# Versuche zur Synthese von cyclischen Bisbibenzyl-Naturstoffen durch (auch atropselektive) Biarylkupplung

#### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades

des Doktors der Naturwissenschaften

der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III

Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften

der Universität des Saarlandes

von

Diplom-Chemikerin
Petra Schmitz

Saarbrücken Oktober 2012

Tag des Kolloqiums: 14.12.2012

Dekan: Prof. Dr. Volkhard Helms

Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Speicher

Prof. Dr. Johann Jauch

Vorsitz: Prof. Dr. Gregor Jung

Akad. Mitarbeiter: Dr. Bernd Morgenstern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2007 bis August 2012 am Institut der Organischen Chemie an der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher angefertigt.

# Zusammenfassung

Die cyclischen Bisbibenzyle Isoplagiochin C und D sind Naturstoffe, die ausschließlich in Lebermoosen vorkommen. Sie weisen einige bemerkenswerte biologische Aktivitäten wie antitumorale, antibakterielle und antimykotische Wirkung auf und sind daher pharmakologisch sehr interessant. Die racemischen Totalsynthesen der Isoplagiochine sind schon seit 1998 bekannt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue Synthesestrategien zur enantioselektiven Darstellung von Isoplagiochin C und D entwickelt. Diese macrocyclischen Bisbibenzyle sind aufgrund ihrer Chiralität, die aus einer Kombination von axialen und helikalen stereogenen Elementen resultiert, stereochemisch sehr interessant. Die neuen Methoden sehen eine Macrocyclisierung durch enantioselektive intramolekulare Biarylkupplung zum Aufbau der determinierenden Achse A vor. Hierzu wurden Versuche zur asymmetrischen Induktion bei Suzuki-Kupplung unter Verwendung von verschiedenen Katalysatoren mit achiralen und chiralen Liganden durchgeführt. Des Weiteren wurde die asymmetrische Biarylkupplung unter Verwendung eines chiralen *ortho*-Substituenten wie der Oxazolin- und der *p*-Tolylsulfinylgruppe untersucht. Im Verlauf der Arbeit wurden mit diesen Methoden erfolgreich auch (axial-chirale) Biaryle synthetisiert. Die Methoden wurden zum Teil auf das Isoplagiochin-Gerüst angewendet. Leider konnte bisher durch keine der Strategien eine enantioselektive Darstellung der Isoplagiochine erreicht werden.

# **Summary**

The cyclic bisbibenzyls isoplagiochins C and D are natural products that are found exclusively in liverworts. Both exhibit several remarkable biological activities such as antitumoral, antibacterial and antimycotic properties and are therefore from pharmacological interest. The racemic total syntheses of isoplagiochins have already been reported since 1998.

In the course of this work new strategies of syntheses for an enantioselective approach to isoplagiochin C and D were developed. These macrocyclic bisbibenzyls are stereochemically very interesting due to their chirality which results from a combination of axial and helical stereogenic elements. The new methods are directed towards the macrocyclization by enantioselective intramolecular biaryl coupling to build the determining axis A. For this purpose, experiments for an asymmetric induction in the SUZUKI coupling were carried out using various catalysts with achiral and chiral ligands. Furthermore, the asymmetric biaryl coupling was examined using a chiral *ortho*-substituent such as the oxazoline and the *p*-tolyl-sulfinyl-group. In the course of this work, (axially chiral) biaryls have been synthesized by these methods. These methods were partially applied to the isoplagiochin framework. Unfortunately, none of the strategies could yet achieve an enantioselective approach to isoplagiochins.

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung							
Inha	altsve	rzeichn	is		2		
Erlä	Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis						
The	eore	tische	r Teil				
1	Einleitung						
	1.1	Moose	e		9		
2	Kenntnisstand						
	2.1	Synthesen der Isoplagiochine C (6) und D (5)					
	2.2	Axial-chirale Liganden					
	2.3	Axial-chirale Naturstoffe					
	2.4	Synth	Syntheseprinzipien axial-chiraler Biaryle				
	2.5	Kreuz	Kreuzkupplungen				
		2.5.1	Allgeme	eines	31		
		2.5.2	Mechan	ismus der Suzuki-Reaktion	31		
		2.5.3	Suzuki-	Reaktionen	33		
3	Ziel	setzunç	jen		37		
	3.1	1 Enantioselektive Darstellung von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs					
		<ul><li>3.1.1 Atropselektive SUZUKI-Kupplungen</li><li>3.1.2 Intramolekulare Biarylkupplung in Gegenwart eines chortho-Substituenten</li></ul>		lektive Suzuki-Kupplungen	38		
					40		
			3.1.2.1	Intramolekulare Biarylkupplung durch die Oxazolin- Mehode nach MEYERS	40		
			3.1.2.2	Intramolekulare Biarylkupplung von Aryliodiden mit ortho-ständigem p-Tolylsulfinyl-Auxiliar	41		

4	Ergebnisse						
	4.1	Ringschluss zum Isoplagiochin D ( $5$ ) und C ( $6$ ) durch SUZUKI-Kupplungen					
		4.1.1	Totalsyı	nthese des Suzuki-Precursors 167	43		
		4.1.2	Totalsynthese des Suzuki-Precursors 168				
		4.1.3	Modelly	rerbindungen	50		
		4.1.4	Ligande	ensynthese	57		
			4.1.4.1	Darstellung des achiralen Liganden SPhos 212	57		
			4.1.4.2	Darstellung des chiralen N,P-Liganden 210	57		
		4.1.5	Cyclisierungsversuche				
			4.1.5.1	Cyclisierungsversuche am Precursor 167	59		
			4.1.5.2	Cyclisierungsversuche am Precursor 168	62		
		4.1.6	Darstell	lung von Isoplagiochin D (5)	64		
		4.1.7	Totalsynthese des Isoplagiochin C-Precursors 225				
	4.2			ekulare Biarylkupplung in Gegenwart eines chiralen ibstituenten			
		4.2.1	Oxazoli	n als chiraler <i>ortho</i> -Substituent	67		
			4.2.1.1	Totalsynthese des Isoplagiochin D-Precursors 234	67		
			4.2.1.2	Totalsynthese der Precursor 246 und 247	70		
		4.2.2	Modellr	eaktionen	72		
		4.2.3	p-Tolylsulfinyl-Gruppe als chirales ortho-Auxiliar		74		
			4.2.3.1	Modellreaktionen	<b>7</b> 4		
			4.2.3.2	Totalsynthese der Isoplagiochin D-Vorstufe 269	78		
			4.2.3.3	Modellreaktionen mit dem alternativen <b>c</b> -Baustein <b>278</b>	83		
			4.2.3.4	Versuche zur Entfernung des chiralen Auxiliars	88		
5	Zusa	ammen	fassung	der Ergebnisse	89		
	5.1	Versuche zur Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin- Typs durch Suzuki-Kupplung					
	5.2	Versuche zur Synthese von Bisbibenzylen des Isoplagiochin-Typs durch Biarylkupplung in Gegenwart eines chiralen <i>ortho</i> -Substituenten					

6	Ausblick					
	6.1	6.1 Ringschluss zu Isoplagiochin C (6) und D (5) durch SUZUKI-Kupplung				
	6.2	Intramolekulare Biarylkupplung in Gegenwart eines chiralen ortho-Substituenten				
		6.2.1 Oxazolin als chiraler ortho-Substituent	96			
		6.2.2 <i>p</i> -Tolylsulfinylgruppe als chiraler <i>ortho</i> -Substituent	97			
Exp	oerin	menteller Teil				
1	Allg	gemeine Angaben	101			
2	Kor	rrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern	103			
3	Allg	emeine Arbeitsvorschriften (AVV)				
4	Bes	chreibung der Versuche				
5	HPL	.C-Diagramme				
Publikationsliste						
Danksagung						
Lite	Literaturverzeichnis 1					

# Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

#### Erläuterungen

Fettgedruckte Zahlen charakterisieren die im theoretischen und experimentellen Teil erwähnten Verbindungen und Strukturformeln.

Hochgestellte Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf die zitierten Literaturstellen und sind im Literaturverzeichnis aufgeführt.

#### Abkürzungsverzeichnis

Abb. Abbildung

abs. absolut

Ac Acetyl-Rest

AIBN Azo-bis-(isobutyronitril)

aq aquatisiert (wässrig)

BINAP 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl

Bn Benzyl

Boc *tert*-Butyloxycarbonyl

Bpin Pinakolboronsäureester

Bu Butyl

Cbz Chlorameisenbenzylester

CD Circulardichroismus

CDCl<sub>3</sub> Deuterochloroform

d Dublett (Spektrenzuordnung)

δ chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)

DABCO 1,4-Diazabicyclo[2.2.2.]octan

DC Dünnschichtchromatographie

dd Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)

de Diastereomeren-Überschuss (diastereomeric ecess)

DMA *N,N*-Dimethylacetamid

DME 1,2-Dimethoxyethan

DMF *N,N*-Dimethylformamid

DMSO-d<sub>6</sub> Hexadeuteromethylsulfoxid

dppe 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan

dppf 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen

dt Dublett von Triplett (Spektrenzuordnung)

d. Th. der Theorie

ee Enantiomeren-Überschuss (enantiomeric ecess)

eq Äqivalente

Et<sub>2</sub>O Diethylether

EtOAc Ethylacetat

EtOH Ethanol

ges. gesättigt

h Stunde(n)

HPLC Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

HOAc Essigsäure

HR-MS Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution)

Hz Hertz

i. Vak. im Vakuum

J Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)

konz. konzentriert

KOtBu Kalium-tert-butanolat

LAH Lithiumaluminiumhydrid

LDA Lithiumdiisopropylamid

M molar, Molarität

m Multiplett (Spektrenzuordnung)

Me Methyl

MeCN Acetonitril

MeOH Methanol

MOPBIN 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan

NaOAc Natriumacetat

*n*-BuLi *n*-Butyllithium

NBS N-Bromsuccinimid

NMR Nuclear Magnetic Resonace (Kernresonanzspektroskopie)

PAP pancreas acetone powder

PCC Pyridiniumchlorochromat

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)

Pd(OAc)<sub>2</sub> Palladium(II)acetat

Ph Phenyl

PhMe Toluol

PMP 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin

PPL porcine pancreas lipase

Pr Propyl

*p*-TosNH-NH<sub>2</sub> *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid

PTSA *p*-Toluolsulfonsäure

rac racemisch

RT Raumtemperatur

s Singulett (Spektrenzuordnung)

s<sub>br</sub> breites Singulett (Spektrenzuordnung)

Schmp. Schmelzpunkt

SPhos 2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl

Tab. Tabelle

TBAB Tetrabutylammoniumbromid

TBATB Tetrabutylammoniumtribromid

TBDMS, TBS *tert*-Butyldimethylsilyl

tert tertiär

Tf Trifluormethansulfonyl

THF Tetrahydrofuran

THP 2-Tetrahydropyranyl

TIPS Triisopropylsilyl

TMS Tetramethylsilan

t<sub>R</sub> Retentionszeit

wfr wasserfrei



# 1 Einleitung

#### 1.1 Moose

In chemischer Hinsicht wurde die Pflanzenabteilung der Moose (*Bryophyten*) jahrelang vernachlässigt, obgleich sie sich später als Quelle für neue Naturstoffe erwiesen hat. Die Gründe lagen in der schwierigen Beschaffung ausreichender Mengen Pflanzenmaterials und der mühsamen Aufarbeitung zur Isolierung von Reinsubstanzen. Durch Fortschritte in der Naturstoffchemie konnten Analysenmethoden präzisiert und Screeningmethoden auf biologische Aktivitäten verfeinert werden, so dass die Moosinhaltsstoffe verstärkt erforscht werden konnten.<sup>[1],[2]</sup>

Die 20000 hauptsächlich auf dem Land lebenden Spezies der Moose stellen mit einem Anteil von 5% der auf der Erde vorhandenen Pflanzenarten eine maßgebliche Artenvielfalt dar. Moose sind meistens niederwüchsig und wachsen relativ langsam. Daher sind sie im Vergleich zu den höheren Pflanzen konkurrenzschwach. Moose kommen überwiegend an schattigen und feuchten Standorten vor, die von den höheren Pflanzen nicht besiedelt werden können.<sup>[1]</sup>

Aus taxonomischer Sicht wird die Pflanzenabteilung der Moose in drei Unterklassen klassifiziert: die Hornmoose (*Anthocerotophyta*), die Laubmoose (*Bryophyta*) und die Lebermoose (*Marchantiophyta*). Die Hornmoose weisen durchgängig thallöse Formen auf, d.h. sie besitzen ein flächiges, eher lappiges Erscheinungsbild, während die Laubmoose größtenteils in "Stämmchen und Blättchen" gegliedert sind, die sogenannte foliose Form. Bei den Lebermoosen kommen beide Formen vor, obgleich die foliose überwiegt. Die Zellen der Lebermoose weisen eine Besonderheit auf: Sie enthalten Ölkörper, die von einer Membran (endoplasmatisches Reticulum) umgeben sind und in denen vor allem lipophile, terpenoide Sekundärmetabolite, aber auch phenolische Inhaltsstoffe, wie Flavanoide, Bibenzyle und Bisbibenzyle, gespeichert werden. [1]

Isoplagiochin C (**6**) und D (**5**) sind Biaryl-Naturstoffe, die erstmals Mitte der 90er Jahre aus dem Lebermoos *Plagiochila fructicosa* isoliert wurden. Diese beiden Naturstoffe weisen biologische Aktivitäten wie antitumorale, antibakterielle und antimykotische Wirkung auf. Die natürlich vorkommenden Bisbibenzyle sind somit von pharmakologischem Interesse.

Bisbibenzyle werden formal und biogenetisch aus zwei Einheiten Lunularin (1) bzw. Lunularsäure (2) aufgebaut.<sup>[10]</sup> Je nach Verknüpfung dieser beiden Einheiten werden verschiedene Typen dargestellt (Schema 1).<sup>[11]</sup> Werden die beiden Einheiten Lunularin (1) durch reine C–C-Verknüpfungen miteinander verbunden, so entsteht über das Isoperrottetin A (3) die Verbindungsklasse der Isoplagiochine, z.B. Isoplagiochin C (6) und D (5). Durch eine C–O-Verknüpfung wird das acyclische Perottetin E (4) erhalten, welches durch erneute C–O-Verknüpfung die Verbindungsklasse der Marchantine, z.B. Marchantin C (7) ergibt bzw. durch C–C-Verknüpfung die der Riccardine, z. B. Riccardin C (8).<sup>[1],[10],[12]</sup>

Schema 1: Biogenetische Herkunft der Bisbibenzyle

Die Klasse der Isoplagiochine wurde erst Mitte der 90er Jahre von ASAKAWA (1996) aus dem Lebermoos *Plagiochila fructicosa* isoliert.<sup>[7]</sup> In den weiteren Jahren wurden diese Bisbibenzyle auch noch in den Moosen *Plagiochila deflexa* (MUES 1997)<sup>[5]</sup> und *Herbertus sakuraii* (ASAKAWA 2000)<sup>[13]</sup> gefunden.

Interessant an diesen Verbindungen ist, dass sie das Grundgerüst für insgesamt 21 in verschiedenen Moosarten gefundene chlorierte Vertreter darstellen. Außerdem sind diese sogenannten Bazzanine die ersten aus Bryophyten isolierten halogenierten Naturstoffe überhaupt.<sup>[5]</sup>

Bei der Isolierung des Isoplagiochins C (**6**) aus dem Lebermoos *Lepidozia incurvata* gelang BECKER der Nachweis von optischer Aktivität, dabei wurde ein Drehwert von  $[\alpha]_D = +42.5$  (c = 0.20, MeOH) gemessen. <sup>[14]</sup> 1997 isolierte die Arbeitsgruppe MUES Isoplagiochin C (**6**) und D (**5**) aus dem Lebermoos *Plagiochila deflexa*. Die später bestimmten Drehwerte lagen bei  $[\alpha]_D = -49.0$  und  $[\alpha]_D = -2.8$  (c = 0.75, beides in MeOH). <sup>[15]</sup> Isoplagiochin D (**5**) wurde auch in dem Lebermoos *Herbertus sakuraii* gefunden und der gemessene Drehwert betrug  $[\alpha]_D = +47.5$  (c = 0.67, MeOH). <sup>[13]</sup> Weitere stereochemische Untersuchungen der Isoplagiochine C (**6**) und D (**5**) aus *Plagiochila deflexa* wurden in unserem Arbeitskreis in Kooperation mit der BRINGMANN-Gruppe in Würzburg durchgeführt. <sup>[15]</sup>

Die Trennung der beiden Enantiomere von **5** und **6** gelang jeweils an einer chiralen HPLC-Phase und mittels online Messung der CD-Spektren wurden sie auch eindeutig als Enantiomerenpaar identifiziert (Abb.1).<sup>[15],[16]</sup>

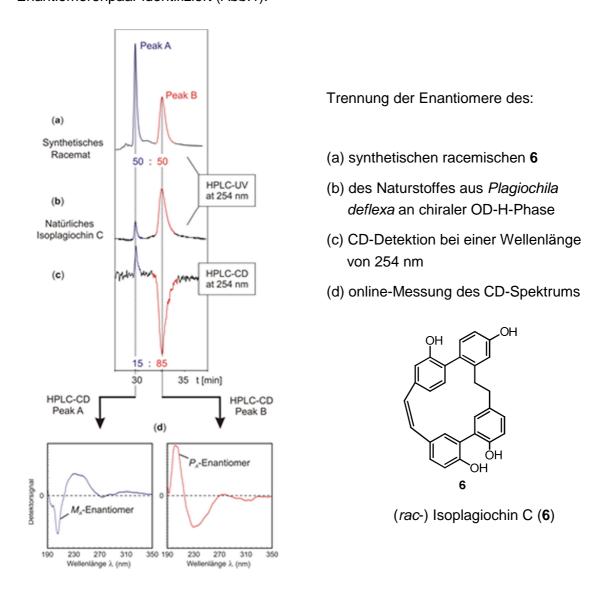


Abb. 1: Enantiomerentrennung von Isoplagiochin C (6)

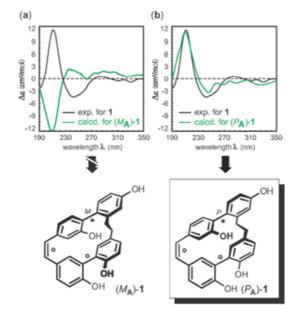
Die experimentell bewiesene Chiralität der Isoplagiochine C (6) und D (5) kommt offensichtlich nicht durch ein stereogenes Zentrums zustande. Zur Ermittlung der relevanten Chiralitätselemente wurden Konformationsanalysen und Geometrieberechnungen durchgeführt. Sie ergaben, dass Isoplagiochin C (6) keine *per se* konfigurativ stabile stereogene Elemente besitzt und das seine konfigurative Stabilität aus der Kombination von Helicität und Ringspannung resultiert. Die Chiralität geht auf die Kombination von Chiralitätsachsen zurück. Die Biarylachsen A und B sind potentielle Chiralitätsachsen, wobei aber die Substituenten alleine nicht sperrig genug sind, um bei Raumtemperatur eine Isomerisierung zu verhindern. Ein weiteres stereogenes Element ist eine helikale Stilben-Einheit C. Bedingt

durch die cyclische Struktur entsteht im Isoplagiochin-Grundgerüst eine stabile Konformation, dabei trägt die Stilben-Brücke (**C**) zur Fixierung bei. Die Diarylethan-Einheit **D** kann wegen der hohen Flexibilität bei der konformativen Stabilisierung vernachlässigt werden.<sup>[15]</sup>

Abb. 2: Stereogene Elemente in Isoplagiochin C (6) und Isoplagiochin D (5)

Die kinetische Analyse der Racemisierungsgeschwindigkeit von enantiomerenreinem Isoplagiochin C (6) ergab für die Energiebarriere der Racemisierung einen Wert von 102 kJ/mol. Dieser Wert ist ausreichend für die Existenz stabiler Atropisomeren.<sup>[15]</sup>

Aufgrund von Untersuchungen zur Moleküldynamik, quantenchemischen CD-Berechnungen und Konformationsanalysen wurde gezeigt, dass die Biarylachse **A** bei Raumtemperatur konformativ und konfigurativ stabil ist. Durch die ausreichende Hinderung der freien Drehbarkeit um diese Biarylachse **A** liegt das Molekül entweder *M*- oder *P*- konfiguriert vor. Die Simulation von CD-Spektren für beide Enantiomere (*M*)-**6** und (*P*)-**6** konnte aufgrund von quantenmechanischen Berechnungen durchgeführt werden. Dadurch war ein Vergleich mit den experimentell gemessenen CD-Spektren möglich, wodurch eine Zuordnung der absoluten Konfiguration gelang.<sup>[15]</sup>



**Abb. 3**: Bestimmung der absoluten Konfiguration durch den Vergleich der experimentellen mit den simulierten CD-Spektren

(°= konfigurativ instabiles,

\* = konfigurativ stabiles stereogenes Element) Durch die Auswertung dieser Methode (Abb. 3) ist (*P*)-**6** als Hauptenantiomer im Naturstoff *Plagiochila deflexa* identifiziert worden. Außerdem wurde auch das Atropisomerenverhältnis (*P*)-**6**:(*M*)-**6** durch chirale HPLC-Analytik bestimmt. Die Enantiomerenzusammensetzung beträgt 85:15<sup>[15],[16]</sup> Bei weiteren Substanzfraktionen aus *Plagiochila deflexa* sind Zusammensetzungen von 93:7 und 81:19 festgestellt worden.<sup>[17]</sup> Somit liegt das Isoplagiochin C (**6**) in der Natur nicht racemisch oder enantiomerenrein vor, sondern skalemisch, d.h. in unterschiedlicher Enantiomerenzusammensetzung.

#### 2 Kenntnisstand

### 2.1 Synthesen der Isoplagiochine C (6) und D (5)

1998 wurde die erste Totalsynthese der Isoplagiochine C (6) und D (5) von der Arbeitsgruppe EICHER publiziert. In dieser Synthese wird durch die sukzessive Verknüpfung der aromatischen Bausteine (Schema 2) der Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts gewährleistet. Die konvergente Synthese beginnt mit der Darstellung von zwei Biphenylen ("Südhälfte" 9 und "Nordhälfte" 10), die in jeweils drei Stufen synthetisiert werden. Diese beiden Bausteine werden durch eine WITTIG-Reaktion miteinander gekuppelt, der eine katalytische Hydrierung der olefinischen Doppelbindung folgt. Anschließend finden die Reduktion der Esterfunktion und die saure Hydrolyse der Acetalschutzgruppe statt. Der entstandene Benzylalkohol 12 wird danach zum Phosphoniumsalz 13 umgesetzt. Der Ringschluss gelingt durch eine weitere WITTIG-Reaktion, der sich eine katalytische Hydrierung und Entschützung der methylierten Hydroxylgruppen anschließt. Erstmalig wurden Isoplagiochin C (6) mit einer overall-Ausbeute von 29% über acht Stufen, sowie Isoplagiochin D (5) in neun Stufen mit der Gesamtausbeute von 25% dargestellt.

Schema 2: Synthese der Isoplagiochine C (6) und D (5) nach EICHER (1998)

Im Jahre 2004 wurde eine alternative Synthese des Isoplagiochins D (5) von T. ESUMI et al. veröffentlicht.<sup>[18]</sup> Dabei erfolgt der Cyclisierungsschritt im Precursor **22** durch eine SUZUKI-Kupplung zwischen einem Aryltriflat und einem Arylboronsäureester.

Die Synthese des Precursors 22 startet mit der Herstellung des Dialdehyds 16 und der beiden unterschiedlich substituierten Phosphonate (17, 18). Der Dialdehyd 16 wird innerhalb von zwei Stufen ausgehend vom 2,2'-Biphenol gewonnen. Die literaturbekannten Synthesen der beiden Phosphonate 17 und 18 sind jeweils in vier Stufen beschrieben. Nacheinander werden die beiden Aldehydfunktionen des Dialdehyd 16 mit den beiden Phosphonaten unter zwei HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen miteinander verknüpft. Die anschließende katalytische Hydrierung reduziert die beiden Diarylethenbrücken und entfernt gleichzeitig die Benzylschutzgruppe. Die Umsetzung der freien OH-Gruppe zum Triflat und die nachfolgende Umfunktionalisierung des Bromsubstituenten zum Boronsäureester ergeben die Cyclisierungsvorstufe 22. Die Macrocyclisierung mittels SUZUKI-MIYAURA-Reaktion liefert den Isoplagiochin D Tetramethylether 15 zu 41%, welcher im letzten Schritt noch entschützt wird.

Schema 3: Isoplagiochin D (5)-Synthese durch SUZUKI-MIYAURA-Ringschluss (2004)

Unsere Arbeitsgruppe hat 2009 weitere Synthesen veröffentlicht, die die Darstellung modifizierter Macrocyclen vom Isoplagiochin-Typ beinhalten.<sup>[19]</sup> Dabei wird gezielt eine Alkin-Brücke zwischen den Bausteinen **b** und **c** aufgebaut, die selektiv in ein *Z*- oder *E*-Stilben überführt werden kann. Dabei werden durch Berechnungen der räumlichen Anordnungen der

Macrocyclen und dem Vergleich von Molekülenergien die Auswirkungen auf die Geometrie (Ringspannung) untersucht.

Die Synthese der Vorstufe **27** beginnt mit dem Biarylaldehyd "Südhälfte" **9**, dessen freie Aldehydfunktion durch eine WITTIG-Reaktion mit anschließender Eliminierung in ein terminales Alkin **23** transformiert wird. Dieses wird unter SONOGASHIRA-Bedingungen mit dem **c**-Baustein **24** verknüpft. Nach saurer Hydrolyse wird das Bromaren **25** über eine SUZUKI-Kupplung mit dem **d**-Baustein **26** verknüpft und die entstandene **a-b-c-d**-Einheit **27** sauer hydrolysiert.

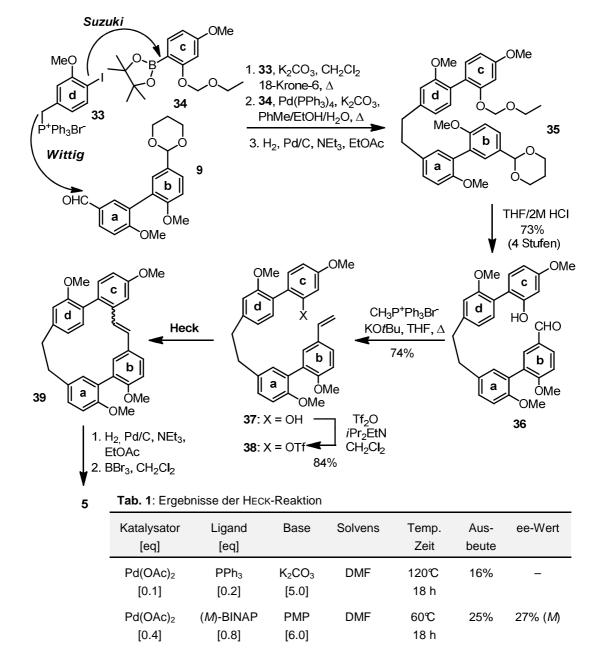
Schema 4: Synthese des Alkindialdehyd 27

Aus diesem Alkindialdehyd **27** wird zum einen direkt durch eine MCMURRY-Reaktion das cyclische Alkin **30** und zum anderen durch eine LINDLAR-Hydrierung das *Z*-Dialdehydstilben **28** synthetisiert, während das entsprechende *E*-Stilben **29** durch dessen Isomerisierung erhalten wird. Der Ringschluss erfolgt jeweils durch MCMURRY-Reaktion. Die Untersuchungen zum Energiegehalt und der Ringspannung ergaben, dass sie in der Reihenfolge **32**, **31** und **30** zunahmen. Eine *E*-Geometrie zwischen den Ringen **a** und **d** ist dagegen nicht möglich.

**Schema 5**: Darstellung modifizierter Macrocyclen nach Speicher (2009)

Neben den schon vorgestellten C-C-Kreuzkupplungen (SUZUKI, SONOGASHIRA) wurde eine weitere zur Darstellung des Isoplagiochins D (5) in Betracht gezogen: die (asymmetrische) intramolekulare HECK-Reaktion.

Für die Synthese von Isoplagiochin D (5) mittels HECK-Reaktion wurde in der Dissertation von M. Groh (2011)[20] zunächst eine Cyclisierungsvorstufe 38 synthetisiert, die eine Aryl-Triflatfunktion und eine terminale Doppelbindung enthält. Die Synthese startet mit einer WITTIG-Reaktion zwischen dem Biarylaldehyd "Südhälfte" 9, und dem d-Baustein 33. Über eine Suzuki-Reaktion wird der c-Baustein 34 an diesen Ring geknüpft. Anschließend erfolgt eine katalytische Hydrierung zur Verbindung 35. Nach saurer Hydrolyse der Acetalgruppen wird der freie Aldehyd 36 durch eine Methylen-WITTIG-Reaktion zur terminalen Doppelbindung umgesetzt und die freie Hydroxyfunktion zum Triflat sulfoniert. Erste durchgeführte Versuche mit Palladium(II) acetat und dem achiralen Triphenylphosphan als Katalysator/ Ligand-System zeigen mit Kaliumcarbonat und unter Verwendung des dipolaren aprotischen Solvens Dimethylformamid eine erfolgreiche Kupplung mit 16% Ausbeute. Durch den Gebrauch der chiralen Liganden (M)-/(P)-BINAP, den Wechsel der Base zu der starken, aber weniger nucleophilen Aminbase Pentamethylpiperidin und der Temperaturabsenkung auf 60℃ - bei 120℃ erfolgte eine schnelle Racemisieru ng - wurde die Ausbeute leicht verbessert. Die HECK-Kupplung lieferte bei der Umsetzung mit (M)-BINAP bei 60℃ das (M)-Isomer von Isoplagiochin D (5) mit einem Enantiomerenüberschuss von 27%. Bei dem Einsatz des enantiomeren (P)-BINAP-Liganden wurde ein Überschuss des (P)-Isomers mit einem ee-Wert von 31% erhalten.<sup>[21]</sup>



Schema 6: (Asymmetrische) intramolekulare HECK-Reaktion (2011)

**PMP** 

[6.0]

**DMF** 

℃00

16 h

20%

31% (P)

Pd(OAc)<sub>2</sub>

[0.3]

(P)-BINAP

[0.5]

Basierend auf diesen Ergebnissen soll die **C**-Achse zwischen Baustein **a** und **d** durch HECK-Reaktionen aufgebaut werden. Jedoch wurde bei allen Ringschlussversuchen kein Umsatz festgestellt. An der **C**-Achse kann aus geometrischen Gründen nur eine *cis*-Doppelbindung aufgebaut werden und um diese auszubilden, müsste eine endo-trig-Addition stattfinden, bei der ein Übergangszustand entsteht, in dem erhebliche Wechselwirkungen zwischen dem Palladium-Komplex und den beiden aromatischen Ringen **d** und **a** auftreten. Daher ist diese Achse für HECK-Reaktionen ungeeignet.

Zu diesem Thema werden zurzeit in unserem Arbeitskreis Optimierungsarbeiten (alternative Liganden, Basen, Temperaturen, etc.) durchgeführt.

#### 2.2 Axial-chirale Liganden

Bei der stereoselektiven Synthese von Verbindungen mit mindestens einem Stereozentrum spielt die Axialchiralität, welche in rotationsgehinderten Biarylen vorliegt, eine wichtige Rolle. In ihr wurde die Quelle für Katalysatoren, Liganden und Auxiliare in der asymmetrischen Synthese erkannt.

Die bekanntesten axial-chiralen Liganden sind die Atropisomere von BINOL 40, 41 und von BINAP 42, 43. Seit 1990 werden 40 und 41 sehr oft als Liganden in katalytischen und stöchiometrischen asymmetrischen Reaktionen eingesetzt worden. Währenddessen sind in den letzten Jahren die Atropisomere 42 und 43 immer mehr in den Fokus der asymmetrischen Katalyse gerückt.

Abb. 4: Axial-chirale Liganden

Für beide Fälle werden zunächst verschiedene Synthesestrategien zur ihrer enantiomerenreinen Darstellung sowie ein Anwendungsbeispiel in einer enantioselektiven Reaktion aufgezeigt.

Die kinetische Racematspaltung durch enzymatische Reaktionen ist eine Methode, die bei einfachen axial-chiralen Verbindungen wie etwa Binaphtolen etabliert ist.<sup>[22]</sup> Ein Beispiel der enantiomerenreinen Darstellung ist die bereits 1987 entwickelte Synthese von (*P*)-BINOL **41** durch enzymatische Hydrolyse des entsprechenden Divaleriansäureesters **44** mit >95% ee.<sup>[23]</sup>

Schema 7: Enzymatische Racematspaltung zur Darstellung von (P)-BINOL 41

KAZLAUKAS beschreibt eine verbesserte Version, die auf der Cholesterol-Esterase-katalysierten enantiospezifischen Hydrolyse der Bisnaphtolester beruht.<sup>[24]</sup> Dabei wird die Ausbeute um knapp 20% gesteigert und der ee-Wert auf 99% erhöht.

Schema 8: Enzymatische Racematspaltung nach KAZLAUKAS (1989)

Eine weitere Methode wurde 2002 von TANG veröffentlicht und stellt die enantiomerenreinen BINOLE **40** und **41** über diastereomere Ester<sup>[25]</sup> her. Es wird das racemische BINOL **48** mit **47** umgesetzt, das aus *L*-Menthol (**46**) und Phosphortrichlorid hergestellt wird. Bei der Reaktion ergibt sich in quantitativer Ausbeute ein Diastereomerengemisch aus **49** und **50** im Verhältnis 1:1. Nach anschließender Oxidation mit Wasserstoffperoxid (30%ig) werden die entsprechenden Säuren **51** und **52** erhalten. Durch die abschließende Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid werden das (*M*)-BINOL **40** in 85% Ausbeute und einem Enantiomeren-Überschuss von >99% und (*P*)-BINOL **41** in einer 81%igen Ausbeute mit einem ee-Wert von 99% dargestellt.

**Schema 9**: Darstellung von (*M*)-BINOL **40** und (*P*)-BINOL **41** über chirale Ester

Eine enantioselektive oxidative Kupplung von 2-Naphthol (**53**) mit chiralen Katalysatoren ist die einfachste Möglichkeit optisch aktives BINOL zu erhalten. WYNBERG veröffentlichte 1978 eine Kupplung zwischen **53** und Kupfer-(S)-Phenylethylamin-Komplex<sup>[26]</sup>, welche BRUSSEE ein paar Jahre später durch den Einsatz von (S)- $\alpha$ -Methyl-phenylethylamin (Amphetamin **54**) optimierte.<sup>[27]</sup>

Schema 10: Enantioselektive Darstellung von 41 durch oxidative Kupplung von 53

BINOLE können in verschiedenen Reaktionen wie Alkylierung<sup>[28]</sup>, Allylierung<sup>[29]</sup> oder Diels-Alder-Reaktionen<sup>[30]</sup> zum Einsatz kommen. In der asymmetrischen Synthese des Naturstoffs Limonen **57**, einem monocyclischen Monoterpen, stellt (*M*)-BINOL **40** die chirale Abgangsgruppe dar.<sup>[31]</sup>

Schema 11: Asymmetrische Darstellung von D-Limonen 57

Der Ligand BINAP ist bis heute einer der am meisten verwendeten chiralen Liganden in den C-C-Kreuzkupplungen und einer der wenigen Liganden mit industrieller Bedeutung.

Die erste BINAP-Synthese wurde 1980 von NOYORI publiziert<sup>[32]</sup> und 1984 von TAKASOGO patentiert. Ausgehend vom racemischen BINOL **48** wird das Dibromid **58** durch harte Bedingungen (320°C) in einer Ausbeute von 45% gewon nen. Aus **58** wird unter GRIGNARD-Bedingungen das racemische Bisphosphanoxid **59**, welches mit chiralen Säuren in die (M)- und (P)-Isomere von **60** gespalten werden kann. Die anschließende Reduktion mit Silan ergibt in hoher Ausbeute die gewünschten Produkte (M)- **42** oder (P)-BINAP **43**.

Schema 12: Synthese von BINAP 42/43 nach NOYORI/TAKASAGO (1984/1985)

Merck Inc. (USA) hat 1994 eine neue Methode zur Gewinnung von BINAP **42/43** entwickelt.<sup>[34]</sup> Diese zweistufige Syntheseroute geht nicht vom racemischen BINOL **48** aus, sondern startet die Reaktion mit einem der chiralen Isomere des BINOLS **40/41**, welche nach Toda<sup>[35]</sup> gewonnen werden. In fast quantitativer Umsetzung wurde **40/41** durch die Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Base in das entsprechende 2,2'-Di-(trifluormethylsulfonyl)-1,1'-binaphthyl **61** überführt. Anschließend kuppelt das BINOL-ditriflat **61** mit Diphenylphosphan unter Zusatz von Nickel(II)chlorid als Katalysator zum gewünschten BINAP **42/43**. Die Strategie, nach der Monsanto (USA, 1997) BINAP herstellte, ist vergleichbar mit der von Merck Inc, jedoch mit dem Unterschied, dass Diphenylchlorphosphan als Kupplungsreagenz verwendet wurde.<sup>[36]</sup>

Schema 13: BINAP-Synthesen nach Merck In. und Monsanto

[0.2]

Pd(OAc)<sub>2</sub>

[0.2]

Die Diphosphanliganden BINAP **42**, **43** kommen u.a. bei Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Hydrierungen von C=C-und C=O-Bindungen<sup>[37]</sup> und bei den Modellstudien zur atropselektiven Synthese eines Biarylfragments des Naturstoffs Vancomycin zum Einsatz.<sup>[38]</sup>

Schema 14: Atropselektive Synthese eines Biarylfragments des Naturstoffs Vancomycin

40%

<5:95

70℃

Me(

MeC

(M)-64

#### 2.3 Axial-chirale Naturstoffe

[0.6]

(P)-BINAP

[0.6]

PhMe

THF/

PhMe

Naturstoffe sind angefangen von einfachsten Molekülen bis hin zu komplexen Proteinen und Nukleinsäuren alle Stoffe, die von Organismen produziert werden. [39] In der organischen Chemie stellt die Naturstoffchemie eine lange und arbeitsintensive Herausforderung dar, aufgrund von Strukturaufklärung, Totalsynthese und Isolierung. Die Aufklärung der Struktur wurde meist durch Abbau- und Derivatisierungsreaktionen und durch die Totalsynthese der vermuteten Struktur durchgeführt. [40] Heutzutage stehen die möglichen physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften des Naturstoffs im Mittelpunkt, wie u.a. antimalarische, antibiotische, antitumorale oder antivirale Bioaktivität. In den letzten 30 Jahren hat sich in der organischen Synthesechemie die Übergangsmetallkatalyse als interessantes und somit viel bearbeitetes Themengebiet herausgestellt, dass durch neue Methoden und Strategien der C–C-Kupplung den Aufbau von komplexeren Molekülen ermöglicht. [41] Im Folgenden werden vier Beispiele axial-chiraler Naturstoffe mit bemerkenswerter biologischer Aktivität vorgestellt:

Das Vancomycin **65** ist ein sehr bekannter axial-chiraler Naturstoff, der aus den Kulturen von *Amycolatopsis orientalis* gewonnen wird. Es handelt sich um ein Antibiotikum aus der

Wirkstoffgruppe der Glykopeptid-Antibiotika, das als eine wirksame Alternative gegen multiresistente Staphylokokken in der Pharmaindustrie eingesetzt wird. [42] 1998/1999 publizieren NICOLAU et. al die Totalsynthese des Vancomycins **65** in zwei Teilen. [43]

Das Dibenzocyclooctadien Gomisin A **66** gehört zu der Wirkstoff-Familie der Lignane und wird aus einer roten Beere der chinesischen Heilpflanze Schisandra isoliert und wirkt antihepatotoxisch.<sup>[44]</sup> Die erste Totalsynthese wurde 1999 von M. TANAKA publiziert.<sup>[45]</sup>

Das Arylomycin  $A_2$  **67** ist ein Signal Peptidase I (SPase I) Inhibitor, isoliert aus *Streptomyces* sp.Tü 6075. [46] Die Totalsynthese von Arylomycin  $A_2$  **67** wurde 2008 in einer zwölfstufigen Synthese von ZHU veröffentlicht. [47]

Das Tetrahydroisochinolin-Alkaloid Michellamin B **68**, aus der Klasse natürlich vorkommender "dimerer" Naphthylisochinolin-Alkaloide, wird aus den Blättern des westafrikanischen *Ancistrocladus korupensis* gewonnen. **68** weist eine signifikante anticytopathische in vitro-Aktivität gegen das HI-Virus (HIV-1 und HIV-2). Die Gruppe um M. I. DAWSON entwickelten die Totalsynthese von Michellamin B **68**. Die Gruppe um M. I.

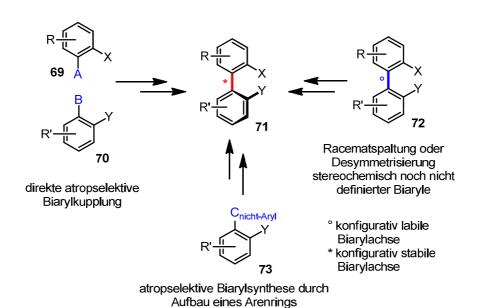
Abb. 5: Ausgewählte axial-chirale Naturstoffe

## 2.4 Syntheseprinzipien axial-chiraler Biaryle

Zahlreiche diastereoselektive und enantioselektive Methoden wurden in den letzten Jahrzehnten zur Synthese dieses Strukturelements entwickelt.<sup>[50]</sup>

Für den atropselektiven Aufbau einer Biarylachse gibt es demnach verschiedene Synthesestrategien:<sup>[51]</sup>

- 1. Aufbau durch asymmetrische C-C-Kupplung
- 2. Aufbau durch atropselektive Umwandlung
- 3. Asymmetrische Biarylsynthese durch Aufbau eines Arenrings



**Schema 15**: Methoden für atropselektive Synthesen axial-chiraler Biaryle

Die Biarylsynthese durch asymmetrische C–C-Kupplung kann sowohl diastereoselektiv als auch enantioselektiv erfolgen. Im folgenden Schema sind die Varianten der asymmetrischen diastereoselektiven C–C-Kupplung dargestellt.<sup>[51]</sup>

Schema 16: Diastereoselektive C-C-Kupplungen zum Aufbau der Biarylachse

Die diastereoselektive Kupplung nutzt zum Beispiel eine chirale Brücke, die die beiden Arylverbindungen vorverknüpft und so eine intramolekulare Reaktion fördert.<sup>[52]</sup>

Schema 17: Intramolekulare Kupplung von verbrückten Arenen

Bei der intermolekularen Biarylkupplung wird zum Beispiel ein Arenbaustein mit einem chiralen Auxiliar modifiziert, meist in *ortho*-Position. MEYERS und seine Gruppe haben auf diesem Gebiet 1975 die ersten Forschungen betrieben.<sup>[53]</sup> Sie entwickelten ein Verfahren, bei dem ein GRIGNARD-Reagenz die *ortho*-Methoxygruppe eines Aryloxazolins substituiert und die Darstellung von Biarylen des Typs **85** in guten Ausbeuten ermöglicht.<sup>[54]</sup>

$$R^{1}$$
 83  $(\pm)$  84  $(\pm)$  85  $R^{2}$   $(\pm)$  85  $R^{2}$   $(\pm)$  85  $R^{2}$   $R^{1}$  = OMe, alkyl  $R^{2}$  = alkyl, aryl  $R^{3}$  = alkyl, aryl

Schema 18: Allgemeines Syntheseschema für Biaryle mit ortho-Oxazolinsubstituenten

Die ersten Versuche zum stereoselektiven Aufbau axial-chiraler Biaryle (de-Werte: 0–92%) durch eine nucleophile aromatische Substitution ( $S_NAr$ ) zwischen einem Aryl-GRIGNARD-Reagenz und eines chiralen *ortho*-ständigen Aryloxazolinen wurden 1985 durch die Gruppe um MEYERS präsentiert.<sup>[55]</sup>

**Schema 19**: Darstellung eines einfachen axial-chiralen Biaryls **88** mit der Oxazolin-Methode nach MEYERS

In weiteren Veröffentlichungen<sup>[56],[57]</sup> wurden eine Vielzahl an einfachen axial-chiralen Biarylen dargestellt, aber auch die asymmetische Totalsynthese des Naturstoffes (–) Schizandrin **91**.<sup>[58]</sup>

Schema 20: Schlüsselschritt zur Synthese von 91

2003 veröffentlichte die Gruppe um COLOBERT SUZUKI-Kupplungen mit hohen Ausbeuten und Diastereomeren-Überschüsse, bei denen das Aryliodid **92** eine *ortho*-α-Methoxy-β-sulfinyl-Seitenkette als asymmetrischer Induktor aufweist. Um einen guten Chiralitätstransfer zu gewährleisten, müssen beide Stereoelemente in der Seitenkette vorhanden sein.<sup>[59]</sup>

**Schema 21**: Atrop-diasteroselektive SUZUKI-Kupplung mit chiraler *ortho*-α-Methoxy-β-sulfinyl-Seitenkette

Einige Jahre später (2009) kontrollierten COLOBERT et al. die axiale Chiralität während der SUZUKI-Reaktionen durch eine *ortho*-stehende *p*-Tolylsulfinyl- bzw. eine *tert*-Butylsulfinyl-Gruppe als chirales Auxiliar. Die axial-chiralen Biaryle, die immer drei *ortho*-Substituenten aufweisen, wurden in guten Ausbeuten und Diastereomeren-Überschüssen synthetisiert.<sup>[60]</sup>

Schema 22: Suzuki-Reaktionen von Iodarenen mit *ortho*-Sulfinyl-Gruppen als chirales Auxiliar

Chirale Auxiliare müssen entfernt oder sinnvoll transformiert werden. Eine weitere diastereoselektive Methode beruht auf dem Einfügen eines Stereoelements, welches am Schluss vollständig entfernt werden kann. Dies kann durch planare Übergangsmetall-Arenkomplexe (n<sup>6</sup>-Chromkomplex) erfolgen oder durch eine ansa-Verbindung.<sup>[61]</sup>

**Schema 23**: Atrop-diastereoselektive SUZUKI-Kupplung mit planar-chiralem [(Aren)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplex

Bei der direkten atropselektiven Biarylkupplung kommen die im folgenden Schema dargestellten enantioselektiven Strategien zum Einsatz:

Schema 24: Enantioselektive Methoden zum Aufbau von Biarylen

Die inter- und intramolekulare Kupplung unter Verwendung von chiralen Abgangsgruppen gehören aufgrund ihrer "Eliminierung" zu den enantioselektiven Konzepten. Bei der Methode nach MEYERS wird eine chirale Abgangsgruppe durch ein Aryl-GRIGNARD-Reagenz nucleophil substituiert. Bereits bekannt ist, dass sich Mentholat als chirale Abgangsgruppe besonders gut eignet. Zur Stabilisierung des Übergangszustandes der Kupplung befindet sich ein sperriger *ortho*-Substituent, hier *o-tert*-Butylphenylester, neben der chiralen Abgangsgruppe.<sup>[62]</sup>

MeO MgBr 
$$tBu$$
  $Et_2O$   $tBu$   $tBu$ 

**Schema 25**: Atrop-enantioselektive Kupplung von Aryl-GRIGNARD-Reagenz **110** mit Aryl-(*R*)-menthylether **111** 

Ein weiteres Verfahren atropselektiver Synthese ist die oxidative Homokupplung in Anwesenheit chiraler Aminliganden und Kupfersalzen als Katalysatoren. [63]

Schema 26: Oxidative Homokupplung in Anwesenheit des chiralen Diamins (S,S)-114

Die redox-neutrale Kreuzkupplung mittels chiraler Metallkomplexe als Katalysatoren ist in der nicht-stereoselektiven Biarylsynthese weit verbreitet. Anhand von früheren Forschungen haben Hayashi et. al die erste atrop-enantioselektive Kreuzkupplung von einem Arylbromid 116 mit einem Aryl-Grignard-Reagenz 117 zum axial-chiralen Binaphthyl 119 entwickelt. 666

**Schema 27**: Nickel-katalysierte atrop-enantioselektive KUMADA-Kreuzkupplung in Gegenwart des chiralen Ferrocenylphosphans **118** 

#### 2.5 Kreuzkupplungen

#### 2.5.1 Allgemeines

Den Ursprung der Kreuzkupplungen kann bis ins 19. Jahrhundert zurückverfolgt werden. Die Chemiker A. Wurtz und R. Fittig setzten ein Alkylhalogenid mit einer metallorganischen Verbindung zum alkylierten Aromaten um. [67] Das System der moderenen Kreuzkupplung wurde 1963 von R. D. Stephens und C. E. Castro entdeckt. [68] Sie weist Ähnlichkeiten zur Rosemund-Reaktion nach Braun (1916) auf, bei der ein Arylhalogenid mit Kupfer(I)cyanid zum entsprechenden Arylnitril reagiert. Die Sonogashira-Reaktion stellt die Weiterentwicklung der Stephens-Castro-Kupplung dar.

