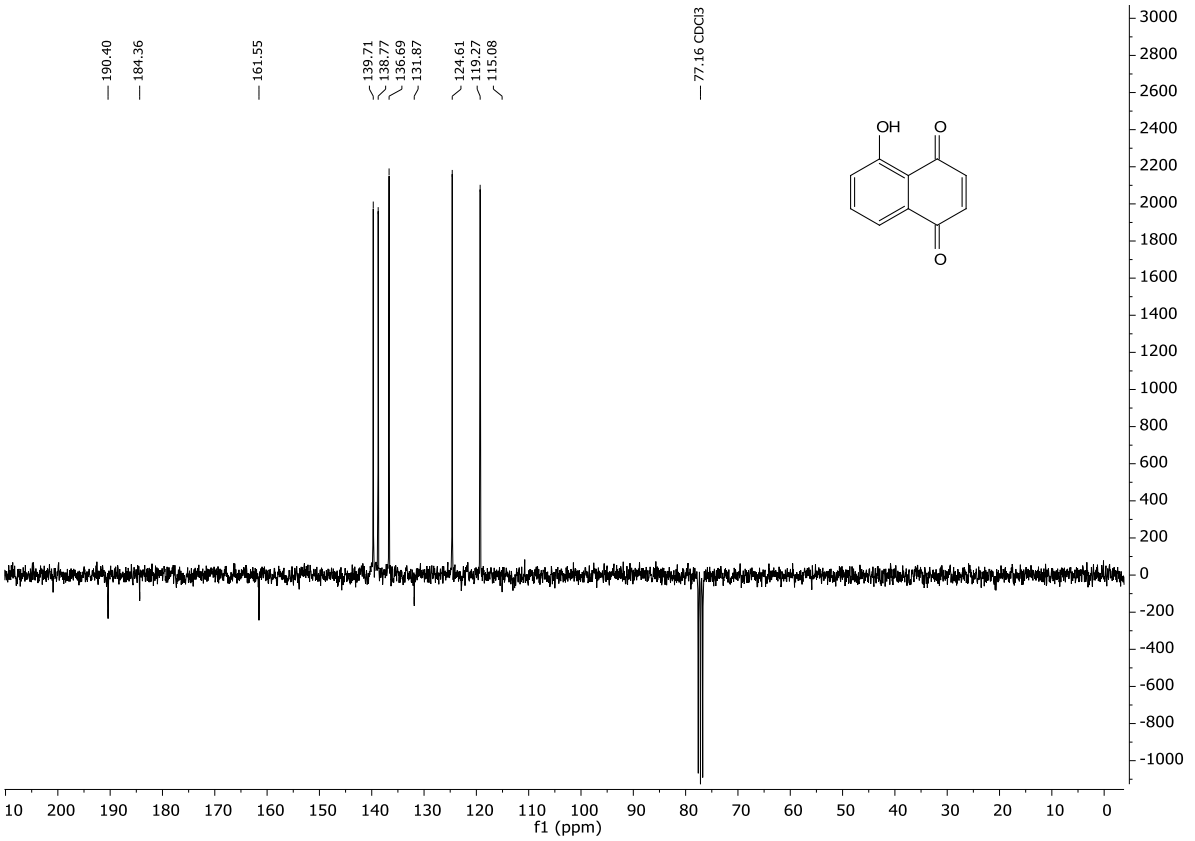


Abbildung 9 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **187** ($CDCl_3$, 75 MHz).

11.4 NMR-Spektren

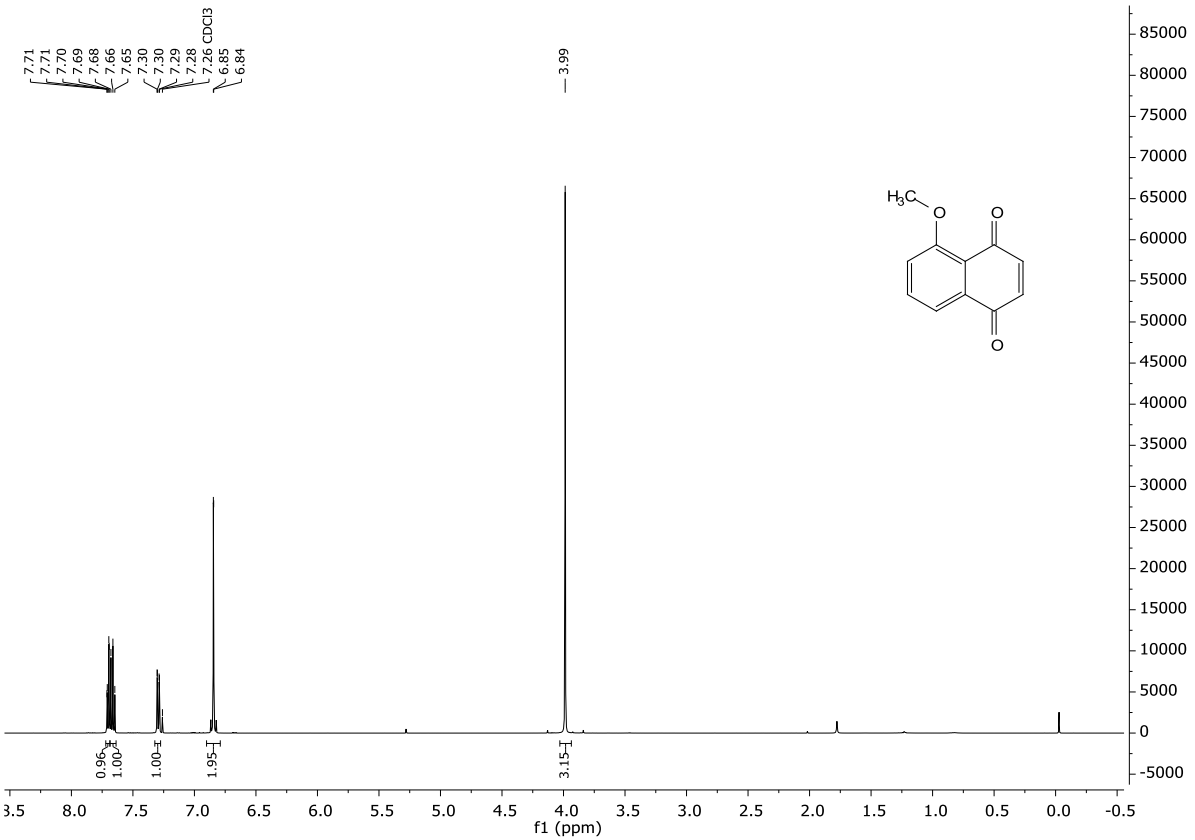


Abbildung 10 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **183** ($CDCl_3$, 500 MHz).

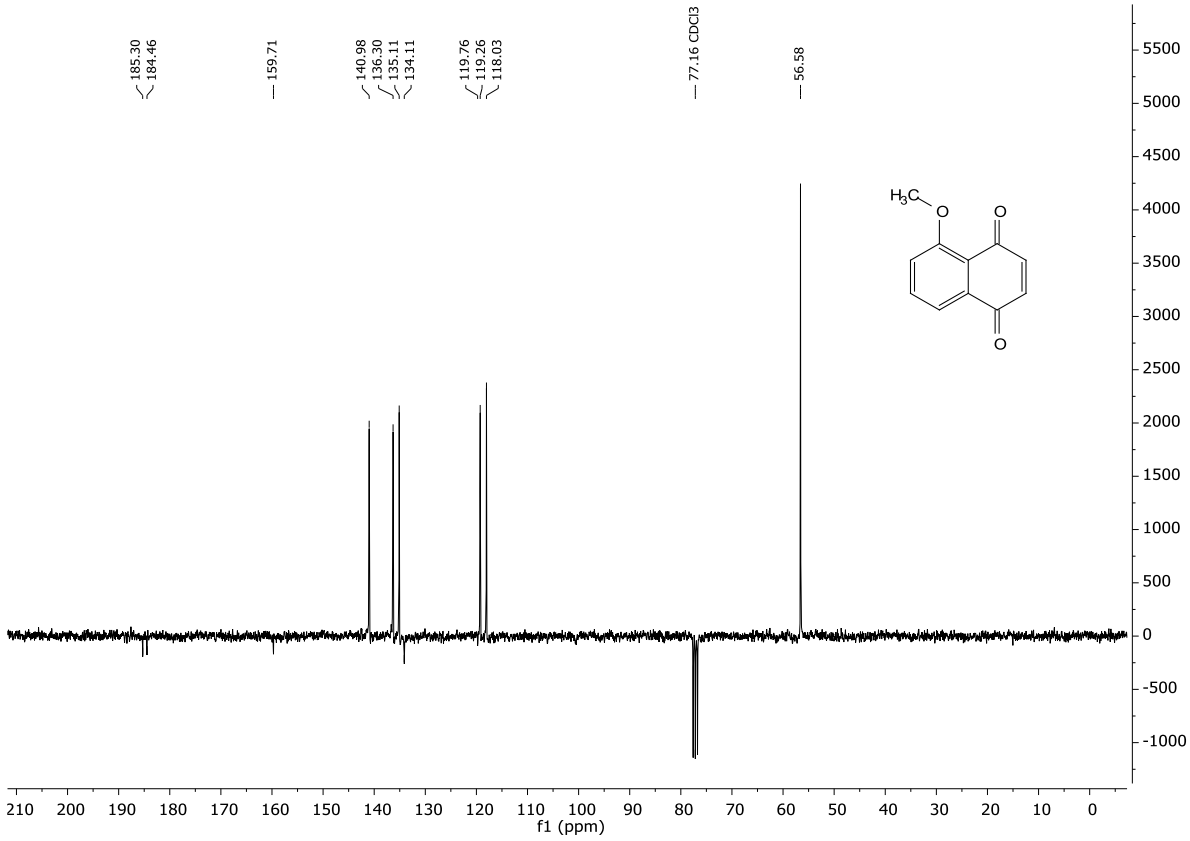


Abbildung 11 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **183** ($CDCl_3$, 75 MHz).

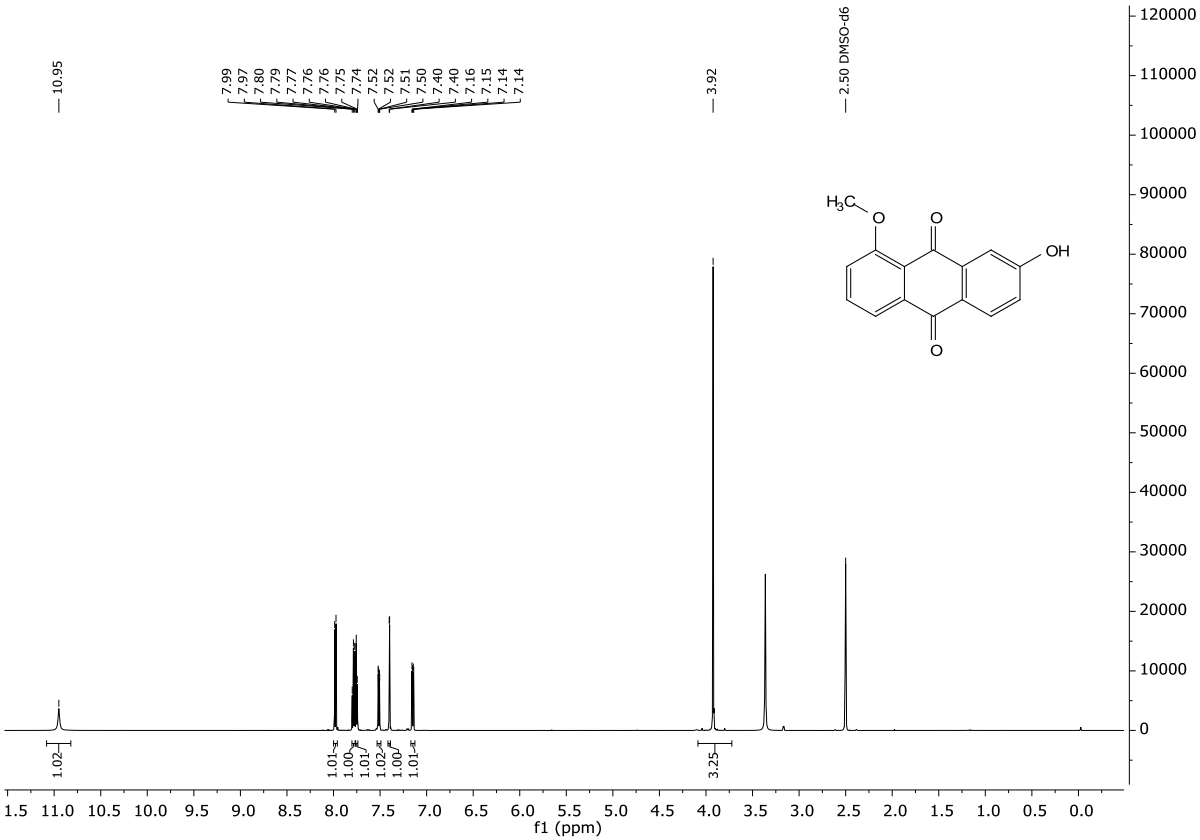


Abbildung 12 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **191** ($CDCl_3$, 500 MHz).

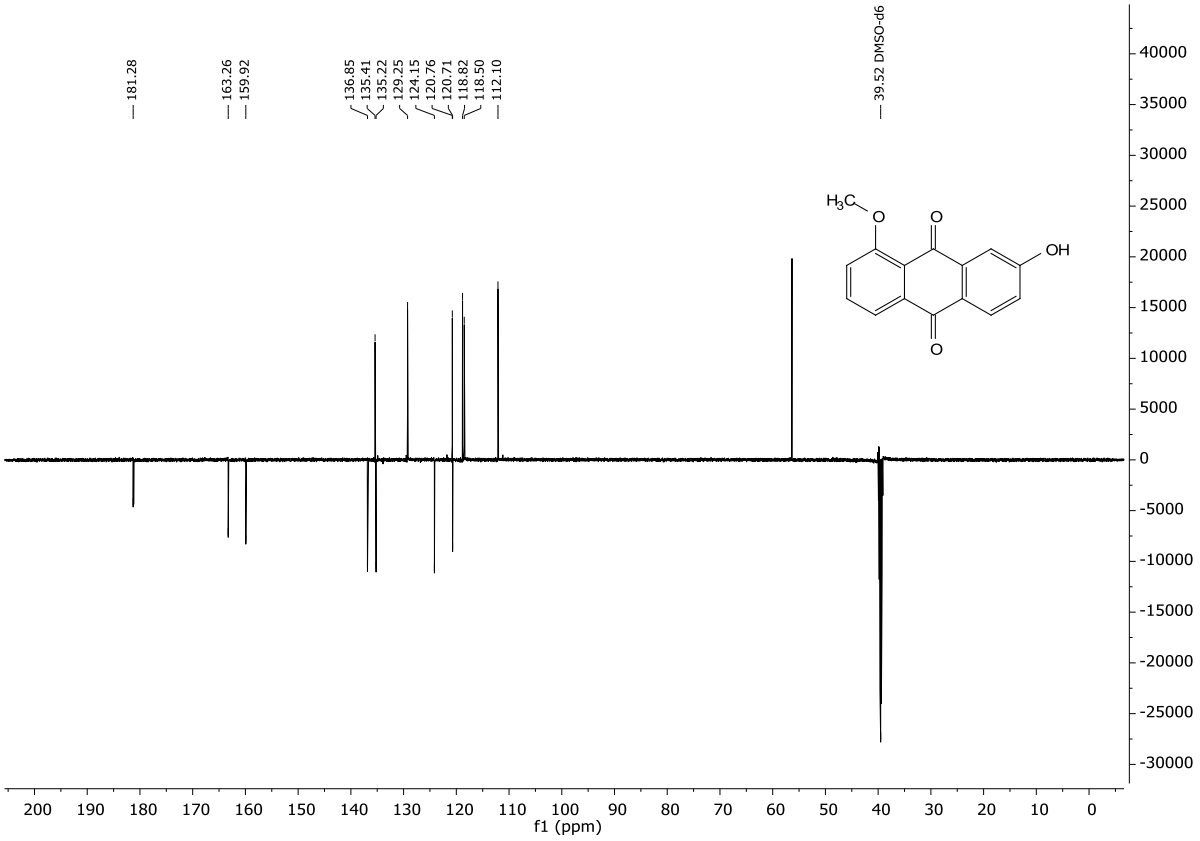


Abbildung 13 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **191** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

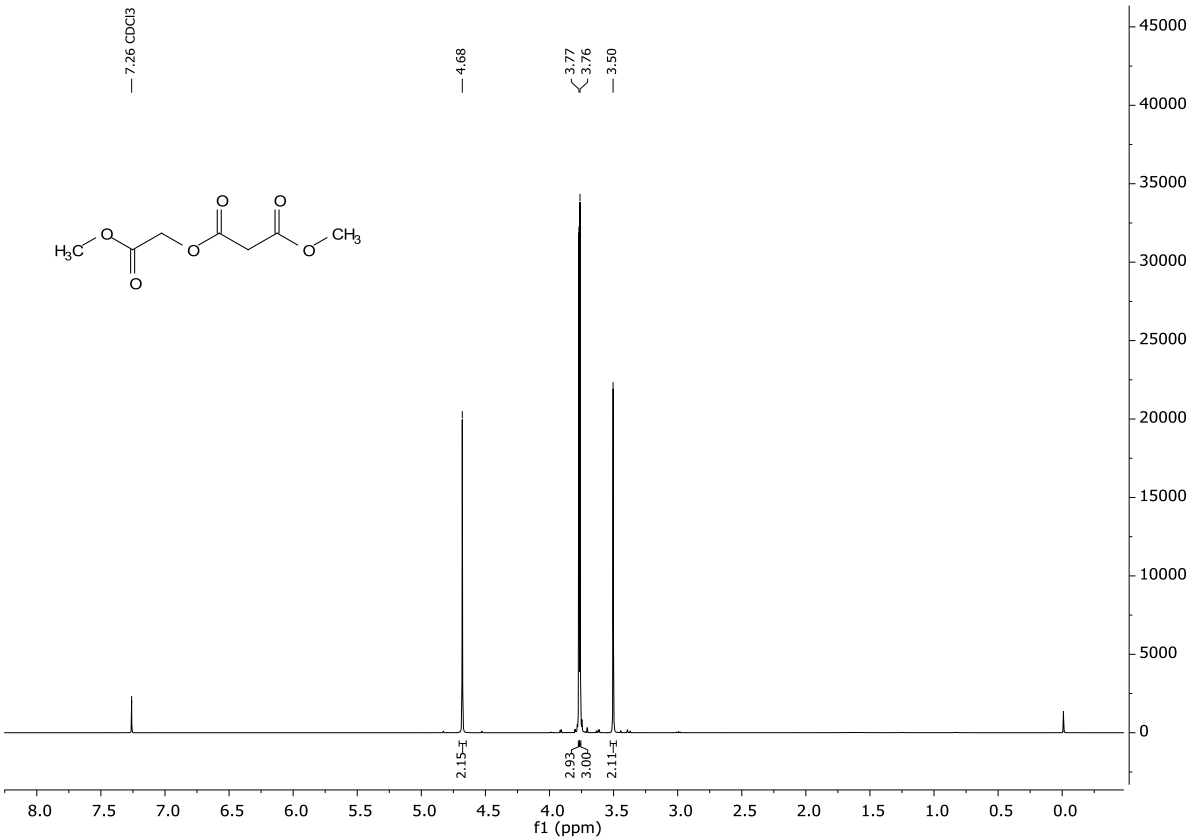


Abbildung 14 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **194** ($CDCl_3$, 500 MHz).

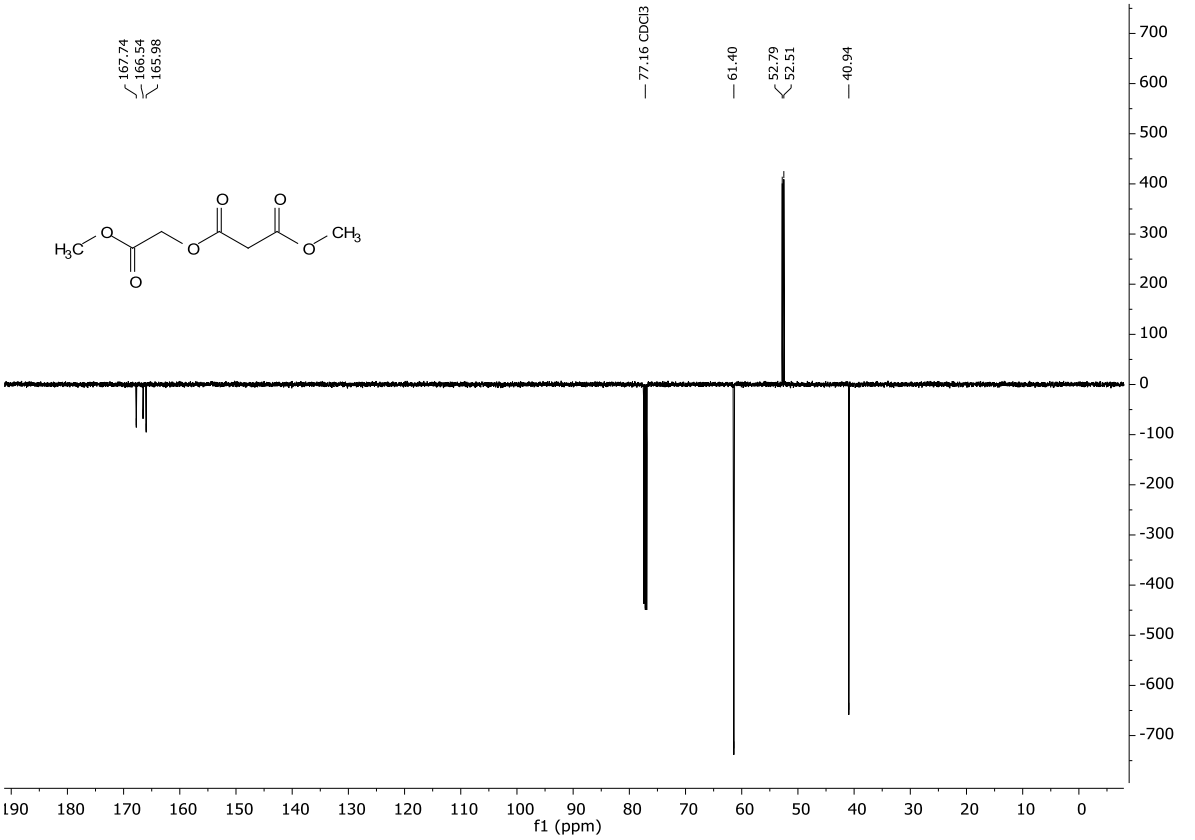


Abbildung 15 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **194** ($CDCl_3$, 125 MHz).

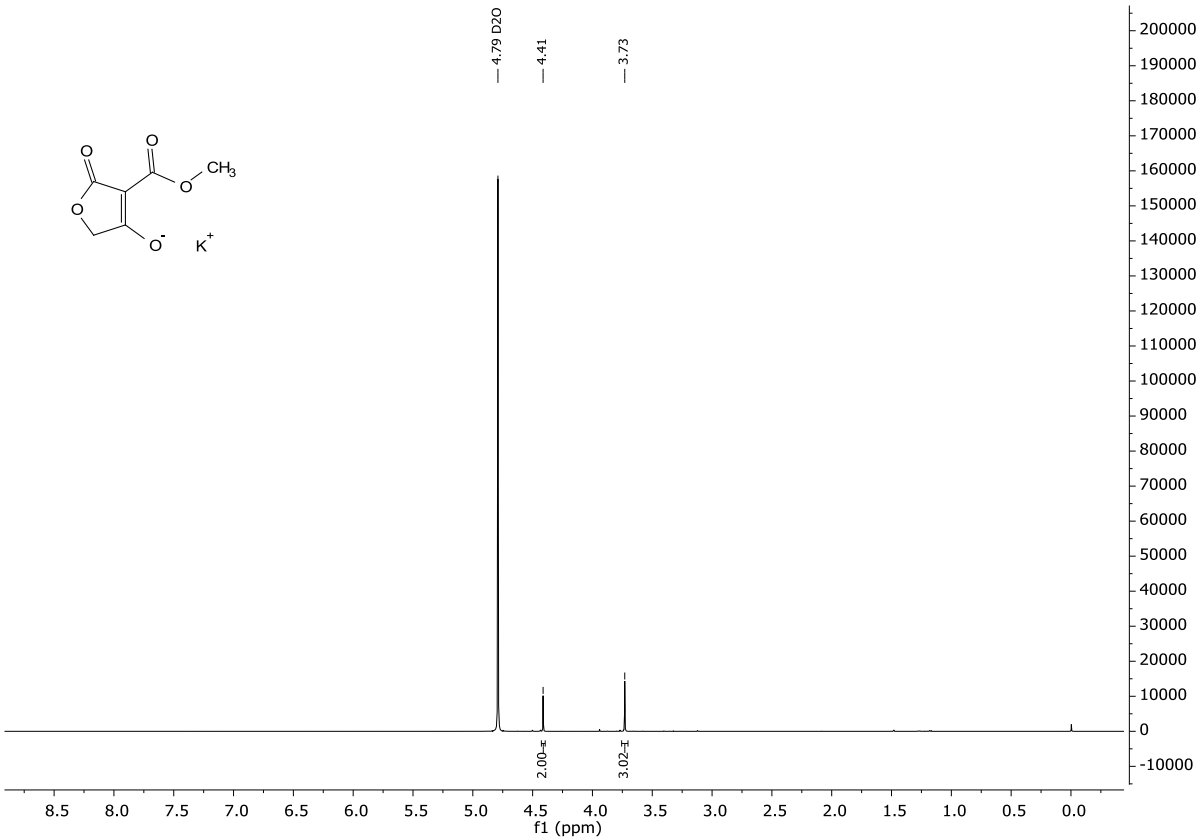


Abbildung 16 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **195** (D_2O, 500 MHz).

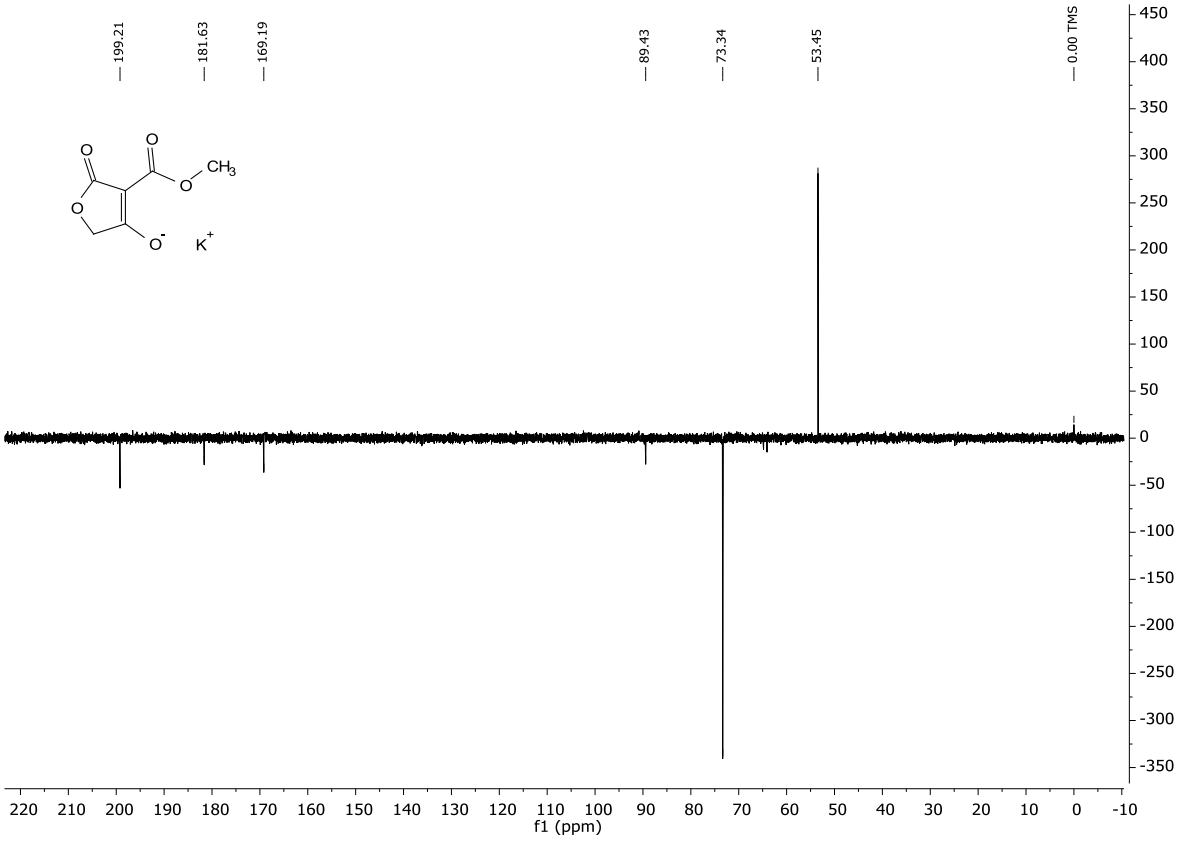


Abbildung 17 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **195** (D_2O, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

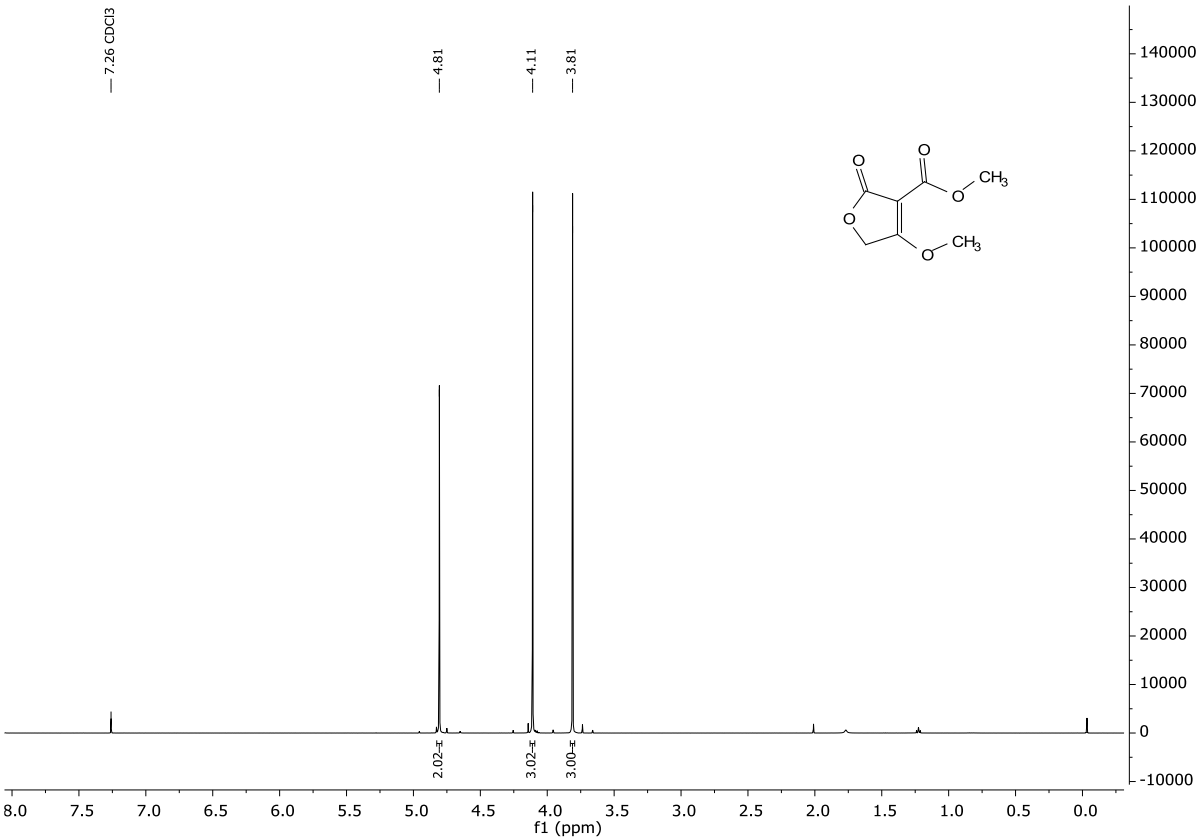


Abbildung 18 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **196** ($CDCl_3$, 500 MHz).

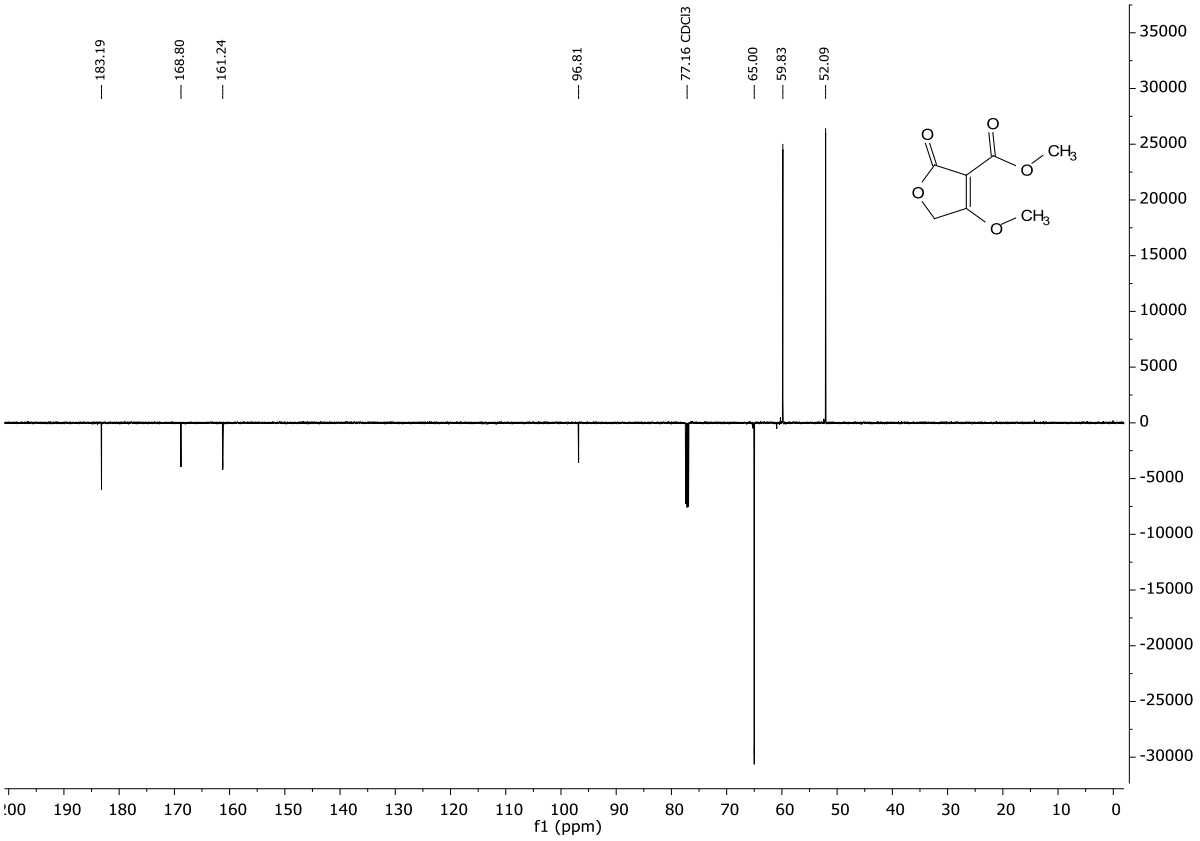


Abbildung 19 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **196** ($CDCl_3$, 125 MHz).

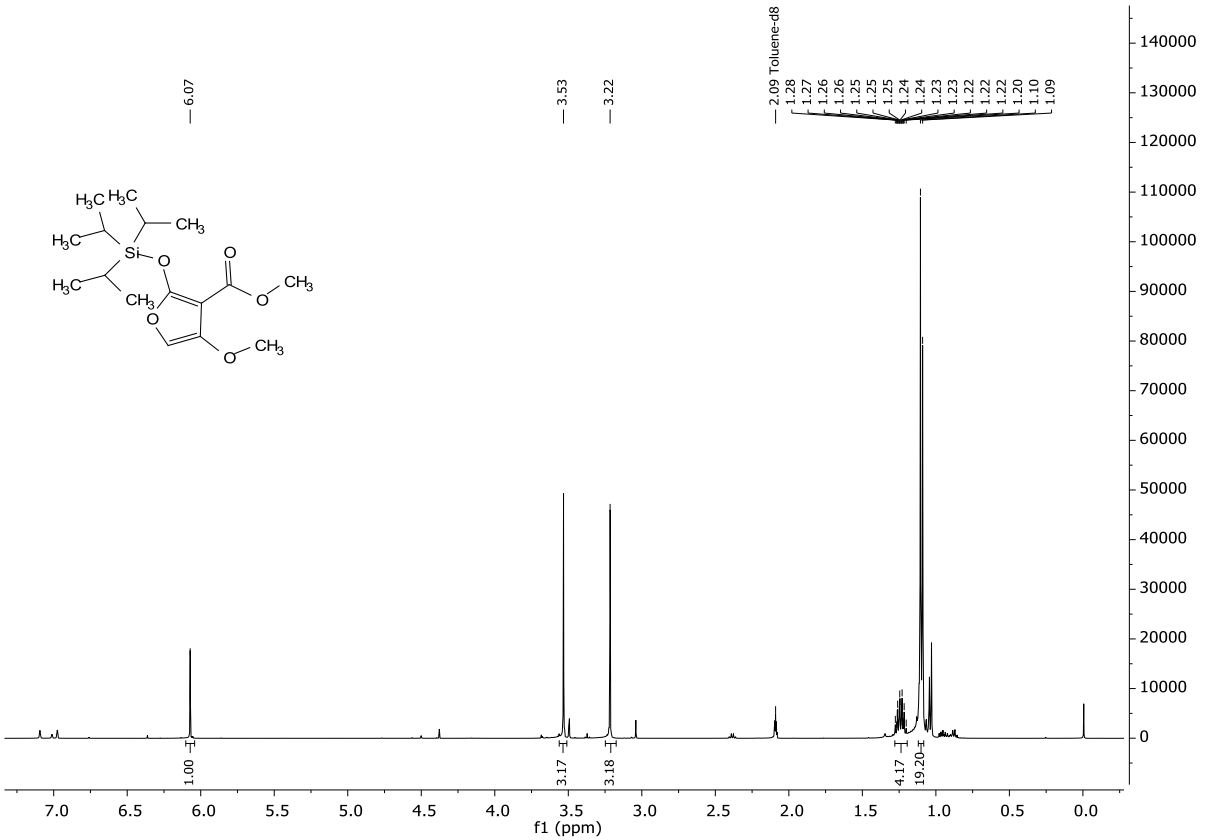


Abbildung 20 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **184** (Toluol-d_8, 500 MHz).

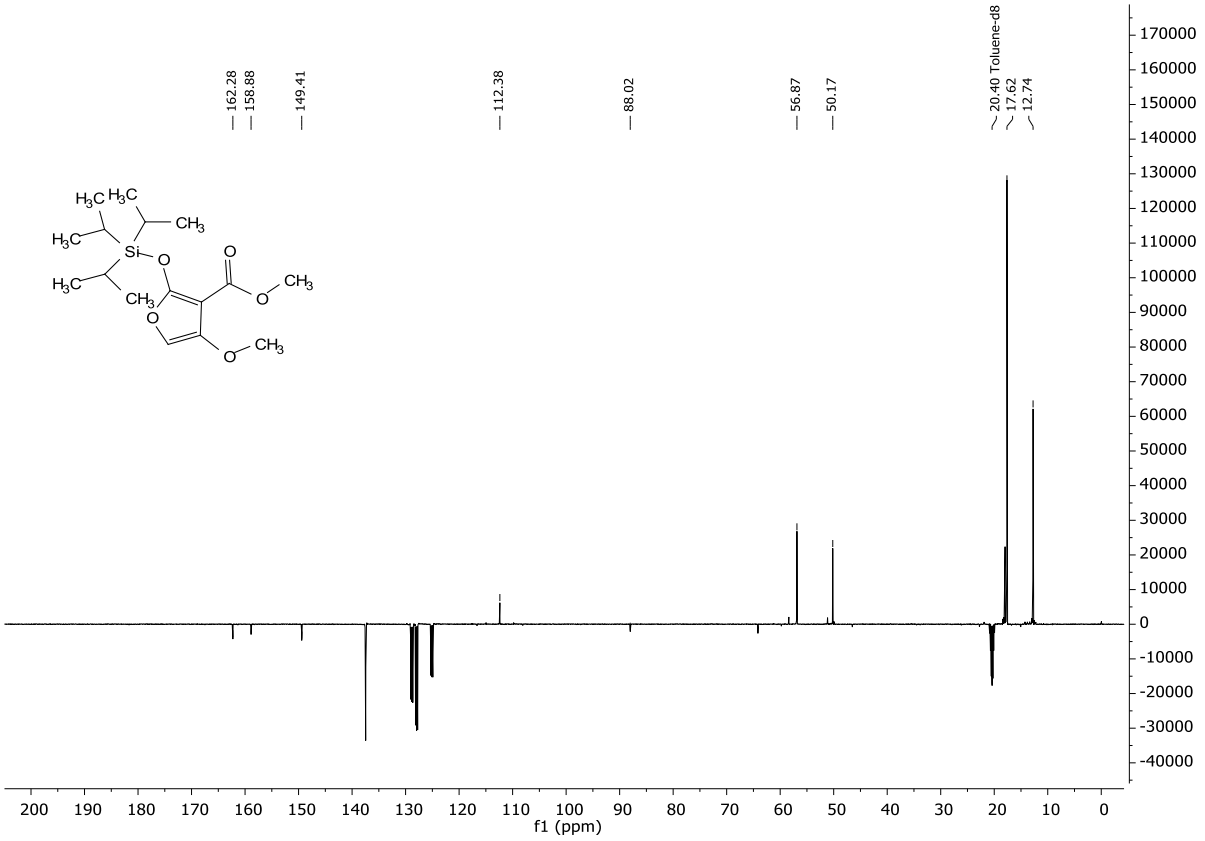


Abbildung 21 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **184** (Toluol-d_8, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

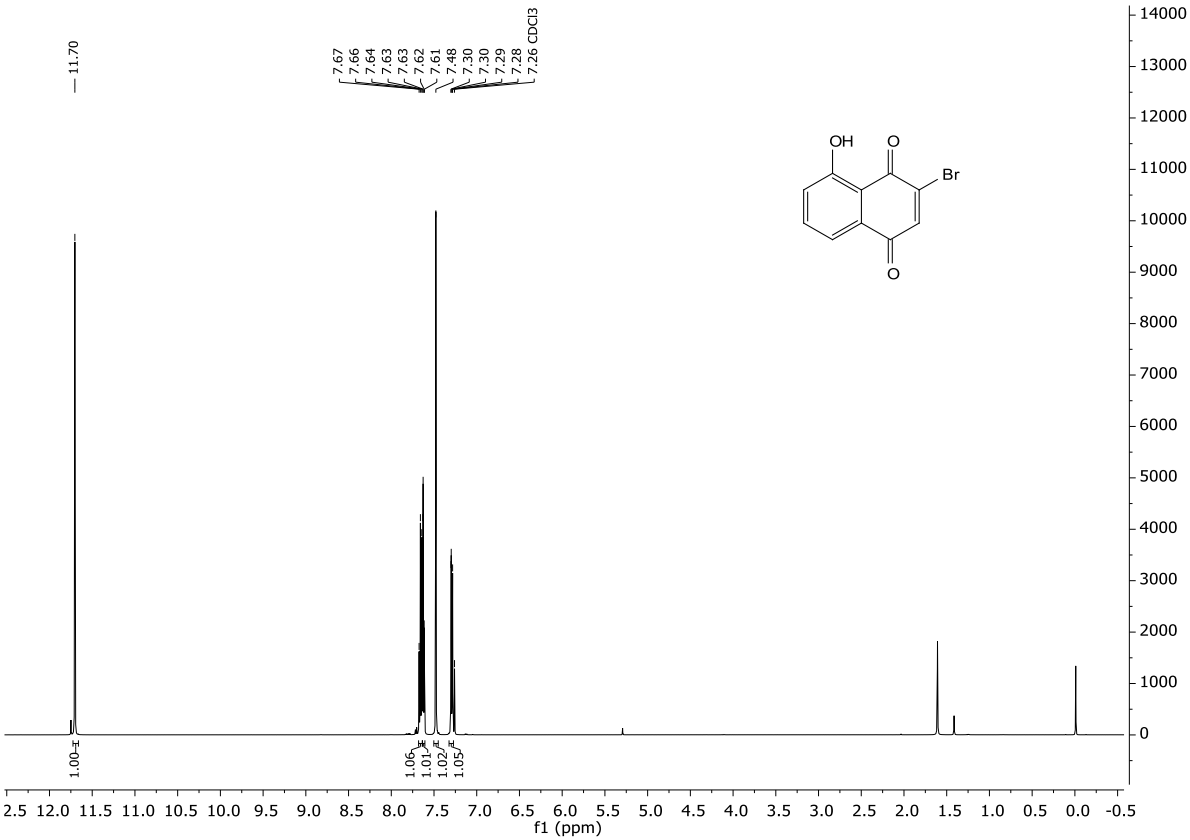


Abbildung 22 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **198** ($CDCl_3$, 500 MHz).

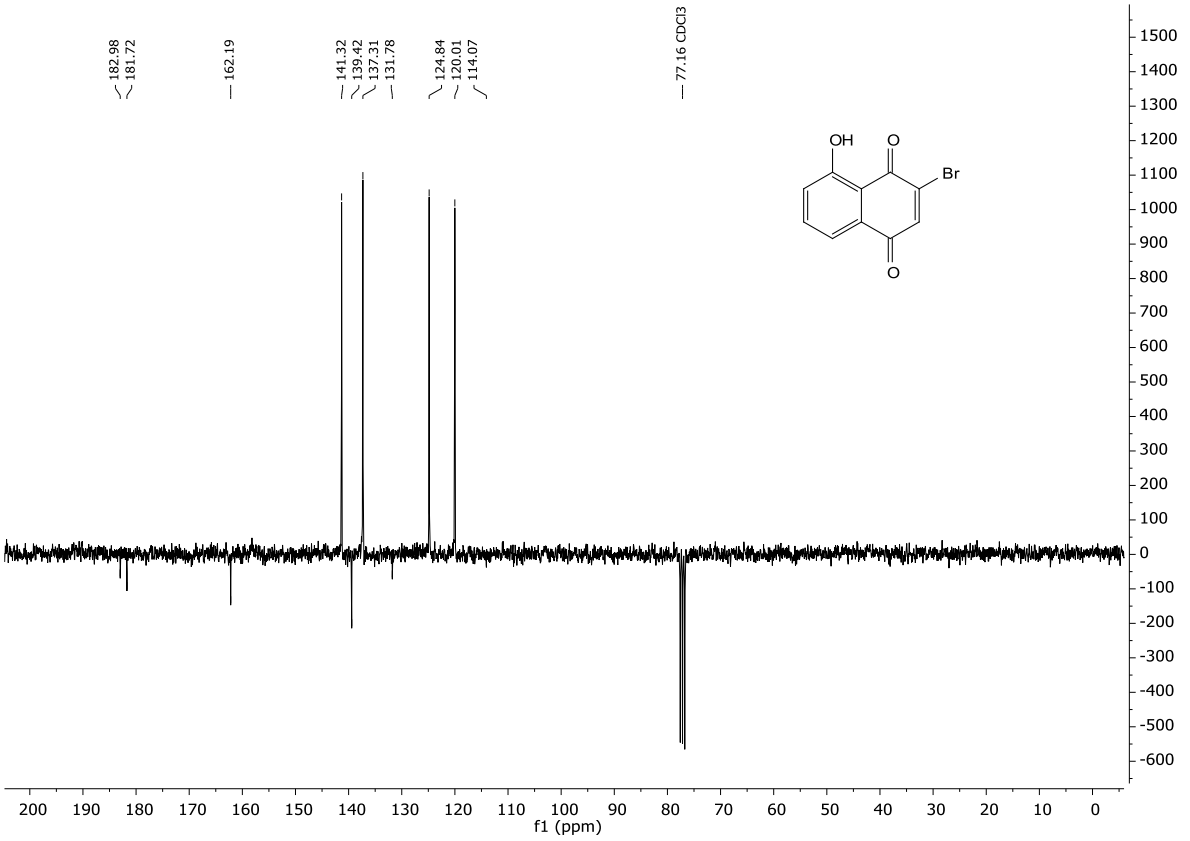


Abbildung 23 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **198** ($CDCl_3$, 75 MHz).

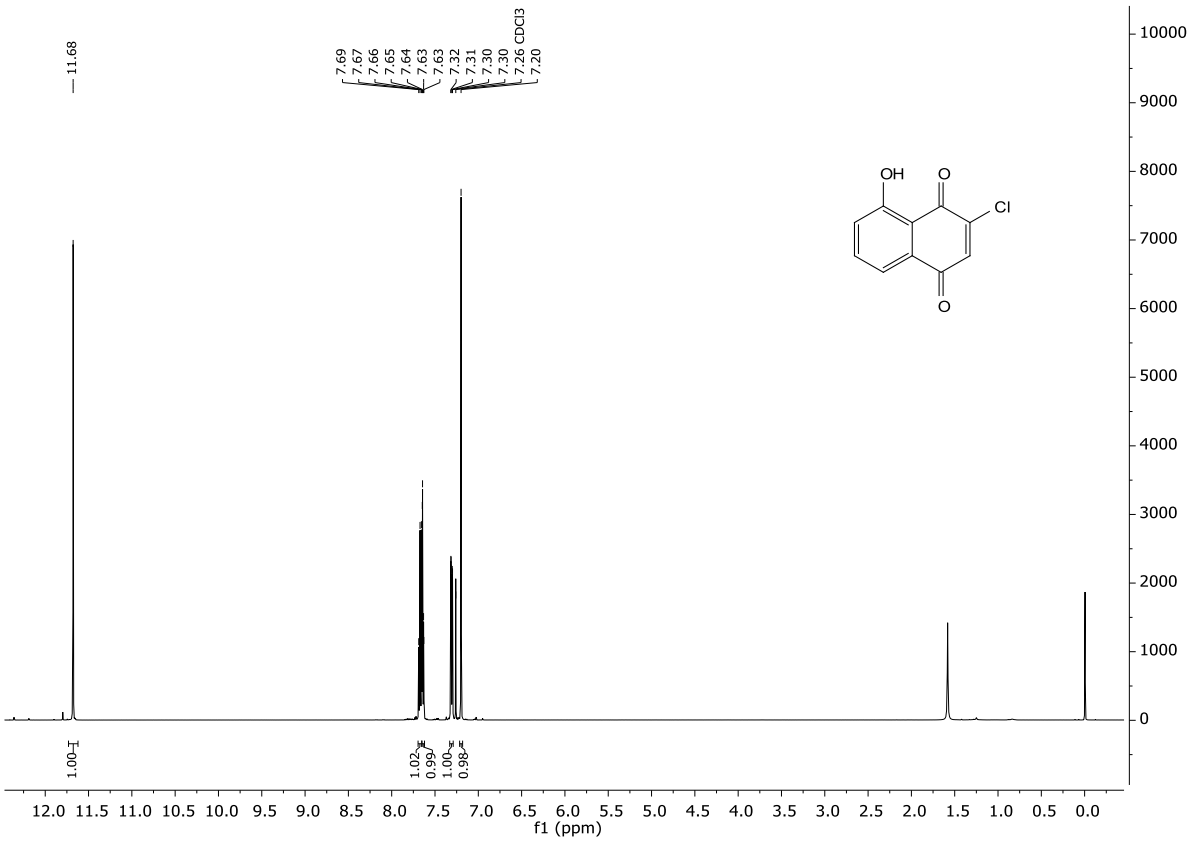


Abbildung 24 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **199** ($CDCl_3$, 500 MHz).

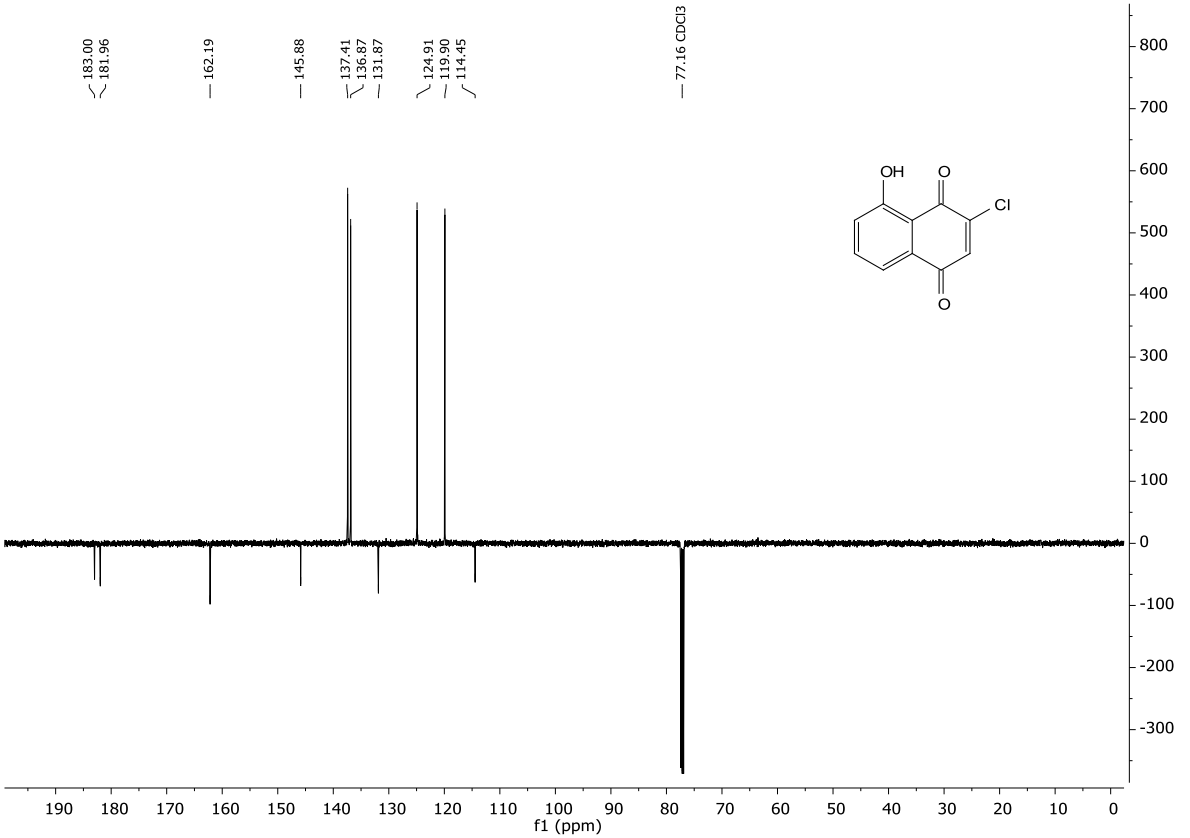


Abbildung 25 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **199** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

Abbildung 26 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **200** ($CDCl_3$, 500 MHz).

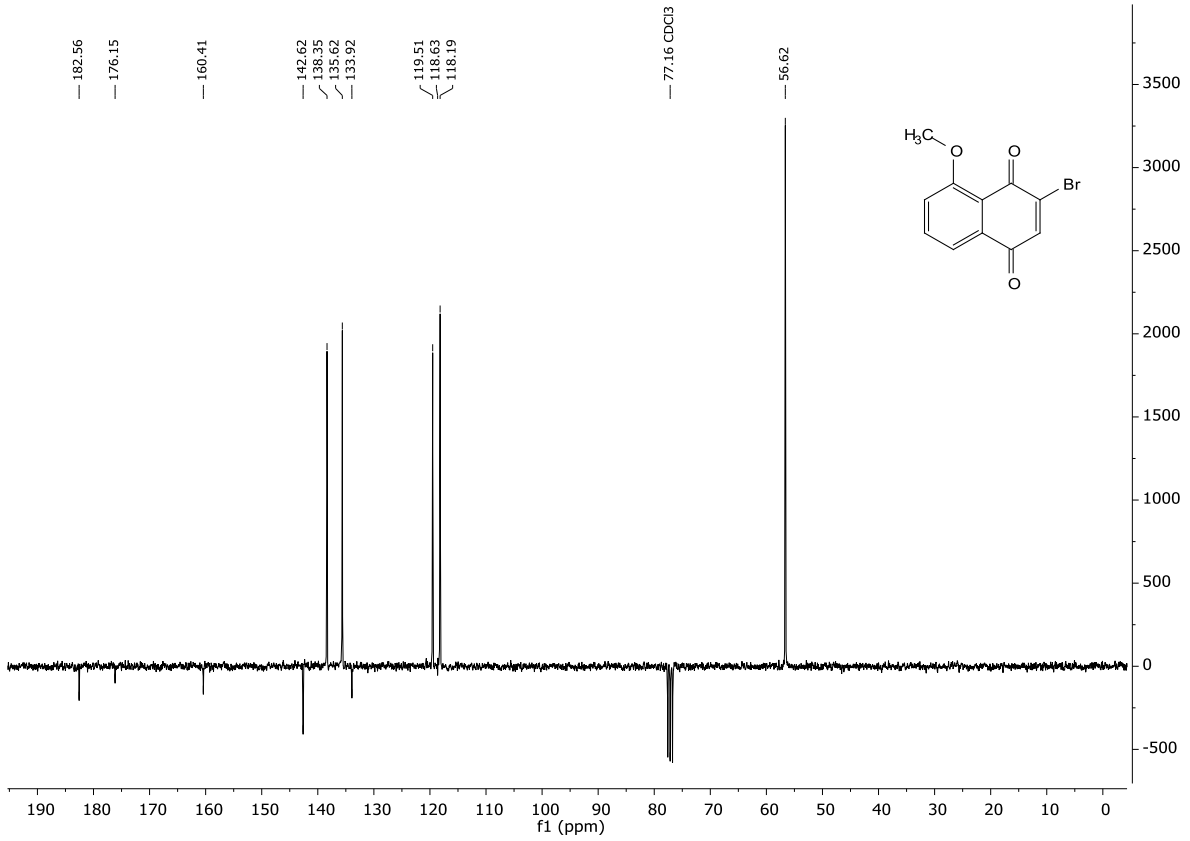


Abbildung 27 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **200** ($CDCl_3$, 75 MHz).

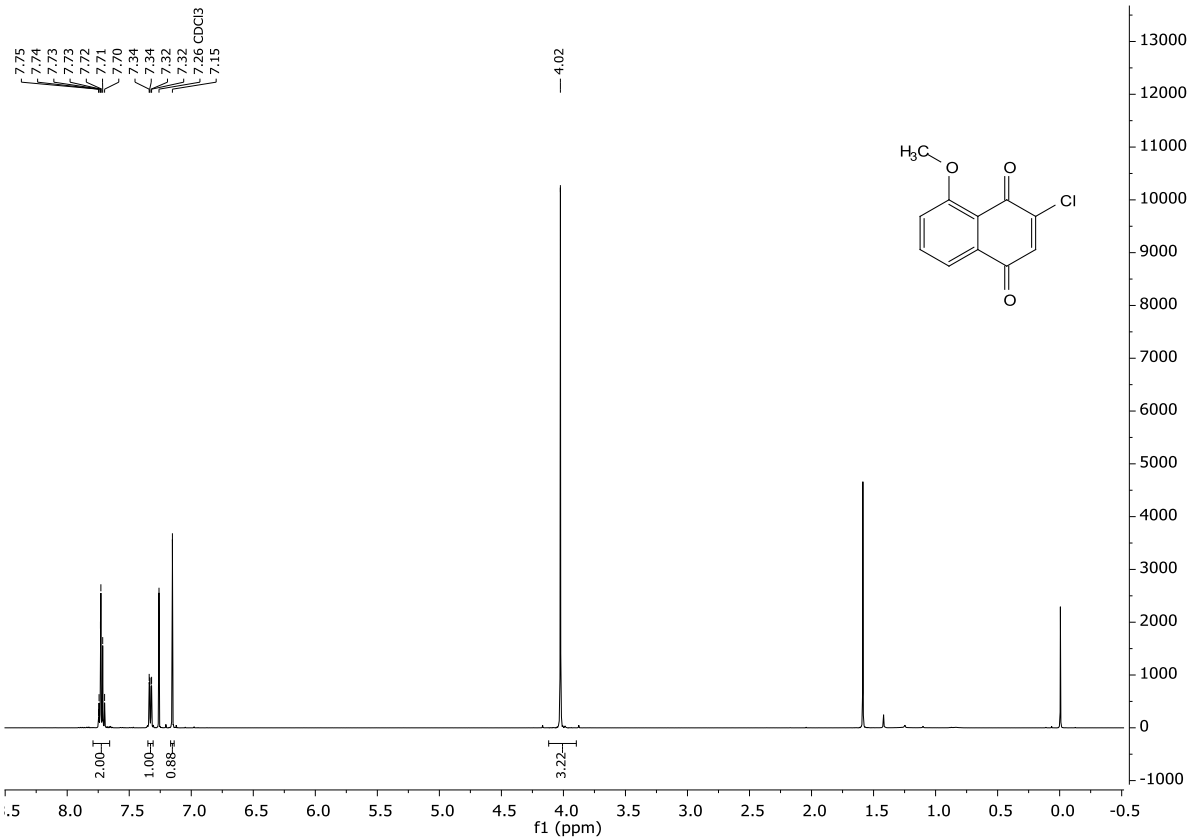


Abbildung 28 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **201** ($CDCl_3$, 500 MHz).

