

Oxidative Transformationen von Phenolen und verwandten Verbindungen

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

**Fakultät Naturwissenschaften
Universität Hohenheim**

Institut für Chemie

vorgelegt von

Mark Wolfgang Sdahl
aus Bielefeld

Stuttgart 2024

Dekan: Herr Prof. Dr. Jan Frank

1. Prüfer Herr Prof. Dr. Uwe Beifuss

2. Prüfer Frau PD Dr. habil. Claudia Oellig

3. Prüfer Herr Prof. Dr. Walter Vetter

Eingereicht am: 22.08.2023

Mündliche Prüfung am: 17.01.2024

Die vorliegende Arbeit wurde am 07.11.2023 von der Fakultät Naturwissenschaften der Universität Hohenheim als „Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften“ angenommen.

Vorbemerkungen

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Uwe Beifuss in der Zeit vom Februar 2013 bis Juli 2019 am Lehrstuhl für Bioorganische Chemie des Instituts für Chemie der Universität Hohenheim durchgeführt. Teile der Ergebnisse wurden in einem Artikel von „*RSC Advances*“, einem internationalen chemischen Fachjournal mit Peer-Review-Verfahren mit folgendem Titel veröffentlicht:

Mark Sdahl, Jürgen Conrad, Christina Braunberger und Uwe Beifuss, *Efficient and sustainable laccase-catalyzed iodination of p-substituted phenols using KI as iodine source and aerial O₂ as oxidant*, *RSC Advances*, **2019**, 9, 19549.

Die Ergebnisse wurden auf folgender Konferenz im Rahmen eines Vortrags präsentiert:

„*Laccase initiierte Reaktionen: Iodierung vs. Dimerisierung*“

20. Tag der Organischen Chemie (TOCUS), Stuttgart, 14.10.2016.

Inhaltsverzeichnis

Vorbemerkungen	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Allgemeiner Teil	8
1 Einleitung und Zielsetzung.....	9
2 Iodphenole	15
2.1 Biologisch aktive Iodphenole	15
2.2 Verwendung von Iodphenolen als Synthesebausteine in der organischen Chemie	16
2.3 Nichtenzymatische Synthese von Iodaromaten und Iodphenolen	20
2.4 Enzymatische Iodierungen.....	24
3 Binaphthole und Gossypol.....	26
3.1 Natürliche Binaphthole und ihre biologische Aktivität	26
3.2 Herstellung und Anwendung von nicht natürlichen Binaphtholen.....	29
3.3 Die Synthese von Binaphtholen durch oxidative Phenolkupplung	36
3.3.1 Die oxidative Phenolkupplung	36
3.3.2 Die oxidative Kupplung zur Synthese von Binaphtholen	38
3.4 Gossypol und seine Derivate	43
3.4.1 Toxikologie und Pharmakologie von Gossypol.....	44
3.4.2 Antitumor-, antivirale, und entzündungshemmende Aktivitäten von Gossypol und seinen Derivaten	46
3.4.3 Pharmakologisch aktive Derivate von Gossypol.....	48
3.4.4 Totalsynthesen von Gossypol	53
4 Laccasen und Laccase-katalysierte Reaktionen.....	69
4.1 Laccasen	69
4.2 Laccase-Katalysemechanismus	71
4.3 Laccase-Mediatoren	74
4.4 Laccase-katalysierte Reaktionen.....	77
5 Laccase-katalysierte Iodierungen von <i>para</i> -substituierten Phenolen	89
5.1 Ausgangssituation und Optimierung der Reaktionsbedingungen	89
5.2 Optimierung der Nachhaltigkeit der Laccase-katalysierten Iodierung von 3a.....	97
5.3 Substratbreite der Laccase-katalysierten Iodierung.....	101
5.4 Die Laccase-katalysierte Iodierung unter nachhaltigen Bedingungen	108
5.5 Reaktionsmechanismus der Laccase-katalysierten Iodierung	109
6 Synthese von Hemi- und Isohemigossypolderivaten und deren Dimeren	112
6.1 Methoden zur Synthese von 1-Naphthol-Gerüsten.....	113
6.2 Retrosynthese von Isogossypol (2), Isohemigossypol (313), Isohemigossypolderivaten 344, 361 sowie 362 und eines Hemigossypolderivates 355	118

6.3 Herstellung der Brombenzene 342, 354 und 359	120
6.4 Synthese von Isohemi- und Hemigossypolderivaten.....	120
6.5 Oxidative Phenolkupplung von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten.....	129
7 Zusammenfassung und Summary	134
7.1 Zusammenfassung.....	134
7.2 Summary	136
Experimenteller Teil	139
8 Allgemeine Verfahren	140
8.1 Verwendete Geräte	140
8.2 Chromatographische Trennungen	141
8.3 Sonstiges	142
9 Allgemeine Arbeitsvorschriften	143
9.1 AAV 1: Aktivitätsbestimmung der Laccasen.....	143
9.2 AAV 2: Laccase-katalysierte Iodierung von <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonyl- und <i>p</i> - Hydroxyarylcarbonsäurederivaten 3a–t	143
9.3 AAV 3: Laccase-katalysierte Iodierung von <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonylderivaten 3a,b unter nachhaltigen Reaktionsbedingungen.....	144
9.4 AAV 4: Laccase-katalysierte Iodierung von <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonylderivaten 3c,e,i,k unter nachhaltigen Reaktionsbedingungen.....	144
10 Laccase-katalysierte Iodierung von <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonyl- und <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonsäurederivaten ...	145
10.1 Bestimmung des Verhältnisses von Iodierungsprodukten 4 und Dimeren 5 bei der Laccase-katalysierten Iodierung von <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonyl- und <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonsäurederivaten	145
10.1.1 Synthese von Divanillin (6,6'-Dihydroxy-5,5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3,3'-dicarbaldehyd) (5a)	146
10.2 Synthesevorschriften für die Laccase-katalysierte Iodierung von <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonyl- und <i>p</i> - Hydroxyarylcarbonsäurederivaten	148
10.2.1 Synthese von 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (4a).....	148
10.2.2 Synthese von 3-Ethoxy-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (4b)	151
10.2.3 Synthese von 3-Brom-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (4c).....	153
10.2.4 Synthese von 3-Chlor-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (4d)	155
10.2.5 Synthese von 4-Hydroxy-5-iod-2-methoxybenzaldehyd (4e).....	157
10.2.6 Synthese von 4-Hydroxy-3,5-diiodbenzaldehyd (293f).....	159
10.2.7 Synthese von 4-Hydroxy-3-iod-1-naphthaldehyd (4g).....	161
10.2.8 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methoxyphenyl)ethanon (4h)	163
10.2.9 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methylphenyl)ethanon (4i)	165
10.2.10 Synthese von 5-Acetyl-2-hydroxy-3-iodmethylbenzoat (4j)	167
10.2.11 Synthese von 1-(4-Hydroxy-5-iod-2-methylphenyl)ethanon (4k) und 1-(4-Hydroxy-3,5-diiod-2- methylphenyl)ethanon (293k).....	169
10.2.12 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3-iodphenyl)ethanon (4l) und 1-(4-Hydroxy-3,5-diiodphenyl)ethanon (293l).....	173

10.2.13 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3,5-diiodphenyl)propan-1-on (293m)	178
10.2.14 Synthese von (4-Hydroxy-3-iodphenyl)(phenyl)methanon (4n) und (4-Hydroxy-3,5-diiodphenyl)(phenyl)methanon (293n)	180
10.2.15 Synthese von (2,4-Dimethoxyphenyl)(4-hydroxy-3-iodphenyl)methanon (4o) und (2,4-Dimethoxyphenyl)(4-hydroxy-3,5-diiodphenyl)methanon (293o)	184
10.2.16 Synthese von 6-Hydroxy-5-iod-3,4-dihydronaphthalin-1(2 <i>H</i>)-on (4p) und 6-Hydroxy-5,7-diiod-3,4-dihydronaphthalin-1(2 <i>H</i>)-on (293p)	188
10.2.17 Synthese von Methyl 4-hydroxy-3-iod-5-methoxymethylbenzoat (4q)	192
10.2.18 Synthese von Methyl-4-hydroxy-3-iodbenzoat (4r) und Methyl-4-hydroxy-3,5-diiodbenzoat (293r)	194
10.2.19 Synthese von 4-Hydroxy-3,5-diiodbenzamid (293s)	198
10.2.20 Synthese von 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzonnitril (4t)	201
10.3 Ausgewählte nachhaltige Laccase-katalysierte Iodierungen von <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonyl- und <i>p</i> -Hydroxyarylcarbonsäurederivaten	203
10.3.1 Synthese von 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (4a).....	203
10.3.2 Synthese von 3-Ethoxy-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (4b)	204
10.3.3 Synthese von 3-Brom-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (4c).....	205
10.3.4 Synthese von 4-Hydroxy-5-iod-2-methoxybenzaldehyd (4e).....	206
10.3.5 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methylphenyl)ethanon (4i)	207
10.3.6 Synthese von 1-(4-Hydroxy-5-iod-2-methylphenyl)ethanon (4k)	208
11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat	209
11.1 Darstellung von Hemigossypolderivaten	209
11.1.1 Synthese von (<i>E</i>)-2,3-Dimethoxybenzaldehyd- <i>O</i> -methyloxim (351)	209
11.1.2 Synthese von (<i>E</i>)-6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd- <i>O</i> -methyloxim (352)	211
11.1.3 Synthese von 6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (353).....	213
11.1.4 Synthese von 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (354).....	215
11.1.5 Synthese von 8-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (355)	217
11.2 Darstellung von Isohemigossypolderivaten	220
11.2.1 Synthese von 2-(2,3-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (340)	220
11.2.2 Synthese von 1-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzen (341)	222
11.2.3 Synthese von 1-Brom-2-isopropyl-3,4-dimethoxybenzen (342)	224
11.2.4 Synthese von 1,2-Dibrom-3-isopropyl-4,5-dimethoxybenzen (360)	226
11.2.5 Synthese von 8-Isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (344).....	228
11.2.6 Synthese von 4-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (357)	230
11.2.7 Synthese von 5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (358).....	233
11.2.8 Synthese von 2-(5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (359).....	235
11.2.9 Synthese von <i>N,N</i> -diethyl-3-methylbut-2-enamid (7)	238
11.2.10 Synthese von 5-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8-isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (361)	240

11.3 Synthese von Isohemigossypol	242
11.3.1 Synthese von 5-Hydroxy-4-isopropyl-2,3-dimethoxy-7-methyl-1-naphthaldehyd (362).....	242
11.3.2 Synthese von 2,3,5-Trihydroxy-4-isopropyl-7-methyl-1-naphthaldehyd (313)	245
11.4 Synthese eines Isogossypolderivats	247
11.4.1 Synthese von 5,5'-Bis(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8,8'-diisopropyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-3,3'- dimethyl-[2,2'-bisenaphthalin]-1,1'-diol (365).....	247
Anhang	251
12 Literaturverzeichnis und Anmerkungen	252
13 Abbildungsverzeichnis	264
14 Tabellenverzeichnis	267
15 Verzeichnis der Schemata.....	268
16 Abkürzungsverzeichnis	271
Danksagung.....	274

Allgemeiner Teil

1 Einleitung und Zielsetzung

Zunehmende Ressourcenknappheit und Umweltverschmutzung gehören zu den entscheidenden Herausforderungen unserer Gesellschaft.^[1,2] In diesem Zusammenhang gewinnt die Entwicklung einer nachhaltigen Chemie, die auch als „Grüne Chemie“ bekannt ist, immer größere Bedeutung.^[3,4] Die „Grüne Chemie“ zielt darauf ab, umweltfreundliche und ressourcensparende Methoden zu entwickeln, um die begrenzten Ressourcen effizient zu nutzen und schädliche Auswirkungen auf die Umwelt zu minimieren. In diesem Zusammenhang spielt die Entwicklung nachhaltiger Synthesemethoden, die die Prinzipien der „Grünen Chemie“ erfüllen, eine zentrale Rolle.^[5] Zu diesen Prinzipien gehören die Vermeidung von Abfällen, die Entwicklung effizienter Synthesemethoden mit hoher Atomökonomie, die Vermeidung des Einsatzes und die Bildung toxischer Substanzen, der Einsatz ungefährlicher Reagenzien, Lösungsmittel und Hilfsstoffe, die Entwicklung energieeffizienter Reaktionen, der Einsatz nachwachsender Rohstoffe und der Einsatz katalytischer Reaktionen.^[6]

Bei der Bewertung der Nachhaltigkeit von chemischen Reaktionen im Allgemeinen und industriellen chemischen Prozessen im Besonderen haben sich u.a. der von Roger Sheldon eingeführte E-Faktor (*environmental factor*)^[5] und die auf Barry Trost zurückgehende Atomökonomie^[7] als wertvolle Kenngrößen etabliert. Die Definitionen von E-Faktor und Atomökonomie sind in Schema 1 wiedergegeben.^[5,7]

E-Faktor

Menge an Abfall [kg]/ Menge an Produkt [kg]

% Atomökonomie

Molmasse des gewünschten Produkts × 100 %/ Molmasse aller Reaktanden

Schema 1: Definitionen des E-Faktors und der Atomökonomie.^[5,7]

Der E-Faktor zielt auf die während einer chemischen Reaktion entstehenden Abfälle ab und gibt Auskunft darüber, in welchem Ausmaß eines der Prinzipien der Grünen Chemie – die

Vermeidung von Abfall – erfüllt wird. Da sich der E-Faktor sehr einfach berechnen lässt, kann man mit seiner Hilfe die Menge an Abfall, der bei einer Reaktion entsteht, schnell abschätzen.

Unter der Atomökonomie einer chemischen Reaktion versteht man den Quotienten aus der relativen Molekülmasse des gewünschten Produkts und den relativen Molekülmassen aller Reaktanden. Die Atomökonomie wird in Prozent angegeben. Eine hohe Atomökonomie ist gleichbedeutend damit, dass viele Atome der Reaktanden im gewünschten Produkt wiederauftauchen. Das bedeutet auch, dass die Menge des zu entsorgenden Abfalls minimiert wird. Im Idealfall entsteht bei einer Reaktion überhaupt kein Abfall. Enzymkatalysierte Reaktionen erfüllen eine Reihe der Prinzipien der Grünen Chemie und haben, da sie häufig klassischen Synthesemethoden überlegen sind, in den letzten Jahren an Bedeutung stark zugenommen.^[3,8] Von großem Interesse ist u.a. die Entwicklung von enzymkatalysierten Oxidationen.^[9,10]

In diesem Zusammenhang erfahren die zu den Oxidasen gehörenden Laccasen große Beachtung. Laccasen sind leicht zugängliche Enzyme, die in vielen Pilzen, Bakterien und Pflanzen vorkommen^[11] und in der Natur u.a. eine wichtige Rolle beim Auf- und Abbau von Lignin spielen.^[12–14] Sie haben den Vorteil, dass sie Oxidationen unter Verwendung des ubiquitär vorhandenen Luftsauerstoffs als Oxidationsmittel katalysieren. Laccasen katalysieren die Oxidation eines Substrats bei gleichzeitiger Reduktion des als Oxidationsmittel verwendeten Luftsauerstoffs zu Wasser. Sie sind insbesondere für die Ein-Elektronen-Oxidation von vier phenolischen Substratmolekülen bekannt. Die dabei entstehenden Phenoxyradikale können eine Vielzahl von Reaktionen, wie etwa weitere Dimerisierungen und Polymerisierungen, eingehen. In der Organischen Synthese haben Laccasen bislang vor allem als Katalysatoren für die oxidative Phenolkupplung sowie die Oxidation von Brenzkatechinen und Hydrochinonen zu 1,2- bzw. 1,4-Benzochinonen Bedeutung erlangt.^[15–18] Dabei entstehen häufig komplexe Strukturen, die auch heterocyclischer Natur sein können.^[19–21] Laccasen können auch andere Oxidationen, wie z.B. die Oxidation von Iodid zu Iod katalysieren, allerdings ist auch das Potential Laccase-katalysierter Iodierungen bei weitem noch nicht ausgeschöpft worden.^[22,23]

Wie bereits angesprochen, gehört die oxidative Phenolkupplung zu den oxidativen Transformationen, die von Laccasen katalysiert werden.^[21] Sie ist nicht nur eine zentrale Reaktion in der Biosynthese zahlloser phenolischer Naturstoffe,^[24] sondern spielt auch in der

Totalsynthese dieser häufig biologisch aktiven Naturstoffe sowie ihrer Derivate eine wichtige Rolle.^[25] Phenolische Naturstoffe sind eine ausgesprochen vielfältige Gruppe von Verbindungen, die vor allem in Pflanzen vorkommen. Zu ihnen gehören u.a. Phenolcarbonsäuren und deren Derivate, Lignane, Flavonoide und Isoflavonoide. Diese Naturstoffe zeichnen sich durch eine breite Palette von biologischen Aktivitäten aus; dazu zählen antioxidative, entzündungshemmende, antimikrobielle und krebshemmende Wirkungen.^[26–28] Diese Eigenschaften sind von großem Interesse u.a. für die Pharmaindustrie und die Lebensmittelindustrie, da entweder die Naturstoffe selbst oder ihre Derivate für die Entwicklung von Medikamenten oder Lebensmittelzusatzstoffen dienen können. Ein phenolischer Naturstoff ist das Gossypol (**1**) (Abbildung 1).^[29] Gossypol ist ein atropisomeres Binaphthol, das aufgrund seiner spermiziden Eigenschaften eine große, weit über die Wissenschaft reichende Bekanntheit erreicht hat.^[30] Aufgrund dieser spermiziden und weiterer biologischer Eigenschaften^[31–34] sind Gossypol (**1**) und seine Derivate sowie die strukturell verwandte Verbindung **2**, die in dieser Arbeit als „Isogossypol“ (**2**)^[35–37] bezeichnet wird, von großer Bedeutung für die medizinische Chemie.

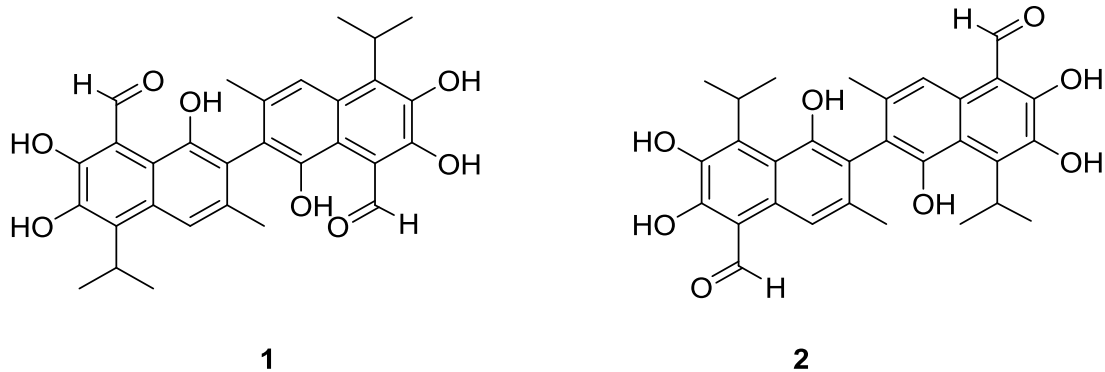
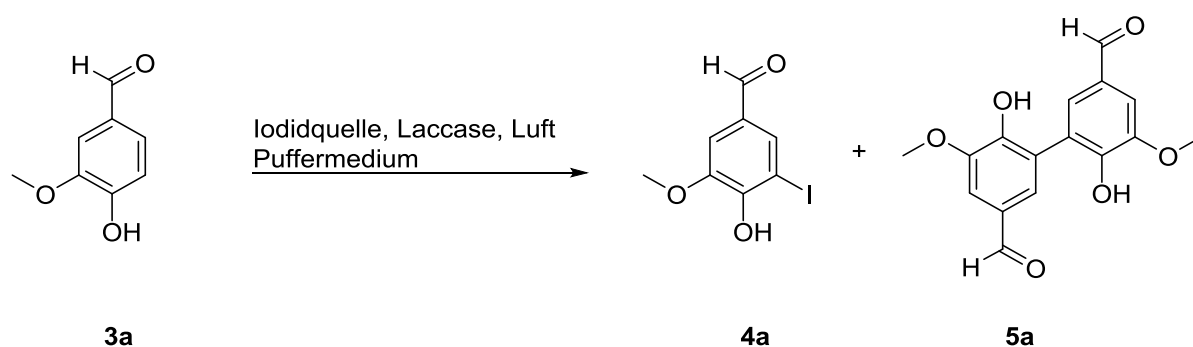


Abbildung 1: Strukturen des Naturstoffs Gossypol (**1**) und des Binaphthols Isogossypol (**2**).

Auch natürlich vorkommende Phenole sowie Iodphenole, die häufig von marinen Organismen wie Algen und Schwämmen gebildet werden,^[38] zeichnen sich durch ausgeprägte biologische Aktivität aus.^[39] Daher sind Phenole im Allgemeinen und

Iodphenole im Speziellen wichtige Syntheseeziele der Organischen Synthese. Zudem spielen Phenole aufgrund ihrer hohen Reaktivität und ihrer vielfältigen Funktionalisierbarkeit auch eine wichtige Rolle als Substrate und Intermediate. Iodphenole sind beispielsweise wichtige Ausgangsverbindungen für Pd-katalysierte Kreuzkupplungen.^[40-47] Ziel der vorliegenden Arbeit war es, selektive und effiziente oxidative Transformationen von Phenolen und verwandten Verbindungen, wie etwa Naphthole, zu entwickeln. Dazu sollten bevorzugt Laccase-katalysierte Oxidationen eingesetzt werden.

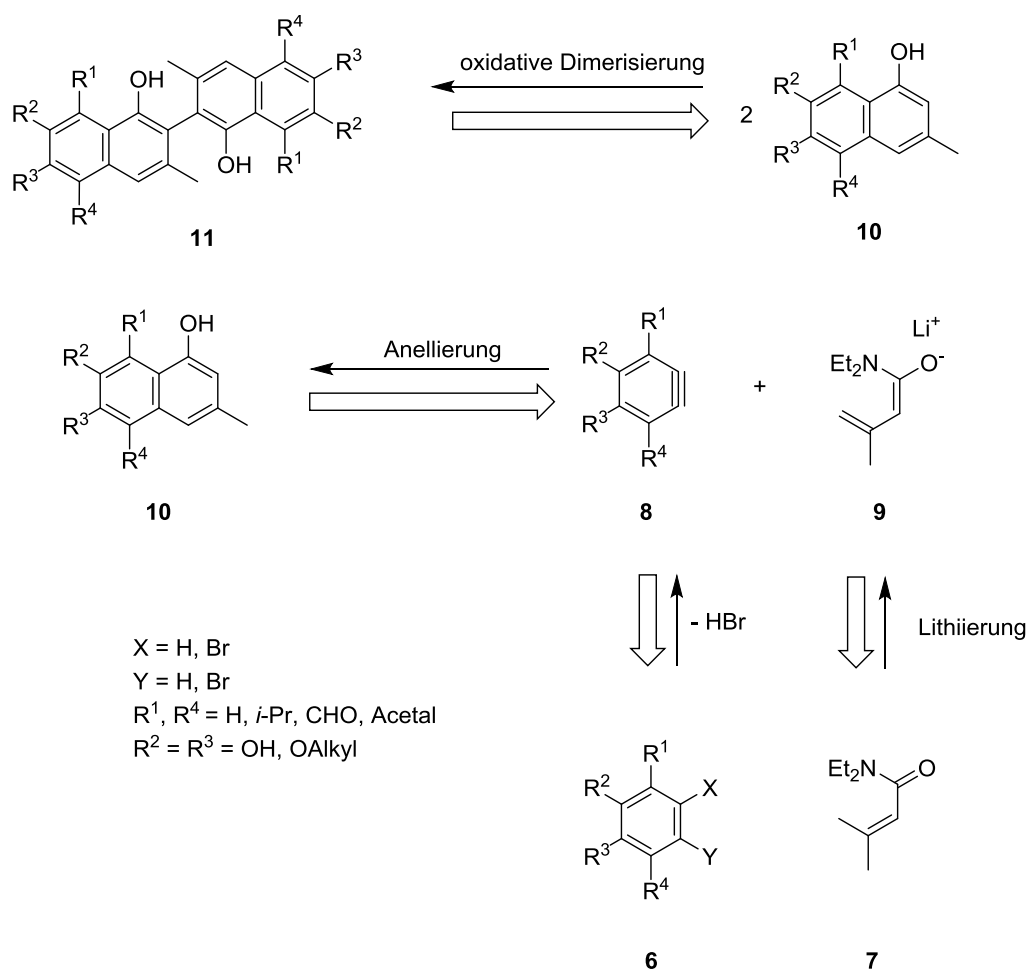


Schema 2: Die Laccase-katalysierte Iodierung von Vanillin (**3a**) zu 5-Iodvanillin (**4a**) und Divanillin (**5a**).

Aufbauend darauf, dass die Laccase-katalysierte Oxidation von Alkaliiodiden zu Iod möglich ist^[22,23] und die Laccase-katalysierte Reaktion von Vanillin (**3a**) mit Kaliumiodid als Iodidquelle Gemische aus 5-Iodvanillin (**4a**) und Divanillin (**5a**) liefert (Schema 2),^[22] war es ein wichtiges Ziel dieser Arbeit herauszufinden, ob sich die oxidative Kupplung effektiv vermeiden lässt und ob es auf diese Weise möglich ist, die Laccase-katalysierte Iodierung so zu führen, dass sich Phenole selektiv und effizient zu Iodphenolen iodieren lassen.

Um die Anwendungsbreite der Laccase-katalysierten Iodierung auszuloten, sollte die Iodierung mit unterschiedlich *para*-substituierten Phenolen versucht werden. Von besonderem Interesse war die Iodierung von Substraten, die einfach oder zweifach iodiert werden können. Es sollte daher untersucht werden, ob sich solche Phenole selektiv mono- bzw. diiodieren lassen. Des Weiteren sollte versucht werden, die Laccase-katalysierte Iodierung zu einer nachhaltigen und praktikabel anwendbaren Iodierungsmethode von Phenolen zu entwickeln. Dazu sollte untersucht werden, ob und durch welche Maßnahmen sich möglichst hohe chemische Ausbeuten mit möglichst hoher Atomökonomie und möglichst niedrigen E-Faktoren verbinden lassen.

Ein zweiter Schwerpunkt dieser Arbeit wird sich mit Versuchen zur Darstellung des Naturstoffs Gossypol (**1**) und von Gossypolderivaten (Abbildung 1, Schema 3) beschäftigen. Gossypol (**1**) zeichnet sich durch ein breites Spektrum biologischer Aktivitäten wie z.B. seine spermiziden und zytostatischen Eigenschaften aus.^[29–31] Für eine pharmakologische Anwendung ist der Naturstoff selbst allerdings oft zu toxisch.^[30,48–50] Da die Derivatisierung des Naturstoffs nur eingeschränkt möglich ist, besteht eine große Nachfrage nach synthetisch praktikablen Zugängen zu Gossypolderivaten. Von Interesse ist in diesem Zusammenhang auch das in dieser Arbeit als „Isogossypol“ bezeichnete Binaphthol **2** (Abbildung 1). Die Synthese von Gossypolderivaten sowie von Isogossypolderivaten **11** sollte durch oxidative Dimerisierung geeignet substituierter 3-Methyl-1-naphthole **10** erfolgen



Schema 3: Retrosynthese und Synthesepfad von Hemi- und Isohemigossypolderivaten **10** sowie von deren Dimeren **11**.

(Schema 3). In diesem Zusammenhang sollte auch die Laccase-katalysierte oxidative Kupplung der 3-Methyl-1-naphthole **10** untersucht werden. Es war geplant, die Naphthole durch eine aus den Arbeiten von Watanabe et al. und Sammes und Wallace bekannte intermolekulare Anellierung zwischen einem Didehydrobenzen **8** und einem Lithiumdienolat wie **9** herzustellen.^[51–53] Dazu sollte das Didehydrobenzen **8** *in situ* aus einem entsprechend funktionalisierten Brombenzen **6** erzeugt werden. Für diese Reaktion geeignete Lithiumdienolate **9** lassen sich aus Seneciosäureamiden wie **7** generieren.

2 Iodphenole

2.1 Biologisch aktive Iodphenole

Die Anzahl iodhaltiger Naturstoffe ist mit bislang ca. 200 charakterisierten Verbindungen deutlich geringer als die Zahl von brom- und chlorhaltigen Naturstoffen, von denen man bisher etwa 5000 kennt. Unterboten wird die Anzahl nur von fluorhaltigen Naturstoffen, von denen nur etwa 20 Verbindungen bekannt sind.^[38] Bei den iodhaltigen Naturstoffen handelt es sich in vielen Fällen um Iodphenole. Die meisten natürlichen iodhaltigen Naturstoffe im Allgemeinen und Iodphenole im Speziellen kommen in marinen Organismen vor.^[54,55] Es gibt eine Reihe von biologisch wirksamen Iodphenolen natürlichen Ursprungs. Im menschlichen Körper erfüllen die Iodphenole Triiodthyronin (**12**) und sein weniger aktives Prohormon

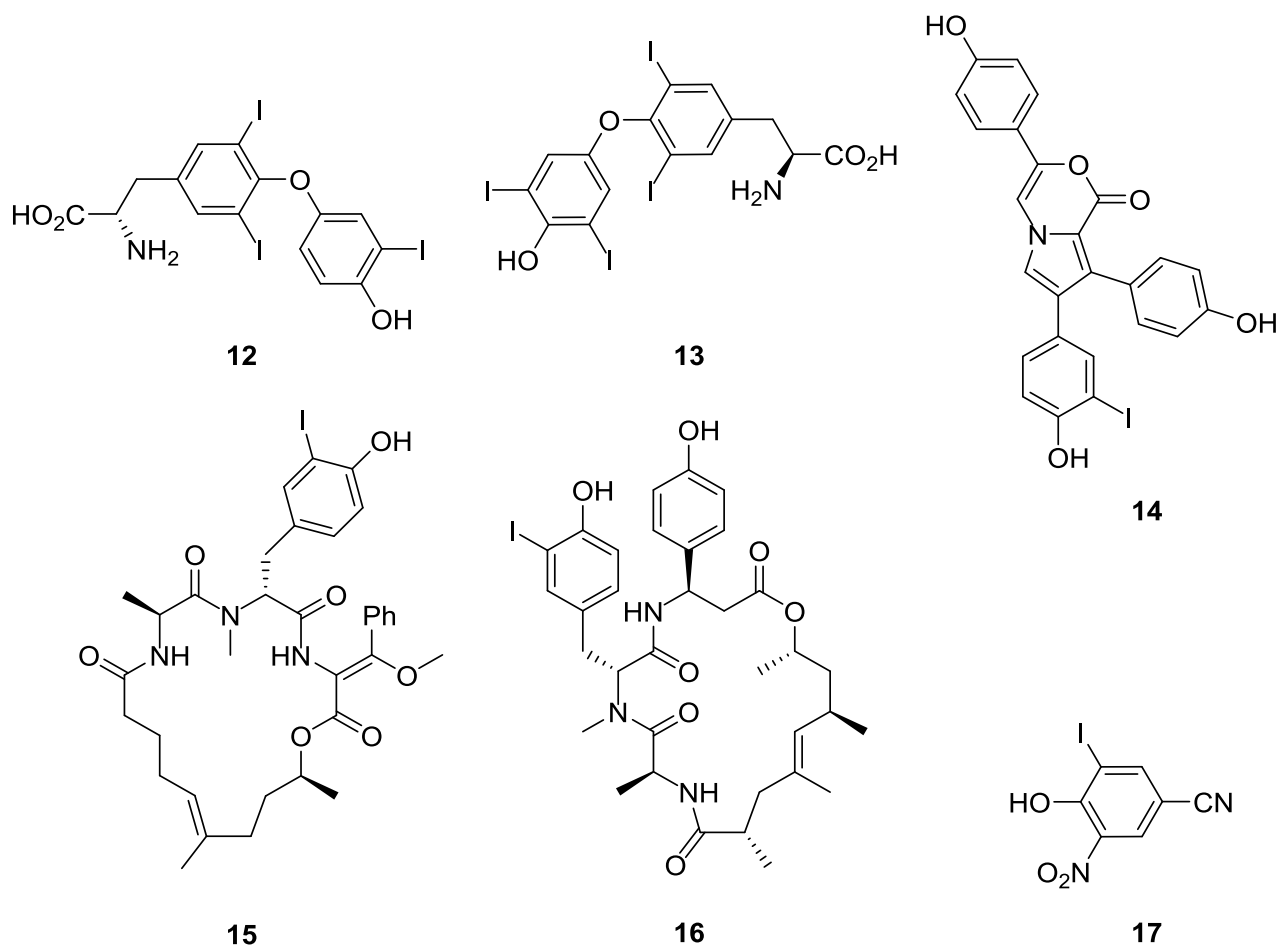


Abbildung 2: Strukturen von Triiodthyronin (**12**),^[56] Thyroxin (**13**),^[56] Lukianol B (**14**),^[57] Miuraenamid B (**15**),^[58] Geodiamolid H (**16**)^[59] und 2-Iod-4-cyano-6-nitrophenol (**17**).^[60]

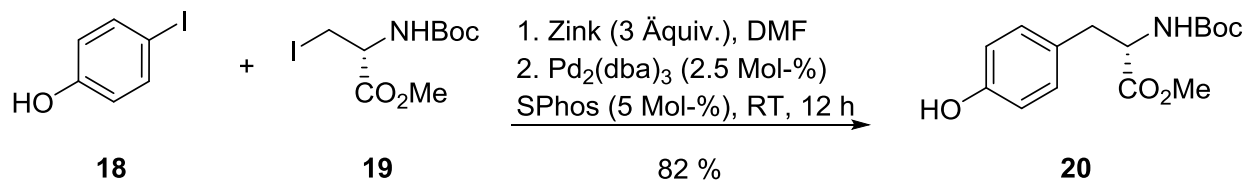
Thyroxin (**13**) wichtige Aufgaben im thyreotropen Regelkreis (Abbildung 2).^[56] Dieser wird durch die Hormonsekretionen von Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse gesteuert und ist für den Energiestoffwechsel sowie das Wachstum der Zellen im Körper wichtig. Zu den biologisch aktiven Iodphenolen gehört auch das aus dem Manteltier (*Clavelina moluccensis*) isolierte Lukianol B (**14**).^[57] Diese Verbindung ist ein guter Aldose-Reduktaseinhibitor mit großem therapeutischen Potential zur Behandlung einiger Folgeerkrankungen von Diabetes I und II, wie z.B. Neuropathie, Nephropathie, Retinopathie, Kataraktbildung und kardiovaskuläre Erkrankungen.^[61,62] Man kennt auch verschiedene antibiotisch wirksame natürliche Iodphenole, wie etwa das cyclische Depsipeptid Miuraenamid B (**15**), das von dem Myxobakterium SMH-27-4 gebildet wird.^[63] Interessant sind auch zytotoxisch wirksame Iodphenole wie das aus dem Schwamm *Geodia corticostylifera* isolierte Geodiamolid H (**16**).^[59]

Selbstverständlich gibt es auch nicht natürliche Iodphenole, die biologisch aktiv sind. Beispielsweise konnten Ihsen et al. zeigen, dass bestimmte *para*-substituierte Iodphenole im Vergleich zu den iodfreien Analoga gegenüber bestimmten Pilzen eine um bis zu 10-fach höhere Wachstumsinhibition bewirken.^[22] Ein anderes Beispiel ist das von Davis et al. beschriebene 2-Iod-4-cyano-6-nitrophenol (**17**), das erfolgreich gegen Parasiten, wie den großen Leberegel (*Fasciola hepatica*), eingesetzt werden kann.^[64]

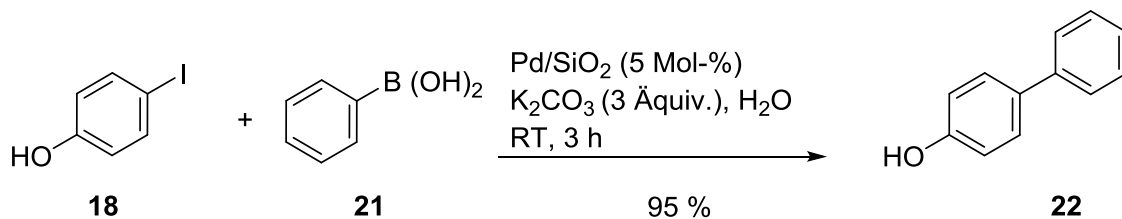
2.2 Verwendung von Iodphenolen als Synthesebausteine in der organischen Chemie

Iodaromaten im Allgemeinen und Iodphenole im Speziellen werden als Synthesebausteine für diverse Kreuzkupplungen eingesetzt.^[65–68] Beispiele für Kreuzkupplungen, in denen Iodphenole verwendet werden, sind die Negishi-,^[41] die Suzuki-Miyaura-,^[40] die Suzuki-Miyaura verwandte-,^[42] die Stille-^[43] und die carbonylative Sonogashira-Kupplung^[44] sowie die Domino-Sonogashira-Kupplung/Zyklisierung,^[45] die Tandem-Hiyama-Alkinylierung / Zyklisierung^[46] und die Tandem-Heck-Lactonisierung^[47] (Schema 4). Die meisten Produkte der Umsetzungen von Iodphenolen in diesem Schema konnten in Ausbeuten von über 80 % isoliert werden.

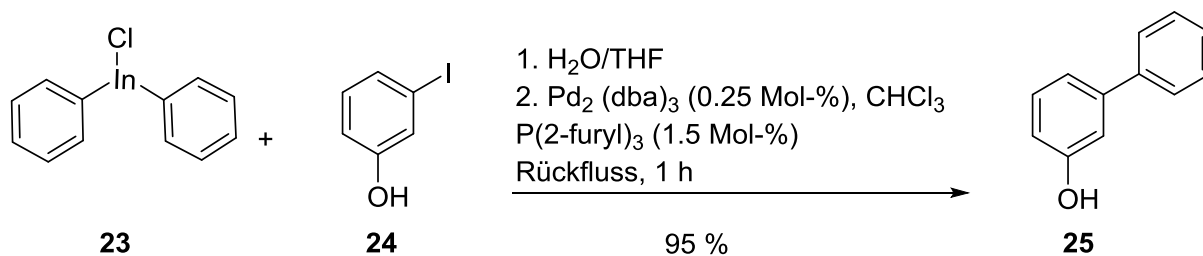
Negishi-Kupplung



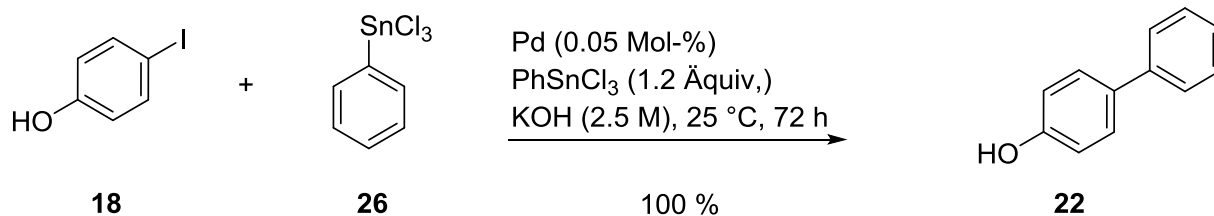
Suzuki-Miyaura-Kupplung



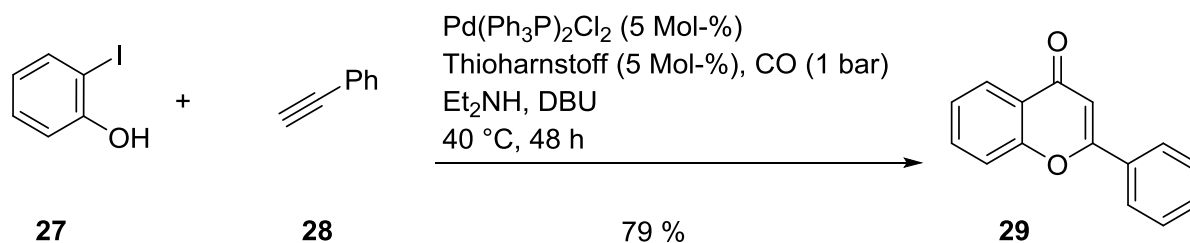
Suzuki-Miyaura verwandte Kupplung



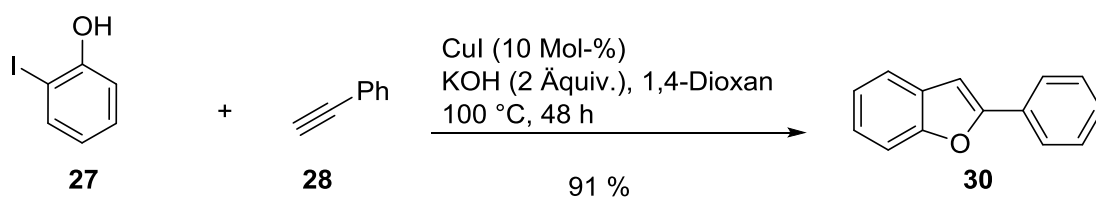
Stille-Kupplung



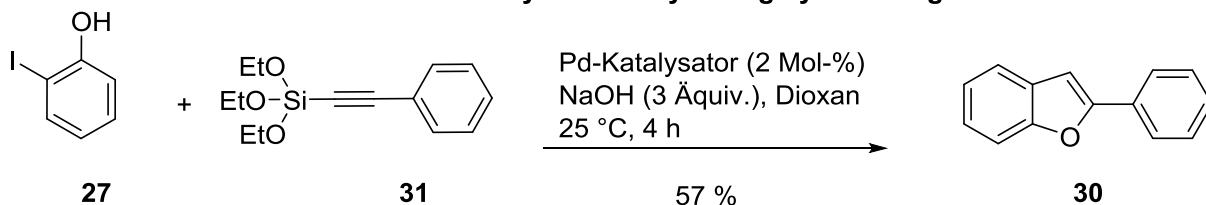
Carbonylative-Sonogashira-Kupplung/Zyklisierung



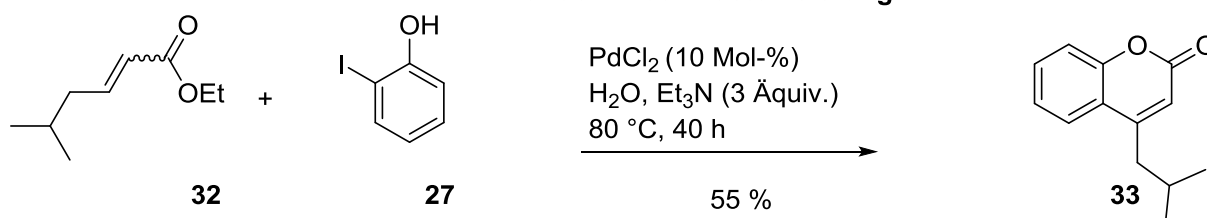
Domino-Sonogashira-Kupplung/Zyklisierung



Tandem Hiyama-Alkinylierung/Zyklisierung



Tandem-Heck-Lactonisierung



Schema 4: Beispiele für die Negishi-,^[41] die Suzuki-Miyaura-,^[40] die Suzuki-Miyaura verwandte-,^[42] und die Stille-Kupplung,^[43] sowie die carbonylative-Sonogashira-Kupplung/Zyklisierung,^[44] die Domino-Sonogashira-Kupplung /Zyklisierung,^[45] die Tandem Hiyama-Alkinylierung/Zyklisierung^[46] und die Tandem-Heck-Lactonisierung^[47] von Iodphenolen.

Ein Beispiel für die Verwendung eines Iodphenols in einer Naturstoffsynthese ist die Herstellung von Ailanthoidol (**34**) (Abbildung 3).

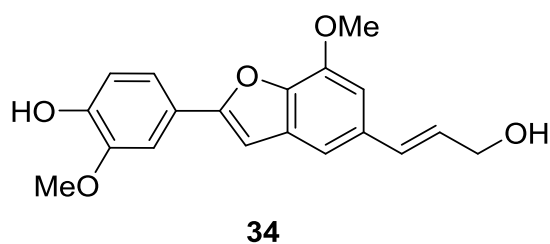
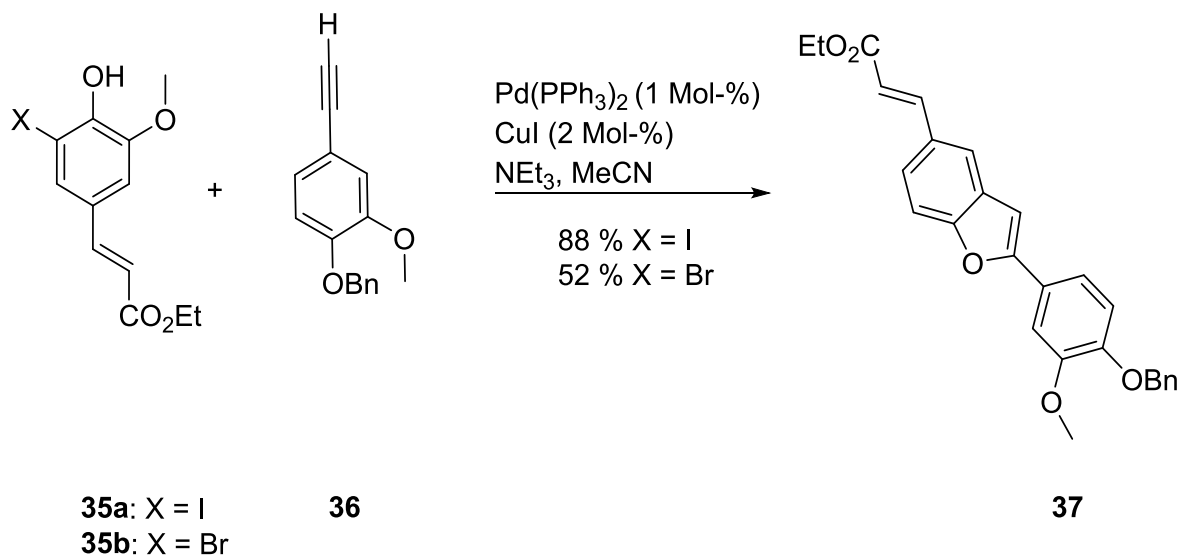


Abbildung 3: Struktur des Naturstoffs Ailanthoidol (**34**).^[69]

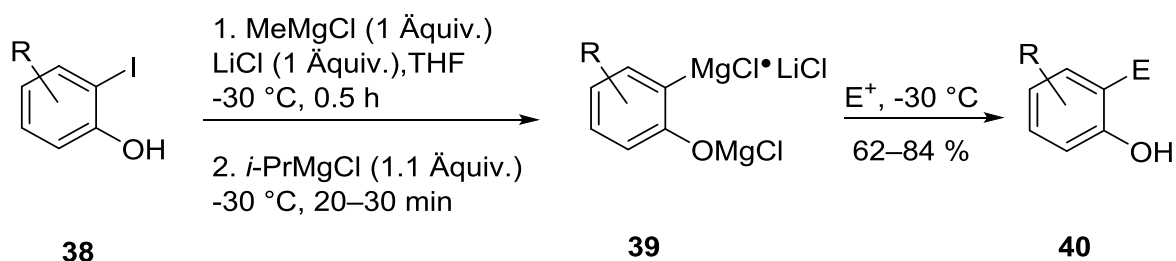
Durch eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung/Zyklisierung ist die Herstellung des Zwischenprodukts **37** der Synthese von Ailanthoidol (**34**) möglich. Die Sonogashira-Kupplung/Zyklisierung erfolgt mit den Substraten **35** und **36** (Schema 5).^[69] Mechanistisch

findet vermutlich zunächst eine Palladium-katalysierte Sonogashira-Kupplung zwischen **35** und **36** statt, an die sich eine Zyklisierung zum Benzofuran **37** anschließt. Zur Synthese des Benzofurans **37** wurde das Iodphenol **35a** gewählt, da es höhere Ausbeuten an **37** ergab als das korrespondierende Bromid **35b**.^[69]



Schema 5: Synthese des Zwischenprodukts **37** durch Domino-Sonogashira-Kupplung/Zyklisierung im Rahmen der Synthese von Ailanthoidol (**34**).^[69]

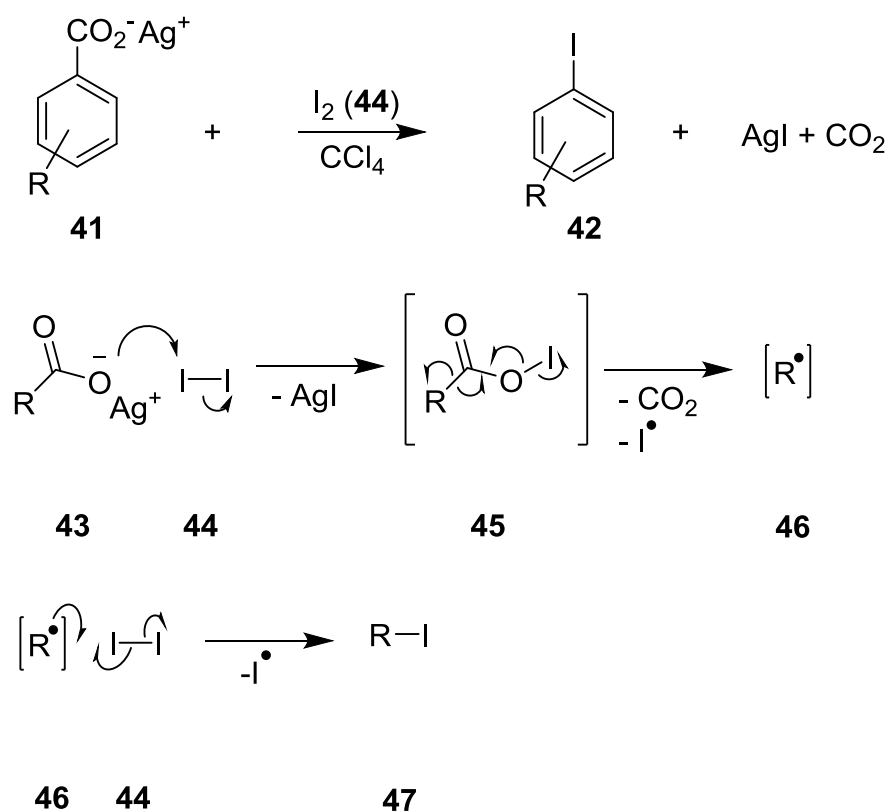
Zudem sind auch Methoden bekannt, die es ermöglichen, Iodphenole wie **38** als Substrate für Grignardverbindungen zu verwenden (Schema 6).^[70] Praktisch gelingt dies durch das Schützen der OH-Gruppe des Iodphenols als Magnesiumalkoholat durch Umsetzen mit Methylmagnesiumchlorid in Gegenwart von Lithiumchlorid. Durch Zugabe von Isopropylmagnesiumchlorid findet im nächsten Schritt der Iod/Magnesium-Austausch statt; dabei erhält man Grignardverbindung **39**.



Schema 6: Iodphenole **38** als Substrate für Grignard-Reagenzien **39** und deren Reaktion mit Elektrophilen zu **40**.^[70]

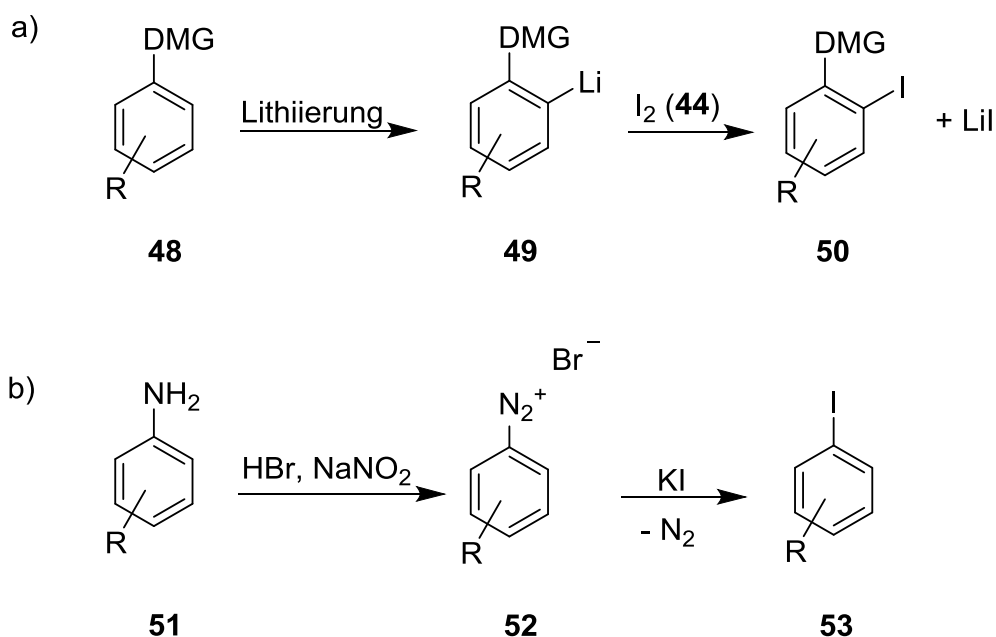
2.3 Nichtenzymatische Synthese von Iodaromaten und Iodphenolen

Zu den ältesten Methoden für die Herstellung von Iodaromaten^[71–76] gehört die Hunsdiecker-Reaktion.^[77] Ausgehend von einem Silber(I)-carboxylat **43** kommt es in Gegenwart von äquimolaren Mengen Iod (**44**) zunächst zu einer Decarboxylierung. Das entstandene Radikal **46** reagiert mit einem weiteren Iod (**44**) zur iodierten Verbindung **47** (Schema 7).^[78,79]



Schema 7: Beispiel für eine Hunsdiecker-Reaktion und ihr Mechanismus nach Johnson et al.^[78,79]

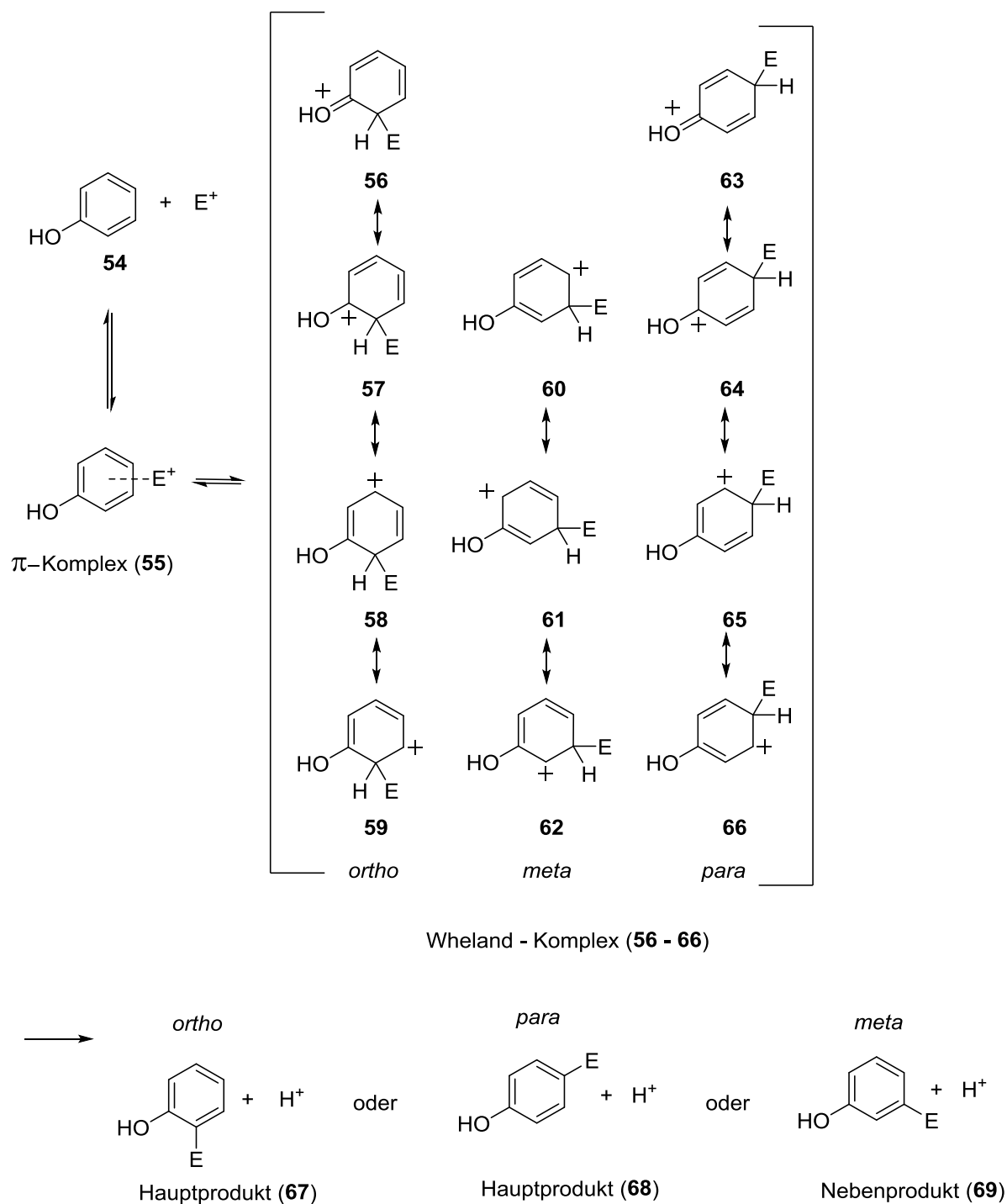
Eine weitere Synthesemethode für Iodaromaten ist die Iodierung nach voriger *ortho*-Lithiierung (Schema 8 a). Die Lithiierung findet bevorzugt in *ortho*-Position eines dirigierenden Substituenten“ (DMG, *direct metalation group*) statt, der meist ein oder mehrere freie Elektronenpaare aufweist und das Lithium beim Angriff auf den Aromaten **48** dirigiert. Im letzten Schritt greift Iod als Elektrophil an der lithiierten Position an, um den Iodaromaten **50** zu bilden.^[80] Die Sandmeyer-Reaktion ist eine weitere Möglichkeit, um Iodierungen



Schema 8: a) Die Iodierung von Aromaten nach *ortho*-Lithiierung.^[80] b) Die Iodierung von Aromaten durch die Sandmeyer-Reaktion.^[81]

am Aromaten durchzuführen. Dazu wird die Aminogruppe eines Anilins **51** zunächst in ihr Diazoniumsalz **52** überführt und anschließend durch ein Iodid substituiert, um den Iodaromaten **53** zu erhalten (Schema 8 b).^[81]

Im Hinblick auf die Darstellung von Iodphenolen aus Phenolen ist die elektrophile aromatische Substitution die mit Abstand wichtigste Synthesemethode (Schema 9).^[82] Die meisten elektronenreichen phenolischen Substrate ermöglichen, obwohl Iod (**44**) ein schwaches Elektrophil ist, eine Iodierung ohne Zugabe von Additiven wie Lewis-Säuren oder Oxidationsmittel.^[83] Da die Regioselektivität und Geschwindigkeit der elektrophilen aromatischen Substitution von der Stabilität des Wheland-Komplexes (**56** – **66**) abhängig ist, erfolgt die Iodierung phenolischer Substrate oft bevorzugt in *ortho*- bzw. *para*-Position (**67** bzw. **68**) zur phenolischen OH-Gruppe (Schema 9).^[82] Übliche Reagenzien für die elektrophile aromatische Substitution von phenolischen Substraten sind Iod (**44**),^[84] Iod/Kaliumiodid (**70**),^[85] *N*-Iodsuccinimid (**71**),^[86] Pyridiniodmonochlorid (**72**),^[87] Triiodisocyanursäure (**73**),^[88] 1-Butyl-3-methylpyridiniumdichloriodat (**74**),^[89] Bis(pyridin)iodonium(I)tetrafluoroborat (**75**),^[90] Benzyltrimethylammoniumdichloriodat (**76**)^[91] sowie Iod-Amin-Komplexe wie **77**^[92] (Abbildung 4). Des Weiteren wird die Iodierung von Phenolen häufig auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels durchgeführt. Der Einsatz von Iod (**44**) bzw. Iodid in Kombination mit



Schema 9: Der Reaktionsmechanismus der elektrophilen aromatischen Substitution phenolischer Substrate in Anlehnung an die Literatur.^[93]

einem Oxidationsmittel hat zwei Vorteile: Zum einen kann das bei einer elektrophilen aromatischen Substitution entstandene Iodid zu Iod (44) reoxidiert und als solches wiederverwendet werden. So kann die Reaktion mit einer höheren Atomökonomie^[7] ablaufen (Schema 10 a). Zum Zweiten wird durch Oxidation von Iod (44) eine reaktivere

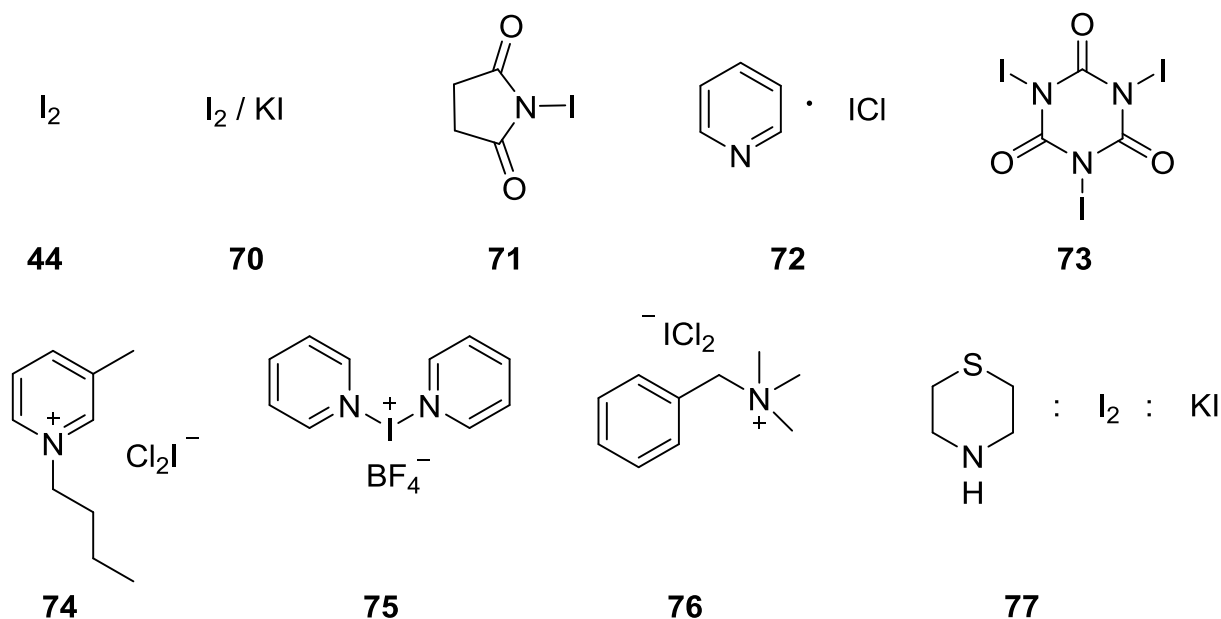
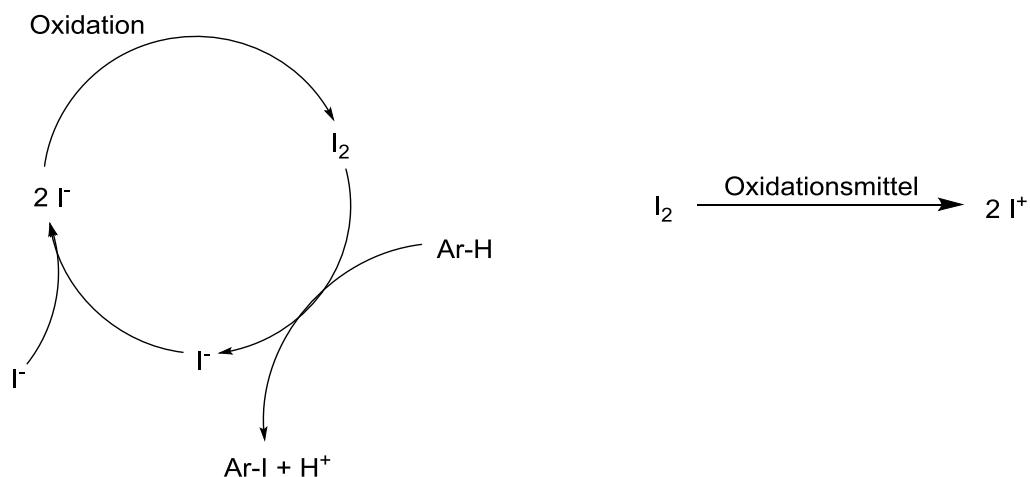


Abbildung 4: Häufig verwendete Iodierungsreagenzien: Iod (**44**), Iod/Kaliumiodid (**70**), N -Iodsuccinimid (**71**),^[86] Pyridiniumiodmonochlorid (**72**),^[87] Triiodisocyanursäure (**73**),^[88] 1-Butyl-3-methylpyridiniumdichloriodat (**74**),^[89] Bis(pyridin)iodonium(I) tetrafluoroborat (**75**),^[90] Benzyltrimethylammoniumdichloriodat (**76**)^[91] und Iod-Amin Komplexe wie **77**.^[92]

Iodspezies, das I^+ -Kation,^[76,93] generiert, das in der Lage ist, auch elektronenärmere und damit weniger reaktive Aromaten zu iodieren (Schema 10 b). So wird Iod (**44**) beispielsweise in Kombination mit den Oxidationsmitteln N -Butyl-triphenylphosphonium-peroxodisulfat,^[94] Iodsäure,^[95] Kaliumferrat auf Montmorillonit,^[96] Wasserstoffperoxid,^[97] Sauerstoff in Verbindung mit katalytischen Mengen Natriumnitrit^[98] oder auch Trichlorisocyanursäure auf

a)

b)

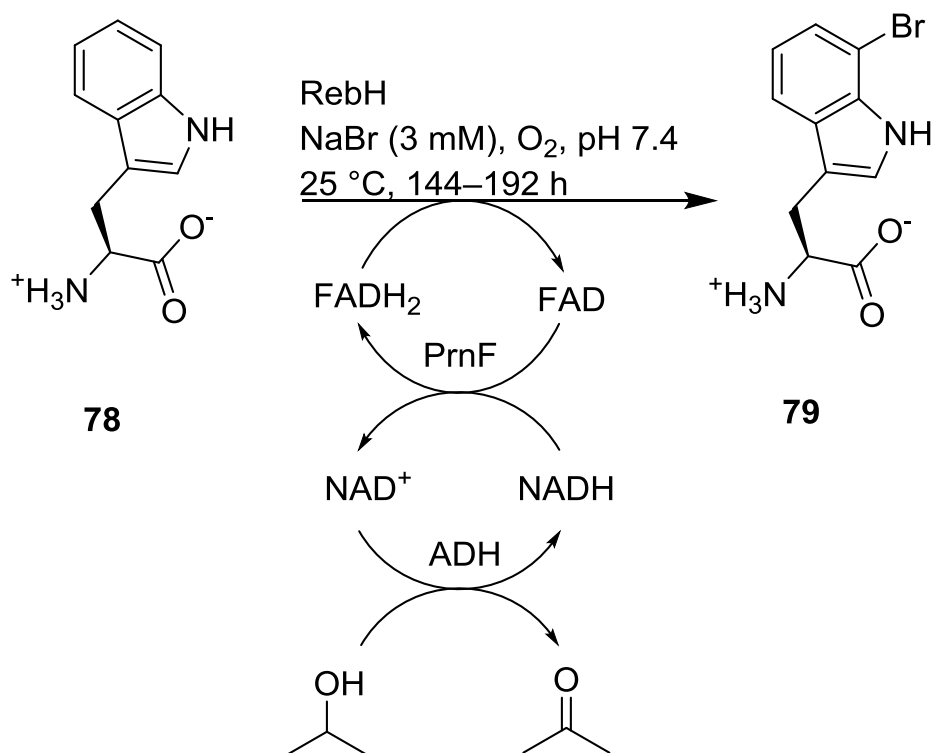


Schema 10: Die Vorteile eines zusätzlichen Oxidationsmittels für die elektrophile aromatische Iodierung von Aromaten: a) Erhöhung der Atomökonomie durch Reoxidation von $2 I^-$ zu I_2 . b) Die Generierung von stärker elektrophilen I^+ -Kationen aus Iod (**44**).

Kieselgel eingesetzt.^[99] Iodide werden u.a. in Kombination mit Natriumhypochlorit,^[100] Natriumchlorit,^[101] Wasserstoffperoxid,^[102] Kaliumchlorat,^[103] Natriumperiodat,^[104] Oxon,^[105] Kaliumiodat,^[106] Dimethylsulfoxid,^[107] Schwefelsäure^[108] oder auch *tert*-Butylhypochlorit^[109] für die Iodierung von Phenolen eingesetzt.

2.4 Enzymatische Iodierungen

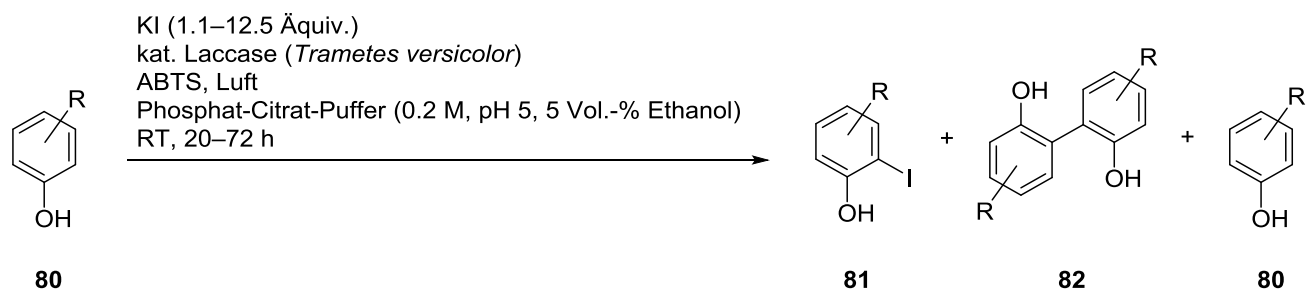
Die Anzahl der bekannten enzymatischen Iodierungen ist im Vergleich zu den Chlorierungen und Bromierungen gering. Dies wird mit der geringen Verfügbarkeit von Iod (**44**) in der Natur begründet.^[110] Die Biohalogenierung im Allgemeinen wurde für ein breites Spektrum an Enzymen beschrieben, wie z.B. Häm-Eisen- oder Vanadium-abhängige Haloperoxidasen, α -Ketoglutarat-abhängige Halogenasen, Flavin-abhängige und substratabhängige Halogenasen



Schema 11: Enzymatische Bromierung von Tryptophan (**78**) zu C-7 bromiertem Tryptophan **79** im Gramm-Maßstab.^[111]

oder auch Monooxygenasen. Der Fokus der Untersuchungen lag dabei auf den Enzymen RebH, Thal, PrnA und PyrH.^[112,113] Besonders erwähnenswert ist, dass Bromierungen und Chlorierungen im Gramm-Maßstab durchgeführt werden können. Frese et al. haben die

Tryptophan-Halogenase RebH, die Flavin-Reduktase PrnF und eine Alkoholdehydrogenase aus *Rhodococcus sp.* in einem Enzymaggregat („cross-linked enzyme aggregate“ CLEA) für die Bromierung von Tryptophan (**78**) vernetzt (Schema 11).^[111,114] Enzymatische Iodierungen konnten bisher nur durch wenige Enzyme durchgeführt werden. Dazu zählen die zu den Oxidoreduktasen gehörenden Peroxidasen^[115–120] (EC 1.11.1.7), im geringeren Umfang Laccasen^[20] (EC 1.10.3.2) sowie neuerdings eine Flavin-abhängige virale Halogenase VIRX1^[121]. Der Vorteil der Laccasen liegt darin, dass sie Luftsauerstoff als Oxidationsmittel verwenden, wohingegen Peroxidasen auf die Zugabe und/oder die Regeneration von Peroxiden und VIRX1 auf die Regeneration von FADH₂ angewiesen sind.^[20,115–121] Die Untersuchungen mit der Halogenase VirX1 konzentrieren sich bislang sehr stark auf das Substratspektrum des Enzyms und nicht so sehr auf die praktische Anwendbarkeit als Synthesemethode. In verschiedenen Arbeiten zur Iodierung mit Peroxidasen^[115–120] und Laccasen^[20] wurde wenig über Substratspezifität, Substratbandbreite, Selektivität, Effizienz, Skalierbarkeit und Nachhaltigkeit der Reaktionen berichtet. Verschiedene Laccasen sind wie viele Peroxidasen in der Lage Iodide zu Iod (**44**) zu reoxidieren.^[23,122] Im Fokus der Laccase-katalysierten Iodierung stehen phenolische Substrate. Allerdings ist die Durchführung der Laccase-katalysierten Iodierung von Phenolen bislang mit verschiedenen Problemen behaftet (Schema 12). So konnte bisher in größeren Maßstäben (≥ 4 mmol) kein vollständiger Umsatz der Substrate **80** erreicht werden; zudem wurden Nebenreaktionen beobachtet, die u.a. zu den Dimeren **82** geführt haben.^[22] Da zudem eine Isolierung der Produkte nicht stattgefunden hat, konnten keine Aussagen über die Ausbeuten und die Reinheit der Produkte gemacht werden. Eine praktisch durchführbare enzymatische Methode für die Synthese von Iodphenolen **81** war zu Beginn dieser Arbeit noch nicht etabliert.



Schema 12: Produktspektrum der Laccase-katalysierten Iodierung von phenolischen Substraten **80** nach Ihssen et al.^[22]

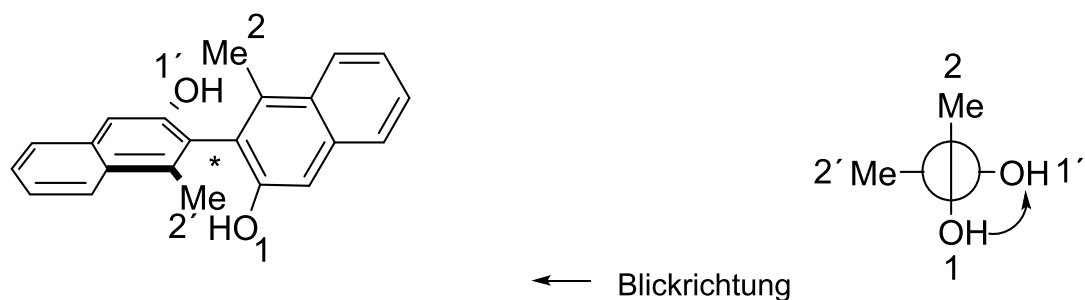
3 Binaphthole und Gossypol

In Kapitel 3.1 wird zunächst auf natürliche Binaphthole eingegangen und deren biologische Aktivität beschrieben. Im Anschluss stehen nicht natürliche Binaphthole sowie deren mögliche Einsatzgebiete im Zentrum der Diskussion (3.2.). Zum Schluss wird auf die oxidative Phenolkupplung als Synthesemethode für Binaphthole eingegangen (3.3.).

3.1 Natürliche Binaphthole und ihre biologische Aktivität

In der Literatur gibt es zahlreiche Übersichtsarbeiten zu Naturstoffen mit einem Binaphtholstrukturmotiv.^[123–126] Es zeichnet sich dadurch aus, dass zwei Naphthole über eine C,C-Einfachbindung miteinander verknüpft sind. Das Kriterium für die axiale Chiralität von Binaphtholen ist, dass die Rotation um die C,C-Bindung, über die die beiden Naphtholeinheiten verknüpft sind, gehindert ist. Die Ermittlung der absoluten Konfiguration wird nach der Cahn-Ingold-Prelog-Konvention^[127] durchgeführt (Abbildung 5, **83** bzw. **84**).^[128]

(*M*)- oder (*R_a*)-Enantiomer (**83**)



(*P*)- oder (*S_a*)-Enantiomer (**84**)

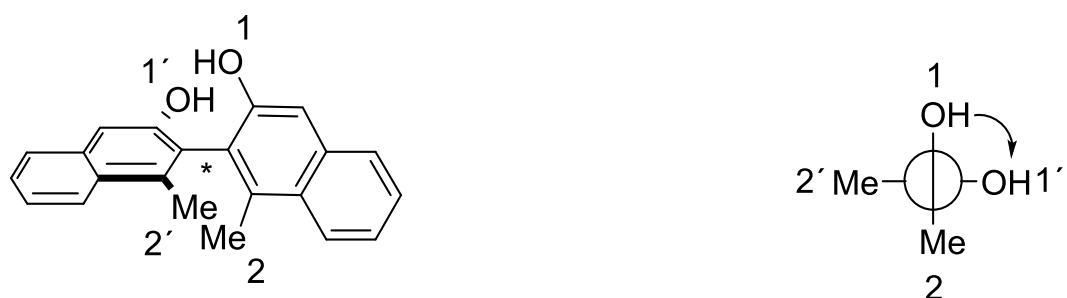


Abbildung 5: Ermittlung der absoluten Konfiguration an axial-chiralen Verbindungen **83** bzw. **84**.^[128]

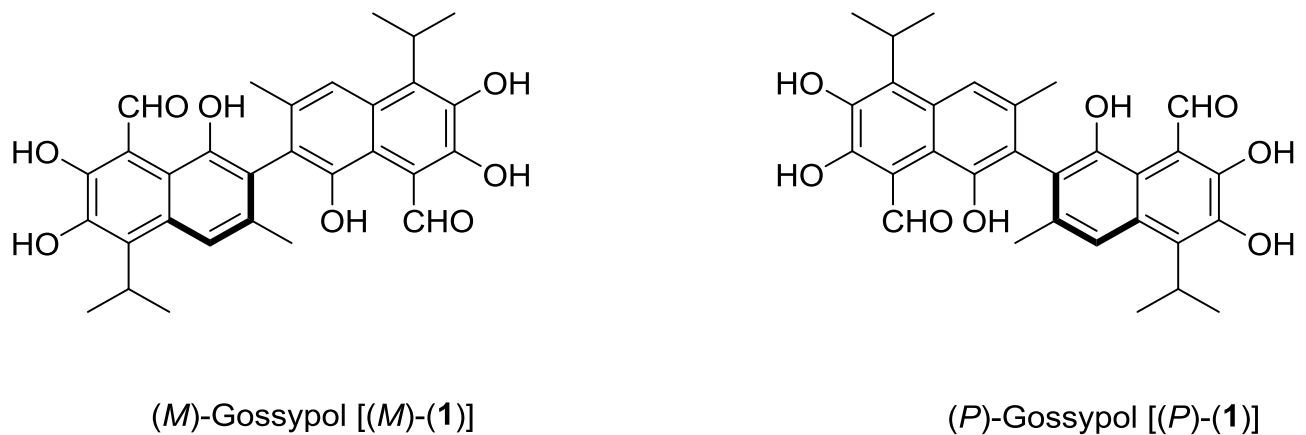


Abbildung 6: Die Strukturen der beiden axial-chiralen Gossypol-Enantiomere (M) -(**1**) und (P) -(**1**).^[32]

Ein Beispiel für die Bedeutung der Chiralität bei Binaphtholen ist das dimere Sesquiterpen Gossypol (**1**), das aus Baumwollsamens (*Gossypium species*) isoliert werden kann und aufgrund seiner spermiciden Eigenschaften auch als „Pille für den Mann“ bekannt geworden ist.^[30] Gossypol kommt in Form der beiden Enantiomere (M) -(**1**) und (P) -(**1**) vor (Abbildung 6).

Die Aktivitäten der beiden Enantiomere unterscheiden sich sehr stark. So inhibiert beispielsweise (M) -Gossypol [(M) -(**1**)] die Lactat-Dehydrogenase der Ratte, wohingegen (P) -Gossypol [(P) -(**1**)] keine Wirkung aufzeigt.^[32]

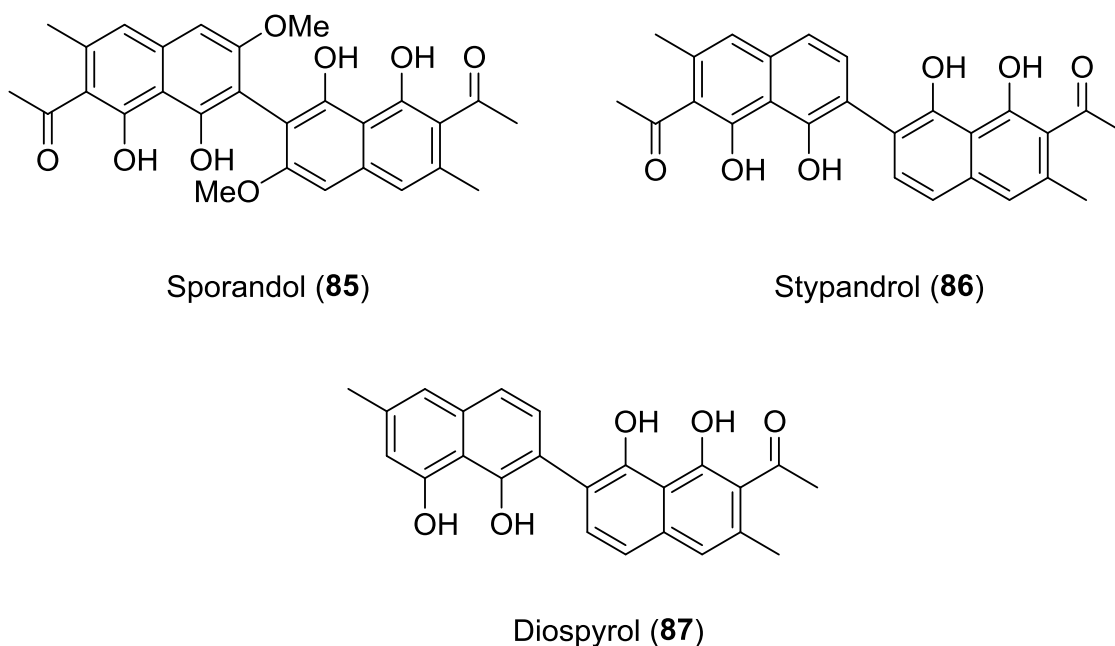


Abbildung 7: Strukturen von Sporandol (**85**), Styvandrol (**86**) und Diospyrol (**87**).^[129]

Andere interessante Beispiele aus der Gruppe der natürlich vorkommenden Binaphthole sind Spandol (**85**)^[129] und seine strukturell verwandten Verbindungen Styandrol (**86**)^[130] und Diospyrol (**87**)^[131,132] (Abbildung 7). Spandol (**85**), isoliert aus dem keratinophilen filamentösen Pilz *Chrysosporium merdarium*, weist ebenso wie Styandrol (**86**) und Diospyrol (**87**) eine biologische Aktivität gegen Endo- und Ektoparasiten auf.^[129–132]

Styandrol (**86**) ist die aktive Komponente aus Taglilien (*Hemerocallis species*), die in der klassischen chinesischen Medizin gegen Wurmerkrankungen eingesetzt wird.^[130] Die Verbindung Diospyrol (**87**) wurde aus den Beeren der Art *Diospyrus mollis* isoliert. Diese Pflanze wird in der traditionellen Medizin Thailands gegen Hakenwürmer und andere Parasiten eingesetzt.^[131,133] Die traditionelle Verwendung sowohl von Styandrol (**86**) als auch von Diospyrol (**87**) in der Volksmedizin wurde jedoch aufgrund ihrer Neurotoxizität eingeschränkt. Bemerkenswert ist, dass Spandol (**85**) im Vergleich mit Styandrol (**86**) und Diospyrol (**87**) eine geringere Toxizität aufweist.^[129,131,134]

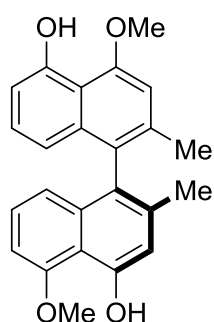
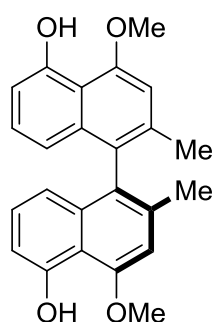
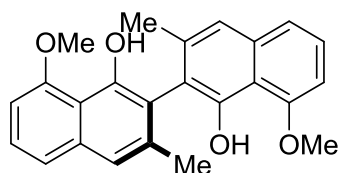
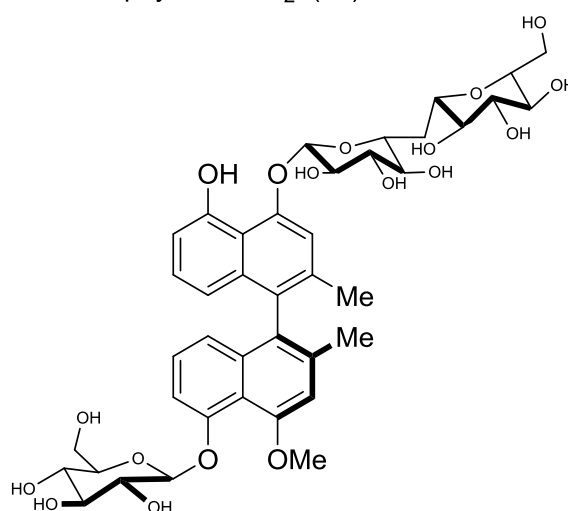
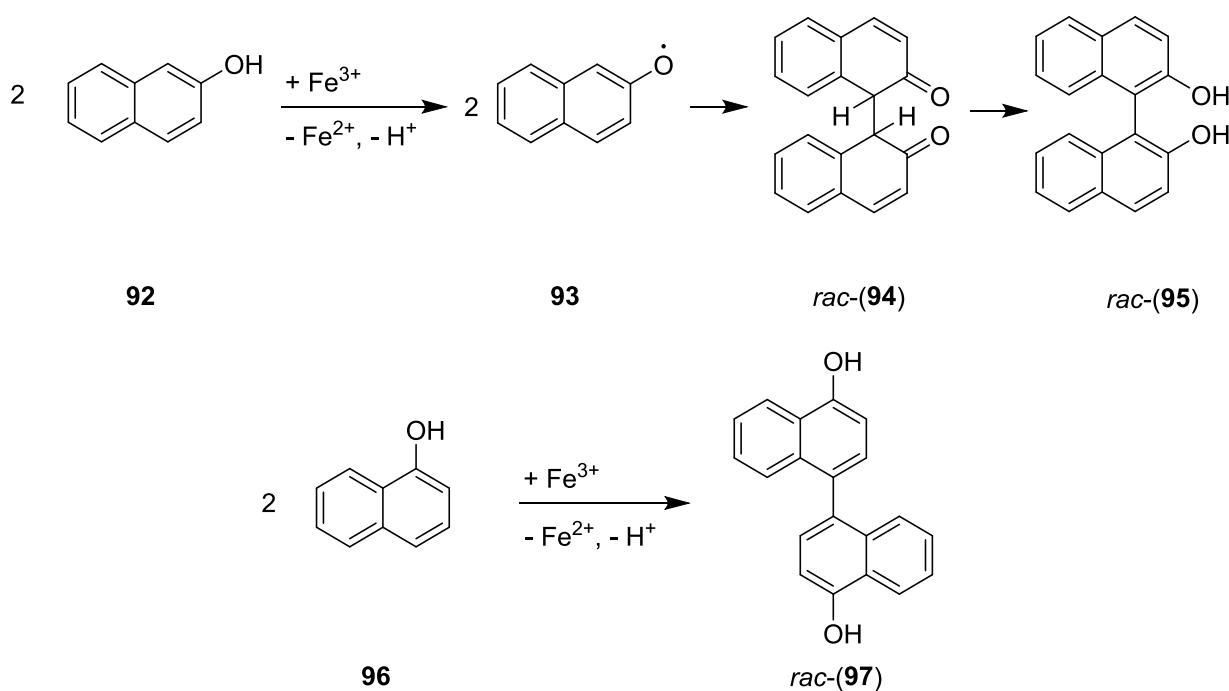
Triphyochinol A₁ (**88**)Triphyochinol A₂ (**89**)Triphyochinol B (**90**)Triphyochinosid (**91**)

Abbildung 8: Strukturen von Triphyochinol A₁ (**88**), A₂ (**89**), B (**90**) und Triphyochinosid (**91**) aus *Triphyophyllum peltatum*.^[126]

Die weite Verbreitung des Binaphthol-Sktrukturmotivs in Naturstoffen zeigen auch neuere Untersuchungen an dem westafrikanischen karnivoren Hakenblatt (*Triphyophyllum peltatum*). In entsprechenden Wurzelkulturen wurde das Binaphthol-Strukturmotiv in den Verbindungen Triphyochinol A₁ (**88**), A₂ (**89**) B (**90**) und Triphyochinosid (**91**) nachgewiesen (Abbildung 8).^[126]

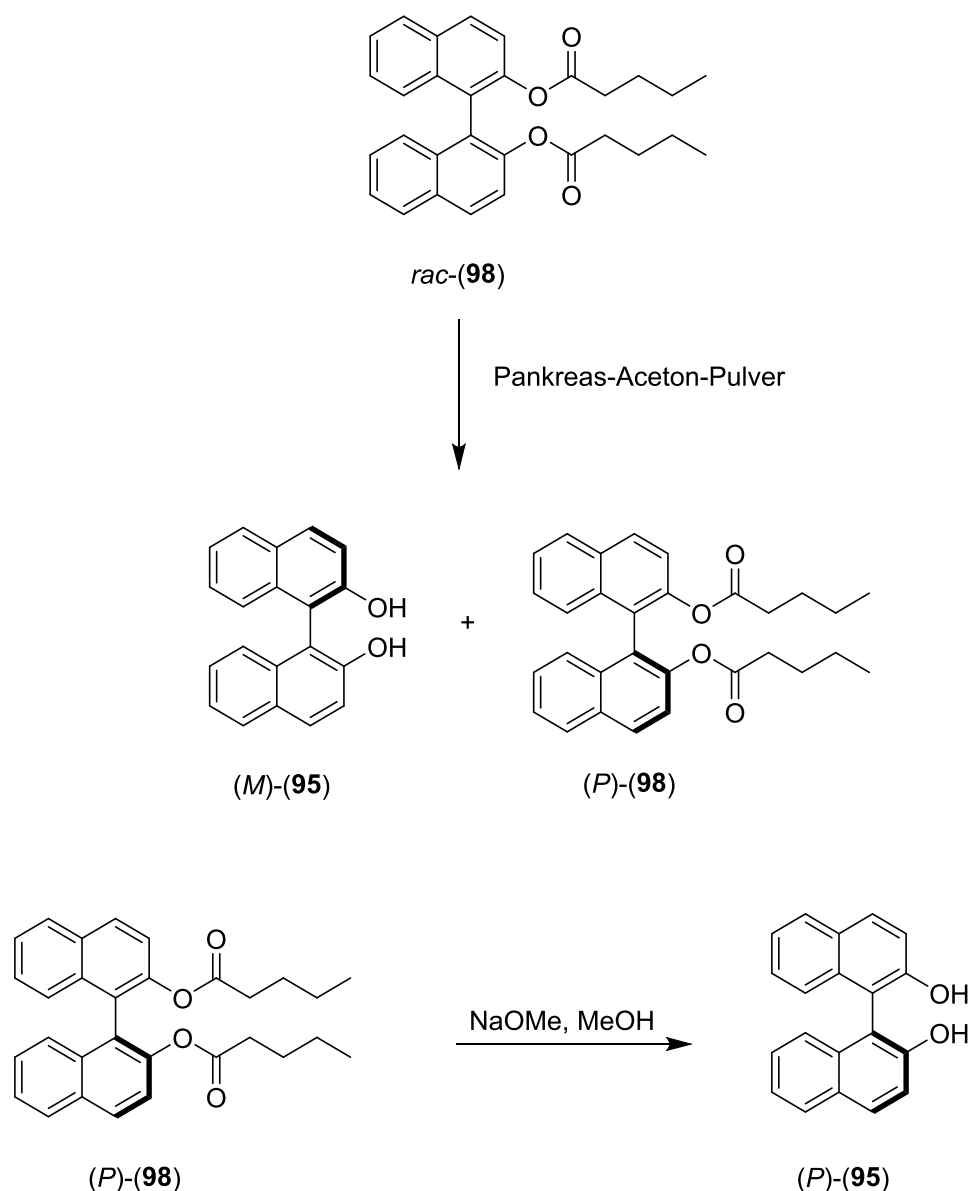
3.2 Herstellung und Anwendung von nicht natürlichen Binaphtholen

Die erste chemische Synthese der Dimeren von 2-Naphthol (**92**) und 1-Naphthol (**96**) wurde bereits 1873 von Richter beschrieben.^[135] Für die Oxidation setzte er Eisen(III)-chlorid ein (Schema 13). Dabei erfolgt eine Oxidation von 2-Naphthol (**92**) zum Radikal **93**, welches mit



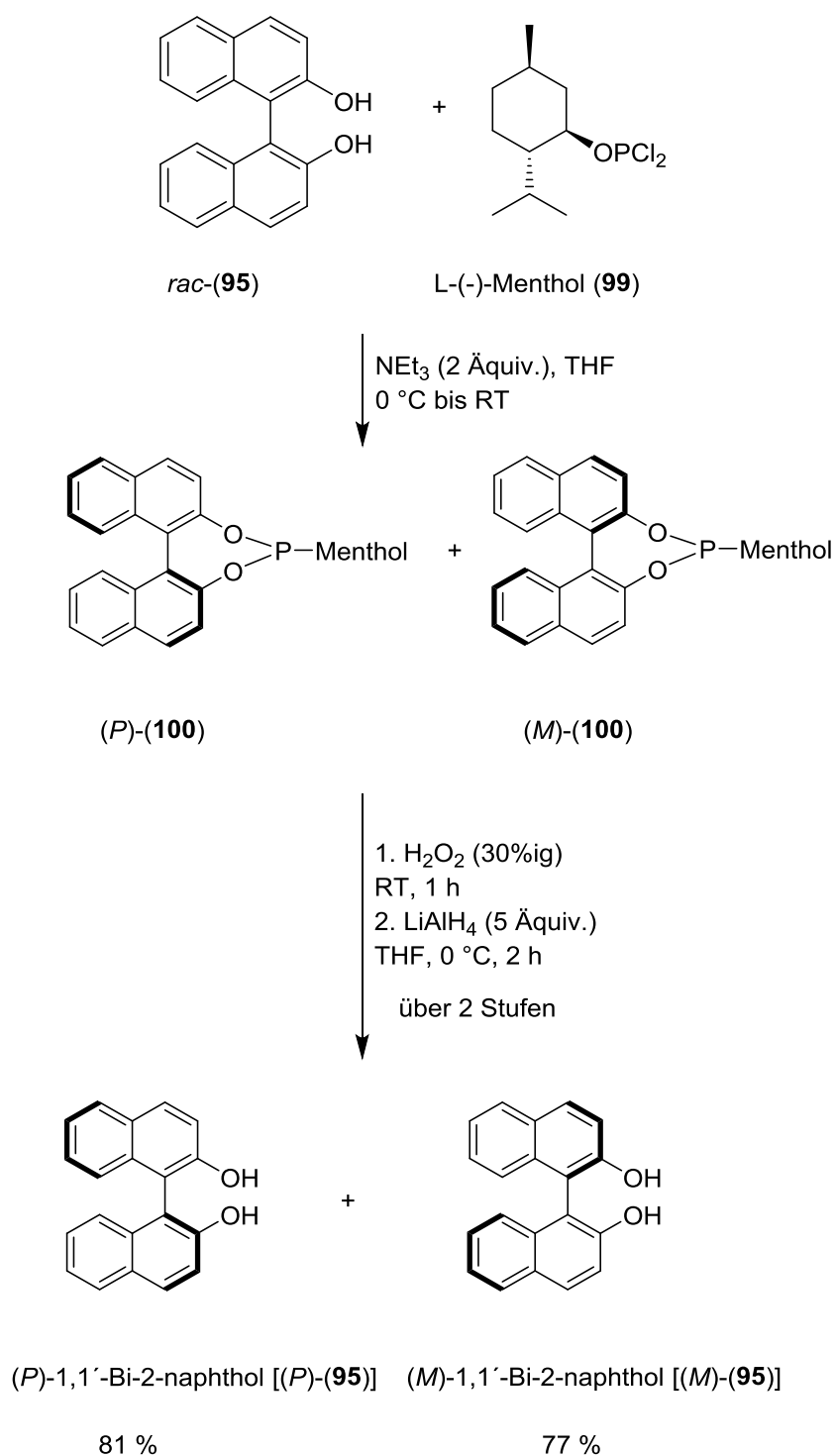
Schema 13: Oxidative Dimerisierung von 2-Naphthol (**92**) und 1-Naphthol (**96**) mit Eisen(III)-chlorid als Oxidationsmittel.^[136]

einem weiteren Radikal **93** zu *rac*-(**94**) dimerisiert und zu *rac*-(**95**) rearomatisiert.^[136] Auf ähnliche Weise erfolgt die Dimerisierung von **96** zu *rac*-(**97**).



Schema 14: Trennung der Enantiomeren von Binaphthol *rac*-(95) nach Kazlauskas.^[137]

Die Trennung von racemischen Binaphtholen ist sowohl enzymatisch als auch chemisch möglich.^[138] Ein Beispiel für eine enzymatische Trennung wurde von der Arbeitsgruppe um Kazlauskas publiziert. Hierbei wird das racemische Binaphthol *rac*-(95) zunächst zum Diester *rac*-(98) umgesetzt. Im nächsten Schritt wird ein Enantiomer des Diesters spezifisch durch eine Cholesterin-Esterase unter Bildung von (*M*)-(95) hydrolysiert (Schema 14). Das Enantiomer (*P*)-(95) wurde nach Hydrolyse von (*P*)-(98) erhalten. Die beiden Enantiomere (*P*)-(95) und (*M*)-(95) konnten am Ende dieser Prozedur in einer Ausbeute von 60 % isoliert werden und wiesen einen Enantiomerenüberschuss von 99 % auf.^[137]



Schema 15: Trennung von racemischem 1,1'-Bi-2-naphthol [*rac*-(95)] durch Umsetzung mit L-(-)-Menthol (99).^[139]

Die Trennung von racemischen Binaphtholen gelang in vielen F\u00e4llen durch auf ihrer Umsetzung mit einem chiralen Auxiliar, wodurch 2 Diastereomere entstehen, die voneinander getrennt werden k\u00f6nnen. Abschlie\u00dfend m\u00fcssen die Enantiomere wieder freigesetzt werden. Eine g\u00fcnstige und effiziente Methode zur Trennung des Racemats des

Binaphthols *rac*-(**95**) wurde von Brunel et al.^[139] entwickelt. Hier wurde zunächst aus L-Menthol und Phosphortrichlorid das Phosphordichlorid **99** hergestellt, das dann mit dem racemischen Binaphthol *rac*-(**95**) zu den beiden zwei Diastereomeren (*P*)-(**100**) und (*M*)-(**100**) umgesetzt wurde (Schema 15). Anschließend wurden die Diastereomere durch Kristallisation voneinander getrennt, mit Wasserstoffperoxid zum Phosphat umgesetzt sowie mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, um die beiden Enantiomere in einer Ausbeute von 81 % (*P*)-1,1'-Bi-2-naphthol [(*P*)-(**95**)] und 77 % (*M*)-1,1'-Bi-2-naphthol [(*M*)-(**95**)] zu erhalten.

Einen Überblick über die Verwendung von Binaphtholgerüsten in Makromolekülen^[140,141] bzw. die Verwendung von chiralen auf Binaphtholstrukturen basierenden Katalysatoren für die Katalyse enantioselektiver Reaktionen^[142-144] findet man in der Literatur. Ein interessantes Beispiel für die Verwendung von (*M*)-1,1'-Bi-2-naphthol [(*M*)-(**95**)] wurde in den 1970er Jahren von Cram et al.^[145,146] vorgestellt (Abbildung 9). Durch den Einbau von (*M*)-1,1'-Bi-2-naphthol [(*M*)-(**95**)] in Kronenether entstehen die Makrocyclen **101** und **102**, mit denen chirale Amine enantioselektiv komplexiert werden können. Anwendungsbeispiele sind z.B. die chirale Erkennung bzw. die Auftrennung von racemischen Gemischen etwa von Aminosäuren, Aminoestern und Aminen.

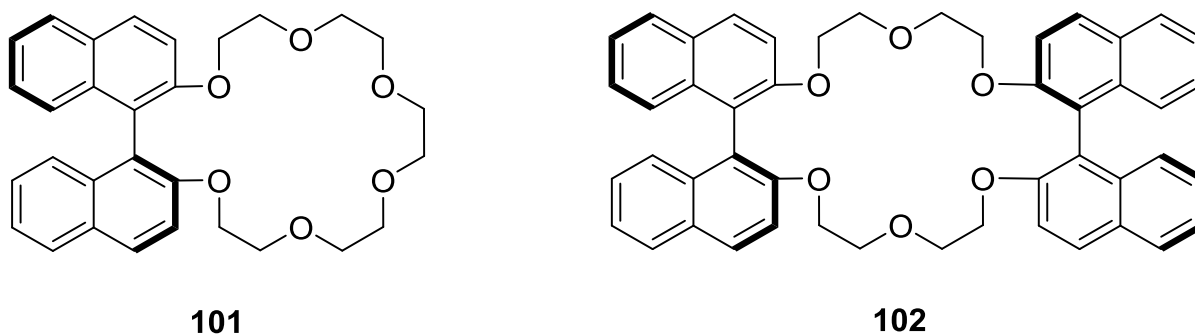
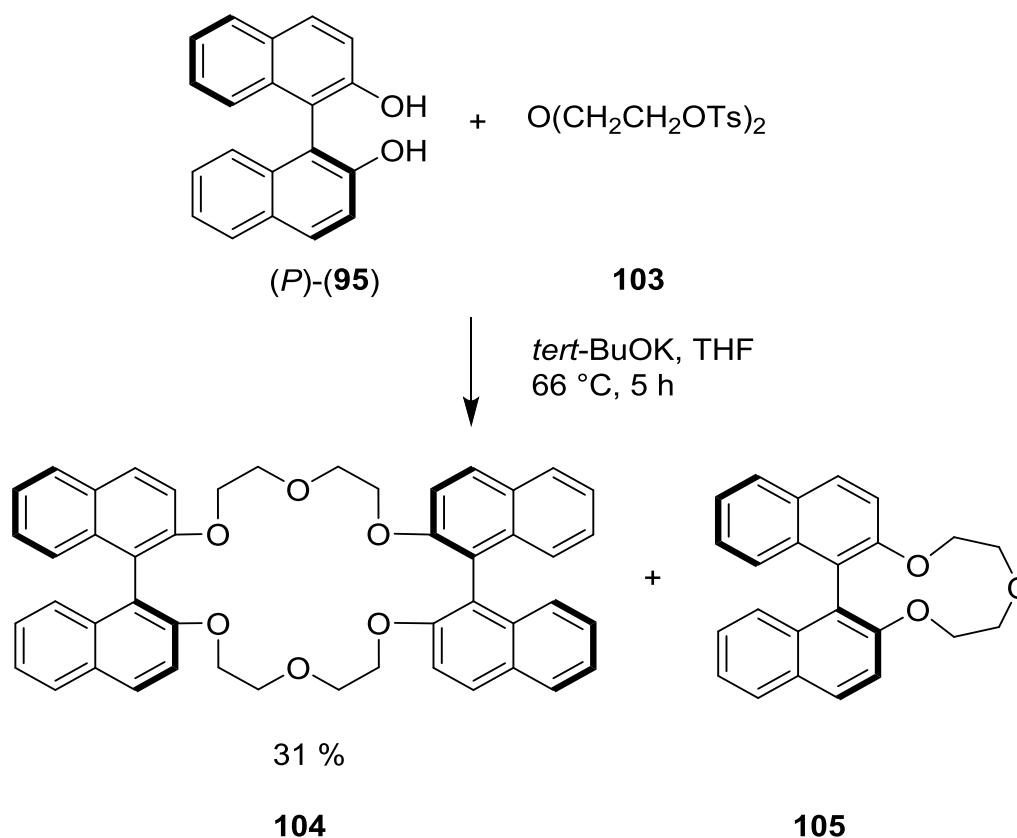


Abbildung 9: Chirale Kronenether **101** und **102** mit 1,1'-Bi-2-naphthol-Strukturelement zur Trennung von racemischen Aminen durch Komplexbildung.^[145]



Schema 16: Synthese eines Binaphthylkronenethers nach Cram.^[145]

Die erste Synthese eines chiralen Kronenethers wurde von Cram et al. durch Umsetzung von (*P*)-1,1'-Bi-2-naphthol [(*P*)-95] mit Diethylenglykolditosylat (103) durchgeführt. Mit *tert*-Butanolat als Base konnte der gewünschte Binaphthyl-Kronenether 104 in 31 % Ausbeute synthetisiert werden. Der Monobinaphthyl-Kronenether 105 wurde als Nebenprodukt erhalten (Schema 16).

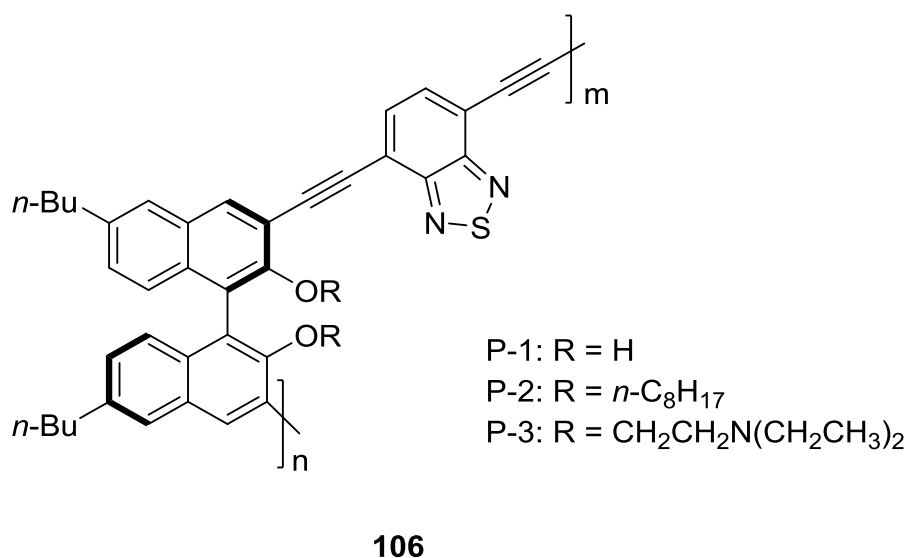
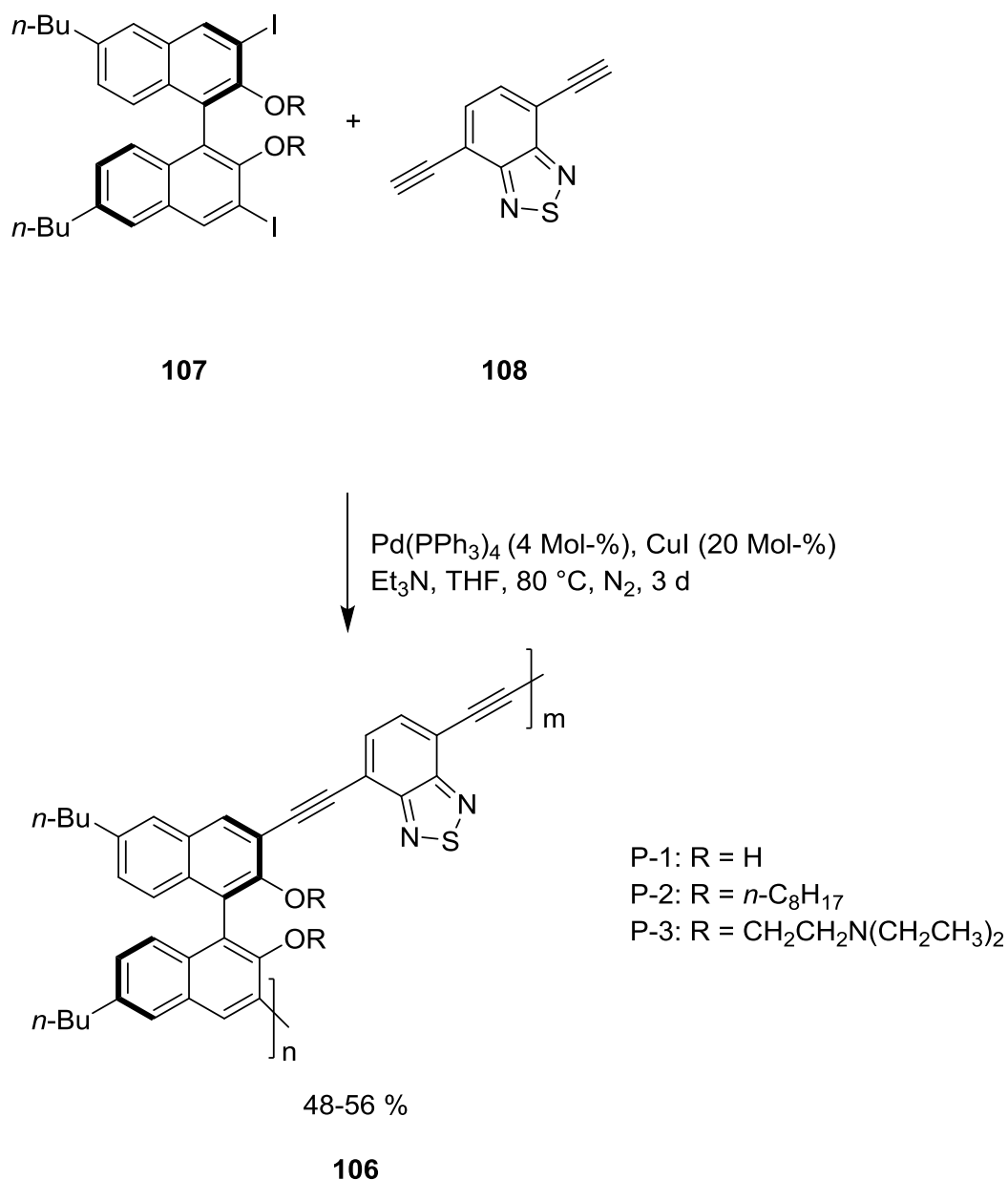


Abbildung 10: Auf einem Binaphtholgrundgerüst basierende Fluoreszenzsensoren 106.^[147]

Durch die Einbindung von chiralen Elementen in Polymere, wie zum Beispiel chirale Binaphthol-Strukturelemente, sind Polymere zugänglich, die sich als Fluoreszenzsensoren eignen.