In den letzten 30 Jahren hat die Übergangsmetallkatalyse immer mehr an Bedeutung gewonnen, da insbesondere durch inter- und intramolekulare C–C-Kupplungen hochfunktionalisierter Verbindungen komplexere Kohlenstoffgerüste aufgebaut werden können<sup>[69]</sup> und das Potenzial für künftige chemische Synthesen noch nicht ausgeschöpft ist. Diese enorme Leistungsfähigkeit der Kreuzkupplungen findet in der Totalsynthese, aber auch in technischen Verfahren und in der medizinischen Chemie, große Anwendung. Die palladiumkatalysierten C–C-Kupplungen, wie HECK-, NEGISHI-, SONOGASHIRA-, STILLE- und SUZUKI-Reaktionen, sind dabei die etabliertesten und am meisten beschriebenen modernen Synthesemethoden. [61],[64],[69]

Im Folgenden wird hauptsächlich die Suzuki-Miyaura-Reaktion betrachtet. Zu Beginn war die Suzuki-Reaktion für die Überwindung von Problemen nucleophiler Substitutionen und im besonderen Fall der Ullmann-Kupplung beim Aufbau von C(sp²)–C(sp²)-Bindungen gedacht. In den letzten Jahren hat das Interesse an der Suzuki-Miyaura-Reaktion immer mehr zugenommen, da sie sich zu einer der leistungsfähigsten Methoden für die Synthese von konjugierten Biarylen und verwandten Systemen, sowie dem stereoselektiven Aufbau von Dienen entwickelt hat.<sup>[70]</sup> Die Synthesechemie wurde durch die Methode bereichert, da zum einen die Ausgangsstoffe meist eine hohe Beständigkeit gegenüber Luft und Wasser aufweisen und bei milden Reaktionsbedingungen miteinander reagieren.<sup>[61],[71]</sup> Zum anderen können Aryl-Aryl-Verknüpfungen mit empfindlichen, hochsubstituierten Bausteinen erfolgen. Das Reaktionsprotokoll zur Biarylsynthese besitzt daher neben der Naturstoffsynthese (Kap. 2.3) auch in der Synthese von Wirkstoffen eine große Bedeutung.<sup>[72]</sup>

Für seine Forschungen auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen wurde Suzuki, zusammen mit Heck und Negishi, 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt.

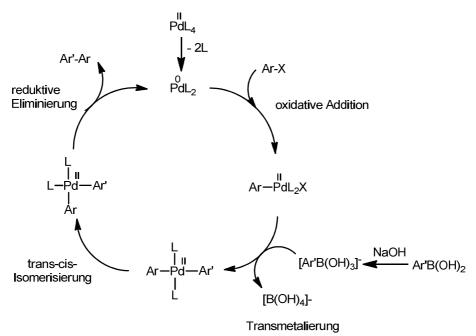
#### 2.5.2 Mechanismus der Suzuki-Reaktion

1979 wurde die Suzuki-Kupplung von A. Suzuki und N. Miyaura entwickelt, es handelt sich dabei um eine Palladium-katalysierte C-C-Kupplung von Organobor-Verbindungen mit Halogen-/Triflatorganylen, die sich im folgenden Kreisprozess beschreiben lässt. Bei der

katalytischen Spezies handelt es sich um Pd(0), welches im Laufe des Katalysecyclus zu Pd(II) oxidiert wird. Die Reaktion wird in die drei Schritte eingeteilt: die oxidative Addition, die Transmetallierung und die reduktive Eliminierung.

Werden Pd(II)-Katalysatoren eingesetzt, müssen diese zuerst reduziert werden, da das katalytisch reaktive Zentrum das koordinativ ungesättigte Palladium(0)-Atom ist. Diese Reduzierung wird in situ durch Organometallverbindungen oder Phosphane erreicht. Der Mechanismus startet mit der oxidativen Addition, bei der das Halogenaren bzw. Triflat mit dem Pd(0)-Komplex einen stabilen trans-σ-Palladium(II)-Komplex bildet.<sup>[73]</sup> Der Basenzugabe folgt die Transmetallierung der Boronsäure, vermutlich über einen Bor-At-Komplex<sup>[74]</sup>, zu einem Pd(II)-Komplex, der nun beide zu verknüpfende Arylreste enthält. Man muss hier beachten, dass basische Bedingungen herrschen, da die Bororganyle wegen ihres hohen kovalenten Charakters in Abwesenheit einer Base keine Transmetallierung eingehen können. Gute Kupplungsausbeuten werden generell bei Einsatz elektronenreicher Boronsäuren erhalten. Bei hoher sterischer Hinderung der Boronsäure werden vorzugsweise stärkere Basen eingesetzt. Bei der reduktiven Eliminierung wird die Bindung zwischen den beiden an das Palladium addierten Resten geknüpft und das Produkt gebildet. Um eine reduktive Eliminierung durchführen zu können, muss eine Re-Isomerisierung zum cis-Komplex erfolgen. Durch die ablaufende Eliminierung kommt es zu einer Reduktion des Pd(II) zum Pd(0), welches für einen weiteren Katalysecyclus zur Verfügung steht. [75],[76]

In den meisten Fällen ist die oxidative Addition der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion. Dies hängt u.a. von der Abgangsgruppe ab:  $I^- > OTf^- > Br^- >> CI^{-,[77],[77]}$  Aber auch elektronenziehende Substituenten am Elektrophil können die Geschwindigkeit zusätzlich erhöhen.



Schema 28: Allgemeiner Mechanismus der Suzuki-Miyaura-Reaktion

$$Ar-Pd-X + MOH$$

$$ArL_2Pd$$

$$B(OH)_2$$

$$B(OH)_3$$

Schema 29: Bildung eines möglichen Bor-At-Komplexes bei der Transmetallierung

Die Stabilität und geringere Giftigkeit der Boronsäuren und die meist leichtere Aufarbeitung bei der Synthese der Boronsäuren – im Vergleich zu Stannylverbindungen – sind gewichtige Vorteile gegenüber anderen Kreuzkupplungen. Häufig sind die benötigten Bororganyle bereits kommerziell erhältlich. Im Gegensatz zu anderen Kreuzkupplungsreaktionen mit metall-organischen Reagenzien wie der HECK-Reaktion, ist es durch eine erfolgreiche Weiterentwicklung von Katalysatoren und Reaktionsbedingungen mittels SUZUKI-Reaktion möglich die Kupplung von  $C(sp^3)$ - $C(sp^3)$ -Bindungen durchzuführen, nicht nur die Verknüpfung von  $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$ -Bindungen.

#### 2.5.3 Suzuki-Reaktionen

Die organische Synthesechemie wurde durch die Palladium-katalysierte Aryl-Aryl-Kupplung, insbesondere durch die SUZUKI-MIYAURA-Reaktion, sehr stark geprägt und verändert. Es ist nicht verwunderlich, dass dieser Prozess in sehr vielen Veröffentlichungen Anwendung findet. Angefangen beim stereoselektiven Aufbau von konjugierten Alkadienen über die Synthese von Biarylen bis hin zu komplexen Verbindungen gibt es zahlreiche Anwendungen der SUZUKI-Reaktionen.

A. SUZUKI und N. MIYAURA publizierten 1981 die erste Biarylsynthese durch eine Palladium-katalysierte C–C-Kupplung einer Arylborverbindung und einem Arylhalogeniden. Die Reaktionen der Aryliodide und -bromide verliefen erfolgreich, während die Arylchloride gegenüber der oxidativen Addition inert blieben.<sup>[79]</sup>

B(OH)<sub>2</sub> + X 
$$\xrightarrow{\text{Pd}(PPh_3)_4}$$
  $\xrightarrow{\text{aq Na}_2CO_3}$   $\xrightarrow{\text{Benzol,}}$   $\xrightarrow{\text{120}}$   $\xrightarrow{\text{Z}}$   $\xrightarrow{\text{I21}}$   $\xrightarrow{\text{Z}}$   $\xrightarrow{\text{I21}}$   $\xrightarrow{\text{Z}}$   $\xrightarrow{\text{I22}}$   $\xrightarrow{\text{Z}}$ 

**Schema 30**: Erste Biarylkupplungen mittels C–C-Kreuzkupplung (1981)

Arylchloride, die weniger reaktiv sind als ihre analogen Arylbromide oder –iodide, stellten ein Problem dar, da sie nicht als Elektrophil eingesetzt werden konnten. Im Laufe der Jahre konnte durch Modifizierungen und Optimierungen der SUZUKI-Methode, wie z.B. der Ligandenentwicklung und dem Einfluss der Base bzw. des Lösemittels, Fortschritte bei der Umsetzung von Arylchloriden erzielt werden.<sup>[72],[80]</sup>

Pd(OAc)<sub>2</sub>, SPhos,  

$$K_3PO_4$$
PhMe/ $H_2O$  (10:1)
 $100^{\circ}C$ , 0.5 h
 $124$ 
 $94\%$ 
 $125$ 

Schema 31: Suzuki-Kupplungsreaktion mit dem achiralen Liganden SPhos

m Jahr 2000 hielt auch die asymmetrische Suzuki-Kupplung Einzug in die organische Synthesechemie. Cammidge et al. und Buchwald veröffentlichten beide erste asymmetrische Suzuki-Kupplungen zwischen einem Arylhalogenid und eines Boronsäurederivats mittels Palladium-Katalysatoren und chiralen Liganden.

CAMMIDGE et al. nutzen diese zur Darstellung von zwei Binaphtolen, die unter verschiedenen Reaktionsbedingungen synthetisiert wurden. Das beste Ergebnis wurde mittels der Kombination Palladium(II)chlorid (3 mol%), (*R*)-PFNMe **129** (6 mol%) als chiraler Ligand, Cäsiumfluorid als Base und Dimethoxyethan als Solvens mit einer moderatern Ausbeute von 50% und einer akzeptablen Enantioselektivität von 85% ee erreicht.<sup>[81]</sup>

Schema 32: Darstellung von Binaphtolen durch asymmetrische SUZUKI-Kupplung

BUCHWALD et al. berichteten ebenfalls über erfolgreiche asymmetrische Synthesen von chiralen Biarylderivaten via SUZUKI-Kreuzkupplungen. Ihnen gelang erstmals die Darstellung von funktionalisierten Biarylen. Dabei nutzen sie einen neuartigen chiralen Binaphtol-Liganden, der auf den etablierten elektronenreichen Monophosphanliganden basiert. Die SUZUKI-Kupplung unter Zugabe des chiralen Liganden (*P*)-KenPhos **132** ermöglicht erstmals bei tieferen Temperaturen (40–80°C) die Darstellung von Biarylderivaten, die drei *ortho*-Substituenten aufweisen, ausgehend von sterisch gehinderten Substraten in Ausbeuten bis zu 99% und mit Enantiomeren-Überschüssen von bis zu 87%. [83],[84]

Schema 33: Asymmetrische Suzuki-Kupplung nach Buchwald (2000)

Diese beiden Veröffentlichungen der erfolgreichen asymmetrischen Biarylkupplung nach SUZUKI-Reaktionsbedingungen hat das Interesse an SUZUKI-Kupplungen verstärkt, welches sich in der Vielzahl von Publikationen und Anwendungen der letzten Jahre widerspiegelt. Vorangetrieben durch den Bedarf an hochsubstituierten, chiralen Biarylen in der Naturstoffchemie (Pharmazie), sowie in der Katalyse wurde an allen möglichen Reaktionsbedingungen des Syntheseprotokolls geforscht. Dabei wurde die Auswahl an möglichen organischen Elektrophilen und Abgangsgruppen weiterentwickelt, aber auch Einfluss des Lösemittels, der Base oder Liganden bzw. Katalysatoren wurde variiert, modifiziert und verbessert. Durch die vielen neuen Entwicklungen ist die SUZUKI-Kreuzkupplung zu einer der bedeutsamsten und leistungsfähigsten Verfahren der organischen Chemie geworden. [84],[85],[86],[87],[88]

Der Einsatz von SUZUKI-Reaktionen in der Naturstoffsynthese<sup>[38],[89]</sup> als Schlüsselschritt zum Aufbau des cyclischen Systems wurde bereits mehrmals erwähnt. Das Epothilon A (**140**), das durch die analoge Wirkung zu Paclitaxel aufgefallen ist und als eine Leitstruktur für Anti-Tumor-Mittel gilt, wird nach der SUZUKI-Kupplung in wenigen weiteren Schritten synthetisiert. Des Weiteren weist **140** eine hohe Wirkung gegen Brust- und Dickdarmtumorzellen auf. Die Totalsynthese wurde 1997 von DANISHEFSKY publiziert.<sup>[90]</sup>

Schema 34: Wichtiger Syntheseschritt in der Totalsynthese von 140

# 3 Zielsetzungen

# 3.1 Enantioselektive Darstellung von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs

Heutzutage gibt es vielfältige Literatur zur Darstellung von axial-chiralen Biarylen durch atropselektive Methoden. Dagegen ist die Synthese der Bisbibenzyle des Isoplagiochin-Typs in enantiomerenreiner Form sehr schwierig, da nicht einfach auf bewährte Methoden zurückgegriffen werden kann. Dies ist auf die "besondere Chiralität" der Isoplagiochine zurückzuführen, die viele gängige Synthesemethoden zur atropselektiven Darstellung ausschließt. Die Chiralität beruht auf der Kombination von axialen und helikalen stereogenen Elementen, die allein für sich stereochemisch labil sind und daher nicht schrittweise aufgebaut werden können. Dementsprechend müssen spezifische Konzepte und Methoden zur Generierung der Biarylachse A entwickelt werden, die den chiralitätsbestimmende Schritt nach oder während der Macrocyclisierung beinhalten.

Die folgende Abbildung zeigt mögliche Verfahren zur enantioselektiven Synthese sowie der kinetischen Racematspaltung auf:

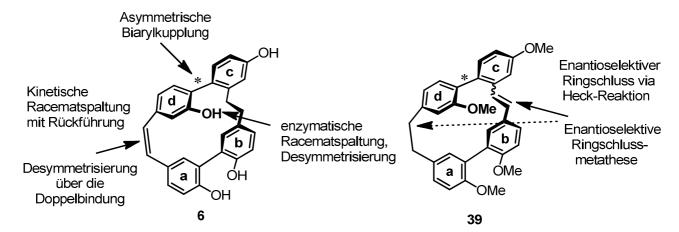


Abb. 6: Ansatzpunkte für die enantioselektive Synthese von 6 und 39

In den letzten Jahren wurde in unserer Arbeitsgruppe – im Rahmen eines DFG-Projektes – intensiv an der enantiomerenreinen Darstellung der Bisbibenzyle des Isoplagiochin-Typs gearbeitet. Die Forschung verlief in den Teilgebieten Ringschluss durch Olefinmetathese (RCM) und intramolekulare HECK-Reaktion prinzipiell erfolgreich. Die Ansatzpunkte der kinetischen Racematspaltung, der Desymmetrisierung prostereogener oder racematischer Vorläufermoleküle wurden ebenfalls untersucht, brachten jedoch nicht die gewünschten Ergebnisse. [20],[91]

Als naheliegenste und vielversprechende Strategie erscheint prinzipiell die Durchführung des enantioselektiven Schlüsselschritts während der Macrocyclisierung in Form einer intra-

molekularen Biarylkupplung zum Aufbau der determinierenden Biarylachse **A**. Denkbar sind die Ansätze der intramolekularen atropselektiven Kreuzkupplung nach SUZUKI oder MEYERS. Die interessanteste Möglichkeit ist die asymmetrische Induktion durch asymmetrische SUZUKI-Kupplungen unter Verwendung von verschiedenen Katalysatoren und chiralen Liganden. [84],[85],[84] Des Weiteren sind die Nutzung der auxiliar-gesteuerten Methode einer chiralen, *ortho*-stehenden Hilfsgruppe in Anlehnung an die Oxazolin-Methode nach MEYERS [56] oder der Einsatz einer chiralen Abgangsgruppe (z.B. Mentholat) [62] mögliche Vorgehensweisen einer enantioselektiven Biarylkupplung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die enantiomerenreine Darstellung der Bisbibenzyle des Isoplagiochin-Typs durch asymmetrische C-C-Kupplung zum Aufbau der stabilen Biarylachse A. Hier soll der Cyclisierungsschritt in Form einer intramolekularen Biarylkupplung untersucht werden. Zwei vielversprechende Ansatzpunkte werden verfolgt: zum einen die atropselektive Suzuki-Kupplung und zum anderen eine intramolekulare Kupplung unter Verwendung eines chiralen *ortho*-Substituenten.

## 3.1.1 Atropselektive Suzuki-Kupplungen

In der Naturstoffchemie dient die Suzuki-Kupplung zum Aufbau des cyclischen Systems und ist der Schlüsselschritt in der Synthese des gewünschten Naturstoffs. Die intermolekulare Version der Suzuki-Kupplung ist in der Literatur viel beschrieben wie zum Beispiel in der Totalsynthese von Michellamin B (68).<sup>[61]</sup>

Schema 35: Intermolekulare Aryl-Aryl-Suzuki-Kupplung zum axial-chiralen Naturstoff 68

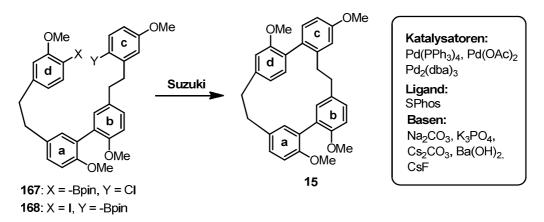
Währenddessen ist in der Literatur die intramolekulare Variante als Ringschlussreaktion schwerer zu finden. Zhu et. al publizierten 2005 die asymmetrische Totalsynthese von

Biphenomycin B (166), bei der die Macrocyclisierung unter intramolekularen SUZUKI-MIYAURA-Bedingungen ermöglicht wurde.<sup>[92]</sup>

Schema 36: Intramolekulare Suzuki-Kupplung zum Biphenomycin B (166)

Bei der Synthese des Isoplagiochins D (5) durch intramolekulare Suzuki-Kupplung könnten Probleme auftreten, da die bekannten (Standard) Methoden nur eingeschränkt auf das Isoplagiochin-Gerüst anwendbar sind und gegebenenfalls modifiziert werden müssen, auch wenn sich in den letzten Jahren die Anwendungsbreite und Effizienz des Verfahrens zum Aufbau cyclischer, komplexere Moleküle (Naturstoffe) etwas verbessert hat.<sup>[93]</sup>

Im Falle von Isoplagiochin D (5) soll nun der Ringschluss durch die intramolekulare Suzuki-Kupplung zur Generierung der **d-c**-Biarylachse erarbeitet werden. Zunächst sollen zwei acyclische Precursors **167** und **168** entwickelt werden, die unter Einsatz von achiralen Katalysator-Liganden-Systemen zum Isoplagiochin-Tetramethylether **15** gekuppelt werden. Bei den Bedingungen der verschiedenen Suzuki-Kupplungen wird auf etablierte und literaturbekannte Methoden zurückgegriffen. [81],[83],[84],[85],[94]



Schema 37: Ansatzpunkte zur intramolekularen Suzuki-Kupplung

Nach der erfolgreichen Synthese der Precursor 167 und 168 und den ersten positiven Kupplungsergebnissen werden atropselektive Methoden als SUZUKI-Kupplungsbedingungen auf das Isoplagiochin-Gerüst angewendet. Aufgrund der guten Resultate in der Biaryl-

synthese soll neben den gängigen chiralen Liganden ((*M*)-/(*P*)-BINAP **42/43**) auch der (*P*)-KenPhos **132** unter den von BUCHWALD veröffentlichten Bedingungen eingesetzt werden. Dieses Verfahren erreicht in ausgewählten Fällen mit tieferen Temperaturen (40–80°C) als die Standard-Methoden hohe Ausbeuten und akzeptable Enantiomeren-Überschüsse.

Schema 38: Enantioselektive intramolekulare Suzuki-Kupplung

# 3.1.2 Intramolekulare Biarylkupplung in Gegenwart eines chiralen *ortho*Substituenten

# 3.1.2.1 Intramolekulare Biarylkupplung durch die Oxazolin-Mehode nach Meyers

Die MEYERS-Methode sieht eine nucleophile Substitution ( $S_NAr$ ) einer aromatischen Methoxy-Gruppe, die zum chiralen Oxazolin-Substituenten *ortho* steht, durch ein Aryl-Grignard-Reagenz vor. Der zur Grignard-Funktion *ortho*-stehende Substituent muss ein nicht-bindendes Elektronenpaar aufweisen, um eine erfolgreiche Durchführung zu gewährleisten. [56]

MEYERS et al. berichteten 1982 über die enantioselektive Darstellung von Binaphtolen durch nucleophile aromatische Substitution unter Verwendung der chiralen Hilfsgruppe Oxazolin. Diese auxiliar-gesteuerte Methode ist jahrelang von MEYERS et al. variiert und optimiert worden, so dass sie auf hochsubstituierte und sterisch gehinderte Substrate angewendet werden konnte.<sup>[56],[62]</sup>

## Schema 39: Enantioselektive und auxiliar-gesteuerte Biarylsynthese

Das Isoplagiochin-System erfüllt die Bedingung, dass der zur GRIGNARD-Funktion *ortho*stehende Substituent ein nicht-bindendes Elektronenpaar aufweisen muss, da eine Methoxy-Gruppe zum GRIGNARD-Reagenz *ortho* steht. Die *ortho*-stehende Oxazolineinheit erhöht die Elektrophilie am Reaktionzentrum und fungiert auch als dirigierender Komplexligand für das angreifende GRIGNARD-Reagenz. Nach dem Kupplungsschritt bleibt der chirale Oxazolin-Substituent am Aromaten, der mittels weiteren Syntheseschritten in einen Carboxylat-Substituenten umgewandelt werden kann. Nach einer vollständigen Entfernung dieses Substituenten<sup>[95]</sup>, die ebenfalls einige Syntheseschritte benötigt, wird der literaturbekannte geschützte Isoplagiochin D-Tetramethylether **15** dargestellt.

**Schema 40**: Intramolekulare Kupplung mit chiralem *ortho*-Substituenten

# 3.1.2.2 Intramolekulare Biarylkupplung von Aryliodiden mit *ortho*-ständigem *p*-Tolylsulfinyl-Auxiliar

Bei diesem Themengebiet soll auf das Konzept der Gruppe um COLOBERT zurückgegriffen werden, das den Einsatz einer *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe zur Chiralitätskontrolle bei einer SUZUKI-Reaktion ermöglicht. <sup>[60]</sup> In der vorliegenden Literatur werden aus funktionalisierten Boronsäuren/Boronsäureester und Aryliodiden, die ein *ortho*-ständiges Sulfoxid-Auxiliar aufweisen, axial-chirale Biaryle diastereoselektiv aufgebaut.

Schema 41: Suzuki-Reaktionen mit chiralen Aryliodiden

Diese Strategie soll auf den Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts übertragen (Schema 42) und geeignete aromatische Bausteine synthetisiert werden, die unter den vorgegebenen Bedingungen eine atropselektive Suzuki-Kupplung ermöglichen. Des Weiteren muss beim Aufbau des Isoplagiochins darauf geachtet werden, dass die stereochemische Integrität der Biarylachse A erhalten bleibt. Aus diesem Grund muss das chirale Auxiliar im Verlauf der Synthese, am besten im Schlussschritt, schonend entfernt werden.

Schema 42: Allgemeine Synthesemöglichkeit für 5 und 6

# 4 Ergebnisse

# 4.1 Ringschluss zum Isoplagiochin D (5) und C (6) durch Suzuki-Kupplungen

## 4.1.1 Totalsynthese des Suzuki-Precursors 167

Die Synthese des Precursors **167** orientiert sich an der in unserer Arbeitsgruppe etablierten Baukastenmethode.

Zur Darstellung von Isoplagiochin D (5) mittels Suzuki-Reaktion muss zunächst eine Cyclisierungsvorstufe 167 synthetisiert werden, die eine Halogenaren- und eine Boronsäurefunktion enthält. Die retrosynthetische Zerlegung des Isoplagiochin D-Precusors 167 liefert drei funktionalisierte Aromaten, die literaturbekannten Bausteine 9<sup>[11]</sup> und 33<sup>[21]</sup> sowie ein Fragment 182. Diese sollen nacheinander mittels WITTIG-Reaktionen verknüpft werden. Durch Hydrierung bzw. Reduktion der beiden Diarylethenbrücken und Transformation der Funktionalität in Baustein d zum Boronsäureester soll der gewünschte Precursor 167 erhalten werden.

Wittig

Wittig

Wittig

$$A = A$$
 $A = A$ 
 $A = A$ 

Schema 43: Synthesestrategie der Isoplagiochin D-Vorstufe 167

Die Darstellung des Phosphoniumsalzes **182** startet mit 4-Chlor-*m*-kresol (**181**), welches mittels Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton zum Chloraren **183** methyliert wird. Dieses Methylaren **183** wird durch WOHL-ZIEGLER-Bromierung der Seitenkette mit *N*-Bromsuccinimid und Zugabe von Triphenylphosphan in Toluol in das Phosphoniumsalz **182** mit einer Ausbeute von **76%** über zwei Stufen überführt.<sup>[11]</sup>

OH 
$$\frac{\text{Me}_2\text{SO}_4, \text{K}_2\text{CO}_3}{\text{Aceton, } \Delta}$$
 OMe  $\frac{\text{CCI}_4, \Delta}{2. \text{ PPh}_3, \text{ PhMe, } \Delta}$  OMe  $\frac{\text{CI}_4, \Delta}{78\%}$  OMe  $\frac{\text{CI}_4, \Delta}{182}$  OMe  $\frac{\text{CI}_4, \Delta}$ 

Schema 44: Darstellung des c-Bausteins 182

Bei der Synthese des **d**-Bausteins **33** kann auf bekannte Arbeiten im Arbeitskreis zurückgegriffen werden. <sup>[19]</sup> Zunächst erfolgt mit der kommerziell erhältlichen 3-Hydroxybenzoesäure (**180**) eine lodierung in *para*-Stellung zur Carboxylatgruppe mittels Kaliumiodid und elementarem lod in 2M Natronlauge. <sup>[96]</sup> Die anschließende Methylierung und gleichzeitige Veresterung der Benzoesäure **184** mittels Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in Aceton liefert 4-lod-3-methoxybenzoesäuremethylester (**185**). <sup>[97]</sup> Die Esterfunktion wird durch Hydrolyse mit 2M Natronlauge verseift <sup>[98]</sup> und 4-lod-3-methoxybenzoesäure (**186**) wird über drei Stufen in 55% Ausbeute. Diese wird zunächst mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid überführt, <sup>[99]</sup> welches ohne weitere Reinigung unter Zugabe von Natriumborhydrid in 1,4-Dioxan zum 4-lod-3-methoxyphenylmethanol (**187**) in 78% iger Ausbeute reduziert wird. <sup>[98]</sup> Im letzten Syntheseschritt wird der Benzylalkohol **187** mit Triphenylphosphoniumhydrobromid in Acetonitril in einer Ausbeute von 94% zum Phosphoniumsalz **33** umgesetzt. <sup>[19]</sup>

Schema 45: Synthese des d-Bausteins 33

Die WITTIG-Reaktion des **c**-Phosphoniumsalzes **182** mit dem literaturbekannten **a-b**-Biarylaldehyd **9** ("Südhälfte") ergibt ein Stilben, bei dem direkt im Anschluss die olefinische Doppelbindung katalytisch hydriert wird.<sup>[11]</sup> Die Ausbeute über beide Stufen beläuft sich auf 87%. Die nachfolgende Freisetzung des Dialdehyds **189** erfolgt durch die saure Hydrolyse der Acetalgruppen in einer Ausbeute von 98%. In einer weiteren WITTIG-Reaktion wird das Phosphoniumsalz **33** (Baustein **d**) mit der freien Aldehydgruppe des **a-b-c**-Bausteins **189** zum Olefin **190** umgesetzt. Anschließend wird die Stilbendoppelbindung mittels *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid hydriert,<sup>[100]]</sup> um eine Deiodierung auszuschließen. Das entsprechende

Dihaloaren **191** erhält man in einer Ausbeute von 75% über zwei Stufen. Ein Iod/Magnesium-Austausch und anschließender Umsetzung mit MOBPIN **192**<sup>[101]</sup> ergibt den Boronsäureester **167**, die Vorstufe zur geplanten SUZUKI-Reaktion in einer Gesamtausbeute von 24% über sechs Stufen.

Schema 46: Darstellung des Suzuki-Precursors 167

Während der analytischen Auswertung der Synthesearbeiten zum Precursor **167** kam – verzögert, als schon einige Folgeexperimente durchgeführt waren – der Verdacht auf, dass bei der katalytischen Hydrierung des **a-b-c-**Stilbens **193** unerwartet das Chloratom zum Teil reduktiv entfernt wird und somit ein Produktgemisch aus **188** und **194** entstanden ist.

Schema 47: Entstehung eins Produktgemischs bei der katalytischen Hydrierung

Durch eine Reihe an katalytischen Hydrierungen (Tab. 3) und exakte Analytik wird dieser Verdacht bestätigt. Eine einfache säulenchromatische Trennung des Produktgemischs war nicht möglich. Erst mittels präparativer HPLC konnten die beiden Produkte voneinander getrennt und durch NMR-, MS- und HPLC bestimmt werden.

**Tab. 3**: Ergebnisse der katalytischen Hydrierungen

Versuch- nummer	Katalysator [5%ig]	Solvens	Druck [bar]	Zeit [min]	Verhältnis <sup>a)</sup> 193:188:194
1	Pd/C	EtOAc	3.0	30	2:65:33
2	Pd/C	EtOAc	1.5	120	0:38:62
3	Pd/C	EtOAc	0.7	210	0:40:60
4	Pd/C	EtOAc	0.1	30	72:26:1
5	Pd/C	EtOAc	0.1	60	56:39:4
6	Pd/C	EtOAc	0.1	90	28:60:10
7	Pd/C	EtOAc	0.1	120	5:76:16

a) bestimmt durch HPLC-Messungen

Gleichzeitig wurde die thermische Stabilität des Produktgemisch **188/194** (35:65) in Toluol untersucht. Diese Versuche wurden durchgeführt, da die Stilbeneinheit auch mit *p*-Toluol-sulfonsäurehydrazid unter Rückfluss reduziert werden kann. Anhand der folgenden Ergebnisse kann man erkennen, dass die Dehalogenierung nicht rein thermisch erfolgt. Das Ausgangsverhältnis bleibt bestehen und es wird kein weiteres **194** gebildet.

Tab. 4: Ergebnisse der Temperaturreaktionen

Versuchs- nummer	Solvens	Temperatur $[\mathfrak{C}]$	Verhältnis <sup>a)</sup> 188:194
1	PhMe	25	35:65
2	PhMe	80	35:65
3	PhMe	100	35:65

a) bestimmt durch HPLC-Messungen

Da normalerweise eine Dehalogenierung durch den Einsatz der "Wasserstoffquelle" p-Toluolsulfonsäurehydrazid im basischen Medium ausgeschlossen werden kann, wurde

diese Reduktion der Stilbeneinheit ebenfalls an **193** versucht. Jedoch wurde auch hier das unerwünschte Produktgemisch **188** und **194** in einem Verhältnis von 60:40 erhalten.

Weitere Optimierungen bei den Reaktionsbedingungen zur Verbesserung der Selektivität dieser Reduktion waren zeitlich nicht mehr möglich.

Aufgrund der Probleme bei der katalytischen Hydrierung des Stilbens 193 wird auf diese in der weiteren Synthese verzichtet. Das Stilben 193 wird direkt sauer hydrolysiert und der entsprechende freie Aldehyd 195 wird in einer Ausbeute von 96% erhalten. Anschließend wird das d-Phosphoniumsalz 33 unter WITTIG-Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 89% an den Aldehyd 195 geknüpft. Das Distilben 196 wird im basischen Milieu durch p-Toluolsulfonsäurehydrazid in 73%iger Ausbeute reduziert. Dabei entsteht als Nebenprodukt das entsprechende Bisbibenzyl ohne Chlorsubstituent am c-Ring mit 12% Ausbeute, das nicht vollständig von 191 abgetrennt werden kann. Es ist überraschend, dass selbst unter den "Diimin"-Bedingungen der Chlorsubstituent eher entfernt wird als Iod. Die Umsetzung zur Cyclisierungsvorstufe 167 erfolgt mittels eines Iod/Magnesium-Austauschs und anschließender Zugabe von MOBPIN 192 in einer Ausbeute von 59%. Die Gesamtausbeute der fünfstufigen Precursorsynthese beträgt 32%.

Schema 48: Synthese des Suzuki-Precursors 167

### 4.1.2 Totalsynthese des Suzuki-Precursors 168

Im Schema 49 ist die geplante Synthesestrategie für den Suzuki-Precursor 168 aufgezeigt. Die Darstellung von 168 erfolgt ähnlich der Totalsynthese von Precursor 167 nach der Baukastenmethode, allerdings muss ein neuer c-Baustein 198 synthetisiert werden. Dieser soll unter Wittig-Bedingungen mit dem a-b-d-Fragment, das aus den bekannten Bausteinen 9 und 33 hergestellt wird, verknüpft werden. Der gewünschte Precursor 168 soll nach der Reduktion erhalten werden.

Schema 49: Synthesestrategie für den SUZUKI-Precursors 168

Auch bei der Synthese des alternativen **c**-Bausteins **198** kann auf Arbeiten aus dem Arbeitskreis zurückgegriffen werden. Die Synthesesequenz geht vom käuflichen 3-Methylanisol (**197**) aus, das in *para*-Stellung zur Methoxyfunktion mittels *N*-Bromsuccinimid in Acetonitril in einer Ausbeute von 98% bromiert wird. Das Bromaren **199** wird in die entsprechende GRIGNARD-Verbindung überführt, mit Trimethylborat umgesetzt und anschließend hydrolysiert. Die Boronsäure **200** wird in einer Ausbeute von 71% erhalten. Weiter wird **200** mit Pinakol unter Zugabe von Magnesiumsulfat in Dichlormethan in einer 97% igen Ausbeute verestert. Das erhaltene Methylaren **201** wird dann durch WOHLZIEGLER-Bromierung und anschließender Umsetzung mit Triphenylphosphan in 81% Ausbeute in das Phosphoniumsalz **198** überführt.

OMe NBS MeCN 98% Br 71% (HO)<sub>2</sub>B 200 Pinakol, MgSO<sub>4</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 97% 201

1. NBS, AIBN, CCl<sub>4</sub>, 
$$\Delta$$
 2. PPh<sub>3</sub>, PhMe,  $\Delta$  OMe CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> OMe Ch<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 97% Pinakol, MgSO<sub>4</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Pinakol, MgSO<sub>4</sub> Pinakol, MgSO<sub>4</sub> Ch<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Pinakol, MgSO<sub>4</sub> Ch<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Pinakol, MgSO<sub>4</sub> Ch<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Pinakol, M

Schema 50: Synthese des c-Bausteins 198

Die Synthese der Cyclisierungsvorstufe **168** startet mit einer WITTIG-Reaktion (Kalium-carbonat, 18-Krone-6 in Dichlormethan) zwischen "Südhälfte" **9** (Baustein **a-b**)<sup>[14]</sup> und dem Phosphoniumsalz **33** (Baustein **d**).<sup>[11]</sup> Das entstandene Stilben **202** wird als (E)/(Z)-Isomerengemisch (1:1) erhalten und anschließend durch saure Hydrolyse als Aldehyd **203** mit einer 96%igen Ausbeute freigesetzt. In einer weiteren WITTIG-Reaktion wird das Distilben **204** synthetisiert, dessen olefinische Doppelbindungen unter der Verwendung von p-Toluolsulfonsäurehydrazid und Natriumacetat reduziert werden.<sup>[100]</sup> Die Vorstufe **168** für die geplante Ringschlusskupplung wird in einer Ausbeute von 56% über zwei Stufen hergestellt.

Schema 51: Darstellung des Suzuki-Precursors 168

### 4.1.3 Modellverbindungen

Zunächst werden SUZUKI-Kupplungen an Modellverbindungen erprobt und gegebenenfalls optimiert, da zum einen die Synthesen der Cyclisierungsvorstufen 167 und 168 sehr aufwendig sind und zum anderen auch die SUZUKI-Methode immer noch einige Schwachstellen aufweist. Diese Probleme betreffen nicht nur den Aufbau von komplexen und sterisch anspruchsvollen Strukturen, sondern auch die Handhabung der Substrate und Reagenzien. SUZUKI-Kupplungen mit Arylchloriden konnten jahrelang aufgrund ihrer viel schlechteren Reaktivität im Vergleich zu entsprechenden Arylbromiden und –iodiden nur schwierig als Elektrophilie eingesetzt werden. Auch die Wahl des Boronsäureesters als Organoborverbindung kann als eine Schwachstelle gesehen werden, da die stabilen und meisten verwendeten Pinakolboronate gegenüber Boronsäuren eine schlechtere Atom-ökonomie aufweisen. Durch die Entwicklung von effizienten literaturbekannten Palladium–Ligand-Katalysator-systemen konnen diese Probleme heute weitesgehend gelöst werden.

Bei den folgenden Modellreaktionen werden Verbindungen miteinander umgesetzt, die in den reaktiven Gruppen (Halogenide und Boronsäureester) der beiden Precursoren **167** und **168** übereinstimmen und in den anderen Substituenten vergleichbar oder sogar identisch sind.

Zunächst wird der Boronsäureester **206** ausgehend vom käuflichen 2-lodanisol (**205**) mittels des Isopropylmagnesiumchlorid-Lithiumchlorid-Komplexes und MOBPIN **192** in Tetrahydrofuran mit einer Ausbeute von 59% synthetisiert.<sup>[101]</sup>

Schema 52: Synthese des Boronsäureesters 206

In den Suzuki-Modellreaktionen werden der Boronsäureester **206** und das Chloraren **181** unter verschiedenen Suzuki-Kupplungsbedingungen zum Biaryl **207** umgesetzt.

Schema 53: Suzuki-Kupplung vom Boronsäureester 206 und Chloraren 181

Die ersten Versuche der Modellreaktionen werden in Anlehnung an die im Arbeitskreis etablierten SUZUKI-Bedingungen<sup>[17],[105]</sup> mit dem bekannten Katalysator Tetrakis(triphenyl-

phosphan)palladium(0) durchgeführt. Durch den Einsatz von Natriumcarbonat (8.0 eq) als Base und einem Toluol/Ethanol/Wasser-Gemisch (2:1:1) als Solvens wird das gewünschte Biaryl **207** bei 105℃ innerhalb von 16 h mit einer Ausbeute von 25% erhalten. Die Umstellung der Base auf Kaliumphosphat (1.4 eq), dem Solvens auf das dipolare aprotische Dimethylformamid und der Temperatur auf Rückfluss (155℃) reduziert die Ausbeute auf 11%. Zu einer weiteren Verminderung der Ausbeute auf <5% führt der Gebrauch der Base Cäsiumcarbonat (2.5 eq) und des Lösemittels Ethanol.

Tab. 5: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplungen mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0	Tab. 5: Ergebnisse der	SUZUKI-Kupplungen mit	Tetrakis(triphenylpl	nosphan)palladium(0)
---	------------------------	-----------------------	----------------------	----------------------

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	-	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [8.0]	PhMe/EtOH/ H₂O	105℃ 16 h	25%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	-	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [1.4]	DMF	155℃ 16 h	11%
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.05]	-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [2.5]	EtOH	80℃ 16 h	<5%

In weiteren Versuchen wird das Palladium(0) durch Palladium(II)acetat ersetzt. Nach der literaturbekannten Vorschrift<sup>[72]</sup> wird die SUZUKI-Kupplung mit dem Palladium(II)acetat—SPhos-Katalysatorsystem und der Base Kaliumphosphat in Tetrahydofuran bei 100°C durchgeführt. Die Ausbeute des Biaryls **207** beträgt akzeptable 71%. Der Ligand SPhos ermöglicht die Synthese von sterisch stark gehinderten Biarylen, die mehrere *ortho*-Substituenten besitzen können. Weitere im Arbeitskreis vorhandene Liganden stellen die auf Oxazolinbasis hergestellten, chiralen *N,P*-Liganden PHOX (**208**) und Simple-PHOX (**209**) dar. Diese chiralen Liganden haben sich bei der intramolekularen C–C-Kreuzkupplung nach HECK als effektiv erwiesen. Einen weiteren chiralen *N,P*-Liganden **210** veröffentlichten UOZUMI et. al<sup>[107]</sup>, durch den bei asymmetrischen Suzuki-Reaktionen hohe Enantiomeren-Überschüsse erhalten werden. Jedoch konnte bei keiner der mit den chiralen *N,P*-Liganden durchgeführten Suzuki-Reaktionen nennenswerter Umsatz erzielt werden. Eine asymmetrische Induktion ist bei dieser Modellreaktion nicht relevant, sondern erst bei der Reaktion mit den Precursoren **167** und **168**.

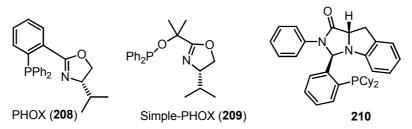


Abb. 7: Chirale N.P-Liganden

Tab. 6: Ergebnisse der Synthese von 207 mit der Katalysatorquelle Palladium(II)acetat

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K₃PO₄ [2.0]	THF	100℃ 16 h	71%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	PHOX [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	DMF	100℃ 16 h	_
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	<b>209</b> [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	DMF	100℃ 16 h	_
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1]	<b>210</b> [0.1]	K₃PO₄ [10.0]	PhMe	100℃ 16 h	_

Ein erneuter Wechsel der Palladiumquelle zu Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> soll – neben den Erkenntnissen, ob die gewünschte Kupplung stattfindet – auch eine Verbesserung der Ausbeute bewirken, da "dba" als aktiver Ligand wirkt und somit neben der Geschwindigkeit der oxidativen Addition auch die Konzentration der entscheidenden, einfach koordinierten Palladiumspezies in Lösung in einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplung bestimmt.<sup>[108]</sup>

Bei sonst gleichen Bedingungen wie zuvor (SPhos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, THF) wird das Biaryl **207** mit 68% Ausbeute synthetisiert. Durch die Veränderung des Lösemittels in 1,4-Dioxan ergibt sich keine Verbesserung der Ausbeute, sondern eine Verminderung um 12%. Eine Erhöhung der Liganden-, Basenäquivalenten um das Doppelte und der Temperatur um 10℃ führen zu einer Ausbeute von 66%. Die Umsetzung unter dem chiralen Liganden PHOX (**208**) ist auch mit Pd₂(dba)₃ und der starken Base Pentamethylpiperidin ohne Erfolg.

Tab. 7: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplung vom Biaryl 207 mit Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K₃PO₄ [2.0]	THF	100℃ 16 h	68%
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	1,4-Dioxan	100℃ 16 h	56%
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	SPhos [0.04]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	110℃ 16 h	66%
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	PHOX [0.02]	K₃PO₄ [2.0]	DMF	100℃ 16 h	_
5	Pd₂(dba)₃ [0.01]	PHOX [0.02]	PMP [2.5]	DMF	100℃ 16 h	_

Daraus resultierend lässt sich sagen, dass die Umsetzung zum gewünschten Biaryl **207** unter den Bedingungen des Pd(OAc)<sub>2</sub>–SPhos-Katalysatorsystems, der Base Kaliumphosphat und dem Solvens Tetrahydrofuran am erfolgreichsten (71%) verläuft. Die erhoffte Steigerung der Ausbeute durch die Änderung des Katalysators auf Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> bleibt aus.

In weiteren Suzuki-Modellreaktionen wird der Boronsäureester **206** mit dem Chloraren **183** unter verschiedenen Suzuki-Kupplungsbedingungen zum Biaryl **211** umgesetzt.

Schema 54: Suzuki-Kupplung von Boronsäureester 206 und Chloraren 183

Zunächst werden auch in diesen Modellreaktionen die bekannten Suzuki-Bedingungen mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) durchgeführt. Dabei wird das Biaryl **211** in einer Ausbeute von 22% unter den Bedingungen Natriumcarbonat als Base und dem Lösemittelgemisch Toluol/Ethanol/Wasser (2:1:1) erhalten. Durch die Verwendung der Base Kaliumphosphat in Dimethylformamid wird **211** in 10%iger Ausbeute synthetisiert. Beide Ausbeuten liegen unter den der vorangegangenen Modellreaktion.

**Tab. 8**: Ergebnisse der Suzuki-Kupplung von **206** mit **183** unter Tetrakis(triphenylphosphan)-palladium(0)

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	-	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [8.0]	PhMe/EtOH/ H <sub>2</sub> O	105℃ 16 h	22%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	-	K₃PO₄ [1.4]	DMF	155℃ 16 h	10%

Des Weiteren wurde auch die erfolgreichste SUZUKI-Bedingung (Pd(OAc)<sub>2</sub>, SPhos, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, THF) versucht, durch die das Biaryl **207** in 71% Ausbeute hergestellt wurde. In diesem Versuch wurde **211** in einer guten Ausbeute von 63% synthetisiert. Der Wechsel zu Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> zeigt keine weitere Steigerung der Ausbeute, auch nicht gegenüber der vorangegangenen Modellreaktion.

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	THF	100℃ 16 h	63%
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	THF	100℃ 16 h	59%
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	SPhos [0.04]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	110℃ 16 h	57%

Im Folgenden werden die SUZUKI-Kupplungsreaktionen zwischen dem käuflichen 2-lodanisol (205) und dem Boronsäureester 201 (Kap.4.1.2) zur Modellverbindung 211 dargestellt.

