

Zur Synthese von Tedaren B

Dissertation

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

von

Jeremy André Arweiler, M. Sc.

Saarbrücken, September 2025

Tag des Kolloquiums:	20.02.2026
Dekan:	Prof. Dr.-Ing. Dirk Bähre
Berichterstatter:	Prof. Dr. Andreas Speicher
	Prof. Dr. Johann Jauch
	Prof. Dr. Matthias Breuning
Vorsitz:	Prof. Dr. Uli Kazmaier
Akad. Mitarbeiter:	Dr. Andreas Rammo

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

Bei den Diarylheptanoiden handelt es sich um Verbindungen, bei denen zwei Phenylringe über eine Heptankette verbunden sind. Wenn die beiden Aromaten zusätzlich über eine Biarylbindung verknüpft sind, liegen sogenannte Biarylheptanoide vor. Ein Vertreter der Biarylheptanoide ist das Tedaren B. Neben der tetracyclischen Struktur weist es außerdem zentrale, axiale und planare Chiralität auf. Da Tedaren B ein im Vergleich zu anderen Naturstoffen kleiner Naturstoff mit diesen drei Chiralitätselementen ist, hat es eine Sonderstellung. Im Rahmen dieser Doktorarbeit erfolgt die Entwicklung einer Synthese einer Tedaren B ähnlichen Struktur. Dafür wurden verschiedene Syntheseansätze, die auf unterschiedlichen Cyclisierungsmethoden beruhen, gewählt. Die zum Erfolg führende RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion kann in Zukunft ebenfalls für andere Systeme dieser Art verwendet werden.

Diarylheptanoids are compounds in which two phenyl rings are connected by a heptane chain. When the two aromatic rings are additionally linked via a biaryl bond, the compounds are referred to as biarylheptanoids. One representative of the biarylheptanoids is Tedaren B. In addition to its tetracyclic structure, it also exhibits central, axial, and planar chirality. Since Tedaren B is a relatively small natural product compared to others that possesses all three elements of chirality, it holds a special position. As part of this doctoral thesis, a synthesis of a structure like Tedaren B is being developed. For this purpose, various synthetic approaches based on different cyclization methods were explored. The successful approach, the RAMBERG-BÄCKLUND reaction, can also be applied to other systems of this type in the future.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Kenntnisstand	4
2.1	Diarylheptanoide	4
2.1.1	Vorkommen, biologische Eigenschaften und Typisierung.....	4
2.1.2	Biosynthese	6
2.1.3	Synthese von Diarylheptanoiden.....	9
2.2	Chiralität in Naturstoffen.....	17
2.2.1	Chirale Naturstoffe.....	17
2.2.2	Axiale Chiralität und Synthese axial chiraler Verbindungen (speziell Biaryle)	19
2.2.3	Planar-chirale Verbindungen, deren Synthese und Verwendung	24
2.3	Schlüsselreaktionen.....	32
2.3.1	Kreuzkupplung – speziell SUZUKI-Kupplung.....	32
2.3.2	(Enantioselektive) Hydroborierungen.....	33
2.3.3	Ringschlussmetathese	34
2.3.4	RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion	36
3	Zielsetzung und Synthesepplan.....	38
4	Ergebnisse und Diskussion	44
4.1	Ringschlussmetathese-Route	44
4.1.1	Synthese des oberen Bausteins.....	44
4.1.2	Synthese des Indanbausteins	51
4.1.3	Verknüpfung der beiden Bausteine via SUZUKI-Kupplung.....	60
4.1.4	Ringschlussmetathese	64
4.2	Olefinierungsroute.....	85
4.2.1	WITTIG- und HWE-Olefinierung	85
4.2.2	Synthese der iodierten Bausteine.....	89
4.2.3	JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung.....	95
4.2.4	Cyclisierungsversuche mit Diiodaren 180	101
4.3	RAMBERG-BÄCKLUND-Route	103
4.3.1	Neuer Synthesepplan.....	103
4.3.2	Synthese des oberen Bausteins.....	105
4.3.3	Synthese des Indanbausteins	106
4.3.4	Verknüpfung der Bausteine.....	107
4.3.5	Cyclisierung über SUZUKI-Kupplung	109
4.3.6	RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion	131
5	Zusammenfassung.....	138
6	Ausblick.....	145

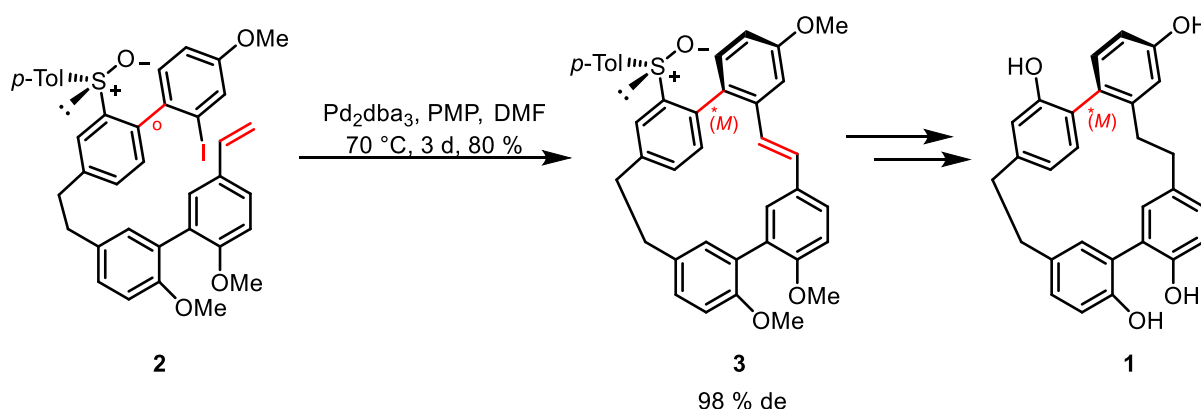
Inhaltsverzeichnis

7	Experimenteller Teil.....	148
7.1	Allgemeine Angaben.....	148
7.2	Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern.....	150
7.3	Beschreibung der Versuche zur Synthese.....	153
8	Anhänge.....	203
8.1	Röntgenstrukturanalyse.....	203
9.2	NMR-Spektren.....	212
9.3	Computerrechnungen.....	227
9.3.1	Input-Dateien.....	227
9.3.2	Koordinaten der berechneten Strukturen.....	228

Abkürzung	Erläuterung
Abb.	Abbildung
Ac	Acetat
BAIB	Bisacetoxyiodbenzol
bspw.	beispielsweise
C _{Ar}	aromatisches Kohlenstoffatom
CD	Circulardichroismus
CIP	Cahn-Ingold-Prelog
d	Dublett
DCM	Dichlormethan
<i>et al.</i>	et alii
ges.	gesättigt
gr.	griechisch
m	Multiplett
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
quant.	quantitativ
quart.	Quartett
R	Rest
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sh	Signalhaufen
S _N Ar	Nucleophile aromatische Substitution
t	Triplett
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
z.B	Zum Beispiel

1. Einleitung

Die Analytik und Totalsynthese von axial-chiralen aromatischen Naturstoffen ist Teil des Forschungsgebiets des Arbeitskreises SPEICHER. Darunter zählen unter anderem die stereoselektiven Totalsynthesen des Moosinhaltsstoffs (+)-(*M*)-Isoplagiochin D (**1**) oder ähnlicher Moleküle. Speziell bei dieser erfolgreichen Synthesevariante lag das Augenmerk auf der Verwendung eines chiralen Sulfoxid-Auxiliars, das die atropdiastereoselektive-*o'*-HECK-Kupplung mit dynamisch-kinetischer Racematspaltung steuert (Schema 1)¹.



Schema 1: Atropselektive-HECK-Kupplung zur Synthese von **1**.¹

Dabei zählt das Isoplagiochin D (**1**) zu der Stoffklasse der Biaryle, die über eine direkte C-C-Bindung zwei Aromaten miteinander verbinden (Biarylbindung in rot). Die unzähligen Vertreter (Beispiele in Abbildung 1) dieser Stoffklasse besitzen zusätzlich noch weitreichende biologische Eigenschaften.^{2,3,4}

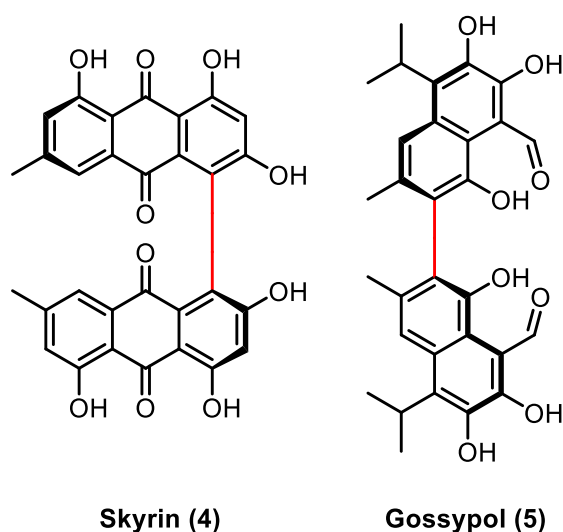


Abbildung 1: Beispielhafte Naturstoffe mit einer enthaltenen Biarylstruktur.⁵

Eine Kombination der Biarylstruktur mit zusätzlichen strukturellen Besonderheiten, wie z.B. eine weitere Verknüpfung der Biaryle über eine Heptankette, resultiert in einer den Biarylen untergeordneten Stoffklasse: die **Biarylheptanoide**. **Biarylheptanoide** gehören wiederum den **Diarylheptanoiden** an, die nur das Vorhandensein von zwei durch ausschließlich eine Heptankette verbundenen Aromaten benötigt.⁶ Curcumin (**6**) wurde als erster Vertreter der Diarylheptanoide im Jahr 1815 von VOGEL und PELLETIER isoliert⁷, jedoch konnte die Struktur erst im Jahr 1910 von MILOBEDZKA und LAMPE aufgeklärt werden (Abbildung 2).⁸

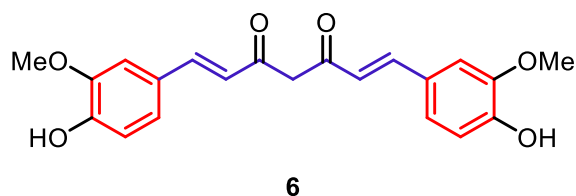


Abbildung 2: Struktur von Curcumin (**6**).

Curcumin (**6**) enthält die für Diarylheptanoide typischen **zwei Aromaten** und eine verbindende **Heptankette**. Es gehört zum linearen Typ der Diarylheptanoide und besitzt somit keine Biarylachse. Ein besonderer Naturstoff namens Tedaren B (**7**) (Abbildung 3), der den Biarylheptanoiden zugeordnet wird, wurde von MANGONI *et al.* im Jahr 2012 neben Tedaren A (**8**) aus dem Meeresschwamm *Tedania ignis* isoliert und strukturell aufgeklärt.⁹

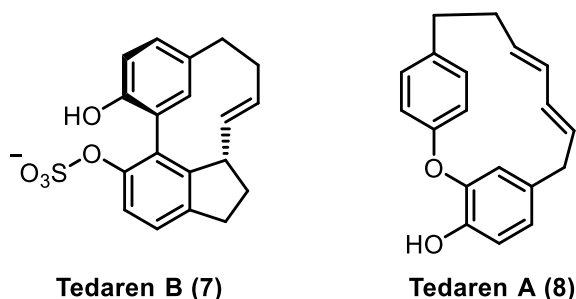
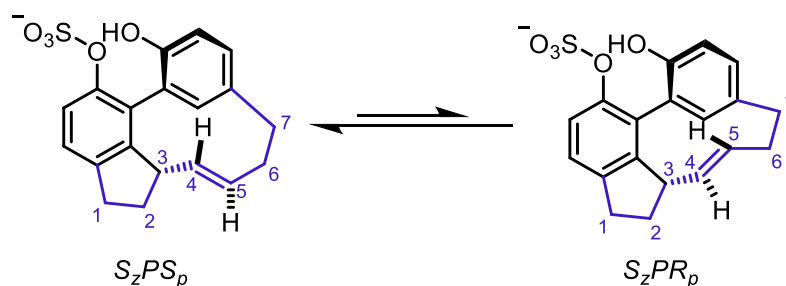


Abbildung 3: Strukturen von Tedaren B (**7**) und Tedaren A (**8**).⁹

Mithilfe von Computerberechnungen und Vergleichen von experimentellen mit berechneten CD-Spektren konnte die absolute Konfiguration von Tedaren B (**7**) bestimmt werden. Es liegt überwiegend als (S_z, P, S_p)-Konformer vor, wobei die planare Konfiguration im Gegensatz zu der Achse und dem Zentrum nicht fixiert ist, sondern als Gleichgewicht vorliegt (siehe Schema 2).⁹



Schema 2: Gleichgewicht der beiden Konformere von Tedaren B (**7**).⁹

Durch das Vorhandensein von axialer, planarer und zentraler Chiralität und der im Vergleich zu manch anderen Naturstoffen geringen „Größe“, weist Tedaren B (**7**) besondere strukturelle Eigenschaften auf und erlangt dadurch den Titel „kleinster bekannter Naturstoff mit axialer, planarer und zentraler Chiralität“. ⁹ Dabei ist das Vorhandensein der drei Chiralitätselemente nicht der alleinige Grund der Sonderstellung von Tedaren B (**7**) in der Biarylheptanoid-Kategorie, sondern auch die Art der planaren Ebene. Diese wird bei Tedaren B (**7**) durch die vier Kohlenstoffatome C₄, C₅, C₆ und C₇ außerhalb des Indangerüsts gebildet und beinhaltet somit eine olefinische Struktur, was in Naturstoffen eine absolute Seltenheit darstellt. ⁹ Des Weiteren ist Tedaren B (**7**) ein „kleiner“ Naturstoff, der vier cyclische Teilstrukturen (zwei Aromaten, einen Cyclopentanring und einen Dekalinring) besitzt. ⁹ Da bis dato noch nie eine Synthese solch einer Struktur entwickelt wurde, ist das Interesse an dieser Syntheseherausforderung immens hoch und die Synthese soll innerhalb dieser Doktorarbeit erfolgen.

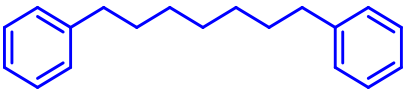
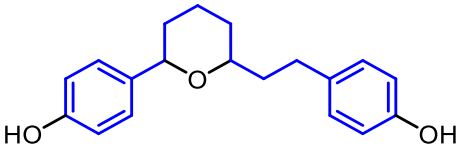
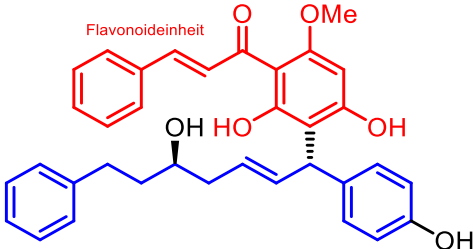
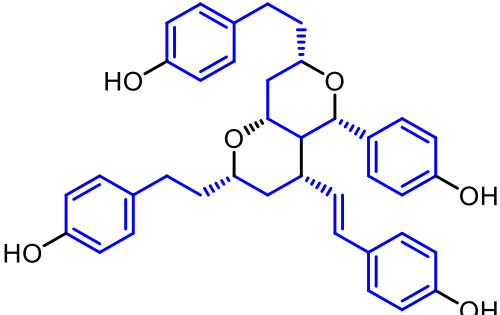
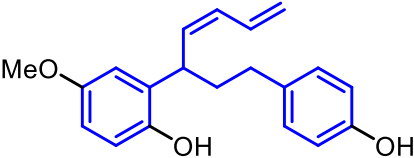
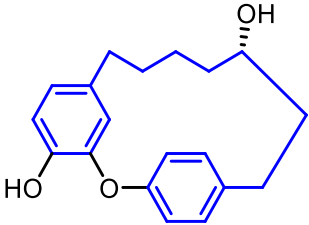
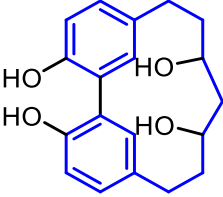
2. Kenntnisstand

2.1 Diarylheptanoide

2.1.1 Vorkommen, biologische Eigenschaften und Typisierung

Für gewöhnlich werden Diarylheptanoide aus dem inneren Stamm oder der Rinde von bestimmten Bäumen, sowie von Sträuchern und den Rhizomen von Kräutern isoliert.⁶ Sie können auch in den Extrakten von Blättern und Zweigen von terrestrischen Pflanzen gefunden werden.⁶ Eine Ausnahme bilden die Tedarene A (**8**) und B (**7**), da sie in einem in der Karibik beheimateten Meeresschwamm gefunden wurden.⁹ Neben der vielfältigen Verteilung in der Natur besitzen Diarylheptanoide interessante biologische und pharmazeutische Eigenschaften. Sie weisen antioxidative, entzündungshemmende, antitumorale, zellschützende und hepatoprotektive Eigenschaften auf.¹⁰ Diarylheptanoide bestehen allgemein aus zwei Phenylringen, die über eine Heptankette miteinander verbunden sind. Hierbei kann die Kohlenstoffkette beliebig funktionalisiert sein. SHE und LV haben natürlich vorkommende Diarylheptanoide aufgrund von Strukturmerkmalen in verschiedene Kategorien eingeteilt.¹¹ Hierbei werden die zwei Oberkategorien **linear** und **cyclisch** verwendet. Zu den **cyclischen** Diarylheptanoiden gehören Biarylether (Verknüpfung der Phenylringe über eine Sauerstoffbrücke), sowie C-C-verknüpfte Biaryle (siehe Abbildung 4). Diese werden unter anderem in sieben Typen aufgespalten: Typ I – V gehören zu den **linearen** Diarylheptanoiden und Typ VI und VII zu den **cyclischen** Diarylheptanoiden.¹¹ Die verschiedenen Typen werden in weitere Unterkategorien unterteilt, die als Grundlagen die Funktionalisierung der Seitenketten sowie die Art der Verknüpfung einzelner Kohlenstoffatome haben. Tabelle 1 bietet einen Überblick über die gesamten Zusammenhänge von Struktur und Typisierung. Anzumerken ist jedoch, dass diese Typisierung der Diarylheptanoide seit 2010 nicht mehr aktualisiert wurde und Tedaren B (**7**) sowie Tedaren A (**8**) in dieser Veröffentlichung nicht eingeordnet sind.¹¹ Aufgrund der Vorgaben gehört Tedaren B (**7**) zu Typ VII und Tedaren A (**8**) zu Typ VI (siehe Tabelle 1). In den Molekülabbildungen in Tabelle 1 ist das Grundgerüst der Diarylheptanoide **blau** dargestellt.

Tabelle 1: Eingruppierung der Biarylheptanoide.¹¹

	Typ	Merkmale	Strukturbeispiel
linear	I	Heptankette, Doppelbindungen, Carbonylgruppen und/oder Kavainseitenkette	
	II	1,5- oder 3,6-Sauerstoffbrücke in der Kohlenstoffkette	
	III	Eine Flavonoid-Einheit	
	IV	Lineare Dimerdiarylheptanoide	
	V	Ungewöhnliche Strukturen	
cyclisch	VI	<i>Meta-para</i> -Cyclophane	
	VII	<i>Meta-meta</i> -Cyclophane	

In einem später veröffentlichten Review-Artikel von JAHNG *et al.* wird auf diese sehr detaillierte Typisierung verzichtet. Stattdessen werden die Diarylheptanoide in drei große Gruppen unterteilt (vgl. Abbildung 4).^{6,12}

- Lineare Diarylheptanoide (**Typ I**)
- *meta-meta*-verbrückte Biarylheptanoide (**Typ II**)
- *meta-para*-verbrückte Biaryletherheptanoide (**Typ III**)

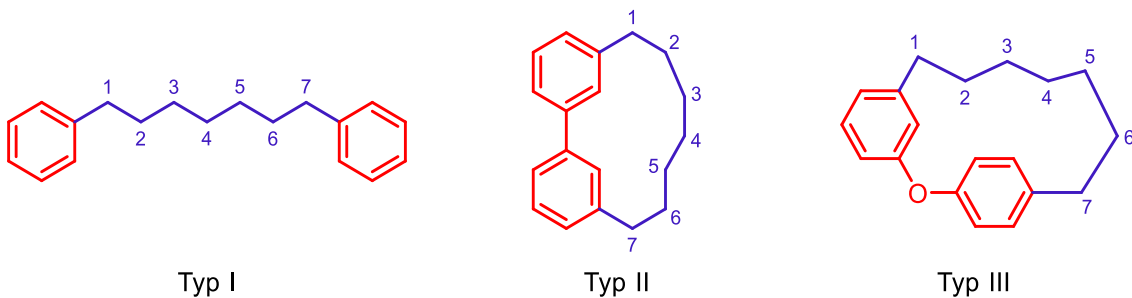
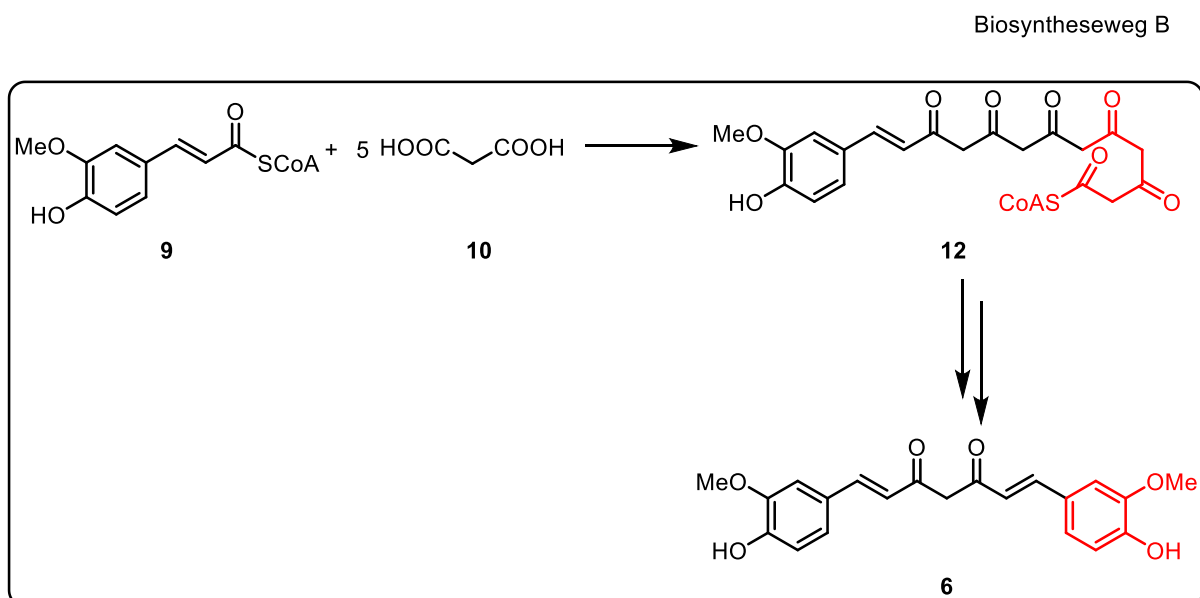
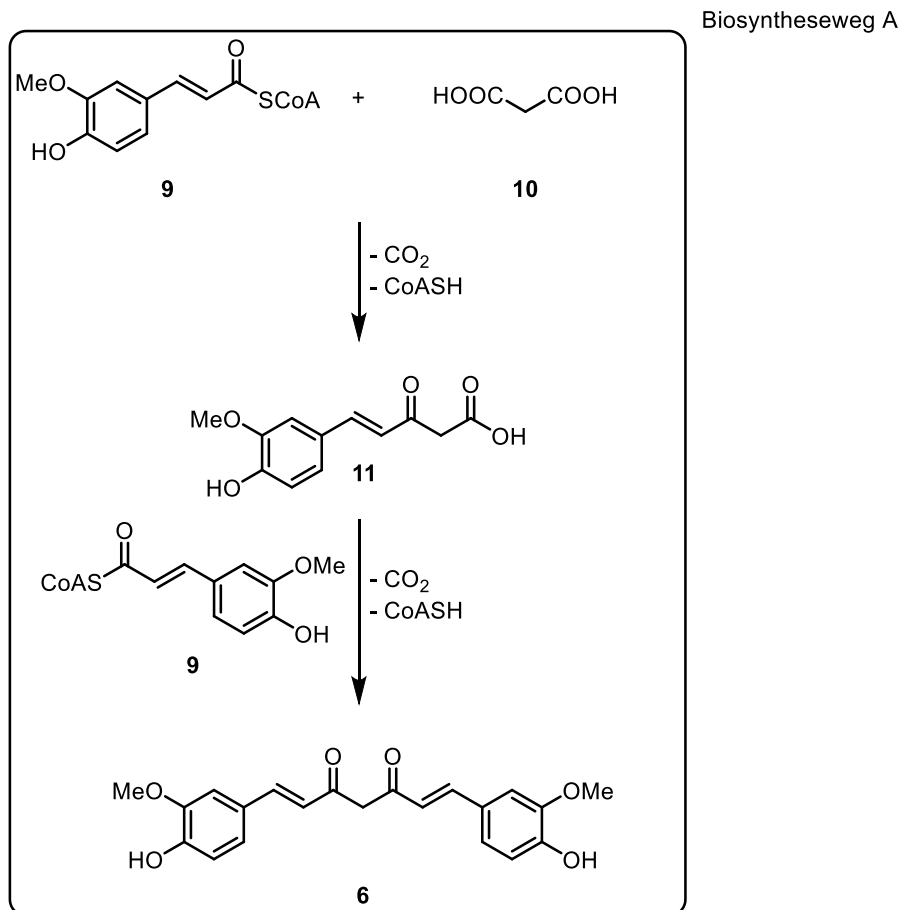


Abbildung 4: Oberkategorien visualisiert durch Modellmoleküle.

Zur vereinfachten Darstellung der Diarylheptanoide wird diese Einteilung für diese Arbeit fortlaufend verwendet.

2.1.2 Biosynthese

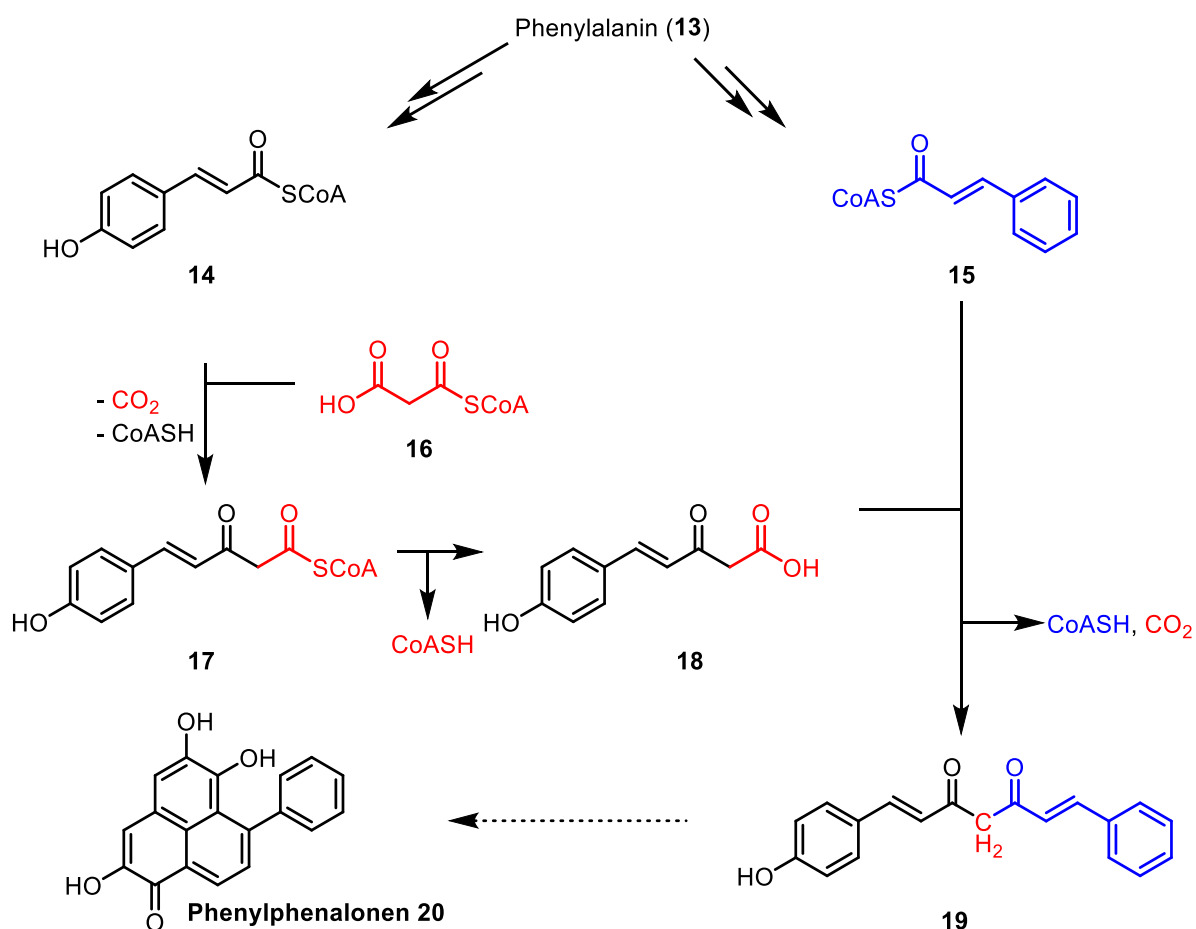
Viele Arbeitsgruppen haben Thesen aufgestellt und Experimente durchgeführt, um die möglichen Biosynthesewege zu formulieren und zu beweisen. Dafür haben ROUGHLEY und WHITING Curcumin (**6**) zunächst chemisch zersetzt und die Zersetzungsprodukte untersucht.¹³ Anschließend verfütterten sie radioaktiv-markierte Stoffe an eine *Curcuma longa* und extrahierten nach einigen Tagen das entstandene Curcumin (**6**) aus der Pflanze. Die Intensität der Radioaktivität in den verschiedenen Zersetzungsprodukten wurde gemessen und anhand dessen zwei mögliche Biosynthesen für Curcumin (**6**) formuliert (Schema 3).¹³



Schema 3: Biosynthesewege laut ROUGHLEY und WHITING.¹³

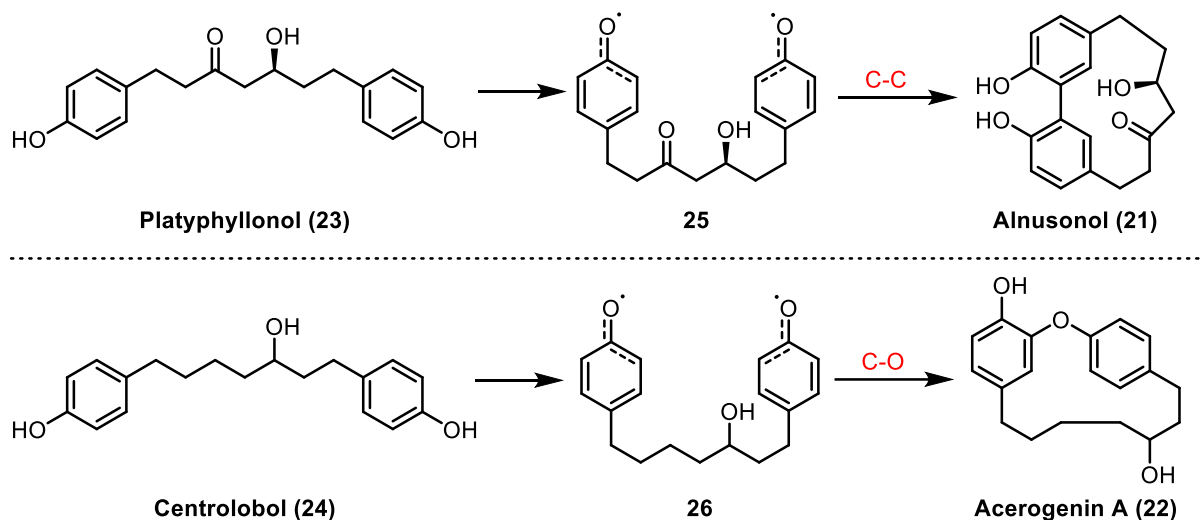
Biosyntheseweg A beschreibt die Kondensation von Malonsäure (**10**) mit aktivierter Zimtsäure **9** unter Bildung der β -Ketocarbonsäure **11**. Diese reagiert unter Kondensation mit einer weiteren aktivierten Zimtsäure **9** mit anschließender Decarboxylierung zu Curcumin (**6**). Biosyntheseweg B beinhaltet die Vermutung, dass fünf Malonsäureeinheiten sukzessiv mit

aktivierter Zimtsäure **9** verknüpft werden, um eine Präcyclisierungsstufe **12** für den zweiten Aromaten zu generieren. Nach Cyclisierung und weiterer Funktionalisierung wird Curcumin (**6**) gebildet.¹³ Da die Biosynthesewege von ROUGHLEY und WHITING letztendlich nicht sicher bewiesen werden konnten¹³, wurden in den folgenden Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen weitere Experimente durchgeführt. Neuere Untersuchungen zur Biosynthese von Phenylphenalenonen (vergleiche **20**) haben ergeben, dass lineare Diarylheptanoide eine Zwischenstufe in der Herstellung darstellen (Schema 4). Diarylheptanoide werden über den Phenylpropanoidweg synthetisiert¹⁴, der bei der Biosynthese von Phenylphenalenonen (vergleiche **20**) zwangsläufig durchlaufen wird. Hierbei kann sogar erklärt werden, wie die Biosynthese von zwei unsymmetrischen Einheiten abläuft. Ausgehend von Phenylalanin (**13**) wird *p*-Cumaroyl-CoA (**14**) hergestellt, das anschließend mit Malonyl-CoA (**16**) unter Decarboxylierung zum Diketid-CoA **17** reagiert. Parallel wird aus Phenylalanin (**13**) Cinnamoyl-CoA (**15**) hergestellt, das mit der β -Ketocarbonsäure **18** zum linearen Diarylheptanoid **19** reagiert. Nach weiteren Reaktionsschritten, wozu eine Cyclisierungsreaktion gehört, kann aus Diarylheptanoid **19** Phenylphenalenon **20** hergestellt werden.¹⁴



Schema 4: Biosynthese Phenylphenalenonen über lineare Diarylheptanoide.¹⁴

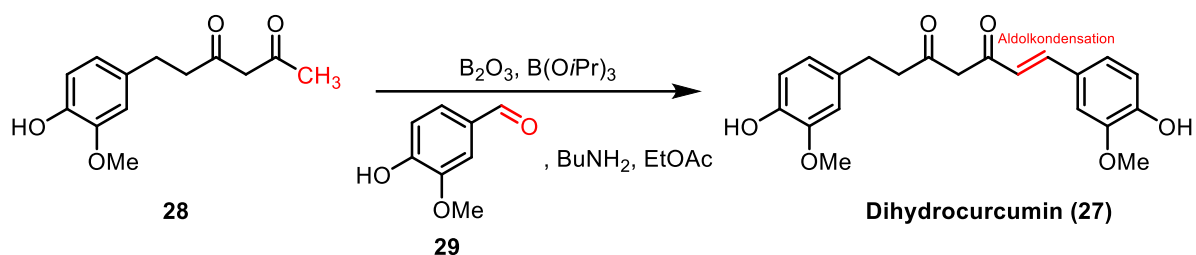
Zur Erklärung der Biosynthese von cyclischen Biaryl(ether)heptanoiden dienen die Forschungsarbeiten von WATANABE *et al.*⁶ und FUJITA *et al.*¹⁵ Hierbei wurden die Biarylheptanoide Alnusonol (**21**)⁶ und Acerogenin A (**22**)¹⁵ und ihre vermuteten Synthesevorstufen isoliert. Die Cyclisierung ausgehend von den linearen Vorstufen soll vermutlich über ein Diradikal ablaufen, das durch phenolische Oxidation gebildet wird (Schema 5). Alnusonol (**21**) wird durch die Cyclisierung von Platyphyllonol (**23**)⁶ und Acerogenin A (**22**) aus Centrololol (**24**) gebildet.¹⁵



Schema 5: Biosynthese von cyclischen Biaryl(ether)heptanoiden.^{6,15}

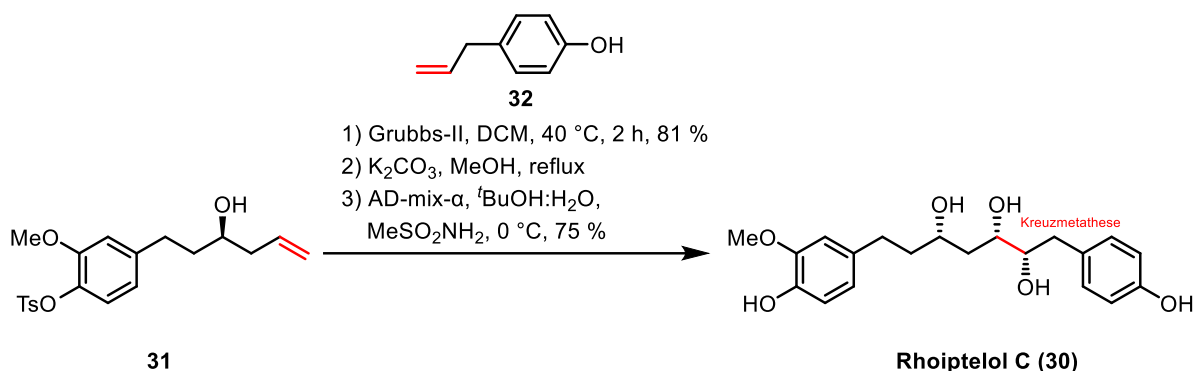
2.1.3 Synthese von Diarylheptanoiden

Die Synthesestrategie hängt vom Vorliegen des jeweiligen Diarylheptanoidtyps ab. So können lineare Diarylheptanoide sehr einfach über Aldolreaktionen oder Olefinierungsreaktionen hergestellt werden. Als Schlüsselschritt einer Synthese von Dihydrocurcumin (**27**) wird eine Aldolkondensation durchgeführt.¹⁶ Dabei wird Dihydroferuloylacetone (**28**) mit Vanillin (**29**) umgesetzt, indem zuvor mit Borsäureanhydrid ein Komplex gebildet wird, der eine Deprotonierung an der acidesten Stelle zwischen den beiden Ketogruppen blockiert und somit eine KNOEVENAGEL-Kondensation verhindert. Nach Deprotonierung der endständigen Methylgruppe und anschließender Aldolkondensation mit Vanillin (**29**), wird Produkt **27** erhalten.¹⁶



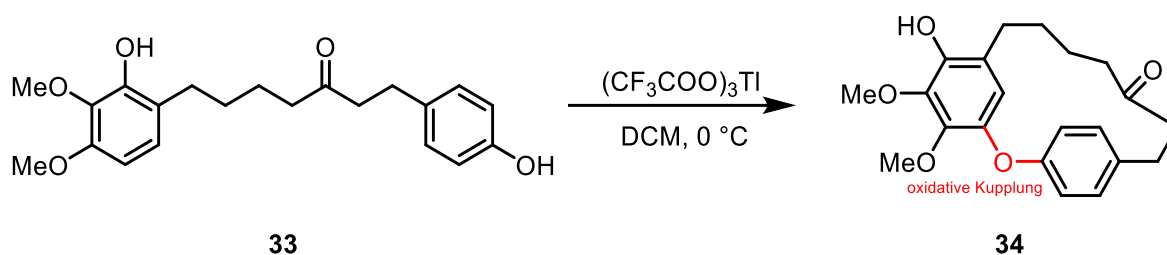
Schema 6: Teilschritt der Synthese von Dehydrocurcumin (27).¹⁶

Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau des Heptanoidgerüsts ist die intermolekulare Kreuzmetathese, bei der Olefine mit endständiger Doppelbindung verknüpft werden können. Diese Methode wurde bei der Synthese von Rhoiptelol C (30) von VENKATESWARLU *et al.* im Jahre 2014 angewandt.¹⁷



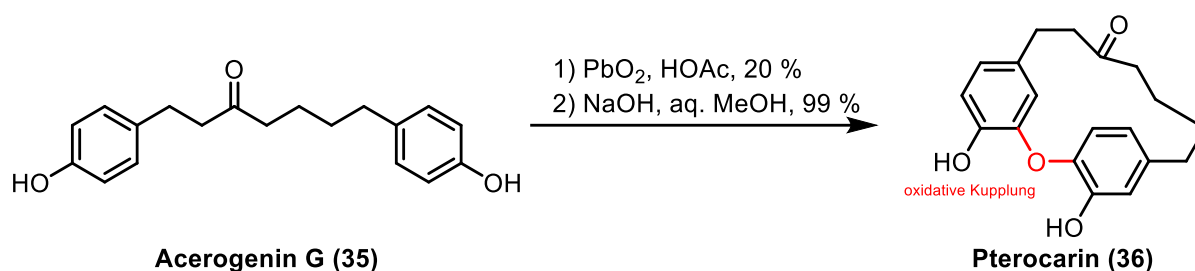
Schema 7: Teilschritt der Synthese von Rhoiptelol C (30).¹⁷

Hierbei wird ausgehend von Homoallylalkohol (31) und *p*-Allylphenol (32) eine Kreuzmetathese-Reaktion mit GRUBBS-II-Katalysator durchgeführt. Anschließende Spaltung des Tosylats und asymmetrische SHARPLESS-Dihydroxylierung führen zur Bildung von Rhoiptelol C (30).¹⁷ Die Synthese von cyclischen Diarylheptanoiden kann je nach Seitenkette unterschiedlich ausfallen. Entweder wird die Cyclisierung an der Etherbrücke bzw. an der Biarylachse durchgeführt oder eine Cyclisierungsreaktion dient gleichzeitig zum Aufbau einer funktionellen Gruppe in der Seitenkette. Die Synthese eines Biaryletherheptanoids kann je nach Substitutionsmuster variieren. So wurde eine oxidative Kupplung mit Thallium(III)trifluoracetat durchgeführt, um das lineare Diarylheptanoid 33 in den Biarylether 34 zu überführen. Leider konnte mit dieser Methode nur eine geringe Ausbeute erzielt werden und weitere Anwendungen zur Synthese von Biaryletherheptanoiden mit dieser Kupplungsreaktion blieben aus (Schema 8).¹⁸



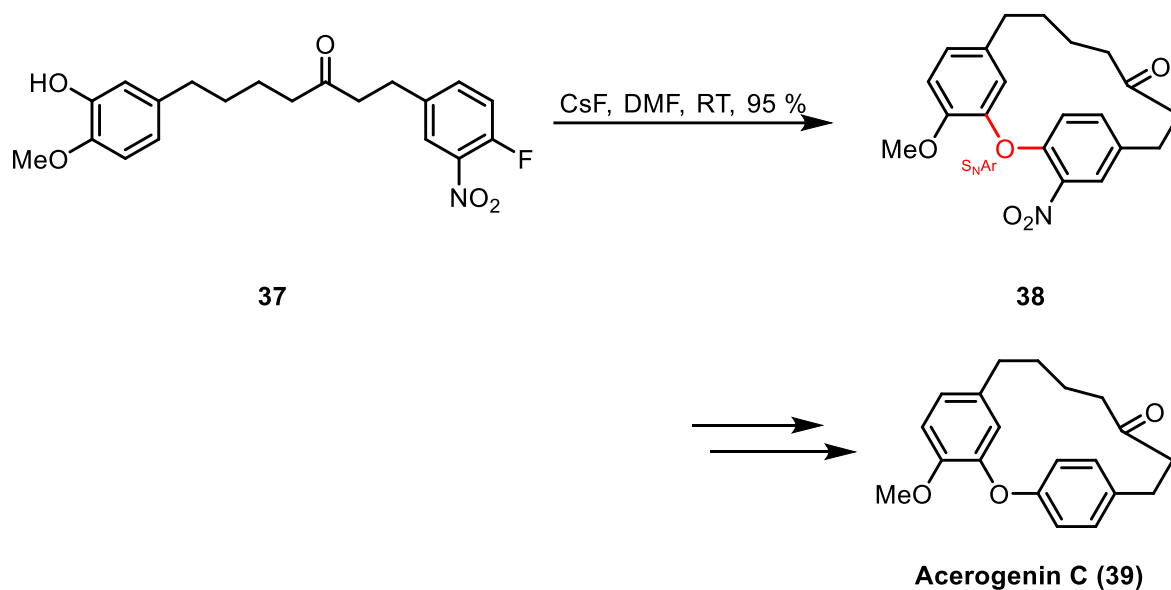
Schema 8: Oxidative Kupplung zum Biarylether **34**.¹⁸

Eine weitere, mit der oben aufgeführten Oxidation verwandte Methode wurde zur Herstellung von Pterocarin (**36**) benutzt. Hierbei wird zunächst der Aromat hydroxyliert und im Anschluss über eine Etherbrückenbildung cyclisiert. Anzumerken ist, dass die Cyclisierung deutlich besser im Vergleich zur zuvor beschriebenen Oxidation abläuft (Schema 9).¹⁹



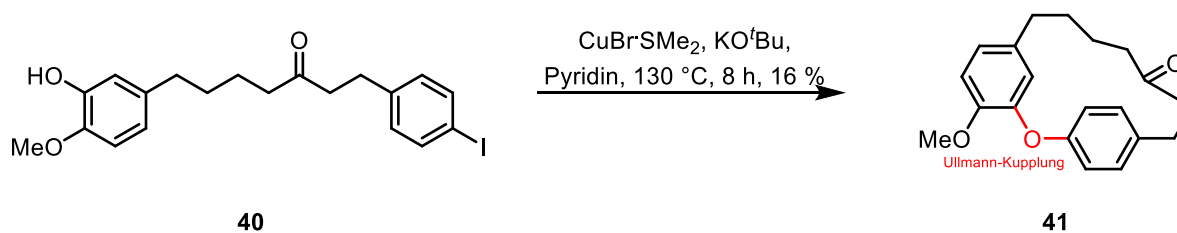
Schema 9: Oxidative Kupplung mit vorheriger o-Hydroxylierung des Aromaten.¹⁹

Aromatische nucleophile Substitutionen können ebenfalls zur Synthese von Biarylethern dienen. Der entscheidende Nachteil ist die Anpassung der einzelnen Bausteine an die Cyclisierungsreaktion. Voraussetzung für eine S_NAr -Reaktion ist neben der nucleophilen Gruppe das Vorhandensein eines elektronenarmen Aromaten mit Abgangsgruppe. Im gezeigten Beispiel in Schema 10 wird das lineare Diarylheptanoid **37** unter basischen Bedingungen zum Biarylether **38** cyclisiert, der dann in weiteren Syntheseschritten zu Acerogenin C (**39**) umgesetzt wird (Schema 10).¹²



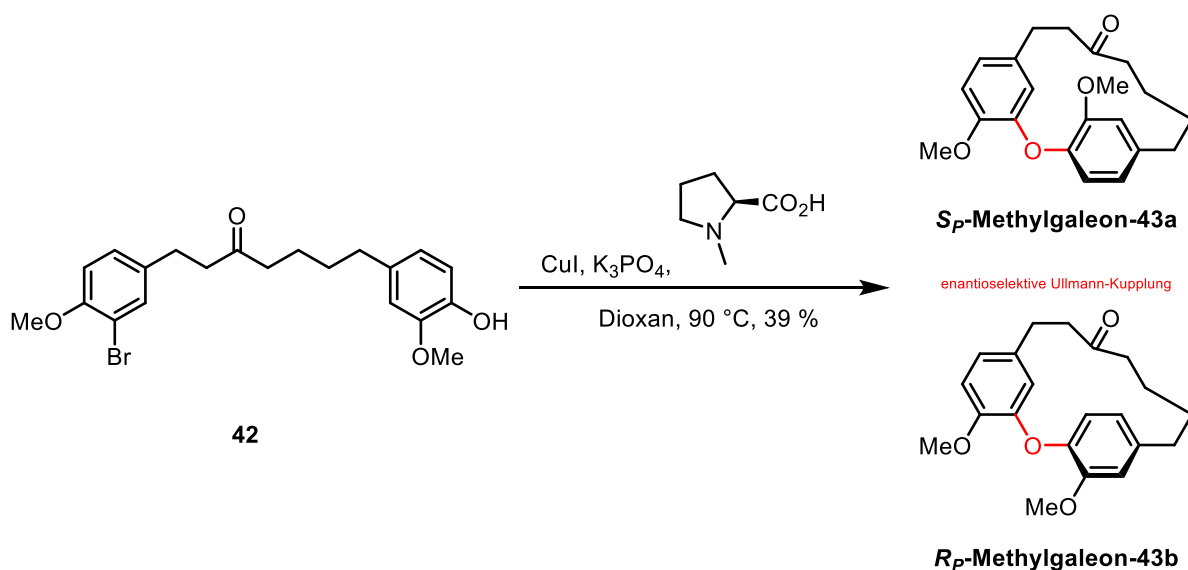
Schema 10: S_NAr -Reaktion zum Biarylether **39**.¹²

Eine weitere Möglichkeit, zur Bildung von Biarylether, ist die ULLMANN-Kupplung. Hier wird Kupfer-vermittelt die Etherbrücke unter basischen Bedingungen gebildet (Schema 11).²⁰



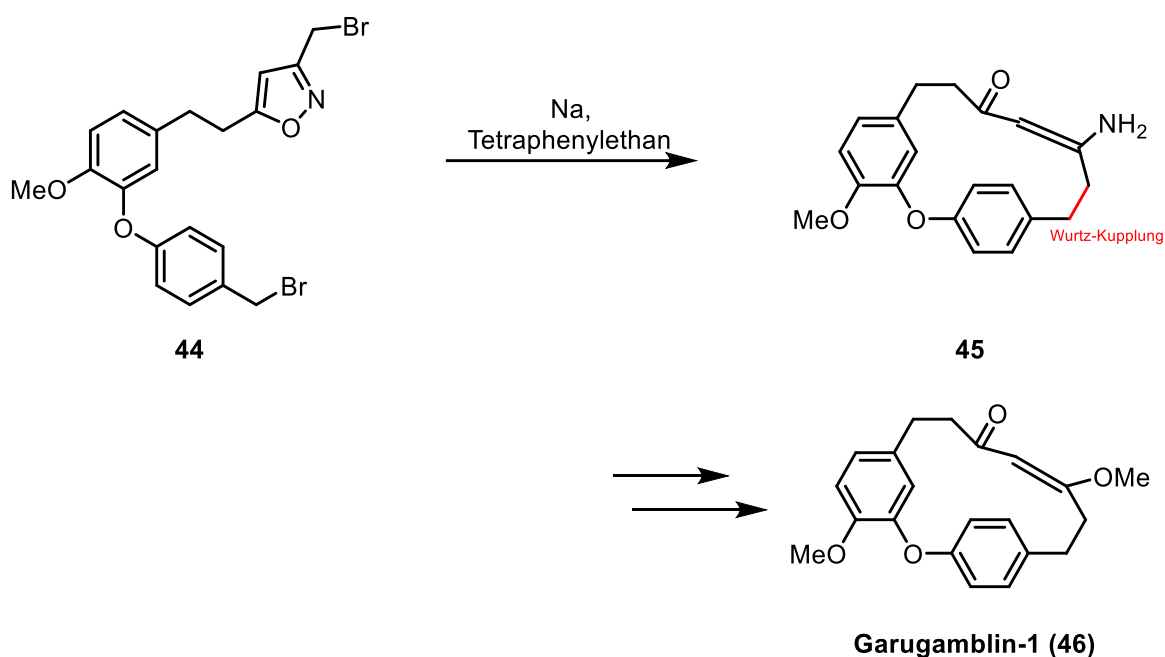
Schema 11: ULLMANN-Kupplung zum Biarylether **41**.²⁰

ULLMANN-Kupplungen können auch zur enantioselektiven Synthese von Biaryletherheptanoiden verwendet werden. In einer Synthese von Ethern **S_P-43** und **R_P-43** konnte mithilfe von chiralen Liganden und unter Kupferkatalyse ein Enantiomerenüberschuss erhalten werden. In dem gezeigten Beispiel in Schema 12 lieferte die Reaktion ein Enantiomerenverhältnis von 32/68 (**S_P/R_P**).²¹



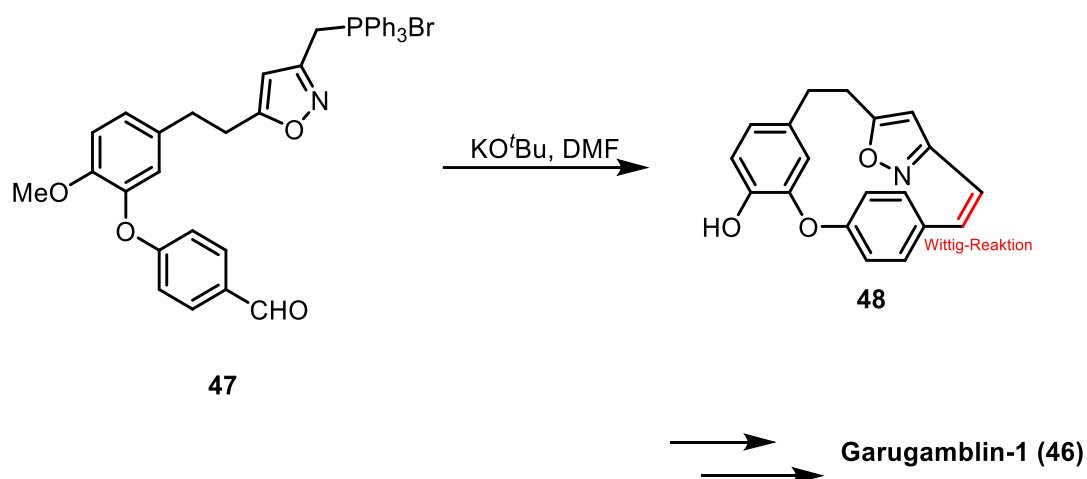
Schema 12: Enantioselective ULLMANN-Kupplung zu den beiden Enantiomeren **R_P-43** und **S_P-43**.²¹

Neben Cyclisierungen an der Biarylethereinheit gibt es auch Cyclisierungsmethoden in der Seitenkette. Ein Beispiel ist die Verwendung einer WURTZ-Kupplung, die an Isoxazol **44** durchgeführt wird. Durch Natriumzugabe in Tetraphenylethan wird die Seitenkette gebildet und gleichzeitig die Isoxazol-Einheit zu β -Ketoenamin **45** umgewandelt. Weitere Syntheseschritte resultieren in der Bildung von Garugamblin-1 (**46**) (Schema 13).²²



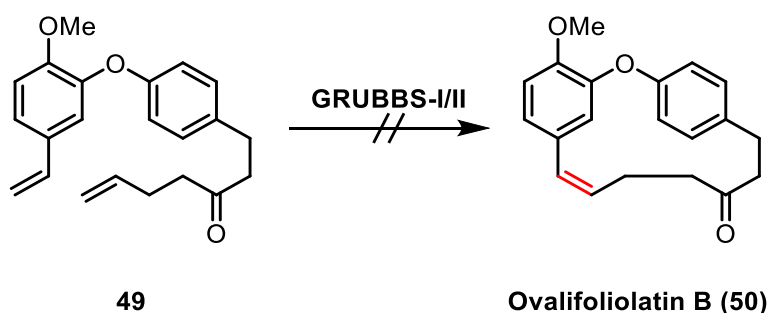
Schema 13: WURTZ-Kupplung zur Synthese von Garugamblin-1 (**46**).²²

Bei einer alternativen Synthese von Garugamblin-1 (**46**) wurde eine intramolekulare WITTIG-Reaktion verwendet. Hierbei bildet sich unter Doppelbindungsbildung die Seitenkette, wobei der Isoxazolrest bleibt bestehen. In weiteren Syntheseschritten wird Zielmolekül **46** erhalten (Schema 14).²³



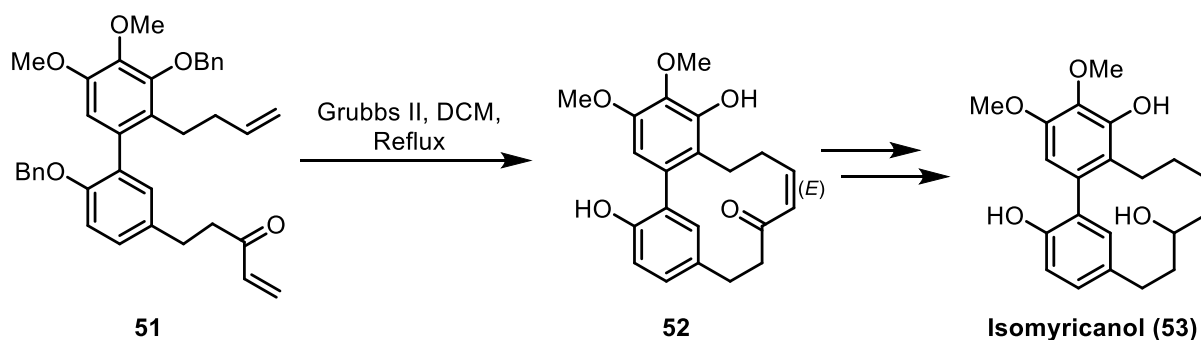
Schema 14: WITTIG-Reaktion zur Synthese von Garugamblin-1 (46).²³

Außerdem wurde bei einer anderen Totalsynthese eine RCM verwendet, um in der Seitenkette zu cyclisieren. Leider schlug dies fehl (Schema 15) und eine Alternativroute über eine intermolekulare Kreuzmetathese mit anschließender Biaryletherbildung musste etabliert werden.²⁴



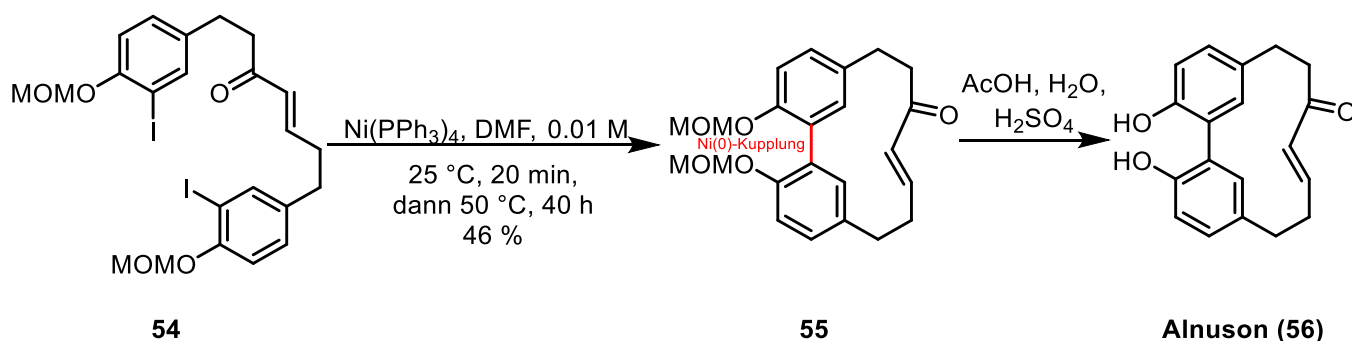
Schema 15: Fehlgeschlagene RCM zu Ovalifoliolatin (50).²⁴

Der einzige erfolgreiche in der Literatur bekannte Versuch, bei einer RCM-Reaktion ein Biarylheptanoid zu generieren, wurde von CHOPPIN *et al.* durchgeführt.²⁵ Das synthetisierte Biarylheptanoid namens Isomyricanol (53) gehört allerdings zu der Gruppe der *ortho-meta* verbrückten Biarylheptanoide und entspricht nicht der typischen Struktur der bekannten in der Natur vorkommenden cyclischen Diarylheptanoide. Es wurde vermutet, dass eine geringere Ringspannung bei der Bildung des 12-Rings vorliegt und somit die Cyclisierung zu 52 im Vergleich zu anderen Verbrückungen vereinfacht wird. Nach weiteren Transformationen konnte das Biarylheptanoid Isomyricanol (53) erhalten werden.²⁵



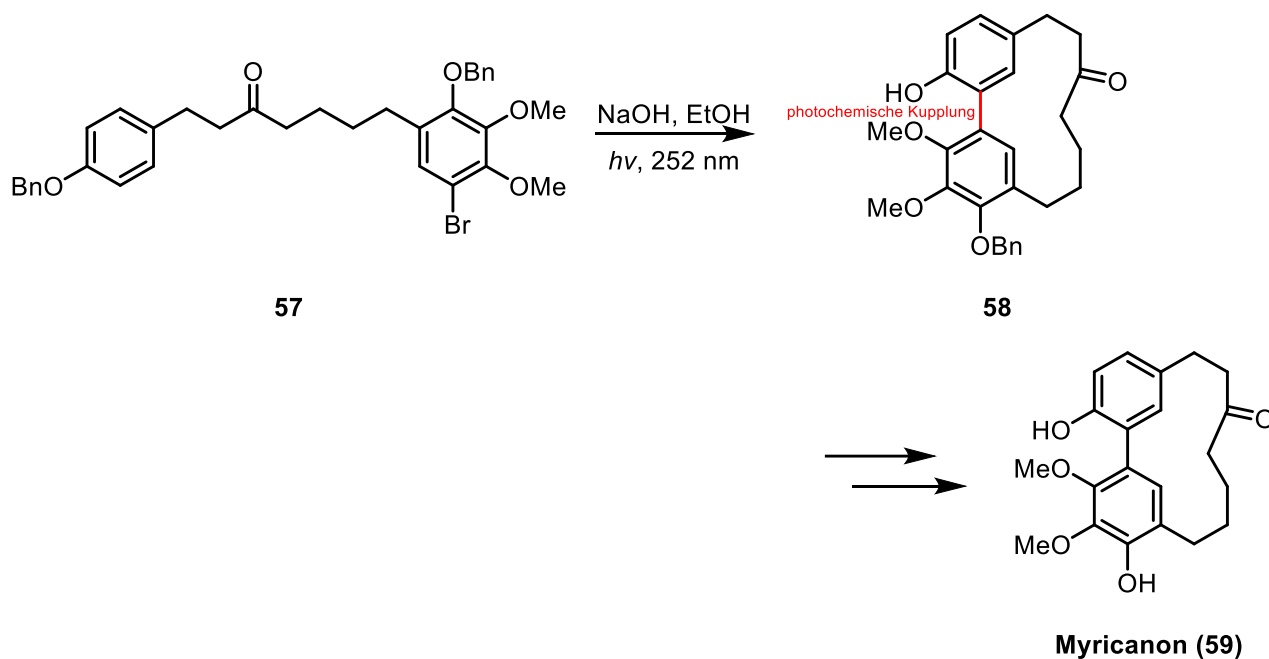
Schema 16: Teilschritt einer Synthese von Isomyricanol (**53**).²⁵

Biarylheptanoide werden deswegen überwiegend an der Biarylachse cyclisiert, da die Funktionalisierung der Bausteine meist einfacher zu gestalten ist. SEMMELHACK *et al.* haben hierzu MOM-geschütztes Aryldiodid **38** hergestellt und Ni(0)-katalysiert eine Cyclisierung durchgeführt (Schema 17). Saure Entschützung lieferte dann das gewünschte Alnuson **56**.²⁶



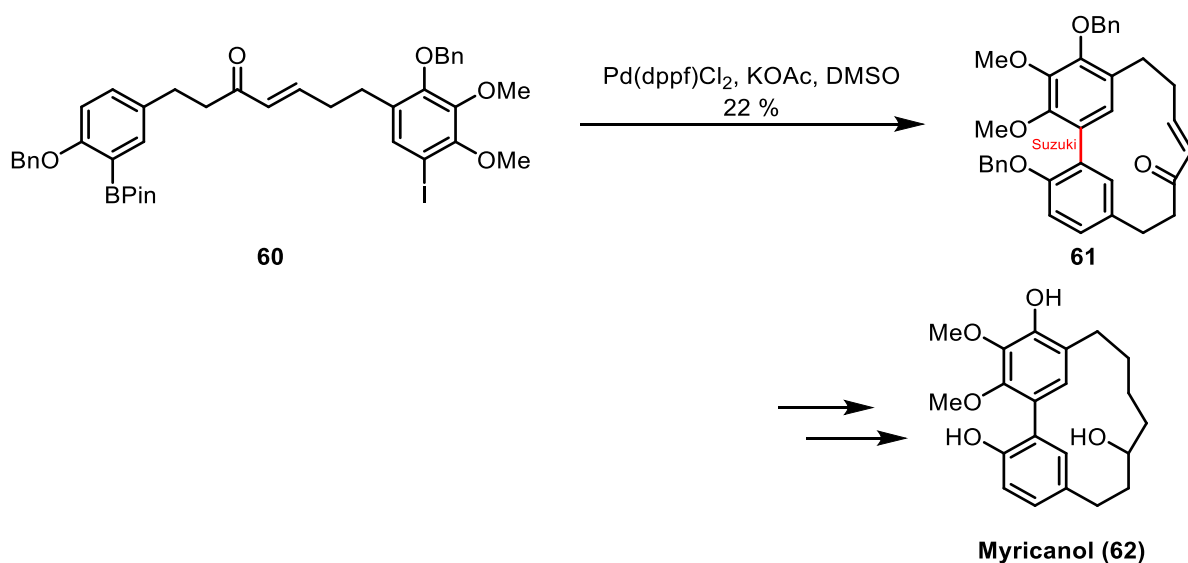
Schema 17: Ni(0)-Kupplung zur Synthese von Alnuson (**56**).²⁶

Photochemische Reaktionen werden zum Biarylbindungs-aufbau ebenfalls verwendet. In einem Teilschritt der Synthese von Myricanon (**55**) wird durch eine Strahlungsquelle (252 nm) eine photochemische Reaktion induziert, bei der eine Benzylgruppe und die C_{Ar}-Br-Bindung radikalisch gespalten werden und die zwei resultierenden Arylradikale unter Rekombination die Biarylachse ausbilden (Schema 18).¹⁸



Schema 18: Photochemische Kupplung zur Synthese von Myricanon (59).¹⁸

Eine weitere Reaktion zur Bildung der Biarylachse ist die SUZUKI-Kupplung. Hierbei wird im Cyclisierungsschritt zur Synthese von Myricanol (62) Pinakolester **60** unter basischen Bedingungen und Palladiumkatalyse zu Biarylheptanoid **61** cyclisiert (Schema 19).²⁷



Schema 19: Intramolekulare SUZUKI-Kupplung zur Synthese von Myricanol (62).²⁷

2.2 Chiralität in Naturstoffen

2.2.1 Chirale Naturstoffe

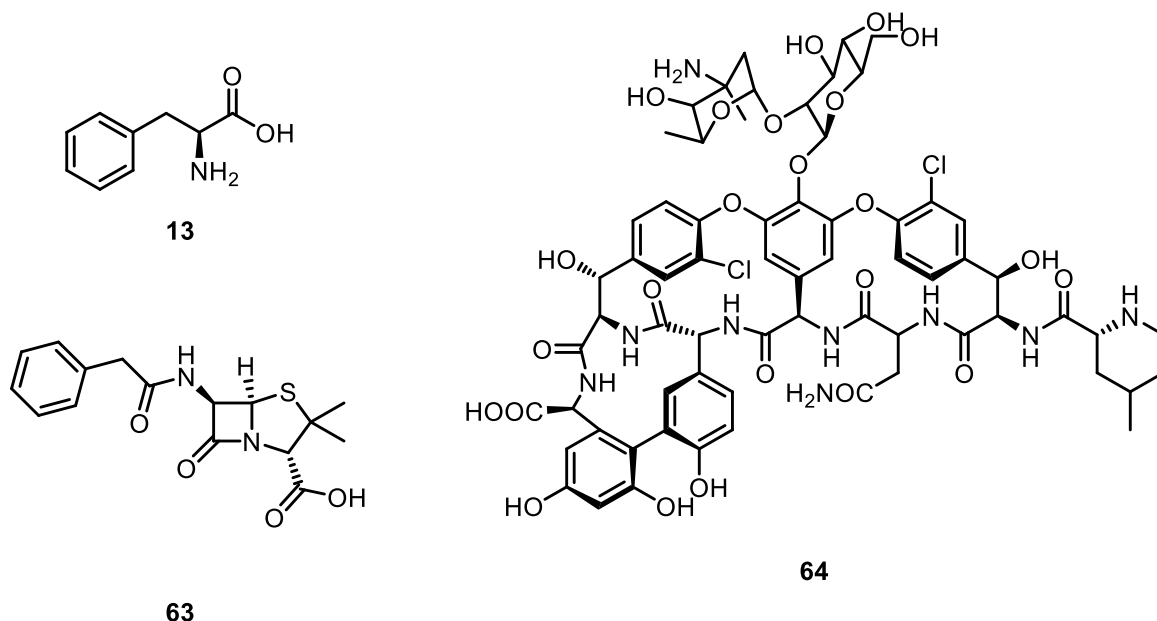
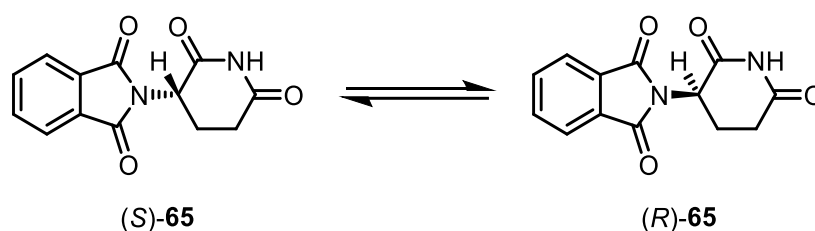


Abbildung 5: Ausgewählte Naturstoffe mit vorhandener Chiralität.^{28,29}

Die Naturstoffsynthese ist ein Gebiet der Chemie, das seinen Ursprung im 19. Jahrhundert hatte. Mit der von WÖHLER durchgeführten Synthese von Harnstoff aus Ammoniumcyanat wurde der Grundstein der organischen Synthese gesetzt. Erstmals gelang es „organische Stoffe“ außerhalb eines Lebewesens herzustellen. Der Aufschwung der Organischen Chemie im 20. Jahrhundert brachte viele Totalsynthesen von Naturstoffen und neue Synthesemethoden mit sich. Die Isolation und Untersuchung von Naturstoffen sind bis heute sehr wichtige Prozesse, da sich nur so potenziell neue Wirkstoffe gegen verschiedene Krankheiten oder z.B. Pestizide finden lassen.³⁰ Viele Naturstoffe haben für das synthetisierende Lebewesen eine unverzichtbare Bedeutung, wie z.B. der Schutz gegen Fressfeinde und Krankheitserreger oder das Ermöglichen verschiedener Stoffwechselprozesse. In Abbildung 5 befinden sich drei ausgewählte Naturstoffe. Verbindung **13** stellt Phenylalanin dar, eine der 20 proteinogenen Aminosäuren. Aminosäuren sind Bestandteile der Proteine und damit für die Existenz von Lebewesen unentbehrlich. Vancomycin (**64**) gehört zu den Glykopeptid-Antibiotika und ist ein Antibiotikum der dritten Linie. Es findet Anwendung in der Behandlung von Infektionen mit multiresistenten Staphylokokken, da dort gewöhnliche Antibiotika bei der Behandlung keinerlei Wirkung erzielen.³¹ Penicilline sind wohl die bekanntesten Antibiotika und gehören zur Klasse der β-Lactam-Antibiotika. Penicillin G (**63**) wurde 1928 von Alexander Fleming entdeckt und gilt somit als „Muttersubstanz“ aller Penicilline und β-Lactamantibiotika.³² Anhand dieser kleinen

Auswahl lässt sich schon die Wichtigkeit der Verfügbarkeit von Naturstoffen erahnen. Daher müssen Synthesemethoden entwickelt werden, die interessante Naturstoffe in hohen Mengen bereitstellen und eine hohe Reinheit erzielen. Ein wichtiger Punkt ist die Entwicklung stereoselektiver Reaktionen, da viele Naturstoffe Chiralitätszentren besitzen. Die Relevanz der korrekten Synthese von Stereozentren bei potenziellen Wirkstoffen zeigt der „Contergan-Skandal“. Contergan wurde Ende der 50er-Jahre als erstes bromfreies Schlafmittel verkauft. Geworben wurde unter anderem mit einem Ausbleiben von Nebenwirkungen, das als Folge hatte, dass dieses Medikament einen gezielten Einsatz bei Schwangeren fand.³³ Neben der Linderung der üblichen Morgenübelkeit im frühen Schwangerschaftsstadium, erzielte Contergan auch eine sedative Wirkung. Im Laufe der nächsten Jahre wurden überdurchschnittlich viele Missbildungen bei Säuglingen beobachtet, die von Dymelien bis nach Aplasien der Gliedmaßen reichten. Nach intensiver Aufarbeitung wurde festgestellt, dass das Vorhandensein des racemischen Gemischs des Wirkstoffs Thalidomid (**65**) der ausschlaggebende Grund für die schrecklichen Nebenwirkungen ist.³³



Schema 20: Epimerisierung der beiden Enantiomere des Thalidomids (**65**).³³

Fakt ist, dass das (*R*)-Enantiomer die gewünschte sedierende Wirkung hat, das (*S*)-Enantiomer hingegen teratogene Eigenschaften aufweist. Als logischer Schluss hätte nur das (*R*)-Enantiomer verabreicht werden dürfen. Allerdings erfolgt eine langsame Racemisierung der beiden Enantiomere (Schema 20), die keine Enantiomerenreinheit erlaubt. Dieser „Skandal“ beleuchtete die damaligen Schwachstellen der Arzneimittelüberwachung und verdeutlicht die Wichtigkeit einer gut geplanten Analyse von Naturstoffen für eine ebenfalls gut geplante Synthese.³³ Die erwähnte Chiralität in Naturstoffen kann in unterschiedlichen Formen auftreten. In Thalidomid (**65**) liegt die sogenannte **zentrale Chiralität** vor. Darüber hinaus sind noch **axiale** und **planare** Chiralität bekannt. Diese verschiedenen Arten können einzeln, aber auch kombiniert in einem Naturstoff vorkommen.

2.2.2 Axiale Chiralität und Synthese axial chiraler Verbindungen (speziell Biaryle)

Atropisomerie (a (gr.) = nicht, topos (gr.) = Drehung) beschreibt das Phänomen, bei dem eine Biarylachse aufgrund des sterischen Anspruchs von Substituenten rotationsgehindert ist und stabile Atropisomere ausbildet.³⁴ Dafür sind zwei grundlegende Bedingungen notwendig: Zum einen muss die Biarylachse rotationsstabil sein, sprich eine hohe Rotationsbarriere besitzen, und zweitens müssen beide aromatischen Ringe asymmetrisch substituiert sein.³⁴ Um die beiden Konfigurationen der Atropisomere zu benennen, wurde eine Methode entwickelt, bei der die Prioritätenreihenfolge der *ortho*-Substituenten an der Biarylachse herangezogen wird.

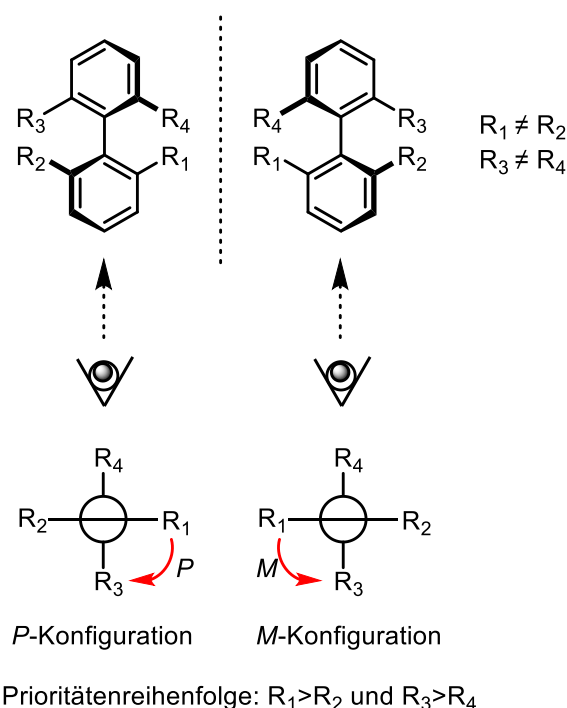


Abbildung 6: *M/P*-Bestimmung bei Biarylen.³⁴

In Abbildung 6 werden zwei Biarylverbindungen mit allgemeinen Resten R_1 - R_4 abgebildet. Das Auge soll den Blick durch den ersten Ring und die Biarylachse bis zum zweiten Ring zeigen. Im unteren Teil der Abbildung werden die Newman-Projektionen der beiden Atropisomere dargestellt. Die Priorität der Reste wird jeweils nach CIP-Regeln bestimmt. In beiden Atropisomeren ist zu erkennen, dass im Vordergrund der erste Ring mit R_1 und R_2 steht. Nun wird der Rest mit der höchsten Priorität (R_1) ausgewählt und im Anschluss am hinteren Ring der Rest mit der höchsten Priorität (R_3) gewählt. Anschließend wird die kürzeste Verbindung dieser beiden Reste schematisch mit einem roten Pfeil (90°-Winkel) visualisiert. Wenn der Pfeil in Richtung des Uhrzeigersinns zeigt, liegt eine *P*-Konfiguration vor; gegen den Uhrzeigersinn wird von einer *M*-Konfiguration gesprochen.³⁴

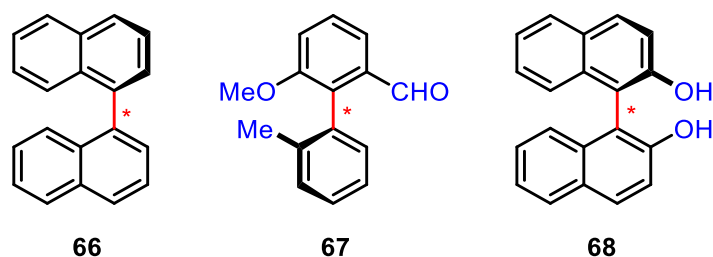


Abbildung 7: Beispielmoleküle für atropstabile Biaryle mit unterschiedlichem Substitutionsgrad.³⁴

Ob eine Verbindung als rotationsstabil bezeichnet werden kann, hängt von der Substitutionssituation ab. Dabei spielt es eine Rolle, wie viele Substituenten in der direkten Umgebung der Biarylachse vorhanden sind, ob die Substituenten verbrückt sind oder ob *meta*-Substituenten vorhanden sind, die einen Effekt auf die Stabilität der Achse ausüben. Biaryle, die bei Raumtemperatur normalerweise instabile Atropisomere ausbilden, können bei sehr tiefen Temperaturen Atropisomere bilden. Im Gegensatz dazu können Verbindungen, die axial-chiral sind und stabile Atropisomere bei Raumtemperatur bilden, durch erhöhte Temperaturen racemisieren.³⁴ Per Definition sollen Atropisomere eine Halbwertszeit von $\tau = 1000$ s bei einer bestimmten Temperatur (Koaleszenztemperatur) besitzen. Die Rotationsbarriere, die zum Erreichen des Übergangszustandes der erfolgreichen Rotation nötig ist, steht über die Eyring-Gleichung somit im direkten Zusammenhang mit der experimentell ermittelten Temperatur und wird als $\Delta G^\ddagger_T$ bezeichnet. Der Übergangszustand ist bei Biarylen nicht planar, sondern verzerrt. Durch die Verzerrung wird die Abstoßung der Substituenten minimal und die Rotation kann stattfinden. In Abbildung 7 sind drei Verbindungen abgebildet, die sich in Anzahl und Größe der *ortho*-Substituenten unterscheiden. 1,1'-Binaphtyl (**66**) besitzt zwei *ortho*-Substituenten, die eine hohe sterische Repulsion ausüben und aufgrund dessen stabile Atropisomere mit einer Rotationsbarriere von $\Delta G^\ddagger_{317K} = 101$ kJ/mol ausbilden. Biaryl **67** besitzt ein $\Delta G^\ddagger_{383K} = 125$ kJ/mol, das durch die starke Rotationshemmung der drei vorhandenen *ortho*-Substituenten bedingt ist. BINOL (**68**) besitzt aufgrund seiner vier *ortho*-Substituenten eine hohe Rotationsbarriere von $\Delta G^\ddagger_{493K} = 158$ kJ/mol und gilt als atropstabil. Diese Beispiele zeigen zusammenfassend, dass die Anzahl und Größe der Substituenten die Rotation beeinflussen.³⁴

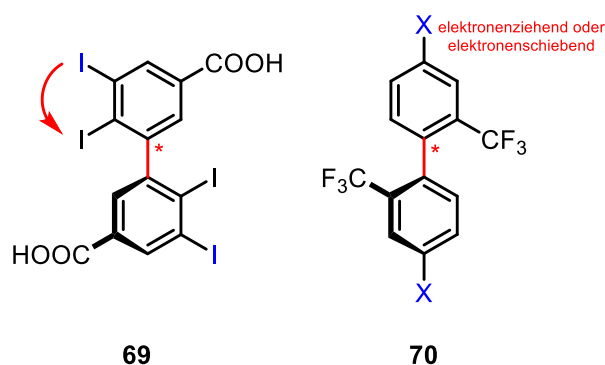


Abbildung 8: Einfluss von *meta*-oder *para*-Substituenten bei vorhandenen *ortho*-Substituenten auf die Rotationsbarriere.³⁴

Meta- oder *para*-Substituenten haben bei Vorhandensein eines *ortho*-Substituenten einen kleinen Effekt auf die Stabilität der Biarylachse. Dabei wirken große *meta*-Substituenten (Abbildung 8, Verbindung **69**) als „Stützpfeiler“ für die *ortho*-Substituenten im Übergangszustand. Sie bezwecken hierbei, dass eine Verzerrung erschwert stattfindet und hemmt damit die Rotation. Es gilt: Je sperriger der *meta*-Substituent ist, desto höher die Rotationsbarriere respektive das Erreichen eines Übergangszustandes. Im Falle eines *para*-Substituenten (Abbildung 8, Verbindung **70**) sind keine sterischen Gründe mehr für die Stabilität der Achse zuständig, sondern elektronische Effekte, die das Kohlenstoffatom an der Biarylachse beeinflussen. Dabei muss zwischen elektronenschiebenden und elektronenziehenden Effekten unterschieden werden. Bei elektronenschiebenden Substituenten (z.B. X = OMe, NH₂) wird die Elektronendichte am Kohlenstoff erhöht, was den sp³-Charakter erhöht. Das hat wiederum zur Folge, dass im Übergangszustand die Verzerrung erleichtert wird und damit die Rotationsbarriere sinkt. Im Gegensatz dazu wird bei elektronenziehenden Substituenten (z.B. X = NO₂, COOMe) die Elektronendichte verringert. Infolgedessen wird die Verzerrung drastisch erschwert und die Rotationsbarriere erhöht.³⁴ Der Einfluss von verbrückten *ortho*-Substituenten hat einen größeren Einfluss auf die Rotationsstabilität der Achse, allerdings steht diese in direktem Zusammenhang mit der Größe des resultierenden Rings. So haben Fünfringe keine Auswirkung auf die Stabilität, Sechsringe jedoch schon. Benzonaphtopyranon **71** wurde in Bezug auf Rotationsstabilität genauer untersucht. Die Studie hat ergeben, dass der Lactonring destabilisierend auf die Achse wirkt und größere *ortho*-Substituenten (R) sind notwendig, um die Kriterien für stabile Atropisomere zu erfüllen. Der Diether **72** besitzt im Vergleich zu Biaryl **71** ein viel größeres Ringsystem. Solche Ringe wirken bis zu einer gewissen Größe stabilisierend auf die Achse, da die resultierende Ringspannung den Biarylteil in einer bestimmten Konfiguration festhält.

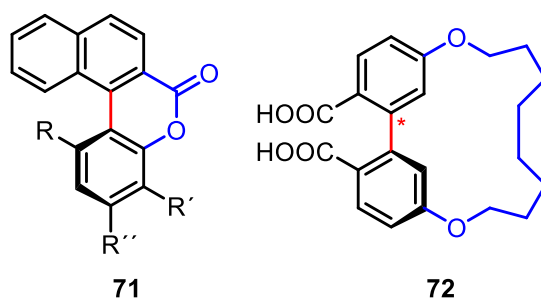
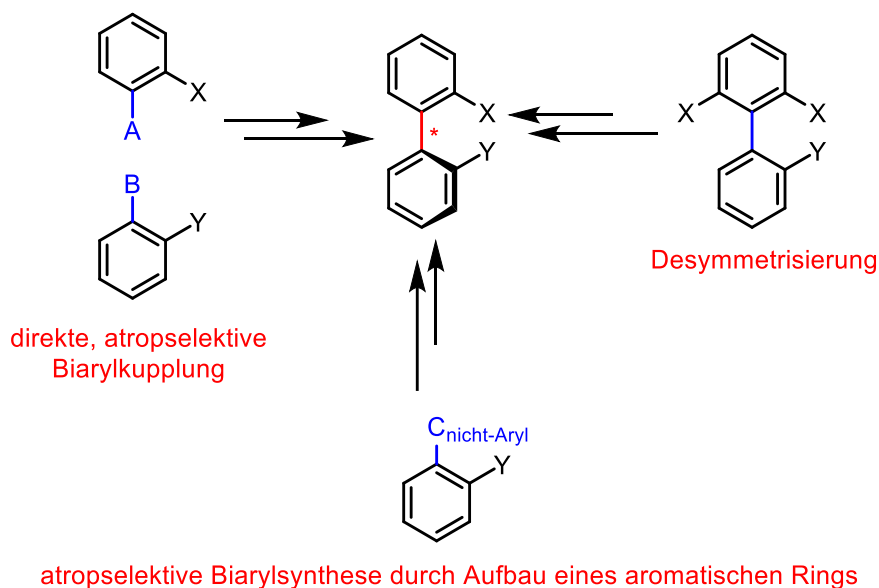


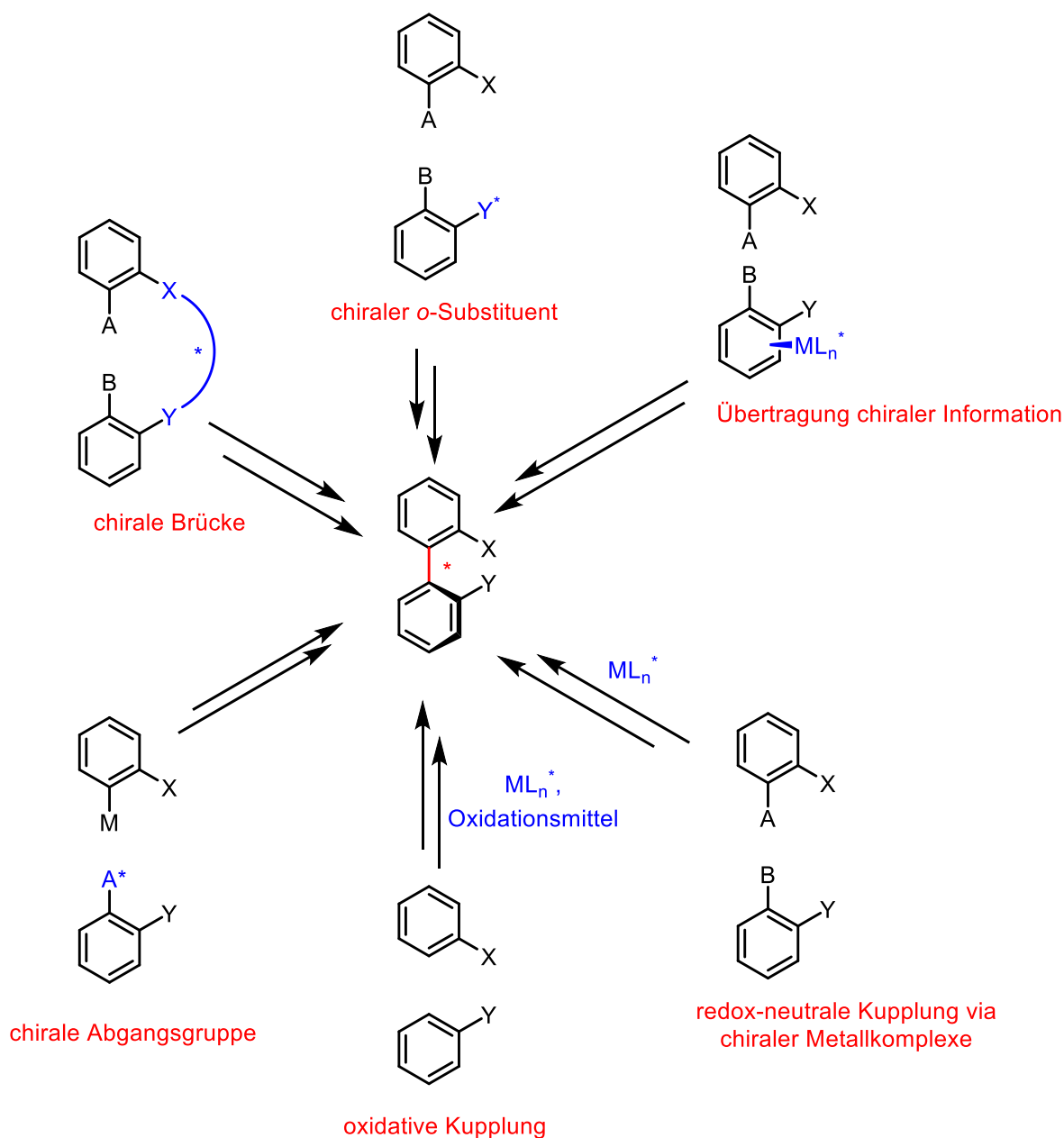
Abbildung 9: Einfluss verbrückter Substituenten auf die Stabilität der Biarylachse.³⁴

In Schema 21 werden drei generelle Methoden zur atropselektiven Biarylsynthese dargestellt. Bei der Desymmetrisierung werden die Substituenten so verändert, damit der Symmetriecharakter verloren geht und Stereoinformationen zur gewünschten Konfigurationsbildung übertragen werden. Desweiteren kann das Biaryl atropselektiv aus einem nicht aromatischen Teil aufgebaut werden. Die direkte, atropselektive Biarylkupplung ist eine der gängigsten Methoden. Hierbei werden typische Biarylkupplungsreaktionen durch Zugabe von Liganden oder durch schon in den Kopplungspartnern vorhandene Stereozentren stereoselektiv gemacht.³⁴



Schema 21: Auflistung der verschiedenen Möglichkeiten, atropselektiv Biaryle aufzubauen.³⁴

Um die Wichtigkeit der direkten, atropselektiven Biarylkupplung aufzuzeigen, werden in Schema 22 ihre Unterkategorien aufgeführt. Es existieren Methoden, bei denen die chirale Information extern über chirale Liganden/Metallkomplexe bei der Biarylkupplung übertragen werden oder bei denen die chirale Information in zuvor installierten Substituenten enthalten ist und dann bei der Biarylkupplung übertragen wird (zentral → axial; planar → axial).³⁴



Schema 22: Auflistung der Möglichkeiten einer atropselektiven, direkten Biarylkupplung.³⁴

2.2.3 Planar-chirale Verbindungen, deren Synthese und Verwendung

Um chirale Moleküle zu beschreiben, die keine Chiralitätszentren besitzen, wurde 1956 neben der axialen Chiralität (Kap. 2.2.2) der Begriff der planaren Chiralität eingeführt. Die ursprüngliche Definition („a chiral plane is caused if a plane of symmetry is destroyed in such a way that chirality arises only by the difference of both sides of the plane“)^{35,36} konnte allerdings nur vereinzelte Moleküle richtig beschreiben und einige später entdeckte planar-chirale Moleküle nicht miteinbeziehen. So wurde die Definition nochmals aktualisiert und eine Methode entwickelt, um Konfigurationen planar-chiraler Verbindungen zu beschreiben.^{35,37} Im Jahr 2024 wurde ein Artikel in *Journal of Chemical Education* veröffentlicht, bei der eine andere Herangehensweise zur Erklärung von planarer Chiralität verwendet wird. Um zu überprüfen, ob planare Chiralität vorhanden ist, werden die Moleküle in ein dreidimensionales Koordinatensystem projiziert und die (potenziell) chirale Einheit in die chirale Ebene (x-z-Ebene) gelegt. Nun wird das Molekül gespiegelt und im Anschluss überprüft, ob eine 180°-Drehung außerhalb dieser Ebene die (potenziell) chirale Einheit in das jeweilige Spiegelbild überführt. Falls dies aus etwaigen Gründen nicht möglich ist, liegt planare Chiralität vor. Abbildung 10 soll dieses Vorgehen genauer visualisieren.³⁸

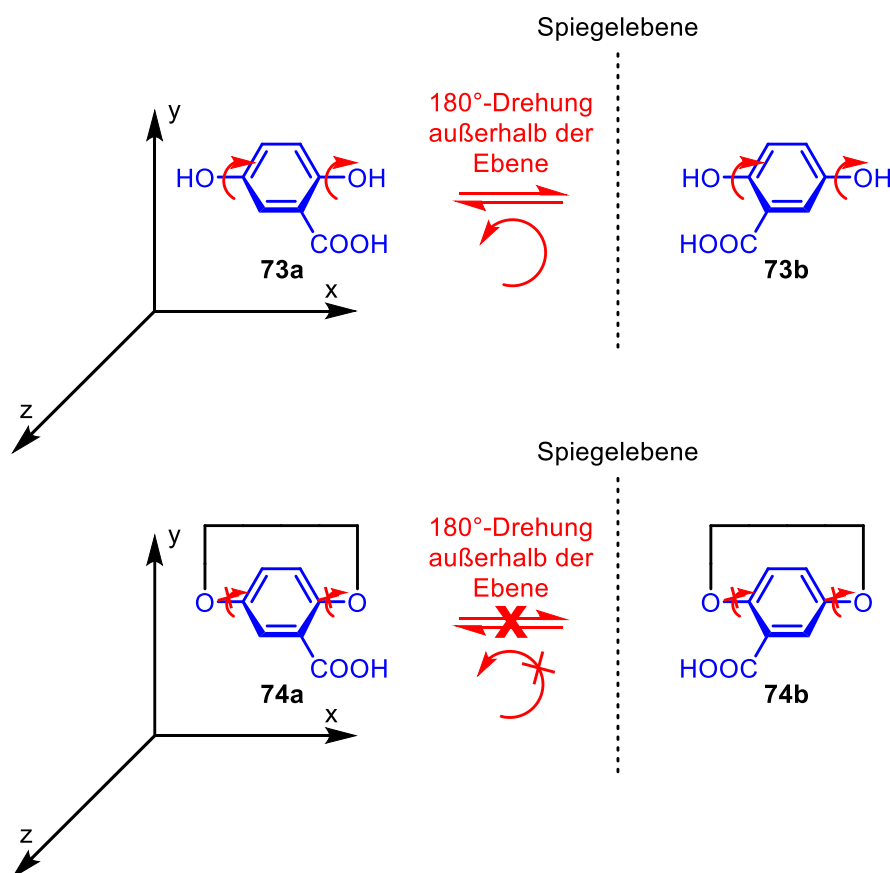


Abbildung 10: Beispielmoleküle mit Überprüfung auf Rotationsmöglichkeit.³⁸

Im gezeigten Beispiel (Abbildung 10) wird 2,5-Dihydroxybenzoesäure (**73**) und eine *ansa*-Verbindung **74** auf planare Chiralität untersucht. Die (potenziell) chiralen Einheiten liegen in der x-z-Ebene (chirale Ebene). Allerdings muss beachtet werden, dass Verbindung **74** dreidimensional und Verbindung **73** zweidimensional ist. Im Fall von Verbindung **73** kann eine 180°-Drehung außerhalb der x-z-Ebene (kleine rote Pfeile an den C-O-Bindungen) **73a** in **73b** überführen. Sie sind somit deckungsgleich, identisch und damit nicht planar chiral. Im Fall von Verbindung **74** ist die Rotation außerhalb der x-z-Ebene (ebenfalls kleine rote Pfeile an den C-O-Bindungen) unmöglich und **74a** und **74b** lassen sich nicht durch Rotation ineinander umwandeln. Diese Drehung ist aufgrund der Größe der aromatischen Substituenten und der vorhandenen Kette stark gehindert. Sie sind nicht deckungsgleich, nicht identisch und damit planar-chiral.^{38,39}

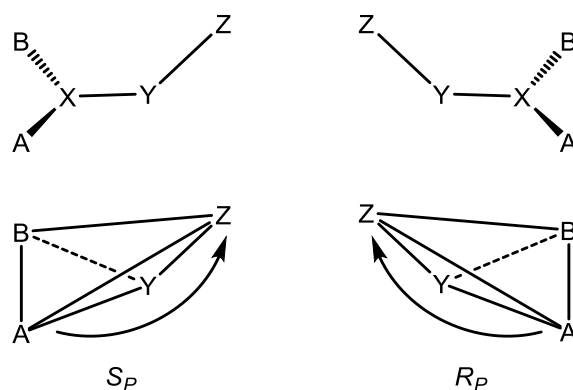


Abbildung 11: Konfigurationsbestimmung bei planarer Chiralität³⁹.

