

Erste Synthese eines Scorzodihydrostilben-  
Aglycons und Glycosylierung zu  
Epi-Scorzodihydrostilben D

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Katja Weimann**

aus Duisburg

Düsseldorf, Januar 2014

aus dem Institut für Organische und Makromolekulare Chemie,  
Abteilung für Stereoselektive Synthese  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Manfred Braun  
Korreferent: Prof. Dr. Thomas J.J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2014

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den

(Katja Weimann)

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. M. Braun, ganz herzlich für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit, sowie für seine stete Hilfsbereitschaft, Ansprechbarkeit und Hingabe, die mir bei der Anfertigung dieser Arbeit eine wertvolle Hilfe waren.

*Für meine Eltern*

# **1. Inhaltsverzeichnis**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Inhaltsverzeichnis</b>	<b>1</b>
<b>2. Einleitung</b>	<b>5</b>
2.1 Zielsetzung	6
2.2 Scorzodihydrostilbene aus <i>Scorzonera radiata</i>	7
2.3 Naturstoffe: Isolation und medizinische Anwendung	8
2.4 Chemoprävention	10
2.5 Struktur-Reaktivitäts-Beziehung von Resveratrol 7 und Derivaten	12
2.6 Vorangegangene Arbeiten	17
2.7 Synthesestrategie	21
2.7.1 Reaktand I	22
2.7.2 Reaktand II	23
<b>3. Hauptteil</b>	<b>24</b>
3.1. Darstellung der Vorstufen für die Rhodium-katalysierte Kupplung	25
3.2 Rhodium-katalysierte Kupplungen	27
3.3 Darstellung von Methylketonen	32
3.4 Versuche zur Hydrierung der Stilbenzwischenstufen	36
3.5 Ruthenium-Katalysierte Kupplungen	42
3.6 Schutzgruppenentfernung	47
3.6.1 Selektive Entschützung mit Aluminiumchlorid	47
3.6.2 Unselektive Entschützung der Benzylschutzgruppen	49
3.7 Darstellung der Glycoside	51
<b>4. Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
4.1 Zusammenfassung	57
4.2 Summary	62
<b>5. Experimentalteil</b>	<b>67</b>
5.1 Danksagung	68
5.2 Geräte und Analytik	69
5.3 Lösungsmittel	70
5.4 Allgemeine Arbeitstechniken	72
5.5 Darstellungen	74
5.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften	74
5.5.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift A1 zur Darstellung der Styrolerivate	74
5.5.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift A2 zur Einführung von Benzylschutzgruppen	74
5.5.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift A3 zur selektive Entschützung mit Aluminiumchlorid	75
5.5.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift A4 für die Rhodium-katalysierten Kupplungen nach Miura	75
5.5.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift A5 für die Darstellung der Methylketone	76
5.5.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift A6 für die Hydrierung der Stilbenderivate an der Hydrieranlage	76

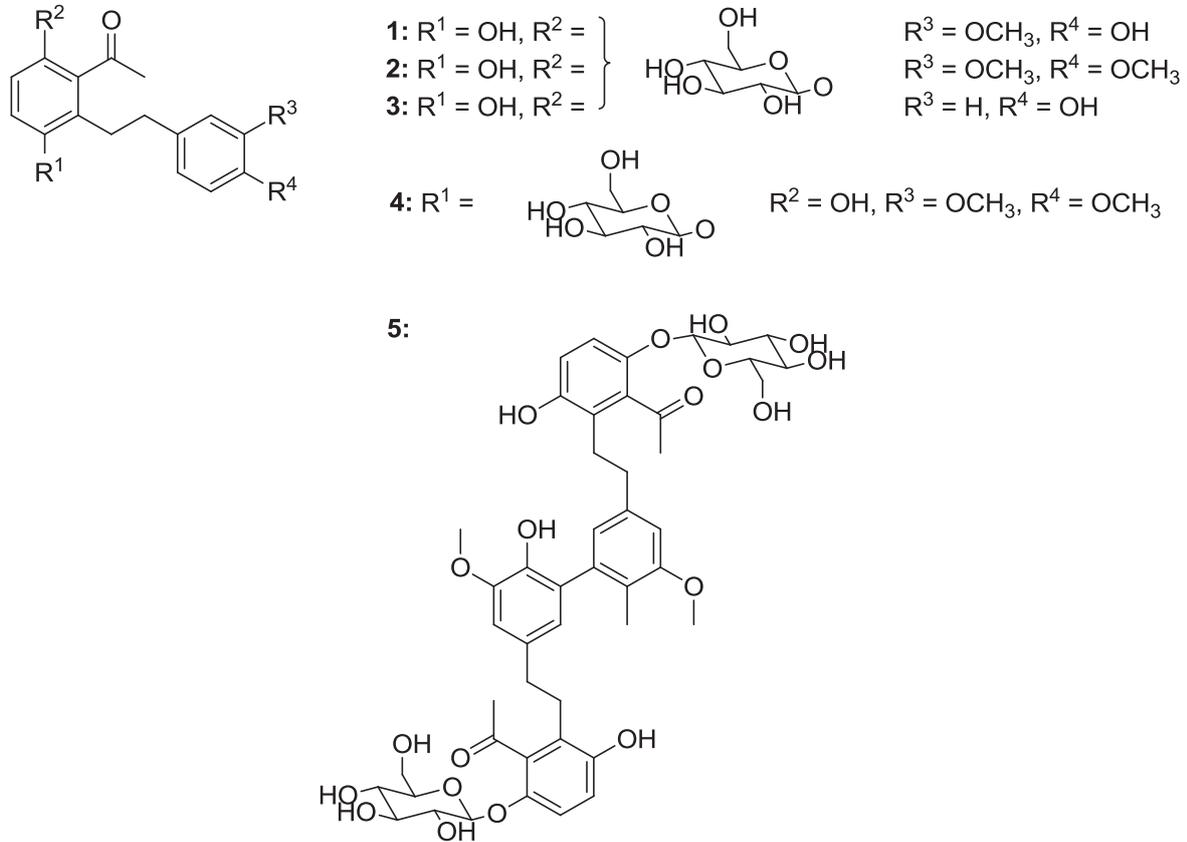
5.5.1.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift A7 für die Hydrierung der Stilbenderivate im Autoklaven	77
5.5.1.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift A8 für die Ruthenium-katalysierte Kupplung nach Murai	77
5.5.1.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift A9 für die hydrolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen an der Hydrieranlage	77
5.5.1.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift A10 für die hydrolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen im Autoklaven	78
5.5.1.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift A11 für die Glycosylierung der (Poly)-Phenole nach Helferich	78
5.5.1.12 Allgemeine Arbeitsvorschrift A12 für die Glycosylierung der (Poly)-Phenole unter <i>Königs-Knorr</i> -Bedingungen	79
5.5.1.13 Allgemeine Arbeitsvorschrift A13 für die basische Acetatschutzgruppenentfernung	79
5.5.1.14 Allgemeine Arbeitsvorschrift A14 für die basische Acetatschutzgruppenentfernung	80
5.5.2 Darstellungen der Edukte	80
5.5.2.1 Darstellung von 2-Hydroxy-5-benzyloxybenzaldehyd	25 80
5.5.2.2 Darstellungen 2-Hydroxy-5-benzyloxybenzoesäure	23 81
5.5.2.3 Darstellungen 2,5-Bis(benzyloxy)benzoesäure	28 82
5.5.2.4 Darstellung von 1,2-Dimethoxy-4-vinylbenzen	31 83
5.5.2.5 Darstellung von 4-(Benzyloxy)-3-methoxy-vinylbenzen	18 84
5.5.2.6 Darstellung von 1-(Benzyloxy)-4-vinylbenzen	68 85
5.5.2.7 Darstellung von 2,5-Dibenzyloxyacetophenon	37 85
5.5.2.8 Darstellung von 2-Methoxy-5-benzyloxyacetophenon	45 86
5.5.3 Darstellungen der Stilbenzwischenstufen	87
5.5.3.1 Darstellung von 2-(3,4-Dimethoxystyryl)-3,6-dimethoxybenzoesäure	32 87
5.5.3.2 Darstellung von 2-(3,4-Dimethoxystyryl)-3,6-dibenzyloxybenzoesäure	33 88
5.5.3.3 Darstellung von 2-(3-Methoxy-4-benzyloxystyryl)-3,6-dimethoxybenzoesäure	34 90
5.4 Versuche zur Hydrierung	90
5.5.4.1 Versuche zur Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dimethoxyphenyl)ethanon 43 unter Verwendung von <i>Raney</i> -Nickel	90
5.5.4.2 Versuche zur Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dimethoxyphenyl)ethanon 43 unter Verwendung von Magnesium	91
5.5.4.3 Versuche zur Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dimethoxyphenyl)ethanon 43 durch <i>in situ</i> erzeugtes Diimin	91
5.5.5 Darstellung der Dihydrostilbenzwischenstufen	92

5.5.5.1 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dimethoxyphenyl)ethanon	43
	92
5.5.5.2 Darstellung von 1-(3,6-Dimethoxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon	47
5.5.5.3 Darstellung von 1-(3-(Benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-methoxyphenyl)ethanon	48
	94
5.5.5.4 Darstellung von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)phenyl)ethanon	49
	95
5.5.5.5 Darstellung von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon	50
	96
5.5.5.6 Darstellung von 1-(3-(Benzyloxy)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon	51
	97
5.5.6 Darstellung der Phenole	98
5.5.6.1 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dihydroxyphenyl)ethanon	56
	98
5.5.6.2 Darstellung von 1-(3-(Benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-hydroxyphenyl)ethanon	57
	99
5.5.6.3 Darstellung von 1-(3,6-Dihydroxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon	58
	101
5.5.6.4 Darstellung von 1-(3-(Benzyloxy)-6-hydroxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon	59
	102
5.5.6.5 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-hydroxy-6-methoxyphenyl)ethanon	60
	103
5.5.6.6 Darstellung von 1-(3-Hydroxy-6-methoxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon	61
	104
5.5.7 Darstellung der Glycoside	105
5.5.7.1 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3- $\beta$ -D-glucosetetraacetat-6-methoxyphenyl)ethanon	64
	105
5.5.7.2 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3- $\beta$ -D-glucosetetraacetat-6-hydroxyphenyl)ethanon	63
	105
5.5.7.3 Darstellung von 1-(3- $\beta$ -D-Glucosetetraacetat-6-hydroxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon	66
	107
5.5.7.4 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3- $\beta$ -D-glucose-6-hydroxyphenyl)ethanon	4
	108
<b>6. Anhang</b>	<b>110</b>
6.1 Literaturverzeichnis	111
6.2 Formelverzeichnis	115
6.3 Spektren	117
6.4 Abkürzungsverzeichnis	124

## **2. Einleitung**

## 2.1 Zielsetzung

Dieser Arbeit wurde als Ziel die Totalsynthese einzelner Vertreter der natürlich vorkommenden Scorzodihydrostilbene A - E (**1** – **5**) gesetzt.<sup>[1]</sup> (Abb. 1)



**Abbildung 1:** Strukturelle Darstellung der Scorzodihydrostilbenderivate **1** – **5**.

Die isolierten Naturstoffe **1** - **5**, deren polyphenole Grundstruktur sich vom Stilben **6** ableitet, wurden im Rahmen einer wirkstoffanalytischen Studie der biologisch wirksamen Bestandteile der Heilpflanze *Scorzonera radiata* durch P. Proksch, Wenham Lin und Mitarbeiter entdeckt. Ihre chemisch-strukturelle Aufklärung erfolgte am Institut für Pharmazeutische Biologie an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Mitwirkung von M. Braun.

Die antioxidative Wirkung dieser Dihydrostilbene konnte bereits in entsprechenden Studien nachgewiesen werden.

### 2.2 Scorzodihydrostilbene aus *Scorzonera radiata*

Die von Wenham Lin und Peter Proksch aus der traditionell medizinisch angewendeten, mongolischen Heilpflanze *Scorzonera radiata* isolierten und charakterisierten Dihydrostilbenderivate **1** - **5** lassen pharmakologisch relevante Eigenschaften vermuten. Die Fähigkeit aller fünf Derivate freie Radikale abzufangen wurde in einer entsprechenden Testreihe eingehend untersucht. Wie gezeigt werden konnte, besitzen die Scorzodihydrostilbenderivate **1** und **5** stärkere antioxidative Eigenschaften als die Referenzsubstanz Resveratrol **7**. Ihre IC<sub>50</sub>-Werte wurden in einem DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl) Assay zu 105.51 µM für das Derivat **1** und 102.90 µM für das Derivat **5** im Vergleich zu 149.52 µM für Resveratrol bestimmt.<sup>[1]</sup>

Besonders interessant und relevant ist allerdings eine in entsprechenden Studien verifizierte, äußerst spezifische und selektive Hemmung bestimmter Proteinkinasen der isolierten Scorzodihydrostilbenderivate. Proteinkinasen sind eine hochkonservierte Enzymfamilie und spielen in verschiedenen Signaltransduktionswegen der Zelle eine wichtige Rolle. Durch Serin/Threonin- und/oder Tyrosin-spezifische Phosphorylierung modifizieren sie post-transkriptionell andere Proteine oder Transkriptionsfaktoren und regulieren durch Aktivierung beziehungsweise Inaktivierung der jeweiligen Zielmoleküle Zellprozesse wie Stoffwechsel, Proliferation und Apoptose, was sie wiederum selbst zu vielversprechenden *targets* bei der Therapieexploration spezieller Krebserkrankungen macht.<sup>[2]</sup> Insbesondere bei chronischer myeloischer Leukämie finden sich, bedingt durch einen chromosomalen Defekt, stark überexprimierte Proteinkinasen, die über ihren speziellen Signaltransduktionsweg zu extremer Zellproliferation führen.<sup>[3]</sup>

*Scorzonera radiata* (Abb. 2), ein in der Mongolei beheimateter Mesophyt, gehört, wie weit über 100 andere verwandte Vertreter dieser Untergruppe, zu den *Asteraceae* (Sonnenblumen).



**Abbildung 2:** Gezeigt ist *Scorzonera radiata*, aus der Familie der *Asteraceae*. Ihr endemischer Standort beschränkt sich auf das mongolische Plateau.<sup>[4]</sup>

Vor Allem in Wüstenregionen dient die Pflanze den von den dortigen Einwohnern gehaltenen Nutztieren als Nahrungsquelle. *Scorzonera radiata* wird jedoch, wie auch *S. divaricata* und *S. pseudodivaricata*, insbesondere in der traditionellen, mongolischen Heilmedizin sehr geschätzt. Teile der gesamten Pflanze finden Anwendung in der Behandlung einer Reihe von Erkrankungen, darunter vorrangig entzündliche Beschwerden, hervorgerufen durch Bakterien und Viren.

Die aus ihr isolierten Derivate lassen sich strukturell zu den Stilbenen zählen, durch ihr im Vergleich zu diesen jedoch gesättigtes Kohlenstoffrückgrat zwischen den Phenolgerüsten unterscheiden sie sich dennoch von allen bisher aus Pflanzen isolierten Stilbenderivaten.

### **2.3 Naturstoffe: Isolation und medizinische Anwendung**

Seit frühester Zeit in der Menschheitsgeschichte wurden aus der umgebenden Fauna und Flora Mittel zur Linderung, Heilung und Prävention aller Arten von Krankheiten und Gebrechlichkeiten präpariert.<sup>[5]</sup> Aufbauend auf sowohl positiven wie auch negativen Erfahrungen im Zuge der Anwendung dieser archaischen Form der Pharmazie wurden, unwissend über ihre tatsächlich wirksamen Bestandteile, bestimmten Naturprodukten unterschiedliche Wirkungen zugeschrieben. Populäre Beispiele, die auch heute noch zu den einfach anzuwendenden Hausmitteln zählen, sind verschiedene Kräuterarten wie Kamille und Minze, oder auch Naturprodukte wie das von Bienen zum Schutz der Brut vor Keimen produzierte Propolis. Anwendung finden solche Naturprodukte in unterschiedlichen Verarbeitungsformen, beispielsweise als Aufguss zu Tees, oder auch

## Einleitung

---

in Darreichungsform von Essenzen, Ölen und Auszügen, typischerweise hergestellt aus dem Naturprodukt als Ganzem.

Die pharmakologische Wirkung wird durch die biologische Zusammensetzung eines Naturproduktes bestimmt. Viele Lebensformen (Pflanzen, Pilze, Bakterien und marine Organismen) produzieren zum Schutz vor Fraßfeinden und Parasiten sowie als Antwort auf Stress in Form von Umweltfaktoren biologisch aktive Sekundärmetabolite. Diese Aktivität im biologischen System kann durch Identifizierung des tatsächlich wirksamen Bestandteils eines Naturproduktes und dessen Isolation gezielter und effektiver zur Anwendung gebracht werden. Als gute Beispiele seien hier die Entdeckung und Isolation des Morphins aus Opium<sup>[5]</sup> oder auch das Wissen über und die Anwendung von Antibiotika, basierend auf der von Alexander Fleming gemachten Entdeckung antimikrobiell wirksamer Verbindungen, den Penicillinen<sup>[6]</sup>, genannt.

Vielfältige Faktoren bedingen eine sich über die letzten Jahrzehnte erstreckende Intensivierung der Suche nach neuen, effektiven und „natürlich erschlossenen“ Substanzen. Zu diesen Faktoren zählt im weiteren Sinne kultureller und technologischer Fortschritt. Im engeren Sinne lässt sich der erhöhte Bedarf auf diesem Gebiet erklären durch einen Anstieg der Weltbevölkerung sowie des allgemeinen Wohlstandes, einhergehend mit steigenden quantitativen und qualitativen Ansprüchen. Eine durchschnittlich gesehene erhöhte Lebenserwartung geht Hand in Hand einher mit einem verstärkten Medikamentenkonsum und ist entweder bedingt durch eben jenen und/oder aber bedingt ihn wiederum aus sich selbst heraus. Zusätzlich bewirken immer modernere, effektivere technologische Entwicklungen im medizinischen Sektor eine Verbesserung der Diagnostik, einhergehend mit der Forderung nach entsprechenden Therapeutika. Von Relevanz sind in diesem Kontext die Früherkennung und dementsprechend differenzierter ausfallende Behandlung von Krebserkrankungen sowie verschiedenen degenerativen Leiden. Der verstärkte Hang zur, oftmals unnötigen, Verschreibung von Antibiotika, sowie übermäßige Verwendung von Reinigungs-, Desinfektions- und Konservierungsmitteln führte zu einer sich ausbreitenden Resistenzbildung bei einer Vielzahl von Bakterienstämmen, darunter der zu den häufigsten sogenannten Krankenhauskeimen zählende MRSA-Stamm (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*). Der Ruf nach neuen potenten Antibiotika wird daher immer drängender. Resultierend aus dem Publikwerden von Industrieunfällen, Lebensmittel- und Konsumgüterkandalen in Zusammenhang mit toxischen Zusatzstoffen oder auch generellen ökologisch-fragwürdigen Produktions- und Erschließungsprozessen finden Forderungen nach „biologischen Lösungen“ und „grüner Chemie und Energie“ in der Wohlstandsgesellschaft vermehrt Gehör. So passt sich die

vordergründig wissenschaftlich sinnvolle Exploration neuer Naturstoffquellen auch im Sinne des allgemeinen Zeitgeistes hervorragend diesem Trend an.

Die Erschließung, Identifizierung, Isolation und Charakterisierung pharmakologisch relevanter Verbindungen wird durch den Begriff der Pharmakognosie als interdisziplinäre Wissenschaft zusammengefasst.<sup>[7]</sup> Die Findung neuer Verbindungen ergibt sich zufallsbasiert im Zuge unspezifischer *Screening*-Prozesse sowie nach gezielter Analyse bekannter Spezies mit ausgewiesener biologischer Wirksamkeit.

Die Isolation von Naturstoffen ist ökologisch sowie ökonomisch jedoch im Regelfall nur zu Charakterisationszwecken vertretbar und ist auch in diesem Zusammenhang limitiert durch ihr Nutzen/Aufwand-Verhältnis. Die Bereitstellung von größeren Mengen Wirkstoffs für umfassende Bioassay-basierte Studien, Versuche am Tiermodell oder gar Menschen, sowie gegebenenfalls (pharma-)industrielle großtechnische Verarbeitung muss auf alternativen Wegen geschehen, namentlich durch chemische Total- oder Teilsynthese. Der Prozess von der Entdeckung einer potentiell medizinisch relevanten Naturproduktverbindung zu klinischen Studien ist, gegeben durch den immer noch großen Zeit- und Geldaufwand, jedoch ein langwieriger, und resultiert im Durchschnitt in einem von 5000 erfolgreich durch klinische Studien gebrachten Medikamenten.<sup>[7]</sup>

### 2.4 Chemoprävention

Naturstoffe und die von ihren Grundstrukturen abgeleiteten Wirkstoffderivate spielen nicht nur in der reinen Bekämpfung moderner Zivilisationskrankheiten wie vor allem HIV/AIDS, Malaria und Alzheimer, sowie auch Krebs und unterschiedlichen schmerzdominierten Krankheitsbildern eine entscheidende Rolle. Seit noch nicht allzu langer Zeit sind Naturstoffe als biologisch-medizinisch wirksame Substanzen in den Fokus der Krebsprävention geraten.<sup>[7]</sup>

Die Chemoprävention wurde zuerst 1976 von Sporn *et al.* als Strategie zur Bekämpfung von Krebs unter Anwendung von synthetischen oder natürlichen Stoffen zur Aufhebung oder Unterdrückung der Karzinogenese definiert.<sup>[8]</sup> Die Karzinogenese, der Prozess der karzinogenen Entwicklung einer gesunden Zelle, wird bedingt durch Auswirkung schädlicher Einflüsse auf die genetische Information der Zelle. Dabei wird zwischen mehreren Stufen unterschieden. So beginnt die Transformation einer gesunden Zelle mit der Schädigung der Erbinformation, ausgelöst durch beispielsweise freie Radikale aus Umwelt und/oder physiologischen und biochemischen, zelleigenen Prozessen, und wird im Weiteren fortgeführt durch eine Intensivierung der Zellproliferation, sowie weitere, schwerwiegende und typischerweise irreversible Erbgutveränderungen.<sup>[9]</sup> Einer von

vielen möglichen Ansätzen zur Chemoprävention ist daher der Einsatz von Radikalfängern, um den Eintritt von Zellen in die Karzinogenese zu vereiteln.

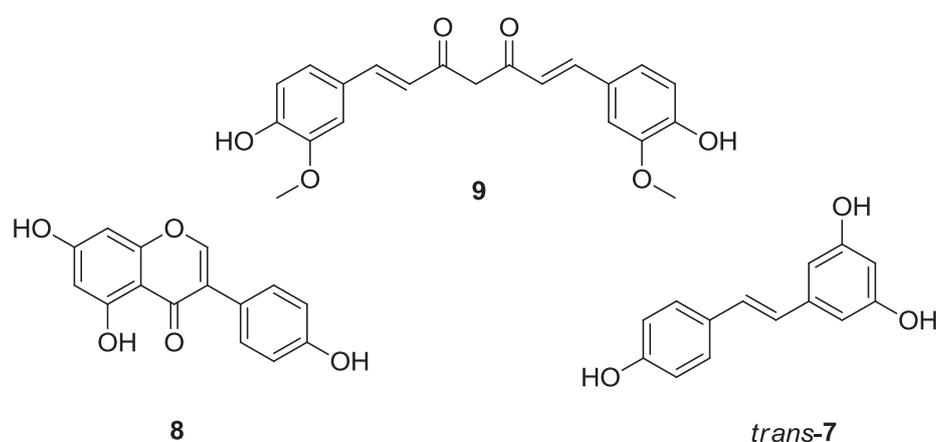
Polyphenole sind bekannt für ihre antioxidativen Eigenschaften und wurden in Form von unterschiedlichen Naturstoffen sowie abgeleiteten Strukturen als Zellschutz vor ROS (*reactive oxygen species*) in einer Vielzahl von Studien verifiziert.<sup>[10]</sup>

Einer der in diesem Zusammenhang zu den bekanntesten Polyphenolen zählende Naturstoff ist das 3,5,4'-Trihydroxy-*trans*-stilben **7**, geläufiger aber unter seinem Trivialnamen Resveratrol. Prominent geworden durch die 1987 aufgekommene Definition des sogenannten *French Paradox*<sup>[11]</sup>, welches die im gesamteuropäischen Raum relativ gesehene, hohe Lebenserwartung der Franzosen, insbesondere in Hinblick auf ihren vermehrten Verzehr von cholesterin- und fettreichen Lebensmitteln, mit dem ebenfalls höherem Konsum von Wein, insbesondere rotem, in Verbindung setzt, wurde Resveratrol seither in zahlreichen Studien nicht nur als eine biologisch wirksame Substanz des Rotweins identifiziert<sup>[12]</sup>, sondern auch direkt mit der beobachteten Prävention von Herzkrankgefäßerkrankungen korreliert<sup>[13]</sup>. Zu den Phytoalexinen zählend, besitzt es nicht nur antioxidative und somit zellschützende Eigenschaften, sondern ist ebenfalls antimikrobiell wirksam. Resveratrol kommt jedoch nicht nur in der Haut von Trauben, insbesondere der roten Sorte, und den Stielen des Weins vor, sondern wurde ebenfalls als hauptsächlicher Bestandteil in den Extrakten vieler traditionell angewendeter Pflanzen zur Krankheitsbehandlung beim Menschen identifiziert.<sup>[14]</sup>

Neben ihren antioxidativen Eigenschaften wirken die meisten Polyphenole jedoch viel differenzierter auf maligne und entzündliche Zellprozesse, wie in vielfältigen Studien zu Krebszellsignalkaskaden gezeigt werden konnte.<sup>[15]</sup> Neben vielen anderen krebszelltypischen Markern nehmen Resveratrol und unterschiedliche Derivate gezielt Einfluss auf das COX-1/COX-2-System (Cyclooxygenase). Über die Prostaglandinsynthese regulieren diese beiden Enzyme die Vasokonstriktion bzw. die Vasodilatation (Verengung/Erweiterung der Blutgefäße). COX-1 steht darüber hinaus in der Vermutung in der Karzinogenese und chronisch-entzündlichen Erkrankungsprozessen eine wichtige Rolle zu spielen.<sup>[16]</sup>

Entscheidend für eine positive Wirksamkeit auf die Gesamtheit eines physiologischen Systems im Zuge der Krebsprävention ist die gute Verträglichkeit eines Wirkstoffes. So sollte, um Nebenwirkungen oder gar eigens hervorgerufene krankheitsbildende Effekte auszuschließen, der zu verabreichende Stoff eine möglichst geringe Eigentoxizität aufweisen. Naheliegend ist folglich, dass die Untersuchung von unterschiedlichsten Pflanzen und anderen Naturprodukten, die traditionell in vielen Kulturkreisen

medizinische Anwendung finden, in der Identifizierung gut verträglicher biologisch-wirksamer Substanzen resultieren kann. So wurde in den letzten Jahre die Suche nach chemopräventiven Stoffen aus Pflanzen zur Krebsbekämpfung durch das *U.S. National Cancer Institute* verstärkt vorangetrieben.<sup>[7]</sup> Beispiele für solche Substanzen, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit bereits in klinischen Studien getestet wurden, sind Genistein **8**, tumorhemmend bei Brustkrebs in Phase I, Curcumin **9**, entzündungshemmend und wirksam bei Darmkrebs, Sojaisoflavone, wirksam gegen Prostatakrebs in Phase II, und Resveratrol **7**, mit genereller anticancerogener Wirkung (Abb. 3).<sup>[17]</sup>



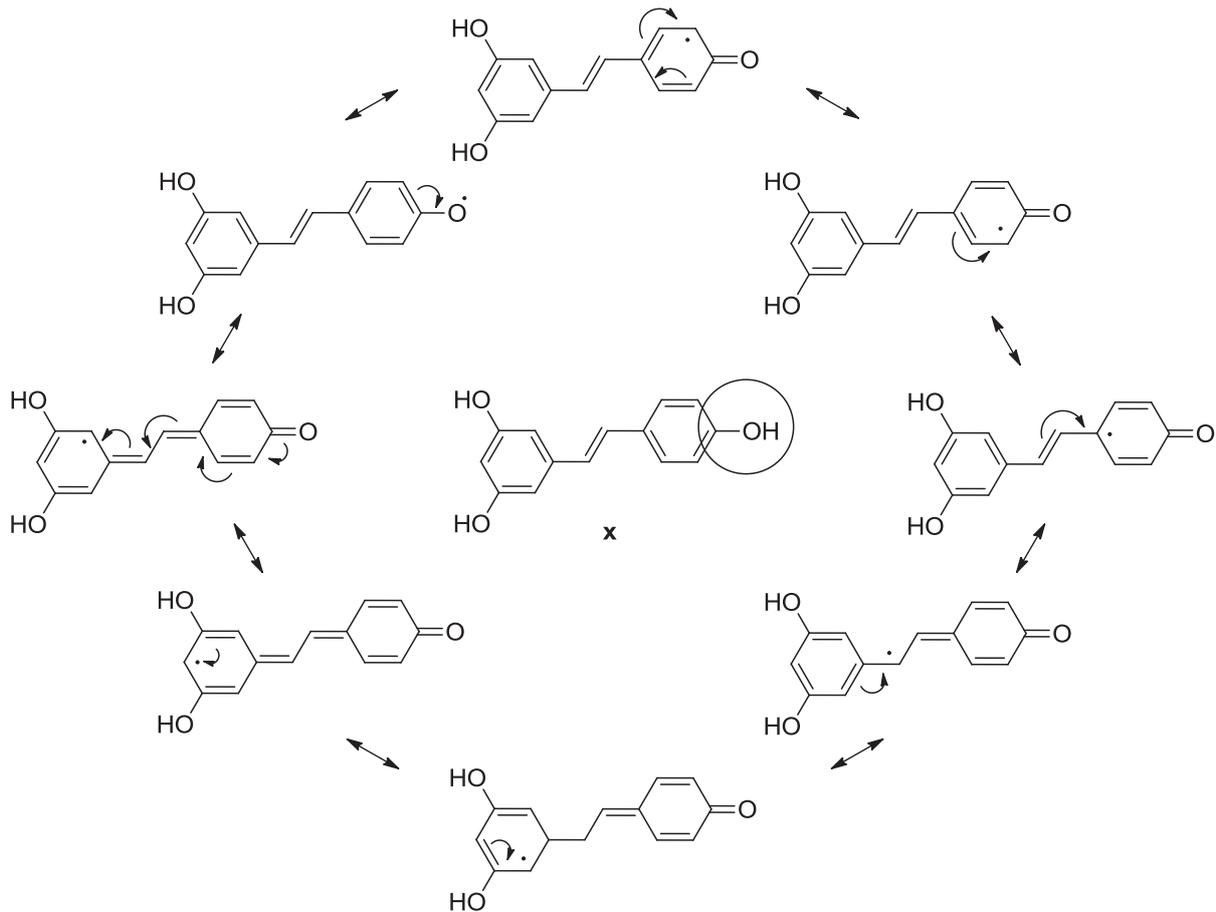
**Abbildung 3:** Genistein **8**, Curcumin **9** und Resveratrol **7**.

### 2.5 Struktur-Reaktivitäts-Beziehung von Resveratrol **7** und Derivaten

Die antioxidative Wirkung von Resveratrol **7** wurde, wie bereits erläutert, in mehreren Studien bewiesen und seine Wirksamkeit ausgeweitet auf tumorhemmende, entzündungshemmende und antimikrobielle wie auch antivirale Effekte. Um die genaue Struktur-Wirkungsbeziehung dieses Stoffes und damit Aussagen über strukturelle Optimierungsmöglichkeiten in Hinblick auf die biologische Wirksamkeit von Derivaten treffen zu können, wurden umfassende theoretische Studien von Borges *et al.* durchgeführt.<sup>[18]</sup> In Anbetracht der bei Resveratrol sowie einigen Derivaten errechneten Werte für das Ionisationspotential (IP), HOMO (highest occupied molecular orbital), Bindungsdissoziationsenergien der Hydroxylgruppen ( $BDE_{OH}$ ), Stabilisationsenergie und Spin-Dichte-Distribution konnte mit Hilfe der Dichtefunktionaltheorie der

## Einleitung

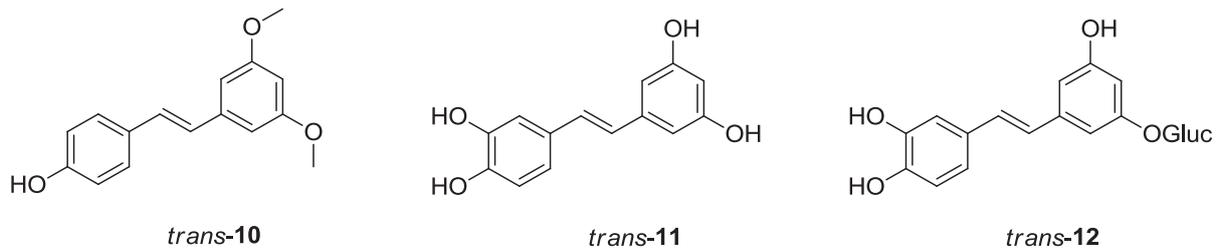
Hauptpharmakophor bestimmt werden. So wurde gezeigt, dass die Hydroxylgruppe in 4'-Position, im Gegensatz zu denen in *meta*-Positionen 3 und 5, hauptverantwortlich für eine Herabsenkung der HOMO-, PI- und BDE<sub>OH</sub>-Werte sowie einer Zunahme der Stabilisierungsenergie ist, resultierend in größerer Stabilität des freien Radikals durch Resonanzstabilisierung, insgesamt übereinstimmend mit einer erhöhten antioxidativen Wirksamkeit. (Schema 1)



**Schema 1:** Resonanzstabilisierung des freien Radikals, als Resultat der Wasserstoffabstraktion in *para*-position.<sup>[18]</sup>

Zusätzlich gesteigert werden kann das Antioxidationspotential durch die Einführung weiterer Hydroxylgruppen in 3'- und 5'-Position.

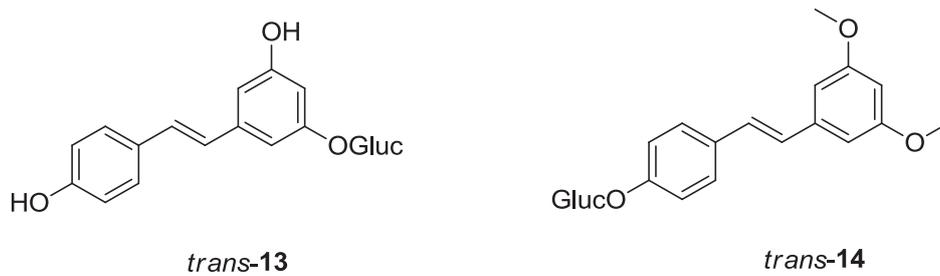
In diesem Kontext anzuführen seien des Weiteren Strukturanaloga des Resveratrols, die ebenfalls in Wein gefunden werden konnten, darunter Pterostilben **10** (Abb. 4).



**Abbildung 4:** Ebenfalls in Rotwein enthaltene Strukturverwandte von Resveratrol **7**, Pterostilben, *trans*-3,5-Dimethoxy-4'-hydroxystilben **10**, sowie Piceatannol **11**, *trans*-3,3',4,5'-Tetrahydroxystilben, und Astrigin **12**, das Piceatannolglucosid.

Wie gezeigt werden konnte, weist Pterostilben **10** durch das Dimethoxysubstitutionsmuster in 3- und 5-Position eine im Vergleich zu Resveratrol verbesserte Zellgängigkeit auf und besitzt deshalb eine erhöhte biologische Wirksamkeit.<sup>[19]</sup>

Weitere umfassende Struktur/Radikalfängeraktivität-Beziehungen einer großen Anzahl von phenolischen Verbindungen, darunter Flavanole, Flavenole, Chalcone, Flavone, Flavanone, Isoflavone, Tannine, Stilbene, Curcuminoide, Phenolsäuren, Coumarine, Lignane und Quinone, wurden von H. Corke von der Universität Hong Kong durchgeführt. Die getesteten Substanzen wurden in Pflanzen gefunden, die seit Langem in der Traditionellen Chinesischen Medizin Anwendung finden. Für die Klasse der getesteten Stilbenverbindungen zeigte sich, dass mit Zunahme des Hydroxylsubstitutionsmusters ebenfalls eine Zunahme in ihrer Antiradikalaktivität einhergeht. So besitzt unter allen getesteten Derivaten Piceatannol **11** mit 4 Hydroxylgruppen, von denen zwei (3-, 4-OH) *ortho* zueinander stehen, die höchste antioxidative Aktivität. Dieses spezielle Substitutionsmuster, zusammen mit einer *para*-ständigen Hydroxylgruppe (4-OH), wurde auch in dieser Studie anhand von ABTS<sup>•+</sup>- (2,2'-Azino-bis-(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure)) und DPPH- (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl) Assays als wirkungsvollstes Strukturmotiv identifiziert.<sup>[20]</sup> Analog zu der im Falle von Pterostilben **10** herabgesetzten antioxidativen Aktivität durch die in 3- und 5-Position befindlichen Methoxygruppen zeigen Glykoside wie Astrigin **12** eine Beeinträchtigung in ihrer Radikalfängeraktivität. Dieser negative Effekt wird jedoch nur bei bestimmten Substitutionsmustern der Glykoside beobachtet. Andere Glykoside wie Piceid **13** zeigen erhöhte Elektronendonoreffizienzen als beispielsweise Resveratrol-4'-O- $\beta$ -D-glucopyranosid **x**.<sup>[21]</sup> (Abb. 5)



**Abbildung 5:** Piceid **13** und Resveratrol-4'-O-β-D-glucopyranosid **14** als Beispiele variierender Glycosylierungsmuster, einhergehend mit unterschiedlichen Antioxidationspotentialen bei Stilbenderivaten.

Ebenso spielt die räumliche Anordnung der Stilbenderivate eine entscheidende Rolle für ihre Fähigkeit, Wasserstoff abzuspalten und somit Radikale abzufangen. Wie in computergestützten Studien von Mikulski *et al.* gezeigt werden konnte, interagieren vornehmlich planare Strukturen *via*  $\pi$ -stacking miteinander, wodurch die Delokalisation ungepaarter Elektronen über das gesamte Skelett begünstigt wird.<sup>[21]</sup> So sind in allen Fällen die *trans*-Formen aller Derivate antioxidativ wesentlich aktiver als ihre korrespondierenden *cis*-Formen, da ihre Tendenz, Elektronen und Wasserstoff abzugeben, durch die erhöhte Stabilität der resultierenden Resonanzstrukturen in eher planaren Systemen stärker ist.