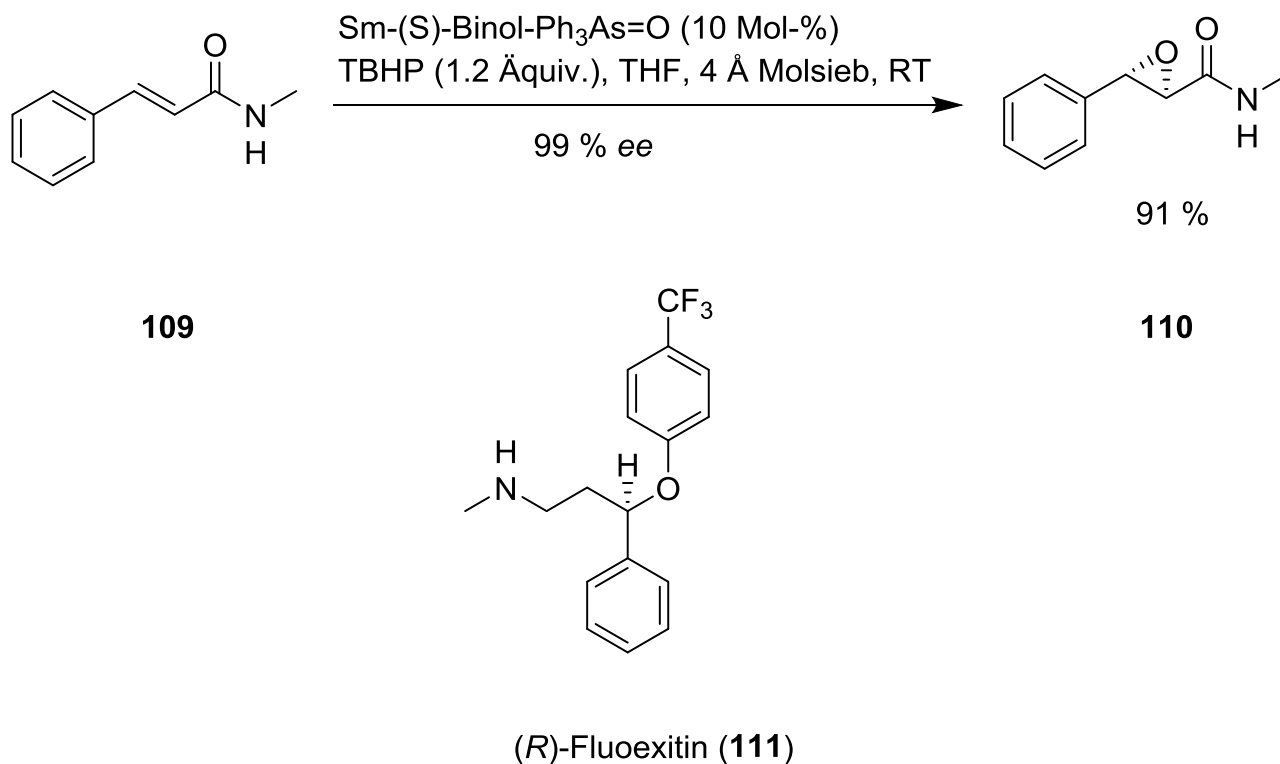


Schema 17: Synthese von Binaphthol-basierten Fluoreszenzsensoren.^[147]

Ein Beispiel für die Einbindung der Binaphthylstruktur in ein Polymer stammt von der Gruppe um Huang, die Fluoreszenzsensoren vom Typ **106** entwickelt hat (Abbildung 10 und Schema 17).^[147] Huang et al. haben die Varianten P-1, P-2 und P-3 hergestellt, die allesamt selektiv Hg²⁺-Ionen detektieren können. Der Unterschied der drei Moleküle liegt darin, dass Quecksilberionen die Fluoreszenz von P-1 und P-2 quenchen, wohingegen bei P-3 höhere

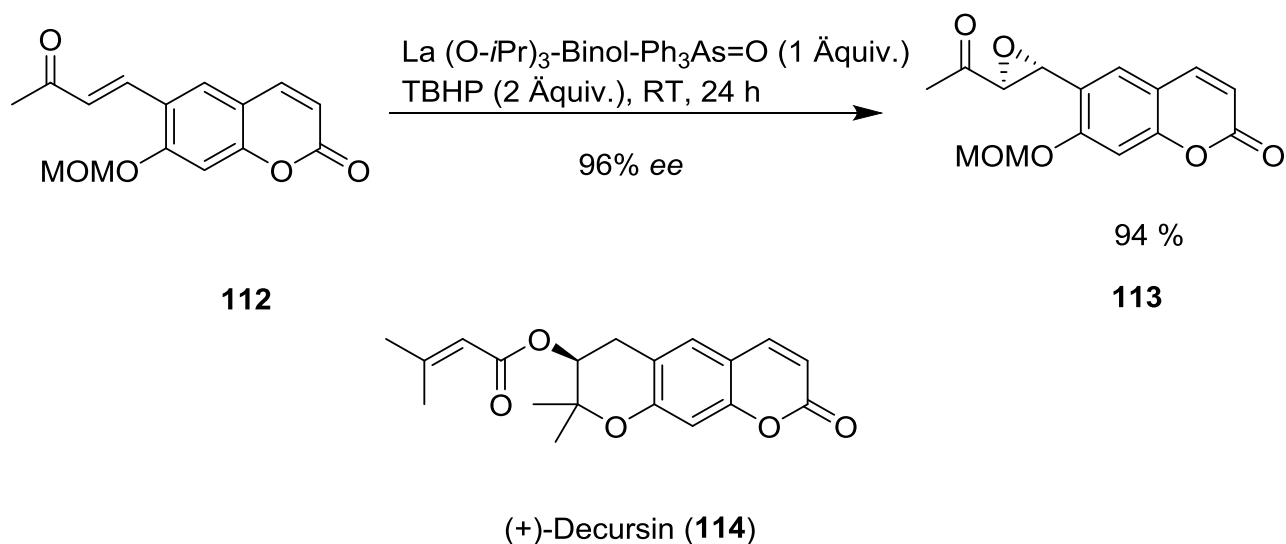
Konzentrationen an Hg^{2+} -Ionen zu einer Erhöhung der Fluoreszenzintensität führen. Die Polymere P-1, P-2 und P-3 **106** wurden durch Sonogashira-Kupplung zwischen **107** und **108** mit Ausbeuten von 48 – 56 % aufgebaut.^[148,149] 4,7-Diethynyl-benzo[2,1,3]thiadiazol (**108**) wurde durch eine literaturbekannte dreistufige Synthese hergestellt.^[150,151] Chirale Binaphthole werden als Grundgerüste für eine Vielzahl von chiralen Katalysatoren verwendet.^[142,143,152] Bekannte Beispiele für deren Anwendung in der Katalyse sind enantioselektive Reduktionen von Ketonen^[153–157] und Iminen,^[158] Epoxidierungen von Olefinen,^[159–163] Oxidationen von Sulfiden,^[164] Alder-En-Reaktionen,^[165] Aldol-^[166] und verwandte Reaktionen,^[167] Allylierungen,^[168] Alkinylierungen,^[169] Diels-Alder Reaktionen^[170] und Hetero-Diels-Alder Reaktionen.^[171]

Ein Beispiel für die praktische Anwendung chiraler Binaphthol-basierter Katalysatoren ist die Synthese des Antidepressivums (*R*)-Fluoxetine (**111**), in deren Verlauf die enantioselektive Epoxidierung von **109** eine entscheidende Rolle spielt. Dabei wird das Epoxid **110** mit einer Ausbeute von 91 % und einem Enantiomerenüberschuss von $ee = 99\%$ erhalten (Schema 18).^[160]



Schema 18 Die enantioselektive Epoxidierung von **109** zu **110** als wichtigem Teilschritt der Totalsynthese des Antidepressivums (*R*)-Fluoxetine (**111**).^[160]

Auch der Protein-Kinase-C-Aktivator (+)-Decursin (**114**) wurde mit Hilfe eines auf einem Binaphthol-Grundgerüst basierenden Katalysators hergestellt.^[172] In diesem Fall erhielt man bei der Epoxidierung von **112** die wichtige Zwischenstufe **113** mit einer Ausbeute von 94 % und einem Enantiomerenüberschuss von $ee = 96\%$ (Schema 19).

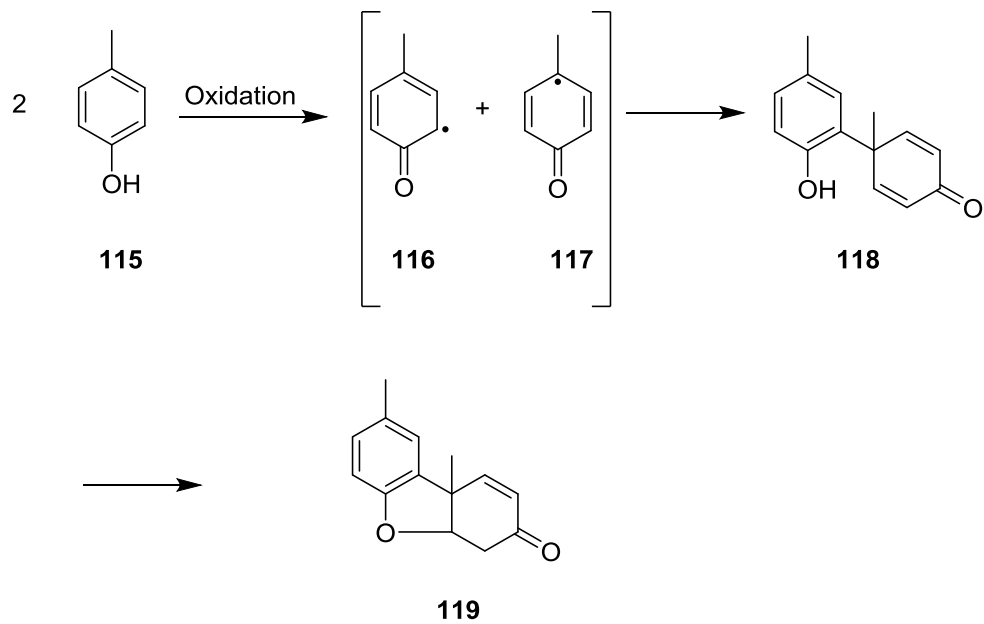


Schema 19: Die enantioselektive Epoxidierung von **112** zu **113** als wichtigem Teilschritt der Totalsynthese von (+)-Decursin (**114**).^[172]

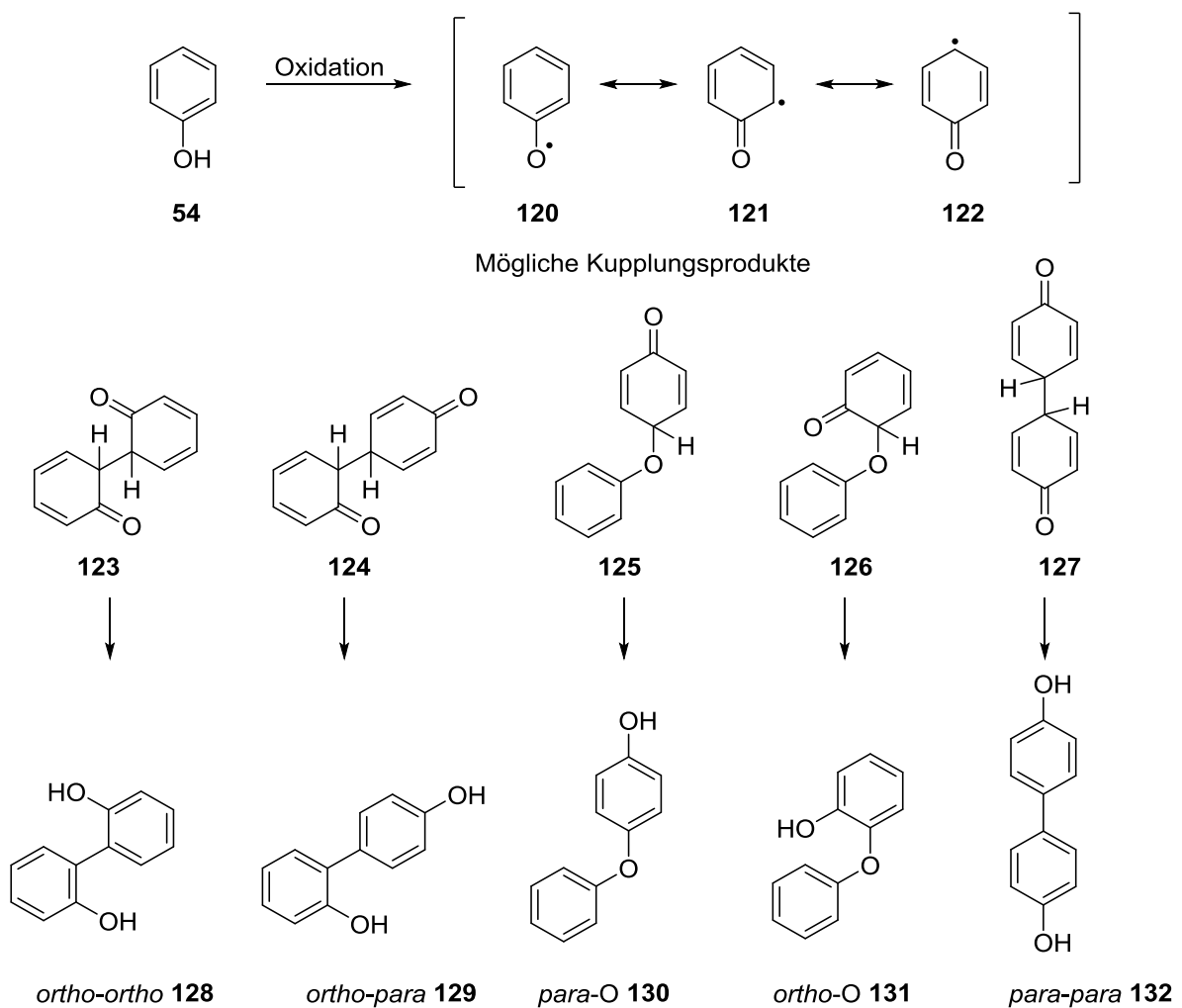
3.3 Die Synthese von Binaphtholen durch oxidative Phenolkupplung

3.3.1 Die oxidative Phenolkupplung

Die oxidative Kupplung von Phenolen und verwandten Verbindungen ist eine wichtige Methode zur Darstellung von Biarylen. Bereits 1925 zeigte Pummerer am Beispiel der oxidativen Kupplung von zwei Molek\u00fclen *p*-Kresol (**115**) zum Pummerer-Keton (**119**), dass der Mechanismus \u00fcber phenolische Radikale verl\u00e4uft (Schema 20).^[173] Der Mechanismus der Radikalreaktion zwischen zwei Molek\u00fclen von *p*-Kresol (**115**) wurde sp\u00e4ter von Barton korrigiert.^[174] Der gro\u00dfe Vorteil der oxidativen Phenolkupplung liegt darin, dass keine Aktivierung der Substrate durch Halogenatome oder andere aktivierende Gruppen n\u00f6tig ist, wie es zum Beispiel bei verschiedenen Kreuzkupplungen der Fall ist.^[65,66,175] Das macht diese Reaktionen \u00e4u\u00dferst effizient. Der damit einhergehende Nachteil ist jedoch, dass die jeweiligen Phenole in der Regel an mehreren Positionen reagieren k\u00f6nnen, sodass mehrere



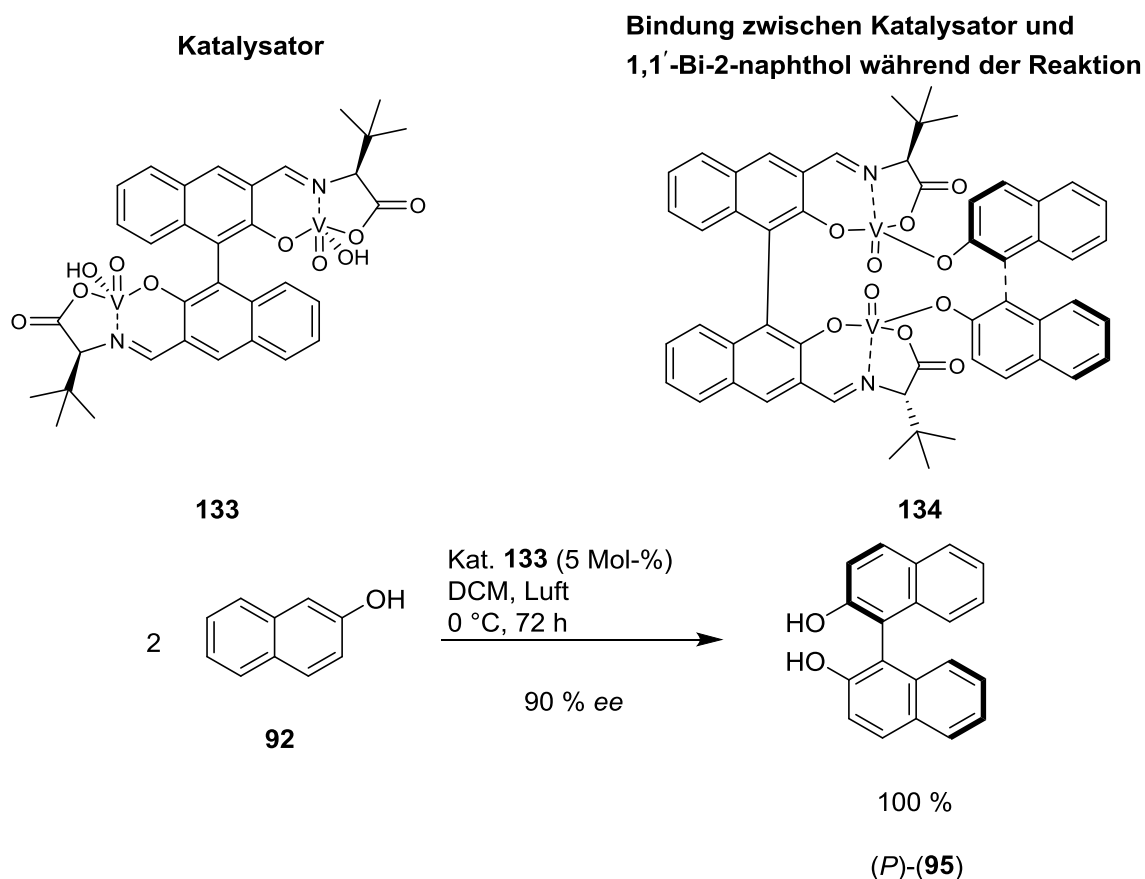
Schema 20: Synthese des Pummerer-Ketons (**119**) nach Barton.^[173,174]



Schema 21: Schematischer Ablauf der oxidativen Dimerisierung von Phenol (**54**) unter Bildung der möglichen Kupplungsprodukte **128**–**132**. Abbildung modifiziert nach Kozlowski.^[176]

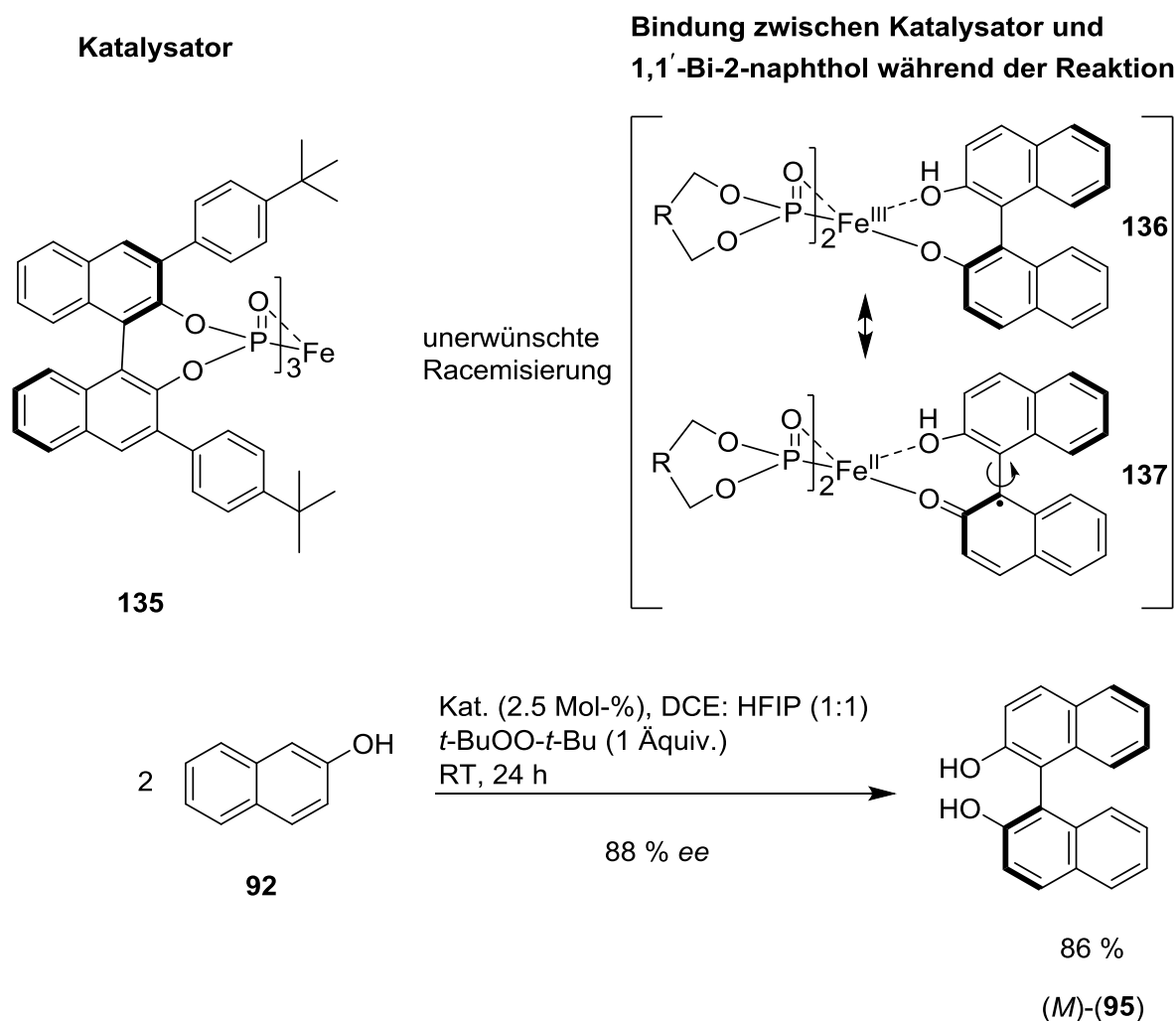
Produkte entstehen können.^[124,176,177] In Schema 21 ist dargestellt, welche Möglichkeiten bei der oxidativen Dimerisierung von zwei Molekülen Phenol (**54**) bestehen. Dabei sind neben den symmetrischen *ortho-ortho*- und *para-para*-Verknüpfungen zu **128** und **132** auch die unsymmetrischen *ortho-para*-, *para-O*- und *ortho-O*-Verknüpfungen zu **129–131** möglich. Die oxidative Phenolkupplung beginnt damit, dass Phenol (**54**) ein Elektron durch ein Oxidationsmittel entzogen wird.^[178–180] Das dabei gebildete Radikal ist mesomeriestabilisiert (siehe dazu die mesomeren Grenzstrukturen **120–122**). Im Folgenden entstehen durch die Kupplung von zwei Radikalen die Enonverbindungen **123–127**, die schließlich zu den Produkten **128–132** rearomatisieren. Aus den mesomeren Grenzstrukturen **120–122** lässt sich ableiten, dass Phenoxyradikale bevorzugt an *ortho*- und *para*-Position oder am Sauerstoffatom reagieren.

3.3.2 Die oxidative Kupplung zur Synthese von Binaphtholen



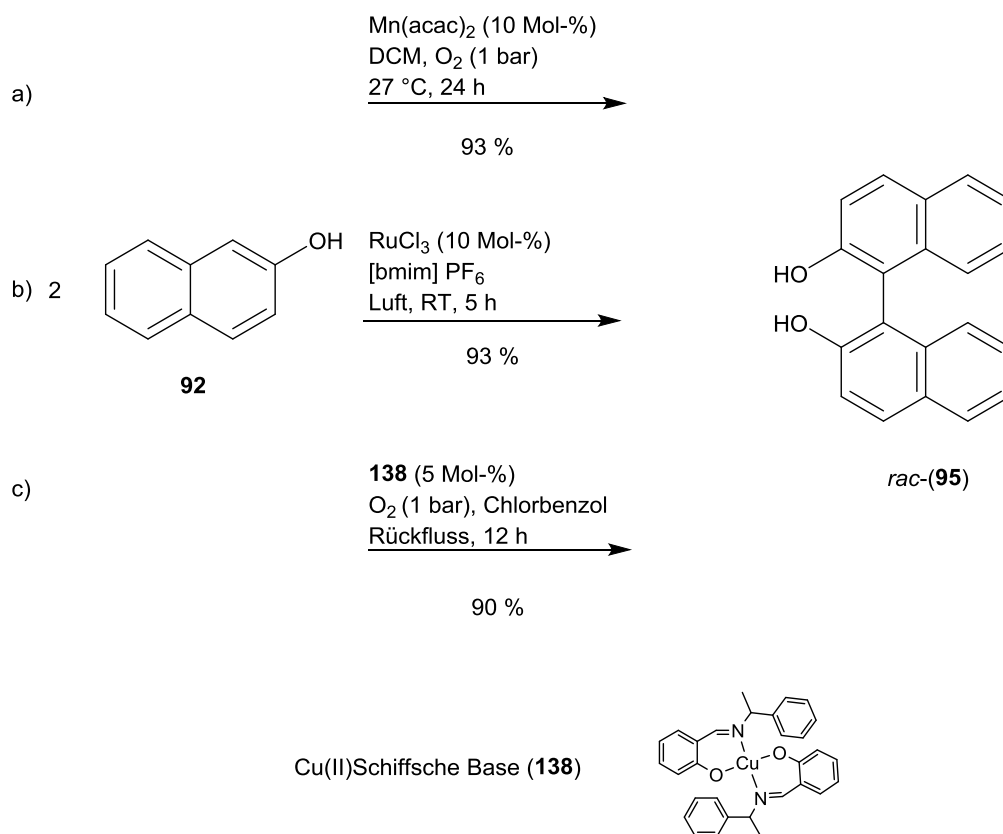
Schema 22 Enantioselektive oxidative Kupplung von 2-Naphthol (**92**) zu (*P*)-1,1'-Bi-2-naphthol [(*P*)-(95)] mit dem Vanadium(V)-Katalysator **133**.^[181]

Ausgehend von den ersten oxidativen Kupplungen von 1- bzw. 2-Naphthol mit Eisen(III)-chlorid als Oxidationsmittel wurden viele Methoden zur racemischen und enantioselectiven oxidativen Naphtholkupplung entwickelt.^[124,135,176] Um enantiomerenreine Binole herzustellen, sind vor allem Übergangsmetallkatalysierte Methoden entwickelt worden. Beispiele für Katalysatoren für die enantioselective Synthese von 1,1'-Bi-2-naphtholderivaten sind der Vanadium(V)-Komplex **133**^[181,182] und der Eisen(III)-Komplex **135**,^[183] die Luft bzw. Di-*tert*-butylperoxid als Oxidationsmittel benötigen (Schemata 22 und 23). Die chirale Information wird über ein Binaphtholgerüst auf das Substrat übertragen, indem das Substrat während der Reaktion gebunden und räumlich vororientiert wird (siehe **134** in Schema 22 und **137** in Schema 23). Takizawa et al. konnten so (*P*)-1,1'-Bi-2-naphthol [(*P*)-(**95**)] in einer Ausbeute von 100 % und einem Enantiomerenüberschuss von *ee* = 90 % herstellen.^[181]



Schema 23: Enantioselective oxidative Phenolkupplung von 2-Naphthol (**92**) zu (*M*)-1,1'-Bi-2-naphthol[(*M*)-(**95**)] mit dem Eisen(III)-Katalysator **135**.^[183]

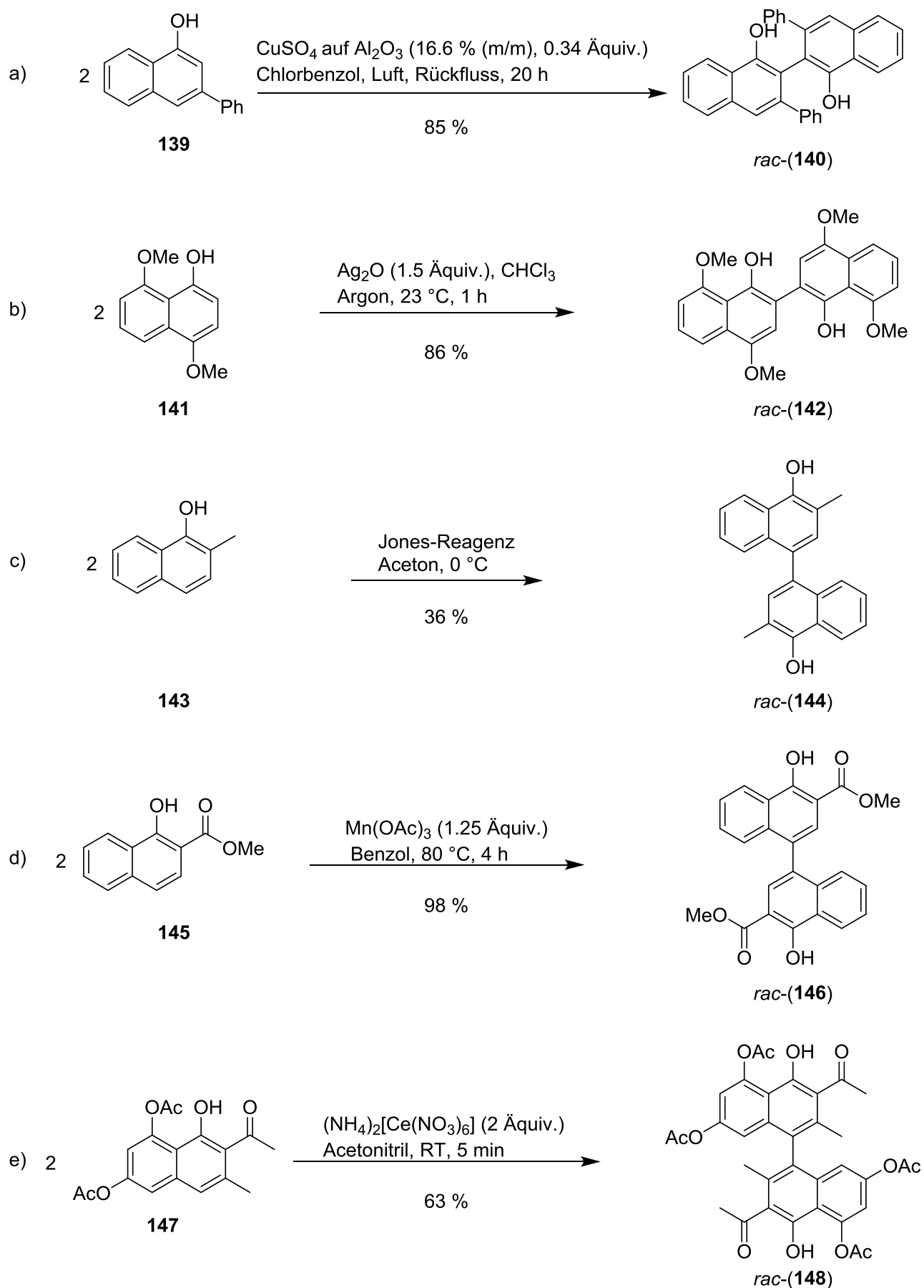
Narute et al. konnten einen Racemisierungsprozess identifizieren, der über das Binaphthoxyl-Radikal **137** verläuft und der durch eine Eielektronenübertragung initiiert wird.^[183] Sie konnten (*M*)-1,1'-Bi-2-naphthol [(*M*)-**(95)**] mit einer Ausbeute von 86 % und einem Enantiomerenüberschuss von *ee* = 88 % herstellen.



Schema 24: Oxidative Kupplung von 2-Naphthol (**92**) zu racemischem 1,1'-Bi-2-naphthol [*rac*-(**95**)] mit a) Mangan(II)-,^[184] b) Ruthenium(III)-,^[185] und c) Kupfer(II)-Katalysatoren.^[186]

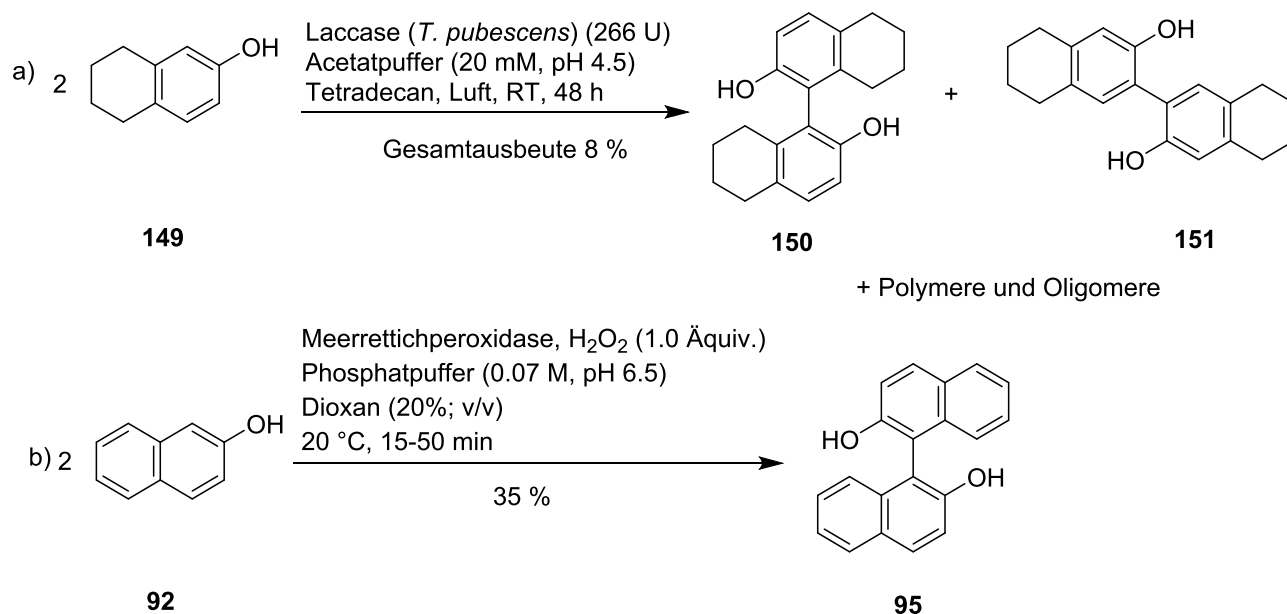
Nicht-enantioselektive Phenolkupplungen von 2-Naphthol (**92**) zu racemischem 1,1'-Bi-2-naphthol [*rac*-(**95**)] sind mit Oxidationsmitteln wie Luftsauerstoff oder Peroxiden und mit Mangan(II)-^[184], Ruthenium(III)-,^[185] und Kupfer(II)-Katalysatoren^[186] durchgeführt worden. Sie verlaufen durchgängig mit sehr guten Ausbeuten von mindestens 90 % (Schema 24). Es gibt auch Synthesen von 1,1'-Bi-2-naphthol [*rac*-(**95**)] mit Lewis-Säuren als Oxidationsmittel. Typische Beispiele sind Reaktionen mit $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ ^[187] und TiCl_4 ^[188].

Für die oxidative Kupplung von 1-Naphtholderivaten wie **139** lassen sich nur wenige Übergangsmetallkatalysierte Methoden in der Literatur finden (Schema 25 a) Typische Beispiele sind Kupfer(II)-katalysierte Methoden mit Luftsauerstoff als Oxidationsmittel.^[189]



Schema 25: Oxidative Kupplung von 1-Naphtholen mit a) Kupfer(II)-Katalysator^[189] und b) Silber(I)-,^[190] c) Chrom(VI)-,^[191] d) Mangan(III)-,^[192] und e) Cer(IV)-basierten^[193] Lewis Säuren.

Gängiger sind Methoden mit mindestens äquimolaren Mengen an Lewis Säuren, wie beispielsweise Silber(I)-,^[190] Chrom(VI)-,^[191] Mangan(III)-,^[192] oder Cer(IV)-Verbindungen^[193] als Oxidationsmittel (Schema 25 b–e). Bei den gezeigten oxidativen Kupplungen werden entweder 2,2'- oder 4,4'-Bi-1-naphtholderivate mit teilweise sehr guten Ausbeuten gebildet.

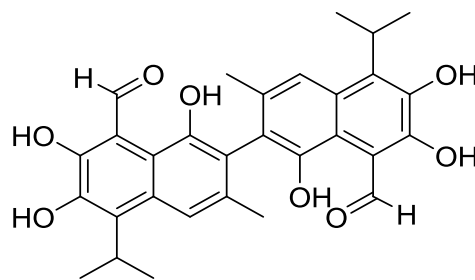


Schema 26 : a) Laccase- und b) Peroxidase-katalysierte oxidative Kupplungen von Naphtholen und verwandten Verbindungen.^[194,195]

Weiterhin lassen sich oxidative Phenolkupplungen von Naphtholderivaten auch enzymatisch katalysieren (Schema 26). Am häufigsten werden hierzu Laccasen und Peroxidasen verwendet. Typische Beispiele sind die Laccase-katalysierte Umsetzung von Tetrahydro-2-naphthol (**149**) mit Sauerstoff als Oxidationsmittel zu den Produkten **150** und **151**, die allerdings nur in einer Gesamtausbeute von 8 % entstanden (Schema 26 a)^[195] sowie die Peroxidase-katalysierte Dimerisierung von 2-Naphthol (**92**) mit Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel, bei der das Dimer **95** in 35 % Ausbeute entstand (Schema 26 b).^[194,196] Insgesamt wird sowohl bei Laccase- als auch bei Peroxidase-katalysierten Reaktionen mit 2-Naphtholen und verwandten Verbindungen als Substrat von geringen Ausbeuten, geringer Selektivität und einer Tendenz zur Polymerisation berichtet.^[195,197]

3.4 Gossypol und seine Derivate

Viele Naturstoffe sind biologisch wirksam und stellen daher die Basis für die Entwicklung von Medikamenten dar. Von 1940 bis Ende 2014 leiten sich 49 % der für die medikamentöse Krebstherapie eingesetzten Medikamente von Naturstoffen ab. Teilweise werden die Naturstoffe in unmodifizierter Form als Medikament eingesetzt.^[198]



rac-(**1**)

Abbildung 11: Struktur von racemischem Gossypol [*rac*-(**1**)].^[199]

1,1'6,6',7,7'-Hexahydroxy-5,5'-di-isopropyl-3,3'-di-methyl-(2,2'-bisanthralin)-8,8'-dicarboxaldehyd [*rac*-(**1**)], der besser unter seinem Trivialnamen Gossypol bekannt ist (Abbildung 11), ist ein komplexer polyphenolischer Naturstoff. Er wurde 1886 von Longmore^[200] entdeckt und 1899 von Marchlewski^[201] aus der Baumwollpflanze (*Gossypium*) isoliert und aufgereinigt. Der Name „Gossypol“ leitet sich von seiner pflanzlichen Herkunft und seiner chemischen Struktur ab: („Gossyp(ium Phen)ol“).^[202] In der Baumwollpflanze kommt Gossypol in den Blüten, den Samen, den Wurzeln und den Blättern vor. Es wird angenommen, dass das Gossypol die Pflanze vor Insekten und Pathogenen schützt.^[203–205] Die freie Drehbarkeit um die C,C-Achse, die die beiden Naphtholringe verbindet, ist gehindert, sodass es zwei enantiomere Formen von Gossypol gibt. Je nach Baumwollart unterscheidet sich das Verhältnis der Enantiomere (*M*)-(**1**) und (*P*)-(**1**) (Abbildung 6). Abgesehen vom Vorkommen unterschiedlicher Enantiomere kann Gossypol in Abhängigkeit von Aggregatzustand und Lösungsmittel in drei unterschiedlichen Tautomeren vorkommen (Abbildung 12).^[29] Die Aldehyd-Form **1-ald** dominiert im festen Zustand und in apolaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan und Chloroform.^[206] In Lösungsmitteln wie DMSO, die

Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können, dominiert die Lactolform **1-lac**.^[207] Die Ketonform **1-ket** liegt vorwiegend im basischen Milieu wie wässriger NaOH-Lösung vor. In saurem Milieu, wie in saurer Ethanollösung, liegt bevorzugt **1-ald** vor.^[207] Eine Komplexbildung mit Schwermetallionen verlagert das Gleichgewicht entweder zu **1-ket** ($\text{Fe}^{2+/3+}$, Zn^{2+}) oder zu **1-lac** (Ni^{2+} , Cu^{2+}).^[208] Im folgenden Abschnitt wird auf die Problematik der Verfütterung von Teilen der Baumwollpflanze an Tiere sowie die Toxikologie und Pharmakologie von Gossypol eingegangen.

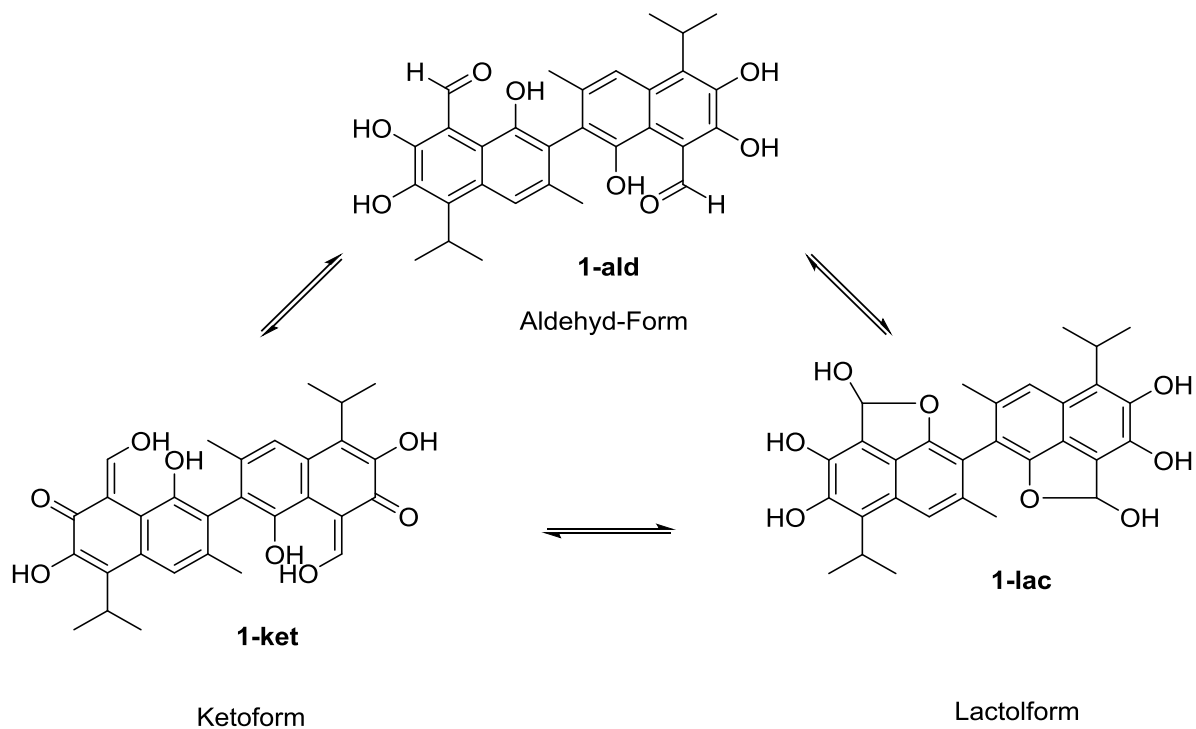


Abbildung 12: Die Gossypol-Tautomeren **1-ald**, **1-ket** und **1-lac**.

3.4.1 Toxikologie und Pharmakologie von Gossypol

Es wurde berichtet, dass bei Hühnern,^[209] Hunden,^[210] Schweinen,^[211] Schafen^[212] und Ziegen^[213] beim Verfüttern von Baumwollpflanzenbestandteilen Vergiftungserscheinungen auftreten. Symptome sind Atemnot, Gewichtszunahme, Essstörungen, allgemeine Schwäche und Apathie; nach einigen Tagen tritt der Tod ein.^[214,215] Weitere Tierversuche mit racemischem Gossypol [*rac*-(**1**)] zeigten unter anderem, dass dieses hepatotoxisch wirkt,^[49] durch die Bindung an Mineralien Anämien auslösen kann,^[211] Apoptosen initiieren kann,^[216]

die Konzentration der Antioxidanzien im Blut erniedrigen kann^[217] und den Energiestoffwechsel im Körper nachhaltig beeinflussen kann.^[218]

Erste Hinweise, dass racemisches Gossypol als männliches Verhütungsmittel verwendet werden könnte, stammen aus den 1960er Jahren in China. Vor dem Genuss von Baumwollöl ist zum Entfernen ungenießbarer Bestandteile eine Raffination unabdingbar. In bestimmten ländlichen chinesischen Gebieten, in denen u.a. das Baumwollöl selbst hergestellt und nicht raffiniert worden war, wurde unraffiniertes Öl mit einer hohen Gossypolkonzentration konsumiert. Die Folge war, dass unter der männlichen Bevölkerung in den späten 1960er Jahren eine ungewöhnlich hohe Unfruchtbarkeit festgestellt werden konnte. Es wurde ermittelt, dass bereits eine Dosis von 0.3 mg / kg Körpergewicht täglich ausreicht, um eine Azospermie, d.h. eine vollständige Abwesenheit von Spermien in der Samenflüssigkeit zu erreichen oder zumindest die Motilität der vorhandenen Spermien deutlich zu reduzieren.^[30,219] Grundlage hierfür ist, dass Gossypol die Teilung, das Wachstum und die Differenzierung von Sertoli-Zellen im männlichen Hoden inhibiert. Hierdurch wird u.a. die Expression von Proteinen reduziert, die für Zellkontakte und Zellstruktur zuständig sind.^[30] Wichtig ist, dass weitere Untersuchungen ergaben, dass nur (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] die genannten befruchtungsverhütenden Eigenschaften aufwies. Im Gegensatz dazu wies (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] lediglich toxische Eigenschaften auf.^[220] Studien im Auftrag der chinesischen Regierung zur Nutzbarkeit von Gossypol als Verhütungsmittel ergaben, dass es bei 0.75 % der Probanden zu einer Hypokalämie kam und dass 10 % der Probanden irreversibel unfruchtbar geworden waren.^[221,222] 1986 kamen die WHO und die chinesische Regierung zu dem Urteil, dass Gossypol nicht als „Pille für den Mann“ eingesetzt werden kann. Griffin und Waites fassten zusammen, dass die langsame Reversibilität der Unfruchtbarkeit bzw. die Irreversibilität der Unfruchtbarkeit, die Hypokalämie sowie die toxikologischen Eigenschaften die entscheidenden Gründe waren, Gossypol als Verhütungsmittel abzulehnen.^[48] Da Gossypol und seine Derivate jedoch weitere interessante biologische Eigenschaften aufweisen, werden diese Verbindungen bis heute intensiv erforscht.

3.4.2 Antitumor-, antivirale, und entzündliche Aktivitäten von Gossypol und seinen Derivaten

Es ist bekannt, dass Gossypol befähigt ist, die Apoptose von verschiedensten Krebsarten auf verschiedenen Wegen einzuleiten bzw. das Wachstum von Krebszellen zu hemmen.^[223] Aus früheren Studien weiß man auch, dass (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] eine stärkere Wirkung gegen verschiedene Krebsarten (u.a. Gebärmutterhals-, Lungen-, Haut- und Blutkrebs) zeigt als (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)].^[50,224]

Die Antitumorwirkung von (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] kann an folgenden grundlegenden Mechanismen festgemacht werden:

1. (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] ist ein BH3-Mimetikum und besitzt eine große Affinität zur Bindungstasche der anti-apoptotischen Bcl-2-Proteine, die dafür bekannt sind, eine Rolle beim programmierten Zelltod zu spielen, und blockieren diese.^[225] Ein Beispiel für die Anwendung von (*M*)-(1) sind die von Jang et al. behandelten Melanomzellen. Diese stoppen in der G2-Phasen-Entwicklung, nachdem (*M*)-(1) in der Bindungstasche der anti-apoptotischen Bcl-2-Proteine bindet, und erleiden schließlich eine Autophagozytose.^[226]
2. (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] reduziert die Aktivität des Nuklearfaktors kappa B (NF-κB), indem es dessen Bindung an die DNA schwächt. Die Apoptose wird durch eine verstärkte Bildung des Wildtyp-P53 sowie durch eine verringerte Expressierung der Inhibitoren der Apoptose ausgelöst.^[227,228]
3. Die Angiogenese wird durch (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] reduziert. Karaca et al. zeigten anhand von Prostatakrebszellen, dass vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) effektiv durch (*M*)-(1) inhibiert werden können.^[229] Pang et al. konnten in diesem Kontext zeigen, dass nicht nur die VEGF durch (*M*)-(1) inhibiert werden, sondern auch nachgeschaltete Signalwege wie die Endothelzellproliferation, -migration und -differenzierung.^[230]
4. (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] kann den Caspase-abhängigen Signalweg aktivieren, der schließlich zu einer Apoptose entsprechender Zellen führt. Dies wurde an Prostatakrebszellen,^[231] an Promyelozytenleukämiezellen,^[232] beim Multiple Myelom^[233] und bei Blasenkrebs^[234] nachgewiesen.

5. Durch eine induzierte Membrantkopplung von Mitochondrien in Tumoren und eine gezielte Inhibierung von nicht-mitochondrialen Enzymen kann die Apoptose in Zellkulturen verschiedener Krebsarten eingeleitet werden. U.a. konnte diese Wirkung in Zellkulturen von Brust-, Eierstock-, Darm- und Pankreaskarzinomen nachgewiesen werden.^[235]
6. In Mitochondrien stimuliert (*M*)-(1) die Freisetzung von Cyto-C und den Apoptose induzierenden Faktor (AIF). Cyto-C setzt wiederum die Freisetzung von Caspasen in Gang, die eine Apoptose induzieren.^[236,237] Die Freisetzung von Cyto-C kann auch zu einer Zerstörung der mitochondrialen Membran führen.^[238]
7. In einigen Fällen wurde beobachtet, dass (*M*)-(1) in der Lage ist in Lipidregionen von Plasma- und Submembranen zu penetrieren. Hier wurde eine Desorganisation der Membran und Zellmorphologie beobachtet.^[239,240]
8. Gossypol kann eine DNA-Fragmentierung mit einhergehender Inhibierung der mRNA und der Proteinexpression von Bcl-2 und Bcl-xL sowie der Aktivierung von Bax und Bak verursachen. Dies führte besonders bei menschlichen kolorektalen Karzinomzellen zur Apoptose.^[236]

Gossypol (1) besitzt eine Antivirus-Aktivität gegen das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) und andere Retroviren. Es zeigte sich, dass (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] und seine Derivate eine höhere Aktivität als (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] aufwiesen.^[241] Die Anti-HIV-Aktivität wurde von Ouyang et al. anhand von Alanin-(*M*)-Gossypolderivaten untersucht.^[242] Um die Zytotoxizität von (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] zu verringern, wurden die Aldehydgruppen derivatisiert. Es stellte sich heraus, dass die Wirkweise in der Blockierung der gp-41 Bindungstasche begründet ist, die eine Penetration des HIV-Virus in die Zelle verhindert.

Gegen das Herpes-simplex Virus (HSV) können (*M*)-(1) und seine Derivate auch eingesetzt werden. Radloff et al.^[34] konnten in ihren Versuchen Derivate identifizieren, die die Vermehrung des HSV inhibieren.

Margalith und Kollegen^[243] wiesen 1967 erstmals die antimikrobiellen Eigenschaften von Gossypol nach. Die stärksten Inhibierungen beobachteten sie u.a. bei den Bakterien *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea*, *Bacillus polymyxa*, *B. megaterium*, *B. licheniformis*, *B.*

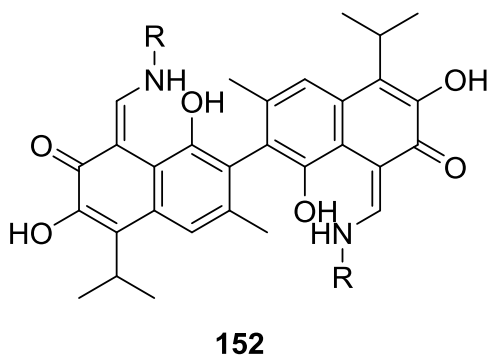
cereus, *B. thermoacidurans*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Lactobacillus delbrückii* und den Hefen *Pichia membranefaciens* und *Cryptococcus neoformans*.

Ebenso konnten antiparasitäre Eigenschaften von Gossypol nachgewiesen werden. *Trypanosoma cruzi*, der Erreger der Chagas-Krankheit, kann durch die Inhibierung diverser Oxidoreduktasen, wie zum Beispiel der Malat-Dehydrogenase, bekämpft werden.^[244–246] Bei diversen Malaria-Erregern, wie *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* und *Plasmodium vivax* zeigen Gossypol und viele seiner Derivate Wirkung gegen die parasitäre Lactat-Dehydrogenase. Durch Derivatisierung der Aldehydfunktion zu den entsprechenden Schiffchen Basen (z.B. Ethyl-/Propylgossypol)^[247] oder den acylierten Nitril-Derivaten^[248] konnte die Toxizität bei Erhalt der Wirkung verringert werden.

He und Kollegen^[249] konnten belegen, dass für die toxische Wirkung von Gossypol die Aldehydgruppen eine Schlüsselrolle spielen. Sie untersuchten u.a. die Peroxidkonzentration in Mitochondrien nach der Gabe von Gossypol bzw. eines Gossypolderivats. Dabei fanden sie, dass eben diese Konzentration bei Derivaten ohne Aldehydfunktion nicht ansteigt und die Apoptose nicht eingeleitet wird.

3.4.3 Pharmakologisch aktive Derivate von Gossypol

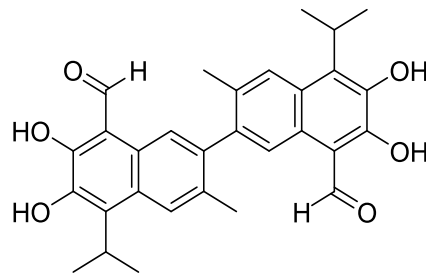
Eine gute Übersicht zum Einsatz von Gossypol und seinen Derivaten wurde von Wang et al. erstellt.^[29] Yang et al.^[250] konnten zeigen, dass Gossypol (**1**) bzw. seine Enaminderivate **152** gute Inhibitoren des H₅N₁-Virus sind (Abbildung 13). Dabei stellte sich heraus, dass die Enaminderivate, die durch Umsetzung von Gossypol (**1**) mit den Aminosäuren Isoleucin



R = Isoleucin, Tryptophan, Alanin

Abbildung 13: Struktur einiger von Gossypol abgeleiteter Inhibitoren **152** des H₅N₁-Virus.^[250]

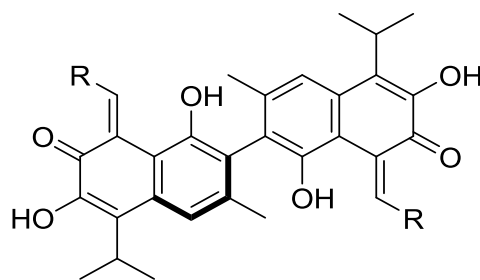
Tryptophan und Alanin entstehen, die stärksten inhibierenden Wirkungen aufzeigten. In dieser Studie waren die (*P*)-Enantiomere der jeweiligen Enaminderivate wirksamer als die (*M*)-Enantiomere.



153

Abbildung 14: Die Leitstruktur **153** für HIV-Inhibitoren auf Basis von Gossypol (**1**).^[251]

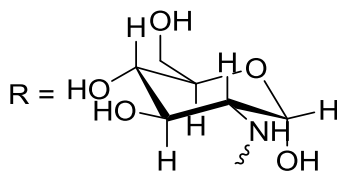
Royer et al. stellten in Ihrer Arbeit eine neue Leitstruktur **153** für die zukünftige Entwicklung von HIV-Inhibitoren vor, die ebenfalls auf der Struktur von Gossypol (**1**) basiert und eine geringere Zytotoxizität und eine geringere Affinität zur Bindung an Albumin als Gossypol (**1**) aufweist (Abbildung 14).^[251]



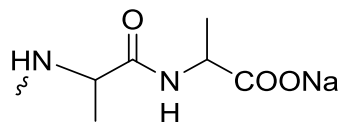
D-Glucosamin

Oligopeptid

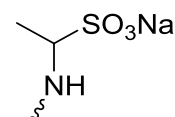
Taurin-Derivat



154



155



156

Abbildung 15: Die Strukturen der wasserlöslichen HIV-Inhibitoren **154–156**.^[33]

Yang et al.^[33] haben eine Serie von wasserlöslichen Gossypolderivaten synthetisiert und diese bzgl. ihrer Wirkung auf die Inhibierung der HIV-Replikation, ihres Einflusses auf die HIV-moderierte Zell-Zell Fusion und ihrer Wirkung auf die Formation der HIC-gp41-6-Helix-Bündel untersucht. Die in Abbildung 15 gezeigten Verbindungen **154–156** zeigen signifikante Wirkungen in allen drei Bereichen.

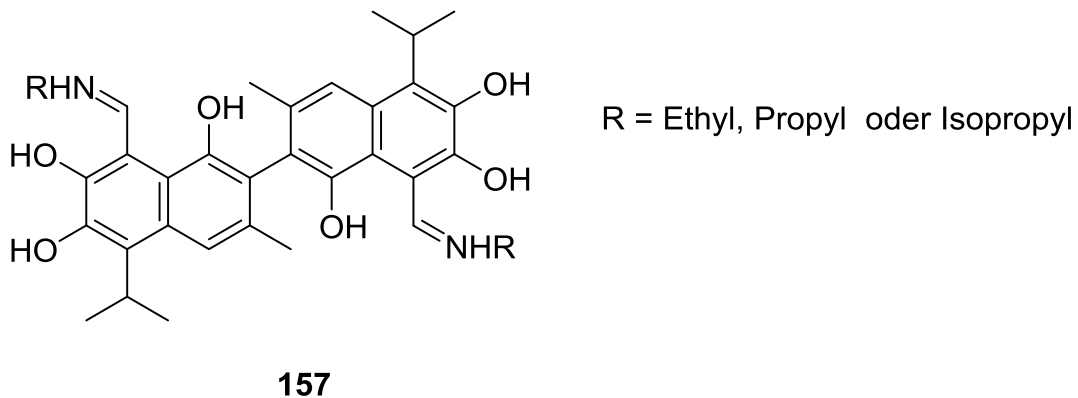
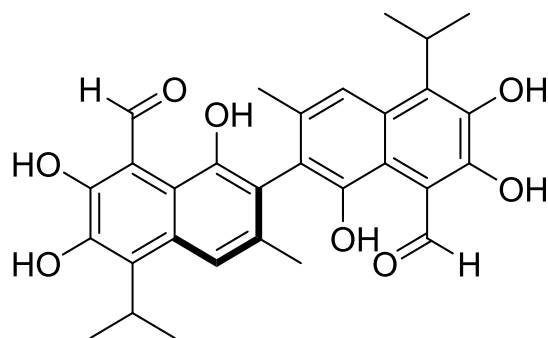


Abbildung 16: Struktur der alkylsubstituierten Gossypolderivate **157**.^[247]

Razakantoanina et al.^[247] entwickelten neue Gossypolderivate als mögliche Mittel gegen Malaria (Abbildung 16). Gossypol (**1**) selbst ist zwar in der Lage, die für den Lebenszyklus von *Plasmodium falciparum* wichtige Lactat-Dehydrogenase zu inhibieren, weist aber eine zu hohe Toxizität auf, um als Medikament eingesetzt werden zu können. In dieser Arbeit wurde eine Reihe wasserlöslicher HIV-Inhibitoren **157** auf Basis des Gossypols mit unterschiedlichen Alkylresten R untersucht und synthetisiert. Die Derivate mit Ethyl-, Propyl- und Isopropylresten zeigten die besten Ergebnisse hinsichtlich niedriger Toxizität und hoher Wirkung.^[252]

Liu et al. untersuchten die Wirkung von (*M*)-Gossypol [(*M*)-**1**] in Bezug auf die Möglichkeit der Behandlung von Prostatakrebs an einer Gruppe von Patienten, der im Laufe der Behandlung mittels Strahlentherapie und Chemotherapie resistent geworden ist (Abbildung 17). Sie konnten feststellen, dass (*M*)-Gossypol [(*M*)-**1**] die Signalkaskade der Apoptose aktiviert, vergleichsweise gut von den Patienten vertragen wird und dass weitere Einsatzmöglichkeiten wie die Chemosensitivierung möglich sind.^[253]



(M)-(1)

Abbildung 17: (M)-Gossypol [(M)-(1)] als mögliches Medikament gegen Prostatakrebs.^[253]

Lu et al. führten Studien mit Enaminderivaten wie der Verbindung **158** durch (Abbildung 18).^[254] Diese Verbindungen zeichnen sich strukturell insbesondere durch hydrophobe Estergruppen aus. Mit Hilfe dieser Stoffe wurde der Wirkungsmechanismus zur Inhibierung der antiapoptotischen Proteine Bcl-2 und Mcl-1 untersucht. Im Vergleich zur Standardverbindung Gossypol [*rac*-(1)] beobachtete man eine gesteigerte antikancerogene Wirkung im verwendeten NCI-60-Krebszelllinien-Panel.

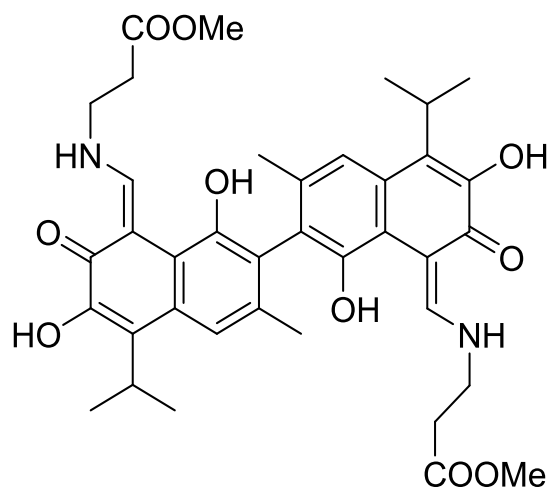
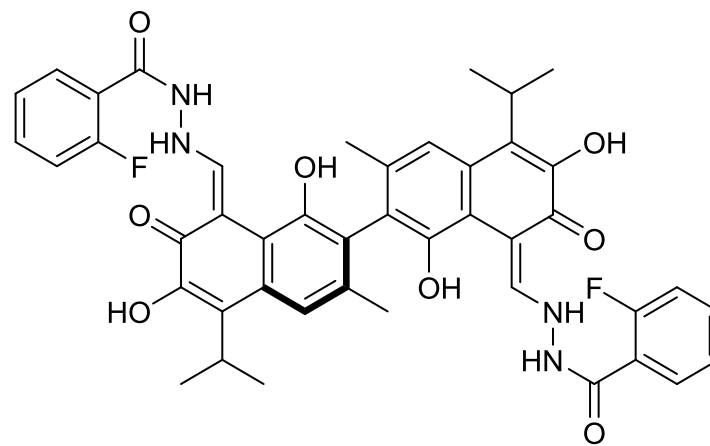
**158**

Abbildung 18: Struktur des Enaminderivats **158**.^[254]

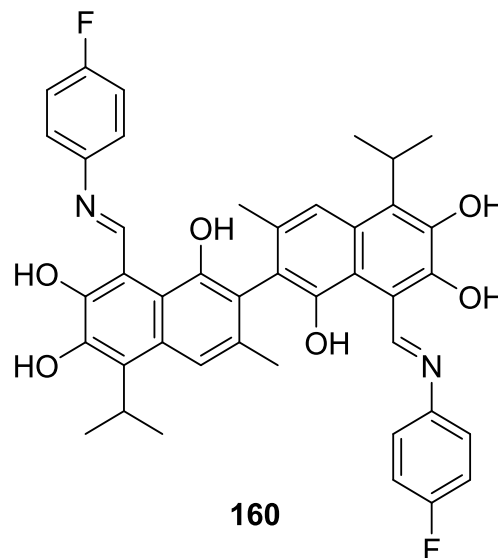
Vu et al. zeigten, dass Schiffsche Basen und Hydrazonderivate von Gossypol (**1**) in Zellassays nachweislich gegen hepatozelluläre Karzinome, Lungenkarzinome und Brustkrebs wirken. Die wirksamste Verbindung war das Hydrazidderivat **159** (Abbildung 19).^[255]



159

Abbildung 19: Gossypolderivat **159** mit antikancerogener Wirkung.^[255]

Zeng et al. konnten aufzeigen, dass fluoridhaltige Gossypolanaloga gegen Zelllinien des Gebärmutterhalskrebses (HeLa), des Adenokarzinoms der Lunge (A-549) und gegen Magenkrebszelllinien (BGC-823) wirken.^[256] Die Schiffsche Base **160** zeigte eine sehr gute Inhibierung bei allen untersuchten Krebszelllinien (HeLa, A-549 und BGC-823) (Abbildung 20).



160

Abbildung 20: Gossypolderivat **160** mit Wirkung gegen HeLa, A-549- und BGC-823-Zelllinien.^[256]

Neben Gossypol (**1**) und seinen Derivaten weisen auch die entsprechenden Monomere diverse pharmakologisch wertvolle Aktivitäten auf. Es konnte gezeigt werden, dass das aus *Gossypium barbadense* isolierte Hemigossypol (**161**) (Abbildung 21) bis zu dreimal so toxisch

gegenüber Baumwollparasiten ist wie Gossypol (**1**).^[257] Ebenso wurde nachgewiesen, dass methyliertes Hemigossypol **162** in etwa die gleiche spermicide Aktivität wie Gossypol (**1**) aufweist.^[258]

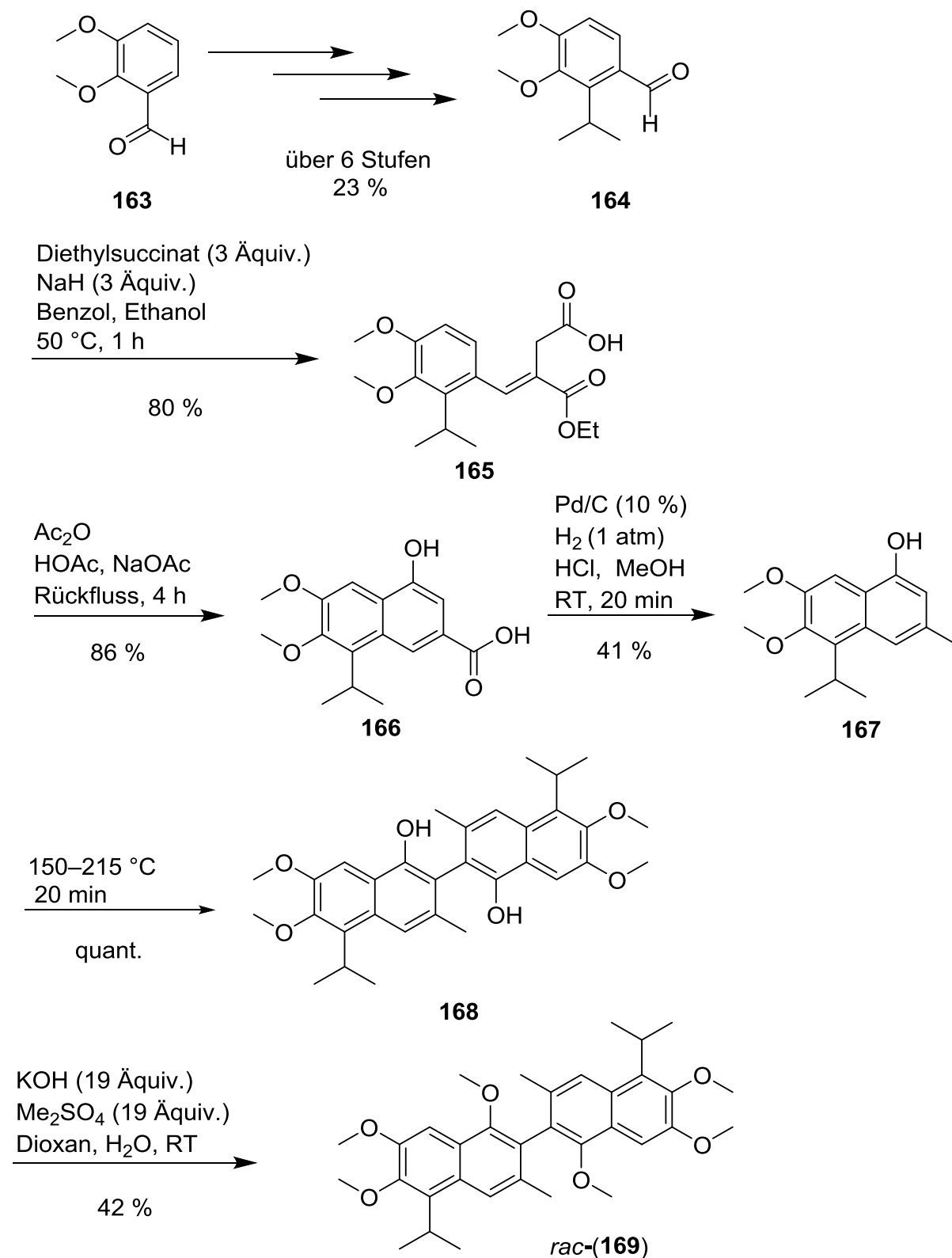


Abbildung 21: Strukturen von Hemigossypol (**161**) und des methylierten Derivats **162**.^[258]

3.4.4 Totalsynthesen von Gossypol

Die ersten Untersuchungen zur Totalsynthese von Gossypol gehen auf die Jahre 1956 bis 1970 zurück, in denen *Adams* und *Edwards* diverse Studien zur Synthese und Strukturaufklärung von Gossypol durchgeführt haben.^[202,259–263] *Edwards* und *Cashaw* haben im Jahr 1956 eine elfstufige Synthese eines Gossypolanalogons durchgeführt.^[263] Hierbei erhielten Sie den Hexamethylether **169** (Schema 27).

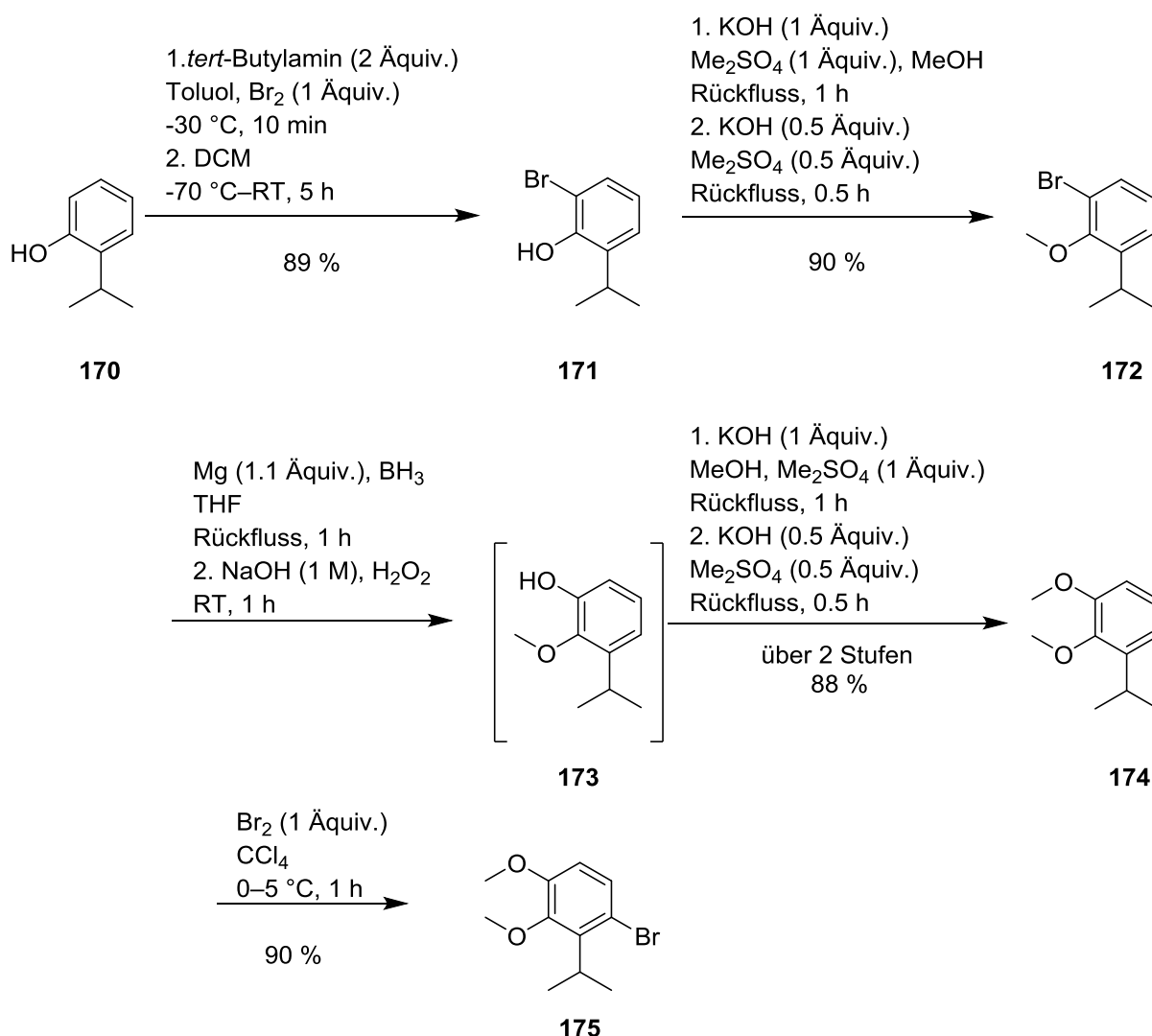
Das Edukt der Synthese, der 2-Isopropyl-3,4-dimethoxybenzaldehyd (**164**) wurde in einer sechsstufigen Sequenz, ausgehend von 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (**163**), in einer Gesamtausbeute von ca. 23 % hergestellt. Im ersten Schritt wurde **164** in einer Stobbe-Kondensation mit Diethylsuccinat zu **165** mit einer Ausbeute von 80 % umgesetzt. Nach anschließender sauer katalysierter Zyklisierung zu **166**, Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle zu **167**, thermisch induzierter Dimerisierung zu **168** und abschließender Methylierung konnte das racemische Produkt, der Apogossypol-Hexamethylether [*rac*-(**169**)], nach elf Stufen in einer Gesamtausbeute von 2.7 % erhalten werden.



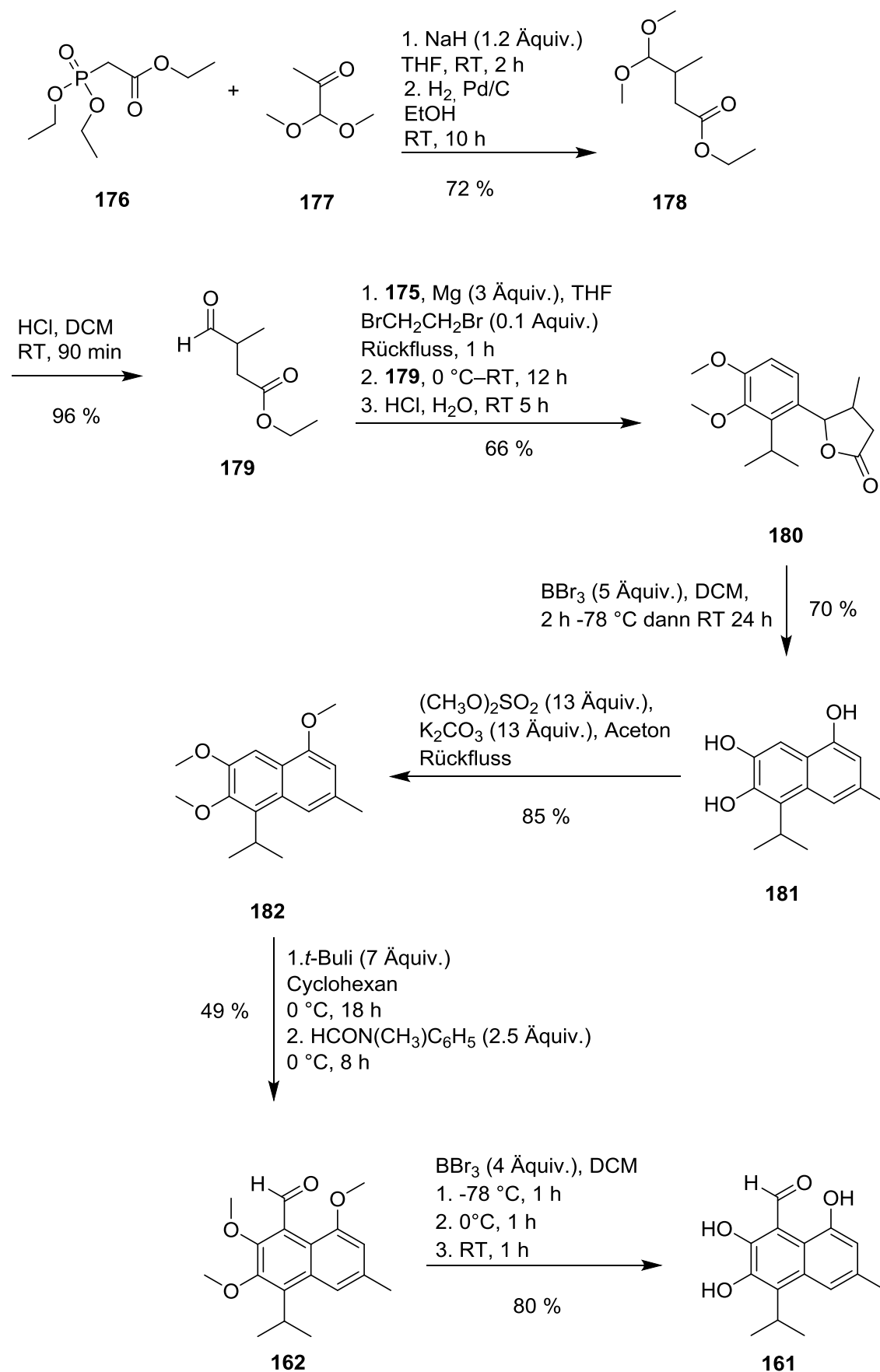
Schema 27: Totalsynthese des Gossypolanalogs *rac*-(**169**).^[261,263]

Wei et al. brauchten 50 Jahre später noch eine ähnliche große Anzahl an Schritten, um vergleichbare Strukturelemente zu erhalten (Schema 28).^[264] Die Synthese baut teilweise auf

den Ergebnissen von Venuti et al. auf, die einen effizienten Weg zu einem Gossypol-Grundgerüst gefunden hatten.^[265] Ausgehend von 2-Isopropylphenol (**170**) wurde zunächst eine Bromierung zu Verbindung **171** durchgeführt (89 %). Das so erhaltene Phenol wurde anschließend mit Dimethylsulfat zu **172** verethert (90 %). Substitution des Bromatoms gegen eine Hydroxygruppe lieferte den Methylether **173**, der ohne weitere Aufreinigung in das entsprechende 3-Isopropyl-1,2-dimethoxybenzen (**174**) umgewandelt wurde.^[266] Die Bromierung mit Brom in CCl₄ bei 0 °C führte zu 1,2-Dimethoxy-3-Isopropyl-4-brombenzen (**175**).^[260] Für die Synthese von Ethyl-3-methyl-4-oxobutansäureester (**178**) wurden zunächst Triethylphosphonoacetat (**176**) und 1,1-Dimethoxyaceton (**177**) in einer Horner-



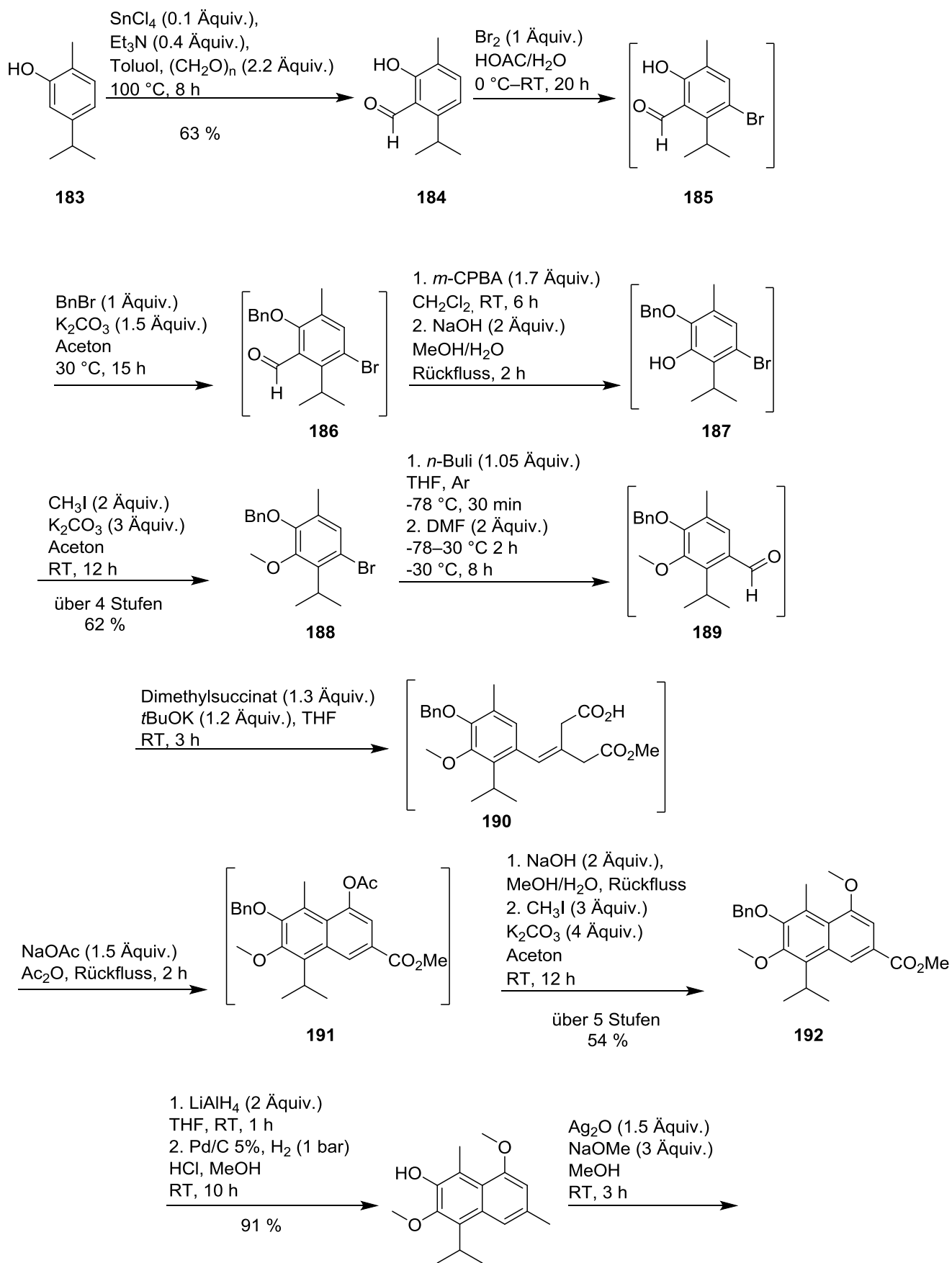
Schema 28: Totalsynthese von Hemigossypol nach Wei et al.^[264]

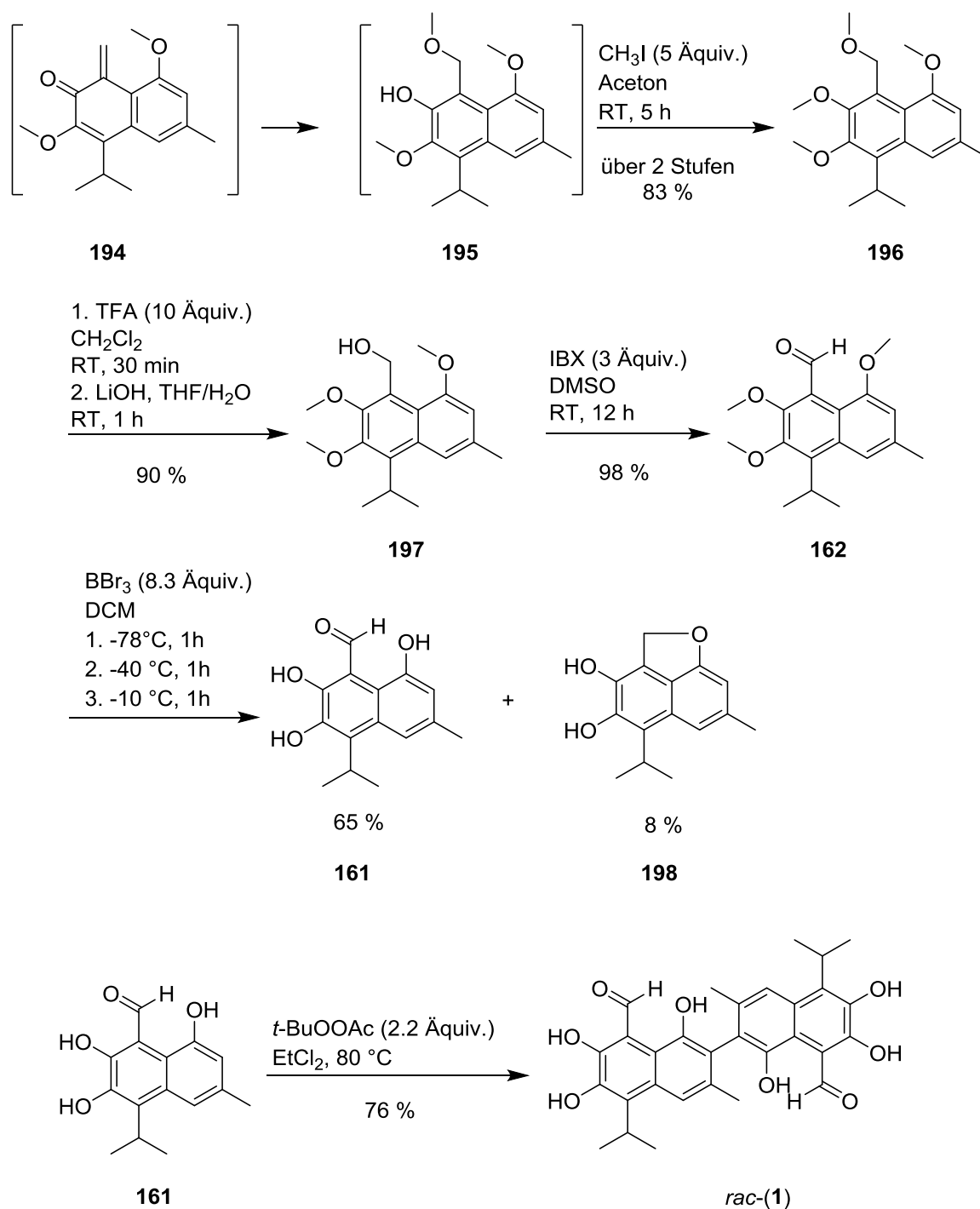


Schema 28: Totalsynthese von Hemigossypol nach Wei et al. (fortgesetzt).^[264]

Wadsworths-Emmons Reaktion umgesetzt.^[267,268] Die anschließende Pd-katalysierte Hydrierung mit Wasserstoff lieferte Ethyl 4,4-dimethoxy-3-methylbutanoat (**178**) mit einer Ausbeute von 72 %. Die saure Entschützung des Acetals führte zu der gewünschten Verbindung **179** mit einer Ausbeute von 96 %. Anschließend wurde **175** zunächst in die entsprechende Grignardverbindung umgewandelt und mit dem Aldehyd **179** als Elektrophil umgesetzt. Nach saurer Aufarbeitung erhielt man 66 % des gewünschten Produkts **180**. Um zum 1-Naphtholderivat 5-Isopropyl-3-methylnaphthalen-1,6,7-triol (**181**) zu gelangen, wurde das so erhaltene Lacton **180** bei -78°C mit Bortribromid umgesetzt. Hierbei findet mechanistisch zunächst eine saure Öffnung des Lactonrings statt, gefolgt von einer intramolekularen Friedel-Crafts-Acylierung der entstandenen Carbonsäure und einer Aromatisierung. Schützung der drei Hydroxygruppen von **181** mit Dimethylsulfat lieferte **182** in 85 % Ausbeute. Die folgende Einführung der Formylgruppe an C-8 mit *N*-Methylformanilid als Reagenz führte mit 49 % Ausbeute zu 4-Isopropyl-2,3,8-trimethoxy-6-methyl-1-naphthaldehyd (**162**). Die abschließende Entschützung mit Bortribromid ergab Hemigossypol (**161**) mit einer Ausbeute von 80 %. Die Gesamtausbeute dieser zehnstufigen Hemigossypolsynthese beträgt 9.8%.

Einen anderen Ansatz wählte die Arbeitsgruppe um Li (Schema 29).^[269] Ausgehend von kommerziell erhältlichem Carvacrol **183** wurde zunächst eine *ortho*-Formylierung^[270] durchgeführt, um 2-Hydroxy-6-isopropyl-3-methylbenzaldehyd (**184**) mit einer Ausbeute von 63 % zu erhalten. Daran schloss sich eine Bromierung an C-5 an, um zu **185** zu gelangen. Wie auch die folgenden beiden Produkte **186** und **187** wurde **185** nicht weiter gereinigt, sondern direkt weiter umgesetzt. Bei den beiden folgenden Reaktionsschritten handelte es sich um eine Benzylierung zu **186** und eine Dakin Oxidation zu **187**. Nach Schützung des entstandenen Phenols mit Methyljodid isolierte man 2-(Benzyloxy)-5-brom-4-isopropyl-3-methoxy-1-methylbenzen (**188**) in einer Ausbeute von 62 % über 4 Stufen. In den nächsten Schritten wurde eine Formylgruppe durch eine Sequenz aus Brom-Lithium Austausch und Umsetzung mit Dimethylformamid unter Bildung von **189** eingeführt, eine Stobbe-Kondensation mit Dimethylsuccinat unter Bildung von **190** durchgeführt und eine elektrophile Zyklisierung zum Naphthol **191** erreicht. Die sich anschließende Umschützung der Acetyl-Schutzgruppe gegen eine Methoxy-Schutzgruppe lieferte das Methyl-6-

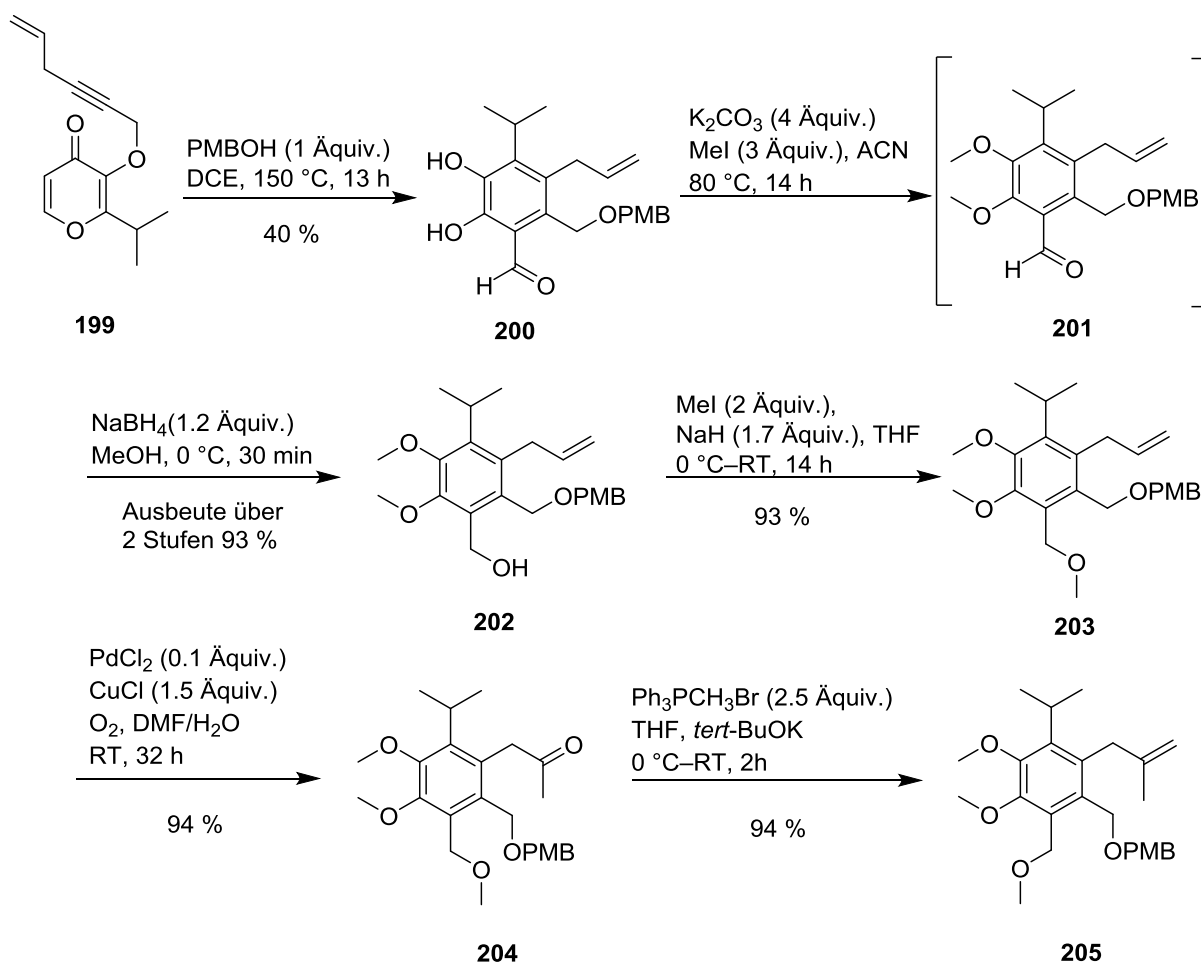

 Schema 29: Synthese von Gossypol [*rac*-(1)] nach Li et al.^[269]



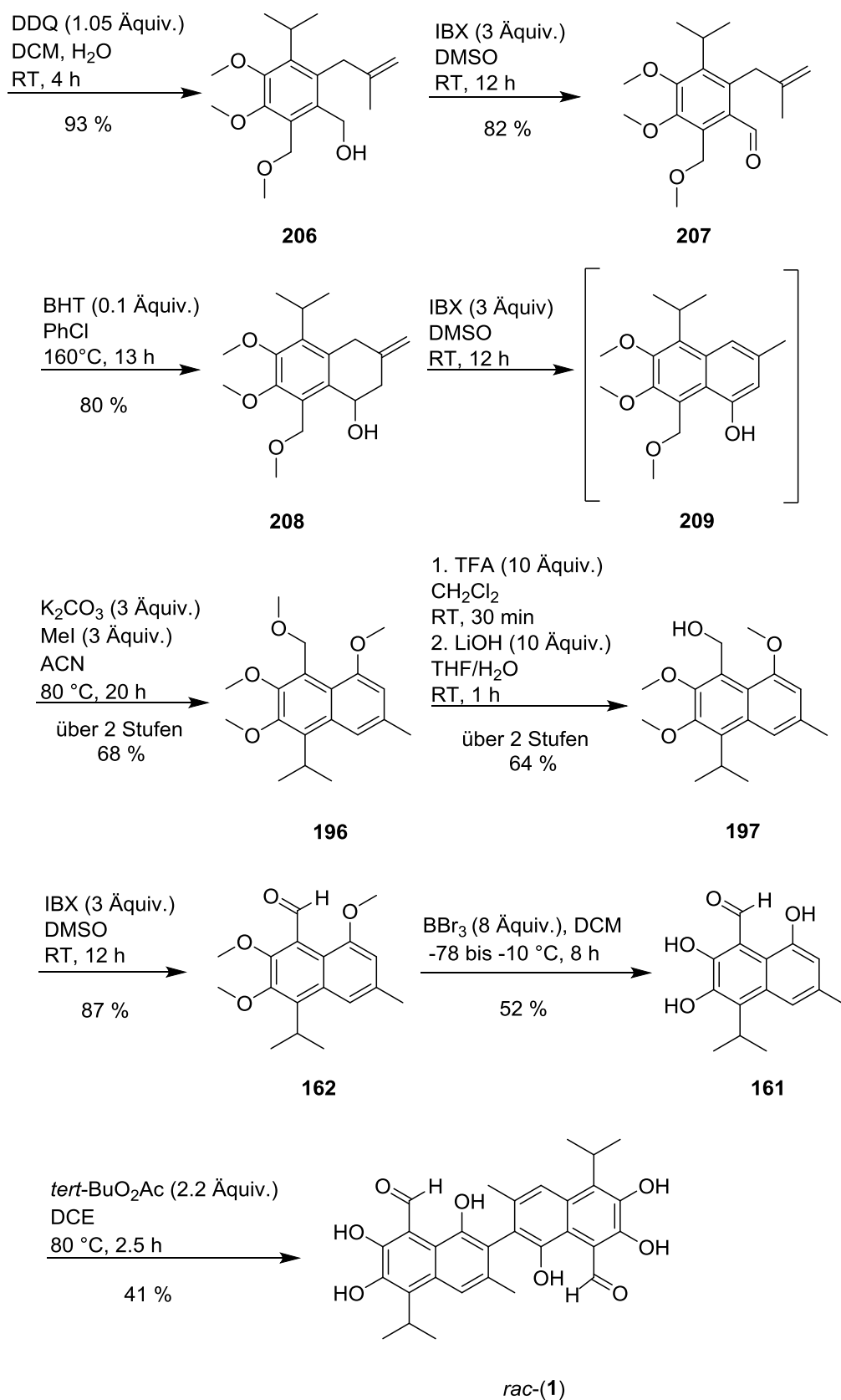
Schema 29: Synthese von Gossypol [*rac*-(1)] nach Li et al. (fortgesetzt).^[269]

(benzyloxy)-8-isopropyl-4,7-dimethoxy-5-methyl-2-naphthoat (**192**) in 54 % über 5 Stufen. Die Methylsterfunktionalität der Verbindung **192** wurde in den nächsten beiden Schritten mit Lithiumaluminiumhydrid sowie mit Wasserstoff unter Verwendung von Palladium/Aktivkohle als Katalysator in eine Methylgruppe überführt. Gleichzeitig wurde dabei die Benzylschutzgruppe entfernt. Das so in 91 % Ausbeute erhaltene Naphthol **193** wurde nach Oxidation zu **194** in einer Michael-Addition zu Verbindung **195** umgesetzt.

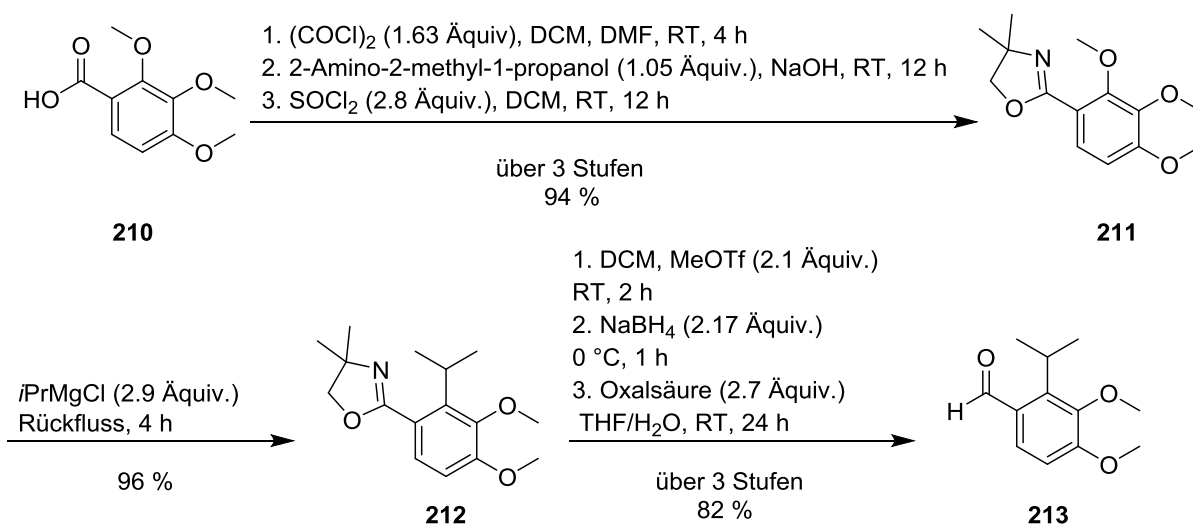
Anschließend wurde die freie Hydroxygruppe mit Methyljodid in den entsprechenden Methylether überführt. Das dabei erhaltene 1-Isopropyl-2,3,5-trimethoxy-4-(methoxymethyl)-7-methylnaphthalin (**196**) wurde in einer Ausbeute von 83 % über 2 Stufen isoliert. Dann konnte die Benzylmethylether-Funktionalität mit einer Ausbeute von 90 % zum entsprechenden Benzylalkohol **197** freigesetzt werden. Um den Benzylalkohol in den Aldehyd **162** umzuwandeln, wurde dieser mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) oxidiert. Die folgende Entschützung von **162** zu Hemigossypol (**161**) wurde mit Bortribromid mit einer Ausbeute von 65 % durchgeführt. Die oxidative Kupplung von zwei Molekülen **161** zu Gossypol [*rac*-(**1**)] gelang mit *tert*-Butylperoxyacetat in einer Ausbeute von 76 %. Die Gesamtausbeute an racemischen Gossypol [*rac*-(**1**)] der 17-stufigen Synthese beträgt 10 %.



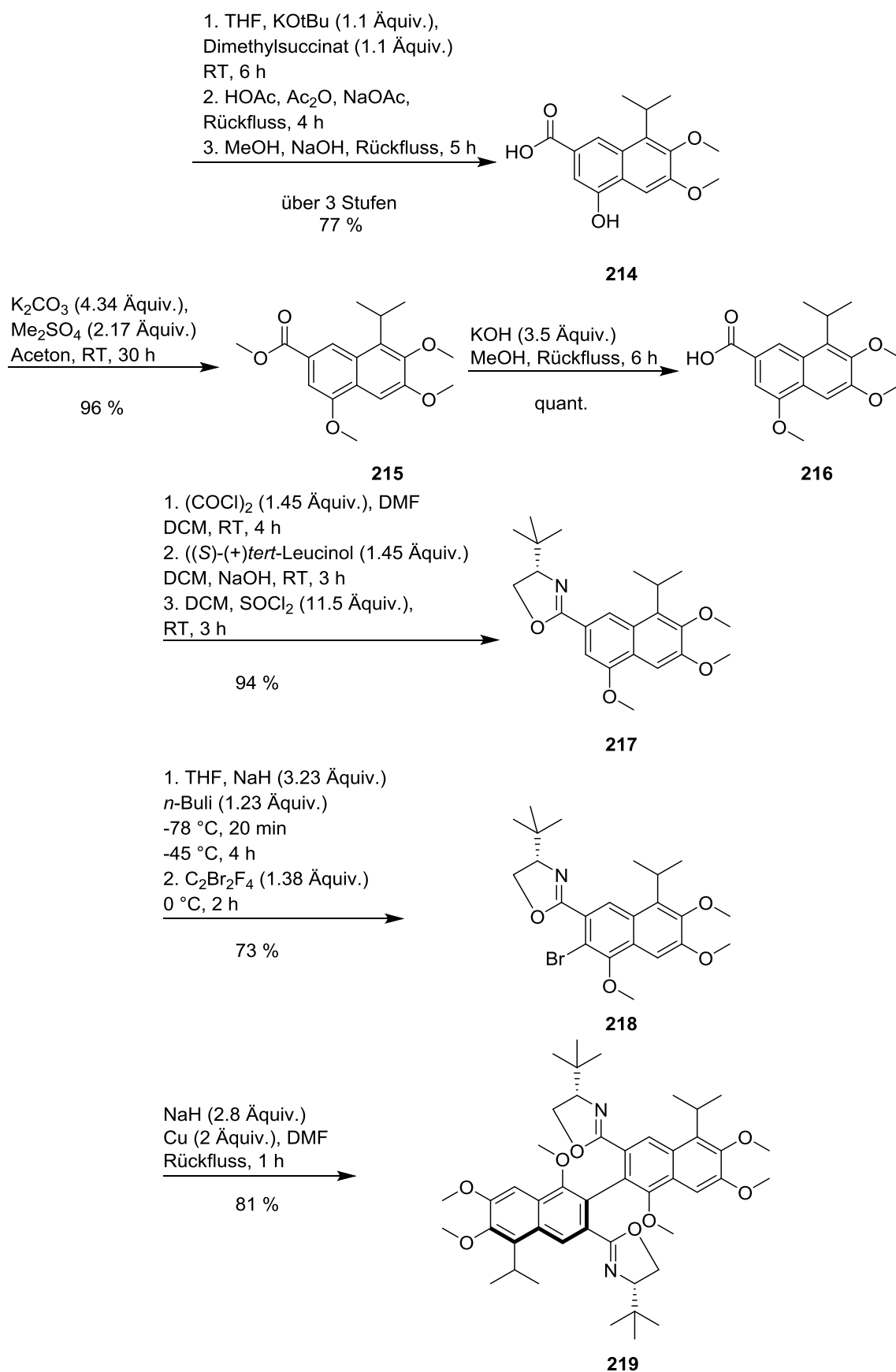
Schema 30: Synthese von racemischen Gossypol [*rac*-(**1**)] nach Cao et al.^[271]


 Schema 30: Synthese von racemischen Gossypol [*rac*-(**1**)] nach Cao et al. (fortgesetzt).^[271]

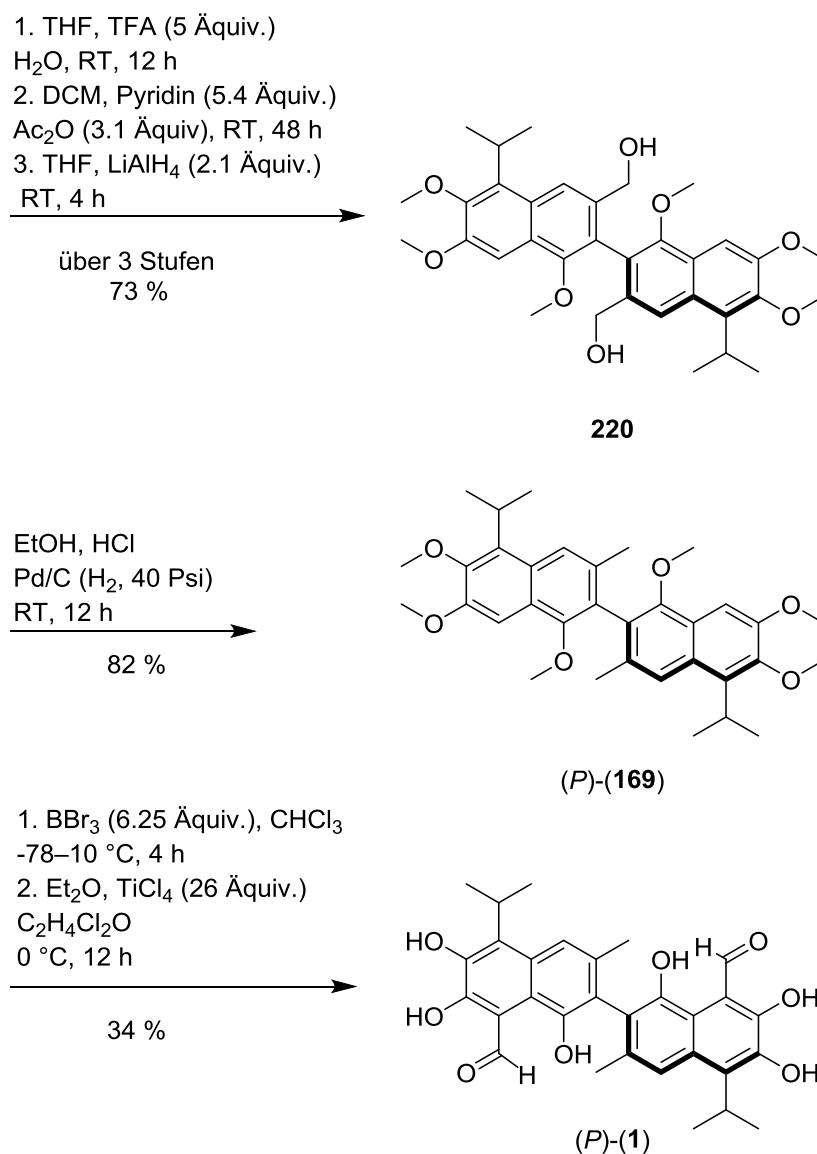
Cao et al. entwickelten eine Totalsynthese von racemischem Gossypol (**1**), um das Potential einer von ihnen entwickelten Kaskaden-Claisen-Umlagerung zu demonstrieren (Schema 30).^[271] Der Maltolether **199** wird zunächst in einer Kaskaden-Claisen-Umlagerung in einer Ausbeute von 40 % in **200** umgewandelt. Anschließend wurde eine Methylierung der Hydroxygruppen von **200** durchgeführt, um dann ohne Aufreinigung die Aldehydgruppe mit Natriumborhydrid zum Alkohol **202** zu reduzieren. Die Ausbeute über zwei Stufen betrug 93 %. Die Schützung des Benzylalkohols **202** als Benzylmethylether **203** gelang mit 93 % Ausbeute. Daran schloss sich eine Wacker-Oxidation der Allylgruppe von **203** an, bei der das Keton **204** mit 94 % generiert wurde. Durch eine Wittig-Reaktion wurde Verbindung **205** in einer Ausbeute von 94 % erhalten. Als nächstes wurde der Benzylalkohol **206** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) in 93 % freigesetzt und im nächsten Schritt mit IBX in 82 % Ausbeute in den Aldehyd **207** überführt. Eine intramolekulare Alder-En Reaktion lieferte das Tetrahydronaphthol **208** mit 80 % Ausbeute. Die Oxidation mit IBX führte zum Naphthol **209**, das ohne Aufarbeitung durch Reaktion mit Methyljodid in den Ether **196** umgewandelt wurde. Die Ausbeute über 2 Stufen betrug 68 %. Die Umwandlung von **196** in racemisches Gossypol [*rac*-(**1**)] entspricht der von Li et al. im Rahmen seiner Totalsynthese entwickelten Vorgehensweise (Schema 29).^[269] Die von Cao et al. vorgestellte Synthese verläuft ausgehend von **199** in 18 Stufen und liefert racemisches Gossypol [*rac*-(**1**)] in einer Gesamtausbeute von ca. 2 %.