Um die Konfiguration einer planar-chiralen Verbindung zu ermitteln, kann eine 5-Punkte-Methode angewandt werden. In Abbildung 11 sind beide Fälle (R_P - oder S_P -Konfiguration) dargestellt und zu erkennen ist, dass die fünf angegebenen Punkte spiegelbildlich zueinander sind. A, B, X und Y liegen in einer Ebene und Z ist das erste Atom (auch Leitatom genannt), das außerhalb der Ebene liegt. Atom X ist in den allermeisten Fällen ein sp^2 -hybridisiertes Kohlenstoffatom. Die für die planare Chiralität verantwortlichen Atome bzw. Gruppen/Substituenten müssen ausfindig gemacht und mit den jeweiligen Buchstaben bezeichnet werden. Dabei gilt, dass der Substituent mit der höheren Priorität die Bezeichnung A und der zweite Substituent mit der niedrigeren Priorität die Bezeichnung B erhält. Sind nun alle Atome/Substituenten bezeichnet, werden die Punkte A, Y und Z zu einem Dreieck verbunden. Dieses Dreieck wird nun durch eine weitere Verbindung von jedem Punkt ausgehend zu B zu einem Dieder erweitert. Danach wird das Dieder gedreht, sodass Punkt B räumlich nach hinten zeigt (vergleichbar mit der Bestimmung von zentraler Chiralität an einem asymmetrischen Kohlenstoffatom) und der Weg A-Y-Z wird mit einem Pfeil entlang der Diederanten markiert (siehe Abbildung 11). Dreht sich der Pfeil nach links/gegen den Uhrzeigersinn, liegt eine S_P -Konfiguration vor, dreht er sich nach rechts/im Uhrzeigersinn, liegt

eine R_P -Konfiguration vor.³⁹ Um diese Methode an einem Beispiel genauer zu erklären, kann Tedaren B (**7**) betrachtet werden.

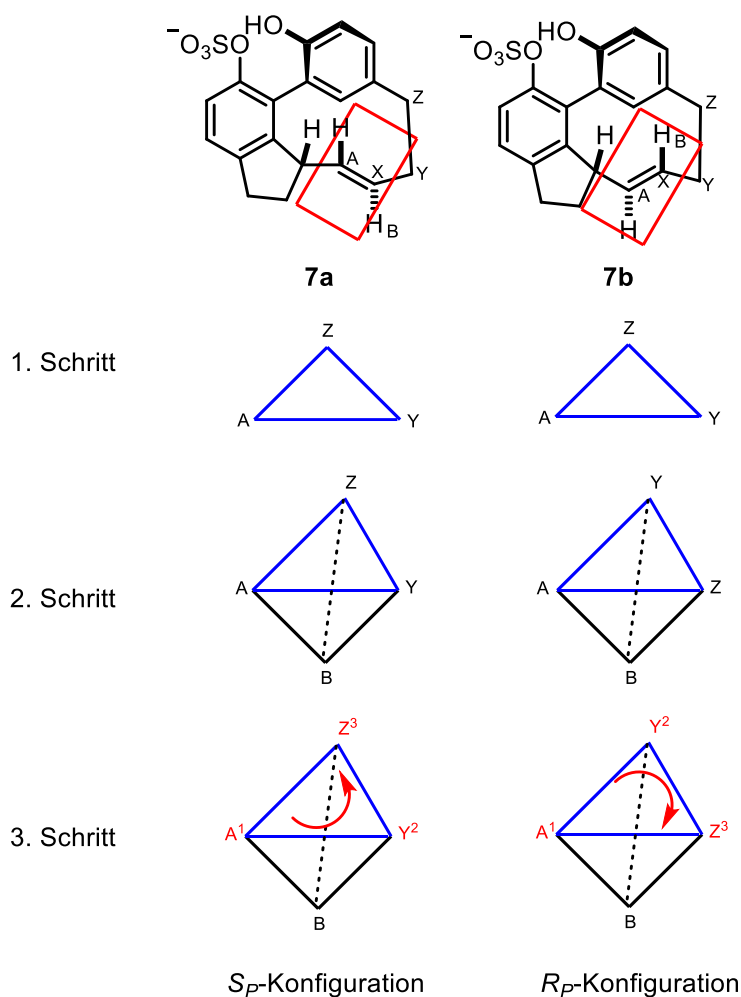


Abbildung 12: Beide planar-chiralen Diastereomere von Tedaren B (**7**) und die schrittweise Bestimmung der planaren Chiralität.

In Tedaren B (**7**) sind die mit Buchstaben markierten Atome für die planare Chiralität verantwortlich. Zunächst werden die Atome ausgehend von Leitatom Z (benzyliche CH₂-Gruppe in der Seitenkette) über Y (allyliche CH₂-Gruppe in der Seitenkette), X (olefinisches Kohlenstoffatom) markiert. An X sitzen ein weiteres olefinisches Kohlenstoffatom und ein Wasserstoffatom. Nach den CIP-Regeln hat das olefinische Kohlenstoff die höhere Priorität (mit A markiert) und Wasserstoff die niedrigere Priorität (mit B markiert). Die Atome A, Y und Z werden nun wie oben beschrieben markiert (1. Schritt), mit Atom B verbunden und das resultierende Dieder so gedreht, dass Punkt B räumlich nach hinten in die Papierebene zeigt (2. Schritt). Dann wird der Pfeil entlang des Weges A-Y-Z gezeichnet und ermittelt, in welche Richtung dieser sich dreht (3. Schritt) und die jeweiligen Konfigurationen der Diastereomere benannt. In Abbildung 13 sind weitere Beispiele planar-chiraler Verbindungen abgebildet.

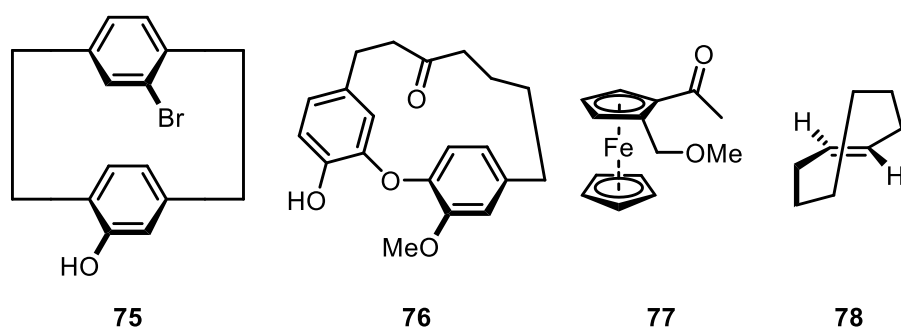


Abbildung 13: Angepasste Beispiele für planar-chirale Moleküle.³⁹

Verbindungen **75** und **76** gehören zu den Cyclophanen und zeichnen sich durch das Vorhandensein von zwei Aromaten, die über einen „Henkel“ miteinander verbunden werden, aus. Verbindung **77** zählt zu den Metallocenen, bei denen das Metall (in diesem Fall Eisen) über zwei η^5 -Bindungen mit den beiden Aromaten verbunden ist. Diese Verbindungen sind ebenfalls planar-chiral und waren eine der neuartigen Verbindungsklassen, die eine erweiterte Definition bezüglich der planaren Chiralität benötigten. (*E*)-Cycloocten (**78**) ist das einfachste planar-chirale Alken, bei dem durch hohe Ringspannung diese Eigenschaft ausgelöst wird.³⁹ Bei Verbindungen **76** und **78** kann die oben erklärte Methode zur Bestimmung der planaren Chiralität verwendet werden. Bei Cyclophan **75** ist diese Herangehensweise auch zulässig, allerdings gab es davor eine andere erwähnenswerte Methode (siehe Abbildung 14, oberer Teil).³⁷ Hierbei wird bestimmt, welche potenzielle chirale Ebene die meisten Atome besitzt. Bei Gleichstand wird die Ebene mit den Atomen der höchsten Priorität ausgewählt. Das **Leitatom** ist das erste Atom außerhalb dieser Ebene und dient als Startpunkt für die folgende Nummerierung der Atome in der chiralen Ebene. Ausgehend vom Leitatom werden die Atome abgezählt. Falls zwischen zwei Atomen entschieden werden muss, erhält das Atom mit der höheren Priorität die Nummerierung. Abschließend wird das Molekül so gedreht, dass das Leitatom im Vordergrund steht und ein Drehsinn mithilfe der Nummerierung ermittelt werden kann.³⁷ Für das in Abbildung 14 dargestellte Beispiel liegt eine ***R_P***-Konfiguration vor. Für Metallocene werden beide oben erwähnten Methoden nicht verwendet. Stattdessen wird eine mit der Konfigurationsbestimmung von zentraler Chiralität vergleichbare Methode bevorzugt (siehe Abbildung 14, unterer Teil).⁴⁰ Hier wird eine chirale Ebene nach den zuvor erwähnten Kriterien bestimmt und ein **Zentralatom** mit der höchsten Priorität ausgewählt. Anschließend werden die vier Substituenten am Zentralatom nach Priorität nummeriert. Als letzter Schritt wird, wie bei der Konfigurationsbestimmung zentraler Chiralität, ein Tetraeder gebildet und der Drehsinn ermittelt. Im gezeigten Beispiel in Abbildung 14 liegt somit eine ***S_P***-Konfiguration vor.

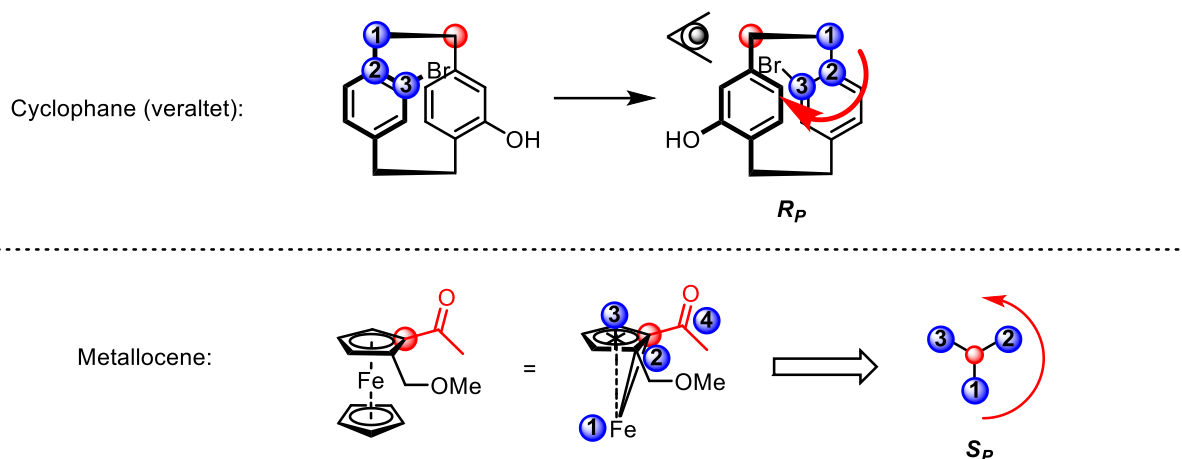
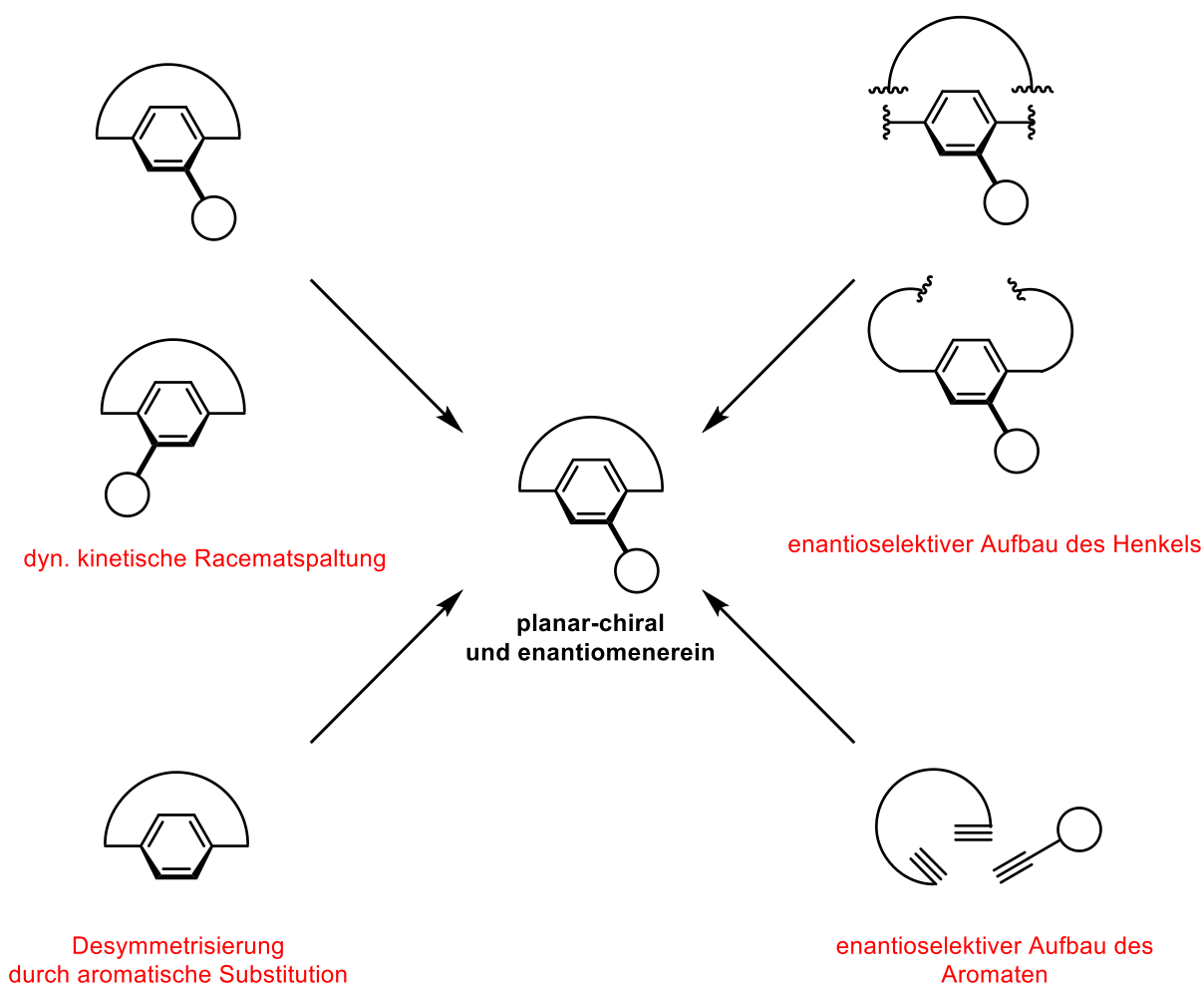


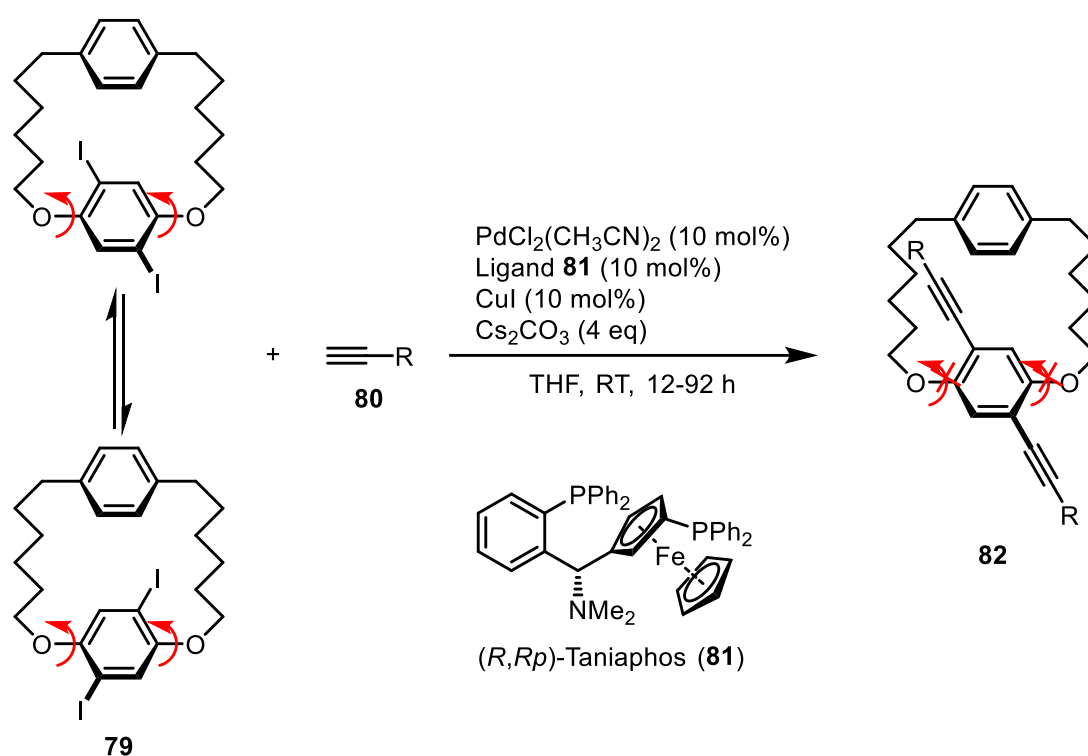
Abbildung 14: Bestimmung der planaren Konfiguration bei Cyclophanen und Metallocenen.^{39,40}

Die Anwendung und Synthese dieser Verbindungen sind breit gefächert. Viele Synthesemethoden beschränken sich auf die Synthese von planar-chiralen Cyclophanen, da sie den größten Teil der planar-chiralen Verbindungen darstellen.



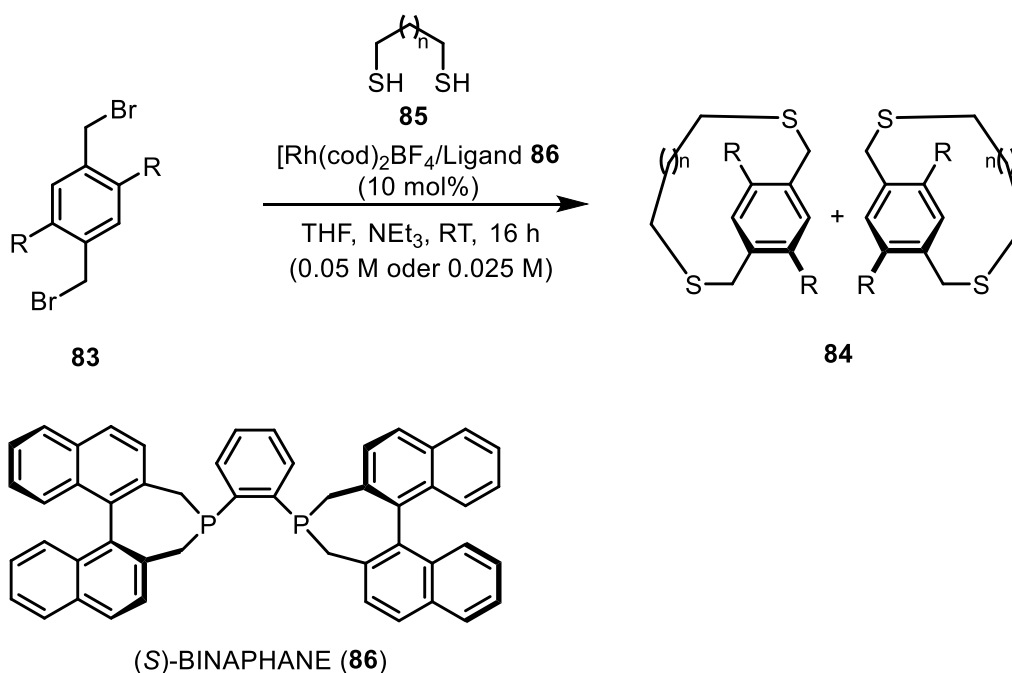
Schema 28: Möglichkeiten zum Aufbau planar-chiraler Verbindungen.³⁵

In Schema 28 werden vier verschiedene Möglichkeiten zum Aufbau planar-chiraler Verbindungen aufgezeigt. Im Folgenden werden diese Methoden anhand von Beispielen genauer erklärt. SHIBATA *et al.* konnten ausgehend von Diiodid **79** unter SONOGASHIRA-Kupplungsbedingungen mit Ligand **81** eine dynamisch-kinetische Racematspaltung durchführen und gute Enantioselektivität (52-79 % ee) erhalten. Durch die freie Drehbarkeit von Diiodid **79** kann sich der untere aromatische Teil dem chiralen Liganden **81** in einer Reaktionszwischenstufe anpassen und eine Übertragung der Stereoinformation erfolgen. Der substituierte aromatische Teil des Diins **82** ist nun in der Rotation aufgrund der Größe der Reste stark eingeschränkt und bildet somit die Grundlage für die planare Chiralität (Schema 29).⁴¹



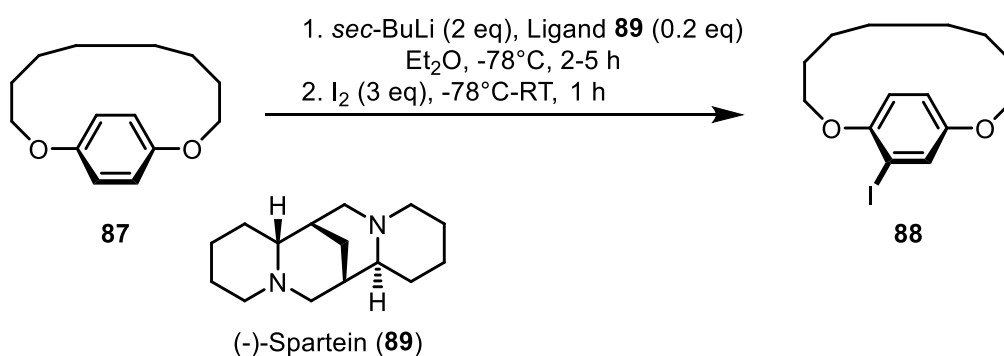
Schema 29: Beispiel einer dynamisch-kinetischen Racematspaltung durch doppelte Sonogashira-Kupplung.⁴¹

Die erste asymmetrische Synthese von Cyclophanen durch den enantioselektiven Aufbau des Henkels erfolgte durch TANAKA *et al.* Hierbei verwendeten sie Dibromid **83**, das unter starker Verdünnung mit Dithiol **85** rhodiumkatalysiert zu Dithioethern **84** umgesetzt wird. Bei dieser Reaktion findet ein axial-chiraler Ligand **86** Verwendung. Allerdings sind die Ausbeuten bei dieser Methode mittelmäßig (bis zu 49 %), genauso wie der Enantiomerenüberschuss (bis zu 49 %) (Schema 30).⁴²



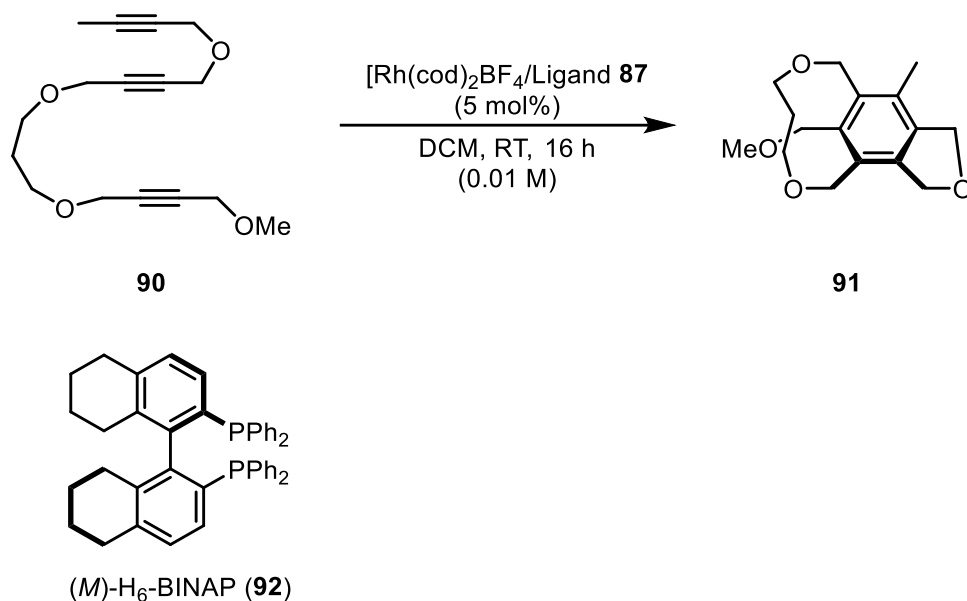
Schema 30: Bildung planarer Chiralität durch enantioselektiven Aufbau des Henkels.⁴²

Ein ebenfalls durch SHIBATA *et al.* durchgeführtes Experiment nutzt eine Desymmetrisierung einer zuvor achiralen *ansa*-Verbindung **87** durch Iodierung am Aromaten. Dabei wird durch *sec*-BuLi eine DOM-Reaktion durchgeführt und mithilfe von (-)-Sparteine (**89**) das Iodid **88** in guten Ausbeuten (83 %) und in einem guten Enantiomerenüberschuss (78 % ee) erhalten (Schema 31).⁴³



Schema 31: Bildung planarer Chiralität durch Desymmetrisierung.⁴³

Eine andere Herangehensweise haben TANAKA *et al.* zur Herstellung von Cyclophan **91** gewählt. Ausgehend von Triin **90** konnte unter Rhodiumkatalyse und Einsatz von Ligand **92** Cyclophan **91** in einer [2+2+2]-Cycloaddition in eher schlechten Ausbeuten (10 %) gewonnen werden, jedoch ein sehr guter Enantiomerenüberschuss (bis zu 98 % ee) generiert werden. Aufgrund von sterischen Wechselwirkungen in einem Reaktionsintermediat zwischen Substituenten des Edukts **90** und des Liganden **92** werden die Substituenten vor der Rotationseinschränkung stereoselektiv angeordnet.⁴⁴

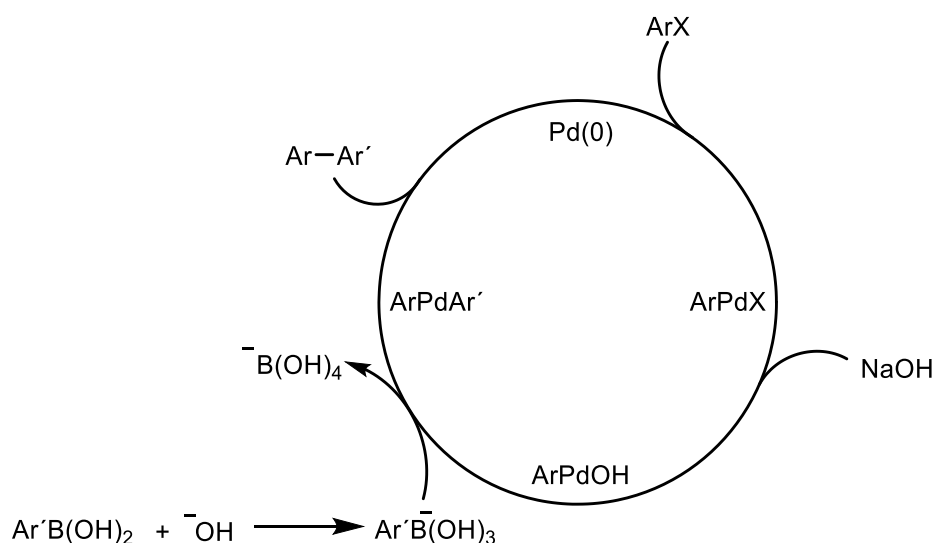


Schema 32: Bildung planarer Chiralität durch enantioselektiven Aufbau des Aromaten.⁴⁴

2.3 Schlüsselreaktionen

2.3.1 Kreuzkupplung – speziell SUZUKI-Kupplung

Kreuzkupplungen sind Reaktion, bei denen C-C-Bindungen inter- oder intramolekular unter Metallkatalyse geknüpft werden. Die erste bekannte Kreuzkupplung ist die WURTZ-Kupplung, bei der zwei Halogenide mithilfe von Natrium gekuppelt werden.⁴⁵ Allerdings ist die schlechte Produktselektivität eher ein Ausschlusskriterium für die Verwendung dieser Reaktion für die Naturstoffsynthese. Eine weitere Kreuzkupplungsreaktion ist die STEPHENS-CASTRO-Reaktion. Hierbei wurde Kupferacetylid mit einem Arylhalogenid gekuppelt. Diese Reaktion diente als Grundlage für die weitaus bekanntere SONOGASHIRA-Kupplung, bei der das Kupferacetylid *in situ* hergestellt wird.⁴⁶ Einen gigantischen Aufschwung solcher metallkatalysierten Reaktion erlebte dieser Bereich, als weitere Übergangsmetalle wie Palladium in das Reaktionsrepertoire aufgenommen wurden. Übergangsmetallkatalyse ist aus heutiger Sicht in der organischen Naturstoffsynthese nicht mehr wegzudenken und als Würdigung dieser Arbeiten, wurden HECK, SUZUKI und NEGISHI mit dem Nobelpreis im Jahre 2010 ausgezeichnet. Das Hauptaugenmerk in diesem Kapitel soll auf die SUZUKI-Kupplung gelegt werden, da diese in dieser Arbeit einen Schlüsselschritt in der Synthese darstellt.



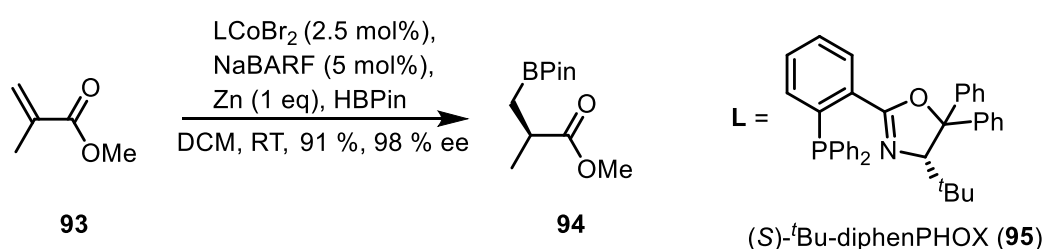
Schema 33: Katalysezyklus der SUZUKI-Kupplung.⁴⁷

Bei einer SUZUKI-Kupplung reagiert ein Arylhalogenid unter oxidativer Addition mit einem Pd(0)-Katalysator zu einer Arylpalladiumspezies, bei der das Palladium die Oxidationsstufe +II erlangt. Währenddessen wird das vorliegende Borreagenz durch das Vorhandensein einer Base aktiviert und zu einem Boronat umgesetzt. Dieses Boronat reagiert mit der Palladium(II)-Spezies unter Ligandenaustausch. Beide aromatischen Einheiten sitzen nun am Palladium und in einer finalen reduktiven Eliminierung wird die Oxidationsstufe des Palladiums erneut

auf null gesenkt und das Kupplungsprodukt der beiden Aromaten wird erhalten.⁴⁷ Die SUZUKI-Kupplung genießt ein hohes Ansehen in der organischen Synthesechemie, da die Herstellung der Kupplungspartner meist einfach zu gestalten ist und die Reaktion selbst gute Ausbeuten liefert und vor allem durch Liganden positiv in verschiedenen Aspekten beeinflusst werden kann. Chirale Liganden können somit zu einer stereoselektiven SUZUKI-Kupplung führen, die dann z.B. chirale Biaryle generiert.^{48,49,50}

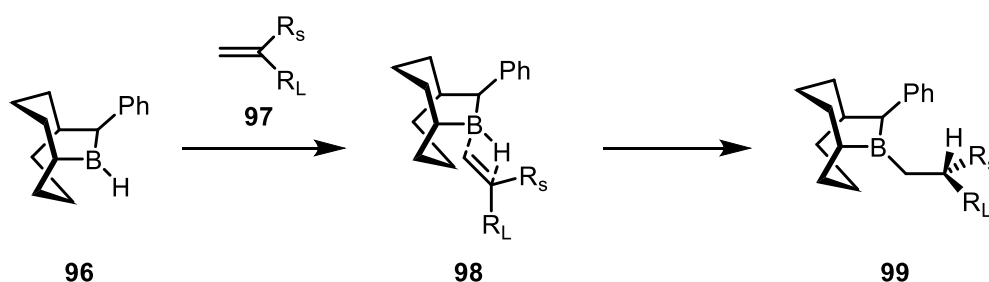
2.3.2 (Enantioselective) Hydroborierungen

Im Jahr 1960 wurde erstmals die Addition von Boran an einem Olefin beschrieben und gezeigt, dass die Oxidation der resultierenden Organoborverbindung zum Erhalt eines Alkohols führt. Da die Addition hierbei anti-MARKOWNIKOFF geschieht, war das Interesse an dieser Reaktion sehr hoch und viele weiteren Methoden wurden entwickelt, um z.B. Borane nach der MARKOWNIKOFF-Regel an Doppelbindungen zu addieren⁵¹ oder auch enantioselectiv einzuführen. Die enantioselective Addition eines Borans an einer Doppelbindung kann cobaltkatalysiert durchgeführt werden. So haben RAJANBABU *et al.* eine Methode entwickelt, um mithilfe von geeigneten Liganden cobaltkatalysiert eine Hydroborierung mit Pinakolboran an einem Acrylat durchzuführen (Schema 34).⁵²



Schema 34: Cobaltkatalysierte-enantioselective Hydroborierung.⁵²

Eine metallfreie Variante wurde von AGGARWAL *et al.* vorgestellt, bei der ein chirales Hydroborierungsreagenz hergestellt und speziell zur enantioselectiven Hydroborierung an 1,1-disubstituierten Olefinen, bei denen eine enantioselective Hydroborierung schwer zu realisieren ist, eingesetzt wird.⁵³



Schema 35: Durch Borierungsreagenz gesteuerte enantioselective Hydroborierung.⁵³

In Schema 35 wird der mechanistische Verlauf zum chiralen Boran **99** genauer dargestellt. In Zwischenstufe **98** ist erkennbar, dass das Olefin sich so anordnen muss, dass der größere Rest R_L nicht in die Nähe des Phenylrings wandern kann. Somit kann die Hydroborierung nur von einer Richtung durchgeführt werden und resultiert in einer erhöhten Enantioselektivität. Es ist außerdem möglich, andere chirale Hydroborierungsreagenzien zu verwenden, wobei diese für die enantioselektive Hydroborierung 1,1-disubstituierter Olefine nicht geeignet sind (Abbildung 15).⁵³

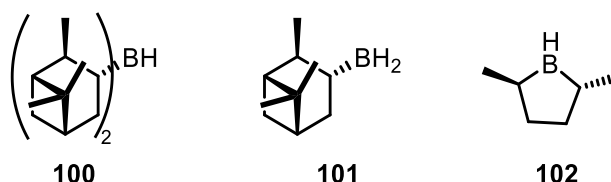


Abbildung 15: Weitere Beispiele für chirale Hydroborierungsreagenzien.⁵³

2.3.3 Ringschlussmetathese

Als Grundlage der Ringschlussmetathese (engl. **Ring Closing Metathesis**; kurz RCM) diene die Beobachtung von ZIEGLER *et al.*, dass Übergangsmetallsalze die Polymerisation von Olefinen bei niedrigen Temperaturen und Drücken katalysieren. Die Anwendung wurde in den folgenden Jahren stark durch die Entwicklung weiterer Präkatalysatoren für die RCM (Abbildung 16) vorangetrieben.⁵⁴

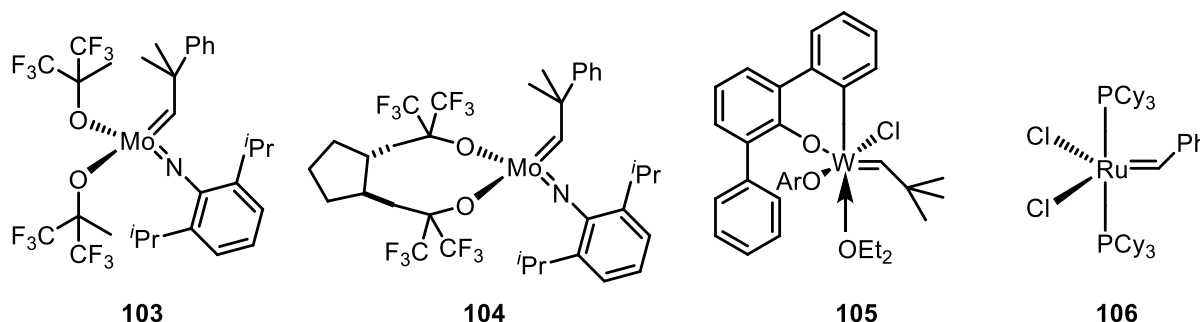
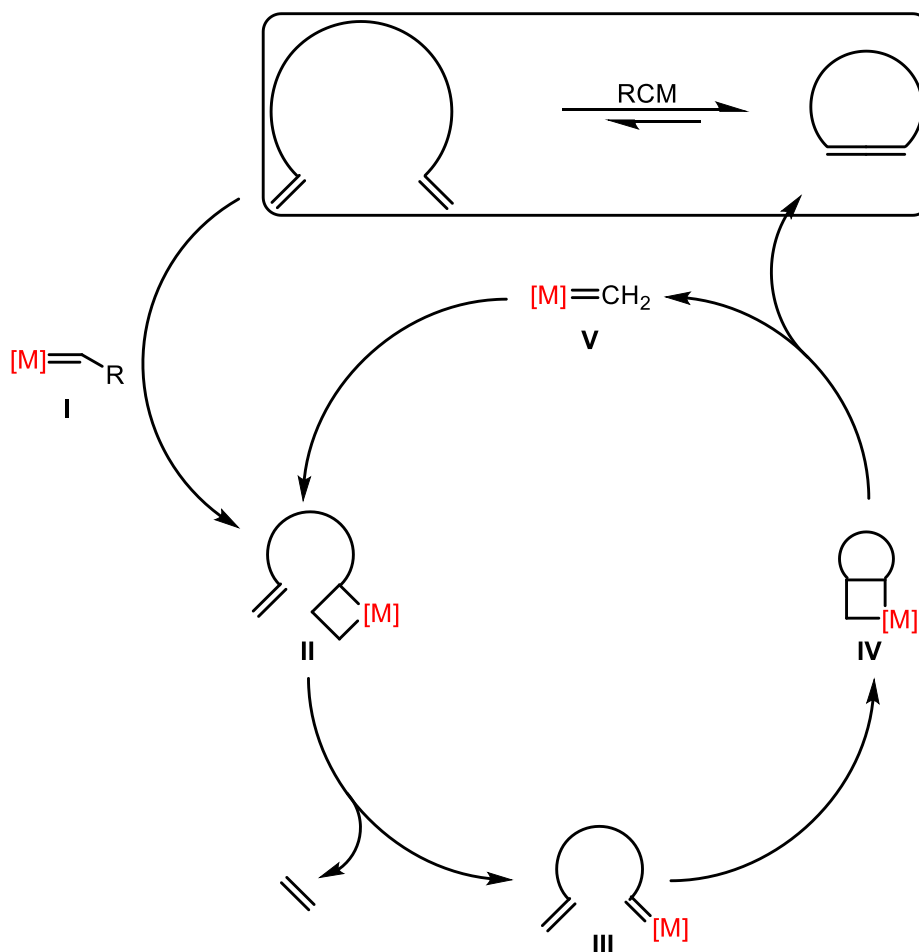


Abbildung 16: Auswahl an Präkatalysatoren für RCM.⁵⁴

Verbindungen **103**, **104** und **105** sind auch unter dem allgemeinen Namen „SCHROCK-Carbene“ bekannt und Präkatalysator **106** unter „GRUBBS-Katalysator“. Diese Präkatalysatortypen werden in der organischen Synthese am häufigsten für den Ringschluss organischer Moleküle verwendet. Der Mechanismus der RCM-Reaktion wurde von CHAUVIN aufgeklärt und wird in Schema 36 dargestellt und im Folgenden erklärt.⁵⁴

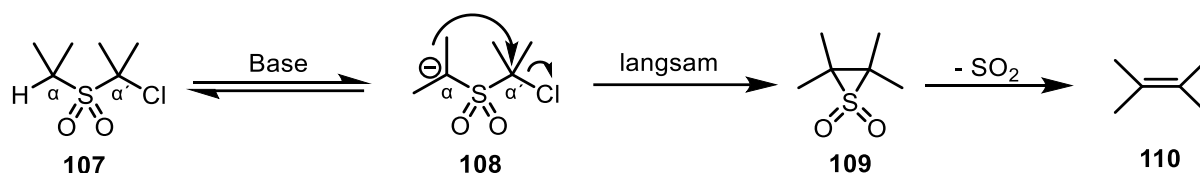


Schema 36: Mechanismus der RCM-Reaktion.⁵⁴

Der Präkatalysator **I** reagiert in einer ersten Reaktion mit einer Doppelbindung des Diens unter einer [2+2]-Cycloaddition zu einem Metallcyclobutankomplex **II**. Dieser eliminiert anschließend Ethen unter einer Retrocycloaddition und bildet einen weiteren Metall-Carben-Komplex **III**. Dieser führt eine intramolekulare [2+2]-Cycloaddition mit der zweiten Doppelbindung durch und bildet einen weiteren Metallcyclobutankomplex **IV**, der im weiteren Verlauf unter erneutem Erhalt des Katalysators **V** und des gewünschten cyclischen Olefins zerfällt. Anzumerken ist, dass alle Teilschritte theoretisch reversibel sind, allerdings spielen gewisse Faktoren eine Rolle, um das Gleichgewicht in Richtung der Produktseite zu verschieben. Die Reaktion ist entropisch begünstigt, da aus einem Eduktmolekül (Dien) zwei Produktmoleküle (Ethen und cyclisches Olefin) entstehen. Die Ethenbildung ist dahingehend noch produktbegünstigend, da Ethen bei Raumtemperatur eine gasförmige Substanz ist und somit das Reaktionsgleichgewicht verlässt. Falls das Produkt eine höher substituierte Doppelbindung enthält, ist die Rückreaktion kinetisch gehemmt. Eine hohe Verdünnung hemmt außerdem die Oligomerisierung und/oder Polymerisation des Substrates.⁵⁴

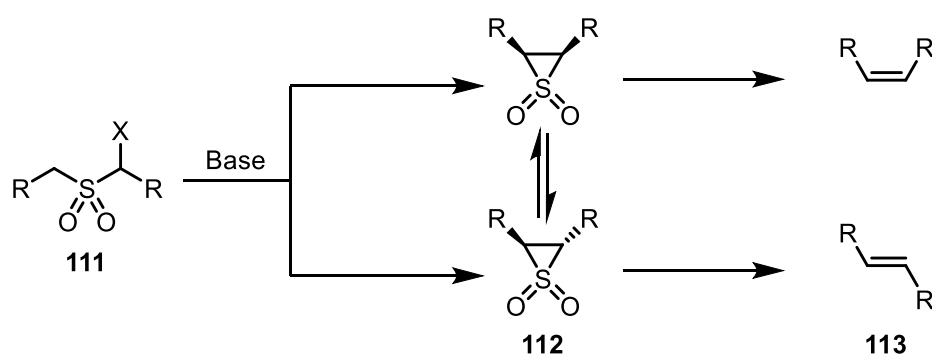
2.3.4 RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion

Die basenvermittelte Umsetzung eines α -Halosulfons zu einem Olefin wurde erstmals von Ludwig **Ramberg** und Birger **Bäcklund** im Jahre 1940 durchgeführt. Der allgemeine Reaktionsmechanismus wird in Schema 37 abgebildet.⁵⁵



Schema 37: Mechanismus der RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion.⁵⁵

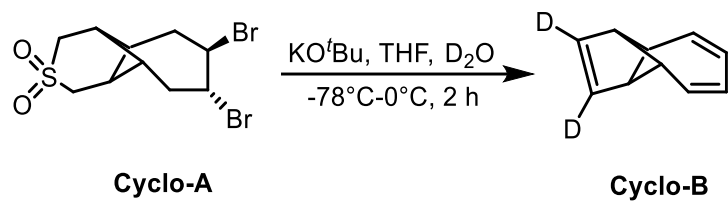
Die Reaktion startet mit einer Deprotonierung in der α -Position des Sulfons **107**. Carbanion **108** steht im Gleichgewicht mit dem α' -Anion, falls dieses gebildet werden kann. Allerdings kann nur das α -Anion **108** in einer 1,3-Cyclisierungsreaktion weiterreagieren und so Thiirandioxid **109** bilden. Der Cyclisierungsschritt ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt und hängt von der Art des Halogenids ab. So läuft diese Reaktion bei Vorhandensein eines Iodids am schnellsten und mit Chloriden am langsamsten ab. Im Anschluss wird Schwefeldioxid eliminiert (cheletrope Reaktion) und Olefin **110** wird gebildet. Nach ersten Beobachtungen der RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion konnte eine favorisierte Bildung von (*Z*)-Olefinen festgestellt werden, jedoch zeigten weitere Experimente mit stärkeren Basen wie z.B. KO^tBu eine erhöhte (*E*)-Selektivität. Elektronenziehende Substituenten in der Nähe des Reaktionszentrums lösten ebenfalls eine erhöhte (*E*)-Selektivität aus. Der Grund für diese Beobachtung ist eine Epimerisierung des Thiirandioxids (Schema 38), bevor Schwefeldioxid unter Doppelbindungsbildung eliminiert wird.⁵⁵



Schema 38: Reaktionsmechanismus mit Epimerisierungsschritt.^{56,57,58}

Bei der Bildung von Thiirandioxid **112** können in Bezug auf die Reste R entweder die *cis*- oder *trans*-Form vorliegen. Durch starke Basen oder acidifizierende Substituenten kann das Gleichgewicht eher auf der Seite der *trans*-Form liegen, da diese energetisch begünstigt ist. Die *cis*-Form von Molekül **112** bildet (*Z*)-113 und die *trans*-Form von **112** (*E*)-113.⁵⁶⁻⁵⁸ Die

RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion wird gerne verwendet, um gespannte cyclische Ringsysteme zu synthetisieren und/oder um deuterierte Olefine zu erhalten (Schema 39).⁵⁹



Schema 39: Beispiel einer RBR zur Herstellung eines gespannten Ringsystems mit zusätzlicher Deuterierung.⁵⁹

3 Zielsetzung und Synthesepplan

Da bisher noch keine Synthesen von Tedaren B (**7**) oder ähnlichen Strukturen existieren, stand die Planung einer solchen an vorderster Stelle. Dabei soll der Dimethylether **114** als „strategische“ Modellsubstanz dienen. Für grundlegende Arbeiten ist eine Differenzierung der beiden *ortho*-Substituenten (im Naturstoff: OH, OSO₃⁻; hier: zweimal OMe) nur von sekundärer Bedeutung. Auch sollen zunächst nur Effekte der relativen Konfigurationen betrachtet werden (Zentrum, Achse, Ebene). Stereoselektive Reaktionen mit Etablierung einer Absolutkonfiguration könnten später erfolgen.

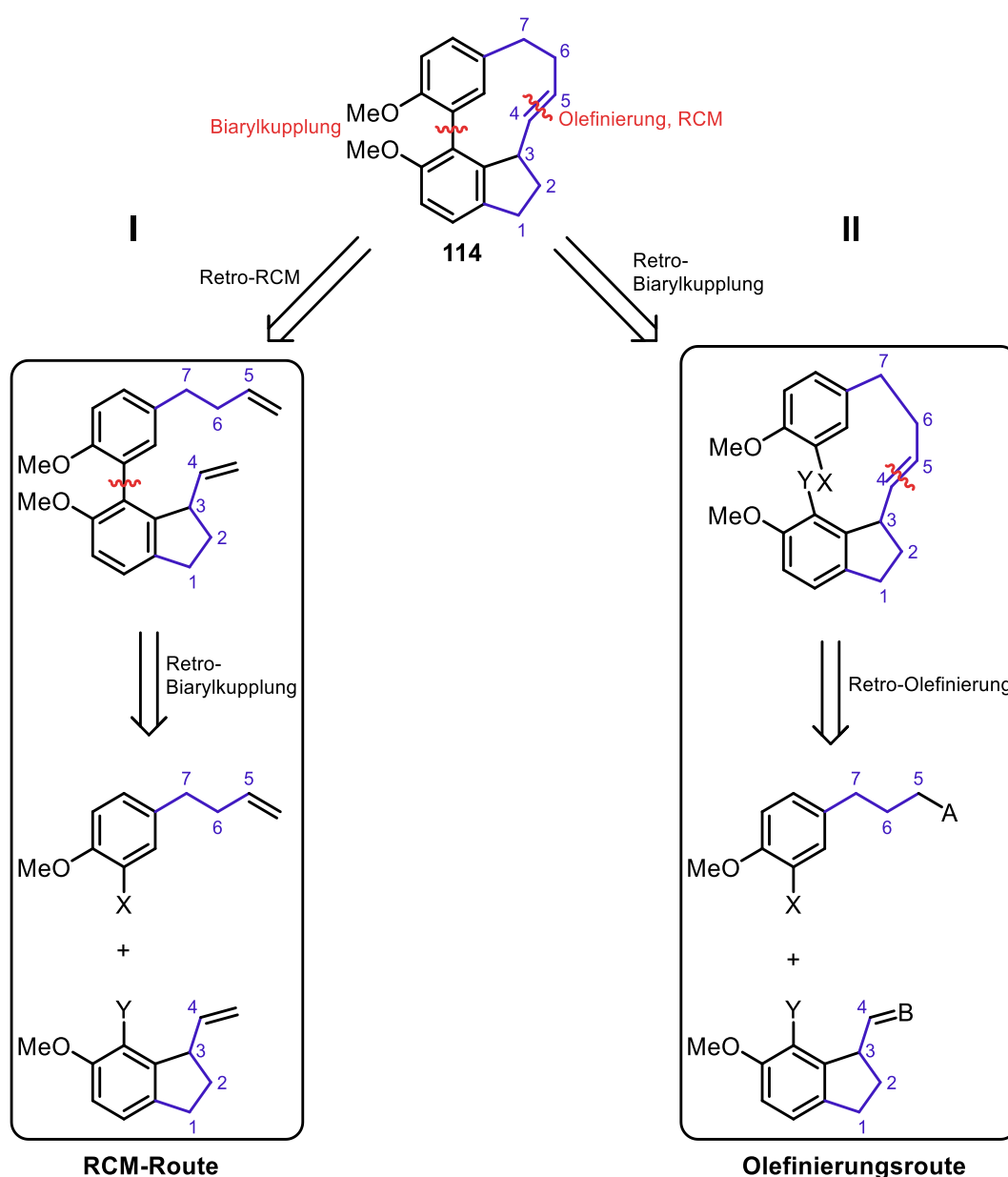
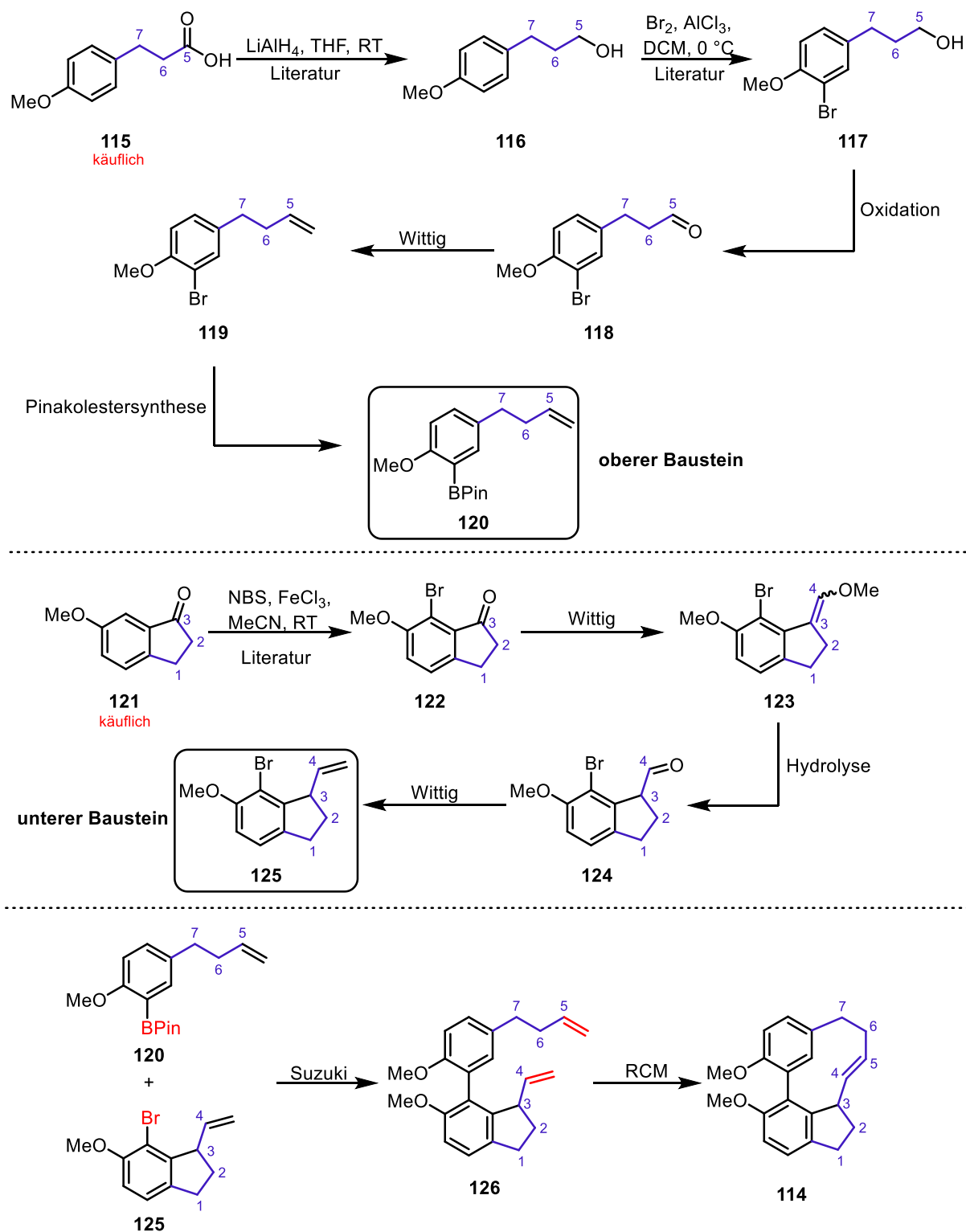


Abbildung 17: Dimethylether **114** als strategisches Zielmolekül.

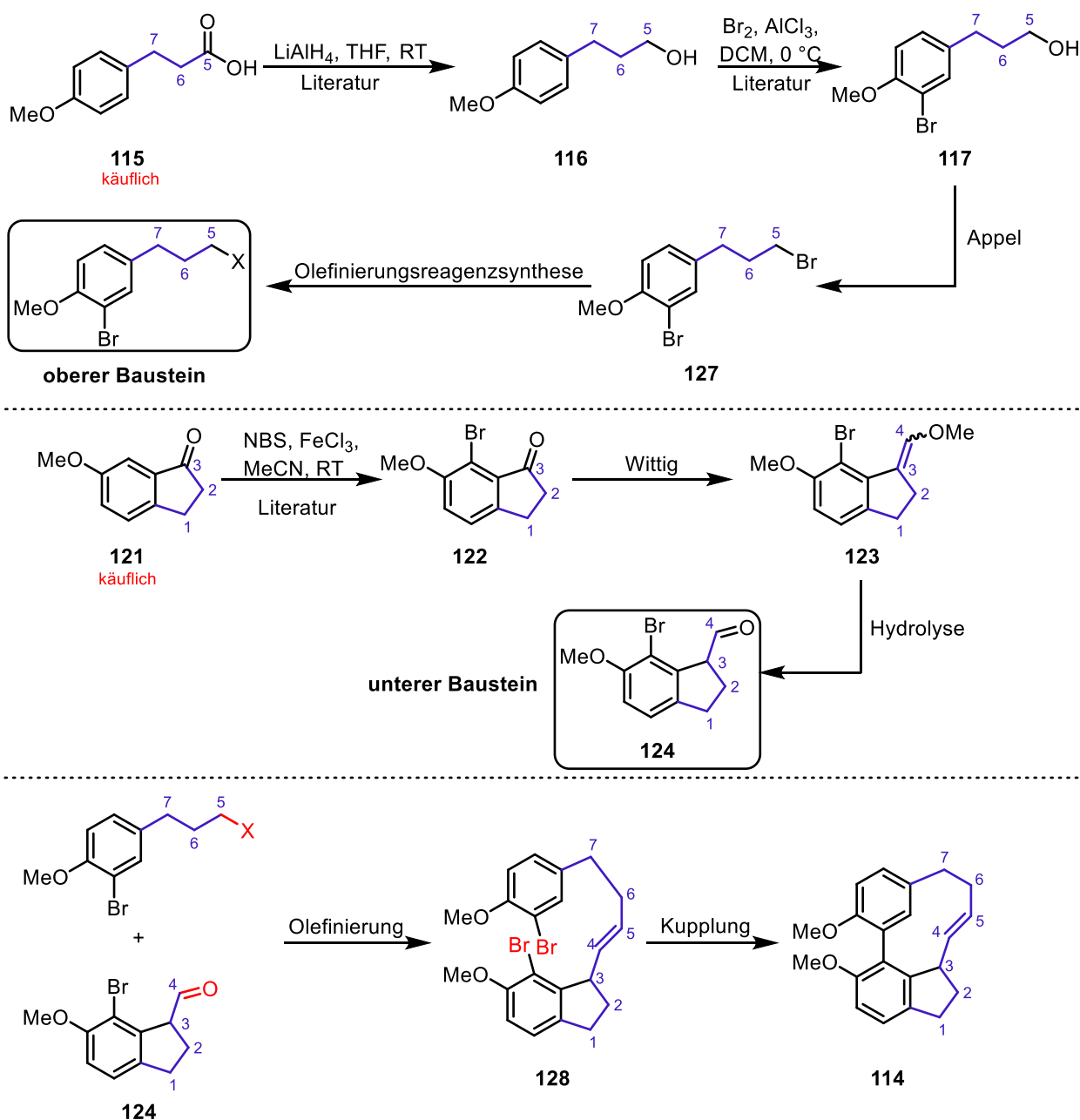
Zur Herstellung von cyclischen Biarylheptanoiden können zwei Synthesemöglichkeiten verwendet werden. Entweder (I) wird nach dem Aufbau des Biarylsystems durch einen Ringschluss in der Seitenkette das Biarylheptanoidkonstrukt erhalten, indem als naheliegende Methode eine Ringschlussmetathese eingesetzt wird („RCM-Route“) oder (II) es erfolgt durch eine Olefinierungsreaktion zunächst der Aufbau eines linearen Diarylheptanoidmoleküls und im Anschluss eine Kupplungsreaktion, die das Biarylsystem konstruiert („Olefinierungsroute“). Somit ergeben sich für Dimethylether **114** folgende Synthesepäne: Der erste Plan „RCM-Route“ (Schema 40) besteht im Aufbau des Biarylsystems via SUZUKI-Kupplung und im anschließenden Ringschluss in der Seitenkette mithilfe einer RCM-Reaktion. Als erste Stufe wird Carbonsäure **115** literaturbekannt²⁶ zu Alkohol **116** reduziert, der im nächsten Schritt literaturbekannt⁶⁰ bromiert wird. Eine weitere Oxidation zu Aldehyd **118** und anschließende WITTIG-Reaktion liefert Alken **119**. Abschließend wird der obere Baustein durch Herstellung des Boronsäurepinakolesters **120** finalisiert. Somit steht ein Baustein zur Verfügung, der die notwendige endständige Doppelbindung für die RCM und einen für die SUZUKI-Kupplung benötigten Substituenten besitzt. Für die Synthese des unteren Bausteins soll 6-Methoxyindanon (**121**) nach Literatur bromiert⁶¹ und in einer WITTIG-Reaktion zum Vinylendiolether **123** umgesetzt werden. Nach saurer Hydrolyse wird erhaltener Aldehyd **124** in einer weiteren WITTIG-Reaktion in den fertigen unteren Baustein **125** überführt, der ebenfalls eine endständige Doppelbindung für die RCM am Indanrest und ein Brom am Aromaten für die Kupplungsreaktion besitzt.

Zielsetzung und Syntheseplan



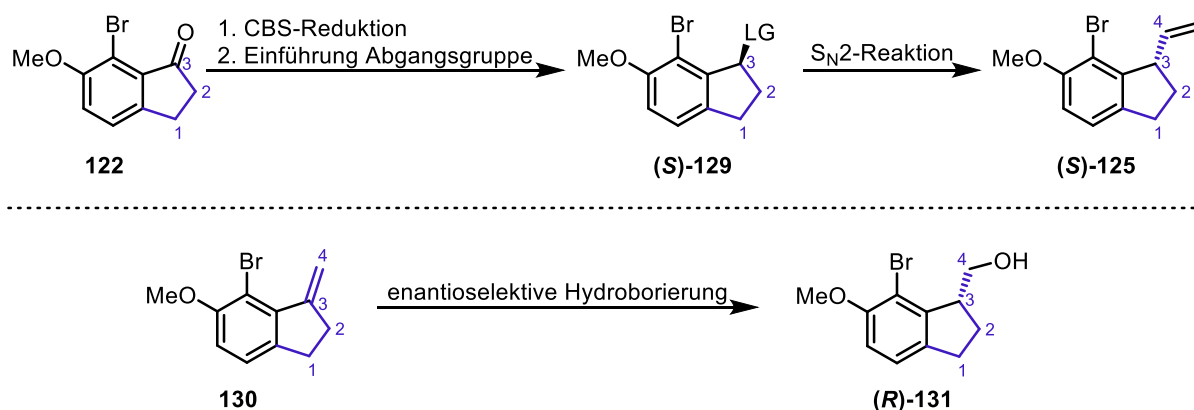
Schema 40: „RCM-Route“ mit Biarylaufbau durch SUZUKI-Kupplung und anschließender RCM zu **114**.

Bei der zweiten Route (Schema 41) soll die Heptankette zwischen den beiden Aromaten zunächst aufgebaut werden und als finaler Schritt eine Kupplungsreaktion zum Dimethylether **114** führen. Aldehyd **124** stellt dieses Mal den finalen unteren Baustein dar, weil eine Aldehydfunktion zur Olefinierung nötig ist. Bromierter Alkohol **117** wird auch wie in der ersten Route hergestellt, allerdings folgt anstelle der Oxidation eine APPEL-Reaktion zu Dibromid **127**. Dieses kann nun in einer weiteren Reaktion zum finalen oberen Baustein umgesetzt werden. Substituent X kann für unterschiedliche Reste, wie z.B. PPh_3Hal , Phosphonat oder JULIA-KOCIENSKY-Sulfone stehen. Somit steht ein breites Spektrum an Olefinierungsreaktionen zur Verfügung.



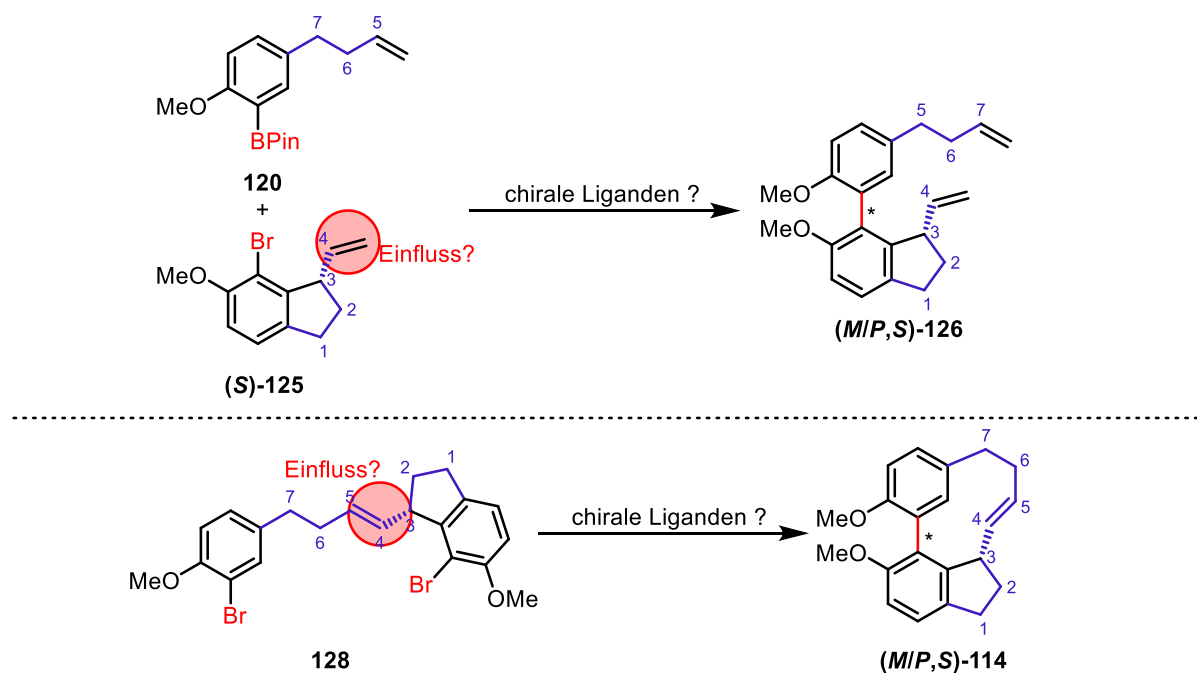
Schema 41: Route über Seitenkettenaufbau mit anschließender Biarylkupplung zu **114**.

Wenn eine racemische Synthese des Dimethylethers **114** erfolgreich war, sollen die Chiralitätselemente selektiv erzeugt werden. In Schema 42 sind zwei Pläne zum enantioselektiven Aufbau des Chiralitätszentrums am Indanbaustein angegeben. Im oberen Teil des Schemas, das sich auf die RCM-Route bezieht, wird ausgehend von Bromindanon **122** eine CBS-Reduktion durchgeführt, um einen enantiomerenreinen Alkohol zu erhalten. Dieser wird mit einer weiteren Reaktion in Molekül mit Abgangsgruppe **129** umgewandelt. Anschließend wird unter Stereoinversion (Nach CIP-Regeln sind beide Moleküle (S)-konfiguriert, jedoch liegt eine unterschiedliche räumliche Anordnung vor!) eine S_N2-Reaktion durchgeführt, um Alken (**S**)-**125** zu erhalten. Es können hierbei auch eine Vielzahl an enantioselektiven Reduktionen, aber auch eine große Variation an Abgangsgruppen zur Einführung des endständigen Alkens getestet werden. Alternativ wird aus Alken **130** mithilfe einer enantioselektiven Hydroborierung Alkohol (**R**)-**131** hergestellt. Für enantioselektive Hydroborierungen können die in Abbildung 15 und Schema 35 aufgeführten Reagenzien verwendet werden, aber auch chirale Metallkomplexe in Kombination mit achiralen Hydroborierungsreagenzien.



Schema 42: Pläne zur Synthese des chiralen Zentrums.

Ein weiterer Aspekt bei der stereoselektiven Synthese von Dimethylether **114** ist der Aufbau der chiralen Achse. Hier gibt es einen Unterschied in den beiden vorgestellten Routen, da der Biaryl Aufbau entweder „offenkettig“ erfolgt oder als Cyclisierung stattfindet. Dabei steht die Frage im Raum, inwiefern das chirale Zentrum in beiden Fällen den stereoselektiven Aufbau der Achse beeinflusst und ob überhaupt ein Zusatz von chiralen Liganden bei der SUZUKI-Kupplung vorteilhaft ist (matched) oder sogar die Stereoselektivität negativ beeinflusst (mismatched) (Schema 43).



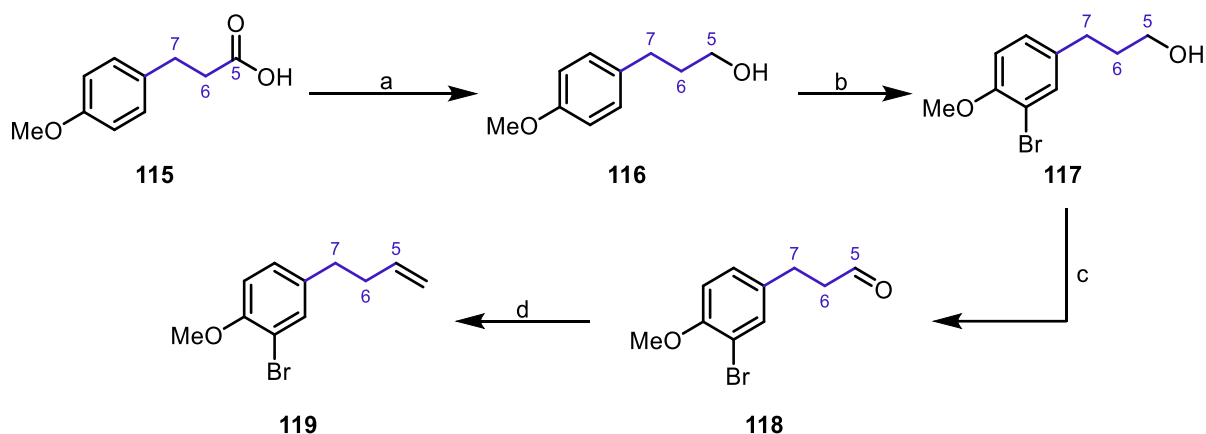
Schema 43: Pläne zum enantioselektiven Aufbau der Biarylachse.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Ringschlussmetathese-Route

4.1.1 Synthese des oberen Bausteins

Das erste Ziel ist die Synthese des Boronsäurepinakolesters **120**, der als Kupplungspartner für die SUZUKI-Kupplung dienen soll. Ausgehend von kommerziell erhältlicher (4-Methoxyphenyl)-propionsäure (**115**) wird durch eine Reduktion mit LiAlH_4 ²⁶ in quantitativer Ausbeute Alkohol **116** erhalten. Die nächsten beiden Schritte sind ebenfalls literaturbekannt und finden sich in der Totalsynthese von Tedaren A (**8**) wieder.⁶⁰ Die Bromierung mit $\text{AlCl}_3/\text{Br}_2$ zu bromiertem Alkohol **117** verlief mit sehr guten Ausbeuten. Die literaturbekannte DESS-MARTIN-Oxidation führte in dieser Forschungsarbeit zu keinen guten Ergebnissen, woraufhin eine COREY-SUGGS-Oxidation mit PCC und eine TEMPO-Oxidation durchgeführt wurden. Dabei erzielte die TEMPO-Oxidation erstens weitaus bessere Ausbeuten als die COREY-SUGGS-Oxidation und zweitens ist die Aufarbeitung aufgrund der anfallenden Chromsalze kompliziert. Dementsprechend kann die TEMPO-Oxidation als optimale Oxidationsmethode etabliert werden. Die WITTIG-Reaktion von Aldehyd **118** zu Alken **119** verlief mit einer sehr guten Ausbeute von 95 % (Schema 44).



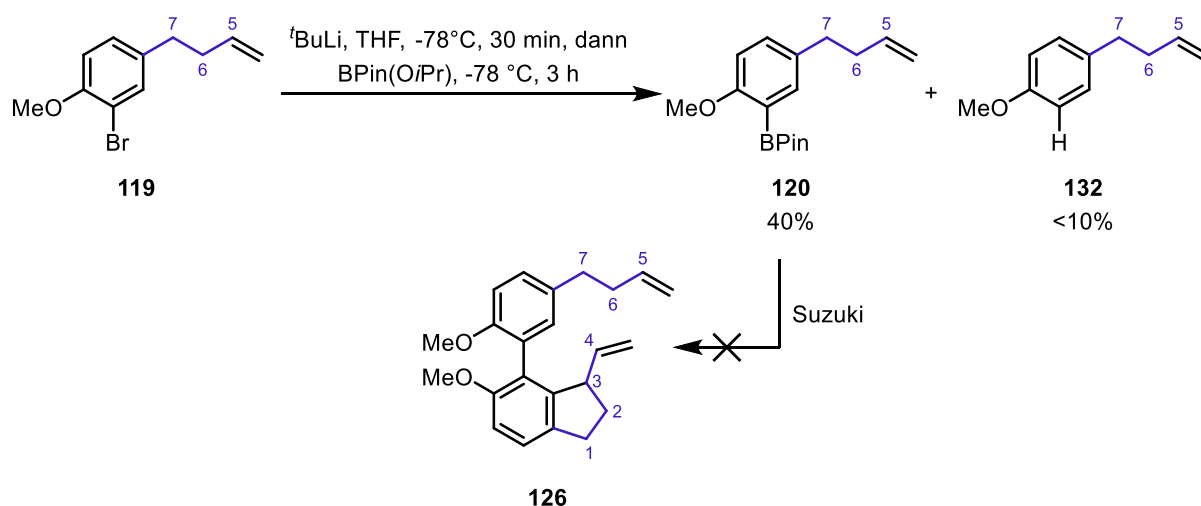
- a) LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h, quant.
- b) Br_2 , AlCl_3 , DCM, 0°C , 30 min, 95 %
- c) TEMPO, BAIB, DCM, RT, 3 h, 86 %
- d) PPh_3BrMe , KO^tBu , THF, RT, 3 h, 96 %

Schema 44: Syntheseschritte bis Alken **119**.

Die bisherige Synthese ausgehend von Propionsäure **115** bis Alken **119** verlief mit einer Gesamtausbeute von 78 % über vier Stufen sehr gut. Die Einführung des Boronsäurepinakolesters stellte sich jedoch als Herausforderung dar, da er schwer isolierbar ist. Boronsäurepinakolester **120** konnte in der Reaktionslösung problemlos hergestellt werden,

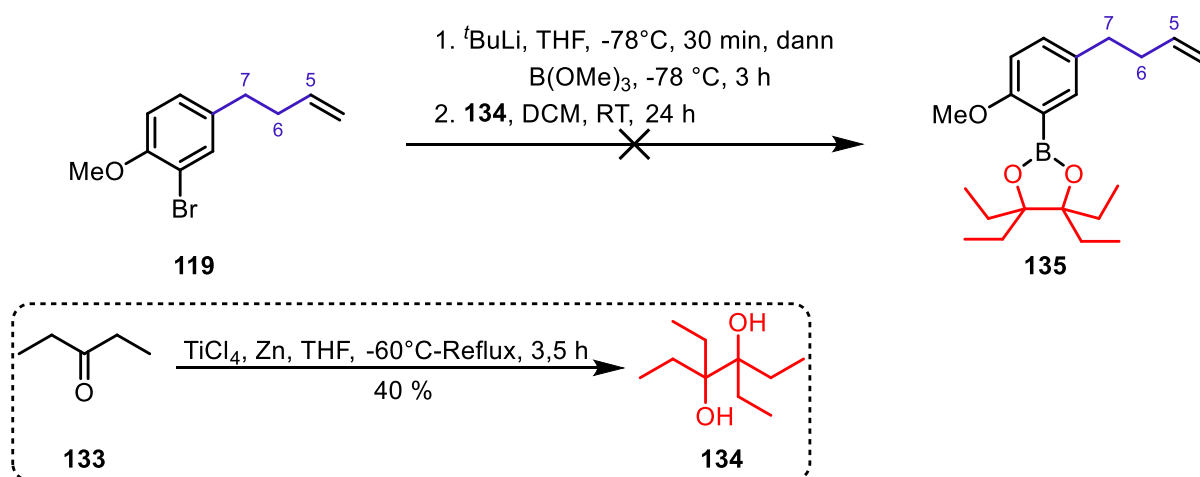
Ergebnisse

allerdings lag neben dem gewünschten **120** auch H-Produkt **132** vor, das nur durch Säulenchromatographie entfernt werden konnte (Schema 45). Pinakolester **120** neigt jedoch dazu, auf Kieselgel zu zerfallen und unbekannte Zersetzungsprodukte zu generieren, wobei schützende Maßnahmen, wie Triethylamin im Laufmittel oder Imprägnieren des Kieselgels mit Borsäure, keinen verbessernden Effekt hatten. Da Edukt **119** bei Reaktionskontrollen nicht mehr nachweisbar war und H-Produkt **132** oftmals in Ausbeuten von <10 % isoliert wurde, ist die geringe Ausbeute von 40% auf den Verlust bei der Reinigung des Rohprodukts zurückzuführen. Leider stellte sich im Folgeschritt heraus, dass Boronsäurepinakolester **120** in der SUZUKI-Kupplung unreaktiv ist und keinerlei Variation der Bedingungen diese Tatsache ändern konnte (Schema 45). Da Boronsäurepinakolester **120** immer wieder reisoliert wurde, ist der Grund für die nicht vorhandene Reaktivität wohl die geringe Tendenz der Hydrolyse zur Boronsäure. Hydroxidionen können sich an das Bor-Atom des Boronsäurepinakolesters **120** anlagern, jedoch steigt die Nucleophilie im Vergleich zu einer Boronsäure nur geringfügig, weshalb eine Reaktion nicht abläuft. Somit wurde die Idee der Verwendung eines Pinakolesters in der Kupplungsreaktion verworfen.



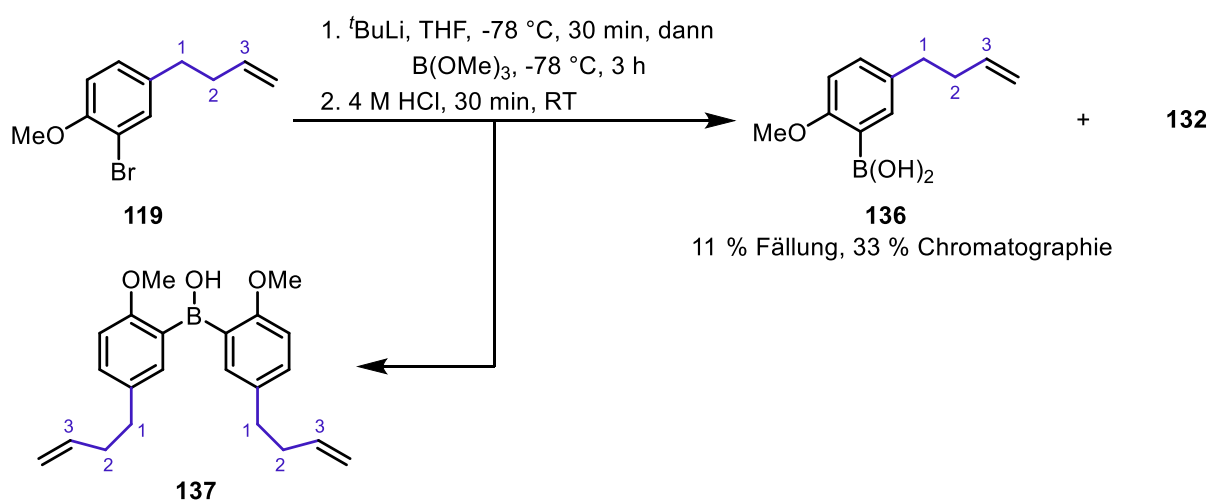
Schema 45: Synthese des Pinakolesters **120** und gescheiterte SUZUKI-Kupplung.

Als erster Lösungsansatz wurde versucht, anstelle eines BPin-Esters einen BEPin-Ester herzustellen. Dieser gilt laut Literatur als reaktiver in Kupplungsreaktionen und zudem stabiler während der Säulenchromatographie.⁶² Die Synthese verläuft ähnlich zu der Herstellung von **120**, jedoch wird Trimethylborat als Borierungsreagenz verwendet, um dann anschließend mit Diol **134** BEPin-Ester **135** in einer Umesterung herzustellen. Leider konnte auch nach mehreren Versuchen Produkt **135** nicht hergestellt werden. Edukt **119** wurde bei dieser Reaktion vollständig verbraucht, jedoch scheiterte eine Umesterung zu BEPin **135** (Schema 46).



Schema 46: Syntheseversuch des BEPin-Esters **135** und Synthese des Diols **134**.

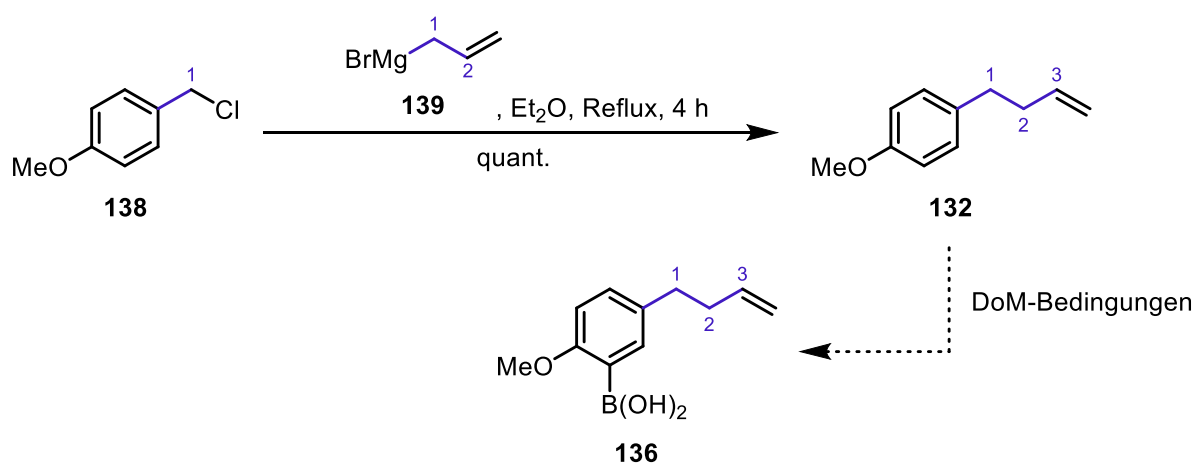
Als letzte Möglichkeit wurde versucht, Boronsäure **136** herzustellen und diese durch Fällung mit konzentrierter Salzsäure aus einer basischen Lösung zu isolieren. Die Synthese von Boronsäure **136** erfolgte nahezu analog zu den anderen beiden Synthesen der Bororganyle **120** und **135**, allerdings wird nach der Borierung hier zusätzlich mit 4 M Salzsäurelösung hydrolysiert. Die Synthese war erfolgreich, eine Fällung allerdings mit einer schlechten Ausbeute von ca. 11 % nicht zufriedenstellend. In einem weiteren Versuch wurde Boronsäure **136** mit Et_2O aus einer leicht angesäuerten wässrigen Phase extrahiert und mithilfe von Säulenchromatographie gereinigt. Dieses Vorgehen erhöhte die Ausbeute auf 33 % und keine Zerfallsprodukte konnten detektiert werden. Die Nebenprodukte, die bei dieser Reaktion anfielen, waren das bekannte H-Produkt **132** und Borinsäure **137**, die durch die Reaktion von zwei lithiierten Molekülen mit einer Trimethylborateinheit und anschließender Hydrolyse entsteht. Zusätzlich konnte eine hohe Reaktivität der Boronsäure **136** in der SUZUKI-Kupplung festgestellt werden (Schema 47, siehe Kapitel 4.1.3).



Schema 47: Synthese der Boronsäure **136**.

Ergebnisse

Da die Boronsäure **136** als geeigneter Kandidat für die SUZUKI-Kupplung gilt, soll im Folgenden die Synthese angepasst und optimiert werden. Um die Synthese nachhaltig moderner zu gestalten, wurde sie komplett überarbeitet, indem anstatt eines aufwändigen Halogenierungsschritts, eine DoM-Reaktion eingebaut wird. Dadurch wird die ursprüngliche fünfstufige Synthese auf zwei leichte Syntheseschritte bis zur Boronsäure **136** massiv gekürzt. Im ersten Schritt wird ausgehend von *p*-Methoxybenzylchlorid (**138**) eine GRIGNARD-Reaktion mit Allylmagnesiumbromid (**139**) durchgeführt und Alken **132** in sehr hohen Ausbeuten erhalten (Schema 48). Anzumerken ist, dass Ansatzgrößen <50 mmol mit Allylmagnesiumbromid-Lösung durchführbar sind, jedoch es ratsamer ist, bei Ansatzgrößen >50 mmol alternativ Allylmagnesiumbromid *in situ* herzustellen. Die Ausbeuten unterscheiden sich hierbei kaum.



Schema 48: Synthese der Boronsäure **136** via DoM-Reaktion.

Die DoM-Reaktion musste aufwändig optimiert werden, da die Ausbeuten zu Beginn nicht zufriedenstellend waren (siehe Tabelle 2, Eintrag 1). Zunächst wurde die Deprotonierung in *o*-Position zur Methoxygruppe am Aromaten mithilfe von Deuterierungsversuchen untersucht, damit abgeschätzt werden kann, wie viel Zeit bis zur ausreichenden Deprotonierung vergehen muss. Dafür wurden 1.2 eq ⁿBuLi-Lösung (2.5M in Hexan) zu einer Lösung von **132** in abs. THF bei 0 °C getropft und nach bestimmten Zeitabständen eine geringe Menge der Reaktionslösung unter Schutzgas mit D₂O gequencht, um Deuterium als Substituent einzuführen. Anschließend wird die gequenchte Lösung mit einer geringen Menge CDCl₃ extrahiert und die organische Phase im NMR vermessen (Abbildung 18). Um den Deprotonierungsgrad festzustellen, wird das Signal bei δ = 6.84 ppm betrachtet, da es für die beiden zur Methoxygruppe *o*-ständigen Protonen steht. Zudem wurde der Reaktionslösung TMEDA hinzugefügt, um die oligomeren Strukturen des ⁿBuLi aufzubrechen und damit die Basizität zu erhöhen. In Abbildung 18 werden Ausschnitte des ¹H-NMR-Spektrums der Substanz **132** und einer Reaktionskontrolle nach 120 min, die nach Quenchen mit D₂O im NMR vermessen wurde, gezeigt. Die Abnahme der Integration des Signals bei δ = 6.84 ppm

Ergebnisse

zeigt eindeutig die fortschreitende Deprotonierung. Das Experiment wurde so durchgeführt, dass immer nach 30 min ein ^1H -NMR-Spektrum der gequenchten Lösung aufgenommen wurde.