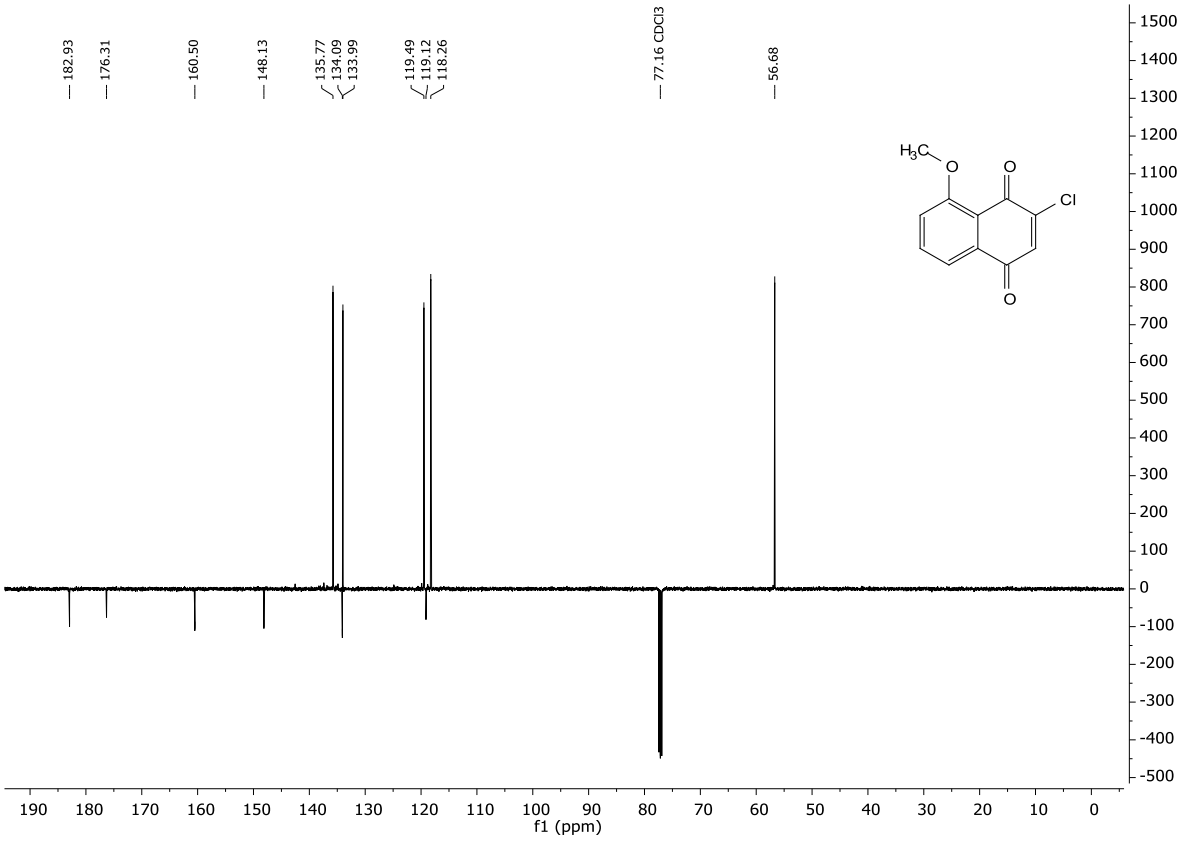


Abbildung 29 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **201** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

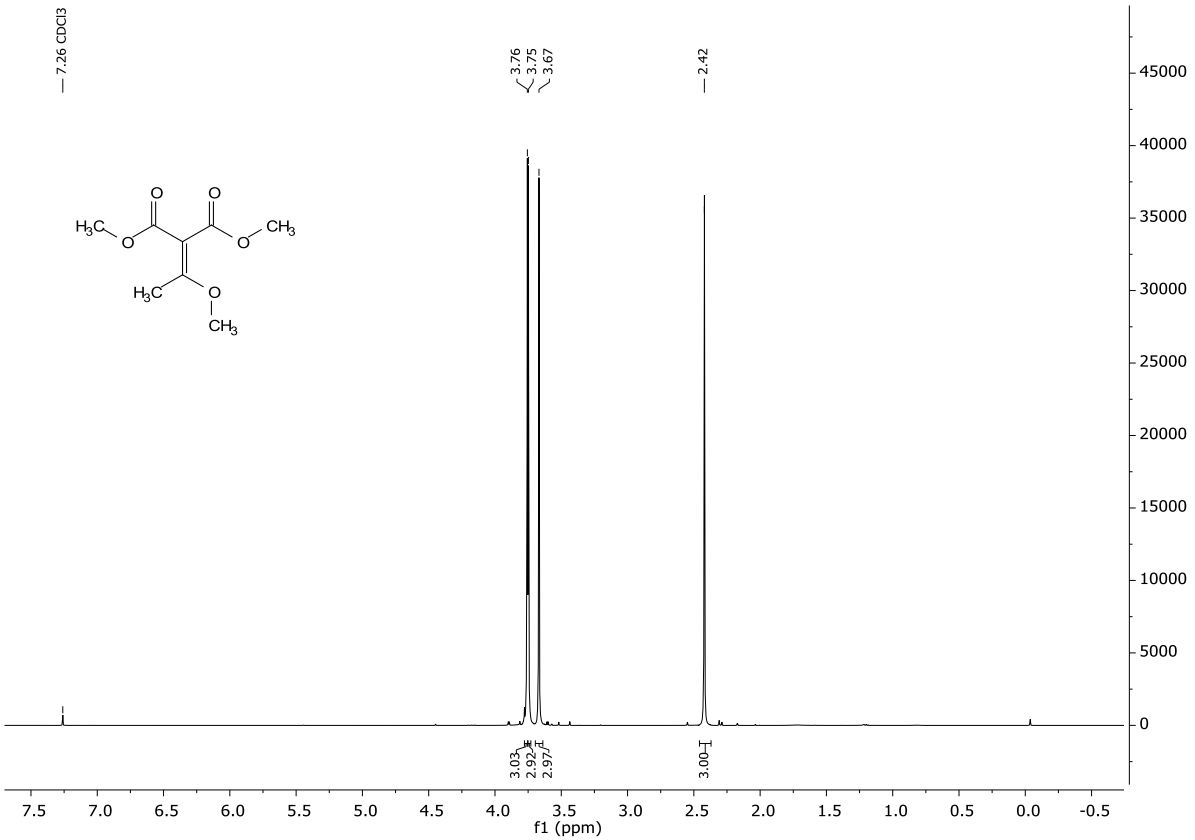


Abbildung 30 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **204** ($CDCl_3$, 500 MHz).

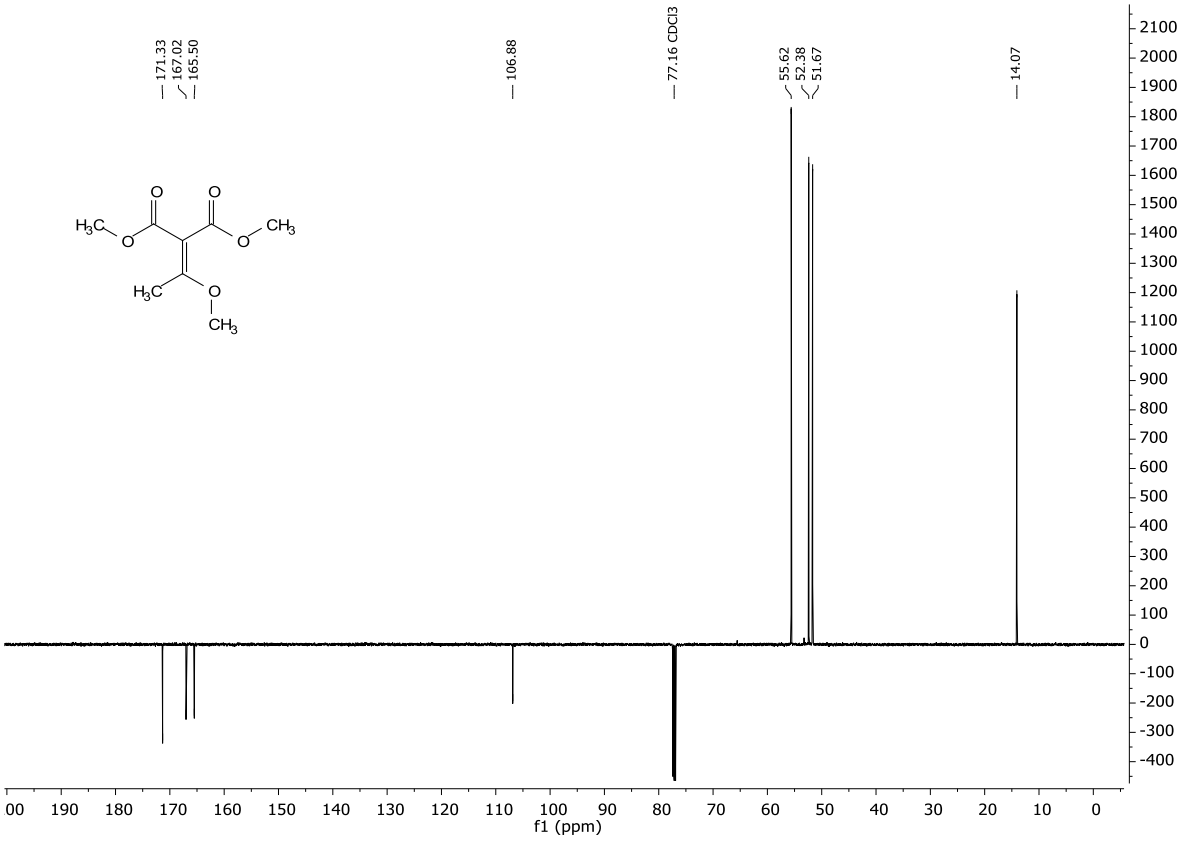


Abbildung 31 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **204** ($CDCl_3$, 500 MHz).

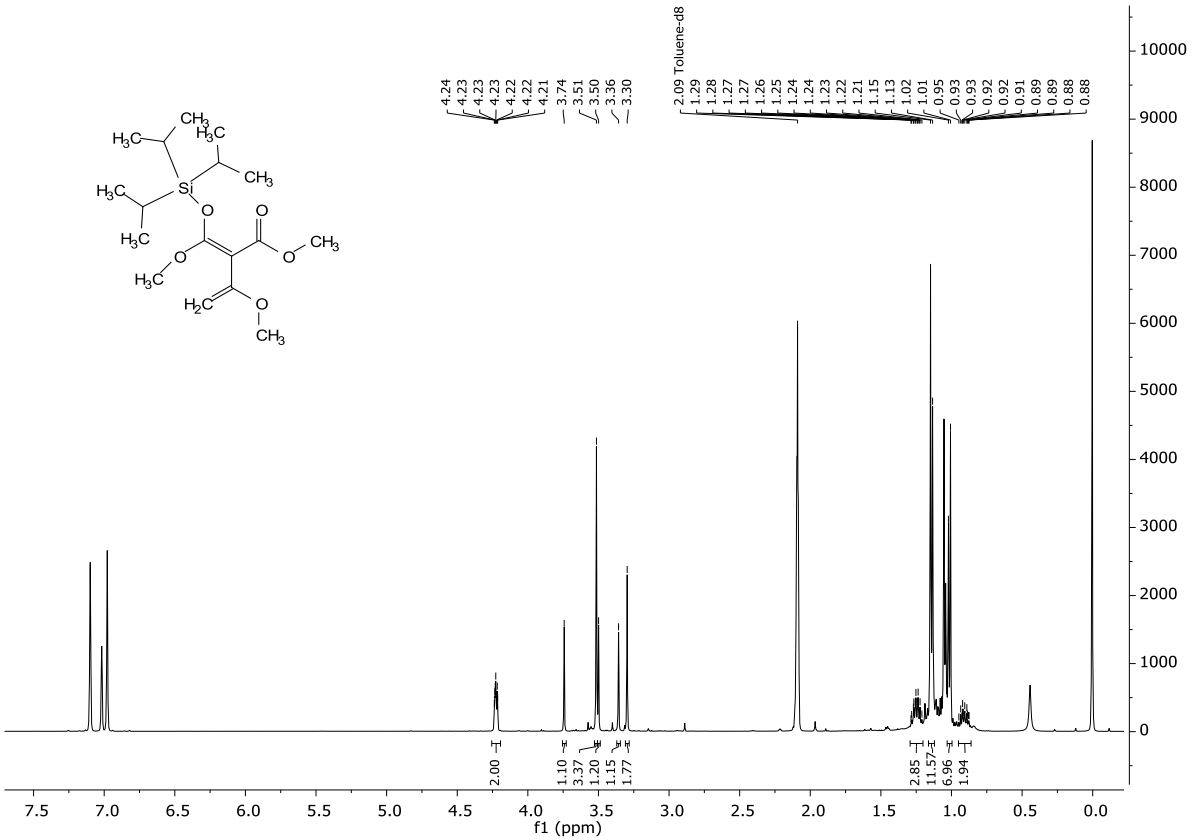


Abbildung 32 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **205** (Toloul-d_8, 500 MHz).

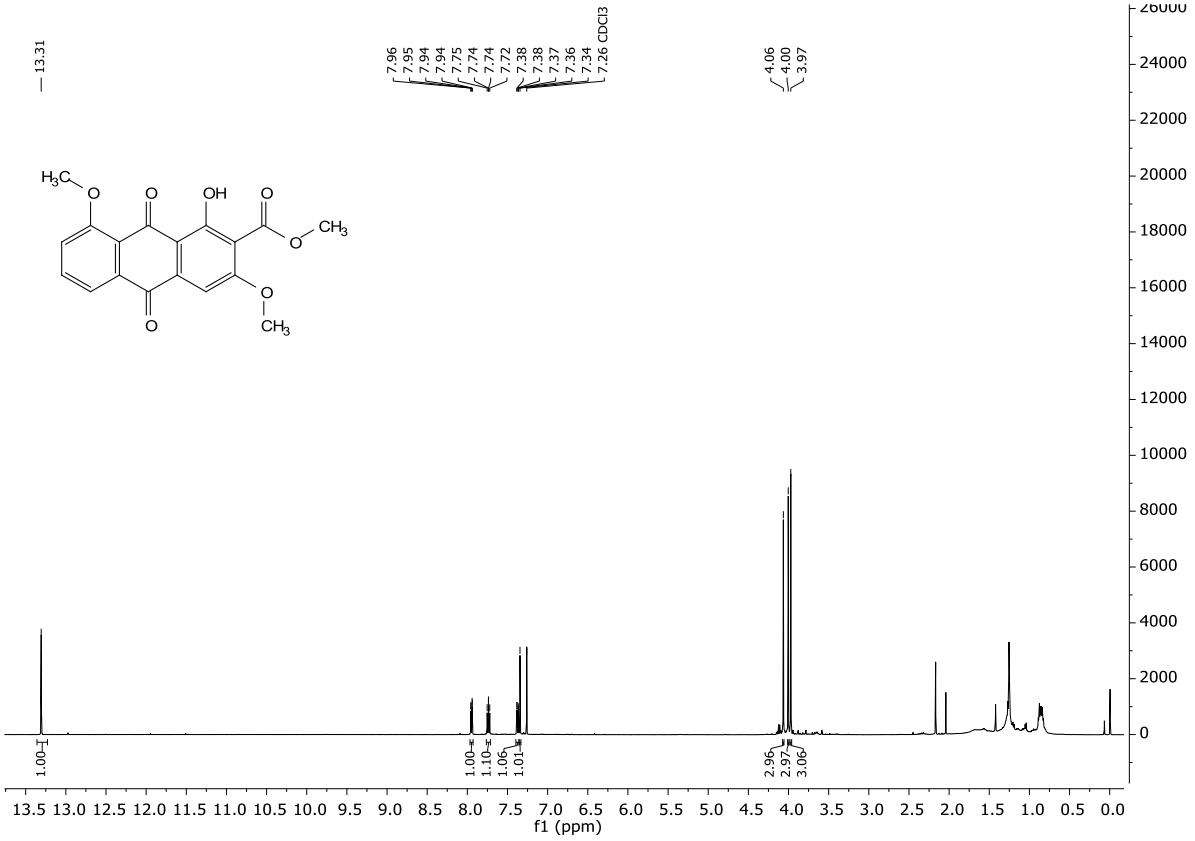


Abbildung 33 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **186** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

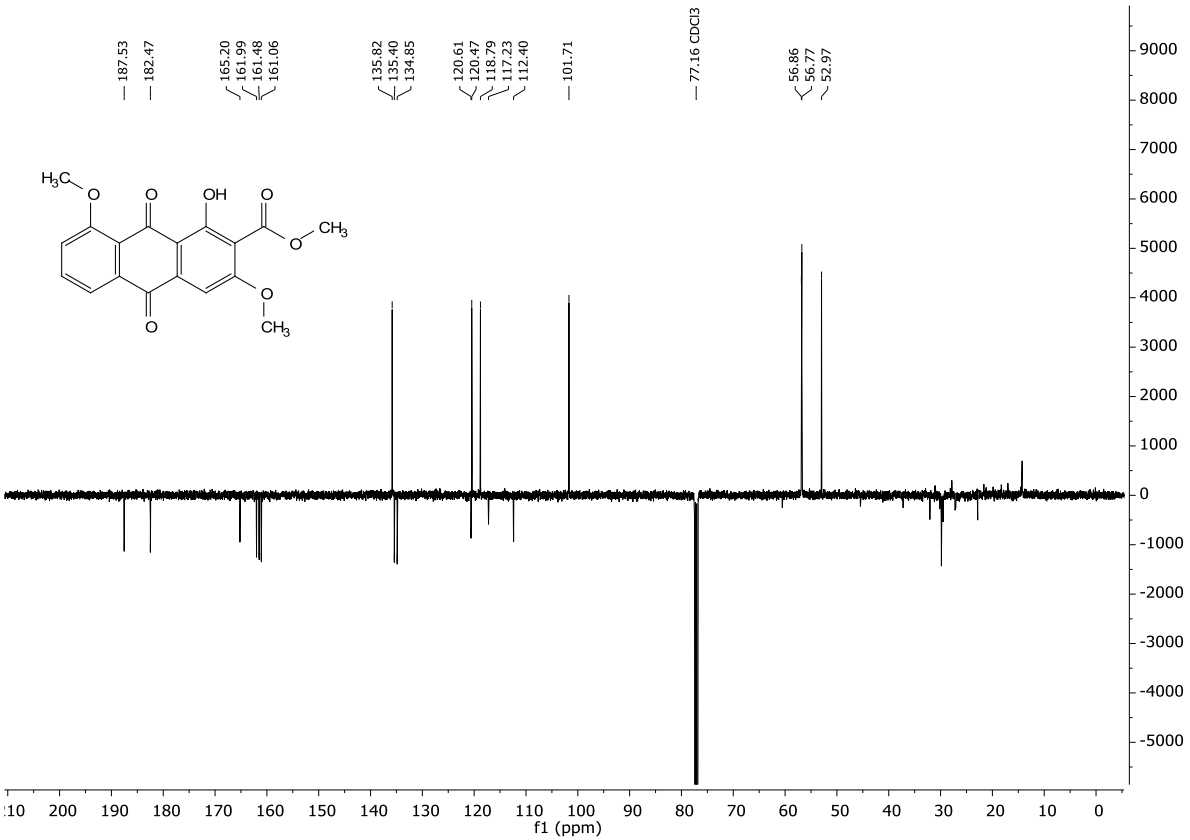


Abbildung 34 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **186** ($CDCl_3$, 125 MHz).

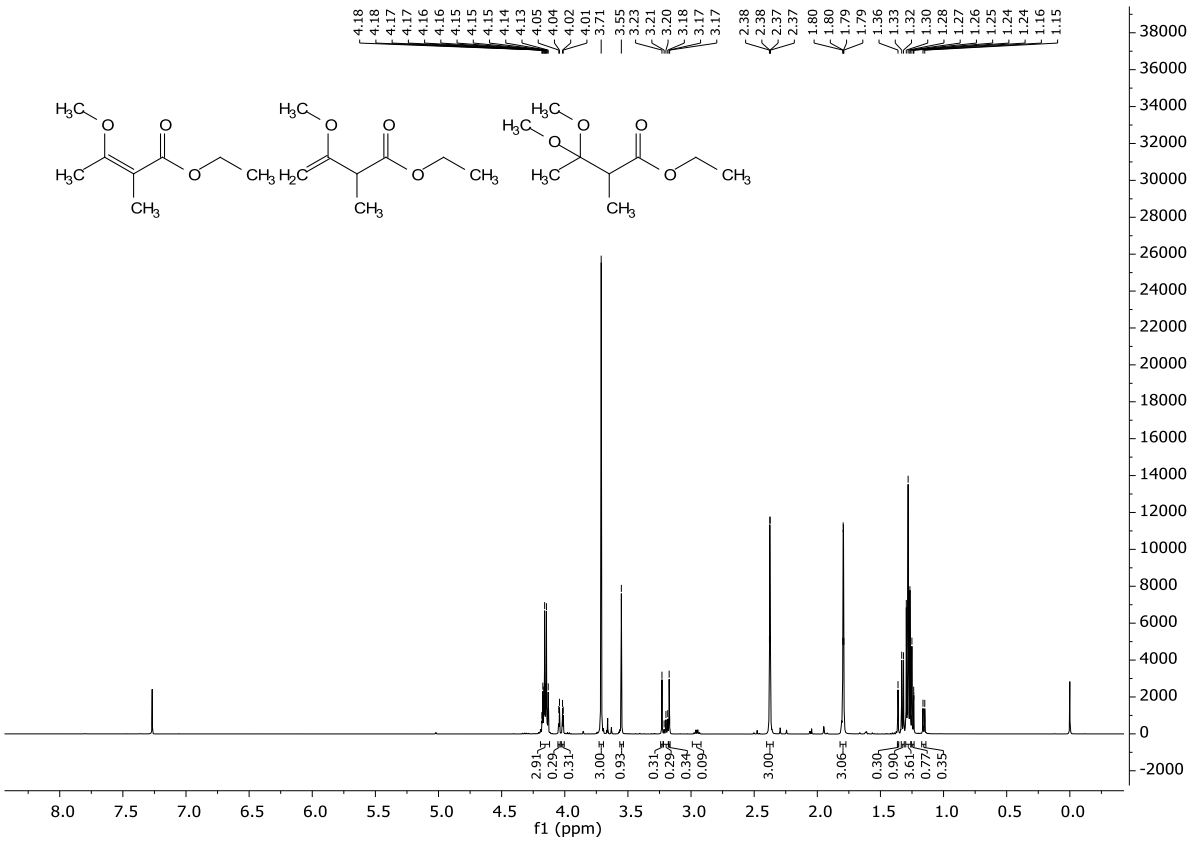


Abbildung 35 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindungen **207**, **208** und **209** ($CDCl_3$, 500 MHz).

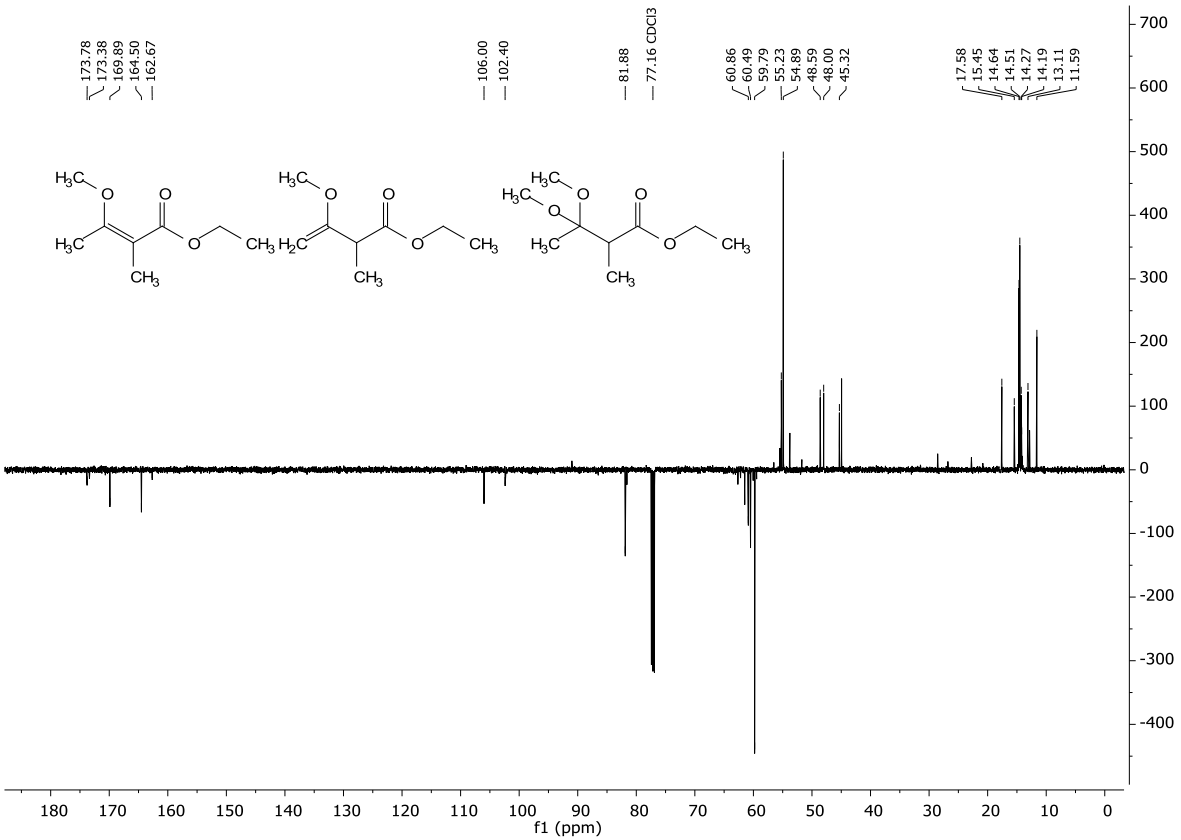


Abbildung 36 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindungen **207**, **208** und **209** ($CDCl_3$, 125 MHz).

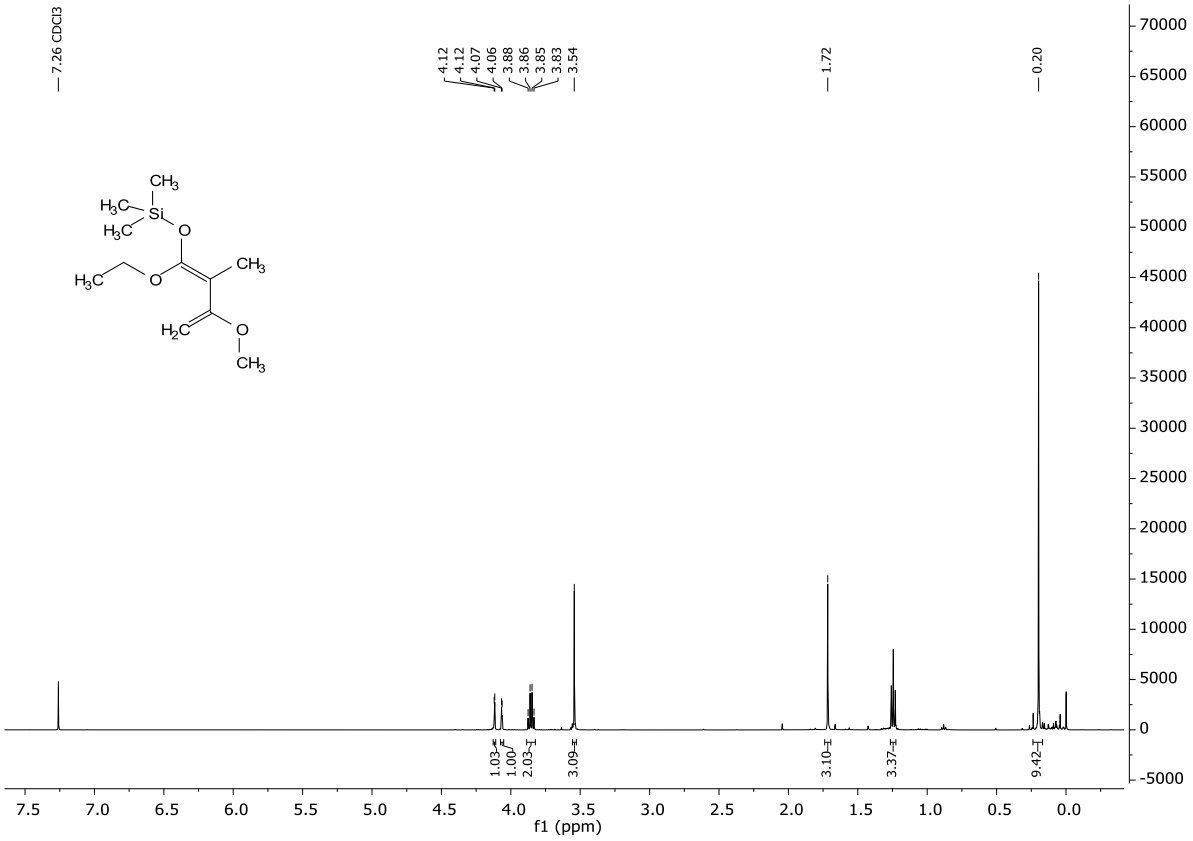


Abbildung 37 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **210** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

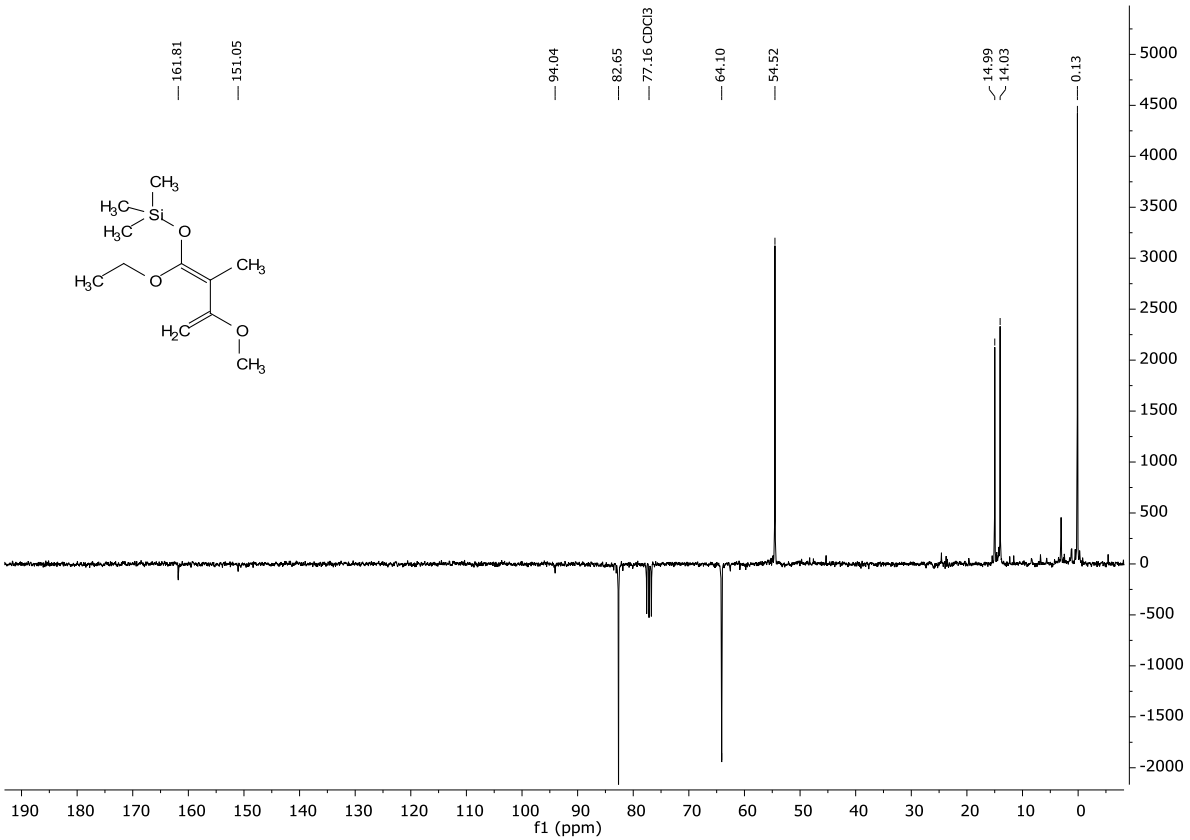


Abbildung 38 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **210** ($CDCl_3$, 75 MHz).

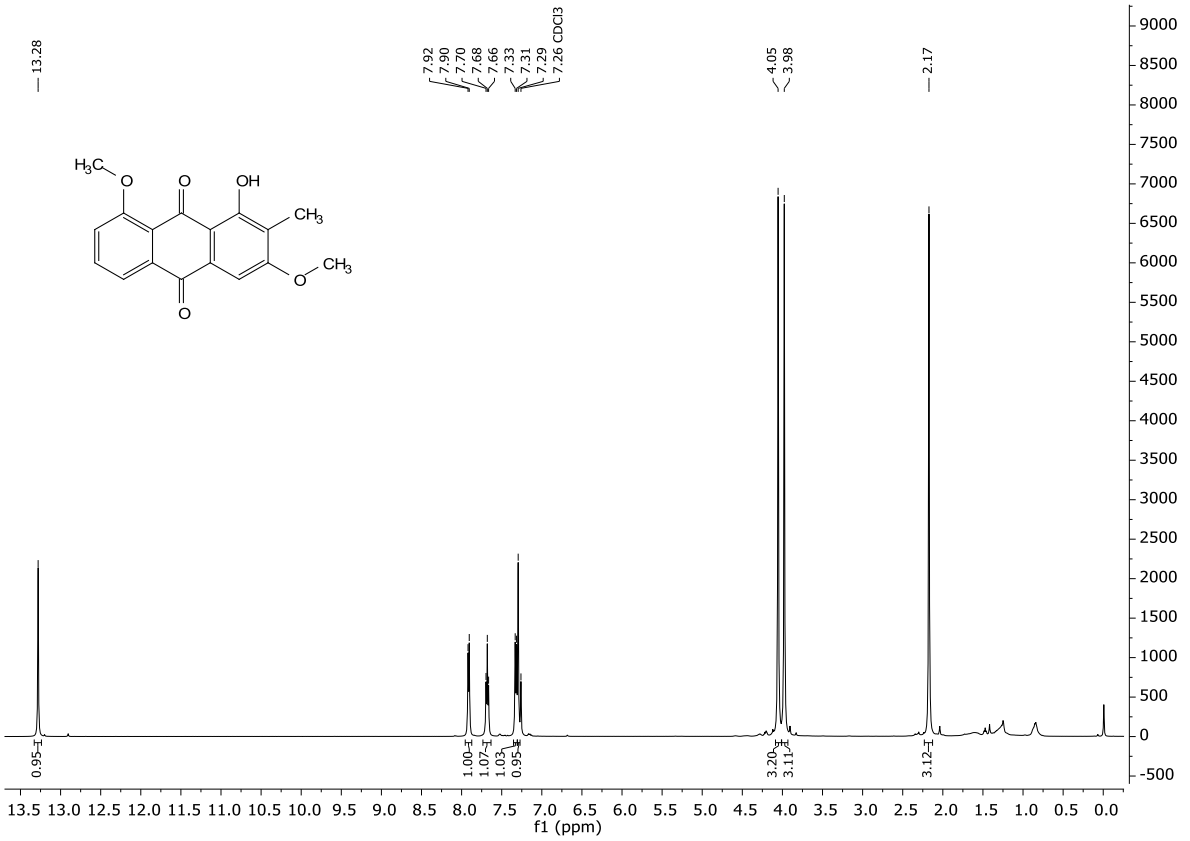


Abbildung 39 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **211** ($CDCl_3$, 500 MHz).

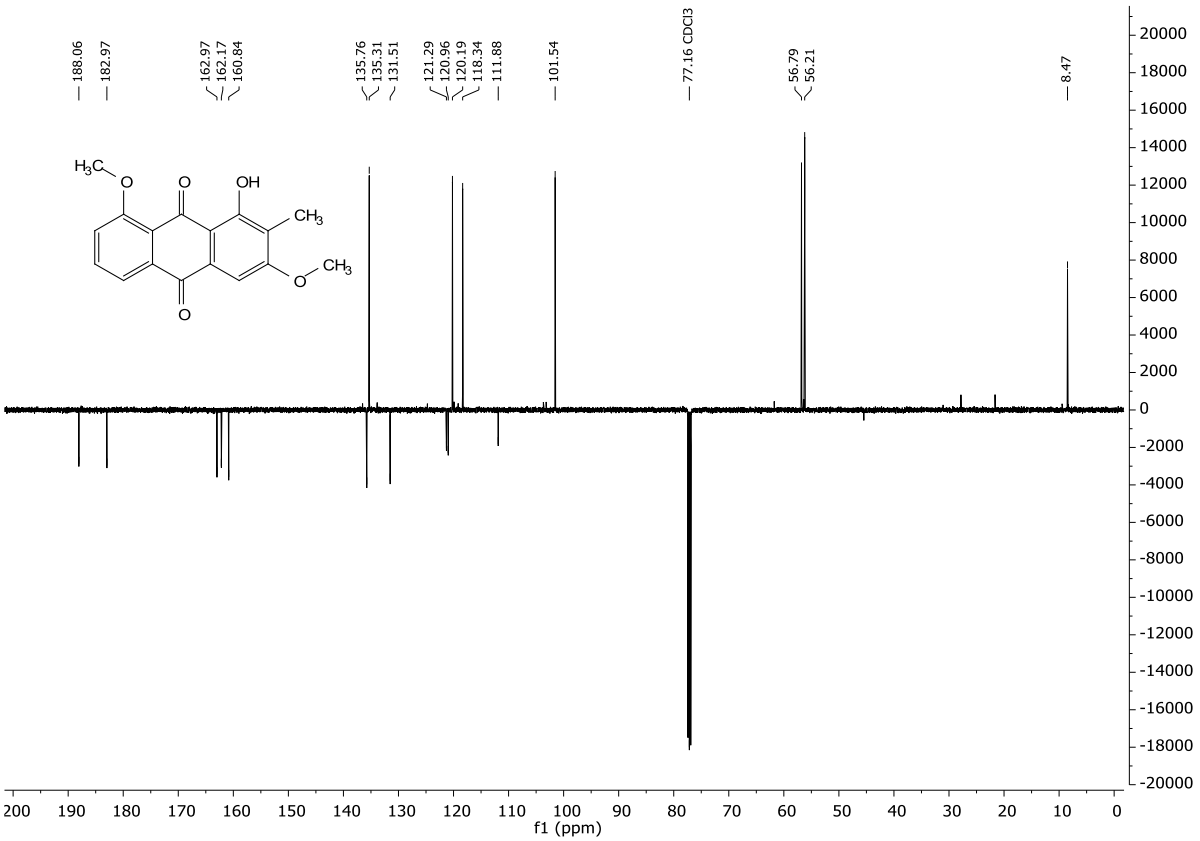


Abbildung 40 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **211** ($CDCl_3$, 125 MHz).

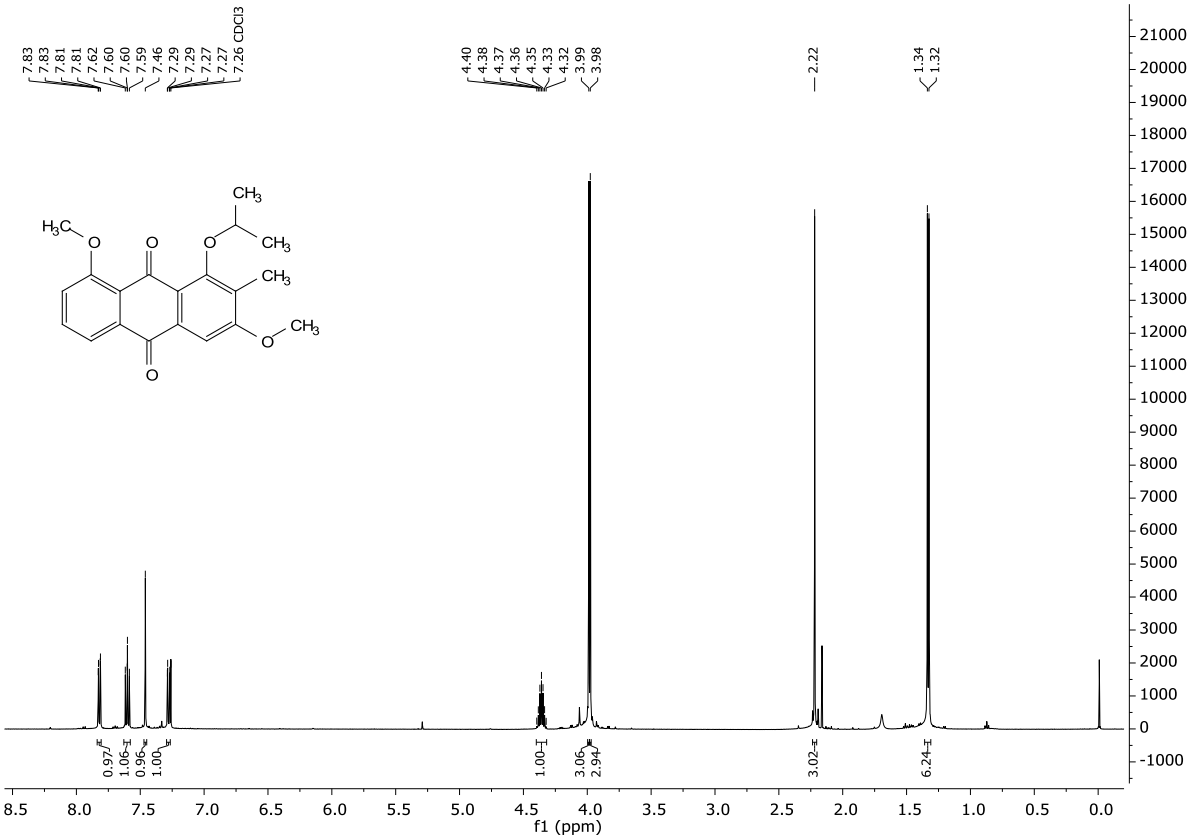


Abbildung 41 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **212** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

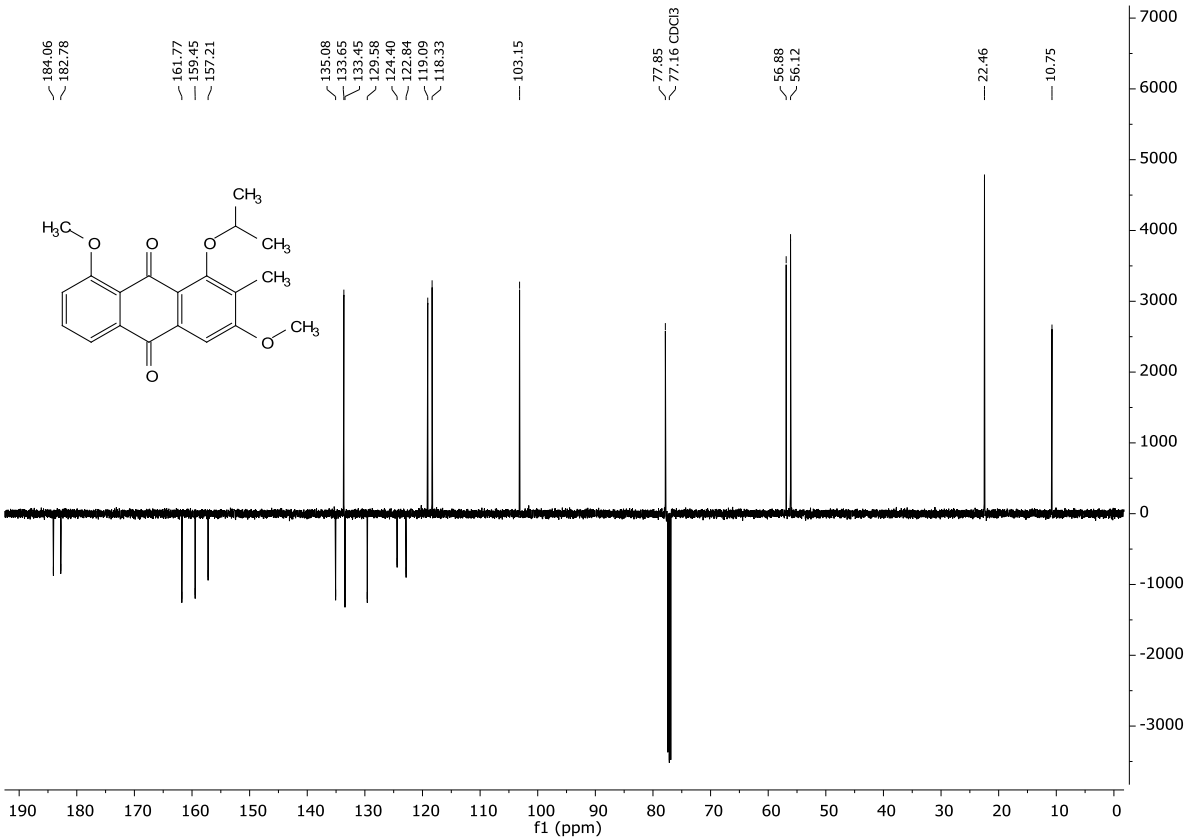


Abbildung 42 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **212** ($CDCl_3$, 125 MHz).

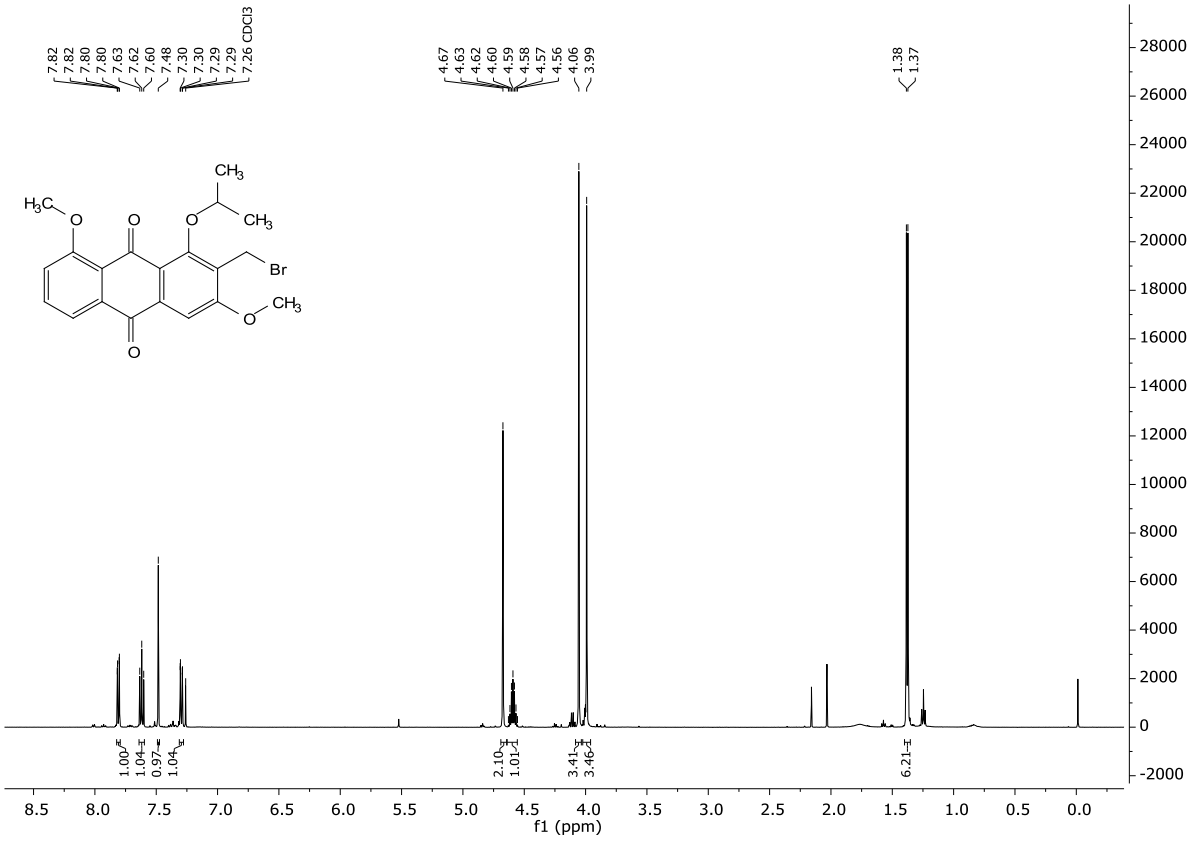


Abbildung 43 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **213** ($CDCl_3$, 500 MHz).

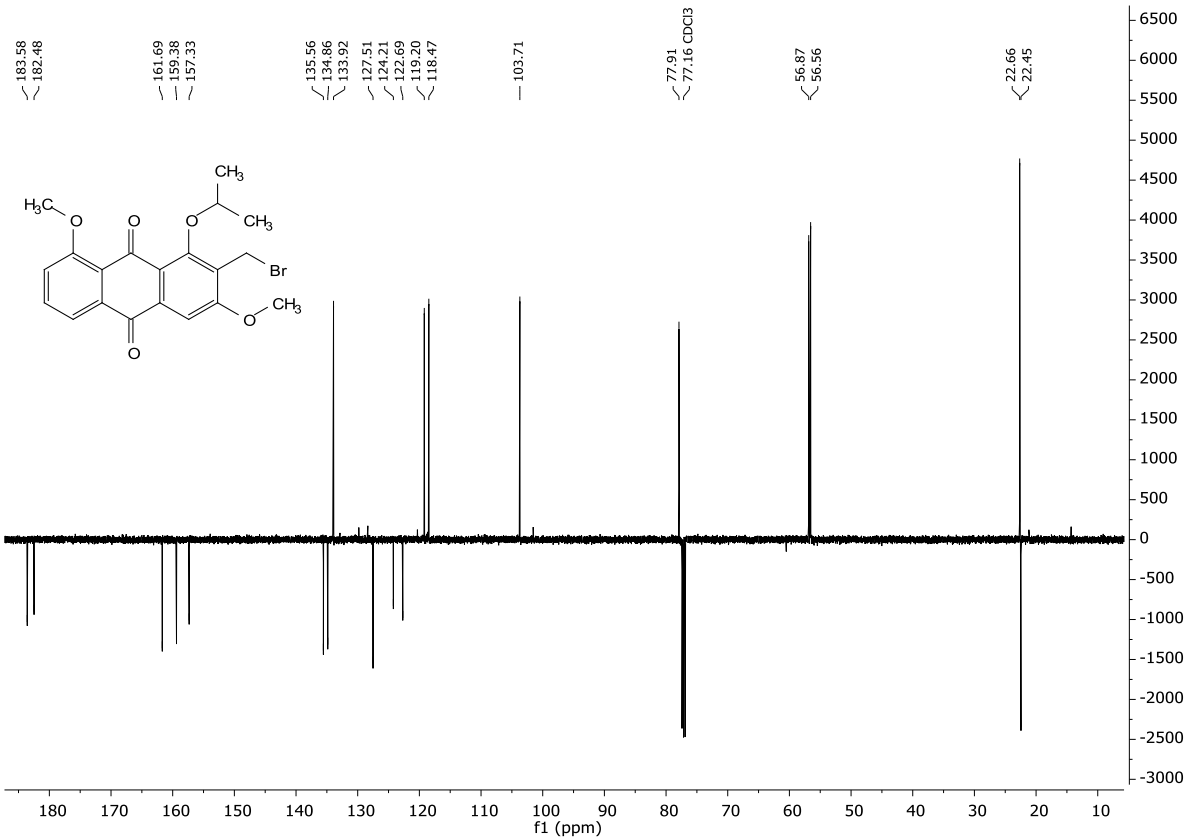


Abbildung 44 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **213** ($CDCl_3$, 125 MHz).

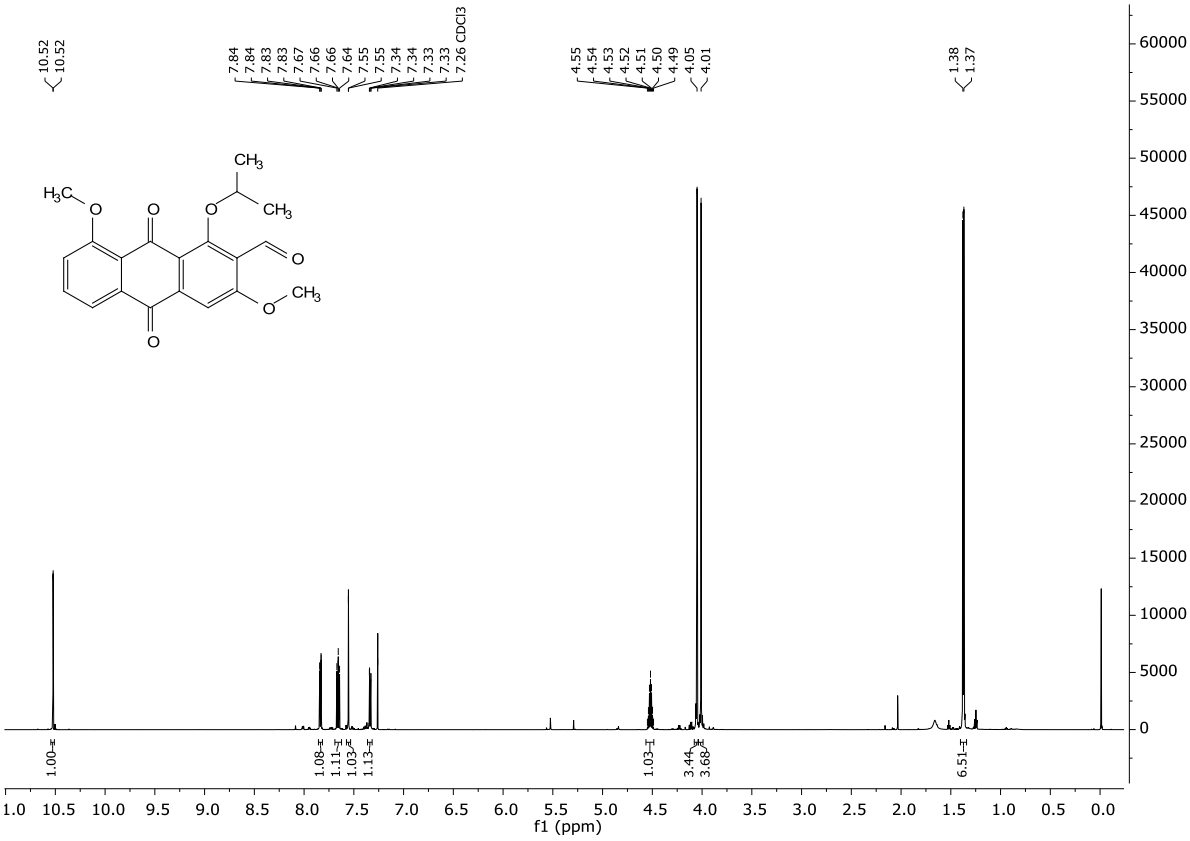


Abbildung 45 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **214** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

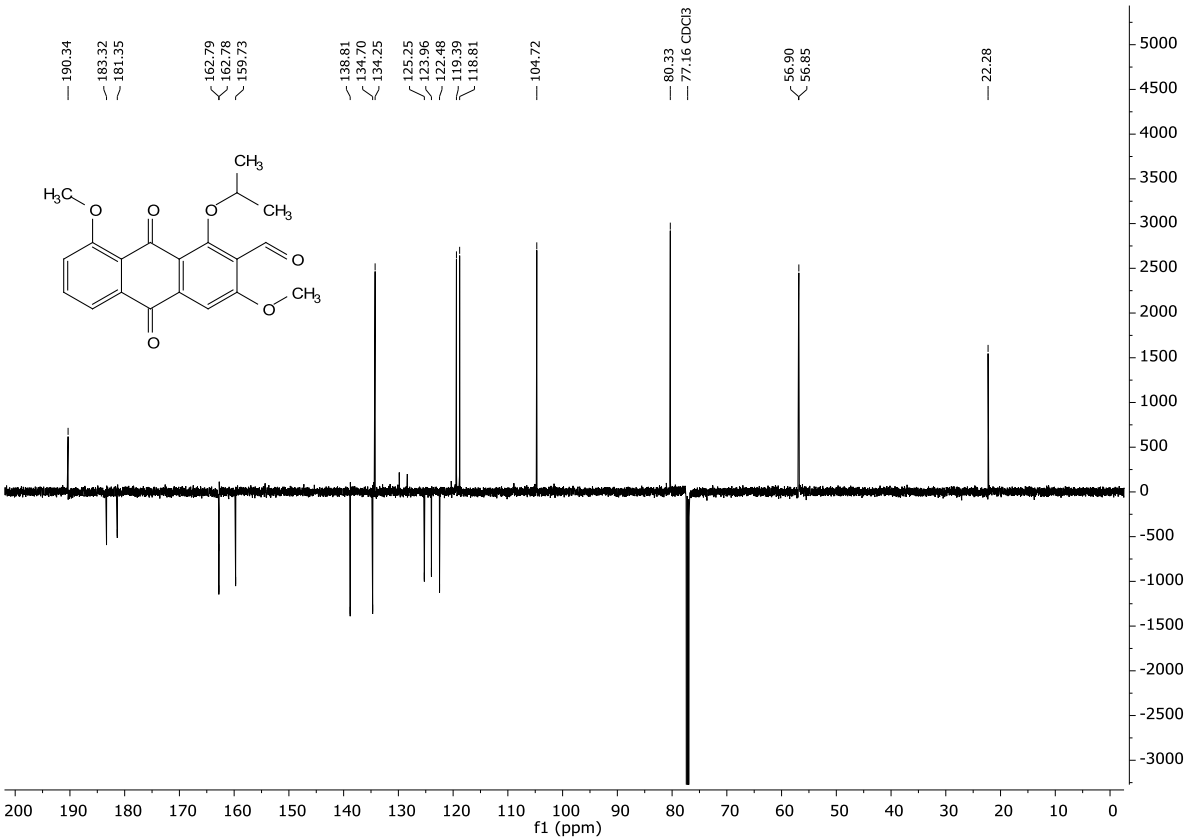


Abbildung 46 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **214** ($CDCl_3$,125 MHz).

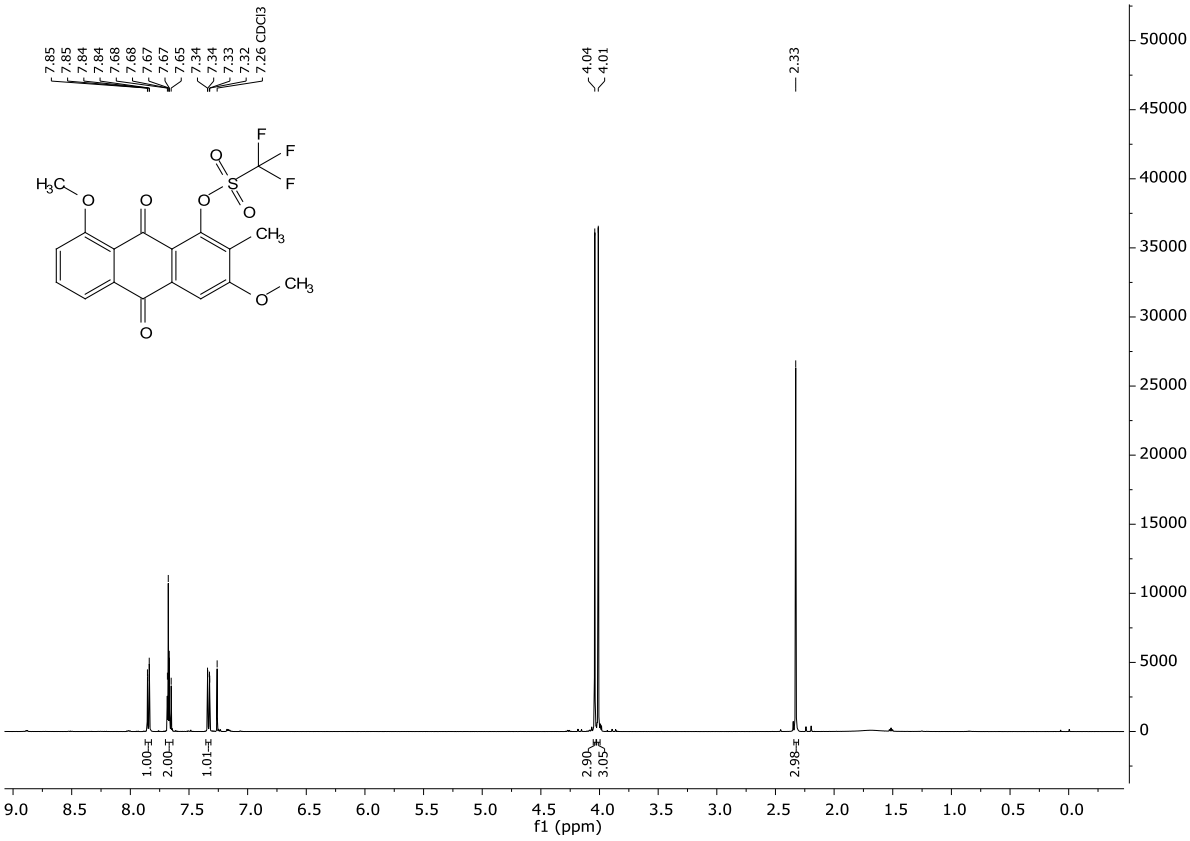


Abbildung 47 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **215** ($CDCl_3$, 500 MHz).

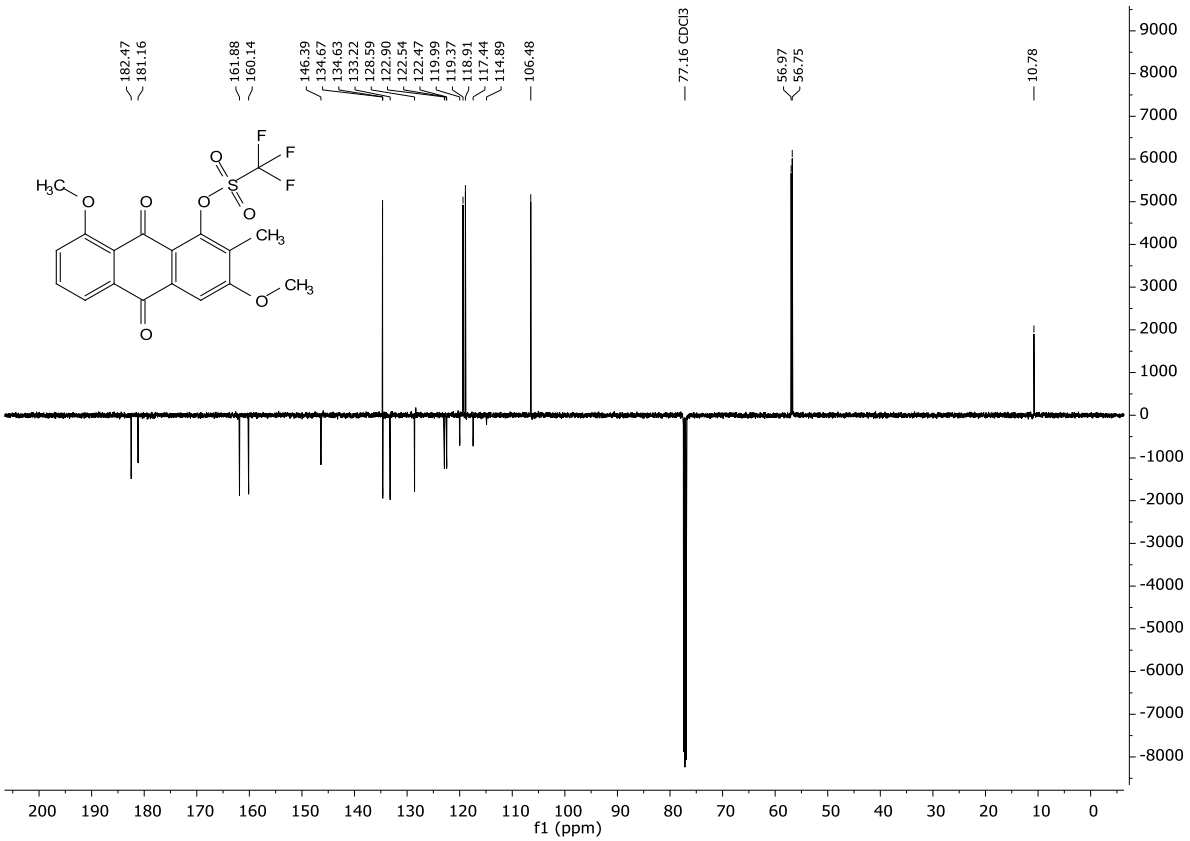


Abbildung 48 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **215** ($CDCl_3$, 125 MHz).

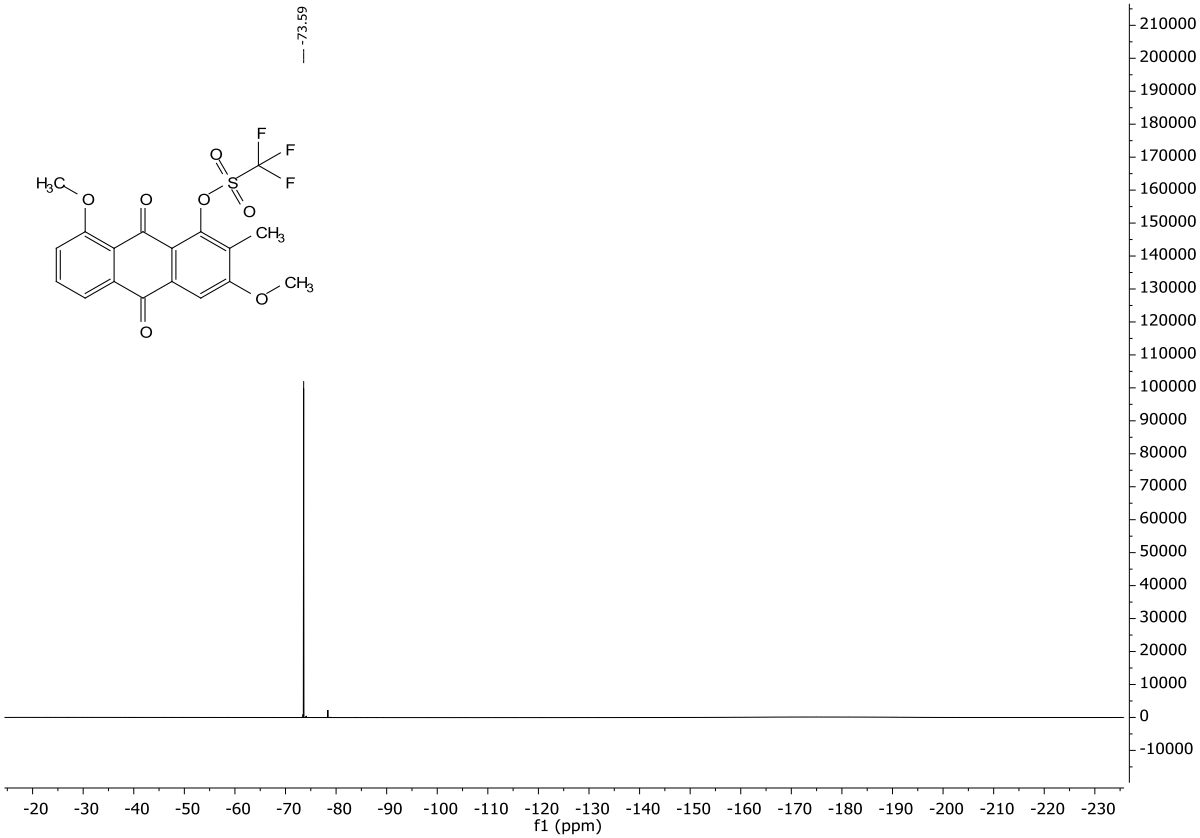


Abbildung 49 ^{19}F-NMR Spektrum der Verbindung **215** ($CDCl_3$, 470 MHz).

