

# Synthese von Dibenzo[*b,d*]pyran Naturstoffen mittels Kreuzkupplung von Aromaten

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

“Doktor der Naturwissenschaften”

des Fachbereichs Biologie und Chemie

der Justus Liebig Universität Gießen

Vorgelegt von

Dipl.-Chem.

***Max Peter Nüllen***

aus

Düsseldorf

2011



Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von Mai 2007 bis Januar 2011 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Richard Göttlich angefertigt.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Erster Gutachter: Prof. Dr. R. Göttlich  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. W. Maison

Tag der mündlichen Prüfung: 16.8.2011



*„ In Mitten der Schwierigkeiten liegt die Möglichkeit. “*

*Albert Einstein (1879 – 1955)*



*Meinen Eltern und  
meiner Schwester Julia gewidmet*





# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Biaryle in Industrie und Technik .....	1
1.2	Biaryle in der Natur .....	5
<b>2</b>	<b>Synthesewege für Biphenyle</b> .....	<b>8</b>
2.1	Biosynthese.....	8
2.2	Synthesemethoden in Labor und Industrie .....	10
2.2.1	Ullmann-Kupplung.....	10
2.2.2	Pd-katalysierte Kupplungen.....	13
2.2.3	Sonstige Verfahren .....	15
<b>3</b>	<b>Aufgabenstellung</b> .....	<b>18</b>
3.1	Synthese von sterisch anspruchsvollen Biphenylen .....	18
3.2	Synthese von Ellagsäure-Derivaten als potentielle Anti-Malaria-Wirkstoffe .....	20
<b>4</b>	<b>Spezieller Teil</b> .....	<b>22</b>
4.1	Totalsynthese von Ellagsäure .....	22
4.1.1	Syntheseplanung .....	22
4.1.2	Darstellung des Kupplungsvorläufers.....	23
4.1.3	Ullmann-Kupplung zum Diphensäureester <b>54</b> .....	25
4.1.4	Demethylierung und Cyclisierung von <b>54a</b> .....	26
4.2	Untersuchungen zur Darstellung von unsymmetrischen EA-Derivaten.....	27
4.2.1	Versuche zu oxidativen Kupplungen.....	27
4.2.2	Versuche zur photochemischen Kupplung.....	32
4.2.3	Kupplung mittels Pd-katalysierter Kreuzkupplung .....	34
4.2.3.1	Versuche zur Kupplung von Arylzinkhalogeniden (Negishi-Kupplung).....	34
4.2.3.2	Versuche zur Kupplung von Trialkylarylstananen oder Arylboronsäuren (Stille- und Suzuki-Miyaura-Kupplung).....	38
4.2.3.3	Kupplung über Kupfer-vermittelte Kupplungsreaktionen.....	40
4.3	Anwendung der modifizierten Ullmann-Ziegler-Reaktion in der Naturstoffsynthese.....	47
4.3.1	Versuche zur Synthese von Pratosin .....	47
4.3.1.1	Versuche zur Synthese über eine intermolekulare Aryl-Aryl-Kupplung.....	48
4.3.2	Synthese von Cannabinol.....	51
4.3.2.1	Cannabinoide.....	51
4.3.2.2	Cannabinol.....	53

4.3.2.3	Syntheseplanung .....	56
4.3.2.4	Eduksynthese .....	56
4.3.2.5	Modifizierte Ullmann-Ziegler-Kupplung .....	59
4.3.2.6	Abschluss der Synthese .....	63
<b>4.4</b>	<b>Synthese von Ellagsäure Derivaten als potentielle Antimalaria Wirkstoffe .....</b>	<b>65</b>
4.4.1	<i>Ellagsäure als potentieller Antimalaria Wirkstoff</i> .....	65
4.4.2	<i>Vorüberlegung</i> .....	66
4.4.3	<i>O-Alkyl und O-Acyl-Derivate von Ellagsäure und Flavellagsäure</i> .....	67
4.4.4	<i>Modellsubstanzen mit verminderter Rigidität</i> .....	70
4.4.4.1	Phenylbenzoate und Benzamide .....	70
4.4.4.2	3-Phenylphthalide und 2-Benzylbenzoesäuren .....	73
4.4.5	<i>Anthrachinone als rigide planare Modellsubstanzen</i> .....	75
4.4.6	<i>Sonstige</i> .....	77
4.4.7	<i>Fazit</i> .....	77
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung &amp; Ausblick .....</b>	<b>78</b>
5.1	<b>Synthese von sterisch anspruchsvollen Biphenylen .....</b>	<b>78</b>
5.2	<b>Synthese von Ellagsäure Derivaten als potentielle Antimalaria Wirkstoffe .....</b>	<b>84</b>
<b>6</b>	<b>Experimentalteil .....</b>	<b>87</b>
6.1	<b>Arbeitstechnik .....</b>	<b>87</b>
6.2	<b>Synthese von Ellagsäure .....</b>	<b>91</b>
6.2.1	<i>Darstellung von 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (51a)</i> .....	91
6.2.2	<i>Darstellung von Methyl-3,4,5-Trimethoxybenzoat (52a)</i> .....	92
6.2.3	<i>Darstellung von Methyl-3,4,5-tris(tert-butylsilyloxy)benzoat (52b)</i> .....	93
6.2.4	<i>Halogenierung der Ester 52</i> .....	94
6.2.5	<i>Darstellung des Ellagsäure-Precursors (54a) mittels Ullmann-Kupplung</i> .....	96
6.2.6	<i>Entschützung und Cyclisierung von 54a zu Ellagsäure Dihydrat (21)</i> .....	97
6.3	<b>Versuche zur oxidativen und photochemischen Kupplung .....</b>	<b>98</b>
6.3.1	<i>Darstellung von 2-Brom-3,4,5-trimethoxybenzoesäure (62)</i> .....	98
6.3.2	<i>Darstellung von Methyl 2-Chlor-3,4,5-trihydroxybenzoat (63)</i> .....	99
6.3.3	<i>Darstellung von Methyl 2-Ethoxy-7-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (56a)</i> .....	100
6.3.4	<i>Darstellung von Methyl 7-Hydroxy-2,2-diphenylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (56b)</i> .....	101
6.3.5	<i>Darstellung von 3,4,5-Triacetoxybenzoesäure (57a)</i> .....	102
6.3.6	<i>Darstellung von Methyl 7-(Benzoyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylaten</i> .....	103
6.3.6.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift .....	103

6.3.6.2	Darstellung von Methyl 2,2-Diphenyl-7-(3,4,5-triacetoxybenzoyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat ( <b>58a</b> ).....	104
6.3.6.3	Darstellung von Methyl 2,2-Diphenyl-7-(3,4,5-tribenzyloxybenzoyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat ( <b>58b</b> ).....	105
6.3.6.4	Darstellung von Methyl 2-Ethoxy-7-(3,4,5-tris(tert-butyldimethylsilyloxy)benzoyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat ( <b>58c</b> ).....	106
<b>6.4</b>	<b>Darstellung der Benzamide.....</b>	<b>107</b>
6.4.1	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift</i> .....	107
6.4.1.1	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-2-iodbenzamid ( <b>138</b> ) .....	108
6.4.1.2	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-3,4,5-trimethoxybenzamid ( <b>65</b> ).....	109
6.4.1.3	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-3,4,5-benzyloxybenzamid ( <b>171</b> ) .....	110
6.4.1.4	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-4-tolylamid ( <b>130</b> ) .....	112
6.4.1.5	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-4-methoxybenzamid ( <b>172</b> ) .....	113
6.4.1.6	Darstellung von <i>N,N</i> -Diisopropyl-4-tolylamid ( <b>135</b> ) .....	114
6.4.1.7	Darstellung von <i>N,N</i> -Diisopropyl-2-iod-4-methylbenzamid ( <b>136</b> ).....	115
6.4.1.8	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-2-iod-4,5-dimethoxybenzamid ( <b>92</b> ).....	117
<b>6.5</b>	<b>Darstellung weiterer DoM-Vorläufer .....</b>	<b>119</b>
6.5.1	<i>Darstellung von 2-Ethoxy-4-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol</i> ( <b>151a</b> ) .....	119
6.5.2	<i>Darstellung von 2-Ethoxy-2-methyl-4-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol</i> ( <b>151b</b> ) .....	120
6.5.3	<i>Darstellung von 2-Ethoxy-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamaten</i> ( <b>165</b> ).....	121
6.5.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift.....	121
6.5.3.2	2-Ethoxy-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamate ( <b>165a</b> ) .....	122
6.5.3.3	2-Ethoxy-2-methyl-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamate ( <b>165b</b> ) .....	123
6.5.4	<i>Darstellung von 2-Ethoxy-5-iod-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamaten</i> ( <b>80</b> ) ....	124
6.5.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift.....	124
6.5.4.2	2-Ethoxy-5-iod-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamate ( <b>80a</b> ).....	125
6.5.4.3	2-Ethoxy-2-methyl-5-iod-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamate ( <b>80b</b> ) .....	126
<b>6.6</b>	<b>Modifizierte Ullmann-Ziegler-Kreuzkupplung .....</b>	<b>127</b>
6.6.1	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift A</i> .....	127
6.6.2	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift B</i> .....	127
6.6.3	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift C</i> .....	127
6.6.4	<i>Darstellung von N,N-Diethyl-4,5,6-trimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid</i> ( <b>79</b> ) ....	128
6.6.5	<i>Darstellung von N,N-Diethyl-2',4,5,6-tetramethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid</i> ( <b>85a</b> ) .....	129
6.6.6	<i>Darstellung von N,N-Diethyl-4,5,6-trimethoxy-4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid</i> ( <b>85b</b> ) .....	130
6.6.7	<i>Darstellung von N,N-Diethyl-3,4,5-trimethoxy-2-(naphth-2-yl)benzamid</i> ( <b>85c</b> ) .....	131

6.6.8	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-3,4,5-trimethoxy-2-(pyrid-3-yl)benzamid ( <b>85d</b> ) .....	132
6.6.9	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-3',4,5,5',6-pentamethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid ( <b>85e</b> ).....	133
6.6.10	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-4-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid ( <b>86</b> ).....	134
6.6.11	Darstellung von <i>N,N</i> -Diethyl-2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid ( <b>135a</b> ) ..	135
6.6.12	Darstellung von 2-(2,6-Dimethoxyphenyl)naphthalin ( <b>141</b> ).....	136
6.6.13	Darstellung von 5-(2-(Diethylcarbamoyl)phenyl)-2-ethoxy-2-methylbenzo[d][1,3]-dioxol-4-yl-diethylcarbammat ( <b>87</b> ) .....	137
<b>6.7</b>	<b>Synthese von Cannabinol.....</b>	<b>138</b>
6.7.1	Darstellung von Methyl-3,5-Dimethoxybenzoat ( <b>123</b> ).....	138
6.7.2	Reduktion von Ester <b>123</b> zu 3,5-Dimethoxybenzylalkohol ( <b>124</b> ) .....	139
6.7.3	Darstellung von 3,5-Dimethoxybenzylbromid ( <b>125</b> ).....	140
6.7.4	Darstellung von 1,3-Dimethoxy-5-pentylbenzol ( <b>126e</b> ).....	141
6.7.5	Darstellung von 2-Iod-1,3-dimethoxy-5-pentylbenzol ( <b>129</b> ) .....	142
6.7.6	Ullmann-Ziegler-Kreuzkupplung von <b>126e</b> mit Amid <b>136</b> .....	143
6.7.7	Darstellung von 1-Hydroxy-9-methyl-3-pentyl-6H-benzo[c]chromen-6-on ( <b>111</b> ) .....	145
6.7.8	Darstellung von Cannabinol ( <b>23</b> ).....	147
<b>6.8</b>	<b>Synthese von Ellag- und Flavellagsäurederivaten.....</b>	<b>148</b>
6.8.1	Darstellung von Flavellagsäure ( <b>42</b> ).....	148
6.8.2	Darstellung von alkylierten Derivaten .....	149
6.8.2.1	Darstellung von Ellagsäuretetrabutylether ( <b>147c</b> ) .....	149
6.8.2.2	Darstellung von Ellagsäuretetraoctylether ( <b>147d</b> ) .....	150
6.8.3	Darstellung von acylierten Derivaten .....	151
6.8.3.1	Darstellung von Ellagsäuretetraacetat ( <b>148a</b> ).....	151
6.8.3.2	Darstellung von Ellagsäuretetrabutyrat ( <b>148b</b> ).....	152
6.8.3.3	Darstellung von Ellagsäuretetraoctanoat ( <b>148c</b> ).....	153
6.8.3.4	Darstellung von Flavellagsäurepentabutyrat ( <b>149</b> ) .....	154
<b>6.9</b>	<b>Synthese von Phenylgallaten und Phenylgallamiden.....</b>	<b>155</b>
6.9.1	Synthese der Ausgangsverbindung 3,4,5-Tris(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-benzoesäure ( <b>150</b> ).....	155
6.9.2	Darstellung der Benzamide und Phenylbenzoate ( <b>154, 156</b> ) .....	156
6.9.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift : Veresterung und Amidkupplung.....	156
6.9.2.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift: Desilylierung .....	156
6.9.2.3	Darstellung von 2-Ethoxybenzo[d][1,3]dioxol-4-yl 3,4,5-trimethoxybenzoat ( <b>154a</b> ) .....	157
6.9.2.4	Darstellung von 4-Methoxyphenyl-3,4,5-trimethoxybenzoat ( <b>154b</b> ) .....	158
6.9.2.5	Darstellung von 3,4,5-Trimethoxy-N-(4-methoxyphenyl)benzamid ( <b>154c</b> ) .....	159

6.9.2.6	Darstellung von 4-Methoxyphenyl 3,4,5-tris((tert-butyldimethylsilyloxy)benzoat ( <b>155a</b> ) .	160
6.9.2.7	Darstellung von 2-Ethoxybenzo[d][1,3]dioxol-4-yl 3,4,5-tris(tert-butyldimethylsilyloxy)-benzoat ( <b>155b</b> ) .....	161
6.9.2.8	Darstellung von 4-Methoxyphenyl 3,4,5-trihydroxybenzoat ( <b>156a</b> ) .....	162
6.9.2.9	Darstellung von 3,4,5-Tris(tert-butyldimethylsilyloxy)-N-(4-methoxyphenyl)-benzamid ( <b>174</b> ).....	163
6.9.2.10	Darstellung von 3,4,5-Trihydroxy-N-(4-methoxyphenyl)benzamid ( <b>175</b> ) .....	164
<b>6.10</b>	<b>Synthese von 3-Phenylphthaliden (<b>46</b>) .....</b>	<b>165</b>
6.10.1	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift</i> .....	165
6.10.2	<i>Darstellung von 4,5,6-Trimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)phthalid (<b>46a</b>)</i> .....	166
6.10.3	<i>Darstellung von 4,5,6-Trimethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)phthalid (<b>46b</b>)</i> .....	167
6.10.4	<i>Darstellung von 4,5,6-Trimethoxy-3-(2-methoxyphenyl)phthalid (<b>46c</b>)</i> .....	168
6.10.5	<i>Darstellung von 5-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)phthalid (<b>46d</b>)</i> .....	169
6.10.6	<i>Darstellung von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-methoxyphthalid (<b>46e</b>)</i> .....	170
<b>6.11</b>	<b>Reduktive Ringöffnung der Phthalide zu 2-Benzylbenzoesäuren (<b>159</b>) .....</b>	<b>171</b>
6.11.1	<i>Allgemeine Arbeitsvorschrift</i> .....	171
6.11.2	<i>Darstellung von 3,4,5-Trimethoxy-2-(3,4-dimethoxybenzyl)benzoesäure (<b>159a</b>)</i> .....	172
6.11.3	<i>Darstellung von 3,4,5-Trimethoxy-2-(2-methoxybenzyl)benzoesäure (<b>159b</b>)</i> .....	173
6.11.4	<i>Darstellung von 4-Methoxy-2-(4-methoxybenzyl)benzoesäure (<b>159c</b>)</i> .....	174
6.11.5	<i>Darstellung von 4-Methoxy-2-(3,4-Dimethoxybenzyl)benzoesäure (<b>159d</b>)</i> .....	175
<b>6.12</b>	<b>Cyclisierung und Oxidation von 2-Benzylbenzoesäuren zu Anthrachinonen .....</b>	<b>176</b>
6.12.1	<i>Darstellung von 2,6-Dimethoxyanthrachinon (<b>160</b>)</i> .....	176
6.12.2	<i>Darstellung von 2,3,6-Trimethoxy- und 1,2,7-Trimethoxyanthrachinon (<b>161</b>)</i> .....	177
<b>6.13</b>	<b>Synthese von Katalysatoren &amp; Reagenzien .....</b>	<b>178</b>
6.13.1	<i>Darstellung von PEPPSI-IPr</i> .....	178
6.13.2	<i>Darstellung von PEPPSI-IMes</i> .....	179
6.13.3	<i>Darstellung von N,N-Diethyl-3,4,5-trimethoxy-2-(tributylstannyl)benzamid (<b>71</b>)</i> .....	180
6.13.4	<i>Darstellung von Kupfer(I) thiophen-2-carboxylat (CuTC)</i> .....	181
6.13.5	<i>Darstellung von 2-Iodanisol</i> .....	182
6.13.6	<i>Darstellung von Iodmesitylen</i> .....	183
6.13.7	<i>Darstellung von 7-Brom-N-tert-butyloxycarbonyl-1H-indol (<b>94</b>)</i> .....	184
6.13.7.1	<i>Darstellung von 7-Bromindol (<b>93</b>)</i> .....	184
6.13.7.2	<i>BOC-Schützung von <b>93</b></i> .....	185
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>186</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>196</b>



## Abkürzungsverzeichnis

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
APT	Attached Proton Test
aq.	wässrige Lösung
Ar	Aryl
Ber.	berechnet
bipy	Bipyridyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
CAN	Cerammoniumnitrat
cat.	Katalytisch
CEA	Coruleoellagsäure
COD	1,5-Cyclooctadien
COSY	Correlation Spectroscopy
cp*	1,2,3,4,5-Pentamethylcyclopentadienyl
CuTC	Kupfer(I)-thiophen-2-carboxylat
Cy	Cyclohexyl
d	Tag(e)
dba	Dibenzylidenaceton
DBDMH	1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin
DC	Dünnschichtchromazographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DG	dirigierende Gruppe
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAC	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
DreM	Directed remote Metallation
EA	Ellagsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure, Ethylendiamintetraacetat
EI	Elektronenstoss-Ionisation
Eq	Äquivalent
ESI	Electron Spray Ionisation
Et	Ethyl

FEA	Flavellagsäure
GC	Gaschromatographie
Gef.	Gefunden
ges.	gesättigt
glyme	Ethylenglykoldimethylether, 1,2-Dimethoxyethan
h	Stunde(n)
Hal	Halogen, Halogenid
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlated
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
Im	Imidazol
iPr	Isopropyl
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Me	Methyl
Mes	2,3,5-Trimethylphenyl (Mesityl)
min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidinon
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie
PfGST	Plasmodium falciparum Glutathion- <i>S</i> -Transferase
PG	Schutzgruppe (Protecting Group)
Ph	Phenyl
PIDA	Phenylod(III)diacetat
PIFA	Phenylod(III)bis(trifluoracetat)
<i>p</i> -Tol	<i>p</i> -Tolyl
py	Pyridin
rt	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS, TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether
Tf	Trifluormethylsulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl, Tosyl
ün	über Nacht



# 1 Einleitung

## 1.1 Biaryle in Industrie und Technik

Bereits im 17. Jahrhundert entdeckte JOHANN RUDOLPH GLAUBER bei der Destillation von Steinkohleteer das Benzol (1), dessen Struktur von KEKULÉ 1865 als cyclischer Kohlenwasserstoff mit drei konjugierten Doppelbindungen beschrieben wurde.<sup>[1]</sup> Das Dimer dieser Struktur, das Biphenyl (2), kann als Prototyp für die Substanzklasse der Biaryl-Verbindungen angesehen werden.

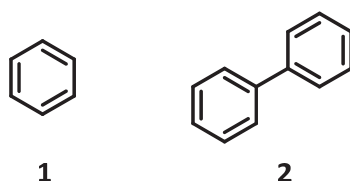


Abbildung 1      Benzol und Biphenyl

Biphenyle besitzen einige strukturelle Eigenschaften, die sie zu wertvollen Bausteinen für den Aufbau von Wirk- und Effektstoffen, sowie von Funktionsmaterialien<sup>[2]</sup> machen. Zum Einen ist dies ihr starres, linear aufgebautes Kohlenwasserstoff-Gerüst, welches man sich z.B. als Spacer beim Aufbau komplexer Moleküle zu Nutze machen kann. So kann es zur Nachbildung eines  $\beta$ -Turns in Peptidmimetika oder beim Aufbau von starren Cyclopeptiden benutzt werden.<sup>[3]</sup> Des Weiteren macht sie das konjugierte  $\pi$ -Bindungssystem der beiden direkt verknüpften Aromaten zu verbreiteten Strukturelementen von Chromophoren, wie z.B. im Benzopurpurin 4B (3) oder dem Triarylamin 4, einer Modellschubstanz für Chromophore, wie sie in Farbstoffsolarzellen verwendet werden kann<sup>[4]</sup> (Abbildung 2).

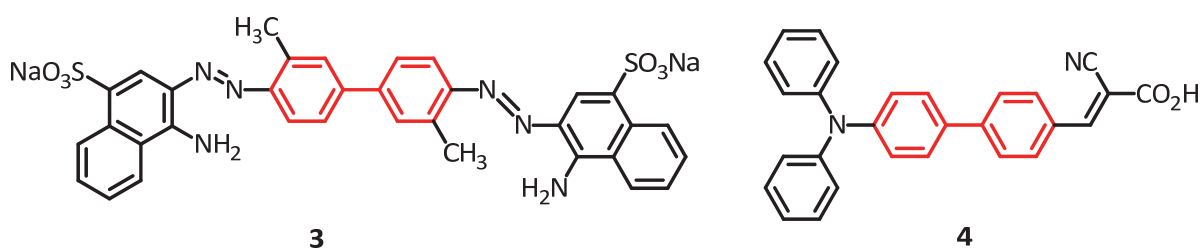


Abbildung 2      Benzopurpurin 4B und Triarylaminchromophor für den Einsatz in Solarzellen

Ein verwandtes Einsatzgebiet sind OLEDs (organic light emitting diodes) und organische Halbleiter. Ein Beispiel hierfür ist das Perylen Derivat MePTCDI (5), ein Halbleiter, der bei der Entwicklung von organischen Solarzellen<sup>[5]</sup> und von Gassensoren<sup>[6]</sup> zum Einsatz kommt. Das Triphenylen-Derivat BTP (6) (2,2'-Bistriphenylenyl)<sup>[7]</sup> hingegen besitzt elektroluminisente Eigenschaften und wird auf seine

Eignung als Emitter für blaues Licht für den Bau von selbstleuchtenden organischen Displays untersucht (Abbildung 3).

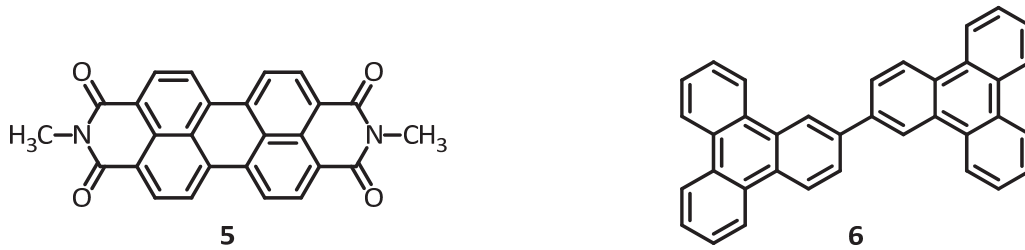


Abbildung 3 MePTCDI und BTP

Ein weiteres interessantes Merkmal von Biphenylen ist das mögliche Auftreten von axialer Chiralität und Atropisomerie. Besitzen sie in ortho-Position zur Aryl-Aryl-Bindung Substituenten, kann die Rotation um die Bindungsachse derartig gehindert sein, dass sich Atropisomere (Enantiomere) isolieren lassen (Abbildung 4).

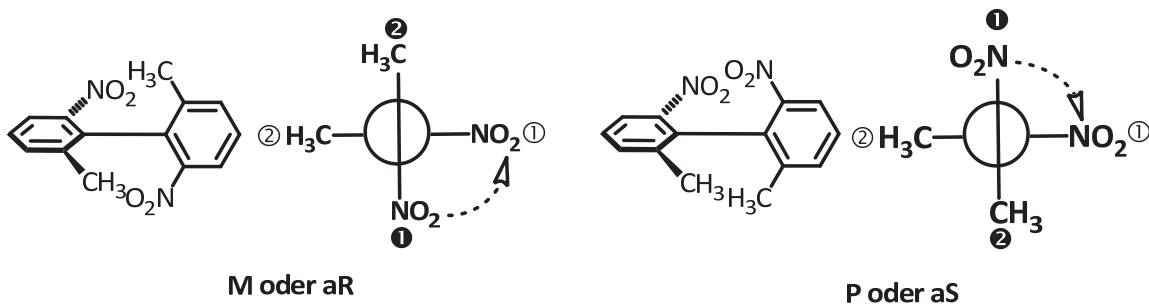


Abbildung 4 Axiale Chiralität substituierter Biphenyle<sup>[8]</sup>

Diese Eigenschaft von Biarylen macht man sich z.B. bei der Entwicklung von chiralen Liganden für Übergangsmetallkatalysatoren zu Nutze. Der wohl prominenteste dieser Liganden ist das von NOYORI entwickelte BINAP (7)<sup>[9]</sup>, welches auf einem axialchiralen Binaphthyl aufbaut. Ein bekanntes Beispiel, bei dem BINAP eingesetzt wird, ist NOYORIS enantioselektive Hydrierung von Ketonen<sup>[10]</sup>, bei welcher ein BINAP-Ruthenium Komplex verwendet wird (Abbildung 5, oben).

BINAP-Katalysatoren besitzen auch Bedeutung für industrielle Prozesse, wie z.B. den TAKASAGO-MENTHOL-PROZESS<sup>[11]</sup>, mit dem jährlich 3000 t Menthol in 94 % ee produziert werden. Man setzt dabei einen S-BINAP-Rhodiumkomplex zur enantioselektiven Olefinisomerisierung von Diethylgeranylamin zum Enamin von Citronellal ein, welches dann in drei weiteren Schritten zu Menthol weiterverarbeitet wird (Abbildung 5, unten).

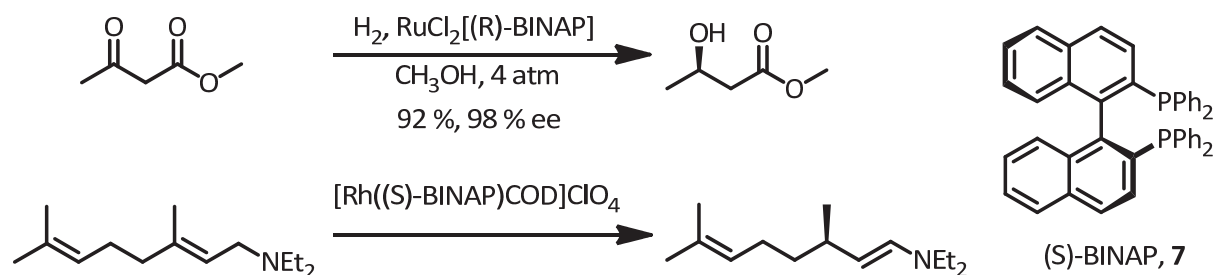


Abbildung 5 BINAP als chiraler Ligand

Die Anwendung von Biarylen als Liganden ist dabei nicht auf BINAP beschränkt. So existieren einige Beispiele für elektronenreiche Phosphinliganden auf Biphenylbasis, die bei der Arylaminierung (Buchwald-Hartwig-Kupplung) eingesetzt werden<sup>[12]</sup> (Abbildung 6).

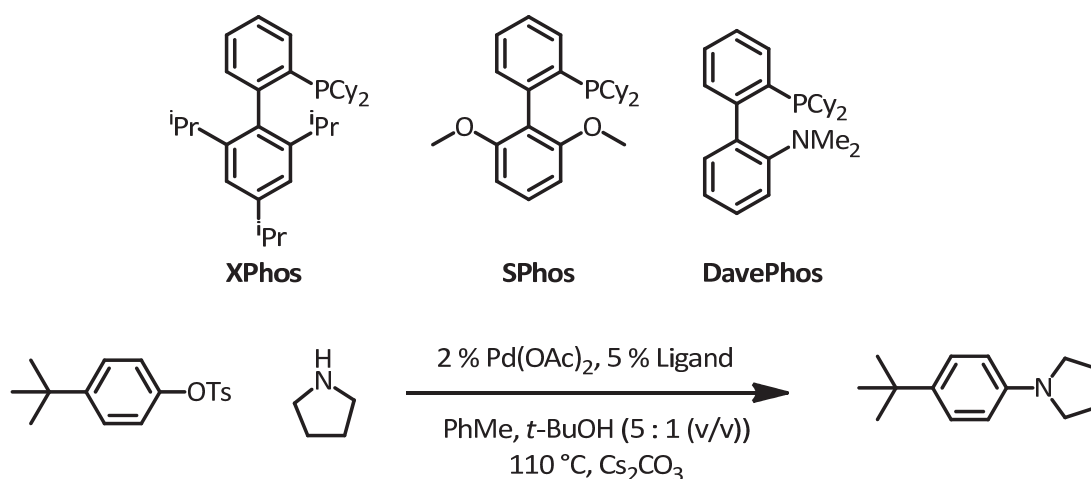
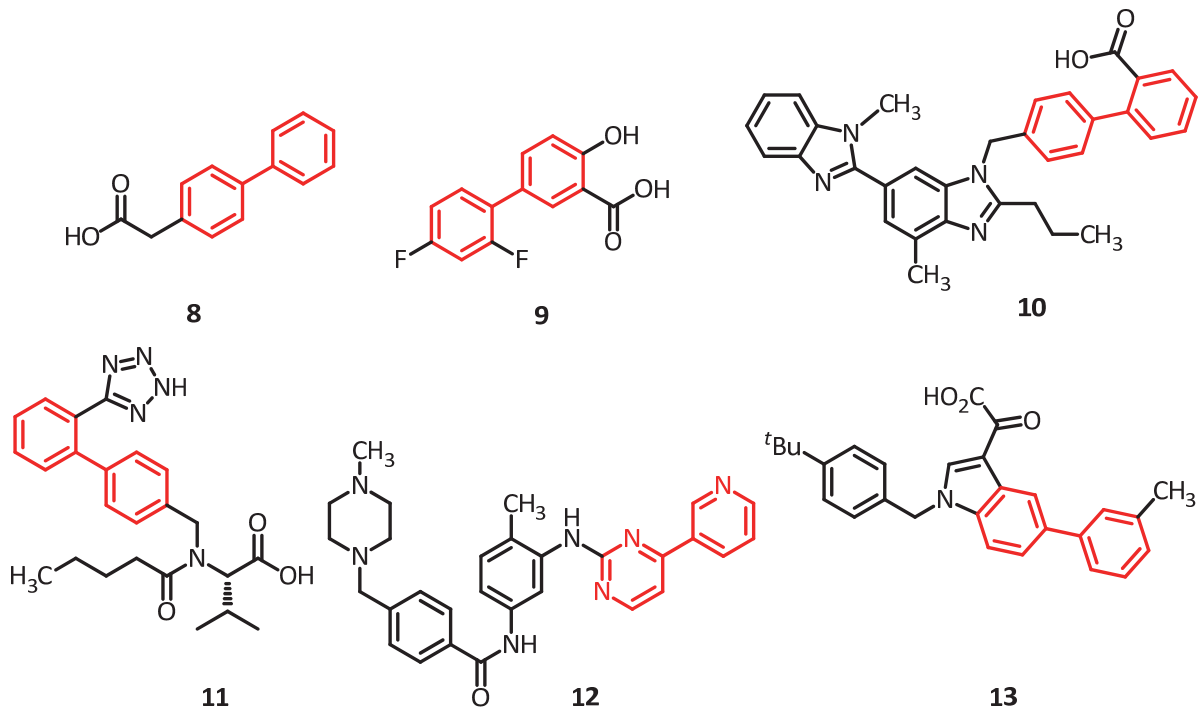


Abbildung 6 Liganden für die Buchwald-Hartwig-Kupplung

Biaryle nehmen auch eine bedeutende Rolle in der medizinischen und pharmazeutischen Chemie ein. Eine jüngst publizierte Analyse der Publikationen der letzten drei Jahre in den Fachjournalen zur medizinischen Chemie ergab, dass etwa 39 % der dort beschriebenen Verbindungen über eine Aryl-Aryl-Bindung verfügt.<sup>[13]</sup> Arzneistoffe mit Biarylen als funktioneller Gruppe findet man in den verschiedensten Klassen von Arzneimitteln (Abbildung 7): So sind Felbinac (**8**) und Diflunisal (**9**) zwei Vertreter einer Reihe von NSAIDs (non steroidal anti inflammatory drugs).<sup>[14]</sup> Ferner gibt es die sogenannten Sartane, welche eine Familie von Antihypertensiva sind (Angiotensin II-Inhibitoren; z.B. Telmisartan (**10**), Valsartan (**11**)).<sup>[15]</sup> Imatinib (**12**) wird als Tyrosinkinase-Inhibitor bei der Behandlung bestimmter Krebsleiden (z.B. der chronischen myeloischen Leukämie)<sup>[16]</sup> eingesetzt. Aleplasinin (**13**) schließlich ist ein Inhibitor für den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor PAI-1 und befindet sich deswegen in der Entwicklung zu einem Medikament für die Behandlung der Alzheimer-Krankheit.<sup>[17]</sup>



**Abbildung 7** Arzneimittel mit einer Biaryl-Substruktur

Bei der Betrachtung von Biarylen mit biologischer Aktivität soll hier auch nicht außer Acht gelassen werden, dass es unter ihnen auch „schwarze Schafe“ gibt, nämlich Biphenyle mit einer Schädigung. Zu dieser Gruppe gehören polychlorierte Biphenyle (PCBs), für welche seit der Stockholmer Konvention (Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants, 2001) aufgrund ihrer hohen chronischen Toxizität und Tendenz zur Bioakkumulation ein weltweites Anwendungsverbot besteht.<sup>[18]</sup> Sie wurden bis in die 1980er Jahre als flammfeste, dielektrische Isolier- und Kühlflüssigkeiten in Transformatoren und elektrischen Kondensatoren eingesetzt und stellen bis heute aufgrund ihrer weiten Verbreitung ein Risiko dar.<sup>[19]</sup>

Biaryle sind demnach sehr vielseitig in ihrer Anwendung: nicht nur als Effektstoffe für technische Anwendungen oder als Reagenzien in der Forschung, sondern auch als biologisch aktive Wirkstoffe, wie die Vielzahl an Arzneimitteln mit einer Biarylstruktur zeigt. Es ist daher nicht erstaunlich, dass diese Mannigfaltigkeit auch ihre Entsprechung in der Natur findet. Es soll daher im folgenden Abschnitt näher auf Naturstoffe mit einer Aryl-Aryl-Bindung eingegangen werden.

## 1.2 Biaryle in der Natur

Biaryle sind ein verbreitetes Strukturmotiv in einer großen Zahl von Naturstoffen, darunter Terpene, Polyphenole, Lignane, Cumarine, Flavonoide, Tannine, Peptide und Alkaloide.<sup>[20]</sup>

Es handelt sich dabei um sogenannte Sekundärmetabolite, d.h. Substanzen, die nicht direkt für das Wachstum oder Überleben eines Organismus notwendig sind (im Gegensatz zu Naturstoffen wie z.B. Zuckern).<sup>[21]</sup>

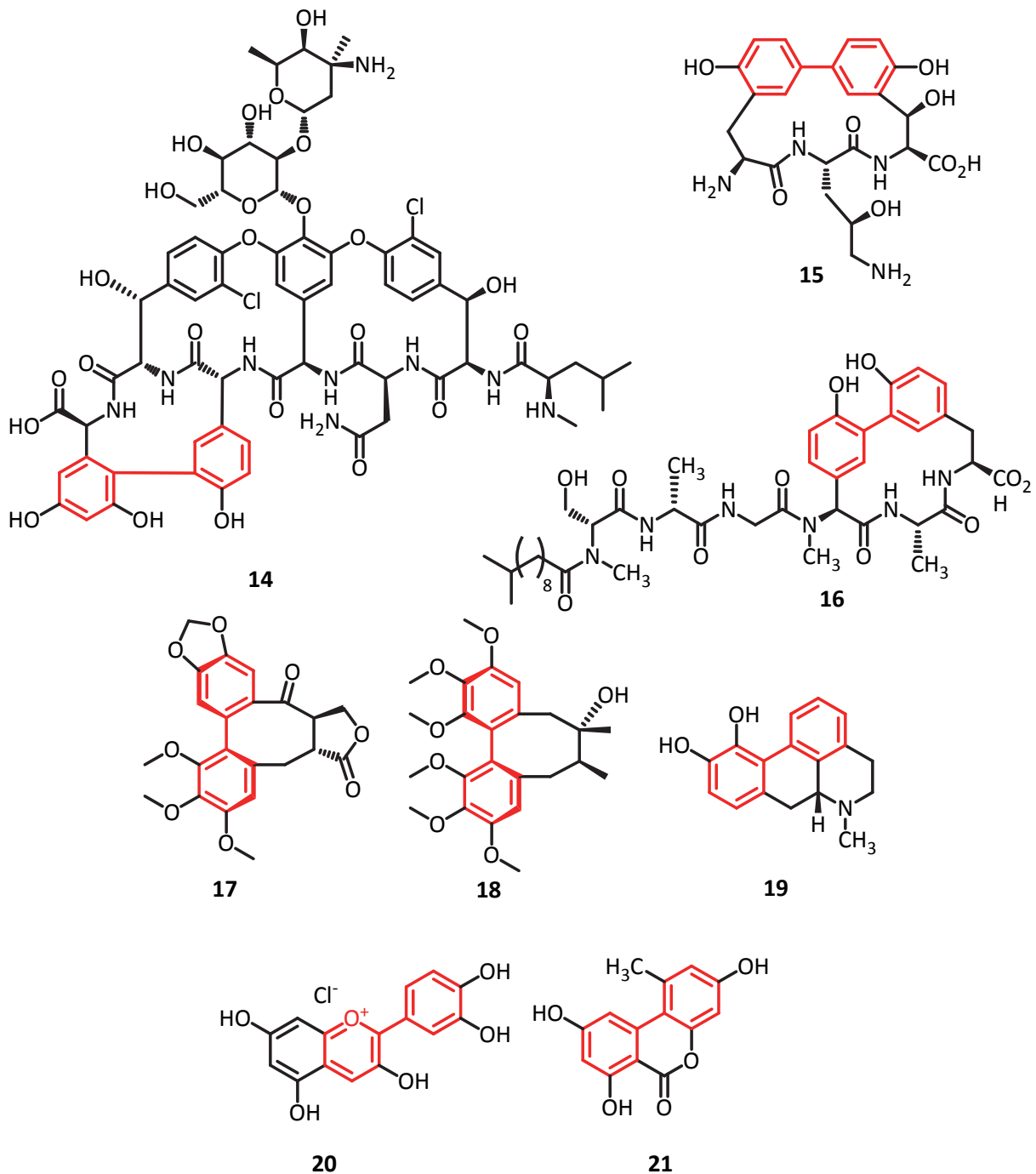


Abbildung 8 Naturstoffe mit einer Biaryl-Substruktur

Ihre genaue Funktion ist oft unbekannt, jedoch haben viele aufgrund ihrer biologischen Wirksamkeit Bedeutung in der Forschung und Entwicklung von Pharmazeutika und Effektstoffen.

Ein prominentes Beispiel für pharmazeutisch relevante Sekundärmetabolite sind Antibiotika, wie z.B. das Vancomycin (**14**)<sup>[22]</sup>, das aus Kulturmedien des Mikroorganismus *Amycolatopsis orientalis* isoliert werden kann. Dieses Glykopeptid-Antibiotikum besitzt eine Biphenyl-Untereinheit in seiner cyclischen Peptid-Struktur und galt lange Zeit als Reserveantibiotikum gegen multiresistente Keime. Weitere Beispiele für solche Cyclopeptide mit Biaryl-Strukturelementen sind Biphenomycin A<sup>[23]</sup> (**15**) und Arylomycin<sup>[24]</sup> (**16**, *Abbildung 8*)

Eine Substanzklasse mit einem breiten pharmazeutisch interessanten Wirkspektrum sind die Dibenzooctadien-Lignane, unter denen das (–)-Steganon (**17**) und das (+)-Schizandrin (**18**) zu den bekannteren Beispielen gehören. Steganon, welches aus dem Doldengewächs *Steganotaenia aralicea* gewonnen werden kann, besitzt die Eigenschaft die Tubulin-Polymerisation zu inhibieren, während dem Schizandrin antirheumatische und antihepatotoxische Wirkung zugeschrieben wird.

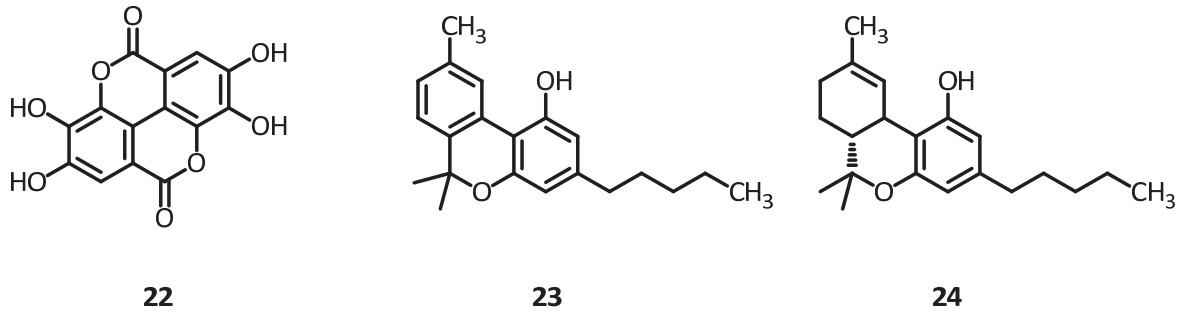
Aus der Gruppe der Alkaloide mit Biarylstruktur sind die Aporphin-Alkaloide<sup>[25]</sup> hervorzuheben, von denen einige eine pharmazeutische Anwendung finden: Apomorphin (**19**) ist das zweitstärkste bekannte Brechmittel. In neuerer Zeit wird es jedoch zur Behandlung der Parkinson-Krankheit oder von erektiler Dysfunktion eingesetzt.<sup>[26]</sup>

Neben carbocyclischen Biarylen gibt es auch zahlreiche heterocyclische wie die intensiv gefärbten Anthocyane, bei denen es sich um Phenylpyryllium-Salze handelt. Sie verleihen vielen Pflanzen eine rote, blaue oder violette Farbe, wie z.B. das Cyanidin (**20**), welches unter Anderem in Rotkohl, Hibiskus oder in Erdbeeren enthalten ist.

Ein häufig anzutreffendes Strukturmotiv sind auch Lacton-verbrückte Biphenyle, die Dibenzopyrone. Zu diesen gehört das Alternariol (**21**), ein Mykotoxin, welches von Schimmelpilzen der Gattung *Alternaria* ausgeschieden wird. Auf Grund der ubiquitären Verbreitung dieser Schimmelpilze nehmen Alternariol und seine Derivate eine wichtige Rolle in der Lebensmittelanalytik ein.<sup>[27]</sup> Ein doppelt lactonverbrücktes Biphenyl ist die Ellagsäure (**22**, *Abbildung 9*), ein Polyphenol mit vielen pharmazeutisch interessanten Eigenschaften, auf welches in späteren Kapiteln noch genauer eingegangen wird.

Eng verwandt mit den Dibenzopyronen sind Benzochromene (Dibenzopyrane, *Abbildung 9*). Zu diesen gehört das Cannabinol (CBN, **23**), ein Inhaltsstoff des Hanfs, das als Degradationsprodukt des

Psychotropikums  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (THC, **24**), größere Bekanntheit besitzt. Seine pharmazeutische Bedeutung und Synthese wird ebenfalls Inhalt folgender Kapitel sein.



**Abbildung 9** Ellagsäure und die Cannabinoide

Nachdem die große Bedeutung der Biaryle in Natur, Forschung und Industrie aufgezeigt worden ist, sollen als Nächstes Methoden zum Aufbau von Biphenylen erläutert werden.

## 2 Synthesewege für Biphenyle

### 2.1 Biosynthese

Bei der Biosynthese von aromatischen Naturstoffen dominieren zwei Routen, um aus primären Stoffwechselprodukten aromatische Verbindungen aufzubauen. Dies sind der Shikimisäure-Weg, der vom Kohlenhydrat-Stoffwechsel ausgeht und der Polyketid-Weg, der Bestandteil der Fettsäure-Synthese ist.

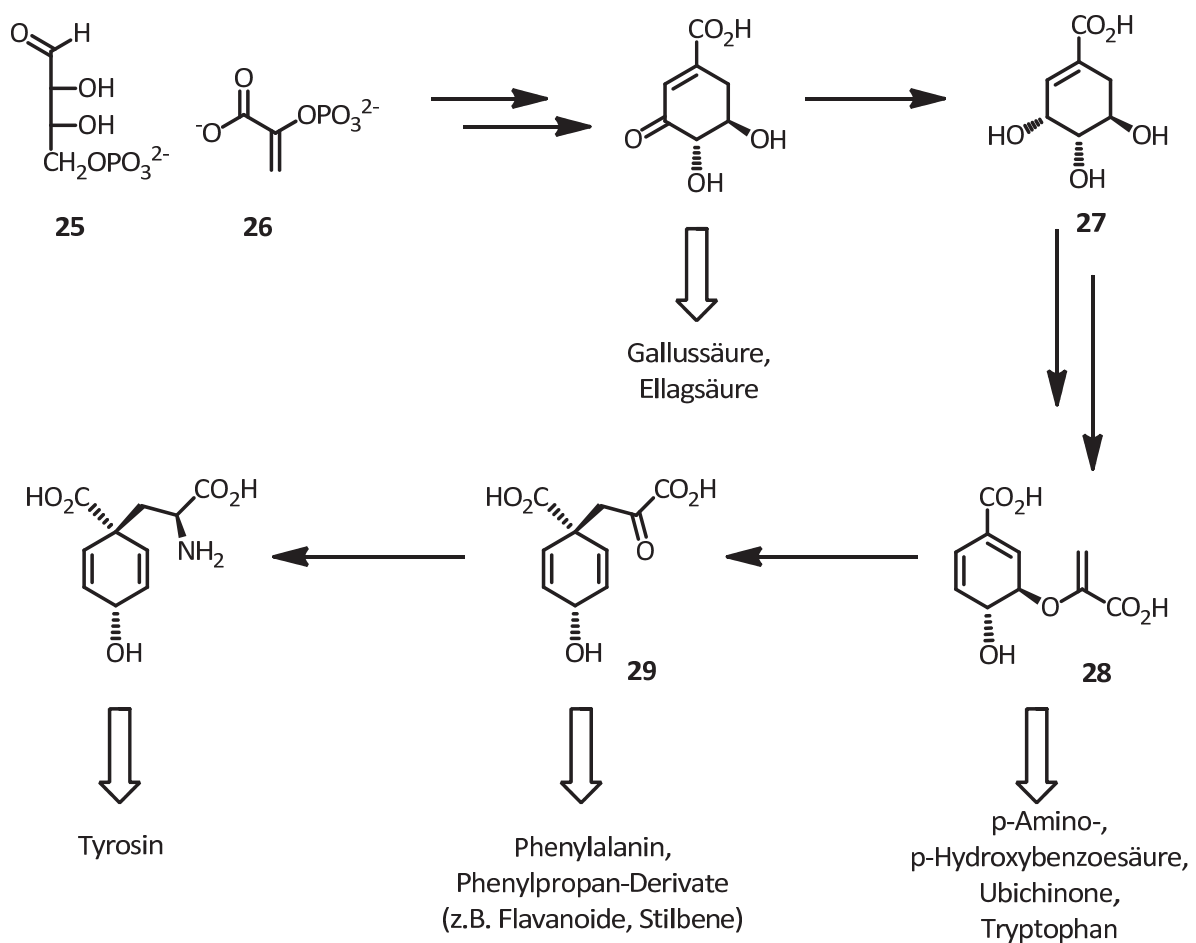


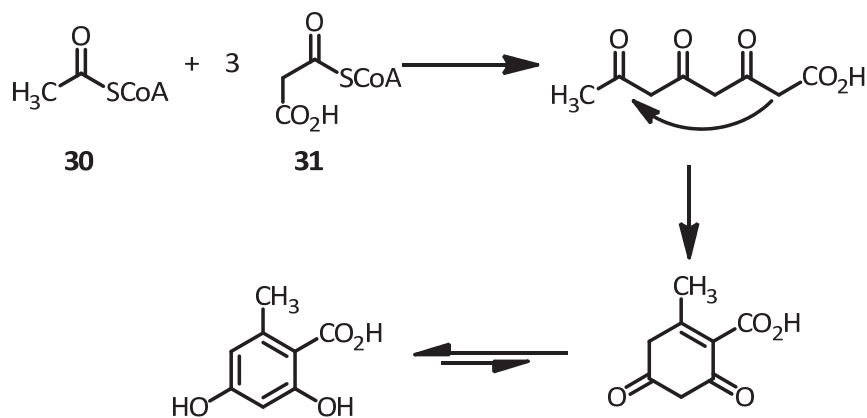
Abbildung 10 Der Shikimisäure-Weg

Die namensgebende Shikimisäure (27) wird in mehreren enzymatisch katalysierten Schritten aus Erythrose-4-phosphat (25) und Phosphoenolpyruvat (PEP, 26) gebildet (Abbildung 10). Die Shikimisäure wird nach Phosphorylierung in Position 3 und Anknüpfen eines weiteren Äquivalents PEP in die Chorisminsäure (28) überführt. Diese ist ein entscheidendes Intermediat für die Biosynthese von Naturstoffen, darunter die Aminosäure Tryptophan. Durch eine Claisen-Umlagerung wird hieraus die chinoide Carbonsäuren Prephensäure (29) gebildet, welche Ausgangssubstanz für den Aufbau von Phenylalanin sowie von Phenylpropan-Naturstoffen ist. Zu letzteren gehören unter



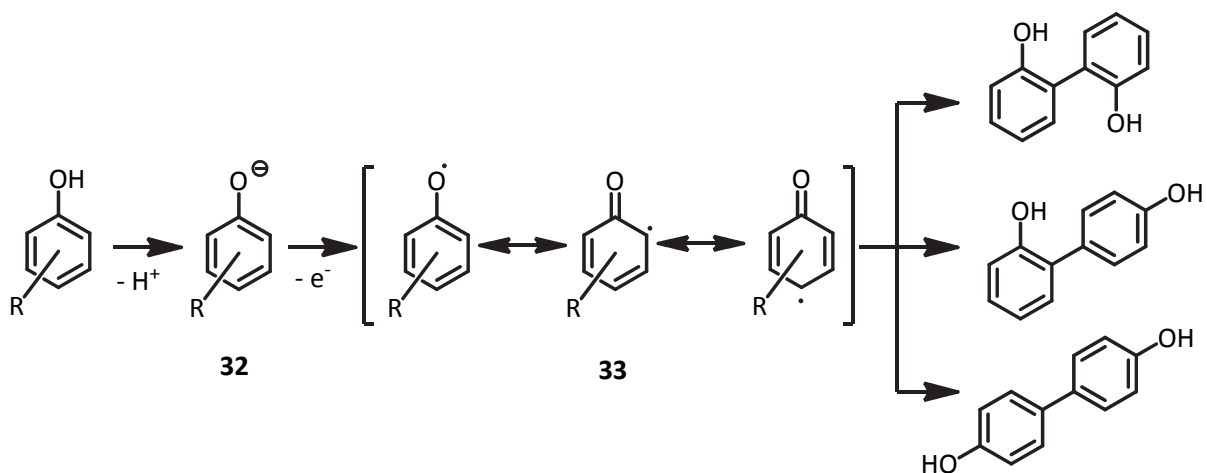
anderem Zimtsäurederivate, Flavanoide, Cumarine und Lignane. Insbesondere die über den Shikimisäure-Weg erhaltenen Aminosäuren, stellen wichtige Ausgangssubstanzen für den Aufbau vieler aromatischer Sekundärmetabolite dar.

Der Polyketid-Weg beruht auf der mehrfachen enzymatischen Verknüpfung von Coenzym-A aktivierten Acylverbindungen, wie Acetyl-CoA (**30**) oder Malonyl-CoA (**31**). Auf diesem Wege werden Polyketoverbindungen unterschiedlicher Kettenlänge erhalten, die dann durch weitere Schritte (Reduktion, intramolekulare Aldolkondensation etc.) zu verschiedenen phenolischen Naturstoffen weiter reagieren können (*Abbildung 11*).



**Abbildung 11** Biosynthese von Orsellinsäure über den Polyketid-Weg

Aromaten, die über den Shikimisäure- oder den Polyketid-Weg aufgebaut wurden, können in einem weiteren Biosynthese-Schritt in Biphenyl-Naturstoffen transformiert werden:



**Abbildung 12** Oxidative Phenolkupplung

Phenole besitzen die Eigenschaft unter oxidativen Bedingungen leicht durch Ausbildung einer C–C- oder C–O-Bindung zu dimerisieren. Man findet daher neben phenolischen Naturstoffen fast immer auch die korrespondierenden homo- oder hetero-dimeren Biphenyle.<sup>[8]</sup>

Mechanistisch verläuft diese oft enzymatisch katalysierte Dimerisierung über Deprotonierung des Phenols (**32**), gefolgt von einer Ein-Elektronen-Oxidation zum Phenoxyradikal (**33**). Entsprechend der Spindichte-Verteilung dieser Radikale resultiert ein typisches Substitutionsmuster für Biphenyl-Naturstoffe mit OH-Gruppen in ortho- und para-Stellung zur Aryl-Aryl-Bindung (*Abbildung 12*).

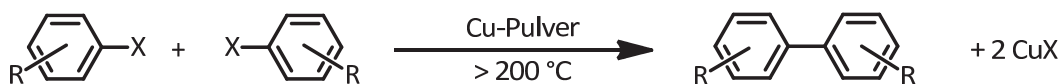
Während dies der häufigste Biosyntheseweg für Biphenyle ist, finden sich noch eine Reihe weniger bedeutende Wege, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden soll. Stattdessen sollen nun die gängigsten Verfahren der Laborsynthese für Biaryle betrachtet werden.

## 2.2 Synthesemethoden in Labor und Industrie

Die C–C-Bindungsknüpfung zwischen Aromaten ist ein Forschungsgebiet, das seit über 100 Jahren kaum an Bedeutung eingebüßt hat. Diese Bemühungen haben eine Vielzahl von Syntheseprotokollen hervorgebracht.<sup>[28]</sup> Über die wichtigsten Methoden soll hier ein kurzer Überblick gegeben werden.

### 2.2.1 Ullmann-Kupplung

Eine der wohl ältesten Methoden ist die im Jahre 1901 von ULLMANN und BIELECKI<sup>[29]</sup> publizierte Kupfer-vermittelte Kupplung zwischen zwei Arylhalogeniden (*Abbildung 13*).



X = Halogen

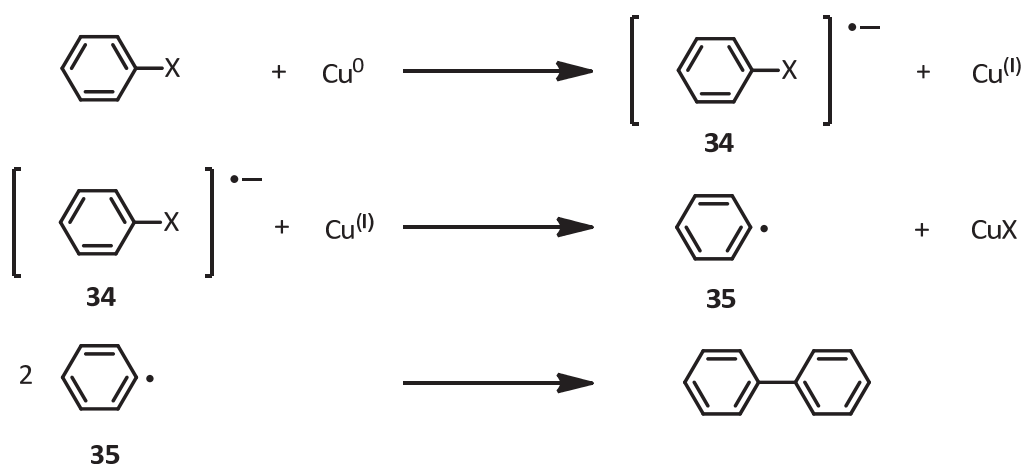
**Abbildung 13** Die Ullmann-Kupplung

In ihrer ursprünglichen Variante werden zwei Äquivalente eines Arylhalogenids mit 1–10 Äquivalenten Kupferpulver oder Kupfer-Bronze in Abwesenheit eines Lösungsmittels bei sehr hohen Temperaturen umgesetzt. Man erhält so ein symmetrisches Biphenyl, sowie zwei Äquivalente eines Kupfer(I)halogenids. Modernere Syntheseprotokolle erlauben es die Kupplung auch unter weniger drastischen Bedingungen durchzuführen. Erfolgt die Reaktion z.B. in koordinierenden Lösemitteln wie DMF, läuft die Kupplung schon bei deutlich tieferen Temperaturen ab.<sup>[30]</sup> Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von aktiviertem Kupfer (Rieke Kupfer).<sup>[31]</sup>

Als Alternative zum häufig verwendeten Kupfer-Pulver lassen sich auch Kupfer(I)-Verbindungen wie  $\text{Cu}_2\text{O}$  oder Kupfer(I) 2-thiophencarboxylat verwenden. Letzteres ermöglicht die Kupplung sogar bei Raumtemperatur.<sup>[32]</sup>

Generell lässt sich ein breites Spektrum an Arylhalogeniden auf diesem Wege koppeln. Besonders geeignet sind elektronenarme Aromaten. Elektronenreiche Aromaten lassen sich zwar auch zu Biarylen umsetzen, jedoch fallen dort die Ausbeuten geringer aus. Ungeeignet sind Arylhalogenide mit freien  $\text{OH}$ -,  $\text{NH}_2$ - oder  $\text{CO}_2\text{H}$ -Funktionalitäten, da diese unter Ullmann-Bedingungen unter Bildung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen reagieren (Ullmann-Kondensation).<sup>[33]</sup>

Trotz der langen Geschichte dieser Reaktion, ist der ihr zu Grunde liegende Mechanismus<sup>[34]</sup> bis heute nur unzureichend verstanden.<sup>[35,36]</sup> Es wurde sowohl ein radikalischer Mechanismus postuliert, der über freie Phenylradikale<sup>[37]</sup> verläuft, als auch solche Mechanismen, welche die Entstehung von Arylkupfer-Spezies beinhalten.<sup>[38,39]</sup>

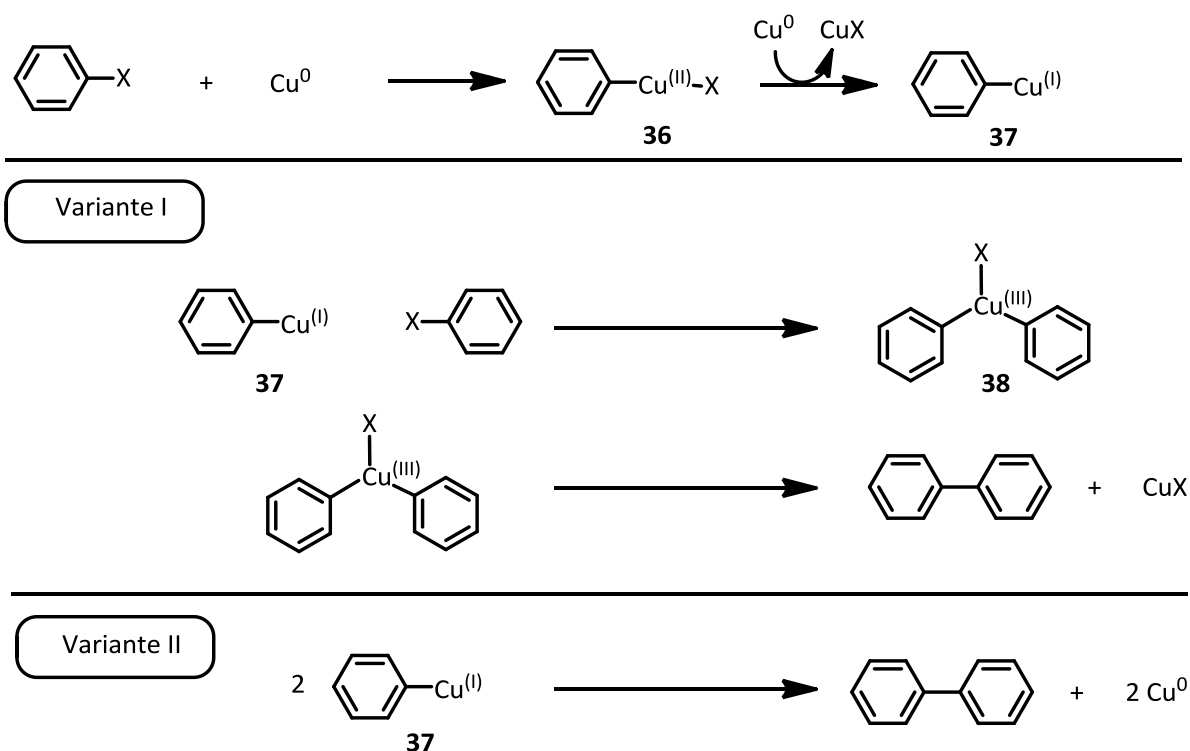


**Abbildung 14** Radikalischer Mechanismus für die Ullmann-Reaktion

Der radikalische Mechanismus (*Abbildung 14*) sieht zunächst eine SET-Reduktion vor, bei der das Arylhalogenid in das korrespondierende Radikalanion **34** umgewandelt wird. Die dabei entstehende Kupfer(I)-Spezies abstrahiert als Nächstes das Halogenid, wodurch ein Arylradikal **35** gebildet wird, welches im abschließenden Schritt mit einem weiteren Arylradikal zu einem Biphenyl dimerisiert.

In der Arylkupfer-Variante des Mechanismus inseriert zunächst Kupfer in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung, wodurch ein Aryl-Kupfer(II)-Halogenid (**36**) erhalten wird, welches dann durch ein weiteres Äquivalent  $\text{Cu}$  zu einer Aryl-Kupfer(I)-Spezies (**37**) reduziert wird. Von diesem Intermediat aus führen

zwei Routen zum Biaryl: Zum Einen kann durch oxidative Addition eines zweiten Äquivalents Arylhalogenid ein Diaryl-Kupfer(III)halogenid (**38**) gebildet werden, welches durch reduktive Eliminierung zum Biphenyl und Kupfer(I)halogenid abreagieren kann. Eine zweite Möglichkeit ist die Synproportionierung zweier Äquivalente Arylkupfer (**37**) zu Kupfer(0) und einem Biphenyl (*Abbildung 15*).



**Abbildung 15** Verlauf der Ullmann-Reaktion über Arylkupfer-Intermediate

Für beide Mechanismen existieren sowohl experimentelle Befunde, die für einen der beiden Szenarien sprechen, als auch solche, die dagegen sprechen.<sup>[35,36]</sup>

Eine Variante der klassischen Ullmann-Reaktion, die über Arylkupfer-Spezies verläuft, ist die sogenannte Ziegler-Variante.<sup>[40–42]</sup> Bei dieser Variante wird eine Aryllithium- oder Arylmagnesium-Verbindung durch Transmetallierung mit einem Kupfer(I)-Salz in die entsprechende Arylkupfer(I)-Spezies umgewandelt, welche dann mit einem Arylhalogenid zu einem Biaryl kuppeln kann. Da auf diesem Wege auch unsymmetrische Biaryle erhalten werden können, liegt ein Reaktionsverlauf über Kupfer(III)intermediate nahe (*Abbildung 15, Variante I*).

Sieht man von der Ziegler-Variante ab, ist einer der größten Nachteile der Ullmann-Reaktion, dass mit ihr hauptsächlich nur symmetrische Kupplungsprodukte erhalten werden können. Kreuzkupplungen erfolgen nur bei einer bestimmten Kombination von Edukten und auch nur dann,

wenn einer der beiden Reaktionspartner in einem großen Überschuss eingesetzt wird. Dieser Umstand und die oft drastischen Reaktionsbedingungen haben dazu geführt, dass eine Vielzahl anderer Verfahren entwickelt worden sind. Die größte und wichtigste Gruppe dieser Verfahren sind Palladium katalysierte Kreuzkupplungen.

### 2.2.2 Pd-katalysierte Kupplungen

Unter den C–C-Knüpfungsreaktionen, zu denen auch die Biphenylsynthese gehört, nehmen Übergangsmetallkatalysierte Reaktionen eine wichtige Rolle ein. Besonders Palladium besitzt hier eine herausragende Bedeutung, da es eine Reihe von günstigen Eigenschaften für diese Reaktionen besitzt. Palladiumorganyle<sup>[43]</sup> sind einfach zu handhaben, da sie vergleichsweise unempfindlich gegenüber Luft und Wasser sind und nur eine geringe Toxizität aufweisen. Darüber hinaus ermöglichen sie eine sehr vielfältige Chemie, gepaart mit einer hohen Toleranz gegenüber einer Fülle von funktionellen Gruppen, was sie zu einem äußerst nützlichen Intermediat in der organischen Synthese macht.<sup>[44]</sup> Die Bedeutung dieser Reaktionen wird dadurch unterstrichen, dass R. F. HECK, E.-I. NEGISHI und A. SUZUKI, die als Pioniere auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen gelten, für ihre grundlegenden Arbeiten auf diesem Gebiet mit dem Nobelpreis in Chemie 2010 ausgezeichnet wurden.<sup>[45]</sup>



[M] = MgHal, ZnHal, SnR<sub>3</sub>, B(OR)<sub>2</sub>, SiR<sub>3</sub>

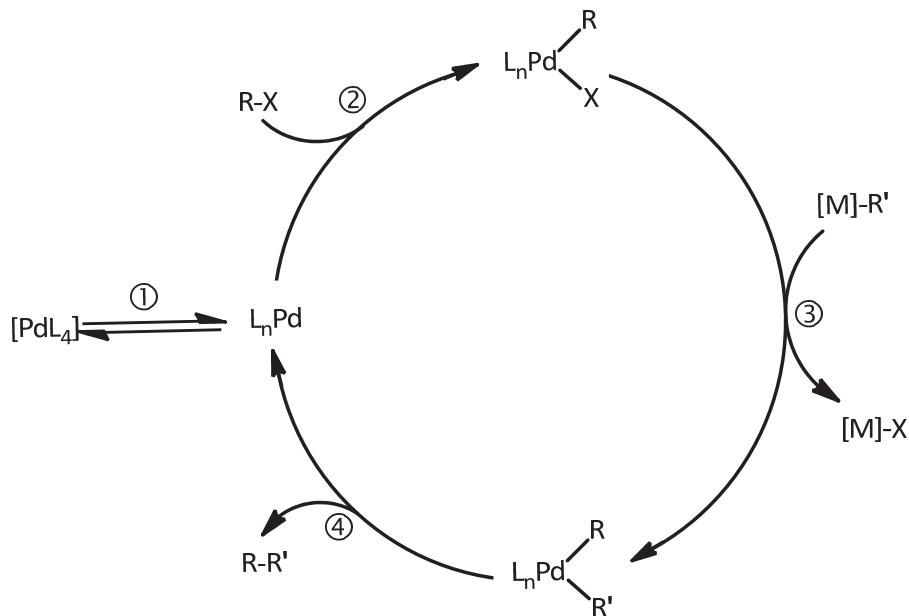
X = Cl, Br, I, OTf

**Abbildung 16 Pd-katalysierte Kreuzkupplungen**

Bei diesen Kupplungen wird eine Arylmetall-Verbindung in Gegenwart eines Katalysators (hier: Palladium) mit einem Arylhalogenid oder Aryltriflat umgesetzt, wodurch ein Biaryl erhalten wird (*Abbildung 16*). Als metallierten Kupplungsvorläufer lassen sich Organyle einer Reihe von Metallen einsetzen,<sup>[28,46,47]</sup> darunter Magnesium (Kumada-Kupplung), Zink (Negishi-Kupplung), Zinn (Stille-Kupplung), Bor (Suzuki-Miyaura-Kupplung), Silizium (Hiyama-Kupplung) und Titan.<sup>[48]</sup>

Die mechanistischen Details dieser Kupplungen sind in der Literatur<sup>[49,50]</sup> ausführlich beschrieben. Alle diese Reaktionen verlaufen, sieht man von kleineren spezifischen Eigenheiten ab, nach dem gleichen Mechanismus (*Abbildung 17*).<sup>[46,51]</sup> In einem ersten Schritt ① wird zunächst durch Ligandenabspaltung die katalytisch aktive Palladium(0)-Spezies gebildet. Wurde ein Pd(II)-Komplex als Präkatalysator verwendet, muss dieser vorher durch einen Reduktionsschritt in Pd(0) überführt

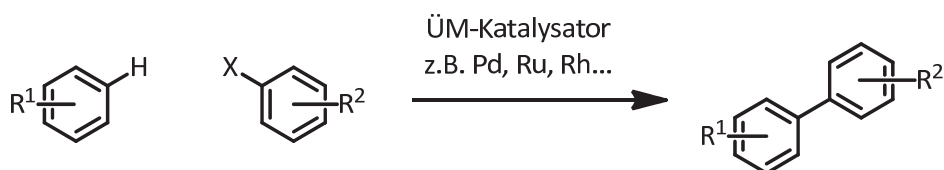
werden. Oft vermag bereits das zu kuppelnde Metallorganyl den Katalysator zu reduzieren. An das koordinativ nicht abgesättigte Palladium erfolgt nun die oxidative Addition ② des Arylhalogenids, was einer Pd-Insertion in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung bei gleichzeitiger Oxidation des Palladiums entspricht. Die Reaktivität der Halogenide ist hierbei wie folgt:  $\text{ArI} > \text{ArOTf} > \text{ArBr} \gg \text{ArCl}$ .



**Abbildung 17** Katalysezyclus der Pd-katalysierten Kreuzkupplungen

Der Organopalladium(II)-Komplex geht nun eine Bindungsmetathese mit dem metallierten Kupplungsvorläufer ein (Transmetallierung, ③), wodurch ein Diorganopalladium(II)-Komplex erhalten wird. Die Triebkraft für diese Reaktion liegt in der Elektronegativitätsdifferenz zwischen dem Katalysator und dem angebotenen Metallorganyl. Der organische Rest wird dabei vom elektropositiveren zum elektronegativeren Metall übertragen. Abgeschlossen wird der Katalysezyclus durch eine reduktive Eliminierung ④. Diese entspricht einer Umkehrung der oxidativen Addition, wobei eine Bindung zwischen den zu kuppelnden organischen Resten gebildet und der Pd(0)-Katalysator regeneriert wird.

Ein weiteres, besonders in jüngerer Zeit an Bedeutung gewinnendes Verfahren, ist die direkte Arylierung (Abbildung 18).<sup>[52,53]</sup>



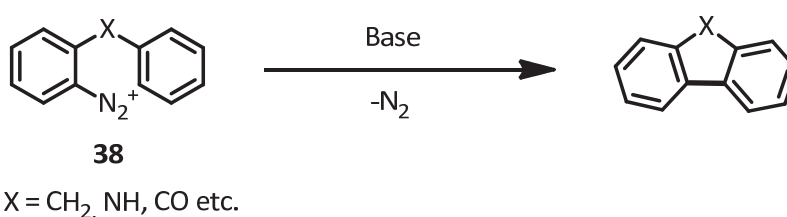
**Abbildung 18** Direkte Arylierung

Hier wird auf den Einsatz eines metallierten Kupplungsvorläufers verzichtet und stattdessen eine C-H-Aktivierung am Aromaten durchgeführt. Für diese Reaktion wurden eine Reihe von Mechanismen vorgeschlagen<sup>[53]</sup>, darunter eine elektrophile aromatische Substitution durch den Katalysator,  $\sigma$ -Bindungsmetathese, oxidative Addition einer C-H-Bindung oder eine Carbometallierungs/ $\beta$ -Hydrideliminierungs-Sequenz. Der genaue Mechanismus der Reaktion ist dabei vermutlich stark abhängig von der Natur der eingesetzten Substrate, dem Katalysator-System und den Reaktionsbedingungen, so dass hier nicht weiter auf den Mechanismus eingegangen werden soll.

Während die Ullmann-Kupplung und die Pd-katalysierten Kupplungen sicher die wichtigsten Verfahren sind, gibt es eine Reihe weniger bedeutende Verfahren, von denen ausgewählte im nächsten Abschnitt vorgestellt werden.

### 2.2.3 Sonstige Verfahren

Eines der ganz frühen Verfahren zum Aufbau von Aryl-Aryl-Bindungen ist die Gomberg-Bachmann-Reaktion aus dem Jahr 1924<sup>[54]</sup>, bei der es sich um eine Substitution durch Arylradikale am Aromaten handelt. Hierzu wird ein Aryldiazoniumsalz (**38**) in Gegenwart einer Base mit dem zu substituierenden Aromaten umgesetzt. Das Diazoniumsalz fragmentiert im Reaktionsverlauf zu Stickstoff und einem Arylradikal, welches dann mit dem zweiten Aromaten reagiert. Da bei diesem Prozess eine Reihe von Nebenreaktionen auftreten können, verläuft die Gomberg-Bachmann-Reaktion meist in schlechten Ausbeuten und hat damit bis auf ihre intramolekulare Variante, die Pschorr-Reaktion<sup>[55]</sup> (Abbildung 19), ihre Bedeutung weitestgehend verloren.



**Abbildung 19 Die Pschorr-Reaktion (intramolekulare Gomberg-Bachmann-Reaktion)**

Es existieren ferner eine ganze Reihe weiterer Methoden, die auf der radikalischen Substitution an Aromaten beruhen. Die Radikale werden dabei in den meisten Fällen entweder photochemisch, durch die Homolyse von Aryl-Halogen-Bindungen, oder durch Reaktion eines Radikalstarters/Radikalmediators mit einem Arylhalogenid erzeugt. Auch diese Reaktion wird häufig intramolekular durchgeführt: Das verbrückende Element zwischen den Aromaten kann dabei sowohl Bestandteil des Produktes als auch ein Linker sein, der nach erfolgter Kupplung wieder abgespalten wird (Abbildung 20). Während die photochemische Variante vorwiegend bei einfachen Substraten

gefunden werden kann, gibt es für die Variante mit Radikalstarter auch zahlreiche komplexere Beispiele aus der Naturstoffsynthese, z.B. die Synthese von Aporphin-Alkaloiden.<sup>[56]</sup>

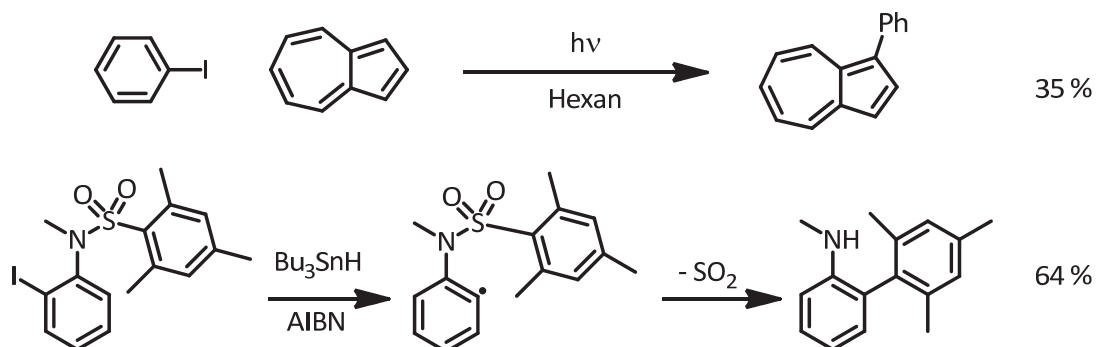


Abbildung 20 Radikalische Biphenylsynthesen<sup>[57]</sup>

Ein photochemisches Verfahren, das den hier beschriebenen ähnelt, aber über Phenylkationen verläuft, wird in einem späteren Kapitel beschrieben.