Die tatsächlich relevante Wirksamkeit eines Stoffes im biologischen System lässt sich dennoch nur im Gesamtkontext erfassen. Die rein theoretisch bestimmten Werte für antioxidative Effekte sind nicht allein ausschlaggebend für die biochemische Potenz eines Stoffes. Studien im biologischen System zeigten, dass Methoxylierungen, wie bereits erwähnt, nicht nur eine Steigerung der Lipophilie bei Resveratrolderivaten bewirken, sondern, ebenso wie Glykosylierungen, die Halbwertszeit des jeweiligen Derivates in Zellen verlängern. Zurückzuführen ist diese Beobachtung auf eine herabgesetzte Exposition zu pflanzeigenen enzymatischen Oxidationsprozessen. Methoxide und Glycoside sind häufig vorkommene Derivate nicht nur der Stilbenwirkstofffamilie, sondern treten bei allen aus Pflanzen isolierten Polyphenolen auf. Die bisherige Annahme, dass durch derartige Substitutionsmuster alleine die Bioverfügbarkeit eines Stoffes erhöht wird, wurden durch Enzymaktivitätsstudien an unterschiedlichen Resveratrolderivaten widerlegt.<sup>[22]</sup> Die korrespondierenden Glycoside zeigten dabei die geringste Enzymaffinität. Gerade in Hinblick auf die vorherig beschriebenen Resonanzeffekte von Stilbenderivaten und die damit einhergehenden Auswirkungen auf ihre Fähigkeiten als Radikalfänger, sei hier besonders anzumerken, dass in allen isolierten und strukturell identifizierten Naturprodukten dieser Strukturfamilie

die Hydroxylgruppe in *para*-ständiger 4'-Position stets ausgenommen von dieser Art der Modifizierung ist.

Des Weiteren zeigen Resveratrolmethoxide eine erheblich gesteigerte Zytotoxizität im Vergleich zu reinen Hydroxyderivaten.<sup>[23]</sup> Besonders aktiv ist in diesem Falle ein 3-,5-Dimethoxysubstitutionsmuster. Ebenso sind die *cis*-Formen aller untersuchten Derivate zytotoxischer als ihre *trans*-Formen. Diese Zytotoxizität beschränkt sich jedoch alleine auf verschiedenartige Krebszelllinien und nicht etwa auf gesunde Zellen.

Wie weiterhin gezeigt werden konnte, leitet Pterostilben, stellvertretend für weitere methoxylierte Stilbenderivate, nicht nur tumorspezifisch die Apoptose ein, sondern verhindert darüber hinaus invasives Verhalten bestimmter Krebszelltypen, wie beispielsweise bei einzelnen Formen aggressiven Brustkrebses<sup>[24]</sup>, und reduziert die Metastasenbildung bei Lungenkrebs.<sup>[25]</sup>

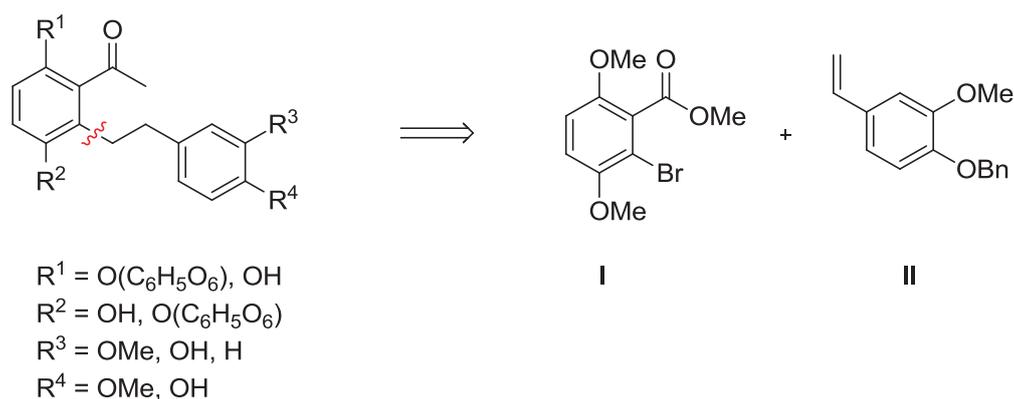
Oligomeren konnte im Vergleich zu monomeren Strukturen ebenfalls erhöhte biologische Wirksamkeit nachgewiesen werden.<sup>[21]</sup>

Zwar lassen derartige auf Stilbenderivate bezogene Befunde keine direkt übertragbaren Rückschlüsse auf die genaue Struktur/Wirkungsbeziehungen der Dihydrostilbenderivate **1 - 5** zu, sie seien hier aber beispielhaft in Bezug auf strukturverwandte (Poly-)Phenole aufgeführt.

## 2.6 Vorangegangene Arbeiten

Dieser Arbeit vorangehend wurden bereits Versuche zur Darstellung der gewünschten Derivate **1** – **4** unternommen, welche nachfolgend kurz zusammengefasst werden sollen.<sup>[26]</sup>

Wie auch dieser Arbeit zugrunde liegend, wurde mit Hilfe eines retrosynthetischen Schnitts die Grundstruktur der angestrebten Verbindungen **1** – **4** in zwei Hälften, nachfolgend Reaktand **I** und **II** genannt, zerteilt (Schema 2).

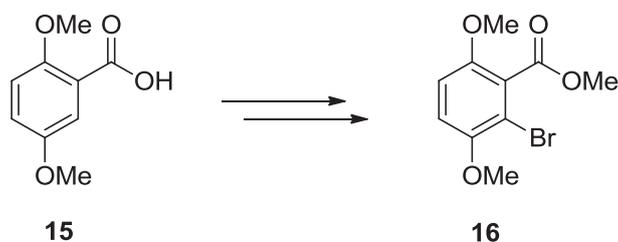


**Schema 2:** Retrosynthetischer Schnitt an der gesättigten Stilbenbrücke der Grundstruktur.

Die beiden Teilhälften wurden getrennt voneinander synthetisiert und sollten ursprünglich über eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplung, die *Heck*-Reaktion, zusammengefügt werden.

Ungeachtet des differentiellen Substitutionsmusters an den Resten  $R^1$  –  $R^4$  werden die Darstellungen der Substanzen **I** und **II** nachfolgend kurz aufgezeigt.

Ausgehend von der 2,5-Dimethoxybenzoesäure **15** wurde die Darstellung der Verbindung **16** analog der Literatur<sup>[26,26a]</sup> erfolgreich durchgeführt (Schema 3).

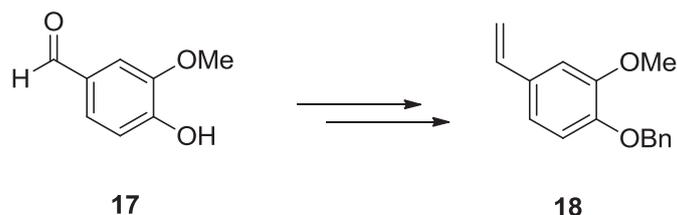


**Schema 3:** Darstellung der ersten Teilstruktur **I**, Bromid **16**.

## Einleitung

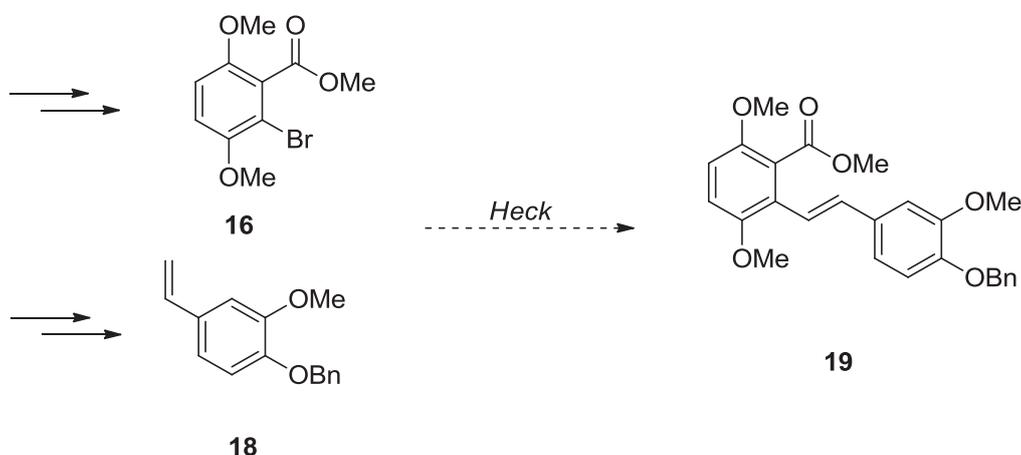
Versuche zur Darstellung des der Verbindung **16** analogen Methylketons scheiterten, weshalb die entsprechende Umsetzung zum Methylketon der angedachten Kreuzkupplung nachgestellt werden sollte.

Der Synthesebaustein **II** wurde über eine Benzylschutzgruppeneinführung und eine nachgestellte *Wittig*-Reaktion des Aldehyds **17** zum Alken **18** erhalten (Schema 4).



**Schema 4:** Darstellung des zweiten Reaktanden **II**, dem Vinyl **18**.

Mit den beiden Vorstufen **16** und **18** wurden Versuche zur palladiumkatalysierten *Heck*-Kupplung zur Bereitstellung des Zwischenproduktes **19** unternommen (Schema 5).

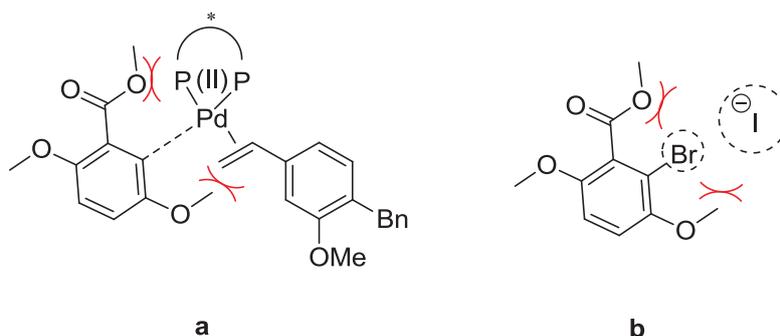


**Schema 5:** Darstellung der Kupplung zum Intermediat **19**.

Trotz vielfältiger Variationen der Versuchsbedingungen lag die Ausbeute in diesem Schritt bei durchschnittlich 5 %. Das Produkt **19** konnte somit nicht in ausreichenden Mengen zur Verfügung gestellt werden. Auch ein Halogen austausch am Aromaten **16** nach A. Klapars und S. L. Buchwald<sup>[27]</sup> zum entsprechenden Aryliodid **17** wurde durchgeführt, in der Annahme, dass durch eine Erhöhung der Reaktivität des Halogenids die Bedingungen für den Ablauf einer *Heck*-Reaktion günstiger gestaltet werden

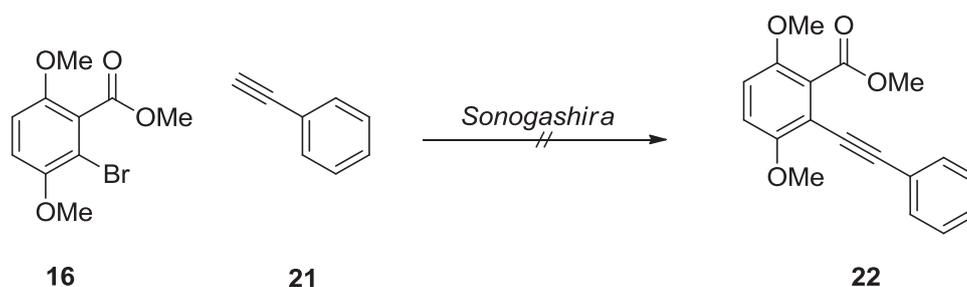
könnten. Jedoch war auch in diesem Fall die Ausbeute mit 8 % viel zu gering, als dass weitere Anschlussreaktionen lohnend erschienen waren.

Unter der Annahme, dass die durch die Zielsubstanzen **1** – **5** vorgegebene Struktur der Zwischenstufe **16** mit den in 1- und 3-Position befindlichen Resten einen zu großen sterischen Anspruch auf Reaktionen in 2-Position ausübt (Abb. 6), wurden Alternativen zur *Heck*-Reaktion gesucht.



**Abbildung 6:** Dargestellt ist der durch die Methylester- sowie die Methoxyfunktionalität in 1- bzw. 3-Position der Halogenidzwischenstufe ausgeübte sterische Anspruch auf die Ausbildung des reaktiven Katalysator-Übergangszustandes **a** und den Brom/Iod-Austausch **b** in 2-Position.

Ein solcher alternativer Ansatz bestand in Kupplungsversuchen unter *Sonogashira*-Bedingungen. Begründet durch die Annahme einer bestehenden sterischen Hinderung in 2-Position des Arylhalogenids **16**, sollte ein im Gegensatz zum gewinkelten *Wittig*-Produkt **18** linearer Reaktand, welcher in Form von terminalen Alkinen bei *Sonogashira*-Kupplungen üblich, einen vergleichsweise erleichterten Zugang zur fraglichen Position haben. So wurde zu Testzwecken das terminale Alkin Phenylacetylen **21** unter *Sonogashira*-Bedingungen mit dem Halogenid **16** eingesetzt. Das gewünschte Produkt **22** dieser Reaktion konnte jedoch trotz wiederholter Versuche zur Darstellung nicht erhalten werden (Schema 6).

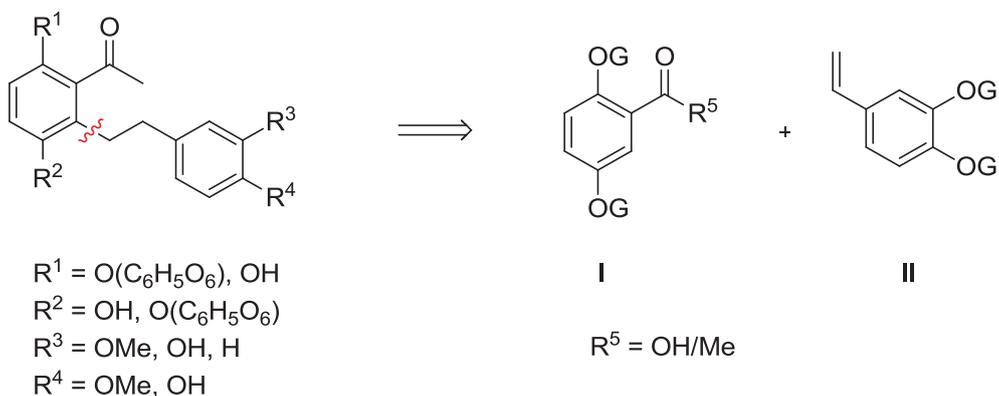


**Schema 6:** Versuch zur Darstellung eines exemplarischen Intermediates **22**.

Auf Grund der hier aufgezeigten Schwierigkeiten im Rahmen der palladium- sowie kupferkatalysierten Kupplungsversuche der beiden Teilhälften **16** und **18** bzw. **21** wie auch Variationen betreffend die Art der Halogenierung am Reaktanden **I**, wurde die Synthesestrategie, die dieser Arbeit zu Grunde liegt, zu Gunsten weiterer alternativer Kupplungsmöglichkeiten ausgerichtet.

## 2.7 Synthesestrategie

Unter Beibehaltung der retrosynthetischen Zerlegung der vorgegebenen Grundstruktur wurden alternative Strategien für die Art der Kupplung beider Teilhälften untersucht, deren Ablauf die jeweilige Struktur der beiden Reaktanden **I** und **II** vorschreibt (Schema 7).



**Schema 7:** Retrosynthetischer Schnitt an der gesättigten Stilbenbrücke der Grundstruktur.

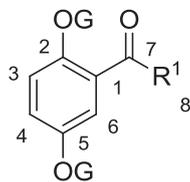
Wegen der unergiebigem Synthese des Arylhalogenids **20** und der sehr ineffizienten *Heck*-Kupplung sollte im Lauf der vorliegenden Arbeit die gerichtete Funktionalisierung in der *ortho*-Stellung zu einer Carbonyl- oder Acylgruppe als Schlüsselschritt zur Synthese des Dihydrostilbengrundgerüsts versucht werden.

Nach erfolgtem Aufbau dieses Grundgerüsts sind (selektive) Entfernungen der unterschiedlichen Schutzgruppen sowie gezielte Glycosylierung der freien (Poly)-Phenole angestrebt.

Im Folgenden werden die beiden unterschiedlichen Syntheserouten für die Synthesebausteine **I** und **II** getrennt voneinander aufgezeigt.

## 2.7.1 Reaktand I

Die erste Hälfte unterlag im Werdegang dieser Arbeit verschiedenen Modifikationen, vornehmlich die Carbonylgruppe in 1-Position betreffend. (Abb. 7)



I



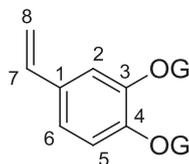
**Abbildung 7:** Verdeutlichung der Modifikationsmöglichkeiten in 1-, 2-, 5- und 8-Position am Reaktanden I.

Um die Zugänglichkeit zu der zu modifizierenden 6-Position vereinfachen zu können, wurden Alternativen zur ernüchternd ausgefallenen *Heck*-artigen Kupplung gesucht. Wo sowohl im Falle der *Heck*- als auch der *Sonogashira*-Reaktion die Reste in 1- bzw. 5-Position sterische Hindernisse für essentielle Teilschritte beider Kreuzkupplungen darstellen, sollte ein neuer Ansatz darin bestehen, zumindest einen der beiden Reste in den Kupplungsvorgang zu involvieren. Die Natur der untersuchten Kupplungsarten besteht in der CH-Aktivierung in 6-Position des Reaktanden I und macht Modifikationen in dieser Position, beispielsweise durch Einführung eines reaktiven Halogenrestes, obsolet.

Variationen in der Schutzgruppensubstitution in den Positionen 2 und 5 wurden in Hinblick auf die letztendliche Totalsynthese der Naturstoffe an die zu etablierende Methodik hintenangestellt und wurden lediglich in Anbetracht einer nach wie vor bestehenden sterischen Hinderung der 5-Position auf die Reaktivität der 6-Position besonders berücksichtigt.

## 2.7.2 Reaktand II

Die Struktur des Synthesebausteins **II** wurde, mit Variationen der Schutzgruppen, beibehalten. (Abb. 8)



**II**

**Abbildung 8:** Teilstruktur **II** als zweite Ausgangsverbindung in Form eines *Wittig*-Produktes, mit Möglichkeiten zur Schutzgruppenmodifikation in 3- und 4-Position am Aromaten.

Die Darstellung erfolgte, wie bereits in Abschnitt 2.6. angeführt, mit Hilfe einer *Wittig*-Reaktion, ausgehend vom jeweiligen Aldehyd.

Anzumerken sei hier die Möglichkeit einer *Stille*-Kupplung als Schlüsselschritt. Modellstudien mit stannyltem Styrol verliefen wenig erfolgversprechend. Bei einer Synthese eines geeignet funktionalisierten Vinylstannans werden erhebliche Schwierigkeiten vorhergesehen. Daher, und auch in Anbetracht der nicht unerheblichen Giftigkeit der darzustellenden Stannane, wurde diese Syntheseroute allerdings verworfen.

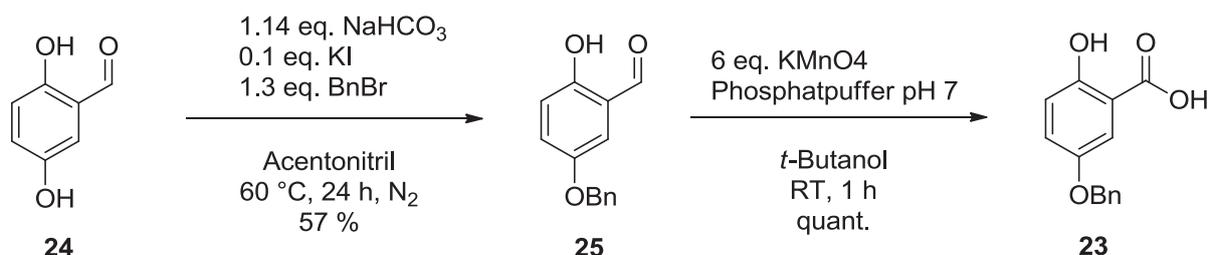
## **3. Hauptteil**

### 3.1. Darstellung der Vorstufen für die Rhodium-katalysierte Kupplung

Die Synthesen der unterschiedlichen Vorstufen zur Kupplung zum Stilbenzwischenprodukt wurden bei jeder der beiden Teilhälften mit differenzierten Schutzgruppen durchgeführt.

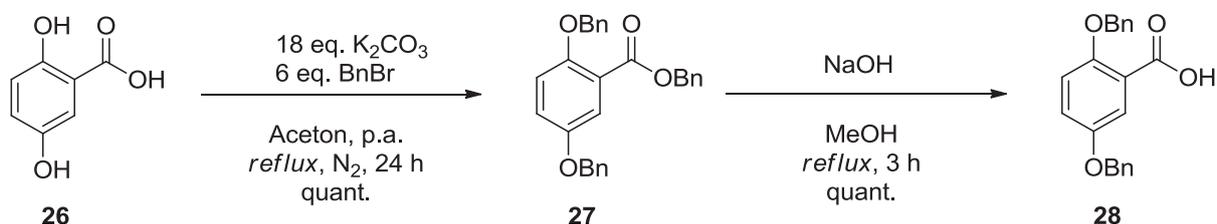
Im Falle der Carbonyl-tragenden Komponente wurden zusätzlich, je nach Art der geplanten Kupplung, Variationen an der in 1-Position am Aromaten befindlichen Carbonylgruppe vorgenommen.

Zunächst sollte eine Benzoesäure mit Schutzgruppen in 2- und 5-Position in die Kupplung eingebracht werden. Dargestellt wurde die Säure **23**, ausgehend von 2,-5-Dihydroxybenzaldehyd **24**, durch zunächst selektive Benzylschützung der 5-Position<sup>[28]</sup>, sowie nachfolgende Oxidation zur Säure **23**.<sup>[29]</sup> (Schema 8)



**Schema 8:** Darstellung des 3-Benzoyl-6-hydroxybenzaldehyds **24** und Oxidation zur Säure **23**.

Weiterhin wurde, ausgehend von der 2,-5-Dihydroxybenzoesäure **26**, die Schützung beider Hydroxygruppen auf effektiverem Wege realisiert.<sup>[30]</sup> (Schema 9)



**Schema 9:** Vollständige Schützung der Säure **26** und nachfolgende Verseifung zur Säure **28**.

## Hauptteil

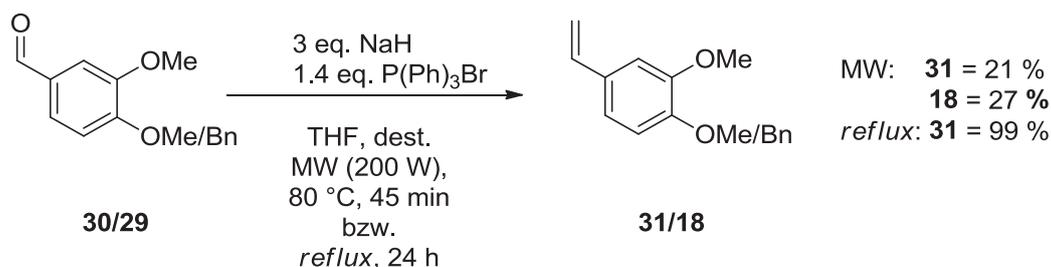
Der zweite Reaktand wurde, wie bereits erwähnt, in der Regel in Form von *Wittig*-Produkten, den verschiedenen terminalen Alkenen mit geschützten Hydroxylresten in 3- und 4-Position am Aromaten, verfügbar gemacht.

So erfolgte die Darstellung des zweiten Reaktanden unter teilweise, im Vergleich zu im Rahmen der dieser Arbeit vorausgehenden Masterarbeit, verbesserten Reaktionsbedingungen. Die jeweiligen verwendeten Aldehyde wurden entweder in bereits differenzierter, in 3- und/oder 4-Position des vinyllischen Aromaten, käuflich erworben, oder aber, wie nachfolgend aufgezeigt, benzylgeschützt.<sup>[31]</sup> (Schema 10)



**Schema 10:** Benzylschutzgruppeneinführung an der 4-Position des Aldehyds **17**.<sup>[26]</sup>

Die 2-,5-Dimethoxybenzoesäure **15** konnte käuflich erworben werden. Das 3-,4-Dimethoxybenzaldehyd **30** sowie das 3-Methoxy-4-benzoylbenzaldehyd **29** wurden unter *Wittig*-Bedingungen<sup>[31]</sup> zu ihren korrespondierenden terminalen Alkenen **31** und **18** umgesetzt. (Schema 11)



**Schema 11:** *Wittig*-Umsetzungen zu den Vinylen **31** und **18**.

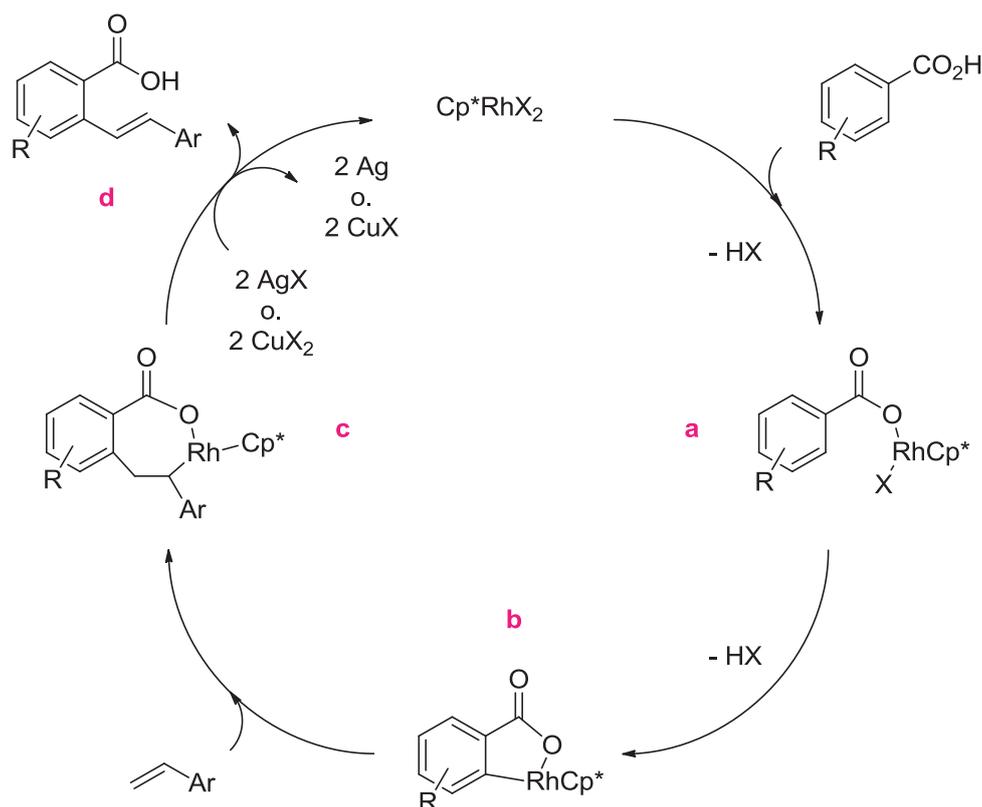
Die Ausbeuten der *Wittig*-Reaktionen konnten durch Variationen der von Su *et al.* übernommenen Bedingungen<sup>[31]</sup> drastisch erhöht werden. So wurde von Reaktionen in der Mikrowelle im weiteren Verlauf Abstand genommen, da auch durch Verlängerung der Reaktionszeiten oder Erhöhungen der Temperaturen keine Verbesserungen in dieser Hinsicht herbeigeführt werden konnten. Stattdessen wurde über Nacht zum Sieden erhitzt, wodurch Ausbeuten von bis zu 99 % im Falle des 1,2-Dimethoxy-4-vinylbenzens **31** erzielt werden konnten.

### 3.2 Rhodium-katalysierte Kupplungen

Die Darstellung der aus den beiden Teilstrukturen **I** und **II** zusammengesetzten Stilbenzwischenstufe auf dem Weg zur Totalsynthese der Dihydrostilbenderivate ist, wie bereits erläutert, problematisch bzw. unmöglich sowohl unter *Heck*- wie auch *Sonogashira*-Reaktionsbedingungen. Zwar konnte die *Heck*-Kupplung zur Zwischenstufe **19** in vorangehenden Versuchen realisiert werden, dies jedoch nur mit schlechten Ausbeuten. Die sterische Abschirmung an der aktivierten 2-Position am Aromaten **I** scheint zu stark.

Um diese Abschirmung zumindest teilweise zu vermindern, wurden alternative Kupplungsmethoden untersucht.

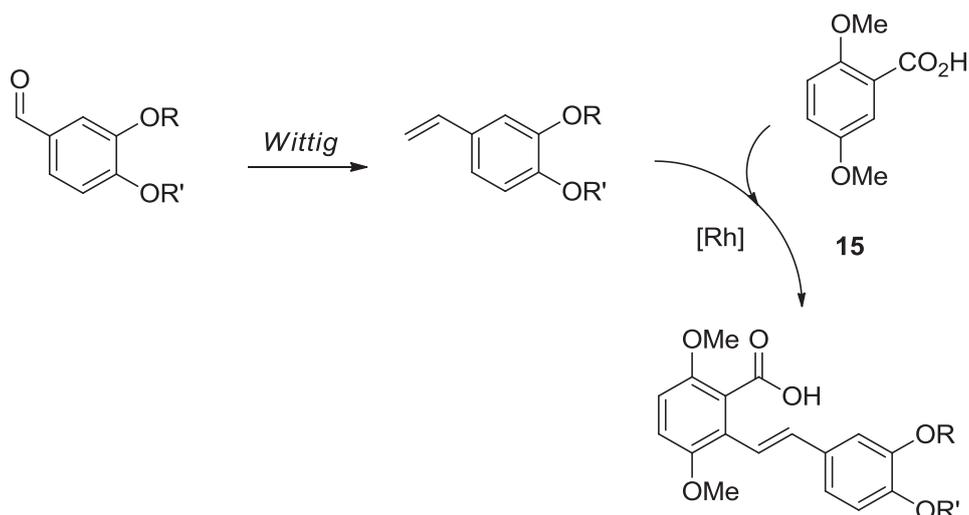
In Arbeiten von Miura *et al.* wurden Methodiken zur regioselektiven Olefinierung von Aromaten beschrieben.<sup>[32],[33]</sup> Von Vorteil gegenüber *Heck*-artigen Kupplungen ist hierbei, dass eine Aktivierung des Aromaten durch Halogensubstituenten nicht notwendig ist, sondern vielmehr durch „*directed metallation*“ eine CH-Aktivierung erfolgt. Eine zur Kupplungs-*site ortho*-ständige Carboxylgruppe wirkt dabei dirigierend, ohne selbst nach Durchlaufen des Reaktionszyklus transformiert zu werden. So werden durch Umsetzung mit Styrenen unter Rhodium-Katalyse direkt Vinylarene regioselektiv erhalten, die darüber hinaus auf Grund der vorhandenen Carboxylgruppe leicht umfunktionalisiert werden können. Der von M. Miura vorgeschlagene Reaktionszyklus ist nachfolgend dargestellt (Schema 12).



**Schema 12:** Mechanistische Darstellung der Carboxyl-dirigierten, regioselektiven Olefinierung am Aromaten nach M. Miura.

Der Rhodium(III)-Katalysator bindet zunächst an den Carboxylat-Sauerstoff der Carbonsäure. Das Rhodiumbenzoat **a** bildet daraufhin durch C-H-Spaltung in *ortho*-Position zur Säurefunktionalität einen Rhodiumheterozyklus **b**, in den das Styren insertieren kann (**c**). Nach  $\beta$ -Hydrideliminierung wird das Olefinierungsprodukt **d** frei. Der resultierende Rhodium(I)-Katalysator wird in Gegenwart von Silber(I)- oder Kupfer(II)-Salzen rücoxidiert.

Dieser Reaktionstyp nach Miura sollte sinnvoll in die Syntheseroute integriert werden. So musste lediglich der Reaktand **I** zur Carbonsäure hin funktionalisiert werden, was sich auch insofern als günstig erwies, da die zunächst zu Testzwecken verwendete 2-,5-Dimethoxybenzoesäure **15** käuflich zu erwerben ist. Die entsprechenden unterschiedlich 3-,4-geschützten Styrole wurden unter *Wittig*-Bedingungen zur Verfügung gestellt. (Schema 13)



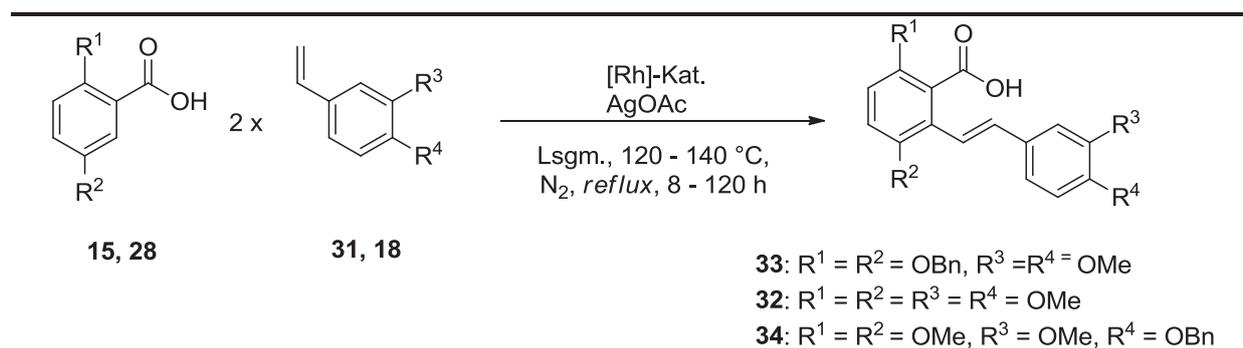
**Schema 13:** Darstellung einer Stilbenzwischenstufe unter Rhodium-katalysierter *ortho*-Olefinierung der Carbonsäure **15**.

Nach wenigen Versuchen gelang die Darstellung der gewünschten Zwischenstufe **32** durch Kupplung der 2,5-Dimethoxybenzoesäure **15** mit 3,-4-Dimethoxystyrol **31**. Wie sich zeigte, mussten die Reaktionszeiten im Vergleich zu denen von Miura (8 - 10 h) drastisch erhöht werden. Abgesehen davon wurden die vorgeschlagenen Reaktionsbedingungen beibehalten, mit Silberacetat als Oxidationsmittel und Temperaturen um die 120 °C unter Stickstoffatmosphäre.

Die Ausbeute konnte jedoch auch unter weiterer Steigerung der Reaktionszeit und –temperatur nicht erheblich verbessert werden. Noch schlechtere Ausbeuten an Kupplungsprodukt ergaben sich unter Verwendung der in 5-Position benzylgeschützten Benzoesäure **28**. Die im Zuge dieser Kupplungsart erhaltenen Ergebnisse sind nachfolgend anhand von repräsentativen Beispielen tabellarisch zusammengefasst. (Tabelle 1)

## Hauptteil

**Tabelle 1:** Zusammenfassung einiger repräsentativer Beispiele der Rhodium-katalysierten Kupplungsversuche nach Miura.



Ind.	E1 [mmol]	E2 [mmol]	Kat. [mol%]	Ox.-M. [eq.]	Lsgm. [ml]	t [h]	T [°C]	A [%]
1	28, 0.18	31, 0.18	1	2	2, DMAc	8	120	0
2	28, 0.63	31, 0.63	1	2	7, DMAc	120	120	n.b.
3	28, 0.18	31, 0.18	1	2	1, DMF	16	120	15
4	28, 0.18	31, 0.36	1	2	1, DMF	16	120	33
5	28, 0.18	31, 0.18	1	2	1, DMF	24	130	0
6	28, 0.18	31, 0.36	1	2	1, DMF	16	120	0 <sup>a), b)</sup>
7	28, 0.23	31, 0.45	1	2	1, DMF	16	120	43
8	28, 0.36	31, 0.72	2	2	3, DMF	72	120	8
9	15, 0.2	18, 0.4	1	2	2, DMAc	8	140	0
10	15, 0.2	18, 0.4	1	2	2, DMAc	120	120	n.b.
11	15, 0.23	31, 0.23	1	2	1, DMF	16	120	56
12	15, 0.46	31, 0.46	1	2	2, DMF	16	120	21
13	15, 1.3	31, 1.3	2	2	10, DMF	24	120	0
14	15, 0.46	31, 0.92	2	2	1.5, DMF	72	120	10

**Anmerkung:** E<sub>1</sub> bezieht sich auf die Carbonsäure-Komponente, E<sub>2</sub> auf das eingesetzte Alken. Als Katalysator wurde immer Pentamethylcyclopentadienylrhodium(III)chlorid-Dimer eingesetzt, sowie Silber(I)acetat als Oxidationsmittel. Alle Reaktionen wurden inert refluxiert. Lösungsmittel (vorgetrocknet), Reaktionszeit und -temperatur wurden variiert. <sup>a)</sup>(Zusatz Cäsiumcarbonat, 1.5 eq.), <sup>b)</sup>(Basische Extraktion des Rohproduktes), n.b. (ohne Aufarbeitung, Produkt massenspektrometrisch identifiziert).

Zwar ließen sich in der Regel nach säulenchromatographischer Aufarbeitung in den nach gründlicher Extraktion mit Ethylacetat erhaltenen Rohprodukten die entsprechenden Produkte **32**, **33** bzw. **34** nachweisen, abgesehen von einzelnen Ausnahmen jedoch nie

zufriedenstellend rein. Schwierigkeiten bei der säulenchromatographischen Aufreinigung waren auch durch leichtes Ansäuern des Laufmittelgemisches durch geringe Mengen Eisessig nicht zu beseitigen. Versuche, das jeweilige Produkt durch basische Extraktion im Zuge der Aufarbeitung der Rohprodukte zu isolieren, scheiterten. Hierdurch konnte kein Produkt gewonnen werden (Tabelle 1, Eintrag 6).

Ersichtlich wird, dass insbesondere in Hinblick auf Versuche zum *upscaling* der nach Miura durchgeführten Rhodium-katalysierten Kupplungen keine nennenswerten Erfolge zu verzeichnen sind (Tabelle 1, Einträge 7 und 8 bzw. 11, 12, 13). In Relation gesehen wurden die Ausbeuten an Produkt **33** bzw. **32** sogar noch geringer als zuvor. Erhöhungen der Reaktionstemperaturen, sogar leichte, resultierten in keinerlei Ausbeute (Tabelle 1, Einträge 5, 9). Erste Versuche zur Darstellung der Produkte **33** und **34** wurden in Dimethylacetamid als Lösemittel durchgeführt. Da in diesen ersten Fällen jedoch kaum (Tabelle 1, Einträge 2, 10, beachte Reaktionszeitverlängerung) bis gar kein Produkt (Tabelle 1, Einträge 1, 9) **33** bzw. **34** erhalten werden konnte, wurde nach Angaben von Miura zu Dimethylformamid als Lösemittel gewechselt. So konnten die Ausbeuten zumindest leicht im Vergleich zu vorangehenden Reaktionen in Dimethylacetamid verbessert werden (Tabelle 1, Einträge 3, 11).