11.4 NMR-Spektren

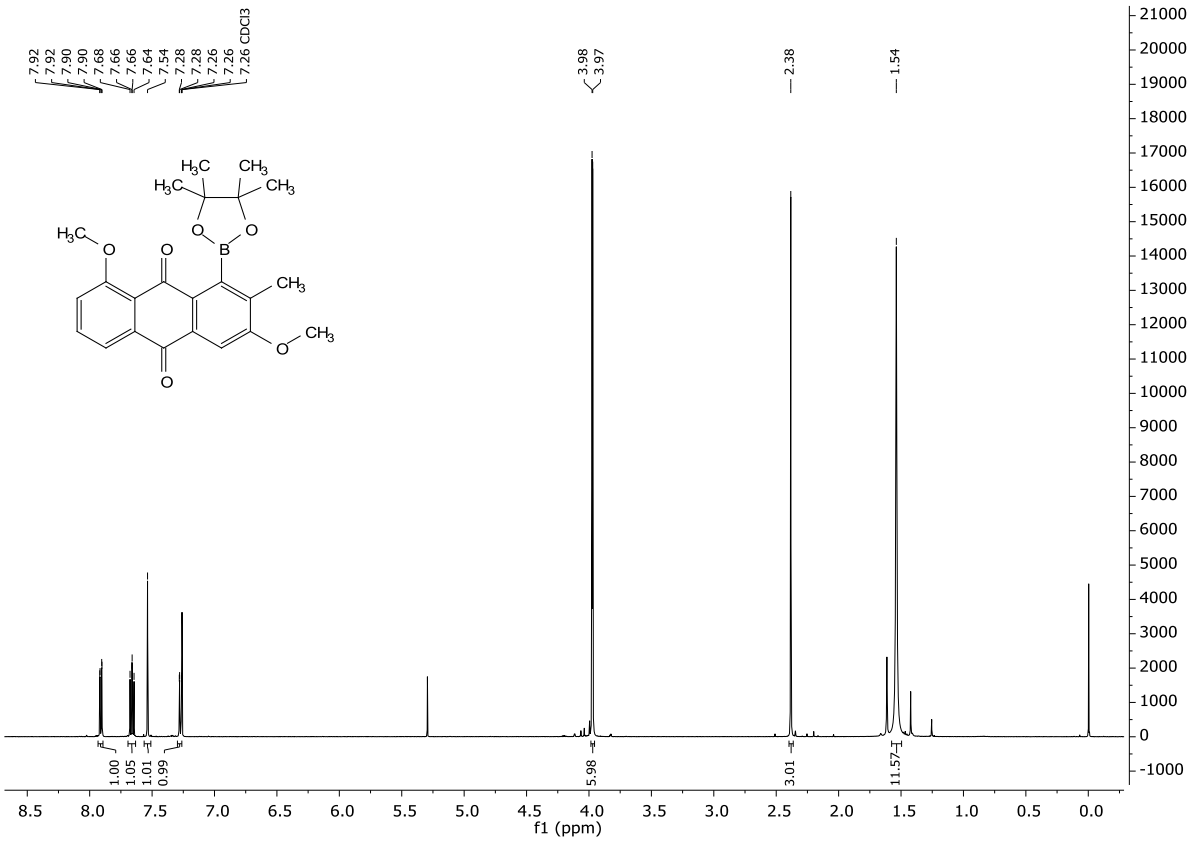


Abbildung 50 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **216** ($CDCl_3$, 500 MHz).

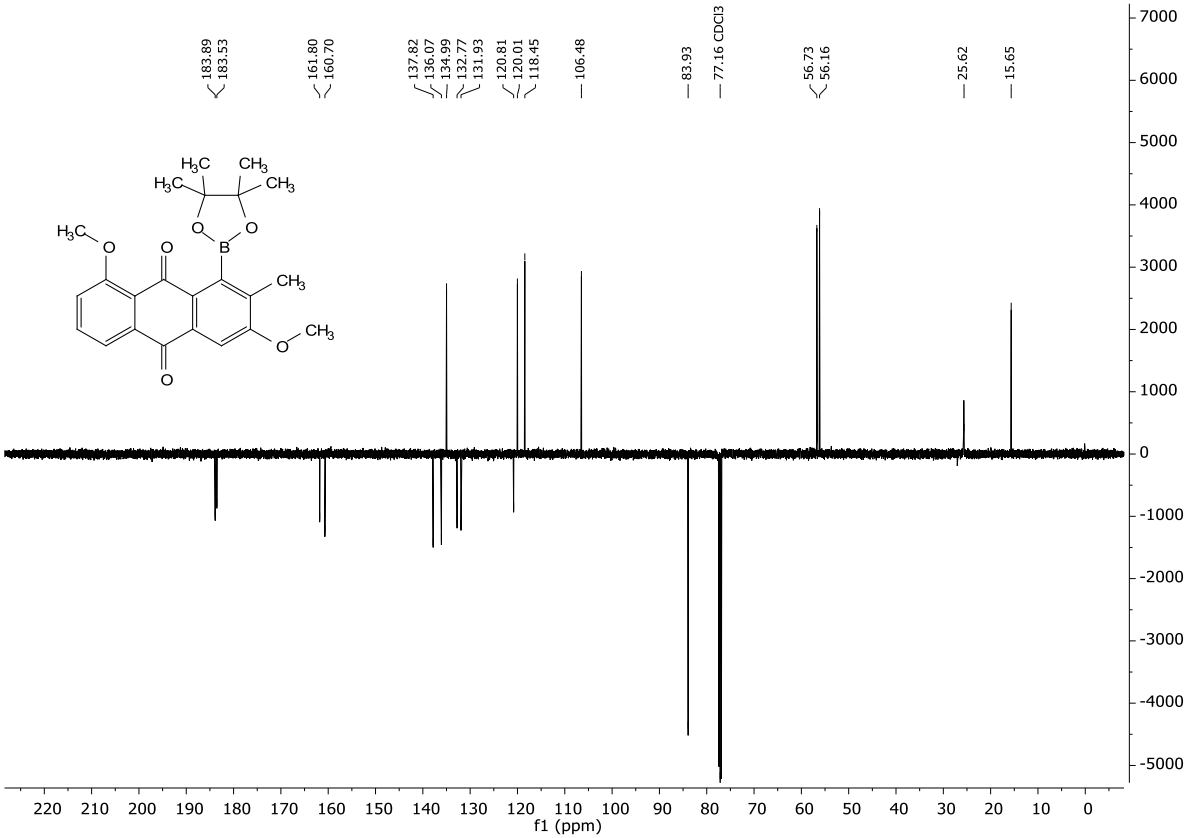


Abbildung 51 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **216** ($CDCl_3$, 125 MHz).

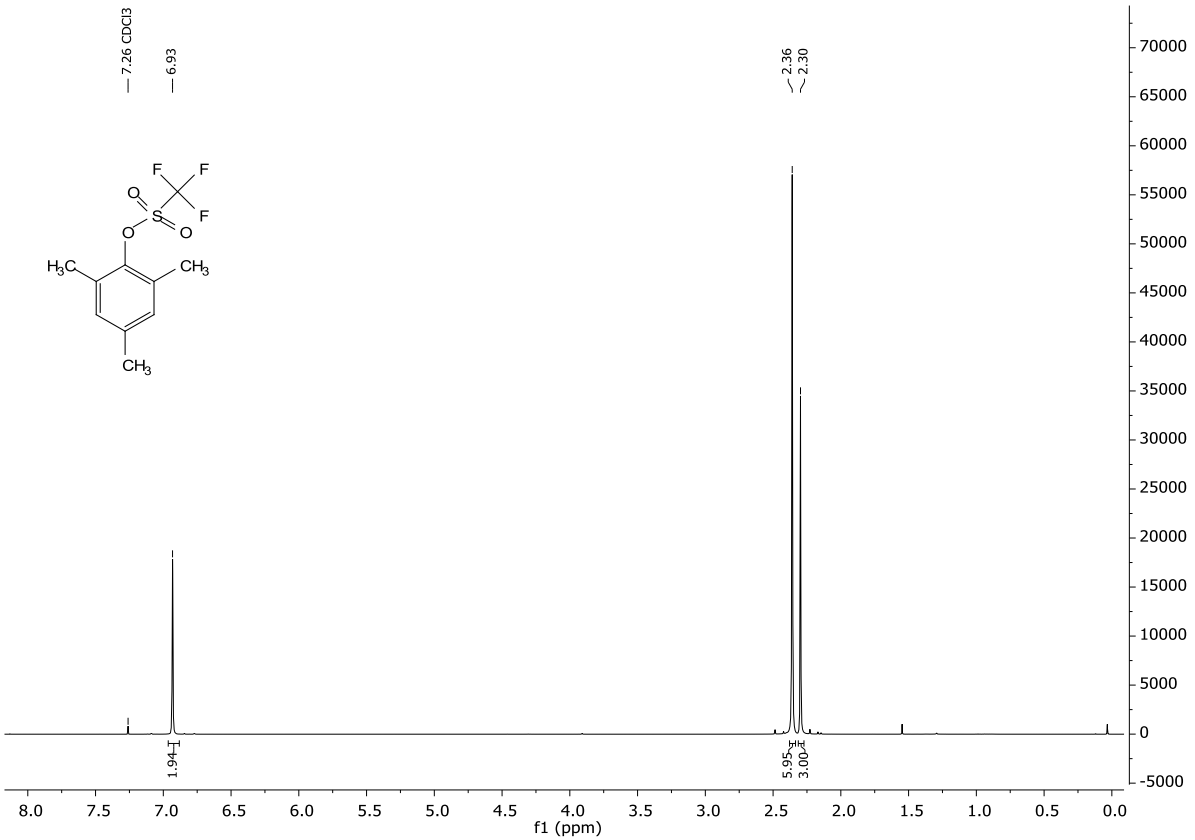


Abbildung 52 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **218** ($CDCl_3$, 500 MHz).

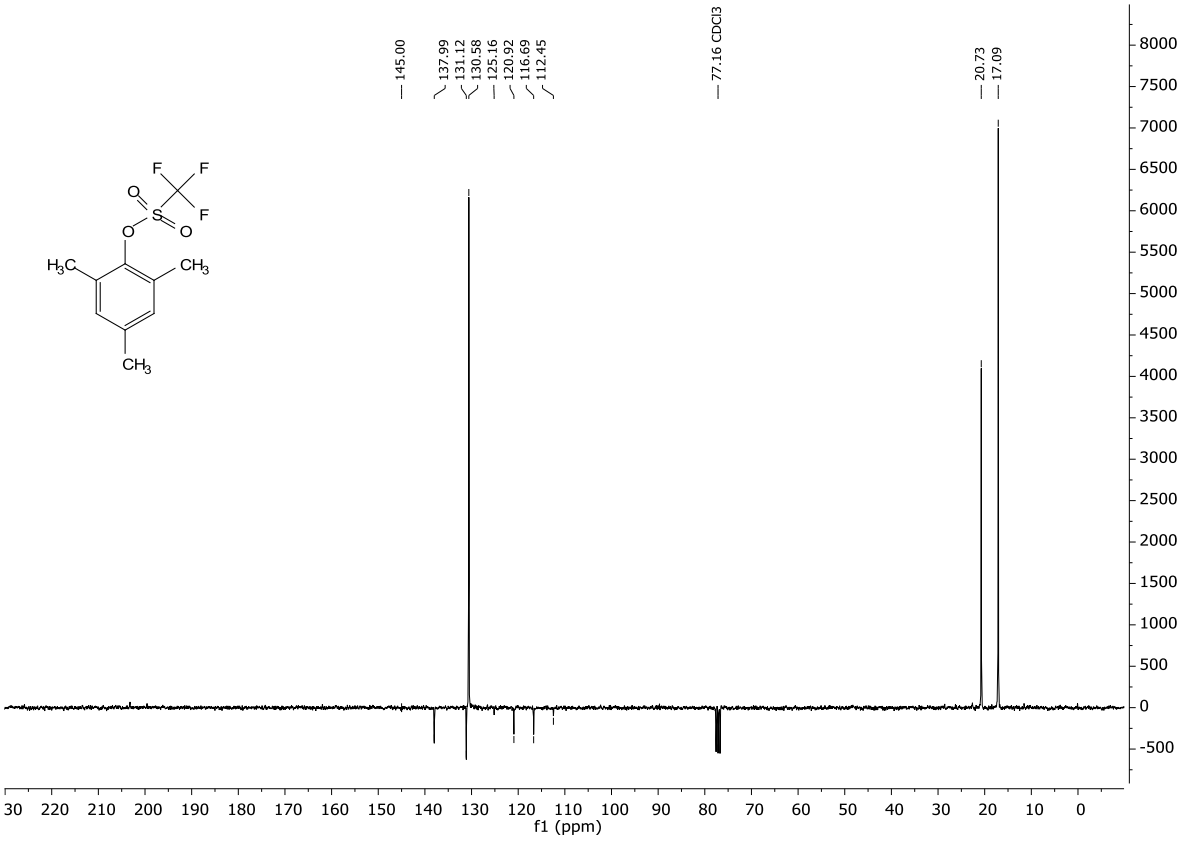


Abbildung 53 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **218** ($CDCl_3$, 75 MHz).

11.4 NMR-Spektren

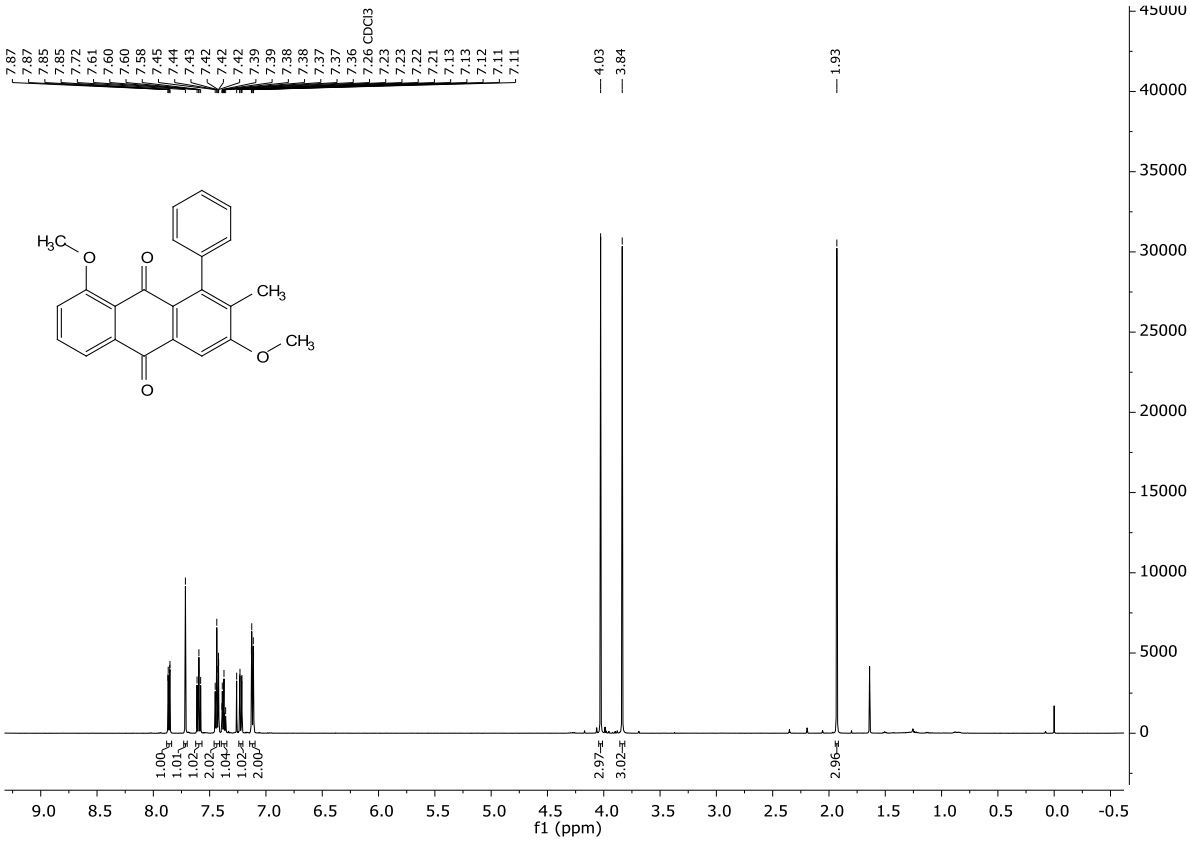


Abbildung 54 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **224** ($CDCl_3$, 500 MHz).

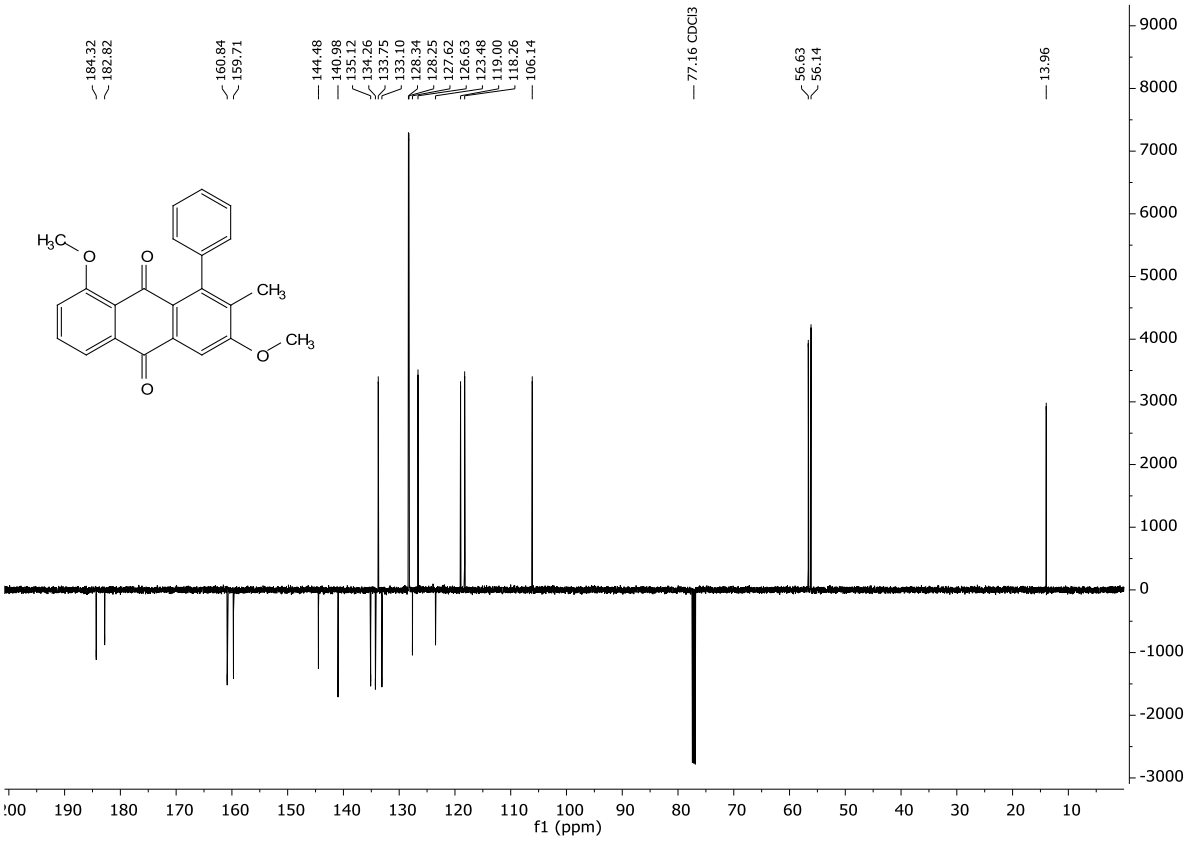


Abbildung 55 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **224** ($CDCl_3$, 125 MHz).

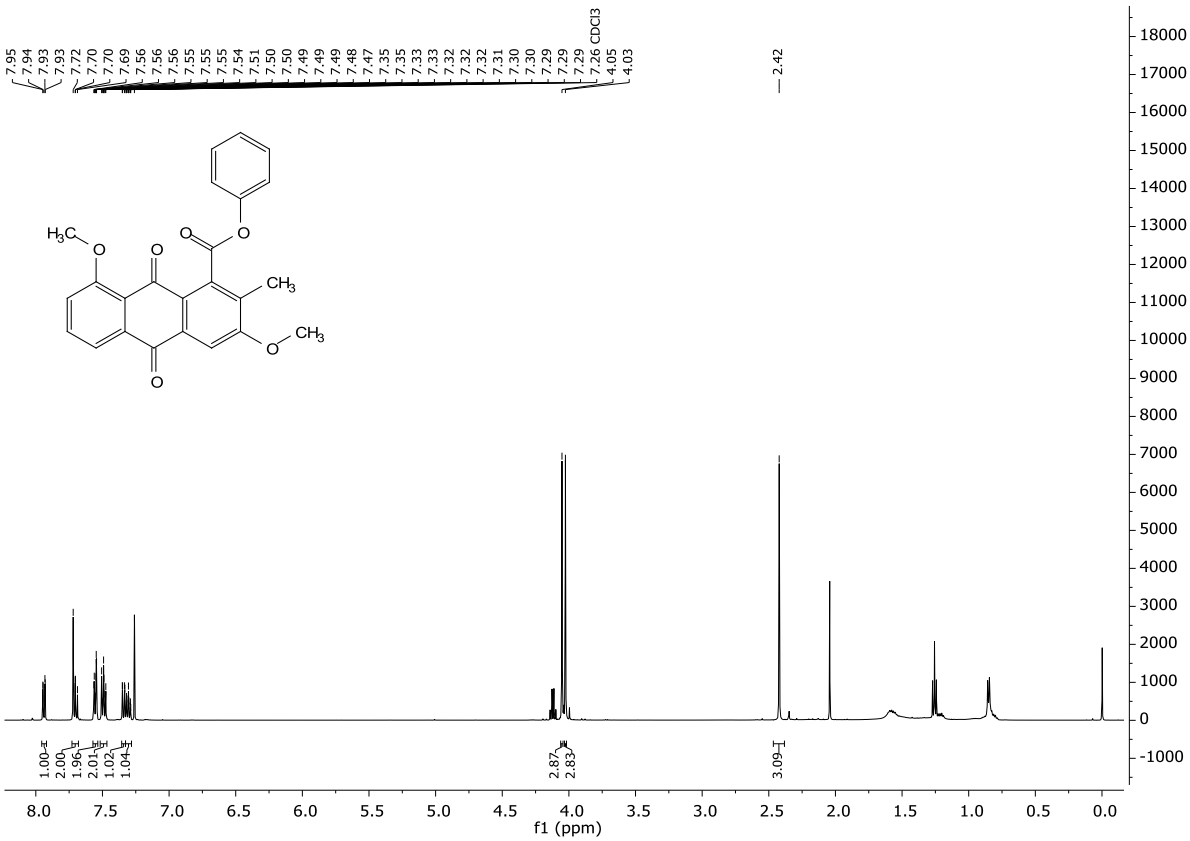


Abbildung 56 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **226** ($CDCl_3$, 500 MHz).

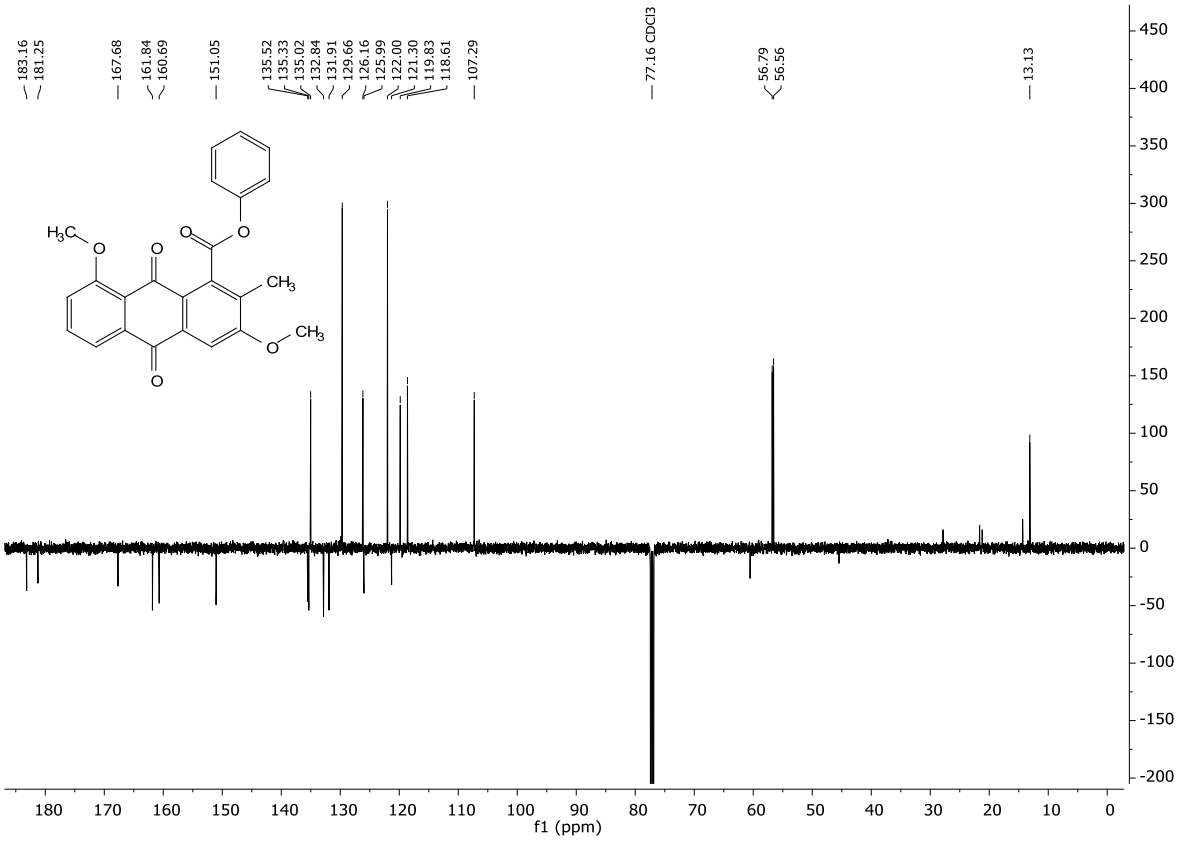


Abbildung 57 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **226** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

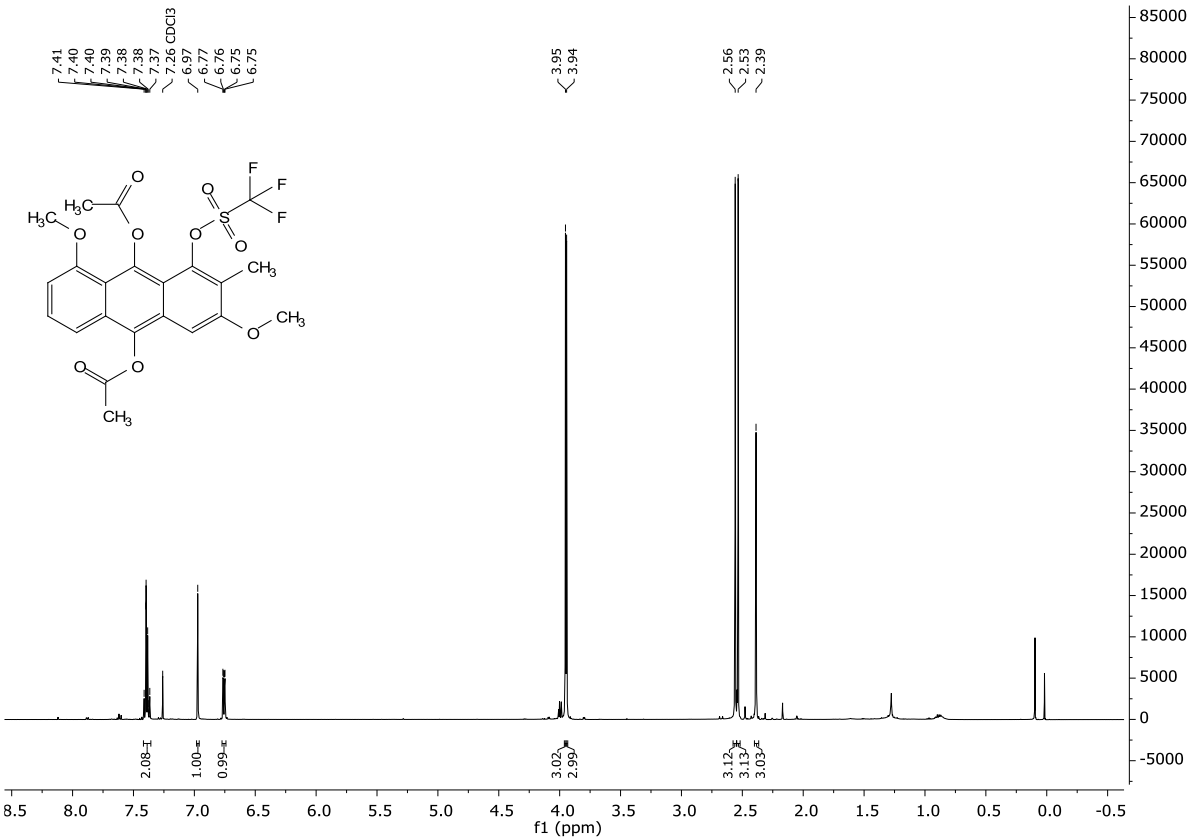


Abbildung 58 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **244** ($CDCl_3$, 500 MHz).

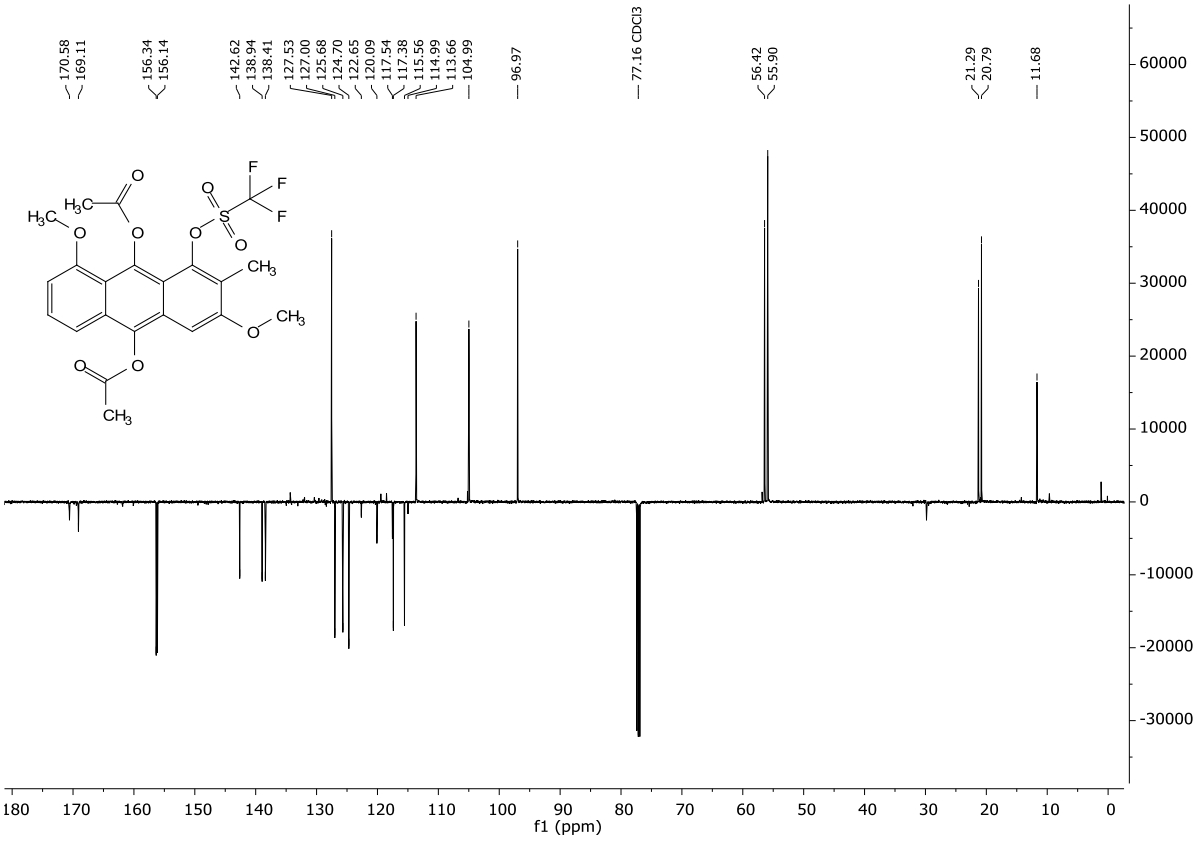


Abbildung 59 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **244** ($CDCl_3$, 125 MHz).

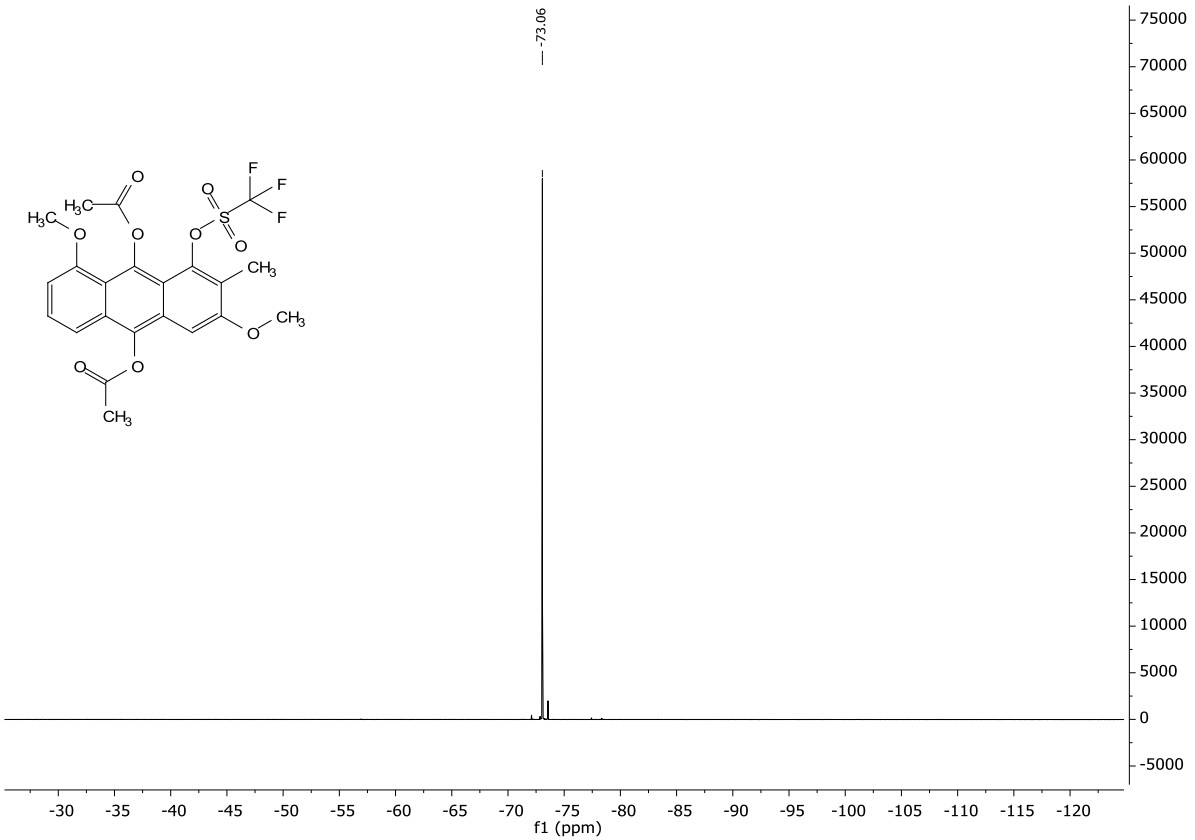


Abbildung 60 ^{19}F-NMR Spektrum der Verbindung **244** ($CDCl_3$, 470 MHz).

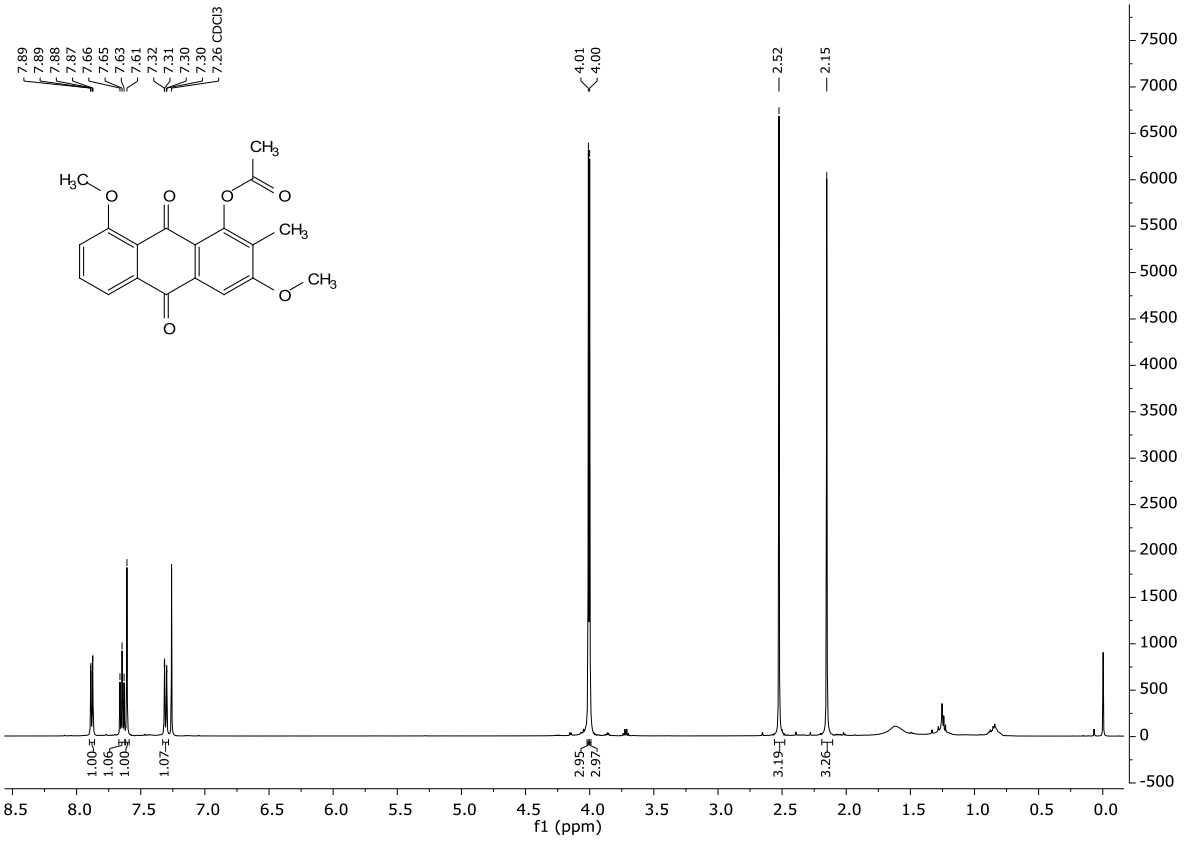


Abbildung 61 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **245** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

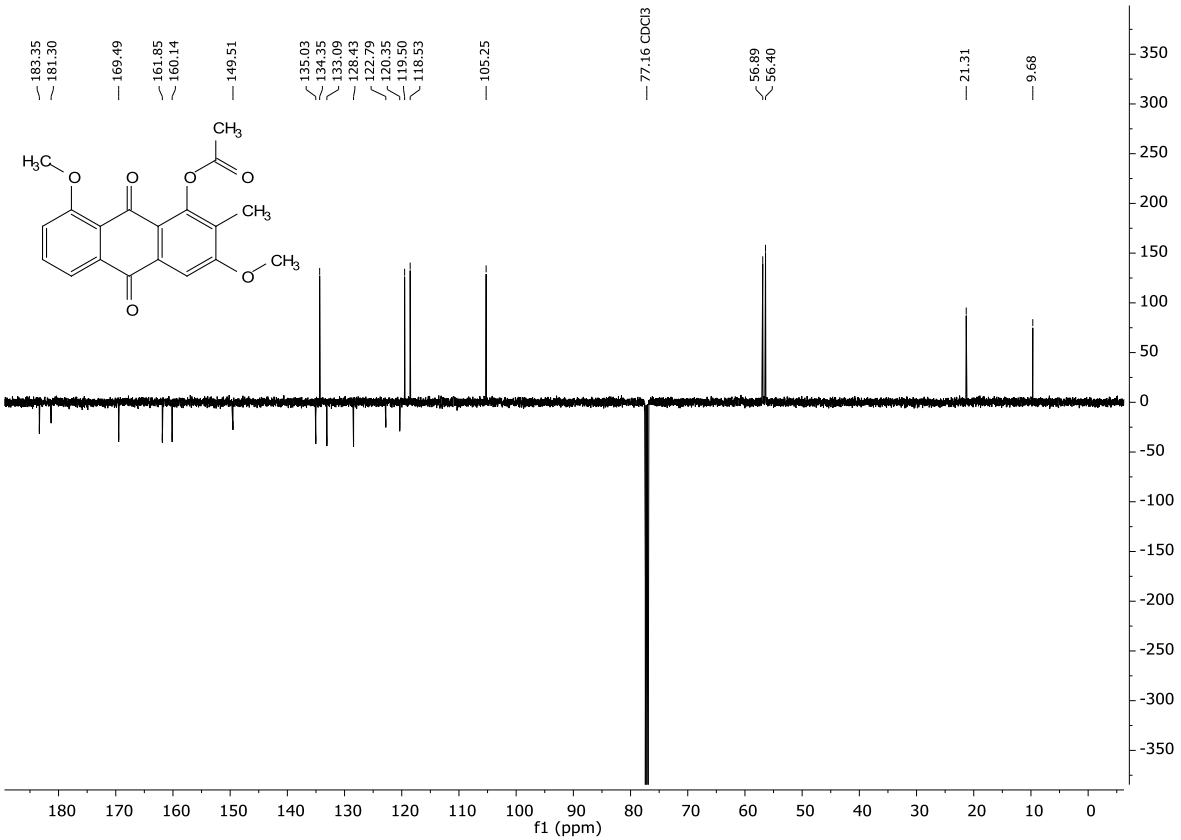


Abbildung 62 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **245** ($CDCl_3$, 125 MHz).

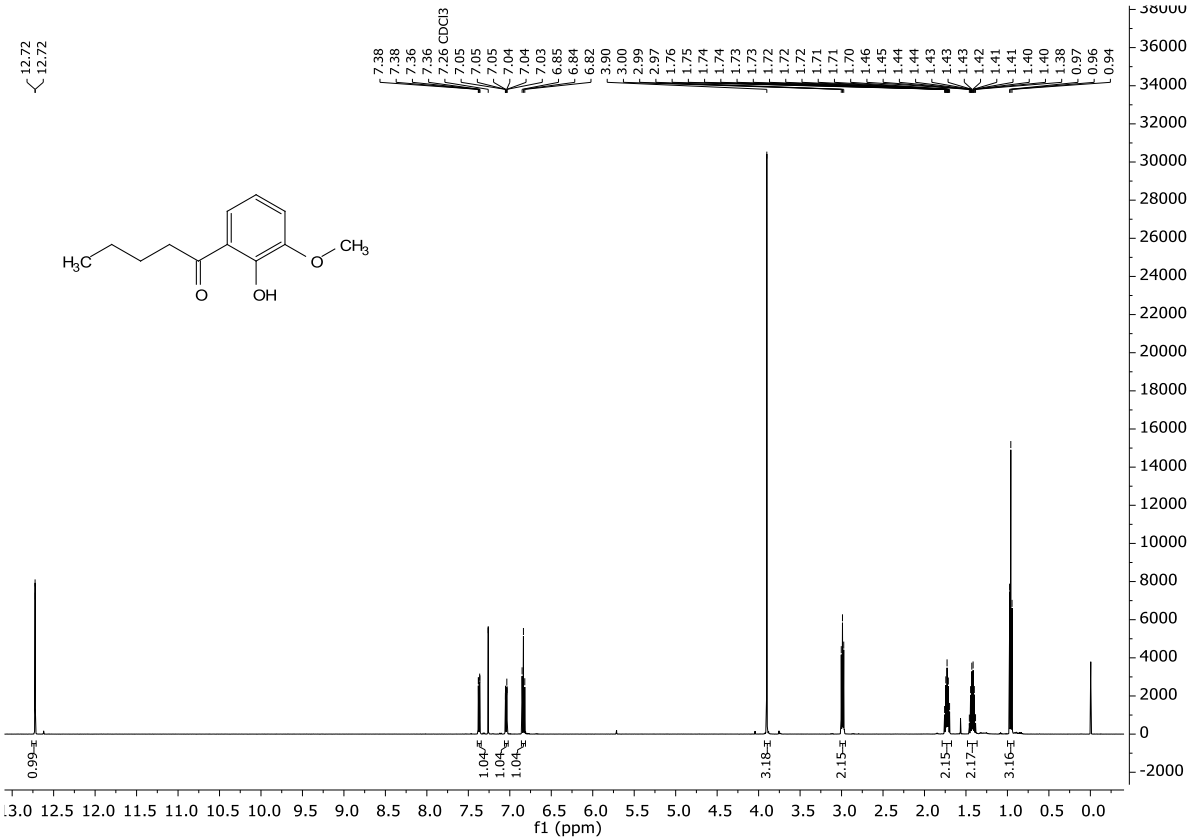


Abbildung 63 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **254** ($CDCl_3$, 500 MHz).

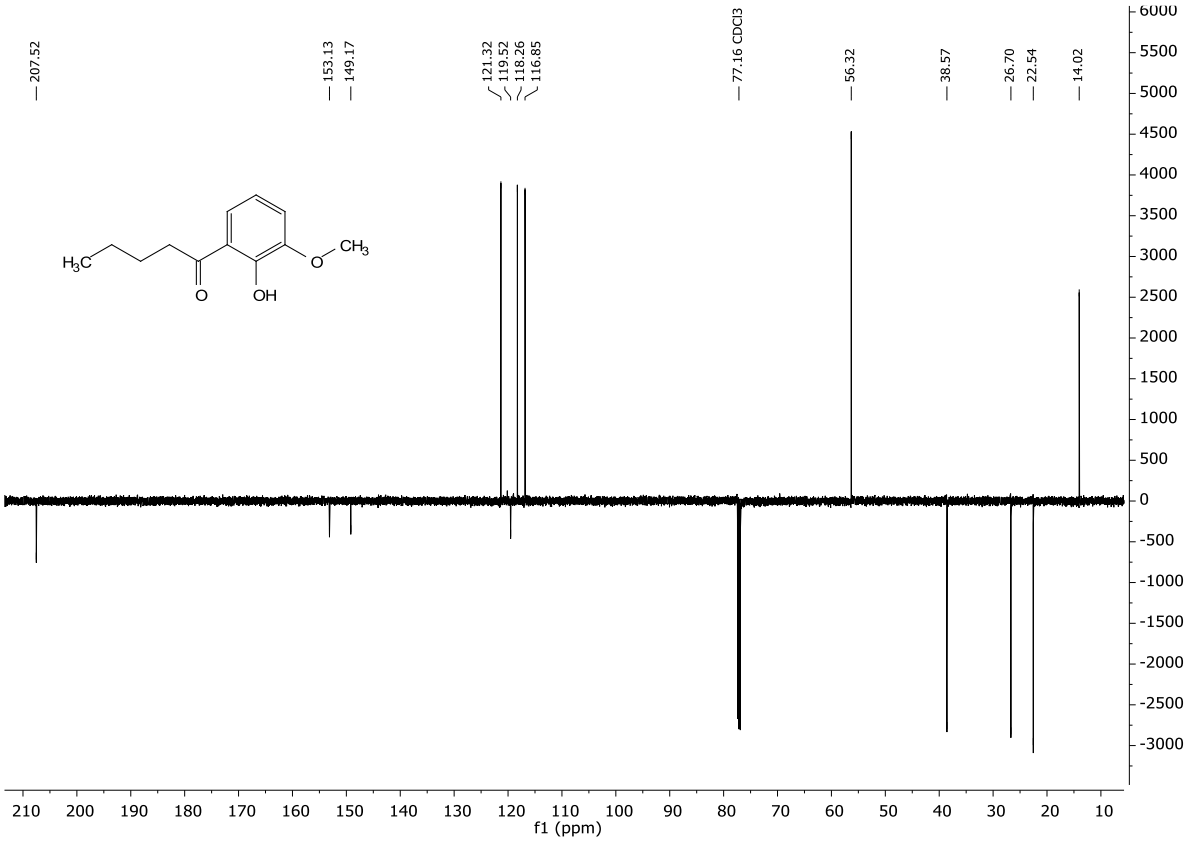


Abbildung 64 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **254** ($CDCl_3$, 125 MHz).

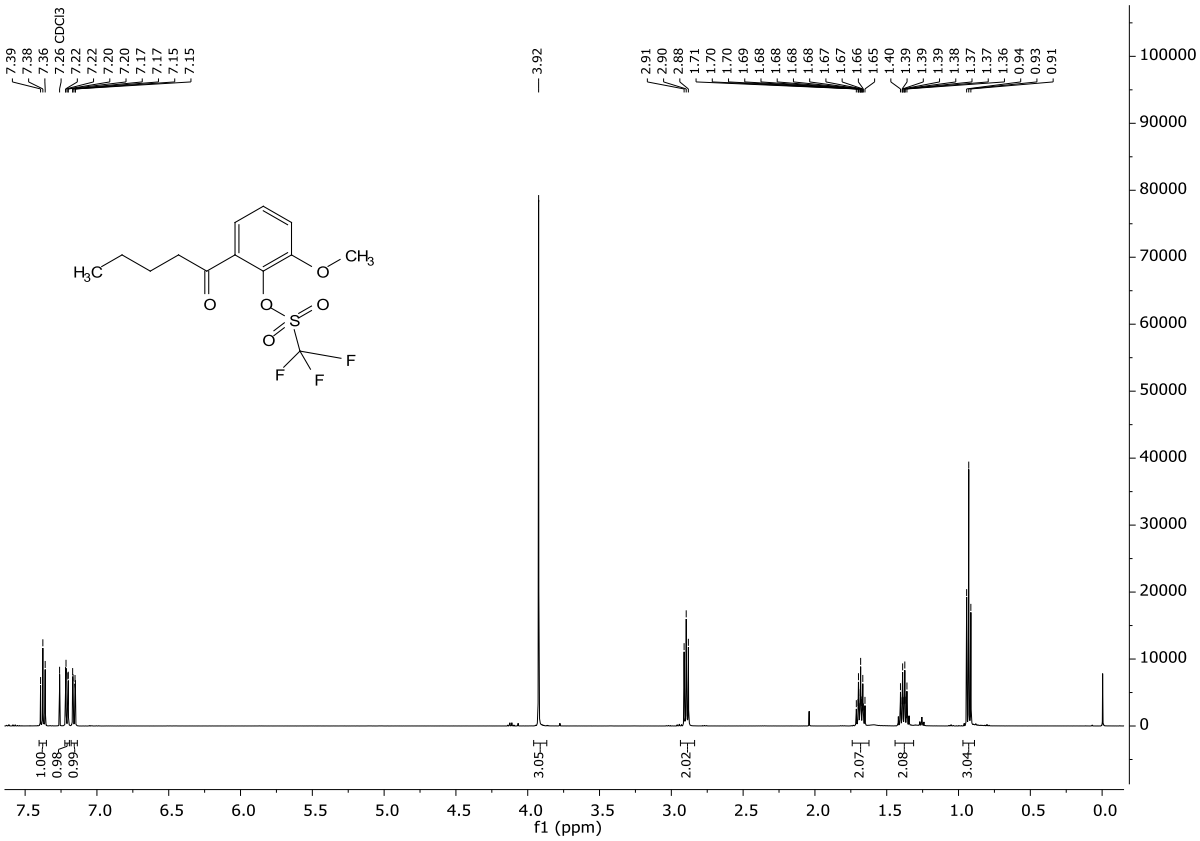


Abbildung 65 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **255** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

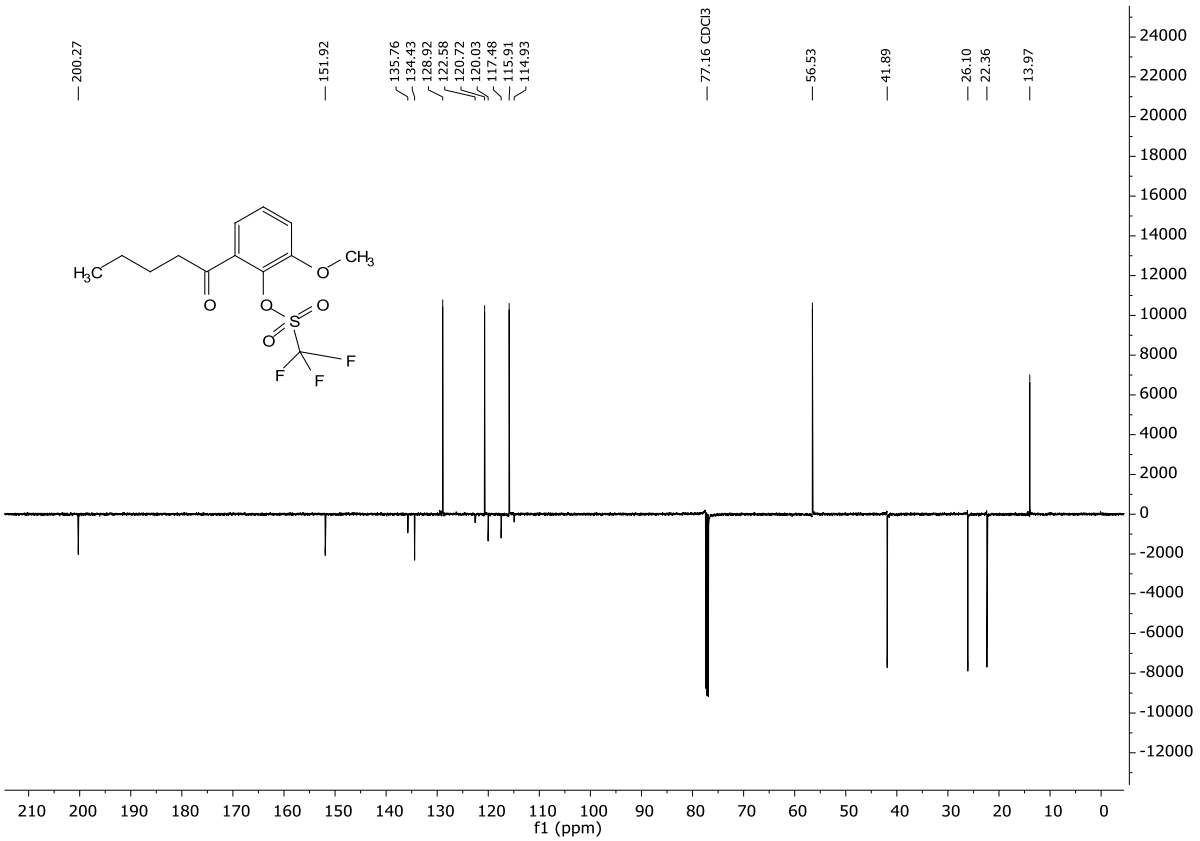


Abbildung 66 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **255** ($CDCl_3$, 125 MHz).

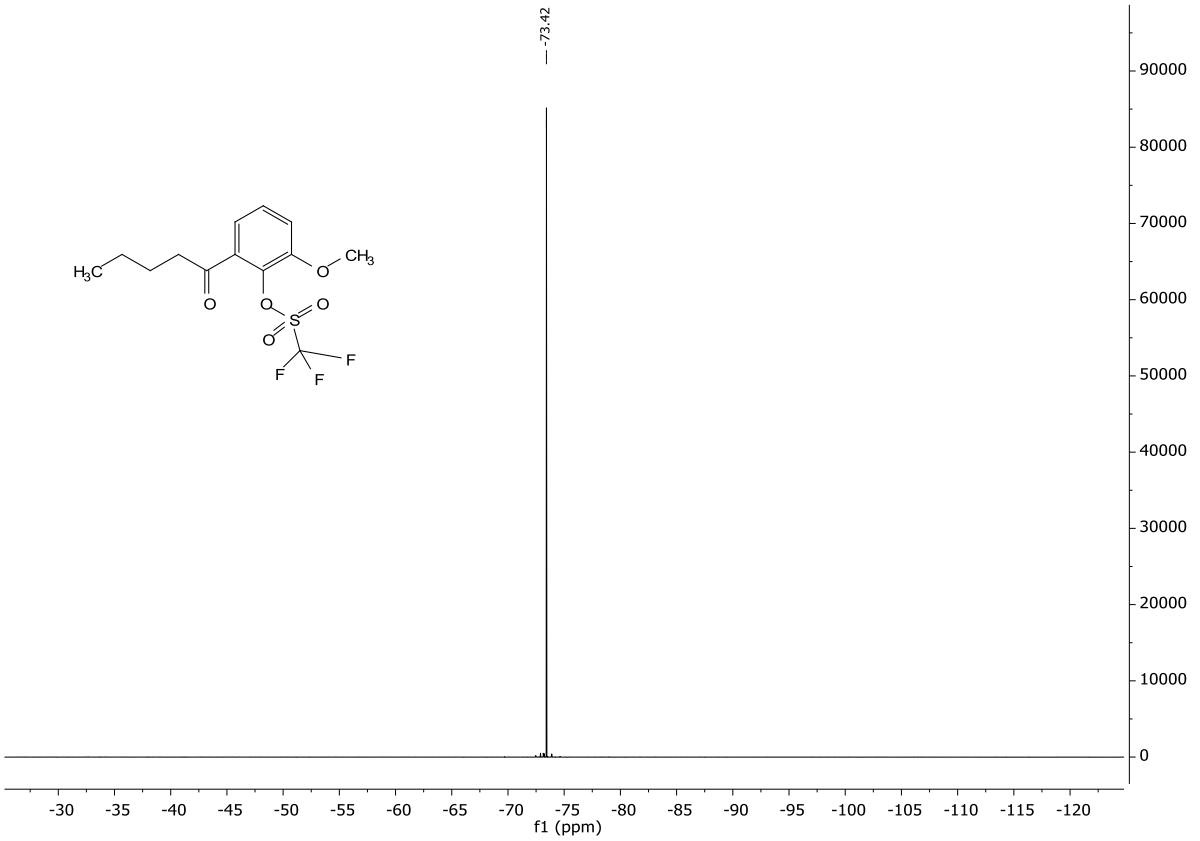


Abbildung 67 ^{19}F-NMR Spektrum der Verbindung **255** ($CDCl_3$, 470 MHz).

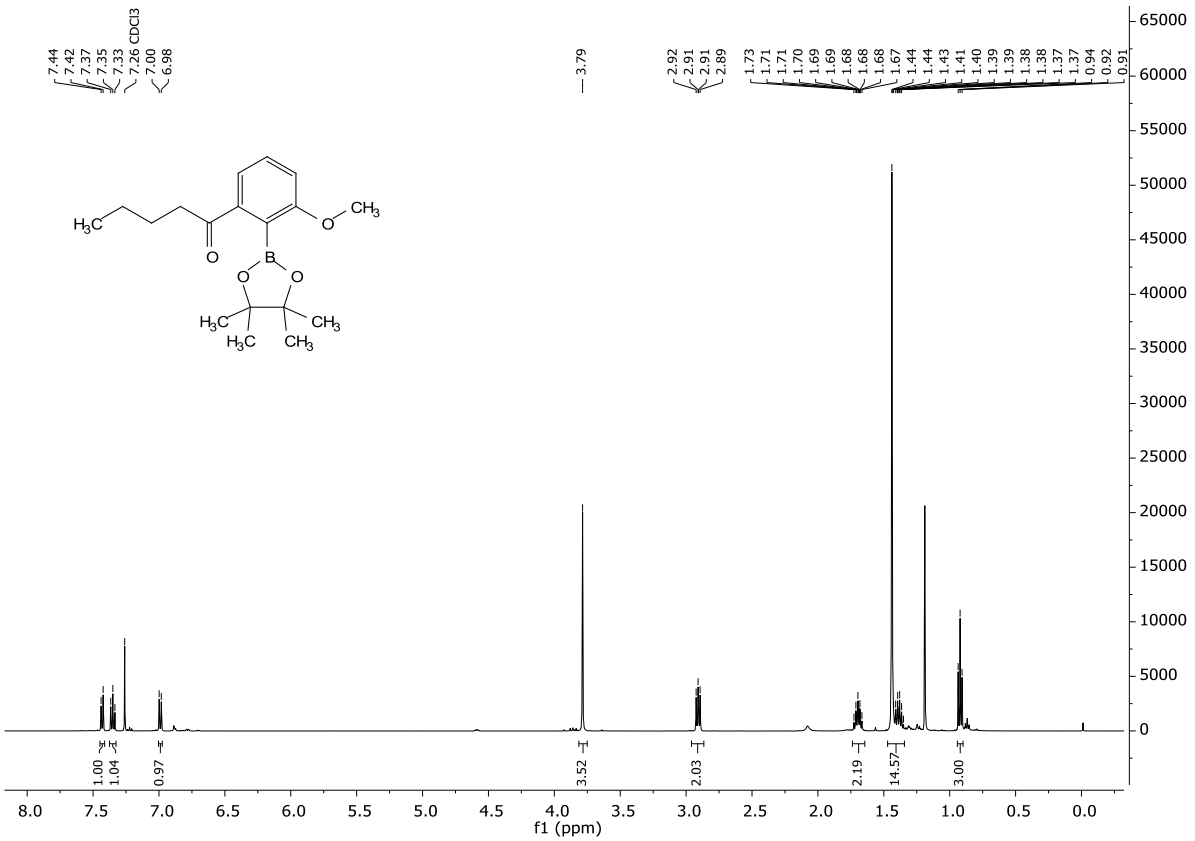


Abbildung 68 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **256** ($CDCl_3$, 500 MHz).