Tabelle 2: Optimierung der DoM-Reaktion zur Herstellung von Boronsäure **136**.

Eintrag	$n\text{BuLi}$	TMEDA	$T_{\text{Deprotonierung}}$	$[\text{B(OMe)}_3]$	T_{Zugabe}	Ausbeute
1	1.1	0.15	-78 °C	0.1 M	-78 °C	11 %
2	2x 1.1	0.15	RT	0.1 M	-78 °C	22 %
3	2x 1.2	0.15	RT	0.1 M	-78 °C	21 %
4	2x 1.5	0.15	RT	0.1 M	-78 °C	22 %
5	2x 1.1	/	RT	0.1 M	-78 °C	Spuren
6	2x 1.1	0.3	RT	0.1 M	0 °C	14 %
7	2x 1.1	0.15	RT	unverdünnt	-78 °C	48 %
8	2.2	0.15	RT	unverdünnt	-78 °C	31 %

Ergebnisse

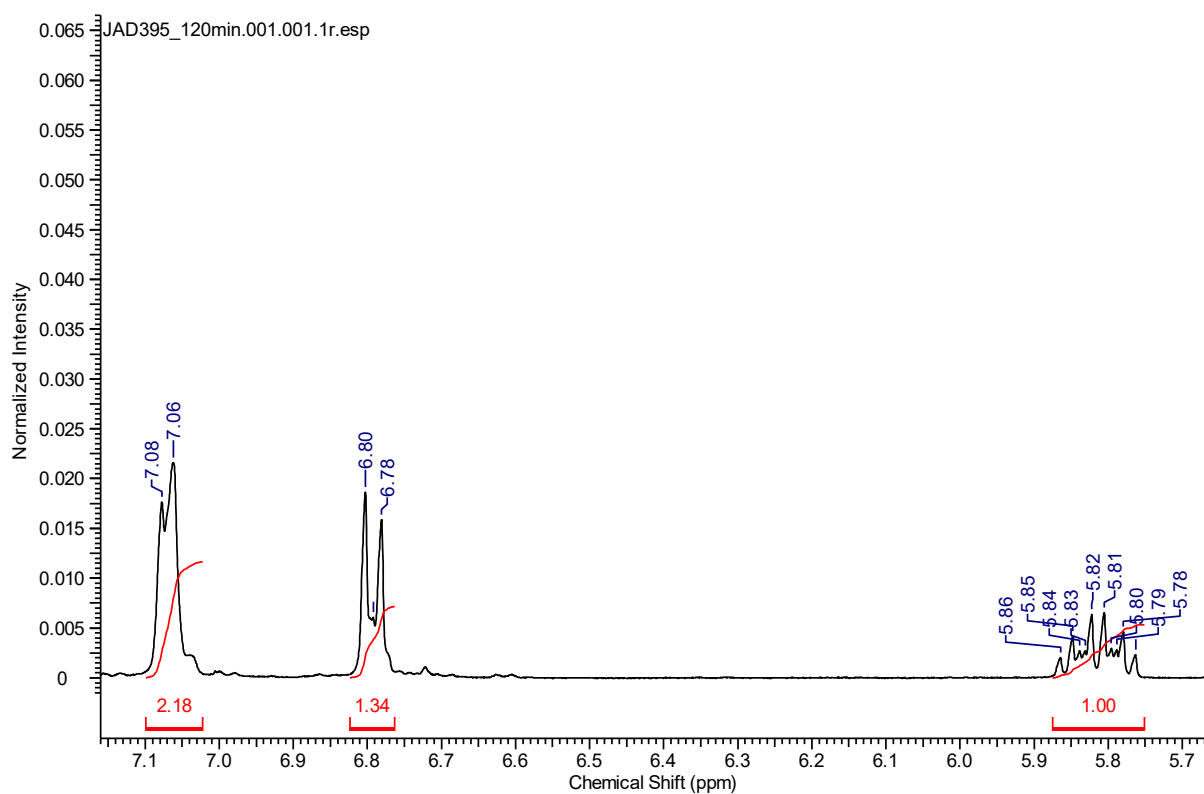
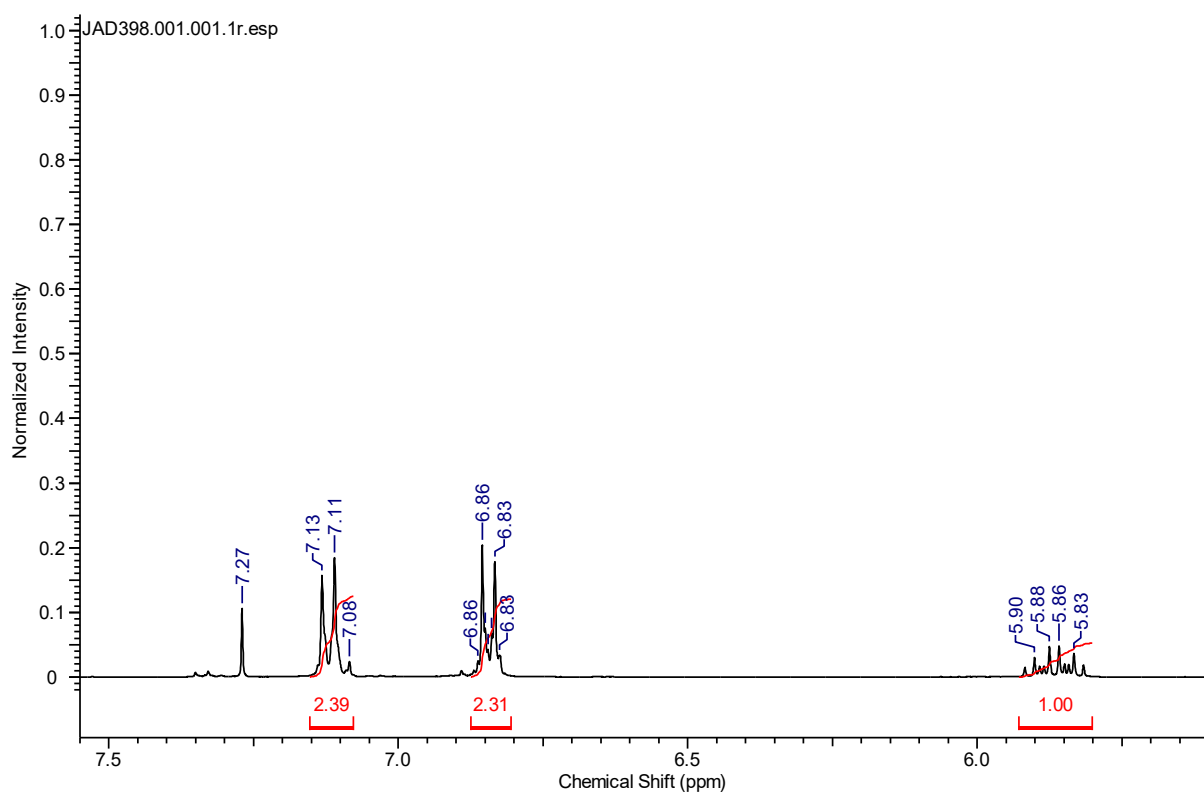


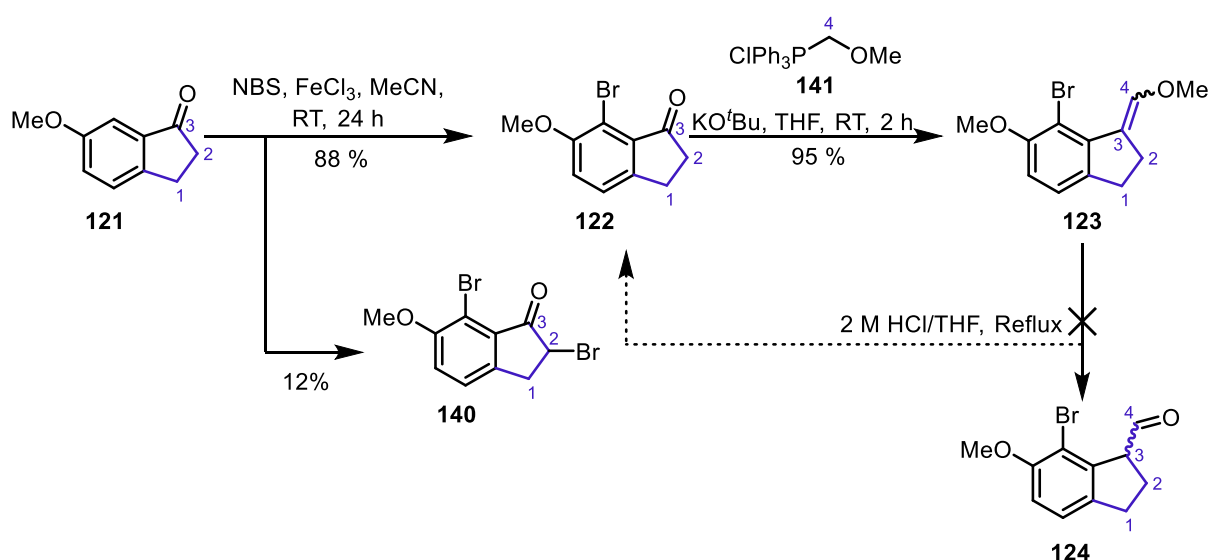
Abbildung 18: Ausschnitt eines ^1H -NMR-Spektrum von Alken **132** (oben) und einer Reaktionskontrolle nach 120 min.

Ergebnisse

Es kann eindeutig erkannt werden, dass die Deprotonierung rapide verläuft und nach einiger Zeit stagniert. Nach der 150. Minute wurden weitere 1.1 eq n BuLi-Lösung zugegeben und die Integration verringerte sich auf 1.13. Mit dieser Erkenntnis wurde eine Methode entwickelt, bei der die Deprotonierung durch die zweifache Zugabe von 1.1 eq n BuLi-Lösung in einem 30-minütigem Abstand verstärkt werden soll. Interessanterweise konnte nicht derselbe Effekt bei sofortiger Zugabe von 2.2 eq n BuLi-Lösung erzielt werden (Tabelle 2, Eintrag 8). Anzumerken ist, dass eine Kühlung der Reaktionslösung bei der Deprotonierung eine Verlangsamung bezweckt, weshalb eine Durchführung bei RT erfolgen muss. Die TMEDA-Menge hat einen kaum spürbaren Einfluss auf die Qualität des Deprotonierungsschritts. Dagegen ist die Qualität der Deprotonierung ohne TMEDA sehr schlecht, sodass Boronsäure **136** nur in Spuren feststellbar war (Tabelle 2, Eintrag 5). Außerdem konnten die besten Ausbeuten erzielt werden, wenn Trimethylborat unverdünnt in einem separaten Kolben auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt wird und die lithiierte Spezies sehr langsam zur Rohsubstanz via Transferkanüle getropft wurde. Eine Verdünnung von Trimethylborat mit THF oder eine Temperatur $>-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ resultierten in einer schlechteren Gesamtausbeute und in einer höheren Menge an Borinsäure **137**. Somit zeigt Eintrag 7 die beste Möglichkeit, Boronsäure **136** herzustellen. Die einzelnen Optimierungsschritte finden sich in Tabelle 2 wieder. Die Optimierung dieses Syntheseschritts ist wegen der breiten Anwendung der Substanz in dieser und anderen Forschungsarbeiten essenziell. Ansonsten ist von Vorteil, dass die Synthese innerhalb von zwei Stufen abläuft und Boronsäure **136** in hohen Mengen fördern kann.

4.1.2 Synthese des Indanbausteins

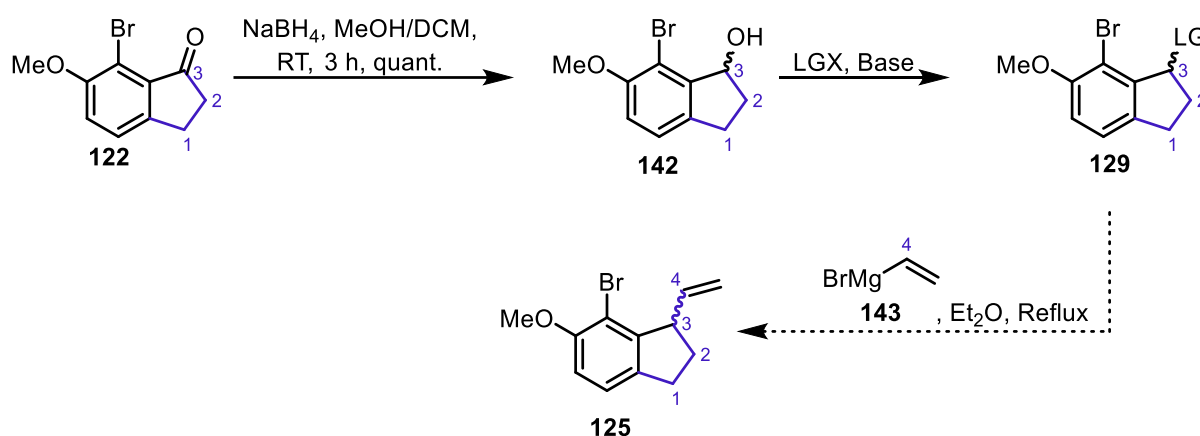
Nach der erfolgreichen Synthese von Boronsäure **136** soll nun eine Synthese von Alken **125** erfolgen, um den nächsten Reaktionspartner für die SUZUKI-Kupplung zu erhalten. Schema 49 bildet den erstmaligen Syntheseversuch von Aldehyd **124** ab, bei dem ausgehend von 6-Methoxyindanon (**121**) Bromindanon **122** in einer Bromierung mit NBS hergestellt wird.⁶¹ Die in der Literatur beschriebene Vorschrift⁶¹ wurde in Hinsicht auf die Aufarbeitung der Reaktion abgewandelt, da neben der Kernhalogenierung zusätzlich α -Halogenierungsprodukt **140** gebildet wird. Laut Literatur wurde das Rohprodukt weiterverwendet, allerdings ist das aufgrund der anfallenden Menge in dieser Forschungsarbeit nicht zu vertreten, woraufhin das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt wurde. Eine leichte Verringerung der Äquivalente des NBS hatte keinen Einfluss auf das Ausmaß der Bildung von **140**, sondern resultierte in keinem vollständigen Umsatz. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Nebenreaktion in derselben Rate abläuft wie die Kernbromierung. Glücklicherweise sind die Ausbeuten von **122** dennoch gut und das Nebenprodukt lässt sich abtrennen. Im nächsten Schritt wurde eine WITTIG-Reaktion mit Phosphoniumsalz **141** durchgeführt, um Enolether **123** in sehr guten Ausbeuten zu erhalten. Eine saure Hydrolyse von Enolether **123** zu Aldehyd **124** wurde durch eine Nebenreaktion, die zu bekanntem Bromindanon **122** führt, verhindert. Der Mechanismus dieser Nebenreaktion ist bislang unbekannt und steht vermutlich mit der leichten Enolisierbarkeit des Aldehyds **124** im Einklang. Der Versuch, Aldehyd **124** aus Enolether **123** zu bilden, scheiterte auch mit der Verwendung milderer Säuren, wie z.B. *p*-Toluolsulfonsäure oder 1 M Ammoniumchlorid-Lösung in Kombination mit geringeren Temperaturen. Daher war dieser kurze Syntheseweg zum finalen oberen Baustein zunächst gescheitert (Schema 49).



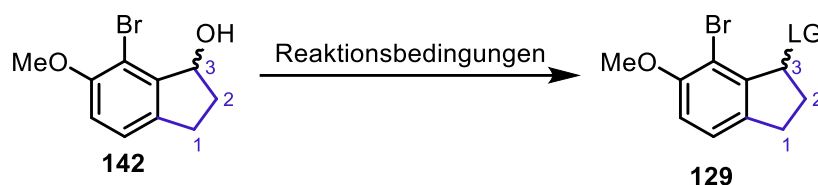
Schema 49: Racemischer Syntheseversuch des Aldehyds **124**.

Ergebnisse

Als alternative Route eignet sich die für die enantioselektive geplante Synthese des unteren Bausteins. Zur Vereinfachung soll zunächst eine racemische Synthese erfolgen. Im ersten Schritt wird Bromindanon **122** mit NaBH_4 zu Bromindanol **142** in quantitativer Ausbeute reduziert. Im Anschluss soll die Hydroxylgruppe in eine Abgangsgruppe überführt werden, um dann in einer GRIGNARD-Reaktion durch eine Vinylgruppe substituiert zu werden. Die Auswahl der Abgangsgruppe gestaltete sich als nicht trivial, da erste Syntheseveruche schon Hinweise auf mögliche Probleme dieser Substanzen gaben. Somit wurden einige Moleküle mit Abgangsgruppe synthetisiert (Schema 50; Tabelle 3; Schema 51) und in der Vinylsubstitutionsreaktion getestet (Schema 52; Tabelle 4).



Schema 50: Synthese von Olefin **125**.



Schema 51: Installation der Abgangsgruppe.

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen zur Synthese von Molekülen mit Abgangsgruppen.

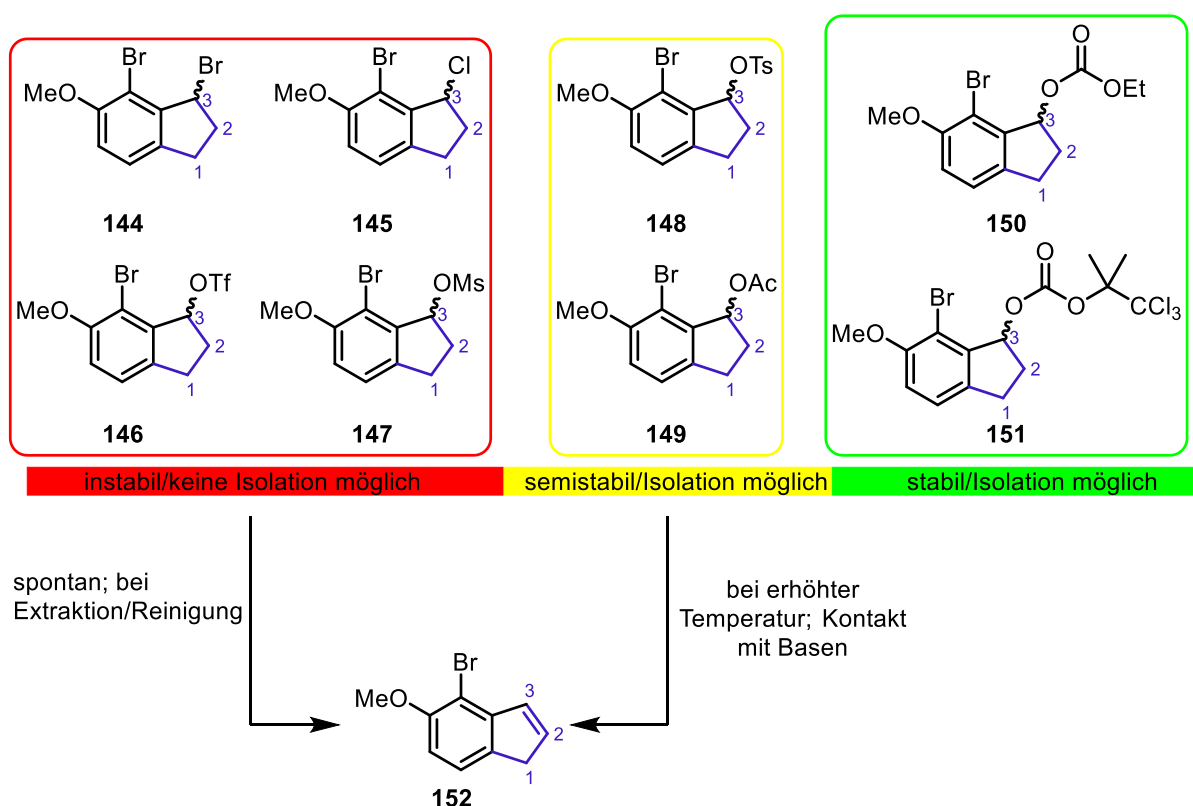
Eintrag	LG	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	Anteil
			129	152
1^a	Br	PPh ₃ , NBS, DCM, 0 °C, 30 min	/	100 %
2^b	Cl	PPh ₃ , NCS, DCM, 0 °C, 30 min	/	50 %
3^a	OTf	Tf ₂ O, Pyridin, 0 °C, 1 h	/	100 %
4^a	OMs	MsCl, NEt ₃ , DCM, -15 °C	/	100 %
5^c	OAc	Ac ₂ O, TMEDA, RT	75 %	25 %
6^c	OTs	TsCl, NEt ₃ , DCM, 0 °C, 3 h	75 %	25 %
7		Cl-C(=O)-OEt, Pyridin, DCM, RT, 3 h	79 %	/
8		Cl-C(=O)-O-C(CH ₃) ₂ -CCl ₃ , Pyridin, DCM, RT, 3 h	78 %	/

- a) Spontane Eliminierung zu **152** in der Reaktionslösung oder beim Versuch der Isolation.
 b) Substanz konnte im ¹H-NMR der Reaktionslösung identifiziert werden; Isolationsversuch ist gescheitert, da **145** zu Alkohol **142** hydrolysiert wird.
 c) Kontakt mit Basen oder Temperaturen >70 °C führen zur Eliminierung zu **152**.

Die Syntheseveruche von Bromid **144**, Triflat **146**, und Mesylat **147** scheiterten schon in der Reaktionslösung, da eine spontane Eliminierung der kurzlebigen Moleküle mit der jeweiligen Abgangsgruppe zu Eliminierungsprodukt **152** stattfand. Bromide, Triflate und Mesylate sind sehr gute Abgangsgruppen und zusätzlich bildet sich durch die Eliminierung eine zum Aromaten konjugierte Doppelbindung aus, was im Gesamten eine leicht ablaufende Eliminierung bei **144**, **146** und **147** begründet. Ähnlich ist die Beobachtung bei Chlorid **145**, wobei in diesem Fall das Produkt im ¹H-NMR der Reaktionslösung gefunden werden kann. Jedoch schlug die Isolation fehl, da durch das Abdestillieren des Lösungsmittels noch mehr Eliminierungsprodukt **152** entstand und durch die folgende Säulenchromatographie Chlorid **145** wieder zu Alkohol **142** hydrolysiert. Mit diesen Erkenntnissen fallen diese Abgangsgruppen aus der engeren Auswahl für die Folgereaktion raus. Infolgedessen wurden Acetat **149** und Tosylat **148** synthetisiert. Bei den Synthesen der beiden Stoffe fiel immer noch

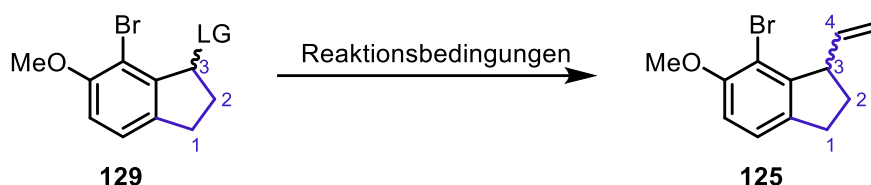
Ergebnisse

ein Anteil von ca. 25 % Eliminierungsprodukt **152** an. Falls **148** und **149** in Kontakt mit Basen wie z.B. Pyridin kamen oder Temperaturen von über 70 °C ausgesetzt wurden, trat die Eliminierung vermehrt bis quantitativ auf. Außerdem ist der R_f-Wert von Tosylat **148** und Tosylchlorid in sämtlichen Laufmittelverhältnissen nahezu gleich, sodass die bei der Extraktion anfallende organische Phase mehrmals mit ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen werden muss, um Tosylchlorid in sein Sulfonamidanalogen umzusetzen und leicht zu entfernen. Die Isolation dieser Stoffe konnte erfolgen und die Lagerung bei Kühlschranktemperatur verhinderte weitere Eliminierungen. Ethylcarbonat **150** und Carbonat **151** ließen sich ohne jegliche unerwünschten Nebenreaktionen synthetisieren. Sie konnten ebenfalls im Kühlschrank oder bei Raumtemperatur ohne gravierende Folgen gelagert werden.



Schema 52: Zusammenfassung der Abgangsgruppen mit Beurteilung der Stabilität.

Mit verfügbarem Acetat **149**, Tosylat **148**, Ethylcarbonat **150** und Carbonat **151** konnte die Substitution durch eine Vinylgruppe getestet werden. Dabei mussten die Bedingungen je nach Abgangsgruppe angepasst werden (Schema 53, Tabelle 4).

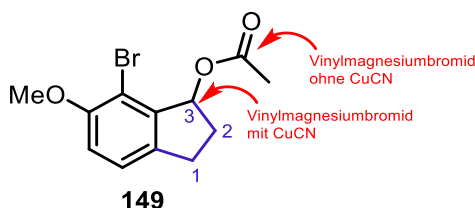
**Schema 53:** Substitution der Abgangsgruppe durch eine Vinylgruppe.**Tabelle 4:** Übersicht der Syntheseveruche von **125** aus **129**.

Eintrag	LG	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 125
1	OTs	Vinylmagnesiumbromid, Et ₂ O, Reflux, 3 h	/
2	OTs	Vinylmagnesiumbromid, CuCN, THF, Reflux, 3 h	/
3	OAc	Vinylmagnesiumbromid, CuCN, THF, Reflux, 3 h	/
4		Vinylmagnesiumbromid, CuCN, THF, Reflux, 3 h	/
5		Vinylmagnesiumbromid, CuCN, THF, Reflux, 3 h	/
6	OTs	Tributylvinylstannan, Pd ₂ (dba) ₃ , DMF, 100 °C, 3 h	/
7	OAc	Tributylvinylstannan, Pd ₂ (dba) ₃ , DMF, 100 °C, 3 h	/
8		Tributylvinylstannan, Pd ₂ (dba) ₃ , DMF, 100 °C, 3 h	/
9		Tributylvinylstannan, Pd ₂ (dba) ₃ , DMF, 100 °C, 3 h	/

Bei allen vorhandenen Abgangsgruppen wurden zwei verschiedene Methoden zur Substitution mit einer Vinylgruppe getestet (Tabelle 4). Eine erste GRIGNARD-Reaktion von Tosylat **148** mit Vinylmagnesiumbromid (**143**) ergab keine Bildung von Alken **125**. Stattdessen konnte Eliminierungsprodukt **152** gefunden werden, dass vermutlich durch die erhöhte Temperatur und dem Basencharakter von Vinylmagnesiumbromid (**143**) gebildet wird. Interessanterweise konnte in einer abgewandelten GRIGNARD-Reaktion mit CuCN als Katalysator keine Reaktion festgestellt werden (Eintrag 2), obwohl CuCN in katalytischen Mengen den nucleophilen Angriff des Grignardreagenz an Carbonylzentren verhindern soll und die Substitution von

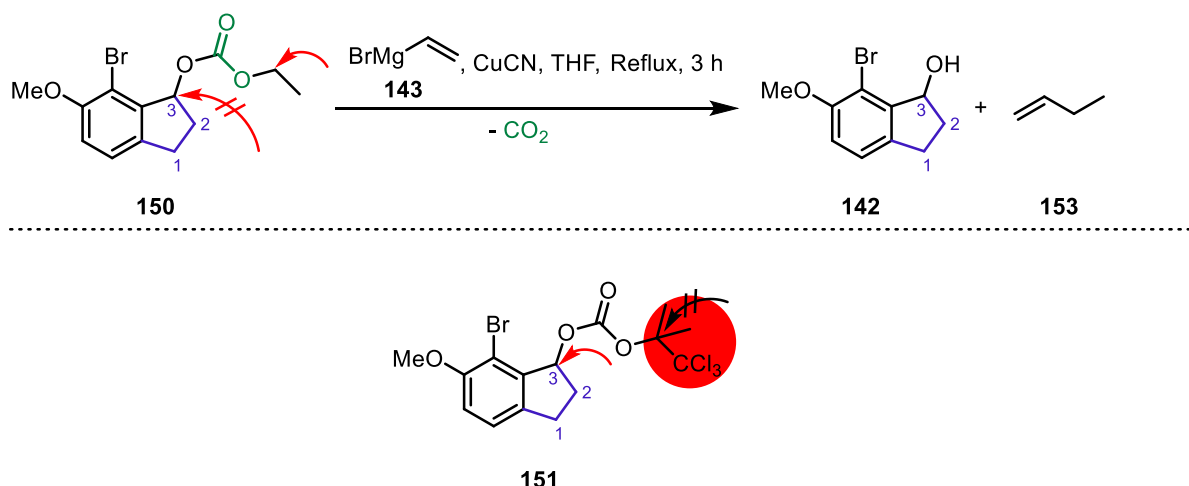
Ergebnisse

Abgangsgruppen begünstigt. Daher wurde für die übrigen Abgangsgruppen diese Abwandlung verwendet, um Nebenreaktionen zu vermeiden (Schema 54).⁶³



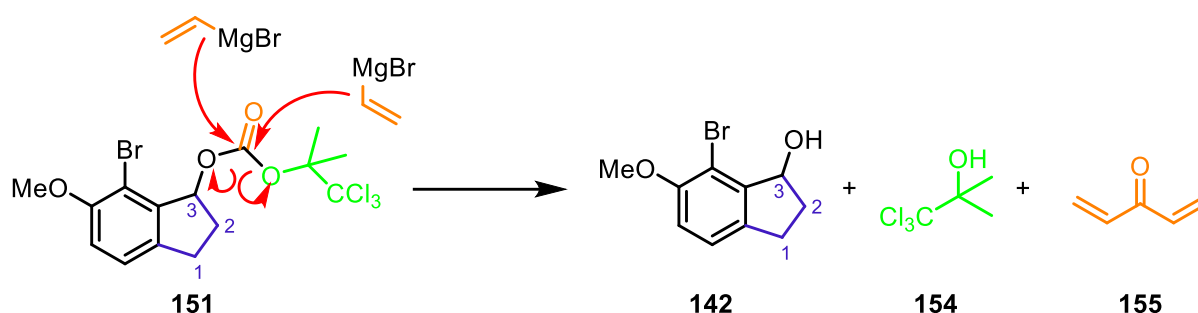
Schema 54: Einfluss von CuCN auf die Chemoselektivität.

Mit derselben Methode wurde eine Substitution am Acetat **149** versucht. Wie bei Tosylat **148** konnte hier keine Reaktion beobachtet werden und Acetat **149** wurde vollständig reisoliert (Eintrag 3). Ethylcarbonat **150** wurde unter diesen Bedingungen vollständig zu Alkohol **142** umgesetzt (Eintrag 4), indem ein nucleophiler Angriff an der Ethylgruppe stattgefunden hat und somit 1-Buten (**153**) gebildet wurde (Schema 55 oben). Um die Regioselektivität zur Bildung von Alken **125** zu begünstigen, wird Carbonat **151** verwendet, da aufgrund des höheren sterischen Anspruchs kein Angriff auf der „unerwünschten“ Seite stattfinden soll (Schema 55 unten).



Schema 55: Reaktion des Ethylcarbonats **150** VS potenzielle Reaktivität von Carbonat **151**.

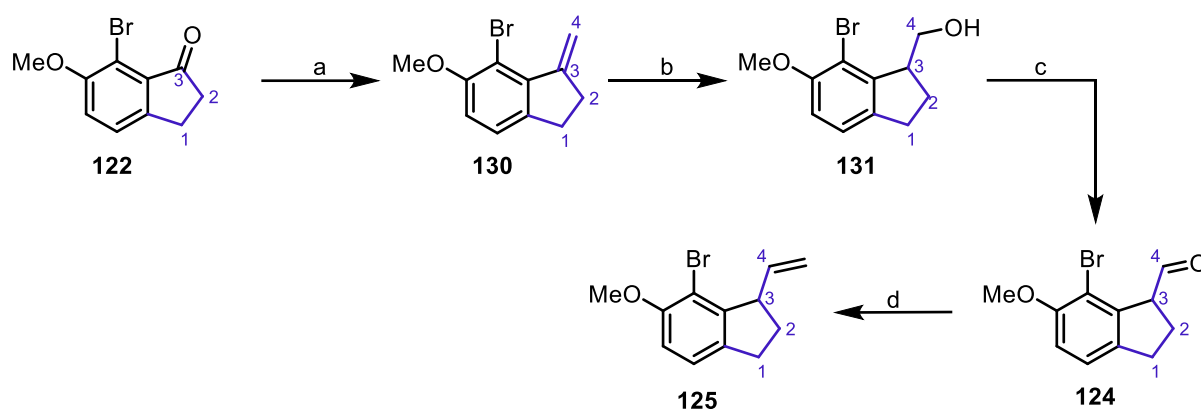
Die Reaktion von Carbonat **150** unter den abgewandelten GRIGNARD-Bedingungen zeigte eine unerwartete Reaktivität (Eintrag 5) und hingegen aller Erwartungen fand eine Reaktion am Carbonylzentrum statt. Als Beweis dafür dienen die Anwesenheit und Isolierung von Alkohol **142** und tertiärem Alkohol **154**. Zusätzlich kann die Bildung von Divinylketon (**155**) vermutet werden. Eine Isolierung blieb jedoch aus (Schema 56).



Schema 56: Ergebnisse der GRIGNARD-Reaktion von Carbonat **151**.

Gründe für eine erschwerte nucleophile Substitution in Benzylstellung könnte die Größe der Reste in der Umgebung und die hohe negative Ladungsdichte am Brom im Aren-Teil sein. Da das Brom sehr nah am Reaktionszentrum liegt, könnte die negative Ladung des nucleophilen Kohlenstoffs im Vinylmagnesiumbromid (**143**) von der negativen Ladung am Brom abgestoßen werden und die bevorzugte Substitution verhindern. Da sämtliche GRIGNARD-Reaktionen nicht die gewünschte Produktbildung zeigten, wurde alternativ eine STILLE-Kupplung in Benzylposition versucht. Eine STILLE-Kupplung am Aromaten sowie eine Kupplung in Benzylposition blieben aus und das Edukt konnte vollständig reisoliert werden. Leider fielen die Beobachtungen bei Acetat **149**, Ethylcarbonat **150** und Carbonat **151** ähnlich aus und kein Produkt **125** konnte synthetisiert werden (Eintrag 6-8). Offenbar sind die gewählten Abgangsgruppen für die Bildung eines Palladium-Benzylkomplexes am Substrat ungeeignet. Die erwünschte mangelnde Reaktivität am Aromaten kann sich mit der mangelnden Tendenz des Palladiumkatalysators zur oxidativen Addition in die C_{Ar}-Br-Bindung begründen lassen. In der Literatur werden nur wenige solcher Systeme wie in Alken **125** beschrieben. CARRETARO *et al.* haben eine Methode entwickelt, um eine KUMADA-CORRIU-Kreuzkupplung an Benzylbromiden mit sp²-Grignardreagenzien durchzuführen. Die getesteten Edukte beinhalteten allerdings nur die Grundstruktur des Alkens **125**. Halogensubstituenten außer Fluor wurden nicht getestet und die Stabilität von anderen Halogenen während der Kupplung wird nicht beschrieben.⁶⁴ Erfahrungsgemäß reagiert der eingesetzte Palladiumkatalysator Pd(MeCN)₂Cl₂ mit Halogenen am Aromaten und das soll in dieser Forschungsarbeit vermieden werden. Äußerst interessant ist die Tatsache, dass das in der Literatur beschriebene Substrat⁶⁴ als Abgangsgruppe ein Brom besitzt und stabil ist. Das lässt darauf schließen, dass die aromatischen Substituenten im vorliegenden Indanteil einen starken Einfluss auf die Benzylposition haben. Da nicht die gewünschten Ergebnisse erhalten wurden und viel Zeit in die Syntheseveruche des Alkens **125** über eine S_N2-Route investiert wurde, wird nun eine neue Herangehensweise, die bei Erfolg ebenfalls als Grundlage für eine stereoselektive Synthese des Dimethylethers **114** dienen könnte, getestet (Schema 57).

Ergebnisse



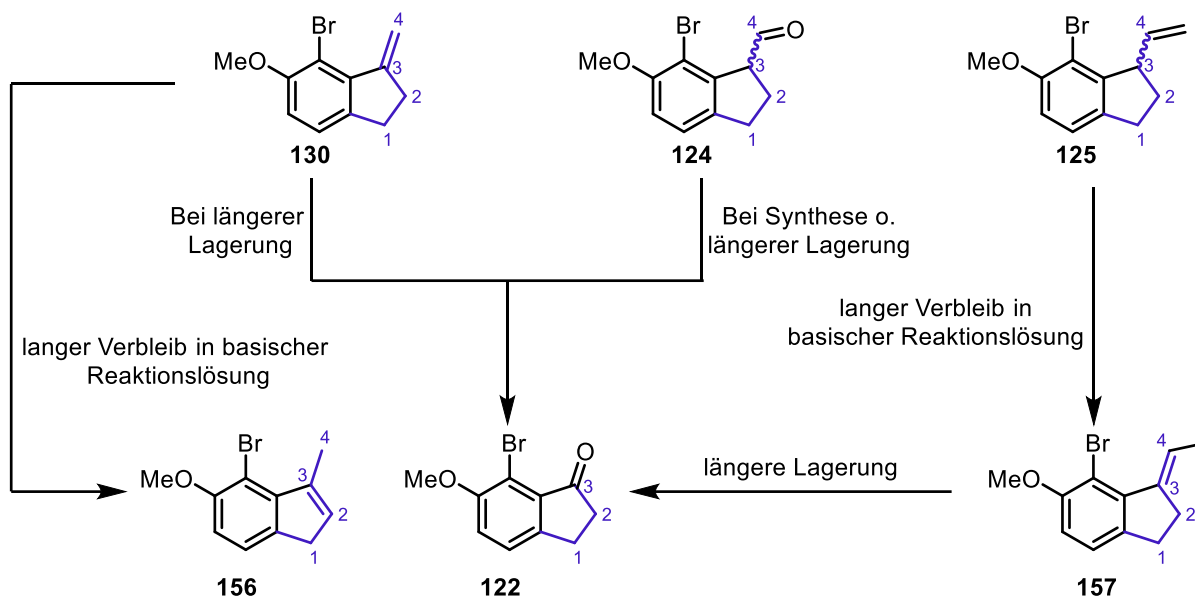
- a) MePPh_3Br , KO^tBu , THF, RT, <1 min, quant.
- b) 1. BH_3SMe_2 , THF, RT, 3 h; 2. 2 M NaOH, H_2O_2 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, 95 %
- c) TEMPO, BAIB, DCM, RT, 3 h, 81 %
- d) MePPh_3Br , KO^tBu , THF, RT, 2 h, 67 %

Schema 57: Synthese des Alkens **125** über die Hydroborierungsroute.

Ausgehend von Bromindanon **122** wird eine WITTIG-Reaktion zu Olefin **130** durchgeführt. Dabei wird ein sehr schneller Umsatz beobachtet, der vermutlich auf die begünstigte Bildung der benzylicischen Doppelbindung zurückzuführen ist. In dieser Reaktion muss ein großer Überschuss (3 eq.) an MePPh_3Br vorhanden sein, da ansonsten der vollständige Umsatz auch nach über 48 h ausbleibt. NaH als Base eignete sich aufgrund einer sehr schlechten Ausbeute (12 %) nicht. Infolge dieser Erfahrungen müssen zwangsläufig 3 eq KO^tBu -Lösung in THF und 3 eq Wittigsalz zur Olefinierung eingesetzt werden. Eine Hydroborierung mit anschließender oxidativer Aufarbeitung liefert racemischen Alkohol **131** mit guter Ausbeute. Eine anschließende TEMPO-Oxidation bildet Aldehyd **124**, der ebenfalls in guten Ausbeuten isoliert werden konnte. Alternativ wurde noch eine COREY-SUGGS-Oxidation getestet, wobei das gebildete Produkt in unbekannte Zersetzungsprodukte zerfallen ist. Eine weitere WITTIG-Reaktion unter denselben Bedingungen liefert Olefin **125** in mittelmäßigen Ausbeuten, da hier die Produktbildung durch eine Umlagerungsreaktion der Doppelbindung in den Indanring gestört wird. Bei der Herstellung von **125** muss der Reaktionsfortschritt streng kontrolliert werden und die Reaktion unmittelbar nach vollständigem Umsatz abgebrochen und aufgearbeitet werden. Falls zu viel Zeit zwischen vollständigem Umsatz und Aufarbeitung vergeht, isomerisieren viele Anteile von Alken **125** zu Isomerisierungsprodukt **157**. Neben dieser Tatsache trägt die geringe Stabilität von Aldehyd **124** noch zur geringeren Ausbeute der zweiten WITTIG-Reaktion bei. Außerdem erweist er sich als ausgesprochen instabil im basischen Milieu und neigt ebenfalls zum Zerfall. Ein ähnlicher Zerfall konnte schon während der TEMPO-Oxidation beobachtet werden, woraufhin das Zerfallsprodukt genauer untersucht wurde. Es stellte sich heraus, dass wie bei der Hydrolyse von Enolether **123** eine Zerfallsreaktion zu Bromindanon **122** stattfindet und sich Aldehyd **124** mit der Zeit langsam zersetzt. Eine ähnliche Beobachtung wird bei Olefin **130** gemacht, wobei hier die Zersetzung

Ergebnisse

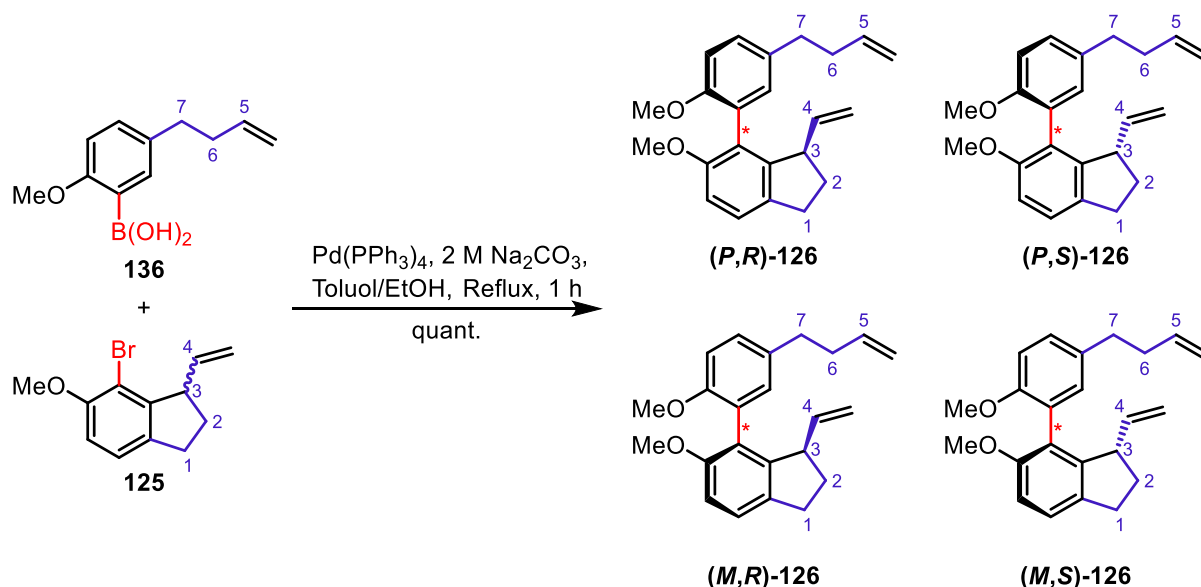
viel langsamer voranschreitet und erst bei längerer Lagerung an Luft und bei Raumtemperatur stattfindet. Gleichzeitig ließ sich bei Olefin **130** eine Doppelbindungsverschiebung zu Isomerisierungsprodukt **156** beobachten, falls es über einen längeren Zeitraum einem basischen Milieu ausgesetzt wird.



Schema 58: Beobachtete Nebenreaktionen bei der gesamten Synthesesequenz von **125**.

4.1.3 Verknüpfung der beiden Bausteine via SUZUKI-Kupplung

Mit den beiden fertigen Bausteinen **125** und **136** wird nun eine SUZUKI-Kupplung zum Biarylachsenaufbau durchgeführt. Dafür werden Standardbedingungen aus dem Arbeitskreis SPEICHER gewählt. Glücklicherweise konnte im ersten Versuch ein Stereoisomerengemisch des Diens **126** nach 1 h in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 59).



Schema 59: SUZUKI-Kupplung zur Bildung des racemischen Diens **126**.

Die Reaktion ist wie erwartet weder enantio- noch diastereoselektiv (vier Stereoisomere im Verhältnis 1:1:1:1). Ein Beweis für diese Vermutung erbringt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 18). Hier ist anhand der vier Singulets mit einer summierten Integration von 6 im Methoxygruppen-Bereich klar zu erkennen, dass diastereomere Strukturen vorliegen (Schema 60). Zusätzlich bestätigt das NMR-Spektrum das Vorhandensein einer atropstabilen Biarylachse in Dien **126**.

Ergebnisse

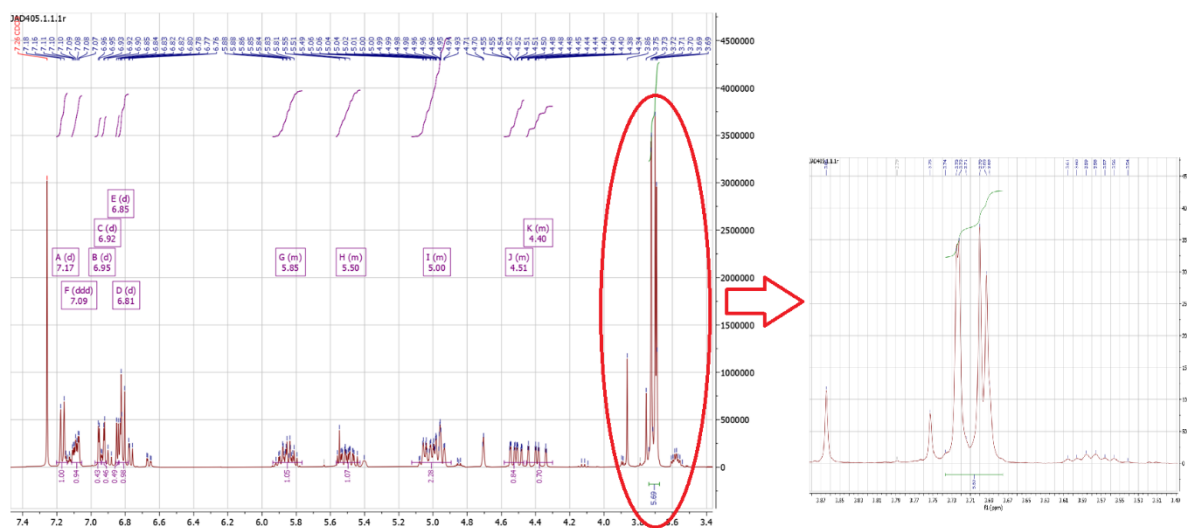
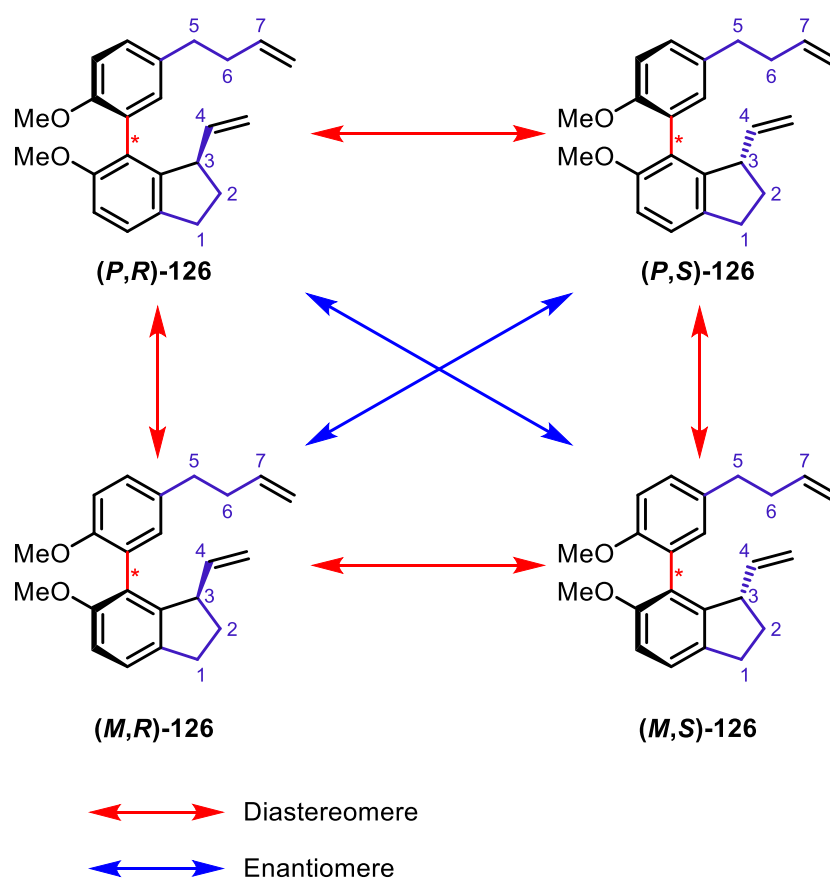
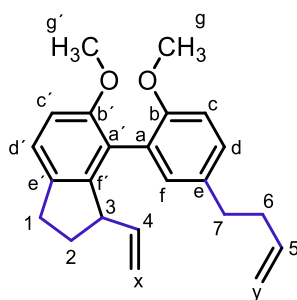


Abbildung 18: Ausschnitt aus ^1H -NMR des Diens **126** (7.4 ppm – 3.4 ppm) und vergrößerter Ausschnitt (3.87 ppm – 3.49 ppm).



Schema 60: Verhältnisse der verschiedenen Stereoisomere von Dien **126** zueinander.

Durch Säulenchromatographie konnte ein Enantiomerenpaar aus dem Stereoisomerengemisch isoliert und eindeutig mittels NMR untersucht werden:

Abbildung 19: Nummeriertes Dien **126**.Tabelle 5: Auswertung der NMR-Spektren eines Enantiomerenpaares von **126**.

Position	δ_H (M, J [Hz])	δ_C	H-H-COSY	HMBC
a	/	124.88	/	/
b	/	154.95	/	/
c	6.85 (d, 8.3)	110.55	d	e
d	7.08 (dd; 8.3, 2.4)	128.19	c, f	b, f, 7
e	/	132.88	/	/
f	6.96 (d, 2.4)	132.64	d	a', b, d, 7
g	3,72 (s)	55.61	/	b
a'	/	124.78	/	/
b'	/	155.81	/	/
c'	6.83 (d, 8.2)	110.21	d'	a', e'
d'	7.17, (d, 8.2)	123.81	c'	b', f', 1
e'	/	135.81	/	/
f'	/	146.29	/	/
g'	3,70 (s)	56.33	/	b'
1α	2.81 (ddd, 15.2, 8.3, 4.2)	30.55	1 β , 2 α , 2 β	2, e', f'
1β	2.96 (dt, 15.2, 8.0)		1 α , 2 α , 2 β	
2α	2.24 (ddt, 16.7, 8.3, 8.0)	33.20	1 α , 1 β , 2 β	1, 3, 4
2β	1.86 (ddt, 16.7, 8.0, 4.2)		1 α , 1 β , 2 α	/
3	3.59 (dt, 8.0, 4.2)	48.94	2 α , 2 β , 4	/
4	5.52 (ddd, 17.4, 10.1, 8.0)	140.03	3, X _{cis} , X _{trans}	/
X_{cis}	4.54 (dd, 10.1, 1.8)	112.41	4, X _{trans}	3
X_{trans}	4.43 (dd, 17.4, 1.8)		4, X _{cis}	3
5	5.85 (ddt, 16.9, 10.3, 6.6)	138.44	6, y _{cis} , y _{trans}	/
6	2.34 („dt“, 7.1, 6.6)	35.83	5, 7 α , 7 β , y _{trans} , y _{cis}	5, 7, y
7α	2.65 (dd, 7.1)	34.56	6, 7 β , (d, f)	5, 6, d, f
7β	2.64 (dd, 7.1)		6, 7 α , (d, f)	
y_{cis}	4.95 (dd, 10.2, 1.8)	114.63	5, y _{trans}	6
y_{trans}	5.02 (dd, 16.9, 1.8)		5, y _{cis}	

Ergebnisse

Anhand der Kombination aus 1D- (^1H -, ^{13}C -NMR, DEPT-Spektren) und 2D-Spektren (H-H-COSY, HSQC, HMBC) konnte die Struktur bestätigt werden. Durch die zentrale und axiale Chiralität werden manche Protonen am selben Kohlenstoffatom diastereotop und zeigen dadurch unterschiedliche chemische Verschiebungen. Ein NOESY-Spektrum und auch alle anderen Spektren konnten allerdings nicht zeigen, welches Diastereomer vorliegt. Zunächst sind die beiden endständigen Doppelbindungen leicht zu erkennen. Aufgrund der Multiplizität und der Crosspeaks im H-H-COSY können die sechs Doppelbindungssignale der Butenylkette (5, y) und dem Indanteil (4, x) zugeordnet werden. Das Proton an Position 3 konnte leicht ermittelt werden, da es an einem Kohlenstoffatom sitzt, das im ^{13}C -Spektrum eine im Vergleich hohe chemische Verschiebung besitzt. Diese ist durch die gleichzeitige Positionierung in benzyli-scher und allyli-scher Position bedingt. Außerdem konnte durch die DEPT-Spektren gezeigt werden, dass sich dort eindeutig ein tertiäres Kohlenstoffatom befindet und es auch das einzige alkylische tertiäre Kohlenstoffatom ist. Mithilfe des H-H-COSY-Spektrums können die benachbarten Positionen 1 und 2 ermittelt werden. Dabei fällt auf, dass beide Positionen diastereotop sind. Das HSQC-Spektrum zeigt eindeutig, dass die verschiedenen Signale der jeweiligen Protonen zum jeweilig selben Kohlenstoffatom zugehörig sind und können somit sicher zugeordnet werden. Ausgehend von Position 5 können mithilfe der Analyse von weiteren Crosspeaks die Positionen 6 und 7 ermittelt werden. Hierbei fällt auf, dass Position 7 auch diastereotop ist und sich beide Protonen in ihrer chemischen Verschiebung minimal unterscheiden. Die aromatischen Protonen können sehr leicht aufgrund der Kopplungsmuster und mithilfe des H-H-COSY-Spektrums zugeordnet werden. Um eindeutig zu zeigen, dass ein Biaryl vorliegt, kann der Crosspeak im HMBC-Spektrum von Proton an Position f zum Kohlenstoff an Position a' betrachtet werden. Dieser kann nur vorliegen, wenn beide Aromaten über eine Biarylachse miteinander verbunden sind. Die quartären Kohlenstoffe können anhand der HMBC-Crosspeaks ermittelt werden.

4.1.4 Ringschlussmetathese

Nach der erfolgreichen Biarylkupplung soll eine Ringschlussmetathese zum gewünschten Dimethylether **114** führen. Hierfür standen drei verschiedene Präkatalysatoren zur Verfügung:

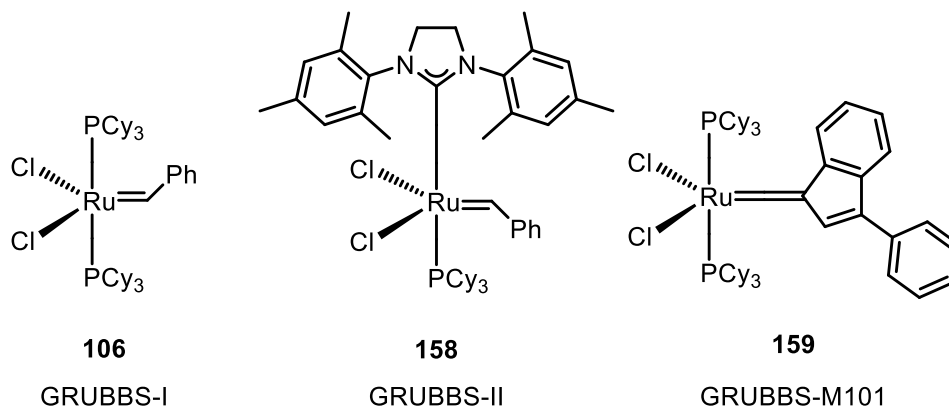
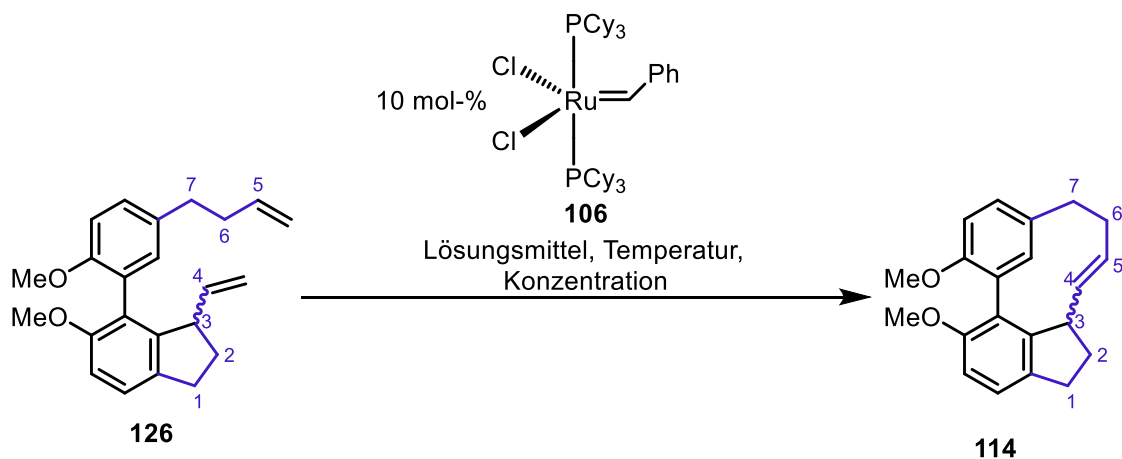


Abbildung 20: Verwendete Präkatalysatoren für RCM zu Dimethylether **114**.

Zuerst wurde GRUBBS-I (**106**) in einer Optimierungsreihe verwendet. Generell wurden Lösungsmittel, Temperatur, Konzentration des Diens **126** und die Zugabemethode variiert.



Schema 61: Reaktionsoptimierung der RCM mit Präkatalysator **106**.

Ergebnisse

Tabelle 6: Optimierungsversuche RCM mit Präkatalysator **106** in Toluol.

Eintrag	Temperatur	Konzentration	Ausbeute 114
1	Reflux	0.1 M	/
2	RT	0.1 M	/
3	Reflux	0.05 M	/
4	RT	0.05 M	/
5	Reflux	0.01 M	/
6	RT	0.01 M	/
7	Reflux	0.001 M	/
8	RT	0.001 M	/

Tabelle 7: Optimierungsversuche RCM mit Präkatalysator **106** in DCM.

Eintrag	Temperatur	Konzentration	Ausbeute 114
9	Reflux	0.1 M	/
10	RT	0.1 M	/
11	Reflux	0.05 M	/
12	RT	0.05 M	/
13	Reflux	0.01 M	/
14	RT	0.01 M	/
15	Reflux	0.001 M	/
16	RT	0.001 M	/

Tabelle 8: Optimierungsversuche RCM mit Präkatalysator **106** in Hexafluorbenzol.

Eintrag	Temperatur	Konzentration	Ausbeute 114
17	Reflux	0.1 M	/
18	RT	0.1 M	/
19	Reflux	0.05 M	/
20	RT	0.05 M	/
21	Reflux	0.01 M	/
22	RT	0.01 M	/
23	Reflux	0.001 M	/
24	RT	0.001 M	/

Mit Präkatalysator **106** konnte in keiner Variation RCM-Produkt **114** gebildet werden. Stattdessen wurden Dimerisierung, Oligomerisierung und Polymerisation beobachtet (Abbildung 21). In einer LC-MS-Messung konnten keine Spuren des Produkts detektiert werden. Ausschließlich die Massen der offenkettigen Dimere **160**, **161** und **162** waren auffindbar. Auch eine starke Verdünnung, bedingt durch sehr langsames Zutropfen des Edukts **126**, konnte nicht die zuvor genannten Nebenreaktionen verhindern. Somit lässt sich schlussfolgern, dass Präkatalysator **106** für diese RCM-Reaktion ungeeignet ist.

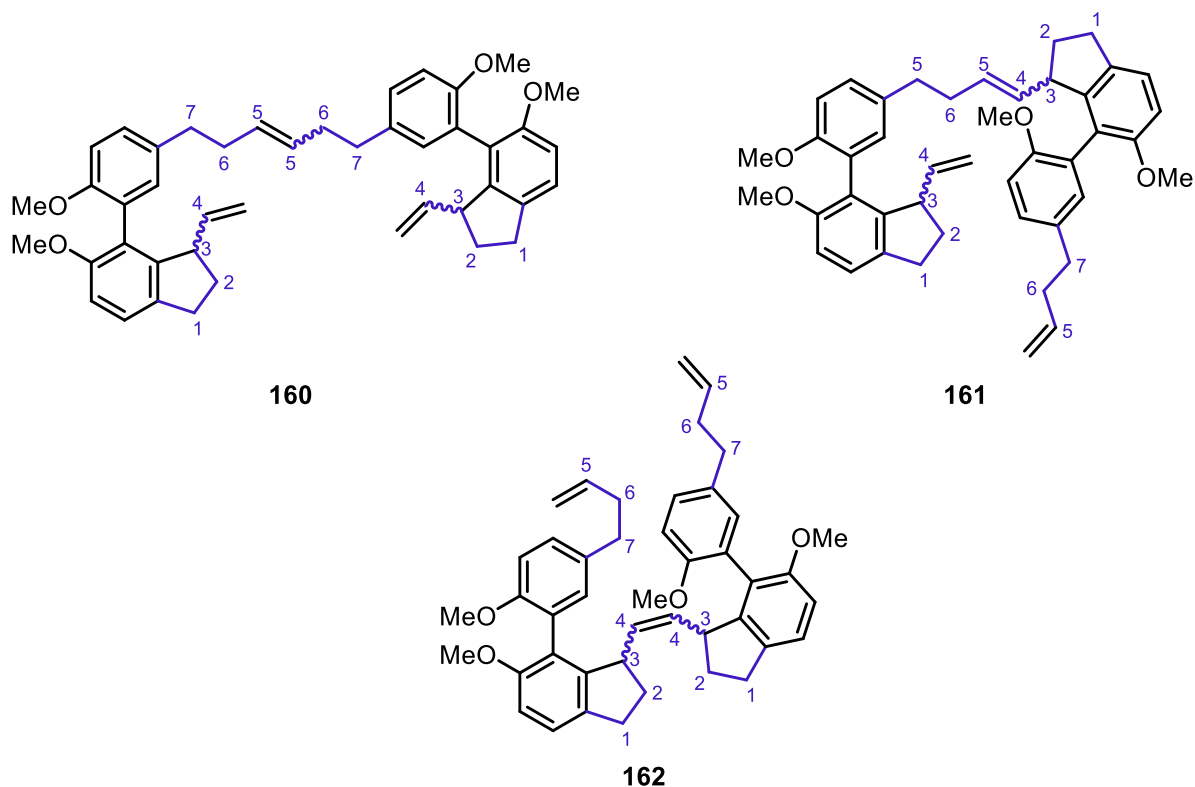
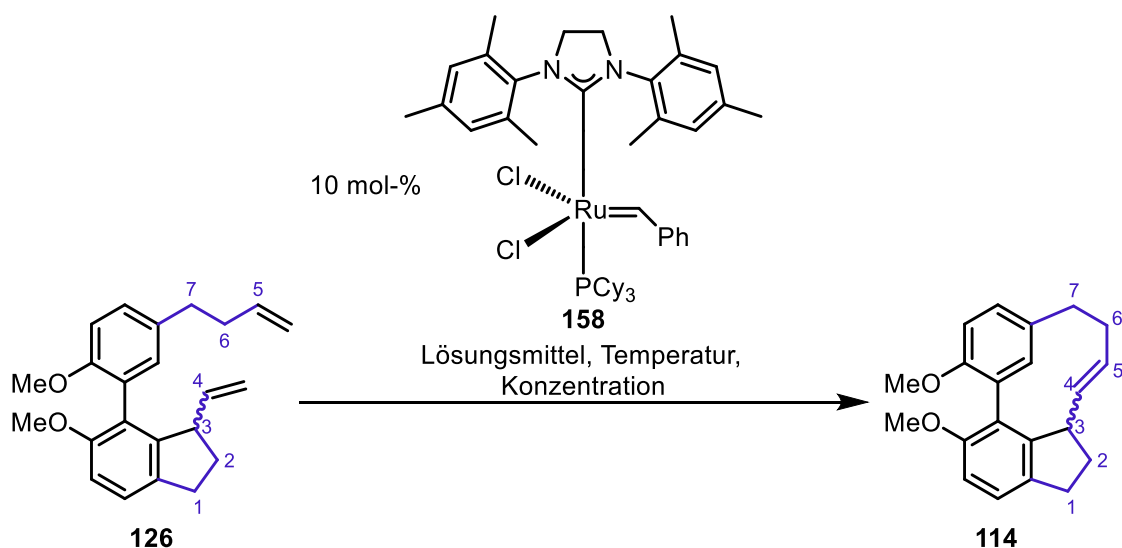


Abbildung 21: Strukturen möglicher offenkettiger Dimere.

Als Nächstes wird eine Optimierungsreihe mit Präkatalysator **158** durchgeführt. Hierbei sind dieselben Bedingungen gewählt worden wie zuvor.



Schema 62: Reaktionsoptimierung der RCM mit Präkatalysator **158**.

Tabelle 9: Optimierungsversuche RCM mit Präkatalysator **158** in Toluol.

Eintrag	Temperatur	Konzentration	Ausbeute 114
25	Reflux	0.1 M	/
26	RT	0.1 M	/
27	Reflux	0.05 M	/
28	RT	0.05 M	/
29	Reflux	0.01 M	/
30	RT	0.01 M	/
31	Reflux	0.001 M	/
32	RT	0.001 M	/

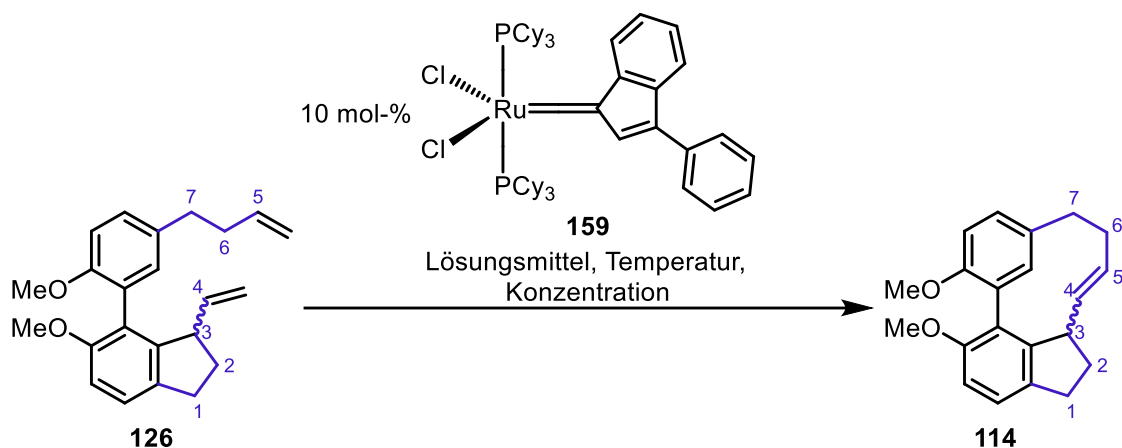
Tabelle 10: Optimierungsversuche RCM mit Präkatalysator **158** in DCM.

Eintrag	Temperatur	Konzentration	Ausbeute 114
33	Reflux	0.1 M	/
34	RT	0.1 M	/
35	Reflux	0.05 M	/
36	RT	0.05 M	/
37	Reflux	0.01 M	/
38	RT	0.01 M	/
39	Reflux	0.001 M	/
40	RT	0.001 M	/

Tabelle 11: Optimierungsversuche RCM mit Präkatalysator **158** in Hexafluorbenzol.

Eintrag	Temperatur	Konzentration	Ausbeute 114
41	Reflux	0.1 M	/
42	RT	0.1 M	/
43	Reflux	0.05 M	/
44	RT	0.05 M	/
45	Reflux	0.01 M	/
46	RT	0.01 M	/
47	Reflux	0.001 M	/
48	RT	0.001 M	/

Auch hier konnte Produkt **114** nicht gefunden werden. Durch LC-MS-Messungen konnte erneut die Anwesenheit von offenkettigen Dimeren bestätigt werden. Präkatalysator **158** ist damit für die RCM ebenfalls nicht geeignet. Zuletzt wurde eine Optimierungsreihe mit Präkatalysator **159** gestartet.

**Schema 63:** Reaktionsoptimierung der RCM mit Präkatalysator **159**.

Ergebnisse

Tabelle 12: Optimierungsversuche RCM mit Präkatalysator **159** in Toluol.

Eintrag	Temperatur	Konzentration	Ausbeute 114
49	Reflux	0.1 M	/
50	RT	0.1 M	/
51	Reflux	0.05 M	/
52	RT	0.05 M	/
53	Reflux	0.01 M	/
54	RT	0.01 M	/
55	Reflux	0.001 M	/
56	RT	0.001 M	/

Tabelle 13: Optimierungsversuche RCM mit Präkatalysator **159** in DCM.

Eintrag	Temperatur	Konzentration	Ausbeute 114
57	Reflux	0.1 M	/
58	RT	0.1 M	/
59	Reflux	0.05 M	/
60	RT	0.05 M	/
61	Reflux	0.01 M	/
62	RT	0.01 M	/
63	Reflux	0.001 M	/
64	RT	0.001 M	/

Tabelle 14: Optimierungsversuche RCM mit Präkatalysator **159** in Hexafluorbenzol.

Eintrag	Temperatur	Konzentration	Ausbeute 114
65	Reflux	0.1 M	/
66	RT	0.1 M	/
67	Reflux	0.05 M	/
68	RT	0.05 M	/
69	Reflux	0.01 M	/
70	RT	0.01 M	/
71	Reflux	0.001 M	/
72	RT	0.001 M	/

Ergebnisse

Neben den üblichen Dimeren, Oligomeren und Polymeren lag noch ein weiterer Stoff vor, der isoliert werden konnte (Abbildung 22).

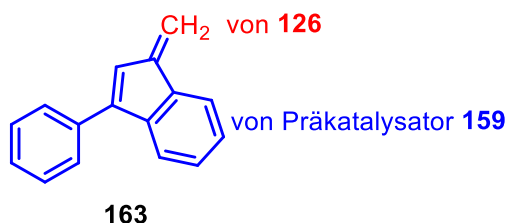


Abbildung 22: Isoliertes Nebenprodukt bei RCM mit Präkatalysator **159**.

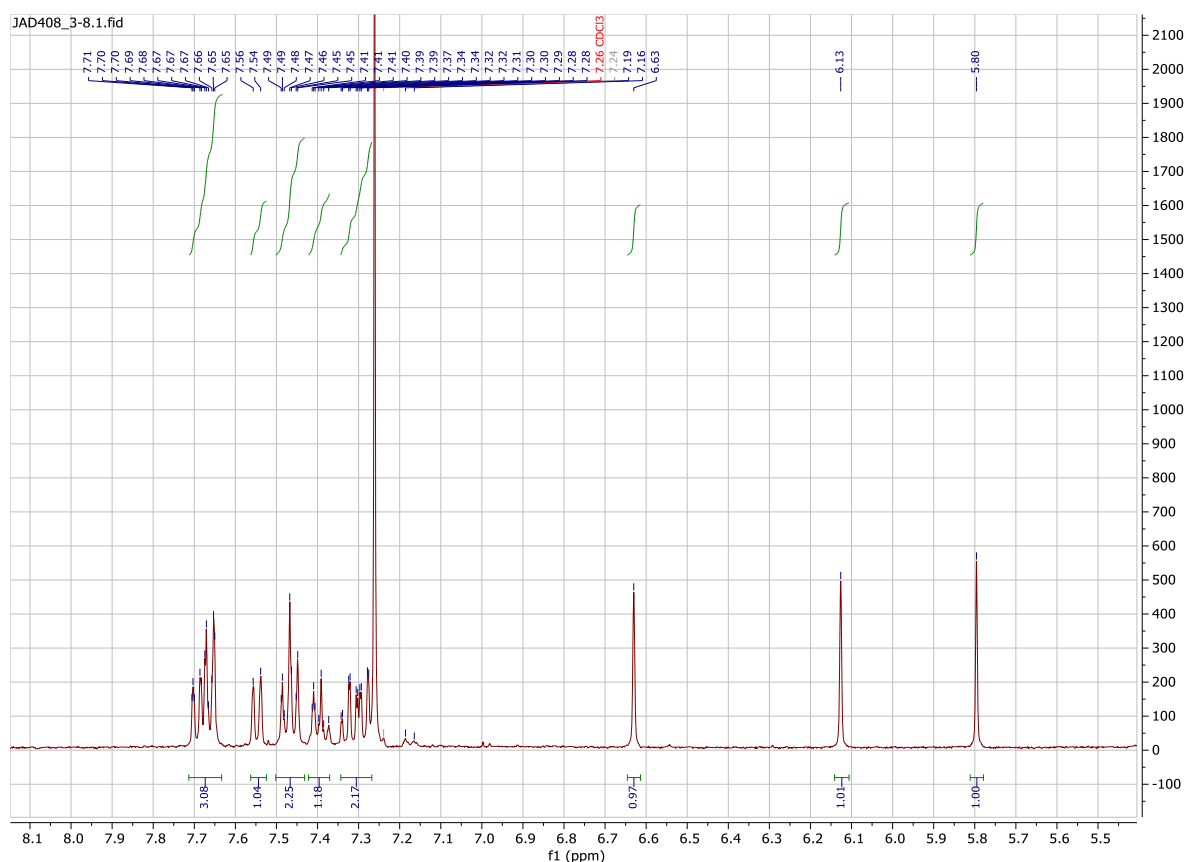
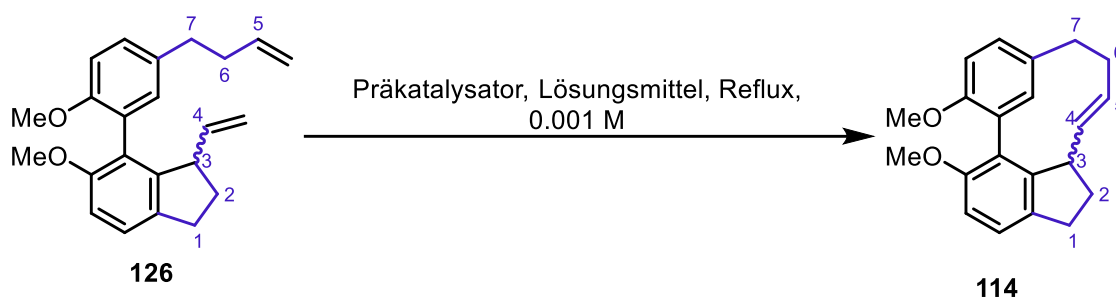


Abbildung 23: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums von Nebenprodukt **163**.

Die Isolierung und Identifizierung des Nebenprodukts **163** lassen darauf schließen, dass eine Doppelbindung des Diens **126** mit dem Präkatalysator **159** reagiert und den ersten Schritt der RCM durchführt (siehe Kapitel 2.3.3). Die Bildung des zum Tetracyclus in Dimethylether **114** zugehörigen 10-Rings über die RCM-Reaktion scheint ungünstig zu sein. Erwähnenswert ist auch, dass mittelgroße Ringe (Ringgröße 8-12) generell schwer über eine Ringschlussmetathese zu synthetisieren sind. Bisher wurden die Testansätze so durchgeführt, dass immer dieselben Mengen (10 mol-%) Präkatalysator im Lösungsmittel gelöst und im Anschluss die Zugabe zum Edukt erfolgte. Nun wurden weitere Faktoren variiert und andere Methoden getestet.



Schema 64: Verschiedene Methoden für RCM-Optimierung.

Tabelle 15: Variierende Methoden für die RCM mit verschiedenen Präkatalysatoren unter Reflux.

Eintrag	Präkatalysator	Lösungsmittel	Dauer	Bemerkung
73	10 mol-% 106	Toluol	24 h	Spritzenpumpe
74	10 mol-% 158	Toluol	24 h	Spritzenpumpe
75	10 mol-% 159	Toluol	24 h	Spritzenpumpe
76	1 eq. 159	DCM	24 h	Spritzenpumpe
77	1 eq. 159	C ₆ F ₆	24 h	Spritzenpumpe
78	1 eq. 159	Toluol	24h	Spritzenpumpe
79	20 mol-% 159	Toluol	7 d	Spritzenpumpe
80	10 mol-% 159	Toluol	1 h	Mikrowelle

Zunächst wurde eine hochverdünnte Lösung (0.001 M) des Katalysators in Toluol angesetzt und zum Sieden gebracht. Das Dien **126** wird in 1 ml Toluol gelöst und über 3 h zur siedenden Lösung via Spritzenpumpe getropft (Eintrag 73, 74 und 75). So soll eine sehr geringe Konzentration des Diens **126** in der Reaktionslösung erhalten bleiben. Leider konnte hier ebenfalls nur Oligomerisierung beobachtet werden, obwohl eine hohe Verdünnung gegeben war. In einer weiteren Testreihe wurde der Präkatalysator in stöchiometrischen Mengen zugegeben (Eintrag 76, 77 und 78), um gleichzeitig viele Dienmoleküle mit Präkatalysator reagieren zu lassen und eine Oligomerisierung zu verhindern. Auch hier konnte diese Nebenreaktion nicht verhindert werden. In einem wissenschaftlichen Artikel von FOGG *et al.* wurde eine Studie bezüglich des Gleichgewichts zwischen Ringöffnung und Ringschluss und auch in Bezug auf Oligomerbildung durchgeführt.⁶⁵ Oligomere werden zwangsläufig während der Reaktion rasch gebildet, während die Bildung des gewünschten Ringschlussprodukts langsam voranschreitet. Nach einiger Zeit finden Ringöffnungsreaktionen an den Oligomeren statt, was wieder zu Strukturen führt, die zum gewünschten Ringschlussprodukt weiterreagieren. Somit ist eine potenzielle Lösung der fehlgeschlagenen Ringschlussmetathese eine längere Reaktionszeit, damit sich ein Gleichgewicht einstellen

kann und Oligomere weitestgehend abreagieren. Die zuvor gewählte Reaktionsdauer von 24 h ist zu kurz und wird in einem weiteren Testansatz verlängert (Eintrag 79). Nach 7 d wurde die Reaktion unterbrochen und die möglichen Reaktionsprodukte getestet. Leider konnte hier nur die Anwesenheit von offenkettigen Dimeren beobachtet werden und die Bildung von Dimethylether **114** blieb weiterhin aus. Als letzter Versuch wurde die Reaktion in einer Mikrowelle durchgeführt (Eintrag 80). Dafür werden Präkatalysator **159** und Dien **126** in Toluol gelöst und zehnmal bei 100 W eine Minute gerührt. Auch diese letzte Methode blieb erfolglos, zeigte allerdings einen viel schnelleren Eduktverbrauch als in den vorherigen Versuchen. Um mögliche Gründe für diesen Fehlschlag zu finden, wurden Computerrechnungen durchgeführt (Orca Version 6.0), die Auskunft über die dreidimensionale Struktur oder die Energien bei bestimmten Bewegungen innerhalb des Moleküls geben können. Als Erstes werden die Strukturen der beiden Diastereomere von Dien **126** mithilfe von DFT-Rechnungen optimiert.

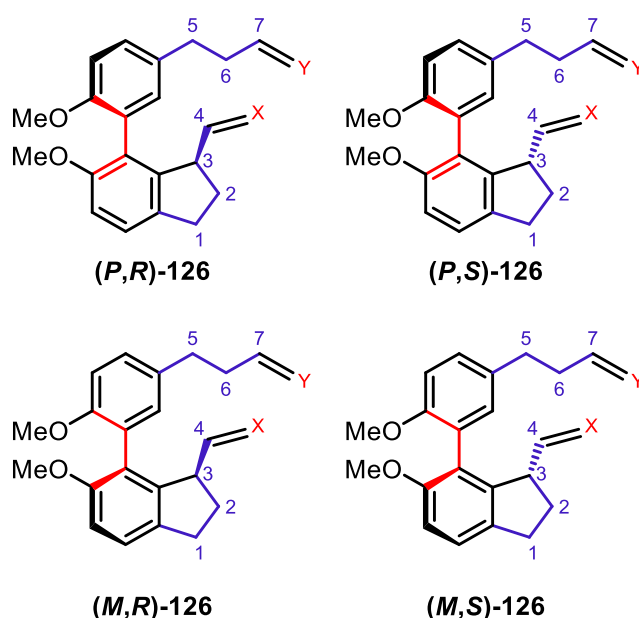


Abbildung 24: Die vier Stereoisomere von Dien **126**.

Der *Input* für die geometrische Optimierung lautet:

!PBE0 def2-SVP Opt

%maxcore 3000

*** xyz 0 1**

Die vollständigen Input- und Output-Dateien werden zur besseren Übersicht in Abschnitt 7.4 dargestellt. Nach der Optimierung lassen sich schon erste Aussagen über energetisch günstige Abstände bestimmter Substituenten anstellen.

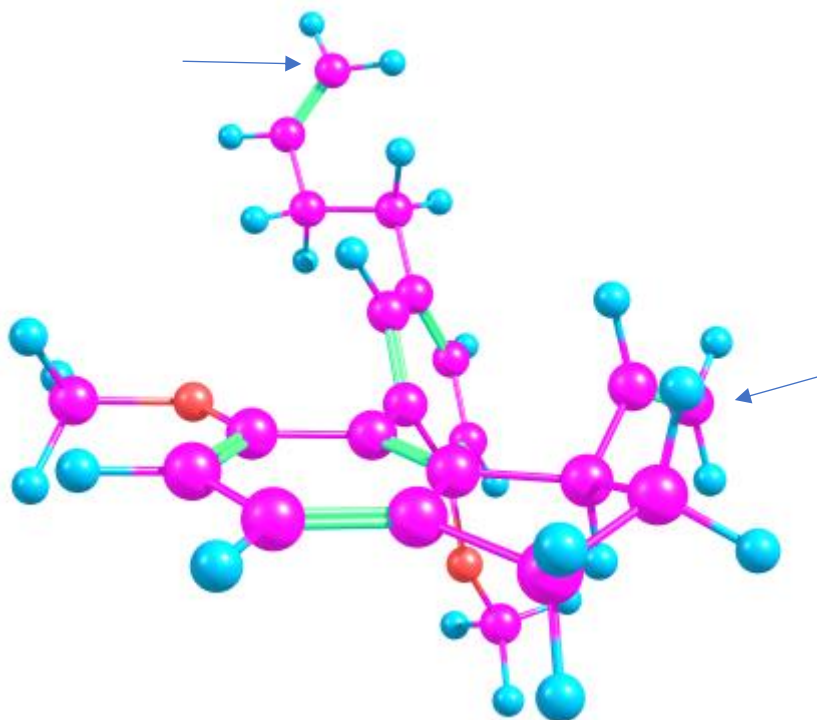


Abbildung 25: 3D-Struktur von (*M,R*)-126.

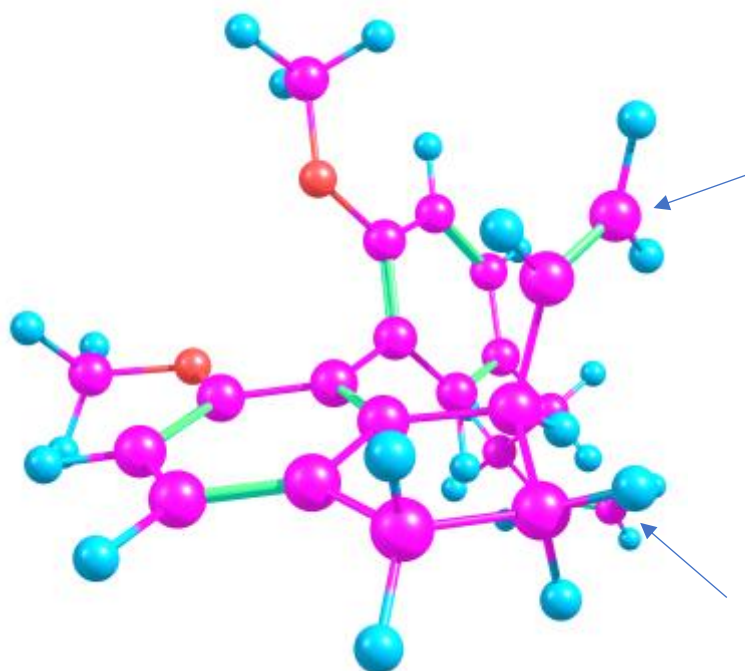


Abbildung 26: 3D-Struktur von (*P,R*)-126.

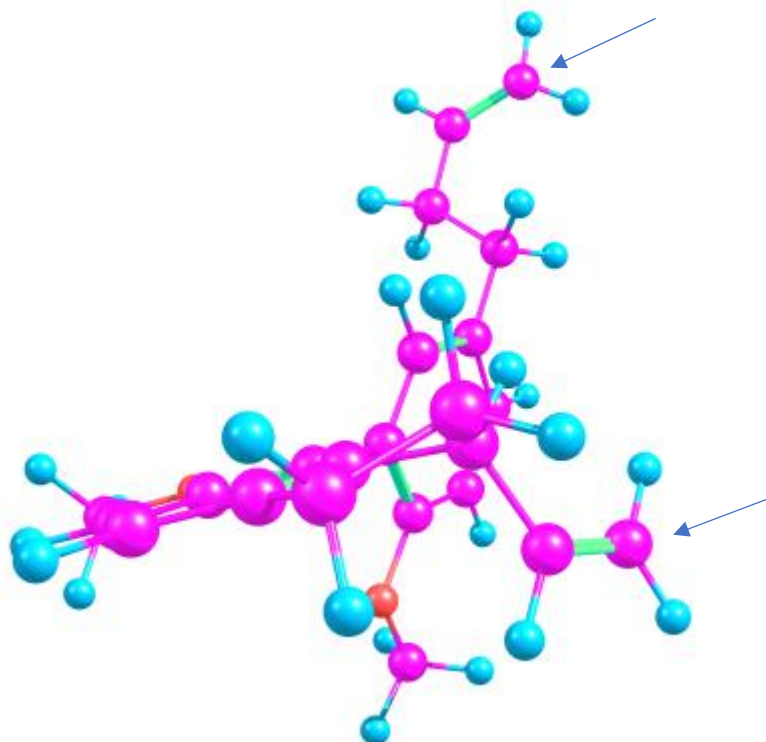


Abbildung 27: 3D-Struktur von (*M,S*)-126.

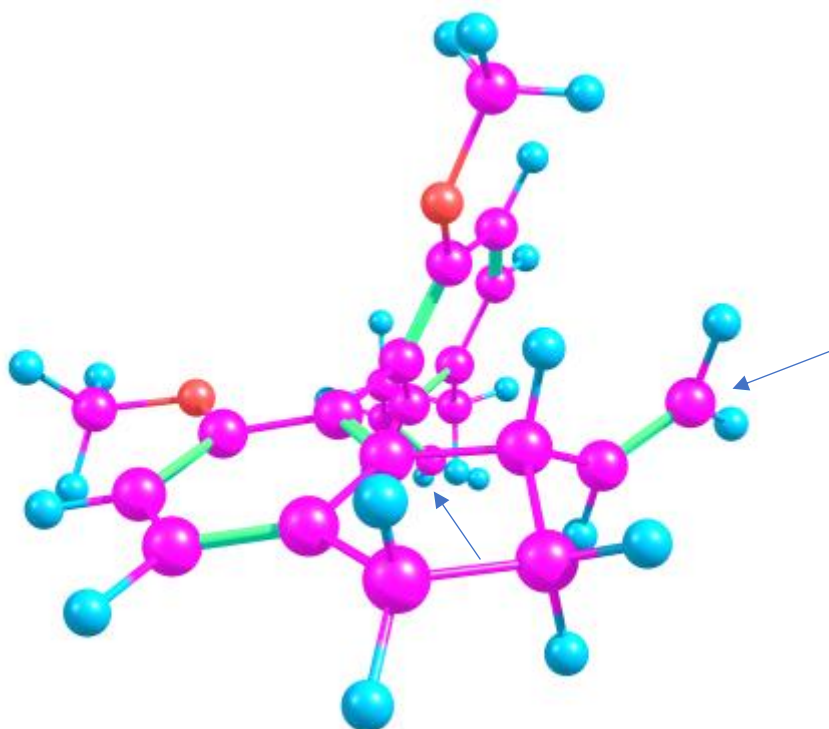


Abbildung 28: 3D-Struktur von (*P,S*)-126.

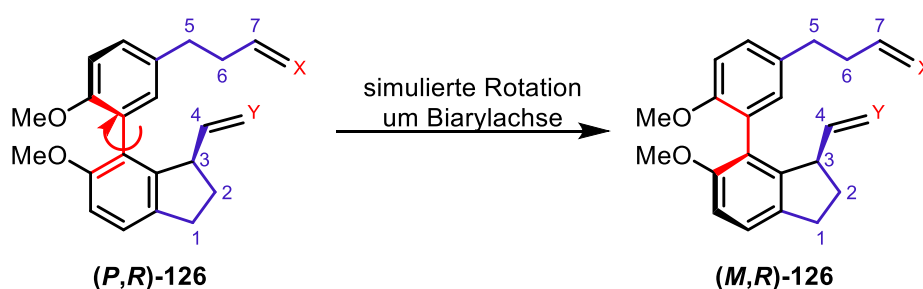
Ergebnisse

Zur genaueren Betrachtung werden zwei Diastereomere betrachtet. In Tabelle 16 werden die dihedralen Winkel (OMe)C-C-C-C(OMe) und die Abstände zwischen Kohlenstoff **4** und **7** und zwischen Kohlenstoff **X** und **Y** der jeweiligen optimierten Strukturen der Diastereomere dargestellt.

Tabelle 16: Relevante Werte der optimierten Strukturen.

Struktur	Dihedraler Winkel	Abstand 4 und 7	Abstand X und Y
(<i>P,R</i>)- 126	-70,507 °	8.396 Å	8.294 Å
(<i>M,R</i>)- 126	110.684 °	6.630 Å	6.976 Å

Der dihedrale Winkel dient als Grundlage für die nächsten Methoden, wohingegen die Abstände der jeweiligen Atome Auskunft über eine Schwierigkeit zur Annäherung geben könnten. Bei beiden Diastereomeren sind die endständigen Doppelbindungen weit entfernt und müssen sich bei der RCM-Reaktion formal annähern. Dabei ist zu beachten, dass hier nur das Dien **126** und nicht die Ru-Spezies, die beim Start der RCM-Reaktion gebildet wird, betrachtet wird. Die erste untersuchte Bewegung im Molekül ist die Rotation um die Biarylachse. Mit den Erkenntnissen, ob eine gehinderte Rotation vorliegt, können erste Aussagen bezüglich der Annäherung der Doppelbindungen getroffen werden. Dafür werden die rotameren Paare in einem Bindungswinkel-Scan ineinander umgewandelt und darüber hinaus um 360 ° um die gesamte Biarylachse gedreht, um mögliche energetische Hindernisse ausfindig zu machen.