Da weiterhin die Annahme einer sterisch-bedingt beeinträchtigten Zugänglichkeit der 2-Position, ausgeübt durch den benachbarten Rest in 3-Position, bei der eingesetzten Benzoessäure bestand, sollte diese möglichst positiv beeinflusst werden. So wurde anstelle des dibenzylgeschützten Eduktes **28** das dimethoxygeschützte Derivat **15** eingesetzt (Tabelle 1, Einträge 9 – 14). Die Ausbeuten fielen in diesen Fällen in Hinblick auf Reinheit sowie leichtere Verfügbarkeit bei der säulenchromatographischen Aufarbeitung wie erhofft besser aus.

Allgemein wurde keine Umsatzsteigerung bei Erhöhung der Reaktionszeit festgestellt. Der Katalysator schien durch die häufige, wenn auch kurze Exposition zur Raumluft Reaktivität einzubüßen.

Um dies zu vermeiden, wurden die Ansätze folglich in einer *Glovebox* unter Argonatmosphäre präpariert. Die ersten unter diesen Umständen angesetzten Reaktionen wurden, um die bislang nötige lange Reaktionszeit möglicherweise zu verringern, in der Mikrowelle durchgeführt. Auf diese Weise wurde jedoch keine Produktbildung beobachtet.

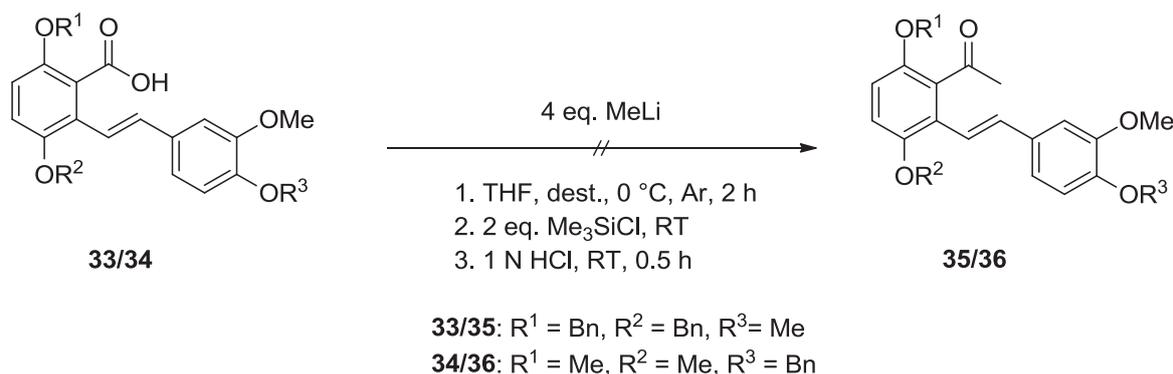
Letztendlich konnte die Reaktionszeit dennoch geringfügig verkürzt, der Umsatz jedoch gleichzeitig leicht gesteigert werden, indem die Reaktionen, ebenfalls in der *Glovebox* präpariert, fortan in Überdrückröhrchen durchgeführt wurden. Auf diese Weise konnte der Umsatz der Kupplungsreaktion zum Tetramethoxystilbenderivat **32** mit einer

Ausbeute von durchschnittlich 40 % auch bei Eduktmengen von 0.5 mmol Benzoesäure **15** insgesamt reproduzierbar gesteigert werden.

## 3.3 Darstellung von Methylketonen

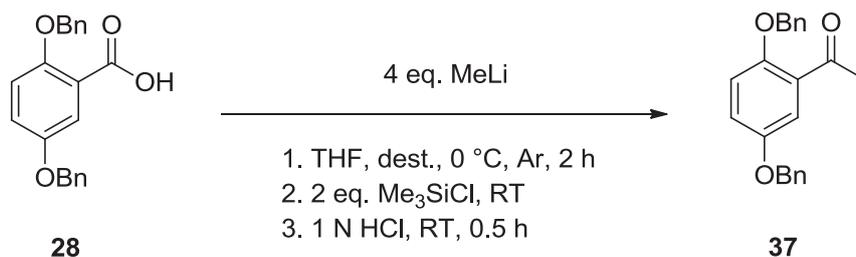
Um zu den Endprodukten **1** – **4** zu gelangen, ist die Überführung der Carbonsäurefunktionalität in ein Methylketon erforderlich. Das Produkt der Rhodium-katalysierten Kupplung nach Miura sollte zur Darstellung der entsprechenden Methylketone **35** bzw. **36** mit Methylolithium umgesetzt werden.<sup>[34]</sup>

Da sich, wie bereits erwähnt, die säulenchromatographische Aufarbeitung des Zwischenproduktes **33** wie auch insbesondere die seines Derivates **34** als problematisch erwies, wurden beide Zwischenstufen in Form ihrer Rohprodukte mit Methylolithium umgesetzt. Erste Versuche zur Darstellung der Methylketone **35** bzw. **36** scheiterten jedoch. (Schema 14)



**Schema 14:** Darstellungsversuche der Methylketone **35** bzw. **36**.

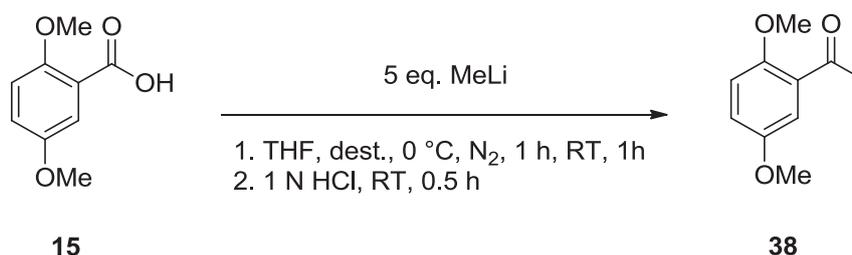
Bei der Umsetzung der 2-,5-Dibenzylbenzoesäure **28** konnte unter identischen Reaktionsbedingungen das entsprechende Methylketon **37** massenspektrometrisch identifiziert werden. (Schema 15)



**Schema 15:** Darstellung des Methylketons **37**.

Da dieser Versuch lediglich zu Referenzzwecken dienen sollte, wurde in diesem Falle von einer Isolierung des Produktes abgesehen. Stattdessen wurden Möglichkeiten zur Realisierung beziehungsweise Optimierung der Darstellung der Stilbenmethylketonzwischenstufen getestet.

So wurde bei der Umsetzung von 2,5-Dimethoxybenzoesäure **15** untersucht, inwiefern sich die Abwesenheit des Additivs Chlorotrimethylsilan auf das Ergebnis dieser Umsetzung auswirkt. (Schema 16)



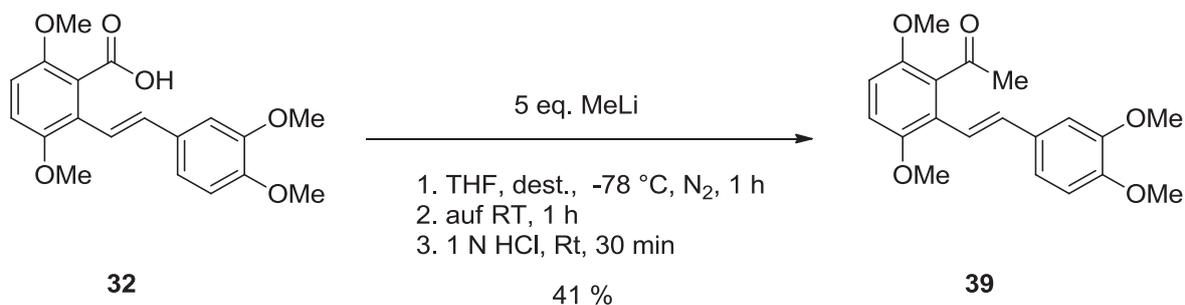
**Schema 16:** Alternativer Darstellungsversuch zum Methylketon **38**.

Zwar wurde auch in diesem Falle von der Isolation des Produktes **38** abgesehen, es konnte jedoch als Hauptprodukt der Reaktion massenspektrometrisch nachgewiesen werden.

Um ein mehr oder weniger willkürliches Abreagieren des Methyllithiums in der Reaktionsmischung zu verhindern, wurde des Weiteren bei zukünftigen Umsetzungsversuchen die Anfangstemperatur auf -78 °C herabgesetzt. Analog zum Modellversuch mit der Benzoesäure **15** wurde auf Beigabe von Chlorotrimethylsilan verzichtet. Zur Kompensation einer dadurch zu erwartenden Reduktion der Reaktivität des Methyllithiums wurde folgerichtig die relative Menge an zugegebenem Methyllithium erhöht.

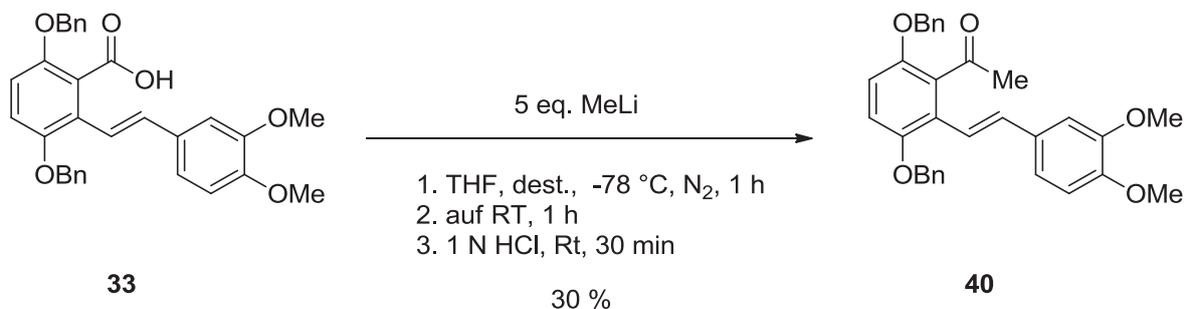
Auf diese Art und Weise konnte die eigentlich nur zu Versuchszwecken hergestellte Tetramethoxyzwischenstufe **39** isoliert werden. (Schema 17)

## Hauptteil



**Schema 17:** Darstellung der Stilbenzwischenstufe **39** durch Abwandlung der Reaktionsbedingungen nach Kim.

Analog wurden Versuche zur Darstellung und Isolierung des 3-,6-dibenzylgeschützten Methylketons **40** unternommen. (Schema 18)



**Schema 18:** Darstellung der Stilbenzwischenstufe **40**.

Das Produkt **40** der Umsetzung der Carbonsäure **33** mit Methyllithium konnte zwar erfolgreich dargestellt werden, seine säulenchromatographische Aufreinigung gestaltete sich jedoch im Vergleich zu seinem vollständig methylgeschützten Analogon **39** sehr schwierig. Es konnte nicht vollständig rein isoliert werden und die erhaltenen Ausbeuten fielen in Relation stets deutlich schlechter aus. Das Edukt **33** der Reaktion mit Methyllithium konnte in der Regel in großen Mengen zurückgewonnen werden. Wie schon bei der direkten Aufarbeitung der Carbonsäurezwischenstufen **32** und **33** beobachtet, ergeben sich durch das Dibenzylsubstitutionsmuster in 3- und 6-Position Probleme in der Handhabbarkeit.

Insbesondere in Anbetracht der Vielzahl noch ausstehender Folgestufen auf dem Weg zur Totalsynthese wurde der Fokus nun vornehmlich auf die Etablierung einer effizienten Synthesestrategie, aufbauend auf der gut reproduzierbaren Stilbenzwischenstufe **39**, gelegt.

## Hauptteil

So wurde die Präparation des Methylketons **39** weiteren Modifikationen unterzogen, um die nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohproduktes augenscheinlich gewordenen großen Anteile des Edukts **32** zu kompensieren. Modifikationen betrafen dabei Laufzeit der Reaktion, alternative Lösemittel sowie reaktivitätssteigernde Additive. Einige repräsentative Ergebnisse dieser Testreihe sind nachfolgend tabellarisch übersichtlich zusammengefasst. (Tabelle 2)

**Tabelle 2:** Ergebnisse der Modifikationen am ursprünglichen Methylierungsmodell.

Ind.	Lsgm.	MeLi [eq.]	Additiv [eq.]	T [°C]	t [h]	A [%]	Steigerung [%]
1	THF	4	Me <sub>3</sub> SiCl, 2	0	2.5	0 <sup>a)</sup>	-
2	THF	5	-	0	2.5	n.b. <sup>b)</sup>	-
3	THF	5	-	- 78	2.5	41	-
4	THF/DEE (1:1)	10	-	- 78	2.5	24	- 41
5	DEE	9.5	-	- 78	2.5	26	- 37
6	THF	10	TMEDA, 10	- 78	2.5	42	1
7	THF	5	TMEDA, 5	- 78	3.5	60	68

**Anmerkung:** Die ersten beiden Einträge sind der Vollständigkeit halber in diese Tabelle aufgenommen worden, um sämtliche an diesem Reaktionstyp vorgenommene Veränderungen zusammenzustellen. <sup>a)</sup>(Produkt **40**), <sup>b)</sup>(Produkt **38**). Die prozentuale Steigerung der Einträge 4 – 7 bezieht sich auf Ausbeuten des innerhalb dieser Gruppe identischen Produktes **39**, bezogen auf die Standardreaktion (Eintrag 3).

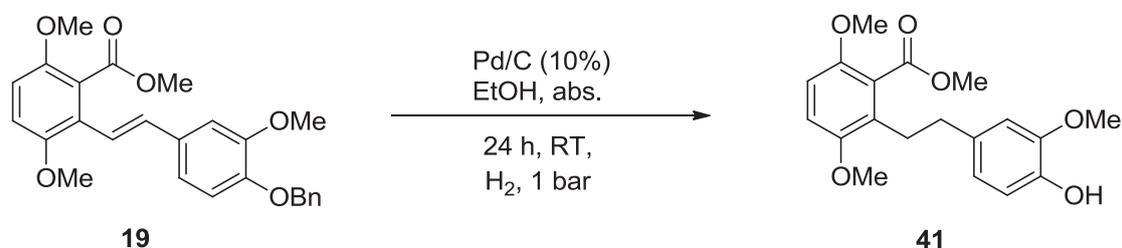
Durch ein Herabsenken der Reaktionstemperatur von 0 auf – 78 °C konnte eine erhöhte Produktbildung erzielt werden (Tabelle 2, Eintrag 3). Da durch die Abwesenheit von Trimethylsiliziumchlorid Produktbildung im Vergleich zu ersten Probereaktionen (z.B. Tabelle 1, Eintrag 1) beobachtet werden konnte, wurde fortlaufend auf Zusatz dieses Additivs verzichtet und stattdessen ein zusätzliches Äquivalent Methylsiliziumchlorid verwendet. Um eine eventuell bestehende Beeinträchtigung der Reaktivität des Lithiumreagenzes durch das Lösemittel Tetrahydrofuran zu eliminieren, wurde dieses (teilweise) durch Diethylether ersetzt (Tabelle 2, Einträge 4, 5). Wegen einer erheblich schlechteren Löslichkeit des Eduktes in diesem, wurde Tetrahydrofuran jedoch als Lösemittel beibehalten. Durch Zusatz des vermutlich als Deaggregations-Additiv wirksamen Tetramethylethylendiamins konnte die Effizienz der Reaktion mit 5 statt 10

Äquivalenten Methyllithium letztendlich mit 60 % Ausbeute um 68 % gesteigert werden (Tabelle 2, vgl. Einträge 3, 6, 7).

## 3.4 Versuche zur Hydrierung der Stilbenzwischenstufen

Die Darstellung der exemplarischen Stilbenzwischenstufe **39** gelang reproduzierbar, wenn auch, bedingt durch die Problematik beim *upscaling* der Rhodium-katalysierten Kupplung, in limitierten Mengen. Zur Etablierung einer für differenzierter substituierte Stilbenderivate repräsentativen, weiterführenden Syntheseroute wurden Folgereaktionen daher vorerst an dem vergleichsweise leicht zugänglichen Stilbenderivats **39** durchgeführt.

Fortgesetzt werden sollte diese Syntheseroute mit der Hydrierung der Brückendoppelbindung zwischen den beiden Aromaten des Stilbens **39**. Erste Versuche zur Hydrierung dieser Doppelbindung wurden bereits im Rahmen der dieser Arbeit vorangegangenen Masterarbeit am Produkt **19** der *Heck*-Kupplung durchgeführt. Das resultierende Hydrierungsprodukt **41** konnte, bedingt durch den ungünstigen Verlauf der *Heck*-Kupplung, nur in geringen Mengen verfügbar gemacht werden. (Schema 19)

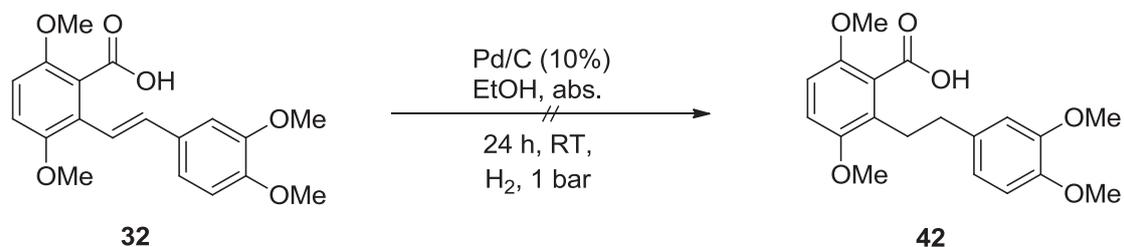


**Schema 19:** Hydrierung des *Heck*-Produktes **19** zum Dihydrostilbenderivat **41**.

## Hauptteil

Das Rohprodukt dieser Reaktion wurde mittels ESI-Massenspektrometrie positiv auf Gehalt an Produkt **41** getestet.<sup>[26]</sup>

Die somit erfolgreich zur Anwendung gebrachten Reaktionsbedingungen zur Hydrierung der fraglichen Doppelbindung wurden demnach übernommen und zunächst probeweise auf die Reaktion der Zwischenstufe **32** übertragen. (Schema 20)



**Schema 20:** Darstellungsversuch des Dihydrostilbenderivats **42**.

Auch nach mehrmaligen Versuchen und Variationen der Reaktionsbedingungen, beispielsweise durch Verlängerung der Laufzeit auf 2 -3 Tage, oder Zusatz geringer Mengen destillierten Wassers, gelang die Darstellung eines Dihydrostilbenderivats auf der Stufe der Carbonsäure nicht.

Da die Folgesyntheseroute ohnehin aufbauend auf der Methylketonzwischenstufe **39** etabliert werden sollte, wurden weitere Studien zur Hydrierung an dieser durchgeführt. Die somit erhaltenen Ergebnisse sind nachfolgend anhand repräsentativer Beispielreaktionen übersichtlich zusammengestellt. (Tabelle 3)

## Hauptteil

**Tabelle 3:** Übersicht exemplarisch zusammengestellter Darstellungsversuche des Dihydrostilbens **43**.

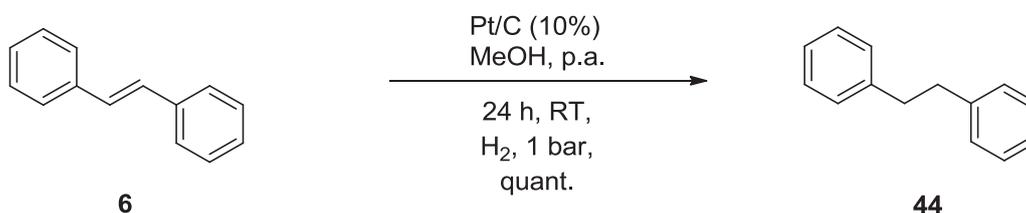
Ind.	Lsgm.	Kat.	Additiv	Druck [bar]	t [h]	A [%]
1	EtOH	Pd/C	H <sub>2</sub> O	1	24	0
2	EtOH	Pd/C	H <sub>2</sub> O	1	48	100
3	MeOH	Pd/C	-	1	96	0
4	MeOH	Pd/C	H <sub>2</sub> O	1	24	0
5	MeOH	Pt/C	-	1	24	90
6	MeOH	Pt/C	-	1	24	20
7	MeOH	Pt/C	-	1	48	0
8	MeOH	Pt/C	H <sub>2</sub> O	1	24	18
9	MeOH	Pt/Pd/C	H <sub>2</sub> O, AcOH	1	72	0
10	EtOAc	Pt/C	-	1	24	0
11	MeOH	PtO <sub>2</sub>	AcOH	1	48	0
11	MeOH	Pt/C	H <sub>2</sub> O	3	24	0
12	MeOH	Pt/C	-	5	24	0
13	AcOH	Pt/C	-	3	48	0
14	MeOH	PtO <sub>2</sub>	-	3	48	0
15	MeOH	PtO <sub>2</sub>	-	3	7 d	ca. 50
16	MeOH	PtO <sub>2</sub>	-	3	72	0
17	MeOH	PtO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	3	72	0
18	CH <sub>3</sub> Cl	[Rh]	-	1	24	0

**Anmerkung:** Alle Ansätze bei 1 bar wurden an einer Hydrieranlage durchgeführt, alle Ansätze ab 3 bar in einem an eine Gasanlage angeschlossenen Autoklaven. Sämtliche Reaktionen wurden bei RT durchgeführt. Die verwendeten Lösemittel wurden stets in Spektroskopie-geeigneter Qualität (p.a.) verwendet.

Zusammenfassend ist anzumerken, dass Beispiele erfolgreicher Hydrierungen der Doppelbindung des Stilbeneduktes **39** selten bis überhaupt nicht reproduziert werden konnten. Hier sei festgestellt, dass das eingesetzte Stilbenderivat **39** stets nach vollständiger Aufreinigung verwendet wurde. Da die Reproduzierbarkeit erfolgreicher Hydrierungen aus unbekanntem Gründen nicht gewährleistet werden konnte, wurde stetig nach einer verlässlichen Methode gesucht. Die Qualität der verwendeten Katalysatoren wurde durch ihre erfolgreiche Verwendung in anderen im Arbeitskreis durchgeführten Hydrierungsreaktionen sichergestellt. Auf gründliches Spülen der Reaktionslösungen mit Wasserstoff wurde stets sorgfältig geachtet. In fast ausnahmslos

allen Fällen von ausbleibender Produktbildung konnte das Edukt **39** vollständig zurückgewonnen werden. In einzelnen Fällen lieferte die massenspektroskopische Analyse des erhaltenen Rohproduktes Hinweise auf eine Zersetzung des Eduktes (Tabelle 3, Eintrag 3). Nicht immer ließ sich dieser Befund jedoch auf eine zu lange Reaktionszeit zurückführen, da im Einzelfall sogar nach 7 Tagen Laufzeit immerhin 50 % Produkt isoliert werden konnten (Tabelle 3, Eintrag 15). Da vorangehend gute Erfahrungen mit der Zugabe geringer Mengen an destilliertem Wasser zur Reaktionslösung gemacht werden konnten<sup>[26]</sup>, wurde über Wasser hinausgehend auch Eisessig als Additiv eingesetzt. Variiert wurden darüber hinaus die verwendeten Katalysatoren, und sollten mit Palladium über Platin auf Aktivkohle hin zu Platinoxid einen Anstieg der Reaktivität und damit einhergehend verlässlich-reproduzierbare Produktbildung bewirken. All dies führte nicht zum Ziel. Auch die Verwendung des Wilkinson-Katalysators Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid (18 mol%) führte nicht zur gewünschten Produktbildung (Tabelle 3, Eintrag 18). Ein Wechsel von Methanol zu Ethylacetat als Lösemittel (Tabelle 3, Eintrag 10) resultierte zwar, sogar reproduzierbar, in Bildung eines Produktes mit einer zum Produkt **43** identischen Molmasse, Untersuchung des entsprechenden <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums schlossen die Bildung des gewünschten Dihydrostilbenproduktes **43** jedoch sicher aus. Die in diesem Falle eingetretene Reaktion wurde nicht aufgeklärt.

Um methodische oder technische Fehler bei der Durchführung auszuschließen, wurde Stilben **6**, als klassisches Beispieldukt zur Hydrierung von Doppelbindungen und darüber hinaus natürlich in hohem Maße strukturverwandt, unter gleichen Reaktionsbedingungen hydriert. (Schema 21)

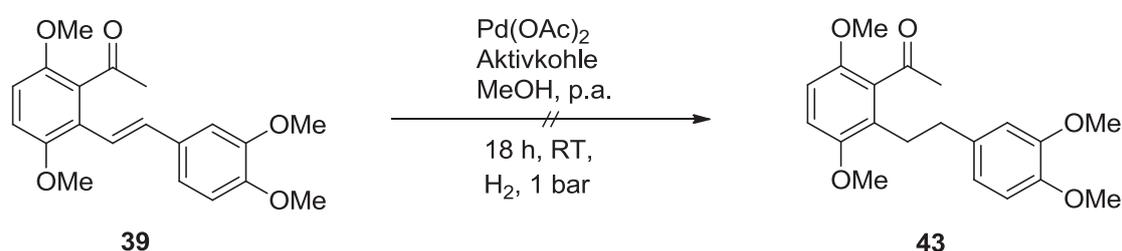


**Schema 21:** Erfolgreich durchgeführte Hydrierung von Stilben **6** zum Dihydrostilben **44**.

Die bei der Hydrierung der Brückendoppelbindung der Stilbenzwischenstufe **39** beobachtete auftretende Problematik lässt sich, durch Ausschluss methodischer und technischer Fehler, lediglich entweder auf nicht zu identifizierende minimale Verunreinigungen im eingesetzten Edukt **39** oder aber auf strukturgegebene Hindernisse zurückführen. Da von den zur Stilbenbrücke jeweils *ortho*-ständigen Resten in 1- und 3-

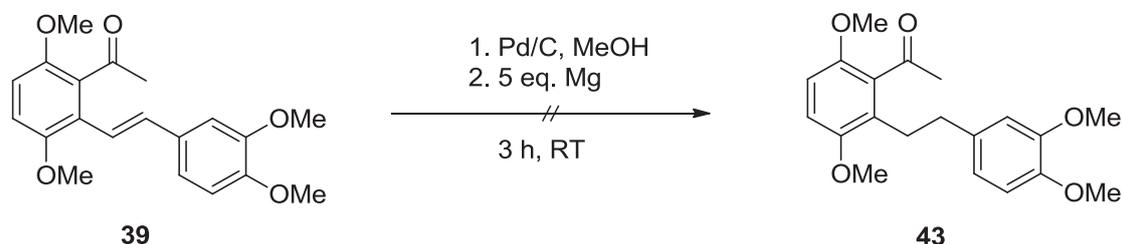
Position wie jeher großer sterischer Anspruch ausgeht, lässt sich eine damit einhergehende verminderte Zugänglichkeit des Katalysators zur Hydrierungs-*site* auch in diesem Zusammenhang nicht ausschließen.

Es wurde daraufhin auf alternativen Wegen versucht, die Darstellung der Dihydrostilbenzwischenstufe **43** zu realisieren. Zu diesen Versuchen zählt die Verwendung von Palladium(II)acetat in Kombination mit Aktivkohle nach E. Fouquet, um auf diese Weise *in situ* einen sehr aktiven Hydrierungskatalysator herzustellen.<sup>[35]</sup> (Schema 22)



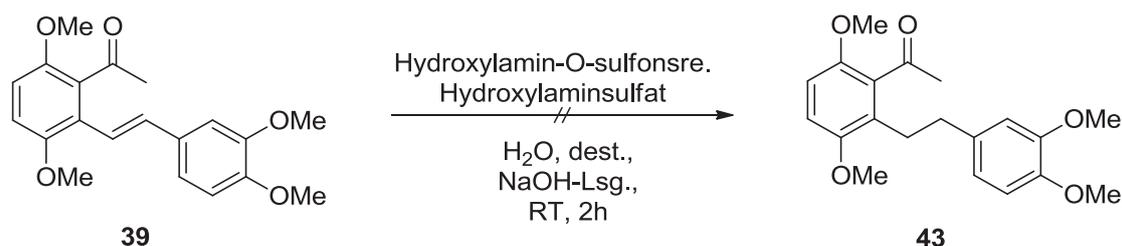
**Schema 22:** Versuch zur Hydrierung der Stilbendoppelbindung nach Fouquet.

Auch auf diese Weise konnte das Dihydrostilbenprodukt **43** nicht erhalten werden. Die Reaktivität des eingesetzten Katalysators sollte schließlich mit Hilfe einer von M. R. Bruce beschriebenen Aktivierung gesteigert werden<sup>[36]</sup> Auch diese Hydrierungsvariante wurde am Beispiel von Stilben **6** getestet und als tauglich erachtet. Angewandt auf das Stilbenderivat **39** führte auch diese Variante jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Produktes. (Schema 23)



**Schema 23:** Versuch zur Hydrierung der Stilbendoppelbindung nach Bruce.

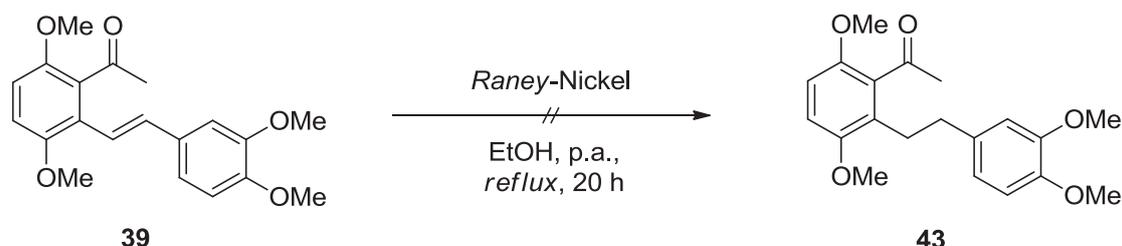
Um dem sterischen Anspruch der umgebenden Reste in 1- und 3-Position zu entgehen, sollte darüber hinaus versucht werden, die Doppelbindung durch Umsatz mit *in situ* erzeugtem Diimin nach W. Dürckheimer<sup>[37]</sup> zu reduzieren. (Schema 24)



**Schema 24:** Versuch zur Hydrierung mit *in situ* erzeugtem Diimin.

Auch dieser Versuch konnte die Bildung des Dihydrostilbenproduktes **43** nicht herbeiführen.

Ein letzter Versuch in diesem Zusammenhang galt der Umsetzung des Eduktes **39** mit *Raney*-Nickel unter Standard-Literatur-Bedingungen<sup>[38]</sup>. (Schema 25)



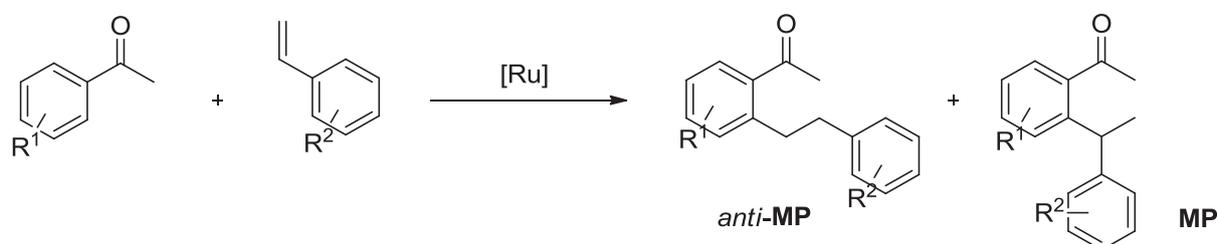
**Schema 25:** Versuch zur Hydrierung unter Verwendung von *Raney*-Nickel.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die Hydrierung der Brückendoppelbindung der Stilbenzwischenstufe **39** zwar prinzipiell möglich ist, jedoch keine Methode entwickelt werden konnte, die zuverlässig reproduzierbar ist. Die in vorangegangenen Arbeiten durchgeführte Hydrierung zum damaligen Endprodukt **41** war entweder ein Einzelfall, zu welchen es auch nachträglich kam, oder aber Resultat eines andersartigen Substitutionsmusters in 1-Position. Ebenso möglich könnten kleinste, in der Zwischenstufe **39** enthaltene Verunreinigungen den Hydrierungsprozess stören und verhindern. Diese könnten aus vorangegangenen Reaktionen mitgeschleppt worden sein, beispielsweise aus der Rhodium-katalysierten Kupplung, oder der Überführung der Carbonsäure **32** in das Methylketon **39**.

Da auf diesem Wege die Darstellung der Endprodukte in höchstem Maße fragwürdig schien, wurde nach wiederum alternativen Synthesestrategien gesucht, die im Weiteren aufgeführt werden.

### 3.5 Ruthenium-Katalysierte Kupplungen

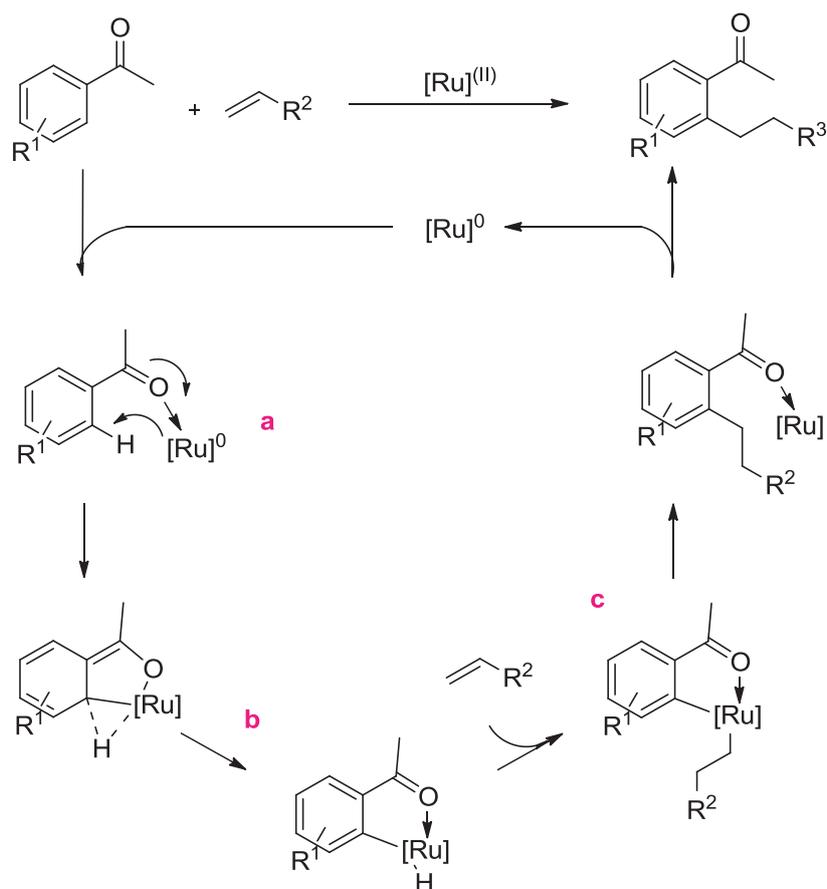
Die oxidative Kupplung der aromatischen Carbonsäure **15** mit dem entsprechend substituierten Styrol erwies sich als Schlüsselschritt zwar realisierbar; dennoch führte dieses Synthesekonzept in eine Sackgasse, da die abschließende Hydrierung nicht oder zumindest nicht reproduzierbar gelang. Daher lag es nahe, nach einer C-C-Verknüpfungsmethode zu suchen, bei der es gar nicht erst zur Bildung einer Stilben-Doppelbindung kommt. Hierzu schien die von J.-P. Genet und S. Darses beschriebene, Ruthenium-katalysierte Addition von Arylketonen über eine *ortho*-CH-Aktivierung als besonders gut geeignet.<sup>[39]</sup> Über einen *in situ* erzeugten Ruthenium-Komplex kommt es, ausgehend von einem aromatischen Keton und einem terminalen Alken, dabei zur Bildung eines *anti*-Markovnikov-Produktes. (Schema 26)



**Schema 26:** Selektive Bildung eines *anti*-Markovnikov-Produktes nach Genet und Darses.

Durch sorgfältiges Liganden-*screening* konnte eine Selektivität zu Gunsten des erwünschten *anti*-Markovnikov-Produktes, ausgehend von 4-Methylacetophenon und Styren, mit über 99 % erzielt werden. Prinzipiell ist eine doppelte *ortho*-Substitution am Arylketon möglich, sofern beide Positionen frei sind. Interessant ist besonders, dass ein *meta*-Methoxysubstituent die Ausbildung einer C-C-Bindung an der eigentlich sterisch beanspruchten *ortho*-Position sogar begünstigt und die Bildung nur eines einzigen linearen Produktes zustande kommt. Dieser Befund wiederum war ausschlaggebend für die Entscheidungsfindung. In Kontrast zur positiven Einflussnahme von Methoxysubstituenten auf den Verlauf der Ruthenium-katalysierten Kupplung nach Genet und Darses zeigen Resultate von Jun *et al.* einen gegenteiligen Effekt in der 2002 veröffentlichten Rhodium-katalysierten Hydroalkylierungsreaktion von aromatischen Ketiminen mit Olefinen<sup>[40]</sup> Der von Genet und Darses entwickelten Ruthenium-basierten Methode wurde auf Grund der dieser Arbeit zu Grunde liegenden, Methoxysubstitutionsmuster involvierenden Synthesestrategie Vorzug gegeben.

Die von Genet und Darses entwickelte Methode zur Rutheniumchelat-vermittelten CH-Aktivierung beruht auf Arbeiten von S. Murai *et al.*<sup>[41],[42]</sup> (Schema 27)



**Schema 27:** Mechanistische Darstellung der Ruthenium-katalysierten Hydroarylierung nach Murai.

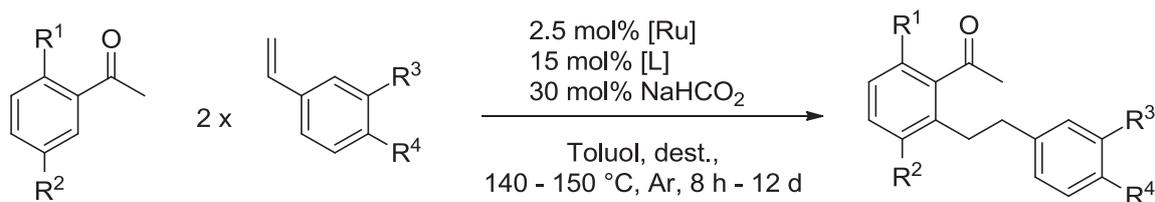
Da Ruthenium zur Ausbildung von Komplexspezies mit sowohl Sauerstoff als auch Wasserstoff neigt, konnte Murai mit Carbonyldihydrotris(triphenylphosphin)ruthenium(II) als Katalysator eine Methode zur Chelat-vermittelten CH-Aktivierung am Aromaten entwickeln. Auf den Einsatz von Additiven (Säuren, Basen und/oder Salze) kann, gegeben durch den Ruthenium-vermittelten Hydrid-Transfer einen Kupplungspartner, verzichtet werden. Die aktive Ruthenium(0)-Spezies koordiniert zunächst an die zur Aktivierungs-*site ortho*-ständigen Carbonylgruppe (**a**). Nach Insertion des Rutheniums in die C-H-Bindung (**b**) addiert das Olefin an den Oxometallacyclus **c** und insertiert in die bestehende Aryl-C-Metallbindung. Die aktive Ruthenium(0)-Spezies wird durch Hydrid-Übertragung auf die olefinische Komponente regeneriert und das Produkt der Hydroarylierung wird frei.