Bei der Scholl-Reaktion (Abbildung 21)<sup>[58]</sup> werden zwei Aromaten unter Einwirkung eines stark lewissauren Katalysators gekuppelt. Diese Reaktion findet in neuerer Zeit nur noch begrenzte Anwendung, z.B. beim Aufbau von großen polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAHs).<sup>[60]</sup>

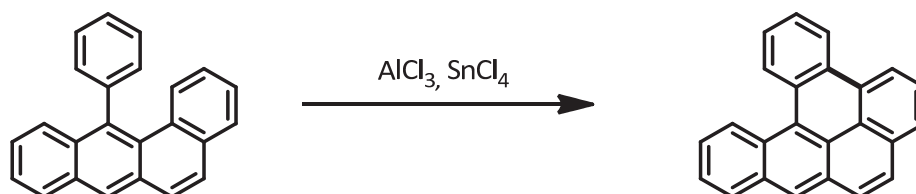


Abbildung 21 Die Scholl-Reaktion<sup>[59]</sup>

Trotz ihrer Nachteile besitzen Reaktionen wie die Pschorr- oder die Scholl-Reaktion den Vorzug, auf einer relativ simplen Reaktionsführung zu beruhen (verglichen mit den Pd-katalysierten Reaktionen, die oft eines minutiös ausgearbeiteten Reaktionsprotokolls bedürfen). Diesen Vorteil besitzt auch die unkatalysierte Kupplung von Aryllithium und Arylmagnesiumorganyle mit Arylhalogeniden (Abbildung 22).<sup>[61,62]</sup> Die Reaktion verläuft dabei über die Bildung eines Arins (**39**), welches dann mit der Organometallverbindung unter Bildung des Biphenyls abgefangen wird.<sup>[63]</sup>



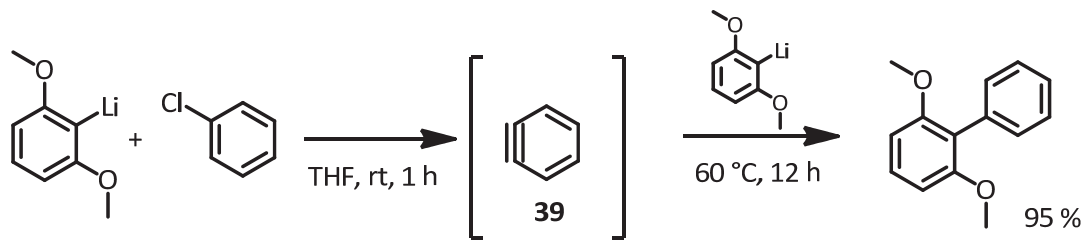


Abbildung 22 Kupplung von Li- und Mg-Organylen über einen Arin-Mechanismus

Eine weitere Biarylsynthese, die auf Organomagnesiumverbindungen setzt, ist die nucleophile aromatische Substitution von aktivierten Methoxyaromaten. Damit diese Kupplung ablaufen kann, muss der eingesetzte Methoxyaromat eine elektronenziehende Gruppe wie ein Oxazolidin<sup>[64]</sup>, einen Ester<sup>[65]</sup>, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Diphenylphosphinyl-Gruppen tragen.

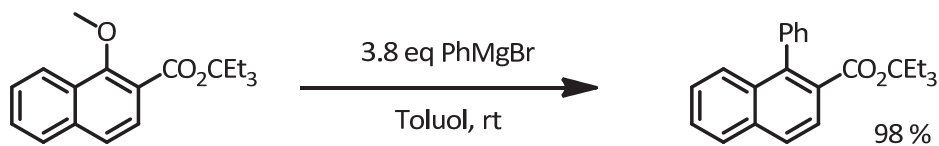


Abbildung 23 Beispiel für eine  $S_NAr$ -Kupplung<sup>[65]</sup>

Nachteilig erweist sich für die letzten beiden besprochenen Varianten, dass die verwendeten Organometallreagenzien starke Nucleophile und Basen sind. Sie besitzen nur eine geringe Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen (z.B. Carbonyl-Gruppen, Nitrile, Nitro-Gruppen etc.).

Abschließend soll noch die oxidative Phenolkupplung erwähnt werden, die schon im Abschnitt über die Biosynthesen erläutert wurde und die noch im Rahmen eines späteren Kapitels thematisiert wird.

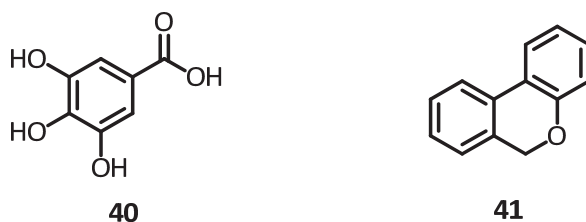
### 3 Aufgabenstellung

Im Folgenden soll auf Aufgabenstellung und Motivation dieser Arbeit eingegangen werden. Diese ist in zwei Themenbereiche unterteilt. Das erste Teilprojekt befasst sich mit der Entwicklung eines Syntheseprotokolls für die Darstellung von sterisch anspruchsvollen Biphenylen, während im zweiten Abschnitt auf die Darstellung von Ellagsäure-Derivaten und deren biologische Testung als potentielle Antimalaria-Wirkstoffe eingegangen wird.

#### 3.1 Synthese von sterisch anspruchsvollen Biphenylen

Wie eingangs erwähnt, kommt der Knüpfung von Aryl-Aryl-Bindungen besonderes Interesse zu, vor Allem dann, wenn man sich vor Augen führt, dass Biphenyle die Rolle einer privilegierten Leitstruktur<sup>[66]</sup> einnehmen, sowohl in der pharmazeutischen Chemie als auch bei der Entwicklung von organischen Funktionsmaterialien und Effektstoffen.

Diesem Umstand wird dadurch Rechnung getragen, dass bereits seit über 100 Jahren die Entwicklung von leistungsstarken Reaktionsprotokollen für die Biarylsynthese ein wichtiges Gebiet organisch-chemischer Grundlagenforschung ist. Aufgrund der großen Vielfalt an denkbaren Substraten für diese Reaktionen besteht nach wie vor ein großes Bestreben, die Bandbreite der existierenden Methoden auszuweiten. Dies trifft ins besonders auf die Darstellung von komplex aufgebauten Biarylstrukturen, wie z.B. sterisch gehinderte Biphenyle mit vier Substituenten in ortho-Position zur Aryl-Aryl-Bindung, zu.



**Abbildung 24** Gallussäure und 6H-Benzochroman

Ein Beispiel für solch anspruchsvolle Substrate stellen Biphenyle dar, die sich von Derivaten der 3-Hydroxybenzoesäure, wie z.B. der Gallussäure (**40**), ableiten. Diese Verbindungen sind wichtige Intermediate für den Aufbau von Naturstoffe, wie Derivaten des 6H-Benzochromans (**41**). Die Zielsetzung dieser Arbeit richtet sich daher auf der Entwicklung und Optimierung von Methoden, die einen einfachen Zugang zu diesen Verbindungen ermöglichen.

Als Ausgangspunkt der zugrunde liegenden Untersuchungen wurde die Totalsynthese von Ellagsäure (**22**) gewählt. Obwohl Ellagsäure selbst aus einer Vielzahl von Pflanzen gewonnen werden kann und auch kommerziell erhältlich ist, ist die Entwicklung von neuen synthetischen Zugangswegen reizvoll, da die gezielte Synthese von unsymmetrisch substituierten Derivaten für die pharmazeutische Wirkstoff-Forschung ausgehend von Ellagsäure nicht ohne Probleme möglich ist.

Im Rahmen dieses Teilprojekts sollen daher Syntheserouten zur Ellagsäure und ihren höher hydroxylierten Homologen, der Flavellag- (**42**) und Coruleoellagsäure (**43**), gefunden werden. Diese Verfahren sollen außerdem sowohl Zugang zu pharmazeutisch interessanten Derivaten mit unsymmetrischen Substitutionsmustern, als auch zu solchen mit Modifikationen am EA-Grundgerüst, erlauben (→ Kapitel 4.1 und Kapitel 4.2).

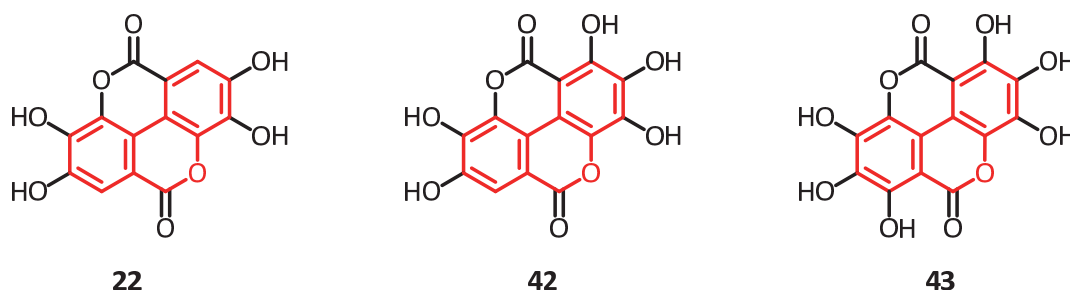


Abbildung 25 Ellagsäure und ihre höheren Homologe

Die retrosynthetische Zerlegung der Leitstruktur erlaubt durch Schnitte durch die beiden Lacton-Ringe und durch die Biphenyl-Bindung die Rückführung einer Ellagsäure Synthese auf Derivate der 3-Hydroxybenzoesäure (**44**).

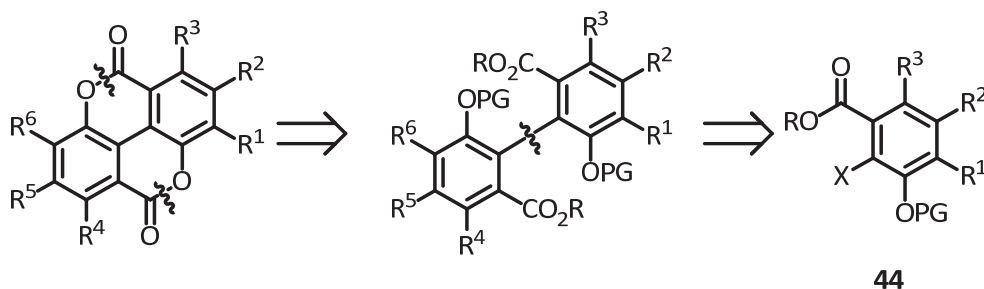


Abbildung 26 Retrosynthese von Ellagsäure

Der Schlüsselschritt ist die C–C-Bindungsknüpfung zwischen den beiden Aromaten. Sie stellt zugleich angesichts der sterischen Hinderung durch vier ortho-Substituenten an der Aryl-Aryl-Bindungsachse die größte Herausforderung an eine Ellagsäure-Synthese dar. Primärziel dieses Teilprojekts ist daher die Entwicklung eines Verfahrens zum Aufbau solcher sterisch gehinderten Biarylstrukturen, unter

besonderer Berücksichtigung von Substraten, welche sich von der Gallussäure ableiten. Um die Möglichkeiten einer solchen Reaktion weiter zu erkunden, bietet sich die Synthese weiterer vom 6H-Benzochroman abgeleiteten Naturstoffen an, wie z.B. dem Cannabinol (**23**) (→Kapitel 4.3.2).

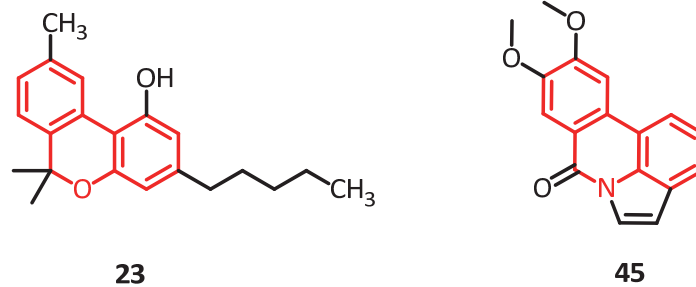


Abbildung 27 Syntheseeziele: Cannabinol und Pratosin

Ein anderes reizvolles Syntheseeziel sind Dihydrophenanthren-Alkaloide. Bei diesen ist der Sauerstoff der Chroman-Struktur gegen einen Stickstoff ausgetauscht, wie man z.B. am Amaryllidaceae-Alkaloid Pratosin (**45**) sehen kann (→Kapitel 4.3.1).

### 3.2 Synthese von Ellagsäure-Derivaten als potentielle Anti-Malaria-Wirkstoffe

Da an der Justus Liebig-Universität in der Arbeitsgruppe BECKER eine mögliche Anwendung von EA-Derivaten als Wirkstoff gegen den Malaria Erreger *P. falciparum* untersucht wird, sollen Derivate dargestellt und auf ihre Aktivität hin untersucht werden. Besonderes Augenmerk soll dabei dem Enzym Glutathion-S-Transferase des Malaria Erregers gelten, da dieses von EA inhibiert wird. Anhand des Screenings der synthetisierten Derivate sollen erste Einblicke auf die Struktur-Wirkungs-Beziehungen zwischen EA und dem Enzym erhalten werden (→Kapitel 4.4).

Gemäß dieser Aufgabenstellung ergeben sich folgende Unteraufgaben:

1. Erstellung einer Substanzbibliothek mit unterschiedlich OH-substituierten EA Derivaten: Mittels Derivatisierung durch Alkylierung und Acylierung, soll der Einfluss von Substituenten an den Hydroxygruppen untersucht werden.

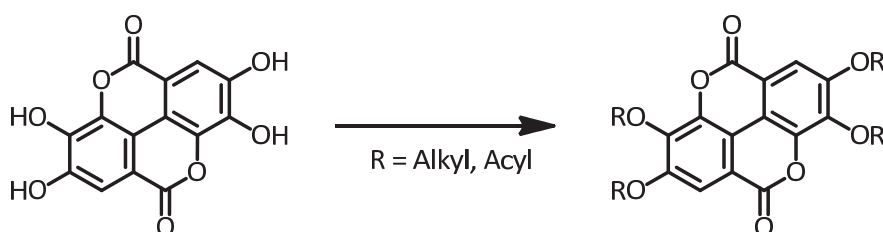


Abbildung 28 Alkylierung und Acylierung von Ellagsäure

## 2. Darstellung von Derivaten mit Variation des EA-Grundgerüsts:

Anhand Modifikationen am EA Grundgerüst, wie z.B. Veränderung der rigiden Bislacton-Struktur hin zu einer flexibleren Struktur, soll der Beitrag der verschiedenen Strukturelemente im EA Grundgerüst untersucht werden. Beispiele für solche weniger rigiden Strukturen sind z.B. 3-Phenylphthalide (3-Phenylisobenzofuran-1(3*H*)-one, **46**), Phenylbenzoate (**47**) und Phenylbenzamide (**48**).

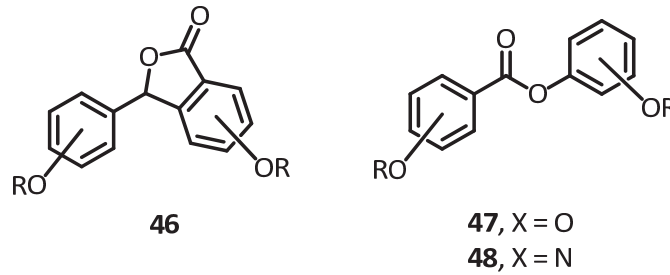


Abbildung 29 Modellsubstanzen für mögliche PfgST Inhibitoren

## 4 Spezieller Teil

### 4.1 Totalsynthese von Ellagsäure

#### 4.1.1 Syntheseplanung

Ellagsäure (**22**) zeichnet sich strukturell durch ihre Bislacton-Struktur in Verbindung mit einem Biphenyl-Grundgerüst aus. Diese kann man bei einer retrosynthetischen Analyse zunächst auf ein Derivat der 2,2'-Diphensäure **49** zurückführen, welches man wiederum durch die klassische Ullmann-Kupplung aus einer geschützten 2-Halogen-3,4,5-trihydroxybenzoesäure (**50**) erhalten kann.

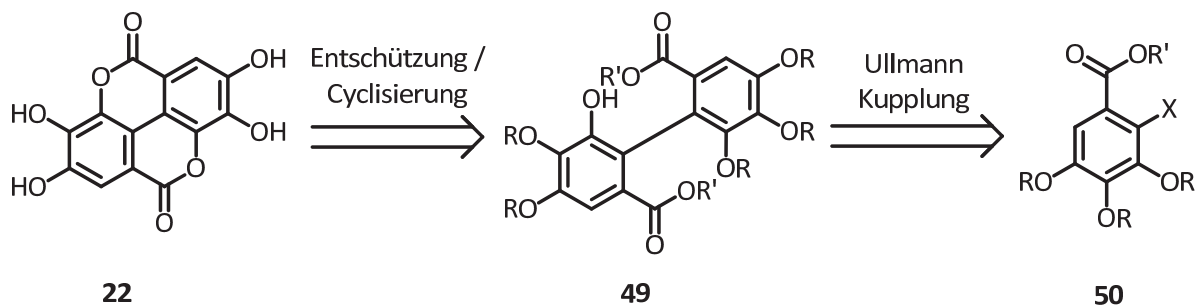


Abbildung 30 Retrosynthese der Ellagsäure

Die einzusetzenden Schutzgruppen müssen dabei zwei Kriterien erfüllen: Aufgrund der relativ harschen Reaktionsbedingungen der klassischen Ullmann-Kupplung (hohe Temperaturen) müssen diese eine hohe Stabilität besitzen. Zum Anderen sollte die Entschützung möglichst ohne größere Mengen an Nebenprodukten ablaufen und idealerweise einen in situ Ringschluss zum Bislacton erlauben, da die sehr schlechte Löslichkeit des Naturstoffs eine Aufarbeitung und Reinigung erschwert.

Für die Carboxylfunktion des Eduktes erschien eine Schützung als Methylester geeignet, da dieser nicht nur unter den anzuwendenden Reaktionsbedingungen stabil ist, sondern auch bei einer abschließenden Entschützung der phenolischen OH-Gruppen in saurem Milieu sofort durch intramolekulare Umesterung die gewünschte Lacton-Struktur ausbilden sollte.

Für die Hydroxy-Gruppen der Ausgangssubstanz 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure (Gallussäure, **40**) wurde eine Schützung als Methylether gewählt, da diese eine sehr hohe Stabilität gegenüber einer Vielzahl von Reaktionsbedingungen besitzen und aufgrund ihres geringen sterischen Anspruchs die

Biphenylkupplung nicht behindern. Die hohe Stabilität der Ether wird allerdings durch harsche Reaktionsbedingungen bei der Entschützung erkauft.

Alternativ kann die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe zum Einsatz kommen, die sich ebenfalls durch eine hohe Stabilität auszeichnet, aber im Gegensatz zu den Methylethern unter vergleichsweise milden Bedingungen abzuspalten ist. Ein Nachteil ist jedoch der hohe sterische Anspruch dieser Schutzgruppe.

#### 4.1.2 Darstellung des Kupplungsvorläufers

3,4,5-Trihydroxybenzoesäure (**40**) kann nach einer Literaturvorschrift von MAUTHNER<sup>[67]</sup> zunächst mit Dimethylsulfat an den phenolischen OH-Gruppen methyliert werden (**51a**) und durch anschließende FISCHER-Veresterung in sehr guten Ausbeuten in den permethylierten Ester **52a** überführt werden.

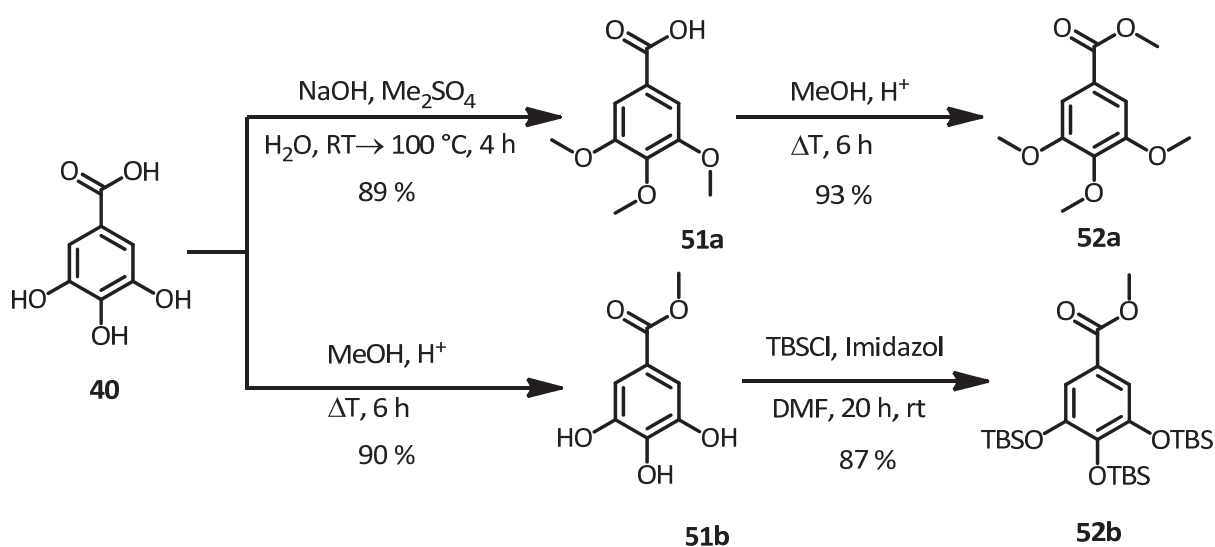
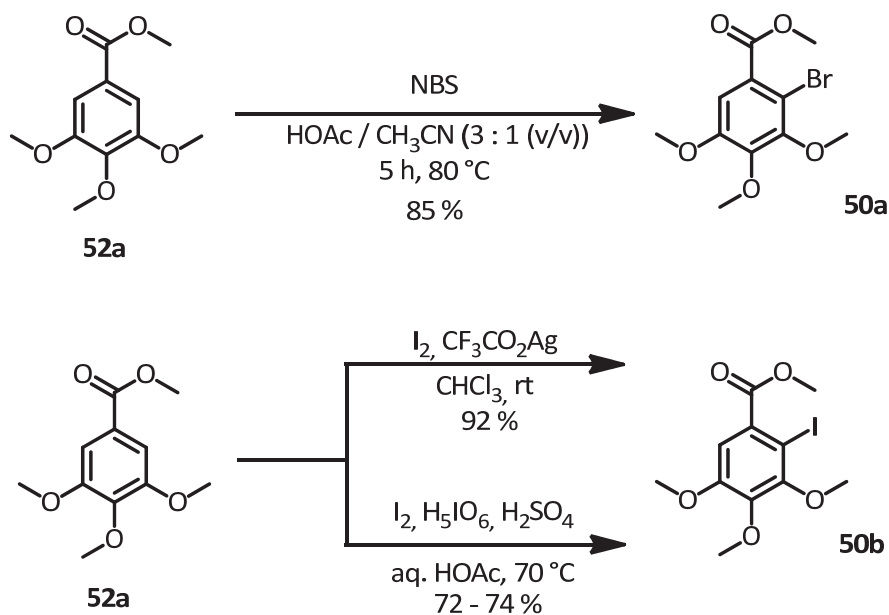


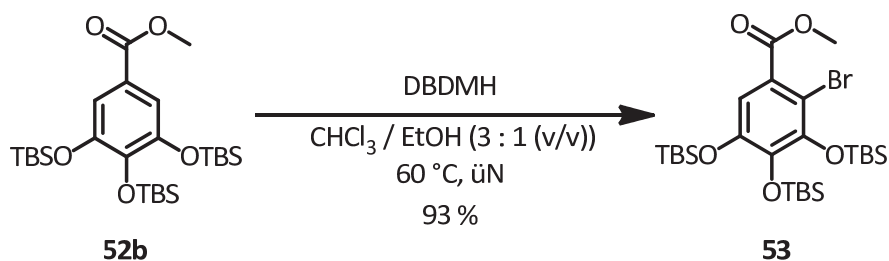
Abbildung 31 Schützung der Gallussäure

Parallel dazu wurde Ester **52b**, durch Veresterung von **40** mit Methanol und anschließende Silylierung erhalten. Um Kupplungsvorläufer für die Ullmann-Reaktion zu erhalten, wurden aus den Estern **52** die entsprechenden Arylbromide bzw. Aryliodide<sup>[68]</sup> hergestellt.



**Abbildung 32 Halogenierung des als Methylether geschützten Esters 52a**

Der bromierte Ester **50a** wurde durch Reaktion mit *N*-Bromsuccinimid in Essigsäure/Acetonitril<sup>[69]</sup> in guter Ausbeute und Reinheit erhalten. Für die Synthese des analogen Aryliodids (**50b**) erwies sich die Iodierung mit elementarem Iod in Gegenwart von Silbertrifluoracetat<sup>[70]</sup> als am besten geeignet, da nur hier das reine Produkt erhalten wurde, während andere Methoden wie die Iodierung mit Iod und Orthoperiodsäure<sup>[71]</sup> zu nicht zuverlässig reproduzierbaren Ergebnissen führten. Das erhaltene Produkt war bei letzterer Methode mit der Ausgangssubstanz kontaminiert, die sich auf chromatografischem Wege nicht abtrennen ließ. Iodchlorid als Reagenz führte anstelle der Iodierung<sup>[72]</sup> zu selektiver Monochlorierung. Der TBS-geschützten Ester **52b** wurde durch Reaktion mit 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH)<sup>[73]</sup> selektiv monobromiert (**53**). Die Ausbeute betrug in diesem Fall 93 % (Abbildung 32). Damit waren geeignete Vorläufer für die Ullmann-Kupplung vorhanden.



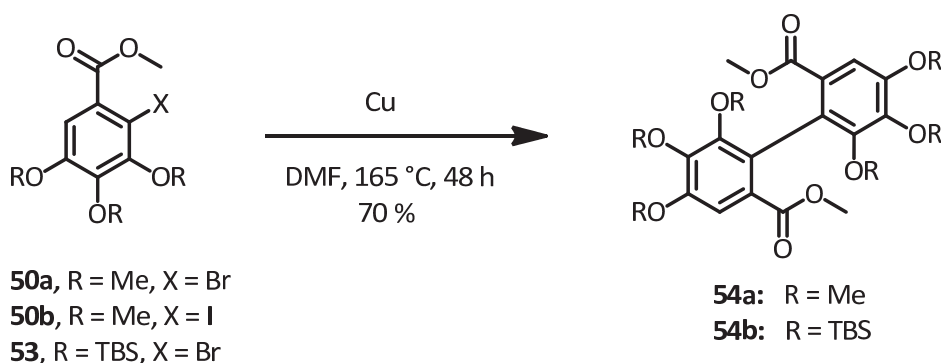
**Abbildung 33 Halogenierung des silylgeschützten Esters**



### 4.1.3 Ullmann-Kupplung zum Diphensäureester **54**

Für die reduktive Kupplung der halogenierten Ester wurden klassische Ullmann Bedingungen (Kupfer, hohe Temperaturen, DMF) gewählt. Für die ersten Versuche wurden die als Methylether geschützten Verbindungen **50a** und **50b** eingesetzt. Die besten Ergebnisse für das Bromid (**50a**) wurden erhalten, wenn in Anlehnung an eine Reaktionsvorschrift von Tsuboi<sup>[73]</sup> die Reaktionsmischung zur Ausbildung der intermediär entstehenden Arylkupferverbindung zunächst für zwei Stunden auf 120 °C erhitzt wurde. Erst dann wurde für die eigentliche Kupplung auf 165 °C erhitzt. Das gewünschte Produkt **54a** konnte auf diesem Wege in guter Ausbeute (70 %; *Tabelle 1, Nr. 2*) erhalten werden. Dehalogeniertes Edukt trat dabei nur in Spuren auf. Erhitzte man hingegen direkt auf die Endtemperatur von 165 °C wurde das Edukt im Verhältnis 64 : 36 zu Kupplungsprodukt und Dehalogenierungsprodukt umgesetzt. Die Ausbeute an Produkt betrug in diesem Fall 52 % (*Tabelle 1, Nr. 1*).

Analoge Versuche mit der iodierten Ausgangsverbindungen lieferten nur eine mäßige Ausbeute von 45 % (*Tabelle 1, Nr. 3*).



	Halogen (X)	R	Bedingungen	Produkt	%	
1	<b>50a</b>	Br	Me	165 °C, 24 h	<b>54a</b>	52 %
2	<b>50a</b>	Br	Me	120 °C, 2h, dann 165 °C, 48 h	<b>54a</b>	70 %
3	<b>50b</b>	I	Me	165 °C, 48 h	<b>54a</b>	45 %
4	<b>53</b>	Br	TBDMS	180 °C, 7 d	<b>54b</b>	--
5	<b>53</b>	Br	TBDMS	MW, 120 °C, 30 min, dann 15 min 180 °C	<b>54b</b>	--

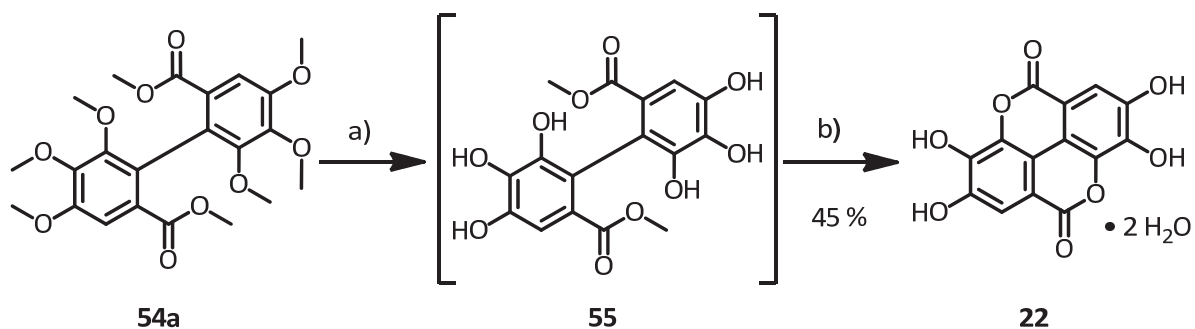
**Tabelle 1 Ullmann-Kupplung**

Alternativ zu den als Methylether geschützten Kupplungsvorläufern wurde auch das entsprechende TBDMS-geschützte Arylbromid **53** eingesetzt. Bei konventionellem Erhitzen der Reaktion konnte auch nach 7 Tagen kein Produkt (**54b**) nachgewiesen werden, sondern nur Zersetzung des

Edukts (Tabelle 1, Nr. 4). Bei der Durchführung der Reaktion im Mikrowellen-Reaktor (Tabelle 1, Nr. 5) wurde zwar keine Zersetzung des Edukts beobachtet, aber auch keine Kupplung.

#### 4.1.4 Demethylierung und Cyclisierung von 54a

Zur Vervollständigung der Ellagsäuresynthese müssen die Methylgruppen abgespalten werden. Hierbei wurde die von McOMIE<sup>[74]</sup> entwickelte Ether-Spaltung mit Bortribromid angewandt.



a) BBr<sub>3</sub>, DCM, -40 °C, 1,5 h, rt, 12 h, ΔT, 1 h

b) HOAc, 12 h, 120 °C

**Abbildung 34** Abschluß der Ellagsäure-Synthese

Der intermediär gebildete Diphensäure-Ester **55** wurde nach kurzer wässriger Aufarbeitung sofort ohne weitere Reinigungsschritte der intramolekularen Veresterung in Gegenwart von Essigsäure unterworfen, nach welcher Ellagsäure (**22**) in Form ihres Dihydrats in 45 % Ausbeute erhalten wurde. Die Gesamtausbeute über 6 Stufen betrug 22 %.

Damit ist eine einfache und effiziente Synthese der Ellagsäure gelungen. Das nächste Ziel war die Darstellung unsymmetrischer Derivate, wofür die bisherige Synthesestrategie ungeeignet ist.

## 4.2 Untersuchungen zur Darstellung von unsymmetrischen EA-Derivaten

### 4.2.1 Versuche zu oxidativen Kupplungen

Oxidative Kupplung von Aromaten, insbesondere von Phenolderivaten, ist der geradlinigste, atomökonomischste Ansatz um C–C-Bindungen zwischen Aromaten zu knüpfen, im Gegensatz zu den Pd-katalysierten Kupplungen zwischen Organometallreagenzien und Arylhalogeniden. Diesen Vorteil erkaufte man sich mit einer geringeren Regio- und Chemoselektivität. In Hinblick auf die Chemoselektivität muss man die Reaktionsbedingungen so wählen, dass eine Überoxidation der Substrate (bei Phenolen z.B. zu Chinonen) vermieden wird. Darüber hinaus, sollten die beiden Kupplungspartner ein ausreichend unterschiedliches Oxidationspotential besitzen: Es kommt dann zur selektiven Oxidation des elektronenreicheren Aromaten, welcher dann den elektronenärmeren Kupplungspartner angreift. Um Nebenreaktionen wie eine Homokupplung oder eine mehrfache Kupplung zu vermeiden, empfiehlt es sich die beiden Substrate vorher zu verknüpfen und eine intramolekulare Kupplung durchzuführen. Probleme mit der Regioselektivität müssen über eine entsprechende elektronische und sterische Abstimmung der Substrate bzw. mittels eines intramolekularen Verfahrens umgangen werden.<sup>[75]</sup>

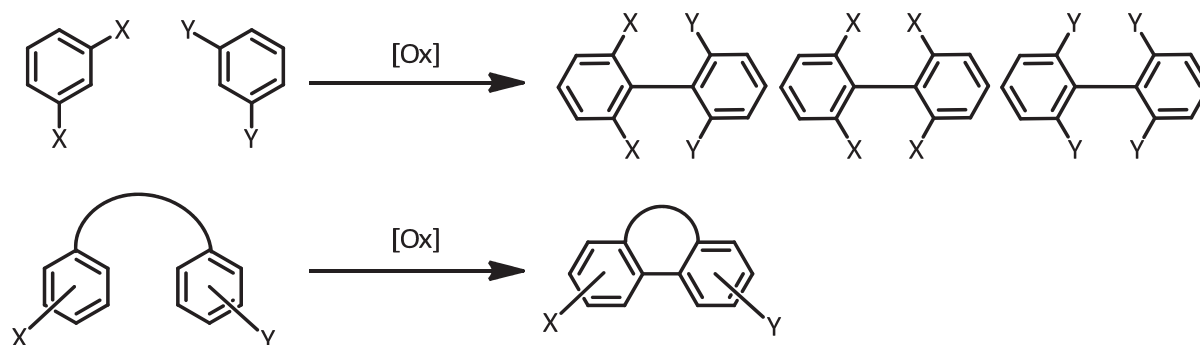
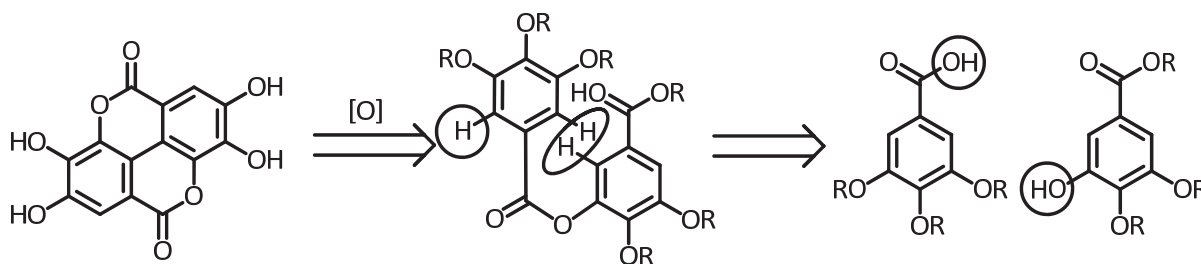


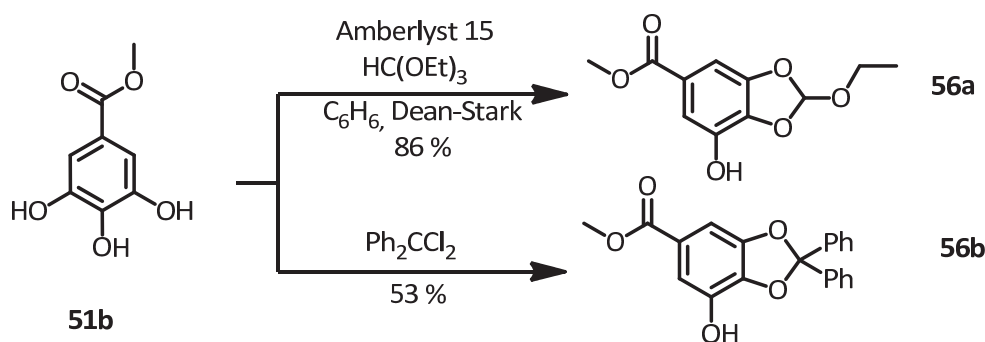
Abbildung 35 Oxidative Kupplung

Da Ellagsäure über eine Lactonstruktur verfügt, bietet es sich an die Carboxyl-Funktion des einen Edukts mit einer der meta-ständigen phenolischen OH-Gruppen des anderen Aromaten zu verestern (Abbildung 36). Auf diesem Wege werden die Reaktionspartner in räumlicher Nähe zu einander fixiert, was eine unerwünschte intermolekulare Homokupplung unwahrscheinlich macht.



**Abbildung 36** Retrosynthese für eine intramolekulare oxidative Kupplung

Probleme mit der Regioselektivität sollten dabei auch nicht auftreten, da an einem Aromaten durch die Esterbindung die Kupplungsposition bereits festgelegt ist und bei Auswahl eines C<sub>2</sub>-symmetrischen Kupplungspartners auch keine Probleme auftreten können.



**Abbildung 37** Darstellung der Phenolkomponente

Um die für die intramolekulare oxidative Kupplung benötigten Ester zu erhalten, wurden zunächst an Methylgallat **51b** zwei vicinale OH-Gruppen als Orthoester (**56a**) bzw. als Acetal (**56b**) geschützt<sup>[73]</sup> (Abbildung 37). Für die Säurekomponente wurden die freien Hydroxylgruppen der Gallussäure geschützt (Abbildung 38), wobei mit Acetyl (**57a**), TBS- (**57b**) und Benzylether (**57c**) unterschiedliche Schutzgruppen eingesetzt wurden. Veresterung der beiden Komponenten erfolgte unter STEGLICH-Bedingungen (DCC / DMAP) und lieferte die gewünschten Ester (**58**) in guter bis akzeptabler Ausbeute (Tabelle 2).

Bewährte sanfte Oxidationsmittel für Biphenylkupplungen sind Phenyliod(III)-Reagenzien<sup>[76]</sup>, PIFA (Phenyliod(III)bis(trifluoacetat) (**59**)).<sup>[77,78]</sup>

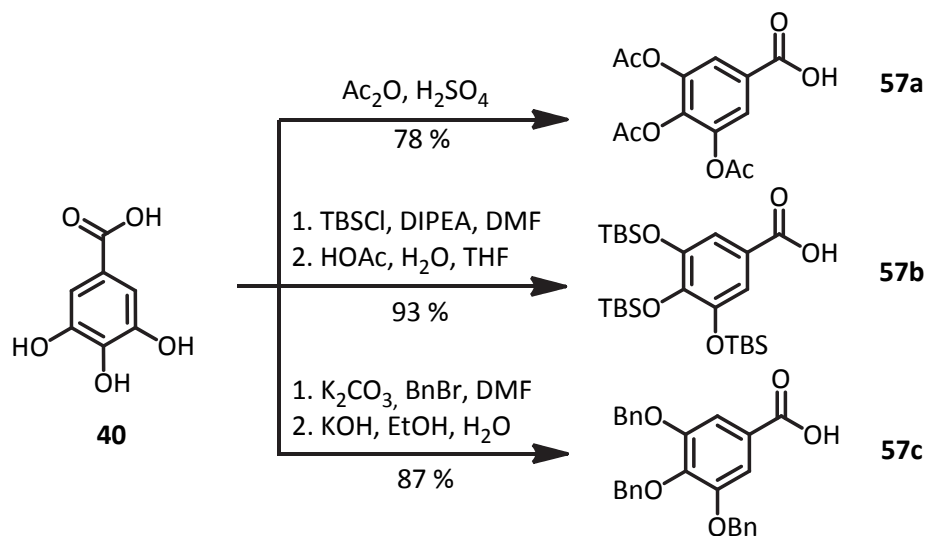
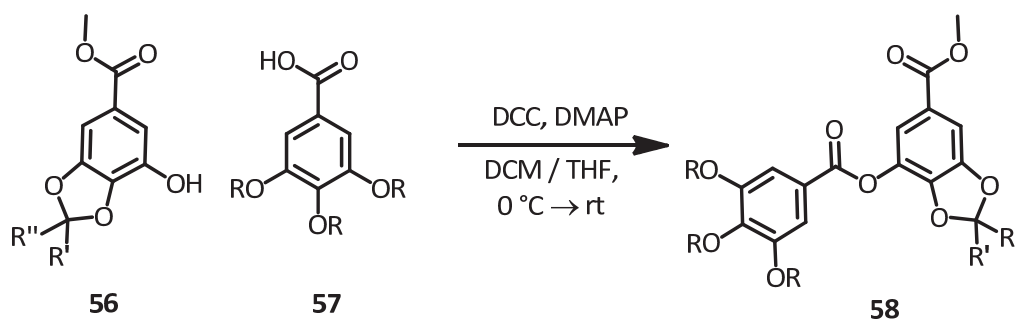


Abbildung 38 Darstellung der Säurekomponente

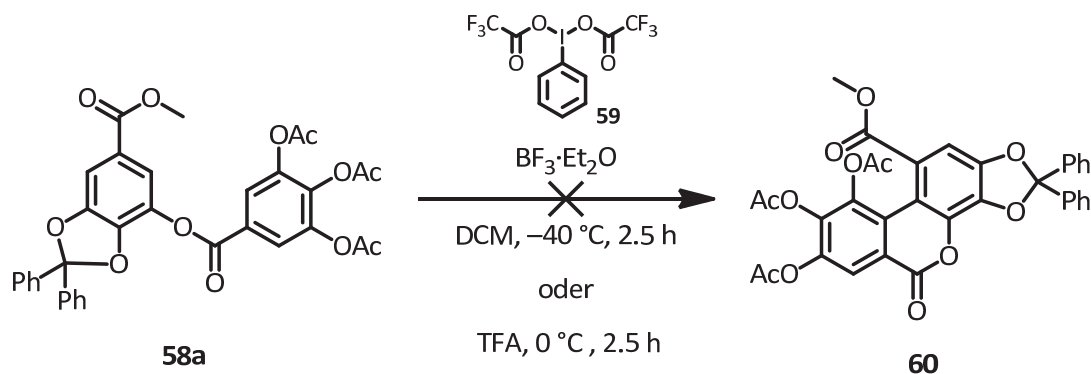
Diese Reagenzien besitzen den Vorteil gut handhabbar zu sein und im Gegensatz zu vielen anderen Reagenzien keine freien Phenole für die Kupplung zu benötigen.



	Säure	Phenol	Produkt	Ausbeute
1	57a (R = Ac)	56b (R'=R''= Ph)	58a	51 %
2	57b (R = TBS)	56a (R' = OEt, R'' = H)	58b	87 %
3	57c (R = Bn)	56b (R'=R''= Ph)	58c	68 %

Tabelle 2 Synthese der Kupplungsvorläufer

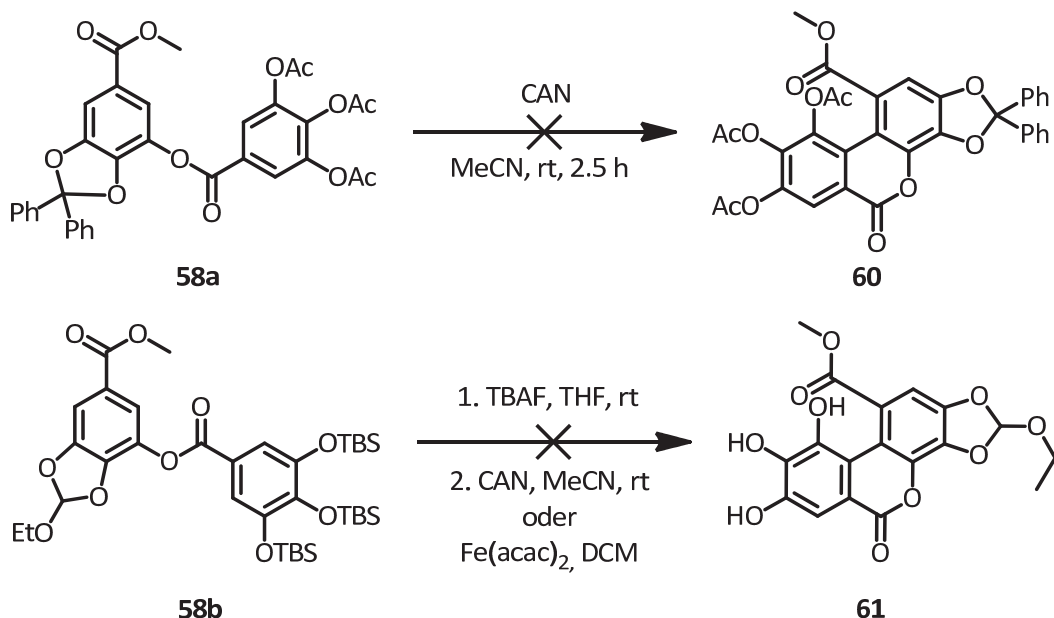
In einem ersten Versuch wurde Ester **58a** nach einer von KITA<sup>[77]</sup> beschriebenen Prozedur bei  $-40^\circ\text{C}$  in Dichlormethan mit PIFA (**59**) umgesetzt. Reaktionskontrolle mittels DC zeigte keine Umsetzung unter diesen Bedingungen. Der eingesetzte Ester **58a** wurde fast vollständig zurück gewonnen. Alternativ wurde die Reaktion in Trifluoressigsäure bei  $0^\circ\text{C}$  durchgeführt, was in einer Zersetzung des Edukts resultierte (Abbildung 39).



**Abbildung 39** Versuchte Kupplung von **58a** mit PIFA

Ein anderes verbreitetes SET-Oxidationsmittel ist Cerammoniumnitrat. Eine Anwendung dieses Ce(IV)-Reagenzes auf Ester **58a** bei Raumtemperatur in Acetonitril ergab ebenfalls kein Kupplungsprodukt (**60**). Es wurden nur Zersetzungsprodukte neben nicht umgesetztem **58a** erhalten (Abbildung 40, oben).

Da die klassischen Varianten der oxidativen Phenolkupplung<sup>[75,79]</sup> an freien Phenolen durchgeführt werden, wurde als nächstes der Ansatz verfolgt, den zu kuppelnden Ester vor der Oxidation zu entschützen. Aus diesem Grunde wurde für die folgenden Versuche Ester **58b** gewählt, da sowohl die Silylschutzgruppen als auch die Orthoformiatschutzgruppe sich einfach entfernen lassen.<sup>[80]</sup>



**Abbildung 40** Versuche mit Cerammoniumnitrat und Bis(acetylacetonato)eisen(III)

Es wurde zunächst versucht die Schutzgruppen durch sukzessive Reaktion mit einem sauren Ionenaustauscher (Amberlyst 15) und TBAF zu entschützen, jedoch konnte das totalentschützte Produkt

---

aufgrund seiner hohen Polarität nicht chromatografisch gereinigt werden. Es wurde daher im weiteren Verlauf so verfahren, zunächst mit TBAF zu desilylieren und dann das Rohprodukt nach wässriger Aufarbeitung sofort weiter umzusetzen. Während der Entschützungs-schritt problemlos funktionierte, konnte nach Behandlung mit Cerammoniumnitrat abermals kein Produkt **61** isoliert werden.

Parallel wurde ein Kupplungsexperiment mit Eisen(III) als SET-Oxidans durchgeführt, wobei hier Bis(acetylacetonato)eisen(III) [Fe(acac)<sub>2</sub>] verwendet wurde (*Abbildung 40, unten*). Es erwies sich in diesem Fall als problematisch nach der Reaktion die enthaltenen Eisenrückstände abzutrennen, da Eisen sehr stabile Komplexe mit Catecholen bildet. Auch Behandlung des Rohprodukts mit Chelatbildnern wie Na<sub>2</sub>EDTA konnte die Verunreinigung mit Eisen nicht beseitigen.

Es wurde an diesem Punkt auf weitere Oxidationsversuche verzichtet. Zum Einen ist für die erfolgreiche Kupplung komplex aufgebauter Substrate, wie den Estern **58a-c**, diffizil: Wie man anhand des Auftretens einer Vielzahl von Zersetzungsprodukten sehen konnte, stellt Überoxidation der Edukte offenbar ein Problem dar. Des Weiteren ist ein intramolekularer Ansatz wie hier beschrieben mit einem größeren Syntheseaufwand verbunden als intermolekulare Ansätze, die sich z.B. mit den Pd-katalysierten Kreuzkupplungen oder auch photochemisch besser realisieren lassen sollten.

### 4.2.2 Versuche zur photochemischen Kupplung

Ebenfalls für die Kupplung in Betracht gezogen wurde eine von ALBINI ET AL. beschriebene Methode<sup>[81,82]</sup> zur Kupplung zwischen photochemisch erzeugten Phenylkationen und elektronenreichen Alkyl-Aromaten. Hierbei wird durch Bestrahlung mit UV-Licht an elektronenreichen Arylchloriden ein heterolytischer Bindungsbruch induziert, wodurch das erzeugte Phenylkation  $S_EAr$  artig an einem Aromaten angreifen kann.

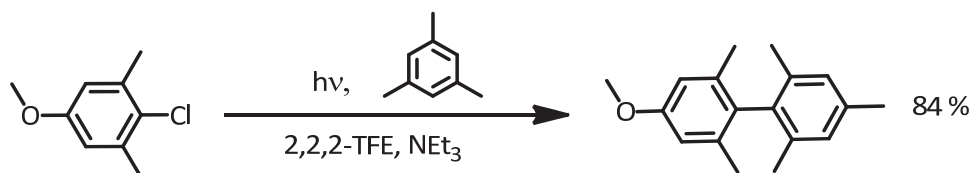
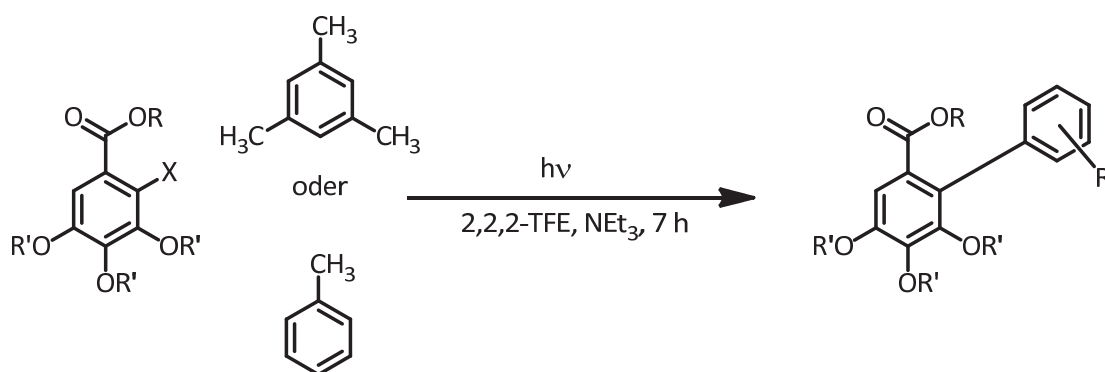


Abbildung 41 Literaturbeispiel für die photochemisch-induzierte Kupplung<sup>[81]</sup>

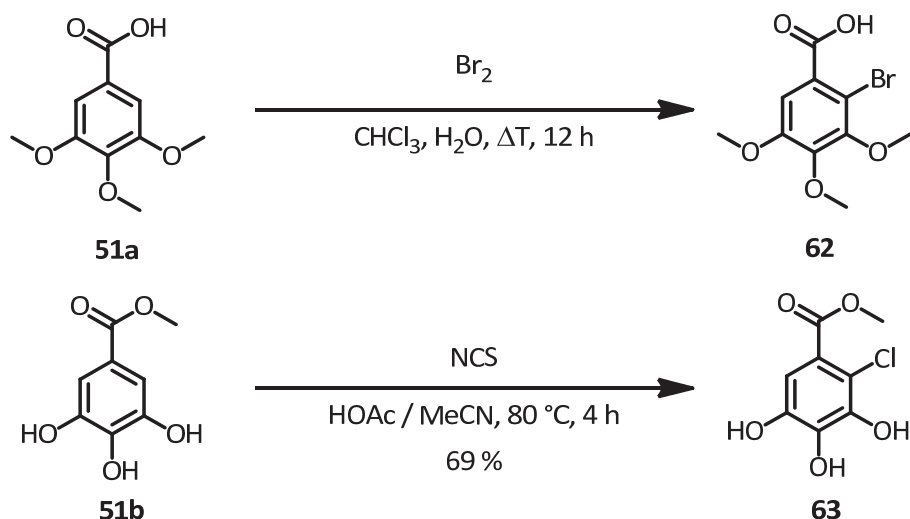
Da über diese Methode auch sterisch gehinderte Substrate zugänglich sind, wurden Versuche unternommen Arylhalogenide **62** und **63** mit Mesitylen oder Toluol zu koppeln.



	Edukte	Additiv	Resultat
1	<b>62</b> (R=H, R'=Me, X = Br)	Mesitylen	--
2	<b>62</b> (R=H, R'=Me, X = Br)	Mesitylen	Aceton
3	<b>63</b> (R= Me, R'= H, X = Cl)	Mesitylen	--
4	<b>63</b> (R= Me, R'= H, X = Cl)	Mesitylen	Aceton
5	<b>63</b> (R= Me, R'= H, X = Cl)	Toluol	--
6	<b>63</b> (R= Me, R'= H, X = Cl)	Toluol	Aceton

Tabelle 3 Versuche zur photochemischen Kupplung





**Abbildung 42** Darstellung von **62** und **63**

Für die Versuche wurden die Edukte **62** und **63** in Gegenwart eines 20-fachen Überschusses des Kupplungspartners (Mesitylen oder Toluol) und Triethylamin als Base in 2,2,2-Trifluor-ethanol ( $c = 0.05$  mol/L bzw.  $c = 0.075$  mol/L) gelöst und in einem Rayonet Photoreaktor belichtet (Emissionsspektrum siehe Anhang). Im Falle des Arylbromids **62** wurde nur bei Zugabe von Aceton als Photosensibilisator Umsetzung festgestellt, wobei ein nicht identifiziertes Zersetzungsprodukt und ein Gemisch aus Edukt und Dehalogenierungsprodukt erhalten wurde.

Auch das Arylchlorid **63** erbrachte nicht das gewünschte Resultat. Mittels NMR-spektroskopischer Untersuchung des Rohproduktes der Toluol-haltigen Ansätze (*Tabelle 3, Nr. 5 + 6*) konnte kein Kupplungsprodukt, sondern ausschließlich nicht umgesetztes Edukt neben dehalogenerter Substanz im Verhältnis 1 : 1 bzw. 1 : 2 für die Reaktionen ohne und mit Photosensibilisator nachgewiesen werden. Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatografie zeigte für die Ansätze mit Mesitylen einen ähnlichen Befund, weswegen hier auf eine eingehende NMR-spektroskopische Analyse verzichtet wurde.

Da die photochemische Reaktionsführung nicht die gewünschten Produkte lieferte, wurden als nächstes Pd-katalysierte Kupplungsreaktionen zur Herstellung von Ellagsäurederivaten erprobt.

## 4.2.3 Kupplung mittels Pd-katalysierter Kreuzkupplung

### 4.2.3.1 Versuche zur Kupplung von Arylzinkhalogeniden (Negishi-Kupplung)

Im Gegensatz zu den Kreuzkupplungen nach Stille und Suzuki, wird die für die Negishi-Kupplung<sup>[83]</sup> benötigte Organometallspezies, ein Arylzinkhalogenid, aufgrund seiner Unbeständigkeit unmittelbar vor der Kupplung erzeugt. Um das bereits für die symmetrische Ullmann-Kupplung verwendete Aryliodid **50b** verwenden zu können wurden zunächst Versuche zur direkten Zink-Insertion<sup>[84,85]</sup> in die C-I-Bindung unternommen (Abbildung 43, Methode A1).

Da für diese Reaktion eine vorherige Aktivierung des Zinks von entscheidender Bedeutung ist, wichtiger noch als dessen Beschaffenheit<sup>[85]</sup>, wurde der Zinkstaub unmittelbar vor der Reaktion durch Waschen mit Salzsäure von seiner passivierenden Oxidschicht befreit und mit TMSCl und Dibrommethan aktiviert. Leider konnte mit dem so vorbehandelten Zink keine vollständige Umsetzung zum Arylzinkiodid **64** erreicht werden, wie die Analyse eines hydrolysierten Aliquots der Reaktionsmischung mittels GC-MS zeigte.

Eine Alternative um funktionalisierte Organozink-Verbindungen zu erhalten, ist der von KNOCHEL beschriebene Halogen-Magnesium-Austausch mit Isopropylmagnesiumchlorid, gefolgt von einer Transmetallierung mit  $\text{ZnBr}_2$  (Abbildung 43, Methode A2). Das Edukt wurde hierzu in THF vorgelegt und bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  das Organomagnesiumreagenz zugegeben.

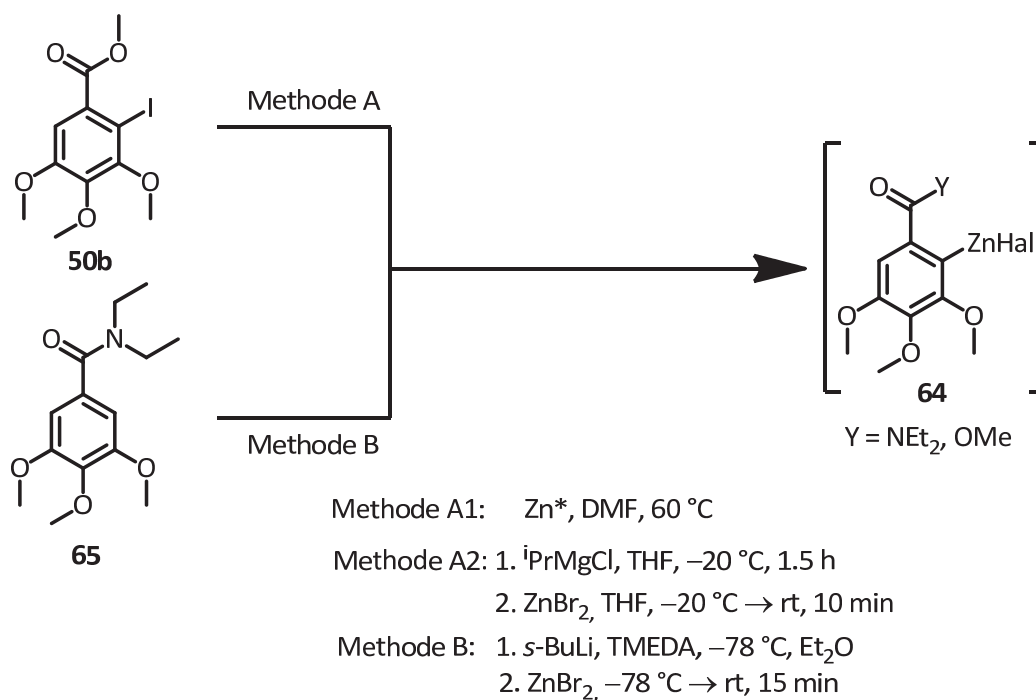
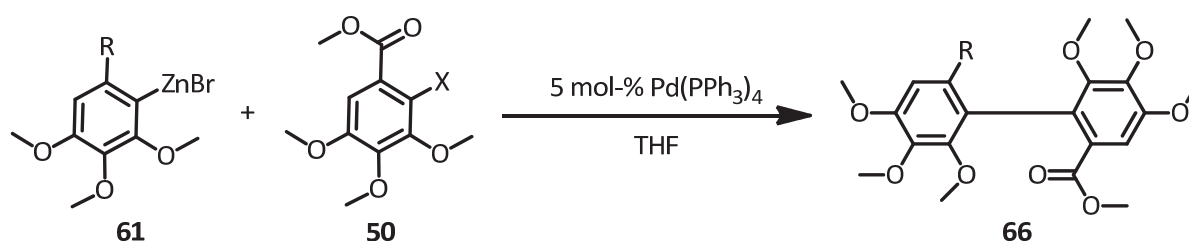


Abbildung 43 Darstellung des Organozinkhalogenids **64**

Reaktionskontrolle mittels GC-MS zeigte, dass nach zwei Stunden der Halogen-Metall-Austausch vollständig war. Es wurde daraufhin mit Zinkbromid transmetalliert und die erhaltene Organozink-Lösung der Negishi-Kupplung zugeführt (Tabelle 4).

Weder die Reaktion mit Arylbromid **50a**, noch die mit dem analogen Iodid **50b**, welches in Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen die größere Reaktivität besitzen sollte, führten unter klassischen Negishi-Bedingungen<sup>[86]</sup> ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , THF, rt) zum gewünschten Kupplungsprodukt **66**. Es wurde stattdessen ein Gemisch aus nicht umgesetztem Arylhalogenid und Dehalogenierungs-/Hydrolyseprodukt erhalten (Tabelle 4, Nr. 1 + 2).

Für weitere Versuche wurden zwei Veränderungen an den Reaktionsbedingungen vorgenommen: Um das Arylzinkhalogenid zu erhalten wurde 3,4,5-Trimethoxybenzoesäurediethylamid (**65**) einer ortho-Lithiierung gefolgt von einer Transmetallierung mit  $\text{ZnBr}_2$  unterzogen (Abbildung 43, Methode B). Das Diethylamid dient dabei zum Einen als dirigierende Gruppe für die Lithiierung und kann des Weiteren als Donorligand für eine Stabilisierung der Arylzink-Spezies dienen.



R =  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CONEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$

X = Br, I

	R, X	Methode	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute
1	$\text{CO}_2\text{Me}$ , Br	A2	5 mol-% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	THF, $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 12 h	--
2	$\text{CO}_2\text{Me}$ , I	A2	5 mol-% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	THF, $-20^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$ , 12 h	--
3	$\text{CONEt}_2$ , I	B	5 mol-% PEPPSI-IPr	THF/NMP (1:1), LiBr, $\Delta\text{T}$ , 24 h	--
4	$\text{CONEt}_2$ , I	B	2 mol-% PEPPSI-IPr	THF/DMF (1:2), $160^\circ\text{C}$ , 48 h	--
5	$\text{CONEt}_2$ , Br	B	1 mol-% $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ / 4 mol-% $\text{P}(\text{tBu})_3$	THF, $\Delta\text{T}$ , 12 h	--
6	$\text{CH}_2\text{OH}$ ( <b>69</b> ), I	B	2 mol-% PEPPSI-IPr	$\text{Et}_2\text{O}$ /NMP (1:1), $60^\circ\text{C}$ , 12 h	--

Tabelle 4 Versuche zur Negishi-Kupplung

Für die eigentliche Kupplung kam zudem der von ORGAN ET AL.<sup>[87, 88]</sup> bei der Synthese von sterisch anspruchsvollen Biarylen mehrfach mit Erfolg eingesetzte PEPPSI-IPr Katalysator (**67**) zum Einsatz.

Ferner wurden der Kupplungsreaktion NMP und LiBr als Additive zugegeben: Zugabe von Lithiumhalogeniden zur Reaktionslösung führt zur Ausbildung von Zinkat-Komplexen<sup>[89]</sup>, die besonders einfach einer Transmetallierung unterlaufen. Polare Solventien hingegen, wie NMP oder DMF, haben einen allgemein positiven Effekt auf die Reaktivität von Organozinkhalogeniden. Weder unter Zugabe dieser Additive (*Tabelle 4, Nr. 3*), noch unter Anwendung hoher Temperaturen (160 °C; *Tabelle 4, Nr. 4*) konnte Biphenyl **66** (mit R = CONEt<sub>2</sub>) erhalten werden. Ein weiteres Katalysatorsystem, welches bei unreaktiven und sterisch gehinderten Kupplungspartnern oft gute Ergebnisse ermöglicht, ist das von FU ET AL. eingesetzte Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**68**)<sup>[90]</sup>. Auch mit diesem Katalysator wurden nur die Edukte neben dehalogeniertem **50a** erhalten (*Tabelle 4, Nr. 5*).

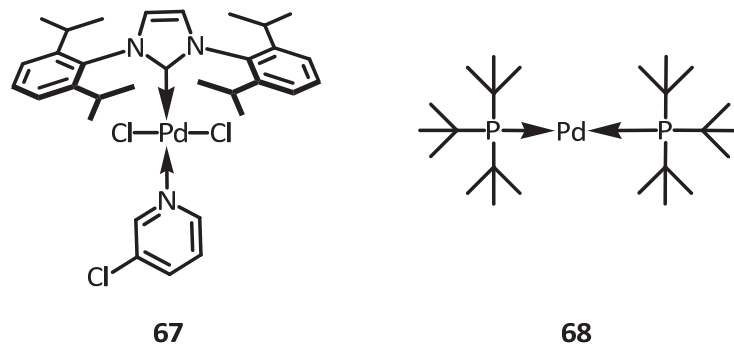


Abbildung 44 PEPPSI-IPr und Pd(P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Neben Diethylamid **65** wurde auch Benzylalkohol **69**, als sterisch weniger anspruchsvolle ortho-dirigierende Gruppe getestet, wobei ähnlich schlechte Resultate erzielt wurden (*Tabelle 4, Nr. 6*).

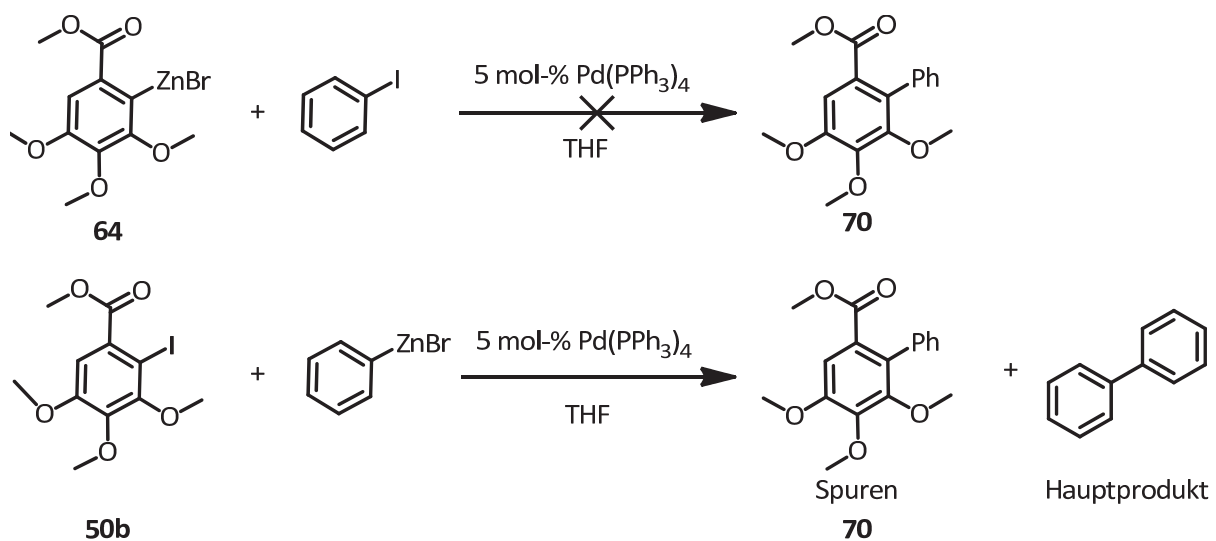
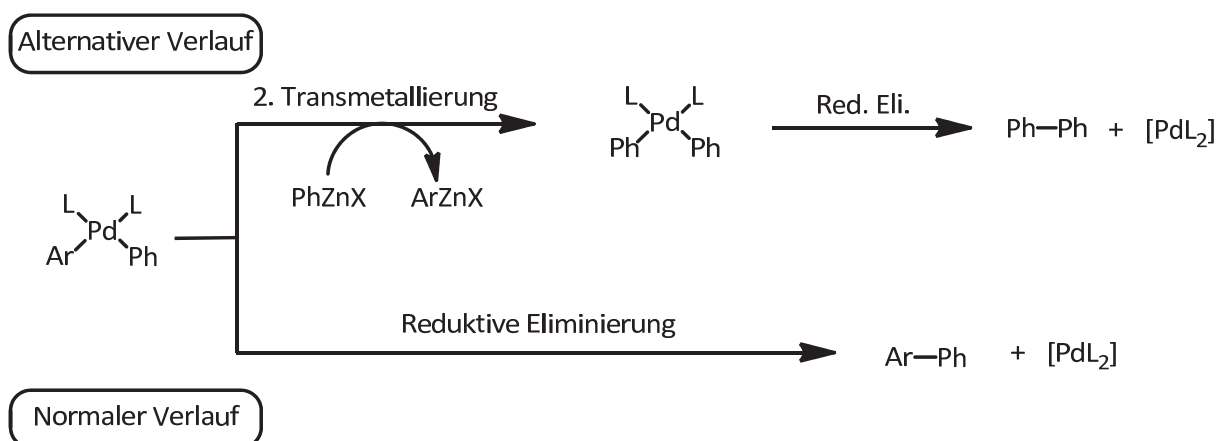


Abbildung 45 Negishi-Kupplung - Kontrollexperimente

Da für das zum Naturstoff führende System keine Kupplungsprodukte erhalten werden konnten, wurden zwei Kontrollexperimente durchgeführt, bei denen einer der beiden Kupplungspartner gegen einen unsubstituierten Phenylring ausgetauscht wurde (*Abbildung 45*). Damit sollte getestet werden, ob neben dem hohen sterischen Anspruch von vier ortho-Substituenten weitere, grundlegende Probleme bei der Kupplung existieren. Während bei der Reaktion zwischen **64** und Iodbenzol nur das Hydrolyseprodukt der Organozinkverbindung neben nicht umgesetztem Aryliodid nachgewiesen werden konnte, zeigte die GC-MS Analyse der Reaktion von **50b** mit Phenylzinkbromid Biphenyl als Hauptprodukt. Das gewünschte Kupplungsprodukt **70** trat nur in Spuren auf. Diese Befunde lassen sich dahingehend interpretieren, dass vor allen Dingen ortho-Substituenten am Arylzinkhalogenid für die Kupplung hinderlich sind. Darüber hinaus steht das Ergebnis aus dem zweiten Experiment in guter Übereinstimmung mit den Untersuchungen von LEI ET AL.<sup>[91]</sup> zur Homokupplung bei der Negishi Kupplung von Aromaten.



**Abbildung 46** Postulierte Nebenreaktion nach LEI

LEI postuliert dabei einen alternativen Reaktionsweg, bei dem eine zweite Transmetallierung mit der abschließenden reduktiven Eliminierung im Katalysezyklus konkurriert und die zur Entstehung von Homokupplungsprodukten neben dehalogeniertem Edukt führt. Dieser alternative Mechanismus werde besonders dann beobachtet, wenn das Arylhalogenid ortho-Substituenten trägt.

Angesichts dieser Problematik erschien die Realisierung einer Synthese von EA-Derivaten auf Basis der Negishi Kupplung als wenig aussichtsreich, weswegen diese Methode zugunsten anderer Verfahren aufgegeben wurde.

#### 4.2.3.2 Versuche zur Kupplung von Trialkylarylstannanen oder Arylboronsäuren (Stille- und Suzuki-Miyaura-Kupplung)

Parallel zur Negishi-Kupplung wurden Versuche zur Stille-Kupplung<sup>[92]</sup> unternommen. Die von MIGITA<sup>[93]</sup> und STILLE<sup>[94]</sup> erstmals beschriebene Palladium katalysierte Kupplung von Organostannanen besitzt gegenüber der Negishi-Kupplung den Vorteil, dass die hierfür benötigten Organozinnverbindungen wasser- und luftstabil sind und daher im Vorfeld der Kupplungsreaktion synthetisiert und gereinigt werden können und dann bis zu ihrem Einsatz lagerfähig sind.

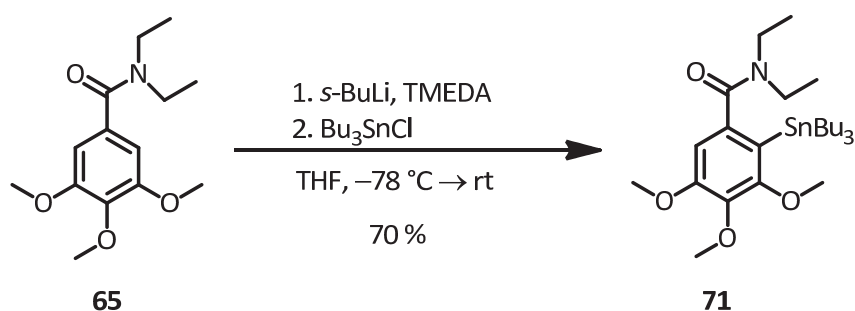
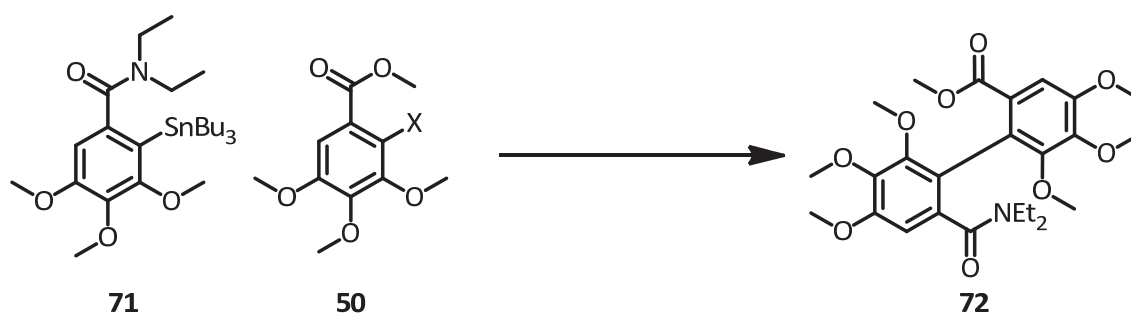


Abbildung 47 Synthese des Aryltributylstannans **71**

Es wurde daher zunächst das Benzamid **65** durch eine ortho-Lithiierungs-Transmetallierungs Sequenz in das entsprechende Aryltributylstannan **71** überführt.



	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute
1	2.5 mol-% Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> / 10 mol-% P( <sup>t</sup> Bu) <sub>3</sub>	5 mol-% CuI, 2.2 eq CsF, rt, THF	--
2	5 mol-% PEPPSI-IPr	2.2 eq CsF, NEt <sub>3</sub> , THF, rt	--
3	5 mol-% PEPPSI-IPr	5 mol-% CuI, 2 eq TBAF, DMF, rt	--

Tabelle 5 Versuche zur Stille-Kupplung

Erste Versuche erfolgten in Anlehnung an ein von BALDWIN ET AL.<sup>[95]</sup> beschriebenes Syntheseprotokoll für die Biaryl-Kupplung. Die Stille Kupplung wird hier in Gegenwart von Kupfer(I)-Salzen und einer Fluoridquelle durchgeführt. Cu(I)-Additive besitzen die Eigenschaft die Stille-Reaktion zu

beschleunigen, was auf zwei Effekte zurückzuführen ist: Zum Einen kann Kupfer als Scavenger für freie Liganden<sup>[50]</sup>, wie Phosphine wirken, die sonst den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Transmetallierung behindern können. Des Weiteren wurde postuliert, dass besonders in polaren Reaktionsmedien wie DMF oder NMP zunächst eine Transmetallierung vom Stannan auf Cu(I)<sup>[96]</sup> stattfindet, wodurch ein reaktiveres Organokupfer-Intermediat erhalten wird. Fluoridhaltige Additive sollen ebenso einen positiven Effekt auf die Kupplung haben<sup>[97]</sup>: Sie erleichtern zudem die Abtrennung von Zinnhaltigen Nebenprodukten<sup>[95]</sup>, da diese in Gegenwart von Fluorid als unlösliches  $\text{Bu}_3\text{SnF}$  ausfallen. Leider konnte für keine der gewählten Reaktionsbedingungen das gewünschte Kupplungsprodukt **72** gefunden werden. Es wurde lediglich Destannylierung beobachtet (Tabelle 5).

Dieser Umstand führte dazu, dass dieser Ansatz nicht weiter verfolgt wurde. Darüber hinaus macht die hohe Toxizität von Organozinn-Verbindungen die Stille Reaktion zu einer unbeliebten Reaktion für pharmazeutische Anwendungen, was ebenfalls für einen Wechsel der Kupplungsmethode spricht.

Ähnlich wie bei der Stille-Kupplung sind die bei der Suzuki-Miyaura-Kupplung<sup>[98]</sup> verwendeten Arylboronsäuren beständig gegenüber Luft und Wasser. Synthese der von Amid **65** abgeleiteten Boronsäure **73** erfolgte in Analogie zu der von ALAM und Tsuboi<sup>[99]</sup> beschriebenen Vorschrift durch ortho-Lithiierung und Transmetallierung.<sup>[100]</sup> Da sich **73** bei einer versuchten Reinigung mittels Säulenchromatografie als unbeständig erwies, wurde das Rohprodukt für die Kupplungsreaktion eingesetzt.