Schema 31: Totalsynthese von (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] nach Meyers und Willemsen.^[263,272]



Schema 31: Totalsynthese von (*P*)-Gossypol [(*P*)-(-1)] nach Meyers und Willemssen (fortgesetzt).^[263,272]

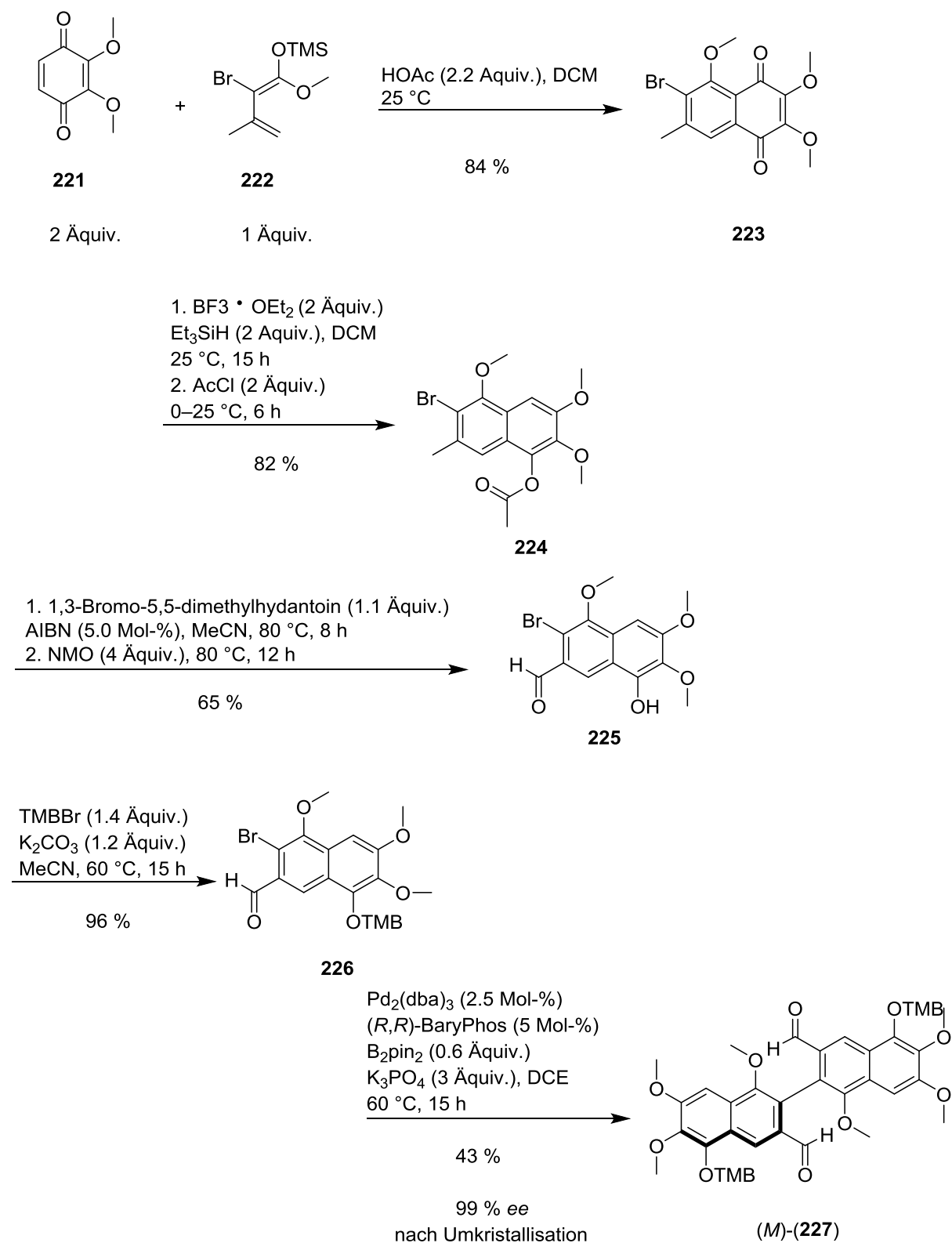


Schema 31: Totalsynthese von (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] nach Meyers und Willemsen (fortgesetzt).^[263,272]

Meyers und Willemsen haben auf der Basis eines chiralen Oxazolins als Auxiliar die erste Synthese von enantiomerenreinem (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] entwickelt (Schema 31).^[272] Die Totalsynthese begann mit der Überführung der kommerziell erhältlichen 2,3,4-Trimethoxybenzoesäure (**210**) in das Säurechlorid, das mit 2-Amino-2-methyl-1-propanol den entsprechenden Amidalkohol ergab, der mit Thionylchlorid unter Zyklisierung das Oxazolin **211** in einer Ausbeute von 94 % (in 3 Stufen) lieferte. Die Methoxygruppe an C-3 wurde im nächsten Schritt mit Isopropylmagnesiumchlorid durch eine Isopropylgruppe substituiert. Dabei erhielt man **212** in 96 % Ausbeute. Das Oxazolin wurde dann mit Methyltrifluormethansulfonat in sein Oxazolin-*N*-Methyltriflat umgewandelt, das im folgenden Schritt mit Natriumborhydrid reduziert wurde. Die Hydrolyse mit Oxalsäure ergab

den 2-Isopropyl-3,4-dimethoxybenzaldehyd (**213**) mit 82 % Ausbeute (3 Stufen). Ausgehend von **213** gelang die Synthese des Naphtholgerüsts in einem dreistufigen Prozess nach Mollov.^[273] Zunächst erfolgte eine Stobbe-Kondensation mit Dimethylsuccinat, an die sich eine Cyclodehydratation mit Essigsäureanhydrid und eine Verseifung mit Natriumhydroxid anschlossen. Als Produkt entstand die 4-Hydroxy-8-isopropyl-6,7-dimethoxy-2-naphthoesäure (**214**) in 77 % Ausbeute über 3 Stufen. Daran anschließend wurden die Carbonsäurefunktion und die Hydroxygruppe methyliert. Die Carbonsäurefunktion des in 96 % gebildeten Produkts **215** wurde im Schritt danach wieder entschützt, um anschließend **216** zunächst mit Oxalylchlorid in ein Säurechlorid zu überführen, das im nächsten Schritt mit (S)-2-Amino-3,3-dimethyl-1-butanol zu einem Amidalkohol reagiert und zuletzt mit Thionylchlorid in das chirale Oxazolin **217** mit einer Ausbeute von 94 % überführt wird. Die Bromierung an C-3 ergab in 73 % Ausbeute das Substrat **218** für die intermolekulare Ullmann-Kupplung.^[274] Die Kupplung von zwei Molekülen **218** verlief stereoselektiv (Diastereomerenverhältnis $P,P : M,P = 11:1$) unter Bildung des chiralen Binaphthols **219** in 81 % Ausbeute. Hydrolyse der beiden Oxazolinringe mit Trifluoressigsäure zum Bis-Aminoester, Acylierung derselben mit Essigsäureanhydrid und Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid führten zu (*P*)-(5,5'-Diisopropyl-1,1',6,6',7,7'-hexamethoxy-[2,2'-bisanthalin]-3,3'-diyl)dimethanol (**220**) in einer Ausbeute von 73 % über 3 Stufen. Die nun folgende Reduktion der Benzylalkoholgruppen zu den Methylgruppen gelang mit Wasserstoff unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle als Katalysator unter leicht sauren Bedingungen und lieferte den Apogossypolhexamethylether (*P*)-(169) mit einer Ausbeute von 82 %. Eine Entschützung mit Bortribromid an C-1, C-1', C-6, C-6', C-7 und C-7', Bisformylierung an C-8 und C-8' mit Titaniumtetrachlorid und Dichlormethylmethylether ergaben (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] mit 34 % Ausbeute über 2 Stufen. Die 20-stufige Totalsynthese von Meyers et al. lieferte enantiomerenreines (*P*)-Gossypol mit einer Gesamtausbeute von ca. 6 %. HPLC-Analyse an einer chiralen Phase ergab, dass (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] und (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] im Verhältnis von 99:1 vorlagen.

Yang et al. haben eine asymmetrische Synthese von (*M*)-Gossypol [(*M*)-(1)] entwickelt (Schema 32).^[275] Diese startet ausgehend vom Chinon **221** und dem Dien **222**. In einer Diels-Alder-Reaktion wird Verbindung **223** mit einer Ausbeute von 84 % gebildet. Im nächsten Schritt findet eine regioselektive Reduktion des Naphthochinons mittels Bortrifluorid-



Schema 32: Enantioselektive Synthese von (*M*)-Gossypol [(*M*)-**1**].^[275]

1. Pd/C (10 %) (10 Gew.-%)

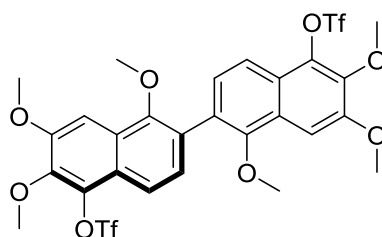
H₂ (1 atm), THF, HOAc

25 °C, 48 h

2. Tf₂O (2.5 Äquiv.)Et₃N (3 Äquiv.)

DCM, 0 °C für 10 min, RT für 10 h

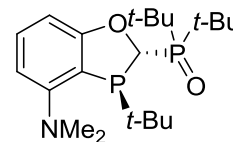
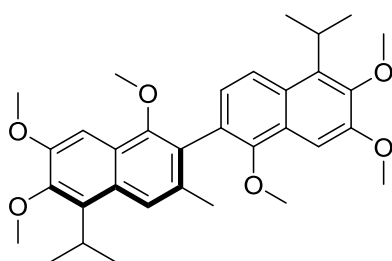
nach 2 Stufen 71 %

*(M)*-(228)[Pd(Cinnamyl)Cl]₂ (2 Mol-%)**229** (6 Mol-%)

Isopropylboronsäure (6 Äquiv.)

K₃PO₄ (5 Äquiv.), Toluol 100 °C, 8 h

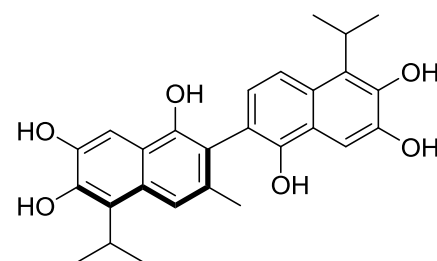
56 %

**229***(M)*-(169)BBr₃ (6 Äquiv.)

DCM, -78 °C für 1 h

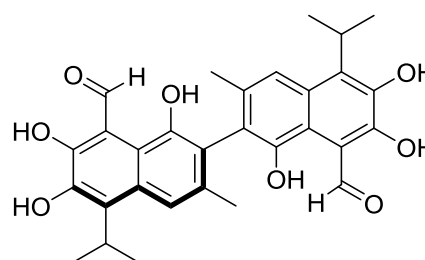
-10 °C für 8 h

94 %

*(M)*-230Cl₂CHOMe (4 Äquiv.)TiCl₄ (2 Äquiv.), DCM

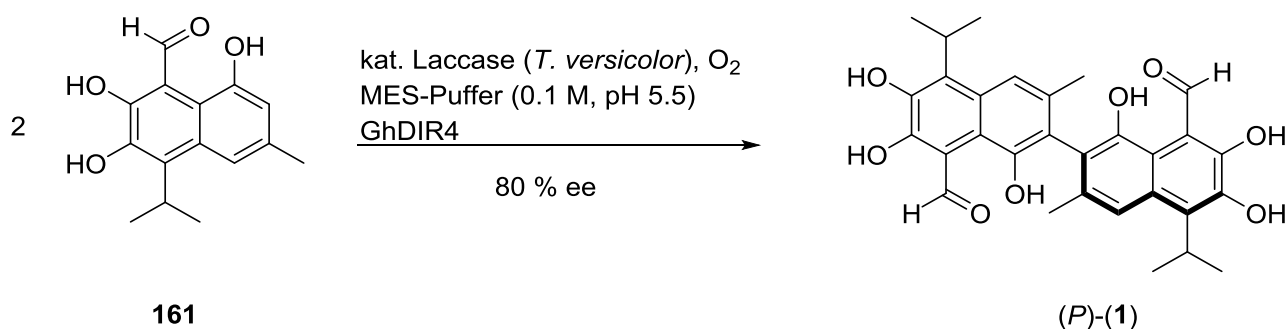
0 °C für 2 h, 20 °C für 3 h

46 %

*(M)*-(1)**Schema 32:** Enantioselektive Synthese von (*M*)-Gossypol [*(M)*-(1)] (fortgesetzt).^[275]

diethyletherat und Triethylsilan statt. Die intermediär gebildete Hydroxygruppe wurde *in situ* mit Acetylchlorid gequench, um so Verbindung **224** in 82 % Ausbeute zu erhalten. Dann wurde die benzyliche Methylgruppe in einem zweistufigen Prozess in eine Formylgruppe umgewandelt, wobei **225** in 65 % Ausbeute entstand. Hierfür wurde die benzyliche Methylgruppe zunächst bromiert und anschließend mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid in den Aldehyd überführt. Im gleichen Schritt wurde auch die Acetylgruppe entfernt. Nach Schützung der OH-Gruppe von **225** mit 3,4,5-Trimethoxybenzylbromid wurde das in 96 %

Ausbeute isolierte **226** einer enantioselektiven Domino-Miyaura-Borylierung/Suzuki-Kupplung unterworfen. Dabei erhielt man das Dimer (*M*)-(**227**) in einer chemischen Ausbeute von 43 % und einem Enantiomerenüberschuss von *ee* = 99 %. Im nächsten Schritt wurde (*M*)-(**227**) in zwei Stufen und einer Ausbeute von 71 % in das Bistriflat (*M*)-(**228**) überführt. Die Isopropylgruppen wurden in einer Suzuki-Miyaura-Reaktion, katalysiert durch einen Palladiumkatalysator mit Di-*tert*-butyl-((2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butyl)-4-(dimethylamino)-2,3-dihydrobenzo[*d*][1,3]oxaphosphol-2-yl)phosphinoxid (**229**) als Ligand, durch Umsetzung von Isopropylboronsäure eingeführt. So konnte (*M*)-(**169**) in 56 % Ausbeute erhalten werden. Entschützen von (*M*)-(**169**) mit Bortribromid zu (*M*)-(**230**) in 94 % Ausbeute und abschließende Rieche-Formylierung lieferten enantiomerenreines (*M*)-Gossypol (*M*)-(**1**) in einer Ausbeute von 46 %. Die Gesamtausbeute dieser zehnstufigen Synthese liegt mit knapp 5 % in einer Größenordnung wie sie in der von Meyers und Willemsen^[272] erreicht wurde. Allerdings benötigte letztere Synthese 20 Stufen.



Schema 33: Enantioselektive oxidative Kupplung von Hemigossypol (**161**) zu (*P*)-Gossypol (*P*)-(**1**) mithilfe des Dirigierenden Proteins GhDIR4.^[276]

Kürzlich haben Schaller et al. eine enzymatische Methode entwickelt, mit der es gelang, (*P*)-Gossypol (*P*)-(**1**) durch oxidative Kupplung von **161** mit einem Enantiomerenüberschuss von *ee* = 80 % darzustellen (Schema 33).^[276] Zur Durchführung der enantioselektiven Kupplung wurde eine Kombination aus einer Laccase aus *Trametes versicolor* mit einem Dirigierenden Protein (GhDIR4) verwendet; als Oxidationsmittel diente Sauerstoff.^[276] Die Methode ist bemerkenswert, da es gelang eine enantioselektive oxidative Kupplung ohne Einsatz eines Auxiliars durchzuführen und der Arbeitskreis Schaller schon zuvor gezeigt hat, dass sich auch andere Substrate enantioselektiv koppeln lassen.^[277]

4 Laccasen und Laccase-katalysierte Reaktionen

4.1 Laccasen

Mit zunehmender Umweltverschmutzung hat auch das Umweltbewusstsein stark zugenommen. In diesem Zusammenhang spielen in der Chemie Themen wie „Grüne Chemie“ und „Nachhaltige Chemie“ eine immer wichtigere Rolle.^[278,279] Die Grüne Chemie versucht, chemische Prozesse und umweltfreundliche Produkte zu entwickeln, die eine Verschmutzung der Umwelt von vornherein verhindern. Durch Anwendung der Prinzipien der Grünen Chemie können Alternativen zu gefährlichen Stoffen geschaffen werden. Es können chemische Prozesse entwickelt werden, die den Bedarf an nichtnachwachsenden Rohstoffen verringern, weniger Energie verbrauchen und die Menge an Abfall minimieren.

Zur Bewertung der Nachhaltigkeit von chemischen Reaktionen im Allgemeinen und industriellen chemischen Prozessen im Besonderen haben sich u.a. der E-Faktor (*environmental factor*) und die Atomökonomie als wertvolle Kenngrößen etabliert. In Schema 1 (Kapitel 1) sind die Definitionen von E-Faktor und Atomökonomie angegeben.^[5,7]

Bei der Entwicklung umweltfreundlicher Synthesemethoden spielt die Entwicklung katalytischer Reaktionen eine wichtige Rolle. Neben den (übergangs)metallkatalysierten und den organokatalysierten Reaktionen liegt das Hauptaugenmerk auf den enzymatisch katalysierten Reaktionen.^[280] In diesem Zusammenhang werden verstärkt neue Laccase-katalysierte Oxidationen entwickelt.^[21,281] Sie sind besonders attraktiv, weil die Laccasen leicht zugänglich sind, Laccase-katalysierte Oxidationen in wässrigen Lösungsmittelsystemen durchgeführt werden können und nur Luftsauerstoff als Oxidationsmittel benötigen.

Die vielfältig einsetzbaren und schon seit über 130 Jahre bekannten Laccasen^[282,283] (EC 1.10.3.2., *p*-Dihydroxybenzen: Sauerstoff Oxidoreduktasen) sind Kupfer-Proteine mit einer Größe von 50 bis 130 kDa.^[284] Abbildung 22 zeigt das Ergebnis der von Bertrand et al.^[285] publizierten Röntgenkristallstrukturanalyse der Laccase aus *Trametes versicolor*. Laccasen können eine Vielzahl von Substraten unter Bildung von Radikalen oxidieren; dabei wird gleichzeitig der als Oxidationsmittel dienende Sauerstoff zu völlig unbedenklichem Wasser reduziert.^[286–290] Laccasen gehören zur Gruppe der Oxidasen, die zusammen mit den Monooxygenasen, Dioxygenasen, Dehydrogenasen, Reduktasen und Peroxygenasen die

Enzymklasse der Oxidoreduktasen bilden.^[291] Als Oxidasen werden Enzyme bezeichnet, die bei der Oxidation eines Substrats Elektronen bzw. Wasserstoff auf molekularen Sauerstoff übertragen, ohne dabei den Sauerstoff auf das Substrat zu übertragen. Als Produkte entstehen somit Wasser bzw. Wasserstoffperoxid sowie das oxidierte Substrat. Oxygenasen hingegen übertragen Sauerstoff auf das entsprechende Substrat. Laccasen kommen in Pflanzen, Pilzen, Insekten und Bakterien vor, die Vielzahl der Laccasen wird jedoch aus Pilzen isoliert.^[286,287,289,292,293] Man nimmt an, dass die Laccasen an zahlreichen Prozessen beteiligt sind. Pflanzliche Laccasen sind wahrscheinlich an der Ligninbiosynthese beteiligt, wohingegen pilzliche Laccasen am Abbau von Lignin, der Pathogenese von Krankheiten, der Detoxifizierung von Schadstoffen und der Verringerung der Lignifizierung anderer Organismen sowie der Morphogenese von Pilzbestandteilen teilhaben.^[14,286,287,294,295] Als biotechnologisches Werkzeug sind Laccasen in der Industrie und der Wissenschaft im

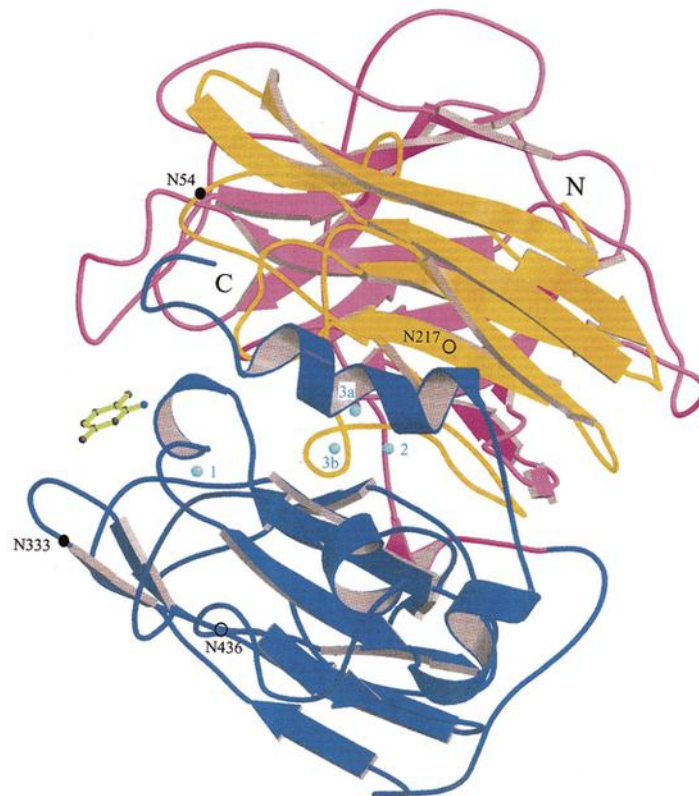


Abbildung 22: Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse der Laccase aus *Trametes versicolor* in Gegenwart des Substrats 2,4-Xylidin von Bertrand et al.^[285] Die vier blauen Kugeln im Zentrum des Enzyms stellen die Kupferzentren dar.

Einsatz. Sie werden für vielfältige Aufgaben eingesetzt; dazu gehören beispielsweise ihr Einsatz als Biosensoren und Katalysatoren in der organischen Synthesechemie. In der Papier-, der Textil-, der Kosmetik- und der pharmazeutischen Industrie können sie auch wichtige Aufgaben erfüllen.^[10,19,296–298] Dabei ist für einige Anwendungen auch von Vorteil, dass bestimmte Laccasen organische Lösungsmittel nicht nur tolerieren, sondern Ihre Aktivität durch vorherige Inkubation mit beispielsweise Ethanol, Methanol, DMSO, DMF oder auch Aceton gesteigert wird.^[299]

4.2 Laccase-Katalysemechanismus

Für die katalytische Aktivität der Laccasen sind vier Kupferatome pro Proteineinheit erforderlich (Abbildung 23). Diese sind in der von Bertrand et al. angefertigten Kristallstruktur hellblau gekennzeichnet (Abbildung 22).^[285] Die vier Kupferatome gehören zu verschiedenen Typen, die anhand ihrer spektroskopischen Eigenschaften unterschieden

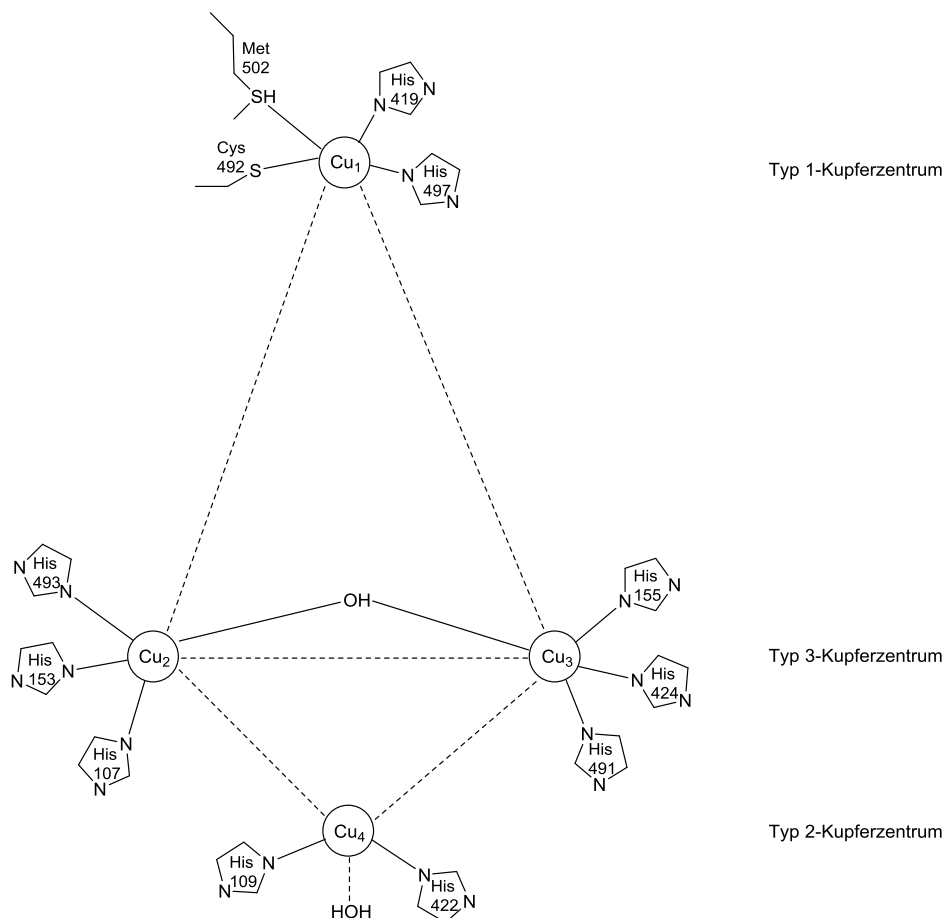
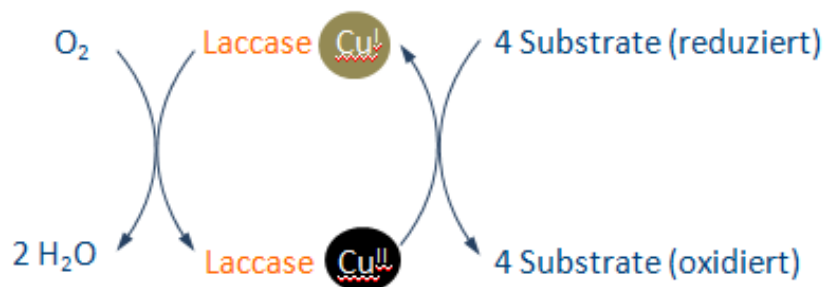


Abbildung 23 : Schematische Darstellung des katalytisch aktiven Zentrums der Laccase nach Enguita et al.^[300]

werden können und zwar in das „blaue“ paramagnetische Typ 1-Kupferzentrum, das im oxidierten Zustand Licht der Wellenlänge von 610 nm absorbiert, ein paramagnetisches „nicht blaues“ Typ 2-Kupferzentrum und ein spingekoppeltes Kupfer-Kupfer-Paar des Typs 3, das im oxidierten Zustand Licht der Wellenlänge von 330 nm absorbiert. Das Typ 1-Kupferzentrum, das für die blaue Farbe der Kupfer-Proteine verantwortlich ist, hat eine trigonale Koordination mit zwei Histidinen und einem Cystein als äquatoriale Liganden sowie eine variable axiale Position, die nach Herkunft der Laccase variiert und das Redoxpotential der Laccase stark beeinflusst (0.4–0.8 mV). Diese ist bei bakteriellen Laccasen gewöhnlich mit Methionin und bei Laccasen aus Pilzen mit Phenylalanin oder Leucin besetzt. An dieser Position findet die Oxidation des Substrats statt.^[20,293] Die Typ 3-Kupferzentren zeigen keine Absorption im UV-Spektrum und sind durch sechs Histidine koordiniert. Die starke antiferromagnetische Kopplung zwischen den Typ 3-Kupferzentren geschieht über die Bindung über die OH-Brücke. Sie bilden mit dem Typ 2-Kupferzentrum einen trinuklearen Cluster, an dem Sauerstoff gebunden und zu Wasser reduziert wird (Abbildung 23). Das Typ 2-Zentrum ist von zwei Histidinen koordiniert.^[293]



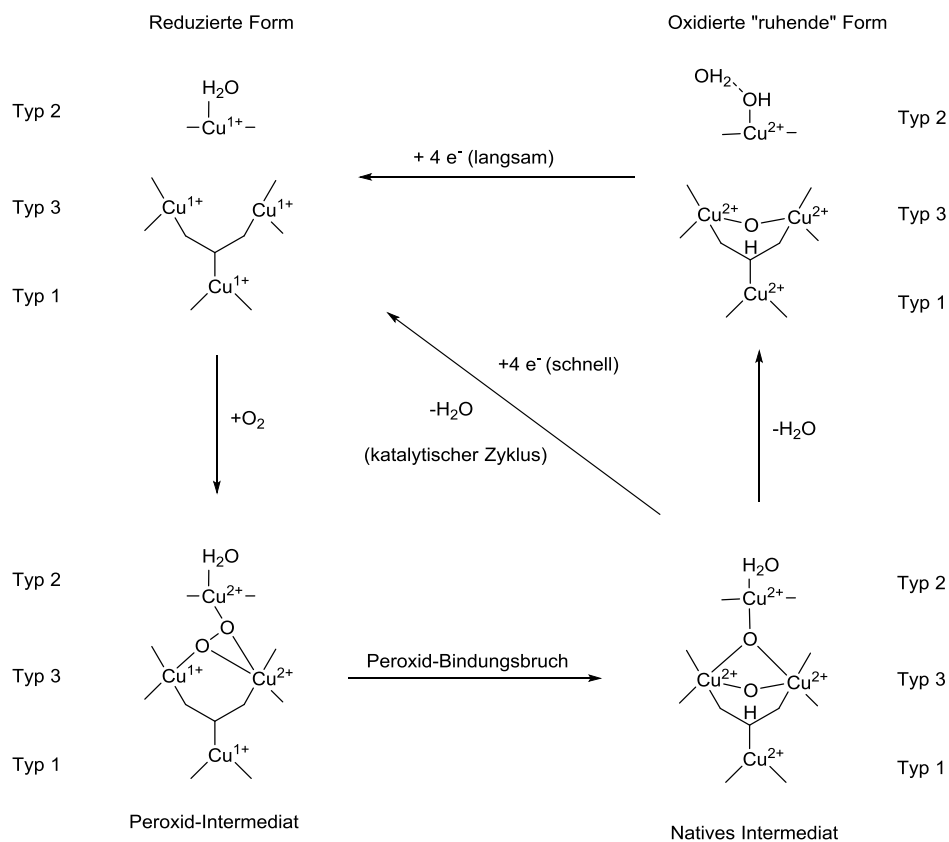
Schema 34: Laccase-katalysierte Ein-Elektronen-Oxidation von vier Substratmolekülen bei gleichzeitiger Vier-Elektronen-Reduktion von Sauerstoff zu Wasser.^[20]

In Schema 34 ist der Ablauf der monoelektronischen Oxidationen der Substrate schematisch dargestellt. Pro Sauerstoffmolekül können vier Substrate zu den korrespondierenden Radikalen oxidiert werden. Das Sauerstoffmolekül wird dabei durch eine Vier-Elektronen-Reduktion zu zwei Molekülen Wasser reduziert, ohne dass dabei toxische Peroxide als Nebenprodukt entstehen.^[20,291]

Auf molekularer Ebene wurde der katalytische Zyklus von Solomon et al. ausführlich beschrieben.^[301–305] Er teilt sich in drei Hauptschritte auf. Zunächst werden vier Substrate am Typ 1-Kupferzentrum oxidiert und anschließend vier Elektronen zu dem ca. 13 Å weit entfernten trinuklearen Cluster aus den Typ 2- und Typ 3-Kupferzentren transferiert. Zuletzt

wird der gebundene Sauerstoff durch Bildung des Peroxidintermediats aktiviert, nach Bildung des nativen Intermediats und erneuter Reduktion am trinuklearen Cluster in Form von zwei Wassermolekülen abgespalten.

In Schema 35 ist dieser Prozess genauer dargestellt. Zunächst bindet Sauerstoff an der reduzierten Form des trinuklearen Clusters in einem Zwei-Elektronen-Prozess, wobei ein Peroxid als Intermediat entsteht. Bei diesem Peroxid ist ein Sauerstoffatom an zwei Typ 3-Kupferzentren gebunden, während das zweite Sauerstoffatom an ein Typ 2- und ein Typ 3-Kupferzentrum gebunden ist. Jetzt schließt sich ein 2-Elektronen-Prozess an, bei dem die Peroxidbindung gespalten wird und der voll oxidierte trinukleare Komplex, das sogenannte native Intermediat, gebildet wird. Dieser Vorgang ist sehr wichtig für die katalytische Kaskade, da die gebildeten Bindungen des dreifach verbrückten Sauerstoffs sehr stabil sind und somit die thermodynamische Triebkraft der Reaktion darstellen. Außerdem ist in dieser Struktur ein schneller Elektronentransport möglich. In Anwesenheit eines Substrats

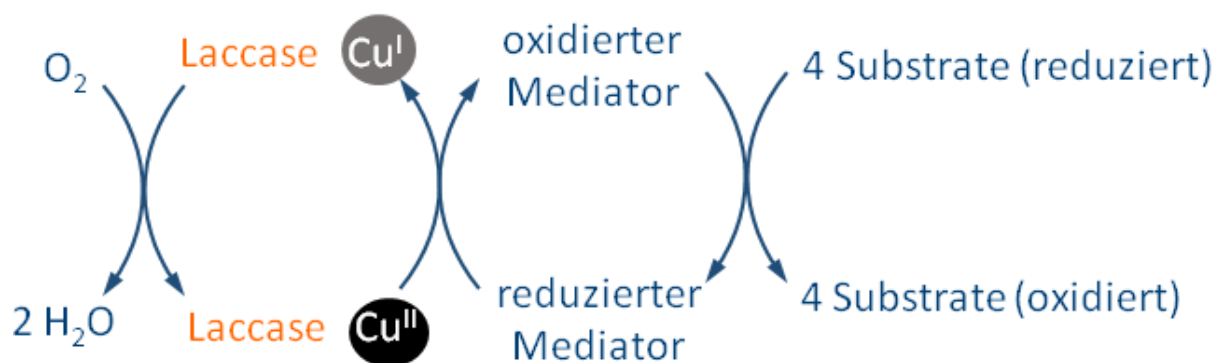


Schema 35: Der Katalysezyklus der Laccase nach Solomon et al.^[305]

wird das native Intermediat im nächsten Schritt durch das Substrat unter Freisetzung von Wasser zur reduzierten Form reduziert. In Abwesenheit eines Substrats reagiert das native Intermediat langsam zum Ruhezustand (oxidierte „ruhende“ Form) ab. Die oxidierte „ruhende“ Form ist durch eine Entkopplung der Typ 3-Kupferzentren vom Typ 2-Kupferzentrum gekennzeichnet. Das Typ 2-Zentrum bindet in der oxidierten „ruhenden“ Form durch eine Protonierungskaskade ein Sauerstoffatom in Form von Wasser. Diese oxidierte „ruhende“ Form kann von vier Substratmolekülen reduziert werden, allerdings verläuft dieser Prozess im Vergleich zur Reduktion des nativen Intermediats nur sehr langsam.^[305]

4.3 Laccase-Mediatoren

Das Substratspektrum von Laccasen kann durch Kombination mit einem Mediator zu einem Laccase-Mediator-System erweitert werden. Mediatoren sind niedermolekulare organische Substanzen, die in reduzierter Form gute Laccasesubstrate sind. Laccase-Mediator-Systeme sind u.a. von Cañas et al. beschrieben worden.^[306] Gängige artifizielle Mediatoren sind



Schema 36: Die Laccase-katalysierte Oxidation von Substratmolekülen mit Sauerstoff als Oxidationsmittel unter Einsatz eines Mediators.^[307]

2,2'-Azino-di(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure (ABTS) (**231**), 1-Hydroxy-benzotriazol (HOBt) (**232**), *N*-Hydroxyphthalimid (**233**), Violursäure (VS) (**234**), *N*-Hydroxyacetanilid (**235**) und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) (**236**) (Abbildung 24).^[308–310] In der Natur vorkommende Mediatoren sind u.a. Acetosyringon (**237**), Vanillin (**3a**), Syringaldehyd (**238**), Acetovanillon (**239**), Sinapinsäure (**240**), Ferulasäure (**241**) und *p*-Coumarinsäure

(242).^[311,312] Wird ein Mediator in einer Laccase-katalysierten Reaktion verwendet, so wird dieser zunächst von der Laccase oxidiert. Anschließend oxidiert der Mediator das Substrat (Schema 36). Diese Oxidation verläuft häufig nach einem anderen Reaktionsmechanismus als die Laccase-katalysierte Oxidation; dadurch kann der Verlauf der Oxidation ein Stück weit gesteuert werden.^[306]

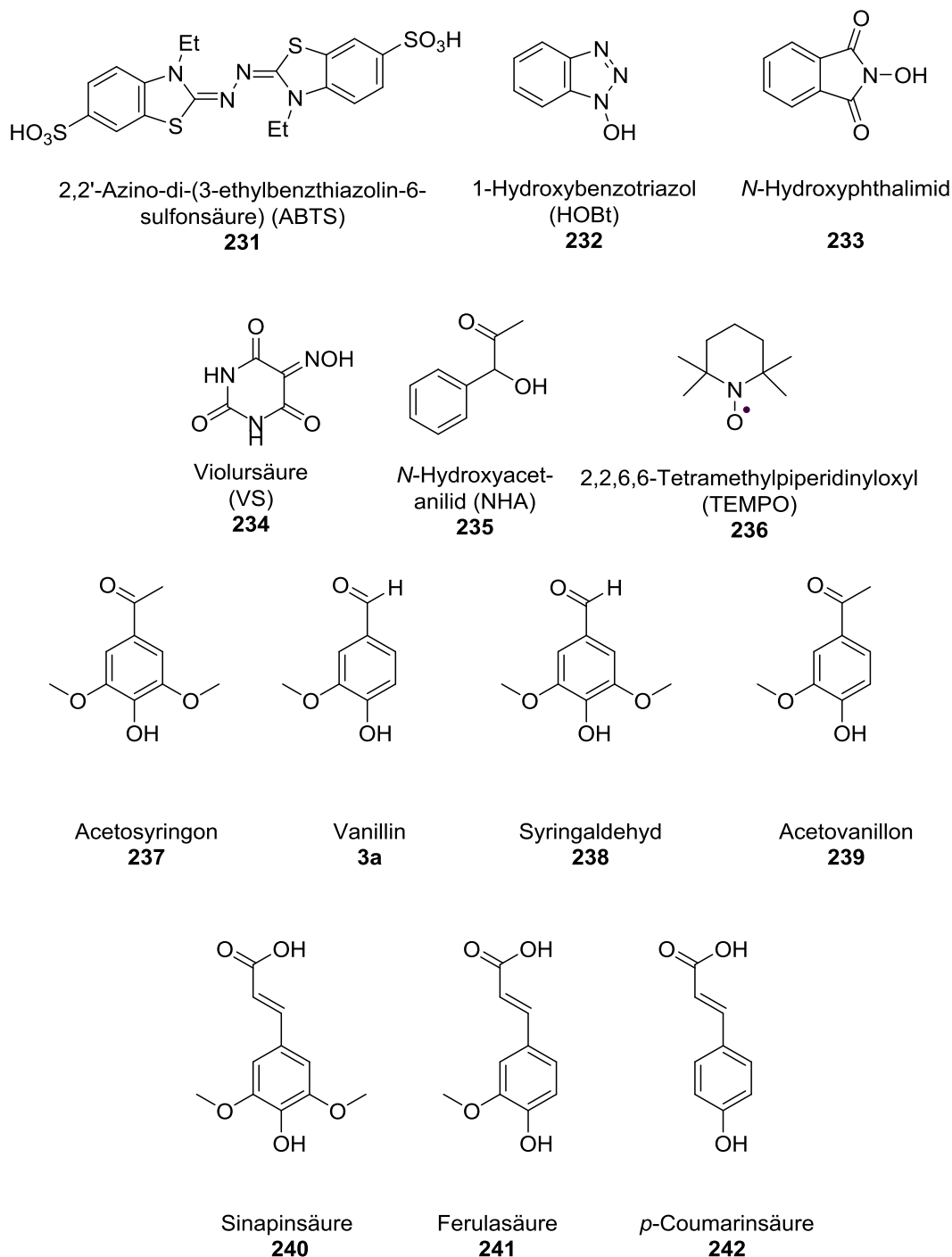
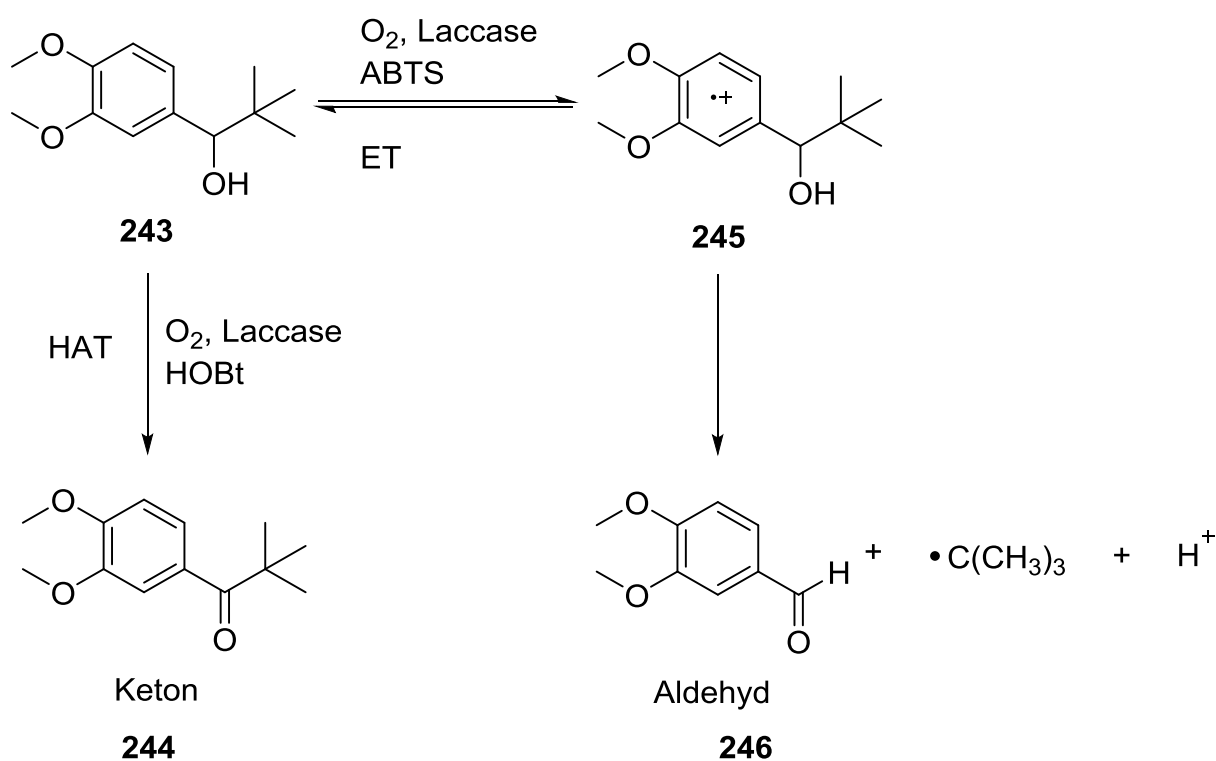


Abbildung 24: Ausgewählte artifizielle und natürliche Laccase-Mediatoren.^[313]

Ein Beispiel dafür, dass bei der Verwendung unterschiedlicher Mediatoren verschiedene Reaktionswege eingeschlagen werden, ist die Laccase-katalysierte Oxidation von 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropan-1-ol (**243**) (Schema 37). Mit ABTS (**231**) als Mediator

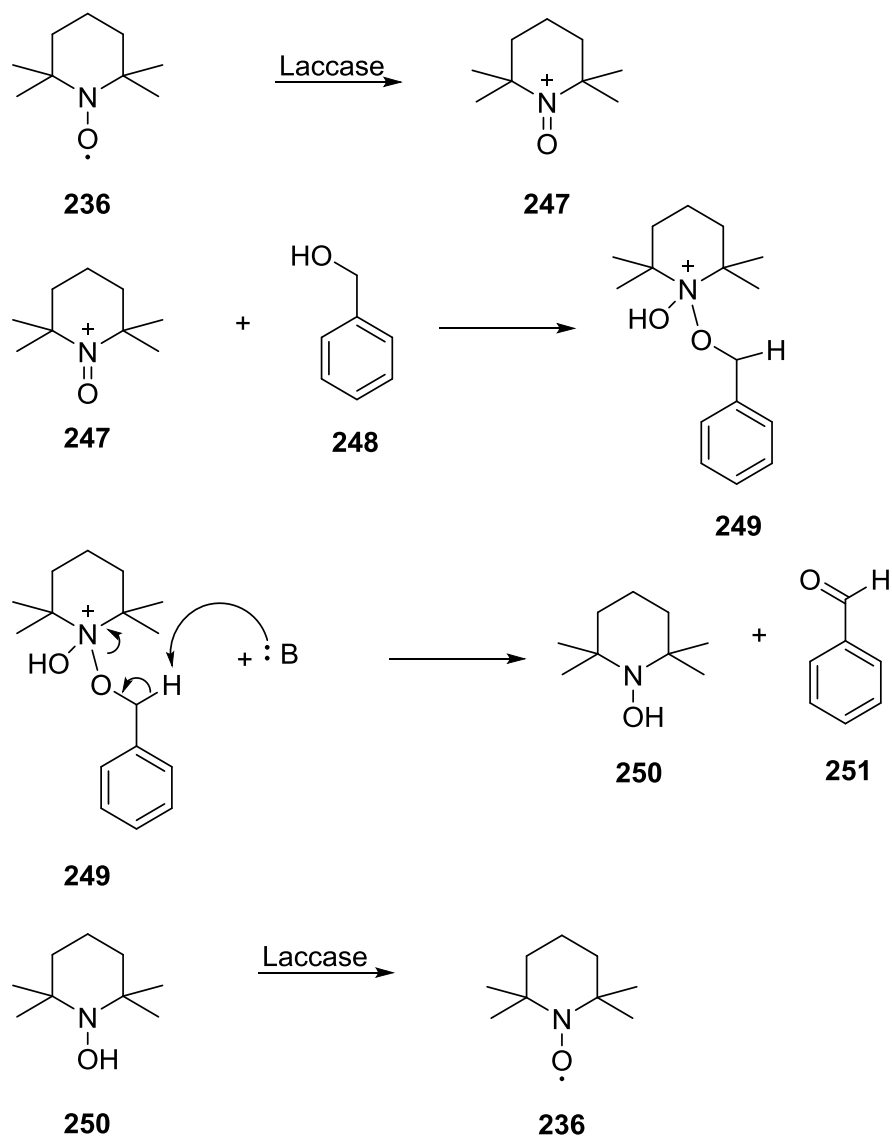


Schema 37: Oxidation von 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropan-1-ol (**243**) zu **244** bzw. **246** mit zwei unterschiedlichen Laccase-Mediator-Systemen.^[314]

verläuft die Reaktion nach einem Elektronentransfer-Mechanismus (ET) unter Bildung eines Radikals **245** als Zwischenstufe, die abschließend zum Aldehyd **246** abreagiert. Wird bei dieser Reaktion hingegen mit HOBt (**232**) als Mediator gearbeitet, so entsteht als Produkt das Keton **244**; diese Reaktion verläuft mechanistisch über einen Wasserstoffatomtransfer (HAT).^[314]

Wird TEMPO (**236**) als Mediator eingesetzt, verläuft die Reaktion meistens nach einem ionischen Reaktionsmechanismus.^[315] Zunächst wird hierbei Laccase-katalysiert das TEMPO-Oxoammoniumion **247** gebildet, das in dem gezeigten Beispiel elektrophil am Benzylalkohol (**248**) angreift, das Substrat zu **251** oxidiert und selbst zu **250** reduziert wird. Der reduzierte

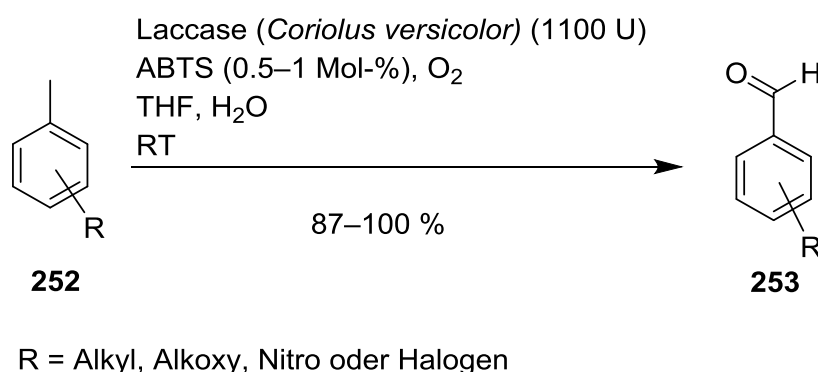
Mediator **250** wird anschließend von der Laccase zu **236** reoxidiert, sodass der Katalysekreislauf geschlossen ist (Schema 38).



Schema 38: Die Laccase-katalysierte Oxidation von Benzylalkohol (**248**) mit TEMPO (**236**) als Mediator.^[315]

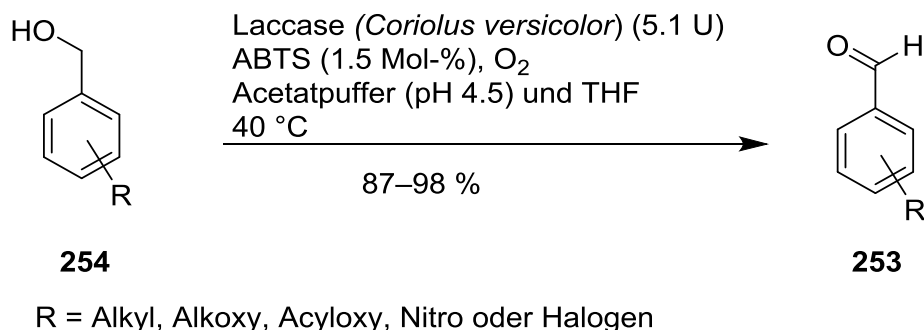
4.4 Laccase-katalysierte Reaktionen

Zunächst soll ein allgemeiner Überblick über Laccase-katalysierte Oxidationen gegeben werden, die von Interesse in der präparativen Organischen Chemie sind. Aufgrund der Thematik dieser Arbeit wird ein Schwerpunkt auf den oxidativen Phenolkupplungen liegen.



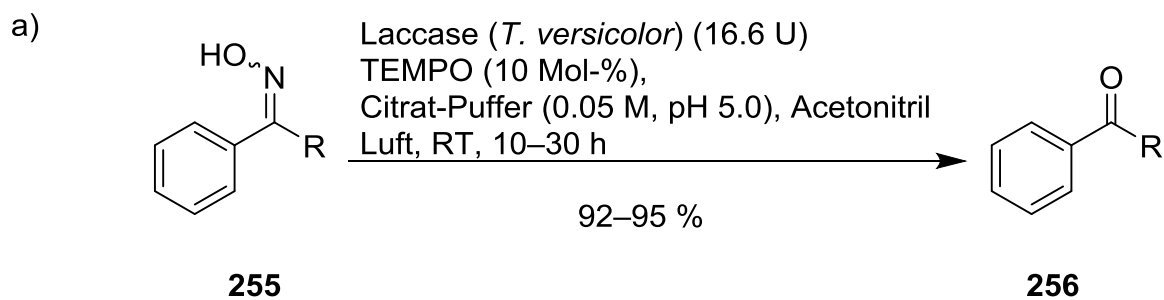
Schema 39: Laccase-katalysierte Oxidation von Toluolderivaten **252** zu Benzaldehyden **253**.^[316]

Zunächst werden einige Laccase-katalysierte Oxidationen von funktionellen Gruppen vorgestellt. Potthast et al. konnten zeigen, dass Toluolderivate **252** in Laccase-katalysierter Reaktion mit Sauerstoff als Oxidationsmittel zu Benzaldehyden **253** oxidiert werden können (Schema 39).^[316] Sie setzten dafür ein Laccase-Mediator-System ein, das aus der Laccase *Coriolus versicolor* und ABTS (**231**) als Mediator bestand. Dabei wurden die Aldehyde mit Ausbeuten zwischen 87 und 100 % erhalten.

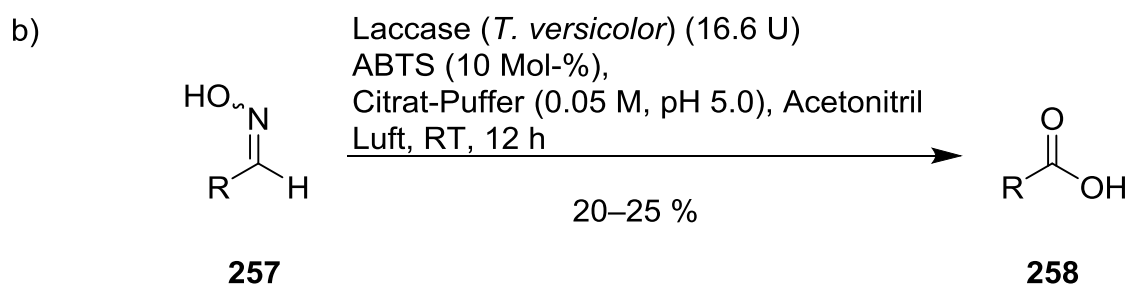


Schema 40: Laccase-katalysierte Oxidation von Benzylalkoholen **254** zu Benzaldehyden **253**.^[317]

Des Weiteren zeigten Potthast et al., dass sich auch Benzylalkohole **254** mit einem Laccase-Mediator System zu Benzaldehyden **253** oxidieren lassen (Schema 40).^[317] Mit der Laccase aus dem Pilz *Coriolus versicolor* und ABTS (**231**) als Mediator erhielt man die Benzaldehyde mit Ausbeuten zwischen 87 und 98 %.



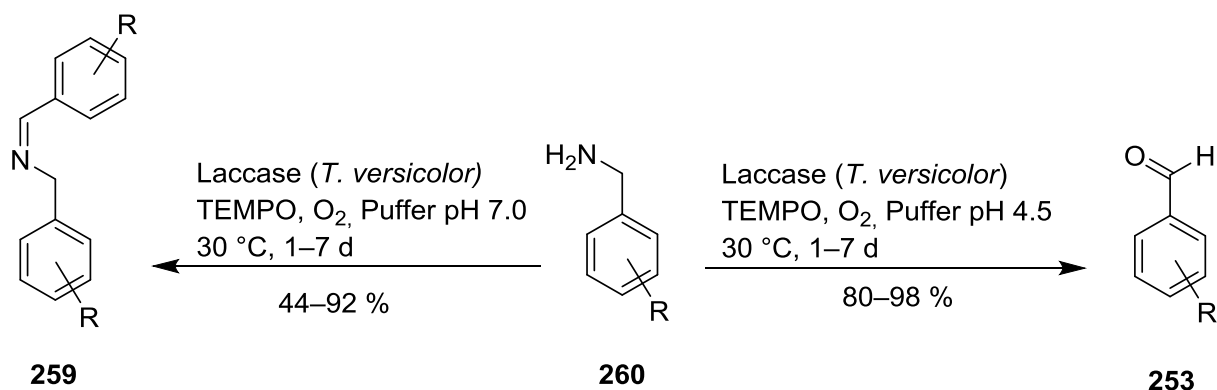
R = Alkyl, Aryl



R = Aryl

Schema 41: Die Laccase-katalysierte Desoximierung a) von Ketoximen **255** zu den Carbonylverbindungen **256** und b) von Aldoximen **257** zu den Carbonsäuren **258**.^[318]

González-Sabín et al. haben eine Methode entwickelt, mit der Laccase-katalysiert und mit TEMPO oder ABTS als Mediator sowie mit Luftsauerstoff als Oxidationsmittel Ketoxime **255** und Aldoxime **257** zu den korrespondierenden Carbonyl- und Carboxylverbindungen **256** und **258** umgesetzt werden können (Schema 41).^[318] Die Carbonylverbindungen **256** werden mit Hilfe dieser Methode mit mindestens 92 % und die Carboxylverbindungen **258** mit mindestens 20 % Ausbeute erhalten.

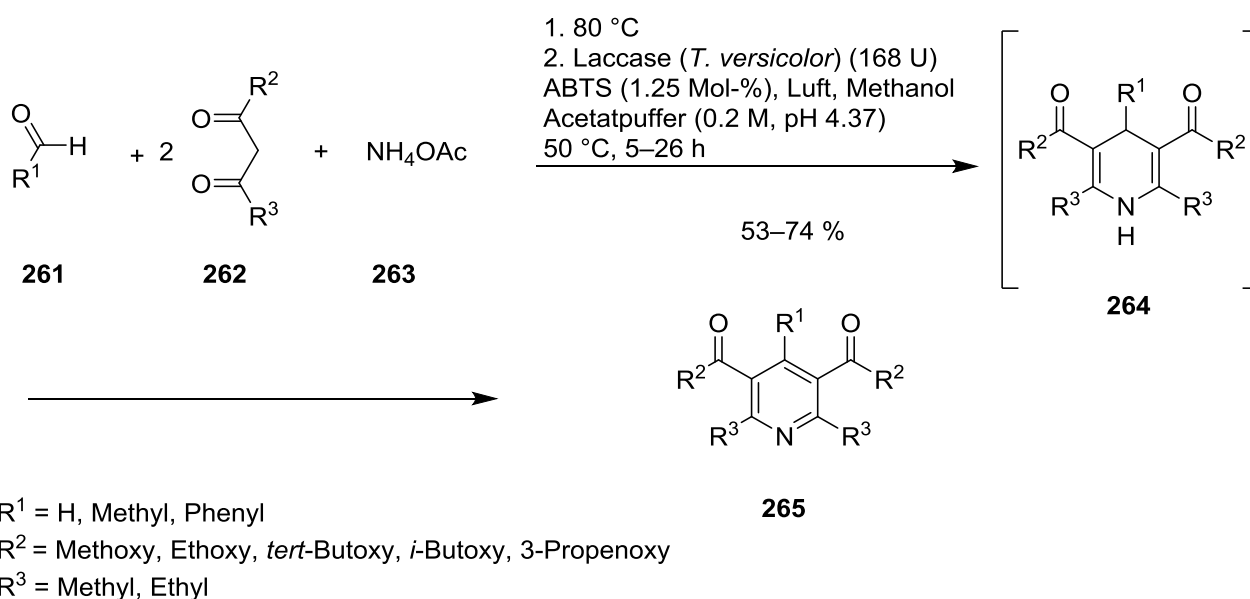


R = Hydroxy, Methoxy, Methyl, Chlor, Fluor, Trifluormethyl

Schema 42: Selektive Laccase-katalysierte Oxidationen von Benzylaminen **260**.^[319]

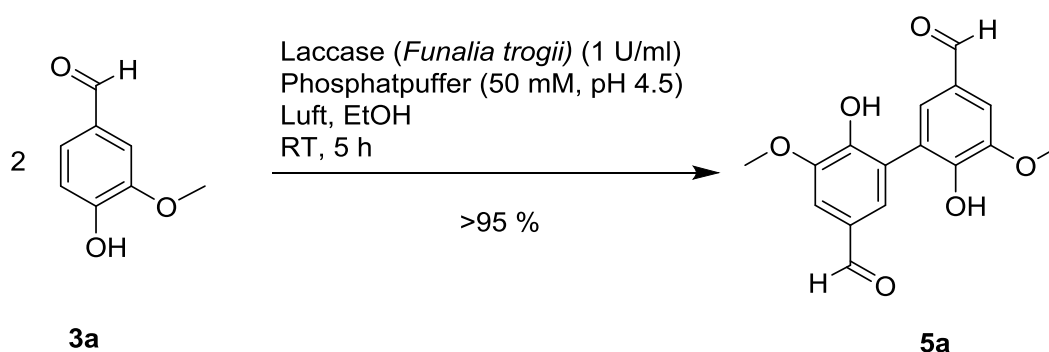
Es ist auch bekannt, dass Benzylamine **260** Laccase-katalysiert abhängig vom pH des Puffers entweder zu Iminen **259** oder Aldehyden **253** oxidiert werden können (Schema 42).^[319]

Galletti et al. haben für diesen Zweck die Laccase aus *Trametes versicolor* und den Mediator TEMPO (**236**) verwendet. Wenn die Reaktion bei pH 7.0 durchgeführt wurde, beobachtete man in den meisten Fällen die selektive Bildung der Imine **259**, während bei pH 4.5 die Aldehyde **253** entstanden. Die Ausbeuten lagen überwiegend bei über 80 %.



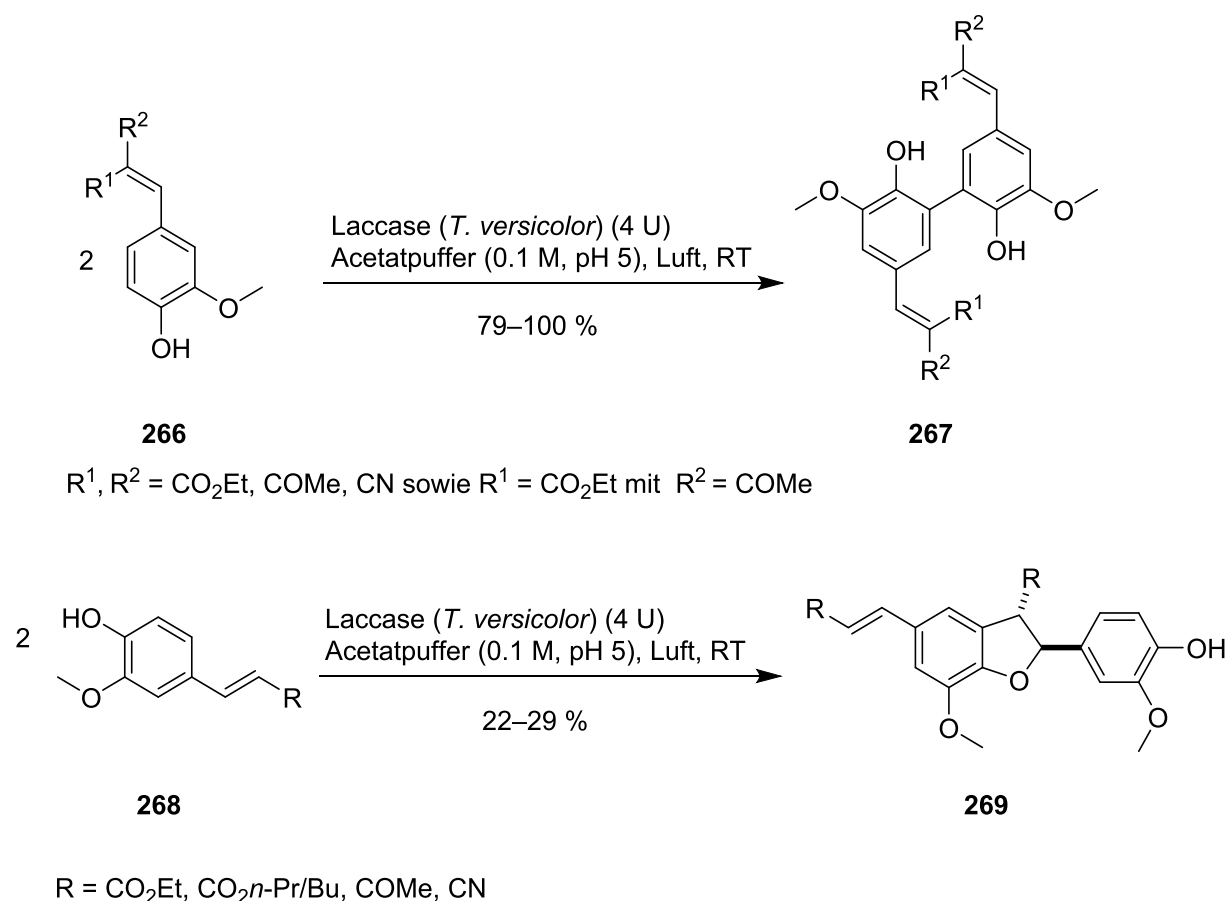
Schema 43: Laccase-katalysierte Eintopfreaktion zur Herstellung von Pyridinen **265**.^[320]

Eine interessante Reaktion ist auch die Laccase-katalysierte Oxidation von 1,4-Dihydropyridinen **264** zu Pyridinen **265** (Schema 43).^[320] Hierbei wurde in einer Eintopfsynthese zunächst das Dihydropyridin **264** aus einem aliphatischen oder aromatischen Aldehyd **261**, einer 1,3-Dicarbonylverbindung **262** und Ammoniumacetat (**263**) hergestellt. Im nächsten Schritt erfolgte die Laccase-katalysierte Oxidation des Dihydropyridins **264**. Der optimale Mediator für diese Oxidation ist ABTS (**231**). Die meisten Ausbeuten dieser Eintopfsynthese sind im Bereich um die 60 % angesiedelt.



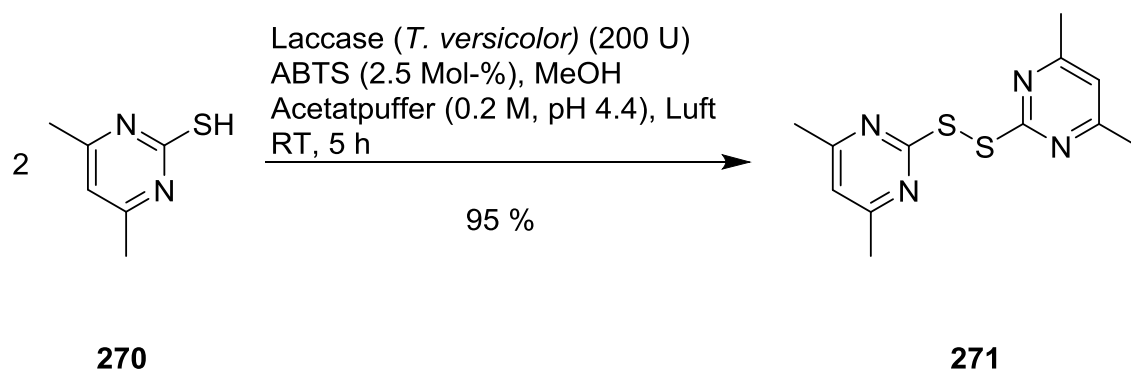
Schema 44: Laccase-katalysierte Dimerisierung von Vanillin (**3a**) zu Divanillin (**5a**).^[321]

Auch die oxidative Phenolkupplung kann von Laccasen katalysiert werden und spielt u.a. für die Synthese von Naturstoffen und deren Analoga eine signifikante Rolle. Viele Kupplungsprodukte haben Eigenschaften, die für die pharmazeutische und die Lebensmittelindustrie von Interesse sind.^[21] Ein bekanntes Beispiel ist der Geschmacksverstärker 6,6'-Dihydroxy-5,5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3,3'-dicarbaldehyd (**5a**), der auch als Divanillin bekannt ist (Schema 44). Er lässt sich durch Laccase-katalysierte oxidative Phenolkupplung von Vanillin (**3a**) herstellen.^[321] Krings et al. untersuchten neben den Laccasen aus *Agaricus bisporus*, *Meripilus giganteus* und *Funalia trogii* auch noch zwei Peroxidasen als Katalysatoren. Mit der Laccase aus *Funalia trogii* erhielt man mit mehr als 95 % die höchste Ausbeute an **5a**.^[321]



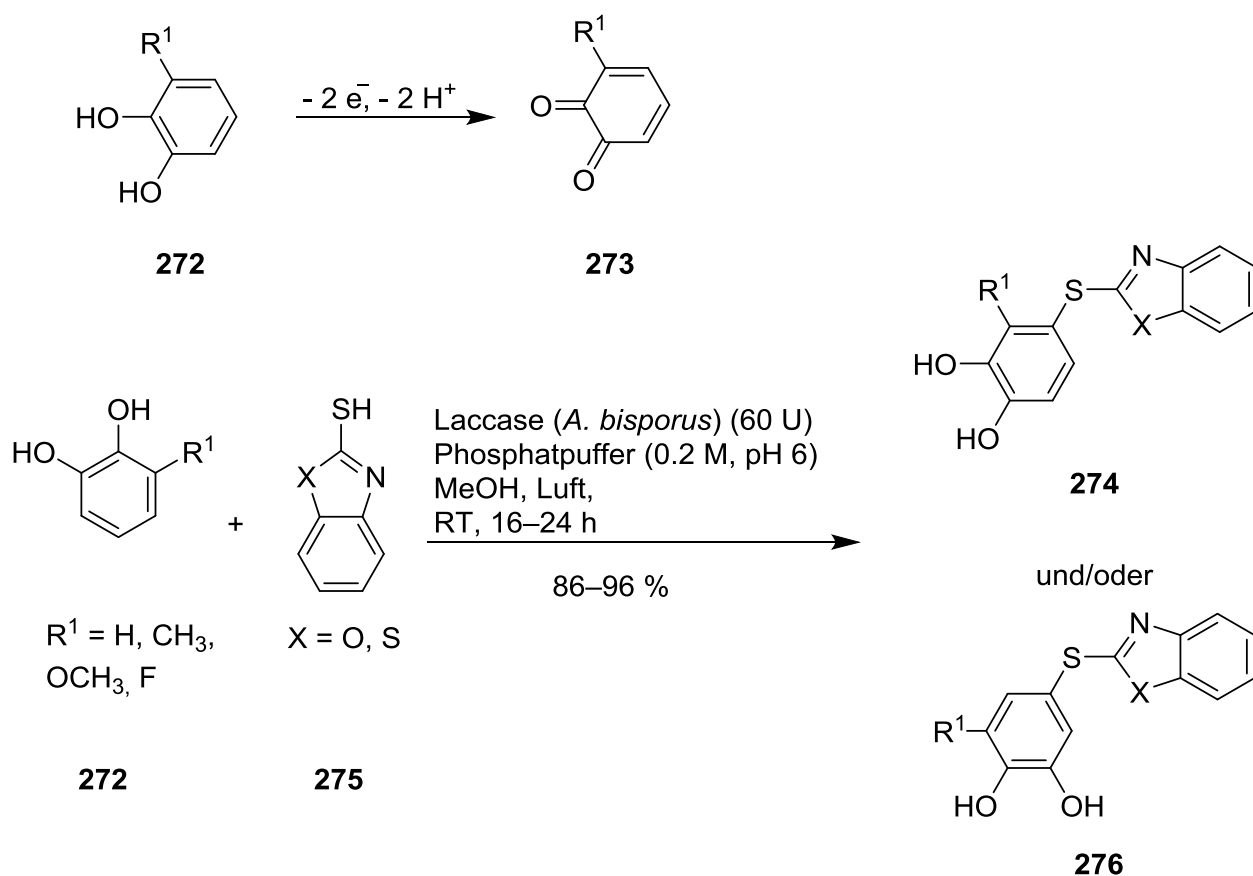
Schema 45: Oxidative Phenolkupplung von Vanillidderivaten **266** und **268**.^[15]

Einige weitere Beispiele stammen von Constantin et al., die die oxidative Kupplung von Vanillidderivaten der Typen **266** und **268** untersucht haben (Schema 45).^[15] Neben der oxidativen Kupplung von Vanilliden- β -dicarbonylen **266** zu symmetrischen Biphenylen **267** konnten Ferulasäureester **268** in Dihydrobenzo[*b*]furane **269** umgewandelt werden. Die Biphenyle **267** konnten mit Ausbeuten von 79 bis 100 % und die Dihydrobenzo[*b*]furane **269** mit Ausbeuten von 22 bis 29 % hergestellt werden. In allen Transformationen wurde die Laccase aus *Trametes versicolor* zusammen mit ABTS (**231**) als Mediator verwendet. Llevot et al.^[322] haben die Reaktionsbedingungen für die Umsetzungen von **266** zu den symmetrischen Biphenylen **267** weiter untersucht und dabei wichtige Erkenntnisse in Bezug auf Cosolvens, Luftzufuhr und Wiederverwendbarkeit des Enzyms erhalten.



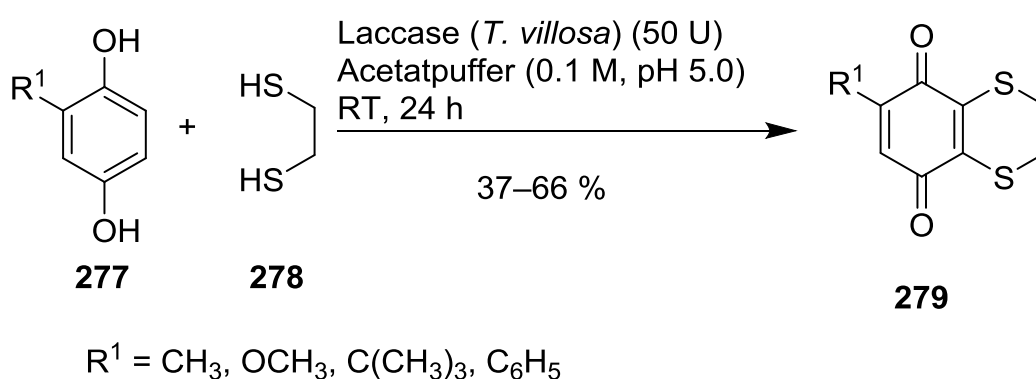
Schema 46: Oxidative Dimerisierung des heterocyclischen Thiols 4,6-Dimethylpyrimidin-2-thiol (**270**) zu dem Disulfid **271**.^[16]

Es konnte auch gezeigt werden, dass Laccase-katalysiert oxidative Dimerisierungen von heterocyclischen Thiolen wie 4,6-Dimethylpyrimidin-2-thiol (**270**) zu den korrespondierenden Disulfiden wie etwa **271** durchführbar sind (Schema 46).^[16] Abdel-Mohsen et al. konnten eine Methode entwickeln, mit der sich unter der Verwendung der Laccase aus *Trametes versicolor* als Katalysator die Disulfide mit Ausbeuten von 50 – 95 % synthetisieren ließen.



Schema 47: Die Laccase-katalysierte Synthese von Catecholthioethern **274** und **276**.^[18]

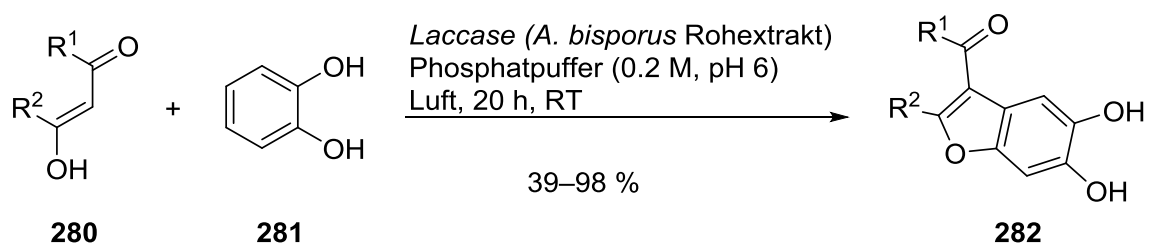
Es gibt auch eine Reihe von Laccase-katalysierten Oxidationen, bei denen ein Catechol oder ein Hydrochinon zu einem chinoiden System oxidiert wird, das dann in einem Folgeschritt im Sinne einer 1,4-Addition von einem Nucleophil angegriffen wird (Schema 47).^[18,323,324] Abdel-Mohsen et al. untersuchten beispielsweise die mit der Laccase aus *Agaricus bisporus* katalysierte Reaktion zwischen 1,2-Dihydroxybenzenen **272** und Thiolen **275**. Dabei erhielten sie die Thioether **274** und/oder **276** in Ausbeuten von bis zu 96 %.^[18] Voraussetzung für die 1,4-Addition ist die Laccase-katalysierte Oxidation der 1,2-Dihydroxybenzene **272** zu den *ortho*-Benzochinonen **273**.^[18]



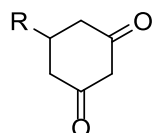
Schema 48: Laccase-katalysierte Synthese von 2,3-Ethylenedithio-1,4-chinonen **279**.^[325]

Des Weiteren können auf ähnlichem Weg auch diverse Heterocyklen hergestellt werden.^[17,325–336] So haben Cannatelli et al. eine erfolgreiche Methode zur Synthese von 2,3-Ethylenedithio-1,4-chinonen **279** etabliert (Schema 48).^[325] Als Substrate für diese Laccase-katalysierte Reaktion verwendeten sie verschiedene Hydrochinone **277** und 1,2-Ethandithiol (**278**). Sie konnten Reaktionsbedingungen entwickeln, unter denen verschiedene 2,3-Ethylenedithio-1,4-chinone **279** mit Ausbeuten zwischen 37 % und 66 % isoliert werden konnten.

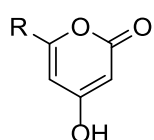
Ein weiterer Vorteil der Laccasen liegt darin, dass man auch preiswerte Rohextrakte des Pilzes *Agaricus bisporus* nutzen kann, um damit Oxidationen zu katalysieren (Schema 49). In dem bislang einzigen Beispiel wurde für die Synthese von Benzofuranen und verwandten Verbindungen **282** aus einem Champignon (*Agaricus bisporus*) ein Extrakt hergestellt, mit dem eine Domino-Reaktion zwischen 1,2-Dihydroxybenzen (**281**) und diversen 1,3-Dicarbo-



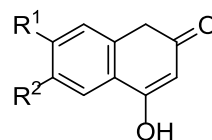
1,3-Dicarbonyl 280



a R = Ph
b R = Me

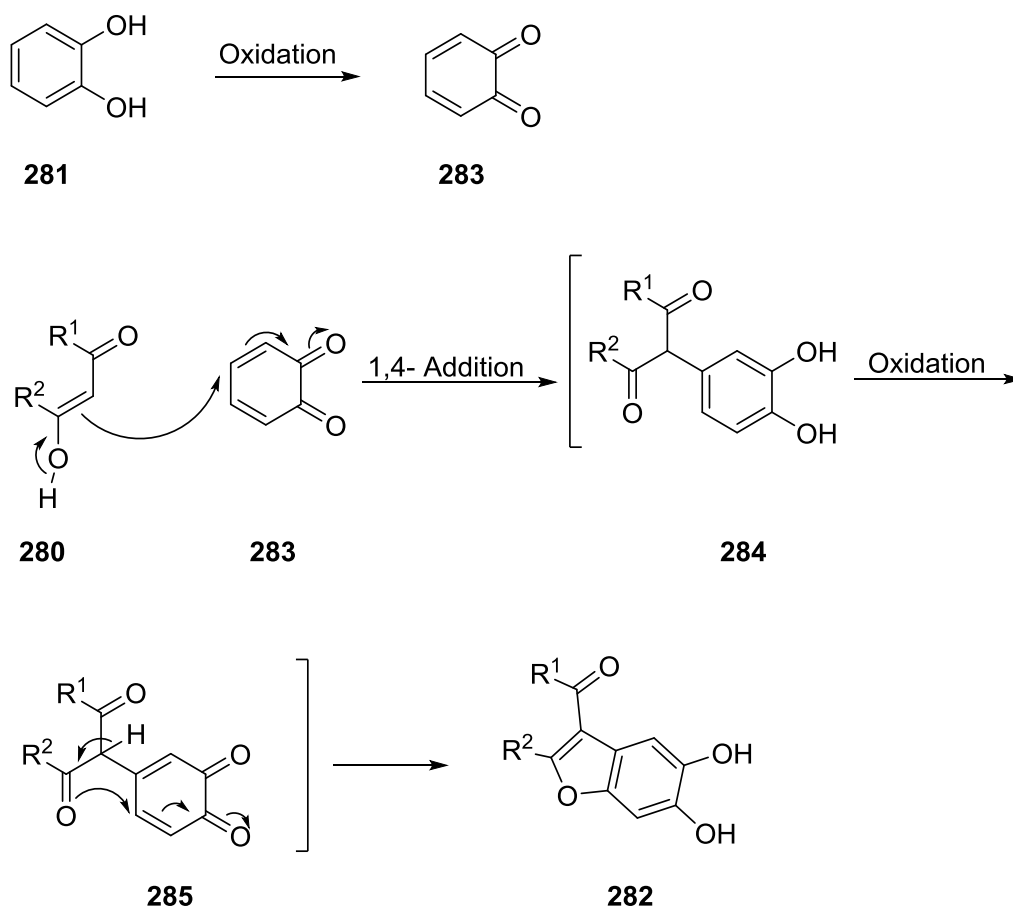


c R = Me
d R = Ph



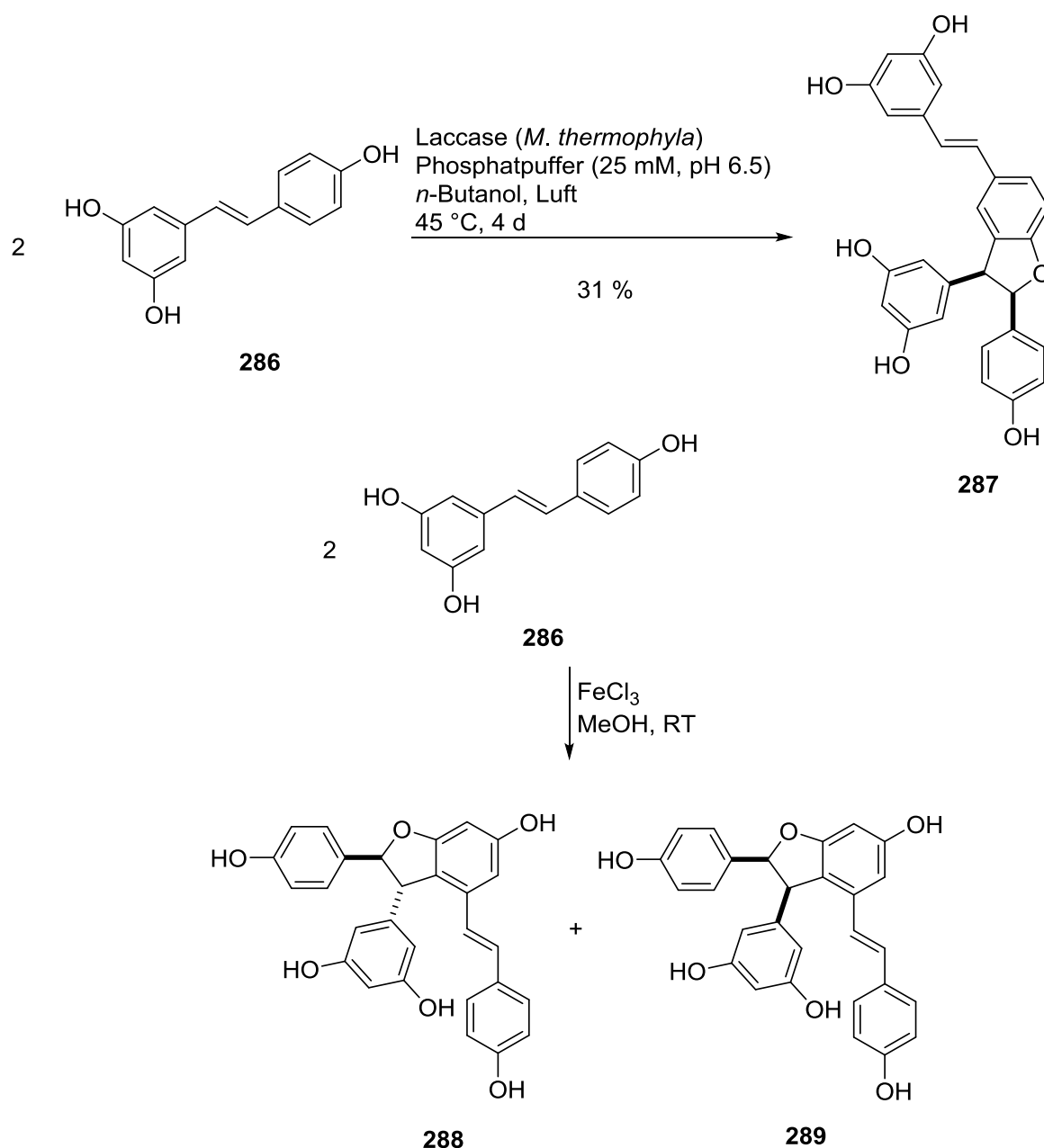
e R¹ = R² = H
f R¹ = H; R² = Me
g R¹ = OMe; R² = H

Vorgeschlagener Mechanismus



Schema 49 : Die durch einen Rohextrakt des Pilzes *Agaricus bisporus* katalysierte Domino-Reaktion für die Synthese von Benzofuranen und verwandten Verbindungen **282**.^[332]

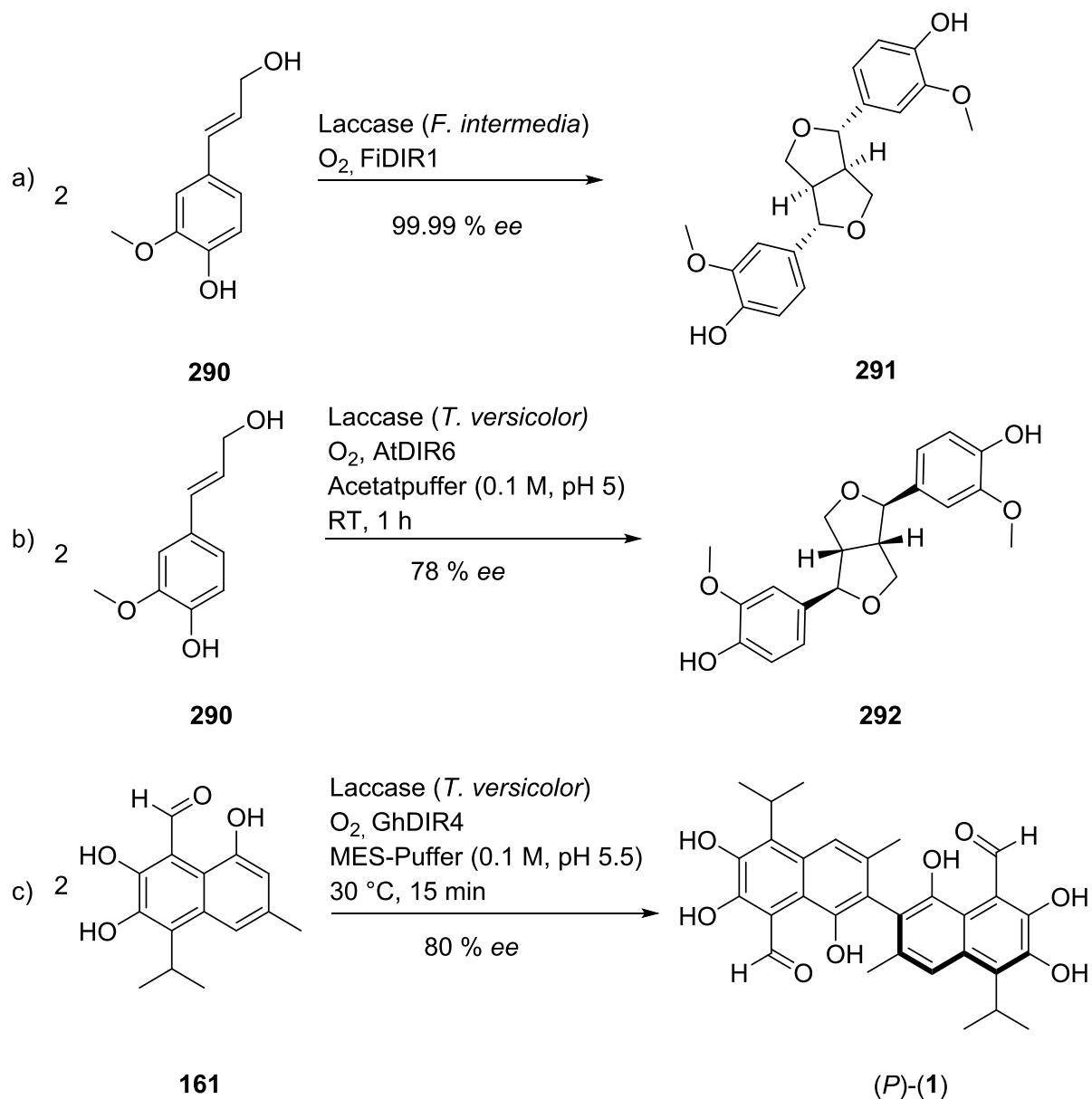
nylen **280** katalysiert werden konnte.^[332] Dabei wurde 1,2-Dihydroxybenzen (**281**) zunächst zu *ortho*-Benzochinon (**283**) oxidiert, das dann in einer 1,4-Addition von einem 1,3-Dicarbonyl **280** angegriffen wurde. Das dabei intermediär gebildete 1,4-Addukt **284** wurde anschließend Laccase-katalysiert zum *ortho*-Benzochinon **285** oxidiert. Der abschließende Ringschluss ergab die Benzofurane **282** und verwandte Verbindungen.



Schema 50: Die oxidative Dimerisierung von *trans*-Resveratrol (**286**) zu **287** bzw. **288** und **289**.^[337,338]

Ein weiterer Grund für den Einsatz von Laccasen in der Organischen Synthese besteht darin, dass bei Reaktionen mit Laccase als Katalysator und Sauerstoff als Oxidationsmittel

manchmal andere Produkte gebildet werden als bei Verwendung klassischer Oxidationsmittel. Als Beispiel sei die oxidative Dimerisierung von *trans*-Resveratrol (**286**) genannt. Laccase-katalysiert findet eine oxidative Phenolkupplung am monohydroxylierten Teil des Moleküls zu δ -Viniferin (**287**) statt.^[337] Wird **286** hingegen mit FeCl_3 als Oxidationsmittel umgesetzt, so reagiert der dihydroxylierte Teil des Substrats **286** in geringen Ausbeuten zu den Dimeren ϵ -Viniferin (**288**) und 7a,8a-*cis*- ϵ -Viniferin (**289**) (Schema 50).^[338]



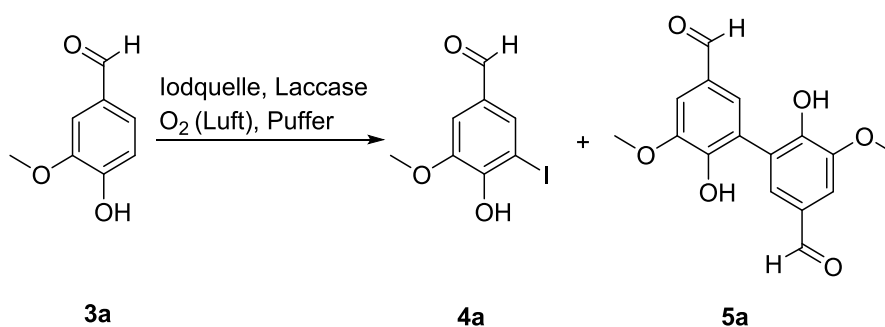
Schema 51: Laccase-katalysierte enantioselektive oxidative Phenolkupplungen mit dirigierenden Proteinen. a) Kupplung von (*E*)-Coniferylalkohol (**290**) zu (+)-Pinoresinol (**291**).^[339] b) Kupplung von (*E*)-Coniferylalkohol (**290**) zu (-)-Pinoresinol (**292**).^[277] c) Phenolkupplung von Hemigossypol (**161**) zu (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)].^[276]

Die Laccase-katalysierte oxidative Phenolkupplung ist an sich nicht enantioselektiv. Eine Möglichkeit Laccase-katalysierte oxidative Kupplungen enantioselektiv zu gestalten, besteht darin, die Reaktionen in Gegenwart von dirigierenden Proteinen durchzuführen (Schema 51).^[276,277,339,340] Die Funktion dieser dirigierenden Proteine wurde anhand der Kristallstruktur des dirigierenden Proteins AtDIR6 aus *Arabidopsis thaliana* untersucht.^[341] Es wurde gezeigt, dass die dirigierenden Proteine die Stereoselektivität durch eine räumliche Vororientierung der Substrate während der Reaktion kontrollieren und in den katalytischen Prozess involviert sind. Ein Beispiel ist die oxidative Kupplung von (*E*)-Coniferylalkohol (**290**), der unter Verwendung der enantiokomplementären Proteine FiDIR1 bzw. AtDIR6 entweder mit einem Enantiomerenüberschuss von bis zu $ee = 99.99\%$ zu (+)-Pinoresinol (**291**) (Schema 51 a) oder mit einem Enantiomerenüberschuss von $ee = 78\%$ zu (-)-Pinoresinol (**292**) (Schema 51 b) umgesetzt wird.^[277,339,340] Neuere Arbeiten aus dem Arbeitskreis Schaller zeigen auf, dass die Laccase-katalysierte oxidative Phenolkupplung von Hemigossypol (**161**) unter Verwendung des dirigierenden Proteins GhDIR4 (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] mit einem Enantiomerenüberschuss von 80 % liefert (Schema 51 c).^[276]

5 Laccase-katalysierte Iodierungen von *para*-substituierten Phenolen

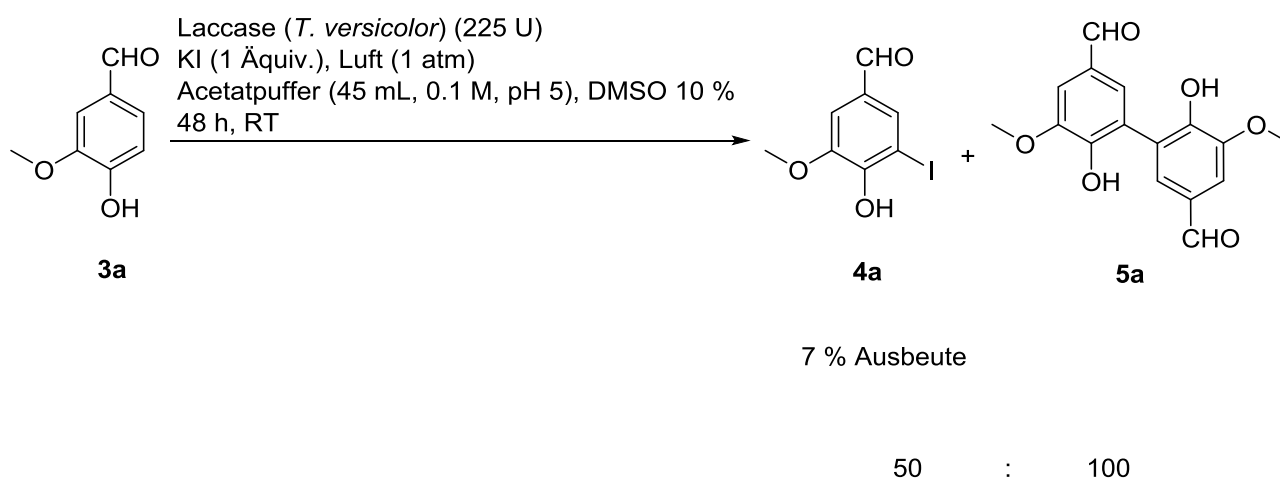
5.1 Ausgangssituation und Optimierung der Reaktionsbedingungen

Es ist schon seit längerem bekannt, dass bestimmte Laccasen in der Lage sind Iodid zu Iod (**44**) zu oxidieren.^[23] Die Laccase-katalysierte Iodierung im Allgemeinen und die von *para*-substituierten Phenolen im Speziellen sind bislang nur wenig untersucht worden.^[10,22,122,342] Die Laccase-katalysierte Iodierung von *para*-substituierten Phenolen ist zwar durch die Arbeiten von Ihssen et al. bekannt (Schema 52), doch zeigt die Analyse der bisher bekannten Arbeiten, dass sie bislang noch nicht zu einer präparativ wertvollen Synthesemethode entwickelt worden ist. Wesentlicher Grund dafür ist die als Konkurrenzreaktion auftretende oxidative Dimerisierung der *para*-substituierten Phenole.^[22] Eine weitergehende Optimierung bezüglich der Reaktionsbedingungen mit dem Ziel a) die Bildung von Nebenprodukten wie der Produkte der oxidativen Phenolkupplung zurückzudrängen, um die Iodphenole in möglichst hohen Ausbeuten zu isolieren und b) nachhaltige Reaktionsbedingungen zu etablieren, ist bislang nicht erfolgt.^[22] Für die im Folgenden beschriebene Optimierung der Laccase-katalysierten Iodierung wurde Vanillin (**3a**) als Substrat ausgewählt, da bekannt war, dass a) die Laccase-katalysierte Iodierung von Vanillin (**3a**) neben einem hohen Anteil an Divanillin (**5a**) auch das gewünschte 5-Iodvanillin (**4a**) liefert und b) die Laccase-katalysierte oxidative Dimerisierung von Vanillin (**3a**) zu Divanillin (**5a**) literaturbekannt ist.^[22,321]



Schema 52: Konkurrenz zwischen der Laccase-katalysierten Iodierung von Vanillin (**3a**) zu **4a** und der Laccase-katalysierten oxidativen Dimerisierung von Vanillin (**3a**) zu Divanillin (**5a**).

Zunächst wurde die Laccase-katalysierte Iodierung von Vanillin (**3a**) zu **4a** unter Bedingungen untersucht, die ähnlich zu denen waren, die sich für die Durchführung von Laccase-katalysierten Reaktionen in der Gruppe von Beifuß bewährt hatten (Schema 53).^[15,320] Für die erste Umsetzung wurden 2 mmol Vanillin (**3a**) als Substrat, 2 mmol Kaliumiodid als Iodquelle, 225 U Laccase aus *Trametes versicolor* als Katalysator, Luftsauerstoff als Oxidationsmittel, Acetatpuffer (0.1 M, 45 mL) als Lösungsmittel und 10 Vol.-% DMSO als Cosolvens verwendet. Es zeigte sich, dass 5-Iodvanillin (**4a**) und Divanillin (**5a**) im Verhältnis von 50 : 100 gebildet worden waren und dass die Ausbeute an 5-Iodvanillin nur 7 % beträgt.



Schema 53: Erste Ergebnisse zur Laccase-katalysierten Iodierung von **3a**.

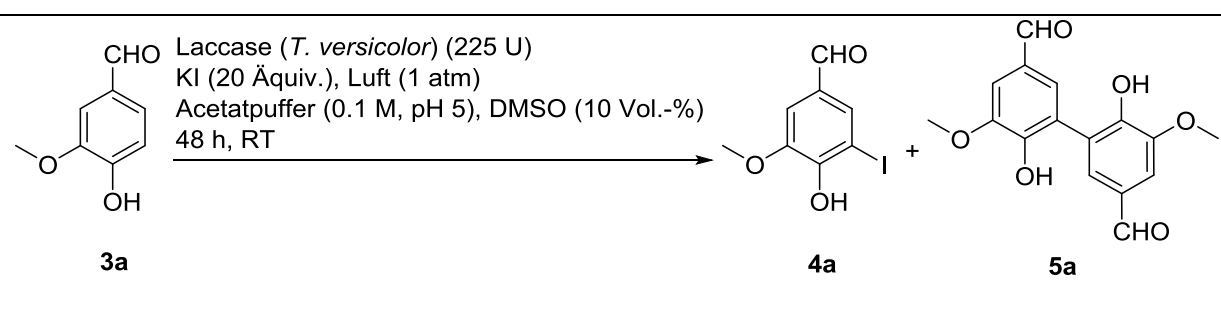
Für die Optimierung der Laccase-katalysierten Iodierung von Vanillin (**3a**) wurden folgende Überlegungen angestellt, die anschließend überprüft werden sollten (Tabelle 1):

- Eine hohe Iodidkonzentration unterdrückt die oxidative Dimerisierung als Konkurrenzreaktion.
- Die oxidative Dimerisierung von Vanillin (**3a**) findet bevorzugt bei hohen Konzentrationen von Vanillin statt.
- Das Enzym Laccase wird iodiert und dadurch inaktiviert.
- Ein Mediator verändert das Verhältnis von Laccase-katalysierter Iodierung und Laccase-katalysierter oxidativer Dimerisierung und beeinflusst den Substratumsatz.

- e) Die Konzentration aller Reaktanden kann die katalytische Aktivität der Laccase beeinflussen.
- f) Aufgrund der Literaturlage^[15,22,23,321] darf davon ausgegangen werden, dass die Laccase die Oxidation sowohl von Vanillin als auch von Iodid katalysiert und dass dabei reaktive Vanillinradikale und Iod (**44**) generiert werden.

Um die oxidative Dimerisierung zu unterdrücken (Überlegung a) wurde die initiale Iodidkonzentration auf 20 Äquiv. angehoben (Tabelle 1 Nr. 1). Dadurch ließ sich die Ausbeute an 5-Iodvanillin (**4a**) auf 24 % erhöhen und damit mehr als verdreifachen. Unter diesen Bedingungen konnte auch das Verhältnis von **4a** : **5a** entscheidend auf 100 : 5 verbessert werden. Um die Vanillinkonzentration im Reaktionsgefäß zu reduzieren und um das Verhältnis von Iod (**44**) zu Vanillin möglichst zugunsten des Iods zu gestalten, wurde eine Spritzenpumpe zur Zugabe von Vanillin (**3a**) verwendet. Dementsprechend wurde **3a** in

Tabelle 1 Optimierungen für die Laccase-katalysierte Iodierung von Vanillin (**3a**)^a



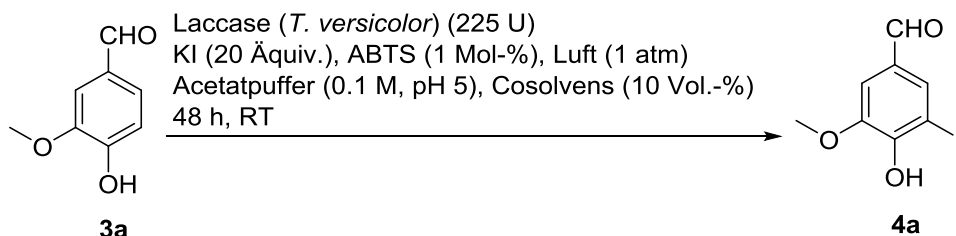
Nr.	Puffer [mL]	KI [Äquiv.]	Mediator [Mol-%]	4a : 5a	Ausbeute 4a [%]
1	45	20	—	100 : 5	24
2 ^b	45	20	—	100 : 1.5	18
3 ^c	45	20	—	100 : 5.6	34
4	45	20	ABTS (1)	100 : 0.5	46
5	90	20	—	100 : 5.6	75
6 ^{b,c}	90	20	ABTS (1)	100 : 0.5	65
7 ^d	90	20	ABTS (1)	—	—

^aEs wurden 2 mmol **3a** zur Reaktion gebracht. Die Ausbeuten von **4a** beziehen sich auf isolierte Ausbeuten. Das Verhältnis von **4a**:**5a** wurde durch ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts bestimmt. ^b**3a** wurde in DMSO (3 mL) gelöst innerhalb von 24 h mittels Spritzenpumpe hinzugegeben. ^cZunächst wurden 45 U Enzym zur Reaktionslösung hinzugefügt. Im Verlauf der Reaktion wurden 180 U Laccase gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) innerhalb von 24 h mittels Spritzenpumpe zugetropft. ^dDie Reaktion wurde ohne Laccase durchgeführt.

DMSO gelöst (2 mmol **3a** in 3 mL DMSO) und langsam innerhalb von 24 h zur Reaktionslösung hinzugegeben. Als Ergebnis dieser Modifikation verbesserte sich das Verhältnis von **4a** : **5a** auf 100 : 1.5; allerdings sank die Ausbeute an **4a** auf 18 % (Tabelle 1, Nr. 2). Laccasen sind als Proteine auch aus den aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tryptophan und Tyrosin aufgebaut. Es ist davon auszugehen, dass eine Iodierung von aromatischen Aminosäuren die Aktivität des Enzyms reduziert (Überlegung c). Um dies zu überprüfen, sollte die aktuelle Laccasekonzentration während der Reaktion möglichst gering gehalten werden. Deshalb wurden zu Beginn der Reaktion nur 45 U Laccase vorgelegt; weitere 180 U Laccase gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) wurden über 24 h hinzugegeben. Im Ergebnis stieg die Ausbeute von **4a** leicht auf 34 % an. Das Verhältnis von **4a** zu **5a** verschlechterte sich allerdings auf 100 : 5.6 (Tabelle 1, Nr. 3). Wie in Kapitel 4.3 beschrieben, lassen sich Laccase-katalysierte Reaktionen entscheidend durch Mediatoren beeinflussen. Es sollte daher überprüft werden, ob ein Mediator einen Einfluss auf das Verhältnis von Laccase-katalysierter Iodierung und Laccase-katalysierter oxidativer Dimerisierung hat und ob es eine Auswirkung auf die Ausbeute gibt (Überlegung d). Aus früheren Studien war bekannt, dass ABTS ein guter Mediator für Reaktionen ist, die durch die Laccase aus *Trametes versicolor* katalysiert werden.^[16,320] Wurde die Modellreaktion nun in Anwesenheit von 1 Mol-% ABTS durchgeführt, so konnte eine Steigerung der Ausbeute von **4a** um 22 % auf 46 % und eine Verbesserung des Verhältnisses von **4a** : **5a** auf 100 : 0.5 (Tabelle 1, Nr. 4) dokumentiert werden. Um die Auswirkung des Volumens des Lösungsmittels und der Konzentrationen der Reaktanden auf den Verlauf der Modellreaktion zu untersuchen, wurde das Puffervolumen auf 90 mL verdoppelt (Überlegung e). Es stellte sich heraus, dass sich die Ausbeute von **4a** in Abwesenheit von ABTS auf 75 % erhöht; allerdings nimmt das Verhältnis von **4a** : **5a** auf 100 : 5.6 ab (Tabelle 1, Nr. 5). Wurden die Ergebnisse der bisherigen Optimierungen zusammengefasst, d.h. langsame Zugabe der Laccase, Einsatz von 1 % ABTS als Mediator, Verdopplung des Reaktionsvolumens, konnte letztendlich **4a** in 65 % Ausbeute isoliert werden. Das Verhältnis von **4a** und **5a** betrug unter diesen Bedingungen 100 : 0.5 (Tabelle 1, Nr. 6). Trotz der im Vergleich mit dem Ergebnis von Tabelle 1 Nr. 5 etwas geringeren Ausbeute von 65 % wurde mit diesen Bedingungen weitergearbeitet, da sich bei diesem Vorgehen die Bildung des Dimers **5a** fast vollständig unterdrücken ließ. In einem Kontrollexperiment, das in Abwesenheit von Laccase, aber in

Gegenwart von 1 Mol-% ABTS durchgeführt wurde, konnten weder **4a** noch **5a** detektiert werden (Tabelle 1, Nr. 7).

Tabelle 2 Optimierung des Lösungsmittels der Laccase-katalysierten Iodierung von Vanillin (**3a**)^a

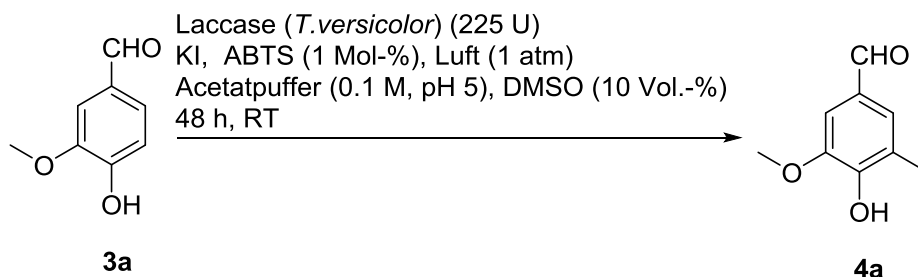


Nr.	Cosolvens	Ausbeute 4a [%]
1	DMSO	65
2	Ethanol	24
3	Aliquat-336	0
4	Ethylacetat	0
5	Aceton	16

^aEs wurden 2 mmol **3a** in Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5) zur Reaktion gebracht. Zunächst wurden 45 U Enzym zur Reaktionslösung gegeben; im Verlauf der Reaktion wurden 180 U Laccase gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) sowie **3a** gelöst in 3 mL Cosolvens während 44 h mit Hilfe einer Spritzenpumpe zugetropft. Die Ausbeuten von **4a** beziehen sich auf isolierte Ausbeuten.

DMSO wird zwar allgemein als „grünes Lösungsmittel“ angesehen, weist aber auch Nachteile wie eine schwierige Entsorgung auf.^[343–345] Daher wurde die Modellreaktion auch mit anderen Lösungsmitteln (Ethanol, Aceton, Ethylacetat) als Cosolvens durchgeführt (Tabelle 2, Nr. 1–5). Auch ein Phasentransferkatalysator wurde eingesetzt. Mit keinem der genannten Cosolventien ließ sich eine ähnlich gute Ausbeute erzielen wie mit DMSO.

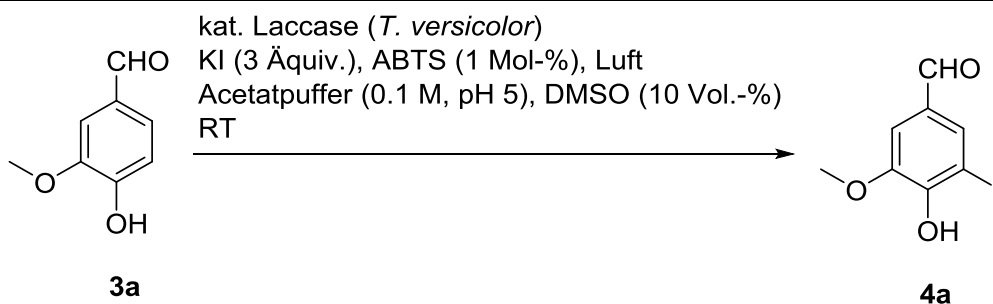
Anschließend wurde die Menge an KI optimiert (Tabelle 3). Dazu wurde die Reaktion zunächst mit 20, 5 und 3 Äquiv. KI durchgeführt. Man fand, dass die Ausbeute an **4a** mit abnehmender Menge an KI steigt (Tabelle 3, Nr. 1–3). Mit 3 Äquiv. Kaliumiodid erzielte man die höchste Ausbeute (85 %) (Tabelle 3, Nr. 3). Halbiert man die Menge an KI auf 1.5 Äquiv., sank die Ausbeute leicht auf 77 % (Tabelle 3, Nr. 4). Führt man die Reaktion schließlich mit 1 Äquiv. KI durch, kam es zu einem Einbruch der Ausbeute auf 11 % (Tabelle 3, Nr. 5).

Tabelle 3 Optimierung der Menge an KI^a

Nr.	Äquiv. KI	Ausbeute 4a [%]
1	20	65
2	5	72
3	3	85
4	1.5	77
5	1	11

^a2 mmol **3a** wurden in Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5) umgesetzt. Zunächst wurden 45 U Laccase zu der Reaktionslösung gegeben. Weitere 180 U Laccase gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) sowie **3a** gelöst in 3 mL DMSO wurden während 44 h gleichzeitig zur Reaktionslösung getropft. Die Ausbeuten von **4a** beziehen sich auf isolierte Ausbeuten.

Bezüglich der Menge an Laccase fand man, dass diese von 225 auf 90 U reduziert werden konnte, ohne dass eine nennenswerte Änderung der Ausbeute zu verzeichnen war (Tabelle

Tabelle 4 Optimierung der Menge an Enzym sowie der Reaktionszeit^a

Nr.	Luft	t[h]	Menge Enzym [U]	Zugabezeit Enzym [h]	Ausbeute 4a [%]
1	1 atm	48	180	44	85
2	1 atm	48	45	44	86
3	20 mL min ⁻¹	15	45	5	77
4 ^b	20 mL min ⁻¹	15	90	5	90

^a2 mmol **3a** wurden in Acetatpuffer (90mL, 0.1 M, pH 5) umgesetzt. Zunächst wurden 45 U Laccase zu der Reaktionslösung gegeben. Weitere Laccase (s. Tabelle) gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) sowie **3a** gelöst in 3 mL DMSO wurden während der angegebenen Zeit gleichzeitig hinzuge tropft. Die Ausbeuten von **4a** beziehen sich auf isolierte Ausbeuten. ^bDas Verhältnis von **4a** : **5a** wurde über ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts bestimmt (100 : 0.5).

4, Nr. 2). Um die Reaktionszeit von 48 h zu verkürzen, wurde während der Umsetzung Luft in die Reaktionslösung eingeblasen (20 mL/min). Es stellte sich dabei heraus, dass die Ausbeute bei einer Verkürzung der Reaktionsdauer auf 15 h, einer Zugabezeit von 5 h für Enzym und Substrat und bei Verwendung von insgesamt 90 U Enzym auf 77 % zurückging (Tabelle 4, Nr. 3). Dieser Ausbeuteverlust konnte jedoch leicht ausgeglichen werden, indem man für die Umsetzung insgesamt 135 U Laccase verwendete (Tabelle 4, Nr. 4).

Tabelle 5 Optimierung der Iodidquelle^a

Nr.	Iodidquelle	Ausbeute 4a [%]
1	KI	85
2	LiI	81
3	NaI	82
4	CsI	87
5	NH ₄ I	81

^a2 mmol **3a** wurden in Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5) umgesetzt. Zunächst wurden 45 U Laccase zu der Reaktionslösung gegeben. Weitere 90 U Laccase gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) sowie **3a** gelöst in 3 mL DMSO wurden während 5 h gleichzeitig mittels Spritzenpumpe zu der Reaktionslösung hinzugegeben. Die Ausbeuten von **4a** beziehen sich auf isolierte Ausbeuten.

Als weiterer Teil der Optimierung wurde der Einfluß der Iodidquelle untersucht (Tabelle 5). Man fand, dass Kaliumiodid ohne einen nennenswerten Einfluss auf die Ausbeute gegen Lithium-, Natrium-, Cäsium-, und Ammoniumiodid ausgetauscht werden kann (Tabelle 5, Nr. 1–5). Es konnte somit gezeigt werden, dass das Kation keinen Einfluss auf den katalytischen Prozess hat.