Schema 55: SUZUKI-Kupplung von Iodaren 205 und Boronsäureester 201

Wie bereits bei vorangegangenen Modellverbindung **207** werden auch bei der Synthese zum Biaryl **211** zunächst die arbeitskreisbekannten und bewährten SUZUKI-Bedingungen mit dem Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0)-Katalysator durchgeführt. Die Kupplungen verlaufen erfolgreich und die höchste Ausbeute beträgt 37% mit der Base Cäsiumcarbonat im Lösemittel Ethanol unter Rückfluss.

**Tab. 10**: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplung von Iodaren **205** und Boronsäureester **201** unter den bewährten achiralen Bedingungen

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	-	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [8.0]	PhMe/EtOH/ H <sub>2</sub> O	105℃ 16 h	31%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	_	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [1.4]	DMF	155℃ 16 h	18%
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.05]	-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [2.5]	EtOH	80℃ 16 h	37%

Wie in den vorangegangenen Kupplungsreaktionen wird auch bei diesen SUZUKI-Modellreaktionen die Palladiumquelle gewechselt. Die Bedingungen Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.01 eq), SPhos (0.02 eq), Kaliumphosphat (2.0 eq), unter der in der vorangegangenen Modellreaktion die beste Ausbeute erreicht wurde, erbringt in dieser Modellreaktion eine Ausbeute von 21%. Die literaturbekannte SUZUKI-Bedingung<sup>[60]</sup> SPhos, Cäsiumcarbonat in 1,4-Dioxan ergibt das Biaryl **207** in einer Ausbeute von 13%. Bei einer weiteren Kupplungsreaktion wird der Ligand SPhos gegen Triphenylphosphan ausgetauscht und die alternative Base Cäsiumfluorid eingeführt.<sup>[109]</sup> Die Ausbeute von **207** beträgt 19%. Der Einsatz der beiden chiralen *N,P*-Liganden PHOX (**208**) und **210** verläuft auch in dieser Modellreaktion ohne gewünschtes Ergebnis.

**Tab. 11**: Ergebnisse der Suzuki-Kupplung zum Biaryl **211** mit der Katalysatorquelle Palladium(II)acetat

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	THF	100℃ 16 h	21%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1]	SPhos [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	70℃ 16 h	13%
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1]	PPh <sub>3</sub> [0.3]	CsF [4.0]	1,4-Dioxan	100℃ 16 h	19%
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	PHOX [0.02]	K₃PO₄ [2.0]	DMF	100℃ 16 h	_
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1]	<b>210</b> [0.1]	K₃PO₄ [10.0]	PhMe	100℃ 16 h	-

Die Kupplungsreaktionen erfolgen alle mit Umsatz, bis auf die, bei der der N,P-Ligand PHOX (**208**) eingesetzt wird. Die effektivste Umsetzung (28%) wird durch den Einsatz von  $Pd_2(dba)_3$  (0.02 eq), SPhos (0.04 eq), Kaliumphosphat (3.0 eq) in einem Toluol/Wasser-Gemisch (10:1) erreicht. [80],[93] Jedoch ergibt sich dadurch keine weitere Erhöhung der Ausbeute. Interessant ist, dass trotz einer Temperaturverminderung auf  $70^{\circ}$ C, einer Reduzierung der Ligandenmenge auf 0.024 eq sowie einer Absenkung der Basenäquivalente um 1.0 bei gleicher Reaktionszeit ein Umsatz von 16% erfolgt. Die Suzuki-Kupplung verläuft mit Zugabe von 0.4 Äquivalenten (M)-BINAP **42** erfolgreich, jedoch ist die Umsetzung geringer als mit SPhos (0.04 eq).

Tab. 12: Ergebnisse der intermolekularen Kupplung von 201 und 205 mit Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.02]	SPhos [0.04]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [3.0]	PhMe/H <sub>2</sub> O (10:1)	100℃ 16 h	28%
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	SPhos [0.024]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	PhMe	70℃ 16 h	16%
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	PHOX [0.02]	PMP [2.5]	DMF	100℃ 16 h	_
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.2]	( <i>M</i> )-BINAP [0.4]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [20.0]	PhMe	80℃ 16 h	11%

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Modellreaktion die im Arbeitskreis etablierten Bedingungen der SUZUKI-Kupplung mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0), der Base Cäsiumcarbonat und dem Solvens Ethanol die beste Ausbeute mit vergleichbar schwächeren 37% zum Biaryl 211 ergeben hat. Ungewöhnlich sind diese Ergebnisse jedoch, da mit lod eine sehr gute und reaktive Abgangsgruppe im Vergleich zum Chlor der vorangegangenen Modellreaktion an der Kupplung beteiligt ist.

Alle durchgeführten Modellreaktionen zeigen, dass die Synthesen einfacher Biaryle durch SUZUKI-Kupplungen zwar möglich sind, jedoch nicht immer in akzeptabler Ausbeute. Auch konnten die anfänglichen Bedenken wegen der schlechteren Reaktivität des Chlorarens und der Wahl des Boronsäureesters statt der entsprechenden Boronsäure mittels zahlreicher und unterschiedlicher Reaktionsbedingungen ausgeräumt werden.

In den weiteren Suzuki-Kupplungen wird auf die chiralen *N,P*-Liganden PHOX (**208**) und Simple-PHOX (**209**) nicht mehr zurückgegriffen, da alle Kupplungsversuche ohne erkennbaren Umsatz blieben.

# 4.1.4 Ligandensynthese

In den durchgeführten SUZUKI-Kupplungsreaktionen kommen der achirale Ligand SPhos **212** und der chirale *N,P*-Ligand **210** (Abb.7) zum Einsatz. Der Ligand SPhos **212** ist kommerziell erhältlich, kann aber auch nach Literatur<sup>[80]</sup> in einer Eintopfreaktion hergestellt werden. dagegen ist die Darstellung des chiralen *N,P*-Liganden **210**<sup>[107],[110],[111]</sup> erheblich aufwändiger, jedoch werden von diesem gute Enantiomerenüberschüsse und Ausbeuten erhofft.

# 4.1.4.1 Darstellung des achiralen Liganden SPhos 212

In der Literatur gilt der achirale Monophosphan-Ligand SPhos **212** als ein Ligand, der die Darstellung sterisch gehinderter Biaryle mit mehreren *ortho*-Substituenten ermöglicht. Ausgehend von 1,3-Dimethoxybenzol (**213**) wird der Ligand **212** in einer "Eintopf"-Reaktion synthetisiert. Zunächst erfolgt bei Raumtemperatur eine *ortho*-Lithiierung mit *n*-Butyllithium in THF, der die Reaktion mit 1-Brom-2-chlorbenzol (**214**) bei 0℃ zum Biaryl **215** folgt. Anschließend wird **215** mit *n*-Butyllithium bei −78℃ versetzt und danach erfolgt die Zugabe von Chlordicyclohexylphosphan, und der Ligand **212** wird in einer Ausbeute von 49% erhalten.

MeO OMe 
$$\frac{1. n\text{-BuLi}}{\text{THF, RT}}$$
 MeO OMe  $\frac{3. n\text{-BuLi}}{\text{THF, }-78^{\circ}\text{C}}$  MeO OMe  $\frac{1. n\text{-BuLi}}{\text{A. Cy}_{2}\text{PCI}}$  MeO OMe  $\frac{1. n\text{-BuLi}}{\text{A. Cy}_{2}\text{PCI}}$  OMe

Schema 56: Darstellung des Monophosphanliganden SPhos 212

#### 4.1.4.2 Darstellung des chiralen N,P-Liganden 210

Die literaturbekannte Darstellung des N,P-Liganden **210** erfolgt aus zwei Bausteinen, einem achiralen und einem chiralen. Die Synthese des chiralen Bausteins **222**<sup>[110]</sup> geht von der Schützung der Amino-Gruppe in der kommerziell erhältlichen chiralen (S)-Indolin-2-carbonsäure (**216**) mittels Di-*tert*-butyl-dicarbonat in einem 1,4-Dioxan/Wasser-Gemisch bei 0°C aus. Diese Boc-geschützte Carbonsäure **217** wird und unter Zugabe von N-Methylmorpholin (**218**) und Isobutylchlorformiat (**219**) bei -15°C mit Anilin (**220**) zum Carboxamid **221** mit einer Ausbeute von 66% gekuppelt. Im letzten Schritt erfolgt die saure Entfernung der Boc-Schutzgruppe in Dichlormethan mit 98% Ausbeute. Zur Kontrolle der Enantiomrenreinheit wurde der Drehwert von **222** bestimmt und mit dem in der Literatur abgeglichen (Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{20} = -233.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>), Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = -236.6$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

Schema 57: Darstellung des chiralen Bausteins 222

Bei der Synthese des achiralen Bausteins **225** wird der Aldehyd **223** mittels Ethandiol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol mit einer Ausbeute von 85% als 1,3-Dioxolan **224** geschützt. Eine *ortho*-Lithierung mit *tert*-Butyllithium folgt mit anschließender Umsetzung von Chlordicyclohexylphosphan in Tetrahydrofuran. Direkt im Anschluss wird die Schutzgruppe durch Zugabe von katalytischen Mengen an *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in einer Ausbeute von 23% über zwei Stufen entfernt.<sup>[111]</sup>

1. t-BuLi, THF
-78°C
2. PCy<sub>2</sub>Cl,
-78°C
3. PTSA
Aceton/H<sub>2</sub>O, 
$$\Delta$$
223
224
23%

Schema 58: Darstellung des achiralen Bausteins 225

Die Kondensation des Aldehyds **225** mit dem chiralen Baustein **222** erfolgt bei 80℃ in Methanol. Die Ausbeute des chiralen *N,P*-Liganden **210** beträgt über zwei Stufen 20%.<sup>[107]</sup>

Schema 59: Darstellung des chiralen N,P-Liganden 210

## 4.1.5 Cyclisierungsversuche

Die Ergebnisse der SUZUKI-Modellreaktionen werden auf die Precursoren 167 und 168 angewendet und optimiert, um eine Cyclisierung zum Isoplagiochin D Tetramethylether 15 zurealisieren.

## 4.1.5.1 Cyclisierungsversuche am Precursor 167

Durch die erfolgreichen Modellreaktionen (Kap. 4.1.3) kann auf eine Vielzahl an möglichen Suzuki-Bedingungen zurückgegriffen werden, die für eine Kupplung von Chlorarenen mit Boronsäurestern geeignet scheinen. Dabei werden die Suzuki-Kupplungsbedingungen aus der Modellreaktion zunächst komplett übernommen und dann gegebenenfalls optimiert.

Im Folgenden werden SUZUKI-Kupplungsreaktionen mit dem Precursor **167** aufgezeigt, der aus einem Gemisch von **188** und **194** hergestellt wurde und einen Anteil einer chlorfreien – und damit unreaktiven – Verbindung enthält.

Schema 60: Cyclisierung durch intramolekulare Suzuki-Reaktion von 167

Mit den bewährten Bedingungen ( $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Na_2CO_3$ , Toluol/Ethanol/Wasser-Gemisch (2:1:1), 105°C) wird der gewünschte Tetramethylether **15** in einer Ausbeute von 40% synthetisiert. Ein weiterer Ringschluss gelingt mit dem gleichen Katalysator, aber mit Kaliumphosphat als Base und in Dimethylformamid bei 155°C. Die Ausbeute an Tetramethylether **15** beträgt 11%. Die Umsetzung mit Cäsiumcarbonat in Ethanol bei 80°C blieb erfolglos.

Tab. 13: Ergebnisse der intramolekularen und achiralen SUZUKI-Kupplung von 167

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	_	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [8.0]	PhMe/EtOH/ H <sub>2</sub> O	105℃ 16 h	40%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	_	K₃PO₄ [1.4]	DMF	155℃ 16 h	11%
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.05]	_	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [2.5]	EtOH	80℃ 16 h	_

Durch das Variieren der eingesetzten Palladiumquelle kann in der Modellreaktion die Bildung des gewünschten Produkts zu einer akzeptablen Ausbeute von 71% verbessert werden (Tab. 6). In den folgenden Ringschlussreaktionen wird daher der Katalysator auch gegen Palladium(II)acetat ausgetauscht. Jedoch kann in allen Fällen keine nennenswerte Umsetzung zum gewünschten Produkt festgestellt werden. Auch nach der Erhöhung der Katalysatoren- und Ligandenmenge um das Fünffache auf 0.05 eq und 0.1 eq und der Verlängerung der Reaktionszeit auf 48 h schlug der Ringschluss fehl. Im letzten Versuch dieser Suzuki-Reaktionen mit der Palladium(II)acetat wurden statt des gewünschten Tetramethylethers 15 das offenkettige Bisbibenzyl 226 (Abb.8) in 76% Ausbeute und der Precursor 167 in 13% nachgewiesen.

**Tab. 14**: Ergebnisse der intramolekularen SUZUKI-Kupplung von **15** unter der Katalysatorquelle Palladium(II)acetat

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K₃PO₄ [2.0]	THF	70℃ 16 h	-
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.05]	SPhos [0.1]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	THF	70℃ 16–48 h	-
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	<b>210</b> [0.1]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [10.0]	PhMe	105℃ 16–48 h	-

Der erneute Wechsel des Palladiumkatalysators zu  $Pd_2(dba)_3$  bringt keine erfolgreiche Cyclisierung zum gewünschten Produkt. Der Einsatz der chiralen Liganden (M)-BINAP **42** und (P)-KenPhos **132** und das Absenken der Reaktionstemperatur auf  $80^{\circ}$ C – zur Vermeidung einer möglichen Racemisierung – wird ebenfalls erprobt. [83],[93] Eine enantioselektive Darstellung des Isoplagiochin D (**5**) soll ermöglicht werden. Diese Kupplungen verlaufen gleicherweise negativ auch als die Äguivalente des Katalysators und

des Liganden **42** um das Vierfache erhöht und die Reaktionzeit auf 48 h verlängert wurden. Wie in der vorangegangenen Kupplung wurde auch hier der offenkettige Bisbibenzyl **226** als das Hauptprodukt in allen Versuchen nachgewiesen, sowie kleinere Mengen des Precursors **167**.

Tab. 15: Ergebnisse der intramolekularen (auch asymmetrischen) Kupplung von 167

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	THF	100℃ 16 h	_
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	1,4-Dioxan	100℃ 16 h	_
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	SPhos [0.04]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H <sub>2</sub> O	110℃ 16 h	_
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.05]	( <i>M</i> )-BINAP [0.1]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [5.0]	PhMe/H <sub>2</sub> O	80℃ 16 h	_
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.2]	( <i>M</i> )-BINAP [0.4]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [20.0]	PhMe/H <sub>2</sub> O	80℃ 16–48 h	_
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	<b>132</b> [0.024]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [3.0]	PhMe	80℃ 48 h	_

Abb. 8: Hauptprodukt der Suzuki-Reaktionen, zumTeil entstanden aus chlorfreiem Edukt

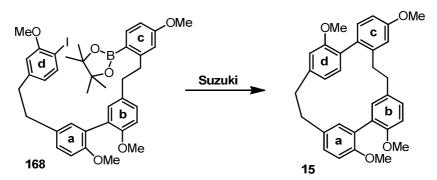
Aus den erhaltenen Ergebnissen lässt sich schließen, dass die Macrocyclisierung zum Isoplagiochin D Tetramethylether **15** unter den Standardbedingungen unseres Arbeitskreises erfolgreich verläuft. Jedoch atropselektive Versuche mit dem Liganden (M)-BINAP **42** oder dem BUCHWALD-Protokoll Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/(P)-KenPhos **132** scheiterten. In allen Versuchen konnte das offenkettige Bisbibenzyl **226** nachgewiesen werden, das auch aus dem "chlorfreien" Anteil des Precursors **167** stammt (Kap.4.1.1).

Die nachfolgenden Suzuki-Kupplungsreaktionen wurden mit dem Precursor **167** durchgeführt, der ohne eine katalytische Hydrierung hergestellt wurde (Schema 48). Dabei konnten nur wenige Suzuki-Kupplungen durchgeführt werden, da das Ausgangsmaterial **167** nicht mehr in ausreichender Menge vorlag. Daher wurden bei der Auswahl an Suzuki-Reaktionsbedingungen auf die schon erfolgreich durchgeführten Macrocyclisierungen, die erfolgreichsten Modellreaktionen sowie einen atropselektiver Versuch mit (*M*)-BINAP **42** zurückgegriffen.

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	-	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [8.0]	PhMe/EtOH/ H <sub>2</sub> O	105℃ 16 h	38%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	_	K₃PO₄ [1.4]	DMF	155℃ 16 h	13%
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.05]	SPhos [0.1]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	THF	70℃ 48 h	_
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.2]	( <i>M</i> )-BINAP [0.4]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [20.0]	PhMe/H₂O	80℃ 48 h	_

Anhand der Ergebnisse aus Tab.16 lässt sich erkennen, dass der Ringschluss zum Tetramethylether **15** unter den bekannten Bedingungen genauso erfolgreich verlaufen ist wie in den vorangegangenen Macrocyclisierungsversuchen. Das offenkettige Bisbenzyl **226** wird auch in diesen vier Kupplungsreaktionen ebenfalls nachgewiesen, jedoch in nicht nennenswerter Menge (max. 8%). Ein atropselektiver Ringschluss ist jedoch nicht gelungen.

#### 4.1.5.2 Cyclisierungsversuche am Precursor 168



Schema 61: Ringschluss durch intramolekulare Suzuki-Reaktion vom Precursor 168

Die nächsten Cyclisierungsversuche werden in Anlehnung an die Ergebnisse aus den vorangegangenen SUZUKI-Modellreaktionen des Iodarens **205** und des Boronsäureesters **201** durchgeführt (Kap. 4.1.3). Dabei werden die Bedingungen auf das Isoplagiochin-Gerüst übertragen.

Durch die im Arbeitskreis etablierte Suzuki-Standardbedingung (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol/Ethanol/Wasser-Gemisch (2:1:1), 105°C) wird der Tet ramethylether **15** in einer guten Ausbeute von 71% erhalten. Diese Ausbeute übertrifft die in der entsprechenden Modellreaktion (Tab. 8, Nr. 1) um 40%. Auch gelingt der intramolekulare Ringschluss durch die Verwendung der Base Kaliumphosphat in Dimethylformamid mit 23% Ausbeute. Der Wechsel der Base zu Cäsiumcarbonat und des Solvens zu Ethanol ergab keinen Umsatz.

Tab. 17: Ergebnisse der achiralen intramolekularen SUZUKI-Kupplung mit dem Precursor 168

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	-	Na₂CO₃ [8.0]	PhMe/EtOH/ H <sub>2</sub> O	105℃ 16 h	71%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03]	-	K₃PO₄ [1.4]	DMF	155℃ 16 h	23%
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.05]	_	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [2.5]	EtOH	80℃ 16 h	-

Auch durch den Wechsel des Katalysators zu Palladium(II)acetat und dem Zusatz des Liganden SPhos **212** verlaufen drei weitere Macrocyclisierungsversuche von **168** negativ. Während die ersten beiden Bedingungen in der entsprechenden Modellreaktion (Tab. 11) erfolgreich verliefen, kann bei den Ringschlussreaktionen kein erkennbarer Umsatz festgestellt werden.

**Tab. 18**: Ergebnisse der intramolekularen Suzuki-Kupplung unter Katalysatorquelle Palladium(II)acetat

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	THF	100℃ 16–48 h	-
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1]	SPhos [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	70℃ 16–48 h	-
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.01]	SPhos [0.02]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [2.0]	PhMe/H <sub>2</sub> O (10:1)	100℃ 16–48 h	-

Durch die Kupplungsbedingung (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.02 eq), SPhos (0.04 eq), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4.0 eq)), für die Modellverbindung die zweitbeste Ausbeute (Kap. 4.1.3, Tab. 12) erreicht wurde, kann ebenfalls Tetramethylether **15** gebildet werden. Der atropselektive Versuch der Macrocyclisierung mittels (*M*)-BINAP **42** verlief auch ohne erkennbaren Umsatz. Nachdem ein weiterer Versuch den Ringschluss durch die asymmetrische SUZUKI-Reaktion zu realisieren mit dem chiralen Liganden (*M*)-BINAP **42** ohne Umsatz durchgeführt wurde, soll durch die Synthese des Pd(*M*-BINAP)<sub>2</sub>-Komplexes<sup>[112]</sup> mögliche Nebenreaktionen durch das Palladium ausgeschlossen werden. Eine atropselektive Cyclisierung erfolgte auch durch diese Optimierung nicht. Der Austausch der Base zu Bariumhydroxid, welche sich gerade bei sterisch gehinderten Verbindungen bewiesen hat,<sup>[113],[114]</sup> zeigte ebenfalls keinen nennenswerten Umsatz. Auch der atropselektive Ringschlussversuch mit (*P*)-KenPhos **132** blieb nach 72 h ohne wünschenswertes Ergebnis.

Tab. 19: Ergebnisse der (auch atropselektiven) intramolekularen Suzuki-Kupplung

Versuchs- nummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.02]	SPhos [0.04]	K₃PO₄ [3.0]	PhMe/H <sub>2</sub> O (10:1)	100℃ 16 h	-
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.2]	( <i>M</i> )-BINAP [0.4]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [20.0]	PhMe/H <sub>2</sub> O	80℃ 16–48 h	-
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.2]	( <i>P</i> )-BINAP [0.4]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [20.0]	PhMe/H <sub>2</sub> O	80℃ 16–48 h	-
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.2]	( <i>M</i> )-BINAP [0.4]	Ba(OH) <sub>2</sub> [20.0]	PhMe/H <sub>2</sub> O	80℃ 16–48 h	-
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> [0.01]	<b>132</b> [0.024]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> [3.0]	PhMe	80℃ 48–72 h	

Daraus resultierend lässt sich sagen, dass der Ringschluss zum Isoplagiochin D Tetramethylether **15** unter den bewährten Standardbedingungen unseres Arbeitskreises erfolgreich verläuft, jedoch auch hier atropselektive Versuche mit den Liganden (M)-/(P)-BINAP **42/43** oder dem BUCHWALD-Protokoll Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/(P)-KenPhos **132** scheiterten.

#### 4.1.6 Darstellung von Isoplagiochin D (5)

Die Entschützung des Tetramethylethers **15** erfolgt mittels Bortribromid (10-facher Überschuss) in Dichlormethan bei  $-78^{\circ}$ C. [11] Das Isoplagiochin D (5) wird in einer Ausbeute von 41–48% erhalten.

Schema 62: Entschützung des Tetramethylethers 15

Bei einer erfolgreichen atropselektiven Darstellung ist nur mit diesem entschützten Produkt 5 eine Bestimmung des Atropisomerenverhältnisses möglich.

### 4.1.7 Totalsynthese des Isoplagiochin C-Precursors 225

Der Aufbau des Isoplagiochin C (6) soll ebenfalls via intramolekulare Suzuki-Kupplung erfolgen. Dazu muss eine Cyclisierungsvorstufe 227 mit Z-konfigurierter Doppelbindung synthetisiert werden. Deren retrosynthetische Zerlegung führt neben dem neuen d-Baustein 229, der ausgehend vom 2-Methoxyphenol (228) aufgebaut werden soll, zu einem Alkin 230, dass mit vier Stufen aus dem literaturbekannten Biarylaldehyd 9 aufgebaut wird. Diese beiden Bausteine sollen via SONOGASHIRA-Reaktion verknüpft und anschließend die Dreifachbindung nach LINDLAR hydriert werden. Durch die abschließende Transformation der reaktiveren Triflatgruppe – gegenüber dem Chlorsubstituenten – in eine Boronsäurefunktion soll der Precursor 227 dargestellt werden.

Schema 63: Synthesestrategie für SUZUKI-Precursor 227

Die Synthese des **d**-Bausteins **229** beginnt mit der regioselektiven Bromierung von 2-Methoxyphenol (Guaiacol, **228**) durch *N*-Bromsuccinimid in Dimethylformamid.<sup>[115]</sup> Danach wird die Phenolgruppe von **231** mittels Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Pyridin als Base in das Triflat **229** in einer Gesamtausbeute von 79% über zwei Stufen überführt.

Schema 64: Synthese des d-Triflats 229

Der erste Teil der Synthese des Precursors **227** wird bis zum Aldehyden **189** in Kap. 4.1.1 beschrieben. Dabei muss beachtet werden, dass zum Zeitpunkt dieser Synthese die Probleme bei der katalytischen Hydrierung zur selektiven Darstellung von **188** noch nicht erkannt wurden.

Die Aldehydfunktion der **a-b-c-**Einheit **189** wird mit Brommethyltriphenylphosphoniumbromid **232** und Kalium-*tert*-butanolat in Tetrahydrofuran durch eine WITTIG-Reaktion mit anschließender Eliminierung von Bromwasserstoff in das Alkin **230** umgewandelt. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum erscheint das Signal des Alkinprotons sowie die vier Protonen der Diarylethan-einheit bei der Verschiebung von 2.84–3.00 ppm. Durch eine modifizierte Sonogashira-Reaktion wird das Bromaren **229** an das Alkin **230** gekuppelt. Es ist wichtig, dass die Reaktion unter Zufuhr von Argon durchgeführt wird und dass das in Dimethylformamid/Wasser gelöste Alkin **230** langsam zur Reaktionsmischung zugetropft wird, da die Entstehung einer unerwünschten Homokupplung unterbunden werden kann.

Die Synthese zum Zielmolekül **227** konnte nicht fortgeführt werden, da es nicht gelang das Produkt **233** nach der SONOGASHIRA-Reaktion von vier Nebenprodukten abzutrennen.

Schema 65: versuchte Darstellung des Isoplagiochin C-Precurors 227

# 4.2 Intramolekulare Biarylkupplung in Gegenwart eines chiralen ortho-Substituenten

#### 4.2.1 Oxazolin als chiraler ortho-Substituent

Die meisten Biarylkupplungen in Anwesenheit eines chiralen *ortho*-Oxazolinsubstituenten sind in der Literatur von der Arbeitsgruppe um MEYERS veröffentlicht worden. Es handelt sich überwiegend um intermolekulare Biarylkupplungen. Intramolekulare Biaryl-kupplungen sind dagegen nur schwer zu finden.

#### 4.2.1.1 Totalsynthese des Isoplagiochin D-Precursors 234

Der Precursor **234** für die intramolekulare Biarylkupplung nach MEYERS soll auch durch das Baukastensystem hergestellt werden. Hier ist es ebenfalls möglich auf bekannte Bausteine, wie **9** und **33**, zurückzugreifen. Für die Darstellung von **234** muss nun ein neuer **c**-Baustein **236** synthetisiert werden, der an das bekannte **a-b-d**-Fragment **203** (Kap. 4.1.2) unter WITTIG-Bedingungen angeknüpft werden soll. Die Reduktion der olefinischen Doppelbindungen soll mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid durchgeführt werden, da bei einer kataly-

tischen Hydrierung die CN-Gruppe in ein primäres Amin umgewandelt wird. [118] Danach wird das Nitril unter literaturbekannten Bedingungen [119],[120] in ein Oxazolin transformiert, so dass der Precursor **236** dargestellt wird.

Schema 66: Synthesestrategie des Precursors 234

Ausgehend von *p*-Methoxyphenol (235) wird durch die basische Umsetzung mit Paraformaldehyd und Magnesiumchlorid der 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (237) gebildet. [119] Danach wird 237 unter Standardbedingungen (Brom, Natriumacetat, Essigsäure) regioselektiv bromiert. [120] Die Phenolgruppe von 238 wird mittels Dimethylsulfat in Aceton methyliert und der 3-Brom-2,5-dimethoxybenzaldehyd (239) wird mit einer Ausbeute von 78% über drei Stufen erhalten. Anschließend erfolgt die Reduktion der Aldehydfunktion mit Natriumborhydrid zum Benzylalkohol 240, der mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran unter Zusatz katalytischer Mengen an *p*-Toluol-sulfonsäure als Tetrahydropyranether 241 geschützt wird. Die Ausbeute über zwei Stufen beträgt 83%. Die Umsetzung von 241 mit Kupfer(I)cyanid in Dimethylformamid zum Nitril 242 gelang mit 62%iger Ausbeute. Zur Darstellung des Phosphoniumsalzes 236 wird dem Nitril 242 in Acetonitril Triphenylphosphoniumhydrobromid zugegeben. Der c-Baustein 236 wird mit einer Ausbeute von 66% erhalten.

Schema 67: Synthese des c-Baustein 236

Eine weitere Darstellung des **c**-Bausteins **236** erfolgt aus dem Nitril **243** (Kap. 4.2.1.2), dessen Synthesebedingungen literaturbekannt sind.<sup>[11]</sup>

NC OMe 
$$\frac{1. \text{ NBS, CCI}_4,}{\text{AIBN, } \Delta}$$
  $\frac{\text{AIBN, } \Delta}{2. \text{ PPh}_3, \text{ PhMe, } \Delta}$   $\frac{\text{NC}}{\text{MeO}}$   $\frac{\text{OMe}}{\text{P}^+\text{Ph}_3\text{Br}^-}$ 

Schema 68: Darstellung des c-Bausteins 236

Zur Herstellung des Precursors **234** wird der Aldehyd **203** (Kap. 4.1.2) mit dem Phosphoniumsalz **236** unter WITTIG-Bdingungen in einer Ausbeute von 46% zum Distilben **244** umgesetzt. Die Reduktion der beiden Stilbeneinheiten mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid im basischen Dimethoxyethan schlug fehl, da die CN-Gruppe reduktiv abgespalten wird.

Schema 69: versuchter Aufbau des Precursors 234

#### 4.2.1.2 Totalsynthese der Precursor 246 und 247

Im Schema 70 wird die Synthesestrategie der Cyclisierungsvorstufen 246 und 247 aufgezeigt. Nach der retrosynthetischen Zerlegung wird neben dem Biarylaldehyd 9, der THP-geschützte Benzylalkohol 248 und das Oxazolin 250 erhalten. Diese beiden Bausteine werden über eine intermolekulare Biarylkupplung in Anlehnung an die MEYERS-Methode zu einer "Nordhälfte" 257 miteinander gekuppelt, die unter WITTIG-Bedingungen mit der "Südhälfte" 9 verknüpft wird. Nach Hydrierung der olefinischen Doppelbindung und weiteren Transformationen der Funktionalitäten an den Ringen a und d können die Precursor 246 und 247 synthetisiert werden.

Durch die intermolekulare Biarylkupplung können mögliche Probleme bei der GRIGNARDisierung gemieden werden. Die Darstellung von Isoplagiochin C (6) durch Macrocyclisierung via MCMURRY oder WITTIG-Reaktionen wird somit ermöglicht. Nach Abspaltung des Auxiliars verbleibt jedoch ein Carboxyl-Substituent, der in weiteren Schritten "eliminiert"<sup>[95]</sup> werden muss.

Schema 70: Synthesestrategie zweier Cyclisierungsvorstufen 246 und 247

Die Synthese des Oxazolin-Bausteins **250** ist bis zur Carbonsäure **255** literaturbekannt<sup>[121],[122]</sup> und beginnt mit dem kommerziell erhältlichen *ortho*-Kresol (**249**), das durch Dibromierung das 2,4-Dibrom-6-methylphenol (**251**) darstellt. Anschließend erfolgt eine Oxidation mit Chrom(VI)oxid zum Benzochinon **252**, das mittels Reduktionsmittel Natrium-dithionit in Hydrochinon **253** umgewandelt wird. Die Umsetzung mit Dimethylsulfat und Kalimcarbonat in Aceton führt zu 1-Brom-2,5-dimethoxy-3-methylbenzol (**254**) mit einer Ausbeute von 54% über vier Stufen. Das Methylierungsprodukt **254** reagiert mit Kupfer(I)-cyanid zum Nitril **243**, welches durch basische Verseifung die 2,5-Dimethoxy-3-methylbenzoesäure (**255**) liefert. Die Ausbeute der zwi Stufen beträgt 78%. Die weitere Synthese zum Oxazolin **250** verläuft über das chirale Amid **256**, durch anschließende Cyclo-

kondensation wird der **c**-Baustein **250** mit einer Ausbeute von 86% dargestellt.<sup>[123]</sup> Weitere Methoden der Oxazolinsynthese<sup>[124]</sup> gehen vom Nitril **243** und der Carbonsäure **255** aus, sind jedoch in ihrerer Ausbeute erheblich gringer.

Schema 71: Synthese des Oxazolins 250

Der schon in Kap. 4.1.1 synthetisierte lodbenzylalkohol **187** wird mittels 3,4-Dihydro-2H-pyran und p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in Dichlormethan zum THP-geschützten Benzylalkohol **248** in einer Ausbeute von 77% umgesetzt. [105]

Schema 72: Darstellung des THP-geschützten Benzylalkohols 248

Zur Darstellung der "Nordhälfte" **257** wird die Kupplung des THP-geschützten Benzylalkohols **248** und des Oxazolins **250** unter MEYERS-Bedingungen versucht. Bei diesen intermolekularen Biarylkupplungsversuchen – sowohl bei Raumtemperatur als auch unter

Rückfluss – kann keine Umsetzung zum Biaryl **257** beobachtet werden, sondern die Reisolierung der Edukte und des entschützen Benzylalkohols **187**.

MeO

248

Mg,

1,2-Dibromethan,

THF, RT

Mg,

1,2-Dibromethan,

THF, 
$$\Delta$$

OMe

250 OMe

257

Schema 73: Intermolekulare Biarylkupplung in Anlehnung an die MEYERS-Methode

#### 4.2.2 Modellreaktionen

Nach den erfolglosen intermolekularen Biarylkupplungen zwischen **248** und **250** (Schema 73) stellt sich die Frage, ob die Reaktion überhaupt mit einem Iodaren durchführbar ist, da in der Literatur diese Art von Reaktion nur mit Bromarenen beschrieben wird. Um dies zu überprüfen, werden zwei einfache, teilweise schon in einer anderen Synthese verwendeten Arylhalogenide, das Bromaren **258** als auch das Iodaren **205**, mit dem Oxazolin **250** in Modellreaktionen umgesetzt.

Schema 74: Intermolekulare Biarylkupplung in Anlehnung an die MEYERS-Methode

Die Halogenarene **205** und **258** werden jeweils bei Raumtemperatur und unter Rückfluss mit dem Oxazolin **250** gekuppelt. Dabei ist festzustellen, dass in allen durchgeführten Modellreaktionen das axial-chirale Biaryl **259** gebildet wurde. Also ist eine Biarylkupplung nach MEYERS mit dem Iodaren **205** durchführbar, wobei aber die Ausbeuten im Vergleich zum Bromaren **258** schlechter sind. Weiter lässt sich erkennen, dass **259** bei Raum-

temperatur mit fast vollständiger Diastereoselektivität gebildet wurde, während bei 66℃ ein de-Wert von nur 50% zu beobachten ist.

Versuchs- nummer	Arylhalogen	Solvens	Temperatur	Zeit	Ausbeute	de <sup>a),b)</sup>
1	205	THF	25℃	16 h	48%	95% <sup>a,b</sup>
2	258	THF	25℃	16 h	74%	95% <sup>a,b</sup>
3	205	THF	299	16 h	66%	50% <sup>a</sup>
4	258	THF	299	16 h	84%	50% <sup>a</sup>

a) bestimmt in NMR-Spektren; b) bestimmt durch HPLC-Messung

Aufgrund der erhaltenden Ergebnisse wurde die intermolekulare Biarylkupplung zwischen dem THP-geschützen Benzylalkohols **248** und dem Oxazolin **250** erneut probiert. Die gleichen Kupplungsbedingungen wurden wie in den vorangegangenen Versuchen gewählt (Schema 73, 74), sowie die Reaktionstemperaturen von 40℃ und 50℃. Jedoch wurden auch bei diesen Versuchen nur die Edukte und der entschützte Benzylalkohol **187** reisoliert.

Anhand der vorangegangenen Ergebnisse der Modellreaktionen (Tab. 20) lässt sich erkennen, dass die Ausbeuten der Biarylkupplungen mit dem Bromaren **258** höher sind als die mit dem Iodaren **205**. Daher soll **248** in den entsprechenden Bromaromaten **260** transformiert werden. Zunächst wird der Iod/Lithium-Austausch mit *tert*-Butyllithium und anschließender Zugabe von Brom versucht. Dieser Versuch blieb jedoch ohne Erfolg. Bei einem weiteren kommt nach der Metallierung das 1,2-Dibromethan zum Einsatz. Doch auch hier kommt es zu keiner Transformation.

Schema 75: Versuche zur Umfunktionalisierung des THP-geschützten Benzylalkohols 248

Nach erfolgloser Umfunktionalisierung von 248 zeigt sich, dass der Bromsubstituent schon früher eingeführt oder ein alternativer Baustein synthetisiert werden muss. Aufgrund von

Zeitmangel konnten keine weiteren Experimente durchgeführt. Im Ausblick (Kap. 6) sind Synthesen für zwei alternative **d**-Bausteine, die ein Bromsubstituent enthalten, dargestellt.

#### 4.2.3 p-Tolylsulfinyl-Gruppe als chirales ortho-Auxiliar

Die Bisbibenzyle **5** und **6** sollen auch in diesem Abschnitt letzendlich durch eine gezielte atropselektive C–C-Kupplung (SUZUKI-Reaktion) aufgebaut werden. Das Konzept der Gruppe COLOBERT sieht den Einsatz eines Aryliodids mit einer *ortho*-stehenden *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe zur Chiralitätskontrolle bei einer SUZUKI-Reaktion vor und soll auf das Isoplagiochin-Gerüst angewendet werden. Jedoch sind Anwendungsbreite und Effizienz der Methode bezüglich hochfunktionalisierten und komplexeren Molekülen nicht erforscht. Aus diesem Grund werden zunächst in Modellreaktionen axial-chirale Biaryle hergestellt, die in den funktionellen Gruppen und in der Anzahl an *ortho*-Substituenten mit dem späteren Precursor vergleichbar sind. Während dieser Modellreaktionen können die literaturbekannten Suzuki-Bedingungen gegebenenfalls optimiert werden.

Schema 76: Allgemeine Synthesemöglichkeit für 5 und 6

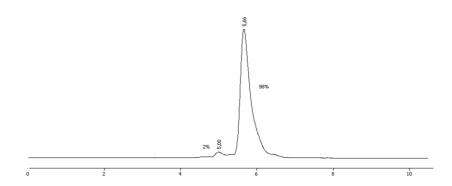
#### 4.2.3.1 Modellreaktionen

Bevor die axial-chiralen Biaryle in Modellreaktionen synthetisiert werden, muss zunächst die Darstellung des chiralen Aryliodids **267** realisiert werden. Dazu wird das käufliche 3-Methyl-2-nitroanisol (**261**) durch eine Palladium-katalysierte Hydrierung zum Anilin **262** umgesetzt. Die anschließende Bromierung erfolgt selektiv in *para*-Position zur Anilingruppe und führt zum gewünschten Bromaren **263**. Durch die Zugabe von Natriumnitrit in Essigsäure wird ein Diazoniumsalz gebildet, welches durch hypophosphorige Säure reduziert wird und das 3-Brom-5-methylanisol (**264**) liefert. Bis hier hin handelt es sich um literaturbekannte Reaktionen.<sup>[127]</sup> Nun wird das Bromaren **264** in einer GRIGNARD-Reaktion mit

 $(S_S)$ -(-)-Menthyl-p-tolylsulfinat (265) zum  $(R_S)$ -(+)-1-Methoxy-5-methyl-3-(p-tolyl-sulfinylbenzol) (266) umgesetzt. Im letzten Syntheseschritt wird  $(R_S)$ -(+)-266 mit Lithium-diisopropylamid in *ortho*-Position zur Sulfoxidgruppe deprotoniert, um im Anschluss mit Iod das  $(R_S)$ -(-)-2-Iod-1-methoxy-5-methyl-3-(p-tolylsulfinyl)benzol (267) in einer Gesamt-ausbeute von 13% über fünf Stufen zu erhalten. [60]

Schema 77: Darstellung des d-Bausteins 267

Der Verlauf der Reaktion aus stereochemischer Sicht wurde durch Messungen von optischen Drehwerten und HPLC-Messungen an chiraler Phase verfolgt. Das eingesetzte Sulfinat **265** hatte eine optische Reinheit von 98%. Diese bleibt im Iodaren **267** erhalten (Abb.9). Zu beachten ist, dass sich der Drehsinn der chiralen Produkte zweimal umkehrt ((-)-Sulfinat **265**  $\rightarrow$  (+)-Sulfoxid **266**  $\rightarrow$  (-)-Iodaren **267**).



**Abb. 9**: HPLC-Messung des  $(R_s)$ -lodarens **267** an chiraler Phase

Nun können Modellreaktionen zur Synthese von axial-chiralen Biarylen durchgeführt werden, die prinzipiell auf die Synthese des Isoplagiochin-Gerüsts anwendbar ist. So konnte aus dem ( $R_s$ )-Iodaren **267** und dem Boronsäureester **201** ein axial-chirales Biaryl **268** dargestellt werden.

Schema 78: SUZUKI-Modellreaktion

Die folgende Tabelle zeigt, dass bei der SUZUKI-Reaktion mit dem achiralen Liganden SPhos **212** die höchste Ausbeute, aber auch der niedrigste de-Wert bei einer Temperatur von 70℃ erreicht wurde. Die Absenkung der Temperat ur um 10℃ hat eine Verlängerung der Reaktionszeit um 12 h und eine Erhöhung des de-Wertes um 10% zur Folge. Eine weitere Temperaturreduzierung bringt erst bei einer Erhöhung der Katalysatoren- und Ligandenmenge das gewünschte Biaryl **268**, jedoch ohne eine erneute Steigerung des de-Wertes.

Tab. 21: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplung zum Biaryl 268 mit dem Liganden SPhos 212

Versuchs- nummer	Katalysator [eq] Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Aus- beute	Verhält- nis <sup>a,b</sup>	de <sup>a),b)</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] SPhos [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	70℃ 16 h	92%	65:35 <sup>a</sup> 71:29 <sup>b</sup>	30% <sup>a</sup> 40% <sup>b</sup>
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.15] SPhos [0.2]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H <sub>2</sub> O	70℃ 16 h	98%	70:30 <sup>a</sup> 73:27 <sup>b</sup>	40% <sup>a</sup> 46% <sup>b</sup>
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.15] SPhos [0.2]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H <sub>2</sub> O	60℃ 48 h	85%	76:24 <sup>a</sup> 75:25 <sup>b</sup>	52% <sup>a</sup> 50% <sup>b</sup>
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.2] SPhos [0.3]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	55℃ 48 h	72%	75:25 <sup>a</sup> 71:29 <sup>b</sup>	50% <sup>a</sup> 42% <sup>b</sup>

a) bestimmt in NMR-Spektren; b) bestimmt durch HPLC-Messung

Die Diastereomeren-Verhältnisse wurden zum einen a) anhand von <sup>1</sup>H-NMR-Spektren und zum anderen b) durch HPLC-Messung bestimmt, wobei davon ausgegangen werden kann, dass die präziseren Werte durch die NMR-Spektrenanalyse erzielt wurden.

In Abbildung 10 ist die HPLC-Analyse des axial-chiralen Biaryls **268** an chiraler Phase aus dem letzten Experiment dargestellt.

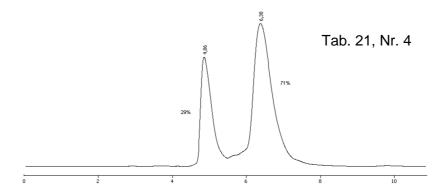


Abb. 10: HPLC-Messung des axial-chiralen Biaryls 268 an chiraler Phase

Durch den Einsatz von chiralen Diphosphanliganden kann, wie aus der anschließenden Tabelle zu entnehmen ist, der de-Wert auf 66% gesteigert werden. Es ist eindeutig ersichtlich, dass mit den chiralen Liganden (*M*)-BINAP 42 und (*P*)-BINAP 43 die "matched"-und "mismatched"- Situationen dargestellt werden. Der de-Wert beim Einsatz des chiralen Liganden (*M*)-BINAP 42 wurde im Vergleich zur SUZUKI-Kupplung mit dem achiralen Liganden SPhos 212 größer, während im "mismatched"-Fall der de-Wert bei der Reaktion mit (*P*)-BINAP 43 unter den Ergebnissen mit SPhos 212 lagen.

Tab. 22: Ergebnisse der Suzuki-Kupplung mit Liganden (M)-BINAP 42 und (P)-BINAP 43

Versuchs- nummer	Katalysator [eq] Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Aus- beute	Verhält- nis <sup>a,b</sup>	de <sup>a),b)</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] ( <i>M</i> )-BINAP [0.2]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H <sub>2</sub> O	70℃ 72 h	91%	83:17 <sup>a</sup> 81:19 <sup>b</sup>	66% <sup>a</sup> 62% <sup>b</sup>
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] ( <i>M</i> )-BINAP [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H <sub>2</sub> O	70℃ 72 h	91%	78:22 <sup>a</sup> 76:24 <sup>b</sup>	56% <sup>a</sup> 52% <sup>b</sup>
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] ( <i>M</i> )-BINAP [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H <sub>2</sub> O	60℃ 72 h	80%	80:20 <sup>a</sup> 80:20 <sup>b</sup>	60% <sup>a</sup> 60% <sup>b</sup>
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] ( <i>P</i> )-BINAP [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	60℃ 72 h	81%	63:37 <sup>a</sup> 65:35 <sup>b</sup>	26% <sup>a</sup> 30% <sup>b</sup>
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] ( <i>M</i> )-BINAP [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	55℃ 72 h	_	-	_

a) bestimmt in NMR-Spektren; b) bestimmt durch HPLC-Messung

Das folgende HPLC-Chromatogramm zeigt das axial-chirale Biaryl **268** nach den Kupplungsbedingungen (M)-BINAP **42** (0.15 eq), 72 h rühren bei 60°C. Der Diastereomere n-Überschuss beläuft sich auf 20:80.

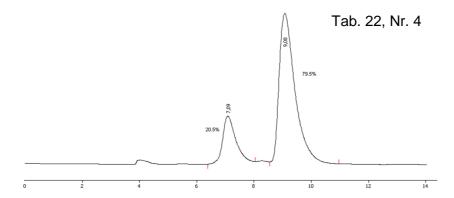


Abb. 11: HPLC-Messung der axial-chiralen Modellverbindung 268 an chiraler Phase

Die erhaltenden Ergebnisse der Modellreaktionen mit ( $R_S$ )-lodaren **267** sollen auf eine Reaktion mit einem Boronat **270** angewendet werden.

#### 4.2.3.2 Totalsynthese der Isoplagiochin D-Vorstufe 269

Die Synthese des Precursors **269** soll ausgehend vom bekannten Biarylaldehyd **9** durch Anknüpfen des in Kap. 4.1.1 beschriebenen Boronsäuresters **198** via WITTIG-Olefinierung mit anschließender SUZUKI-Kupplung des neuen **d**-Baustein **267** realisiert werden. Nach katalytischer Hydrierung der Olefinbindung, der WOHL-ZIEGLER-Reaktion an der Methylgruppe des **d**-Bausteins mit anschließender Umsetzung zum Phosphoniumsalz und saurer Hydrolyse soll der neue Isoplagiochin D Precursor **269** entstehen.