Schema 65: Betrachtete Rotation während der Berechnung.

Ergebnisse

Folgender *Input* wurde für die Umwandlung von (P,R)-**126** in (M,R)-**126** verwendet:

!PBE0 def2-SVP Opt

%maxcore 4000

%geom Scan

D 4 3 21 22 = -70.507, -430.507, 80

end

end

***xyz 0 1**

Um die Rotationsbarrieren bestimmen zu können, werden die Energieniveaus der jeweiligen Strukturen mit den höchsten Energien in der Rotationsberechnung von den Energieniveaus der dazugehörigen Strukturen niedrigster Energie subtrahiert. Die Differenz entspricht den Rotationsbarrieren. Die höchste Energie während einer Rotation ist erreicht, wenn sich die Substituenten in *ortho*-Stellung zur Biarylachse passieren. Somit gibt es für jede Rotationsberechnung zwei zu ermittelnde Rotationsbarrieren, wobei die niedrigste Barriere die Anzugebene ist, weil nur sie die Rotationsfähigkeit des gesamten Systems limitiert.

Tabelle 17: Relevante Werte der aus beiden Bindungswinkelskans erhaltenen Daten.

Struktur	Maximum Winkel	Rel. Energie [kJ/mol]	Abbildung
ÜZ1: (P,R)- 126 zu (M,R)- 126 (OMe/OMe)	-380.38 °	148.91	30
ÜZ2: (P,R)- 126 zu (M,R)- 126 (OMe/H)	-188.99 °	109.99	31

In Tabelle 17 werden alle relevanten Werte der Bindungswinkelskans aufgelistet und die Abbildungen angegeben, die die Übergangszustände visualisieren. Die Abbildung 29 zeigt die relativen Energien in Bezug auf den dihedralen Winkel an der Biarylachse an. Es sind jeweils zwei Maxima zu sehen, die für das „Passieren“ der jeweiligen Substituenten stehen. Anschließend müssen die relativen Energien in absolute Energien umgerechnet werden, damit die verschiedenen Zustände aussagekräftig miteinander verglichen werden können. Hierfür wird folgende Formel verwendet:

$$G - E(\text{el}) + E_{\text{DLPNO}} = G_{\text{final}} \quad (1)$$

G-E(el) steht für die Differenz zwischen der berechneten Gibbs-Energie und der elektrischen Energie, E_{DLPNO} für die „*final single point energy*“, die als Korrekturwert für G-E(el) verwendet wird, und G_{final} für die finale Gibbs-Energie des Systems.

Ergebnisse

Zum Erhalt für G-E(el) wird folgende Methode verwendet:

!PBE0 def2-SVP Opt freq

%maxcore 3000

*** xyz 0 1**

Zum Erhalt für E_{DLPNO} wird folgende Methode verwendet:

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

%maxcore 8000

***xyz 0 1**

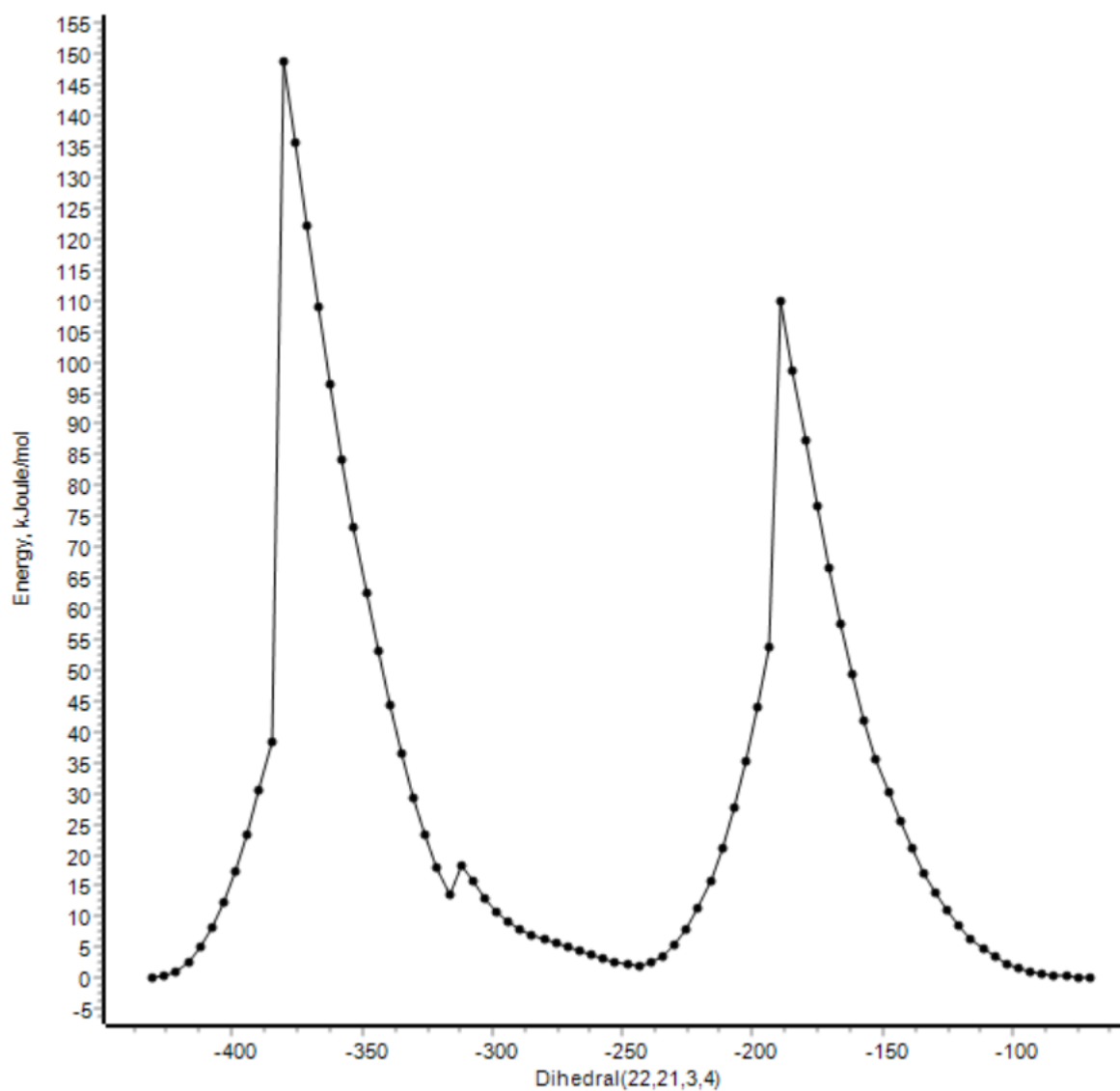


Abbildung 29: Relative Energie VS dihedralen Winkel bei Rotation von (*P,R*)-126 zu (*M,R*)-126.

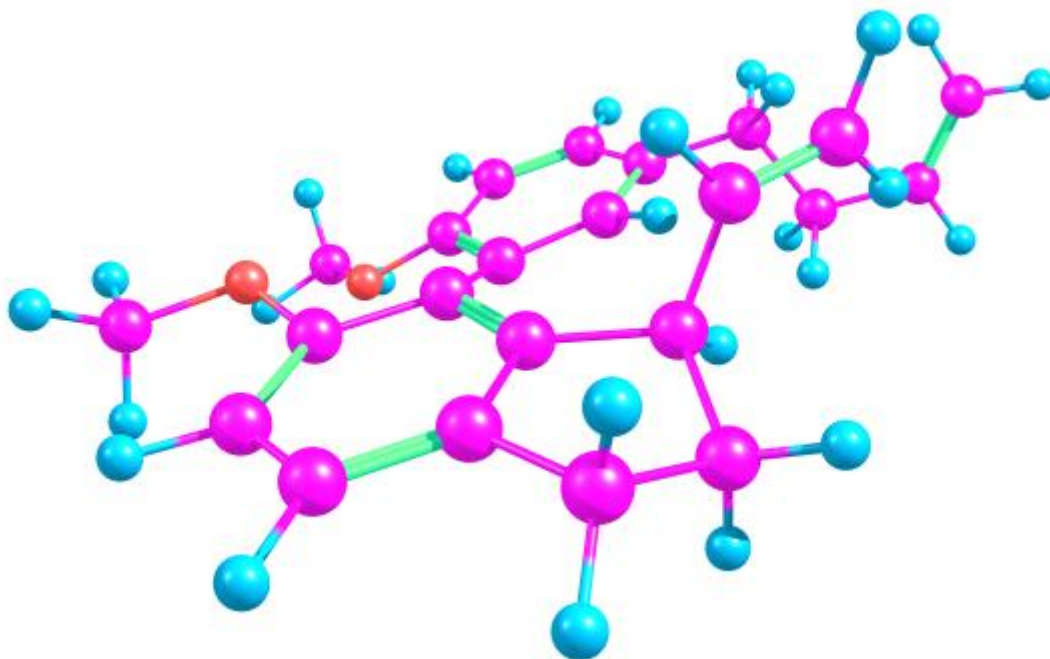


Abbildung 30: Übergangszustand von (M,R) -126 zu (P,R) -126 (OMe,OMe).

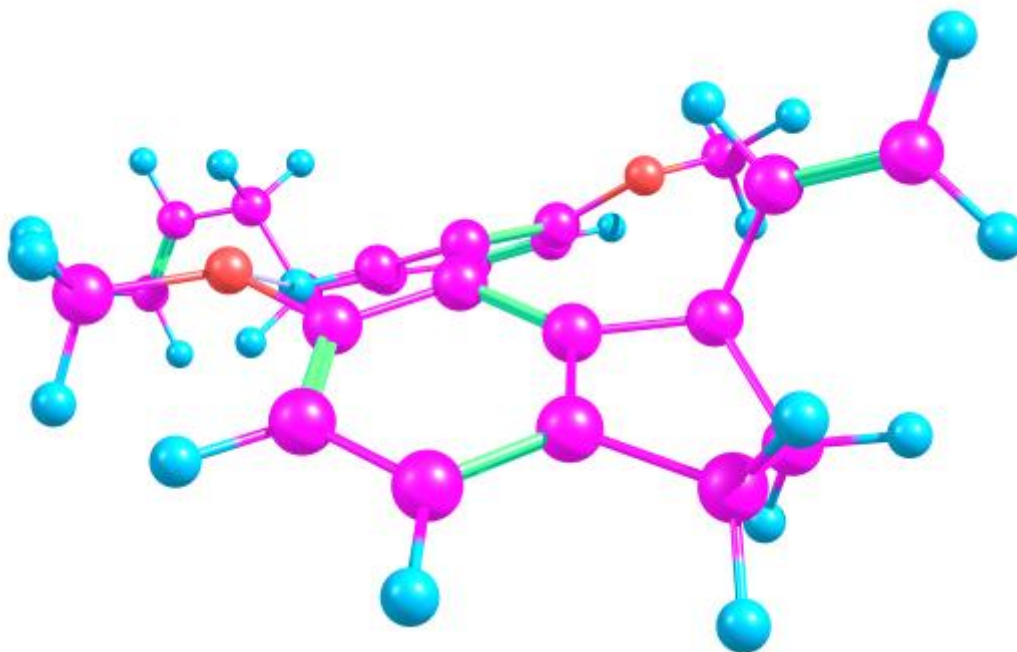


Abbildung 31: Übergangszustand von (M,R) -126 zu (P,R) -126 (OMe/H).

Ergebnisse

Nun werden von jedem Übergangszustand und Grundzustand die Gibbs-Energien berechnet, um Aussagen über die Rotationsbarrieren treffen zu können.

Tabelle 18: Ergebnisse der Computerrechnungen zu den Energien der GZs und ÜZs.

Struktur	G-E(el) [kJ/mol]	E _{DLPNO} [kJ/mol]	G _{final} [kJ/mol]
(P,R)-126	1007.850	-2732142.554	-2731134.704
(M,R)-126	1008.214	-2732143.564	-2731135.349
ÜZ1: (P,R)-126 zu (M,R)-126 (OMe/OMe)	1008.267	-2731993.141	-2730984.875
ÜZ2: (P,R)-126 zu (M,R)-126 (OMe/H)	1008.530	2732029.910	-2731021.380

Tabelle 19: Berechnung der Rotationsbarrieren.

Berechnung	ΔG_{final} [kJ/mol]
G _{final} (ÜZ1) - G _{final} ((P,R)-126)	149.83
G _{final} (ÜZ2) - G _{final} ((P,R)-126)	113.32
G _{final} (ÜZ1) - G _{final} ((M,R)-126)	150.47
G _{final} (ÜZ2) - G _{final} ((M,R)-126)	113.97

In Tabelle 18 befinden sich alle erhaltenen und berechneten Energien. Da nun alle G_{final} von sämtlichen Grund- und Übergangszuständen vorhanden sind, können Energiedifferenzen zwischen den Grundzustandsenergien und den dazugehörigen Übergangszustandsenergien berechnet werden. In Tabelle 19 befinden sich alle berechneten Energiedifferenzen.

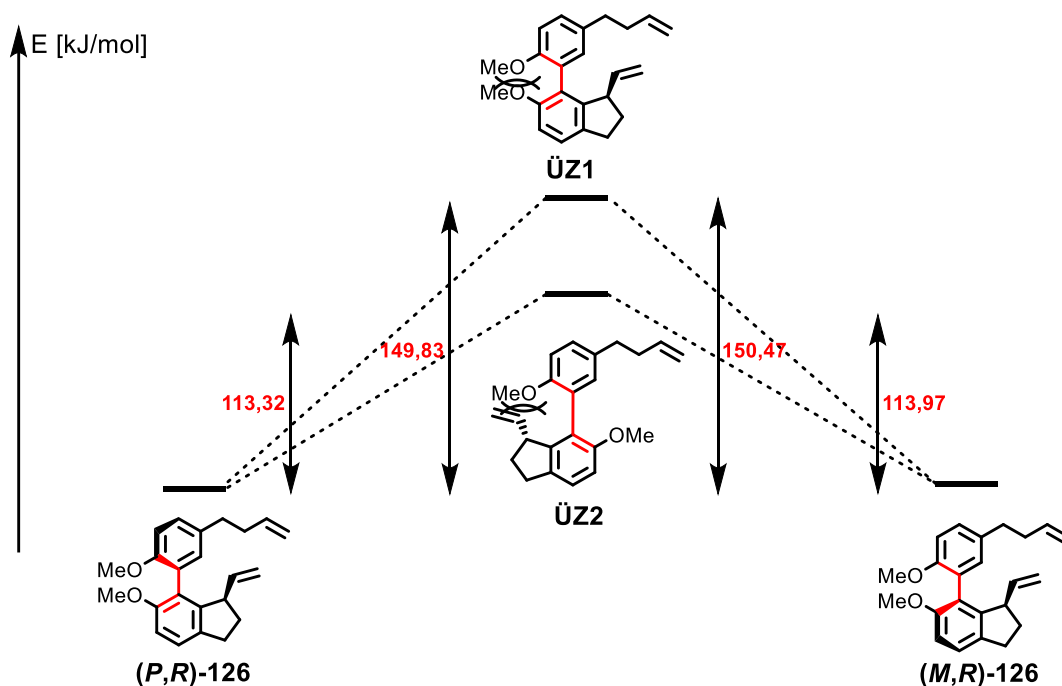


Abbildung 32: Energiediagramm der Rotation um Biarylachse.

In Abbildung 32 werden die Rotationsbarrieren als Ergebnis der Rechnungen visualisiert. Auffallend ist, dass es nur minimale Unterschiede zwischen den Energiedifferenzen der jeweiligen Stereoisomere zu den dazugehörigen Übergangszuständen gibt. Bei beiden Fällen ist das Passieren der beiden Methoxygruppen energetisch anspruchsvoller als das Passieren der Methoxygruppe und des Indanrests. Grund dafür könnte eine bessere Drehbarkeit der Vinylgruppe und ein damit einhergehendes „Ausweichen“ vor der Methoxygruppe sein. Theoretisch lassen sich zwei Rotationsbarrieren bestimmen, allerdings ist ausschließlich die kleinere für die Racemisierung der Biarylachse relevant. Somit betragen die Rotationsbarrieren von (P,R) -126 zu (M,R) -126 113,32 kJ/mol (bzw. umgekehrt 113,97 kJ/mol). Die Rotationsbarrieren sind für die jeweiligen Enantiomere gleich. Moleküle mit Rotationsbarrieren von >100 kJ/mol gelten als atropstabil und damit lässt sich die Aussage auf Dien **126** übertragen. Die Rotation ist gehindert und somit bestätigt sich die frühere Vermutung, die basierend auf dem $^1\text{H-NMR}$ getätigt wurde. Da die Drehung gehemmt ist, können bei der Cyclisierung Probleme entstehen, die letztendlich die Bildung des Cyclisierungsprodukts vermeiden. Bei der Bildung des Produkts muss der Aromat sich so drehen, damit die beiden endständigen Doppelbindungen in Kontakt kommen, was bei einer eingeschränkten Rotation um die Biarylachse sehr schwierig ist. Wichtig ist, dass dieses Argument nur bei geringen Temperaturen (RT, DCM, Reflux, ...) verwendbar ist. Sobald die Temperatur sehr hoch ist (Toluol Reflux), ist die Achse auch nicht mehr atropstabil und somit frei drehbar. Somit müssen andere Gründe für die ausbleibende Cyclisierung bei hohen Temperaturen existieren. Als Nächstes wird die Energiedifferenz zwischen *trans*-(S,P,S_P)-Dimethylether **114** und *cis*-(S,P)-Dimethylether **114** überprüft. Dieses Vorgehen ist wichtig, da

Ergebnisse

noch nicht klar ist, welche Doppelbindungskonfiguration bevorzugt ist und über die RCM theoretisch sowohl *cis*, als auch *trans* gebildet werden können.

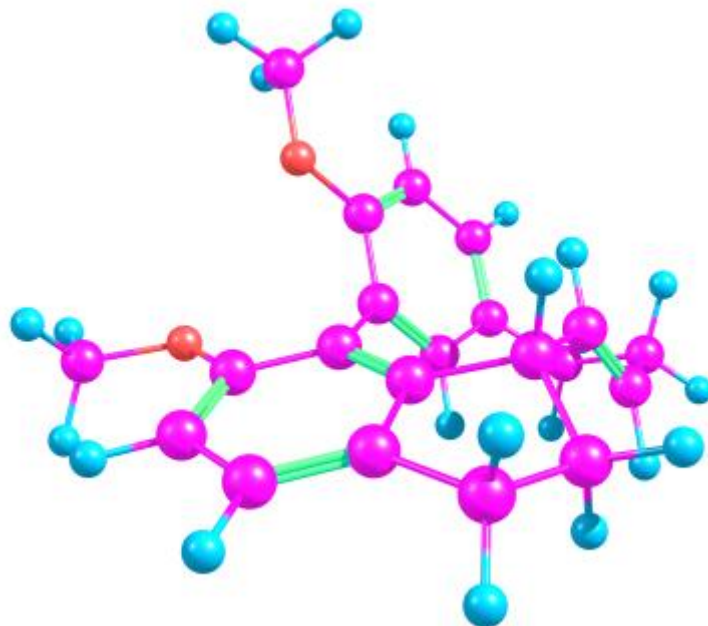


Abbildung 33: 3D-Struktur von *trans*-(*S,P,S_P*)-Dimethylether **114**.

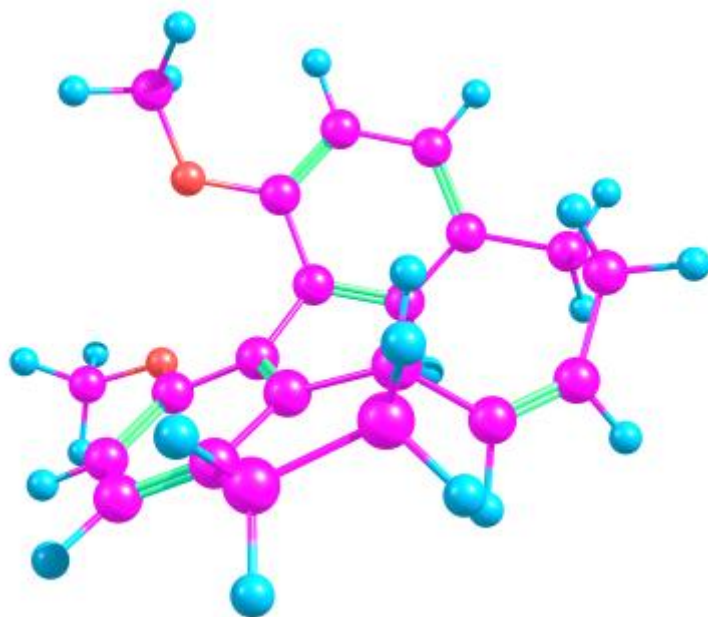
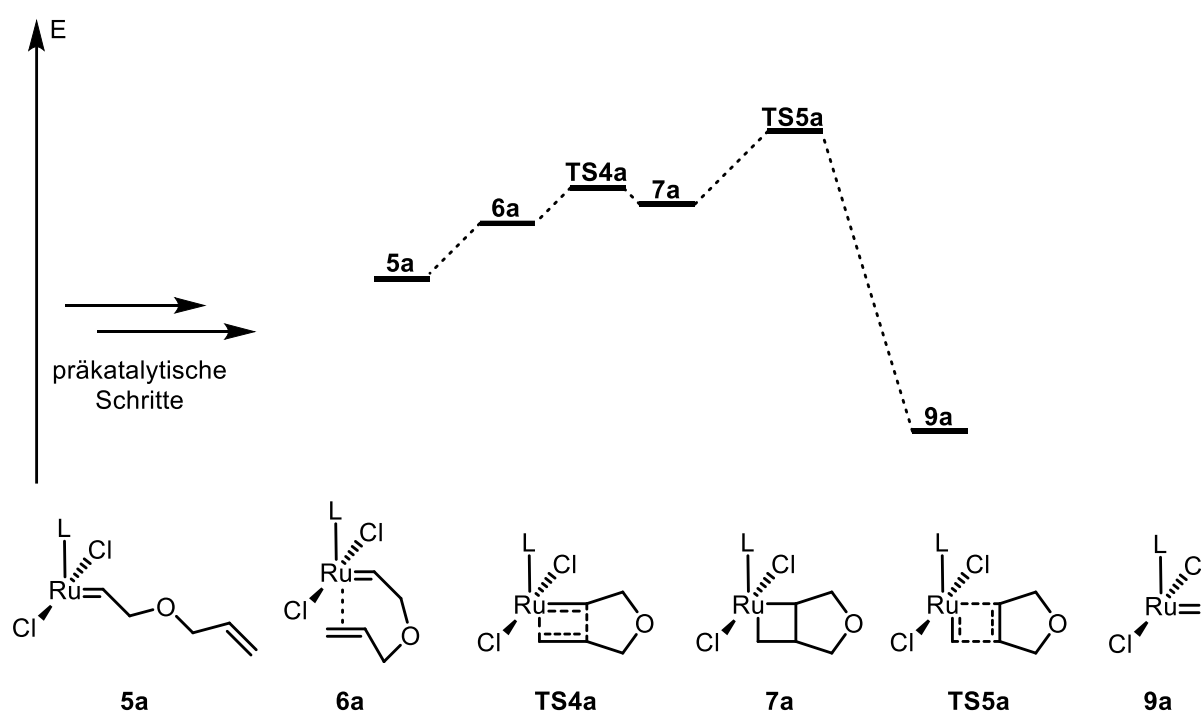


Abbildung 34: 3D-Struktur von *cis*-(*S,P*)-Dimethylether **114**.

Tabelle 20: Ergebnisse der Berechnung der G_{final} der Grundstrukturen von *cis/trans*-Dimethylether **114**.

Struktur	G-E(el) [kJ/mol]	E_{DLPNO} [kJ/mol]	G_{final} [kJ/mol]
<i>trans</i> -(<i>S,P,S_P</i>)-Dimethylether 114	887.31	-2526136.51	-2525249.21
<i>cis</i> -(<i>S,P</i>)-Dimethylether 114	887.87	-2526126.14	-2525238.28

Mit den erhaltenen Energien der beiden Doppelbindungsconfigurationen im Dimethylether **114** lässt sich nun eine Energiedifferenz bilden. Bei der Subtraktion von $G_{\text{final}}(\textit{trans})$ und $G_{\text{final}}(\textit{cis})$ ergibt sich ein ΔE von 10.93 kJ/mol. Anhand dessen ist eine Präferenz zum Vorliegen einer *trans*-Doppelbindung im Dimethylether **114** zu erkennen. Infolgedessen muss nun geklärt werden, ob innerhalb des Reaktionsmechanismus der RCM von Dien **126** zu Dimethylether **114** etwaige Intermediate eher zu einem *cis*-Produkt führen und die Produktbildung im Ganzen somit hemmen und/oder zusätzlich bestimmte Aktivierungsenergien zwischen Intermediaten zu hoch sind und dementsprechend die Reaktion zum Erliegen kommt. Um Vergleiche zu ziehen, wurde eine Studie zur Berechnung von Intermediaten während einer RCM anhand eines Modellmoleküls betrachtet (Abbildung 35).

**Abbildung 35:** Energieprofil einer Studie bezüglich einiger Intermediate in einer Modell-RCM-Reaktion.⁶⁶

Ergebnisse

Zur Erklärung des detaillierten Mechanismus in Abbildung 35 werden die dort vorhandenen Bezeichnungen verwendet. Sie stehen in keinem Zusammenhang mit den Verbindungen dieser Doktorarbeit. Die Energien werden in der Einheit kcal/mol angegeben und sind relativ zur Struktur **5a**. Die präkatalytischen Schritte werden explizit nicht mehr beschrieben. Danach befindet sich die Reaktion im Katalysezyklus. Die zweite Doppelbindung des Diens nähert sich dem Ruthenium an (**6a**) und bei einer weiteren [2+2]-Cycloaddition kommt es zur Bildung der Zwischenstufe **7a**. Der Übergang von **7a** zu **TS5a** benötigt eine Aktivierungsenergie von ca. 11,8 kcal/mol. **Das bedeutet, dass noch ein weiterer energiereicher Übergangszustand durchlaufen werden muss.** Nach der erfolgreichen Retro-[2+2]-Cycloaddition wird der gewünschte Cyclus abgespalten und der RCM-Katalysator **9a** gebildet. Dieser reagiert mit **5a** unter Ethenabspaltung zu Struktur **5a** und der Katalysezyklus beginnt erneut.⁶⁵ Um mithilfe der Kombination aus den Erkenntnissen der beschriebenen Studie und den erhaltenen Ergebnissen von der in dieser Doktorarbeit versuchten RCM eine Erklärung für das Misslingen zu erbringen, wurde Abbildung 36 angefertigt.

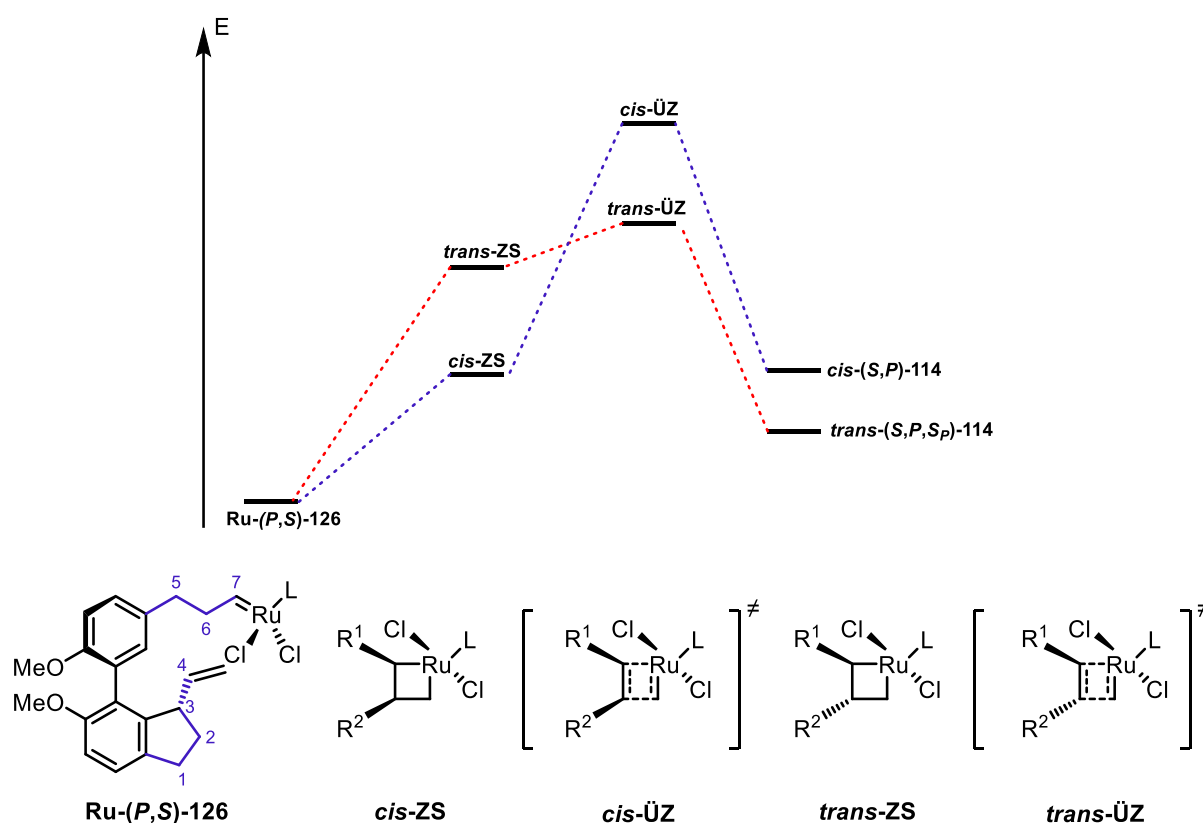


Abbildung 36: Energieprofil der RCM, basierend auf Vermutung der energetisch ungünstigen Lage der Intermediate für die Bildung von *cis*-(S,P)-114.

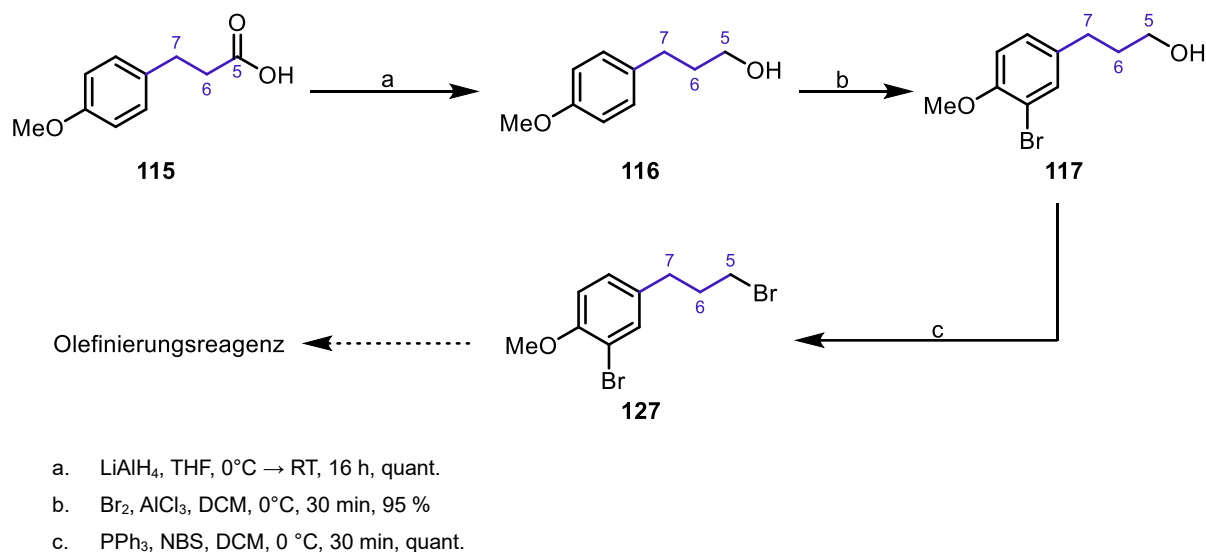
Das vorgeschlagene Energieprofil beschreibt den Verlauf ab dem Zeitpunkt der erstmaligen Reaktion des Präkatalysators mit Dien **126** zu **Ru-(P,S)-126**. Hierbei werden mehrere Theorien aufgestellt. Zum einen wird davon ausgegangen, dass die **cis-ZS** energieärmer als die **trans-ZS** ist und somit zur Bildung eine geringere Aktivierungsenergie benötigt, wodurch sie auch

vorzugsweise gebildet wird. Beim Erreichen des darauffolgenden Übergangszustands ist der **cis-ÜZ** nun viel energiereicher als der **trans-ÜZ**, weshalb die Bildung jenes Übergangszustandes gehemmt ist und vermieden wird. Da die hohe Aktivierungsenergie nicht zu bewältigen ist, gibt es eine Rückreaktion zu **Ru-(P,S)-126**, das immer noch reaktiv ist und anstelle einer Cyclisierung Kreuzmetathesen zu offenkettigen Dimeren (siehe Abbildung 21) durchführt. Da Rückreaktionen Teil der bekannten Gleichgewichtsreaktionen von Ringschlussmetathesereaktionen sind, unterstützt das die Theorie der potenziellen Rückreaktion. Neben der vielen Annahmen sind allerdings die relativen Lagen der Energieniveaus zwischen **cis-(S,P,S_z)-114** und **trans-(S,P)-114** durch eine zuvor durchgeführte Rechnung (*trans* ist 10,93 kJ/mol energieärmer als *cis*) bestätigt. Zusammenfassend lassen sich nur Vermutungen über den Misserfolg der RCM anstellen. Zu erwähnen ist, dass noch nie ein *m,m*-verbrücktes Biarylheptanoid über eine RCM-Reaktion cyclisiert wurde und die Sonderstellung des Dimethylethers **114** in Bezug auf das Vorhandensein der vier cyclischen Strukturen stellt vermutlich eine besondere Herausforderung für die RCM in der C₇-Kette dar. Außerdem entstünde ein 10-Ring, der ohnehin schon eine Anwendung der RCM erschwert. Daher wurde letztendlich die „RCM-Route“ vorerst als gescheitert deklariert.

4.2 Olefinierungsroute

4.2.1 WITTIG- und HWE-Olefinierung

Nach der gescheiterten „RCM-Route“ wurde die Olefinierungsroute getestet, die zunächst mit dem Aufbau der C₇-Kette startet und mit der Cyclisierung über den Aufbau einer Biarylachse abschließt. Eine Olefinierungsreaktion (z.B. WITTIG, HWE) baut hierbei die C₇-Kette auf und eine metallkatalysierte Kupplungsreaktion dient zum Biarylachsenaufbau.

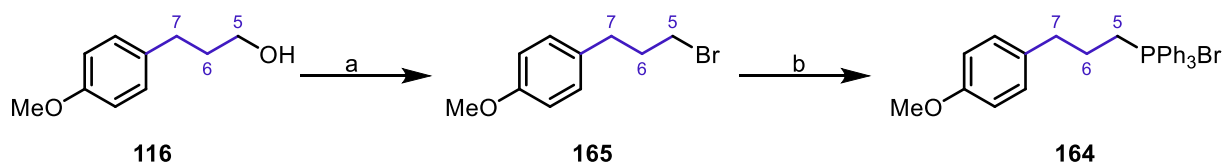


Schema 66: Synthesesequenz bis Bromaren 127.

Schema 66 stellt den Synthesepfad für die möglichen Olefinierungsreagenzien dar. Die schon durchgeführte Reduktion der Propionsäure **115** erbringt Alkohol **116** in quantitativer Ausbeute. Nach der Bromierung des Aromaten wird eine APPEL-Reaktion durchgeführt, die Bromaren **127** in quantitativer Ausbeute bildet. Zur Synthese von **127** wurden noch andere Methoden getestet, die allerdings zu lange Reaktionszeiten oder geringere Ausbeuten mit sich brachten. Die Verwendung von CBr_4 als Bromierungsmittel war nicht optimal, weil die Reaktionszeiten bis zum vollständigen Umsatz ca. 3 d betrug. PBr_3 war auch kein geeignetes Reagenz, da es neben ausbleibendem vollständigem Umsatz auch keine guten Ausbeuten von **127** lieferte.

Zunächst wurde ein vereinfachtes Wittigsalz **164** ausgehend von Alkylbromid **165** und PPh_3 synthetisiert. Mit dem besser verfügbaren **164** soll eine Methode zur Olefinierung mit Aldehyd **124** optimiert und etabliert werden (Schema 67). Die hohe Instabilität von Aldehyd **124** war aufgrund der Verwendung in der letzten Syntheseroute schon bekannt und soll dementsprechend in dieser Olefinierungsreaktion genauer überprüft werden.

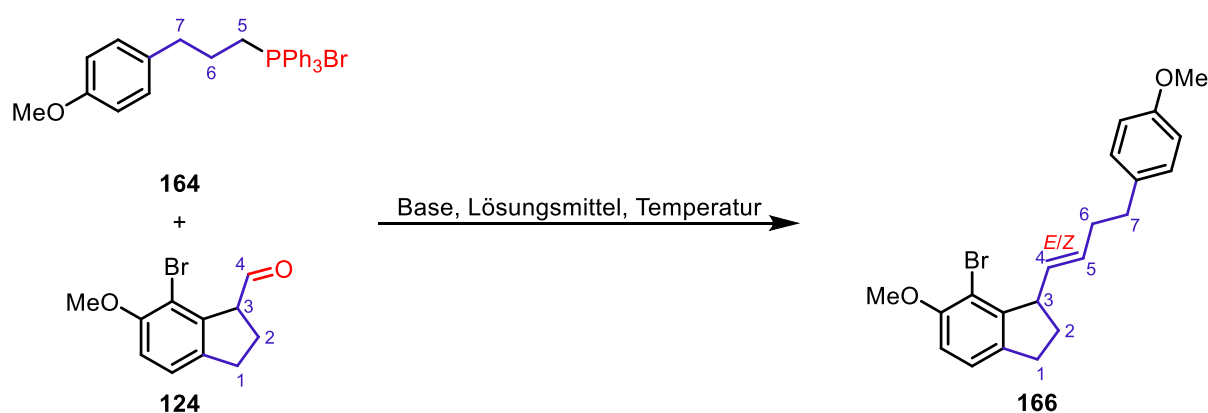
Ergebnisse



- a) PPh_3 , NBS, DCM, 0 °C $\rightarrow$ RT, 3 h, quant.
b) PPh_3 , Toluol, Reflux, 24 h, 40 %

Schema 67: Synthese des Testmoleküls **164**.

Die Ausbeute von Wittigsalz **164** war mäßig. Es ließ sich nur schlecht durch Et₂O fällen und eine nicht zu vernachlässigende Menge blieb im Filtrat übrig. Auch durch Zugabe von Petrolether konnte kein weiteres Produkt gefällt werden.



Schema 68: Synthese des Diarylheptanoids **125** über eine WITTIG-Reaktion.

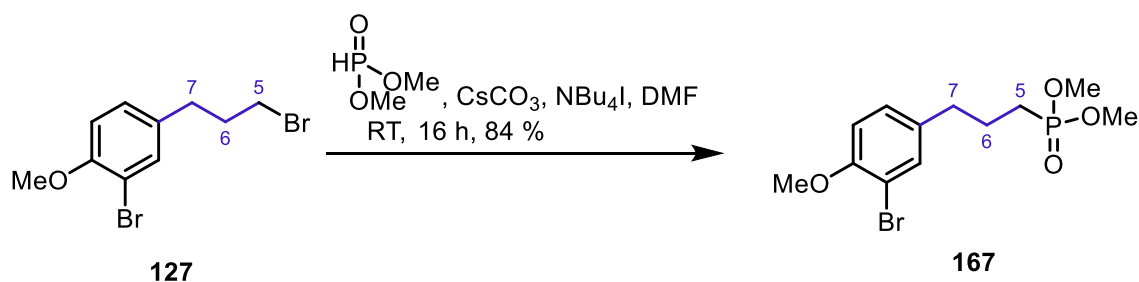
Tabelle 21: Optimierung der WITTIG-Reaktion mit Wittigsalz **164** mit einer Reaktionsdauer von 24 h.

Eintrag	Eduktäquivalente		Temperatur	Base	Lösungsmittel	Ausbeute 166	
	164	124				E	Z
1	1.2	1.0	Reflux	KO ^t Bu	THF	/	/
2	1.2	1.0	Reflux	KO ^t Bu	Dioxan	/	/
3	1.2	1.0	Reflux	NaHMDS	THF	16 %	32 %
4	1.2	1.0	Reflux	NaHMDS	Dioxan	14 %	29 %
5	1.2	1.0	Reflux	KHMDS	THF	17 %	30 %
6	1.2	1.0	Reflux	KHMDS	Dioxan	10 %	15 %
7	3.0	1.0	Reflux	NaHMDS	THF	3 %	5 %
8 ^a	2.0	1.0	Reflux	NaHMDS	THF	<1 %	<1 %
9	1.0	1.2	Reflux	NaHMDS	THF	<1 %	<1 %
10	1.0	1.2	RT	NaHMDS	THF	/	/

- a) Base zu Wittigsalzverhältnis 0.8:1

Bei jedem Versuch zur WITTIG-Reaktion zwischen **164** und **124** wurden die Basen im selben Verhältnis zum Wittigsalz **164** eingesetzt. Alle verwendeten Basen außer KO^tBu (Eintrag 1 und

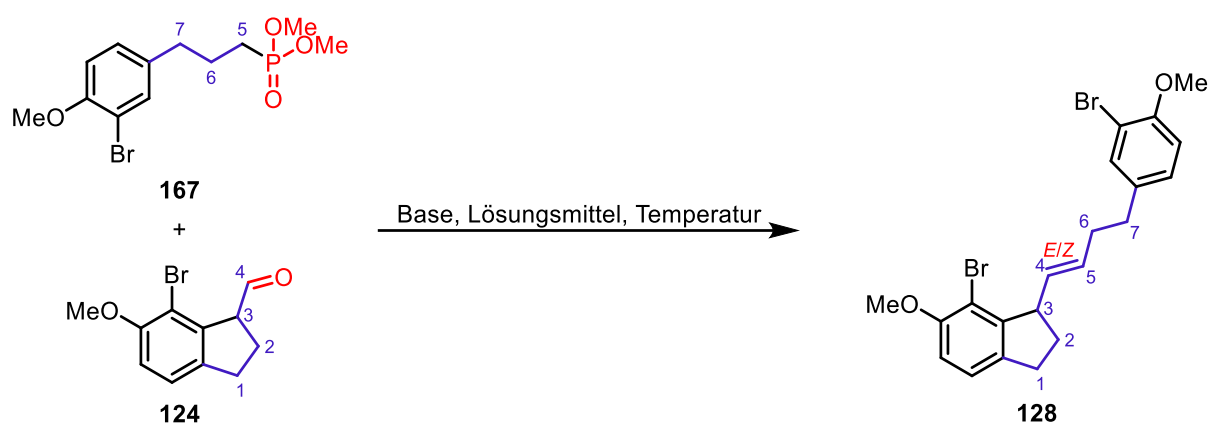
2) können für die Synthese von Olefin **166** Verwendung finden. THF als Lösungsmittel (Eintrag 3 und 5) erbrachte in allen Versuchen bessere Gesamtausbeuten als Dioxan (Eintrag 4 und 6). Die Verwendung von NaHMDs (Eintrag 3 und 4) steuerte die Selektivität in Richtung des (Z)-Olefins (2/1-Verhältnis), wohingegen KHMDS (Eintrag 5 und 6) das (Z)-Olefin weniger favorisiert bildet (1.5/1-Verhältnis). Durch die geringe Stabilität des Aldehyds **124** im basischen Milieu verringert sich die Ausbeute massiv. Um dem entgegenzuwirken, wurde das Verhältnis von Wittigsalz **164** zu Aldehyd **124** stark erhöht (Eintrag 7). Somit sollte genügend Wittigylid vorliegen und mit Aldehyd **124** abreagieren. Entgegen allen Erwartungen verschlechtert dieses Vorgehen die Ausbeute immens, da vermutlich die hohe Basenmenge den Aldehyd **124** sehr schnell zersetzt, obwohl Base und Wittigsalz **164** im selben Verhältnis vorliegen. Das deutet auf eine unvollständige Deprotonierung des Wittigsalzes **164** hin, woraufhin das Base zu Wittigsalzverhältnis angepasst wurde (Eintrag 8). Hierbei liegt das Verhältnis von Base- zu Wittigsalz **164** bei 0.8:1, damit die Base vollständig verbraucht wird. Dies hatte ebenfalls eine extrem schlechte Ausbeute zur Folge, sodass nur noch Spuren des Produkts gefunden werden konnten. Ein Überschuss an Aldehyd **124** (Eintrag 9) sollte dafür sorgen, dass das deprotonierte Wittigsalz **164** schnell verbraucht wird. Allerdings konnten erneut nur Spuren des Produkts gefunden werden. Bei einem letzten Versuch findet die Reaktion bei Raumtemperatur statt (Eintrag 10), damit ein durch erhöhte Temperatur bedingter Zerfall des Aldehyds **124** ausgeschlossen werden kann. Unter diesen Bedingungen findet jedoch kein Umsatz statt und Aldehyd **124** zersetzt sich, ohne dabei zum Olefin **128** zu reagieren. Letztendlich bietet Eintrag 3 die beste Möglichkeit, Olefin **166** in passablen Ausbeuten zu synthetisieren. Somit konnte gezeigt werden, dass Aldehyd **124** unter geeigneten Bedingungen olefiniert werden kann. Da das (Z)-Isomer bevorzugt gebildet wird und die Doppelbindung im Endprodukt **114** eine (E)-Konfiguration besitzt, werden die HWE-Bedingungen als Nächstes getestet, da bei dieser Reaktionsart überwiegend Doppelbindungen mit (E)-Konfiguration gebildet werden. Hierbei soll nun eine bromierte Variante des Olefinierungsreagenzes verwendet werden. Die Reaktion zur Bildung des Phosponats **167** war erfolgreich (Schema 69).



Schema 69: Synthese des Phosponats **167**.

Ergebnisse

Der einzige Nachteil dieser Reaktion ist eine schwierige säulenchromatographische Reinigung, da eine unbekannte Verunreinigung anfiel und sich die R_f -Werte von Verunreinigung und Produkt **167** nur geringfügig unterscheiden. An dieser Stelle wurde auch die Synthese von **167** über eine ARBUZOV-Reaktion getestet. Dies resultierte in einer vollständigen Zersetzung des Edukts und **167** konnte nicht gebildet werden.



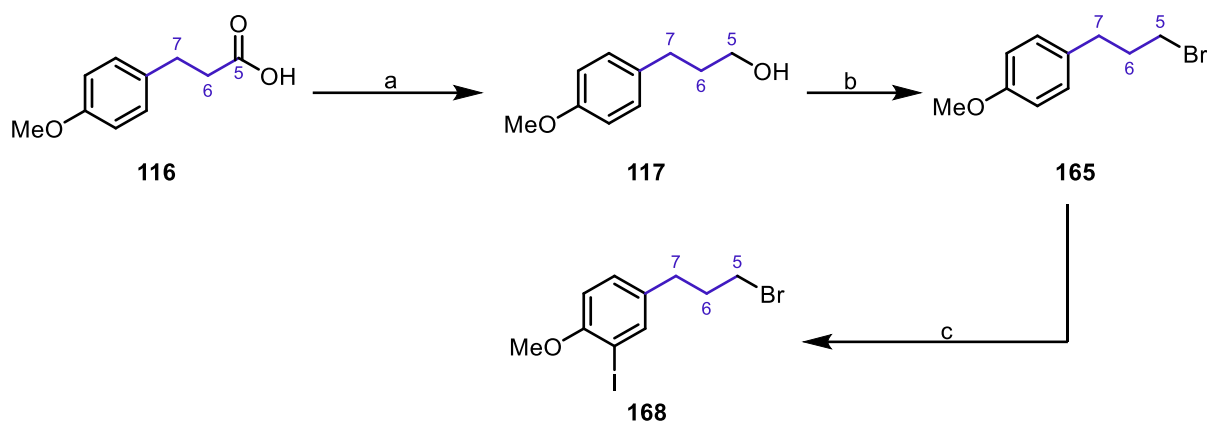
Schema 70: Synthese des Diarylheptanoids **166** über eine HWE-Olefinierung.

Tabelle 22: Optimierung der HWE-Reaktion mit Phosphonat **167** mit einer Reaktionsdauer von 24 h.

Eintrag	Eduktäquivalente		Temperatur	Base	Lösungsmittel	Ausbeute 128	
	167	124				<i>E</i>	<i>Z</i>
1	1.2	1.0	Reflux	KO ^t Bu	THF	/	/
2	1.2	1.0	Reflux	KO ^t Bu	Dioxan	/	/
3	1.2	1.0	Reflux	NaHMDS	THF	/	/
4	1.2	1.0	Reflux	NaHMDS	Dioxan	/	/
5	1.2	1.0	Reflux	KHMDS	THF	/	/
6	1.2	1.0	Reflux	KHMDS	Dioxan	/	/

Überraschenderweise hat es bei allen Versuchen zur HWE-Reaktion keinen Umsatz gegeben. Auffallend ist, dass während der Deprotonierung des Phosphonats **167** kein Farbumschlag zu beobachten ist. Bei der Deprotonierung des Wittigsalzes **164** konnte eine eindeutige Färbung der Reaktionslösung wahrgenommen werden. Somit deutet diese Beobachtung auf eine ausbleibende Deprotonierung hin. Da auch bei den verwendeten starken Basen keine Reaktion zu beobachten ist, wurde die Idee zur Verwendung des Phosphonats **167** zur Generierung der (*E*)-Doppelbindung verworfen. Bevor weitere Olefinierungsreaktionen getestet werden sollen, erfolgte die Synthese aller iodierten Bausteine, um eine gute Ausgangslage für die abschließende Cyclisierung zu schaffen.

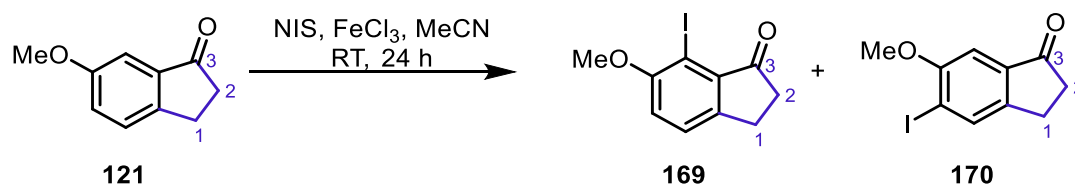
4.2.2 Synthese der iodierten Bausteine



- a. LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h, quant.
- b. PPh_3 , NBS, DCM, 0°C , 30 min, quant.
- c. NIS, TFA, RT, 1 h, 95 %

Schema 71: Synthese des Iodarens **168**.

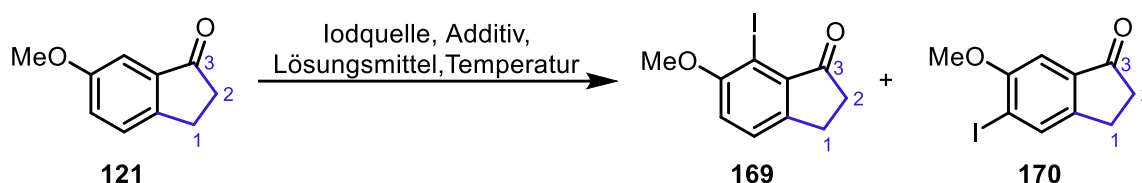
Der iodierte obere Baustein stellte kein Problem in der Synthese dar. Die bekannte Reduktion von Propionsäure **116** zu Alkohol **117** liefert eine quantitative Ausbeute. Die darauffolgende APPEL-Reaktion liefert Bromaren **165** ebenfalls in quantitativen Ausbeuten. Eine Iodierung in TFA liefert Iodaren **168** in sehr guten Ausbeuten und schließt zunächst die Synthese des oberen Bausteins ab (Schema 71). Dieser kann – wie schon bekannt – in Olefinierungsreagenzien umgewandelt werden.



Schema 72: Erster Versuch einer Iodierung von 6-Methoxyindanon (**121**).

Beim ersten Iodierungsversuch wurde die bekannte Vorschrift leicht angepasst. Anstelle von NBS wurde NIS eingesetzt. Im Vergleich zur Bromierung lief diese Reaktion sehr viel langsamer ab und lieferte nach 24 h einen Umsatz von nur 30 %. Eine Untersuchung des gebildeten Produkts ergab, dass nicht das gewünschte Iodaren **169**, sondern Iodaren **170** gebildet wurde. Offenbar hat die Kombination NIS/ FeCl_3 nicht denselben Effekt wie die Kombination NBS/ FeCl_3 auf das Substrat, wodurch eine Substitution an der falschen Position stattfindet. Infolgedessen wurden noch andere Iodierungsbedingungen untersucht.

Ergebnisse

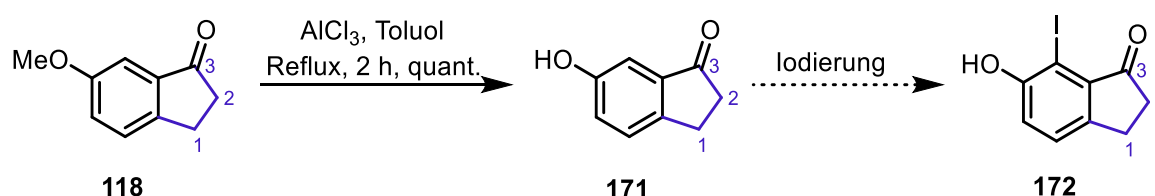


Schema 73: Iodierungsversuche von Indanon **121**.

Tabelle 23: Ergebnisse der Iodierungsversuche nach einer Reaktionsdauer von 24 h.

Eintrag	Iodquelle	Additiv	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute	Ausbeute
					169	170
1	NIS	AgCOOCF ₃	MeOH	RT	0 %	95 %
2	NIS	AgCOOCF ₃	CHCl ₃	RT	0 %	32 %
3	NIS	Ag ₂ SO ₄	MeOH	RT	0 %	88 %
4	NIS	Ag ₂ SO ₄	MeOH	Reflux	0 %	89 %
5	I ₂	AgCOOCF ₃	MeOH	RT	0 %	Spuren
6	I ₂	Ag ₂ SO ₄	CHCl ₃	RT	0 %	Spuren

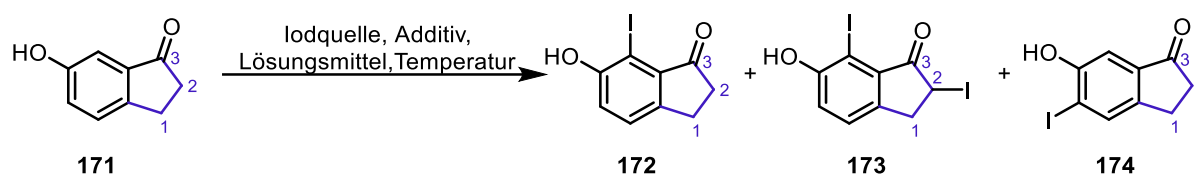
Bei den Optimierungsversuchen wurden immer 1.1 eq Iodierungsreagenz und 0.1 eq Additiv zugegeben. Bei keinem einzigen Versuch konnte gewünschtes Iodaren **169** erhalten werden. Stattdessen bildete sich Regioisomer **170**. Jedoch lassen sich generelle Aussagen über die Bedingungen tätigen. So ist klar zu erkennen, dass Reaktionen in MeOH viel schneller umsetzen als Reaktionen in CHCl₃. Des Weiteren gibt es einen großen Unterschied zwischen NIS und Iod als Iodierungsmittel. NIS setzt Indanon **121** in MeOH schnell und in CHCl₃ langsamer um, während Iod in MeOH und in CHCl₃ kaum Umsatz zeigt. Mit diesen Kenntnissen wurde ein „Syntheseweg“ eingeplant. Die Methoxygruppe in Indanon **121** soll zum Phenol gespalten werden, damit der Aromat eine höhere Reaktivität gegenüber Iodierungsquellen aufweist. Außerdem ist eine phenolische Hydroxylgruppe kleiner als eine Methoxygruppe und ermöglicht so vermutlich eine leichtere Iodierung in der erwünschten Position (Schema 74).



Schema 74: Synthese des Iodphenols **172**.

Die literaturbekannte Etherspaltung von Indanon **121** zu Phenol **171**⁶⁷ verlief problemlos und in quantitativer Ausbeute. Anschließend sollen die Reaktionsbedingungen der Iodierung des Phenols **171** optimiert werden.

Ergebnisse



Schema 75: Optimierung der Iodierung.

Tabelle 24: Ergebnisse der Iodierungsversuche nach einer Reaktionsdauer von 24 h.

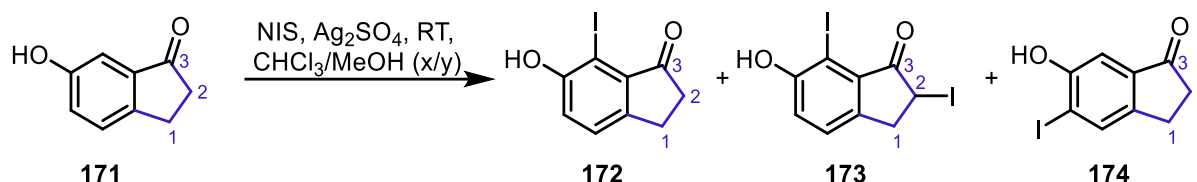
Eintrag	Iodquelle (eq.)	Additiv (eq.)	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute 172	Ausbeute 173	Ausbeute 174
1	NIS (1.2)	FeCl ₃ (0.1)	MeCN	RT	Spuren	Spuren	Spuren
2	NIS (1.2)	FeCl ₃ (0.1)	MeCN	80 °C	6 %	67 %	19 %
3	NIS (1.2)	FeCl ₃ (1.0)	MeCN	RT	22 %	5 %	15 %
4	NIS (1.2)	Ag ₂ SO ₄ (0.1)	MeOH	RT	23 %	5 %	20 %
5	NIS (1.2)	Ag ₂ SO ₄ (0.1)	CHCl ₃	RT	6 %	Spuren	Spuren
6	NIS (1.2)	AgCOOCF ₃ (0.1)	MeOH	RT	20 %	3 %	22 %
7	NIS (1.2)	AgCOOCF ₃ (0.1)	CHCl ₃	RT	5 %	Spuren	Spuren
8	NIS (1.2)	Ag₂SO₄ (1.0)	MeOH	RT	48 %	10 %	42 %
9	I ₂	Ag ₂ SO ₄ (1.0)	MeOH	RT	22 %	20 %	18 %
10	I ₂	Ag ₂ SO ₄ (1.0)	CHCl ₃	RT	Spuren	Spuren	Spuren

Die Ausbeuten der jeweiligen Produkte wurden nach Reinigung (durch Einwaage) bestimmt. Iodphenol **172** konnte sauber isoliert werden, Nebenprodukte **173** und **174** wurden allerdings als Gemisch erhalten. Das genaue Verhältnis zwischen den beiden Nebenprodukten konnte im ¹H-NMR ermittelt werden. In dieser ersten Versuchsreihe (Tabelle 24) wurden viele verschiedene Kombinationen aus Lösungsmittel, Iodquelle und Additiv getestet. Die ursprünglichen Bedingungen, die schon für Indanon **121** getestet wurden, wurden hier erneut gewählt (Eintrag 1) und leicht angepasst (Eintrag 2 und 3). Auffallend ist, dass die Reaktion nun an der erwünschten Position iodiert. Leider wird das Edukt **171** nur extrem langsam unter diesen Bedingungen umgesetzt (Eintrag 1). Daher wurde im nächsten Versuch die Reaktionslösung auf 80 °C erhitzt (Eintrag 2). Die Reaktion verlief in der Tat schneller,

allerdings wurde α -iodiertes Iodphenol **173** als Hauptprodukt gebildet. Interessanterweise wird ausschließlich Iodphenol **172** α -iodiert und Iodphenol **173** ist gegenüber einer solchen Nebenreaktion inert. Diese Nebenreaktion wurde ebenfalls bei der Bromierung von Indanon **121** beobachtet und deutet auf einen stärkeren Säurecharakter in der α -Stellung hin, wenn zuvor an der gemeinsamen *ortho*-Position des Ketons und der Methoxygruppe halogeniert wird. Diese Nebenreaktion stellt sich als großes Problem für den Erhalt von hohen Ausbeuten von Iodphenol **172** dar, weil sich somit mit der Zeit und falls noch eine Iodquelle vorhanden ist, das Zielprodukt abbaut. Da noch Edukt nachweisbar ist, deutet das auf eine erhöhte Reaktionsrate der α -Iodierung gegenüber der Kerniodierung hin. Infolgedessen dürfen für zukünftige Versuche keine erhöhten Temperaturen verwendet werden, da sie nachweislich die Ausbeute von α -iodiertem Iodphenol **173** steigern. Die stöchiometrische Zugabe von FeCl_3 hatte ebenfalls einen höheren Umsatz als Folge (Eintrag 3). Dabei wurde Iodphenol **172** favorisiert gebildet, allerdings blieb der vollständige Umsatz aus. Glücklicherweise hatte die Erhöhung der Additivmengen keinen negativen Einfluss auf die Rate der α -Iodierung. In den nächsten beiden Versuchen wurde Ag_2SO_4 in katalytischen Mengen einmal in MeOH (Eintrag 4) und einmal in CHCl_3 (Eintrag 5) in Kombination mit NIS eingesetzt. Die Iodierung in MeOH setzt deutlich schneller um als in CHCl_3 . Trotz des geringen Umsatzes in CHCl_3 kann ein Trend zur geringeren Bildung von Nebenprodukten erkannt werden. Anschließend wurde AgCOOCF_3 in der gleichen Kombination mit NIS getestet (Eintrag 6 und 7). Diese Versuche lieferten ähnliche Ergebnisse wie die beiden vorherigen Versuche, allerdings in minimal geringeren Ausbeuten. Daher wurde für den nächsten Versuch Ag_2SO_4 als Additiv gewählt. Hierbei wird das Additiv in stöchiometrischen Mengen eingesetzt (Eintrag 8), was eine massive Beschleunigung des Umsatzes zur Folge hatte. Alle anderen Testreaktionen waren nach 24 h noch nicht vollständig umgesetzt, wohingegen bei dieser Testreaktion eine Reaktionskontrolle per Dünnschichtchromatographie schon einen vollständigen Umsatz nach 2 h angezeigt hat. Trotz des hohen Anteils an Nebenprodukten (insgesamt 52 %) war das das erfolgreichste Ergebnis der Testreihe. Somit ist die Additivmenge ein stark begrenzender Faktor für die Iodierung von Phenol **171**. Iod als Iodquelle hatte in der vorherigen Testreihe eine sehr geringe Reaktivität in gezeigt (Tabelle 23, Eintrag 5 und 6). Daher steht die Vermutung im Raum, ob die Nebenproduktbildung durch eine unreaktivere Iodquelle gedrosselt werden kann. In den nächsten beiden Versuchen wurde Iod in Kombination mit einem Äquivalent Ag_2SO_4 jeweils in MeOH (Eintrag 9) und CHCl_3 (Eintrag 10) getestet. In Kombination mit Methanol ist Iod reaktiver gegenüber dem Phenol **171** und bildet sowohl Produkt als auch die beiden Nebenprodukte. Auffällig ist eine erhöhte Bildung des α -iodierten Iodphenol **173**, die vermutlich durch die Bildung von Iodwasserstoff in der Reaktionslösung bedingt ist. In CHCl_3 wird kaum Umsatz beobachtet. Diese beiden Bedingungen stellen sich als ungeeignet raus, da die Rate der Bildung der Nebenprodukte erhöht wird bzw. kaum Umsatz zu detektieren ist. Als beste

Ergebnisse

Bedingung für die Iodierung von Phenol **171** wurde zunächst Eintrag 8 gewählt. Als Konsequenz des hohen Nebenproduktanteils wurden weitere Überlegungen angestellt, um die Nebenreaktion zu unterbinden. Als mögliche Problemlösung wurde das Verwenden eines Lösungsmittelgemischs zwischen MeOH und CHCl₃ getestet (Schema 76, Tabelle 25).



Schema 76: Lösungsmitteloptimierung für Iodierung.

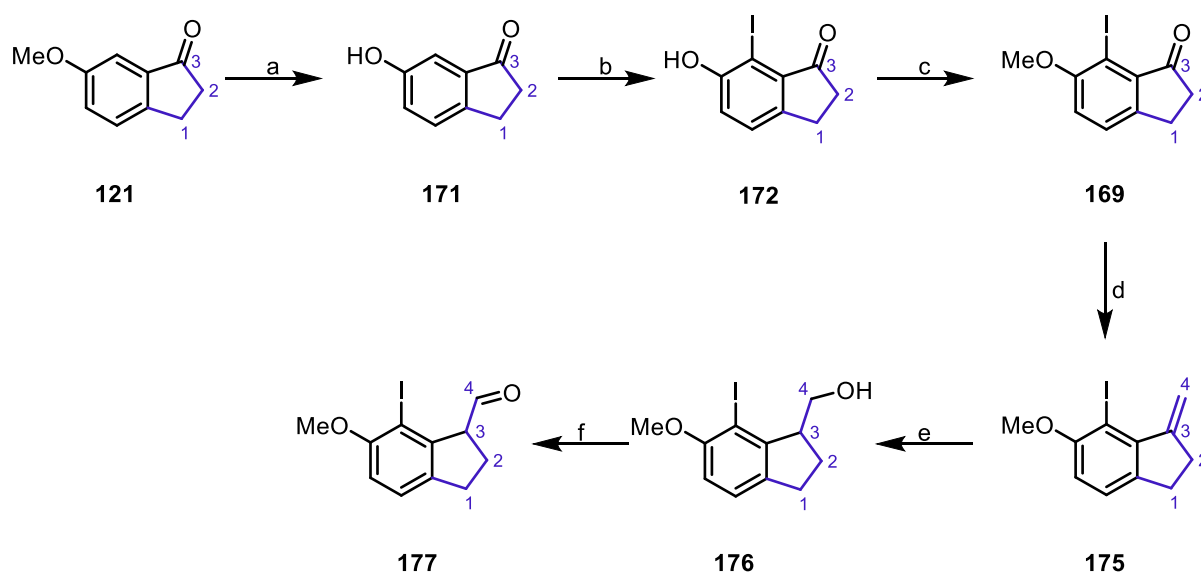
Tabelle 25: Untersuchung der Auswirkung von unterschiedlichen Lösungsmittelverhältnissen.

Eintrag	Lösungsmittelverhältnis		Ausbeute	Ausbeute	Ausbeute
	MeOH	CHCl ₃	172	173	174
1	100	0	48 %	10 %	42 %
2	90	10	40 %	6 %	37 %
3	80	20	35 %	6 %	33 %
4	70	30	29 %	5 %	29 %
5	60	40	22 %	4 %	21 %
6	50	50	14 %	Spuren	10 %
7	40	60	5 %	Spuren	Spuren
8	30	70	Spuren	Spuren	Spuren
9	20	80	Spuren	Spuren	Spuren
10	10	90	Spuren	Spuren	Spuren
11	0	100	Spuren	Spuren	Spuren

Diese Versuchsreihe wurde um zwei schon diskutierte Einträge aufgrund besserer Vollständigkeit ergänzt (Eintrag 1 und 11). Generell zeigt diese Reihe, dass mit zunehmendem Anteil an CHCl₃ der Umsatz stärker eingeschränkt wird und eine verminderte Nebenproduktbildung nicht eintritt. Somit konnte dieser Reaktionsschritt leider nicht weiter verbessert werden und muss so übernommen werden. Außerdem scheiterten Reaktionen mit einer Ansatzgröße von >2 mmol. Diese zeigten auch nach 24 h keinen vollständigen Umsatz und zudem noch erhöhte Nebenproduktanteile. Die Reinigung des Rohprodukts kann nur über wiederholte Säulenchromatographie bedingt zufriedenstellend erfolgen.

Ergebnisse

Nachdem die Iodierung weitestgehend optimiert wurde, konnte die Synthese des iodierten Aldehyds **177** abgeschlossen werden. Die ersten beiden Syntheseschritte dieser Synthesesequenz wurden schon ausführlich erklärt. Im Anschluss folgt eine Methylierung des Phenols und bringt das nun auf Umwegen erhaltene Iodindanon **169** in quantitativen Ausbeuten. Danach werden dieselben Bedingungen wie bei der Synthese des bromierten Aldehyds **124** verwendet. Dabei werden ähnlich gute Ausbeuten beobachtet. Mit der erfolgreichen Synthese der iodierten Bausteine **168** und **177** schließt der erste Teil der überarbeiteten Synthese der Olefinierungsroute ab.

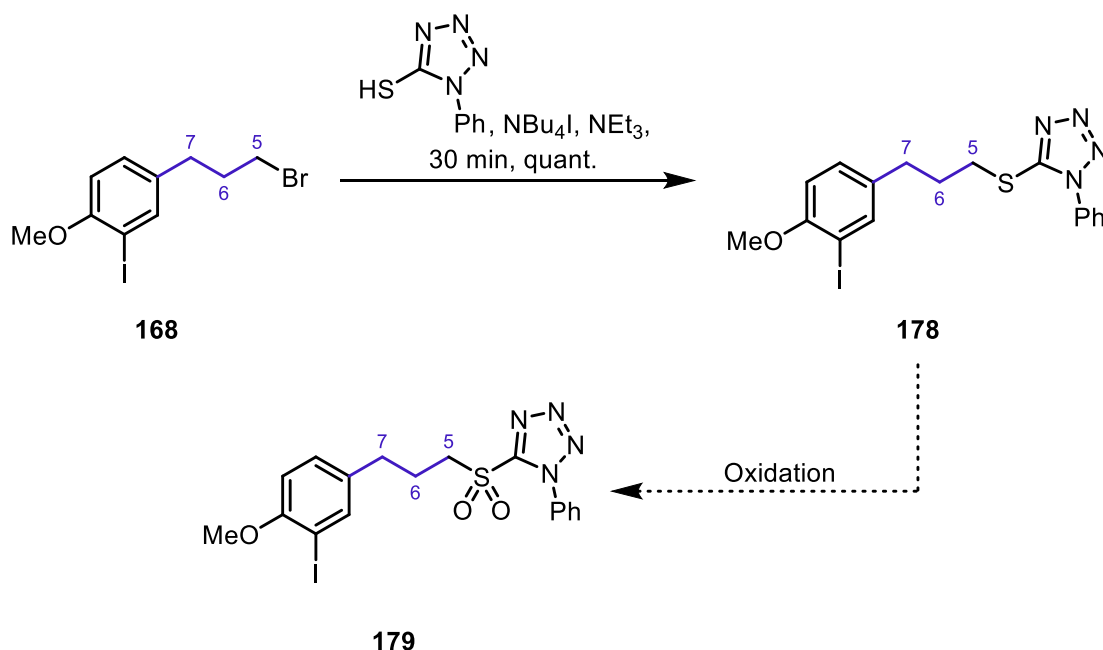


- a. AlCl_3 , Toluol, Reflux, 2 h, quant.
- b. NIS, Ag_2SO_4 , RT, 2 h, 48 %
- c. $(\text{Me})_2\text{SO}_4$, K_2CO_3 , DMF, 80 °C, 24 h, quant.
- d. KO^tBu , MePPh_3Br , THF, RT, <1 min, quant.
- e. 1.) BH_3SMe_2 , THF, 3 h, RT, 3 h; 2.) 2 M NaOH, H_2O_2 , THF, 0 °C, 3 h, 87 %
- f. TEMPO, BAIB, DCM, RT, 2 h, 89 %

Schema 77: Synthese des Iodlaldehyds **177**.

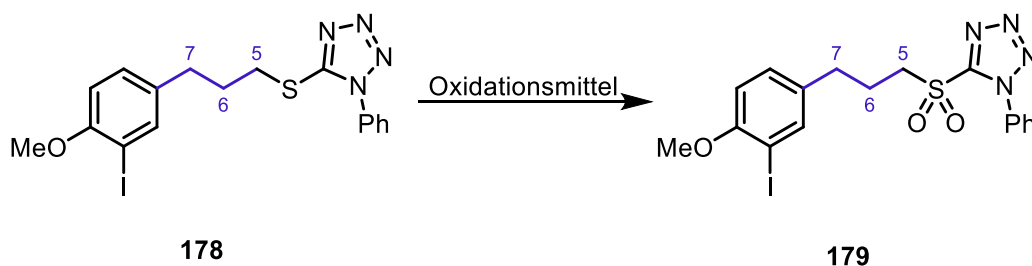
4.2.3 JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung

Der zweite Teil der überarbeiteten Olefinierungsroute soll eine JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung beinhalten, die für ihre (*E*)-Selektivität bei der Doppelbindungsbildung bekannt ist. Die zuvor erfolgreich getestete WITTIG-Reaktion erbrachte stets ein (*E/Z*)-Gemisch, wohingegen die HWE-Olefinierung fehlschlug. Das soll mit dieser Olefinierung besser unter Kontrolle gebracht werden. Zunächst soll das JK-Sulfon **179** in einer zweistufigen Sequenz aus Iodaren **168** hergestellt werden (Schema 78).



Schema 78: Synthese des Sulfons **179**.

Die Synthese des JK-Sulfids **178** erfolgte über eine S_N2-Reaktion des Bromids in quantitativer Ausbeute. Als Nächstes soll das JK-Sulfid **178** zum JK-Sulfon **179** oxidiert werden.



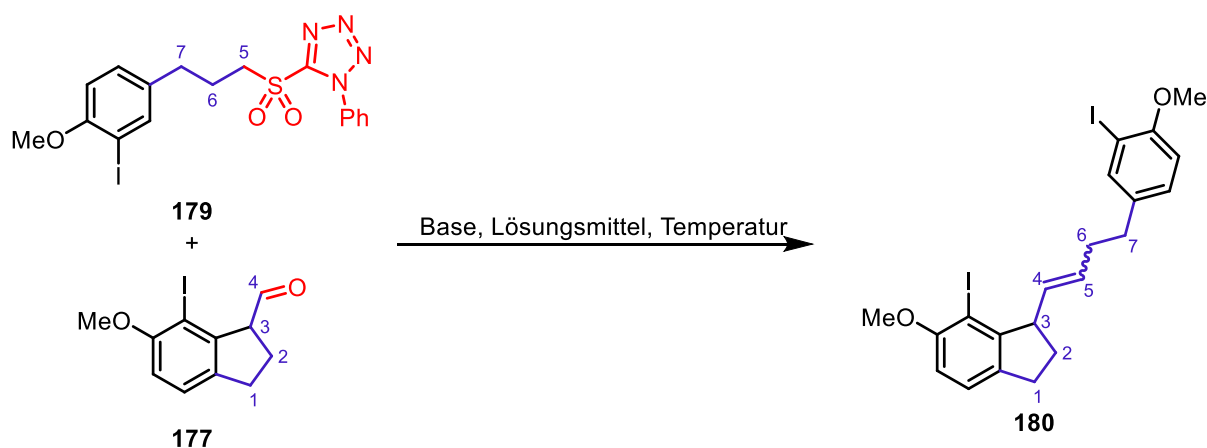
Schema 79: Optimierung der Oxidation des Thioethers **178**.

Tabelle 26: Optimierung der Oxidation zu JK-Sulfon **179**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 179
1	Oxon®, H ₂ O/MeOH, 0 °C → RT, 24 h	32 %
2^a	<i>m</i> CPBA, DCM, 0 °C → RT, 3 h	76 %
3	H ₂ O ₂ , (NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O, EtOH, RT, 12 h	96 %

a) Produkt wurde als *m*-Chlorbenzoesäureaddukt erhalten

Zunächst wurde eine Oxidation mit Oxon® durchgeführt, die das JK-Sulfon **179** in einer Ausbeute von 32 % lieferte. Die Oxidation mit *m*CPBA verlief sehr schnell, allerdings konnte nur ein Addukt zwischen JK-Sulfon **179** und *m*-Chlorbenzoesäure erhalten werden. Die letzte getestete Oxidation wurde mit (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O und H₂O₂ durchgeführt. Hier konnte das JK-Sulfon **179** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden. Mit dem zuvor synthetisierten Iodaldehyd **177** und dem JK-Sulfon **179** wurden im Anschluss mehrere JULIA-KOCIENSKI-Testreaktionen durchgeführt.

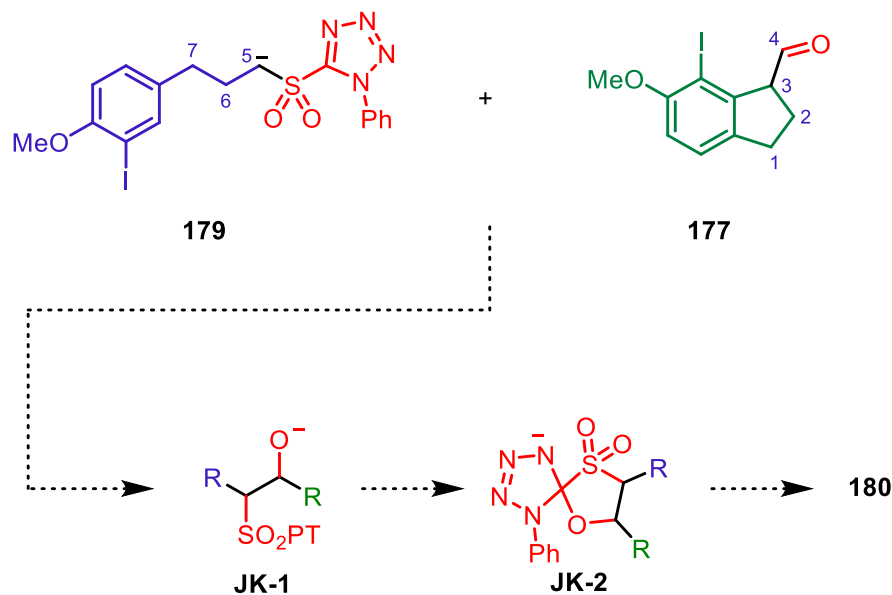
**Schema 80:** Optimierung der JK-Olefinierung zu Olefin **180**.**Tabelle 27:** Reaktionsbedingungen der JULIA-KOCIENSKI-Testreaktionen.

Eintrag	Eduktäquivalente		Temperatur	Base	Lösungsmittel	Ausbeute 180	
	177	179				<i>E</i>	<i>Z</i>
1	1.0	1.2	Reflux	KO ^t Bu	THF	/	/
2	1.0	1.2	Reflux	KO ^t Bu	Dioxan	/	/
3	1.0	1.2	Reflux	NaHMDS	THF	/	/
4	2.0	1.0	Reflux	NaHMDS	Dioxan	/	/
5	1.0	1.2	Reflux	KHMDS	THF	/	/
6	2.0	1.0	Reflux	KHMDS	Dioxan	/	/
7	1.0	1.2	100 °C	KHMDS	DMF	/	/
8^a	1.0	1.2	Reflux	KHMDS	Dioxan	/	/

a) BARBIER-Bedingungen

Ergebnisse

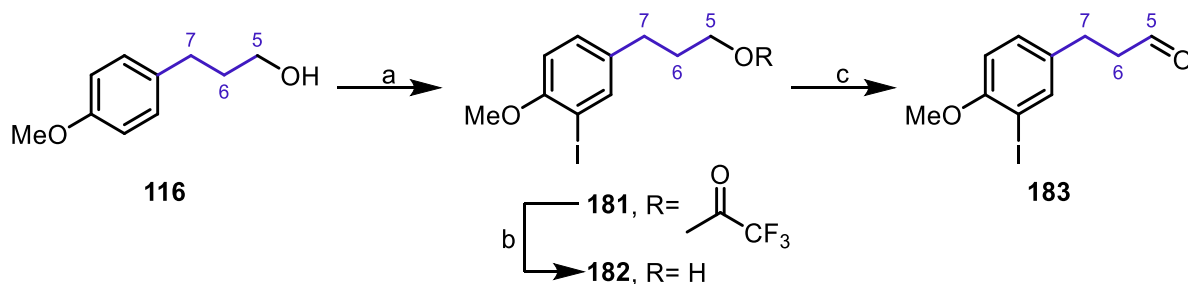
Die Reaktion lässt sich auf zwei verschiedene Arten durchführen: Entweder liegen zunächst die Base und das Sulfon in einem Kolben vor, damit die Deprotonierung getrennt vom Aldehyd durchgeführt wird (Eintrag 1-7) oder Aldehyd, Base und Sulfon liegen von Anfang an gemeinsam im Kolben vor (Eintrag 8). Letzteres wird als BARBIER-Bedingung bezeichnet. Ein Überschuss an JK-Sulfon **179** in Kombination mit denselben Äquivalenten an starker Base (Eintrag 1-3, 5 und 7) führten zunächst bei Zugabe zu einer Gelbfärbung der Reaktionslösung, was für eine aktive Deprotonierung spricht. Nachdem nach einiger Zeit der Iodaldehyd **177** zugegeben wurde, entfärbte sich die Lösung, allerdings blieb eine Produktbildung aus. Stattdessen wurde Iodaldehyd **177** rasch zersetzt. Ein Überschuss an Iodaldehyd **177** (Eintrag 4 und 6) förderte auch nicht die Produktbildung und Iodaldehyd **177** wurde erneut zersetzt. Eine Reaktion unter BARBIER-Bedingungen zeigte dasselbe Verhalten wie die vorherigen Testreaktionen. Überraschend ist, dass bei versuchten JULIA-KOCIENSKI-Reaktionen und auch HWE-Reaktionen keine Olefinbildung beobachtet werden kann, obwohl die WITTIG-Reaktion durchführbar war. Während die HWE-Reaktion noch mit einer unzureichenden Deprotonierung aufgrund mangelnder elektronenziehender Reste am Phosphonat **165** zu begründen ist, sollte dieses Argument nicht bei JK-Sulfon **179** verwendbar sein. Stattdessen könnten die räumlichen Anforderungen der gebildeten Intermediate während der JULIA-KOCIENSKI-Reaktion dem Reaktionsverlauf der gegenwärtigen Reaktionen schaden.



Schema 81: Vereinfachter Mechanismus der JULIA-KOCIENSKI-Reaktion zu Olefin **180**.⁶⁸

Die Reaktion startet mit der Deprotonierung des JK-Sulfons **179**, das anschließend Iodaldehyd **177** unter Bildung von Intermediat **JK-1** nucleophil angreift. Eine SMILES-Umlagerung bildet Intermediat **JK-2**,⁶⁸ das unter Umständen über einen zu großen räumlichen Anspruch verfügt und somit der Phenylsubstituent am Tetrazolteil mit dem Aldehydrest um Platz konkurriert. Der Rest des Iodaldehyds **177** besitzt ein Indangerüst, das zusätzlich am Aromaten mit einem

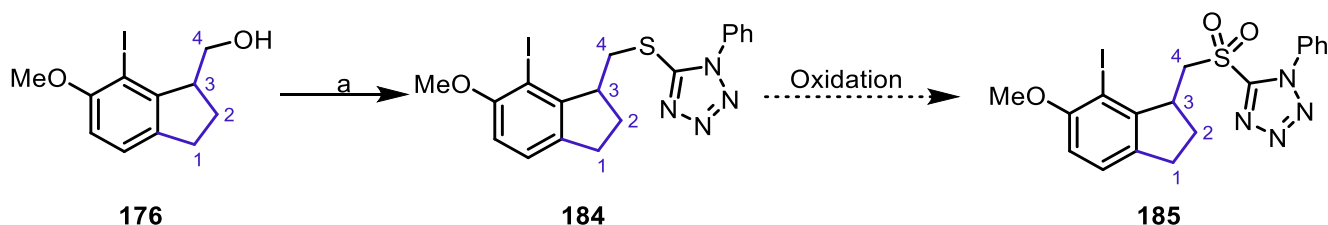
großen Iod versehen ist. Vermutlich ist das der Grund für die mangelnde Reaktionsbereitschaft des JK-Sulfons **179** mit Iodaldehyd **177**. Außerdem könnte die zu große negative Ladung des Iods in der Region des Aldehyds den nucleophilen Angriff des Anions hemmen, indem es abgestoßen wird. Daher wurde die Entscheidung getroffen, das Substitutionsmuster zu vertauschen. Der Sulfonrest soll nun am Indanbaustein angebracht werden, während der Aldehyd an der Propylkette installiert wird (Schema 82 und 83).



- a) NIS, TFA, RT, 1 h
 b) 2M NaOH, RT, 12 h, 81 % über zwei Stufen
 c) TEMPO, BAIB, DCM, RT, 3 h, 95 %

Schema 82: Synthese des iodierten Aldehyds **183**.

Die Synthese von Aldehyd **183** erfolgt ausgehend von Alkohol **116**, indem mit NIS in TFA iodiert wird. Dabei entstand Trifluoracetat **181**, das durch Hydrolyse mit 2 M NaOH zu iodiertem Alkohol **182** umgesetzt wurde. Eine anschließende TEMPO-Oxidation führt zu Aldehyd **183** in sehr guten Ausbeuten.

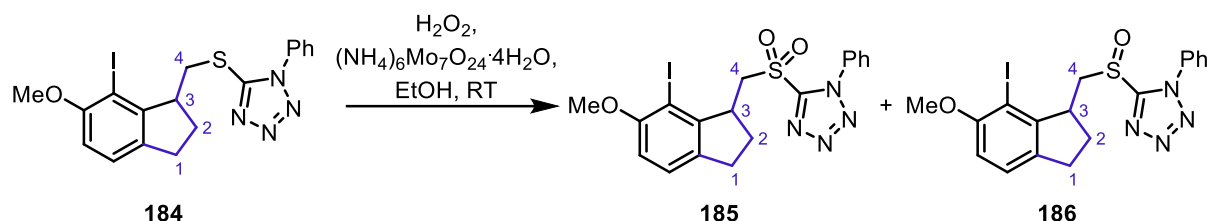


- a) 5-Mercapto-1-phenyl-1H-tetrazol, DIAD, PPh₃, THF, 0 °C → RT, 5 h, quant.

Schema 83: Synthese des Sulfons **185**.

Die in Schema 83 dargestellte Synthesesequenz startet mit dem schon zuvor synthetisiertem Alkohol **176**, indem dieser in einer MITSUNOBU-Reaktion in quantitativer Ausbeute zu Thioether **184** umgesetzt wird. Hierbei wurde diese Reaktion mit der Anpassung der Äquivalente optimiert, indem ein größerer Überschuss an Thiol (3 eq.) notwendig ist. Mit JK-Sulfid **184** in der Hand können Oxidationen getestet werden. Da die Oxidation des JK-Sulfids **178** mit Oxon[®] und *m*CPBA keine zufriedenstellenden Ergebnisse lieferten, wurde direkt die Oxidation mit H₂O₂ und (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O durchgeführt (Schema 84, Tabelle 28).

Ergebnisse



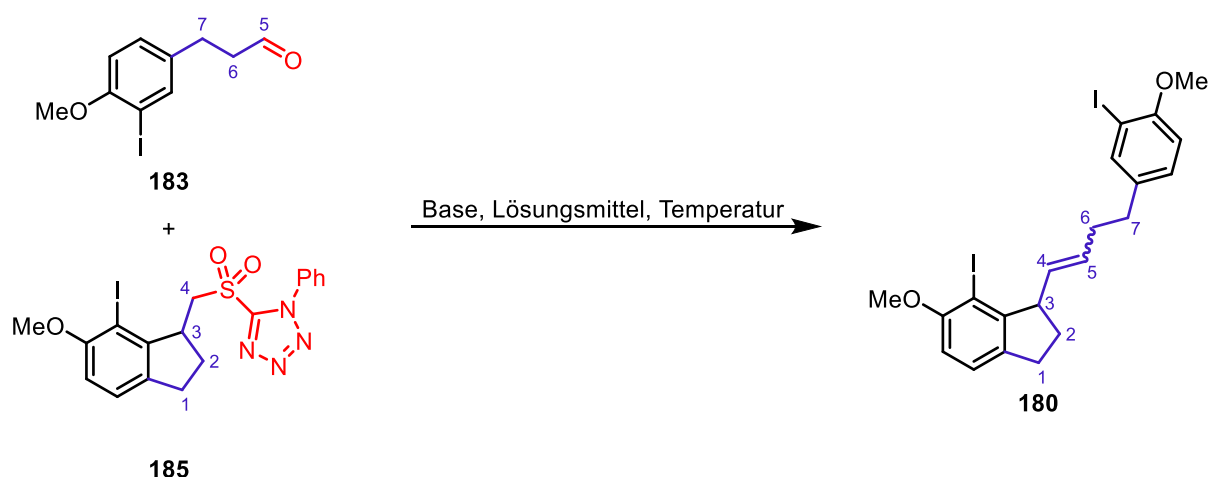
Schema 84: Optimierung der Oxidation von Thioether **184**.

Tabelle 28: Reaktionskontrolle über RP-HPLC-MS.

Reaktionszeit bis zur Messung	Anteil			Anmerkung
	184	185	186	
18 h	42.3 %	29.5 %	28.2 %	/
24 h	35.4 %	30.8 %	33.8 %	Nach der Messung Zugabe von weiteren 20 eq. des Oxidationsmittels
40 h	29.7 %	32.2 %	38.1 %	/
20 d	15.4 %	43.3 %	41.3 %	/

Die Oxidation unter diesen Bedingungen erwies sich aufgrund von maximaler Reaktionsträgheit als äußerst schwierig. Auch nach der Zugabe von weiteren 20 Äquivalenten Oxidationsmittel konnte die Oxidation nur langsam fortschreiten. Nach 20 d wurde die Reaktion abgebrochen und eine finale HPLC-Analyse ergab, dass noch 15.4 % Indan-JK-Sulfid **184** übrig ist, allerdings ein großer Teil Sulfoxid **186** nicht weiter zu Indan-JK-Sulfon **185** reagiert hat. Weitere Versuche, wie z.B. einen massiven Überschuss an Oxidationsmittel (2 eq. $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und 200 eq H_2O_2) erbrachten ähnliche Verhältnisse. Auch die sukzessive Zugabe von Oxidationsmittel konnte keine zufriedenstellenden Ergebnisse liefern. Zusätzlich gestaltete sich die Extraktion des Produkts aus der gequenchten Reaktionslösung als schwierig, obwohl polare Lösungsmittel (Gemisch Isopropanol/ CHCl_3) verwendet wurden. Dementsprechend konnte nur eine sehr schlechte Ausbeute von 9 % Indan-JK-Sulfon **185** erhalten werden. Mit dieser geringen Menge an Produkt **185** und Aldehyd **183** wurden mehrere Testreaktionen zur Synthese von Olefin **180** durchgeführt (Schema 85, Tabelle 29).