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Experimente dargestellt, die mit verschiedenen Mediatoren erzielt wurden. Offensichtlich haben diese einen entscheidenden Einfluss auf Ausbeute und Selektivität der Reaktion. Es konnte gezeigt werden, dass die Reaktionen mit

den Mediatoren Violursäure, 4-Acetamid-TEMPO, 4-Methoxy-TEMPO, HOBt und Methyl-

Tabelle 6 Optimierung des Mediators^a

Laccase (*T. versicolor*) (135 U)
Iodid (3 Äquiv.), Mediator (1 Mol-%), Luft (20 mL/min)
Acetatpuffer (0.1 M, pH 5), DMSO (10 Vol.-%)
RT, 15 h

Nr.	Mediator	Ausbeute 4a [%]
1	ABTS	85
2	Violursäure	22
3	4-Acetamid-TEMPO	33
4	4-Methoxy-TEMPO	29
5	HOBt	21 ^b
6	Methyl-4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoat	37

^a2 mmol **3a** wurden in Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5) umgesetzt. Zunächst wurden 45 U Laccase zu der Reaktionslösung gegeben. Weitere 90 U Laccase gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH5) und **3a** gelöst in 3 mL DMSO wurden während 5 h gleichzeitig zu der Reaktionslösung gegeben. Die Ausbeuten von **4a** beziehen sich auf isolierte Ausbeuten.^b Dünnschichtchromatographisch wurde die Bildung des Dimers **5a** beobachtet. Das Verhältnis von **4a** : **5a** wurde über ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts bestimmt (230 : 100).

4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoat signifikant schlechtere Ausbeuten ergeben als die mit ABTS durchgeführte Laccase-katalysierte Iodierung (Tabelle 6, Nr. 1–6). Bei den Reaktionen mit den erwähnten Mediatoren ließ sich in allen Fällen dünn-schichtchromatographisch auch die Bildung des Dimerisierungsprodukts **5a** nachweisen. Im Falle von HOBt als Mediator wurde das Rohprodukt durch ¹H-NMR-Spektroskopie ausgewertet (Tabelle 6, Nr. 5). In diesem speziellen Fall war es so, dass Iodvanillin (**4a**) und Divanillin (**5a**) im Verhältnis 230:100 gebildet worden waren. Diese Befunde zeigen ganz klar, dass die Wahl des richtigen Mediators entscheidend für den erfolgreichen Verlauf der Laccase-katalysierten Iodierung ist.

Abschließend wurde die Skalierbarkeit der Reaktion untersucht. Dabei wurde gezeigt, dass sich die Iodierung von **3a** zu **4a** problemlos vom Milligramm-Maßstab (2 mmol) auf den Gramm-Maßstab (15 mmol) skalieren läßt. Die Ausbeute an **4a** betrug in diesem Fall 77 % (siehe Experimenteller Teil 10.2.1).

Darüberhinaus wurde die Laccase-katalysierte Iodierung von **3a** zu **4a** auch mit verschiedenen Laccasen durchgeführt. Dabei fand man, dass die Laccase-katalysierte Iodierung auch mit der Laccase aus *Pleurotus ostreatus* gelingt. Da die Ausbeute an **3a** aber maximal 70 % betrug, wurden keine weitergehenden Experimente durchgeführt. Mit der Laccase aus *Agaricus bisporus* ließ sich die Iodierung von **3a** unter diversen Reaktionsbedingungen nicht durchführen.

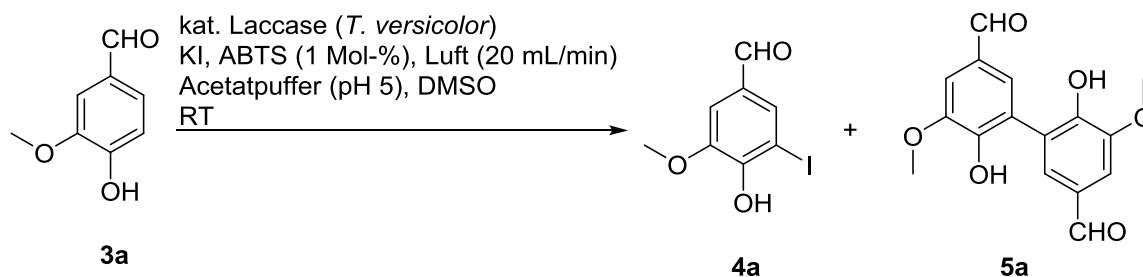
Zusammenfassend hat die Optimierung der Modellreaktion gezeigt, dass man die höchste Ausbeute an **4a** bei fast vollständiger Unterdrückung der Bildung von **5a** erhält, wenn man die Reaktion von 2 mmol **3a** mit 3 Äquiv. Kaliumiodid, 135 U Laccase aus *Trametes versicolor*, 1 Mol-% ABTS bei Raumtemperatur in Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5) mit 10 Vol.-% DMSO durchführt (Tabelle 6, Nr. 1). Wichtig ist, dass zunächst nur ein Drittel des Katalystors (45 U) in Substanz zur Reaktionslösung hinzugefügt wird. Zwei Drittel (90 U) werden in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) gelöst und mittels Spritzenpumpe innerhalb von 5 h zur Reaktionslösung hinzugefügt. Um die Dimerbildung weiter zu unterdrücken, muss das Substrat in DMSO (3 mL) gelöst werden und mit derselben Geschwindigkeit zu der Reaktionslösung hinzugefügt werden wie das Enzym. Eine kürzere Reaktionsdauer und eine höhere Ausbeute lassen sich realisieren, wenn man Luft mit 20 mL/min durch die Reaktionslösung hindurchleitet.

5.2 Optimierung der Nachhaltigkeit der Laccase-katalysierten Iodierung von **3a**

Für die Bewertung einer Synthesemethode ist heute nicht mehr nur die Ausbeute, sondern auch die Nachhaltigkeit, die sich u.a. in einem möglichst niedrigen E-Faktor ausdrückt, entscheidend. Ziel der in diesem Kapitel beschriebenen Optimierung war es daher, die Laccase-katalysierte Iodierung von **3a** zu **4a** so zu führen, dass ein möglichst niedriger E-Faktor bei gleichzeitig möglichst hoher Ausbeute an **4a** resultiert. Bei den bisherigen Optimierungsexperimenten stand eine hohe Ausbeute im Mittelpunkt. Für die in Tabelle 6, Nr. 1 bzw. Tabelle 7, Nr. 1 dargestellten Reaktionsbedingungen der Umsetzung von **4a** zu **5a** wurde ein E-Faktor von 31.9 kg kg⁻¹ ermittelt (Tabelle 7, Nr. 1). Dieser hohe E-Faktor resultiert vor allem aus dem im Überschuss eingesetzten KI und dem großen Volumen des Lösungsmittels. Daher sollte geprüft werden, ob sich der dreifache Überschuss an Kaliumiodid, die Molarität und das Volumen des Puffers, der Volumenanteil des Cosolvens DMSO und die Laccase-Menge reduziert werden können. Die Ergebnisse zeigen, dass das

Puffervolumen halbiert werden kann (Tabelle 7, Nr. 1–3), dass sich der Anteil an DMSO von

Tabelle 7 Optimierung der Ausbeute, der Selektivität und des E-Faktors der Modellreaktion^a



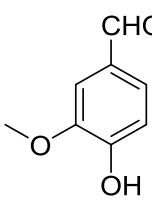
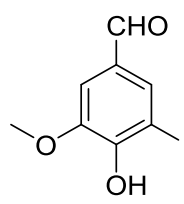
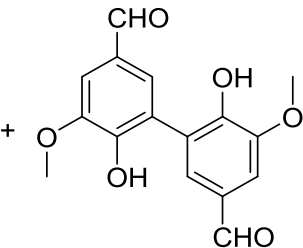
Nr.	Laccase [U]	Zugabe t[h] ^b	KI [Äquiv.]	t[h]	DMSO [Vol.-%]	Puffer [mol/L]	Puffervol. [mL]	4a [%]	4a : 5a	E [kg × kg ⁻¹] ^c
1	90	5	3	15	10	0.1	90	85	100:0.5	31.9
2	90	5	3	15	10	0.1	45	62	100:2.6	19.5
3	135	5	3	20	10	0.1	45	85	100:2.1	13.9
4	225	5	3	20	2.5	0.1	45	59	100:5.0	9.6
5	225	10	3	20	2.5	0.1	45	63	100:1.5	8.9
6	225	10	2	20	2.5	0.1	45	70	100:3.2	6.6
7	225	10	2	20	2.5	0.2	45	77	100:2.1	6.6
8	225	10	1.5	20	2.5	0.2	45	68	100:1.5	7.0
9	225	15	1.5	20	2.5	0.2	45	67	100:0.5	7.2
10	225	15	1.5	24	1.25	0.2	45	77^d	100:0.5	4.6
11	225	10^e	1.5	24	0	0.2	45	83^d	100:3.2	2.9
12 ^f	0	15	—	24	1.25	0.2	45	47	100:0.5	6.7

^a2 mmol **3a** wurden umgesetzt. Zunächst wurden 45 U Laccase zur Reaktionslösung gegeben; weitere Laccase (gelöst in Acetatpuffer; s. Tabelle) und Substrat (gelöst in DMSO; s. Tabelle) wurden gleichzeitig mittels Spritzenpumpe während der angegebenen Zeit hinzugegeben. Das Verhältnis von **4a** : **5a** wurde durch ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts bestimmt. ^bZugabezeit von Enzym und Substrat über Spritzenpumpe. ^cBerechneter E-Faktor nach Sheldon et al.^[5] ^dAusbeute nach Filtration. ^eDas Enzym wurde innerhalb von 15 h mittels Spritzenpumpe hinzugegeben, das Substrat innerhalb von 10 h als Feststoff in gleichen Portionen. ^f0.75 Äquiv. I₂, Reaktion wurde ohne Laccase und ABTS durchgeführt.

10 Vol.-% drastisch reduzieren lässt (Tabelle 7, Nr. 3,4,9–11) und dass die Kaliumiodidkonzentration bis auf 1.5 Äquiv. (Tabelle 7, Nr. 8–11) reduziert werden kann. Die Optimierungen gingen jedoch teilweise mit einer Erhöhung des Anteils des Dimers **5a** und einer Verringerung der Ausbeute an **4a** einher. Daher mussten noch weitere Optimierungsexperimente durchgeführt werden. Um die Ausbeute zu erhöhen, hat sich eine Verlängerung der Reaktionszeit von 15 h auf bis zu 24 h (Tabelle 7, Nr. 2,3,10) und eine Erhöhung der Menge an Laccase von 135 U auf bis zu 270 U (Tabelle 7, Nr. 2–4,10,11) als vorteilhaft erwiesen. Ein konstanter pH-Wert bzw. eine höhere Molarität des Puffers während der Reaktion üben einen großen Einfluß auf das Verhältnis von **4a** : **5a** aus (Tabelle 8, 1–4). Je höher die Molarität des Puffers und je geringer die pH Änderung während der Reaktion, desto geringer war der Anteil des Dimers. Da unter diesen Bedingungen aber auch die Ausbeute von 64 % auf bis zu 43 % absank (Tabelle 8, Nr. 4), wurde für die weitere Optimierung die Molarität des Puffers von 0.5 auf 0.2 M gesenkt (Tabelle 8, Nr. 3). Bei Verwendung des 0.2 M Puffers erzielte man mit einer Ausbeute 58 % und einem Verhältnis von **4a** : **5a** = 100 : 1 einen guten Kompromiss. Ebenso konnte der Anteil des Dimers durch eine geringere Zutropfgeschwindigkeit von Enzym und Substrat auf bis zu 15 h reduziert werden (Tabelle 7, Nr. 4,5,9). Diese Maßnahmen waren signifikant für die Optimierung, da die Reduktion des Volumenanteils an DMSO zu einer Erhöhung des Anteils des Dimers führt (**4a** : **5a** = 100 : 5.0). (Tabelle 7, Nr. 4). In der Summe führten diese Erkenntnisse zur Ausarbeitung der zwei Methoden A und B. Methode A (Tabelle 7, Nr. 10) zeichnet sich durch einen E-Faktor von nur 4.6 kg kg⁻¹ und ein Verhältnis von **4a** : **5a** = 100 : 0.5 aus. Methode B (Tabelle 7, Nr. 11) hat mit 2.9 kg kg⁻¹ einen noch niedrigeren E-Faktor; allerdings beträgt hier das Verhältnis von **4a** : **5a** immerhin 100 : 3.2. Die beiden Methoden unterscheiden sich dadurch, dass man bei Methode A 1.25 Vol.-% DMSO als Cosolvens einsetzt, während man bei Methode B ganz auf ein Cosolvens verzichtet. Methode A ist für die Iodierung von Substraten geeignet, die leicht zur Dimerisierung neigen, wohingegen Methode B für solche Substrate verwendet werden kann, die nur eine geringe Tendenz zur Dimerisierung aufweisen. Um den E-Faktor weiter zu optimieren, wurde untersucht, ob bei den Methoden A und B zur Reinigung des Produkts die klassische Säulenchromatographie durch eine Säulenfiltration ersetzt werden kann. Entsprechende Versuche zeigten, dass das möglich war. Um einen Vergleich der hier vorgestellten Laccase-katalysierten Iodierung mit der klassischen Iodierungsmethode mit Iod (**44**) ziehen zu können, wurde eine Iodierung von **3a**

mit 0.75 Äquiv. Iod (**44**) unter den Bedingungen der Methode A in Abwesenheit einer Laccase und von KI durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Iodierung von **3a** mit Iod (**44**) das Produkt **4a** in einer Ausbeute von 47 % liefert. Das ist eine im Vergleich zur Laccase-katalysierten Iodierung um fast 40 % niedrigere Ausbeute (Tabelle 7, Nr. 12).

Tabelle 8 Optimierung des pH-Werts der Modellreaktion^a

Laccase (<i>T. versicolor</i>) (135 U) KI (3 Äquiv.), ABTS (1 Mol-%) Luft (20 mL/min) Acetatpuffer (pH 5), DMSO (10 Vol.-%) RT, 20 h					
 3a		 4a		 5a	
Nr.	Puffer [mol/L]	4a [%] ^b	4a : 5a	Δ pH	E [kg × kg ⁻¹] ^c
1	0.05	64	100:5.0	+2.3	18.5
2	0.1	66	100:3.8	+2.2	18.3
3	0.2	58	100:1.0	+1.2	21.9
4	0.5	43	100:0.5	+0.5	33.8

^a2 mmol **3a** wurden in Acetatpuffer (90 mL, pH 5, s. Tabelle) umgesetzt. Zunächst wurden 45 U Laccase zur Reaktionslösung hinzugegeben. Weitere 90 U Laccase gelöst in Acetatpuffer (3 mL, pH 5, s. Tabelle) sowie das Substrat gelöst in 3 mL DMSO wurden gleichzeitig mittels Spritzenpumpe innerhalb von 5 h hinzugegeben. Das Verhältnis von **4a** : **5a** wurde durch ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts bestimmt. ^bAusbeute nach Filtration. ^cBerechneter E-Faktor nach Sheldon. et al.^[5]

Zusammenfassend haben die Optimierungsexperimente gezeigt, dass man die Iodierung von **3a** so führen kann, dass eine möglichst hohe Ausbeute an **4a** und eine fast vollständige Unterdrückung von **5a** bei gleichzeitig möglichst niedrigem E-Faktor erreicht werden kann. Dies gelingt, wenn die Umsetzung mit 1.5 Äquiv. Kaliumiodid, 270 U Laccase aus *Trametes versicolor* und 1 Mol-% ABTS in Acetatpuffer (45 mL, 0.2M, pH 5) mit 1.25 Vol.-% DMSO [Methode A (Tabelle 7, Nr. 10)] bzw. ohne DMSO [Methode B (Tabelle 7, Nr. 11)] durchgeführt wird. Wichtig ist, dass zunächst nur ein Teil des Katalystors (45 U) in Substanz zur Reaktionslösung hinzugefügt wird. 225 U werden in Acetatpuffer (563 μ L, 0.2M, pH 5) gelöst und mittels Spritzenpumpe innerhalb von 15 h zur Reaktionslösung hinzugefügt. Um die Dimerbildung entscheidend zu unterdrücken, muss das Substrat in DMSO (563 μ L) gelöst werden und mit derselben Geschwindigkeit zu der Reaktionslösung hinzugefügt werden wie das Enzym (Methode A). Bei Methode B erfolgt die Zugabe als Feststoff über 10 h. Eine

kürzere Reaktionsdauer und eine höhere Ausbeute lassen sich realisieren, wenn man Luft mit 20 mL/min durch die Reaktionslösung hindurchleitet.

5.3 Substratbreite der Laccase-katalysierten Iodierung

Ausgehend von den in Kap. 5.1 entwickelten Reaktionsbedingungen stellte sich die Frage nach der Substratbreite der Laccase-katalysierten Iodierung. Die Vermutung, dass die Reaktion über eine elektrophile aromatische Substitution verläuft, hat den Schluss

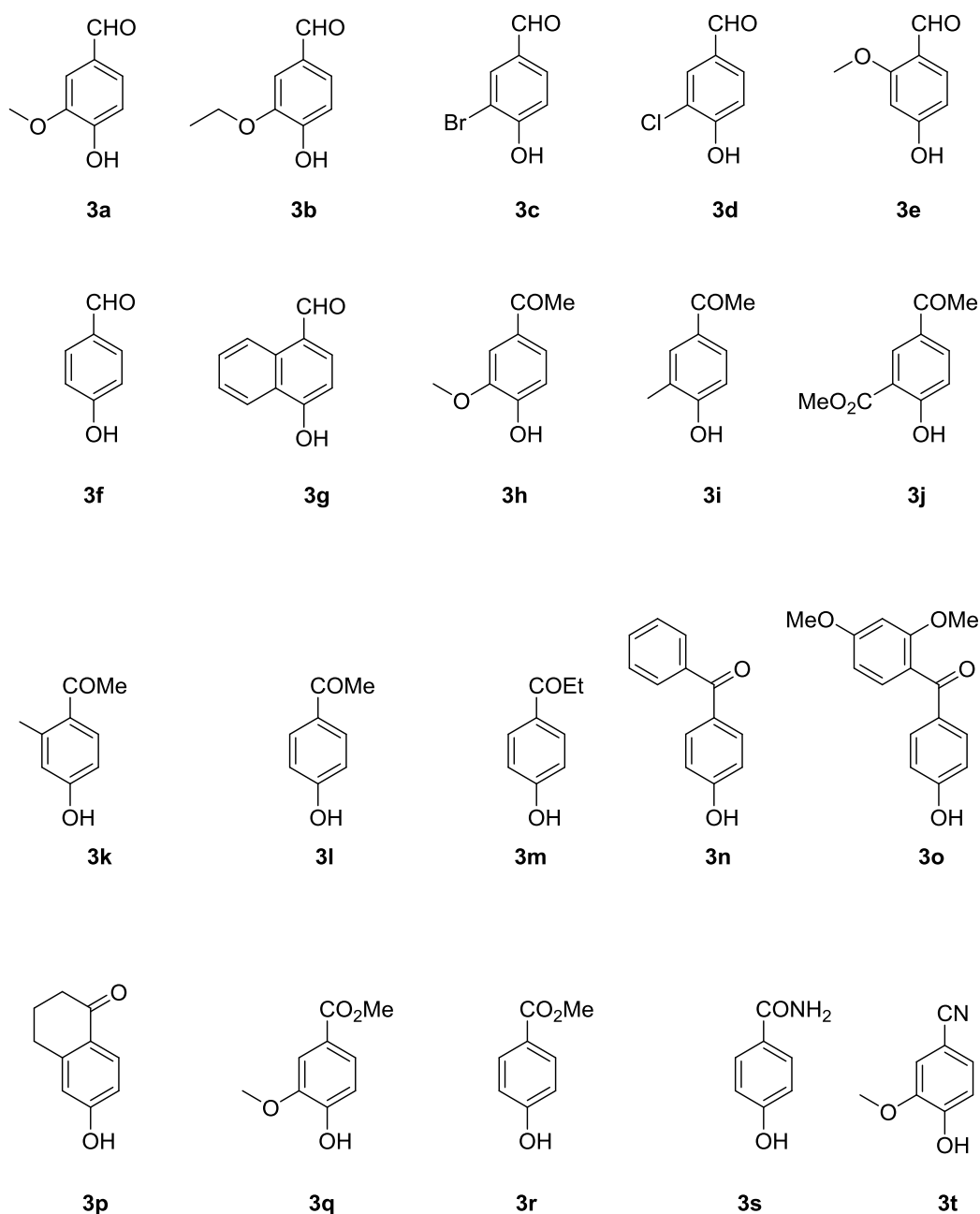


Abbildung 25: Substrate 3a–t für die Laccase-katalysierte Iodierung.

nahegelegt, dass elektronenreiche Aromaten als Substrate in Frage kommen sollten. Es zeigte sich jedoch schnell, dass ein bestimmtes Substitutionsmuster vorhanden sein muss, damit eine effiziente Laccase-katalysierte Iodierung stattfindet. Zu den Substraten, die sich

Tabelle 9 Laccase-katalysierte Iodierung von 4-Hydroxybenzaldehyden und 4-Hydroxyarylketonen sowie Derivaten und verwandten Verbindungen **3a–p^a**

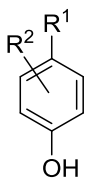
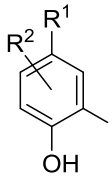
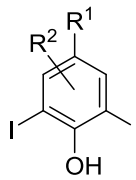
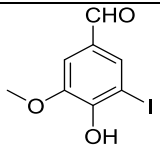
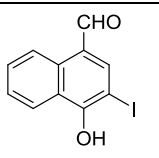
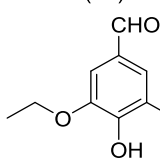
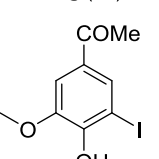
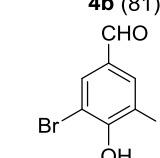
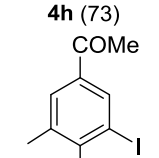
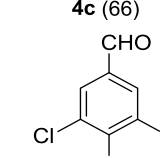
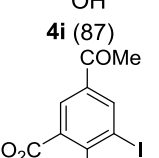
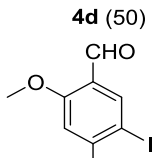
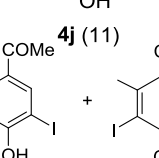
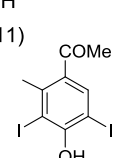
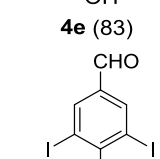
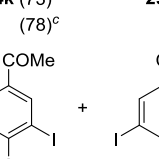
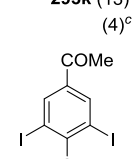
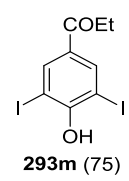
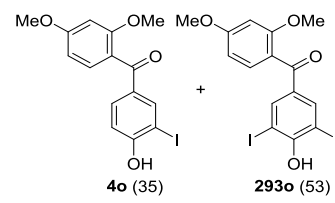
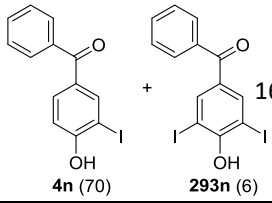
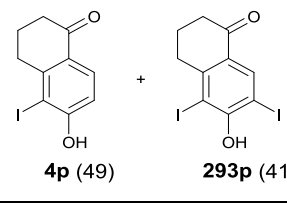
 3		kat. Laccase (<i>T. versicolor</i>) KI (3 oder 4 Äquiv.), ABTS (1 Mol-%), Luft (20 mL/min) Acetatpuffer (0.1 M, pH 5), DMSO (10 Vol.-%) RT		 4		oder  293				
		R ¹ = CHO, COMe, COEt, COAr R ² = Alkyl, Alkoxy, Halogen, Phenyl								
Nr.	3	Laccase [U]	t [h]	Ausbeute [%]	Nr.	3	Laccase [U]	t [h]	Ausbeute [%]	
1	a	90	15	 4a (85)	7	g	90	15	 4g (50)	
2	b	90	15	 4b (81)	8	h	90	15	 4h (73)	
3	c	90	15	 4c (66)	9	i	90	15	 4i (87)	
4	d	90	48	 4d (50)	10	j	180	68	 4j (11)	
5	e	90	15	 4e (83)	11	k	180	15	 4k (73) (78) ^c	 293k (13) (4) ^c
6 ^b	f	300	144	 293f (70)	12	l	225	24	 4l (23) (-) ^d	 293l (64) (84) ^d

Tabelle 9 (fortgesetzt)

Nr.	3	Laccase [U]	t [h]	Ausbeute [%]	Nr.	3	Laccase [U]	t [h]	Ausbeute [%]
13 ^e	m	360	168	 293m (75)	15 ^f	o	360	120	 4o (35) + 293o (53)
14	n	180	60	 4n (70) + 293n (6)	p	p	90	24	 4p (49) + 293p (41)

^a2 mmol **3** wurden in Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M) umgesetzt. Die Ausbeuten von **4** und **293** beziehen sich auf isolierte Ausbeuten. Zunächst wurden 45 U Enzym direkt hinzugegeben und im Verlauf der Reaktion wurde Laccase (s. Tab), gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M) sowie das Substrat gelöst in 3 mL DMSO gleichzeitig über einer Spritzenpumpe innerhalb von 5 h hinzugegeben. Substrate mit einer freien Iodierungsposition wurden mit 3 Äquiv. KI, solche mit zwei freien Iodierungsstellen mit 4 Äquiv. KI umgesetzt. ^bEnzym und Substrat wurden innerhalb von 15 h hinzugegeben. ^c1.1 Äquiv. Kaliumiodid und das Substrat wurden als Feststoffe zur Reaktionslösung gegeben. Es wurde kein DMSO verwendet. Das restliche Enzym wurde gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M) innerhalb von 12 h hinzugegeben. ^dEs wurden Acetatpuffer (180 mL, 0.1M) and 6 Äquiv. KI eingesetzt. 300 U Enzym wurde innerhalb von 5 h mittels Spritzenpumpe zur Reaktionslösung gegeben. ^eEnzym und Substrat wurden über 30 h hinzugegeben. ^fEnzym und Substrat wurden über 20 h hinzu gegeben.

umsetzen lassen, gehören Phenole, die in *para*-Position eine Carbonyl- bzw. eine Carboxylfunktion aufweisen sowie verwandte Verbindungen **3a–t** (Abbildung 25 sowie Tabellen 9 und 10). Die Substrate wurden unter den in Tabelle 6, Nr. 1 angegebenen Bedingungen umgesetzt. Bei Bedarf wurden die Reaktionszeit, die Menge an Laccase und Kaliumiodid sowie die Geschwindigkeit der Zugabe von Substrat und Enzym variiert. Für Substrate mit nur einer freien Position wurden drei Äquiv. Kaliumiodid eingesetzt. Für Substrate mit zwei Iodierungspositionen wurden generell vier Äquiv. Kaliumiodid verwendet. Da aus der Literatur bekannt war, dass sich die Laccase-katalysierte Iodierung von Vanillin (**3a**) durchführen lässt, wurde die Substratbreite der Laccase-katalysierte Iodierung ausgehend von diesem Molekül ermittelt.^[22] Unter den Bedingungen von Tabelle 6, Nr. 1 lieferte die Laccase-katalysierte Iodierung das entsprechende Iodvanillin (**4a**) in 85 % Ausbeute (Tabelle 9, Nr. 1). Es konnte gezeigt werden, dass die Methoxygruppe von Vanillin sowohl durch eine Ethoxygruppe (Tabelle 9, Nr. 2) als auch durch verschiedene Halogene (Br, Cl) (Tabelle 9, Nr. 3, 4) ersetzt werden konnte. Die Substitution durch die Halogenatome führte jedoch vermutlich aufgrund der geringeren Elektronendichte der Substrate zu

geringeren Ausbeuten von 66 % an 3-Brom-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4c**) (Tabelle 9, Nr. 3) bzw. 50 % an 3-Chlor-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4d**) (Tabelle 9, Nr. 4) sowie längeren Reaktionszeiten. Das Experiment mit 4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (**3e**) als Substrat

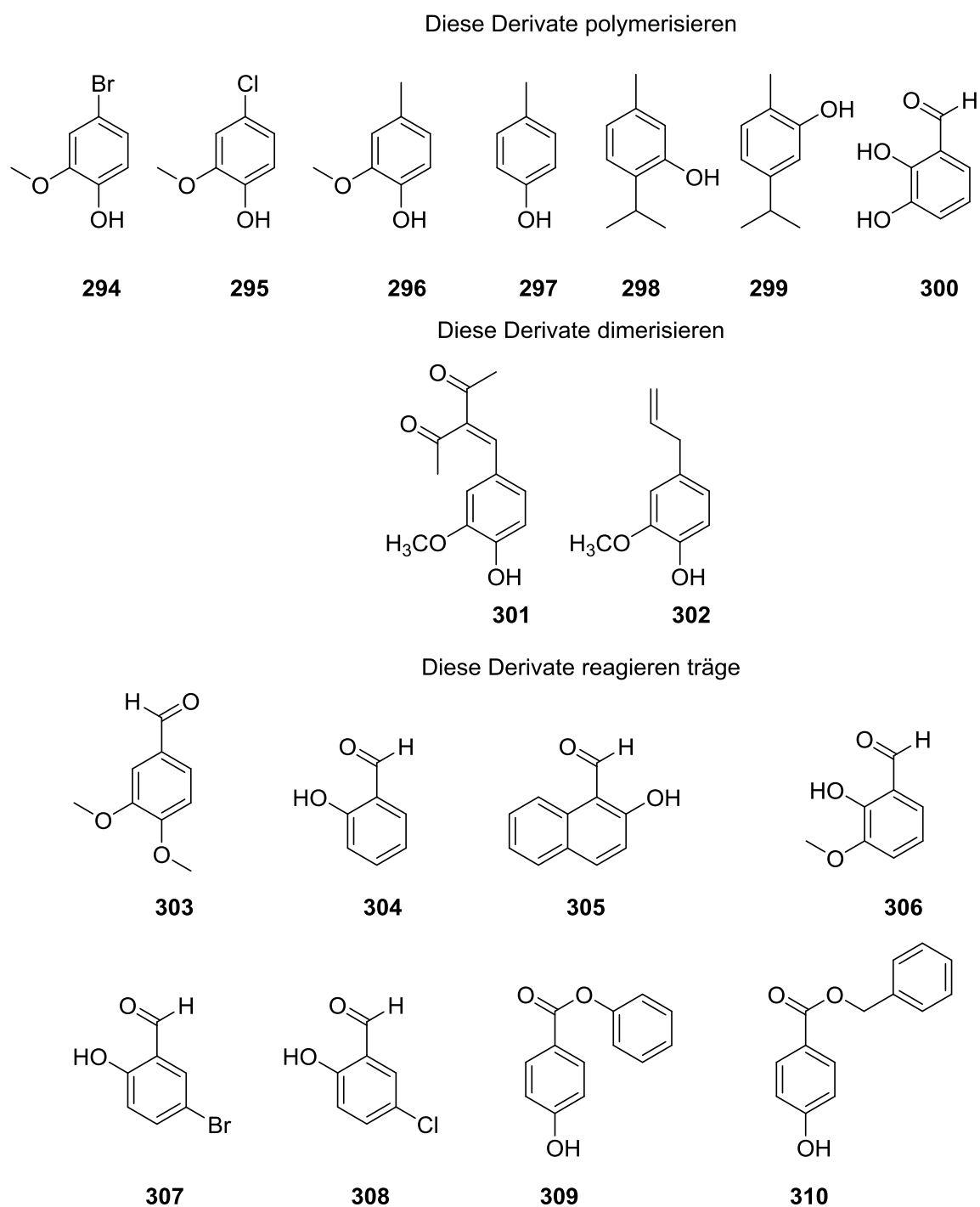


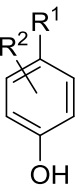
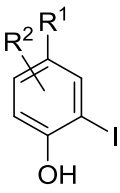
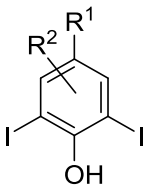
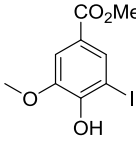
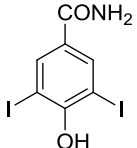
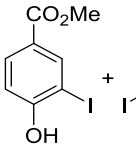
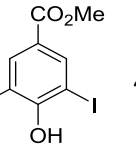
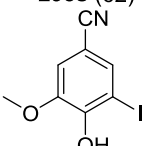
Abbildung 26: Moleküle 294–310, die sich nicht als Substrate für die Laccase-katalysierte Iodierung eignen.

zeigte, dass eine Methoxygruppe an C-2 toleriert wird und das entsprechende Produkt 4-Hydroxy-5-iod-2-methoxybenzaldehyd (**4e**) in hoher Ausbeute von 83 % (Tabelle 9, Nr. 5) isoliert werden kann. Bei der Iodierung von 4-Hydroxybenzaldehyd (**3f**) konnte nach einer Reaktionszeit von 144 h nur das zweifach iodierte Produkt 4-Hydroxy-3,5-diiodbenzaldehyd (**293f**) mit einer Ausbeute von 70 % isoliert werden (Tabelle 9, Nr. 6). 4-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**3g**) konnte ebenfalls erfolgreich iodiert werden, allerdings entstand 4-Hydroxy-3-iod-1-naphthaldehyd (**4g**) nur mit einer Ausbeute von 50 % (Tabelle 9, Nr. 7). Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass **3g** stark zur Dimerisierung neigt. Bei einigen Substraten konnte eine deutliche Tendenz zur Polymerisation festgestellt werden (Abbildung 26). Dazu zählen Phenole, die keine Carbonyl- bzw. Carboxylgruppe in *p*-Position tragen, wie zum Beispiel 4-Brom-2-methoxyphenol (**294**), 4-Chlor-2-methoxyphenol (**295**), 2-Methoxy-4-methylphenol (**296**), 4-Methylphenol (**297**), Thymol (**298**), Carvacrol (**299**) und 2,3-Dihydroxybenzaldehyd (**300**). Interessanterweise gibt es auch Substrate, die ausschließlich eine Dimerisierung bevorzugen. Im Falle der Substrate **301** und **302**, bei denen die Aldehydgruppe des Vanillins durch eine Alkyliden- bzw. eine Allylgruppe ersetzt ist, konnten zwar nur Spuren des iodierten Produktes, dafür aber die entsprechenden Dimere als Hauptprodukte identifiziert werden. Des Weiteren gab es Moleküle, die entweder gar nicht oder nur in geringem Ausmaß reagierten. Zu diesen gehörten verschiedene elektronenreiche methoxy- oder methylsubstituierte Aromaten wie z.B. der 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**303**) ohne freie Hydroxygruppe oder Phenole mit Carbonyl- bzw. Carboxylgruppe in *ortho*-Position zur phenolischen Hydroxygruppe, wie zum Beispiel 2-Hydroxybenzaldehyd (**304**), 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**305**), 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (**306**), 2-Hydroxy-5-brombenzaldehyd (**307**) und 2-Hydroxy-5-chlorbenzaldehyd (**308**) (Abbildung 26).

Als nächstes wurde die Laccase-katalysierte Iodierung von *p*-Hydroxyarylketonen untersucht (Tabelle 9, Nr. 8–16). 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)ethan-1-on bzw. Acetovanillin (**3h**) konnte in die moniodierte Verbindung 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methoxyphenyl)ethan-1-on (**4h**) mit einer Ausbeute von 73 % überführt werden (Tabelle 9, Nr. 8). Wurde in **3h** die Methoxygruppe durch eine Methylgruppe ersetzt (**3i**), so konnte das iodierte Produkt 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methylphenyl)ethanon (**4i**) in sehr guten 87 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 9, Nr. 9). Einen weiteren Hinweis auf eine elektrophile aromatische Substitution als Mechanismus gibt das Ergebnis der Iodierung von Methyl-5-acetyl-2-hydroxybenzoat **3j**, das

an C-1 eine elektronenziehende Carbonsäureestergruppe trägt. In diesem Fall betrug die Ausbeute des Iodierungsprodukts 5-Acetyl-2-hydroxy-3-iodmethylbenzoat (**4j**) nur 11 % (Tabelle 9, Nr. 10). C-2 substituierte *p*-Hydroxyarylmethylketone wie **3k** konnten ebenfalls iodiert werden. Iodierung an einer bzw. beiden für eine elektrophile aromatische Substitution prädestinierten Positionen in **3k** führte unter den gewählten Standardbedingungen mit vier Äquiv. Kaliumiodid zur Bildung von 73 % der monoiodierten Verbindung **4k** und 13 % der diiodierten Verbindung **293k** (Tabelle 9, Nr. 11). Wurde die Reaktion mit 1.1 Äquiv. Kaliumiodid durchgeführt und auf DMSO als Cosolvens verzichtet, entstanden 78 % der monoiodierten Verbindung und nur 4 % der diiodierten Verbindung (Tabelle 9, Nr. 11). Das Verhältnis von **4** : **293** konnte auch zugunsten von **293** beeinflusst werden. Dazu soll die Iodierung von **3l** als Beispiel dienen. Wurde diese Verbindung mit vier Äquiv. Kaliumiodid umgesetzt, so isolierte man **4l** mit 23 % und **293l** mit 64 % Ausbeute.

Tabelle 10 Laccase-katalysierte Iodierung von 4-Hydroxybenzoesäurederivativen und verwandten Verbindungen **3q-t**^a

		kat. Laccase (<i>T. versicolor</i>) KI (3 oder 4 Äquiv.), ABTS (1 Mol-%), Luft (20 mL/min) Acetatpuffer (0.1 M, pH 5), DMSO (10 Vol.-%) RT					und/ oder			
		 3			 4			 293		
		R ¹ = CO ₂ Me, CONH ₂ , CN R ² = H, Alkoxy								
Nr.	3	Laccase [U]	t [h]	Ausbeute [%]	Nr.	3	Laccase [U]	t [h]	Ausbeute [%]	
1	q	90	36	 4q (82)	3 ^c	s	500	48	 293s (62)	
2 ^b	r	180	120	 4r (35) +  293r (54)	4	t	270	24	 4t (78)	

^a2 mmol **3** wurden in Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M) umgesetzt. Zunächst wurden 45 U Enzym direkt hinzugegeben und im Verlauf der Reaktion Laccase (s. Tab) gelöst in Acetatpuffer (3 mL, 0.1M) in 5 h hinzugegeben. Das Substrat wurde in 3 mL DMSO gelöst und während der gleichen Zeit wie die Laccase in die Lösung getropft. Substrate mit einer freien Iodierungsposition wurden mit 3 Äquiv. KI und solche mit zwei freien Iodierungsstellen mit 4 Äquiv. KI umgesetzt. Die Ausbeuten von **4** und **293** beziehen sich auf isolierte Ausbeuten. ^bEnzym und Substrat wurden während 10 h hinzugegeben. ^cEnzym und Substrat wurden während 30 h hinzugegeben.

Wurde die Menge Kaliumiodid nun auf 6 Äquiv. erhöht, konnte man exklusiv das diiodierte Produkt mit einer Ausbeute von 84 % isolieren (Tabelle 9, Nr. 12). Analog zu 4-Hydroxybenzaldehyd (**3f**) konnte auch 1-(4-Hydroxyphenyl)propan-1-on (**3m**) selektiv zweifach iodiert werden; dabei konnte 1-(4-Hydroxy-3,5-diodphenyl)propan-1-on (**293m**) mit einer Ausbeute von 75 % isoliert werden (Tabelle 9, Nr. 13). Bei der Laccase-katalysierten Iodierung von anderen Substraten mit zwei potentiellen Iodierungspositionen (**3n–p**) erhielt man Gemische aus dem mono- und den diiodierten Produkten, wenn die Iodierungen mit vier Äquiv. Kaliumiodid durchgeführt wurden (Tabelle 9, Nr. 14–16).

Zuletzt wurde untersucht, ob sich auch *p*-Hydroxybenzoesäurederivate und verwandte Verbindungen in Laccase-katalysierter Reaktion iodieren lassen (Tabelle 10). Hierzu wurden die Benzoessäureester **3q** und **3r**, das Benzoessäureamid **3s** und das Benzotrinitril **3t** umgesetzt. In allen Fällen wurden die erwarteten Produkte **4q**, **4r** und **293r** sowie **293s** und **4t** erhalten (Tabelle 10, Nr. 1–4). Es zeigte sich jedoch, dass für eine vollständige Umsetzung der Substrate die Reaktionszeit (Tabelle 10, Nr. 1–4) und die Laccasemenge (Tabelle 10, Nr. 2–4) angepasst werden mussten. Überraschenderweise konnte man feststellen, dass das Phenylhydroxybenzoat **309** bzw. das Benzylhydroxybenzoat **310** nicht in die entsprechenden iodierten Produkte überführt werden konnten (Abbildung 26). Stattdessen konnten sie größtenteils reisoliert werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es mit Hilfe der hier vorgestellten Laccase-katalysierten Iodierung möglich ist, eine große Auswahl an *p*-Hydroxyarylcarbonyl- und *p*-Hydroxyarylcarboxylverbindungen unter milden und nachhaltigen Bedingungen zu iodieren. Es wurden Reaktionsbedingungen entwickelt, unter denen sich die Konkurrenzreaktion, die oxidative Phenolkupplung, fast vollständig unterdrücken lässt. Substrate mit einer Iodierungsposition wurden mit Ausbeuten von bis zu 87 % iodiert. Die Substrate **3f,m,s** mit zwei Iodierungspositionen lieferten die zweifach iodierten Produkte. Andere Substrate mit zwei Iodierungspositionen (**3k,l,n–p,r**) ergaben jedoch Gemische aus mono- und disubstituierten Produkten. Durch Variation der Reaktionsbedingungen (Menge an Enzym und Kaliumiodid, Puffervolumen, Reaktionszeit, Zugaberate von Enzym und Substrat sowie Menge an Cosolvent) konnte das Verhältnis von Mono- und Diiodierung entscheidend beeinflusst werden.

5.4 Die Laccase-katalysierte Iodierung unter nachhaltigen Bedingungen

Um die breite Anwendbarkeit der für die Iodierung von Vanillin (**3a**) zu Iodvanillin (**4a**) entwickelten nachhaltigen Reaktionsbedingungen (s. Kapitel 5.3, Tabelle 7, Nr. 10,11) zu demonstrieren, wurden verschiedene Substrate unter diesen Bedingungen iodiert (Tabelle 11). Kam es bei Einsatz von Methode B zu einer erhöhten Dimerbildung, so wurde Methode A verwendet. Sowohl Vanillin (**3a**) als auch Ethylvanillin (**3b**) wurden nach Methode A umgesetzt, die sich von Methode B u.a. dadurch unterscheidet, dass das Lösungsmittel

Tabelle 11 Nachhaltige Laccase-katalysierte Iodierung von 4-Hydroxybenzaldehyden und 4-Hydroxyarylketonen **3a–c,e,i,k**^a

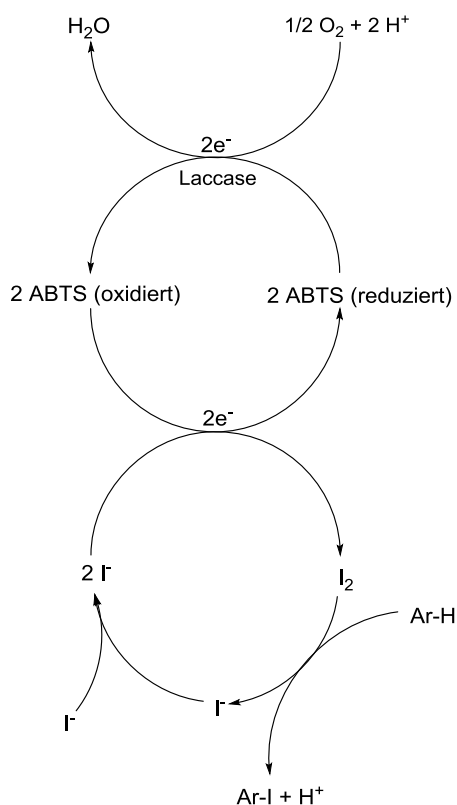
		Methode A				Methode B			
		Laccase (<i>T. versicolor</i>) (270 U) KI (1.5 Äquiv.), ABTS (1 Mol-%), Luft (20 mL/min) Acetatpuffer (0.2 M, pH 5), DMSO (1.25 Vol.-%) RT, 24 h				+			
3				4				5	
Nr.	3,4,5	R¹	R²	Methode	4:5	Ausbeute 4 + 5 [%]	E^e [kg × kg⁻¹]		
1	a	CHO	3-OMe	A	100:0.5	77	4.63		
2	b	CHO	3-OEt	A	100:1.0	80	4.14		
3 ^b	c	CHO	3-Br	B	100:0.5	90	2.22		
4 ^c	e	CHO	2-OMe	B	100:0.5	90	2.55		
5 ^d	i	COMe	3-Me	B	100:0.5	92	2.49		
6	k	COMe	2-Me	B	100:0.5	93	2.44		

^a2 mmol Substrat wurden in Acetatpuffer (45 mL, 0.2 M) umgesetzt. Zunächst wurden 45 U Laccase zur Reaktionslösung gegeben; während 15 h wurden weitere 225 U Laccase in 562 µL Acetatpuffer gelöst über eine Spritzenpumpe hinzugegeben. Methode A: Das Substrat wurde in 562 µL DMSO gelöst und während desselben Zeitraums wie das Enzym mittels Spritzenpumpe zur Reaktionslösung hinzugefügt. Methode B: Das Substrat wurde über 10 h als Feststoff in gleichen Portionen zur Reaktionslösung gegeben. Die Ausbeute von **4 + 5** bezieht sich auf den Filtrerrückstand nach Waschen des Rohprodukts mit destilliertem Wasser und anschließendem Trocknen. Das Verhältnis von **4 : 5** wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie des gewaschenen und getrockneten Filtrerrückstands bestimmt. ^b72 h Reaktionszeit. ^c255 U Laccase wurden während 36 h hinzugegeben. ^d48 h Reaktionszeit. ^eE-Faktor, berechnet nach Sheldon et al.^[5]

zusätzlich 1.25 Vol-% DMSO enthält, um die Dimerisierung zu unterdrücken. Sowohl Vanillin (**3a**) als auch Ethylvanillin (**3b**) konnten nach Methode A mit guten Ausbeuten von 77 % zu **4a** bzw. 80 % zu **4b** umgesetzt werden (Tabelle 11, Nr. 1,2). Hervorzuheben ist, dass unter diesen Bedingungen nur geringe Mengen der entsprechenden Dimeren gebildet wurden. Anschließend wurden noch Derivate umgesetzt, die wenig zur oxidativen Dimerisierung neigen. Zu diesen zählen unter anderem 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd (**3c**), 4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (**3e**), 1-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)ethanon (**3i**) und 1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)ethanon (**3k**). Die genannten Substrate konnten nach Methode B in exzellenten Ausbeuten von über 90 % zu den iodierten Produkten **4c,e,i,k** umgesetzt werden (Tabelle 11, Nr. 3–6). Die nach Sheldon^[5] berechneten E-Werte bewegten sich zwischen 2.22 und 2.49. Damit wurde gezeigt, dass die nachhaltige Laccase-katalysierte Iodierung nicht auf Vanillin beschränkt ist. Falls das Substrat zur Dimerbildung neigt, lässt sich diese durch Anpassung der Reaktionsbedingungen leicht unterdrücken.

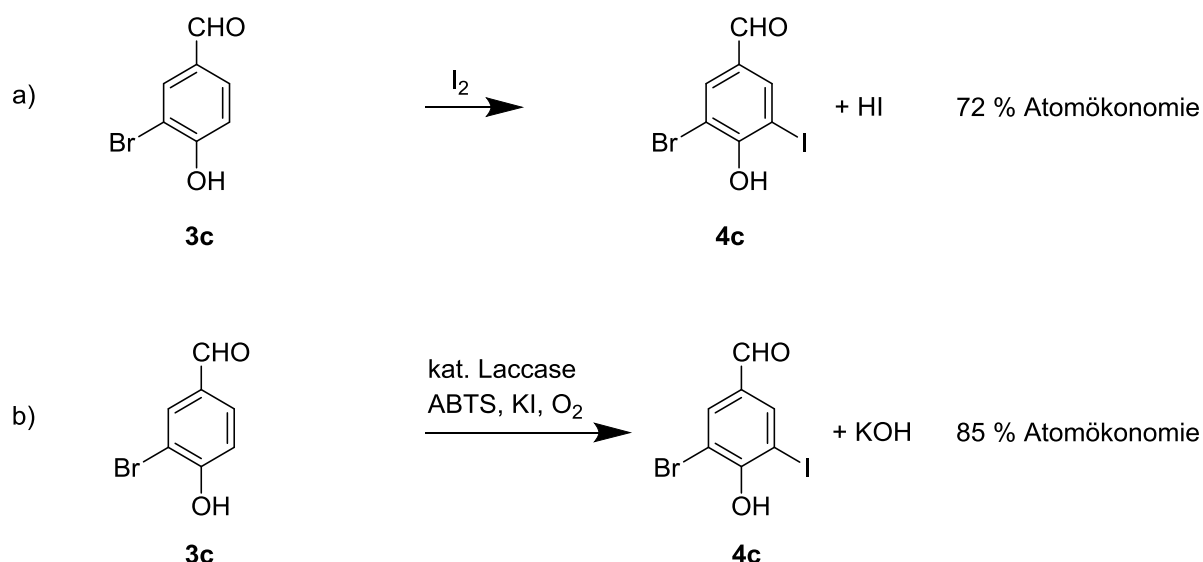
5.5 Reaktionsmechanismus der Laccase-katalysierten Iodierung

In Schema 54 ist ein Vorschlag zum Reaktionsmechanismus der Laccase-katalysierten Iodierung von Aromaten mit ABTS als Mediator und Sauerstoff als Oxidationsmittel dargestellt. Die Reaktion beginnt mit der Laccase-katalysierten Oxidation von ABTS mit Luftsauerstoff als grünem Oxidationsmittel.^[346] Es wird angenommen, dass zunächst ABTS zu seinem korrespondierenden Radikalkation oxidiert wird und die Elektronen von zwei ABTS Molekülen für die Reduktion zu einem Molekül Wasser verwendet werden.^[346] Zwei oxidierte ABTS-Radikalkationen sind dann für die Oxidation des Iodids zu Iod verantwortlich. Zur Vereinfachung wurde angenommen, dass I_2 als Elektrophil agiert; es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden das I_3^- als aktive Spezies vorliegt. Es ist literaturbekannt, das I_3^- schnell in wässrigen Lösungen gebildet wird, die I_2 und Iodid-Anionen enthalten.^[347] I_2 reagiert anschließend in einer elektrophilen aromatischen Substitution mit dem phenolischen Substrat zum iodierten Produkt Ar-I und zu HI. Es gibt mehrere Gründe, dass die Reaktion als elektrophile aromatische Substitution angesehen werden kann. Ein Indiz



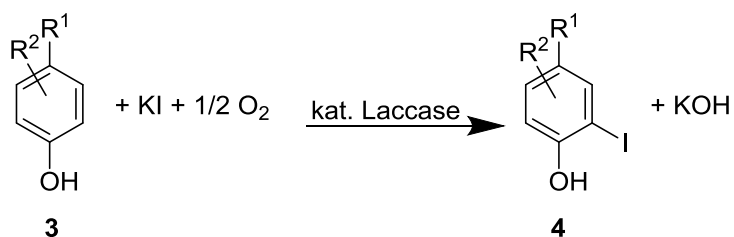
Schema 54: Vorschlag zum Mechanismus der Laccase-katalysierten Iodierung von Aromaten unter Einsatz von ABTS als Mediator.^[346]

dafür ist die Regioselektivität der durchgeführten Reaktionen, die stets den Gesetzmäßigkeiten der elektrophilen aromatischen Substitution folgt. Zudem zeigte sich auch, dass die Iodierung von elektronenarmen Substraten mit niedrigeren Ausbeuten verlief als die Iodierung elektronenreicher Substrate (z.B. Tabelle 9, Nr. 3,4,10). Anders als bei einer typischen elektrophilen aromatischen Substitution ist HI nicht einfach das Folgeprodukt von I_2 , sondern wird in einem gesonderten Kreislauf zu I_2 (**44**) reoxidiert und kann somit als Reagenz wiederverwendet werden. Dies erlaubte eine signifikante Reduktion der benötigten Menge an KI und führt zu einer Erhöhung der Atomökonomie. In dem in Schema 55 gezeigten Beispiel ergibt sich eine Erhöhung der Atomökonomie von 72 auf 85 %. Die Atomökonomie könnte noch weiter gesteigert werden, wenn man anstatt Kaliumiodid Natrium-, Lithium- oder Ammoniumiodid verwenden würde (Tabelle 5, Nr. 1–5). Die Richtigkeit des Reaktionsmechanismus wurde durch die erhaltenen Ergebnisse unterstrichen. Im Zuge der Iodierung wird ein Äquivalent an Kaliumhydroxid gebildet. Dies steht im Einklang mit unseren Beobachtungen, dass ein Anstieg des pH-Werts erfolgte



Schema 55: Atomökonomie der Iodierung von **3c** mit a) I_2 und b) Laccase-katalysiert mit KI/O_2 .^[346]

(Tabelle 8, Nr. 1–4). Die Reaktionsgleichung für die Laccase-katalysierte Iodierung von Phenolen (Schema 56) zeigt, dass theoretisch nur ein Äquivalent an Kaliumiodid für die Iodierung eines Substratmoleküls benötigt wird. Auch wenn bei einem Großteil der Reaktionen (Tabellen 9,10) drei Äquiv. Kaliumiodid verwendet wurden, so war es doch möglich die Menge an Kaliumiodid auf 1.5 Äquiv. zu reduzieren (Tabelle 11). In einem Fall,



R^1 = Aldehyd, Keton, Ester, Amid, Nitril
 R^2 = Alkyl, Alkoxy, Halogen, Phenyl, Ester

Schema 56: Reaktionsgleichung zur Laccase-katalysierten Iodierung von Phenolen.^[346]

nämlich der Iodierung von **3k** zu **4k**, konnte sogar eine Iodierung mit nur 1.1. Äquiv. Kaliumiodid durchgeführt werden (Tabelle 9, Nr. 11). Diese Befunde unterstützen den postulierten Reaktionsmechanismus.

6 Synthese von Hemi- und Isohemigossypolderivaten und deren Dimeren

Gossypol (**1**) und Hemigossypol (**161**) sowie deren Derivate haben ein breites biologisches Wirkspektrum (Kapitel 3.4.1–3.4.2). Einerseits wurde der Einsatz von racemischen Gossypol [(*rac*)-**1**] bezüglich einer Anwendung als Antifertilitätsmittel aufgrund seiner Toxizität (z.B. Hypokalämie, Irreversibilität der Wirkung) nicht weiter verfolgt,^[48] andererseits konnte gezeigt werden, dass die gewünschte Wirkung z.B. als Mittel gegen H_5N_1 ^[250] oder HIV^[251] optimiert und die Toxizität durch Derivate reduziert werden kann (Kapitel 3.4.3). Somit besteht großes Interesse an der Synthese von weniger toxischen Derivaten. Die Synthesen für die meisten der bisher bekannten Gossypolderivate beginnen oft ausgehend vom Naturstoff (*rac*)-**1** selbst.^[29] Die Modifikationen finden hierbei überwiegend an den Aldehydgruppen des Moleküls statt (Kapitel 3.4.3). Tieferegehende Strukturvariationen wie der Positionstausch einzelner Substituenten, um beispielsweise von Hemigossypol (**161**) zu Isohemigossypol (**313**) zu gelangen, sind bislang nur selten durchgeführt worden.^[348] Da

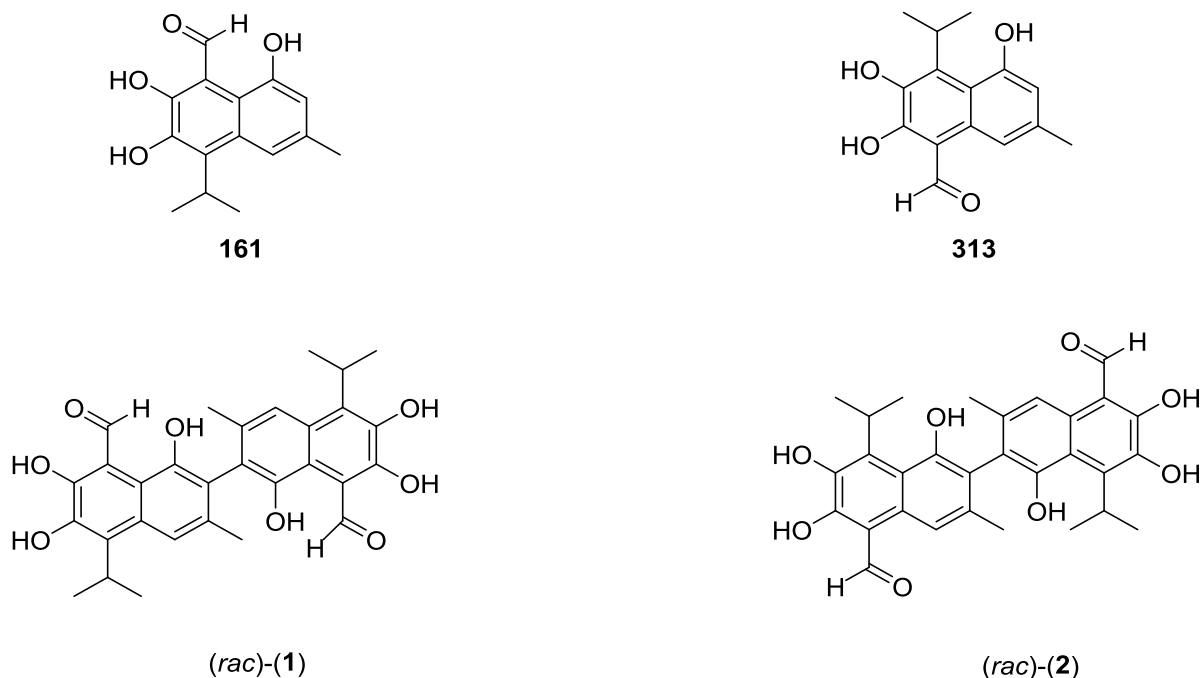
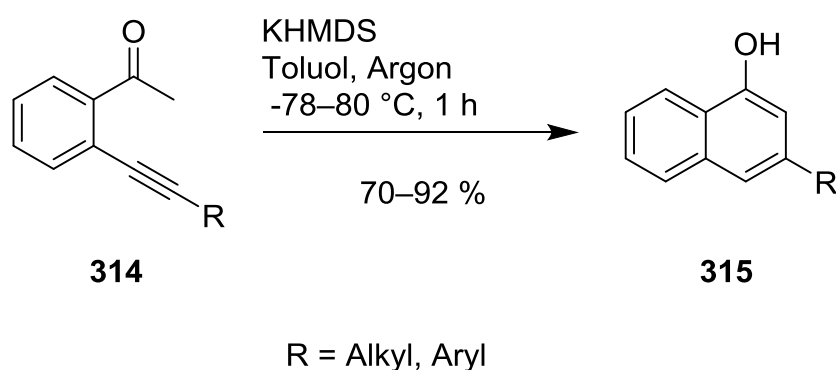


Abbildung 27: Strukturen von Hemigossypol (**161**), Isohemigossypol (**313**), (*rac*)-Gossypol [(*rac*)-**1**] und (*rac*)-Isogossypol [(*rac*)-**2**].

bislang nur wenige Synthesen von Hemigossypolderivaten^[264,269,271] und keine Zugänge zu Isohemigossypol (**313**) sowie Isogossypol [(*rac*)-**(2)**] ausgearbeitet worden sind, beschäftigt sich diese Arbeit mit der Entwicklung neuer und effizienter Zugänge zu ebendiesen Verbindungen (Abbildung 27). Nach der Vorstellung der Synthesemethoden von 1-Naphtholen (Kapitel 6.1) wird in Kapitel 6.2 die Retrosynthese von Isohemigossypol (**313**), Isohemigossypolderivaten (**344**, **361**, **362**), Isogossypol (**365**) sowie Hemigossypolderivaten (**355**) vorgestellt.

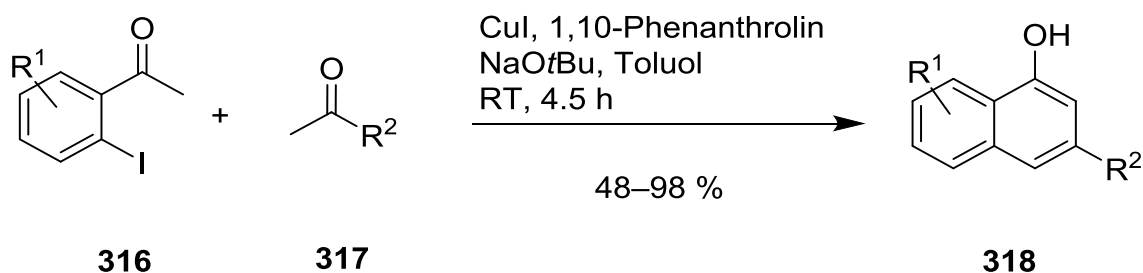
6.1 Methoden zur Synthese von 1-Naphthol-Gerüsten

Für die Synthese von Gossypol bzw. Isogossypol durch oxidative Phenolkupplung ist der Aufbau von 1-Naphtholen von elementarer Bedeutung. In diesem Kapitel werden einige literaturbekannte Synthesemethoden vorgestellt.



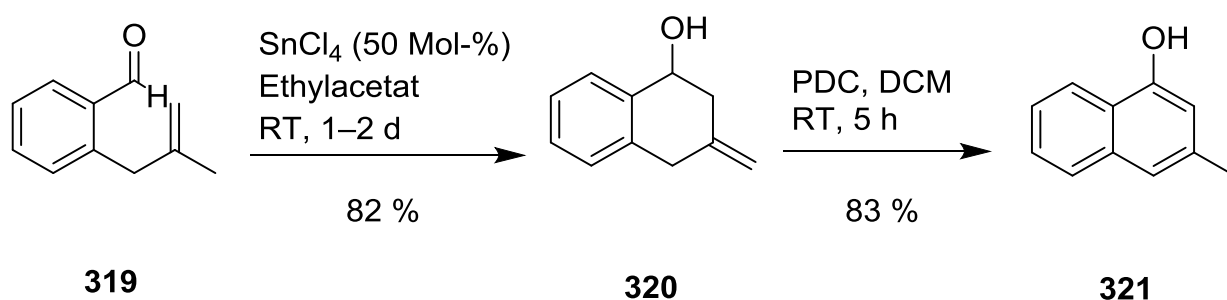
Schema 57: Synthese von 3-Alkyl und 3-Arylnaphtholen **315**.^[349]

Makra et al. haben ausgehend von *o*-Propinylacetophenonderivaten **314** eine Cycloaromatisierung entwickelt, die unter stark basischen Bedingungen die entsprechenden 1-Naphthole **315** in Ausbeuten zwischen 70 und 92 % liefert (Schema 57).^[349] Die Substrate **314** wurden durch eine Heck-Reaktion zwischen einem 2-Bromacetophenon und einem Propin hergestellt.



Schema 58: Synthese von 1-Naphtholen **318**.^[350]

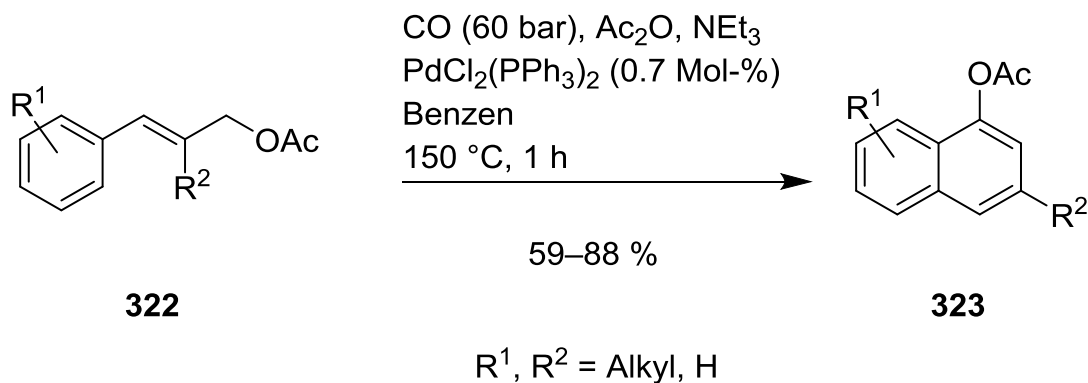
Einen anderen Ansatz wählte die Arbeitsgruppe um Li (Schema 58).^[350] Hier erfolgte die Bildung der 1-Naphthole durch Kupfer-katalysierte Umsetzung zwischen einem Iodacetophenon **316** und einem Methylketon **317**. Die Reaktionen, die mit Kupferiodid als Katalysator, 1,10-Phenanthrolin als Additiv und Natrium-*tert*-butanolat als Base bei 25 °C durchgeführt wurden, lieferten verschiedene 1-Naphthole **318** mit Ausbeuten zwischen 48 und 98 %. Es wird angenommen, dass die Reaktion als Domino-Arylierung/Zyklisierung verläuft. Ein Jahr später zeigten die Autoren, dass sich ähnliche Reaktionen auch mit Bromacetophenonen als Substrate durchführen lassen.^[351]



Schema 59: Synthese von 3-Methyl-1-naphthol (**321**) über eine intramolekulare En-Reaktion mit anschließender Aromatisierung.^[352]

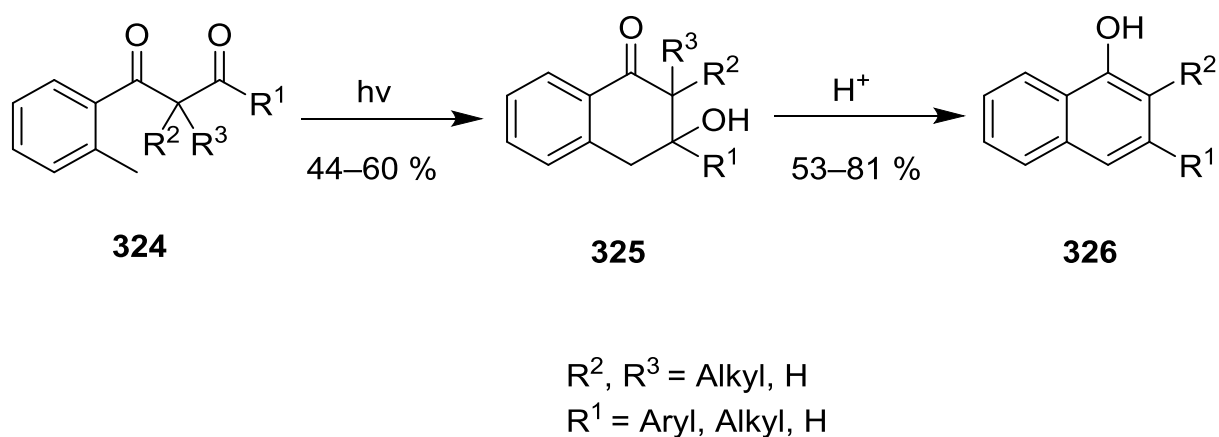
Eine andere Herangehensweise wählten Basak et al. (Schema 59).^[352] Sie entwickelten eine Typ-II-En Reaktion, mit der sich der *o*-Propenylbenzaldehyd **319** mit 82 % Ausbeute zu dem En-Produkt **320** umsetzen ließ. Das so erhaltene En-Produkt wurde anschließend mit Pyridiniumdichromat selektiv zu dem entsprechenden 3-Methyl-1-naphthol (**321**) mit 83 %

Ausbeute aromatisiert. Das Substrat **319** für die En-Reaktion wurde in vier Stufen hergestellt.^[353]



Schema 60: Cyclocarbonylierung zur Synthese von geschützten 1-Naphtholen **323**.^[354]

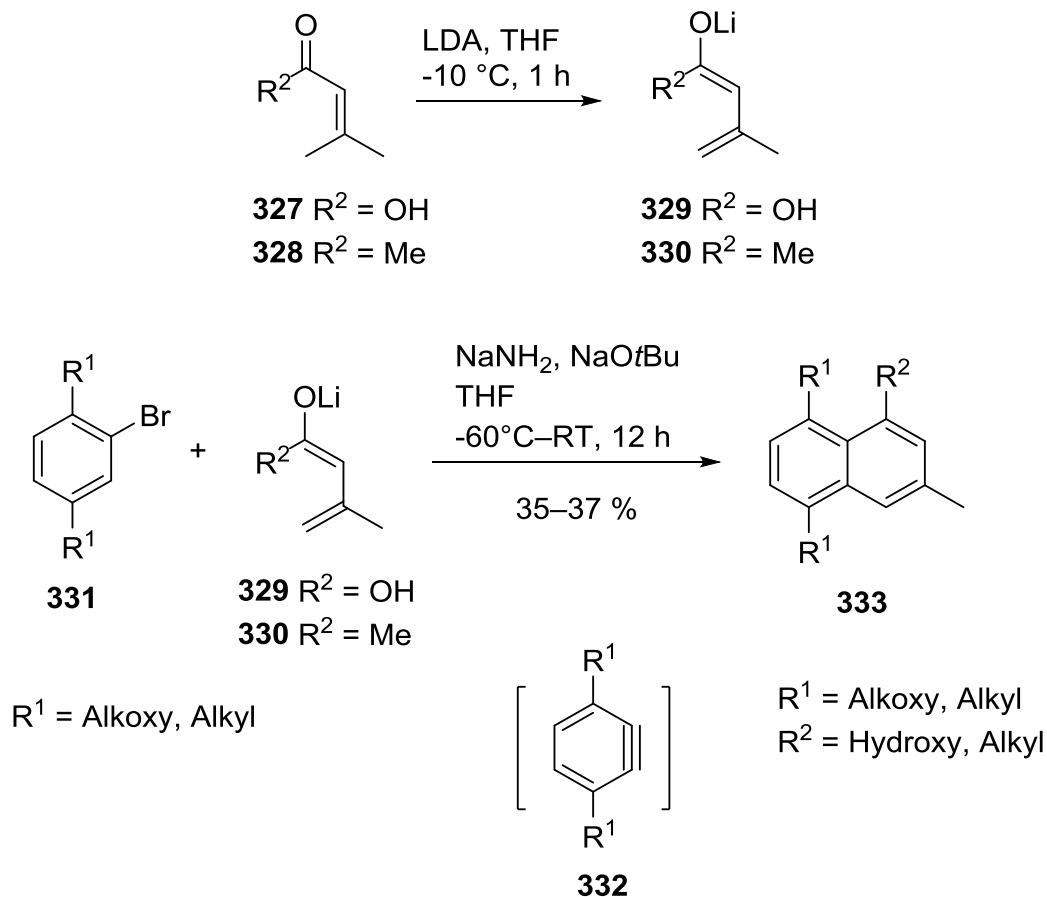
Hidai et al. haben einen Ansatz vorgestellt, bei dem Palladium- oder Platin-katalysiert Zimtalkoholderivate **322** in einer Cyclocarbonylierung mit CO zu 1-Naphtholderivaten **323** umgesetzt werden können (Schema 60).^[354] Bemerkenswert ist, dass bei hohem Druck (60 bar) und relativ hohen Temperaturen von 150 °C gearbeitet werden musste, um Ausbeuten zwischen 59 und 88 % zu erreichen.



Schema 61: Photochemische Synthese von 1-Naphtholderivaten **326**.^[355]

Hornback et al. präsentierten einen photochemischen Ansatz (Schema 61).^[355] Hier wurden aromatische 1,3-Dicarbonyle **324** verwendet, welche nach Bestrahlung mit Licht ($\lambda = 247\text{ nm}$)

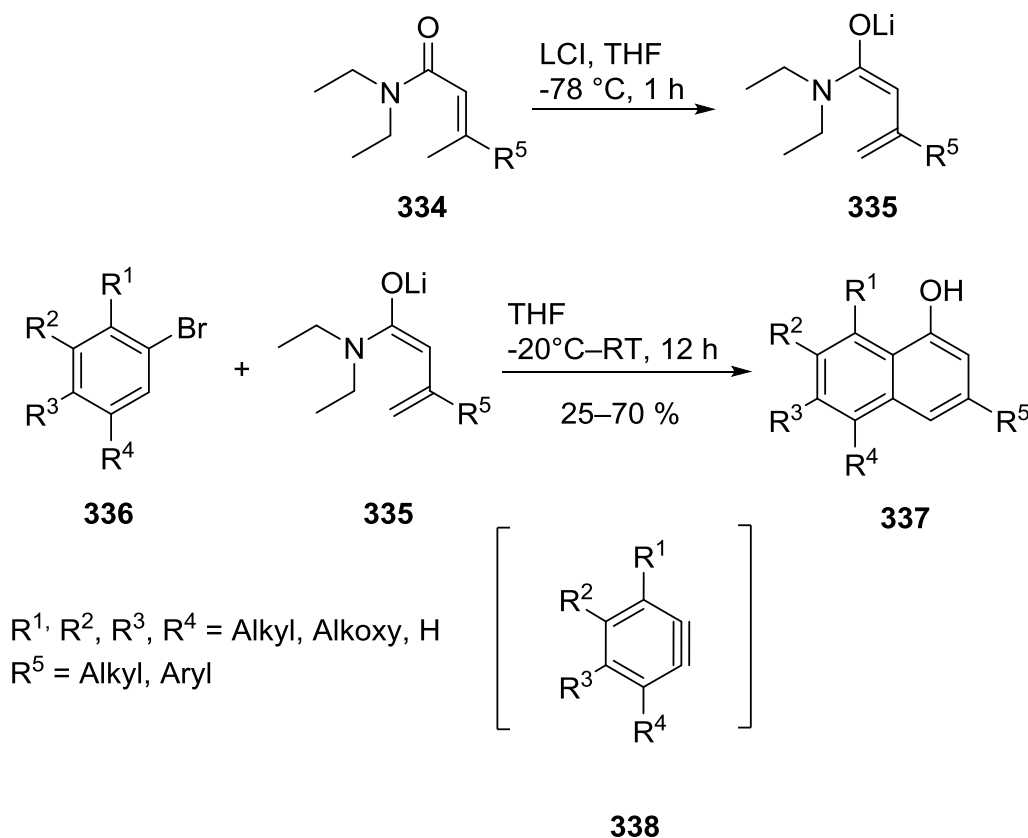
zunächst die Tetralonderivate **325** in 44 bis 60 % Ausbeute liefern. Diese konnten dann mit *p*-Toluolsulfonsäure zu den entsprechenden 1-Naphtholen **326** in 53 bis 81 % Ausbeute umgesetzt werden. Auf diese Weise ließ sich beispielsweise ausgehend von **325** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$) 3-Methyl-1-naphthol (**321**) mit einer Ausbeute von 81 % erhalten.



Schema 62: Synthese von Naphthalinderivaten **333** durch eine intermolekulare regiospezifische, anionische Anellierung nach Wallace und Sammes.^[52,53]

Im Arbeitskreis um Sammes wurde eine Synthese von Naphthalinderivaten **333** entwickelt, die auf einer intermolekularen, regiospezifischen, anionischen Anellierung zwischen einem *in situ* gebildeten Didehydrobenzenderivat **332** und einem Dienolat-Anion (**329** oder **330**) beruht und Naphthalinderivate **333** in 35 bis 37% lieferte (Schema 62).^[52,53] Das Dienolat-Anion wurde *in situ* durch Reaktion von 3-Methylbut-2-ensäure (**327**) oder 4-Methylpent-3-en-2-on (**328**) mit frisch hergestelltem Lithiumdiisopropylamid bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ hergestellt. Unter den stark basischen Reaktionsbedingungen wurde Brombenzen **331** *in situ* in Didehydrobenzen **332** umgewandelt, das dann mit **329** oder **330** abreagierte. Anellierungen

dieses Typs können formal auch als intermolekulare [4+2]-Cycloadditionen aufgefasst werden.

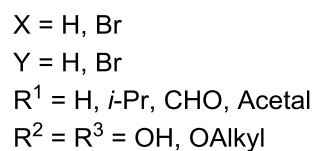
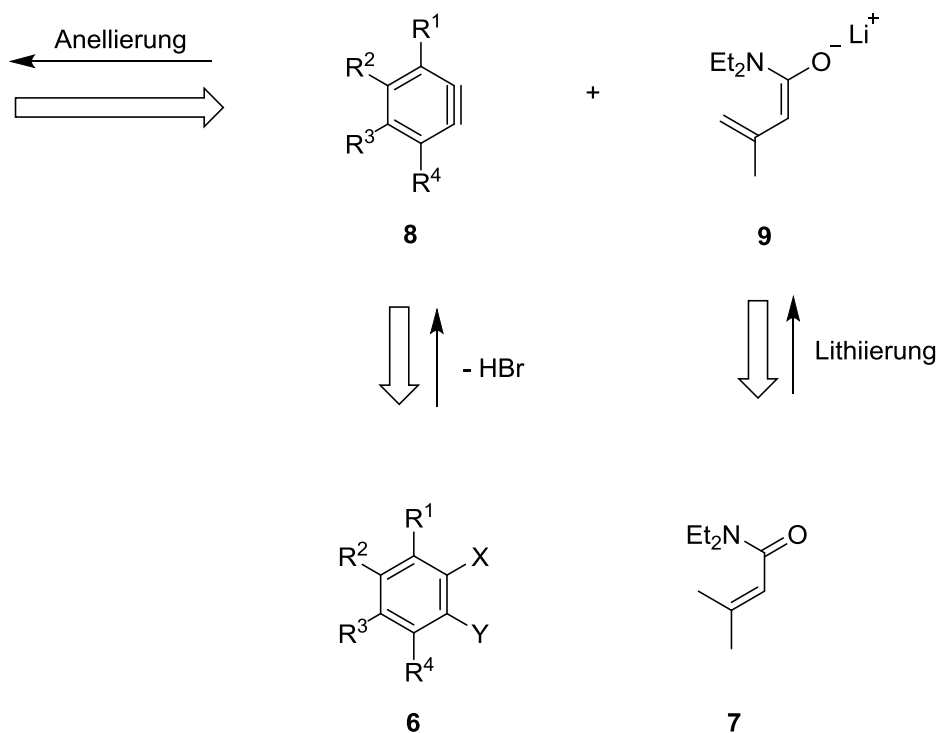
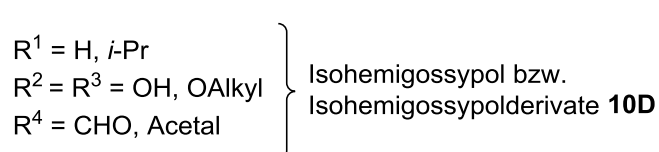
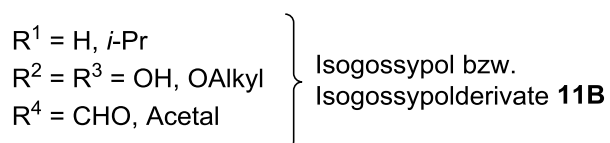
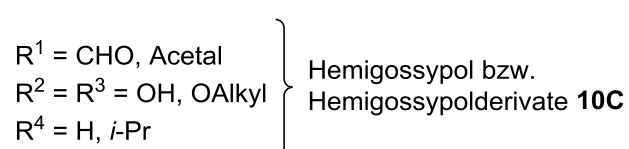
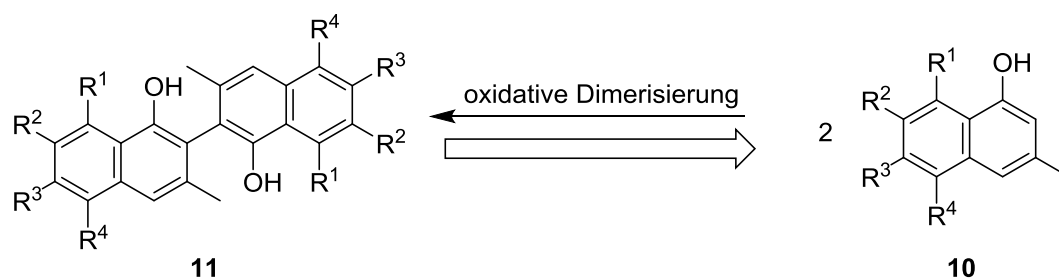


Schema 63: Synthese von 1-Naphtholderivaten **337** durch eine intermolekulare, regiospezifische, anionische Anellierung.^[51]

Wichtig für die hier vorliegende Arbeit war auch die Synthese von 1-Naphtholen **337** durch Watanabe et al. (Schema 63).^[51] Wie Wallace und Sammes et al. bauten sie das 1-Naphthol mit Hilfe einer intermolekularen, regiospezifischen, anionischen Anellierung zwischen einem Didehydrobenzenderivat **338** und einem Dienolat-Anion **335** auf. Auch hier wurde das dafür erforderliche Didehydrobenzen **338** aus Brombenzenen **336** generiert. Allerdings fand die Gruppe, dass sich 1-Naphthole **337** mit höheren Ausbeuten synthetisieren lassen, wenn man anstelle von ungesättigten Carbonsäuren bzw. Ketonen ungesättigte Carbonsäureamide **334** als Vorstufen für die Generierung der Dienolat-Anionen **335** verwendet. Auf diese Weise ließen sich die Ausbeuten der 1-Naphthole erheblich steigern. Dies zeigt beispielsweise die Synthese von 3-Methyl-1-naphthol (**321**): Nach der Methode von Watanabe war **321** in 64 % Ausbeute zugänglich, während im Vergleich dazu die Methode von Wallace und Sammes das 3-Methyl-1-naphthol (**321**) nur in einer Ausbeute von 37 % lieferte.^[51,52]

6.2 Retrosynthese von Isogossypol (2), Isohemigossypol (313), Isohemigossypolderivaten 344, 361 sowie 362 und eines Hemigossypolderivates 355

Ziel war es, einen möglichst effizienten und flexiblen Zugang zu Gossypol bzw. Gossypolderivaten **11A** sowie die im Folgenden als Isogossypol und Isogossypolderivate **11B** bezeichneten Verbindungen zu entwickeln. Die gewählte Retrosynthese ist in Schema 64 dargestellt und beruht auf der oxidativen Dimerisierung von Hemigossypol und Hemigossypolderivaten **10C** bzw. von Isohemigossypol und Isohemigossypolderivaten **10D**. Die für die oxidative Dimerisierung benötigten 1-Naphthole **10C** und **10D** sollten durch eine von Watanabe et al.^[51] entwickelte Anellierung zwischen einem Didehydrobenzen **8** als Dienophil und einem Dien **9** hergestellt werden. Das Didehydrobenzen **8** sollte *in situ* aus einem Brombenzen **6** generiert werden; das Dien **9** sollte ebenfalls *in situ*, und zwar durch Lithiierung eines ungesättigten Carbonsäureamids **7** erzeugt werden. Auf der Stufe der Anellierung entscheidet sich, ob sich eine Verbindung aus der Hemigossypol-Reihe oder eine aus der Isohemigossypol-Reihe bildet. Daher war die Regioselektivität der Cycloaddition von besonderem Interesse. Die für die *in situ*-Bildung der Didehydrobenzene **8** benötigten Brombenzene **6** sollten durch Standardmethoden der Organischen Chemie hergestellt werden. Im Folgenden wird die Darstellung der Brombenzene **342**, **354** und **359**, ihre Umwandlung in die 1-Naphthole **355**, **344**, **361**, **362** und **313** sowie die Versuche zur oxidativen Dimerisierung dieser Naphthole berichtet.



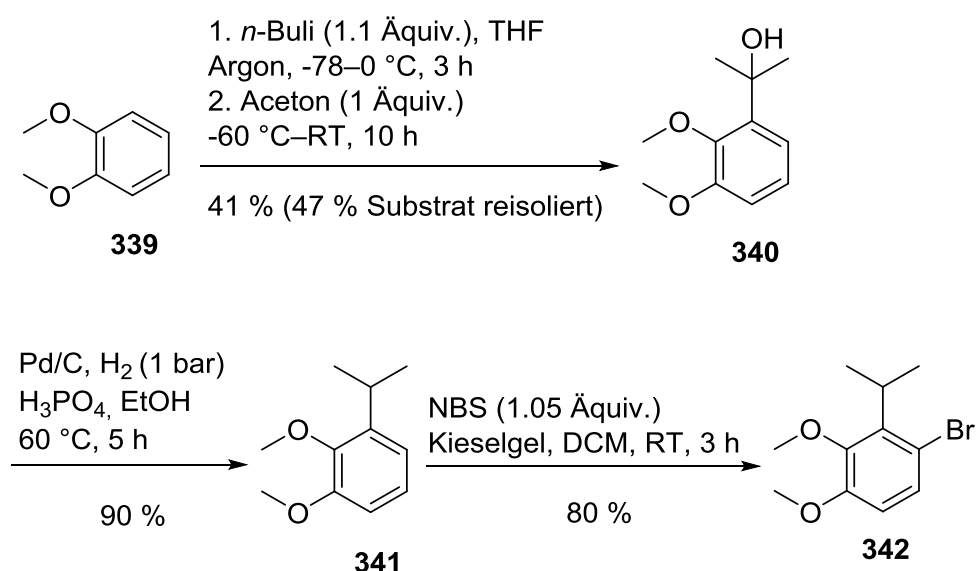
Schema 64: Retrosynthese von Gossypol und Gossypolderivaten **11A** bzw. von Isogossypol und Isogossypolderivaten **11B**.

6.3 Herstellung der Brombenzene 342, 354 und 359

Die Synthese von (1-Brom-2-isopropyl-3,4-dimethoxybenzen) (**342**) erfolgte nach der Methode von Konishi et al.^[356] (Schema 65). 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**354**) kann leicht durch Acetalisierung aus dem literaturbekannten Substrat 6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**353**)^[357] hergestellt werden (Schema 69). 2-(5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**359**) wurde ausgehend von 4-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**357**) durch Bromierung und nachfolgende Acetalisierung erhalten (Schema 71).

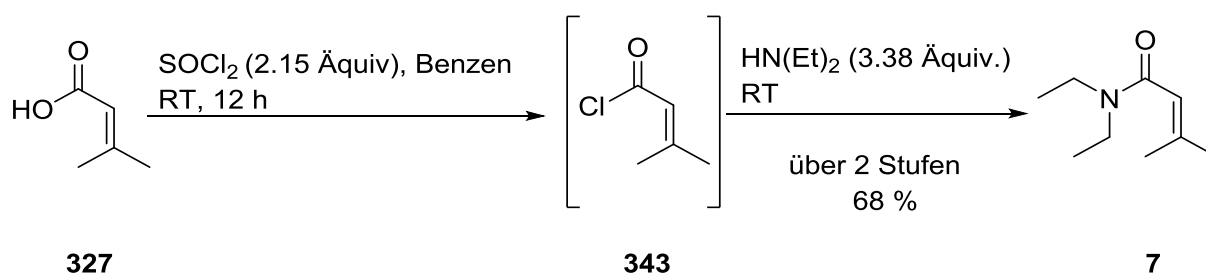
6.4 Synthese von Isohemi- und Hemigossypolderivaten

Als erstes Brombenzen sollte die Cycloaddition mit dem literaturbekannten (1-Brom-2-isopropyl-3,4-dimethoxybenzen) (**342**) als Substrat untersucht werden.^[264,265] Die Verbindung **342** wurde nach literaturbekannter Vorschrift in drei Stufen ausgehend von Veratrol (**339**) hergestellt (Schema 65). Zunächst wurde die 2-Hydroxyisopropylgruppe in *o*-Position zur Methoxygruppe eingeführt.^[358] Hierfür wurde Veratrol (**339**) zunächst mit *n*-



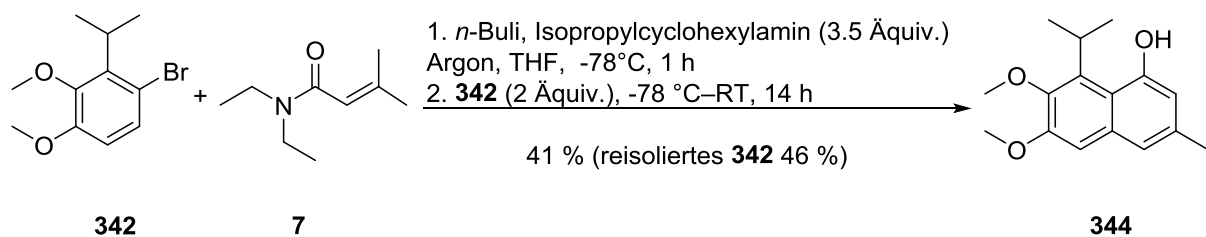
Schema 65: Herstellung des für die Zyklisierung nach Watanabe benötigten Substrats **342**.^[51,356,358]

Butyllithium lithiiert und anschließend mit Aceton als Elektrophil umgesetzt. Dabei erhielt man **340** in einer Ausbeute von 41 %; das Substrat konnte in 47 % Ausbeute zurückgewonnen werden. Nach der durch Phosphorsäure katalysierten Eliminierung von Wasser aus **340** wurde die dabei gebildete Isopropenylgruppe mit Wasserstoff und unter Verwendung von Palladium auf Aktivkohle als Katalysator zur Isopropylgruppe hydriert. Dabei isolierte man **341** in einer Ausbeute von 90 %. Diese Ausbeute kommt der Literatursausbeute von 91 % sehr nahe. Anschließend wurde eine durch Kieselgel katalysierte Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) durchgeführt, bei der **342** in 80 % Ausbeute gebildet wurde.^[356]



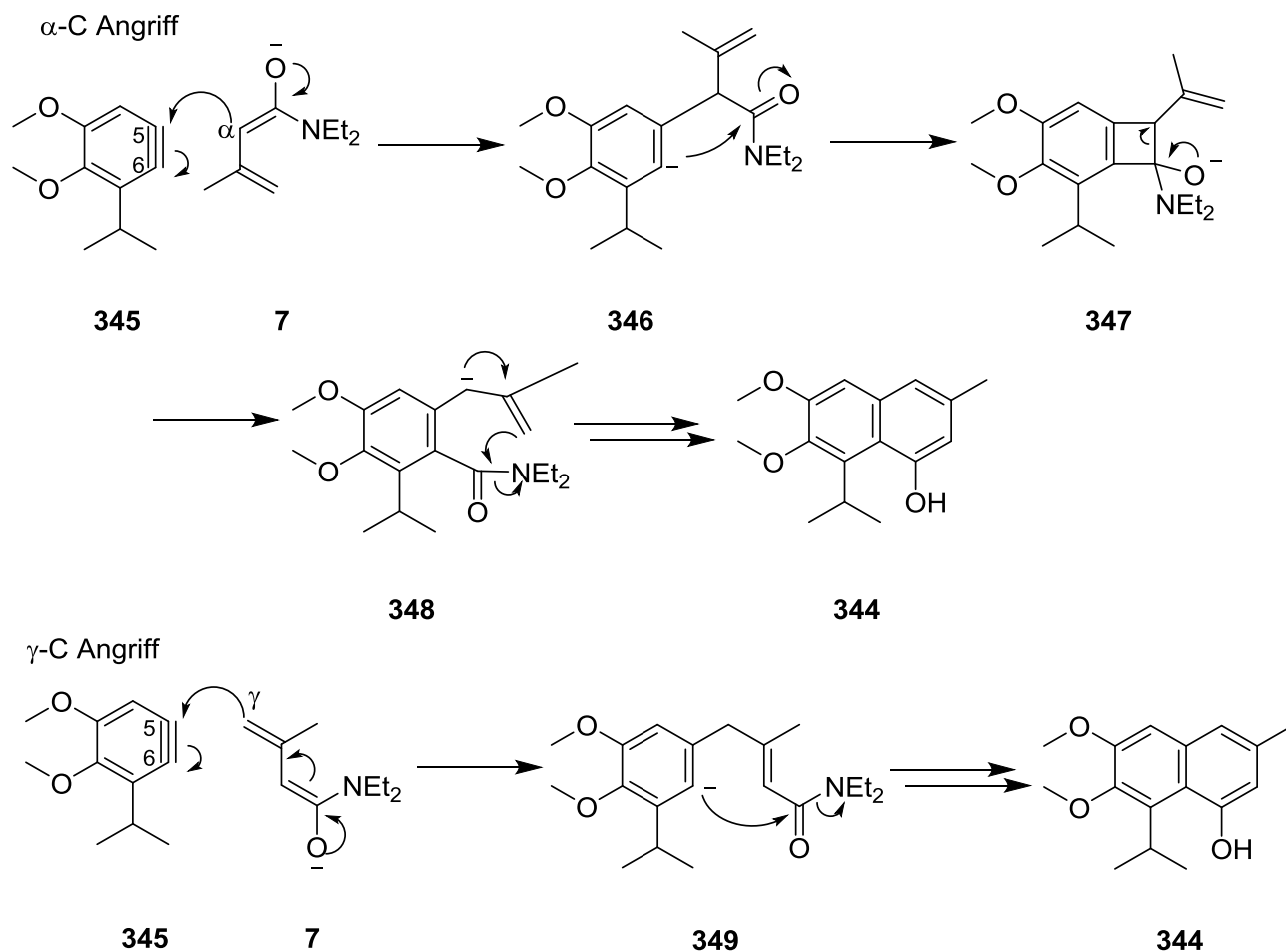
Schema 66: Synthese des für die Zyklisierung nach Watanabe benötigten Senecioamids **7**.^[359]

Das für die Anellierung benötigte Senecioamid **7** wurde entsprechend der Literatur aus 3,3-Dimethylacrylsäure (**327**) und Diethylamin hergestellt.^[359] Zur Aktivierung wurde die 3,3-Dimethylacrylsäure (**327**) durch Reaktion mit Thionylchlorid *in situ* in das entsprechende Carbonsäurechlorid **343** umgewandelt. **7** konnte in zwei Stufen in einer Ausbeute von 68 % erhalten werden (Schema 66).



Schema 67: Synthese von 8-Isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**344**).

Im nächsten Schritt wurde die Umsetzung zwischen **342** und **7** durchgeführt (Schema 67). Unter den Reaktionsbedingungen von Watanabe et al. wurde **342** mit **7** regioselektiv mit 41 % Ausbeute zu 8-Isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**344**) umgesetzt.^[51] Nicht umgesetztes **342** wurde mit 46 % Ausbeute zurückgewonnen. Die Gesamtausbeute des Isohemigossypolderivats **344** beträgt damit 12 %.

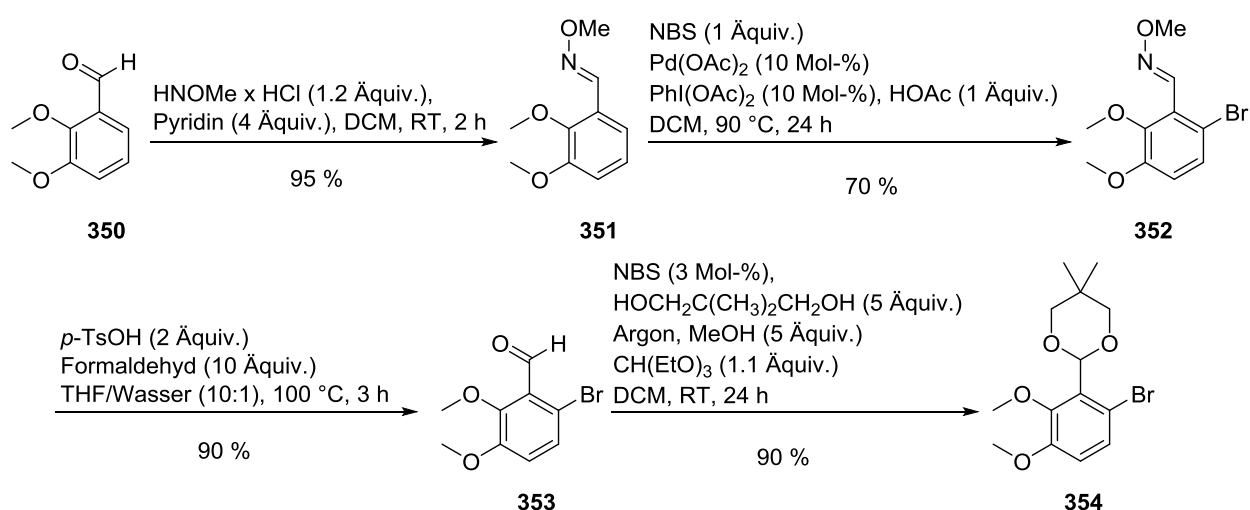


Schema 68: Überlegungen zur Regioselektivität der Reaktion zwischen **345** und **7** zu **344** unter Berücksichtigung des Mechanismus von Watanabe et al.^[51] Der Angriff von **7** auf Position 5 von **345** ist sterisch weniger gehindert als der Angriff auf C-6 aufgrund der sterisch anspruchsvollen Isopropylgruppe an C-1.

Unter Beachtung des vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus der intermolekularen regiospezifischen anionischen Anulierung von Watanabe et al wird die Bildung der Verbindung **344**, also eines Isomeren eines Isohemigossypolderivats erwartet, da der Angriff des Diens auf C-5 von **345** gegenüber dem Angriff auf C-6 aufgrund der Isopropylgruppe an

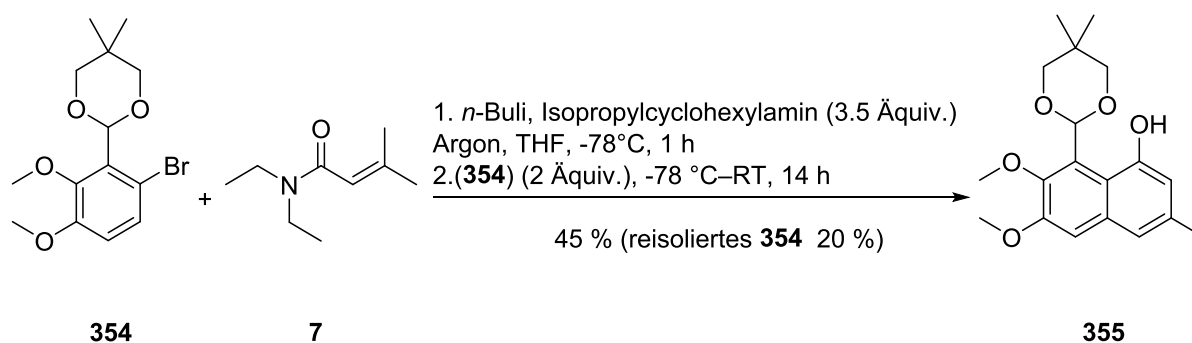
C-1 sterisch begünstigt ist.^[51] Der die Regioselektivität des Angriffs dirigierende Einfluss der Isopropylgruppe kommt in beiden von Watanabe et al. postulierten Reaktionswegen, dem α -C Angriff bzw. dem γ -C Angriff, zum Tragen (Schema 68).

Ausgehend davon wurde 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**354**) hergestellt, um eine zu Hemigossypol (**161**) analoge Struktur zu erhalten (Schema 69). Der 6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**353**) ist literaturbekannt^[357] und konnte nach der Vorschrift von Dubost et al. in drei Schritten aus 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (**350**) hergestellt werden. Anschließend wurde **353** nach der Vorschrift von Karimi et al.^[360] mit einer Ausbeute von 90 % in das bislang unbekannte Acetal **354** überführt.



Schema 69: Synthese von 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**354**).

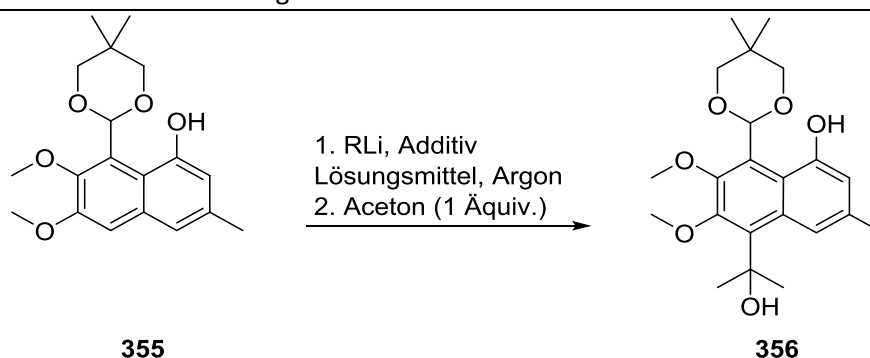
Das so hergestellte 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**354**) konnte analog zu Verbindung **342** mit **7** zu 8-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**355**) umgesetzt werden (Schema 70). Neben 45 % **355** konnte man 20 % nicht



Schema 70: Synthese von 8-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**355**).

umgesetztes Brombenzen **354** isolieren (Schema 70). Für die Umwandlung des Anellierungsprodukts **355** in ein Hemigossypolderivat musste nun noch eine Isopropylgruppe an C-5 von **355** eingeführt werden. Dies sollte in Analogie zur Umwandlung von **339** in **341** in zwei Stufen erfolgen. Nach einleitender Lithiierung an C-5 sollte das lithierte Intermediat im zweiten Schritt mit Aceton als Elektrophil zu **356** umgesetzt werden (Tabelle 12). Verbindung **355** enthält zwei Gruppen, die eine Lithiierung in *ortho*-Position dirigieren, und zwar die Methoxygruppe an C-6 und die Hydroxygruppe an C-1. Dirigierende Gruppen treten mit Organolithium-Reagenzien, wie zum Beispiel *n*-Buli, in Wechselwirkung und brechen

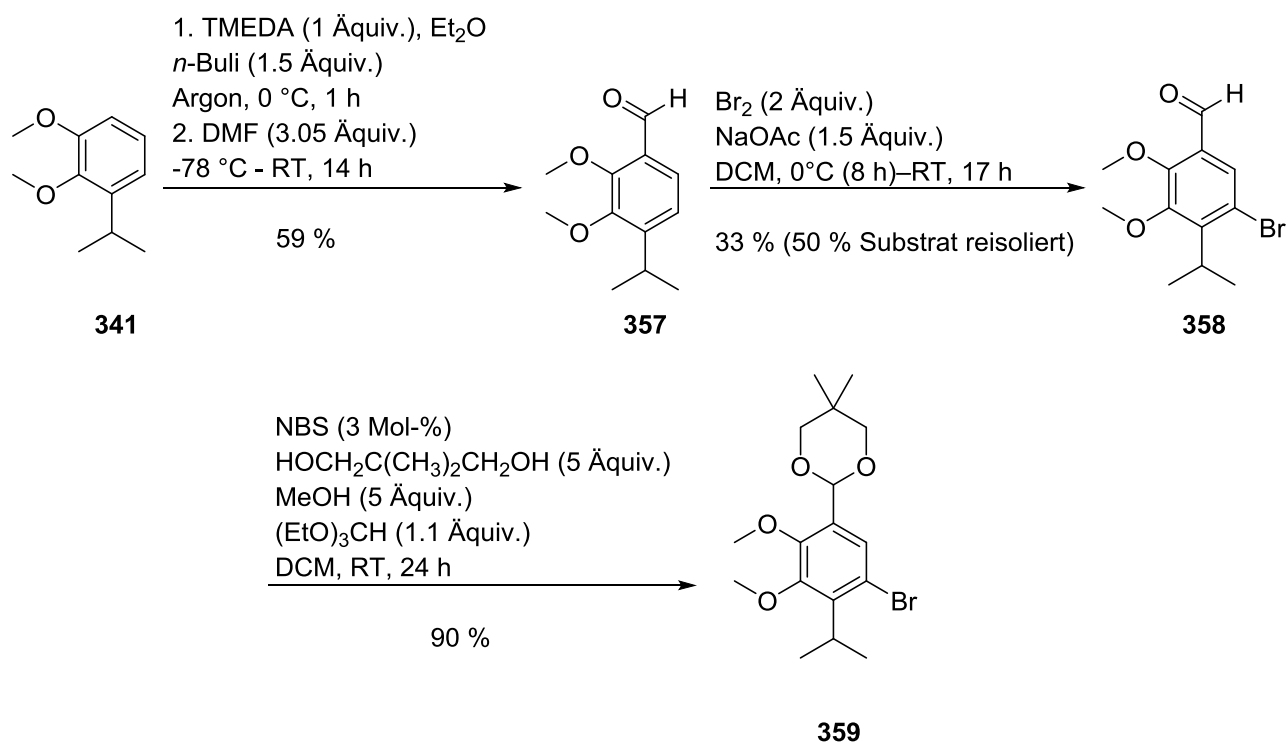
Tabelle 12 Versuche zur Umwandlung von **355** zu **356**



Nr.	Reagenz	RLi [Äquiv.]	Additiv	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	<i>n</i> -Buli	1.2	-	THF	0	3	0
2	<i>tert</i> -Buli	1.2	-	THF	0	3	0
3	<i>tert</i> -Buli	1.2	-	Cyclohexan	0	15	0
4	<i>tert</i> -Buli	7	-	THF	-78	3	0
5	<i>tert</i> -Buli	7	-	Cyclohexan	0	3	0
6	<i>tert</i> -Buli	7	-	Cyclohexan	0	18	0
7	<i>sec</i> -Buli	7	TMEDA	Diethylether	-78	3	0

dessen Aggregationscluster auf. Dies führt verstärkt zu einer Lithiierung in *ortho*-Position zur dirigierenden Gruppe. Dirigierende Gruppen unterscheiden sich u.a. durch die Stärke des dirigierenden Effekts bezüglich einer Lithiierung. In diesem Fall übt die Methoxygruppe einen stärkeren dirigierenden Effekt aus als die Hydroxygruppe.^[80] Dementsprechend sollte die Lithiierung in *ortho*-Position zur Methoxygruppe an C-5 stattfinden. Allerdings ließ sich die

Bildung des erwarteten Produkts **356** unter den Bedingungen von Tabelle 12, Nr. 1 nicht erreichen. Unter Einsatz anderer aus der Literatur bekannter Reaktionsbedingungen wurden weitere Versuche zur Darstellung von **356** durchgeführt.^[80] Allerdings führten weder eine Erhöhung der Menge an Lithierungsreagenz von 1.2 Äquiv. auf 7 Äquiv. (Tabelle 12, Nr. 4–7), eine Verlängerung der Reaktionszeit auf maximal 18 h (Tabelle 12, Nr. 3,6), eine Variation des Lösungsmittels (Tabelle 12, Nr. 3,5–7), der Reaktionstemperatur noch die Zugabe des Additivs TMEDA (Tabelle 12, Nr. 7) zum Erfolg. In keinem Fall konnten auch nur Spuren des gewünschten Produktes **356** isoliert werden. Daher wurden die Versuche zur Darstellung von **356** an dieser Stelle abgebrochen.

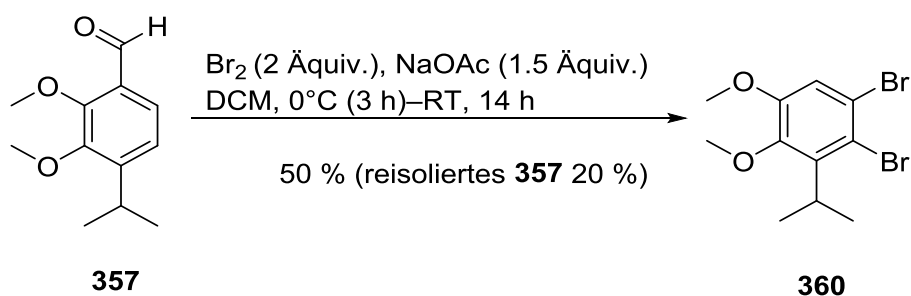


Schema 71: Synthese von 2-(5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**359**).

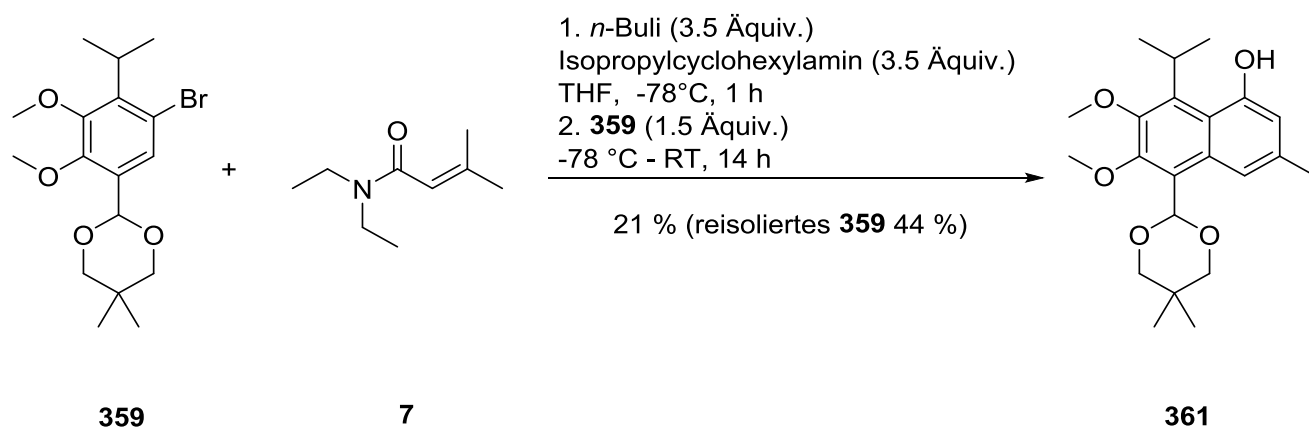
Da die Einführung der Isopropylgruppe an C-5 des Hemigossypolvorläufers **355** gescheitert war, wurde versucht die benötigten funktionellen Gruppen vor Aufbau des Naphtholgerüsts

einzuführen. In diesem Sinne sollte 2-(5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**359**) aufgebaut und anschließend mit **7** zu **361** umgesetzt werden.

Um an die literaturbekannte Verbindung 4-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**357**) zu kommen, wurde eine Formylierung von 1-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzen (**341**) nach Baba et al. durchgeführt (Schema 71).^[361] Die anschließende Bromierung von **357** zu **358** bedurfte einiger Optimierung. Setzte man **357** unter den in einem Patent beschriebenen Bedingungen um, konnte man das Produkt **358** nur in Spuren isolieren.^[362] Die Absenkung der Reaktionstemperatur von Raumtemp. auf 0°C, die langsame Zugabe eines Überschusses an Br₂ (2 Äquiv. anstatt 1.2 Äquiv.) sowie eine verlängerte Reaktionszeit gestatteten es, 5-Bromo-4-isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**358**) in einer Ausbeute von 33 % zu gewinnen. Neben dem Produkt wurde nicht umgesetztes Substrat **357** in 50 % Ausbeute zurückgewonnen. Weitere Versuche, die Ausbeute an **358** zu erhöhen, waren nicht erfolgreich. Stattdessen wurde die Bildung teilweise schwer abtrennbarer Nebenprodukte beobachtet. Als Beispiel soll hier die Bildung der dibromierten Verbindung 1,2-Dibromo-3-isopropyl-4,5-dimethoxybenzen (**360**) dienen, die bei zu schneller Zugabe von Brom (0.5 h vs. 1.5 h) und zu kurzer Reaktionszeit bei 0°C (3 h vs. 8 h) mit immerhin 50 % Ausbeute entstand (Schema 72). Die Acetalisierung von **358** mit 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol als Reagenz verlief wie schon die Acetalisierung von **353** völlig unproblematisch; das benötigte Acetal **359** wurde mit einer Ausbeute von 90 % isoliert (Schema 71).^[360]

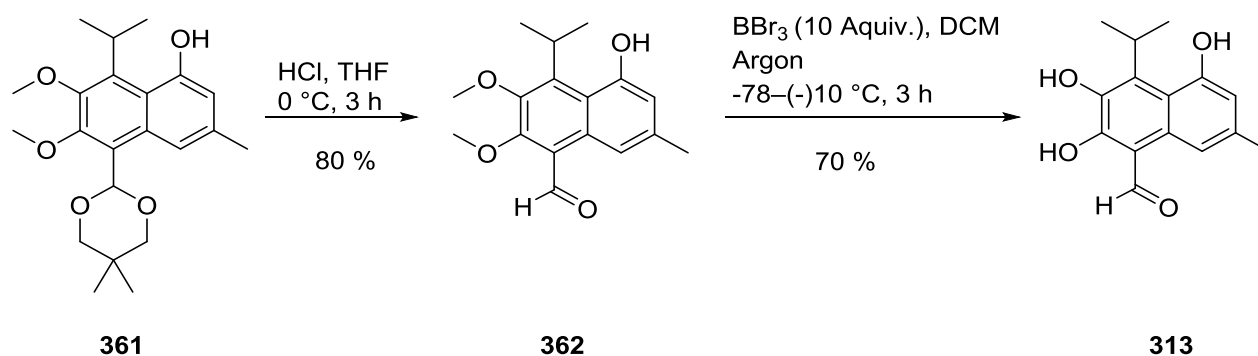


Schema 72: Bildung von 1,2-Dibromo-3-isopropyl-4,5-dimethoxybenzen (**360**) bei der Bromierung von **357**.