Bei Genet und Darses (Schema 26) wurde Tris(4-Fluorophenyl)-Phosphin in Bezug auf Ausbeute und Verhältnis der beiden möglichen Produkte (*anti*-MP und MP) zueinander als effektivster Ligand für den Katalysator, Dichloro(*p*-

## Hauptteil

cymen)ruthenium(II)dimer, identifiziert. Gängige Reaktionszeiten liegen dabei um die 20 Stunden.

In der Tat gelang die Anwendung der Methode von Genet und Darses nach Optimierung erfreulicherweise auf die Addition der Arylketone auf die Styrolerivate und führte zur Bildung der Dihydrostilbenprodukte **43**, **45**, **46**, **47**, **48**, und **49** als reine Regioisomere. (Schema 28)



**E1:** **37**, **38**, **45** (R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OBn)  
**E2:** **31**, **46** (R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe)

**43:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OMe  
**47:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OMe, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe  
**48:** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OMe  
**49:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = OMe  
**50:** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe  
**51:** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe

**Schema 28:** Darstellung der Dihydrostilbenderivate nach Genet und Darses, bzw. Murai.

Die aus diesem Reaktionstyp hervorgegangenen Ergebnisse sind nachfolgend übersichtlich tabellarisiert. (Tabelle 4)

## Hauptteil

**Tabelle 4:** Beispielhafte Ergebnisse der Ruthenium-katalysierten Kupplungen zur Darstellung der Dihydrostilbenderivatzwischenstufen.

Ind.	E1 [1 eq.]	E2 [eq.]	t [d]	T [° C]	Produkt [%]
1	38	31, 1.9	7	140	43, 27
2	38	31, 1.9	7	145	43, 40
3	38	31, 1.9	7	145	43, 14 <sup>a)</sup>
4	38	46, 1.9	10	145	47, 27
5	45	31, 1.6	7	150	48, 21
6	45	31, 2	10	150	48, 27
7	37	31, 2	10	145	49, 41
8	37	31, 1.9	12	145	49, 12
9	37	31, 1.9	7	150	49, 65
10	37	46, 2	7	145	50, 29
11	37	46, 2	10	145	50, 68
12	45	46, 1.9	10	150	51, 73

**Anmerkung:** Sämtliche hier aufgeführten Reaktionen wurden in einer *Glovebox* unter Argonatmosphäre im Überdruckrohr angesetzt. Eingesetzt wurden in der Regel 2.5 mol% Ruthenium-Katalysator, 15 mol% Ligand, 30 mol% Natriumformiat und frisch destilliertes Toluol. a) Eingesetzt wurden 2.9 mol% Katalysator.

Anhand der probeweise durchgeführten Kupplung von Acetophenon **52** und Styren **31** zeigte sich nach 20 Stunden Reaktionszeit in der massenspektroskopischen Analyse zwar deutliche Produktbildung, jedoch ebenso signifikante Eduktrückstände. Auch in Anbetracht der im Zuge der Rhodium-Kupplungen gemachten Erfahrungen hinsichtlich Reaktionszeit und Produktausbeute wurden gleich zu Beginn des Ruthenium-Katalyse-*screenings* die Reaktionszeiten im Vergleich mit Genet und Darses drastisch erhöht. Das Verhältnis von 1 zu 2 bei Edukt 1 und 2 wurde stets beibehalten, da die Modellversuche von Genet und Darses auf diese Weise die besten Ergebnisse zeigten. Alle Reaktionen wurden in Überdruckröhrchen unter Argonatmosphäre durchgeführt, da bei den Rhodium-Kupplungen auf diese Weise die Reaktionszeiten verkürzt und die Ausbeuten verbessert werden konnten.

Am Beispiel des Dihydrostilbenderivats **43** wird deutlich, dass ein Erhöhen der Reaktionstemperatur von 140 auf 145 °C bei ansonsten gleichbleibenden Reaktionsbedingungen die Produktausbeute um 33 % steigert (Tabelle 4, Einträge 1, 2).

Darüber hinaus scheint die Reaktion sensibel gegenüber Mengen an zugegebenem Katalysator zu sein. So beeinträchtigt ein zu großes Verhältnis von Ruthenium-Katalysator zu Ligand die Bildung des Produktes **43** negativ. Eintrag 3 zeigt, dass eine Steigerung der Katalysatormenge um bereits 14 % die Produktbildung um 65 % verringert. So wurde weiterhin peinlich auf ein Molverhältnis von 12 zu 1 bei Ligand und Katalysator geachtet. Die weitere Erhöhung der Reaktionszeit von 7 auf 10 Tage zeigt anhand des Produktes **47** im Vergleich zu Produkt **43** bei ansonsten wiederum identischen Reaktionsbedingungen einen Anstieg auf 27 % (Tabelle 4, Eintrag 4). Gleiches wird aus den Einträgen 5 und 6 ersichtlich, wo eine Zunahme von 22 % der Ausbeute an Produkt **48** durch eine um 3 Tage verlängerte Reaktionszeit zu verzeichnen ist. Zusätzlich zurückführen lässt sich dieser Befund jedoch auch auf eine größere Menge an Edukt **31**. Der Vergleich der beiden hier aufgelisteten Darstellungsergebnisse des Produktes **49** zeigt, dass eine zu lange Reaktionszeit die Ausbeute auch zu beeinträchtigen vermag (Tabelle 4, Einträge 7, 8). Ein Anstieg der Reaktionstemperatur ist in der Lage, bei einer Ausbeutesteigerung um 82 % die Reaktionszeit auf 7 Tage zu verringern (Tabelle 4, Eintrag 9).

Generelle Verbesserungsmöglichkeiten bieten demnach Temperatur- und Reaktionszeitsteigerungen, während Sensibilität prinzipiell gegenüber sowohl den Mengen als auch den Verhältnissen der Reaktanden zueinander besteht. Sämtliche in diesem Rahmen benötigten Edukte lassen sich der hier beschriebenen Synthese problemlos unterziehen. Auch das vorher problembehaftete *upscaling* ist in diesem Fall ohne Einschränkungen möglich.

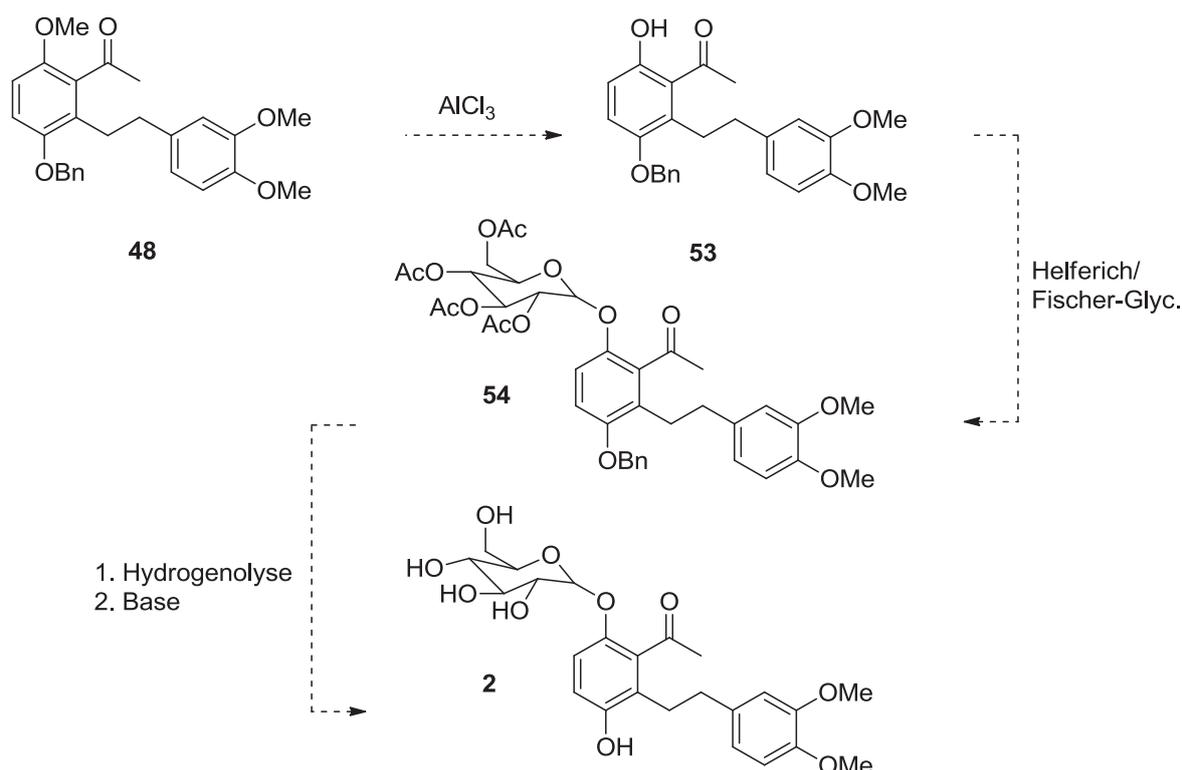
Durch die Anwendung der von Murai entwickelten und von Genet und Darses modifizierten Ruthenium-katalysierten *ortho*-Alkylierung auf die Synthese von Dihydrostilbenderivaten lässt sich nicht nur die Produktbildung generell realisieren, sondern, verglichen mit der Rhodium-katalysierten Syntheseroute, darüber hinaus die Atomökonomie erheblich verbessern. So werden auf dem Weg der Totalsynthese der angestrebten Dihydrostilbennaturstoffe durch die Ruthenium-katalysierte Kupplung drei einzelne Synthesestufen in einer vereint. Die so erfolgreich dargestellten Dihydrostilbenzwischenstufen konnten somit den nachfolgenden Syntheseschritten zugänglich gemacht werden.

### 3.6 Schutzgruppenentfernung

Mit gut handhabbaren Mengen an Dihydrostilbenzwischenstufen wurden verschiedene Verfahren zur Schutzgruppenentfernung angewendet. Eine Reihe von Aglyconen konnten somit erfolgreich dargestellt werden. Untersucht wurden unselektive sowie selektive Entschützungsverfahren an den aromatischen Methyl- und Benzylethern. So konnten verschiedene Aglycone durch Substitutionsvariationen in den beiden ursprünglichen Teilhälften **I** und **II** synthetisiert werden.

#### 3.6.1 Selektive Entschützung mit Aluminiumchlorid

Die Modellsubstanz 3,4',5',6-Tetramethoxydihydrostilben **43** wurde herangezogen, um an ihrem Beispiel eine Methode zur später gezielt eingesetzten, selektiven Methoxygruppenentfernung zu etablieren.<sup>[43]</sup> Angedacht war dabei beispielsweise die nachfolgend zusammengestellte Synthesesequenz: (Schema 29)

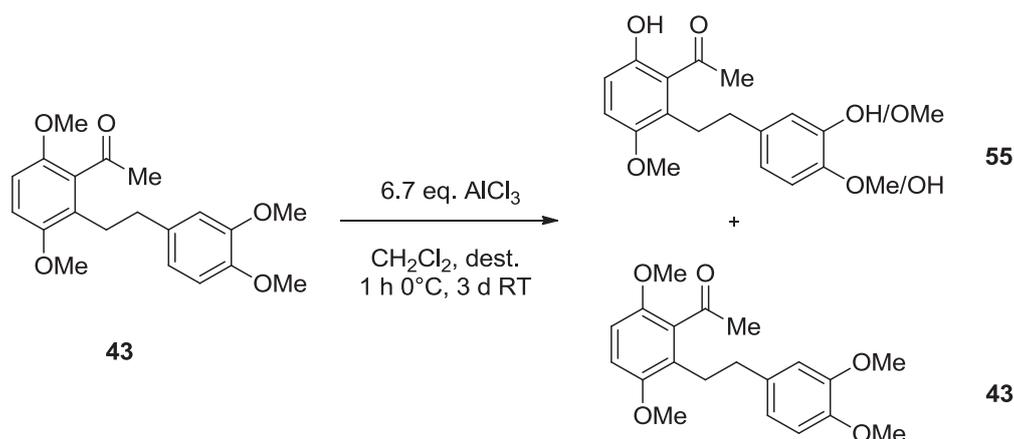


**Schema 29:** Synthesestrategie zur Darstellung einiger Dihydrostilbenendprodukte, aufbauend auf einer selektiven Entschützung mit Aluminiumchlorid.

Die selektive Abspaltung des Methoxyrestes in 6-Position könnte durch die Komplexierung des Aluminiumchlorids an der *ortho*-ständigen Ketogruppe gelingen. Eine

dadurch ermöglichte, gezielte Glycosylierung der nunmehr ungeschützten Hydroxygruppe, gefolgt von basischer Spaltung sowohl sämtlicher Acetatschutzgruppen wie auch der Benzylschutzgruppe in 3-Position, würde den schnellen Zugang zur Dihydrostilbenendstufe **2** eröffnen.

Die Umsetzung von 3-,4',5',6-,Tetramethoxydihydrostilben **43** mit Aluminiumchlorid unter bewährten Reaktionsbedingungen resultierte jedoch, entgegen den Erwartungen, in einem Produktgemisch, bestehend aus mindestens drei unterschiedlich teilentschützten Polyphenolderivaten. (Schema 30)



**Schema 30:** Versuch zur Darstellung des selektiv methoxyentschützten Dihydrostilbenderivates **55**.

Da bereits in zahlreichen vorangegangenen Versuchen zur Entschützung mit Aluminiumchlorid die Beobachtung gemacht wurde, dass die Literatur-analoge Umsetzung mit einer Laufzeit von insgesamt 24 Stunden zu keinerlei Produktbildung führt, wurde die Laufzeit in *Screening*-Versuchen schrittweise erweitert. Erst nach drei Tagen konnte das Produkt **55** im Rohprodukt mittels massenspektroskopischer Analyse mit signifikanter Intensität nachgewiesen werden, neben doppelt-entschützten Derivaten sowie Edukt **43**. Anzunehmen ist, dass das nach Aufreinigung im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum untersuchte Polyphenolproduktgemisch durch eine wohl ebenfalls mögliche Komplexierung des Aluminiumchlorids durch die beiden zueinander *ortho*-ständigen Methoxysubstituenten in 3'- und 4'-Position zustande kommt.

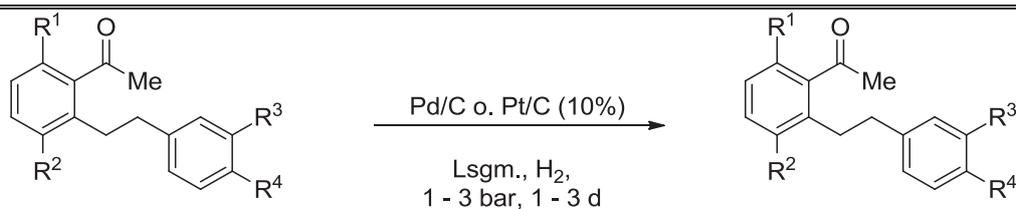
Auf Grund dieses Befundes wurde die angestrebte selektive Entschützung von Methoxygruppen in 6-Position der Dihydrostilbenzwischenstufen verworfen.

### 3.6.2 Unselektive Entschützung der Benzylschutzgruppen

Gegeben durch die untereinander geringe Diversität der Substitutionsmuster der Zielsubstanzen **1** – **4** verblieb die Möglichkeit, eine auf verschiedene Zwischenstufen anwendbare, benzylspaltungsbasierte Syntheseroute zu entwickeln. Wie im Verlauf der vorangegangenen Versuche zur Hydrierung der Stilbenbrückendoppelbindung beobachtet und in der Schutzgruppentechnik allgemein bekannt, ist die hydrolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen unter milden Reaktionsbedingungen (kurze Laufzeit, Raumtemperatur, Atmosphärendruck) ohne Eduktrückstände oder Nebenprodukte problemlos möglich.

Im Gegensatz zu dem ungesättigten Derivat Methyl-2-(4-(benzyloxy)-3-methoxystyryl)-3,6-dimethoxybenzoat **19** konnten benzylgeschützte Dihydrostilbenderivate jedoch weder in Ethanol noch in Methanol zur Lösung gebracht werden. Angemerkt sei hier, dass dies bei methoxygeschützten Dihydrostilbenderivaten sehr wohl gelingt. Für die Benzylschutzgruppen tragenden Derivate schien Ethylacetat ein geeignetes Lösungsmittel für die hydrolytische Spaltung zu sein. Die auf dem Weg zur Darstellung benzylentschützter Dihydrostilbenderivate erhaltenen Ergebnisse sind nachfolgend anhand repräsentativer Beispiele tabellarisch der Benzylabspaltung der Stilbenzwischenstufe **19** gegenübergestellt. (Tabelle 5)

## Hauptteil



**49:** R<sup>1</sup> = OBn, R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = OMe

**50:** R<sup>1</sup> = OBn, R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe

**48:** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = OMe

**51:** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe

**56:** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = OMe

**57:** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = OMe

**58:** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe

**59:** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OBn, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe

**60:** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = OMe

**61:** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe

Ind.	Edukt	Lsgm.	Kat.	Druck [bar]	t [d]	Produkt [%]
<b>1</b>	<b>19</b>	EtOH	Pd/C	1	1	<b>41, 100</b>
<b>2</b>	<b>49</b>	EtoAc	Pd/C	1	1	<b>56, 0</b>
<b>3</b>	<b>49</b>	EtOAc	Pd/C	3	1	<b>56, 45</b>
<b>4</b>	<b>49</b>	EtOAc	Pd/C	3	2	<b>56, 75</b>
<b>5</b>	<b>49</b>	EtOAc/MeOH	Pd/C	3	3	<b>56, 38</b>
<b>6</b>	<b>49</b>	EtOAc	Pd/C	3	1	<b>56, 41</b> <b>57, 29</b>
<b>7</b>	<b>50</b>	EtOAc	Pd/C	3	1	<b>58, 65</b> <b>59, 16</b>
<b>8</b>	<b>48</b>	EtOAc	Pd/C	3	1	<b>60, 43</b>
<b>9</b>	<b>51</b>	EtOAc	Pd/C	3	1	<b>61, 0</b>
<b>10</b>	<b>51</b>	EtOAc	Pt/C	3	1	<b>61, 0<sup>a)</sup></b>

**Anmerkung:** Alle Ansätze bei 1 bar wurden an einer Hydrieranlage durchgeführt, alle Ansätze ab 3 bar in einem an eine Gasanlage angeschlossenen Autoklaven. Sämtliche Reaktionen wurden bei RT durchgeführt. <sup>a)</sup>Minimale Produktbildung, nicht isoliert, Hydrierung der Aromaten.

Wie bereits erwähnt, sind selbst einfach benzylgeschützte Dihydrostilbenderivate weder in Ethanol noch Methanol in Lösung zu bringen. Reaktionsbedingungen, die zur quantitativen Entschützung des Stilbenderivates **16** führten, blieben im Falle des Dihydrostilbenderivates **49** wirkungslos (Tabelle 5, Einträge 1, 2). Die Erhöhung des Drucks von 1 auf 3 bar führte erfolgreich zur Bildung des Produktes **56** mit einer Ausbeute von 45 %. Eine Erhöhung der Laufzeit um einen Tag konnte die Ausbeute auf 75 % steigern (Tabelle 5, Eintrag 4). Eine 1:1-Mischung aus Ethylacetat und Methanol

als Lösemittel verschlechterte die Ausbeute selbst bei einer noch längeren Reaktionszeit von 3 Tagen wesentlich (Tabelle 5, Eintrag 5).

Generell konnten, ausgehend von dibenzylgeschützten Dihydrostilbenderivaten, bei zu geringen Laufzeiten nach säulenchromatographischer Aufreinigung auch einfach entschützte Derivate erhalten werden (Tabelle 5, Einträge 6, 7). Die einfache Entschützung erfolgte dabei stets in der 6-Position der jeweiligen Edukte.

Bemerkenswert ist, dass im Falle des Dihydrostilbenderivats **51** die Verwendung von Platin auf Aktivkohle mit Ethylacetat als Lösemittel bei einer Laufzeit von einem Tag bei 3 bar Wasserstoffatmosphäre nicht in der Bildung des entsprechenden Produktes **61** resultiert, sondern stattdessen die massenspektrometrisch Analyse des Rohproduktes eine komplette Hydrierung beider Aromaten ohne Abspaltung der Benzylschutzgruppe nahelegt (Tabelle 5, Eintrag 10). Mit Palladium auf Aktivkohle als Katalysator konnte das Produkt **61** zwar in der massenspektroskopischen Analyse der Rohprodukte nachgewiesen werden, durch säulenchromatographische Aufreinigung konnte das Produkt jedoch nicht isoliert werden (Tabelle 5, Eintrag 9). Anzunehmen ist, dass es zur Polymerisation des Produktes kam. Entsprechende Hinweise ließen sich in der massenspektrometrischen Analyse der erhaltenen Fraktionen finden.

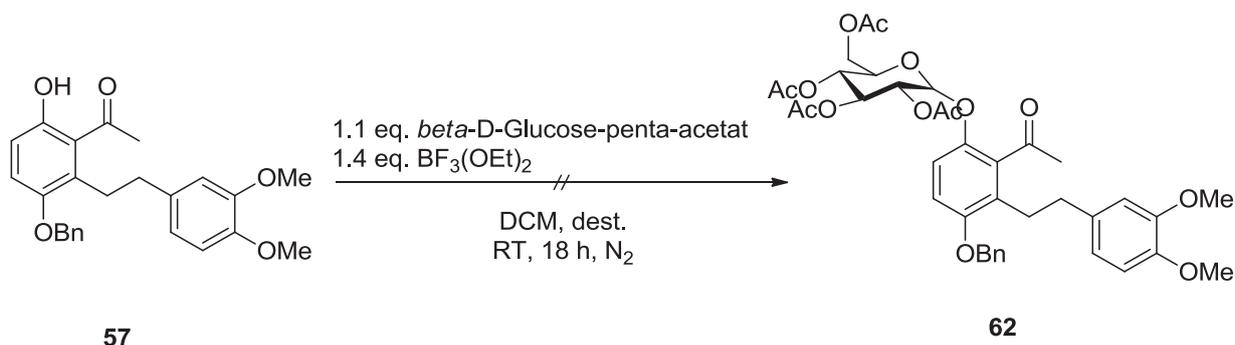
Entgegen der Erwartungen wurden die Produkte der hydrolytischen Benzylabspaltung nicht in quantitativen Mengen erhalten. Das beste Ergebnis liegt im Falle der Dihydrostilbenzwischenstufe **56** bei einer Ausbeute von 75 %.

### 3.7 Darstellung der Glycoside

Die Strukturen der angestrebten Verbindungen **1** - **4** geben Glycosylierungsmuster in 3- und 6-Position vor. Aus diesem Grunde wurde dem 3-, 6-Dibenzylschutzgruppensubstitutionsmuster, auch in Anbetracht der relativ leichten Entfernung dieser Schutzgruppen, der Vorzug gegeben.

Die einfach entschützte Dihydrostilbenzwischenstufe **2** sollte unter Anwendung der Glycosylierungsmethode nach Helferich<sup>[44],[45]</sup> gezielt in 6-Position eine  $\beta$ -Glycosidbindung mit der *penta*-Acetat-geschützten D-Glucose eingehen, um letztendlich die Zielstruktur **2** totalsynthetisch darzustellen. (Schema 31)

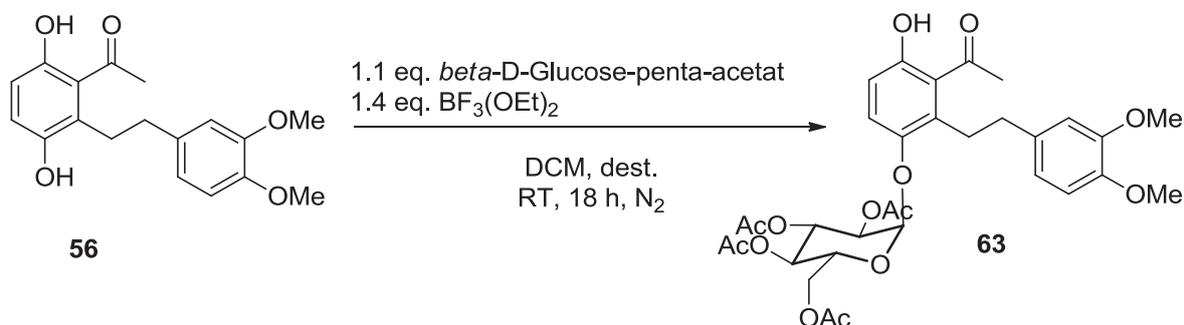
## Hauptteil



**Schema 31:** Glycosylierung der einfach entschützten Dihydrostilbenzzwischenstufe **57** nach Helferich.

Das entsprechende Produkt **62** konnte mittels massenspektrometrischer Analyse allerdings nicht im Rohprodukt nachgewiesen werden. Es wurden lediglich Edukt **57** sowie der einfach deacetylierte Zucker zurückgewonnen.

Unter der Annahme, dass die zur Ketogruppe *ortho*-ständige Hydroxygruppe durch diese zu abgeschirmt ist, wurde das doppelt benzylentschützte Derivat **56** unter identischen Reaktionsbedingungen der Glycosylierung nach Helferich unterzogen. (Schema 32)



**Schema 32:** Glycosylierung der doppelt entschützten Dihydrostilbenzzwischenstufe **56** nach Helferich.

Nach achtzehnstündiger Laufzeit konnte das einfach glycosidierte Produkt **63** in kleinsten Mengen im Rohprodukt nachgewiesen werden. Das Rohprodukt wurde daraufhin mit zusätzlichen 1.1 Äquivalenten  $\beta$ -D-Glucose-penta-acetat sowie der doppelten Menge Bortrifluoridetherat über einen Zeitraum von 4 Tagen unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Das entsprechende Produkt **63** konnte erfolgreich, wenn auch unrein, mit ca. 83 % isoliert und im  $^1\text{H-NMR}$  nachgewiesen werden.

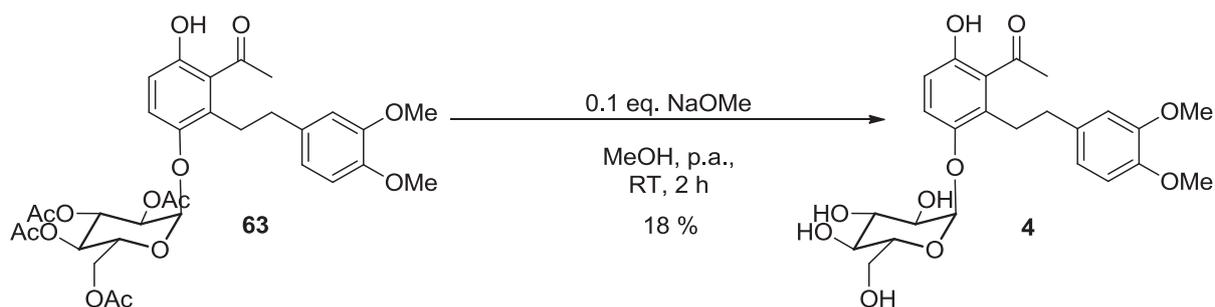
In der Tat scheint die freie Hydroxygruppe in 6-Position durch die direkte Nachbarschaft zum Methylketon sterisch zu beansprucht zu sein, um sie einer Glycosylierung nach

## Hauptteil

Helferich unterwerfen zu können. Eine Glycosylierung in 3-Position ist prinzipiell möglich, wenn auch nur durch drastische Erhöhung der Laufzeit.

In weiteren Umsetzungen konnte das gleiche Zwischenprodukt **63** komplett rein mit einer Ausbeute von 14 % nach allerdings nur 2 Tagen Laufzeit säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

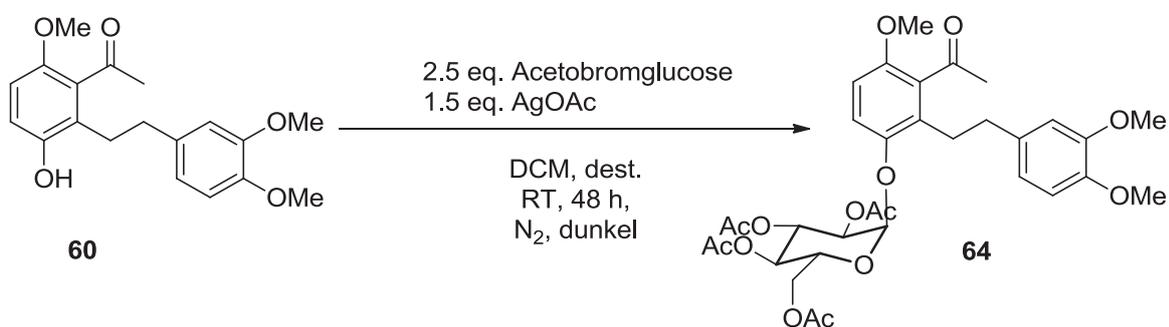
Nachfolgend wurde die Acetatschutzgruppenentfernung durch Umsetzung des Zwischenproduktes **63** mit Natriummethanolat vorgenommen.<sup>[45]</sup> (Schema 33)



**Schema 33:** Darstellung des Endproduktes **4**.

Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels RP-LC in einem Methanol/Wasser-Gradienten aufgereinigt und mit einer Ausbeute von 18 % rein isoliert werden.

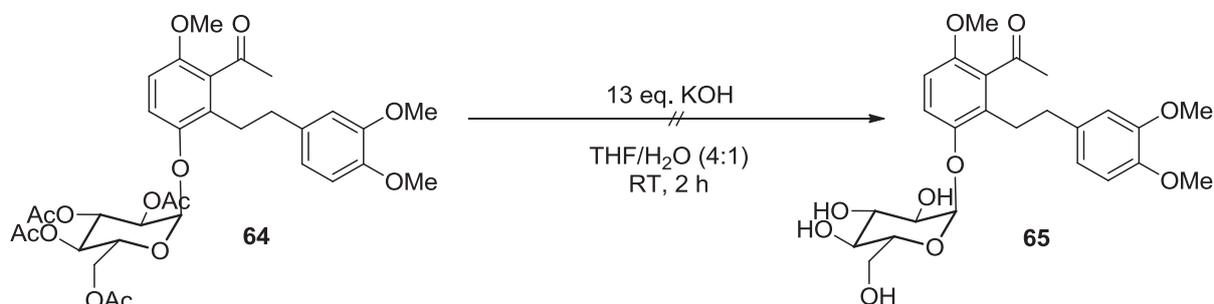
Um die gewünschten Produkte leichter und schneller zugänglich zu machen, wurde die Zwischenstufe **60** unter *Königs-Knorr*-Bedingungen zum Produkt **64** umgesetzt.<sup>[46]</sup> (Schema 34)



**Schema 34:** Glycosylierung des Dihydrostilbenderivats **60** nach Königs und Knorr.

## Hauptteil

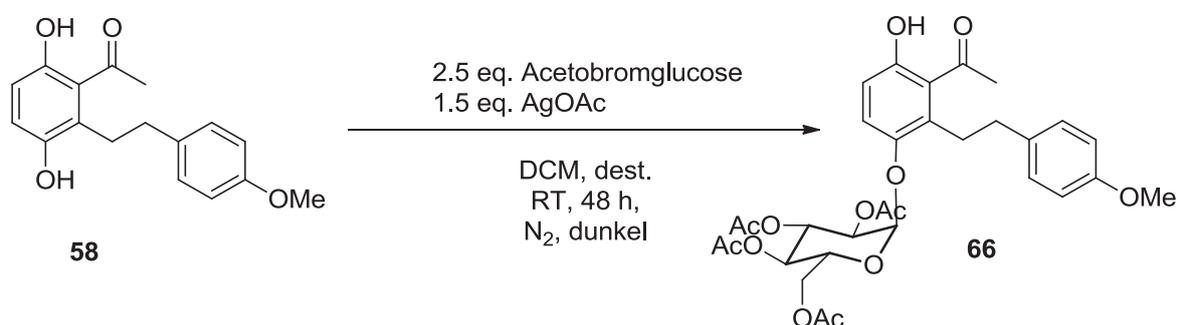
Das gewünschte Glycosid **64** konnte nach Aufarbeitung im Rohprodukt nachgewiesen werden und wurde, analog Literatur, ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.<sup>[46]</sup> (Schema 35)



**Schema 35:** Versuch zur Darstellung des Glycosids **65**.

Das gewünschte Produkt **65** konnte nach Aufarbeitung weder in der wässrigen, noch in der organischen Phase nachgewiesen werden. Hier liegt der Schluss nahe, dass die glycosidische Bindung durch die vorschriftsmäßig durchgeführte Neutralisation der Reaktionslösung mit verdünnter Salzsäure aufgebrochen wurde, sofern es zur Produktbildung kam. Die massenspektrometrische Analyse der organischen Phase allerdings zeigte neben *tetra*-acetyliertem Zucker hohen Gehalt an Edukt **64**.

Des Weiteren wurde das Zwischenprodukt **58** ebenfalls unter *Königs-Knorr*-Bedingungen glycosyliert. (Schema 36)



**Schema 36:** Glycosylierung des Dihydrostilbenderivats **58** nach Königs und Knorr.

Das Produkt **66** konnte säulenchromatographisch mit einer Ausbeute von 7 % isoliert werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung deutet allerdings wieder auf Bildung

eines Polymeres, bestehend aus zwei Dihydrostilbenverbindungen und mindestens einem Glucosemolekül hin.

Die Umsetzung zur gewünschten Glycosid-Endstufe **67** konnte daher nicht vorgenommen werden.

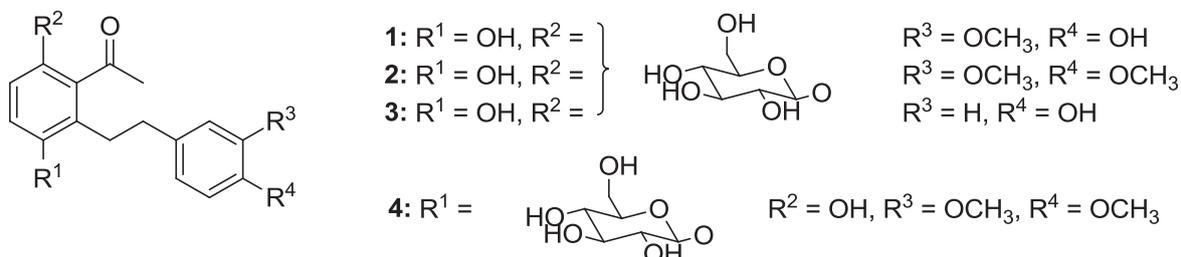
Generell neigen insbesondere die in 4-Position methoxylierten Dihydrostilbenderivate zur Ausbildung von polymeren Strukturen, sowohl im Zuge der Aufarbeitung in Form ihrer Polyphenole, als auch im Zuge der Glycosylierung.

Die unter Anwendung von *Helferich*-Reaktionsbedingungen erfolgreich dargestellte Endstufe **4** wurde, wie das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Verbindung zeigt, allerdings nicht in Form des gewünschten  $\beta$ -Glycosids erhalten, sondern als  $\alpha$ -Epimer. Die gewünschte  $\beta$ -Form konnte jedoch auch unter *Königs-Knorr*-Bedingungen nicht dargestellt werden. Anzunehmen ist, dass es, in Folge der benötigten, langen Reaktionszeiten, zur Epimerisierung kommt und die thermodynamisch begünstigtere  $\alpha$ -Form der jeweiligen Produkte als Hauptprodukt aus den Reaktionen hervorgeht.

## **4. Zusammenfassung**

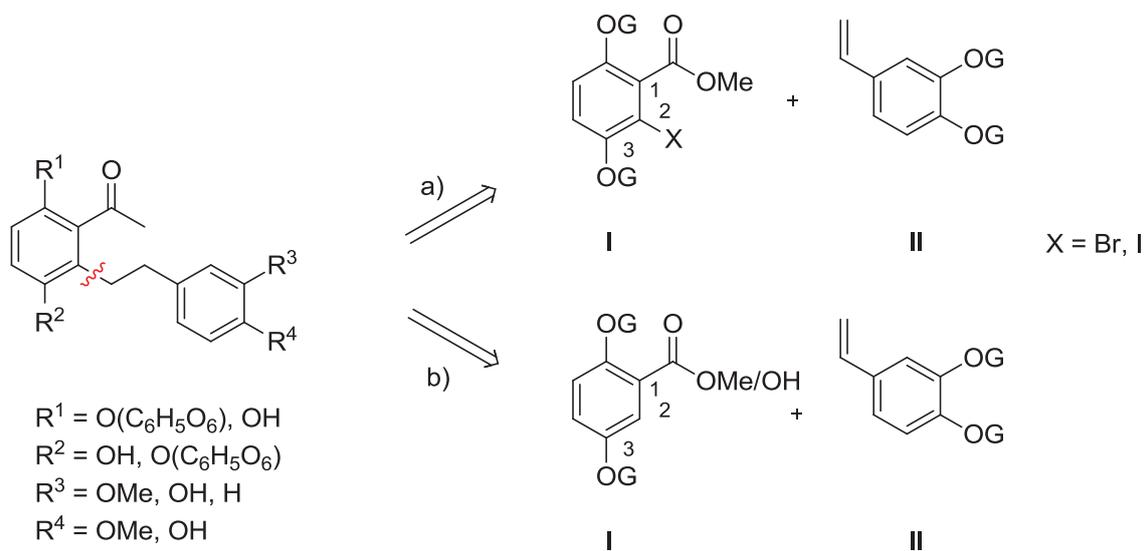
## 4.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit gelang es, eine Syntheseroute zur Darstellung der Scorzodihydrostilbene zu erschließen, die in der mongolische Heilpflanze *Scorzonera radiata* vorkommen. (Abb. 9)



**Abbildung 9:** Scorzodihydrostilbenderivate 1 – 4.

In der vorausgegangenen Masterarbeit<sup>[26]</sup> hatte sich gezeigt, dass eine Synthese zum Dihydrostilbengerüst unter Anwendung der *Heck*-Reaktion sowie der *Sonogashira*-Reaktion als Schlüsselschritt zwar realisierbar, aber nicht effizient ist. Deshalb wurde für die vorliegende Arbeit ein Synthesekonzept entwickelt, das eine Übergangsmetall-vermittelte CH-Aktivierung und anschließende C-C-Bindungsknüpfung in *ortho*-Position zu einer Carbonyl- oder Acylgruppe enthält. (Schema 37)



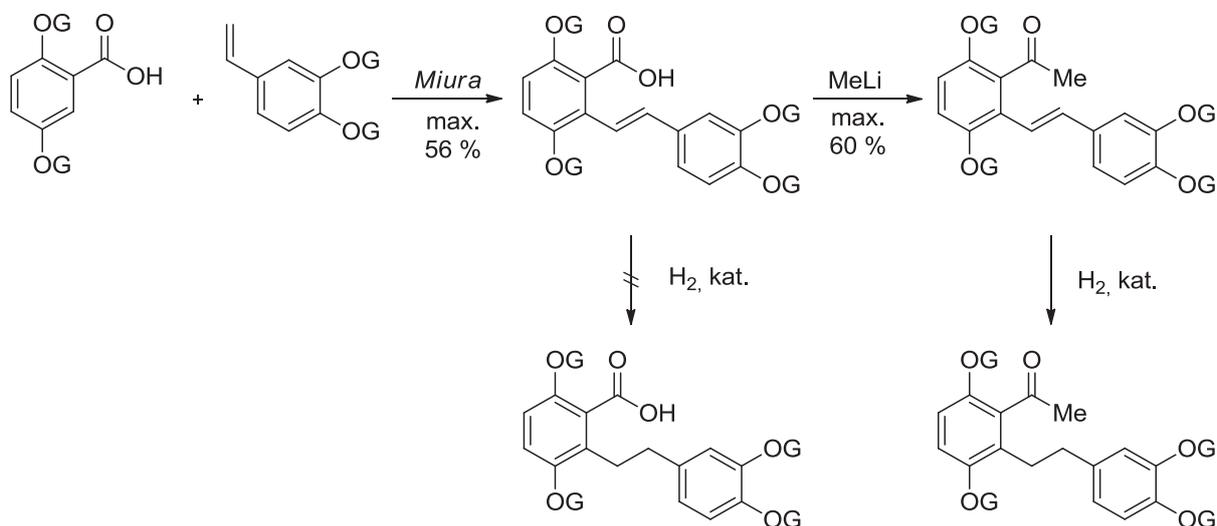
**Schema 37:** Retrosynthetische Konzepte zum Aufbau der Dihydrostilbengrundstruktur. a) *Heck*- bzw. *Sonogashira*-Reaktion. b) Übergangsmetall-vermittelte CH-Aktivierung.