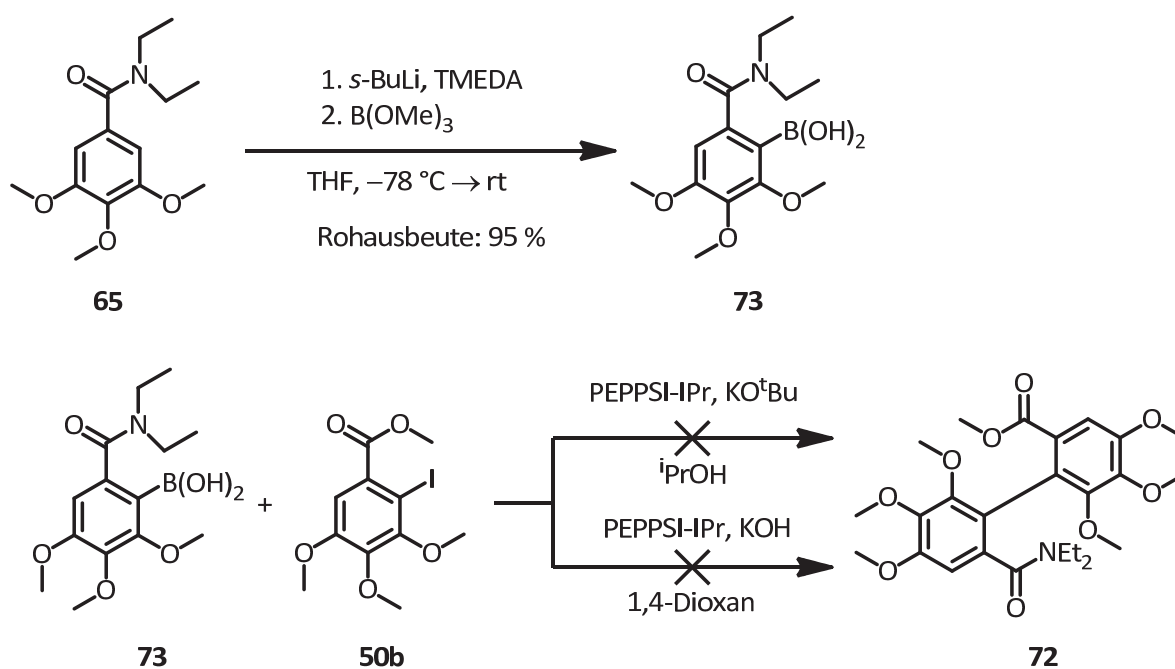


Abbildung 48 Untersuchungen zur Suzuki-Miyaura-Kupplung

Für die Kupplung von **73** mit Aryliodid **50b** wurde der PEPPSI-IPr Katalysator unter Verwendung der von ORGAN ET AL.<sup>[101,102]</sup> beschriebenen Vorschrift für die Suzuki-Kupplung eingesetzt. Auch nach mehrtägiger Reaktionszeit konnte keine Umsetzung zum Produkt beobachtet werden, weswegen diese Methode verworfen wurde. Zu den bereits für die anderen Kupplungsreaktionen aufgezeigten Probleme, kommt in diesem Fall das Problem der nicht genau bestimmaren Reinheit der Boronsäure. Es konnte zwar mittels ESI-MS Messungen gezeigt werden, dass die Boronsäure vorlag, es konnte jedoch keine Aussage über die Reinheit und die genaue Natur der Verunreinigungen getroffen werden.

#### 4.2.3.3 Kupplung über Kupfer-vermittelte Kupplungsreaktionen

##### 4.2.3.3.1 Oxidation gemischter Higher Order Cyanocuprate

Da von den getesteten Kupplungsmethoden nur die Ullmann-Reaktion das gewünschte Resultat erbrachte, war es naheliegend Kupfer-vermittelte Kreuzkupplungsreaktionen näher zu betrachten. Eine mögliche Methode ist die oxidative Kupplung von Organokupfer(I)-Verbindungen für die es verschiedene Beispiele in der Literatur gibt (z.B. die Glaser-Kupplung für die oxidative Kupplung von Kupferacetylenen), wobei diese größtenteils zu Homokupplungsprodukten führen. Ein Beispiel für Kreuzkupplung von Aromaten ist die von LIPSHUTZ ET AL. beschriebene oxidative Kupplung von „kinetischen“ higher-order-Cyanocupraten<sup>[103]</sup> (Abbildung 49).

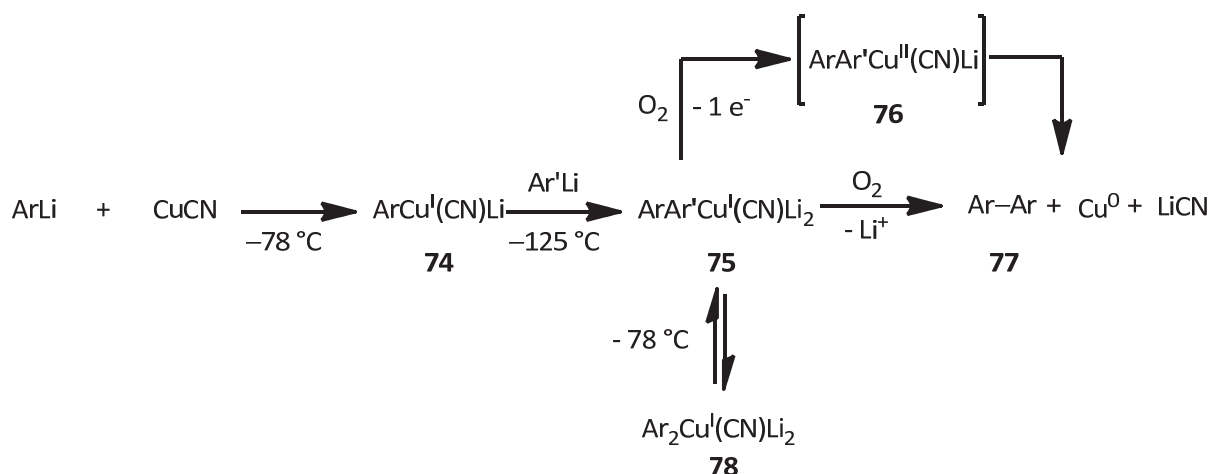


Abbildung 49 Oxidative Kupplung von gemischten Cyanocupraten höherer Ordnung<sup>[103]</sup>

Bei dieser Methode wird zunächst bei  $-78^\circ\text{C}$  aus einem Aryllithiumreagenz und CuCN das Cyanocuprat niedriger Ordnung ( $\text{RCu}(\text{CN})\text{Li}$ ; **74**) hergestellt, welches dann nach Abkühlen auf  $-125^\circ\text{C}$  durch Zugabe eines weiteren Aryllithiumreagenzes in das gemischte Cyanocuprat höherer Ordnung ( $\text{R}'\text{RCu}(\text{CN})\text{Li}_2$ ; **75**) überführt wird. Dieses wird dann sukzessive durch Behandlung mit Sauerstoff zu



einer Organokupfer(II)-Verbindung (**76**) oxidiert, welche dann durch reduktive Eliminierung das Kreuzkupplungsprodukt (**77**) ergibt. Bei der Reaktion ist darauf zu achten, dass die Temperatur von  $-125\text{ °C}$  nicht überschritten wird, da sonst durch Gleichgewichtseinstellung das thermodynamisch günstigere Homocuprat (**78**) erhalten wird.

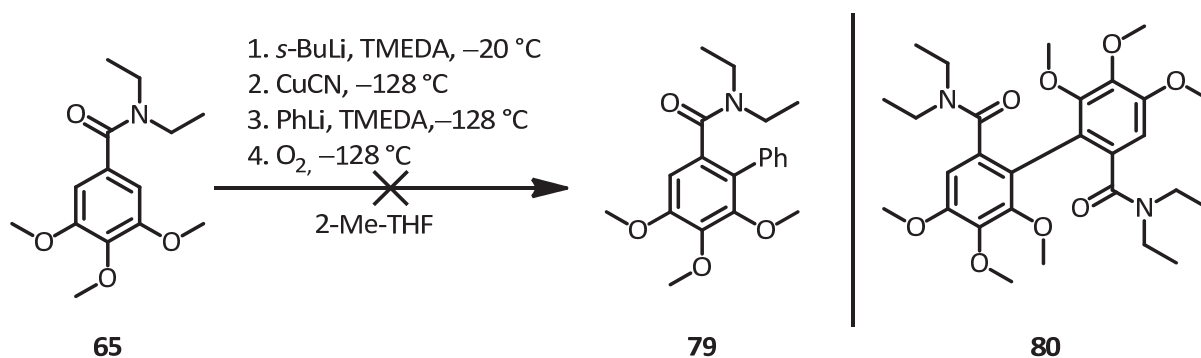


Abbildung 50 Oxidative Kupplung nach Lipshutz

Für erste Versuche mit LIPHUTZ' Methode wurde Biphenyl **79** als Modellschubstanz gewählt. Hierfür wurde zunächst Amid **65** nach bewährter Methode lithiiert und dann bei  $-128\text{ °C}$  durch Zugabe von Kupfer(I)cyanid das Cuprat niedriger Ordnung hergestellt. Durch Zutropfen von Phenyllithium sollte hieraus das gemischte Cuprat höherer Ordnung erhalten werden. In die Reaktionslösung wurde dann trockener Sauerstoff eingeleitet und die Reaktionslösung langsam aufgetaut. Untersuchung einer Probe des Reaktionsgemischs mittels ESI-MS ergab, dass keine Kreuzkupplung, sondern nur Homokupplungsprodukt **80** entstanden war. An dieser Stelle zeigte sich das größte Manko dieser Methode: Es ist schwierig den für diese Reaktion erforderlichen Temperaturbereich genau einzuhalten, da flüssiger Stickstoff / Pentan zur Kühlung verwendet werden muss. Der Stickstoff als Kältequelle ist schwierig zu dosieren, da genau darauf geachtet werden muss, dass weder zu wenig ( $\rightarrow$  zu hohe Reaktionstemperatur, Homokupplung) noch zu viel Stickstoff zugegeben wird ( $\rightarrow$  Einfrieren der Reaktionsmischung, Schmelzpunkt des Lösungsmittels 2-Me-THF =  $-136\text{ °C}$ ).

#### 4.2.3.3.2 Modifizierte Ullmann-Ziegler-Kupplung

Die Lösung für das gegebene Syntheseproblem wurde schließlich in Form einer modifizierten Ullmann-Ziegler-Kupplung<sup>[41,42]</sup> gefunden. Dieser Methode liegt zu Grunde, dass die für die Kupplung notwendige Arylkupfer(I)-Spezies nicht durch direkte Kupferinsertion in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung erzeugt wird, sondern durch Transmetallierung einer Aryllithiumverbindung mit einem Kupfer(I)-Salz (Abbildung 51). Eine Voraussetzung bei der Originalmethode ist, dass an den beiden zu kuppelnden Aromaten sich eine koordinierende Gruppe in ortho-Position der zu knüpfenden Aryl-Aryl-Bindung befindet, um das Kupfer zu stabilisieren. Das erhaltene Arylkupfer wird dann in

Gegenwart eines Phosphins oder Phosphitliganden mit dem zu kuppelnden Arylhalogenid zur Reaktion gebracht.

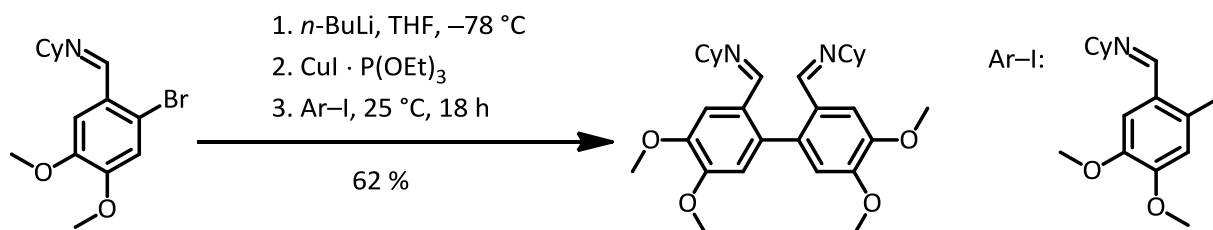


Abbildung 51 Beispiel von Ziegler und Fowler<sup>[104]</sup> für ihre Variante der Ullmann-Reaktion

Um bei der Wahl der Kupplungspartner nicht in dem Ausmaße festgelegt zu sein, wie von den Anforderungen der Ullmann-Ziegler-Reaktion an das Substitutionsmuster vorgegeben, ergab sich die Überlegung, die methodische Herangehensweise der Ziegler-Variante mit der einer Negishi-Kupplung zu kombinieren: Erst wird die Arylkupferverbindung **81** durch ortho-Lithiierung/Transmetallierung hergestellt und dann in Gegenwart eines Palladium(0)-Katalysators mit einem Arylhalogenid verknüpft.<sup>[105]</sup>

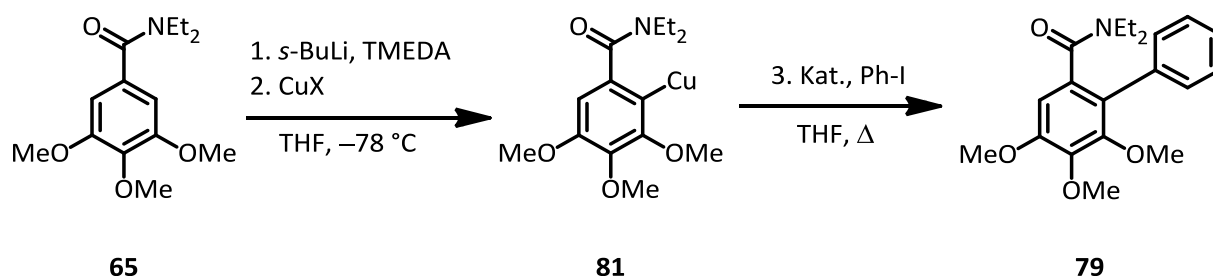


Abbildung 52 Modifizierte Ullmann-Ziegler-Reaktion

In einem ersten Experiment (Abbildung 52) wurde Amid **65**, wie bereits vorstehend beschrieben, lithiiert und dann durch Zugabe von  $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$  transmetalliert. Die erhaltene Arylkupfer-Lösung wurde dann mit Iodbenzol und 7.5 mol-%  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  12 Stunden erhitzt. Dieser Ansatz zeigte sich als fruchtbar, denn erstmals wurde das Kreuzkupplungsprodukt, die Modellsubstanz **79** als Hauptprodukt in guter Ausbeute (78 %) neben geringen Mengen nicht umgesetztem Edukt erhalten.

#### 4.2.3.3.3 Optimierung der modifizierten Ullmann-Ziegler-Kupplung

Um die Reaktionsführung für die Kupplung zu optimieren, wurde der Versuch unter verschiedenen Bedingungen wiederholt. Zunächst wurde das zur Transmetallierung verwendete Kupfer(I)-Salz variiert.  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  und  $\text{CuI}$ , die beiden am häufigsten zu diesem Zwecke eingesetzten Kupfer(I)-Verbindungen erwiesen sich als gleich gut geeignet (Tabelle 6, Nr. 1 & 2), während das Liebeskind-Reagenz (Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat)<sup>[32]</sup>, ein bei der Ullmann-Kupplung häufig eingesetzter Cu(I)-Precursor, zu reduzierten Kupplungsausbeuten führte (Tabelle 6, Nr. 5). In diesem Zusammenhang zeigte sich auch, dass TMEDA für die Entstehung des Arylkupferintermediats von entscheidender Bedeutung ist. Wurde TMEDA als Additiv weggelassen, kam es nach Zugabe von Kupferiodid zur Aryllithium-Verbindung zur Bildung eines Niederschlags und die Kupplungsausbeute betrug nur 30 % (Tabelle 6, Nr. 3).

	CuX	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute (%)
1	$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$	7.5 % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	80 °C, 12 h	79
2	$\text{CuI}$	7.5 % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	80 °C, 12 h	78
3 <sup>a</sup>	$\text{CuI}$	7.5 % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	80 °C, 12 h	30
4	$\text{CuI}$	7.5 % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	MW <sup>b</sup> , 110 °C, 30 min	81
5	$\text{CuTC}^c$	7.5 % $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	MW <sup>b</sup> , 110 °C, 30 min	60
6	$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$	7.5 % $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$	80 °C, 12 h	78
7	$\text{CuI}$	7.5 % $\text{PdCl}_2$	80 °C, 12 h	20
8	$\text{CuI}$	7.5 mol % $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$	MW <sup>b</sup> , 110 °C, 30 min	66
9	$\text{CuI}$	3 mol % PEPPSI-IPr	MW <sup>b</sup> , 110 °C, 30 min	58
10	$\text{CuI}$	5 mol % $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / 10 mol % $\text{PPh}_3$	MW <sup>b</sup> , 110 °C, 30 min	62
11	$\text{CuI}$	--	$\text{O}_2$ , 80 °C, 12 h	--
12	$\text{CuI} + 1 \text{ eq P}(\text{OEt})_3$	--	80 °C, 12 h	--
13	$\text{CuI} + 1 \text{ eq PPh}_3$	--	80 °C, 12 h	--

<sup>a</sup>  $t\text{-BuLi}$ , kein TMEDA, <sup>b</sup>  $P_{\text{max}} = 200 \text{ W}$ , <sup>c</sup> Kupfer(I) thiophen-2-carboxylat

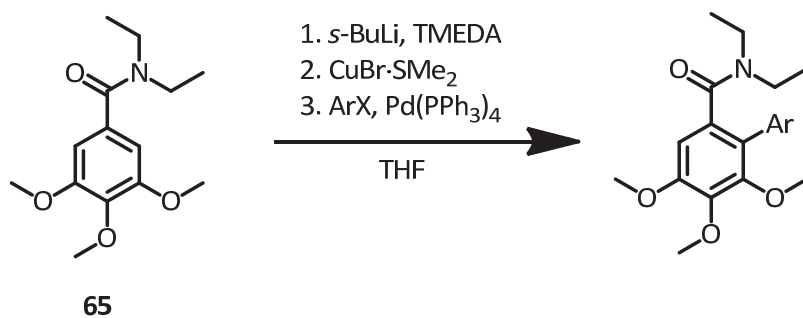
**Tabelle 6**

In einer weiteren Versuchsreihe wurden verschiedene Palladiumkatalysatoren getestet. Die besten Ergebnisse wurden mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  bzw. dem Pd(II)-Katalysator  $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$  erhalten, die eine Ausbeute von 78 % bzw. 79 % lieferten (Tabelle 6, Nr. 1 & 6).  $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$  und PEPPSI-IPr lieferten **79** nur in mäßigen Ausbeuten (Tabelle 6, Nr. 8 & 9),  $\text{PdCl}_2$ , d. h. Palladium in Abwesenheit eines guten Liganden, lieferte die schlechteste Ausbeute (Tabelle 6, Nr. 7). Als ebenfalls geeignet erwies sich eine

Nickel-katalysierte Variante mit dem System  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2 / \text{PPh}_3$  (Tabelle 6, Nr. 10), welches das Produkt in akzeptablen, wenn auch schlechteren Ausbeuten als  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  lieferte. Um die Notwendigkeit eines Katalysators (im Gegensatz zur Ullmann-Ziegler-Kupplung) zu überprüfen, wurden drei Kontrollexperimente durchgeführt: Führt man die Reaktion ohne Zugabe eines Katalysators durch, aber in Gegenwart von Sauerstoff, erhält man erwartungsgemäß nur Homokupplungsprodukt **80** (Tabelle 6, Nr. 11). Ähnliche Resultate erhält man unter Bedingungen der Ullmann-Ziegler Reaktion, d.h. ohne Pd-Katalysator, aber in Gegenwart eines Liganden wie Triethylphosphit oder Triphenylphosphin. Hier konnte bei einer Analyse der Reaktionslösung mittels HPLC-MS nur Homokupplungsprodukt **80** neben lediglich Spuren von Kreuzkupplungsprodukt **79** nachgewiesen werden.

Neben konventionellem Erhitzen der Reaktion unter Rückfluss im Ölbad, wurde ein Teil der Reaktionen in einem Mikrowellenreaktor in einer versiegelten Phiole durchgeführt. Dies hatte zwar keine Auswirkung auf die Ausbeute, führte aber zu einer deutlichen Verkürzung der Reaktionszeit (30 min im Vergleich zu 12 h, Tabelle 6, Nr. 4 bzw. 2)

Um die Bandbreite der kompatiblen Substrate für diese Reaktion auszuloten, wurden verschiedene Metallierungsvorläufer mit unterschiedlichen Arylhalogeniden zur Reaktion gebracht. In Hinblick auf die Art des eingesetzten Arylhalogenids zeigte sich, dass Arylbromide ähnlich gute Ausbeuten liefern wie Aryliodide (Tabelle 7, Nr. 1 und Tabelle 6, Nr. 2), während Arylchloride als Substrate ungeeignet sind (Tabelle 7, Nr. 2). Ebenso möglich sind heteroaromatische Substrate (Tabelle 7, Nr. 6), sterisch gehinderte mit einem Substituenten ortho zum Halogenid (Nr. 3) oder mit einer Naphthalin-Körper (Nr. 5), sowie elektronenreiche (Nr. 3 & Nr. 7) und –arme (Nr. 4) Arylhalogenide. Auf Seiten des Metallierungsvorläufer sind neben den eingesetzten Diethylamiden (Nr. 1 - 10) auch Carbamate (Nr. 12) geeignete Edukte. Sauerstoffhaltige Nachbargruppen wie Benzylalkoholate sind als harte Liganden wiederum ungeeignet. Als problematisch erwiesen sich auch die Synthese von Biphenylen mit vier ortho Substituenten, wie die Reaktion zwischen **81** und Mesityliodid (Nr. 9).



Ar-Cu			Ar-X				
	Ar-Cu	Ar-X	% (Prod)		Ar-Cu	Ar-X	% (Prod)
1			76 (79)	7			65(85e)
2	<b>81</b>		--	8	<b>81</b>		--
3	<b>81</b>		76 (85a)	9	<b>81</b>		--
4	<b>81</b>		79(85b)	10			54(86)
5	<b>81</b>		63(85c)	11			--
6	<b>81</b>		64(85d)	12			79(87)

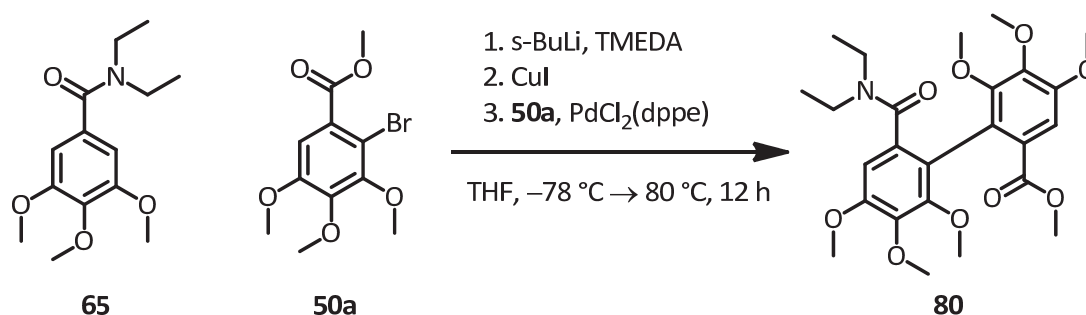
Bedingungen: s-BuLi, TMEDA, THF, -78 °C, dann 7.5 mol-% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 80 °C, 12 h

**Tabelle 7** Variieren der Kupplungspartner

Obwohl für diese Substrate verschiedene Reaktionsbedingungen getestet wurden, konnte kein Kreuzkupplungsprodukt erhalten werden, sondern bestenfalls Homokupplungsprodukt (**80**, *Tabelle 8*). Damit übereinstimmend war auch die Kupplung zwischen **65** und **50a** nicht erfolgreich, in deren Fall nur das Produkt der Dehalogenierung und nichtumgesetztes Edukt **65** erhalten wurden.

	ArX	Bedingungen	Ausbeute
1	Mes-Br	7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 80 °C, 12 h	--
2	Mes-I	7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 80 °C, 12 h	--
3	Mes-Br	7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , MW, 110 °C	--
4	Mes-Br	7.5 mol-% Pd(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , MW, 110 °C	--

**Tabelle 8** Versuche zur Kupplung von **65** mit Mesitylhalogeniden



**Abbildung 53** Versuche zur Darstellung des Ellagsäurevorläufers **80**

Anhand der voranstehenden Befunden lässt sich resümieren, dass mit der hier beschriebenen Variante der Ullmann-Ziegler-Kupplung leider keine Kreuzkupplungsprodukte mit vier ortho-Substituenten erhalten werden können, wohl aber solche mit drei Substituenten. Dies macht die Reaktion zwar ungeeignet für den Aufbau von Ellagsäurederivaten, ermöglicht aber die Synthese anderer von der Gallussäure abgeleiteter Naturstoffe (*siehe Kapitel 4.3*).

### 4.3 Anwendung der modifizierten Ullmann-Ziegler-Reaktion in der Naturstoffsynthese

Als Beispiele für die Anwendung der Ullmann-Ziegler-Kupplung werden in diesem Abschnitt Versuche zur Synthese der Naturstoffe Pratosin und Cannabinol besprochen.

#### 4.3.1 Versuche zur Synthese von Pratosin

Die Familie der Amaryllidgewächse (lat. *Amaryllidaceae*) gehört zu den zwanzig wichtigsten Alkaloidhaltigen Pflanzen-Familien. Bis zum Jahr 2005 wurden mehr als 500 verschiedene Alkaloide aus *Amaryllidaceae*-Arten isoliert.<sup>[106]</sup> Aus dieser großen Vielfalt, soll im Folgenden näher auf die Pyrrolophenanthridin-Alkaloide eingegangen werden. Diese Naturstoffe waren in den letzten Jahren aufgrund ihrer biologischen Aktivität Ziel zahlreicher Synthesen.<sup>[107]</sup> So besitzen viele dieser Verbindungen wie das Pratosin (**45**), Kalbretorin (**88**) und das Ungerimin (**90**) zytotoxische Eigenschaften gegen eine Reihe von Tumorzelllinien.<sup>[108]</sup> Für Hippadin (**89**)<sup>[109]</sup> konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass es die Fertilität von männlichen Ratten reversibel inhibieren kann.

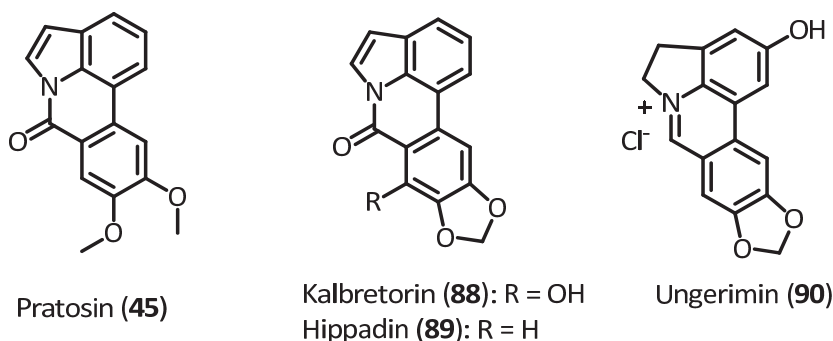


Abbildung 54 Amaryllidaceae-Alkaloide Pratosin, Hippadin und Kalbretorin

Von diesen Alkaloiden wurde das Pratosin als Synthesebeispiel ausgewählt. Aufgrund ihrer großen strukturellen Gemeinsamkeiten könnten die anderen Verbindungen auf ähnlichem Wege erhalten werden.

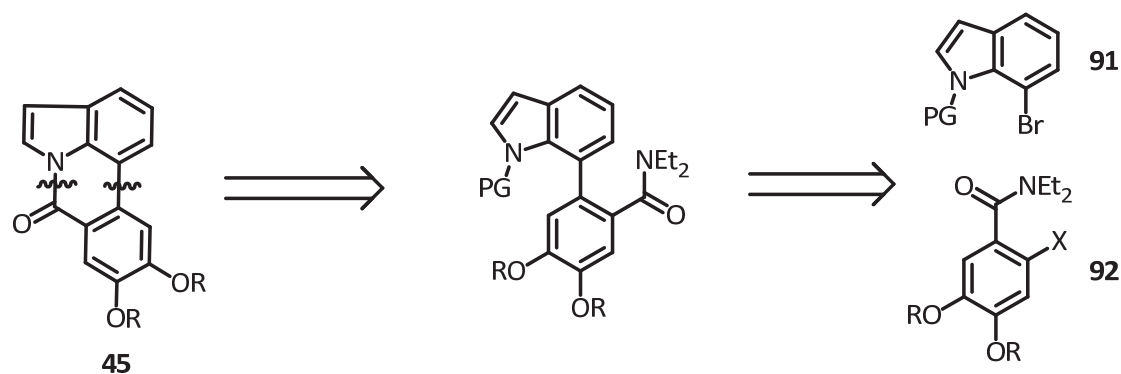


Abbildung 55 Retrosynthese der 7H-Pyrrolo[3,2,1-de]phenanthridin-Alkaloide

Das 7H-Pyrrolo[3,2,1-de]phenanthridin-Gerüst dieser drei Alkaloide lässt sich im Sinne einer modifizierten Ullmann-Ziegler-Kupplung retrosynthetisch anhand von Schnitten durch die Biphenylbindung und die Amidbindung auf die Ausgangsverbindungen **91** und **92** zurückführen. Das zu benutzende Benzoesäurederivat **92** muß dabei einen Halogensubstituenten ortho zur Carbonylfunktionalität besitzen, um die Stelle bestimmen zu können, an welcher der Aromat metalliert wird. Während die voranstehend beschriebenen Gallussäurederivate  $C_2$ -symmetrisch waren und nur ein ortho-Metallierungsprodukt erhalten werden konnte, verfügen die hier zu verwendenden Abkömmlinge der 3,4-Dihydroxybenzoesäure über mehrere ortho-dirigierende Gruppen, weswegen hier, bei Abwesenheit eines Halogensubstituenten, potentiell mit mehreren Metallierungsprodukten zu rechnen ist.

#### 4.3.1.1 Versuche zur Synthese über eine intermolekulare Aryl-Aryl-Kupplung

Für den intermolekularen Ansatz wurden zunächst Boc-geschütztes 7-Bromindol (**94**)<sup>[110]</sup>, sowie das Diethylamid der 2-Iod-3,4-dimethoxybenzoesäure (**96**) dargestellt.

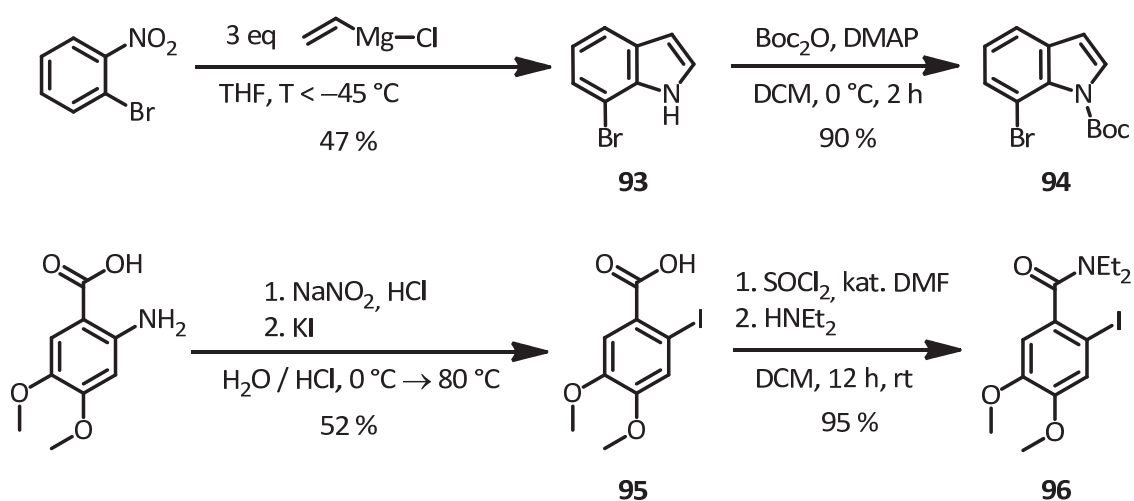
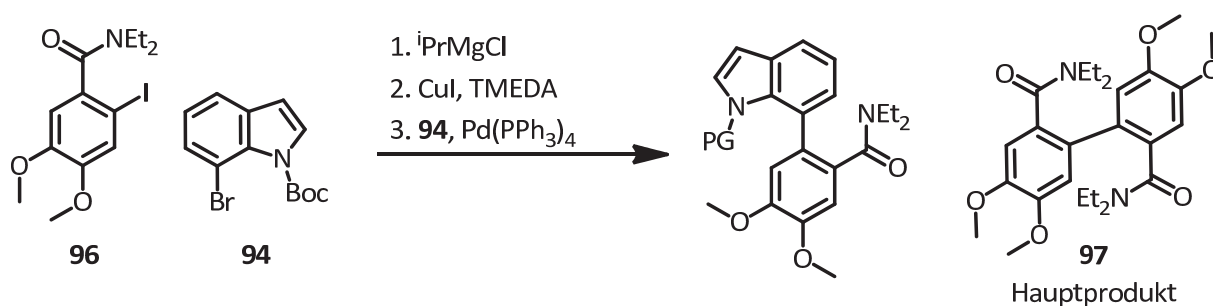


Abbildung 56 Darstellung der Edukte für die Pratosinsynthese



Um die so erhaltenen Kupplungspartner mittels der modifizierten Ullmann-Ziegler-Reaktion zu koppeln, wurde zunächst ein Iod-Magnesium-Austausch mit Isopropylmagnesiumchlorid durchgeführt, gefolgt von einer Transmetallierung mit CuI. Die erhaltene Organokupfer-Spezies wurde dann in Gegenwart des Boc-geschützten Bromindol (**94**) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Reaktionskontrolle mittels HPLC nach 40 min zeigte, dass hauptsächlich Homokupplung des Amids **96** zu Diphensäureamid **97** stattfand.

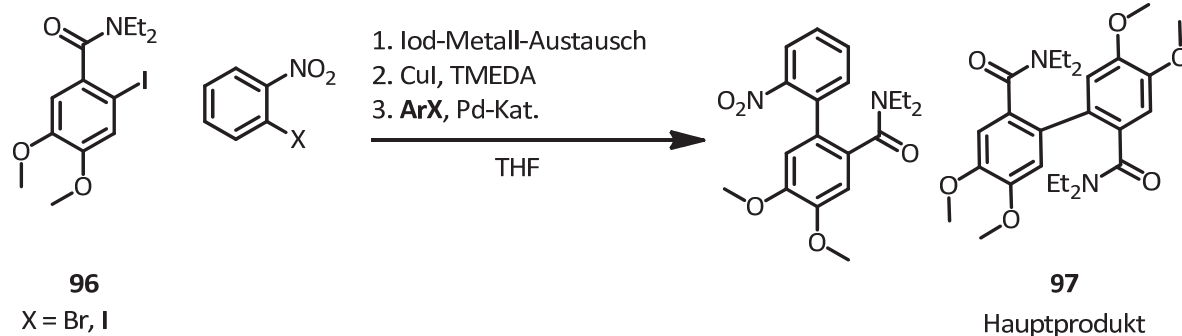
Möglicherweise ist der sterische Anspruch des Boc-Indols (**94**) zu groß für eine erfolgreiche Kupplung. Da das Indol aus den entsprechenden Nitroaromaten dargestellt werden kann, kann die Indolsynthese auch nach der Kupplung stattfinden.



**Abbildung 57** Versuchte Kupplung zwischen **94** und **96**

Eine Variante des intermolekularen Ansatzes ist daher die Kupplung zwischen **96** und 2-Bromnitrobenzol. Diese Variante besitzt zudem den Vorteil, dass die Indolsynthese in besseren Ausbeuten von statten gehen sollte: Zum Einen ist im Edukt kein Halogensubstituent vorhanden, der in einer Konkurrenzreaktion mit dem Organomagnesiumreagenz reagieren kann. Zum Anderen haben sich sterisch anspruchsvolle ortho-Substituenten am Nitroaromaten als vorteilhaft für die Ausbeute bei dieser Art von Reaktion erwiesen.<sup>[111]</sup>

Für die Generierung des Arylkupferintermediats aus **96** wurde wieder die oben beschriebene Abfolge aus Iod-Magnesium-Austausch und Transmetallierung verwendet. Obwohl verschiedene Reaktionsbedingungen getestet wurden, entstand in allen Fällen das Homokupplungsprodukt. Dieses Ergebnis steht in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die verschiedene Forschungsgruppen für die Oxidation von Cupraten mit Nitrobenzolen<sup>[112]</sup> erhalten haben, deckt sich aber nicht den Ergebnissen, die für die Kupplung von Gallussäureamid **65** mit 4-Iodnitrobenzol erhalten wurde (siehe 4.2.3.3.3, Tabelle 7).



Metallierung	Kupplung <sup>a</sup>	Ausbeute
1 <i>i</i> PrMgCl, -40 °C, CuI	X = Br, 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	--
2 <i>t</i> -BuLi, -78 °C, CuI	X = Br, 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	--
3 <i>i</i> PrMgCl, -40 °C, CuI	X = Br, 7.5 mol-% PEPPSI-IMes	--
4 <i>i</i> PrMgCl, -40 °C, CuI	X = Br, 7.5 mol-% Pd(PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	--
5 <i>i</i> PrMgCl, -40 °C, CuI	X = I, 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	--

a) MW (300 W max., 60 min, T= 110°C)

**Tabelle 9** Kupplung von 96 mit 2-Halogennitrobenzolen

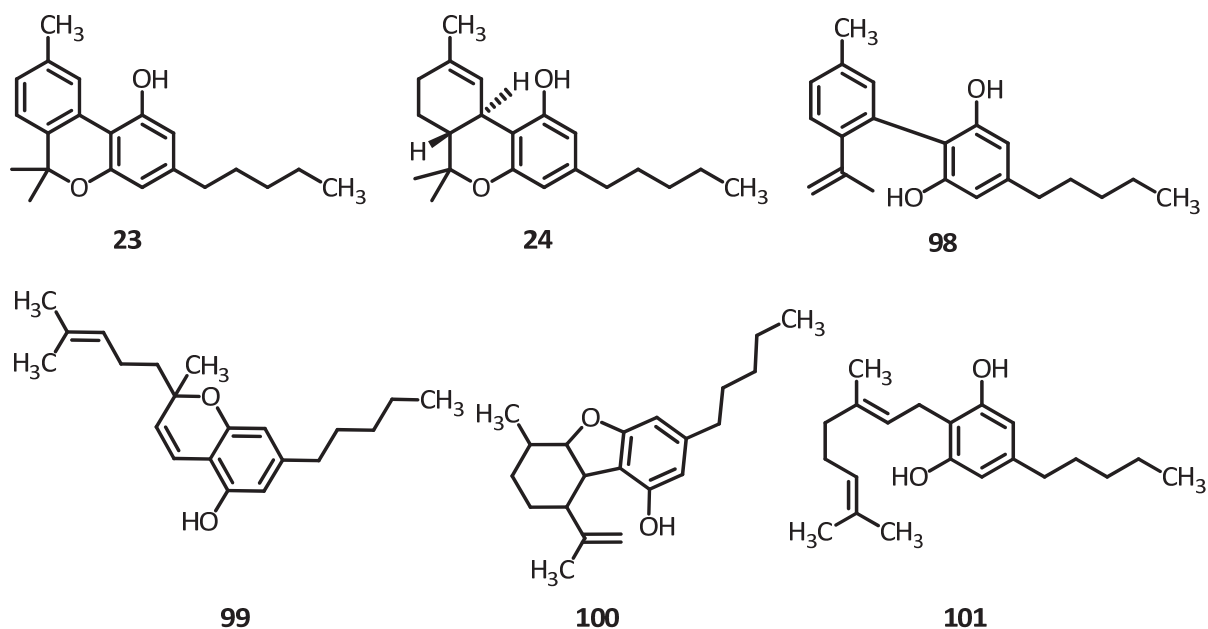
Eine Ursache für diesen Widerspruch lässt sich nicht auf einfachem Wege ausmachen, so dass nur vermutet werden kann, dass das unterschiedliche Verhalten der beiden Substrate durch die unterschiedlich starke räumliche Distanz zwischen der oxidierend wirkenden Nitrogruppe und der Kupplungsposition am Aromaten zustande kommt.

Zusammenfassend muss man demnach feststellen, dass eine Pratosynthese unter den hier beschriebenen modifizierten Reaktionsbedingungen der Ullmann-Ziegler-Kupplung nicht möglich ist.

## 4.3.2 Synthese von Cannabinol

### 4.3.2.1 Cannabinoide

Hanf (lat. *CANNABIS*) zählt zu den ältesten Nutz- und Heilpflanzen der Welt. Bereits im China der Antike wurden Cannabis-Präparationen zu therapeutischen Zwecken eingesetzt.<sup>[113]</sup> Im 19. Jahrhundert setzte die chemische Analyse der Inhaltsstoffe des Hanfs ein, von welchen mittlerweile über 525 Substanzen identifiziert wurden. Von den im Hanf enthaltenen Naturstoffen ist die Substanzklasse der sog. Cannabinoide die wohl bedeutendste.<sup>[114]</sup> Natürlich vorkommende Cannabinoide setzen sich aus einem ein 5-Alkyl-Resorcinol Baustein und einer Terpen-Einheit zusammen. Beispiele für Cannabinoide sind Cannabinol (**23**),  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol (**24**), Cannabinodiol (**94**), Cannabichromen (**99**), Cannabielsoin (**100**) oder Cannabigerol (**101**).<sup>[115]</sup>



**Abbildung 58** Natürlich vorkommende Cannabinoide

Diese strukturell vielfältige Substanzklasse besitzt eine ebenso vielseitiges Feld an möglichen pharmazeutischen Anwendungsgebieten<sup>[116]</sup>. So konnte gezeigt werden, dass bestimmte Cannabinoide antiemetisch, analgetisch<sup>[117]</sup>, antibiotisch<sup>[118]</sup>, krampflösend oder entzündungshemmend<sup>[119]</sup> wirken, sowie positive Effekte bei der Behandlung von Schizophrenie und Epilepsie<sup>[119]</sup> aufweisen.

Bedeutend für die pharmakologische Wirksamkeit der Cannabinoide ist das Endocannabinoid-System mit den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub>.<sup>[120]</sup> Das Vorhandensein dieser Rezeptoren lässt darauf schließen, dass es auch körpereigene Rezeptoragonisten gibt. DEVANE ET AL.<sup>[121]</sup> konnten

1992 den ersten Vertreter dieser Endocannabinoide, das Anandamid (**102**), ein Kondensationsprodukt der Arachidonsäure und des Ethanolamins, aus Schweinehirnen isolieren. Es existiert eine ganze Reihe von Endocannabinoiden, von denen An und das 2-Arachidonylglycerol (**103**) die beiden wichtigsten Substanzen sind.

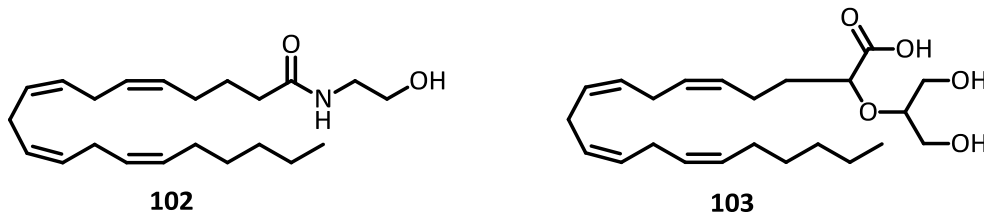


Abbildung 59 Beispiele für Endocannabinoide Anandamid (**102**) und 2-Arachidonylglycerol (**103**)

Während CB<sub>1</sub> vorwiegend an Nervenzellen (hier besonders im zentralen Nervensystem) gefunden werden kann, ist CB<sub>2</sub> Bestandteil von Zellen des Immunsystems und der knochenbauenden bzw. –abbauenden Zellen (Osteoblasten bzw. Osteoklasten).<sup>[122]</sup> Die funktionelle Bedeutung dieses Systems ist jedoch trotz zahlreicher Studien noch nicht vollständig verstanden, obwohl die Lokalisation der Rezeptoren Hinweise auf mögliche Funktionen gibt. Da CB<sub>1</sub> und CB<sub>2</sub> sich in ihrer Funktion unterscheiden, existiert das Bestreben selektive Liganden zu finden, die nur an einen der beiden Rezeptoren binden<sup>[123,124]</sup>, was zur Darstellung einer Reihe synthetischer Cannabinoide und Cannabinoid-Mimetika geführt hat. Viele CB<sub>1</sub>-Liganden besitzen den Nachteil über eine ausgeprägte psychotrope Wirkung zu verfügen, einen Effekt, der bei einer pharmazeutischen Anwendung unerwünscht ist.<sup>[125]</sup>

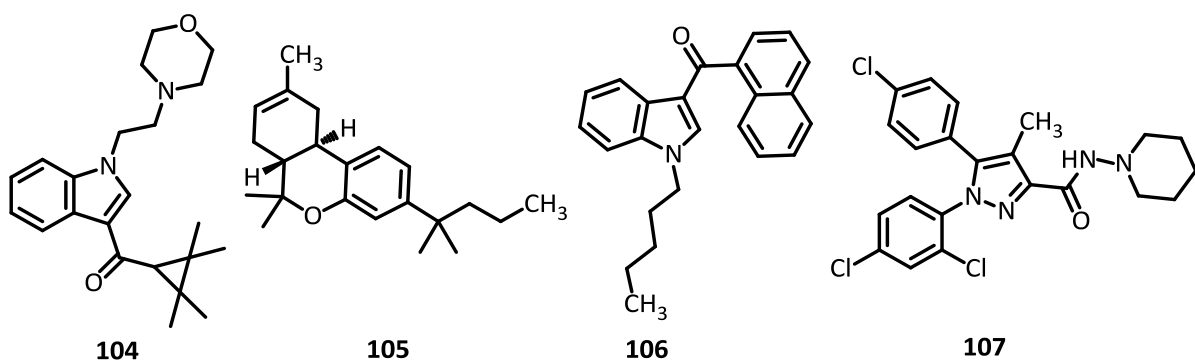


Abbildung 60 Synthetische Cannabinoide

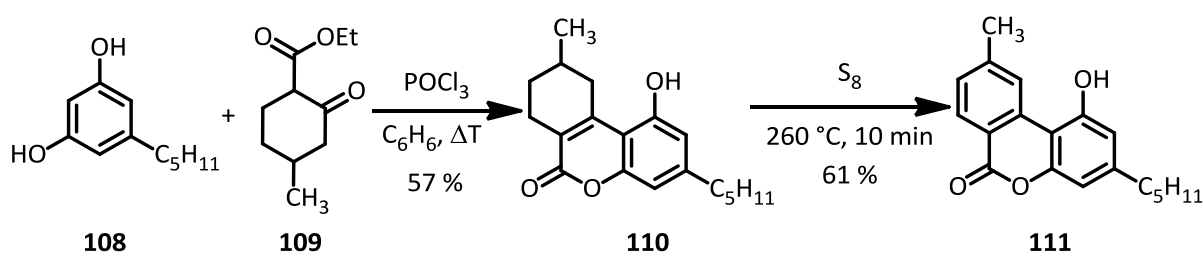
Aus diesem Grunde existiert ein großes Interesse an selektiven CB<sub>2</sub>-Liganden, die diese Nachteile nicht besitzen. Beispiele für derartige synthetische Cannabinoide sind unter Anderem die selektiven CB<sub>2</sub>-Agonisten A-796,260 (**104**) und JWH-133 (**105**), das Analgetikum JWH-018 (**106**, CB<sub>1</sub>/CB<sub>2</sub>-

Agonist), sowie der inverse CB<sub>1</sub>-Agonist Rimonabant (**107**), welcher als Appetitzügler zur Behandlung von Übergewicht (Acomplia®, SANOFI AVENTIS) eingesetzt wurde.

#### 4.3.2.2 Cannabinol

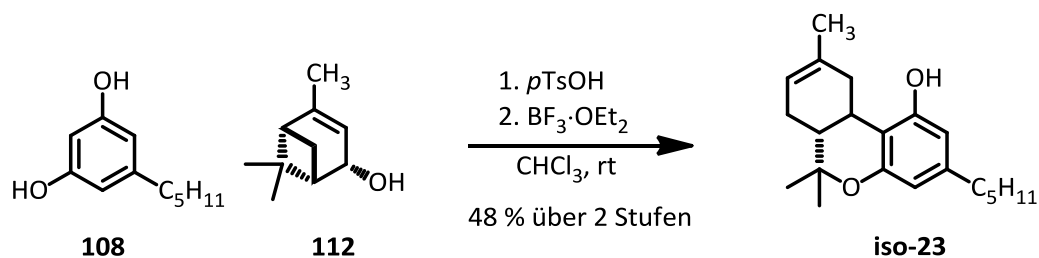
Das im Folgenden behandelte Cannabinol (**23**) gehört zu den natürlich vorkommenden Cannabinoiden, auch wenn es im Hanf meist nur in geringen Mengen als Abbauprodukt von THC durch Oxidation auftritt. Im Vergleich zu THC, welches das Hauptpsychotropikum im Hanf ist, zeigt es nur eine sehr schwache psychoaktive Wirkung.<sup>[126]</sup> Man findet in der Literatur dennoch einige Synthesen des Cannabinols, da der Naturstoff und seine Derivate als Metaboliten<sup>[127]</sup> im menschlichen Organismus nach dem Konsum von Marihuana auftreten und somit eine Bedeutung für die forensische Chemie besitzen. CBN-Derivate finden darüber hinaus Einsatz als Sonden zur Erkundung des Endocannabinoid-Systems<sup>[123]</sup>, sowie als antibakterielle und antimykotische Agenzien.<sup>[114,128]</sup>

Unter den in der Vergangenheit publizierten Cannabinol Totalsynthesen findet man drei Strategien: Die älteste Methode baut auf der Synthese von Tetrahydrocannabinolen auf, die in einem anschließenden Schritt zum vollständig aromatischen Cannabinol dehydriert werden. Man erhält das benötigte Tetrahydrointermediat u.a. durch die Kondensation eines 5-Alkylresorcinols mit einem entsprechenden Cyclohexan-Derivat, wie z.B. in einer Publikation von ADAMS UND BAKER gezeigt.<sup>[129]</sup> Hier wird Olivetol (**108**) mit 5-Methyl-1-oxocyclohexan-2-carboxylat (**109**) im Rahmen einer Pechmann-Kondensation in das Tetrahydrodibenzopyron **110** umgewandelt, welches in einem weiteren Schritt mit Schwefel zum aromatischen CBN-Vorläufer **111** oxidiert wird (*Abbildung 61*).



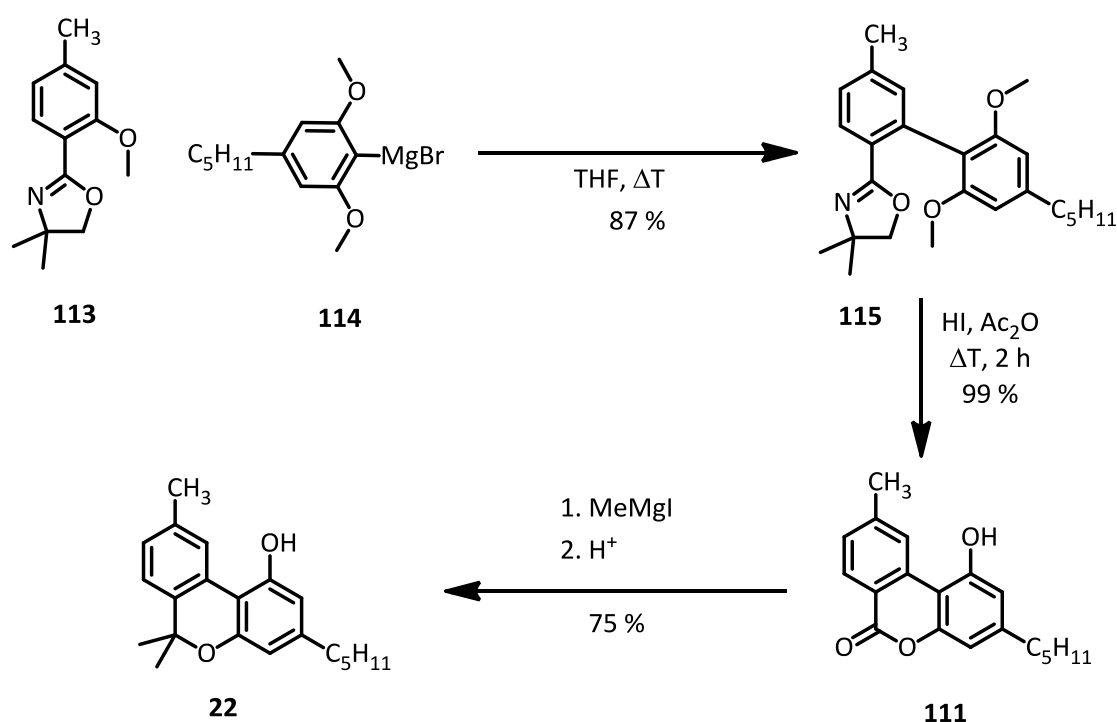
**Abbildung 61** Synthese des Cannabinolvorläufers **111** nach ADAMS UND BAKER

Häufig findet man auch eine Kondensation zwischen Terpenen wie Citronellal oder Verbenol (**112**) und Olivetol, die ebenfalls geeignete Vorläufer für eine Dehydrierung liefern (*Abbildung 62*).<sup>[130]</sup>



**Abbildung 62** THC Synthese nach MECHOULAM

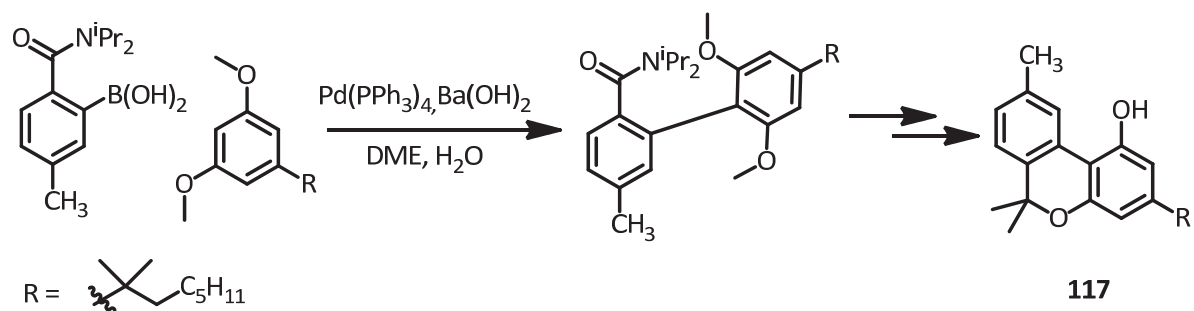
Eine zweite häufige Variante, die direkt zur Biphenyl-Struktur des Cannabinols führt, sind Kupplungen zwischen 5-Alkylresorcinolen und entsprechend substituierten Aromaten:



**Abbildung 63** CBN Synthese von Salemink und Novak mit der Oxazolidin-Methode nach Meyers

SALEMINK UND NOVAK beschrieben 1982 eine Synthese, die eine nucleophile aromatische Substitution an *o*-Methoxyaryloxazolidinen verwendet.<sup>[131]</sup> Durch Substitution der Methoxy-Gruppe an Oxazolidin **113** mit einer Arylmagnesiumverbindung (**114**) wurde das Schlüsselintermediat **115** erhalten (Abbildung 63), welches dann nach Entschützung und Hydrolyse des Oxazolidins zum Dibenzopyron **111** cyclisiert wird. Den Abschluss der Synthese bildet die Einführung der beiden Methylgruppen am Pyranring.

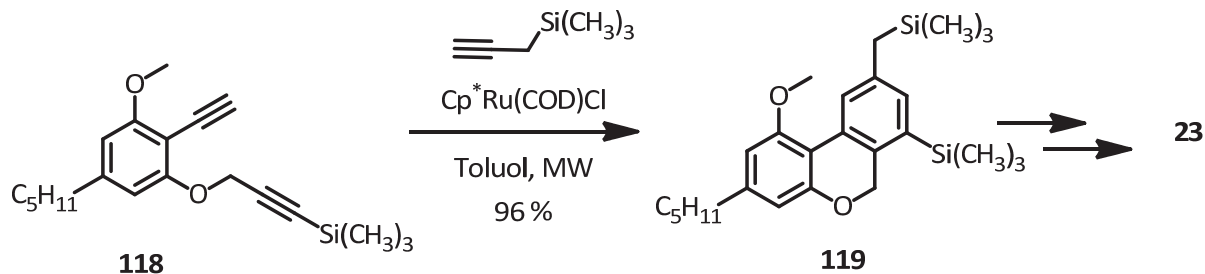
MAKRIYANNIS ET AL.<sup>[132]</sup> verfolgten eine ähnliche Strategie, um das 1,1-Dimethyl-heptyl-Derivat des Cannabinols (**117**) zu erhalten.



**Abbildung 64** CBN-Synthese von MAKRIYANNIS ET AL.

Diese Methode bedient sich der Suzuki-Kupplung als Schlüsselschritt, um das Biphenylintermediat zu erhalten. Der Ringschluss zum Dibenzopyron und die Einführung der Methylgruppen komplettiert auch hier die Synthese (*Abbildung 64*).

Während die ersten beiden Strategien auf der Kupplung von zwei bestehenden Sechsringen beruhen, wählten TESKE UND DEITERS<sup>[133]</sup> einen anderen Weg: Mittels einer Ruthenium-katalysierten [2+2+2]-Cycloaddition zwischen einem aromatischen Diinether (**118**) und 3-Trimethylsilyl-1-propin wurden in einem Reaktionsschritt ein Aromat und der Pyranring des CBNs aufgebaut (**119**) (*Abbildung 65*).



**Abbildung 65** CBN-Synthese auf Basis einer [2+2+2]-Cycloaddition

Entsprechend der Themenstellung der vorliegenden Arbeit, wird im folgenden Abschnitt eine Cannabinol-Synthese auf Basis der modifizierten Ullmann-Ziegler-Kupplung beschrieben. Dies entspricht der zweiten hier aufgezeigten Methode, einer Kupplung zwischen zwei aromatischen Vorläufern, gefolgt vom Aufbau des Pyrans.

### 4.3.2.3 Syntheseplanung

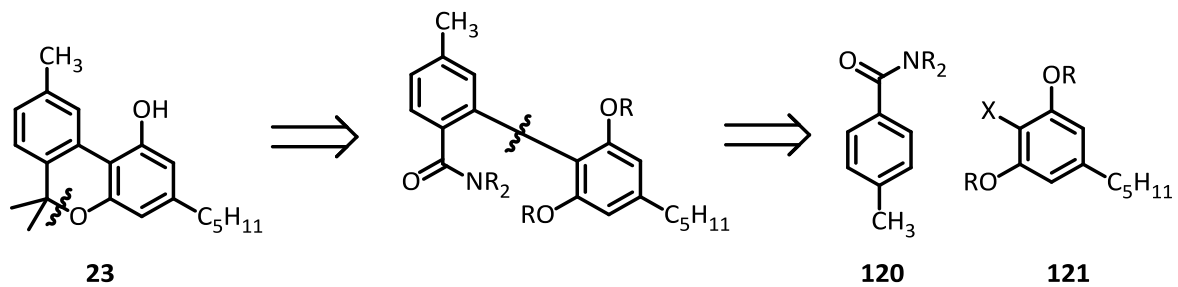


Abbildung 66 Retrosynthese Cannabinol

Aufgrund der enthaltenen Biphenylstruktur lässt sich eine Synthese des Cannabinols (**23**) über eine Pd-katalysierte Aryl-Aryl-Kreuzkupplung realisieren. Ausgangssubstanzen für diesen Schlüsselschritt sind ein Amid der *p*-Tolylsäure (**120**) als Metallierungsvorläufer und ein Derivat des Resorcins (**121**). Nach erfolgter Kupplung und Entfernen der Schutzgruppen an den OH-Funktionen erhält man das entsprechende Benzochromenon, welches sich durch zweimalige Addition von Methyllithium und anschließende sauer katalysierte Ethersynthese in den Naturstoff Cannabinol umwandeln lässt.

### 4.3.2.4 Eduktsynthese

Um die Resorcinkomponente für die Kupplung zu erhalten, wurde zunächst 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**118**) in einer dreistufigen Synthese, bestehend aus Methylierung, Reduktion und Bromierung, zum Benzylbromid **125** umgesetzt, wobei das Produkt und die einzelnen Intermediate in sehr guten Ausbeuten erhalten wurden (Abbildung 67).

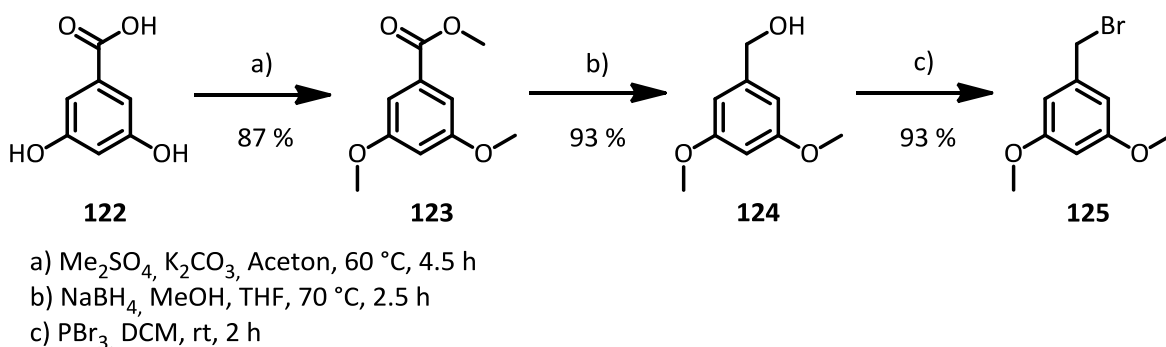
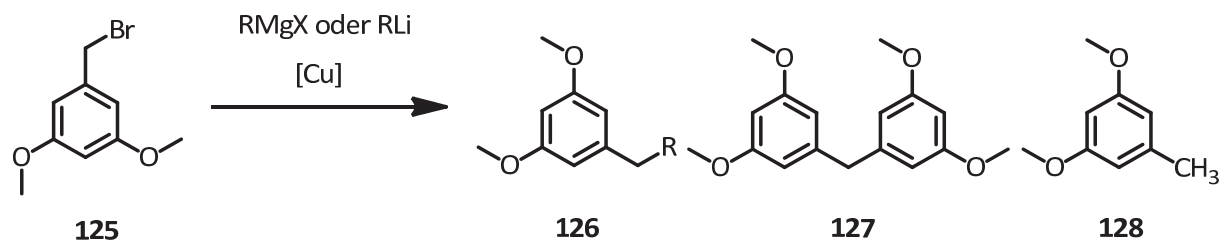


Abbildung 67 Synthese von Benzylbromid 125

Ausgehend von **125** lassen sich durch Cuprat-vermittelte Substitution des Bromids verschiedene 5-Alkylresorcin-Derivate **126** erhalten, wobei das 5-Pentyl-Derivat (**126e**) zum anvisierten Synthesziel, Cannabinol führt. Ein Verfahren, dass für diese Reaktionen häufig zur Anwendung



kommt, ist die Umsetzung Benzylbromids mit einer Grignard-Verbindung in Gegenwart von katalytischen Mengen einer Kupfer(I)-Verbindung.



	Bedingungen	Produkt <sup>c)</sup>	Dimer <sup>c)</sup>	Reduktion <sup>c)</sup>	BnBr <sup>c)</sup>
		(126)	(127)	(128)	(125)
1	1.2 eq iBuMgBr    10 mol-% Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> <sup>a)</sup>	70 ( <b>126a</b> )	--	30	--
2	2.0 eq nBuMgCl    10 mol-% Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> <sup>a)</sup>	79 ( <b>126b</b> )	--	21	--
3	1.1 eq iPrMgCl    10 mol-% Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> <sup>a)</sup>	-- ( <b>126c</b> )	--	-	100
4	1.1 eq iPrMgCl    10 mol-% CuI, 10 mol-% 2,2'-bipy <sup>a)</sup>	41 ( <b>126d</b> )	45	6	--
5	2.0 eq nBuLi    1 eq CuBr·SMe <sub>2</sub> <sup>b)</sup>	92 <sup>c)</sup> /61 <sup>d)</sup> ( <b>126e</b> )	Spuren	--	--

a) THF, 0 °C → rt    b) THF, -20 °C    c) Prozentuale Produktverteilung via GC    d) Isolierte Ausbeute

**Tabelle 10**    Kupfervermittelte Substitution an Benzylbromid 125

Ein häufig eingesetzter Katalysator ist die Kupfer(II)-Verbindung Lithiumtetrachlorocuprat (KOCH-Katalysator)<sup>[134]</sup>, die durch Reaktion mit dem zugegebenen Organomagnesiumreagenz zur katalytisch aktiven Kupfer(I)-Spezies reduziert wird. Erste Versuche mit Isobutylmagnesiumbromid und *n*-Butylmagnesiumchlorid zeigten, dass das gewünschte Substitutionsprodukt (**126**) als Hauptprodukt erhalten wird (*Tabelle 10, Nr. 1 + 2*), jedoch das in einer Nebenreaktion entstehende Reduktionsprodukt (**128**) sich weder chromatografisch noch destillativ vollständig abtrennen lässt. Isopropylmagnesiumchlorid erwies sich als gänzlich ungeeignetes Reagenz: Weder mit dem KOCH-Katalysator, noch mit dem System CuI / 2,2'-Bipyridyl konnte das Substitutionsprodukt erhalten werden. Entweder wurde keine Umsetzung beobachtet (Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>; *Tabelle 10, Nr. 3*) oder aber das Auftreten des Homokupplungsprodukts (**127**), des entsprechenden Diphenylmethans (CuI / 2,2'-Bipy; *Tabelle 10, Nr. 4*)

Die besten Resultate wurden beim stöchiometrischen Einsatz des aus Butyllithium und CuBr·SMe<sub>2</sub> dargestellten Gilman-Cuprat erhalten: Die Reaktion lieferte unter diesen Bedingungen das Substitutionsprodukt als Hauptprodukt, neben Spuren des Diphenylmethans (*Tabelle 10, Nr. 5*).

Der so erhaltene Olivetoldimethylether (**126e**) wurde dann in einem abschließenden Schritt durch Reaktion mit *n*-Butyllithium und Iod in das Arylhalogenid **129**, den eigentlichen Kupplungsvorläufer überführt.

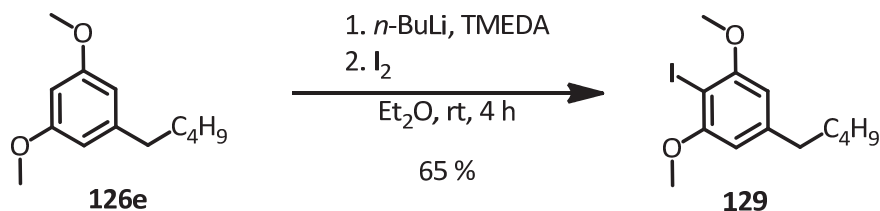


Abbildung 68 Halogenierung von **126e**

Metallierungsprecursor **130** wurde aus 4-Tolylsäure durch Darstellung des Säurechlorids und anschließende Umsetzung mit Diethylamin in sehr guter Ausbeute von 91 % erhalten.

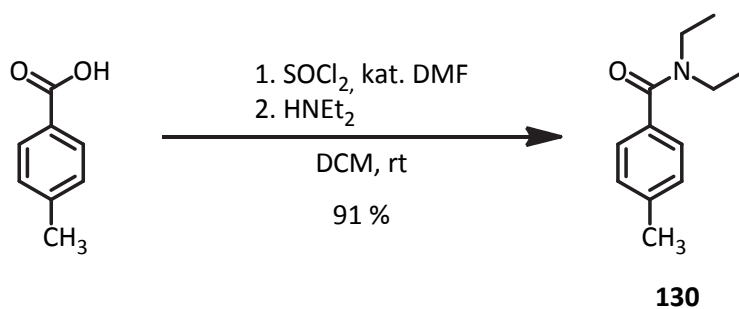
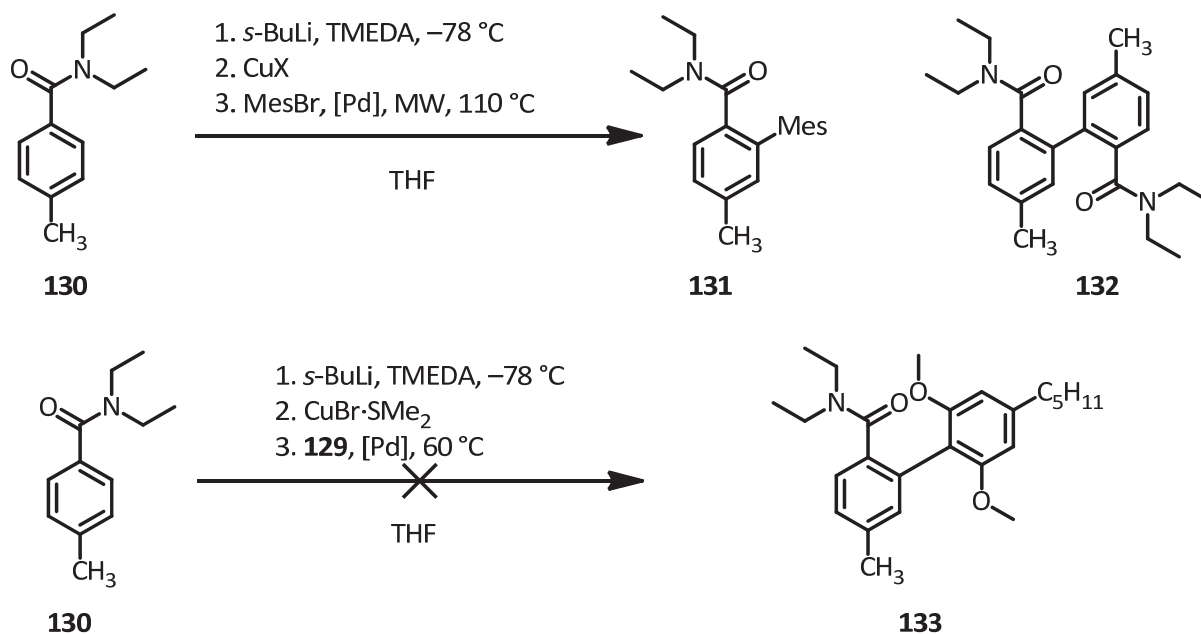


Abbildung 69 Synthese von Metallierungsprecursor **130**

### 4.3.2.5 Modifizierte Ullmann-Ziegler-Kupplung

Als Modellversuch für die Kupplung eines 2,6-substituierten Arylhalogenids wurde die Reaktion zwischen Amid **130** und Mesitylbromid getestet.



Ar-X		Prod.	<b>132</b>	<b>130</b>		
1	Mes-Br CuI, 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	A	12 h, 60 °C	-- ( <b>131</b> )	73 <sup>a</sup>	27 <sup>a</sup>
2	Mes-Br CuI, 3.75 mol-% Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> / 15 mol-% P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub>	A	12 h, 60 °C	-- ( <b>131</b> )	63	--
3	Mes-Br CuI, 3.75 mol-% Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> ·CHCl <sub>3</sub> / 15 mol-% P <sup>t</sup> Bu <sub>3</sub>	A	12 h, 60 °C	-- ( <b>131</b> )	70 <sup>a</sup>	30 <sup>a</sup>
4	<b>129</b> CuBr·SMe <sub>2</sub> , 10 mol % Pd(OAc) <sub>2</sub> / 10 mol-% dppf	A	12 h, 60 °C	-- ( <b>131</b> )	100 <sup>a</sup>	--
5	<b>129</b> CuBr·SMe <sub>2</sub> , 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	B	MW, 85 °C	58 <sup>b</sup> / 19 <sup>c</sup> ( <b>133</b> )	18 <sup>b</sup>	24 <sup>b</sup>

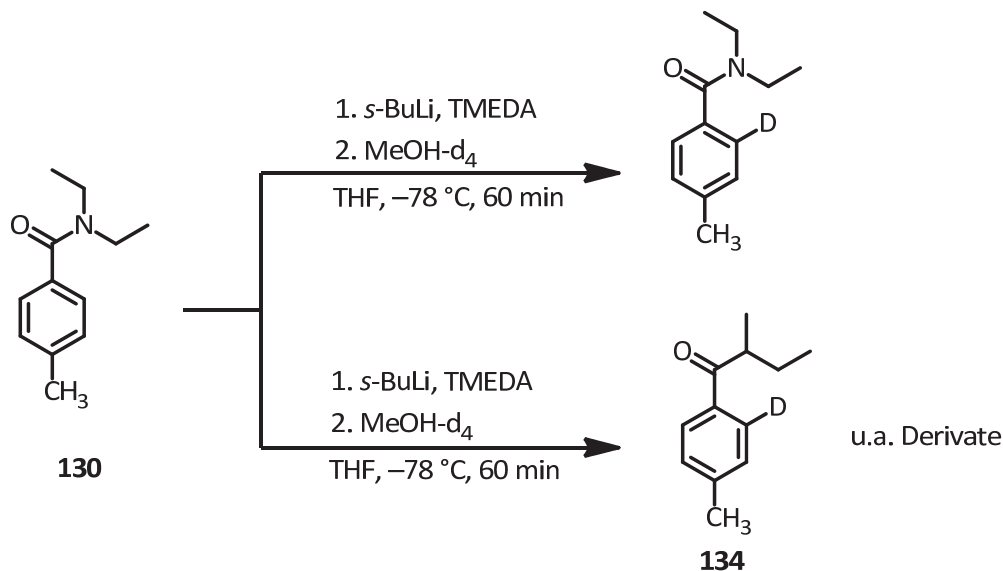
A: THF, 60 °C, 12 h; B: Et<sub>2</sub>O / NMP (1 : 1), MW, 85 °C, 70 min;

a) Verhältnis der Integrale HPLC; b) Verhältnis der Integrale GC; c) isolierte Ausbeute

**Tabelle 11**

Sowohl die Analyse der Reaktionsgemische mittels HPLC als auch die säulenchromatografische Aufarbeitung der erhaltenen Rohprodukte zeigte, dass unter den verwendeten Kupplungsbedingungen das Homokupplungsprodukt (**132**) das Hauptprodukt der Reaktion ist (Tabelle 11, Nr. 1-4).

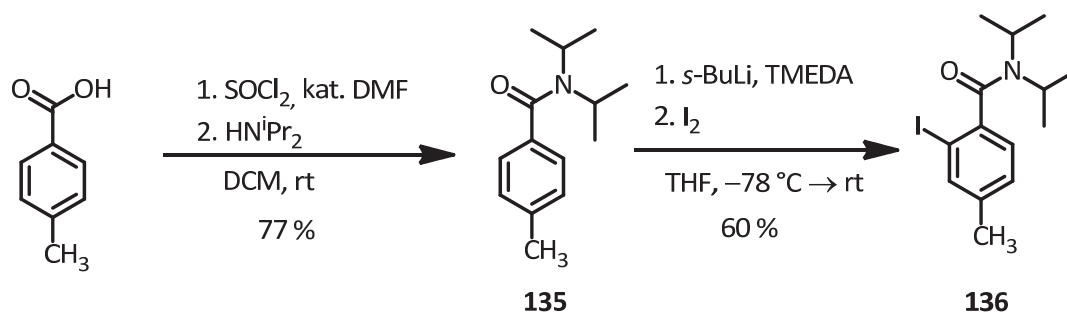
Trotz dieser ernüchternden Resultate wurden auch Experimente mit den Naturstoff-Precursoren (**130** + **129**; Tabelle 11, Nr. 4 + 5) unternommen. Auch hier wurde zunächst überwiegend **132** erhalten. Führt man die Reaktion jedoch in einem Gemisch aus Diethylether und NMP durch (Tabelle 11, Nr. 5), kann das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt (**133**) erhalten werden, wenn auch die isolierten Ausbeuten schlecht waren.



**Abbildung 70** Deuterierungsexperimente an **130**

Ein weiteres Problem das bei der Lithiierung von Amid **130** beobachtet wurde, ist das Auftreten von Additionsprodukten des Butyllithiums an **130**, sofern die Lithiierungstemperatur von -78 °C nicht rigoros eingehalten wird. Eine Deprotonierung an der benzylicen Methylgruppe findet hingegen nicht statt, wie mittels eines Deuterierungsexperiments gezeigt werden konnte (Abbildung 70).

Für weitere Versuche wurden daher das Diisopropylamid (**135**) der 4-Tolylsäure verwendet, da dieses gegenüber der Addition von Butyllithium widerstandsfähiger ist. Ferner wurde eine zu den bisherigen Versuchen inverse Strategie gewählt. Die Lithiierung wird dabei nicht am Benzamid durchgeführt, sondern am Resorcinderivat, welches durch zwei koordinierende Gruppen in ortho Position der zu knüpfenden Aryl-Arylbindung, ebenfalls ein geeignetes Substrat sein sollte. Dennoch sind Methoxy-Gruppen schlechtere Kupferliganden als Amide. In Anbetracht dieses Umstandes und der Tatsache, dass bei den vorangegangenen Versuchen die besten Ergebnisse für das System Et<sub>2</sub>O / NMP erhalten wurden, sollten die weiteren Versuche ebenfalls in Gegenwart von Additiven wie NMP oder Pyridin stattfinden, da diese Lösungsmittel in der Lage sein sollten, die Arylkupferintermediate zu stabilisieren.<sup>[39,135]</sup>

Abbildung 71 Synthese der Amide **135** und **136**

Die Synthese von Diisopropylamid **135** erfolgte in Analogie zu der voran gehend beschriebenen Darstellung von **130**, wobei das Amid in 77 % Ausbeute erhalten wurde. In einem zweiten Syntheseschritt wurde dann mittels ortho-Lithiierung und anschließender Zugabe von Iod der Kupplungsprecursor **136** in 60 % Ausbeute erhalten.