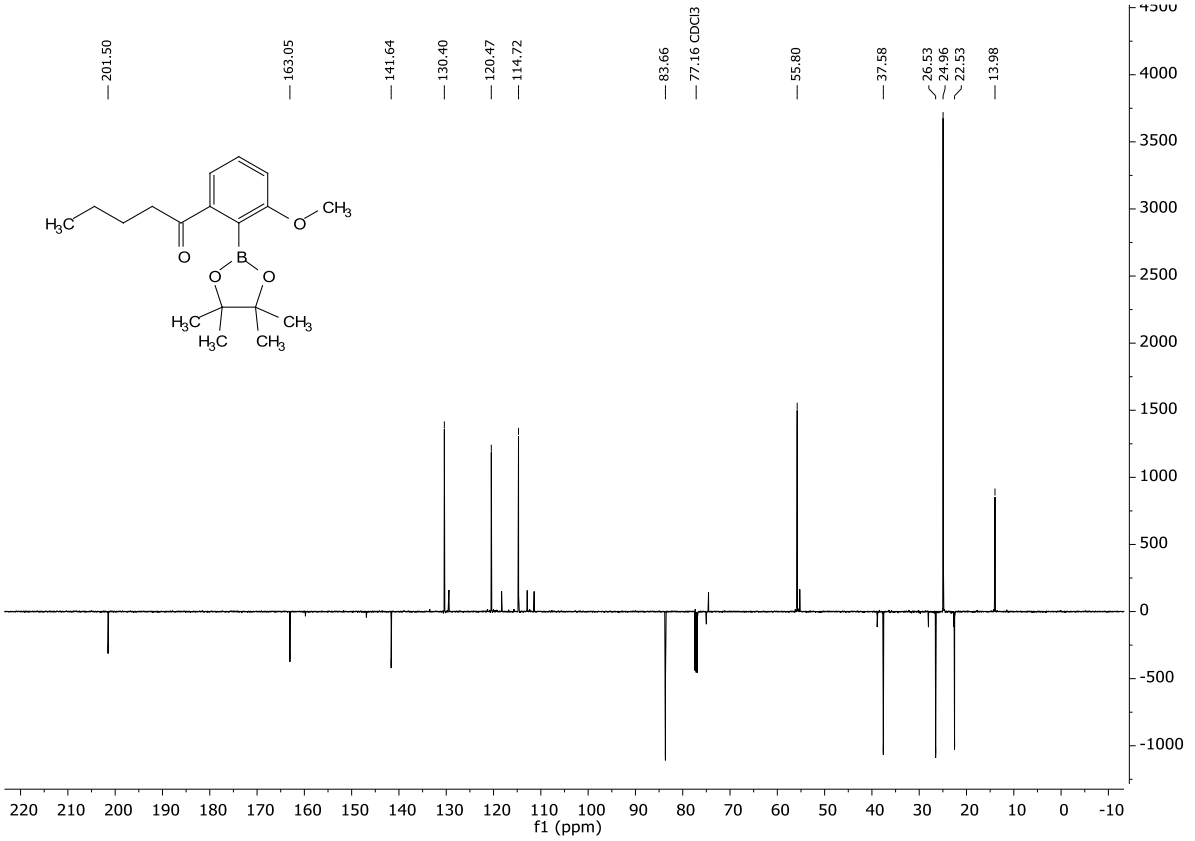


Abbildung 69 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **256** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

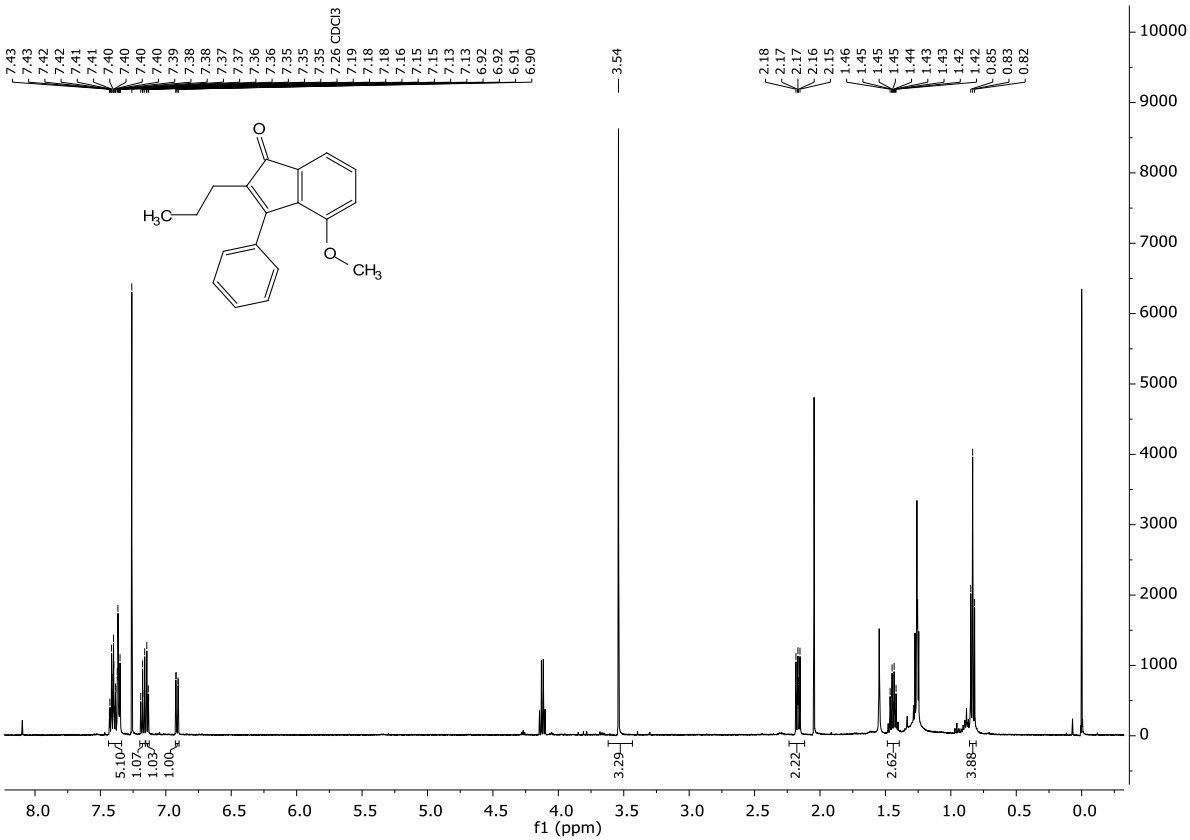


Abbildung 70 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **260** ($CDCl_3$, 500 MHz).

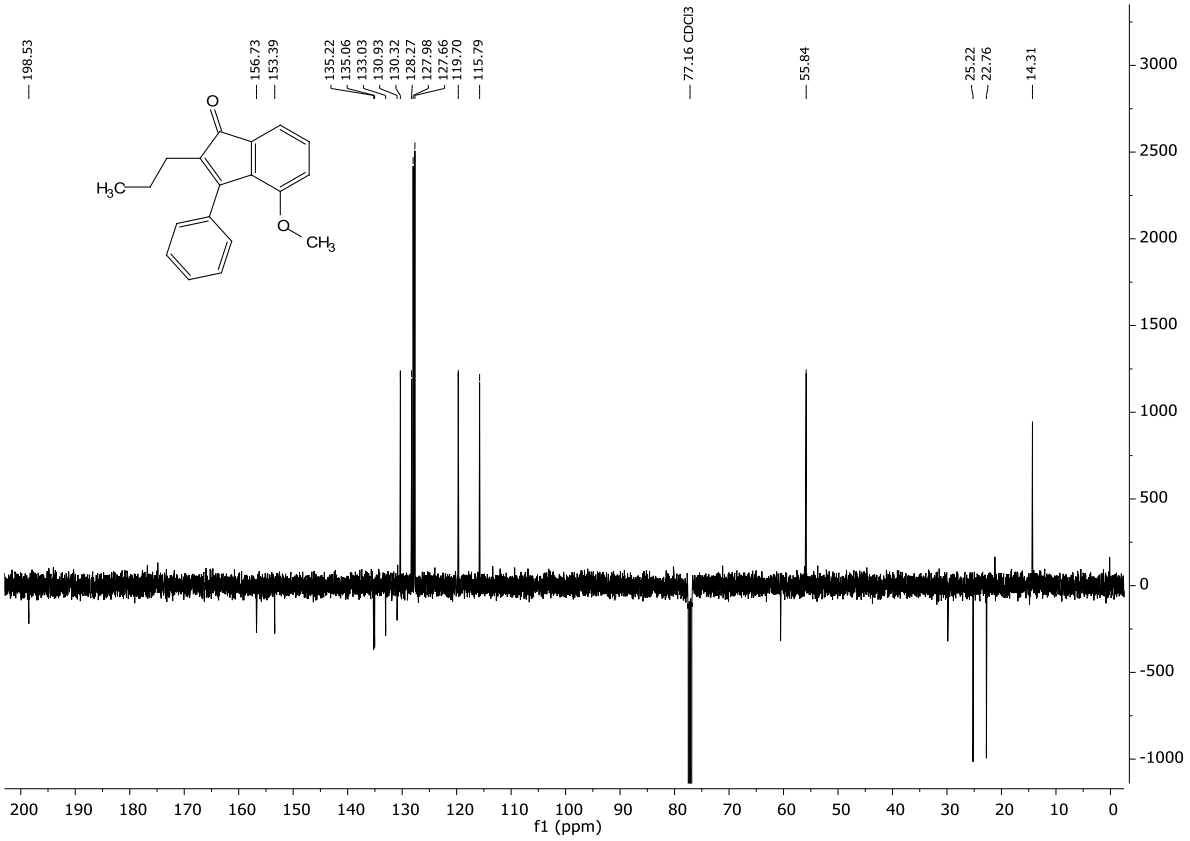


Abbildung 71 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **260** ($CDCl_3$, 125 MHz).

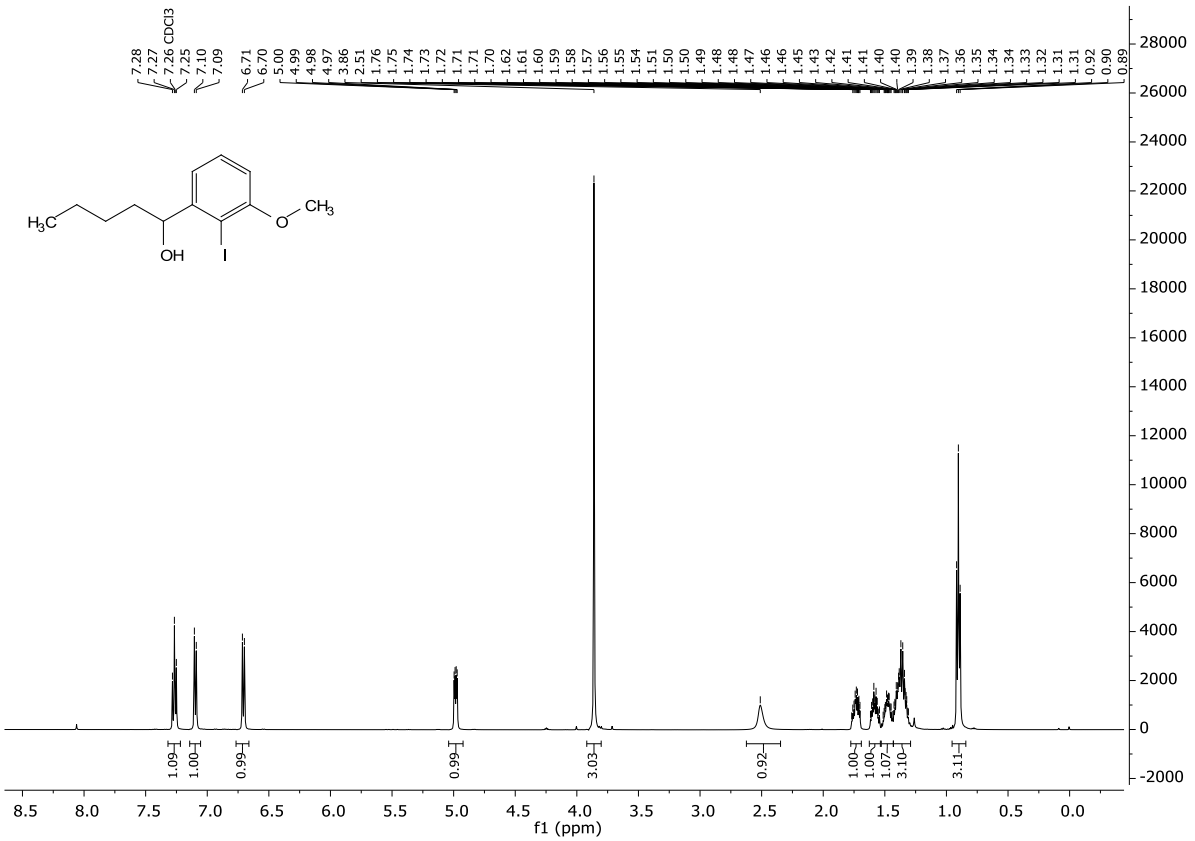


Abbildung 72 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **263** ($CDCl_3$, 500 MHz).

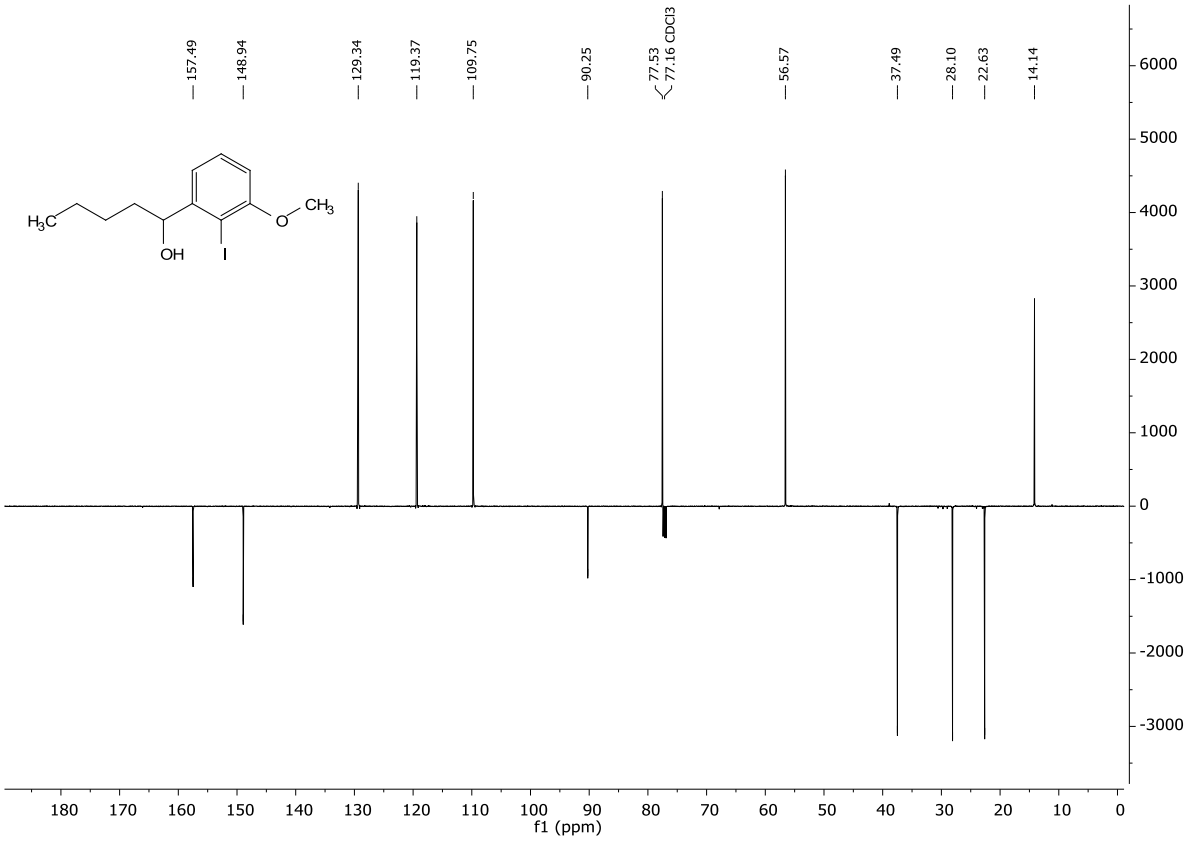


Abbildung 73 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **263** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

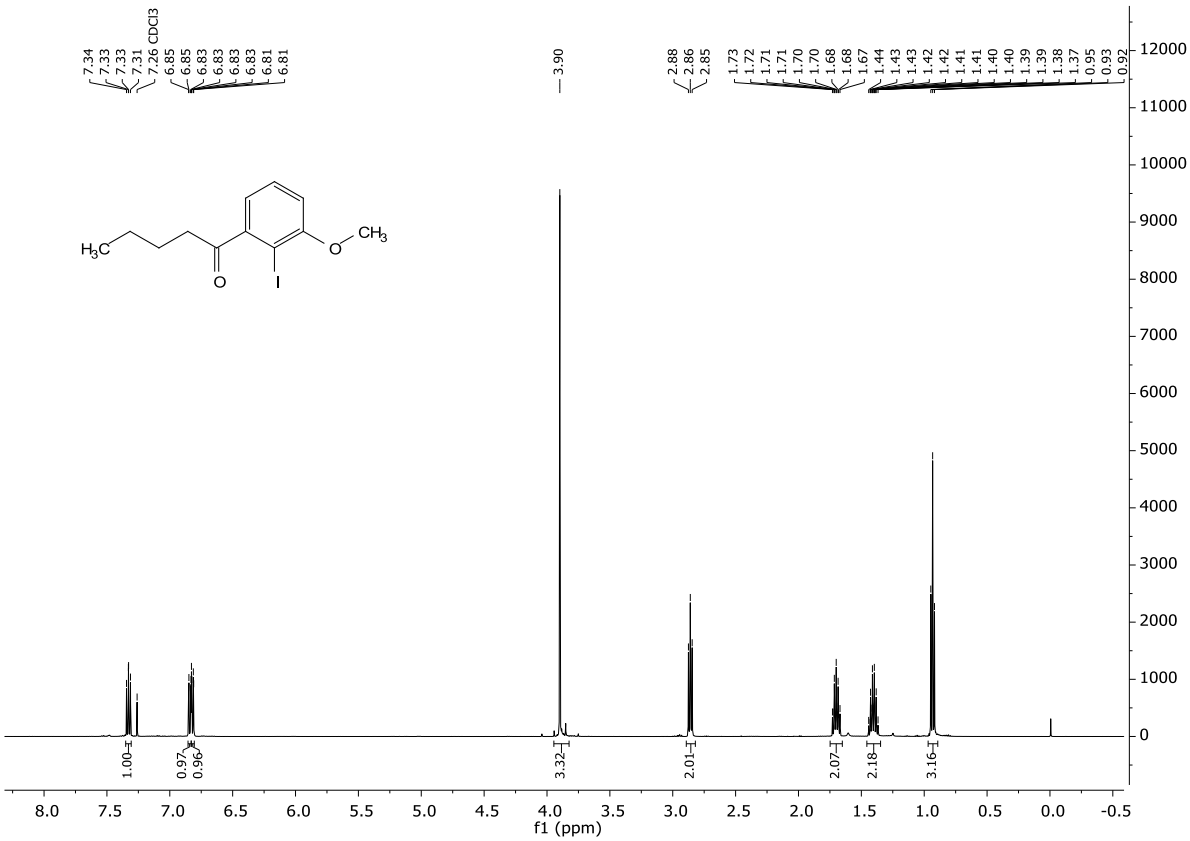


Abbildung 74 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **264** ($CDCl_3$, 500 MHz).

Abbildung 75 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **264** ($CDCl_3$, 125 MHz).

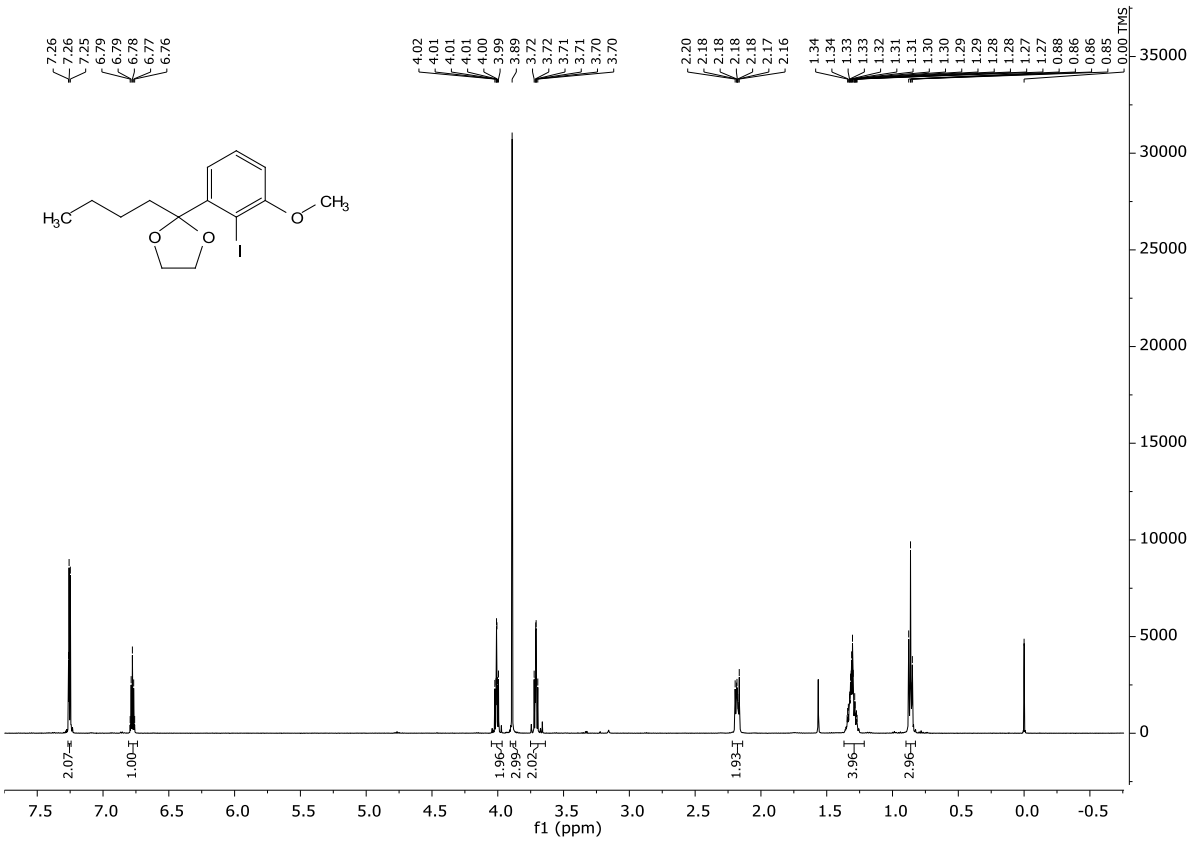


Abbildung 76 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **245** ($CDCl_3$, 500 MHz).

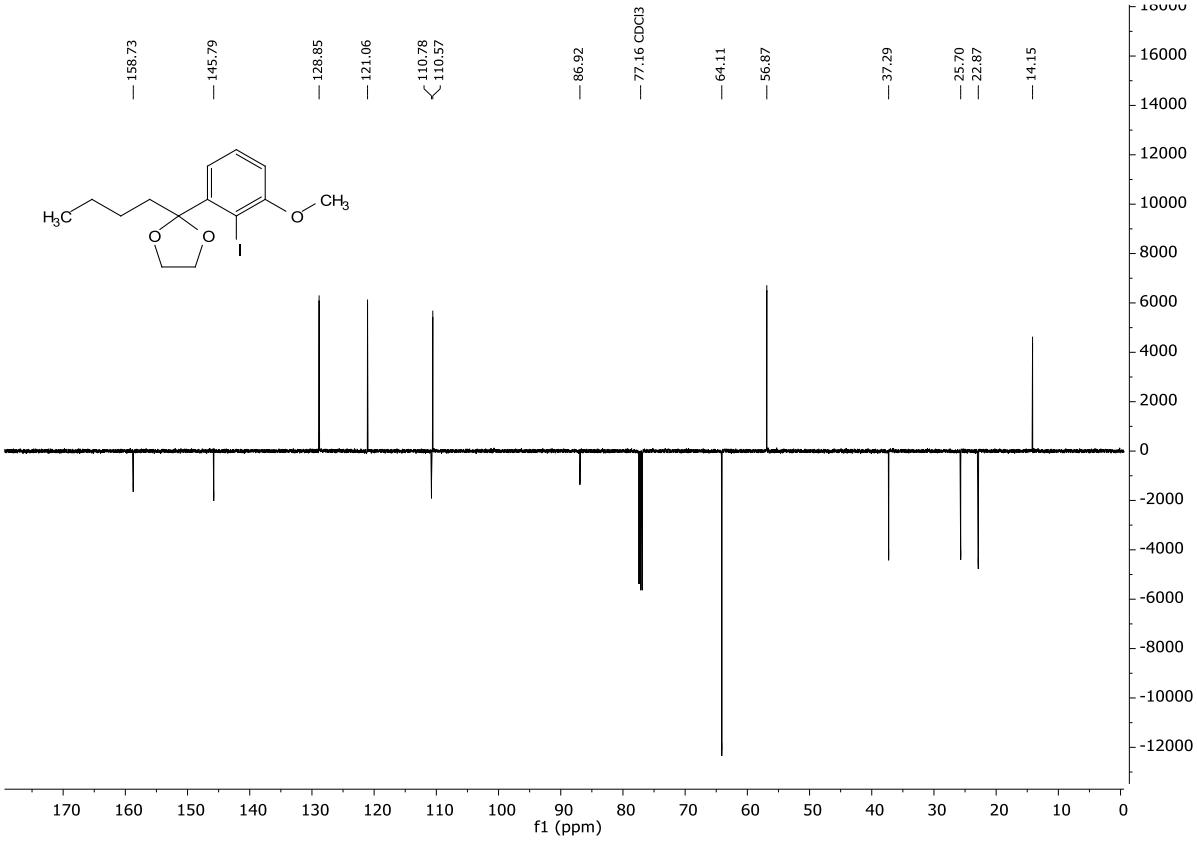


Abbildung 77 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **265** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

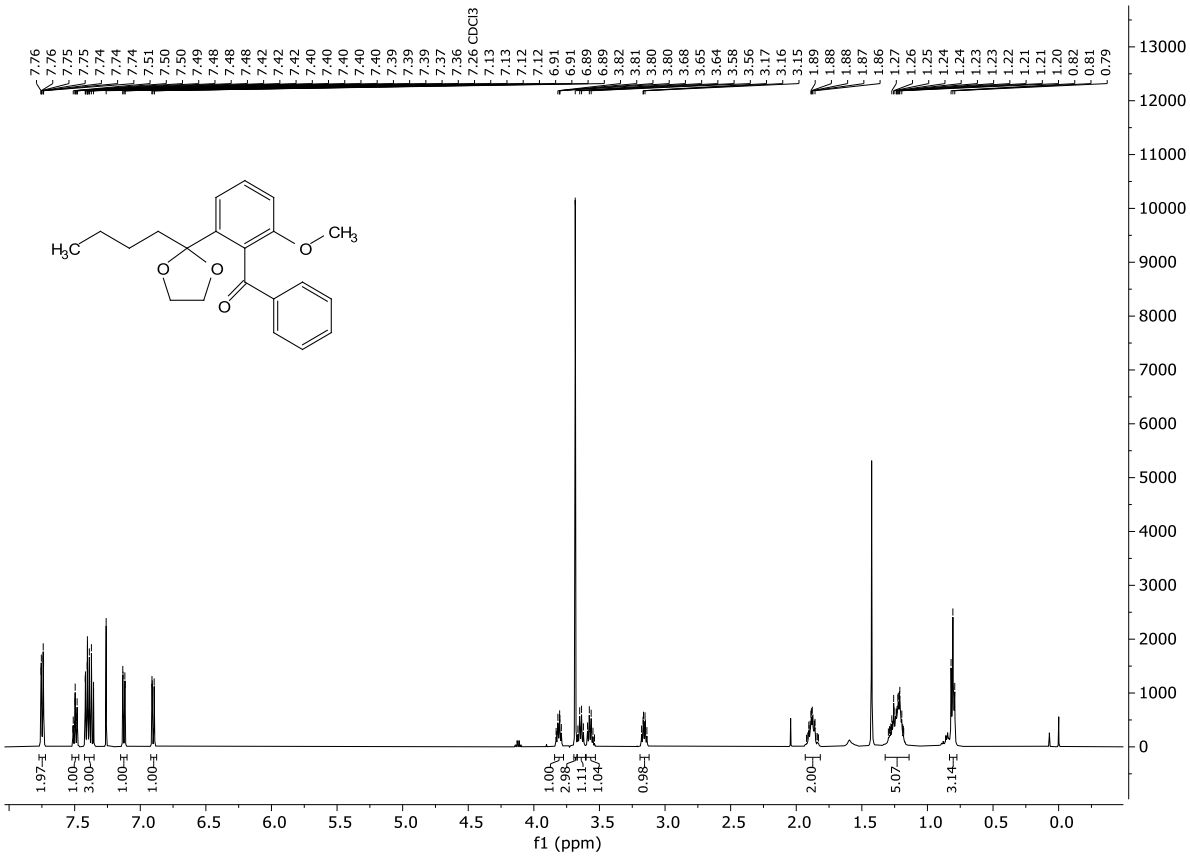


Abbildung 78 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **267** ($CDCl_3$, 500 MHz).

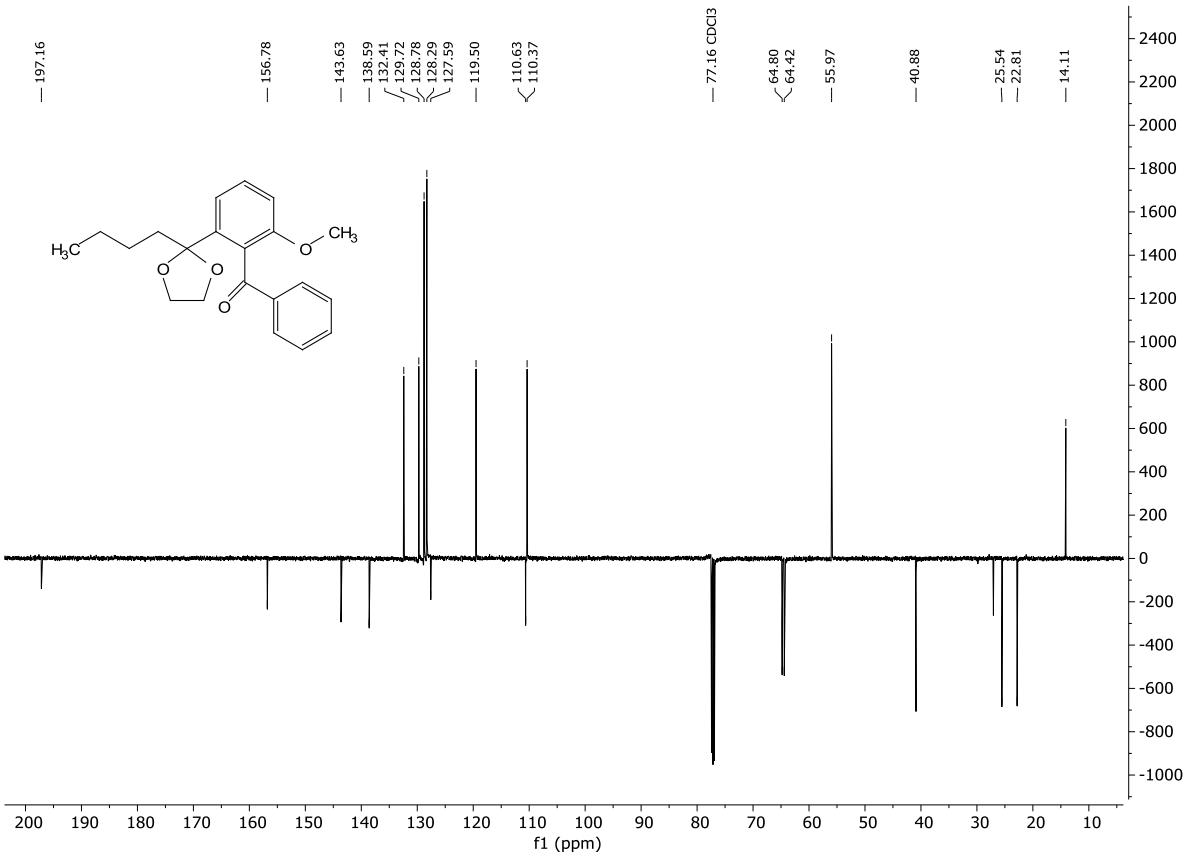


Abbildung 79 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **267** ($CDCl_3$, 125 MHz).

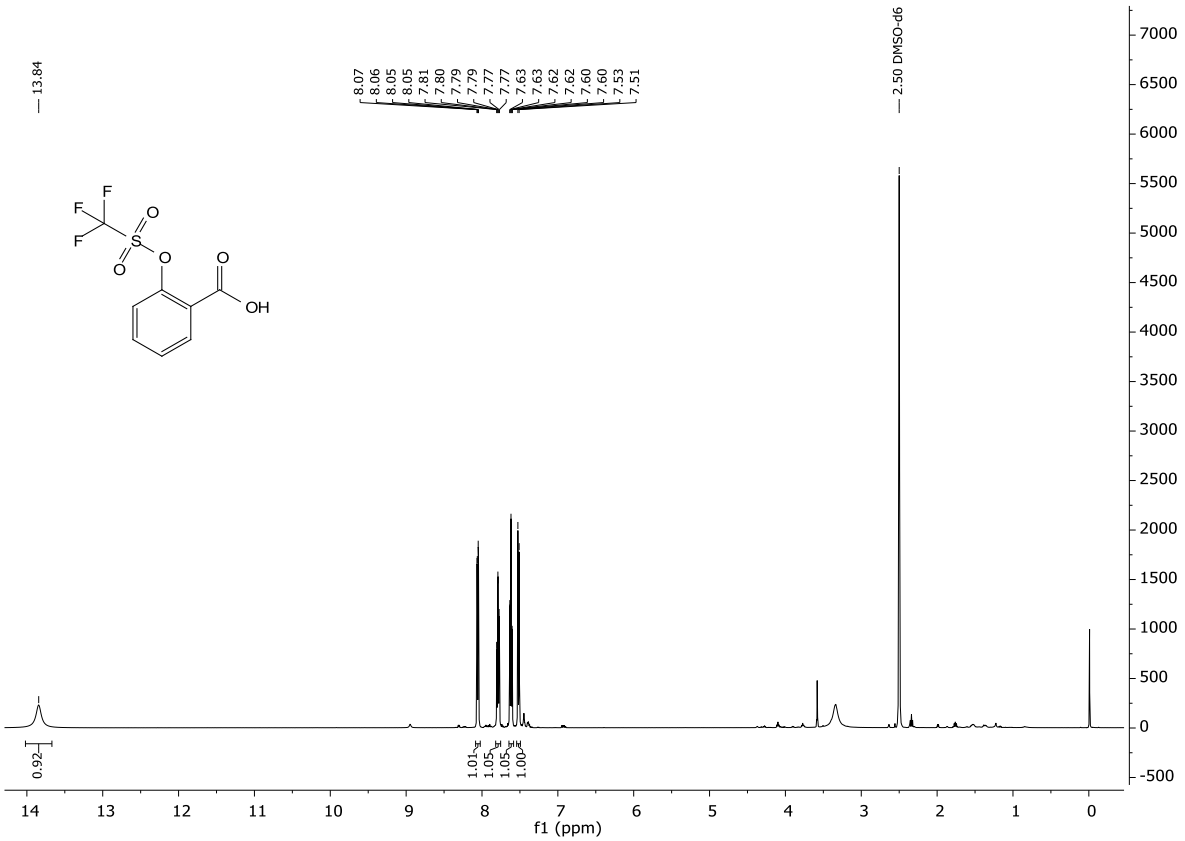


Abbildung 80 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **271** (DMSO-d_6, 500 MHz).

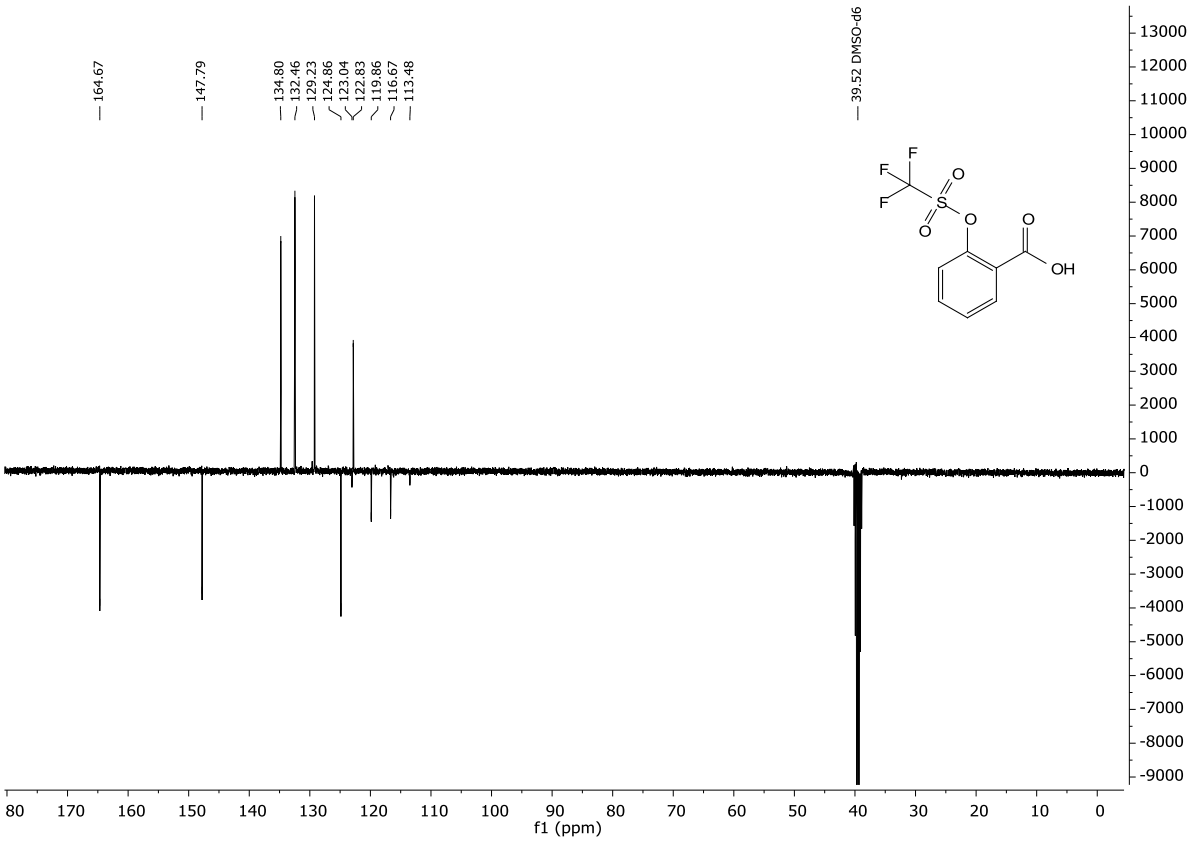


Abbildung 81 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **271** (DMSO-d_6, 100 MHz).

11.4 NMR-Spektren

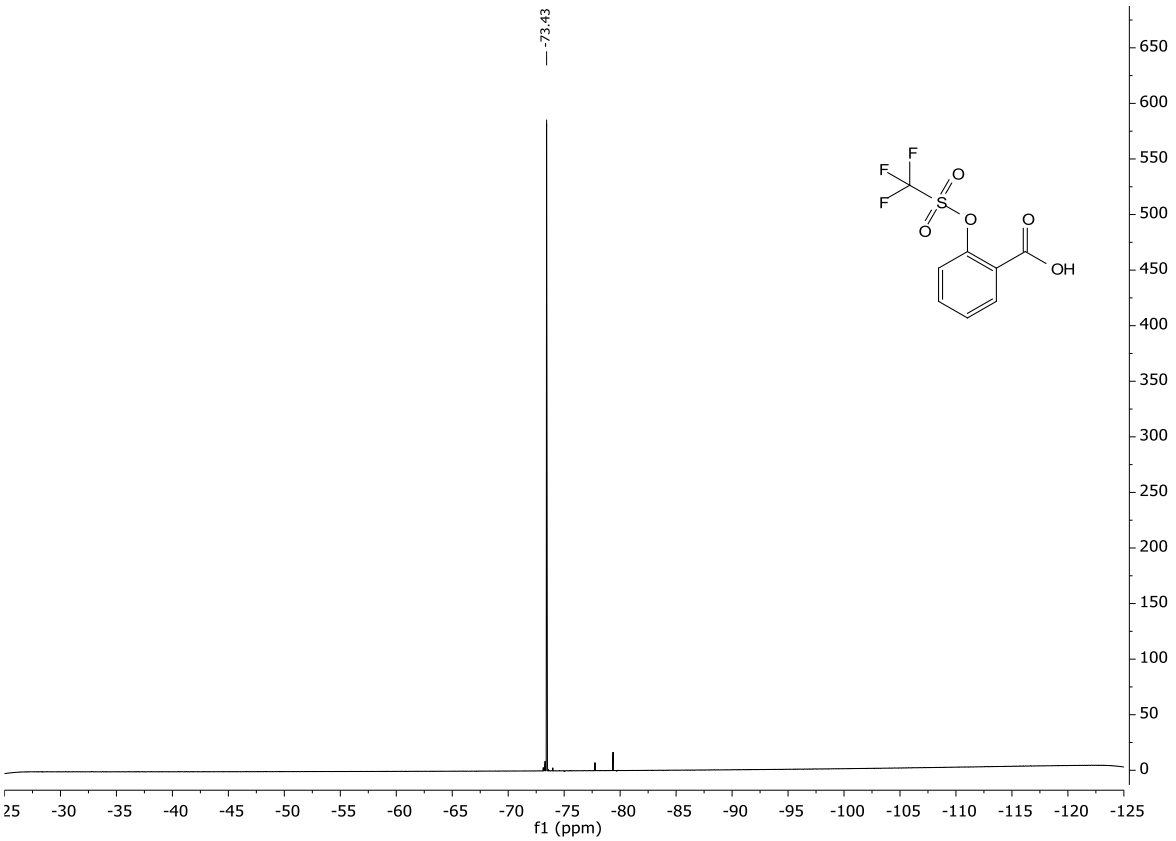


Abbildung 82 ^{19}F-NMR Spektrum der Verbindung **271** ($CDCl_3$, 376 MHz).

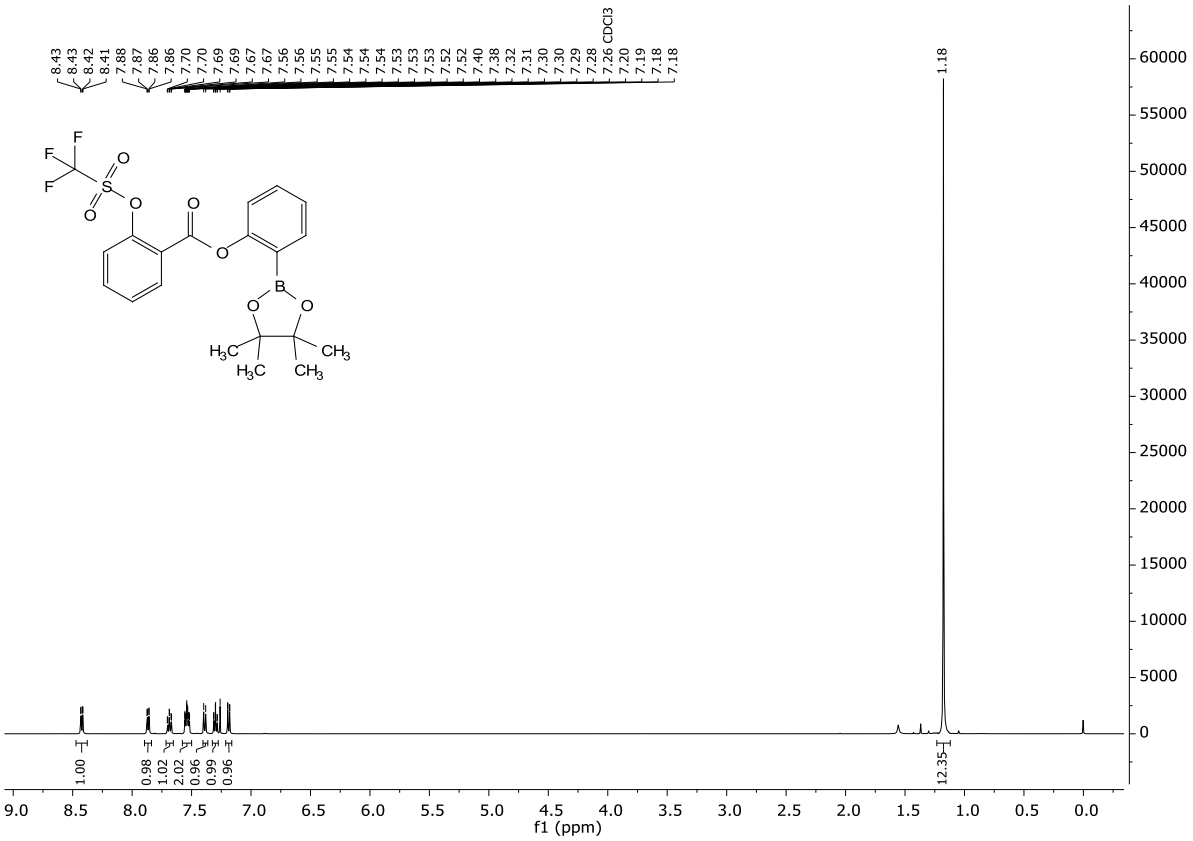


Abbildung 83 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **273** ($CDCl_3$, 500 MHz).

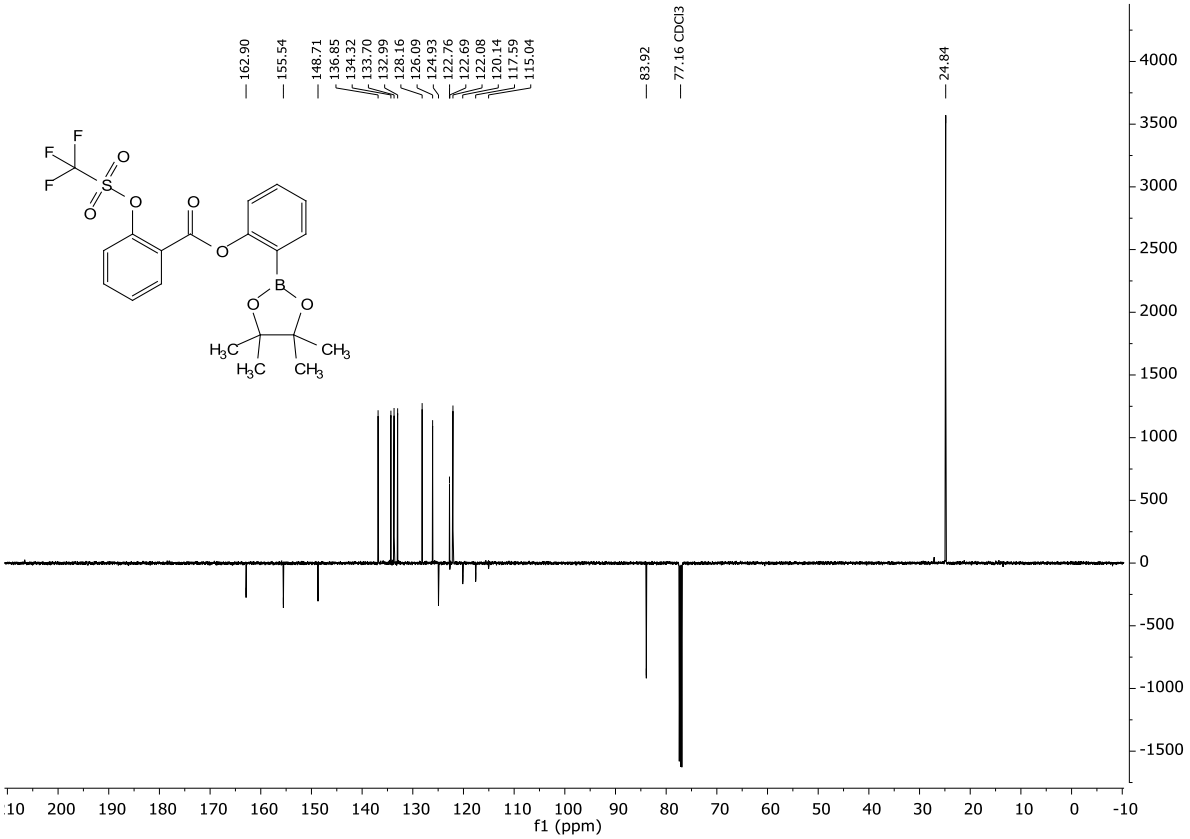


Abbildung 84 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **273** ($CDCl_3$, 125 MHz).

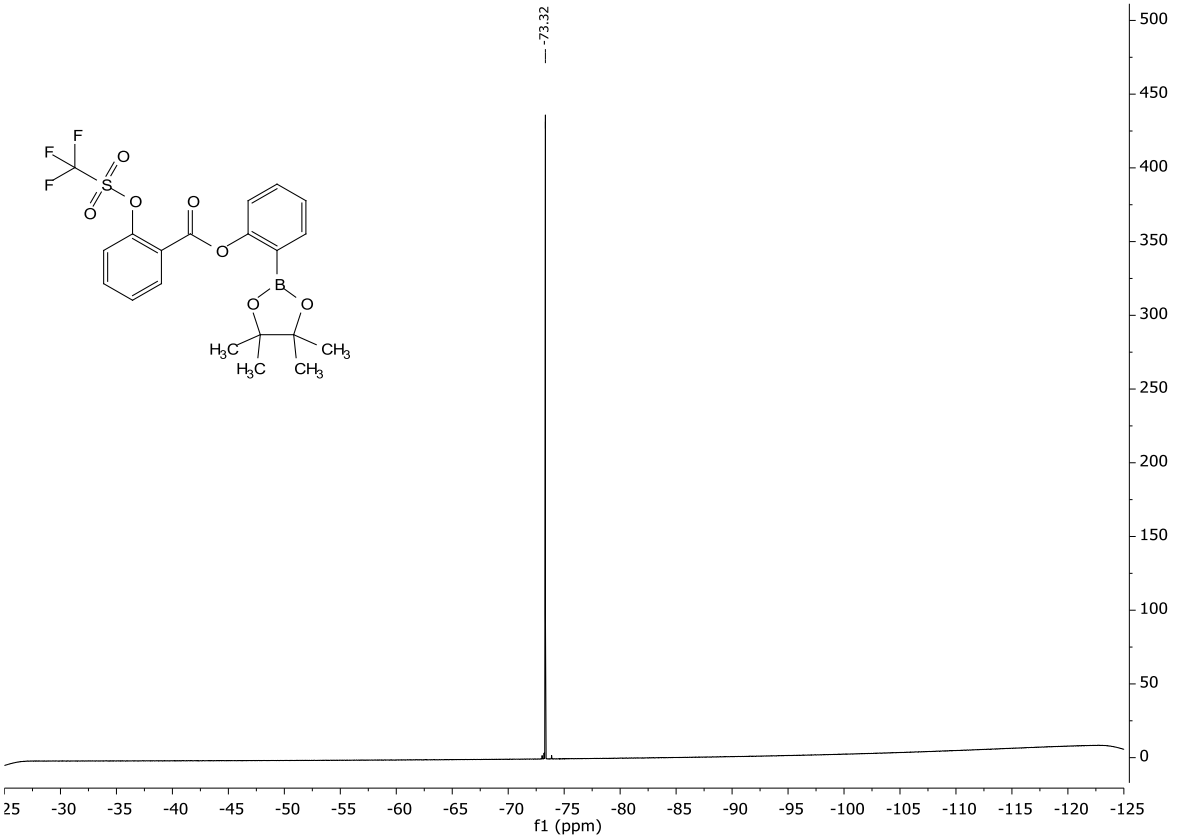


Abbildung 85 ^{19}F-NMR Spektrum der Verbindung **273** ($CDCl_3$, 376 MHz).

11.4 NMR-Spektren

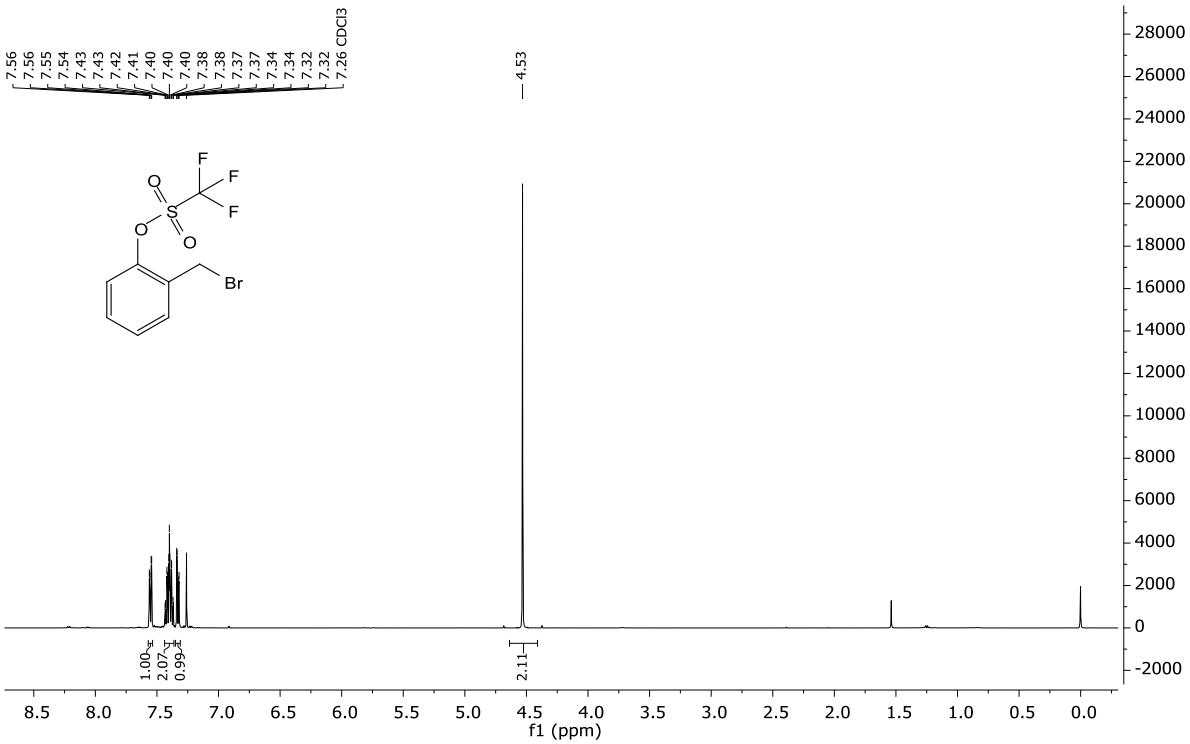


Abbildung 86 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **277** ($CDCl_3$, 500 MHz).

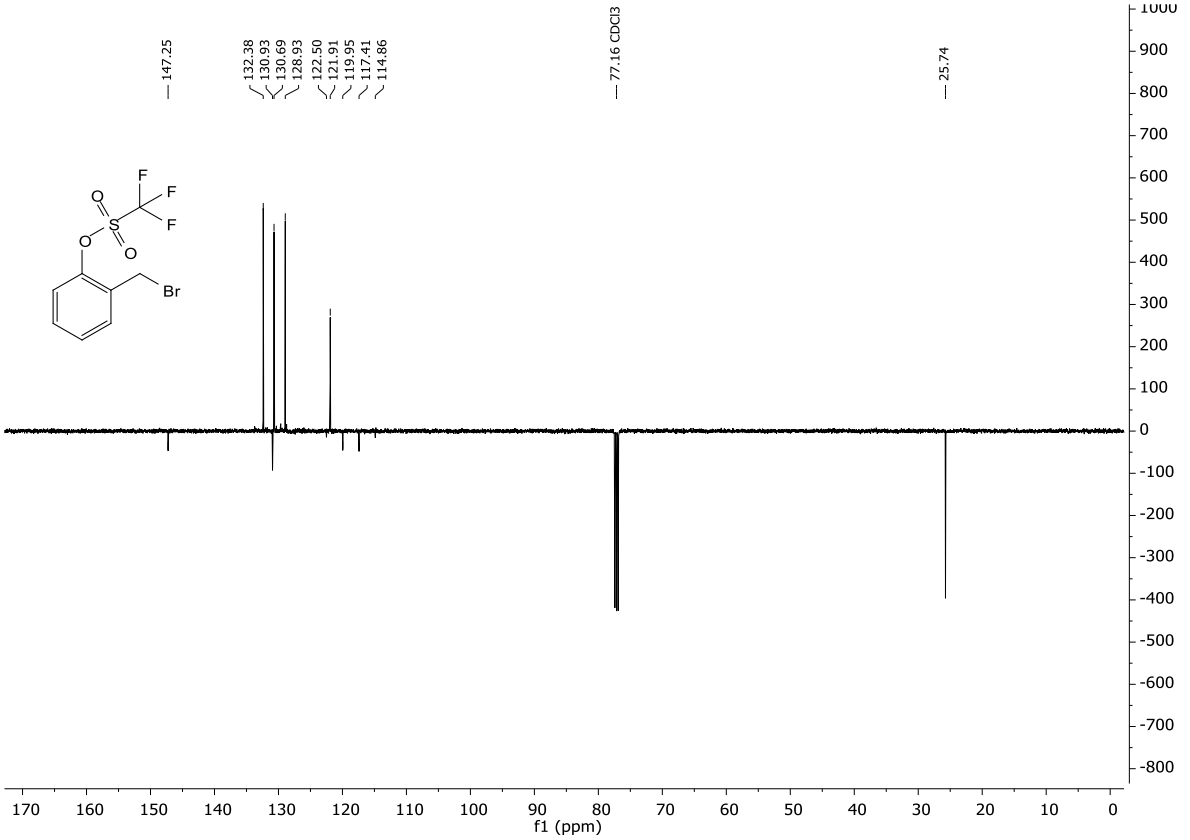


Abbildung 87 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **277** ($CDCl_3$, 125 MHz).

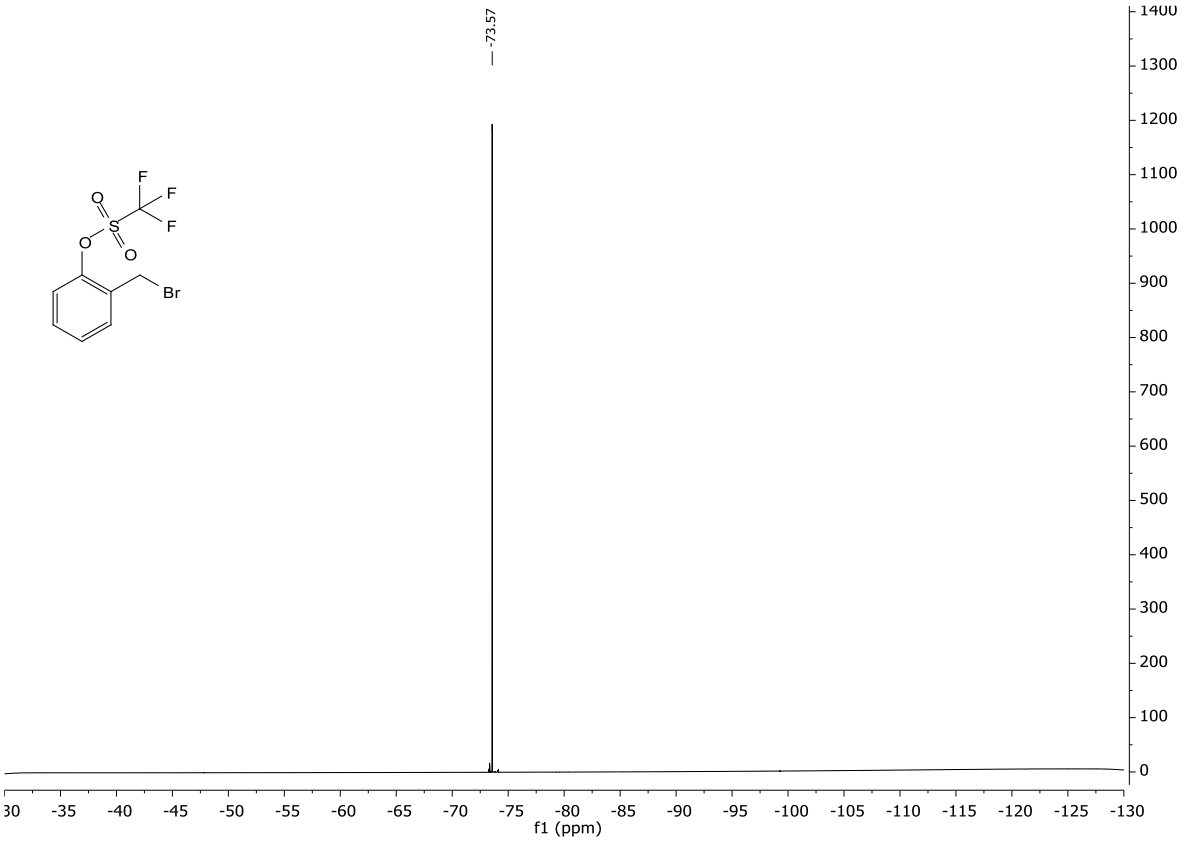


Abbildung 88 ^{19}F-NMR Spektrum der Verbindung **277** ($CDCl_3$, 376 MHz).

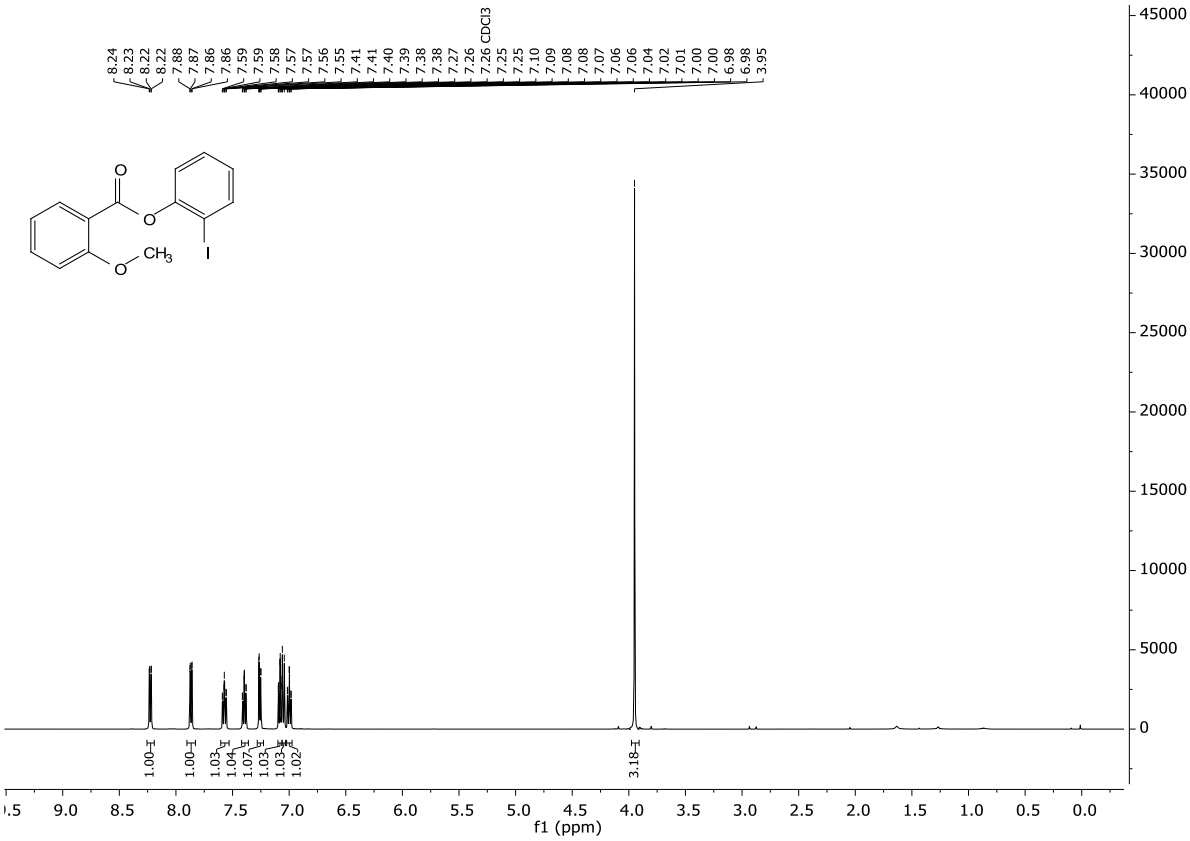


Abbildung 89 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **286** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

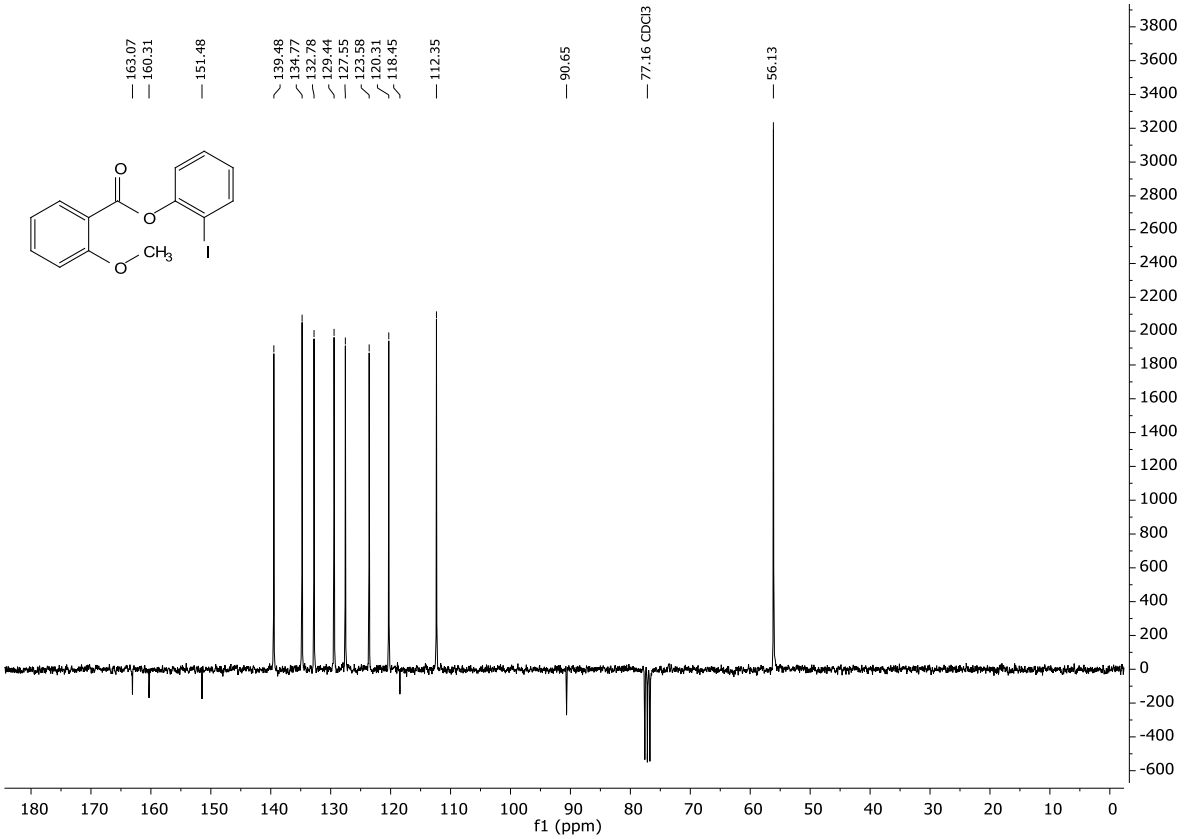


Abbildung 90 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **286** ($CDCl_3$, 75 MHz).