Ergebnisse



Schema 85: Optimierung der JK-Olefinierung zu Olefin **180** mit vertauschtem Substitutionsmuster.

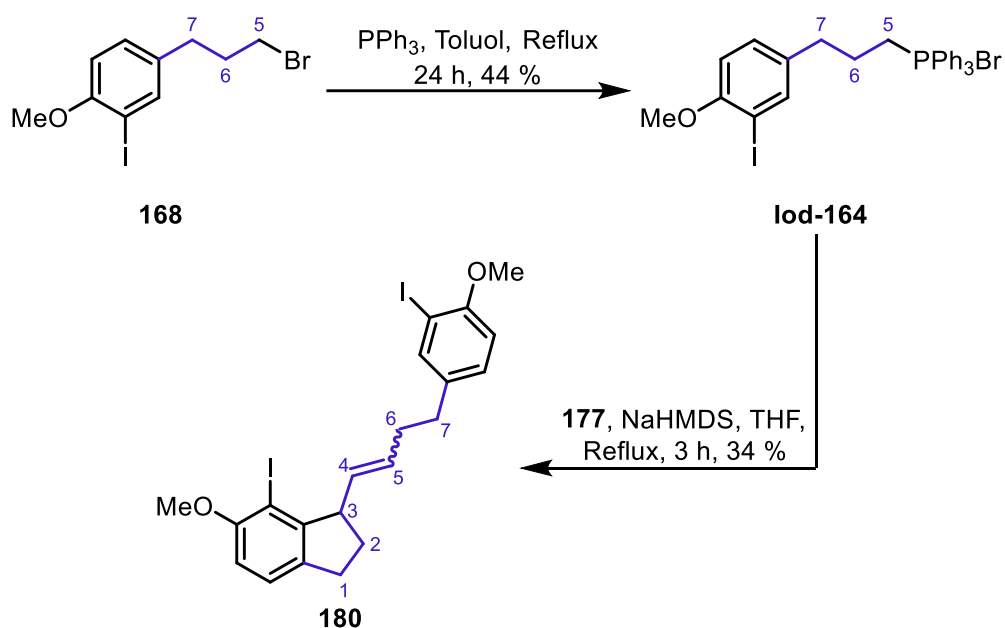
Tabelle 29: Reaktionsbedingungen der JULIA-KOCIENSKI-Testreaktionen mit vertauschtem Substitutionsmuster.

Eintrag	Eduktäquivalente		Temperatur	Base	Lösungsmittel	Ausbeute 180	
	183	185				<i>E</i>	<i>Z</i>
1	1.0	1.2	Reflux	KO ^t Bu	THF	/	/
2	1.0	1.2	Reflux	KO ^t Bu	Dioxan	/	/
3	1.0	1.2	Reflux	NaHMDS	THF	/	/
4	1.0	1.2	Reflux	KHMDS	THF	/	/
5	1.0	1.2	100 °C	KHMDS	DMF	/	/

Es wurden ähnliche Bedingungen wie in Tabelle 27 zur Bildung des Olefins **180** getestet. In keiner getesteten Reaktion konnte Produkt **180** detektiert werden. Zudem konnte keine Verfärbung bei der Basenzugabe beobachtet werden, was ein Indiz für eine ausbleibende Deprotonierung ist. Ein weiterer Punkt dafür ist die vollständige Rückgewinnung aller eingesetzten Edukte. Scheinbar ist die Deprotonierung hier schon durch den Indanrest stark gehemmt und nicht durchführbar. Somit stellt sich die Sterik hier als maximales Problem der Olefinierung dar. Bevor diese Route verworfen wurde, soll eine Testcyclisierung mit dem (*E/Z*)-Gemisch von **180** erfolgen, damit abgeschätzt werden kann, ob die Cyclisierung mit solch einem Substrat überhaupt möglich ist oder hier auch Probleme aufgrund der Ringspannung entstehen. Zur Synthese wird ein entsprechendes Wittigsalz verwendet.

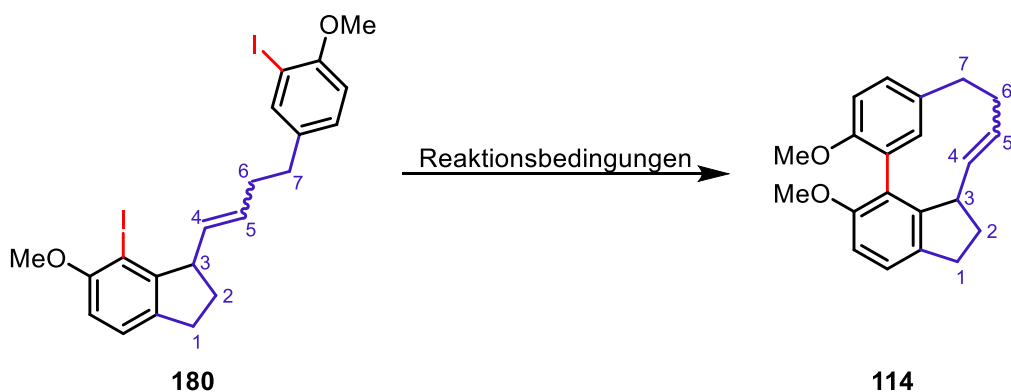
4.2.4 Cyclisierungsversuche mit Diiodaren 180

Zunächst wurde aus Iodaren **168** das iodierte Wittigsalz **lod-164** hergestellt. Dabei konnte eine geringfügig bessere Ausbeute erzielt werden. Die Fällung des Wittigsalzes lief auch nur erschwert ab und um die Ausbeute letztendlich auf den beobachteten Stand zu bringen, musste das Filtrat für eine Woche bei -15 °C gelagert werden. Erst danach konnte die Ausbeute von 44 % erzielt werden. Eine anschließende WITTIG-Reaktion unter den zuvor optimierten Bedingungen lieferte Diiodaren **180** in 34 % Ausbeute.



Schema 86: Synthese von **lod-164** und dessen Verwendung in der Synthese von **180**.

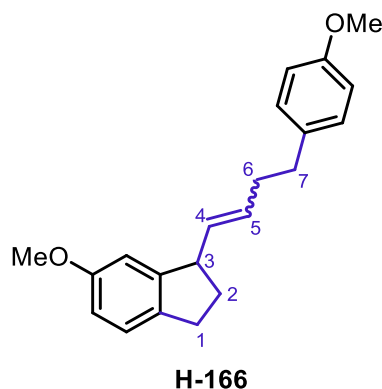
Mit dem (*E/Z*)-Gemisch von Diiodaren **180** wurden Cyclisierungsversuche durchgeführt. Dabei wurden zwei unterschiedliche Methoden testweise ausgewählt.



Schema 87: Cyclisierung des Olefins **180**.

Tabelle 30: Cyclisierungsversuche zu Olefin **114**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 114
1	Pd(OAc) ₂ , In, LiCl, DMF, 100 °C	/
2	PdCl ₂ (dppf), (BPin) ₂ , KOAc, DMSO, 100 °C	/

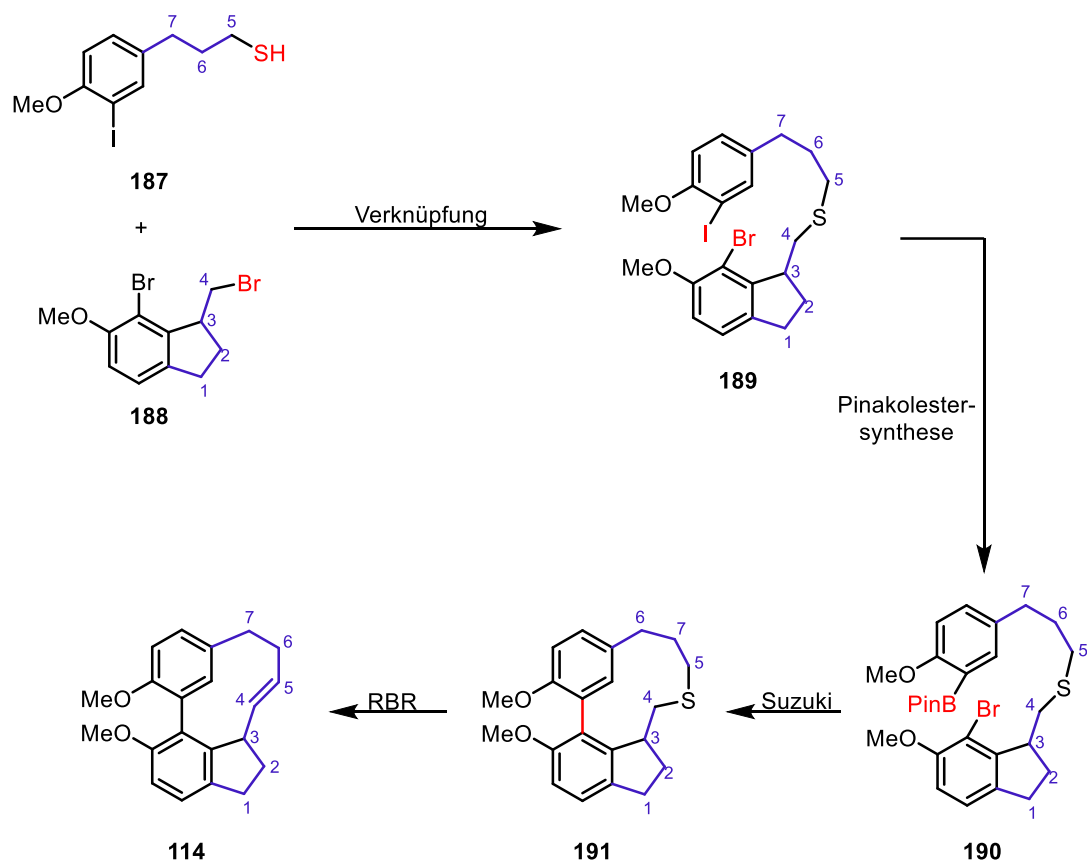
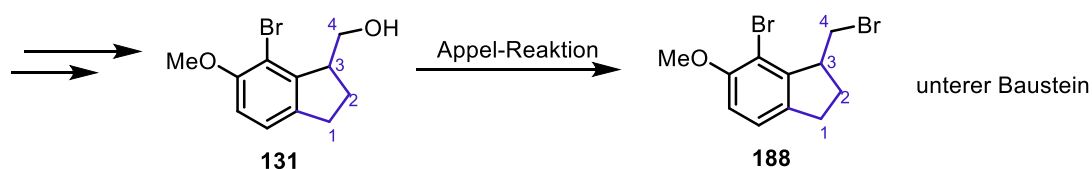
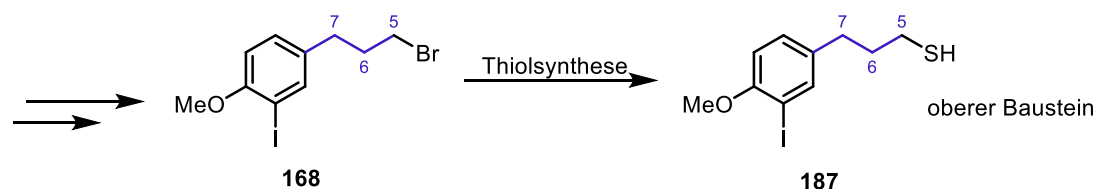
**Abbildung 37:** H-Produkt **H-166**.

Zwei Cyclisierungsversuche mit unterschiedlichen Bedingungen wurden getestet und haben nicht zum Ziel geführt. Die Indium-vermittelte Cyclisierung (Eintrag 1) führte zur Bildung des doppelt-H-substituierten Produkts **H-166** (Abbildung 37). Kein Dimethylether **114** konnte hier detektiert werden. Der Versuch, beide iodierten Aromaten in Olefin **180** *in situ* zu einem Pinakolester umzusetzen, die anschließend eine Homokupplung durchführen (Eintrag 2), zeigte keinen Umsatz und Diiodaren **180** wurde erneut doppelt H-substituiert. Diese beiden Tests reichten aus, um eine weitere Überarbeitung der gesamten Synthesestrategie in Betracht zu ziehen. Es konnten weder (*E*)-Doppelbindungen durch die Olefinierungsreaktionen selektiv hergestellt werden, noch konnten Spuren des Dimethylethers **114** in den beiden Cyclisierungsversuchen detektiert werden. Außerdem stellt sich die Aldehydfunktion am Indanrest als große Schwierigkeit heraus. Offenbar stellt sich die Ringspannung auch bei der aromatischen Homokupplung als unüberwindbare Hürde dar und muss nun in einer neuen Syntheseroute umgangen werden.

4.3 RAMBERG-BÄCKLUND-Route

4.3.1 Neuer Syntheseplan

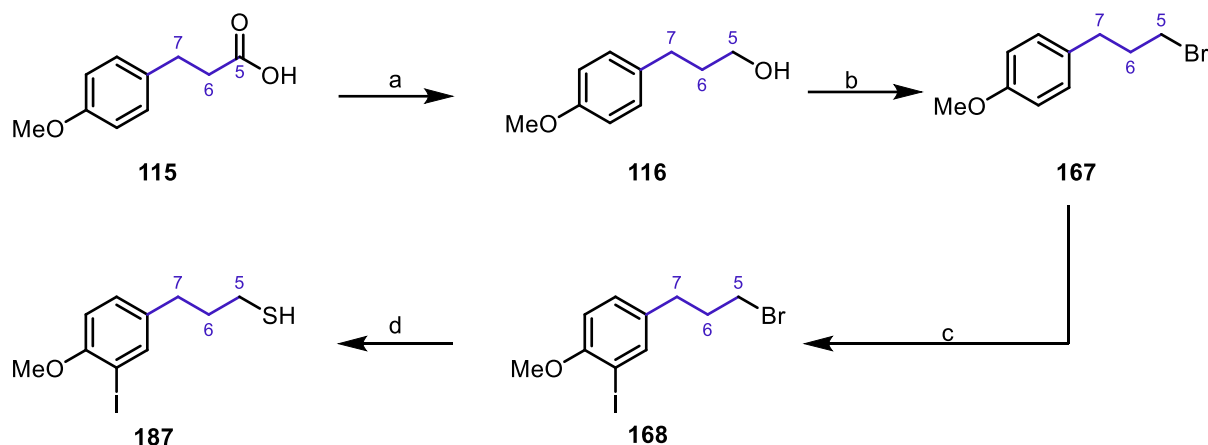
Die zuvor getesteten Routen haben die Probleme der jeweiligen Bausteine und der Cyclisierung offenbart. Die neue Route soll instabile Aldehyde wie **126** und **177** vermeiden und die hohe Ringspannung des 10-Rings umgehen.



Schema 88: Neuer Syntheseplan mit eingeplanter RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion.

Die Schlüsselreaktion für diese Route ist die sogenannte RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion (siehe Kapitel 2.3.4), bei der eine Halogenierung in α -Stellung eines Sulfons mit anschließender Thiiranbildung und SO_2 -Eliminierung zur Doppelbindung erfolgt. Schema 88 bildet den Synthesepfad für die einzelnen zielführenden Schritte ab. Ausgehend von bekanntem Bromid **168** soll Thiol **187** (oberer Baustein) synthetisiert werden. Ebenfalls bekannter Alkohol **131** wird in Bromid **188** (unterer Baustein) überführt und schließt damit die Synthese der neuen Bausteine ab. Die Entscheidung über die Verwendung des bromierten Indanbausteins steht im Einklang mit dem Mehraufwand bei der Synthese der iodierten Variante. Außerdem ist es in diesem Fall wichtig, eine unterschiedliche Halogensubstitution an den jeweiligen Bausteinen zu verwenden, weil nach der Verknüpfung via $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zu Thioether **189** eine Differenzierung zwischen Iod und Brom ausgenutzt wird, um selektiv am oberen Teil des Moleküls einen Boronsäurepinakolester einzuführen. Dass der Iodsubstituent am oberen Baustein eingeplant ist, liegt an der trivialen Synthese der iodierten Variante des oberen Bausteins. Aus den Anfängen der Arbeit ist bekannt, dass ein Boronsäurepinakolester am oberen Teil (bzw. oberen Baustein in Kapitel 4.1.1) eine geringe Reaktivität in der SUZUKI-Kupplung und eine verminderte Stabilität bei der Reinigung gezeigt hat. Falls Boronsäurepinakolester **190** dieselben Probleme bereiten soll, muss die Überführung zu einer Boronsäure etabliert oder eine alternative Kreuzkupplung getestet werden. Nach einer intramolekularen SUZUKI-Kupplung entsteht racemischer Thioethercyclus **191**, der zunächst zum Sulfon oxidiert wird und dann in einer RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion unter Ringkontraktion zu einer Doppelbindung umgewandelt wird. Der Vorteil dieser Route ist eine vermutlich einfachere Cyclisierungsreaktion zum weniger gespannten 11-Ring. Erst dann erfolgt eine thermodynamisch begünstigte Eliminierung von SO_2 , was eine Ringkontraktion erleichtert.

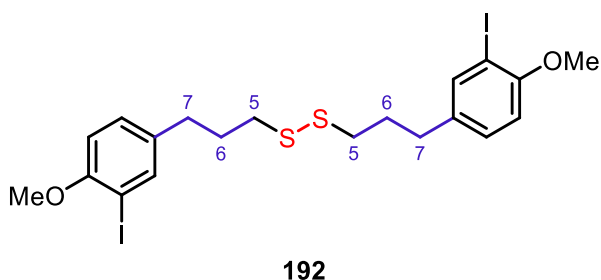
4.3.2 Synthese des oberen Bausteins



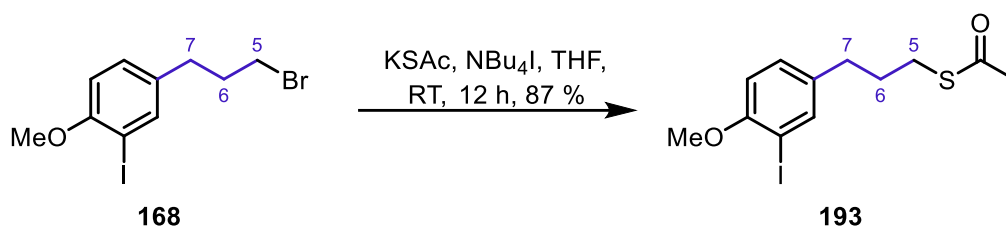
- LiAlH_4 , THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h, quant.
- PPh_3 , NBS, DCM, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, quant.
- NIS, TFA, RT, 1 h, 95 %
- 1) Thioharnstoff, EtOH, RT, 3 h; 2) 2 M NaOH, Reflux, 16 h, 95 %

Schema 89: Synthese des Thiols **187**.

Nach den schon bekannten Schritten zu Bromid **168** erfolgte die Synthese zum Thiol **187** über zwei Stufen. Zunächst substituiert Thioharnstoff das Bromid am Substrat und eine Hydrolyse unter basischen Bedingungen liefert das freie Thiol **187** in sehr guten Ausbeuten. Allerdings ist Thiol **187** an der Luft leicht oxidierbar, sodass schon während der Synthese als auch bei der Lagerung die Bildung von Disulfid **192** zu beobachten ist (Abbildung 38).

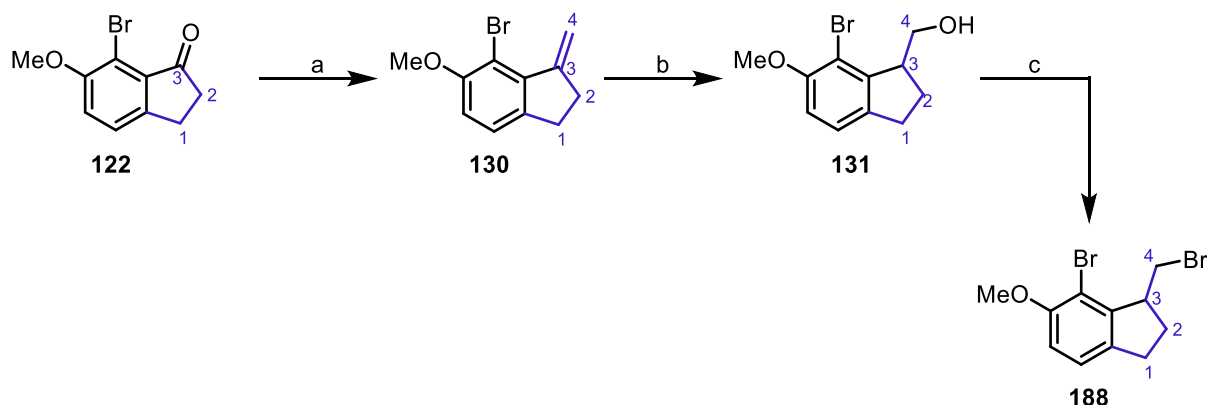
Abbildung 38: Disulfid **192**.

Disulfid **192** lässt sich leicht durch eine Säulenchromatographie mit sehr apolarem Laufmittel (PE/Et₂O, 50:1) abtrennen und könnte wieder reduktiv zurückgewonnen werden. Das gereinigte Thiol **187** muss anschließend unter Schutzgasatmosphäre im Gefrierschrank ($-18\text{ }^\circ\text{C}$) gelagert werden, um eine Disulfidbildung vorzubeugen. Alternativ dient Thioacetat **193** als lagerbeständige Variante des oberen Bausteins. Dieser kann auch leicht aus Bromid **168** über eine S_N2-Reaktion mit Kaliumthioacetat erhalten werden (Schema 90).



Schema 90: Synthese des lagerbeständigen Thioacetats **193**.

4.3.3 Synthese des Indanbausteins



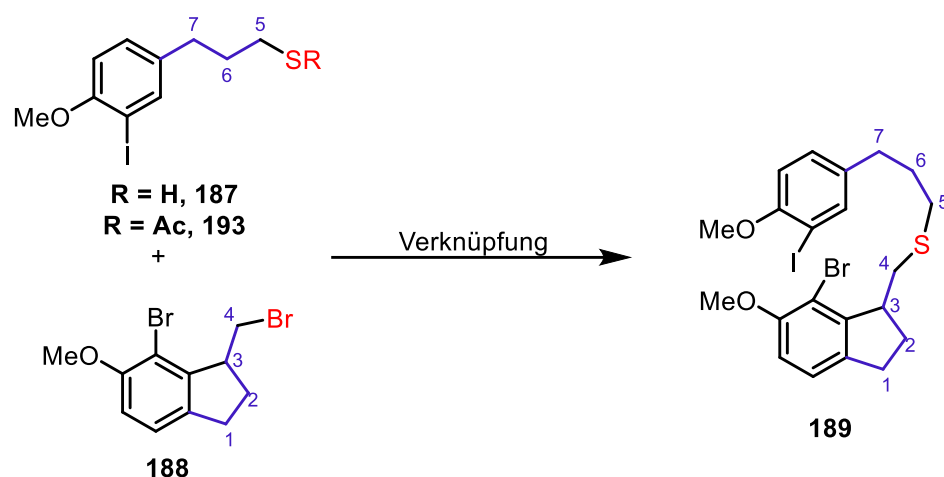
- MePPh₃Br, KO^tBu, THF, RT, <1 min, quant.
1. BH₃SMe₂, THF, RT, 3 h; 2. 2 M NaOH, H₂O₂, THF, 0 °C → RT, 3 h, 95 %
- NBS, PPh₃, DCM, 0 °C → RT, 16 h, 80 %

Schema 91: Synthese des Dibromids **188**.

Die Synthese des Dibromids **188** erfolgte über zuvor bekannte Stufen. Eine ähnliche APPEL-Reaktion wurde bei der Synthese von Bromid **167** verwendet. Anzumerken ist, dass diese APPEL-Reaktion langsamer verläuft als an der Propylkette. Außerdem ist die Trennung bei der Säulenchromatographie durch den ähnlichen R_F-Wert von überschüssigem PPh₃ kompliziert. Daher wird als Aufarbeitung eine H₂O₂-Lösung zur Oxidation des restlichen Triphenylphosphins zugegeben. Das entstehende Triphenylphosphinoxid kann leicht über Säulenchromatographie vom Produkt abgetrennt werden. Diese Aufarbeitung hat keine Auswirkung auf die Ausbeute.

4.3.4 Verknüpfung der Bausteine

Nach der erfolgreichen Synthese der Bausteine soll eine Verknüpfung via S_N2 -Reaktion erfolgen (Schema 92). Dafür wurden einige Reaktionsbedingungen getestet.



Schema 92: Verknüpfung des Thiols **187** oder Thioacetats **193** mit Dibromid **188**.

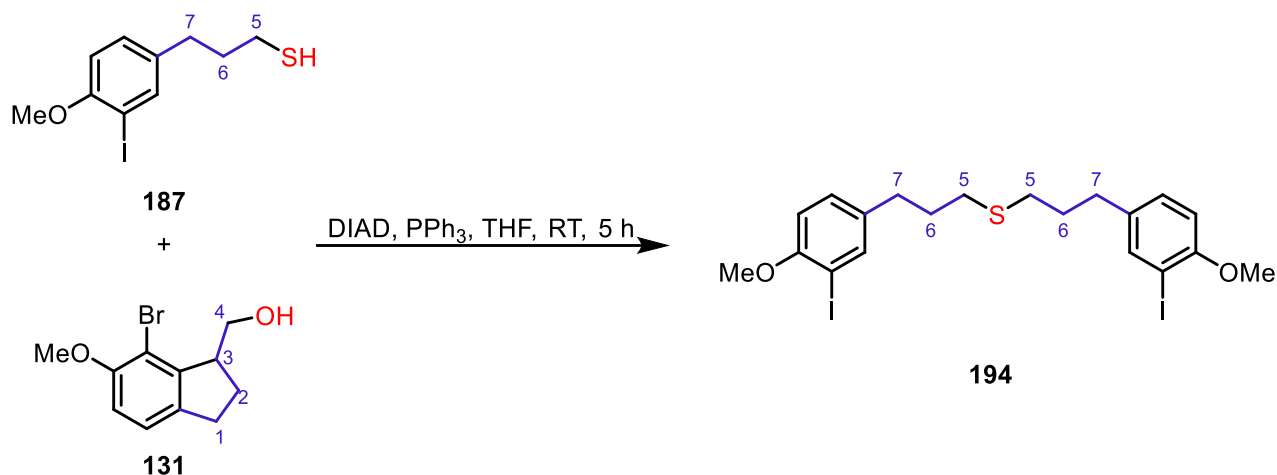
Tabelle 31: Optimierung der Thioethersynthese.

Eintrag	Anteil 187/193	Anteil 188	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 189
1	187 (2.0 eq.)	1.0 eq.	NEt_3 (3.0 eq.), THF, RT, 24 h	/
2	187 (2.0 eq.)	1.0 eq.	NEt_3 (3.0 eq.), THF, Reflux, 24 h	/
3	187 (2.0 eq.)	1.0 eq.	NaH (3.0 eq.), NBu_4I , THF, Reflux, 24 h	33 %
4	187 (2.0 eq.)	1.0 eq.	NaH (2.0 eq.), NBu_4I , THF, Reflux, 24 h	79 %
5	193 (1.5 eq.)	1.0 eq.	K_2CO_3 (3.0 eq.), MeOH, RT, Reflux, 24 h	74 %

Triethylamin als Base hat sich als nicht effektiv zur Deprotonierung des Thiols **187** erwiesen (Eintrag 1 und 2). Zudem ist Thiol **187** selbst nicht nucleophil genug, um Bromid zu substituieren. Eine vor der Zugabe von Dibromid **188** durchgeführte Deprotonierung mit einem Überschuss an Natriumhydrid (Eintrag 3) lieferte Thioether **189** in schlechter Ausbeute. Grund dafür war eine durch den Basenüberschuss bedingte Eliminierung an Dibromid **188** zu Alken **130**. Außerdem konnte die Schutzgasatmosphäre die Bildung von Disulfid **192** nicht

Ergebnisse

unterdrücken. Dadurch entstand ein Trennproblem zwischen **192** und Thioether **189**, das durch eine aufwändige Laufmitteloptimierung nur mittelmäßig gelöst werden konnte. Deshalb muss die Säulenchromatographie wiederholt durchgeführt werden, was sich negativ auf die Ausbeute ausübt. Um der Eliminierung entgegenzuwirken, wird Natriumhydrid im selben Verhältnis zum Thiol **187** eingesetzt (Eintrag 4). Die Ausbeute stieg dadurch und Alken **130** bildete sich nur noch in kleinen Anteilen. Das Produkt konnte in ausreichenden Mengen gewonnen werden. Das lagerbeständige Thioacetat **193** dient auch als Edukt für die Bildung von Thioether **189**. Allerdings erfolgt der Umsatz unter anderen Bedingungen als zuvor, da die Thioacetatstruktur wieder zum freien Thiol umgewandelt werden muss (Eintrag 5). Beide Bedingungen (Eintrag 4 und 5) stellen eine erfolgreiche Methode zur Bildung von Thioether **189** dar. Zur Kürzung der Synthesestufen wurde eine MITSUNOBU-Reaktion mit Alkohol **131** und Thiol **187** getestet (Schema 88).

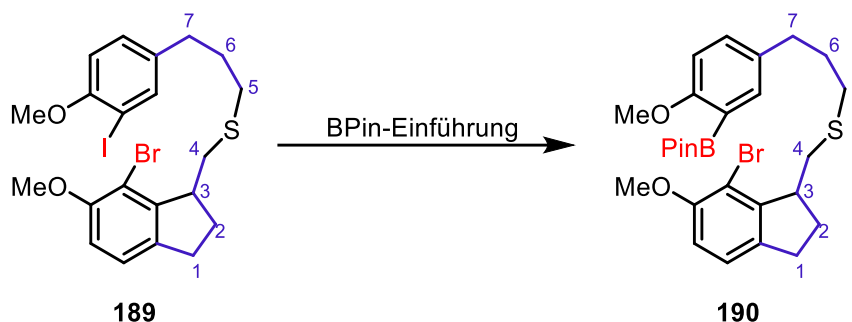


Schema 93: Versuch einer MITSUNOBU-Reaktion.

Damit erwies sich Alkohol **131** als unreaktiver als Thiol **187**, das infolgedessen eine Reaktion mit sich selbst zu Dimer **194** durchführt. Ob nun Dimer **194** oder Disulfid **192** als Reaktionsprodukt vorhanden ist, lässt sich leicht durch Massenspektrometrie beweisen (Vgl: Disulfid **192** M (ber.) = 613,93071; Dimer **194** M (ber.) = 581,95864).

4.3.5 Cyclisierung über Suzuki-Kupplung

Mit den beiden über eine Schwefelbrücke verknüpften Bausteinen liegt nun die intakte achtgliedrige Seitenkette vor. Um den 11-Ring zu synthetisieren, erfolgt eine selektive Einführung eines Boronsäurepinakolesters am Iodid (Schema 94).



Schema 94: Synthese des Boronsäurepinakolesters **190**.

Tabelle 32: Optimierung der Boronsäurepinakolestersynthese.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute 186
1^a	Pd(dppf)Cl ₂ , HBPIn, NEt ₃ , Dioxan, 0.1 M, Reflux, 4 d	14 %
2^b	Pd(dppf)Cl ₂ , HBPIn, NEt ₃ , Dioxan, 0.2 M, Reflux, 4 d	Umsatz: quant.

a) Aufarbeitung und Säulenchromatographie durchgeführt; Ausbeute über Masse bestimmt

b) Aufarbeitung mit 0.1 M-Salzsäurelösung, dann Extraktion und keine Säulenchromatographie. Umsatz über NMR bestimmt

Die chemoselektive Pinakolestersynthese stellte sich zunächst als schwierig heraus. Die Reaktion verlief zwar mit vollständigem Umsatz (Eintrag 1), jedoch bildete sich in der Reaktionslösung neben Pinakolester **190** noch H-substituiertes Produkt **195** und bei der Säulenchromatographie in geringen Anteilen Boronsäure **196**, die gemeinsam mit Pinakolester **190** eluierte (Abbildung 39).

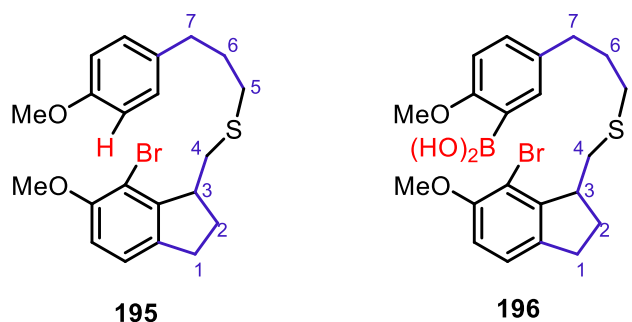


Abbildung 39: Observierte Nebenprodukte bei der Pinakolestersynthese.

Ergebnisse

Boronsäurepinakolester **190** konnte zunächst lediglich in 14 % Ausbeute isoliert werden. Beimischen von Triethylamin oder Imprägnieren des Kieselgels mit Borsäure verbesserten die Ausbeuten nicht. Ein weiterer Versuch unter denselben Bedingungen (Eintrag 1) wurde mit einer engmaschigen Reaktionskontrolle über ^1H -NMR-Spektroskopie verknüpft. Um eine Aussage über den Reaktionsfortschritt zu treffen, müssen alle relevanten Signale den jeweiligen Protonen in den Molekülen zugeordnet werden. In Abbildung 40 werden alle potenziell vorhandenen Substanzen mit Nummerierung der Positionen im Aromaten dargestellt (Boronsäure **196** wird hier ausgeschlossen, da es irrelevant für die Beurteilung ist).

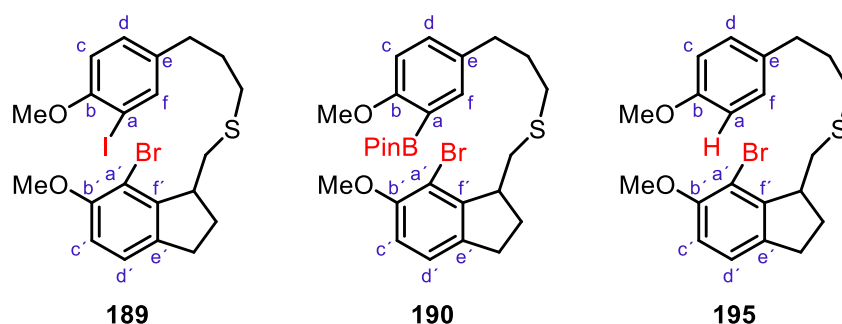


Abbildung 40: Relevante Substanzen mit Nummerierung der wichtigen Positionen.

Die folgenden Abbildungen zeigen den Aromatenbereich in den jeweiligen ^1H -NMR-Spektren. Abbildung 41 zeigt den Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums von Iodid **189** und Abbildung 42 bildet den Ausschnitt einer Reaktionskontrolle der Pinakolestersynthese nach 4 d Reaktionszeit ab.

Ergebnisse

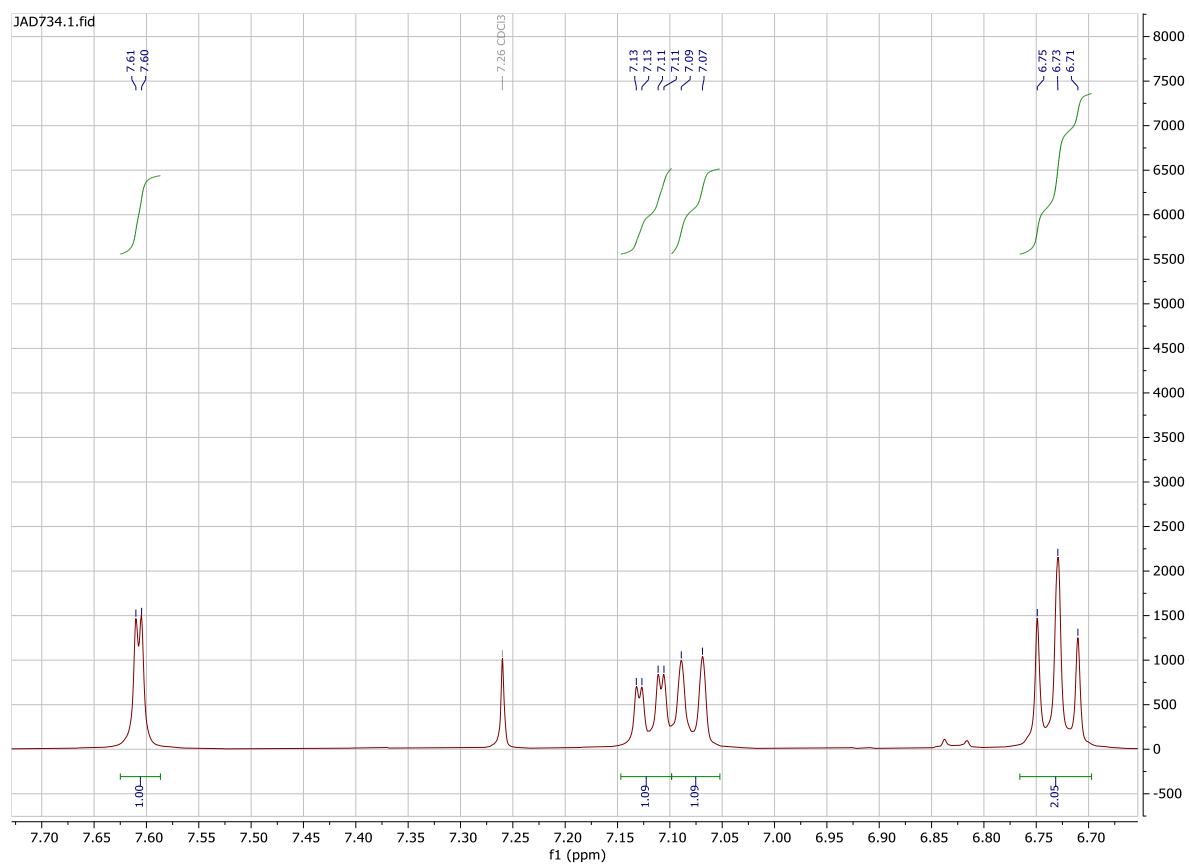


Abbildung 41: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums von Iodid **189**.

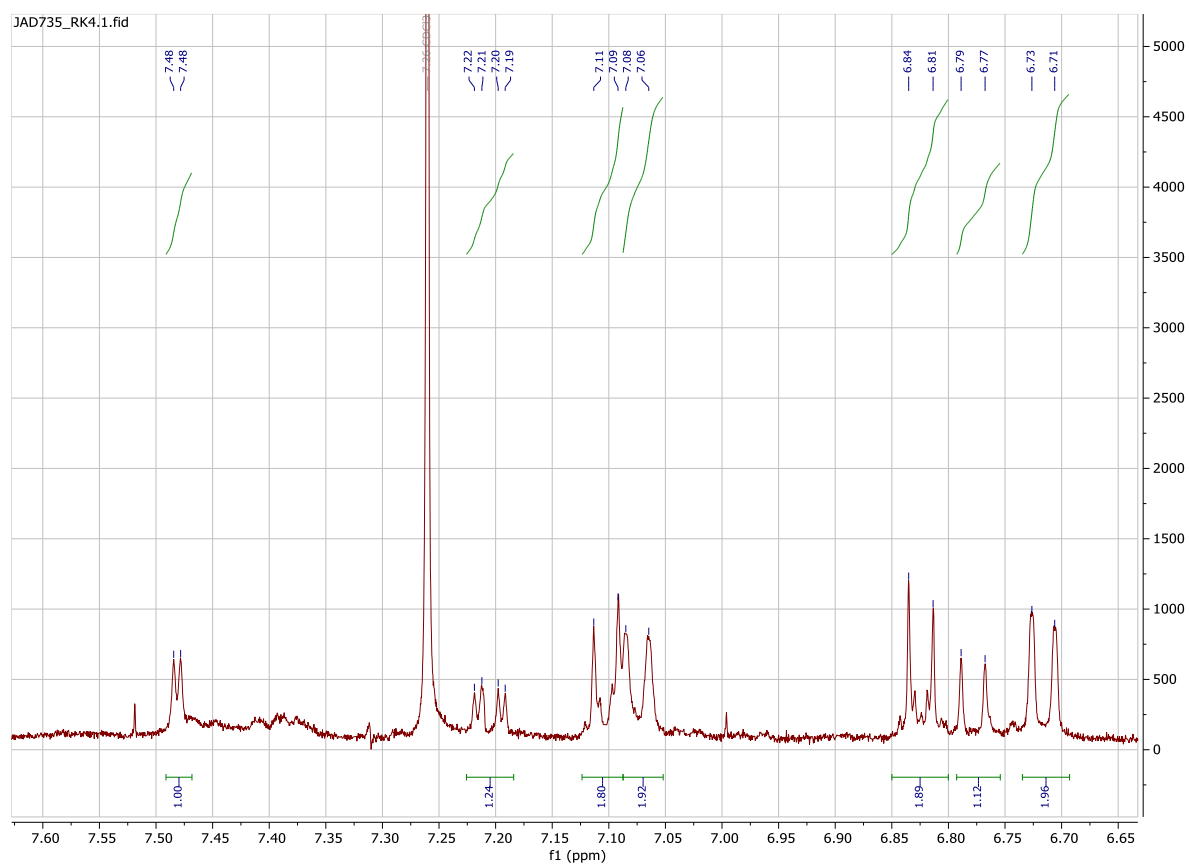


Abbildung 42: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums der Reaktionskontrolle nach 4 d.

Ergebnisse

Die Analyse und Zuordnung der Signale erfolgen in Tabelle 33.

Tabelle 33: Zuordnung der Signale in den ^1H -NMR-Spektren.

Position	Iodid 189	Pinakolester 190	H-Produkt 195
a	/	/	6.82 ppm (m)
c	6.74 ppm (d)	6.78 ppm (d)	
d	7.13 ppm (dd)	7.20 ppm (dd)	7.10 ppm (m)
f	7.61 ppm (d)	7.48 ppm (d)	
c'	6.72 ppm (d)	6.72 ppm (d)	6.72 ppm (d)
d'	7.08 ppm (d)	7.07 ppm (d)	7.07 ppm (d)

H-Produkt **195** lässt sich leicht anhand der für *para*-substituierte Aromaten typischen Signale erkennen. Die chemischen Verschiebungen der Verbindungen **189** und **190** unterscheiden sich gut erkennbar. Besonders auffallend ist der Unterschied des Signals von Position f, sodass im ^1H -NMR-Spektrum der Reaktionslösung schnell eine Aussage über den Reaktionsfortschritt getroffen werden kann. Außerdem ist keine signifikante Veränderung der chemischen Verschiebungen und der Multiplizität der Signale im Indanteil (Position c' und d') erkennbar, was darauf schließen lässt, dass im Indanteil keine Reaktion stattgefunden hat. Anhand des ^1H -NMR-Spektrums ist der Umsatz vollständig (Abbildung 45), wobei Pinakolester **190** in einem Anteil von ca. 53 % und H-Produkt **195** in einem Anteil von ca. 47 % vorliegt. Nach einer erneuten Säulenchromatographie konnte Pinakolester **190** nur mit einem massiven Ausbeutenverlust isoliert werden. Zwei Probleme müssen nun beseitigt werden: Zunächst muss die H-Substitution eliminiert werden und die Reinigung/Isolation des Pinakolesters **190** soll keine merklichen Ausbeuteverluste erleiden. Daher wurde die Konzentration für die nächste Reaktion verdoppelt, um so die Pinakolestereinführung zu beschleunigen und ein Abreagieren zu H-Produkt **195** zu vermindern (Eintrag 2). In Abbildung 43 befindet sich ein Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums einer Reaktionskontrolle der Reaktionslösung nach 4 d von der zweiten Testreaktion. Es sind kein Iodaren **189** und nur nicht signifikante Mengen H-Produkt **195** zu erkennen. Stattdessen liegt Boronsäurepinakolester **190** in nahezu quantitativer Menge vor. Überschüssige Pinakolboran-, Triethylamin- und Palladiumsalzreste sollen durch eine schwach saure Aufarbeitung mit 0.1 M Salzsäurelösung entfernt werden. Die Pinakolestereinheit ist bei dieser Aufarbeitung nicht zur Boronsäure zerfallen und konnte wie geplant genutzt werden. Die Extraktion der wässrigen Phase und Entfernen des Lösungsmittels lieferte Boronsäurepinakolester **190** in ausreichender Reinheit für die intramolekulare SUZUKI-Kupplung.

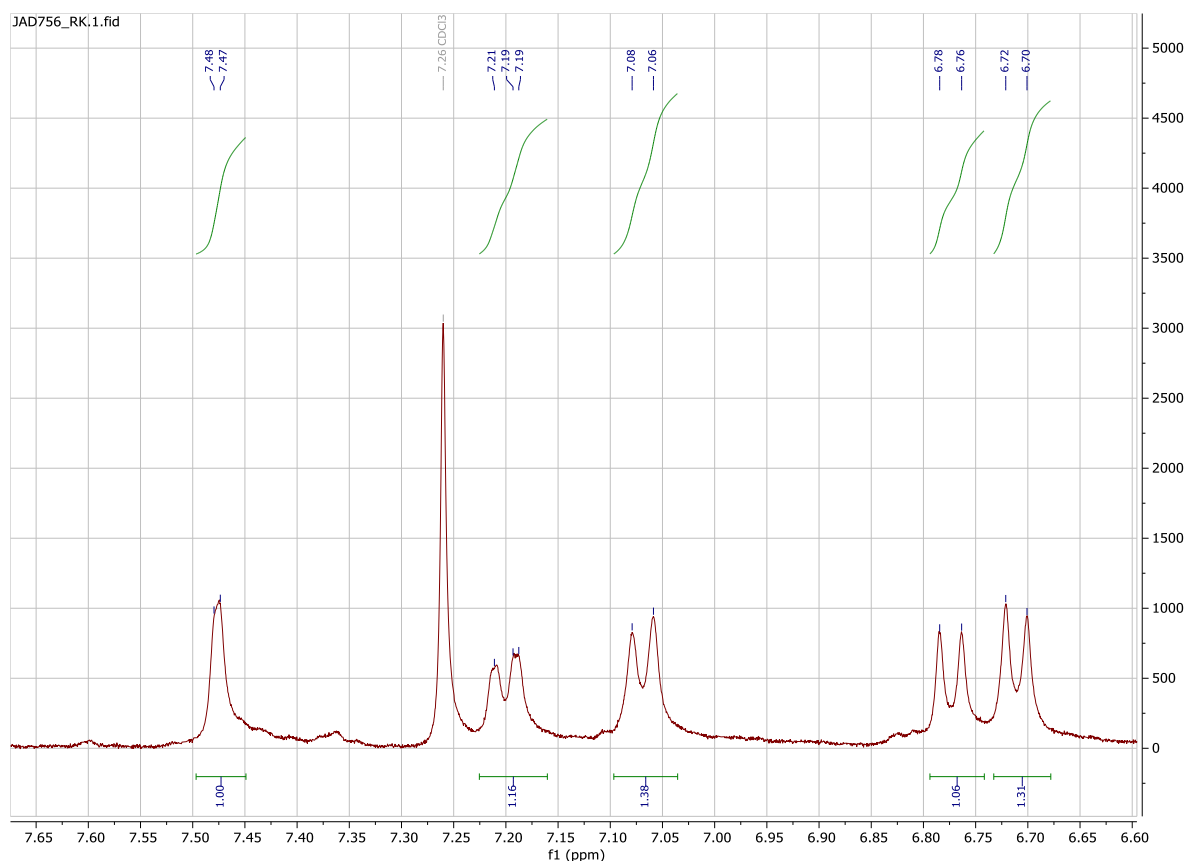
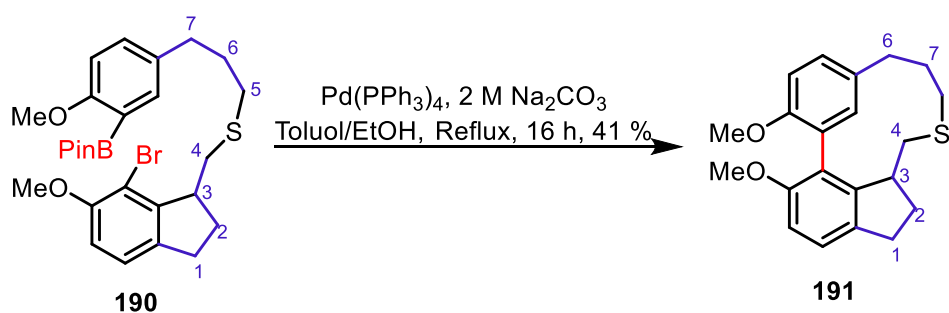


Abbildung 43: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums der Reaktionskontrolle nach 4 d.

Mit vorhandenem Boronsäurepinakolester **190** soll die intramolekulare SUZUKI-Kupplung unter den schon in Kapitel 4.1.4 verwendeten Bedingungen erfolgen (Schema 94).



Schema 94: Erfolgreiche intramolekulare SUZUKI-Kupplung zu Thioethercyclus **191**.

Ein erster Cyclisierungsversuch lieferte Cyclisierungsprodukt **191** in ausreichender Menge. Als Nebenprodukt fiel bekanntes H-Produkt **195** an, dessen Anwesenheit eine mangelnde Bereitschaft des Bromids zur oxidativen Addition aufdeckt. Erfahrungsgemäß neigen entweder Boronsäurepinakolester und das Halogenid oder ausschließlich das Halogenid zu einer H-Substitution als Nebenreaktion in Kupplungsreaktionen. Dies blieb hier allerdings aus. Der Abbau der Pinakolestereinheit erfolgt über den Mechanismus einer Protodeboronierung.⁶⁹

Ergebnisse

Wie in Kapitel 4.1.3 bei der Synthese des Diens **126** wurde die Bildung von vier Stereoisomeren im selben Verhältnis erwartet. Entgegen dieser Erwartung konnten mithilfe des ^1H -NMR-Spektrums (Abbildung 44) die Bevorzugung eines Diastereomers jeweils als Enantiomerenpaar festgestellt werden (Vgl. Schema 95). Das ist klar im ^1H -NMR-Spektrum anhand der vier Methoxygruppensignale im Bereich 3.90 ppm – 3.70 ppm zu erkennen. Zu erwarten wäre ein Verhältnis von 1:1 (ohne chirale Induktion). Stattdessen liegt hier ein Verhältnis von ca.1:8 vor (mithilfe der Integrationen der Methoxygruppensignale festgestellt). Außerdem ist das Vorhandensein dieser klaren Signale eine Indikation für eine atropstabile Biarylachse. Anzumerken ist, dass die Integrationen der Signale aufgrund des Vorhandenseins von Diastereomeren erhöht ist und die Signale dementsprechend miteinander überlagern.

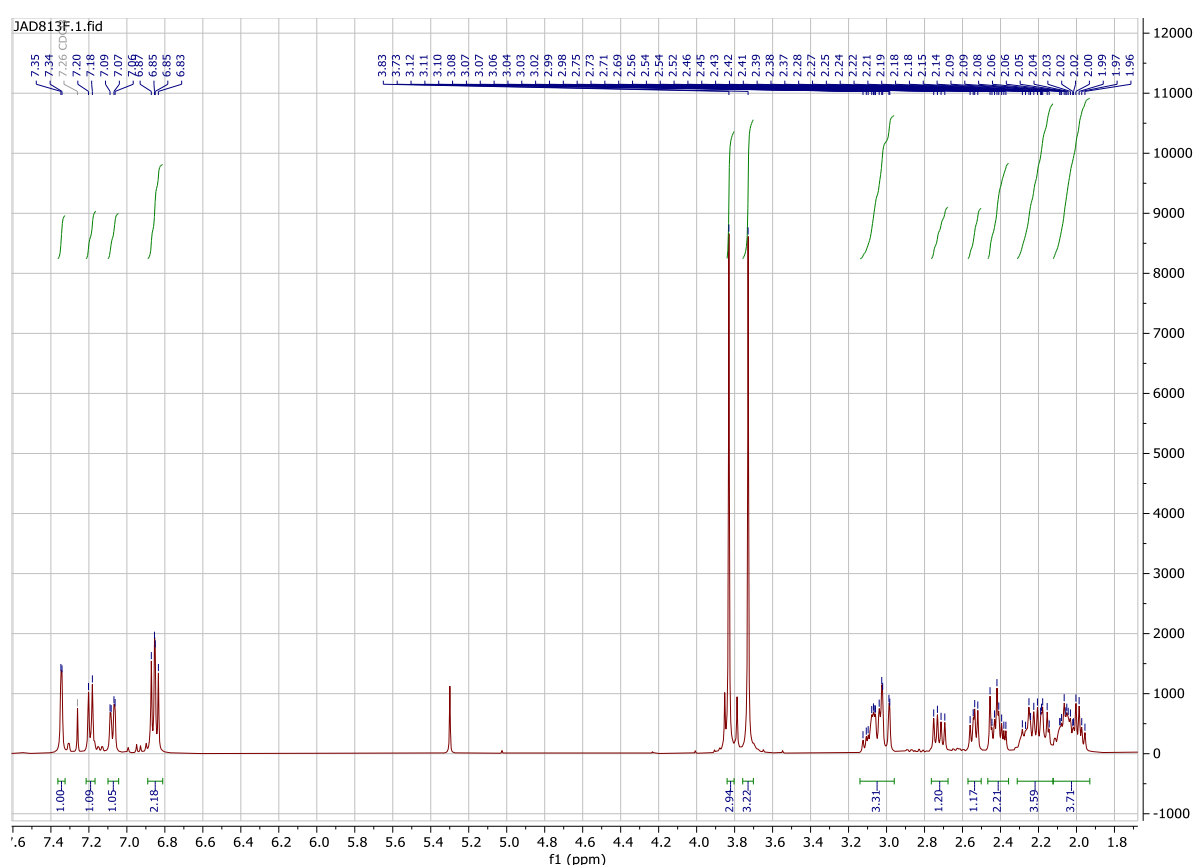
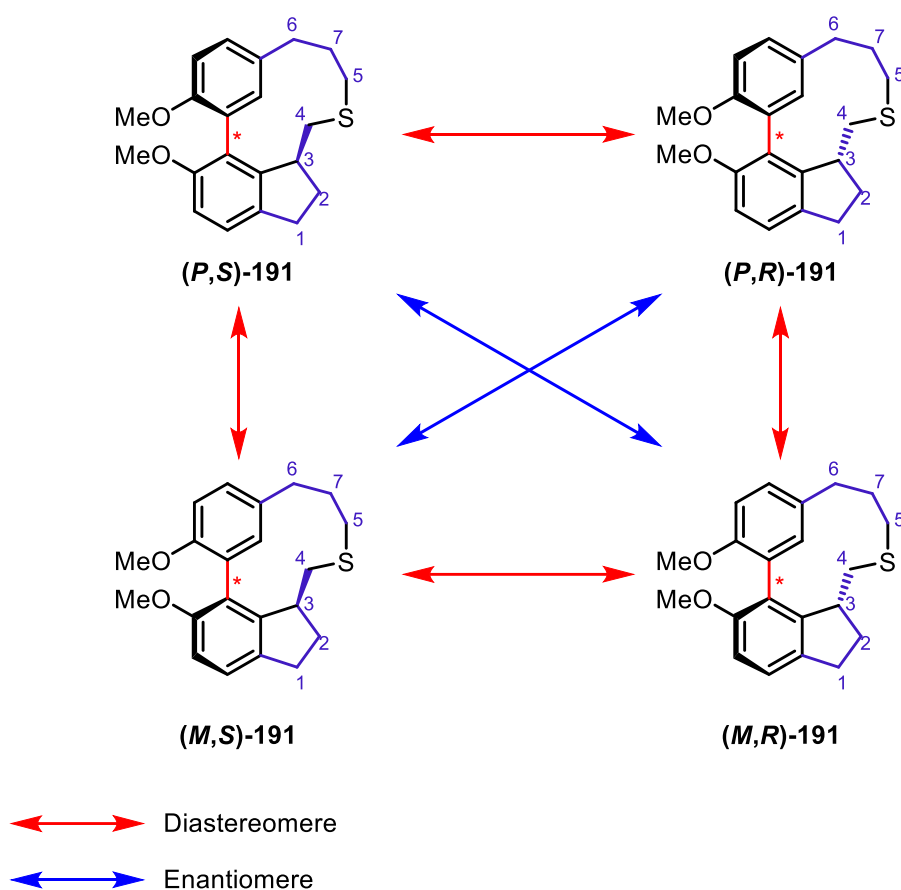


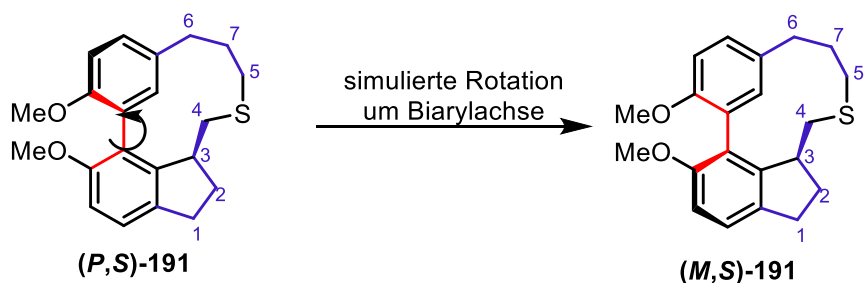
Abbildung 44: ^1H -NMR-Spektrum des Cyclisierungsprodukts **191**.

Anhand dieser Beobachtung kann vermutet werden, dass der intramolekularen SUZUKI-Kupplung eine einfache Diastereoselektivität zugrunde liegt. Denkbar wäre eine Beteiligung der Schwefelbrücke als Ligand am Palladium oder eine durch Sterik hervorgerufene Vorzugskonformation, die dann in den jeweiligen Stereoisomeren resultiert. Die Stereoisomere werden in Schema 95 genauer dargestellt. Nun gilt zu erklären, welche beiden Stereoisomere vorherrschend sind und warum sie vorzugsweise gebildet werden.



Schema 95: Verhältnisse der Stereoisomere von Cyclisierungsprodukt **191** zueinander.

Dafür wurden wie in Kapitel 4.1.4 die 3D-Strukturen der jeweiligen Stereoisomere von **191** geometrisch optimiert und deren Energien berechnet und verglichen. Zusätzlich wurde ein Scan des diedralen Winkels (rot markiert) durchgeführt, um eine Rotationsbarriere zu bestimmen und damit eine langsame Racemisierung auszuschließen (Schema 96). Es ist nämlich unklar, ob zwei Stereoisomere selektiv gebildet werden und nur durch eine langsame Racemisierung an der Biarylachse die Bildung der anderen beiden bedingt ist.



Schema 96: Betrachtete Rotation während der Berechnung.

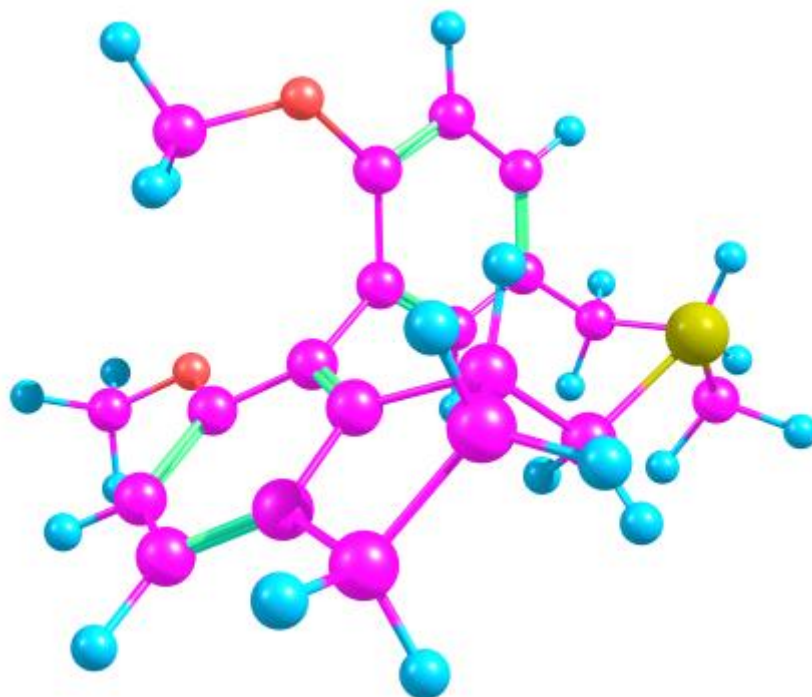


Abbildung 45: 3D-Struktur von (P,R) -191.

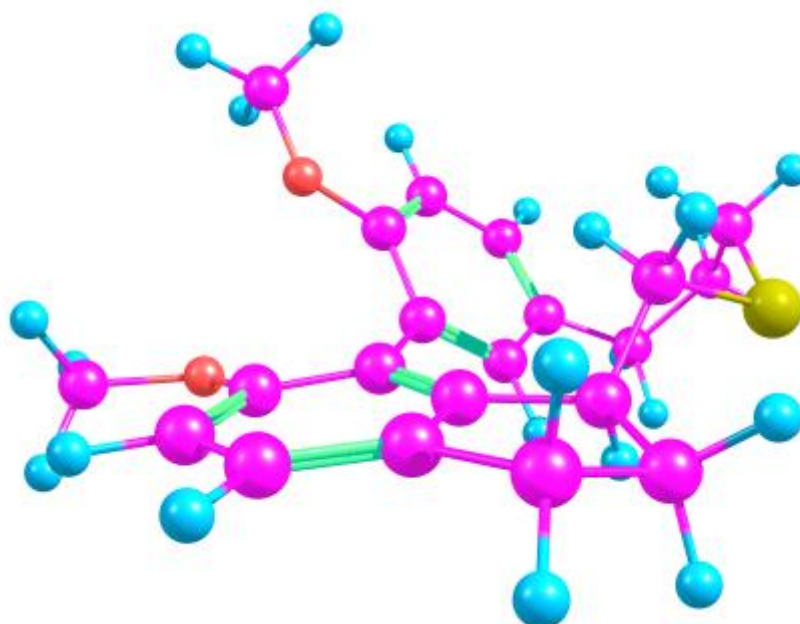


Abbildung 46: 3D-Struktur von (P,S) -191.



Abbildung 47: 3D-Struktur von (M,R) -191.

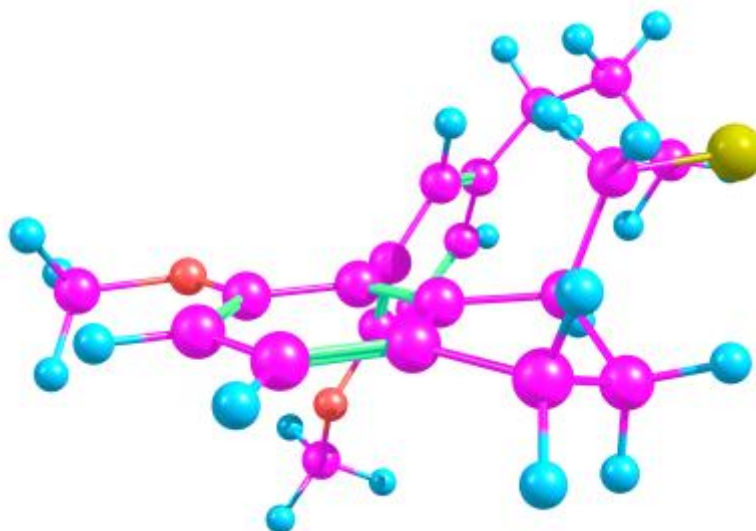


Abbildung 48: 3D-Struktur von (M,S) -191.

Die aus der geometrischen Optimierung erhaltenen Bindungswinkel werden in Tabelle 34 aufgeführt.

Tabelle 34: Relevante Werte der optimierten Strukturen.

Struktur	Dihedraler Winkel
(P,S) -191	-54.989 °
(M,S) -191	67.858 °

Ergebnisse

Diese Winkel dienen als Grundlage für den Winkelscan. Dabei erfolgt die Umwandlung von (P,S) -**191** zu (M,S) -**191**. Im Folgenden werden die Diagramme des Bindungswinkelscans und die Übergangszustände der jeweiligen Umwandlungen gezeigt.

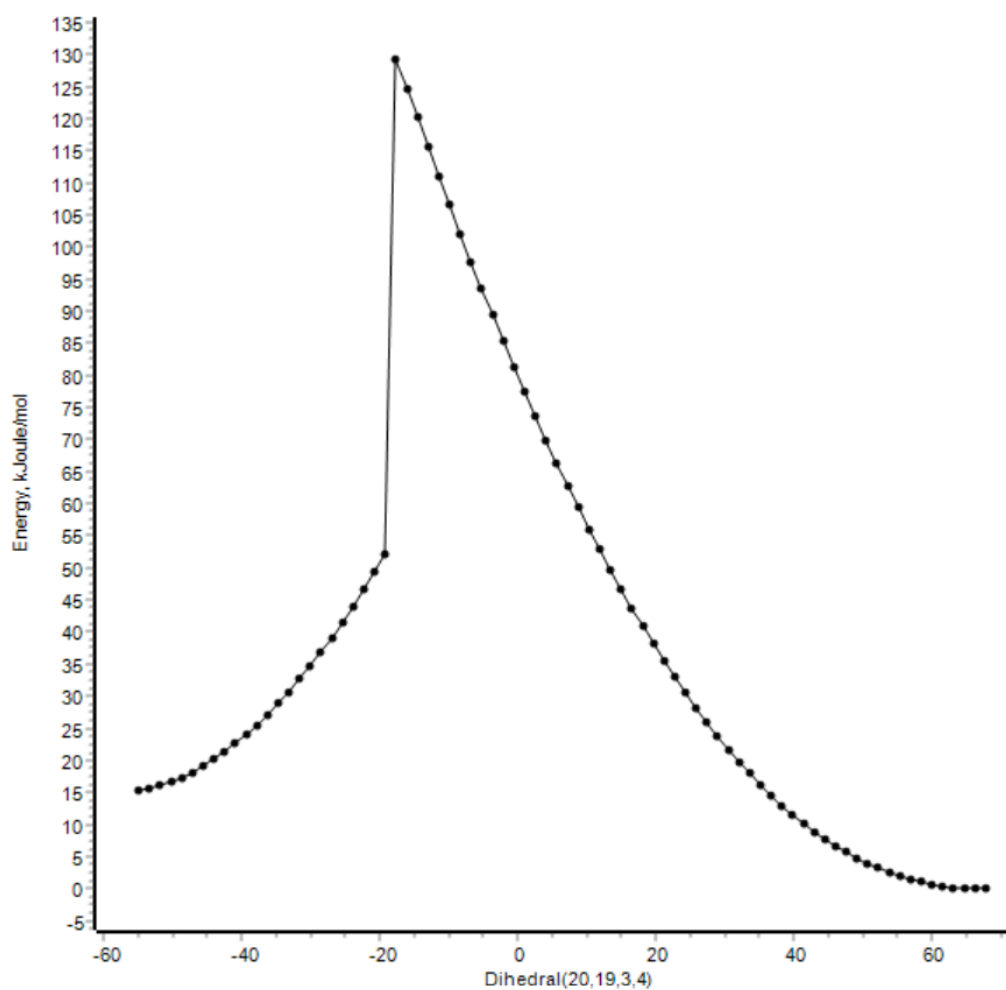


Abbildung 49: Relative Energie VS dihedralen Winkel bei Rotation von (M,S) -**191** zu (P,S) -**191**.

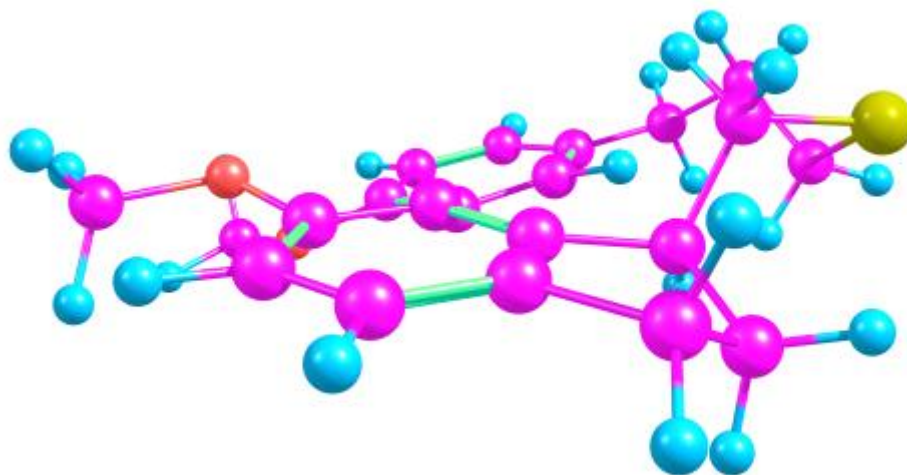


Abbildung 50: Übergangszustand von (M,S)-**191** zu (P,S)-**191** (OMe/OMe).

Tabelle 35: Energien aus den Berechnungen für Grundzustände und Übergangszustände.

Struktur	G-E(el) [kJ/mol]	E _{DLPNO} [kJ/mol]	G _{final} [kJ/mol]
(P,S)- 191	946.12	-3573627.10	-3572680.98
(M,S)- 191	947.15	-3573652.00	-3572704.84
ÜZ: (P,S)- 191 zu (M,S)- 191 (OMe/OMe)	946.17	-3573518.26	-3572572.08

Mit den erhaltenen Energien sollen nun Differenzen gebildet werden, um damit eine Aussage über die Höhe der Rotationsbarriere zu treffen. Die Differenzen werden in Tabelle 36 aufgeführt und in Abbildung 51 graphisch dargestellt.

Tabelle 36: Berechnung der Rotationsbarrieren.

Berechnung	ΔG_{final} [kJ/mol]
G _{final} (ÜZ) - G _{final} ((P,S)- 191)	108.90
G _{final} (ÜZ) - G _{final} ((M,S)- 191)	132.76

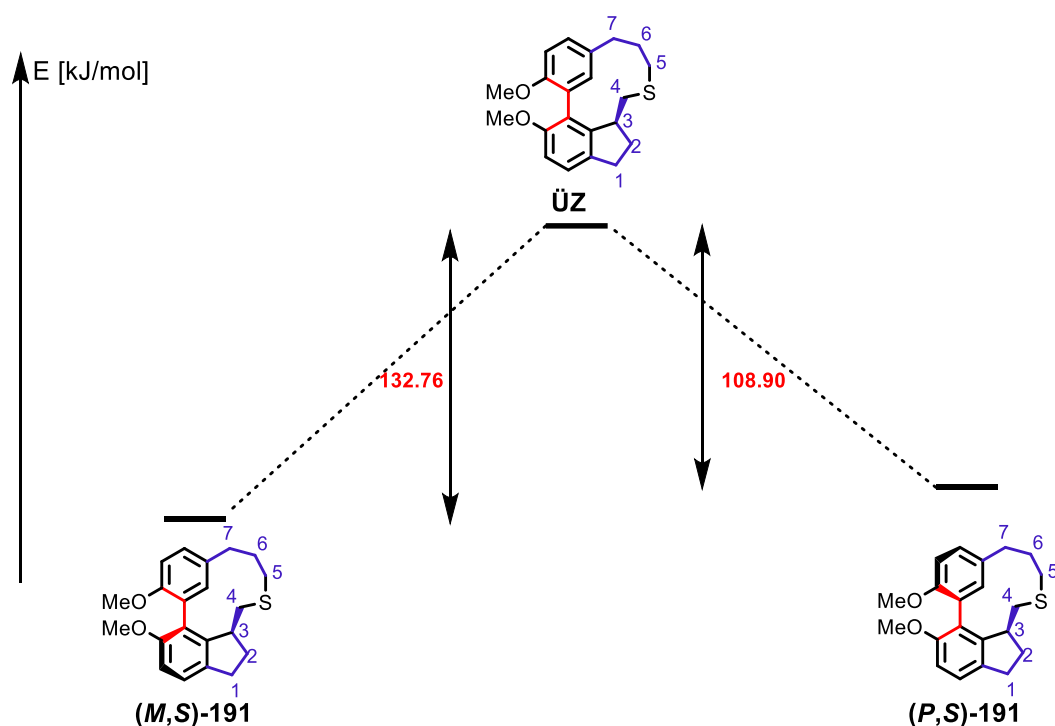


Abbildung 51: Energiediagramm der Rotation um Biarylachse.

Alle Rotationsbarrieren sind >100 kJ/mol, sodass eine atropstabile Biarylachse, die nicht spontan racemisiert, vorhanden ist. Das deutet auf eine stereoselektive Präferenz zur Bildung eines Diastereomers hin. Nun soll überprüft werden, wie die energetische Lage der jeweiligen Diastereomere zueinander ist. Dafür werden ebenfalls Differenzen anhand der erhaltenen Energien aus den Rechnungen (aufgeführt in Tabelle 35) gebildet. Diese werden in Abbildung 52 dargestellt. Dabei ist (M,S) -191 das Stereoisomer mit der geringsten Energie.

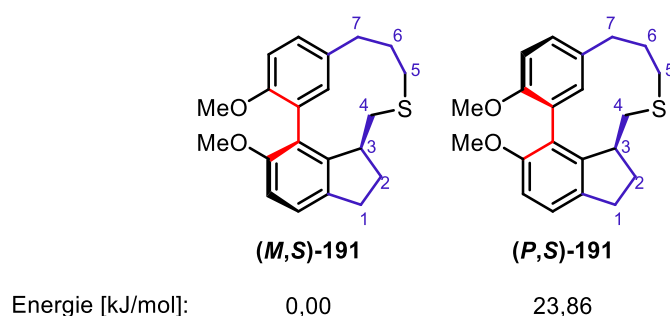
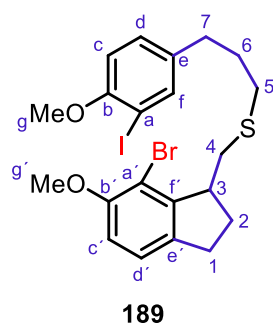


Abbildung 52: Relative Energien zu (M,S) -191.

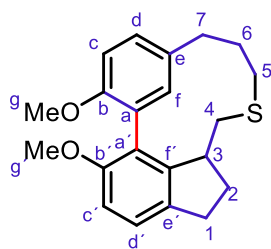
Anhand der relativen Energien sollte (M,S) -191 am ehesten und (P,S) -191 eher nicht gebildet werden (thermodynamische Kontrolle). Allerdings liegen zwei enantiomere Moleküle als Hauptprodukt vor. Dementsprechend sollte aus energetischer Betrachtung (P,R) -191 und (M,S) -191 hauptsächlich und (P,S) -191 und (M,R) -191 in geringeren Mengen vorliegen. Als Nächstes werden die 3D-Strukturen der jeweiligen Stereoisomere betrachtet. Da es sich

formal um eine cyclophanähnliche Struktur handelt, könnten Wasserstoffatome der achtegliedrigen Kette je nach Ausrichtung in den Ringstromeffekt des oberen Aromaten geraten, wodurch drastische Veränderungen der chemischen Verschiebung in einen niedrigeren Bereich passieren. Um hier Vergleiche anzustellen, sollen die NMR-Daten des offenkettigen Thioethers **189** mit denen der cyclisierten Stufe **191** verglichen werden. Die Seitenkette des offenkettigen Moleküls sollte keinerlei Berührungspunkte mit dem Ringstromeffekt der Aromaten haben, während gerade bei (*P,S*)-**191** und (*M,R*)-**191** anhand der 3D-Strukturen (Abbildung 46 und 47) zu erkennen ist, dass sich die Protonen der Seitenkette potenziell in den Bereich des Ringstromeffekts begeben. Infolgedessen sollte genau bei diesem Enantiomerenpaar eine drastische Veränderung der chemischen Verschiebung eintreten. Vergleichbar ist diese mögliche Beobachtung mit dem Einfluss des Ringstromeffekts auf die Doppelbindung bei Tedaren B (**7**). Dort sind die olefinischen Protonen je nach Ausrichtung vom Ringstromeffekt betroffen, sodass sich die chemische Verschiebung um bis zu ca. 2 ppm verändert. Abbildung 53 bietet für den Vergleich einen Einblick in das ^1H -NMR-Spektrum von **189**. In Abbildung 54 und 55 werden die beiden betrachteten Strukturen mit deren Nummerierung abgebildet und in Tabelle 37 und Tabelle 38 befinden sich alle relevanten spektroskopischen Daten von **189** und **191**. Für den Vergleich wird aufgrund besserer Reinheiten Verbindung **189** verwendet, da es als Vorcyclisierungsstufe angesehen werden kann. Die Zuordnung der Signale erfolgte mithilfe von ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, DEPT, H-H-COSY, HSQC und HMBC. Außerdem soll ein NOESY über die Kopplungen der Protonen über den Raum genauere Details über das Molekül preisgeben.



**Abbildung 54:** Nummerierte Struktur von **189**.**Tabelle 37:** Auswertung der NMR-Spektren von **189** und Zuordnung der Signale.

Position	δ_H (M, J [Hz])	δ_C	H-H-COSY	HMBC
a	/	86.02	/	/
b	/	156.48	/	/
c	6.74 (d, 8.1)	110.94	d	a, b, e
d	7.12 (dd, 2.2, 8.1)	129.56	c, f	7, a, b, f
e	/	135.99	/	/
f	7.61 (d, 2.2)	139.43	d	7, a, b, d,
g	3.85 (s)	56.51	/	b
a'	/	109.04	/	/
b'	/	154.68	/	/
c'	6.72 (d, 8.1)	111.03	d'	a', b', e'
d'	7.08 (d, 8.1)	123.93	c'	1, b', c', f'
e'	/	137.49	/	/
f'	/	147.35	/	/
g'	3.87 (s)	56.73	/	b'
1α	3.03 (m)	30.92	1 β , 2	2, e', f'
1β	2.85 (ddd, 1.2, 8.4, 15.6)		1 α , 2	2, 3, e', f'
2	2.24 (m)	29.98	1 α , 1 β , 3	1, 3, 4, e', f'
3	3.44 (dddd, 2.3, 2.9 10.9, 12.6)	46.85	2, 4 α , 4 β	1, 4, e', f'
4α	2.99 (dd, 2.9, 13.2)	34.35	3, 4 β	3, 5, f'
4β	2.42 (dd, 10.9, 13.2)		3, 4 α	2, 3, 5, f'
5	2.58 (m)	31.41	6	6, 7
6	1.91 (m)	31.51	5, 7	5, 7, e
7	2.63 (t, 7.4)	33.49	6	5, d, e, f

**191****Abbildung 55:** Nummerierte Struktur von **191**.**Tabelle 38:** Auswertung der NMR-Spektren von **191** und Zuordnung der Signale.

Position	δ_{H} (M, J [Hz])	δ_{C}	H-H-COSY	HMBC
a	/	126.71	/	/
b	/	155.20	/	/
c	6.86 (d, 8.0)	111.11	d	a, b, e
d	7.08 (dd, 1.8, 8.0)	130.26	c, f	7, b, c, f
e	/	131.51	/	/
f	7.35 (d, 1.8)	129.71	d	7, a', b, d
g	3.73 (s)	56.00	/	b
a'	/	124.44	/	/
b'	/	156.36	/	/
c'	6.84 (d, 8.2)	110.04	d'	a', e',
d'	7.19 (d, 8.2)	124.51	c'	1, a', b' c', f'
e'	/	136.46	/	/
f'	/	148.41	/	/
g'	3.83 (s)	56.33	/	b'
1α	2.72 (dd, 7.8, 15.4)	30.02	1 β , 2 α oder 2 β	3, 4, d', e', f'
1β	3.07 (ddd, 4.0, 11.8, 15.4)		1 α , 2 α , 2 β	uneindeutig
2α	2.14 – 1.94 (sh)	33,32	1 α , 1 β , 3	e', 4
2β				
3	2.54 (dd, 6.7, 9.6)	44.72	2 α oder 2 β , 4 β	1, 4, a', e', f'
4α	3.01 (d, 15.2)	33.32	4 β	2, 5, f'
4β	2.42 (dd, 9.6, 15.2)		3, 4 α	2, 3, 5
5α	2.32 – 2.12 (sh)	24.31	6	4, 6, 7
5β				
6α	2.14 – 1.94 (sh)	28.72	5 α , 5 β , 6 β , 7 α , 7 β	uneindeutig
6β	2.32 – 2.12 (sh)		5 α , 5 β , 6 α , 7 α , 7 β	
7α	2.48 – 2.35 (sh)	31.31	6 α , 6 β , 7 β	uneindeutig
7β	3.15 – 2.96 (sh)		6 α , 6 β , 7 α	

Die Struktur des offenkettigen Moleküls **189** kann mittels NMR aufgeklärt werden (Tabelle 37). Die Protonen an den jeweiligen Aromaten lassen sich aufgrund ihrer Kopplungsmuster zuordnen, wobei die beiden Dubletts bei 6.74 ppm und 6.72 ppm mithilfe des H-H-COSY-Spektrums zugeordnet werden müssen. Anhand des HSQC- und HMBC-Spektrums können die Signale im ^{13}C -NMR Kohlenstoffe der Aromaten sowie Position 1 und 7 der Seitenkette zugeordnet werden. Außerdem ist in den DEPT-Spektren klar zu erkennen, welches Signal der Position 3 gehört, die daraufhin aufgeklärt wird. Anzumerken ist, dass das benzyliche Proton an Position 3 eine ungewöhnlich hohe chemische Verschiebung besitzt. Dies ist mit der direkten Nachbarschaft zum Bromsubstituenten am Aromaten zu begründen. Der gesamte Indanteil kann nun durch die Crosspeaks ausgehend von Position 3 aufgeklärt werden. Der Crosspeak im HMBC-Spektrum von Position 4 zu 5 bestätigt außerdem das Vorhandensein der Schwefelbrücke. Der Rest der Seitenkette kann genauso wie im Indanteil durch H-H-COSY-Spektren und HSQC-Spektren vollständig zugeordnet werden.

Im cyclisierten Molekül **191** sind die Signale im ^1H -NMR-Spektrum im Vergleich zum offenkettigen Molekül sehr unterschiedlich (Tabelle 38). Durch das Vorhandensein von zwei Diastereomeren ist die Integration der einzelnen Signale in der Seitenkette nur schwer nachzuvollziehen, da diese stets zu hoch ist. Allerdings ist die Anwesenheit eines Hauptdiastereomers von Vorteil. Die Aromatensignale (^1H -NMR und ^{13}C -NMR) können erneut leicht durch die Kopplungsmuster zugeordnet werden und mithilfe der HSQC- und teilweise HMBC-Spektren bestätigt werden. Ein sehr wichtiger Crosspeak im HMBC-Spektrum zeigt die Kopplung zwischen dem Proton an Position f und dem Kohlenstoff an Position a' an. Das bestätigt zunächst das Vorhandensein der Biarylachse. Die Positionen 1 und 7 können erneut anhand der HMBC-Crosspeaks der aromatischen Protonen zu den Kohlenstoffen in der Seitenkette zugeordnet werden. Position 3 kann mithilfe der DEPT-Spektren erkannt werden und die Zuordnung des Signals im ^1H -NMR kann mithilfe des HSQC-Spektrums erfolgen. Im Vergleich zu **189** weist das Proton an Position 3 nur ein Dublett von Dubletts auf und besitzt somit einen Kopplungspartner weniger. Laut H-H-COSY koppelt H-3 mit einem Proton an Position 4 und einem an Position 2. Dies lässt sich mit der KARPLUS-Gleichung belegen, die besagt, dass bei dihedralen Bindungswinkeln nahe 90° nur eine geringe Kopplung vorhanden ist. Bei der Überprüfung der dihedralen Bindungswinkel im Molekül (*M,S*)-**191** an Position 3 zu den benachbarten Protonen können folgende Winkel gefunden werden: Zu den Protonen an Position 4 existieren ein Winkel von 86.5° und 156.3° . Somit kann hier geschlossen werden, dass eine Kopplung extrem gering oder sogar nicht vorhanden ist. Zu Position 2 lassen sich ein Winkel von 34.5° und 84.7° finden. Dementsprechend ist laut Modell hier auch der dihedrale Bindungswinkel im kritischen Bereich. Dies begründet das Vorhandensein des vorzufindenden Kopplungsmusters. Außerdem kann damit gezeigt werden, dass das Proton 4 α zum oberen Aromaten gerichtet ist, allerdings nicht sichtbar in den Ringstromeffekt gerät.

Ergebnisse

Die restlichen Signale im ^1H -NMR lassen sich bis auf wenige Ausnahmen nur schwer eindeutig zuordnen, da viele Signale sich in Signalhaufen überlagern. Interessanterweise zeigen die Kohlenstoffe von Position 2 und 4 dieselbe chemische Verschiebung im ^{13}C -NMR-Spektrum. Deren Signal hat im Vergleich zu den anderen Signalen im Spektrum eine höhere Intensität. Nichtsdestotrotz konnte mithilfe eindeutiger Signale die Struktur bestätigt werden. Um nun herauszufinden, welches Diastereomer überwiegend vorliegt, wird zuerst der potenzielle Einfluss des Ringstromeffekts als Begründung herangezogen. So liegen Positionen 4, 5 und 6 bei dem Enantiomerenpaar (*M,R*)- und (*P,S*)-**191** sehr wahrscheinlich im Ringstromeffekt des oberen Aromaten. Wenn nun die chemischen Verschiebungen der Positionen von **189** (Tabelle 37) mit denen von **191** (Tabelle 38) verglichen werden, gibt es keinerlei Bestätigung für einen Einfluss des Ringstromeffekts auf die Seitenkette. Es gibt keine drastischen Verschiebungen der einzelnen chemischen Verschiebungen in kleine Bereiche. Das deutet zunächst auf das Vorhandensein des anderen Enantiomerenpaars hin. Als Nächstes wird mithilfe eines NOESY-Spektrums die räumliche Nähe von Protonen überprüft (Abbildung 56).

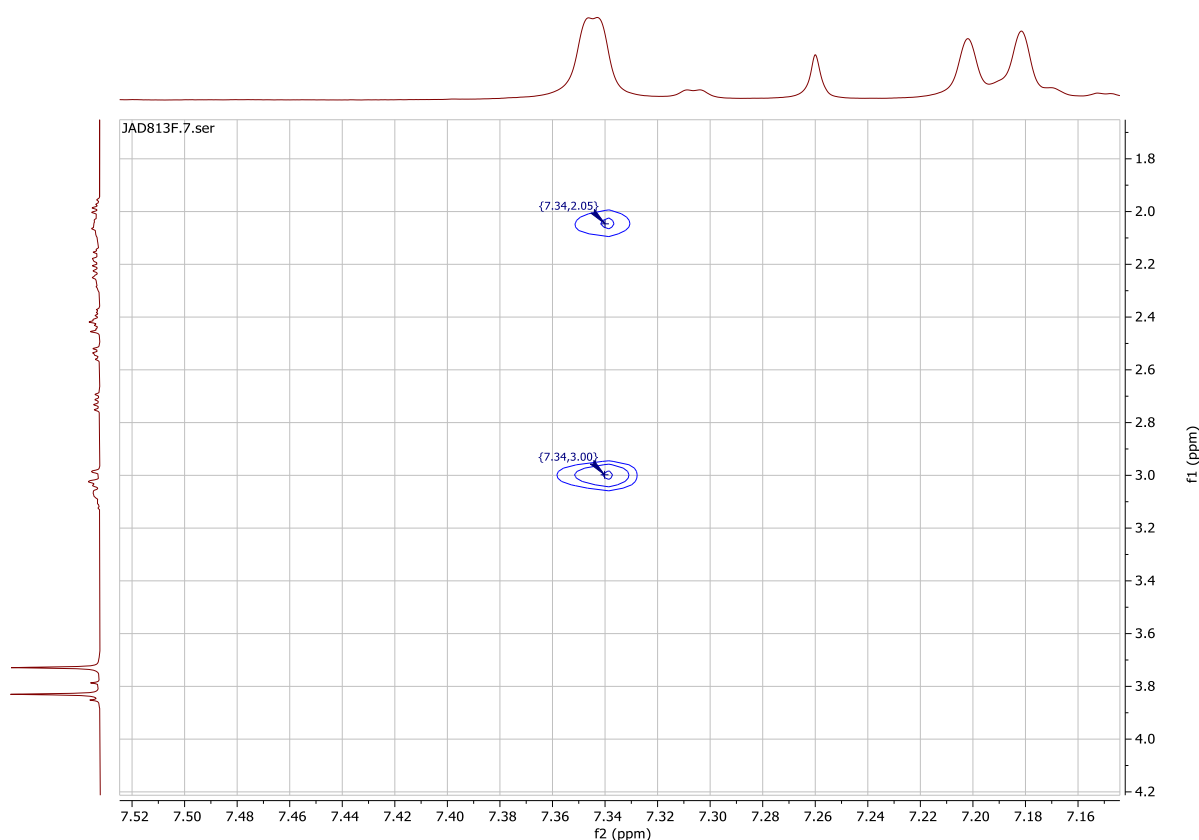


Abbildung 56: Ausschnitt des NOESY-Spektrums von **191**.

Das NOESY-Spektrum zeigt zwei wichtige Crosspeaks zwischen Proton H_f und einem Proton an Position 4 sowie einem Proton an Position 6. Deshalb müssen nun die 3D-Strukturen genauer überprüft werden.

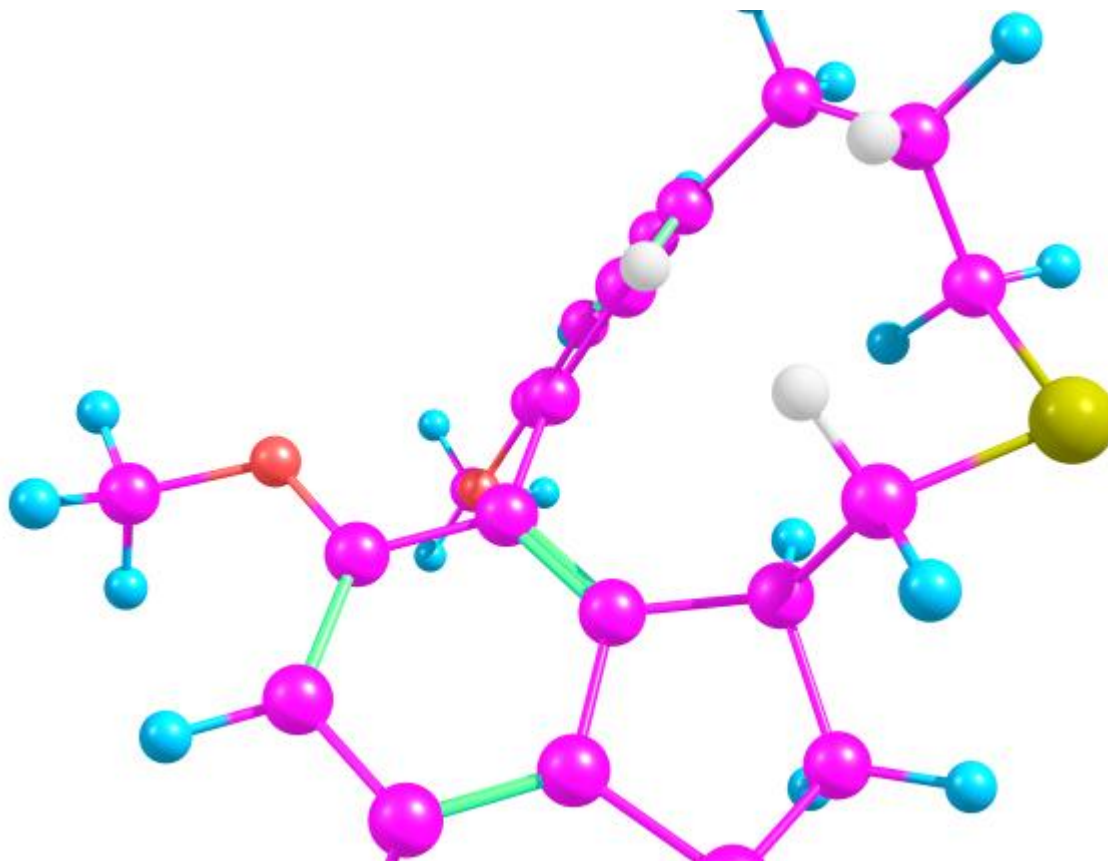


Abbildung 57: Ausschnitt der 3D-Struktur von (*M,S*)-**191** zur genaueren Betrachtung.