## Zusammenfassung

Mit diesem Konzept hoffte man, das Problem der verminderten Reaktivität auf Grund sterischer Hinderung in Folge der Substituentenanhäufung zu lösen.

Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt:

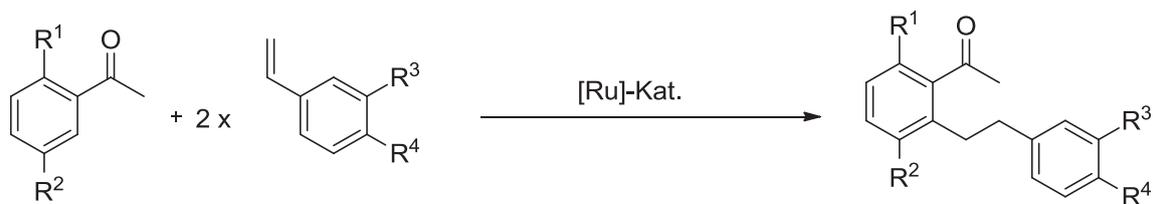
Die *Miura*-Kupplung von 2,5-Dialkoxybenzoesäuren mit Dialkoxystyrolen konnte nach zahlreichen Optimierungsversuchen realisiert werden und führte, wenn auch in moderaten Ausbeuten, zum Stilbengerüst. Anschließende Umsetzung der Carbonsäuren mit Methylolithium führte zu entsprechenden Ketonen. Es gelang jedoch wider Erwarten nicht, die olefinische Doppelbindung reproduzierbar zu hydrieren, und zwar weder auf der Stufe des Methylketons, noch der Säure oder des Esters. Vermutlich ist die olefinische Doppelbindung, die von den beiden  $\sigma$ - und  $\sigma'$ -Substituenten flankiert wird, aus sterischen Gründen einer Hydrierung nicht mehr zugänglich. (Schema 38)



**Schema 38:** Überblick der Versuche zur Darstellung des Dihydrostilbengerüsts.

Als eine effiziente alternative Methode zum Aufbau des Dihydrostilbengerüsts bot sich die Anwendung der von Murai beschriebenen Ruthenium-katalysierten Alkylierung mit geeigneten Styrolderivaten an. Die Vorteile dieses Synthesekonzepts sind offensichtlich: Zum Einen wird die katalytische Hydrierung der olefinischen Doppelbindung vermieden, zum Anderen kann direkt von einem geeignet substituierten Methylketon ausgegangen werden, womit auch der Schritt der Überführung der Carbonsäure in ein Methylketon eingespart werden konnte. In der Tat konnten mit Hilfe dieser Synthesestrategie eine Reihe unterschiedlich geschützter Dihydrostilbene in nur einem Reaktionsschritt zugänglich gemacht werden. (Schema 39)

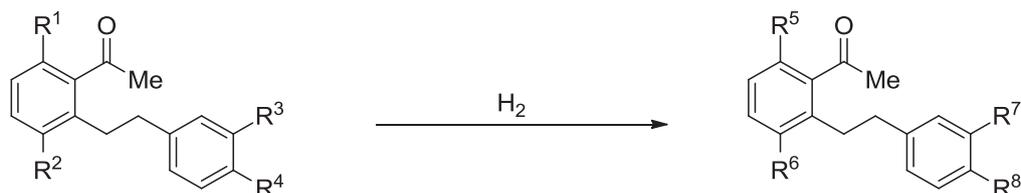
## Zusammenfassung



- 43:**  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$   
**47:**  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$   
**48:**  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$   
**49:**  $R^1 = \text{OBn}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$   
**50:**  $R^1 = \text{OBn}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$   
**51:**  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$

**Schema 39:** Darstellung der Dihydrostilbenzwischenstufen.

Nach selektiver Schutzgruppenentfernung (Benzylether durch katalytische Hydrierung, Methylether durch Aluminiumchlorid) konnte eine Reihe von Phenolen synthetisiert werden. (Schema 40)

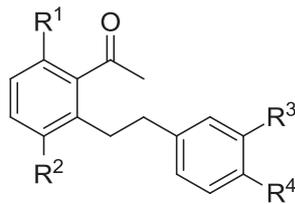


- |   |  |
|---|--|
| <b>49:</b> $R^1 = \text{OBn}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$ | <b>56:</b> $R^5 = \text{OH}, R^6 = \text{OH}, R^7 = \text{OMe}, R^8 = \text{OMe}$  |
| <b>50:</b> $R^1 = \text{OBn}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$   | <b>57:</b> $R^5 = \text{OH}, R^6 = \text{OBn}, R^7 = \text{OMe}, R^8 = \text{OMe}$ |
| <b>48:</b> $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$ | <b>58:</b> $R^5 = \text{OH}, R^6 = \text{OH}, R^7 = \text{H}, R^8 = \text{OMe}$    |
| <b>51:</b> $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$   | <b>59:</b> $R^5 = \text{OH}, R^6 = \text{OBn}, R^7 = \text{H}, R^8 = \text{OMe}$   |
|   | <b>60:</b> $R^5 = \text{OMe}, R^6 = \text{OH}, R^7 = \text{OMe}, R^8 = \text{OMe}$ |
|   | <b>61:</b> $R^5 = \text{OMe}, R^6 = \text{OH}, R^7 = \text{H}, R^8 = \text{OMe}$   |

**Schema 40:** Darstellung der Phenole **56**, **57**, **58**, **59**, **60** und **61** durch katalytische Hydrogenolyse.

Von den Dihydrostilbenverbindungen **60**, **56** und **58** ausgehend konnte unter Anwendung von *Helferich*- sowie *Königs-Knorr*-Reaktionsbedingungen erfolgreich und regioselektiv die *tetra*-acetat-geschützten Formen der Glycoside **64**, **63** und **66** dargestellt werden. (Schema 41)

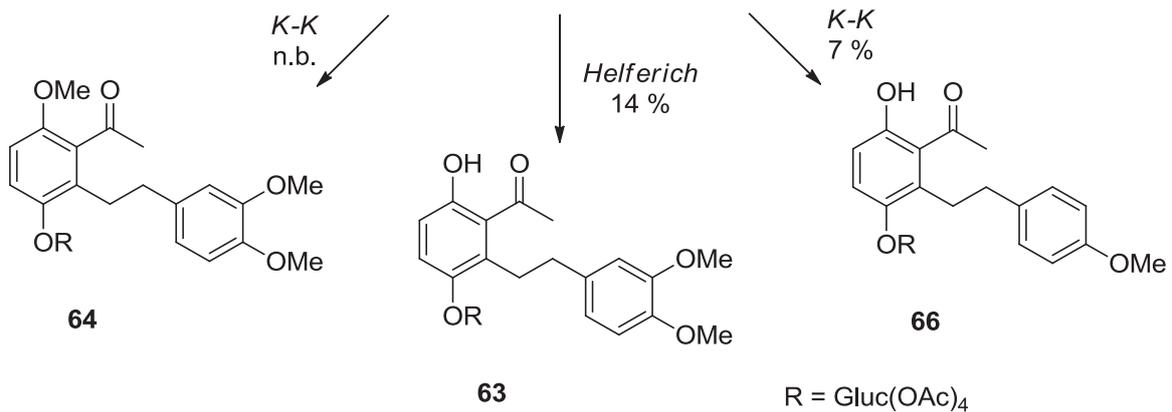
## Zusammenfassung



**60:** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = OMe

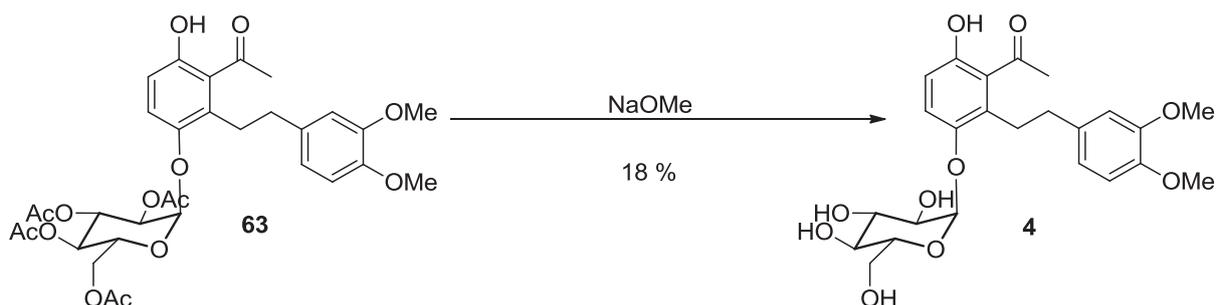
**56:** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = OMe

**58:** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe



**Schema 41:** Darstellung der Glycoside **64**, **63** und **66** nach *Helferich* und *Königs-Knorr*.

Nach Natriummethanolat-katalysierter Entfernung der Acetatschutzgruppen konnte das Endprodukt **4** erfolgreich und repräsentativ für weitere Zielstrukturen dargestellt werden. (Schema 42)



**Schema 42:** Synthese des Scorzodihydrostilbens **4**.

In dieser Arbeit ist es also gelungen, erstmals einen synthetischen Zugang zum Aglycon der Scorzodihydrostilbene B und D zu eröffnen. An ausgewählten Beispielen wurden

## Zusammenfassung

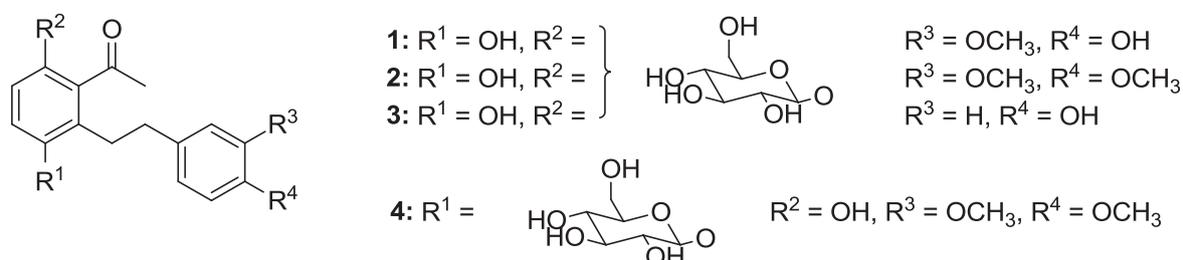
---

Glycosylierungen durchgeführt, die allerdings das nicht-natürliche anomere beziehungsweise das Epi-Scorzodihydrostilben **4** lieferten. (Schema 42)

Die ursprünglich angestrebten  $\beta$ -Glycoside sollten jedoch durch Umsetzung der entsprechenden Polyphenole mit Glycosyltrichloracetimidat unter *Lewis*-Säure-Katalyse einfach darzustellen sein.

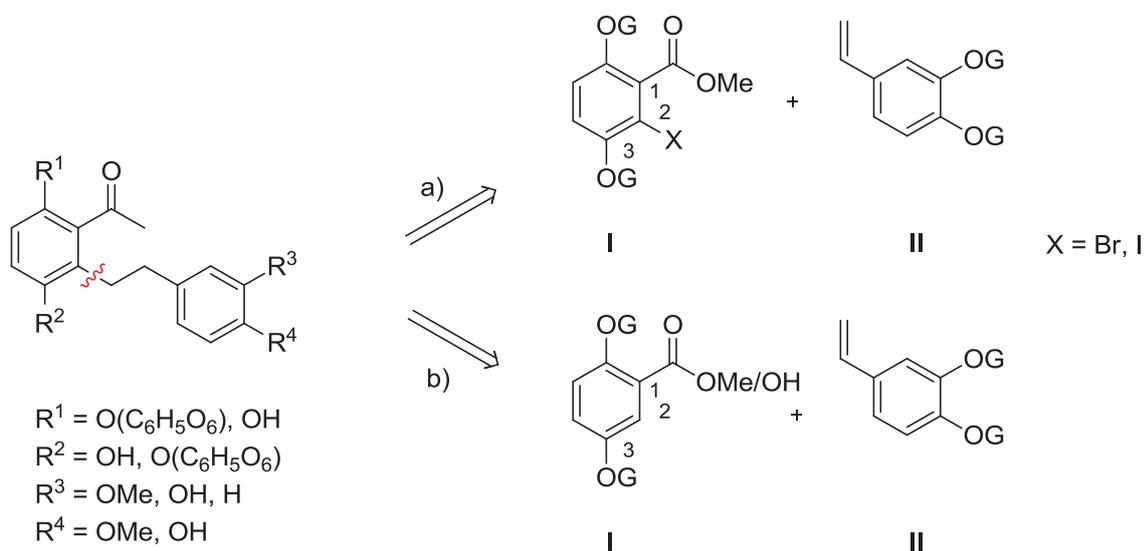
## 4.2 Summary

Throughout the course of this thesis an effective and economic route for the synthesis of scorzodihydrostilbene derivatives, isolated from *Scorzonera radiata*, was successfully developed. (Figure 10)



**Figure 10:** Scorzodihydrostilbene derivatives **1 – 4**.

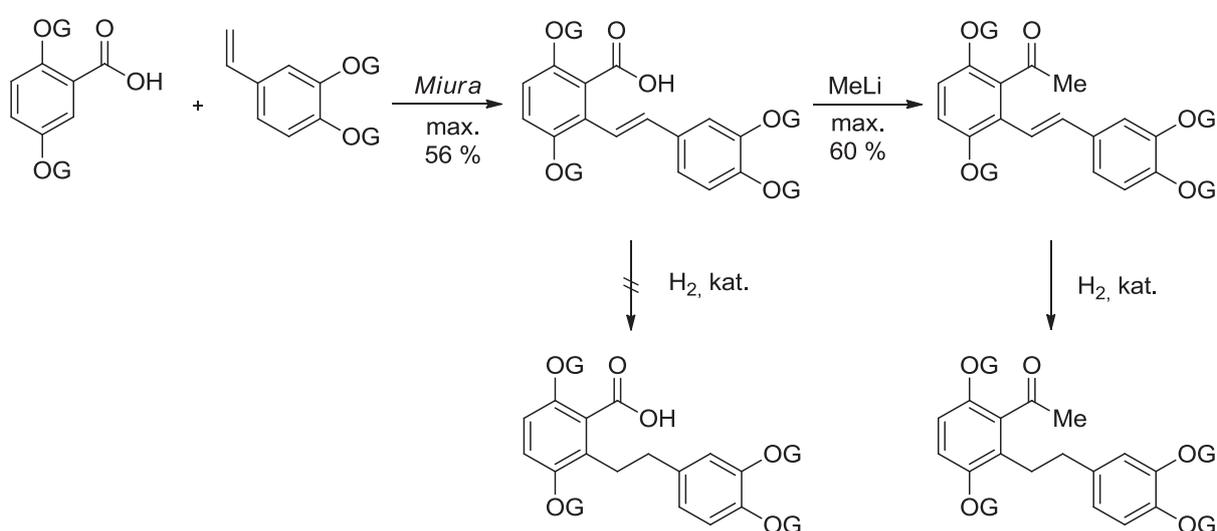
As established in a previous work<sup>[26]</sup>, the synthesis of the dihydrostilbene scaffold can be realized, yet not effectively, by application of the Heck-reaction as key step. Because of that inefficiency, a new synthetic concept, including transition metal mediated CH-activation followed by C-C-bond formation in *ortho*-position of the assisting carboxyl- or carbonyl-chelation partner, was to be developed in this thesis. (Scheme 43)



**Scheme 43:** Retrosynthetic concepts for the construction of the dihydrostilbene scaffold. a) Heck- and Sonogashira-coupling. b) transition metal-mediated CH-activation.

## Zusammenfassung

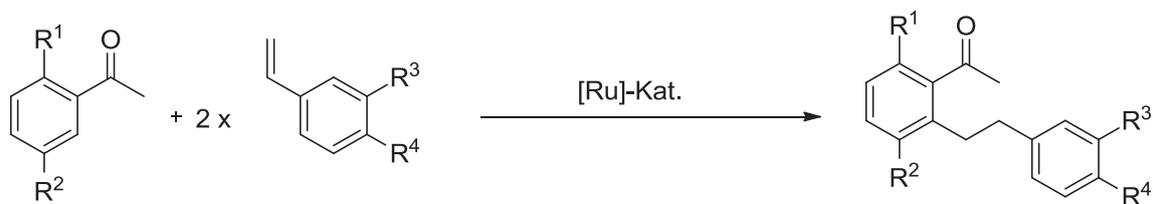
Application of this concept was expected to solve the problem of diminished reactivity resulting from sterical hindrance caused surrounding substituents at the reactive site. After intensive optimization, the coupling of 2,5-dialkoxybenzoic acids and dialkoxy styrenes could be realized, resulting in formation of the stilbene scaffold. The compounds obtained thereof were successfully converted into their corresponding methyl ketones. The hydrogenation of the olefin double bond could not to be realized in a reproducible manner, neither on stage of the carboxylic acid, nor methyl ester, nor methyl ketone forms of the different intermediate stages. The anticipated dihydrostilbene derivatives could not be formed reproducibly or in sufficient amounts. The sterical of both the  $\sigma$ - and  $\sigma'$ -substituent seems to obstruct exposure of the olefin double bond to hydrogenation. (Scheme 44)



**Scheme 44:** Synthesis of different type of stilbene derivatives according to Miura.

The concept of ruthenium-catalyzed hydroarylation described by Murai was taken into account as another efficient method for the formation of the dihydrostilbene scaffold, offering obvious advantages: catalytic hydrogenation of the olefin double bond can be avoided, as well as conversion of carboxylic components into their corresponding methylketones, since properly substituted methyl ketones are serving as starting materials. Indeed, application of this synthetic strategy resulted in formation of numerous dihydrostilbene derivatives with different protecting groups. (Scheme 45)

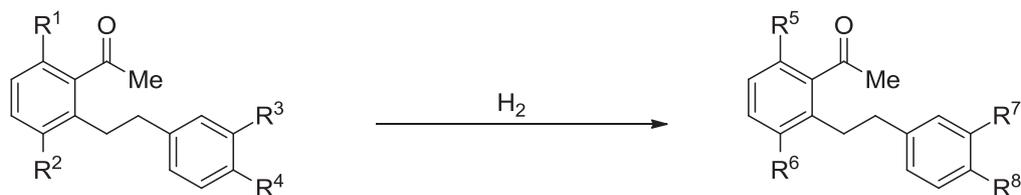
## Zusammenfassung



- 43:**  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$   
**47:**  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OMe}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$   
**48:**  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$   
**49:**  $R^1 = \text{OBn}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$   
**50:**  $R^1 = \text{OBn}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$   
**51:**  $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$

**Scheme 45:** Synthesis of dihydrostilbene derivatives according to Genet und Darses.

Suitable deprotection protocols (catalytic hydrogenolysis for cleavage of benzylethers, alumina chloride mediated removal of methylethers) led to different phenols **56**, **57**, **58**, **59**, **60** and **61**. (Scheme 46)

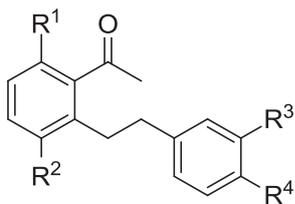


- |   |  |
|---|--|
| <b>49:</b> $R^1 = \text{OBn}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$ | <b>56:</b> $R^5 = \text{OH}, R^6 = \text{OH}, R^7 = \text{OMe}, R^8 = \text{OMe}$  |
| <b>50:</b> $R^1 = \text{OBn}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$   | <b>57:</b> $R^5 = \text{OH}, R^6 = \text{OBn}, R^7 = \text{OMe}, R^8 = \text{OMe}$ |
| <b>48:</b> $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{OMe}, R^4 = \text{OMe}$ | <b>58:</b> $R^5 = \text{OH}, R^6 = \text{OH}, R^7 = \text{H}, R^8 = \text{OMe}$    |
| <b>51:</b> $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{OBn}, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{OMe}$   | <b>59:</b> $R^5 = \text{OH}, R^6 = \text{OBn}, R^7 = \text{H}, R^8 = \text{OMe}$   |
|   | <b>60:</b> $R^5 = \text{OMe}, R^6 = \text{OH}, R^7 = \text{OMe}, R^8 = \text{OMe}$ |
|   | <b>61:</b> $R^5 = \text{OMe}, R^6 = \text{OH}, R^7 = \text{H}, R^8 = \text{OMe}$   |

**Scheme 46:** Synthesis of phenoles **56**, **57**, **58**, **59**, **60**, and **61**.

By submitting the phenols **60**, **56** and **58** to glycosylation under *Helferich* and *Königs-Knorr* reaction conditions, tetra-acetate protected glycosides **64**, **63** and **66** were successfully obtained. (Scheme 47)

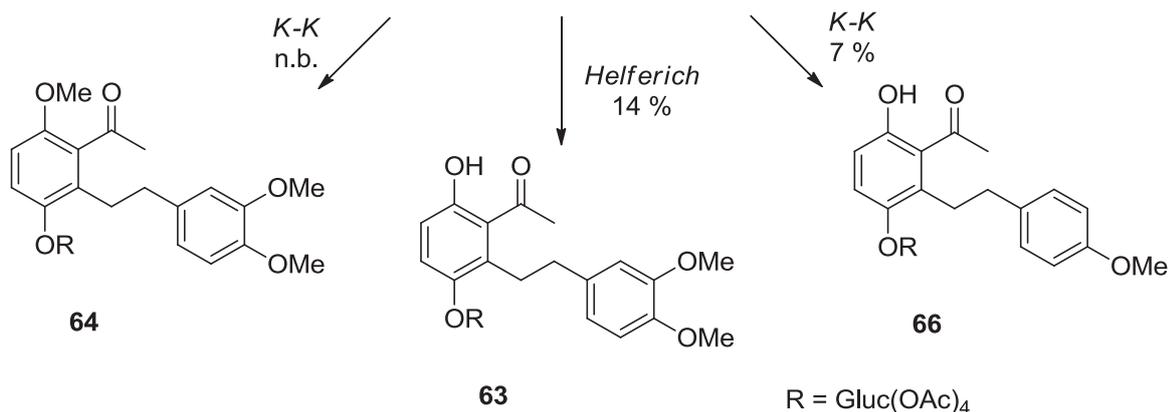
## Zusammenfassung



**60:** R<sup>1</sup> = OMe, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = OMe

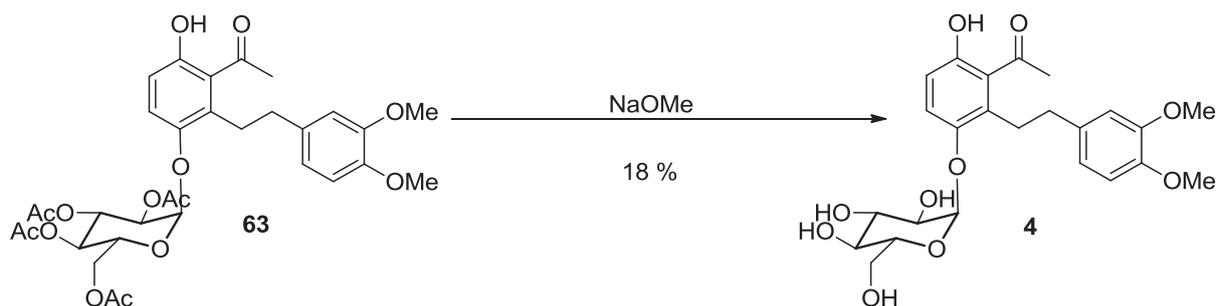
**56:** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = OMe, R<sup>4</sup> = OMe

**58:** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OMe



**Scheme 47:** Synthesis of glycosides **64**, **63** and **66** according to Helferich and Königs-Knorr, respectively.

The final product **4** was prepared *via* sodium methoxide catalyzed removal of all acetate protecting groups. (Scheme 48)



**Scheme 48:** Synthesis of scorzodihydrostilbene **4**.

In this thesis, a first approach for the synthesis of the aglycone of scorzodihydrostilbenes B and D was established. Glycosylation was performed with selected examples of these

phenolic compounds, providing the non-natural epimeric  $\alpha$ -form of scorzodihydrostilbene

**4.** (Scheme 48)

The initially targeted  $\beta$ -glycosides could be accessible with the trichloroacetimidate glycosylation method.

## **5. Experimentalteil**

### 5.1 Danksagung

Von ganzem Herzen möchte ich meiner gesamten Familie danken, allen voran meinen Eltern, Monika Lehmann und Dr. Ralf Thomas Weimann, die mich stets in Allem mit ihrer Liebe unterstützt haben.

Ich danke allen meinen Kollegen für die schöne Arbeitsatmosphäre, insbesondere Herrn Dipl. Chem. Raphael Opitz, meinem Laborpartner.

Bei Sabine Houben möchte ich mich sehr für die Unterstützung im Labor, aber besonders für ihre hilfsbereite und herzliche Art und ein immer offenes Ohr bedanken.

Für die analytischen Messungen bedanke ich mich bei Maria Beuer, Dr. Peter Tommes und Ralf Bürgel.

Für die Unterstützung bei Arbeiten in der *Glovebox* sowie an der Hydrieranlage danke ich Herrn Dipl. Chem. Kai Schütte sowie Herrn Dipl. Chem. Hajo Meyer. Für Messungen an der HPLC und RP-LC danke ich Herrn Apotheker Andreas Marmann.

Noch einmal möchte ich Manfred Braun, meinem geschätzten Professor, für die hervorragende Betreuung meiner Arbeit danken.

## 5.2 Geräte und Analytik

### NMR:

<sup>1</sup> H-NMR:	Bruker DRX-600 (600 MHz)
	Bruker DRX-300 (300 MHz)
<sup>13</sup> C-NMR:	Bruker DRX-600 (150 MHz)
	Bruker DRX-300 (75 MHz)

### GC/MS:

ThermoFinnigan Trace GC Ultra  
ThermoFinnigan Trace DSQ (Quadrupol MS)

### ESI:

Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca

### EI:

Triple-Quadrupol-Massenspektrometer Finnigan TSQ 7000 und  
Sektorfeld-Massenspektrometer Finnigan MAT 8200

### Chromatographie:

Dünnschichtchromatographie: mit Kieselgel 60 beschichtete Alufolien  
Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (0,2—0,5 mm) von Fluka

### Mikrowelle:

CEM Discover Research Mate

### RP-LC:

Pumpe: Varian, Prepstar 218  
Detektor: Varian, ProStar 320 UV-Vis detector  
Software: Varian Star (V. 6)  
Säulen: Varian Dynamax (250 x 4.6 mm, und 250 x 21.4 mm),  
gefüllt mit Microsorb 60-8 C18 mit integrierter Vorsäule

### 5.3 Lösungsmittel

#### n-Hexan:

Zur Reinigung wird *n*-Hexan zum Sieden erhitzt, und über eine Füllkörper-Kolonnen abdestilliert.

#### Ethanol:

Nach mehrtägigem Rühren über Magnesiumspäne (5 g/l) wird einige Stunden zum Sieden erhitzt und abdestilliert. Das Ethanol wird über Molekularsieb 3 Å aufbewahrt.

#### Tetrahydrofuran:

Zum Entfernen der Peroxide wird mehrere Stunden unter Rückfluss mit Kaliumhydroxid vorgetrocknet und abdestilliert. Nach Einpressen von Natriumdraht und Zugabe von Benzophenon wird das Lösungsmittel in einem Dephlegmator in einer Stickstoffatmosphäre mehrere Stunden unter Rückfluss gekocht. Die dunkelblaue Verfärbung des Benzophenonradikals zeigt an, dass keine Wasserspuren mehr vorhanden sind. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert.

#### Toluol:

In einem Vorratskolben mit Toluol wurde Natriumdraht eingepresst (5 g Natrium/ Liter Toluol). Aus diesem Kolben wurde das Toluol in einen Kolben mit Natriumstückchen unter Stickstoffatmosphäre im Dephlegmator überführt und solange zum Sieden erhitzt, bis das zugesetzte Benzophenon die Lösung blau gefärbt hatte. Die gewünschte Menge wurde frisch abdestilliert und mittels einer Spritze durch ein Septum entnommen.

#### Diethylether:

Zuerst wurde der Ether mehrere Stunden mit Kaliumhydroxid unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, um die Peroxide zu entfernen und den Ether vorzutrocknen. Der Ether wurde abdestilliert. In den so gereinigten Ether wurde Natriumdraht eingepresst und

## Experimentaltteil

---

so lange im Dephlegmator unter Stickstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt, bis sich das zugesetzte Benzophenon tiefblau gefärbt hatte. Die gewünschte Menge wurde unter Stickstoffatmosphäre frisch abdestilliert und mittels einer Spritze durch ein Septum entnommen.

### 5.4 Allgemeine Arbeitstechniken

Die in dieser Arbeit beschriebenen Reaktionen wurden, soweit nicht anders beschrieben, unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss, (inert) durchgeführt. Diese Bedingungen konnten über eine Stickstoff-Vakuum-Linie erzeugt werden.

Durch die universitätsinterne Leitung gelangt der Stickstoff zuerst in einen, mit Siliconöl gefüllten Blasenzähler, anschließend über einen mit Sicapent® (Phosphorpentoxid) gefüllten Trockenturm zum Reaktionsgefäß. Das Sicapent® zeigt durch einen Farbwechsel von blau nach weiß die absorbierte Feuchtigkeit an.

Das benötigte Vakuum wird durch eine Öldrehschieberpumpe (Vacuumbrand GmbH & Co) erzeugt. Der Pumpe sind zwei mit flüssigem Stickstoff gekühlte Kühlfallen vorgeschaltet, um sie vor Verunreinigungen durch leicht siedende Stoffe zu schützen.

Die Reaktionen wurden in vorgetrockneten Kolben durchgeführt. Diese wurden hierfür mit einem Rührstab versehen, dreimal evakuiert und mit einem Heißluftfön ausgeheizt. Feste Stoffe, wie die verwendeten Katalysatoren und Liganden, werden im Stickstoffgegenstrom hinzugefügt. Flüssigkeiten werden über Septen mit einer dreimal stickstoffgespülten Spritze hinzugegeben.

Mikrowellenreaktionen werden in speziellen Mikrowellengefäßen mit Verschluss durchgeführt. Vor der Reaktion werden diese, inklusive Rührstab, mit dem Heißluftfön ausgeheizt. Danach werden die Feststoffe vorgelegt und das Gefäß zunächst mit einem Septum verschlossen. Die Lösungsmittel sowie Flüssigkeiten werden, mit dreimal stickstoffgespülten Spritzen, durch das Septum zu gespritzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung für einige Minuten mit Stickstoff entgast, bevor das Septum gegen den Verschluss getauscht wird.

Die durchgeführten Hydrierungsreaktionen wurden in einem 150 ml Autoklaven, ausgelegt für max. 100 bar bei 250 °C, vorgenommen. Vor Beginn der Reaktion wurde dieser jeweils einige Male gründlich mit Wasserstoff (H<sub>2</sub> 5.0) gespült. Der Druck wurde am Gasleitungsregler (Büchi Pressflow Gas Controller bpc 9901) separat eingestellt und über die Dauer der Reaktion konstant gehalten.

Alle Arbeiten unter Argonatmosphäre (Ar 5.0) wurden in einer *Glovebox* vom Typ labmaster 130, von mbraun, vorgenommen. Dazu wurden alle verwendeten

## Experimentaltteil

---

Glasgeräte, Substanzen und Lösemittel über eine Schleuse unter inert-Bedingungen in die *Glovebox* eingebracht.

### 5.5 Darstellungen

#### 5.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

##### 5.5.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift A1 zur Darstellung der Styrolderivate

In einem Zweihalskolben wird Natriumhydrid (3.2 eq., 24.0 g/mol) vorgelegt und in wenig *n*-Hexan für ca. 10 min gerührt. Das *n*-Hexan wird mit einer Spritze vorsichtig abgezogen und durch frisch destilliertes Tetrahydrofuran (3 ml/ mmol Edukt) ersetzt. Anschließend werden das Aldehyd und Triphenylphosphoniumbromid (1.3 eq., 357.22 g/mol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird in insgesamt 3 ml/mmol Edukt destilliertem Tetrahydrofuran über einen Zeitraum von ca. 24 h bei 80 °C zum Rückfluss erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Lösung in einem Eisbad runtergekühlt und die Reaktion durch Zugabe von vollentsalztem Wasser beendet. Die resultierende Mischung wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.<sup>[31]</sup>

Die jeweiligen Produkte wurden durch säulenchromatographische Aufreinigung mit Laufmittelgemischen aus Ethylacetat und destilliertem *n*-Hexan isoliert.

##### 5.5.1.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift A2 zur Einführung von Benzylschutzgruppen

Das Edukt wird in einem Einhalskolben vorgelegt und in ca. 3 ml/mmol Edukt Dimethylformamid, p.a., gelöst. Anschließend werden Kaliumcarbonat (1.5 eq./OH-Gruppe, 138.2 g/mol) und Benzylbromid (1 eq./OH-Gruppe, 171.03 g/mol) der entstandenen Lösung zugefügt. Die resultierende Reaktionsmischung wird über einen Zeitraum von 5 Stunden an der Raumluft gerührt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Lösung mit 5 prozentiger Salzsäure versetzt und anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.<sup>[30]</sup>

Die jeweiligen Produkte wurden durch säulenchromatographische Aufreinigung mit Laufmittelgemischen aus Ethylacetat und destilliertem *n*-Hexan isoliert.

### 5.5.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift A3 zur selektive Entschützung mit Aluminiumchlorid

Das Edukt wird in einem Einhalskolben vorgelegt, in frisch destilliertem Dichlormethan gelöst und im Eisbad auf 0 °C runtergekühlt. Anschließend wird Aluminiumchlorid (6 eq., 133.34 g/mol) der Lösung beigefügt. Die resultierende Reaktionsmischung wird, ohne Erneuerung des Eisbades, über einen Zeitraum von 1 – 4 Tagen im geschlossenen System gerührt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Mischung mit Eiswasser hydrolysiert, mit einigen Tropfen konzentrierter Salzsäure angesäuert und anschließend gründlich mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.<sup>[43]</sup>

Die jeweiligen Produkte wurden durch säulenchromatographische Aufreinigung mit Laufmittelgemischen aus Ethylacetat und destilliertem *n*-Hexan isoliert.

### 5.5.1.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift A4 für die Rhodium-katalysierten Kupplungen nach Miura

Die Benzoesäure (1 eq.), das Styren (2 eq.), der Katalysator Pentamethylcyclopentadienylrhodium(II)chlorid-Dimer (1 mol%, 618.08 g/mol) und Silberacetat (2 eq., 166.92 g/mol) werden unter Schutzgasatmosphäre (*Glovebox*) vorgelegt und in 1 ml/0.1 mmol Edukt vorgetrocknetem Dimethylformamid bzw. Dimethylacetamid gelöst. Die entstandene Reaktionsmischung wird bei 120 – 140 °C zum Sieden erhitzt, in der Mikrowelle bei 200 W, oder im Überdruckrohr über Zeiträume von 4 Stunden bis 5 Tagen gerührt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat gründlich extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.<sup>[32]</sup>

Das erhaltene Rohprodukt wird entweder säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan je nach jeweiligem Produkt aufgereinigt oder direkt weiter verwendet.

### 5.5.1.5 Allgemeine Arbeitsvorschrift A5 für die Darstellung der Methylketone

Das (Roh)-Edukt wird in einem Zweihalskolben vorgelegt und an der Hochvakuumpumpe über einen Zeitraum von 5 Stunden gründlich von Lösemittelrückständen befreit, anschließend in 1 ml/0.1 mmol Edukt frisch destilliertem Tetrahydrofuran gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  runtergekühlt. Durch das geschlossene Septum werden zunächst Tetramethylethyldiamin (5 – 10 eq., 116.2 g/mol), nach wenigen Minuten dann Methyllithium (10 eq., 21.98 g/mol) zügig zugespritzt. Die resultierende Reaktionsmischung wird über einen Zeitraum von 1 Stunde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  weitergerührt und dann innerhalb 1 – 2 Stunden auf Raumtemperatur erwärmt. Daraufhin werden 1 ml/0.1 mmol Edukt 1 N Salzsäure zugefügt. Das resultierende 2-Phasensystem wird eine weitere halbe Stunde weitergerührt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Mischung mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.<sup>[34]</sup>

### 5.5.1.6 Allgemeine Arbeitsvorschrift A6 für die Hydrierung der Stilbenderivate an der Hydrieranlage

Das jeweilige Stilbenedukt wird in einem Einhalskolben vorgelegt und im Lösemittel gelöst (Ethanol, Methanol, Ethylacetat, Eisessig, p.a.). Anschließend werden das Additiv (dest. Wasser, Eisessig, p.a., Chloroform, dest.) und der Katalysator (Pd/C, Pt/C, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Tris-(triphenylphosphin)-rhodium(I)-chlorid) der Reaktionslösung zugegeben. Der Kolben wird an die Hydrieranlage angeschlossen, gründlich mit Wasserstoff durchgespült und anschließend über einen Zeitraum von 1 – 4 Tagen unter Wasserstoffatmosphärendruck weitergerührt.<sup>[38]</sup>

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit etwas Kieselgel filtriert und mit dem jeweiligen Lösemittel nachgespült. Das Rohrprodukt wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan.