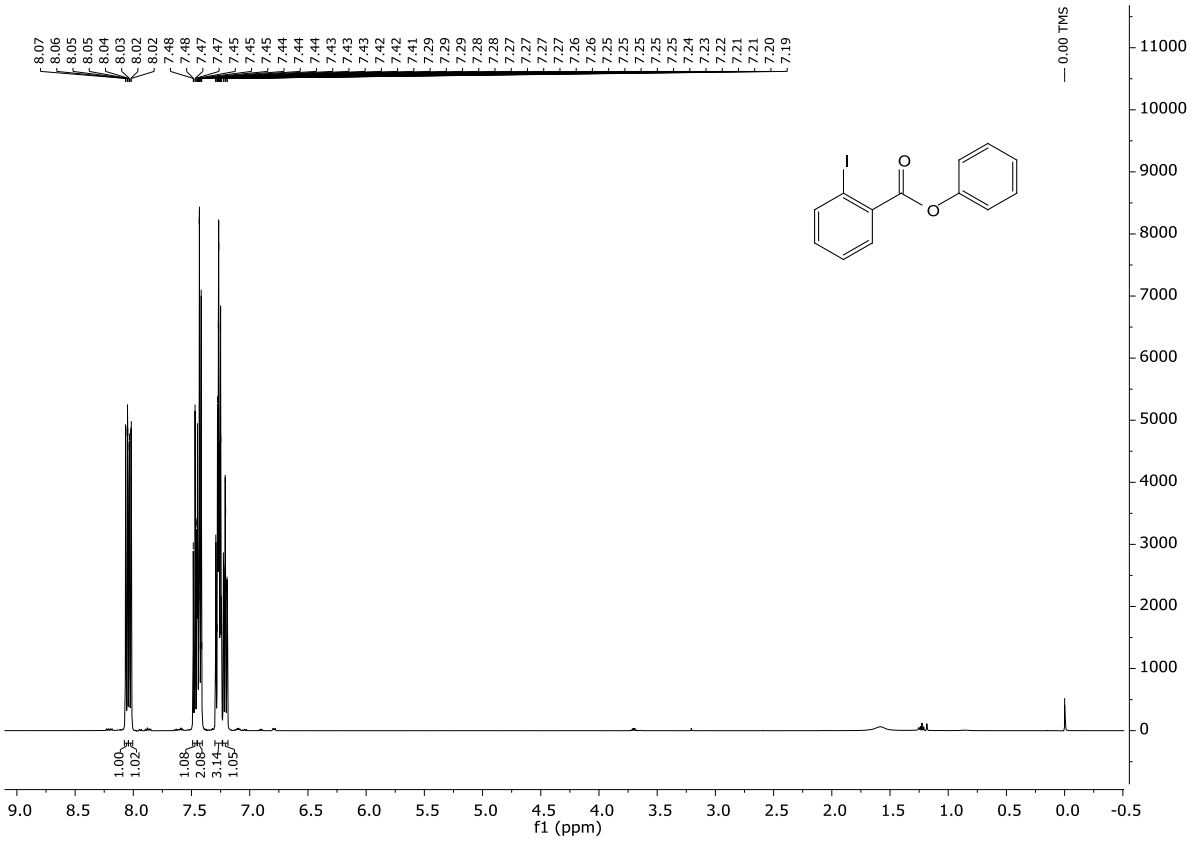


Abbildung 91 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **293** ($CDCl_3$, 500 MHz).

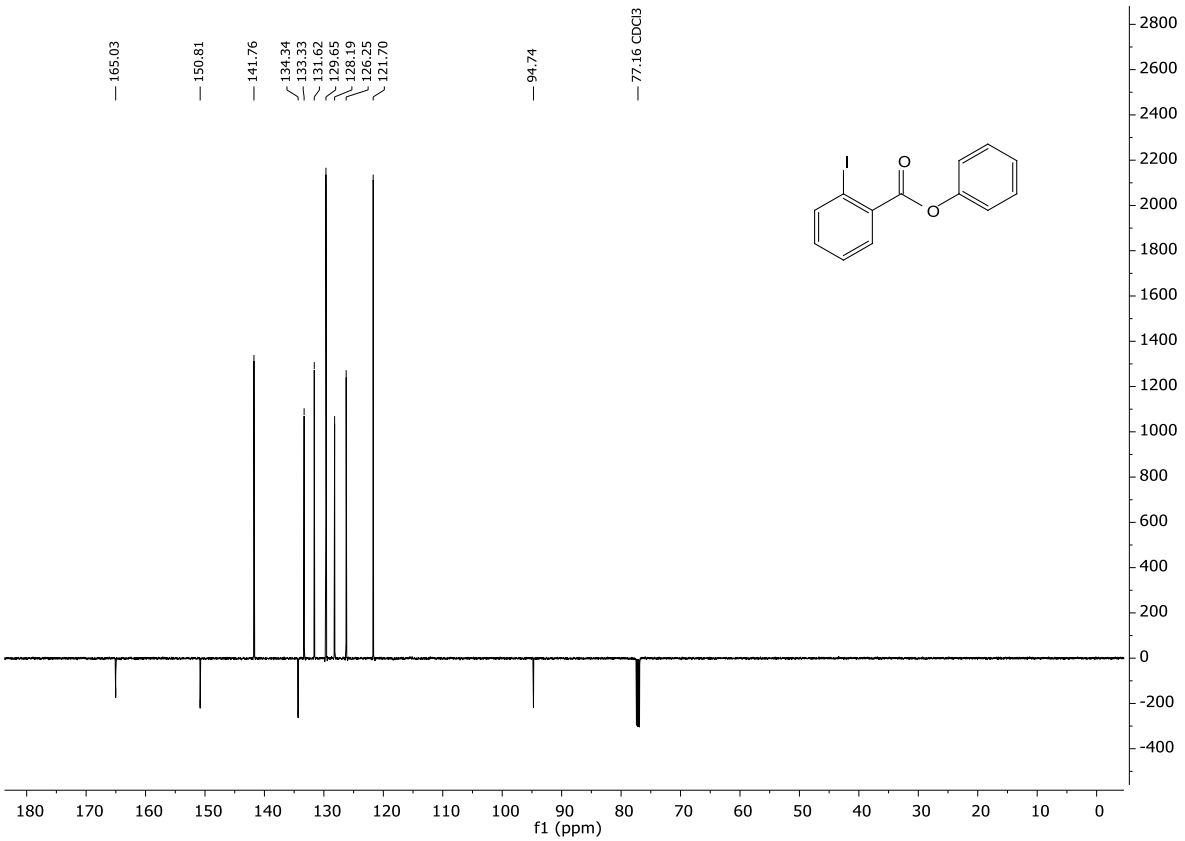


Abbildung 92 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **293** ($CDCl_3$, 125 MHz).

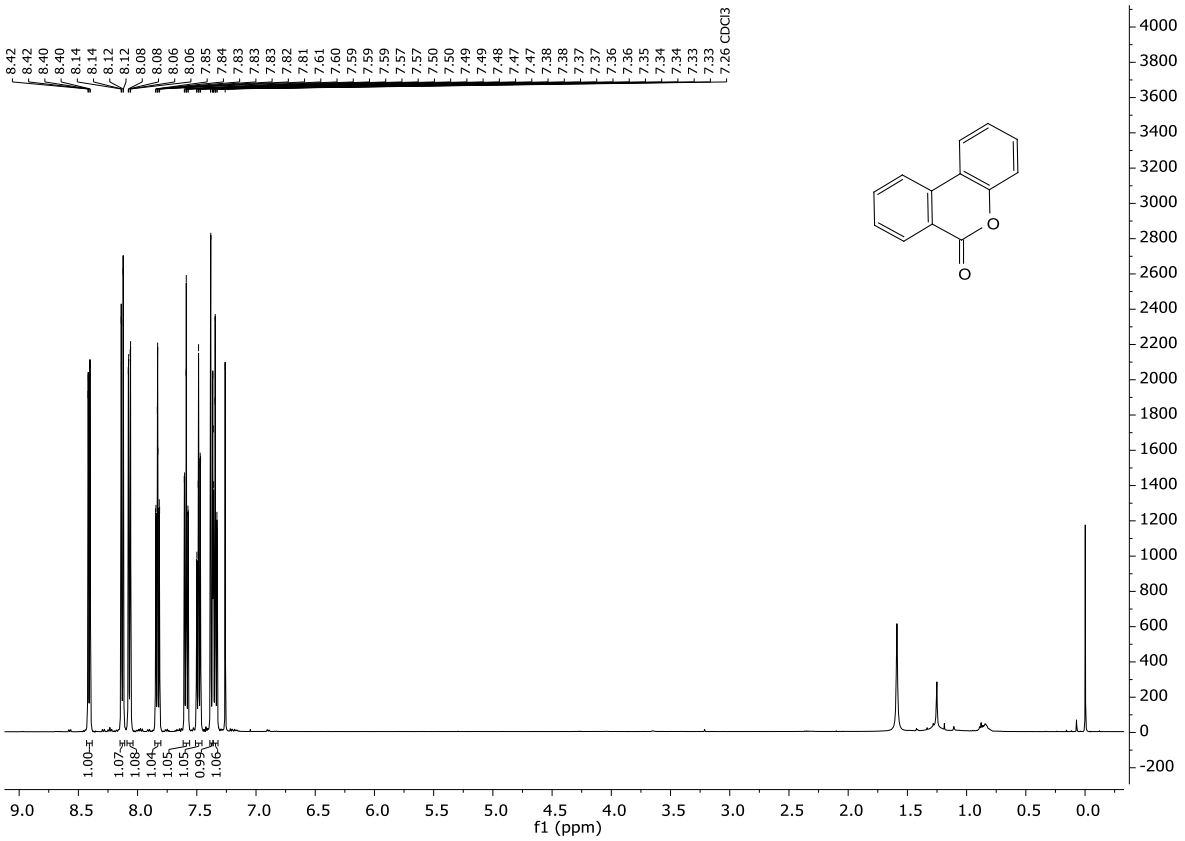


Abbildung 93 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **294** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

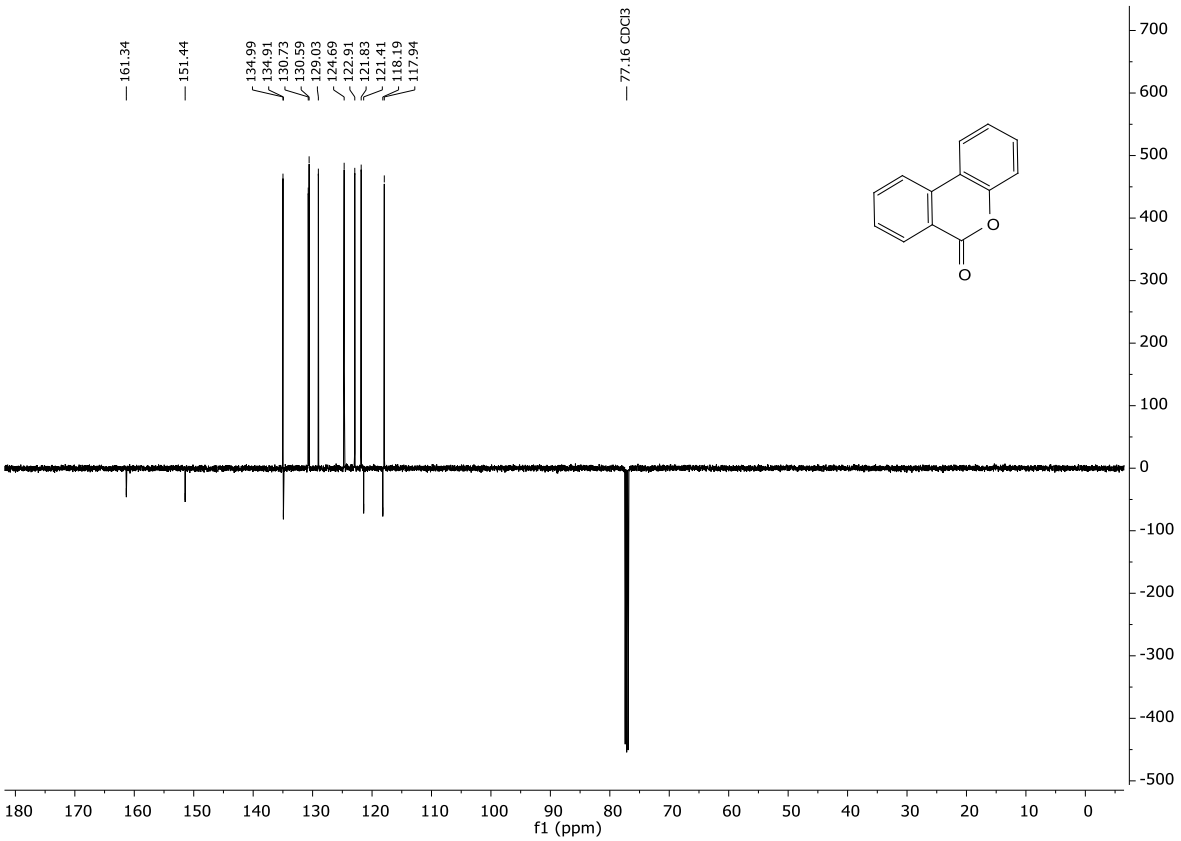


Abbildung 94 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **294** ($CDCl_3$, 125 MHz).

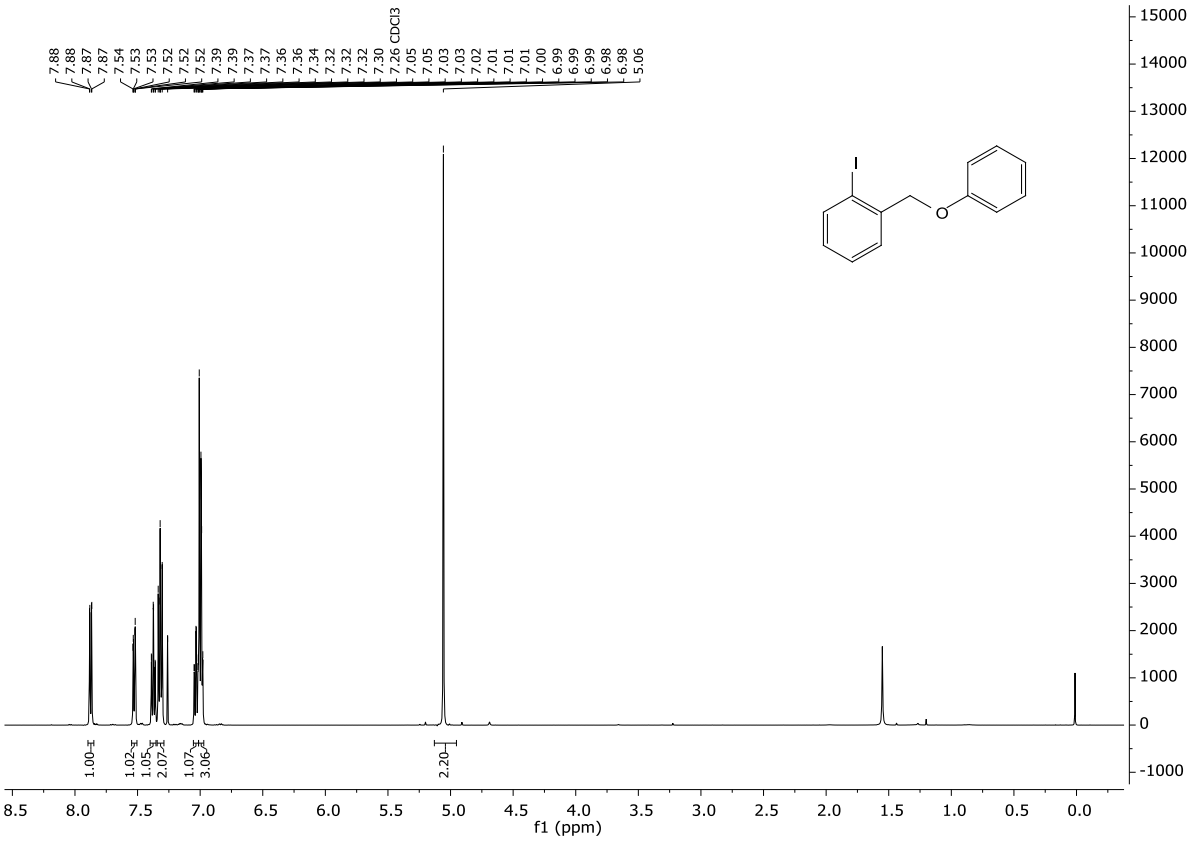


Abbildung 95 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **298** ($CDCl_3$, 500 MHz).

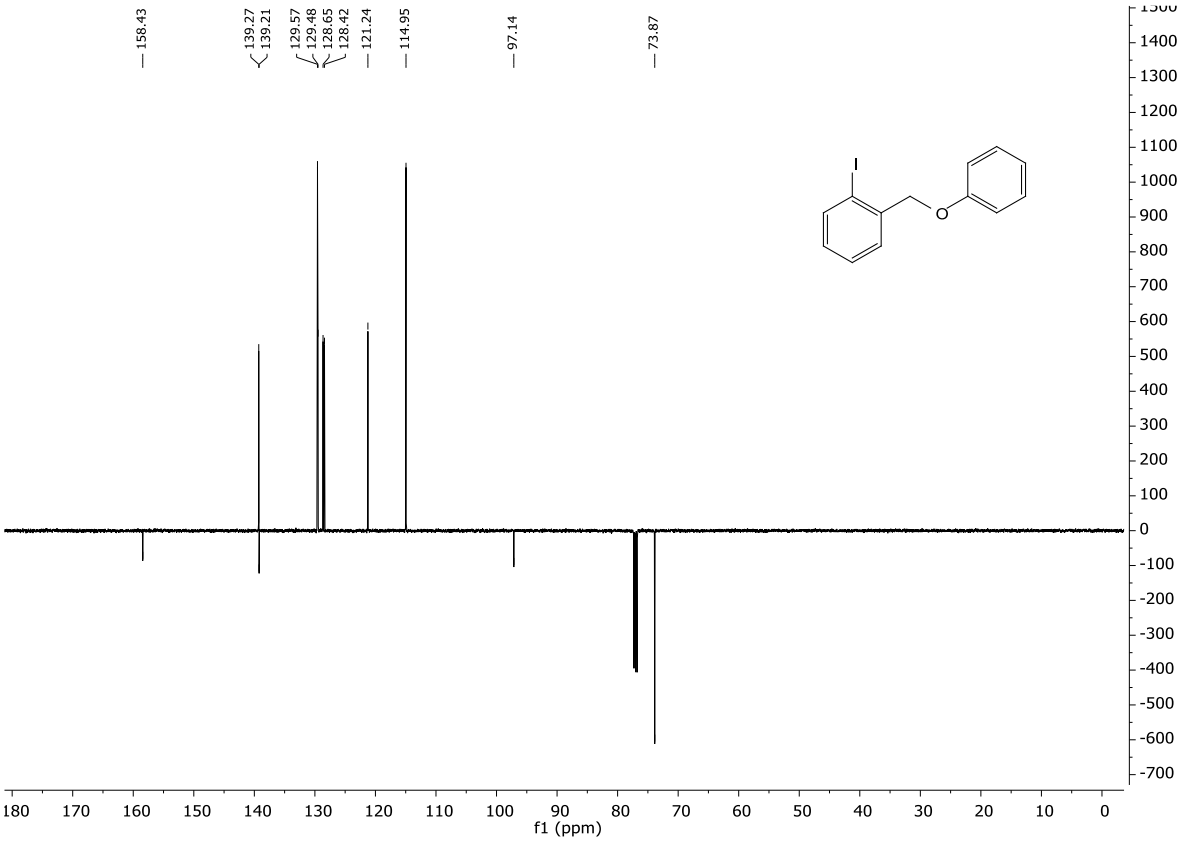


Abbildung 96 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **298** ($CDCl_3$, 125 MHz).

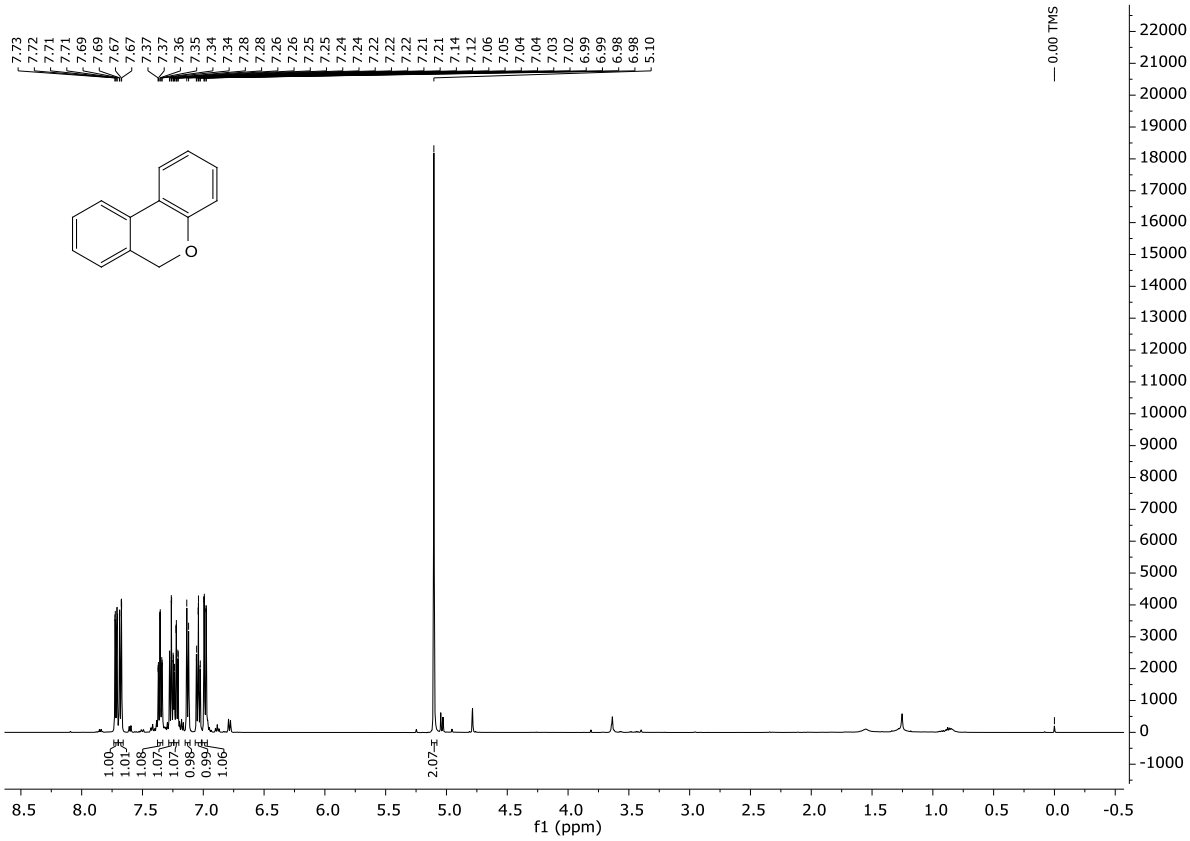


Abbildung 97 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **299** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

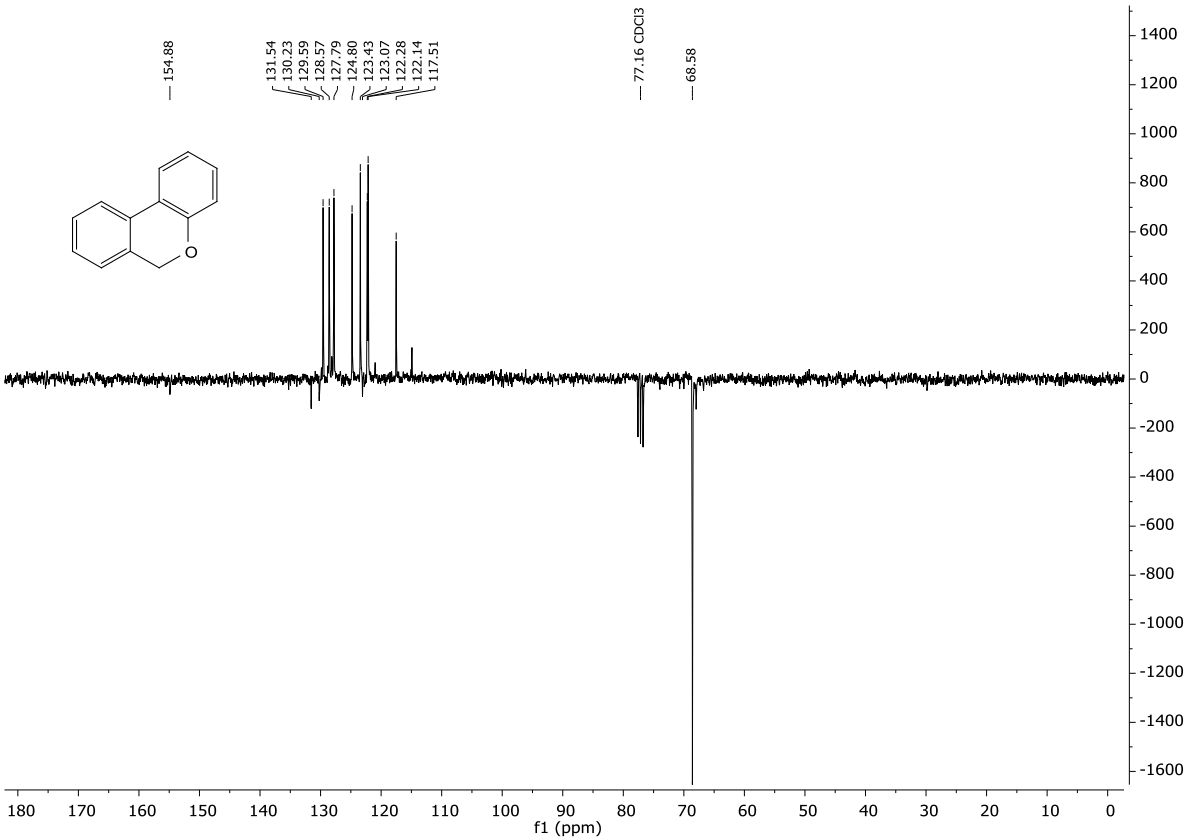


Abbildung 98 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **299** ($CDCl_3$, 75 MHz).

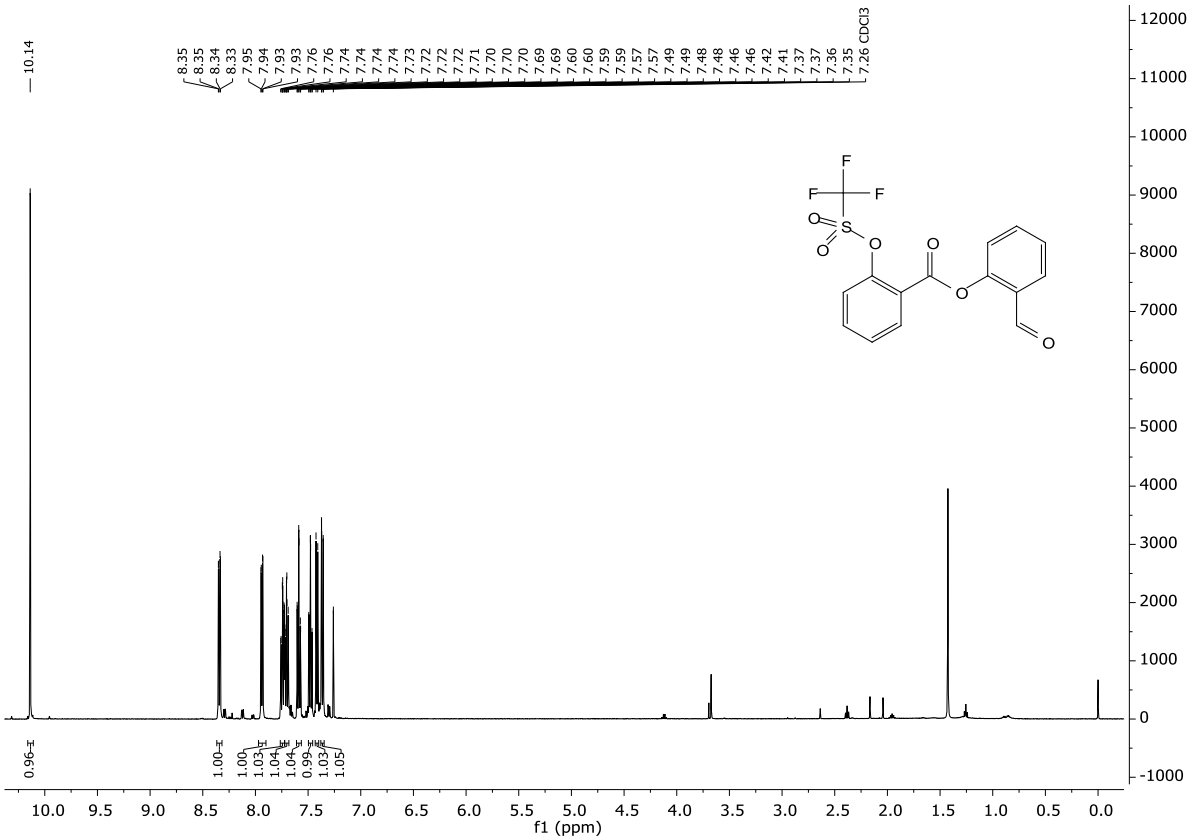


Abbildung 99 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **307** ($CDCl_3$, 500 MHz).

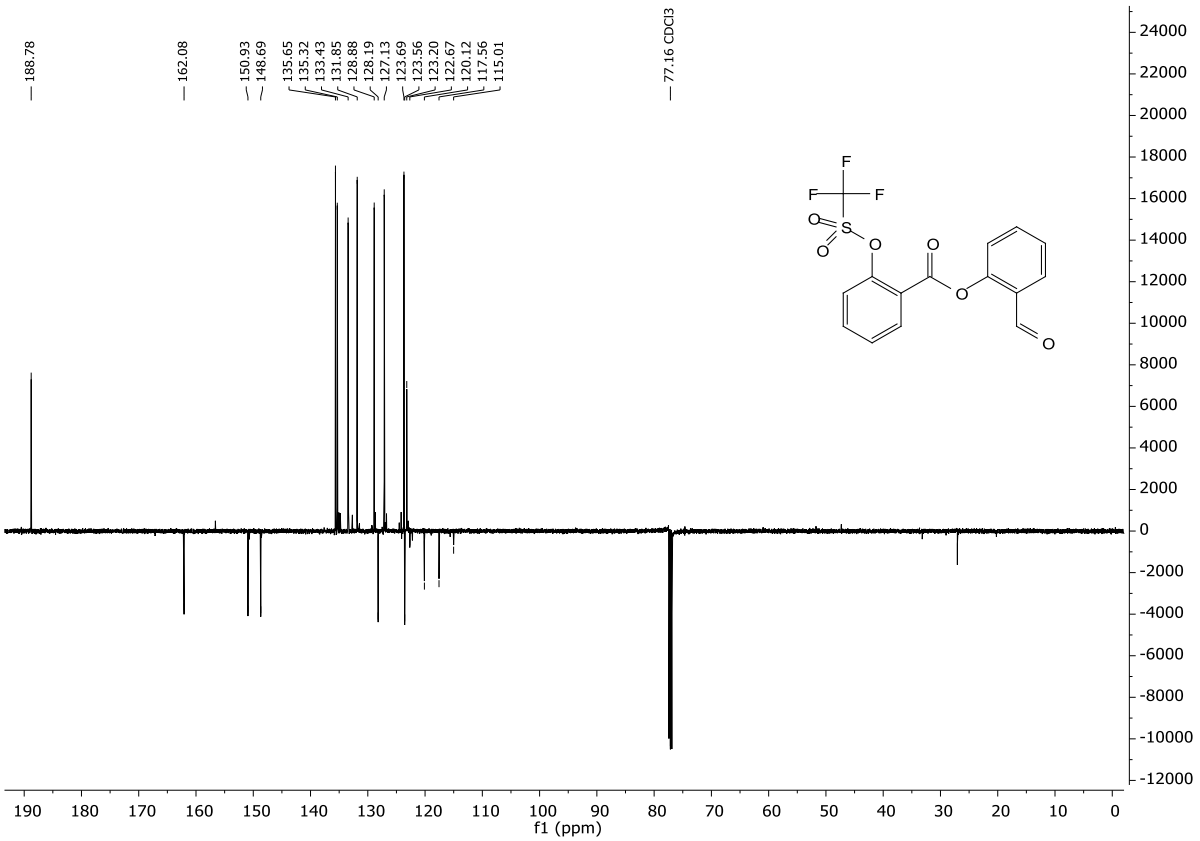


Abbildung 100 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **307** ($CDCl_3$, 125 MHz).

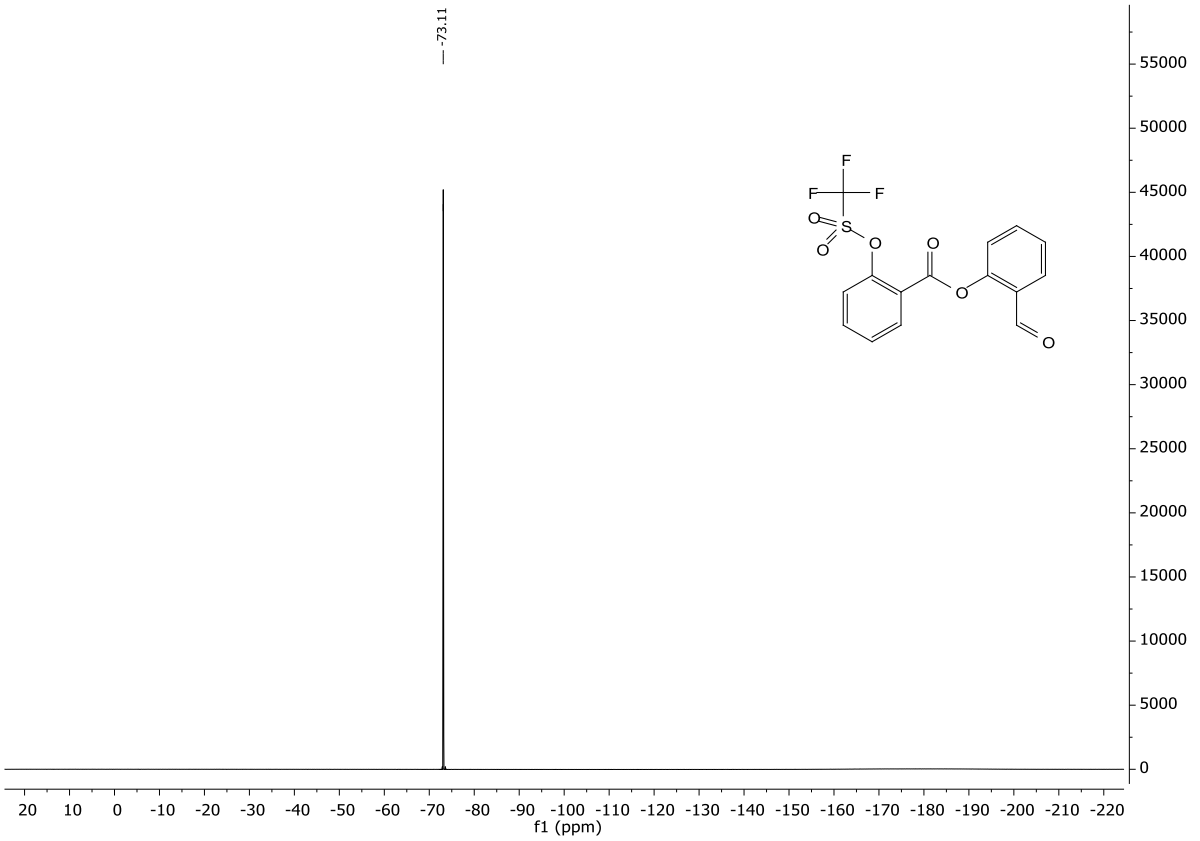


Abbildung 101 ^{19}F-NMR Spektrum der Verbindung **307** ($CDCl_3$, 470 MHz).

11.4 NMR-Spektren

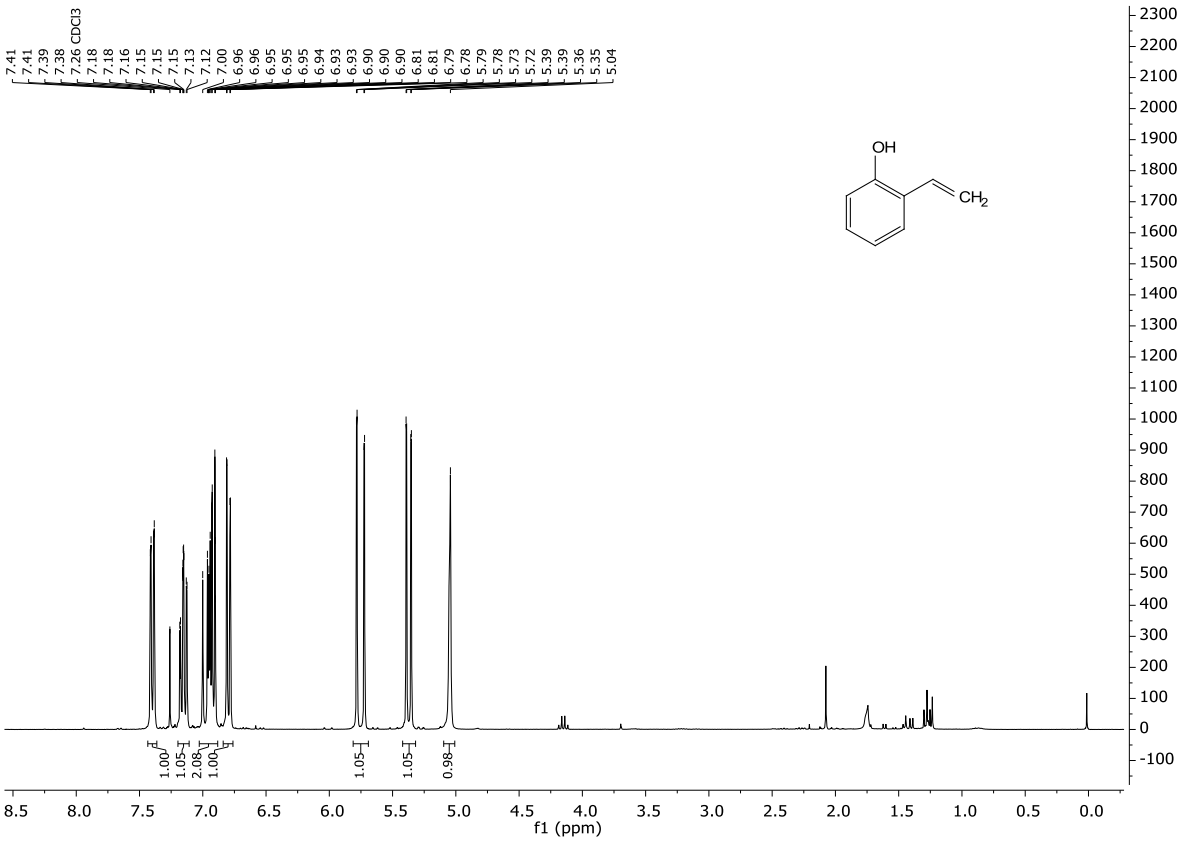


Abbildung 102 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **312** ($CDCl_3$, 300 MHz).

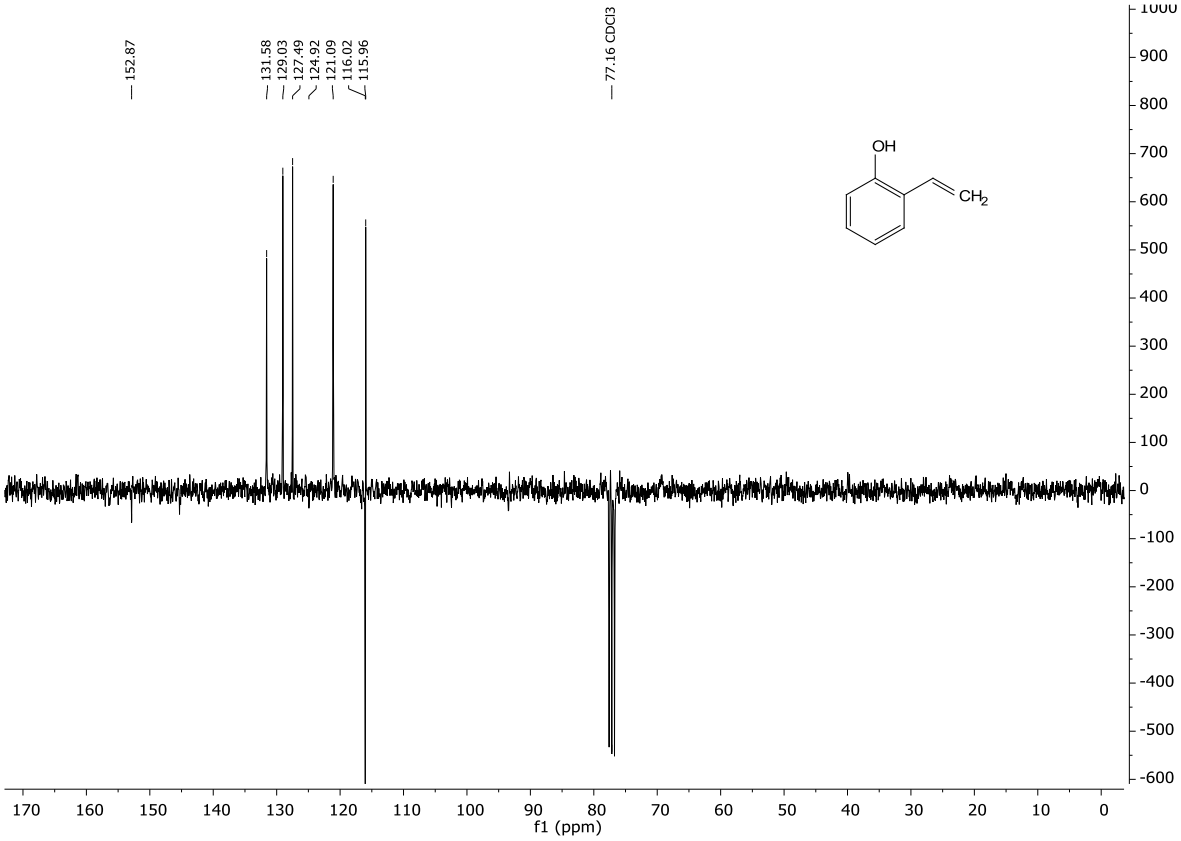


Abbildung 103 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **312** ($CDCl_3$, 75 MHz).

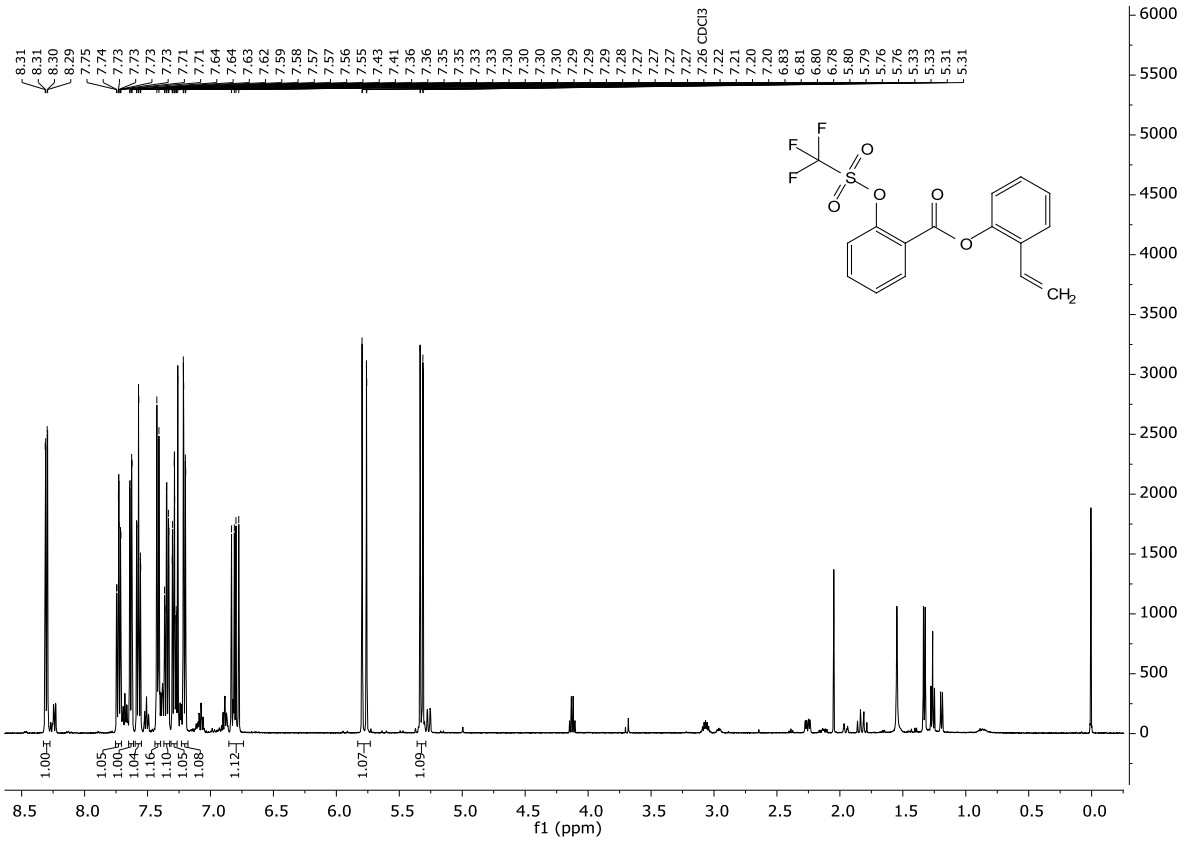


Abbildung 104 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **313** ($CDCl_3$, 500 MHz).

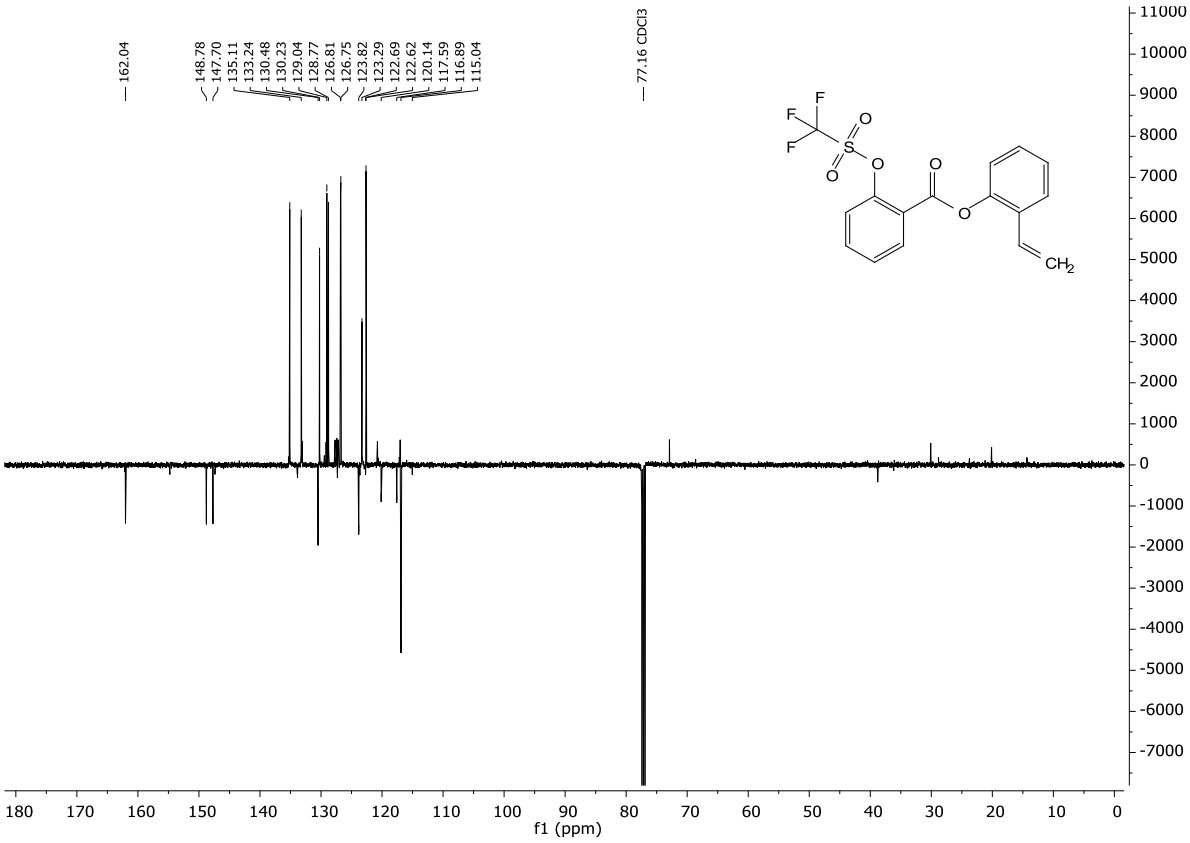


Abbildung 105 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **313** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

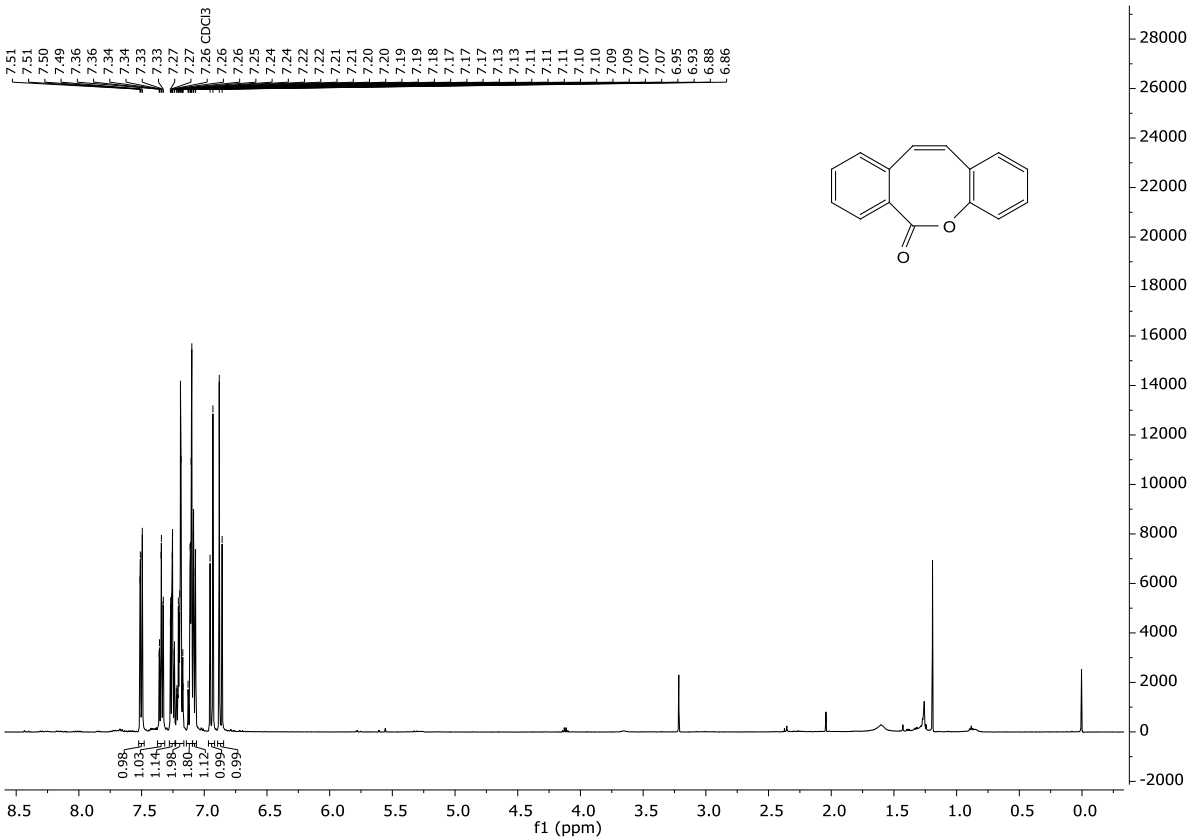


Abbildung 106 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **315** ($CDCl_3$, 500 MHz).

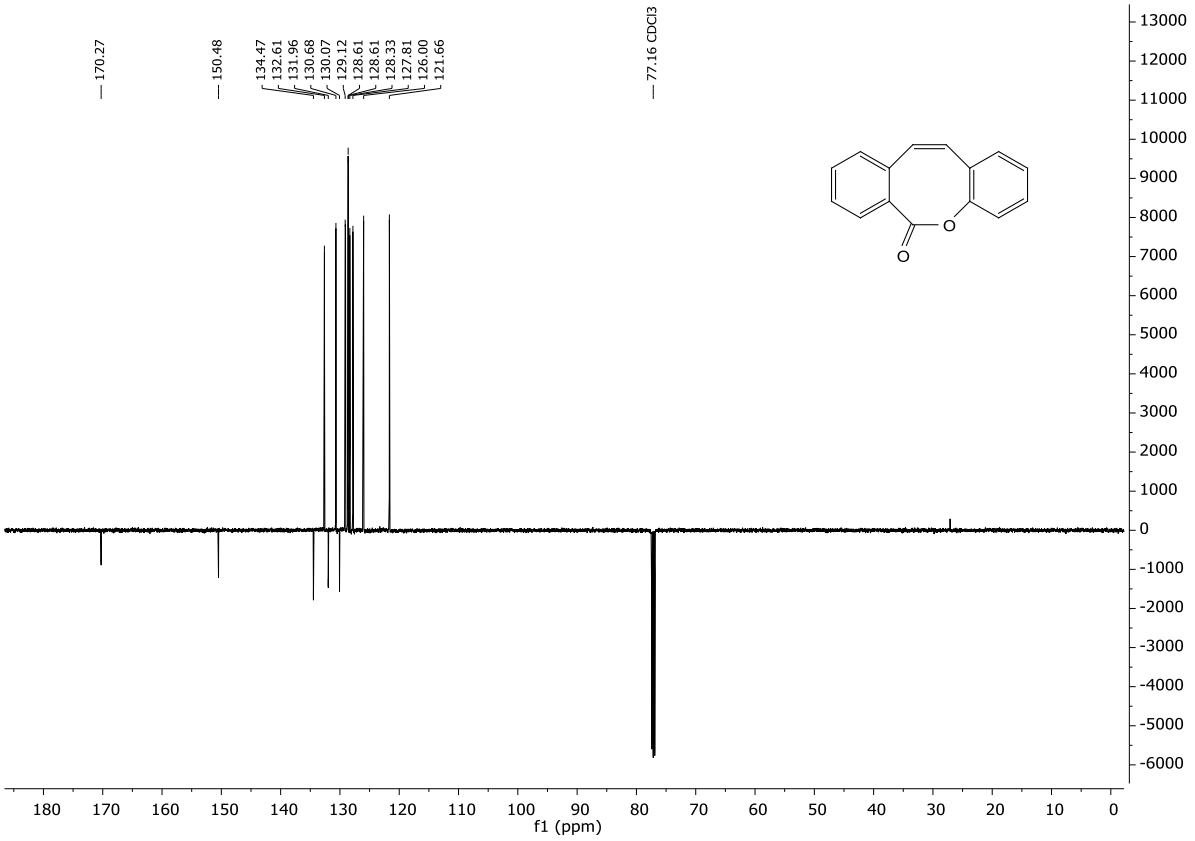


Abbildung 107 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **315** ($CDCl_3$, 125 MHz).

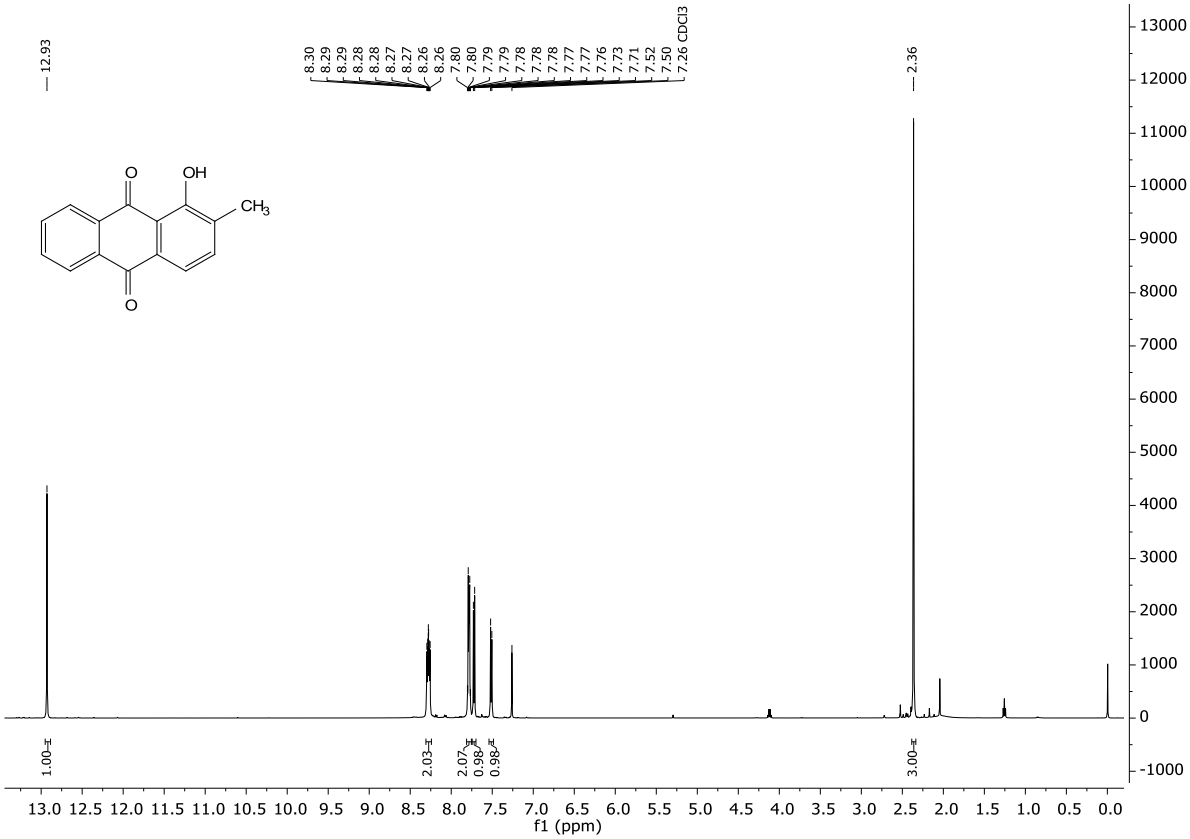


Abbildung 108 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **318** ($CDCl_3$, 500 MHz).

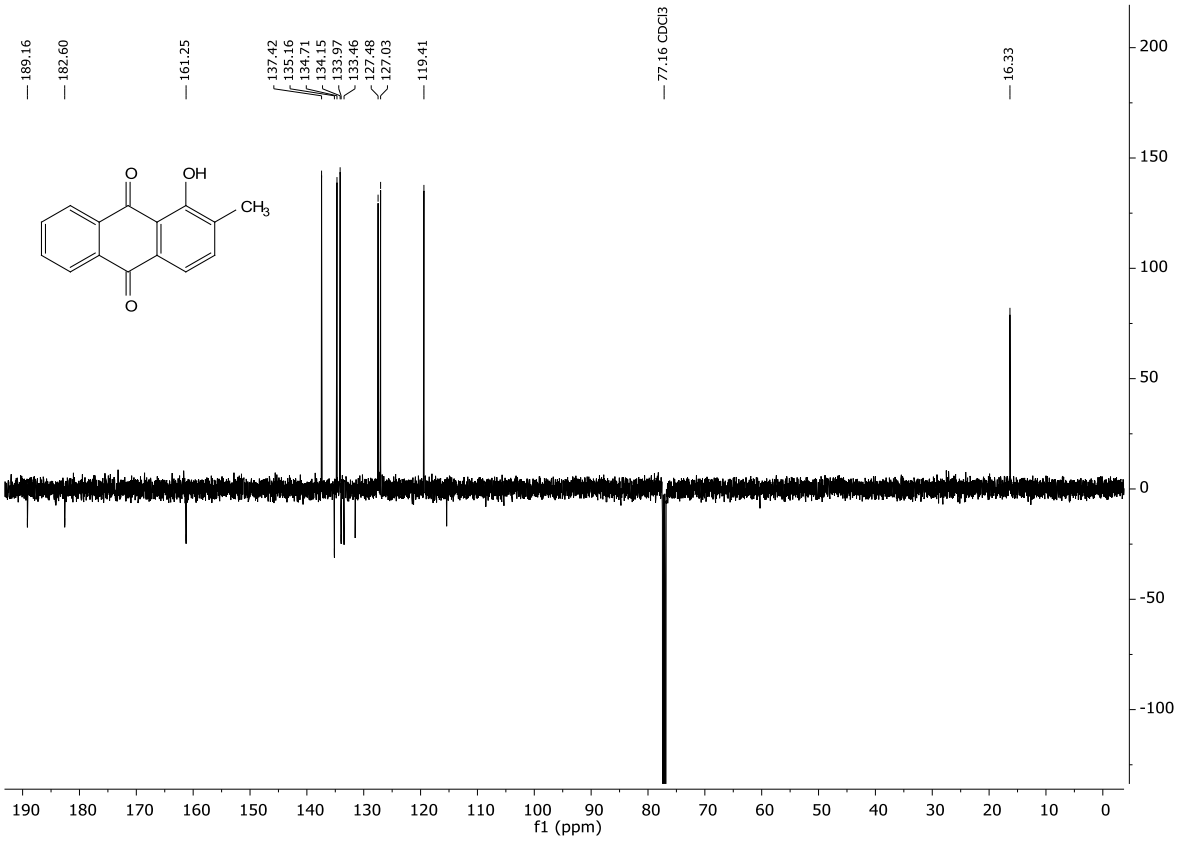


Abbildung 109 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **318** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

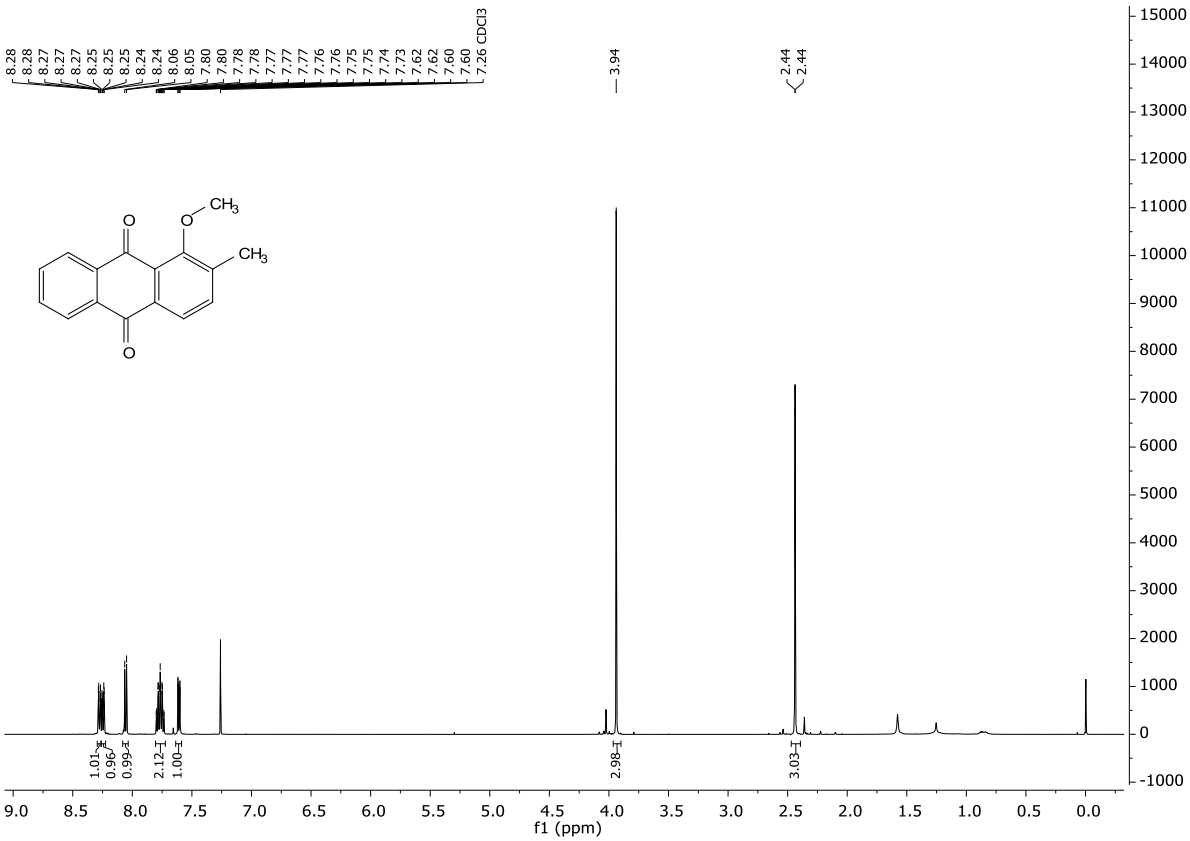


Abbildung 110 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **319** ($CDCl_3$, 500 MHz).