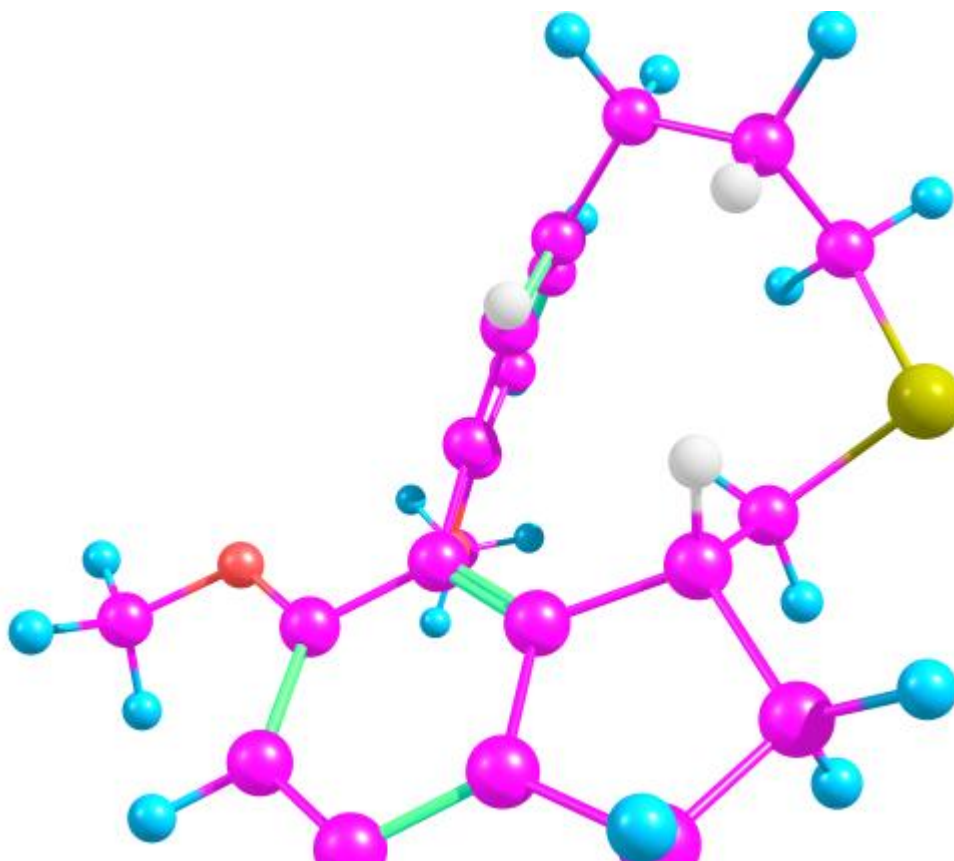


Abbildung 58: Ausschnitt der 3D-Struktur von (*M,R*)-**191** zur genaueren Betrachtung.

Ergebnisse

Da eine Kopplung über den Raum zwischen Position f und 4 nur im Molekül (*M,S*)-**191** (bzw. (*P,R*)-**191**) möglich ist, muss dieses zwangsläufig als Hauptdiastereomer vorliegen. Für das andere Diastereomer müsste ein NOESY-Crosspeak zwischen Position f und 3 vorhanden sein. Dieser wird allerdings nicht beobachtet.

Da nun klar ist, welches Diastereomer vorliegt, soll nun eine Untersuchung mittels HPLC-CD das Vorhandensein von zwei enantiomeren Hauptprodukten beweisen (Abbildung 59).

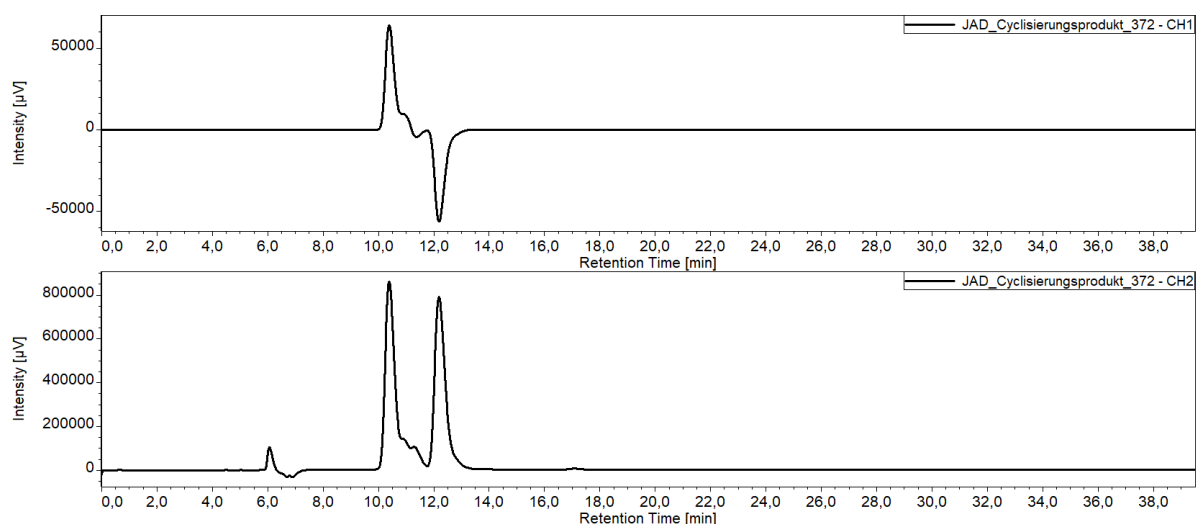


Abbildung 59: CD-Spur (oben) und Chromatogramm (unten) von **191**; Laufmittel *i*PrOH/*n*-Hexan (5:95).

Eine optimale Trennung lässt sich leider nur schwer realisieren. In der oben gezeigten Messung (Abbildung 59) können die zwei Hauptprodukte gut getrennt werden, jedoch sind die beiden Nebenprodukte nicht basisliniengetrennt. Polarere Laufmittelgemische haben eine schlechte Trennung der Stoffe zur Folge, wohingegen noch apolarere Laufmittelgemische die Peaks im Chromatogramm stark verbreitern und eine Überlagerung stattfindet. Die CD-Spur zeigt, dass die beiden Hauptprodukte, sowie die beiden Nebenprodukte, jeweils Enantiomere sind. Die zueinander spiegelverkehrten CD-Spektren der jeweiligen Hauptpeaks im aufgezeichneten Chromatogramm in Abbildung 60 beweisen eindeutig, dass sie enantiomer zueinander sind.

Ergebnisse

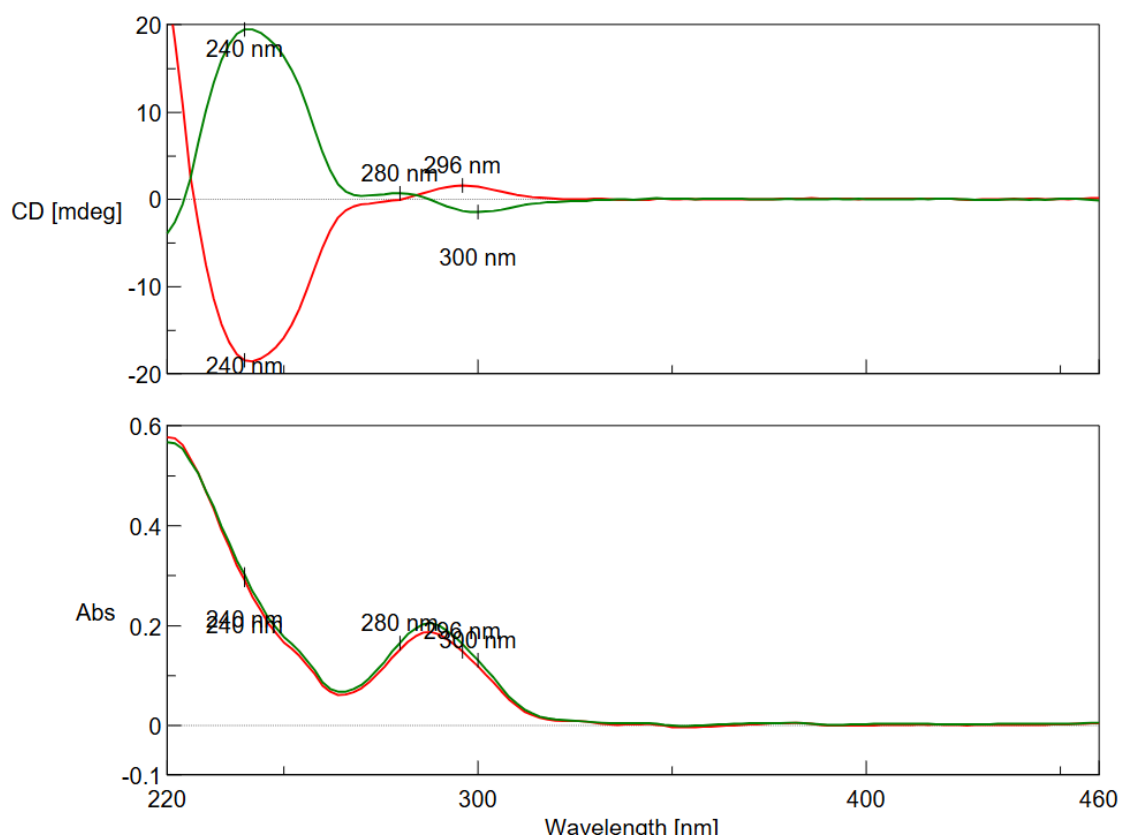


Abbildung 60: CD-Spektrum (oben) und UV-VIS-Spektrum (unten) von **191** (Hauptsignale aus Chromatogramm Abb. 59).

Mit der starken Vermutung, dass (*M,S*)-**191** und (*P,R*)-**191** die vorherrschenden Stereoisomere sind, muss eine Erklärung erbracht werden, inwiefern die zentrochirale Einheit einen Einfluss darauf hat. Dafür werden für die jeweiligen Enantiomerenpaare die Struktur unmittelbar vor der reduktiven Eliminierung zum Biaryl betrachtet (Abbildung 61).

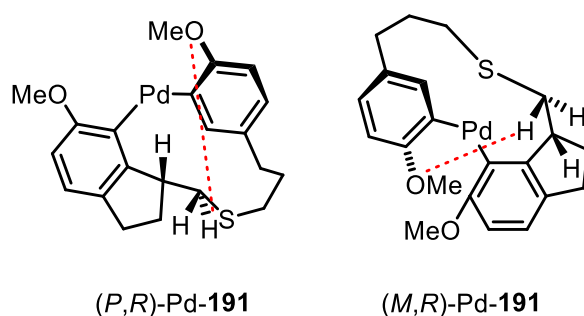


Abbildung 61: Situation vor der reduktiven Eliminierung während der Suzuki-Kupplung.

Vor der reduktiven Eliminierung sind beide Aromaten an Palladium gebunden und die gesamte Struktur liegt gewinkelt vor. Aus den Geometrieoptimierungen sind die dihedralen Winkel an der Biarylachse bekannt. Dementsprechend müssen diese Winkel schon vor der reduktiven Eliminierung vorgebildet werden, indem sich die Moleküle geeignet ausrichten. Die beiden

Ergebnisse

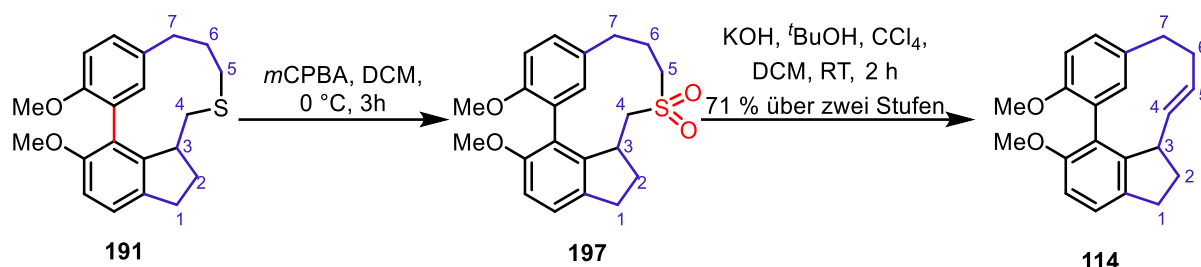
Kohlenstoffe, die an das Palladium gebunden sind, kommen sich langsam näher, um eine Bindung auszubilden. Währenddessen wandert der gesamte obere Aromat in die Nähe der Seitenkette des Indanteils. Die Methylengruppe vor der Schwefelbrücke ist für den (*P,R*)-Pd-**191**-Fall auf maximalem Abstand zur Methoxygruppe und es entstehen keinerlei räumliche Probleme, wohingegen bei dem (*M,R*)-Pd-**191**-Fall die Methoxygruppe der Methylengruppe näherkommt und eine sterische Hinderung als Konsequenz bedingt. Diese Beobachtung ist bei den jeweiligen Enantiomeren ebenso festzustellen. Daher reicht es jeweils einen Fall der Enantiomerenpaare zu besprechen. Diese Erkenntnisse würden final für das Vorhandensein des Enantiomerenpaars (*P,R*)-**191** und (*M,S*)-**191** als Hauptprodukt sprechen. Zusätzlich wurden die Entfernungen zwischen dem nächsten Proton zur relevanten Methoxygruppe in den Cyclisierungsprodukten bestimmt (Tabelle 39). Die ermittelten Entfernungen bestätigen die getätigte Annahme.

Tabelle 39: Gemessene Abstände zwischen Methylen- und Methoxygruppe.

Struktur	Abstand
(<i>P,S</i>)- 191	3.60692 Å
(<i>M,S</i>)- 191	5.50373 Å

4.3.6 RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion

Nachdem Thioether **189** erfolgreich zu **191** cyclisiert wurde, soll im finalen Schritt der RAMBERG-BÄCKLUND-Route nach einer Oxidation des Thioethers zum Sulfon die Schlüsselreaktion zum Olefin stattfinden.



Schema 97: Synthesesequenz zum Dimethylether **114**.

Im ersten Schritt soll der Thioether **191** mit *m*CPBA zu Sulfon **197** oxidiert werden. Nach einer Aufarbeitung, um überschüssige *m*CPBA und *m*-Chlorbenzoesäure zu entfernen, soll Sulfon **197** ohne weitere Reinigung umgesetzt werden. Die gewählten Bedingungen (Schema 97) sollen das Sulfon in α -Position (möglich sind Position 4 und 5) chlorieren, woraufhin eine Deprotonierung an der anderen α -Position stattfindet. Das Carbanion greift das chlorierte Kohlenstoffatom nucleophil an und bildet unter Substitution ein Thiirandioxid, das schnell Schwefeldioxid unter Doppelbindungsbildung eliminiert. Diese Reaktion war erfolgreich und Dimethylether **114** konnte in einer guten Ausbeute von 71 % isoliert werden. Aus den vier vorhandenen Stereoisomeren entstehen die durch die Doppelbindung ausgebildete planare Chiralität acht mögliche Stereoisomere des Dimethylethers **114** (Abbildung 62). Dabei ist jede Kombination von Zentrochiralität, axialer Chiralität und planarer Chiralität möglich. Mit den Erkenntnissen aus Kapitel 4.3.5 sollten als Hauptprodukte dieser Reaktion (*S,P,S_P*)-**111**, (*S,P,R_P*)-**114**, (*R,M,S_P*)-**114** und (*R,M,R_P*)-**114** sein. In Tedaren B (7) liegt die planare Chiralität als Gleichgewicht vor (siehe Kapitel 1), wobei die Umwandlung der Diastereomere ineinander nicht zu stoppen ist. Somit ist es auch nicht möglich ein Hauptstereoisomer in Bezug auf die planare Chiralität im Dimethylether **114** gezielt zu synthetisieren.

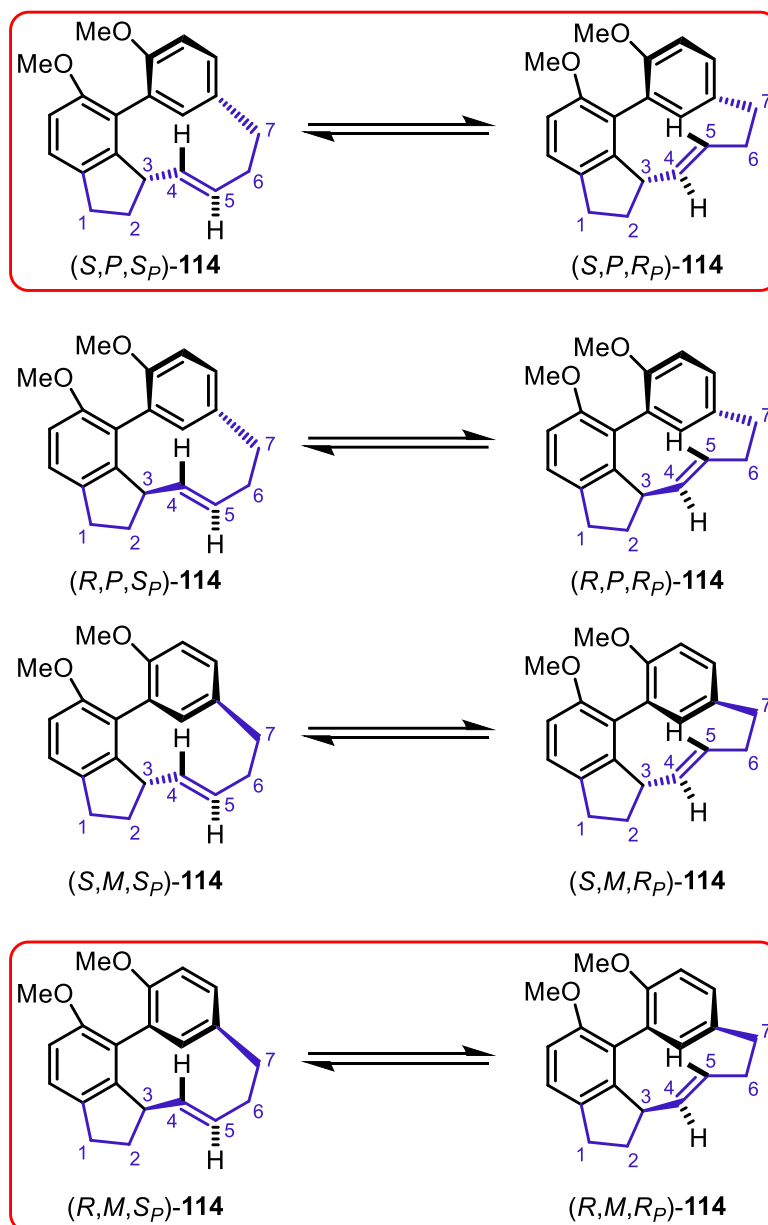


Abbildung 62: Alle möglichen Stereoisomere des Dimethylethers **114**.

Zur genaueren Analyse des Endprodukts sind NMR-Spektren aufgenommen wurden. Um die Übersicht zu behalten, wurden nur die beiden Hauptprodukte in den NMR-Spektren betrachtet (in Abbildung 62 rot markiert). Die Zuordnung erfolgte ausschließlich über das ^1H -NMR-Spektrum und das H-H-COSY-Spektrum.

Ergebnisse

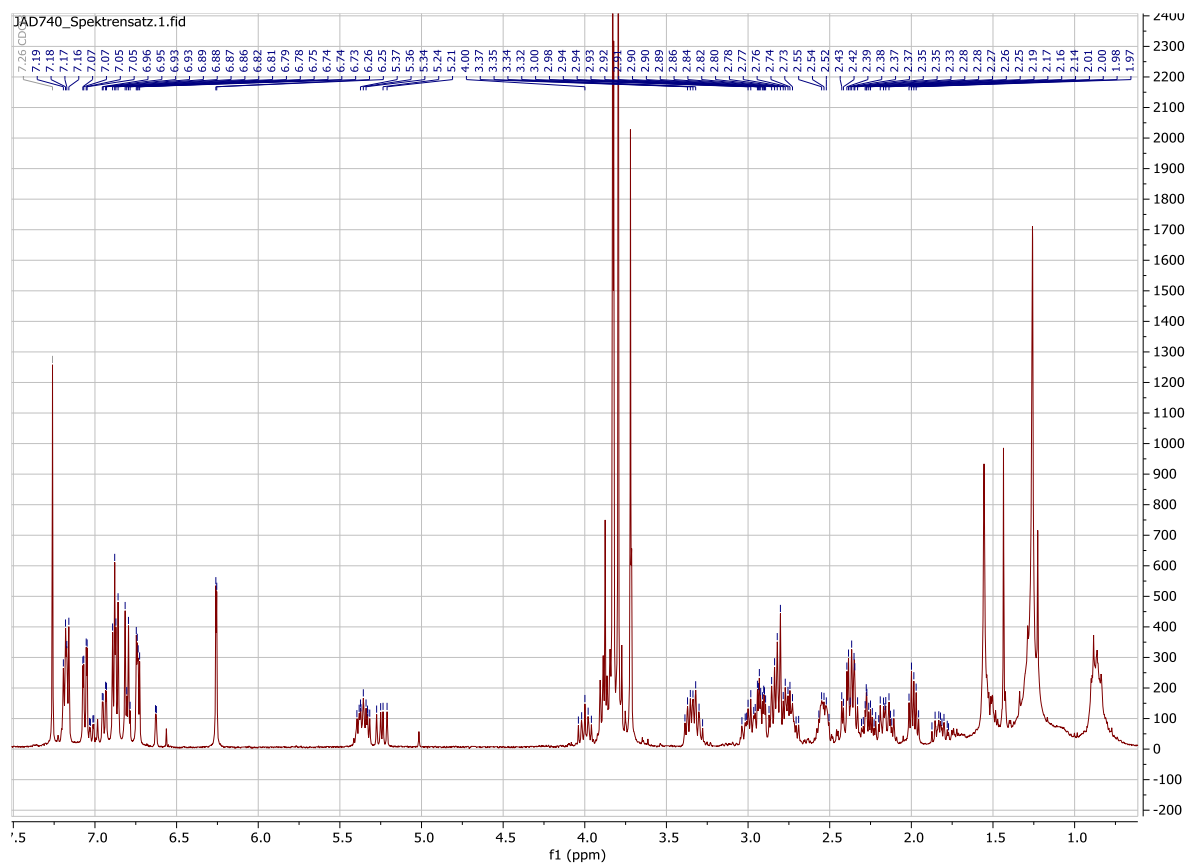


Abbildung 63: ^1H -NMR-Spektrum von Dimethylether **114**.

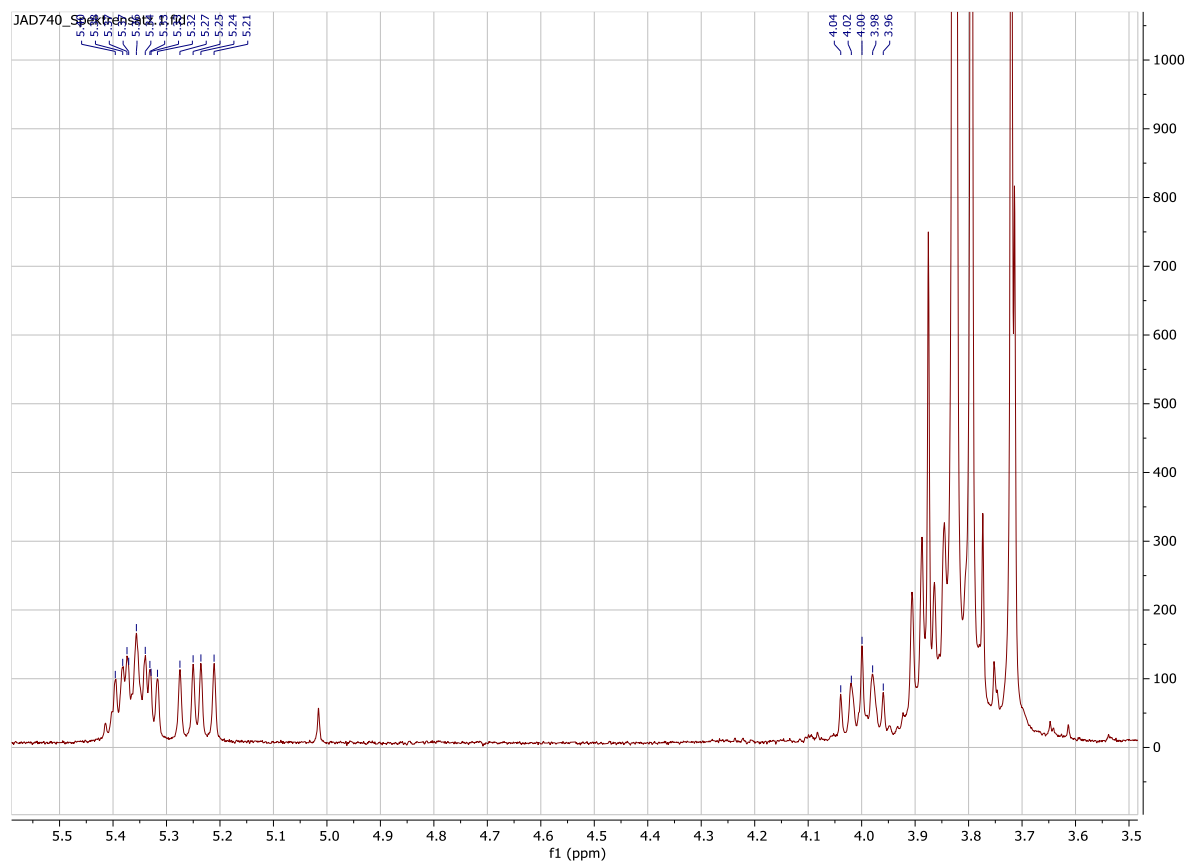


Abbildung 64: Ausschnitt des ^1H -NMR-Spektrums von Dimethylether **114** (5.50 – 3.50 ppm).

Ergebnisse



Abbildung 65: H-H-COSY-Spektrum des Dimethylethers **114**.

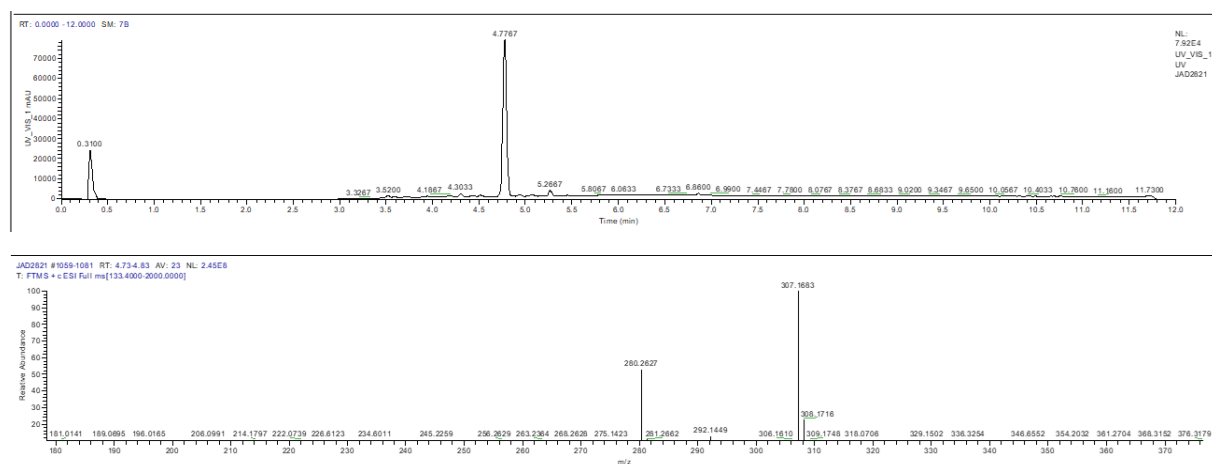


Abbildung 66: Chromatogramm (oben) und HRMS (unten) von Dimethylether **114**.

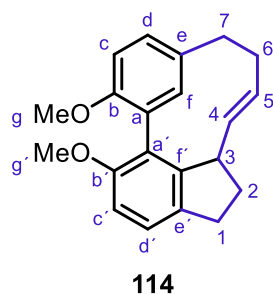


Abbildung 67: Nummerierter Dimethylether **114**.

Ein erster Hinweis für das Vorhandensein des Endprodukts ist die gute Übereinstimmung der berechneten monoisotopischen Masse mit der experimentell ermittelten monoisotopischen Masse (Abbildung 66; $[M+H]^+$: ber.: 307.1698; exp.: 307.1683). Als Nächstes steht die Doppelbindung aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaft in Dimethylether **114** im Fokus. Wenn eine (R_P)-Konfiguration vorliegt, ragt das olefinische Proton an Position 5 in den Einflussbereich des Ringstromeffekts des Aromaten und das dazugehörige Signal liegt nicht mehr im für olefinische Protonen typischen Bereich, sondern bei geringeren ppm-Zahlen (in diesem Fall 4.01 ppm; siehe Abbildung 64). Das olefinische Proton an Position 5 liegt nicht im Ringstrom des Aromaten und hat somit eine für olefinische Protonen typische Verschiebung (in diesem Fall 5.24 ppm). Für die (S_P)-Konfiguration ist diese Eigenschaft umgekehrt. Das Proton an Position 5 liegt nun außerhalb des Ringstroms und hat eine chemische Verschiebung von 5.37 ppm, wohingegen das Proton an Position 4 im Ringstrom liegt und deshalb eine chemische Verschiebung von ca. 3.90 ppm besitzt. Dieses Signal liegt im Protonenspektrum unglücklicherweise unter den Signalen für die Methoxygruppen und kann deshalb nur mithilfe des H-H-COSY-Spektrums detektiert werden. Die Zuordnung der Signale zu den olefinischen Protonen erfolgt über das Aufspaltungsmuster. Das Proton an Position 4 hat zwei mögliche Kopplungspartner (Dublett von Dubletts), wohingegen das Proton an Position 5 drei mögliche Kopplungspartner (Dublett von Dublett von Dubletts) besitzt. Anhand des olefinischen Signals an Position 4 kann eine Kopplungskonstante von $^3J_{4-5} = 15.7$ Hz ermittelt werden, was für eine *trans*-ständige Doppelbindung spricht. Außerdem ist es ausgeschlossen, dass die Signale bei 5.24 ppm und 5.37 ppm zum selben Molekül gehören, weil kein Crosspeak im H-H-COSY-Spektrum (Abbildung 65) beobachtet wird. Die Zuordnung der restlichen Signale war anhand der großen Menge an Signalen nur mithilfe des H-H-COSY-Spektrums möglich. Die Zuordnungen der Signale zu den Positionen im Molekül werden in Tabelle 40 für (S_P)- und (R_P)-Konfiguration separat beschrieben.

Tabelle 40: Zuordnung der Signale in den ^1H -NMR-Spektren von (S_P)- und (R_P)-**114**.

Position	(S_P)-114 [ppm]	(R_P)-114 [ppm]	Crosspeaks (H-H-COSY)
c	6.89	6.89	d
d	7.06	7.06	c,f
f	6.27	6.27	d
g	3.72	3.71	/
c'	6.82	6.80	d'
d'	7.19	7.16	c'
g'	3.82	3.81	/
1α	2.74	2.82	1 β , 2 α , 2 β
1β	2.86	2.98	1 α , 2 α , 2 β
2α	2.18	2.29	1 α , 1 β , 2 β , 3
2β	1.98	1.84	1 α , 1 β , 2 α , 3
3	3.37	3.35	2 α , 2 β , 4
4	3.91	5.25	3, 5
5	5.36	4.01	4, 6 α , 6 β
6α	2.54	2.36	4, 6 β , 7 α , 7 β
6β	1.51	1.58	4, 6 α , 7 α , 7 β
7α	2.39	2.36	6 α , 6 β , 7 β
7β	2.95	2.95	6 α , 6 β , 7 α

Ausgehend von der einfachen Zuordnung der Doppelbindungssignale konnten mithilfe des H-H-COSY-Spektrums die restlichen Signale den Positionen im Molekül reihum zugeordnet werden.

Eine weitere Untersuchung von Dimethylether **114** in einer HPLC-CD-Messung hat leider keine Klarheit über die Anwesenheit aller acht möglichen Stereoisomere gebracht, da die Stofftrennung während der Messung nicht möglich war (Abbildung 68).

Ergebnisse

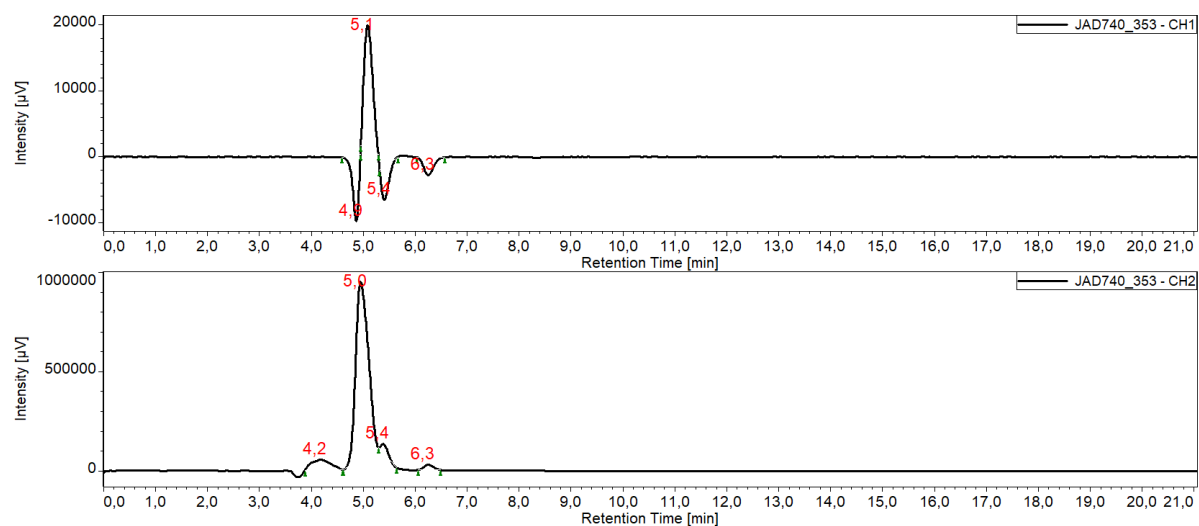
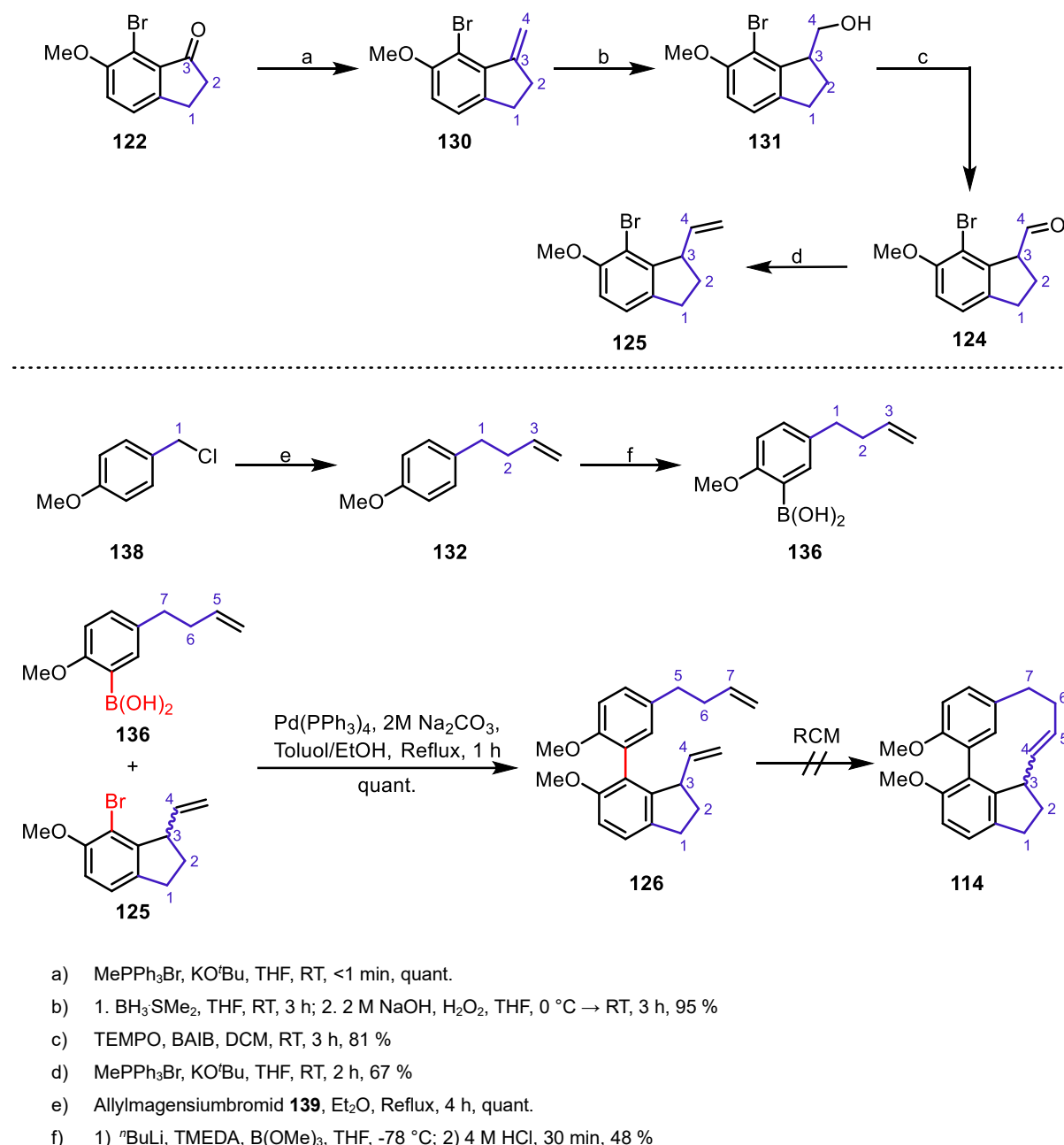


Abbildung 68: HPLC-CD-Chromatogramm; Laufmittel *i*PrOH/*n*-Hexan 50:50.

Apolarere Laufmittelgemische führen zu einer extremen Verbreiterung der Signale. Polarere Laufmittelgemische erbringen keinerlei Trennung.

5 Zusammenfassung

Innerhalb dieser Forschungsarbeit war es möglich, eine Synthese eines Strukturanalogons von Tedaren B (**7**) zu etablieren. Dabei wurde eine Synthese versucht, bei der zunächst die Biarylachse aufgebaut wird und die Cyclisierung in der Seitenkette über eine RCM-Reaktion stattfinden soll (Schema 98).

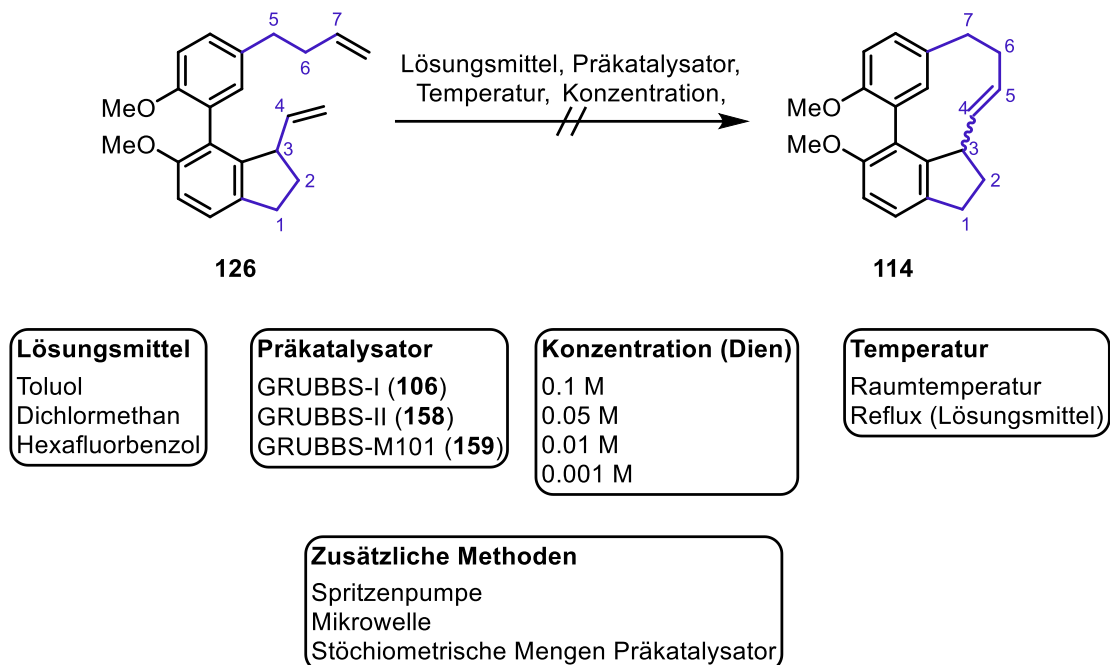


Schema 98: Zusammengefasste RCM-Route.

Innerhalb dieser Route wurde eine größere Optimierung bezüglich der Herstellung von Boronsäure **136** durchgeführt. Dabei konnte eine zweistufige Synthese dieser Verbindung entwickelt werden. Diese neu etablierte Synthese kann somit als Grundlage für weitere

Zusammenfassung

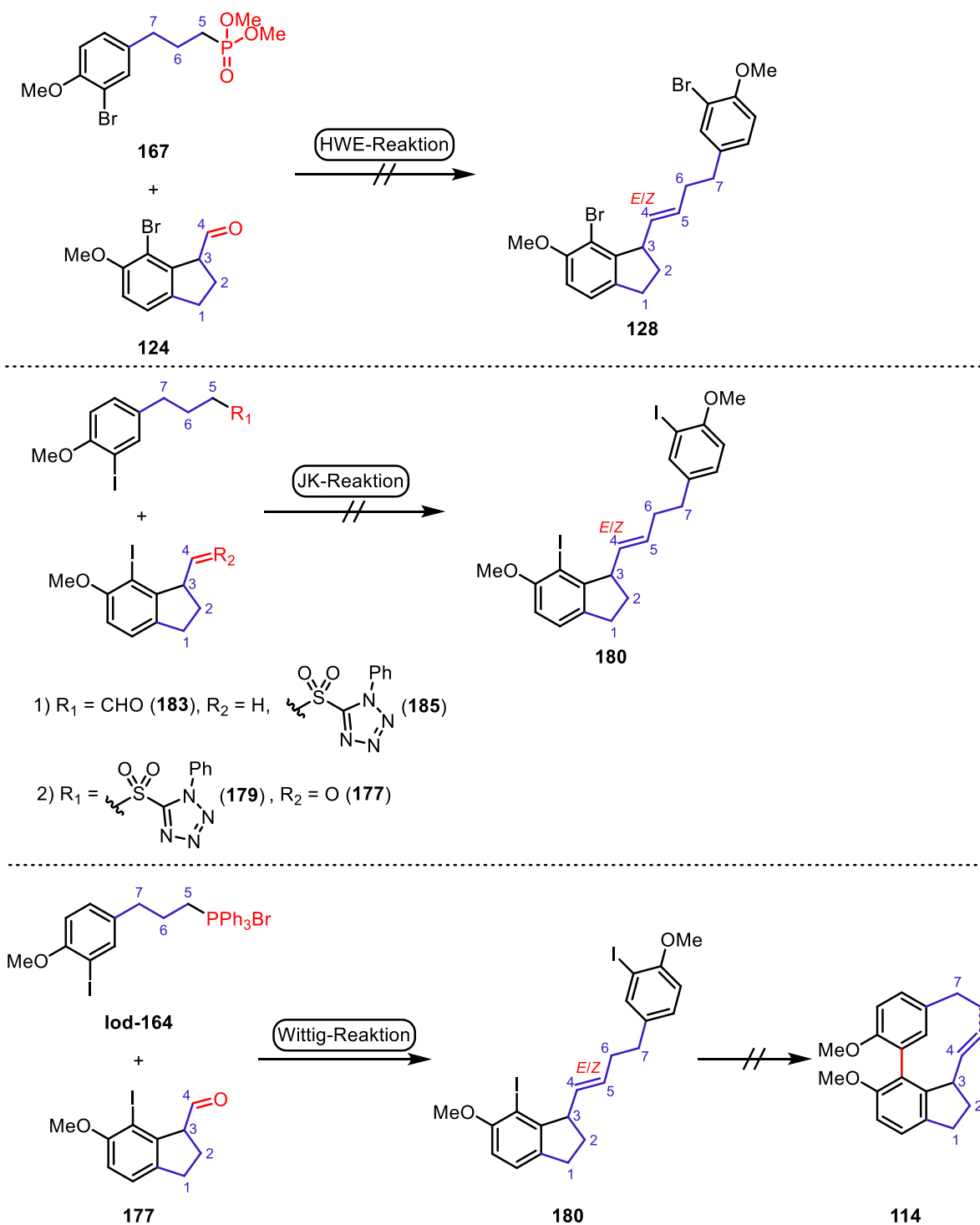
Forschungsarbeiten dienen. Die RCM-Reaktion galt nach ausgiebigem Testen als gescheitert. Als Grund für ein Ausbleiben der Produktbildung konnten die erhöhte Ringspannung während der Reaktion und/oder die ungünstige energetische Lage der Zwischenstufen herangezogen werden (Kapitel 4.1.4, Schema 99).



Schema 99: Zusammenfassendes Schema der RCM-Versuchsreihe.

Eine andere Route befasste sich mit der finalen Cyclisierung über die Biarylachse. Dabei wurde zunächst die Seitenkette mit einer Olefinierungsreaktion erzeugt. Dabei konnte gezeigt werden, dass nur die WITTIG-Reaktion erfolgreich eine Doppelbindung generieren kann und die anderen beiden getesteten Methoden keine positiven Ergebnisse erzielten. Obwohl nur ein (*E/Z*)-Gemisch von Diiodaren **180** erhalten wurde, wurde die Cyclisierung getestet. Dabei konnte kein Cyclisierungsprodukt detektiert werden (Schema 100, Kapitel 4.2).

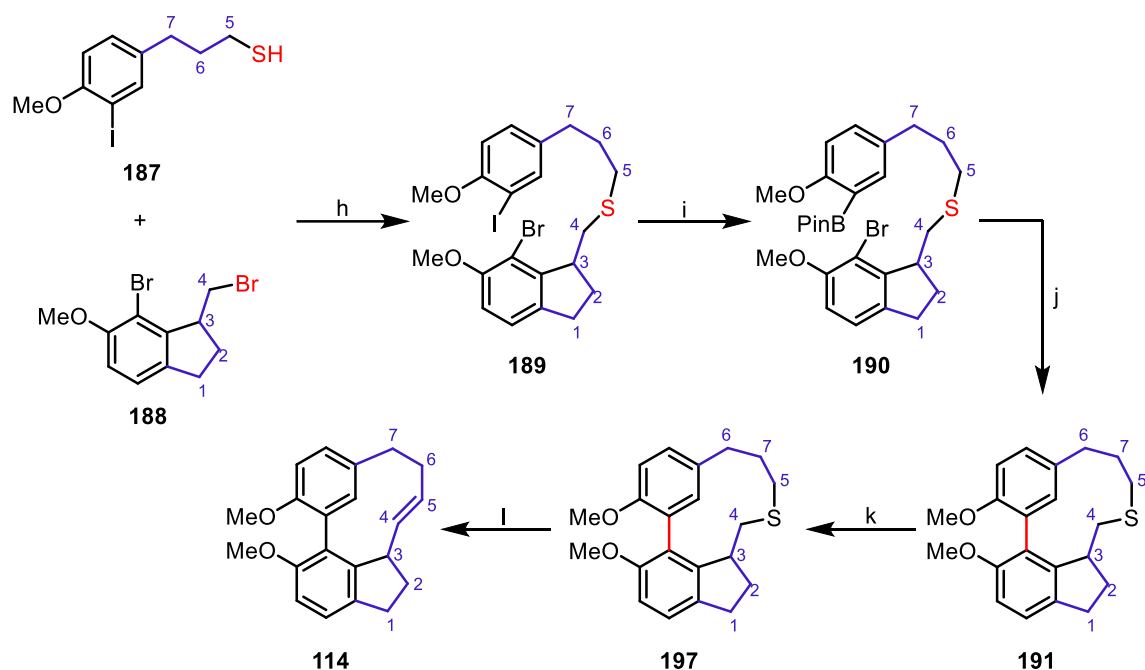
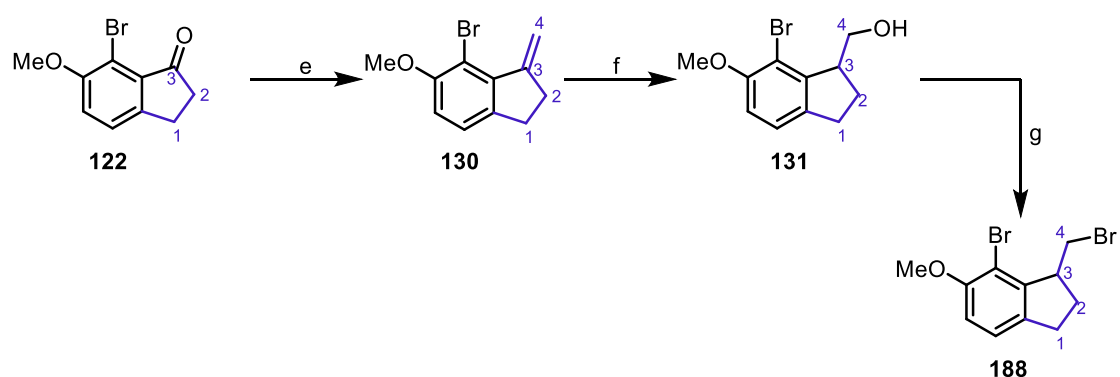
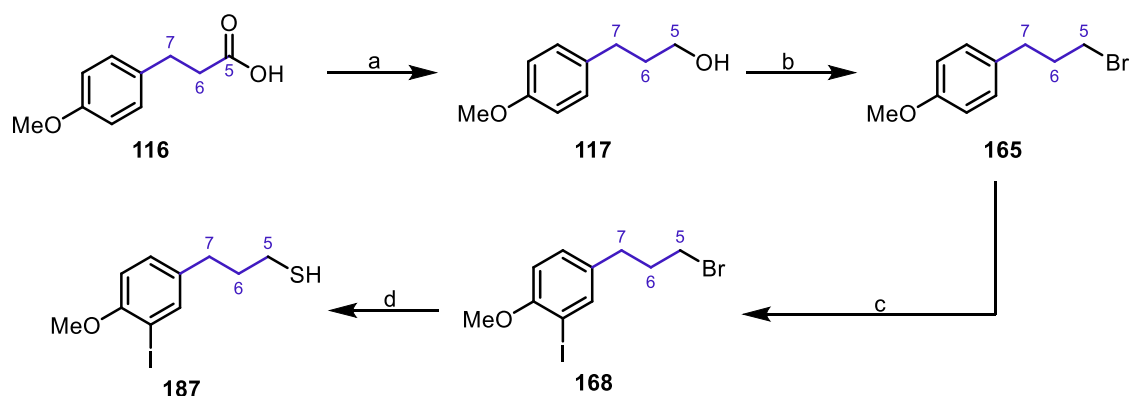
Zusammenfassung



Schema 100: Zusammenfassendes Schema Olefinierungs-Route.

Die dritte Route befasste sich mit einer Cyclisierung über die Biarylachse, die durch eine verlängerte Seitenkette erleichtert sein sollte. Dabei wird in der Seitenkette eine Schwefelbrücke mithilfe einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion installiert, die gleichzeitig auch die beiden Bausteine miteinander verbindet.

Zusammenfassung



a) LiAlH_4 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h, quant; b) PPh_3 , NBS, DCM, 0°C , 30 min, quant; c). NIS, TFA, RT, 1 h, 95 %; d) 1) Thioharnstoff, EtOH, RT, 3 h; 2) 2 M NaOH, Reflux, 16 h, 95 %; e) MePPh_3Br , KO^tBu , THF, RT, <1 min, quant.; f) 1) BH_3SMe_2 , THF, RT, 3 h; 2) 2 M NaOH, H_2O_2 , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, 95%; g) NBS, PPh_3 , DCM, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 16 h, 80 %; h) NaH, NBu_4I , THF, Reflux, 24 h; 79 % i) HBPin , NEt_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, Dioxan, Reflux, 24 h; j) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2 M Na_2CO_3 , Toluol/EtOH, Reflux, 16 h, 41 % über zwei Stufen; k) $m\text{CPBA}$, DCM, 0°C , 3 h; l) KOH, $t\text{BuOH}$, CCl_4 , DCM, RT, 3 h, 71 % über zwei Stufen;

Schema 101: Erfolgreiche RAMBERG-BÄCKLUND-Route.

Zusammenfassung

Nach der Verknüpfung wird chemoselektiv ein Boronsäurepinakolester synthetisiert, der in einer intramolekularen SUZUKI-Kupplung cyclisiert. Nach der Oxidation der Thioetherfunktion erfolgt eine RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion (Ringkontraktion), die das Zielmolekül **114** bildet (Schema 101). Nach der intramolekularen Kupplung wurde mithilfe von NMR-Spektroskopie das Enantiomerenpaar (*P,R*)-**191** und (*M,S*)-**191** als Hauptprodukte identifiziert. Dabei konnte anhand eines NOESY-Crosspeaks eine für die beiden Enantiomere signifikante Wechselwirkung zweier Protonen beobachtet werden. Das bedeutet, dass hier eine **hochdiastereoselektive intramolekulare SUZUKI-Kupplung** vorliegt (Diastereomerenverhältnis 8:1). Zudem konnte mittels Computerrechnungen bestätigt werden, dass die Biarylachse atropstabil ist und nicht spontan racemisiert.

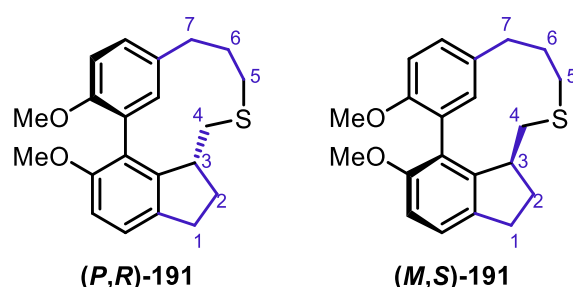


Abbildung 69: Hauptprodukte der intramolekularen SUZUKI-Kupplung.

Das aufgenommene Chromatogramm der intramolekularen SUZUKI-Kupplung zeigt eindeutig zwei Hauptprodukte, die Enantiomere sind. Somit bestätigt das die Annahme, die mithilfe der NMR-Spektroskopie getätigt wurde (Kapitel 4.3.5).

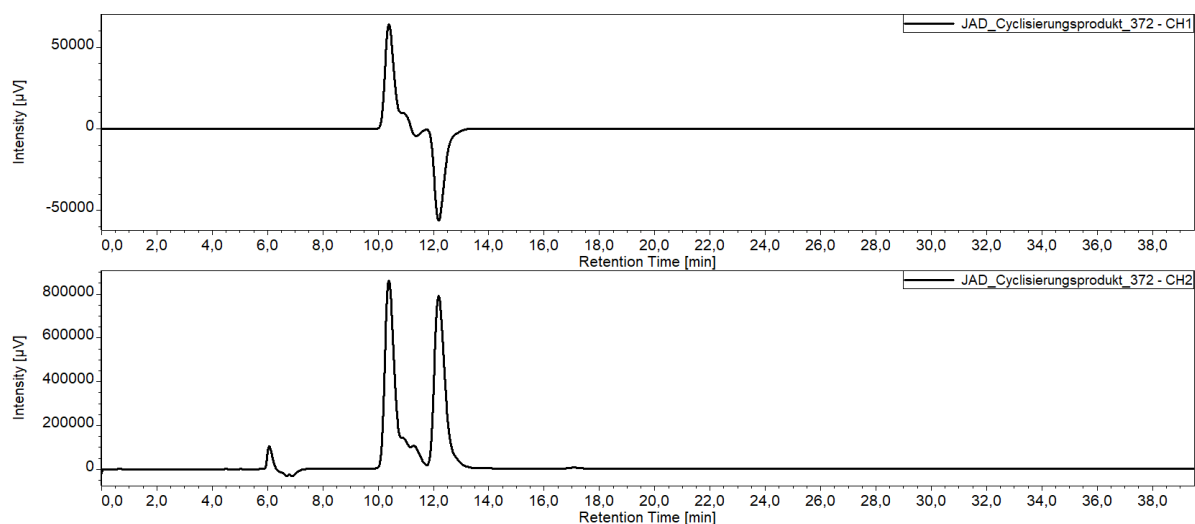
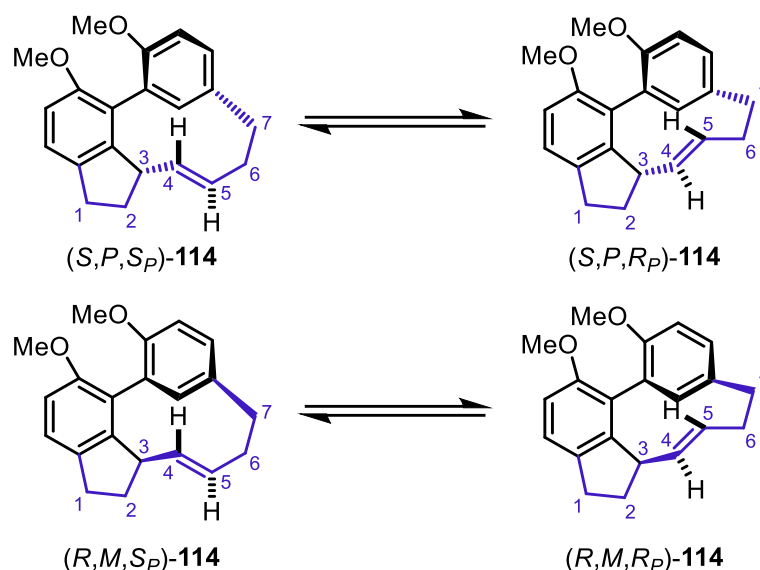


Abbildung 70: HPLC-CD der Reaktionsprodukte der intramolekularen SUZUKI-Kupplung.

Durch das Zusammenspiel der Erkenntnisse aus den Analysemethoden konnte die vier Hauptstereoisomere nach der RAMBERG-BÄCKLUND-Ringkontraktion vermutet werden (Schema 102).



Schema 102: Hauptprodukte der RAMBERG-BÄCKLUND-Reaktion.

Die erhaltene Grundstruktur des Dimethylethers **114** konnte mittels NMR-Spektroskopie gut verifiziert werden. Dabei wurde die planare Chiralität und die damit einhergehenden unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der olefinischen Protonen zur Aufklärung ausgenutzt. Letztlich konnte eine HRMS-Messung die vorgeschlagene Struktur ebenfalls bestätigen (Abbildung 71, Kapitel 4.3.6).

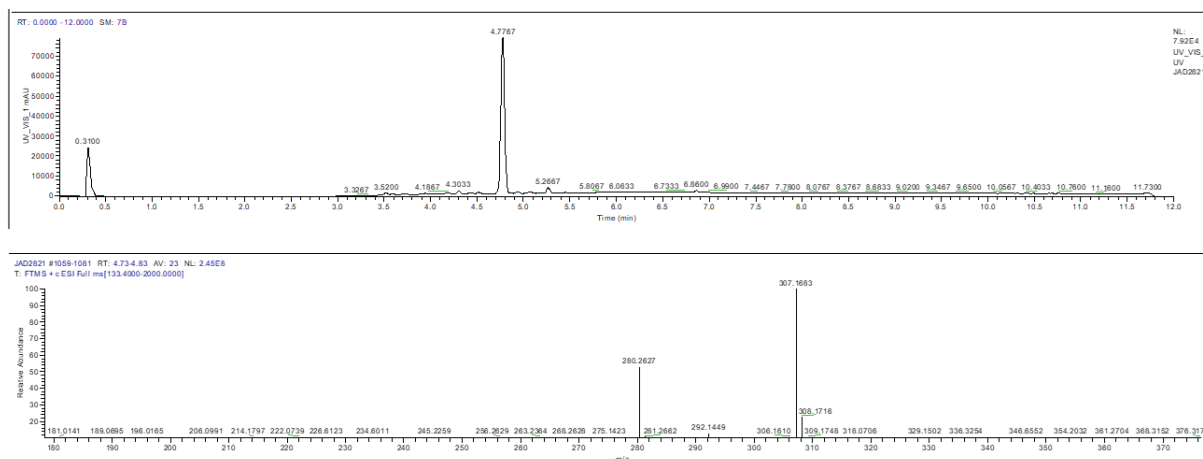


Abbildung 71: Chromatogramm (oben) und HRMS (unten) von Dimethylether **114**.

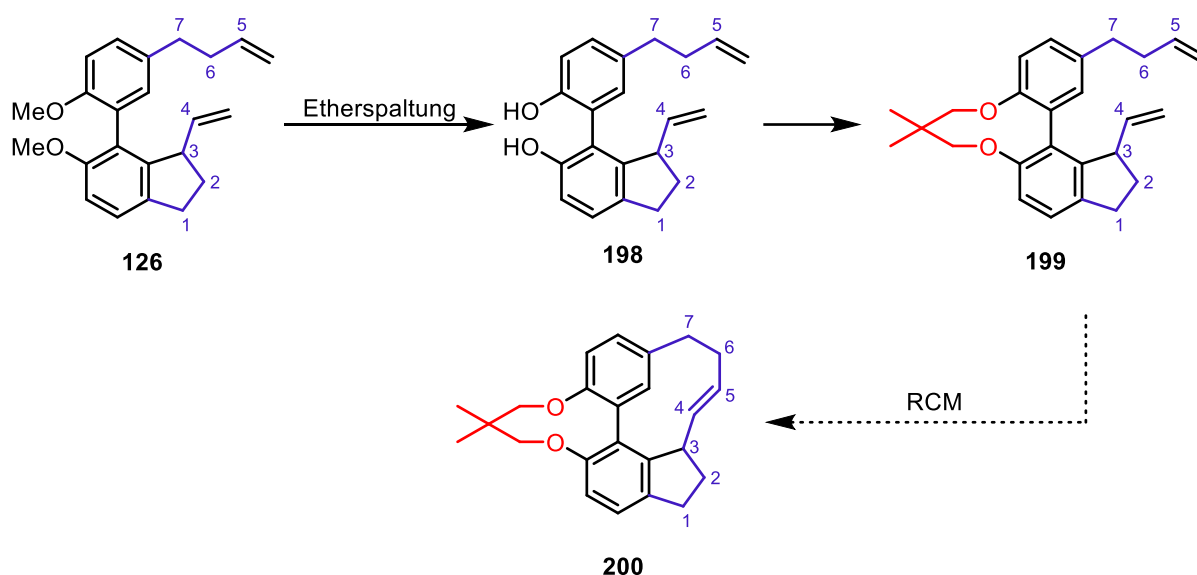
Somit konnte die erste diastereoselektive Synthese des Dimethylethers **114** entwickelt werden. Die Stereoselektivität wurde durch eine intramolekulare SUZUKI-Kupplung aufgebaut. Dabei spielt das schon vorhandene chirale Zentrum am Indanteil des Moleküls eine entscheidende Rolle. Der davon ausgehende Effekt auf die stereoselektive Bildung der atropstabilen Biarylachse ist sehr groß und daher konnte eine Diastereoselektivität von 8:1 nach dieser Reaktion ermittelt werden. Eine Ringkontraktion führt abschließend zu Dimethylether **114**. Diese Synthese der Struktur **114** stellt eine absolute Neuheit im Bereich der Biarylheptanoidforschung dar. Es ist bis heute keine Synthese dieser tetracyclischen Strukturen

Zusammenfassung

bekannt. Letztendlich legen die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit den Grundstein für viele weitere Forschungsprojekte im Bereich der tetracyclischen Biarylheptanoide.

6 Ausblick

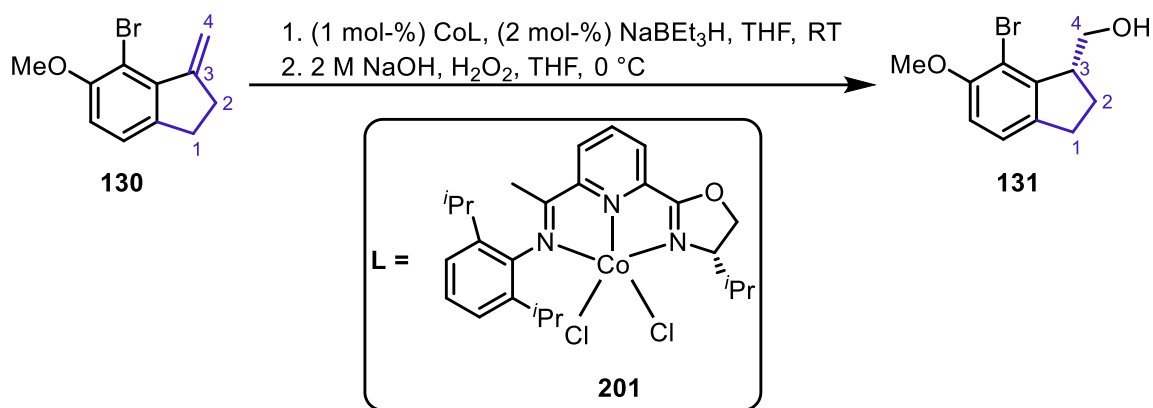
Anhand der gescheiterten Routen lassen sich neue Synthesemethoden ableiten, die eine Cyclisierung via RCM-Reaktion ermöglichen. Ausgehend von Dien **126** können die Methylether gespalten werden, sodass Diphenol **198** gebildet wird. Damit wird eine verbindende Etherbrücke zwischen den beiden Aromaten zusätzlich zur Biarylachse installiert. Durch den wirkenden THORPE-INGOLD-Effekt⁷⁰ nähern sich die endständigen Doppelbindungen an und eine RCM-Reaktion könnte leichter ablaufen (Schema 103).



Schema 103: Vereinfachte RCM-Reaktion durch Etherbrücke.

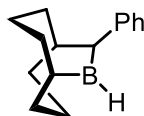
Dieses Vorhaben war zunächst in dieser Forschungsarbeit geplant, jedoch wurde ein massiver Optimierungsaufwand erwartet, weshalb die Olefinierungsroute als nächster Schritt ausgewählt wurde. Der erhöhte Mehraufwand hat sich in einem ähnlichen Forschungsprojekt mittlerweile im Arbeitskreis SPEICHER bestätigt.

Da noch keine stereoselektive Synthese für Dimethylether **114** existiert, soll aus den gescheiterten Versuchen Lehren gezogen werden. So müssen anstelle von kupferkatalysierten Reaktionen zur enantioselectiven Hydroborierung andere Metalle, die Halogene tolerieren, zum Einsatz kommen. Beispielsweise können Cobaltkomplexe zur enantioselectiven Hydroborierung verwendet werden.⁷¹ Dafür muss der geeignete Komplex hergestellt werden und die Bedingungen auf Olefin **130** zugeschnitten werden (Schema 104).



Schema 104: Cobaltkatalysierte enantioselective Hydroborierung.

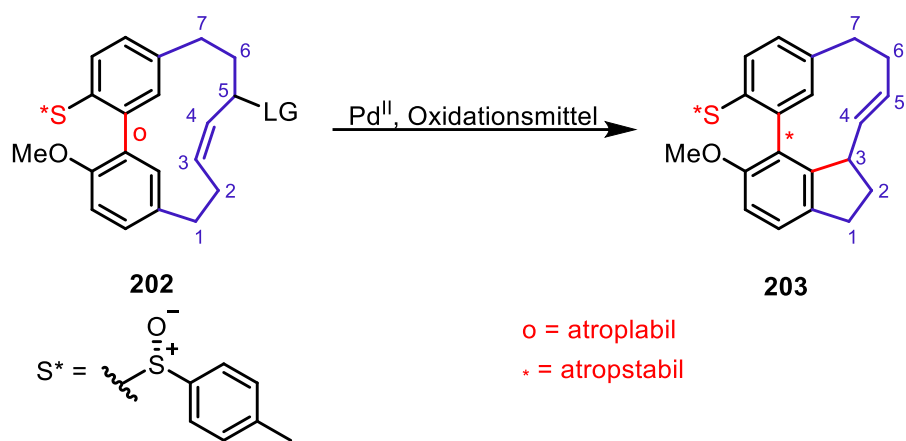
Eine enantioselective Hydroborierung an 1,1-disubstituierten Olefinen war erfolgreich, wenn chirales Hydroborierungsreagenz **96** verwendet wurde. Dieses stellt eine Alternative zu metallkatalysierten Reaktionen dar, muss allerdings aufwändig synthetisiert werden.⁵³



96

Abbildung 72: Chirales Hydroborierungsreagenz.⁵³

Bisher waren immer nur Synthesen über eine intramolekulare Biarylkupplung oder Olefinierung geplant. Als letzter Schritt könnte allerdings auch der Aufbau des Indangerüst erfolgen, sodass die Seitenkette ohne Cyclopentaneinheit und die Biarylbindung schon davor aufgebaut wurden. Somit wird eine hohe Ringspannung bei der gesamten Synthese umgangen. Diese Synthese lässt sich zusätzlich mit dem Einsatz des im Arbeitskreis SPEICHER oft verwendeten Sulfoxid-Auxiliars kombinieren. Der Einsatz bietet die Möglichkeit einer diastereoselektiv-C-H-aktivierten-*ortho*-Allylierung, wodurch eine zunächst nicht atropstabile Biarylachse durch den Aufbau des Indanrings atropstabil wird und gleichzeitig durch das Auxiliar eine bevorzugte Konfiguration an der Achse entsteht. Zusätzlich entsteht beim Aufbau des Indans das chirale Zentrum, das sehr wahrscheinlich auch durch das Auxiliar stereoselektiv aufgebaut wird (Schema 105).



Schema 105: Diastereoselektive-C-H-aktivierte-*ortho'*-Allylierung.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben

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

Zur **Auswertung der Spektren** wird die Software ACD Labs 12.01 von Advanced Chemistry Development Inc. oder MestReNova x64 verwendet.

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

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

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

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

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

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

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

Säulenmaterial (achirale Phase):

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

Experimenteller Teil

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

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

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

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

Für die **analytische HPLC auf chiraler Phase** wurden folgende Apparaturen benutzt: *JASCO PU-4180 RHPLC Pump, JASCO CD-4095 Circular Dichroism Detector, JASCO LC-NetII/ADC Interface Box, JASCO ChromNav Ver. 2 Chromatography Data System.*

Säulenmaterial (chirale Phase):

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

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

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

Molecular Modeling: Orca Version 6.0

7.2 Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Versuchsnummer	Verbindungsname	Verbindungsnummer
1	7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on	122
2	7-Brom-6-methoxy-1-(methoxymethylen)-2,3-dihydro-1H-inden	123
3	7-Brom-6-methoxy-1-methylen-2,3-dihydro-1H-inden	130
4	(7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanol	131
5	7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbaldehyd	124
6	7-Brom-6-methoxy-1-vinyl-2,3-dihydro-1H-inden	125
7	7-Brom-1-(brommethyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden	188
8	6-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on	171
9	6-Hydroxy-7-iod-2,3-dihydro-1H-inden-1-on	172
10	7-Iod-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on	169
11	7-Iod-6-methoxy-1-methylen-2,3-dihydro-1H-inden	175
12	(7-Iod-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanol	176
13	7-Iod-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-indene-1-carbaldehyd	177
14	5-(((7-Iod-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol	184
15	5-(((7-Iod-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol	185
16	7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol	142

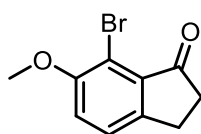
17	7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl-acetat	149
18	7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl ethylcarbonat	150
19	7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl (1,1,1-trichlor-2-methylpropan-2-yl)carbonat	151
20	7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl 4-methylbenzenesulfonat	148
21	3-(4-Methoxyphenyl)propan-1-ol	116
22	3-(3-Brom-4-methoxyphenyl)propan-1-ol	117
23	3-(3-Brom-4-methoxyphenyl)propanal	118
24	2-Brom-4-(but-3-en-1-yl)-1-methoxybenzol	119
25	2-(5-(But-3-en-1-yl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan	120
26	1-(But-3-en-1-yl)-4-methoxybenzol	132
27	(5-(But-3-en-1-yl)-2-methoxyphenyl)boronsäure	136
28	2-Brom-4-(3-bromopropyl)-1-methoxybenzol	127
29	Brom(3-(3-brom-4-methoxyphenyl)propyl)triphenyl- λ^5 -phosphan	Br-164
30	Brom(3-(4-methoxyphenyl)propyl)triphenyl- λ^5 -phosphan	164
31	Brom(3-(3-iodo-4-methoxyphenyl)propyl)triphenyl- λ^5 -phosphan	Iod-164
32	Dimethyl(3-(3-brom-4-methoxyphenyl)propyl)phosphonat	167
33	3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propan-1-ol	182
34	3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propanal	183
35	1-(3-Brompropyl)-4-methoxybenzol	165
36	4-(3-Brompropyl)-2-iod-1-methoxybenzol	168

37	4-(3-Brompropyl)-2-iod-1-methoxybenzol	168
38	5-((3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propyl)thio)- 1-phenyl-1H-tetrazol	178
39	5-((3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propyl)sulfonyl)-1-phenyl- 1H-tetrazol	179
40	3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propan-1-thiol	187
41	(3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propyl)ethanthiolat	193
42	7-(5-(But-3-en-1-yl)-2-methoxyphenyl)-6-methoxy-1-vinyl-2,3-dihydro-1H-inden	126
43	7-Brom-6-methoxy-1-(4-(4-methoxyphenyl)but-1-en-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden	166
44	7-Iod-1-(4-(3-iod-4-methoxyphenyl)but-1-en-1-yl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden	180
45	((7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)(3-(3-iod-4-methoxyphenyl)propyl)sulfan	189
46	2-(5-(3-(((7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)thio)propyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan	190
47	11,13-Dimethoxy-1,2,2a,3,6,7-hexahydro-5H-8,12-(methen)inden[1,7-cd][1]thiacyclotridecin	191
48	11,13-Dimethoxy-1,2,2a,3,6,7-hexahydro-5H-8,12-(metheno)inde[1,7-d][1]thiacyclotridecin-4,4-dioxid	197
49	(E)-5,7-Dimethoxy-2,11,12,14a-tetrahydro-1H-6,10-(metheno)cyclododeca[cd]inden	114

7.3 Beschreibung der Versuche zur Synthese

Versuch 1: Bromierung von 6-Methoxyindanon (**121**)

Zu einer Lösung von 6-Methoxyindanon (**121**) (1.62 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) in MeCN (50 ml) werden NBS (1.86 g, 10.5 mmol, 1.05 eq) und FeCl₃ (162.21 mg, 1 mmol, 0.10 eq.) zugegeben. Nach fünfstündigem Rühren bei RT wird die Reaktion mit dest. Wasser (25 ml) gequencht und mit DCM (3 x 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und mittels Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (PE/DCM (1:1)) gereinigt. Es konnte außerdem ein weiteres Nebenprodukt isoliert werden.



7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Farblos bis blassgelber Feststoff

2.41 g, 8.60 mmol, 86 %

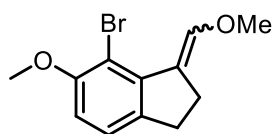
R_f = 0.40 (DCM)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (in ppm) = 7.37 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.04 (tr, 2H, J = 5.8 Hz), 2.76 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (in ppm) = 204.2, 155.7, 149.2, 135.3, 125.9, 118.2, 108.5, 57.1, 37.8, 23.9.

Versuch 2: Synthese des Vinyl-Enolethers **123**

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wird (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (3.08 g, 9.00 mmol, 3.00 eq) bei RT unter Stickstoffatmosphäre in abs. THF (20 ml) suspendiert und eine Lösung von KO^tBu in THF (9.00 ml, 9.00 mmol, 1 M, 3.00 eq.) wird zugegeben. Nach 30 min wird zur orangenen Suspension Bromindanon **122** (0.723 g, 3.00 mmol, 1.00 eq.) portionsweise hinzugefügt. Nach 3 h wird die Reaktion nach Zugabe von dest. Wasser (10 ml) und Et₂O (10 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3x5 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend erfolgt eine Reinigung des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie (5:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-Brom-6-methoxy-1-(methoxymethylen)-2,3-dihydro-1H-inden

Farbloser Feststoff

767.04 mg, 2.85 mmol, 95 %

 $R_f = 0.30$ ((*E*)-**123**) ; 0.31 ((*Z*)-**123**) (Et₂O/PE 1:1)

Anmerkung: Die Signale für das zweite Kohlenstoffatom der Doppelbindung sind nicht zu beobachten.

NMR-Daten von (*E*)-**123**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.65 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 2.84 – 2.71 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 154.98, 145.29, 140.50, 123.89, 122.26, 109.35, 106.20, 60.51, 56.88, 29.81, 27.50.

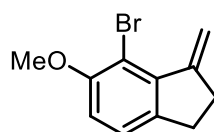
NMR-Daten von (*Z*)-**123**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.61 (dt, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 155.5, 142.4, 140.5, 123.5, 118.2, 110.4, 108.2, 59.7, 56.9, 33.1, 31.3.

Versuch 3: WITTIG-Reaktion des Bromindanons 122

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.01 g, 5.64 mmol, 3.00 eq.) in THF (18 ml) wird eine KO^tBu-Lösung (1 M in THF, 5.64 ml, 3.00 eq) langsam bei RT zugetropft. Die resultierende gelbe Lösung wird noch weitere 30 min bei RT gerührt, bevor anschließend das Bromindanon **122** (453.24 mg, 1.88 mmol, 1.00 eq) zugegeben wird. Nach 5 min wird die Reaktion mit dest. Wasser (10 ml) gequencht und mit Et₂O (3x 15 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (10:1 (Hex/Et₂O), Kieselgel) gereinigt.



7-Brom-6-methoxy-1-methylen-2,3-dihydro-1H-inden

Farbloses Öl

453.24 mg, 1.88 mmol, quant.

 $R_f = 0.57$ (Et₂O/PE 1:1)

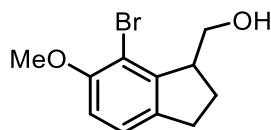
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.14 (dt, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.33 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.94 – 2.79 (m, 4H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 155.1, 149.9, 142.0, 139.7, 124.3, 111.9, 109.8, 108.6, 77.5, 77.2, 76.8, 57.0, 34.4, 29.4.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M+H] C ₁₁ H ₁₂ BrO	239.0071	239.0062

Versuch 4: Racemische Hydroborierung des Indens 130

Zu einer Lösung des Indens **130** (2.425 g, 10.1 mmol, 1.00 eq.) in THF (101 ml) wird BH_3SMe_2 -Komplex (1.64 g, 1.87 ml, 20.3 mmol, 2.00 eq, 94 %) bei RT langsam zugetropft. Nach 3 h wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und 2 M NaOH-Lösung (25.4 ml, 50.7 mmol, 5.00 eq) wird sehr langsam zugegeben. Nachdem die Gasbildung nachgelassen hat, folgt die Zugabe von einer H_2O_2 -Lösung (4.65 ml, 50.7 mmol, 5.00 eq, 10.9 M). Die Reaktionslösung wird langsam auf RT erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Dann wird die Reaktionslösung mit 4 M Salzsäure angesäuert und mit Et_2O (3x50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (2:1 (PE/ Et_2O), Kieselgel) gereinigt.



(7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanol

Farbloser Feststoff

2.48 g, 9.63 mmol, 95 %

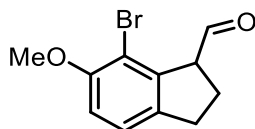
$R_f = 0.22$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.17 – 6.96 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.92 (ddd, $J = 10.2, 5.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (ddd, $J = 10.7, 7.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.53 – 3.37 (m, 1H), 3.17 – 2.97 (m, 1H), 2.86 (dddd, $J = 15.8, 6.6, 4.3, 0.9$ Hz, 1H), 2.32 – 2.11 (m, 2H), 1.37 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 154.6, 145.0, 138.4, 123.8, 111.1, 109.4, 77.4, 77.0, 76.7, 63.9, 56.6, 49.7, 31.4, 28.6.

Versuch 5: TEMPO-Oxidation des Alkohols 131

Zu einer Lösung des Alkohols **131** (1.12 g, 4.34 mmol, 1.00 eq.) in DCM (13 ml) bei RT wird BAIB (2.09 g, 6.50 mmol, 1.50 eq.) und TEMPO (67.7 mg, 433.5 μ mol, 0.10 eq.) zugegeben und für 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt und das erhaltene Rohprodukt mit Säulenchromatographie (5:1 (PE/Et₂O), Kieselgel) gereinigt.



7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-carbaldehyd

Farbloses Öl

896.82 mg, 3.51 mmol, 81 %

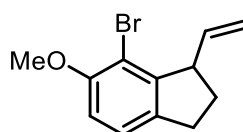
R_f = 0.43 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ (in ppm) = 9.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.10 (ddd, J = 9.0, 3.7, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 8.7, 6.1 Hz, 2H), 2.38 – 2.18 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ (in ppm) = 200.3, 154.8, 141.7, 138.6, 124.8, 112.7, 109.2, 59.0, 57.0, 39.5, 39.3, 31.8, 26.4.

Versuch 6: WITTIG-Reaktion des Aldehyds **124**

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (1.66 g, 4.66 mmol, 3.50 eq.) in THF (10 ml) wird eine KO^tBu-Lösung (4.00 ml, 4.00 mmol, 3.00 eq.) langsam zugegeben. Nach 30 min Rühren bei RT wird eine Lösung von Aldehyd **124** (340 mg, 1.33 mmol, 1.00 eq.) in THF (5 ml) zugegeben und für 1 h gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser (20 ml) beendet und die Reaktionslösung mit Et₂O (3x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt über Säulenchromatographie (50:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-Brom-6-methoxy-1-vinyl-2,3-dihydro-1H-inden

Gelbes Öl

235.01 mg, 904 µmol, 67 %

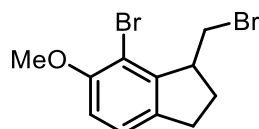
R_f = 0.54 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.91 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 6.9 Hz, 1H), 5.02 (dt, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 1H), 4.97 (dt, *J* = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.02 (dddd, *J* = 15.5, 10.9, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.31 (ddt, *J* = 12.7, 10.9, 8.6 Hz, 1H), 2.03 (ddt, *J* = 12.6, 7.5, 1.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 154.6, 146.8, 137.9, 137.5, 123.5, 114.1, 110.6, 109.8, 56.6, 50.2, 32.4, 31.1.

Versuch 7: APPEL-Reaktion am Alkohol 131

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Alkohols **131** (3.51 g, 13.7 mmol, 1.00 eq.) in DCM (27 ml) wird PPh_3 (4.66 g, 17.8 mmol, 1.30 eq.) gegeben. Anschließend folgt eine portionsweise Zugabe von NBS (3.16 g, 17.8 mmol, 1.30 eq.). Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch rührt bei RT für 30 min. Nachdem das Reaktionsvolumen eingeeengt wird, erfolgt eine Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (10:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-Brom-1-(brommethyl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden

Blassgelbes Öl, das nach einiger Zeit kristallisiert

3.51 g, 10.96 mmol, 80 %

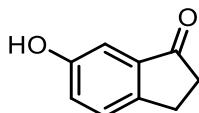
$R_f = 0.56$ (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.16 – 6.99 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (dd, $J = 9.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.70 (td, $J = 9.5, 3.6$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.17 – 3.00 (m, 1H), 2.96 – 2.76 (m, 1H), 2.38 – 2.19 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 154.8, 145.1, 137.8, 124.1, 111.7, 109.4, 56.8, 49.4, 35.1, 30.9, 30.0.

Versuch 8: Methyletherspaltung von 6-Methoxyindanon (121)

Zu einer Lösung von 6-Methoxyindanon (5.00 g, 30.8 mmol, 1.00 eq.) in Toluol (60 ml) wird AlCl_3 (10.3 g, 77.0 mmol, 2.50 eq.) zugegeben. Nach 1 h Rühren unter Rückfluss wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und dest. Wasser (100 ml) vorsichtig gequencht. Anschließend wird mit EE (3x50 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösemittel entfernt wird, wird das rote Rohprodukt mit Hexan (250 ml) gewaschen.



6-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

hellbrauner Feststoff

4.52 g, 30.8 mmol, quant.

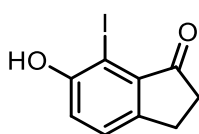
$R_f = 0.35$ (DCM)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ (in ppm) = 9.75 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 2H), 2.63–2.56 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ (in ppm) = 206.8, 157.3, 146.4, 138.3, 128.1, 123.7, 107.8, 37.0, 25.0.

Versuch 9: Iodierung von 6-Hydroxyindanon (171)

Zu einer Lösung von 6-Hydroxyindanon (**171**) (1.48 g, 10.0 mmol, 1.00 eq.) in MeOH (50 ml) wird Ag_2SO_4 (2.70 g, 12.0 mmol, 1.20 eq.) zugegeben und für 5 Minuten gerührt. Anschließend wird N-Iodsuccinimid (3.74 g, 12.0 mmol, 1.20 eq.) portionsweise zur Reaktionslösung beigemengt. Nach 24 h wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand mit EE (50 ml) und dest. Wasser (100 ml) versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit EE (2x50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, und anschließend filtriert. Die vorhandene Lösung wird mit Celite versetzt und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit. Die Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (1:5 (PE/DCM), Kieselgel).



6-Hydroxy-7-iod-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Gelber Feststoff

1.35 g, 4.91 mmol, 48 %

 $R_f = 0.57$ (DCM)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ (in ppm) = 7.53 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 2.88 (tr, 2H, $J = 5.4$ Hz), 2.65 (tr, 2H, $J = 5.4$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) $\delta = 204.5, 156.5, 149.3, 136.8, 127.3, 121.3, 79.4, 37.6, 23.0$.

HR-MS (ESI-)

berechnet

gemessen

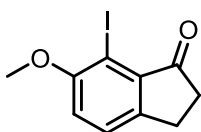
[M-H] $\text{C}_9\text{H}_6\text{IO}_2$

272.9412

272.9416

Versuch 10: Methylierung von Phenol 172

Zu einer Lösung von Phenol **172** (1.35 g, 4.91 mmol, 1.00 eq.) in DMF (49 ml) wird K_2CO_3 (2.04 g, 14.7 mmol, 3.00 eq.) zugegeben und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wird Dimethylsulfat (0.70 ml, 7.36 mmol, 1.50 eq.) zugetropft und für 5 h bei 80 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf RT gekühlt und 2 M Natronlauge (10 ml) wird zur Beendigung der Reaktion langsam zugegeben. Nach 1 h erfolgt eine Extraktion der wässrigen Phase mit EE (3x 25 ml). Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Filtration wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (1:1 (Hex/ Et_2O); Kieselgel).



7-Iod-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on

Gelber Feststoff

1.41 g, 4.91 mmol, quant.

 $R_f = 0.23$ (Et_2O/PE 1:1)

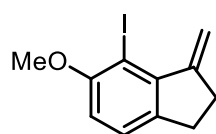
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (in ppm) = 7.38 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.80 – 2.74 (m, 2H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ (in ppm) = 204.8, 158.1, 150.1, 127.1, 117.1, 82.5, 77.3, 77.2, 77.0, 76.7, 57.2, 38.0, 31.0, 23.4.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
$[M+H]^+ C_{10}H_{10}IO_2$	288.9726	288.9704

Versuch 11: Wittigreaktion zu Olefin 175

Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.01 g, 5.64 mmol, 3.00 eq.) in THF (18 ml) wird eine KO^tBu-Lösung (1 M in THF, 5.64 ml, 3.00 eq.) langsam bei RT zugetropft. Die resultierende gelbe Lösung wird noch weitere 30 min bei RT gerührt, bevor anschließend das Iodindanon **169** (542 mg, 1.88 mmol, 1.00 eq.) zugegeben wird. Nach 5 min wird die Reaktion mit dest. Wasser (10 ml) gequencht und mit Et₂O (3x 15 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (10:1 (Hex/Et₂O), Kieselgel) gereinigt.



7-Iod-6-methoxy-1-methylen-2,3-dihydro-1H-inden

Farbloses Öl

537.89 mg, 1.88 mmol, quant.

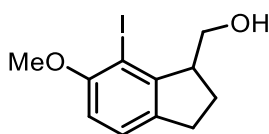
R_f = 0.58 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.85 (m, 4H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 156.6, 147.0, 144.3, 143.2, 127.6, 112.5, 110.1, 80.5, 54.9, 36.2, 32.6.

Versuch 12: Hydroborierung des Olefins 175 zu Alkohol 176

Zu einer Lösung des Indens **175** (2.43 g, 10.1 mmol, 1.00 eq.) in THF (101 ml) wird BH_3SMe_2 -Komplex (1.64 g, 1.87 ml, 20.3 mmol, 2.00 eq., 94 %) bei RT langsam zugetropft. Nach 3 h wird die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und 2 M NaOH-Lösung (25.4 ml, 50.7 mmol, 5.00 eq.) wird sehr langsam zugegeben. Nachdem die Gasbildung nachgelassen hat, folgt die Zugabe von einer H_2O_2 -Lösung (4.65 ml, 50.7 mmol, 5.00 eq., 10.9 M). Die Reaktionslösung wird langsam auf RT erwärmt und für weitere 3 h gerührt. Dann wird die Reaktionslösung mit 4 M Salzsäure angesäuert und mit Et_2O (3x50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel im Vakuum befreit. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (2:1 (PE/ Et_2O), Kieselgel) gereinigt.



(7-Iod-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methanol

Farbloser Feststoff

2.68 g, 8.82 mmol, 87 %

 $R_f = 0.30$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:1)

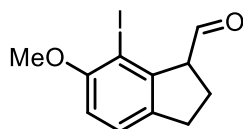
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 10.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (dd, $J = 10.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.35 (dp, $J = 9.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.19 – 3.02 (m, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 156.9, 149.0, 138.0, 125.0, 110.2, 85.7, 63.9, 56.9, 52.6, 31.9, 28.4.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}] \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{IO}_2$	305.0039	305.0025

Versuch 13: TEMPO-Oxidation des Alkohols 176 zu Aldehyd 177

Zu einer Lösung des Alkohols **176** (1.12 g, 4.34 mmol, 1.00 eq.) in DCM (13 ml) bei RT wird BAIB (2.09 g, 6.50 mmol, 1.50 eq.) und TEMPO (67.7 mg, 433.5 μ mol, 0.10 eq.) zugegeben und für 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung eingeeengt und das erhaltene Rohprodukt mit Säulenchromatographie (5:1 (PE/Et₂O), Kieselgel) gereinigt.