Schema 79: Synthesestrategie der Isoplagiochin D-Vorstufe 269

Zunächst wurde unter WITTIG-Bedingungen aus dem literaturbekannten **a-b**-Biarylaldehyd **9** und dem **c**-Baustein **198** (Kap.4.1.2) das Stilben **270** in einer Ausbeute von 78% hergestellt.

Schema 80: Darstellung des Stilbens 270

Dieser strukturell anspruchsvollere Boronsäureester **270** – verglichen mit dem Boronsäureester **198** aus den Modellreaktionen – wird unter den optimierten SUZUKI-Bedingungen mit dem enantiomerenreinen ( $R_S$ )-lodaren **267** umgesetzt. Beim Stilben **271** liegt an der Biarylethenbrücke ein (E)/(Z)-Isomerengemisch vor. Daher kann man für das Stilben **271** vier Stereoisomere erhalten: (E/ $R_S$ /M), (E/ $R_S$ /P), (Z/ $R_S$ /M) und (Z/ $R_S$ /P). In den folgenden Versuchen wird das (E)/(Z)-Stilben **270** eingesetzt, da zum einen beim Versuch die Doppelbindung mit p-Toluolsulfonsäurehydrazid zu reduzieren, die Boronsäureesterfunktion abgespalten wurde und zum anderen weil eine Diarylethanbrücke ein weiterer Ansatzpunkt für die später vorgesehene WOHL-ZIEGLER-Bromierung wäre.

Schema 81: Suzuki-Kupplung mit dem Stilben 271

Die Umsetzung des ( $R_s$ )-lodarens **267** mit dem **a-b-c**-Boronsäureester **270** ((E)/(Z)-Verhältnis 1:1) ist erst ab einer Temperatur von 70°C möglich. Bei der Kupplungsreaktion unter den literaturbekannten Bedingungen<sup>[60]</sup> (Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.1 eq), SPhos **212** (0.15 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 eq), 16 h) ergaben sich jeweils für das (E)-Stilben zwei Diastereomere im Verhältnis 2.9:1 (48% de) sowie für das (E)-Stilben zwei Diastereomere im Verhältnis 3.5:1 (56% de). Die Ausbeute beläuft sich auf 61% und das (E)/(E)-Isomerenverhältnis liegt bei 4:1 statt dem ursprünglichen Verhältnis von 1:1 des Edukts **270**. Nachdem die Ligandenmenge von **212** auf 0.2 eq erhöht und die Reaktionszeit auf zwei Tage verlängert wurde, wurde eine Ausbeute von 75% mit einer vollständigen Diastereoselektivität von 98% erreicht. Auffällig ist, dass keine vier Diastereomere mehr auftreten, sondern nur zwei und dass ein (E)/(E)-Isomerenverhältnis von 2:1 vorliegt. Durch den Einsatz des chiralen Diphosphanliganden

(*M*)-BINAP **42** kann die Ausbeute geringfügig auf 78% gesteigert werden, aus ökonomischer Sicht lohnt sich dies aber nicht. Die Verschiebung des (*E*)/(*Z*)-Verhältnisses zu Gunsten des thermodynamisch stabileres (*E*)-Isomers erfolgt unter den Reaktionsbedingungen in Gegenwart des Palladiumsalzes.<sup>[128]</sup>

Tab. 23: Ergebnisse der Suzuki-Kupplung zum Stilben 271

Versuchs- nummer	Katalysator [eq] Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp Zeit	Aus- beute	( <i>E</i> )/( <i>Z</i> )	de <sup>a)</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1]/ SPhos [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H <sub>2</sub> O	70℃ 16 h	61%	80:20	48% 56%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1]/ SPhos [0.2]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H <sub>2</sub> O	70℃ 48 h	75%	61:32	98% 98%
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1]/ ( <i>M</i> )-BINAP [0.2]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H <sub>2</sub> O	70℃ 48 h	78%	77:20	98% 98%

a) bestimmt durch HPLC-Messung

Trotz Verunreinigungen sind im ersten Chromatogramm die deutliche Aufspaltung der vier Diastereomere erkennen, während im zweiten nur zwei Diastereomere festgestellt werden.

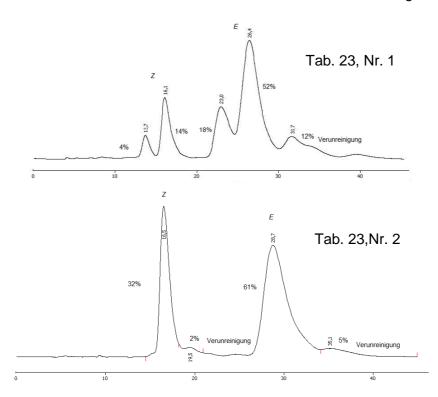


Abb. 11: Vergleich der Chromatogramme des Stilbens 271 (Ligand: SPhos)

Das folgende Chromatogramm zeigt das Stilben **271** bei Verwendung des chiralen (M)-BINAP **42** (0.20 eq). Der Diastereomeren-Überschuss beläuft sich auf 98% und das (E)/(Z)-Isomerenverhältnis auf 77:20.

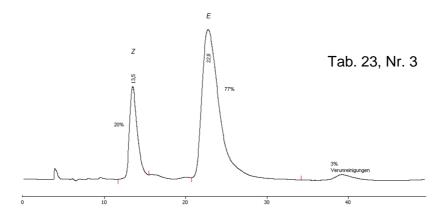


Abb. 12: HPLC-Messung des Stilbens 271 (Ligand: (M)-BINAP)

Eine vereinfachte analytische Auswertung ist möglich, wenn das Stilben **271** zum Bibenzyl **274** hydriert wird oder aber bei vollständiger Isomerisierung zum (E)-Stilben **271**. Daher wurde in einer weiteren SUZUKI-Kupplungsreaktion das (E)-Isomer des **a-b-c**-Boronsäureesters **270** (95:5), dass durch Säulenchromatographie des (E)/(Z)-Gemischs erhalten wurde, mit dem ( $R_S$ )-Iodaren **267** unter den gleichen Bedingungen (Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.1 eq), (M)-BINAP **42** (0.2 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.0 eq), 48 h) mit einer Ausbeute von 80% und einem de-Wert von 98% umgesetzt. Anhand der folgenden HPLC-Messung ist trotz Verun-reinigungen zu erkennen, dass das Isomerenverhältnis des Eduktes (95:5) beibehalten wurde.

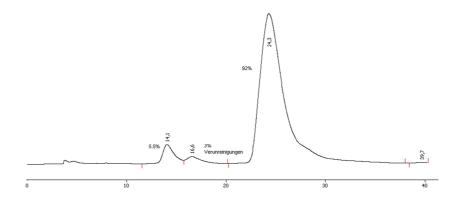


Abb. 13: Chromatogramm des (E)-Stilbens 271 an chiraler Phase

Während der Suzuki-Kupplung kommt es im Übergangszustand zur Ausbildung eines Fünfrings mit koordiniertem Palladium (Schema 82). Hierbei koordiniert das Palladiumatom aus elektrostatischen Gründen<sup>[129]</sup> mit dem Sauerstoffatom und nicht mit dem freien Elektronenpaar des Sulfoxids. Aus sterischen Gründen wird die Konfiguration an der sich neu bildenden Aryl-Aryl-Bindung so eingestellt, dass die *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe und der

ortho-Substituent am zweiten Benzolring möglichst weit voneinander entfernt sind. Je größer dieser Rest, umso größer sie Diastereoselektivität.

Schema 82: Stereochemische Darstellung der SUZUKI-Kupplung

Werden die jeweiligen Ergebnisse aller durchgeführten SUZUKI-Kupplungen miteinander verglichen, so lässt sich eine starke Verbesserung des de-Wertes bei der Synthese des Stilbens 271 gegenüber der Modellverbindung 268 erkennen. Die Ursache ist sicherlich der sperrige dritte *ortho*-Substituent (ein langer Rest der Diarylethenbrücke), was auch eine erhöhte Stabilität der Biarylachse A bedingt.

Für die Realisierung einer enantioselektiven Darstellung der Isoplagiochine müssen weitere Schritte durchgeführt werden. Zunächst soll das Stilben **271** durch eine palladiumkatalysierte Hydrierung in das Bibenzyl **274** überführt werden, die jedoch nach mehrmaliger Durchführung nicht das gewünschte Produkt lieferte. Auch die Umsetzung des Stilbens **271** mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid wurde nach mehrfachen Versuchen ohne erkennbaren Umsatz abgebrochen.

Schema 83: Hydrierung des Stilbens 271

Die Wohl-Ziegler-Bromierung der Methyl-Funktion am Stilben **271** mit anschließender Umsetzung zum Phosphoniumsalz (Precursor) **269** verzeichnete ebenfalls keine gewünschten Ergebnisse.

Schema 84: Darstellung des Phosphoniumsalz 269

In beiden Fällen ist die *p*-Tolylsulfinylgruppe eine mögliche Ursache (vgl. Reduzierbarkeit, Benzylposition im Tolylrest). Wegen des "freien" Wasserstoffatoms am Dioxan-Ring kann die WOHL-ZIEGLER-Bromierung mit anschließender Umsetzung zum Phosphoniumsalzes nicht funktionieren.

Daher wird die Synthese eines alternativen **c**-Bausteins in Betracht gezogen, mit dem eine Steigerung des Diastereomeren-Überschusses sowie eine leichtere Darstellung der Isoplagiochine erhofft werden.

#### 4.2.3.3 Modellreaktionen mit dem alternativen c-Baustein 277

Die Darstellung des arbeitskreisbekannten **c**-Boronsäureesters **277** beginnt mit 4-Brom-3-methylanisol (**199**), [100], [102] das durch die Umsetzung mit zwei Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid und der nachfolgenden basischen Hydrolyse in den 4-Brom-3-methylbenzaldehyd (**275**) überführt wird. [130] Anschließend wird die Aldehydfunktion mittels 1,3-Propandiol und Triethylorthoformiat als 1,3-Dioxan **276** geschützt. [131] Die weitere Überführung zum Boronsäureester **277** gelingt durch Metallierung mit *n*-Butyllithium und anschließender Umsetzung mit Trimethylborat. Das Reaktionsgemisch wird mit Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung schwach sauer aufgearbeitet, um die säurelabile 1,3-Dioxan-Schutzgruppe nicht zu hydrolysieren. Die erhaltene Boronsäure wird ohne weitere Aufarbeitung mittels Pinakol und Magnesiumsulfat zum Boronsäureester **277** umgesetzt. Der Boronsäureester **277** wird mit einer Ausbeute von 43% über drei Stufen erhalten.

Schema 85: Synthese des c-Boronsäureesters 277

Zunächst werden auch mit diesem alternativen **c-**Baustein **277** SUZUKI-Modellreaktionen nach den bekannten Versuchsbedingungen<sup>[60]</sup> durchgeführt.

Schema 86: Suzuki-Reaktion mit dem alternativen c-Baustein 277

Aus der Ergebnistabelle 24 ist zu entnehmen, dass durch den Einsatz der beiden chiralen Diphosphanliganden gegenüber dem achiralen Liganden die Ausbeute um 15% verringert und der de-Wert praktisch nicht mehr gesteigert wurde. Daher kann auf den Einsatz von zusätzlichen chiralen Liganden eindeutig verzichtet werden. Weiter fällt auf, dass die Ergebnisse der Liganden (*M*)-BINAP **42** und (*P*)-BINAP **43** sich nicht unterscheiden, also hier im Gegensatz zur Modellverbindung **268** (Tabelle 22) keine "matched"- und "mismatched"- Situation vorliegt. Auch lässt sich die enorme Steigerung des de-Wertes um 30% im Vergleich zur Modellverbindung **268** auf 98% erkennen, also für das Vorliegen nur eines Diastereomers. Dies wird anhand von spektroskopischen Daten und HPLC-Aufnahmen an chiraler Phase bestätigt.

Tab. 24: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplung zum Biaryl 278

Versuchs- nummer	Katalysator [eq] Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute	de <sup>a),b)</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] SPhos [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	70℃ 16 h	84%	98%
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] ( <i>M</i> )-BINAP [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	70℃ 16 h	68%	98%
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] ( <i>P</i> )-BINAP [0.15]	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [4.0]	1,4-Dioxan/ H₂O	70℃ 16 h	70%	98%

a) bestimmt in NMR-Spektren; b) bestimmt durch HPLC-Messung

Die HPLC-Messung an chiraler Phase lässt ein Diastereomerenverhältnis von 98.5:1.5 des axial-chiralen Biaryls **278** für die SUZUKI-Reaktion mit (*M*)-BINAP **42** erkennen.

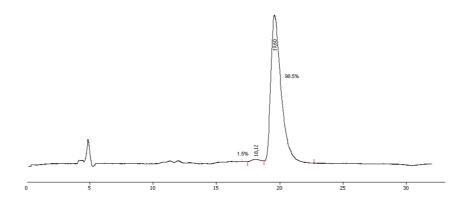


Abb. 14: HPLC-Messung der axial-chiralen Modellverbindung 278 an chiraler Phase

Der stereochemische Verlauf der SUZUKI-Kupplung verläuft analog zur Bildung der Modellverbindung **278** (Schema 87), jedoch mit dem Unterschied, dass die Methylgruppe durch eine 1,3-Dioxan-Funktion ersetzt wird. Deren Sauerstoffatom koordiniert mit hoher Wahrscheinlichkeit an das Palladiumatom, ein weiterer Ligand ((*M*)-/(*P*)-BINAP **42/43**) kann nun nicht mehr an das Palladiumatom koordinieren.

Schema 87: Stereochemische Darstellung der Suzuki-Kupplung

Der Ligand SPhos **212** ist aber durchaus zunächst erforderlich. Ohne den Zusatz eines Liganden erfolgt kein Umsatz. Der Ligand wird bei der oxidativen Addition des Palladiums benötigt.

Schema 88: Suzuki-Reaktion ohne Zusatz eines Liganden zum Biaryl 278

Um alle analytischen Zweifel zur Diastereoselektivität auszuschließen, wurde das Iodaren **267** nahezu racemisch eingesetzt.<sup>[132]</sup> Somit kann aufgezeigt werden, dass durch die vorangegangenen SUZUKI-Reaktionen jeweils immer nur ein Diastereomer bevorzugt gebildet wird. Die Reaktion verläuft unter den gleichen Bedingungen erfolgreich in einer Ausbeute von 81%.

Schema 89: SUZUKI-Reaktion mit racemischem Iodaren 267 und Boronsäureester 277

Die Kontrolle mittels NMR-Spektren und HPLC-Analyse an chiraler Phase kontrolliert. die Bildung von zwei Diastereomeren (nicht ganz Basislinien-getrennt) in einem Verhältnis von 55:45.

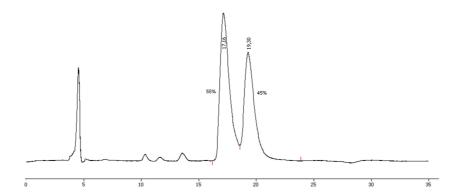


Abb. 15: HPLC-Messung der zwei Diastereomere von 278 an chiraler Phase

Um eine erkennbare Zeitersparnis zu ermöglichen, wird in einer Mikrowellen-Reaktion die Suzuki-Kupplungsreaktion zwischen ( $R_{\rm S}$ )-lodaren **267** und Boronsäureester **277** unter den literaturbekannten Bedingungen<sup>[60]</sup> durchgeführt. Die Reaktion wird zunächst zwei Stunden bei 70°C, dann eine Stunde bei 75°C durchgeführt. D ie Ausbeute beläuft sich nach insgesamt drei Stunden auf 42%. Die Reduzierung der Zeit von 16 Stunden auf maximal drei Stunden bei gleicher Ausbeute wurde nicht erreicht.

**Schema 90**: Mikrowellen-Reaktion von (R<sub>S</sub>)-lodaren **267** und Boronsäureester **277** 

#### 4.2.3.4 Versuche zur Entfernung des chiralen Auxiliars

Die Abspaltung des chiralen Auxiliars könnte am Isoplagiochin-Gerüst Probleme bereiten, da diese erst nach dem Ringschluss erfolgen kann. Daher wird mit Hilfe der Modellverbindung **278** die Abspaltung erprobt. Nach der bekannten Vorschrift<sup>[133]</sup> soll die *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe mittels *n*-Butyllithium und Iodbenzol entfernt werden. Das Edukt wurde nach dieser Reaktion jedoch reisoliert.

**Schema 91**: Entfernen der chiralen *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe

Durch die Umsetzung mit Raney-Nickel in Ethanol erfolgte die Abspaltung des chiralen Auxiliars jedoch leicht in einer Ausbeute von 95%. [134]

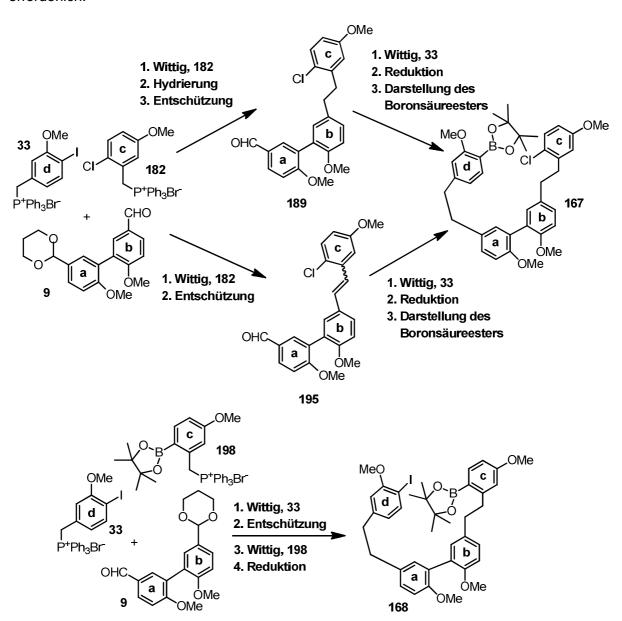
**Schema 92**: Entfernen der chiralen *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe

## 5 Zusammenfassung der Ergebnisse

## 5.1 Versuche zur Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs durch Suzuki-Kupplung

Ein Ziel der Arbeit war die (auch atropselektive) SUZUKI-Kupplung zur Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs.

Zunächst waren aufwendige Synthesen der beiden Cyclisierungsvorstufen **167** und **168** durch das sukzessive Verknüpfen einzelner, funktionalisierter aromatischer Bausteine erforderlich.



Schema 93: Synthese der Precursor 167 und 168

Anschließend wurden zahlreiche Versuche zur Macrocyclisierung von **167** und **168** zum Tetramethylether **15** durch intramolekulare Suzuki-Kupplung durchgeführt.

Schema 94: Cyclisierung der Precursor 167 und 168 durch SUZUKI-Kupplung

Der Ringschluss zum Isoplagiochin D Tetramethylether **15** konnte für beide Cyclisierungsvorstufen **167** und **168** nur unter den "bewährten" nicht chiralen Bedingungen mit moderaten Ausbeuten erreicht werden.

Die enantioselektive Darstellung des Isoplagiochin-Gerüsts durch Einsatz von chiralen Diphosphan-Liganden gelang auch nach Zugabe höherer Mengen an chiralen Liganden (bis zu 0.4 Äquvalenten) nicht. Unter den getesteten Liganden waren (*M*)-/(*P*)-BINAP **42/43**, (*P*)-KenPhos **132**. Die intramolekulare Kupplung ist thermodynamisch nicht sehr begünstigt und reagiert daher offenbar "empfindlich" auf das Katalysator-Liganden-System.

## 5.2 Versuche zur Synthese von Bisbibenzylen des Isoplagiochin-Typs durch Biarylkupplung in Gegenwart eines chiralen *ortho*-Substituenten

Zunächst sollte die Oxazolin-Methode nach MEYERS zur Synthese der beiden Isoplagiochine genutzt werden. Dabei wurde für die Synthese von 5 die intramolekulare Biarylkupplung des Precursors 234 in Betracht gezogen. Der Aufbau zum Precursor 234 über 245 verlief jedoch nicht erfolgreich und musste zwei Stufen vor dem gewünschten Produkt abgebrochen werden.

Schema 95: Abgebrochene Darstellung des Precursors 234

Alternativ sollte eine "Nordhälfte" **257** über die diastereoselektive intermolekulare Biarylkupplung zwischen Oxazolin **250** und dem lodaren **248** aufgebaut werden, die dann – in Anlehnung an die erste Synthese von **5/6**<sup>[11]</sup> – mit dem Biarylaldehyd **9** verknüpft werden könnte. Die Synthese der "Nordhälfte" **257** nach Bedingungen von MEYERS gelang jedoch ebenfalls nicht.

Schema 96: Versuchter Aufbau der "Nordhälfte" 257

Um herauszufinden, ob Iodarene überhaupt in der Lage sind Biarylkupplungen nach der MEYERS-Methode einzugehen, wurden zum Vergleich intermolekulare Modellreaktionen mit einem einfachen Brom- und Iodaren **258** und **205** durchgeführt.

Schema 97: Intermolekulare Biarylkupplung mit Oxazolin 250

Alle durchgeführten Biarylkupplungen verliefen erfolgreich, wobei das axial-chirale Biaryl **259** bei Raumtemperatur mit einer hohen Diastereoselektivität synthetisiert wurde. Weiter kann man erkennen, dass die Umsetzung mit 2-lodanisol (**205**) weniger Ausbeute liefert als die mit Bromaren **258**.

Ungeklärt bleibt die erfolglose Biarylkupplung zwischen Oxazolin **250** und dem Iodaren **248** (Schema 96). Das Iodaren **248** weist mit dem Tetrahydropyranyl-Ether als *para*-Substituent im Vergleich zu **205** eine weitere elektronenziehende Gruppe auf, die wohl eine erfolgreiche Reaktion "verhindert". In der Literatur<sup>[58]</sup> können axial-chirale Biaryle aus hochsubstituierten Edukten – meist Methoxygruppen als Substituenten – dargestellt werden (Schema 39).

Alternativ zu dieser Methode wurde die Synthese axial-chiraler Biaryle ausgehend von einem lodaren mit *ortho*-ständigem *p*-Tolylsulfinyl-Auxiliar als nächstes untersucht.

Hierfür wurden einfach diastereoselektive Suzuki-Kupplungsreaktionen mit dem achiralen Liganden SPhos **212** durchgeführt aus denen die beiden axial-chiralen Biaryle **268** und **278** synthetisiert wurden.

Schema 98: Synthese der axial-chiralen Biaryle 268 und 278

Beide axial-chiralen Biaryle **268** und **278** wurden durch die SUZUKI-Kupplung in guten bis sehr guten Ausbeuten erfolgreich synthetisiert. Das Biaryl **278** wird in fast diastereomerenreiner Form (98%) erhalten, während das Biaryl **268** einem maximalen de-Wert von 52% erreicht.

Zu weiteren Experimenten wurden zusätzliche chirale Liganden (M)-/(P)-BINAP **42/43** statt SPhos **212** eingesetzt.

Schema 99: Synthese der Biaryle 268 und 278

In beiden Suzuki-Modellreaktionen wurden die gewünschten Biaryle **268** und **278** in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt. Für das Biaryl **268** ist die Ausbildung eines "matched"-bzw. "mismatched"- Paares mit maximalen de-Werten von 66% und 30% auffällig. Für das Biaryl **278** ist dieser Effekt nicht mehr gegeben.

Während der Suzuki-Kupplung wird im Übergangszustand die Ausbildung eines Fünfrings mit koordiniertem Palladium beobachtet. Es wird weiter angenommen, dass das Sauerstoffatom des 1,3-Dioxans an das Palladiumatom koordiniert und nicht der Ligand.

Schema 100: Stereochemische Darstellung der Suzuki-Kupplung

Die Ergebnisse der Modellreaktion mit Iodaren **267** wurden erfolgreich auf eine Reaktion mit einem Boronat **270** übertragen.

Schema 101: Darstellung des Stilbens 271

Dabei wurden auch ohne doppelte Stereodifferenzierung in effizienter Umsetzung sehr gute Diastereomerenüberschüsse für **271** erhalten. Eine Zugabe von (*M*)-BINAP **42** ist daher nicht erforderlich.

Das Biaryl **271** sollte prinzipiell zur Synthese von Isoplagiochin C **(6)** oder D **(5)** geeignet sein. Erste Versuche zur Weitertransformation waren jedoch erfolglos. Hier müssen noch leichte Modifizierungen folgen.

An diesem Themengebiet wird zurzeit in unserem Arbeitskreis weitergeforscht (Kap. 6, Schemata 104–106).

#### 6 Ausblick

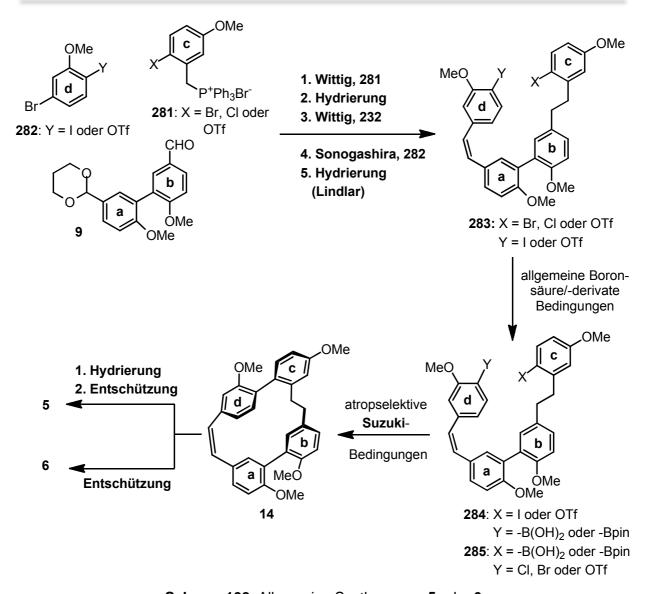
## 6.1 Ringschluss zu Isoplagiochin C (6) und D (5) durch Suzuкi-Kupplung

Die (atropselektive) Macrocyclisierung durch SUZUKI-Kupplung sollte trotz der zahlreichen Fehlschläge weiter verfolgt werden. Zum einen sind andere Kombinationen Boronsäure-oder -derivat/Abgangsgruppe denkbar, zum anderen werden Methoden zur Synthese hoch substituierter ("gespannter") Biaryle ständig verbessert.

Für den (atropselektiven) Ringschluss wäre die Synthese der Z-konfigurierten Precursor **284** oder **285** interessant, durch die die Darstellung von Isoplagiochin C (**6**) als auch von Isoplagiochin D (**5**) ermöglicht werden (Schema 102). Die ersten Syntheseschritte bis hin zur SONOGASHIRA-Reaktion lehnen sich an die im Kap. 4.1.7 beschriebene Strategie an.

Hier muss angemerkt werden, sollte der **c**-Baustein **281** mit einem Brom- oder Chloratom substituiert sein, müssen andere katalytische Hydrierbedingungen gefunden werden, da beide Substituenten abgespalten werden (Kap.4.1.1).<sup>[135]</sup> Als mögliche Alternative zu dem Pd/C-Katalysator ist Platin(IV)oxid zu sehen, da dieser Hydrierkatalysator schon in anderen Synthesen von Bisbibenzylen Verwendung gefunden hat, bei denen selektiv eine Doppelbindung in Anwesenheit von Brom-Substituenten hydriert wurde.<sup>[18],[136]</sup>

Durch eine modifizierte SONOGASHIRA-Reaktion<sup>[137]</sup> kann der **d**-Baustein **282** an das **a-b-c**-Fragment gekuppelt werden. Das entstandene Alkin könnte unter LINDLAR-Bedingungen<sup>[105]</sup> zu dem *Z*-Olefin **283** hydriert werden. Durch literaturbekannte Bedingungen<sup>[88],[138]</sup> könnte ein Halogensubstituent in eine Boronsäure- oder -esterfunktion transformiert werden. Während der nachfolgenden SUZUKI-Kupplung könnte die asymmetrische Induktion mit einem chiralen Liganden, wie (*M*)-BINAP **42** oder (*P*)-KenPhos **132** erfolgen. Die Entschützung der Alkoholgruppen würde dann das gewünschte Isoplagiochin C (**6**) mit einem – hoffentlich – hohen Enantiomeren-Überschuss liefern. Isoplagiochin (**5**) erhält man durch die katalytische Hydrierung von **14** und anschließender Spaltung der Methylethergruppen.<sup>[111]</sup>



Schema 102: Allgemeine Synthese von 5 oder 6

## 6.2 Intramolekulare Biarylkupplung in Gegenwart eines chiralen ortho-Substituenten

#### 6.2.1 Oxazolin als chiraler ortho-Substituent

Die Transformation des Tetrahydropyranyl-Ethers **248** in die entsprechenden Bromverbindung **259** konnte nicht realisiert werden (Kap. 4.2.1.2). Daher werden in den folgenden Synthesen zwei alternative **d**-Bausteine **289** und **293** dargestellt, die jeweils ein Bromanstelle eines lodsubstituenten aufweisen, da das Bromaren in den durchgeführten Modellreaktionen (Kap. 4.2.2) bessere Ausbeuten gezeigt hat.

#### Synthese zweier alternativer d-Bausteine 289 und 293

Die literaturbekannte<sup>[126]</sup> Herstellung von 1-Brom-2-methoxy-4-methylbenzol (**289**) geht vom *m*-Kresol (**286**) aus, dessen freie Hydroxygruppe mittels Dimethoxymethan geschützt wird. Danach erfolgt eine *ortho*-Lithierung mit *tert*-Butyllithium und anschließender Bromierung und Abspaltung der säurelabilen Schutzgruppe. Der bromierte Alkohol **288** wird durch Zugabe von Methyliodid als Methylether **289** geschützt.

1. *t*-BuLi, Pentan
0°C
2. 1,2-Dibromethan,
THF, -78°C
3. PTSA, MeOH, 
$$\Delta$$
286
287

1. *t*-BuLi, Pentan
0°C
2. 1,2-Dibromethan,
DMF

MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,
DMF

DMF

Schema 103: Synthese eines alternativen d-Bausteins 289

Die Bromierung von Resorcin (**290**) mit *N*-Bromsuccinimid in Dimethylformamid liefert das monobromierte 4-Bromresorcin (**291**)<sup>[139]</sup>, welches regioselektiv in *para*-Stellung zum Halogensubstituenten tosyliert wird. Diese Hydroxyfunktion ist dann geschützt während die *ortho*-ständige Phenolfunktion mittels Methyliodid in den Methylether umgewandelt wird. <sup>[140]</sup> Der *p*-Toluolsulfonsäureester wird anschließend in ethanolischer Kaliumhydroxidlösung zum Phenol **292** verseift, das dann unter bekannten Bedingungen als Tetrahydropyranyl-Ether geschützt wird.

Schema 104: Synthese eines alternativen d-Bausteins 293

Mit diesen **d**-Bausteinen **289** und **293** können die intermolekularen Kupplungsversuche mit dem Oxazolin **250** durchgeführt werden und somit das Isoplagiochin-Gerüst aufgebaut werden.

#### 6.2.2 p-Tolylsulfinylgruppe als chiraler ortho-Substituent

Während der Versuche mit dem  $(R_S)$ -lodaren **267** kamen immer wieder Probleme bei der Weitertransformation in Richtung Isoplagiochin-Gerüst auf, so dass die Synthese eines alternativen Iodaren **298** in Betracht gezogen werden muss. Das Iodaren **298** weist dabei keine Methylgruppe mehr, sondern einen Tetrahydropyranyl-Ether auf. Der Ringschluss kann

daher via MCMURRY und via WITTIG erfolgen. Daher ist keine kritische WOHL-ZIEGLER-Bromierung mit anschließender Umsetzung zum Phosphoniumsalz nötig, sondern nur die Umsetzung mit Triphenylphosphoniumhydrobromid. Auch besteht somit die Möglichkeit zur selektiven Darstellung des Isoplagiochin C (6).

#### Synthese eines alternativen d-Bausteins 298

Die Synthese des alternativen **d**-Bausteins **298** geht vom literaturbekannten 3-Brom-5-methylanisol (**264**) (Kap. 4.2.3) aus, welches nach bekannten Bedingungen<sup>[20],[60]</sup> zum lodaren **298** umgesetzt wird (Schema 105).

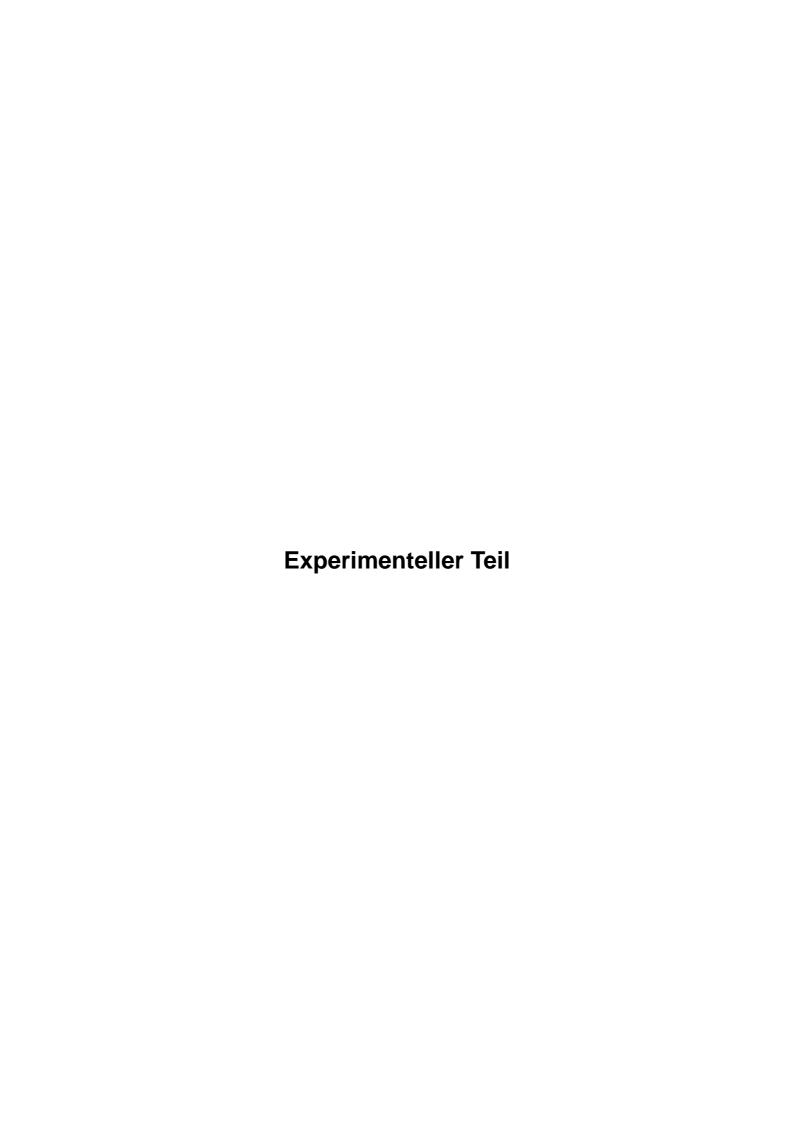
Schema 105: Darstellung eines alternativen d-Bausteins 298

Dieser **d**-Baustein **298** kann mit dem **a-b-c**-Boronsäureester **270** unter den bewährten SUZUKI-Bedingungen zum **299** gekuppelt werden. Anschließend erfolgen die katalytische Hydrierung der Stilbenbindung und die Hydrolyse der beiden säurelabilen Schutzgruppen. Um die Cyclisierung via MCMURRY durchzuführen, muss die freie Alkoholgruppe mit Pyridiniumchlorochromat oxidiert werden und so erhält man den Dialdehyd **300**. Für die MCMURRY-Macrocyclisierung wird Zinkstaub als Reduktionsmittel und Titantetrachlorid als Reagenz eingesetzt. Auch muss man unter pseudo-Verdünnung arbeiten, um die Bildung von Oligomeren zuvermindern. Dies geschieht durch das langsame Zutropfen des Dialdehyds **300** zum Reagenz. Nach dem Ringschluss muss das chirale Auxiliar entfernt und die Methylethergruppen gespalten werden, um das Isoplagiochin C (**6**) zu erhalten. Für die Synthese zum Isoplagiochin D (**5**) muss nach der Entfernung des Auxiliars katalytisch hydriert und die Methylethergruppen gespalten werden (Schema 106).

Es ist nicht bekannt, in wie weit die *p*-Tolylsulfinylgruppe auf die katalytische Hydrierung, die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat oder die McMurry-Bedingungen "reagiert". Daher kann alternativ auch nach der sauren Hydrolyse ein Phosphoniumsalz **302** aufgebaut werden, das unter WITTIG-Bedingungen die Macrocyclisierung realisiert (Schema 107).

Schema 106: Enantioselektive Synthesestrategie von Isoplagiochin C (6)

Schema 107: Auschnitt aus der enantioselektiven Synthesestrategie von Isoplagiochin C (6)



## 1 Allgemeine Angaben

Die <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurden am Gerät Avance 2 Spektrometer (AVII400) (400 und 100 MHz) der Firma Bruker bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösemittel für die NMR-Spektroskopie diente Deuterochloroform mit Tetramethylsilan als internem Standard und Hexadeuterodimethylsulfoxid. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte über das Signal von TMS oder das Signal des Lösemittels DMSO-d<sub>6</sub>.

Zur **Auswertung der Spektren** wird die Software ACD Labs 10.0 von Advanced Chemistry Development Inc. verwendet.

Die **Schmelzpunkte** werden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Firma Büchi bestimmt und sind unkorrigiert.

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

Der Ablauf der Reaktionen sowie die Reinheit der Produkte wird mit Hilfe von **Dünnschichtchromatographie** auf Kieselgelfolie (Kieselgel 60 F<sub>254</sub> der Firma Merck) kontrolliert.

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

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

**Hochaufgelöste Massenspektren** (HR-MS) wurden von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 90 der Firma Finnigan (CI) gemessen.

Die Bestimmung der **Drehwerte** der chiralen Verbindungen erfolgte mit dem Perkin Elmer 241 Polarimeter.

Folgende **Mikrowelle** wurde benutzt: CEM Fokussierte Mikrowellen<sup>™</sup> Synthese System, Typ Discover, Leistung: 0–300 Watt (± 30Watt), Temperatur: 25–250°C, Druck: 0–20 bar.

Für die **HPLC** an **chiraler Phase** wurden folgende Apparaturen benutzt: Waters <sup>™</sup> 600 E Multisolvent Delivery System, Merck-Hitachi L-4200 UV VIS Detector. Als analytische Säule diente eine DAICEL CHIRALCEL<sup>®</sup> OD-H mit einem Durchmesser von 4.60 mm und einer Länge von 250 mm sowie eine LUX 5 u Amylose-2 der Firma Phenomenex<sup>®</sup> mit einem Durchmesser von 4.60 mm und einer Länge von 250 mm. Diese Säulen ermöglichen die Messung von ee- und de-Werten.

Für die **HPLC** an **achiraler Phase** wurden folgende Apparaturen benutzt: Bischoff Pumpen, Merck-Hitachi L-4000 UV Detector. Als Säule diente eine Nucleosil 100-5 der Firma Macherey-Nagel mit einem Durchmesser von 4.00 mm und einer Länge von 250 mm.

Für die **präparative HPLC** wurden folgende Apparaturen benutzt: Waters <sup>™</sup> 600 Controller, Waters <sup>™</sup> 486 Tunable Absorbance Detector, Waters <sup>™</sup> 600 Pumpe. Als Säule dient eine Nucleosil 100-7 mit einem Durchmesser von 21.0 mm und einer Länge von 250 mm.

Folgende **Hydrierapparaturen** wurden benutzt: Parr<sup>®</sup> Hydrogenation Apparatus bis 3 bar (42 psi), Parr<sup>®</sup> 5500 Compact Micro Reactor, 4836 Controller.

# 2 Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

**Tab. 25**: Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Verbindungs-	Versuchs-	Verbindungs-	Versuchs-
nummer	nummer	nummer	nummer
5	19, 29	200	21
15	18, 28	201	22
33	7	202	24
167	13, 17	203	25
168	27	204	26
182	2	206	30
183	1	207	31
184	3	210	40
185	4	211	32, 33
186	5	212	34
187	6	217	35
188	9	221	36
189	10	222	37
190	11	224	38
191	12, 16	225	39
193	8	229	42
195	14	230	44
196	15	231	41
198	23	232	43
199	20	236	51, 59

Verbindungs- nummer	Versuchs- nummer	Verbindungs- nummer	Versuchs- nummer
237	45	256	62
238	46	259	65, 66, 67, 68
239	47	262	69
240	48	263	70
241	49	264	71
242	50	266	72
243	57	267	73
244	52	268	74
248	64	270	75
250	58, 61, 63	271	76
251	53	275	77
252	54	276	78
253	55	277	79
254	56	278	80, 81, 82
255	60	280	83

## 3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AVV)

#### **AVV 1: Intermolekulare WITTIG-Reaktion**

Der Aldehyd (10.0 mmol, 1.0 eq), das Phosphoniumsalz (13.0 mmol, 1.3 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.10 mol, 10.0 eq) und eine Spatelspitze 18-Krone-6-Ether werden in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert, mit EtOAc nachgespült und unter reduziertem Druck eingeengt.

#### AVV 2: Katalytische Hydrierung von Stilbenen

In EtOAc (200 mL) wird das entsprechende Stilben (10.0 mmol) gelöst, mit NEt<sub>3</sub> (5 mL) und Palladium (5%) auf Aktivkohle (1.00 g) versetzt. Die Hydrierung erfolgt über Nacht bei RT und drei bar. Danach filtriert man das Gemisch über eine dünne SiO<sub>2</sub>-Schicht, spült mit EtOAc nach und befreit von flüchtigen Bestandteilen.

#### AVV 3: Hydrolyse von säurelabilen Schutzgruppen

Die Verbindung mit der Acetalschutzgruppe (10.0 mmol) wird in einem THF/2M HCI-Gemisch (1:1; 100 mL) gelöst und für 16 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird in EtOAc (150 mL) aufgenommen und mit ges. NaCI-Lsg. (50 mL) versetzt. Nacheinander wird die organsiche Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg (2 x 50 mL) und ges. NaCI-Lsg (2 x 50 mL) gewaschen. Die Lösung wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und einengt.

#### **AVV 4: Reduktion von Stilbenen**

Das Stilben (5.00 mmol, 1.0 eq) und *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (75.0 mmol, 15.0 eq) werden in DME (140 mL) gelöst und die Lösung wird unter Rückfluss erhitzt. Innerhalb der ersten vier Stunden wird eine Lösung von NaOAc (125 mmol, 25.0 eq) in Wasser (210 mL) zu getropft und weitere 12 h unter Rückfluss gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt ist wird Wasser (250 mL) zugegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 200 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Entfernen des Solvens führt man eine Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc) als Reinigung durch.

#### **AVV 5: Phosphoniumsalzbildung aus Methylarenen**

Methylaren (69.7 mmol, 1.0 eq) wird mit NBS (73.0 mmol, 1.05 eq) in CCl<sub>4</sub> (300 mL) vorgelegt. Nach der Zugabe von zwei Spatelspitzen AIBN wird sechs Stunden unter Rückfluss mit zusätzlicher Bestrahlung mit einer 300 W-Tageslichtlampe erhitzt. Die erhaltene Suspension wird im Eisbad gekühlt und danach filtriert. Nach Entfernung des Solvens wird

das Rohprodukt mit Triphenylphosphan (20.0 g, 76.2 mmol) in Toluol (400 mL) 12 h unter Rückfluss erhitzt. Dabei fällt das Produkt aus, welches abgesaugt und mit Petrolether gewaschen wird.

# AVV 6: Entschützung von Bisbibenzyl Tetramethylethern<sup>[11]</sup>

Zum Bisbibenzyl Tetramethylether **15** (0.90 mmol) in wfr. CH₂Cl₂ (100 mL) wird eine Lösung von Bortribromid (1M in CH₂Cl₂, 9.00 mL, 9.00 mmol) bei −78℃ langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird innerhalb von sechs Stunden auf RT erwärmt und rührt weitere zehn Stunden bei RT. Dann fügt man Eiswasser (70 mL) hinzu und versetzt das Gemisch mit EtOAc (100 mL). Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (3 x 50 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 2:1).

# AVV 7: Suzuki-Reaktion (1)[19]

Der Boronsäureester (6.11 mmol, 1.1 eq) und das Chloraren/Iodaren (5.55 mmol, 1.0 eq) werden in einem Gemisch aus Toluol (14 mL), EtOH (7 mL) und 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (7 mL) gelöst. Das Lösemittelgemisch wird durch das Einleiten eins Argonstroms entgast. Dann wird das Tetrakistriphenylphosphanpalladium(0) (0.17 mmol, 0.03 eq) als Katalysator hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h im Ölbad bei 105 ℃ erhitzt. Man filtriert das Gemisch über eine dünne SiO<sub>2</sub>-Schicht, spült mit EtOAc nach und befreit von den flüchtigen Bestandteilen. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

# AVV 8: Suzuki-Reaktion (2)[17]

Unter Schutzgas werden der Boronsäureester (2.00 mmol, 1.1 eq) und das Chloraren/Iodaren (1.80 mmol, 1.0 eq) in wfr. DMF (30 mL) gelöst. Dann werden der Katalysator Tetrakistriphenylphosphanpalladium(0) (0.05 mmol, 0.03 eq) und die Base K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.52 mmol, 1.4 eq) hinzugefügt und lässt 16 h unter Rückfluss rühren. Die Reaktionslösung wird auf RT abgekühlt, mit Et<sub>2</sub>O (100 mL) versetzt und filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen und die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Unter vermindertem Druck wird das Solvens entfernt. Durch eine Flash-Säulenchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

# AVV 9: SUZUKI-Reaktion (3)[105]

Das Chloraren/Iodaren (1.07 mmol, 1.0 eq) wird zusammen mit dem Boronsäureester (3.21 mmol, 3.0 eq) in entgastes EtOH (50 mL) gegeben. Dann werden Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.68 mmol, 2.5 eq) als Base und Tetrakistriphenylphosphanpalladium(0) (0.054 mmol, 0.05 eq) als Katalysator hinzugefügt und unter Rückfluss für 16 h gerührt. Das Rohprodukt wird mittels einer Säulenchromatographie aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

# AVV 10: SUZUKI-Reaktion (4)[107]

Der Boronsäureester (3.05 mmol, 1.5 eq), das Chloraren/Iodaren (2.03 mmol, 1.0 eq) und die Base  $K_3PO_4$  (4.06 mmol, 2.0 eq) werden gemeinsam mit dem Katalysator  $Pd(OAc)_2$  (0.02 mmol, 0.01 eq) und dem Liganden SPhos **212** (0.04 mmol, 0.02 eq) in THF (25 mL) bei 100°C 16 h gerührt. Die Reaktion wird mit etwas Was ser abgequencht und die organische Phase wird mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Solvens wird eingeengt. Über eine Flashchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/ EtOAc 3:1)

# AVV 11: Suzuki-Reaktion (5)[80]

Der Katalysator Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.01 mmol, 0.01 eq) wird gemeinsam mit dem achiralen Liganden SPhos **212** (0.02 mmol, 0.02 eq), dem Boronsäureester (1.50 mmol, 1.5 eq) und K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.00 mmol, 2.0 eq) unter Argon gerührt. Anschließend wird ein vorher entgastes Gemisch aus Toluol/Wasser (2.2 mL, 10:1) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird 15 min bei RT gerüht. Das Chloraren (1.00 mmol, 1.0 eq) wird langsam zugetropft und für 16 h bei 100℃ gerührt. Die Mischung wird auf RT abgekühlt, mit Et<sub>2</sub>O (10 mL) versetzt und über eine dünne SiO<sub>2</sub> filtriert. Unter vermindertem Druck wird das Solvens entfernt. Durch eine Flash-Säulenchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

# AVV 12: Suzuki-Reaktion (7)<sup>[60]</sup>

Zu einer Lösung aus (*R*<sub>S</sub>)-lodaren **267** (0.26 mmol, 1.0 eq), SPhos **212** (0.04 mmol, 0.15 eq), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.03 mmol, 0.1 eq), Boronsäureester (0.52 mmol, 2 eq) und Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.04 mmol, 4.0 eq) in 1,4-Dioxan (3.0 mL) wird unter Schutzgas Wasser (0.5 mL) zugegeben und bei 70℃ für 16 h gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser abgequencht und filtriert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Solvens wird entfernt und das Rohprodukt wird über eine Flashchromatographie gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1:1).