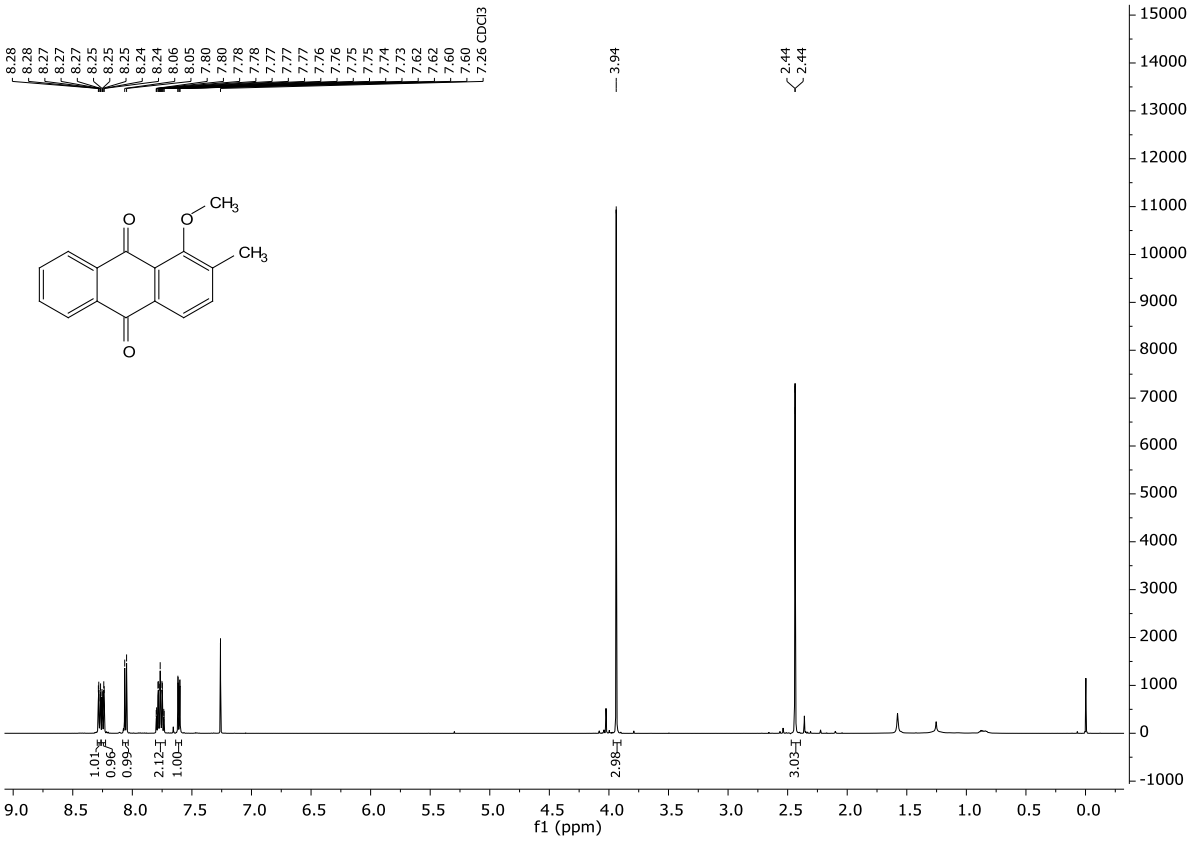


Abbildung 111 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **319** ($CDCl_3$, 125 MHz).

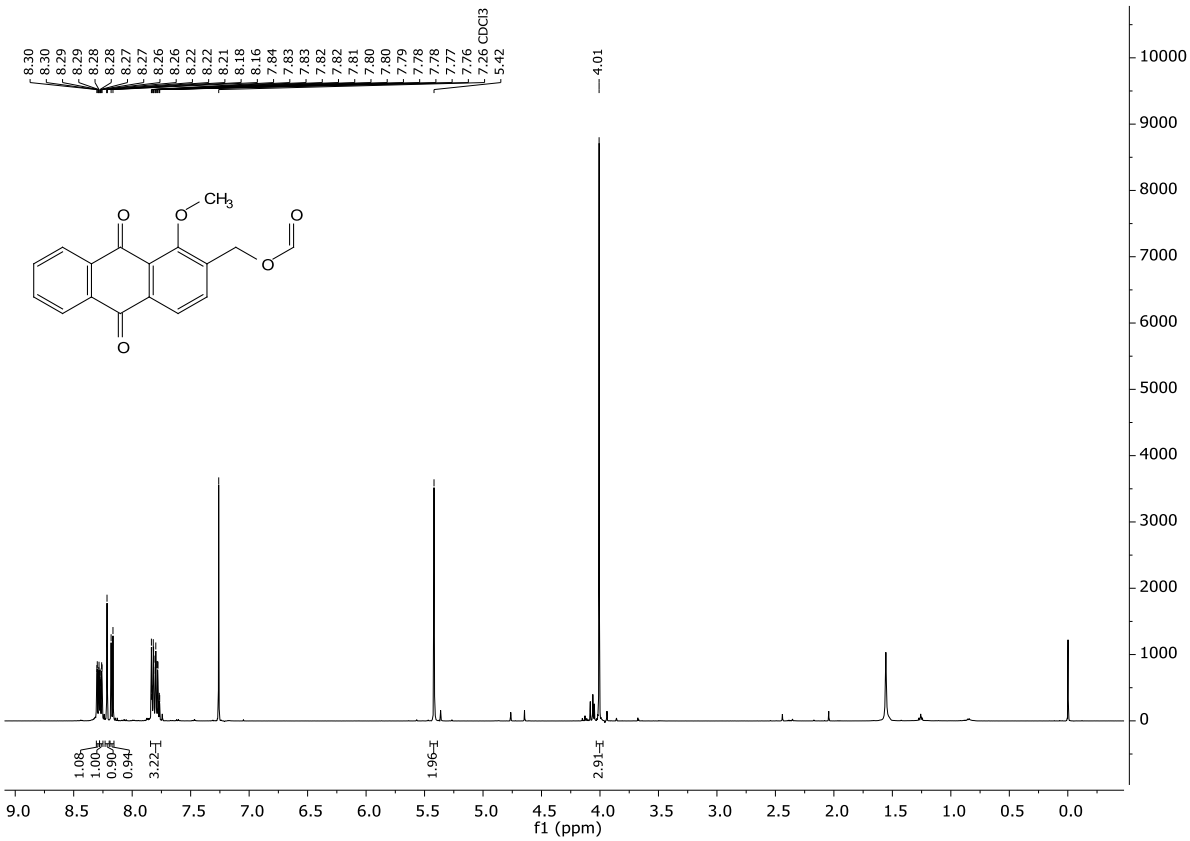


Abbildung 112 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **320** ($CDCl_3$, 500 MHz).

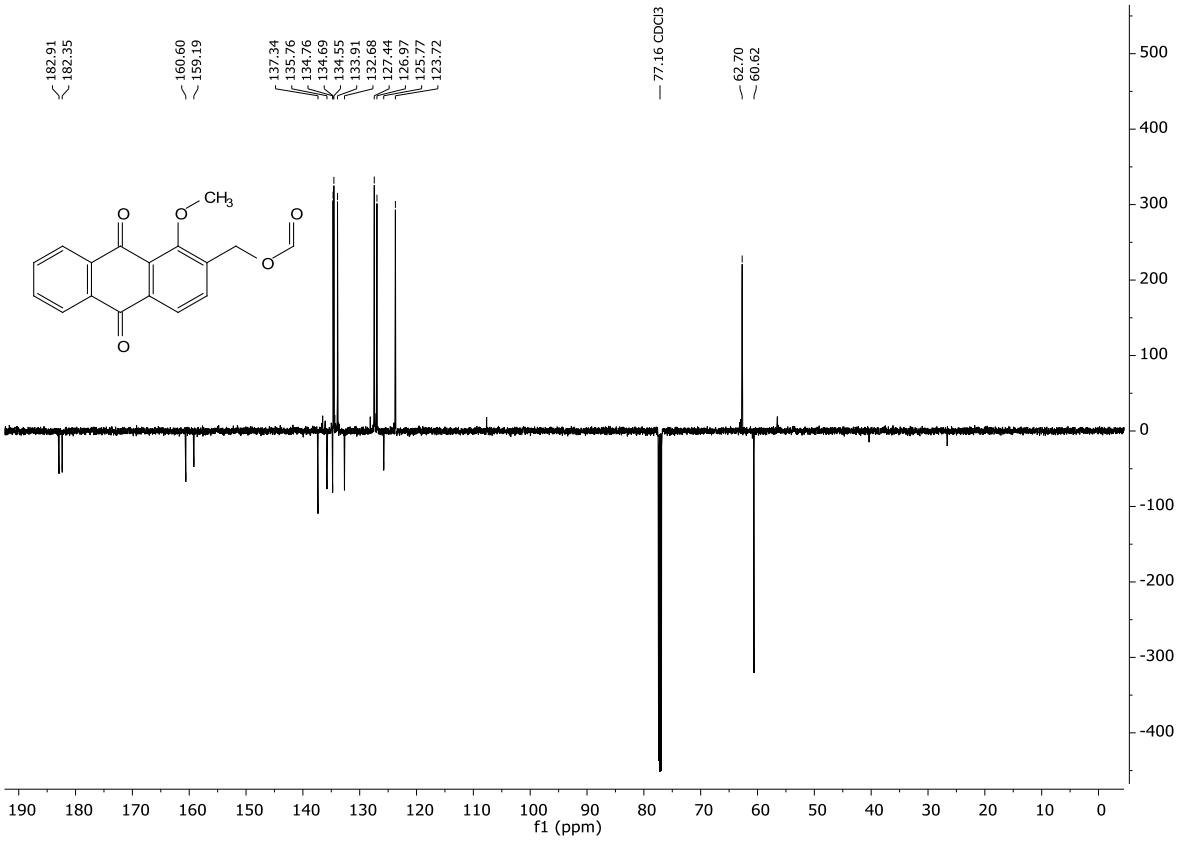


Abbildung 113 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **320** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

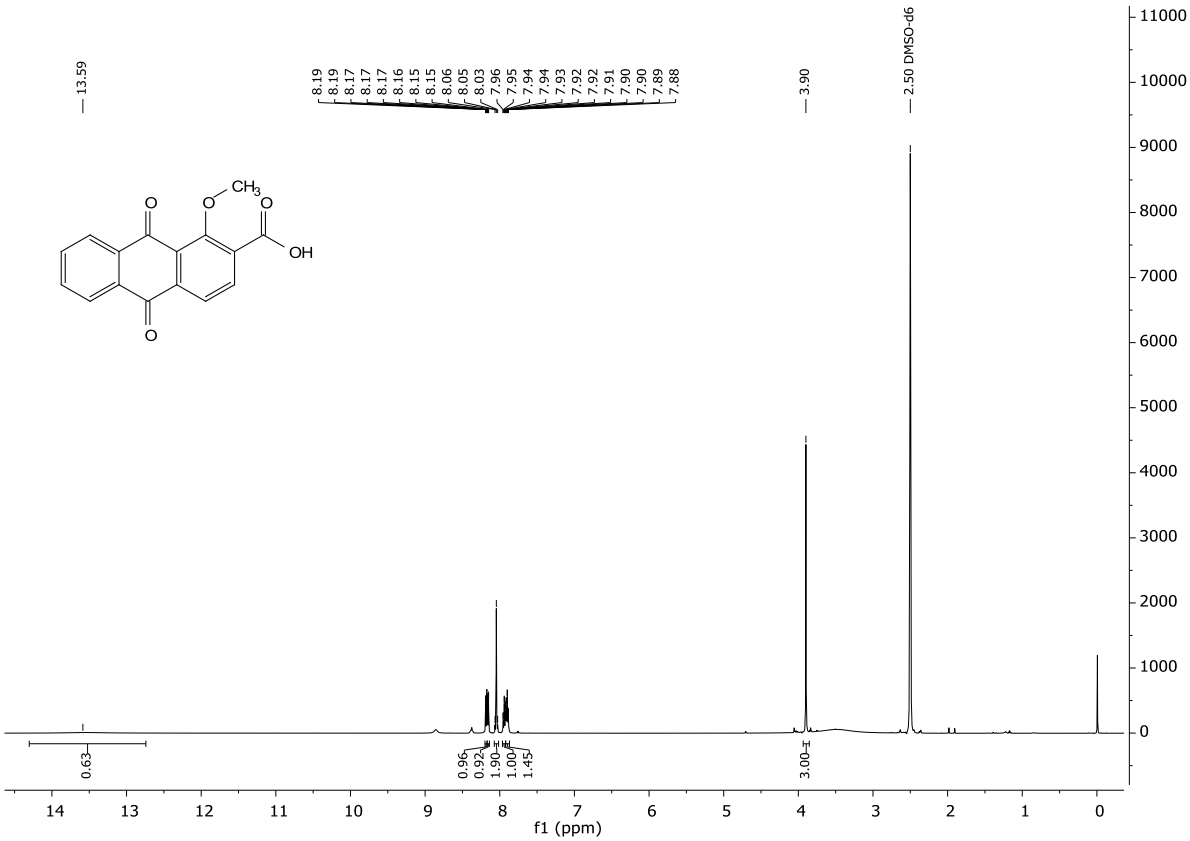


Abbildung 114 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **321** (DMSO-d_6, 500 MHz).

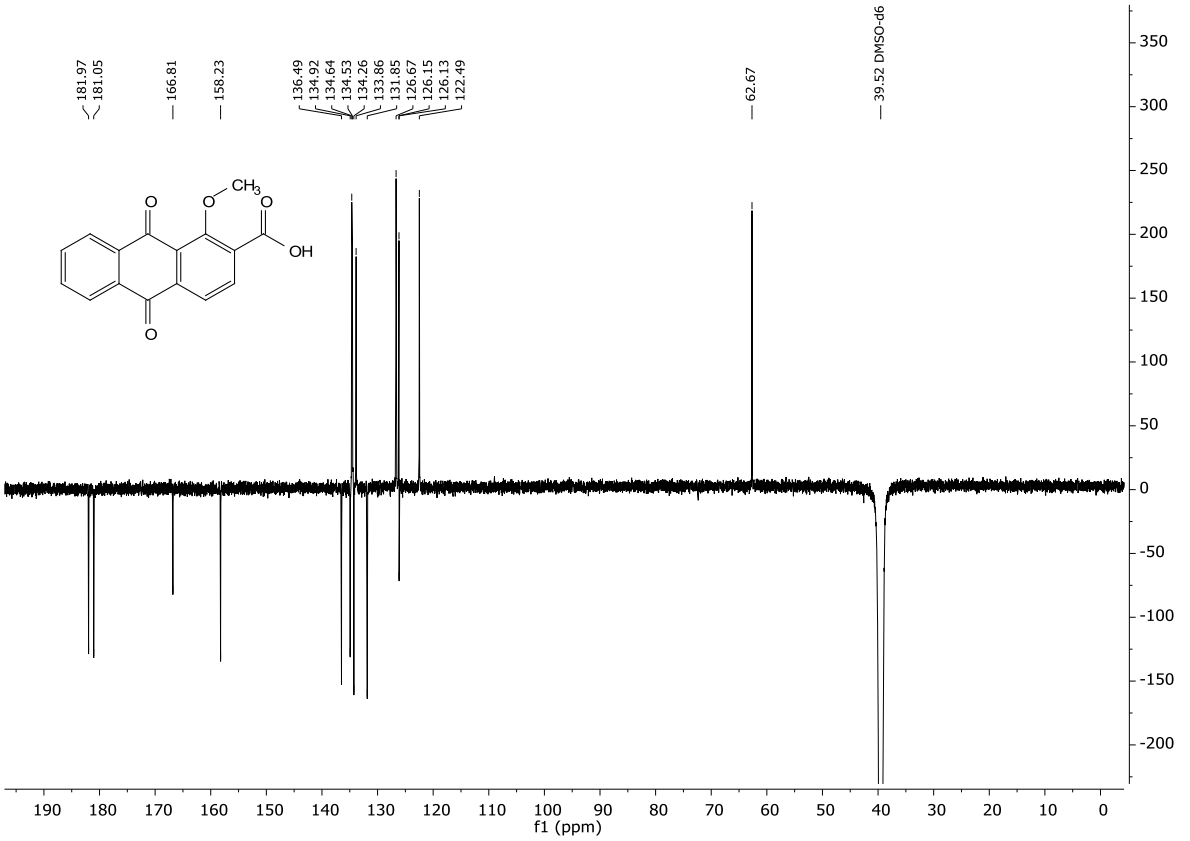


Abbildung 115 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **321** (DMSO-d_6, 125 MHz).

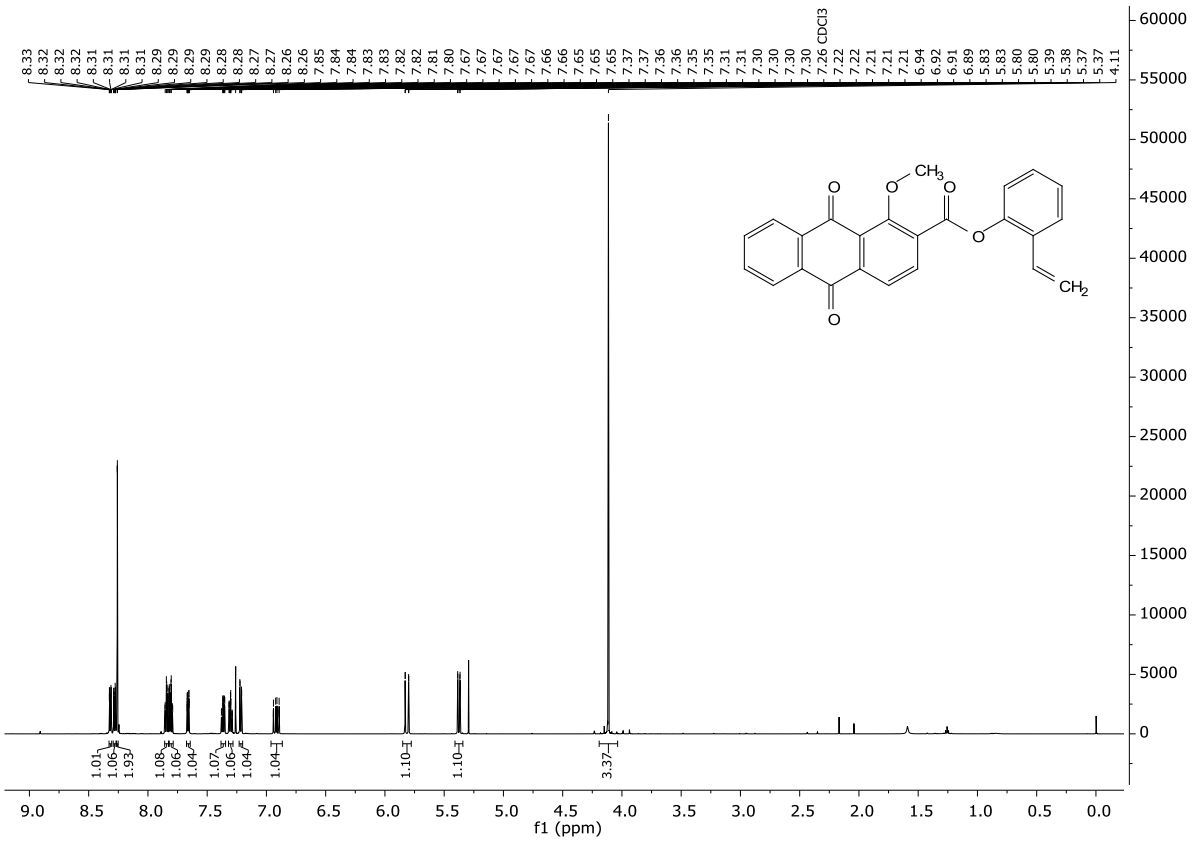


Abbildung 116 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **322** ($CDCl_3$, 600 MHz).

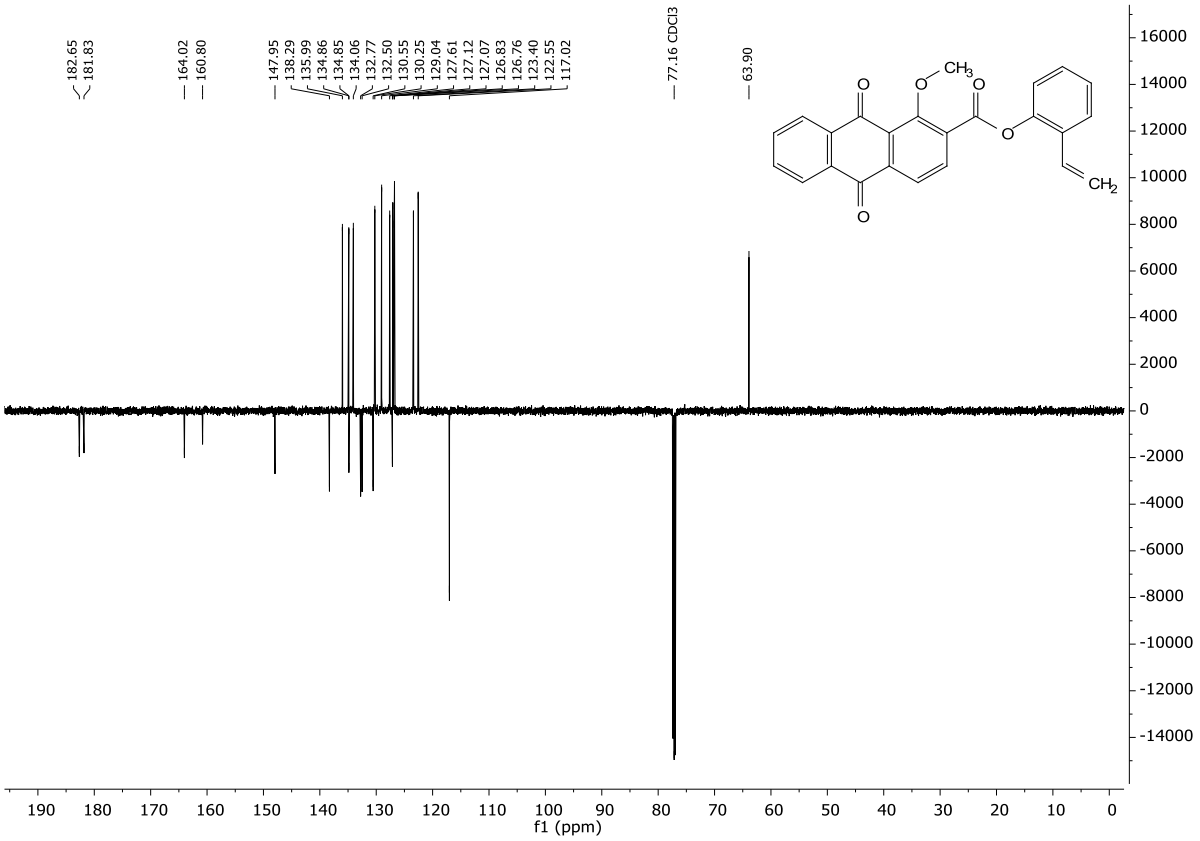


Abbildung 117 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **322** ($CDCl_3$, 150 MHz).

11.4 NMR-Spektren

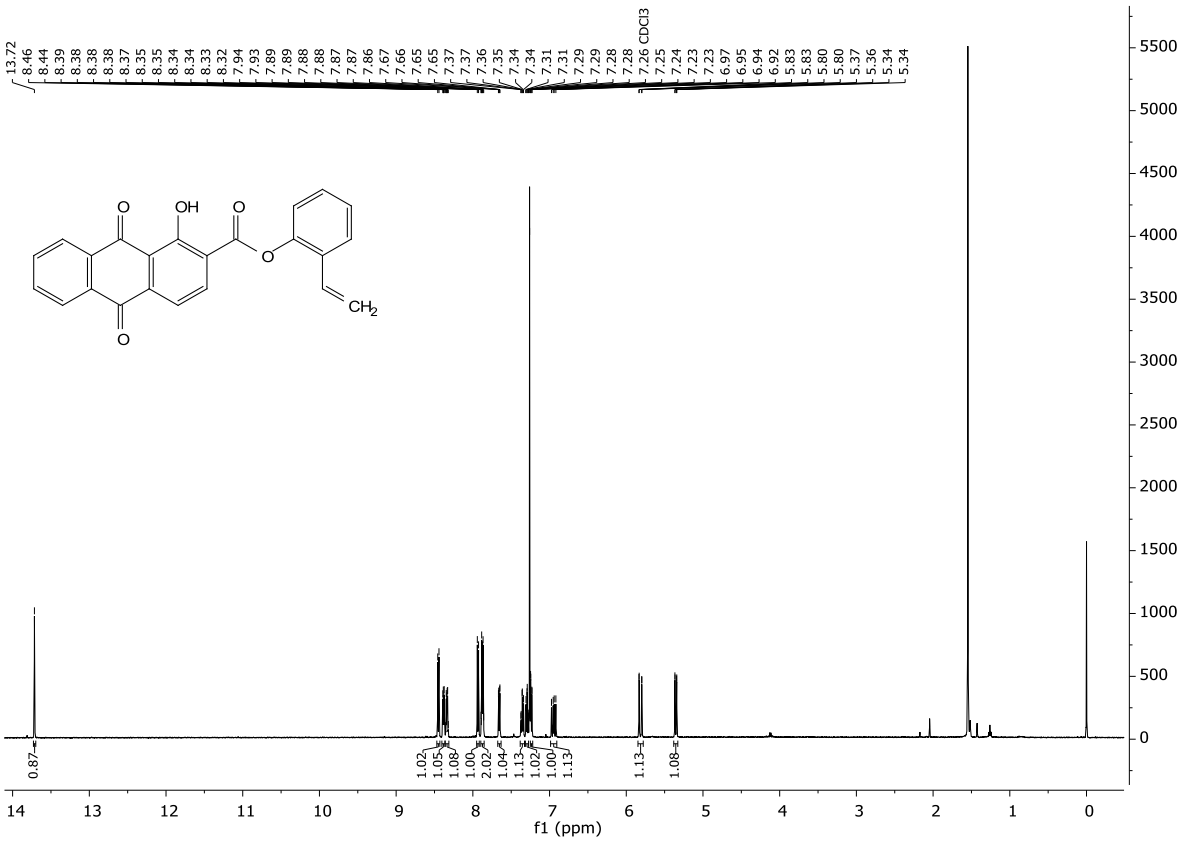


Abbildung 118 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **323** ($CDCl_3$, 500 MHz).

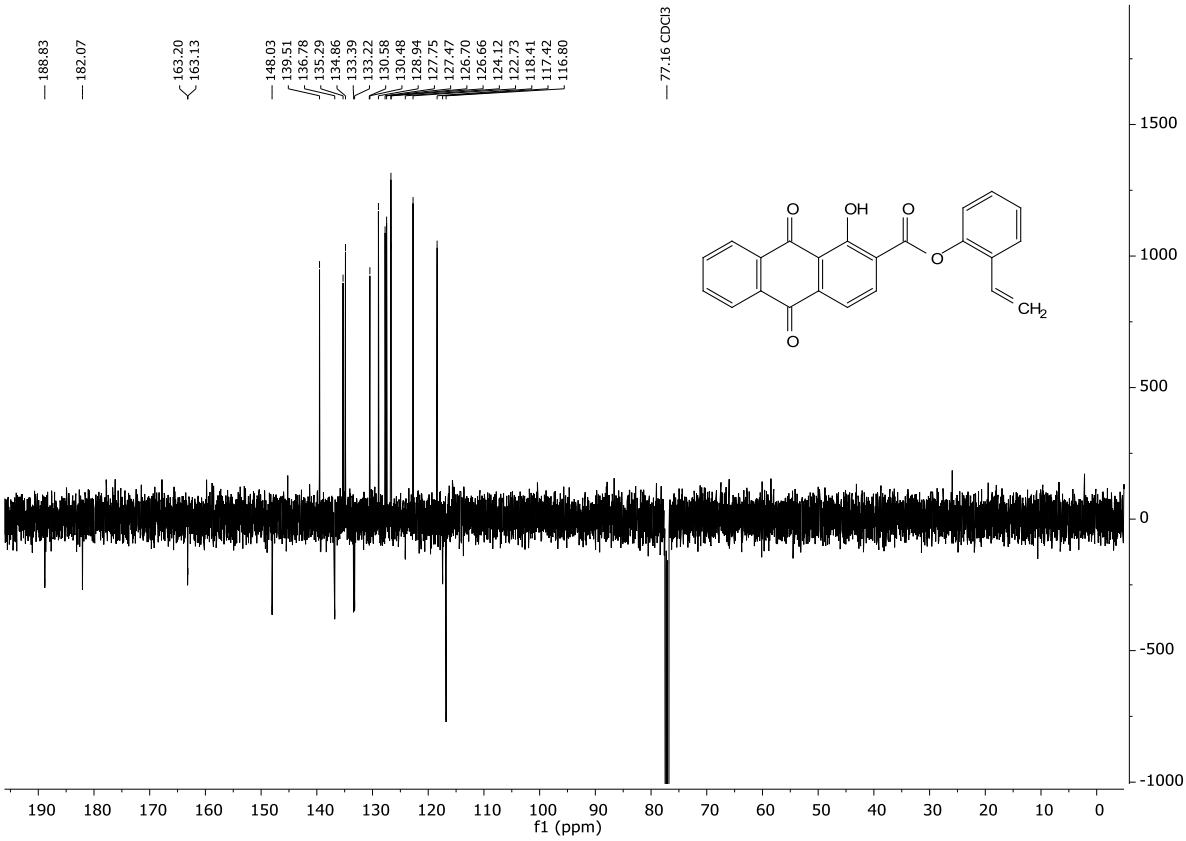


Abbildung 119 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **323** ($CDCl_3$, 125 MHz).

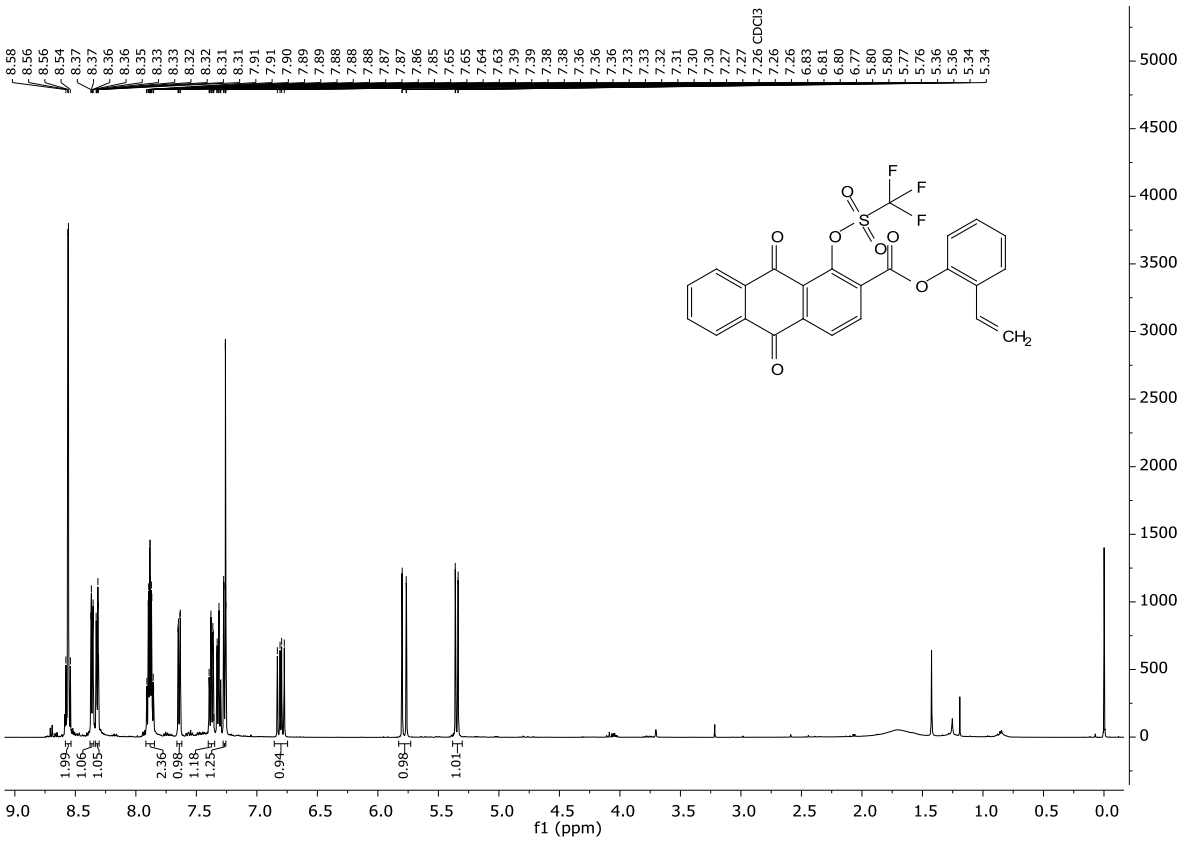


Abbildung 120 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **324** ($CDCl_3$, 500 MHz).

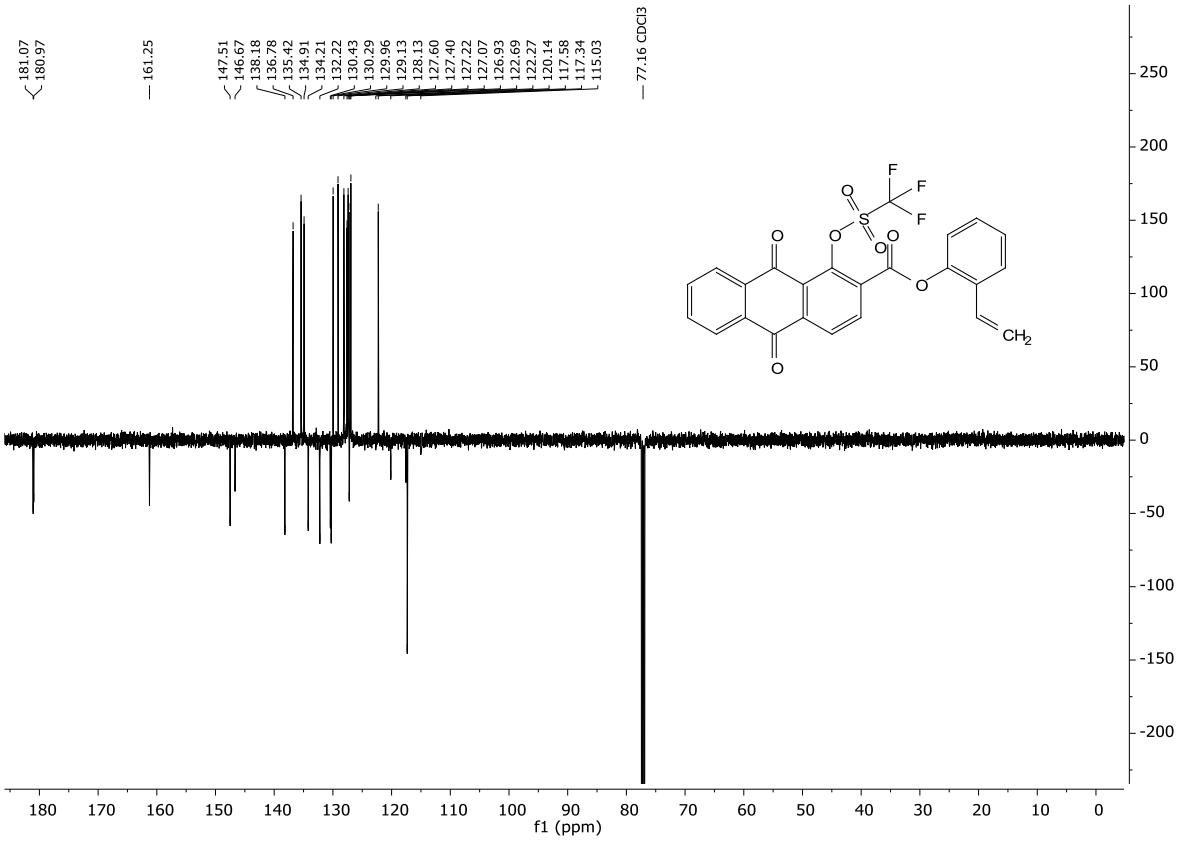


Abbildung 121 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **324** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

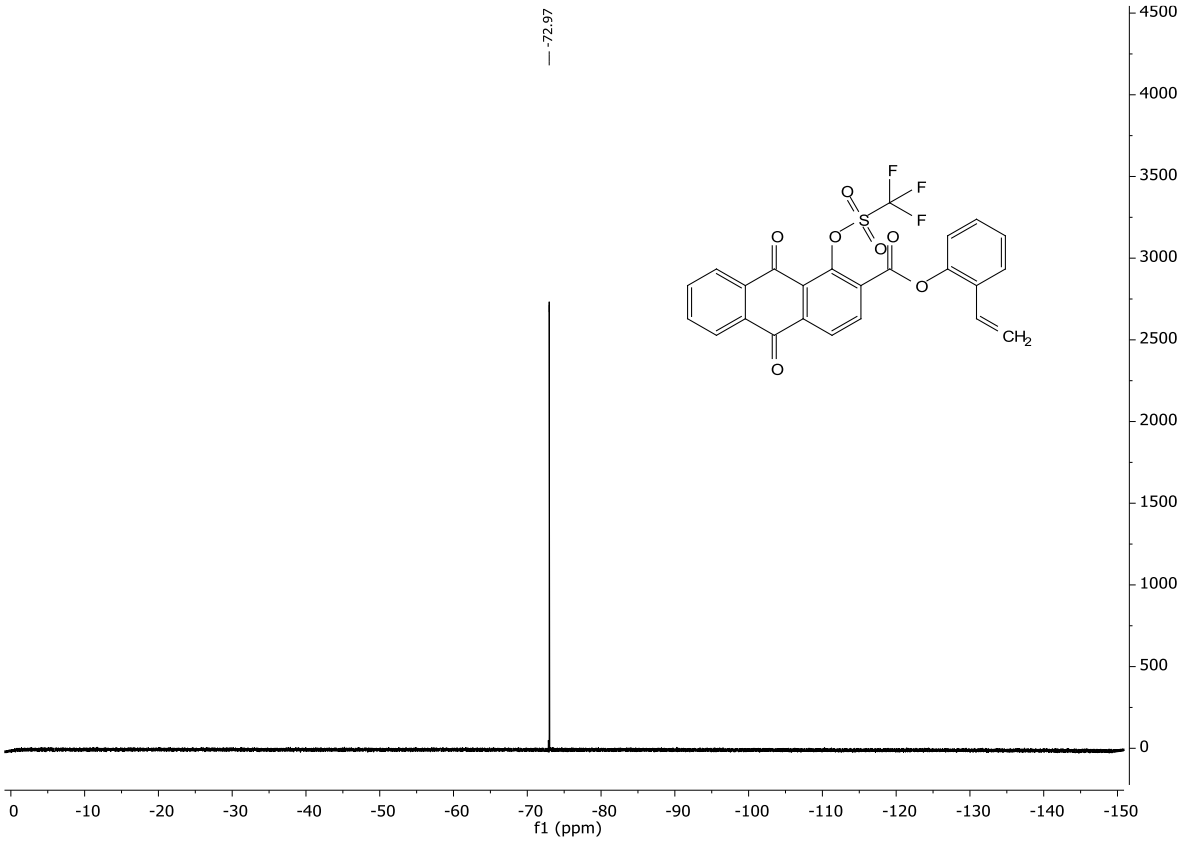


Abbildung 122 ^{19}F-NMR Spektrum der Verbindung **324** ($CDCl_3$, 470 MHz).

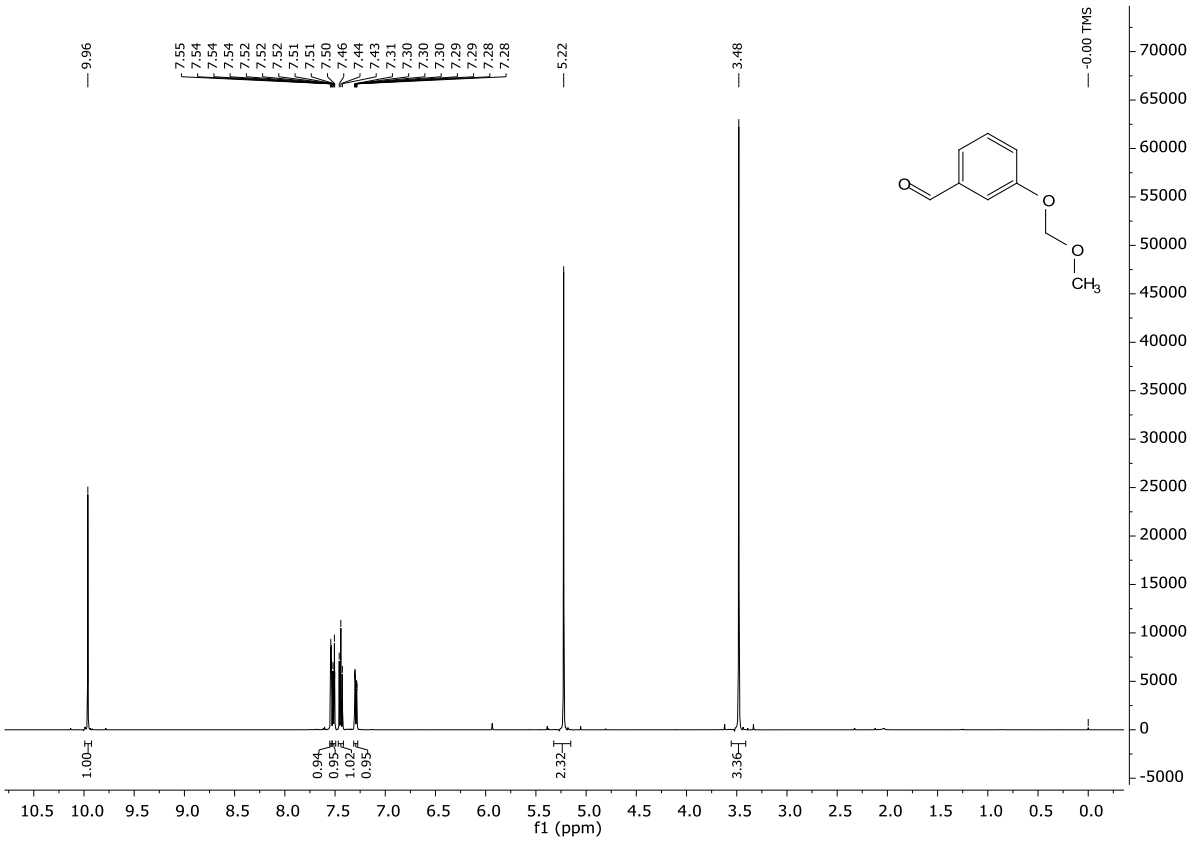


Abbildung 123 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **333** ($CDCl_3$, 500 MHz).

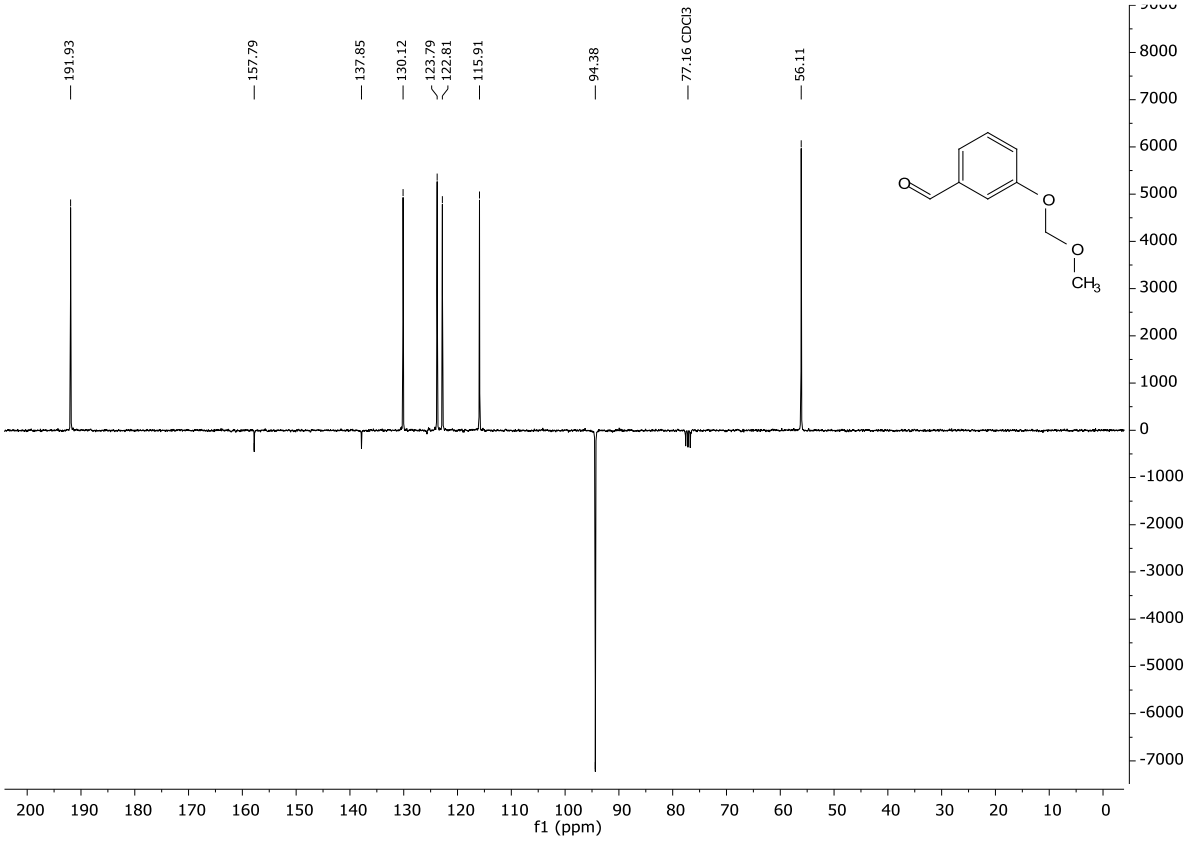


Abbildung 124 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **333** ($CDCl_3$, 75 MHz).

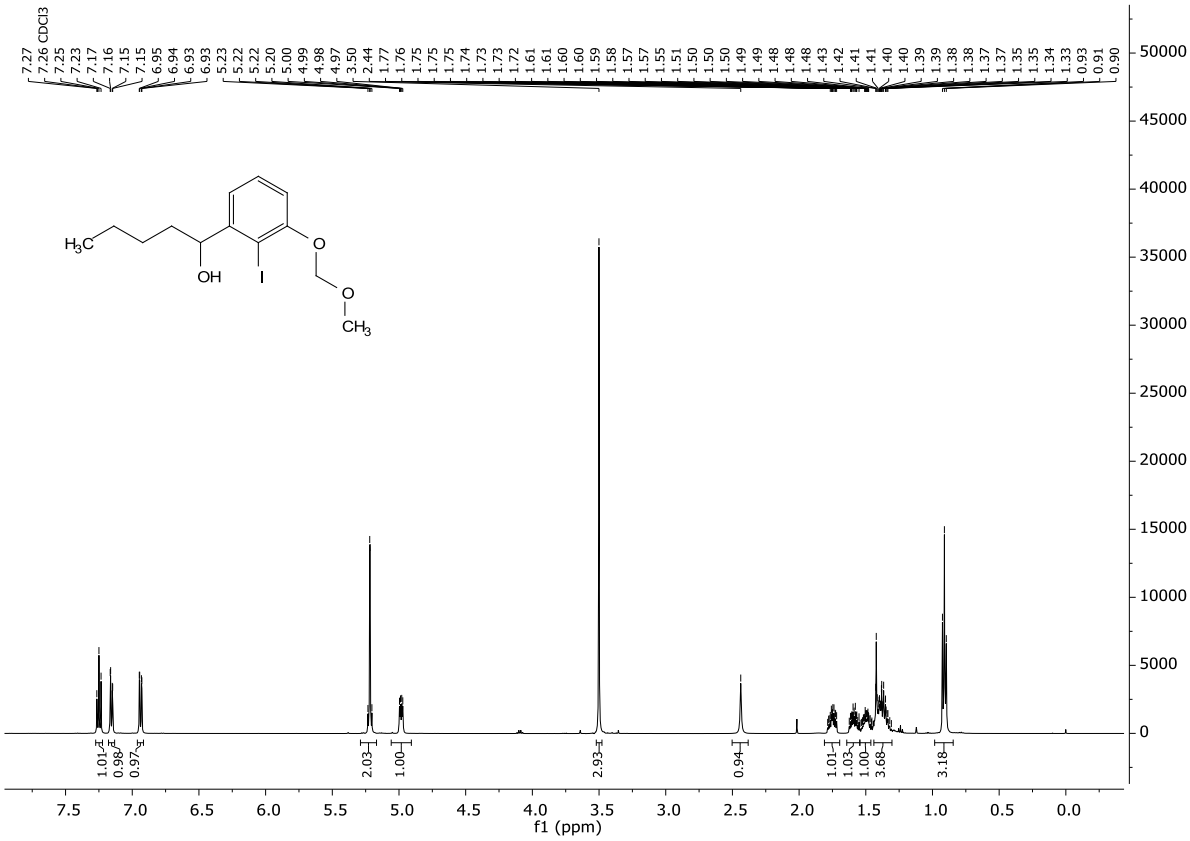


Abbildung 125 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-334** ($CDCl_3$, 500 MHz).

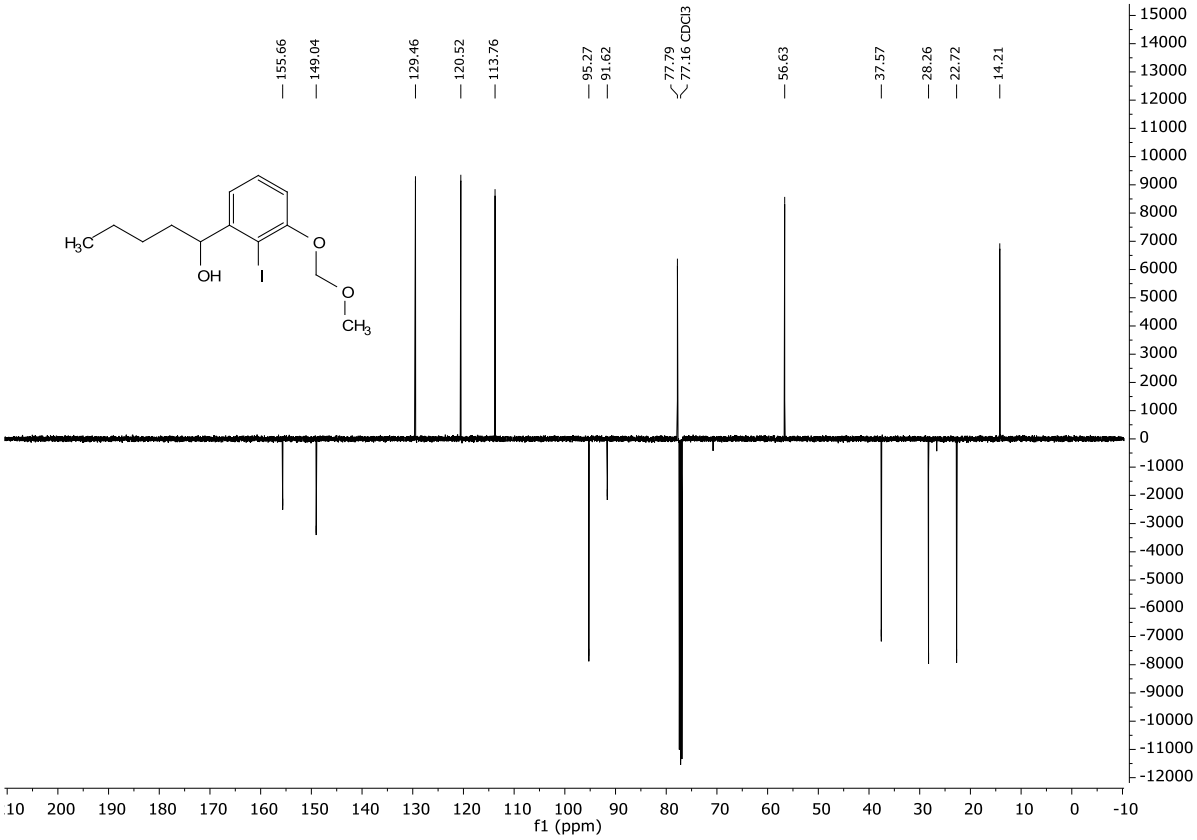


Abbildung 126 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-334** ($CDCl_3$, 125 MHz).

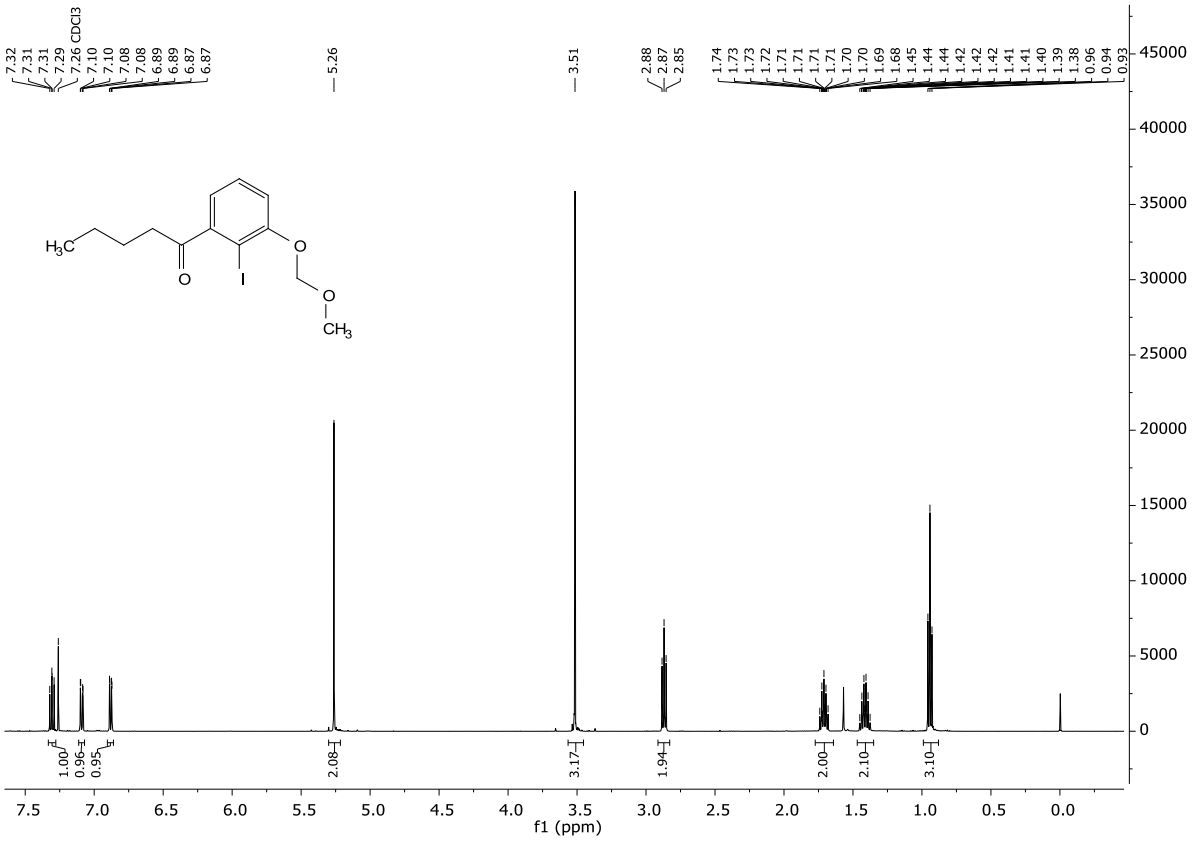


Abbildung 127 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **335** ($CDCl_3$, 500 MHz).

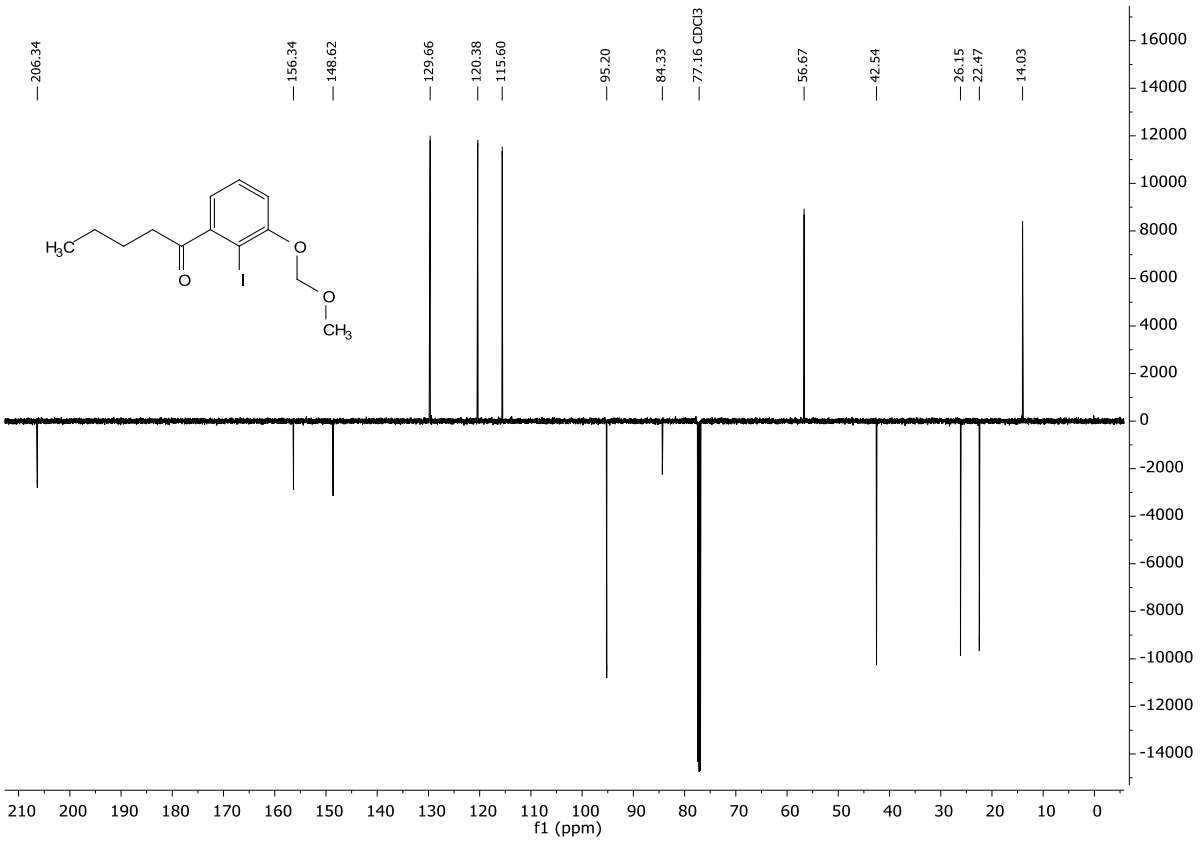


Abbildung 128 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **335** ($CDCl_3$, 125 MHz).

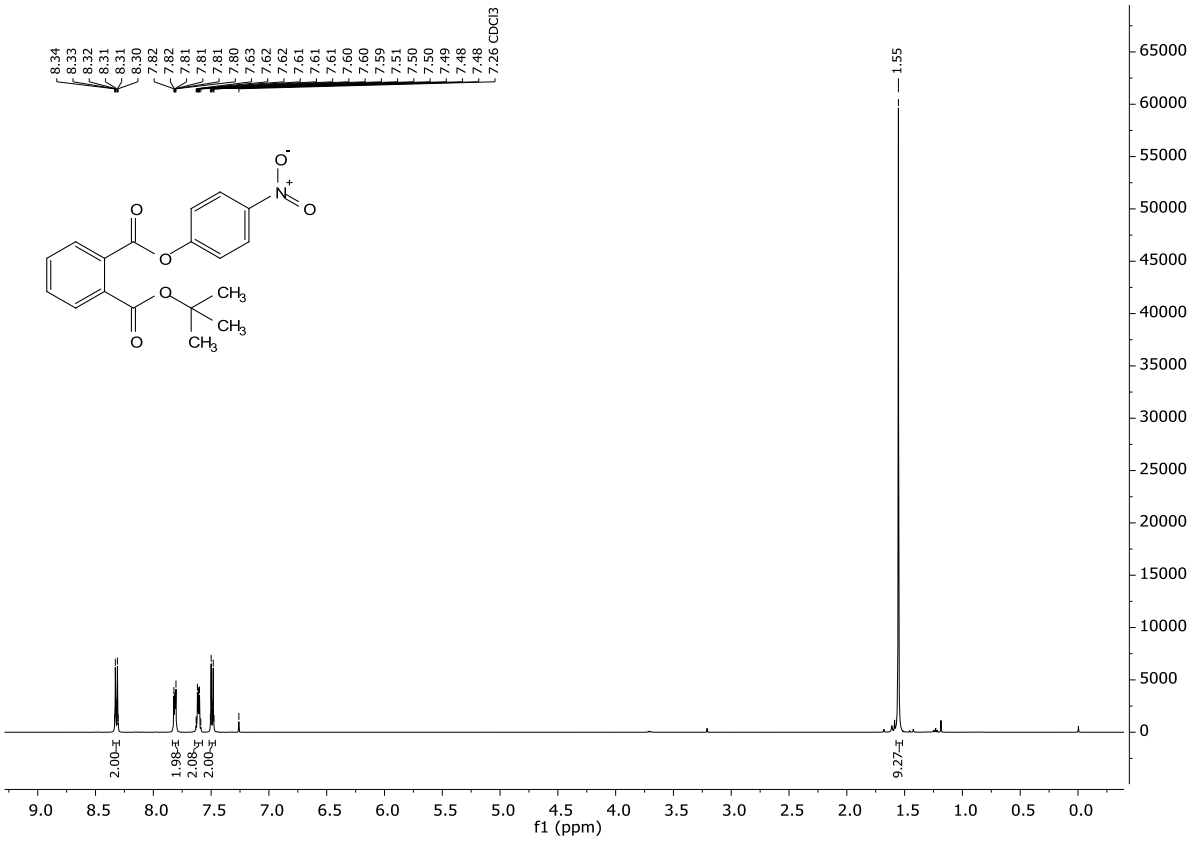


Abbildung 129 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **338** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

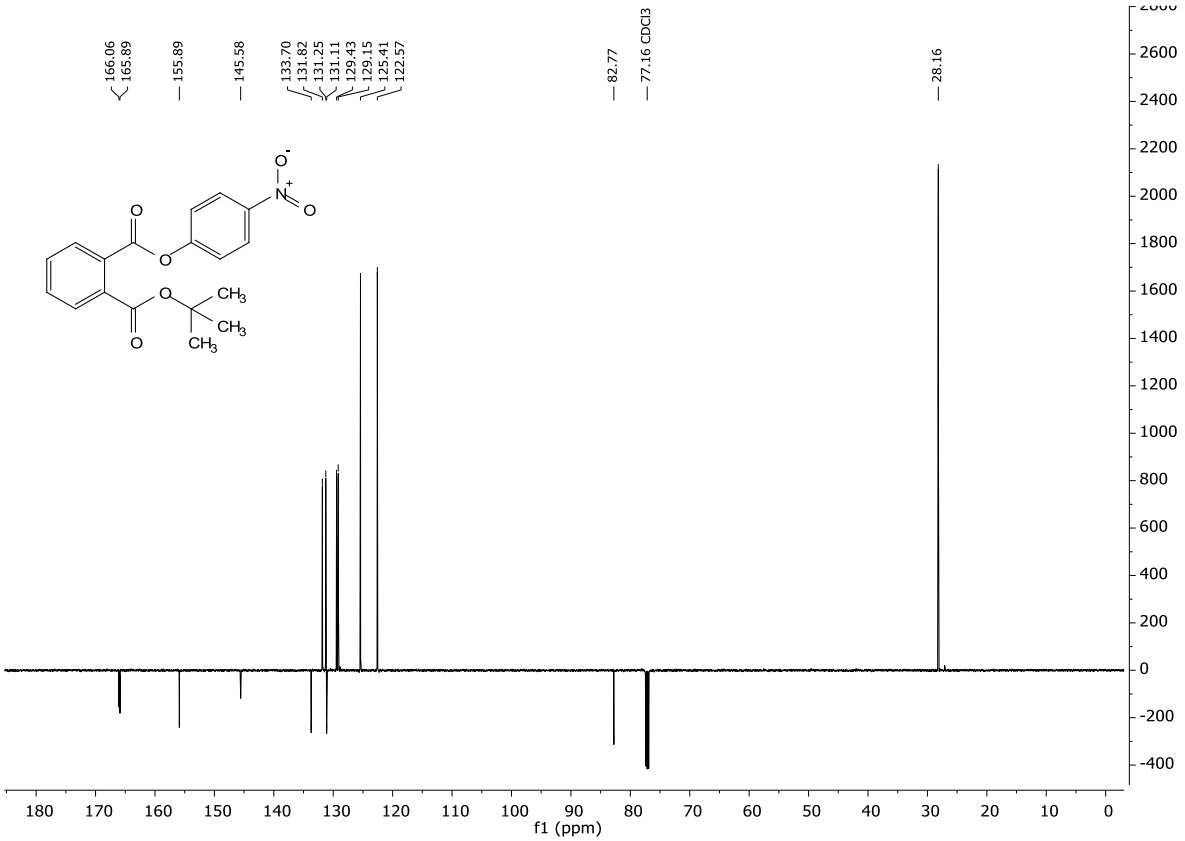


Abbildung 130 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **338** ($CDCl_3$, 125 MHz).