7-Iodo-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-indene-1-carbaldehyd

Blassgelbes Öl

1.15 g, 3.82 mmol, 88 %

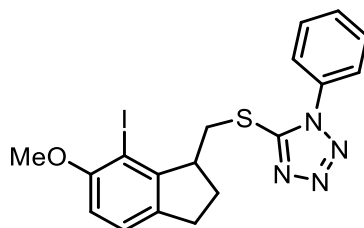
R_f = 0.45 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 9.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.11 (dt, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 2H), 2.53 (ddt, J = 13.3, 7.7, 2.8 Hz, 1H), 2.31 (dq, J = 13.2, 9.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 199.6, 157.3, 145.5, 138.1, 125.3, 110.8, 85.8, 61.57, 56.9, 32.2, 26.1.

Versuch 14: Synthese des Indanthioethers **184** für JK-Olefinierung über eine MITSUNOBU-Reaktion

Zu einer Lösung von iodiertem Alkohol **176** (152.0 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.), 5-Mercapto-1-phenyl-1H-tetrazol (134.0 mg, 0.75 mmol, 1.50 eq) und PPh_3 (197 mg, 0.75 mmol, 1.50 eq.) in THF (2 ml) wird bei 0 °C DIAD (152 mg, 0.75 mmol, 1.50 eq.) langsam getropft. Nach 10 min wird auf RT erwärmt und für weitere 40 min gerührt. Anschließend wird die Reaktion mit dest. Wasser (1 ml) gequencht und mit Et_2O extrahiert (3x 1 ml). Nachdem die organische Phase über MgSO_4 getrocknet wird, wird das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt mit Säulenchromatographie (3:1 (PE/ Et_2O), Kieselgel) gereinigt.



5-(((7-Iod-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol

Farbloser Feststoff

132.7 mg, 0.27 mmol, 55 %

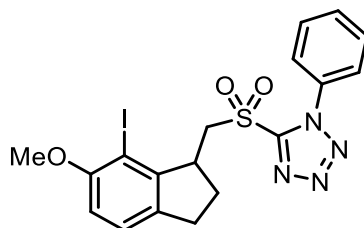
$R_f = 0.27$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.58 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.23 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 157.2, 154.6, 149.9, 136.9, 133.9, 130.3, 129.9, 125.2, 124.1, 110.6, 85.5, 57.0, 49.3, 36.0, 31.5, 29.8.

Versuch 15: Oxidation des Indanthioethers **186** zum Indan-JK-Sulfon **185**

Zu einer Lösung von Indanthioether **186** (190 mg, 0.41 mmol, 1.00 eq.) in EtOH (4 ml) wird eine Lösung von Hexaammoniumheptamolybdattetrahydrat (238 mg, 0.21 mmol, 0.50 eq.) in H₂O₂ (0.75 ml, 8.18 mmol, 10.9 M, 20.0 eq.) bei 0 °C getropft. Nach 24 h wird die Reaktion mit dest. H₂O (4 ml) verdünnt und mit EE (3x 4 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt mit Säulenchromatographie (5:1 (PE/EE), Kieselgel).



5-(((7-Iod-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol

Farbloses Öl

18.3 mg, 36.8 µmmol, 9%

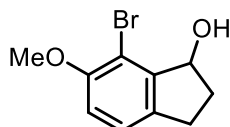
R_f = 0.22 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.71 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.10 (ddd, *J* = 14.1, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 11.1, 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71 (dd, *J* = 14.1, 11.5 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 18.1, 11.2, 7.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 15.9, 8.7 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 1H), 2.29 (m, 1H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 157.4, 154.1, 147.9, 137.1, 133.2, 131.7, 129.8, 125.6, 125.4, 110.9, 85.1, 57.0, 56.9, 43.6, 31.3, 29.6.

Versuch 16: Reduktion des Indanons **142** mit NaBH₄

Bromindanon **142** (723 mg, 3.00 mmol, 1.00 eq.) werden in einem 1:1-Gemisch aus DCM und MeOH (9 ml) suspendiert. Anschließend wird NaBH₄ (227 mg, 6.00 mmol, 2.00 eq.) portionsweise zugegeben und für 10 min bei RT gerührt, bis mit dest. Wasser (15 ml) vorsichtig gequencht wird. Die wässrige Phase wird mit EE (3x 15 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach der Filtration wird das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (2:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-ol

Farbloser Feststoff

729.3 mg, 3.00 mmol, quant.

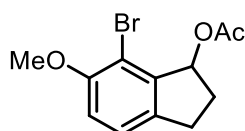
R_f = 0.24 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.14 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (dddd, *J* = 15.9, 8.5, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.44 (br.s, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.16 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 154.8, 145.8, 137.8, 124.5, 112.8, 109.0, 77.1, 56.87, 34.0, 30.3.

Versuch 17: Acylierung des Alkohols 142

Alkohol **142** (200 mg, 0.82 mmol, 1.00 eq.) wird in Ac_2O (0.16 ml, 1.64 mmol, 2.00 eq.) gelöst und TMEDA (29.0 mg, 0.25 mmol, 0.30 eq.) wird zugegeben. Nach 1.5 h wird die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser (5 ml) gequencht und mit Et_2O (3x 5 ml) extrahiert. Nachdem die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet werden, wird filtriert und das Lösemittel entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie gereinigt (4:1 (PE/ Et_2O), Kieselgel)



7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylacetat

Farbloser Feststoff

170 mg, 0.60 mmol, 75 %

 $R_f = 0.39$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:1)

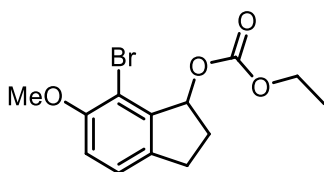
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (dt, $J = 16.2, 8.1$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 16.0, 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.57 – 2.39 (m, 1H), 2.29 – 2.09 (m, 1H), 2.08 (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 170.8, 155.2, 142.1, 138.9, 124.2, 113.5, 109.8, 78.8, 56.91, 32.6, 30.6, 21.2.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M-OAc] $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrO}$	224.9915	224.9902

Versuch 18: Ethylcarbonatsynthese aus Alkohol 142

Zu einer Lösung von Alkohol **142** (122 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.) in DCM (5 ml) wird Pyridin (0.30 ml, 4.00 mmol, 8.00 eq.) zugegeben. Anschließend wird langsam Chlorameisensäureethylester (0.22 ml, 2.25 mmol, 4.50 eq.) zugetropft und für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit DCM (10 ml) verdünnt, mit 2 M HCl (10 ml), mit dest. Wasser (2x 10 ml) und abschließend mit ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und anschließend filtriert. Nachdem das Lösemittel entfernt wird, erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (10:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl ethylcarbonat

Farbloser Feststoff

123 mg, 0.39 mmol, 79 %

 $R_f = 0.27$ (Et₂O/PE 1:2)

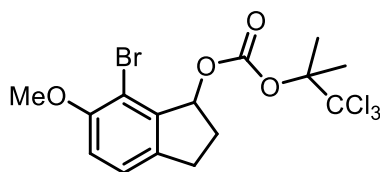
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.23 (qd, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.19 (dt, $J = 16.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.47 (dtd, $J = 15.2, 8.7, 6.7$ Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 155.1, 154.8, 141.3, 138.9, 124.0, 113.7, 110.0, 82.3, 64.1, 56.8, 32.4, 30.4, 14.3.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M-C ₃ H ₅ O ₃] C ₁₀ H ₁₀ BrO	224.9915	224.9903

Versuch 19: Trichlorcarbonatsynthese aus Alkohol 142

Zu einer Lösung von Alkohol **142** (82.0 mg, 0.34 mmol, 1.00 eq.) in DCM (3.4 ml) werden Pyridin (0.20 ml, 2.72 mmol, 8.00 eq.) und anschließend 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethylethoxychloroformiat (367 mg, 1.53 mmol, 4.50 eq.) zugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung mit DCM (10 ml) verdünnt. Die organische Phase wird mit 2 M HCl (10 ml), dest. Wasser (2x 10 ml) und ges. NaCl-Lösung (10 ml) gewaschen und im Anschluss über MgSO₄ getrocknet. Danach wird die Lösung filtriert und das Lösemittel entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie gereinigt (10:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl (1,1,1-trichlor-2-methylpropan-2-yl) carbonat

Farblose Kristalle

118 mg, 0,265 mmol, 78 %

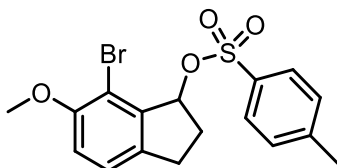
R_f = 0.47 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (dt, *J* = 16.1, 8.1 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 16.1, 9.0, 2.7 Hz, 1H), 2.51 (dq, *J* = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 2.26 (ddt, *J* = 10.7, 8.2, 4.2 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 1.2 Hz, 6H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 155.2, 152.3, 141.2, 139.0, 124.2, 113.9, 110.2, 105.7, 90.0, 82.7, 56.9, 32.4, 30.6, 21.4.

Versuch 20: Tosylierung von Alkohol **142**

Zu einer Lösung von Alkohol **142** (122 mg, 0.50 mmol, 1.00 eq.) in Pyridin (1 ml) bei 0 °C wird Tosylchlorid (100 mg, 0.53 mmol, 1.05 eq.) langsam zugegeben. Nach 3 h wird die Reaktion durch die Zugabe von NH₄Cl (2 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit DCM (3x 2 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie gereinigt (10:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl 4-methylbenzenesulfonat

Farbloser Feststoff

148 mg, 0.38 mmol, 75 %

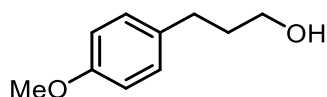
R_f = 0.38 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 8.00 – 7.86 (m, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (dddd, *J* = 15.7, 10.0, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 2.93 (ddt, *J* = 15.7, 7.7, 1.0 Hz, 1H), 2.60 – 2.39 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 155.3, 146.9, 144.8, 141.8, 137.6, 130.4, 127.2, 124.2, 113.2, 109.5, 64.8, 56.9, 37.2, 30.7, 22.0.

Versuch 21: Reduktion von 3-(4-Methoxyphenyl)-propionsäure (**115**)

3-(4-Methoxyphenyl)-propionsäure (**115**) (25.0 g, 138 mmol, 1.00 eq.) wird bei 0 °C zu einer Suspension von LiAlH₄ (15.8 g, 416 mmol, 3.00 eq.) in abs. THF (550 ml) portionsweise zugegeben und über 16 h hinweg auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wird erneut auf 0 °C gekühlt und eine 4 M HCl-Lösung (400 ml) wird langsam zugetropft. Anschließend wird noch 20 min bei RT gerührt, bis die wässrige Phase mit Et₂O (5x200 ml) extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie gereinigt (1:1 (PE/EE)).



3-(4-Methoxyphenyl)propan-1-ol

Farbloses Öl

23.1 g, 138 mmol, quant.

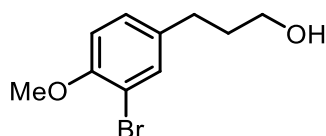
R_f = 0.23 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (dd, *J* = 8.6, 6.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 157.8, 133.9, 129.3, 113.8, 62.3, 55.3, 34.5, 31.2.

Versuch 22: Bromierung von Alkohol 116

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Alkohol **116** (2.89 g, 17.4 mmol, 1.00 eq.) in DCM (100 ml) wird AlCl_3 (2.32 g, 17.4 mmol, 1.00 eq.) zugegeben. Anschließend werden 70 ml einer Bromlösung (2.78 g, 17.4 mmol, 1.00 eq) in DCM sehr langsam unter starkem Rühren zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird für weitere 30 min bei 0 °C gerührt und dann durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 -Lösung (50 ml) die Reaktion gequenchet. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung (50 ml), ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 ml) und ges. NaCl -Lösung (50 ml) gewaschen. Anschließend wird über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösemittel abdestilliert wird, erfolgt eine Reinigung des Rohprodukts über Säulenchromatographie ((1:1); Hexan/ Et_2O).



3-(3-Brom-4-methoxyphenyl)propan-1-ol

Farbloses Öl

4.05 g, 16.5 mmol, 95 %

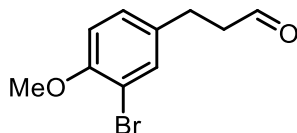
 $R_f = 0.24$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.98 – 1.70 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 154.1, 135.5, 133.2, 128.3, 112.0, 111.5, 62.0, 56.3, 34.2, 30.8.

Versuch 23: Oxidation des bromierten Alkohols 117

Zu einer Lösung von Alkohol **117** (6.04 g, 24.6 mmol, 1.00 eq.) in DCM (50 ml) bei RT werden BAIB (8.70 g, 27.1 mmol, 1.10 eq.) und TEMPO (0.38 g, 2.46 mmol, 0.10 eq.) zugegeben. Nach 2 h wird das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (9:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



3-(3-Brom-4-methoxyphenyl)propanal

Farbloses Öl

5.14 g, 21.2 mmol, 86 %

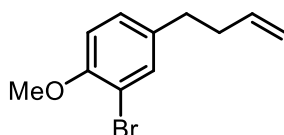
$R_f = 0.45$ (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 9.83 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.91 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.83 – 2.68 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 201.2, 154.4, 134.0, 133.1, 128.3, 112.0, 111.6, 56.3, 45.3, 26.9.

Versuch 24: Wittig-Reaktion des Aldehyds 118

Methyltriphenylphosphoniumbromid (5.36 g, 15.0 mmol, 3.00 eq.) wird in THF (50 ml) suspendiert und KO^tBu-Lösung (15.0 ml, 1 M in THF, 15.0 mmol, 3.00 eq) bei RT zugegeben. Die gelbe Suspension wird für 30 min gerührt. Anschließend wird Aldehyd **118** (1.22 g, 5.00 mmol, 1.00 eq) zugegeben und für 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von dest. Wasser (50 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (50:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



2-Brom-4-(but-3-en-1-yl)-1-methoxybenzol

Farbloses Öl

1.07 g, 4.40 mmol, 88 %

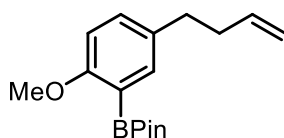
R_f = 0.60 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.38 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.12 – 5.02 (m, 1H), 5.01 – 4.94 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.64 (dd, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 2H), 2.42 – 2.29 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 154.0, 137.7, 135.5, 133.2, 128.3, 115.2, 111.8, 111.4, 56.3, 35.5, 34.1.

Versuch 25: BPin-Synthese aus Alken 119

Alken **119** (482 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.) wird in abs. THF (8 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird mit einem Aceton-Trockeneisbad auf -78 °C gekühlt und eine ^tBuLi-Lösung (3.20 ml, 5.00 mmol, 1.60 M in Pentan, 2.50 eq.) wird sehr langsam zugetropft. Die gelbgefärbte Lösung wird für weitere 30 min bei -78 °C gerührt. Danach wird 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (947 mg, 5.00 mmol, 2.50 eq.) langsam zugetropft und für weitere 60 min bei -78 °C und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von dest. Wasser (10 ml) abgebrochen und mit Et₂O (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (9:1 PE/Et₂O).



2-(5-(But-3-en-1-yl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan

Farbloses Öl

377 mg, 0.80 mmol, 40 %

R_f = 0.42 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.50 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.86 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.04 (dt, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 4.97 (ddd, *J* = 10.2, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 1.36 (s, 12H).

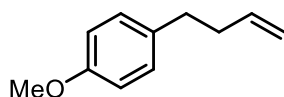
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 162.6, 138.4, 136.6, 133.4, 132.7, 132.3, 114.7, 110.5, 83.4, 56.0, 35.8, 34.4, 24.8.

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 31.3.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M+H] C ₁₇ H ₂₆ BO ₃	289.1975	289.1979

Versuch 26: Synthese des Alkens 132

Mg-Späne (3.64 g, 150 mmol, 1.50 eq.) werden in einem ausgeheizten Dreihalskolben, der mit einem Tropftrichter und Rückflusskühler bestückt ist, mit Et₂O (15 ml) überschichtet und stark gerührt. Eine Lösung von Allylbromid (13.0 ml, 150 mmol, 1.50 eq.) in Et₂O (100 ml) wird schnell zu den Mg-Spänen zugegeben. Ab dem Start der exothermen Reaktion wird die Tropfgeschwindigkeit verringert. Nach vollständiger Zugabe der Lösung wird für weitere 30 min unter Rückfluss gerührt, anschließend eine Lösung von PMBCl (13.5 ml, 100 mmol, 1.00 eq.) in Et₂O (100 ml) langsam zum Reaktionsgemisch getropft und für weitere 90 min unter Rückfluss gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit einer ges. NH₄Cl-Lösung (150 ml) gequencht. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2x 50 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (Hexan) gereinigt.



1-(But-3-en-1-yl)-4-methoxybenzol

Farbloses Öl

16.2 g, 100 mmol, quant.

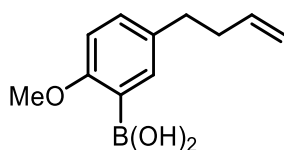
 $R_f = 0.62$ (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.20 – 7.10 (m, 2H), 6.90 – 6.79 (m, 2H), 5.87 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H), 5.05 (dq, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.99 (ddt, J = 10.2, 2.3, 1.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.67 (dd, J = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 2.36 (tdd, J = 9.2, 4.6, 3.3 Hz, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 155.9, 136.4, 132.1, 127.5, 113.0, 111.9, 53.4, 34.0, 32.7.

Versuch 27: DOM-Reaktion zu Boronsäure 136

Unter Schutzgas werden Alken **132** (811 mg, 5.00 mmol, 1.00 eq.) und TMEDA (112.0 μ l, 0.75 mmol, 0.15 eq.) in abs. THF (25 ml) gelöst und mit n BuLi-Lösung (2.20 ml, 5.5 mmol, 2.50 M in Hexan 1.10 eq.) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Zur blutroten Lösung wird anschließend erneut n BuLi-Lösung (2.20 ml, 5.50 mmol, 2.50 M in Hexan 1.1 eq.) gegeben und für weitere 30 min bei RT gerührt. Dann wird frisch destilliertes Trimethylborat (1.68 ml, 15.0 mmol, 3.00 eq.) zugegeben und für 3 h bei RT gerührt. Durch Zugabe 2 M HCl-Lösung (5 ml) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3x 10 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (3:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



(5-(But-3-en-1-yl)-2-methoxyphenyl)boronsäure

Farbloser Feststoff

495 mg, 2.40 mmol, 48 %

 $R_f = 0.21$ (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.89 – 5.76 (m, 1H), 5.03 (dq, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 4.97 (ddd, $J = 10.3, 2.2, 1.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.67 (dd, $J = 9.0, 6.6$ Hz, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H).

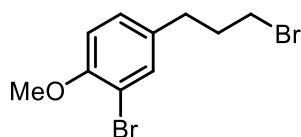
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 161.7, 136.9, 135.5, 133.2, 131.5, 113.8, 108.7, 107.2, 54.4, 34.6, 33.2.

¹¹B-NMR (128 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 29.45.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M+H] C ₁₁ H ₁₆ BO ₃	207.1193	207.1194

Versuch 28: Appel-Reaktion von Alkohol 117 zu Bromid 127

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des Alkohols (3.51 g, 13.7 mmol, 1.00 eq.) in DCM (27 ml) wird PPh₃ (4.66 g, 17.8 mmol, 1.30 eq.) gegeben. Anschließend folgt eine portionsweise Zugabe von NBS (3.16 g, 17.8 mmol, 1.30 eq.). Das Eisbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch rührt bei RT für 30 min. Nachdem das Reaktionsvolumen eingeeengt wird, erfolgt eine Reinigung des Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (10:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



2-Brom-4-(3-bromopropyl)-1-methoxybenzol

Farbloses Öl

4.22 g, 13.7 mmol, quant.

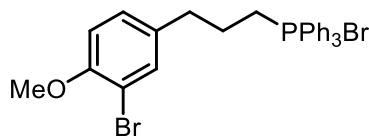
R_f = 0.68 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.38 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.12 (dq, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 154.5, 134.3, 133.4, 128.7, 112.1, 111.7, 56.4, 34.2, 33.0, 32.8.

Versuch 29: Synthese des WITTIG-Salzes Br-164

Zu einer Lösung von Dibromaren **127** (4.22 g, 13.7 mmol, 1.00 eq.) in Toluol (137 ml) wird PPh_3 (3.59 g, 13.7 mmol, 1.00 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel eingengt und Et_2O (20 ml) zugegeben. Der resultierende Feststoff wird filtriert und mit PE gewaschen.



Brom(3-(3-brom-4-methoxyphenyl)propyl)triphenyl- λ^5 -phosphan

Beiger Feststoff

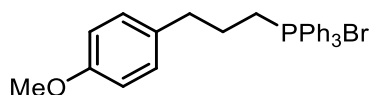
3.20 g, 5.67 mmol, 41 %

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.81 – 7.73 (m, 10H), 7.66 (td, J = 7.7, 3.3 Hz, 5H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.97 – 3.79 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (h, J = 7.7 Hz, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 154.5, 135.1 (d, J = 3.1 Hz), 134.0, 133.8 (d, J = 10.0 Hz), 133.0, 130.6 (d, J = 12.6 Hz), 130.0, 118.4 (d, J = 86.0 Hz), 112.2, 111.5, 56.4, 34.3 (d, J = 16.7 Hz), 24.6 (d, J = 3.71 Hz), 21.6 (d, J = 50.3 Hz).

Versuch 30: Synthese des WITTIG-Salzes **164**

Zu einer Lösung von Alkylbromid **165** (4.22 g, 13.7 mmol, 1.00 eq.) in Toluol (137 ml) wird PPh_3 (3.59 g, 13.7 mmol, 1.00 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel eingeeengt und Et_2O (20 ml) zugegeben. Der resultierende Feststoff wird filtriert und mit PE gewaschen.



Brom(3-(4-methoxyphenyl)propyl)triphenyl- λ^5 -phosphan

Farbloser Feststoff

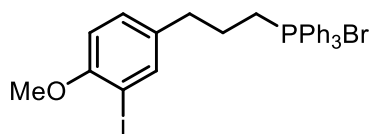
2.69 g, 5.48 mmol, 40 %

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.83 – 7.72 (m, 9H), 7.70 – 7.57 (m, 6H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 6.86 – 6.65 (m, 2H), 3.92 – 3.82 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.91 (h, J = 7.6 Hz, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 158.2, 135.0 (d, J = 3.0 Hz), 133.8 (d, J = 10.0 Hz), 132.3, 130.5 (d, J = 12.5 Hz), 130.1, 118.5 (d, J = 85.9 Hz), 114.1, 55.4, 34.8 (d, J = 16.8 Hz), 24.9 (d, J = 3.71 Hz), 21.6 (d, J = 50.4 Hz).

Versuch 31: Synthese des WITTIG-Salzes Iod-164

Zu einer Lösung von Iodbromaren **168** (4.22 g, 13.7 mmol, 1.00 eq.) in Toluol (137 ml) wird PPh_3 (3.59 g, 13.7 mmol, 1.00 eq.) zugegeben und die Reaktionslösung für 24 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel eingengt und Et_2O (20 ml) zugegeben. Der resultierende Feststoff wird filtriert und mit PE gewaschen.



Brom(3-(3-iodo-4-methoxyphenyl)propyl)triphenyl- λ^5 -phosphan

Farbloser Feststoff

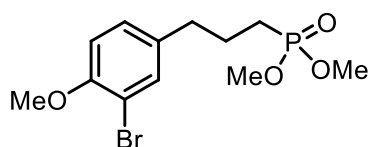
3.72 g, 6.01 mmol, 44 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.85 – 7.73 (m, 9H), 7.71 – 7.61 (m, 6H), 7.44 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.88 (dddd, J = 12.9, 7.8, 5.4, 2.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.96 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.90 (h, J = 7.6 Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 156.8, 139.0, 135.1 (d, J = 3.0 Hz), 134.6, 133.8 (d, J = 10.1 Hz), 131.2, 130.6 (d, J = 12.5 Hz), 129.2, 118.4 (d, J = 86.0 Hz), 111.2, 86.0, 56.5, 34.1 (d, J = 16.9 Hz), 24.6 (d, J = 3.70 Hz), 21.6 (d, J = 50.6 Hz).

Versuch 32: Synthese des Phosphonats **167**

Zu einer Lösung von Dimethylphosphit (330 mg, 3.00 mmol, 3.00 eq.) in DMF (6 ml) werden CsCO₃ (977 mg, 3.00 mmol, 3.00 eq.) und NBu₄I (1.11 g, 3.00 mmol, 3.00 eq.) gegeben und für 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird Bromaren **127** (339 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq) zugegeben und für weitere 24 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von dest. Wasser (10 ml) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit EE (3x 5 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (EE) gereinigt.



Dimethyl(3-(3-brom-4-methoxyphenyl)propyl)phosphonat

Gelbes Öl

284 mg, 0.84 mmol, 84 %

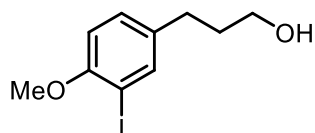
R_f = 0.14 (EE)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.94 – 1.81 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 154.4, 134.7, 133.3, 128.5, 112.1, 111.6, 56.4, 52.5, 52.4, 35.2 (d, *J* = 17.1 Hz), 24.5 (d, *J* = 54.7 Hz), 23.8 (d, *J* = 81.7 Hz).

Versuch 33: Iodierung von Alkohol 116

Alkohol **116** (4.14 g, 24.9 mmol, 1.00 eq.) wird in TFA (83 ml) gelöst und N-Iodsuccinimid (6.17 g, 27.4 mmol, 1.10 eq.) wird portionsweise zur Lösung zugegeben. Das pinke Reaktionsgemisch wird für 1 h bei RT gerührt und dann mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 ml) gequenchet. DCM (50 ml) wird zugegeben und die beiden Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (3x 25 ml), ges. Na₂S₂O₃-Lösung (25 ml) und ges. NaCl-Lösung (25 ml) gewaschen. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und 2M NaOH-Lösung (30 ml) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei RT gerührt und durch Zugabe von 2M HCl-Lösung angesäuert (Niederschlag löst sich auf). Die wässrige Phase wird mit DCM (3x 30 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (2:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propan-1-ol

Brauner Feststoff

5.89 g, 20.2 mmol, 81 %

 $R_f = 0.17$ (Et₂O/PE 1:1)

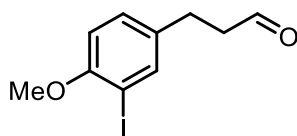
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 156.4, 139.3, 136.1, 129.4, 110.9, 86.0, 62.1, 56.4, 34.2, 30.6.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M+H] C ₁₀ H ₁₄ IO ₂	293.0038	293.0038

Versuch 34: Oxidation des iodierten Alkohols 182

Iodierter Alkohol **182** (292 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) und TEMPO (15.6 mg, 100 μ mol, 0.10 eq.) werden in DCM (3 ml) gelöst und BAIB (483 mg, 1.50 mmol, 1.50 eq.) wird portionsweise zugegeben und bei RT für 3 h gerührt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mit Säulenchromatographie (5:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propanal

Leicht gelbes Öl

277 mg, 0.95 mmol, 95 %

 $R_f = 0.45$ (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 9.83 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 201.24, 156.70, 139.15, 134.57, 129.39, 110.92, 86.06, 56.42, 45.35, 26.66.

HR-MS (ESI+)[M+H] C₁₀H₁₂I O₂

berechnet

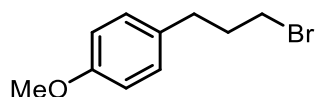
290.9882

gemessen

290.9881

Versuch 35: Appel-Reaktion des Alkohols 116

Alkohol **116** (5.00 g, 30.1 mmol, 1.00 eq.) und Triphenylphosphin (10.3 g, 39.1 mmol, 1.30 eq.) werden in DCM (60 ml) gelöst. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt wird, wird N-Bromsuccinimid (6.96 g, 39.1 mmol, 1.30 eq.) zugegeben und für 10 min bei 0 °C gerührt. Danach wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (10:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



1-(3-Brompropyl)-4-methoxybenzol

Farbloses Öl

5.63 g, 24.6 mmol, 82 %

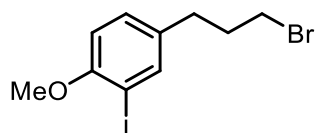
R_f = 0.68 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.21 – 6.98 (m, 2H), 6.93 – 6.35 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.32 – 1.83 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 158.1, 132.7, 129.6, 114.0, 55.4, 34.50, 33.3, 33.2.

Versuch 36: Appel-Reaktion des iodierten Alkohols 182

Iodierter Alkohol **182** (4.63 g, 15.9 mmol, 1.00 eq.) und Triphenylphosphin (4.16 g, 15.9 mmol, 1.00 eq.) werden in DCM (31 ml) gelöst. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt wird, wird N-Bromsuccinimid (2.96 g, 16.7 mmol, 1.05 eq.) zugegeben und für 10 min bei 0 °C gerührt. Danach wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (10:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



4-(3-Bromopropyl)-2-iod-1-methoxybenzol

Gelbes Öl

4.99 g, 14.0 mmol, 89 %

 $R_f = 0.64$ (Et₂O/PE 1:1)

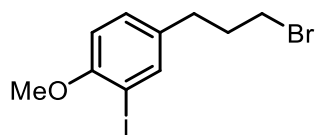
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.14 (dq, $J = 8.2, 6.6$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 156.7, 139.4, 134.9, 129.7, 111.0, 86.2, 56.5, 34.3, 33.0, 32.6.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M+H] C ₁₀ H ₁₂ BrIO	354.9195	354.9131

Versuch 37: Iodierung des Alkylbromids 165

Alkylbromid **165** (1.51 g, 6.58 mmol, 1.00 eq.) werden in TFA (22 ml) gelöst und N-Iodsuccinimid (1.50 g, 6.65 mmol, 1.01 eq.) wird portionsweise zugegeben. Das pinke Reaktionsgemisch wird für 30 min bei RT gerührt und dann mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 ml) gequenchet. DCM (50 ml) wird zugegeben und die beiden Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃-Lösung (3x 25 ml), ges. Na₂S₂O₃-Lösung (25 ml) und ges. NaCl-Lösung (25 ml) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (10:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



4-(3-Bromopropyl)-2-iod-1-methoxybenzol

Gelbes Öl

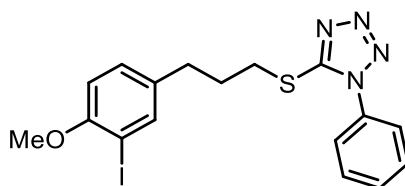
2.17 g, 6.12 mmol, 93 %

R_f = 0.64 (Et₂O/PE 1:1)

NMR-Daten bekannt

Versuch 38: Synthese des Thioethers 178 für JK-Olefinierung

Alkylbromid **168** (710.0 mg, 2.00 mmol, 1.00 eq.), 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol (713 mg, 4.00 mmol, 2.00 eq.), Triethylamin (0.84 ml, 6.00 mmol, 3.00 eq.) und Tetrabutylammoniumiodid (1.48 g, 4.00 mmol, 2.00 eq.) werden in abs. THF (22 ml) gelöst und für 3 h unter Rückfluss gerührt. Danach wird die Reaktion mit dest. Wasser (30 ml) gequencht und mit EE (3x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (2:1 (PE/ Et_2O)) gereinigt.



5-((3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol

Farbloser Farbstoff

901 mg, 2.00 mmol, quant.

$R_f = 0.33$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:1)

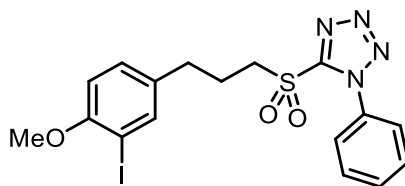
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.64 – 7.45 (m, 6H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.13 (tt, $J = 8.7, 6.6$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 156.6, 154.2, 139.2, 134.8, 133.7, 130.2, 129.8, 129.5, 123.9, 110.9, 86.1, 56.4, 33.1, 32.5, 30.7.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
$[\text{M}+\text{H}] \text{ C}_{17}\text{H}_{18}\text{IN}_4\text{OS}$	453.0246	453.0222

Versuch 39: Oxidation des Thioethers **178** zum JK-Sulfon **179**

Ammoniumheptamolybdattetrahydrat (116 mg, 0.10 mmol, 0.10 eq.) werden in einer H₂O₂-Lösung (0.92 ml, 10.0 mmol, 10.9 M in H₂O, 10.0 eq.) gelöst. Die gelbe Molybdat-Lösung wird zu einer Lösung des Thioethers **178** (452 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) in EtOH (10 ml) zugegeben. Nach 5 h wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und eine ges. Na₂S₂O₃-Lösung (5 ml) wird sehr langsam zugetropft. Die wässrige Phase wird mit EE (5x 5 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (3:1 (PE/EE)) gereinigt.



5-((3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propyl)sulfonyl)-1-phenyl-1H-tetrazol

Farbloses Öl

466 mg, 0,96 mmol, 96 %

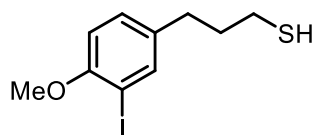
R_f = 0.30 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 7.66 – 7.55 (m, 4H), 7.15 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 – 3.63 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (tt, *J* = 9.7, 6.6 Hz, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 157.0, 153.4, 139.3, 133.4, 133.0, 131.5, 129.8, 129.5, 125.1, 111.1, 86.3, 56.4, 55.1, 32.5, 23.7.

Versuch 40: Thiolsynthese aus Iodaren 168

Iodiertes Alkylbromid **168** (2.19 g, 6.18 mmol, 1.00 eq.) wird in EtOH (7 ml) gelöst und Thioharnstoff (705 mg, 9.27 mmol, 1.50 eq.) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird eine 2 M NaOH-Lösung (5.13 ml, 10.3 mmol, 1.66 eq.) zugegeben und für weitere 3 h unter Rückfluss gerührt. Zum Quenchen der Reaktion wird dest. Wasser (20 ml) und EE (15 ml) gegeben. Die wässrige Phase wird mit EE (3x 15 ml) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (30:1 (PE/EE)) gereinigt. Das reine Produkt wird sofort unter Schutzgasatmosphäre im Tiefkühler gelagert.



3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propan-1-thiol

Farbloses Öl

1.82 g, 5.90 mmol, 95 %

 $R_f = 0.41$ (Et₂O/PE 1:1)

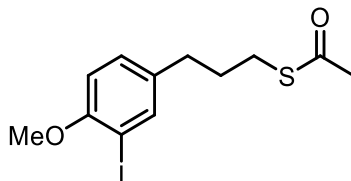
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.54 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.98 – 1.77 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 156.5, 139.3, 135.5, 129.5, 110.9, 86.0, 56.4, 35.5, 32.9, 23.9.

HR-MS (CI)	berechnet	gemessen
[M] C ₁₀ H ₁₃ IOS	307.9732	307.9718

Versuch 41: Synthese des Thioacetats 193

Zu einer Lösung von Iodaren **168** (5.57 g, 15.7 mmol, 1.00 eq.) in DMF (52 ml) werden Kaliumthioacetat (3.59 g, 31.4 mmol, 2.00 eq.) und NBu_4I (1.16 g, 3.14 mmol, 0.20 eq.) gegeben. Nach 24 h wird die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser (50 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3x 30 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie gereinigt (5:1 (PE/ Et_2O), Kieselgel).



(3-(3-Iod-4-methoxyphenyl)propyl)ethanthiolat

Farbloses Öl

4.78 g, 13.7 mmol, 87 %

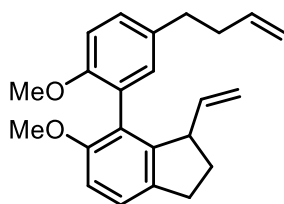
$R_f = 0.57$ ($\text{Et}_2\text{O}/\text{PE}$ 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.59 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.90 – 1.79 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 195.9, 156.6, 139.4, 135.5, 129.5, 111.0, 86.1, 56.5, 33.5, 31.3, 30.8, 28.5.

Versuch 42: SUZUKI-Reaktion zur RCM-Vorstufe

In einem Kolben wird zu einem Toluol/EtOH-Gemisch (2:1, 10 ml) Boronsäure **136** (309 mg, 1.50 mmol, 1.5 eq.) und Alken **125** (253 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) und eine 2 M Na₂CO₃-Lösung (1.25 ml, 2.50 mmol, 2.50 eq.) zugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 10 min mit Stickstoff entgast wurde, wird Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0.20 mmol, 0.20 eq.) zugegeben und für 3 h unter Reflux gerührt. Nach Abkühlen wird die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser (5 ml) und Ethylacetat (5 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit EE (2x 5 ml) extrahiert und die organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtrieren wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie gereinigt (5:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-(5-(But-3-en-1-yl)-2-methoxyphenyl)-6-methoxy-1-vinyl-2,3-dihydro-1H-inden

Farbloses, hoch viskoses Öl

335 mg, 1.00 mmol, quant.

R_f = 0.24 (Et₂O/PE 1:5)

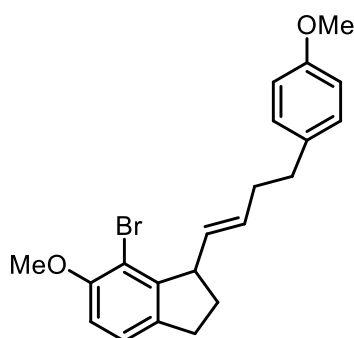
NMR-Auswertung für ein Diastereomer:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.85 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.52 (ddd, *J* = 17.4, 10.1, 8.0 Hz, 1H), 5.02 (dd, *J* = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 17.4, 1.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (dt, *J* = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 2.96 (dt, *J* = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 15.2, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.34 (dt, *J* = 7.1, 6.6 Hz, 1H), 2.24 (ddt, *J* = 16.7, 8.3, 8.0 Hz, 1H), 1.86 (ddt, *J* = 16.7, 8.0, 4.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 155.8, 155.0, 145.3, 140.0, 138.4, 135.8, 132.9, 132.6, 128.2, 124.9, 124.8, 123.8, 114.6, 112.4, 110.6, 110.2, 56.3, 55.6, 48.9, 35.8, 34.6, 33.2, 30.6.

Versuch 43: WITTIG-Reaktion zum Diarylheptanoid 166

Zu einer Suspension von Wittigsalz **164** (590 mg, 1.20 mmol, 1.20 eq.) in THF (12 ml) wird eine NaHMDS-Lösung (1.20 ml, 1.20 mmol, 1.20 eq.) langsam zugetropft. Die gelbe Suspension wird 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird Aldehyd **124** (255 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) zugegeben und für 3 h unter Rückfluss gerührt. Danach erfolgt die Zugabe von dest. Wasser (10 ml) und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3x 10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie gereinigt (25:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-Brom-6-methoxy-1-(4-(4-methoxyphenyl)but-1-en-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden

Farbloses Öl

186 mg, 0.48 mmol, 48 %

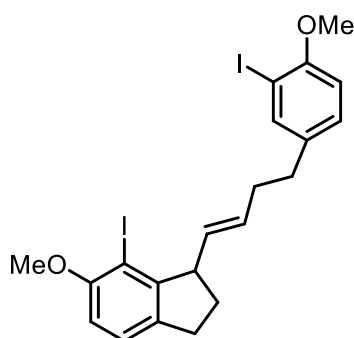
R_f = 0.50 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.20 – 7.13 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.54 – 5.23 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.04 (dt, *J* = 17.3, 9.1 Hz, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.75 (dd, *J* = 14.0, 6.7 Hz, 1H), 2.66 (dt, *J* = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 2.61 – 2.47 (m, 2H), 2.27 (tt, *J* = 9.2, 6.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 157.8, 154.8, 148.2, 137.5, 134.4, 131.0, 130.2, 129.6, 128.4, 123.6, 113.9, 113.7, 110.7, 56.8, 55.4, 45.4, 35.1, 33.6, 31.5, 30.1.

Versuch 44: Wittigreaktion zum Diarylheptanoid 180

Zu einer Suspension von Wittigsalz **Iod-164** (741 mg, 1.20 mmol, 1.20 eq.) in THF (12 ml) wird eine NaHMDS-Lösung (1.20 ml, 1.20 mmol, 1.20 eq.) langsam zugetropft. Die gelbe Suspension wird 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird Aldehyd **177** (302 mg, 1.00 mmol, 1.00 eq.) zugegeben und für 3 h unter Rückfluss gerührt. Danach erfolgt die Zugabe von dest. Wasser (10 ml) und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3x 10 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie gereinigt (25:1 (PE/Et₂O), Kieselgel).



7-Iod-1-(4-(3-iod-4-methoxyphenyl)but-1-en-1-yl)-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden

Farbloses Öl

191 mg, 0.34 mmol, 34 %

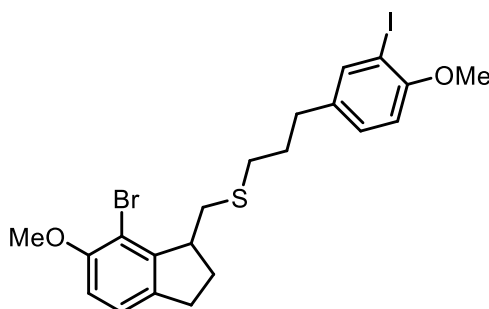
R_f = 0.52 (Et₂O/PE 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.45 – 5.24 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.16 – 2.98 (m, 1H), 2.96 – 2.83 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.67 – 2.50 (m, 2H), 2.38 – 2.20 (m, 2H), 1.75 – 1.71 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 157.1, 152.2, 139.5, 137.0, 131.5, 129.7, 129.6, 128.3, 124.8, 110.9, 109.6, 108.5, 86.0, 85.8, 56.9, 56.6, 48.6, 34.5, 33.6, 31.8, 30.2.

Versuch 45: Thioethersynthese

Thiol **187** (647 mg, 2.10 mmol, 1.00 eq.) wird in abs. THF (11 ml) gelöst und NaH (105 mg, 2.62 mmol, 60 % in Paraffinöl, 2.50 eq.) wird zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min unter Rückfluss gerührt und anschließend mit Tetrabutylammoniumiodid (776 mg, 2.10 mmol, 2.00 eq.) und Bromid **188** (336 mg, 1.05 mmol, 1.00 eq.) versetzt. Nach 5 h Rühren unter Rückfluss wird dest. Wasser (10 ml) zugegeben und die wässrige Phase mit EE (5x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (1:1 (CHCl₃/PE)) gereinigt.



((7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)(3-(3-iod-4-methoxyphenyl)propyl)sulfan

Gelbes Harz

266 mg, 0.486 mmol, 46 %

R_f = 0.32 (Et₂O/PE 1:1)

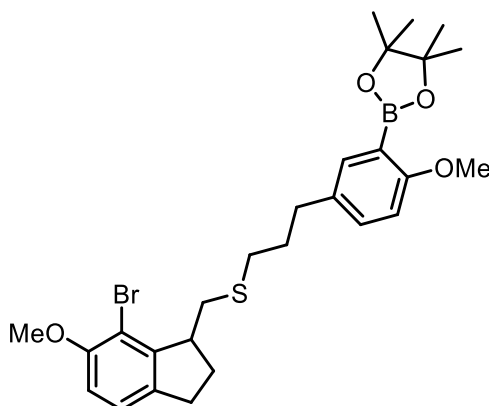
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H) 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (tt, *J* = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 3.13 – 2.97 (m, 2H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 2.70 – 2.51 (m, 4H), 2.45 (dd, *J* = 13.2, 10.9 Hz, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 156.4, 154.6, 147.3, 139.3, 137.4, 135.9, 129.5, 123.9, 110.9, 110.9, 109.0, 85.9, 56.6, 56.4, 46.8, 34.3, 33.4, 31.4, 31.3, 30.8, 29.8.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M+H] C ₂₁ H ₂₅ BrIO ₂ S	546.9803	546.9789

Versuch 46: Pd-katalysierte Synthese von Pinakolester 190

Thioether **189** (985 mg, 1.80 mmol, 1.00 eq.), Triethylamin (528 mg, 5.22 mmol, 2.90 eq.), Pinacolboran (461 mg, 3.60 mmol, 2.00 eq.) und [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II)-Dichlormethankomplex (73.5 mg, 90.0 μ mol, 0.05 eq.) werden in abs. 1,4-Dioxan (9 ml) gelöst und für 12 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von dest. Wasser (10 ml) beendet und die wässrige Phase mit EE (3x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung verwendet werden.



2-(5-(3-(((7-Brom-6-methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)methyl)thio)propyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan

Farbloses Öl

197 mg, 342 μ mol, 19 %

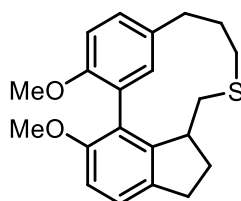
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.51 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.47 (tt, J = 10.4, 2.2 Hz, 1H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.72 – 2.53 (m, 4H), 2.43 (dd, J = 13.2, 11.0 Hz, 1H), 2.34 – 2.15 (m, 2H), 1.95 (tt, J = 13.6, 6.6 Hz, 2H), 1.37 (s, 12H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 162.6, 154.6, 147.4, 137.4, 136.7, 133.1, 132.4, 123.8, 110.9, 110.6, 109.0, 83.5, 56.6, 56.0, 46.8, 34.3, 34.0, 31.8, 31.6, 30.9, 29.8, 24.9.

$^{11}\text{B-NMR}$ (128 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 30.6.

Versuch 47: Intramolekulare Suzuki-Reaktion

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (39.5 mg, 34.2 μmol , 0.10 eq.) werden in einem 2:1-Toluol/EtOH-Gemisch (6 ml) gelöst und eine 2 M Na_2CO_3 -Lösung (427 μl) wird zugegeben. Das Gemisch wird für 10 min mit Stickstoff entgast und dann unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Pinakolester **190** (187 mg, 341 μmol , 1.00 eq.) in dem 2:1-Toluol/EtOH-Gemisch (6 ml) innerhalb von 30 min zur siedenden Reaktionslösung getropft und für weitere 16 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von dest. Wasser (10 ml) und EE (10 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit EE (2x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (9:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



11,13-Dimethoxy-1,2,2a,3,6,7-hexahydro-5H-8,12-(methen)inden[1,7-cd][1]thiacyclotridecin

Blassgelber Feststoff

49.0 mg, 341 μmol , 41 %

$R_f = 0.41$ (Et₂O/PE 1:1)

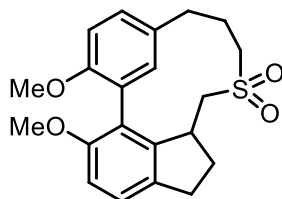
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 7.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.13 – 2.97 (m, 3H), 2.72 (dd, $J = 15.5, 7.9$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 9.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 2H), 2.31 – 2.14 (m, 3H), 2.12 – 1.93 (m, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (in ppm) = 156.4, 155.2, 148.4, 136.5, 131.5, 130.3, 129.7, 126.7, 124.5, 124.4, 111.1, 110.0, 56.5, 56.0, 44.7, 33.3, 31.3, 30.0, 29.6, 28.7, 24.3.

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M+H] C ₂₁ H ₂₅ O ₂ S	341.1575	341.1571

Versuch 48: Oxidation zu Sulfon **197**

Thioethercyclus **191** (49.0 mg, 140 μ mol, 1 eq) wird in DCM (3 ml) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird *meta*-Chlorperbenzoesäure (83.0 mg, 360 μ mol, 2.5 eq) portionsweise zur Lösung gegeben. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von 20%iger- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit DCM (3x 3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt kann für den nächsten Syntheseschritt verwendet werden.



11,13-Dimethoxy-1,2,2a,3,6,7-hexahydro-5H-8,12-(metheno)inde[1,7-d][1]thiacyclotridecin-4,4-dioxid

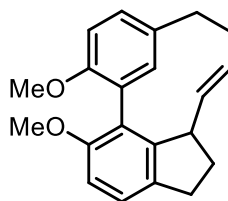
Farbloses Harz

52.0 mg, 140 μ mol, 97 %

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (in ppm) = 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.9, 5.4 Hz, 1H), 3.11 – 3.00 (m, 1H), 2.94 (ddd, J = 16.1, 9.7, 3.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 4H), 2.53 – 2.32 (m, 2H), 2.28 – 2.05 (m, 3H).

Versuch 50: Ramberg-Bäcklund-Reaktion zu Zielmolekül 114

Sulfon **197** (55.0 mg, 148 μmol , 1 eq), Kaliumhydroxid (116 mg, 2.07 mmol, 14 eq) und *tert*-BuOH (0.41 ml, 4.28 mmol, 29 eq) werden in einem Rundkolben zusammen gerührt. Dann wird Tetrachlorkohlenstoff (38.5 μl , 399 μmol , 2.7 eq) langsam zur Reaktionslösung getropft und anschließend auf 40 °C erwärmt. Nach 3 h wird die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser (5 ml) beendet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3x 2 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Säulenchromatographie (2:1 (PE/Et₂O)) gereinigt.



(*E*)-5,7-Dimethoxy-2,11,12,14a-tetrahydro-1H-6,10-(metheno)cyclododeca[cd]inden

Farbloses Öl

32,2 mg, 105 μmol , 71 %

R_f = 0.49 (Et₂O/PE 1:2)

HR-MS (ESI+)	berechnet	gemessen
[M+H] C ₂₁ H ₂₃ O ₂	307.1698	307.1683

NMR-Auswertung: siehe Kapitel 4.3.6

8 Anhänge

8.1 Röntgenstrukturanalyse

Table 1. Crystal data and structure refinement for sh5766_a.

Identification code	sh5766_a	
Empirical formula	C11 H13 Br O2	
Formula weight	257.12	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 8.3647(3) Å	$\alpha = 88.589(3)^\circ$.
	b = 11.3337(4) Å	$\beta = 75.800(3)^\circ$.
	c = 11.7145(4) Å	$\gamma = 77.742(3)^\circ$.
Volume	1051.65(7) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.624 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.879 mm ⁻¹	
F(000)	520	
Crystal size	0.240 x 0.200 x 0.060 mm ³	
Theta range for data collection	2.532 to 27.099°.	
Index ranges	-10 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 14, -14 ≤ l ≤ 14	
Reflections collected	12062	
Independent reflections	4605 [R(int) = 0.0234]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	1.0000 and 0.8201	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4605 / 4 / 267	
Goodness-of-fit on F ²	1.036	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0250, wR2 = 0.0557	
R indices (all data)	R1 = 0.0312, wR2 = 0.0573	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.743 and -0.701 e.Å ⁻³	

Anhänge

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sh5766_a. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
Br(1)	3402(1)	2751(1)	3827(1)	20(1)
Br(2)	165(1)	943(1)	7615(1)	29(1)
O(1)	3926(2)	4597(1)	2006(1)	26(1)
O(2)	-1194(2)	1019(1)	5058(1)	24(1)
O(3)	-1466(2)	2161(1)	9962(1)	25(1)
O(4)	5502(2)	975(1)	5340(1)	23(1)
C(1)	2223(3)	4661(2)	2404(2)	19(1)
C(2)	999(3)	5479(2)	2007(2)	24(1)
C(3)	-709(3)	5488(2)	2458(2)	24(1)
C(4)	-1191(3)	4678(2)	3309(2)	19(1)
C(5)	32(2)	3850(2)	3719(2)	16(1)
C(6)	1727(2)	3837(2)	3256(2)	17(1)
C(7)	-2943(3)	4534(2)	3933(2)	23(1)
C(8)	-2642(3)	3760(2)	4998(2)	22(1)
C(9)	-777(2)	3068(2)	4656(2)	17(1)
C(10)	-587(3)	1800(2)	4152(2)	19(1)
C(11)	4426(3)	5668(2)	1522(2)	38(1)
C(12)	250(2)	1995(2)	9784(2)	19(1)
C(13)	1048(3)	2397(2)	10568(2)	22(1)
C(14)	2805(3)	2175(2)	10318(2)	22(1)
C(15)	3768(2)	1538(2)	9305(2)	18(1)
C(16)	2975(2)	1174(2)	8489(2)	17(1)
C(17)	1235(3)	1409(2)	8730(2)	18(1)
C(18)	5669(2)	1121(2)	8884(2)	21(1)
C(19)	5892(3)	238(2)	7845(2)	22(1)
C(20)	4262(2)	583(2)	7408(2)	17(1)
C(21)	4394(3)	1492(2)	6425(2)	20(1)
C(22)	-2468(3)	2514(3)	11114(2)	39(1)

Anhänge

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for sh5766_a.

Br(1)-C(6)	1.9006(19)
Br(2)-C(17)	1.8954(19)
O(1)-C(1)	1.373(2)
O(1)-C(11)	1.426(3)
O(2)-C(10)	1.431(2)
O(3)-C(12)	1.371(2)
O(3)-C(22)	1.418(3)
O(4)-C(21)	1.430(2)
C(1)-C(2)	1.391(3)
C(1)-C(6)	1.399(3)
C(2)-C(3)	1.394(3)
C(3)-C(4)	1.384(3)
C(4)-C(5)	1.403(3)
C(4)-C(7)	1.509(3)
C(5)-C(6)	1.385(3)
C(5)-C(9)	1.514(3)
C(7)-C(8)	1.547(3)
C(8)-C(9)	1.549(3)
C(9)-C(10)	1.528(3)
C(12)-C(13)	1.395(3)
C(12)-C(17)	1.398(3)
C(13)-C(14)	1.394(3)
C(14)-C(15)	1.381(3)
C(15)-C(16)	1.403(3)
C(15)-C(18)	1.518(3)
C(16)-C(17)	1.381(3)
C(16)-C(20)	1.509(3)
C(18)-C(19)	1.545(3)
C(19)-C(20)	1.542(3)
C(20)-C(21)	1.526(3)
C(1)-O(1)-C(11)	116.53(17)
C(12)-O(3)-C(22)	117.39(17)
O(1)-C(1)-C(2)	123.99(18)
O(1)-C(1)-C(6)	116.67(17)
C(2)-C(1)-C(6)	119.34(18)
C(1)-C(2)-C(3)	120.53(19)

Anhänge

C(4)-C(3)-C(2)	119.78(19)
C(3)-C(4)-C(5)	120.22(19)
C(3)-C(4)-C(7)	129.13(19)
C(5)-C(4)-C(7)	110.64(17)
C(6)-C(5)-C(4)	119.67(18)
C(6)-C(5)-C(9)	129.12(17)
C(4)-C(5)-C(9)	111.21(17)
C(5)-C(6)-C(1)	120.44(17)
C(5)-C(6)-Br(1)	120.34(14)
C(1)-C(6)-Br(1)	119.14(15)
C(4)-C(7)-C(8)	103.03(16)
C(7)-C(8)-C(9)	106.63(16)
C(5)-C(9)-C(10)	110.45(16)
C(5)-C(9)-C(8)	102.47(16)
C(10)-C(9)-C(8)	112.17(16)
O(2)-C(10)-C(9)	110.88(16)
O(3)-C(12)-C(13)	124.24(18)
O(3)-C(12)-C(17)	116.69(17)
C(13)-C(12)-C(17)	119.05(18)
C(14)-C(13)-C(12)	120.19(19)
C(15)-C(14)-C(13)	120.30(19)
C(14)-C(15)-C(16)	119.79(18)
C(14)-C(15)-C(18)	129.90(18)
C(16)-C(15)-C(18)	110.31(17)
C(17)-C(16)-C(15)	119.79(18)
C(17)-C(16)-C(20)	129.34(18)
C(15)-C(16)-C(20)	110.84(17)
C(16)-C(17)-C(12)	120.73(18)
C(16)-C(17)-Br(2)	119.74(15)
C(12)-C(17)-Br(2)	119.53(15)
C(15)-C(18)-C(19)	103.31(16)
C(20)-C(19)-C(18)	106.26(16)
C(16)-C(20)-C(21)	109.19(16)
C(16)-C(20)-C(19)	102.76(16)
C(21)-C(20)-C(19)	112.51(17)
O(4)-C(21)-C(20)	112.63(16)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Anhänge

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for sh5766_a. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Br(1)	17(1)	20(1)	25(1)	4(1)	-8(1)	-2(1)
Br(2)	18(1)	44(1)	25(1)	-14(1)	-5(1)	-7(1)
O(1)	20(1)	24(1)	32(1)	8(1)	-3(1)	-7(1)
O(2)	23(1)	20(1)	29(1)	7(1)	-6(1)	-7(1)
O(3)	15(1)	38(1)	17(1)	-4(1)	-1(1)	-1(1)
O(4)	19(1)	30(1)	18(1)	-1(1)	1(1)	-4(1)
C(1)	20(1)	17(1)	20(1)	-1(1)	-4(1)	-4(1)
C(2)	31(1)	18(1)	23(1)	6(1)	-5(1)	-3(1)
C(3)	25(1)	19(1)	26(1)	3(1)	-8(1)	3(1)
C(4)	19(1)	16(1)	21(1)	-3(1)	-5(1)	0(1)
C(5)	20(1)	13(1)	16(1)	-3(1)	-4(1)	-2(1)
C(6)	18(1)	13(1)	18(1)	0(1)	-7(1)	0(1)
C(7)	18(1)	20(1)	28(1)	-2(1)	-4(1)	1(1)
C(8)	19(1)	19(1)	24(1)	-4(1)	-1(1)	-1(1)
C(9)	18(1)	17(1)	16(1)	-1(1)	-3(1)	-3(1)
C(10)	21(1)	15(1)	20(1)	0(1)	-2(1)	-3(1)
C(11)	37(1)	40(1)	40(1)	18(1)	-8(1)	-20(1)
C(12)	18(1)	21(1)	17(1)	2(1)	-4(1)	-1(1)
C(13)	23(1)	24(1)	15(1)	-3(1)	-4(1)	1(1)
C(14)	26(1)	22(1)	19(1)	-2(1)	-11(1)	-3(1)
C(15)	19(1)	18(1)	19(1)	2(1)	-7(1)	-3(1)
C(16)	18(1)	16(1)	16(1)	1(1)	-4(1)	-3(1)
C(17)	20(1)	21(1)	14(1)	-1(1)	-6(1)	-5(1)
C(18)	17(1)	22(1)	26(1)	-1(1)	-8(1)	-2(1)
C(19)	18(1)	24(1)	22(1)	0(1)	-7(1)	2(1)
C(20)	16(1)	18(1)	17(1)	-1(1)	-3(1)	-4(1)
C(21)	18(1)	22(1)	17(1)	0(1)	-3(1)	-1(1)
C(22)	21(1)	70(2)	20(1)	-7(1)	1(1)	-1(1)

Anhänge

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for sh5766_a.

	x	y	z	U(eq)
H(2A)	-470(60)	380(30)	5010(50)	36
H(2B)	-2190(30)	980(50)	5100(50)	36
H(4A)	6520(20)	990(50)	5240(50)	35
H(4B)	5300(70)	310(30)	5200(50)	35
H(2)	1329	6035	1422	29
H(3)	-1539	6049	2183	29
H(7A)	-3436	4114	3418	28
H(7B)	-3700	5327	4195	28
H(8A)	-3407	3186	5167	26
H(8B)	-2854	4283	5707	26
H(9)	-269	3028	5349	21
H(10A)	-1228	1846	3540	23
H(10B)	617	1465	3778	23
H(11A)	5651	5565	1391	57
H(11B)	3858	6353	2071	57
H(11C)	4111	5821	771	57
H(13)	393	2823	11274	26
H(14)	3341	2464	10847	26
H(18A)	6155	707	9515	25
H(18B)	6210	1811	8620	25
H(19A)	6885	318	7207	27
H(19B)	6054	-606	8108	27
H(20)	3948	-153	7153	21
H(21A)	3256	1813	6297	24
H(21B)	4807	2177	6672	24
H(22A)	-2340	3316	11319	59
H(22B)	-2102	1929	11677	59
H(22C)	-3655	2540	11140	59

Anhänge

Table 6. Torsion angles [°] for sh5766_a.

C(11)-O(1)-C(1)-C(2)	24.2(3)
C(11)-O(1)-C(1)-C(6)	-156.3(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.8(2)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.6(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.0(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.2(3)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	179.0(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.9(3)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.92(18)
C(3)-C(4)-C(5)-C(9)	179.12(18)
C(7)-C(4)-C(5)-C(9)	0.1(2)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1.5(3)
C(9)-C(5)-C(6)-C(1)	-178.52(19)
C(4)-C(5)-C(6)-Br(1)	178.43(14)
C(9)-C(5)-C(6)-Br(1)	-1.6(3)
O(1)-C(1)-C(6)-C(5)	179.04(18)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-1.4(3)
O(1)-C(1)-C(6)-Br(1)	2.1(2)
C(2)-C(1)-C(6)-Br(1)	-178.32(16)
C(3)-C(4)-C(7)-C(8)	-164.2(2)
C(5)-C(4)-C(7)-C(8)	14.7(2)
C(4)-C(7)-C(8)-C(9)	-23.6(2)
C(6)-C(5)-C(9)-C(10)	-75.1(3)
C(4)-C(5)-C(9)-C(10)	104.80(19)
C(6)-C(5)-C(9)-C(8)	165.19(19)
C(4)-C(5)-C(9)-C(8)	-14.9(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(5)	23.5(2)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-94.98(19)
C(5)-C(9)-C(10)-O(2)	174.11(16)
C(8)-C(9)-C(10)-O(2)	-72.3(2)
C(22)-O(3)-C(12)-C(13)	-14.7(3)
C(22)-O(3)-C(12)-C(17)	166.9(2)
O(3)-C(12)-C(13)-C(14)	179.33(19)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	-2.4(3)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-1.2(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	3.8(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(18)	-175.8(2)

Anhänge

C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-2.8(3)
C(18)-C(15)-C(16)-C(17)	176.84(18)
C(14)-C(15)-C(16)-C(20)	175.35(18)
C(18)-C(15)-C(16)-C(20)	-5.0(2)
C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	-0.8(3)
C(20)-C(16)-C(17)-C(12)	-178.56(19)
C(15)-C(16)-C(17)-Br(2)	178.86(15)
C(20)-C(16)-C(17)-Br(2)	1.1(3)
O(3)-C(12)-C(17)-C(16)	-178.23(18)
C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	3.4(3)
O(3)-C(12)-C(17)-Br(2)	2.1(3)
C(13)-C(12)-C(17)-Br(2)	-176.28(15)
C(14)-C(15)-C(18)-C(19)	168.3(2)
C(16)-C(15)-C(18)-C(19)	-11.3(2)
C(15)-C(18)-C(19)-C(20)	22.7(2)
C(17)-C(16)-C(20)-C(21)	77.4(3)
C(15)-C(16)-C(20)-C(21)	-100.59(19)
C(17)-C(16)-C(20)-C(19)	-163.0(2)
C(15)-C(16)-C(20)-C(19)	19.0(2)
C(18)-C(19)-C(20)-C(16)	-25.4(2)
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	91.9(2)
C(16)-C(20)-C(21)-O(4)	-175.76(16)
C(19)-C(20)-C(21)-O(4)	70.8(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

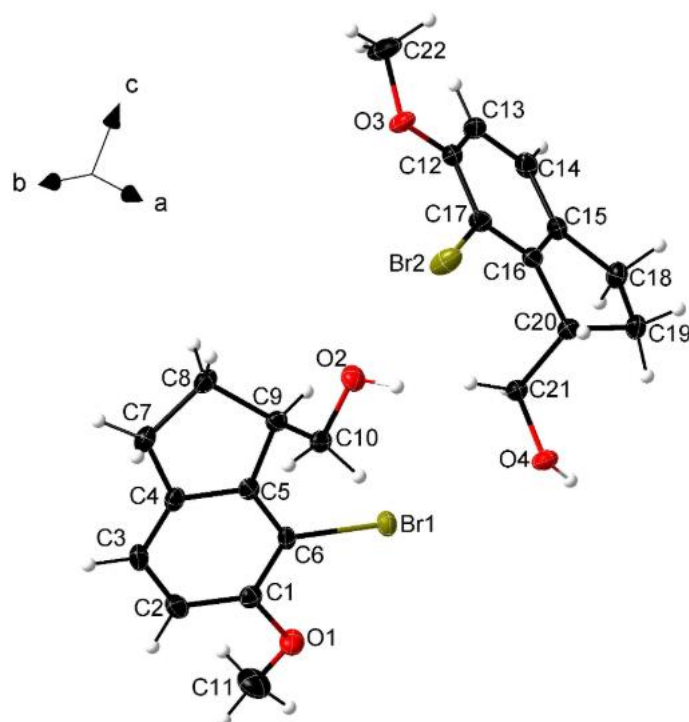
Anhänge

Table 7. Hydrogen bonds for sh5766_a [$\text{\AA}$ and $^\circ$].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O(4)-H(4A ^a)...O(2)#1	0.833(10)	1.881(11)	2.713(2)	178(6)
O(2)-H(2A ^a)...O(2)#2	0.834(10)	1.862(11)	2.696(3)	178(6)
O(2)-H(2B ^b)...O(4)#3	0.831(10)	1.885(12)	2.713(2)	174(6)
O(4)-H(4B ^b)...O(4)#4	0.832(10)	1.910(17)	2.725(3)	166(6)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

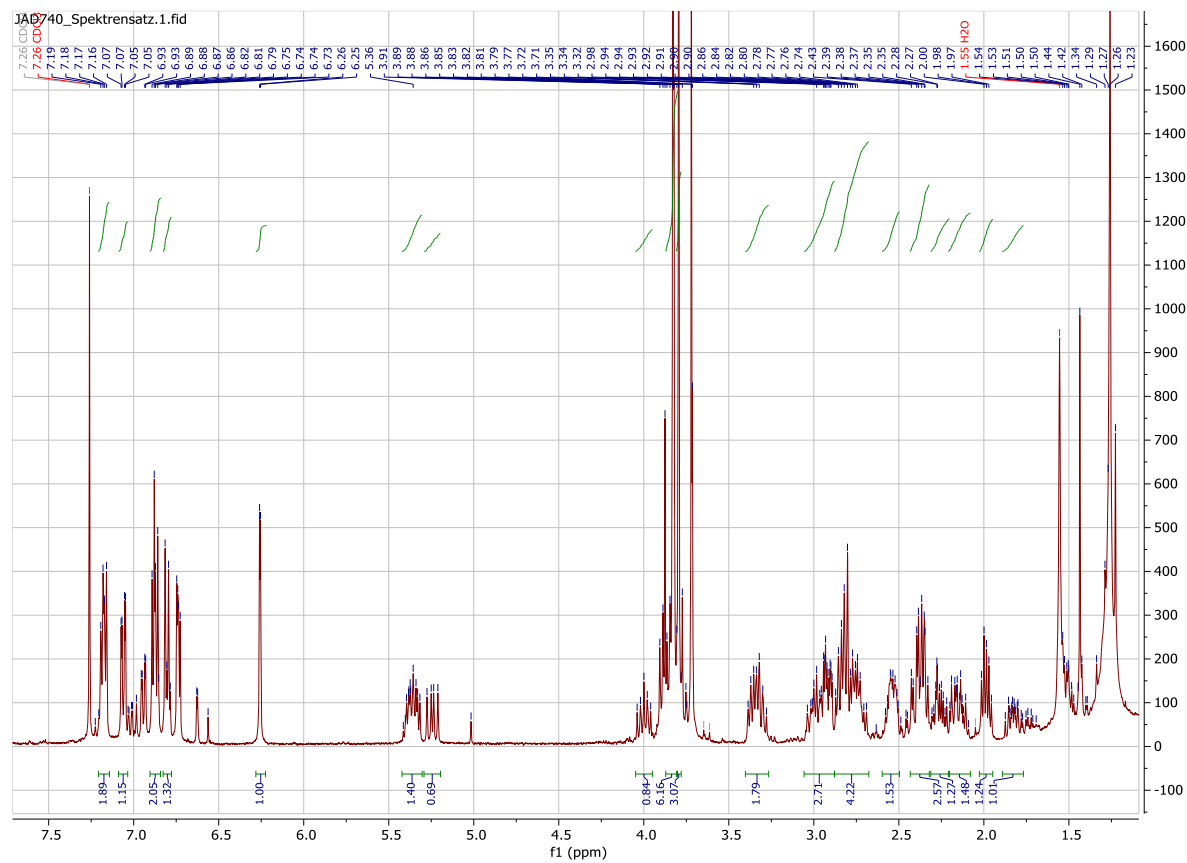
#1 $x+1, y, z$ #2 $-x, -y, -z+1$ #3 $x-1, y, z$ #4 $-x+1, -y, -z+1$