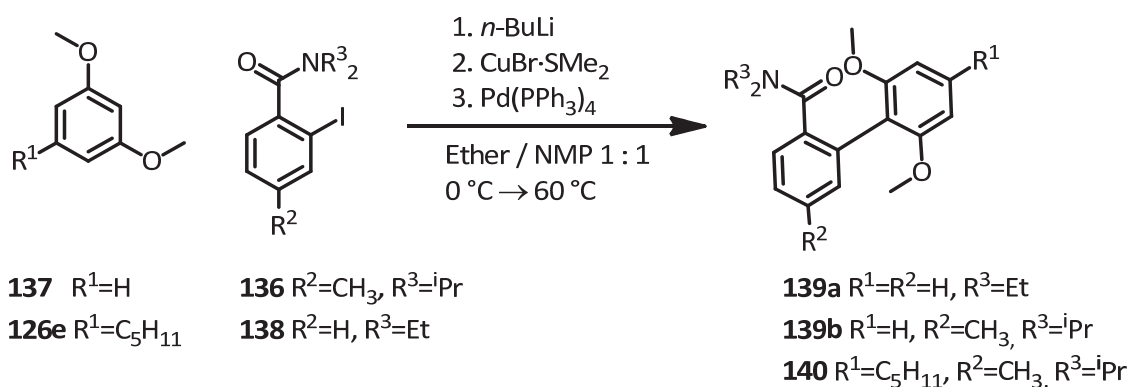


Abbildung 72 Kupplung zwischen 2-Iodbenzaminen und Resorcin-Derivaten

Um die modifizierten Reaktionsbedingungen zu testen, wurden die einfach zugänglichen Testsubstrate Resorcindimethylether (**137**) und *N,N*-Diethyl-2-Iodbenzamid (**138**) für die modifizierte Ullmann-Ziegler-Kupplung eingesetzt. Hierfür wurde das Resorcinderivat in THF vorgelegt und mit *n*-Butyllithium in die Organolithiumverbindung überführt. Hieraus wurde dann das Arylkupferintermediat durch Transmetallierung mit  $CuBr \cdot SMe_2$  gewonnen und dann das Aryliodid gelöst in NMP zugegeben, wodurch das Kreuzkupplungsprodukt (**139a**) in 67 % Ausbeute erhalten (*Tabelle 12, Nr. 1*) wurde. Zersetzungsprodukte und das Homo-kupplungsprodukt wurden nur als Spur im GC detektiert. Auch die Kupplung zwischen **137** und **136** lieferte das gewünschte Produkt (**139b**), jedoch nur in mäßiger Ausbeute von 31 % (*Tabelle 12, Nr. 2*). Für die Kupplung zwischen dem Olivetolderivat **126e** und **136** betrug diese sogar nur 15 % (*Nr. 5*). Da neben den Kreuzkupplungsprodukten signifikante Mengen an nicht umgesetztem Aryliodid, bzw. dessen Dehalogenierungsprodukt, vorlagen, wurde für weitere Versuche die Stoffmenge an  $CuBr \cdot SMe_2$  halbiert, um statt der Arylkupferverbindungen die entsprechenden Gilman-Cuprate ( $R_2CuLi$ ) zu

erhalten, in der Hoffnung auf diesem Wege eine effizientere Übertragung des zu kuppelnden Arylrests auf den Pd-Katalysator zu erreichen.

Während die isolierten Ausbeuten für die Reaktion von **137** mit **138** in etwa gleich blieben (Nr. 3), wurde für **137** mit **136** (31 % auf 45 %, Nr. 4) und **126e** mit **136** (15 % auf 75 %, Nr. 6) eine deutliche Verbesserung erzielt. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass nur die Hälfte des eingesetzten Resorcinderivats zum Biphenyl gekuppelt werden kann.

	Ar-X	Ausbeute
1	 <chem>COc1cc(Cu)cc(OC)c1</chem> + <chem>CC(=O)c1ccccc1I</chem> ( <b>138</b> )	THF / NMP (1 : 1), 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 0 °C → 60 °C, 12 h 67 % ( <b>139a</b> )
2	 <chem>COc1cc(Cu)cc(OC)c1</chem> + <chem>CC(=O)N(C)C(c1ccc(I)cc1C)C</chem> ( <b>136</b> )	THF / NMP (1 : 1), 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 0 °C → 55 °C, 12 h 31 % ( <b>139b</b> )
3	 <chem>COc1cc(CuLi)cc(OC)c1</chem> + <chem>CC(=O)c1ccccc1I</chem> ( <b>138</b> )	THF / py (1 : 1), 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 0 °C → 55 °C, 12 h 66 % ( <b>139a</b> )
4	 <chem>COc1cc(CuLi)cc(OC)c1</chem> + <chem>CC(=O)N(C)C(c1ccc(I)cc1C)C</chem> ( <b>136</b> )	DME / NMP (1 : 1), 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 0 °C → 55 °C, 12 h 45 % ( <b>139b</b> )
5	 <chem>COc1cc(Cu)cc(C)cc1</chem> + <chem>CC(=O)N(C)C(c1ccc(I)cc1C)C</chem> ( <b>136</b> )	Et <sub>2</sub> O / NMP (1 : 1), 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , MW, 85 °C, 70 min 15 % ( <b>140</b> )
6	 <chem>COc1cc(CuLi)cc(OC)c1</chem> + <chem>CC(=O)N(C)C(c1ccc(I)cc1C)C</chem> ( <b>136</b> )	DME / NMP (1 : 1), 7.5 mol-% Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , 0 °C → 55 °C 75 % ( <b>140</b> )

Tabelle 12 Kupplung zwischen 2-Iodobenzamiden und Resorcin-Derivaten

Dies wird im vorliegenden Fall jedoch dadurch ausgeglichen, dass Resorcindimethylether (**137**) ein billiges kommerziell erhältliches Ausgangsmaterial ist, bzw. **126e** aufgrund der stark unterschiedlichen Polarität von Edukt und Produkten gut chromatografisch zurückgewonnen werden kann.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das für die Synthese von Cannabinol benötigte Biphenyl (**140**) unter den hier beschriebenen Bedingungen gut zugänglich ist (*Tabelle 12, Nr. 6*). Darüber hinaus handelt es sich mit dem bei der Synthese von **140** verwendeten Bedingungen um eine weitere Ausweitung des Anwendungsgebiets der Ullmann-Ziegler-Kupplung, da mit ihnen auch auf eine Stickstoff-haltige koordinierende Gruppe am Organokupferprecursor verzichtet werden kann. Dass eine solche Gruppe gänzlich weggelassen werden kann, sofern der Stabilisierung dienende Additive wie Pyridin oder NMP zugegeben werden, konnte durch ein von der Cannabinol-Synthese unabhängiges Experiment gezeigt werden (*Abbildung 73*).<sup>[105]</sup>

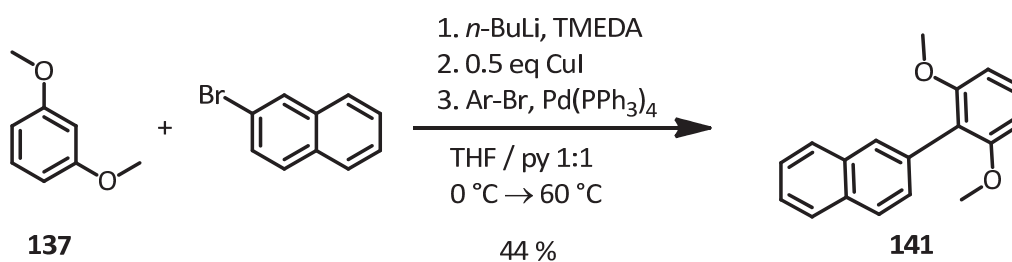
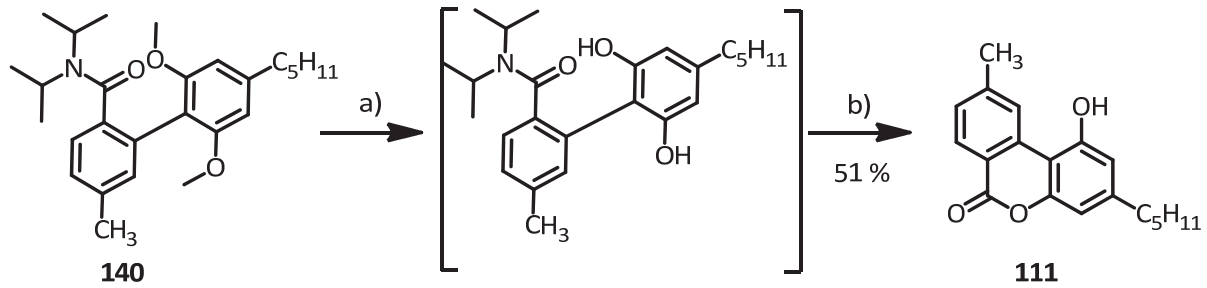


Abbildung 73

#### 4.3.2.6 Abschluss der Synthese

Um die Naturstoff-Synthese ausgehend von Biphenyl **140** zu vervollständigen, müssen zunächst die OH-Gruppen der Resorcin-Substruktur geschützt werden. Dies erfolgte wie bereits bei der Synthese der Ellagsäure beschrieben (→*Kapitel 4.1.4*) durch eine Etherspaltung mit Bortribromid, gefolgt vom sauer katalysierten Ringschluss zum Sechsringlacton **111**, welches in akzeptabler Ausbeute von 51 % über zwei Stufen erhalten wurde. In einem letzten Schritt muss nun das erhaltene 6*H*-Benzo[*c*]chromenon (**111**) in das entsprechende Benzochromen überführt werden. Dies lässt sich durch nucleophile Addition von 2 Äquivalenten Methyllithium an das Lacton erzielen.

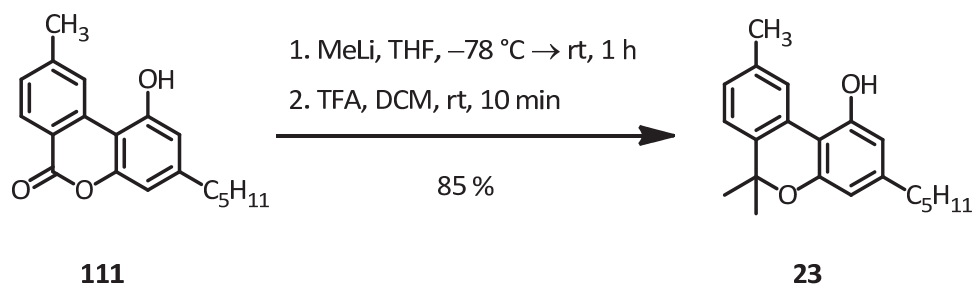


a)  $\text{BBr}_3$ , DCM,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 40\text{ }^\circ\text{C}$ , 12 h

b) HOAc / Toluol (1 : 1),  $\Delta T$ , 5 h

**Abbildung 74 Entschützung und Cyclisierung von 140**

Intermediär wird hier ein tertiärer Benzylalkohol gebildet, der unter sauren Bedingungen  $\text{S}_{\text{N}}1$  artig in guten Ausbeuten zum Chromen cyclisiert. Man erhält den Naturstoff Cannabinol (**2**) mit einer Ausbeute von 85 %.



**Abbildung 75 Überführung des Chromanons 111 in den Naturstoff Cannabinol**

Die Gesamtausbeute über 9 Stufen (längste lineare Synthesesequenz ausgehend von 3,4-Dihydroxybenzoesäure) betrug 15 %. Mit der Darstellung des Cannabinols wurde damit ein Anwendungsbeispiel für die modifizierte Ullmann-Ziegler-Kupplung demonstriert. Es wurde darüber hinaus gezeigt, dass bei Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen auf koordinierende Gruppen an den zu kuppelnden Aromaten verzichtet werden kann.



## 4.4 Synthese von Ellagsäure Derivaten als potentielle Antimalaria Wirkstoffe

### 4.4.1 Ellagsäure als potentieller Antimalaria Wirkstoff

Malaria (von ital. *mala aria* „schlechte Luft“) ist eine Tropenkrankheit, die von einzelligen Parasiten der Gattung *Plasmodium* hervorgerufen wird. Die Krankheit ist in mehr als 100 Ländern endemisch und tritt fast ausschließlich in tropischen und subtropischen Regionen auf, wo die Erreger durch den Stich der Anopheles-Stechmücke verbreitet werden. Die WHO schätzt die jährlichen Neuerkrankungen auf 300-500 Millionen Fälle (2008: 243 Mio.), von denen etwa 1 Million tödlich verlaufen (50 % davon Kinder unter 5 Jahren).<sup>[136]</sup> Obwohl Malaria medikamentös behandelbar ist, stellt das Auftreten von Chloroquin (**142**)- und Mefloquin(**143**)-resistenten Erregerstämmen., ein ernstes Problem dar. Die Entwicklung von Wirkstoffen, die auf neuartigen Wirkprinzipien basieren, ist daher ein wichtige Herausforderung an die Wirkstoffforschung.

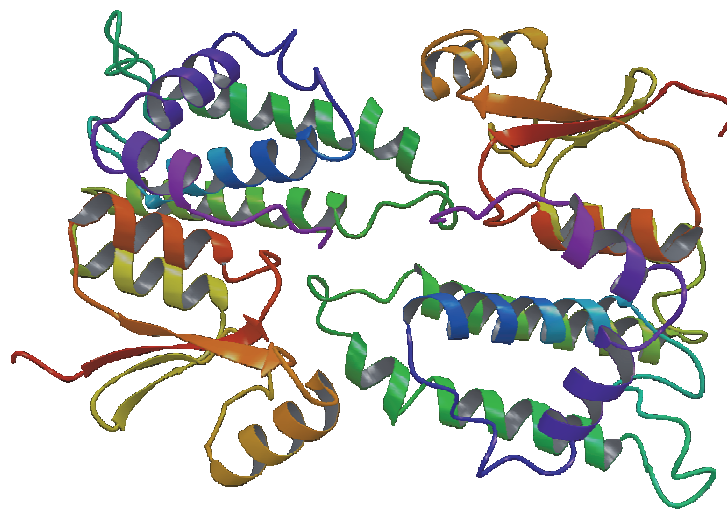


Abbildung 76 Röntgenstruktur der *P. falciparum* Glutathion-S-Transferase (PDB-Code: 1OKT)<sup>[137]</sup>

Ein vielversprechendes Ziel für einen solchen neuen Wirkstoff ist das Enzym Glutathion-S-Transferase des Parasiten *P. falciparum* (PfGST). Dieses für den Erreger essentielle Enzym dient der Entgiftung toxischer Substanzen, indem es diese durch Anbindung von Glutathion in weniger toxische und hydrophilere Konjugate überführt, die vom Parasiten leichter ausgeschieden werden können. Für PfGST existiert nur ein Isoenzym, so dass die Inhibition dieses Enzyms schwerwiegende Konsequenzen für den Erreger hat.<sup>[138]</sup> Darüber hinaus unterscheidet sich das aktive Zentrum der PfGST deutlich von den GSTs der Wirtsorganismen, so dass eine selektive Inhibierung möglich ist.

Wie von DAS ET AL.<sup>[139]</sup> gezeigt wurde, vermag der Naturstoff Ellagsäure (**21**) Glutathion-S-Transferasen effektiv zu inhibieren. Darüber hinaus konnte von BECKER gezeigt werden, dass Ellagsäure und ihre höheren Homologe Flavellagsäure (**42**) und Coruleoellagsäure (**43**) auch die GST

von *P. falciparum* inhibieren, wobei die  $IC_{50}$  Werte im oberen nanomolaren Bereich liegen. EA ist damit auch wirksam gegen Malariastämme, die eine Resistenz gegen Chloroquin und Mefloquin besitzen.<sup>[140]</sup>

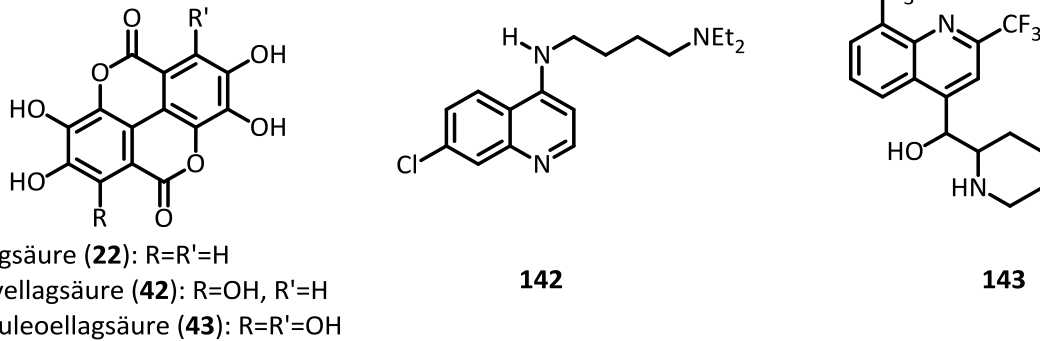


Abbildung 77 Antimalaria Wirkstoffe

#### 4.4.2 Vorüberlegung

Da bislang nur wenig über die Interaktion zwischen PfGST und Ellagsäure bekannt ist, sollte durch Synthese von Ellagsäurederivaten mit Veränderungen am Substitutionsmuster bzw. dem zugrundeliegenden Chromeno[5,4,3-*cde*]chromene-5,10-dion-Gerüst und anschließendes Screening gegen PfGST bzw. *Plasmodium falciparum* (AG Prof. Dr. K. Becker, Interdisziplinäres Forschungszentrum für biowissenschaftliche Grundlagen (IFZ), JLU Gießen), erste Anhaltspunkte für die Struktur-Wirkungsbeziehung gewonnen werden. Die aus den biologischen Untersuchungen erhaltenen Kenntnisse können dann im Sinne eines „rational design“-Ansatzes dazu benutzt werden, das Vorgehen bei der Synthese weiterer Derivate zu bestimmen.

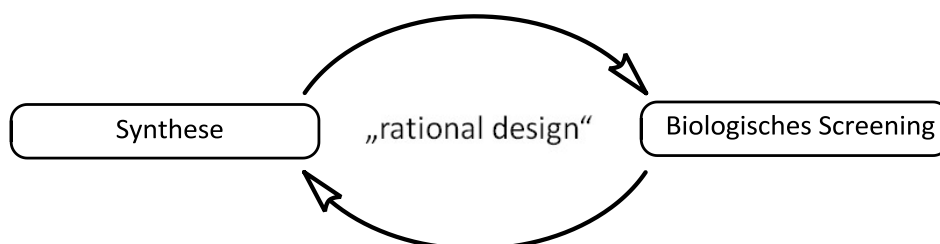
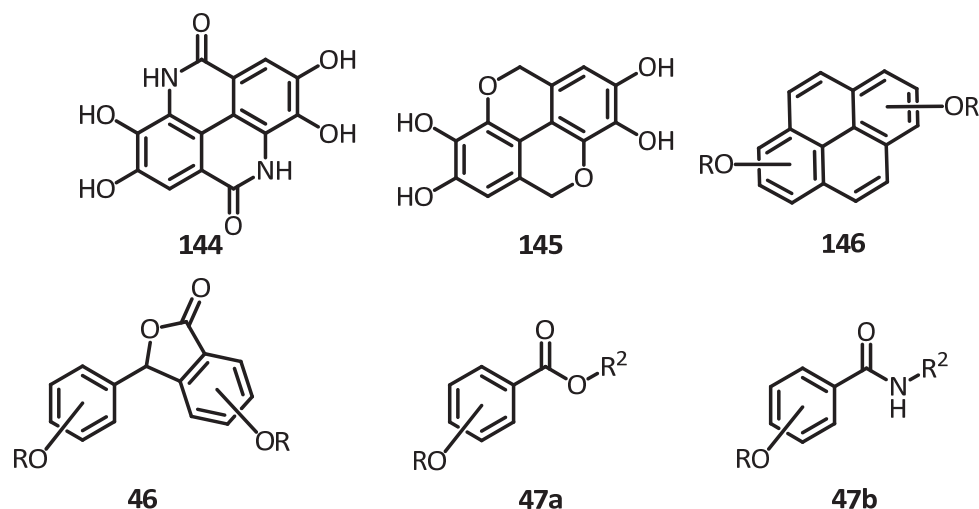


Abbildung 78

Die naheliegendste Methode Substanzbibliotheken für ein biologisches Screening zu erzeugen, ist die Derivatisierung der freien Hydroxy-Gruppen, z.B. durch Alkylierung und Acylierung. Durch Anbringen verschieden langer Kohlenwasserstoff-Reste lässt sich so z.B. Einfluss auf die Lipophilie und Löslichkeitseigenschaften nehmen.

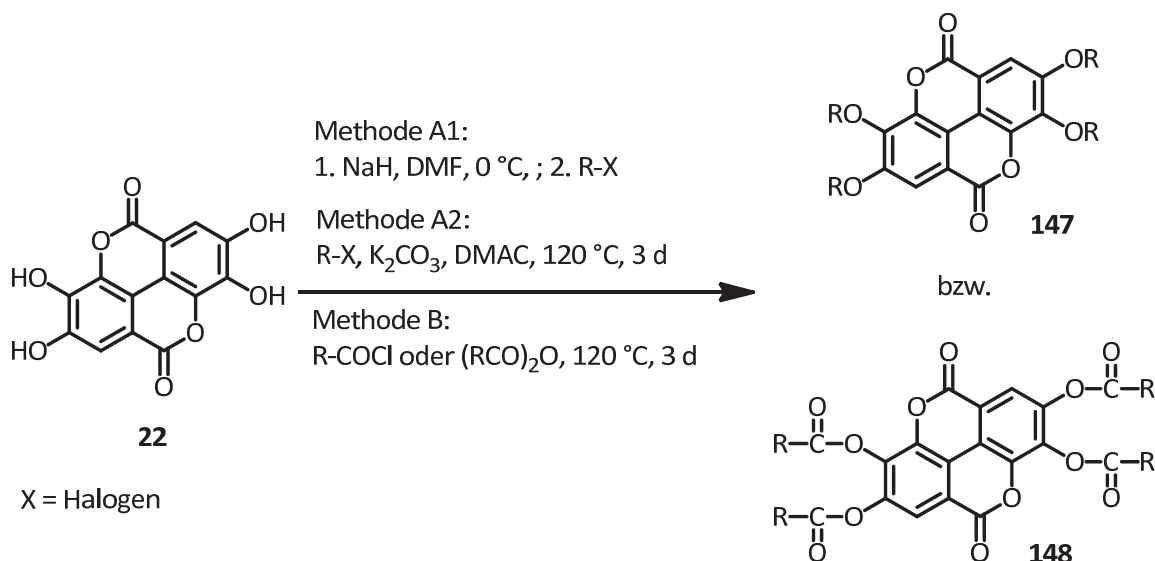


**Abbildung 79** Beispiele für Variationen des EA-Gerüsts

Eine Modifikation des Ellagsäure-Grundgerüsts, für welche in *Abbildung 79* einige Beispiele aufgezeigt werden, kann Aufschluss über die Bedeutung bestimmter Strukturmodule für die Bindungseigenschaften von Ellagsäure an PfGST geben. So lassen sich zum Beispiel die beiden Lactonbrücken gegen andere verbrückende Elemente, wie Lactame (**144**), Pyrane (**145**) oder eine Pyren-Struktur (**146**) austauschen. Modellsubstanzen wie hydroxylierte 3-Phenylphthalide (**46**) oder Phenylbenzoate (**47a**) und Phenylbenzamide (**47b**) besitzen strukturelle Ähnlichkeit mit der Leitstruktur. So weisen diese ebenfalls zwei hydroxylierte aromatische Zentren in Verbindung mit einer Ester-/Amidgruppe bzw. eines Laktons auf. Sie sind jedoch weitaus weniger rigide, da die beiden Aromaten nicht durch eine starre Brücke in einer Ebene fixiert und gegeneinander drehbar sind.

#### 4.4.3 O-Alkyl und O-Acyl-Derivate von Ellagsäure und Flavellagsäure

Als Einstieg in dieses Teilprojekt sollten zunächst die peralkylierten (**147**) bzw. peracylierten (**148**) Derivate von Ellagsäure und Flavellagsäure dargestellt werden. Für die Alkylierung wurde Ellagsäure in Gegenwart einer Base mit einem Überschuss eines Alkylierungsmittels in DMF oder DMAC zur Reaktion gebracht. Im Falle der Acylierungen wurde das Edukt in einem Säurechlorid bzw. -anhydrid erhitzt. Als problematisch erwies sich dabei die äußerst schlechte Löslichkeit des Edukts, sowie einiger Produkte, in fast allen organischen Lösemitteln. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, erfolgten die Reaktionen, sofern die Reagenzien einen ausreichend hohen Siedepunkt besaßen, bei hoher Temperatur (120 °C) über einen Zeitraum von 3 Tagen.



**Abbildung 80** Derivatisierung der OH-Gruppen an **22**

Als Beispiele für peralkylierte Derivate (*Tabelle 13, Nr. 1 - 4*) wurden Tetramethyl- (**147a**), Tetraisopropyl- (**147b**), Tetrabutyl- (**147c**) und Tetraoctylellagsäure (**147d**) gewählt. Die Löslichkeit der erhaltenen Produkte nimmt dabei mit zunehmender Länge des Alkylrests in organischen Lösemitteln wie Chloroform zu. Da das C<sub>1</sub>- und das C<sub>3</sub>-Alkyl-Derivat vollkommen unlöslich waren, konnten diese weder isoliert noch für das Screening verwendet werden. Die Ausbeute an **147a** und **147b** (*Tabelle 13, Nr. 1 + 2*) war daher nicht bestimmbar. Für das *n*-Butyl- (**147c**) und *n*-Octylderivat (**147d**) betrugen die Ausbeuten 57 % bzw. 36 %. Ähnliche Befunde konnten für die peracylierten Verbindungen **148** (*Tabelle 13, Nr. 5-9*) ermittelt werden. Auch hier lässt sich mit zunehmender Länge der Reste eine Verbesserung der Löslichkeit in schwach polaren Solventien feststellen. Die Ausbeuten lagen hier zwischen 14 % und 67 %.

Um die Wirksamkeit der erhaltenen Derivate zu evaluieren, wurde im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe BECKER die mittlere Inhibitorische Konzentration (IC<sub>50</sub>) in Bezug auf das Wachstum von *P. falciparum* (IC<sub>50</sub> Pf) bestimmt. Von den getesteten Verbindungen zeigte lediglich das Perbutyryl-Derivat der Flavellagsäure (**149, Tabelle 13, Nr. 7**) eine ähnlich starke Aktivität wie die Leitstrukturen. Alle anderen Substanzen hatten einen IC<sub>50</sub>-Wert > 1 μM und zeigen damit eine schlechtere Wirksamkeit. Für die Tetraoctylellagsäure (**147d**) konnte kein IC<sub>50</sub> Wert ermittelt werden, da diese Substanz mit ihren unpolaren Seitenketten unter den IC<sub>50</sub>-Testbedingungen (DMSO) nicht ausreichend löslich war.

Obwohl für alle erhaltenen Substanzen mit Ausnahme von **147a-b** und **148a** saubere NMR-Spektren erhalten wurden, zeigte HPLC Analysen und ESI-Massenspektrometrische Messungen, dass die

Substanzen mit den nur partiell derivatisierten Verbindungen kontaminiert waren. Trotz Anwendung eines breiten Spektrums an chromatografischen Methoden, war eine vollständige Auftrennung des Gemischs nicht möglich. Die IC<sub>50</sub> Werte dürfen daher nur als ungefähre Orientierungspunkte betrachtet werden.

		<b>R</b>	<b>Methode</b>	<b>Ausbeute</b>	<b>IC<sub>50</sub> Pf [μM]</b>
1	<b>EA</b>	Me ( <b>147a</b> )	A1	-	nb
2	<b>EA</b>	<sup>i</sup> Pr ( <b>147b</b> )	A1	-	nb
3	<b>EA</b>	<sup>n</sup> Bu ( <b>147c</b> )	A2	57 %	>2
4	<b>EA</b>	<sup>n</sup> Oct ( <b>147c</b> )	A2	36 %	nb
5	<b>EA</b>	Acetyl ( <b>148a</b> )	B	65 %	2.1
6	<b>EA</b>	Butyryl ( <b>148b</b> )	B	31 %	>1
7	<b>EA</b>	Octanoyl ( <b>148c</b> )	B	26 %	>1
8	<b>EA</b>	Methoxycarbonyl ( <b>148c</b> )	A1	14 %	>2
7	<b>FEA</b>	Butyryl ( <b>149</b> )	B	67 %	0.5
	<b>EA</b>	H	--	--	0.9
	<b>FEA</b>	H	--	--	0.1
	<b>CEA</b>	H	--	--	0.09

**Tabelle 13**      **Aktivität der Peralkyl- und Peracyl-Derivate**

Auf die ursprünglich geplante Synthese einer Bibliothek partiell OH-substituierter Derivate wurde daher verzichtet, da ein komplexes, schwer zu trennendes Produktgemisch erhalten werden würde. Methoden hingegen, die gezielt nur eine partiell substituierte Verbindung ergibt, wären mit einem unverhältnismäßig größeren Syntheseaufwand verbunden, was den Aufbau einer breitgefächerten Substanzbibliothek unattraktiv werden lässt.

Vor dem Hintergrund dieser Befunde wurde auf eine Weiterführung dieses Teilprojekts verzichtet. Zum einen erwies sich die Derivatisierung von Ellag- und Flavellagsäure aufgrund der schlechten Löslichkeitseigenschaften der Edukte und einiger Produkte als präparativ schwierig. Ferner zeigen die Derivate alle eine schlechtere Aktivität als die Leitstruktur. Dies mag zum einen am größeren sterischen Anspruch liegen, zum anderen an der gesteigerten Lipophilie und den schlechteren Löslichkeitseigenschaften unter den Testbedingungen.

#### 4.4.4 Modellsubstanzen mit verminderter Rigidität

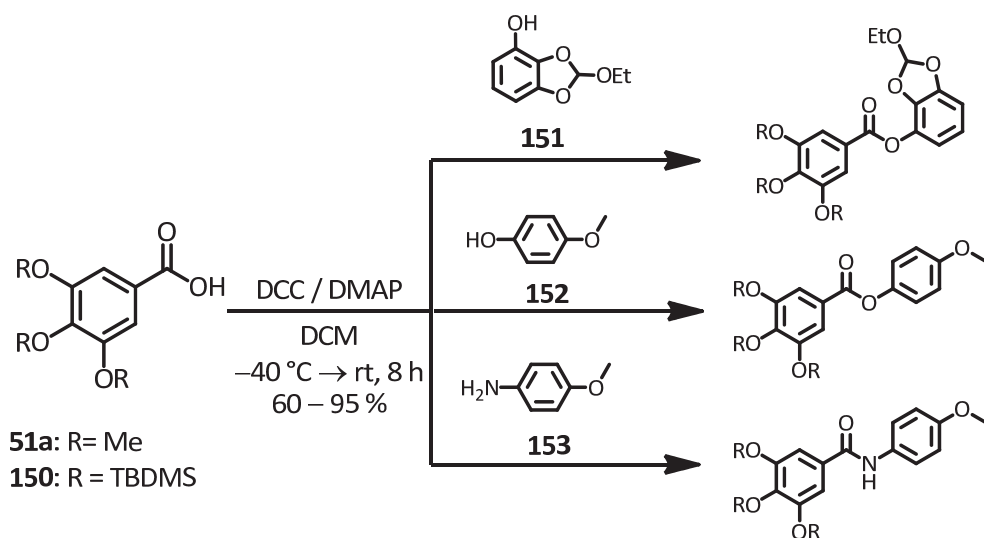
Im Gegensatz zu den in einer Ebene festgelegten Aromaten der Ellagsäure, sind die Aromaten bei den im Folgenden beschriebenen Verbindungen gegeneinander drehbar. Ferner sind die Aromaten auch nicht mehr als Biphenyle direkt miteinander verbunden, sondern über ein bzw. zwei verbrückende Atome. Mit Hilfe dieser Verbindungen sollte sich abschätzen lassen, welche Rolle eine rigide, planare Struktur, bzw. der Abstand zwischen den beiden aromatischen Ringen bei der Interaktion eines Inhibitors mit PfGST spielt.

##### 4.4.4.1 Phenylbenzoate und Benzamide

Die einfachste Variante für flexible Modellsubstanzen sind Ester und Amide aus einer Hydroxybenzoesäure und einem Phenol bzw. Anilin, die sich einfach über eine Veresterung/Amidbildung nach STEGLICH erhalten lassen.

Als Carbonsäurekomponente wurden 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (**51a**) für Verbindungen ohne freie OH-Gruppen und 3,4,5-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzoesäure (**150**) als Precursor für solche mit freien OH-Gruppen gewählt. Als Phenol- bzw. Anilinkomponente kamen Orthoformiatgeschütztes Pyrogallol (**151**) sowie 4-Methoxyphenol (**152**) bzw. das analoge Anilin, 4-Anisidin (**153**), zum Einsatz. Die Produkte wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten im Bereich 60-95 % erhalten.

Um Testsubstanzen mit freien OH-Gruppe zu erhalten, wurden die Ester **155a** und **155b** in einem weiteren Schritt entschützt: Hierfür wurde TBAF als Entschützungsreagenz für die Silylschutzgruppen und *p*-Toluolsulfonsäure/Wasser für die Orthoformiatschutzgruppe verwendet.



	Säure	Phenol/Anilin	Produkt	%	IC <sub>50</sub> PfgST [μM]	IC <sub>50</sub> Pf [μM]
1	51a	151	 154a	71	>100	2.7
2	51a	152	 154b	60	>150	3.1
3	51a	153	 154c	67	>300	3.2
4	150	152	 155a	82	--	--
5	150	151	 155b	94	--	--
			EA		50	0.9
			FEA		40	0.1
			CEA		10	0.09

Tabelle 14 Synthese der Phenylbenzoate und Phenylbenzamide

Während die Entschützung von **155a** in quantitativen Ausbeuten verlief, wurde für die Reaktion von **155b** nur ein Gemisch aus 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure und Pyrogallol erhalten. Für die dargestellten Ester und Amide wurde wieder der  $IC_{50}$  Wert gegen *P. falciparum* bestimmt sowie der  $IC_{50}$  Wert gegen PfGST. Vergleicht man die Resultate mit den Werten der Leitstrukturen, so sind diese im günstigsten Fall (**154a**; Tabelle 14, Nr. 1) um den Faktor 2 bzw. 3 weniger aktiv als Ellagsäure.

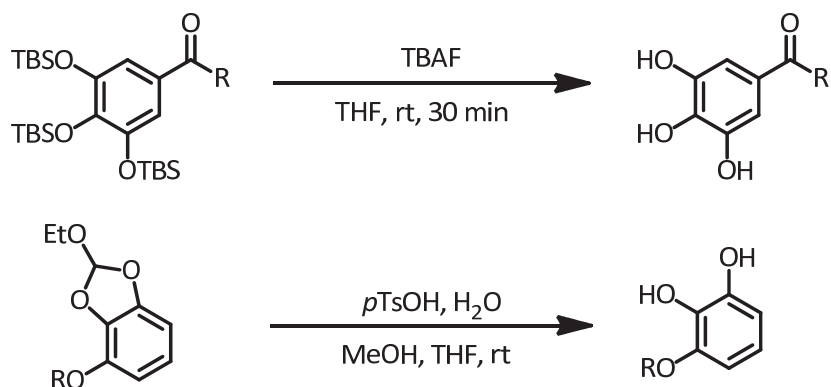


Abbildung 81 Entschützung

	Edukt	Methode	Ausbeute	Produkt	$IC_{50}$ PfGST	$IC_{50}$ Pf
					[ $\mu$ M]	[ $\mu$ M]
1	<b>155a</b>	3 eq. TBAF, THF, rt, 30 min	quant.	 <b>156a</b>	>350	3.6
2	<b>155b</b>	1.) <i>p</i> TsOH, H <sub>2</sub> O, MeOH / THF 2.) 3 eq. TBAF, THF, rt, 30 min	--	 <b>156b</b>	--	--
				<b>EA</b>	50	0.9
				<b>FEA</b>	40	0.1
				<b>CEA</b>	10	0.09

Tabelle 15 Phenylbenzoate mit freien OH-Gruppen



#### 4.4.4.2 3-Phenylphthalide und 2-Benzylbenzoesäuren

Neben den offenkettigen Estern, sollten auch Modellsubstanzen mit cyclischem Ester (Lactone) getestet werden. Hier bieten sich die 3-Phenylphthalide (**46**) an, die auf einfachem Wege in einem zweistufigen Prozess aus substituierten *N,N*-Diethylbenzamid und Benzaldehyden erhalten werden können.<sup>[141,142]</sup>

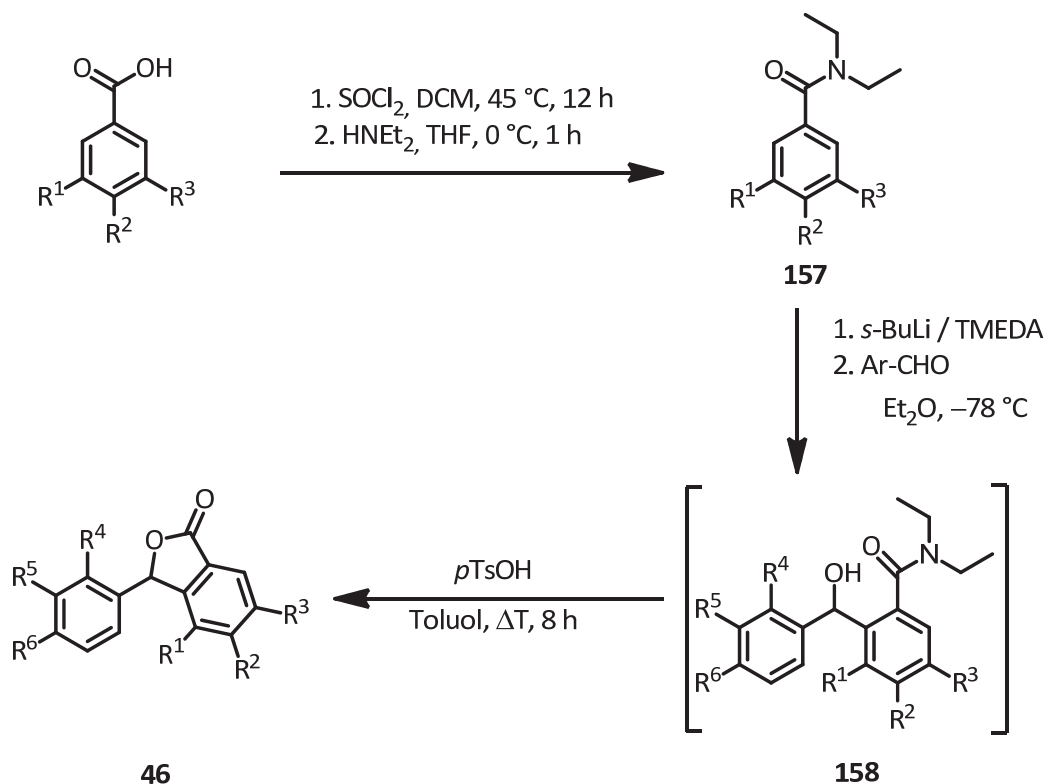


Abbildung 82 Synthese der Phthalide

Das Benzamid (**157**) wird dabei zunächst mit *s*-Butyllithium/TMEDA lithiiert und dann an den jeweiligen Benzaldehyd addiert, wodurch als Zwischenprodukt ein Benzhydrol (**158**) erhalten wird,

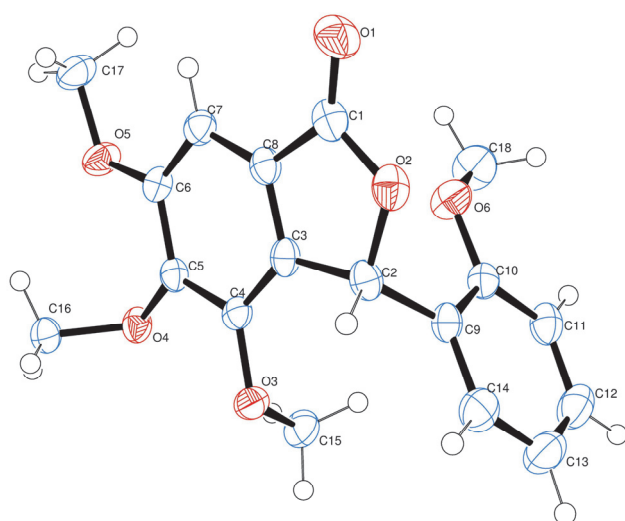


Abbildung 83 Kristallstruktur von **46c**

welches nach kurzer wässriger Aufarbeitung sofort einer intramolekularen säurekatalysierten Veresterung unterworfen wird (

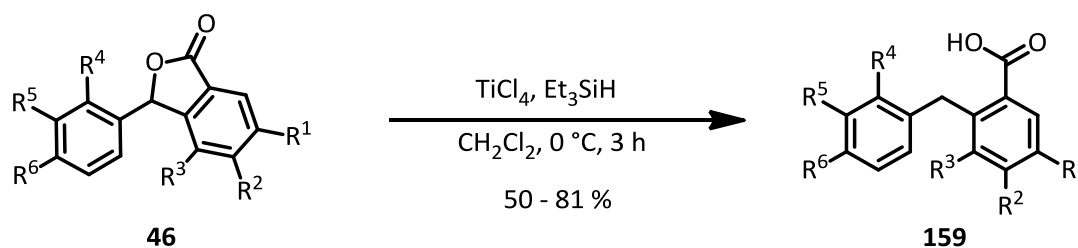
Abbildung 82). Die resultierenden Phthalide wurden mit dieser Synthesesequenz in Ausbeuten von 50 – 74 % über 2 Stufen erhalten (Tabelle 16). Für die Verbindungen **46a** und **46b** wurden die  $\text{IC}_{50}$  Werte ermittelt: Auch hier zeigt sich, dass Phthalide in ihrer Wirksamkeit der

Ellagsäure unterlegen sind. Die bessere Wirksamkeit zeigte **46b**, wobei die  $IC_{50}$ -Werte für das Enzym PfGST um den Faktor 5 und für das Plasmodienwachstum um den Faktor 3 schlechter war als Ellagsäure.

	Phthalid	Ausbeute	$IC_{50}$ GST [ $\mu$ M]	$IC_{50}$ Pf [ $\mu$ M]
1	<b>46a</b> ( $R^1$ - $R^3$ , $R^6$ = OMe, $R^4$ , $R^5$ = H)	81 %	>300	3.0
2	<b>46b</b> ( $R^1$ - $R^3$ , $R^5$ , $R^6$ = OMe, $R^4$ = H)	74 %	>250	2.8
3	<b>46c</b> ( $R^1$ - $R^4$ = OMe, $R^5$ , $R^6$ = H)	60 %	--	--
4	<b>46d</b> ( $R^2$ , $R^6$ = OMe, $R^1$ , $R^3$ - $R^5$ = H)	50 %	--	--
5	<b>46e</b> ( $R^2$ , $R^5$ , $R^6$ = OMe, $R^1$ , $R^3$ , $R^4$ = H)	64 %	--	--
	<b>EA</b>	--	50	0.9
	<b>FEA</b>	--	40	0.1
	<b>CEA</b>	--	10	0.09

Tabelle 16 Synthese und Aktivität der 3-Phenylphthalide

Strukturell verwandt mit den Phthaliden, aber ohne ihre 5-Ring-Lactonstruktur, sind die 2-Benzylbenzoesäuren (**159**), die durch reduktive Ringöffnung aus den Phthaliden erhalten werden können. Bei diesen Substanzen sind die beiden aromatischen Ringe ebenfalls über eine  $C_1$ -Brücke miteinander verbunden, jedoch sollte die Struktur durch das Fehlen des cyclischen Esters etwas flexibler sein. Die Ringöffnung wurde gemäß einer Vorschrift von NARASIMHAN<sup>[143,144]</sup> mittels einer ionischen Hydrierung durchgeführt.



	Edukt	Produkt	Ausbeute	$IC_{50}$ Pf [ $\mu$ M]
1	<b>46b</b>	<b>159a</b> ( $R^1$ - $R^3$ , $R^5$ = $R^6$ = OMe, $R^4$ = H)	50 %	>2
2	<b>46c</b>	<b>159b</b> ( $R^1$ - $R^4$ = OMe, $R^5$ , $R^6$ = H)	81 %	>3
3	<b>46d</b>	<b>159c</b> ( $R^2$ , $R^6$ = OMe, $R^1$ , $R^3$ - $R^5$ = H)	50 %	>3
4	<b>46e</b>	<b>159d</b> ( $R^2$ , $R^5$ , $R^6$ = OMe, $R^1$ , $R^3$ , $R^4$ = H)	56 %	>3
	<b>EA</b>	-		0.9
	<b>FEA</b>	-		0.1
	<b>CEA</b>	-		0.09

Tabelle 17 Synthese und Aktivität der 2-Benzylbenzoesäuren

Unter Einwirkung der Lewis-Säure Titanatetrachlorid wird dabei das Lacton zum Benzylkation geöffnet, welches dann mit Triethylsilan als Hydridquelle abgefangen wird. Die resultierenden 2-Benzylbenzoesäuren wurden mit dieser Methode in Ausbeuten von 50 – 81 % erhalten. Die Aktivität gegen *P. falciparum* dieser Reihe von Modellschubstanzen lag ähnlich den Phthaliden im Bereich von 2 – 3  $\mu\text{M}$  und ist damit den Ellagsäuren unterlegen (Tabelle 17).

#### 4.4.5 Anthrachinone als rigide planare Modellschubstanzen

Als Beispiele für rigide und planare Verbindungen, die sich nicht direkt von der Ellagsäure und ihren Homologen ableiten, wurden Methoxy-substituierte Anthrachinone gewählt, da diese in einer zwei-stufigen Eintopfreaktion aus den 2-Benzylbenzoesäuren gewonnen werden können.<sup>[145]</sup> Die Benzoesäuren werden hierzu zunächst mit Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt, wodurch durch eine Friedel-Crafts-artige Acylierung der Ringschluss zum Anthron erfolgt, welches dann entweder mit Luftsauerstoff in Gegenwart einer Base oder aber mit Chrom(VI) zum Anthrachinon oxidiert wird. Hierbei lieferte die Reaktion mit der Verbindung **159c** das Anthrachinon **160** in einer Ausbeute von 41 %. Wird von **159d** ausgegangen, sind theoretisch zwei Regioisomere (**161a** & **161b**) zu erwarten, es wird jedoch nur **158a** erhalten. Die Ausbeute betrug in diesem Fall 57 %.

Zusätzlich zu den hier synthetisierten Anthrachinonen wurden noch die kommerziell erhältlichen Verbindungen 1-Aminoanthrachinon (**162**) und 2-Aminoanthrachinon (**163**) für das biologische Screening herangezogen. (Tabelle 18)

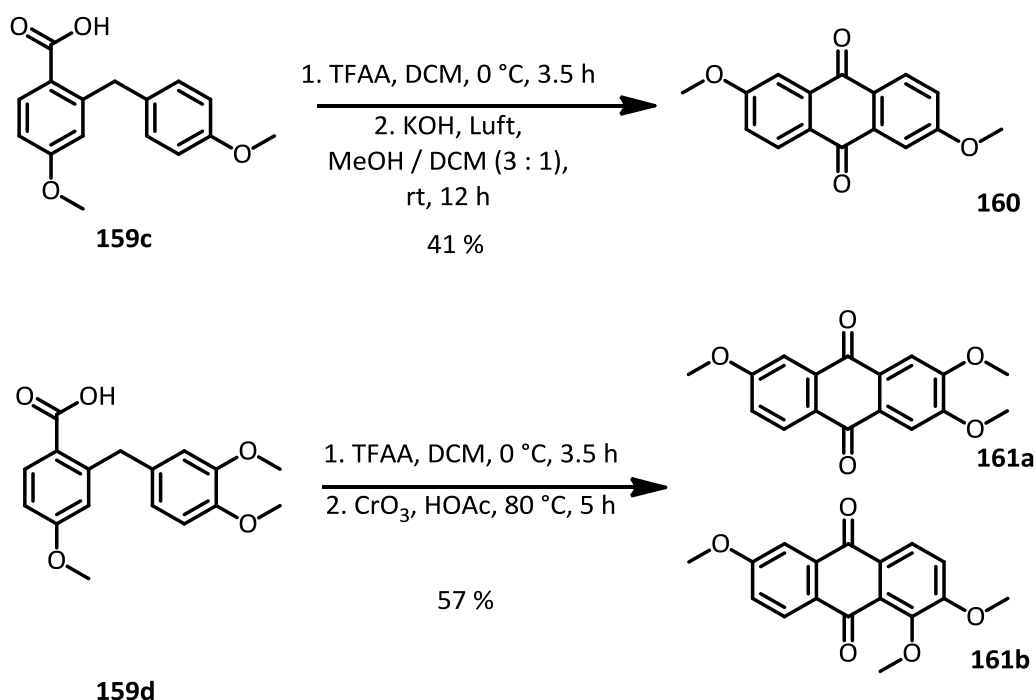


Abbildung 84 Synthese der Anthrachinone **160** und **161**

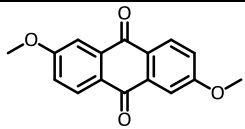
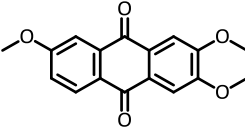
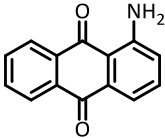
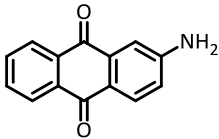
			IC <sub>50</sub> Pf [μM]
1		160	>3
2		161a	>3
3		162	>4
4		163	>4
	EA		0.9
	FEA		0.1
	CEA		0.09

Tabelle 18 IC<sub>50</sub>-Werte der Anthrachinone

Auch die Anthrachinone zeigten nur geringe Aktivität gegen *P. falciparum*. Die IC<sub>50</sub>-Konzentrationen lagen hier oberhalb von 3 μM und damit weit über denen für die Ellagsäuren.

#### 4.4.6 Sonstige

Neben den gezielt für das biologische Screening synthetisierten Verbindungen wurden auch die  $IC_{50}$ -Konzentrationen für eine Reihe von Syntheseintermediaten („Discovery by serendipity“) bestimmt.

Die  $IC_{50}$ -Werte lagen bei den vier getesteten Verbindungen ebenfalls in den selben Größenordnungen wie die der anderen getesteten Substanzen. Einzig die Aktivität von **58a** kam dem Wert der Ellagsäure nahe (Tabelle 19).

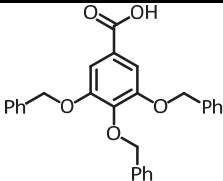
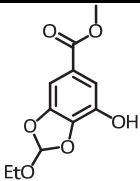
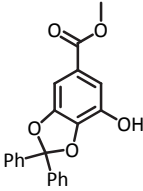
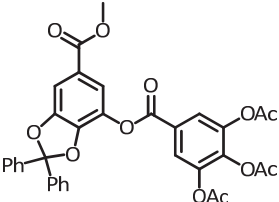
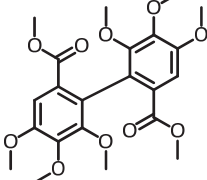
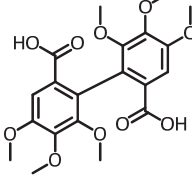
	$IC_{50}$ Pf [ $\mu$ M]		$IC_{50}$ Pf [ $\mu$ M]		
	<b>57c</b>	>2.0		<b>56a</b>	>4.0
	<b>56b</b>	>2.5		<b>58a</b>	1.2
	<b>54a</b>	2.2		<b>164</b>	2.4
<b>EA</b>		0.9			
<b>FEA</b>		0.1			
<b>CEA</b>		0.09			

Tabelle 19  $IC_{50}$ -Werte für ausgewählte Intermediate

#### 4.4.7 Fazit

Leider konnte anhand der Befunde des biologischen Screenings keine eindeutigen Trends für die Optimierung der Leitstruktur in Hinblick auf eine verbesserte Inhibierung von PfGST ermittelt werden. Bevor weitere Optimierungsversuche durchgeführt werden, sollten daher erst nähere Erkenntnisse über den genauen Bindungsmodus der Ellagsäure an PfGST gewonnen werden.

## 5 Zusammenfassung & Ausblick

### 5.1 Synthese von sterisch anspruchsvollen Biphenylen

#### 5.1.1 Darstellung von symmetrischen und unsymmetrischen Ellagsäuren

In der vorliegenden Arbeit wurden zahlreiche Kupplungsverfahren für Biphenyle hinsichtlich ihrer Verwendung in der Synthese von 6*H*-Benzochroman-Naturstoffen untersucht. Wie gezeigt wurde, ist der Aufbau solcher 2,2',6,6'-substituierter Biphenyle aufgrund der hohen sterischen Hinderung schwierig.

Erstes Zwischenziel war es Ellagsäure (**22**) darzustellen. Dieser symmetrisch aufgebaute Naturstoff konnte auf einfachem Wege über die Ullmann-Kupplung ausgehend von Gallussäure in 6 Stufen bei einer Gesamtausbeute von 22 % erhalten werden:

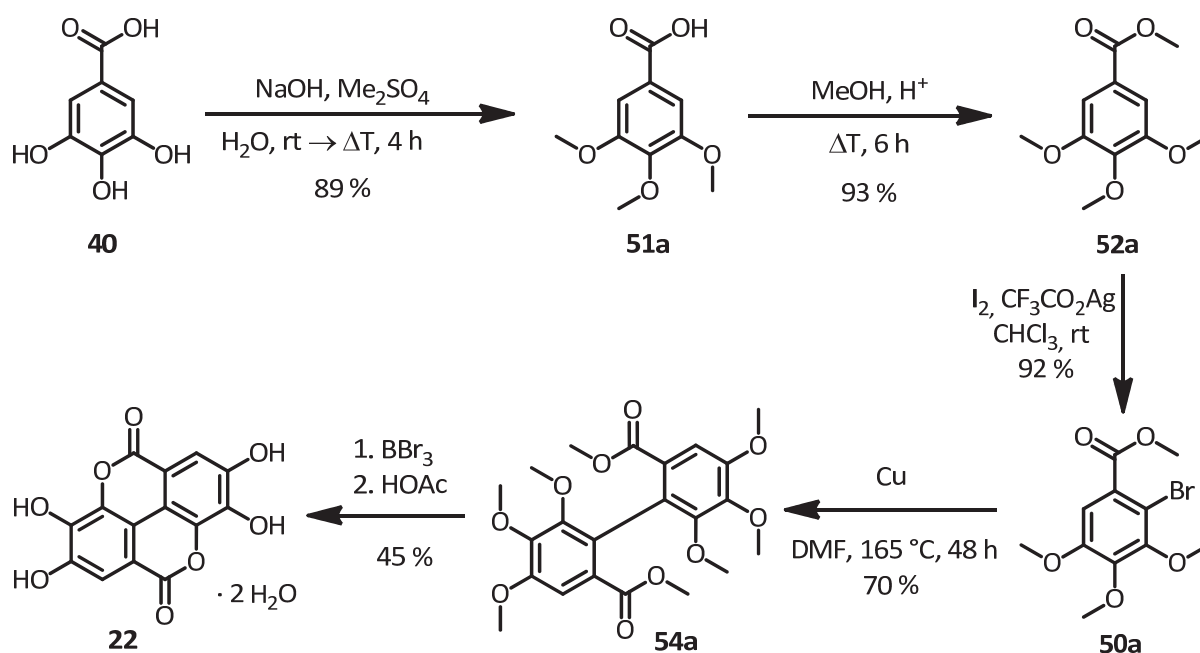


Abbildung 85 Totalsynthese von Ellagsäure Dihydrat

Die Synthese von unsymmetrischen Ellagsäuren dagegen stellt ein Problem dar, wie sich hier und in der Literatur<sup>[99]</sup> zeigte. Schon die Kreuzkupplung zwischen dem Gallussäure-Derivat **65** und einem unsubstituierten Aromaten war mit Hilfe von Standard-Verfahren wie der Negishi-, Suzuki- oder Stille-Kupplung nicht möglich. Es wurden darüber hinaus auch Versuche zu einer oxidativen oder photochemischen Kupplung unternommen, die sich jedoch auch als ungeeignet erwiesen.

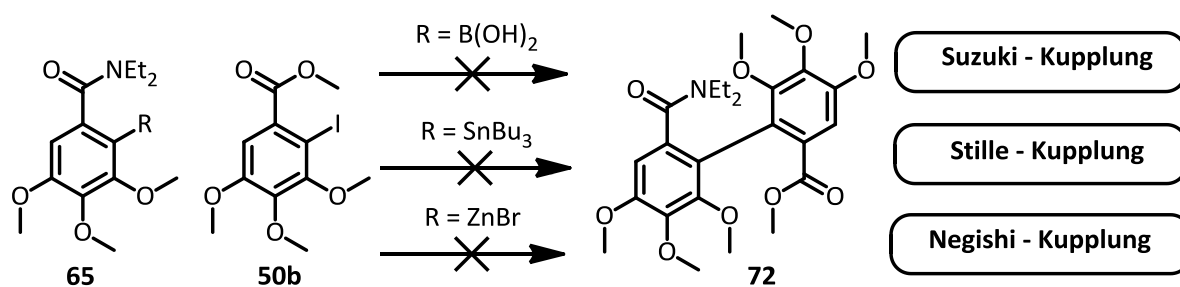


Abbildung 86 Versuche zur Suzuki-, Stille- und Negishi-Kupplung

Die Lösung des Problems ergab sich in Form einer Palladium-katalysierten Variante der Ullmann-Ziegler-Kreuzkupplung. Die hier beschriebene Variante stellt eine nützliche Erweiterung des klassischen Protokolls dar, da nun die Bandbreite an möglichen Produkten auch solche umfasst, die keine Stickstoff- oder Schwefel-haltigen ortho-Substituenten an beiden Aromaten besitzen.

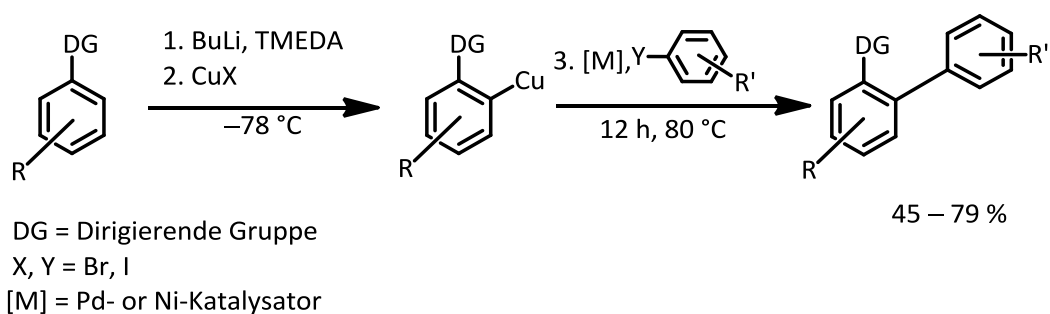
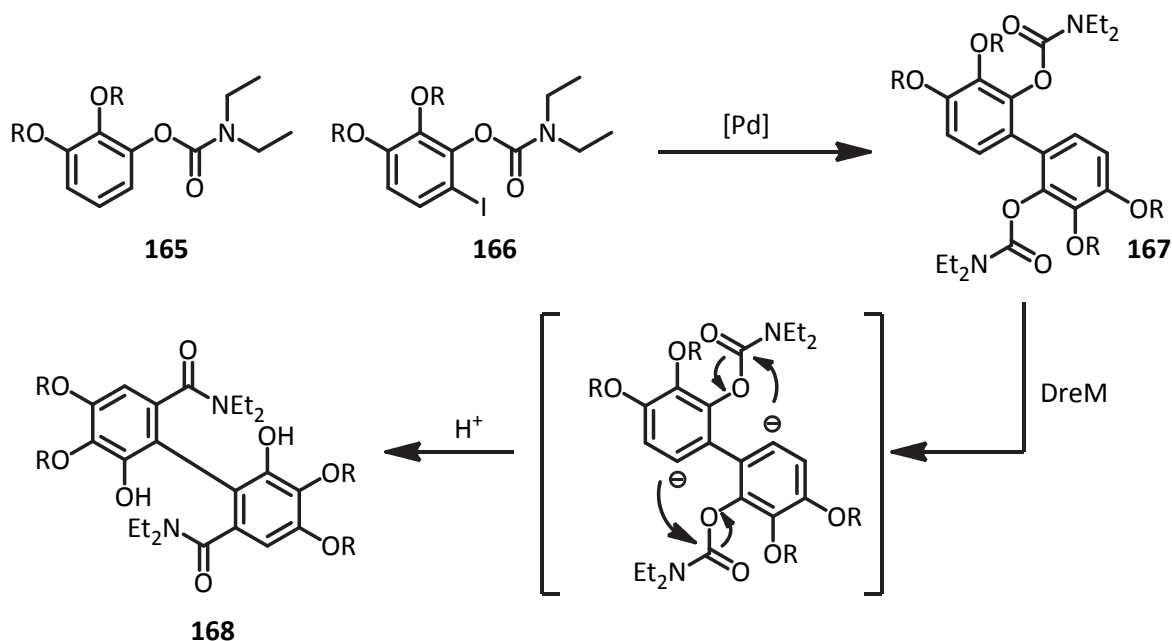


Abbildung 87 Modifizierte Ullmann-Ziegler-Kupplung

Durch eine ortho-Lithiierungs-/Transmetallierungssequenz wurde zunächst ein Aryllithiumintermediat erzeugt, welches dann mit einem Arylhalogenid in Gegenwart eines Palladium- oder Nickelkatalysators zum unsymmetrischen Biphenyl umgesetzt wurde (Abbildung 87). Es wurden sowohl Experimente zur Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt als auch die Bandbreite an geeigneten Substraten erkundet. Während Biphenyle mit bis zu drei ortho-Substituenten problemlos erhalten werden konnten, waren Kreuzkupplungsprodukte mit vier Substituenten ortho zur Biphenylachse nicht zugänglich.



**Abbildung 88** DreM und „anionische Fries-Umlagerung“

Um dennoch mittels einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung zu unsymmetrischen Ellagsäure-Vorläufern zu kommen, bietet es sich an die von SNIÉCKUS ET AL. beschriebene Methode<sup>[146]</sup> der „directed remote metallation“ (DreM) zur Einleitung einer anionischen Entsprechung der Fries-Umlagerung zu verwenden.

Hierzu könnten zunächst zwei vom Pyrogallol abgeleitete Carbamate, **165** und **166**, miteinander gekuppelt werden, um Biscarbamat **167** zu erhalten. Eine solche Kupplung sollte mit der vorangehend beschriebenen Methode möglich sein, da das resultierende Biphenyl nur über zwei ortho-Substituenten verfügt. Die fehlenden beiden ortho-Substituenten können dann nach der Methode von SNIÉCKUS durch eine „anionische Fries-Umlagerung“ eingeführt werden, wodurch ein Diphensäureamid (**168**) erhalten werden würde, welches sich zu einem Ellagsäure-Derivat cyclisieren lässt (*Abbildung 88*).



### 5.1.2 Anwendung der modifizierten Ullmann-Ziegler-Kupplung in der Naturstoff-Synthese

Um die beschriebene Variante der Ullmann-Ziegler-Kupplung dennoch an der Darstellung eines Naturstoffs zu erproben, wurden Versuche zur Darstellung des 7*H*-Pyrrolo[3,2,1-*de*]phenanthridin Alkaloids Pratosin (**45**) und des Cannabinoids Cannabinol (**23**) unternommen.

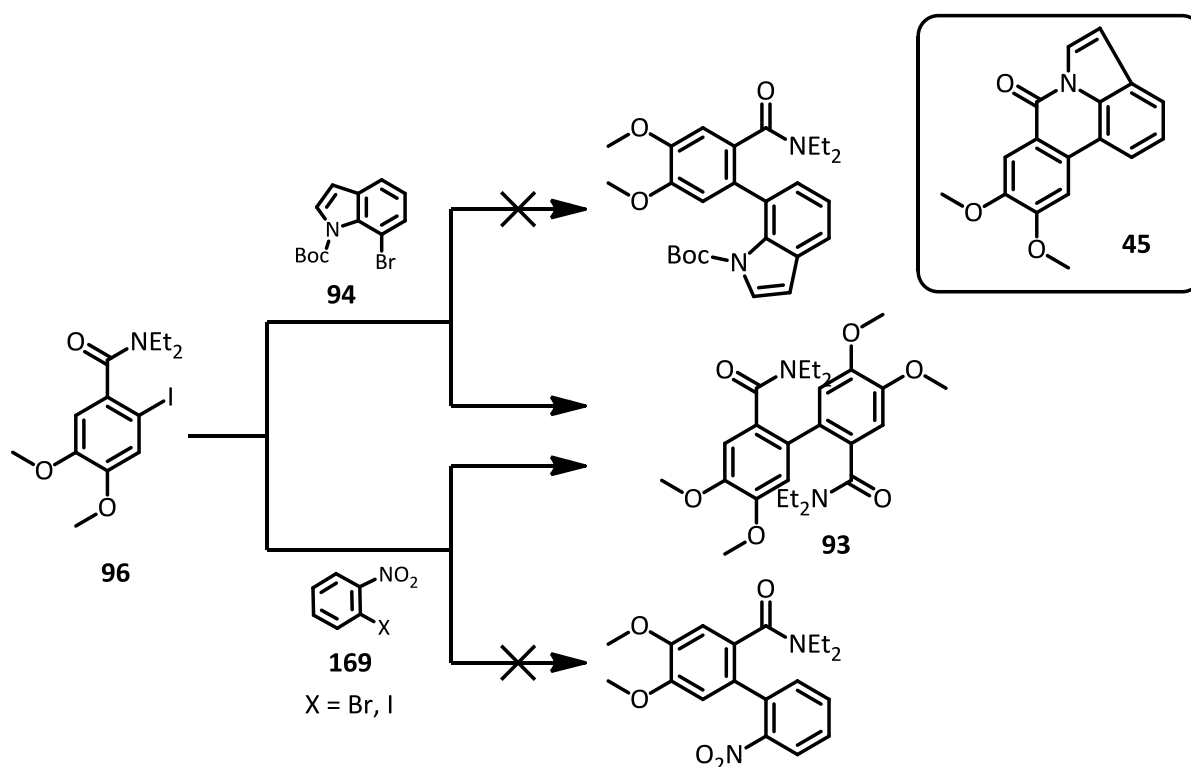
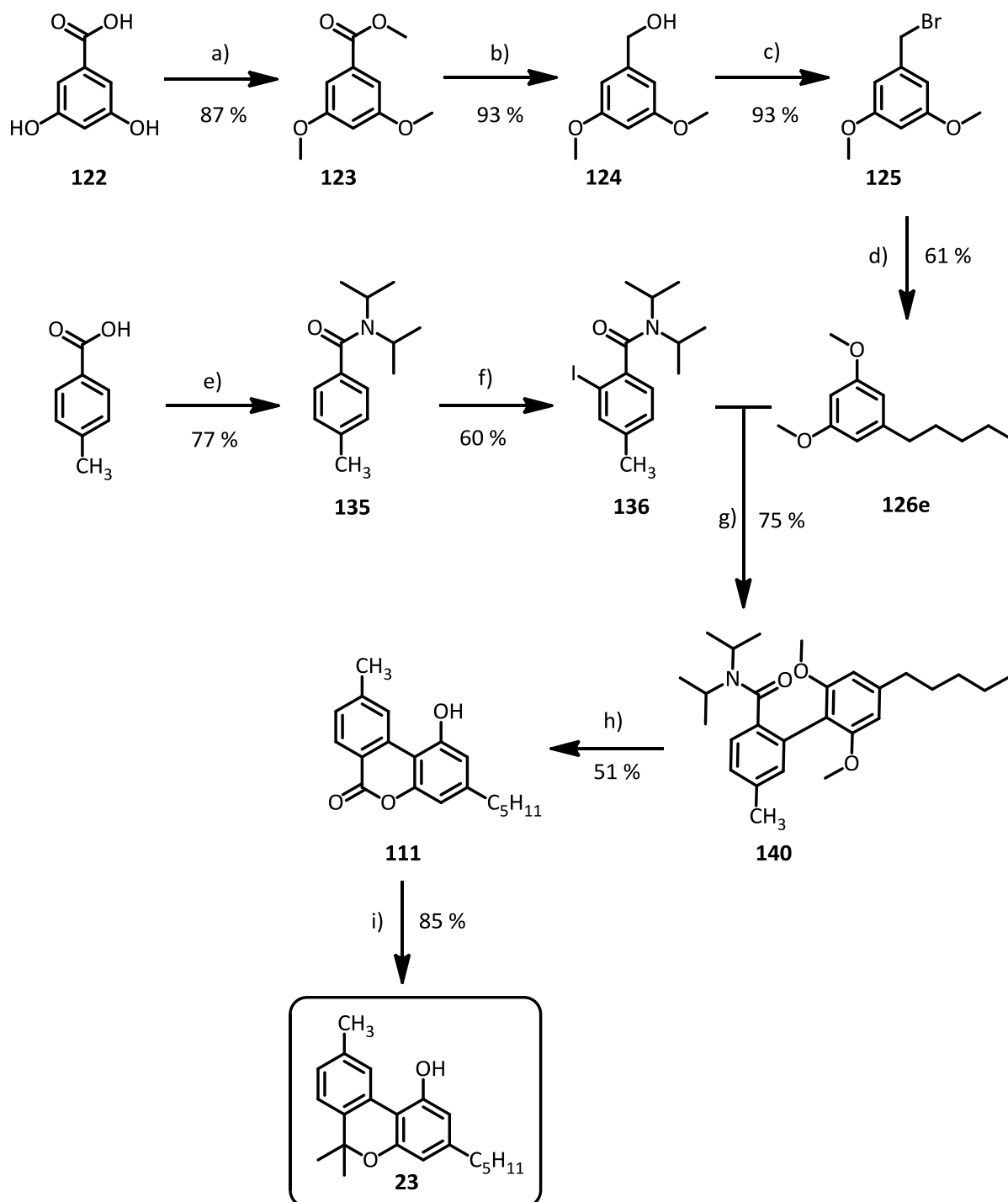


Abbildung 89 Versuche zur Synthese von Pratosin

Bei den Versuchen zur Pratosin Synthese (Abbildung 89) wurde das Diethylamid der 2-Iod-3,4-Dimethoxybenzoesäure (**96**) als Ausgangsmaterial gewählt. In einer ersten Reihe von Experimenten wurde versucht die Ausgangssubstanz mit einem 7-Bromindol (**94**) zu kuppeln, was jedoch nicht das gewünschte Resultat erbrachte, sondern ausschließlich zur Homokupplung (**93**) des Startmaterials führte. Als Alternative wurde die Kupplung mit einem 2-Halogen-Nitrobenzol (**169**) verwendet. Problematisch erwies sich bei diesem Vorgehen jedoch das Oxidationsvermögen des Nitroaromaten, welcher durch sofortige Oxidation des Arylkupfer(I)-Intermediats zur Entstehung des homogekuppelten Produktes (**93**) führte. Im Kontrast dazu waren Versuche einer Cannabinol-Synthese weitaus erfolgreicher. Ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure wurde zunächst der Olivetoldimethylether (**126e**), ein Schlüsselintermediat für viele Cannabinoid-Synthesen, dargestellt. Dieser wurde dann nach Optimierung der Reaktionsbedingungen mit *N,N*-Diisopropyl-2-iod-4-tolylamid (**136**) zum Biphenyl **140** gekuppelt, welches in zwei weiteren Schritten in den Naturstoff

Cannabinol transformiert wurde. Die längste lineare Reaktionssequenz verlief über 9 Stufen und erbrachte Cannabinol ausgehend von 3,5-Dihydroxybenzoesäure in 15 % Gesamtausbeute.



a)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Aceton, 60 °C, 4.5 h; b)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, THF, 70 °C, 2.5 h; c)  $\text{PBr}_3$ , DCM, rt, 2 h; d)  $\text{Bu}_2\text{CuLi}$ , THF, -20 °C, 1.5 h; e)  $\text{SOCl}_2$ , kat. DMF, DCM, rt, dann  $\text{HN}^i\text{Pr}_2$ , 0 °C, 12 h; f) *s*-BuLi, TMEDA, THF, -78 °C, 30 min, dann  $\text{I}_2$ , THF, rt, 12 h; g) *n*-BuLi, TMEDA,  $\text{CuBr}_2 \cdot \text{SMe}_2$ , DME, dann **136**,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , DME/NMP, 60 °C, 12 h; h)  $\text{BBr}_3$ , DCM, -78 °C → reflux, 12 h, dann HOAc, Toluol,  $\Delta\text{T}$ , 5 h; i) MeLi, THF, -78 °C → rt, 1.5 h, dann TFA, DCM, rt, 10 min.

---

### 5.1.3 Fazit

Obwohl das ursprünglich gesetzte Ziel, nämlich die Synthese von unsymmetrischen Ellagsäuren, nicht erreicht werden konnte, stellt die im Rahmen dieses Projektes entwickelte Palladium-katalysierte Ullmann-Ziegler-Kupplung eine gute Ergänzung zu bestehenden Methoden dar. Während häufig verwendete Kupplungsverfahren wie die Negishi-, Suzuki- und Stille-Kupplung in ihren Standardvarianten versagten unsymmetrische Biphenyle auf Basis von Gallussäurederivaten zu erzeugen, gelang dies mit Hilfe der hier beschriebenen kupfervermittelten Methode. Für die hier entwickelte Variante der Ullmann-Ziegler-Kreuzkupplung wurde anhand der Totalsynthese des 6*H*-Benzochromans Cannabinol, welches eine strukturelle Ähnlichkeit zur Ellagsäure besitzt, ein Anwendungsbeispiel in der Synthese von Naturstoffen gegeben.

## 5.2 Synthese von Ellagsäure Derivaten als potentielle Antimalaria Wirkstoffe

Im Rahmen dieses Teilprojekts wurde eine Reihe von *O*-substituierten Derivaten der Ellag- und Flavellagsäure (**147** – **149**) sowie verschiedene vom EA Grundgerüst abweichende Modells-substanzen synthetisiert und in Kooperation mit der AG Becker auf ihre Antimalaria-Aktivität hin untersucht (Tabelle 20).

Betrachtet man die gemessenen IC<sub>50</sub>-Werte, so lässt sich zusammenfassend feststellen, dass diese teilweise deutlich über denen der Leitstrukturen liegen. Es lässt sich darüber hinaus feststellen, dass die Aktivität sowohl der Modells-substanzen, als auch der Leitstrukturen beim Vergleich der PfGST-Inhibierung mit der Inhibierung des Zellwachstums um ca. zwei Zehnerpotenzen zunimmt. Da die Zunahme vom Enzym zur Zellkultur, bei nur einem angenommenen Ziel für den Inhibitor, bei ca. einer Zehnerpotenz liegen sollte, ist davon auszugehen, dass die Ellagsäure und ihre Derivate noch weitere Wirkungsmechanismen besitzen, als allein die Inhibierung von PfGST. So konnte z.B. von BECKER ET AL.<sup>[140]</sup> gezeigt werden, dass EA auch die Hemin-Aggregation und damit die Neutralisierung des sonst für den Parasiten toxischen Haems verhindert. Dies steht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von IGNATUSHCHENKO ET AL.<sup>[147]</sup>, die den gleichen Effekt für das strukturell verwandte hydroxylierte Xanthon (**169**) beschrieben. Durch computergestütztes Docking wurde dort gezeigt, dass die planare aromatische Struktur günstig für eine  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung zwischen Xanthon und dem Porphyringerüst des Hemin (**170**) ist und die phenolischen OH-Gruppen als gute Eisenliganden an das zentrale Eisenatom binden können (Abbildung 90).

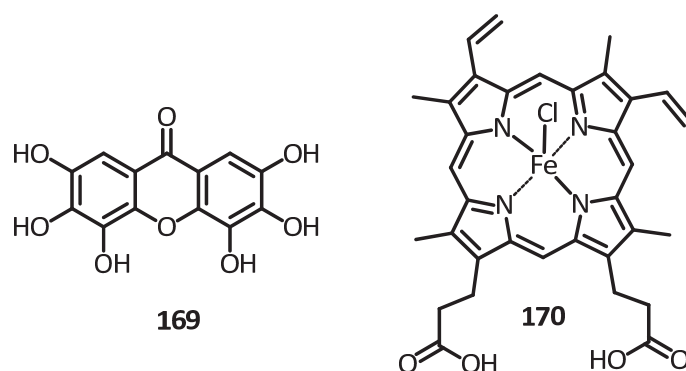


Abbildung 90 Hydroxyxanthon<sup>[147]</sup> nach Ignatushenko und Hemin

Diese Befunde zeigen auch, warum die Aktivität der *O*-Alkyl- (**147**) bzw. *O*-Acyl-Derivate (**148**) vermindert ist, da freie OH-Gruppen besser an Eisen koordinieren können. Ebenso sollten planare Moleküle bessere Resultate erzielen ( $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung mit der Porphyrineinheit).