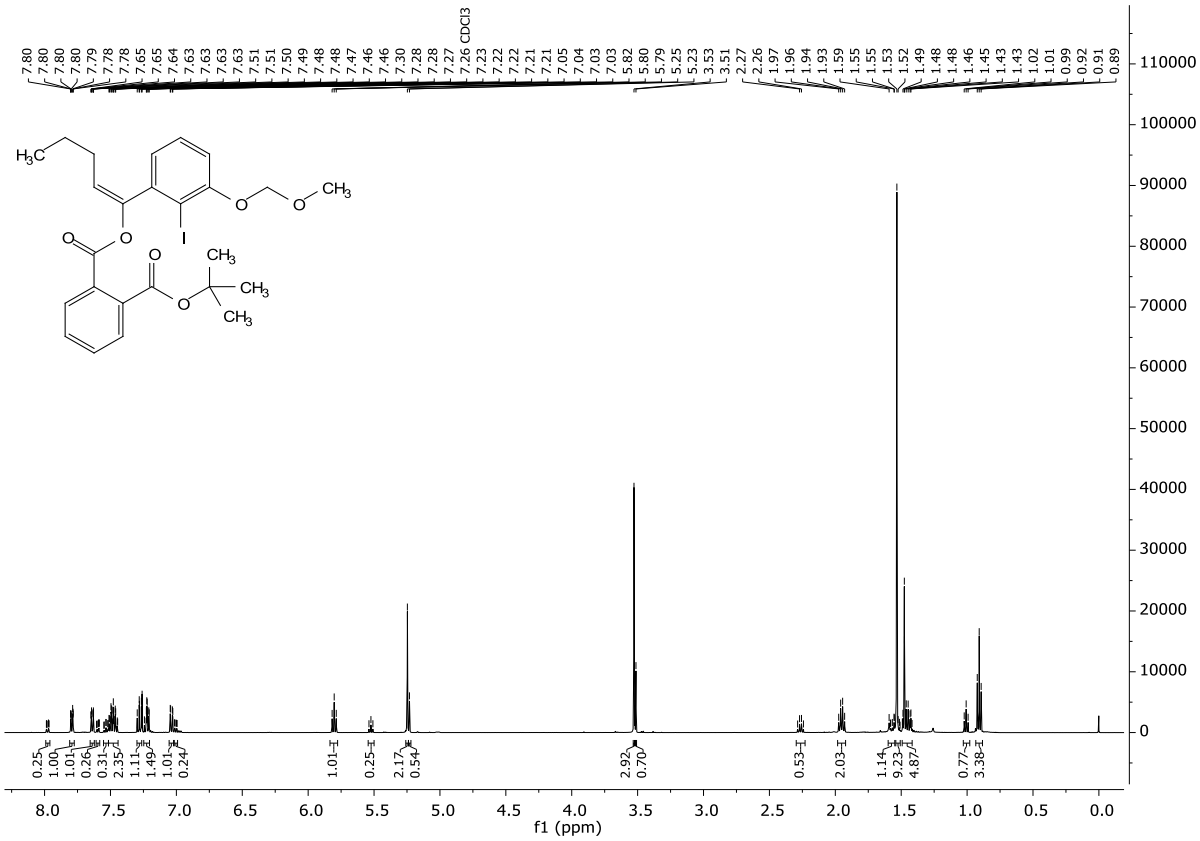


Abbildung 131 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***(E)*-339** ($CDCl_3$, 500 MHz).

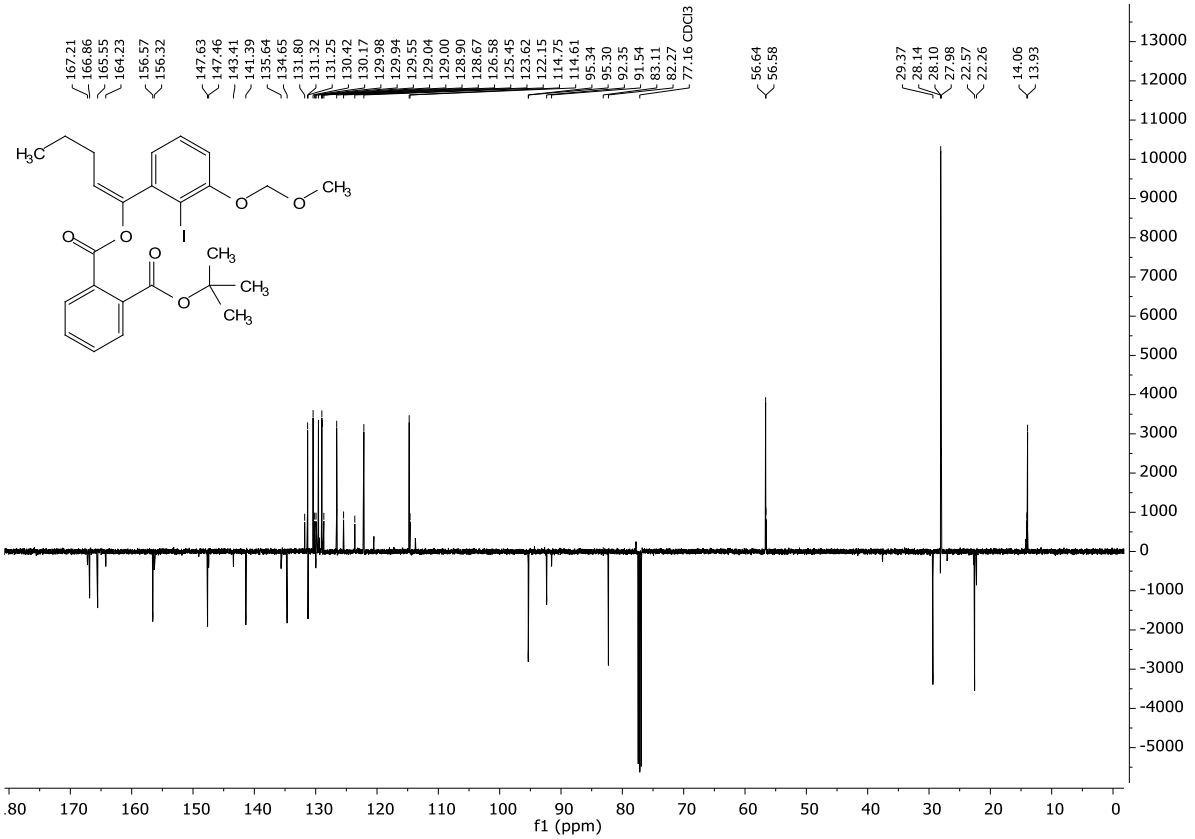


Abbildung 132 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **(*E*)-339** ($CDCl_3$, 125 MHz).

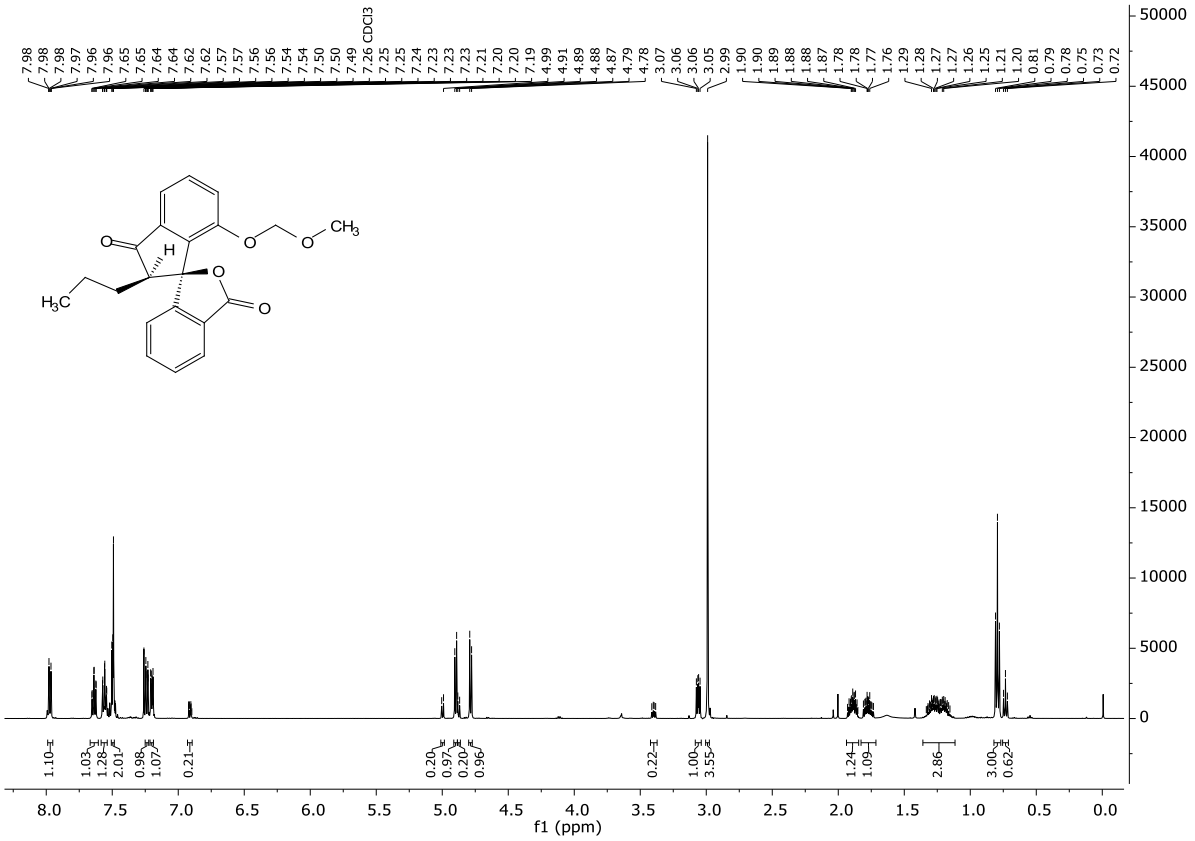


Abbildung 133 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-341** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

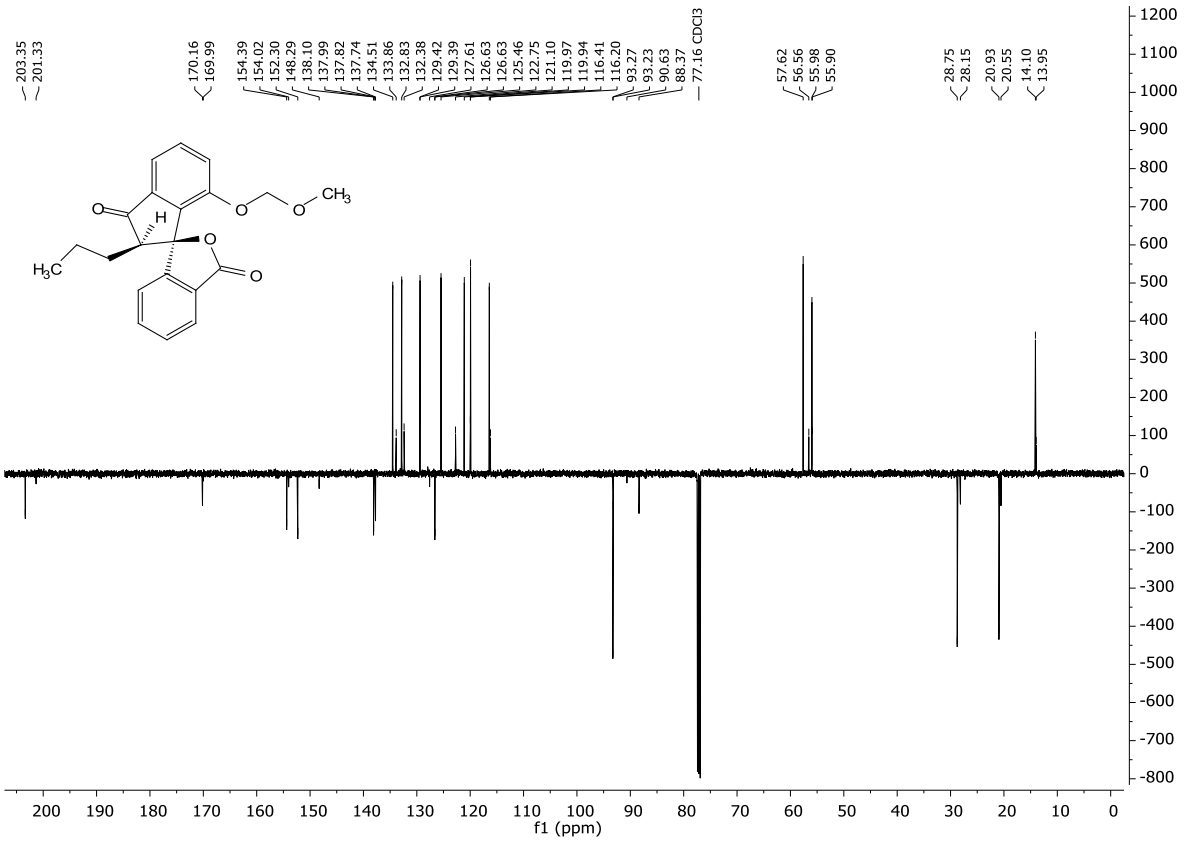


Abbildung 134 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-341** ($CDCl_3$, 125 MHz).

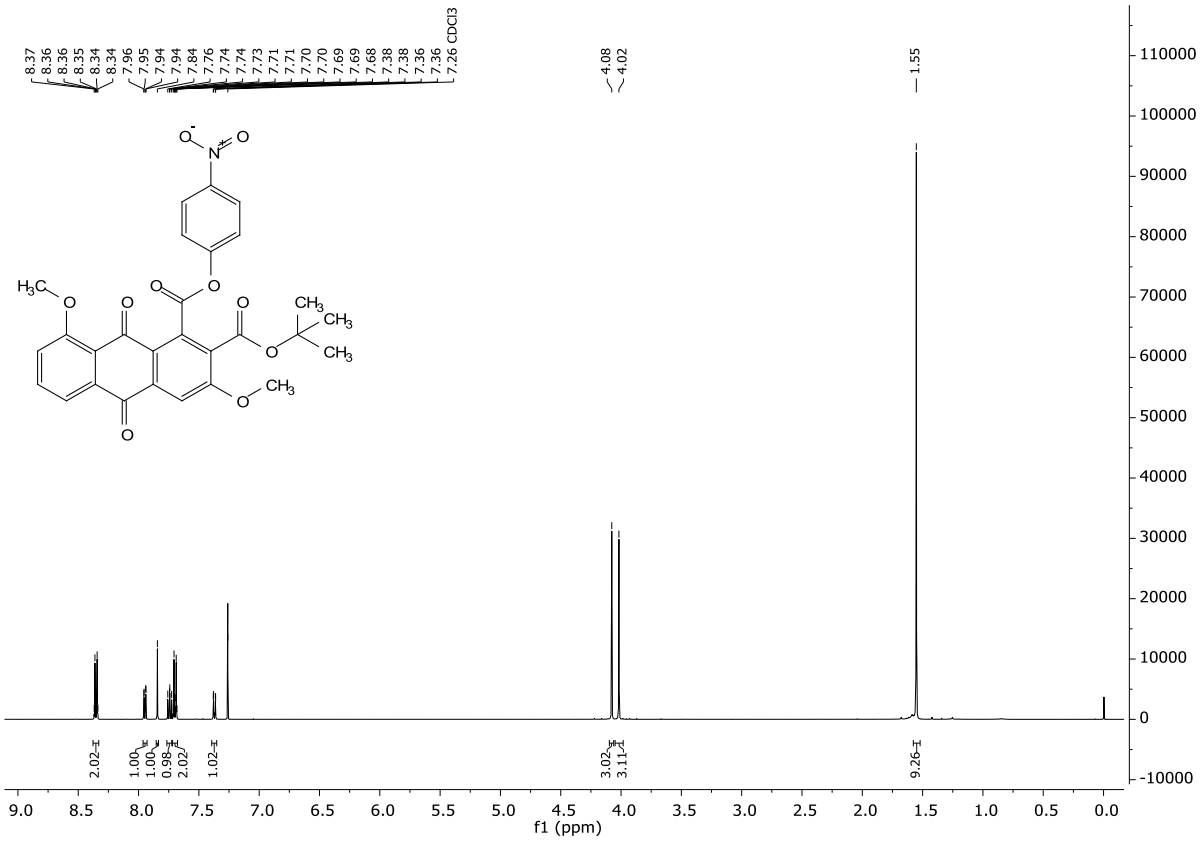


Abbildung 135 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **343** ($CDCl_3$, 500 MHz).

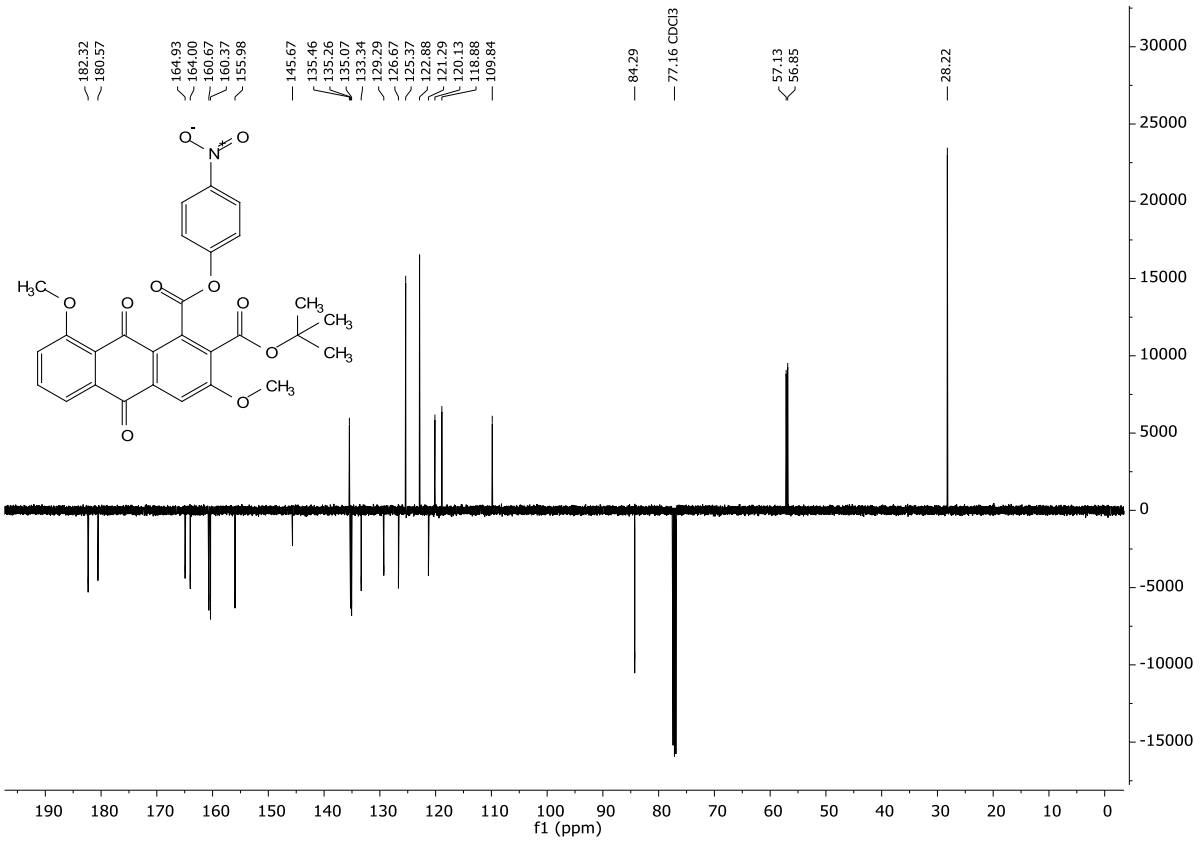


Abbildung 136 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **343** ($CDCl_3$, 125 MHz).

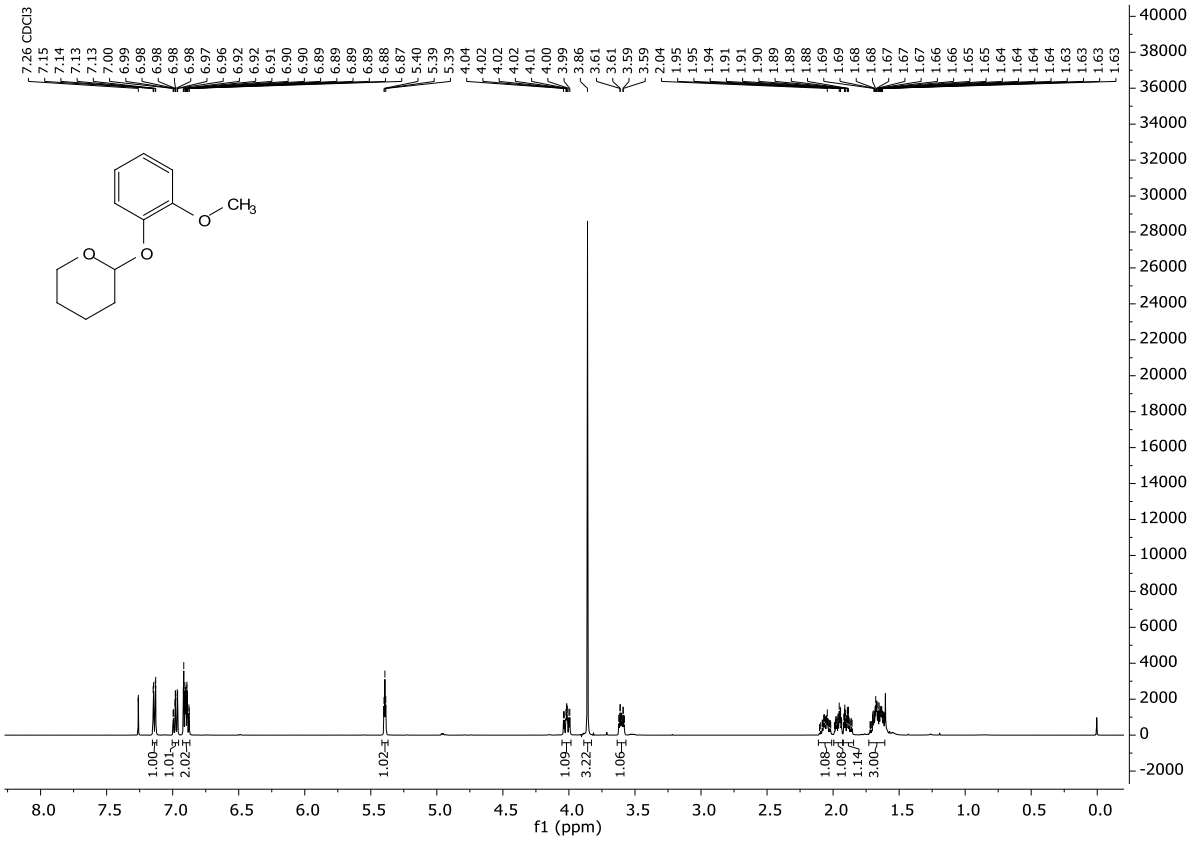


Abbildung 137 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **359** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

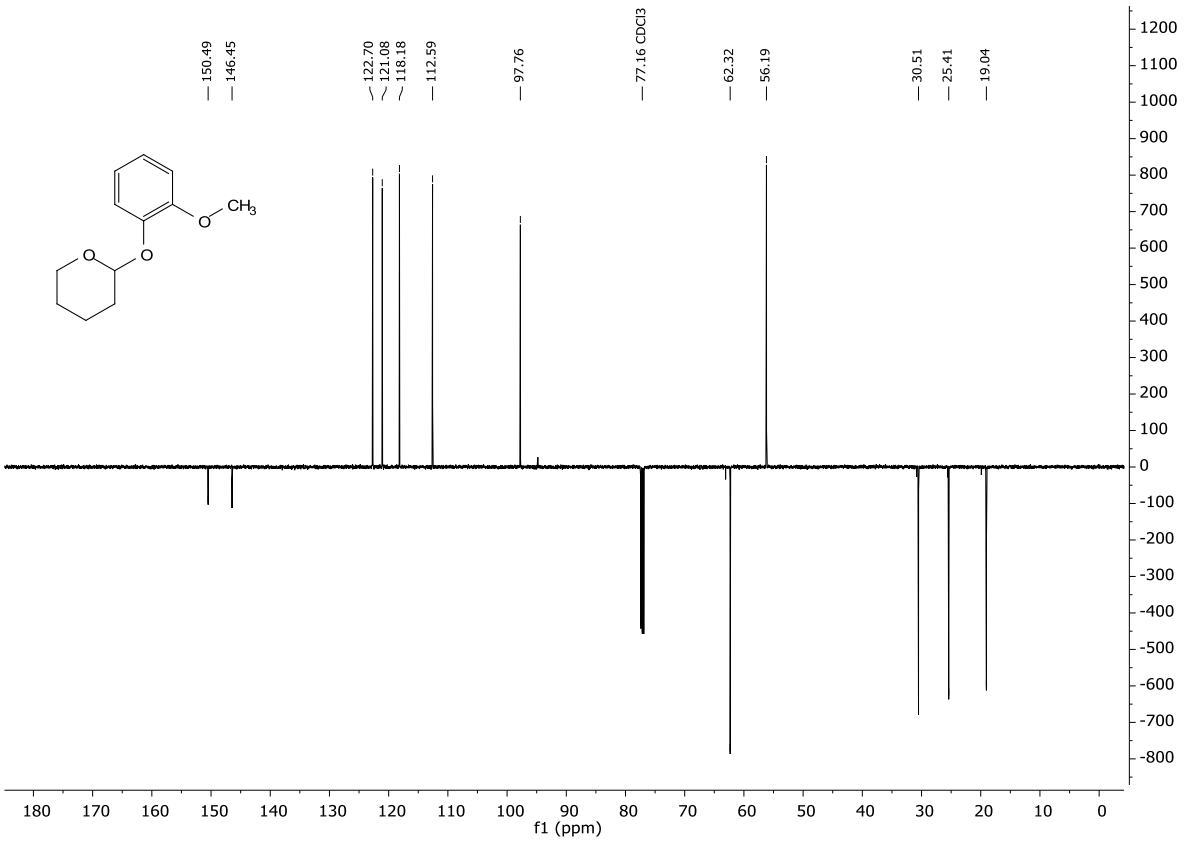


Abbildung 138 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **359** ($CDCl_3$, 125 MHz).

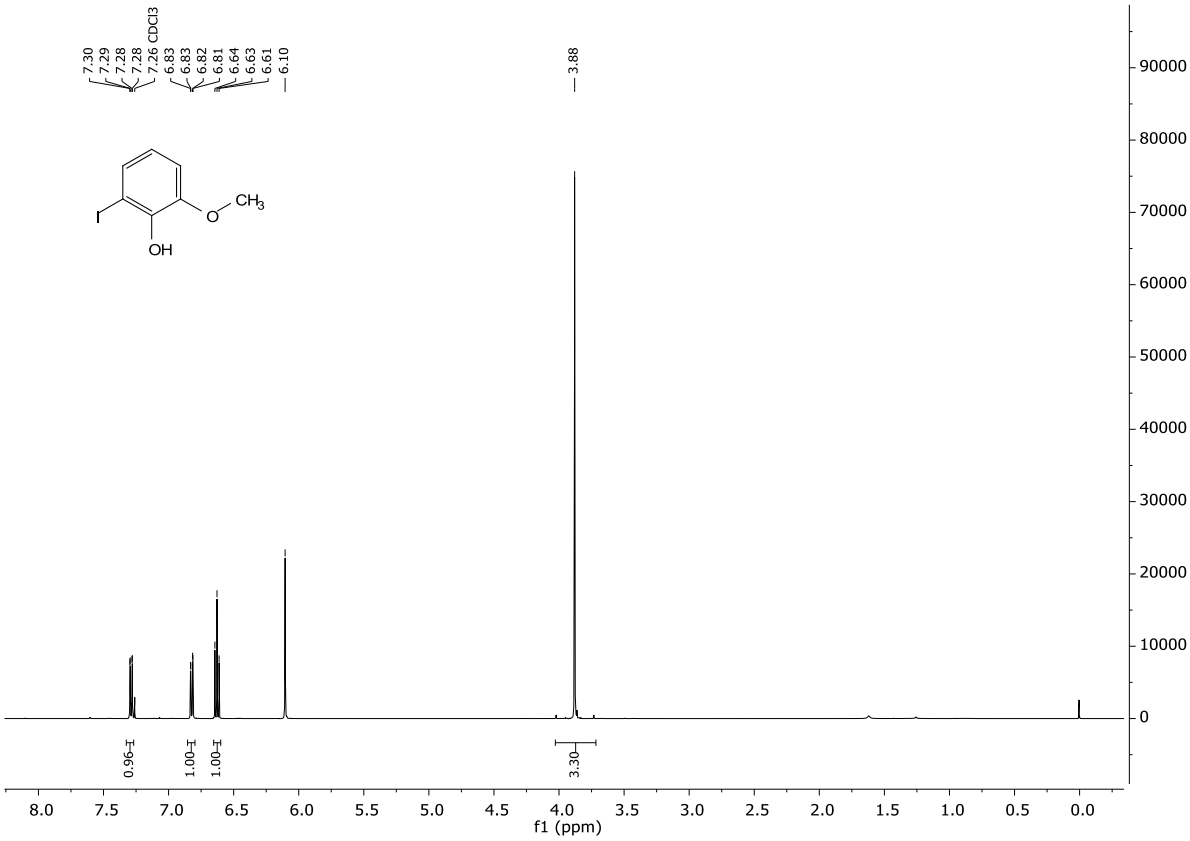


Abbildung 139 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **360** ($CDCl_3$, 500 MHz).

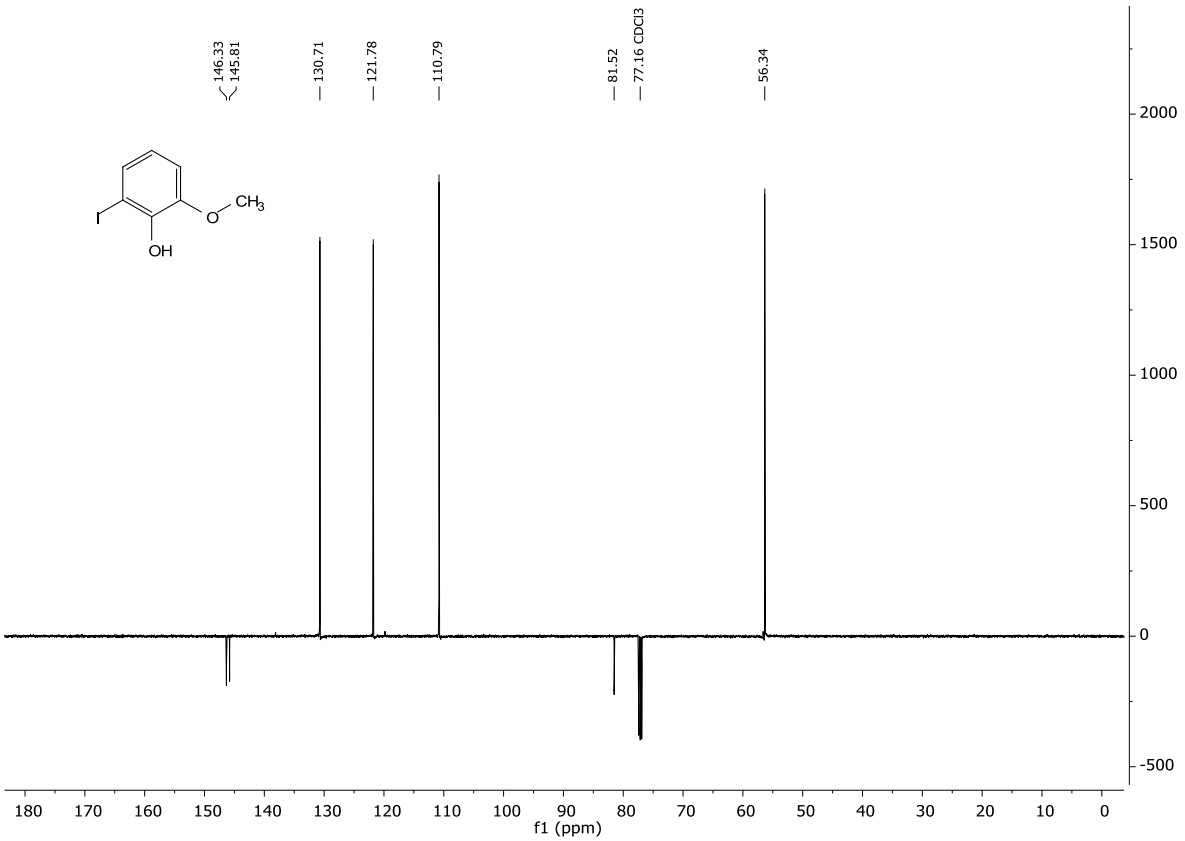


Abbildung 140 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **360** ($CDCl_3$, 125 MHz).

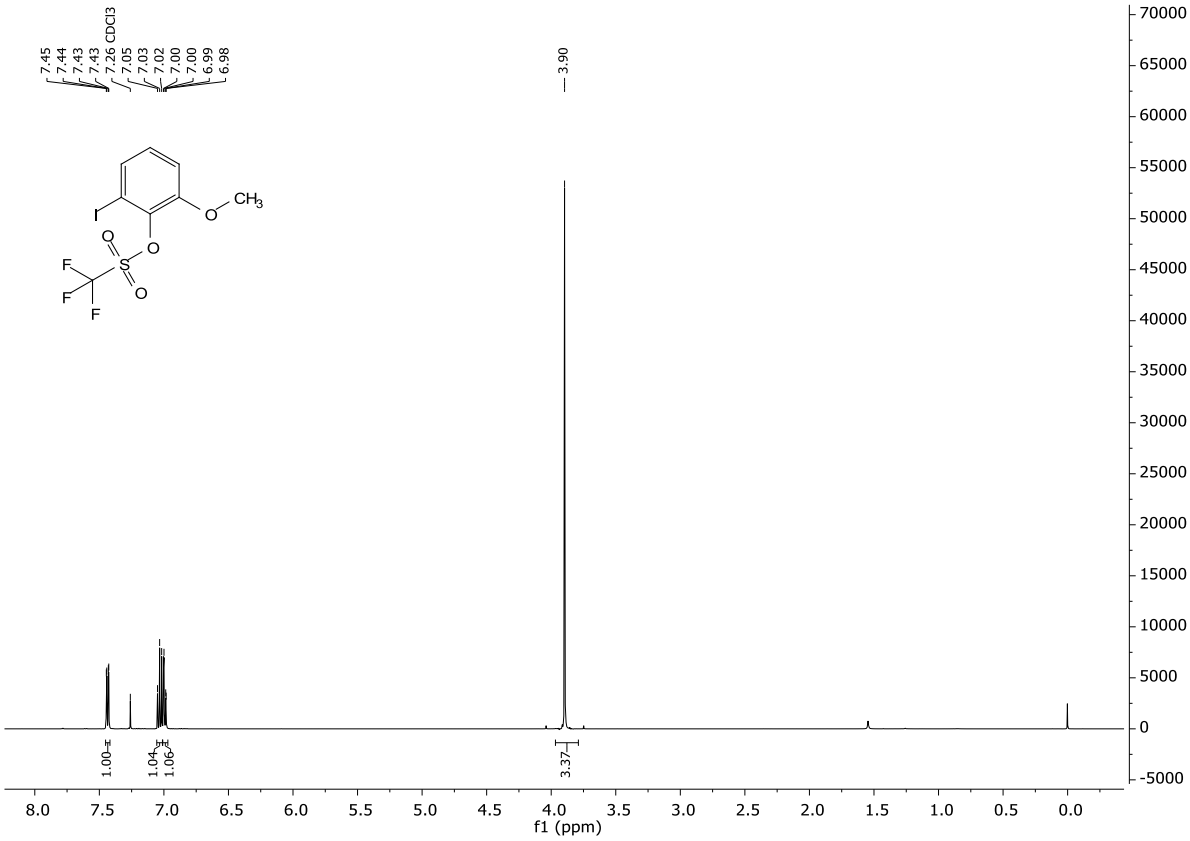


Abbildung 141 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **361** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

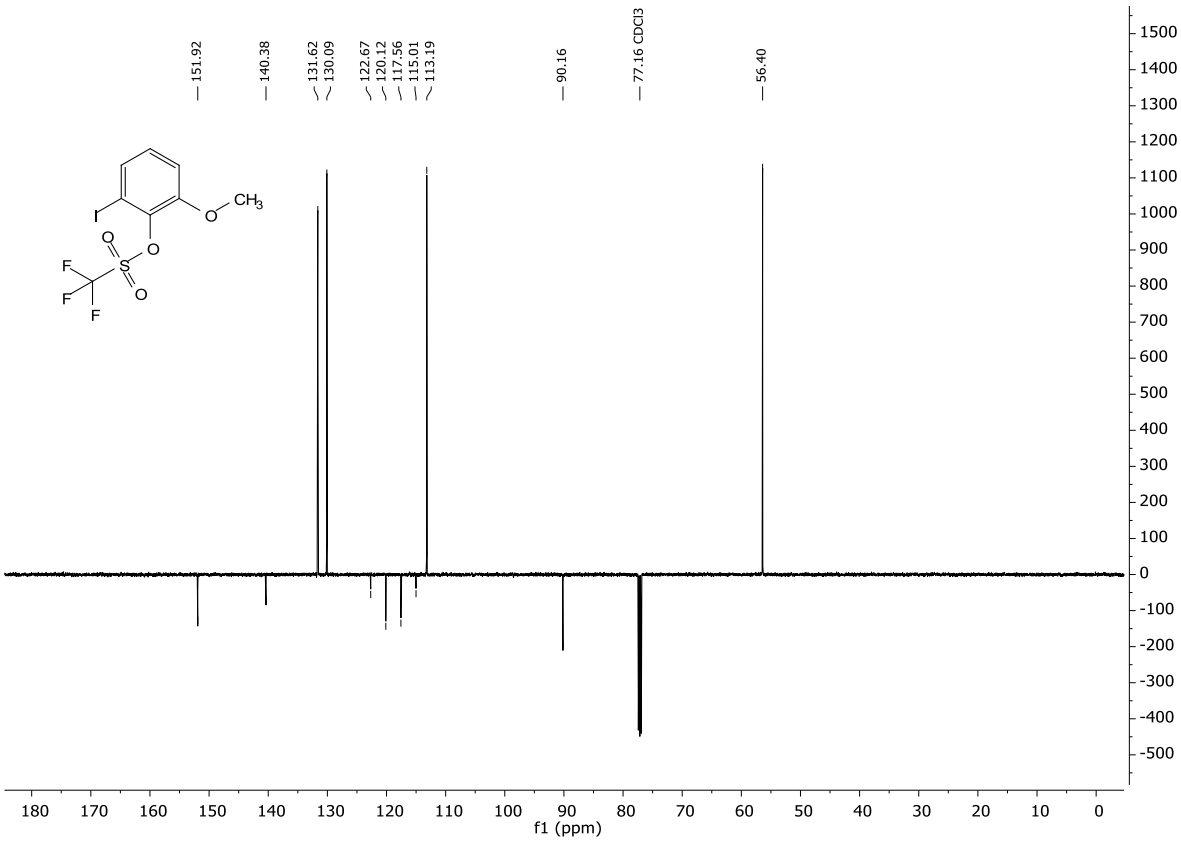


Abbildung 142 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **361** ($CDCl_3$, 125 MHz).

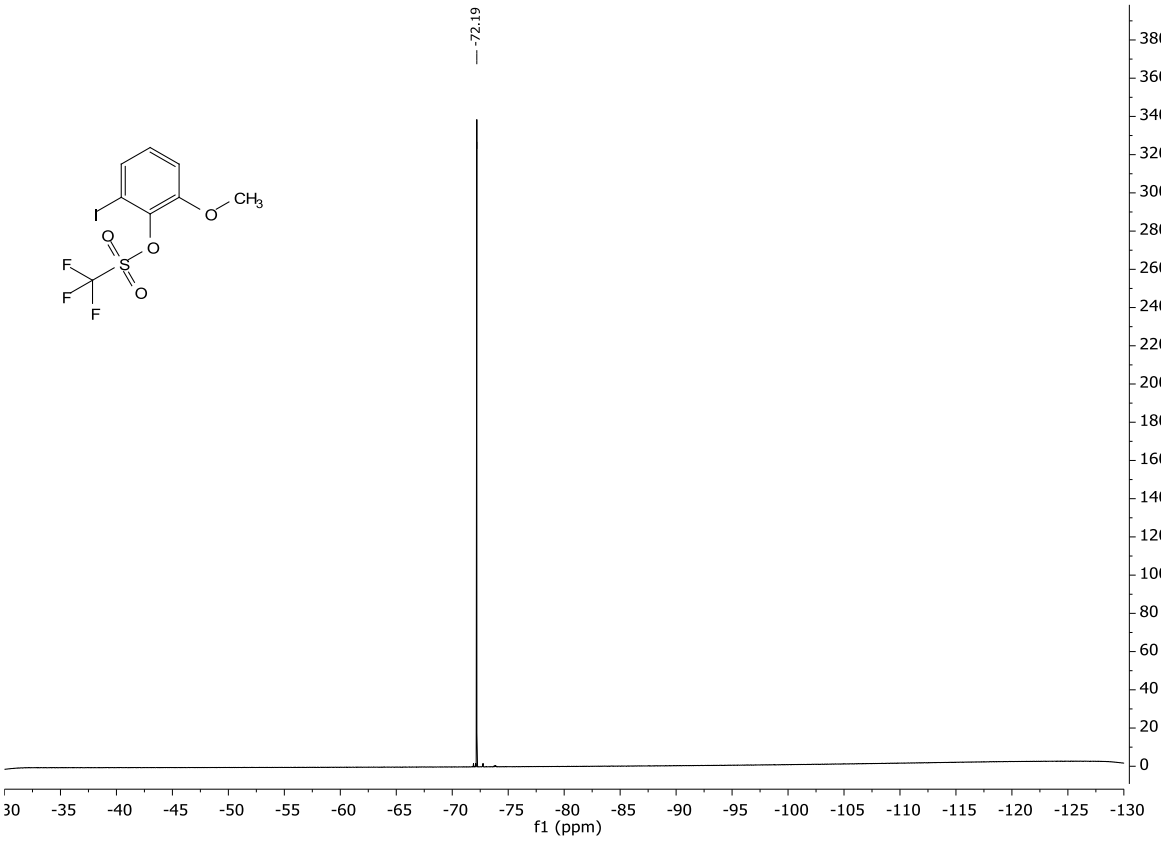


Abbildung 143 ^{19}F-NMR Spektrum der Verbindung **361** ($CDCl_3$, 376 MHz).

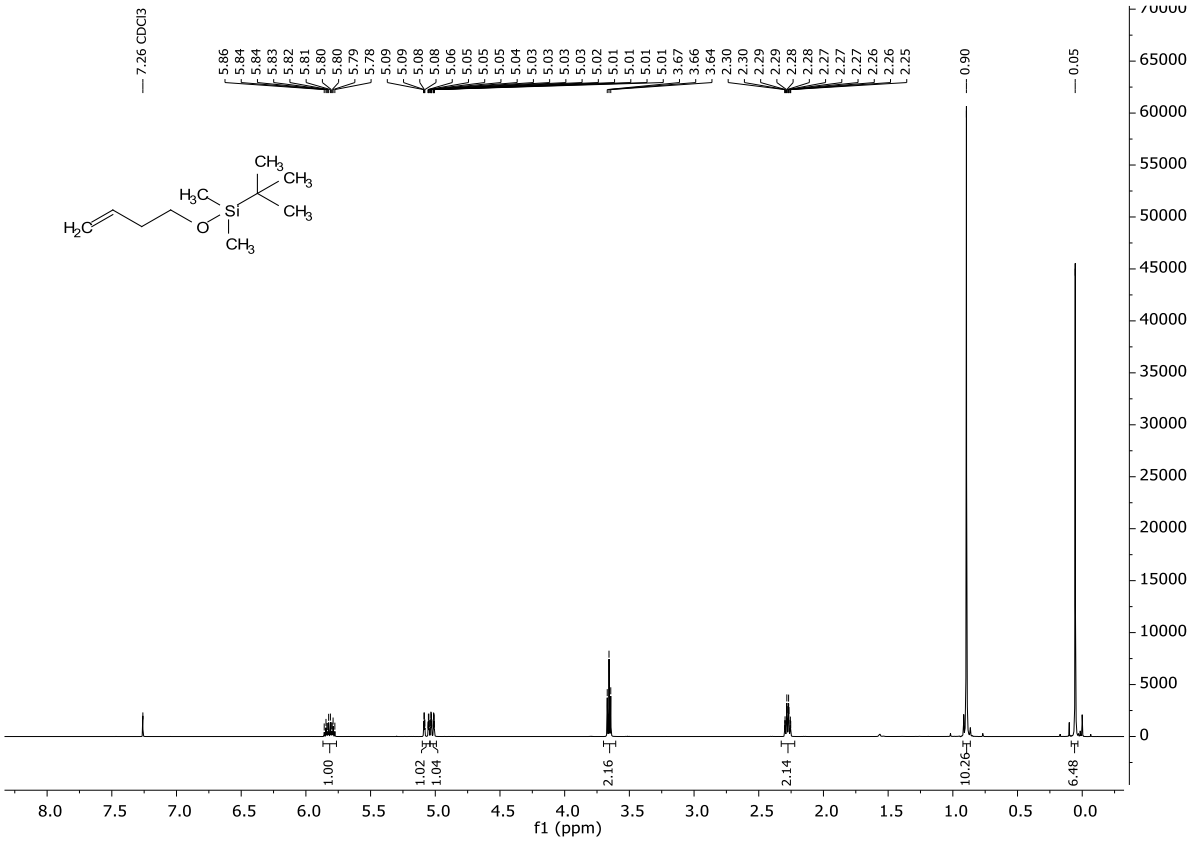


Abbildung 144 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **354** ($CDCl_3$, 500 MHz).

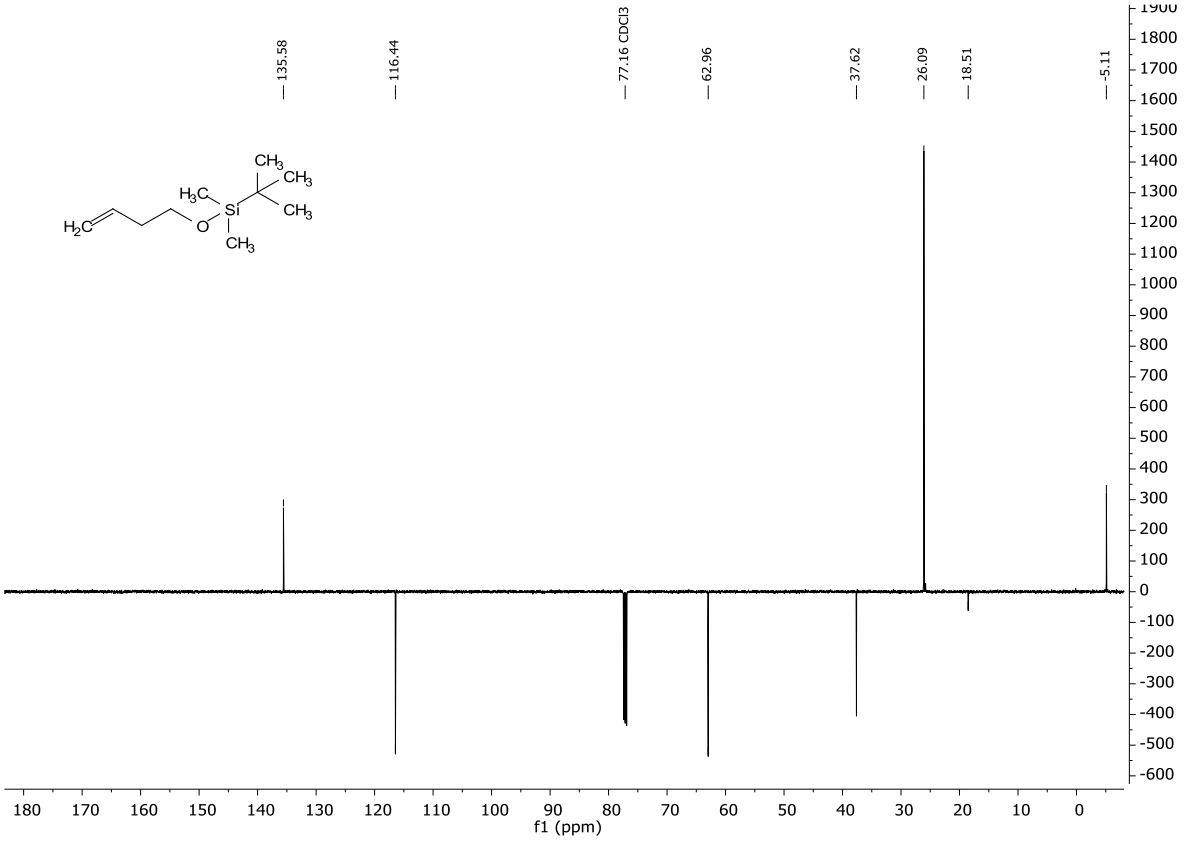


Abbildung 145 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **354** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

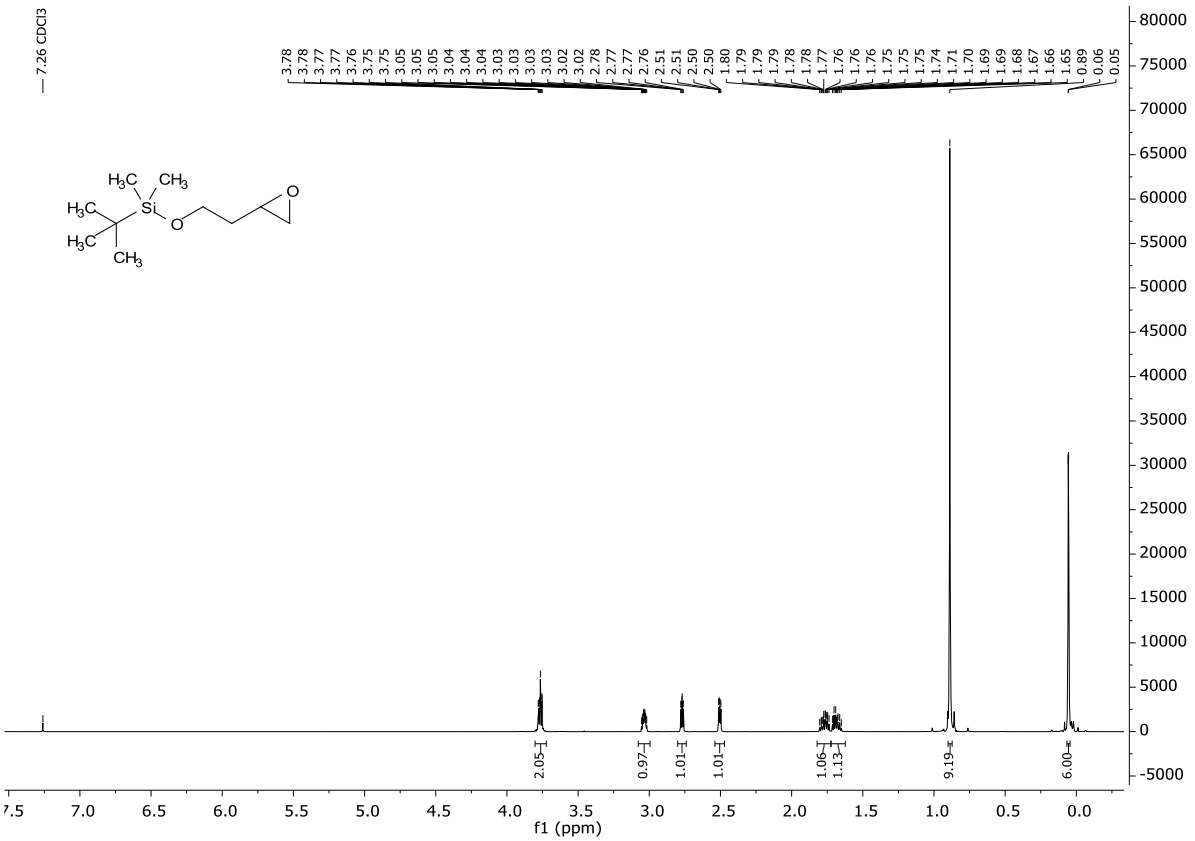


Abbildung 146 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-355** ($CDCl_3$, 500 MHz).

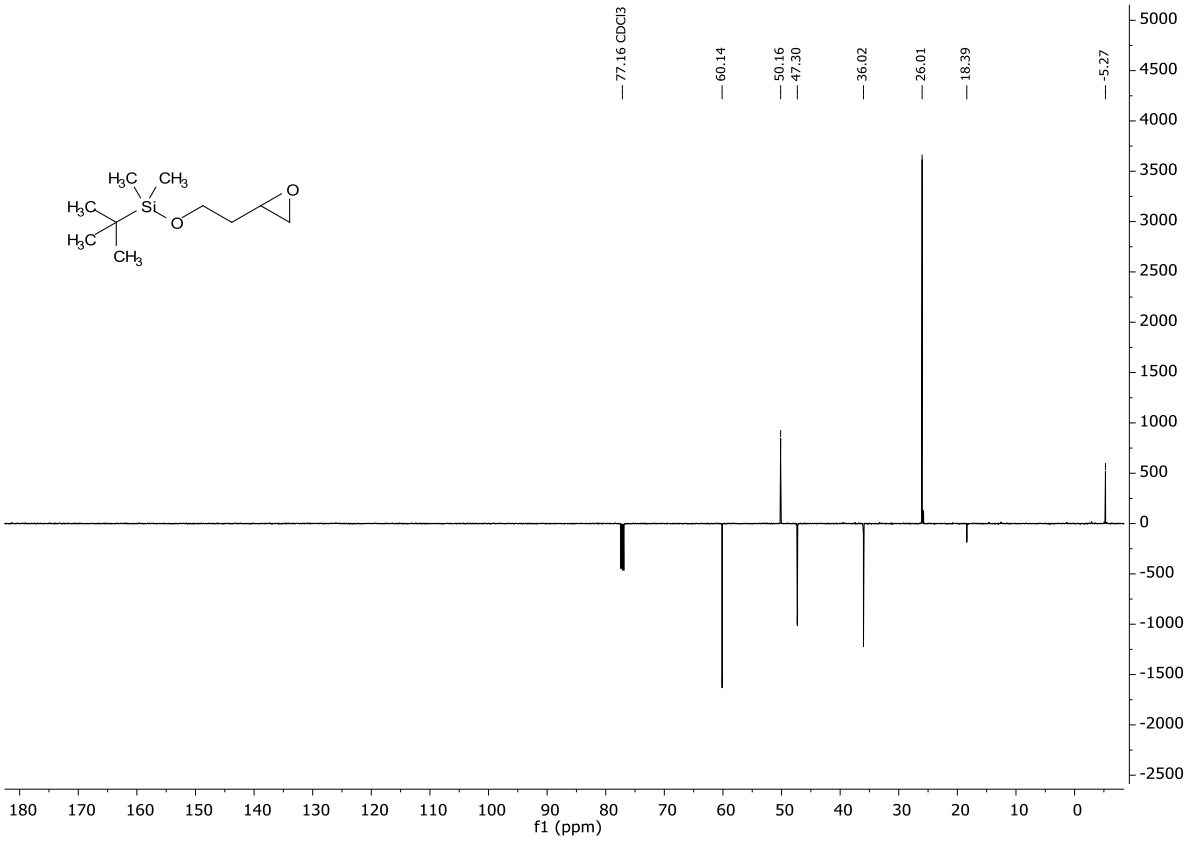


Abbildung 147 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-355** ($CDCl_3$, 125 MHz).

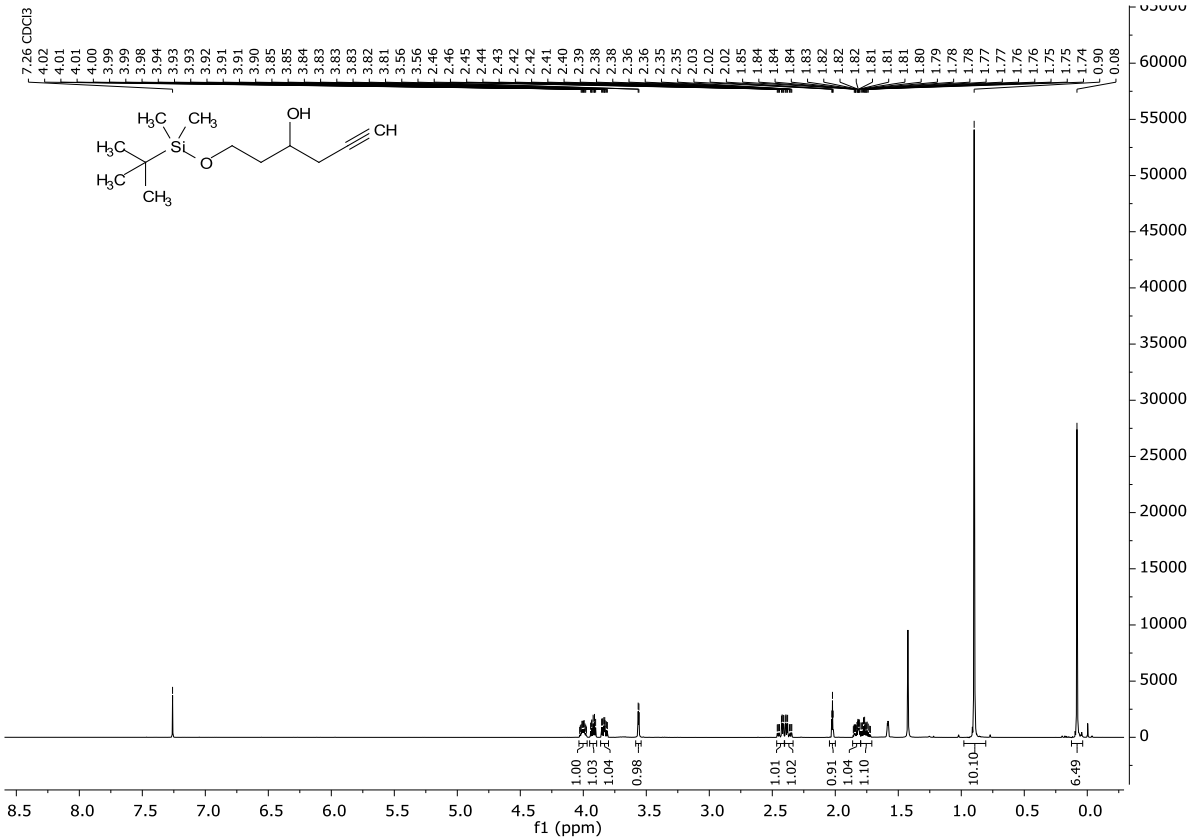


Abbildung 148 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-356** ($CDCl_3$, 500 MHz).