## AVV 13: Suzuki-Reaktion (7)[60]

In einem Schlenck-Kolben wird  $Pd(OAc)_2$  (0.03 mmol, 0.1 eq) zusammen mit (*M*)-/(*P*)-BINAP **42/43** (0.04 mmol, 0.15 eq) unter ständigem Einleiten eines Argonstroms in 1,4-Dioxan (3.0 mL) und Wasser (0.5 mL) gelöst und 30 min bei 50°C gerührt. Zu der Lösung werden das ( $R_s$ )-lodaren **267** (0.26 mmol, 1.0 eq), der Boronsäureester (0.52 mmol, 2.0 eq) und  $Cs_2CO_3$  (1.04 mmol, 4.0 eq) zugegeben und bei 70°C für 16 h gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser abgequencht und filtriert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Über eine Flashchromatographie wird das Rohprodukt gereinigt (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc/ $CH_2Cl_2$  2:1:1).

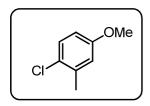
# **AVV 14: Biarylsynthese nach MEYERS**[57]

Das Halogenaren (1.00 mmol, 1.0 eq) wird zusammen mit Magnesiumspänen (2.00 mmol, 2.0 eq) in wfr. THF (5 mL) unter Rückfluss erhitzt. Dann wird tropfenweise 1,2-Dibromethan (1.3 mmol, 1.3 eq) in wfr. THF (1 mL) hinzugetropft und weiter unter Rückfluss erhitzt bis das ganze Magnesium umgesetzt ist. Die Reaktionsmischung wird auf RT gebracht, mit dem Oxazolin **250** (0.60 mmol, 0.6 eq) in THF (4 mL) versetzt und für weitere 16 h bei RT bzw. unter Rückfluss gerührt. Danach wird die Mischung mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg (10 mL) abgequencht und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die flüchtigen Bestandteile werden unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt über eine Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

# 4 Beschreibung der Versuche

#### Versuch 1: Methylierung von 4-Chlor-m-kresol (183)

Zu einer Lösung aus 4-Chlor-m-kresol (181) (20.0 g, 0.14 mol) und  $K_2CO_3$  (29.4 g, 0.21 mol) in Aceton (350 mL) wird Dimethylsulfat (44.3 g, 0.35 mol, 33.3 mL) zugespritzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Danach wird Wasser (350 mL) zugefügt und die Reaktionsmischung bei RT über Nacht gerührt. Die Extraktion erfolgt mit EtOAc (2 x 250 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Solvens wird danach unter vermindertem Druck entfernt.



#### 4-Chlor-3-methylanisol (183)

Ausbeute: 21.3 g (97% d. Th.)

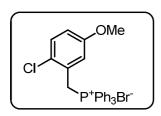
farblose Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.64 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.2, 137.0, 129.6, 125.8, 116.4, 112.5, 55.36 (OCH<sub>3</sub>), 20.29 (CH<sub>3</sub>).

#### Versuch 2: Darstellung des Phosphoniumsalz 182

Entsprechend der **AVV 5** werden 4-Chlor-3-methylanisol (**183**) (11.0 g, 70.2 mmol) mit NBS (13.8 g, 77.5 mmol) umgesetzt.



#### Phosphoniumsalz 182

Ausbeute: 27.3 g (78% d. Th.)

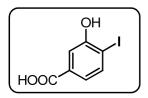
beiger Feststoff, Schmp.: 197–199℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.84–7.79 (m, 3 H), 7.73–7.64 (m, 12 H), 7.09 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1 H), 6.77 (dt, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 5.40 (d,  $J_{P,H} = 14.3$  Hz, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.55 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 158.4 (d,  $J_{P,C}$  = 3.7 Hz), 135.3 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 134.3 (d,  $J_{P,C}$  = 9.5 Hz), 130.2 (d,  $J_{P,C}$  = 12.5 Hz), 126.9 (d,  $J_{P,C}$  = 6.6 Hz), 126.3 (d,  $J_{P,C}$  = 8.8 Hz), 117.5 (d,  $J_{P,C}$  = 3.7 Hz), 117.3 (d,  $J_{P,C}$  = 85.8 Hz), 117.5 (d,  $J_{P,C}$  = 5.1 Hz), 55.88, 28.65 (d,  $J_{P,C}$  = 49.2 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>).

#### Versuch 3: lodierung der 3-Hydroxybenzoesäure (180)

3-Hydroxybenzoesäure (**180**) (20.8 g, 0.15 mol) wird in 2M NaOH-Lsg (200 mL) gelöst und innerhalb einer Stunde wird eine Lösung aus Iod (35.1 g, 0.14 mol) und Kaliumiodid (27.5 g, 0.16 mol) in Wasser (150 mL) zugetropft. Nach 20 min Rühren wird mit konz. HCI angesäuert und der Niederschlag abgesaugt. Dieser wird aus einem EtOH-Wasser-Gemisch (1:5) umkristallisiert und über Phosphorpentoxid getrocknet.



# 3-Hydroxy-4-iodbenzoesäure (184)

Ausbeute: 25.3 g (64% d. Th.)

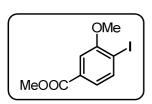
farbloser Feststoff, Schmp: 220–221℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 11.68 (s<sub>br</sub>, 1 H, COOH), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 3.42 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.9, 156.7, 139.1, 132.1, 121.5, 115.0, 90.88.

## Versuch 4: Methylierung und Veresterung der 3-Hydroxy-4-iodbenzoesäure (184)

Der lodaren **184** (30.0 g, 0.11 mol) wird zusammen mit Dimethylsulfat (71.6 g, 0.59 mol, 53.8 mL) und  $K_2CO_3$  (47.2 g, 0.34 mol) in Aceton (120 mL) 12 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird Wasser (150 mL) hinzugefügt und die Lösung weitere 12 h bei RT grührt. Dann wird mit EtOAc (2 x 100 mL) extrahiert, trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> und entfernt das Lösemittel unter vermindertem Druck.



#### 4-lod-3-methoxybenzoesäuremethylester (185)

Ausbeute: 32.7 g (98% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp: 48–49℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.6, 158.2, 139.5, 131.6, 123.3, 111.2, 92.66, 56.51, 52.35 (OCH<sub>3</sub>).

#### **Versuch 5: Verseifung des Methylesters 185**

4-lod-3-methoxybenzoesäuremethylester (**185**) (4.60 g, 15.8 mmol) wird in 2M NaOH-Lsg (100 mL) gelöst und 24 h bei RT gerührt. Die alkalische Lösung wird mit konz. HCl (30 mL) angesäuert, der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser (3 x 50 mL) gewaschen. Der Feststoff wird über Phosphorpentoxid i. Vak. getrocknet.

#### 4-lod-3-methoxybenzoesäure (186)

Ausbeute: 4.11 g (94% d. Th.)

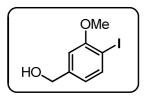
farbloser Feststoff, Schmp.: 219–220℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 170.5, 158.3, 139.7, 130.7, 123.9, 111.5, 93.90, 56.53 (OCH<sub>3</sub>).

# Versuch 6: Reduktion zum (4-lod-3-methoxyphenyl)-methanol (187)

4-lod-3-methoxybenzoesäure (**186**) (17.5 g, 63.0 mmol) und Thionylchlorid (60 mL) werden für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Thionylchlorid abdestilliert und das gebildete Säurechlorid wird in 1,4-Dioxan (120 mL) gelöst und mit NaBH₄ (7.16 g, 18.9 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird für 90 min bei 100℃ erhitzt. Nachdem diese auf RT abgekühlt ist, wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser gequencht. Die flüchtigen Bestandteile werden abdestilliert und der Rückstand wird mit CH₂Cl₂ (3 x 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Solvens wird am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung erfolgt durch eine Schnellfiltration (SiO₂, CHCl₃).



#### (4-lod-3-methoxyphenyl)-methanol (187)

Ausbeute: 14.4 g (86% d. Th.)

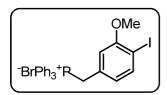
farbloses Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>–O), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.3, 142.9, 139.4, 120.8, 109.5, 84.61 (C<sub>Ar</sub>-I), 64.79 (Ar-CH<sub>2</sub>), 56.33 (OCH<sub>3</sub>).

#### Versuch 7: Darstellung des Phosphoniumsalz 33

Der Benzylalkohol **187** (5.00 g, 18.9 mmol) und Triphenylphosphoniumhydrobromid (6.56 g, 19.1 mmol) werden in MeCN (140 mL) gelöst und 16 h unter Rückfluss gerührt. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer weitestgehend eingeengt und der Rückstand mit PhMe (150 mL) versetzt und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf RT abgekühlt, der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit *n*-Hexan (2 x 50 mL) gewaschen.



#### Phosphoniumsalz 33

Ausbeute: 10.0 g (90% d. Th.)

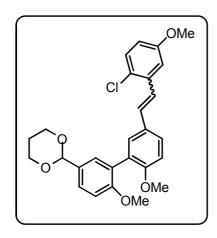
farbloser Feststoff, Schmp.: 255℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.92–7.87 (m, 3 H), 7.75–7.66 (m, 12 H), 7.60 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1 H), 6.52 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.48–6.45 (m, 1 H), 5.48 (d,  $J_{P,H}$  = 15.6 Hz, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>–P), 3.46 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 157.7 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 139.2 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 135.0 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 133.8 (d,  $J_{P,C}$  = 9.5 Hz), 129.9 (d,  $J_{P,C}$  = 12.5 Hz), 129.4 (d,  $J_{P,C}$  = 8.8 Hz), 124.8 (d,  $J_{P,C}$  = 5.9 Hz), 117.5 (d,  $J_{P,C}$  = 85.8 Hz), 113.9 (d,  $J_{P,C}$  = 5.9 Hz), 86.13 (d,  $J_{P,C}$  = 5.1 Hz,  $C_{Ar}$ -I), 78.88 (d,  $J_{P,C}$  = 33.0 Hz), 55.87 (OCH<sub>3</sub>), 28.72 (d,  $J_{P,C}$  = 47.0 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>).

## Versuch 8: WITTIG-Reaktion der "Südhälfte" 9 und dem Phosphoniumsalz 182

Entsprechend der **AVV 1** werden die "Südhälfte" **9** (8.51 g, 25.9 mmol) und das Phosphoniumsalz **182** (12.9 g, 25.9 mmol) in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) vorgelegt. Die Reinigung erfolgt durch eine Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) als Eluens.



# 2-Chlor-5-methoxy-3'-[5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenyl]-4'-methoxy-stilben (193)

Ausbeute: 10.7 g (88% d. Th.), (E)/(Z) 1:1

hellgelber Feststoff, Schmp.: 85-88℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.49–7.46 (m, 1 H), 7.44 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.33 (d, J<sub>trans</sub> = 16.3 Hz, 1 H, (E)-CH=CH), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.02 (d, J<sub>trans</sub> = 16.3 Hz, 1 H, (E)-CH=CH), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.71 (d, J = 3.0 Hz, 0.5 H), 6.70 (dd, J = 3.0, 1.0 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 3.0 Hz, 0.5 H), 6.64 (d, J<sub>cis</sub> = 12.1 Hz, 1 H, (Z)-CH=CH), 6.52 (d, J<sub>cis</sub> = 12.1 Hz, 1 H, (Z)-CH=CH), 5.48 (s, 1 H, OCHO), 5.43 (s, 1 H, OCHO), 4.25–4.20 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.98–3.90 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.795 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s

, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.56 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.25–2.14 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.42-1.37 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

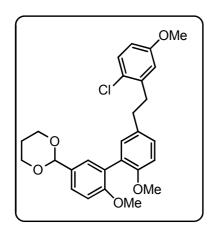
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.3, 157.7, 157.6, 157.5, 157.4, 156.6, 136.8, 136.5, 132.4, 131.4, 131.0, 131.0, 130.9, 130.3, 130.1, 129.8, 129.4, 129.2, 129.1, 129.1, 128.5, 128.3, 127.8, 127.5, 127.4, 126.5, 126.3, 125.4, 125.1, 125.0, 122.7, 115.4, 114.8, 114.3, 111.1, 111.0, 110.7, 110.7, 110.6, 101.6 (OCHO), 101.6 (OCHO), 67.36, 67.33, 55.89 (OCH<sub>3</sub>), 55.79 (OCH<sub>3</sub>), 55.76 (OCH<sub>3</sub>), 55.66 (OCH<sub>3</sub>), 55.53 (OCH<sub>3</sub>), 55.33 (OCH<sub>3</sub>), 25.78.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>CIO<sub>5</sub> 466.1552 466.1547

# Versuch 9: Katalytische Hydrierung des Stilbens 193

Gemäß der AVV 2 wird das Stilben 193 (4.00 g, 8.57 mmol) hydriert.



# 2-Chlor-5-methoxy-3'-[5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenyl]-4'-methoxy-bibenzyl (188)

Ausbeute: 3.99 g (99% d. Th.)

farbloses Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.47 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.27–7.25 (m, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.72–6.70 (m, 2 H), 5.52 (s, 1 H, OCHO), 4.30–4.26 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.03–3.96 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.02–2.98 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.90–2.86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.30–2.18 (m, 1 H, HCH), 1.47–1.43 (m, 1 H, HCH).

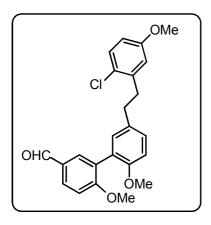
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.1, 157.5, 155.5, 140.4, 133.1, 131.4, 130.9, 129.9, 129.2, 128.4, 127.9, 127.8, 126.2, 125.3, 115.7, 113.0, 111.0, 110.7, 101.6 (OCHO), 67.32, 55.84 (OCH<sub>3</sub>), 55.82 (OCH<sub>3</sub>), 55.39 (OCH<sub>3</sub>), 36.30, 35.13, 25.76.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

 $[M] C_{27}H_{29}CIO_5$  468.1700 468.1704

#### Versuch 10: Saure Hydrolyse des Dioxans 188

Das Dioxan 188 (3.85 g, 8.21 mmol) wird entsprechend der AVV 3 entschützt.



# 2-Chlor-5-methoxy-3'-[5-formyl-2-methoxyphenyl]-4'-methoxy-bibenzyl (189)

Ausbeute: 3.32 g (98% d. Th.)

hellgelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.94 (s, 1 H, CHO), 7.86 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 7.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.83–6.75 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (s, 4 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

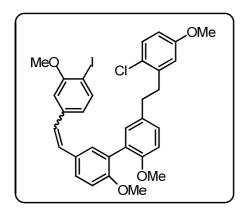
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 191.1, 162.2, 159.6, 155.3, 143.5, 133.7, 133.4, 131.3, 130.0, 129.6, 129.3, 129.0, 128.8, 126.2, 120.9, 116.0, 111.3, 111.0, 110.8, 55.98 (OCH<sub>3</sub>), 55.14 (OCH<sub>3</sub>), 38.18, 36.97.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>4</sub> 410.1281 410.1285

#### Versuch 11: WITTIG-Reaktion des Aldehyds 189 mit dem Phoshoniumsalz 33

Der Aldehyd **189** (4.54 g, 11.0 mmol) und das Phosphoniumsalz **33** (6.52 g, 11.0 mmol) werden nach der **AVV 1** umgesetzt. Zur Reinigung wird eine Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan EtOAc 3:1) durchgeführt.



5'-[2-(2-Chlor-5-methoxy-phenyl)-ethyl]-5-[2-(4-iod-3-methoxy-phenyl)-vinyl]-2,2'-dimethoxy-biphenyl (190)

Ausbeute: 6.83 g (97% d. Th.)

zähes hellgelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 8.0, 6.5 Hz, 1 H), 7.47 (dt, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.26–7.08 (m, 6 H, 2 H, (E)-CH=CH), 6.99–6.68 (m, 14 H), 6.64 (d, J<sub>cis</sub> = 12.2 Hz, 1 H, (Z)-CH=CH), 6.48 (d, J<sub>cis</sub> = 12.2 Hz, 1 H, (Z)-CH=CH), 3.94–3.69 (m, 24 H, OCH<sub>3</sub>), 3.04–2.85 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

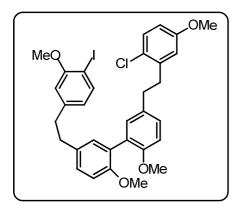
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.2, 158.1, 157.7, 157.1, 156.4, 155.5, 155.4, 155.3, 139.6, 139.4, 139.1, 139.0, 133.3, 133.2, 132.1, 131.4, 131.3, 130.9, 130.0, 129.9, 129.4, 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 129.1, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.2, 125.7, 125.3, 123.4, 120.5, 115.9, 115.8, 114.2, 113.0, 112.9, 111.4, 111.2, 110.9, 110.8, 108.5, 83.97 (C<sub>Ar</sub>–I), 83.87 (C<sub>Ar</sub>–I), 56.25 (OCH<sub>3</sub>), 55.97 (OCH<sub>3</sub>), 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 55.89 (OCH<sub>3</sub>), 55.83 (OCH<sub>3</sub>), 55.75 (OCH<sub>3</sub>), 55.40 (OCH<sub>3</sub>), 55.10 (OCH<sub>3</sub>), 38.17, 38.09, 36.98, 36.93, 36.31, 36.20, 35.10, 35.08.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M]  $C_{32}H_{30}CIIO_4$  640.0864 640.0877

#### Versuch 12: Reduktion des Stilbens 190

Nach der **AVV 4** wird das Stilben **190** (2.50 g, 3.90 mmol) mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (11.4 g, 64.2 mmol) hydriert und mittels einer Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) wird das Rohprodukt gereinigt.



# 5'-[2-(2-Chlor-5-methoxy-phenyl)-ethyl]-5-[2-(4-iod-3-methoxy-phenyl)-ethyl]-2,2'-dimethoxy-biphenyl (191)

Ausbeute: 1.93 g (77% d. Th.)

gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.18–7.14 (m, 2 H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.70–6.67 (m, 2 H), 6.57–6.56 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.01–2.83 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

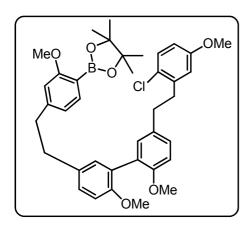
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.2, 157.9, 155.5, 155.4, 144.0, 140.4, 139.1, 133.2, 133.0, 131.5, 131.5, 130.0, 129.0, 128.4, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 125.6, 125.3, 122.8, 115.9, 113.0, 111.7, 111.1, 111.1, 82.47 (C<sub>Ar</sub>–I), 56.16 (OCH<sub>3</sub>), 55.89 (OCH<sub>3</sub>), 55.86 (OCH<sub>3</sub>), 55.41 (OCH<sub>3</sub>), 37.91, 36.88, 36.26, 35.10.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>CIIO<sub>4</sub> 642.1024 642.1034

#### Versuch 13: Darstellung des Boronsäureesters 167

Das offenkettige Iod-Bisbibenzyl **191** (2.30 g, 3.58 mmol) wird in abs. THF (40 mL) gelöst, danach wird die Lösung auf −78°C abgekühlt und man gibt *i*PrMgCl\*LiCl (4.70 g, 3.58 mmol, 4.48 mL) tropfenweise hinzu. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und danach wird 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **192**) (556 mg, 3.58 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt und dann mit etwas ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Danach erfolgt die Extraktion mit Et<sub>2</sub>O (2 x 15 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> und entfernt das Solvens. Die Reinigung des Produktes erfolgt über eine Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan EtOAc 3:1→1:1).



2-(4-(2-(5'-(2-chlor-5-methoxyphenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (167)

Ausbeute: 1.36 g (59% d. Th.)

zähes gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.74–6.72 (m, 2 H), 6.68–6.64 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.94–2.85 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.33 (s, 12 H, (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

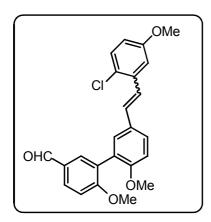
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 164.4, 159.6, 158.4, 147.1, 143.6, 136.9, 133.4, 133.4, 131.5, 131.4, 129.2, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 120.9, 120.4, 114.2, 111.3, 111.1, 111.1, 111.0, 83.24 (O<u>C</u>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.84 (OCH<sub>3</sub>). 55.73 (OCH<sub>3</sub>), 55.06 (OCH<sub>3</sub>), 38.48, 38.16, 36.97, 36.85, 24.80 (OC(<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>38</sub>H<sub>44</sub>BCIO<sub>6</sub> 642.2934 642.2919

#### Versuch 14: Saure Entschützung von 193

Gemäß der AVV 3 wird das Stilben 193 (500 mg, 1.07 mmol) sauer hydrolysiert.



#### Stilben 195

Ausbeute: 421 mg (96% d. Th.), (E)/(Z) 1:1

hellgelber Feststoff, Schmp.:88–90℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.93 (s, 0.5 H, CHO), 9.86 (s, 0.5 H, CHO), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 0.5 H), 7.84 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 0.5 H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 0.5 H), 7.44 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 7.34 (d, J<sub>trans</sub> = 16.0 Hz, 0.5 H, (E)-CH=CH), 7.25 (d, J = Hz, 0.5 H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 0.5 H), 7.16 (d, J = 3.0 Hz, 0.5 H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 0.5 H), 7.05 (d, J = 2.3 Hz, 0.5 H), 7.03 (d, J<sub>trans</sub> = 16.0 Hz, 0.5 H, (E)-CH=CH), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 0.5 H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 0.5 H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 0.5 H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 0.5 H), 6.75–6.71 (m, 1 H), 6.66 (d, J<sub>cis</sub> = 12.1 Hz, 0.5 H, (J)-CH=CH), 6.55 (d, J<sub>cis</sub> = 12.1 Hz, 0.5 H, (J)-CH=CH), 3.87 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.62 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 191.0 (CHO), 190.9 (CHO), 162.2, 162.1, 158.4, 157.8, 157.2, 156.4, 136.8, 136.4, 133.3, 133,3m 132.1, 131.5, 131.3, 131.1, 130.7, 130.4, 130.2, 129.8, 129.7, 129.6, 129.6, 129.6, 128.8, 128.3, 128.3, 128.0, 126.8, 126.2, 125.9, 125.1, 125.0, 123.1, 115.4, 114.8, 114.3, 111.2, 111.1, 110.9, 110.8, 110.7, 56.01 (OCH<sub>3</sub>), 55.86 (OCH<sub>3</sub>), 55.84 (OCH<sub>3</sub>), 55.70 (OCH<sub>3</sub>), 55.55 (OCH<sub>3</sub>), 55.37 (OCH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
$[M]\;C_{24}H_{21}CIO_4$	408.1166	408.1128
[M+1] C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> ClO <sub>4</sub>	409.1239	409.1207

#### **Versuch 15: WITTIG-Olefinierung zum Distilben 196**

Der Aldehyd **195** (2.00 g, 4.89 mmol) und das Phosphoniumsalz **33** (3.75 g, 6.36 mmol) werden nach der **AVV 1** umgesetzt. Zur Reinigung wird eine Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) durchgeführt.

#### Distilben 196

Ausbeute: 2.78 g (89% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp.:80-82℃

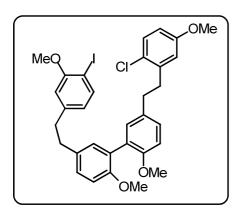
Komplexe NMR-Spektren

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>CIIO<sub>4</sub> 638.0719 638.0721

#### Versuch 16: Reduktion des Distilbens 196

Nach der **AVV 4** wird das Distilben **196** (1.30 g, 2.03 mmol) mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (6.22 g, 33.4 mmol) hydriert und mittels einer Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) wird das Rohprodukt gereinigt.



5'-[2-(2-Chlor-5-methoxy-phenyl)-ethyl]-5-[2-(4-iod-3-methoxy-phenyl)-ethyl]-2,2'-dimethoxy-biphenyl (191)

Ausbeute: 956 mg (73% d. Th.)

gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.18–7.14 (m, 2 H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.70–6.67 (m, 2 H), 6.57–6.56 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.01–2.83 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.2, 157.9, 155.5, 155.4, 144.0, 140.4, 139.1, 133.2, 133.0, 131.5, 131.5, 130.0, 129.0, 128.4, 128.4, 128.2, 127.9, 127.8, 125.6, 125.3, 122.8, 115.9, 113.0, 111.7, 111.1, 111.1, 82.47 (C<sub>Ar</sub>–I), 56.16 (OCH<sub>3</sub>), 55.89 (OCH<sub>3</sub>), 55.86 (OCH<sub>3</sub>), 55.41 (OCH<sub>3</sub>), 37.91, 36.88, 36.26, 35.10.

#### Versuch 17: Darstellung des Boronsäureesters 167

Das offenkettige Iod-Bisbibenzyl **191** (2.30 g, 3.58 mmol) wird in abs. THF (40 mL) gelöst, danach wird die Lösung auf  $-78^{\circ}$ C abgekühlt und man gibt iPrMgCl\*LiCl (4.70 g, 3.58 mmol, 4.48 mL) tropfenweise hinzu. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden bei dieser Temperatur gerührt und danach wird 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, **192**) (556 mg, 3.58 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt und dann mit etwas ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Danach erfolgt die Extraktion mit Et<sub>2</sub>O (2 x 15 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> und entfernt das Solvens. Die Reinigung des Produktes erfolgt über eine Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan EtOAc 3:1 $\rightarrow$ 1:1).

2-(4-(2-(5'-(2-chlor-5-methoxyphenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (167)

Ausbeute: 1.36 g (59% d. Th.)

zähes gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.62 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.74–6.72 (m, 2 H), 6.68–6.64 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.94–2.85 (m, 8 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.33 (s, 12 H, (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 164.4, 159.6, 158.4, 147.1, 143.6, 136.9, 133.4, 133.4, 131.5, 131.4, 129.2, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 120.9, 120.4, 114.2, 111.3, 111.1, 111.1, 111.0, 83.24 (O<u>C</u>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.84 (OCH<sub>3</sub>). 55.73 (OCH<sub>3</sub>), 55.06 (OCH<sub>3</sub>), 38.48, 38.16, 36.97, 36.85, 24.80 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### Versuch 18: Cyclisierung zum Iso D-Tetramethylether 15

Der Ringschluss zum Isoplagiochin D-Tetramethylether **15** erfolgt gemäß der **AVV 7** mit der Cyclisierungsvorstufe **167** (100 mg, 0.14 mmol).

# Isoplagiochin D-Tetramethylether 15

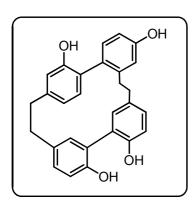
Ausbeute: 27.0 mg (40% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp.: 132–133℃

Spektroskopische Daten bekannt<sup>[11],[18]</sup>

## **Versuch 19: Darstellung von Isoplagiochin D (5)**

Der Isoplagiochin D-Tetramethylether **15** (20.0 mg, 0.04 mmol) wird entsprechend der **AVV 6** entschützt.



# Isoplagiochin D (5)

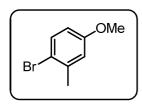
Ausbeute: 8.2 mg (48% d. Th.)

farbloses Öl

Spektroskopische Daten bekannt<sup>[11],[18]</sup>

#### **Versuch 20: Bromierung des 3-Methylanisols (197)**

Zu einer Lösung des 3-Methylanisols (**197**) (37.0 g, 0.30 mol, 37.8 mL) in MeCN (1500 mL) wird NBS (58.8 g, 0.33 mol) gegeben und die gelbe Lösung wird über Nacht bei RT gerührt. Das Solvens wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit CCl<sub>4</sub> (50 mL) gewaschen. Das Lösemittel wird unter reduziertem Druck entfernt.



#### 4-Brom-3-methylanisol (199)

Ausbeute: 59.8 g (98% d. Th.)

gelb-rote Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.58 (dd, J = 8.8, 3.0, 1 H), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.8, 138.8, 132.8, 116.5, 115.4, 112.9, 55.33 (OCH<sub>3</sub>), 23.11 (CH<sub>3</sub>).

#### Versuch 21: Darstellung der Boronsäure 200

Magnesiumspäne (3.90 g, 0.16 mol) werden mit einer Spatelspitze lod unter Schutzgas vorgelegt. Ca. 5% der Bromverbindung 199 (29.0 g, 0.14 mol) in wfr. THF (100 mL) werden zugetropft und das Anspringen der Reaktion wird abgewartet. Die Innentemperatur sollte mit einem Wasserbad bei permanenten Zutropfen zwischen 45°–55°C gehalten werden. Danach wird die Reaktionslösung eine Stunde bei 55°–60°C g erührt. Die braune Lösung wird mit mehrfachem Nachspülen in einem Tropftrichter überführt. Die hergestellte GRIGNARD-Lösung wird nun in eine auf −78°C gekühlte Lösung aus Trim ethylborat 17.4 g (0.17 mol, 19.0 mL) in wfr. THF (75 mL) getropft, dabei soll die Temperatur die −60°C nicht überschreiten. Nachdem die Zugabe der Lösung beendet ist, wird diese über Nacht weitergerührt und aufgetaut. Durch langsames Zutropfen von 2M HCI-Lsg (150 mL) wird die Reaktionslösung hydrolysiert. Das Gemisch wird anschließend 30 min gerührt und dann mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ebenfalls mehrmals mit 2M NaOH-Lsg extrahiert. In einem Eisbad werden die vereinigten wässrigen Phasen gekühlt und mit konz. HCl ange-säuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Exsikkator über CaCl₂ getrocknet.

# 4-Methoxy-2-methylphenylboronsäure (200)

Ausbeute: 17.0 g (71% d. Th.)

beiger Feststoff, Schmp.: 189–192℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7.74 (s<sub>br</sub>, 2 H, B(OH)<sub>2</sub>), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.69–6.67 (m, 2 H), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

 $^{13}$ C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 160.0, 144.1, 135.5, 115.1, 109.8, 55.72 (OCH<sub>3</sub>), 22.41 (CH<sub>3</sub>).

#### Versuch 22: Umsetzung der Boronsäure 200 zum Boronsäureester 201

Boronsäure **200** (17.0 g, 0.10 mol), Pinakol (18.2 g, 0.15 mol) und MgSO<sub>4</sub> (123 g, 1.02 mol) werden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (460 mL) gegeben und über Nacht bei RT gerührt. Der Reaktionsfortschritt wird mittels DC-Kontrolle überwacht. Danach wird die Reaktionsmischung filtriert und die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeengt.

2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]-dioxaborolan (201)

Ausbeute: 24.0 g (97% d. Th.)

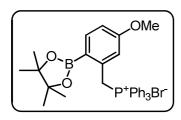
farblose Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.70–6.67 (m, 2 H), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 12 H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 161.7, 147.2, 137.9, 115.5, 110.1, 83.09 (O<u>C</u>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 54.93 (OCH<sub>3</sub>), 24.88 (OC(<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.41 (CH<sub>3</sub>).

#### Versuch 23: Darstellung des Phosphoniumsalz 198

Der Boronsäureester **201** (20.0 g, 80.6 mmol) wird gemäß der **AVV 5** mit NBS (15.8 g, 88.7 mmol) umgesetzt.



(5-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2yl)benzyl)triphenylphosphoniumbromid (198)

Ausbeute: 38.0 g (81% d. Th.)

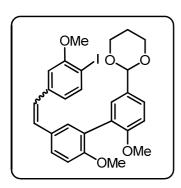
farbloser Feststoff, Schmp.: 248℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82–7.78 (m, 3 H), 7.69 (m, 1 H), 7.67–7.61 (m, 6 H), 7.55–7.49 (m, 6 H), 6.88–6.82 (m, 2 H), 5.57 (d,  $J_{P,H}$  = 14.8 Hz, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 12 H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 162.3 (d,  $J_{P,C}$  = 3.7 Hz), 138.6 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 135.9 (d,  $J_{P,C}$  = 8.8 Hz), 135.1 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 134.5 (d,  $J_{P,C}$  = 9.5 Hz), 130.1 (d,  $J_{P,C}$  = 12.5 Hz), 117.8 (d,  $J_{P,C}$  = 85.8 Hz), 115.9 (d,  $J_{P,C}$  = 4.4 Hz), 115.1 (d,  $J_{P,C}$  = 3.7 Hz), 83.79 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.41 (OCH<sub>3</sub>), 30.65 (d,  $J_{P,C}$  = 46.2 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>), 24.81 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

#### Versuch 24: WITTIG-Olefinierung zum Stilben 202

Entsprechend der **AVV 1** wird die "Südhälfte" **9** (9.20 g, 28.0 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **33** (16.5 g, 28.0 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt über eine Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).



#### Stilben 202

Ausbeute: 14.0 g (90%, d. Th.), (E)/(Z) = 1:1

farbloser Feststoff, Schmp: 84-85℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 0.73 H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 0.27 H), 7.47–7.41 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 0.73 H), 7.20 (d, J = 2.3 Hz, 0.73 H), 7.15 (dd, J = 2.3 Hz, 0.27 H), 7.09 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 0.73 H, (E)-CH=CH), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 0.73 H), 6.93 (d, J = 1.5 Hz, 0.73 H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.3 Hz, 0.27 H), 6.84 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 0.73 H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 0.27 H), 6.78 (d, J = 1.8 Hz, 0.27 H), 6.67 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 0.27 H), 6.59 (d,  $J_{cis}$  = 12.3 Hz, 0.27 H, (Z)-CH=CH), 6.40 (d, J = 12.1 Hz, 0.27 H, (Z)-CH=CH), 5.50 (s, 0.73 H, OCHO), 5.47 (s, 0.27 H, OCHO), 4.27–4.24 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.02–3.94 (m, 2 H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 2.2 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 2.2 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 0.8 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 0.8 H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 0.8 H, OCH<sub>3</sub>), 2.27–2.18 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.41 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>).

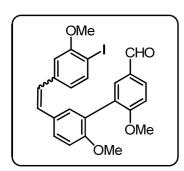
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.2, 157.6, 157.5, 157.4, 157.3, 156.6, 139.6, 139.4, 139.2, 139.0, 132.0, 131.0, 130.9, 130.9, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.1, 129.0, 128.4, 127.9, 127.8, 127.5, 127.3, 126.5, 126.4, 125.6, 123.4, 120.5, 111.4, 111.0, 110.7, 110.7, 110.7, 108.5, 101.6 (OCHO), 101.5 (OCHO), 83.90 (C<sub>Ar</sub>-I), 83.86 (C<sub>Ar</sub>-I), 67.37, 67.35, 56.25 (OCH<sub>3</sub>), 56.02 (OCH<sub>3</sub>), 55.89 (OCH<sub>3</sub>), 55.79 (OCH<sub>3</sub>), 55.76 (OCH<sub>3</sub>), 55.68 (OCH<sub>3</sub>), 25.80, 25.77.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M]  $C_{27}H_{27}IO_5$  558.0906 558.0903

#### Versuch 25: Saure Hydrolyse des Dioxans 202

Das Acetal 202 (10.0 g, 17.9 mmol) wird wie in AVV 3 beschrieben sauer entschützt.



#### Aldehyd 203

Ausbeute: 8.60 g (96%, d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp: 164–167℃

**Anmerkung**: Das Stilben **203** liegt als (E)/(Z)-Gemisch (65:35) vor. Zur Vereinfachung der Charakterisierung wurde das Stilben **203** säulenchromatographisch getrennt und nur das (E)-Stilben NMR-spektroskopisch untersucht:

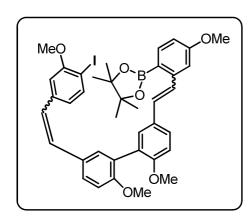
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.93 (s, 1 H, CHO), 7.91 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J<sub>trans</sub> = 15.8 Hz, 1 H, (E)-CH=CH), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.93 (d, J<sub>trans</sub> = 15.8 Hz, 1 H, (E)-CH=CH), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 190.9 (CHO), 162.2, 158.3, 157.0, 139.4, 133.1, 131.7, 131.2, 129.6, 129.5, 129.3, 128.9, 127.8, 126.9, 126.1, 120.5, 111.3, 110.9, 108.6, 84.18 (C<sub>Ar</sub>-I), 56.28 (OCH<sub>3</sub>), 56.03 (OCH<sub>3</sub>), 55.84 (OCH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> IO <sub>4</sub>	500.0416	500.0485
[M+1] C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> IO <sub>4</sub>	501.0542	501.0563

#### Versuch 26: WITTIG-Reaktion zwischen Aldehyd 203 und Phosphoniumsalz 198

Gemäß der **AVV 1** wird das Aldehyd **203** (10.5 g, 21.0 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **198** (16.1 g, 27.3 mmol) umgesetzt. Durch eine Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) wird das erhaltene Stilben aufgereinigt.



# Distilben 204

Ausbeute: 10.3 g (67%, d. Th.)

hellgelber Feststoff, Schmp: 91–93℃

**Anmerkung**: Zur Vereinfachung der Charakterisierung wurde das Distilben **204** säulenchromatographisch getrennt und nur eine Spezie NMR-spektroskopisch untersucht:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCI<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.00 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 1 H, (E)-CH=CH), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.3, 1 H), 7.48 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = Hz, 1 H), 7.11 (d,  $J_{trans}$  = 16.2 Hz, 1 H, (E)-CH=CH), 7.02 (d,  $J_{cis}$  = 12.2 Hz, 1 H, (Z)-CH=CH), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.96 (d,  $J_{cis}$  = 12.2 Hz, 1 H, (Z)-CH=CH), 6.95 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz 1 H), 6.78 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 12 H, (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

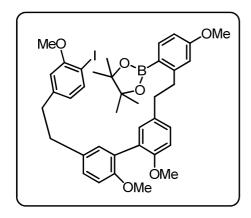
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 161.9, 158.3, 157.2, 156.8, 145.8, 139.6, 139.4, 138.1, 130.7, 129.9, 129.4, 129.3, 129.1, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.5, 127.1, 125.7, 120.5, 112.3, 111.3, 111.2, 109.3, 108.5, 84.00 ( $C_{Ar}$ –I), 83.37 ( $C_{Ar}$ –I), 56.24 (OCH<sub>3</sub>), 55.89 (OCH<sub>3</sub>), 55.12 (OCH<sub>3</sub>), 24.93 (OC( $\underline{C}$ H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

 $[M^{+}] C_{38} H_{40} BIO_6$  730.1942 730.1963

#### Versuch 27: Reduktion des Distilbens 204

Entsprechend der **AVV 4** wird das Distilben **204** (3.40 g, 4.65 mmol) mittels *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (13.9 g, 75.0 mmol) zur Cyclisierungsvorstufe **168** reduziert.



# Cyclisierungsvorstufe 168

Ausbeute: 2.88 g (84%, d. Th.)

gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.08–7.06 (m, 2 H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.59–6.56 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.18–3.14 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.90–2.80 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 1.35 (s, 12 H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.8, 157.9, 155.5, 155.3, 151.6, 144.1, 139.1, 138.3, 134.6, 133.0, 133.5, 131.5, 129.4, 128.4, 128.3, 128.2, 127.7, 122.8, 115.1, 113.7, 111.7, 111.1, 110.7, 83.19 (O<u>C</u>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.49 (C<sub>Ar</sub>–I), 56.19 (OCH<sub>3</sub>), 55.91 (OCH<sub>3</sub>), 55.87 (OCH<sub>3</sub>), 55.02 (OCH<sub>3</sub>), 39.04, 38.94, 37.96, 36.94, 24.89 (OC(<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

 $[M^{+}] C_{38} H_{44} BIO_{6}$  734.2269 734.2276

#### Versuch 28: Cyclisierung zum Iso D-Tetramethylether 15

Der Ringschluss zum Isoplagiochin D-Tetramethylether **15** erfolgt gemäß der **AVV 7** mit der Cyclisierungsvorstufe **168** (100 mg, 0.14 mmol).

# Isoplagiochin D-Tetramethylether 15

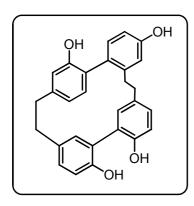
Ausbeute: 47.8 mg (71% d. Th.)

farbloser Feststoff

Spektroskopische Daten bekannt<sup>[18]</sup>

# **Versuch 29: Darstellung von Isoplagiochin D (5)**

Der Isoplagiochin D-Tetramethylether **15** (15.0 mg, 0.03 mmol) wird entsprechend der **AVV 6** entschützt.



# Isoplagiochin D (5)

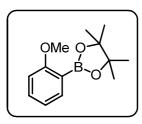
Ausbeute: 5.2 mg (41% d. Th.)

farbloses Öl

Spektroskopische Daten bekannt<sup>[11],[18]</sup>

#### Versuch 30: Darstellung des Boronsäureesters 206

2-lodanisol (205) (2.00 g, 8.55 mmol, 1.11 mL) wird in wfr. THF (80 mL) vorgelegt und auf −78℃ gekühlt, dann wird *i*PrMgCl\*LiCl (11.2 g, 8.55 mmol, 10.7 mL) langsam über einen Zeitraum von 15 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei −78℃ gerührt, danach wird 2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl[1,3,2]dioxaborolan (MOBPIN, 192) (1.33 g, 8.55 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Mischung wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg (3 mL) versetzt und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels einer Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).



#### Boronsäurester 206

Ausbeute: 1.17 g (59% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp: 80℃

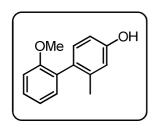
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.67 (dd, J = 2.0, 7.3 Hz, 1 H), 7.41–7.36 (ddd, J = 8.3, 7.3, 2.0 Hz, 1 H), 6.93 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 12 H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 164.2, 136.7, 132.5, 120.2, 110.5, 83.43 (O<u>C</u>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 55.80 (OCH<sub>3</sub>), 24.83 (OC(<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> BO <sub>3</sub>	234.1395	234.1427
[M+1] C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> BO <sub>3</sub>	235.1454	235.1506

#### Versuch 31: Suzuki-Kupplung des Chloraren 181 mit dem Boronsäureester 206

Der Iod-Boronsäureester **206** (650 mg, 2.78 mmol) wird unter den SUZUKI-Bedingungen der **AVV 10** mit 4-Chlor-*m*-kresol (**181**) (290 mg, 2.03 mmol) umgesetzt. Mittels einer Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) wird das Rohprodukt gesäubert.



#### 2'-Methoxy-2-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-ol (207)

Ausbeute: 423 mg (71% d. Th.)

gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.34–7.30 (ddd, J = 8.3, 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.99 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1 H), 4.95 (s, 1 H, OH), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

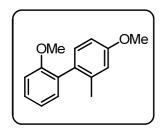
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 156.8, 154.7, 138.5, 131.4, 131.2, 130.4, 128.4, 120.5, 116.5, 112.4, 110.7, 55.42 (OCH<sub>3</sub>), 20.03 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

 $[M^{\dagger}] C_{14}H_{14}O_2$  214.0997 214.0994

#### Versuch 32: Suzuki-Kupplung des Boronsäureester 206 mit dem Chloraren 183

Entsprechend der **AVV 10** werden der Boronsäureester **206** (159 mg, 0.68 mmol) und das Chloraren **183** (70.0 mg, 0.45 mmol) miteinander umgesetzt. Die Reinigung erfolgt über eine Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).



# 2',4-Dimethoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl (211)

Ausbeute: 65 mg (63% d. Th.)

gelbes Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.33–7.29 (ddd, J = 8.3, 7.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 6.98 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

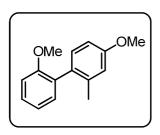
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.7, 156.8, 138.2, 131.4, 131.1, 131.0, 130.5, 128.4, 120.4, 115.1, 110.7, 110.6, 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 55.11 (OCH<sub>3</sub>), 20.21 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

 $[M^{+}] C_{15}H_{16}O_{2}$  228.1158 228.1150

#### Versuch 33: Suzuki-Kupplung des Boronsäureester 201 mit 2-lodanisol (205)

Entsprechend der **AVV 9** werden der Boronsäureester **201** (1.32 g, 5.35 mmol) und das 2-lodanisol (**205**) (250 mg, 1.07 mmol) miteinander umgesetzt. Die Reinigung erfolgt über eine Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).



#### 2',4-Dimethoxy-2-methyl-1,1'-biphenyl (211)

Ausbeute: 91 mg (37% d. Th.)

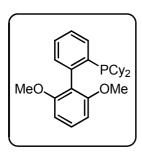
gelbes Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.33–7.29 (ddd, J = 8.3, 7.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 6.98 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.7, 156.8, 138.2, 131.4, 131.1, 131.0, 130.5, 128.4, 120.4, 115.1, 110.7, 110.6, 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 55.11 (OCH<sub>3</sub>), 20.21 (CH<sub>3</sub>).

#### Versuch 34: Darstellung des achiralen Liganden SPhos 212

Zu einer gerührten Lösung von 1,3-Dimethoxybenzol (213) (1.00 mL, 7.65 mmol) in wfr. THF (17.5 mL) wird bei 0℃ tropfenweise *n*-BuLi (3.10 mL, 7.75 mmol, 2.5M in Hexan) zugegeben und weitere dreieinhalb Stunden bei RT gerührt. Dann wird wieder auf 0℃ abgekühlt und 1-Brom-2-chlorbenzol (214) (0.80 mL, 6.85 mmol) langsam über einen Zeitraum von 15 min zugetropft und für eine weitere Stunde bei 0℃ gerührt. Das Gemisch wird auf −78℃ gekühlt und tropfenweise mit *n*-BuLi (3.10 mL, 7.75 mmol, 2.5M in Hexan) versetzt. Bei dieser Temperatur werden weitere 30 min grührt, bevor Chlordicyclohexylphosphan (1.52 mL, 6.87 mmol) langsam zugetropft wird. Diese Reaktionsmischung wird nochmal eine Stunde gerührt und dann auf RT gebracht. Die Mischung wird über eine dünne Schicht Kieselgel filtriert und mit EtOAc eluiert. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt als gelben Feststoff erhalten. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Aceton.