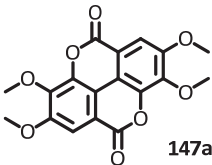
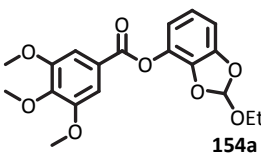
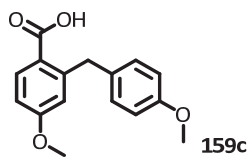
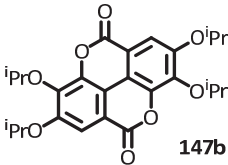
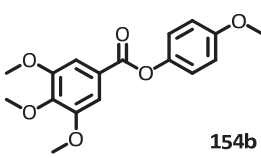
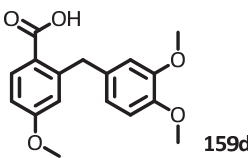
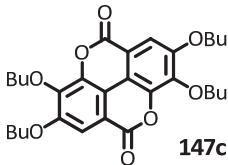
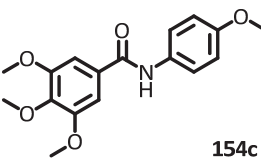
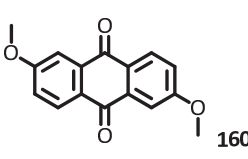
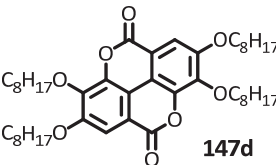
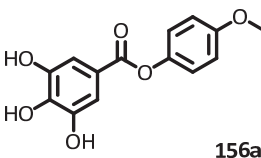
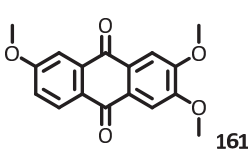
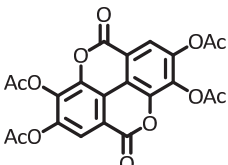
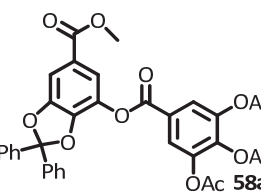
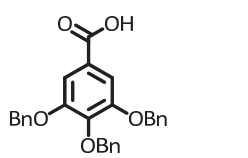
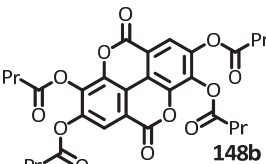
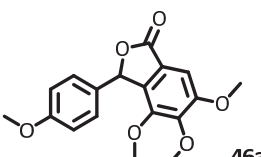
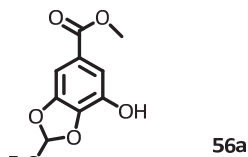
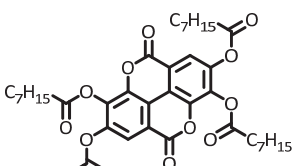
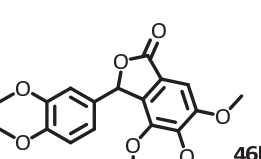
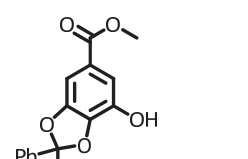
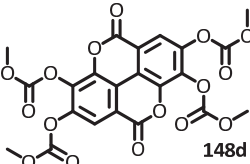
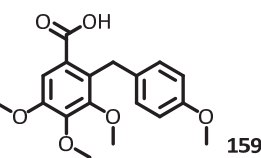
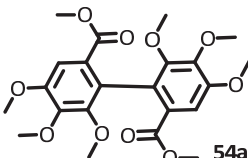
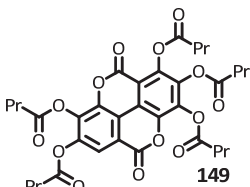
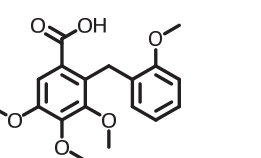
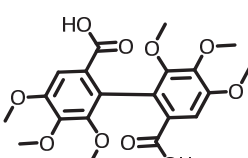
	IC <sub>50</sub> Pf		IC <sub>50</sub> Pf		IC <sub>50</sub> Pf
	nb		2.7		>3
	nb		3.1		>3
	>2		3.2		>3
	nb		3.6		>3
	2.1		1.2		>2.0
	>1		3.0		>4.0
	>1		2.8		>2.5
	>2		>2		2.2
	0.5		>3		2.4

Tabelle 20 Übersicht über die dargestellten Modellsubstanzen und ihre Aktivität gegen *P. falciparum*

Um eine mögliche Steigerung der Antimalaria-Aktivität auf der Grundlage der Inhibierung der Hemin-Aggregation zu erzielen, sollten daher diese beiden Vorgaben für weitere Experimente berücksichtigt werden.

In Hinblick auf eine Optimierung der PfGST Inhibierung muss festgestellt werden, dass sich anhand der getesteten Verbindungen kein deutlicher Trend abzeichnet. Alle getesteten Verbindungen zeigten geringere Aktivität als die Leitstruktur. Es erscheint daher am aussichtsreichsten, zukünftige Optimierungsversuche auf die Inhibierung der Hemin-Aggregation zu konzentrieren.

## 6 Experimententeil

### 6.1 Arbeitstechnik

In Versuchen bei denen unter Schutzgasatmosphäre gearbeitet wurde, wurden die Reaktionen grundsätzlich in Reaktionsgefäßen, die über Nacht in einem Trockenschrank bei 140 °C getrocknet wurden, ausgeführt. Als Inertgas wurde Argon 5.0 der Firma AIR LIQUIDE bzw. Stickstoff benutzt.

Reaktionen die mit Mikrowellen erhitzt wurden, erfolgten in einem Discover Mikrowellenreaktor der Firma CEM GMBH, Kamp-Lintfort.

Reaktionen die unter UV-Licht-Bestrahlung durchgeführt wurden, erfolgten in einem Rayonet Photoreaktor (Emissionsmaxima bei  $\lambda = 278 - 360$  nm, 365 nm, 404 nm, 435 nm, 545 nm und 577 nm, siehe auch Anhang). Es kamen dabei Reaktionsgefäße aus Quarzglas mit der Schichtdicke  $d = 1$  cm zum Einsatz.

#### 6.1.1 Lösungsmittel

Pentan, TBME, Diethylether, Chloroform, Dichlormethan und Chloroform wurden mittels einfacher Destillation gereinigt. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die luft- und wasserfreien Lösungsmittel wurden durch Erhitzen unter Rückfluss in Gegenwart eines geeigneten Trocknungsmittels und anschließender Destillation in Inertgas-Atmosphäre erhalten bzw. unter Verwendung einer Lösemitteltrocknungsanlage SPS-800 der Firma MBRAUN (Garching). Folgende Lösungs- und Trocknungsmittel wurden verwendet:

Diethylether	Lithiumaluminiumhydrid oder SPS-800
Tetrahydrofuran	Lithiumaluminiumhydrid / Kalium oder SPS-800
1,2-Dimethoxyethan	Molekularsieb 3Å
Dichlormethan	Calciumhydrid oder SPS-800
DMF	Bariumoxid oder SPS-800
NMP	Calciumhydrid
Pyridin	Natrium
TMEDA	Natrium
Methanol	Magnesium
Toluol	Natrium oder SPS-800

## 6.1.2 Chromatographie

### 6.1.2.1 Dünnschichtchromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Platten (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) der Fa. MERCK KGAA (Darmstadt) mit 0.2 mm Schichtdicke verwendet. Die Detektion erfolgte optisch mit UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm bzw. 366 nm oder durch Anfärben mit Hilfe folgender Färbereagenzien:

- Kaliumpermanganat – Lösung (3 g KMnO<sub>4</sub>, 250 mg NaOH und 30 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 300 mL Wasser)
- Hannessian – Reagenz (12 g Ammoniummolybdat, 0.5 g Cer(IV)ammoniumnitrat, 15 mL konz. Schwefelsäure, 235 mL Wasser)
- Anisaldehyd – Lösung (6 g Anisaldehyd in 250 mL Methanol, 2.5 mL konz. Schwefelsäure)

### 6.1.2.2 Säulenchromatographie

Präparative Säulenchromatographie erfolgte unter Verwendung von Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.065 mm bzw. neutralem Aluminiumoxid 90 (Aktivitätsstufe I) der Fa. MERCK KGAA, Darmstadt. Die jeweiligen Laufmittelverhältnisse sind bei den jeweiligen Versuchen vermerkt.

### 6.1.2.3 HPLC

Analytische HPLC wurde an Anlagen der Firmen MERCK HITACHI (Pumpe L-6200A, UV/VIS Detektor L-4200) und KONTRON (Pumpe 420/422, UV/VIS Detektor 432) durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit der Software Clarity der Fa. DATAPEX (Prag, Tschechien).

Zur Trennung wurden folgende Säulen verwendet:

PHENOMENEX Synergi™ 4 $\mu$  MaxRP (150 x 4.60 mm)

MERCK LiChrosorb™ RP18 Standard 7  $\mu$ m (125 x 4 mm)

WATERS  $\mu$ Bondapak Phenyl 10  $\mu$ m (150 x 3.9 mm)

## 6.1.3 NMR-Spektroskopie

Sämtliche Kernmagnetresonanz-Spektren wurden mit den Geräten Avance II 200 „Microbay“ (<sup>1</sup>H bei 200 MHz, <sup>13</sup>C bei 50 MHz), Avance II 400 (<sup>1</sup>H bei 400 MHz, <sup>13</sup>C bei 100 MHz) und Avance III 600 (<sup>1</sup>H bei 600 MHz, <sup>13</sup>C bei 150 MHz) der Fa. BRUKER BIOSPIN GMBH, Rheinstetten, von Frau G. Stammler, Frau A. Pospiech und Frau Dr. H. Hausmann durchgeführt. Die Messungen erfolgten bei 298 K. Abweichende Temperaturen sind bei den jeweiligen Versuchen vermerkt.



Die Angabe der chemischen Verschiebung ( $\delta$  – Skala) erfolgt in ppm. Als interne Referenz dienten die Restsignale des eingesetzten Lösungsmittels gemäß Literaturwerten, bzw. das Signal von Tetramethylsilan ( $^1\text{H}$  in Chloroform-*d*). Alle  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden protonen-breitbandentkoppelt aufgenommen.

Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software MestReC (MESTRELABS RESEARCH), wobei die Signale für die Protonenspektren in der Reihenfolge: Chemischen Verschiebung (Multiplicität, gegebenenfalls Kopplungskonstante(n) in Hertz, Integral, Zuordnung) angegeben werden. Die Beschreibung der Signalformen erfolgt mit den üblichen Abkürzungen (s: Singulett, d: Dublett, t: Triplett, q: Quartett und m: Multiplett) und deren Kombinationen. Weiterhin wird das Aussehen der Signale gegebenenfalls durch ein Präfix br (breit) beschrieben.

Die für die Auswertung der NMR-Spektren vorgenommene und daher im Syntheseteil angegebene Nummerierung entspricht teilweise nicht der IUPAC-Empfehlung und stimmt in diesen Fällen nicht mit der Namensgebung der Moleküle überein. Die Zuordnung der einzelnen Signale erfolgte, soweit diese nicht durch 2D-NMR Spektroskopie verifiziert wurde, in Anlehnung an simulierte Spektren, die mit der Software ChemBioDraw 12.0 (CAMBRIDGE SOFT) bzw. dem Vorrassage Modul der NMRShiftDB 2 der Universität Mainz (<http://nmrshiftdb.chemie.uni-mainz.de/>) gewonnen wurden.

#### 6.1.4 Massenspektrometrie

Alle Massenspektren mit Direkteinlass und Elektronenstoßionisation (EI) wurden an einem MAT 95 (THERMO FINNIGAN MAT, Bremen) Sektorfeld-Massenspektrometer durch Herrn Dr. E. Röcker durchgeführt, Massenspektren mit Elektronenspray-Ionisation (ESI) wurden an einem FINNIGAN LCQDuo (THERMO FINNIGAN) durchgeführt. ESI-Exakte Masse Bestimmungen und LC-MS Messungen erfolgten an einem MicroToF der Fa. BRUKER DALTONICS, Bremen, durchgeführt, wobei die Massenkalisierung unmittelbar vor der Probenmessung mit Natriumformiat-Clustern erfolgte.

Massenspektren mit GC-Einlass und Elektronenstoßionisation wurden an Geräten der Fa. HEWLETT PACKARD durchgeführt (HP 6890 mit dem Detektor HP MSD5973 bzw. HP 5890 mit dem Detektor MSD 5972). Alternativ kam ein Automass 615GC Gaschromatograph mit dem Detektor Automass System II (ATI UNICAM) zum Einsatz.

Die Gaschromatographie erfolgte auf Kapillarsäulen vom Typ OV-5 (5% Diphenyl-, 95% Dimethylpolysiloxan).

### 6.1.5 IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit dem IFS 25-Spektrometer der Firma BRUKER OPTICS, Ettlingen, von Frau G. Stammeler aufgenommen. Die Messung der Substanzen erfolgte entweder als Kaliumbromid-Pressling oder als Film auf Natriumchlorid-Platten. Die Intensitäten der IR-Banden werden wie folgt gekennzeichnet:

vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, br = breit.

### 6.1.6 CHN-Analyse

Elementaranalysen wurden auf einem CARLO ERBA 1106 CHN durch Herrn R. Meurer vorgenommen.

### 6.1.7 Schmelzpunkte

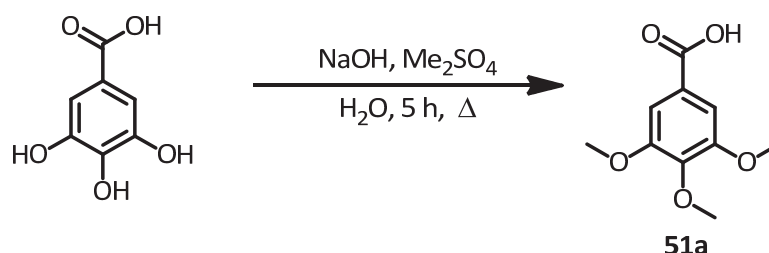
Alle Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktapparatur der Firma A. KRÜSS OPTRONICS GmbH, Hamburg, bestimmt und sind nicht korrigiert.

### 6.1.8 Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalysen wurden auf einem STOE IPDS-Diffraktometer (STOE & CIE GMBH, Darmstadt) durchgeführt, welches mit einem Tieftemperatursystem (Karlsruher Glastechnisches Werk) ausgestattet ist. Es wurde Mo-K $\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$ ) und ein Monochromator aus Graphit verwendet. Die Lösung der Strukturen erfolgte über direkte Methoden mit der Software SHELXS97 und anhand der full-matrix least squares Methode in SHELXL97.3 verfeinert).<sup>[148]</sup> Alle Atome wurden anisotropisch verfeinert, sofern nicht anders angegeben. Die Darstellung der Strukturen erfolgte mit dem Programm Ortep III (V 2.0).<sup>[149]</sup>

## 6.2 Synthese von Ellagsäure

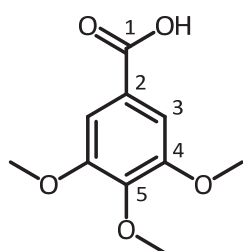
### 6.2.1 Darstellung von 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (51a)



Man löst 35 g Natriumhydroxid (0.88 mol) in 250 mL Wasser und spült die Lösung 10 min mit Argon. Unter schnellem Rühren wird 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure (20 g, 0.12 mol) in mehreren Portionen zugegeben. Wenn sich das Edukt vollständig gelöst hat, gibt man unter Eiskühlung langsam Dimethylsulfat (53.2 g, 0.42 mol, 3.5 eq) zu, so dass die Temperatur der Lösung nicht 35 °C überschreitet. Man lässt 30 min rühren und gibt dann langsam weitere 53.2 g Dimethylsulfat hinzu, so dass die Temperatur unterhalb von 45 °C bleibt. Man lässt noch 30 min bei Raumtemperatur rühren und erhitzt dann 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden. Zur Reaktionsmischung wird nun eine Lösung von 20 g NaOH (0.5 mol) in 30 mL Wasser gegeben und weitere 2 Stunden erhitzt. Man lässt abkühlen und säuert mit konz. Salzsäure an. Man saugt das ausgefallene Produkt mittels eines Büchnertrichters ab, wäscht mit Eiswasser und trocknet das weiße Produkt (**51a**) im Exsiccator über KOH.

**Ausbeute:** 22.2 g, 0.11 mol, 89 %.

**Schmelzpunkt:** 167-169 °C (Lit. 168 – 171 °C).<sup>[150]</sup>



**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.92 (s, 6H, 4-OMe), 3.93 (s, 3H, 5-OMe), 7.38 (s, 2H, H-3).

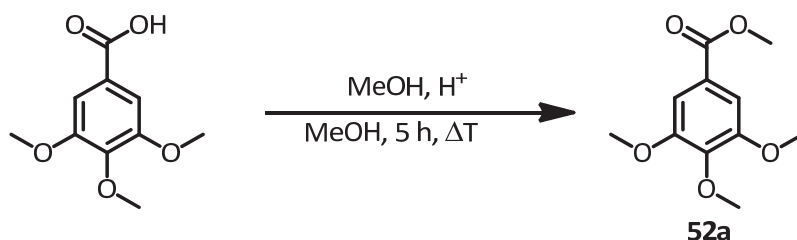
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 56.3 (4-OMe), 61.0 (5-OMe), 107.4 (CH-3), 124.1 (C-2), 143.0 (C-5), 153.0 (C-4), 172.0 (C-1).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2946(m), 2837(m), 1685(s), 1587(s), 1506(m), 1467(m), 1418(s), 1326(s), 1270(m), 1225(s), 1183(m), 1125(vs), 1002(m), 939(w), 858(m), 762(w), 715(m) cm<sup>-1</sup>.

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.<sup>[67]</sup>

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der SDBS Datenbank<sup>[151]</sup> überein (CAS Nr. 118-41-2).

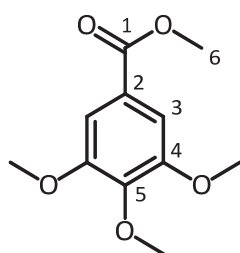
## 6.2.2 Darstellung von Methyl-3,4,5-Trimethoxybenzoat (52a)



Man suspendiert 10 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (**51a**, 47.1 mmol) in 40 mL Methanol, gibt 2.5 mL konz. Schwefelsäure hinzu und erhitzt 5 Stunden unter Rückfluss zum Sieden. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und nimmt den Rückstand in Dichlormethan und Wasser (je 50 mL) auf. Die wässrige Phase wird 3 mal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Man trocknet mit MgSO<sub>4</sub>, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhält das Produkt als weißen Feststoff

**Ausbeute:** 9.9 g, 43.8 mmol, 93 %.

**Schmelzpunkt:** 83 – 85 °C (Lit. 82 – 84 °C).<sup>[152]</sup>



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.91 (s, 12H, OMe), 7.30 (s, 2H, H-3).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.1 (CH<sub>3</sub>-6), 56.1 (OMe-4), 60.8 (OMe-5), 106.7 (CH-3), 125.0 (C-2), 142.1 (C-5), 152.8 (C-4), 166.6 (C-1)

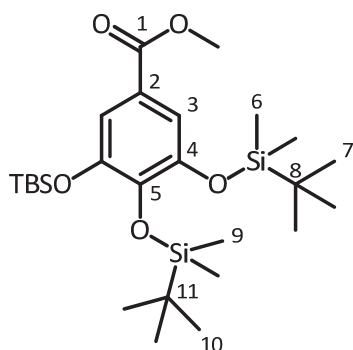
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der SDBS-Datenbank<sup>[151]</sup> (CAS Nr. 1916-07-0) überein.

### 6.2.3 Darstellung von Methyl-3,4,5-tris(*tert*-butylsilyloxy)benzoat (**52b**)



Methylgallat (5.67 g, 30.8 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (18.59 g, 123.2 mmol, 4eq) werden in 120 mL trockenem DMF vorgelegt. Unter Eiskühlung wird Imidazol (14.7 g, 215.9 mmol, 7 eq) zugegeben und dann das Kühlbad entfernt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in 100 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen und 3 mal mit 75 mL Pentan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der erhaltene ölige Rückstand in 50 mL Methanol aufgenommen und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Man erhält **52b** als farblose, nadelförmige Kristalle.

**Ausbeute:** 14.1 g, 26.9 mmol, 87 %.



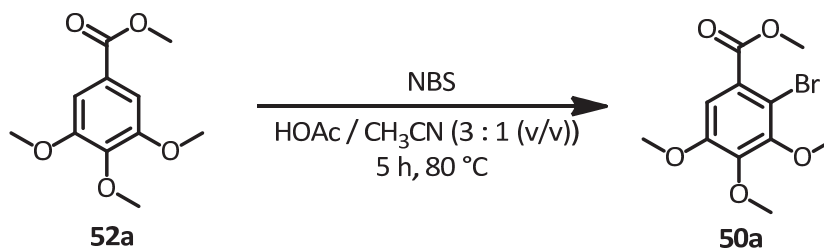
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.13 (s, 6H, H-9), 0.23 (s, 12H, H-6), 0.94 (s, 18H, H-7), 0.98 (s, 9H, H-10), 3.85 (s, 3H, OMe), 7.20 (s, 2H, H-3).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.

Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Literatur überein.<sup>[153]</sup>

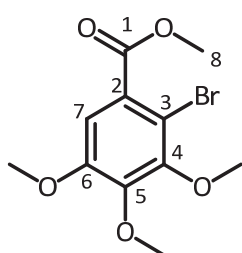
## 6.2.4 Halogenierung der Ester 52

### 6.2.4.1 Darstellung von Methyl 2-Brom-3,4,5-trimethoxybenzoat (50a)



Zu einer Lösung des Esters **52a** (7.0 g, 30.9 mmol) in 30 mL Essigsäure und 10 mL Acetonitril tropft man eine Suspension von NBS (5.5 g, 30.9 mmol, 1 eq) in 36 mL Essigsäure und 15 mL Acetonitril. Man erhitzt 5 Stunden auf 80 °C, wobei sich die anfangs braunefärbte Reaktionslösung langsam entfärbt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand auf 50 mL Wasser gegeben. Man extrahiert 3 mal mit Dichlormethan und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1 M Salzsäure und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Man trocknet mit MgSO<sub>4</sub>, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und gewinnt aus dem Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3 : 1 (v/v)) den bromierten Ester **50a**, als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 8.0 g, 26.3 mmol, 85 %.



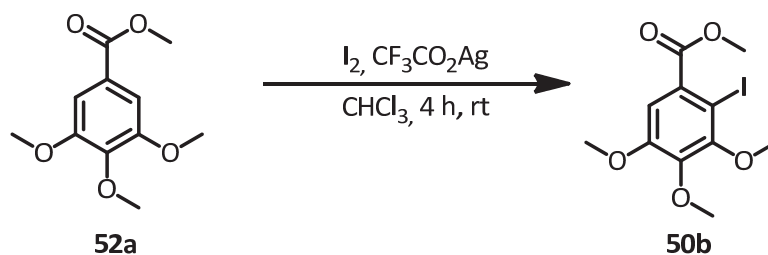
**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.88 (s, 6H, OMe), 3.91 – 3.94(m, 6H, OMe), 7.15 (s, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.4 (CH<sub>3</sub>-8), 56.2 (OMe-6), 60.9 (OMe-4), 61.1 (OMe-5), 109.4 (C-3), 110.0 (CH-7), 127.4 (C-2), 145.9 (C-5), 151.4 (C-4), 152.2 (C-6), 166.4 (C-1).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2942(m), 2847(w), 1735(s), 1565(m), 1484(s), 1447cm<sup>-1</sup>.

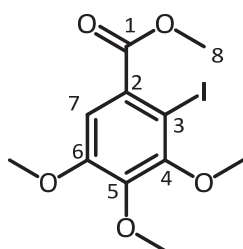
**GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 78(21, Br<sup>+</sup>), 90(23), 195(24, [M-OMe-Br]<sup>+</sup>), 273(32, [M-OMe]<sup>+</sup>), 304(100, [M]<sup>+</sup>).

### 6.2.4.2 Darstellung von Methyl 2-Iod-3,4,5-trimethoxybenzoat (50b)



Zu einer Lösung von Ester **52a** (1.00 g, 4.4 mmol) und Silbertrifluoracetat (1.14 g, 5.2 mmol, 1.2 eq) in 15 mL Chloroform gibt man über 30 min eine Lösung von Iod (1.32 g, 5.2 mmol, 1.2 eq) in 15 mL Chloroform. Man lässt 3.5 Stunden bei Raumtemperatur rühren, filtriert den Niederschlag ab und wäscht die Reaktionslösung 2 mal mit wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung. Man trocknet mit  $\text{MgSO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

**Ausbeute:** 1.43 g, 4.1 mmol, 92 %.

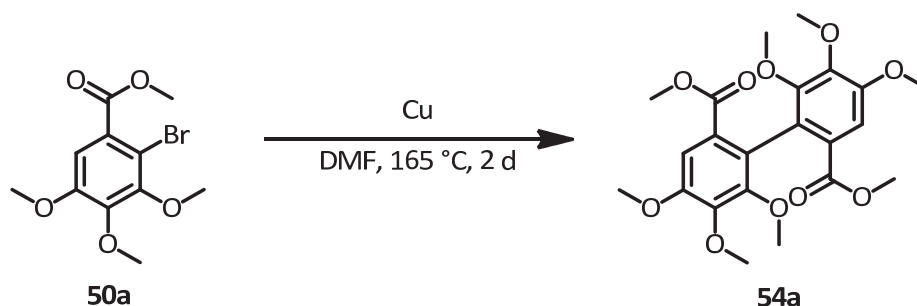


**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.87 (s, 3H, OMe-5), 3.88 (s, 3H, OMe-6), 3.91 (s, 3H, OMe-4), 3.92 (s, 3H, H-8), 7.17 (s, 1H, H-7).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 52.4 ( $\text{CH}_3$ -8), 56.2 (OMe-6), 60.8 (OMe-4), 61.0 (OMe-5), 83.8 (C-3), 110.4 (CH-7), 131.0 (C-2), 144.8 (C-5), 153.3 (C-4), 153.8 (C-6), 166.9 (C-1).

**GC-MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 195(22,  $[\text{M}-\text{OMe}-\text{Br}]^+$ ), 321(22,  $[\text{M}-\text{OMe}]^+$ ), 352(100,  $[\text{M}]^+$ ).

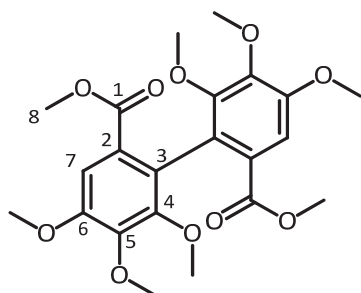
### 6.2.5 Darstellung des Ellagsäure-Precursors (**54a**) mittels Ullmann-Kupplung



In einem ausgeheizten Schlenkcolben löst man Arylbromid **50a** (2.31 g, 7.6 mmol) in 4 mL trockenem DMF und suspendiert 2.31 g (36.4 mmol, 4.7 eq) Kupferpulver in der Lösung. Man erhitzt 2 Stunden auf 110 °C und gibt dann weitere 15 mL trockenes DMF zu und erhitzt 2 Tage auf 165 °C. Man lässt abkühlen, gibt 20 mL Wasser zu und filtriert über eine Glasfritte (D4) überschüssiges Kupfer ab. Das Filtrat wird 3 mal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 2 M Salzsäure gewaschen. Man trocknet mit  $\text{MgSO}_4$ , entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und isoliert das Produkt mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Pentan : TBME = 1 : 1 (v/v)). Man erhält den Diphensäureester **54a** als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 1.18 g, 2.61 mmol, 69 %.

**Schmelzpunkt:** 97 – 98 °C.



**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.61 (s, 12H, 1,4-OMe), 3.94 (s, 6H, 5-OMe), 3.95 (s, 6H, 6-OMe), 7.37 (s, 2H, H-7).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 51.8 (1-OMe), 55.9 (6-OMe), 60.5 (4-OMe), 60.7 (5-OMe), 108.8 (CH-7), 124.9 (C-3), 126.5 (C-2), 145.3 (C-5), 151.2 (C-4), 152.0 (C-6), 166.8 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3422(br), 2941(m), 2844(m), 1724(vs), 1592(m), 1489(m), 1462(m), 1432(m), 1405(m), 1388(m), 1334(s), 1281(m), 1251(s), 1214(s), 1100 (vs), 1031(s), 992(m), 952(m), 899(m), 861(m), 796(m), 778(m), 739(m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (ESI+):**  $m/z$  (%) = 473(100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10}\text{Na}$ : 473.1424; gefunden: 473.1427.

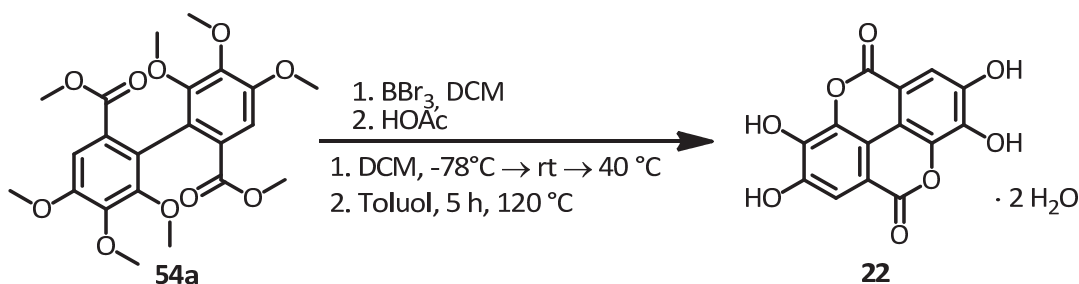
CHN-Analyse:	Ber. ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ )	Gef.
C (%)	58.66	58.37
H (%)	5.82	5.79

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[154]</sup>

Die Signalzuordnung im  $^{13}\text{C}$ -NMR wurden mittels HSQC- und HMBC-Messungen vorgenommen.



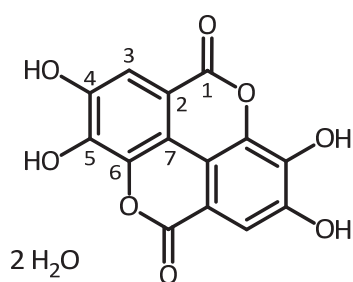
### 6.2.6 Entschützung und Cyclisierung von **54a** zu Ellagsäure Dihydrat (**21**)



Man löst Biphenyl **54a** (170 mg, 0.38 mmol) in 5 mL trockenem Dichlormethan kühlt auf  $-78^\circ\text{C}$  und tropft langsam das Bortribromid (1 M Lösung in Hexan, 3.0 mL, 8 eq) zu. Nach 1.5 Stunden wird das Kühlbad entfernt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Man erhitzt abschließend noch 1 h unter Rückfluss zum Sieden, kühlt auf  $0^\circ\text{C}$  und zersetzt das überschüssige Reagenz durch Zugabe von 5 mL abs. Methanol. Man lässt 2 h rühren und gibt dann 5 mL 2 M Salzsäure zu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 10 mL Eisessig aufgenommen und über Nacht unter Rückfluss auf  $120^\circ\text{C}$  erhitzt. Man gibt 10 mL Wasser zu, filtriert das Produkt ab und wäscht mit Wasser und wenig kaltem Ethanol. Man erhält Ellagsäure in Form ihres Dihydrats als hellgrauen Feststoff.

**Ausbeute:** 58 mg, 0.19 mmol, 45 %.

**Schmelzpunkt:**  $>300^\circ\text{C}$ .



**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46$  (s, 2H, H-3), 10.59 (br s, 2H, OH), 10.80 (br s, 2H, OH).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 107.6$  (C-2), 110.2 (CH-3), 112.2 (C-7), 136.3 (C-6), 139.5 (C-5), 148.0 (C-4), 159.1 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3557$ (s), 3073(br), 1701(vs), 1618(vs), 1583(s), 1512(s), 1449(s), 1397(s), 1348(vs), 1256(m), 1196(s), 1112(vs), 1055(vs), 924(m), 881(m), 812(m), 757(m), 714(w)  $\text{cm}^{-1}$ .

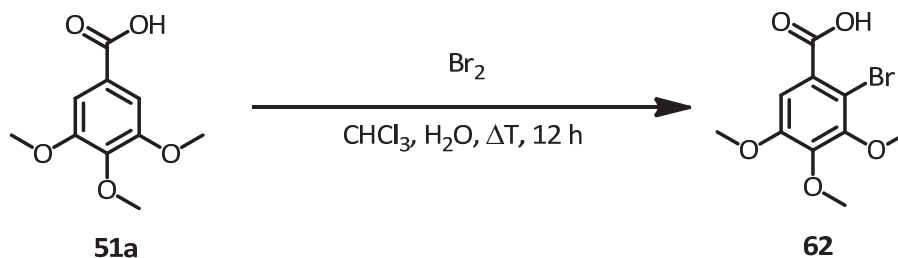
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 44(100), 302(44,  $[\text{M}-2 \text{H}_2\text{O}]^+$ ).

**HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_6\text{O}_8$ : 302.0063; gefunden: 302.0068.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der SDBS Datenbank (CAS Nr. 476-66-4) und der Literatur<sup>[155]</sup> überein.

## 6.3 Versuche zur oxidativen und photochemischen Kupplung

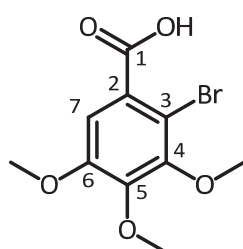
### 6.3.1 Darstellung von 2-Brom-3,4,5-trimethoxybenzoesäure (**62**)



Es werden 10.0 g 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (**51a**; 47.1 mmol) in 100 mL Chloroform vorgelegt und bis zum Sieden erhitzt. Man tropft eine Lösung von Brom (7.78 g; 48.2 mmol) in 20 mL Chloroform zu und erhitzt über Nacht unter Rückfluss zum Sieden. Man lässt abkühlen und wäscht 2 mal mit Wasser und einmal mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung. Es wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wodurch das Produkt **62** als farbloser Feststoff erhalten wird.

**Ausbeute:** 12.5 g, 42.9 mmol, 91 %.

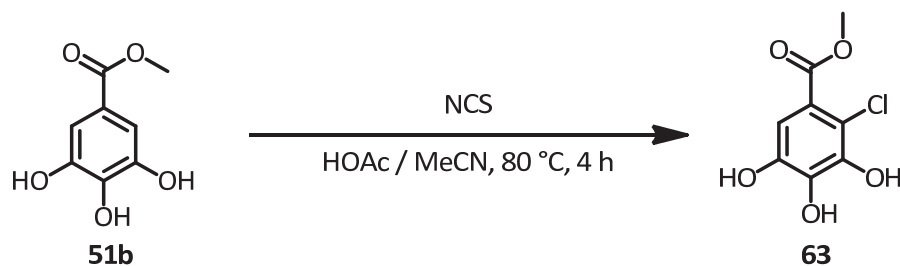
**Schmelzpunkt:** 154 – 156 °C (Lit. 151 – 152 °C).<sup>[156]</sup>



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.89$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.90$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $3.96$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),  $7.40$  (s, 1H, H-7),  $10.63$  (br s, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[73,156]</sup>

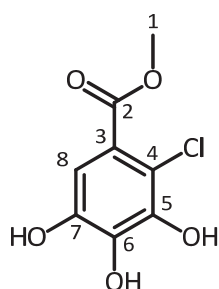
### 6.3.2 Darstellung von Methyl 2-Chlor-3,4,5-trihydroxybenzoat (**63**)



Zu einer Suspension von Methylgallat (5.00 g, 27.2 mmol) in 40 mL Essigsäure / Acetonitril-Gemisch (3 : 1 (v/v)) tropft man eine Lösung von *N*-Chlorsuccinimid in 40 mL Essigsäure / Acetonitril-Gemisch (3 : 1 (v/v)) und erhitzt 4 Stunden auf 80 °C. Das Lösungsmittel wird dann am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 40 mL Ethylacetat aufgenommen. Man wäscht mit verd. Salzsäure und trocknet anschließend mit MgSO<sub>4</sub>. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Produkt **63** als weissen Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 4.1 g, 19 mmol, 69 %.

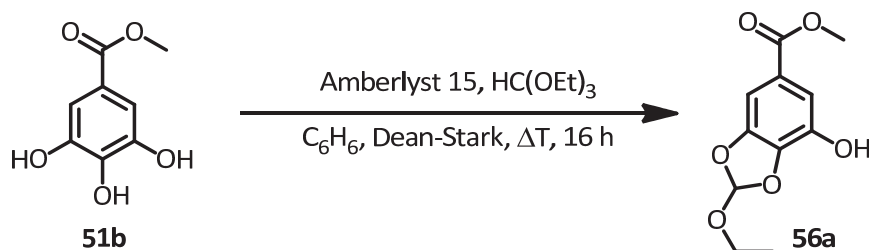
**Schmelzpunkt:** 157 – 159 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (200 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 3.80 (s, 3H, H-1), 7.04 (s, 1H, H-8), 8.46 (br s, 3H, OH)

**<sup>13</sup>C NMR** (50 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 53.1 (CH<sub>3</sub>-1), 111.8 (CH-8), 114.0 (C-4), 122.0 (C-3), 139.5 (C-6), 144.5 (C-7), 145.3 (C-5), 167.3 (C-2).

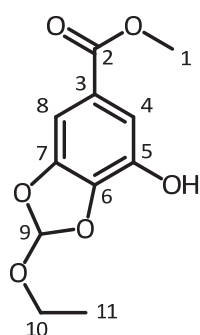
### 6.3.3 Darstellung von Methyl 2-Ethoxy-7-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (56a)



3.50 g Methylgallat (19.0 mmol) und 100 mg Amberlyst 15 werden in 100 mL Benzol unter Zugabe von Triethylorthoformiat (8.50 g, 57 mmol, 9.4 mL, 3 eq) gelöst und über Nacht (16 Stunden) an einer Dean-Stark-Apparatur unter Rückfluss erhitzt. Während der letzten 4 Stunden wird dabei mehrfach das abdestillierte Benzol-Ethanol-Gemisch abgelassen. Man lässt abkühlen, filtriert den Ionenaustauscher über eine dünne Schicht Celite ab und entfernt Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz am Rotationsverdampfer. Aus dem Rückstand erhält man das Produkt **56a** nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3 : 1 (v/v)) als weissen Feststoff.

**Ausbeute:** 3.93 g, 16.4 mmol, 86 %.

**Schmelzpunkt:** 98 – 101 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-11), 3.74 (dq, *J* = 7.1 Hz, 1.5 Hz, 2H, H-10), 3.88 (s, 3H, H-1), 6.71 (br s, 1H, OH), 6.93 (s, 1H, H-4), 7.15 (s, 1H, H-8), 7.43 (s, 1H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.7 (CH<sub>3</sub>-11), 52.4 (CH<sub>3</sub>-1), 59.7 (CH<sub>2</sub>-10), 102.6 (CH-8), 114.0 (CH-4), 120.0 (CH-9), 123.9 (C-3), 137.1 (C-6), 138.8 (C-7), 147.1 (C-5), 167.1 (C-2).

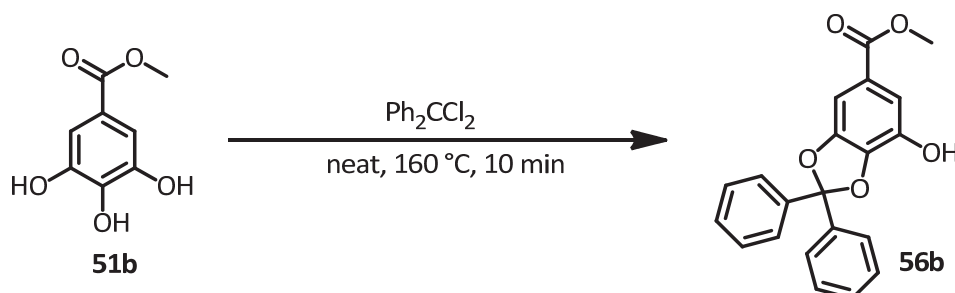
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3330(br), 2977(w), 2959(w), 1713(m), 1686(s), 1641(m), 1521(m), 1450(s), 1386(m), 1376(m), 1344(s), 1255(s), 1222(m), 1162(m), 1100(s), 1088(vs), 1038(m), 984(w), 927(m), 914(w), 869(w), 768(m), 748(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 153(100, [3,4,5-MeOPhCO]<sup>+</sup>), 184(46, [Methylgallat]<sup>+</sup>), 195(29, [M-OEt]<sup>+</sup>), 240(24, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>: 240.0634; gefunden: 240.0634.

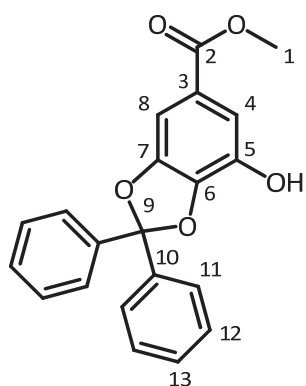
Die Darstellung erfolgte gemäß Literaturvorschrift. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. <sup>[73]</sup>

### 6.3.4 Darstellung von Methyl 7-Hydroxy-2,2-diphenylbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (56b)



In einem Schlenkfinger mit Rückflusskühler werden 4.00 g Methylgallat (21.7 mmol) und 4.5 mL Dichlordiphenylmethan (5.56 g, 23.4 mmol, 1.1 eq) gemischt und der Kolben in ein auf 160 °C vorgeheiztes Ölbad eingebracht. Man erhitzt 10 Minuten, lässt auf < 60 °C abkühlen, gibt Chloroform zu und löst den entstandenen schwarzen Feststoff unter Behandlung im Ultraschallbad. Man engt am Rotationsverdampfer fast bis zur Trockne ein, nimmt in wenig TBME auf und erhält das Produkt **56b** nach Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3 : 1 (v/v)) als weissen Feststoff.

**Ausbeute:** 4.01 g, 11.5 mmol, 53 %.



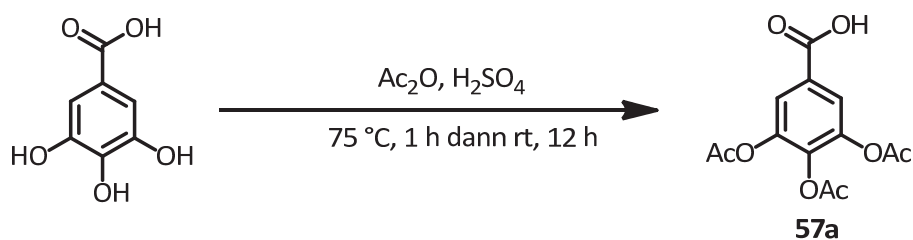
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.85 (s, 3H, H-1), 6.47 (br s, 1H, OH), 7.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.34 – 7.39 (m, 6H, ArH), 7.40 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-8), 7.54 – 7.59 (m, 4H, ArH).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.3 (CH<sub>3</sub>-1), 103.1 (CH-8), 114.1 (CH-4), 118.6 (C-3), 124.0 (C-9), 126.3 (CH-11), 128.3 (CH-13), 129.3 (CH-12), 138.2 (C-10), 139.2 (C-6), 139.4 (C-7), 148.3 (C-5), 166.9 (C-2).

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 349(77, [M+H]<sup>+</sup>), 719(100, [2M+Na]<sup>+</sup>).

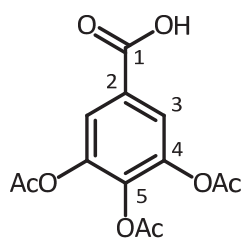
Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.<sup>[157]</sup> Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[73]</sup>

### 6.3.5 Darstellung von 3,4,5-Triacetoxybenzoesäure (57a)



10.9 g 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure (64 mmol) werden in 50 mL Acetanhydrid suspendiert und 3 Tr. konz. Schwefelsäure hinzu gegeben. Man erwärmt 1 Stunde auf 75 °C, wobei das Edukt vollständig in Lösung geht, entfernt dann das Ölbad und lässt noch 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Man destilliert überschüssiges Acetanhydrid im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in 15 mL Wasser auf und erhitzt 15 Minuten auf 80 °C, wobei sich das Produkt als weisser Feststoff abscheidet. Man filtriert über eine Glasfritte (D4) ab, wäscht 3 mal mit Eiswasser und saugt scharf ab. Das Produkt **57a** wird bis zur Gewichtskonstanz im Exsikkator über KOH getrocknet.

**Ausbeute:** 14.91 g, 50 mmol, 78 %

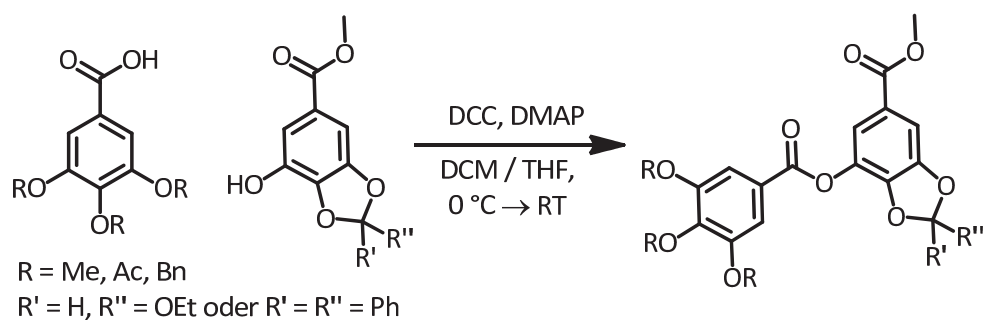


**$^1\text{H NMR}$**  (200 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 2.30$  (s, 6H, 4-OAc), 2.31 (s, 3H, 5-OAc), 7.78 (s, 2H, H-3).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (50 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 21.0$  (5-OAc), 21.4 (4-OAc), 123.9 (CH-3), 130.7 (C-2), 140.7 (C-5), 145.6 (C-4), 167.0 (4-OAc), 168.5 (5-OAc), 169.6 (C-1).

Die Synthese erfolgte gemäß Literaturvorschrift. Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[158]</sup>

### 6.3.6 Darstellung von Methyl 7-(Benzoyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylaten



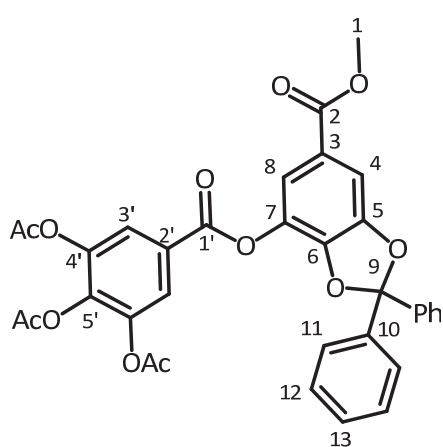
#### 6.3.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Man löst Benzoesäure, Phenolkomponente (1 eq) und DMAP (5 – 7.5 mol-%) in trockenem Dichlormethan (oder alternativ Dichlormethan / THF = 4 : 1 (v/v)) und kühlt die Lösung auf  $-40\text{ °C}$ . DCC (1 eq) wird als Feststoff zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur gebracht. Nach vollständiger Umsetzung filtriert man den entstandenen weissen Niederschlag über ein dünnes Bett von Celite ab, wäscht mit Dichlormethan nach und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Man erhält das Produkt nach Säulenchromatografie ( $\text{SiO}_2$ ) als farbloses Öl.

### 6.3.6.2 Darstellung von Methyl 2,2-Diphenyl-7-(3,4,5-triacetoxybenzoyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (58a)

Die Synthese erfolgte nach AAV 6.3.6.1 unter Verwendung von 3,4,5-Triacetoxybenzoesäure (**AcGa**, 1.67 g, 5.65 mmol) und Phenolkomponente **56b** (1.97 g, 5.65 mmol). Es kamen 1.17 g DCC (5.65 mmol) und 35 mg DMAP (0.28 mmol) in 12 mL DCM / THF (4 : 1) Gemisch zur Anwendung. Die Reaktion wurde nach 24 h aufgearbeitet und das Produkt mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan / TBME = 1 : 1 → 1 : 2 (v/v)) als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.80 g, 2.90 mmol, 51 %.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.32 (s, 6H, 4'-OAc), 2.33 (s, 3H, 5'-OAc), 3.87 (s, 3H, H-1), 7.36 – 7.41 (m, 6H, ArH), 7.50 (d, *J* = 1.5 Hz, H-8), 7.52 (d, *J* = 1.5 Hz, H-4), 7.55 – 7.58 (m, 4H, ArH), 8.00 (s, 2H, H-3').

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.2 (5'-OAc), 20.6 (4'-OAc), 52.3 (CH<sub>3</sub>-1), 107.9 (CH-4), 119.1 (CH-8), 120.0 (C-3), 123.1 (CH-3'), 124.4 (C-2'), 126.4 (CH-11), 126.9 (C-9), 128.4 (CH-12), 129.5 (CH-13), 132.4 (C-7), 139.1 (C-10), 139.5 (C-5'), 142.7 (C-6), 143.7 (C-4'), 149.0 (C-5), 161.5 (C-1'), 165.8 (5'-AcO), 166.4 (4'-OAc), 167.7 (C-2).

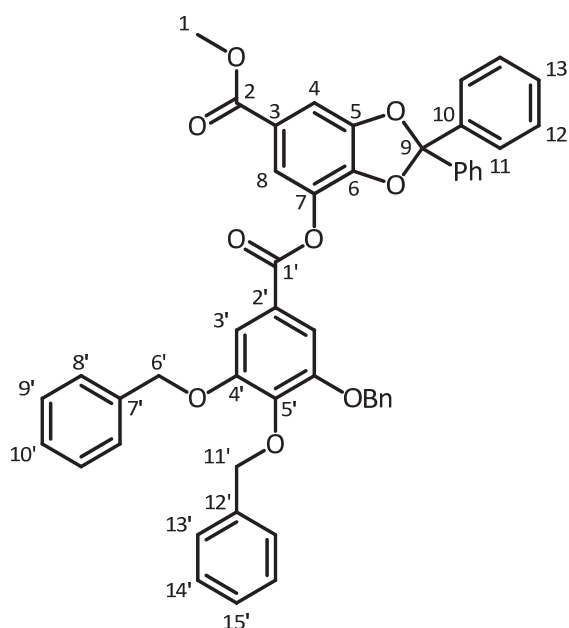
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3064(w), 3029(w), 2952(w), 1784(s), 1745(s), 1725(s), 1629(m), 1615(m), 1500(s), 1444(s), 1375(s), 1329(s), 1303(vs), 1208(vs), 1188(vs), 1159(vs), 1097(s), 1054(s), 1017(s), 949(m), 905(m), 885(m), 822(m), 777(m), 763(m), 699(s) cm<sup>-1</sup>.



### 6.3.6.3 Darstellung von Methyl 2,2-Diphenyl-7-(3,4,5-tribenzyloxybenzoyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (58b)

Die Synthese erfolgte nach AAV 6.3.6.1 unter Verwendung von 3,4,5-Tribenzyloxybenzoesäure (632 mg, 1.44 mmol) und Phenolkomponente **56b** (500 mg, 1.44 mmol). Es kamen 300 mg DCC (1.44 mmol) und 15 mg DMAP (0.11 mmol) in 24 mL DCM / THF (1 : 1) Gemisch zur Anwendung. Die Reaktion wurde nach 12 h aufgearbeitet und das Produkt mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan / TBME = 3 : 1 (v/v)) erhalten.

**Ausbeute:** 750 mg, 0.97 mmol, 68 %.



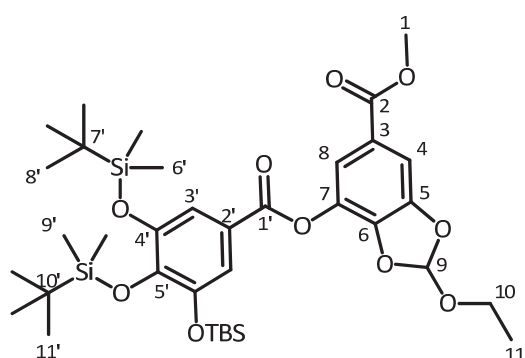
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.87 (s, 3H, H-1), 5.17 (s, 2H, H-11'), 5.18 (s, 4H, H-6'), 7.29 – 7.51 (m, 22H, ArH), 7.54 – 7.59 (m, 7H, ArH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.2 (CH<sub>3</sub>-1), 71.4 (CH<sub>2</sub>-6'), 75.2 (CH<sub>2</sub>-11'), 107.6 (CH-4), 109.9 (CH-3'), 119.5 (CH-8), 119.7 (C-3), 123.6 (C-2'), 124.3(C), 126.5 (CH), 127.6(CH), 128.1 (2 x CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (2 x CH), 129.5 (CH), 132.8 (C), 136.5 (C), 137.3 (C), 139.2 (C-7), 142.9 (C-5'), 143.3 (C-6), 148.9 (C-5), 152.7 (C-4'), 163.1 (C-2'), 165.9 (C-2).

### 6.3.6.4 Darstellung von Methyl 2-Ethoxy-7-(3,4,5-tris(tert-butyl dimethylsilyloxy)benzoyloxy)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxylat (58c)

Die Synthese erfolgte nach AAV 6.3.6.1 unter Verwendung von 3,4,5-Tris(tert-butyl dimethylsilyloxy)benzoesäure (655 mg, 1.28 mmol) und Phenolkomponente **56a** (307 mg, 1.28 mmol). Es kamen 264 mg DCC (1.28 mmol) und 8 mg DMAP (0.06 mmol) in 15 mL DCM zur Anwendung. Die Reaktion wurde nach 4 h aufgearbeitet und das Produkt mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan / TBME = 3 : 1 (v/v)) als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 818 mg, 1.11 mmol, 87 %.



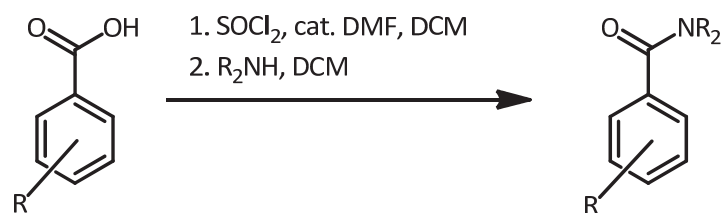
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.14 (s, 6H, H-9'), 0.23 (s, 12H, H-6'), 0.94 (s, 18H, H-8'), 0.98 (s, 9H, H-11'), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-11), 3.69 – 3.78 (m, 2H, H-10), 3.86 (s, 3H, H-1), 6.98 (s, 1H, H-9), 7.33 (s, 2H, H-3'), 7.45 (d, *J* = 1.5 Hz, H-4), 7.57 (d, *J* = 1.5 Hz, H-8).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -3.7 (CH<sub>3</sub>-9'), -3.9 (CH<sub>3</sub>-6'), 14.7 (CH<sub>3</sub>-11), 18.5 (C-10'), 18.8 (C-7'), 26.1 (CH<sub>3</sub>-11'), 26.2 (CH<sub>3</sub>-8'), 52.4 (CH<sub>3</sub>-1), 59.4 (CH<sub>2</sub>-10), 107.0 (CH-4), 116.3 (CH-3'), 119.3 (CH-8), 120.0 (C-3), 120.4 (CH-9), 124.2 (C-2'), 132.7 (C-7), 141.7 (C-5'), 147.7 (C-4'), 148.7 (C-6), 148.8 (C-5), 163.2 (C-1'), 165.9 (C-2).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2953(m), 2930(m), 2896(w), 2859(m), 1744(m), 1726(s), 1632(w), 1575(m), 1491(m), 1472(m), 1464(m), 1445(m), 1427(s), 1353(s), 1299(s), 1254(s), 1219(m), 1195(vs), 1087(vs), 1058(m), 1034(m), 1005(m), 956(m), 884(m), 840(s), 827(s), 811(m), 786(s), 765(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 73(69, [Me<sub>2</sub>Si]<sup>+</sup>), 238(5, [M-(3,4,5-TBSO-PhCO)]<sup>+</sup>), 323(75), 496(100, [3,4,5-TBSO-PhCO]<sup>+</sup>), 735(1, [M]<sup>+</sup>).

## 6.4 Darstellung der Benzamide



### 6.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

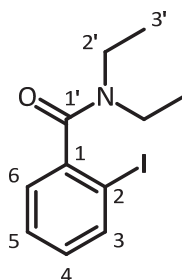
Man suspendiert die Benzoesäure in trockenem Dichlormethan (0.7 – 1.35 mL je mmol) und gibt Thionylchlorid sowie wenige Tropfen DMF zu. Man lässt rühren bis eine homogene Lösung entsteht und entfernt dann Lösungsmittel und überschüssiges  $\text{SOCl}_2$  im Ölpumpenvakuum. Man nimmt den Rückstand in der gleichen Menge trockenem Dichlormethan (vide supra) auf, kühlt auf 0 °C und gibt langsam das Amin zu. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren und versetzt dann mit 2 M Salzsäure, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige 3 mal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und anschließend mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und isoliert das Produkt mittels Säulenchromatographie.

### 6.4.1.1 Darstellung von *N,N*-Diethyl-2-iodbenzamid (**138**)

Amid **138** wurde gemäß AAV 6.4.1 dargestellt. Hierbei wurden 2-Iodbenzoesäure (4.00 g, 16.1 mmol), Thionylchlorid (9.59 g, 80.6 mmol, 5.9 mL, 5 eq) sowie Diethylamin (11.80 g, 161 mmol, 16.6 mL) verwendet. Nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:1 (v/v)) wird das Amid als gelblicher Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 4.81 g, 15.9 mmol, 98 %.

**Schmelzpunkt:** 43 – 44 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3'), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3'), 3.02 – 3.16 (br m, 2H, H-2'), 3.21 – 3.35 (br m, 1H, H-2'), 3.75 – 3.91 (br m, 1H, H-2'), 7.03 (dt, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H-4), 7.18 (dd, *J* = 7.5, 1.5, 1H, H-5), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.4 (CH<sub>3</sub>-3'), 13.8 (CH<sub>3</sub>-3'), 38.8 (CH<sub>2</sub>-2'), 42.7 (CH<sub>2</sub>-2'), 92.7 (C-2), 126.7 (CH-1), 128.1 (CH-2), 129.8 (CH-4), 139.0 (CH-4), 142.7 (C-1), 169.9 (C-1').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2974(m), 2933(w), 2871(w), 1624(vs), 1583(m), 1480(m), 1428(s), 1381(w), 1363(w), 1319(m), 1293(m), 1256(w), 1220(w), 1101(m), 1013(w), 944(vw), 881(w), 772(m), 733(m) cm<sup>-1</sup>.

**GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 76(27, [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 176(25, [M-I]<sup>+</sup>), 203(27, [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>I]<sup>+</sup>), 231(100, [M-NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 302(20, [M]<sup>+</sup>).

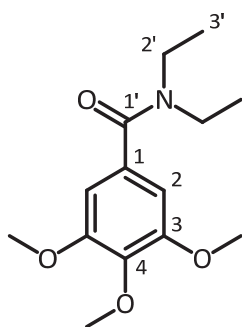
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[159]</sup>

### 6.4.1.2 Darstellung von *N,N*-Diethyl-3,4,5-trimethoxybenzamid (65)

Amid **65** wurde gemäß AAV 6.4.1 dargestellt. Hierbei wurden 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (6.0 g, 28.3 mmol), Thionylchlorid (13.9 g, 115 mmol, 8.5 mL) sowie Diethylamin (12.4 g, 170 mmol, 17.5 mL) verwendet. Nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:1 (v/v) → TBME) wird **65** als farbloses Öl erhalten, welches nach kurzer Zeit fest wird.

**Ausbeute:** 6.1 g, 22.8 mmol, 81 %.

**Schmelzpunkt:** 52 °C.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.15 (br s, 6 H, H-3'), 3.37 (br d, 4 H, H-2'), 3.80 (s, 3 H, 4-OMe), 3.82 (s, 6 H, 3-OMe), 6.54 (s, 2 H, H-2).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.9 (CH<sub>3</sub>-3'), 14.3 (CH<sub>3</sub>-3'), 39.4 (CH<sub>2</sub>-2'), 43.4 (CH<sub>2</sub>-2'), 56.2 (3-OMe), 60.9 (4-OMe), 103.6 (CH-2), 132.6 (C-1), 138.7 (C-4), 153.2 (C-3), 171.0 (C-1').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2972(s), 2936(s), 2829(m), 1740(m), 1629 (vs), 1582 (vs), 1507 (s), 1473(vs), 1410(vs), 1379(s), 1332(vs), 1276(s), 1235(vs), 1162(s), 1126(vs), 1105(s), 1003(s), 855(s), 824(s), 784(m), 764(s), 737(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):**  $m/z$  (%) = 290.1 (75, [M+Na]<sup>+</sup>), 557.3 (100, [2M+Na]<sup>+</sup>), 824.4 (50, [3M+Na]<sup>+</sup>).

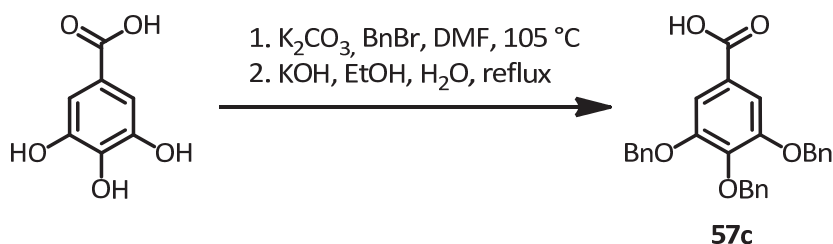
**HRMS (ESI):**  $m/z$  [M+Na]<sup>+</sup> berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>4</sub>: 290.1368; gefunden: 290.1369.

#### CHN-Analyse:

	Ber. (C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>4</sub> )	Gef.
C (%)	62.90	62.60
H (%)	7.92	7.89
N (%)	5.24	5.23

### 6.4.1.3 Darstellung von *N,N*-Diethyl-3,4,5-benzyloxybenzamid (171)

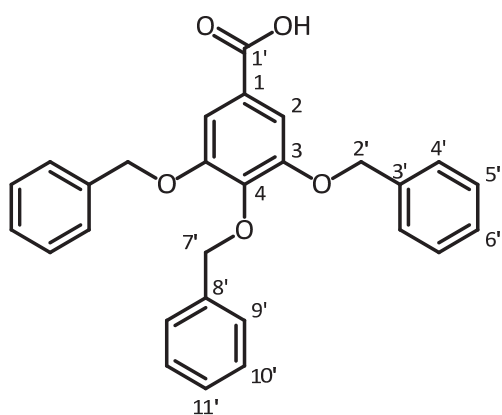
#### 6.4.1.3.1 Darstellung der 3,4,5-Tribenzyloxybenzoesäure (57c)



3,4,5-Trihydroxybenzoesäure (5.0 g, 29.4 mmol) und Kaliumcarbonat (20.0 g, 145.0 mmol, 4.8 eq) werden in 100 mL DMF suspendiert. Zur Suspension gibt man 17.5 mL Benzylbromid (25.0 g, 145 mmol, 4.8 eq) und man erhitzt die Mischung 24 Stunden auf 105 °C. Man lässt abkühlen, filtriert alle Feststoffe ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird in 50 % wässrigem Ethanol aufgenommen und nach Zugabe einer Lösung von 5 g Kaliumhydroxid (89 mmol) in 10 mL Wasser 3 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man lässt abkühlen, versetzt mit 100 mL Wasser und säuert mit konz. Salzsäure bis zur vollständigen Ausfällung des Produkts an. Man sammelt das Produkt auf einem Büchnertrichter, wäscht mit Wasser und trocknet über Nacht im Exsikkator über Phosphorpentoxid. Das Produkt wird in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Man behandelt die organische Phase mit  $\text{MgSO}_4$  und erhält das Produkt (**57c**) nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer als weissen Feststoff.

**Ausbeute:** 11.22 g, 25.5 mmol, 87 %.

**Schmelzpunkt:** 188 – 190 °C (Lit. 190 °C).<sup>[160]</sup>



**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 5.05$  (s, 2H, H-7'), 5.18 (s, 4H, H-2'), 7.26 – 7.49 (m, 17 H, ArH).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 70.1$  ( $\text{CH}_2$ -2'), 74.2 ( $\text{CH}_2$ -7'), 108.1 (CH-2), 126.0 (C-1), 127.5, 127.8, 128.0, 128.1, 128.4 (CH-4', CH-5', CH-6', CH-9', CH-10', CH-11'), 136.8 (C-3'), 137.3 (C-8'), 140.9 (C-4), 151.9 (C-3), 166.8 (C-1'),

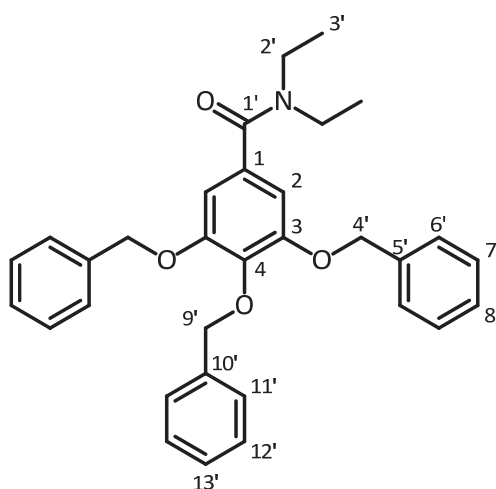
Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift.<sup>[161]</sup> Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.<sup>[160,161]</sup>

6.4.1.3.2 Darstellung des Amids (**171**)

Amid **171** wurde gemäß AAV 6.4.1 dargestellt. Hierbei wurden 3,4,5-Benzyloxybenzoesäure (5.0 g, 11.0 mmol), Thionylchlorid (2.0 g, 17 mmol, 1.3 mL) sowie Diethylamin (4.15 g, 57 mmol, 5.9 mL) verwendet. Nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:1 (v/v) → TBME) wird **171** als farbloses Öl erhalten, welches nach kurzer Zeit fest wird.

**Ausbeute:** 4.26 g, 8.6 mmol, 76 %.

**Schmelzpunkt:** 79 – 82 °C.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.80 (br m, 6H, H-3'), 2.92 (br m, 4H, H-2'), 5.00 (s, 2H, H-9'), 5.04 (s, 4H, H-4'), 6.57 (s, 2H, H-2), 7.16 – 7.36 (m, 15H, ArH).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 71.2 (CH<sub>2</sub>-4'), 75.2 (CH<sub>2</sub>-9'), 106.3 (CH-2), 127.3, 127.8, 127.9, 128.1, 128.5 (CH-6', CH-7', CH-8', CH-11', CH-12', CH-13'), 132.4 (C-1), 136.8 (C-5'), 137.6 (C-10'), 139.1 (C-4), 152.7 (C-3), 170.7 (C-1').

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3062(w), 3032(w), 2972(m), 2934(m), 2872(w), 1630(vs), 1582(s), 1497(m), 1471(s), 1455(s), 1424(vs), 1373(m), 1331(s), 1274(m), 1233(m), 1217(m), 1165(m), 1115(vs), 1078(m), 1029(m), 1002(w), 909(w), 848(w), 821(w), 735(s), 697(s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 91(100, [PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 495(1, [M]<sup>+</sup>).

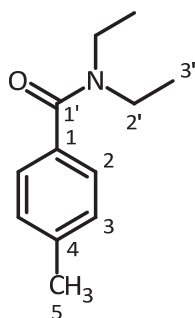
**HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>: 495.2410; gefunden: 495.2404.

#### 6.4.1.4 Darstellung von *N,N*-Diethyl-4-tolylamid (**130**)

Amid **130** wurde gemäß AAV 6.4.1 dargestellt. Hierbei wurden 4-Methylbenzoesäure (10.0 g, 73.5 mmol), Thionylchlorid (30.6 g, 257 mmol, 18.6 mL) sowie Diethylamin (37.6 g, 514 mmol, 53.0 mL) und DMAP (45 mg, 3.7 mmol, 5 mol-%) verwendet. Nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3:1 → 1:1 (v/v)) wird **130** als gelbes Öl erhalten, welches nach kurzer Zeit fest wird.

**Ausbeute:** 17.3 g, 103 mmol, 93 %.

**Schmelzpunkt:** 54 – 56 °C (Lit. 54 – 56 °C).<sup>[162]</sup>



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.01 – 1.22 (br m, 6H, H-3'), 2.36 (s, 3H, H-5), 3.17 – 3.64 (br m, 4H, H-2'), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-3), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H-2).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.9 (br, CH<sub>3</sub>-3'), 14.1 (br, CH<sub>3</sub>-3'), 21.2 (CH<sub>3</sub>-5), 39.1 (br, CH<sub>2</sub>-2'), 43.2 (br, CH<sub>2</sub>-2'), 126.2 (CH-3), 128.9 (CH-2), 134.3 (C-4), 138.9 (C-1), 171.4 (C-1').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3059(m), 2988(s), 2975(s), 2942(s), 1620(vs), 1507(m), 1474(s), 1427(s), 1388(s), 1366(s), 1313(s), 1289(s), 1217(m), 1194(m), 1184(m), 1093(s), 1067(m), 1022(m), 943(m), 874(m), 850(s), 832(s), 799(m), 752(s) cm<sup>-1</sup>.

**GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 91(34, [PhMe]<sup>+</sup>), 119(100, [M-NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 190(31, [M]<sup>+</sup>).

CHN-Analyse:	Ber. (C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO)	Gef.
C (%)	75.35	75.27
H (%)	8.96	8.97
N (%)	7.32	7.37

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[163]</sup>

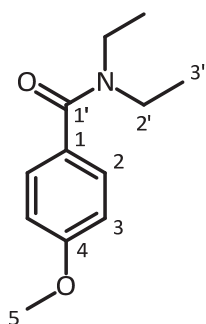


#### 6.4.1.5 Darstellung von *N,N*-Diethyl-4-methoxybenzamid (**172**)

4-Methoxybenzoylchlorid (6.0 g, 35.2 mmol, 4.76 mL) werden in 50 mL trockenem THF vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt langsam Diethylamin (12.9 g, 176 mmol, 18.1 mL, 5 eq) zu, lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren und gibt dann 20 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zu. Man extrahiert 3 mal mit Ethylacetat und wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung. Man trocknet mit MgSO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1 : 1 (v/v) → TBME) liefert das Produkt (**172**) als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 5.98 g, 28.8 mmol, 82 %.

**Schmelzpunkt:** 47 – 49 °C (Lit. 48 °C).<sup>[162]</sup>



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.15 (br s, 6H, H-3'), 3.38 (br s, 4H, H-2'), 3.79 (s, 3H, H-5), 6.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-3), 7.31 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, H-2).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 113.5 (CH-3), 128.1 (CH-2), 129.4 (C-1), 160.2 (C-4), 171.1 (C-1').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2982(m), 2967(m), 2939(m), 2845(w), 1614(vs), 1576(m), 1517(s), 1470(s), 1428(s), 1388(m), 1363(m), 1306(s), 1285(s), 1249(vs), 1175(s), 1092(s), 1025(s), 945(w), 876(m), 843(s), 799(m), 788(m), 764(s), 721(w), 593(s) cm<sup>-1</sup>.

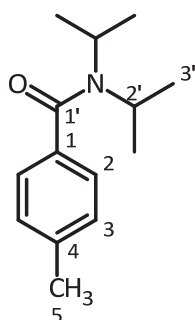
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[164]</sup>

#### 6.4.1.6 Darstellung von *N,N*-Diisopropyl-4-tolylamid (**135**)

Amid **135** wurde gemäß AAV 6.4.1 dargestellt. Hierbei wurden 4-Methylbenzoesäure (1.5 g, 11.0 mmol), Thionylchlorid (4.59 g, 38.6 mmol, 2.8 mL) sowie Diisopropylamin (7.80 g, 77.1 mmol, 10.8 mL) und DMAP (67 mg, 0.6 mmol, 5 mol-%) verwendet. Nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3:1 → 1:1 (v/v)) wird **135** als farbloses Öl erhalten, welches nach kurzer Zeit fest wird.

**Ausbeute:** 1.86 g, 8.5 mmol, 77 %.

**Schmelzpunkt:** 84 – 86 °C (Lit. 85 – 87.5 °C).<sup>[165]</sup>



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.88 – 1.70 (br m, 12H, H-3'), 2.34 (s, 3H, H-5), 3.27 – 4.09 (br m, 2H, H-2'), 7.14 – 7.21 (m, 4H, H-2, H-3).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.7 (CH<sub>3</sub>-5), 125.6 (CH-2), 128.9 (CH-3), 136.1 (C-1), 138.4 (C-4), 171.1 (C-1').

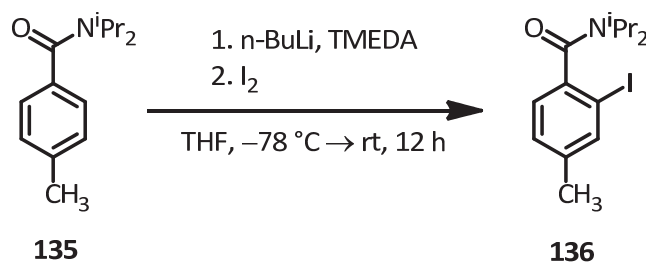
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3034(w), 2976(s), 2930(m), 2870(m), 1624(vs), 1513(m), 1446(s), 1371(s), 1340(vs), 1206(m), 1189(m), 1160(m), 1135(m), 1094(m), 1038(s), 917(w), 876(w), 851(m), 828(s), 784(m), 761 (m) cm<sup>-1</sup>.

**GC-MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 119(100, [*p*-TolCO]<sup>+</sup>), 176(20, [M-<sup>i</sup>Pr]<sup>+</sup>), 219(16, [M]<sup>+</sup>).

#### CHN-Analyse:

	Ber. (C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> NO)	Gef.
C (%)	76.67	76.65
H (%)	9.65	9.44
N (%)	6.39	6.20

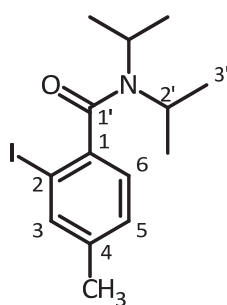
### 6.4.1.7 Darstellung von *N,N*-Diisopropyl-2-iod-4-methylbenzamid (**136**)



In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter werden Amid **135** (6.67 g, 30.4 mmol) und TMEDA (4.46 g, 38.1 mmol, 6.1 mL, 1.3 eq) in 100 mL abs. THF unter Inertgas vorgelegt und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Man tropft *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan, 21.8 mL, 38.1 mmol, 1.3 eq) zu, lässt 30 min rühren und gibt dann langsam eine Lösung von Iod (17.7 g, 69.8 mmol, 2.3 eq) in 15 mL trockenem THF zu. Das Kühlbad wird entfernt und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Man gibt 10 mL 2 M Salzsäure und 90 mL Wasser hinzu und extrahiert 3 mal mit TBME. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. Natriumdisulfit-Lösung und einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt (**136**) mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Pentan : TBME = 3 :1 (v/v)) gereinigt. Man erhält das iodierte Benzamid als gelblichen Feststoff.

**Ausbeute:** 6.28 g, 18.2 mmol, 60 %

**Schmelzpunkt:** 103 – 104  $^\circ\text{C}$



**$^1\text{H}$  NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.04 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H-3'), 1.25 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H-3'), 1.54 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-3'), 1.58 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-3'), 2.29 (s, 3H, H-5), 3.49 (sept,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, H-2'), 3.58 (sept,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, H-2'), 7.00 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-5), 7.13 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.63 (s, 1H, H-3).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 20.0 (4-Me), 20.6 ( $\text{CH}_3$ -3'), 20.7 ( $\text{CH}_3$ -3'), 45.9 (CH-2'), 51.1 (CH-2'), 92.1 (C-2), 125.5 (CH-5), 128.9 (CH-6), 139.5 (C-1), 139.6 (CH-3), 141.4 (C-4), 169.9 (C-1').

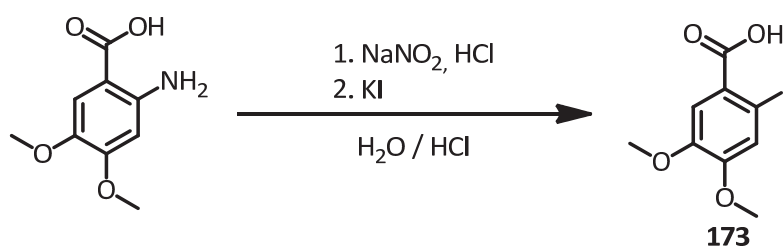
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2969(s), 2930(m), 2872(m), 1635(vs), 1598(s), 1436(s), 1369(s), 1337(vs), 1262(w), 1212(m), 1192(m), 1163(m), 1136(m), 1104(m), 1043(m), 1025(s), 919(w), 876(w), 828(m), 806(s), 757(w), 589(m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**GC-MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 90(21), 245(100,  $[\text{M}-\text{N}^i\text{Pr}_2]^+$ ), 345(15,  $[\text{M}]^+$ ).

<b>CHN-Analyse:</b>	Ber. ( $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{INO}$ )	Gef.
C (%)	48.71	48.96
H (%)	5.84	5.85
N (%)	4.06	4.06

### 6.4.1.8 Darstellung von *N,N*-Diethyl-2-iod-4,5-dimethoxybenzamid (92)

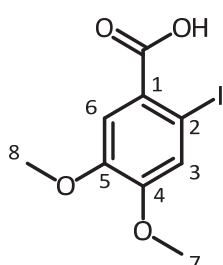
#### 6.4.1.8.1 1. Darstellung von 2-Iod-4,5-Dimethoxybenzoesäure (173)



2-Amino-4,5-dimethoxybenzoesäure (5.00 g, 25.4 mmol) wird unter Erwärmen in 75 mL Wasser und 15 mL konz. Salzsäure gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Man gibt nun eine Lösung von Natriumnitrit (1.84 g, 26.6 mmol, 1.05 eq) in 10 mL Wasser zu und rührt 15 min. Zur erhaltenen braunen Suspension wird eine Lösung von Kaliumiodid (4.42 g, 26.6 mmol, 1.05 eq) in 10 mL Wasser langsam zugetropft, 15 min gerührt und dann das Kühlbad entfernt. Man erhitzt die klare Reaktionsmischung für 15 min auf 50 °C und dann auf 80 °C bis die Gasentwicklung zum Erliegen kommt. Man kühlt nun auf 0 °C ab, gibt Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> zu und lässt 5 min rühren. Das ausgefallene Produkt wird mit einem Glasfildertiegel abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt in möglichst wenig siedendem Ethanol gelöst und warm über eine dünne Schicht Celite filtriert. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in möglichst wenig Aceton aufgenommen und die Lösung in Gegenwart von Aktivkohle unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man filtriert ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält das Produkt **173** als gelben Feststoff.

**Ausbeute:** 4.03 g, 13.1 mmol, 52 %.

**Schmelzpunkt:** 304 – 306 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.48 (s, 1H, H-6), 7.54 (s, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 57.2 (OMe), 57.5 (OMe), 85.7 (C-2), 116.0 (CH-6), 125.8 (CH-3), 128.4 (C-1), 150.1 (C-5), 154.2 (C-4), 167.8 (C=O).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2990(m), 2960(m), 2935(m), 2838(m), 2611(m), 2525(m), 1692(s), 1593(s), 1562(m), 1511(s), 1463(m), 1452(m), 1421(s), 1366(m), 1341(s), 1286(s), 1272(vs), 1258(vs), 1205(vs), 1177(s), 1134(m), 1019(s), 933(m), 870(m), 840(m), 794(m), 775(m), 760(m) cm<sup>-1</sup>.