Schema 73: Synthese von 5-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8-isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methyl-naphth-1-ol (**361**).

Im nächsten entscheidenden Schritt zeigte sich, dass sich bei der Anellierung von **359** mit **7** nicht das Naturstoffanalogon, sondern das Isohemigossypolderivat 5-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8-isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**361**) mit einer Ausbeute von 21 % gebildet hatte (Schema 73). Zusätzlich konnten 44 % des Substrats reisoliert werden. In den nächsten Schritten wurden die Schutzgruppen entfernt (Schema 74). In Anlehnung an die Literatur wurde das Acetal sauer hydrolysiert; dabei erhielt man 5-Hydroxy-4-isopropyl-2,3-dimethoxy-7-methyl-1-naphthaldehyd (**362**) mit der guten Ausbeute von 80 %.^[363] Die Abspaltung der Methoxygruppen erfolgte nach einer Standardprozedur mit Bortribromid. Hierbei erhielt man **313** in 70 % Ausbeute. Zusammenfassend kann man festhalten, dass



Schema 74: Umwandlung von **361** in Isohemigossypol (**313**).

damit die erste Synthese von Isohemigossypol (**313**) vorliegt. Ausgehend von 1,2-Dimethoxybenzen (**339**) wurde **313** in 8 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 0.8 % synthetisiert.

Abbildung 28 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von Isohemigossypol (**313**). Bei $\delta = 13.63$, 9.92 und 8.88 ppm erkennt man die charakteristisch breiten Singulets für die drei Hydroxygruppen des Moleküls. Komplettiert wird das Spektrum durch das scharfe Singulett der Aldehydfunktion bei $\delta = 10.68$ ppm, die beiden Singulets der aromatischen Protonen bei $\delta = 7.79$ und 6.64 ppm, das Septett des benzylichen Wasserstoffs der Isopropylgruppe mit seinem Signalschwerpunkt bei $\delta = 4.82$ ppm, das Singulett der Methylgruppe an C-7 bei $\delta = 2.32$ ppm und das Dublett für die beiden Methylgruppen der Isopropylgruppe bei $\delta = 1.38$ ppm.

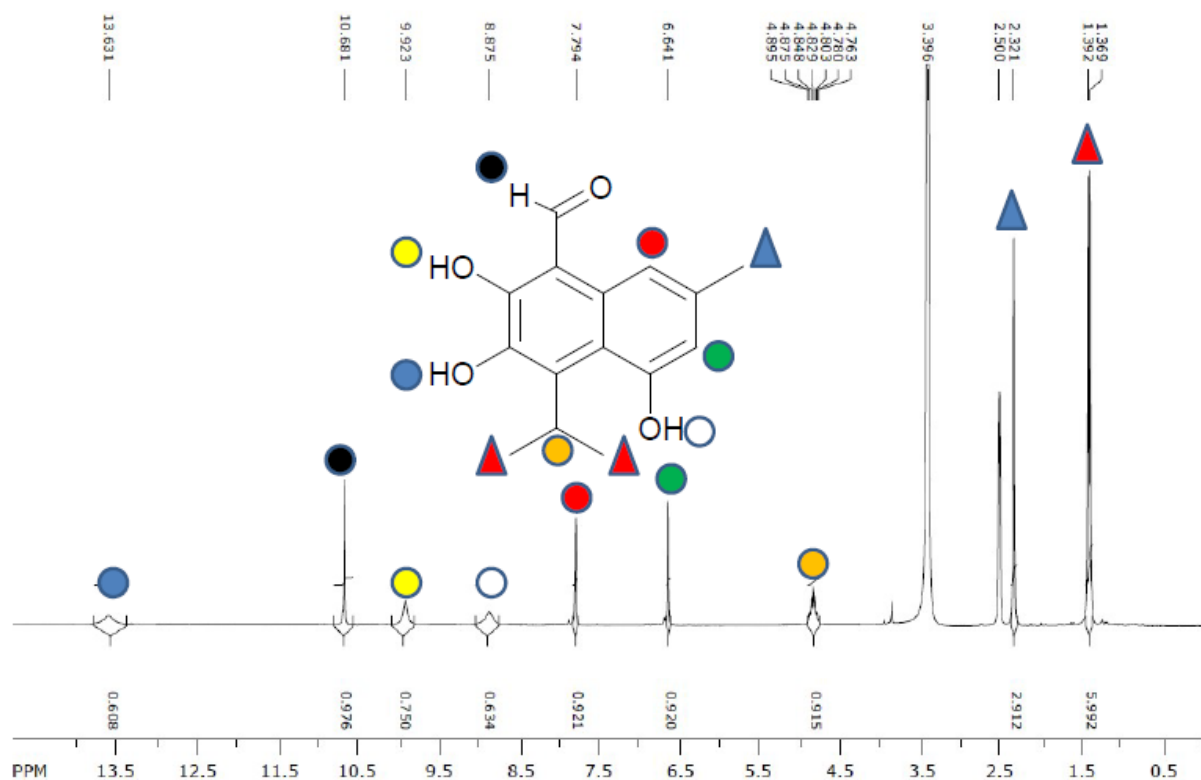
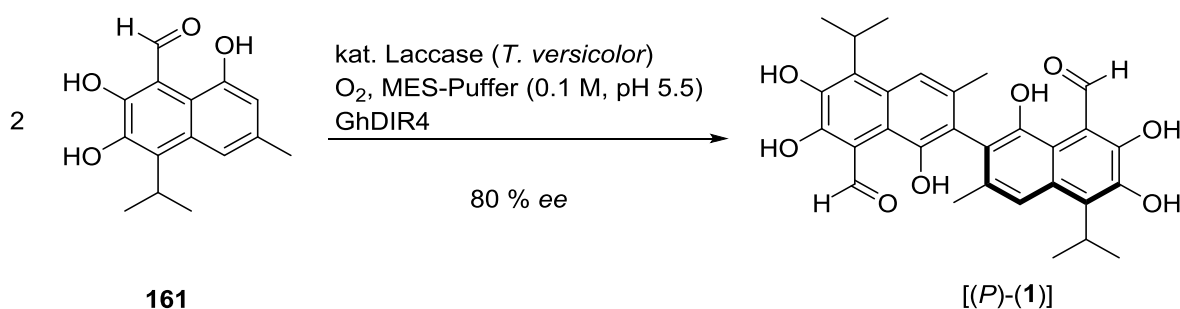


Abbildung 28: ^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum von Isohemigossypol (**313**) in $\text{DMSO-}d_6$ und Zuordnung der Signale.

6.5 Oxidative Phenolkupplung von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten

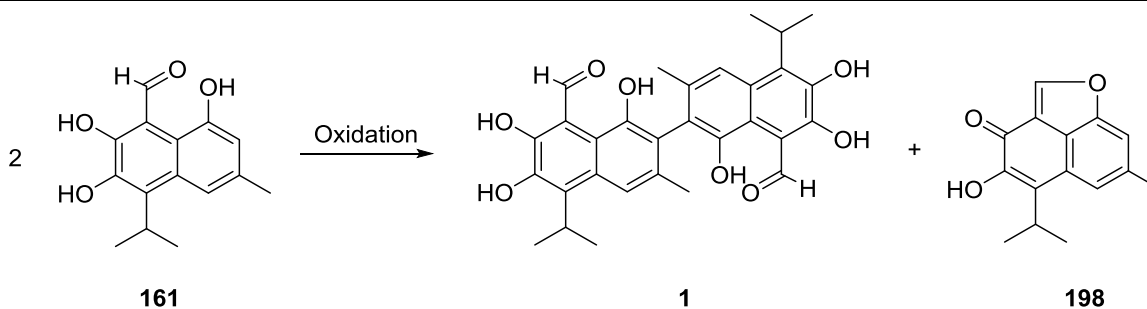
Im folgenden Kapitel werden die in dieser Arbeit durchgeführten oxidativen Phenolkupplungen von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten vorgestellt. Zunächst werden jedoch die Ergebnisse anderer Gruppen zur oxidativen Dimerisierung von Hemigossypol (**161**) zu Gossypol (**1**) dargestellt, da sie die Auswahl der Reaktionsbedingungen maßgeblich beeinflusst haben.



Schema 75: Enantioselektive oxidative Kupplung von Hemigossypol (**161**) zu (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] mithilfe des dirigierenden Proteins GhDIR4.^[276]

Schaller et al. haben eine Methode zur oxidativen Dimerisierung von Hemigossypol (**161**) zu (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] ausgearbeitet (Schema 75) (siehe auch Kapitel 3.4.4). Sie beruht auf der durch die Laccase aus *Trametes versicolor* katalysierte Dimerisierung von **161** mit Luft als Oxidationsmittel in einem 0.1 M 2-(*N*-Morpholin)-ethansulfonsäurepuffer bei pH 5.5. Da die Reaktion in Gegenwart des Dirigentproteins GhDIR4 durchgeführt wurde, gelang auf diesem Weg die enantioselektive Darstellung von (*P*)-Gossypol [(*P*)-(1)] mit einem Enantiomerenüberschuss von $ee = 80\%$.^[276]

Li et al. konnten zeigen, dass die oxidative Dimerisierung von **161** am besten durch bestimmte Peroxide katalysiert werden kann (Tabelle 13).^[269] Mit Wasserstoffperoxid konnten Sie nur das Substrat **161** zurückgewinnen (Tabelle 13, Nr. 1). Die Verwendung von *meta*-Chlorperbenzoesäure hingegen führte zur Zersetzung des Edukts (Tabelle 13, Nr. 2, 3). Im Gegensatz dazu erhielt er mit Di-*tert*-butylperoxid bei 130 °C das Dimer **1** in einer Ausbeute von 46 % (Tabelle 13, Nr. 4). Mit dem reaktiveren *tert*-Butylperacetat erzielten Li et al. die besten Ergebnisse (Tabelle 13, Nr. 5–8). Es zeigte sich jedoch, dass die Ergebnisse

Tabelle 13 Ergebnisse der oxidativen Kupplung von Hemigossypol (**161**) zu Gossypol (**1**) nach Li et al.^[269]

Nr.	Oxidationsmittel [2.2 Äquiv.]	Lösungsmittel	T [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	30% H ₂ O ₂	Acetonitril	RT	12	85 (161)
2	<i>m</i> -CPBA	Dichlormethan	RT	7	Zersetzung
3	<i>m</i> -CPBA	Acetonitril	RT	7	Zersetzung
4	(<i>t</i> BuO) ₂	Chlorbenzen	130	2	46(1)
5	<i>t</i> BuO ₂ Ac	Toluol	110	3.5	53 (1)
6	<i>t</i> BuO ₂ Ac	Dichlorethan	80	4	76 (1)
7 ^a	<i>t</i> BuO ₂ Ac	Dichlorethan	80	4	50 (1), 35 (198)
8 ^b	<i>t</i> BuO ₂ Ac	Dichlorethan	80	12	81 (198)

^aHemigossypol (**161**) wurde vor der Reaktion 2 d im Kühlschrank gelagert. ^bHemigossypol (**161**) wurde vor der Reaktion 2 Wochen im Kühlschrank gelagert.

stark vom Lösungsmittel und den Reaktionsbedingungen abhängen sowie der zügigen Weiterverarbeitung von Hemigossypol. So wurde unter bestimmten Bedingungen ein Gemisch aus **1** und Dehydrohemigossypol (**198**) gebildet.

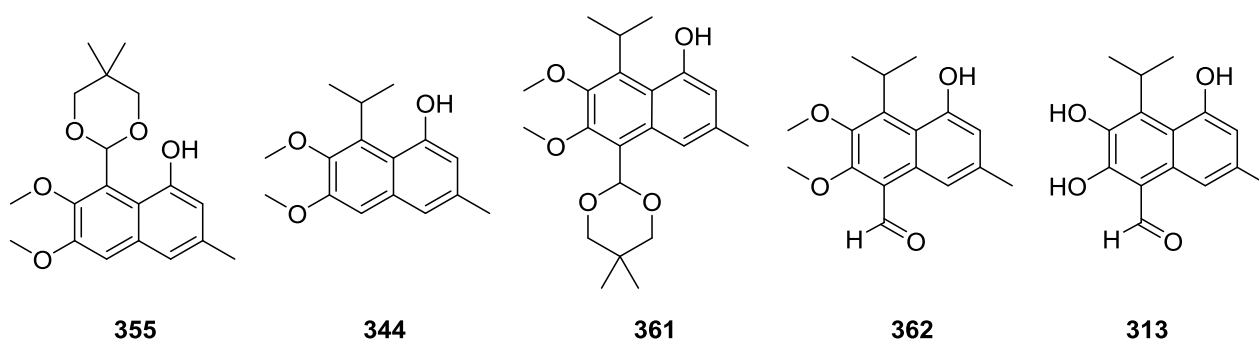
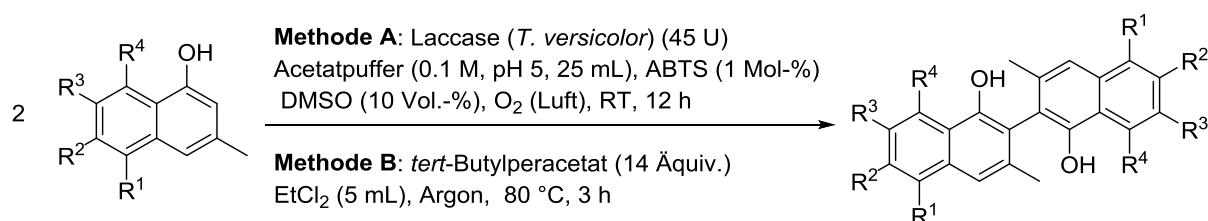


Abbildung 29: Hergestellte Hemigossypol- **355** und Isohemigossypolderivate **344**, **361**, **362** und Isohemigossypol (**313**).

Abbildung 29 zeigt die Derivate von Hemigossypol und Isohemigossypol sowie Isohemigossypol, die im Verlauf dieser Arbeit hergestellt worden sind. Für die Versuche zur oxidativen Phenolkupplung dieser Verbindungen sind die Bedingungen von Schaller et al.^[276] und Li et al.^[269] mit geringen Modifikationen übernommen worden. Für die Laccase-

katalysierte oxidative Phenolkupplung wurde die Laccase aus *Trametes versicolor* (45 U) mit 1 Mol-% ABTS in einem 0.1 M Acetatpuffer mit 10 Vol.-% DMSO verwendet (Methode A). Die Reaktionen wurden in Abwesenheit eines Dirigentproteins durchgeführt. Die oxidative Dimerisierung mit *tert*-Butylperacetat wurde in Dichlorethan bei 80°C unter Argon durchgeführt (Methode B).

Tabelle 14 Ergebnisse der oxidativen Phenolkupplung^a des Hemigossypolderivats **355** sowie der Isohemigossypolderivate **344**, **361**, **362** und Isohemigossypol (**313**)



Nr.	Substrat	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Dimer	Ausbeute Dimer	
							A [%]	B [%]
1	355	H	OMe	OMe	5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl	363	-	Zersetzung
2	344	H	OMe	OMe	Isopropyl	364	-	Zersetzung
3	361	5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl	OMe	OMe	Isopropyl	365	-	79
4	362	CHO	OMe	OMe	Isopropyl	366	-	-
5	313	CHO	OH	OH	Isopropyl	2	-	Zersetzung

^aEs wurden jeweils 0.05 mmol Substrat umgesetzt.

Die Ergebnisse der Versuche zur oxidativen Phenolkupplung von **355**, **344**, **361**, **362** und **313** sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Bei den Laccase-katalysierten Umsetzungen konnte in keinem Fall eine Dimerisierung beobachtet werden (Tabelle 14, Nr. 1–5, Methode A). Diese Ergebnisse sind umso erstaunlicher, da Schaller et al. die Dimerisierung von Hemigossypol (**161**) zu (*P*)-Gossypol [(*P*)-**1**] ohne ABTS als Mediator gelungen ist.^[276] Im Gegensatz dazu konnte man bei den Dimerisierungsversuchen mit *tert*-Butylperacetat als Reagenz in allen Fällen eine Umsetzung der Substrate beobachten. Bei der Umsetzung von **355** und **344** zeigte sich jedoch, dass die erhaltenen Produkte, bei denen es sich vermutlich um die Verbindungen **363** und **364** handelte, nicht ausreichend stabil waren, um sie durch

Säulenchromatographie reinigen zu können (Tabelle 14, Nr. 1–2, Methode B). Nach jeder Säulenchromatographie über Kieselgel traten insbesondere im aliphatischen Bereich der ^1H -NMR-Spektren Signale auf, die nicht den Zielmolekülen zugeordnet werden konnten. Letztlich ließen sich **363** und **364** nicht in reiner Form isolieren. Dagegen verlief die oxidative Dimerisierung von **361** erfolgreich. Bei der Umsetzung erhielt man das 5,5'-Bis(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8,8'-diisopropyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-3,3'-dimethyl-[2,2'-bisanthracen]-1,1'-diol (**365**) in 79 % Ausbeute (Tabelle 14, Nr. 3, Methode B). Allerdings ist auch dieses Molekül nicht sonderlich stabil.

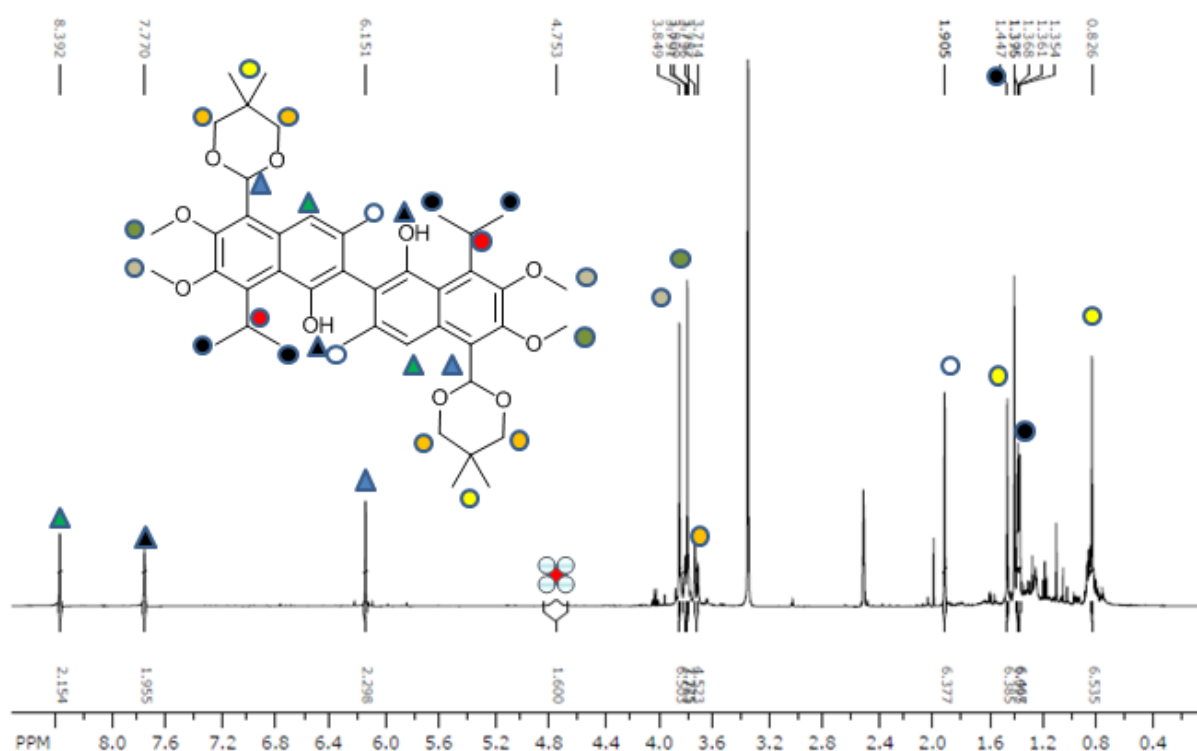


Abbildung 30: ^1H - (500 MHz) NMR-Spektrum von **365** nach kurzzeitiger Lagerung in $\text{DMSO}-d_6$ bei -20°C (ca. 2 h) und Zuordnung der Signale.

Durch ^1H -NMR-Spektroskopie konnte man zeigen, dass sich **365** bereits nach kurzer Lagerung unter Argon bei -20°C zu zersetzen begann. In dem in Abbildung 30 gezeigten ^1H -NMR-Spektrum treten neben den Signalen, die eindeutig der Verbindung **365** zugeordnet werden können (s. Exp. Teil), im Hochfeld zwischen $\delta = 0.8$ ppm und $\delta = 1.3$ ppm Signale auf, die auf die Zersetzung des Moleküls hindeuten, da die zusätzlichen Signale im Verlauf der Zeit an Intensität zunehmen.

Bei der versuchten oxidativen Dimerisierung von Isohemigossypol (**313**) zu **2** (Tabelle 14, Nr. 5, Methode B) konnte dünnschichtchromatographisch das Verschwinden des DC-Spots von

313 [R_f -Wert = 0.45 (SiO₂; Ethylacetat/Cyclohexan = 2:3)] und das Auftreten eines neuen DC-Spots beobachtet werden, bei dem es sich aufgrund seines Retentionsfaktors von 0.5 (SiO₂; Ethylacetat/Cyclohexan = 2:3) vermutlich um Verbindung **2** handelt. ¹H-NMR-spektroskopisch ließ sich die Bildung von **2** nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches allerdings nicht nachweisen. Dies könnte darauf hinweisen, dass es sich bei **2** um eine sehr wenig stabile Verbindung handelt.

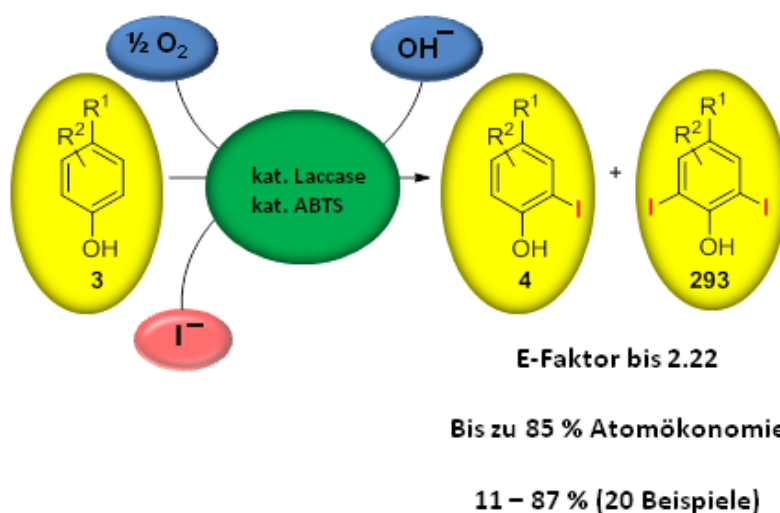
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich **355**, **344**, **362** und **313** mit den hier vorgestellten Methoden nicht erfolgreich in die entsprechenden Dimere umwandeln ließen. Lediglich die oxidative Dimerisierung von **361** lieferte das Dimer **365**, wenn auch nicht in reiner Form. Festzuhalten bleibt, dass die Methoden zur oxidativen Dimerisierung von 1-Naphtholen noch weiter verbessert werden müssen. Dies bleibt jedoch zukünftigen Arbeiten vorbehalten.

7 Zusammenfassung und Summary

7.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation handelt von der oxidativen Transformation von Phenolen und Naphtholen. Der Fokus des ersten Teils der Arbeit liegt auf der Laccase-katalysierten Iodierung von *p*-substituierten Phenolen zu Iodphenolen (Schema 76), während sich der zweite Teil der Arbeit mit der Synthese von hochsubstituierten 1-Naphtholen und Versuchen zu ihrer oxidativen Dimerisierung zu entsprechenden Gossypol- bzw. Isogossypolderivaten beschäftigt (Abbildung 31).

Laccasen werden in der organischen Synthese oft zur oxidativen Dimerisierung von Phenolen mit dem ubiquitär vorhandenen Luftsauerstoff als Oxidationsmittel eingesetzt. Hier wird gezeigt, dass sich diese Reaktion nahezu vollständig zugunsten einer Laccase-katalysierten Iodierung von *p*-substituierten Phenolen mit Kaliumiodid als Iodquelle und Luftsauerstoff als Oxidationsmittel unterdrücken lässt. Dabei geht man davon aus, dass die Laccase bzw. das Laccase-Mediator-System das Kaliumiodid zu Iod oxidiert, das dann die Phenole **3** in einer elektrophilen aromatischen Substitution in die Iodphenole **4** und **293** umwandelt. Der dabei entstehende Iodwasserstoff kann wieder Laccase-katalysiert zu Iod reoxidiert werden.



Schema 76: Laccase-katalysierte Iodierung von *p*-substituierten Phenolen **3** zu Iodphenolen **4** bzw. **293**.

Es konnte gezeigt werden, dass sich mit Hilfe der Laccase-katalysierten Iodierung eine große Anzahl an *p*-Hydroxyarylcarbonyl- und *p*-Hydroxyarylcarboxylverbindungen **3** unter milden Bedingungen effizient iodieren lässt. Substrate mit einer Iodierungsposition wurden mit Ausbeuten von bis zu 87 % iodiert. Einige Substrate mit zwei Iodierungspositionen lieferten ausschließlich die diiodierten Produkte, andere hingegen ergaben Gemische aus mono- und diiodierten Phenolen. Das Verhältnis von Monoiodierung zu Diiodierung ließ sich durch Anpassung der Reaktionsbedingungen steuern.

Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde an ausgewählten Beispielen gezeigt, dass sich die Laccase-katalysierte Iodierung zu einer nachhaltigen Synthesemethode entwickeln lässt, die sich durch hohe Atomökonomie und niedrige E-Faktoren auszeichnet.

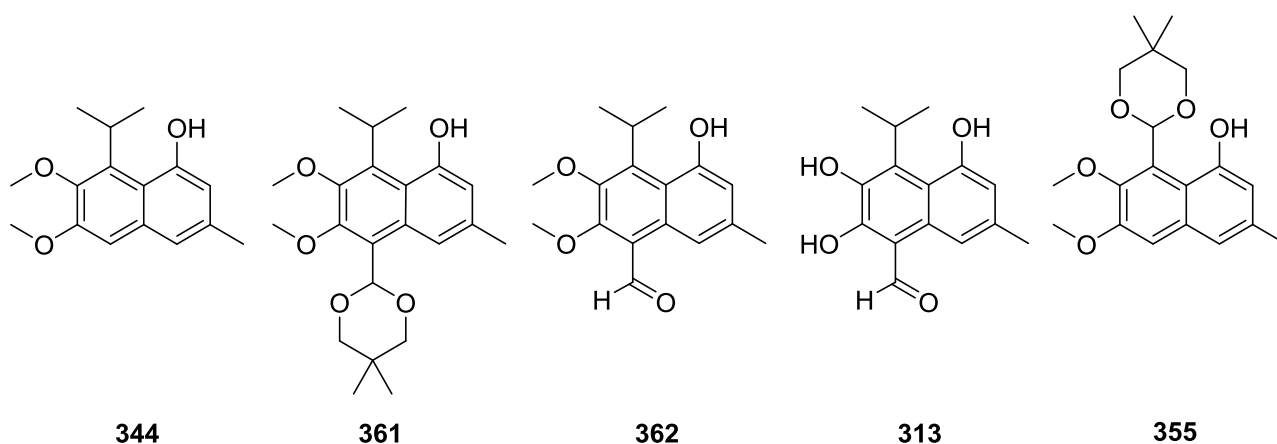


Abbildung 31: Hergestellte Isohemigossypolderivate **344**, **361**, **362**, Isohemigossypol (**313**) sowie Hemigossypolderivat **355**.

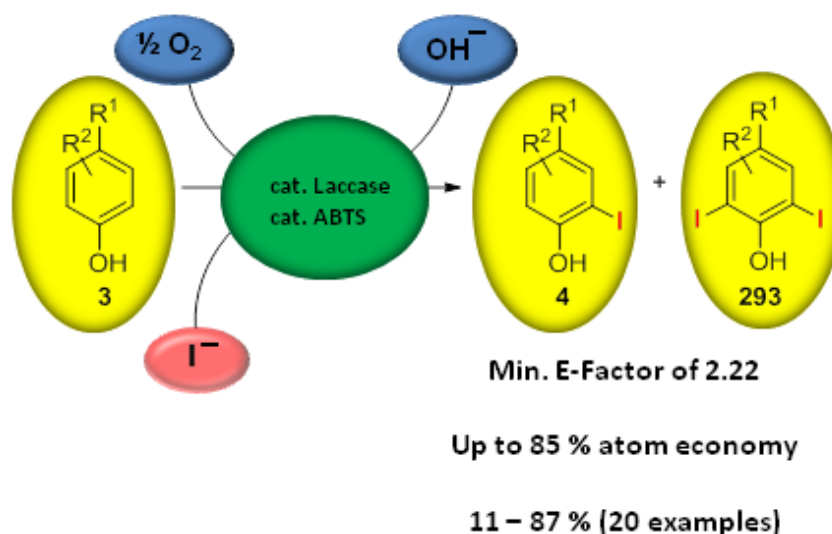
Im zweiten Teil der Arbeit werden die Ergebnisse vorgestellt, die das Ziel hatten, einen Zugang zu Gossypol- und Isogossypolderivaten zu etablieren, der auf einer oxidativen Dimerisierung von 1-Naphtholen beruht. Die benötigten 1-Naphthole sind durch eine intermolekulare regiospezifische anionische Anellierung zwischen einem *in situ* erzeugten Didehydrobenzen und einem ebenfalls *in situ* generierten Lithiumdienolat zugänglich. Die für die Erzeugung der Didehydrobenzene als Vorläufer benötigten (hoch)funktionalisierten Brombenzene ließen sich nach Literaturvorschriften bzw. durch Adaption von literaturbekannten Methoden aufbauen. Auf diese Weise wurden die Isohemigossypolderivate **344**, **361**, **362** und Isohemigossypol (**313**) sowie das Hemigossypolderivat **355** hergestellt (Abbildung 31).

Versuche zur oxidativen Dimerisierung ergaben, dass die in Abbildung 31 gezeigten 1-Naphthole eine Laccase-katalysierte Phenolkupplung nicht eingehen. Bei Versuchen mit *tert*-Butylperacetat als Oxidationsmittel erfolgte in einigen Fällen zwar eine oxidative Dimerisierung, es gelang allerdings nicht, die entsprechenden Dimeren in reiner Form zu isolieren.

7.2 Summary

This dissertation is about the oxidative transformation of phenols and naphthols. The focus of the first part of the work is on the laccase-catalyzed iodination of *p*-substituted phenols to iodophenols (Scheme 77), while the second part of the work deals with the synthesis of highly substituted 1-naphthols and attempts towards their oxidative dimerization to corresponding gossypol or isogossypol derivatives (Figure 32).

In organic synthesis, laccases are often used for the oxidative dimerization of phenols using the ubiquitous atmospheric oxygen as the oxidant. Here, it is demonstrated that this reaction can be almost completely suppressed in favor of the laccase-catalyzed iodination of *p*-substituted phenols using potassium iodide as the iodine source and atmospheric oxygen as the oxidant. It is assumed that the laccase or the laccase-mediator system oxidizes the potassium iodide to iodine, which then converts the phenols **3** to the iodophenols **4** and **293** by means of an electrophilic aromatic substitution. The resulting hydrogen iodide can be reoxidized to iodine in a laccase-catalyzed reaction.



Scheme 77: Laccase-catalyzed iodination of *p*-substituted phenols **3** to iodophenols **4** and **293**, respectively.

It has been demonstrated that a large number of *p*-hydroxyarylcarbonyl and *p*-hydroxyarylcarboxyl compounds **3** can be efficiently iodinated by laccase-catalyzed iodination under mild conditions. Substrates with one iodination position were iodinated with yields of up to 87%. Some substrates with two iodination positions delivered the diiodinated products exclusively, while others gave mixtures of mono- and diiodinated phenols. The ratio of monoiodination to diiodination could be controlled by adjusting the reaction conditions.

By optimization of the reaction conditions, it was shown for selected examples that the laccase-catalyzed iodination can be developed into a sustainable synthetic method that stands out for high atom economy and low E-factors.

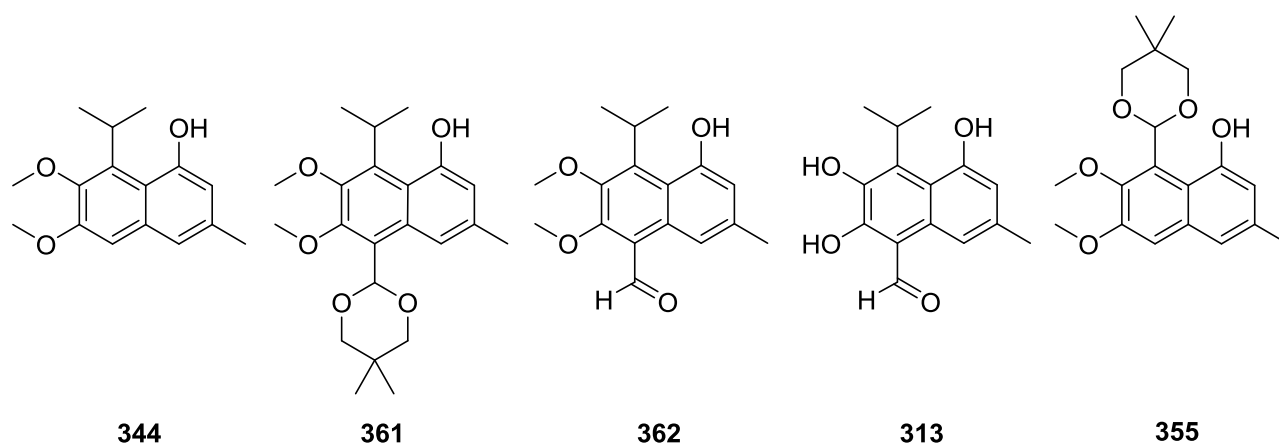


Figure 32: Prepared isohemigossypol derivatives **344**, **361**, **362**, isohemigossypol (**313**) and hemigossypol derivative **355**.

In the second part of the paper, the results which aimed to establish an approach to gossypol and isogossypol derivatives based on oxidative dimerization of 1-naphthols are presented. The required 1-naphthols are accessible by an intermolecular regiospecific anionic annulation between a benzyne generated *in situ* and a lithium dienolate that was also generated *in situ*. The (highly) functionalized bromobenzenes required for the production of the benzyne precursors could be obtained according to literature procedures or by adaptation of methods known in the literature. In this way, the isohemigossypol derivatives **344**, **361**, **362** and isohemigossypol (**313**) as well as the hemigossypol derivative **355** were synthesized (Figure 32).

Experiments towards the oxidative dimerization showed that the 1-naphthols shown in Figure 32 do not undergo a laccase-catalyzed phenolic coupling. In experiments with *tert*-butyl peracetate as the oxidant, oxidative dimerization occurred in some cases, but it was not possible to isolate the dimers in pure form.

Experimenteller Teil

8 Allgemeine Verfahren

8.1 Verwendete Geräte

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsgerät B-545 der Fa. *Büchi* bestimmt. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

pH-Werte

Die pH-Werte wurden an einem pH-Meter pH 330 / SET der Fa. *WTW* mit pH-Einstabmeßkette SenTix 41 mit integriertem Temperaturfühler gemessen.

Infrarot-Spektren

Infrarot-Spektren wurden mit einem Alpha FT-IR Spektrometer der Fa. *Bruker* aufgenommen.

UV / Vis-Spektren

UV / Vis-Spektren wurden mit einem Cary 4 E und Cary 50 Spektrophotometer der Fa. *Varian* aufgenommen.

Spritzenpumpen

Die kontrollierte Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mit der Spritzenpumpe Model 22 der Fa. *Harvard Apparatus*.

NMR-Spektren

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit 300 (75 MHz) und 500 (125 MHz) Unity Inova-Spektrometern der Fa. *Varian* sowie mit einem 600 (150 MHz) Avance III HD-Spektrometer der Fa. *Bruker* aufgenommen. Als Lösungsmittel wurden CDCl_3 , referenziert auf $\delta = 7.26$ ppm (^1H -NMR) und $\delta = 77.02$ ppm (^{13}C -NMR) sowie DMSO, referenziert auf $\delta = 2.50$ ppm (^1H -NMR) und $\delta = 39.52$ ppm (^{13}C -NMR) verwendet. COSY-, HSQC- sowie HMBC-Spektren wurden bei 300 MHz, 500 MHz oder 600 MHz gemessen. 1D- und 2D homonukleare NMR-

Spektren wurden mit Standardpulssequenzen aufgenommen. Kopplungskonstanten J [Hz] wurden direkt aus den Spektren entnommen und nicht gemittelt. Die Multiplizität der Signale wird durch folgende Abkürzungen angegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multiplett, br = breites Singulett, dd = Dublett von Dublett, dt = Dublett von Triplett. Sich überlagernde Signalstrukturen werden als *d-like*, *t-like* etc. angegeben. Alle NMR-Spektren wurden mit *Spinworks 4.2.4* (Urheberrechte © 2018, Kirk Marat, Universität Manitoba) ausgewertet.

Massenspektren

Niedrig aufgelöste Massenspektren durch Elektronenstoßionisation (EI-LRMS) wurden mit einem Polaris Q der Fa. *Thermo* oder mit einem MAT 95 der Fa. *Finnigan* aufgenommen. Niedrig aufgelöste Massenspektren durch Elektrospray-Ionisation (ESI-LRMS) wurden mit einem G1956B MSD Quadrupol-Spektrometer der Fa. *Agilent*, ausgerüstet mit einer G 1946 Atmosphärendruck ESI Schnittstelle, aufgenommen. Die in Klammern gesetzten Werte geben die Intensitäten in Prozent bezogen auf den Basispeak ($I = 100\%$) an. Massenfeinbestimmungen wurden mittels EI-HRMS bei 70 eV an einem MAT 95 der Fa. *Finnigan* durchgeführt.

8.2 Chromatographische Trennungen

Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Fertigfolien Silica Gel 60 F_{254} mit Fluoreszenzdetektor der Fa. *Merck* bzw. DC-Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV $_{254}$ der Fa. *MACHERY-NAGEL* verwendet. Die Detektion UV-aktiver Substanzen erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm. Zur Detektion von Alkoholen diente das Vanillin-Schwefelsäure-Reagenz. Aldehyde wurden durch das 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Schwefelsäure-Reagenz detektiert.^[364]

Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden mittels Flashchromatographie an Kieselgel 60 M (0.040–0.063 mm) der Fa. *MACHERY-NAGEL* durchgeführt. Es wurden Substanz / Adsorbens-Verhältnisse zwischen 1 : 100 und 1 : 400 gewählt.

Lösungsmittel für die Chromatographie

Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch über geeigneten Trocknungsmitteln destilliert. Es wurde Petrolether mit einem Siedebereich von 35–65°C verwendet.

8.3 Sonstiges

Bezugsquelle Laccase

Die Laccase *Trametes versicolor* (EC 1.10.3.2) wurde von ASA Spezialenzyme (Wolfenbüttel, Deutschland) bezogen.

Reagenzien und Lösungsmittel für Reaktionen

Reagenzien wurden in der Regel ohne weitere Reinigung eingesetzt. Falls nötig, wurden sie über geeigneten Trocknungsmitteln getrocknet und/oder destilliert. Lösungsmittel für chemische Reaktionen wurden destilliert oder falls notwendig über geeigneten Trocknungsmitteln getrocknet und anschließend destilliert.^[364] Wässrige Aufarbeitungen wurden mit deionisiertem Wasser durchgeführt.

Chemische Reaktionen

Die Reaktionen wurden falls notwendig unter Argon durchgeführt. Hierzu wurden die entsprechenden Apparaturen mindestens 8 h bei 120 °C ausgeheizt und anschließend unter Argon abgekühlt. Die Zugabe von Reagenzien erfolgte im Argon-Gegenstrom mittels getrockneter Kanülen und Spritzen.

9 Allgemeine Arbeitsvorschriften

9.1 AAV 1: Aktivitätsbestimmung der Laccasen

Die Aktivität der Laccasen aus *Trametes versicolor* und *Pleurotus ostreatus* wurde photometrisch durch Messung der Zunahme der Absorption einer Lösung von ABTS (2,2'-Azino-di(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure) (**231**) bei einer Wellenlänge von $\lambda = 414$ nm bestimmt.^[365,366] Hierfür wurde eine Lösung von ABTS in Acetatpuffer (0.1 M, 0.3 mL) mit Acetatpuffer (2.6 mL) und einer Laccase-Lösung (ca. 1 mg in 10 mL Acetatpuffer) versetzt und die Extinktionsänderung in einer rührbaren Küvette gemessen. Die gemessene Extinktionsänderung pro Zeit wurde in die spezifische Aktivität $\mu\text{mol}/(\text{min} \times \text{mg})$ bzw. U/mg umgerechnet. Die Aktivität der Laccase aus *Agaricus bisporus* wurde dem Datenblatt des Herstellers entnommen.

9.2 AAV 2: Laccase-katalysierte Iodierung von *p*-Hydroxyarylcarbonyl- und *p*-Hydroxyarylcarbonsäurederivaten 3a–t

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μmol , 1 Mol-%), Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.; bzw. 1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (90 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (5 h, 18 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung des Substrats (2 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (3 mL) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (0.6 mL/h). Nach erfolgter Reaktion (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5) wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung der braunen Reaktionslösung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 \times 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (1 \times 5 mL) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂) gereinigt.

9.3 AAV 3: Laccase-katalysierte Iodierung von *p*-Hydroxyarylcarbonylderivaten 3a,b unter nachhaltigen Reaktionsbedingungen

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (498 mg, 3.00 mmol, 1.5 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (43.88 mL, 0.2 M, pH 5.0, 1.25 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (225 U) in Acetatpuffer (563 μ L, 0.2 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (15 h, 15 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung des Substrats (2.00 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (563 μ l) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (38 μ l/h). Nach erfolgter Reaktion (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5) wurde Ascorbinsäure bis zur Entfärbung der braunen Reaktionsmischung hinzugefügt. Anschließend wurden die Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in eiskaltem Wasser (20 mL) suspendiert und über einen Büchnertrichter abgesaugt. Nach Waschen mit eiskaltem Wasser (5 \times 5 mL) wurde der Feststoff i. Vak. getrocknet.

9.4 AAV 4: Laccase-katalysierte Iodierung von *p*-Hydroxyarylcarbonylderivaten 3c,e,i,k unter nachhaltigen Reaktionsbedingungen

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (498 mg, 3.00 mmol, 1.5 Äquiv. Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (44.44 mL, 0.2 M, pH 5.0) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (225 U) in Acetatpuffer (563 μ L, 0.2 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (15 h, 15 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde das Substrat (2 mmol, 1 Äquiv.) portionsweise hinzugegeben (10 h). Nach erfolgter Reaktion (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5) wurde Ascorbinsäure bis zur Entfärbung der Reaktionsmischung hinzugefügt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand in eiskaltem Wasser (20 mL) suspendiert und über einen Büchnertrichter abgesaugt. Nach Waschen mit eiskaltem Wasser (5 \times 5 mL) wurde der Feststoff i. Vak. getrocknet.

10 Laccase-katalysierte Iodierung von *p*-Hydroxyarylcarbonyl- und *p*-Hydroxyarylcarbonsäurederivaten

10.1 Bestimmung des Verhältnisses von Iodierungsprodukten **4** und Dimeren **5** bei der Laccase-katalysierten Iodierung von *p*-Hydroxyarylcarbonyl- und *p*-Hydroxyarylcarbonsäurederivaten

Das Verhältnis zwischen den Iodierungsprodukten **4** und den Dimeren **5** wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt. Als Beispiel dient die Umsetzung von Vanillin (**3a**) (Tabelle 1, Nr. 1) zu einem Gemisch aus 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (**4a**) und Divanillin (**5a**). Das Integral des Aldehydprotons von **4a** bei $\delta = 9.75$ ppm wird dabei mit dem Integral der Aldehydprotonen des Dimers **5a** bei $\delta = 9.81$ ppm ins Verhältnis gesetzt. Dadurch ergibt sich ein molares Verhältnis von **4a** : **5a** = 1:2 (Abbildung 33). Alternativ lassen sich auch die Integrale der Methoxygruppen von 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (**4a**) bei $\delta = 3.89$ ppm und Divanillin (**5a**) bei $\delta = 3.92$ ppm miteinander vergleichen (Abbildung 34).

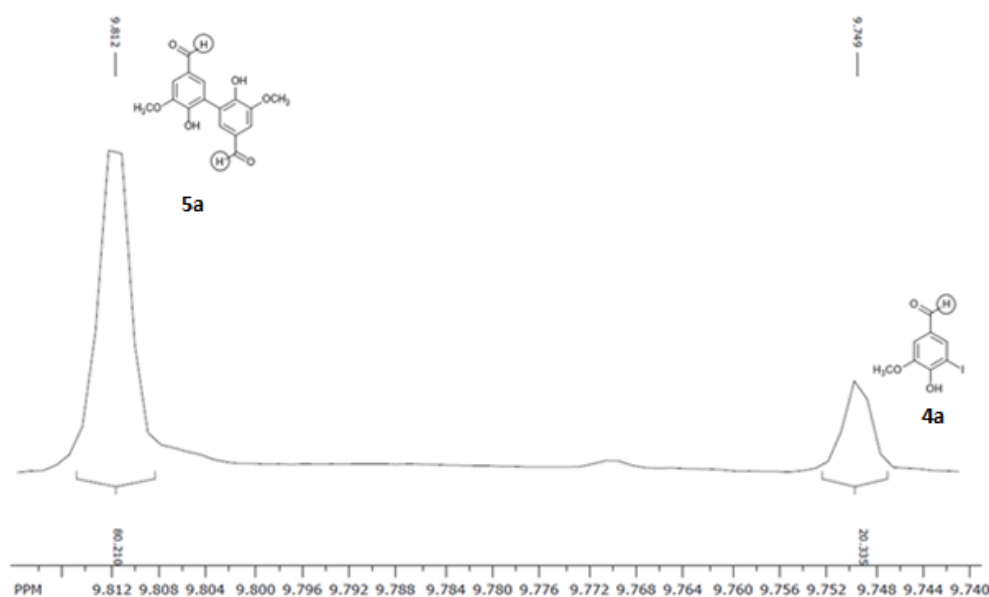


Abbildung 33: Integration der ^1H -NMR-Signale der Aldehydprotonen von **4a** bei $\delta = 9.75$ ppm und **5a** bei $\delta = 9.81$ ppm.

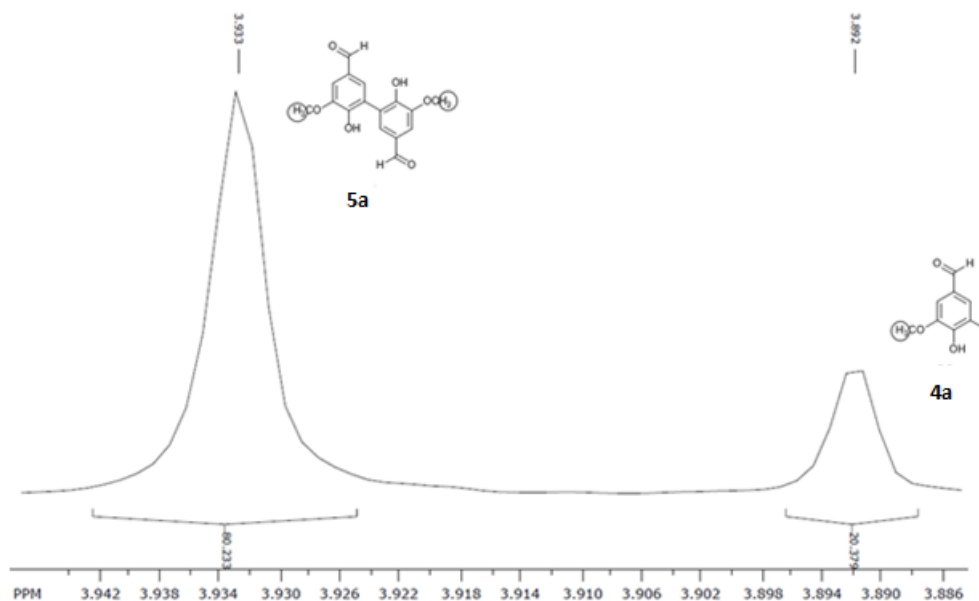
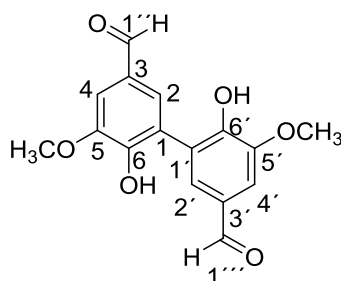


Abbildung 34: Integration der ^1H -NMR-Signale der Methoxygruppen von **4a** bei $\delta = 3.89$ ppm und **5a** bei $\delta = 3.93$ ppm.

10.1.1 Synthese von Divanillin (6,6'-Dihydroxy-5,5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3,3'-dicarbaldehyd) (**5a**)^[367]



In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μmol , 1 Mol-%), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U), 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (**3a**) (304 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) und Acetatpuffer (25 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Die luftgesättigte Lösung (20 mL/min) wurde bei Raumtemp. heftig 7 h bis zum vollständigen Umsatz des Substrates gerührt (DC; SiO_2 ; Dichlormethan/Methanol = 22.5:2.5). Anschließend wurde mit einem Büchnertrichter abgesaugt und der so erhaltene Feststoff in wässr. NaOH (2 M, 15–20 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit HCl (2 M) auf pH 2–3 angesäuert und der ausgefallene Feststoff erneut mittels Büchnertrichter abgesaugt. Der Feststoff wurde mit

Wasser (3 × 5 mL) gewaschen und abschließend i. Vak. über CaCl₂ getrocknet. Nach dem Trocknen erhielt man Divanillin (**5a**) (275 mg, 0.91 mmol, 91 %) als leicht grauen Feststoff.

Schmp.: 303–304°C (Lit.^[367] 303–304°C).

R_f = 0.41 (SiO₂; Dichlormethan/Methanol = 22.5:2.5).

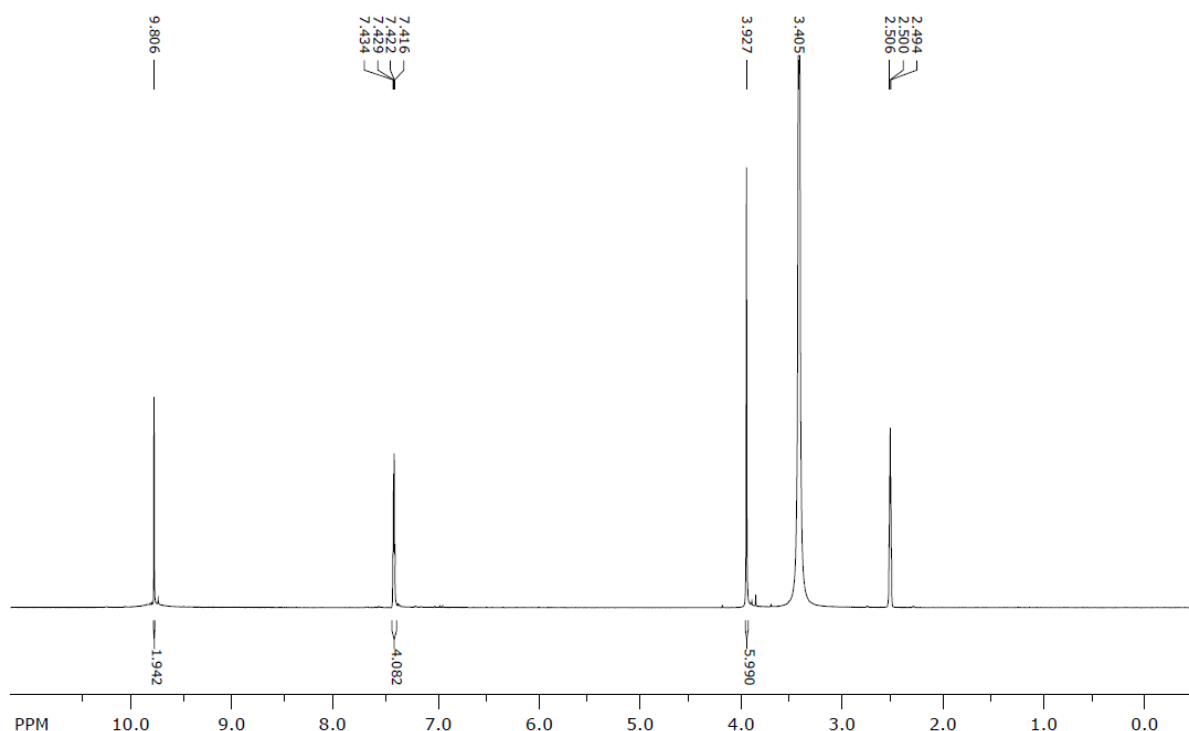
UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 226 (4.52), 258 (3.93), 298 (3.52).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3253 (OH), 1670 (C=O), 1584 (arom. C=C) 1455 (arom. C=C), 1138 (arom. C-O-C).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.92 (s, 6H, 5-OCH₃ und 5'-OCH₃), 7.43 (dd-like, 4H, 2-H, 4-H, 2'-H und 4'-H), 9.81 (s, 2H, 1''-H und 1'''-H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 56.1 (5-OCH₃ und 5'-OCH₃), 109.2 (C-4 und C-4'), 124.6 (C-1 und C-1'), 127.8 (C-3 und C-3'), 128.2 (C-2 und C-2'), 148.2 (C-5 und C-5'), 150.5 (C-6 und C-6'), 191.3 (C-1'' und C-1''').

Rel. Molekülmasse: C₁₆H₁₄O₆ (302.2820 g × mol⁻¹).



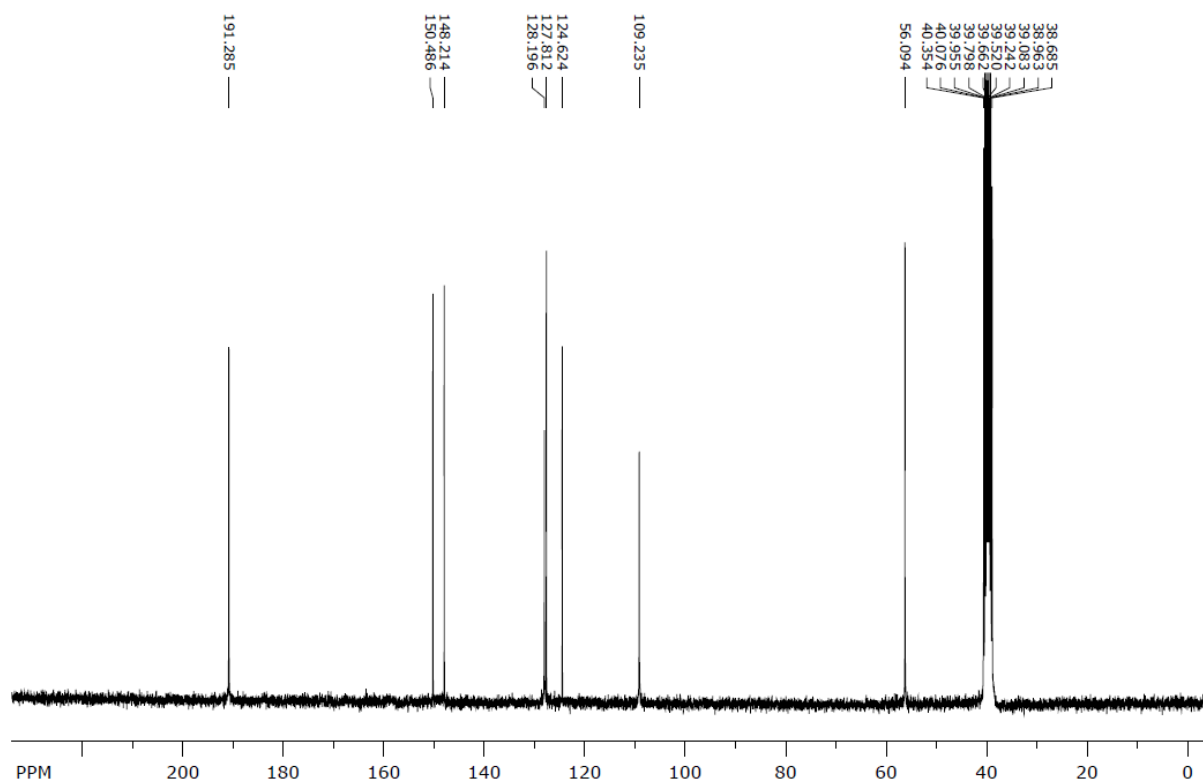
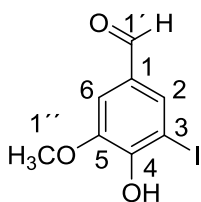


Abbildung 35: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **5a** in $\text{DMSO-}d_6$.

10.2 Synthesevorschriften für die Laccase-katalysierte Iodierung von *p*-Hydroxyarylcarbonyl- und *p*-Hydroxyarylcarbonsäurederivaten

10.2.1 Synthese von 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (**4a**)^[368]



Synthese von **4a** (2 mmol-Ansatz)

Entsprechend **AAV 2** wurde 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (**3a**) (304 mg, 2.00 mmol) mit Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.) innerhalb von 15 h umgesetzt (DC; SiO_2 ;

Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (**4a**) (472 mg, 1.70 mmol, 85 %) als farblosen Feststoff.

Synthese von **4a** (15 mmol-Ansatz)

In einem 1000 mL-Erlenmeyerkolben wurden **3a** (2.28 g, 15.0 mmol, 1 Äquiv.), ABTS (82 mg, 0.15 mmol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (7.47 g, 45.0 mmol, 3 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (300 U) und Acetatpuffer (500 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (600 U) in Acetatpuffer (6 mL, 0.1 M, pH 5) über eine Spritzenpumpe (5 h, 120 U/h) hinzugefügt. Nach erfolgter Reaktion (15 h) (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5) wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (10 × 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (8 × 30 mL) und ges. Kochsalzlösung (30 mL) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Durch anschließende Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) isolierte man 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (**4a**) (3.211 g, 11.55 mmol, 77 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 181–182 °C (Lit.^[368] 179–180 °C).

R_f = 0.53 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 228 (5.31), 286 (4.99), 362 (4.34).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3050 (OH), 2841 (CH₃), 1661 (C=O), 1569 (arom. C=C), 1139 (arom. C-O), 852 (arom. C-H), 581 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.41 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.88 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 9.75 (s, 1H, 1'-H), 10.73 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 56.2 (C-1''), 84.1 (C-3), 110.1 (C-6), 130.0 (C-1), 134.8 (C-2), 147.3 (C-5), 152.2 (C-4), 190.2 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 278 (100) [M]⁺, 249 (5), 235 (15), 151 (12), 135 (15).

Rel. Molekülmasse: $C_8H_7IO_3$ ($278.0455 \text{ g} \times \text{mol}^{-1}$).

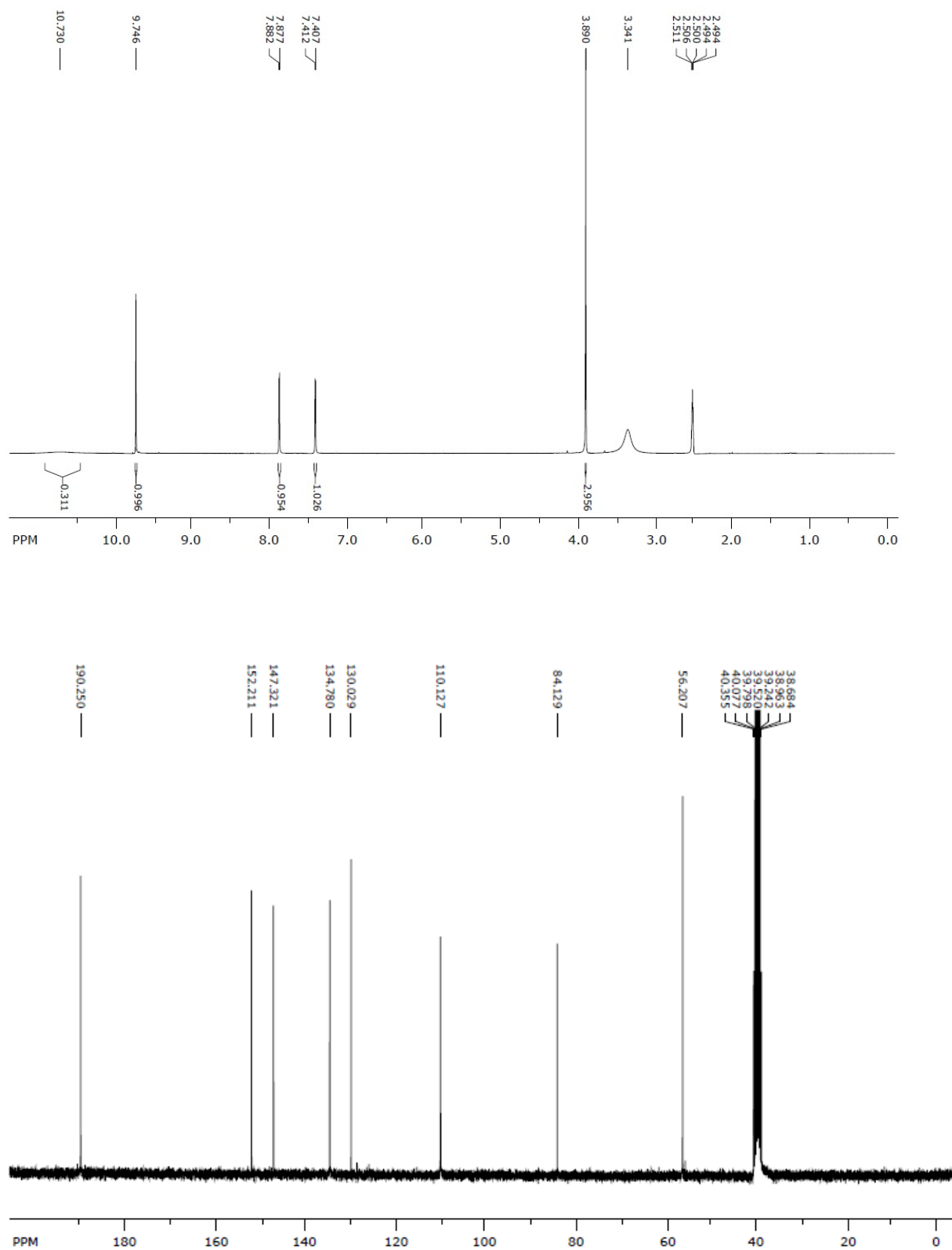
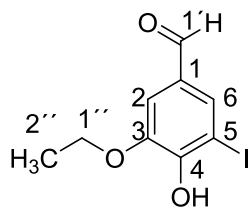


Abbildung 36: 1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **4a** in $DMSO-d_6$.

10.2.2 Synthese von 3-Ethoxy-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4b**)^[95]

Entsprechend **AAV 2** wurde 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd (**3b**) (332 mg, 2.00 mmol) mit Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.) innerhalb von 15 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man 3-Ethoxy-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4b**) (473 mg, 1.62 mmol, 81 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 137–138 °C (Lit.^[95] 184 °C).

R_f = 0.6 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 228 (4.35), 286 (4.03), 361 (3.21).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3204 (OH), 2979 (CH₂, CH₃), 1664 (C=O), 1568 (arom. C=C), 1174 (arom. C-O), 669 (arom. C-H), 581 (arom. C-I).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.37 (t, ³J_{2''-H, 1''-H} = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 4.15 (q, ³J_{1''-H, 2''-H} = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 7.39 (d, ³J_{2-H, 6-H} = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 7.86 (d, ³J_{6-H, 2-H} = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 9.73 (s, 1H, 1'-H), 10.49 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 14.4 (C-2''), 64.6 (C-1''), 84.2 (C-5), 111.2 (C-2), 130.0 (C-1), 134.5 (C-6), 146.4 (C-3), 152.4 (C-4), 190.3 (C-1').

MS (ESI, neg.): *m/z* (%) = 292 (100).

Rel. Molekülmasse: C₉H₉IO₃ (292.0725 g × mol⁻¹).

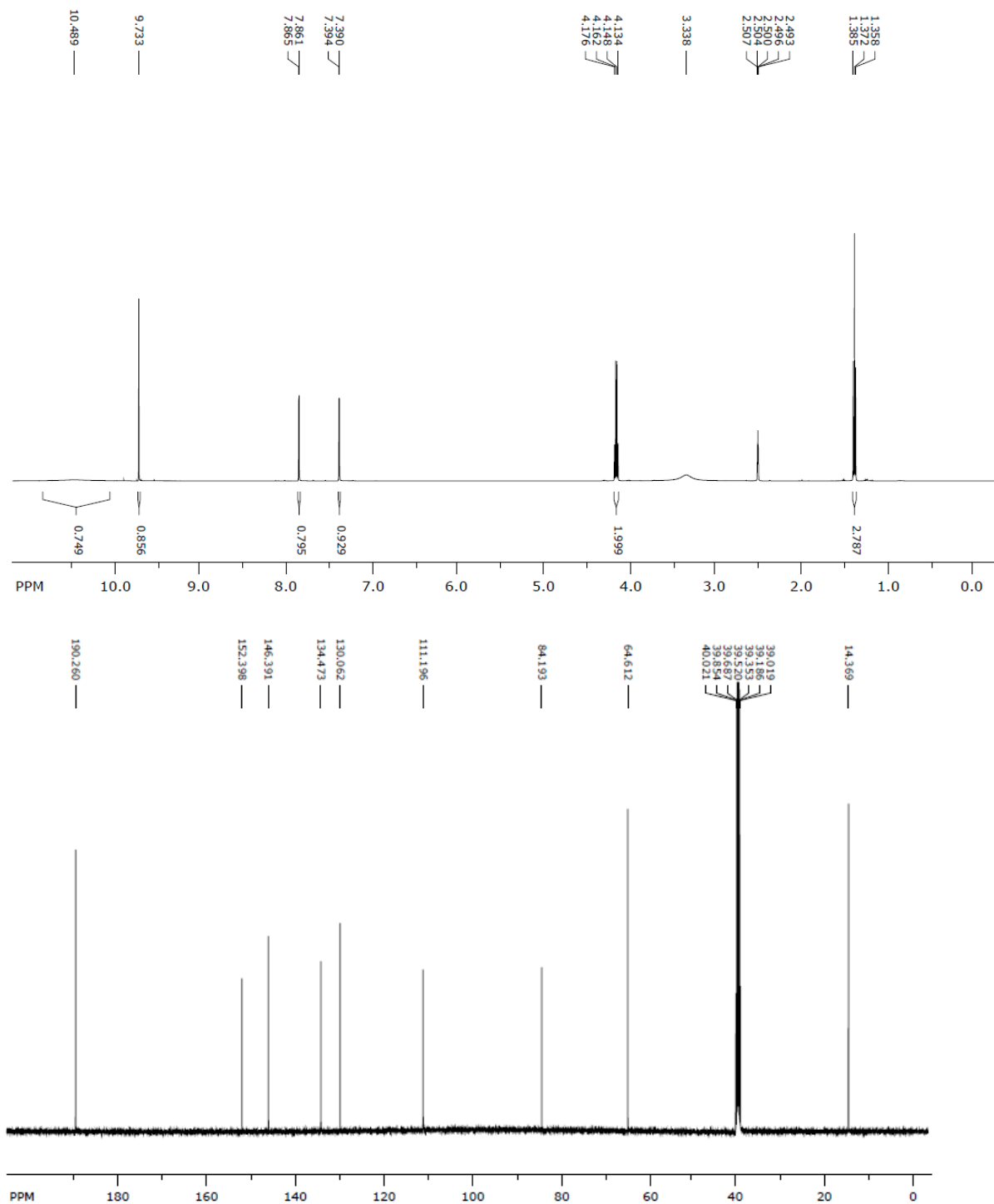
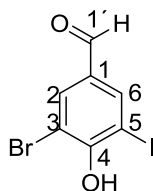


Abbildung 37: ¹H- (500 MHz) und ¹³C- (125 MHz) NMR-Spektrum von **4b** in DMSO-*d*₆.

10.2.3 Synthese von 3-Brom-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4c**)

Entsprechend **AAV 2** wurde 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd (**3c**) (402 mg, 2.00 mmol) mit Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.) innerhalb von 15 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man 3-Brom-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4c**) (430 mg, 1.32 mmol, 66 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 186–187 °C.

R_f = 0.52 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 237 (4.33), 273 (3.99), 353 (3.65).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3049 (OH), 1665 (C=O), 1568 (arom. C=C), 1224 (arom. C-O), 714 (arom. C-I/Br), 654 (arom. C-H), 535 (arom. C-Br/I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.05 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 8.23 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 9.74 (s, 1H, 1'-H), 10.81 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 88.0 (C-5), 110.1 (C-3), 131.4 (C-1), 134.6 (C-2), 139.9 (C-6), 158.3 (C-4), 189.4 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 326 (100) [M]⁺, 297 (5), 281 (5), 128 (65), 63 (50).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₇H₄BrIO₂]⁺: 327.8413; gef. 327.8403.

Rel. Molekülmasse: C₇H₄BrIO₂ (326.9155 g × mol⁻¹).

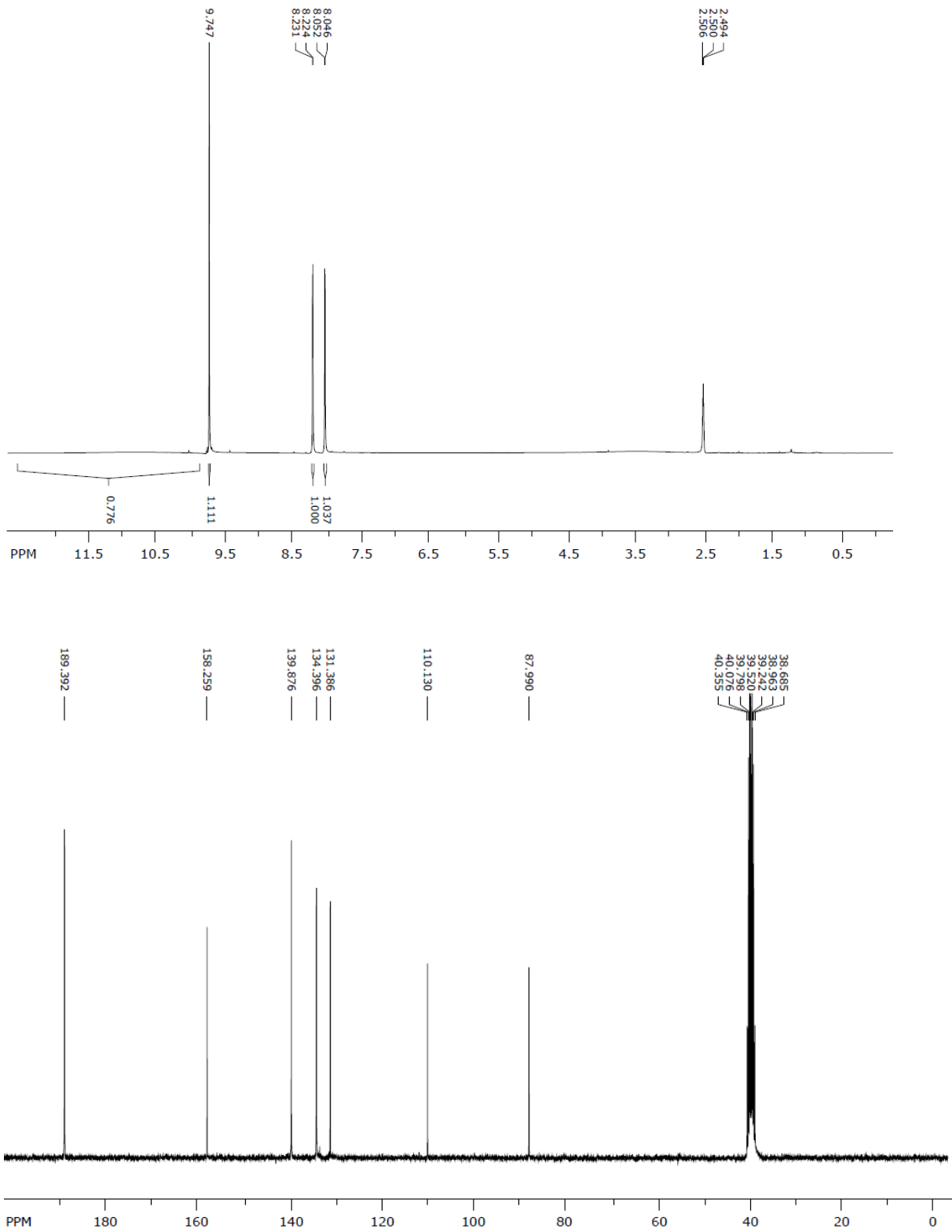
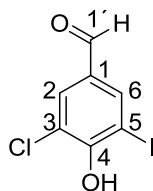


Abbildung 38: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von **4c** in DMSO-*d*₆.

10.2.4 Synthese von 3-Chlor-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4d**)

Entsprechend **AAV 2** wurde 3-Chlor-4-hydroxybenzaldehyd (**3d**) (312 mg, 2.00 mmol) mit Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.) innerhalb von 48 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5.5:3:1.5) erhielt man 3-Chlor-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4d**) (282 mg, 1.00 mmol, 50 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 157–158 °C.

R_f = 0.48 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 206 (4.10), 237 (4.33), 274 (4.02), 353 (3.79).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3051 (OH), 1664 (C=O), 1572 (arom. C=C), 1195 (arom. C-O), 652 (arom. C-H), 546 (arom. C-I).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.90 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 1.8 Hz, 1H, 2-H), 8.21 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 9.75 (s, 1H, 1'-H), 11.27 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 87.9 (C-5), 120.3 (C-1), 130.8 (C-2), 131.0 (C-3), 139.4 (C-6), 157.4 (C-4), 189.5 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 282 (100) [M]⁺, 253 (5), 155 (10), 127 (10), 63 (20).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₇H₄ClIO₂]⁺: 281.8939; gef. 281.8941.

Rel. Molekülmasse: C₇H₄ClIO₂ (282.4615 g × mol⁻¹).

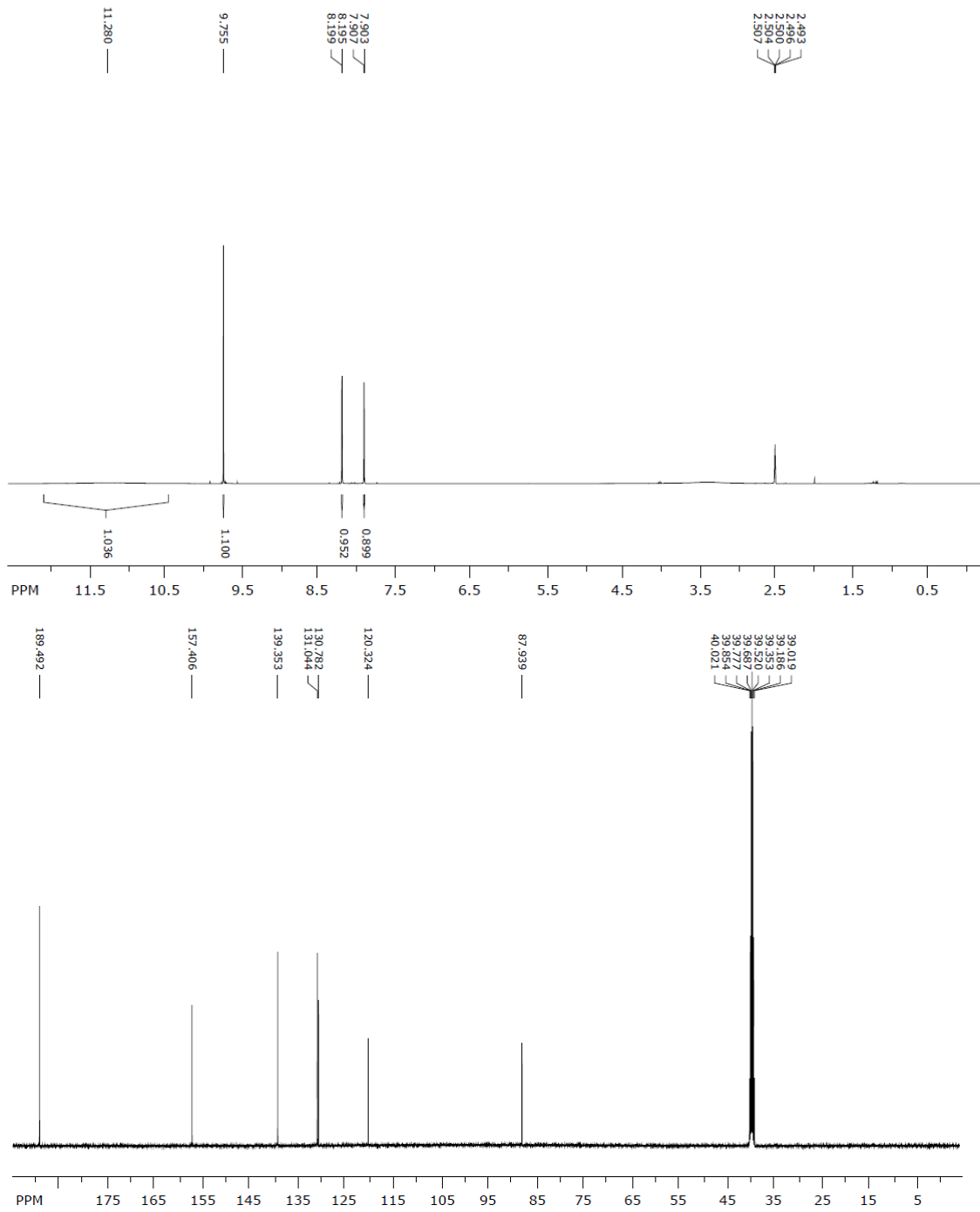
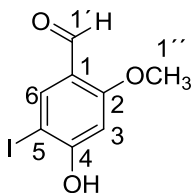


Abbildung 39: ¹H- (500 MHz) und ¹³C- (125 MHz) NMR-Spektrum von **4d** in DMSO-*d*₆.

10.2.5 Synthese von 4-Hydroxy-5-iod-2-methoxybenzaldehyd (**4e**)

Entsprechend **AAV 2** wurde 4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (**3e**) (304 mg, 2.00 mmol) mit Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.) innerhalb von 15 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man 4-Hydroxy-5-iod-2-methoxybenzaldehyd (**4e**) (462 mg, 1.66 mmol, 83 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 207–208 °C.

R_f = 0.28 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 236 (4.30), 269 (4.06), 326 (3.82).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3019 (OH), 2712 (CH₃), 1634 (C=O), 1552 (arom. C=C), 1254 (arom. C-O), 825 (arom. C-H), 516 (arom. C-I).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.83 (s, 3H, CH₃), 6.61 (s, 1H, 3-H), 7.92 (s, 1H, 6-H), 10.01 (s, 1H, 1'-H), 11.60 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 55.8 (C-1''), 75.0 (C-5), 98.8 (C-3), 119.0 (C-1), 138.5 (C-6), 163.4 (C-2), 163.6 (C-4), 186.0 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 278 (100) [M]⁺, 260 (80), 232 (40), 167 (20), 85 (20).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₈H₇IO₃]⁺: 277.9434; gef. 277.9436.

Rel. Molekülmasse: C₈H₇IO₃ (278.0455 g × mol⁻¹).

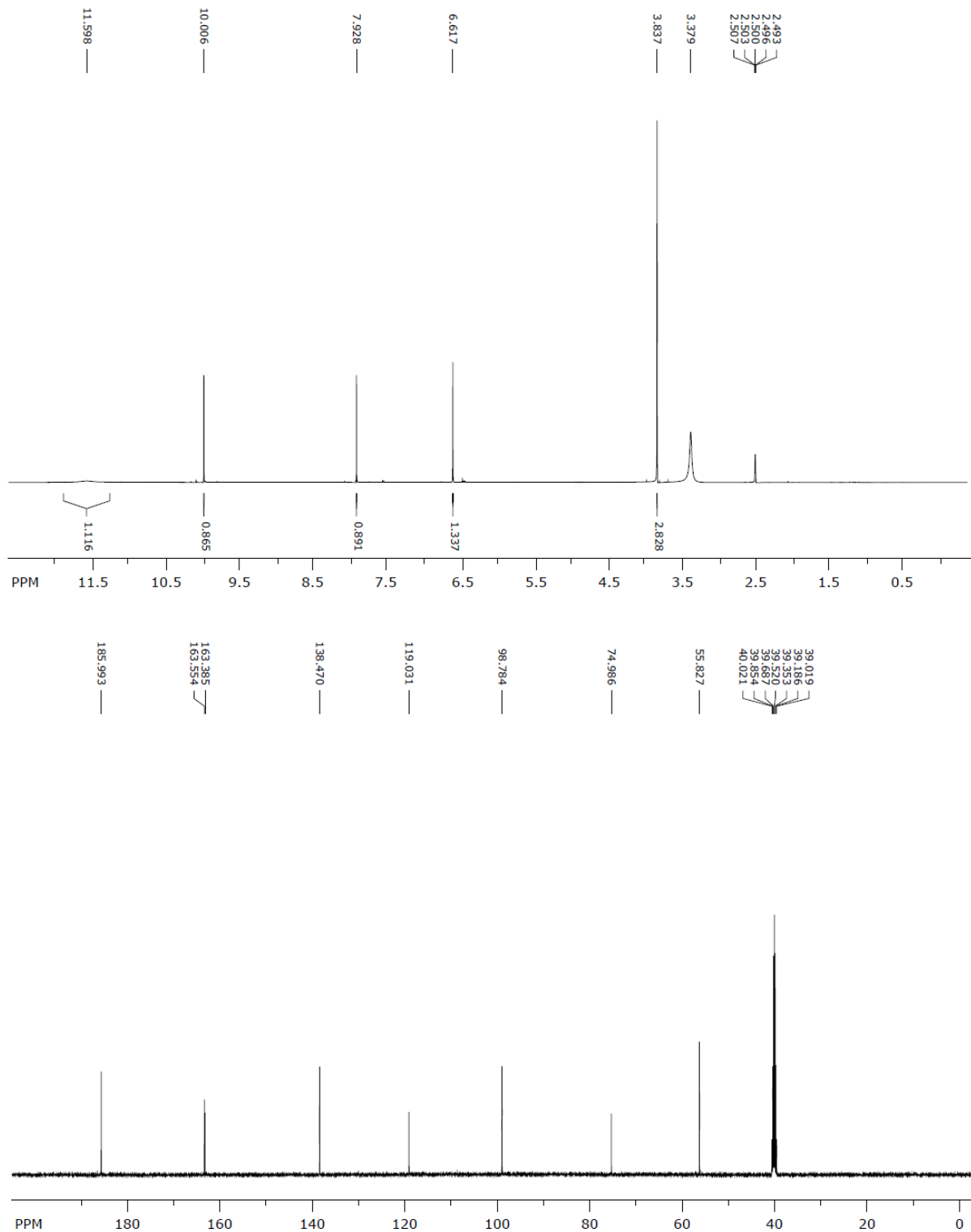
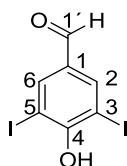


Abbildung 40: ¹H- (500 MHz) und ¹³C- (125 MHz) NMR-Spektrum von **4e** in DMSO-*d*₆.

10.2.6 Synthese von 4-Hydroxy-3,5-diiodbenzaldehyd (293f)^[369]

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (300 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (15 h, 20 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (**3f**) (304 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) DMSO (3 mL) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (0.2 mL/h) und innerhalb von 144 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach erfolgter Reaktion wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (8 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5 \times 10 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlor-methan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man 4-Hydroxy-3,5-diiodbenzaldehyd (**293f**) (522 mg, 1.40 mmol, 70 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 195–196 °C (Lit.^[369] 200–201 °C).

R_f = 0.5 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 241 (4.35), 270 (3.97), 355 (3.72).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3162 (OH), 1663 (C=O), 1561 (arom. C=C), 1224 (arom. C-O), 701 (arom. C-I), 638 (arom. C-H).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.24 (s, 2H, 2-H und 6-H), 9.72 (s, 1H, 1'-H) 10.58 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 86.5 (C-3 und C-5), 132.2 (C-1), 140.7 (C-2 und C-6), 160.7 (C-4), 189.3 (C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374 (100) [M]⁺, 344 (5), 246 (5), 218 (5), 92 (10).

Rel. Molekülmasse: C₇H₄I₂O₂ (373.9159 g × mol⁻¹).

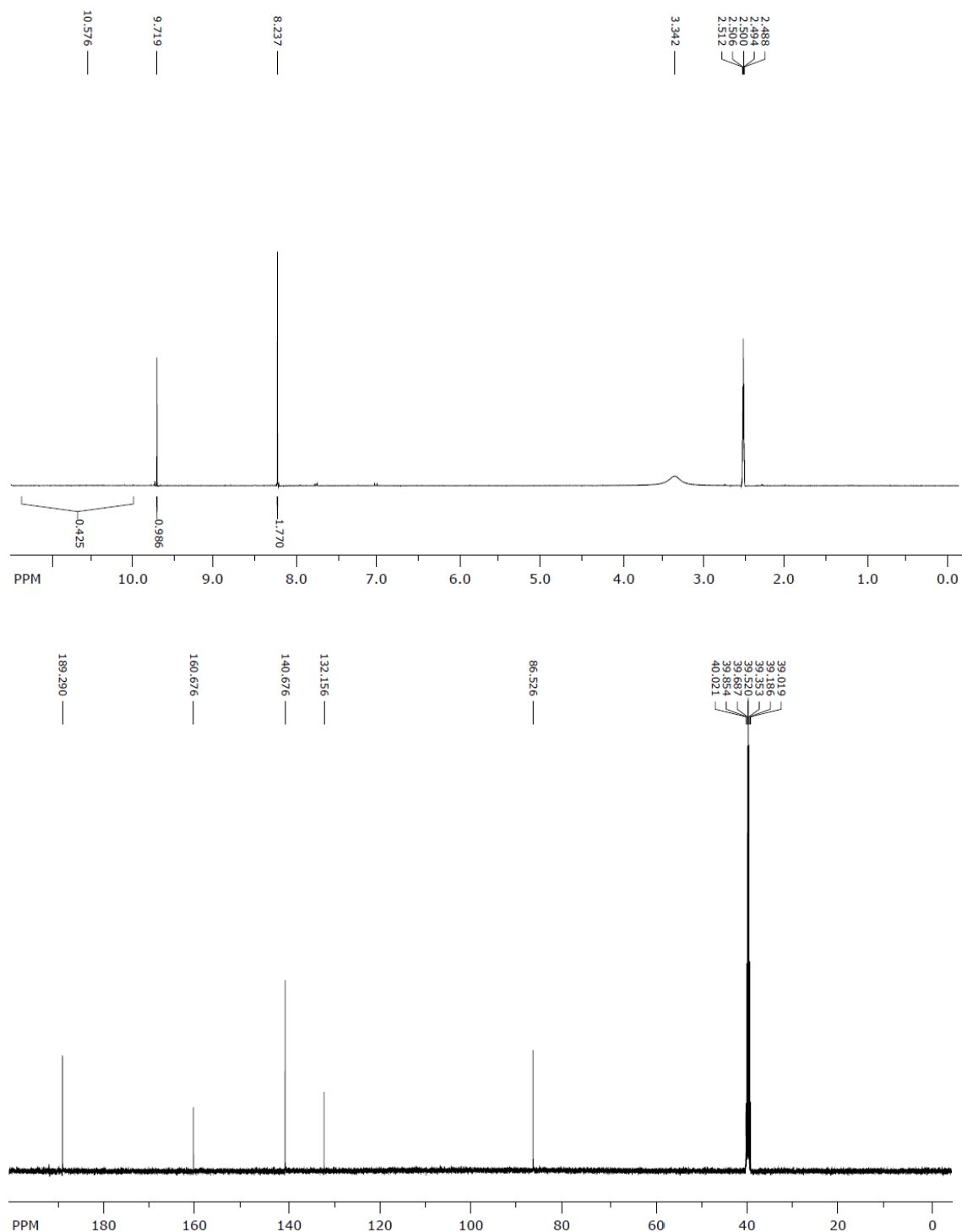
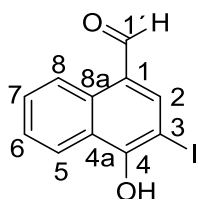


Abbildung 41: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (125 MHz) NMR-Spektrum von **293f** in DMSO-d₆.

10.2.7 Synthese von 4-Hydroxy-3-iod-1-naphthaldehyd (**4g**)

Entsprechend **AAV 2** wurde 4-Hydroxy-1-naphthaldehyd (**3g**) (344 mg, 2.00 mmol) mit Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.) innerhalb von 15 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan = 3:2) erhielt man 4-Hydroxy-3-iod-1-naphthaldehyd (**4g**) (282 mg, 1.00 mmol, 50 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 140–141 °C.

R_f = 0.57 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 202 (4.42), 243 (4.47), 327 (3.96), 397 (3.84).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3048 (OH), 1643 (C=O), 1564 (arom. C=C), 1159 (arom. C-O), 751 (arom. C-H), 518 (arom. C-I).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.65 (dt-like, 1H, 6-H), 7.75 (dt-like, 1H, 7-H), 8.36 (d, ³J_{5-H, 6-H} = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 8.43 (s, 1H, 2-H), 9.18 (d, ³J_{8-H, 7-H} = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 10.11 (s, 1H, 1'-H), 11.29 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 78.8 (C-3), 122.7 (C-5), 124.5 (C-4a), 124.6 (C-1), 125.3 (C-8), 126.8 (C-6), 129.5 (C-7), 131.2 (C-8a), 147.9 (C-2), 159.0 (C-4), 191.9 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 298 (100) [M]⁺, 270 (5), 241 (10), 171 (10), 142 (30).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₁₁H₇IO₂]⁺: 297.9486; gef. 297.9476.

Rel. Molekülmasse: C₁₁H₇IO₂ (298.0795 g × mol⁻¹).

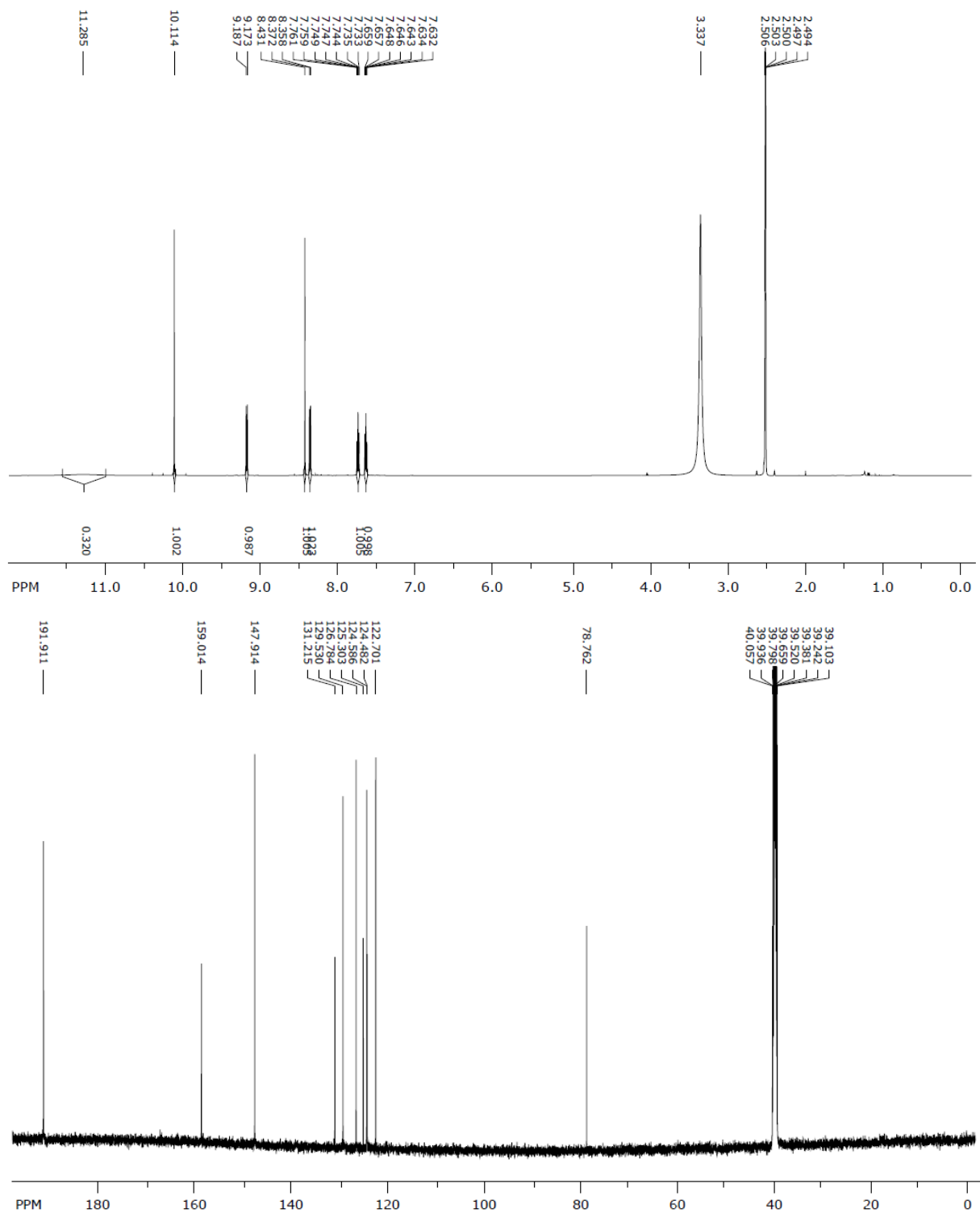
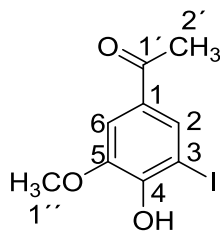


Abbildung 42: ¹H- (600 MHz) und ¹³C- (150 MHz) NMR-Spektrum von **4g** in DMSO-*d*₆.

10.2.8 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methoxyphenyl)ethanon (**4h**)^[370]

Entsprechend **AAV 2** wurde 1-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)ethanon (**3h**) (332 mg, 2.00 mmol) mit Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.) innerhalb von 15 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methoxyphenyl)ethanon (**4h**) (426 mg, 1.46 mmol, 73 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 174–175 °C (Lit.^[370] 175–177 °C).

R_f = 0.43 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 229 (4.33), 279 (3.97).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2936 (OH), 2933 (CH₃), 1655 (C=O), 1568 (arom. C=C), 1210 (arom. C-O), 874 (arom. C-H), 583 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.51 (s, 3H, 1'-CH₃), 3.87 (s, 3H, 5-OCH₃), 7.45 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 7.90 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 10.44 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 26.3 (C-2'), 57.2 (C-1''), 84.0 (C-3), 110.8 (C-6), 130.2 (C-1), 131.9 (C-2), 146.7 (C-5), 150.1 (C-4), 195.3 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 292 (70) [M]⁺, 277 (100), 249 (5), 135 (5), 94 (10).

Rel. Molekülmasse: C₉H₉IO₃ (292.0725 g × mol⁻¹).

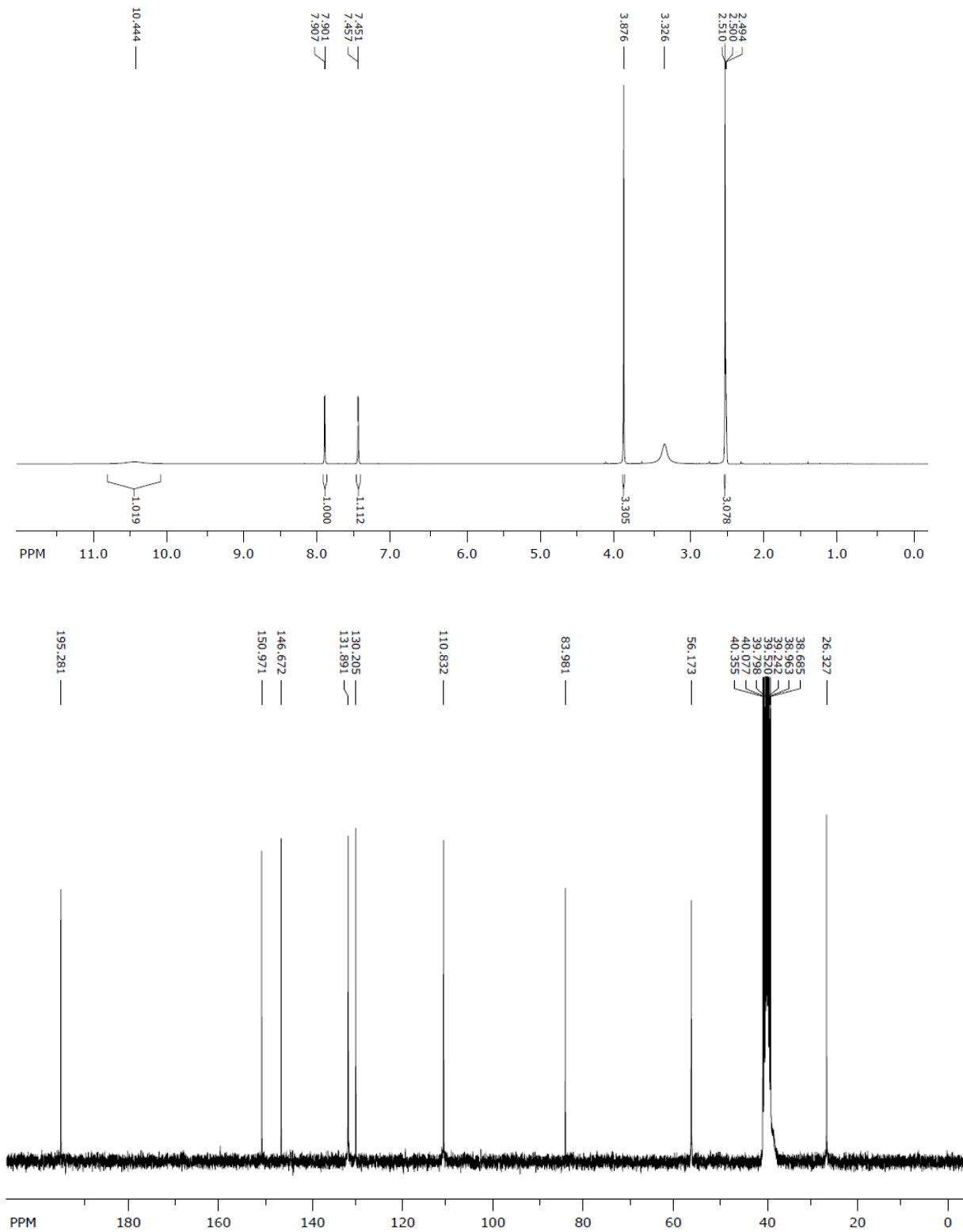
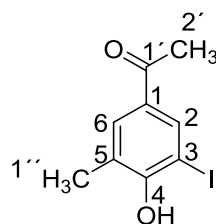


Abbildung 43: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von **4h** in CDCl₃.

10.2.9 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methylphenyl)ethanon (**4i**)

Entsprechend **AAV 2** wurde 1-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)ethanon (**3i**) (300 mg, 2.00 mmol) mit Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.) innerhalb von 15 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methylphenyl)ethanon (**4i**) (480 mg, 1.74 mmol, 87 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 158–159 °C.

R_f = 0.58 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 229 (4.33), 269 (4.04), 354 (3.35).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3140 (OH), 2908 (CH₃), 1651 (C=O), 1546 (arom. C=C), 1427 (CH₃), 1175 (arom. C-O), 723 (arom. C-I), 629 (arom. C-H), 505 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.27 (s, 3H, 5-CH₃), 2.47 (s, 3H, 1'-CH₃), 7.72 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.6 Hz, 1H, 6-H), 8.10 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 9.96 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 17.5 (C-1'), 26.3 (C-2'), 86.7 (C-3), 124.9 (C-5), 130.7 (C-1), 131.7 (C-6), 137.2 (C-2), 158.8 (C-4), 195.4 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 276 (30) [M]⁺, 261 (100), 134 (5), 105 (10), 77 (10).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₉H₉I₂]⁺: 275.9642; gef. 275.9641.

Rel. Molekülmasse: C₉H₉I₂ (276.0735 g × mol⁻¹).

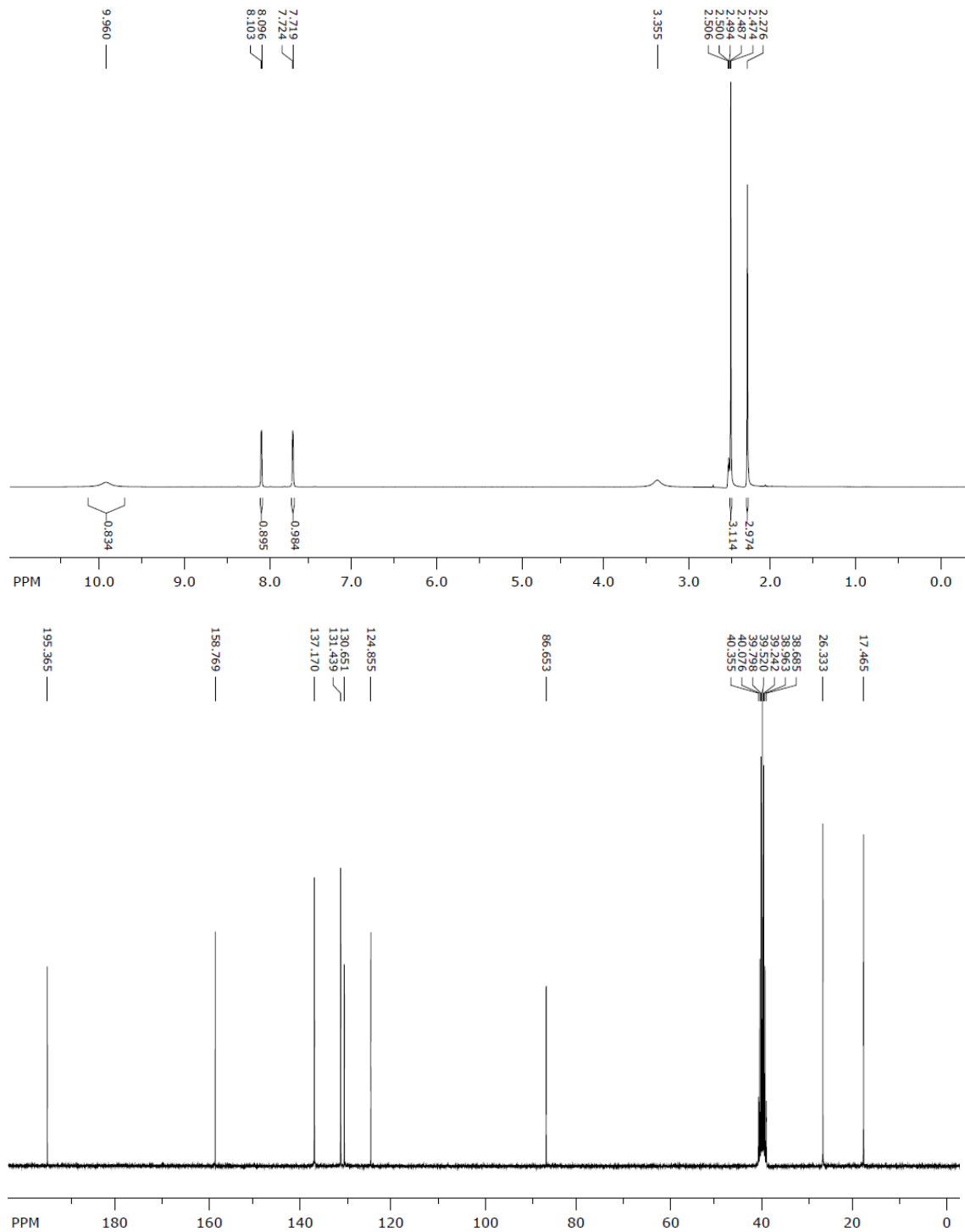
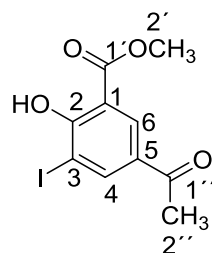


Abbildung 44: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von **4i** in CDCl₃.

10.2.10 Synthese von 5-Acetyl-2-hydroxy-3-iodmethylbenzoat (**4j**)

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (180 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (5 h, 36 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung von Methyl-5-acetyl-2-hydroxybenzoat (**3j**) (388 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (3 mL) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (0.6 mL/h) und innerhalb von 168 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach erfolgter Reaktion wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 \times 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan = 1:1) erhielt man 5-Acetyl-2-hydroxy-3-iodmethylbenzoat (**4j**) (71 mg, 0.22 mmol, 11 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 135–136 °C.

R_f = 0.65 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 241 (4.35), 321 (3.65).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3082 (OH), 2960 (CH₃), 1677 (C=O), 1590 (arom. C=C), 1247 (arom. C-O), 792 (arom. C-H), 572 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.55 (s, 3H, 1''-CH₃), 3.96 (s, 3H, 1'-OCH₃), 8.33 (d, ⁴J_{6-H, 4-H} = 2.1 Hz, 1H, 6-H), 8.50 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 2.1 Hz, 1H, 2-H), 11.75 (s, 1H, 2-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 26.4 (C-2''), 53.3 (C-2'), 86.9 (C-3), 112.6 (C-1), 130.1 (C-5), 130.5 (C-6), 144.2 (C-4), 162.3 (C-2), 168.5 (C-1'), 194.8 (C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 320 (70) $[\text{M}]^+$, 291 (100), 273 (80), 245 (15), 206 (5), 127 (20).

HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{IO}_4]^+$: 319.9540; gef. 319.9533.

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{IO}_4$ ($320.0825 \text{ g} \times \text{mol}^{-1}$).

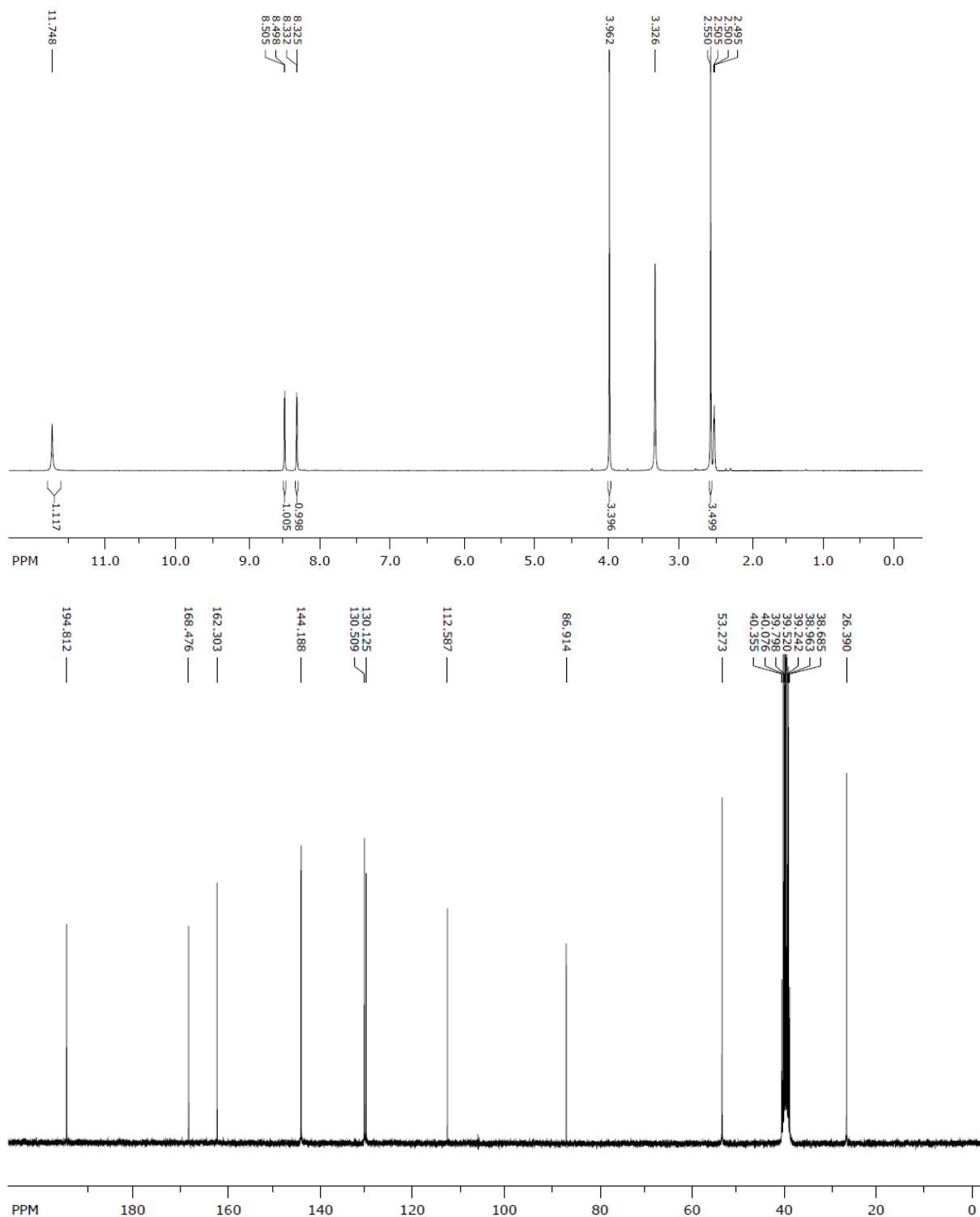
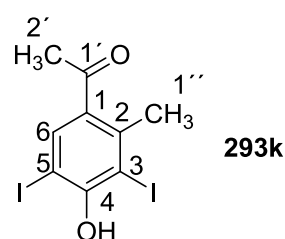
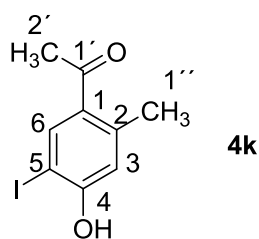


Abbildung 45: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **4j** in $\text{DMSO-}d_6$.

10.2.11 Synthese von 1-(4-Hydroxy-5-iod-2-methylphenyl)ethanon (**4k**) und 1-(4-Hydroxy-3,5-diiod-2-methylphenyl)ethanon (**293k**)



Iodierung von **3k** mit vier Äquiv. Kaliumiodid

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (180 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (5 h, 36 U/h) hinzugegeben. Gleichzeitig wurde eine Lösung von 1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)ethanon (**3k**) (300 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (3 mL) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (0.6 mL/h) und innerhalb von 15 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach erfolgter Reaktion wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 \times 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) isolierte man 1-(4-Hydroxy-5-iod-2-methylphenyl)ethanon (**4k**) (402 mg, 1.46 mmol, 73 %) und 1-(4-Hydroxy-3,5-diiod-2-methylphenyl)ethanon (**293k**) (104 mg, 260 μ mol, 13 %) als farblose Feststoffe.