9.2 NMR-Spektren

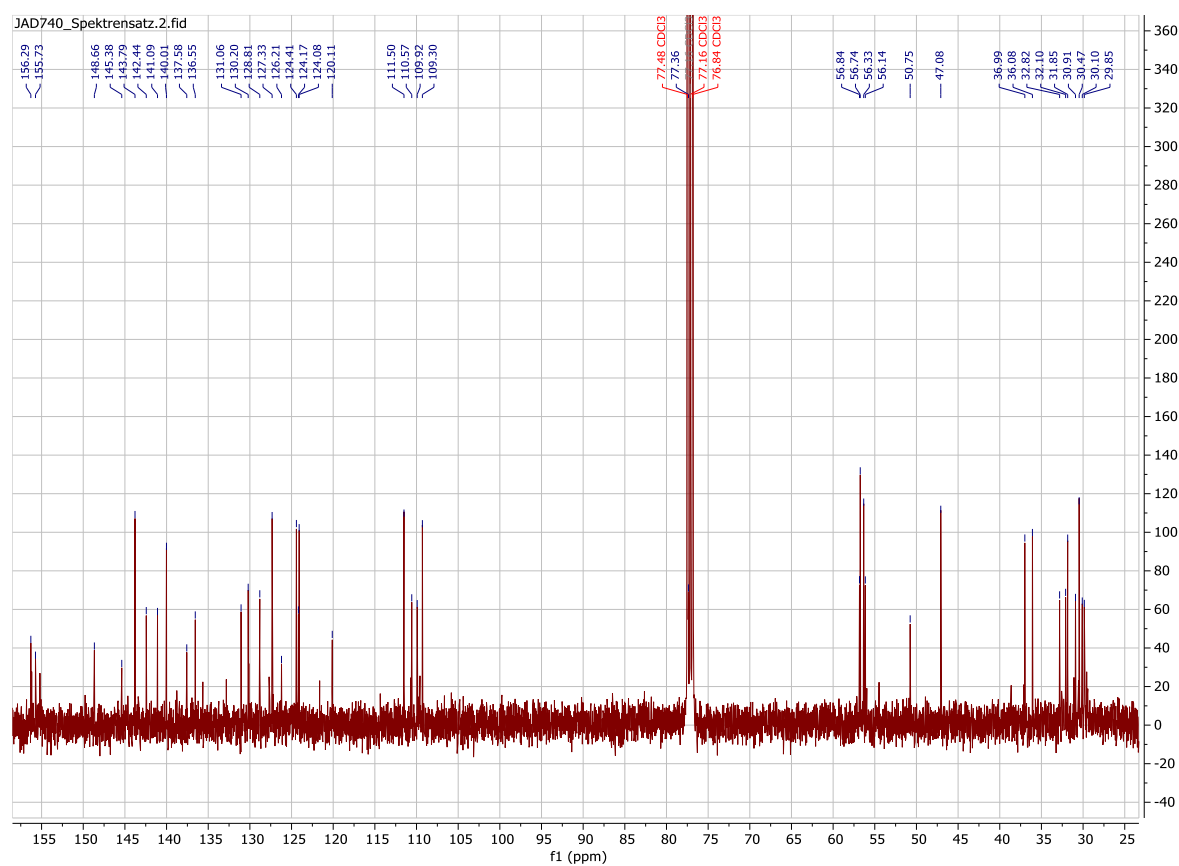
Dimethylether 114

^1H -NMR: 400 MHz, CDCl_3

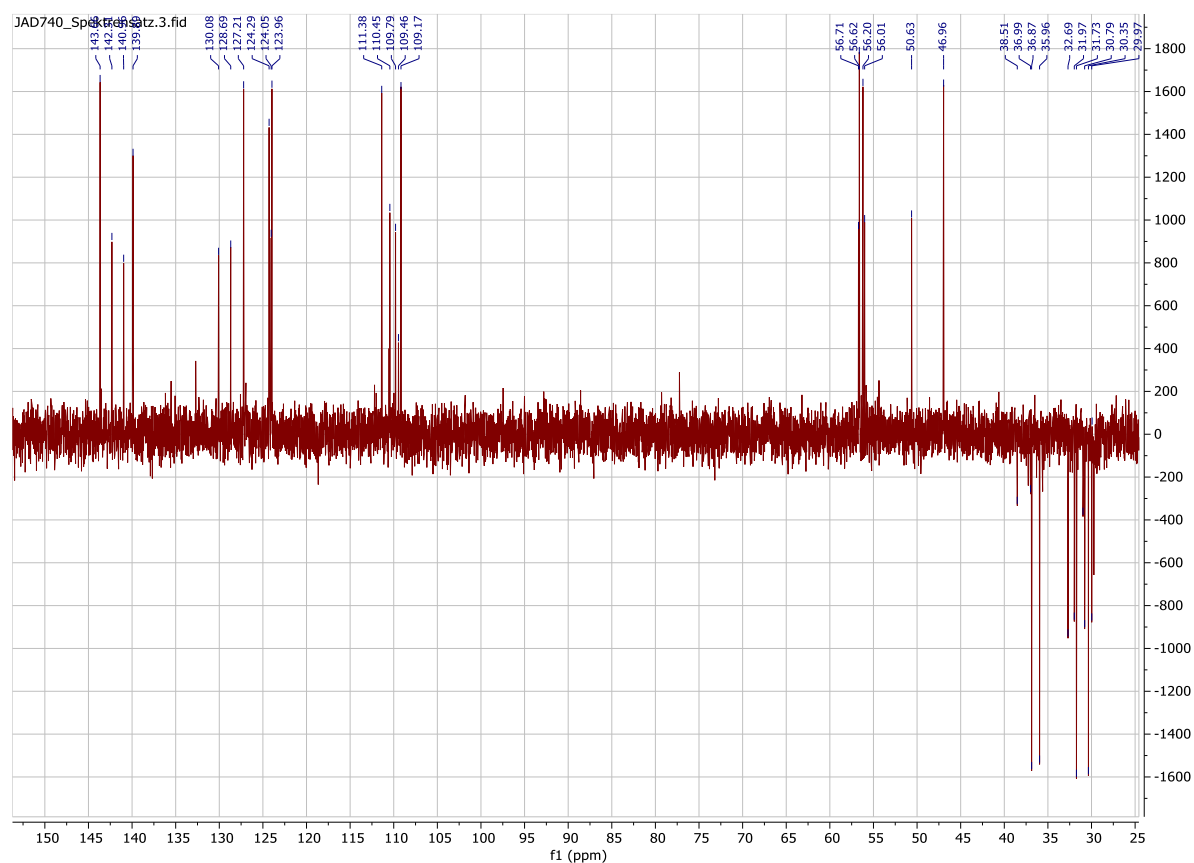


Anhänge

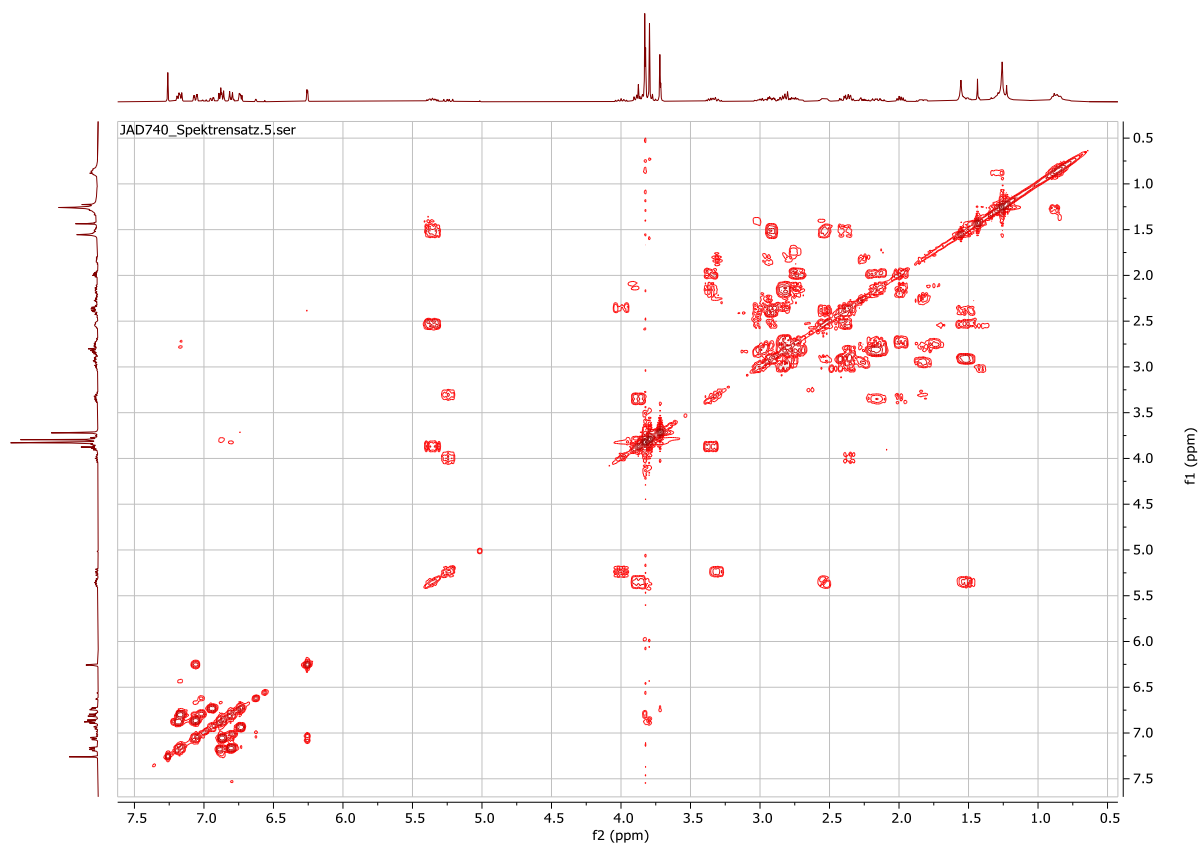
^{13}C -NMR: 100 MHz, CDCl_3



DEPT-135

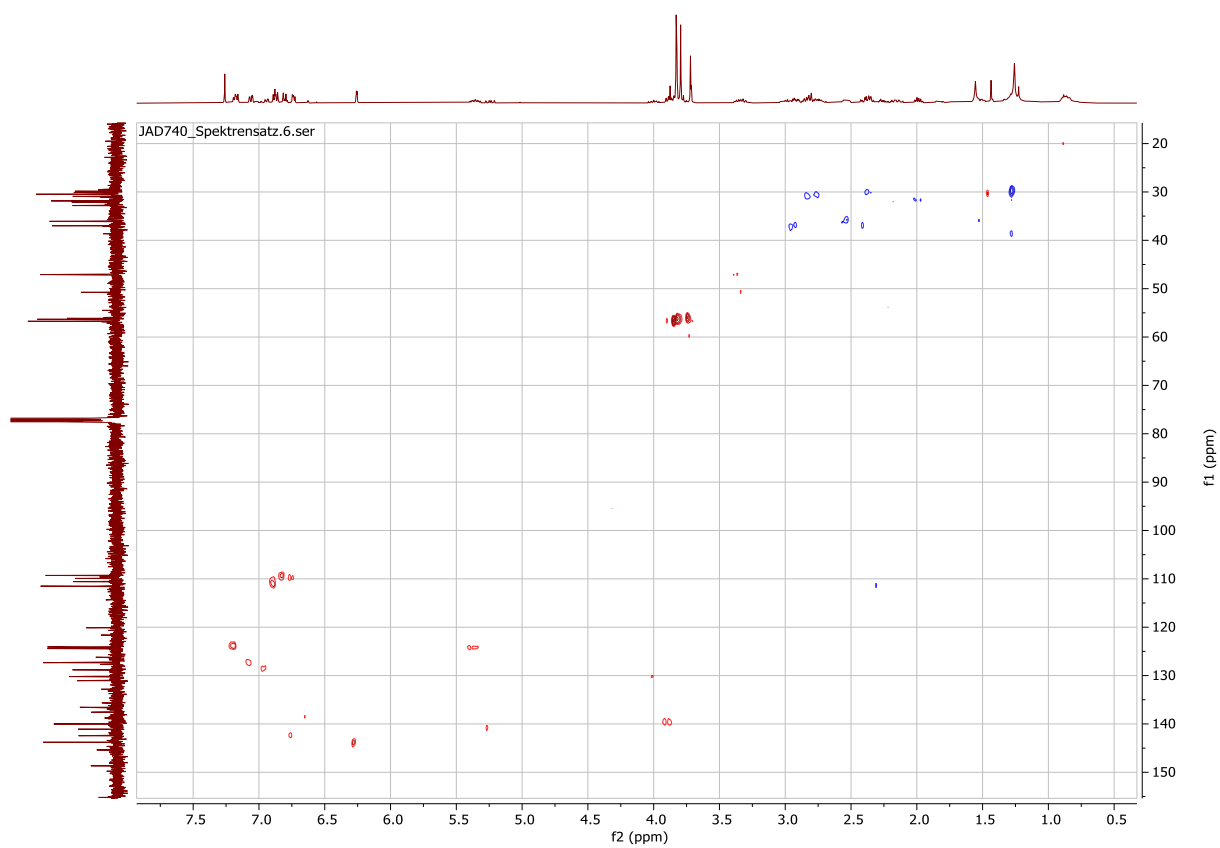


H-H-COSY

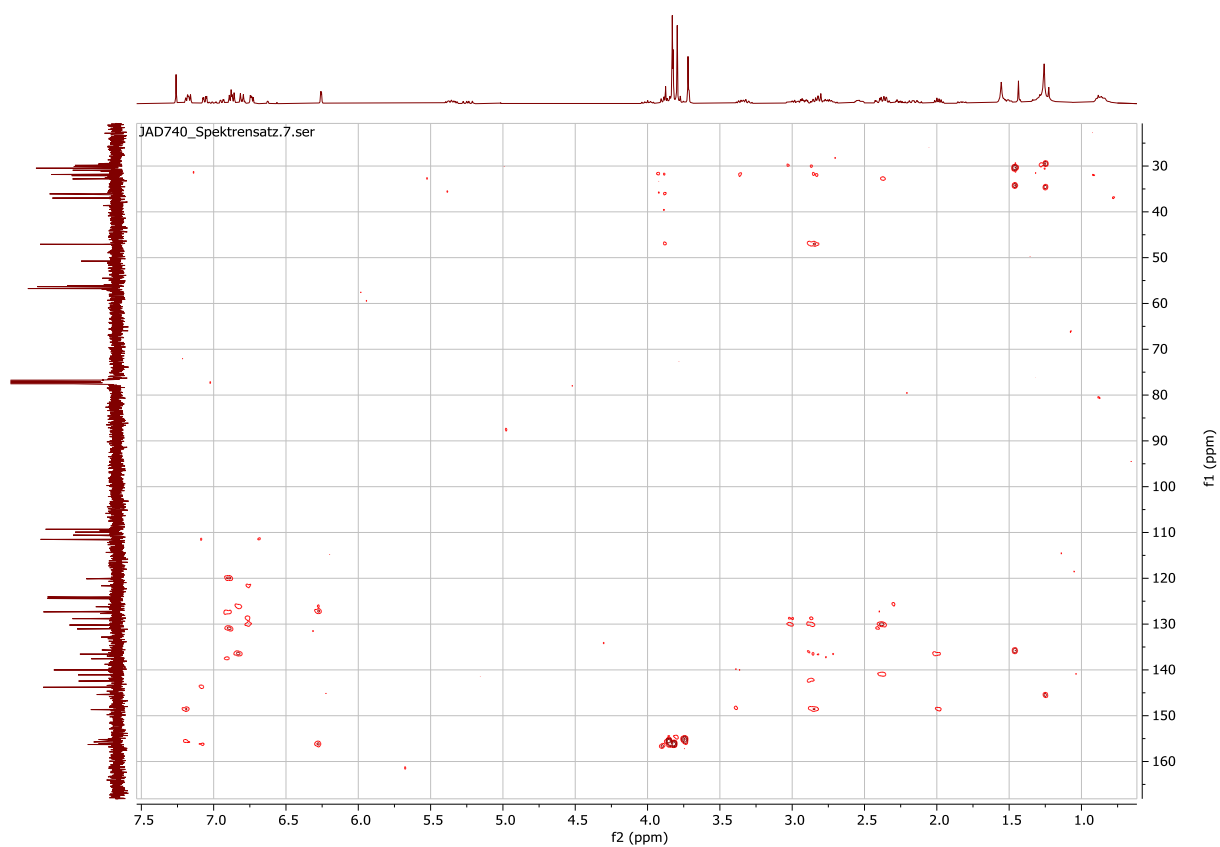


HSQC

Anhänge



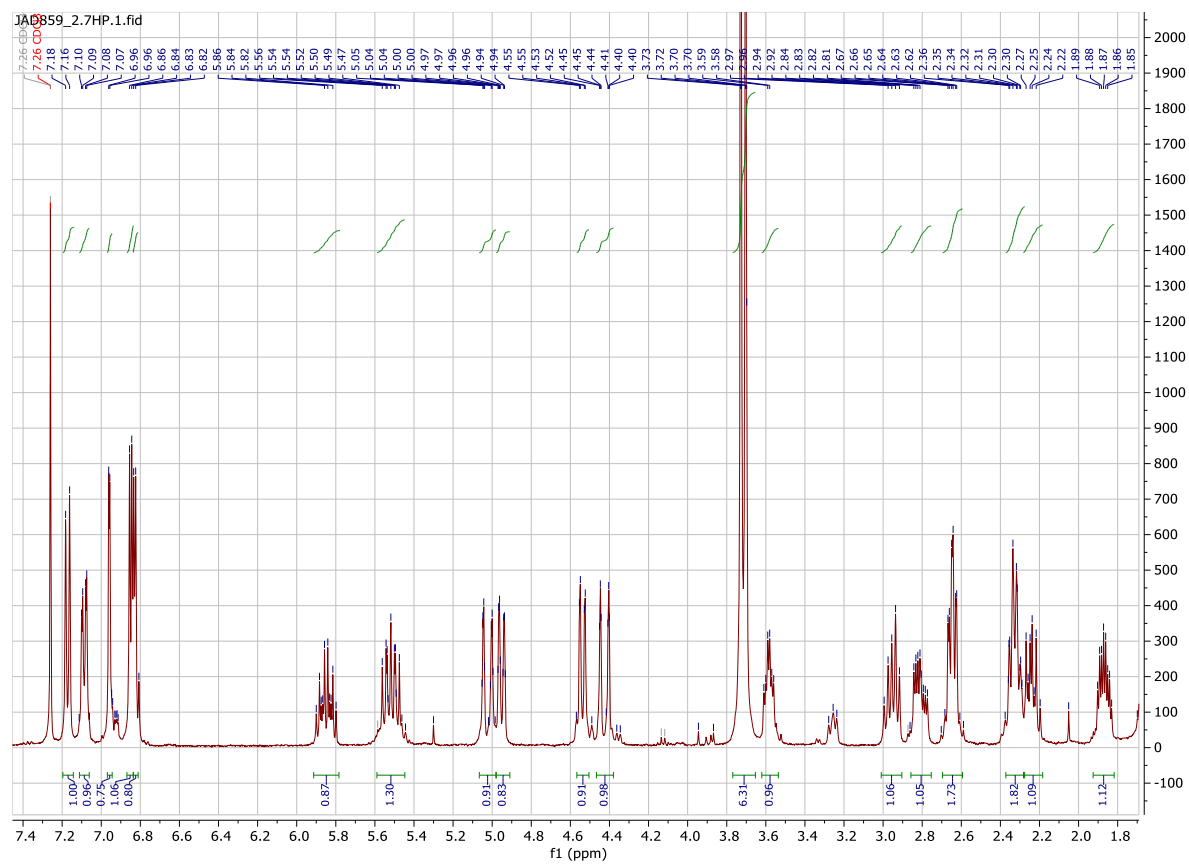
HMBC



Anhänge

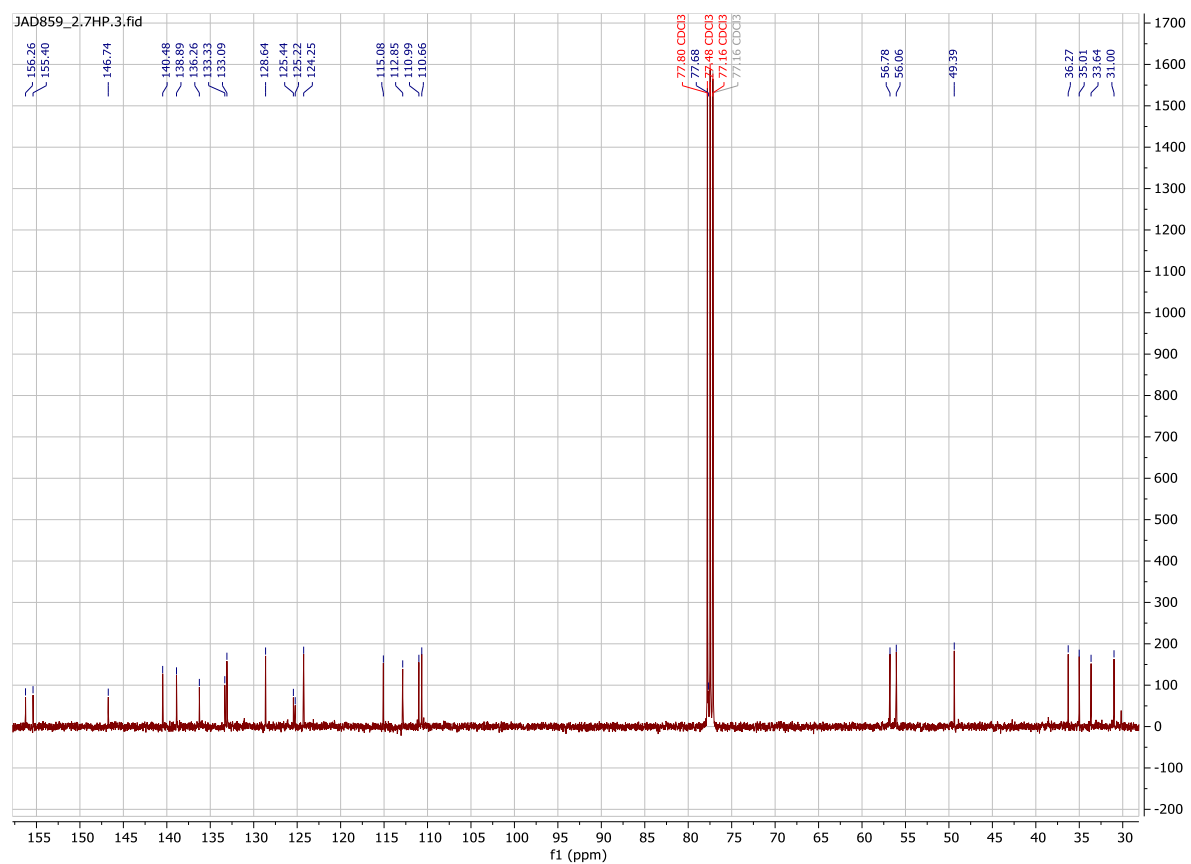
Dien 126

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, CDCl_3

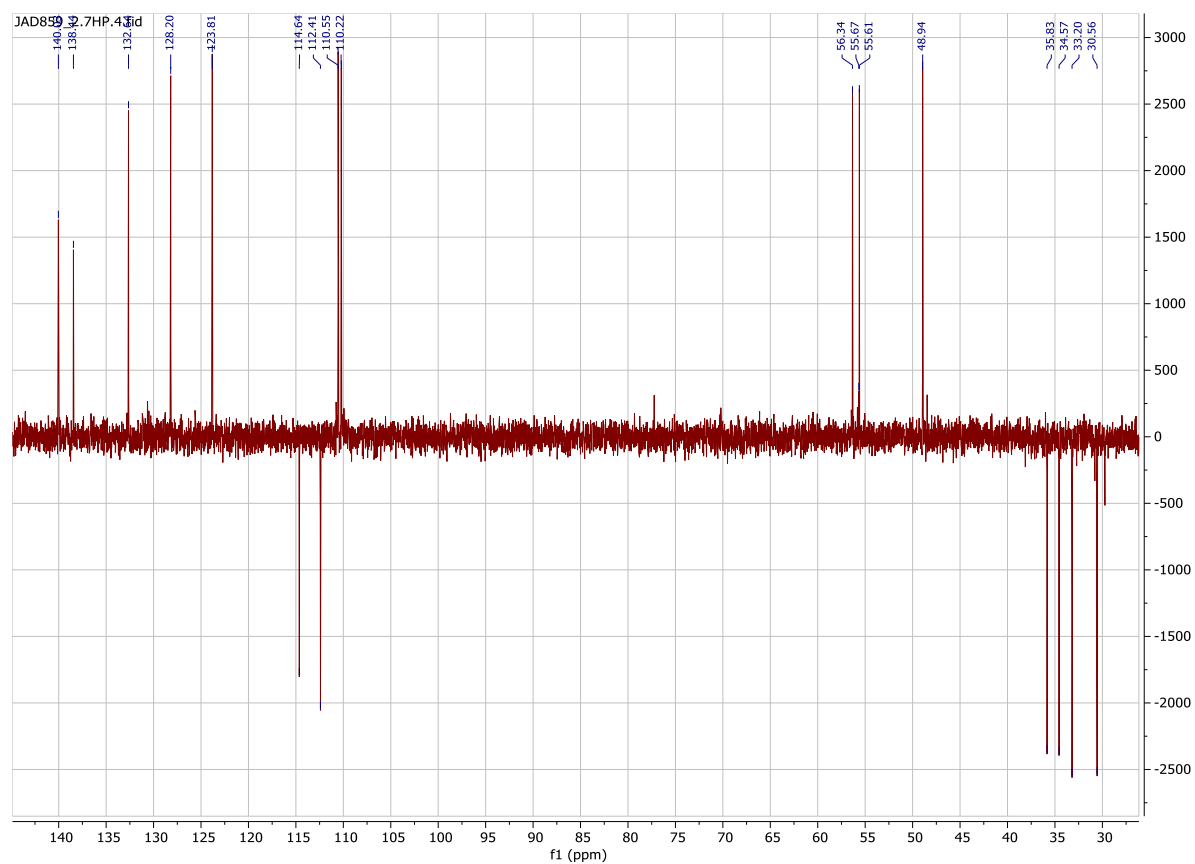


$^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz, CDCl_3

Anhänge

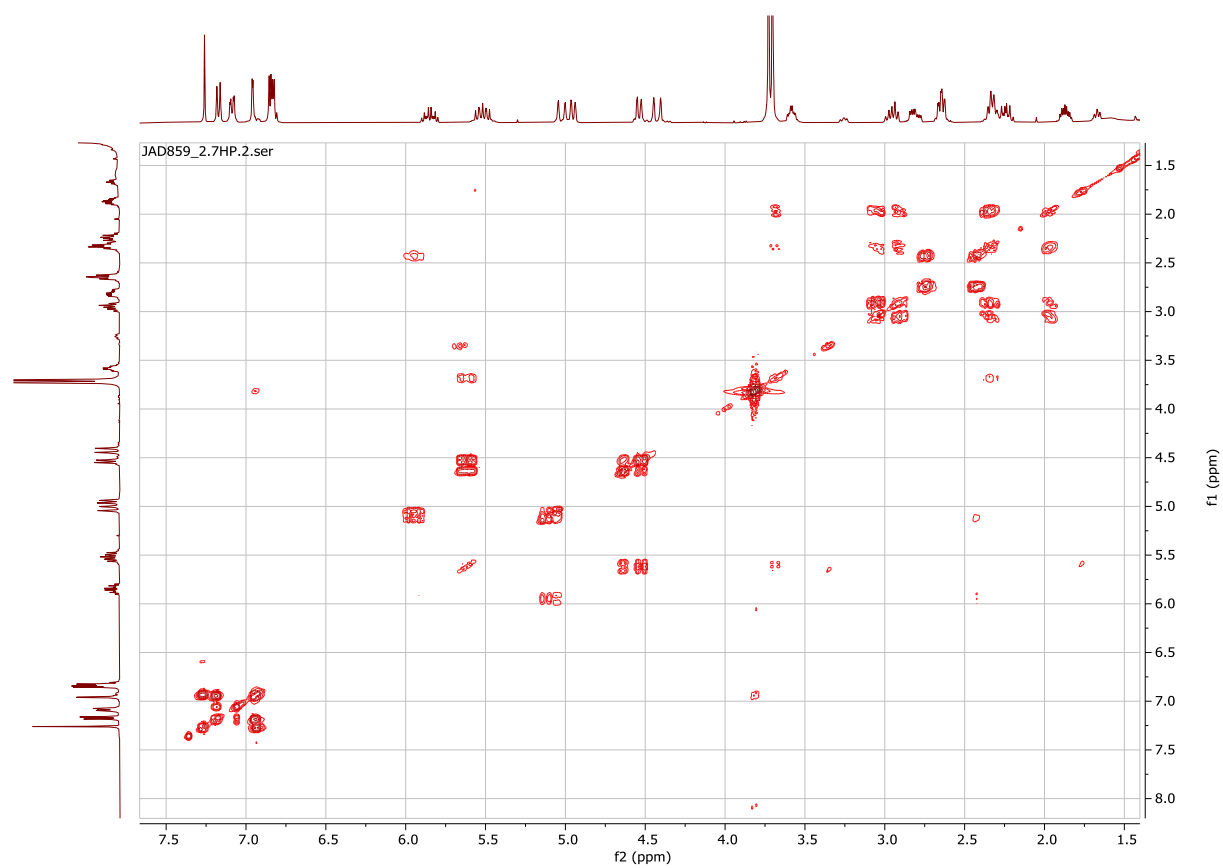


DEPT-135

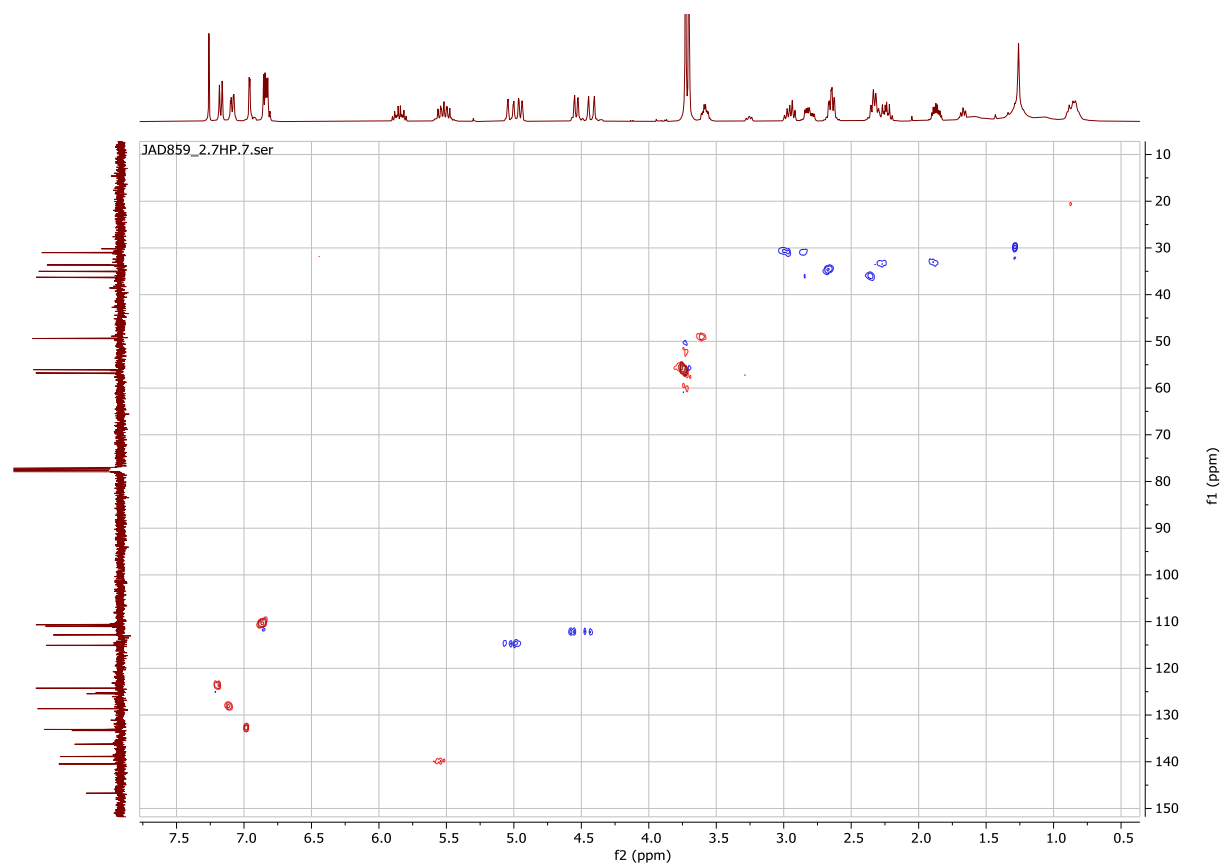


H-H-COSY

Anhänge

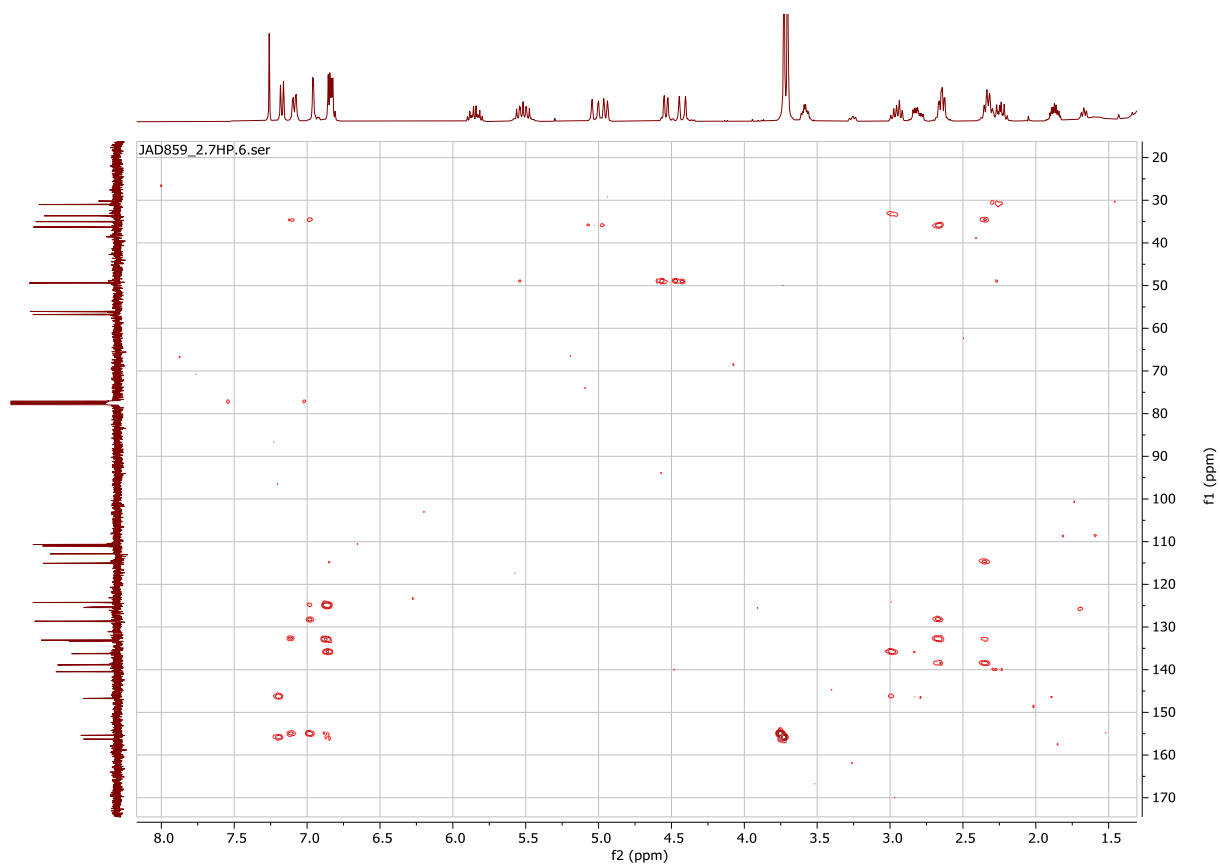


HSQC

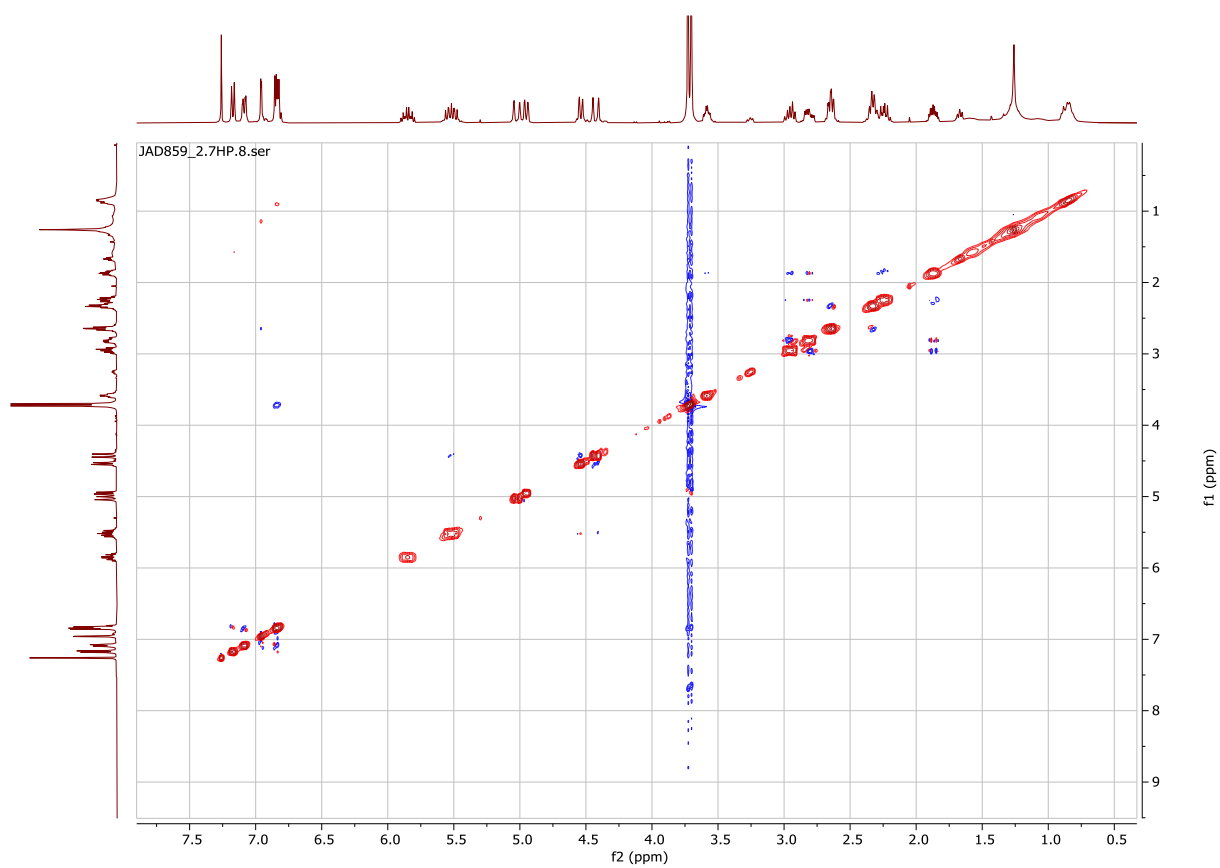


Anhänge

HMBC



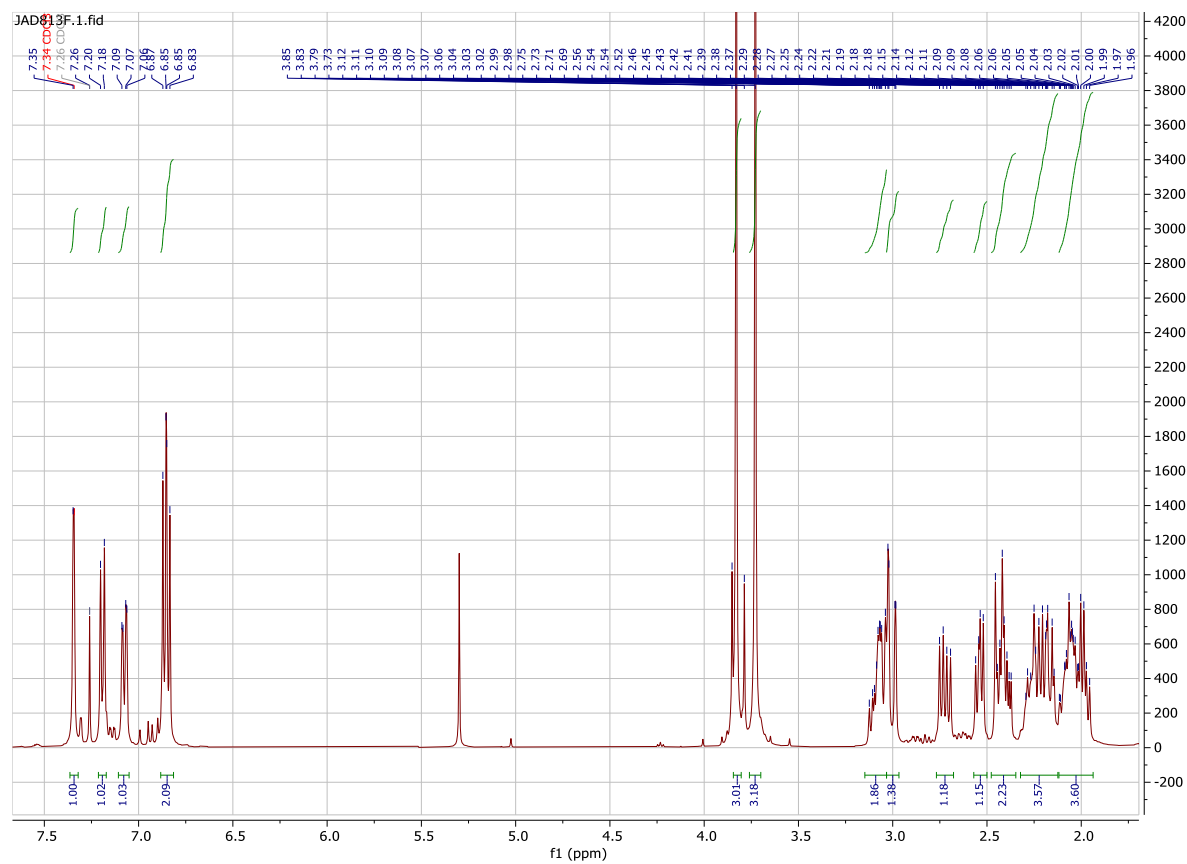
NOESY



Anhänge

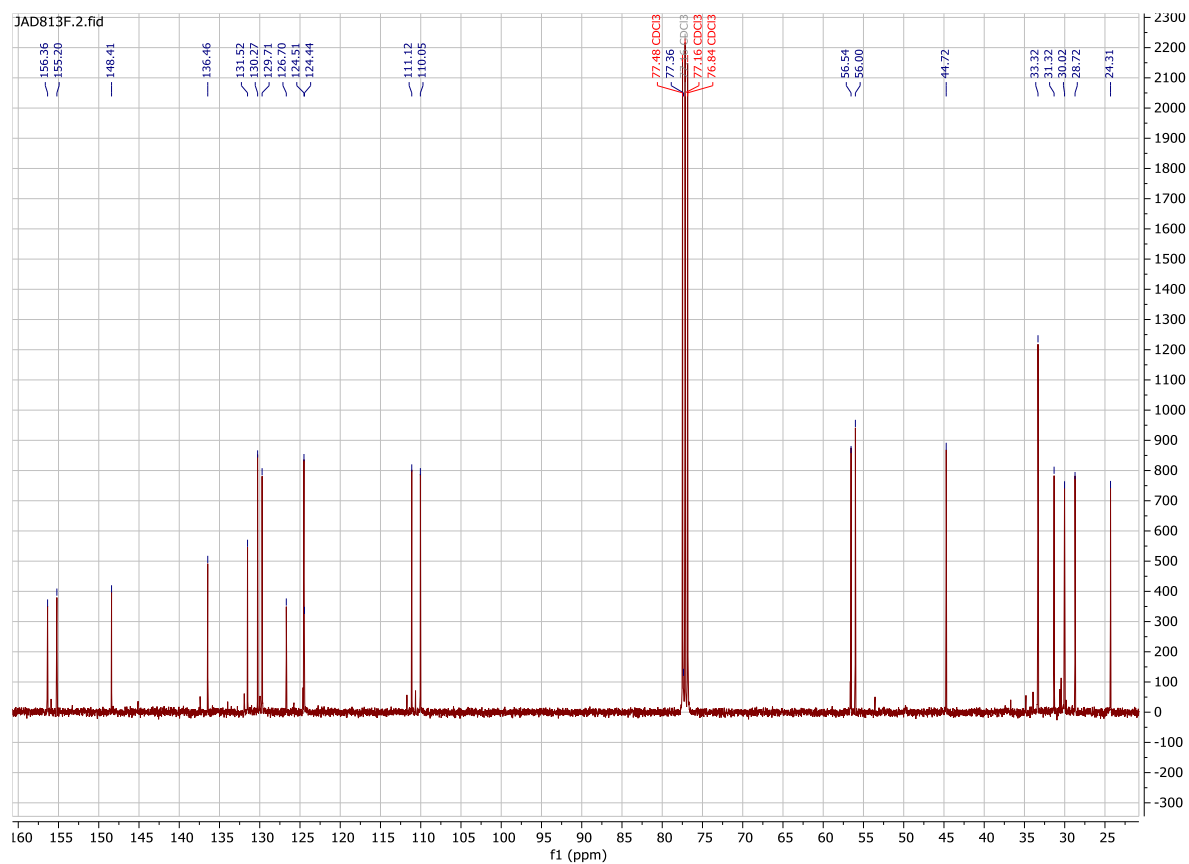
Cyclisierter Thioether **191**

^1H -NMR: 400 MHz, CDCl_3

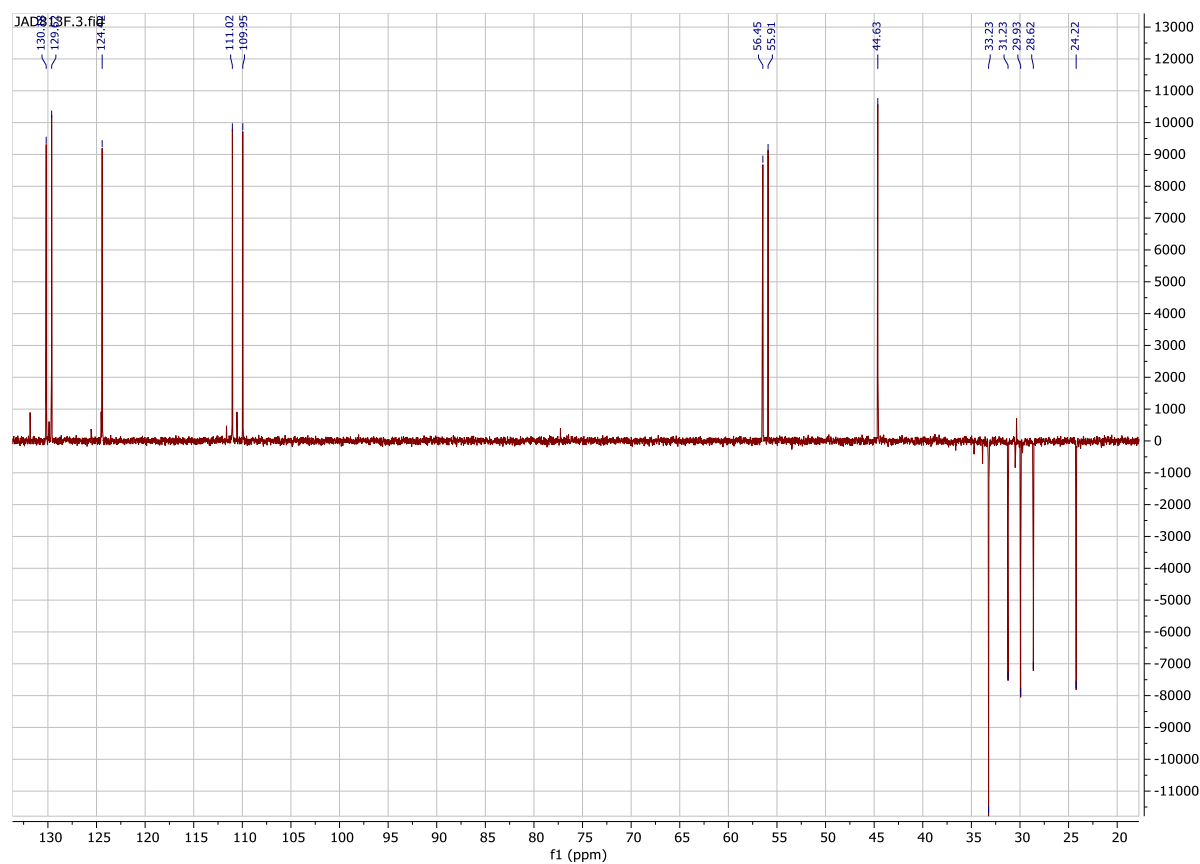


^{13}C -NMR: 100 MHz, CDCl_3

Anhänge

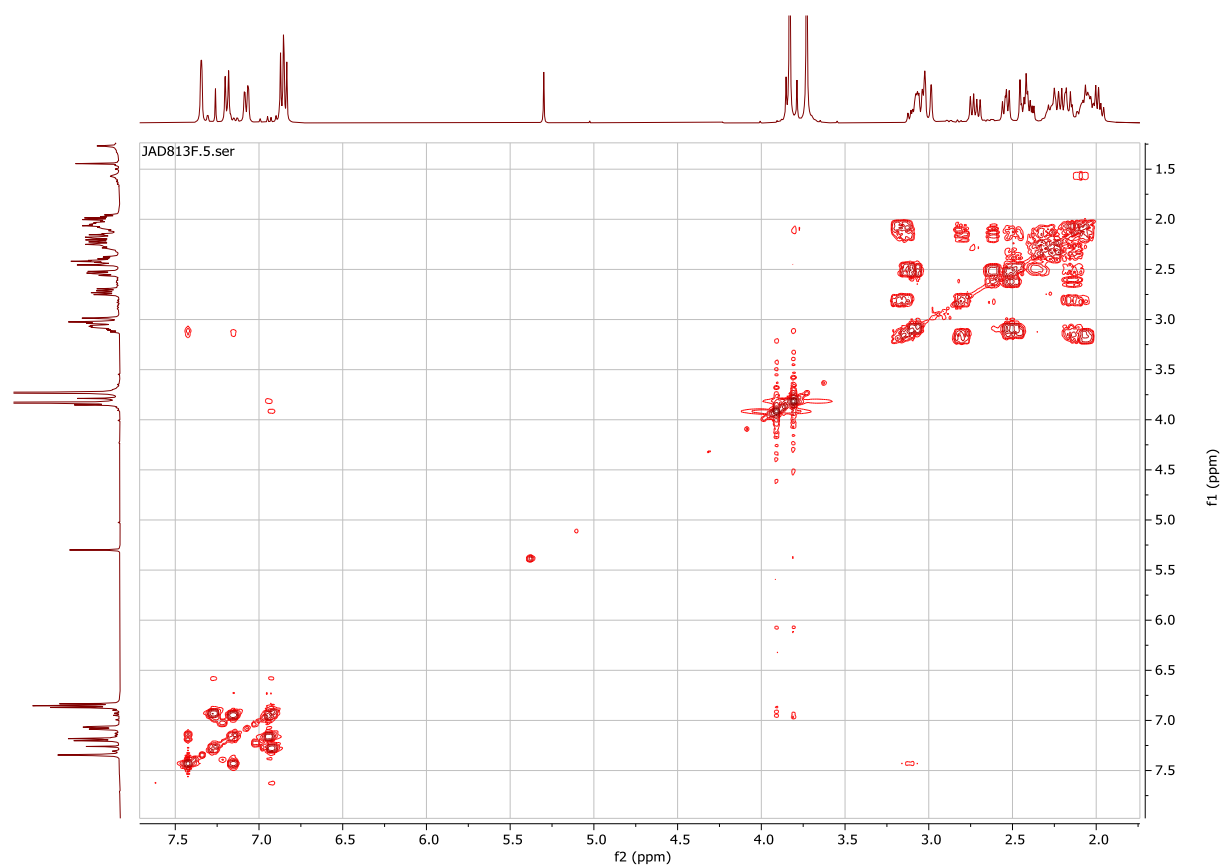


DEPT-135:

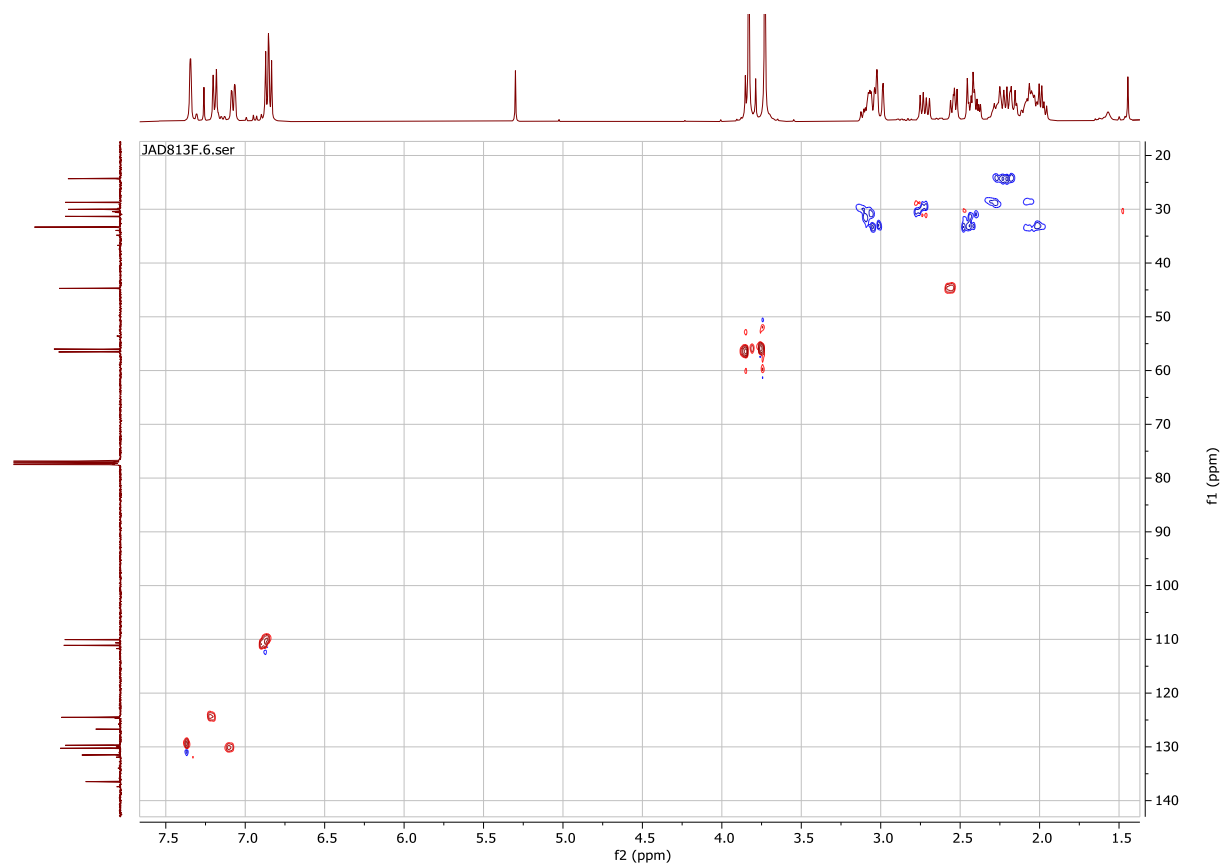


H-H-COSY

Anhänge

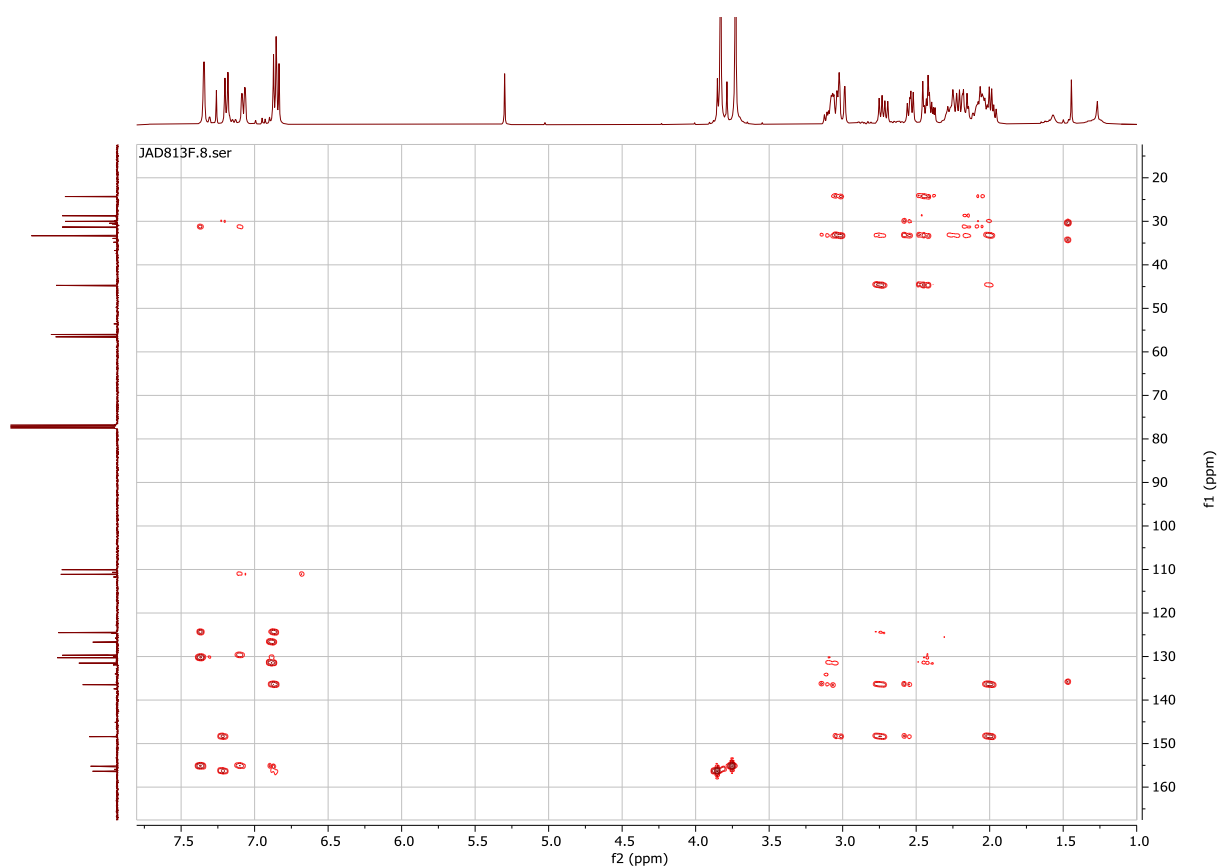


HSQC:

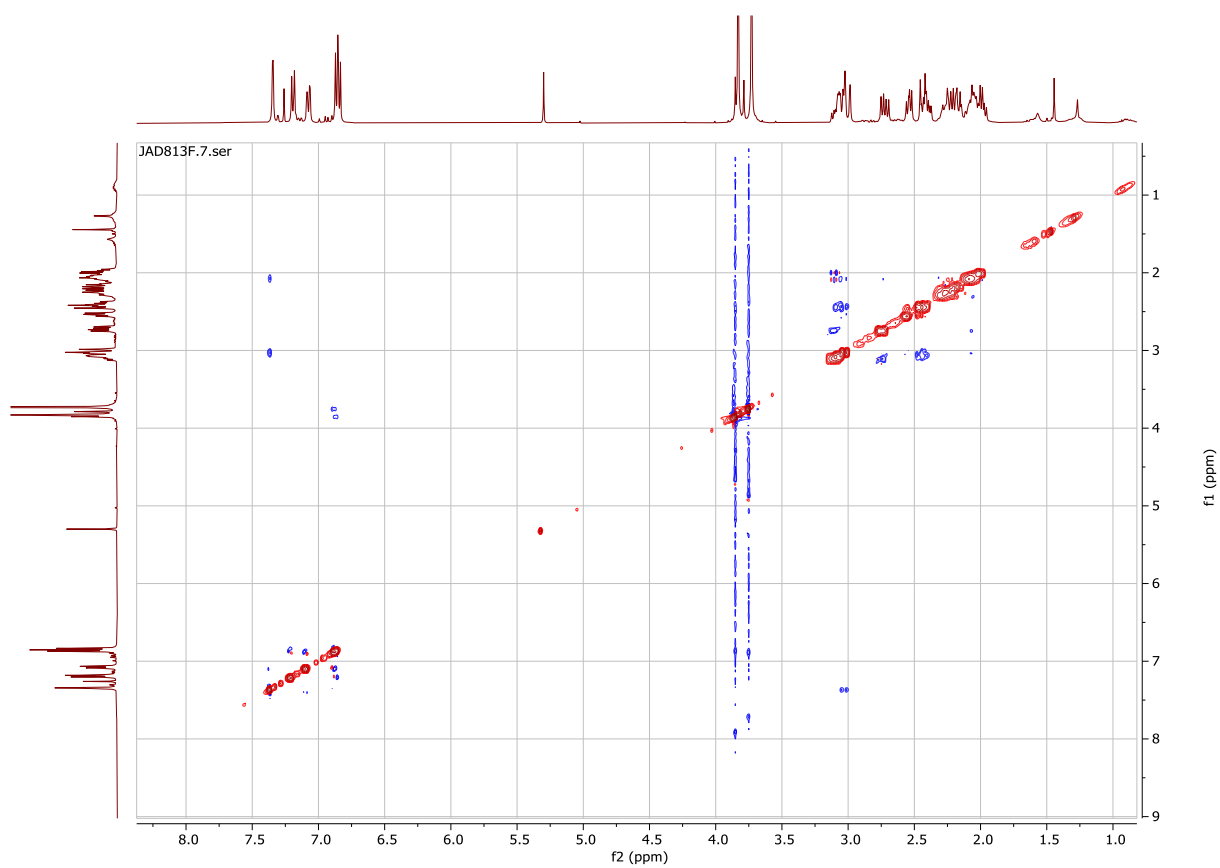


Anhänge

HMBC:



NOESY:



9.3 Computerrechnungen

9.3.1 Input-Dateien

Geometrische Optimierung

```
!PBE0 def2-SVP Opt
```

```
%maxcore 3000
```

```
* xyz 0 1
```

Berechnung für E_{freq}

```
!PBE0 def2-SVP Opt freq
```

```
%maxcore 3000
```

```
* xyz 0 1
```

Berechnung für E_{DLPNO}

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

```
%maxcore 8000
```

```
*xyz 0 1
```

Bindungswinkelscan (Beispiel)

```
!PBE0 def2-SVP Opt
```

```
%maxcore 4000
```

```
%geom Scan
```

```
D 4 3 21 22 = -116.730, -476.730, 80
```

```
end
```

```
end
```

```
*xyz 0 1
```

9.3.2 Koordinaten der berechneten Strukturen

(P,S)-Dien 126

6	-1.269566000	2.042903000	-2.478823000
6	-0.959598000	1.699221000	-1.171890000
6	-1.421264000	2.488359000	-0.106238000
6	-2.179783000	3.641261000	-0.327677000
6	-2.493082000	3.972356000	-1.668738000
6	-2.043418000	3.177770000	-2.728186000
6	-0.128493000	0.552635000	-0.663480000
6	-0.543709000	0.465614000	0.807665000
1	-0.920192000	1.433054000	-3.316461000
1	-2.291103000	3.439562000	-3.757128000
1	0.946886000	0.792605000	-0.756640000
1	0.231760000	0.051699000	1.468758000
6	-0.944085000	1.904021000	1.212796000
1	-0.291730000	-0.385594000	-1.216610000
1	-1.430227000	-0.184681000	0.899600000
1	-0.043160000	2.465810000	1.521422000
6	-1.921105000	1.914996000	2.348924000
6	-1.634271000	2.258895000	3.604962000
1	-2.932503000	1.562768000	2.107505000
1	-2.383563000	2.205623000	4.398801000
1	-0.637548000	2.618179000	3.882799000
6	-2.668299000	4.513979000	0.771828000
6	-1.766599000	5.203225000	1.607868000
6	-4.035746000	4.678567000	0.994024000
6	-2.254673000	6.014426000	2.635810000
6	-4.545917000	5.482428000	2.018943000
6	-3.628314000	6.145810000	2.834166000
1	-3.987838000	6.780840000	3.649498000
8	-3.233831000	5.090526000	-1.846984000
6	-3.547418000	5.505520000	-3.143380000
1	-2.641981000	5.716630000	-3.740507000
1	-4.158547000	4.759643000	-3.683220000

Anhänge

1	-4.128461000	6.431835000	-3.044408000
8	-0.449451000	5.025376000	1.356400000
6	0.488941000	5.716102000	2.128875000
1	0.363793000	6.810725000	2.048046000
1	0.436762000	5.433064000	3.195708000
1	1.478847000	5.444585000	1.739308000
1	-1.568788000	6.545334000	3.296500000
6	-6.030800000	5.659847000	2.196765000
1	-6.546975000	4.717841000	1.947082000
1	-6.255091000	5.866240000	3.256482000
6	-6.598690000	6.784481000	1.333719000
1	-6.344352000	6.593273000	0.274503000
1	-6.073925000	7.728150000	1.572745000
6	-8.074411000	7.016952000	1.438344000
1	-8.459389000	7.830219000	0.809306000
1	-4.728979000	4.145325000	0.337502000
6	-8.940390000	6.347538000	2.202033000
1	-8.631803000	5.526036000	2.854807000
1	-10.003811000	6.600532000	2.202055000

Anhänge

(M,S)-Dien 126

6	-1.712378000	2.026004000	-2.377619000
6	-1.410195000	1.530339000	-1.118540000
6	-1.510536000	2.364634000	0.006816000
6	-1.891704000	3.700388000	-0.110212000
6	-2.210708000	4.187196000	-1.398771000
6	-2.121631000	3.354855000	-2.518980000
6	-0.941786000	0.157901000	-0.717123000
6	-1.248968000	0.126303000	0.783608000
1	-1.641615000	1.386986000	-3.262206000
1	-2.368584000	3.735390000	-3.510517000
1	0.143849000	0.055226000	-0.900628000
1	-0.597437000	-0.545707000	1.361235000
6	-1.144525000	1.594129000	1.264821000
1	-1.434774000	-0.653342000	-1.275395000
1	-2.286845000	-0.215088000	0.936081000
1	-0.091654000	1.816497000	1.524299000
6	-1.995786000	1.858350000	2.470157000
6	-1.541164000	2.016474000	3.713905000
1	-3.077466000	1.879583000	2.283457000
1	-2.220314000	2.169821000	4.556408000
1	-0.468417000	2.009854000	3.934619000
6	-1.945171000	4.625983000	1.052047000
6	-3.182907000	5.007178000	1.606589000
6	-0.776366000	5.143264000	1.603519000
6	-3.214585000	5.894721000	2.684061000
6	-0.783947000	6.029037000	2.689112000
6	-2.023544000	6.393905000	3.213131000
1	-2.069966000	7.090883000	4.055402000
8	-2.586370000	5.483266000	-1.456516000
6	-2.938877000	6.038529000	-2.688675000
1	-2.100800000	6.016864000	-3.408738000
1	-3.805710000	5.524427000	-3.141939000
1	-3.209549000	7.084999000	-2.496405000
8	-4.281341000	4.454104000	1.047545000

Anhänge

6	-5.542378000	4.829005000	1.519406000
1	-5.683632000	4.561774000	2.582337000
1	-5.721150000	5.912929000	1.402554000
1	-6.280034000	4.281631000	0.918186000
1	-4.163595000	6.203816000	3.123430000
6	0.502301000	6.531965000	3.288919000
1	1.253669000	6.666692000	2.492920000
1	0.337800000	7.527928000	3.732543000
6	1.064343000	5.595099000	4.355577000
1	1.204248000	4.588345000	3.919405000
1	0.304214000	5.444642000	5.144652000
6	2.347177000	6.022021000	4.999789000
1	2.729766000	5.335337000	5.766148000
1	0.178210000	4.847828000	1.157324000
6	3.048009000	7.127094000	4.737280000
1	2.729490000	7.856550000	3.987206000
1	3.977820000	7.344801000	5.269204000

Anhänge

(P,R)-Dien 126

6	-2.571377000	1.103869000	-1.241395000
6	-1.234389000	1.388509000	-1.003334000
6	-0.888219000	2.518312000	-0.247325000
6	-1.853640000	3.379647000	0.272500000
6	-3.210661000	3.073508000	0.025460000
6	-3.560507000	1.945753000	-0.725755000
6	0.000846000	0.663677000	-1.469717000
6	1.102165000	1.248099000	-0.571946000
1	-2.862618000	0.227295000	-1.826730000
1	-4.609295000	1.709826000	-0.908457000
1	0.195523000	0.878642000	-2.536376000
1	2.095144000	1.257523000	-1.045620000
6	0.621982000	2.667400000	-0.183324000
1	-0.081882000	-0.431384000	-1.384002000
1	1.182645000	0.642070000	0.344861000
1	0.965328000	2.942846000	0.825424000
6	1.091909000	3.725501000	-1.144064000
6	1.755535000	4.830850000	-0.802878000
1	0.845460000	3.552189000	-2.200019000
1	2.001835000	5.048696000	0.241555000
1	2.066945000	5.563677000	-1.552249000
6	-1.490100000	4.571273000	1.081677000
6	-1.678718000	5.870591000	0.566307000
6	-0.937040000	4.430768000	2.352647000
6	-1.309616000	6.978019000	1.333711000
6	-0.559396000	5.528121000	3.139208000
6	-0.757537000	6.800152000	2.603469000
1	-0.471462000	7.681984000	3.184661000
8	-4.111232000	3.920145000	0.568886000
6	-5.472575000	3.711799000	0.337431000
1	-5.720282000	3.752970000	-0.738671000
1	-5.819693000	2.743607000	0.741844000
1	-6.007145000	4.519760000	0.854002000
8	-2.201468000	5.949696000	-0.673758000

Anhänge

6	-2.381001000	7.205433000	-1.258338000
1	-3.084865000	7.833910000	-0.683175000
1	-1.426437000	7.751850000	-1.365173000
1	-2.800392000	7.030770000	-2.257775000
1	-1.441012000	7.989333000	0.947324000
6	-0.009018000	5.330472000	4.527375000
1	0.656221000	4.450515000	4.539213000
1	0.616384000	6.195645000	4.802971000
6	-1.101615000	5.144057000	5.577839000
1	-1.748837000	4.296557000	5.284753000
1	-1.776795000	6.019654000	5.560505000
6	-0.636067000	4.924883000	6.984341000
1	-1.439741000	4.792677000	7.720451000
1	-0.800782000	3.417742000	2.744267000
6	0.626420000	4.875613000	7.414322000
1	1.479179000	4.998658000	6.740573000
1	0.856166000	4.708179000	8.469788000

Anhänge

(M,R)-Dien 126

6	-2.633184000	1.115400000	-1.329629000
6	-1.294577000	1.292939000	-1.009172000
6	-0.894576000	2.438189000	-0.306721000
6	-1.804410000	3.419358000	0.085509000
6	-3.164891000	3.220118000	-0.241418000
6	-3.568823000	2.078198000	-0.944290000
6	-0.106785000	0.417718000	-1.312308000
6	0.962678000	0.952371000	-0.348015000
1	-2.967456000	0.228152000	-1.874472000
1	-4.620629000	1.926228000	-1.188177000
1	0.205053000	0.537398000	-2.366127000
1	1.991778000	0.814280000	-0.712052000
6	0.610847000	2.441487000	-0.115085000
1	-0.312057000	-0.654968000	-1.169486000
1	0.878290000	0.422493000	0.614362000
1	0.882611000	2.762785000	0.901374000
6	1.277987000	3.354438000	-1.107631000
6	2.032198000	4.409439000	-0.796051000
1	1.108977000	3.111460000	-2.165298000
1	2.210064000	4.694762000	0.246029000
1	2.490384000	5.032576000	-1.568998000
6	-1.379749000	4.639253000	0.821812000
6	-0.925628000	4.555809000	2.153920000
6	-1.420013000	5.891494000	0.210476000
6	-0.531809000	5.716055000	2.826958000
6	-1.018598000	7.063859000	0.861113000
6	-0.577893000	6.950703000	2.180055000
1	-0.263242000	7.846091000	2.724613000
8	-4.020460000	4.181291000	0.173474000
6	-5.383946000	4.048625000	-0.100808000
1	-5.588331000	4.018435000	-1.186415000
1	-5.813663000	3.142579000	0.363323000
1	-5.877543000	4.931460000	0.326084000
8	-0.903897000	3.321669000	2.707918000

Anhänge

6	-0.514567000	3.182498000	4.043445000
1	0.529213000	3.506078000	4.207514000
1	-1.171069000	3.751511000	4.725762000
1	-0.595029000	2.114622000	4.284925000
1	-0.189716000	5.668695000	3.861322000
6	-1.003051000	8.384815000	0.138357000
1	-1.829640000	8.416992000	-0.590754000
1	-1.187142000	9.202683000	0.854876000
6	0.316688000	8.637465000	-0.587726000
1	0.516785000	7.799322000	-1.281245000
1	1.147327000	8.589850000	0.140947000
6	0.420377000	9.924172000	-1.346475000
1	1.378230000	10.080943000	-1.859458000
1	-1.778551000	5.946031000	-0.821175000
6	-0.514253000	10.870735000	-1.454949000
1	-1.492141000	10.785593000	-0.972478000
1	-0.332665000	11.777071000	-2.038500000

Anhänge

Übergangszustand (*M,R*)-Dien 126 → (*P,R*)-Dien 126 (OMe/OMe)

6	-1.006851000	1.253024000	-1.860003000
6	-1.777394000	2.362914000	-1.566335000
6	-1.582567000	3.118966000	-0.388842000
6	-0.668287000	2.707896000	0.644010000
6	0.073670000	1.529381000	0.280823000
6	-0.073025000	0.842815000	-0.925571000
6	-2.797317000	2.970082000	-2.487468000
6	-2.782686000	4.423055000	-2.045767000
1	-1.127544000	0.715445000	-2.803899000
1	0.529926000	-0.045060000	-1.111415000
1	-3.790987000	2.512615000	-2.326480000
1	-3.706018000	4.978373000	-2.264557000
6	-2.496366000	4.354676000	-0.529565000
1	-2.549324000	2.828592000	-3.550407000
1	-1.945258000	4.946118000	-2.536060000
1	-2.001861000	5.291052000	-0.236756000
6	-3.789916000	4.202250000	0.238828000
6	-4.488924000	5.205499000	0.774174000
1	-4.182004000	3.180470000	0.315599000
1	-4.139401000	6.242981000	0.728724000
1	-5.441314000	5.029081000	1.281095000
6	-0.155561000	3.687862000	1.684699000
6	0.828840000	3.474345000	2.722386000
6	-1.080767000	4.689598000	2.058693000
6	0.815897000	4.199373000	3.918314000
6	-1.069874000	5.483212000	3.210759000
6	-0.114835000	5.196795000	4.174754000
1	-0.087766000	5.740056000	5.123562000
8	0.785137000	0.956571000	1.269997000
6	1.699948000	-0.058088000	1.002132000
1	1.205836000	-1.001448000	0.704299000
1	2.419683000	0.226902000	0.213805000
1	2.251610000	-0.238486000	1.934812000
8	1.919840000	2.729356000	2.435329000

Anhänge

6	2.951152000	2.585088000	3.361738000
1	3.425539000	3.551270000	3.614823000
1	2.614282000	2.104687000	4.298355000
1	3.705039000	1.939849000	2.890217000
1	1.585628000	3.997964000	4.661523000
6	-2.106981000	6.558214000	3.399977000
1	-3.093187000	6.172228000	3.091291000
1	-2.189869000	6.807442000	4.470619000
6	-1.797702000	7.826828000	2.608951000
1	-1.656209000	7.566120000	1.542978000
1	-0.814243000	8.223899000	2.921877000
6	-2.811096000	8.925874000	2.698039000
1	-2.562794000	9.830950000	2.128397000
1	-1.965090000	4.816276000	1.455616000
6	-3.956335000	8.907424000	3.383852000
1	-4.268734000	8.042403000	3.975657000
1	-4.629663000	9.768547000	3.379702000

Anhänge

Übergangszustand (*M,R*)-Dien 126 → (*P,R*)-Dien 126 (OMe/H)

6	-2.008239000	0.793050000	-0.650447000
6	-1.147277000	1.688259000	-1.250396000
6	-0.940511000	2.988637000	-0.733743000
6	-1.648575000	3.482130000	0.405019000
6	-2.551569000	2.506321000	0.966732000
6	-2.716502000	1.218455000	0.462472000
6	-0.263766000	1.391500000	-2.428876000
6	0.846953000	2.414157000	-2.243375000
1	-2.126859000	-0.223790000	-1.032658000
1	-3.416246000	0.539172000	0.946207000
1	-0.808715000	1.567529000	-3.373780000
1	1.400314000	2.656770000	-3.161615000
6	0.131167000	3.624307000	-1.632431000
1	0.087503000	0.348416000	-2.442951000
1	1.579304000	2.032577000	-1.513678000
1	0.846394000	4.222321000	-1.059628000
6	-0.547690000	4.509738000	-2.658608000
6	-0.293412000	4.570114000	-3.967926000
1	-1.331293000	5.154156000	-2.249350000
1	0.473357000	3.959882000	-4.453940000
1	-0.858310000	5.248348000	-4.613554000
6	-1.190847000	4.659210000	1.259777000
6	-0.170384000	5.602854000	0.920539000
6	-1.412164000	4.587802000	2.654192000
6	0.584145000	6.274022000	1.884673000
6	-0.716562000	5.295721000	3.639573000
6	0.330855000	6.116521000	3.241206000
1	0.936456000	6.654256000	3.976241000
8	-3.386778000	2.924835000	1.956757000
6	-4.386053000	2.085848000	2.456946000
1	-5.096399000	1.778093000	1.669356000
1	-3.974962000	1.180319000	2.937975000
1	-4.927367000	2.669331000	3.213736000
8	-0.093375000	5.982042000	-0.376566000

Anhänge

6	0.843340000	6.931460000	-0.793970000
1	0.667007000	7.914853000	-0.323469000
1	1.881344000	6.617979000	-0.580367000
1	0.722326000	7.023899000	-1.881516000
1	1.361406000	6.966605000	1.564016000
6	-1.104290000	5.155386000	5.088522000
1	-1.412988000	4.116249000	5.291904000
1	-0.225951000	5.349495000	5.726248000
6	-2.235382000	6.099721000	5.488500000
1	-3.106345000	5.922661000	4.830136000
1	-1.936346000	7.141347000	5.267624000
6	-2.687677000	6.023764000	6.914144000
1	-3.504239000	6.709128000	7.176316000
1	-2.156336000	3.889228000	3.016140000
6	-2.204143000	5.225866000	7.868629000
1	-1.391085000	4.518322000	7.682852000
1	-2.608960000	5.252477000	8.883693000

Cis-(M,R)-Dimethylether 114

6	0.128658000	1.080340000	-0.768817000
6	1.092482000	0.680288000	0.146835000
6	0.949616000	1.018068000	1.500798000
6	-0.175457000	1.717646000	1.960834000
6	-1.145475000	2.118874000	1.017943000
6	-0.985817000	1.805107000	-0.336994000
6	2.325345000	-0.159550000	-0.061875000
6	2.620158000	-0.669589000	1.356231000
6	2.123419000	0.449290000	2.307695000
1	0.222107000	0.820946000	-1.827111000
1	-1.735297000	2.114054000	-1.066300000
1	2.173744000	-0.975537000	-0.785805000
1	2.025462000	-1.578494000	1.543152000
1	3.677804000	-0.923834000	1.521643000
1	3.159867000	0.452019000	-0.451356000
1	1.779778000	0.039529000	3.269375000
6	3.228108000	1.453602000	2.545903000
1	3.649784000	1.873371000	1.622816000
6	3.769682000	1.893266000	3.694204000
1	4.570310000	2.636865000	3.584461000
6	3.423411000	1.574916000	5.124120000
1	2.936362000	0.590111000	5.205983000
1	4.367815000	1.505143000	5.690314000
6	-0.291295000	1.960025000	3.417425000
6	-1.267009000	1.352168000	4.236077000
6	0.794036000	2.572807000	4.029870000
6	-1.077287000	1.338707000	5.623364000
6	1.086121000	2.420454000	5.386727000
6	0.113304000	1.816365000	6.181529000
1	1.518060000	3.067109000	3.384711000
1	-1.820824000	0.880723000	6.276716000
1	0.289961000	1.677318000	7.252460000
8	-2.305860000	0.760869000	3.610652000
6	-3.281187000	0.115129000	4.374228000

Anhänge

1	-2.861173000	-0.717924000	4.966710000
1	-3.796054000	0.810357000	5.061559000
1	-4.016948000	-0.291107000	3.667798000
8	-2.187984000	2.819132000	1.509848000
6	-3.226960000	3.188995000	0.653291000
1	-2.885049000	3.873792000	-0.144158000
1	-3.706634000	2.311945000	0.182433000
1	-3.971217000	3.711851000	1.268134000
6	2.510928000	2.624749000	5.822281000
1	2.596214000	2.504391000	6.913792000
1	2.869743000	3.640565000	5.583531000

Trans-(M,R,S)-Dimethylether 114

6	0.905684000	0.645432000	-1.164557000
6	1.504621000	0.012538000	-0.084053000
6	1.615303000	0.668964000	1.153767000
6	1.061437000	1.948408000	1.327956000
6	0.464021000	2.580641000	0.215869000
6	0.396408000	1.936775000	-1.023437000
6	2.010048000	-1.401248000	-0.003250000
6	2.833393000	-1.402263000	1.285463000
6	2.255300000	-0.284106000	2.182558000
1	0.824540000	0.136616000	-2.129192000
1	-0.057023000	2.431787000	-1.882636000
1	1.156123000	-2.099390000	0.069450000
1	2.851746000	-2.374655000	1.799026000
1	3.879615000	-1.145564000	1.047725000
1	2.592696000	-1.708947000	-0.886073000
1	1.433079000	-0.685274000	2.805327000
6	3.300050000	0.281892000	3.103418000
1	4.227265000	0.610067000	2.611136000
6	3.158397000	0.488703000	4.416879000
1	2.205769000	0.194647000	4.876656000
6	4.082589000	1.306923000	5.275775000
1	4.015155000	0.956689000	6.317419000
1	5.127493000	1.155046000	4.961771000
6	1.068800000	2.610828000	2.656823000
6	-0.107242000	2.753109000	3.425945000
6	2.283427000	2.898927000	3.259987000
6	-0.009262000	3.130174000	4.769617000
6	2.416037000	3.123230000	4.636424000
6	1.245345000	3.262715000	5.375536000
1	3.183629000	2.814000000	2.649316000
1	-0.907433000	3.258198000	5.374798000
1	1.297245000	3.440181000	6.454120000
8	-1.271055000	2.466475000	2.805218000
6	-2.464688000	2.548563000	3.526080000

Anhänge

1	-2.474916000	1.860821000	4.391285000
1	-2.659092000	3.573487000	3.890225000
1	-3.269817000	2.260502000	2.837415000
8	-0.006569000	3.825824000	0.439755000
6	-0.673697000	4.497349000	-0.586814000
1	-0.017202000	4.683924000	-1.456153000
1	-1.565610000	3.943542000	-0.931485000
1	-0.993994000	5.463499000	-0.175308000
6	3.763708000	2.855285000	5.243162000
1	3.832576000	3.264880000	6.262401000
1	4.541872000	3.357382000	4.646955000

Anhänge

(P,R)-191

6	1.093777000	0.371532000	-0.998683000
6	1.508080000	-0.239300000	0.178416000
6	1.577796000	0.515086000	1.357497000
6	1.259332000	1.874147000	1.388245000
6	0.824360000	2.475666000	0.188563000
6	0.748647000	1.726950000	-0.993221000
6	1.893605000	-1.670738000	0.450109000
6	2.592883000	-1.581791000	1.817528000
6	1.963997000	-0.365386000	2.529150000
1	1.030599000	-0.193696000	-1.932833000
1	0.424921000	2.196950000	-1.922436000
1	0.991584000	-2.307692000	0.499712000
1	2.513038000	-2.504885000	2.411237000
1	3.665636000	-1.385781000	1.660435000
1	2.538054000	-2.102327000	-0.331830000
1	2.699006000	0.140775000	3.174590000
6	-0.784573000	1.284647000	6.570309000
1	0.087964000	1.364830000	7.241657000
1	-1.663334000	1.193557000	7.232393000
6	1.326349000	2.598901000	2.689435000
6	0.197920000	2.538813000	3.519932000
6	2.510763000	3.138267000	3.224173000
6	0.221095000	2.899990000	4.864893000
6	2.523785000	3.582403000	4.554533000
6	1.408613000	3.446105000	5.367457000
1	1.465661000	3.755506000	6.415526000
8	0.519502000	3.791508000	0.263586000
6	0.052706000	4.451816000	-0.882902000
1	0.803809000	4.451993000	-1.692097000
1	-0.879369000	3.999583000	-1.264206000
1	-0.150344000	5.488795000	-0.586491000
6	-0.941815000	2.584708000	5.766312000
1	-1.093497000	3.408649000	6.483582000
6	0.720484000	-0.718163000	3.385273000

Anhänge

1	0.444370000	-1.775214000	3.239789000
1	-0.143343000	-0.112516000	3.078363000
16	1.001445000	-0.393633000	5.158171000
6	-0.684233000	-0.012900000	5.765657000
1	-1.358372000	0.012528000	4.893944000
1	-1.011033000	-0.856883000	6.392185000
8	3.697475000	3.219505000	2.574948000
6	3.749690000	3.526547000	1.200320000
1	3.699403000	2.623052000	0.572489000
1	2.933891000	4.207120000	0.909692000
1	4.714610000	4.024039000	1.024561000
1	-0.718715000	2.113704000	3.099922000
1	-1.865119000	2.520537000	5.165986000
1	3.454323000	4.008909000	4.935740000

Anhänge

(P,S)-191

6	-4.550606000	1.486421000	1.665953000
6	-4.359892000	0.725824000	2.813086000
6	-4.478468000	1.318588000	4.077770000
6	-4.723558000	2.696216000	4.217148000
6	-4.994968000	3.434359000	3.040037000
6	-4.893774000	2.834256000	1.779068000
6	-3.983764000	-0.726713000	2.925792000
6	-4.304511000	-1.072302000	4.388687000
6	-4.365035000	0.264989000	5.171005000
1	-4.452515000	1.035698000	0.674425000
1	-5.086480000	3.414976000	0.876551000
1	-4.527388000	-1.365989000	2.212314000
1	-5.285874000	-1.567773000	4.441231000
1	-3.577008000	-1.770088000	4.830018000
1	-2.909512000	-0.856754000	2.702763000
1	-5.297209000	0.274893000	5.754432000
6	-4.291431000	1.750296000	9.847940000
1	-3.802182000	2.492910000	10.503609000
1	-4.681420000	0.970365000	10.523917000
6	-4.639765000	3.372645000	5.537499000
6	-5.275271000	2.833977000	6.657373000
6	-3.755110000	4.459494000	5.742652000
6	-5.031813000	3.267367000	7.963342000
6	-3.597749000	4.990525000	7.029166000
6	-4.214150000	4.387339000	8.125479000
1	-4.013471000	4.779719000	9.127142000
8	-5.383785000	4.713406000	3.220125000
6	-5.542714000	5.546845000	2.106649000
1	-4.611792000	5.626949000	1.517930000
1	-6.353267000	5.199764000	1.441478000
1	-5.807092000	6.540053000	2.492435000
6	-5.475128000	2.417994000	9.124814000
1	-6.157401000	1.639668000	8.750471000
1	-6.042099000	3.007029000	9.865511000

Anhänge

6	-3.182862000	1.168237000	8.972143000
1	-2.732785000	1.958132000	8.352346000
1	-2.384260000	0.776152000	9.620441000
6	-3.229616000	0.474959000	6.185702000
1	-2.304371000	-0.016065000	5.844119000
1	-3.010757000	1.543174000	6.312390000
16	-3.691881000	-0.174959000	7.838821000
8	-3.057799000	4.895717000	4.674824000
6	-2.151581000	5.952543000	4.828959000
1	-1.699792000	6.123497000	3.843308000
1	-2.651948000	6.880731000	5.156516000
1	-1.351614000	5.707996000	5.550174000
1	-5.944364000	1.984500000	6.513117000
1	-2.943604000	5.847613000	7.192958000

Anhänge

(M,R)-191

6	1.028172000	0.654977000	-1.167078000
6	1.607685000	-0.003170000	-0.091013000
6	1.555598000	0.560396000	1.194976000
6	0.964648000	1.815903000	1.404663000
6	0.401378000	2.484532000	0.292516000
6	0.414888000	1.894804000	-0.976352000
6	2.401787000	-1.281319000	-0.089123000
6	2.438910000	-1.660661000	1.392760000
6	2.304390000	-0.339685000	2.177284000
1	1.057765000	0.217122000	-2.168849000
1	-0.029933000	2.408738000	-1.828891000
1	1.966969000	-2.068360000	-0.725108000
1	1.562834000	-2.289629000	1.626360000
1	3.334266000	-2.230522000	1.681984000
1	3.419233000	-1.088726000	-0.476318000
1	3.312895000	0.092631000	2.314274000
6	4.160889000	1.344095000	5.317316000
1	4.376608000	1.141017000	4.257239000
1	5.130588000	1.258513000	5.834197000
6	0.985180000	2.452261000	2.744920000
6	-0.198307000	2.755171000	3.456185000
6	2.207104000	2.606055000	3.395080000
6	-0.106423000	3.201469000	4.778743000
6	2.314838000	2.951329000	4.746867000
6	1.134662000	3.269320000	5.418248000
1	3.111768000	2.357940000	2.834152000
1	-1.007181000	3.445528000	5.342931000
1	1.170362000	3.549119000	6.475452000
8	-1.364096000	2.535473000	2.818051000
6	-2.568278000	2.811771000	3.479634000
1	-2.688450000	2.198880000	4.390394000
1	-2.649223000	3.877558000	3.756267000
1	-3.375634000	2.564906000	2.778350000
8	-0.097368000	3.714888000	0.534476000

Anhänge

6	-0.699183000	4.427591000	-0.510161000
1	0.010805000	4.634626000	-1.330400000
1	-1.571918000	3.892397000	-0.924088000
1	-1.036754000	5.381988000	-0.085834000
6	3.636451000	2.784888000	5.452927000
1	3.522382000	3.052493000	6.516395000
1	4.393122000	3.473444000	5.038730000
6	1.702517000	-0.556958000	3.570679000
1	0.890757000	-1.299626000	3.509788000
1	1.264177000	0.358519000	3.985492000
16	2.892519000	-1.188416000	4.808999000
6	3.189271000	0.278713000	5.852493000
1	2.202950000	0.718350000	6.070687000
1	3.553462000	-0.144819000	6.801288000

Anhänge

(M,S)-191

6	-2.690912000	0.544499000	1.761741000
6	-2.107344000	-0.071964000	2.859837000
6	-1.972045000	0.635682000	4.064697000
6	-2.466836000	1.937111000	4.210310000
6	-3.054868000	2.551107000	3.081532000
6	-3.153872000	1.860297000	1.868119000
6	-1.610770000	-1.486274000	3.026724000
6	-1.599243000	-1.655457000	4.555978000
6	-1.299277000	-0.246662000	5.102321000
1	-2.809349000	0.009212000	0.815351000
1	-3.610457000	2.336022000	0.999562000
1	-2.248186000	-2.226829000	2.519270000
1	-2.598949000	-1.973673000	4.892509000
1	-0.875506000	-2.402780000	4.916197000
1	-0.597310000	-1.602431000	2.600597000
1	-1.736320000	-0.086911000	6.100311000
6	1.151214000	2.046299000	7.725244000
1	1.426969000	2.191427000	6.668423000
1	2.106468000	2.078579000	8.273259000
6	-2.433183000	2.605242000	5.536994000
6	-3.617341000	2.829349000	6.275354000
6	-1.214108000	2.862327000	6.155605000
6	-3.525237000	3.271979000	7.599147000
6	-1.093606000	3.214927000	7.505215000
6	-2.277419000	3.428373000	8.209735000
1	-0.312849000	2.722237000	5.558928000
1	-4.427552000	3.447705000	8.185975000
1	-2.237996000	3.701053000	9.268746000
8	-4.780963000	2.552476000	5.653333000
6	-5.986186000	2.746159000	6.341770000
1	-6.051510000	2.113241000	7.244429000
1	-6.124969000	3.800746000	6.637880000
1	-6.791091000	2.462710000	5.651515000
8	-3.490565000	3.815629000	3.261982000

Anhänge

6	-4.145257000	4.470261000	2.210705000
1	-3.488534000	4.598154000	1.332031000
1	-5.056638000	3.931921000	1.896161000
1	-4.429400000	5.461769000	2.586277000
6	0.263341000	3.218779000	8.171382000
1	0.119636000	3.193682000	9.264319000
1	0.801470000	4.159693000	7.958715000
6	0.497733000	0.671280000	7.899366000
1	-0.599990000	0.748813000	7.853773000
1	0.734979000	0.238586000	8.883762000
6	0.222896000	-0.005185000	5.182002000
1	0.736797000	-0.543068000	4.369039000
1	0.479438000	1.053328000	5.043614000
16	1.025038000	-0.597760000	6.703061000

Anhänge

Übergangszustand (*M,R*)-Dien 191 → (*P,R*)-Dien 191 (OMe/OMe)

6	1.219471000	0.634726000	-1.167716000
6	2.014175000	0.207621000	-0.119256000
6	1.801623000	0.663730000	1.197008000
6	0.937039000	1.779849000	1.475017000
6	0.050210000	2.079285000	0.387970000
6	0.205599000	1.536818000	-0.893230000
6	3.109848000	-0.815030000	-0.197012000
6	3.075024000	-1.417968000	1.197337000
6	2.600659000	-0.280756000	2.124323000
1	1.361432000	0.247429000	-2.179798000
1	-0.461684000	1.855920000	-1.692430000
1	2.960660000	-1.554506000	-0.998547000
1	2.327944000	-2.228815000	1.217134000
1	4.029712000	-1.847149000	1.534735000
1	4.076946000	-0.316841000	-0.395070000
1	3.512617000	0.222191000	2.489542000
6	4.004439000	0.934403000	5.419377000
1	4.303028000	0.839222000	4.364555000
1	4.941206000	0.808885000	5.985551000
6	0.724637000	2.248536000	2.901938000
6	-0.151746000	3.250640000	3.449522000
6	1.900894000	2.112982000	3.681654000
6	0.136942000	3.887470000	4.666574000
6	2.182174000	2.671688000	4.926370000
6	1.267874000	3.599515000	5.413848000
1	2.706539000	1.538397000	3.248400000
1	-0.577856000	4.608041000	5.060648000
1	1.431553000	4.104325000	6.370528000
8	-1.373345000	3.428055000	2.907995000
6	-2.270265000	4.352204000	3.440724000
1	-2.584810000	4.090760000	4.468114000
1	-1.862723000	5.379407000	3.449148000
1	-3.156463000	4.333372000	2.791764000
8	-0.837568000	3.070997000	0.572847000

Anhänge

6	-1.746129000	3.420845000	-0.422011000
1	-1.250989000	3.854706000	-1.310493000
1	-2.363511000	2.564201000	-0.747631000
1	-2.406815000	4.182332000	0.014404000
6	3.451923000	2.336738000	5.677215000
1	3.260067000	2.467562000	6.756457000
1	4.236845000	3.074251000	5.429582000
6	1.839079000	-0.863219000	3.326670000
1	1.191133000	-1.681240000	2.974636000
1	1.178021000	-0.136583000	3.815029000
16	2.902663000	-1.585517000	4.619832000
6	3.024013000	-0.191622000	5.783606000
1	2.005087000	0.205611000	5.919220000
1	3.301910000	-0.657952000	6.741505000

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die hier aufgeführten Arbeiten selbstständig durchgeführt zu haben und keine außer die hier aufgeführten Quellen verwendet wurden.

Saarbrücken , September 2025

Danksagung

Somit komme ich zum letzten Teil meiner Arbeit: der Danksagung. Ich will mich hier direkt bei allen bedanken, die mich auf diesem Weg begleitet haben.

Zuerst danke ich meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher** dafür, dass ich in seinem Arbeitskreis meine Doktorarbeit (und auch Masterarbeit) anfertigen durfte. Außerdem bedanke ich mich sehr für die großartige Betreuung und dafür, dass er – sofern seine Tür offen war – immer ein offenes Ohr für mich hatte. Ich bedanke mich auch für die Arbeitskreisveranstaltungen, die unter anderem von ihm organisiert wurden (AK-Essen, Weihnachtsfeier, manchmal auch eine Runde Eis aus dem Uni-Markt). Diese werden mir auf ewig im Gedächtnis bleiben. Vielen Dank!

Ich bedanke mich bei **Herrn Prof. Dr. Johann Jauch** für die Übernahme des Zweitgutachtens meiner Doktorarbeit. Auch ihm danke ich dafür, dass er bei Fragen immer ein offenes Ohr hatte und mir stets sehr gute Ratschläge geben konnte. Außerdem danke ich ihm über die Doktorarbeit hinaus, da ich nur durch ihn auf den Geschmack der Organischen Chemie gekommen bin und ich durch seine Vorlesungen sehr viel diesbezüglich gelernt und verinnerlicht habe. Auch als ich meine Bachelorarbeit in seinem Arbeitskreis angefertigt habe, hat er mir viele nützliche Tipps und Tricks im Labor gezeigt. Diese wende ich noch heute an! Vielen Dank!

Mein Dank gilt auch den (ehemaligen) Mitgliedern des Arbeitskreises Speicher:

Um chronologisch vorzugehen, danke ich zuerst **Laura Stief**, die ich quasi abgelöst habe, als ich damals meine Masterarbeit begonnen habe. Ich danke dir für die tollen Mittagspausen und auch dafür, dass man mit dir immer sehr tolle Gespräche führen konnte.

Ich danke **Lisa Marx geboren Biondo** (der musste sein) dafür, dass ohne sie vermutlich die damaligen Mittagspausen um ca. 95 % langweiliger gewesen wären. Ihre lustige und lockere Art (und ihr Lachen) haben die Stimmung auf dem Stockwerk hochgepusht. Aber auch im Labor konnte ich mich mit ihr austauschen und nützliche Tipps bzgl. der Laborarbeit ergattern.

Ich danke **Sarah Bauspieß** (meiner ersten Labornachbarin während der Promotion) dafür, dass sie immer für mich da war und mich uneingeschränkt unterstützt hat. Gerade in der Anfangszeit meiner Promotion, als alles noch ziemlich neu und überfordernd war, konnte sie mit den richtigen Worten stets meine Gedanken in Ordnung bringen, sodass ich den richtigen Weg für eine erfolgreiche Forschung wählen konnte. Außerdem danke ich dir für die jahrelange Freundschaft und für alles andere. Du weißt, was gemeint ist. Auch vielen Dank dafür, dass ich wegen dir keine spanischen Lieder mehr hören kann. Ich mochte die schon vor meiner Promotion nicht, aber du hast sie mir komplett ausgetrieben.

Danksagung

Kommen wir zu meinen „Doktorgeschwistern“: Ich danke **Yannick Kiefer** für die tollen Gespräche während unserer Kaffeepausen und für die täglichen „Daily Dose of Internet“-Shows. Außerdem danke ich dir dafür, weil ich ohne dich niemals solch ein Marvel-Freak geworden wäre und mir jetzt definitiv etwas fehlt. Ich danke dir auch für die schönen Spieleabende mit deiner Freundin **Alisa Gläser** (auch für sie hiermit ein Danke).

Ich danke **Tobias Sauter** für die tolle gemeinsame Zeit während der Promotion. Ich kenne niemanden, der so besessen von Reality-TV-Shows war. Allerdings hatte man dann immer etwas zu lachen. Auch vielen Dank dafür, dass ich mit dir immer über Fehlschläge in der Forschung lachen konnte und sie dadurch erträglicher wurden. Das hat mir sehr viel Frust erspart. Letztendlich kann ich noch sagen, dass wir auch schon vor unserer Promotion befreundet waren. Dafür bin ich sehr dankbar und ich hoffe, dass wir uns nach dieser Zeit nicht aus den Augen verlieren werden.

Ich danke **Torben Resch** (meinem zweiten Labornachbar) für diese unfassbar tolle Zeit. Ich muss wirklich sagen, dass ich wegen dir sehr gerne zur Arbeit gekommen bin und die Forschung durch den regen Austausch sehr viel Spaß gemacht hat. Darüber hinaus konnte man mit dir über WIRKLICH alles reden, und der Gesprächsstoff ging nie aus. Unsere tägliche Routine (die „dles“) werde ich nie vergessen und stolz weiterführen. Danke auch dafür, dass du mich zum Tischtennistraining überreden konntest. Dadurch habe ich eine neue Sportart für mich entdeckt. Durch deine Motivation konnte ich sehr oft die Kraft schöpfen, die schlussendlich zu meinem Forschungserfolg beigetragen hat. Vielen Dank dafür und auch bei dir hoffe ich, dass wir uns nie aus den Augen verlieren werden.

Ich danke **Sophie Hoffmann** dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für sämtliches Gejammer hatte und auch dafür, dass sie die „Event- und Spezibeauftragte“ des 4. OGs wurde. Sie hat sehr viele gute Änderungen auf dem Stockwerk bewirkt und dadurch... ja, eigentlich alles aufgewertet. Ich danke dir auch für die schönen Mittagspausen, aber vor allem dafür, dass du mir das Comame-Café sowie das Capizzi gezeigt hast... und ich deine Reste in der Mensa essen durfte. Das hat mir ebenfalls die nötige Kraft zum Abschluss meiner Forschungsarbeiten geliefert!

Ich danke auch weiteren ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Speicher:

Vielen Dank an **Rafael Valentin**, mit dem ich gemeinsam einen Vanillemilchentzug durchleben musste, nachdem die Sucht nach Automatenmilch überhandgenommen hat. Außerdem danke dafür, dass du der Einzige bist, der meine Obsession für Samojedenhunde versteht.

Danke an **Amir Hodzic**, der eigentlich nur da war. Nein Spaß, ich danke dir für die tolle Zeit, während du für deine Masterarbeit bei uns geforscht hast. Darüber hinaus sehen wir uns öfters beim Pubquiz, wo ich auch immer eine sehr schöne Zeit habe. Danke auch für das

Danksagung

gemeinsame Betreuen der AC01 und AC02. Es hat mir unfassbar viel Spaß gemacht, diese Übungen mit dir zu betreuen.

Ich danke den ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises Jauch **Sebastian Frey, Julian Lenhof** und **Tobias Jung** für die gemeinsame Zeit und die tolle Atmosphäre auf dem Stockwerk. Ich danke ebenfalls den aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises Jauch **Janick Schug, Eric Metzmacher, Julien König** und **David Hartmann** für die tolle gemeinsame Zeit und die tollen gemeinsamen Unternehmungen und Mittagspausen. Ihr habt auch große Stücke dazu beigetragen, dass ich sehr gerne Zeit auf der Arbeit verbracht habe.

Vielen Dank an das gesamte 4. OG, das natürlich mit Abstand das beste Stockwerk der ganzen Uni ist.

Ich danke meinen Kommilitonen, die ich während meines Studiums kennenlernen durfte und mit denen ich alle Etappen des Studiums durchschritten habe. Die gegenseitige Motivation hat das Studium extrem erleichtert.

Ich danke hiermit auch den tollsten Freunden: **Sascha Ziegler, Lisa Beyer, Frederik Meyer, Annika Vanghel, Max Hoffmann, Peter Sahner, Tobias Sauter** (ein zweites Mal), **Lisa Emde, Laura Mele, Sandra Volpe, Vivien Tiburtius** und **Laura Mühn**. Danke für eure Motivation und wertvollen Ratschläge, die mir während meiner Promotion geholfen haben.

Vielen Dank an meine **Familie**, die mich in allen Zeiten stets unterstützt hat.

Auch vielen Dank an **Frau Diener**, die als Verkäuferin in der Gillen-Bäckerei im Meerwiesertalweg tätig ist. Sie hat mir mit Abstand die besten Schokocroissants (fast) jeden Morgen verkauft. Die haben mir definitiv genug Kraft bis zum Mittagessen gegeben.

Vielen Dank auch an die Hunde **Henry** und **Mana**, deren Bilder mich eher von der Arbeit abgelenkt haben und den Wunsch eines eigenen Hundes ausgelöst haben. Allerdings waren die Bilder natürlich sehr „motivierend“ für meine Arbeit.

Falls ich wen vergessen habe, tut es mir leid, aber ich danke allen, die mich in meinem Leben negativ sowie positiv beeinflusst haben und somit den Menschen aus mir gemacht haben, der jetzt diese Doktorarbeit geschrieben hat. DANKE.

Literaturverzeichnis

- ¹ D. Meidlinger, L. Marx, C. Bordeianu, S. Choppin, F. Colobert, A. Speicher, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2018**, *57*, 9160–9164.
- ² L. H. Huang, Y. F. Zheng, Y. Z. Lu, C. J. Song, Y. G. Wang, B. Yu, H. M. Liu, *Steroids* **2012**, *77*, 710–715.
- ³ B. Yu, X. J. Shi, Y. F. Zheng, Y. Fang, E. Zhang, D. Q. Yu, H. M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 323–330.
- ⁴ Y. Duan, Y. Guan, W. Qin, X. Zhai, B. Yu, H. Liu, *Medchemcomm* **2018**, *9*, 1779–1802.
- ⁵ M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193–3207.
- ⁶ Y. Jahng, J. G. Park, *Molecules* **2018**, *23*, 1–42.
- ⁷ A. Vallée, Y. Lecarpentier, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 1–18.
- ⁸ V. Lampe, J. Milobedzka, *Berichte d. deut. chem. Gesellschaft* **1913**, 2235–2240.
- ⁹ V. Costantino, E. Fattorusso, A. Mangoni, C. Perinu, R. Teta, E. Panza, A. Ianaro, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6377–6383.
- ¹⁰ J. Zhu, G. Islas-Gonzalez, M. Bois-Choussy, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, *32*, 505–546.
- ¹¹ H. Lv, G. She, *Nat. Prod. Commun.* **2010**, *5*, 1687–1708.
- ¹² G. M. Keserü, M. Nógrádi, *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1995**, *17*, 357–394.
- ¹³ P. J. Roughley, D. A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *40*, 3741–3746.
- ¹⁴ H. Lyu, L. Ernst, Y. Nakamura, Y. Okamura, T. G. Köllner, K. Luck, B. Liu, Y. Chen, L. Beerhues, J. Gershenzon, C. Paetz, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 5522–5527.
- ¹⁵ T. Inoue, N. Kenmgchi, N. Furukawa, M. Fujita, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1409–1411.
- ¹⁶ D. N. Tripathi, S. Rajendran, *RSC Adv.* **2023**, *13*, 25871–25876.
- ¹⁷ S. Purushotham Reddy, B. Chinnababu, Y. Venkateswarlu, *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 999–1003.
- ¹⁸ D. A. Whiting, A. F. Wood, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *26*, 2335–2338.
- ¹⁹ M. Q. Salih, C. M. Beaudry, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2023–2025.
- ²⁰ G. M. Keserü, M. Nógrádi, Á. Szöllösy, *European J. Org. Chem.* **1998**, 521–524.
- ²¹ M. Q. Salih, C. M. Beaudry, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4540–4543.
- ²² B. Vermes, G. M. Keserü, G. Mezey-Vándor, M. Nógrádix, G. Tóth, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4893–4900.
- ²³ G. M. Keserü, Z. Dienes, M. Nógrádi, M. Kajtár-Peredy, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6725–6728.
- ²⁴ G. D. Kishore Kumar, A. Natarajan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2103–2105.
- ²⁵ P. Massé, S. Choppin, L. Chiummiento, F. Colobert, G. Hanquet, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3033–3040.
- ²⁶ M. F. Semmelhack, P. Helquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. S. Ryono, J. G. Smith, R. D. Stauffer, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460–6471.

- ²⁷ M. D. Martin, L. Calcul, C. Smith, U. K. Jinwal, S. N. Fontaine, A. Darling, K. Seeley, L. Wojtas, M. Narayan, J. E. Gestwicki, G. R. Smith, A. B. Reitz, B. J. Baker, C. A. Dickey, *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 1099–1109.
- ²⁸ A. I. Kallenberg, F. Van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 905–926.
- ²⁹ E. Rubinstein, Y. Keynan, *Front. Public Heal.* **2014**, *2*, 1–7.
- ³⁰ C. Wentrup, *European J. Org. Chem.* **2022**, 2022, DOI 10.1002/ejoc.202101492.
- ³¹ M. P. Wilhelm, *Mayo Clin. Proc.* **1991**, *66*, 1165–1170.
- ³² E. L. Miller, *J Midwifery Woman* **2002**, *47*, 426–434.
- ³³ P. Bützer, *ResearchGate* **2009**, 1–15.
- ³⁴ G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angewandte Chemie - International Edition* **2005**, *44*, 5384–5427.
- ³⁵ R. López, C. Palomo, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2022**, *61*, DOI 10.1002/anie.202113504.
- ³⁶ R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, *Experientia* **1956**, *12*, 81–94.
- ³⁷ F. C. Alderweireldt, G. L. Lemiére, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4175–4179.
- ³⁸ P. Bhattacharya, A. Basak, *J. Chem. Educ.* **2024**, *101*, 392–397.
- ³⁹ Schlögl, K., *Topics in Current Chemistry*, **1984**, *125*, 27–62.
- ⁴⁰ K. Schlögl, R. Schölm, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *194*, 69–75.
- ⁴¹ K. Kanda, T. Koike, K. Endo, T. Shibata, *Chem. Commun.* **2009**, 1870–1872.
- ⁴² T. Hori, Y. Shibata, K. Tanaka, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 1303–1306.
- ⁴³ K. Kanda, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1980–1983.
- ⁴⁴ K. Tanaka, H. Sagae, K. Toyoda, K. Noguchi, M. Hirano, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1522–1523.
- ⁴⁵ V. B. Tollens, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1864**, *131*, 257–376.
- ⁴⁶ R. D. Stephens, C. E. Castro, **1963**, *26*, 1961–1963.
- ⁴⁷ A. Suzuki, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 894–901.
- ⁴⁸ O. Baudoin, *European J. Org. Chem.* **2005**, 4223–4229.
- ⁴⁹ A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897–4905.
- ⁵⁰ B. Saito, G. Fu, *Chemtracts* **2010**, *23*, 195–198.
- ⁵¹ T. A. Woods, T. E. Boyd, E. R. Biehl, P. C. Reeves, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2416–2418.
- ⁵² M. D. Patil, K. K. Ghosh, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 6604–6617.
- ⁵³ S. P. Thomas, V. K. Aggarwal, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 1896–1898.
- ⁵⁴ A. Fürstner, *Topics in Catalysis*, **1997**, *4*, 285–299.
- ⁵⁵ L. A. Paquette, *Synlett*, **2001**, 1–12.
- ⁵⁶ N. P. Neureiterlb, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *4085*, 558–564.
- ⁵⁷ N. Tokura, T. Nagai, S. Matsumura, *J. Org. Chem* **1966**, *31*, 349.
- ⁵⁸ F. G. Bordwell, J. M. Williams, E. B. Hoyt, B. B. Jarvis, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 429–435.

- ⁵⁹ L. Paquette, J. Dressel, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *3*, 2857–2858.
- ⁶⁰ K. Maurent, C. Vanucci-Bacqué, N. Saffon-Merceron, M. Baltas, F. Bedos-Belval, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1623–1630.
- ⁶¹ W. Bin Lin, Y. Mou, H. Y. Lu, Z. Q. Hu, C. F. Chen, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4631–4634.
- ⁶² N. Oka, T. Yamada, H. Sajiki, S. Akai, T. Ikawa, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3510–3514.
- ⁶³ J. E. Bäckvall, M. Sellén, B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6615–6621.
- ⁶⁴ A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5514–5517.
- ⁶⁵ J. C. Conrad, M. D. Eelman, J. A. Duarte Silva, S. Monfette, H. H. Parnas, J. L. Snelgrove, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1024–1025.
- ⁶⁶ A. M. Rodríguez, P. Prieto, A. De La Hoz, A. Díaz-Ortiz, J. I. García, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2436–2445.
- ⁶⁷ B. Wang, L. Zhang, K. Fu, Y. Luo, W. Lu, J. Tang, *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 309–314.
- ⁶⁸ G. Sakaine, Z. Leitis, R. Ločmele, G. Smits, *European J. Org. Chem.* **2023**, *26*.
- ⁶⁹ P. A. Cox, M. Reid, A. G. Leach, A. D. Campbell, E. J. King, G. C. Lloyd-Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13156–13165.
- ⁷⁰ C. A. Urbina-Blanco, M. Skibinski, D. O'hagan, S. P. Nolan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7201–7203.
- ⁷¹ L. Zhang, Z. Zuo, X. Wan, Z. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15501–15504.