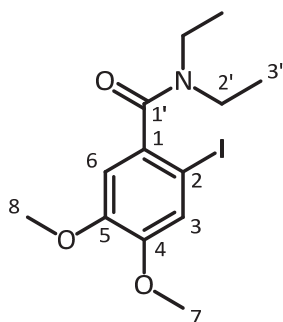
**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 293(24, [M-Me]<sup>+</sup>), 308(100, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>INO<sub>4</sub>: 307.9546; gefunden: 307.9532.

6.4.1.8.2 2. Darstellung des Amids **92**

Amid **92** wurde gemäß AAV 6.4.1 dargestellt. Hierbei wurden 2-Iod-4,5-Dimethoxybenzoesäure (535 mg, 1.74 mmol), Thionylchlorid (1.24 g, 10.4 mmol, 0.76 mL, 6 eq) sowie Diethylamin (1.27 g, 17.4 mmol, 1.79 mL, 10 eq) verwendet. Nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 2:1 (v/v) → TBME) wird das Amid als farbloser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 566 mg, 1.56 mmol, 90 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3'), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3'), 3.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2'), 3.18 – 3.38 (br m, 2H, H-2'), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 6.71 (s, 1H, H-6), 7.17 (s, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.4 (CH<sub>3</sub>-3'), 14.0 (CH<sub>3</sub>-3'), 38.9 (CH<sub>2</sub>-2'), 42.8 (CH<sub>2</sub>-2'), 56.0 (OMe), 56.2 (OMe), 81.0 (C-2), 109.9 (CH-6), 121.2 (CH-3), 135.2 (C-1), 149.4 (C-4, C-5), 169.9 (C-1').

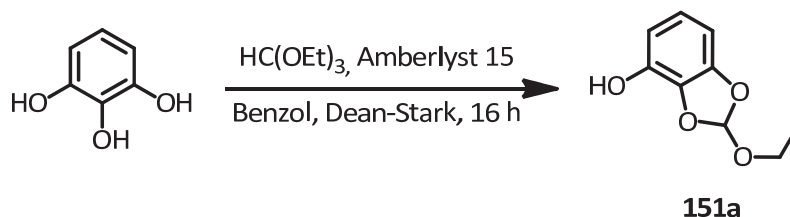
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2970(m), 2933(m), 2840(w), 1633(vs), 1594(m), 1506(s), 1472(s), 1429(s), 1367(m), 1324(m), 1279(m), 1253(vs), 1211(s), 1168(s), 1108(m), 1029(m), 862(w), 842(m), 791(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 236(18, [M-I]<sup>+</sup>), 291(100, [M-NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 363(43, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>3</sub>: 363.0331; gefunden: 363.0331.

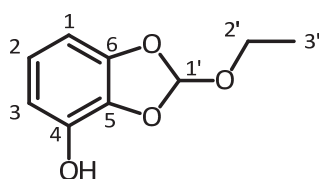
## 6.5 Darstellung weiterer DoM-Vorläufer

### 6.5.1 Darstellung von 2-Ethoxy-4-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol (151a)



Es werden 10.00 g Pyrogallol (79.3 mmol) und 200 mg Amberlyst 15 in 150 mL Benzol unter Zugabe von Triethylorthoformiat (35.3 g, 238 mmol, 39 mL, 3 eq) gelöst und über Nacht (etwa 16 Stunden) an einer Dean-Stark-Apparatur unter Rückfluss erhitzt. Während der letzten 4 Stunden wird dabei mehrfach das abdestillierte Benzol-Ethanol-Gemisch abgelassen. Man lässt abkühlen, filtriert den Ionenaustauscher ab und entfernt Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz am Rotationsverdampfer. Aus dem Rückstand erhält man das Produkt (**151a**) nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3 : 1 (v/v)) als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 13.15 g, 72.2 mmol, 91 %.



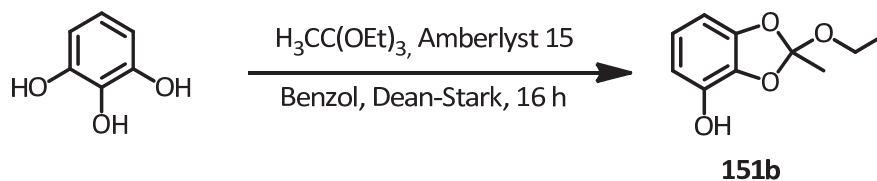
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3'), 3.75 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2'), 5.51 (s, 1H, OH), 6.51 (dd, *J* = 8.1, 2.8 Hz, 2H, ArH), 6.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 6.88 (s, 1H, H-1').

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.8 (CH<sub>3</sub>-3'), 59.5 (CH<sub>2</sub>-2'), 101.4 (CH-1), 110.8 (CH-3), 119.1 (CH-1'), 122.0 (CH-2), 132.8 (C-5), 138.9 (C-6), 147.0 (C-4).

**GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 108(21, [M-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 126(100, Pyrogallol), 137(91, [M-OEt]<sup>+</sup>), 182(78, [M]<sup>+</sup>).

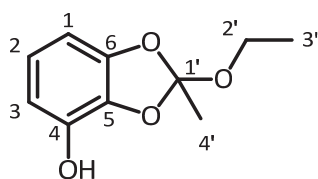
Die Substanz wurde in Anlehnung an die Literatur. Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[166]</sup>

### 6.5.2 Darstellung von 2-Ethoxy-2-methyl-4-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol (151b)



Es werden 10.00 g Pyrogallol (79.3 mmol) und 200 mg Amberlyst 15 in 150 mL Benzol unter Zugabe von Triethylorthoacetat (38.6 g, 238 mmol, 44 mL, 3 eq) gelöst und über Nacht (etwa 16 Stunden) an einer Dean-Stark-Apparatur unter Rückfluss erhitzt. Während der letzten 4 Stunden wird dabei mehrmals das abdestillierte Benzol-Ethanol-Gemisch abgelassen wird. Man lässt abkühlen, filtriert den Ionenaustauscher ab und entfernt Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz am Rotationsverdampfer. Aus dem Rückstand erhält man das Produkt (**151b**) nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3 : 1 (v/v)) als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 13.5 g, 68.8 mmol, 87 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3'), 1.82 (s, 3H, H-4'), 3.63 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-2'), 5.79 (br s, 1H, OH), 6.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-3), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-1), 6.71 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-2).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.7 (CH<sub>3</sub>-3'), 24.5 (CH<sub>3</sub>-4'), 58.2 (CH<sub>2</sub>-2'), 100.9 (CH-3), 110.3 (CH-1), 121.5 (CH-2), 128.2 (C-1'), 133.4 (C-5), 138.6 (C-6), 147.6 (C-4).

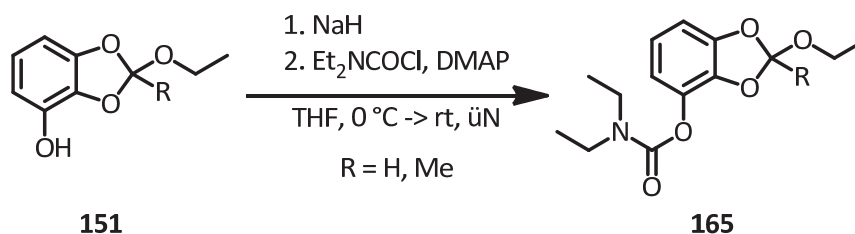
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3372(br), 3057(m), 2983(s), 2943(s), 2909(s), 1891(m), 1711(m), 1644(s), 1614(s), 1510(vs), 1473(vs), 1442(s), 1386(s), 1334(s), 1253(vs), 1180(vs), 1153(vs), 1093(vs), 1027(s), 969(s), 876(s), 848(s), 811(s), 762(vs), 744(s), 708(s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 43 (50, [C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O]<sup>+</sup>), 126(100, [Pyrogallol]<sup>+</sup>), 151 (39, [M-OEt]<sup>+</sup>), 196 (25, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: 196.0736; gefunden: 196.0755.



### 6.5.3 Darstellung von 2-Ethoxy-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamaten (165)



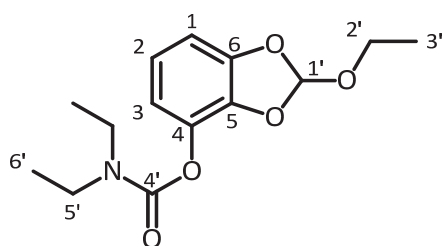
#### 6.5.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

Man löst Phenol **151** in 15 mL abs. THF und kühlt die Lösung auf 0 °C. Man gibt in mehreren Portionen 1.1 eq Natriumhydrid hinzu und lässt rühren, bis die Wasserstoffentwicklung zum Erliegen kommt (ca. 30 min). Es werden dann 5 mol-% DMAP gefolgt von 1.2 eq Diethylcarbamoylchlorid hinzugegeben, das Kühlbad entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 10 mL ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und extrahiert 3 mal mit TBME. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird einer Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, PE : TBME = 3 : 1 (v/v)) unterworfen und das Produkt als farbloses Öl erhalten. Verunreinigungen mit Diethylcarbamoylchlorid können durch waschen mit eiskalter 1 M NaOH-Lösung entfernt werden.

### 6.5.3.2 2-Ethoxy-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamate(165a)

Die Darstellung des Carbamats **165a** erfolgte nach AAV 6.5.3.1 unter Verwendung von 2.50 g (13.7 mmol) des Phenols **151a**, sowie 604 mg (15.1 mmol) Natriumhydrid (60 % Dispersion in Mineralöl), 170 mg (1.4 mmol) DMAP sowie 2.23 g (16.5 mmol, 2.1 mL) Diethylcarbamoylchlorid.

**Ausbeute:** 2.37 g, 8.4 mmol, 61 %.



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.19 - 1.28$  (m, 9H, H-3', H-6'), 3.36 - 3.48 (m, 4H, H-5'), 3.66 - 3.80 (m, 2H, H-2'), 6.68 - 6.75 (m, 2H, H-1, H-3), 6.83 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H-2), 6.92 (s, 1H, H-1').

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.3$  ( $\text{CH}_3$ -6'), 14.1 ( $\text{CH}_3$ -6'), 14.8 ( $\text{CH}_3$ -3'), 42.0 ( $\text{CH}_2$ -5'), 42.4 ( $\text{CH}_2$ -5'), 58.9 ( $\text{CH}_2$ -2'), 105.3 (CH-1), 116.4 (CH-3), 119.2 (CH-1'), 121.3 (CH-2), 133.9 (C-4), 137.6 (C-5), 147.5 (C-6), 153.0 (C-4').

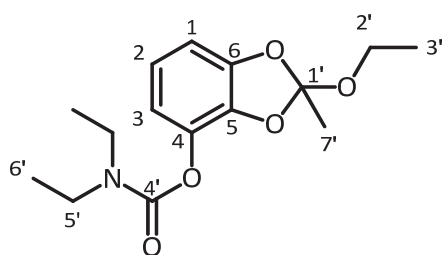
**IR (Film):**  $\tilde{\nu} = 2979$ (w), 2936(w), 1729(vs), 1640(w), 1496(m), 1475(m), 1469(m), 1420(m), 1382(w), 1356(w), 1262(s), 1245(s), 1223(w), 1209(w), 1178(m), 1155(s), 1096(m), 1065(s), 1050(m), 1035(m), 1025(w), 1004(w), 889(w), 758(w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**GC-MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 72 (40,  $[\text{NET}_2]^+$ ), 100 (100,  $[\text{Et}_2\text{NCO}]^+$ ), 281(17,  $[\text{M}]^+$ ).

### 6.5.3.3 2-Ethoxy-2-methyl-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamate (165b)

Die Darstellung des Carbamats **165b** erfolgte nach AAV 6.5.3.1 unter Verwendung von 11.6 g (50.1 mmol) des Phenols **151b**, sowie 1.64 g (65.0 mmol) Natriumhydrid, 0.43 g (3.6 mmol) DMAP sowie 9.6 g (70.9 mmol, 9.0 mL) Diethylcarbamoylchlorid.

**Ausbeute:** 15.2 g, 51.4 mmol, 87 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.16 – 1.28 (m, 9H, H-3', H-6'), 1.81 (s, 3H, H-7'), 3.29 – 3.49 (m, 4H, H-5), 3.52 – 3.70 (m, 2H, H-2'), 6.63 – 6.67 (m, 2H, H-1, H-3), 6.77 (dd,  $J$  = 8.8 Hz, 7.4 Hz, 1H, H-2).

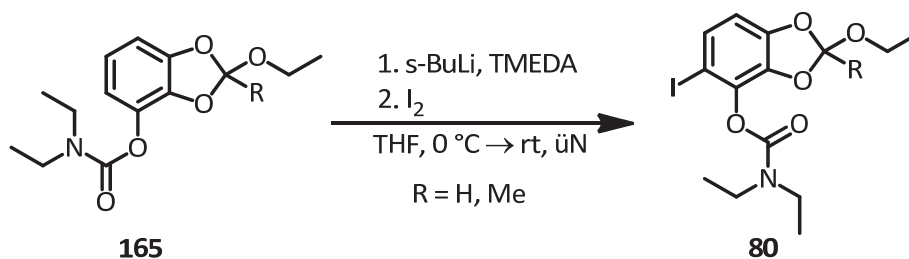
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.2 (CH<sub>3</sub>-6'), 14.7 (CH<sub>3</sub>-6'), 24.6 (CH<sub>3</sub>-7'), 42.0 (CH<sub>2</sub>-5'), 42.4 (CH<sub>2</sub>-5'), 58.1 (CH<sub>2</sub>-2'), 104.7 (CH-1), 116.0 (CH-3), 120.7 (CH-2), 128.3 (C-1'), 133.5 (C-5), 138.2 (C-4), 148.0 (C-6), 152.9 (C-4').

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2980(vs), 2937(s), 2906(s), 2877(m), 1730(vs), 1636(s), 1496(vs), 1476(vs), 1471(vs), 1419(vs), 1384(s), 1365(s), 1351(m), 1315(s), 1270(s), 1249(s), 1192(s), 1152(s), 1097(vs), 1046(vs), 1021(s), 981(s), 953(s), 930(s), 878(s), 833(s), 801(s), 757(s), 715(s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 72 (52, [NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 100 (100, [Et<sub>2</sub>NCO]<sup>+</sup>), 295(12, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: 295.1420; gefunden: 295.1426.

### 6.5.4 Darstellung von 2-Ethoxy-5-iod-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbamaten (**80**)



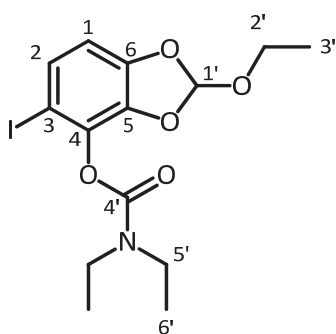
#### 6.5.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

In einem Schlenkkolben werden Carbamat **165** und TMEDA (1.1 eq) in abs. THF gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Man tropft 1.1 eq *s*-BuLi (1.3 M Lösung in Cyclohexan) zu, lässt 90 Minuten rühren und gibt dann eine Lösung von Iod (2 eq) in trockenem THF hinzu. Das Kühlbad wird nach 30 Minuten entfernt und es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gibt man eine ges. Lösung von Natriumthiosulfat in Wasser zu und extrahiert 3 mal mit TBME. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Die Lösungsmittel werden am Rotationsverdampfer entfernt und das iodierte Carbamat mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , PE : TBME = 1 : 1 (v/v)) aus dem Rückstand gewonnen.

### 6.5.4.2 2-Ethoxy-5-iod-benzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbammat (80a)

Die Darstellung des Carbamats **80a** erfolgte nach AAV 6.5.4.1 unter Verwendung von 1.00 g (3.56 mmol) des Carbamats **165a**, sowie 3.0 mL (3.91 mmol) *s*-BuLi (1.3 M in Cyclohexan) und 1.81 g (7.11 mmol) Iod. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 1.02 g, 2.49 mmol, 70 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.21 – 1.27 (m, 6H, H-3', H-6'), 1.34 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, H-6'), 3.36 – 3.46 (m, 2H, H-5'), 3.47 – 3.57 (m, 2H, H-5'), 3.64 – 3.79 (m, 2H, H-2'), 6.56 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-1), 6.93 (s, 1H, H-1'), 7.28 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, H-2).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.3 (CH<sub>3</sub>-6'), 14.3 (CH<sub>3</sub>-6'), 14.7 (CH<sub>3</sub>-3'), 42.2 (CH<sub>2</sub>-5'), 42.6 (CH<sub>2</sub>-5'), 59.0 (CH<sub>2</sub>-2'), 81.9 (C-3), 107.3 (CH-1), 119.8 (CH-1'), 130.6 (CH-2), 134.3 (C-6), 138.7 (C-5), 148.2 (C-4), 151.7 (C-4').

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2979(m), 2935(w), 2905(w), 1732(vs), 1477(s), 1418(m), 1382(m), 1259(s), 1214(m), 1149(s), 1093(m), 1065(s), 1037(m), 1002(w), 951(w), 878(m), 791(m), 748(w) cm<sup>-1</sup>.

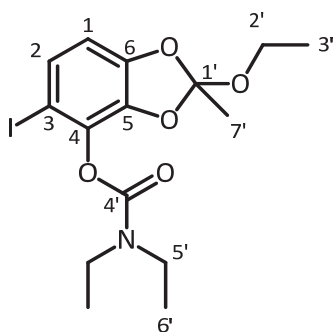
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 72 (52, [NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 100 (100, [Et<sub>2</sub>NCO]<sup>+</sup>), 407(14, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>5</sub>: 407,0230; gefunden: 407.0250.

### 6.5.4.3 2-Ethoxy-2-methyl-5-iod-2-methylbenzo[d][1,3]dioxol-4-yl diethylcarbammat (80b)

Die Darstellung des Carbamats **80b** erfolgte nach AAV 6.5.3.1 unter Verwendung von 6.50 g (22.0 mmol) des Carbamats **165b**, sowie 21.2 mL (27.5 mmol, 1.25 eq) *s*-BuLi (1.3 M in Cyclohexan) und 12.85 g (50.6 mmol) Iod. Das Produkt wird als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 4.89 g, 11.61 mmol, 53 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.16 – 1.28 (m, 6H, H-6'), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-3'), 1.82 (s, 3H, H-7'), 3.32 – 3.72 (m, 6H, H-2', H-5'), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-1), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-2).

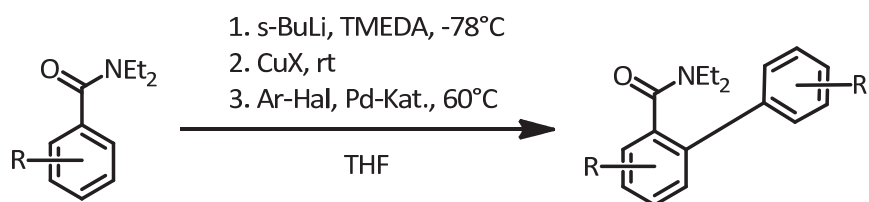
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.3 (CH<sub>3</sub>-6'), 14.3 (CH<sub>3</sub>-6'), 14.7 (CH<sub>3</sub>-3'), 24.7 (CH<sub>3</sub>-7'), 42.3 (CH<sub>2</sub>-5'), 42.6 (CH<sub>2</sub>-5'), 58.4 (CH<sub>2</sub>-2'), 81.5 (C-3), 106.9 (CH-1), 129.2 (C-1'), 130.1 (CH-2), 134.0 (C-5), 139.3 (C-6), 148.5 (C-4), 151.7 (C-4').

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2979(m), 2935(m), 2906(m), 2875(w), 1733(vs), 1479(vs), 1448(s), 1418(s), 1385(s), 1265(vs), 1254(s), 1209(s), 1189(s), 1148(s), 1097(s), 1049(s), 1022(m), 982(m), 952(m), 928(m), 894(s), 830(m), 799(m), 748(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 444.0(100, [M+Na]<sup>+</sup>), 865.1(25, [2M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS(ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>INNaO<sub>5</sub>: 444.0284; gefunden: 444.0288.

## 6.6 Modifizierte Ullmann-Ziegler-Kreuzkupplung



### 6.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift A

In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Inertgas Benzamid und TMEDA (1.0 eq) in 3 mL trockenem THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Man tropft langsam *s*-Butyllithium (1.3 M Lösung in Hexan) zu und lässt 30 Minuten rühren. Zu der so erhaltenen Aryllithium-Lösung gibt man CuBr·SMe<sub>2</sub> bzw. CuI, entfernt das Kühlbad und lässt 15 Minuten rühren. Man gibt nun Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7.5 mol-%) und das Arylhalogenid zu und erhitzt 12 h auf  $60^{\circ}\text{C}$ . Zur Reaktionsmischung wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase 3 mal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit konz. NH<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie isoliert.

### 6.6.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift B

Es wurde analog zur Allgemeinen Arbeitsvorschrift A verfahren, nur wurde der Kupplungsschritt in einer abgeschlossenen Phiole in einem Mikrowellenreaktor ( $110^{\circ}\text{C}$ ,  $P_{\text{max}} = 230 \text{ W}$ ,  $p_{\text{max}} = 10 \text{ bar}$ ) durchgeführt.

### 6.6.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift C

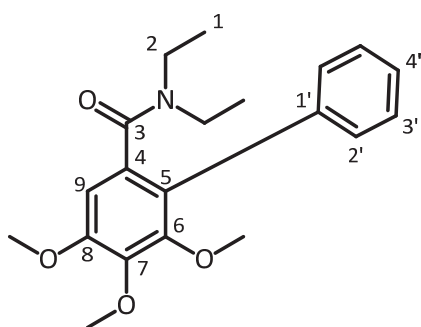
In einem ausgeheizten Schlenkkolben werden unter Inertgas Resorcinderivat und TMEDA (1.1 eq) in 3 mL trockenem THF gelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Man tropft langsam *s*-Butyllithium (1.3 M Lösung in Hexan) zu und lässt 90 Minuten rühren. Zu der so erhaltenen Aryllithium-Lösung gibt man CuBr·SMe<sub>2</sub> entfernt das Kühlbad und lässt 15 Minuten rühren. Man gibt nun Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7.5 mol-%) und das Arylhalogenid gelöst in 3 mL trockenem Pyridin oder NMP zu und erhitzt in einem Druckschlenkrohr 12 h auf  $60^{\circ}\text{C}$ . Zur Reaktionsmischung wird gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) gegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase 3 mal mit TBME extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit konz. NH<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie isoliert.

#### 6.6.4 Darstellung von *N,N*-Diethyl-4,5,6-trimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid (79)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.1 unter Verwendung von Amid **65** (250 mg, 0.94 mmol), *s*-BuLi (0.79 mL, 1.1 eq), Iodbenzol (380 mg, 1.87 mmol, 0.21 mL) und CuI (196 mg, 1.03 mmol, 1.1 eq). Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:2 (v/v) → TBME) lieferte das Produkt als farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 255 mg, 0.74 mmol, 79 %.

**Schmelzpunkt:** 111 °C.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1), 0.83 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-1), 2.62 (m, 1H, H-2), 2.82 (m, 1H, H-2), 3.06 (m, 1H, H-2), 3.57 (s, 3H, 6-OMe), 3.74 (m, 1H, H-2), 3.90 (s, 3H, 7-OMe), 3.93 (s, 3H, 8-OMe), 6.69 (s, 1H, H-9), 7.24 – 7.46 (m, 5H, H-1' bis H-4').

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.8(CH<sub>3</sub>-1), 13.7(CH<sub>3</sub>-1), 38.0(CH<sub>2</sub>-2), 42.2(CH<sub>2</sub>-2), 56.2(7-OMe), 61.1(6-OMe), 61.2(8-OMe), 105.6(CH-9), 125.6(C-5), 127.3(CH-4'), 127.9(CH-2'), 130.2(CH-3'), 132.9(C-4), 135.2(C-1'), 142.7(C-6), 151.3(C-8), 153.2(C-7), 169.8(C-3).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2971(m), 2934(m), 2839(w), 1631(vs), 1594(m), 1474(s), 1425(s), 1394(s), 1333 (s), 1262(m), 1230(m), 1194(m), 1156(s), 1127(m), 1094(m), 1156(s), 1123(m), 1097(vs), 1007(s), 934(m), 842(m), 791(m), 707(s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 256(86), 271(100, [M-NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 343 (69,[M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>: 343.1784; gefunden: 343.1791.

CHN-Analyse:	Ber. (C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub> )	Gef.
C (%)	69.95	69.83
H (%)	7.34	7.30
N (%)	4.08	3.98

Die NMR-Signalzuordnung wurde anhand von HSQC und HMBC Experimenten bestimmt.

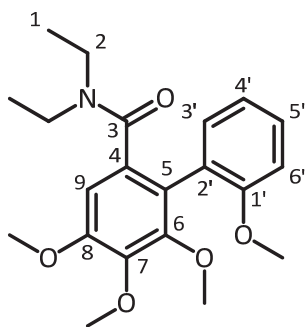


### 6.6.5 Darstellung von *N,N*-Diethyl-2',4,5,6-tetramethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid (85a)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.1 unter Verwendung von Amid **65** (250 mg, 0.94 mmol), *s*-BuLi (0.86 mL, 1.2 eq), 2-Iodanisol (219 mg, 0.94 mmol) und CuI (210 mg, 1.1 mmol; 1.2 eq). Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:4 (v/v)) lieferte das Produkt als farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 266 mg, 0.71 mmol, 76 %.

**Schmelzpunkt:** 97 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.61 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, H-1), 0.88 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, H-1), 2.93 – 2.48 (m, 2H, H-2), 3.37 – 3.13 (m, 2H, H-2), 3.69 (s, 3H, 6-OMe), 3.75 (s, 3H, H-1'), 3.89 (s, 6H, 7-OMe, 8-OMe), 6.67 (s, 1H, H-9), 6.99–6.82 (m, 2H, H-4', H-6'), 7.31 – 7.21 (m, 2H, H-3', H-5').

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.7 (CH<sub>3</sub>-1), 13.9 (CH<sub>3</sub>-1), 37.7 (CH<sub>2</sub>-2), 41.6 (CH<sub>2</sub>-2), 55.1 (1'-OMe), 56.0 (7-OMe), 60.8 (6-OMe, 8-OMe), 104.7 (CH-9), 109.8 (CH-6'), 120.4 (CH-4'), 122.1 (C-5), 124.4 (C-2'), 128.9 (CH-5'), 132.2 (CH-3'), 133.1 (C-4), 141.8 (C-6), 152.0 (C-8), 153.2 (C-7), 156.9 (C-1'), 169.6 (C-3).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2971(m), 2937(m), 2836(w), 1632(vs), 1595(m), 1463(s), 1430(m), 1397(m), 1334(s), 1261(m), 1242(m), 1195(w), 1154(m), 1115(s), 1089(m), 1089(m) 1006(m), 924(w), 838(w), 802(w), 755(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 73(100), 195(43, [M-NEt<sub>2</sub>-PhOMe]<sup>+</sup>), 286(22), 301(77, [M-NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 342(21, [M-OMe]<sup>+</sup>), 373(28, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>: 343.1784; gefunden: 343.1791.

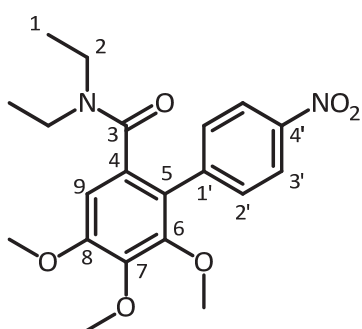
Die NMR-Signalzuordnung wurde anhand von HSQC und HMBC Experimenten bestimmt.

### 6.6.6 Darstellung von *N,N*-Diethyl-4,5,6-trimethoxy-4'-nitro-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid (85b)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.1 unter Verwendung von Amid **65** (260 mg, 0.97 mmol), *s*-BuLi (0.82 mL, 1.2 eq), 4-Iodnitrobenzol (242 mg, 0.97 mmol) und CuI (204 mg, 1.1 mmol). Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:2 (v/v) → EtOAc) lieferte das Produkt als gelber Feststoff.

**Ausbeute:** 298 mg, 0.77 mmol, 79 %.

**Schmelzpunkt:** 161 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.75 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, H-1), 0.85 (t, *J*=7.1 Hz, 3H, H-1), 2.69 (br s, 1H, H-2), 2.90 (br s, 1H, H-2), 3.01 (br s, 1H, H-2), 3.55 – 3.75 (m, 4H, H-2, 8-OMe), 3.90 (s, 3H, 6-OMe), 3.92 (s, 3H, 7-OMe), 6.68 (s, 1H, H-9), 7.57 (d, *J*=8.9, 2H, H-2'), 8.19 (d, *J*=8.9, 2H, H-3').

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.0(CH<sub>3</sub>-1), 13.8(CH<sub>3</sub>-1), 38.4(CH<sub>2</sub>-2), 42.5(CH<sub>2</sub>-2), 56.3(8-OMe), 61.2(6-OMe), 61.3(7-OMe), 105.8(CH-9), 123.0(CH-2'), 123.2(C-5), 131.3(CH-3'), 132.7(C-4), 142.4(C-1'), 142.8(C-4'), 147.0(C-8), 151.2(C-6), 154.2(C-7), 169.1(C-3).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2975(w), 2936(w), 1628(vs), 1595(m), 1513(s), 1464(m), 1429(w), 1390(w), 1342(s), 1332(s), 1280(w), 1192(w), 1152(w), 1131(w), 1092(m), 1040(w), 1000(m), 840(m), 800(w), 799(w), 752(w), 715(w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 255(28), 270(63), 316(100, [M-NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 373(24, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 388(66, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 388.1634; gefunden 343.1632.

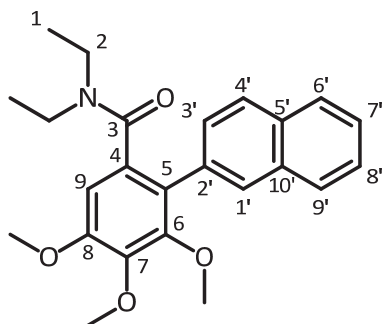
CHN-Analyse:	Ber. (C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> )	Gef.
C (%)	61.84	62.05
H (%)	6.23	6.19
N (%)	7.21	7.32

### 6.6.7 Darstellung von *N,N*-Diethyl-3,4,5-trimethoxy-2-(naphth-2-yl)benzamid (85c)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.1 unter Verwendung von Amid **65** (275 mg, 1.03 mmol), *s*-BuLi (0.95 mL, 1.2 eq), 2-Bromnaphthalin (213 mg, 1.03 mmol) und CuI (240 mg, 1.2 mmol). Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:3 (v/v)) lieferte das Produkt als beigen Feststoff.

**Ausbeute:** 254 mg, 0.65 mmol, 63 %.

**Schmelzpunkt:** 114 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-1), 0.79 (t, *J*=7.0 Hz, 3H, H-1), 2.51 – 2.64 (m, 1H, H-2), 2.69 – 2.82 (m, 1H, H-2), 3.04 – 3.16 (m, 1H, H-2), 3.55 (s, 3H, 8-OMe), 3.60 – 3.72 (m, 1H, H-2), 3.92 (s, 3H, 6-OMe), 3.96 (s, 3H, 7-OMe), 6.74 (s, 1H, H-9), 7.43 – 7.50 (m, 2H, Naphtyl), 7.54 (d, *J* = 8.4, 1H, Naphtyl), 7.80-7.86 (m, 3H, Naphtyl), 7.88 (s, 1H, Naphtyl).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.8 (CH<sub>3</sub>-1), 13.7 (CH<sub>3</sub>-1), 38.2 (CH<sub>2</sub>-2), 42.4 (CH<sub>2</sub>-2), 56.2 (8-OMe), 61.1(6-OMe), 61.2 (7-OMe), 105.8 (CH-9), 125.4(C-5), 125.9 (CH-1'), 126.0(CH-3'), 127.2 (CH-8'), 127.6 (CH-7'), 128.3 (CH-6'), 128.5 (CH-9'), 129.1 (CH-4'), 132.5 (C-4), 132.8 (C-2'), 133.1(C-5', C-10'), 142.8(C-8), 151.5 (C-6), 153.3 (C-7), 169.8 (C-3).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2972(m), 2935(m), 2238(w), 1621(vs), 1463(s), 1429(s), 1399(s), 1332(vs), 1270(m), 1239(w), 1220(w), 1153(m), 1121(s), 1091(s), 1039(w), 1010(m), 924(m), 910(m), 824(w), 797(w), 731(vs) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 256(24), 271(30), 291(20), 306(44), 322(89, [M-NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 343(20), 393 (74, M<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>: 393.1940; gefunden 343.1946.

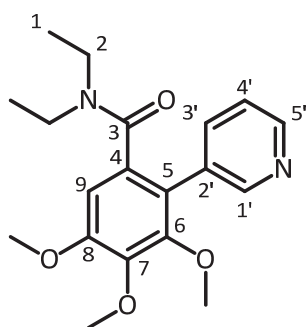
CHN-Analyse:	Ber. (C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub> )	Gef.
C (%)	73.26	73.25
H (%)	6.92	6.96
N (%)	3.56	3.32

### 6.6.8 Darstellung von *N,N*-Diethyl-3,4,5-trimethoxy-2-(pyrid-3-yl)benzamid (85d)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.1 unter Verwendung von Amid **65** (250 mg, 0.94 mmol), *s*-BuLi (0.86 mL, 1.2 eq), 3-Brompyridin (148 mg, 0.94 mmol) und CuI (210 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq). Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:3 (v/v) → TBME) lieferte das Produkt als gelbliches Öl.

**Ausbeute:** 210 mg, 0.61 mmol, 65 %.

**Schmelzpunkt:** 83 – 85 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.68 (t, *J*=7.1, 3H, H-1), 0.80 (t, *J*=7.1, 3H, H-1), 2.70 – 2.56 (m, 1H, H-2), 2.87 – 2.71 (m, 1H, H-2), 3.06 – 2.91 (m, 1H, H-2), 3.55 (s, 3H, 8-OMe), 3.71 – 3.60 (m, 1H, H-2), 3.84 (s, 3H, 6-OMe), 3.86 (s, 3H, 7-OMe), 6.64 (s, 1H, H-9), 7.71 – 7.65 (m, 1H, H-3'), 8.48 (dd, *J*=4.8, 1.5, 1H, H-4'), 8.53 (d, *J*=1.5, 2H, H-1', H-5').

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.0 (CH<sub>3</sub>-1), 13.7 (CH<sub>3</sub>-1), 38.2 (CH<sub>2</sub>-2), 42.3 (CH<sub>2</sub>-2), 56.2 (8-OMe), 61.1 (6-OMe), 61.2 (7-OMe), 105.7 (CH-9), 121.8 (C-5), 122.9 (CH-4'), 131.2 (C-4), 133.1 (C-2'), 137.7 (CH-3'), 142.7 (C-8), 148.3 (CH-5'), 150.7 (CH-1'), 151.3 (C-6), 153.8 (C-7), 169.2 (C-3).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2972(m), 2936(m), 1630(vs), 1595(w), 1471(s), 1430(m), 1395(m), 1335(s), 1281(w), 1234(w), 1220(w), 1195(w), 1155(m), 1128(m), 1096(s), 1036(m), 1002(m), 793(w), 716(m) cm<sup>-1</sup>.

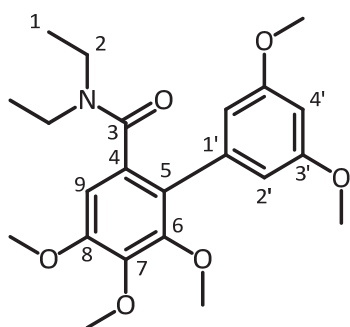
**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 345.2(100, [M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI+):** *m/z* berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 345.1814; gefunden 345.1823.

### 6.6.9 Darstellung von *N,N*-Diethyl-3',4,5,5',6-pentamethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid (85e)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.1 unter Verwendung von Amid **65** (250 mg, 0.94 mmol), *s*-BuLi (0.86 mL, 1.2 eq), 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (202 mg, 0.94 mmol) und CuI (213 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq). Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:1 → 1:3 (v/v)) lieferte das Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 242 mg, 0.60 mmol, 65 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.76 (t, J= 7.5, 3H, H-1), 0.85 (t, J= 7.5, 3H, H-1), 2.68 (m, 1H, H-2), 2.84 (m, 1H, H-2), 3.07 (m, 1H, H-2), 3.62 (s, 3H, 8-OMe), 3.77 (s, 6H, 3'-OMe), 3.82 – 3.87 (m, 1H, H-2), 3.88 (s, 3H, 7-OMe), 3.90 (s, 3H, 6-OMe), 6.41 (t, J=2.3, 1H, H-4'), 6.55 (d, J=2.3, 2H, H-2'), 6.66 (s, 1H, H-9).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.7 (CH<sub>3</sub>-1), 13.7 (CH<sub>3</sub>-1), 38.0 (CH<sub>2</sub>-2), 42.4 (CH<sub>2</sub>-2), 55.3 (3'-OMe), 56.1 (8-OMe), 61.0 (7-OMe), 61.1 (6-OMe), 99.8 (CH-4'), 105.5 (CH-9), 108.1 (CH-2'), 125.3 (C-5), 132.7 (C-4), 136.9 (C-1'), 142.6 (C-8), 151.2 (C-6), 153.1 (C-7), 160.1 (C-3'), 169.7 (C-3).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2971(m), 2937(m), 1627(s), 1593(vs), 1460(s), 1426(s), 1394(s), 1329(s), 1272(m), 1240(m), 1204(m), 1153(vs), 1125(s), 1100(s), 1064(m), 1019(m), 846(w), 814(w), 795(w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 404.2 (100, [M+H]<sup>+</sup>), 426.2 (60, [M+Na]<sup>+</sup>).

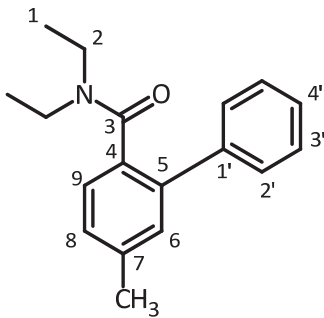
**HRMS (ESI+):** *m/z* berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NNaO<sub>6</sub>: 404.2073; gefunden 404.2069.

CHN-Analyse:	Ber. (C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>6</sub> )	Gef.
C (%)	65.49	65.47
H (%)	7.24	7.43
N (%)	3.47	3.42

### 6.6.10 Darstellung von *N,N*-Diethyl-4-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid (**86**)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.1 unter Verwendung von Amid **130** (191 mg, 1.00 mmol), *s*-BuLi (0.92 mL, 1.2 eq), Iodbenzol (204 mg, 1.00 mmol) und CuI (229 mg, 1.2 mmol, 1.2 eq). Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:1 (v/v)) lieferte das Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 141 mg, 0.60 mmol, 53 %.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.72 (t, *J*=7.2, 3H, H-1), 0.88 (t, *J*=7.2, 3H, H-1), 2.40 (s, 3H, 7-Me), 2.56 – 2.71 (m, 1H, H-2), 2.88 – 3.05 (m, 2H, H-2), 3.66 – 3.84 (m, 1H, H-2), 7.17 – 7.22 (m, 2H, H-6, H-8), 7.23 – 7.28 (m, 1H, H-9), 7.30 – 7.39 (m, 3H, H-3', H-4'), 7.47 (d, *J*=8.0, 2H, H-2').

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.9 (CH<sub>3</sub>-1), 13.3 (CH<sub>3</sub>-1), 21.2 (7-CH<sub>3</sub>), 38.2 (CH<sub>2</sub>-2), 42.2 (CH<sub>2</sub>-2), 126.9 (CH-9), 127.3 (CH-4'), 128.1 (CH-3', CH-6), 128.7 (CH-2'), 130.0 (CH-8), 133.5 (C-5), 138.2 (C-1'), 138.6 (C-7), 139.9 (C-4), 170.7(C-3).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2973(m), 2934(m), 2873(w), 1627(vs), 1458(s), 1428(s), 1380(m), 1364(m), 1315(m), 1289(m), 1255(w), 1221(m), 1093(m), 822(m), 779(m), 766(m), 735(w) cm<sup>-1</sup>.

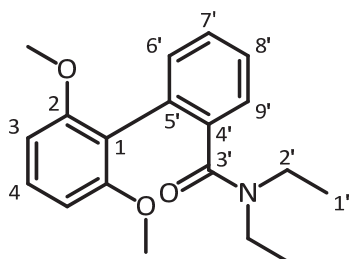
**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 152(C<sub>12</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>, 18), 165(17), 195(100, [M-NEt<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 266(40, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO: 267.1623, gefunden: 267.1610.

### 6.6.11 Darstellung von *N,N*-Diethyl-2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-2-carboxamid (135a)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.3 unter Verwendung von Resorcindimethylether (257 mg, 1.86 mmol, 0.24 mL, 2 eq), *n*-BuLi (1.40 mL, 2.4 eq), *N,N*-Diethyl-2-Iodbenzamid (282 mg, 0.93 mmol) und CuBr·SMe<sub>2</sub> (177 mg, 0.93 mmol, 1 eq). Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1:1 (v/v)) lieferte das Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 191 mg, 0.61 mmol, 66 %.



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 248 K): δ = 0.75 (t, *J*=7.0, 3H, H-1'), 0.98 (t, *J*=7.0, 3H, H-1'), 2.73 – 2.83 (m, 2H, H-2'), 3.36 – 3.44 (m, 1H, H-2'), 3.70 (s, 3H, 2-OMe), 3.75 (s, 3H, 2-OMe), 3.79 – 3.90 (m, 1H, H-2'), 6.57 (d, *J*=8.4, 1 H, H-3), 6.63 (d, *J*=8.4, 1H, H-3), 7.25 – 7.48 (m, 5 H, H-4, H-6' bis H-9').

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 248 K): δ = 11.8 (CH<sub>3</sub>-1'), 13.9 (CH<sub>3</sub>-1'), 37.5 (CH<sub>2</sub>-2'), 41.7 (CH<sub>2</sub>-2'), 55.2 (OMe), 55.7 (OMe), 102.5 (CH-3), 103.6 (CH-3), 116.3 (C-1), 125.8 (C-6'), 127.0 (C-8'), 128.3 (C-9'), 129.1 (C-4), 131.4 (C-7'), 131.9 (C-5'), 137.3 (C-4'), 156.7 (C-2), 158.0 (C-2), 170.0 (C-3').

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2969(m), 2934(m), 1633(vs), 1592(m), 1471(s), 1430(s), 1381(w), 1287(m), 1246(s), 1222(w), 1110(vs), 1040(w), 1040(w), 1003(w), 785(m), 760(m), 742(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 314.2(100, [M+H]<sup>+</sup>), 336.2(50, [M+Na]<sup>+</sup>), 649.3 (50, [2M+Na]<sup>+</sup>).

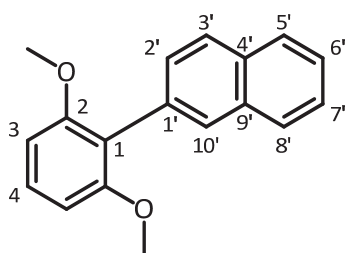
**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: 314.1756; gefunden 314.1763.

### 6.6.12 Darstellung von 2-(2,6-Dimethoxyphenyl)naphthalin (141)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.3 unter Verwendung von Resorcindimethylether (257 mg, 1.86 mmol, 0.24 mL; 2 eq), *n*-BuLi (1.4 mL, 1.2 eq), 2-Bromnaphthalin (193 mg, 0.93 mmol) und CuBr·SMe<sub>2</sub> (177 mg, 0.93 mmol, 1.0 eq) verwendet. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3:1 → 1:1 (v/v)) lieferte das Produkt als farbloser Feststoff.

**Ausbeute:** 108 mg, 0.41 mmol, 44 %.

**Schmelzpunkt:** 84 °C.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.63 (s, 6H, 2-OMe), 6.58 (d, *J*=8.4, 2H, H-3), 7.21 (t, *J*=8.4, 1H, H-4), 7.34 – 7.39 (m, 3H, Naphtyl-H), 7.74 – 7.78 (m, 4H, Naphthyl-H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.9 (2-OMe), 104.2 (CH-3), 119.4 (C-1), 125.5 (2 x Naphthyl-CH), 126.9 (Naphthyl-CH), 127.6 (Naphthyl-CH), 128.1 (Naphthyl-CH), 128.8 (Naphthyl-CH), 129.3 (Naphthyl-CH), 129.7 (CH-4), 131.7 (C-1'), 132.4 (C-4'), 133.3 (C-9'), 157.8 (C-2).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3053(w), 3003(w), 2937(w), 2835(m), 1602(m), 1587(s), 1471(vs), 1430(m), 1246(vs), 1109(vs), 1037(m), 1025(m), 944(w), 909(w), 892(w), 858(m), 819(m), 783(m), 749(m), 728(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 265.1 (100, [M+H]).

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 265.1229; gefunden 265.1227.

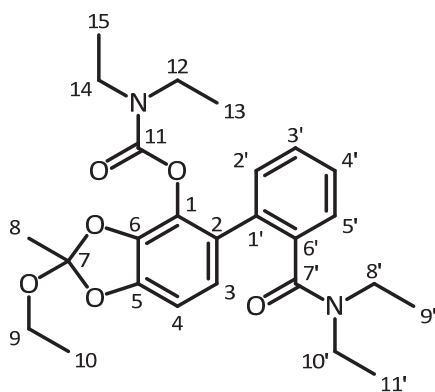
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[61]</sup>



### 6.6.13 Darstellung von 5-(2-(Diethylcarbamoyl)phenyl)-2-ethoxy-2-methylbenzo[d][1,3]-dioxol-4-yl-diethylcarbammat (87)

Die Darstellung erfolgte nach AAV 6.6.2 unter Verwendung von Carbamat **165** (250 mg, 0.59 mmol), *t*-BuLi (1.5 M Lösung in Pentan, 0.9 mL, 2.3 eq), *N,N*-Diethyl-2-Iodbenzamid (179 mg, 0.59 mmol) und CuTC (255 mg, 1.34 mmol, 2.25 eq) verwendet. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 5:1 → 1:2 (v/v)) lieferte das Produkt als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 220 mg, 0.46 mmol, 79 %.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.70 – 0.81 (br m, 3H), 0.82 – 0.94 (br m, 6H), 1.06 – 1.18 (br m, 3 H), 1.84 (s, 3H), 2.67 – 3.17 (br m, 4H), 3.22 – 4.00 (br m, 6H), 6.67 (d, J = 8.1, 1H), 6.90 (d, J = 8.5, 1H), 7.29 – 7.40 (m, 4H).

<sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 248 K) δ = 11.4, 11.7, 13.4, 13.5, 13.6, 14.5, 14.6, 24.6, 24.7, 37.3, 37.7, 41.6, 41.9, 42.1, 42.3, 42.7, 57.6, 58.0, 104.5, 123.2, 126.2, 127.8, 128.0, 128.0, 128.4, 128.5, 129.9, 130.3, 133.1, 136.8, 136.9, 138.6, 147.1, 147.2, 152.5, 169.8.

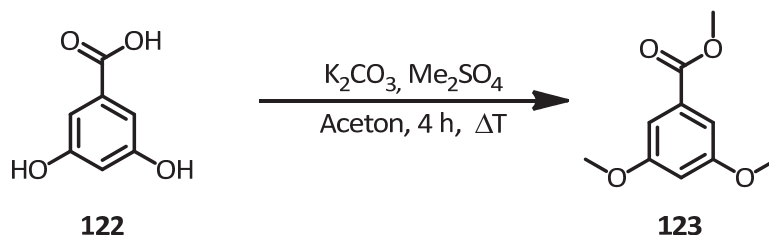
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3053, 3003, 2937, 2835, 1602, 1587, 1471, 1430, 1246, 1109, 1037, 1025, 858, 819, 783, 749, 728 cm<sup>-1</sup>.

**MS (ES, 70 eV):** *m/z* (%) = 72(43), 100(100), 105(44), 176(21), 310(15), 470 (2, M<sup>+</sup>).

**HRMS (ES):** *m/z* berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 470.2412; gefunden 470.2400.

## 6.7 Synthese von Cannabinol

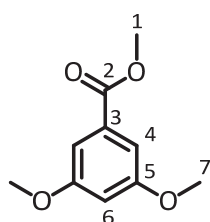
### 6.7.1 Darstellung von Methyl-3,5-Dimethoxybenzoat (**123**)



Man suspendiert 3,5-Dihydroxybenzoesäure (20,0 g, 130 mmol) und Kaliumcarbonat (71,7 g, 520 mmol, 4 eq) in 200 mL Aceton und tropft langsam das Dimethylsulfat (57,3 g, 454 mmol, 43,1 mL, 3,5 eq) zu. Nach vollständiger Zugabe erhitzt man die Reaktionsmischung 4 h unter Rückfluss zum Sieden. Man entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer und rührt den Rückstand 1 h mit 100 mL einer 5 %igen wässrigen Ammoniaklösung. Das Gemisch wird 3 mal mit TBME extrahiert und die vereinigten organischen Phasen erst mit 2 M Salzsäure und dann mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Es wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Produkt **123** als blass-gelbes Öl, welches nach kurzer Zeit zu einem farblosen Feststoff erstarrt.

**Ausbeute:** 22.1 g, 113 mmol, 87 %.

**Schmelzpunkt:** 43 – 44 °C (Lit. 42 °C).



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.81 (s, 6H, H-7), 3.89 (s, 3H, H-6), 6.63 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-6), 7.17 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, H-4).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.2 (CH<sub>3</sub>-1), 55.5 (CH<sub>3</sub>-7), 105.7 (CH-6), 107.0 (CH-4), 131.9 (C-3), 160.5 (C-5), 166.8 (C-2).

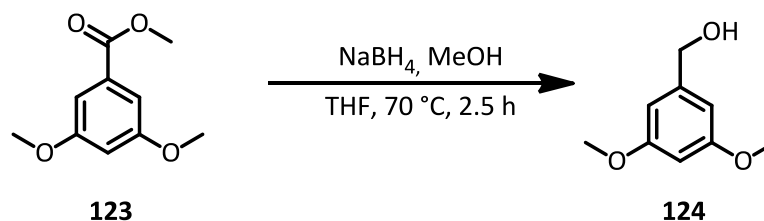
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3017(s), 2959(s), 2839(m), 1716(vs), 1597(vs), 1457(s), 1426(s), 1351(s), 1299(s), 1244(vs), 1209(s), 1159(s), 1102(s), 1066(s), 1053(s), 987(m), 931(m), 887(m), 874(m), 846(s), 763(vs), 675(s) cm<sup>-1</sup>.

**GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 107(21, PhOMe<sup>+</sup>), 138(47, [M-CO<sub>2</sub>Me]<sup>+</sup>), 165(77, [M-OMe]<sup>+</sup>), 196(100, [M]<sup>+</sup>).

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.<sup>[167]</sup>

Die analytischen Daten stimmen mit denen in der SDBS Datenbank<sup>[151]</sup> (CAS-Nr. 2150-37-0) überein.

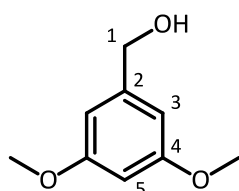
### 6.7.2 Reduktion von Ester **123** zu 3,5-Dimethoxybenzylalkohol (**124**)



Zu einer Lösung von Ester **123** (21.7 g, 110 mmol) in 200 mL abs. THF gibt man NaBH<sub>4</sub> (23.0 g, 608 mmol, 5.5 eq) und erhitzt die Reaktionsmischung auf 70 °C. Über 1.5 h tropft man langsam 100 mL abs. MeOH (Stürmische Gasentwicklung !) und erhitzt nach vollständiger Zugabe noch 1 h unter Rückfluss zum Sieden. Man entfernt die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und nimmt den Rückstand in Diethylether und Wasser auf. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten Etherphasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknet mit MgSO<sub>4</sub>, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhält das Produkt **124** als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 17.3 g, 103 mmol, 93 %.

**Schmelzpunkt:** 46-47 °C (43 – 46 °C).



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.76 (s, 6H, OMe), 4.57 (s, 2H, H-1), 6.35 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-5), 6.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 65.0 (CH<sub>2</sub>-1), 99.4 (CH-5), 104.4 (CH-3), 143.4 (C-2), 160.8 (C-4).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3384(br), 3000(m), 2939(s), 2839(s), 1599(vs), 1464(vs), 1430(s), 1346(s), 1321(s), 1297(s), 1205(vs), 1156(vs), 1061(s), 1039(s), 918(m), 833(s), 704(m), 690(m), 660(m) cm<sup>-1</sup>.

**GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 139(55), 168(100, [M]<sup>+</sup>).

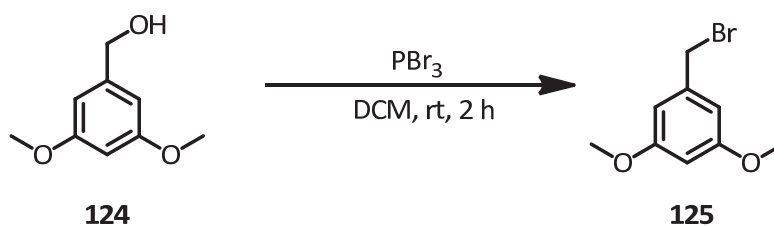
**CHN-Analyse:**

	Ber. (C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> )	Gef.
C (%)	64.27	64.00
H (%)	7.19	7.21

Die Synthese erfolgte Analog zu der von ZANKA<sup>[168]</sup> beschriebenen Methode.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[169]</sup>

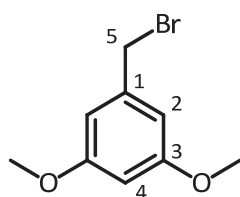
### 6.7.3 Darstellung von 3,5-Dimethoxybenzylbromid (**125**)



Man löst Benzylalkohol **124** (16.7 g, 99.3 mmol) in 200 mL trockenem Dichlormethan und gibt unter Eiskühlung eine Lösung von Phosphortribromid (16.1 g, 59.6 mmol, 5.7 mL, 0.6 eq) in trockenem Dichlormethan (10 mL) zu. Man entfernt das Kühlbad und lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren, wobei sich ein viskoser Bodensatz bildet. Man gibt nun 100 mL Eiswasser zu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt **125** als farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 21.3 g, 92 mmol, 92 %.

**Schmelzpunkt:** 68 – 69 °C.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.79 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.42 (s, 2H, H-5), 6.40 (t, *J* = 2.2, 1H, H-4), 6.55 (d, *J* = 2.2, 2H, H-2).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 33.6 (CH<sub>2</sub>-5), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 100.5 (CH-4), 106.9 (CH-2), 139.7 (C-1), 160.8 (C-3).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2936(w), 2837(w), 1615(s), 1597(vs), 1474(m), 1458(m), 1432(m), 1328(vs), 1207(vs), 1155(s), 1070(vs), 941(m), 865(w), 853(w), 823(m), 698(m) cm<sup>-1</sup>.

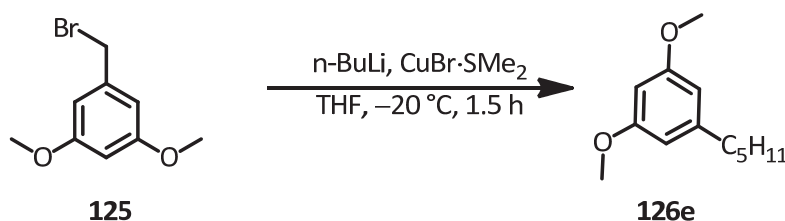
**GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 139(55), 168(100, [M]<sup>+</sup>).

**CHN-Analyse:**

	Ber. (C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> BrO <sub>2</sub> )	Gef.
C (%)	46.78	46.54
H (%)	4.80	4.79

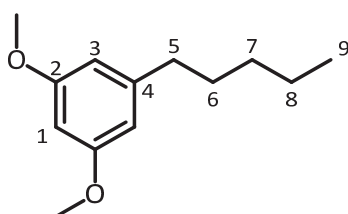
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[170]</sup>

#### 6.7.4 Darstellung von 1,3-Dimethoxy-5-pentylbenzol (126e)



Man suspendiert  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  (1.07 g, 5.2 mmol, 2 eq) in 15 mL abs. THF und kühlt auf  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . Zu der Suspension tropft man *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan, 6.5 mL, 4 eq) und lässt 15 min rühren. Zur erhaltenen Cuprat-Lösung gibt man eine Lösung des Benzylbromids **125** (0.60 g, 2.6 mmol) in 5 mL abs. THF und lässt weitere 1.5 h bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  rühren. Es werden nun 15 mL gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben und die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur gebracht. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit TBME. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit konz.  $\text{NH}_3$ -Lösung und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Man trocknet mit  $\text{MgSO}_4$ , entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und isoliert das Produkt mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Pentan : TBME = 10 : 1 (v/v)). Man erhält das Produkt **126e** als farbloses Öl.

**Ausbeute:** 0.54 g, 1.6 mmol, 61 %.



**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H-9), 1.29 – 1.36 (m, 4H, H-7 + H-8), 1.55 – 1.65 (m, 2H, H-6), 2.54 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, H-5), 3.78 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.29 (s, 1H, H-1), 6.34 (s, 2H, H-3).

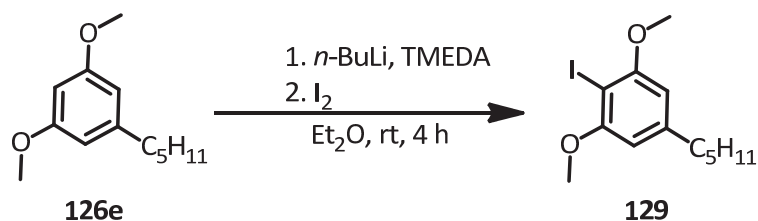
**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.0 ( $\text{CH}_3$ -9), 22.5 ( $\text{CH}_2$ -8), 30.9 und 31.5 ( $\text{CH}_2$ -6 +  $\text{CH}_2$ -7), 36.3 ( $\text{CH}_2$ -5), 55.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 97.5 ( $\text{CH}$ -1), 106.4 ( $\text{CH}$ -3), 145.4 (C-4), 160.6 (C-2).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2955 (m), 2931(s), 2857(m), 1596(vs), 1463(s), 1428(m), 1205(s), 1150(vs), 1060(m), 828 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 151(100), 208(20,  $[\text{M}]^+$ ).

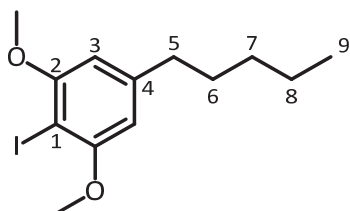
**HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ : 208.1463; gefunden: 208.1470.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[171]</sup>

6.7.5 Darstellung von 2-Iod-1,3-dimethoxy-5-pentylbenzol (**129**)

Resorcinderivat **126e** (3.22 g, 15.5 mmol) und TMEDA (2.70 g, 23.2 mmol, 3.5 mL, 1.5 eq) werden in 5 mL abs. Diethylether vorgelegt und *n*-Butyllithium (13.5 mL, 1.6 M Lösung in Hexan) zugetropft. Man lässt 1.5 h bei Raumtemperatur rühren, kühlt dann auf 0 °C ab und gibt langsam eine Lösung von Iod (5.69 g, 22.4 mmol, 1.45 eq) in 3 mL abs. Diethylether zu. Das Kühlbad wird entfernt und es wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert dann durch Zugabe von 5 mL 2 M Salzsäure und 10 mL Wasser und extrahiert 3 mal mit TBME. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aryliodid **129** wird nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 10 : 1 (v/v)) als leicht gelbliches Öl erhalten.

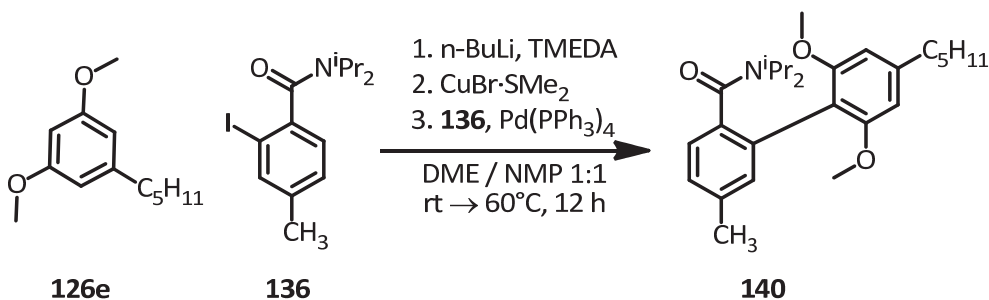
**Ausbeute:** 4.02 g, 12.0 mmol, 78 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, H-9), 1.29 – 1.39 (m, 4H, H-7 + H-8), 1.57 – 1.66 (m, 2H, H-6), 2.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-5), 3.87 (s, 6H, OMe), 6.34 (s, 2H, H-3).

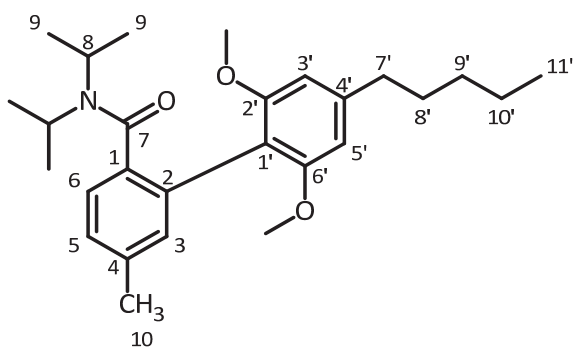
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 31.1 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 56.5 (OMe), 104.5 (CH-3, C-1), 145.5 (C-4), 159.2 (C-2).

**GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 77(22, [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>), 91(24, [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>), 151(33, [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 278(94, [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>), 334(100, [M]<sup>+</sup>).

6.7.6 Ullmann-Ziegler-Kreuzkupplung von **126e** mit Amid **136**

In einem Druckschlenkrohr werden Resorcinderivat **126e** (996 mg, 4.78 mmol, 2 eq) und TMEDA (555 mg, 4.78 mmol, 0.76 mL, 2 eq) in 10 mL trockenem 1,2-Dimethoxyethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Man gibt *n*-Butyllithium zu (1.6 M Lösung in Hexan, 3.6 mL, 2.4 eq) und lässt 1.5 h rühren. Zur erhaltenen gelben Aryllithium-Lösung gibt man CuBr·SMe<sub>2</sub> (639 mg, 3.11 mmol, 1.3 eq), entfernt das Kühlbad und lässt 30 min rühren. Zur hellbraunen Arylkupfer-Suspension gibt man nun Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (138 mg, 7.5 mol-%) gefolgt von Aryliodid **136** (825 mg, 2.39 mmol) gelöst in 10 mL trockenem NMP und erhitzt 12 h im verschlossenen Schlenkrohr auf 60°C. Zur Aufarbeitung wird 20 mL gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit TBME extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit konz. NH<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknet mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Produkt (**140**) wird nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3 : 1 → 1 : 1 (v/v)) als weisser Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 761 mg, 1.79 mmol, 75 %.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, H-9a), 0.87 – 0.94 (m, 6H, H-9a + H-11'), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9b), 1.29 – 1.37 (m, 4H, H-9' + H-10'), 1.46 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H-9b), 1.58 – 1.68 (m, 2H, H-8'), 2.36 (s, 3H, H-10), 2.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-7'), 3.14 – 3.24 (m, 1H, H-8b), 3.70 (m, 7H, OCH<sub>3</sub> + H-8a), 6.36 – 6.41 (m, 2H, H-3' + H-5'), 7.04 (s, 1H, H-3), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-5), 7.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0 (CH<sub>3</sub>-9a), 20.0 (CH<sub>3</sub>-9b), 20.1 (CH<sub>3</sub>-9a), 20.6 (CH<sub>3</sub>-9b), 21.3 (CH<sub>3</sub>-10), 22.5 (CH<sub>2</sub>-10'), 31.2 (CH<sub>2</sub>-8'),

31.3 (CH<sub>2</sub>-9'), 36.6 (CH<sub>2</sub>-7'), 45.0 (CH-8b),  
50.0 (CH-8a), 55.4 und 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 103.2 und  
104.0 (CH-3' + CH-5'), 114.6 (C-1'), 126.5 (CH-11),  
128.0 (CH-10), 130.9 (C-1), 132.3 (CH-3),  
136.8 (C-4), 137.0 (C-2), 144.3(C-4'), 157.0 und  
158.3 (C-2' und C-6'), 170.0 (C-7).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2959(s), 2930(s), 2858(m), 1633(vs), 1610 (m), 1576(m), 1456(s), 1436(m), 1415(m),  
1373(m), 1335(s), 1234(s), 1215(w), 1128(vs), 1040(w), 1030(w), 814(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):**  $m/z$  (%) = 426.3(100, [M+H]<sup>+</sup>), 448.3(75, [M+Na]<sup>+</sup>), 873.6(75, [2M+Na]<sup>+</sup>).

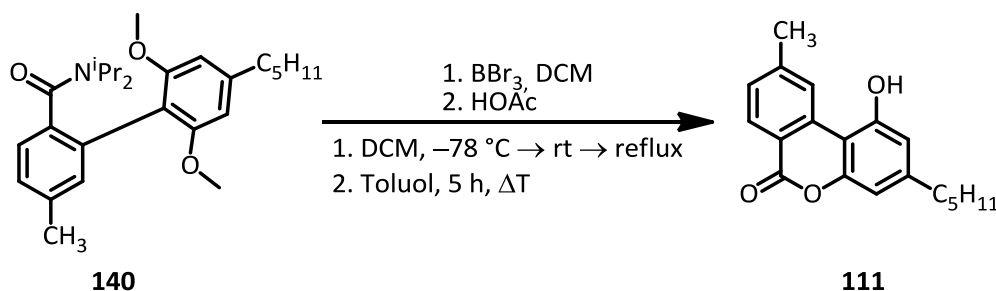
**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>3</sub>: 426.3008; gefunden: 426.3011.

<b>CHN-Analyse:</b>	Ber. (C <sub>27</sub> H <sub>39</sub> NO <sub>3</sub> )	Gef.
C (%)	76.20	76.11
H (%)	9.24	9.10
N (%)	3.29	3.12

Die Signalzuordnungen im NMR wurden mittels COSY, HSQC- und HMBC-Messungen vorgenommen.



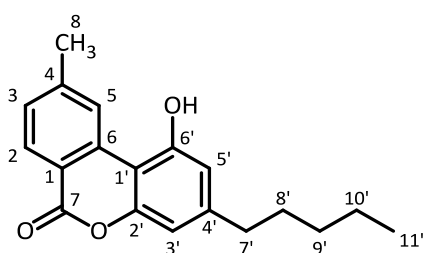
### 6.7.7 Darstellung von 1-Hydroxy-9-methyl-3-pentyl-6H-benzo[*c*]chromen-6-on (**111**)



Man löst Biphenyl **140** (100 mg, 0.24 mmol) in 7 mL trockenem Dichlormethan kühlt auf  $-78^\circ\text{C}$  und tropft langsam das Bortribromid (1 M Lösung in Hexan, 0.94 mL, 4 eq) zu. Nach 2 Stunden wird das Kühlbad entfernt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Man erhitzt abschließend noch 2 h unter Rückfluss zum Sieden, kühlt auf  $0^\circ\text{C}$  und zersetzt das überschüssige Reagenz durch Zugabe von 5 mL abs. Methanol. Nach 2 h wird 5 mL 2 M Salzsäure zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 10 mL Eisessig/Toluol (1 : 1 (v/v)) aufgenommen und 5 h unter Rückfluss auf  $120^\circ\text{C}$  erhitzt. Man gibt 15 mL Wasser zu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase dreimal mit TBME. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung entsäuert und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer liefert Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Pentan : TBME = 3 : 1 (v/v)) das Produkt **111** als weisser Feststoff.

**Ausbeute:** 35 mg, 0.12 mmol, 50 %.

**Schmelzpunkt:**  $185 - 188^\circ\text{C}$ .



**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 0.88$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, H-11'), 1.29 – 1.38 (m, 4H, H-9' + H-10'), 1.59 – 1.70 (m, 2H, H-8'), 2.50 (s, 3H, H-8), 2.60 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H-7'), 6.72 (s, 1H, H-5'), 6.78 (s, 1H, H-3'), 7.38 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-3), 8.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H-2), 8.96 (s, 1H, H-5), 9.80 (s, 1H, OH).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta = 15.3$  ( $\text{CH}_3$ -11'), 23.5 ( $\text{CH}_3$ -8), 24.1 ( $\text{CH}_2$ -10'), 32.2 ( $\text{CH}_2$ -8'), 33.1 ( $\text{CH}_2$ -9'), 37.0 ( $\text{CH}_2$ -7'), 106.3 (C-1'), 110.2 (CH-5'), 113.8 (CH-3'), 119.9 (C-1), 129.1 (CH-5), 130.3 (CH-3), 131.4 (CH-2), 136.9 (C-6), 147.3 (C-4), 147.5 (C-4'), 154.8 (C-2'), 158.0 (C-6'), 162.4 (C-7).

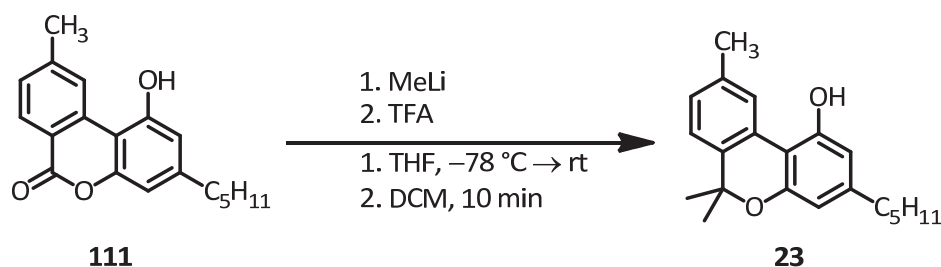
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3289(br), 2957(m), 2928(m), 2855(m), 1697(vs), 1625(s), 1611(s), 1588(m), 1518(w), 1488(m), 1433(m), 1401(m), 1378(m), 1326(m), 1287(s), 1266(m), 1155(m), 1136(m), 1109(s), 1058(m), 1025(m), 902(w), 835(m), 782(m), 742(s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (ESI+):**  $m/z$  (%) = 319.1 (100,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ), 356.4 (75,  $[\text{M}+\text{HOAc}]^+$ ), 615.3 (25,  $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NaO}_3$ : 319.1310; gefunden: 319.1298.

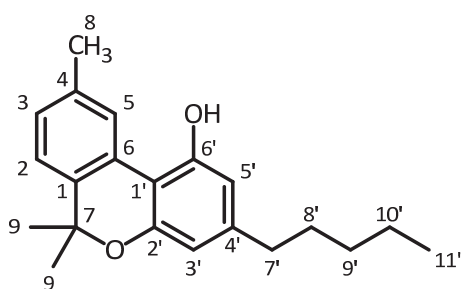
<b>CHN-Analyse:</b>	Ber. ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$ )	Gef.
C (%)	77.00	76.78
H (%)	6.80	6.77

Die Signalzuordnungen im NMR wurden mittels COSY, HSQC- und HMBC-Messungen vorgenommen.

6.7.8 Darstellung von Cannabinol (**23**)

Man löst das Lacton **111** (35 mg, 0.12 mmol) in 3 mL abs. THF, kühlt auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  und gibt tropfenweise Methyllithium (1.6 M Lösung in Diethylether, 0.81 mL, 11 eq) zu. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gebracht und 30 min gerührt, das Kühlbad entfernt und noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt wieder auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  und hydrolysiert durch Zugabe von 10 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige dreimal mit TBME. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man nimmt den Rückstand in 10 mL Dichlormethan auf und gibt 2 Tropfen Trifluoressigsäure hinzu. Es wird gerührt bis nach Reaktionskontrolle mittels DC ( $R_f$  (**23**, Pentan : TBME = 10 : 1 (v/v)) = 0.4) die Umsetzung vollständig ist und gibt dann 10 mL Wasser, sowie 20 mL TBME zu. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige dreimal mit TBME. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält nach Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Pentan : TBME = 10 : 1 (v/v)) Cannabinol (**23**) als wachsartigen farblosen Feststoff.

**Ausbeute:** 31 mg, 0.10 mmol, 85 %,



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.89 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, H-11'), 1.27 – 1.34 (m, 4H, H-9' + H-10'), 1.54 – 1.64 (m, 8H, H-9 + H-8'), 2.38 (s, 3H, H-8), 2.49 (t,  $J$  = 7.8 Hz, H-7'), 5.43 (br s, 1H, OH), 6.28 (s, 1H, H-5'), 6.43 (s, 1H, H-3'), 7.04 – 7.17 (m, 2H, H-2 + H-3), 8.18 (s, 1H, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1 ( $\text{CH}_3$ -11'), 21.5 ( $\text{CH}_3$ -8), 22.5 ( $\text{CH}_2$ -10'), 27.1 ( $\text{CH}_3$ -9), 30.4 ( $\text{CH}_2$ -8'), 31.4 ( $\text{CH}_2$ -9'), 35.6 ( $\text{CH}_2$ -7'), 77.4 (C-7), 108.8 (C-6), 109.8 (CH-5'), 110.7 (CH-3'), 122.6 (CH-2), 126.4 (CH-5), 127.5 (CH-3), 136.8 (C-1 + C-4), 144.5 (C-4'), 153.1 (C-2'), 154.6 (C-6').

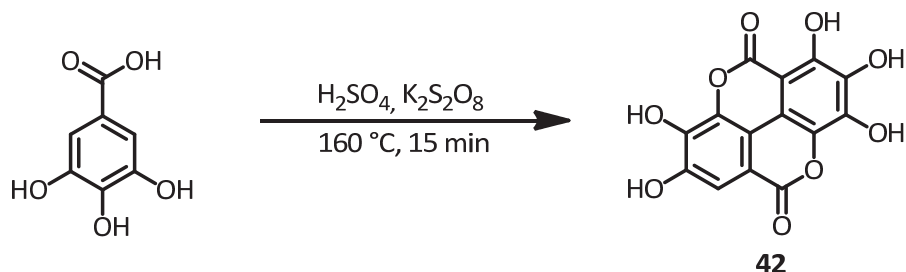
**MS (ESI+):**  $m/z$  (%) = 311.1995(100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2$ : 311.2011; gefunden: 311.1995.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[133,172]</sup>

## 6.8 Synthese von Ellag- und Flavellagsäurederivaten

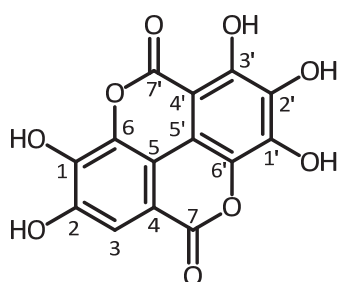
### 6.8.1 Darstellung von Flavellagsäure (42)



Zu einer Suspension von 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure (20 g, 118 mmol) in Wasser (80 mL) gibt man langsam konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (160 mL), so dass die Temperatur unter  $60^\circ\text{C}$  bleibt. Man gibt nun Kaliumperoxodisulfat (40 g, 148 mmol, 1.3 eq) zu und lässt 10 min rühren. Der Reaktionskolben wird in ein auf  $160\text{ }^\circ\text{C}$  vorgeheiztes Ölbad eingebracht und die Reaktionsmischung 30 min gerührt. Man lässt abkühlen und gießt die viskose, dunkelbraune Lösung auf 2 L Eis und lässt über Nacht stehen. Das Rohprodukt wird abfiltriert und solange mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat annähernd neutral ist. Man kristallisiert aus Pyridin um und erhitzt den erhaltenen Feststoff unter Vakuum auf  $160\text{ }^\circ\text{C}$  um enthaltene Pyridiniumsalze zu zersetzen. Flavellagsäure wird als grau-grüner schwerlöslicher Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 6.3 g, 113 mmol, 34 %.

**Schmelzpunkt:**  $>300\text{ }^\circ\text{C}$ .



**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.46$  (s, 1H, H-3), 10.08 (br m, 2H, OH), 10.82 (br m, 3H, OH).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 93.5, 108.2, 109.0, 110.2, 112.6, 130.4, 134.7, 135.8, 139.5, 141.7, 146.4, 148.2, 159.2, 162.4$ .

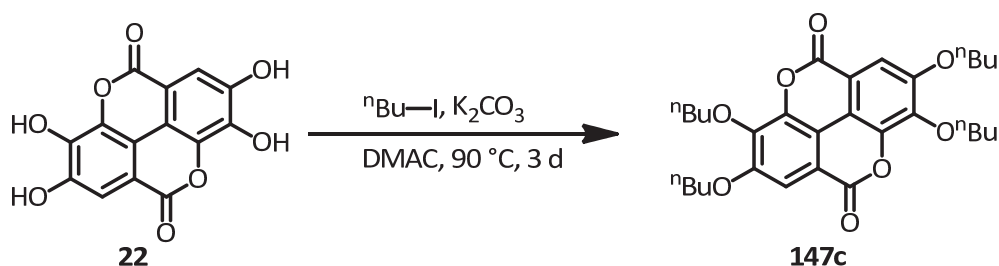
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3452(\text{vs}), 3191(\text{br}), 1711(\text{s}), 1679(\text{m}), 1644(\text{m}), 1611(\text{s}), 1592(\text{s}), 1502(\text{m}), 1462(\text{m}), 1392(\text{s}), 1319(\text{vs}), 1280(\text{s}), 1168(\text{w}), 1091(\text{m}), 1035(\text{s}), 884(\text{w}), 826(\text{w}), 769(\text{m})\text{ cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 44(100,  $[\text{CO}_2]^+$ ), 318(40,  $[\text{M}^+]$ ).