Iodierung von 3k mit 1.1 Äquiv. Kaliumiodid unter optimierten Reaktionsbedingungen

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (365 mg, 2.20 mmol, 1.1 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U), 1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)ethanon (**3k**) (300 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (180 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (12 h, 15 U/h) hinzugefügt. Nach erfolgter Reaktion (15 h) (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5) wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 \times 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen und dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) isolierte man 1-(4-Hydroxy-5-iod-2-methylphenyl)ethanon (**4k**) (430 mg, 1.56 mmol, 78 %) und 1-(4-Hydroxy-3,5-diod-2-methylphenyl)ethanon (**293k**) (0.03 g, 0.07 mmol, 4 %) als farblose Feststoffe.

Analytische Daten für 1-(4-Hydroxy-5-iod-2-methylphenyl)ethanon (4k)

Schmp.: 208–209 °C.

R_f = 0.44 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 229 (4.32), 264 (3.92).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3197 (OH), 2961 (CH₃), 1640 (C=O), 1589 (arom. C=C), 1255 (arom. C-O), 864 (arom. C-H), 538 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 2.36 (s, 3H, 2-CH₃), 2.47 (s, 3H, 1'-CH₃), 6.73 (s, 1H, 3-H), 8.13 (s, 1H, 6-H), 11.01 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21.7 (C-1''), 29.1 (C-2'), 80.5 (C-5), 117.8 (C-3), 130.3 (C-1), 140.8 (C-2), 141.5 (C-6), 159.6 (C-4), 198.0 (C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 276 (35) [M]⁺, 261 (100), 233 (20), 149 (10), 134 (5).

HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für [C₉H₉IO₂]⁺: 275.9642; gef. 275.9637.

Rel. Molekülmasse: C₉H₉IO₂ (276.0735 g \times mol⁻¹).

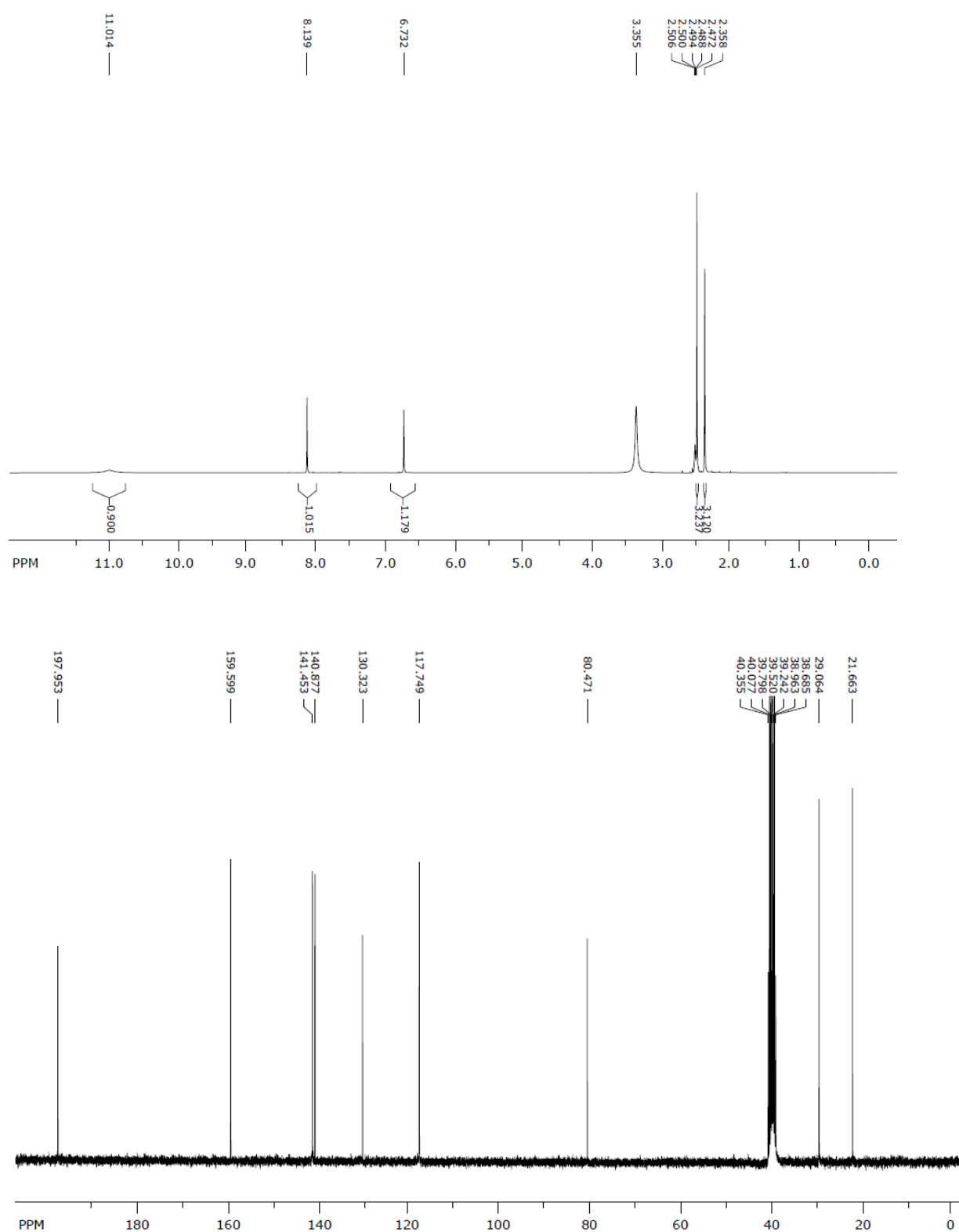


Abbildung 46: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von **4k** in DMSO-*d*₆.

Analytische Daten für 1-(4-Hydroxy-3,5-diiod-2-methylphenyl)ethanon (293k)

Schmp.: 106–107 °C.

R_f = 0.65 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 237 (4.41), 336 (3.58).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3147 (OH), 2921 (CH₃), 1655 (C=O), 1566 (arom. C=C), 1110 (arom. C-O), 874 (arom. C-H), 547 (arom. C-I).

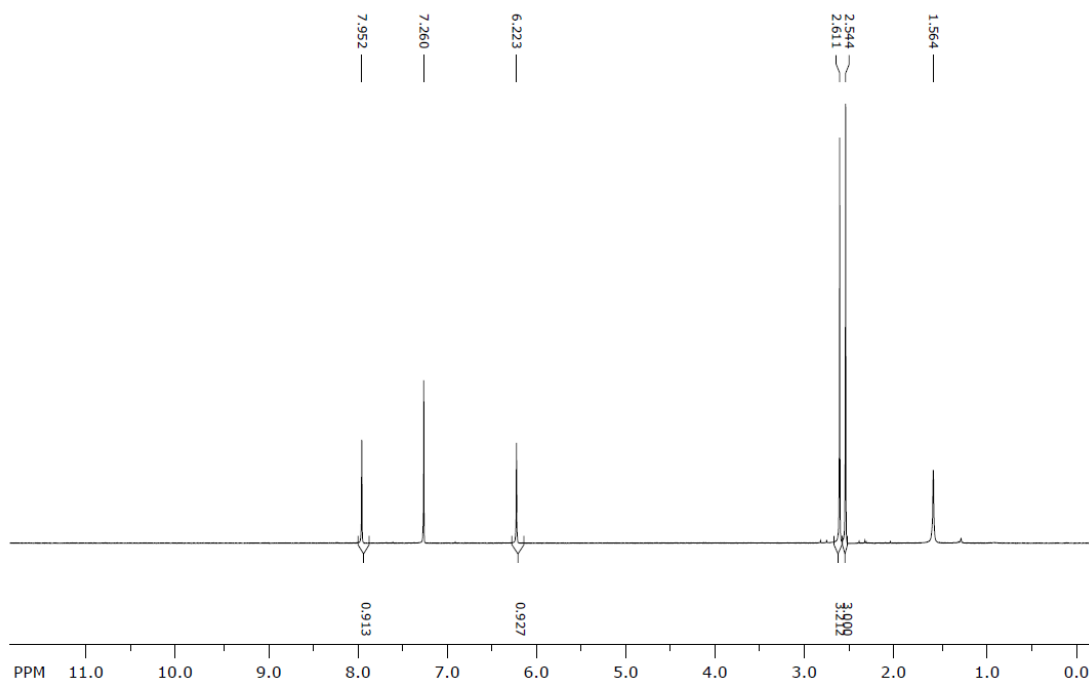
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 2.54 (s, 3H, 1'-CH₃), 2.61 (s, 3H, 2-CH₃), 6.22 (s, 1H, 4-OH) 7.95 (s, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO): δ [ppm] = 27.1 (C-1''), 29.7 (C-2'), 77.1 (C-5), 95.0 (C-3), 134.4 (C-1), 139.4 (C-6), 143.4 (C-2), 155.6 (C-4), 199.0 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 402 (85) [M]⁺, 387 (100), 359 (5), 261 (5), 43 (10).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₉H₈I₂O₂]⁺ 401.8609; gef. 401.8604.

Rel. Molekülmasse: C₉H₈I₂O₂ (401.9699 g × mol⁻¹).



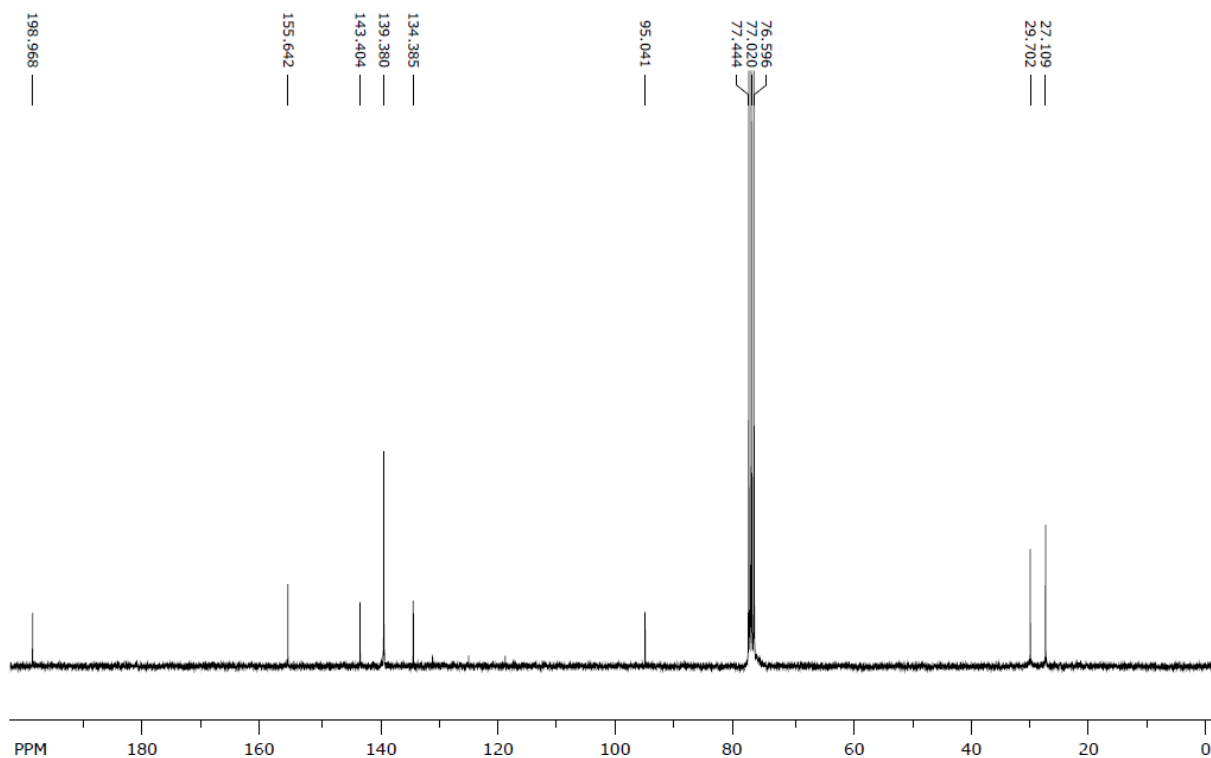
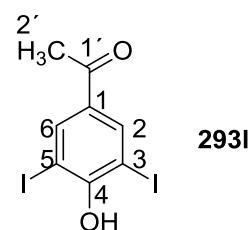
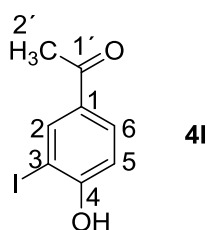


Abbildung 47: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **293k** in CDCl_3 .

10.2.12 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3-iodphenyl)ethanon (**4l**)^[371] und 1-(4-Hydroxy-3,5-diodphenyl)ethanon (**293l**)^[372]



Iodierung von **3l** mit vier Äquiv. Kaliumiodid

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μmol , 1 Mol-%), Kaliumiodid (1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (225 U) in

Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (5 h, 45 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung von 1-(4-Hydroxyphenyl)ethanon (**3I**) (272 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (3 mL) über eine zweite Spritzenpumpe hinzugegeben (0.6 mL/h) und innerhalb von 24 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach erfolgter Reaktion wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 × 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) isolierte man 1-(4-Hydroxy-3,5-diodphenyl)ethanon (**293I**) (496 mg, 1.28 mmol, 64 %) und 1-(4-Hydroxy-3-iodphenyl)ethanon (**4I**) (0.12 g, 0.45 mmol, 23 %) als farblose Feststoffe.

Iodierung von 3I mit sechs Äquiv. Kaliumiodid

In einem 300 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 µmol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (1.992 g, 12.00 mmol, 6 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (300 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (5 h, 60 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung von 1-(4-Hydroxyphenyl)ethanon (**3I**) (272 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (3 mL) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (0.6 mL/h) und innerhalb von 24 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach erfolgter Reaktion wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 × 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethyl-

acetat = 15:7.5:2.5) erhielt man 1-(4-Hydroxy-3,5-diodphenyl)ethanon (**293I**) (650 mg, 1.68 mmol, 84 %) als farblosen Feststoff.

Analytische Daten für 1-(4-Hydroxy-3-iodphenyl)ethanon (**4I**)

Schmp.: 152–153 °C (Lit.^[371] 152–154 °C).

R_f = 0.36 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 231 (4.31), 266 (4.06), 344 (3.15).

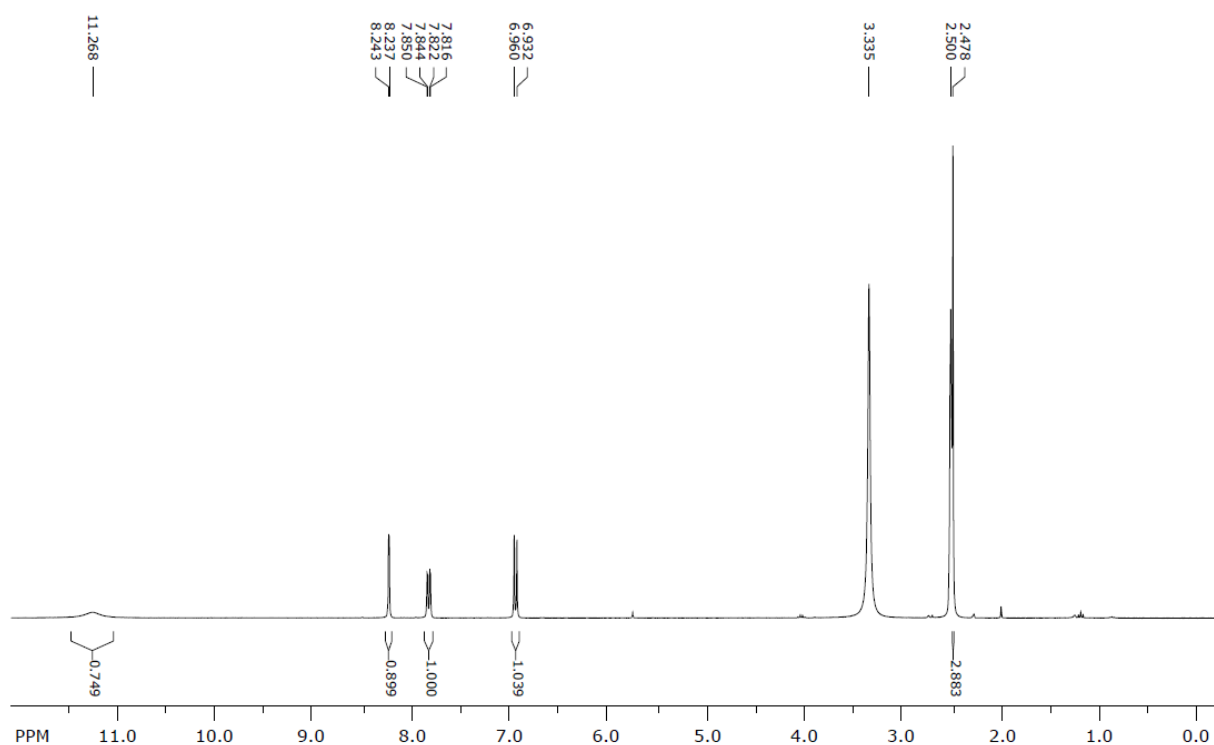
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3116 (OH), 2774 (CH₃), 1745 (C=O), 1648 (arom. C=C), 1284 (arom. C-O), 822 (arom. C-H), 589 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.48 (s, 3H, 1'-CH₃), 6.94 (d, ³J_{5-H, 6-H} = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.83 (dd, ³J_{6-H, 5-H} = 8.4 Hz, ⁴J_{6-H, 2-H} = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 8.24 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 11.26 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 26.3 (C-2'), 84.7 (C-3), 114.5 (C-5), 130.3 (C-1), 130.4 (C-6), 139.5 (C-2), 161.0 (C-4), 195.2 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 262 (25) [M]⁺, 247 (100), 120 (5), 92 (20), 63 (5).

Rel. Molekülmasse: C₈H₇IO₂ (262.0465 g × mol⁻¹).



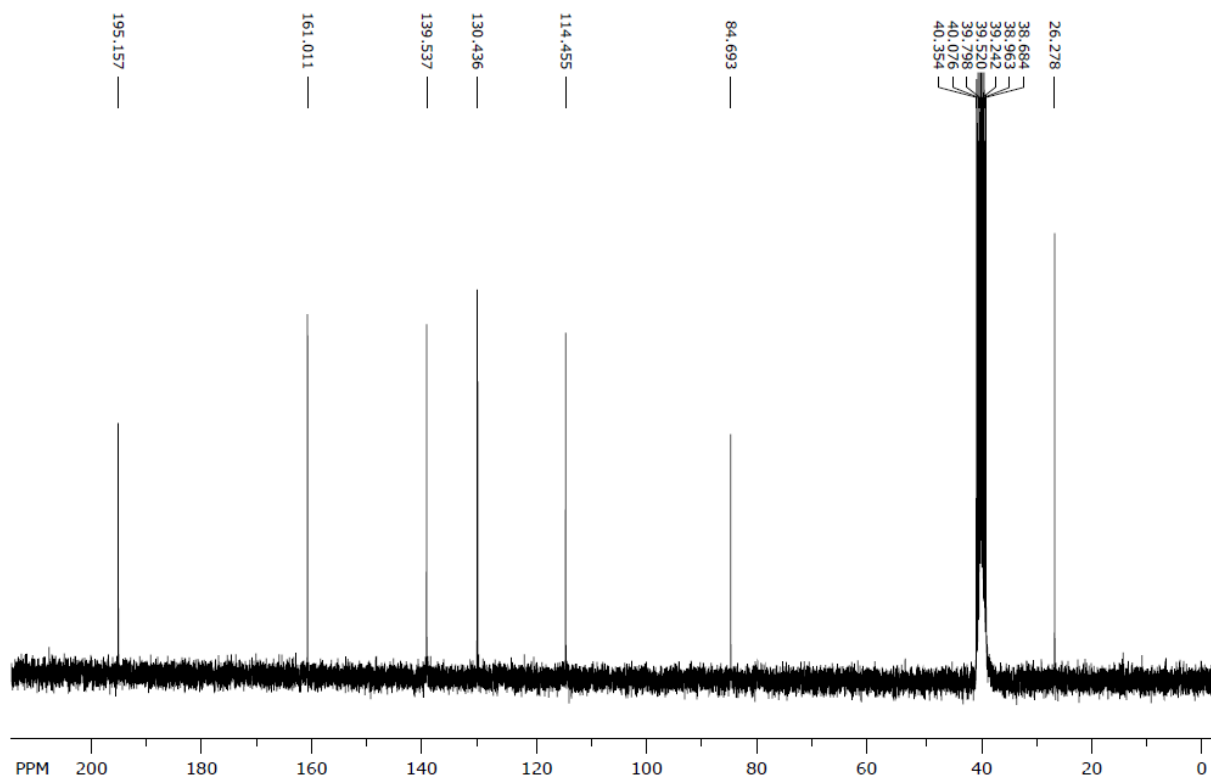


Abbildung 48: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **4I** in $\text{DMSO-}d_6$.

Analytische Daten für 1-(4-Hydroxy-3,5-diiodphenyl)ethanon (**293I**)

Schmp.: 172–173 °C (Lit.^[372] 175–177 °C).

R_f = 0.6 (SiO_2 ; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 240 4.36), 344 (3.77).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064 (OH), 1664 (C=O), 1575 (arom. C=C), 1231 (arom. C-O), 700 (arom. C-H), 549 (arom. C-I).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 2.50 (s, 3H, 1'- CH_3), 8.25 (s, 2H, 2-H und 6-H), 10.37 (br, 1H, 4-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 26.4 (C-2'), 86.2 (C-3 und C-5), 132.6 (C-1), 139.5 (C-2 und C-6), 159.6 (C-4), 194.5 (C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 388 (40) [$\text{M}]^+$, 373 (100), 127 (15), 91 (5), 63 (5).

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_8\text{H}_6\text{I}_2\text{O}_2$ (387.9429 $\text{g} \times \text{mol}^{-1}$).

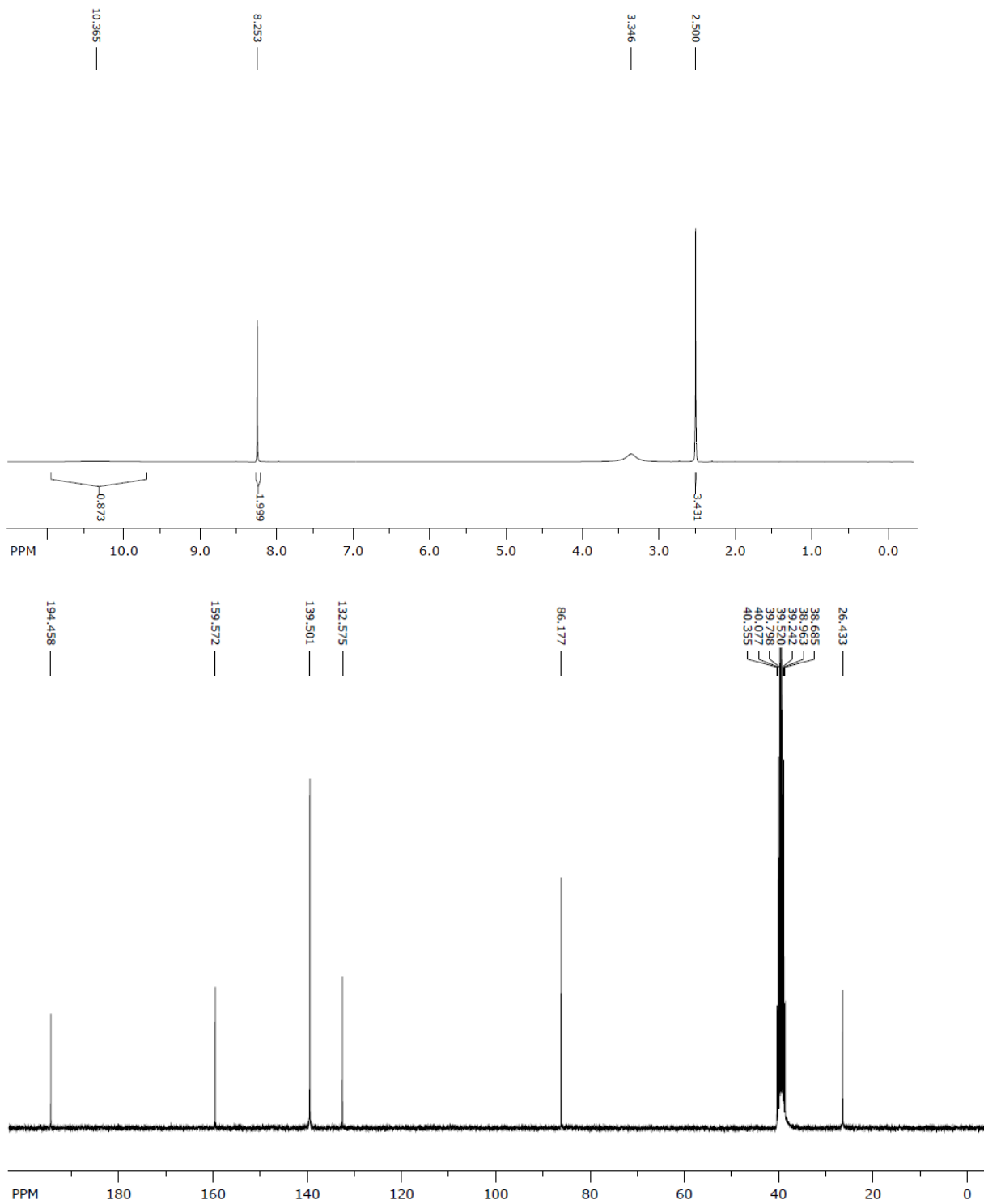
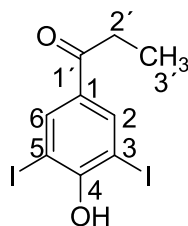


Abbildung 49: ¹H-(300 MHz) und ¹³C-(75 MHz) NMR-Spektrum von **2931** in DMSO-*d*₆.

10.2.13 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3,5-diiodphenyl)propan-1-on (293m)^[373]

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (360 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) über eine Spritzenpumpe (30 h, 20 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde 1-(4-Hydroxyphenyl)propan-1-on (**3m**) (300 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) gelöst in DMSO (3 mL) über eine zweite Spritzenpumpe hinzugegeben (0.1 mL/h) und innerhalb von 168 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach erfolgter Reaktion wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 \times 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man 1-(4-Hydroxy-3,5-diiodphenyl)propan-1-on (**293m**) (602 mg, 1.50 mmol, 75 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 122–123 °C (Lit.^[373] 124 °C).

R_f = 0.64 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 204 (4.14), 239 (4.41), 264 (3.97), 344 (3.67).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3274 (OH), 2939 (CH₂, CH₃), 1674 (C=O), 1575 (arom. C=C), 1196 (arom. C-O), 717 (arom. C-H), 558 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.00 (t, ³J_{3'-H, 2'-H} = 7.2 Hz, 3H, 2'-CH₃), 2.96 (q, ³J_{2'-H, 3'-H} = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 8.26 (s, 2H, 2-H und 6-H), 10.34 (br, 1H, 4-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 8.0 (C-3'), 30.8 (C-2'), 86.2 (C-3 und C-5), 132.4 (C-1), 139.1 (C-2 und C-6), 159.4 (C-4), 197.0 (C-1').

MS (ESI, neg.) m/z (%) = 402 (100) $[\text{M-H}]^-$.

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_8\text{H}_8\text{I}_2\text{O}_2$ ($401.9699 \text{ g} \times \text{mol}^{-1}$).

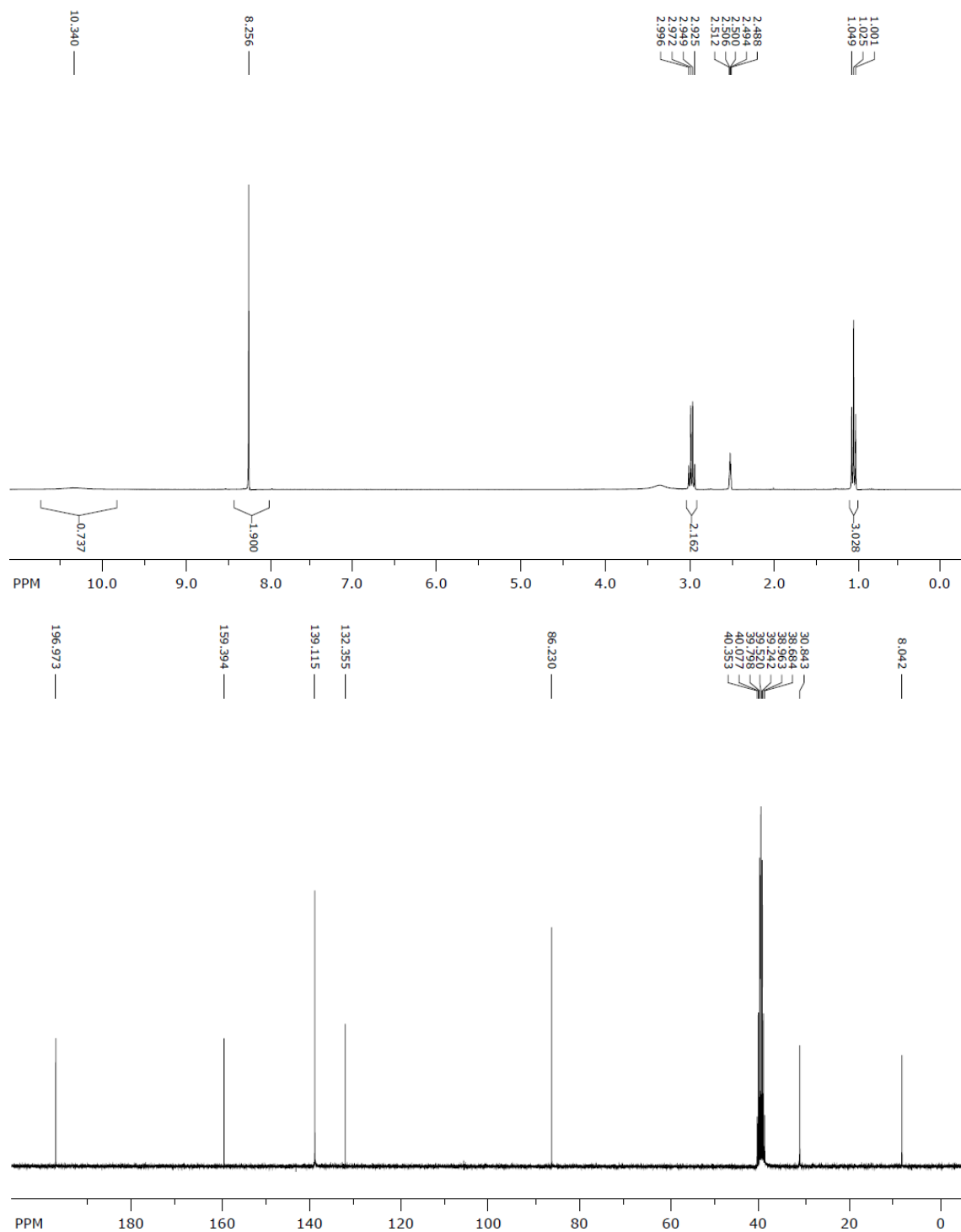
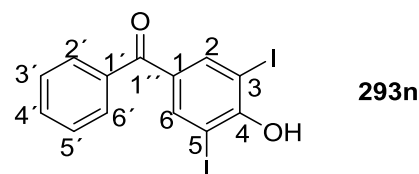
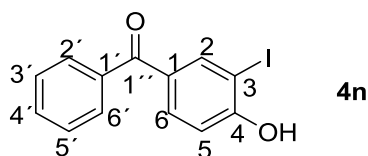


Abbildung 50: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C (75 MHz) NMR-Spektrum von **293m** in $\text{DMSO-}d_6$.

10.2.14 Synthese von (4-Hydroxy-3-iodphenyl)(phenyl)methanon (**4n**)^[374] und (4-Hydroxy-3,5-diiodphenyl)(phenyl)methanon (**293n**)^[374]



In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (180 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (5 h, 36 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung von (4-Hydroxyphenyl)(phenyl)methanon (**3n**) (396 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (3 mL) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (0.6 mL/h) und innerhalb von 60 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach erfolgter Reaktion wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 \times 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Auftrennung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man (4-Hydroxy-3-iodphenyl)(phenyl)methanon (**4n**) (455 mg, 1.40 mmol, 70 %) und (4-Hydroxy-3,5-diiodphenyl)(phenyl)methanon (**293n**) (55 mg, 0.12 mmol, 6 %) als farblose Feststoffe.

Analytische Daten für (4-Hydroxy-3-iodphenyl)(phenyl)methanon (**4n**)

Schmp.: 185–186 °C (Lit.^[374] 184 °C).

R_f = 0.49 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 240 (4.28), 278 (4.10).

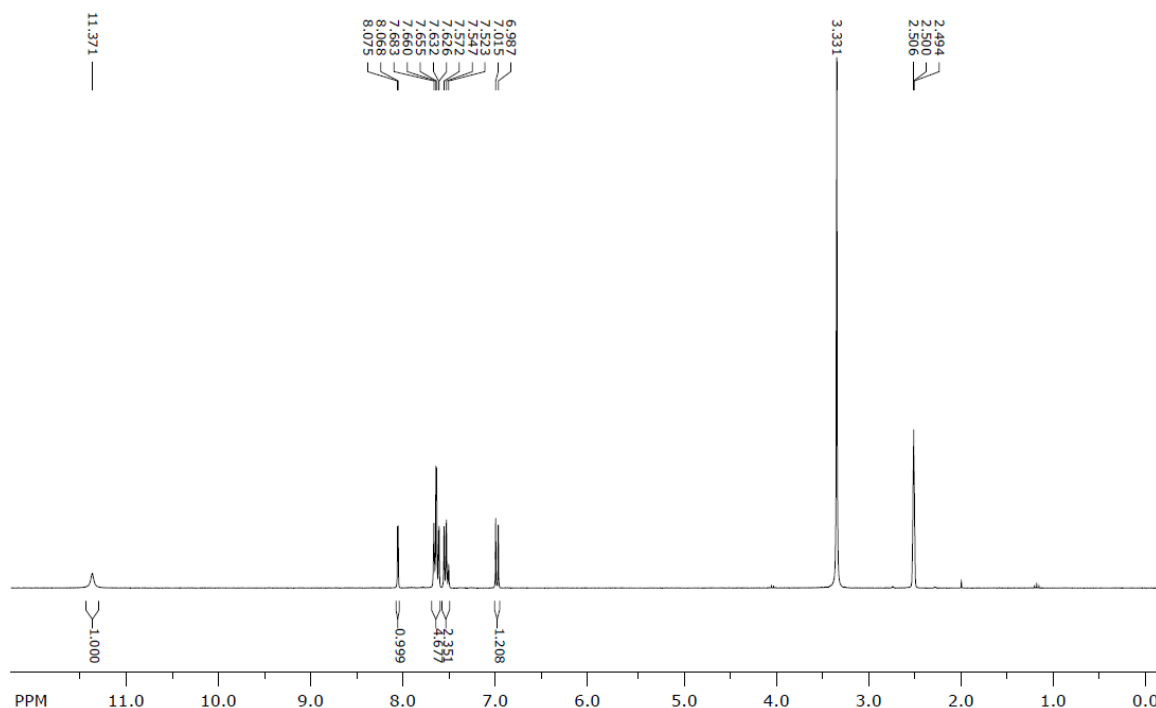
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3199 (OH), 1630 (C=O), 1548 (arom. C=C), 1153 (arom. C-O), 618 (arom. C-H), 528 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.00 (d, ³*J*_{5-H, 6-H} = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.54 (t-like, 2H, 3'-H und 5'-H), 7.64 (dd-like, 1H, 6-H), 7.65 (t, ³*J*_{4'-H, 3'-H} = 7.8 Hz, ³*J*_{4'-H, 5'-H} = 7.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.66 (dd-like, 2H, 2'-H und 6'-H), 8.07 (d, ⁴*J*_{2-H, 6-H} = 2.2 Hz, 1H, 2-H), 11.37 (s, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 84.7 (C-3), 114.4 (C-5), 128.5 (C-3' and C-5'), 129.2 (C-2' and C-6'), 129.8 (C-1), 132.1 (C-4'), 132.3 (C-6), 137.5 (C-1'), 141.0 (C-2), 161.0 (C-4), 193.1 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 324 (40) [M]⁺, 247 (100), 219 (15), 197 (85), 105 (10).

Rel. Molekülmasse: C₁₃H₉IO₂ (324.1175 g × mol⁻¹).



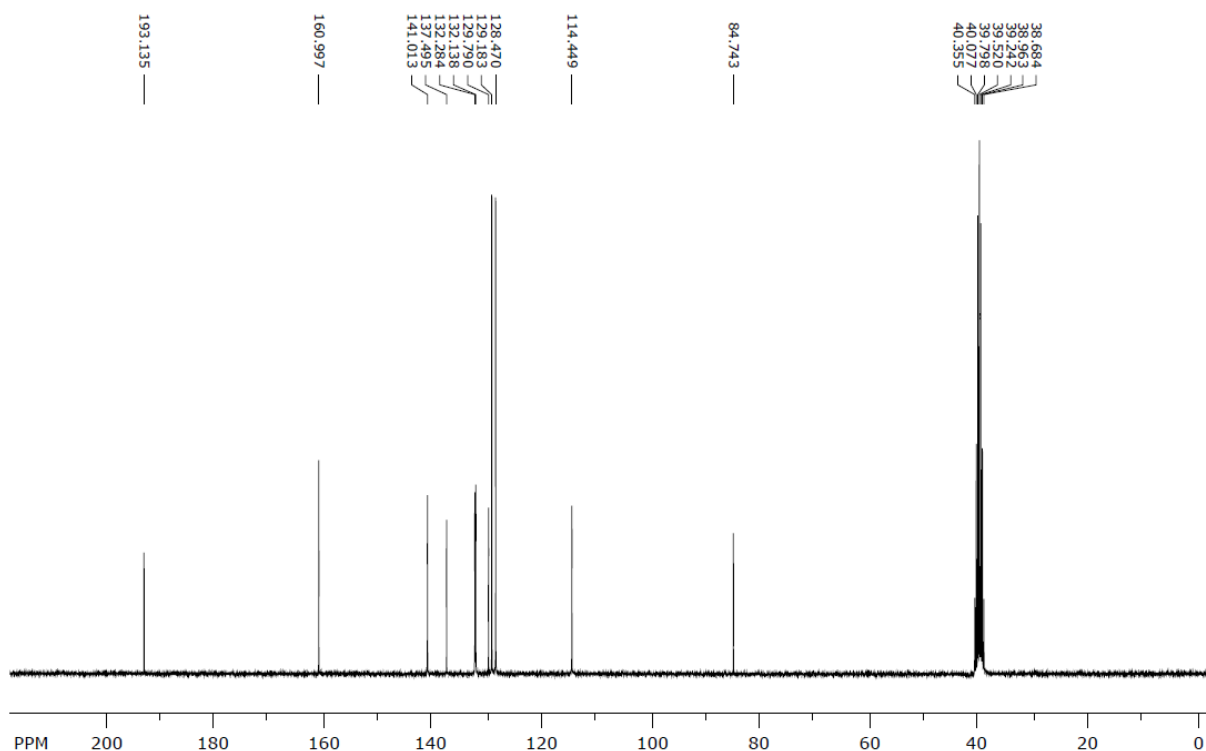


Abbildung 51: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **4n** in $\text{DMSO-}d_6$.

Analytische Daten für (4-Hydroxy-3,5-diiodphenyl)(phenyl)methanon (**293n**)

Schmp.: 142–143 °C (Lit.^[374] 145 °C).

R_f = 0.64 (SiO_2 ; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 244 (4.37), 367 (3.92).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3325 (OH), 1638 (C=O), 1560 (arom. C=C), 1232 (arom. C-O), 731 (arom. C-H), 585 (arom. C-I).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 7.56 (*t-like*, 2H, 3'-H und 5'-H), 7.67 (*t-like*, 1H, 4'-H), 7.68 (*dd-like*, 2H, 2'-H und 6'-H), 8.04 (s, 2H, 2-H und 6-H), 10.51 (br, 1H, 4-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 86.1 (C-3 und C-5), 128.6 (C-3' und C-5'), 129.3 (C-2' und C-6'), 132.3 (C-1), 132.6 (C-4'), 136.8 (C-1'), 140.9 (C-2 und C-6), 159.6 (C-4), 192.0 (C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 449 (100) $[\text{M}]^+$, 372 (50), 344 (5), 217 (5), 105 (45).

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{I}_2\text{O}_2$ ($450.0139 \text{ g} \times \text{mol}^{-1}$).

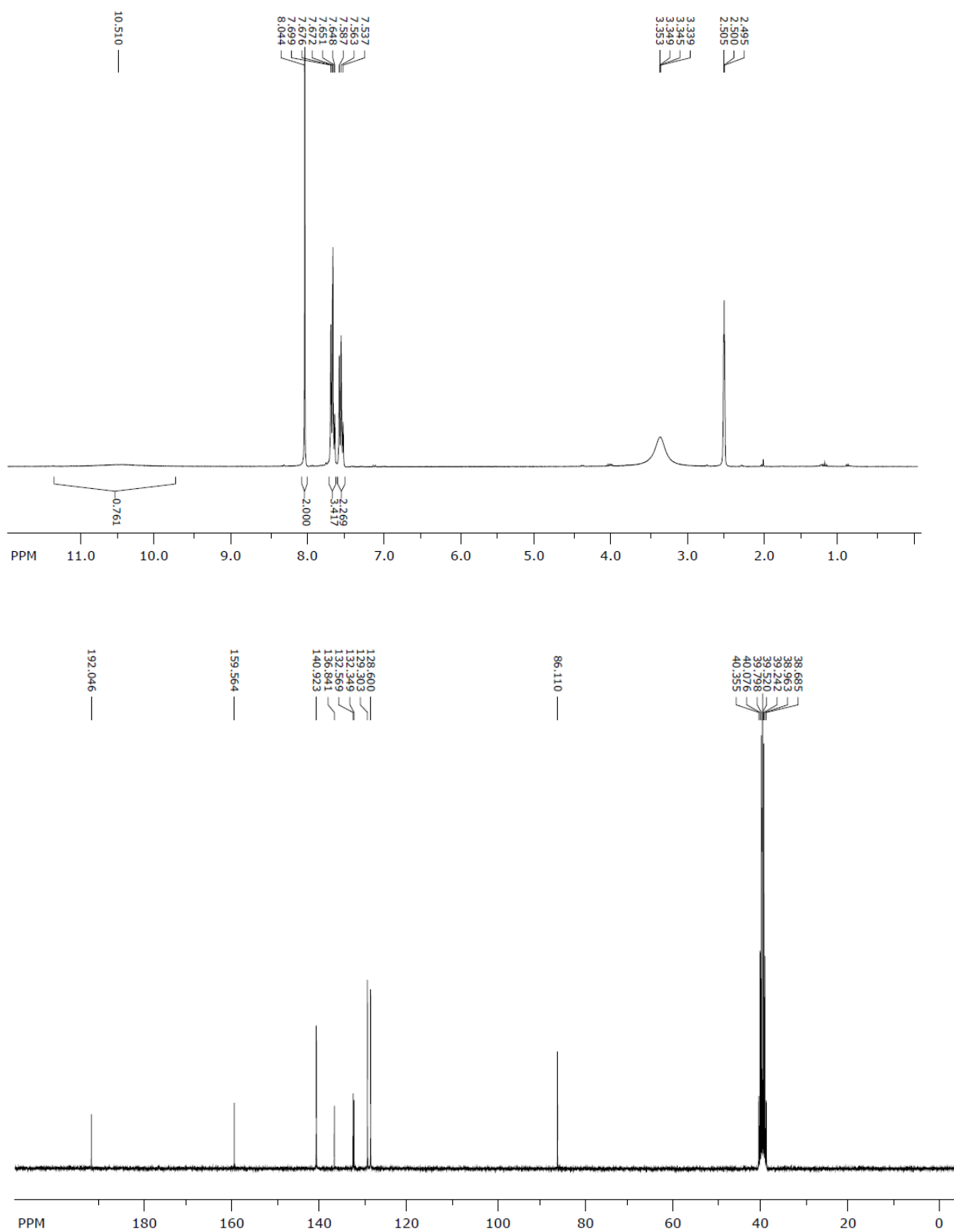


Abbildung 52: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von 293n in DMSO-d₆.

10.2.15 Synthese von (2,4-Dimethoxyphenyl)(4-hydroxy-3-iodphenyl)methanon (**4o**) und (2,4-Dimethoxyphenyl)(4-hydroxy-3,5-diiodphenyl)methanon (**293o**)



In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (360 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (20 h, 18 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung von (2,4-Dimethoxyphenyl)(4-hydroxyphenyl)methanon (**3o**) (516 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (3 mL) über eine zweite Spritzenpumpe hinzugegeben (0.15 mL/h) und innerhalb von 120 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach erfolgter Reaktion wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (8 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 \times 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Auftrennung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/ Ethylacetat = 15:7.5:2.5) isolierte man (2,4-Dimethoxyphenyl)(4-hydroxy-3-iodphenyl)methanon (**4o**) (268 mg, 700 μ mol, 35 %) und (2,4-Dimethoxyphenyl)(4-hydroxy-3,5-diiodphenyl)methanon (**293o**) (539 mg, 1.06 mmol, 53 %) als farblose Feststoffe.

Analytische Daten von (2,4-Dimethoxyphenyl)(4-hydroxy-3-iodphenyl)methanon (**4o**)

Schmp.: 207–208°C.

R_f = 0.28 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 234 (3.95), 275 (3.74).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3202 (OH), 2836 (CH₃), 1630 (C=O), 1568 (arom. C=C), 1206 (arom. C-O), 831 (arom. C-H), 543 (arom. C-I).

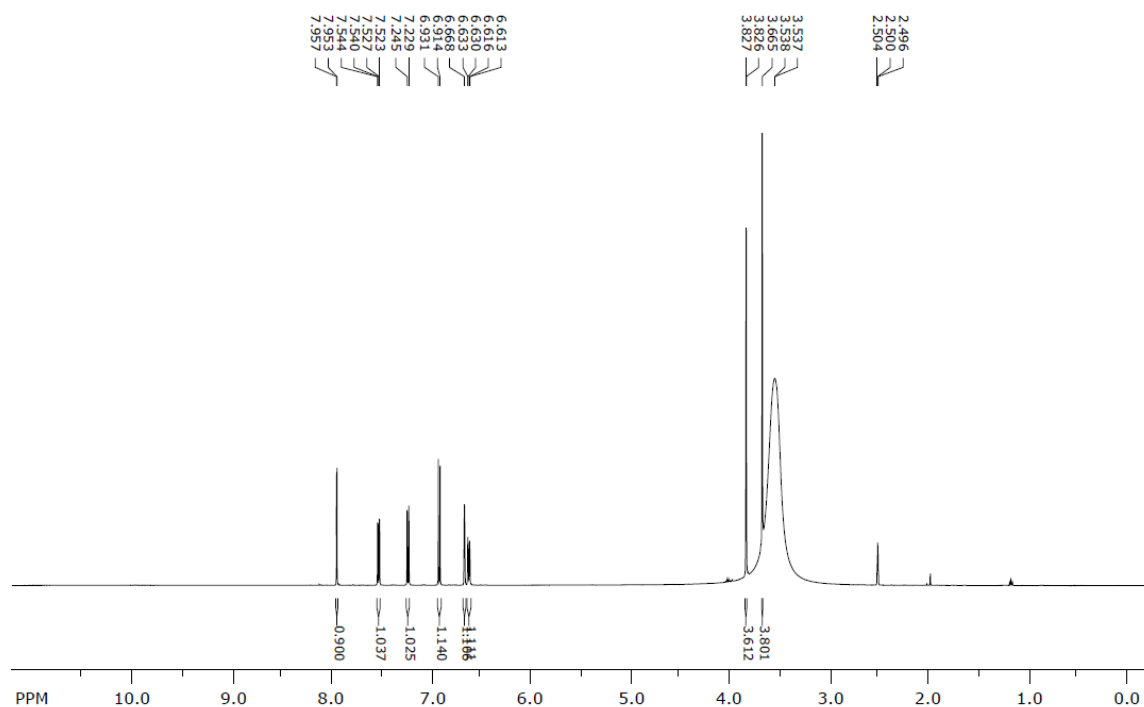
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 3.66 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.83 (s, 3H, 4'-OCH₃), 6.63 (dd, ³*J*_{5'-H, 6'-H} = 8.6 Hz, ⁴*J*_{5'-H, 3'-H} = 1.8 Hz, 1H, 5'-H), 6.66 (d, ⁴*J*_{3'-H, 5'-H} = 1.77 Hz, 1H, 3'-H), 6.92 (d, ³*J*_{5-H, 6-H} = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.23 (d, ³*J*_{6'-H, 5'-H} = 8.5 Hz, 1H, 6'-H), 7.53 (dd, ³*J*_{6-H, 5-H} = 8.5 Hz, ⁴*J*_{6-H, 2-H} = 2.2 Hz, 1H, 6-H), 7.96 (d, ⁴*J*_{2-H, 6-H} = 2.2 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 55.7 (2'-OCH₃), 55.8 (4'-OCH₃), 84.5 (C-3), 98.9 (C-3'), 105.7 (C-5'), 114.5 (C-5), 120.9 (C-1'), 130.9 (C-6'), 131.2 (C-1), 131.8 (C-6), 140.8 (C-2), 158.6 (C-2'), 161.1 (C-4), 162.8 (C-4'), 192.2 (C-1'').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 384 (10) [M]⁺, 367 (100), 339 (50), 165 (40), 77 (10).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₁₅H₁₃I₂O₄]⁺: 383.9854; gef. 383.9851.

Rel. Molekülmasse: C₁₅H₁₃I₂O₄ (384.1965 g × mol⁻¹).



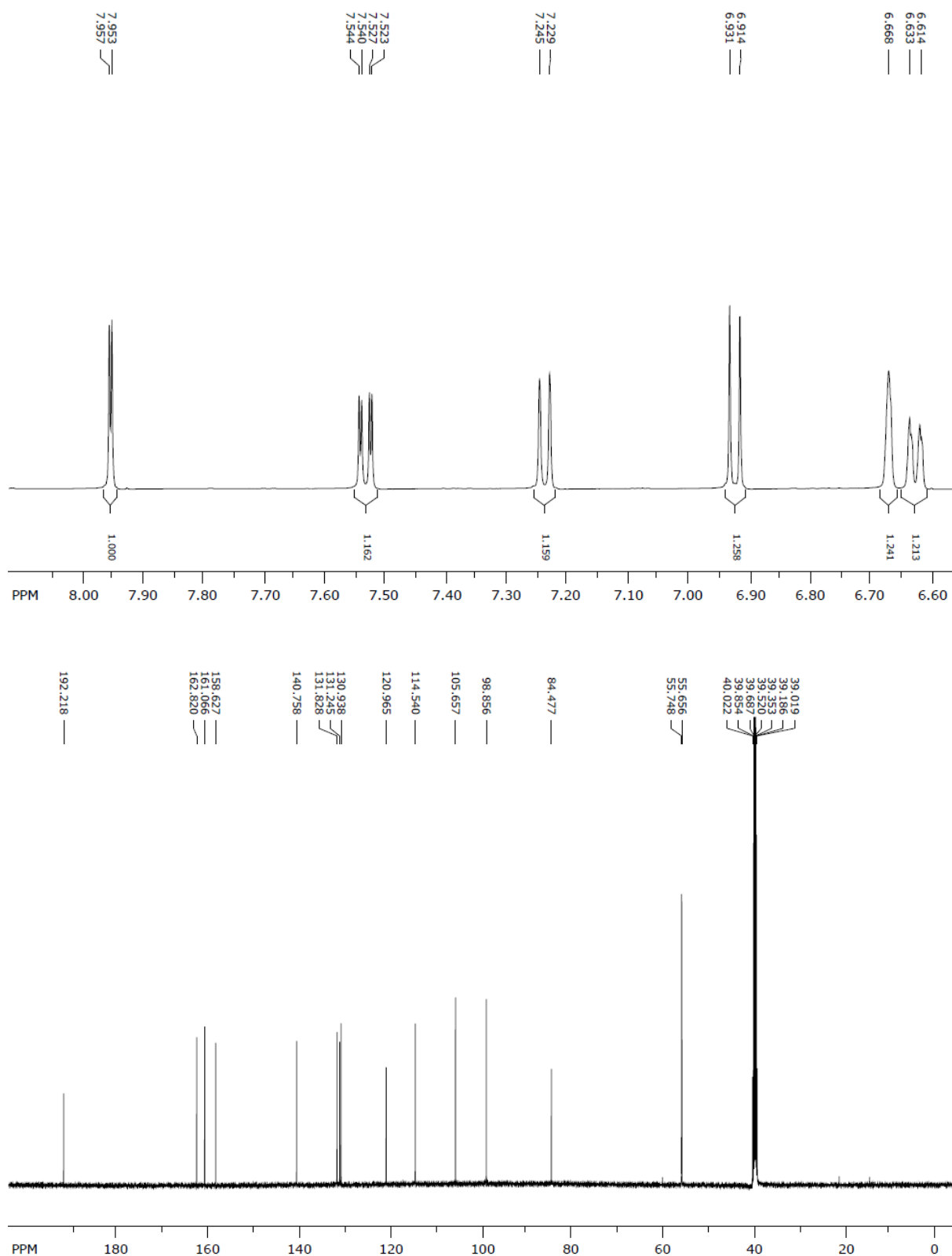
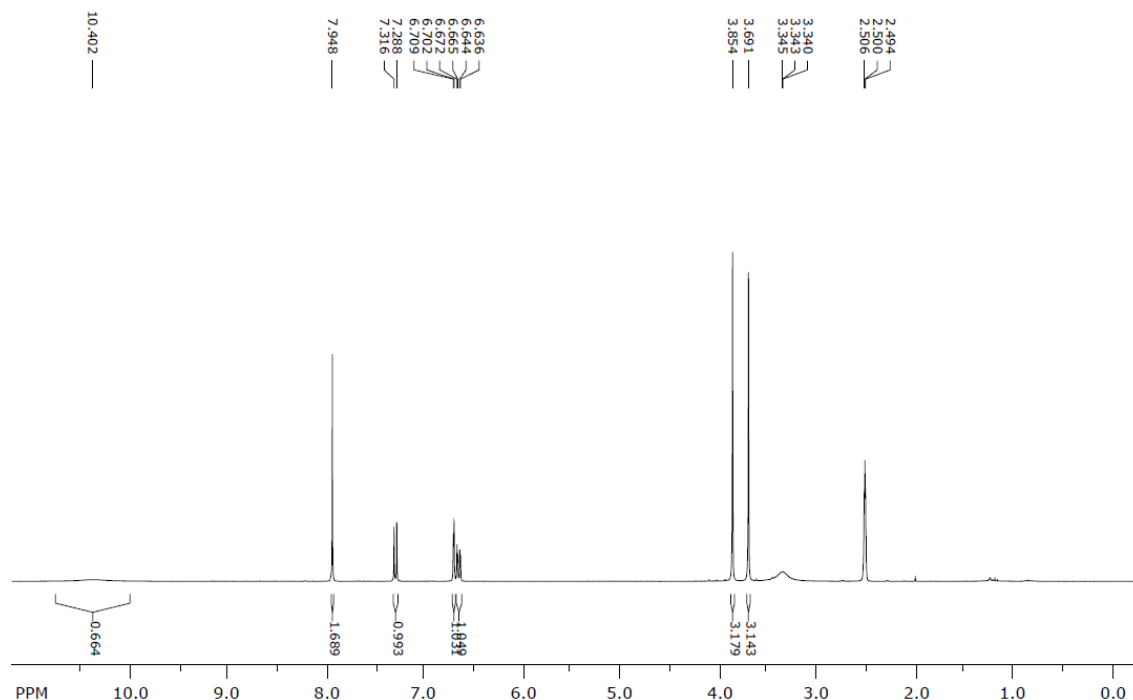


Abbildung 53: ¹H- (500 MHz) NMR-Spektrum, Spreizung wichtiger ¹H-NMR-Signale sowie ¹³C- (125 MHz) NMR-Spektrum von **4o** in DMSO-*d*₆.

Analytische Daten von (2,4-Dimethoxyphenyl)(4-hydroxy-3,5-diiodphenyl)methanon (293o)**Schmp.:** 138–139°C.**R_f** = 0.51 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).**UV** (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 241 (4.40), 278 (4.05), 362 (3.84).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3416 (OH), 2837 (CH₃), 1641 (C=O), 1603 (arom. C=C), 1122 (arom. C-O), 618 (arom. C-H), 550 (arom. C-I).**¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 3.69 (s, 3H, 2'-OCH₃), 3.85 (s, 3H, 4'-OCH₃), 6.65 (dd, ³J_{5'-H, 6'-H} = 8.5 Hz, ⁴J_{5'-H, 3'-H} = 2.2 Hz, 1H, 5'-H), 6.71 (d, ⁴J_{3'-H, 5'-H} = 2.2 Hz, 1H, 3'-H), 7.29 (d, ³J_{6'-H, 5'-H} = 8.5 Hz, 1H, 6'-H) 7.94 (s, 2H, 2-H und 6-H), 10.40 (br, 1H, 4-OH).**¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 55.6 (4'-OCH₃), 55.7 (2'-OCH₃), 85.8 (C-3 and C-5), 98.8 (C-3'), 105.8 (C-5'), 120.0 (C-1'), 131.2 (C-6'), 133.5 (C-1), 140.5 (C-2 und C-6), 158.7 (C-4), 159.4 (C-2'), 163.1 (C-4'), 190.7 (C-1'').**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 510 (95) [M]⁺, 493 (85), 241 (15), 165 (100), 151 (15).**HRMS** (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₁₅H₁₂I₂O₄]⁺ 509.8820; gef. 509.8823.**Rel. Molekülmasse:** C₁₅H₁₂I₂O₄ (510.0659 g × mol⁻¹).

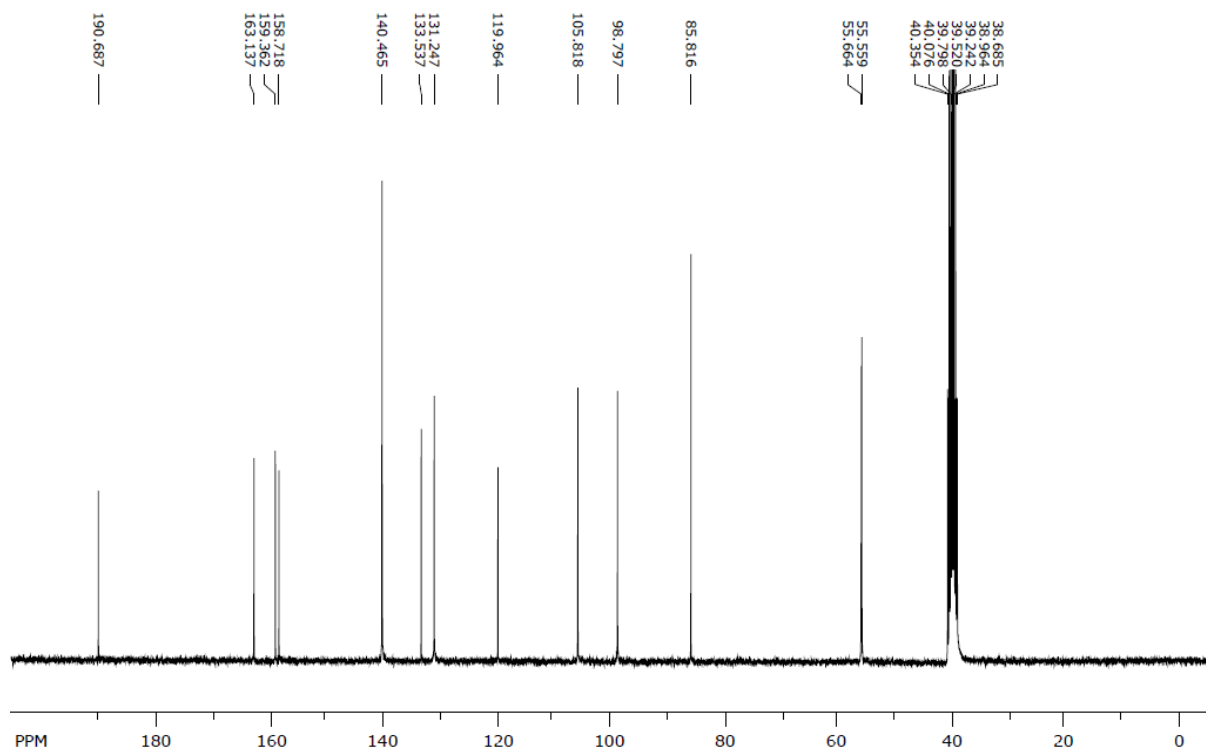
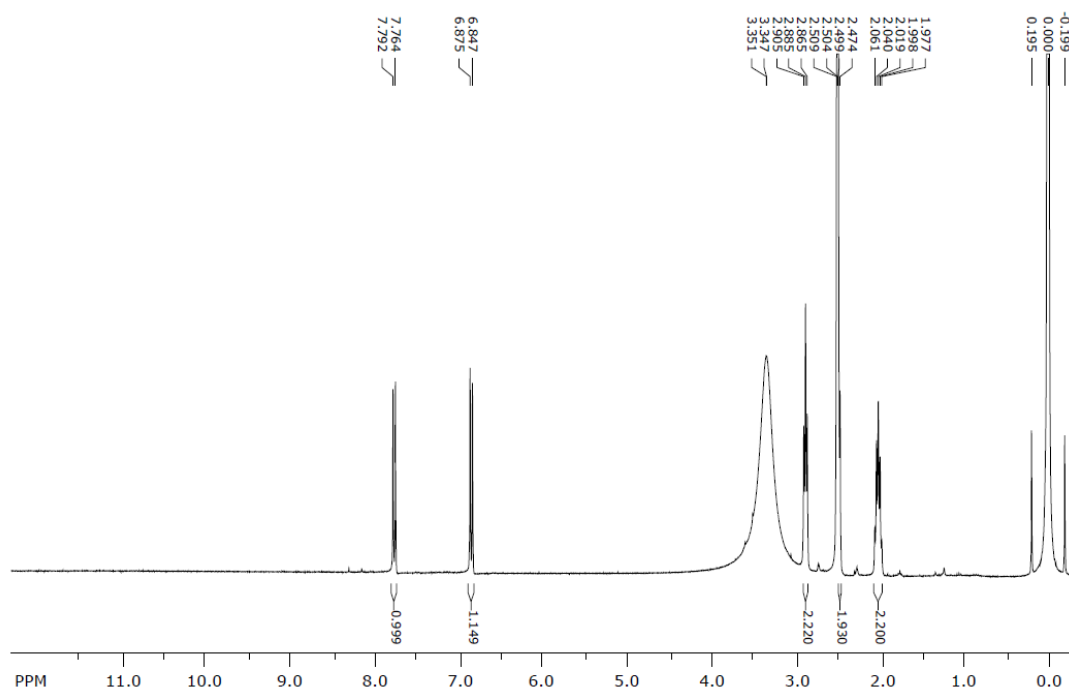


Abbildung 54: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **293o** in $\text{DMSO-}d_6$.

10.2.16 Synthese von 6-Hydroxy-5-iod-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (**4p**) und 6-Hydroxy-5,7-diiod-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (**293p**)^[375]



Entsprechend **AAV 2** wurde 6-Hydroxy-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (**3p**) (324 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) mit Kaliumiodid (1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.) innerhalb von 15 h umgesetzt (DC; SiO_2 ; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Auftrennung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO_2 ; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5) erhielt man 6-Hydroxy-5-iod-3,4-dihydro-naphthalin-1(2*H*)-on (**4p**) (280 mg, 0.97 mmol, 49 %) und 6-Hydroxy-5,7-diiod-3,4-dihydronaphthalin-1(2*H*)-on (**293p**) (337 mg, 820 μmol , 41 %) als farblose Feststoffe.

Analytische Daten von 6-Hydroxy-5-iod-3,4-dihydro-naphthalin-1(2H)-on (4p)**Schmp.:** 200–201°C.**R_f** = 0.28 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).**UV** (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 236 (4.25), 274 (3.97), 349 (3.15).**IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3014 (OH), 2881 (CH₂), 1639 (C=O), 1578 (arom. C=C), 1279 (arom. C-O), 794 (arom. C-H), 528 (arom. C-I).**¹H-NMR** (300 MHz, DMSO-*d*₆, TMS): δ [ppm] = 2.02 (quint-like, 2H, 3-H₂), 2.50 (t-like, 2H, 2-H₂), 2.88 (t-like, 2H, 4-H₂), 6.86 (d, ³J_{7-H, 8-H} = 8.4 Hz, 1H, 7-H), 7.77 (d, ³J_{8-H, 7-H} = 8.5 Hz, 1H, 8-H).**¹³C-NMR** (75 MHz, DMSO-*d*₆, TMS): δ [ppm] = 22.4 (C-3), 35.6 (C-4), 37.0 (C-2), 90.9 (C-5), 113.0 (C-7), 125.9 (C-8a), 128.5 (C-8), 148.9 (C-4a), 161.2 (C-6), 195.5 (C-1).**MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 288 (100) [M]⁺, 260 (80), 231 (5), 161 (30), 133 (10).**HRMS** (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₁₀H₉I₂]⁺ 287.9642; gef. 287.9640.**Rel. Molekülmasse:** C₁₀H₉I₂ (288.0845 g × mol⁻¹).

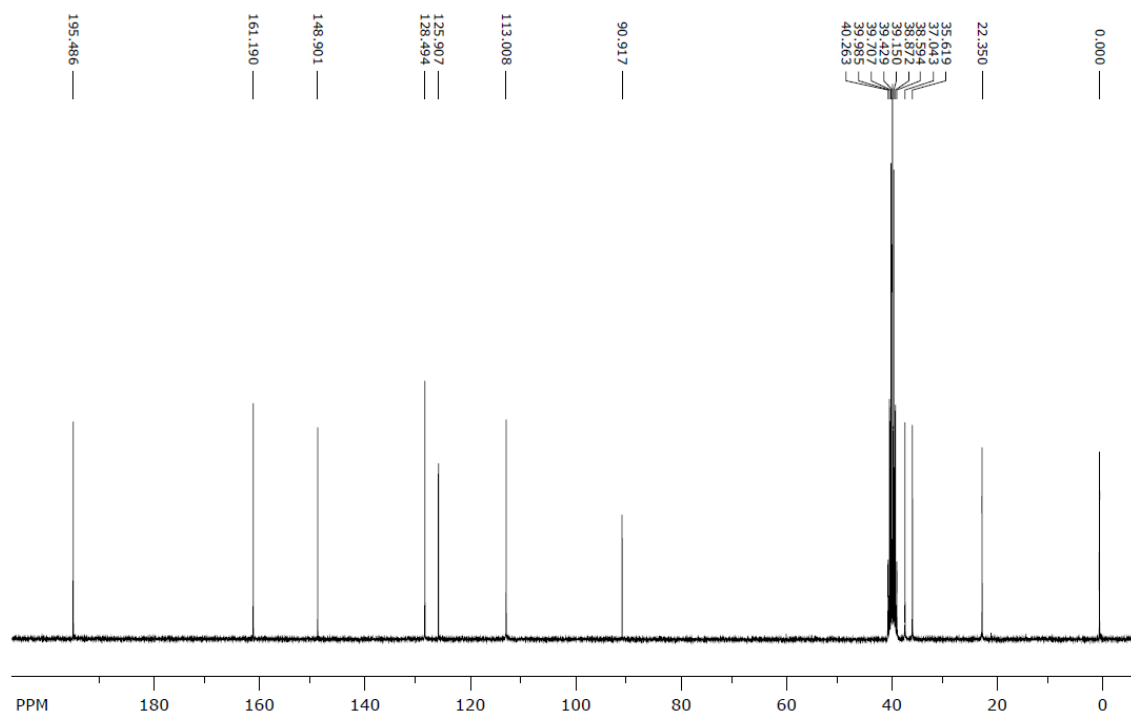


Abbildung 55: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **4p** in $\text{DMSO-}d_6$.

Analytische Daten von 6-Hydroxy-5,7-diiod-3,4-dihydronaphthalin-1(2H)-on (**293p**)

Schmp.: 178–179°C (Lit.^[375] 153–155°C).

R_f = 0.59 (SiO_2 ; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 239 (4.36), 268 (3.92), 351 (3.65).

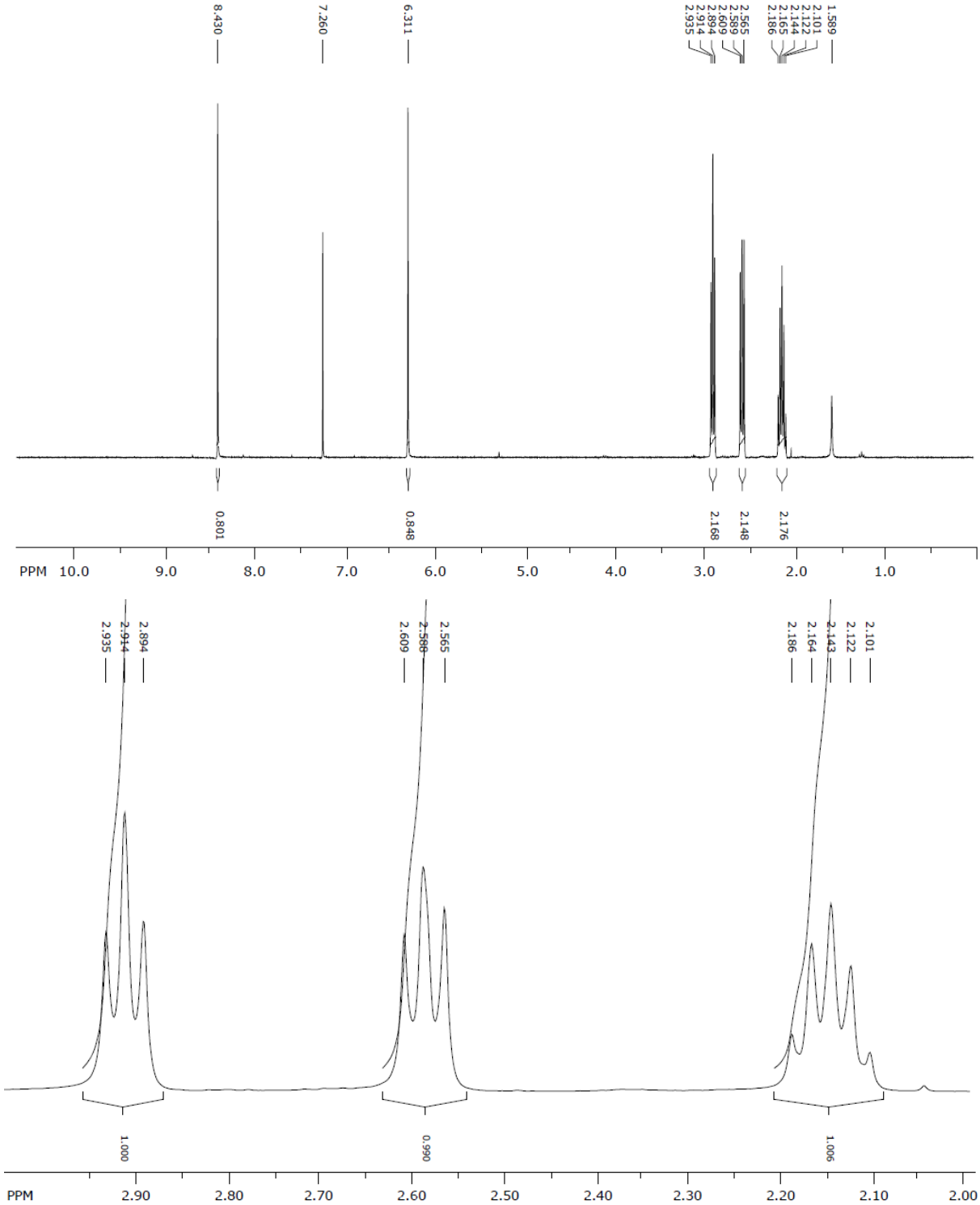
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3048 (OH), 2867 (CH_2), 1655 (C=O), 1548 (arom. C=C), 1132 (arom. C-O), 757 (arom. C-H), 541 (arom. C-I).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.14 (quint-like, 2H, 3- H_2), 2.58 (t-like, 2H, 2- H_2), 2.91 (t-like, 2H, 4- H_2), 6.31 (s, 1H, 6-OH), 8.44 (s, 1H, 8-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.6 (C-3), 36.2 (C-4), 37.3 (C-2), 80.4 (C-7), 89.3 (C-5), 129.0 (C-8a), 138.7 (C-8), 149.0 (C-4a), 157.2 (C-6), 195.1 (C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 414 (100) [M^+], 385 (45), 358 (10), 270 (5), 160 (25).

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{I}_2\text{O}_2$ (413.9809 $\text{g} \times \text{mol}^{-1}$).



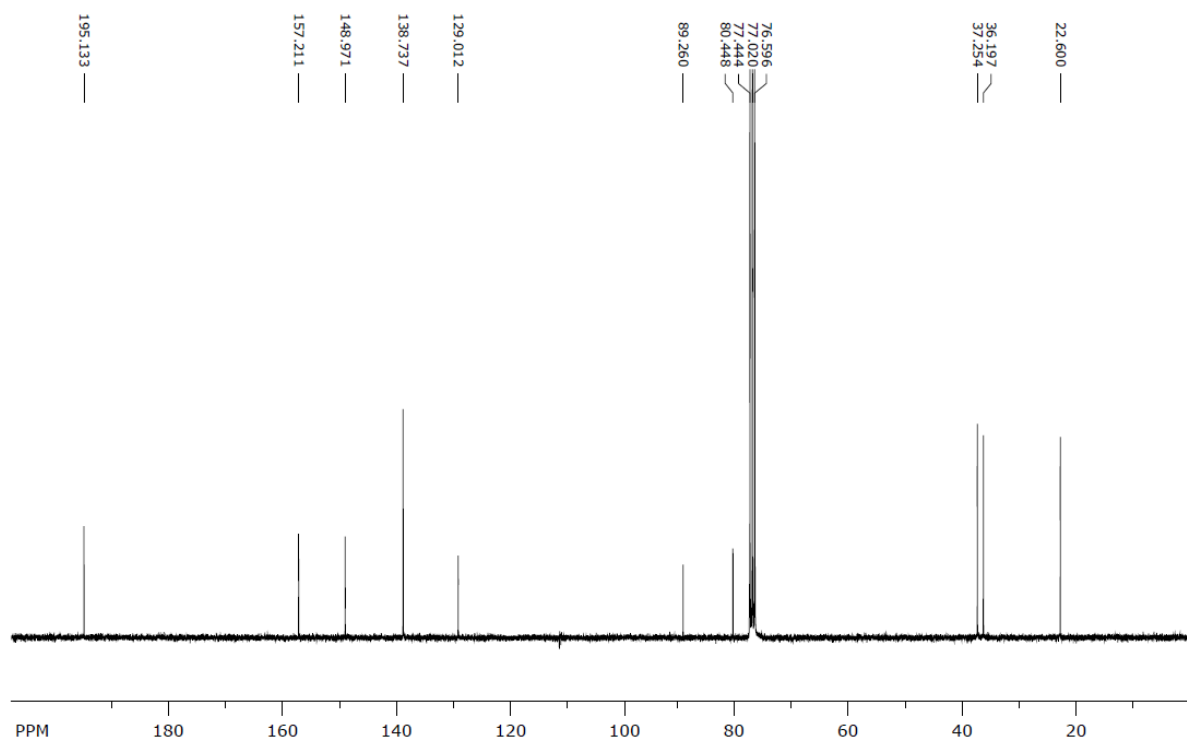
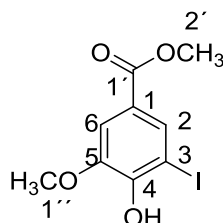


Abbildung 56: ^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum, Spreizung wichtiger ^1H -NMR-Signale und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **293p** in CDCl_3 .

10.2.17 Synthese von Methyl 4-hydroxy-3-iod-5-methoxymethylbenzoat (**4q**)



Entsprechend **AAV 2** wurde 4-Hydroxy-3-methoxymethylbenzoat (**3q**) (364 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) mit Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.) innerhalb von 36 h umgesetzt (DC; SiO_2 ; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO_2 ; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man Methyl-4-hydroxy-3-iod-5-methoxybenzoat (**4q**) (504 mg, 1.64 mmol, 82 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 154 – 155°C.

R_f = 0.53 (SiO_2 ; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 226 (4.49), 263 (4.00).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3285 (OH), 2935 (CH₃), 1704 (C=O), 1599 (arom. C=C), 1285 (arom. C-O), 819 (arom. C-H), 659 (arom. C-I).

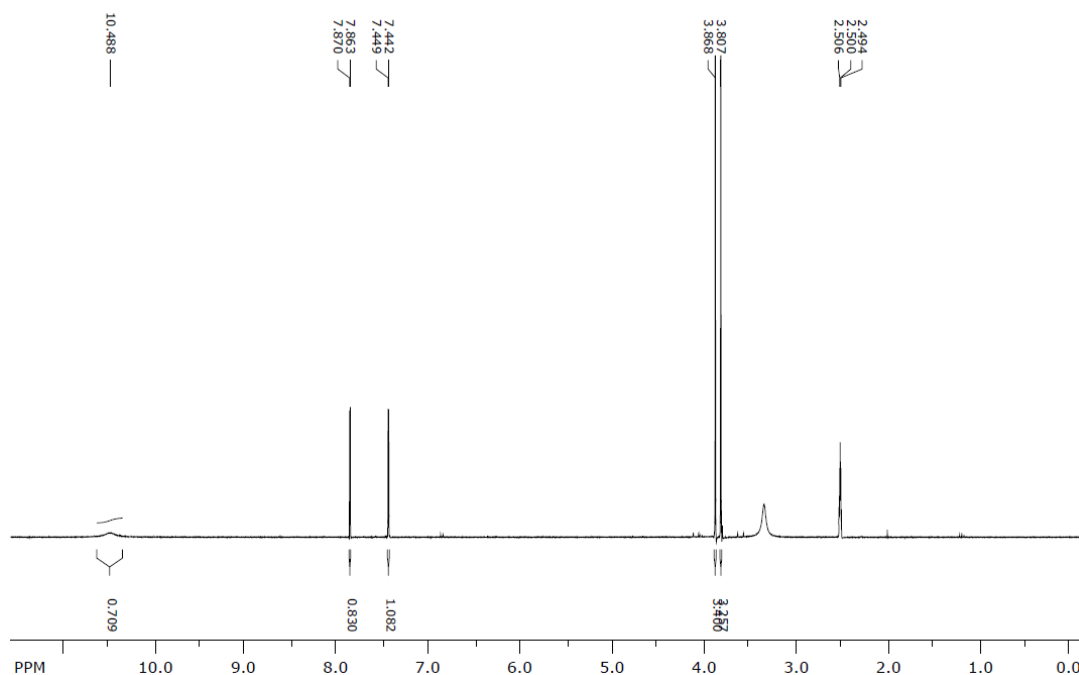
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.80 (s, 3H, 1'-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 5-OCH₃), 7.45 (d, ⁴*J*_{6-H, 2-H} = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 7.87 (d, ⁴*J*_{2-H, 6-H} = 1.9 Hz, 1H, 2-H), 10.50 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 52.1 (C-2'), 56.2 (C-1''), 83.9 (C-3), 112.0 (C-6), 122.1 (C-1), 132.0 (C-2), 146.6 (C-5), 150.9 (C-4), 164.9 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 308 (75) [M]⁺, 277 (50), 182 (60), 151(100), 123 (15).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₉H₉IO₄]⁺ 307.9540; gef. 307.9553.

Rel. Molekülmasse: C₉H₉IO₄ (308.0715 g × mol⁻¹).



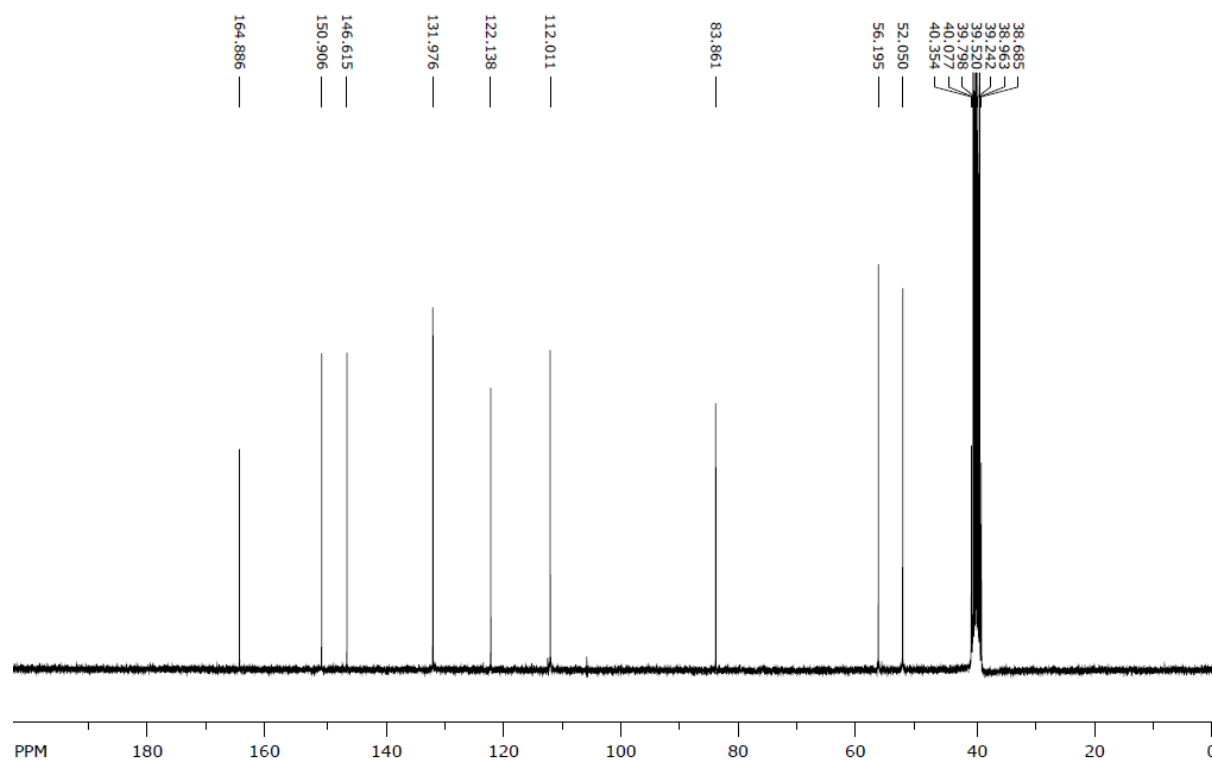
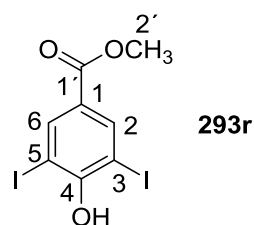
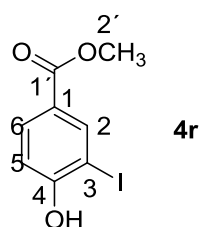


Abbildung 57: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **4q** in $\text{DMSO-}d_6$.

10.2.18 Synthese von Methyl-4-hydroxy-3-iodbenzoat (**4r**)^[92] und Methyl-4-hydroxy-3,5-diiodbenzoat (**293r**)^[376]



In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μmol , 1 Mol-%), Kaliumiodid (1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (180 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (10 h, 18 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung des 4-Hydroxybenzoats **3r** (304 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (3 mL) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (0.3 mL/h). Nach 120 h Rühren bei Raumtemp. wurde nach erfolgter Reaktion (DC; SiO_2 ;

Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5) festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 × 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Auftrennung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) erhielt man Methyl-4-hydroxy-3-iodbenzoat (**4r**) (194 mg, 700 μmol, 35 %) und Methyl-4-hydroxy-3,5-diodbenzoat (**293r**) (436 mg, 1.08 mmol, 54 %) als farblose Feststoffe.

Analytische Daten von Methyl-4-hydroxy-3-iodbenzoat (**4r**)

Schmp.: 155–156°C (Lit.^[92] 156–158°C).

R_f = 0.46 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 225 (4.41), 254 (4.07), 293 (3.38).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3306 (OH), 2946 (CH₃), 1686 (C=O), 1598 (arom. C=C), 1286 (arom. C-O), 761 (arom. C-H), 631 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H, 1'-OCH₃), 5.73 (s, 1H, 4-OH) 7.03 (d, ³J_{5-H, 6-H} = 8.6 Hz, 1H, 5-H), 7.93 (dd, ³J_{6-H, 5-H} = 8.6 Hz, ⁴J_{6-H, 2-H} = 2.0 Hz, 1H, 6-H), 8.38 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 2.0 Hz, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.2 (C-2'), 85.2 (C-3), 114.7 (C-5), 124.5 (C-1) 132.2 (C-6), 140.2 (C-2), 158.7 (C-4), 165.4 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 278 (50) [M]⁺, 247 (100), 136 (5), 120 (10), 92 (15).

Rel. Molekülmasse: C₈H₇IO₃ (278.0455 g × mol⁻¹).

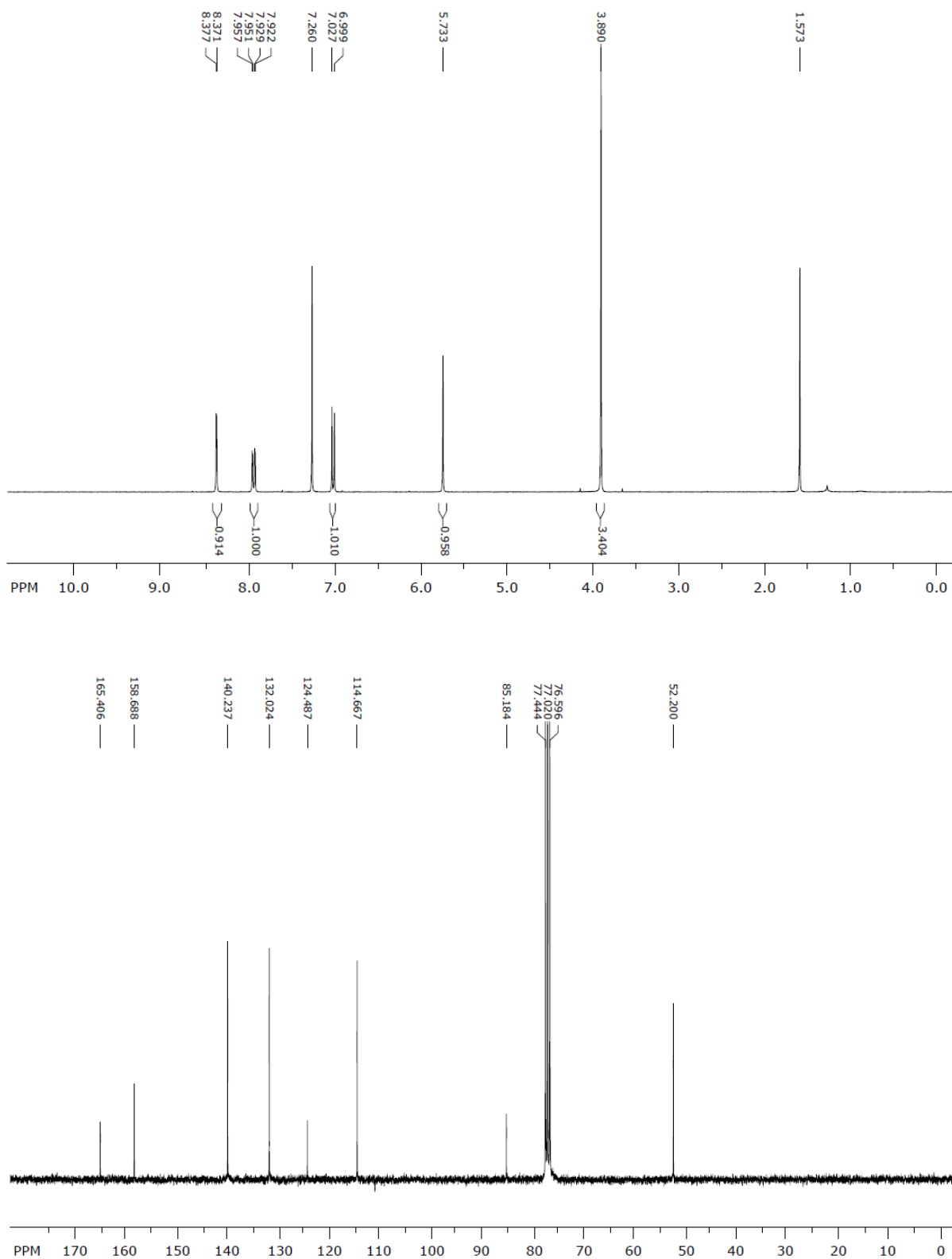


Abbildung 58: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von **4r** in CDCl₃.

Analytische Daten von 4-Hydroxy-3,5-diiodmethylbenzoat (293r)

Schmp.: 168–169°C (Lit.^[376] 169–172°C).

R_f = 0.71 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 235 (4.49), 317 (3.68).

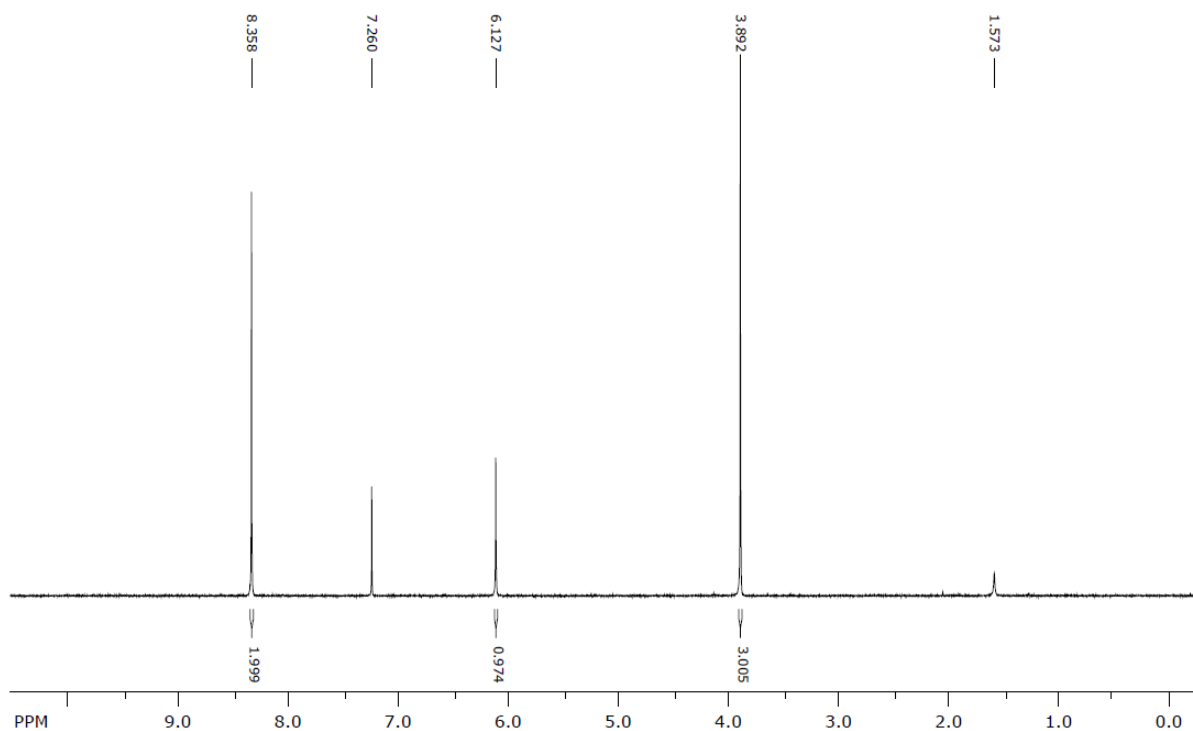
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3350 (OH), 2951 (CH₃), 1706 (C=O), 1578 (arom. C=C), 1087 (arom. C-O), 759 (arom. C-H), 564 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H, 2'-H₃), 6.13 (s, 1H, 4-OH), 8.36 (s, 2H, 2-H und 6-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 52.4 (C-2'), 81.6 (C-3 and C-5), 126.0 (C-1), 140.9 (C-2 und C-6), 157.2 (C-4), 164.0 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 404 (95%) [M]⁺, 373 (100), 277 (8), 127 (15), 119 (8).

Rel. Molekülmasse: C₈H₆I₂O₃ (403.9419 g × mol⁻¹).



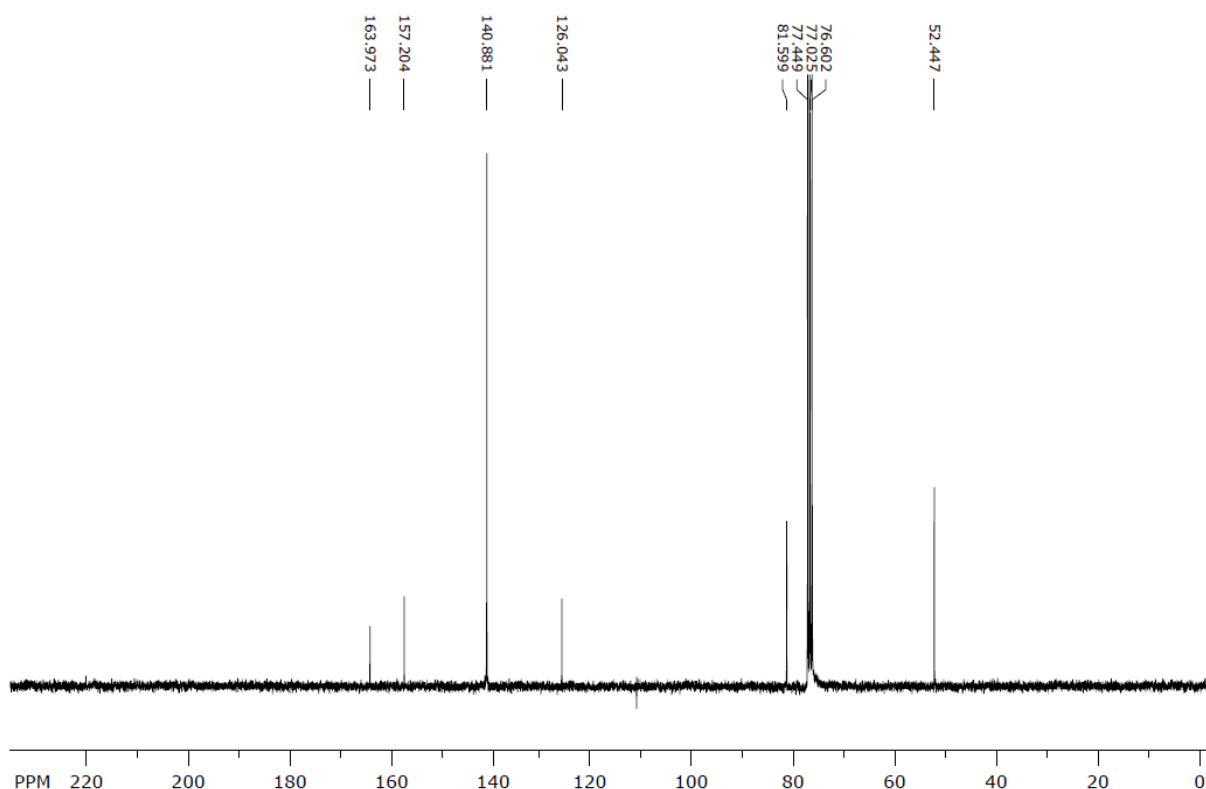
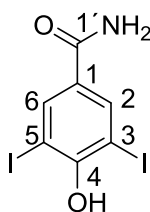


Abbildung 59: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **293r** in CDCl_3 .

10.2.19 Synthese von 4-Hydroxy-3,5-diiodbenzamid (**293s**)



In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μmol , 1 Mol-%), Kaliumiodid (1.33 g, 8.00 mmol, 4 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (500 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (30 h, 16.7 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde 4-Hydroxybenzamid (**3s**) (274 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) gelöst in DMSO (3 mL) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (0.1 mL/h) und innerhalb von 48 h umgesetzt (DC; SiO_2 ; Dichlormethan/Ethanol = 9:1). Nach erfolgter Reaktion wurde

festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 × 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 × 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 9:1) erhielt man 4-Hydroxy-3,5-diiodobenzamid (**293s**) (482 mg, 1.24 mmol, 62 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 247–248°C.

R_f = 0.45 (SiO₂; Dichlormethan/Ethanol = 9:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 232 (4.31), 300 (3.52).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3466 (OH), 3172 (NH₂), 1687 (C=O), 1600 (arom. C=C), 1235 (arom. C-O), 874 (arom. C-H), 550 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7.31 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 1H, NH), 8.24 (s, 2H, 2-H und 6-H), 10.04 (br, 1H, 4-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 86.0 (C-3 und C-5), 129.4 (C-1), 138.7 (C-2 und C-6), 158.0 (C-4) und 164.8 (C-1').

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 389 (100) [M]⁺, 373 (70), 345 (5), 245 (10), 127 (20).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₇H₇Nl₂O₂]⁺: 388.8405; gef. 388.8398.

Rel. Molekülmasse: C₇H₇Nl₂O₂ (388.9309 g × mol⁻¹).

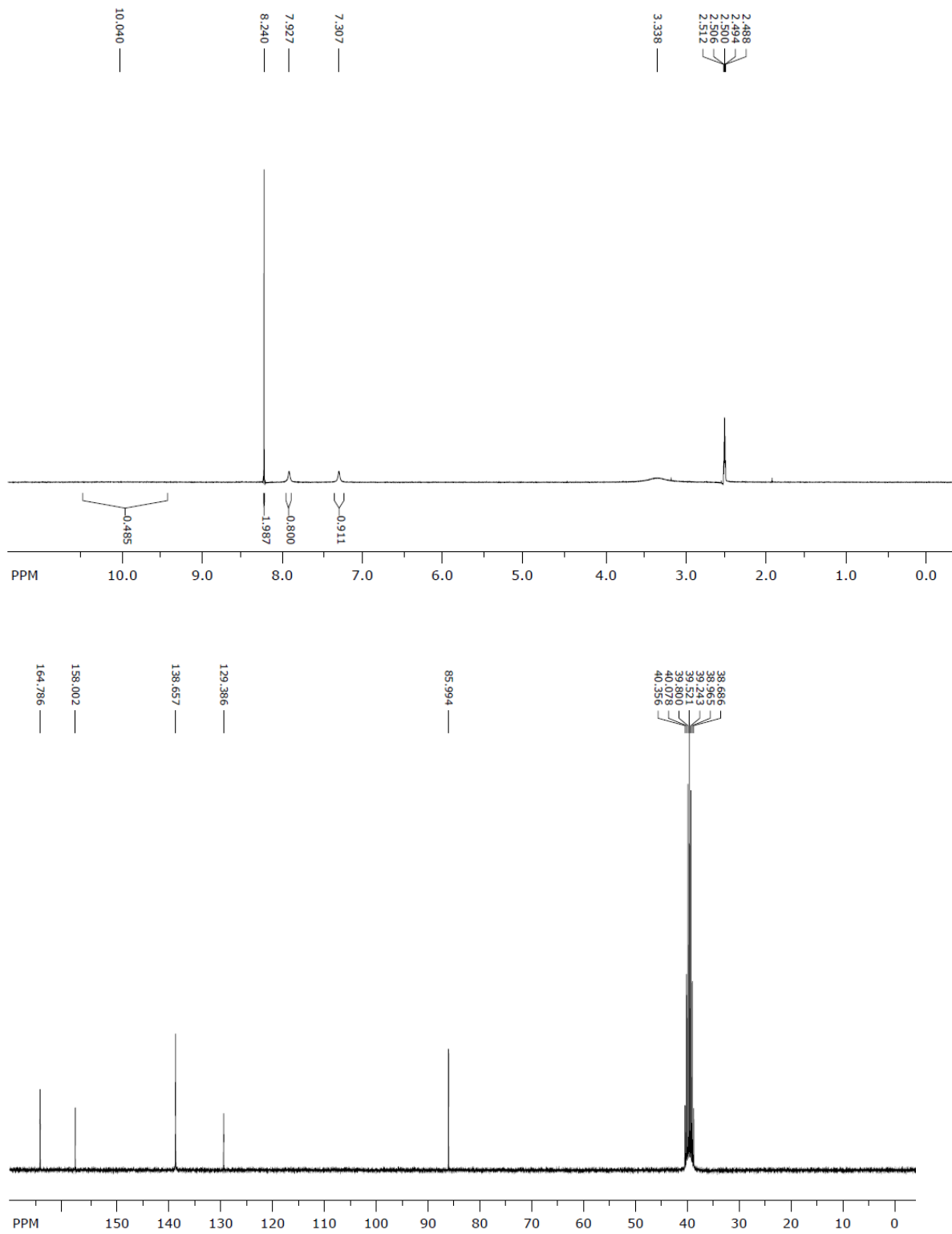
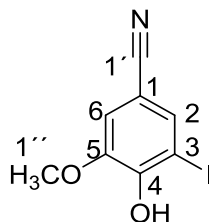


Abbildung 60: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von **293s** in DMSO-*d*₆.

10.2.20 Synthese von 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzonitril (**4t**)^[377]

In einem 100 mL-Erlenmeyerkolben wurden ABTS (11 mg, 20 μ mol, 1 Mol-%), Kaliumiodid (996 mg, 6.00 mmol, 3 Äquiv.), Laccase (*Trametes versicolor*) (45 U) und Acetatpuffer (90 mL, 0.1 M, pH 5.0, 10 Vol.-% DMSO) vorgelegt. Zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), wurde weitere Laccase (270 U) in Acetatpuffer (3 mL, 0.1 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (5 h, 54 U/h) hinzugefügt. Gleichzeitig wurde eine Lösung von 4-Hydroxy-3-methoxybenzonitril (**3t**) (298 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) in DMSO (3 mL) mit Hilfe einer zweiten Spritzenpumpe hinzugegeben (0.6 mL/h) und innerhalb von 24 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach erfolgter Reaktion wurde festes Natriumthiosulfat bis zur Entfärbung der braunen Reaktionslösung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde mit konz. Salzsäure (37%) angesäuert (pH 5) und mit Ethylacetat extrahiert (5 \times 25 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (4 \times 15 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen sowie über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. und Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Methanol = 15:7.5:2.5) erhielt man 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzonitril (**4t**) (429 mg, 1.56 mmol, 78 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 128–129°C (Lit.^[377] 131–133°C).

R_f = 0.5 (SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 226 (4.52), 258 (3.93), 298 (3.52).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3215 (OH), 2940 (CH₃), 2228 (CN), 1666 (arom. C=C), 1259 (arom. C-O), 852 (arom. C-H), 611 (arom. C-I).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.86 (s, 3H, OCH₃), 7.43 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.8 Hz, 1H, 6-H) 7.75 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 1.8 Hz, 1H, 2-H), 10.74 (br, 1H, 4-OH).

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 56.6 (C-1''), 84.5 (C-3), 103.1 (C-1), 115.0 (C-6), 118.1 (C-1'), 134.6 (C-2), 146.9 (C-3), 151.0 (C-4).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 275 (100) $[\text{M}]^+$, 260 (30), 232 (10), 149 (10), 128 (5).

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_8\text{H}_6\text{INO}_2$ ($275.0455 \text{ g} \times \text{mol}^{-1}$).

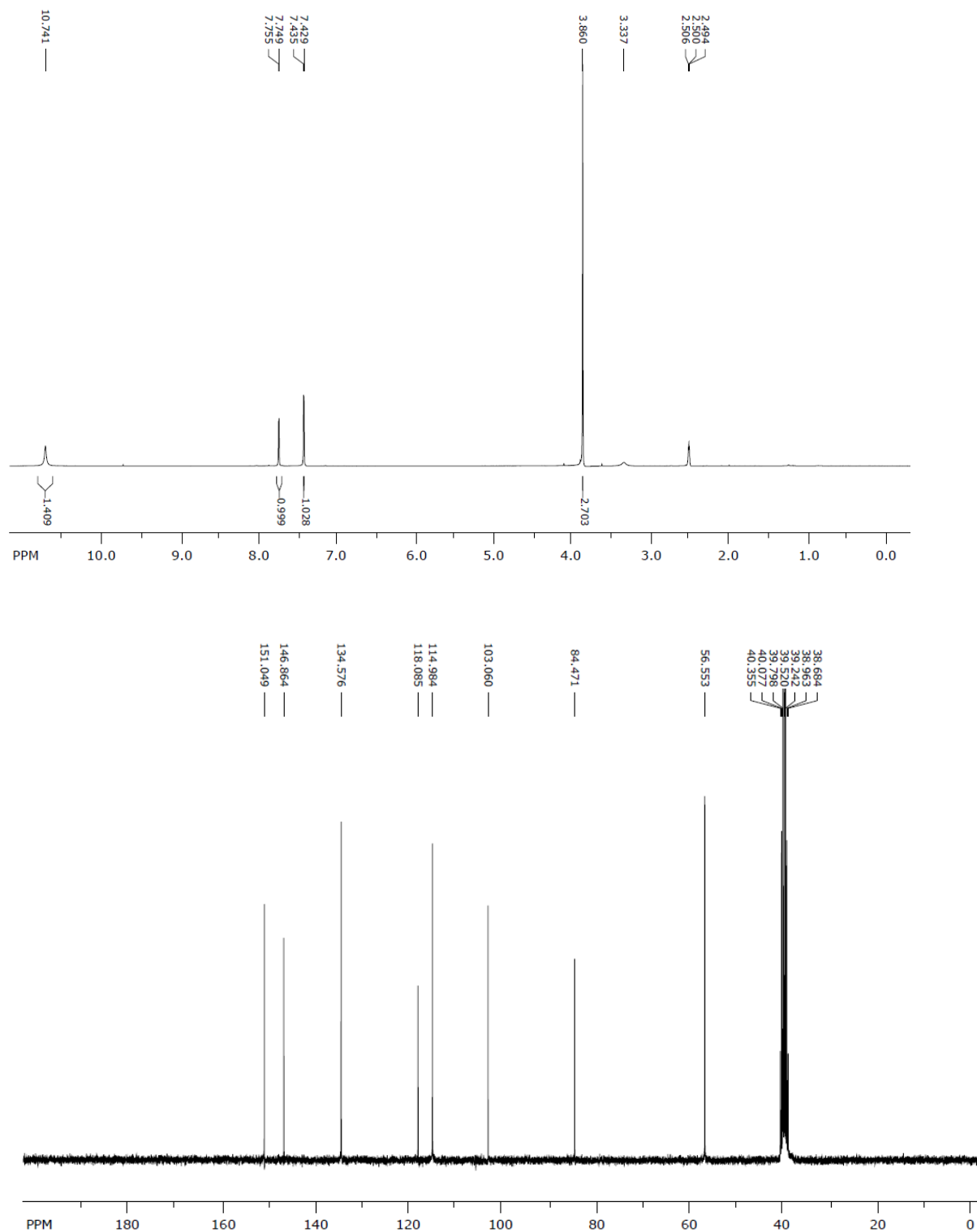
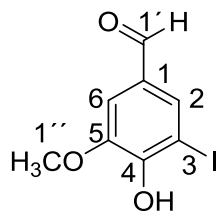


Abbildung 61: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **4t** in $\text{DMSO-}d_6$.

10.3 Ausgewählte nachhaltige Laccase-katalysierte Iodierungen von *p*-Hydroxyarylcarbonyl- und *p*-Hydroxyarylcarbonsäurederivaten

10.3.1 Synthese von 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (**4a**)



Entsprechend **AAV 3** wurde 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (**3a**) (304 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) innerhalb von 24 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Aufarbeitung erhielt man 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (**4a**) (428 mg, 1.54 mmol, 77 %) als hellgrauen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H, OCH₃), 7.41 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 7.88 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 10.74 (br, 1H, 4-OH).

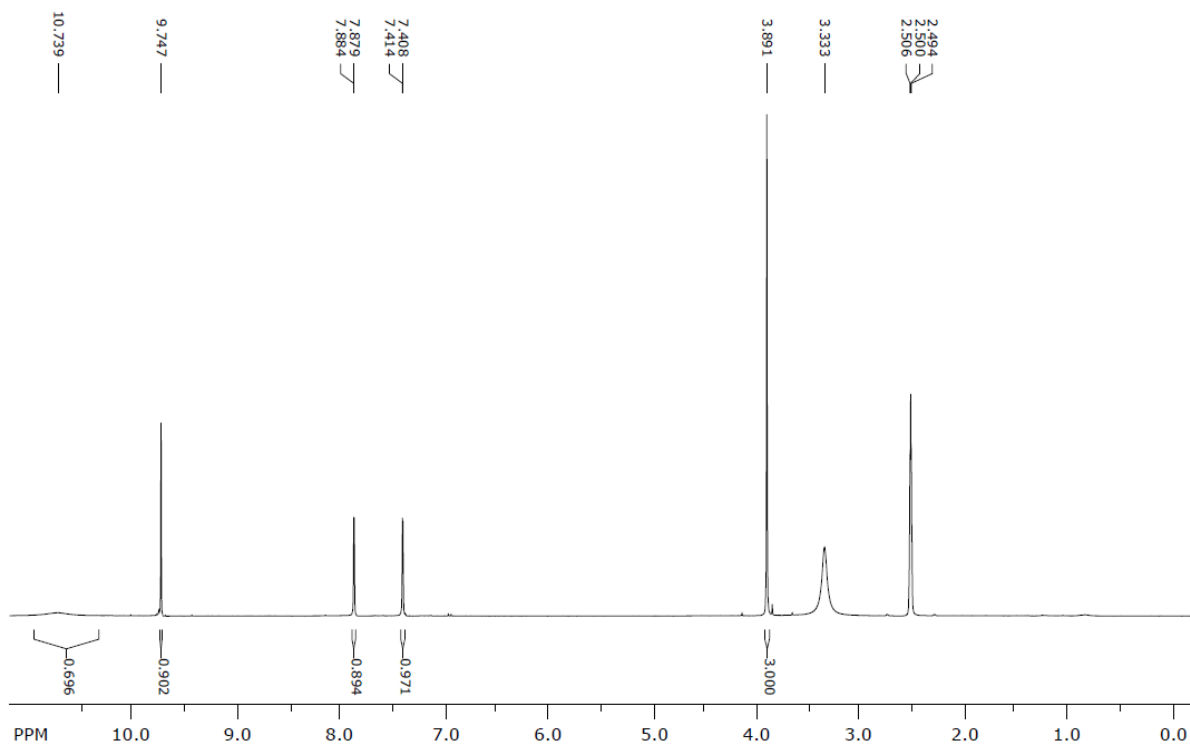
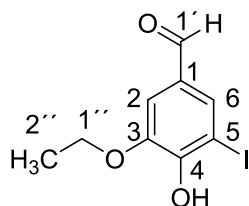


Abbildung 62: ¹H- (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts **4a** in DMSO-*d*₆.

10.3.2 Synthese von 3-Ethoxy-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4b**)

Entsprechend **AAV 3** wurde 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyd (**3b**) (332 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) innerhalb von 24 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Aufarbeitung erhielt man 3-Ethoxy-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4b**) (473 mg, 1.60 mmol, 80 %) als farblosen Feststoff.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.37 (t, ³J_{2''-H, 1''-H} = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 4.15 (q, ³J_{1''-H, 2''-H} = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 7.39 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 1.7 Hz, 1H, 2-H), 7.86 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.8 Hz, 1H, 6-H), 9.74 (s, 1H, 1'-H), 10.49 (br, 1H, 4-OH).