#### SPhos 212

Ausbeute: 1.39 g (49% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp: 160℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.40–7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.34–7.32 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.18–7.15 (m, 1 H), 6.58 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 3.67 (s, 6 H, OCH<sub>3</sub>), 1.80–1.60 (m, 12 H, Cy), 1.27–1.00 (m, 10 H, Cy).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 157.5, 142.9 (d,  $J_{P,C}$  = 32.3 Hz), 136.0 (d,  $J_{P,C}$  = 17.6 Hz), 132.4 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 131.0 (d,  $J_{P,C}$  = 5.9 Hz), 128.5 (d,  $J_{P,C}$  = 58.7 Hz), 126.2, 120.0 (d,  $J_{P,C}$  = 7.3 Hz), 103.1, 55.27 (OCH<sub>3</sub>), 34.02 (d,  $J_{P,C}$  = 13.9 Hz), 30.02 (d,  $J_{P,C}$  = 16.9 Hz), 29.14 (d,  $J_{P,C}$  = 9.5 Hz), 27.47 (d,  $J_{P,C}$  = 22.7 Hz), 27.45 (d,  $J_{P,C}$  = 3.0 Hz), 26.58.

#### Versuch 35: Einführung der Boc-Schutzgruppe bei (S)-Indolin-2-carbonsäure (216)

Zu (*S*)-Indolin-2-carbonsäure (**216**) (3.26 g, 20.0 mmol) in 1,4-Dioxan (20 mL) und 0.5M NaOH (40 mL) werden Di-*tert*-butyl-dicarbonat (4.80 g, 22.0 mmol) in 1,4-Dioxan (20 mL) bei 0℃ zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Dann wird *n*-Hexan (20 mL) zugegeben und die wässrige Phase abgetrennt. Diese wird mit Zitronensäure (110 mL) angesäuert und mit EtOAc (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg (100 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt. Zur Reinigung wird das Rohprodukt aus EtOAc/*n*-Hexan (1:1) umkristallisiert.

# (*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)indolin-2-carbonsäure (217)

Ausbeute: 4.96 g (94% d. Th.)

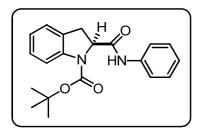
farbloser Feststoff, Schmp: 124–125℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 12.75 (s<sub>br</sub>, 1 H, COOH), 7.74–7.15 (m, 3 H), 6.93 (dd, J = 7.3, 7.5 Hz, 1 H), 4.76 (dd, J = 4.0, 11.5 Hz, 1 H), 3.53 (dd, J = 11.5, 16.6 Hz, 1 H), 3.02 (d, J = 16.6 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 174.6 (COOH), 171.4 (NCOO), 127.5, 122.9, 72.53 (<u>C</u>HCOOH), 42.77, 27.86 (CH<sub>3</sub>)

# Versuch 36: Darstellung des *N*-Phenyl-(*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)indoline-1-carboxylat (221)

Zu einer Lösung aus (*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)indolin-2-carbonsäure (**217**) (527 mg, 2.00 mmol) in THF (4 mL) wird bei –15°C eine Lösung aus *N*-Methylmorpholin (**218**) (202 mg, 2.00 mmol) in THF (3 mL) gegeben. Nachdem 15 min bei dieser Temperatur gerührt wird, wird eine Lösung aus Isobutylchlorformiat **219** (310 mg, 2.20 mmol) in THF (3 mL) langsam zugetropft und die Reaktionsmischung wird für weitere 15 min bei –15°C gerührt. Dann wird eine Lösung aus Anilin (**220**) (186 mg, 2.00 mmol) und THF (3 mL) zugegeben und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Zur Reaktionsmischung werden Wasser (15 mL) und EtOAc (15 mL) gegeben und die Phasen voneinander getrennt. Die organische Phase wird mit 1M HCl (15 mL), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg (15 mL) und ges. NaCl-Lsg (15 mL) gewaschen. Danach wird diese über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösung eingeengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan EtOAc 3:1).



# *N*-Phenyl-(*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)indolin-1-carboxylat (221)

Ausbeute: 447 mg (66% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp: 178–179℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.65 (s<sub>br</sub>, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.09 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.01 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 5.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.49 (s<sub>br</sub>, 2 H), 1.57 (s, 9 H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 169.3 (CONH), 141.3 (NCOO), 137.7, 129.0, 127.7, 125.0, 124.4, 123.6, 119.9, 115.6, 82.81, 62.52 (CHN), 28.30 (CH<sub>3</sub>).

#### Versuch 37: Saure Entschützung des Carboxylats 221

Zu einer Lösung aus *N*-Phenyl-(*S*)-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)indolin-1-carboxylat **221** (447 mg, 1.32 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (27 mL) wird Trifluoressigsäure (2.03 mL) gegeben und vier Stunden bei RT gerührt. Nachdem nochmals Trifluoressigsäure (0.53 mL) zur Reaktionslösung zugegeben und eine weitere Stunde bei RT gerührt wird, werden das Solvens und der Überschuss an Trifluoressigsäure eingeengt. Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) aufgenommen und die organische Phase wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg (15 mL) und ges. NaCl-Lsg (15 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Solvens wird entfernt. Die Reinigung des Rohprodukt erfolgt mittels Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

# H O HN—

# *N*-Phenyl-(*S*)-indolin-2-carboxamid (222)

Ausbeute: 310 mg (98% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp: 126–127℃

Drehwinkel:  $[\alpha]_D^{20} = -233.0$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

Lit.:  $[\alpha]_D^{20} = -236.6$  (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.03 (s, 1 H, CONH), 7.58 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 2 H) 7.32 (m, 2 H), 7.14–7.09 (m, 3 H), 6.87 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.52 (dd, J = 8.8, 10.8 Hz, 1 H), 3.67 (dd, J = 10.8, 16.6 Hz, 1 H), 3.21 (dd, J = 8.8, 16.6 Hz, 1 H).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 172.0 (CONH), 148.9, 137.4, 129.0, 128.3, 127.8, 125.0, 124.4, 121.3, 119.7, 111.8, 61.68 (CHNH), 35.68.

#### Versuch 38: Schützung des 2-Brombenzaldehyds (223)

Zu einer Lösung von 2-Brombenzaldehyd (**223**) (7.87 g, 42.5 mmol) und Ethandiol (2.83 mL, 50.7 mmol) in Benzol (22 mL) wird *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (80.9 mg, 0.41 mmol) hinzugefügt. Diese Reaktionslösung wird für 16 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Gemisch in eine ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg (60 mL) gegeben und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Solvens unter reduziertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 2:1).



#### 2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan (224)

Ausbeute: 8.27 g (85% d. Th.)

hellgelbes Öl

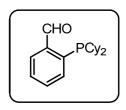
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.59 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21–7.17 (m, 1 H), 6.08 (s, 1 H, OCHO), 4.14–4-10 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.04–4.01 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 136.6, 132.9, 130.6, 127.8, 127.4, 122.9, 102.6 (OCHO), 65.42 (OCH<sub>2</sub>).

## Versuch 39: Darstellung von 2-(Dicyclohexylphosphan)-benzaldehyd (225)

2-(2-Bromphenyl)-1,3-dioxolan (**224**) (300 mg, 1.31 mmol) wird in wfr. THF (10 mL) gelöst und die Lösung auf −78℃ heruntergekühlt. Dann wird langsam *tert*-BuLi (2.40 mL, 2.62 mmol, 1.1M in Pentan) zu getropft und für eine Stunde bei −78℃ gerührt. Nun wird Chlordicyclohexylphosphan (0.35 mL, 1.57 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Zum Gemisch wird Wasser (10 mL) gegeben und die Phasen voneinander getrennt. Die wässrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt.

Das Rohprodukt wird mit Aceton 10 (mL), Wasser (0.5 mL) und einer katalytischen Menge an *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend werden Wasser (10 mL) und Et<sub>2</sub>O (10 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Solvens entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels einer Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).



## 2-(Dicyclohexylphosphan)-benzaldehyd (225)

Ausbeute: 91 mg (23% d. Th.)

farbloses Öl

 $^{1}$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.89 (s, 1 H, CHO), 7.97–7.94 (m, 1 H), 7.59–7.55 (m, 2 H), 7.46–7.44 (m, 1 H), 2.00–1.50 (m, 11 H, Cy), 1.34–0.98 (m, 11 H, Cy).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 189.4 (CHO), 137.8 (d,  $J_{P,C}$  = 32.3 Hz), 133.5 (d,  $J_{P,C}$  = 21.3 Hz), 128.9, 126.7, 33.47 (d,  $J_{P,C}$  = 14.9 Hz), 31.52 (d,  $J_{P,C}$  = 9.5 Hz), 29.96 (d,  $J_{P,C}$  = 19.6 Hz), 28.13 (d,  $J_{P,C}$  = 18.7 Hz), 27.65 (d,  $J_{P,C}$  = 3.0 Hz), 26.51.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>OP 302.1786 302.1800

#### Versuch 40: Darstellung des chiralen N,P-Liganden 210

N-Phenyl-(S)-indolin-2-carboxamid (222) (119 mg, 0.50 mmol) und 2-(Dicyclohexyl-phosphan)benzaldehyd (225) (284 mg, 0.94 mmol) werden in MeOH (2 mL) gelöst. Diese Reaktionsmischung wird dann bei 80℃ für 30 h gerüh rt. Danach wird die Mischung auf RT

gebracht und konzentriert diese ein. Der Rückstand wird in 1,4-Dioxan (10 mL) gelöst und auf 0°C gekühlt, dann wird 1M NaOH (3 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird zehn Stunden bei RT gerührt. Am Rotationsverdampfer wird das Solvens entfernt und der Rückstand mit einer 5%-iger HCl (5 mL) angesäuert. Die Extraktion erfolgt mit *tert*-Butylmethylether (MTBE) (3 x 10 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt.

(3*R*,9a*S*)-3-(2-(dicyclohexylphosphan)phenyl)-2-phenyl-2,3,9,9a-tetrahydro-1*H*-imidazo[1,5-a]-indol-1-on (210)

Ausbeute: 53 mg (20% d. Th.)

hellgelber Feststoff

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = +46.7 [c = 0.01, CHCl_3]$ 

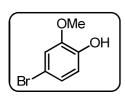
Spektroskopische Daten bekannt<sup>[107]</sup>

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M]  $C_{34}H_{39}N_2OP$  522.2717 522.2800

#### **Versuch 41: Bromierung von 2-Methoxyphenol (228)**

Zu einer Lösung aus *N*-Bromsuccinimid (15.2 g, 85.6 mmol) in DMF (50 mL) wird bei 0°C eine Lösung aus 2-Methoxyphenol (**228**) (10.6 g, 85.4 mmol) in DMF (50 mL) langsam zugetropft. Diese Reaktionsmischung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt, dann mit Wasser (120 mL) abgequencht und aufgetaut. Die Extraktion erfolgt mit Et<sub>2</sub>O (3 x 100 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 100 mL) und ges. NaCl-Lsg (2 x 50 mL) gewaschen. Danach über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter rduziertem Druck das Solvens entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels einer Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/EtOAc 3:1).



#### 4-Brom-2-methoxyphenol (231)

Ausbeute: 15.1 g (87% d. Th.)

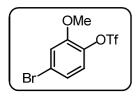
farbloses Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.95 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.79 (s, 1 H, OH), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

 $^{13}$ C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 147.2, 144.9, 124.2, 115.8, 114.2, 111.6, 56.14 (OCH<sub>3</sub>).

# Versuch 42: Umsetzung des 4-Brom-2-methoxyphenols (231) zum Triflat 229

4-Brom-2-methoxyphenol (**231**) (8.00 g, 39.4 mmol) wird in Pyridin (6.23 g, 78.8 mmol, 6.37 mL) und  $CH_2Cl_2$  (130 mL) gelöst. Dann werden innerhalb einer Stunde  $Tf_2O$  (16.6 g, 59.1 mmol, 9.76 mL) bei  $0^{\circ}C$  zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf RT gebracht, über  $SiO_2$  mit  $CH_2Cl_2$  filtriert und eingeengt.



#### Triflat 229

Ausbeute: 12.0 g (91% d. Th.)

gelbe Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.12–7.07 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

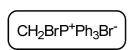
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 152.1, 137.9, 124.0, 123.7, 122.4, 118.8 (d,  $J_{C-F}$  = 320.6 Hz), 116.9, 56.63 (OCH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 333.9120 333.9122

#### Versuch 43: Synthese von Brommethyltriphenylphosphoniumbromid (232)

Triphenylphosphan (30.0 g, 114 mmol) und Dibrommethan (44.6 g, 307 mmol) werden in Toluol (250 mL) 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen des Gemisches auf 0℃ wird der Niederschlag abgesaugt und mit Toluol (50 mL) gewaschen. Das Filtrat wird weitere 24 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen des Gemisches wird analog verfahren. Die vereinigten Niederschlagsfraktionen werden im Exsikkator getrocknet.



#### Brommethyltriphenylphosphoniumbromid (232)

Ausbeute: 25.8 g (50%, d. Th.)

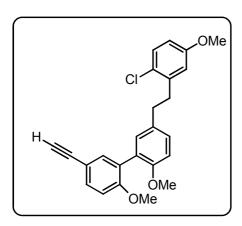
hellbrauner Feststoff, Schmp.:238–240℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.99–7.94 (m, 6 H), 7.84–7.80 (m, 3 H), 7.74–7.68 (m, 6 H), 5.82 (d, J = 4.7 Hz, 2 H, Br–CH<sub>2</sub>–P).

 $^{13}$ C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 135.5, 135.5, 134.5, 134.4, 133.5, 133.4, 130.5, 130.4, 117.4, 116.7, 18.71, 18.29.

#### Versuch 44: Darstellung des Alkins 230

Das Brommethyltriphenylphosphoniumbromid (232) (2.93 g, 6.77 mmol) wird in wfr. THF (50 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre auf −78℃ abgekühlt. Langsam wird das KOtBu (8.50 mL, 20 w.t. % in THF) zugegeben und das Gemisch eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung vom Aldehyd 189 (2.30 g, 5.60 mmol) in wfr. THF (50 mL) langsam zugetropft. Das Gemisch wird über Nacht auf RT erwärmt, extrahiert mit Et₂O (70 mL) und wäscht die organische Phase mit Wasser (3 x 50 mL) und ges. NaCl-Lsg (3 x 50 mL). Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Solvens wird entfernt.



#### Alkin 230

Ausbeute: 1.69 g (74%, d. Th.)

hellgelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.47–7.44 (m, 1 H), 7.35 (t, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.24–7.19 (m, 1 H), 7.14 (td, J = 8.3, 7.0, 2.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.77 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 1.5 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.00–2.84 (m, 5 H, C≡CH, CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.7, 156.8, 138.2, 131.4, 131.1, 131.0, 130.5, 128.4, 120.4, 115.1, 110.7, 110.6, 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 55.11 (OCH<sub>3</sub>), 20.21 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M]  $C_{25}H_{23}CIO_3$  406.1320 406.1336

#### Versuch 45: Darstellung von 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (237)

Zu einer Mischung aus *p*-Methoxyphenol (**235**) (3.00 g, 24.2 mmol), MgCl<sub>2</sub> (3.48 g, 37.0 mmol) und Et<sub>3</sub>N (12.8 mL, 92.1 mmol) in MeCN (100 mL) wird Paraformaldehyd (5.00 g, 167 mmol) gegeben und 12 h unter Rückfluss erhitzt Die Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen auf RT in HCl (5%ig, 300 mL) gegeben und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die flüchtigen Bestandteile entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels einer Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan EtOAc 3:1).

#### 2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (237)

Ausbeute: 3.57 g (97% d. Th.)

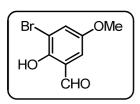
gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 10.64 (s, 1 H, OH), 9.86 (s, 1 H, CHO), 7.14 (dd, J = 3.0, 9.0 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 196.1 (CHO), 156.1, 152.8, 125.3, 120.1, 118.8, 115.2, 55.95 (OCH<sub>3</sub>).

#### Versuch 46: Bromierung des Benzaldehyds 237

2-Hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (**237**) (10.0 g, 66.0 mmol) wird in HOAc (300 mL) gelöst und dann werden NaOAc (8.60 g, 105 mmol) und Brom (13.6 g, 85.0 mmol, 4.35 mL) zugegeben. Die erhaltene Reaktionsmischung wird für eine Stunde bei RT gerührt und dann konzentriert. Der Rückstand wird in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) gelöst und mit Wasser (2 x 200 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck entfernt. Zur Reinigung wird der Feststoff aus EtOH (40 mL) umkristallisiert.



#### 3-Brom-2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (238)

Ausbeute: 12.7 g (83% d. Th.)

orange-farbene Nadeln, Schmp.: 107℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 11.11 (s, 1 H, OH), 9.82 (s, 1 H, CHO), 7.41 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

 $^{13}$ C-NMR (CDCI<sub>3</sub>): δ (ppm) = 195.6 (CHO), 152.9, 152.5, 127.4, 120.5, 115.8, 111.5, 56.19 (OCH<sub>3</sub>).

#### Versuch 47: Methylierung von 3-Brom-2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (238)

Zu einer Lösung aus 3-Brom-2-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd (**238**) (12.0 g, 51.9 mmol) und  $K_2CO_3$  (10.0 g, 72.3 mmol) in Aceton (210 mL) wird Dimethylsulfat (9.18 g, 72.9 mmol, 6.90 mL) zugespritzt und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Danach wird Wasser (210 mL) zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (2 x 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $MgSO_4$  getrocknet. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/EtOAc 4:1) und man erhält ein farbloses Pulver.

#### 3-Brom-2,5-dimethoxybenzaldehyd (239)

Ausbeute: 12.3 g (97% d. Th.)

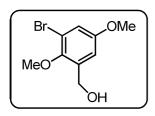
farbloses Pulver, Schmp.: 68℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.31 (s, 1 H, CHO), 7.37 (d, J = 3.3 Hz, 1 H,), 7.26 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 189.0 (CHO), 156.4, 154.4, 130.6, 126.5, 118.6, 110.2, 63.79 (OCH<sub>3</sub>), 56.00 (OCH<sub>3</sub>).

# Versuch 48: Reduktion von 3-Brom-2,5-dimethoxy-4-hydroxymethylbenzol (239)

3-Brom-2,5-dimethoxybenzaldehyd (**239**) (10.0 g, 40.8 mmol) wird in EtOH (120 mL) und THF (24 mL) gelöst. Bei 0℃ wird vorsichtig NaBH<sub>4</sub> (1.55 g, 41.0 mmol) hinzugefügt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird noch weitere 14 h bei RT gerührt. Danach wird Eiswasser (140 mL) zugegeben und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL) extrahiert. Anschließend wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel entfernt.



# 3-Brom-2,5-dimethoxy-4-hydroxymethylbenzol (240)

Ausbeute: 9.51 g (94% d. Th.)

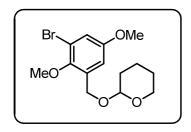
farbloser Feststoff, Schmp.: 68℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.99 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 1 H, OH).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 156.3, 148.4, 136.3, 117.5, 117.1, 113.6, 61.34 (Ar-CH<sub>2</sub>), 61.03 (OCH<sub>3</sub>), 55.78 (OCH<sub>3</sub>).

#### Versuch 49: Darstellung des THP-geschützten Benzylalkohol 241

Der Benzylalkohol **240** (5.72 g, 23.1 mmol) wird in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) gelöst. Nach Zugabe von 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (4.80 g, 56.8 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (88.1 mg, 0.46 mmol) wird das Reaktionsgemisch 16 h bei RT gerührt und danach über eine dünne SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert und eingeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 5:2).



#### THP-geschützter Benzylalkohol 241

Ausbeute: 6.72 g (88% d. Th.)

farblose Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.01 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 12.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.74 (t, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 12.6 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.95–3.89 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.59–3.54 (m, 1 H), 1.90–1.50 (m, 6 H).

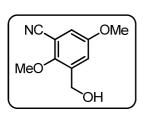
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 156.2, 148.8, 134.1, 117.4, 117.2, 114.4, 98.22 (OCHO), 64.21, 62.17 (Ar-CH<sub>2</sub>), 61.45 (OCH<sub>3</sub>), 55.77 (OCH<sub>3</sub>), 30.59, 25.44, 19.36.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>4</sub> 330.0508 330.0467

# Versuch 50: Umsetzung des THP-geschützten Benzylalkohols 241 zum Nitril 242

3.00 g (9.06 mmol) THP-geschützter Benzylalkohol **241** und 2.14 g (23.9 mmol) Kupfer(I)-cyanid werden nacheinander vorgelegt. Unter Schutzgasatmosphäre wird wfr. DMF (30 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rückfluss 16 h erhitzt. Danach wird diese auf RT abgekühlt und in einen Überschuss aus Ethylendiamin und Wasser gegeben. Die Extraktion erfolgt mit EtOAc (150 mL), die organische Phase wird mit Wasser (2 x 50 mL) und ges. NaCI-Lösung (2 x 30 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch eine Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.



#### Nitril 242

Ausbeute: 1.08 g (62% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp.: 75–77℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.02 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.71 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 155.5, 154.0, 136.2, 120.0, 116.4, 116.2, 105.9 (*C*CN), 62.43 (Ar-CH<sub>2</sub>), 60.22 (OCH<sub>3</sub>), 55.91 (OCH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

 $[M] C_{10}H_{11}O_3$  193.0742 193.0739

#### Versuch 51: Darstellung des Phosphoniumsalz 236

Der Benzylalkohol **242** (800 mg, 4.14 mmol) und Triphenylphosphoniumhydrobromid (1.44 g, 4.18 mmol) werden in MeCN (20 mL) gelöst. Diese Reaktionsmischung wird für sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird das Solvens unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Toluol (20 mL) versetzt und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der entstandene Niederschlag abgesaugt und mit *n*-Hexan (2 x 20 mL) nachgewaschen.

#### Phosphoniumsalz 236

Ausbeute: 1.41 g (66% d. Th.)

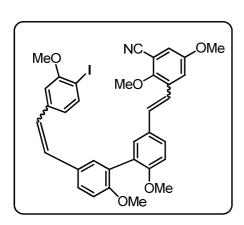
farbloser Feststoff, Schmp: 226℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82–7.76 (m, 9 H), 7.68–7.64 (m, 6 H), 7.43 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.46 (d,  $J_{P,H}$  = 14.6 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 154.8 (d,  $J_{P,C}$  = 3.7 Hz), 154.1 (d,  $J_{P,C}$  = 5.9 Hz), 135.2 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 134.4 (d,  $J_{P,C}$  = 9.5 Hz), 130.2 (d,  $J_{P,C}$  = 13.2 Hz), 123.1 (d,  $J_{P,C}$  = 8.8 Hz), 123.0 (d,  $J_{P,C}$  = 5.1 Hz), 120.2 (d,  $J_{P,C}$  = 3.7 Hz), 118.0 (d,  $J_{P,C}$  = 85.8 Hz), 116.0, 104.9 (d,  $J_{C,CN}$  = 2.9 Hz), 61.95 (OCH<sub>3</sub>), 56.43 (OCH<sub>3</sub>), 25.78 (d,  $J_{P,C}$  = 49.2 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>).

#### Versuch 52: WITTIG-Reaktion des Aldehyds 203 mit dem Phosphoniumsalz 236

Nach **AVV 1** werden das Phosphoniumsalz **236** (500 mg, 0.96 mmol) und der Aldehyd **203** (480 mg, 0.96 mmol) zusammen umgesetzt.



## Distilben 244

Ausbeute: 291 mg (46% d. Th.)

zähes gelbes Öl

Komplexe NMR-Spektren

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M]  $C_{34}H_{30}INO_5$  659.1120 659.1169

#### Versuch 53: Dibromierung von ortho-Kresol (249)

Ortho-Kresol (**249**) (25.0 g, 0.23 mol, 23.8 mL) wird in HOAc (90%ig, 230 mL) gelöst. Danach wird Brom (73.8 g, 0.47 mol, 24.0 mL) innerhalb von 90 min langsam zugetropft. Die orange-rote Reaktionslösung wird eine Stunde bei RT gerührt und dann in 1 L Wasser gegeben. Es bildet sich ein farbloser Niederschlag, der abgesaugt und Wasser (3 x 100 mL) gewaschen wird. Im Exsikkator wird der Niederschlag über CaCl<sub>2</sub> i. Vak. getrocknet.

#### 2,4 Dibrom-6-methylphenol (251)

Ausbeute: 57.8 g (95% d. Th.)

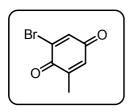
farblosen Feststoff, Schmp.: 54℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.42 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 5.51 (s, 1 H, OH), 2.26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 149.8, 133.1, 131.3, 127.7, 112.0, 110.4, 16.52 (CH<sub>3</sub>).

#### Versuch 54: Oxidation des 2,4-Dibrom-6-methylphenol (251)

2,4-Dibrom-6-methylphenol (**251**) (20.0 g, 75.8 mmol) werden in HOAc (80%ig, 50 mL) und MeCN (25 mL) gegeben. Danach wird Chrom(VI)oxid (8.34 g, 83.4 mmol) in Wasser (25 mL) vorsichtig zur Suspension hinzugegeben. Die dunkle Suspension wird für 90 min auf 60℃ erhitzt und dann auf RT abkühlen gelassen. Danach wird diese mit Wasser (400 mL) verdünnt und Chloroform (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ges. NaCI-Lsg (2 x 150 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer entfernt.



# 2-Brom-6-methyl-1,4-benzochinon (252)

Ausbeute: 14.9 g (98% d. Th.)

orange-farbenen Feststoff, Schmp.: 88℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.23 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 2.26 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 184.8, 179.9, 145.7, 138.1, 137.4, 133.4, 16.78 (CH<sub>3</sub>).

#### Versuch 55: Reduktion des Benzochinons 252

2-Brom-6-methyl-1,4-benzochinon (**252**) (12.1 g, 60.5 mmol) wird in EtOH (120 mL) und Wasser (30 mL) auf 50℃ erhitzt. Dann wird Natriumd ithionit (12.6 g, 72.6 mmol) zugegeben und zwei Stunden erhitzt. Das Solvens wird unter rduziertem Druck eingeengt und der Rückstand wird in EtOAc (350 mL) aufgenommen mit Wasser (2 x150 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Solvens wird entfernt und mittels einer Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt.

# 2-Brom-6-methylbenzol-p-hydrochinon (253)

Ausbeute: 8.67 g (71% d. Th)

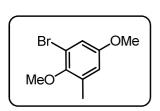
hellgelben Feststoff, Schmp.: 110℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.82 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 5.17 (s, 1 H, OH), 4.56 (s, 1 H, OH), 2.25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 148.9, 144.8, 126.5, 117.7, 115.8, 109.6 16.84 (CH<sub>3</sub>).

#### Versuch 56: Methylierung des Hydrochinons 253

2-Brom-6-methylbenzol-p-hydrochinon (**253**) (14.3 g, 70.8 mmol) wird zusammen mit  $K_2CO_3$  (40.0 g, 286 mmol) in Aceton (600 mL) gegeben. Dimethylsulfat (36.1 g, 286 mmol, 27.2 mL) wird zugespritzt und die Reaktionsmischung wird sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird die Mischung auf RT gebracht und filtriert. Das Solvens wird entfernt, dann in EtOAc (300 mL) aufgenommen und mit Wasser (2 x 150 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 x 150 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Solvens wird entfernt und durch Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.



## 1-Brom-2,5-dimethoxy-3-methylbenzol (254)

Ausbeute: 13.3 g (81% d. Th.)

gelb-orangenes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.91 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J = 3.0, 0.8 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 155.9, 149.4, 133.5, 117.2, 116.1, 115.6, 60.34 (OCH<sub>3</sub>), 55.68 (OCH<sub>3</sub>), 16.84 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 57: Darstellung des Nitrils 243

1-Brom-2,5-dimethoxy-3-methylbenzol (**254**) (12.7 g, 55.0 mmol) und (Kupfer(I)cyanid (13.0 g, 145 mmol) werden nacheinander vorgelegt. Unter Schutzgasatmosphäre wird DMF (160 mL) zugegeben und sechs Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird auf RT abgekühlt und in einen Überschuss aus Ethylendiamin und Wasser (400 mL, 1:1) gegeben. Die Extraktion erfolgt mit EtOAc (300 mL), die organische Phase wird mit Wasser (2 x 150 mL) und ges. NaCI-Lösung (2 x 150 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden entfernt.

### 2,5-Dimethoxy-3-methylbenzonitril (243)

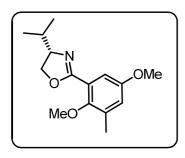
Ausbeute: 8.58 g (88% d. Th.), farblose Nadeln, Schmp.: 80℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.94 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 155.2, 133.6, 122.6, 116.7, 114.4, 106.3 (<u>C</u>CN), 61.74 (OCH<sub>3</sub>), 55.78 (OCH<sub>3</sub>), 16.21 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 58: Darstellung des Oxazolin 250

Zinkchlorid (11.0 mg, 0.08 mmol) wird im Hochvakuum geschmolzen und unter Argonatmosphäre abgekühlt. Anschließend werden das 2,5-Dimethoxy-3-methylbenzonitril (**243**) (300 mg, 1.69 mmol) und der Aminoalkohol *L*-Valinol (260 mg, 2.52 mmol) in Chlorbenzol (5 mL) hinzugegeben und drei Tage unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) versetzt und mit Wasser (3 x 30 mL) gewaschen. Die kombinierten wässrigen Phasen werden erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Solvens entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt über eine Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 6:1).



# (*S*)-2-(2,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (250)

Ausbeute: 250 mg (56% d. Th.)

gelbes Öl

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -32.0$  [c = 0.10, Aceton]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.11 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 4.43–4.37 (m, 1 H, CHN), 4.16–4.11 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.93–1.85 (m, 1 H, *iso*-Propyl-CH), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

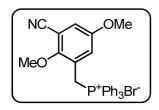
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 162.3 (OCHN), 155.0, 151.6, 133.6, 122.2, 120.1, 112.3, 72.68, 69.94, 61.30 (OCH<sub>3</sub>), 55.63 (OCH<sub>3</sub>), 32.83 (*iso*-Propyl-CH), 18.94 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 16.30 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> 263.1504 263.1521

### Versuch 59: Umsetzung des Nitrils 243 zum Phosphoniumsalz 236

Gemäß der **AVV 5** wird das Nitril **243** (2.00 g, 11.3 mmol) zum Phosphoniumsalz **236** umgesetzt.



### Phosphoniumsalz 236

Ausbeute: 4.16 g (71% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp.: 225℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82–7.76 (m, 9 H), 7.68–7.64 (m, 6 H), 7.43 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 5.46 (d,  $J_{P,H}$  = 14.6 Hz, 2 H), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 154.8 (d,  $J_{P,C}$  = 3.7 Hz), 154.1 (d,  $J_{P,C}$  = 5.9 Hz), 135.2 (d,  $J_{P,C}$  = 2.9 Hz), 134.4 (d,  $J_{P,C}$  = 9.5 Hz), 130.2 (d,  $J_{P,C}$  = 13.2 Hz), 123.1 (d,  $J_{P,C}$  = 8.8 Hz), 123.0 (d,  $J_{P,C}$  = 5.1 Hz), 120.2 (d,  $J_{P,C}$  = 3.7 Hz), 118.0 (d,  $J_{P,C}$  = 85.8 Hz), 116.0, 104.9 (d,  $J_{C,CN}$  = 2.9 Hz), 61.95 (OCH<sub>3</sub>), 56.43 (OCH<sub>3</sub>), 25.78 (d,  $J_{P,C}$  = 49.2 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>).

### Versuch 60: Verseifung des Nitrils 243

2,5-Dimethoxy-3-methylbenzonitril (**243**) (10.0 g, 56.5 mmol) wird in MeOH (130 mL) gelöst und danach wird KOH (14.7 g, 260 mmol) gelöst in Wasser (110 mL) dazugegeben. Diese Reaktionsmischung wird für 72 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird abdestilliert und der Rückstand mit Et₂O (300 mL) extrahiert. Die organische Phase wird verworfen und die wässrige Phase mit konz. HCl auf pH 1 angesäuert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 200 mL) extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der orange-gelbe Feststoff wird aus CH₂Cl₂/Petroleumbenzin (40–60℃) (1:1) umkristallisiert.

### 2,5-Dimethoxy-3-methylbenzoesäure (255)

Ausbeute: 9.88 g (89% d. Th.),

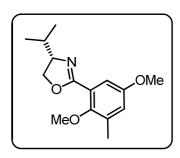
farbloser Feststoff, Schmp.: 78℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.43 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 3.3, 0.8 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.3 (COOH), 156.1, 151.8, 132.8, 123.8, 122.3, 113.0, 62.39 (OCH<sub>3</sub>), 55.75 (OCH<sub>3</sub>), 16.09 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 61: Darstellung des Oxazolin 250

2,5-Dimethoxy-3-methylbenzoesäure (**255**) (2.91 g, 14.8 mmol) wird in Xylol (45 mL) gelöst und dann wird L-Valinol (1.50 g, 14.5 mmol) zugefügt. Die Lösung wird 48 h am Wasserabscheider unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung unter reduziertem Druck eingeengt. Die Reinigung erfolgt mittels einer Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/ EtOAc 6:1).



## (*S*)-2-(2,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (250)

Ausbeute: 975 mg (25% d. Th.)

gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.11 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 4.43–4.37 (m, 1 H, CHN), 4.16–4.11 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.93–1.85 (m, 1 H, *iso*-Propyl-CH), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 162.3 (OCHN), 155.0, 151.6, 133.6, 122.2, 120.1, 112.3, 72.68, 69.94, 61.30 (OCH<sub>3</sub>), 55.63 (OCH<sub>3</sub>), 32.83 (*iso*-Propyl-CH), 18.94 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 16.30 (CH<sub>3</sub>).

## Versuch 62: Darstellung von (S)-N-(1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,5-dimethoxy-3-methylbenzamid (256)

Zu 2,5-Dimethoxy-3-methylbenzoesäure (255) (1.00 g, 5.10 mmol) wird Thionylchlorid (10 mL) gegeben und für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Thionylchlorid wird im Vakuum eingeengt und mit wfr  $CH_2CI_2$  (3 x 3 mL) vollständig aus dem Rückstand entfernt.

Das entstandene Säurechlorid wird mit wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) versetzt. Unter Argonatmosphäre werden *L*-Valinol (765 mg, 6.12 mmol) und Et<sub>3</sub>N (1.15 mL, 8.16 mmol) in wfr. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) gelöst und auf 0℃ gekühlt. Innerhalb von 30 min wird das gelöste Säurechlorid zu der gekühlten Reaktionsmischung getropft, über Nacht aufgetaut und gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (13 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Solvens entfernt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt über eine Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 1:1).

## (S)-N-(1-Hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-2,5-dimethoxy-3-methylbenzamid (256)

Ausbeute: 1.11 g (76% d. Th.)

gelbes Öl

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -42.5$  [c = 0.10, Aceton]

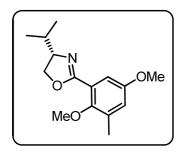
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.23 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, NH), 7.42 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.06–4.00 (m, 1 H), 3.85–3.73 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.19 (s<sub>br</sub>, 1 H, OH), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.07–1.99 (m, 1 H, *iso*-Propyl-CH), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 166.7 (CONH), 155.8, 150.5, 132.9, 126.5, 121.4, 112.2, 64.76, 61.56, 57.66 (OCH<sub>3</sub>), 55.63 (OCH<sub>3</sub>), 29.28 (*iso*-Propyl-CH), 19.67 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 16.10 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	281.1627	281.1627
[M+1] C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	282.1697	282.1705

### Versuch 63: Darstellung des Oxazolins 250

Zu einer Lösung von Amid **256** (1.08 g, 3.83 mmol) in MeCN (8.75 mL) werden Triphenylphosphan (3.17 g, 12.1 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.55 mL, 18.3 mmol) und CCl<sub>4</sub> (3.52 mL, 36.4 mmol) gegeben und diese Reaktionsmischung wird für 16 h bei RT gerührt. Um die Ausbeute zu steigern wurden alle Reagenzien nochmal zugegeben und weitere 16 h gerührt. Danach wird Wasser (15 mL) zur Mischung gegeben und dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und die Lösung eingeengt. Durch Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 1:1) wird das Rohprodukt gereinigt.



## (S)-2-(2,5-dimethoxy-3-methylphenyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (250)

Ausbeute: 872 mg (86% d. Th.)

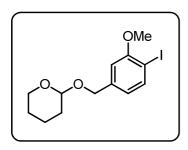
gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.11 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 4.43–4.37 (m, 1 H, CHN), 4.16–4.11 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.28 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.93–1.85 (m, 1 H, *iso*-Propyl-CH), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 162.3 (OCHN), 155.0, 151.6, 133.6, 122.2, 120.1, 112.3, 72.68, 69.94, 61.30 (OCH<sub>3</sub>), 55.63 (OCH<sub>3</sub>), 32.83 (*iso*-Propyl-CH), 18.94 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 16.30 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 64: Bildung des THP-geschützten lodbenzylalkohols 248

Der Iodbenzylalkohol **187** (14.2 g, 52.9 mmol) wird in wfr.  $CH_2CI_2$  (140 mL) gelöst und dann mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (11.2 g, 133 mmol, 12.0 mL) und *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.21 g, 1.10 mmol) versetzt. Dieses Reaktionsgemisch wird für 16 h bei RT gerührt und dann wird das Solvens entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.



# 2-(4-lod-3-methoxybenzyloxy)-tetrahydropyran (248)

Ausbeute: 12.9 g (77% d. Th.)

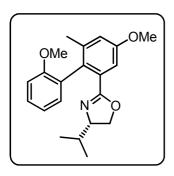
farbloses Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.72 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 4.74 (d, J = 12.5 Hz, 1 H, Ar–CH<sub>2</sub>–O), 4.69 (t, J = 3.5 Hz, 1 H, OCHO), 4.47 (d, J = 12.5 Hz, 1 H, Ar–CH<sub>2</sub>–O), 3.93–3.89 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.57–3.52 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 1.88–1.52 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.1, 140.4, 139.2, 121.8, 110.4, 97.82 (OCHO), 84.58 (C<sub>Ar</sub>-I), 68.28 (Ar-CH<sub>2</sub>), 62.30, 56.30 (OCH<sub>3</sub>), 30.56, 25.42, 19.40.

### Versuch 65: Darstellung des axial-chiralen Biaryls 259

Gemäß der **AVV 14** wird das axial-chirale Biaryl **259** aus 2-lodanisol (**205**) (1.00 g, 4.27 mmol) und dem Oxazolin **250** (675 mg, 2.56 mmol) bei 25℃ synthetisiert.



# (4*S*)-2-(2',4-dimethoxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (259)

Ausbeute: 421 mg (48% d. Th.)

gelbes Öl

Drehwert:  $\left[\alpha\right]_{D}^{23} = -67.0 \left[c = 0.10, Aceton\right]$ 

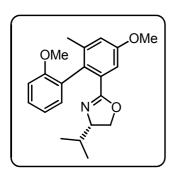
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.30–7.25 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.95–6.89 (m, 3 H), 4.07 (dd, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.88–3.84 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (t, J = 8.3 Hz,1 H, HC=N), 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.66–1.58 (m, 1 H, *iso*-Propyl-CH), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 164.9 (OCHN), 158.2, 157.0, 139.1, 131.0, 130.6, 130.0, 129.0, 128.3, 120.1, 118.3, 111.4, 110.4, 72.51 (HC=N), 70.13 (OCH<sub>2</sub>), 55.53 (OCH<sub>3</sub>), 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 32.54 (*iso*-Propyl-CH), 20.48 (CH<sub>3</sub>), 18.82 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 18.19 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	339.18	339.1834
[M+1] C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	340.1936	340.1913

### Versuch 66: Darstellung des axial-chiralen Biaryls 259

Gemäß der **AVV 14** wird das Biaryl **259** aus 2-lodanisol (**205**) (1.00 g, 4.27 mmol) und dem Oxazolin **250** (675 mg, 2.56 mmol) unter Rückfluss synthetisiert.



## (4*S*)-2-(2',4-dimethoxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (259)

Ausbeute: 580 mg (66% d. Th.)

gelbes Öl

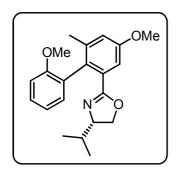
Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -67.0$  [c = 0.10, Aceton]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.30–7.25 (m, 2 H), 7.15 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 2.8 Hz, 0.8 H), 7.03 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.98 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 0.8 H), 6.95–6.89 (m, 6 H), 4.07 (dd, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 8.3 Hz, 0.8 H), 3.88–3.84 (m, 1 H), 3.83 (s, 6 H, OCH<sub>3</sub>), 3.82–3.80 (m, 0.8 H), 3.75 (d, J = 7.3 Hz, 0.8 H, HC=N), 3.74 (s, 2.4 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (t, J = 8.3 Hz, 1 H, HC=N), 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 2.4 H, CH<sub>3</sub>), 1.66–1.57 (m, 2 H, *iso*-Propyl-CH), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 2.4 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 164.9 (OCHN), 164.6 (OCHN), 158.2, 158.1, 157.3, 157.0, 139.2, 139.1, 131.0, 130.8, 130.7, 130.6, 130.0, 129.1, 129.0, 128.3, 120.1, 120.1, 118.3, 118.1, 111.4, 111.4, 110.5, 110.4, 72.51 (HC=N), 72.35 (HC=N), 70.13 (OCH<sub>2</sub>), 55.60, 55.53 (OCH<sub>3</sub>), 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 32.60 (*iso*-Propyl-CH), 32.54 (*iso*-Propyl-CH), 20.48 (CH<sub>3</sub>), 20.42 (CH<sub>3</sub>), 18.82 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 18.57 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 18.19 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 18.15 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

### Versuch 67: Darstellung des axial-chiralen Biaryls 259

Das 2-Bromanisol (258) (1.00 g, 5.35 mmol) wird mit dem Oxazolin 250 (845 mg, 3.21 mmol) entsprechend der AVV 14 bei 25℃ umgesetzt.



(4*S*)-2-(2',4-dimethoxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (259)

Ausbeute: 812 mg (74% d. Th.)

gelbes Öl

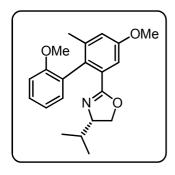
Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -67.5$  [c = 0.10, Aceton]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.29–7.25 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.94–6.89 (m, 3 H), 4.07 (dd, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.88–3.85 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (t, J = 8.3 Hz, 1 H, HC=N), 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.66–1.57 (m, 1 H, *iso*-Propyl-CH), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, *iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 164.9 (OCHN), 158.2, 157.0, 139.1, 131.0, 130.6, 130.0, 129.0, 128.3, 120.1, 118.3, 111.4, 110.4, 72.52 (HC=N), 70.12 (OCH<sub>2</sub>), 55.52 (OCH<sub>3</sub>), 55.32 (OCH<sub>3</sub>), 32.54 (*iso*-Propyl-CH), 20.47 (CH<sub>3</sub>), 18.81 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 18.20 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

### Versuch 68: Darstellung des axial-chiralen Biaryls 259

Das 2-Bromanisol (258) (1.00 g, 5.35 mmol) wird mit dem Oxazolin 250 (845 mg, 3.21 mmol) entsprechend der AVV 14 unter Rückfluss umgesetzt.



## (4*S*)-2-(2',4-dimethoxy-6-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (259)

Ausbeute: 912 mg (84% d. Th.)

gelbes Öl

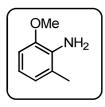
Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -67.5$  [c = 0.10, Aceton]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.29–7.25 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.94–6.89 (m, 3 H), 4.07 (dd, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.88–3.85 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 (t, J = 8.3 Hz,1 H, HC=N), 2.04 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.66–1.57 (m, 1 H, iso-Propyl-CH), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, iso-Propyl-CH<sub>3</sub>), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, iso-Propyl-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 164.9 (OCHN), 158.2, 157.0, 139.1, 131.0, 130.6, 130.0, 129.0, 128.3, 120.1, 118.3, 111.4, 110.4, 72.52 (HC=N), 70.12 (OCH<sub>2</sub>), 55.52 (OCH<sub>3</sub>), 55.32 (OCH<sub>3</sub>), 32.54 (*iso*-Propyl-CH), 20.47 (CH<sub>3</sub>), 18.81 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>), 18.20 (*iso*-Propyl-CH<sub>3</sub>).

### Versuch 69: Katalytische Hydrierung von 3-Methyl-2-nitroanisol (261)

3-Methyl-2-nitroanisol (**261**) (1.00 g, mmol) werden in EtOH (40 mL) gelöst und dann werden zwei Spatel 10% Palladium dazu gegeben. Diese Lösung wird über Nacht bei zehn bar und RT hydriert. Danach filtriert man die Reaktionsmischung über eine dünne SiO<sub>2</sub>-Schicht und spült mit EtOAc nach. Am Rotationsverdampfer werden die flüchtigen Bestandteile entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels einer Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).



### 2-Methoxy-6-methylanilin (262)

Ausbeute: 0.69 g (83% d. Th.)

farblose Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.71–6.64 (m, 3 H), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 147.0, 134.3, 122.7, 122.6, 117.5, 108.2, 55.60 (OCH<sub>3</sub>), 17.16 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 70: Bromierung von Anilin 262

Zu einer eisgekühlten (0°C) Lösung aus Anilin **262** (3.73 g, 27.2 mmol) in MeOH (9.0 mL) und HOAc (3.0 mL) wird Brom (4.34 g, 27.2 mmol, 1.39 mL) in HOAc (9.0 mL) zu getropft. Die Reaktionsmischung bleibt bei RT zwei Stunden stehen, danach werden die Solventes entfernt. Der Rückstand wird mit EtOAc (10 mL) versetzt und der Feststoff abgesaugt.

### 4-Brom-2-methoxy-6-metylanilin (263)

Ausbeute: 3.47 g (59% d. Th.)

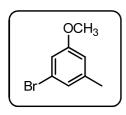
brauner Feststoff, Schmp: 228℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 8.78 (s<sub>br</sub>, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.21 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 0.5, 2.0 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 152.0, 133.2, 125.3, 120.9, 118.7, 113.0, 56.72 (OCH<sub>3</sub>), 16.99 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 71: Darstellung von 3-Brom-5-methylanisol (264)

Eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (6.38 g, 92.0 mmol) in H<sub>2</sub>O (20 mL) wird zu einer Lösung aus dem Bromanilin **263** (16.8 g, 77.7 mmol) in HOAc (143 mL), H<sub>2</sub>O (61 mL) und konz. HCl (16 mL) bei  $0^{\circ}$ C zu getropft. Die Reaktionsmischung wird für 30 min weiter bei dieser Temperatur gerührt und dann zu einer eisgekühlten ( $0^{\circ}$ C) 50%ige n H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>-Lsg (164 mL) getropft. Nach acht Stunden bei  $0^{\circ}$ C wird das Gemisch weitere 72 h bei RT gerührt. Die Extraktion erfolgt mit EtOAc (3 x 100 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Lösung wird eingeengt.



### 3-Brom-5-methylanisol (264)

Ausbeute: 11.8 g (75% d. Th.)

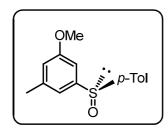
braune Flüssigkeit

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 6.87 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 160.2, 141.0, 129.0, 128.2, 122.5, 114.1, 113.9, 55.31 (OCH<sub>3</sub>), 21.25 (CH<sub>3</sub>).