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.<sup>[173]</sup>

## 6.8.2 Darstellung von alkylierten Derivaten

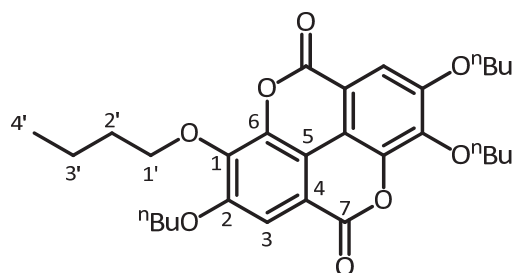
### 6.8.2.1 Darstellung von Ellagsäuretetrabutylether (147c)



Man suspendiert Ellagsäure (300 mg, 0.99 mmol) und Kaliumcarbonat (1.5 g, 11 mmol) in 18 mL DMAC, gibt 1-Iodbutan (2.91 g, 15 mmol, 1.81 mL, 15.1 eq) und erhitzt 3 d unter Rückfluss auf 90 °C. Man lässt abkühlen, verdünnt mit 15 mL Chloroform und entfernt überschüssiges Kaliumcarbonat durch Filtration. Man engt das Filtrat bis zur Trockne ein, löst den Rückstand unter Erhitzen in Chloroform und filtriert heiß über eine dünne Schicht Kieselgel. Man engt das Filtrat fast bis zur Trockne ein, fällt das Produkt durch Zugabe von Pentan aus und gewinnt das ausgefällte Produkt durch Filtration über einen Glasfiltertiegel. Man erhält das Produkt (**147c**) als hellgelben Feststoff.

**Ausbeute:** 299 mg, 0.57 mmol, 57 %

**Schmelzpunkt:** 164 – 165 °C



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>), 1.49 – 1.62 (m, 8H, OBU), 1.78 – 1.91 (m, 8H, OBU), 4.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, OBU), 4.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H, OBU), 7.64 (s, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.7 (CH<sub>3</sub>-4'), 13.8 (CH<sub>3</sub>-4'), 18.9 (CH<sub>2</sub>-3'), 19.2 (CH<sub>2</sub>-3'), 31.0 (CH<sub>2</sub>-2'), 32.2 (CH<sub>2</sub>-2'), 69.4 (CH<sub>2</sub>-1'), 74.3 (CH<sub>2</sub>-1'), 108.6 (CH-3), 112.3 (C-5), 113.2 (C-4), 141.4 (C-6), 141.6 (C-1), 154.3 (C-2), 159.2 (C-7).

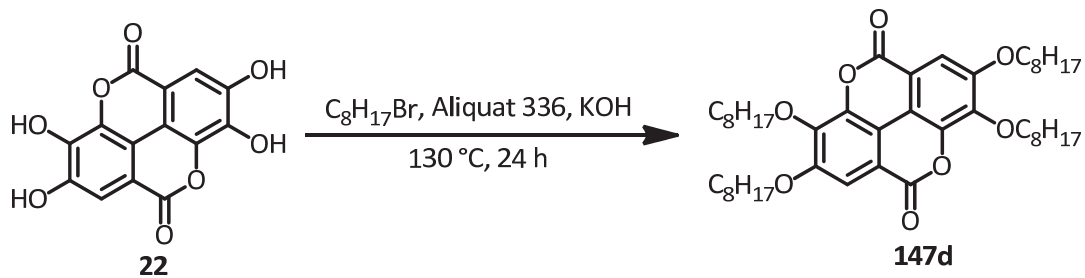
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2959(s), 2933(m), 2872(m), 1733(vs), 1608(s), 1490(s), 1466(m), 1416(m), 1393(m), 1361(s), 1321(m), 1241(m), 1187(m), 1110(s), 1095(vs), 1061(m), 943(m), 915(m), 861(m), 760(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 549(100, [M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>8</sub>: 549.2464; gefunden: 549.2449.

Die Darstellung erfolgte Analog zu der von ZIMMERMANN<sup>[173]</sup> beschriebenen Methode.

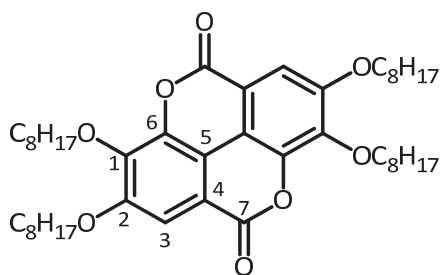
### 6.8.2.2 Darstellung von Ellagsäuretetraoctylether (EO)



Ellagsäure (302 mg, 1.00 mmol) wird in 8 mL 1-Bromooctan unter Zugabe von 4 Tropfen Aliquat 336 suspendiert. Man erhitzt 30 min auf 60 °C und gibt dann 310 mg fein gepulvertes KOH (5.5 mmol, 5.5 eq) zu. Es wird 4 h unter Rückfluss auf 130 °C erhitzt, und die Reaktionsmischung nach Abkühlen mit 120 mL Dichlormethan verdünnt. Man filtriert und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 2 : 3 (v/v)) liefert einen braunen wachsartigen Feststoff, der in Pentan aufgenommen wird und über Nacht bei –18 °C zur Kristallisation gebracht wird. Man gewinnt das Produkt (**147d**), welches als weißer Feststoff erhalten wird, durch Filtration über einen Glasfiltertiegel.

**Ausbeute:** 200 mg, 0.26 mmol, 26 %.

**Schmelzpunkt:** 132 – 134 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 – 0.94 (m, 12H, CH<sub>3</sub>), 1.26 – 1.40 (m, 32H, CH<sub>2</sub>), 1.48 – 1.57 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1.80 – 1.94 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 4.14 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 4H, OCH<sub>2</sub>), 7.67 (s, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.1, 22.7, 25.8, 26.0, 29.1, 29.2, 29.3 (2 Signale), 29.4, 30.2, 31.8 (2 Signale), 69.8 (OCH<sub>2</sub>), 74.7(OCH<sub>2</sub>), 108.7 (CH-3), 112.3 (C-5), 113.3 (C-3), 141.5 (C-6), 141.7 (C-1), 154.3 (C-2), 159.3 (C-7).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2954(s), 2926(s), 2850(s), 1743(vs), 1608(s), 1491(m), 1468(s), 1413(m), 1361(s), 1321(m), 1254(m), 1181(m), 1096(vs), 974(m), 947(w), 914(m), 757(m) cm<sup>-1</sup>.

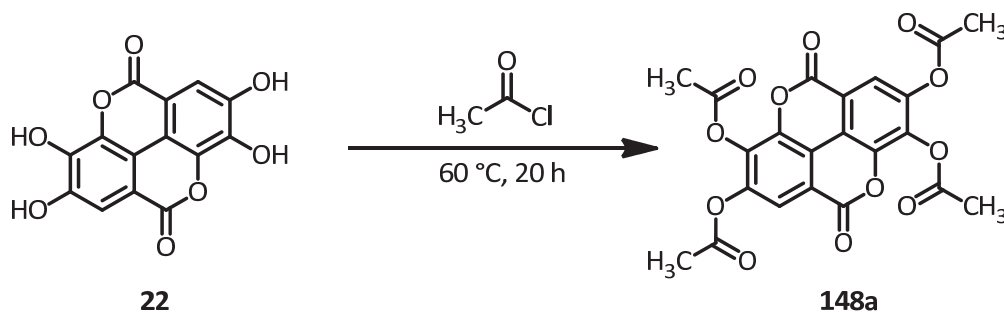
**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 773(100, [M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>46</sub>H<sub>70</sub>NaO<sub>8</sub>: 773.4968; gefunden: 773.4947.

Die Darstellung erfolgte Analog zu der von ZIMMERMANN<sup>[173]</sup> beschriebenen Methode.

### 6.8.3 Darstellung von acylierten Derivaten

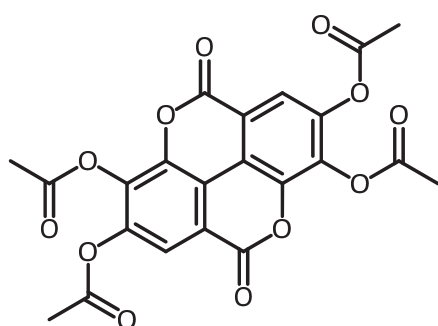
#### 6.8.3.1 Darstellung von Ellagsäuretetraacetat (148a)



Man suspendiert Ellagsäure (1.00 g, 3 mmol) in 15 mL Acetylchlorid und erhitzt 20 h unter Rückfluss zum Sieden. Man destilliert überschüssiges Säurechlorid ab und kristallisiert aus THF um. Das Produkt (**148a**) wird als schwerlöslicher beiger Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 336 mg, 0.71 mmol, 24 %.

**Schmelzpunkt:** >300 °C.



**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3383(br), 3077(w), 1748(vs), 1722(s), 1613(s), 1493(m), 1479(m), 1423(s), 1370(s), 1346(s), 1288(m), 1191(vs), 1093(s), 1058(s), 1046(s), 1007(m), 924(m), 915(m), 877(m), 816(w), 783(w), 760(m)  $\text{cm}^{-1}$ .

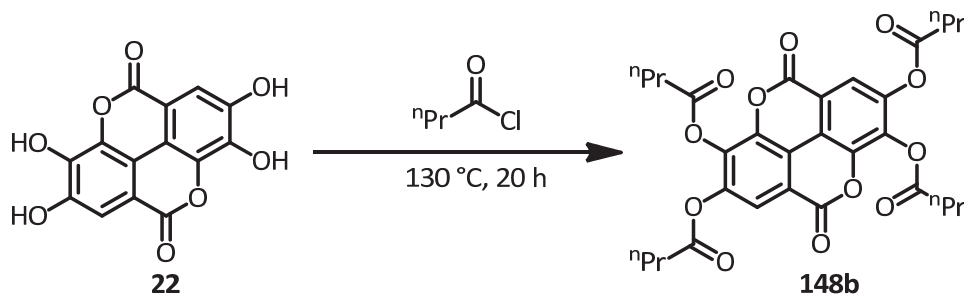
**MS (ESI-):**  $m/z$  (%) = 385(50, [Ellagsäuretriacetat-OAc<sup>-</sup>]), 427(100, [M-OAc<sup>-</sup>]).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{O}_{11}$ : 427.0301; gefunden: 427.0302.

Die Darstellung erfolgte Analog zu der von ZIMMERMANN<sup>[173]</sup> beschriebenen Methode.

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[174]</sup>

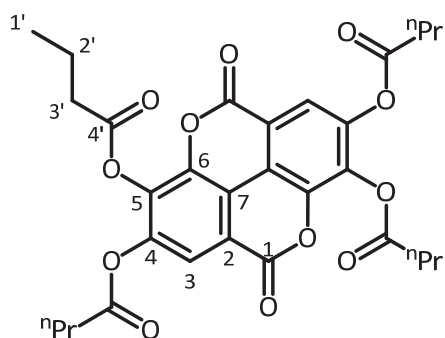
### 6.8.3.2 Darstellung von Ellagsäuretetrabutyrat (**148b**)



Ellagsäure (500 mg, 1.65 mmol) wird in 10 mL Butyrylchlorid suspendiert und 20 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man destilliert überschüssiges Säurechlorid ab, löst den Rückstand unter Erhitzen in Chloroform und filtriert heiß über eine dünne Schicht Kieselgel. Man engt das Filtrat auf die Hälfte ein, lässt abkühlen und gewinnt das ausgefallene Produkt durch Filtration über einen Glasfaltertiegel. Das Produkt (**148b**) wird als hellgelber Feststoff erhalten.

**Ausbeute:** 302 mg, 0.47 mmol, 29 %.

**Schmelzpunkt:** 253 – 255 °C (Zersetzung).



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.08 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H, H-1'a), 1.11 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H, H-1'b), 1.81 (dt,  $J$  = 7.4 Hz, 7.3 Hz, 4H, H-2'a), 1.86 (dt,  $J$  = 7.4 Hz, 7.3 Hz, 4H, H-2'b), 2.61 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 4H, H-3'a), 2.70 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 4H, H-3'b), 8.04 (s, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 13.6 (2 x CH<sub>3</sub>-1'), 18.3, 18.4 (CH<sub>2</sub>-2'), 35.5, 35.7 (CH<sub>2</sub>-3'), 116.0 (C-2), 116.2 (C-7), 120.7 (CH-3), 135.7 (C-5), 142.5 (C-6), 145.7 (C-4), 156.9 (C-1), 169.1 (COPr), 170.3 (COPr).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2969 (m), 2939(w), 2879(w), 1781(s), 1755(vs), 1619(m), 1471(w), 1414(m), 1347(m), 1320(w), 1226(w), 1162(m), 1136(m), 1092(s), 924(w), 909(w) cm<sup>-1</sup>.

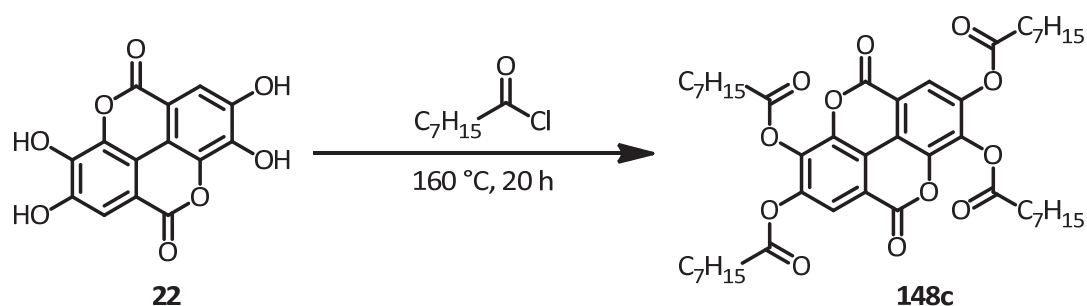
**MS (ESI+):**  $m/z$  (%) = 605(80, [M+Na]<sup>+</sup>), 673(100, [M+2Na+Formiat]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>12</sub>: 605.1635; gefunden: 605.1620.

Die Darstellung erfolgte Analog zu der von ZIMMERMANN<sup>[173]</sup> beschriebenen Methode.



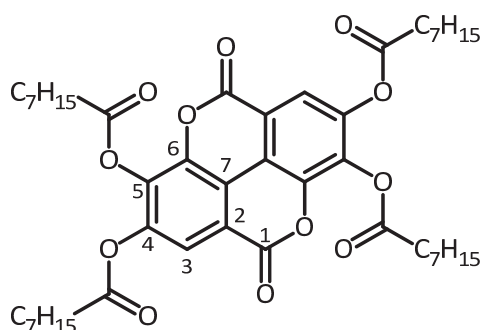
### 6.8.3.3 Darstellung von Ellagsäuretetraoctanoat (148c)



Ellagsäure (350 mg, 1.16 mmol) wird in 10 mL Octanoylchlorid suspendiert und 20 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man lässt abkühlen und nimmt die erhaltene wachsartige Masse in Chloroform auf und wäscht mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ . Es wird mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird erneut unter Erhitzen in Chloroform gelöst, heiß über eine Schicht Kieselgel filtriert und das Lösemittel anschließend entfernt. Man erhält das **148c** als hellgrauen Feststoff.

**Ausbeute:** 302 mg, 0.29 mmol, 26 %.

**Schmelzpunkt:** 193 – 195 °C (Zersetzung).



**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.91 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 12H,  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{CH}_3$ ), 1.28 – 1.52 (m, 32H, OctanoylH), 1.71 – 1.88 (m, 8H, OctanoylH), 2.62 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{13}$ ), 2.71 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_{13}$ ), 8.04 (s, 2H, H-3).

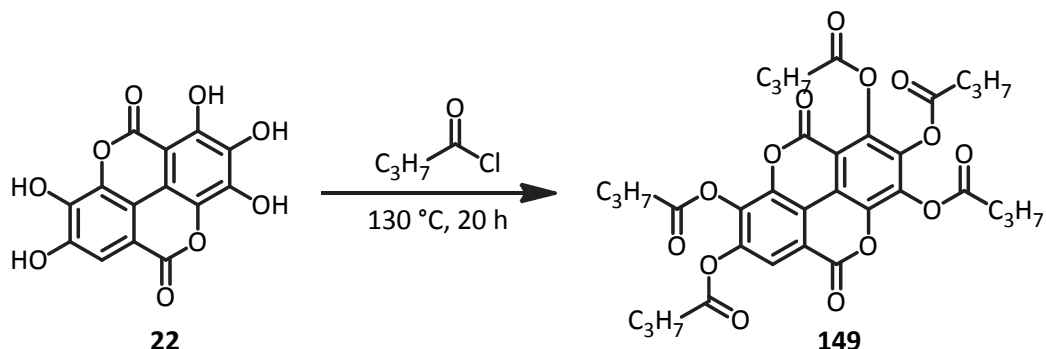
**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.1, 22.6, 24.8, 28.9, 29.0, 29.1, 31.6, 33.7, 34.0, 116.0 (C-2), 116.2 (C-7), 120.7 (CH-2), 135.7 (C-5), 142.5 (C-6), 145.7 (C-4), 156.9 (C-1), 169.3 ( $\text{COC}_7\text{H}_{15}$ ), 170.4 ( $\text{COC}_7\text{H}_{15}$ ).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2952(m), 2926(s), 2856(m), 1773(s), 1757(vs), 1620(m), 1470(w), 1415(m), 1384(w), 1350(m), 1322(m), 1281(w), 1241(w), 1223(w), 1199(w), 1173(m), 1130(m), 1090(s), 1078(s), 1060(m), 915(w), 902(w), 762 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 57(27,  $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$ ), 127(33,  $[\text{Octanoyl}]^+$ ), 302(100,  $[\text{Ellagsäure}]^+$ ), 428(61,  $[\text{M}-3 \text{ Octanoyl}]^+$ ), 554(15,  $[\text{M}-2 \text{ Octanoyl}]^+$ ), 690(2,  $[\text{M}-\text{Octanoyl}]^+$ ), 806(0.1,  $[\text{M}]^+$ ).

Die Darstellung erfolgte Analog zu der von ZIMMERMANN<sup>[173]</sup>beschriebenen Methode.

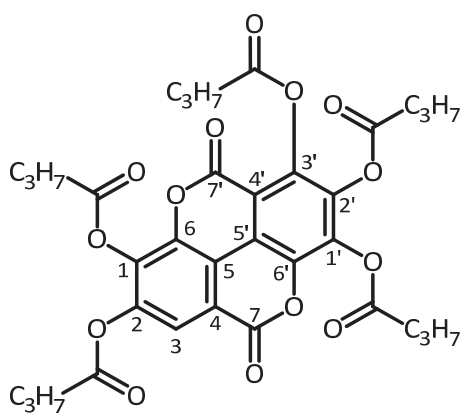
### 6.8.3.4 Darstellung von Flavellagsäurepentabutyrat (**149**)



Flavellagsäure (320 mg, 1.05 mmol) wird in 15 mL Butyrylchlorid suspendiert und 20 h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man lässt abkühlen, filtriert das ausgefallene Rohprodukt ab und wäscht mit Pentan. Der erhaltene braunen Feststoff wird unter Erhitzen in Chloroform gelöst und heiß über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhält das Produkt (**149**) als hellgelben Feststoff.

**Ausbeute:** 411 mg, 0.70 mmol, 67 %.

**Schmelzpunkt:** 213 – 214 °C (Zersetzung).



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.02 – 1.14 (m, 15H, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>), 1.75 – 1.92 (m, 10H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.55 – 2.74 (m, 10H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.05 (s, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.6 (4 x CH<sub>3</sub>), 13.7(CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>), 18.3 (CH<sub>2</sub>), 18.4 (3 x CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 35.5 (2 x CH<sub>2</sub>), 35.7 (CH<sub>2</sub>), 109.5 (CH-3), 115.6, 115.8 (C-4, C-4'), 116.4, 120.6, 135.4, 137.2, 139.2, 139.8, 142.2, 142.4, 145.8, 154.1 (C-7), 156.6 (C-7'), 168.6, 169.0, 169.3, 170.1 (CO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 170.3 (CO<sub>2</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3090(w), 2969(m), 2938(m), 2879(m), 1791(s), 1762(vs), 1614(m), 1458(m), 1425(m), 1381(w), 1349(m), 1308(w), 1237(w), 1134(s), 1095(s), 1069(vs), 1021(m), 914(m), 891(w), 865(w), 798(w), 764(w) cm<sup>-1</sup>.

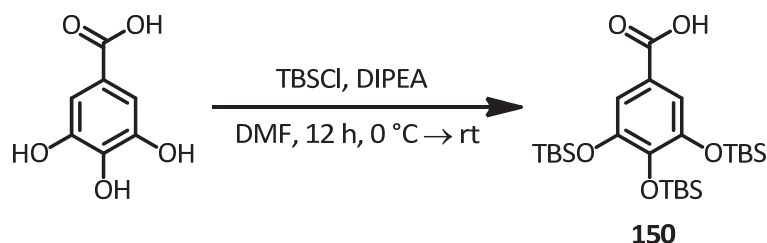
**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 43(27, [C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>), 71(45, [C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O]<sup>+</sup>), 318 (100, [FEA]<sup>+</sup>), 388(93, [M-4(C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O)]<sup>+</sup>), 458(95, [M-3(C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O)]<sup>+</sup>), 528(41, (M-2(C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>O)]<sup>+</sup>), 668(0.25, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>: 668.2105; gefunden: 668.2078.

Die Darstellung erfolgte Analog zu der von ZIMMERMANN<sup>[173]</sup>beschriebenen Methode.

## 6.9 Synthese von Phenylgallaten und Phenylgallamiden

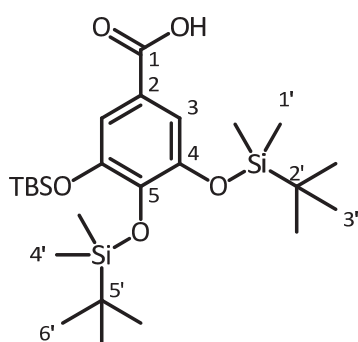
### 6.9.1 Synthese der Ausgangsverbindung 3,4,5-Tris(tert-butyldimethylsilyloxy)-benzoesäure (**150**)



Zu einer Lösung aus 3,4,5-Trihydroxybenzoesäure (5.0 g, 29 mmol) und *tert*-Butylchloridimethylsilan (18.6 g, 123 mmol, 4.2 eq) in 40 mL trockenem DMF wird unter Eiskühlung und unter einem langsamen Argonstrom *N,N*-Diisopropylethylamin (17.2 g, 22.0 mL, 133 mmol, 4.6 eq) zugetropft. Man lässt 12 Stunden bei Raumtemperatur rühren, gibt 100 mL ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zu und extrahiert 3 mal mit Hexan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wird in 80 mL eines THF/Essigsäure/Wasser-Gemischs (4 : 3 : 1 (v/v)) gelöst, 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann auf Eis gegeben. Man extrahiert 3 mal mit Hexan/Diethylether (1 : 1 (v/v)) und wäscht die vereinigten organischen Phasen 2 mal mit Wasser und 1 mal mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung, trocknet mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Man erhält das Produkt **150** als farblose, transparente Kristalle.

**Ausbeute:** 14.1 g, 27.5 mmol, 93 %.

**Schmelzpunkt:** 233 – 234 °C.



**$^1\text{H}$  NMR** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.16 (s, 6H, H-4'), 0.25 (s, 12H, H-1'), 0.96 (s, 18H, H-3'), 1.00 (s, 9H, H-6'), 7.29 (s, 2H, H-3).

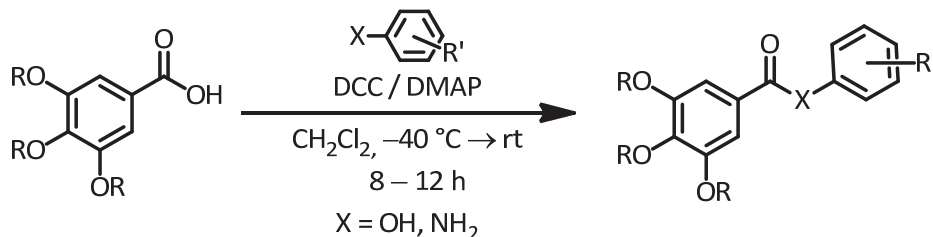
**$^{13}\text{C}$  NMR** (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -3.9 ( $\text{CH}_3$ -4'), -3.7 ( $\text{CH}_3$ -1'), 18.5 (C-5'), 18.8 (C-2'), 26.1 ( $\text{CH}_3$ -6'), 26.2 ( $\text{CH}_3$ -3'), 116.1 (CH-3), 121.0 (C-2), 144.0 (C-5), 148.5 (C-4), 171.8 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3077(m), 2952(vs), 2932(vs), 2892(s), 2860(vs), 2657(m), 2594(w), 1687(vs), 1575(s), 1493(s), 1472(s), 1464(s), 1427(vs), 1340(s), 1259(vs), 1232(s), 1211(m), 1085(s), 1005(m), 980(s), 939(s), 883(vs), 842(s), 827(s), 780(s), 739(m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 73(55,  $[\text{C}_3\text{H}_9\text{Si}]^+$ ), 323(51), 439(30,  $[\text{M}-t\text{Bu}-\text{OH}+\text{H}]^+$ ), 455(33,  $[\text{M}-t\text{Bu}]^+$ ), 569(4,  $[\text{M}]^+$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[175]</sup>

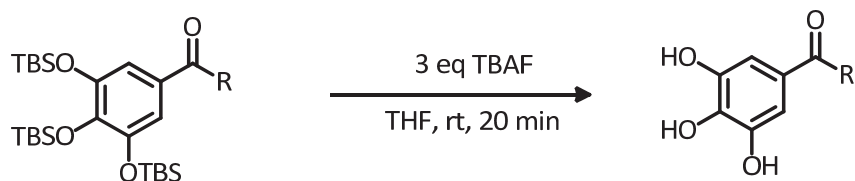
## 6.9.2 Darstellung der Benzamide und Phenylbenzoate (154, 156)



### 6.9.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift : Veresterung und Amidkupplung

Unter Schutzgas werden substituierte Benzoesäure, 4-DMAP und Phenol- bzw. Anilinderivat in trockenem Dichlormethan gelöst und auf  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Man gibt portionsweise DCC zu und lässt 4 Stunden bei einer Temperatur  $< -40\text{ }^\circ\text{C}$  rühren. Die Reaktionsmischung lässt man sodann über Nacht auf Raumtemperatur kommen und trennt das entstandene weisse Präzipitat durch Filtration über eine dünne Schicht Kieselgel ab. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt und das Produkt durch Säulenchromatographie aus dem Rückstand isoliert.

### 6.9.2.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift: Desilylierung

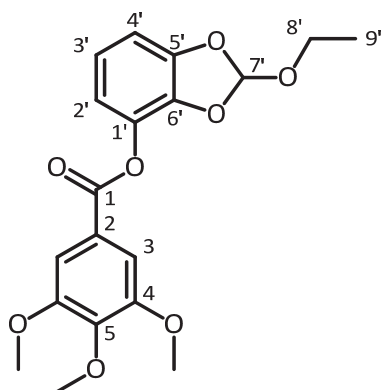


Man löst die zu desilylierende Verbindung in THF (10 mL) und gibt 3 eq TBAF (1 M Lösung in THF) zu und last 20 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Man gibt jeweils 10 mL Wasser und Ethylacetat zu und extrahiert die wässrige Phase 3 mal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatografie gewonnen.

### 6.9.2.3 Darstellung von 2-Ethoxybenzo[d][1,3]dioxol-4-yl 3,4,5-trimethoxybenzoat (154a)

Die Darstellung des Esters **154a** erfolgte gemäß AAV 6.9.2.1 unter Verwendung von 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (400 mg, 1.89 mmol), Phenolderivat **151** (375 mg, 2.06 mmol, 1.1 eq), 389 mg DCC (1.89 mmol, 1 eq) sowie 19 mg 4-DMAP (8 mol-%). Das Produkt wurde mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3 : 1 (v/v)) gereinigt.

**Ausbeute:** 520 mg, 1.38 mmol, 73 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.25 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, H-9'), 3.75 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H-8'), 3.93 (s, 9H, 4,5-OMe), 6.76 (dd,  $J$  = 8.3, 1.1 Hz, 1H, Ar'H), 6.81 (dd,  $J$  = 7.9, 1.1 Hz, 1H, Ar'H), 6.87 – 6.94 (m, 2H, Ar'-H, H-7'), 7.45 (s, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.7 (CH<sub>3</sub>-9'), 56.3 (4-OMe), 59.1 (CH<sub>2</sub>-8'), 60.9 (5-OMe), 106.0 (CH-4'), 107.6 (CH-3), 115.9 (CH-2'), 119.4 (CH-7'), 121.6 (CH-3'), 123.6 (C-2), 133.0 (C-1'), 137.5 (C-5), 142.9 (C-6'), 147.7 (C-5'), 153.0 (C-4), 163.4 (C-1).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2981(w), 2943(w), 2840(w), 1740(s), 1589(m), 1503(m), 1495(s), 1470(s), 1417(s), 1337(s), 1260(s), 1209(s), 1170(s), 1128(vs), 1095(s), 1049(s), 1002(m), 930(w), 916(w), 885(w), 778(w), 757(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):**  $m/z$  (%) = 399.1(100, [M+Na]<sup>+</sup>), 775.2(20, [2M+Na]<sup>+</sup>).

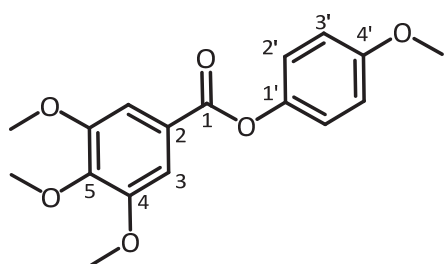
**HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>8</sub>: 399.1056; gefunden: 399.1055.

#### 6.9.2.4 Darstellung von 4-Methoxyphenyl-3,4,5-trimethoxybenzoat (154b)

Die Darstellung des Esters **154b** erfolgte gemäß AAV 6.9.2.1 unter Verwendung von 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (400 mg, 1.89 mmol), *p*-Methoxyphenol (234 mg, 1.89 mmol, 1 eq), 390 mg DCC (1.89 mmol, 1 eq) sowie 20 mg 4-DMAP (8 mol-%). Das Produkt wurde mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : TBME = 3 : 1 (v/v)) gereinigt.

**Ausbeute:** 339 mg, 1.07 mmol, 57 %.

**Schmelzpunkt:** 84 – 86 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.78 (s, 3H, 4'-OMe), 3.88 – 3.91 (m, 9H, 4,5-OMe), 6.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-3'), 7.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-2'), 7.40 (s, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.5 (4'-OMe), 56.2 (CH-3), 60.9 (5-OMe), 107.3 (CH-3), 114.5 (CH-3'), 122.4 (CH-3'), 124.4 (C-2), 142.6 (C-1'), 144.3 (C-5), 153.0 (C-4), 157.3 (C-4'), 165.1 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3013(w), 2945(m), 2837(w), 1734(vs), 1590(m), 1509(s), 1462(s), 1416(s), 1336(s), 1235(m), 1213(s), 1196(vs), 1170(s), 1125(vs), 1097(m), 1032(m), 1008(m), 944(m), 925(w), 796(w), 757(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 341(100, [M+Na]<sup>+</sup>), 643(24, [2M+Li]<sup>+</sup>), 659(45, [2M+Na]<sup>+</sup>).

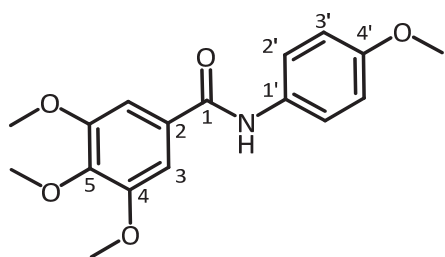
**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>: 318.1103; gefunden: 318.1082.

### 6.9.2.5 Darstellung von 3,4,5-Trimethoxy-N-(4-methoxyphenyl)benzamid (154c)

Die Darstellung des Amids **154c** erfolgte gemäß AAV 6.9.2.1 unter Verwendung von 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (400 mg, 1.89 mmol), *p*-Anisidin (230 mg, 1.89 mmol, 1 eq), 389 mg DCC (1.89 mmol, 1 eq) sowie 20 mg 4-DMAP (8 mol-%). Das Produkt wurde mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1 : 1 → 1 : 4 (v/v)) gereinigt.

**Ausbeute:** 401 mg, 1.26 mmol, 67 %.

**Schmelzpunkt:** 148 – 149 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.79 (s, 3H, 4'-OMe), 3.86 (s, 6H, 4-OMe), 3.87 (s, 3H, 5-OMe), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-3'), 7.07 (s, 2H, H-3), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-2'), 8.10 (br s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.4 (4'-OMe), 56.2 (4-OMe), 60.9 (5-OMe), 104.4 (CH-4), 114.1 (CH-3'), 122.2 (CH-2'), 130.4 (C-2), 131.0 (C-1'), 140.9 (5-OMe), 153.1 (4-OMe), 156.5 (C-4'), 165.6 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3326(m), 3218(s), 3119(m), 3006(m), 2934(s), 2850(m), 1737(w), 1642(vs), 1583(vs), 1537(s), 1513(vs), 1466(s), 1416(s), 1341(s), 1236(vs), 1182(s), 1169(s), 1122(vs), 1033(s), 1000(s), 882(m), 853(m), 827(s), 814(m), 750(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 318.1 (60, [M+H]<sup>+</sup>), 340.1 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 657.2 (45, [2M+Na]<sup>+</sup>), 974.4 (20, [3M+Na]<sup>+</sup>).

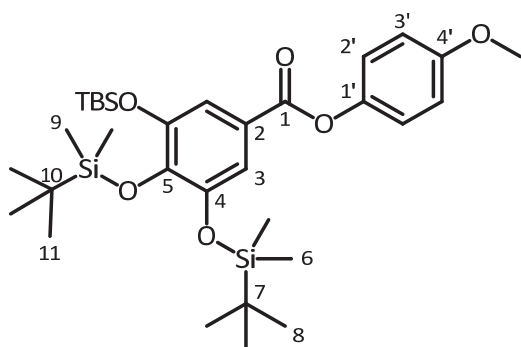
**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>5</sub>: 340.1161; gefunden: 340.1155.

### 6.9.2.6 Darstellung von 4-Methoxyphenyl 3,4,5-tris((tert-butyldimethylsilyl)oxy)benzoat (155a)

Die Darstellung des Esters **155a** erfolgte gemäß AAV 6.9.2.1 unter Verwendung von Benzoesäure **150** (969 mg, 1.89 mmol), *p*-Methoxyphenol (236 mg, 1.89 mmol, 1 eq), 390 mg DCC (1.89 mmol, 1 eq) sowie 20 mg 4-DMAP (8 mol-%). Das Produkt wurde mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 5 : 1 (v/v)) gereinigt.

**Ausbeute:** 956 mg, 1.54 mmol, 82 %.

**Schmelzpunkt:** 96 – 97 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.17 (s, 6H, H-9), 0.26 (s, 12H, H-6), 0.96 (s, 18H, H-8), 1.01 (s, 9H, H-11), 3.82 (s, 3H, 4'-OMe), 6.93 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-3'), 7.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-2'), 7.36 (s, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -3.9 (CH<sub>3</sub>-9), -3.7 (CH<sub>3</sub>-6), 18.5 (C-10), 18.8 (C-7), 26.1 (CH<sub>3</sub>-11), 26.2 (CH<sub>3</sub>-8), 55.6 (4'-OMe), 114.4 (CH-3), 116.0 (CH-3'), 121.3 (C-2), 122.5 (CH-2'), 143.8 (C-5), 144.6(C-5), 148.5 (C-4), 157.1 (C-4'), 165.2 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2953(s), 2929(s), 2895(m), 2858(m), 2120(w), 1734(s), 1648(w), 1574(m), 1507(s), 1473(m), 1425(s), 1347(s), 1260(s), 1206(vs), 1180(m), 1070(s), 974(m), 884(s), 840(vs), 827(vs), 783(s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 641.3(100, [M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>54</sub>NaO<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>: 641.3126; gefunden: 641.3108.

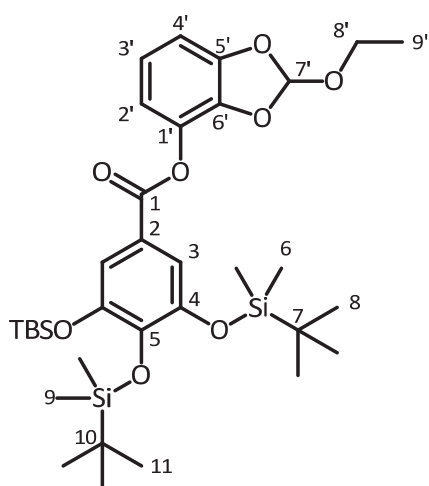


### 6.9.2.7 Darstellung von 2-Ethoxybenzo[d][1,3]dioxol-4-yl 3,4,5-tris(tert-butyldimethylsilyloxy)-benzoat (155b)

Die Darstellung des Esters **155b** erfolgte gemäß AAV 6.9.2.1 unter Verwendung der Benzoesäure **150** (969 mg, 1.89 mmol), Phenolderivat **151** (375 mg, 2.06 mmol, 1.1 eq), 390 mg DCC (1.89 mmol, 1 eq) sowie 20 mg 4-DMAP (8 mol-%). Das Produkt wurde mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3 : 1 (v/v)) gereinigt und als farbloses Öl erhalten, welches nach kurzem Stehen zu einem weißen Feststoff erstarrt.

**Ausbeute:** 1.33 g, 1.78 mmol, 94 %.

**Schmelzpunkt:** 66 – 68 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.17 (s, 6H, H-9), 0.26 (s, 12H, H-6), 0.97 (s, 18H, H-8), 1.01 (s, 9H, H-11), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-9), 3.70 – 3.80 (m, 2H, H-8'), 6.76 – 6.81 (m, 2H, Ar'H), 6.85 – 6.94 (m, 2H, Ar'H', H-7'), 7.37 (s, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -3.9 (CH<sub>3</sub>-9), -3.7 (CH<sub>3</sub>-6), 14.8 (CH<sub>3</sub>-9'), 26.1 (CH<sub>3</sub>-11), 26.2 (CH<sub>3</sub>-8), 59.1 (CH<sub>2</sub>-8'), 105.8 (CH-4'), 116.1 (CH-2'), 116.3 (CH-3), 119.4 (CH-7'), 120.5 (C-2), 121.5 (CH-3'), 133.4 (C-1'), 137.6 (C-5), 144.1 (C-6'), 147.7 (C-5'), 148.6 (C-4), 163.5 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2954(s), 2931(s), 2896(m), 2859(s), 2120(w), 1743(s), 1572(m), 1492(s), 1474(s), 1424(s), 1391(m), 1350(vs), 1260(vs), 1215(m), 1195(s), 1169(s), 1143(m), 1090(s), 1079(s), 1052(s), 1027(m), 1004(m), 954(m), 886(vs), 841(s), 827(s), 811(m), 738(s), 757(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 356.3(100, [M+2 NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 699.3(80, [M+Na]<sup>+</sup>).

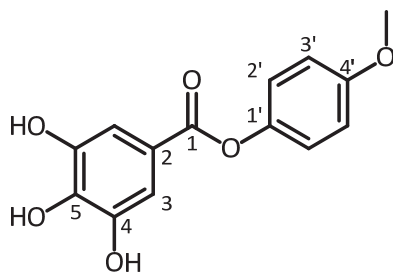
**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>NaO<sub>8</sub>Si<sub>3</sub>: 699.3181; gefunden: 699.3181.

### 6.9.2.8 Darstellung von 4-Methoxyphenyl 3,4,5-trihydroxybenzoat (156a)

Die Darstellung des Esters **156a** erfolgte durch Desilylierung von Verbindung **155a** gemäß AAV 6.9.2.2. Es wurden 805 mg Ester **155a** (1.30 mmol) und 3.9 mL einer TBAF Lösung (1 M in THF, 3.9 mmol, 3 eq) in 20 mL THF verwendet. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : TBME = 1 : 1 (v/v)) gereinigt.

**Ausbeute:** 388 mg, 0.89 mmol, 80 %.

**Schmelzpunkt:** 165 – 168 °C (Zersetzung).



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 3.80 (s, 3H, 4'-OMe), 5.31 (br s, 3H, OH), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-3'), 7.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-2'), 7.26 (s, 2H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 56.8 (4'-OMe), 111.2 (CH-3), 116.1 (CH-3'), 121.8 (C-2), 124.5 (CH-2'), 140.5 (C-1), 146.6 (C-5), 147.2 (C-4), 159.1 (C-4'), 166.8 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3461(m), 3369(m), 1693(s), 1602(s), 1526(m), 1507(s), 1458(w), 1377(s), 1296(s), 1225(s), 1192(vs), 1082(w), 1029(m), 1013(m), 960(m), 805(m), 775(m), 765(m) cm<sup>-1</sup>.

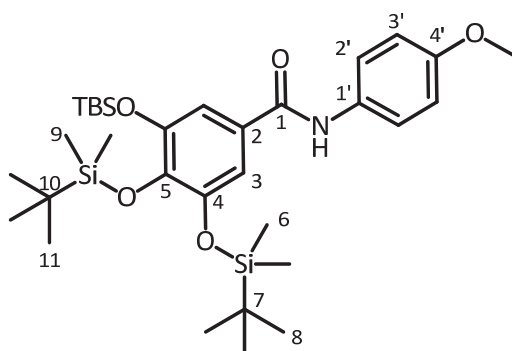
**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 277.1(50, [M+H]<sup>+</sup>), 299.1(100, [M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>6</sub>: 299.0532; gefunden: 299.0528.

### 6.9.2.9 Darstellung von 3,4,5-Tris(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N*-(4-methoxyphenyl)-benzamid (174)

Die Darstellung des Amids **174** erfolgte gemäß AAV 6.9.2.1 unter Verwendung der Benzoesäure **150** (969 mg, 1.89 mmol), *p*-Anisidin (230 mg, 1.89 mmol, 1 eq), 390 mg DCC (1.89 mmol, 1 eq) sowie 20 mg 4-DMAP (8 mol-%). Das Produkt wurde mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 10 : 1 (v/v)) gereinigt und als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 794 mg, 1.28 mmol, 68 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.14 (s, 6H, H-9), 0.24 (s, 12H, H-6), 0.96 (s, 18H, H-8), 1.00 (s, 9H, H-11), 3.78 (s, 3H, 4'-OMe), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-3'), 7.02 (s, 2H, H-3), 7.50 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, H-2'), 7.65 (br s, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -4.0 (CH<sub>3</sub>-9), -3.7 (CH<sub>3</sub>-6), 26.1 (2 Signale, CH<sub>3</sub>-8, CH<sub>3</sub>-11), 55.4 (4'-OMe), 113.2 (CH-3), 114.1 (CH-3'), 121.9 (CH-2'), 127.0 (C-2), 131.2 (C-1'), 142.0 (C-5), 148.7 (C-4), 156.4 (C-4'), 165.1 (C-1).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3298(br), 2953(m), 2930(s), 2897(m), 2900(m), 2858(s), 1643(m), 1602(m), 1570(m), 1512(vs), 1485(vs), 1421(s), 1348(s), 1252(s), 1233(s), 1180(w), 1087(s), 1039(w), 1005(w), 993(w), 892(s), 828(vs), 811(s), 786(s), 737(w) cm<sup>-1</sup>.

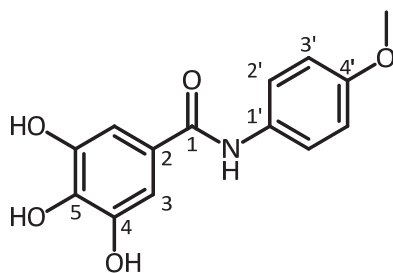
**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 640.3 (100, [M+Na]<sup>+</sup>), 681.3 (50, [M+Cu]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>32</sub>H<sub>55</sub>NNaO<sub>5</sub>Si<sub>3</sub>: 640.3286; gefunden: 640.3291.

### 6.9.2.10 Darstellung von 3,4,5-Trihydroxy-N-(4-methoxyphenyl)benzamid (175)

Die Darstellung des Amids **175** erfolgte durch Desilylierung von Verbindung **174** gemäß AAV 6.9.2.2. Es wurden 700 mg Amid **174** (1.13 mmol) und 3.5 mL einer TBAF Lösung (1 M in THF, 3.4 mmol, 3 eq) in 8 mL THF verwendet. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan : EtOAc = 1 : 5 (v/v)) gereinigt.

**Ausbeute:** 244 mg, 0.89 mmol, 79 %.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 3.77 (s, 3H, 4'-OMe), 6.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-3'), 7.09 (s, 2H, H-3), 7.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-2'), 8.23 (br s, 3H, OH), 9.18 (s, 1H, NH).

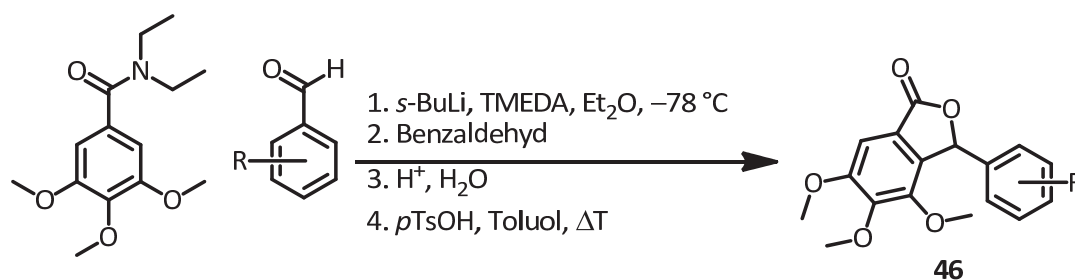
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>): δ = 56.6 (4'-OMe), 108.8 (CH-3), 115.5 (CH-3'), 123.6 (CH-2'), 128.0 (C-2), 134.5 (C-1'), 138.1 (C-5), 147.1 (C-4), 157.8 (C-4'), 167.0 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3536(m), 3390(s), 3314(br), 2935(m), 2841(w), 1709(m), 1597(vs), 1533(vs), 1511(vs), 1439(s), 1408(s), 1352(s), 1317(s), 1304(s), 1254(vs), 1179(s), 1042(s), 1029(s), 858(m), 826(s), 778(m), 751(m), 733(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):** *m/z* (%) = 298.1 (100, [M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI):** *m/z* berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NNaO<sub>4</sub>: 298.0691; gefunden: 298.0691.

## 6.10 Synthese von 3-Phenylphthaliden (46)



### 6.10.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

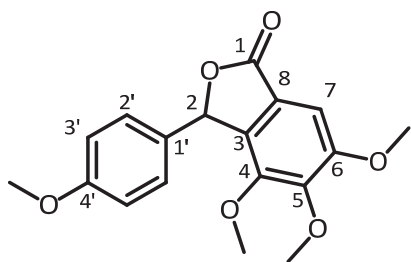
In einem ausgeheizten Schlenkrohr werden Amid und TMEDA (1.15 eq) in 15 mL abs. Diethylether vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Man tropft *s*-Butyllithium (1.3 M Lösung in Cyclohexan, 1.15 eq) zu und lässt 30 min rühren. Benzaldehyd wird in 5 mL abs. Diethylether gelöst zur Aryllithium-Lösung getropft und die Lösung über Nacht langsam aufgetaut. Man gibt Wasser und 2 M Salzsäure zu, trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase 3 mal mit TBME. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 15 mL Toluol aufgenommen und unter Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure (0.15 eq) 6 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Man wäscht die Reaktionslösung mit 15 mL ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und extrahiert die Waschlösung 3 mal mit TBME. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1 : 1 (v/v)) aus dem Rückstand isoliert.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die von SNECKUS ET AL. beschriebenen Methode.<sup>[141]</sup>

### 6.10.2 Darstellung von 4,5,6-Trimethoxy-3-(4-methoxyphenyl)phthalid (46a)

Phthalid **46a** wird gemäß AAV 6.10.1 dargestellt. Hierbei wurden Amid **65** (0.45 g, 1.7 mmol), *s*-BuLi (1.3 M Lösung, 1.6 mL), TMEDA (0.24 g, 2.0 mmol, 0.30 mL), sowie *p*-Anisaldehyd (0.23 g, 1.7 mmol) verwendet. Für die Cyclisierung wurden 44 mg *p*-Toluolsulfonsäure (0.25 mmol) verwendet.

**Ausbeute:** 0.41 g, 1.2 mmol, 74 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.48 (s, 3H, 4'-OMe), 3.78 (s, 3H, 5-OMe), 3.89 (s, 3H, 4-OMe), 3.92 (s, 3H, 6-OMe), 6.30 (s, 1H, H-2), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-2'), 7.18 (s, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.2 (4'-OMe), 56.4 (5-OMe), 60.3 (4-OMe), 61.0 (6-OMe), 81.0 (CH-2), 102.5 (CH-7), 114.0 (CH-3'), 121.0 (C-8), 128.2 (C-3), 128.7 (CH-2'), 135.5 (C-1'), 147.4 (C-5), 147.8 (C-4), 155.8 (C-6), 160.2 (C-4'), 170.4 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2938(m), 2841(w), 1768(vs), 1611(m), 1587(w), 1516(m), 1481(s), 1465(m), 1421(m), 1347(s), 1327(m), 1284(m), 1255(s), 1203(w), 1176(m), 1137(m), 1106(s), 1027(m), 972(m), 878 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 135(28, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 195(79, [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 271(29), 315(24, [M-Me]<sup>+</sup>), 330 (100, [M]<sup>+</sup>).

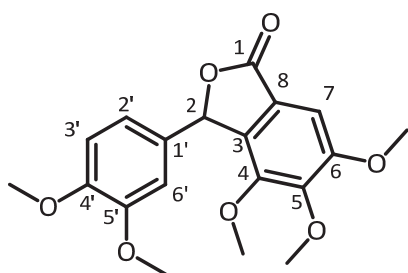
**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>: 330.1103; gefunden: 330.1111.

### 6.10.3 Darstellung von 4,5,6-Trimethoxy-3-(3,4-dimethoxyphenyl)phthalid (46b)

Phthalid **46b** wird gemäß AAV 6.10.1 dargestellt. Hierbei wurden Amid **65** (0.42 g, 1.57 mmol), *s*-BuLi (1.3 M Lösung, 1.4 mL), TMEDA (0.183 g, 1.57 mmol, 0.23 mL), sowie 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (0.261 g, 1.57 mmol) verwendet. Für die Cyclisierung wurden 120 mg *p*-Toluolsulfonsäure (0.70 mmol) verwendet.

**Ausbeute:** 0.341 g, 0.94 mmol, 60 %.

**Schmelzpunkt:** 112 °C.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.50 (s, 3H, 4'-OMe), 3.81 (s, 3H, 5'-OMe), 3.86 (s, 3H, 6-OMe), 3.90 (s, 3H, 5-OMe), 3.93 (s, 3H, 4-OMe), 6.30 (s, 1H, H-2), 6.70 (s, 1H, H-3'), 6.83 – 6.85 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.18 (s, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.8 (4'-OMe), 55.9 (5'-OMe), 56.4 (6-OMe), 60.4 (5-OMe), 61.0 (4-OMe), 81.2 (CH-2), 102.5 (CH-7), 110.1 (CH-6'), 110.9 (CH-3'), 120.2 (CH-2'), 120.9 (C-8), 128.5 (C-3), 135.3 (C-1'), 147.4 (C-4), 147.9 (C-5), 149.0 (C-5'), 149.6 (C-4'), 155.8 (C-6), 170.3 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3006(m), 2943(m), 2839(w), 1763(vs), 1608(m), 1594(m), 1520(s), 1478(vs), 1470(s), 1455(m), 1446(m), 1420(s), 1347(vs), 1329(s), 1312(m), 1267(vs), 1239(s), 1162(s), 1141(s), 1108(vs), 1029(s), 963(s), 948(m), 873(m), 813(m), 744(m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 165 (45, [C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 195 (60, [M-3,4-MeOBnO]<sup>+</sup>), 301 (31, [M-2 MeO+H]<sup>+</sup>), 329 (49, [M-MeO]<sup>+</sup>), 360 (100, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>: 360.1209; gefunden: 360.1202.

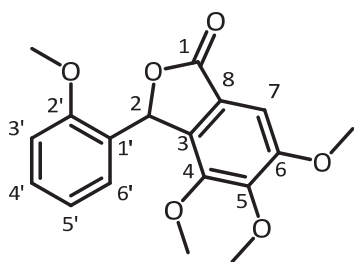
**CHN-Analyse:**

	Ber. (C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> )	Gef.
C (%)	63.33	63.53
H (%)	5.59	5.49

### 6.10.4 Darstellung von 4,5,6-Trimethoxy-3-(2-methoxyphenyl)phthalid (46c)

Phthalid **46c** wird gemäß AAV 6.10.1 dargestellt. Hierbei wurden Amid **65** (0.45 g, 1.7 mmol), *s*-BuLi (1.3 M Lösung, 1.60 mL), TMEDA (0.24 g, 2.0 mmol, 0.3 mL), sowie *o*-Anisaldehyd (0.23 g, 1.7 mmol) verwendet. Für die Cyclisierung wurde 44 mg *p*-Toluolsulfonsäure (0.25 mmol) eingesetzt.

**Ausbeute:** 0.41 g, 1.24 mmol, 74 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.49 (s, 3H, 2'-OMe), 3.84 (s, 3H, 5-OMe), 3.90 (s, 3H, 4-OMe), 3.93 (s, 3H, 6-OMe), 6.79 (s, 1H, H-2), 6.84 – 9.96 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.19 (s, 1H, H-7), 7.29 – 7.34 (s, 1H, H-6').

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.8 (2'-OMe), 56.4 (5-OMe), 60.2 (4-OMe), 61.0 (6-OMe), 76.2 (CH-2), 102.5 (CH-7), 111.2 (CH-3'), 120.6 (CH-5'), 121.7 (C-8), 124.1 (C-3), 128.4 (CH-4'), 130.6 (CH-6'), 135.2 (C-1'), 147.1 (C-5), 147.7 (C-6), 155.5 (C-4), 157.8 (C-2'), 170.7 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2972(m), 2938(m), 2835(m), 1761(vs), 1602(m), 1588(m), 1499(s), 1479(vs), 1418(s), 1339(vs), 1322(s), 1282(m), 1250(s), 1200(m), 1179(w), 1125(s), 1100(vs), 1045(m), 1027(s), 981(s), 938(m), 884(w), 874(m), 853(m), 784(w), 756(s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 128(17, [C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 195(53, [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 299(54, [M-OMe]<sup>+</sup>), 315(45, [M-Me]<sup>+</sup>), 330(100, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>: 330.1103; gefunden: 330.1116.

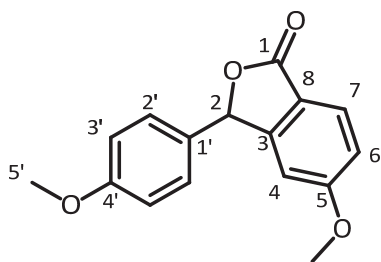
CHN-Analyse:	Ber. (C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub> )	Gef.
C (%)	65.45	65.18
H (%)	5.49	5.49



### 6.10.5 Darstellung von 5-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)phthalid (46d)

Phthalid **46d** wird gemäß AAV 6.10.1 dargestellt. Hierbei wurden Amid **172** (1.00 g, 4.8 mmol), *s*-BuLi (1.3 M Lösung, 4.27 mL), TMEDA (0.65 g, 5.6 mmol, 0.83 mL), sowie *p*-Anisaldehyd (0.66 g, 4.8 mmol) verwendet. Für die Cyclisierung wurden 0.125 g *p*-Toluolsulfonsäure (0.72 mmol) eingesetzt.

**Ausbeute:** 0.64 g, 2.4 mmol, 50 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.79 (s, 3H, 4'-OMe), 3.82 (s, 3H, 5-OMe), 6.26 (s, 1H, H-2), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-3'), 7.03 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H, H-6), 7.17 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-2'), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-7).

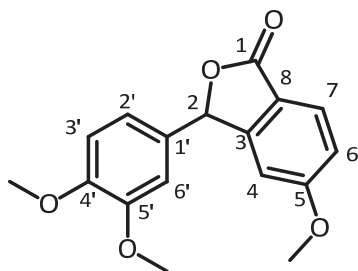
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.3 (4'-OMe), 55.8 (5-OMe), 82.0 (CH-2), 106.6 (CH-4), 114.3 (CH-3'), 116.8 (CH-6), 118.1 (C-8), 126.9 (CH-7), 128.4 (C-1'), 128.7 (CH-2'), 152.6 (C-3), 160.3 (C-4'), 164.8 (C-5), 170.2 (C-1).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 2938(w), 2840(w), 1761(vs), 1608(s), 1515(s), 1491(m), 1465(m), 1442(w), 1343(m), 1307(m), 1254(s), 1177(m), 1112(m), 1096(m), 1062(m), 1025(m), 966(w), 837(m), 783(w), 765(w) cm<sup>-1</sup>.

### 6.10.6 Darstellung von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-methoxyphthalid (46e)

Phthalid **46e** wird gemäß AAV 6.10.1 dargestellt. Hierbei wurden Amid **172** (1.00 g, 4.8 mmol), *s*-BuLi (1.3 M Lösung, 4.27 mL), TMEDA (0.65 g, 5.6 mmol, 0.83 mL), sowie 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (0.80 g, 4.8 mmol) verwendet. Für die Cyclisierung wurde 0.125 g *p*-Toluolsulfonsäure (0.72 mmol) eingesetzt.

**Ausbeute:** 0.94 g, 3.1 mmol, 64 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.80 (s, 3H, 4'-OMe), 3.82 (s, 3H, 5'-OMe), 3.86 (s, 3H, 5-OMe), 6.25 (s, 1H, H-2), 6.66 – 6.71 (m, 2H, H-4, H-6), 6.84 – 6.86 (m, 2H, H-3', H-6'), 7.03 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2.2 Hz, 1H, H-2'), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.8 (4'-OMe), 55.9 (5-OMe, 5'-OMe), 82.2 (CH-2), 106.6 (CH-4), 109.9 (CH-3'), 111.1 (CH-6'), 116.8 (CH-6), 118.0 (C-8), 120.0 (CH-2'), 127.0 (CH-7), 128.7 (C-1'), 149.4 (C-5'), 149.8 (C-4'), 152.5 (C-3), 164.8 (C-5), 170.2 (C-1).

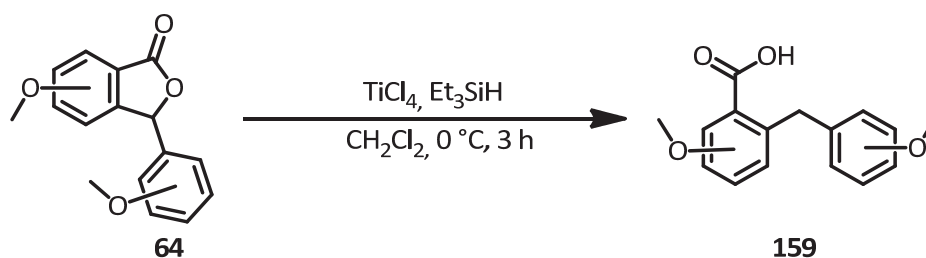
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3067(w), 2974(w), 2842(w), 1745(vs), 1606(m), 1518(m), 1492(m), 1463(m), 1449(m), 1422(w), 1345(m), 1305(m), 1253(s), 1164(m), 1142(s), 1116(w), 1065(m), 1026(s), 948(m), 766 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 135(39), 269(41, [M-OMe]<sup>+</sup>), 300(100, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>: 300.0998; gefunden: 300.1019.

CHN-Analyse:	Ber. (C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub> )	Gef.
C (%)	67.99	67.83
H (%)	5.37	5.39

## 6.11 Reduktive Ringöffnung der Phthalide zu 2-Benzylbenzoesäuren (159)



### 6.11.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift

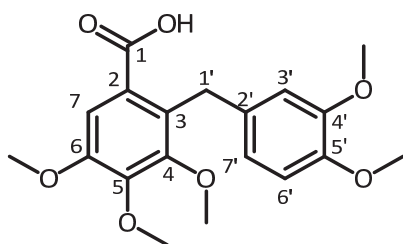
Zu einer Lösung aus Phthalid **64** und Triethylsilan (4 eq) in trockenem Dichlormethan (2 ml je mmol) wird unter Kühlung auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  eine Lösung von Titantetrachlorid (2.75 eq) in trockenem Dichlormethan gegeben. Man lässt über 3 Stunden auf Raumtemperatur kommen und entfernt Lösungsmittel und überschüssige Reagenzien im Vakuum. Der feste Rückstand wird durch Zugabe von Wasser und Dichlormethan hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase 3 mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 3 mal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung extrahiert, wonach die organische Phase verworfen wird. Die wässrigen Extrakte werden mit konz. Salzsäure angesäuert, wodurch das Produkt ausgefällt wird. Man extrahiert 3 mal mit TBME, trocknet mit  $\text{MgSO}_4$  und erhält nach entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer das Produkt **159** als farblosen Feststoff.

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die von NARASIMHAN ET AL. beschriebenen Methode.<sup>[143]</sup>

### 6.11.2 Darstellung von 3,4,5-Trimethoxy-2-(3,4-dimethoxybenzyl)benzoesäure (159a)

Benzoessäure **159c** wurde gemäß AAV 6.11.1 unter Verwendung von Phthalid **46b** (240 mg, 0.67 mmol), Titan-tetrachlorid (346 mg, 0.20 mL, 1.82 mmol, 2.75 eq) und Triethylsilan (299 mg, 0.41 mL, 2.57 mmol, 3.9 eq) synthetisiert.

**Ausbeute:** 120 mg, 0.33 mmol, 50 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.68 (s, 3H, OMe), 3.80 (s, 6H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.94 (s, OMe), 4.35 (s, 2H, H-1'), 6.62 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-7'), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, H-6'), 6.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-3'), 7.40 (s, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.4 (CH<sub>2</sub>-1'), 55.7 (OMe), 55.8(OMe), 56.0(OMe), 60.7 (OMe), 61.0 (OMe), 110.4 (CH-7), 110.9 (CH-3'), 112.1 (CH-6'), 120.1 (CH-7'), 123.7 (C-3), 131.1 (C-2), 134.2 (C-2'), 146.6 (C-5'), 146.9 (C-5), 148.5 (C-4'), 151.3 (C-6), 152.6 (C-4), 172.3 (C-1).

**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3998(m), 2939(m), 2837(w), 2624(w), 1686(s), 1592(m), 1514(vs), 1453(s), 1401(m), 1305(s), 1260(s), 1236(s), 1140(s), 1114(s), 1029(s), 910(w), 864(w), 798(w), 735(w) cm<sup>-1</sup>.

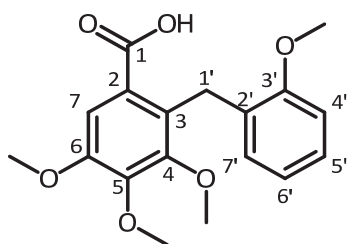
**MS (ESI):** *m/z* (%) = 385(100, [M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI+):** *m/z* berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>7</sub>: 385.1263; gefunden: 385.1262.

### 6.11.3 Darstellung von 3,4,5-Trimethoxy-2-(2-methoxybenzyl)benzoesäure (159b)

Benzoessäure **159b** wurde gemäß AAV 6.11.1 unter Verwendung von Phthalid **46c** (330 mg, 1.00 mmol), Titan-tetrachlorid (568 mg, 0.33 mL, 3.00 mmol, 3 eq) und Triethylsilan (697 mg, 0.97 mL, 6.00 mmol, 6 eq) synthetisiert.

**Ausbeute:** 270 mg, 0.81 mmol, 81 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.63 (s, 3H, 4-OMe), 3.79 (s, 3H, 3'-OMe), 3.89 (s, 3H, 6-OMe), 3.92 (s, 3H, 5-OMe), 4.35 (s, 2H, H-1'), 6.69 – 6.82 (m, 3H, H-6', H-5', H-4'), 7.07 – 7.13 (m, 1H, H-7'), 7.37 (s, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 26.4 (CH<sub>2</sub>-1'), 55.2 (3'-OMe), 55.9 (6-OMe), 60.7 (5-OMe), 60.8 (4-OMe), 109.9 (CH-4'), 110.0 (CH-7), 120.1 (CH-6'), 124.9 (C-2), 126.5 (CH-7'), 128.6 (CH-5'), 130.0 (C-2', C-3), 146.3 (C-5), 151.3 (C-6), 152.9 (C-4), 152.9 (C-4), 157.1 (C-3'), 172.9 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 2998(m), 2940(m), 2836(m), 2632(br), 1687(vs), 1589(m), 1493(s), 1457(s), 1401(s), 1331(s), 1295(m), 1242(vs), 1119(vs), 1051(m), 1030(m), 973(w), 911(w), 865(w), 803(w), 753(m), 720(w) cm<sup>-1</sup>.

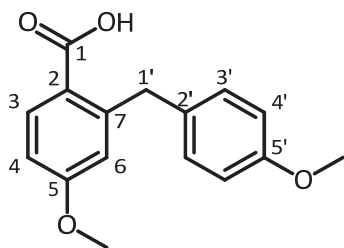
**MS (ESI+):**  $m/z$  (%) = 355.1(100, [M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>6</sub>: 355.1158; gefunden: 355.1159.

#### 6.11.4 Darstellung von 4-Methoxy-2-(4-methoxybenzyl)benzoesäure (**159c**)

Benzoessäure **159c** wurde gemäß AAV 6.11.1 unter Verwendung von Phthalid **46d** (348 mg, 1.29 mmol), Titan-tetrachlorid (440 mg, 0.25 mL, 2.32 mmol, 1.8 eq) und Triethylsilan (449 mg, 0.62 mL, 3.86 mmol, 3 eq) synthetisiert.

**Ausbeute:** 351 mg, 0.65 mmol, 50 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.78 (s, 3H, 5'-OMe), 3.80 (s, 3H, 5-OMe), 4.40 (s, 2H, H-1'), 6.69 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-6), 6.77 – 6.85 (m, 3H, H-4', H-4), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-3'), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 39.0 (CH<sub>2</sub>-1'), 55.2 (5'-OMe), 55.3 (5-OMe), 111.1 (CH-6), 113.8 (CH-4'), 117.2 (CH-4), 120.4 (C-2), 130.0 (CH-3'), 132.6 (C-2'), 134.3 (CH-3), 147.0 (C-7), 157.9 (C-5'), 163.1 (C-5), 172.3 (C-1).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3440(br), 3007(m), 2964(m), 2935(m), 2836(m), 1682(vs), 1607(s), 1565(s), 1516(s), 1455(m), 1431(s), 1412(m), 1325(m), 1288(vs), 1257(s), 1225(vs), 1190(m), 1174(m), 1145(s), 1106(m), 1085(s), 1038(s), 929(m), 871(m), 818(m), 792(m), 770(s) cm<sup>-1</sup>.

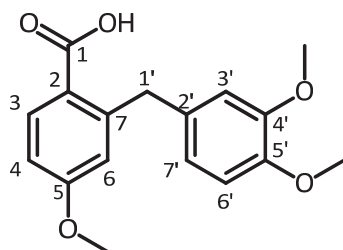
**MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 211(47, [M-CO-MeOH]<sup>+</sup>), 239(47, [M-MeOH]<sup>+</sup>), 254(100, [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>), 272(50, [M]<sup>+</sup>).

**HRMS (EI):** *m/z* berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>: 272.1049; gefunden: 272.1054.

### 6.11.5 Darstellung von 4-Methoxy-2-(3,4-Dimethoxybenzyl)benzoesäure (159d)

Benzoessäure **159d** wurde gemäß AAV 6.11.1 unter Verwendung von Phthalid **46e** (800 mg, 2.66 mmol), Titanatetrachlorid (1.26 g, 0.73 mL, 6.64 mmol, 2.5 eq) und Triethylsilan (1.13 g, 1.55 mL, 3.65 mmol, 3.7 eq) synthetisiert.

**Ausbeute:** 450 mg, 1.49 mmol, 56 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 3.79 (s, 3H, 5'-OMe), 3.83 (s, 3H, 5-OMe), 3.84 (s, 3H, 4'-OMe), 4.39 (s, 2H, H-1'), 6.68 – 6.72 (m, 2H, H-4, H-6), 6.76 – 6.82 (m, 3H, H-3', H-6', H-7'), 8.10 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, H-3).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 39.4 (CH<sub>2</sub>-1'), 55.3 (5'-OMe), 55.8 (5-OMe), 55.9 (4'-OMe), 111.0 (CH-6'), 111.1 (CH-6), 112.6 (CH-3'), 117.1 (CH-4), 120.3 (C-2), 121.0 (CH-7'), 133.0 (C-2'), 134.3 (CH-3), 146.9 (C-7), 147.3 (C-5'), 148.7 (C-4'), 163.2 (C-5), 172.6 (C-1).

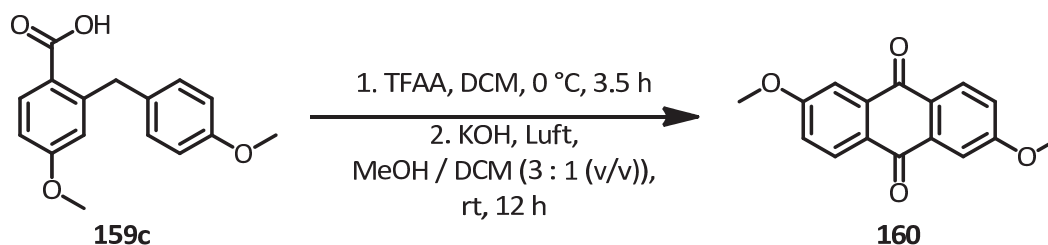
**IR (Film):**  $\tilde{\nu}$  = 3007(s), 2965(s), 2938(s), 2841(s), 2256(s), 1669(vs), 1602(vs), 1567(vs), 1520(s), 1464(s), 1455(s), 1435(s), 1420(s), 1311(s), 1281(vs), 1267(vs), 1227(vs), 1190(s), 1161(s), 1138(s), 1084(s), 1035(s), 1023(s), 919(s), 874(s), 857(m), 829(s), 790(s), 773(s), 731(vs) cm<sup>-1</sup>.

**MS (ESI+):**  $m/z$  (%) = 385.1(100, [M+Na]<sup>+</sup>).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NaO<sub>7</sub>: 385.1263; gefunden: 385.1262.

## 6.12 Cyclisierung und Oxidation von 2-Benzylbenzoesäuren zu Anthrachinonen

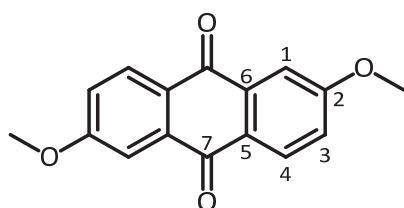
### 6.12.1 Darstellung von 2,6-Dimethoxyanthrachinon (160)



Es werden 348 mg Carbonsäure **159c** (0.89 mmol) in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung gibt man Trifluoressigsäureanhydrid (537 mg, 2.56 mmol, 0.36 mL, 2 eq) und lässt 30 Minuten rühren. Man entfernt das Kühlbad, lässt über Nacht rühren und entfernt dann Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz im Ölpumpenvakuum. Der Rückstand wird in 10 mL MeOH/DCM (3 : 1(v/v)) aufgenommen, 575 mg KOH Pulver (10.2 mmol, 8 eq) zugegeben und die Lösung 5 Minuten mit Luft gespült. Man lässt über Nacht im offenen Kolben rühren, gibt 10 mL Wasser zu und extrahiert die wässrige Phase 4 mal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit verd. Salzsäure gewaschen und mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 1 : 1 (v/v) → TBME) isoliert.

**Ausbeute:** 141 mg, 0.53 mmol, 41 %.

**Schmelzpunkt:** 257 – 259 °C.



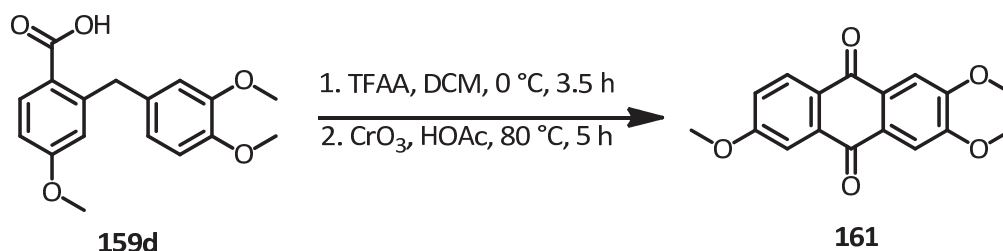
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.98 (s, 6H, OMe), 7.23 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 2H, H-3), 7.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H, H-1), 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-1).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.9 (OMe), 110.0 (CH-1), 120.6 (CH-3), 127.2 (C-5), 129.7 (CH-4), 135.8 (C-6), 164.4 (C-2), 182.2 (C-7).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[176]</sup>

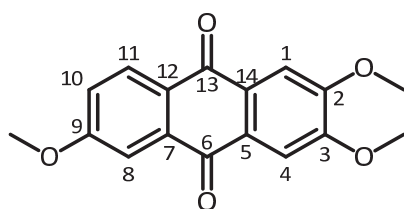


### 6.12.2 Darstellung von 2,3,6-Trimethoxy- und 1,2,7-Trimethoxyanthrachinon (161)



Es werden 270 mg Carbonsäure **159d** (0.89 mmol) in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung gibt man Trifluoressigsäureanhydrid (563 mg, 2.68 mmol, 0.37 mL, 3 eq) und lässt 30 Minuten rühren. Man entfernt das Kühlbad, lässt über Nacht rühren und entfernt dann Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz im Ölpumpenvakuum. Der Rückstand wird in 10 mL Eisessig aufgenommen, 179 mg Chromtrioxid (1.79 mmol, 2 eq) zugegeben und 5 Stunden auf 80 °C erhitzt. Man lässt abkühlen und gibt je 10 mL ges. Natriumsulfit-Lösung und Dichlormethan zu, wobei das Produkt als gelber Feststoff ausfällt. Man filtriert ab und extrahiert die wässrige Phase des Filtrats 3 mal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, wodurch eine zweite Fraktion Rohprodukt erhalten wird. Die beiden Produktfraktionen werden vereinigt und mittels Säulenchromatographie ( $\text{SiO}_2$ , Pentan : TBME = 1 : 1  $\rightarrow$  1 : 2  $\rightarrow$  EtOAc) gereinigt.

**Ausbeute:** 152 mg, 0.51 mmol, 57 %.



**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.05 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.21 (dd,  $J$  = 8.6, 2.3 Hz, 1H, H-11), 7.63 – 7.72 (m, 3H, H-1, H-4, H-8), 8.19 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, H-10).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.9 ( $\text{OMe}$ ), 56.5 ( $\text{OMe}$ ), 108.3 (CH-1, CH-4), 110.1 (CH-8), 120.4 (CH-10), 127.1 (C-12), 128.4 (C-5), 128.6 (C-14), 129.5 (CH-11), 135.6 (C-7), 153.4 (C-2), 153.8 (C-3), 164.1 (C-9), 181.6 (C=O), 182.5 (C=O).

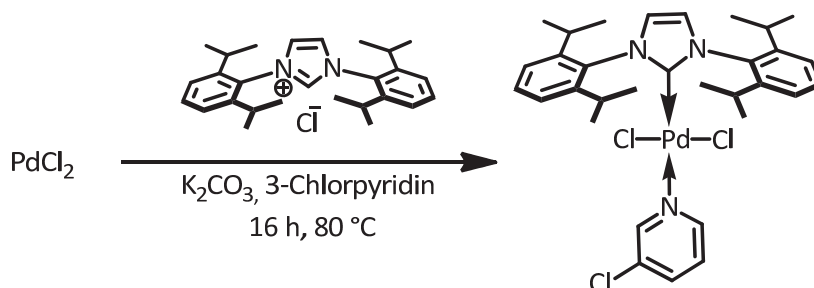
**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  = 3005(w), 2944(w), 2836(w), 1660(m), 1579(s), 1513(m), 1495(w), 1465(w), 1375(w), 1316(vs), 1285(m), 1235(m), 1223(w), 1116(w), 1078(m), 1010(w), 982(w), 891(w), 844(w), 775(m), 744(m), 609(m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 298(100,  $[\text{M}]^+$ ).

**HRMS (EI):**  $m/z$  berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ : 298.0841; gefunden: 298.0841.

## 6.13 Synthese von Katalysatoren & Reagenzien

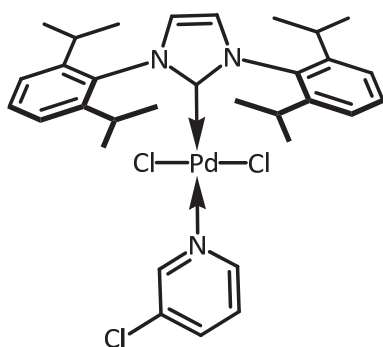
### 6.13.1 Darstellung von [1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-chlorpyridyl)-palladium(II) dichlorid



Man suspendiert 209 mg Palladiumchlorid (1.18 mmol), 550 mg 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chlorid (1.30 mmol, 1.1 eq) und 813 mg  $K_2CO_3$  (5.88 mmol, 5 eq) in 6 mL 3-Chlorpyridin und erwärmt über Nacht auf 80 °C. Man lässt abkühlen, gibt 10 mL Dichlormethan zu und filtriert über eine Schicht Kieselgel. Man entfernt Dichlormethan und überschüssiges 3-Chlorpyridin mittels Destillation, nimmt den öligen Rückstand in Pentan auf und rührt bis sich das Produkt als gelber Feststoff abscheidet. Man saugt über eine Glasfritte (D4) ab, wäscht mit Pentan und trocknet im ÖPV.