### **5.5.1.7 Allgemeine Arbeitsvorschrift A7 für die Hydrierung der Stilbenderivate im Autoklaven**

Das jeweilige Stilbenedukt wird im Autoklaven vorgelegt und im Lösemittel gelöst (Methanol, Eisessig, p.a.). Anschließend werden das Additiv (dest. Wasser) und der Katalysator (Pt/C, PtO<sub>2</sub>) der Reaktionslösung zugegeben. Der Autoklav wird an die Gasanlage angeschlossen, gründlich mit Wasserstoff durchgespült und anschließend über einen Zeitraum von 1 – 7 Tagen bei 3 – 5 bar weitergerührt.<sup>[38]</sup>

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit etwas Kieselgel filtriert und mit dem jeweiligen Lösemittel nachgespült. Das Rohrprodukt wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan.

### **5.5.1.8 Allgemeine Arbeitsvorschrift A8 für die Ruthenium-katalysierte Kupplung nach Murai**

Die Edukte, Dichloro(*p*-cymene)ruthenium(II)-Dimer (2.5 mol%, 612.39 g/mol), Tris(4-fluorophenyl)phosphin (15 mol%, 316.29 g/mol) und Natriumformiat (30 mol%, 68.01 g/mol) werden in einem 20 ml Überdruckrohr in der *Glovebox* vorgelegt. Frisch destilliertes Toluol wird zugespritzt. Die Reaktionsmischung wird für 8 Stunden bis 12 Tage bei 140 - 150 °C unter Argon-Atmosphäre gerührt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit etwas dest. Wasser versetzt und anschließend mit Ethylacetat gründlich extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.<sup>[39]</sup>

Die Aufarbeitung des so erhaltenen Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch mit, je nach Produkt, Laufmittelgemischen aus Ethylacetat und *n*-Hexan.

### **5.5.1.9 Allgemeine Arbeitsvorschrift A9 für die hydrolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen an der Hydrieranlage**

Das jeweilige Dihydrostilbenedukt wird in einem Einhalskolben vorgelegt und in Ethylacetat gelöst. Anschließend wird der Katalysator (Pd/C, Pt/C) der Reaktionslösung

zugegeben. Der Kolben wird an die Hydrieranlage angeschlossen, gründlich mit Wasserstoff durchgespült und anschließend über einen Zeitraum von einem Tag unter Wasserstoffatmosphärendruck weitergerührt.<sup>[43]</sup>

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit etwas Kieselgel filtriert und mit dem jeweiligen Lösemittel nachgespült. Das Rohrprodukt wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Die Darstellung der erwünschten (Poly)-Phenole konnte unter diesen Reaktionsbedingungen nicht realisiert werden.

### **5.5.1.10 Allgemeine Arbeitsvorschrift A10 für die hydrolytische Abspaltung der Benzylschutzgruppen im Autoklaven**

Das jeweilige Dihydrostilbenedukt wird im Autoklaven vorgelegt und in Ethylacetat gelöst. Anschließend wird der Katalysator (Pd/C, Pt/C) der Reaktionslösung zugegeben. Der Autoklav wird an die Gasanlage angeschlossen, gründlich mit Wasserstoff durchgespült und anschließend über einen Zeitraum von 1 – 3 Tagen bei 3 bar weitergerührt.<sup>[43]</sup>

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit etwas Kieselgel filtriert und mit dem jeweiligen Lösemittel nachgespült. Das Rohrprodukt wird am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan.

### **5.5.1.11 Allgemeine Arbeitsvorschrift A11 für die Glycosylierung der (Poly)-Phenole nach Helferich**

Das Edukt wird in einem 50 ml Zweihalskolben zusammen mit dem  $\beta$ -D-Glucose-pentaacetat (2 eq., 390.34 g/mol) vorgelegt und gründlich sekuriert, anschließend in frisch destilliertem Dichlormethan gelöst. Durch das geschlossene Septum wird Bortrifluoriddiethyletherkomplex (3 eq., 141.93 g/mol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird über einen Zeitraum von 18 Stunden bis 2 Tagen unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur weitergerührt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und anschließend mit Dichlormethan gründlich extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter

Natriumchlorid-Lösung gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.<sup>[45]</sup>

Die Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch aus Ethylacetat und *n*-Hexan.

### **5.5.1.12 Allgemeine Arbeitsvorschrift A12 für die Glycosylierung der (Poly)-Phenole unter *Königs-Knorr*-Bedingungen**

Das Edukt wird in einem 50 ml Zweihalskolben zusammen mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-glucopyranosylbromid (2 eq., 411.20 g/mol) und Molsieb 3 Å (0.1 g/ml) vorgelegt und gründlich sekuriert, anschließend in frisch destilliertem Dichlormethan (1 ml/0.1 mmol Edukt) gelöst. Die Reaktionslösung wird eine Stunde unter Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Stickstoffgegenstrom Silber(I)carbonat (3 eq., 275.75 g/mol) zugefügt. Die resultierende Reaktionsmischung wird im Dunkeln (Alufolie) für 2 Tage bei Raumtemperatur weitergerührt

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Lösung über etwas Celite® filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.<sup>[46]</sup>

### **5.5.1.13 Allgemeine Arbeitsvorschrift A13 für die basische Acetatschutzgruppenentfernung**

Das Rohprodukt der Glycosylierung wird in einem 50 ml Einhalskolben vorgelegt und in frisch destilliertem Tetrahydrofuran und dest. Wasser gelöst. Kaliumhydroxid (13 eq., 56.11 g/mol) wird zugegeben. Die Reaktionslösung über einen Zeitraum von 2 Tagen bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird der Lösung 0.1 N Salzsäure-Lösung zugegeben, bis die Lösung neutralisiert ist. Die entstandene Mischung wird mit dest. Wasser verdünnt und sofort mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.<sup>[46]</sup>

Die Darstellung der erwünschten Glycoside konnte unter diesen Reaktionsbedingungen nicht realisiert werden.

### 5.5.1.14 Allgemeine Arbeitsvorschrift A14 für die basische Acetatschutzgruppenentfernung

Das Edukt wird in einem 10 ml Einhalskolben vorgelegt und in Methanol, p.a. gelöst. Natriummethanolat (0.7 eq., 54.02 g/mol) wird zugegeben. Die Reaktionslösung wird über einen Zeitraum von 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Lösung filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Die Aufreinigung der jeweiligen Glycoside erfolgt mittels RP-LC.<sup>[45]</sup>

### 5.5.2 Darstellungen der Edukte

#### 5.5.2.1 Darstellung von 2-Hydroxy-5-benzyloxybenzaldehyd 25

In einem 100 ml Zweihalskolben werden das Aldehyd **24** (14.5 mmol, 138.12 g/mol), Natriumhydrogencarbonat (16.53 mol, 1.14 eq., 84.01 g/mol) und Kaliumiodid (1.45 mmol, 0.1 eq., 166.00 g/mol) vorgelegt. Nachdem der Kolben sekuriert wurde, wird durch das geschlossene Septum Acetonitril (2 ml/mmol Edukt) zugetropft. Die Lösung wird im Ölbad zum Rückfluss erhitzt, woraufhin Benzylbromid (18.85 mmol, 1.3 eq., 171.04 g/mol) durch das geschlossene Septum zugetropft wird.

Die Lösung über einen Zeitraum von 24 h zum Rückfluss erhitzt.

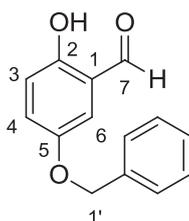
Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Rohprodukt am Rotationsverdampfer entfernt vom Lösemittel befreit, in Ethylacetat aufgenommen und anschließend mit 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Das Produkt **25** wird säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:3) als gelber Feststoff mit einer Ausbeute von 10 % aufgereinigt.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%),  $R_T$  = 9.37 228 (14) [ $M^+$ ], 91 (100), 65 (8)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 5.07 (s, 2 H, 1'-H), 6.96 (d, 1 H, arom. H), 7.08 (d, 2 H, arom. H), 7.20 – 7.24 (m, 1 H, arom. H), 7.34–7.45 (m, 5 H, arom. H), 9.83 (brs, 1 H, 2-OH), 10.67 (s, 1 H, 7-H)

## Experimententeil

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta =$  71.0 (1'-C), 116.8 (1 C, arom. C), 118.7 (1 C, arom. C), 120.1 (1 C, arom. C), 126.1 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 128.2 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 136.5 (1 C, arom. C), 151.8 (1 C, arom. C), 156.3 (1 C, arom. C), 196.1 (7-C)



Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur vollständig überein.<sup>[28]</sup>

### 5.5.2.2 Darstellungen 2-Hydroxy-5-benzyloxybenzoesäure **23**

In einem 50 ml Einhalskolben wird das Edukt **25** (0.9 mmol, 228.24 g/mol), gelöst in 6 ml *tert*-Butanol, vorgelegt. Der pH-Wert der Lösung wird mit Phosphatpuffer auf pH = 7 eingestellt. Anschließend werden 5.5 ml einer 1 M Kaliumpermanganat-Lösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h bei RT weitergerührt. Die Reaktion wird durch kurzzeitiges Erhitzen im Ölbad initialisiert.

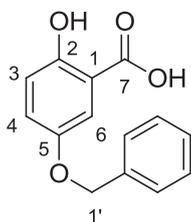
Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Mischung mit gesättigter Natriumsulfit-Lösung versetzt. Das entstandene Manganoxid wird über einen Faltenfilter abfiltriert und mit etwas heißem dest. Wasser nachgewaschen. Das erhaltene Filtrat (gelb) wird am Rotationsverdampfer von flüchtigen Lösungsmitteln entfernt. Der wässrige Rückstand wird 2-mal mit je ca. 15 ml Hexan extrahiert. Die wässrige Phase wird anschließend mit 1 M HCl auf pH = 4 eingestellt und 3-mal mit je ca. 15 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden mit kaltem dest. Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **23** wurde quantitativ als gelber Feststoff erhalten.

El:  $m/z$  (%),  $R_T = 1.21$                       244 (16) [M], 122 (7), 107 (7), 105 (9), 91 (100),  
65 (8)

## Experimententeil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 4.71 (s, 2 H, 1'-H), 6.55 (brs, 1 H, 2-OH), 7.34-7.40 (m, 5 H, arom. H), 7.45-7.51 (m, 2 H, arom. H), 7.60-7.66 (m, 1 H, arom. H), 9.05 (brs, 1 H, 7-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  = 65.6 (1'-C), 114.1 (1 C, arom. C), 118.9 (1 C, arom. C), 126.2 (1 C, arom. C), 127.2 (1 C, arom. C), 127.8 (1 C, arom. C), 128.4 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 129.3 (1 C, arom. C), 130.4 (1 C, arom. C), 134.0 (1 C, arom. C), 140.8 (1 C, arom. C), 171.8 (7-C)



Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur vollständig überein.<sup>[47]</sup>

### 5.5.2.3 Darstellungen 2,5-Bis(benzyloxy)benzoessäure **28**

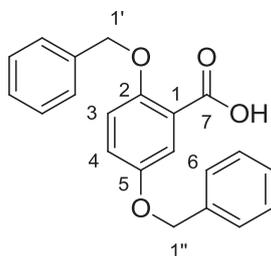
Die 2,5-Dihydroxybenzoessäure **26** (4 mmol, 154.12 g/mol) wird, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A2 zum 2,5-Dibenzyloxybenzylbenzoat **27** umgesetzt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung in 100 ml Methanol gelöst, woraufhin 5 M Natriumhydroxid-Lösung zugegeben wird. Die entstandene Reaktionslösung wird über einen Zeitraum von 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Methanol am Rotationsverdampfer abgezogen. Der wässrige Rückstand wird mit etwas dest. Wasser verdünnt und zweimal mit n-Hexan extrahiert. Die wässrige Phase wird daraufhin mit 3 N Salzsäure auf pH 2 eingestellt, woraufhin das Produkt **28** als weißer Feststoff ausfällt, welcher abfiltriert und an der Hochvakuumpumpe getrocknet. Das Produkt **28** wurde mit einer Ausbeute von 62 % erhalten werden.

El,  $m/z$  (%),  $R_T$  = 1.44

334 (3) [M], 244 (15), 91 (100)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 5.01 (s, 2 H, 1'-H), 5.18 (s, 2 H, 1''-H), 7.01 (d, 1 H, arom. H), 7.25-7.36 (m, 12 H, arom. H), 10.5 (1 H, 7-OH)



Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen vollständig mit der Literatur überein.<sup>[48]</sup>

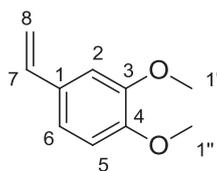
### 5.5.2.4 Darstellung von 1,2-Dimethoxy-4-vinylbenzen 31

Das Styren **31** wurde, ausgehend von 3,4-Dimethoxybenzaldehyde **30**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:9) aufgereinigt. Das Produkt **31** konnte mit einer Ausbeute von 99 % als farblose Flüssigkeit isoliert werden.

GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%),  $R_T$  = 5.88 165 (11) [ $M_1^+$ ], 164 (100) [ $M^+$ ], 149 (45), 121 (14), 103 (17), 91 (26), 77 (21)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 3.91 (s, 3 H, 1'-H), 3.95 (s, 3 H, 1''-H), 5.15 (d, 1 H, 8-Ha,  $J_{7\text{-H}, 8\text{-Ha}} = 10.764$  Hz), 5.61 (d, 1 H, 8-Hb,  $J_{7\text{-H}, 8\text{-Hb}} = 17.563$  Hz), 6.61 (dd, 1 H, 7-H,  $J_{8\text{-Ha}, 7\text{-H}} = 10.764$  Hz,  $J_{8\text{-Hb}, 7\text{-H}} = 17.563$  Hz), 6.82 (d, 1 H, arom. H), 6.93-7.00 (m, 2 H, arom. H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  = 55.8 (1 C, 1'-C), 55.9 (1 C, 1''-C), 108.5 (1 C, 8-C), 111.0 (1 C, 7 C), 111.8 (1 C, arom. C), 119.4 (1 C, arom. C), 130.7 (1 C, arom. C), 136.5 (1 C, arom. C), 148.9 (1 C, arom. C), 149.0 (1 C, arom. C)



Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen vollständig mit der Literatur überein.<sup>[49]</sup>

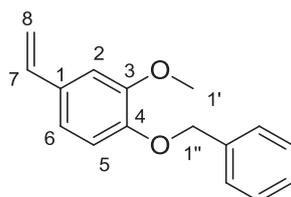
### 5.5.2.5 Darstellung von 4-(Benzyloxy)-3-methoxy-vinylbenzen **18**

Das terminale Alken **18** wurde, ausgehend von käuflich erworbenem 4-(Benzyloxy)-3-methoxybenzaldehyd **29**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:9) aufgereinigt. Das Produkt **18** konnte mit einer Ausbeute von 79 % in Form weißer Kristalle isoliert werden.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ = 4.00 (s, 3 H, 8-H), 5.25 (s, 2 H, 1'-H), 6.98-7.01 (d, 1 H, arom. H), 7.30-7.46 (m, 7 H, arom. H), 9.84 (s, 1 H, 7-H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ = 56.1 (1 C, 1'-C), 70.9 (1 C, 8-C), 109.4 (1 C, 7-C), 112.4 (1 C, arom. C), 126.6 (1 C, arom. C), 127.2 (1 C, arom. C), 127.2 (1 C, arom. C), 128.2 (1 C, arom. C), 128.2 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 130.2 (1 C, arom. C), 130.3 (1 C, arom. C), 136.0 (1 C, arom. C), 150.1 (1 C, arom. C), 153.6 (1 C, arom. C), 191.0 (1 C, arom. C)

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%), R<sub>T</sub> = 10.08      243 [M<sup>+</sup>], 242 (33) [M<sup>+</sup>], 91 (100)



Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur vollständig überein.<sup>[30]</sup>

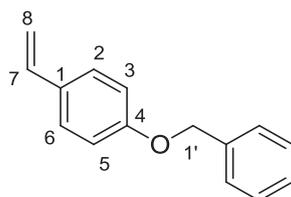
### 5.5.2.6 Darstellung von 1-(Benzyloxy)-4-vinylbenzen **68**

Das terminale Alken **68** wurde, ausgehend von käuflich erworbenem 4-(Benzyloxy)benzaldehyd **69**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A1 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:9) aufgereinigt. Das Produkt **68** konnte mit einer Ausbeute von 96 % in Form gelblich-weißer Kristalle isoliert werden.

GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%),  $R_T = 8.65$  210 (13) [ $M^+$ ], 91 (100), 65 (8)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta =$  5.08 (s, 2 H, 9-H), 5.14 (d, 1 H, 8-Ha,  $J_{7\text{-H}, 8\text{-Ha}} = 10.039$  Hz), 5.63 (d, 1H, 8-Hb,  $J_{7\text{-H}, 8\text{-Hb}} = 17.603$  Hz), 6.66 (dd, 1 H, 7-H,  $J_{8\text{-Ha}, 7\text{-H}} = 10.039$  Hz,  $J_{8\text{-Hb}, 7\text{-H}} = 17.603$  Hz), 6.95 (d, 2 H, arom. H), 7.32-7.39 (m, 3 H, arom. H), 7.39 (t, 2 H, arom. H), 7.43 (d, 2 H, arom. H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta =$  70.2 (1 C, 1'-C), 111.9 (1 C, 8-C), 115.0 (1 C, 7-C), 127.5 (1 C, arom. C), 127.6 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 130.8 (1 C, arom. C), 130.8 (1 C, arom. C) 136.3 (1 C, arom. C), 137.1 (1 C, arom. C), 158.7 (1 C, arom. C)



Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur vollständig überein.<sup>[50]</sup>

### 5.5.2.7 Darstellung von 2,5-Dibenzyloxyacetophenon **37**

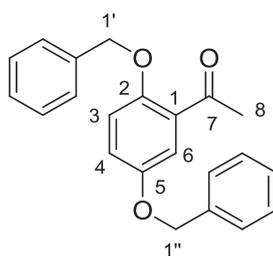
Das Methylketon **37** wurde, ausgehend von käuflich erworbenem 2,5-Dihydroxyacetophenon **70**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A2 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:9) aufgereinigt. Das Produkt **37** konnte mit einer Ausbeute von 67 % in Form weißer Kristalle isoliert werden.

## Experimententeil

GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%),  $R_T = 15.47$       332 (6) [ $M^+$ ], 290 (4), 241 (1), 92 (6), 91 (100), 65 (4), 43 (1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta =$  2.45 (s, 3H, 8-H), 4.88 (s, 2 H, 1'-H), 4.95 (s, 2 H, 1''-H), 6.81 (d, 1 H, arom.-H), 6.90 - 6.92 (dd, 2 H, arom.-H), 7.09-7.27 (m, 10 H, arom.-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta =$  32.2 (1 C, 8-C), 70.7 (1 C, 1'-C), 71.4 (1 C, 1''-C), 114.6 (1 C, arom. C), 115.3 (1 C, arom. C), 121.2 (1 C, arom. C), 127.7 (4 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.3 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.2 (1 C, arom. C), 128.8 (1 C, arom. C), 129.1 (1 C, arom. C), 136.5 (1 C, arom. C), 137.0 (1 C, arom. C), 152.8 (1 C, arom. C), 152.9 (1 C, arom. C), 199.4 (1 C, 7-C)



Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur vollständig überein.<sup>[51]</sup>

### 5.5.2.8 Darstellung von 2-Methoxy-5-benzyloxyacetophenon **45**

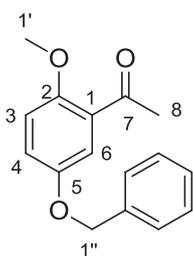
Das Methylketon **45** wurde, ausgehend von käuflich erworbenem 2-Methoxy-5-Hydroxyacetophenon **71**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A2 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:9) aufgereinigt. Das Produkt **45** konnte mit einer Ausbeute von 67 % in Form weißer Kristalle isoliert werden.

## Experimentaltteil

GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%),  $R_T = 10.36$  256 (20) [ $M^+$ ], 165 (4), 133 (1), 92 (6), 91 (100), 65 (6), 43 (1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta =$  2.48 (s, 3H, 8-H), 3.73 (s, 3 H, 1'-H), 4.90 (s, 2 H, 1''-H), 6.78 (d, 1 H, arom.-H), 6.94 - 6.98 (dd, 1 H, arom.-H), 7.16-7.22 (m, 2 H, arom.-H), 7.24 (m, 1 H, arom. H), 7.27-7.30 (m, 3 H, arom. H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta =$  32.0 (1 C, 8-C), 56.1, (1 C, 1'-C), 70.8 (1 C, 1''-C), 113.1 (1 C, arom. C), 115.3 (1 C, arom. C), 121.3 (1 C, arom. C), 127.7 (1 C, arom. C), 127.7 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.5 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 137.0 (1 C, arom. C), 137.0 (1 C, arom. C), 152.6 (1 C, arom. C), 153.8 (1 C, arom. C), 199.4 (1 C, 7-C)



Die erhaltenen spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur vollständig überein.<sup>[51]</sup>

### 5.5.3 Darstellungen der Stilbenzwischenstufen

#### 5.5.3.1 Darstellung von 2-(3,4-Dimethoxystyryl)-3,6-dimethoxybenzoesäure **32**

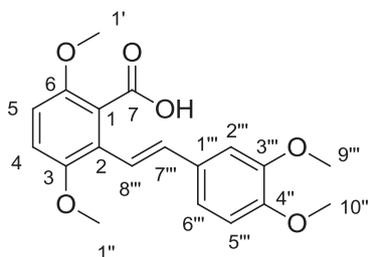
Die Benzoesäure **32** wurde, ausgehend von käuflich erworbener 2,5-Dimethoxybenzoesäure **15** und 3,4-Dimethoxyvinylbenzen **31**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A4 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:1) aufgereinigt. Das Produkt **32** konnte mit einer Ausbeute von 43 % als grünlich-gelber Honig als *E/Z*-Mischung isoliert werden.

## Experimentaltteil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 3.83 (s, 3H, 8''-H), 3.84 (s, 3 H, 9''-H), 3.88 (s, 3 H, 1'-H), 3.90 (s, 3 H, 2'-H), 6.82 (d, 2 H, 7''-H, 10-H), 6.89-6.92 (m, 1 H, arom. H), 7.01-7.04 (m, 3 H, arom. H), 7.05-7.07 (m, 1 H, arom. H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 56.1 (1 C, 9'''-C), 56.2 (1 C, 10'''-C), 56.4 (1 C, 1'-C), 55.8 (1 C, 1''-C), 109.2 (1 C, 7'''-C), 109.7 (1 C, 8'''-C), 110.6 (1 C, arom. C), 111.0 (1 C, arom. C), 111.2 (1 C, arom. C), 111.3 (1 C, arom. C), 113.0 (1 C, arom. C), 116.5 (1 C, arom. C), 119.0 (1 C, arom. C), 120.3 (1 C, arom. C), 120.3 (1 C, arom. C), 149.1 (1 C, arom. C), 150.5 (1 C, arom. C), 152.0 (1 C, arom. C), 162.7 (1 C, 7-C)

GC-MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%),  $R_T$  = 19.14      344 (41) [ $M^+$ ], 269 (4), 238 (4), 179 (12), 178 (100), 177 (16), 163 (19), 151 (10), 148 (7), 121 (19), 120 (14)



### 5.5.3.2 Darstellung von 2-(3,4-Dimethoxystyryl)-3,6-dibenzyloxybenzoesäure **33**

Die Benzoesäure **33** wurde, ausgehend von käuflich erworbener 2,5-Dibenzyloxybenzoesäure **15** und 3,4-Dimethoxyvinylbenzen **31**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A4 synthetisiert und säulenchromatographisch ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$  1:4) aufgereinigt. Das Produkt **33** konnte mit einer Ausbeute von 33 % als grünlich-gelber Honig isoliert werden.

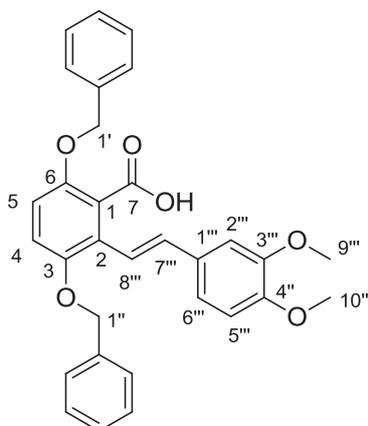
## Experimentalteil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 3.89 (s, 3H, 9'''-H), 3.91 (s, 3 H, 10'''-H), 5.07 (s, 2 H, 1''-H), 5.24 (s, 2 H, 1'-H), 7.03-7.09 (m, 2 H, 7'''-H, 8'''-H), 7.32-7.42 (m, 15 H, arom. H), 9.85 (brs, 1 H, 7-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 56.1 (1 C, 9'''-C), 56.2 (1 C, 10'''-C), 70.1.4 (1 C, 1'-C), 73.1 (1 C, 1''-C), 109.7 (1 C, arom. C), 111.3 (1 C, arom. C), 114.0 (1 C, arom. C), 115.1 (1 C, arom. C), 117.7 (1 C, arom. C), 118.0 (1 C, arom. C), 118.3 (1 C, arom. C), 119.0 (1 C, arom. C), 122.9 (1 C, arom. C), 127.1 (1 C, arom. C), 127.6 (1 C, arom. C), 127.7 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.3 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.8 (1 C, arom. C), 128.8 (1 C, arom. C), 129.3 (1 C, arom. C), 129.3 (1 C, arom. C), 134.6 (1 C, arom. C), 136.5 (1 C, arom. C), 137.0 (1 C, arom. C), 148.6 (1 C, arom. C), 149.3 (1 C, arom. C), 151.9 (1 C, arom. C), 153.8 (1 C, arom. C), 162.4 (1 C, arom. C), 191.1 (1 C, 7-C)

HPLC-MS (ESI):  $m/z$  (%),  $R_T$  = 40.43

496.2 (27) [M], 395.1 (100) [M-1]

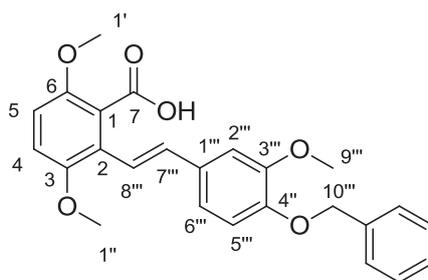


### 5.5.3.3 Darstellung von 2-(3-Methoxy-4-benzyloxystyryl)-3,6-dimethoxybenzoesäure **34**

Die Benzoesäure **34** wurde, ausgehend von der käuflich erworbenen 2,5-Dimethoxybenzoesäure **15** und 3-Benzyloxy-4-methoxyvinylbenzen **18**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A4 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 2:7) aufgereinigt. Das Produkt **34** konnte mit einer Ausbeute von 40 % als gelber Feststoff als *E/Z*-Mischung isoliert werden.

El: *m/z* (%),  $R_T = 5.94$

420 (77) [M], 376 (9), 343 (20), 330 (31), 329 (93), 327 (23), 311 (22), 301 (18), 285 (35), 194 (27), 193 (95), 182 (32), 167 (14), 149 (24), 135 (12), 91 (100), 65 (12)



## .5.4 Versuche zur Hydrierung

### 5.5.4.1 Versuche zur Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dimethoxyphenyl)ethanon **43** unter Verwendung von *Raney-Nickel*

Ein großer Löffel *Raney-Nickel* in Wasser wird in einem 50 ml Einhalskolben vorgelegt und dreimal mit Ethanol abs. gewaschen, anschließend mit Ethanol abs. überschichtet. Das ebenfalls in Ethanol abs. gelöste Edukt **39** (13 mg, 0.04 mmol, 342.39 g/mol) wird daraufhin zugefügt. Die Reaktionsmischung wird für 20 zum Rückfluss erhitzt.

Nach Ablauf der Reaktion wird die Reaktionsmischung über eine Fritte mit Kiesegel filtriert und mit Ethanol nachgespült. Das Filtrat wird vom Lösungsmittel befreit. Den *Raney-Nickel* lässt man mit verdünnter Salzsäure abreagieren und fällt den Nickel mit Ammoniumsulfid als Nickel(II)sulfid.

Das so erhaltene Rohprodukt enthielt lediglich nicht umgesetztes Edukt **39**.

### 5.5.4.2 Versuche zur Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dimethoxyphenyl)ethanon **43** unter Verwendung von Magnesium

Palladium auf Aktivkohle wird dem in Methanol p.a. gelösten Edukt **39** (23 mg, 0.07 mmol, 342.39 g/mol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird heftig im Wasserbad gerührt, woraufhin Magnesiumpulver (8.5 mg, 5 eq. pro Doppelbindung, 24.30 g/mol) zugegeben wird. Nach einer kurzen Induktionsphase sollte Wasserstoffentwicklung zu beobachten sein. Nach Ablauf der Reaktion, sobald alles Magnesium aufgebraucht wurde, wird die Reaktionsmischung unter heftigem Rühren in eine eisgekühlte 3 N Salzsäure-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit.

Unter diesen Reaktionsbedingungen kam es nicht zur Bildung des gewünschten Produktes **43**. Es wurde nur Edukt **39** zurückgewonnen werden.

### 5.5.4.3 Versuche zur Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dimethoxyphenyl)ethanon **43** durch *in situ* erzeugtes Diimin

Hydroxylamin-O-sulfonsäure (14 mg, 0.12 mmol, 2 eq.), Hydroxylaminsulfat (9 mg, 0.055 mmol, 1 eq.) und das Edukt **39** (19 mg, 0.055 mmol, 342.39 g/mol) werden im 25 ml Rundkolben vorgelegt und in 1 ml dest. Wasser sowie etwas Aceton gelöst. Anschließend wird die Lösung mit Natronlauge neutralisiert. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt.

Nach Ablauf der Reaktionszeit wird die Reaktionsmischung mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösemittel befreit.

Unter diesen Reaktionsbedingungen kam es nicht zur Bildung des gewünschten Produktes **43**. Es wurde nur Edukt **39** zurückgewonnen werden.

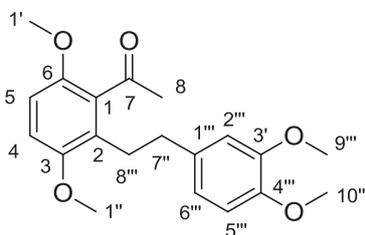
## 5.5.5 Darstellung der Dihydrostilbenziwischenstufen

### 5.5.5.1 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dimethoxyphenyl)ethanon **43**

Das Dihydrostilbenderivat **43** wurde, ausgehend von käuflich erworbenem 2,5-Dimethoxyacetophenon **38** und 3,4-Dimethoxyvinylbenzen **31**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A8 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:7) aufgereinigt. Das Produkt **43** konnte mit einer Ausbeute von 40 % als hellbrauner Honig isoliert werden.

Das Dihydrostilben **43** konnte ebenso gemäß den allgemeinen Arbeitsvorschriften A4 - A6/7 dargestellt werden. Die über diesen Weg erhaltene Stilbenstruktur stimmt mit den hier aufgezeigten spektroskopischen Daten vollständig überein.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.34 (s, 3H, 8-H), 2.75 (s, 4 H, 7'''-H, 8'''-H), 3.76 (s, 3, 9'''-H), 3.80 (s, 3 H, 10'''-H), 3.84 (s, 3 H, 1''-H), 3.85 (s, 3 H, 1'-H), 6.69 (s, 1 H, 2'-H), 6.72-6.74 (d, 2-H, 4-, 5-H), 6.77-6.78 (d, 1 H, arom. H), 6.81-6.82 (d, 1 H, arom. H)



$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 30.1 (1 C, 7'-C), 32.4 (1 C, 11-C), 36.1 (1 C, 8-C), 55.9 (1 C, 10'-C), 56.1 (2 C, 8'-C, 9'-C), 56.1 (1 C, 9-C), 109.1 (1 C, arom. C), 111.3 (1 C, arom. C), 111.4 (1 C, arom. C), 112.1 (1 C, arom. C), 120.5 (1 C, arom. C), 128.0 (1 C, arom. C), 133.0 (1 C, arom. C), 135.2 (1 C, arom. C), 147.3 (1 C, arom. C), 148.8 (1 C, arom. C), 149.8 (1 C, arom. C), 151.1 (1 C, arom. C), 205.5 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 345.4  $[\text{M}+1]^+$

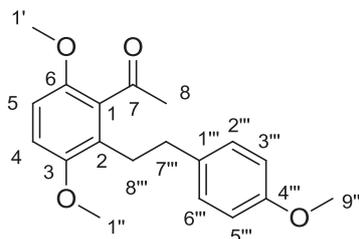
## Experimententeil

HR-MS:  $C_{20}H_{25}O_5$ , 345.1697, 100 %

### 5.5.5.2 Darstellung von 1-(3,6-Dimethoxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **47**

Das Dihydrostilbenderivat **47** wurde, ausgehend von 2,5-Dimethoxyacetophenon **38** und käuflich erworbenem 4-Methoxyvinylbenzen **46**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A8 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:9) aufgereinigt. Das Produkt **47** konnte mit einer Ausbeute von 27 % als grün-brauner Honig isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.36 (s, 3H, 8-H), 2.71-2.77 (m, 4 H, 7'''-H, 8''-H), 3.77 (s, 3, 9'''-H), 3.78 (s, 3 H, 11-H), 3.81 (s, 3 H, 10-H), 6.74 (d,  $J$  = 8.841 Hz, 1 H, arom. H), 6.81 (d,  $J$  = 8.841 Hz, 3 H, arom. H), 7.10 (d,  $J$  = 8.841 Hz, 2 H, 4-H, 5-H)



$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 30.3 (1 C, 7'''-C), 32.5 (1 C, 8'''-C), 35.7 (1 C, 8-C), 55.2 (1 C, 9'''-C), 56.1 (1 C, 1'-C), 56.1 (1 C, 1''-C), 109.1 (1 C, arom. C), 111.4 (1 C, arom. C), 113.8 (1 C, arom. C), 113.8 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 129.6 (1 C, arom. C), 129.6 (1 C, arom. C), 133.1 (1 C, arom. C), 134.7 (1 C, arom. C), 149.8 (1 C, arom. C), 152.1 (1 C, arom. C), 158.0 (1 C, arom. C), 205.5 (1 C, 7-C)

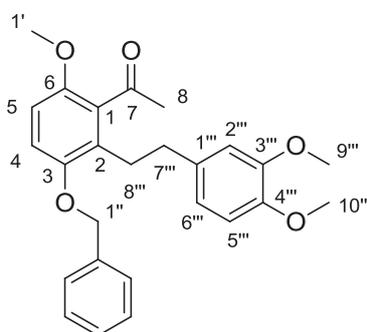
ESI (m/z): 317.1384  $[\text{M}+1]^+$

HR-MS:  $C_{18}H_{21}O_5$ , 317.1384, 100 %

**5.5.5.3 Darstellung von 1-(3-(Benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-methoxyphenyl)ethanon **48****

Das Dihydrostilbenderivat **48** wurde, ausgehend von 2-Methoxy-5-benzyloxyacetophenon **45** und 3,4-Dimethoxyvinylbenzen **31**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A8 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:12) aufgereinigt. Das Produkt **48** konnte mit einer Ausbeute von 73 % als grün-brauner Honig isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.39 (s, 3H, 8-H), 2.79 (s, 4 H, 7'''-H, 8'''-H), 3.73 (s, 3, 9'''-H), 3.78 (s, 3 H, 10'''-H), 3.84 (s, 3 H, 1'-H), 5.05 (s, 2 H, 1''-H), 6.59 (s, 1 H, 2'''-H), 6.65-6.68 (m, 1-H, 4-, 5-arom. H), 6.72-6.74 (m, 2 H, arom. H), 6.89-6.91 (m, 1 H, arom. H), 7.33-7.37 (m, 1 H, arom. H), 7.38-7.42 (m 3 H, arom. H), 7.45-7.49 (m, 2 H, arom. H)



$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 30.8 (1 C, 7'''-C), 32.5 (1 C, 8'''-C), 36.4 (1 C, 8-C), 55.8 (1 C, 9'''-C), 56.1 (1 C, 10'''-C), 56.1 (1 C, 1'-C), 70.9 (1 C, 1''-C), 109.1 (1 C, arom. C), 111.3 (1 C, arom. C), 112.0 (1 C, arom. C), 112.8 (1 C, arom. C), 120.5 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.4 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 133.1 (1 C, arom. C), 135.2 (1 C, arom. C), 137.4 (1 C, arom. C), 147.3 (1 C, arom. C), 148.9 (1 C, arom. C), 150.1 (1 C, arom. C), 151.3 (1 C, arom. C), 205.4 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 421.2 [M+1]<sup>+</sup>

### 5.5.5.4 Darstellung von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)phenyl)ethanon **49**

Das Dihydrostilbenderivat **49** wurde, ausgehend von 2,5-Dibenzyloxyacetophenon **37** und 3,4-Dimethoxyvinylbenzen **31**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A8 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:18) aufgereinigt. Das Produkt **49** konnte mit einer Ausbeute von 65 % als grünlicher Honig isoliert werden.