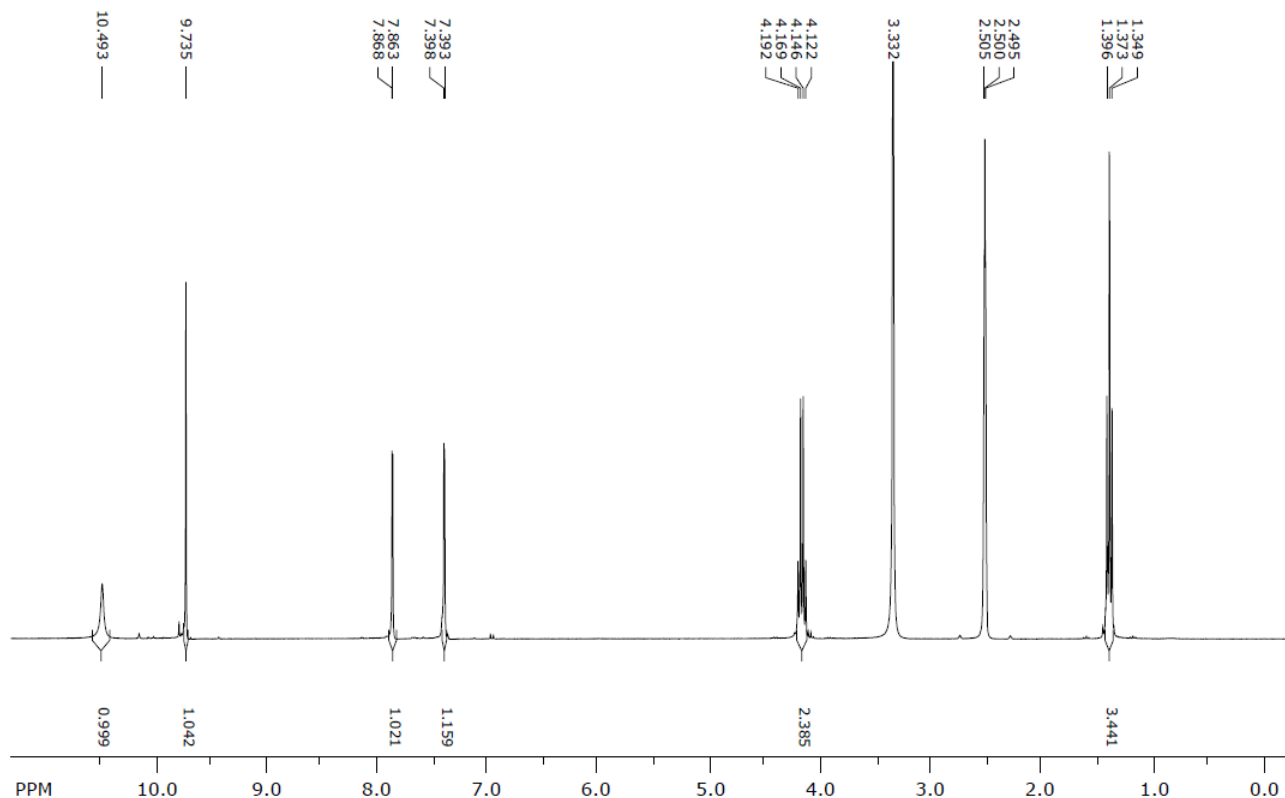
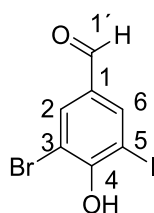


Abbildung 63: ¹H- (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts **4b** in DMSO-*d*₆.

10.3.3 Synthese von 3-Brom-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4c**)

Entsprechend **AAV 4** wurde 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd (**3c**) (402 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) innerhalb von 72 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Abweichend von **AAV 4** wurde zu der bei Raumtemp. heftig gerührten Reaktionslösung, in die Luft eingeleitet wurde (20 mL/min), weitere Laccase (255 U) in Acetatpuffer (563 µl, 0.2 M, pH 5) mit Hilfe einer Spritzenpumpe (36 h, 7 U/h) hinzugefügt. Nach Aufarbeitung erhielt man 3-Brom-4-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**4c**) als hellgrauen Feststoff (590 mg, 1.80 mmol, 90 %).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.05 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 2.0 Hz, 1H, 2-H), 8.23 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.9 Hz, 1H, 6-H), 9.75 (s, 1H, 1'-H).

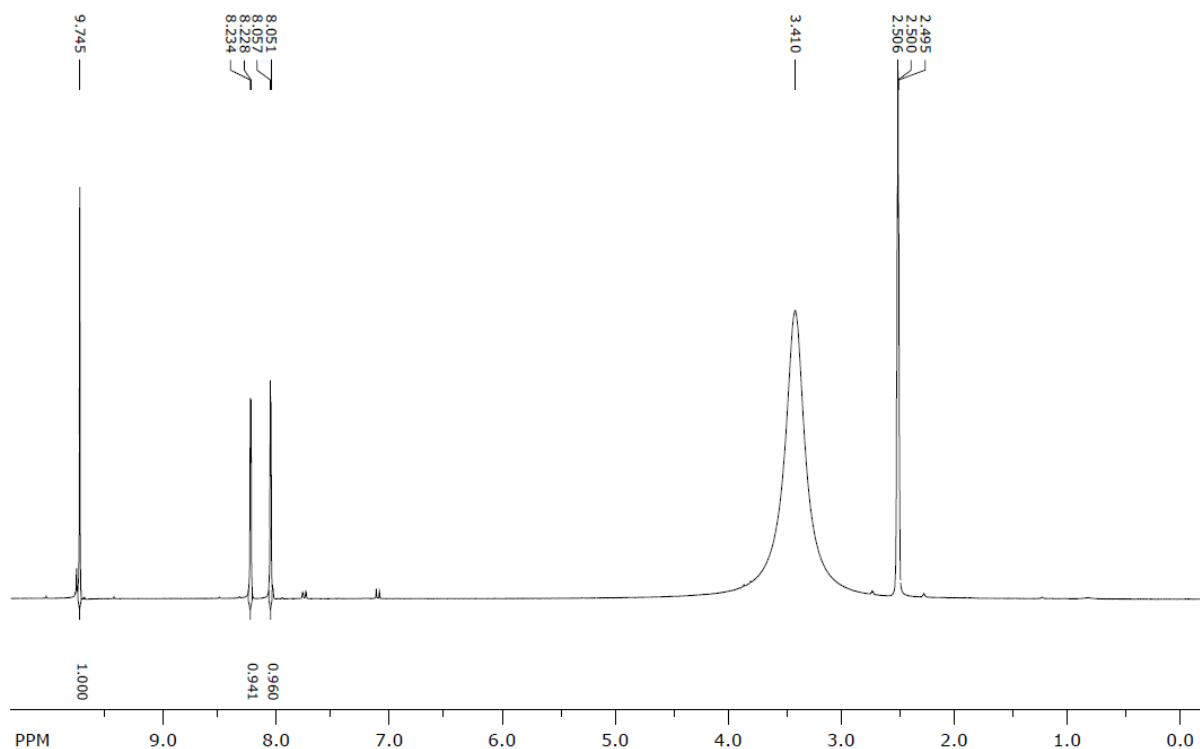
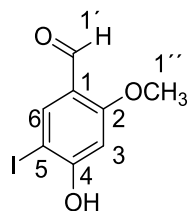


Abbildung 64: ¹H- (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts **4c** in DMSO-*d*₆.

10.3.4 Synthese von 4-Hydroxy-5-iod-2-methoxybenzaldehyd (**4e**)

Entsprechend **AAV 4** wurde 4-Hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (**3e**) (304 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) innerhalb von 24 h umgesetzt (DC; SiO₂ Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Aufarbeitung erhielt man 4-Hydroxy-5-iod-2-methoxybenzaldehyd (**4e**) als hellgrauen Feststoff (501 mg, 1.80 mmol, 90 %).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3.84 (s, 3H, OCH₃), 6.62 (s, 1H, 3-H), 7.94 (s, 1H, 6-H), 10.01 (s, 1H, 1'-H), 11.63 (br, 1H, 4-OH).

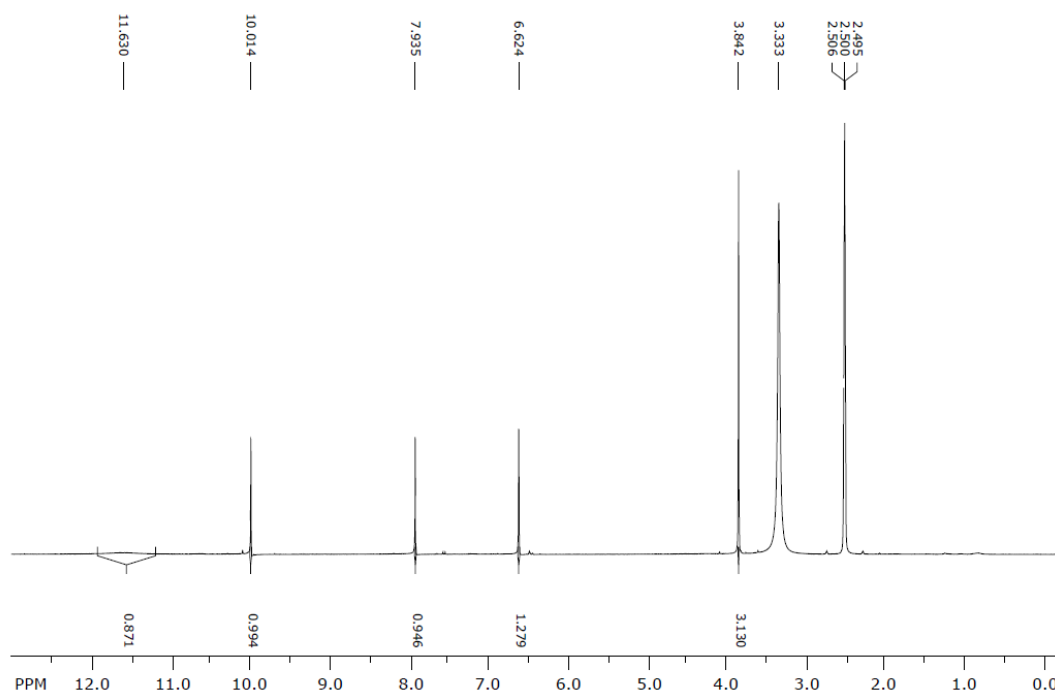
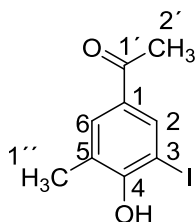


Abbildung 65: ¹H- (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts **4e** in DMSO-*d*₆.

10.3.5 Synthese von 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methylphenyl)ethanon (**4i**)

Entsprechend **AAV 4** wurde 1-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)ethanon (**3i**) (300 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) innerhalb von 48 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlor-methan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Aufarbeitung erhielt man 1-(4-Hydroxy-3-iod-5-methylphenyl)ethanon (**4i**) als schwach grauen Feststoff (507 mg, 1.84 mmol, 92 %).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.28 (s, 3H, 5-CH₃), 2.48 (s, 3H, 1'-CH₃), 7.73 (d, ⁴J_{6-H, 2-H} = 1.6 Hz, 1H, 6-H), 8.10 (d, ⁴J_{2-H, 6-H} = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 9.97 (br, 1H, 4-OH).

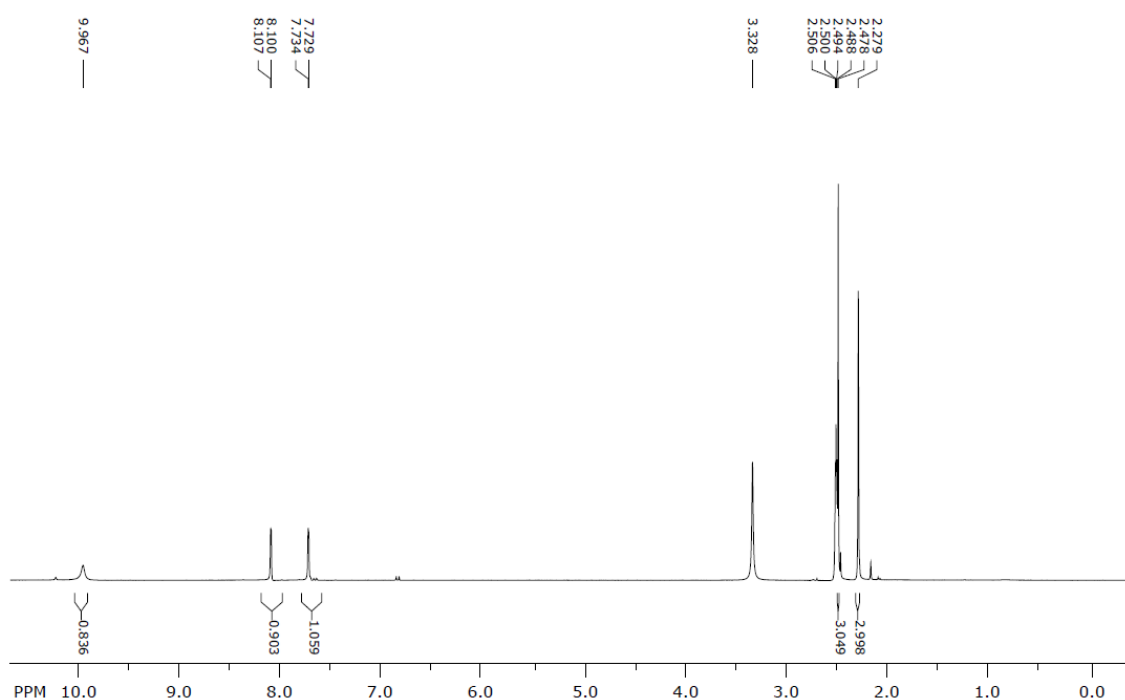
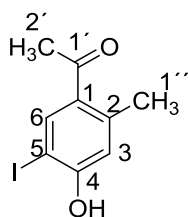


Abbildung 66: ¹H- (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts **4i** in DMSO-*d*₆.

10.3.6 Synthese von 1-(4-Hydroxy-5-iod-2-methylphenyl)ethanon (**4k**)

Entsprechend **AAV 4** wurde 1-(4-Hydroxy-2-methylphenyl)ethanon (**3k**) (300 mg, 2.00 mmol, 1 Äquiv.) innerhalb von 24 h umgesetzt (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlor-methan/Ethylacetat = 5:17.5:2.5). Nach Aufarbeitung erhielt man 1-(4-Hydroxy-5-iod-2-methylphenyl)ethanon (**4k**) als schwach grauen Feststoff (513 mg, 1.86 mmol, 93 %).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.36 (s, 3H, 2-CH₃), 2.47 (s, 3H, 1'-CH₃), 6.73 (s, 1H, 3-H), 8.14 (s, 1H, 6-H), 11.00 (s, 1H, 4-OH).

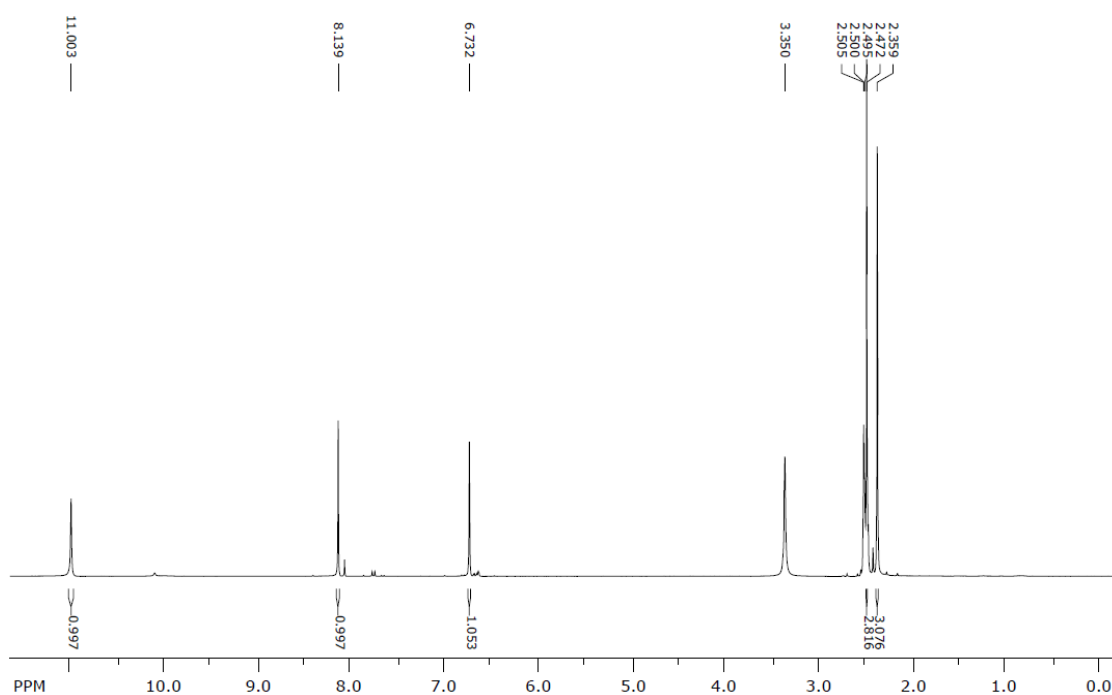
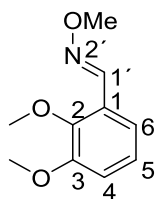


Abbildung 67: ¹H- (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts **4k** in DMSO-*d*₆.

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

11.1 Darstellung von Hemigossypolderivaten

11.1.1 Synthese von (*E*)-2,3-Dimethoxybenzaldehyd-*O*-methyloxim (**351**)^[357]



Nach der Vorschrift von Dubost et al.^[357] wurde eine Lösung von 1,2-Dimethoxybenzaldehyd (**350**) (3.3 g, 20 mmol, 1 Äquiv.) in Dichlormethan (20 mL) unter Rühren zuerst mit Pyridin (6.3 g, 6.4 mL, 80 mmol, 4 Äquiv.) und dann mit *O*-Methylhydroxylamin (2.0 g, 24 mmol, 1.2 Äquiv.) versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen der Reaktionslösung i. Vak. wurde der Rückstand in Dichlormethan (30 mL) gelöst und über Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde (*E*)-2,3-Dimethoxybenzaldehyd-*O*-methyloxim (**351**) (3.80 g, 19.5 mmol, 98 % (Lit.^[357] quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

Schmp.: 56–57°C (Lit.^[357] 58–59°C).

R_f = 0.33 (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2835 (CH₃), 1571 (arom. C=C), 1041 (arom. C-O), 793 (arom. C-H).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.84 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.87 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.97 (s, 3H, 2'-OCH₃), 6.91 (dd, ³J_{4-H, 5-H} = 8.0 Hz, ⁴J_{4-H, 6-H} = 1.3 Hz, 1H, 4-H), 7.04 (*t*-like, 1H, 5-H), 7.40 (dd, ³J_{6-H, 5-H} = 8.0 Hz, ⁴J_{6-H, 4-H} = 1.3 Hz, 1H, 6-H), 8.41 (s, 1H, 1'-H).

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.8 (2-OCH₃), 61.6 (3-OCH₃), 62.0 (2'-OCH₃), 113.5 (C-4), 117.8 (C-6), 124.2 (C-5), 126.1 (C-1), 144.5 (C-1'), 148.0 (C-2), 152.9 (C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 195 (10) [M]⁺ 149 (100), 121 (70), 91 (20), 77 (10).

Rel. Molekülmasse: C₁₀H₁₃NO₃ (195.2180 g × mol⁻¹).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

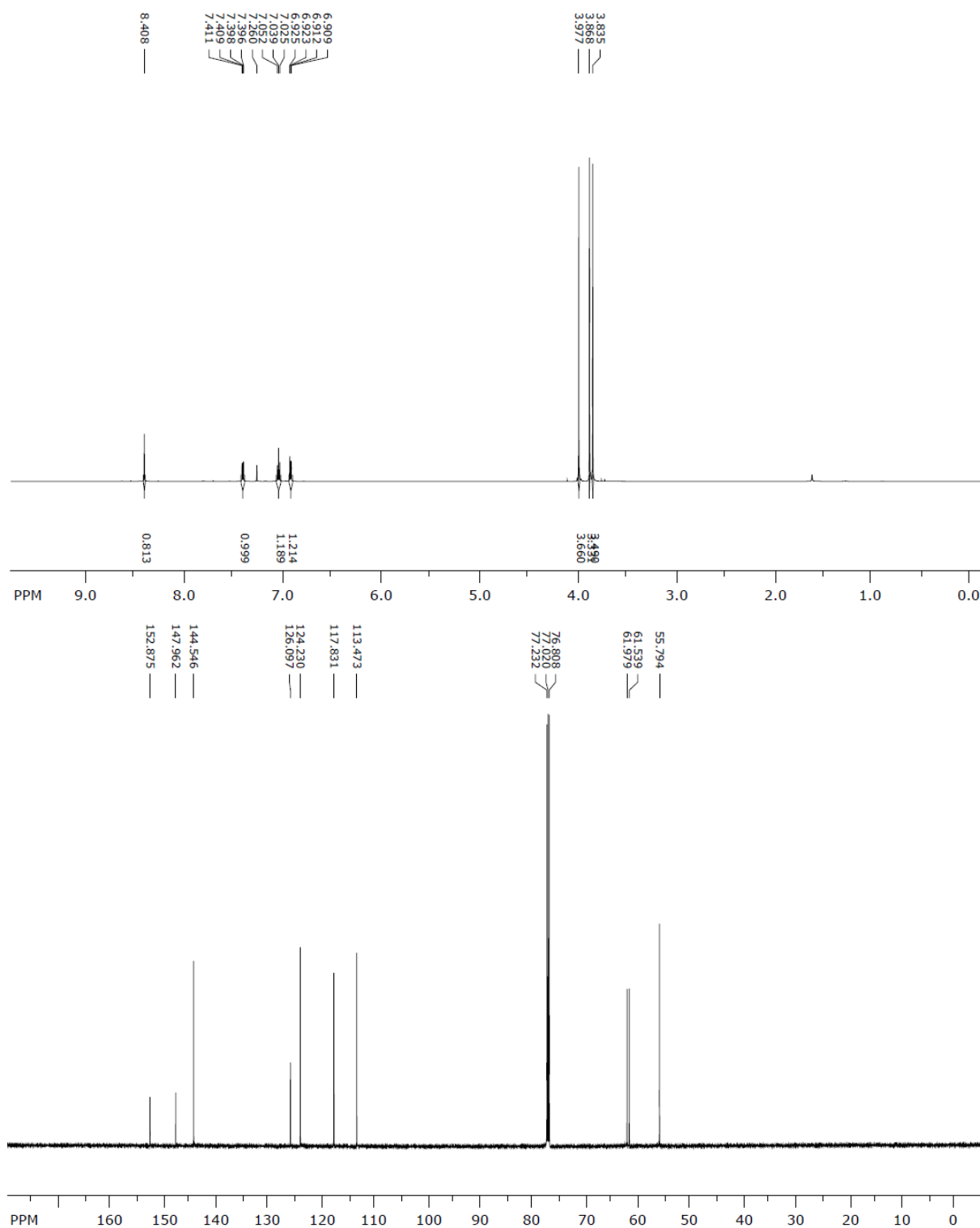
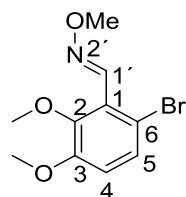


Abbildung 68: ¹H- (600 MHz) und ¹³C- (150 MHz) NMR-Spektrum von **351** in CDCl₃.

11.1.2 Synthese von (*E*)-6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd-*O*-methyloxim (**352**)^[357]



Nach der Vorschrift von Dubost et al.^[357] wurde eine Lösung von (*E*)-2,3-Dimethoxybenzaldehyd-*O*-methyloxim (**351**) (390 mg, 2 mmol, 1 Äquiv.) in 1,2-Dichlorethan (3 mL) in einem druckdichten Reaktionsgefäß mit *N*-Bromsuccinimid (391 mg, 2.2 mmol, 1.1 Äquiv.), Palladiumacetat (45 mg, 0.2 mmol, 10 Mol-%), Diacetoxyiodbenzen (64 mg, 0.2 mmol, 10 Mol-%) und Essigsäure (120 mg, 2 mmol, 1 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde unter Argon verschlossen; anschließend wurde die Reaktionslösung 24 h bei 90°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde die Reaktionslösung mit Wasser und Dichlormethan (1:1; 20 mL) versetzt und über Celite filtriert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (2 × 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether/Ethylacetat = 100:0 → Petrolether/Ethylacetat = 90:10) gereinigt. Man isolierte (*E*)-6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd-*O*-methyloxim (**352**) (384 mg, 1.40 mmol, 70 % (Lit.^[357] 72 %) als farblosen Feststoff.

Schmp.: 47–48°C (Lit.^[357] 48–50°C).

R_f = 0.29 (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2997 (CH₃), 1566 (arom. C=C), 1257 (arom. C-O), 800 (arom. C-H), 520 (arom. C-Br).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.84 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.86 (s, 3H, 3-OCH₃), 4.01 (s, 3H, 2'-OCH₃), 6.79 (d, ³J_{5-H, 4-H} = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 7.29 (d, ³J_{4-H, 5-H} = 8.8 Hz, 1H, 4-H), 8.23 (s, 1H, 1'-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.1 (3-OCH₃), 61.6 (2-OCH₃), 62.2 (2'-OCH₃), 113.6 (C-5), 114.2 (C-1), 126.6 (C-6), 128.4 (C-4), 145.5 (C-1'), 148.8 (C-2), 152.8 (C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 275 (30) [M]⁺ 228 (60), 148 (100), 119 (5), 76 (5).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

Rel. Molekülmasse: $C_{10}H_{12}BrNO_3$ ($274.1140 \text{ g} \times \text{mol}^{-1}$).

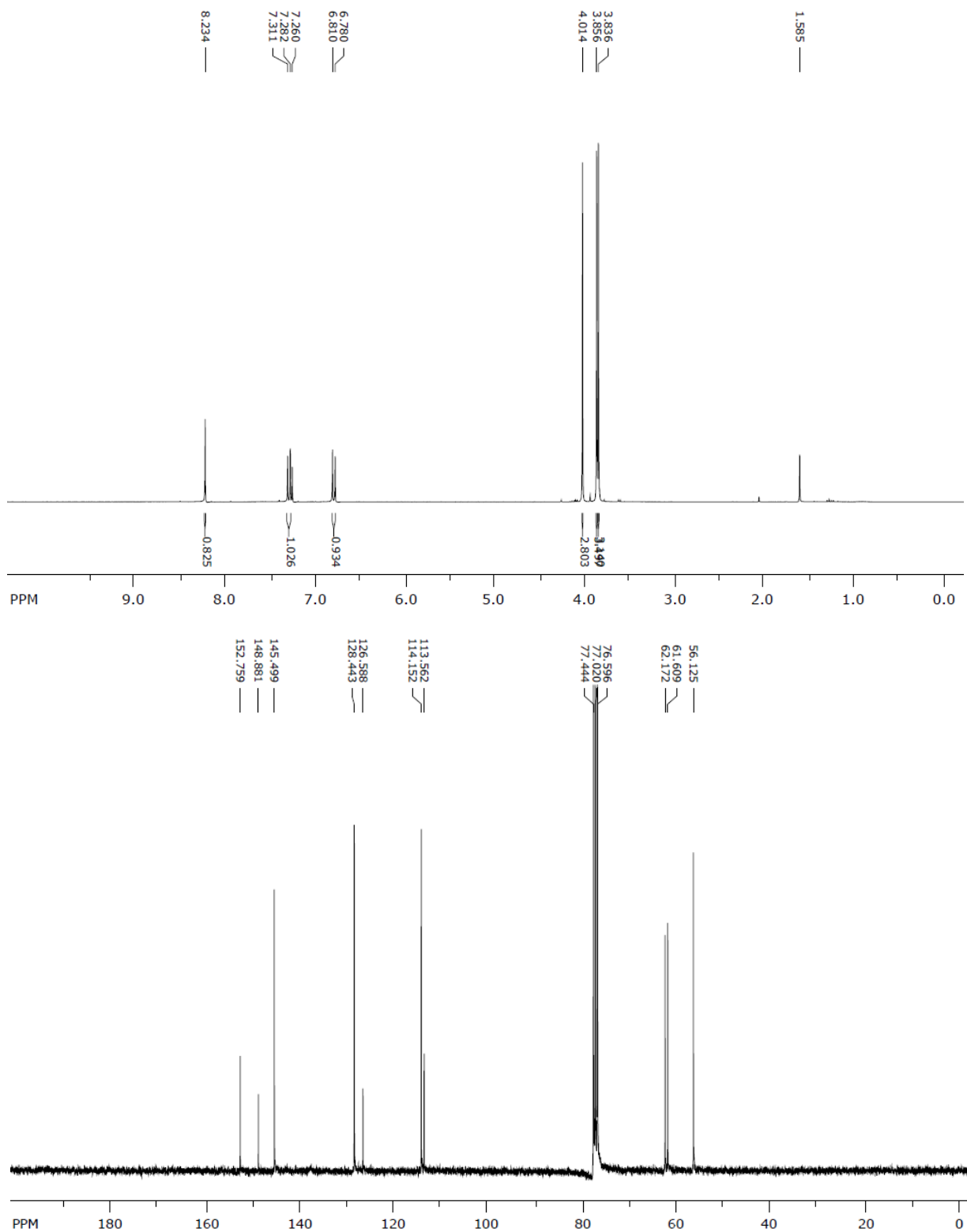
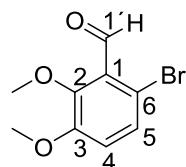


Abbildung 69: 1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 352 in $CDCl_3$.

11.1.3 Synthese von 6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**353**)^[357]



Nach der Vorschrift von Dubost et al.^[357] wurde in einem druckdichten Reaktionsgefäß (*E*)-6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd-*O*-methyloxim (**352**) (384 mg, 1.40 mmol, 1 Äquiv.) in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Wasser (10:1; 5 mL) gelöst und bei Raumtemp. unter Rühren mit *p*-Toluolsulfonsäure (482 mg, 2.80 mmol, 2 Äquiv.) sowie Formaldehyd (Formalin, 37%ige Lösung, 1.20 mL, 13.6 mmol, 9.7 Äquiv.) versetzt. Nach Verschließen des Reaktionsgefäßes wurde die Lösung 2 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. und Entfernen der Lösungsmittel i. Vak. wurde der verbliebene Rückstand in Dichlormethan (20 mL) gelöst und über Kieselgel filtriert. Dabei wurde 6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**353**) als farbloser Feststoff (308 mg, 1.26 mmol, 90 % (Lit.^[357] 93 %) erhalten.

Schmp.: 82–83°C (Lit.^[357] 83–85°C).

R_f = 0.27 (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951 (CH₃), 1699 (arom. C=C), 1265 (arom. C-O), 814 (arom. C-H).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.93 (s, 3H, 2-OCH₃), 6.95 (d, ³J_{4-H, 5-H} = 8.8 Hz, 1H, 4-H), 7.34 (d, ³J_{5-H, 4-H} = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 10.34 (s, 1H, 1'-H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 56.2 (3-OCH₃), 62.4 (2-OCH₃), 112.9 (C-6), 117.5 (C-4), 128.7 (C-1), 129.4 (C-5), 152.1 (C-2), 152.8 (C-3), 190.5 (C-1').

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 244 (100) [M]⁺ 228 (25), 215 (15), 186 (15), 79 (10).

Rel. Molekülmasse: C₉H₉BrO₃ (245.0720 g × mol⁻¹).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

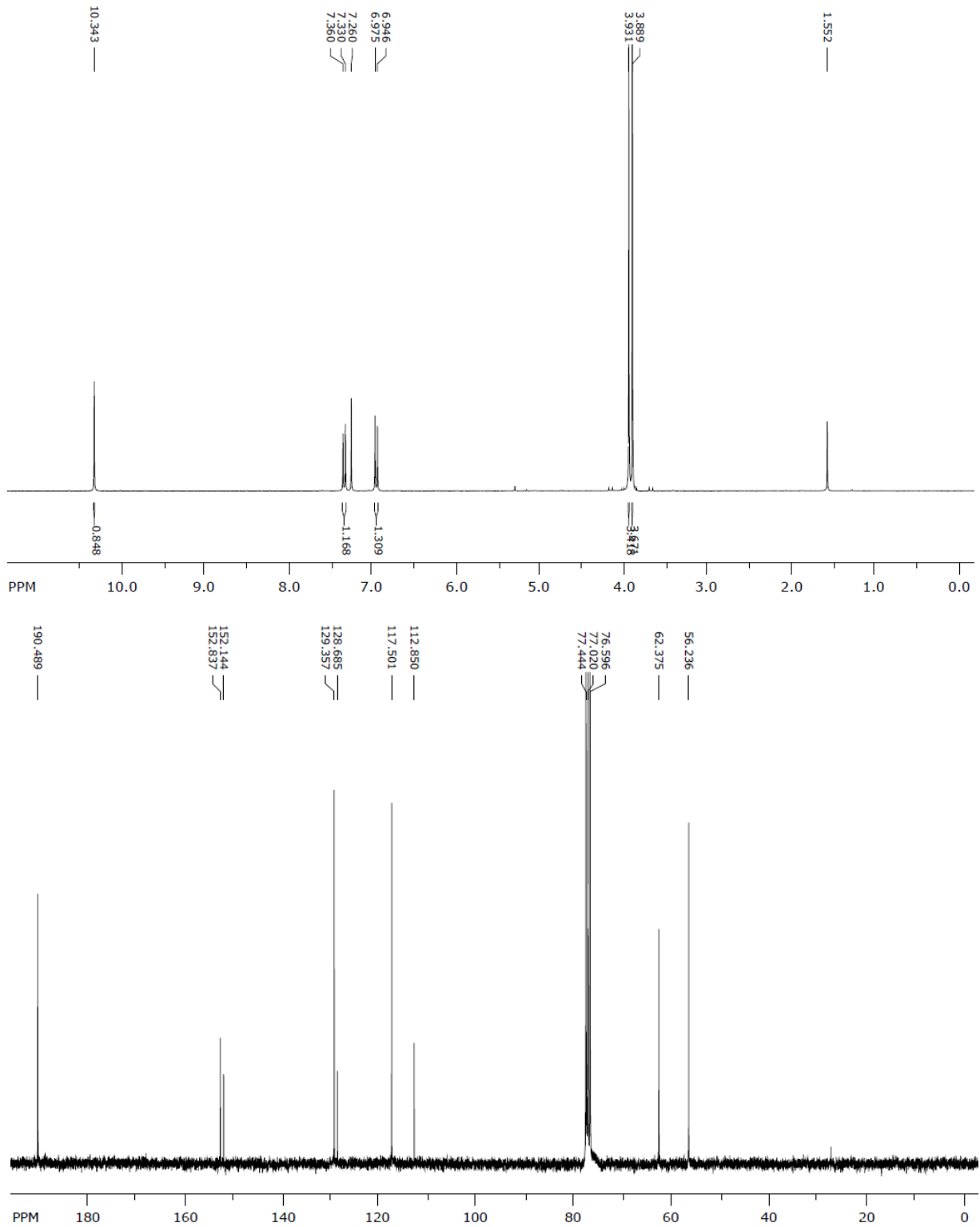
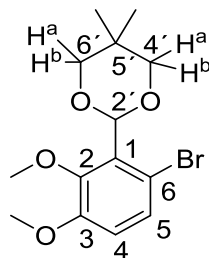


Abbildung 70: ¹H- (300 MHz) und ¹³C-(75 MHz) NMR-Spektrum von 353 in CDCl₃.

11.1.4 Synthese von 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (354)



In Anlehnung an die Vorschrift von Karimi et al.^[360] wurde eine Lösung von 6-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**353**) (2.45 g, 10.00 mmol, 1 Äquiv.), Triethylorthoformiat (1.63 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.), destilliertem Methanol (1.60 g, 50.0 mmol, 5 Äquiv.), trockenem 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (5.20 g, 50.0 mmol, 5 Äquiv.) und *N*-Bromsuccinimid (54 mg, 0.30 mmol, 3 Mol-%) in destilliertem Dichlormethan (50 mL) hergestellt und unter Argon 24 h kräftig bei Raumtemp. gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC; SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:3:2) wurde die Reaktionslösung mit eiskalter Natriumcarbonatlösung (25 mL, 10%ig) versetzt. Nach Extraktion mit Dichlormethan (4 × 30 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen (2 × 20 mL), über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 100:0:0 → Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 50:50:0 → Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 60:30:10) gereinigt. Dabei erhielt man 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**354**) (2.98 g, 9.00 mg, 90 %) als farbloses, hoch viskoses Öl.

$R_f = 0.49$ (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:3:2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2948 (CH₃), 1576 (arom. C=C), 1262 (arom. C-O), 804 (arom. C-H), 455 (arom. C-Br).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

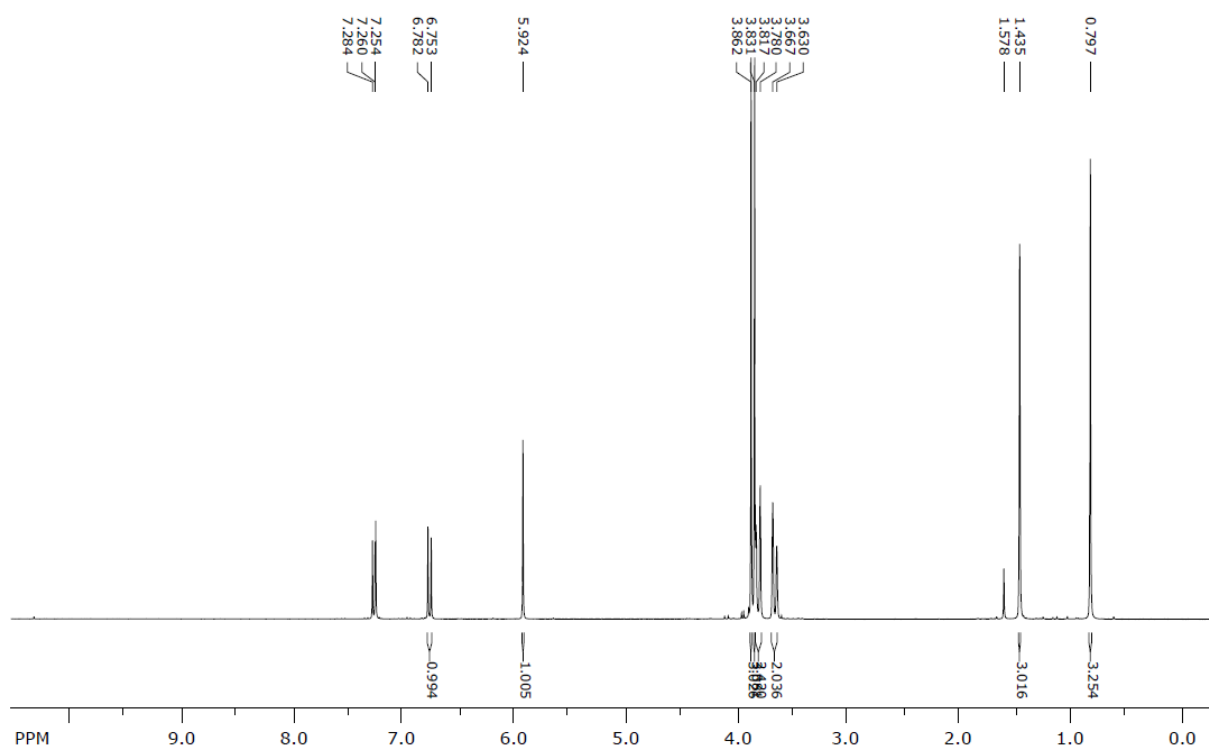
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.80 (s, 3H, 5'-CH₃), 1.43 (s, 3H, 5'-CH₃), 3.64 (d, ²J_{4'-H^a, 4'-H^b} und ²J_{6'-H^a, 6'-H^b} oder ²J_{4'-H^b, 4'-H^a} und ²J_{6'-H^b, 6'-H^a} = 11 Hz, 2H, 4'-H^a oder 4'-H^b und 6'-H^a oder 6'-H^b), 3.79 (d, ²J_{4'-H^a, 4'-H^b} und ²J_{6'-H^a, 6'-H^b} oder ²J_{4'-H^b, 4'-H^a} und ²J_{6'-H^b, 6'-H^a} = 11 Hz, 2H, 4'-H^a oder 4'-H^b und 6'-H^a oder 6'-H^b), 3.83 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.86 (s, 3H, 3-OCH₃), 5.92 (s, 1H, 2'-H), 6.76 (d, ³J_{4-H, 5-H} = 8.7 Hz, 1H, 4-H), 7.27 (d, ³J_{5-H, 4-H} = 8.7 Hz, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (75 MHz CDCl₃): δ [ppm] = 22.0 (5'-CH₃), 23.5 (5'-CH₃), 30.6 (C-5'), 56.1 (2-OCH₃), 61.7 (3-OCH₃), 78.3 (C-4' und C-6'), 101.1 (C-2'), 112.7 (C-6), 114.3 (C-4), 129.0 (C-5), 130.7 (C-1), 149.5 (C-2), 153.0 (C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 332 (100) [M]⁺, 297 (25), 244 (80), 115 (65), 69 (55).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₁₄H₁₉BrO₄]⁺: 332.0442; gef. 332.0427.

Rel. Molekülmasse: C₁₄H₁₉BrO₄ (331.2060 g × mol⁻¹).



11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

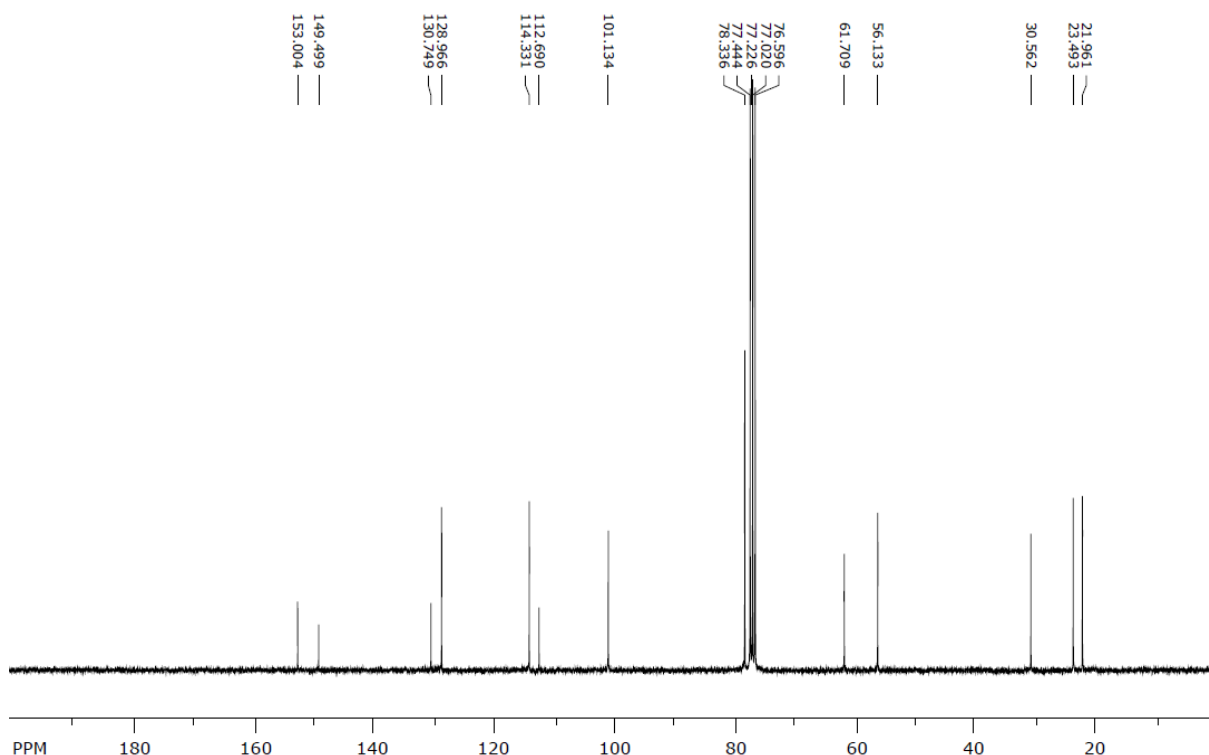
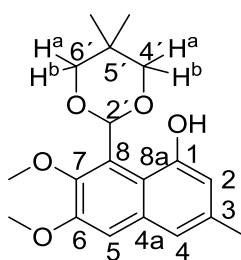


Abbildung 71: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **354** in CDCl_3 .

11.1.5 Synthese von 8-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**355**)



In Anlehnung an die Vorschrift von Watanabe et al.^[51] wurde Lithium-*N*-cyclohexylisopropylamid aus einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (10.5 mmol, 6.6 mL, 3.5 Äquiv.) und *N*-Cyclohexylisopropylamin (10.5 mmol, 1.85 mL, 3.5 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (10 mL) bei -78°C unter Rühren und unter Argon hergestellt. Zu dieser Lösung wurde *N,N*-Diethyl-3-methylbut-2-enamid (**7**) (465 mg, 3.00 mmol, 1 Äquiv.) bei -78°C langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei -78°C gerührt und

anschließend langsam auf ca. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**354**) (2.0 g, 6.0 mmol, 2 Äquiv.) in frisch destilliertem Tetrahydrofuran (3 mL) unter Rühren hinzugegeben. Nach Erwärmen wurde die Reaktionslösung 14 h bei Raumtemp. gerührt und dann zur Aufarbeitung mit ges. Ammoniumchloridlösung (10 mL) gequenchet. Die gebildete Suspension wurde i. Vak. eingengt und mit Dichlormethan ($4 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO_2 ; Gradient Petrolether/Ethylacetat = 100:0 \rightarrow Petrolether/ Ethylacetat = 90:10) gereinigt. Man isolierte 8-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**355**) (448 mg, 1.35 mmol, 45 %) als schwach gelblichen Feststoff. Zusätzlich konnte 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**354**) (397 mg, 1.20 mmol, 20 %) zurückgewonnen werden.

Schmp.: 108–109 $^{\circ}\text{C}$.

R_f = 0.46 (SiO_2 ; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:3:2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930 (CH_3), 1609 (arom. C=C), 1247 (arom. C-O), 853 (arom. C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.88 (s, 3H, 5'- CH_3), 1.50 (s, 3H, 5'- CH_3), 2.39 (s, 3H, 3- CH_3), 3.87 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.89 (d, $^2J_{4'-\text{H}^a, 4'-\text{H}^b}$ und $^2J_{6'-\text{H}^a, 6'-\text{H}^b}$ oder $^2J_{4'-\text{H}^b, 4'-\text{H}^a}$ und $^2J_{6'-\text{H}^b, 6'-\text{H}^a}$ = 11 Hz, 2H, 4' H^a und 6' H^a oder 4' H^b und 6' H^b), 3.94 (s, 3H, 6- OCH_3), 3.98 (d, $^2J_{4'-\text{H}^a, 4'-\text{H}^b}$ und $^2J_{6'-\text{H}^a, 6'-\text{H}^b}$ oder $^2J_{4'-\text{H}^b, 4'-\text{H}^a}$ und $^2J_{6'-\text{H}^b, 6'-\text{H}^a}$ = 11 Hz, 2H, 4' H^a oder 4' H^b), 6.46 (s, 1H, 2'-H), 6.82 (d, $^2J_{2-\text{H}, 4-\text{H}}$ = 1.8 Hz, 1H, 2-H), 7.02 (s, 1H, 4-H), 7.12 (s, 1H, 5-H), 10.16 (s, 1H, 1-OH).

Verunreinigungen bei δ [ppm] = 0.79, 1.14, 1.31, 1.56, 3.30, 3.76.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.2 (3- CH_3), 22.8 (5'- CH_3), 24.1 (5'- CH_3), 30.6 (C-5'), 55.6 (6- OCH_3), 62.2 (7- OCH_3), 79.4 (C-4' und C-6'), 100.1 (C-2'), 109.8 (C-5), 114.1 (C-2), 114.8 (C-8a), 118.7 (C-4), 122.5 (C-8), 134.3 (C-4a), 136.7 (C-3), 147.9 (C-7), 150.6 (C-6), 152.6 (C-1).

Verunreinigungen bei δ [ppm] = 21.9, 26.9, 31.9, 44.7.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 332 (60) [M]⁺ 246 (100), 230 (40), 185 (20), 172 (22) 144 (10).

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (332.3960 $\text{g} \times \text{mol}^{-1}$).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

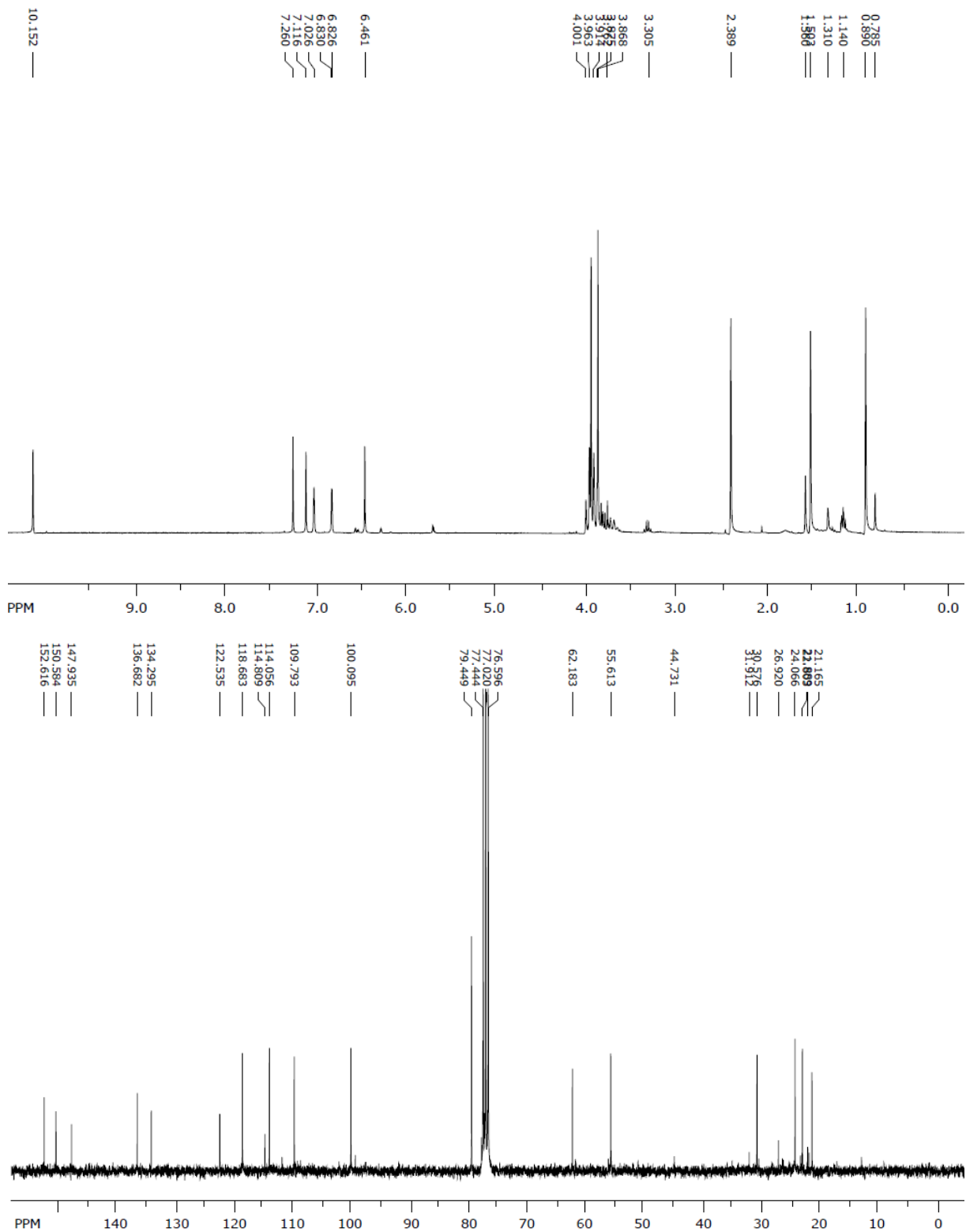
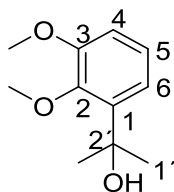


Abbildung 72: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von 355 in CDCl₃.

11.2 Darstellung von Isohemigossypolderivaten

11.2.1 Synthese von 2-(2,3-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (**340**)^[358]



Nach der Vorschrift von Martinez-Solorio et al.^[358] wurde eine gerührte Lösung von 1,2-Dimethoxybenzen (**339**) (4.15 g, 30.0 mmol, 1 Äquiv.) in frisch über Natrium getrocknetem THF (40 mL) unter Argon langsam mit *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 20.6 mL, 33 mmol, 1.1 Äquiv.) bei -78 °C versetzt und weitere 3 h bei 0 °C gerührt, bis sich ein gelblicher Niederschlag gebildet hatte. Anschließend wurde die auf -60 °C gekühlte Reaktionslösung langsam mit frisch destilliertem Aceton (1.74 g, 2.20 mL, 30.0 mmol, 1 Äquiv.) versetzt, auf Raumtemp. erwärmt und 10 h gerührt. Danach wurde mit ges. Ammoniumchloridlösung (30 mL) gequenchet und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether/Ethylacetat = 95:5 → Petrolether/Ethylacetat = 80:20) gereinigt. Man isolierte 2-(2,3-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (**340**) (2.41 g, 12.30 mmol, 41 % (Lit.^[358] 42 %) als farbloses Öl und konnte nicht umgesetztes 1,2-Dimethoxybenzen (**339**) (1.92 g, 14.00 mmol, 47 % (Lit.^[358] 50%) reisolieren.

$R_f = 0.11$ (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3450 (OH), 2968 (CH₃), 1580 (arom. C=C), 1262 (arom. C-O), 744 (arom. C-H).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.46 (s, 6H, 2 × 2'-CH₃), 3.75 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.78 (s, 3H, 3-OCH₃), 4.91 (s, 1H, 2'-OH), 6.91 (dd, ³*J*_{4-H, 5-H} = 8.1 Hz, ⁴*J*_{4-H, 6-H} = 1.8 Hz, 1H, 4-H), 6.96 (t-like, 1H, 5-H), 7.18 (dd, ³*J*_{6-H, 5-H} = 8 Hz, ⁴*J*_{6-H, 4-H} = 1.8 Hz, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 30.1 (2 × C-1'), 55.7 (3-OCH₃), 60.1 (2-OCH₃), 70.6 (C-2'), 111.5 (C-4), 118.1 (C-6), 122.8 (C-5), 142.6 (C-1), 145.6 (C-2), 152.5 (C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 196 (98) [M]⁺, 181 (100), 178 (80), 163 (85), 151 (90).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

Rel. Molekülmasse: $C_{11}H_{16}O_3$ ($296.2460 \text{ g} \times \text{mol}^{-1}$).

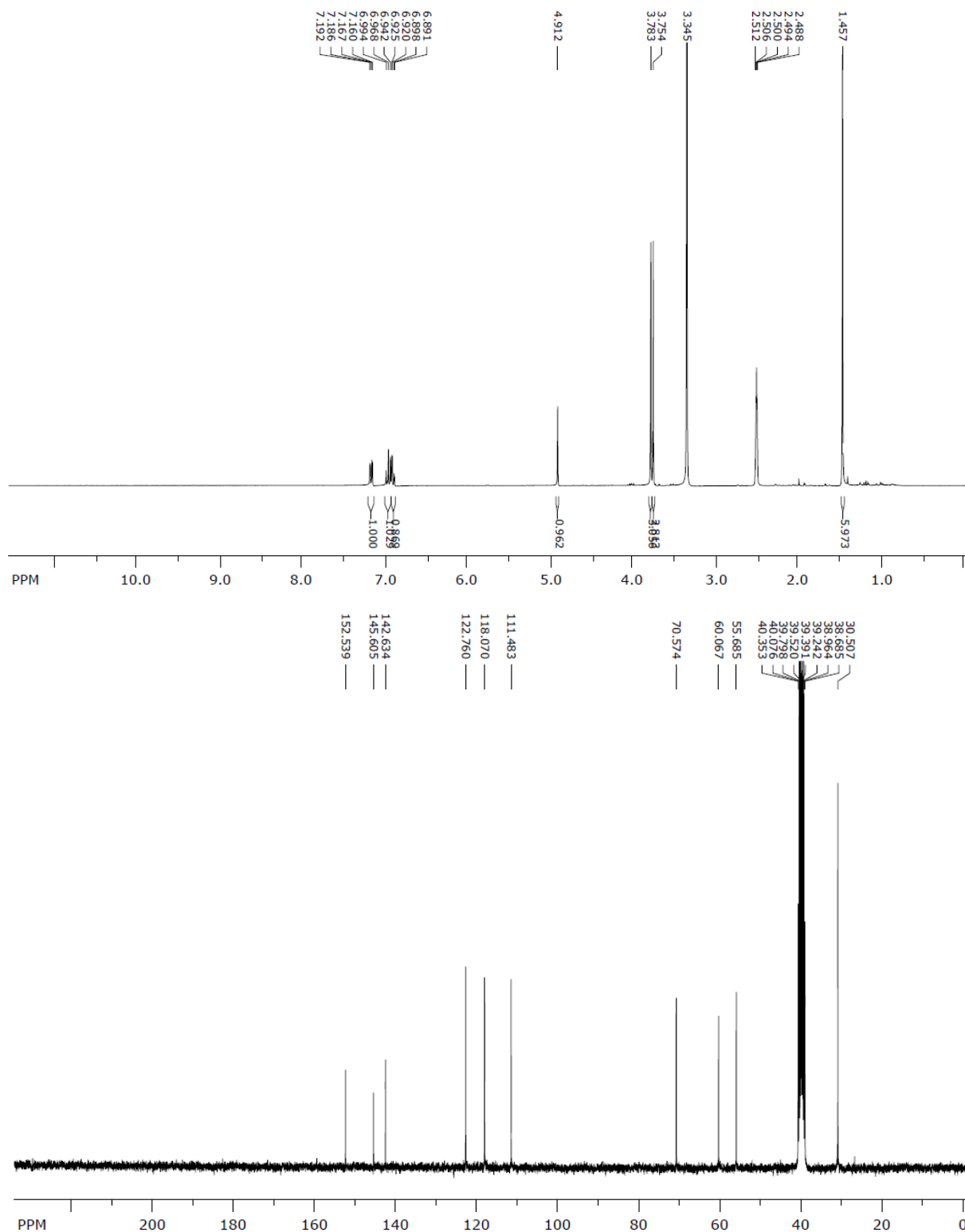
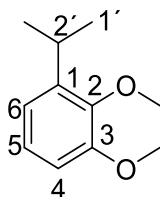


Abbildung 73: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **340** in DMSO- d_6 .

11.2.2 Synthese von 1-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzen (341)^[358]



Nach der Vorschrift von Martinez-Solorio et al.^[358] wurde eine Lösung von 2-(2,3-Dimethoxyphenyl)propan-2-ol (**340**) (3.92 g, 20.0 mmol, 1 Äquiv.) in Ethanol (60 mL) mit Phosphorsäure (85%, 3 mL) sowie Palladium auf Aktivkohle (10 Gew.-%) (400 mg) versetzt und bei 60 °C für 20 h unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC; SiO₂; Petrolether/Ethylacetat = 95:5) wurde die Reaktionslösung über Celite filtriert und i. Vak. eingengt. Anschließend wurde das Rohprodukt in einer Mischung aus Wasser und Ethylacetat aufgenommen (1:1, 100 mL) und mit Ethylacetat (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit Wasser (30 mL), ges. Natriumcarbonatlösung (30 mL), Wasser (30 mL) und ges. Kochsalzlösung (10 mL) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Petrolether/Ethylacetat = 95/5) gereinigt. Man erhielt so 1-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzen (**341**) (3.24 g, 18.00 mmol, 90 % (Lit.^[358] 91 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.43$ (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960 (CH₃), 1582 (arom. C=C), 1266 (arom. C-O), 744 (arom. C-H).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.15 (d ³J_{1'-H, 2'-H} = 7 Hz, 6H, 2 × 2'-CH₃), 3.24 (sept, ³J_{2'-H, 1'-H} = 7 Hz, 1H, 2'-H), 3.69 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.77 (s, 3H, 3-OCH₃), 6.81 (dd, ³J_{6-H, 5-H} = 7.8 Hz, ⁴J_{6-H, 4-H} = 1.4 Hz, 1H, 6-H), 6.85 (dd, ³J_{4-H, 5-H} = 7.9 Hz, ⁴J_{4-H, 6-H} = 1.4 Hz, 1H, 4-H), 7.00 (t-like, 1H, 5-H).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 23.4 (2 × C-1'), 26.2 (C-2'), 55.5 (3-OCH₃), 60.3 (2-OCH₃), 110.3 (C-4), 117.9 (C-6), 124.0 (C-5), 141.5 (C-1), 145.8 (C-2), 152.3 (C-3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 180 (80) [M]⁺, 165 (100), 150 (50), 133 (10), 105 (10).

Rel. Molekülmasse: C₁₁H₁₆O₂ (180.2470 g × mol⁻¹).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

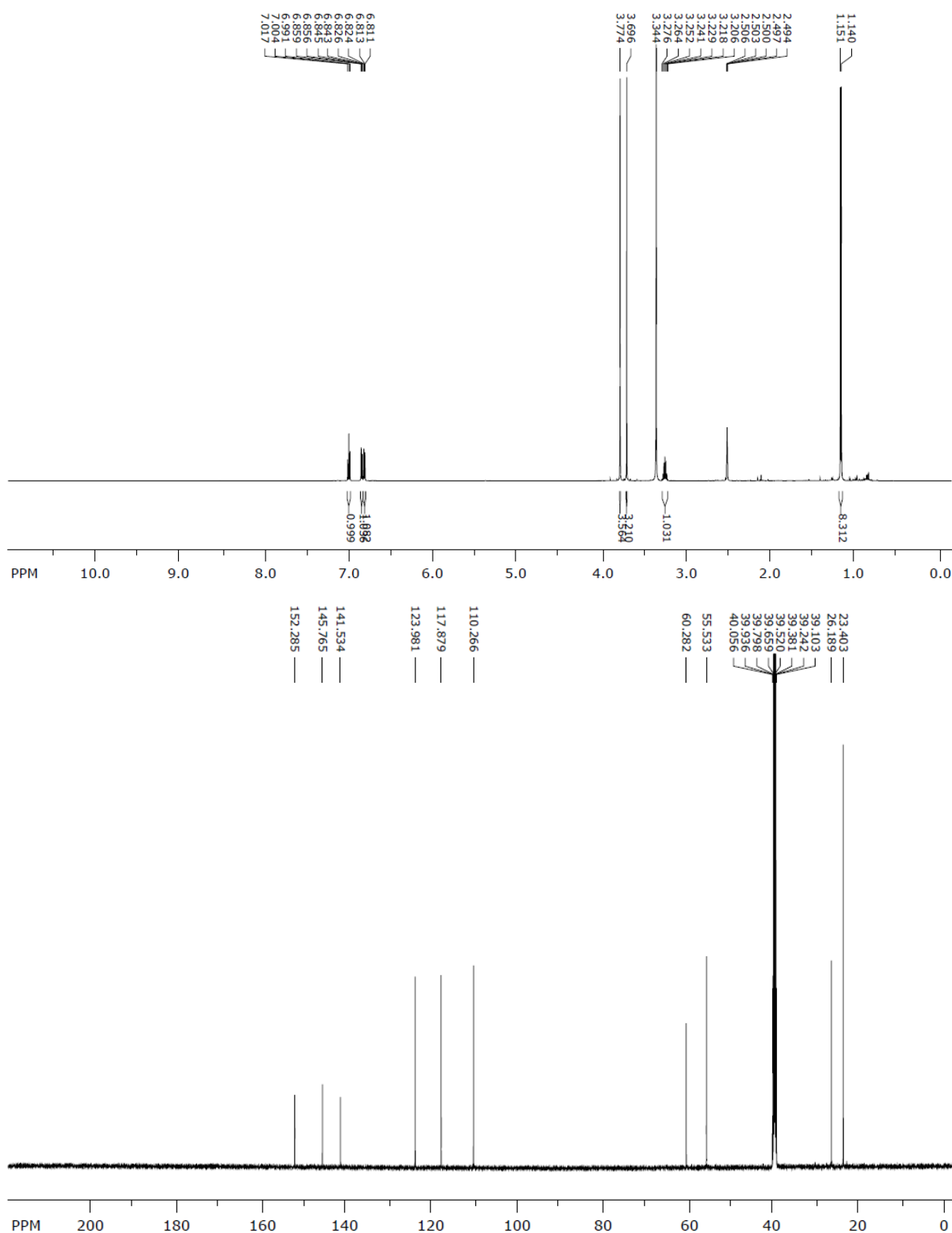
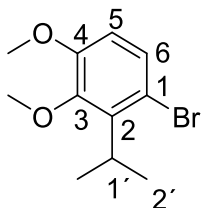


Abbildung 74: ¹H- (600 MHz) und ¹³C- (150 MHz) NMR-Spektrum von **341** in DMSO-*d*₆.

11.2.3 Synthese von 1-Brom-2-isopropyl-3,4-dimethoxybenzen (**342**)^[260,273]



In Anlehnung an die Vorschrift von Konishi et al.^[356] wurde eine Lösung von 1-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzen (**341**) (4.5 g, 25 mmol, 1 Äquiv.) in Dichlormethan bei 0°C (100 mL) unter Rühren mit *N*-Bromsuccinimid (4.67 g, 26.2 mmol und 1.05 Äquiv.) und Kieselgel (3 g) versetzt und 3 h bei Raumtemp. bis zum vollständigen Umsatz des Substrates (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:7.5:2.5) gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat mit Natriumthiosulfatlösung (1 M) bis zur Entfärbung gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 100:0:0 → Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 80:30:10) gereinigt. Man isolierte 1-Brom-2-isopropyl-3,4-dimethoxybenzen (**342**) (5.2 g, 20 mmol, 80 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.43$ (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2958 (CH₃), 1571 (arom. C=C), 1007 (arom. C-O), 822 (arom. C-H), 682 (arom. C-Br).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.27 (s, d, ³*J*_{2'-H, 1'-H} = 7 Hz, 6H, 2 × 1'-CH₃), 3.44–3.47 (m, 1H, 1'-H), 3.75 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.78 (s, 3H, 4-OCH₃), 6.86 (d, ³*J*_{5-H, 6-H} = 8.7 Hz, 1H, 5-H), 7.25 (d, ³*J*_{6-H, 5-H} = 8.7 Hz, 1H, 6-H).

Verunreinigungen bei δ [ppm] = 1.13, 1.14, 1.39, 3.69, 3.80, 6.97, 7.04.

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 20.9 (2 × C-2'), 23.7 (C-1'), 55.8 (4-OCH₃), 60.5 (3-OCH₃), 112.4 (C-5), 113.5 (C-1), 127.6 (C-6), 139.0 (C-2), 148.6 (C-3), 152.6 (C-4).

Verunreinigungen bei δ [ppm] = 26.4, 115.9, 120.7, 143.6, 145.1, 153.3.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 260 (100) [M]⁺ 243 (70), 228 (40), 164 (40), 149 (20), 77 (25).

Rel. Molekülmasse: C₁₁H₁₅BrO₂ (259.1430 g × mol⁻¹).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

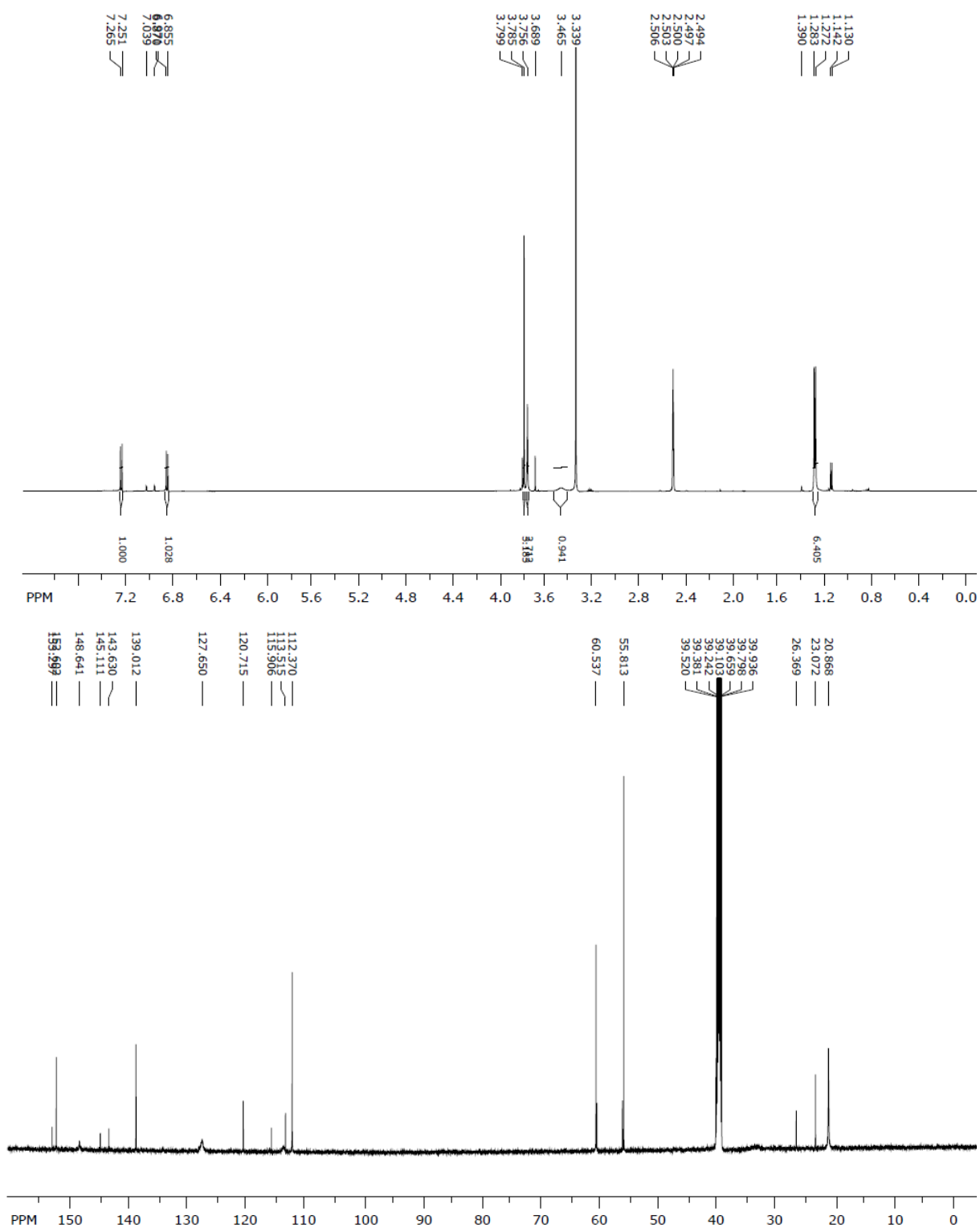
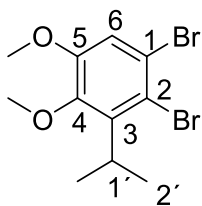


Abbildung 75: ¹H- (600 MHz) und ¹³C- (150 MHz) NMR-Spektrum von **342** in DMSO-d₆.

11.2.4 Synthese von 1,2-Dibrom-3-isopropyl-4,5-dimethoxybenzen (360)



Eine Lösung von 4-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**357**) (1.43 g, 5.00 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem Dichlormethan (50 mL) wurde in einem vor Licht geschützten Kolben unter Rühren mit wasserfreiem Natriumacetat (615 mg, 7.50 mmol, 1.5 Äquiv.) bei 0°C versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von Brom (1.60 g, 10.0 mmol, 2 Äquiv.) in Dichlormethan (10 mL) während 0.5 h langsam bei 0°C hinzugetropft. Die Lösung wurde 3 h in einem Eisbad und anschließend 14h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung zunächst mit Natriumthiosulfatlösung (1 M) bis zur Entfärbung versetzt. Anschließend wurde sie mit Dichlormethan (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 25 mL) und ges. Kochsalzlösung (15 mL) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether/Dichlormethan = 100:0 → Petrolether/Dichlormethan = 50:50) gereinigt. Man isolierte 1,2-Dibrom-3-isopropyl-4,5-dimethoxybenzen (**360**) (837 mg, 2.50 mmol, 50 %) als farbloses Öl und reisolierte 4-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**357**) (209 mg, 1.00 mmol, 20 %).

$R_f = 0.49$ (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2959 (CH₃), 1568 (arom. C=C), 1004 (arom. C-O), 830 (arom. C-H), 567 (arom. C-Br).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.27 (d, ³*J*_{2'-H, 1'-H} = 7 Hz, 6H, 2 × 1'-CH₃), 3.60 (m, 1H, 1'-H), 3.76 (s, 3H, 4-OCH₃), 3.82 (s, 3H, 5-OCH₃), 7.32 (s, 1H, 6-H).

¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 20.8 (2 × C-2'), 35.7 (C-1'), 56.2 (5-OCH₃), 60.6 (4-OCH₃), 115.8 (C-6), 116.5 (C-2), 118.8 (C-1), 141.4 (C-3), 147.7 (C-4), 152.6 (C-5).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 338 (100) [M]⁺, 323 (70), 308 (50), 293 (5), 244 (20).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₁₁H₁₄Br₂O₂]⁺: 337.9336; gef. 337.9332.

Rel. Molekülmasse: C₁₁H₁₄Br₂O₂ (338.0390 g × mol⁻¹).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

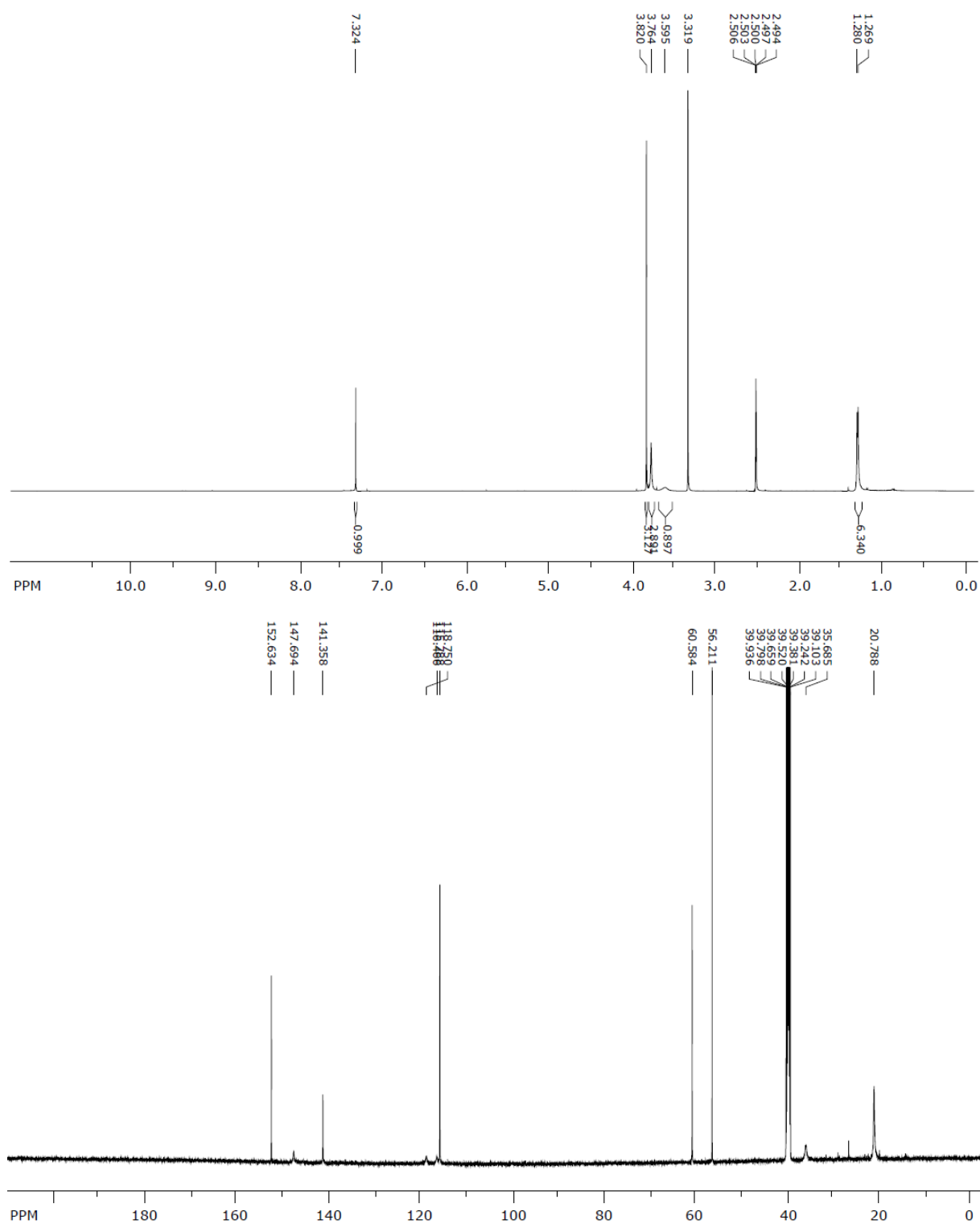
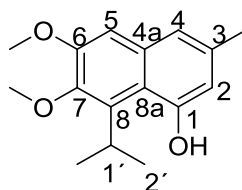


Abbildung 76: ¹H- (600 MHz) und ¹³C- (150 MHz) NMR-Spektrum von **360** in DMSO-d₆.

11.2.5 Synthese von 8-Isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**344**)



In Anlehnung an die Vorschrift von Watanabe et al.^[51] wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argon eine Lösung von Lithium-*N*-cyclohexylisopropylamid (14 mmol, 3.5 Äquiv.) aus einer 1.6 M Lösung aus *n*-Butyllithium in Hexan (14 mmol, 8.8 mL, 3.5 Äquiv.) und *N*-Cyclohexylisopropylamin (14 mmol, 2.5 mL, 3.5 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (10 mL) hergestellt. Diese Lösung wurde unter Rühren bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argon tropfenweise mit *N,N*-Diethyl-3-methylbut-2-enamid (**7**) (620 mg, 4.00 mmol, 1 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann langsam auf ca. $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Anschließend wurde 1-Brom-2-isopropyl-3,4-dimethoxybenzen (**342**) (2.08 g, 8.00 mmol, 2.0 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (3 mL) tropfenweise unter Rühren zu der auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Reaktionslösung gegeben. Nach Erwärmen wurde noch 14 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. Ammoniumchloridlösung (10 mL) gequench und mit Salzsäure (1 M) angesäuert (pH 4–5). Nach Einengen i. Vak. wurde mit Dichlormethan ($4 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO_2 ; Gradient Petrolether/Ethylacetat = 100:0 \rightarrow Petrolether/Ethylacetat = 90:10) gereinigt. Man isolierte 8-Isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol **344** (426 mg, 1.64 mmol, 41 %) als schwach gelblichen Feststoff. 1-Brom-2-isopropyl-3,4-dimethoxybenzen (**342**) (953 mg, 3.67 mmol, 46 %) wurde zurückgewonnen.

Schmp.: 159–160 $^{\circ}\text{C}$.

R_f = 0.33 (SiO_2 ; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3401 (OH), 2958 (CH_3), 1609 (arom. C=C), 1231 (arom. C-O), 843 (arom. C-H).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

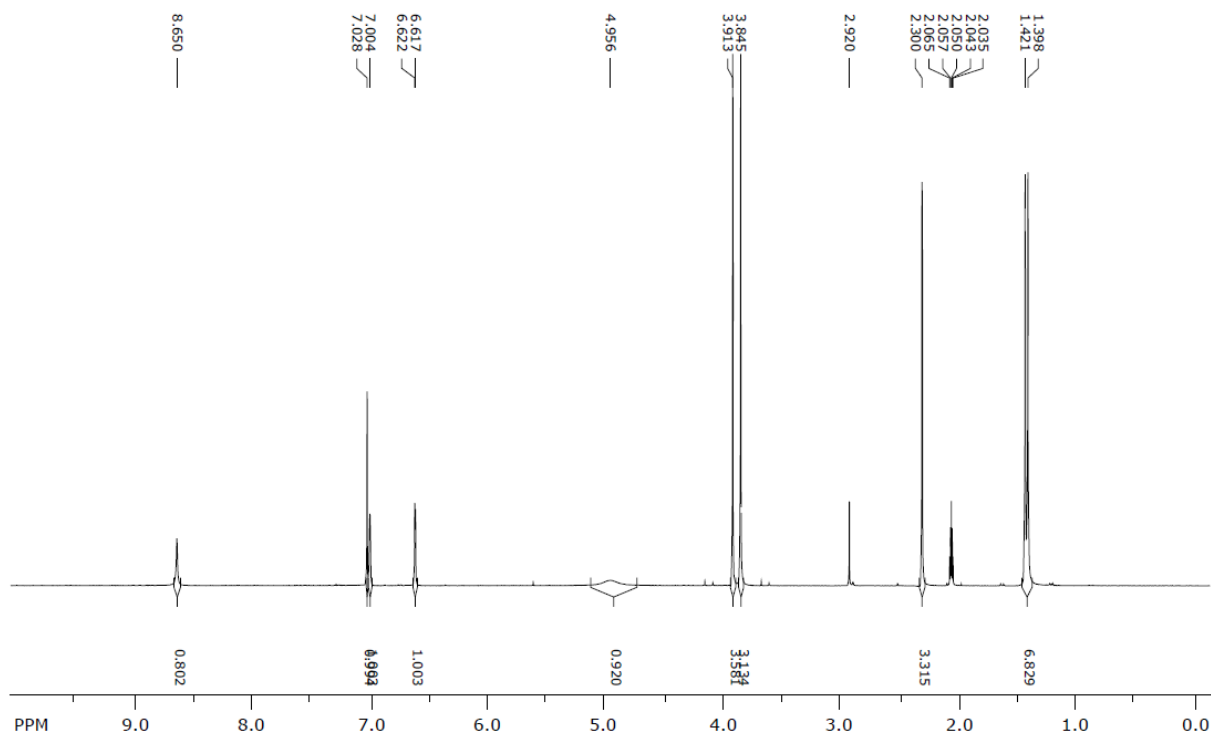
¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ [ppm] = 1.41 (d, ³J_{2'-H, 1'-H} = 6.9 Hz, 6H, 2 × 1'-CH₃), 2.29 (s, 3H, 3-CH₃), 3.84 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.91 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.96 (m, 1H, 1'-H), 6.61 (d, ⁴J_{2-H, 4-H} = 1.6 Hz, 1H, 2-H), 7.00 (m, 1H, 4-H), 7.03 (br, 1H, 5-H), 8.65 (s, 1H, 1-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, Aceton-*d*₆): δ [ppm] = 21.1 (3-CH₃), 22.8 (2 × C-2'), 28.8 (C-1'), 55.6 (6-OCH₃), 61.1 (7-OCH₃), 106.7 (C-5), 111.9 (C-2), 118.1 (C-8a), 119.7 (C-4), 120.6 (C-4a), 135.5 (C-3), 137.4 (C-8), 149.1 (C-7), 153.4 (C-6), 155.2 (C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 260 (90) [M]⁺ 245 (50), 230 (30), 215 (10), 84 (100), 56 (85).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₁₆H₂₀O₃]⁺: 260.1407; gef. 260.1382.

Rel. Molekülmasse: C₁₆H₂₀O₃ (260.3330 g × mol⁻¹).



11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

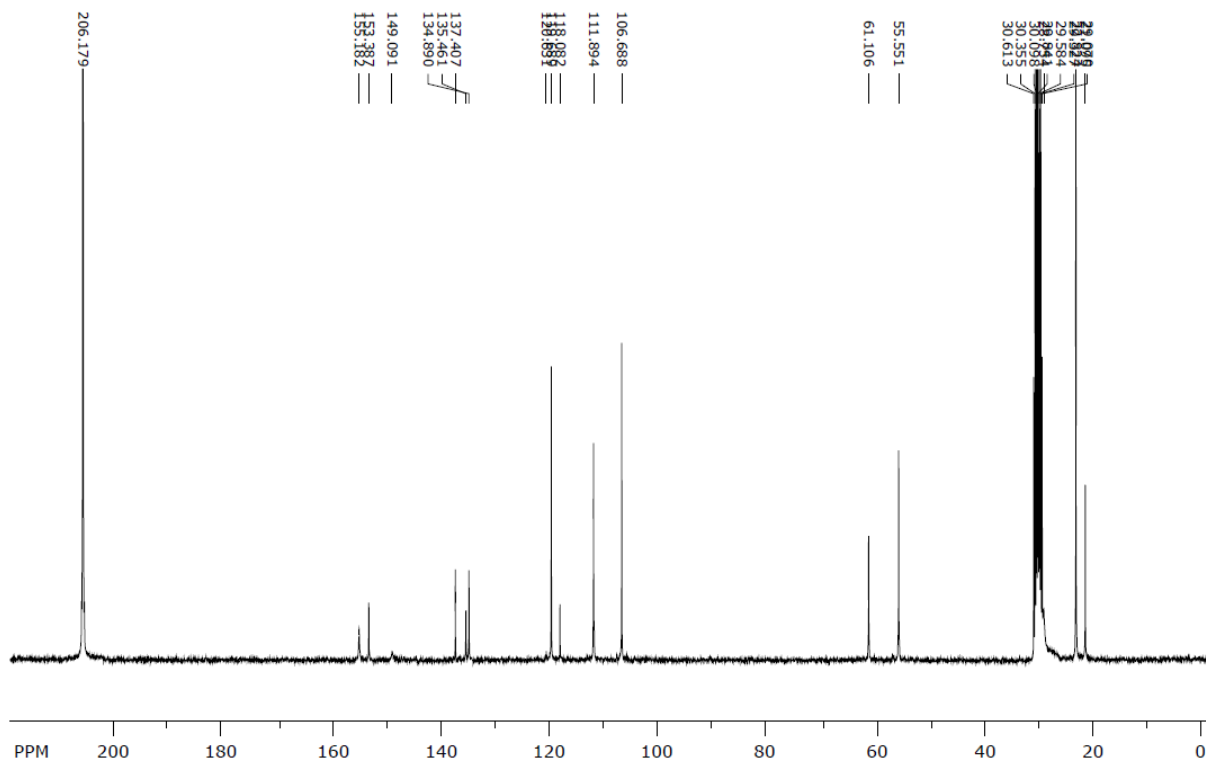
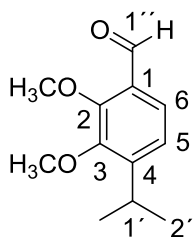


Abbildung 77: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **344** in Aceton- d_6 .

11.2.6 Synthese von 4-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**357**)^[361]



Nach der Vorschrift von Nishimoto et al.^[361] wurde eine Lösung von 1-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzen (**341**) (4.17 g 20.0 mmol, 1 Äquiv.) und *N,N,N',N'*-Tetramethyl-ethan-1,2-diamin (3.49 g, 20.0 mmol, 1 Äquiv.) in frisch destilliertem Diethylether (30 mL) bei 0 °C mit *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 18.8 mL, 30.0 mL, 1.5 Äquiv.) unter Argon versetzt und 1 h

bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Dimethylformamid (4.7 mL, 61 mmol, 3.05 Äquiv.) langsam zu der auf -78°C gekühlten Reaktionslösung hinzugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktionslösung wurde noch weitere 14 h bei Raumtemp. gerührt, bevor sie mit ges. Ammoniumchloridlösung (25 mL) gequenchet und mit Diethylether (4×25 mL) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3×15 mL) und ges. Kochsalzlösung (1×15 mL) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO_2 ; Petrolether/Ethylacetat = 19/1) gereinigt. Dabei erhielt man 4-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**357**) (11.8 mmol, 2.457 g, 59 % (Lit.^[361] 60 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.31$ (SiO_2 ; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2963 (CH_3), 1689 ($\text{C}=\text{O}$), 1595 (arom. $\text{C}=\text{C}$), 1251 (arom. $\text{C}-\text{O}$), 769 (arom. $\text{C}-\text{H}$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1.18 (d, $^3J_{2'-\text{H}, 1'-\text{H}} = 6.9$ Hz, 6H, $2 \times 1'-\text{CH}_3$), 3.31 (sept, $^3J_{1'-\text{H}, 2'-\text{H}} = 6.9$ Hz, 1H, $1'-\text{H}$), 3.82 (s, 3H, $3-\text{OCH}_3$), 3.93 (s, 3H, $2-\text{OCH}_3$), 7.18 (d, $^3J_{5-\text{H}, 6-\text{H}} = 8.3$ Hz, 1H, 5-H), 7.45 (d, $^3J_{6-\text{H}, 5-\text{H}} = 8.3$ Hz, 1H, 6-H), 10.23 (s, 1H, $1''-\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 22.9 ($2 \times \text{C}-2'$), 26.8 ($\text{C}-1'$), 60.8 ($3-\text{OCH}_3$), 3.93 ($2-\text{OCH}_3$), 121.8 ($\text{C}-5$), 122.6 ($\text{C}-6$), 127.8 ($\text{C}-1$), 150.0 ($\text{C}-4$), 150.3 ($\text{C}-3$), 155.7 ($\text{C}-2$), 189.3 ($\text{C}-1''$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (100) [$\text{M}]^+$, 193 (100), 175 (40), 163 (35), 150 (25).

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ($208.2570 \text{ g} \times \text{mol}^{-1}$).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

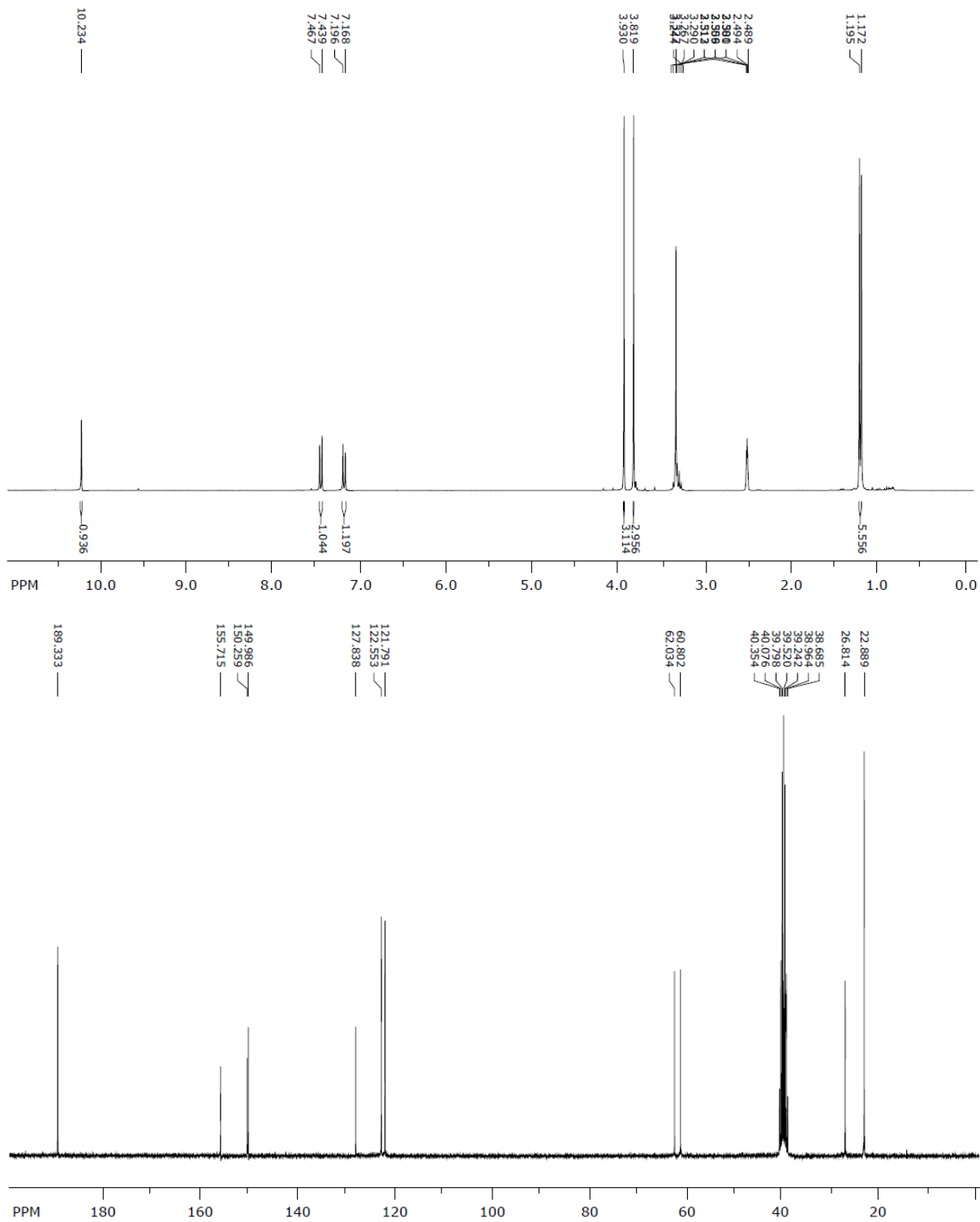
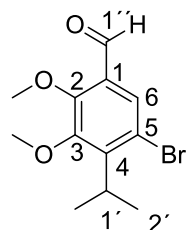


Abbildung 78: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von 357 in DMSO-d₆.

11.2.7 Synthese von 5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**358**)^[362]



In Anlehnung an die Vorschrift von Peglion et al.^[362] wurde eine gerührte Lösung von 4-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**357**) (1.43 g, 5.00 mmol, 1 Äquiv.) in trockenem Dichlormethan (50 mL) in einem vor Licht geschützten Kolben mit wasserfreiem Natriumacetat (615 mg, 7.50 mmol, 1.5 Äquiv.) bei 0°C versetzt. Anschließend wurde eine Lösung von Brom (1.60 g, 10.0 mmol, 2 Äquiv.) in Dichlormethan (10 mL) während 1.5 h langsam bei 0°C hinzugegeben. Die Lösung wurde 8 h in einem Eisbad und anschließend weitere 14 h bei Raumtemp. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung solange mit Natriumthiosulfatlösung (1 M) versetzt, bis die rötlich gefärbte Reaktionslösung entfärbt war. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Dichlormethan (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2 × 25 mL) und ges. Kochsalzlösung (1 × 15 mL) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether → Petrolether/Dichlormethan = 1:1) gereinigt. Man isolierte 5-Bromo-4-isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**358**) (474 mg, 1.70 mmol, 33 %) als leicht gelblichen Feststoff und reisolierte 4-Isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**357**) (520 mg, 2.50 mmol, 50 %).

Schmp.: 66–67°C.

R_f = 0.39 (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2959 (CH₃), 1687 (C=O), 1579 (arom. C=C), 1234 (arom. C-O), 729 (arom. C-H), 511 (arom. C-Br).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.32 (d, ³J_{2'-H, 1'-H} = 7 Hz, 6H, 2 × 1'-CH₃), 3.52 (sept, ³J_{1'-H, 2'-H} = 7 Hz, 1H, 1'-H), 3.88 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.91 (s, 3H, 2-OCH₃), 7.61 (s, 1H, 6-H), 10.17 (s, 1H, 1''-H).

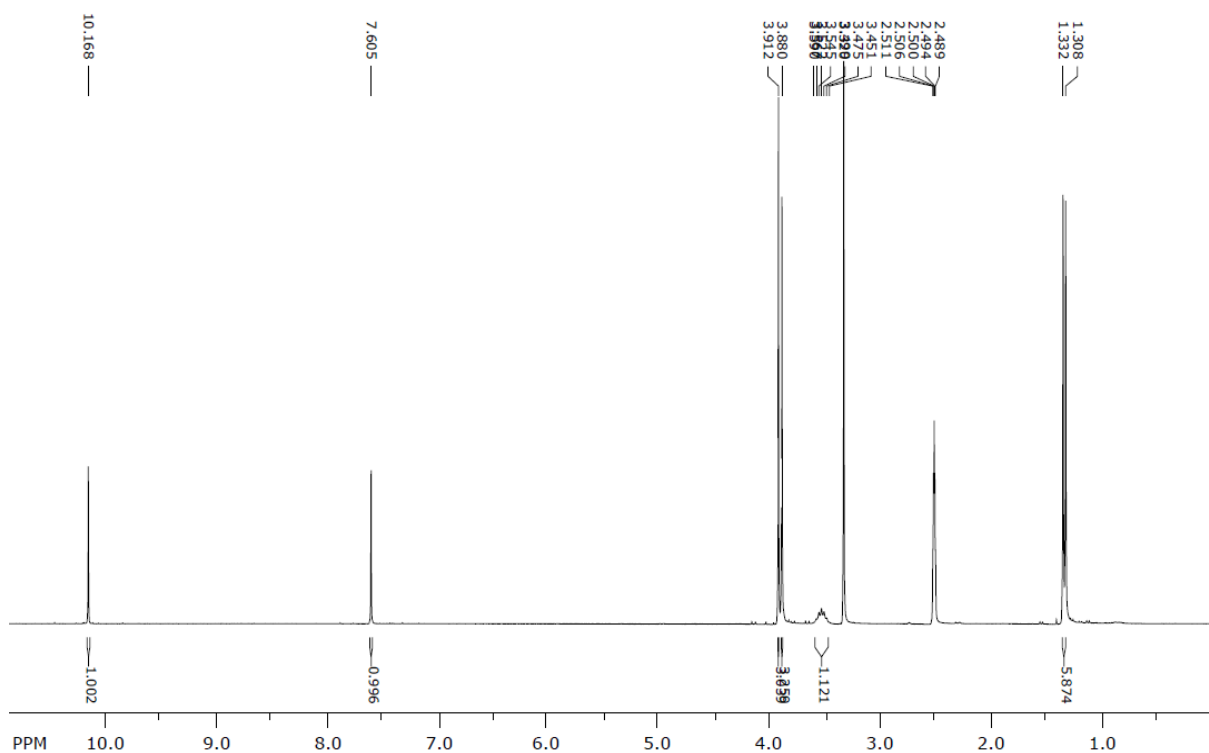
11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 20.4 ($2 \times \text{C-2}'$), 33.2 ($\text{C-1}'$), 60.9 (3-OCH_3), 62.0 (2-OCH_3), 118.3 (C-5), 126.2 (C-6), 129.0 (C-1), 146.9 (C-4), 153.6 (C-3), 155.4 (C-2), 188.3 ($\text{C-1}''$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 286 (100) $[\text{M}]^+$, 271 (60), 255 (25), 241 (20), 228 (10).

HRMS (EI): m/z $[\text{M}]^+$ ber. für $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_3]^+$: 288.0180; gef. 288.0177.

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ ($287.1530 \text{ g} \times \text{mol}^{-1}$).



11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

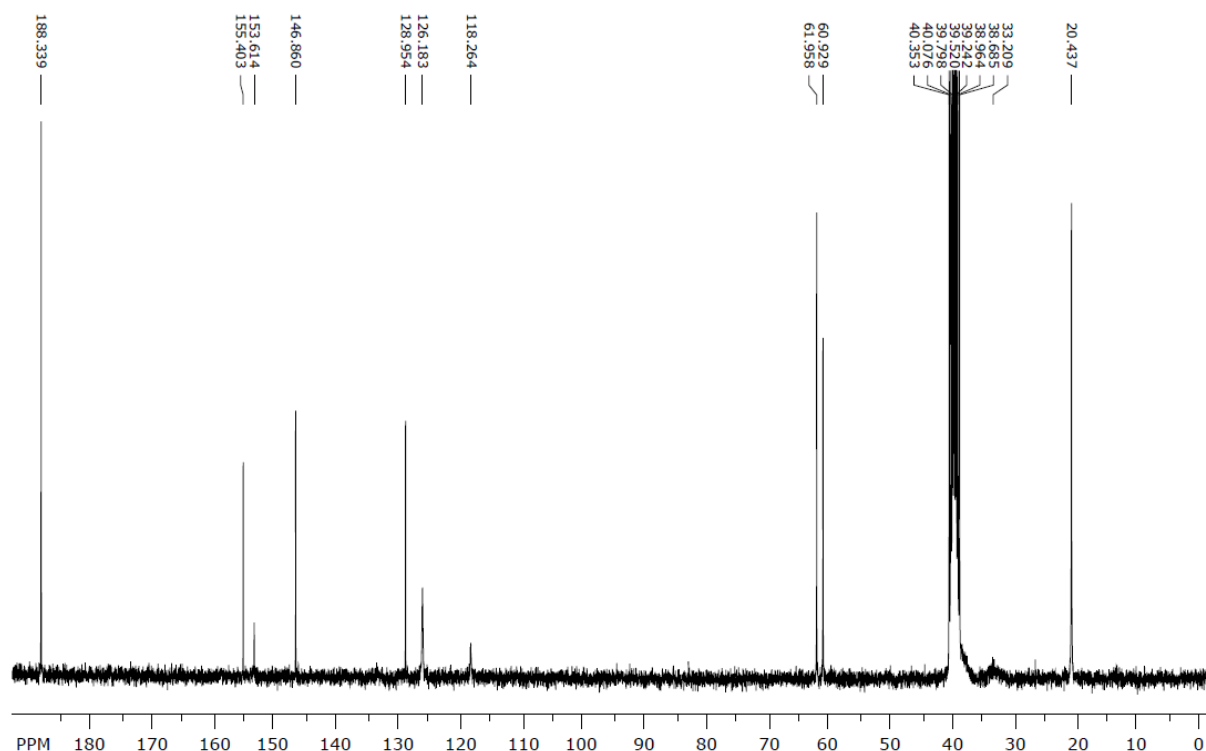
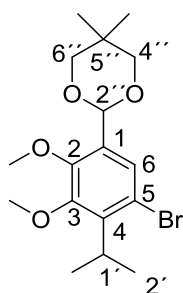


Abbildung 79: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **358** in $\text{DMSO-}d_6$.

11.2.8 Synthese von 2-(5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (359)



In Anlehnung an die Vorschrift von Karimi et al.^[360] wurde eine Lösung aus 5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**358**) (2.87 g, 10.0 mmol, 1 Äquiv.), Triethylorthoformiat (1.63 g, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.), frisch destilliertem Methanol (2.0 mL, 50.0 mmol, 5 Äquiv.), trockenem 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol (5.20 g, 50.0 mmol, 5 Äquiv.) und *N*-Bromsuccinimid (54 mg, 0.3 mmol, 3 Mol-%) in Dichlormethan (50 mL) 24 h bei

Raumtemp. kräftig gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC; SiO₂; Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 22.5:2.5) wurde die Reaktionslösung mit eiskalter Natriumcarbonatlösung (25 mL, 10%ig) versetzt und die Lösung mit Dichlormethan (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen (2 × 20 mL), über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Nach Reinigung des Rohprodukts durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 100:0:0 → Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 1:1:0 → Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 6:3:1) erhielt man 2-(5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**359**) (3.36 g, 9.00 mmol, 90 %) als schwach gelblichen Feststoff.

Schmp.: 80–81°C.

R_f = 0.43 (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955 (CH₃), 1459 (arom. C=C), 1124 (arom. C-O), 830 (arom. C-H), 544 (arom. C-Br).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0.74 (s, 3H, 5''-CH₃), 1.19 (s, 3H, 5''-CH₃), 1.29 (d, ³J_{2'-H, 1'-H} = 7.1 Hz, 6H, 2 × 1'-CH₃), 3.42–3.50 (m, 1H, 1'-H), 3.63–3.65 (m, 4H, 4''-H und 6''-H), 3.73 (s, 3H, 2-OCH₃), 3.81 (s, 3H, 3-OCH₃), 5.57 (s, 1H, 2''-H), 7.38 (s, 1H, 6-H).

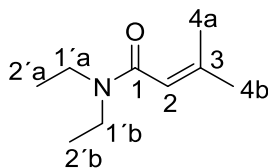
¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 20.8 (2 × C-2'), 21.3 (5''-CH₃), 22.8 (5''-CH₃), 29.8 (C-5''), 33.3 (C-1'), 60.6 (3-OCH₃), 60.8 (2-OCH₃), 76.7 (C-4'' und C-6''), 95.7 (C-2''), 117.4 (C-5), 125.7 (C-6), 132.2 (C-1), 140.5 (C-4), 150.4 (C-2), 152.8 (C-3).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 374 (100) [M]⁺, 357 (15), 293 (20), 286 (60), 271 (35).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₁₇H₂₅BrO₄]⁺: 374.0918; gef. 374.0914.

Rel. Molekülmasse: C₁₇H₂₅BrO₄ (373.2870 g × mol⁻¹).

11.2.9 Synthese von *N,N*-diethyl-3-methylbut-2-enamid (**7**)^[359]



Nach der Literatur^[359] wurde 3-Methyl-2-butensäure (**327**) (5.72 g, 57.1 mmol, 1 Äquiv.) in frisch destilliertem Benzen (60 mL) gelöst. Unter starkem Rühren wurde bei Raumtemp. Thionylchlorid (14.6 g, 123 mmol, 2.15 Äquiv.) hinzugefügt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemp. wurden Benzen und Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert. Die erhaltene Reaktionslösung wurde langsam zu einer Lösung von Diethylamin (14.1 g, 193 mmol, 3.38 Äquiv.) in frisch destilliertem Diethylether (75 mL) gegeben. Nach Abfiltration des entstandenen Feststoffs wurde die Lösung mit Wasser (50 mL), wässriger Natriumhydroxidlösung (10%ig, 2 × 50 mL) und wieder mit Wasser (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Nach Kugelrohrdestillation (30 mbar, 110–112 °C) erhielt man *N,N*-Diethyl-3-methylbut-2-enamid (**7**) (6.0 g, 39 mmol, 68 % Lit.^[359] 75 %) als schwach gelbes Öl.

Sdp: 110–112 °C, 30 mbar (Lit.^[51] 105–106 °C, 26 mbar).

R_f = 0.11 (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:3:2).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2972 (CH₃), 1651 (C=O), 1618 (C=C), 1361 (Amid).

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.02 (t, ³J_{2'a/b-H, 1'a/b-H} = 7 Hz, 3H, 2'a-H₃ oder 2'b-H₃), 1.06 (t, ³J_{2'a/b-H, 1'a/b-H} = 7 Hz, 3H, 2'a-H₃ oder 2'b-H₃), 1.79 (d, ⁴J_{4b-H, 2-H} = 1.1 Hz, 3H, 4b-H), 1.83 (d, ⁴J_{4a-H, 2-H} = 1.1 Hz, 3H, 4a-H), 3.24–3.30 (m, 4H, 1'a-H₂ und 1'b-H₂), 5.87–5.88 (m, 1H, 2-H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 13.1 (C-2'a oder C-2'b), 14.4 (C-2'a oder C-2'b), 19.8 (C-4a), 25.8 (C-4b), 38.8 (C-1'a oder C-1'b), 40.1 (C-1'a oder C-1'b), 118.3 (C-2), 144.9 (C-3), 166.2 (C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 155 (30) [M]⁺ 140 (55), 112 (5), 83 (100), 55 (20), 150 (25).

Rel. Molekülmasse: C₉H₁₇NO (155.2410 g × mol⁻¹).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

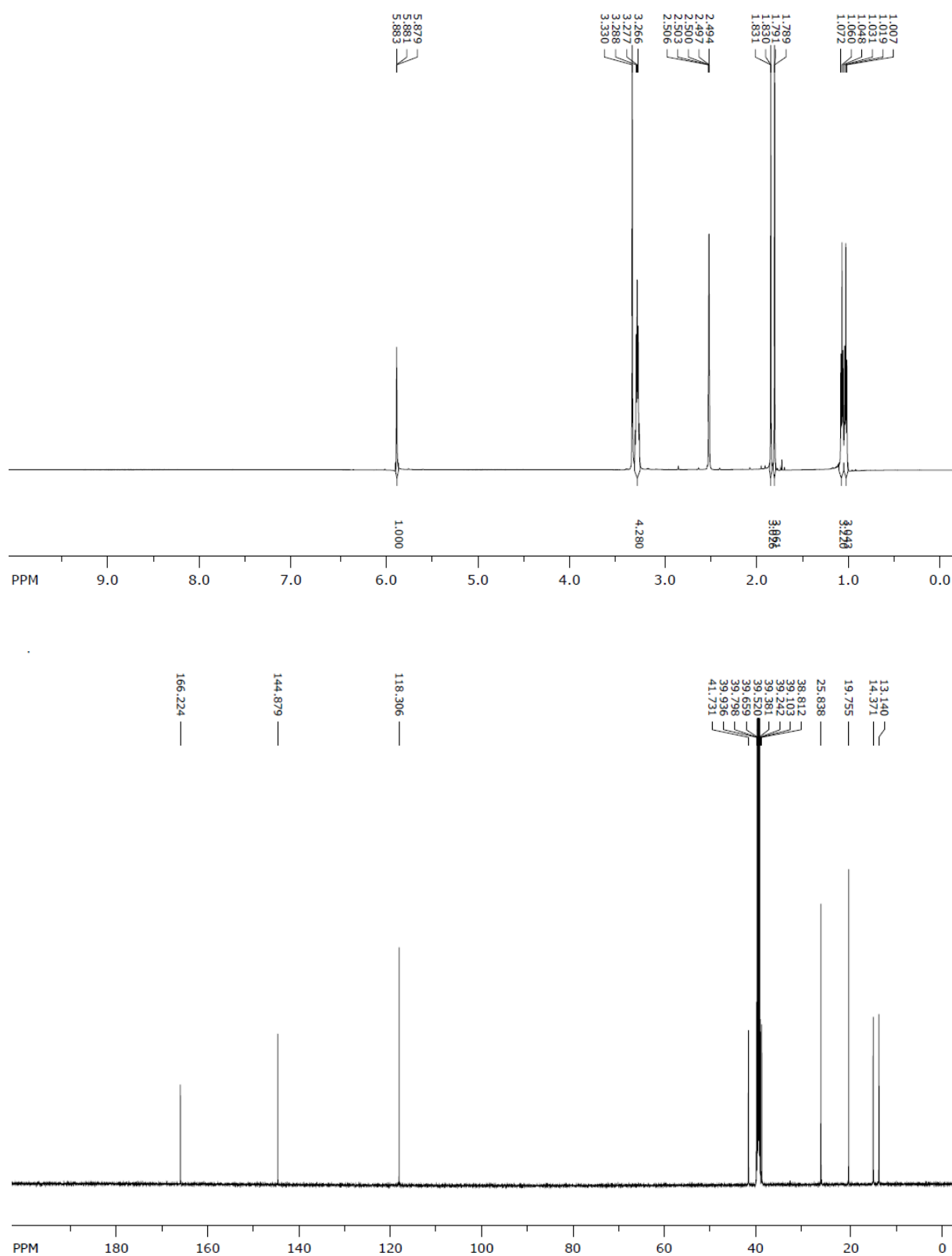
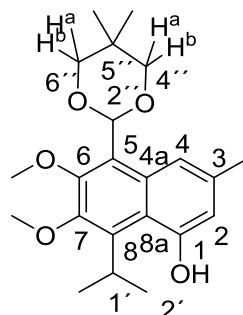


Abbildung 81: ¹H- (600 MHz) und ¹³C-(150 MHz) NMR-Spektrum von 7 in DMSO-d₆.