**Ausbeute:** 683 mg, 1.01 mmol, 85 %.

**Schmelzpunkt:** 238 – 240 °C (Zersetzung).

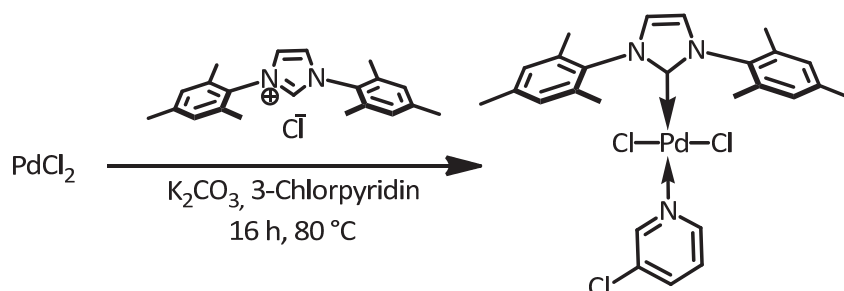


**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.12 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 12 H), 1.48 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 12 H), 3.14 – 3.02 (m, 4H), 7.06 (dd,  $J$  = 8.0 Hz, 5.6 Hz, 1 H), 7.36 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 4H), 7.51 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2 H), 7.54 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H).

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 23.2, 26.3, 28.7, 124.0, 124.3, 125.1, 130.3, 131.9, 135.0, 137.4, 146.6, 149.4, 150.4, 153.4.

Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.<sup>[101]</sup> Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.

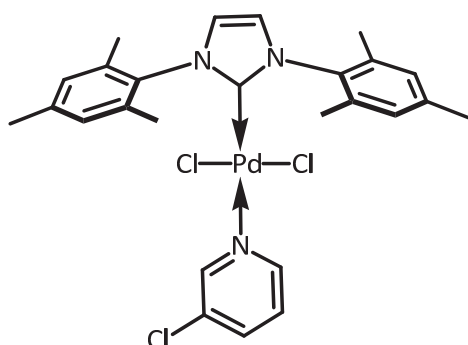
### 6.13.2 Darstellung von [1,3-Bis(2,4,6-Trimethylphenyl)imidazol-2-yliden](3-chlorpyridyl)-palladium(II) dichlorid



Man suspendiert 427 mg Palladiumchlorid (2.41 mmol), 820 mg 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-1*H*-imidazol-3-ium chlorid (2.41 mmol) und 1.66 g  $K_2CO_3$  (12.0 mmol, 5 eq) in 6 mL 3-Chlorpyridin und erwärmt über Nacht auf 80 °C. Man lässt abkühlen, gibt 10 mL Dichlormethan zu und filtriert über eine Schicht Kieselgel. Man entfernt Dichlormethan und überschüssiges 3-Chlorpyridin mittels Destillation, nimmt den öligen Rückstand in Pentan auf und rührt bis sich das Produkt als gelber Feststoff abscheidet. Man saugt über eine Glasfritte (D4) ab, wäscht mit Pentan und trocknet im ÖPV.

**Ausbeute:** 935 mg, 1.38 mmol, 57 %.

**Schmelzpunkt:** 237-239 °C (Zersetzung).

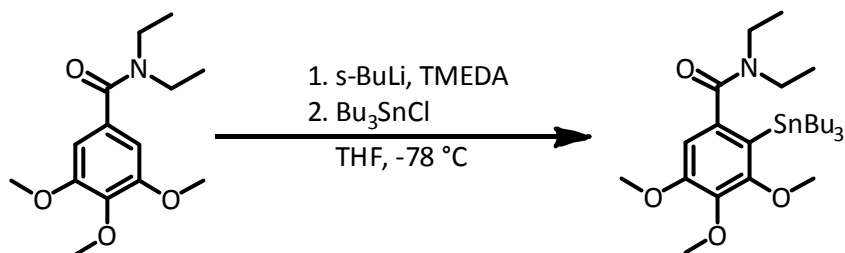


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.35 (s, 12H), 2.38 (s, 6H), 7.05 – 7.08 (m, 7H), 7.55 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.49 (dd,  $J$  = 5.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.59 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 19.1, 21.2, 124.3, 129.2, 131.9, 134.9, 136.2, 137.4, 139.2, 147.5, 148.9, 149.5, 150.4, 151.1.

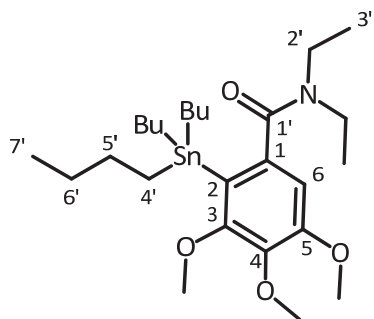
Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.<sup>[101]</sup> Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur.

### 6.13.3 Darstellung von *N,N*-Diethyl-3,4,5-trimethoxy-2-(tributylstannyl)benzamid (**71**)



Man legt Amid **65** (600 mg, 2.24 mmol) und TMEDA (287 mg, 2.47 mmol, 0.37 mL, 1.1 eq) in 10 mL abs. THF vor und kühlt auf  $-78\text{ °C}$ . Zur gekühlten Lösung tropft man *s*-BuLi (1.90 mL, 2.47 mmol, 1.1 eq, 1.3 M Lösung in Cyclohexan), lässt 30 min rühren und gibt dann 767 mg Tributylchlorstannan (2.36 mmol, 0.63 mL, 1.05 eq) hinzu. Man lässt über Nacht auftauen und versetzt dann mit 10 mL einer ges. NH<sub>4</sub>Cl Lösung. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase 3 mal mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Produkt **71** nach Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 3 : 1 → 1 : 1) als farbloses Öl.

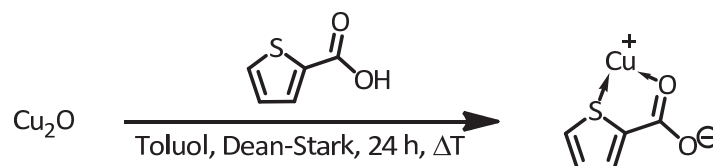
**Ausbeute:** 878 mg, 1.58 mmol, 70 %.



**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.79 - 1.57$  (m, 39H, H-3', SnBu<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 3H, OMe), 6.52 (s, H-6).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.9, 13.7, 27.4, 29.1, 39.3, 43.7, 56.0$  (OMe), 60.4 (OMe), 60.6 (OMe), 106.1 (CH-6), 124.9 (C-2), 140.0 (C-1), 140.8 (C-4), 153.6 (C-5), 158.2 (C-3), 171.8 (C-1').

### 6.13.4 Darstellung von Kupfer(I) thiophen-2-carboxylat (CuTC)



Es werden 3.94 g Kupfer(I)oxid (27.5 mmol), sowie 14.10 g Thiophen-2-carbonsäure (110 mmol) in 80 mL Toluol unter Inertgasatmosphäre suspendiert und 24 h unter Rückfluss an einer Dean-Stark-Apparatur erhitzt. Man filtriert die Suspension durch eine Schlenkfritte und wäscht das rot-braune Rohprodukt mit 50 mL abs. Methanol, abs. Diethylether (bis das Eluat farblos ist, ca. 60 mL) und 20 mL Pentan. Man trocknet im ÖPV und erhält das Produkt als beigen Feststoff, der kurze Zeit an Luft gehandhabt werden kann.

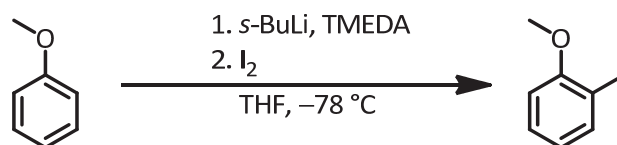
**Ausbeute:** 9.05 g, 47.5 mmol, 86 %.

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu} = 3098(\text{w}), 1589(\text{s}), 1563(\text{vs}), 1541(\text{s}), 1525(\text{s}), 1430(\text{vs}), 1388(\text{vs}), 1341(\text{m}), 1230(\text{w}), 1127(\text{w}), 1113(\text{w}), 1035(\text{w}), 858(\text{w}), 800(\text{m}), 779(\text{m}), 757(\text{w}) \text{ cm}^{-1}$ .

<b>CHN-Analyse:</b>	Ber. ( $\text{C}_5\text{H}_3\text{O}_2\text{CuS}(\text{Cu}_2\text{O})$ )	Gef.
C (%)	30.40	30.36
H (%)	1.50	1.38

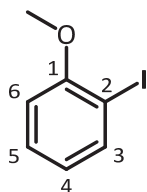
Die Darstellung erfolgte nach Literaturvorschrift.<sup>[32]</sup>

### 6.13.5 Darstellung von 2-Iodanisol



Anisol (2.00 g, 18.5 mmol) und TMEDA (2.15 g, 18.5 mmol) werden in 25 mL abs. THF vorgelegt und auf  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Man tropft 15.6 mL *s*-BuLi (1.3 M Lösung in Cyclohexan, 20.3 mmol, 1.1 eq) zu, lässt 30 min rühren und erwärmt auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Zur gelb-grünen Reaktionsmischung wird eine Lösung von 4.69 g Iod (18.5 mmol) in 10 mL abs. THF getropft und die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur gebracht. Man gibt 20 mL einer ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zu und extrahiert 3 mal mit TBME. Die vereinigten etherischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatografie ( $\text{SiO}_2$ , Pentan : TBME = 10 : 1 (v/v)) als farbloses Öl erhalten.

**Ausbeute:** 2.88 g, 12.3 mmol, 67 %.

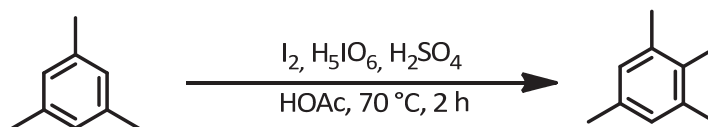


$^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.70 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1.3 Hz, H-4), 6.82 (dd,  $J$  = 8.3 Hz, 1.3 Hz, 1H, H-6), 7.25 – 7.35 (m, 1H, H-2), 7.77 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1.3 Hz, H-3).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 56.2 (OMe), 85.9 (C-2), 110.9 (CH-6), 122.4 (CH-4), 129.5 (CH-5), 139.4 (CH-3), 158.0 (C-1).

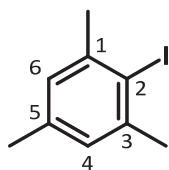
Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[177]</sup>

### 6.13.6 Darstellung von Iodmesitylen



Es werden 5.00 g Mesitylen (41.6 mmol, 5.76 mL), 4.22 g Iod (16.6 mmol, 0.4 eq) und 1.99 g Periodsäure (8.74 mmol, 0.21 eq) in 100 mL einer 90 %igen Essigsäure vorgelegt und 1.5 mL konz. Schwefelsäure zugegeben. Die violette Reaktionsmischung wird bis zur Entfärbung auf 70 °C erhitzt (ca. 2 Stunden) und mit 200 mL Wasser verdünnt. Man extrahiert 3 mal mit TBME und entsäuert die vereinigten organischen Phasen durch Waschen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Es wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatografie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 50 : 1 (v/v)) liefert das Produkt als farblose Flüssigkeit.

**Ausbeute:** 8.10 g, 33.0 mmol, 79 %.



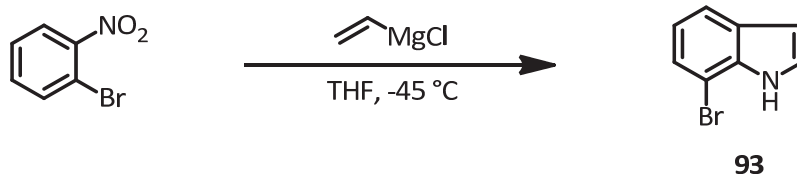
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.28 (s, 3H, 5-Me), 2.47 (s, 6H, 1,3-Me), 6.92 (s, 2H, H-4, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 20.6 (5-Me), 29.4 (1,3-Me), 104.2 (C-2), 127.9 (CH-4, CH-6), 137.2 (C-5), 141.7 (C-1, C-3).

Die Darstellung erfolgte analog zur Literaturvorschrift.<sup>[71]</sup>

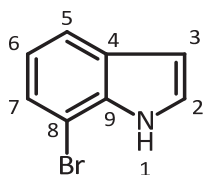
### 6.13.7 Darstellung von 7-Brom-*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-1*H*-indol (94)

#### 6.13.7.1 Darstellung von 7-Bromindol (93)



In einem Kolben mit Innenthermometer löst man 2-Brom-nitrobenzol (6.07 g, 30 mmol) in 100 mL abs. THF und kühlt die Lösung auf  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Man tropft langsam eine Lösung von Vinylmagnesiumchlorid (15 % in THF, 56.5 mL, 94.6 mmol, 3.15 eq) zu, wobei die Temperatur der Lösung unter  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 25 Minuten rühren und gibt dann 100 mL ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hinzu. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Phase 4 mal mit TBME. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen mit MgSO<sub>4</sub>, entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und erhält das Produkt (**93**) nach Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Pentan : TBME = 10 : 1 (v/v)) als oranger wachsartiger Feststoff.

**Ausbeute:** 2.79 g, 14.2 mmol, 47 %.



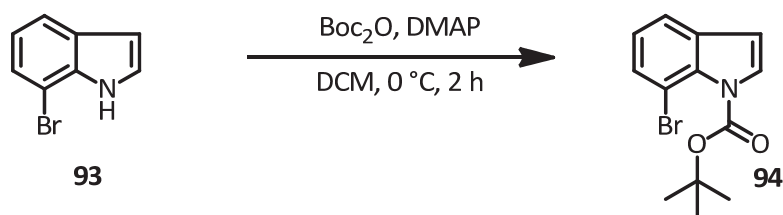
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.69 (dd,  $J$  = 3.1 Hz, 2.2 Hz, 1H, H-3), 7.07 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-6), 7.22 – 7.25 (m, 1H, H-2), 7.42 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H-7), 7.66 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H-5), 8.37 (br s, 1H, H-1).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 103.7 (CH-3), 104.6 (C-8), 119.9 (CH-5), 120.9 (CH-7), 124.2 (CH-2), 124.7 (CH-6), 128.9 (C-4), 134.5 (C-9).

**GC-MS (EI, 70 eV):**  $m/z$  (%) = 89(30), 116(79, [M-Br]<sup>+</sup>), 195(100, [M]<sup>+</sup>).

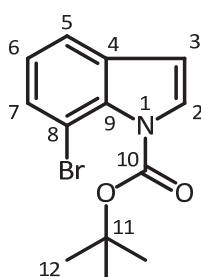
Die Substanz wurde entsprechend Literaturvorschrift synthetisiert.<sup>[178]</sup> Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[179]</sup>



6.13.7.2 BOC-Schützung von **93**

Indol **93** (3.33 g, 17.0 mmol) und DMAP (156 mg, 1.28 mmol, 7.5 mol-%) werden in 50 mL trockenem Dichlormethan gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von 4.1 g Di-*tert*-butyldicarbonat (18.7 mmol, 1.1 eq) in 7 mL Dichlormethan zugetropft. Man lässt rühren bis mittels GC kein Edukt mehr nachgewiesen wird (ca. 2 Stunden), versetzt mit 50 mL Eiswasser und extrahiert die wässrige Phase 3 mal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL 0.5 M Salzsäure, 50 mL Wasser und 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rückstand wird erneut in DCM aufgenommen und über eine Schicht Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das reine Produkt **94** als gelben, wachsartigen Feststoff.

**Ausbeute:** 4.53 g, 15.3 mmol, 90 %.



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.66 (s, 9H, H-12), 6.56 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-6), 7.50 – 7.55 (m, 3H, H-2, H-5, H-7).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.9 (CH<sub>3</sub>-12), 84.3 (C-11), 106.8 (CH-3), 107.9 (C-8), 120.1 (CH-5), 124.0 (CH-7), 129.4 (CH-2), 129.7 (CH-6), 133.8 (C-4), 134.1 (C-9), 148.5 (C-10).

**GC-MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 57(100, [<sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>), 89(20), 116(51, [M–Boc–Br]<sup>+</sup>), 195(93, [M–Boc]<sup>+</sup>), 295(5, [M]<sup>+</sup>).

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] A. Kekulé **1872**, *162*, 77–124.
- [2] L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405–2494.
- [3] V. Brandmeier, M. Feigel, M. Bremer, *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 466–8.
- [4] A. Baheti, P. Tyagi, K. R. J. Thomas, Y.-C. Hsu, J. T. Lin, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 8541–8547.
- [5] a) J. P. Meyer, D. Schlettwein, D. Wöhrle, N. I. Jaeger, *Thin Solid Films* **1995**, *258*, 317–324.  
b) T. Oekermann, D. Schlettwein, D. Wöhrle, *J. Appl. Electrochem.* **1997**, *27*, 1172–1178.  
c) H. Hoppe, N. S. Sariciftci, *J. Mater. Res.* **2004**, *19*, 1924–1945.
- [6] H. Graaf, D. Schlettwein, N. I. Jaeger, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 1801–1806.
- [7] a) J.-Y. Yu, M.-J. Huang, C.-h. Chen, C.-S. Lin, C.-H. Cheng, *J. Phys. Chem. C* **2009**, *113*, 7405–7410. b) H.-T. Shih, C.-H. Lin, H.-H. Shih, C.-H. Cheng, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 1409–1412.
- [8] S. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler in *Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe /Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (Eds.: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore), Springer Wien, **2001**.
- [9] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [10] a) M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629–631. b) M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 1.
- [11] B. Schäfer, *Naturstoffe der chemischen Industrie*, 1. Auflage, Elsevier Acad. Press, Heidelberg, **2007**.
- [12] a) R. A. Altman, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *Nat. Protocols* **2007**, *2*, 2881–2887. b) X. Huang, K. W. Anderson, D. Zim, L. Jiang, A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653–6655.
- [13] S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479.
- [14] a) D. Beher, E. E. Clarke, J. D. J. Wrigley, A. C. L. Martin, A. Nadin, I. Churcher, M. S. Shearman, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 43419–43426. b) S. S. Adams, *Inflammopharmacology* **1999**, *7*, 191–197.
- [15] a) G. K. Aulakh, R. K. Sodhi, M. Singh, *Life Sci.* **2007**, *81*, 615–639. b) R. Düsing, *Pharm. in unserer Zeit* **2001**, *30*, 314–320. c) J. Dusleag, *Pharm. in unserer Zeit* **2001**, *30*, 322–325. d) M. Gurrath, *Pharm. in unserer Zeit* **2001**, *30*, 288–295.

- [16] a) C. Gambacorti-Passerini, *Lancet Oncol.* **2008**, *9*, 600. b) M. Deininger, E. Buchdunger, B. J. Druker, *Blood* **2005**, *105*, 2640–2653.
- [17] J. S. Jacobsen, T. A. Comery, R. L. Martone, H. Elokdah, D. L. Crandall, A. Oganessian, S. Aschmies, Y. Kirksey, C. Gonzales, J. Xu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 8754–8759.
- [18] M. Porta, *Occupational and Environmental Medicine* **2002**, *59*, 651–652.
- [19] F. Geldsetzer, W. Blaß, "Polychlorierte Biphenyle. In: Thieme Römpf Online", Zu finden unter: <http://www.roempp.com/prod/?ID=RD-16-03148> (Abgerufen am: 6.05.2011).
- [20] G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1006–1019.
- [21] a) G. Mayer, "Sekundärmetabolite. In: Thieme Römpf Online", Zu finden unter: <http://www.roempp.com/prod/?ID=RD-19-01743> (Abgerufen am: 14.04.2011).  
b) P. Nuhn, L. Wessjohann, *Naturstoffchemie. Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, 4. Neubearb. Auflage, Hirzel, Stuttgart, **2006**.
- [22] a) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Braese, N. Winssinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2097–2152. b) J. Piel, "Vancomycin. In: Thieme Römpf Online", Zu finden unter: <http://www.roempp.com/prod/?ID=RD-22-00113> (Abgerufen am: 04.05.2011).
- [23] a) M. Ezaki, M. Iwami, M. Yamashita, S. Hashimoto, T. Komori, K. Umehara, Y. Mine, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot* **1985**, *38*, 1453–1461. b) I. Uchida, N. Shigematsu, M. Ezaki, M. Hashimoto, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot* **1985**, *38*, 1462–1468.
- [24] J. Dufour, L. Neuville, J. Zhu, *Synlett* **2008**, 2355–2359.
- [25] "Aporphin-Alkaloide. In: Thieme Römpf Online", Zu finden unter: <http://www.roempp.com/prod/?ID=RD-01-03016> (Abgerufen am: 14.04.2011).
- [26] a) M. S. Desole, M. Miele, P. Enrico, G. Esposito, L. Fresu, G. de Natale, E. Miele, *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *219*, 67–74. b) A. J. Manson, H. Hanagasi, K. Turner, P. N. Patsalos, P. Carey, N. Ratnaraj, A. J. Lees, *Brain* **2001**, *124*, 331–340. c) K. Matsumoto, M. Yoshida, K.-E. Andersson, P. Hedlund, *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *146*, 259–267.
- [27] a) E.-M. Brugger, J. Wagner, D. M. Schumacher, K. Koch, J. Podlech, M. Metzler, L. Lehmann, *Toxicol. Lett.* **2006**, *164*, 221–230. b) K. Koch, J. Podlech, E. Pfeiffer, M. Metzler, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3275–3276. c) N. H. Schebb, *Diplomarbeit*, Universität Karlsruhe, Karlsruhe, **2005**. (Zu finden unter: [http://www.schebb-web.de/mediapool/41/412335/data/Metabolismus\\_von\\_Alternariol\\_NH\\_Schebb.pdf](http://www.schebb-web.de/mediapool/41/412335/data/Metabolismus_von_Alternariol_NH_Schebb.pdf)), Stand: 3.5.2011.
- [28] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- [29] F. Ullmann, J. Bielecki, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174–2185.

- [30] a) N. Kornblum, D. L. Kendall, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5782. b) J. Forrest, *J. Chem. Soc.* **1960**, 581–588.
- [31] H. Heaney, S. Christie in *Science of synthesis 3 : Category 1, Organometallics* (Eds.: I. A. Neil, S. D. R. Christie, J. Houben, T. Weyl, D. Bellus), Thieme, Stuttgart [u.a.], **2004**, S. 364.
- [32] S. J. Zhang, D. W. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312–2313.
- [33] a) M. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423–6. b) S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400–5449.
- [34] L. Kürti, B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis. Background and detailed mechanisms*, Elsevier Acad. Press, Amsterdam , **2005**.
- [35] M. Xi, B. E. Bent, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7426–7433.
- [36] H. Heaney, S. Christie in *Science of synthesis 3 : Category 1, Organometallics* (Eds.: I. A. Neil, S. D. R. Christie, J. Houben, T. Weyl, D. Bellus), Thieme, Stuttgart [u.a.], **2004**, S. 359.
- [37] W. S. Rapson, R. G. Shuttleworth, *Nature (London, U. K.)* **1941**, *147*, 675.
- [38] a) P. E. Fanta, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 613–32. b) P. E. Fanta, *Synthesis* **1974**, 9–21.
- [39] A. H. Lewin, T. Cohen, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 4531–4536.
- [40] a) F. E. Ziegler, K. W. Fowler, W. B. Rodgers, R. T. Wester, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 108. b) F. E. Ziegler, I. Chliwner, K. W. Fowler, S. J. Kanfer, S. J. Kuo, N. D. Sinha, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 790–798.
- [41] F. E. Ziegler, K. W. Fowler, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1564–1566.
- [42] F. E. Ziegler, K. W. Fowler, S. Kanfer, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8282–8283.
- [43] L. Hegedus in *Organometallics in synthesis. A manual* (Ed.: M. Schlosser), Wiley, Chichester [u.a.], **2004**, S. 1123.
- [44] a) J. Tsuji, *Palladium reagents and catalysts. Innovations in organic synthesis*, Wiley, Chichester [u.a.] , **1998**. b) C. Elschenbroich, *Organometallics*, WILEY-VCH, Weinheim , **2006**.
- [45] J.-E. Bäckvall, "Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2010: Palladium-catalyzed cross-couplings in organic syntheses", Zu finden unter : [http://static.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/Sciback\\_2010.pdf](http://static.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/Sciback_2010.pdf) (Abgerufen am: 15.05.2011).
- [46] J.-P. Corbet, G. Mignani, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651–2710.
- [47] a) N. Miyaura, S. L. Buchwald, *Topics in Current Chemistry - Cross-coupling reactions. A practical guide*, Springer, Berlin [u.a.] , **2002**. b) S. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263–303.

- [48] H. W. Lee, F. L. Lam, C. M. So, C. P. Lau, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7436–7439.
- [49] a) C. Amatore, A. Jutand, *Coordin. Chem. Rev.* **1998**, *178-180*, 511–528. b) C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314–321. c) J. A. Casares, P. Espinet, B. Fuentes, G. Salas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3508–3509. d) P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808–4839. e) R. Á. O. N. Faza, A. R. de Lera, D. J. Cárdenas, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 887–906. f) S. Kozuch, C. Amatore, A. Jutand, S. Shaik, *Organometallics* **2005**, *24*, 2319–2330. g) P. Nilsson, G. Puxty, O. F. Wendt, *Organometallics* **2006**, *25*, 1285–1292. h) A. Nova, G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledós, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14571–14578. i) D. Prim, J.-M. Campagne, D. Joseph, B. Andrioletti, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041–2075. j) A. Ricci, F. Angelucci, M. Bassetti, C. Lo Sterzo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1060–1071.
- [50] A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics* **2003**, *22*, 1305–1309.
- [51] D. Steinborn, *Grundlagen der metallorganischen Komplexkatalyse*, 2. Auflage, Vieweg + Teubner, Wiesbaden, **2010**.
- [52] G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447–2464.
- [53] D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- [54] a) M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, *46*, 2339–2343. b) M. B. Smith, J. March, *March's advanced organic chemistry. Reactions mechanisms and structure*, 6. Edition, Wiley, Hoboken NJ, **2007**.
- [55] K. K. Laali, M. Shokouhimehr, *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 193–202.
- [56] a) K. Orito, S. Uchiito, Y. Satoh, T. Tatsuzawa, R. Harada, M. Tokuda, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 307–310. b) C. Escolano, K. Jones, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8951–8955.
- [57] a) T.-I. Ho, C.-K. Ku, R. S. H. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 715–717. b) M. L. E. N. da Mata, W. B. Motherwell, F. Ujjainwalla, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 141–144.
- [58] a) R. Scholl, C. Seer, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 111–177. b) B. T. King, J. Kroulík, C. R. Robertson, P. Rempala, C. L. Hilton, J. D. Korinek, L. M. Gortari, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2279–2288.
- [59] F. A. Vingiello, J. Yanez, J. A. Campbell, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2053–2056.
- [60] C. D. Simpson, G. Mattersteig, K. Martin, L. Gherghel, R. E. Bauer, H. J. Räder, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3139–3147.
- [61] J.-M. Becht, A. Gissot, A. Wagner, C. Mioskowski, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3209–3215.
- [62] C. J. F. Du, H. Hart, K. K. D. Ng, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3162–3165.
- [63] a) H. Hart, K. Harada, C. J. F. Du, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3104–3110. b) H. Hart, K. Harada, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 29–32.

- [64] T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360.
- [65] T. Kojima, T. Ohishi, I. Yamamoto, T. Matsuoka, H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1709–1712.
- [66] D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930.
- [67] F. Mauthner, *Org. Synth.* **1926**, *6*, 96.
- [68] E. B. Merkushev, *Synthesis* **1988**, 923–937.
- [69] S. Saito, H. Gao, J. Kawabata, *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 821–831.
- [70] E. Brown, J.-P. Robin, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 2015–2018.
- [71] H. Suzuki, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 94.
- [72] a) S. M. Hubig, W. Jung, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6233–6244. b) D. E. Turner, R. F. O'Malley, D. J. Sardella, L. S. Barinelli, P. Kaul, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7335–7340.
- [73] A. Alam, Y. Takaguchi, H. Ito, T. Yoshida, S. Tsuboi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1909–1918.
- [74] J. F. W. McOmie, M. L. Watts, D. E. West, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289–2292.
- [75] J. A. Ashenhurst, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 540.
- [76] a) A. Varvoglis, *Hypervalent iodine in organic synthesis*, Acad. Press, San Diego [u.a.] , **1997**. b) A. Varvoglis, *The organic chemistry of polycordinated iodine*, VCH, New York NY. [u.a.] , **1992**.
- [77] H. Tohma, H. Morioka, S. Takizawa, M. Arisawa, Y. Kita, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 345–352.
- [78] T. Dohi, M. Ito, K. Morimoto, M. Iwata, Y. Kita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1301–1304.
- [79] a) M. Hovorka, J. Günterová, J. Závada, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 413–416. b) M. Smrcina, S. Vyskocil, B. Maca, M. Polasek, T. A. Claxton, A. P. Abbott, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2156–2163.
- [80] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 4th Edition, Wiley-Interscience, Hoboken NJ , **2007**.
- [81] V. Dichiarante, M. Fagnoni, A. Albini, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6495–6498.
- [82] M. Fagnoni, A. Albini, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 713–721.
- [83] A. O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683.
- [84] a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117–2188. b) T. Majid, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4413–4416.
- [85] P. Knochel, H. Leuser, L.-Z. Gong, S. Perrone, F. F. Kneisel in *Handbook of functionalized organometallics. Applications in synthesis* (Ed.: P. Knochel), 1. Auflage, WILEY-VCH, Weinheim, **2005**, S. 251.
- [86] E.-I. Negishi, T. Takahashi, A. O. King, K. Kawai, R. Noyori, *Org. Synth.* **1988**, *66*, 67.

- [87] a) C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, G. A. Chass, N. Hadei, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, D. H. Setiadi, T.-H. Tang, D.-C. Fang, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9723–9735. b) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768–2813. c) Sigma Aldrich, *Chemfiles*, **2006**, *6*, 1.
- [88] M. G. Organ, S. Avola, I. Dubovyk, N. Hadei, E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, C. Valente, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4749–4755.
- [89] a) A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79–85. b) M. Piber, A. E. Jensen, M. Rottländer, P. Knochel, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1323–1326.
- [90] C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719–2724.
- [91] Q. Liu, Y. Lan, J. Liu, G. Li, Y.-D. Wu, A. Lei, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10201–10210.
- [92] a) M. A. J. Duncton, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1235–1246. b) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504–19.
- [93] a) M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 301–302. b) M. Kosugi, Y. Shimizu, T. Migita, *Chem. Lett.* **1977**, 1423–1424.
- [94] a) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638. b) D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992–4998.
- [95] S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132–1136.
- [96] X. Han, B. M. Stoltz, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7600–7605.
- [97] W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033–3040.
- [98] a) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*. b) N. Miyaura in *Science of synthesis 6 : Category 1, Organometallics* (Eds.: D. E. Kaufmann, H. Abu Ali, J. Houben, T. Weyl, D. Bellus), Thieme, Stuttgart [u.a.], **2005**, S. 292.
- [99] A. Alam, S. Tsuboi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10454–10465.
- [100] N. Miyaura in *Science of synthesis 6 : Category 1, Organometallics* (Eds.: D. E. Kaufmann, H. Abu Ali, J. Houben, T. Weyl, D. Bellus), Thieme, Stuttgart [u.a.], **2005**.
- [101] C. J. O'Brien, E. A. B. Kantchev, C. Valente, N. Hadei, G. A. Chass, A. Lough, A. C. Hopkinson, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4743–4748.
- [102] "PEPPSI™: Instructions for Use", Zu finden unter: [http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/Bulletin/al\\_peppsi\\_activation\\_guide.Par.0001.File.tmp/al\\_peppsi\\_activation\\_guide.pdf](http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/Bulletin/al_peppsi_activation_guide.Par.0001.File.tmp/al_peppsi_activation_guide.pdf) ().
- [103] B. H. Lipshutz, K. Siegmann, E. Garcia, F. Kayser, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276–9282.
- [104] F. E. Ziegler, K. W. Fowler, W. B. Rodgers, R. Wester, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 108.
- [105] M. P. Nüllen, R. Göttlich, *Synthesis* **2011**, 1249.
- [106] Z. Jin, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 111–126.

- [107] a) M. D. Ganton, M. A. Kerr, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4777–4779. b) D. L. Boger, S. E. Wolkenberg, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9120–9124. c) D. C. Harrowven, D. Lai, M. C. Lucas, *Synthesis* **1999**, 1300–1302. d) C. G. Hartung, A. Fecher, B. Chapell, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1899–1902. e) U. V. Mentzel, D. Tanner, J. E. Tønder, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5807–5810. f) A. Padwa, M. A. Brodney, B. Liu, K. Satake, T. Wu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3595–3607. g) D. Pérez, G. Burés, E. Guitián, L. Castedo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1650–1654. h) K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1126–1136.
- [108] a) D. Lamoral-Theys, C. Decaestecker, V. Mathieu, J. Dubois, A. Kornienko, R. Kiss, A. Evidente, L. Pottier, *Mini Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 41–50. b) R. K. Y. Zee-Cheng, S.-J. Yan, C. C. Cheng, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 199–203. c) S. Ghosal, R. Lochan, A. Y. Kumar, R. S. Srivastava, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1825–1828.
- [109] S. Chattopadhyay, U. Chattopadhyay, P. Mathur, K. Saini, S. Ghosal, *Planta Med.* **1983**, *49*, 252–254.
- [110] a) M. Bosco, R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Palmieri, M. Petrini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 657–663. b) G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco, R. Dalpozzo, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2129–32.
- [111] a) D. Dobson, A. Todd, J. Gilmore, *Synth. Comm.* **1991**, *21*, 611–617. b) D. R. Dobson, J. Gilmore, D. A. Long, *Synlett* **1992**, *1992*, 79–80. c) J. A. Joule, *Sci. Synth.* **2001**, *10*, 361–652.
- [112] a) S. H. Bertz, C. P. Gibson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8286–8288. b) D. S. Surry, D. J. Fox, S. J. F. Macdonald, D. R. Spring, *Chem. Commun.* **2005**, 2589. c) D. S. Surry, X. Su, D. J. Fox, V. Franckevicius, S. J. F. Macdonald, D. R. Spring, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1870–1873. d) G. M. Whitesides, J. San Filippo, C. P. Casey, E. J. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5302–5303.
- [113] a) E. Russo in *The medicinal uses of cannabis and cannabinoids* (Eds.: G. W. Guy, B. A. Whittle, P. W. Robson), Pharmaceutical Press, London, **2004**. b) D. M. Perrine, *The chemistry of mind-altering drugs. History, pharmacology, and cultural context*, American Chemical Society, Washington DC, **1996**.
- [114] M. M. Radwan, M. A. ElSohly, D. Slade, S. A. Ahmed, I. A. Khan, S. A. Ross, *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 906–911.
- [115] M. Elsohly, D. Slade, *Life Sci.* **2005**, *78*, 539–548.
- [116] a) V. Di Marzo, L. de Petrocellis, *Annu. Rev. Med.* **2006**, *57*, 553–574. b) M. Ben Amar, *J. Ethnopharm.* **2006**, *105*, 1–25.
- [117] B. R. Martin, A. H. Lichtman, *Neurobiology of Disease* **1998**, *5*, 447–461.



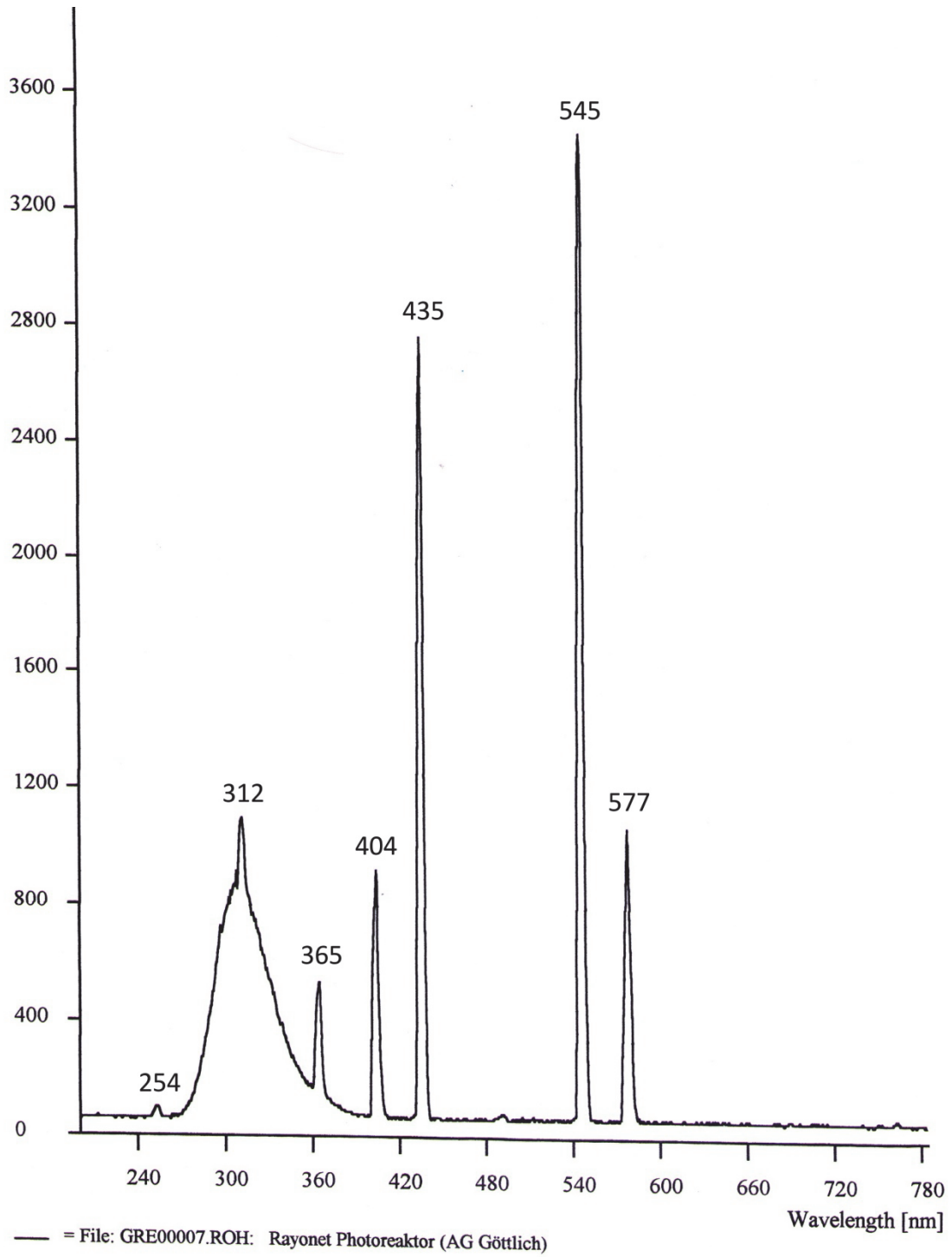
- [118] R. Mechoulam, *Br. J. Pharmacol.* **2005**, *146*, 913–915.
- [119] R. G. Pertwee, *Euphytica* **2004**, *140*, 73–82.
- [120] a) K. Mackie, *J. Neuroendocrinol.* **2008**, *20*, 10–14. b) A. C. Howlett, *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* **2002**, *68-69*, 619–631.
- [121] W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, *Science* **1992**, *258*, 1946–1949.
- [122] M. R. Elphick, M. Egertova, *Philos. Trans. Roy. Soc. B* **2001**, *356*, 381–408.
- [123] A. Mahadevan, C. Siegel, B. R. Martin, M. E. Abood, I. Beletskaya, R. K. Razdan, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3778–3785.
- [124] a) K.-S. C. Marriott, J. W. Huffman, *Curr. Top. Med. Chem.* **2008**, *8*, 187–204. b) R. G. Pertwee, *Pharmacol. Ther.* **1997**, *74*, 129–180.
- [125] a) M. E. Abood, B. R. Martin, *Trends in Pharmacological Sciences* **1992**, *13*, 201–206. b) A. Ameri, *Progress in Neurobiology* **1999**, *58*, 315–348.
- [126] M. Perez-Reyes, M. C. Timmons, K. H. Davis, E. M. Wall, *Experientia* **1973**, *29*, 1368–1369.
- [127] a) K. Watanabe, S. Yamaori, T. Funahashi, T. Kimura, I. Yamamoto, *Forensic Toxicol.* **2006**, *24*, 80–82. b) J. Novak, C. A. Salemink, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2867–2871.
- [128] G. Appendino, S. Gibbons, A. Giana, A. Pagani, G. Grassi, M. Stavri, E. Smith, M. M. Rahman, *J. Nat. Prod* **2008**, *71*, 1427–1430.
- [129] R. Adams, B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2401.
- [130] a) R. Mechoulam, P. Braun, Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6159–6165. b) R. Mechoulam, P. Braun, Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4552–4554.
- [131] a) J. Novak, C. A. Salemink, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 253–254. b) A. I. Meyers, R. Gabel, E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1372–1379.
- [132] A. D. Khanolkar, D. Lu, M. Ibrahim, J. I. Duclos, G. A. Thakur, J. P. Malan, F. Porreca, V. Veerappan, X. Tian, C. George et al., *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6493–6500.
- [133] J. A. Teske, A. Deiters, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2195–2198.
- [134] a) M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, *1971*, 303–305. b) G. H. Posner, *Org. React.* **1975**, *22*, 253–400. c) J. Novák, C. A. Salemink, *Synthesis* **1983**, *1983*, 597–598.
- [135] a) G. van Koten, A. J. Leusink, J. G. Noltes, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *85*, 105–14. b) G. H. Posner, *An introduction to synthesis using organocopper reagents*, 2nd reprint Ed., Krieger, Malabar (USA), **1988**. c) G. van Koten, J. T. B. H. Jastrzebski in *Modern organocopper chemistry* (Ed.: N. Krause), WILEY-VCH, Weinheim, **2003**, S.1.
- [136] a) M. Niedrig, B. Reinhardt, G.-D. Burchard, H. Schmitz, E. Tannich, K. Tintelnot, G. Laude, K. Alpers, K. Stark, J. Mehlhose, *Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten*, Robert-Koch-Inst, Berlin, **2006**. b) "WHO | World Malaria Report

- 2010", Zu finden unter : [http://www.who.int/malaria/world\\_malaria\\_report\\_2010/en/index.html](http://www.who.int/malaria/world_malaria_report_2010/en/index.html) (Abgerufen am: 18.05.2011).
- [137] K. Fritz-Wolf, A. Becker, S. Rahlfs, P. Harwaldt, R. H. Schirmer, W. Kabsch, K. Becker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 13821–13826.
- [138] a) N. Hiller, K. Fritz-Wolf, M. Deponte, W. Wende, H. Zimmermann, K. Becker, *Protein Sci.* **2006**, *15*, 281–289. b) M. Deponte, K. Becker in *Methods in Enzymology: Glutathione Transferases and Gamma-Glutamyl Transpeptidases* (Ed.: Helmut Sies and Lester Packer), Academic Press, **2005**, S. 241–253. c) P. Harwaldt, S. Rahlfs, K. Becker, *Biol. Chem.* **2002**, *383*, 821–830.
- [139] M. Das, S. V. Singh, H. Mukhtar, Y. C. Awasthi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, *141*, 1170–1176.
- [140] N. Sturm, Y. Hu, H. Zimmermann, K. Fritz-Wolf, S. Wittlin, S. Rahlfs, K. Becker, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 622–630.
- [141] S. O. de Silva, J. N. Reed, R. J. Billedeau, X. Wang, D. J. Norris, V. Snieckus, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4863–4878.
- [142] S. O. de Silva, M. Watanabe, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4802–4808.
- [143] R. R. Joshi, N. S. Narasimhan, *Synthesis* **1987**, 943–944.
- [144] D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loim, *Synthesis* **1974**, *1974*, 633–651.
- [145] M. P. Nüllen, *Diplomarbeit*, Westfälische Wilhelms Universität, Münster , **2005**.
- [146] a) C. A. James, A. L. Coelho, M. Gevaert, P. Forgione, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4094–4103. b) C. A. James, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4080–4093. c) W. Wang, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 424–426. d) M. P. Sibi, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1935–1937.
- [147] a) M. V. Ignatushchenko, R. W. Winter, H. P. Bächinger, D. J. Hinrichs, M. K. Riscoe, *FEBS Lett.* **1997**, *409*, 67–73. b) M. V. Ignatushchenko, R. Winter, M. Riscoe, *Am J. Trop. Med. Hyg.* **2000**, *62*, 77.
- [148] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallographica A* **2008**, *64*, 112–122.
- [149] a) L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565. b) M. N. Burnett, C. K. Johnson, *ORTEP-III: Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations*. Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-6895, **1996**.
- [150] X. Li, J. Wang, Y. Li, H. Zhu, W. Xu, J. Li, R. Fan, J. Wu, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 3053 - 3060.
- [151] National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan), "AIST:RIO-DB Spectral Database for Organic Compounds, SDBS", Zu finden unter : [http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre\\_index.cgi?lang=eng](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng) ().

- [152] K. Hamamura, Y. Yamagishi, S. Kijima, T. Suzuki, Y. Mori, T. Nakamura, *J. Labelled Cpd. Radiopharm* **2002**, *45*, 831–839.
- [153] B. A. Horenstein, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6242–6246.
- [154] S. Quideau, K. S. Feldman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8809–8813.
- [155] X.-C. Li, H. N. Elsohly, C. D. Hufford, A. M. Clark, *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37*, 856–859.
- [156] J. Michalsky, M. Smrz, *Monatsh. Chem.* **1960**, *91*, 307–312.
- [157] S. Bengtsson, T. Hoegberg, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4549–4553.
- [158] M. Kraus, E. Biskup, E. Richling, P. Schreier, *J. Org. Chem.* **2006**, *49*, 1151–1162.
- [159] V. S. Chan, R. G. Bergman, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15122–15123.
- [160] D. Lamoral-Theys, L. Pottier, F. Kerff, F. Dufrasne, F. Proutière, N. Wauthoz, P. Neven, L. Ingrassia, P. van Antwerpen, F. Lefranc et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3823–3833.
- [161] Y. Xie, Y. Zhao, *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1510–1513.
- [162] E. T. McCabe, W. F. Barthel, S. I. Gertler, S. A. Hall, *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 493–498.
- [163] A. Jahn, S. Y. Kim, J.-H. Choi, D.-D. Kim, Y.-J. Ahn, C. S. Yong, J. S. Kim, *J. Pharm. Pharmacol.* **2010**, *62*, 91–97.
- [164] F. Yuste, A. E. Origel, L. J. Brena, *Synthesis* **1983**, 109–110.
- [165] P. Beak, R. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 34–46.
- [166] S. Danishefsky, J. Y. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4829–4837.
- [167] G. N. Varseev, M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4767–4771.
- [168] A. Zanka, H. Ohmori, T. Okamoto, *Synlett* **1999**, 1636–1638.
- [169] B. Lesch, J. Toraeng, M. Nieger, S. Braese, *Synthesis* **2005**, 1888–1900.
- [170] S. A. Snyder, A. L. Zografos, Y. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8186–8191.
- [171] J. Poldy, R. Peakall, R. A. Barrow, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4296–4300.
- [172] Y. H. Choi, A. Hazekamp, A. M. G. Peltenburg-Looman, M. Frederich, C. Erkelens, A. W. M. Lefeber, R. Verpoorte, *Phytochem. Anal.* **2004**, *15*, 345–354.
- [173] H. Zimmermann, J. Billard, H. Gutman, E. J. Wachtel, R. Poupko, Z. Luz, *Liq. Cryst.* **1992**, *12*, 245–262.
- [174] A. Kumar, Y. K. Tyagi, Seema, P. Ponnann, V. Rohil, A. K. Prasad, B. S. Dwarkanath, V. S. Parmar, H. G. Raj, *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, *59*, 81–86.
- [175] A. H. D. Groot, R. A. Dommissie, G. L. Lemiere, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1541–1550.
- [176] Y. Berger, A. Castonguay, *Organic Magnetic Resonance* **1978**, *11*, 375,376.
- [177] J.-M. LaHelgoualach, G. Bentabed-Ababsa, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chem. Commun.* **2008**, 5375–5377.
- [178] A. B. Smith, L. Kürti, A. H. Davulcu, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2167–2170.
- [179] R. Ghosh, N. N. Adarsh, A. Sarkar, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5320–5322.

## 8 Anhang

### 8.1 Emissionsspektrum des Rayonet Photoreaktors



## 8.2 Kristallstruktur des Phenylbenzoats 154b

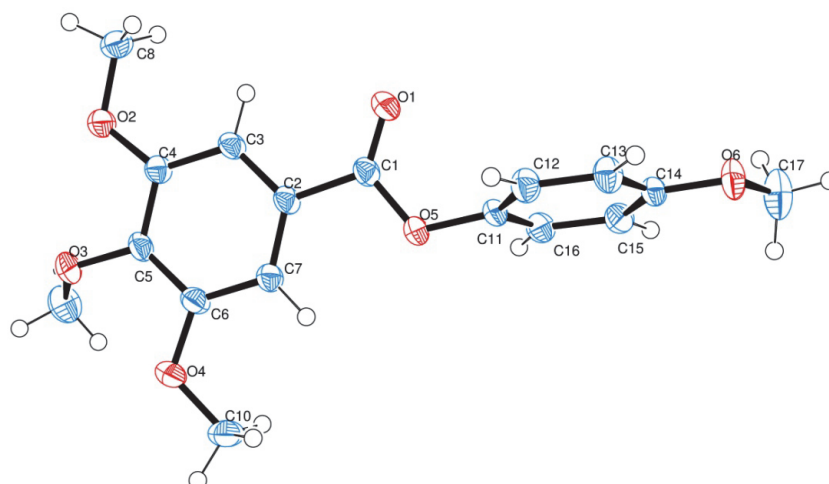


Table 1. Crystal data and structure refinement for goet034r.

Identification code	goet034r
Empirical formula	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>
Formula weight	318.31
Temperature	193 (2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 7.0517(14) Å    alpha = 103.33(3) deg. b = 10.445(2) Å    beta = 101.10(3) deg. c = 11.716(2) Å    gamma = 103.23(3) deg.
Volume	789.5(3) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	2, 1.339 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.102 mm <sup>-1</sup>
F(000)	336
Crystal size	0.80 x 0.48 x 0.13 mm
Theta range for data collection	3.17 to 28.03 deg.
Limiting indices	-8 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected / unique	7195 / 3500 [R(int) = 0.0955]
Completeness to theta = 28.03	91.1 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9869 and 0.9230
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3500 / 0 / 280
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.007
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0568, wR <sub>2</sub> = 0.1565
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0706, wR <sub>2</sub> = 0.1680
Largest diff. peak and hole	0.328 and -0.361 e.Å <sup>-3</sup>

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet034r. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1921(3)	8182(2)	10480(1)	25(1)
C(2)	471(2)	7027(2)	9466(1)	24(1)
C(3)	-1346(3)	7230(2)	8962(1)	25(1)
C(4)	-2730(2)	6196(2)	7983(1)	24(1)
C(5)	-2254(3)	4984(2)	7524(1)	26(1)
C(6)	-448(3)	4784(2)	8060(1)	27(1)
C(7)	944(3)	5817(2)	9034(1)	26(1)
C(8)	-5091(3)	7487(2)	7854(2)	35(1)
C(9)	-3050(4)	3783(2)	5454(2)	46(1)
C(10)	1758(3)	3363(2)	7900(2)	38(1)
C(11)	5188(2)	8888(2)	11810(1)	26(1)
C(12)	5032(3)	9048(2)	12993(1)	31(1)
C(13)	6644(3)	9947(2)	13925(1)	30(1)
C(14)	8348(2)	10657(2)	13681(1)	26(1)
C(15)	8484(3)	10485(2)	12490(1)	30(1)
C(16)	6854(3)	9588(2)	11553(1)	30(1)
C(17)	11590(4)	12264(3)	14463(2)	52(1)
O(1)	1621(2)	9247(1)	10910(1)	39(1)
O(2)	-4532(2)	6279(1)	7400(1)	32(1)
O(3)	-3650(2)	3977(1)	6568(1)	35(1)
O(4)	-191(2)	3543(1)	7573(1)	39(1)
O(5)	3667(2)	7887(1)	10850(1)	34(1)
O(6)	9834(2)	11506(1)	14673(1)	37(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for goet034r.

---

C(1)-O(1)	1.1939(18)
C(1)-O(5)	1.3521(19)
C(1)-C(2)	1.490(2)
C(2)-C(3)	1.388(2)
C(2)-C(7)	1.389(2)
C(3)-C(4)	1.396(2)
C(4)-O(2)	1.3535(19)
C(4)-C(5)	1.398(2)
C(5)-O(3)	1.3744(19)
C(5)-C(6)	1.391(2)
C(6)-O(4)	1.3583(17)
C(6)-C(7)	1.395(2)
C(8)-O(2)	1.4246(19)
C(9)-O(3)	1.432(3)
C(10)-O(4)	1.421(2)
C(11)-C(16)	1.360(3)
C(11)-C(12)	1.386(2)
C(11)-O(5)	1.4100(19)
C(12)-C(13)	1.388(2)
C(13)-C(14)	1.377(3)
C(14)-O(6)	1.3660(19)
C(14)-C(15)	1.390(2)
C(15)-C(16)	1.396(2)
C(17)-O(6)	1.407(3)
O(1)-C(1)-O(5)	123.44(14)
O(1)-C(1)-C(2)	125.25(14)
O(5)-C(1)-C(2)	111.29(12)
C(3)-C(2)-C(7)	121.89(14)
C(3)-C(2)-C(1)	116.92(13)
C(7)-C(2)-C(1)	121.18(14)
C(2)-C(3)-C(4)	119.15(13)
O(2)-C(4)-C(3)	124.81(13)
O(2)-C(4)-C(5)	115.65(13)
C(3)-C(4)-C(5)	119.52(14)
O(3)-C(5)-C(6)	121.02(13)
O(3)-C(5)-C(4)	118.38(14)
C(6)-C(5)-C(4)	120.54(14)
O(4)-C(6)-C(5)	115.35(14)
O(4)-C(6)-C(7)	124.51(14)
C(5)-C(6)-C(7)	120.14(13)
C(2)-C(7)-C(6)	118.71(14)
C(16)-C(11)-C(12)	121.76(15)
C(16)-C(11)-O(5)	118.53(14)

---

C(12)-C(11)-O(5)	119.46(16)
C(11)-C(12)-C(13)	118.01(17)
C(14)-C(13)-C(12)	120.98(15)
O(6)-C(14)-C(13)	115.58(14)
O(6)-C(14)-C(15)	124.05(17)
C(13)-C(14)-C(15)	120.37(15)
C(14)-C(15)-C(16)	118.55(17)
C(11)-C(16)-C(15)	120.32(15)
C(4)-O(2)-C(8)	117.42(13)
C(5)-O(3)-C(9)	113.68(16)
C(6)-O(4)-C(10)	118.38(14)
C(1)-O(5)-C(11)	117.71(11)
C(14)-O(6)-C(17)	117.35(15)

---

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet034r.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

---

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	28(1)	25(1)	18(1)	3(1)	4(1)	6(1)
C(2)	28(1)	25(1)	16(1)	2(1)	3(1)	7(1)
C(3)	29(1)	23(1)	18(1)	1(1)	4(1)	8(1)
C(4)	27(1)	26(1)	18(1)	4(1)	4(1)	8(1)
C(5)	27(1)	23(1)	21(1)	0(1)	1(1)	4(1)
C(6)	33(1)	22(1)	24(1)	3(1)	5(1)	10(1)
C(7)	28(1)	25(1)	22(1)	4(1)	2(1)	8(1)
C(8)	34(1)	38(1)	31(1)	4(1)	4(1)	18(1)
C(9)	51(1)	48(1)	24(1)	-6(1)	-1(1)	12(1)
C(10)	43(1)	35(1)	37(1)	4(1)	7(1)	23(1)
C(11)	27(1)	23(1)	21(1)	-1(1)	0(1)	8(1)
C(12)	29(1)	33(1)	25(1)	5(1)	5(1)	6(1)
C(13)	31(1)	36(1)	20(1)	6(1)	6(1)	5(1)
C(14)	28(1)	26(1)	20(1)	2(1)	0(1)	8(1)
C(15)	31(1)	33(1)	24(1)	4(1)	7(1)	10(1)
C(16)	34(1)	34(1)	19(1)	3(1)	5(1)	12(1)
C(17)	38(1)	58(1)	40(1)	8(1)	-2(1)	-9(1)
O(1)	38(1)	30(1)	35(1)	-7(1)	-5(1)	14(1)
O(2)	31(1)	32(1)	26(1)	-2(1)	-3(1)	13(1)
O(3)	31(1)	31(1)	29(1)	-8(1)	-2(1)	4(1)
O(4)	39(1)	25(1)	41(1)	-5(1)	-2(1)	14(1)
O(5)	30(1)	30(1)	28(1)	-8(1)	-4(1)	10(1)
O(6)	29(1)	42(1)	23(1)	1(1)	-3(1)	-1(1)

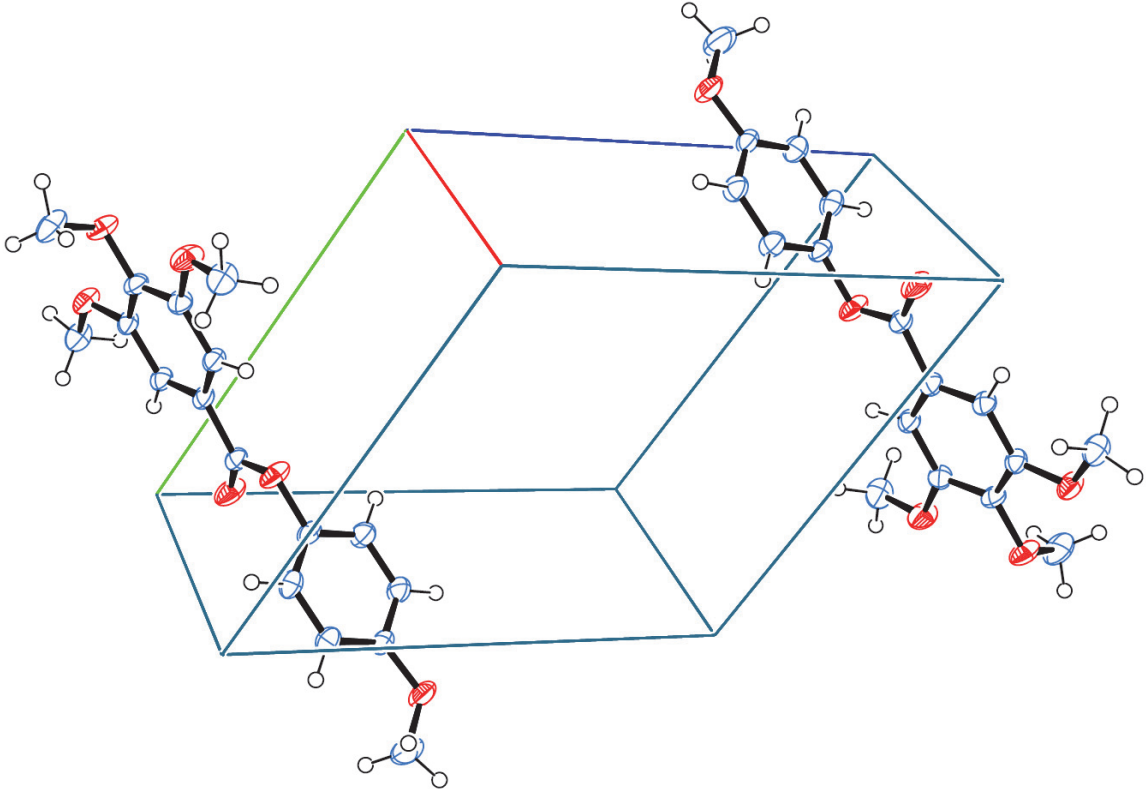
---



Table 5. Hydrogen coordinates (  $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) for goet034r.

	x	y	z	U(eq)
H(3)	-1600(30)	8102(19)	9247(17)	23(4)
H(7)	2150(30)	5630(20)	9393(18)	28(5)
H(12)	3870(50)	8510(30)	13160(20)	54(7)
H(13)	6610(40)	10080(30)	14760(20)	53(7)
H(15)	9730(50)	10990(30)	12310(30)	58(7)
H(16)	6970(40)	9440(20)	10700(20)	42(6)
H(81)	-4120(40)	8320(30)	7820(20)	47(6)
H(82)	-5120(40)	7590(30)	8740(20)	50(6)
H(83)	-6430(40)	7330(20)	7350(20)	37(5)
H(91)	-3870(70)	2910(40)	4980(40)	111(13)
H(92)	-3400(50)	4410(30)	5050(30)	65(8)
H(93)	-1760(70)	3670(40)	5550(30)	94(11)
H(101)	1640(40)	2450(20)	7430(20)	40(6)
H(102)	2130(40)	3370(20)	8750(20)	42(6)
H(103)	2760(50)	4080(30)	7750(30)	58(7)
H(171)	12370(60)	12790(30)	15260(30)	80(9)
H(172)	11170(50)	12860(30)	14010(30)	58(7)
H(173)	12320(50)	11630(30)	14030(30)	73(9)

Unit cell of goett034r:



### 8.3 Kristallstruktur des Phthalids 46c

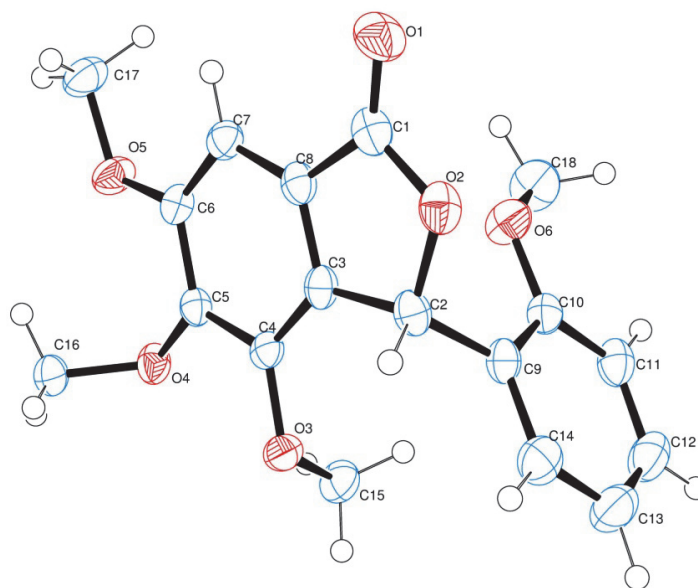


Table 1. Crystal data and structure refinement for goet037r.

Identification code	goet037r
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>
Formula weight	330.32
Temperature	193 (2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P-1
Unit cell dimensions	a = 7.4938 (15) Å    alpha = 80.00 (3) deg. b = 10.203 (2) Å    beta = 78.84 (3) deg. c = 11.175 (2) Å    gamma = 69.55 (3) deg.
Volume	780.2 (3) Å <sup>3</sup>
Z, Calculated density	2, 1.406 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.106 mm <sup>-1</sup>
F(000)	348
Crystal size	0.32 x 0.24 x 0.08 mm
Theta range for data collection	2.68 to 28.16 deg.
Limiting indices	-9 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 13, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected / unique	7044 / 3518 [R(int) = 0.0364]
Completeness to theta = 28.16	91.9 %
Absorption correction	None
Max. and min. transmission	0.9916 and 0.9669
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	3518 / 0 / 289
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.885
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0430, wR <sub>2</sub> = 0.1117
R indices (all data)	R <sub>1</sub> = 0.0739, wR <sub>2</sub> = 0.1245
Largest diff. peak and hole	0.273 and -0.196 e.Å <sup>-3</sup>

Table 2. Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet037r. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	-2733 (3)	6818 (2)	8819 (2)	30 (1)
C(2)	297 (3)	7073 (2)	8278 (2)	28 (1)
C(3)	442 (3)	5566 (2)	8287 (2)	25 (1)
C(4)	2053 (3)	4408 (2)	8028 (1)	24 (1)
C(5)	1783 (3)	3119 (2)	8044 (2)	24 (1)
C(6)	-93 (3)	3010 (2)	8326 (2)	26 (1)
C(7)	-1678 (3)	4157 (2)	8635 (2)	28 (1)
C(8)	-1349 (3)	5426 (2)	8598 (2)	27 (1)
C(9)	1060 (3)	7756 (2)	7078 (2)	28 (1)
C(10)	432 (3)	7775 (2)	5971 (2)	28 (1)
C(11)	1299 (3)	8310 (2)	4874 (2)	35 (1)
C(12)	2778 (4)	8818 (2)	4877 (2)	43 (1)
C(13)	3396 (4)	8819 (2)	5954 (2)	46 (1)
C(14)	2531 (4)	8292 (2)	7051 (2)	38 (1)
C(15)	4684 (4)	4577 (2)	6550 (2)	36 (1)
C(16)	3858 (3)	823 (2)	8614 (2)	33 (1)
C(17)	-1973 (4)	1486 (2)	8621 (2)	39 (1)
C(18)	-1507 (5)	7042 (3)	4951 (2)	48 (1)
O(1)	-4450 (2)	7177 (2)	9131 (1)	41 (1)
O(2)	-1761 (2)	7763 (1)	8622 (1)	33 (1)
O(3)	3860 (2)	4527 (1)	7818 (1)	29 (1)
O(4)	3340 (2)	2006 (1)	7692 (1)	30 (1)
O(5)	-161 (2)	1712 (1)	8248 (1)	34 (1)
O(6)	-1031 (2)	7245 (2)	6061 (1)	38 (1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for goet037r.

---

C(1)-O(1)	1.205(3)
C(1)-O(2)	1.364(3)
C(1)-C(8)	1.466(3)
C(2)-O(2)	1.459(3)
C(2)-C(3)	1.502(2)
C(2)-C(9)	1.506(3)
C(3)-C(8)	1.371(3)
C(3)-C(4)	1.387(3)
C(4)-O(3)	1.373(2)
C(4)-C(5)	1.395(2)
C(5)-O(4)	1.363(2)
C(5)-C(6)	1.420(3)
C(6)-O(5)	1.361(2)
C(6)-C(7)	1.382(3)
C(7)-C(8)	1.392(3)
C(9)-C(14)	1.384(3)
C(9)-C(10)	1.401(3)
C(10)-O(6)	1.362(2)
C(10)-C(11)	1.390(3)
C(11)-C(12)	1.379(3)
C(12)-C(13)	1.371(4)
C(13)-C(14)	1.385(3)
C(15)-O(3)	1.432(2)
C(16)-O(4)	1.437(2)
C(17)-O(5)	1.427(3)
C(18)-O(6)	1.422(3)
O(1)-C(1)-O(2)	121.22(17)
O(1)-C(1)-C(8)	130.18(19)
O(2)-C(1)-C(8)	108.60(18)
O(2)-C(2)-C(3)	102.83(16)
O(2)-C(2)-C(9)	111.80(15)
C(3)-C(2)-C(9)	115.48(15)
C(8)-C(3)-C(4)	120.56(16)
C(8)-C(3)-C(2)	110.02(16)
C(4)-C(3)-C(2)	129.41(18)
O(3)-C(4)-C(3)	120.40(15)
O(3)-C(4)-C(5)	121.47(16)
C(3)-C(4)-C(5)	118.06(17)
O(4)-C(5)-C(4)	118.26(17)
O(4)-C(5)-C(6)	121.19(15)
C(4)-C(5)-C(6)	120.35(16)
O(5)-C(6)-C(4)	124.73(18)

---

O(5) -C(6) -C(5)	114.25 (16)
C(7) -C(6) -C(5)	121.02 (16)
C(6) -C(7) -C(8)	116.76 (18)
C(3) -C(8) -C(7)	123.14 (17)
C(3) -C(8) -C(1)	107.56 (16)
C(7) -C(8) -C(1)	129.27 (19)
C(14) -C(9) -C(10)	118.74 (18)
C(14) -C(9) -C(2)	118.95 (17)
C(10) -C(9) -C(2)	122.14 (17)
O(6) -C(10) -C(11)	124.23 (18)
O(6) -C(10) -C(9)	115.88 (16)
C(11) -C(10) -C(9)	119.89 (19)
C(12) -C(11) -C(10)	119.9 (2)
C(13) -C(12) -C(11)	120.9 (2)
C(12) -C(13) -C(14)	119.4 (2)
C(9) -C(14) -C(13)	121.2 (2)
C(1) -O(2) -C(2)	110.98 (14)
C(4) -O(3) -C(15)	113.79 (15)
C(5) -O(4) -C(16)	115.84 (14)
C(6) -O(5) -C(17)	117.50 (16)
C(10) -O(6) -C(18)	117.49 (17)

---

Table 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet037r.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [ h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12} ]$$

---

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	35 (1)	28 (1)	22 (1)	-4 (1)	-2 (1)	-4 (1)
C(2)	34 (1)	25 (1)	24 (1)	-3 (1)	-7 (1)	-6 (1)
C(3)	34 (1)	23 (1)	19 (1)	0 (1)	-5 (1)	-9 (1)
C(4)	28 (1)	28 (1)	17 (1)	0 (1)	-3 (1)	-11 (1)
C(5)	27 (1)	22 (1)	20 (1)	0 (1)	-3 (1)	-6 (1)
C(6)	32 (1)	24 (1)	23 (1)	-1 (1)	-2 (1)	-11 (1)
C(7)	29 (1)	28 (1)	25 (1)	-1 (1)	-1 (1)	-10 (1)
C(8)	31 (1)	26 (1)	20 (1)	-1 (1)	-3 (1)	-6 (1)
C(9)	34 (1)	18 (1)	29 (1)	-3 (1)	-5 (1)	-6 (1)
C(10)	30 (1)	24 (1)	29 (1)	-1 (1)	-4 (1)	-8 (1)
C(11)	41 (1)	30 (1)	27 (1)	1 (1)	-1 (1)	-8 (1)
C(12)	43 (2)	34 (1)	46 (1)	-1 (1)	9 (1)	-15 (1)
C(13)	44 (2)	38 (1)	60 (1)	-4 (1)	-1 (1)	-22 (1)
C(14)	44 (2)	30 (1)	44 (1)	-7 (1)	-9 (1)	-14 (1)
C(15)	33 (1)	38 (1)	33 (1)	1 (1)	3 (1)	-13 (1)
C(16)	32 (1)	22 (1)	40 (1)	3 (1)	-6 (1)	-6 (1)
C(17)	36 (1)	34 (1)	51 (1)	-5 (1)	2 (1)	-19 (1)

---

---

C(18)	61(2)	59(2)	33(1)	-4(1)	-15(1)	-28(1)
O(1)	33(1)	39(1)	42(1)	-9(1)	1(1)	0(1)
O(2)	40(1)	25(1)	29(1)	-7(1)	0(1)	-5(1)
O(3)	28(1)	34(1)	29(1)	-1(1)	-4(1)	-14(1)
O(4)	30(1)	23(1)	29(1)	0(1)	2(1)	-4(1)
O(5)	31(1)	27(1)	46(1)	-8(1)	2(1)	-13(1)
O(6)	47(1)	52(1)	25(1)	1(1)	-9(1)	-28(1)

---

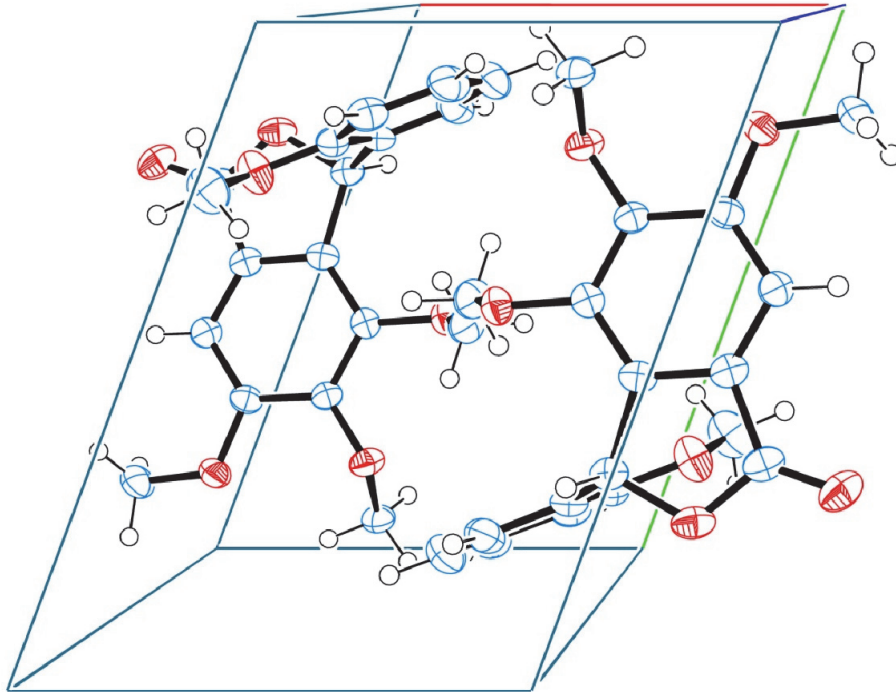
Table 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for goet037r.

---

	x	y	z	U(eq)
H(2)	960(30)	7160(20)	8931(19)	24(5)
H(7)	-2890(40)	4090(20)	8850(20)	31(6)
H(11)	840(40)	8330(30)	4120(20)	43(6)
H(12)	3360(40)	9190(30)	4150(30)	57(8)
H(13)	4410(50)	9160(30)	5970(30)	63(8)
H(14)	2970(40)	8270(30)	7800(20)	44(7)
H(151)	3890(40)	5400(30)	6090(30)	58(8)
H(152)	4830(40)	3710(30)	6210(30)	53(7)
H(153)	5930(50)	4610(30)	6550(30)	59(8)
H(161)	2840(40)	420(30)	8820(20)	54(8)
H(162)	4190(40)	1120(30)	9270(30)	52(7)
H(163)	4970(40)	140(30)	8240(20)	44(7)
H(171)	-2920(50)	2130(30)	8080(30)	66(9)
H(172)	-2360(40)	1610(30)	9460(30)	61(8)
H(173)	-1660(40)	520(30)	8530(20)	38(6)
H(181)	-2500(40)	6610(30)	5210(30)	55(8)
H(182)	-2010(40)	7960(30)	4460(30)	51(7)
H(183)	-410(50)	6440(30)	4510(30)	54(8)

---

Unit cell of goet037r:







## DANKSAGUNG

Bevor ich nun zum Schluss komme, möchte ich all denen danken, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben...

**Prof. Dr. Richard Göttlich** danke ich herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, den mir gewährten großen Freiraum bei dessen Bearbeitung, sowie seine in jeglicher Hinsicht hervorragende Unterstützung und stete Diskussionsbereitschaft. Ich möchte ihm darüber hinaus danken, dass er mir meinen fünf monatigen Aufenthalt an der UPMC Paris ermöglicht hat und mir damit die Chance gegeben hat auch mal über den Tellerand der eigenen Chemie hinaus zu blicken.

**Herrn Prof. Dr. Fabrice Chemla und Dr. Alejandro Perez-Luna** für die freundliche Aufnahme in ihren Arbeitskreis während meines Aufenthalts in Paris: Merci beaucoup !

Ein besonders großes Danke gilt auch **meinen Kollegen** Manni Steinbach (Licht, Kamera, Action), Dave Bassan („Aye, damals auf dem U-Boot“), Ute Mettal (Lautlos aber doch da), Tamara Neu (Die Frau Chefassistentin), Alex Laping (Ich und mein GC), Ivo Zuravka (Schnipp, Schnapp, DNA ab), Michi Neu („Was ist Trumpf?“), Udo Garrelts (Onkel Udo) und Anja Beneckenstein (Herrin der Glasspechte). Auch den **Alumni der AG Göttlich**, den Drs. Kai Leferink, Rolf Roesmann, Samuel Dunker, Franka Geiss und Magda Höltke, die mich 2007 in ihre Reihen aufgenommen haben, sei an dieser Stelle gedankt. Euch allen danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre im Labor und auch die lustige Zeit ausserhalb davon.

**Allen fleißigen Korrekturlesern:** Danke ! Manchmal sieht man selbst den Wald vor lauter Bäumen nicht mehr.

Der **AG Maison** danke ich für die gute nachbarschaftliche Zusammenarbeit, die Mitbenutzung des ESI-MS, sowie den einen oder anderen Kaffeeklatsch.

**Frau Isabella Tavernaro und Herrn David Bassan** danke ich für ihre Mitarbeit im Rahmen eines Forschungspraktikums.

**Frau Dr. Heike Hausmann und Herrn Dr. Erwin Röcker, sowie dem ganzen Team der analytischen Abteilung** des Instituts für Organische Chemie danke ich für die Aufnahme zahlreicher Spektren und den stets freundlichen und kompetenten Service.

**Herrn Günter Koch und Herrn Dr. Christian Würtele** gilt mein Dank für die Aufnahme und Lösung der Kristallstrukturen.

**All jenen, die mich während meines Studiums in Münster, Mainz, Paris und Gießen begleitet haben**, insbesondere Florian Eweiner, Marion & Felix Nissen, sowie Nadine Rosenberger.

**Meinen Eltern und meiner Schwester Julia** gilt das größte Danke, ohne deren Unterstützung, Geduld und Rückendeckung ich wahrscheinlich nie soweit gekommen wäre.