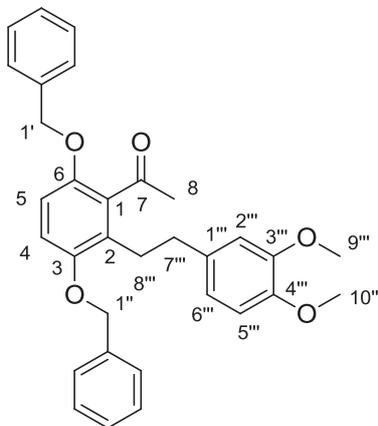
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ = 2.40 (s, 3H, 8-H), 2.80 (s, 4 H, 7'''-H, 8'''-H), 3.73 (s, 3, 9'''-H), 3.84 (s, 3 H, 10'''-H), 5.03 (s, 2 H, 1''-H), 5.04 (s, 2 H, 1'-H), 6.60 (s, 1 H, 2'''-H), 6.67-6.69 (m, 1 H, arom. H), 6.73-6.78 (m, 2 H, arom. H), 6.85 (d, 1 H, arom. H), 7.31-7.41 (m, 8 H, arom. H), 7.45 (2 H, arom. H)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ = 30.8 (1 C, 7'''-C), 32.6 (1 C, 8'''-C), 36.3 (1 C, 8-C), 55.9 (1 C, 9'''-C), 56.1 (1 C, 10'''-C), 70.3 (1 C, 1''-C), 70.1 (1 C, 1'C), 110.8 (1 C, arom. C), 111.3 (1 C, arom. C), 112.0 (1 C, arom. C), 112.7 (1 C, arom. C), 120.5 (1 C, arom. C), 127.3 (1 C, arom. C), 127.3 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.5 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 133.7 (1 C, arom. C), 135.2 (1 C, arom. C), 137.0 (1 C, arom. C), 137.4 (1 C, arom. C), 147.3 (1 C, arom. C), 148.9 (1 C, arom. C), 149.2 (1 C, arom. C), 151.5 (1 C, arom. C), 205.4 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 497.2321 [M+1]<sup>+</sup>

## Experimentarteil

HR-MS:	$C_{32}H_{33}O_5$ , 497.2321, 100 %	
Elem. Anal.(%):	$C_{\text{theor.}}$ : 77.4	$C_{\text{gef.}}$ : 75.98
	$H_{\text{theor.}}$ : 6.5	$H_{\text{gef.}}$ : 6.49



### 5.5.5.5 Darstellung von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **50**

Das Dihydrostilbenderivat **50** wurde, ausgehend von 2,5-Dibenzoyloxyacetophenon **x** und käuflich erworbenem 4-Methoxyvinylbenzen **46**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A8 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:18) aufgereinigt. Das Produkt **50** konnte mit einer Ausbeute von 68 % als grünlicher Honig isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.40 (s, 3H, 8-H), 2.80 (s, 4 H, 7'''-H, 8'''-H), 3.73 (s, 3, 9'''-H), 5.03 (s, 2 H, 1''-H), 5.04 (s, 2 H, 1'-H), 6.60 (s, 1 H, 2'''-H), 6.67-6.69 (m, 1-H, arom. H), 6.73-6.78 (m, 2 H, arom. H), 6.85 (d, 1 H, arom. H), 7.31-7.41 (m, 8 H, arom. H), 7.45 (2 H, arom. H)

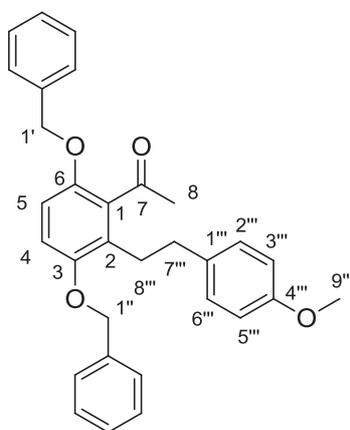
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 30.8 (1 C, 7'''-C), 32.6 (1 C, 8'''-C), 36.3 (1 C, 8-C), 55.9 (1 C, 9'''-C), 70.3 (1 C, 1''-C), 70.1 (1 C, 1'-C), 110.8 (1 C, arom. C), 111.3 (1 C, arom. C), 112.0 (1 C, arom. C), 112.7 (1 C, arom. C), 120.5 (1 C, arom. C), 127.3 (1 C, arom. C), 127.3 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.5 (1 C, arom. C), 128.7

## Experimententeil

(1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.7  
(1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 133.7  
(1 C, arom. C), 135.2 (1 C, arom. C), 137.0  
(1 C, arom. C), 137.4 (1 C, arom. C), 147.3  
(1 C, arom. C), 148.9 (1 C, arom. C), 149.2  
(1 C, arom. C), 151.5 (1 C, arom. C), 205.4 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 497.2321 [M+1]<sup>+</sup>

HR-MS: C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>O<sub>5</sub>, 497.2321, 100 %



### 5.5.5.6 Darstellung von 1-(3-(Benzyloxy)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **51**

Das Dihydrostilbenderivat **51** wurde, ausgehend von 2-Methoxy-5-Benzyloxyacetophenon **45** und käuflich erworbenem 4-Methoxyvinylbenzen **46**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A8 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:12) aufgereinigt. Das Produkt **51** konnte mit einer Ausbeute von 73 % als grünlicher Honig isoliert werden.

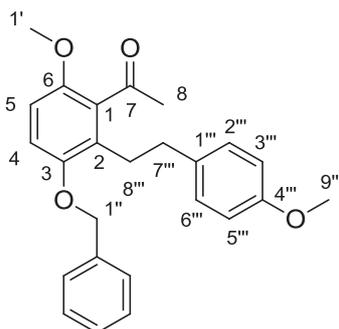
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ = 2.39 (s, 3H, 8-H), 2.79 (m, 4 H, 7''-H, 8''-H), 3.78 (s, 6, 1'-H, 9''-H), 5.06 (s, 2 H, 1''-H), 6.73 (d, 1 H, 2'-H, J<sub>2'-H, 3'-H</sub> = 8.33 Hz), 6.78 (d, 2 H, 6'''-H, J<sub>6'-H, 5'-H</sub> = 8.53 Hz), 6.88 (d, 1 H, 5'-H, J<sub>5'-H, 6'-H</sub> = 8.53 Hz), 7.03 (d, 2 H, 3'''-H, J<sub>3'-H, 2'-H</sub> = 8.33 Hz), 7.35 (t, 1 H, arom. H), 7.41 (t, 2 H, arom. H), 7.45 (d, 2 H, arom. H)

## Experimententeil

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 30.8 (1 C, 7<sup>''''</sup>-C), 32.5 (1 C, 8<sup>''''</sup>-C), 35.9 (1 C, 8-C), 55.4 (1 C, 9<sup>''''</sup>-C), 56.1 (1 C, 1<sup>'</sup>-C), 70.8 (1 C, 1<sup>''</sup>-C), 109.1 (1 C, arom. C), 112.8 (1 C, arom. C), 113.9 (1 C, arom. C), 113.9 (1 C, arom. C), 127.3 (1 C, arom. C), 127.3 (1 C, arom. C), 128.0 (1 C, arom. C), 128.5 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 129.6 (1 C, arom. C), 129.6 (1 C, arom. C), 133.1 (1 C, arom. C), 134.7 (1 C, arom. C), 137.5 (1 C, arom. C), 150.1 (1 C, arom. C), 151.2 (1 C, arom. C), 158.0 (1 C, arom. C), 205.5 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 391.1905  $[\text{M}+1]^+$

HR-MS:  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_4$ , 391.1905, 100 %



### 5.5.6 Darstellung der Phenole

#### 5.5.6.1 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dihydroxyphenyl)ethanon **56**

Das Dihydrostilbenderivat **56** wurde, ausgehend von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)phenyl)ethanon **49**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A10 synthetisiert und säulenchromatographisch ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hexan}$  1:4) aufgereinigt. Das Produkt **56** konnte mit einer Ausbeute von 75 % als grünlicher Honig isoliert werden.

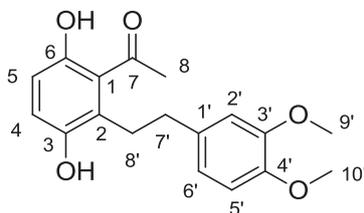
## Experimentaltteil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.63 (s, 3H, 8-H), 2.85-2.88 (m, 2 H, 7'-H), 3.08-3.11 (m, 2 H, 8'-H), 3.83 (s, 3, 9'-H), 3.85 (s, 3 H, 10'-H), 4.41 (brs, 1 H, 3-OH), 6.64 (d, 1 H, arom. H), 6.72-6.75 (m, 2 H, arom. H), 6.79 (d,  $J = 7.975$  Hz, 1 H, arom. H), 6.83 (d,  $J = 8.935$  Hz, 1 H, arom. H), 9.35 (brs, 1 H, 6-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 30.6 (1 C, 7'-C), 32.7 (1 C, 8'-C), 36.1 (1 C, 8-C), 56.0 (1 C, 9'-C), 56.1 (1 C, 10'-C), 111.5 (1 C, arom. C), 111.9 (1 C, arom. C), 116.3 (1 C, arom. C), 120.3 (1 C, arom. C), 121.8 (1 C, arom. C), 125.2 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 134.1 (1 C, arom. C), 147.0 (1 C, arom. C), 147.7 (1 C, arom. C), 149.1 (1 C, arom. C), 152.9 (1 C, arom. C), 205.9 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 317.1384  $[\text{M}+1]^+$

HR-MS:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5$ , 317.1384, 100 %



### 5.5.6.2 Darstellung von 1-(3-(Benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-hydroxyphenyl)ethanon **57**

Das Dihydrostilbenderivat **57** wurde, ausgehend von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)phenyl)ethanon **49**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A10 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:4) aufgereinigt. Das Produkt **57** konnte mit einer Ausbeute von 29 % als grünlicher Honig isoliert werden.

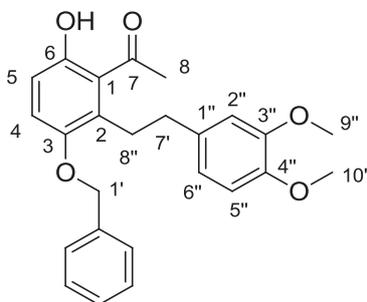
## Experimentaltteil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.63 (s, 3H, 8-H), 2.82-2.87 (m, 2 H, 7''-H), 3.05-3.11 (m, 2 H, 8''-H), 3.71 (s, 3, 9''-H), 3.84 (s, 3 H, 10''-H), 5.02 (s, 2 H, 1'-H), 6.55 (s, 1 H, 2''-H), 6.65-6.66 (m, 1 H, arom. H), 6.76 (d, 1 H, arom. H), 6.78 (d, 2 H, arom. H), 7.02 (d, 1 H, arom. H), 7.36 (d, 1 H, arom. H), 7.40 (t, 2 H, arom. H), 7.45 (d, 2 H, arom. H), 8.95 (brs, 1 H, 6-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 30.8 (1 C, 7''-C), 32.6 (1 C, 8''-C), 36.3 (1 C, 8-C), 55.9 (1 C, 9''-C), 56.1 (1 C, 1''-C), 70.1 (1 C, 1'-C), 110.8 (1 C, arom. C), 111.3 (1 C, arom. C), 112.0 (1 C, arom. C), 112.7 (1 C, arom. C), 120.5 (1 C, arom. C), 127.3 (1 C, arom. C), 127.3 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 127.5 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.1 (1 C, arom. C), 128.5 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 128.7 (1 C, arom. C), 133.7 (1 C, arom. C), 135.2 (1 C, arom. C), 137.0 (1 C, arom. C), 137.4 (1 C, arom. C), 147.3 (1 C, arom. C), 148.9 (1 C, arom. C), 149.2 (1 C, arom. C), 151.5 (1 C, arom. C), 205.4 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 497.2321  $[\text{M}+1]^+$

HR-MS:  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{O}_5$ , 497.2321, 100 %



**5.5.6.3 Darstellung von 1-(3,6-Dihydroxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **58****

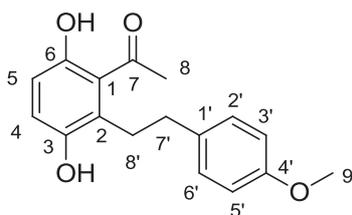
Das Dihydrostilbenderivat **58** wurde, ausgehend von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **50**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A10 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:4) aufgereinigt. Das Produkt **58** konnte mit einer Ausbeute von 65 % als bräunlich-grüner Honig isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.64 (s, 3H, 8-H), 2.85-2.87 (m, 2 H, 7'-H), 3.06-3.09 (m, 2 H, 8'-H), 3.79 (s, 3, 9'-H), 4.45 (brs, 1 H, 3-OH), 6.73 (d,  $J$  = 6.731 Hz, 1 H, arom. H), 6.83-6.85 (m, 3 H, arom. H), 7.10 (d,  $J$  = 7.114 Hz, 2 H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 30.8 (1 C, 7'-C), 32.7 (1 C, 8'-C), 35.6 (1 C, 8-C), 55.5 (1 C, 9'-C), 114.2 (1 C, arom. C), 114.2 (1 C, arom. C), 116.3 (1 C, arom. C), 121.8 (1 C, arom. C), 125.0 (1 C, arom. C), 127.6 (1 C, arom. C), 129.4 (1 C, arom. C), 129.4 (1 C, arom. C), 133.6 (1 C, arom. C), 146.0 (1 C, arom. C), 153.1 (1 C, arom. C), 158.3 (1 C, arom. C), 206.0 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 287.1279  $[\text{M}+1]^+$

HR-MS:  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_4$ , 287.1278, 100 %



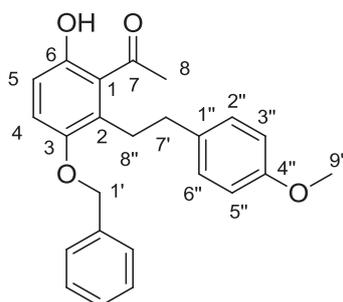
**5.5.6.4 Darstellung von 1-(3-(Benzyloxy)-6-hydroxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **59****

Das Dihydrostilbenderivat **59** wurde, ausgehend von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **50**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A10 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:4) aufgereinigt. Das Produkt **59** konnte mit einer Ausbeute von 16 % als bräunlich-grüner Honig isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.65 (s, 3H, 8-H), 2.82-2.85 (m, 2 H, 7''-H), 3.04-3.09 (m, 2 H, 8''-H), 3.78 (s, 3, 9''-H), 5.02 (s, 2 H, 1'-H), 6.81-6.83 (m, 3 H, arom. H), 6.99 (d, 2 H, arom. H), 7.13-7.16 (m, 3 H, arom. H), 7.35-7.37 (m, 1 H, arom. H), 7.44 (d, 2 H, arom. H), 9.31 (brs, 1 H, 6-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 32.7 (1 C, 8-C), 35.4 (1 C, 7''-C), 35.8 (1 C, 8''-C), 55.4 (1 C, 9''-C), 71.6 (1 C, 1'-C), 114.0 (1 C, arom C), 114.0 (1 C, arom. C), 115.9 (1 C, arom. C), 118.7 (1 C, arom. C), 118.7 (1 C, arom. C), 121.4 (1 C, arom. C), 126.8 (1 C, arom. C), 127.6 (1 C, arom. C), 128.2 (1 C, arom. C), 128.8 (1 C, arom. C), 129.4 (1 C, arom. C), 129.8 (1 C, arom. C), 130.5 (1 C, arom. C), 134.0 (1 C, arom. C), 137.5 (1 C, arom. C), 152.5 (1 C, arom. C), 154.6 (1 C, arom. C), 158.1 (1 C, arom. C), 205.2 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 377.2  $[\text{M}+1]^+$



### 5.5.6.5 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-hydroxy-6-methoxyphenyl)ethanon **60**

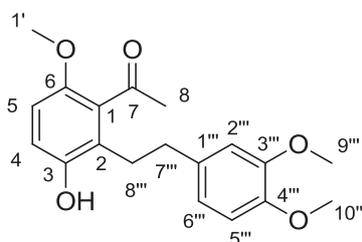
Das Dihydrostilbenderivat **60** wurde, ausgehend von 1-(3-(Benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-methoxyphenyl)ethanon **48**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A10 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:4) aufgereinigt. Das Produkt **60** konnte mit einer Ausbeute von 43 % als bräunlich-grün-gelber Honig isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.37 (s, 3H, 8-H), 2.74-2.83 (m, 4 H, 7'-H 8''-H), 3.80 (s, 6 H, 9''-H, 10''-H), 3.84 (s, 3 H, 1'-H), 5.39 (brs, 1 H, 3-OH), 6.65 (s, 1 H, arom. H), 6.69-6.78 (m, 3 H, arom. H), 6.84 (s, 1 H, arom. H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 30.2 (1 C, 7''-C), 32.5 (1 C, 8''-C), 36.0 (1 C, 8-C), 56.0 (1 C, 9''-C), 56.1 (1 C, 10''-C), 56.2 (1 C, 1'-C), 109.8 (1 C, arom. C), 111.5 (1 C, arom. C), 111.8 (1 C, arom. C), 112.2 (1 C, arom. C), 113.7 (1 C, arom. C), 114.3 (1 C, arom. C), 116.7 (1 C, arom. C), 120.5 (1 C, arom. C), 126.1 (1 C, arom. C), 132.8 (1 C, arom. C), 147.5 (1 C, arom. C), 148.5 (1 C, arom. C), 205.0 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 331.1542  $[\text{M}+1]^+$

HR-MS:  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_5$ , 331.1540, 100 %

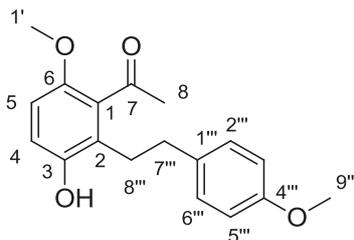


**5.5.6.6 Darstellung von 1-(3-Hydroxy-6-methoxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **61****

Das Dihydrostilbenderivat **61** wurde, ausgehend von 1-(3-(Benzyloxy)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **51**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A10 synthetisiert, konnte jedoch auf Grund des geringen Gehalts im Rohprodukt nicht isoliert werden. Hauptprodukt der Hydrierung mit Pt/C bei 3 bar ist ein an einem Aromaten hydriertes Derivat.

ESI (m/z): 301.1433 [M+1]<sup>+</sup>  
 HR-MS: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>, 301.1433, 100 %

ESI (m/z): 397.2377 [M+1]<sup>+</sup>  
 HR-MS: C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>O<sub>4</sub>, 397.2373, 100 %



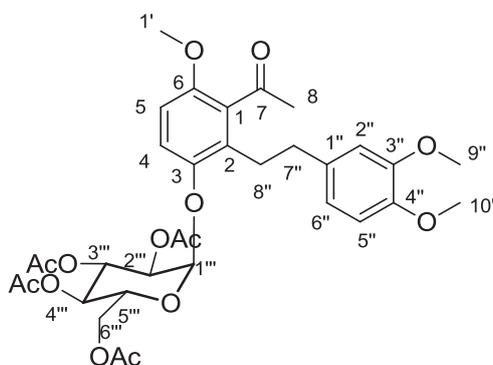
## 5.5.7 Darstellung der Glycoside

### 5.5.7.1 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3- $\beta$ -D-glucosetetraacetat-6-methoxyphenyl)ethanon **64**

Das Dihydrostilbenderivat **64** wurde, ausgehend von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-6-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethanon **60**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A12 synthetisiert und in Form seines Rohproduktes, eines farblosen Honigs, weiter umgesetzt.

ESI (m/z): 661.2479 [M+1]<sup>+</sup>

HR-MS: C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>O<sub>14</sub>, 661.2479, 57 %



### 5.5.7.2 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3- $\beta$ -D-glucosetetraacetat-6-hydroxyphenyl)ethanon **63**

Das Dihydrostilbenderivat **63** wurde, ausgehend von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dihydroxyphenyl)ethanon **56**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A11 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:4) aufgereinigt. Das Produkt **63** konnte mit einer Ausbeute von 14 % als farbloses Harz isoliert werden.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz)  $\delta$  = 2.04 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.08 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H, 8-H), 2.77-2.82 (m, 1 H, 7'-H<sub>a</sub>), 2.92-2.97 (m, 1 H, 7'-H<sub>b</sub>), 3.08-3.14 (m, 2 H, 8'-H), 3.85 (s, 3 H, 9'-H), 3.87 (s, 3 H, 10'-H), 4.40-4.13 (m, 2 H, 6''-H), 4.26 (dd, *J* = 4.565 Hz, 1 H, 5''-H), 5.10 (dd, *J* = 4.355 Hz, 1 H, 3''-H), 5.18 (t, *J* = 5.182 Hz, 1 H, 4''-H), 5.59

## Experimentaltteil

(d,  $J = 3.509$  Hz, 1 H, 1''-H), 5.75 (t,  $J = 10.170$  Hz, H, 2''-H), 6.71 (s, 1 H, 2'-H), 6.78 (d, 1 H, arom. H), 6.82-6.85 (m, 2 H, arom. H), 7.28 (s, 1 H, arom. H), 8.99 (brs, 1 H, 6-OH)

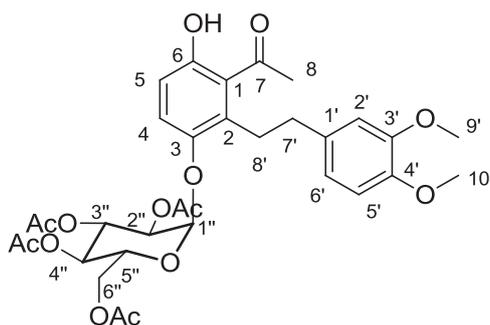
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta =$  20.7 (1 C, Ac- $\text{CH}_3$ ), 20.8 (1 C, Ac- $\text{CH}_3$ ), 20.8 (1 C, Ac- $\text{CH}_3$ ), 20.9 (1 C, Ac- $\text{CH}_3$ ), 31.0 (1 C, 7'-C), 32.7 (1 C, 8'-C), 36.6 (1 C, 8-C), 56.0 (1 C, 9'-C), 56.1 (1 C, 10'-C), 60.6 (1 C, 6''-C), 61.8 (1 C, 5''-C), 68.2 (1 C, 3''-C), 68.4 (1 C, 4''-C), 70.2 (1 C, 2''C), 70.4 (1 C, 1''-C), 95.8 (1 C, arom. C), 111.7 (1 C, arom. C), 116.2 (1 C, arom. C), 120.5 (1 C, arom. C), 120.6 (1 C, arom. C), 120.8 (1 C, arom. C), 124.7 (1 C, arom. C), 134.0 (1 C, arom. C), 147.7 (1 C, arom. C), 149.1 (1 C, arom. C), 170.1 (1 C, arom. C), 170.7 (1 C, arom. C), 205.6 (1 C, 7-C), 206.1 (1 C, Ac-C), 206.2 (1 C, Ac-C), 210.7 (1 C, Ac-C), 213.0 (1 C, Ac-C)

ESI (m/z):

646.2322  $[\text{M}+1]^+$

HR-MS:

$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{NaO}_{14}$ , 669.2154, 89.4 %



**5.5.7.3 Darstellung von 1-(3-β-D-Glucosetetraacetat-6-hydroxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon 66**

Das Dihydrostilbenderivat **66** wurde, ausgehend von 1-(2-(4-Methoxyphenethyl)-6-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethanon **58**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A12 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:4) aufgereinigt. Das Produkt **66** konnte mit einer Ausbeute von 15 % als farbloses Harz isoliert werden. Das <sup>1</sup>H-NMR deutet allerdings auf ein Polymer, bestehend aus zwei Dihydrostilbenderivaten sowie einem Molekül Glucose, hin.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz) δ = 2.06 (s, 6 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3 H, Ac-CH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H, 8-H), 2.78-2.81 (m, 4 H, 7',8'-H), 2.85-2.88 (m, 2 H, 7'-H<sub>b</sub>), 3.05-3.09 (m, 2 H, 8'-H), 3.78 (s, 3 H, 9'-H), 3.80 (s, 3 H, 9'-H), 4.24-4.27 (m, 2 H, 6''-H), 4.35 (s, 1 H, 5''-H), 4.56 (s, 1 H, 3''-H), 4.98-4.99 (m, 1 H, 4''-H), 5.34 (d, *J* = 4.832 Hz, 1 H, 1''-H), 5.36-5.37 (m, 1 H, 2''-H), 6.72-6.75 (m, 2 H, arom. H), 6.80-6.81 (m, 2 H, arom. H), 6.83-6.85 (m, 4 H, arom. H), 7.01 (d, *J* = 7.025 Hz, 1 H, arom. H), 7.05-7.07 (m, 2 H, arom. OH), 7.10-7.11 (m, 2 H, arom. H), 9.50 (brs, 1 H, 6-OH)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 150 MHz): δ = 20.7 (1 C, Ac-CH<sub>3</sub>), 20.9 (1 C, Ac-CH<sub>3</sub>), 20.9 (1 C, Ac-CH<sub>3</sub>), 21.0 (1 C, Ac-CH<sub>3</sub>), 30.8 (1 C, 7'-C), 32.3 (1 C, 8'-C), 35.6 (1 C, 8-C), 55.4 (1 C, 9'-C), 61.2 (1 C, 6''-C), 65.8 (1 C, 5''-C), 67.3 (1 C, 3''-C), 69.0 (1 C, 4''-C), 71.2 (1 C, 2''-C), 73.2 (1 C, 1''C), 97.0 (1 C, arom. C), 114.1 (1 C, arom. C), 114.2 (1 C, arom. C), 116.4 (1 C, arom. C), 117.0 (1 C, arom. C), 121.8 (1 C, arom. C), 122.2 (1 C, arom. C), 126.0 (1 C, arom. C), 127.6 (1 C, arom. C), 129.4 (1 C, arom. C), 129.7 (1 C, arom. C), 142.6 (1 C, arom. C), 205.9 (1 C, 7-C)

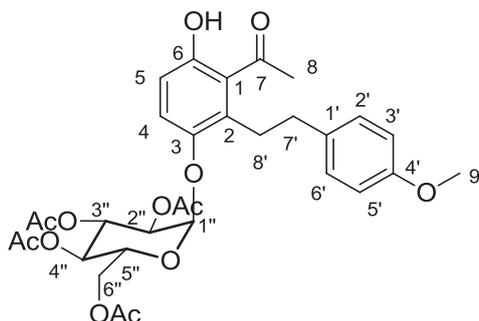
ESI (m/z): 634.2485 [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

ESI (m/z): 639.2037 [M+Na<sup>+</sup>]

## Experimententeil

HR-MS:

$C_{31}H_{40}NO_{13}$ , 634.2494, 74.25 %



### 5.5.7.4 Darstellung von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-β-D-glucose-6-hydroxyphenyl)ethanon **4**

Das Dihydrostilbenderivat **4** wurde, ausgehend von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-β-D-glucosetetraacetat-6-hydroxyphenyl)ethanon **63**, gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift A11 synthetisiert und säulenchromatographisch (EtOAc/*n*-Hexan 1:4) aufgereinigt. Das Produkt **4** konnte mit einer Ausbeute von 18 % als farbloses Harz isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  = 2.25 (s, 3H, 8-H), 2.63-2.67 (m, 1 H, 7'-Ha), 2.71-2.79 (m, 1 H, 7'-Hb, 8'-Ha), 2.84-2.89 (m, 1 H, 8'-Hb), 3.37 (t,  $J$  = 9.660 Hz, 1 H, 3''-H), 3.54-3.56 (m, 1 H, 2''-H), 3.65 (d,  $J$  = 10.580, 2 H, 6''-H), 3.72 (s, 3 H, 9'-H), 3.73 (s, 3 H, 10'-H), 3.87 (t,  $J$  = 9.430 Hz, 1 H, 4''-H), 5.32 (d,  $J$  = 3.557 Hz, 1 H, 1''-H), 6.59 (d,  $J$  = 8.996 Hz, 1 H, arom. H), 6.69 (d,  $J$  = 7.663 Hz, 1 H, arom. H), 6.73 (s, 1 H, 2'-H), 6.76 (d,  $J$  = 8.330 Hz, 1 H, arom. H), 7.12 (d,  $J$  = 9.662 Hz, 1 H, arom. H)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz):  $\delta$  = 31.3 (1 C, 7'-C), 32.4 (1 C, 8'-C), 37.3 (1 C, 8-C), 56.5 (1 C, 9'-C), 56.6 (1 C, 10'-C), 62.5 (1 C, 6''-C), 68.5 (1 C, 5''-C), 71.7 (1 C, 3''-C), 73.4 (1 C, 4''-C), 74.5 (1 C, 2''-C), 75.2 (1 C, 1''C), 100.2 (1 C, arom. C), 113.2 (1 C, arom. C), 113.9 (1 C, arom. C), 114.7 (1 C, arom. C), 118.6 (1 C, arom. C), 121.9

## Experimentalteil

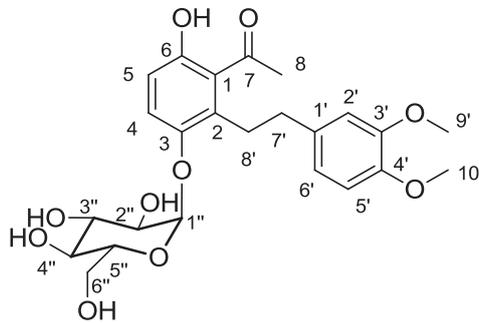
---

(1 C, arom. C), 130.2 (1 C, arom. C), 131.8  
(1 C, arom. C), 136.9 (1 .C, arom. C), 148.6  
(1 C, arom. C), 150.1 (1 C, arom. C), 150.2  
(1 C, arom. C), 208.1 (1 C, 7-C)

ESI (m/z): 496.2170 [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>]

ESI (m/z): 501.1724 [M+Na<sup>+</sup>]

HR-MS: C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>10</sub>, 501.1724, 100 %



## **6. Anhang**

### 6.1 Literaturverzeichnis

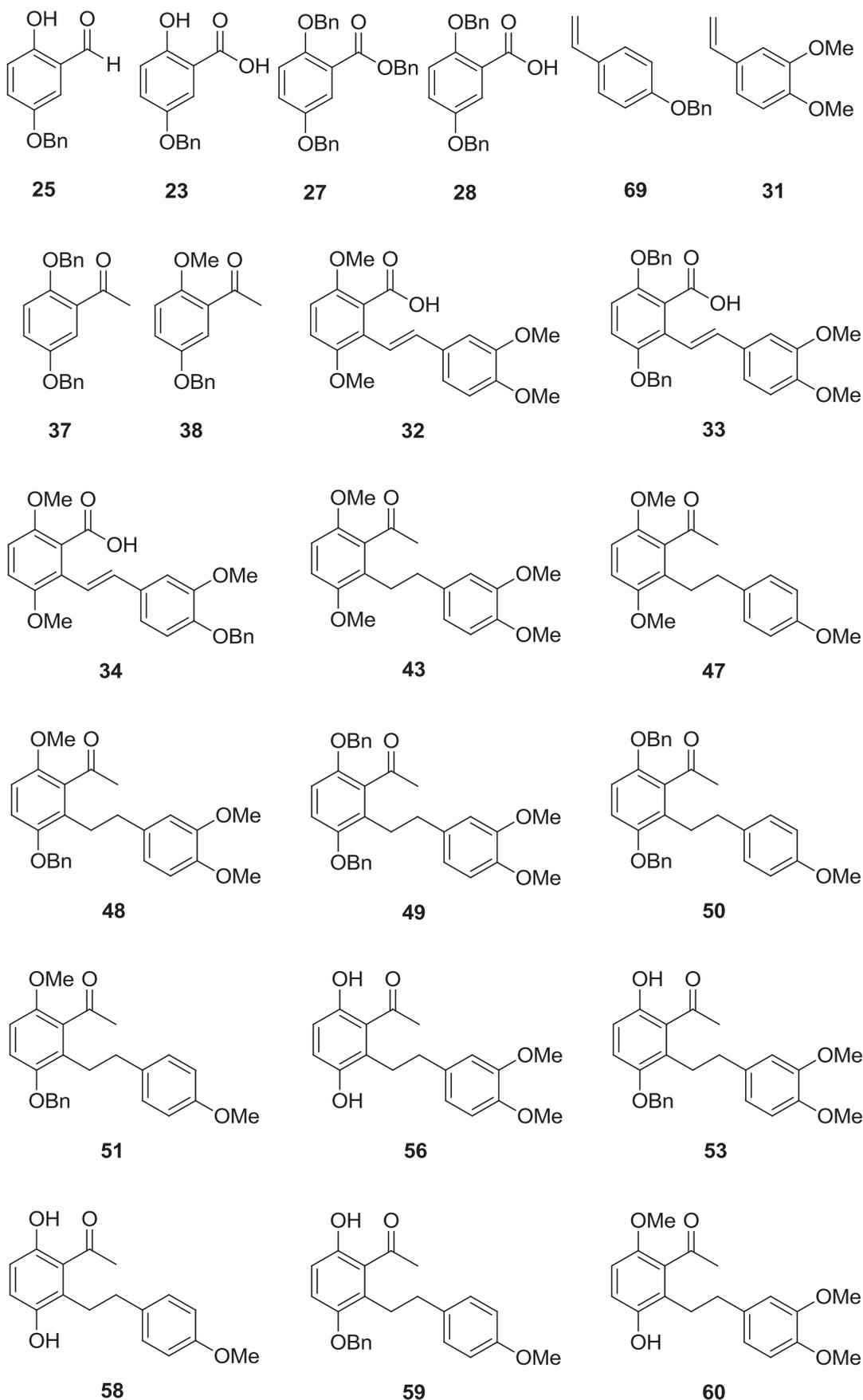
- [1] Y. Wang, R. Edrada-Ebel, N. Tsevegsuren, J. Sendker, M. Braun, V. Wray, W. Lin, P. Proksch, *J. Nat. Prod.*, **2009**, 72, 671-675.
- [2] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemie*, 6. Auflage, **2007**, Elsevier GmbH, München, 450.
- [3] B. J. Druker, C. L. Sawyers, H. Kantarjian, D. J. Resta, S. F. Reese, J. M. Ford, R. Capdeville, M. Talpaz, *N. Eng. J. Med.*, **2002**, 344, 1038-1024.
- [4] I. Grubov V., *Key to the Vascular Plants of Mongolia*, Nauka: Leningrad, **1982**, 263-264.
- [5] M. Samuelsson, *Drugs of Natural Origin: a Textbook of Pharmacognosy*, 5th Swedish Pharmaceutical Press, **2004**.
- [6] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.*, **1929**, 10, 226–36.
- [7] M. J. Balunas, A. D. Kinghorn, *Life Sciences*, **2005**, 78, 431-441.
- [8] M. B. Sporn, N. M. Dunlop, D. L. Newton, J. M. Smith, *Fed. Proc.*, **1976**, 35, 1332-1338.
- [9] P. Greenwald, *British Medicinal Journal*, **2002**, 324, 714-718.
- [10] Y. Cai, Q. Luo, M. Sun, H. Corke, *Life Sciences*, **2004**, 74, 2157-2184.
- [11] J.L. Richard, *Arch. Coeur. Vaiss.*, **1987**, 80, 17-21.
- [12] D. Goldberg, E. Tsang, A. Karumanchiri, E. Diamandis, G. Soleas, *Anal Chem*, **1996**, 68, 1688–1694.
- [13] P.S. Ray, G. Maulik, G.A. Cordis, A.A. Bertelli, A. Bertelli, D.K. Das, *Free Radic. Biol. Med.*, **1999**, 27, 160–169.

- [14] V. Filip, M. Plocková, J. Š midrkal, Z. Špičková, K. Melzoch, Š. Schmidt, *Food Chemistry*, **2003**, *83*, 585-593.
- [15] S. Fulda, *Drug Discovery Today*, **2010**, *15*, 757-765.
- [16] [F. G. Bottone, J. M. Martinez, B. Alsto-Mills, T. E. Eling, *Carcinogenesis*, **2004**, *25*, 349.
- [17] G. J. Kelloff, J. A. Crowell, V. E. Steele, R. A. Lubet, W. A. Malone, C. W. Boone, L. Kopelovich, E. T. Hawk, R. Lieberman, J. A. Lawrence, I. Ali, J. L. Viner, C. C. Sigman, *Journal of Nutrition*, **2000**, *130*, 467-471.
- [18] A. N. Queiroz, B. A.Q. Gomes, W. M. Moraes, Jr., R. S. Borges, *European J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 1644-1649.
- [19] I. M. Kapetanovic, M. Muzzio, Z. Huang, T. N. Thompson, D. L. McCormick, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **2010**, *68*, 593-601.
- [20] Y.-Z. Cai, M. Sun, J. Xing, Q. Luo, H. Corke, *Life Sciences*, **2006**, *78*, 2872-2888.
- [21] D. Mikulski, M. Molski, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *45*, 2366-2380.
- [22] G. Regev-Shoshani, O. Shoseyov, I. Bilkis, Z. Kerem, *Biochem. J.*, **2003**, *374*, 157-163.
- [23] S. K. Lee, K. A. Nam, Y. H. Hoe, H.-Y. Min, E.-Y. Kim, H. Ko, S. Song, T. Lee, S. Kim, *Arch. Pharm. Res.*, **2003**, *26*, 253-257.
- [24] M.-H. Pan, Y.-T. Lin, C.-L. Lin, C.-S. Wei, C.-T. Ho, W.-J. Chen, *Evid.-Based Complement. Alternat. Med.*, **2011**, Article ID 562187.
- [25] M.-H. Pan, Y.-S. Chiou, W.-J. Chen, J.-M. Wang, V. Badmaev, C.-T. Ho, *Carcinogenesis*, **2009**, *30*, 1234-1242.
- [26] K. Weimann, *Untersuchungen zur Synthese von Scorzodihydrostilbenderivat*en aus *Scorzonera radiata*, Masterthese, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, **2011**.

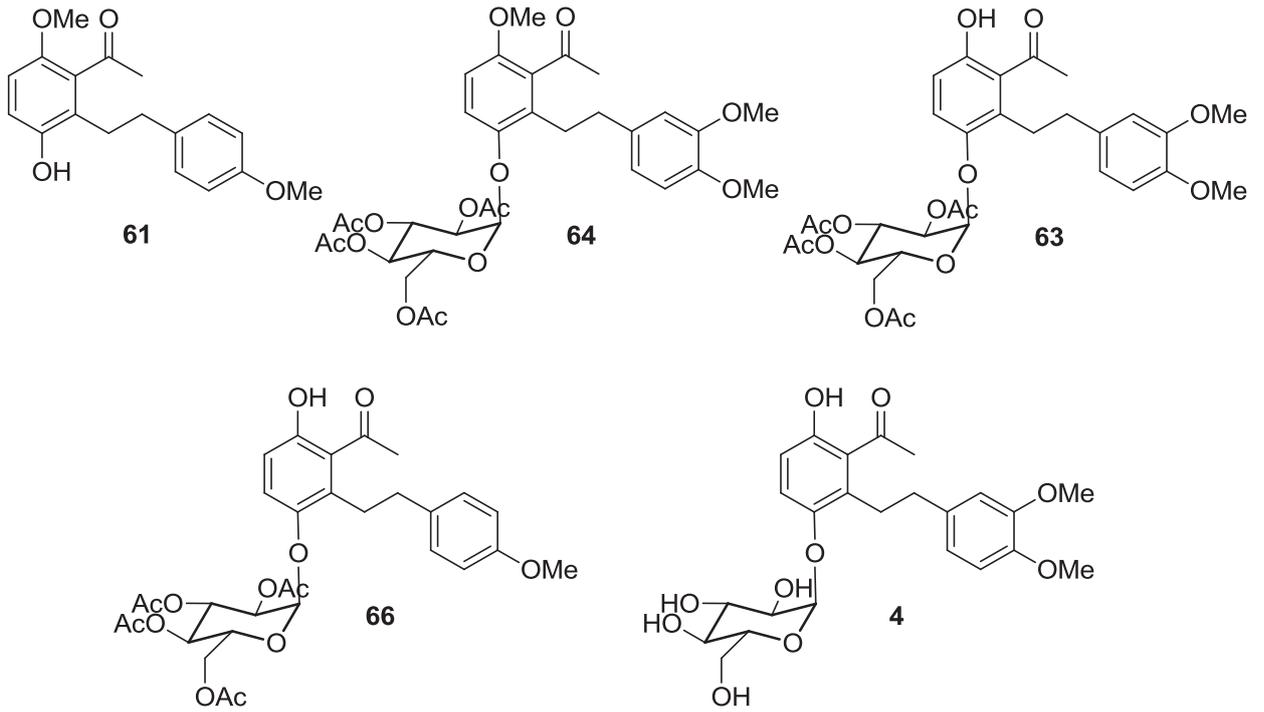
- [26a] D. L. J. Clive, M. Sannigrahi, S. Hisaindee, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 954-961.
- [27] A. Klapars, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14844.
- [28] A. F. Barrero, J. F. Quilez del Moral, M. M. Herrador, P. Arteaga, M. Cortés, J. Benites, A. Rosellón, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6012-6017.
- [29] A. Abiko, J. C. Roberts, T. Takemasa, S. Masamune, *Tetrah. Lett.*, **1986**, *27*, 4537-4540.
- [30] M. L. N. Rao, D. K. Awasthi, D. Banerjee, *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 1979-1981.
- [31] C.-R. Su *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 6155-6160.
- [32] S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3024-3033.
- [33] D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 624-655.
- [34] G. M. Rubottom, C. Kim, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1550-1552.
- [35] F.-X. Felpin, E. Fouquet, *Chem. Eur.*, **2010**, *16*, 12440-12445.
- [36] G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, M. Arvanaghi, M. R. Bruce, *Angew. Chem.*, **1981**, *93*, 107.
- [37] W. Dürckheimer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, *721*, 240-243.
- [38] R. L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation*, Marcel Dekker Inc., NY, **1965**.
- [39] R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *Chem. Commun.*, **2008**, 3855-3857.
- [40] C.-H. Jun, C. W. Moon, J.-B. Hong, S.-G. Lim, K.-Y. Chung, Y.-H. Kim, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 485-492.