## Versuch 72: GRIGNARD-Reaktion des Bromanisols 264 mit anschließender Umsetzung zum Sulfoxid 266

Magnesiumspäne (635 mg, 26.2 mmol) werden mit einer Spatelspitze Iod unter Schutzgas vorgelegt. Dann tropft man etwas von der Bromverbindung **264** (5.27 g, 26.2 mmol) in wfr. THF (20 mL) zu und wartet das Anspringen der Reaktion ab. Die Innentemperatur sollte mit einem Wasserbad bei permanenten Zutropfen zwischen 50°–55°C gehalten werden. Danach wird die Reaktionslösung eine Stunde bei 50°–55°C g erührt. Die frisch hergestellte GRIGNARD-Lösung wird in eine Lösung aus (*S*<sub>s</sub>)-Menthyl-*p*-tolylsulfinate **265** (7.00 g, 23.8 mmol) in Toluol (20 mL) bei 0°C langsam zu ges pritzt. Diese Reaktionsmischung wird für zwei Stunden gerührt, dann mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg abgequencht (10 mL) und mit EtOAc (2 x 60 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Unter reduziertem Druck wird das Solvens entfernt. Das Rohprodukt wird mittels einer Schnellfiltration (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/ EtOAc 1:1) gereinigt.



### (R)-(+)-3-Methyl-5-(p-tolylsulfinyl)anisol (266)

Ausbeute: 4.13 g (67% d. Th.)

braune, zähe Flüssigkeit

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = +4.0$  [c = 0.70, Aceton]

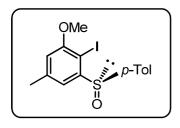
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.01 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3 H, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 160.2, 146.8, 142.5, 141.6, 140.8, 130.0, 124.9, 117.9, 117.4, 106.3, 55.46 (OCH<sub>3</sub>), 21.47 (CH<sub>3</sub>), 21.38 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S 260.0875 260.0871

### Versuch 73: Iodierung des Sulfoxids 266

(*R*)-(+)-3-Methyl-5-(*p*-tolyl-sulfinyl)anisol (**266**) (2.00 g, 7.68 mmol) wird in wfr. THF (10 mL) gelöst, dann wird die Lösung auf −78°C gekühlt und langsam LDA (4.86 g, 12.0 mmol, 6.00 mL, 2M in THF/*n*-Heptan/Ethylbenzol) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde gerührt und anschließend tropft man lod (2.34 g, 9.23 mmol) in wfr. THF (15 mL) zu. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lsg (10 mL) abgequencht und mit Et<sub>2</sub>O (2 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Solvens entfernt. Das Rohprodukt wird durch eine Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1:1) aufgereinigt.



## (R)-(-)-2-lod-5-Methyl-3-(p-tolylsulfinyl)anisol (267)

Ausbeute: 2.11 g (71% d. Th.)

farbloser Feststoff, Smp: 122℃

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -143.3$  [c = 0.49, Aceton]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.72 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.34 (s, 3 H,  $\rho$ -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

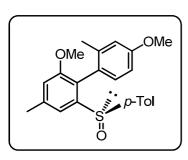
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 158.0, 148.9, 141.9, 141.6, 141.2, 129.9, 126.9, 119.2, 114.2, 81.66 (C<sub>Ar</sub>-I), 56.67 (OCH<sub>3</sub>), 21.66 (CH<sub>3</sub>), 21.47 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

 $[M] C_{15}H_{15}IO_2S$  385.9830 385.9837

### Versuch 74: Suzuki-Kupplung des (Rs)-lodaren 267 und dem Boronsäureester 201

Gemäß der **AVV 12** wird das ( $R_S$ )-lodaren **267** (100 mg, 0.26 mmol) mit dem Boronsäureester **201** (129 mg, 0.52 mmol) in 1,4 Dioxan (3 mL) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/EtOAc 1:1).



### Biaryl 268

Ausbeute: 97 mg (98% d. Th.)

hellgelbe Flüssigkeit

Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -158.3$  [c = 0.23, Aceton]

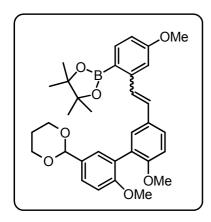
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.68 (s, 0.65 H), 7.58 (s, 0.35 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 0.65 H), 7.14–7.08 (m, 1.3 H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1.3 H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1.3 H), 6.86–6.82 (m, 2 H), 6.59 (d, J = 2.5 Hz, 0.65 H), 6.55 (dd, J = 2.5, 8.0 Hz, 0.35 H), 6.33 (d, J = 8.5 Hz, 0.35 H), 3.85 (s, 2 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 1 H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.51 (s, 2 H, CH<sub>3</sub>), 2.49 (s, 1 H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 1 H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 2 H, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 1 H, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.20 (s, 2 H, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 159.7, 159.4, 156.9, 154.8, 145.3, 142.1, 141.5, 141.4, 141.1, 140.3, 139.9, 139.7, 138.3, 132.7, 131.8, 129.5, 129.3, 126.4, 126.2, 125.2, 125.1, 124.8, 116.0, 115.6, 115.5, 115.1, 114.2, 113.5, 111.1, 110.5, 56.98 (OCH<sub>3</sub>), 55.83 (OCH<sub>3</sub>), 55.21 (OCH<sub>3</sub>), 55.16 (OCH<sub>3</sub>), 21.98 (CH<sub>3</sub>), 21.94 (CH<sub>3</sub>), 21.43 (CH<sub>3</sub>), 21.40 (CH<sub>3</sub>), 20.40 (CH<sub>3</sub>), 18.96 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $C_{23}H_{24}IO_3S$	380.1456	380.1446
[M+1] C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> IO <sub>3</sub> S	381.1539	381.1524

### Versuch 75: WITTIG-Olefinierung zum Stilben 270

Die "Südhälfte" **9** (6.37 g, 19.4 mmol) wird entsprechend der **AVV 1** mit dem Phosphoniumsalz **198** (14.8 g, 25.1 mmol) umgesetzt und mittels Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.



### Stilben 270

Ausbeute: 8.43 g (78% d. Th.) (E/Z 1:1.2) farbloser Feststoff, Schmp: 145–146 $^{\circ}$ 

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.96 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 0.45 H, (*E*)-CH=CH), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 0.45 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 0.55 H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 0.55 H), 7.45 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 0.55 H), 7.42 (d, J = 2.3 Hz, 0.55 H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 0.25 H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 0.5 H), 7.21 (d, J = 2.3 Hz, 0.55 H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 0.45 H), 7.11 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 0.45 H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 0.45 H), 7.00 (d,  $J_{cis}$  = 12.3 Hz, 0.55 H, (*Z*)-CH=CH), 6.98 (d,  $J_{trans}$  = 16.3 Hz, 0.45 H, (*E*)-CH=CH), 6.96 (d, J = 3.0 Hz, 0.45 H), 6.94 (d, J = 3.0 Hz, 0.55 H), 6.90–6.88 (m, 1 H), 6.78 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 0.55 H), 6.74–6.71 (m, 1 H), 6.52 (d,  $J_{cis}$  = 12.3 Hz, 0.55 H, (*Z*)-CH=CH), 5.49 (s, 0.55 H, OCHO), 5.44 (s, 0.45 H, OCHO), 4.26–4.22 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.99–3.92 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 1.7 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 1.7 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 1.7 H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 1.3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.67 (s, 1.3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (s, 1.3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.26–2.14 (m, 1 H), 1.44–1.40 (m, 1 H), 1.33 (s, 6.7 H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (s, 5.3 H, OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

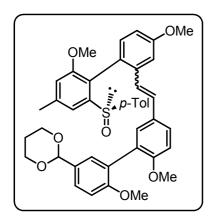
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.9, 161.2, 157.6, 157.5, 156.9, 156.2, 146.0, 145.9, 138.0, 137.8, 132.6, 131.1, 130.9, 130.5, 130.2, 130.1, 129.7, 129.3, 129.3, 129.2, 129.2, 129.0, 128.1, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 126.8, 126.3, 126.2, 113.6, 113.1, 112.4, 111.2, 110.8, 110.7, 110.6, 109.2, 101.6 (OCHO), 101.6 (OCHO), 83.39 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 83.27 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67.33, 55.92 (OCH<sub>3</sub>), 55.82 (OCH<sub>3</sub>), 55.76 (OCH<sub>3</sub>), 55.71 (OCH<sub>3</sub>), 55.12 (OCH<sub>3</sub>), 54.87 (OCH<sub>3</sub>), 25.81, 24.94 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.88 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M]  $C_{33}H_{39}O_7$  558.2804 558.2789

### Versuch 76: Suzuki-Kupplung des (Rs)-lodaren 267 mit dem Stilben 270

Der Boronsäureester **270** (1.44 g, 2.58 mmol) wird mit dem ( $R_{\rm S}$ )-lodaren **267** (500 mg, 1.29 mmol) entsprechend den SUZUKI-Bedingungen der **AVV 13** umgesetzt und mittels einer Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1:1) gereinigt.



#### Stilben 271

Ausbeute: 712 mg (80% d. Th.)

gelber Feststoff, Schmp.:98–100℃

Komplexe NMR-Spektren

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>S 690.2704 690.2651

### Versuch 77: Oxidation des 4-Brom-3-methylanisols (199)

4-Brom-3-methylanisol (**199**) (20.1 g, 0.10 mol) werden in CCI<sub>4</sub> (150 mL) gelöst, mit NBS (35.6 g, 0.20 mol) und zwei Spatelspitzen AIBN versetzt. Diese Reaktionsmischung wird sechs Stunden unter Rückfluss mit zusätzlicher Bestrahlung (Tageslichtlampe 300 W) erhitzt. Danach wird auf RT abkühlen gelassen, abfiltriert und mit CCI<sub>4</sub> (50 mL) nachgespült. Das Solvens wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Wasser (200 mL) und CaCO<sub>3</sub> (43.0 g, 0.43 mol) versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. EtOAc (200 mL) wird hinzugefügt und unter starkem Rühren eine 6M HCI-Lösung (180 mL) zugetropft, bis sich der Feststoff vollständig gelöst hat. Die Phasen werden getrennt und die Extraktion der wässrigen Phase erfolgt mit EtOAc (2 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCI-Lösung gewaschen (3 x 100 mL), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CI<sub>2</sub>/n-Hexan 1:1).

### 2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (275)

Ausbeute: 14.9 g (69% d. Th.)

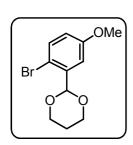
farbloser Feststoff, Schmp: 74–76℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.32 (s, 1 H, CHO), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

 $^{13}$ C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 191.8 (CHO), 159.3, 134.5, 133.9, 123.1, 118.0, 112.7, 55.72 (OCH<sub>3</sub>).

### Versuch 78: Acetalisierung des 2-Brom-5-methoxybenzaldehyds (275)

2-Brom-5-methoxybenzaldehyd (**275**) (6.41 g, mmol) wird mit Triethylorthoformiat (5.52 g, 37.3 mmol), 1,3-Propandiol (9.02 g, 119 mmol) und Tetrabutylammoniumtribromid (145 mg, 0.30 mmol) über Nacht bei 80℃ gerührt. Das Reaktio nsgemisch wird auf RT abgekühlt und in EtOAc (100 mL) aufgenommen, mit ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 50 mL), mit Wasser (5 x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 x 50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel entfernt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatisch (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).



### 2-(2-Brom-5-methoxyphenyl)-1,3-dioxan (276)

Ausbeute: 7.62 g (94% d. Th.)

farbloses Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H, OCHO), 4.30–4.26 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.07–4.00 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.32–2.20 (m, 1 H, HCH), 1.49–1.44 (m, 1 H, HCH).

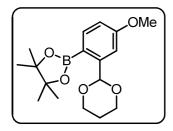
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 159.1, 138.2, 133.2, 117.1, 112.6, 112.6, 100.8 (OCHO), 67.54 (OCH<sub>2</sub>), 55.50 (OCH<sub>3</sub>), 25.63.

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M]  $C_{11}H_{13}O_3$  272.0070 272.0048

### Versuch 79: Darstellung des Boronsäureesters 277

Zu einer Lösung des Bromarens **276** (10.3 g, 37.7 mmol) in wfr. THF (100 mL) wird bei −78 ℃ langsam eine Lösung von *n*-BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 19.6 mL, 48.9 mmol) zugetropft und für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird Trimethylborat (8.98 g, 86.4 mmol) bei −78 ℃ hinzugegeben und das Reaktion sgemisch auf RT erwärmt. Das Gemisch wird durch Zugabe von ges. KH₂PO₄-Lösung (60 mL) hydrolysiert und wird mit CH₂Cl₂ (3 x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Pinakol (8.91 g, 75.4 mmol) und MgSO₄ (45.2 g, 0.38 mol) versetzt und 12 h bei RT gerührt. Anschließend wird filtriert, mit CH₂Cl₂ (60 mL) nachgespült und die Lösung eingeengt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 4:1).



2-(2-(1,3-Dioxan-2-yl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]-dioxaborolan (277)

Ausbeute: 8.05 g (67% d. Th.)

farbloser Feststoff, Schmp.: 62℃

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1 H), 6.08 (s, 1 H, OCHO), 4.26–4.22 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 4.07–4.00 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.29–2.17 (m, 1 H, HCH), 1.45–1.41 (m, 1 H, HCH), 1.35 (s, 12 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.7, 146.1, 137.0, 114.0, 109.9, 100.1 (OCHO), 83.23 (OC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67.32 (OCH<sub>2</sub>), 55.09 (OCH<sub>3</sub>), 25.82, 24.82 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M]  $C_{17}H_{25}BO_5$  320.1722 320.1795

### Versuch 80: Suzuki-Kupplung des (Rs)-lodaren 267 mit dem Boronsäureester 277

Gemäß der AVV 12 wird das ( $R_{\rm S}$ )-lodaren 267 (500 mg, 1.30 mmol) mit dem Boronsäureester 277 (835 mg, 2.60 mmol) in 1,4 Dioxan (15 mL) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/EtOAc 1:1).

### Biaryl 278

Ausbeute: 489 mg (84% d. Th.)

hellgelber Feststoff, Schmp.: 136-138℃

Drehwert:  $\left[\alpha\right]_{D}^{23} = -109.3 \left[c = 0.19, Aceton\right]$ 

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.42 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.52 (s, 1 H, OCHO), 4.14–4.06 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.85–3.82 (m, 0.6 H, OCH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 1 H), 3.23 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.14–2.05 (m, 1 H, HCH), 1.19 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, HCH).

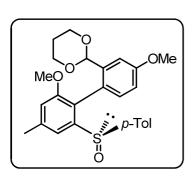
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 159.9, 157.1, 146.1, 141.4, 140.9, 140.3, 139.5, 132.0, 129.6, 125.3, 124.7, 124.0, 116.6, 115.2, 113.6, 111.2, 100.0 (OCHO), 67.28 (OCH<sub>2</sub>), 66.82 (OCH<sub>2</sub>), 56.82 (OCH<sub>3</sub>), 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 25.56, 21.91 (CH<sub>3</sub>), 21.41 (CH<sub>3</sub>).

HR-MS (CI): gemessen berechnet

 $[M] C_{26}H_{28}O_5S$  452.1652 452.1657

### Versuch 81: Suzuki-Kupplung zum axial-chiralen Biaryl 278

Gemäß der **AVV 13** wird das ( $R_s$ )-lodaren **267** (100 mg, 0.26 mmol) mit dem Boronsäureester **277** (167 mg, 0.52 mmol) in 1,4 Dioxan (3 mL) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/EtOAc 1:1).



### Biaryl 278

Ausbeute: 81 mg (70% d. Th.)

hellgelber Feststoff

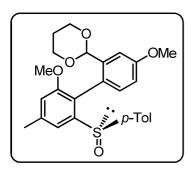
Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -119.2$  [c = 0.18, Aceton]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.42 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.52 (s, 1 H, OCHO), 4.14–4.06 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.85–3.82 (m, 0.6 H, OCH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 1 H), 3.23 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.14–2.05 (m, 1 H, HCH), 1.19 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, HCH).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 159.9, 157.1, 146.1, 141.4, 140.9, 140.3, 139.5, 132.0, 129.6, 125.3, 124.7, 124.0, 116.6, 115.2, 113.6, 111.2, 100.0 (OCHO), 67.28 (OCH<sub>2</sub>), 66.82 (OCH<sub>2</sub>), 56.82 (OCH<sub>3</sub>), 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 25.56, 21.91 (CH<sub>3</sub>), 21.41 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 82: Mikrowellen-Reaktion (SUZUKI-Kupplung)

In einer Mikrowellen-Reaktion wird das ( $R_{\rm S}$ )-lodaren **267** (100 mg, 0.26 mmol) und der Boronsäureester **277** (167 mg, 0.52 mmol) gemäß der **AVV 12** zwei Stunden bei 70°C mit 300 W und eine Stunde bei 75°C und 300 W umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, n-Hexan/EtOAc 1:1).



### Biaryl 278

Ausbeute: 50 mg (42% d. Th.)

hellgelber Feststoff

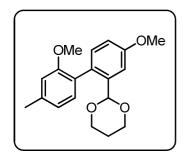
Drehwert:  $[\alpha]_D^{23} = -110.6$  [c = 0.19, Aceton]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.42 (s, 1 H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 4.52 (s, 1 H, OCHO), 4.14–4.06 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.85–3.82 (m, 0.6 H, OCH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 1 H), 3.23 (td, J = 12.3, 2.3 Hz, 1 H), 2.45 (s, 3 H, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.14–2.05 (m, 1 H, HCH), 1.19 (d, J = 13.3 Hz, 1 H, HCH).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 159.9, 157.1, 146.1, 141.4, 140.9, 140.3, 139.5, 132.0, 129.6, 125.3, 124.7, 124.0, 116.6, 115.2, 113.6, 111.2, 100.0 (OCHO), 67.28 (OCH<sub>2</sub>), 66.82 (OCH<sub>2</sub>), 56.82 (OCH<sub>3</sub>), 55.35 (OCH<sub>3</sub>), 25.56, 21.91 (CH<sub>3</sub>), 21.41 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 83: Abspaltung der p-Tolylsulfinyl-Gruppe

Das Biaryl **278** (50.0 mg, 0.11 mmol) wird in EtOH (2 mL) gelöst und mit drei Spatelspitzen Raney-Nickel versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei RT gerührt und danach über eine dünne SiO<sub>2</sub>-Schicht filtriert. Mit EtOAc wird nachgespült und von flüchtigen Bestandteilen befreit.



### Biaryl 280

Ausbeute: 33 mg (95% d. Th.)

farbloses Öl

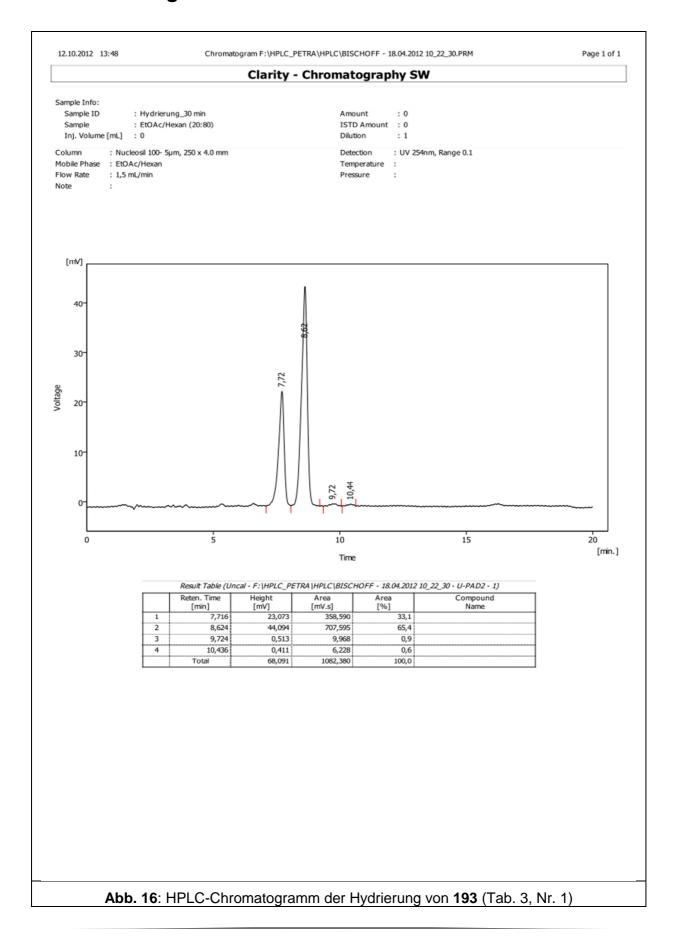
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.88 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.22 (s, 1 H, OCHO), 4.17–4.06 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.75–3.62 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 2.22–2.12 (m, 1 H, HCH), 1.27 (d, J = 13.8 Hz, 1 H, HCH).

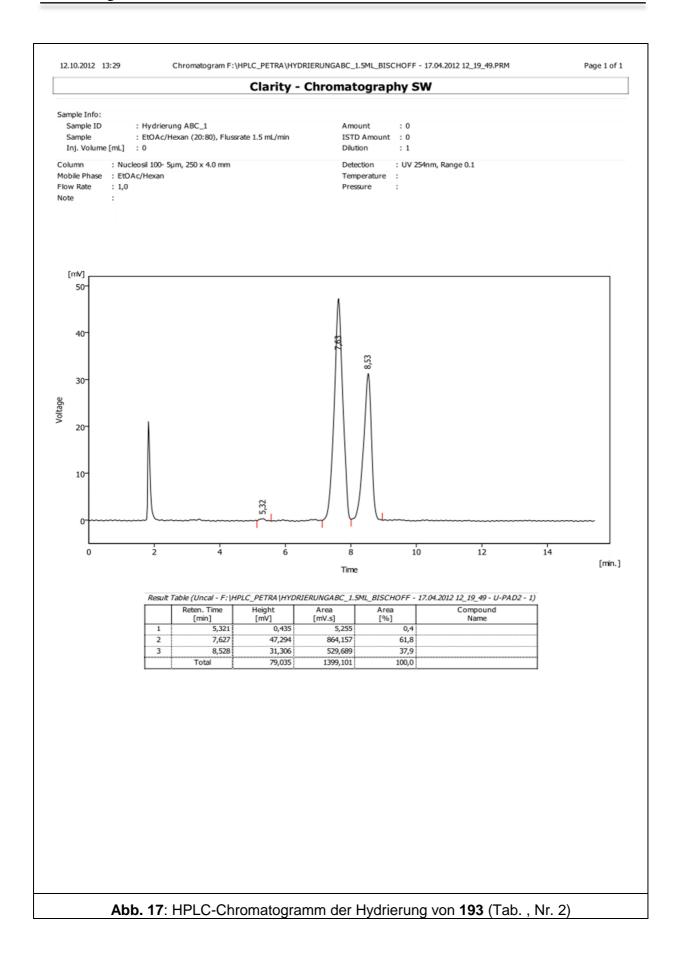
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 159.0, 156.6, 138.5, 138.1, 131.7, 131.7, 129.3, 125.9, 120.8, 115.3, 111.7, 110.3, 100.2 (OCHO), 67.33 (OCH<sub>2</sub>), 56.39 (OCH<sub>3</sub>), 55.26 (OCH<sub>3</sub>), 25.71, 21.62 (CH<sub>3</sub>).

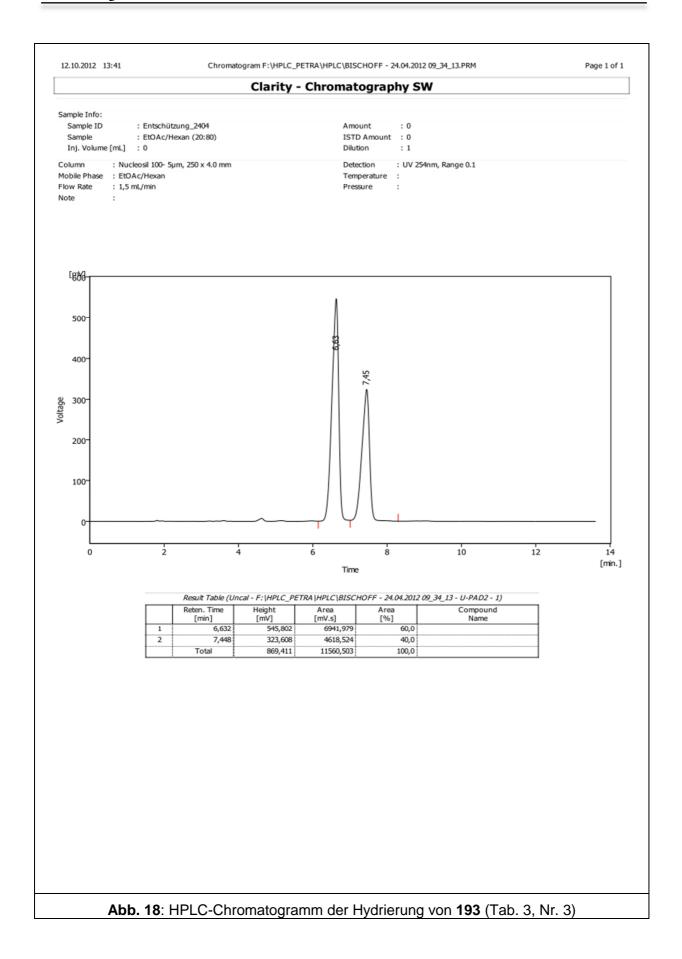
HR-MS (CI): gemessen berechnet

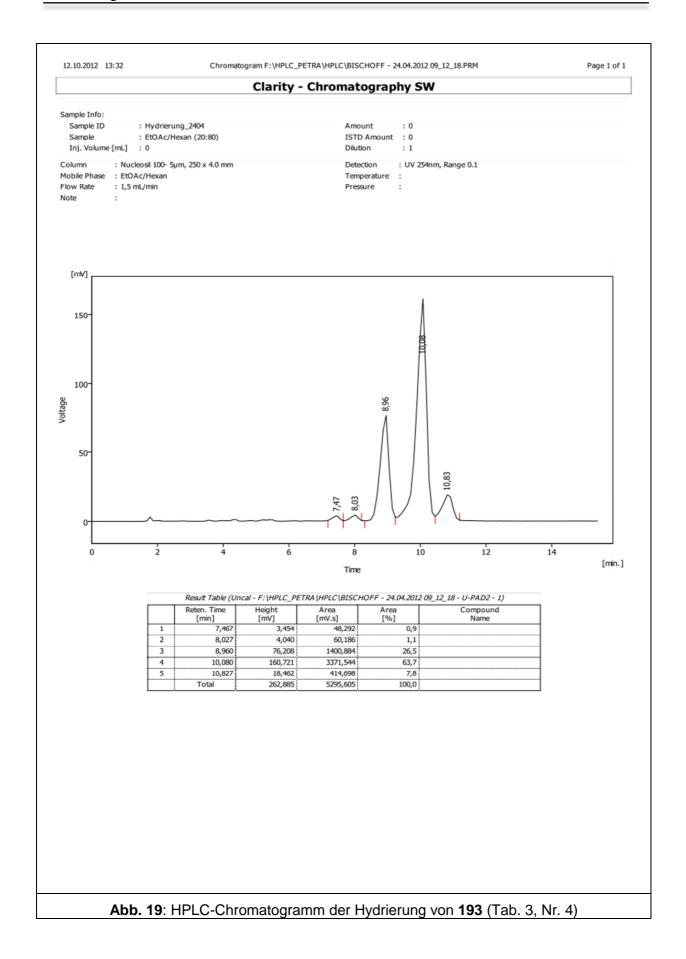
[M]  $C_{19}H_{22}O_4$  314.1520 314.1518