11.2.10 Synthese von 5-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8-isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**361**)



Aus einer 1.6 M Lösung von *n*-Butyllithium in Hexan (10.5 mmol, 6.6 mL, 3.5 Äquiv.) und *N*-Cyclohexylisopropylamin (10.5 mmol, 1.85 mL, 3.5 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (10 mL) wurde bei -78 °C unter Argon eine Lösung von Lithium-*N*-cyclohexylisopropylamid (10.5 mmol, 3.5 Äquiv.) hergestellt. Zu der gerührten Lösung von Lithium-*N*-cyclohexylisopropylamid wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Watanabe et al.^[51] unter Argon bei -78 °C *N,N*-Diethyl-3-methylbut-2-enamid (**7**) (465 mg, 3.00 mmol, 1 Äquiv.) hinzugegeben. Man rührte 1 h bei -78 °C und erwärmte langsam auf ca. -20 °C. Bei dieser Temperatur wurde 2-(5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**359**) (1.68 g, 4.5 mmol, 1.5 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (3 mL) hinzugesetzt. Die Reaktionslösung wurde erwärmt, 14 h bei Raumtemp. gerührt und dann mit ges. Ammoniumchloridlösung (10 mL) gequenchet. Die entstandene Suspension wurde i. Vak. eingeeignet und mit Dichlormethan (4 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeeignet. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether/Ethylacetat = 100:0 → 90:10) gereinigt. Man isolierte auf diese Weise 5-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8-isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphthalen-1-ol (**361**) (233 mg, 0.61 mmol, 21 %) als schwach gelblichen Feststoff sowie das unumgesetzte Substrat 2-(5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (**359**) (744 mg, 2.0 mmol, 44 %).

Schmp.: 184–185°C.

R_f = 0.19 (SiO₂; Cyclohexan/Dichlormethan/Ethylacetat = 15:9:1).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3322 (OH), 2932 (CH₃), 1623 (arom. C=C), 1266 (arom. C-O), 834 (arom. C-H).

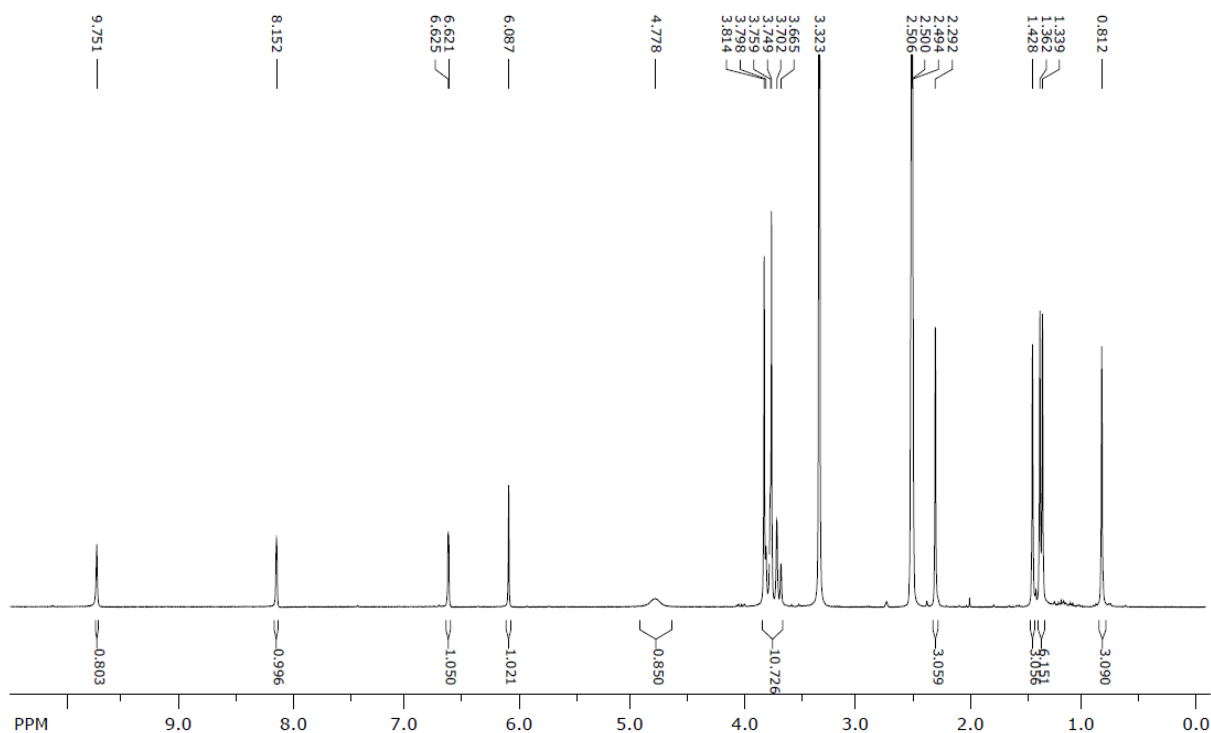
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0.81 (s, 3H, 5''-CH₃), 1.35 (d, ³J_{2'-H,1'-H} = 6.9 Hz, 6H, 2 × 2'-CH₃), 1.43 (s, 3H, 5''-CH₃), 2.29 (s, 3H, 3-CH₃), 3.67 (d, ²J_{4''-H^a,4''-H^b} und ²J_{6''-H^a,6''-H^b} oder ²J_{4''-H^b,4''-H^a} und ²J_{6''-H^b,6''-H^a} = 11.2 Hz, 2H, 4''-H^a oder 4''-H^b und 6''-H^a oder 6''-H^b), 3.75 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.77 (d, ²J_{4''-H^a,4''-H^b} und ²J_{6''-H^a,6''-H^b} oder ²J_{4''-H^b,4''-H^a} und ²J_{6''-H^b,6''-H^a} = 11.2 Hz, 2H, 4''-H^a oder 4''-H^b und 6''-H^a oder 6''-H^b), 3.81 (s, 3H, 6-OCH₃), 4.40–4.70 (m, 1H, 1'-H), 6.09 (s, 1H, 2''-H), 6.62 (d, ⁴J_{2-H,4-H} = 1.5 Hz, 1H, 2-H), 8.15 (s, 1H, 4-H), 9.75 (s, 1H, 1-OH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21.3 (3-CH₃), 21.7 (2 × 5''-CH₃), 23.8 (2 × C-2'), 27.7 (C-1'), 30.2 (C-5''), 60.7 (7-OCH₃), 61.2 (6-OCH₃), 77.8 (C-4'' und C-6''), 99.1 (C-2''), 111.7 (C-2), 117.6 (C-4), 119.6 (C-8a), 123.1 (C-5), 130.9 (C-4a), 132.7 (C-3), 138.4 (C-8), 149.7 (C-7), 150.6 (C-6), 154.2 (C-1).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 374 (100) [M]⁺ 288 (85), 271 (40), 257 (30), 243 (20), 227 (18).

HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für [C₂₂H₃₀O₅]⁺: 374.2088; gef. 374.2074.

Rel. Molekülmasse: C₂₂H₃₀O₅ (347.4770 g × mol⁻¹).



11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

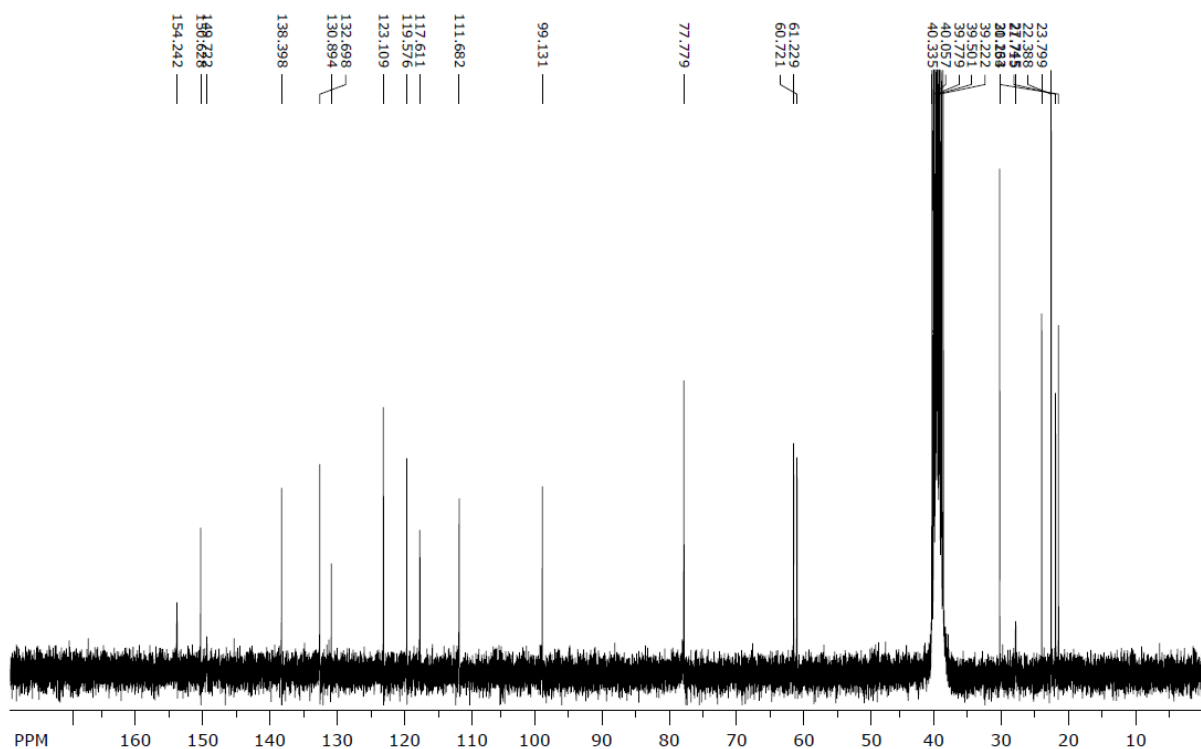
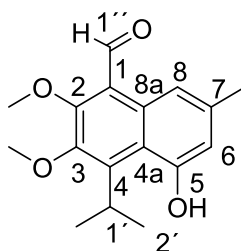


Abbildung 82: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **361** in $\text{DMSO-}d_6$.

11.3 Synthese von Isohemigossypol

11.3.1 Synthese von 5-Hydroxy-4-isopropyl-2,3-dimethoxy-7-methyl-1-naphthaldehyd (**362**)



In Anlehnung an die Vorschrift von Grieco et al.^[363] wurde eine Lösung von 5-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8-isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**361**) (187 mg, 0.50 mmol, 1 Äquiv.) in destilliertem Tetrahydrofuran (20 mL) unter Rühren bei 0 °C mit Salzsäure (1 M, 2 mL) versetzt. Die Lösung wurde 3 h bis zum vollständigen Umsatz von **361** bei Raumtemp.

gerührt (DC; SiO₂; Petrolether/Ethylacetat = 20:5). Zur Aufarbeitung wurde mit Natriumhydroxidlösung (2 M) neutralisiert und mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether/Ethylacetat = 100:0 → Petrolether/Ethylacetat = 90:10) gereinigt. Man isolierte 5-Hydroxy-4-isopropyl-2,3-dimethoxy-7-methyl-1-naphthaldehyd (**362**) (115 mg, 0.40 mmol, 80 %) als hellgelben Feststoff.

Schmp.: 134–135°C.

R_f = 0.5 (SiO₂; Ethylacetat/Cyclohexan = 2:3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3234 (OH), 2932 (CH₃/CH₂), 1642 (C=O), 1561 (arom. C=C), 1215 (arom. C-O), 750 (arom. C-H).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.39 (d, ³J_{2'-H, 1'-H} = 6.8 Hz, 6H, 2 × 1'-CH₃), 2.32 (s, 3H, 7-CH₃), 3.86 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.94 (s, 3H, 2-OCH₃), 4.8 (sept, ³J_{1'-H, 2'-H} = 6.8 Hz, 1H, 1'-H) 6.75 (d, ⁴J_{6-H, 8-H} = 1.6 Hz, 1H, 6-H), 8.42 (s, 1H, 8-H), 10.16 (br, 1H, 5-OH), 10.58 (s, 1H, 1''-H).

Verunreinigungen bei δ [ppm] = 1.23, 1.97.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21.5 (7-CH₃), 22.0 (2 × C-2'), 28.7 (C-1'), 60.9 (3-OCH₃), 62.2 (2-OCH₃), 113.0 (C-6), 114.8 (C-8), 119.1 (C-7), 120.4 (C-1), 130.3 (C-8a), 137.6 (C-4a), 147.0 (C-4), 149.7 (C-3), 154.8 (C-5), 160.0 (C-2), 191.7 (C-1'').

Verunreinigungen bei δ [ppm] = 24.2, 149.7 und 189.4.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 (100) [M]⁺ 273 (40), 243 (15), 227 (10), 199 (10).

HRMS (EI): m/z [M]⁺ ber. für [C₁₇H₂₀O₄]⁺: 288.1356; gef. 288.1327.

Rel. Molekülmasse: C₁₇H₂₀O₄ (288.3430 g × mol⁻¹).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

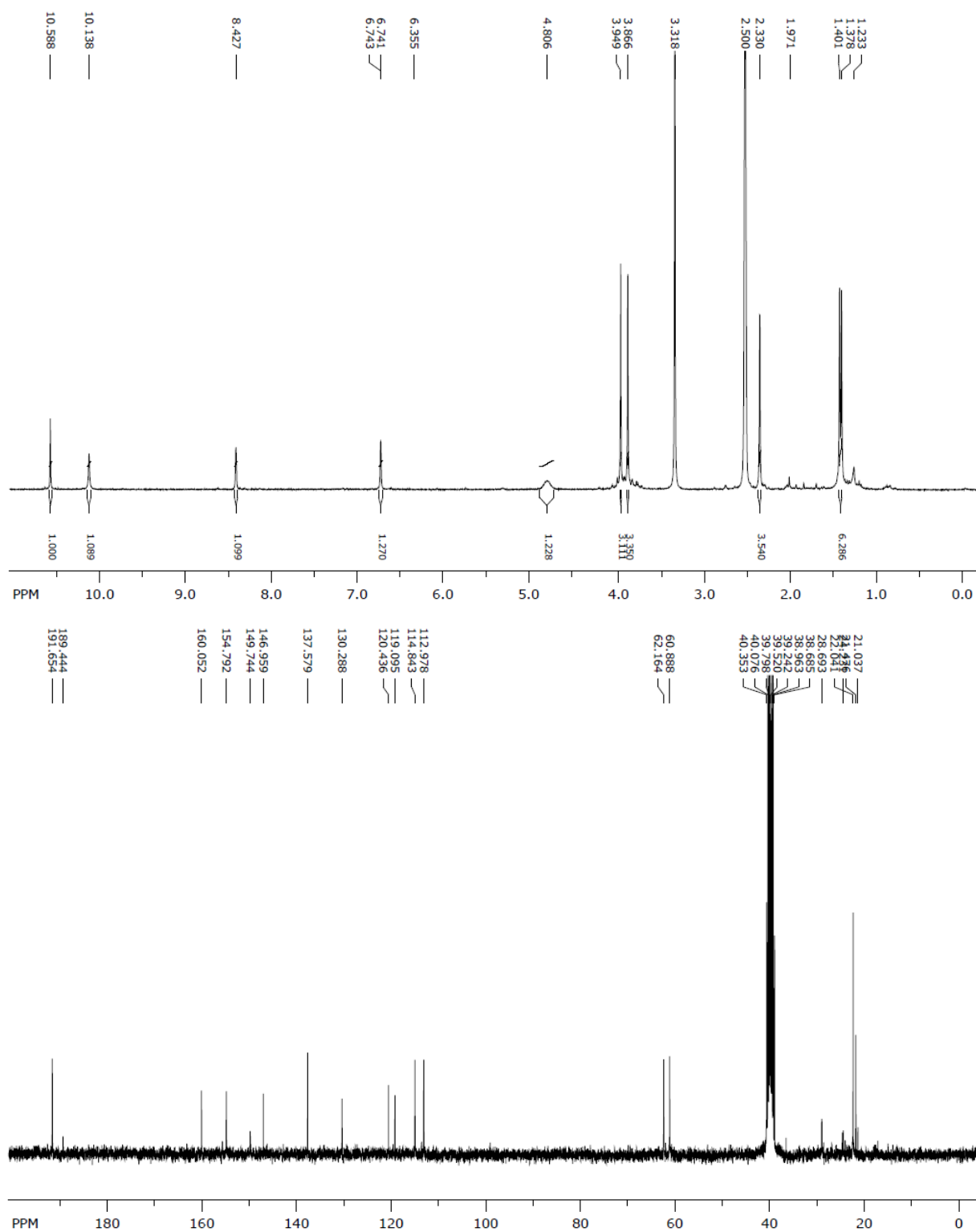
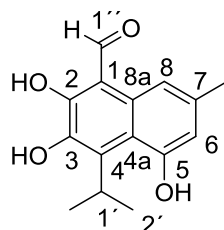


Abbildung 83: ¹H- (300 MHz) und ¹³C- (75 MHz) NMR-Spektrum von 362 in DMSO-*d*₆.

11.3.2 Synthese von 2,3,5-Trihydroxy-4-isopropyl-7-methyl-1-naphthaldehyd (313)



In Anlehnung an die Vorschrift von Wei et al.^[264] wurde eine gerührte Lösung von 5-Hydroxy-4-isopropyl-2,3-dimethoxy-7-methyl-1-naphthaldehyd (**362**) (29 mg, 0.1 mmol, 1 Äquiv.) in frisch destilliertem Dichlormethan (8 mL) unter Argon bei -78°C mit Bortribromid (1 M Lösung in Dichlormethan, 1.47 g, 1 mL, 1 mmol, 10 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wurde während 3 h auf -10°C erwärmt und bei dieser Temperatur bis zum vollständigem Substratumsatz (DC; SiO_2 ; Petrolether/Ethylacetat = 7:3) gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das eisgekühlte Reaktionsgemisch mit Salzsäure (2 M, 10 mL) versetzt und anschließend mit Ethylacetat (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser (10 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde i. Vak. eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO_2 ; Gradient Petrolether/Ethylacetat = 100:0 \rightarrow Petrolether/Ethylacetat = 90:10) gereinigt. Man isolierte 2,3,5-Trihydroxy-4-isopropyl-7-methyl-1-naphthaldehyd (**313**) (18 mg, 0.07 mmol, 70 %) als hellgelben Feststoff.

Schmp.: 236–237°C.

R_f = 0.45 (SiO_2 ; Ethylacetat/Cyclohexan = 2:3).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3233 (OH), 2949 (CH_3), 1593 (C=O), 1266 (arom. C-O), 771 (arom. C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1.38 (d, $^3J_{2'-\text{H}, 1'-\text{H}} = 7$ Hz, 6H, $2 \times 1'-\text{CH}_3$), 2.32 (s, 3H, 7- CH_3), 4.82 (sept, $^3J_{1'-\text{H}, 2'-\text{H}} = 7$ Hz, 1H, $1'-\text{H}$), 6.64 (s, 1H, 6-H), 7.79 (s, 1H, 8-H), 8.88 (br, 1H, 5-OH), 9.92 (br, 1H, 2-OH), 10.68 (s, 1H, $1''\text{-H}$), 13.63 (br, 1H, 3-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 20.3 ($2 \times \text{C-}2'$), 21.3 (7- CH_3), 28.6 (C- $1'$), 109.7 (C-8), 110.5 (C-4a), 111.8 (C-6), 116.2 (C-8a), 130.2 (C-1), 135.5 (C-7), 139.1 (C-4), 142.9 (C-2), 155.2 (C-5), 155.3 (C-3), 195.3 (C- $1''$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260 (100) [$\text{M}]^+$ 245 (45), 232 (15), 190 (10), 161 (5).

HRMS (EI): m/z [$\text{M}]^+$ ber. für $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4]^+$: 260.1043; gef. 260.1025.

Rel. Molekülmasse: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (260.2890 $\text{g} \times \text{mol}^{-1}$).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

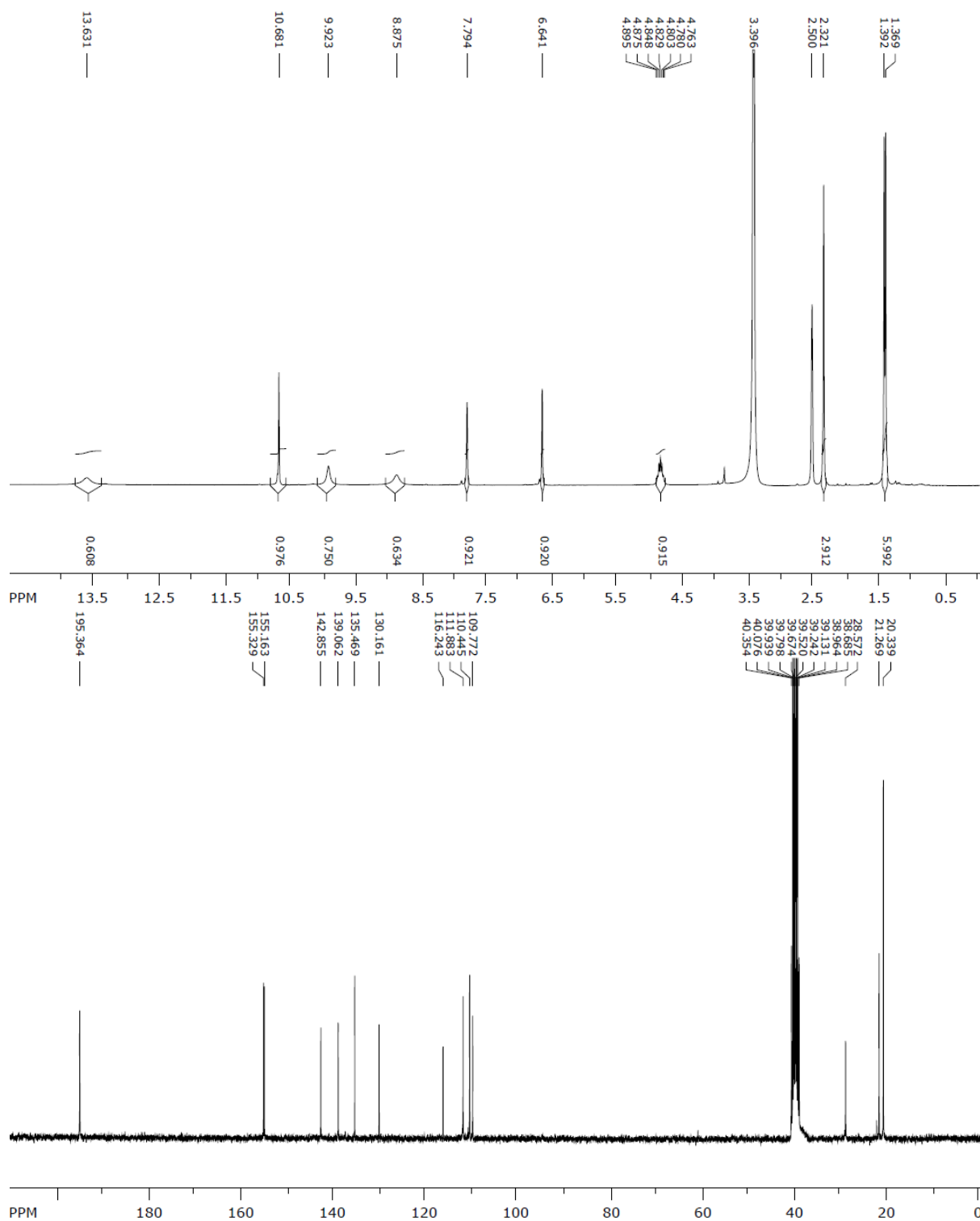
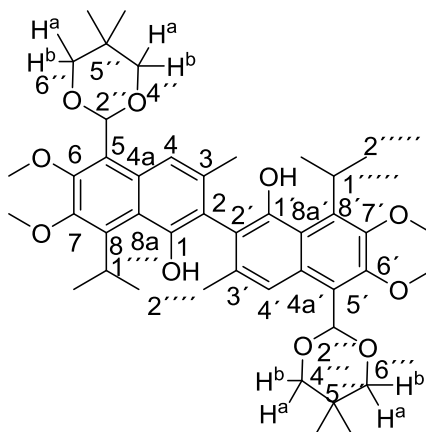


Abbildung 84: ^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von **313** in $\text{DMSO-}d_6$.

11.4 Synthese eines Isogossypolderivats

11.4.1 Synthese von 5,5'-Bis(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8,8'-diisopropyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-3,3'-dimethyl-[2,2'-bisnaphthalin]-1,1'-diol (**365**)



In Anlehnung an die Vorschrift von Li et al. ^[269] wurde eine Lösung von 5-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8-isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (**361**) (19 mg, 0.05 mmol, 1 Äquiv.) in wasserfreiem 1,2 Dichlorethan (5 mL) unter Rühren bei Raumtemp. mit *tert*-Butylperacetat (in Mineralöl, 50 Gew.-%, 92 mg, 0.35 mmol, 7 Äquiv.) unter Argon versetzt. Anschließend rührte man 1.5 h bei 80 °C, fügte weiteres *tert*-Butylperacetat (in Mineralöl, 50 Gew.-%, 92 mg, 0.35 mmol, 7 Äquiv.) hinzu und rührte weitere 1.5 h bei 80 °C. Nach vollständigem Umsatz (DC; SiO₂; Petrolether/Ethylacetat = 20:5) wurde das Reaktionsgemisch mit Eisen-(II)-chloridlösung (0.5 M, 10 mL), Wasser (10 mL) und ges. Kochsalzlösung (5 mL) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Flashchromatographie (SiO₂; Gradient Petrolether/Ethylacetat = 100:0 → Petrolether/Ethylacetat = 90:10) gereinigt. Man isolierte auf diese Weise 5,5'-Bis(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8,8'-diisopropyl-6,6',7,7'-tetramethoxy-3,3'-dimethyl-[2,2'-bisnaphthalin]-1,1'-diol (**365**) (15 mg, 0.02 mmol, 79 %) als schwach gelbliches, hoch viskoses Öl.

$R_f = 0.39$ (SiO₂; Petrolether/Ethylacetat = 4:1).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3482 (OH), 2955 (CH₃, CH₂), 1558 (arom. C=C), 1253 (arom. C-O), 728 (arom. C-H).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0.82 (s, 6H, 5''-CH₃ und 5'''-CH₃), 1.36 (d, ³J_{2''''-H, 1''''-H/2''''-H, 1''''-H} = 3.4 Hz, 6H, 2 × 2''''-CH₃ oder 2 × 2'''''-CH₃), 1.37 (d, ³J_{2''''-H, 1''''-H/2''''-H, 1''''-H} = 3.4 Hz, 6H, 2 × 2''''-CH₃ oder 2 × 2'''''-CH₃), 1.44 (s, 6H, 5''-CH₃ und 5'''-CH₃), 1.91 (s, 6H, 3-CH₃ und 3'-CH₃), 3.72 (d, ²J_{4''-H^a, 4''-H^b} und ²J_{4''''-H^a, 4''''-H^b} oder ²J_{4''-H^b, 4''-H^a} und ²J_{4''''-H^b, 4''''-H^a} und ²J_{6''-H^a, 6''-H^b} und ²J_{6''''-H^a, 6''''-H^b} oder ²J_{6''-H^b, 6''-H^a} und ²J_{6''''-H^b, 6''''-H^a} = 11.2 Hz, 4H, 4''-H^a oder 4''-H^b und 4'''H^a oder 4'''H^b und 6''-H^a oder 6''-H^b und 6'''H^a oder 6'''H^b), 3.79 (s, 6H, 6-OCH₃ und 6'-OCH₃), 3.82 (d, ²J_{4''-H^a, 4''-H^b} und ²J_{4''''-H^a, 4''''-H^b} oder ²J_{4''-H^b, 4''-H^a} und ²J_{4''''-H^b, 4''''-H^a} und ²J_{6''-H^a, 6''-H^b} und ²J_{6''''-H^a, 6''''-H^b} oder ²J_{6''-H^b, 6''-H^a} und ²J_{6''''-H^b, 6''''-H^a} = 11.2 Hz, 4H, 4''-H^a oder 4''-H^b und 4'''H^a oder 4'''H^b und 6''-H^a oder 6''-H^b und 6'''H^a oder 6'''H^b), 3.85 (s, 6H, 7-OCH₃ und 7'-OCH₃), 4.70–4.80 (m, 2H, 1''''-H und 1''''-H), 6.15 (s, 2H, 2''-H und 2'''-H), 7.77 (s, 2H, 1-OH und 1'-OH), 8.39 (s, 2H, 4-H und 4'-H).

Verunreinigungen bei δ [ppm] = 0.85–1.30, 1.40, 1.99, 4.03.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 20.6 (3-CH₃ und 3'-CH₃) 21.8 (5''-CH₃ und 5'''-CH₃), 22.5 (2 × C-2'''' und 2 × C-2'''''), 23.8 (5''-CH₃ und 5'''-CH₃), 27.2 (C-1'''' und C-1'''''), 30.2 (C-5'' und C-5'''), 60.8 (7-OCH₃ und 7'-OCH₃), 61.4 (6-OCH₃ und 6'-OCH₃), 77.8 (C-4'' und C-4''' oder C-6'' und C-6'''), 77.9 (C-4'' und C-4''' oder C-6'' und C-6''') 99.2 (C-2'' und C-2'''), 118.5 (C-4 und C-4'), 119.3 (C-8a und 8a'), 121.1 (C-2 und C-2'), 123.1 (C-5 und C-5'), 130.5 (4a und 4a'), 132.9 (C-3 und C-3'), 139.0 (C-8 und C-8'), 150.0 (C-7 und C-7'), 150.8 (C-6 und C-6'), 151.7 (C-1 und C-1').

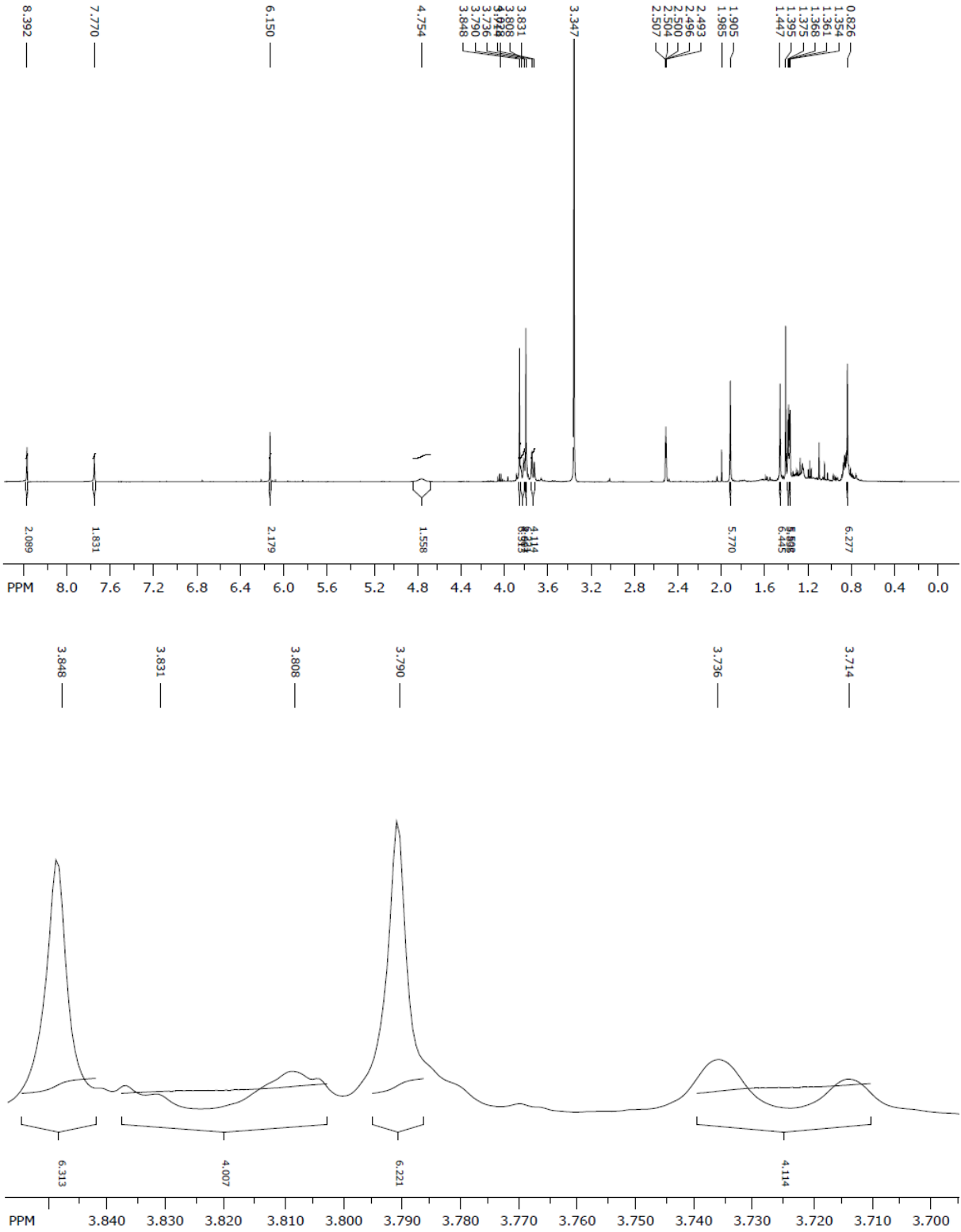
Verunreinigungen bei δ [ppm] = 14.0, 14.1, 14.6, 16.8, 17.4, 22.1, 24.1, 24.3, 26.4, 31.3, 36.2, 59.8, 170.3.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 746 (10) [M]⁺, 731 (5), 729 (100), 219 (20) 81 (60), 69 (80).

HRMS (EI): *m/z* [M]⁺ ber. für [C₄₄H₅₈O₁₀]⁺: 746.4025; gef. 746.4010.

Rel. Molekülmasse: C₄₄H₅₈O₁₀ (746.9380 g × mol⁻¹).

11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat



11 Synthese von Hemigossypol- und Isohemigossypolderivaten, Isohemigossypol sowie einem Isogossypolderivat

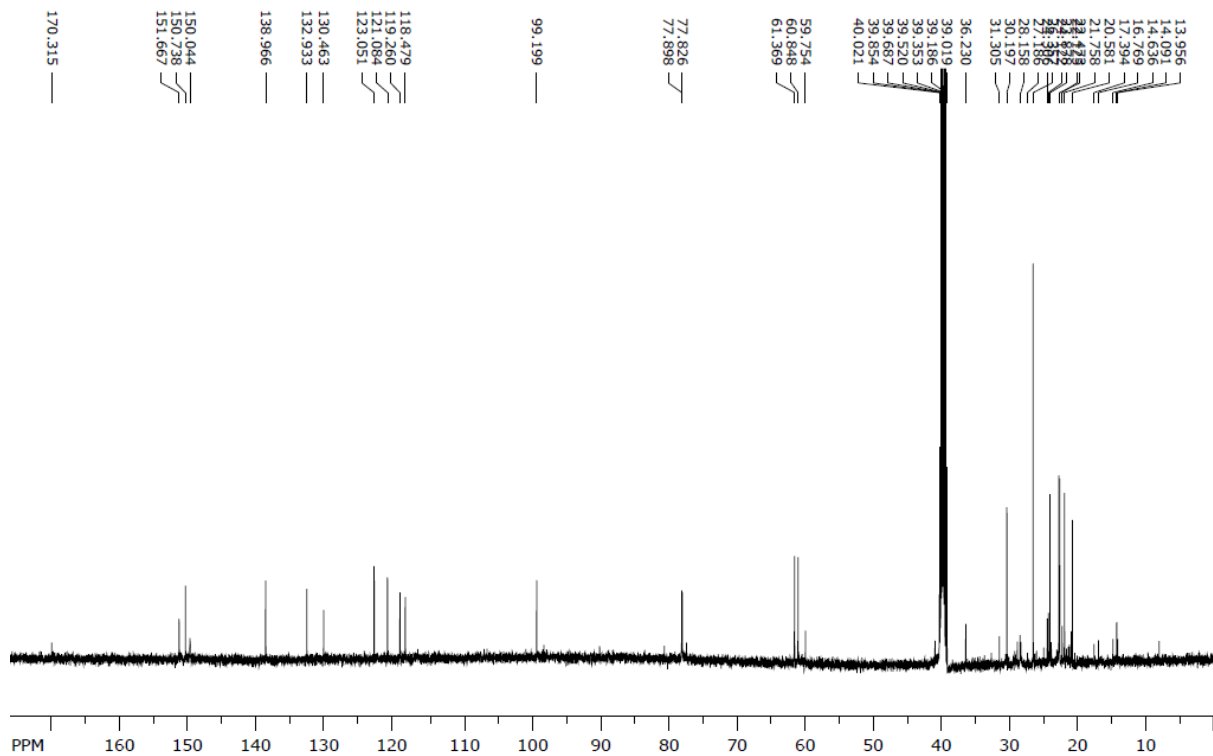


Abbildung 85: ^1H - (500 MHz) NMR-Spektrum, Spreizung wichtiger ^1H -NMR-Signale und ^{13}C - (125 MHz) NMR-Spektrum von **365** in $\text{DMSO-}d_6$.

Anhang

12 Literaturverzeichnis und Anmerkungen

- [1] G. Feulner, *Glob. Chall.* **2017**, *1*, 5–6.
- [2] H. Lee and J. Romero (Hrsg.), *IPCC, 2023: Climate Change 2023: Synthesis Report. Contribution of Working Groups I, II and III to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change.*, IPCC, Geneva, **2023**.
- [3] H. Gröger, F. Gallou, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 5262–5296.
- [4] B. A. de Marco, B. S. Rechelo, E. G. Tótolí, A. C. Kogawa, H. R. N. Salgado, *Saudi Pharm. J.* **2019**, *27*, 1–8.
- [5] R. A. Sheldon, *Green Chem.* **2023**, *25*, 1704–1728.
- [6] C. Castiello, P. Junghanns, A. Mergel, C. Jacob, C. Ducho, S. Valente, D. Rotili, R. Fioravanti, C. Zwergel, A. Mai, *Green Chem.* **2023**, *25*, 2109–2169.
- [7] B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.
- [8] F. Rudroff, M. D. Mihovilovic, H. Gröger, R. Snajdrova, H. Iding, U. T. Bornscheuer, *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 12–22.
- [9] R. S. Heath, N. J. Turner, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2022**, *38*, 100693.
- [10] J. Jayakumar, D. Priyadarshini, A. Parthasarathy, S. R. Reddy, *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202200564.
- [11] G. Janusz, A. Pawlik, U. Świdarska-Burek, J. Polak, J. Sulej, A. Jarosz-Wilkolazka, A. Paszczyński, *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 966.
- [12] A. Kumar, R. Chandra, *Heliyon* **2020**, *6*, e03170.
- [13] H.-D. Youn, Y. C. Hah, S.-O. Kang, *FEMS Microbiol. Lett.* **1995**, *132*, 183–188.
- [14] W. Bao, D. M. O'Malley, R. Whetten, R. R. Sederoff, *Science* **1993**, *260*, 672–674.
- [15] M.-A. Constantin, J. Conrad, U. Beifuss, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2375–2379.
- [16] H. T. Abdel-Mohsen, K. Sudheendran, J. Conrad, U. Beifuss, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1490–1495.
- [17] H. Leutbecher, J. Conrad, I. Klaiber, U. Beifuss, *Synlett* **2005**, *2005*, 3126–3130.
- [18] H. T. Abdel-Mohsen, J. Conrad, U. Beifuss, *Green Chem.* **2013**, *16*, 90–95.
- [19] M. D. Cannatelli, A. J. Ragauskas, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 122–140.
- [20] S. Witayakran, A. J. Ragauskas, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1187–1209.
- [21] N. Cardullo, V. Muccilli, C. Tringali, *RSC Chem. Biol.* **2022**, *3*, 614–647.
- [22] J. Ihssen, M. Schubert, L. Thöny-Meyer, M. Richter, *PLOS ONE* **2014**, *9*, e89924.
- [23] F. Xu, *Appl. Biochem. Biotechnol.* **1996**, *59*, 221–230.
- [24] W. Hüttel, M. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2021**, *38*, 1011–1043.
- [25] M. C. Carson, M. C. Kozlowski, *Nat. Prod. Rep.* **2024**, *41*, 208–227.
- [26] Y. Zhang, P. Cai, G. Cheng, Y. Zhang, *Nat. Prod. Commun.* **2022**, *17*, <https://doi.org/10.1177/1934578X211069721>.
- [27] D. Tungmunnithum, A. Thongboonyou, A. Pholboon, A. Yangsabai, *Medicines* **2018**, *5*, 93.
- [28] L.-X. Wang, H.-L. Wang, J. Huang, T.-Z. Chu, C. Peng, H. Zhang, H.-L. Chen, Y.-A. Xiong, Y.-Z. Tan, *Phytochemistry* **2022**, *202*, 113326.
- [29] Y. Liu, L. Wang, L. Zhao, Y. Zhang, *Nat. Prod. Rep.* **2022**, *39*, 1282–1304.
- [30] E. M. Coutinho, *Contraception* **2002**, *65*, 259–263.
- [31] O. Renner, M. Mayer, C. Leischner, M. Burkard, A. Berger, U. M. Lauer, S. Venturelli, S. C. Bischoff, *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 144.
- [32] N. I. Baram, A. I. Ismailov, *Chem. Nat. Compd.* **1993**, *29*, 275–287.

- [33] J. Yang, L.-L. Li, J.-R. Li, J.-X. Yang, F. Zhang, G. Chen, R. Yu, W.-J. Ouyang, S.-W. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 49–52.
- [34] R. J. Radloff, L. M. Deck, R. E. Royer, D. L. Vander Jagt, *Pharmacol. Res. Commun.* **1986**, *18*, 1063–1073.
- [35] J. A. Veech, R. D. Stipanovic, A. A. Bell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 144–145.
- [36] X. Zhang, H. Zhu, S. Zhang, Q. Yu, L. Xuan, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1526–1528.
- [37] Isohemigossypol (**313**), das Monomer des Dimers Isogossypol (**2**), wurde in der Literatur schon für die Benennung anderer Verbindungen als **313** benutzt; siehe dazu: J. A. Veech, R. D. Stipanovic, A. A. Bell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 144–145 und X. Zhang, H. Zhu, S. Zhang, Q. Yu, L. Xuan, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1526–1528, M.V.B. Reddy, *Der pharma Chemica* **2017**, *21*, 40–49.
- [38] G. W. Gribble, *Naturally Occurring Organohalogen Compounds - A Comprehensive Update, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol 91*, Springer-Verlag, Wien, **2010**.
- [39] G. W. Gribble, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4044–4136.
- [40] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, A. Safavi, S. Motevalli, M. M. Doroodmand, *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 417–424.
- [41] A. J. Ross, H. L. Lang, R. F. W. Jackson, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 245–248.
- [42] K. Takami, H. Yorimitsu, H. Shinokubo, S. Matsubara, K. Oshima, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1997–1999.
- [43] D. B. Pacardo, M. Sethi, S. E. Jones, R. R. Naik, M. R. Knecht, *ACS Nano* **2009**, *3*, 1288–1296.
- [44] H. Miao, Z. Yang, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1765–1768.
- [45] R. Wang, S. Mo, Y. Lu, Z. Shen, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 713–718.
- [46] C. Singh, A. P. Prakasham, M. K. Gangwar, R. J. Butcher, P. Ghosh, *ACS Omega* **2018**, *3*, 1740–1756.
- [47] T. de A. Fernandes, B. Gontijo Vaz, M. N. Eberlin, A. J. M. da Silva, P. R. R. Costa, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7085–7091.
- [48] Waites, Wang, Griffin, *Int. J. Androl.* **1998**, *21*, 8–12.
- [49] W. Ying, L. Hai-Peng, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *20*, 53–64.
- [50] A. E. Joseph, S. A. Matlin, P. Knox, *Br. J. Cancer* **1986**, *54*, 511–513.
- [51] M. Watanabe, S. Hisamatsu, H. Hotokezaka, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1986**, *34*, 2810–2820.
- [52] P. G. Sammes, T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 524.
- [53] P. G. Sammes, T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1975**, 1377–1380.
- [54] Alison Butler, J. V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937–1944.
- [55] L. Wang, X. Zhou, M. Fredimoses, S. Liao, Y. Liu, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 57350–57376.
- [56] G. A. Brent, *J. Clin. Invest.* **2012**, *122*, 3035–3043.
- [57] W. Y. Yoshida, K. K. Lee, A. R. Carroll, P. J. Scheuer, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1721–1725.
- [58] M. Ojika, Y. Inukai, Y. Kito, M. Hirata, T. Iizuka, R. Fudou, *Chem. – Asian J.* **2008**, *3*, 126–133.
- [59] V. M. Freitas, M. Rangel, L. F. Bisson, R. G. Jaeger, G. M. Machado-Santelli, *J. Cell. Physiol.* **2008**, *216*, 583–594.
- [60] G. V. Naccarelli, D. L. Wolbrette, H. M. Patel, J. C. Luck, *Curr. Opin. Cardiol.* **2000**, *15*, 64–72.
- [61] S. Manzanaro, J. Salvá, J. Á. de la Fuente, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1485–1487.

- [62] W. H. Tang, K. A. Martin, J. Hwa, *Front. Pharmacol.* **2012**, *3*, DOI 10.3389/fphar.2012.00087.
- [63] T. Lizuka, R. Fudou, Y. Jojima, S. Ogawa, S. Yamanaka, Y. Inukai, M. Ojika, *J. Antibiot. (Tokyo)* **2006**, *59*, 385–391.
- [64] M. Davis, J. Rosenbaum, D. E. Wright, *J. Sci. Food Agric.* **1969**, *20*, 748–754.
- [65] D. Roy, Y. Uozumi, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 602–625.
- [66] A. de Meijere, S. Bräse, M. Oestreich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Wiley-VCH Verlag, **2014**.
- [67] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085.
- [68] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489.
- [69] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, H. Hamidi, P. H. T. Amiri, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 24470–24521.
- [70] F. Kopp, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2004**, 2288–2289.
- [71] N. L. Sloan, A. Sutherland, *Synthesis* **2016**, *48*, 2969–2980.
- [72] W. Hao, Y. Liu, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2132–2144.
- [73] V. V. K. M. Kandepi, N. Narender, *Synthesis* **2012**, *44*, 15–26.
- [74] A. Podgoršek, M. Zupan, J. Iskra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8424–8450.
- [75] S. Stavber, M. Jereb, M. Zupan, *Synthesis* **2008**, *10*, 1487–1513.
- [76] E. B. Merkushev, *Synthesis* **1988**, *1988*, 923–937.
- [77] H. Hunsdiecker, Cl. Hunsdiecker, *Ber. Dtsch Chem Ges B* **1942**, *75*, 291–297.
- [78] R. G. Johnson, R. K. Ingham, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 219–269.
- [79] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Heidelberg, **2005**.
- [80] V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- [81] C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 765–792.
- [82] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, Moderne Synthesemethoden*, Springer Spektrum, Heidelberg, **2004**.
- [83] R. G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922–1924.
- [84] Ch. Krishna Prasad, P. V. S. Machi Raju, *J. Appl. Chem.* **2014**, *4*, 1460–1467.
- [85] R. Francke, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2357–2362.
- [86] P. Bovonsombat, J. Leykajarakul, C. Khan, K. Pla-On, M. M. Krause, P. Khanthapura, R. Ali, N. Doowa, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2664–2667.
- [87] S. V. Khansole, S. S. Mogle, M. A. Sayyed, Y. B. Vibhute, *J. Chin. Chem. Soc.* **2018**, *55*, 871–874.
- [88] R. da S. Ribeiro, P. M. Esteves, M. C. S. de Mattos, *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1239–1243.
- [89] A. Deshmukh, B. Gore, H. V. Thulasiram, V. P. Swamy, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 88311–88315.
- [90] J. Barluenga, J. M. Gonzalez, M. A. Garcia-Martin, P. J. Campos, G. Asensio, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2058–2060.
- [91] S. Kajigaeshi, T. Kakinami, H. Yamasaki, S. Fujisaki, M. Kondo, T. Okamoto, *Chem. Lett.* **1987**, *16*, 2109–2112.
- [92] L. C. R. M. da Frota, R. C. P. Canavez, S. L. da S. Gomes, P. R. R. Costa, A. J. M. da Silva, *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1916–1920.
- [93] K. Peter, C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [94] H. Tajik, A. A. Esmaili, I. Mohammadpoor-Baltork, A. Ershadi, H. Tajmehri, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1319–1323.

- [95] A. T. Shinde, S. B. Zangade, S. B. Chavan, A. Y. Vibhute, Y. S. Nalwar, Y. B. Vibhute, *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 3506–3513.
- [96] H. Keipour, M. A. Khalilzadeh, B. Mohtat, A. Hosseini, D. Zareyee, *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 1427–1430.
- [97] M. Jereb, M. Zupan, S. Stavber, *Chem. Commun.* **2004**, *0*, 2614–2615.
- [98] J. Iskra, S. Stavber, M. Zupan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 893–895.
- [99] B. Akhlaghinia, M. Rahmani, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 3–6.
- [100] K. J. Edgar, S. N. Falling, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5287–5291.
- [101] L. Lista, A. Pezzella, A. Napolitano, M. d'Ischia, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 234–239.
- [102] N. Narender, K. S. K. Reddy, K. V. V. K. Mohan, S. J. Kulkarni, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6124–6128.
- [103] R. Sathiyapriya, R. J. Karunakaran, *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1915–1917.
- [104] L. Emmanuvel, R. K. Shukla, A. Sudalai, S. Gurunath, S. Sivaram, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4793–4796.
- [105] K. V. V. Krishna Mohan, N. Narender, S. J. Kulkarni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8015–8018.
- [106] S. Adimurthy, G. Ramachandraiah, P. K. Ghosh, A. V. Bedekar, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5099–5101.
- [107] S. Song, X. Sun, X. Li, Y. Yuan, N. Jiao, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2886–2889.
- [108] M. A. Pasha, Y. Y. Myint, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2829–2833.
- [109] T. Kometani, D. S. Watt, T. Ji, T. Fitz, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5384–5387.
- [110] G. W. Gribble, *Naturally Occurring Organohalogen Compounds - A Comprehensive Update*, Springer-Verlag, Wien, **2010**.
- [111] M. Frese, N. Sewald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 298–301.
- [112] S. Wu, R. Snajdrova, J. C. Moore, K. Baldenius, U. T. Bornscheuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *133*, 89–123.
- [113] C. Crowe, S. Molyneux, S. V. Sharma, Y. Zhang, D. S. Gkotsi, H. Connaris, R. J. M. Goss, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9443–9481.
- [114] J. T. Payne, M. C. Andorfer, J. C. Lewis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5271–5274.
- [115] F. van de Velde, F. van Rantwijk, R. A. Sheldon, *Trends Biotechnol.* **2001**, *19*, 73–80.
- [116] H. S. Schiller, E. F. Schlenk, K. Gosney, W.-J. Chen, *Anal. Lett.* **1976**, *9*, 419–428.
- [117] A. L. Hubbard, Z. A. Cohn, *J. Cell Biol.* **1972**, *55*, 390–405.
- [118] J. I. Thorell, B. G. Johansson, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Protein Struct.* **1971**, *251*, 363–369.
- [119] A. Taurog, E. M. Howells, *J. Biol. Chem.* **1966**, *241*, 1329–1339.
- [120] J. Pommier, L. Sokoloff, J. Nunez, *Eur. J. Biochem.* **1973**, *38*, 497–506.
- [121] D. S. Gkotsi, H. Ludewig, S. V. Sharma, J. A. Connolly, J. Dhaliwal, Y. Wang, W. P. Unsworth, R. J. K. Taylor, M. M. W. McLachlan, S. Shanahan, J. H. Naismith, R. J. M. Goss, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1091–1097.
- [122] M. Seki, J. Oikawa, T. Taguchi, T. Ohnuki, Y. Muramatsu, K. Sakamoto, S. Amachi, *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 390–397.
- [123] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639.
- [124] M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193–3207.
- [125] T. Wezeman, S. Bräse, K.-S. Masters, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *32*, 6–28.
- [126] G. Bringmann, A. Irmer, T. Büttner, A. Schaumlöffel, G. Zhang, R. Seupel, D. Feineis, K. Fester, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2094–2103.
- [127] R. S. Cahn, C. Ingold, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413–447.

- [128] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2001**, *82*, 1–249.
- [129] A. Tsipouras, M. A. Goetz, O. D. Hensens, J. M. Liesch, D. A. Ostlind, J. M. Williamson, A. W. Dombrowski, R. G. Ball, S. B. Singh, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1279–1282.
- [130] J.-H. Wang, D. J. Humphreys, G. B. J. Stodulski, D. J. Middleton, R. M. Barlow, J. B. Lee, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 1825–1826.
- [131] C. Mahidol, B. Tarnchompoo, C. Thebtaranonth, Y. Thebtaranonth, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3861–3864.
- [132] U. V. Mallavadhani, A. K. Panda, Y. R. Rao, *Phytochemistry* **1998**, *49*, 901–951.
- [133] K. Yoshihira, S. Natori, Panida Kanchanapee, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4857–4860.
- [134] S. M. Colegate, P. R. Dorling, C. R. Huxtable, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1245–1247.
- [135] V. v Richter, *Ber. Dtsch. Chem Ges.* **1873**, *6*, 1249–1260.
- [136] F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007–3009.
- [137] R. J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4953–4959.
- [138] M. Rachwalski, N. Vermue, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9268–9282.
- [139] J. M. Brunel, G. Buono, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7313–7314.
- [140] L. Pu, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405–2494.
- [141] A. Shockravi, A. Javadi, E. Abouzari-Lotf, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6717–6746.
- [142] J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857–898.
- [143] Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155–3212.
- [144] M. Berthod, G. Mignani, G. Woodward, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801–1836.
- [145] E. B. Kyba, Kenji. Koga, L. R. Sousa, M. G. Siegel, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2692–2693.
- [146] R. C. Helgeson, J. M. Timko, P. Moreau, S. C. Peacock, J. M. Mayer, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6762–6763.
- [147] X. Huang, J. Meng, Y. Dong, Y. Cheng, C. Zhu, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2010**, *48*, 997–1006.
- [148] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [149] Y. Cheng, J. Song, X. Zou, S. Zhang, Y. Liu, H. Huang, *Polymer* **2006**, *47*, 6598–6605.
- [150] B. A. DaSilveira Neto, A. S. Lopes, G. Ebeling, R. S. Gonçalves, V. E. U. Costa, F. H. Quina, J. Dupont, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10975–10982.
- [151] X. Huang, Y. Xu, L. Zheng, J. Meng, Y. Cheng, *Polymer* **2009**, *50*, 5996–6000.
- [152] D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153.
- [153] R. Noyori, I. Tomino, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5843–5844.
- [154] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129–3131.
- [155] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709–6716.
- [156] R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717–6725.
- [157] M. Nishizawa, M. Yamada, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 247–250.
- [158] R. O. Hutchins, A. Abdel-Magid, Y. P. Stercho, A. Wambsgans, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 702–704.
- [159] M. Bougauchi, S. Watanabe, T. Arai, H. Sasai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329–2330.
- [160] H. Kakei, T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 317–320.

- [161] R. Chen, C. Qian, J. G. de Vries, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9837–9842.
- [162] R.-F. Chen, C.-T. Qian, J. G. D. Vries, P.-P. Sun, L.-M. Wang, *Chin. J. Chem.* **2001**, *19*, 1225–1231.
- [163] R. L. Davis, J. Stiller, T. Naicker, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *126*, 7534–7556.
- [164] G. D. Sala, A. Lattanzi, T. Severino, A. Scettri, *J. Mol. Catal. Chem.* **2001**, *170*, 219–224.
- [165] K. Maruoka, Y. Hoshino, T. Shirasaka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3967–3970.
- [166] K. Mikami, S. Matsukawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4077–4078.
- [167] J. Tian, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636–3638.
- [168] S. Aoki, K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1783–1792.
- [169] C.-M. Yu, M. Jeon, J.-Y. Lee, J. Jeon, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 1143–1148.
- [170] K. Mikami, M. Terada, Y. Motoyama, T. Nakai, *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, *2*, 643–646.
- [171] M. Terada, K. Mikami, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 935–938.
- [172] T. Nemoto, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9569–9574.
- [173] R. Pummerer, H. Puttfarcken, P. Schopfloch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1925**, *58*, 1808–1820.
- [174] D. H. R. Barton, A. M. Deflorin, O. E. Edwards, *J. Chem. Soc.* **1956**, 530–534.
- [175] K. Zhao, L. Shen, Z.-L. Shen, T.-P. Loh, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 586–602.
- [176] Y. E. Lee, T. Cao, C. Torruellas, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6782–6785.
- [177] S. Yamamura, S. Nishiyama, *Synlett* **2002**, 533–543.
- [178] P. D. McDonald, G. A. Hamilton, in *Organic Chemistry* (Ed.: W.S. Trahanovsky), Elsevier, **1973**, pp. 97–134.
- [179] D. A. Whiting, in *Oxidative Coupling Phenols Phenol Ethers* (Hrsg.: B.M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**.
- [180] S. R. Waldvogel, D. Mirk, in *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [181] S. Takizawa, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2009**, *57*, 1179–1188.
- [182] H. Y. Kim, S. Takizawa, H. Sasai, K. Oh, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3867–3870.
- [183] S. Narute, R. Parnes, F. D. Toste, D. Pappo, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16553–16560.
- [184] P. S. Umare, G. L. Tembe, *React. Kinet. Catal. Lett.* **2004**, *82*, 173–178.
- [185] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. U. Gayathri, A. R. Prasad, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1684–1686.
- [186] V. B. Sharma, S. L. Jain, B. Sain, *J. Mol. Catal. Chem.* **2004**, *219*, 61–64.
- [187] B. Feringa, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2547–2557.
- [188] J. Doussot, A. Guy, C. Ferroud, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2545–2547.
- [189] R. Redic, G. B. Schuster, *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **2006**, *179*, 66–74.
- [190] T. Takeya, H. Doi, T. Ogata, T. Otsuka, I. Okamoto, E. Kotani, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6295–6310.
- [191] E. Fillion, V. E. Trépanier, L. G. Mercier, A. A. Remorova, R. J. Carson, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1091–1094.
- [192] L. Munive, V. Gómez-Calvario, H. F. Olivo, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2445–2447.
- [193] T. Nishimura, M. Horikawa, K. Yamada, A. Sogabe, T. Nishii, H. Kaku, M. Inai, M. Tanaka, S. Takahashi, T. Tsunoda, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1808–1814.

- [194] M. M. Schmitt, E. Schüler, M. Braun, D. Häring, P. Schreier, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2945–2946.
- [195] A. Intra, S. Nicotra, S. Riva, B. Danieli, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 973–977.
- [196] F. Xu, D. E. Koch, I. C. Kong, R. P. Hunter, A. Bhandari, *Water Res.* **2005**, *39*, 2358–2368.
- [197] G. R. Lopes, D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37244–37265.
- [198] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [199] R. Adams, R. C. Morris, T. A. Geissman, D. J. Butterbaugh, E. C. Kirkpatrick, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2193–2204.
- [200] J. Longmore, *J. Chem. Ind. (London)* **1886**, 200–206.
- [201] L. Marchlewski, *J. Prakt. Chem.* **1899**, *60*, 84–90.
- [202] R. Adams, T. A. Geissman, J. D. Edwards, *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 555–574.
- [203] R. D. Stipanovic, J. D. J. Lopez, M. K. Dowd, L. S. Puckhaber, S. E. Duke, *J. Chem. Ecol.* **2006**, *32*, 959–968.
- [204] S. Hagenbucher, D. M. Olson, J. R. Ruberson, F. L. Wäckers, J. Romeis, *Crit. Rev. Plant Sci.* **2013**, *32*, 458–482.
- [205] L. S. Puckhaber, M. K. Dowd, R. D. Stipanovic, C. R. Howell, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 7017–7021.
- [206] B. Brzezinski, J. Olejnik, S. Paszyc, T. F. Aripov, *J. Mol. Struct.* **1990**, *220*, 261–268.
- [207] B. Marciniak, G. Schroeder, H. Kozubek, B. Brzezinski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1991**, 1359–1362.
- [208] P. Przybylski, G. Wojciechowski, B. Brzezinski, H. Kozubek, B. Marciniak, S. Paszyc, *J. Mol. Struct.* **2001**, *569*, 147–155.
- [209] M. H. Henry, G. M. Pesti, T. P. Brown, *Avian Dis.* **2001**, *45*, 598–604.
- [210] F. A. Uzal, B. Puschner, J. M. Tahara, R. W. Nordhausen, *J. Vet. Diagn. Invest.* **2005**, *17*, 626–629.
- [211] J. E. Braham, R. Jarquin, L. G. Elias, M. González, R. Bressani, *J. Nutr.* **1967**, *91*, 47–54.
- [212] D. Nagalakshmi, A. K. Sharma, V. R. B. Sastry, *Vet. Res. Commun.* **2000**, *24*, 349–359.
- [213] N. E. East, M. Anderson, L. J. Lowenstine, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **1994**, *204*, 642–643.
- [214] J. Alexander, D. Benford, A. Cockburn, J.-P. Cravedi, E. Dogliotti, A. Di Domenico, M. L. Fernández-Cruz, P. Fürst, J. Fink-Gremmels, C. L. Galli, P. Grandjean, J. Gzyl, G. Heinemeyer, N. Johansson, A. Mutti, J. Schlatter, R. van Leeuwen, C. Van Peteghem, P. Verger, *EFSA J.* **2009**, *7*, 1–55.
- [215] I. C. N. Gadelha, N. B. S. Fonseca, S. C. S. Oloris, M. M. Melo, B. Soto-Blanco, *Sci. World J.* **2014**, Article ID 231635.
- [216] M. Zbidah, A. Lupescu, N. Shaik, F. Lang, *Toxicology* **2012**, *302*, 101–105.
- [217] A. de Peyster, A. Quintanilha, L. Packer, M. T. Smith, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *118*, 573–579.
- [218] Y. Rikihisa, Y. C. Lin, *J. Comp. Pathol.* **1989**, *100*, 411–417.
- [219] S. Z. Qian, Z. G. Wang, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1984**, *24*, 329–360.
- [220] W. Nai-Gong, Z. Lan-Fang, G. Muz-Hen, L. Hai-Peng, *J. Ethnopharmacol.* **1987**, *20*, 21–24.
- [221] K. Dodou, *Expert Opin. Investig. Drugs* **2005**, *14*, 1419–1434.
- [222] B. S. Lindberg, H. Morishita, T. Hashimoto, H. Mitani, T. Tanaka, K. Higuchi, T. Ozasa, M. Pavelka, R. Pavelka, G. Gerstner, H. W. H. Feijen, J. de Haan, J. C. B. Martin, J. Nederstigt, P. C. W. Houx, R. Borenstein, D. Rozenman, M. Lancet, Y. Bar-Khayim, N. Cohen, A. Gertler, *Gynecol. Obstet. Invest.* **1979**, *10*, 163–176.
- [223] Y. Zeng, J. Ma, L. Xu, D. Wu, *Curr. Med. Chem.* **2019**, *26*, 1849–1873.

- [224] M. D. Shelley, L. Hartley, P. W. Groundwater, R. G. Fish, *Anticancer. Drugs* **2000**, *11*, 209–216.
- [225] R. M. Mohammad, I. Muqbil, L. Lowe, C. Yedjou, H.-Y. Hsu, L.-T. Lin, M. D. Siegelin, C. Fimognari, N. B. Kumar, Q. P. Dou, H. Yang, A. K. Samadi, G. L. Russo, C. Spagnuolo, S. K. Ray, M. Chakrabarti, J. D. Morre, H. M. Coley, K. Honoki, H. Fujii, A. G. Georgakilas, A. Amedei, E. Niccolai, A. Amin, S. S. Ashraf, W. G. Helferich, X. Yang, C. S. Boosani, G. Guha, D. Bhakta, M. R. Ciriolo, K. Aquilano, S. Chen, S. I. Mohammed, W. N. Keith, A. Bilsland, D. Halicka, S. Nowsheen, A. S. Azmi, *Semin. Cancer Biol.* **2015**, *35*, 78–103.
- [226] G.-H. Jang, M. Lee, *Life Sci.* **2014**, *102*, 41–48.
- [227] W.-T. Hsiao, M.-D. Tsai, G.-M. Jow, L.-T. Tien, Y.-J. Lee, *Mol. Vis.* **2012**, *18*, 2033–2042.
- [228] D.-O. Moon, M.-O. Kim, J.-D. Lee, G.-Y. Kim, *Cancer Lett.* **2008**, *264*, 192–200.
- [229] B. Karaca, Y. Kucukzeybek, G. Gorumlu, C. Erten, M. K. Gul, E. Cengiz, H. Atmaca, S. Uzunoglu, U. A. Sanli, B. Karabulut, R. Uslu, *Eur. Cytokine Netw.* **2008**, *19*, 176–184.
- [230] X. Pang, Y. Wu, Y. Wu, B. Lu, J. Chen, J. Wang, Z. Yi, W. Qu, M. Liu, *Mol. Cancer Ther.* **2011**, *10*, 795–805.
- [231] Y.-W. Huang, L.-S. Wang, H.-L. Chang, W. Ye, M. K. Dowd, P. J. Wan, Y. C. Lin, *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 1925–1933.
- [232] D.-X. Hou, T. Uto, X. Tong, T. Takeshita, S. Tanigawa, I. Imamura, T. Ose, M. Fujii, *Arch. Biochem. Biophys.* **2004**, *428*, 179–187.
- [233] M. P. Kline, S. V. Rajkumar, M. M. Timm, T. K. Kimlinger, J. L. Haug, J. A. Lust, P. R. Greipp, S. Kumar, *Exp. Hematol.* **2008**, *36*, 568–576.
- [234] J. A. Macoska, S. Adsule, K. Tantivejkul, S. Wang, K. J. Pienta, C. T. Lee, *Pharmacol. Res.* **2008**, *58*, 323–331.
- [235] C. C. Benz, M. A. Keniry, J. M. Ford, A. J. Townsend, F. W. Cox, S. Palayoor, S. A. Matlin, W. N. Hait, K. H. Cowan, *Mol. Pharmacol.* **1990**, *37*, 840–847.
- [236] C.-H. Ko, S.-C. Shen, L.-Y. Yang, C.-W. Lin, Y.-C. Chen, *Int. J. Cancer* **2007**, *121*, 1670–1679.
- [237] B. Mayer, R. Oberbauer, *Physiology* **2003**, *18*, 89–94.
- [238] Y. Meng, Y. Li, J. Li, H. Li, J. Fu, Y. Liu, H. Liu, X. Chen, *Leuk. Lymphoma* **2007**, *48*, 2204–2212.
- [239] A. de Peyster, P. A. Hyslop, C. E. Kuhn, R. D. Sauerheber, *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 3293–3300.
- [240] N. E. Gilbert, J. E. O'Reilly, C. J. G. Chang, Y. C. Lin, R. W. Brueggemeier, *Life Sci.* **1995**, *57*, 61–67.
- [241] T. S. Lin, R. Schinazi, B. P. Griffith, E. M. August, B. F. Eriksson, D. K. Zheng, L. A. Huang, W. H. Prusoff, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1989**, *33*, 2149–2151.
- [242] T. An, W. Ouyang, W. Pan, D. Guo, J. Li, L. Li, G. Chen, J. Yang, S. Wu, P. Tien, *Antiviral Res.* **2012**, *94*, 276–287.
- [243] P. Margalith, *Appl. Microbiol.* **1967**, *15*, 952–953.
- [244] E. E. Montamat, C. Burgos, N. G. de Burgos, L. E. Rovai, A. Blanco, E. L. Segura, *Science* **1982**, *218*, 288–289.
- [245] A. Blanco, A. Aoki, E. E. Montamat, L. E. Rovai, *J. Protozool.* **1983**, *30*, 648–651.
- [246] N. M. Gerez de Burgos, C. Burgos, E. E. Montamat, L. E. Rovai, A. Blanco, *Biochem. Pharmacol.* **1984**, *33*, 955–959.
- [247] V. Razakantoanina, N. K. P. Phung, G. Jaureguiberry, *Parasitol. Res.* **2000**, *86*, 665–668.
- [248] R. E. Royer, L. M. Deck, N. M. Campos, L. A. Hunsaker, D. L. Vander Jagt, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1799–1801.

- [249] X. He, C. Wu, Y. Cui, H. Zhu, Z. Gao, B. Li, J. Hua, B. Zhao, *Oncotarget* **2017**, *8*, 100128–100140.
- [250] J. Yang, G. Chen, L. L. Li, W. Pan, F. Zhang, J. Yang, S. Wu, P. Tien, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2619–2623.
- [251] R. E. Royer, L. M. Deck, T. J. Vander Jagt, F. J. Martinez, R. G. Mills, S. A. Young, D. L. Vander Jagt, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2427–2432.
- [252] D. L. Vander Jagt, L. A. Hunsaker, J. E. Heidrich, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1981**, *4*, 255–264.
- [253] G. Liu, W. K. Kelly, G. Wilding, L. Leopold, K. Brill, B. Somer, *Clin. Cancer Res.* **2009**, *15*, 3172–3176.
- [254] Y. Lu, S. Wu, Y. Yue, S. He, J. Li, J. Tang, W. Wang, H.-B. Zhou, *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1185–1190.
- [255] V. V. Vu, T. T. Nhung, N. T. Thanh, L. V. Chinh, V. D. Tien, V. T. Thuy, D. Thi Thao, N. H. Nam, A. Koeckritz, T. K. Vu, *J. Chem.* **2017**, Article ID 3687182.
- [256] L. Zeng, Y. Deng, L. Weng, Z. Yang, H. Chen, Q. Liu, *Nat. Sci.* **2017**, *09*, 312.
- [257] A. A. Bell, R. D. Stipanovic, C. R. Howell, P. A. Fryxell, *Phytochemistry* **1975**, *14*, 225–231.
- [258] A. Manmade, P. Herlihy, J. Quick, R. P. Duffley, M. Burgos, A. P. Hoffer, *Experientia* **1983**, *39*, 1276–1277.
- [259] J. D. Edwards, J. L. Cashaw, *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 847–849.
- [260] J. D. Edwards, J. L. Cashaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3821–3824.
- [261] J. D. Edwards, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3798–3799.
- [262] J. D. Edwards, *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1970**, *47*, 441–442.
- [263] J. D. Edwards, J. L. Cashaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2283–2285.
- [264] J. Wei, D. L. V. Jagt, R. E. Royer, L. M. Deck, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5757–5760.
- [265] M. C. Venuti, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3124–3127.
- [266] L. M. Deck, E. M. Brazwell, D. L. Vander Jagt, R. E. Royer, *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22*, 495–500.
- [267] A. I. Meyers, G. P. Roth, Denton. Hoyer, B. A. Barner, Dominique. Laucher, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4611–4624.
- [268] R. W. Curley, C. J. Ticoras, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 627–631.
- [269] L. Li, Y. Liu, Q. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 8014–8021.
- [270] G. Casiraghi, G. Casnati, G. Puglia, G. Sartori, G. Terenghi, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1980**, 1862–1865.
- [271] T. Cao, Y. Kong, K. Luo, L. Chen, S. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8702–8707.
- [272] A. I. Meyers, J. J. Willemsen, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10493–10511.
- [273] V. I. Ognyanov, O. S. Petrov, E. P. Tiholov, N. M. Mollov, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 353–360.
- [274] F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7088–7105.
- [275] H. Yang, J. Sun, W. Gu, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8036–8043.
- [276] I. Effenberger, B. Zhang, L. Li, Q. Wang, Y. Liu, I. Klaiber, J. Pfannstiel, Q. Wang, A. Schaller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14660–14663.
- [277] B. Pickel, M.-A. Constantin, J. Pfannstiel, J. Conrad, U. Beifuss, A. Schaller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 202–204.
- [278] I. T. Horváth, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 369–371.
- [279] K. N. Ganesh, D. Zhang, S. J. Miller, K. Rossen, P. J. Chirik, M. C. Kozlowski, J. B. Zimmerman, B. W. Brooks, P. E. Savage, D. T. Allen, A. M. Voutchkova-Kostal, *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1455–1459.

- [280] R. A. Sheldon, J. M. Woodley, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 801–838.
- [281] A. Zerva, S. Simić, E. Topakas, J. Nikodinovic-Runic, *Catalysts* **2019**, *9*, 1023.
- [282] H. Yoshida, *J. Chem. Soc. Trans.* **1883**, *43*, 472–486.
- [283] G. Bertrand, *Séances Acad. Sci.* **1896**, *123*, 463–465.
- [284] N. Jaiswal, V. P. Pandey, U. N. Dwivedi, *Int. J. Biol. Macromol.* **2015**, *72*, 326–332.
- [285] T. Bertrand, C. Jolival, P. Briozzo, E. Caminade, N. Joly, C. Madzak, C. Mougin, *Biochemistry* **2002**, *41*, 7325–7333.
- [286] A. M. Mayer, R. C. Staples, *Phytochemistry* **2002**, *60*, 551–565.
- [287] C. F. Thurston, *Microbiology* **1994**, *140*, 19–26.
- [288] K. Agrawal, V. Chaturvedi, P. Verma, *Bioresour. Bioprocess.* **2018**, *5*, 1–12.
- [289] O. V. Morozova, G. P. Shumakovich, M. A. Gorbacheva, S. V. Shleev, A. I. Yaropolov, *Biochem. Biokhimiia* **2007**, *72*, 1136–1150.
- [290] E. I. Solomon, U. M. Sundaram, T. E. Machonkin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2563–2606.
- [291] D. Monti, G. Ottolina, G. Carrea, S. Riva, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4111–4140.
- [292] K. J. Kramer, M. R. Kanost, T. L. Hopkins, H. Jiang, Y. C. Zhu, R. Xu, J. L. Kerwin, F. Turecek, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 385–392.
- [293] H. Claus, *Micron* **2004**, *35*, 93–96.
- [294] P. Baldrian, *FEMS Microbiol. Rev.* **2006**, *30*, 215–242.
- [295] A. Leonowicz, N. Cho, J. Luterek, A. Wilkolazka, M. Wojtas-Wasilewska, A. Matuszewska, M. Hofrichter, D. Wesenberg, J. Rogalski, *J. Basic Microbiol.* **2001**, *41*, 185–227.
- [296] T. Kudanga, G. S. Nyanhongo, G. M. Guebitz, S. Burton, *Enzyme Microb. Technol.* **2011**, *48*, 195–208.
- [297] C. Pezzella, L. Guarino, A. Piscitelli, *Cell. Mol. Life Sci.* **2015**, *72*, 923–940.
- [298] A. P. Virk, P. Sharma, N. Capalash, *Biotechnol. Prog.* **2012**, *28*, 21–32.
- [299] M.-H. Wu, M.-C. Lin, C.-C. Lee, S.-M. Yu, A. H.-J. Wang, T.-H. D. Ho, *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–11.
- [300] F. J. Enguita, L. O. Martins, A. O. Henriques, M. A. Carrondo, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 19416–19425.
- [301] S. M. Jones, E. I. Solomon, *Cell. Mol. Life Sci.* **2015**, *72*, 869–883.
- [302] E. I. Solomon, P. Chen, M. Metz, S.-K. Lee, A. E. Palmer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4570–4590.
- [303] A. E. Palmer, S. K. Lee, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6591–6599.
- [304] W. Shin, U. M. Sundaram, J. L. Cole, H. H. Zhang, B. Hedman, K. O. Hodgson, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3202–3215.
- [305] E. I. Solomon, A. J. Augustine, J. Yoon, *Dalton Trans.* **2008**, 3921–3932.
- [306] A. I. Cañas, S. Camarero, *Biotechnol. Adv.* **2010**, *28*, 694–705.
- [307] A. Kunamneni, S. Camarero, C. García-Burgos, F. J. Plou, A. Ballesteros, M. Alcalde, *Microb. Cell Factories* **2008**, *7*, 32.
- [308] R. Bourbonnais, M. G. Paice, *FEBS Lett.* **1990**, *267*, 99–102.
- [309] F. Xu, J. J. Kulys, K. Duke, K. Li, K. Krikstopaitis, H.-J. W. Deussen, E. Abbate, V. Galinyte, P. Schneider, *Appl. Environ. Microbiol.* **2000**, *66*, 2052–2056.
- [310] P. Astolfi, P. Brandi, C. Galli, P. Gentili, M. F. Gerini, L. Greci, O. Lanzalunga, *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1308–1317.
- [311] S. Camarero, D. Ibarra, M. J. Martínez, Á. T. Martínez, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 1775–1784.
- [312] S. Camarero, A. I. Cañas, P. Nousiainen, E. Record, A. Lomascolo, M. J. Martínez, Á. T. Martínez, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 6703–6709.

- [313] A. I. Cañas, S. Camarero, *Biotechnol. Adv.* **2010**, *28*, 694–705.
- [314] C. Galli, P. Gentili, *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 973–977.
- [315] M. Fabbrini, C. Galli, P. Gentili, *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2002**, *16*, 231–240.
- [316] A. Potthast, T. Rosenau, C.-L. Chen, J. S. Gratzl, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4320–4321.
- [317] A. Potthast, T. Rosenau, C. L. Chen, J. S. Gratzl, *J. Mol. Catal. Chem.* **1996**, *108*, 5–9.
- [318] J. González-Sabín, N. Ríos-Lombardía, I. García, N. M. Vior, A. F. Braña, C. Méndez, J. A. Salas, F. Morís, *Green Chem.* **2016**, *18*, 989–994.
- [319] P. Galletti, F. Funicello, R. Soldati, D. Giacomini, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1840–1848.
- [320] H. T. Abdel-Mohsen, J. Conrad, U. Beifuss, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2686–2690.
- [321] U. Krings, V. Esparan, R. G. Berger, *Flavour Fragr. J.* **2015**, *30*, 362–365.
- [322] A. Llevot, E. Grau, S. Carlotti, S. Grelier, H. Cramail, *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2016**, *125*, 34–41.
- [323] S. Hajdok, J. Conrad, U. Beifuss, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 445–459.
- [324] K. W. Wellington, P. Steenkamp, D. Brady, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1406–1414.
- [325] M. D. Cannatelli, A. J. Ragauskas, *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2015**, *119*, 85–89.
- [326] H. T. Abdel-Mohsen, J. Conrad, K. Harms, D. Nohr, U. Beifuss, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 17427–17441.
- [327] S. Suljić, J. Pietruszka, D. Worgull, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1822–1830.
- [328] S. Emirdağ-Öztürk, S. Hajdok, J. Conrad, U. Beifuss, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3664–3668.
- [329] H. T. Abdel-Mohsen, J. Conrad, U. Beifuss, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7986–8003.
- [330] H. Leutbecher, G. Greiner, R. Amann, A. Stolz, U. Beifuss, J. Conrad, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2667–2673.
- [331] H. Leutbecher, M.-A. Constantin, S. Mika, J. Conrad, U. Beifuss, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 605–608.
- [332] H. Leutbecher, S. Hajdok, C. Braunberger, M. Neumann, S. Mika, J. Conrad, U. Beifuss, *Green Chem.* **2009**, *11*, 676–679.
- [333] S. Hajdok, J. Conrad, H. Leutbecher, S. Strobel, T. Schleid, U. Beifuss, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7230–7237.
- [334] S. Hajdok, H. Leutbecher, G. Greiner, J. Conrad, U. Beifuss, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5073–5076.
- [335] S. Witayakran, A. Zettili, A. J. Ragauskas, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2983–2987.
- [336] U. T. Bhalerao, C. Muralikrishna, B. R. Rani, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4019–4024.
- [337] S. Nicotra, M. R. Cramarossa, A. Mucci, U. M. Pagnoni, S. Riva, L. Forti, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 595–600.
- [338] K.-S. Huang, M. Lin, L.-N. Yu, M. Kong, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1321–1329.
- [339] L. B. Davin, H.-B. Wang, A. L. Crowell, D. L. Bedgar, D. M. Martin, S. Sarkanen, N. G. Lewis, *Science* **1997**, *275*, 362–367.
- [340] S. C. Halls, L. B. Davin, D. M. Kramer, N. G. Lewis, *Biochemistry* **2004**, *43*, 2587–2595.
- [341] R. Gasper, I. Effenberger, P. Kolesinski, B. Terlecka, E. Hofmann, A. Schaller, *Plant Physiol.* **2016**, *172*, 2165–2175.
- [342] J. Kulys, I. Bratkovskaja, R. Vidziunaite, *Biotechnol. Bioeng.* **2005**, *92*, 124–128.
- [343] F. P. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T. H. M. Petchey, J. H. Clark, T. J. Farmer, A. J. Hunt, C. Robert McElroy, J. Sherwood, *Sustain. Chem. Process.* **2016**, *4*, 7.
- [344] W. Xie, T. Li, C. Chen, H. Wu, S. Liang, H. Chang, B. Liu, E. Drioli, Q. Wang, J. C. Crittenden, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2019**, *58*, 6413–6423.
- [345] A. Venault, H. N. Aini, T. A. Galeta, Y. Chang, *J. Membr. Sci. Lett.* **2022**, *2*, 100025.
- [346] M. Sdahl, J. Conrad, C. Braunberger, U. Beifuss, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 19549–19559.

- [347] V. T. Calabrese, A. Khan, *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 1287–1292.
- [348] Y. Lu, J. Li, C.-E. Dong, J. Huang, H.-B. Zhou, W. Wang, *Future Med. Chem.* **2017**, *9*, 1243–1275.
- [349] F. Makra, J. C. Rohloff, A. V. Muehldorf, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6815–6818.
- [350] Z. Lou, S. Zhang, C. Chen, X. Pang, M. Li, L. Wen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 153–159.
- [351] Z.-B. Lou, X.-L. Pang, C. Chen, L.-R. Wen, M. Li, *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 1231–1235.
- [352] S. Basak, D. Mal, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1758–1772.
- [353] C. B. de Koning, J. P. Michael, A. L. Rousseau, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **2000**, 787–797.
- [354] H. Matsuzaka, Y. Hiroe, M. Iwasaki, Y. Ishii, Y. Koyasu, M. Hidai, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3832–3838.
- [355] J. M. Hornback, M. L. Poundstone, B. Vadlamani, S. M. Graham, J. Gabay, S. T. Patton, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5597–5601.
- [356] H. Konishi, K. Aritomi, T. Okano, J. Kiji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 591–593.
- [357] E. Dubost, C. Fossey, T. Cailly, S. Rault, F. Fabis, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6414–6420.
- [358] D. Martinez-Solorio, M. P. Jennings, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 189–192.
- [359] J. R. Green, B. I. Alo, M. Majewski, V. Snieckus, *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 745–759.
- [360] B. Karimi, G. R. Ebrahimian, H. Seradj, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1737–1739.
- [361] Y. Nishimoto, S. A. Babu, M. Yasuda, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9465–9468.
- [362] J.-L. Peglion, B. Goument, A. Dessinges, P. Caignard, J.-P. Vilaine, C. Thollon, N. Villeneuve, S. Chimenti, *1,2,4,5-Tetrahydro-3H-Benzazepine Compounds, a Process for Their Preparation and Pharmaceutical Compositions Containing Them*, **2009**, US20090069296A1.
- [363] P. A. Grieco, Y. Yokoyama, G. P. Withers, F. J. Okuniewicz, C. L. J. Wang, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4178–4182.
- [364] J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, *Praxis Der Organischen Chemie*, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1996**.
- [365] S. Nicotra, A. Intra, G. Ottolina, S. Riva, B. Danieli, *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 2927–2931.
- [366] C. Asta, J. Conrad, S. Mika, U. Beifuss, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3066–3069.
- [367] F. Tiemann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 3493–3496.
- [368] T. Kometani, D. S. Watt, T. Ji, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2043–2046.
- [369] W. Tong, A. Taurog, I. L. Chaikoff, *J. Biol. Chem.* **1954**, *207*, 59–76.
- [370] L. W. Crawford, E. O. Eaton, J. M. Pepper, *Can. J. Chem.* **1956**, *34*, 1562–1566.
- [371] G. W. Kabalka, L.-L. Zhou, L. Wang, R. M. Pagni, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 857–867.
- [372] I. M. Ferreira, G. A. Casagrande, L. Pizzuti, C. Raminelli, *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2094–2102.
- [373] N. P. Buu-Hoi, N. D. Xuong, D. Lavit, *J. Chem. Soc.* **1954**, 1034–1038.
- [374] W. Blakey, W. I. Jones, H. A. Scarborough, *J. Chem. Soc.* **1927**, 2865–2872.
- [375] J. W. A. Findlay, A. B. Turner, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 23–29.
- [376] T. Ikawa, A. Takagi, Y. Kurita, K. Saito, K. Azechi, M. Egi, K. Kakiguchi, Y. Kita, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5563–5566.
- [377] I. Sultana, M. Shimamoto, R. Obata, S. Nishiyama, T. Sugai, *Sci. Technol. Adv. Mater.* **2006**, *7*, 197–201.

13 Abbildungsverzeichnis

Nr.	Beschriftung	Seite
1	Strukturen des Naturstoffs Gossypol (1) und des Binaphthols Isogossypol (2).	11
2	Strukturen von Triiodthyronin (12), ^[56] Thyroxin (13), ^[56] Lukianol B (14), ^[57] Miuraenamid B (15), ^[58] Geodiamolid H (16) ^[59] und 2-Iod-4-cyano-6-nitrophenol (17). ^[60]	15
3	Struktur des Naturstoffs Ailanthoidol (34). ^[69]	18
4	Häufig verwendete Iodierungsreagenzien: Iod (44), Iod/Kaliumiodid (70), <i>N</i> -Iodsuccinimid (71), ^[86] Pyridiniodmonochlorid (72), ^[87] Triiodisocyanursäure (73), ^[88] 1-Butyl-3-methylpyridiniumdichloriodat (74), ^[89] Bis(pyridin)iodonium(I) tetrafluoroborat (75), ^[90] Benzyltrimethylammoniumdichloriodat (76) ^[91] und Iod-Amin Komplexe wie 77 . ^[92]	23
5	Ermittlung der absoluten Konfiguration an axial-chiralen Verbindungen 83 bzw. 84 . ^[128]	26
6	Die Strukturen der beiden axial-chiralen Gossypol-Enantiomere(<i>M</i>)-(1) und (<i>P</i>)-(1). ^[32]	27
7	Strukturen von Sporthandol (85), Styphandrol (86) und Diospyrol (87). ^[129]	27
8	Strukturen von Triphyochinol A ₁ (88), A ₂ (89), B (90) und Triphyochinosid (91) aus <i>Triphyophyllum peltatum</i> . ^[126]	28
9	Chirale Kronenether 101 und 102 mit 1,1'-Bi-2-naphthol-Strukturelement zur Trennung von racemischen Aminen durch Komplexbildung. ^[145]	32
10	Auf einem Binaphtholgrundgerüst basierende Fluoreszenzsensoren 106 . ^[147]	33
11	Struktur von racemischem Gossypol [<i>rac</i> -(1)]. ^[199]	43
12	Die Gossypol-Tautomeren 1-ald , 1-ket und 1-lac .	44
13	Struktur einiger von Gossypol abgeleiteter Inhibitoren 152 des H ₅ N ₁ -Virus. ^[250]	48
14	Die Leitstruktur 153 für HIV-Inhibitoren auf Basis von Gossypol (1). ^[251]	49
15	Die Strukturen der wasserlöslichen HIV-Inhibitoren 154–156 . ^[33]	49
16	Struktur der alkylsubstituierten Gossypolderivate 157 . ^[247]	50
17	(<i>M</i>)-Gossypol [(<i>M</i>)-(1)] als mögliches Medikament gegen Prostatakrebs. ^[253]	51
18	Struktur des Enaminderivats 158 . ^[254]	51
19	Gossypolderivat 159 mit antikancerogener Wirkung. ^[255]	52
20	Gossypolderivat 160 mit Wirkung gegen HeLa, A-549- und BGC-823-Zelllinien. ^[256]	52
21	Strukturen von Hemigossypol (161) und des methylierten Derivats 162 . ^[258]	53
22	Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse der Laccase aus <i>Trametes versicolor</i> in Gegenwart des Substrats 2,4-Xylidin von Bertrand et al. ^[285] Die vier blauen Kugeln im Zentrum des Enzyms stellen die Kupferzentren dar.	70
23	Schematische Darstellung des katalytisch aktiven Zentrums der Laccase nach Enguita et al. ^[300]	71
24	Ausgewählte artifizielle und natürliche Laccase-Mediatoren. ^[313]	75
25	Substrate 3a–t für die Laccase-katalysierte Iodierung.	101
26	Moleküle 294–310 die sich nicht als Substrate für die Laccase-katalysierte Iodierung eignen.	104
27	Strukturen von Hemigossypol (161), Isohemigossypol (313), (<i>rac</i>)-Gossypol [(<i>rac</i>)-(1)] und (<i>rac</i>)-Isogossypol [(<i>rac</i>)-(2)].	112

Nr.	Beschriftung	Seite
28	^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum von Isohemigossypol (313) in $\text{DMSO}-d_6$ und Zuordnung der Signale.	128
29	Hergestellte Hemigossypol- 355 und Isohemigossypolderivate 344 , 361 , 362 und Isohemigossypol (313).	130
30	^1H - (500 MHz) NMR-Spektrum von 365 nach kurzzeitiger Lagerung in $\text{DMSO}-d_6$ bei -20°C (ca.2 h) und Zuordnung der Signale.	132
31	Hergestellte Isohemigossypolderivate 344 , 361 , 362 , Isohemigossypol (313) sowie Hemigossypolderivat 355 .	135
32	Prepared isohemigossypol derivatives 344 , 361 , 362 , isohemigossypol (313) and hemigossypol derivative 355 .	137
33	Integration der ^1H -NMR-Signale der Aldehydprotonen von 4a bei $\delta = 9.75$ ppm und 5a bei $\delta = 9.81$ ppm.	145
34	Integration der ^1H -NMR-Signale der Methoxygruppen von 4a bei $\delta = 3.89$ ppm und 5a bei $\delta = 3.93$ ppm.	146
35	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 5a in $\text{DMSO}-d_6$.	148
36	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4a in $\text{DMSO}-d_6$.	150
37	^1H - (500 MHz) und ^{13}C - (125 MHz) NMR-Spektrum von 4b in $\text{DMSO}-d_6$.	152
38	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4c in $\text{DMSO}-d_6$.	154
39	^1H - (500 MHz) und ^{13}C - (125 MHz) NMR-Spektrum von 4d in $\text{DMSO}-d_6$.	156
40	^1H - (500 MHz) und ^{13}C - (125 MHz) NMR-Spektrum von 4e in $\text{DMSO}-d_6$.	158
41	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (125 MHz) NMR-Spektrum von 293f in $\text{DMSO}-d_6$.	160
42	^1H - (600 MHz) und ^{13}C - (150 MHz) NMR-Spektrum von 4g in $\text{DMSO}-d_6$.	162
43	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4h in CDCl_3 .	164
44	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4i in CDCl_3 .	166
45	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4j in $\text{DMSO}-d_6$.	168
46	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4k in $\text{DMSO}-d_6$.	171
47	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 293k in CDCl_3 .	173
48	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4l in $\text{DMSO}-d_6$.	176
49	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 293l in $\text{DMSO}-d_6$.	177
50	^1H - (300 MHz) und ^{13}C (75 MHz) NMR-Spektrum von 293m in $\text{DMSO}-d_6$.	179
51	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4n in $\text{DMSO}-d_6$.	182
52	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 293n in $\text{DMSO}-d_6$.	183
53	^1H - (500 MHz) NMR-Spektrum, Spreizung wichtiger ^1H -NMR-Signale sowie ^{13}C - (125 MHz) NMR-Spektrum von 4o in $\text{DMSO}-d_6$.	186
54	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 293o in $\text{DMSO}-d_6$.	188
55	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4p in $\text{DMSO}-d_6$.	190
56	^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum, Spreizung wichtiger ^1H -NMR-Signale und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 293p in CDCl_3 .	192

Nr.	Beschriftung	Seite
57	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4q in $\text{DMSO-}d_6$.	194
58	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4r in CDCl_3	196
59	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 293r in CDCl_3 .	198
60	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 293s in $\text{DMSO-}d_6$.	200
61	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 4t in $\text{DMSO-}d_6$.	202
62	^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts 4a in $\text{DMSO-}d_6$.	203
63	^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts 4b in $\text{DMSO-}d_6$.	204
64	^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts 4c in $\text{DMSO-}d_6$.	205
65	^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts 4e in $\text{DMSO-}d_6$.	206
66	^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts 4i in $\text{DMSO-}d_6$.	207
67	^1H - (300 MHz) NMR-Spektrum des Rohprodukts 4k in $\text{DMSO-}d_6$.	208
68	^1H - (600 MHz) und ^{13}C - (150 MHz) NMR-Spektrum von 351 in CDCl_3 .	210
69	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 352 in CDCl_3 .	212
70	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 353 in CDCl_3 .	214
71	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 354 in CDCl_3 .	217
72	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 355 in CDCl_3 .	219
73	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 340 in $\text{DMSO-}d_6$.	221
74	^1H - (600 MHz) und ^{13}C - (150 MHz) NMR-Spektrum von 341 in $\text{DMSO-}d_6$.	223
75	^1H - (600 MHz) und ^{13}C - (150 MHz) NMR-Spektrum von 342 in $\text{DMSO-}d_6$.	225
76	^1H - (600 MHz) und ^{13}C - (150 MHz) NMR-Spektrum von 360 in $\text{DMSO-}d_6$.	227
77	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 344 in $\text{Aceton-}d_6$.	230
78	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 357 in $\text{DMSO-}d_6$.	232
79	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 358 in $\text{DMSO-}d_6$.	235
80	^1H - (600 MHz) und ^{13}C - (150 MHz) NMR-Spektrum von 359 in $\text{DMSO-}d_6$.	237
81	^1H - (600 MHz) und ^{13}C - (150 MHz) NMR-Spektrum von 7 in $\text{DMSO-}d_6$.	239
82	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 361 in $\text{DMSO-}d_6$.	242
83	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 362 in $\text{DMSO-}d_6$.	244
84	^1H - (300 MHz) und ^{13}C - (75 MHz) NMR-Spektrum von 313 in $\text{DMSO-}d_6$.	246
85	^1H - (500 MHz) NMR-Spektrum, Spreizung wichtiger ^1H -NMR-Signale und ^{13}C - (125 MHz) NMR-Spektrum von 365 in $\text{DMSO-}d_6$.	250

14 Tabellenverzeichnis

Nr.	Beschriftung	Seite
1	Optimierungen für die Laccase-katalysierte Iodierung von Vanillin (3a) ^a	91
2	Optimierung des Lösungsmittels der Laccase-katalysierten Iodierung von Vanillin (3a) ^a	93
3	Optimierung der Menge an KI ^a	94
4	Optimierung der Menge an Enzym sowie der Reaktionszeit ^a	94
5	Optimierung der Iodidquelle ^a	95
6	Optimierung des Mediators ^a	96
7	Optimierung der Ausbeute, der Selektivität und des E-Faktors der Modellreaktion ^a	98
8	Optimierung des pH-Werts der Modellreaktion ^a	100
9	Laccase-katalysierte Iodierung von 4-Hydroxybenzaldehyden und 4-Hydroxyarylketonen sowie Derivaten und verwandten Verbindungen 3a–p ^a	102
10	Laccase-katalysierte Iodierung von 4-Hydroxybenzoesäurederivativen und verwandten Verbindungen 3q–t ^a	106
11	Nachhaltige Laccase-katalysierte Iodierung von 4-Hydroxybenzaldehyden und 4-Hydroxyarylketonen 3a–c,e,i,k ^a	108
12	Versuche zur Umwandlung von 355 zu 356	124
13	Ergebnisse der oxidativen Kupplung von Hemigossypol (161) zu Gossypol (1) nach Li et al. ^[269]	130
14	Ergebnisse der oxidativen Phenolkupplung ^a des Hemigossypolderivats 355 sowie der Isohemigossypolderivate 344, 361,362 und Isohemigossypol (313)	131

15 Verzeichnis der Schemata

Nr.	Beschriftung	Seite
1	Definitionen des E-Faktors und der Atomökonomie. ^[5,7]	9
2	Die Laccase-katalysierte Iodierung von Vanillin (3a) zu 5-Iodvanillin (4a) und Divanillin (5a).	12
3	Retrosynthese und Syntheseplan von Hemi- und Isohemigossypolderivaten 10 sowie von deren Dimeren 11 .	13
4	Beispiele für die Negishi-, ^[41] die Suzuki-Miyaura-, ^[40] die Suzuki-Miyaura verwandte-, ^[42] und die Stille-Kupplung, ^[43] sowie die carbonylative-Sonogashira-Kupplung/Zyklisierung, ^[44] die Domino-Sonogashira-Kupplung /Zyklisierung, ^[45] die Tandem Hiyama-Alkinylierung/Zyklisierung ^[46] und die Tandem-Heck-Lactonisierung ^[47] von Iodphenolen.	18
5	Synthese des Zwischenprodukts 37 durch Domino-Sonogashira-Kupplung/Zyklisierung im Rahmen der Synthese von Ailanthoidol (34). ^[69]	19
6	Iodphenole 38 als Substrate für Grignard-Reagenzien 39 und deren Reaktion mit Elektrophilen zu 40 . ^[70]	19
7	Beispiel für eine Hunsdiecker-Reaktion und ihr Mechanismus nach Johnson et al. ^[78,79]	20
8	Die Iodierung von Aromaten nach <i>ortho</i> -Lithiierung. ^[80] b) Die Iodierung von Aromaten durch die Sandmeyer-Reaktion. ^[81]	21
9	Der Reaktionsmechanismus der elektrophilen aromatischen Substitution phenolischer Substrate in Anlehnung an die Literatur.	22
10	Die Vorteile eines zusätzlichen Oxidationsmittels für die elektrophile aromatische Iodierung von Aromaten: a) Erhöhung der Atomökonomie durch Reoxidation von 2 I ⁻ zu I ₂ . b) Die Generierung von stärker elektrophilen I ⁺ -Kationen aus Iod (44).	23
11	Enzymatische Bromierung von Tryptophan (78) zu C-7 bromiertem Tryptophan 79 im Gramm-Maßstab. ^[111]	24
12	Produktspektrum der Laccase-katalysierten Iodierung von phenolischen Substraten 80 nach Ihssen et al. ^[22]	25
13	Oxidative Dimerisierung von 2-Naphthol (92) und 1-Naphthol (96) mit Eisen(III)-chlorid als Oxidationsmittel. ^[136]	29
14	Trennung der Enantiomeren von Binaphthol <i>rac</i> -(95) nach Kazlauskas. ^[137]	30
15	Trennung von racemischen 1,1'-Bi-2-naphthol [<i>rac</i> -(95)] durch Umsetzung mit L(-)-Menthol (99). ^[139]	31
16	Synthese eines Binaphthylkronenethers nach Cram. ^[145]	33
17	Synthese von Binaphthol-basierten Fluoreszenzsensoren. ^[147]	34
18	Die enantioselektive Epoxidierung von 109 zu 110 als wichtigem Teilschritt der Totalsynthese des Antidepressivums (<i>R</i>)-Fluoexitin (111). ^[160]	35
19	Die enantioselektive Epoxidierung von 112 zu 113 als wichtigem Teilschritt der Totalsynthese von (+)-Decursin (114). ^[172]	36
20	Synthese des Pummerer-Ketons (119) nach Barton. ^[173,174]	37
21	Schematischer Ablauf der oxidativen Dimerisierung von Phenol (54) unter Bildung der möglichen Kupplungsprodukte 128–132 . Abbildung modifiziert nach Kozlowski. ^[176]	37
22	Enantioselektive oxidative Kupplung von 2-Naphthol (92) zu (<i>P</i>)-1,1'-Bi-2-naphthol [(<i>P</i>)-(b95)] mit dem Vanadium(V)-Katalysator 133 . ^[181]	38
23	Enantioselektive oxidative Phenolkupplung von 2-Naphthol (92) zu (<i>M</i>)-1,1'-Bi-2-naphthol[(<i>M</i>)-(b95)] mit dem Eisen(III)-Katalysator 135 . ^[183]	39
24	Oxidative Kupplung von 2-Naphthol (92) zu racemischem 1,1'-Bi-2-naphthol [<i>rac</i> -(b95)] mit a) Mangan(II)-, ^[184] b) Ruthenium(III)-, ^[185] und c) Kupfer(II)-Katalysatoren. ^[186]	40
25	Oxidative Kupplung von 1-Naphtholen mit a) Kupfer(II)-Katalysator ^[189] und b) Silber(I)-, ^[190] c) Chrom(VI)-, ^[191] d) Mangan(III)-, ^[192] und e) Cer(IV)-basierten ^[193] Lewis Säuren.	41

Nr.	Beschriftung	Seite
26	a) Laccase- und b) Peroxidase-katalysierte oxidative Kupplungen von Naphtholen und verwandten Verbindungen. ^[194,195]	42
27	Totalsynthese des Gossypolanalogs <i>rac</i> -(169). ^[261,263]	54
28	Totalsynthese von Hemigossypol nach Wei et al. ^[264]	55
29	Synthese von Gossypol [<i>rac</i> -(1)] nach Li et al. ^[269]	58
30	Synthese von racemischen Gossypol [<i>rac</i> -(1)] nach Cao et al. ^[271]	60
31	Totalsynthese von (<i>P</i>)-Gossypol [(<i>P</i>)-(1)] nach Meyers und Willemssen. ^[263,272]	62
32	Enantioselektive Synthese von (<i>M</i>)-Gossypol [(<i>M</i>)-(1)]. ^[275]	66
33	Enantioselektive oxidative Kupplung von Hemigossypol (161) zu (<i>P</i>)-Gossypol (<i>P</i>)-(1) mithilfe des Dirigierenden Proteins GhDIR4. ^[276]	68
34	Laccase-katalysierte Ein-Elektronen-Oxidation von vier Substratmolekülen bei gleichzeitiger Vier-Elektronen-Reduktion von Sauerstoff zu Wasser. ^[20]	72
35	Der Katalysezyklus der Laccase nach Solomon et al. ^[305]	73
36	Die Laccase-katalysierte Oxidation von Substratmolekülen mit Sauerstoff als Oxidationsmittel unter Einsatz eines Mediators. ^[307]	74
37	Oxidation von 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,2-dimethylpropan-1-ol (243) zu 244 bzw. 246 mit zwei unterschiedlichen Laccase-Mediator-Systemen. ^[314]	76
38	Die Laccase-katalysierte Oxidation von Benzylalkohol (248) mit TEMPO (236) als Mediator. ^[315]	77
39	Laccase-katalysierte Oxidation von Toluolderivaten 252 zu Benzaldehyden 253 . ^[316]	78
40	Laccase-katalysierte Oxidation von Benzylalkoholen 254 zu Benzaldehyden 253 . ^[317]	78
41	Die Laccase-katalysierte Desoximierung a) von Ketoximen 255 zu den Carbonylverbindungen 256 und b) von Aldoximen 257 zu den Carbonsäuren 258 . ^[318]	79
42	Selektive Laccase-katalysierte Oxidationen von Benzylaminen 260 . ^[319]	80
43	Laccase-katalysierte Eintopfreaktion zur Herstellung von Pyridinen 265 . ^[320]	80
44	Laccase-katalysierte Dimerisierung von Vanillin (3a) zu Divanillin (5a). ^[321]	81
45	Oxidative Phenolkupplung von Vanillidenderivaten 266 und 268 . ^[15]	82
46	Oxidative Dimerisierung des heterocyclischen Thiols 4,6-Dimethylpyrimidin-2-thiol (270) zu dem Disulfid 271 . ^[16]	83
47	Die Laccase-katalysierte Synthese von Catecholthioethern 274 und 276 . ^[18]	83
48	Laccase-katalysierte Synthese von 2,3-Ethylendithio-1,4-chinonen 279 . ^[325]	84
49	Die durch einen Rohextrakt des Pilzes <i>Agaricus bisporus</i> katalysierte Domino-Reaktion für die Synthese von Benzofuranen und verwandten Verbindungen 282 . ^[332]	85
50	Die oxidative Dimerisierung von <i>trans</i> -Resveratrol (286) zu 287 bzw. 288 und 289 . ^[337,338]	86
51	Laccase-katalysierte enantioselektive oxidative Phenolkupplungen mit dirigierenden Proteinen. a) Kupplung von (<i>E</i>)-Coniferylalkohol (290) zu (+)-Pinoresinol (291). ^[339] b) Kupplung von (<i>E</i>)-Coniferylalkohol (290) zu (-)-Pinoresinol (292). ^[277] c) Phenolkupplung von Hemigossypol (161) zu (<i>P</i>)-Gossypol [(<i>P</i>)-(1)]. ^[276]	87
52	Konkurrenz zwischen der Laccase-katalysierten Iodierung von Vanillin (3a) zu (4a) und der Laccase-katalysierten oxidativen Dimerisierung von Vanillin (3a) zu Divanillin (5a).	89
53	Erste Ergebnisse zur Laccase-katalysierten Iodierung von 3a .	90
54	Vorschlag zum Mechanismus der Laccase-katalysierten Iodierung von Phenolen unter Einsatz von ABTS als Mediator. ^[346]	110
55	Atomökonomie der Iodierung von 3c mit a) I ₂ und b) Laccase-katalysiert mit KI/O ₂ . ^[346]	111
56	Reaktionsgleichung zur Laccase-katalysierten Iodierung von Phenolen. ^[346]	111
57	Synthese von 3-Alkyl und 3-Arylnaphtholen 315 . ^[349]	113
58	Synthese von 1-Naphtholen 318 . ^[350]	114
59	Synthese von 3-Methyl-1-naphthol (321) über eine intramolekulare En-Reaktion mit anschließender Aromatisierung. ^[352]	114

Nr.	Beschriftung	Seite
60	Cyclocarbonylierung zur Synthese von geschützten 1-Naphtholen 323 . ^[354]	115
61	Photochemische Synthese von 1-Naphtholderivaten 326 . ^[355]	115
62	Synthese von Naphthalinderivaten 333 durch eine intermolekulare regiospezifische, anionische Anellierung nach Wallace und Sammes. ^[52,53]	116
63	Synthese von 1-Naphtholderivaten 337 durch eine intermolekulare, regiospezifische, anionische Anellierung. ^[51]	117
64	Retrosynthese von Gossypol und Gossypolderivaten 11A bzw. von Isogossypol und Isogossypolderivaten 11B .	119
65	Herstellung des für die Zyklisierung nach Watanabe benötigten Substrats 342 . ^[51,356,358]	120
66	Synthese des für die Zyklisierung nach Watanabe benötigten Senecioamids 7 . ^[359]	121
67	Synthese von 8-Isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (344).	121
68	Überlegungen zur Regioselektivität der Reaktion zwischen 345 und 7 zu 344 unter Berücksichtigung des Mechanismus von Watanabe et al. ^[51] Der Angriff von 7 auf Position 5 von 345 ist sterisch weniger gehindert als der Angriff auf C-6 aufgrund der sterisch anspruchsvollen Isopropylgruppe an C-1.	122
69	Synthese von 2-(6-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (354).	123
70	Synthese von 8-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-6,7-dimethoxy-3-methylnaphth-1-ol (355).	123
71	Synthese von 2-(5-Brom-4-isopropyl-2,3-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan (359).	125
72	Bildung von 1,2-Dibromo-3-isopropyl-4,5-dimethoxybenzen (360) bei der Bromierung von 357 .	126
73	Synthese von 5-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-8-isopropyl-6,7-dimethoxy-3-methyl-naphth-1-ol (361).	127
74	Umwandlung von (361) in Isohemigossypol (313).	127
75	Enantioselektive oxidative Kupplung von Hemigossypol (161) zu (<i>P</i>)-Gossypol [(<i>P</i>)- 1] mithilfe des dirigierenden Proteins GhDIR4. ^[276]	129
76	Laccase-katalysierte Iodierung von <i>p</i> -substituierten Phenolen 3 zu Iodphenolen 4 bzw. 293 .	134
77	Laccase-catalyzed iodination of <i>p</i> -substituted phenols 3 to iodophenols 4 and 293 , respectively.	136

16 Abkürzungsverzeichnis

ABTS	Azino-bis-(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure)
acac	Acetylaceton
ADH	Alkoholdehydrogenase
Ac	Acetyl
ACN	Acetonitril
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
AIBN	Azo- <i>bis</i> -(isobutylonitril)
AIF	Apoptose induzierender Faktor
Ar	Argon
atm.	Atmosphäre
Äquiv.	Äquivalent
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
BHT	Butylhydroxytoluol
bmim	1-Butyl-3-methylimidazoliumchlorid
bzw.	beziehungsweise
COSY	Correlated Spectroscopy
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett (NMR)
dba	Dibenzylidenaceton
dd	Dublett von Dublett (NMR)
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuß
EI	Elektronenstoßionisation
ET	Elektronentransfer

Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
ESI	Elektrospray-Ionisation
eV	Elektronenvolt
ϵ	Absorptionskoeffizient
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
h	Stunde
H ₂ O	Wasser
HAT	Wasserstoffatomtransfer
HFIP	Hexafluor-2-propanol
His	Histidin
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HOAc	Essigsäure
HOBt	<i>N</i> -Hydroxybenzotriazol
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HSV	<i>Herpes simplex Virus</i>
Hz	Hertz
IR	Infrarot
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
λ	Wellenlänge
LCI	Lithiumdicyclohexylamid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	Molarität
<i>m</i>	<i>meta</i>
M ⁺	Molekülion
max.	Maximum
Me	Methyl
MES	2-(<i>N</i> -Morpholino)ethansulfonsäure
μ	Micro

min	Minute
mL	Mililiter
MS	Massenspektrum
<i>m/z</i>	Verhältnis von Masse zu Ladung
nm	Nanometer
NHA	4-Hydroxyacetanilid
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	magnetische Kernresonanz
<i>o</i>	<i>ortho</i>
ox.	oxidiert
<i>p</i>	<i>para</i>
<i>p</i> -TSOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
ppm	parts per million
PMBOH	<i>para</i> -Methoxybenzylalkohol
q	Quartett (NMR)
red.	reduziert
R _f	Relative Wanderungsgeschwindigkeit
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
T	Temperatur
t	Triplett (NMR)
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Tetramethylsilan
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett
VS	Violursäure

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Uwe Beifuss, der mir in seinem Arbeitskreis die Möglichkeit gegeben hat meine Doktorarbeit durchzuführen. Er hat mich stets in jeder Phase begleitet, beraten, mir wertvolle Tipps gegeben und mir Mut zugesprochen. Besonderer Dank gilt ihm unter anderem, da er mich erschwerend während der "Corona-Zeit" und aus der Ferne betreut hat um die Arbeit fertig zu stellen.

Ebenso gilt mein Dank Frau Dr. habil. Claudia Oellig und Herrn Prof. Dr. Walter Vetter für die Übernahme des Amtes des Gutachters und des Mitprüfers bzw. der Mitprüferin.

Franziska Häberle möchte ich an dieser Stelle für Ihre stete Hilfsbereitschaft, Übernahme von bürokratischen Hürden und die vielen Hinweise danken, die mir sehr durch die Promotionszeit geholfen haben.

Ein großer Dank geht auch an die NMR Abteilung. Herr Dr. Jürgen Conrad hat mir bei vielen komplexen Strukturaufklärungen geholfen. Ebenso möchte ich mich bei Mario Wolf und Lydia Foitzik für die Messung der NMR-Spektren und Hilfen im Alltag des Labors bedanken. Bei Frau Dr. Christina Braunberger, Frau Dr. Alevtina Mikhael, Frau Dr. habil. Claudia Oellig und Herrn Joachim Trinkner bedanke ich mich sehr für das Messen der Massenspektren.

Ein großer Dank geht an den kompletten Arbeitskreis für die angenehme Atmosphäre, die vielen schönen Feierabende und die Hilfestellungen während und nach der Arbeit.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meiner Familie und insbesondere meiner Frau Ida Sdahl aussprechen, die mich in den vielen Jahren der Abwesenheit in Stuttgart unterstützt hat und immer ein sicherer Rückhalt war und ist.