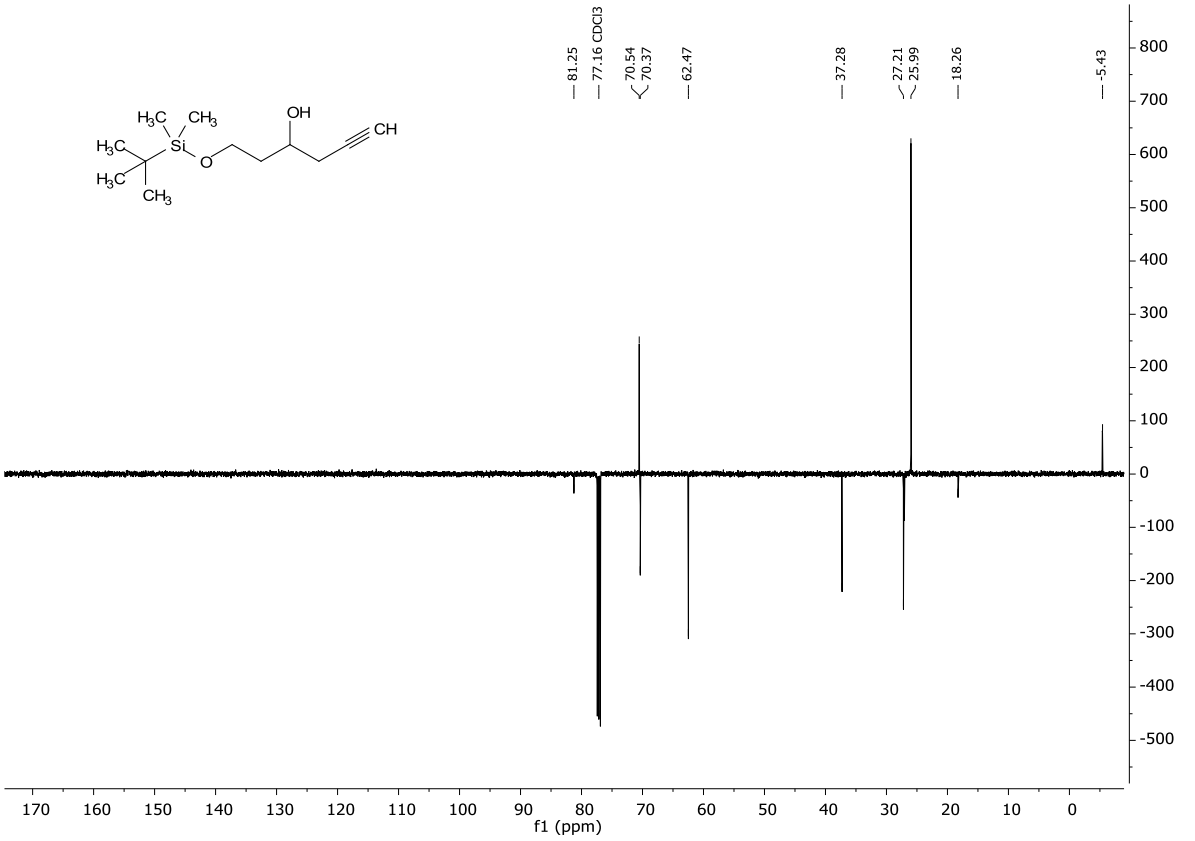


Abbildung 149 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-356** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.4 NMR-Spektren

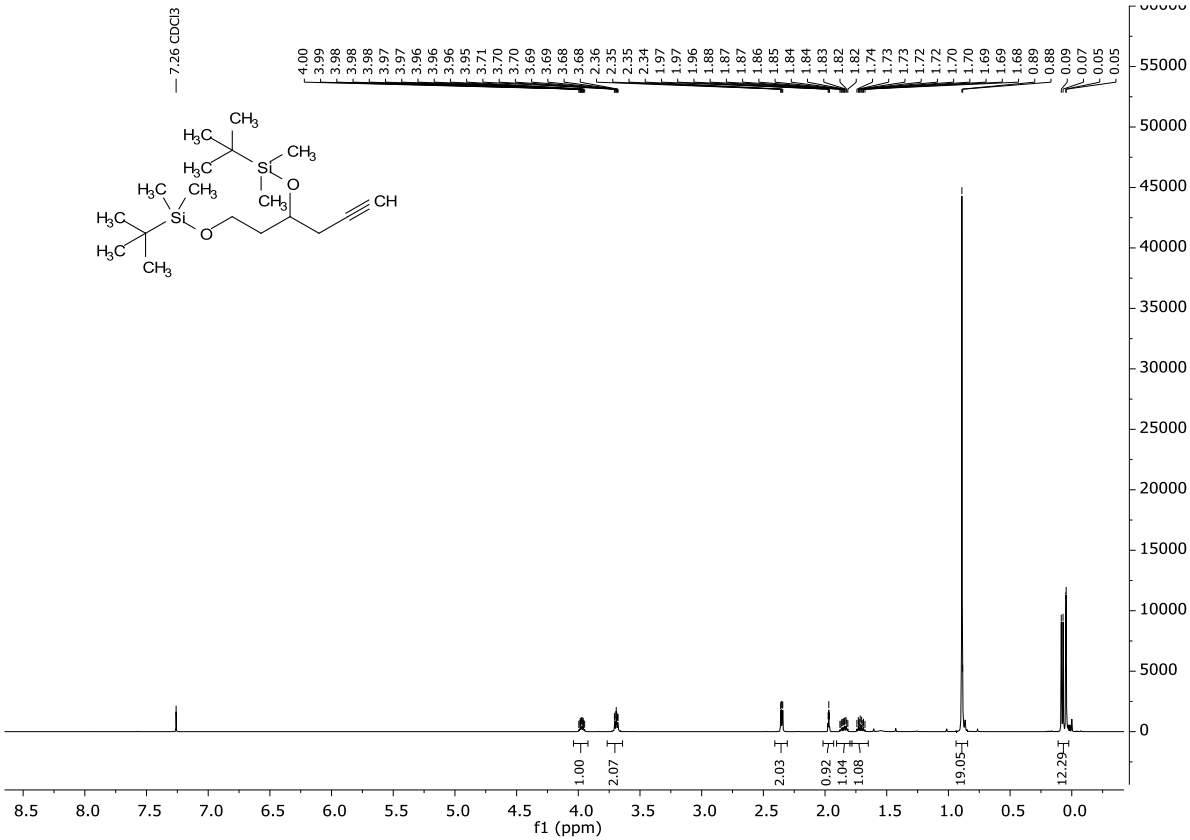


Abbildung 150 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-357** ($CDCl_3$, 500 MHz).

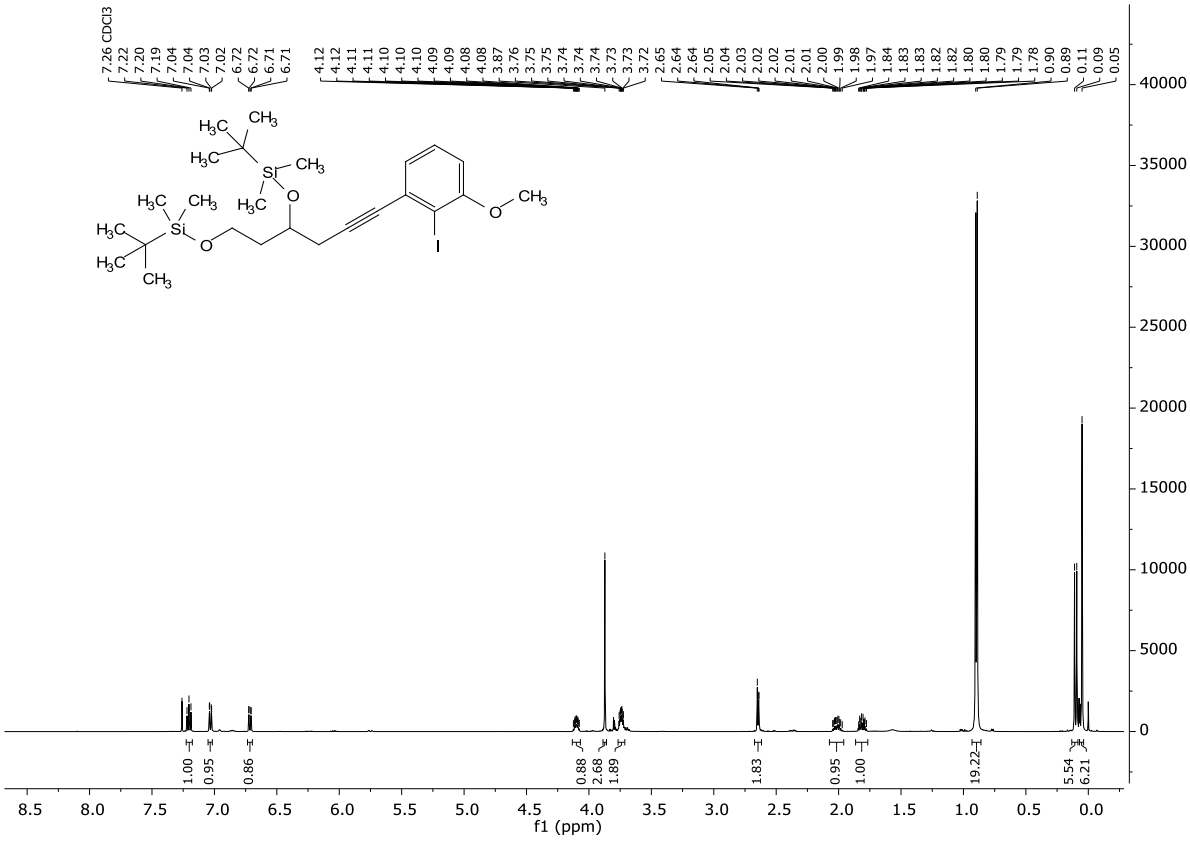


Abbildung 151 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-350a** ($CDCl_3$, 500 MHz).

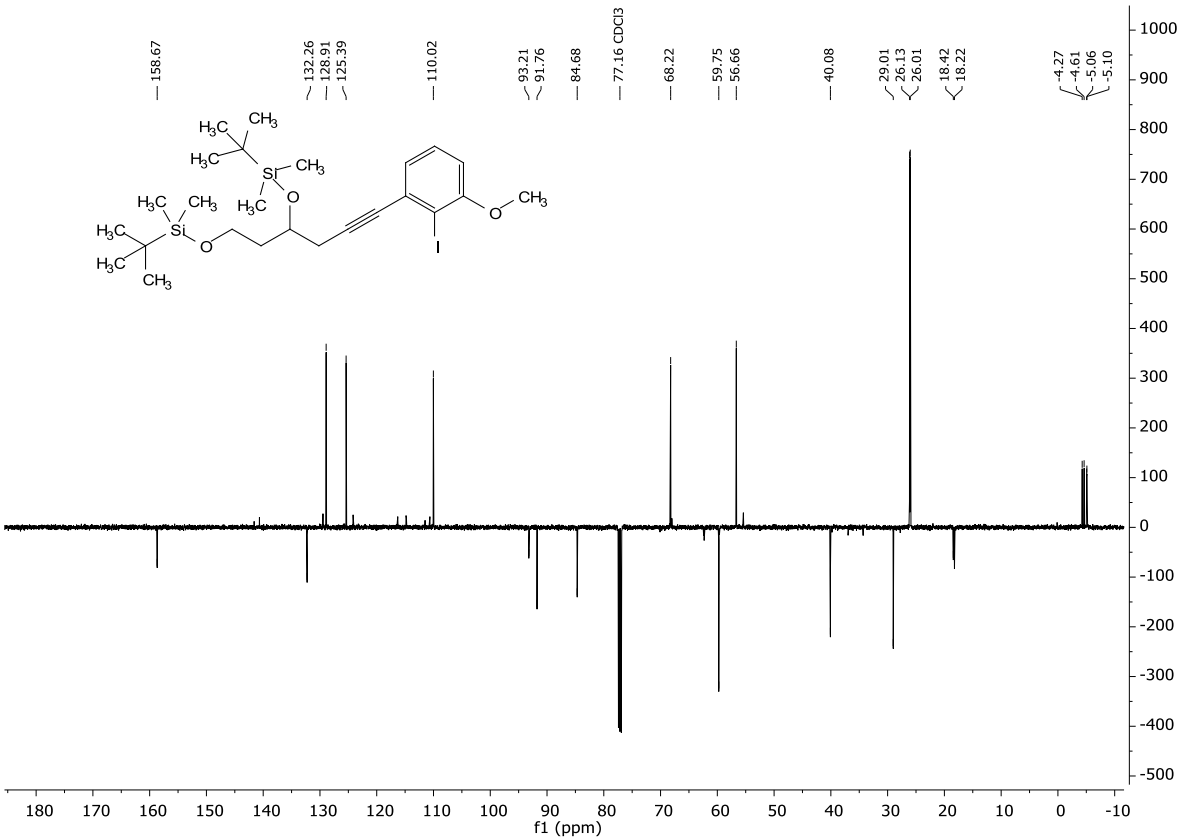


Abbildung 152 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-350a** ($CDCl_3$, 125 MHz).

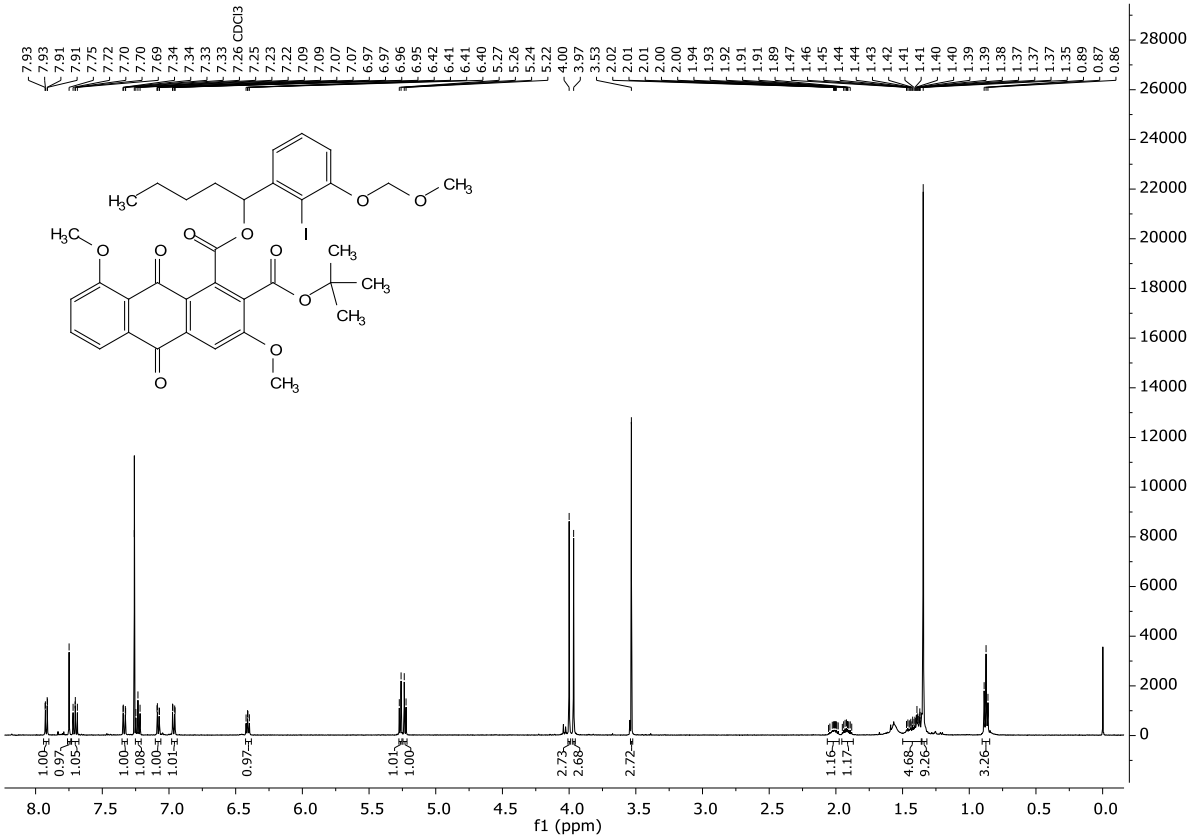


Abbildung 153 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-367** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

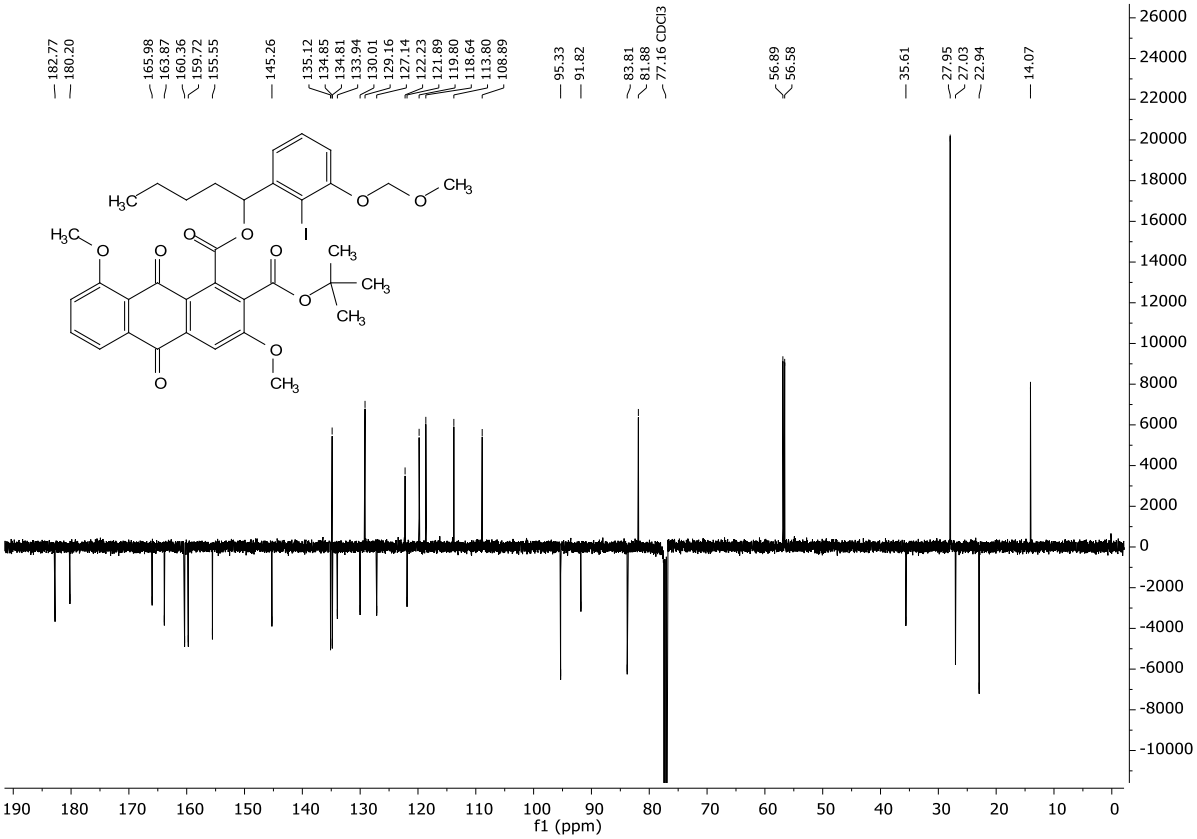


Abbildung 154 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-367** ($CDCl_3$, 125 MHz).

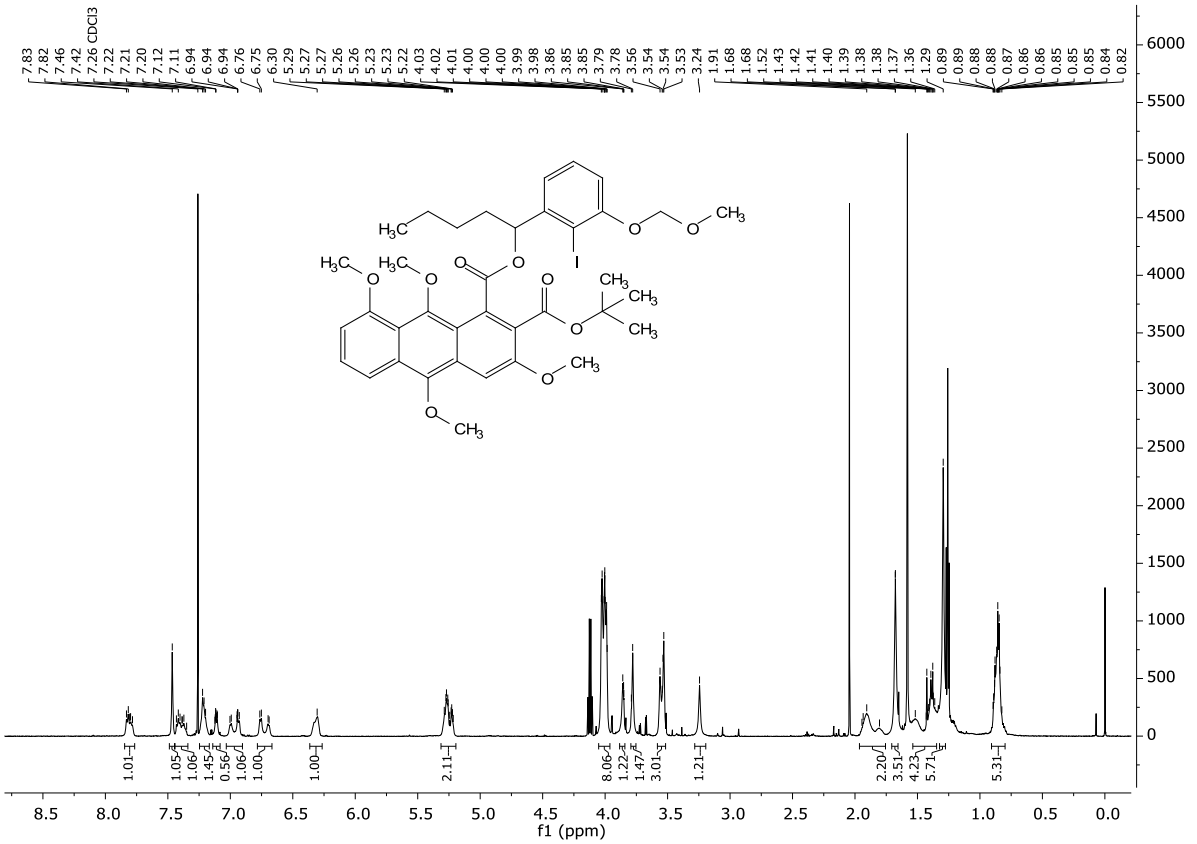


Abbildung 155 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-368** ($CDCl_3$, 600 MHz).

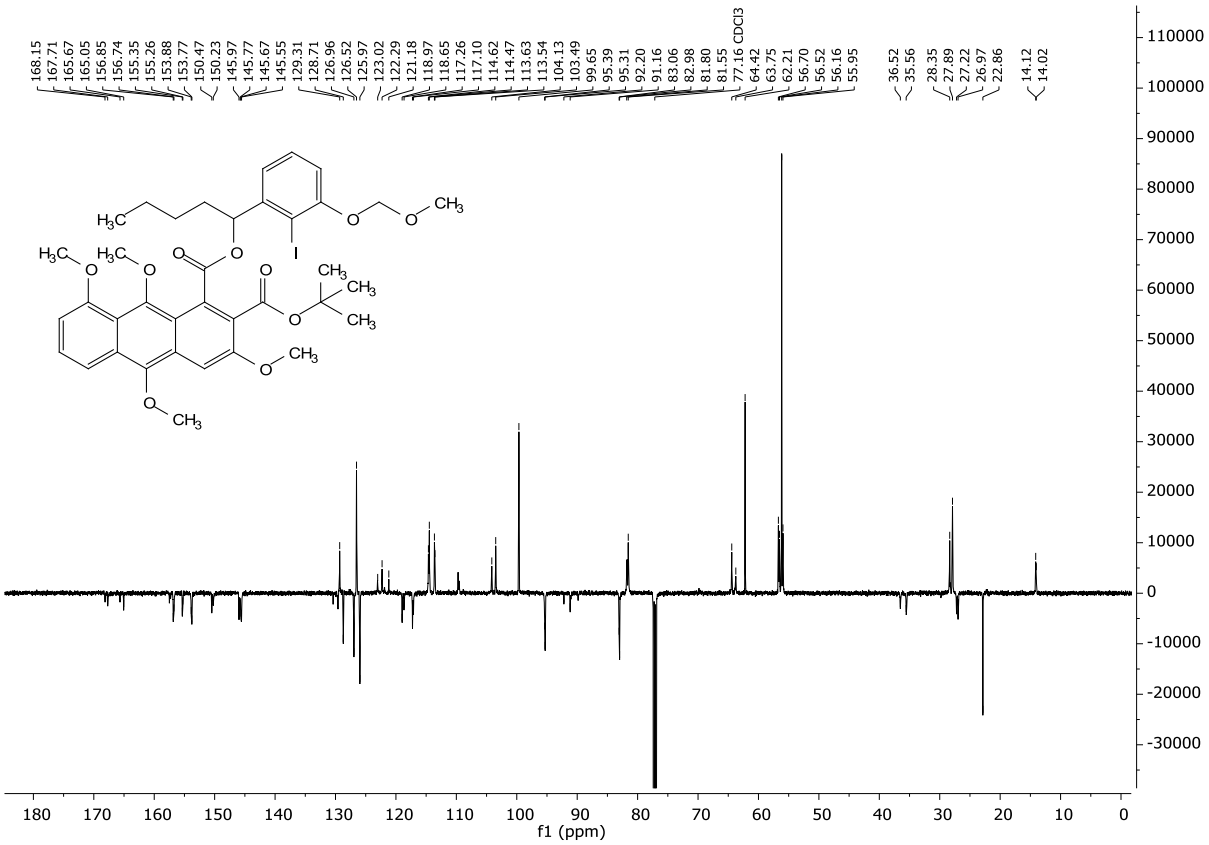


Abbildung 156 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-368** ($CDCl_3$, 150 MHz).

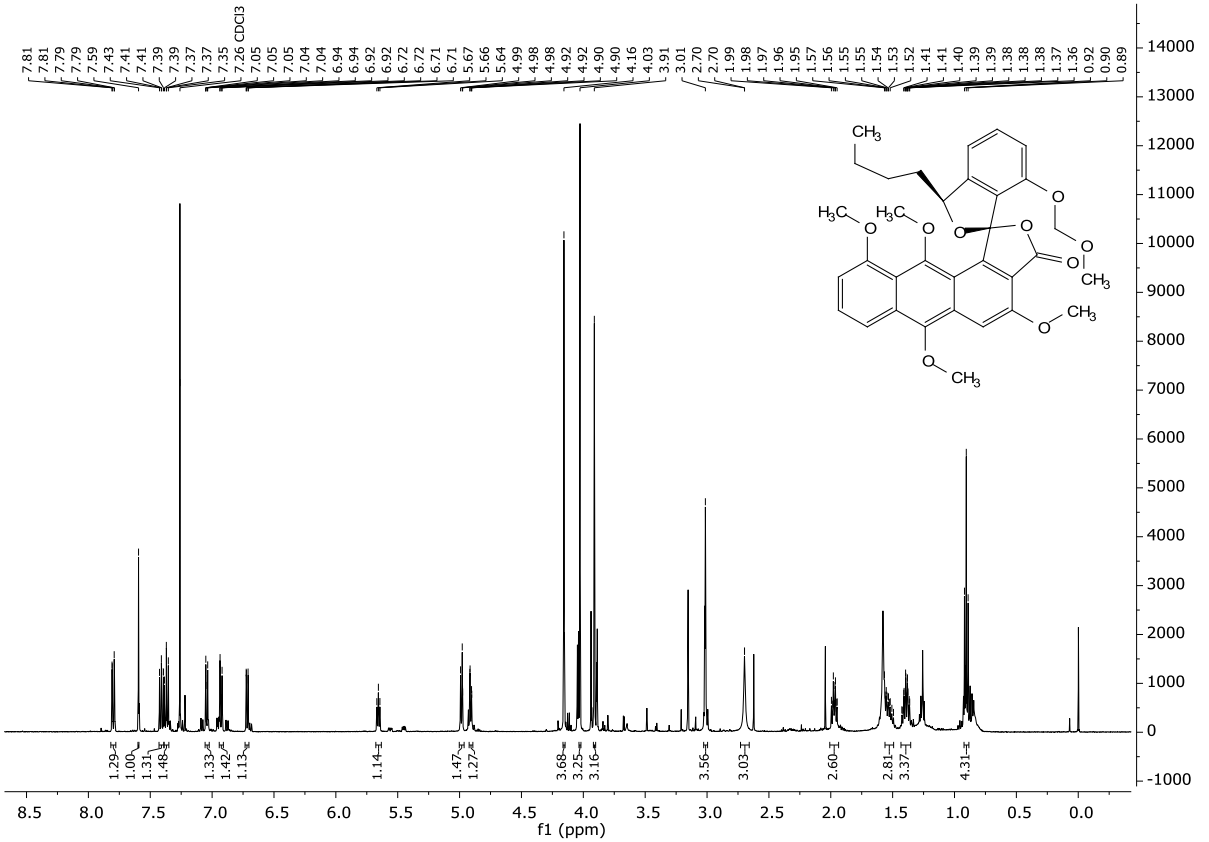


Abbildung 157 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-365a** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

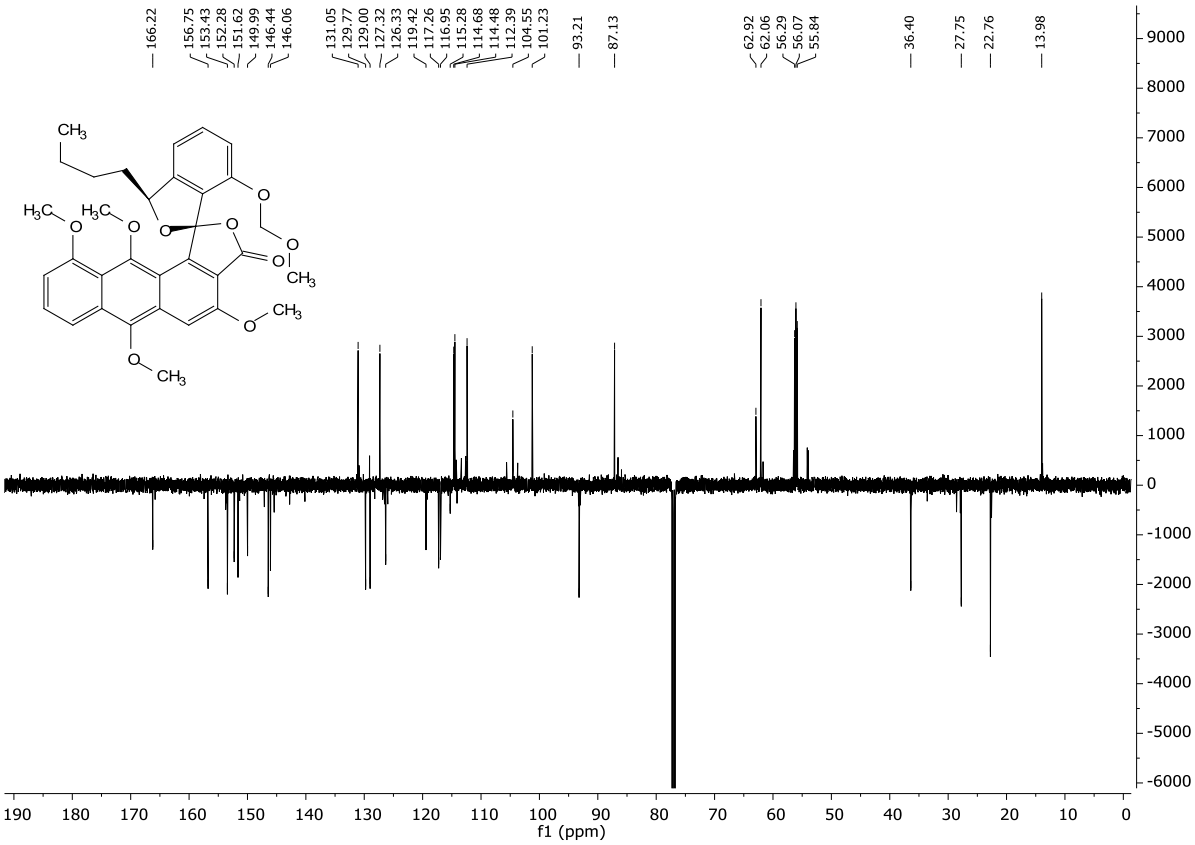


Abbildung 158 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-365a** ($CDCl_3$, 125 MHz).

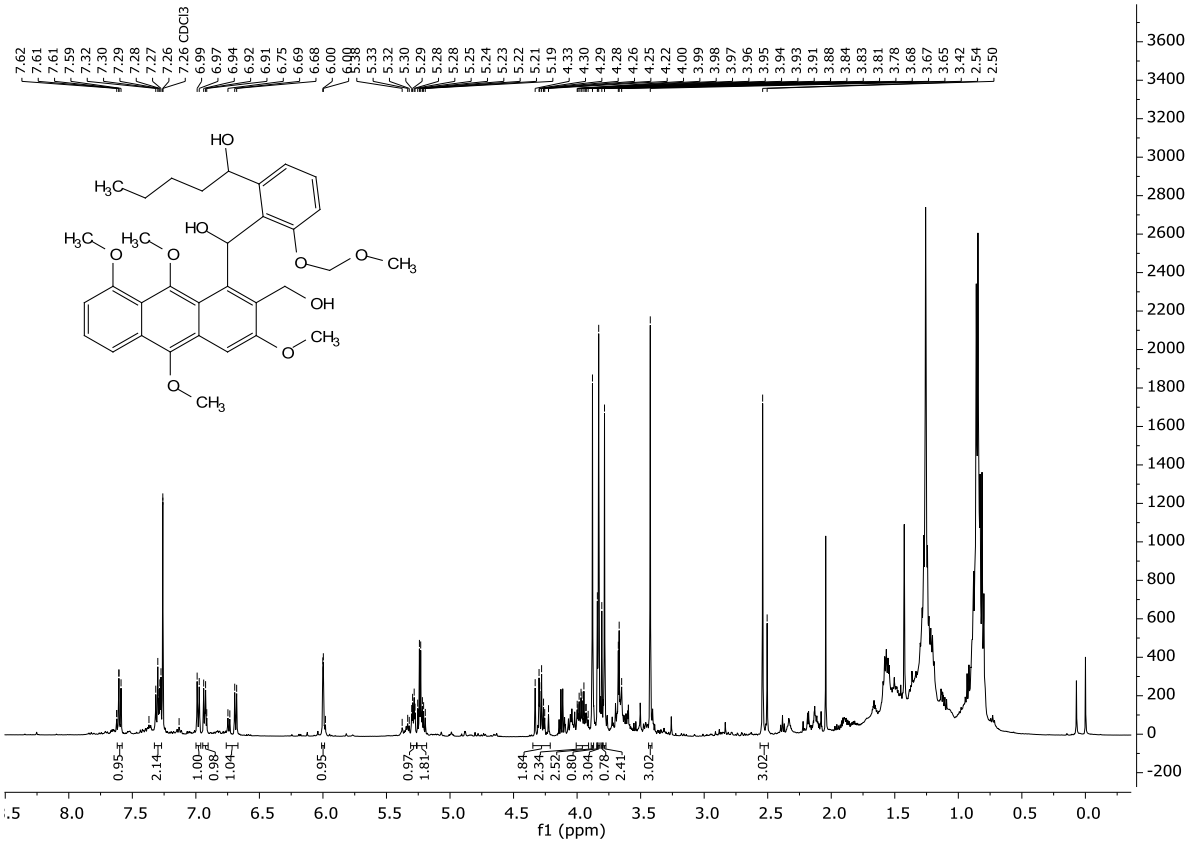


Abbildung 159 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-366a** ($CDCl_3$, 500 MHz).

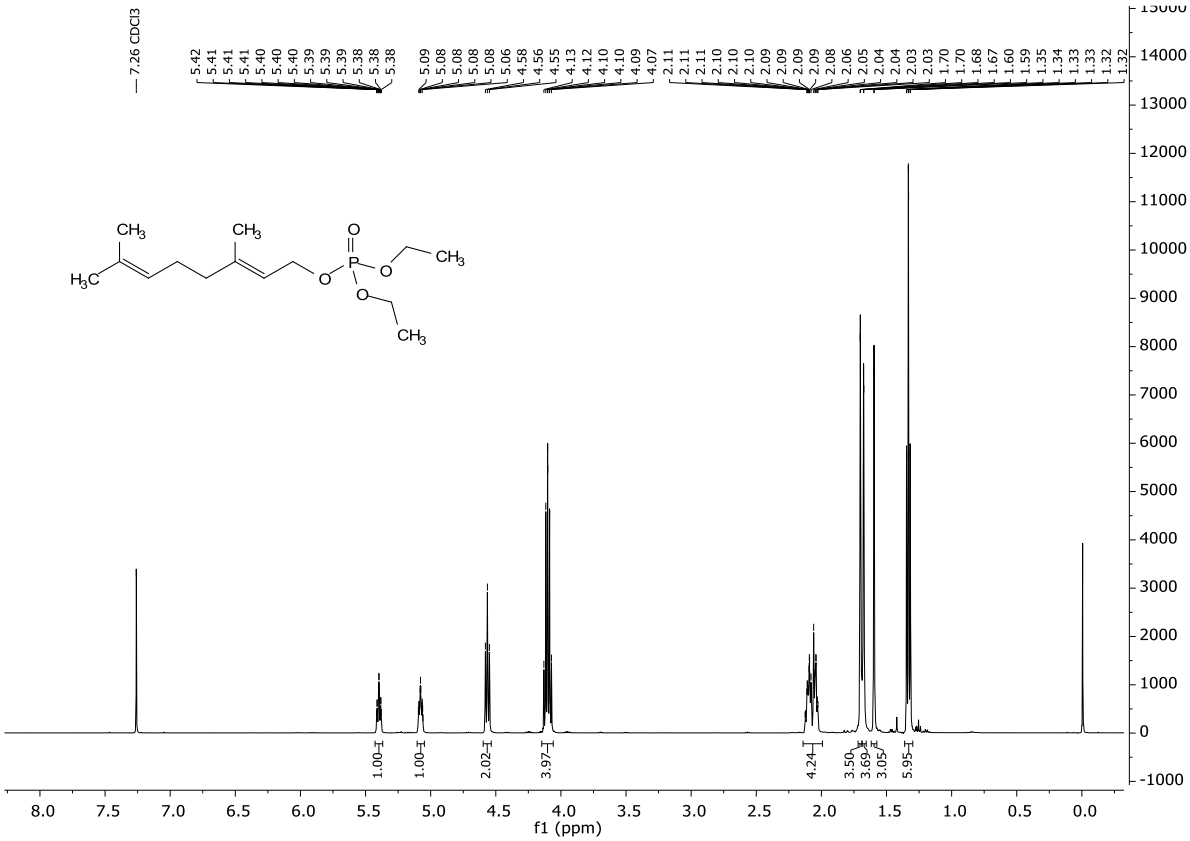


Abbildung 160 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **419** ($CDCl_3$, 500 MHz).

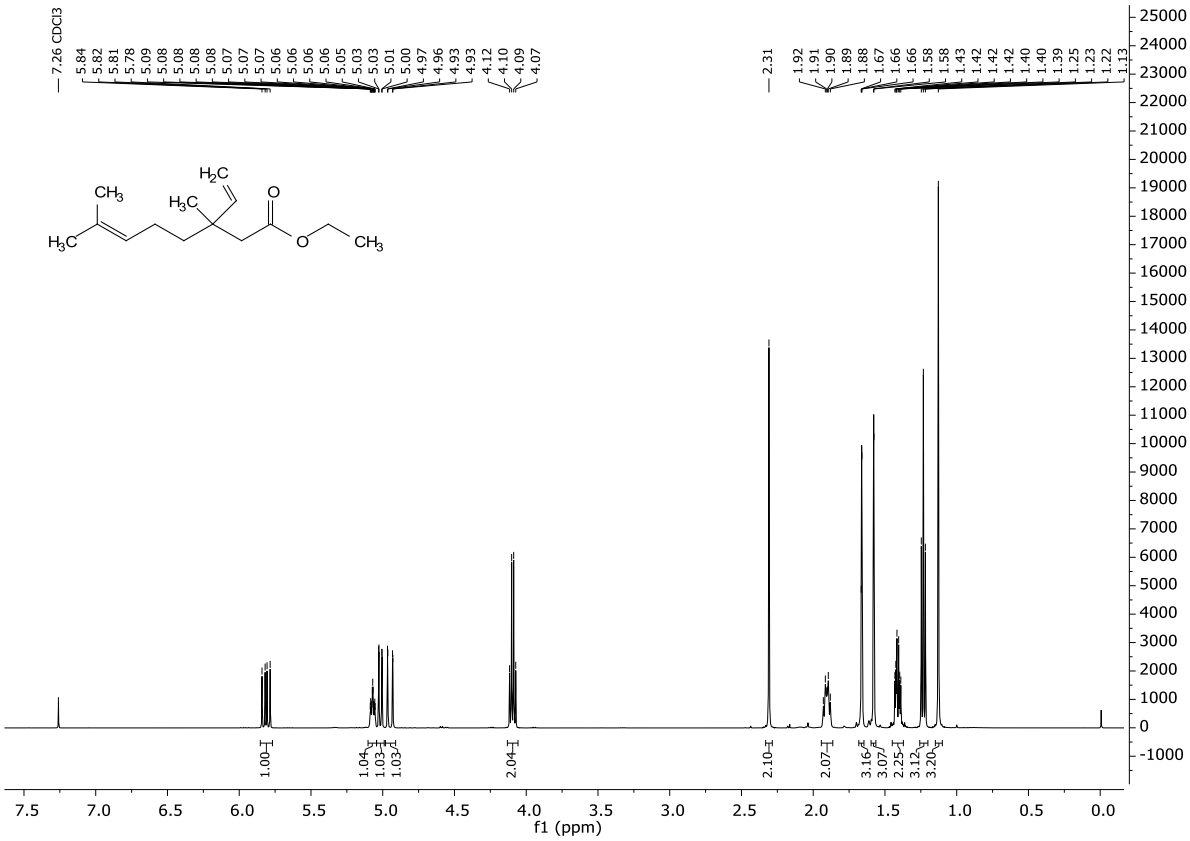


Abbildung 161 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-428** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

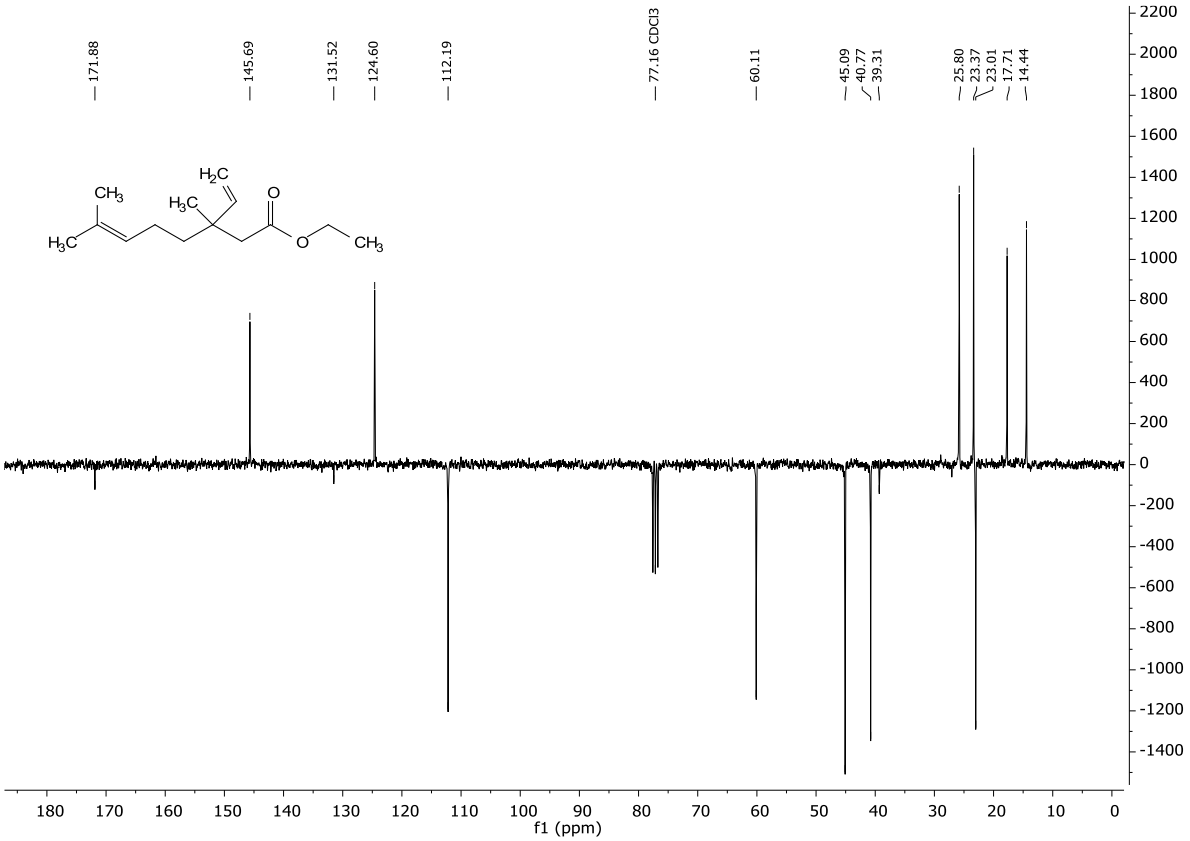


Abbildung 162 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-428** ($CDCl_3$, 75 MHz).

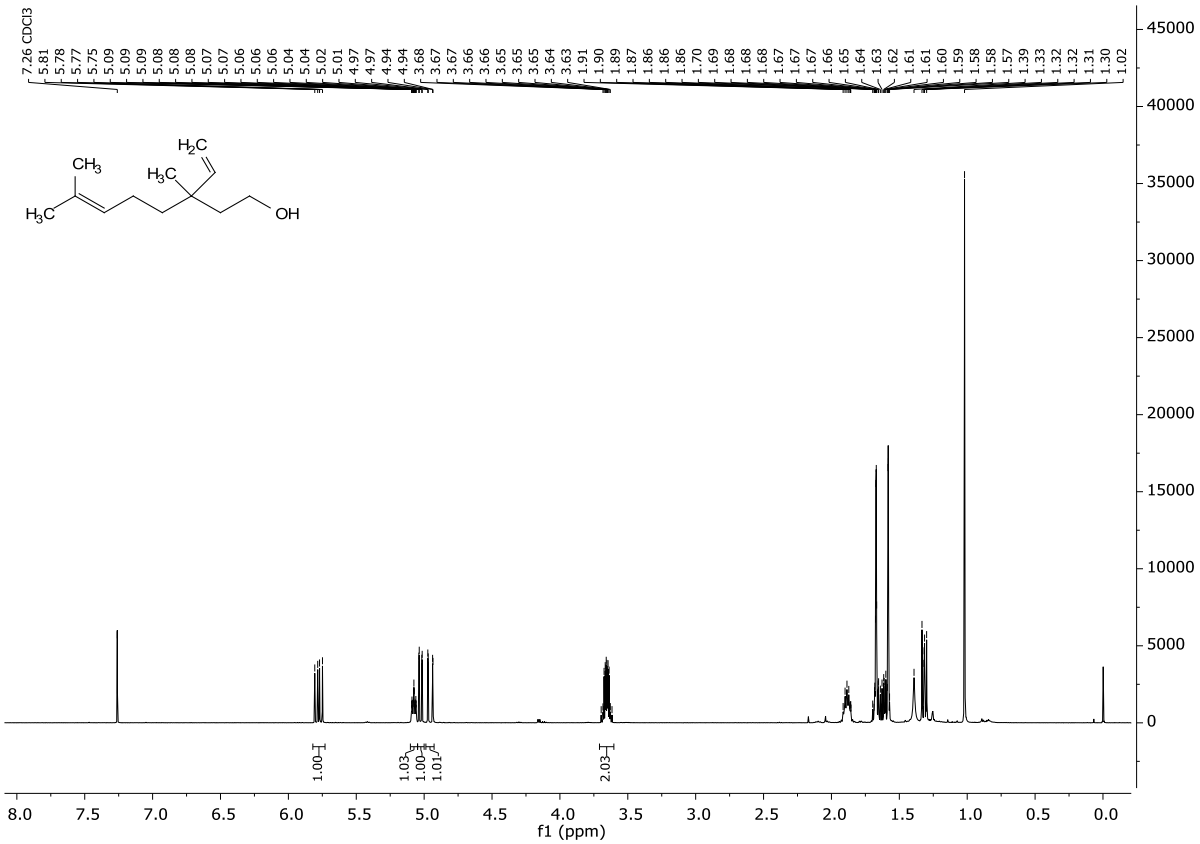


Abbildung 163 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-429** ($CDCl_3$, 500 MHz).

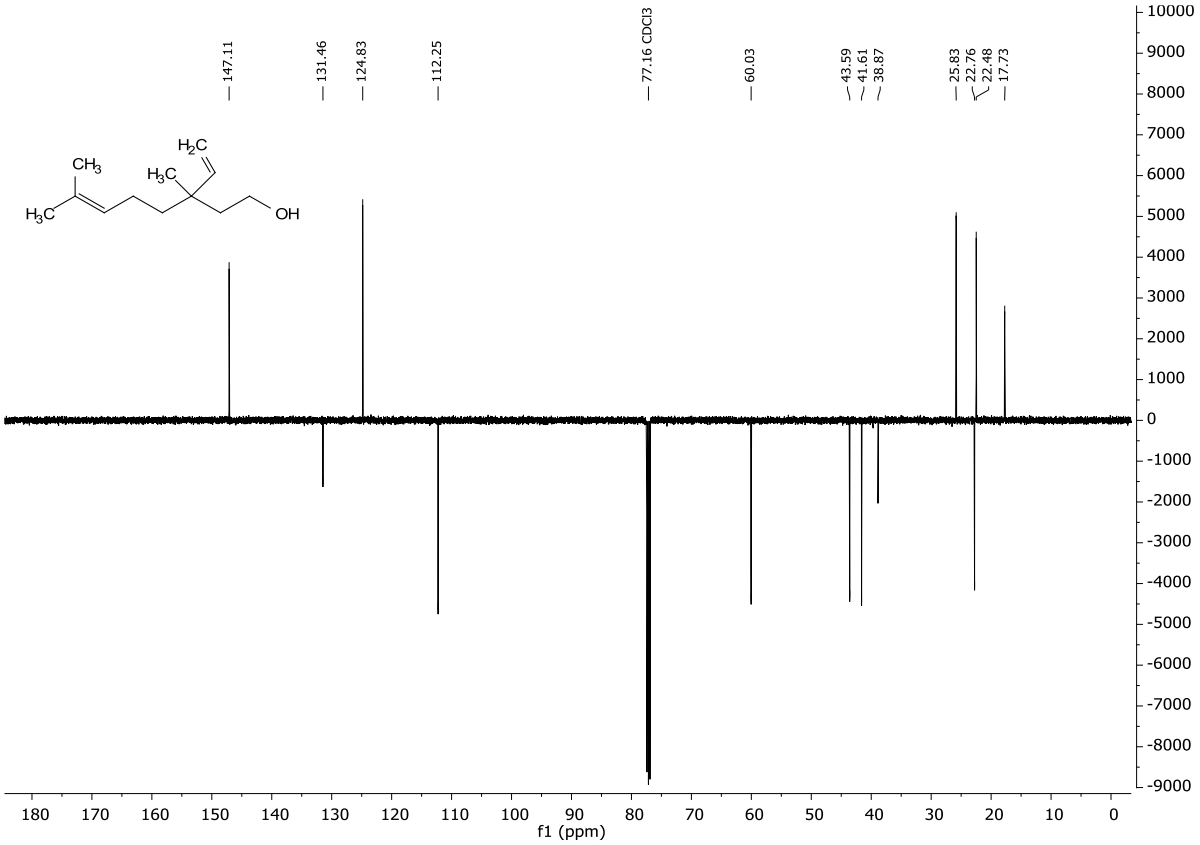


Abbildung 164 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-429** ($CDCl_3$, 125 MHz).

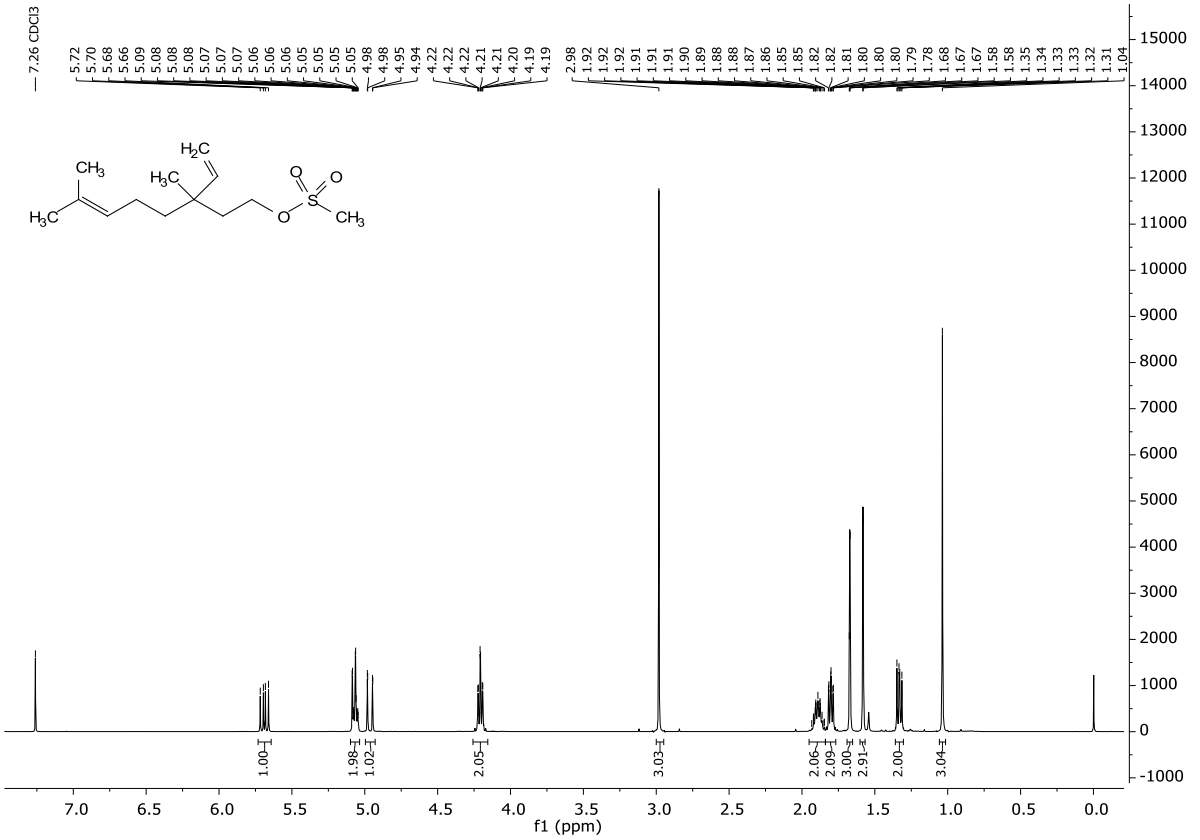


Abbildung 165 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-430** ($CDCl_3$, 500 MHz).

11.4 NMR-Spektren

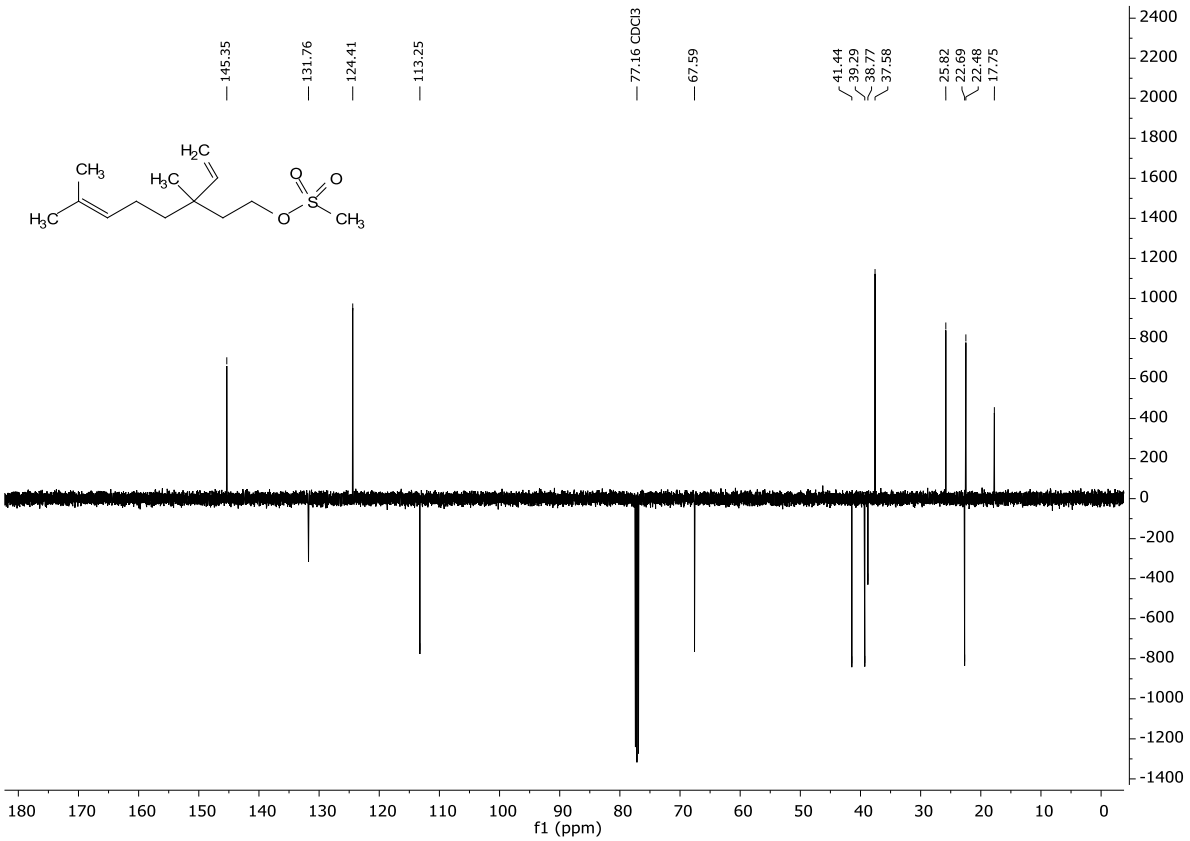


Abbildung 166 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung ***rac*-430** ($CDCl_3$, 125 MHz).

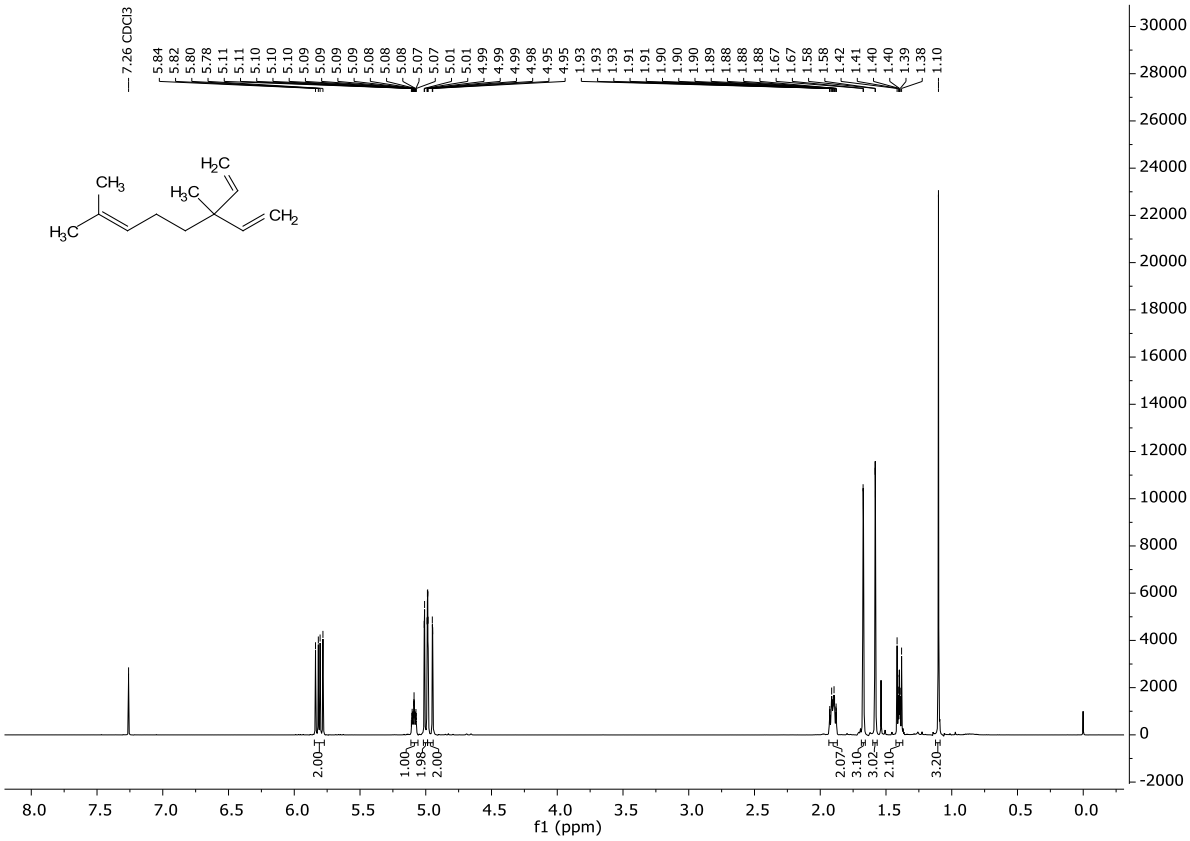


Abbildung 167 ^{1}H-NMR Spektrum der Verbindung **421** ($CDCl_3$, 500 MHz).

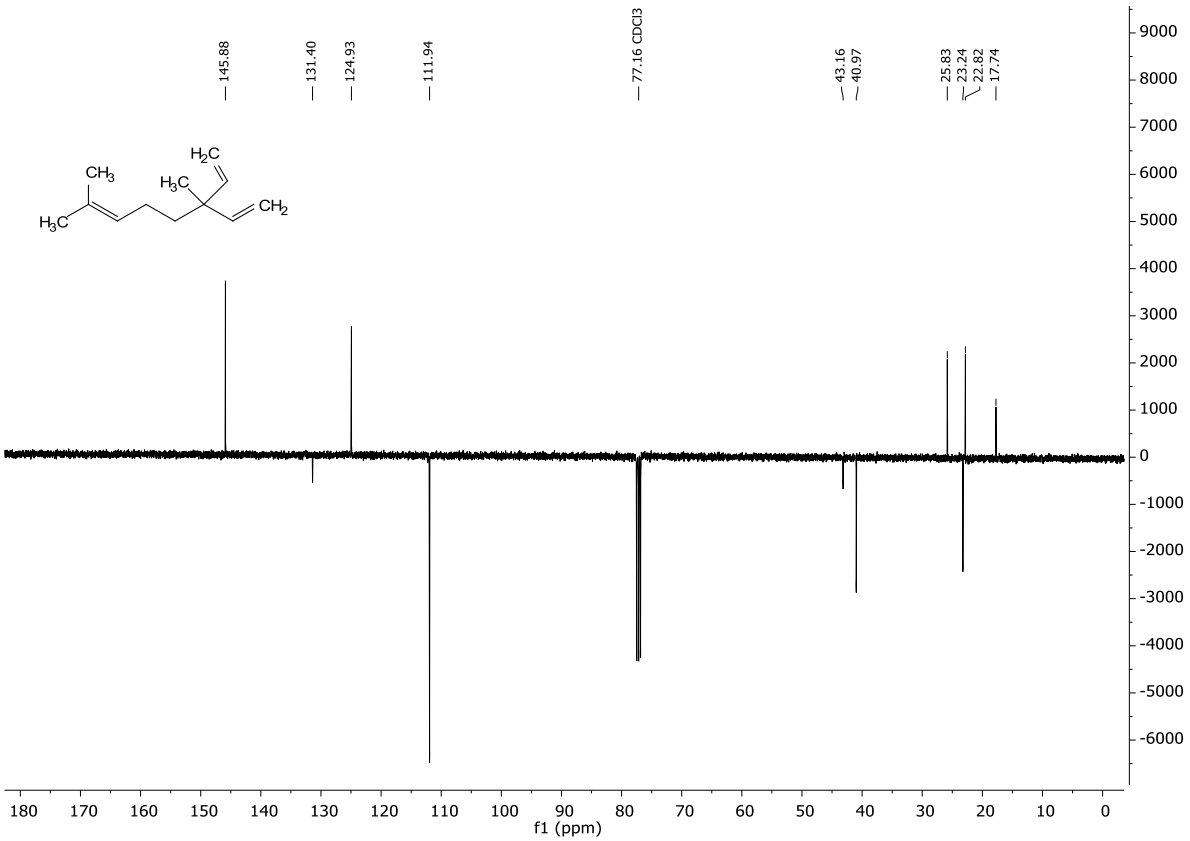


Abbildung 168 ^{13}C-NMR Spektrum der Verbindung **421** ($CDCl_3$, 125 MHz).

11.5 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen und eingebundenen Artikeln und Manuskripten - noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine Veröffentlichung der Dissertation vor Abschluss der Promotion nicht ohne Genehmigung des Promotionsausschusses vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Ordnung sind mir bekannt. Darüber hinaus erkläre ich hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation zugrundeliegenden Arbeiten und der schriftlich verfassten Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen. Ich versichere, dass die eingereichte elektronische Fassung der eingereichten Druckfassung vollständig entspricht.

Teilpublikationen:

Lessons from the Total Synthesis of Highly Substituted Benzophenone Natural Products - L. Münzer, H.-G. Schmalz, *Synlett* **2023**, 10.1055/a-2039-6440.

Vorträge:

L. Münzer, *Studien zur Totalsynthese des Naturstoffes Mumbaistatin*, Herbstforum 2021 der Studienstiftung des deutschen Volkes, November 2021, online.

Poster:

L. Münzer, H.-G. Schmalz, *Studies towards the Total Synthesis of Mumbaistatin via Carbonylative Suzuki Cross Coupling*, JCF Frühjahrssymposium 2021, Leipzig (online).

L. Münzer, H.-G. Schmalz, *Studies towards the Total Synthesis of Mumbaistatin via Carbonylative Suzuki Cross Coupling*, JCF Frühjahrssymposium 2022, Hannover (Germany).

L. Münzer, H.-G. Schmalz, *Studies towards the Total Synthesis of Mumbaistatin via an Anionic Homo-Fries Rearrangement*, JCF Frühjahrssymposium 2023, Gießen (Germany).

Köln, 14.08.2023	Lukas Münzer	Lukas Münzer
Datum	Name	Unterschrift