- [41] S. Murai, F. Kakiuchi, A. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature*, **1993**, 366, 529-531.
- [42] P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.*, **2012**, 112, 5879-5918.
- [43] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> Ed., Wiley, NY, **1991**.
- [44] B. Helferich, E. Schmitz-Hillebrecht, *Ber.*, **1933**, 66, 378.
- [45] E. J. Cocinero, D. P. GGamblin, B. G. Davis, J. P. Simons, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 11117-11123.
- [46] J. Weber, H. Mikula, P. Fruhmann, C. Hametner, E. Varga, F. Berthiller, R. Krska, J. Fröhlich, *Synlett*, **2013**, 24, 1830-1834.
- [47] A. Mandoli, F. Mazzini, P. Salvadori, T. Netscher, T. Rosenau, *European J. Org. Chem.*, **2004**, 23, 4864-4869.
- [48] R. A. Gardner, R. Kinkade, O. IV Phanstiel, C. Wang, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3530-3537.
- [49] M. Cushman, J. Hoshino, B. Sun, L. Marler, J. M. Pezzuto, K. Jermihov, A. D. Mesecar, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 5352-5366.
- [50] B. F. B. Folmer, R. J. M. Nolte, J. L. M. Van Nunen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 283-291.
- [51] R. G. F. Giles, A. Cynthia, *J. Chem. Soc.*, **1999**, 20, 3039-3048.

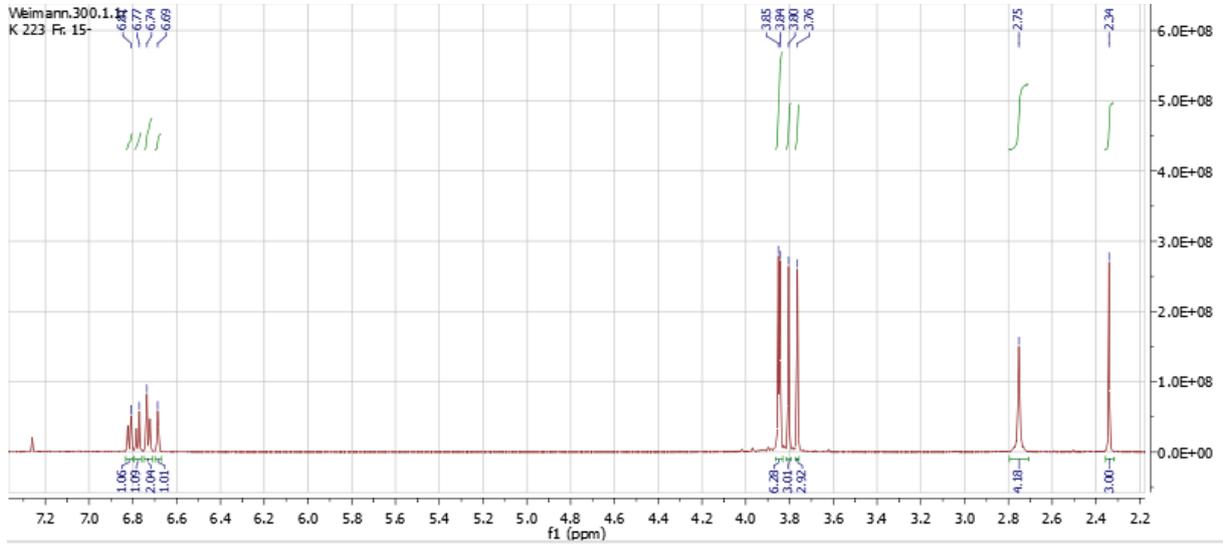
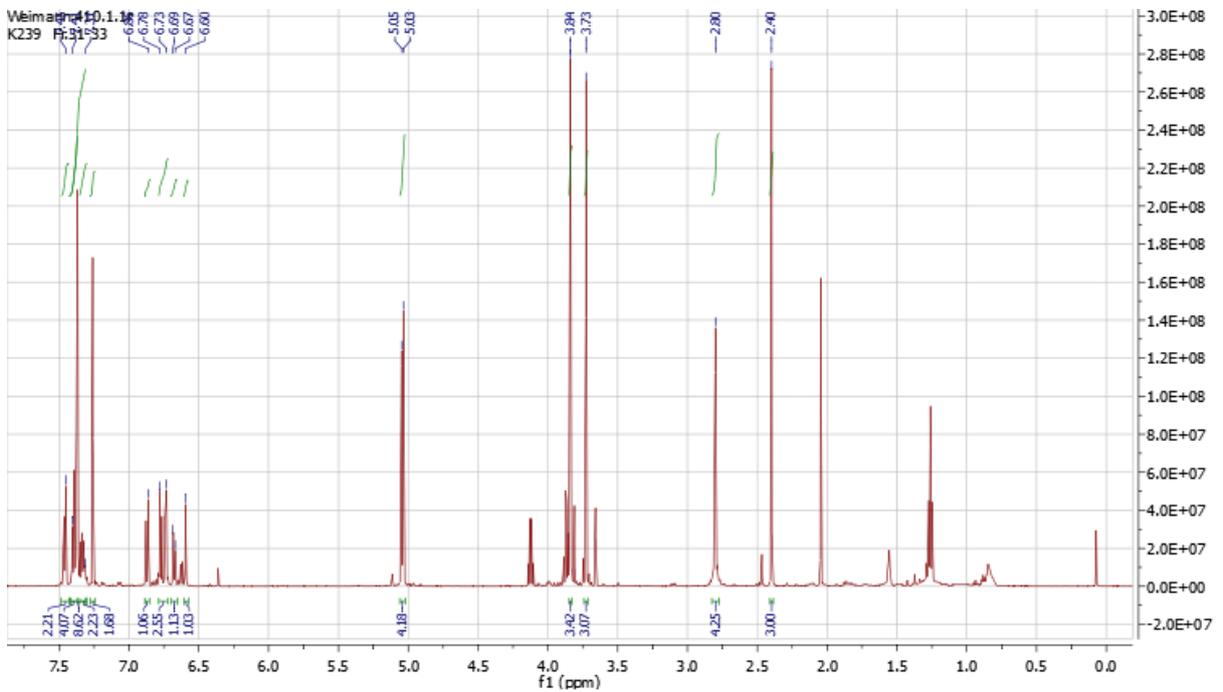
## 6.2 Formelverzeichnis



# Anhang

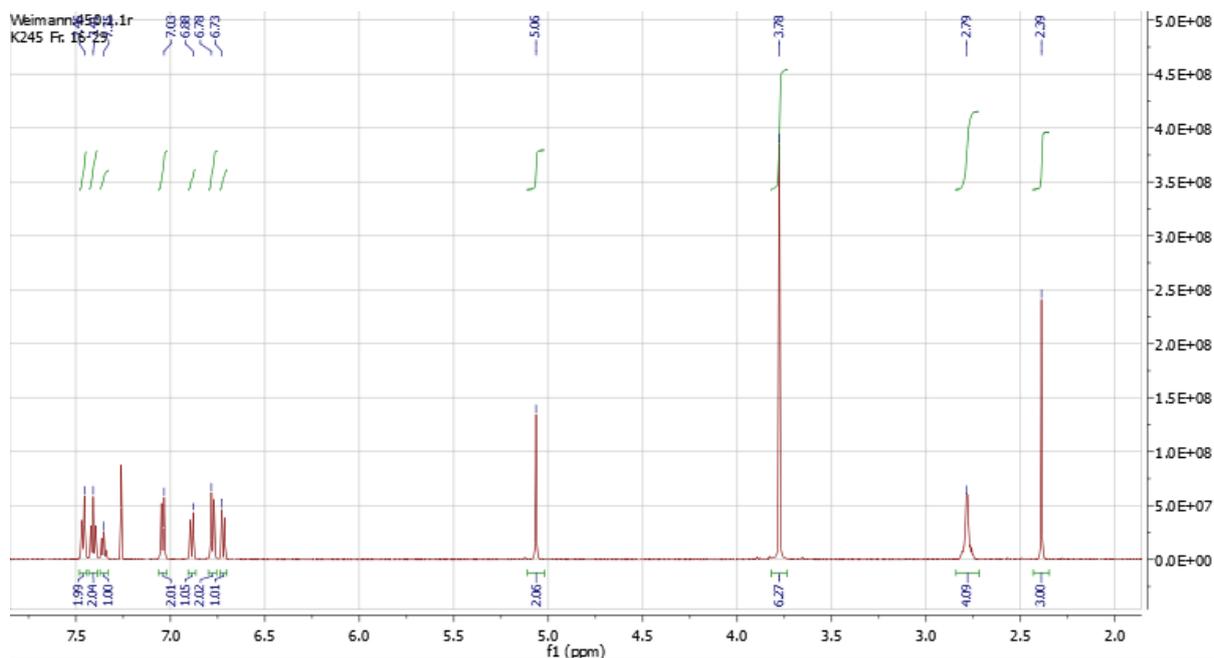


## 6.3 Spektren

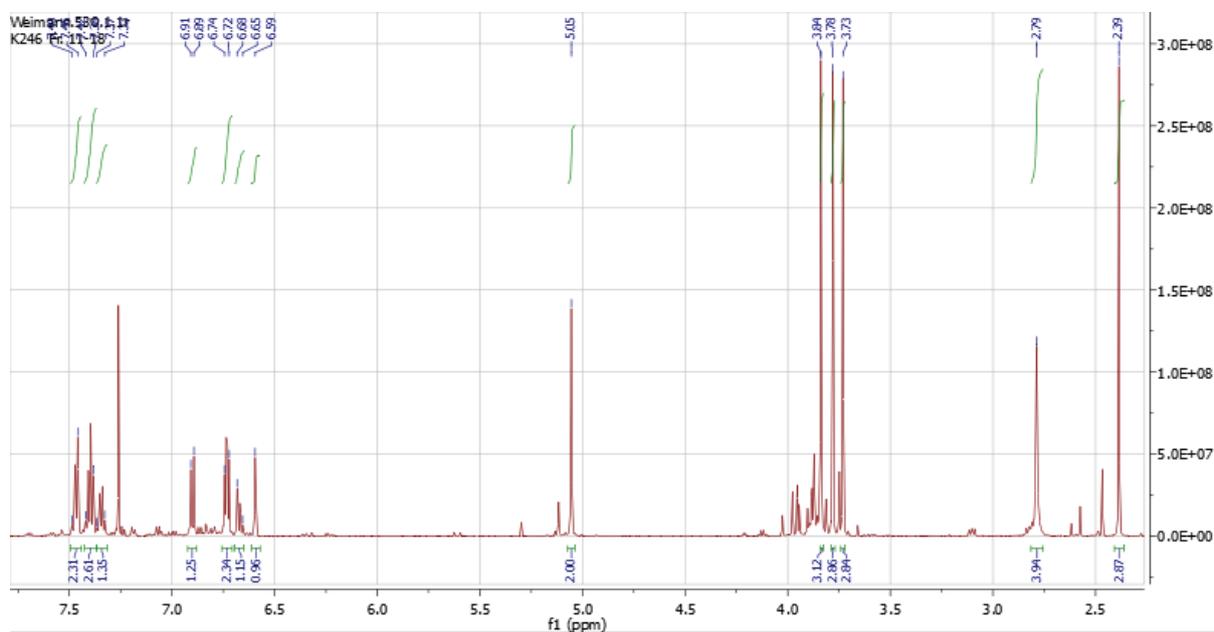
 $^1\text{H-NMR}$  von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dimethoxyphenyl)ethanon **43** $^1\text{H-NMR}$  von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)phenyl)ethanon **49**

# Anhang

## <sup>1</sup>H-NMR von 1-(3-(Benzyloxy)-6-methoxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **51**

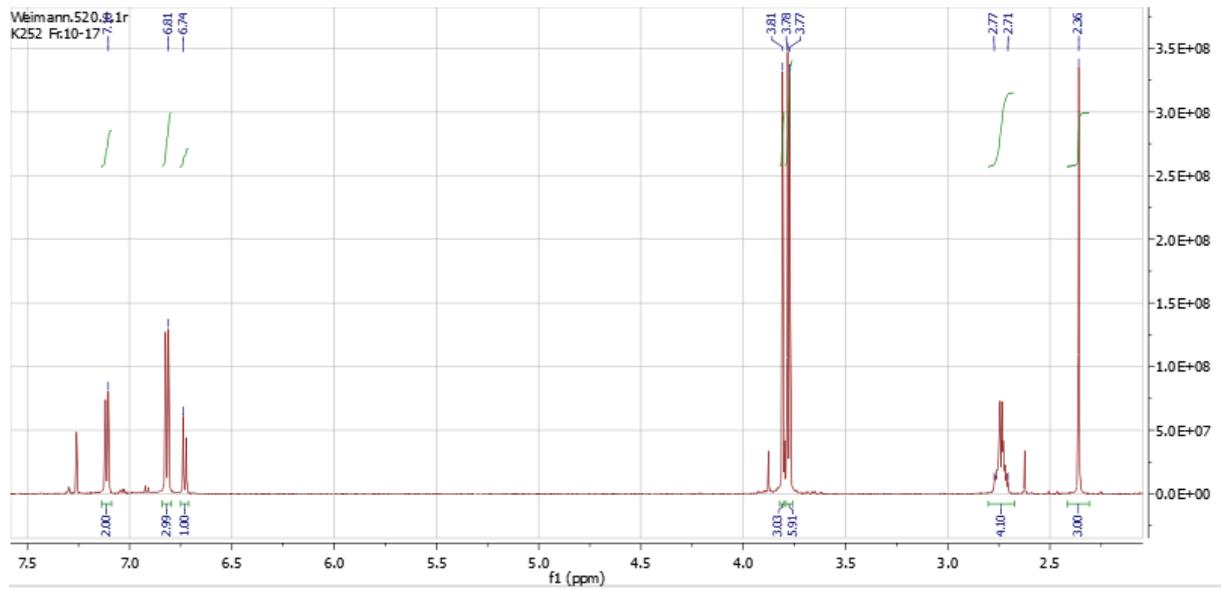


## <sup>1</sup>H-NMR von 1-(3-(Benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-methoxyphenyl)ethanon **48**

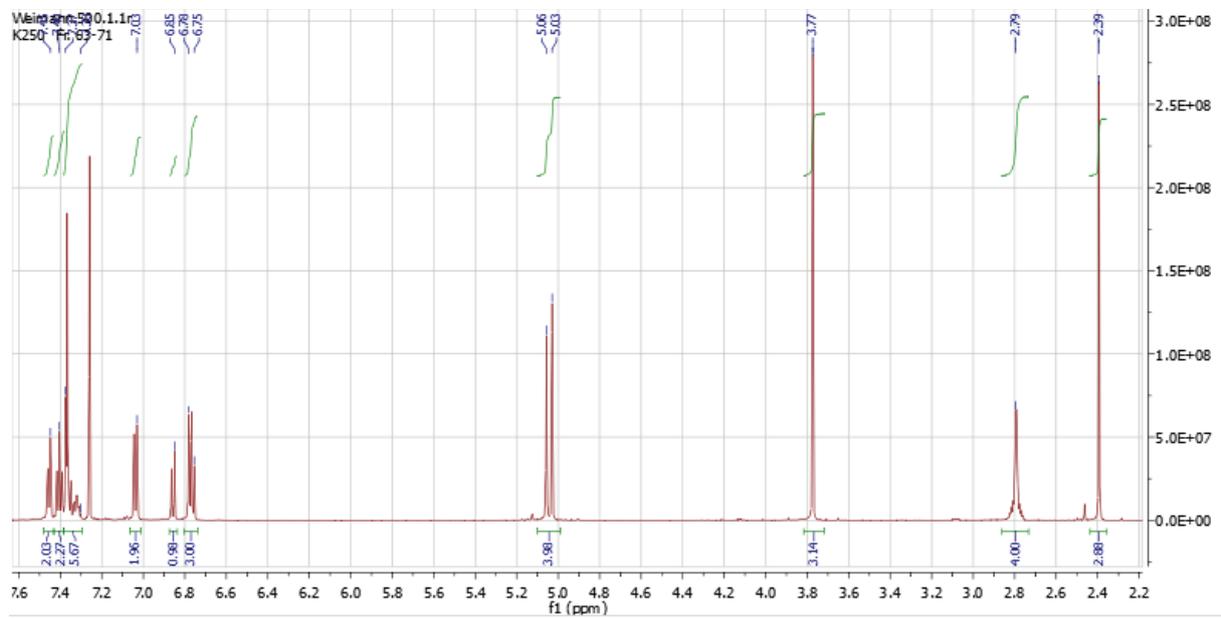


# Anhang

## <sup>1</sup>H-NMR von 1-(3,6-Dimethoxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **47**

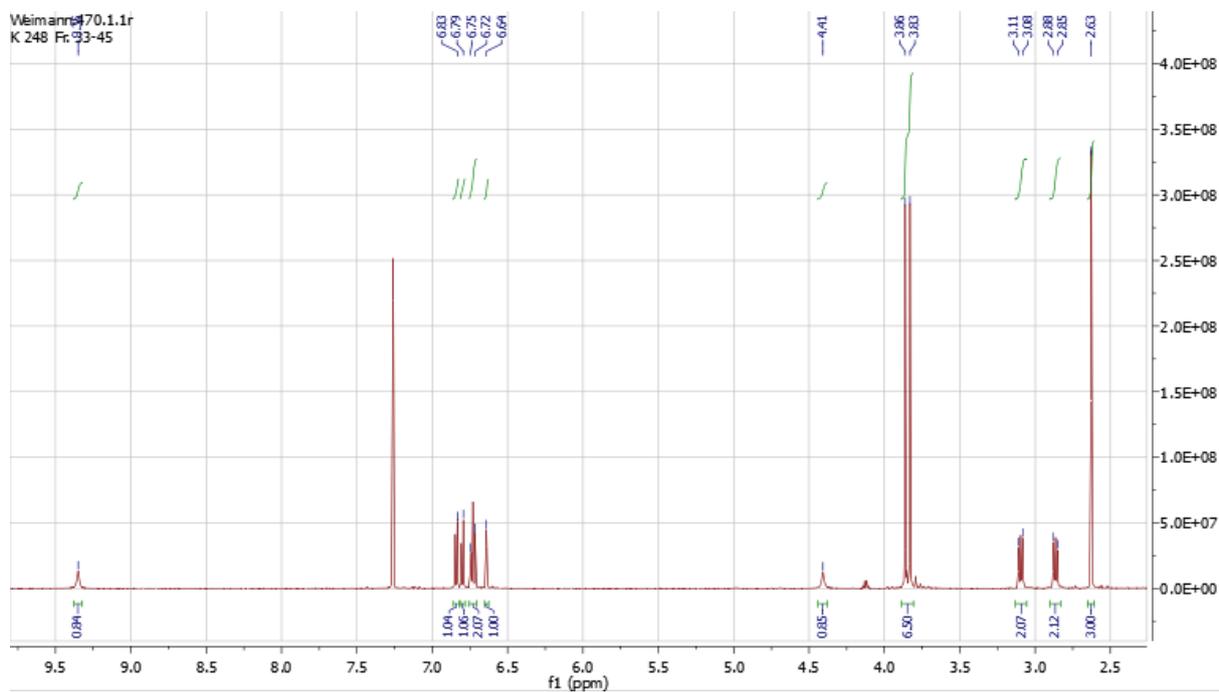


## <sup>1</sup>H-NMR von 1-(3,6-Bis(benzyloxy)-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **50**

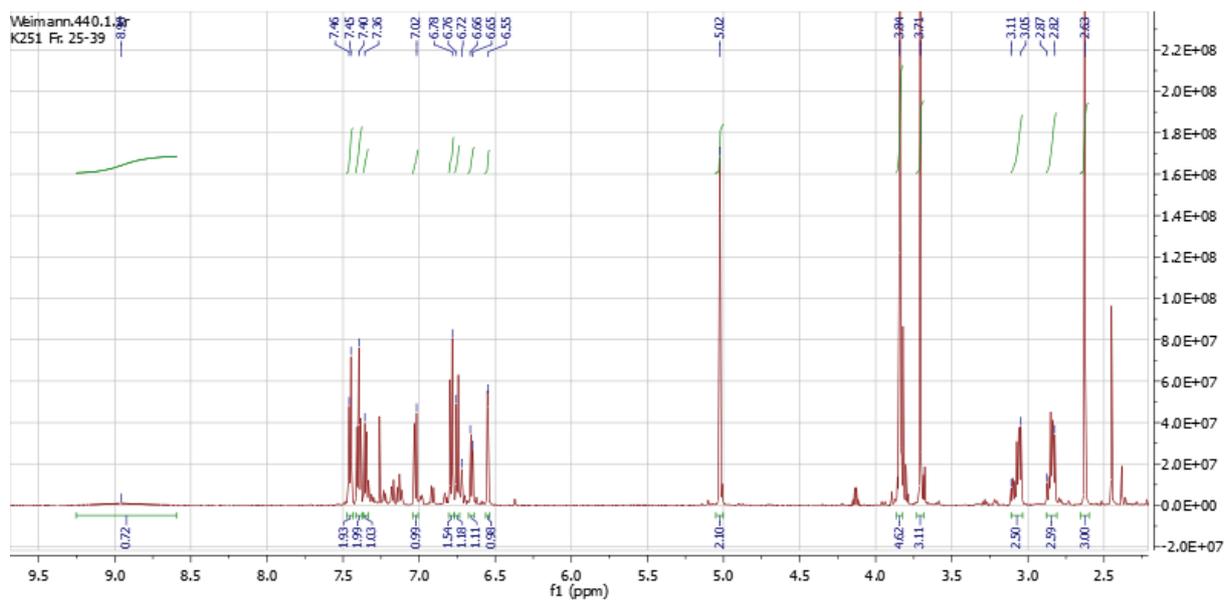


# Anhang

## <sup>1</sup>H-NMR von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3,6-dihydroxyphenyl)ethanon **56**

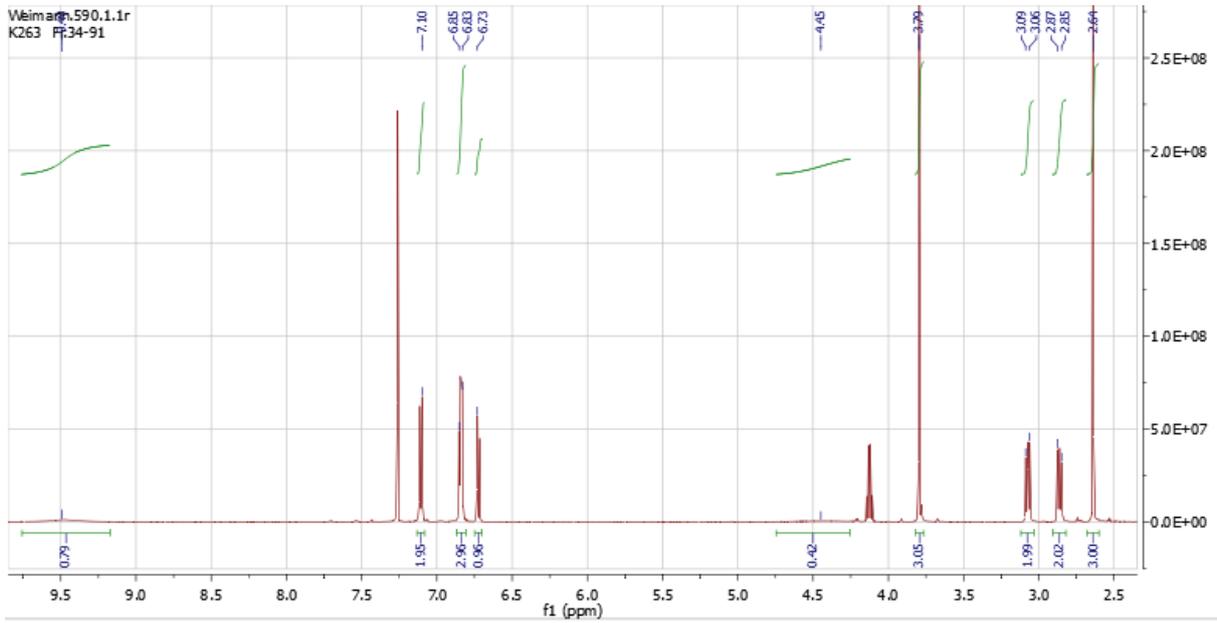


## <sup>1</sup>H-NMR von 1-(3-(Benzyloxy)-2-(3,4-dimethoxyphenethyl)-6-hydroxyphenyl)ethanon **57**

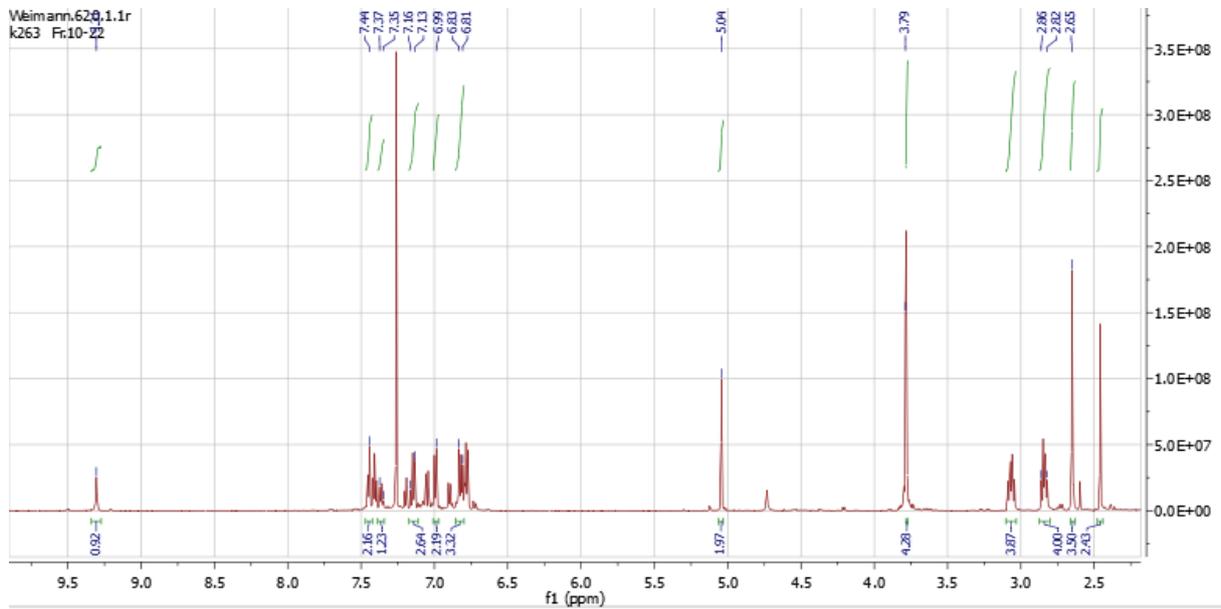


# Anhang

## $^1\text{H-NMR}$ von 1-(3,6-Dihydroxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **58**

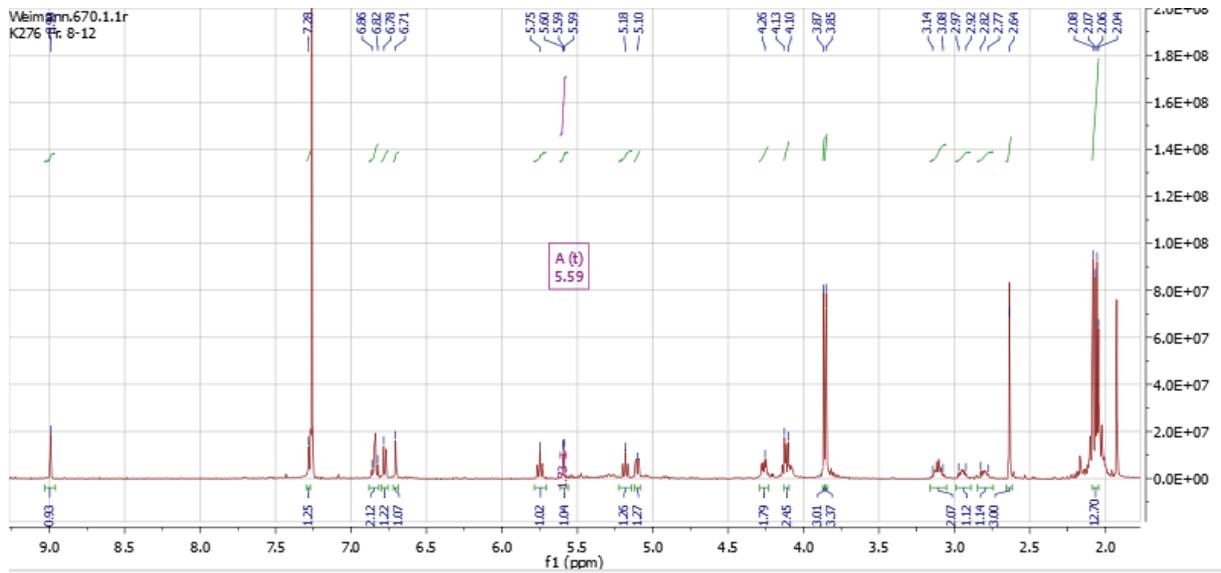


## $^1\text{H-NMR}$ von 1-(3-(Benzyloxy)-6-hydroxy-2-(4-methoxyphenethyl)phenyl)ethanon **59**

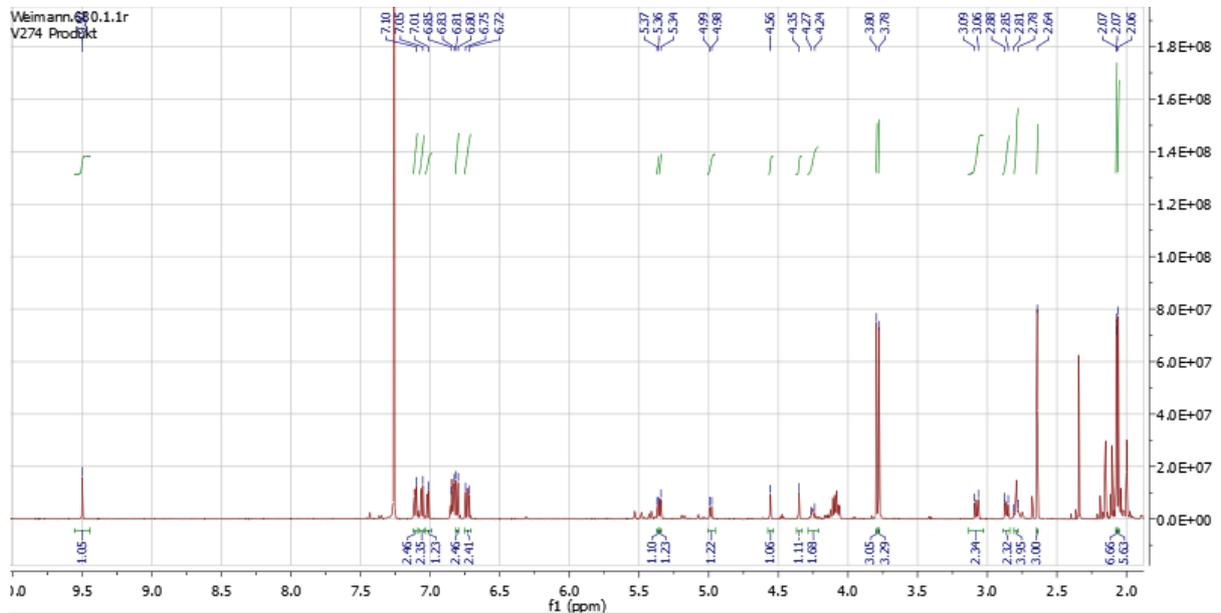


# Anhang

## <sup>1</sup>H-NMR von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-β-D-glucosetetraacetat-6-hydroxyphenyl)ethanon **63**

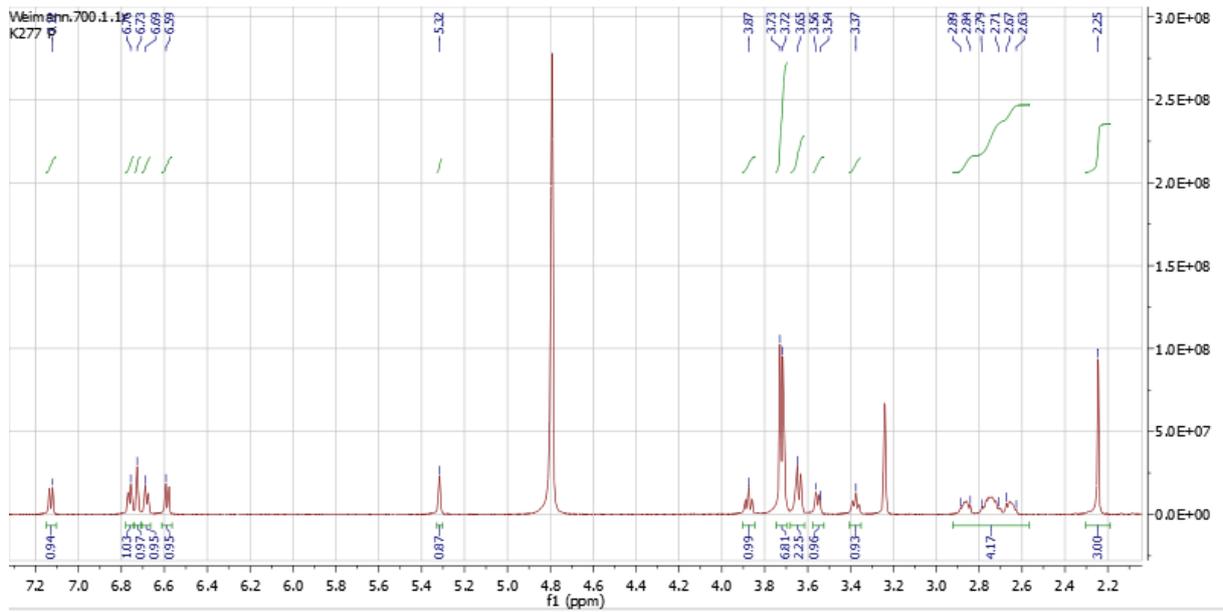


## <sup>1</sup>H-NMR von 1-(3-β-D-Glucosetetraacetat-6-hydroxy-2-(4-methoxy-phenethyl)phenyl)-ethanon **66**

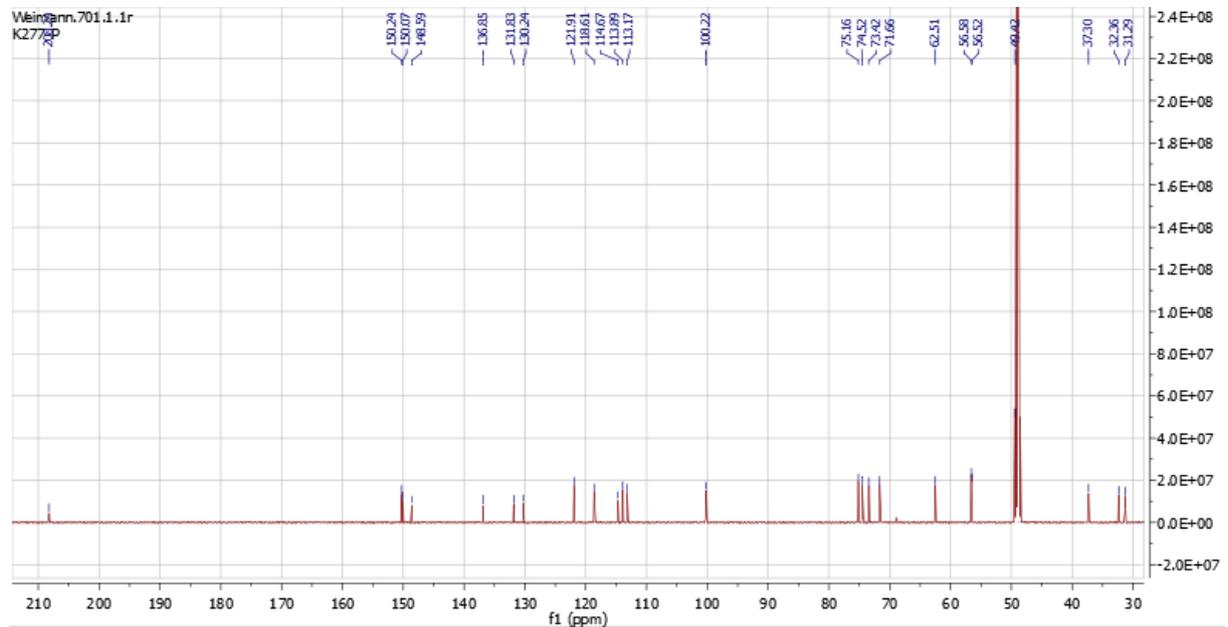


# Anhang

## <sup>1</sup>H-NMR von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-β-D-glucose-6-hydroxyphenyl)ethanon **4**



## <sup>13</sup>C-NMR von 1-(2-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-3-β-D-glucose-6-hydroxyphenyl)ethanon **4**



## 6.4 Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert
Ac	Acetat
Ar	Aryl
arom.	aromatisch
d	<i>day(s)</i> , Tag(e)
Bn	Benzyl
conc.	<i>concentrated</i> , konzentriert
Cp	Cyclopentenyl
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEE	Diethylether
dest.	destilliert
DMAc	Dimethylacetamid
DMF	Dimethylformamid
EI	<i>electron impact</i> , Elektronenstoßionisation
eq.	<i>equivalent(s)</i> , Äquivalent(e)
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
g	Gramm
G	Schutzgruppe
Gluc	Glucose
GC	Gaschromatographie
h	<i>hour(s)</i> , Stunde(n)
HP-LC	<i>high performance liquid chromatography</i>
IC <sub>50</sub>	mittlere inhibitorische Konzentration
l	Liter
L	Ligand
Lsg.	Lösung
Lsgm.	Lösungsmittel
M	molar
Me	Methyl

## Anhang

---

MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mol	Mol
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowelle
<i>m/z</i>	Masse/Ladung
N	Normal
n.b.	nicht bestimmt
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
Ph	Phenyl
quant.	quantitativ
R	Rest
RP-LC	<i>reversed phase liquid chromatography</i>
RT	Raumtemperatur
$R_T$	<i>retention time</i> , Retentionszeit
t	<i>time</i> , Zeit
<i>t</i> -	<i>tert</i> -
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
W	Watt
X	Halogenatom