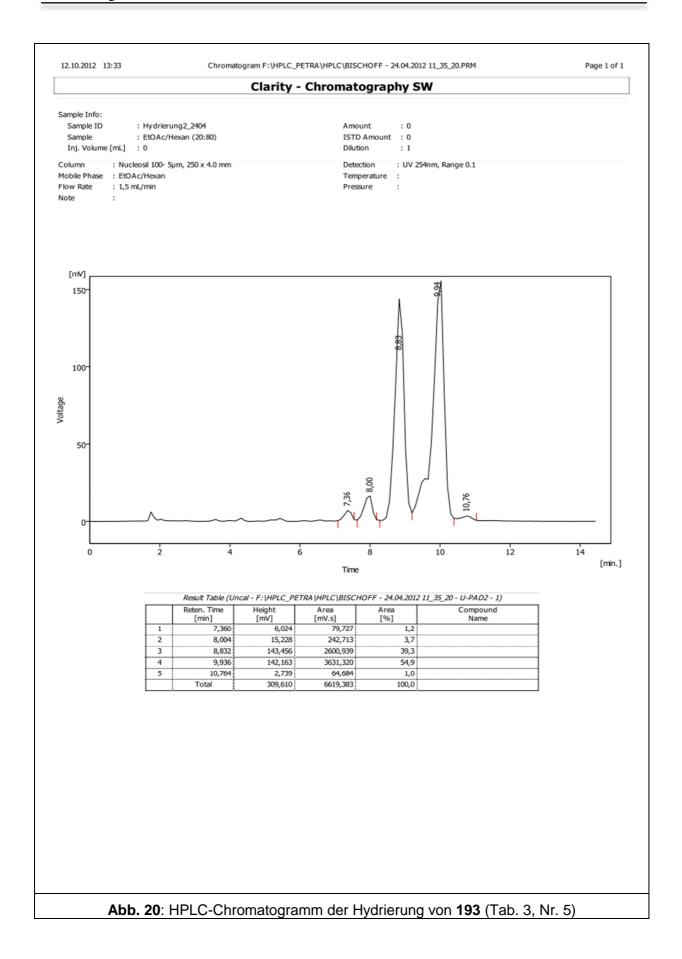
### 5 HPLC-Diagramme

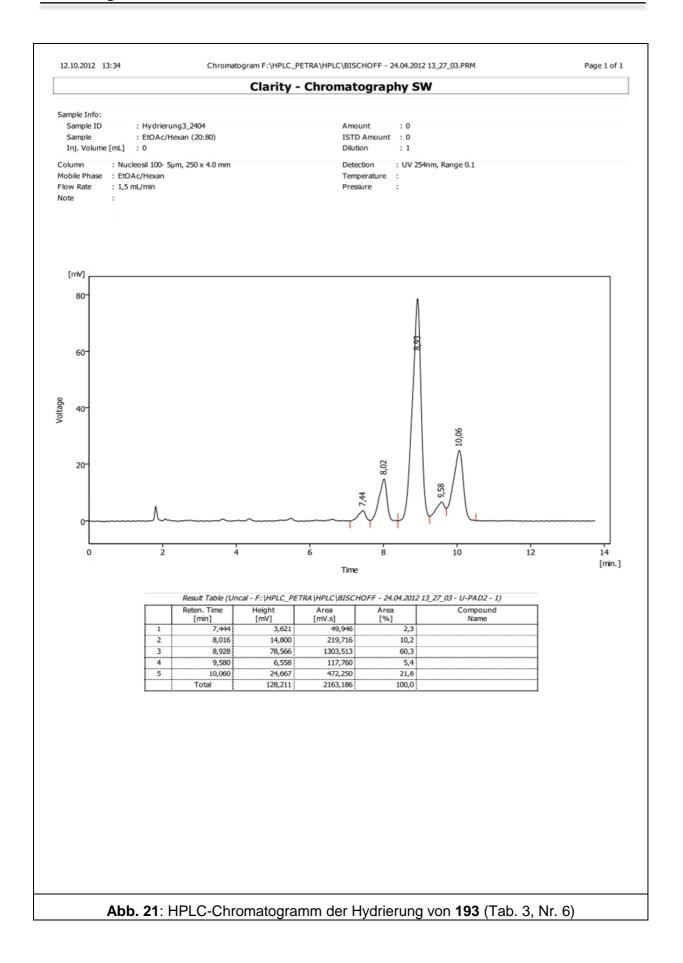


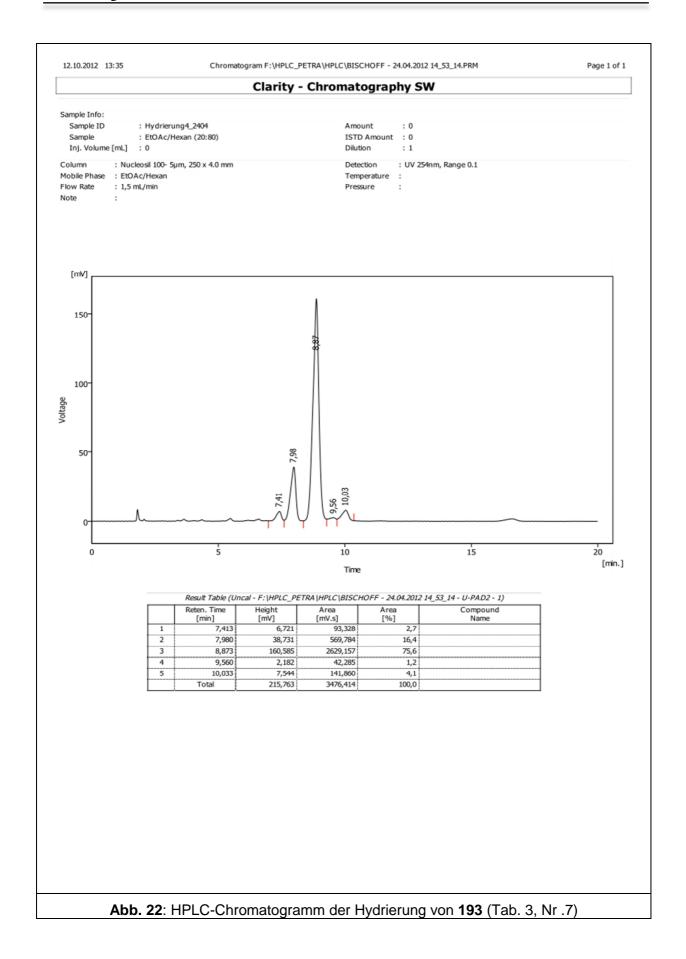


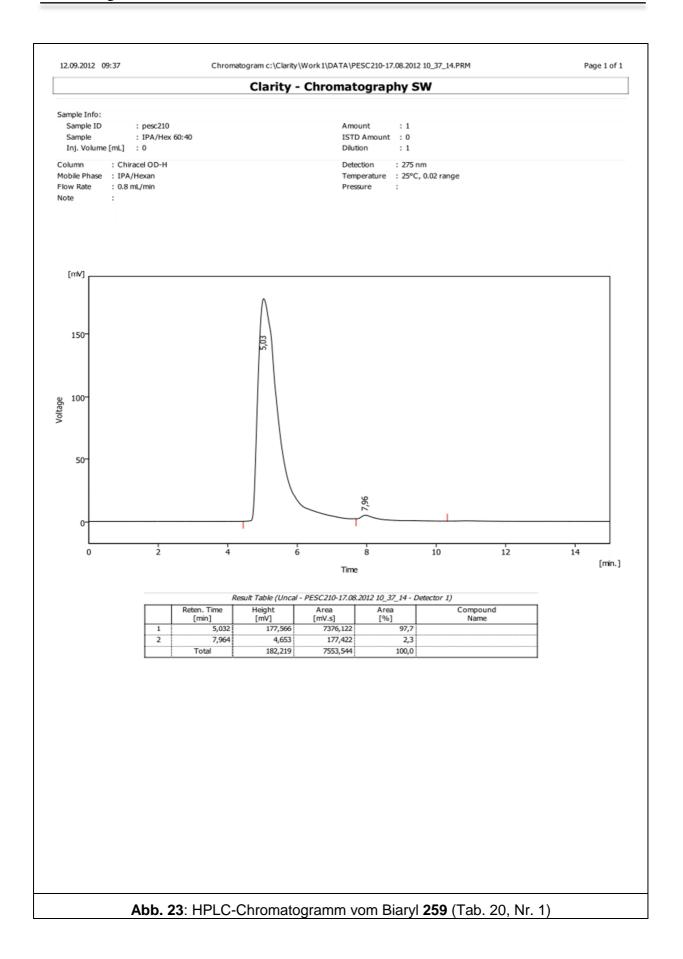


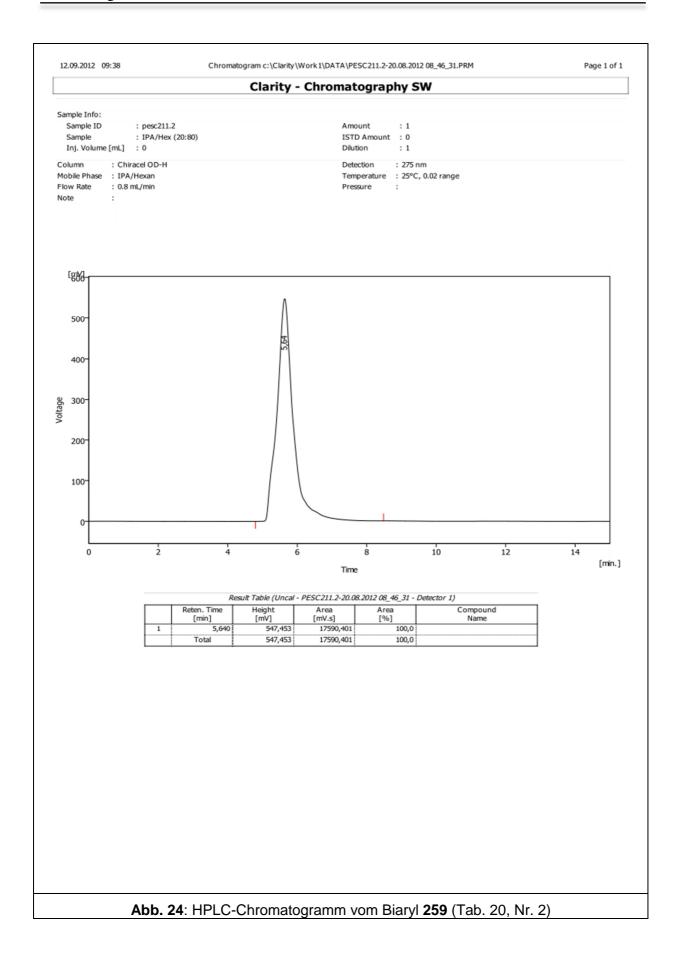


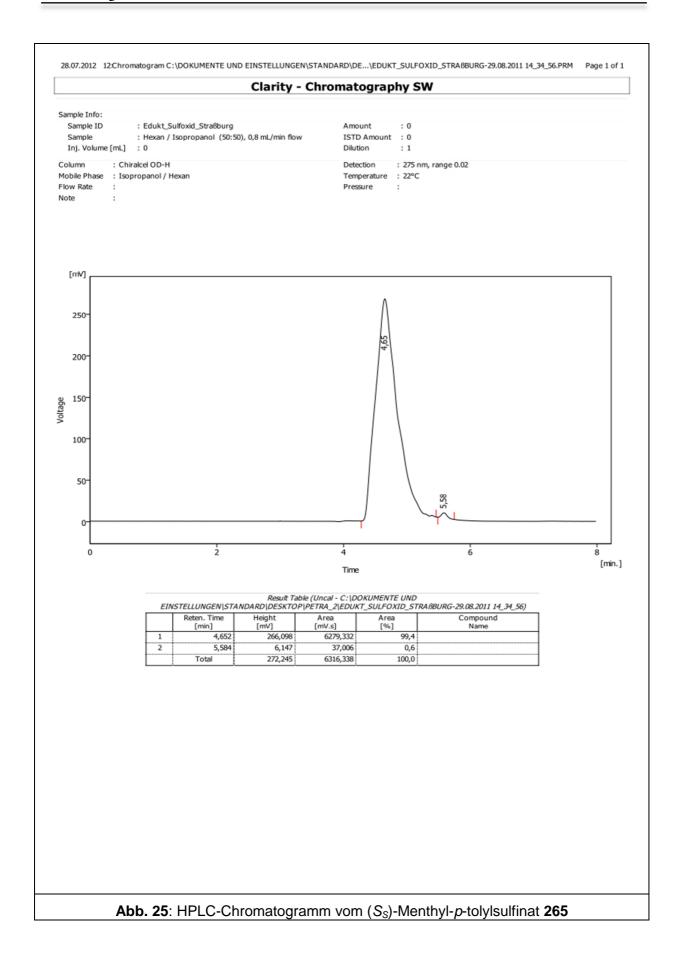


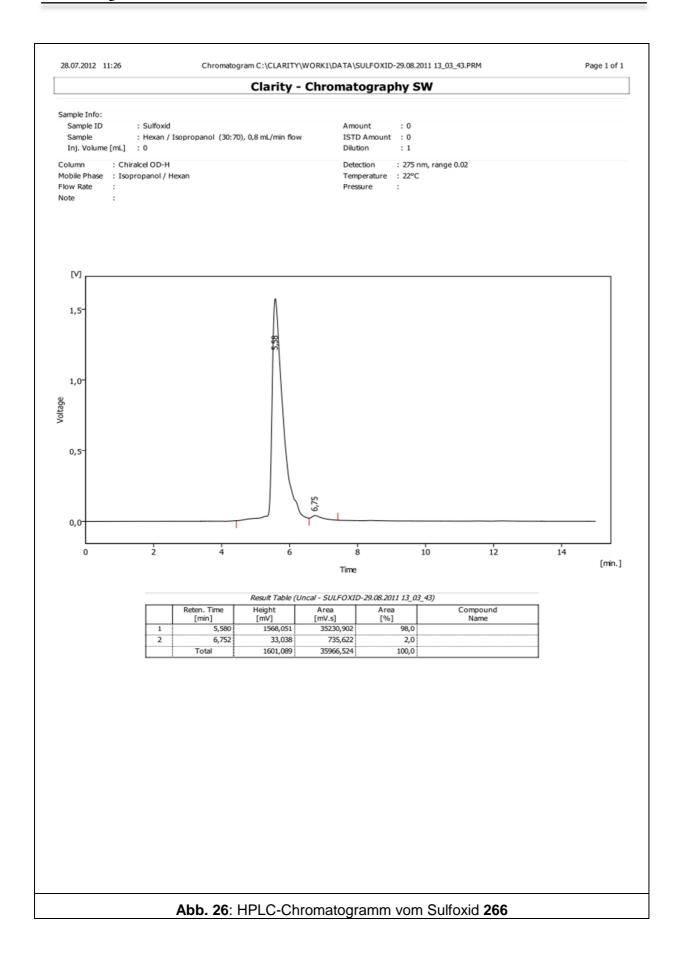


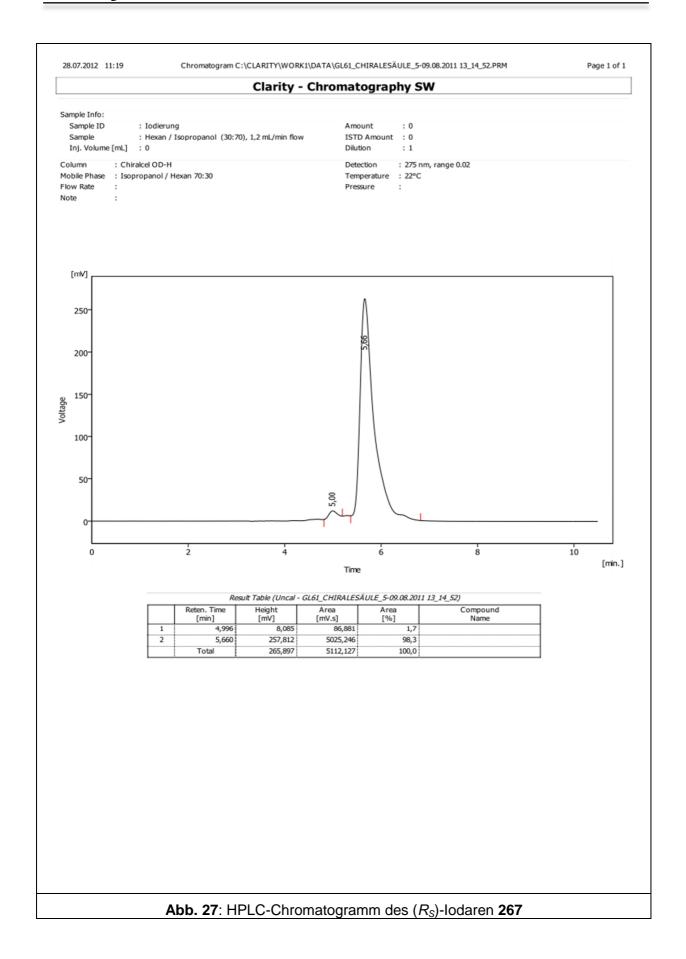


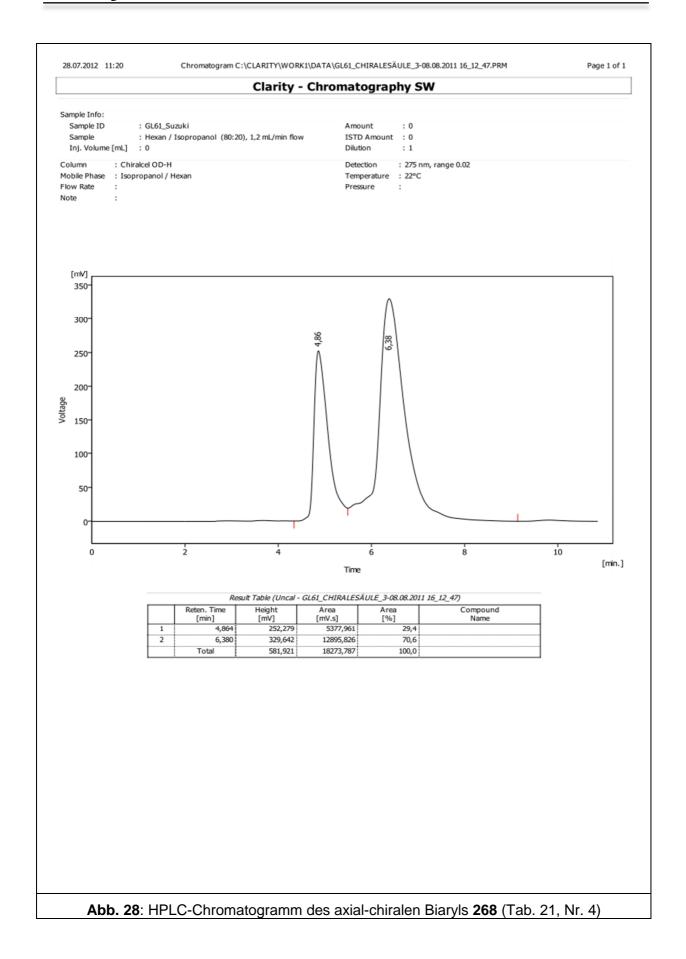


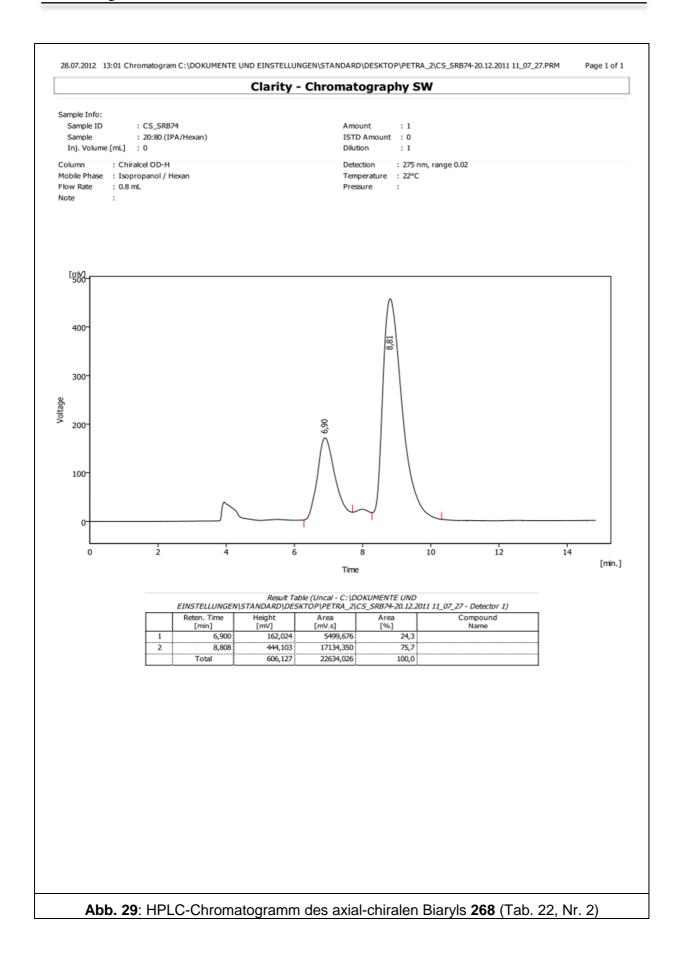


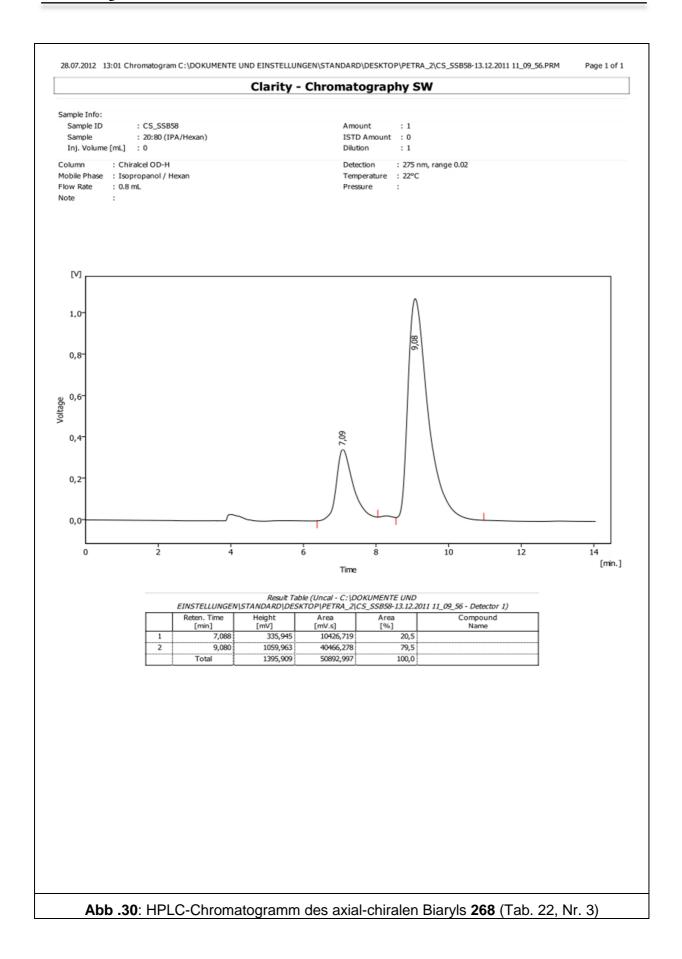


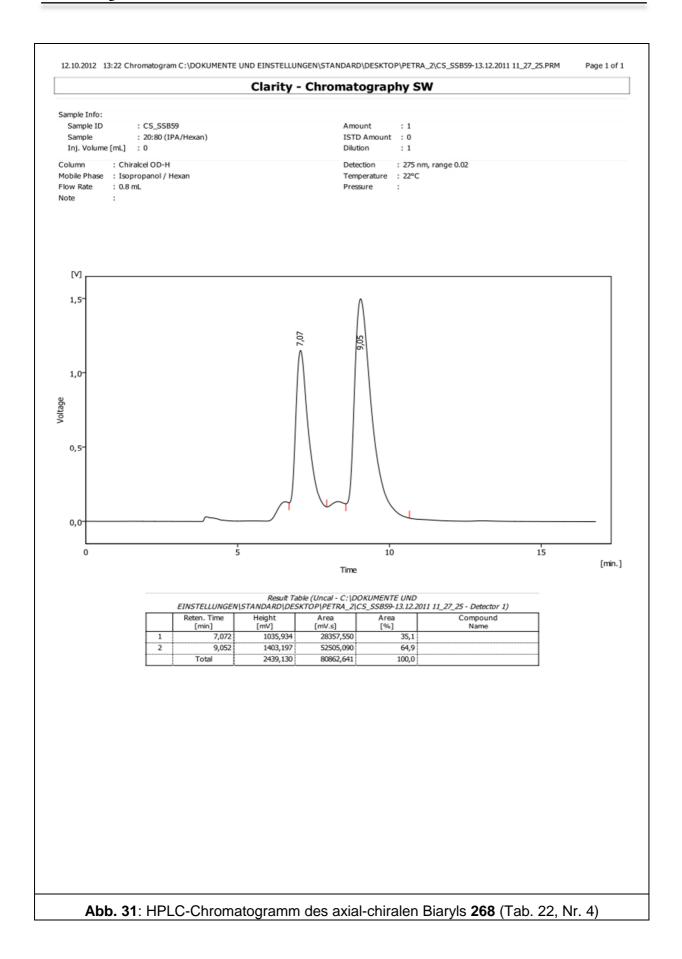


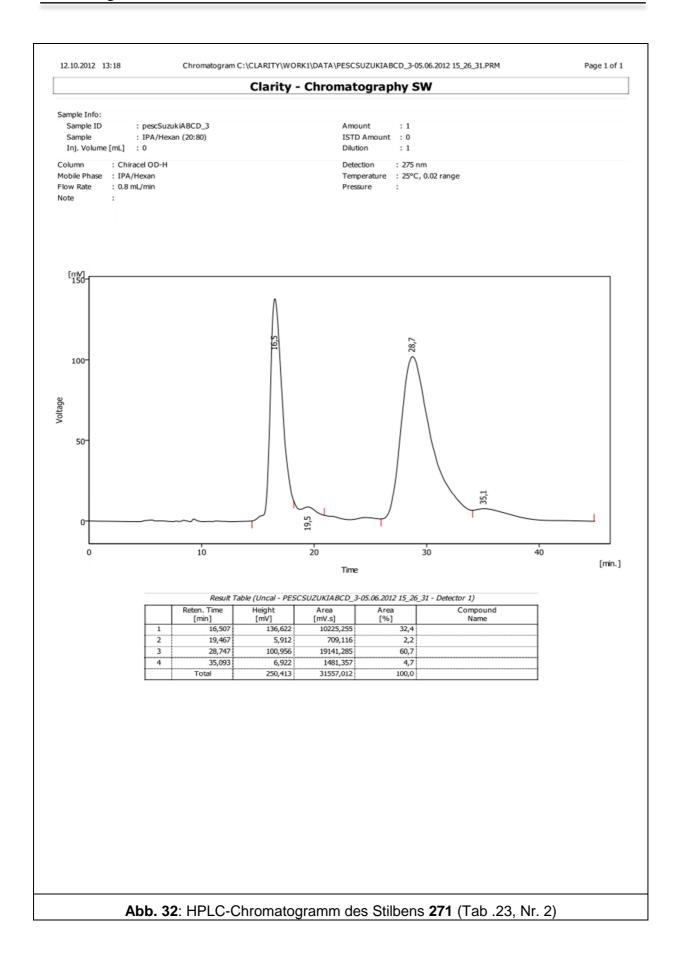


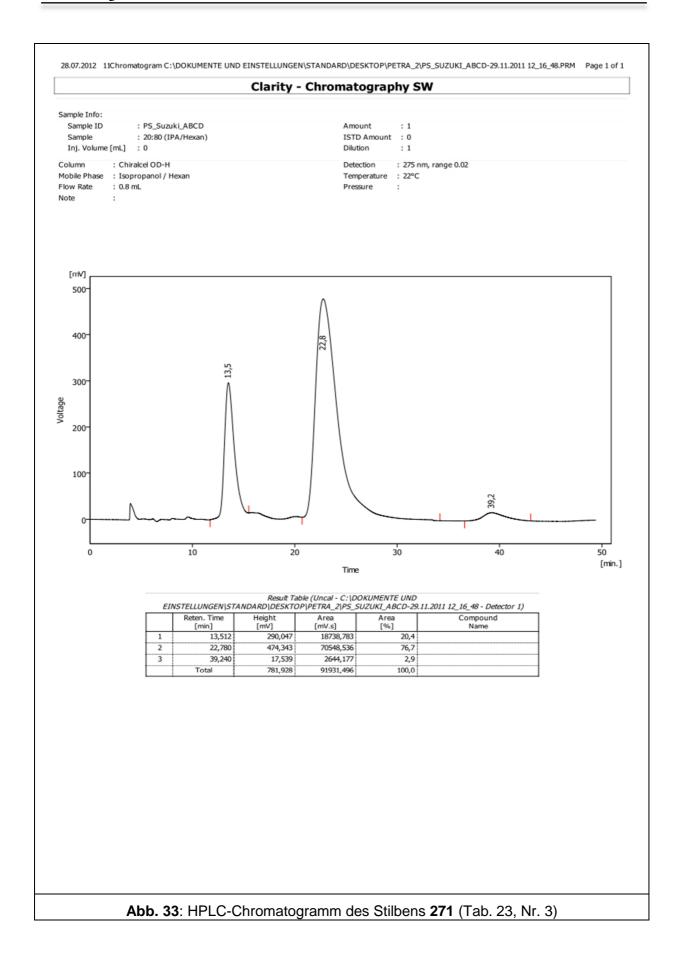


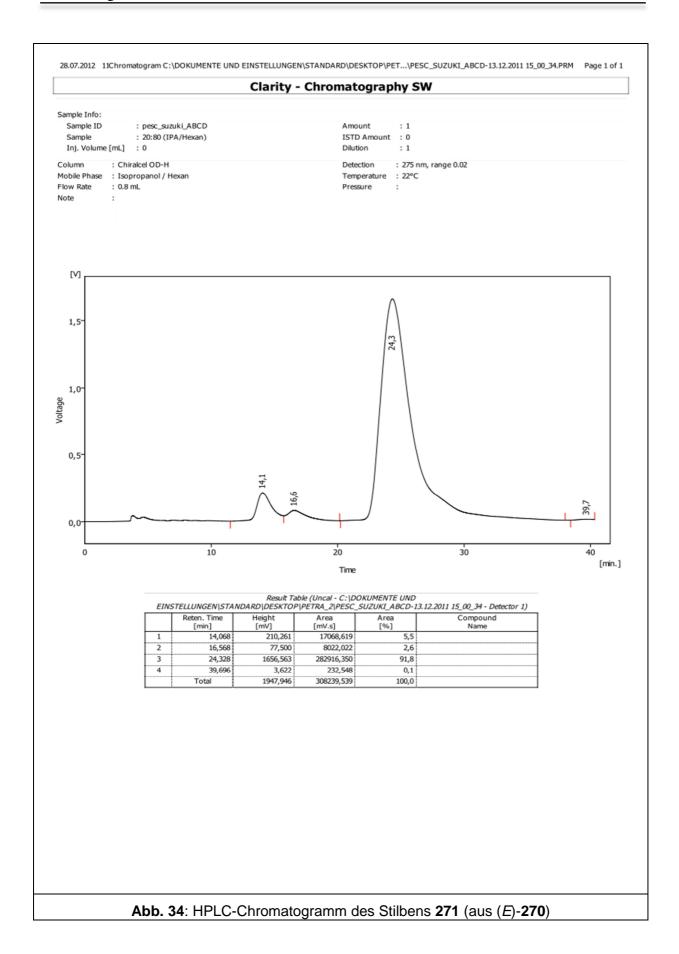


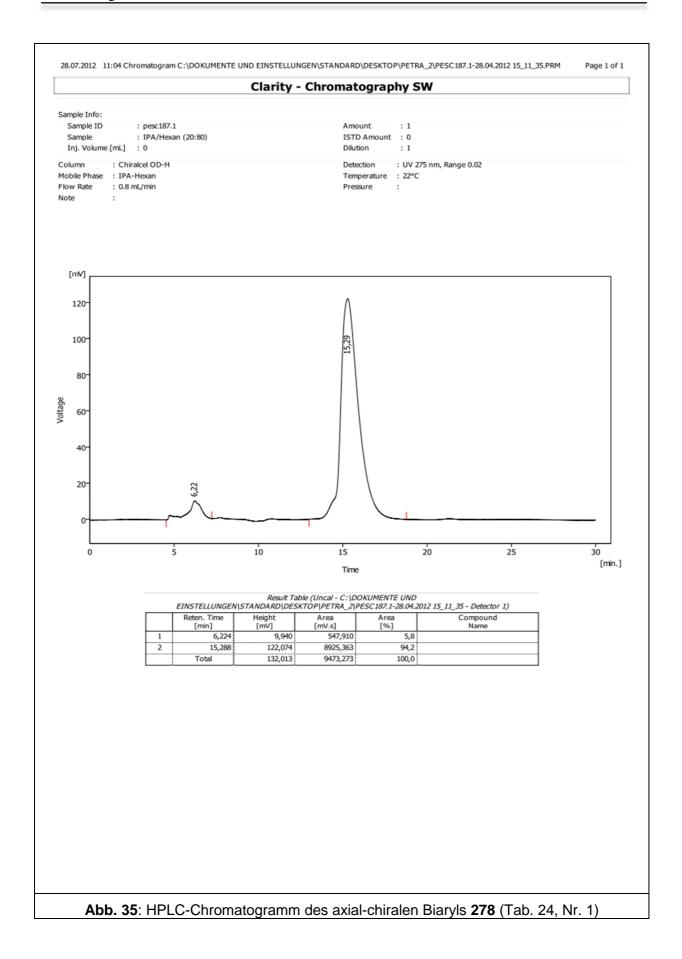


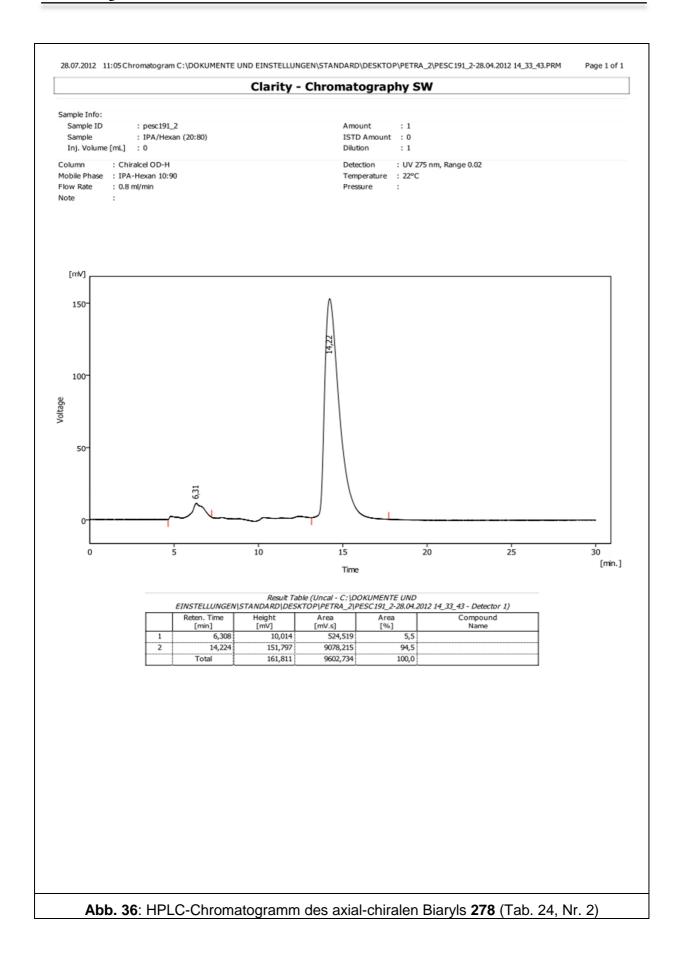


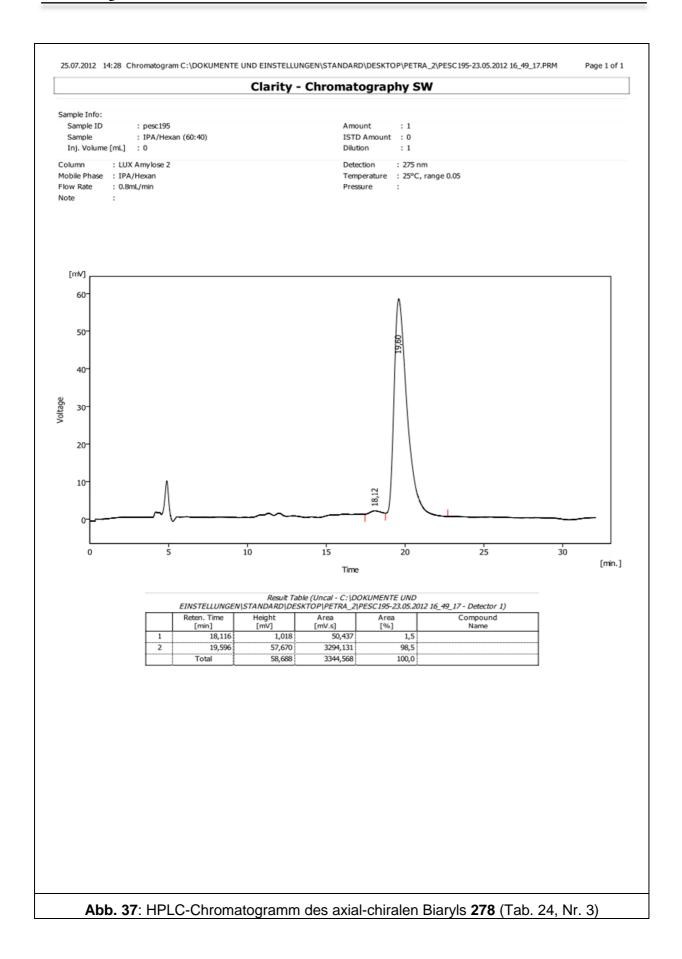


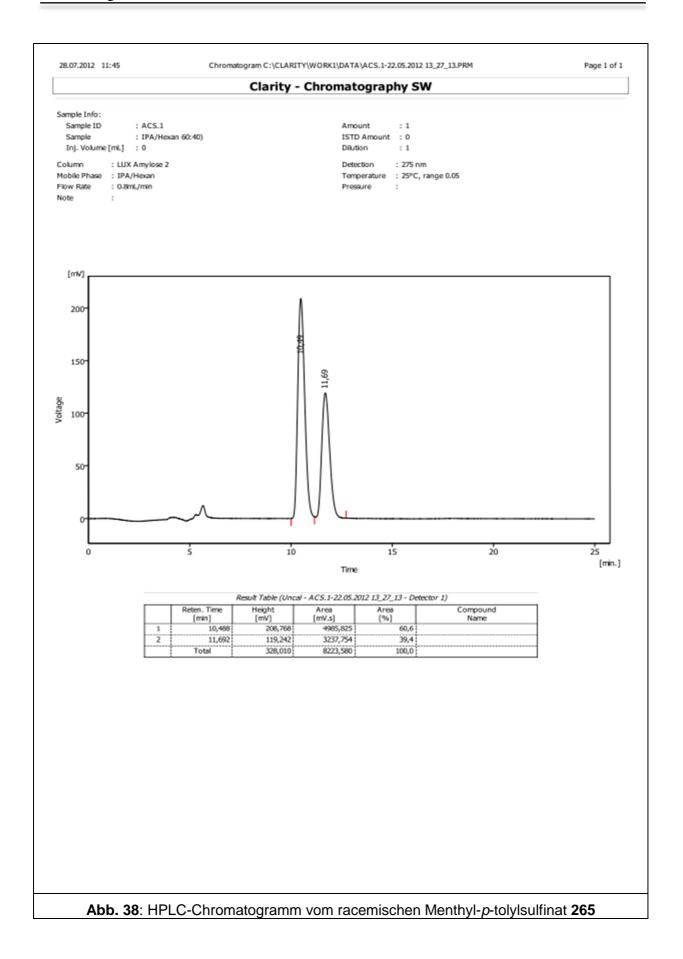


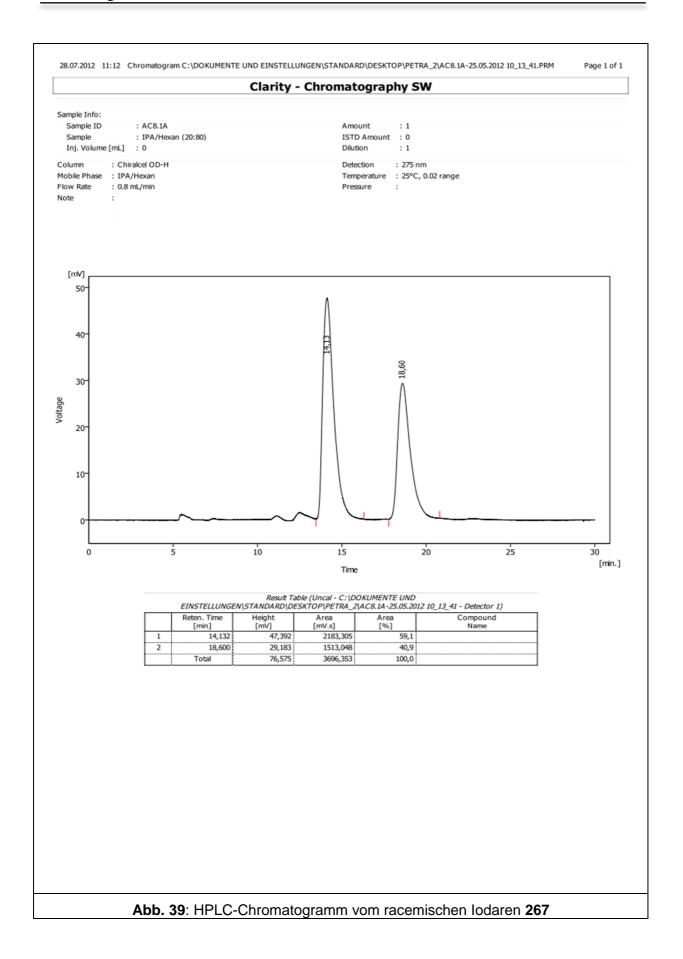


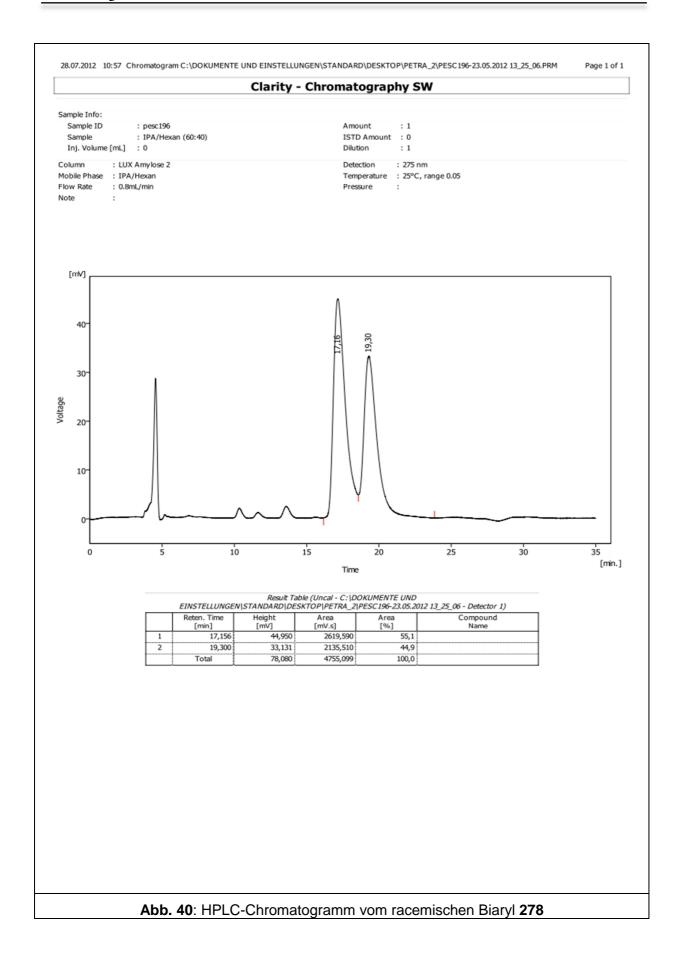












## **Publikationsliste**

## Posterbeiträge auf Konferenzen

ORCHEM 2008, 16. Tagung Liebig-Vereinigung für Organische Chemie 01.–03.09.2008 in Weimar. P. Schmitz, A. Speicher: **Synthesis of cyclic axial-chiral biaryls** *via* **enantio-selective C–C-cross-coupling**.

4<sup>th</sup> EuCheMS Chemistry Congress 2012 (4<sup>th</sup> Congress of the European Association for Chemical and Molecular Sciences) 26.–30.08.2012 in Prag, Tschechische Republik. P. Schmitz, A. Speicher: **Sulfoxide auxiliary controlled Suzuki type C–C-cross coupling for the synthesis of axially chiral biaryl natural products** 

## **Danksagung**

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher für die interessante Themenstellung, die stete Unterstützung und die hilfreiche Diskussionsbereitschaft während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Johann Jauch möchte ich für seine Bereitschaft, die Aufgabe des Zweitgutachters zu übernehmen, danken.

Für die Bereitstellung des Liganden KenPhos möchte ich Herrn Prof. Stephen L. Buchwald vom Massachusetts Institute of Technology danken.

Weiterer Dank gebührt den technischen Mitarbeitern für ihre ständige Hilfsbereitschaft sowie Herrn Rudi Thomes für die Aufnahme der Massenspektren.

Meinen beiden Lehramtskandidanten Sabrina Wurster und Gregor Lorscheider danke ich für die präparative Unterstützung in meiner Arbeit.

Meinen Arbeitskollegen Daniel Meidlinger, Lisa Dejon, Christina Schreiner und den ehemaligen langjährigen Arbeitskreismitgliedern Dr. Matthias Groh und Dr. Judith Holz danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die gegenseitige Hilfsbereitschaft. Meinem Laborpartner Marcus Malter danke ich für drei nie langweilige, aber sehr laute und Fanta 4, die Ärzte, Böhse Onkelz, Udo Lindenberg lastigen Jahre in (m)einem kleinen Labor.

Für das gute Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit im 4. Stock geht mein Dank an die (ehemaligen) Mitglieder des benachbarten Arbeitskreises: Dr. Daniel Rawer, David Hartmann, Michael Paul, Joachim Weihrather, Maël Charpentier und Gerit Brüning.

Bei Nicole Baltes und Dr. Thomas Stauner bedanke ich mich für die tollen elf Jahre, die sie mich mit unzähligen Diskussionen, Aufmunterungen und vor allem mit ihrer Unterstützung in der Chemie und in meinem Leben begleitet haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meinem Vater und meinen beiden Geschwistern sowie deren Familien, für ihre stetige Unterstützung, Geduld, Ablenkung und Motivation. Ulrike Lieser danke ich, dass sie mich überredet hat mit ihr in den heißersehnten und verdienten Urlaub zu fahren.

Markus, dir danke ich, dass du mir seit elf Jahren mit Rat und Tat zur Seite stehst, meine Launen erträgst und mir das Gefühl gibst etwas ganz Besonderes zu sein. Es ist schön, dass du da bist.

## Literaturverzeichnis

[1] H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 134–151; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 130–147.

- [2] Y. Asakawa, Pure Appl. Chem. **2007**, 79, 557–580.
- [3] Y. Asakawa, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 623–629.
- [4] P. H. Raven, E. F. Evert, S. E. Eichhorn, *Biologie der Pflanzen*, de Gruyter 4. Auflage **2006**, p. 389–421.
- [5] H. Anton, L. Kraut, R. Mues, M. Moraless, *Phytochem.* **1997**, *46*, 1069–1075.
- [6] G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod. 82* (Eds: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore), Springer: New York, 2001, p. 158–164.
- [7] T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Kan, M Tori, Y. Asakawa, *Chem. Lett.* **1996**, 741–743.
- [8] H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, R. Mues, *Naturwiss. Rundschau* **1994**, *47*, p. 131.
- [9] Y. Asakawa, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod. 65* (Eds: W. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore, W. Steglich, C. Tamm), Springer: Wien–New York, **1995**, p. 5.
- [10] G. M. Keserü, M. Nógradí, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 69.
- [11] T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, Eur. J. Org. Chem. 1998, 877–888.
- [12] S. Friedrich, M. Rueffer, Y. Asakawas, M.H. Zenk, *Phytochem.* **1999**, *52*, 1195–1202.
- [13] T. Hashimoto, H. Irita, S. Takaoka, T. Tanaka, Y. Asakawa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3153–3159.
- [14] J. M. Scher, J.-B. Speakman, J. Zapp, H. Becker, *Phytochem.* **2003**, *64*, 791–796.
- [15] G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9283–9290.
- [16] J. M. Scher, J. Zapp, H. Becker, N. Kather, J. Kolz, A. Speicher, M. Dreyer, K. Maksimenka, G. Bringmann, *Tetrahedron* 2004, 60, 9877–9881.
- [17] J. Kolz, *Dissertation*, Saarbrücken **2003**, Cyclische Bisbibenzyle vom Isoplagiochin-Typ und ihre chlorhaltigen Analoga: Synthesen, Strukturuntersuchung, enzymatische Halogenierung und Wirkung auf den Kalium-Influx in Erythrocyten.

- [18] T. Esumi, M. Wada, E. Mizushima, N. Sato, M Kodama, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Tetrahedron* **2004**, *45*, 6941–6945.
- [19] A. Speicher, T. Backes, K. Hesidens, J. Kolz, Beils. J. Org. Chem. 2009, 5, No. 71.
- [20] M. Groh, *Dissertation*, Saarbrücken **2010**, Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs und Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin-/Riccardin-Typs.
- [21] M. Groh, D. Meidlinger, G. Bringmann, A. Speicher, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4548–4551.
- [22] (a) Y. Tamai, T. Nakano, S. Koike, K. Kawahara, S. Miyano, *Chem. Lett.* 1989, 1135–1136. (b) M. Inagaki, J. Hirataka, T. Nishioka, J. Oda, Agric. *Biol. Chem.* 1989, 53, 1879–1884. (c) R. J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4953–4959.
  (d) S. H. Wu, L. Q. Zang, C. S. Chen, G. Girdaukas, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 4323–4326.
- [23] S. Miyano, K. Kawahara, Y. Inoue, H. Hashimoto, *Chem. Lett.* **1987**, 355–356.
- [24] (a) R. J. Kazlauskas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4953–4959. (b) R. J. Kazlauskas, *Org. Synth.* **1992**, 60.
- [25] (a) J. M. Brunel, Chem. Rev. 2005, 105, 857–897. (b) J. M. Brunel, G. Buono, J. Org. Chem. 1993, 58, 7313–7314. (c) J. X. Cai, Z. H. Zhou, K. Y. Li, C. H. Yeung, C. C. Tang, Chin. J. Chem. 2002, 13, 627.
- [26] B. Feringa, H. Wynberg, *Bioorg. Chem.* **1978**, *7*, 397.
- [27] (a) J. Brussee, J. L. G. Groenendijk, J. M. Koppele, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron* 1985, 41, 3313–3319. (b) J. Brussee, A. C. A. Jansen, *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3261–3262.
- [28] (a) G. Gao, D. Moore, R.-G. Xie, L. Pu, Org. Lett. 2002, 4, 4143–4146. (b) G. Gao,
   R.-G. Xie, L. Pu, Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A. 2004, 101, 5417.
- (a) C. M. Yu, S. K. Yoon, H. S. Choi, K. Baek, *Chem. Commun.* 1997, 763–764.
  (b) Yu, C., M. Yu, H. S. Choi, W. H. Jung, S. S. Lee, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 7095–7098.
  (c) C. M. Yu, H. S. Choi, S. K. Yoon, W. H. Jung, *Synlett* 1997, 889.
  (d) C. M. Yu, H. S. Choi, W. H. Jung, H. J. Kim, J. K. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* 1997, 18, 471.
  (e) C. M. Yu, H. S. Choi, W. H. Jung, H. J. Kim, J. Kim, J. Shin, *Chem. Commun.* 1997, 761–762.
  (f) C. M. Yu, S. J. Lee, M. J. Jeon, *Chem. Soc. Perkin Trans* 1 1999, 3557.
- [30] G. E. Keck, D. Krishnamurthy, Synth. Commun. 1996, 26, 367.

- [31] (a) S. Sakane, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 6154–6155. (b) S. Sakane, J. Fujiwara, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron* 1986, 42, 2193–2202. (c) S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 5535–5538. (d) S. Sakane, K. Maruoka, H. Yamamoto, *Tetrahedron* 1986, 42, 2203–2209.
- [32] (a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932–7934. (b) H. Takaya, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomi, S. Akutagawa, R. Noyori, J. Org. Chem. 1986, 51, 629–635.
- (a) Takasago Perfumery Co., Ltd. Japanese Patent JP 59020294, 1984.(b) Takasago Perfumery Co., Ltd. European Patent EP 135392, 1984.
- [34] (a) D. Cai, J. F. Payack, D. R. Bender, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, J. Org. Chem. 1994, 59, 7180–7181. (b) D. Cai, (Merck) U.S. Patent US 252.306, 1994; U.S. Patent US 5.399.771, 1995. K. Tanaka, T. Okada, F. Toda, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1147–1148.
- [35] K. Tanaka, T. Okada, F. Toda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1147–1148.
- [36] S. A. Laneman, *Chem. Commun.* **1997**, 2359, Laneman, S. A. (Monsanto) *U.S. Patent US 5.902.904*, **1997**.
- [37] (a) R. Noyori, H. Takaya, Acc. Chem. Res. 1990, 23, 345–350. (b) R. Noyori, Acta Chem. Scand. 1996, 50, 380–390.
- [38] (a) K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* 1999, *5*, 2584–2601. (b) Modellsytem für (*M*)-Rhazinilam: A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* 2003, *68*, 4897–4905. (c) Ancistrotanzanin B und Ancistroealain A: G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut, *Org. Lett.* 2003, *5*, 2805–2808. (d) G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, P. Schreiber, K. Hartner, M. Schraut, M. Breuning, *Tetrahedron* 2004, *60*, 4349–4360.
- [39] P. Nuhn, *Naturstoffchemie: Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe,* Verlag: Hirzel, Stuttgart; 4. Auflage **2006**.
- [40] J. A. Gladysz, Chem. Rev. **2005**, 105, 4235–4236.
- [41] K. C. Nicolau, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563.
- [42] D. H. Williams, B. Bardley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286.

- [43] (a) K. C. Nicolau, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2872–2878 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2708–2714). (b) K. C. Nicolau, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2879–2881 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2714–2716.; (c) K. C. Nicolau, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2881–2883, (*Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 2716–2719). (d) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. W. Hu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 3226–3227. (e) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, H. Li, A. E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N. F. Jain, J. M. Ramanjulu, S. Bräse, M. E. Solomon, *Chem. Eur. J.* 1999, *5*, 2602–2621.
- [44] (a) Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, H. Kobayashi, The Constituents of Schizandra chinesis Baill. I: Isolation and Structure Determination of five new lignans, Gomisin A, B, C, F and G and the absolute Structure of Schizandrin, *Chem. Pharm. Bull.* 1979, 27, 1383–1394. (b) S. Maeda, S. Takeda, Y. Miyamoto, M. Aburada, M. Harada, *Jpn. J. Pharmacol.* 1985, 4, 347–353.
- [45] H. Mitsuhashi, T. Wakamatsu, C. Mukaiyama, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4165–4168.
- [46] (a) A. Höltzel, D. G. Schmid, G. J. Nicholason, S. Stevanovic, J. Schimana,
  K. Gebhardt, H. P. Friedler, G. J. Jung, J. Antibiot. 2002, 55, 571. (b) J. Schimana,
  K. Gebhardt, A. Höltzel, D. G. Schmid, R. Süssmuth, J. Müller, R. Pukall,
  H. P. Friedler, J. Antibiot. 2002, 55, 565.
- [47] J. Dufour, L. Neiville, J. Zhu, Synlett 2008, No. 15, pp. 2355–2359.
- [48] K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, L. L. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd, J. Med. Chem. 1991, 34, 3402–3405.
- [49] P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. I. Dawson, *Chem. Commun.* **1996**, 923–924.
- [50] (a) Asymmetric Synthesis (Hrsg.: R. A. Aitkin, S. N. KilSnyi), Blackie, Glasgow, 1992.
  (b) Asymmetric Synthesis, Vols. 1–5 (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press,
  Orlando, 1983–1985. (c) Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl), Vol. 21a–f
  (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, New York
  1995. (d) Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz,
  H. Yamamoto), Springer, Berlin, 2000.

- [51] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563.
- [52] G. Bringmann, P. A. Keller, K. Rölfing, Synlett 1994, 423–424.
- [53] A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *J. Am. Chem.* Soc **1975**, 97, 7383–7385.
- [54] A. I. Meyers, M. E. Flanagan, Org. Synth. 1993, 71, 107.
- [55] A. I. Meyers, R. J. Himmelsbach, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 682-685.
- (a) A. I. Meyers, J. R. Flisak, R. A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5446–5452.
  (b) A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 853–856.
  (c) H. Moorlag, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6989–6992. (d) H. Moorlag, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 6993–6996.
- [57] A. I. Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meier, *Tetrahedron* 2004, 60, 4459–4473.
- [58] A. M. Warshawsky, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8090–8099.
- [59] P.-E. Broutin, F. Colobert, Org. Lett. 2003, 5, 3281–3284.
- [60] F. Colobert, V. Valdivia, S. Choppin, F. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khiar, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130–5133.
- [61] K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 938–949.
- [62] (a) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 881–884. (b) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* 1984, 49, 4930–4943. (c) T. Suzuki, H. Hotta, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Lett.* 1990, 807–810. (d) T. Hattori, N. Koike, S. Miyano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1994, 2273–2282.
- [63] (a) X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137–1140. (b) X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500–5511. (c) K. H. Kim, D.-W. Lee, Y.-S. Lee, D.-H. Ko, D.-C. Ha, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9037–9042.
- [64] (a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gossi, E. Schulz, M. Lemaire, Chem. Rev. 2002, 102, 1359–1470; (b) T. D. Nelson, R. D. Crouch, Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Syntheses: the Ullmann Reaction in Organic Reactions, Vol. 63, Wiley, New Jersey, 2004, p. 265–555.
- [65] (a) K. Tamao, A. Minato, N. Miyake, T. Mastuda, Y. Kiso, M. Kumada, *Chem. Lett.*1975, 133–136. (b) K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyake, T. Hayashi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* 1977, 18, 1389–1392.

- [66] (a) S. L. Coletti, R. L. Haltermann, *Tetrahdron Lett.* 1989, 30, 3513–3516. (b) J. M.
   Harris, R. McDonald, J. C. Vederas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1996, 2669–2674.
- [67] B. Tollens, R. Fittig, Eur. J. Org. Chem. 2006, 131, 303–323. (1864)
- [68] R. D. Stephens, C. E. Castro, J. Org. Chem. 1963, 28, 3313–3315.
- [69] *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [70] A. Suzuki, Chem. Commun. 2005, 4759–4763.
- [71] M. Miura, Angew. Chem. **2004**, 116, 2251–2253.
- [72] G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9404–9425.
- [73] A. L. Casado, P. Espinet, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 8978–8985.
- [74] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.
- [75] A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *578*, 1749–1758.
- [76] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [77] J. K. Stille, K. S. Y. Lau, Acc. Chem. Res. 1977, 10, 434–442.
- [78] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10099–10100.
- [79] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Chem. Commun.* **1981**, *11*, 513–518.
- [80] T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685–4696.
- [81] A. N. Cammidge, K. V.L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723–1724.
- [82] (a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 9550–9661. (b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1999, 38, 2413–2416.
- [83] J. Yin, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 12051–12052.
- [84] X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*2010, *132*, 11278–11287.
- [85] A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2009**, *68*, 4897–4905.

- [86] A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, M. Obringer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659–665.
- [87] O. Baudoin, Eur. J. Org. Chem. 2005, 4223–4229.
- [88] J. R. Martin, S. L. Buchwald, Accounts of chemical research 2008, 41, 1461–1473.
- [89] R. Rossi, A. Carpita, M.G. Quirici, *Tetrahderon* **1981**, *37*, 2617–2673.
- [90] S. J. Danishefsky, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 10073–10092.
- [91] J. Holz, *Dissertation*, Saarbrücken **2011**, Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Marchantin-Typs und ersuche zur enantioselektiven Darstellung von Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs.
- [92] R. Lépine, J. Zhu, Org. Lett. 2005, 7, 2981–2984.
- [93] G. Bringmann, S. Rüdenauer, T. Bruhn, L. Benson, R. Brun, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5563–5568.
- [94] K. Billingsley, T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2007**, *46*, 5359–5363.
- [95] G. Bringmann, J. Holenz, R. Weirich, M. Rübenacker, C. Funke, M.R. Boyd, R.J. Gulakowski, G. François, *Tetrahedron* 1998, 54, 497–512.
- [96] E. J. Corey, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5574–5576.
- [97] H. Laatsch, H. Pudleiner, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 863–881.
- [98] E. Mounetou, E. Debiton, C. Buchdahl, D. Gardette, J.-C. Gramain, J.-C. Maurizis, A. Veyre, J.-C. Madelmont, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2902–2909.
- [99] P. Beak, T.J. Musick, C. Chen, J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 3538-3542.
- [100] A. Speicher, J. Prakt. Chem. 2000, 342, 162–168.
- [101] O. Baron, *Dissertation*, München **2006**, Selektive Darstellung und Umsetzung gemischt bimetallischer aromatischer und heterocyclischer Reagenzien magnetisierter Acyl-substituierter Indolderivate direkt mono- und mutipelmagnetisierter Arene.
- [102] M. C. Carreno, J. L. G. Ruano, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano, *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5328–5331.
- [103] A. F. Littke, G. C. Fu, Angew. Chem. 2002, 114, 4350–4386; Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 4176–4211.

- [104] (a) E. A. B. Kantchev, C. J. O'Brien, M. G. Organ, *Angew. Chem* 2007, 119, 2824–2870; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 2768–2813. (b) M. G. Organ, G. A. Chass, D.-C. Fang, A. C. Hopkinson, C. Valente, *Synthesis* 2008, 2776–2797. (c) U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem.* 2005, 117, 370–378; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 366–374.
- [105] T. Backes, *Dissertation*, Saarbrücken **2006**, Synthese von Isoplagiochinen an fester Phase und Synthese modifizierter Makrocyclen vom Isoplagiochin-Typ.
- [106] W. Wu, Q. Peng, D. Dong, Y. Wu, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 9717–9725.
- [107] Y. Uozumi, Y. Matsuura, T. Arakawa, Y. M. A. Yamada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2708–2710.
- [108] (a) C. Amatore, G. Broeker, A. Jutand, F. Khalil, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 5176–5185. (b) I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, I. A. F. Lee, *Org. Lett.* 2004, 6, 4435–4438. (c) M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 6686–6687.
- [109] T. W. Wallace, Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 3197–3210.
- [110] S. Sato, H. Watanabe, M. Asami, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *21*, 4329–4340.
- [111] L. B. Schenkel, J. A. Ellman, Org. Lett. 2003, 5, 545–548.
- [112] L. M. Alcazar-Roman, J. F. Hartwig, A. L. Rheingold, L. M. Liable-Sands, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618–4630.
- [113] T. Watanabe, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synlett* **1992**, 207–211.
- [114] A. Suzuki, Proc. *Jpn. Acad.* **2004**, 359–371.
- [115] N. Fujikawa, T. Ohta, T. Yamaguchi, T. Fukuda, F. Ishibashi, M. Iwao, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 594–604.
- [116] M. Matsumoto, K. Kuroda, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4021–4024.
- [117] D. Ma, F. Liu, Chem. Commun. 2004, 1934–1935.
- [118] B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, Helv. Chim. Acta 1987, 70, 760–765
- [119] Z.-N. Sun, F.-Q. Liu, Y. Chen, P. K. H. Tam, D. Yang, Org. Lett. 2008, 10, 2171–2174.
- [120] G. Evano, J. V. Schaus, J. S. Panek, Org. Lett. 2004, 6, 525-528.
- [121] D. J. Maloney, S. M. Hecht, *Org Lett.* **2005**, *7*, 4297–4300.

- [122] T.M. Nicoletti, C.L. Raston, M.V. Sargent, *J. Chem. Soc Perkin Trans 1* **1990**, 133–138.
- [123] (a) W.-Q. Wu, Q. Peng, D.-X. Dong, X.L. Hou, Y.D. Wu, J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 9717–9725. (b) P. Beak, S. T. Kerrick, D. J. Gallagher, J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 10628–10636.
- [124] K. Schwekendiek, F. Glorius, Synthesis 2006, No. 18, 2996–3002.
- [125] L. Bonnafoux, R. Gramage-Doria, F. Colobert, F. R. Leroux, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11008–11016.
- [126] J. A. Christopher, R. Williamson et.al, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3098–3102.
- [127] (a) R. Coleman, J. Guernon, J. Roland, Org Lett. 2000, 277–280. (b) J. H. Chan, J. S. Hong, R. N. Hunter, G. F. Orr, J. R. Cowan, D. B. Sherman, J. Med. Chem. 2001, 44, 1866–1882.
- [128] J. Yu, M. J. Gaunt, J. B. Spencer, J. Org. Chem. 2002, 67, 4627–4629.
- [129] N. Nonoyayama, N. Kiyohiko, *Polyhedron* **1999**, *18*, 533.
- [130] M. Rosillo, G. Dominguez, L. Casarrubios, U. Amador, J. Prez-Castells, J. Org. Chem. 2004, 69, 2084–2093.
- [131] R. Gopinath, S. J. Haque, B. K. Patel, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5842–5845.
- [132] A. Carboni, *Masterarbeit*, Saarbrücken **2012**, Sulfoxide auxiliary controlled SUZUKI type C–C-cross coupling fort he synthesiss of axially chiral biaryl natural products.
- [134] J. L. G. Ruano, M. T. Aranda, M. Puente, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10099–10104.
- [135] M. Knauer, *Dissertation*, Würzburg 2011, Aufklärung der Konstitution und Konfiguration von Sekundärmetaboliten und Syntheseprodukten mittels NMR, MS, HPLC, CD und ORD sowie Beiträge zur Totalsynthese bioaktiver axial chiraler Naturstoffe
- [136] Y. Fukuyama, H. Yaso, K. Nakamura, M. Kodama; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 105–108.
- [137] D. Ma, F. Liu, Chem. Commun. 2004, 1934–1935.
- [138] M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, J. Org. Chem. 2000, 65, 164–168.
- [139] R. H. Mitchell, Y.-H. Lai, R. V. Williams, J. Org. Chem. 1979, 44, 4733-4735.
- [140] M. E. Bos, W. D. Wulff, R. A. Miller, S. Chamberlin, T. A. Brandvold, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9293–9319.