

**Synthese von Isoplagiochin D durch  
sulfinylkontrollierte atrop-diastereoselektive  
intramolekulare SUZUKI-Kupplung  
und  
Versuche zu Erybidin und seinem  
Struktur analogon O-Methylexybidin**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades  
des Doktors der Naturwissenschaften  
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät NT  
Chemie, Pharmazie, Physik, System Engineering, Bio- und Werkstoffwissenschaften  
der Universität des Saarlandes

von

**M. Sc. Sarah Bauspieß**

Saarbrücken September 2022

Tag des Kolloquiums: 13. Dezember 2022

Dekan: Prof. Dr. Ludger Santen

Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Speicher  
Prof. Dr. Johann Jauch

Vorsitz: Prof. Dr. Gregor Jung

Akad. Mitarbeiter: Dr. Andreas Rammo

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2017 bis Juni 2021 am Institut der Organischen Chemie an der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher angefertigt.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit der Synthese von makrocyclischen Naturstoffen.

Der erste Teil handelt von Isoplagiochin D, welches zur Naturstoffklasse der Bisbibenzyle gehört. Vertreter dieser Klasse, wie z.B. die Isoplagiochine, Riccardine oder die Plagiochine, sind bis jetzt ausschließlich in Moosen zu finden. Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften und ihrer axialen Chiralität wurden schon verschiedene Totalsynthesen entwickelt, allerdings konnten in den meisten Fällen nur Racemate gewonnen werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Synthesestrategie zur atroposelektiven Synthese von Isoplagiochin D verfolgt, bei der das Isoplagiochingerüst durch eine auxilium-gesteuerte atropdiastereoselektive SUZUKI-Reaktion im Cyclisierungsschritt aufgebaut wird. Als Auxilium wird eine zum Reaktionszentrum *ortho*-ständige *para*-Tolylsulfinylgruppe verwendet.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit der Synthese von Erybidin und seinem Strukturanalogon O-Methylerybidin. Diese *Erythrina*-Alkaloide werden aus Korallenbäumen gewonnen und weisen eine neungliedrige Ringstruktur mit Biarylachse auf. Beide Makrocyclen sollen im Hinblick auf den Nachweis möglich stabiler Atropisomere synthetisiert werden.

## Summary

This PhD thesis deals with the synthesis of macrocyclic natural substances.

The first part is about Isoplagiochin D, which belongs to the bisbibenzyl class of natural products. Representatives of this class, such as the Isoplagiochines, Riccardines or the Plagiochines, are only found in mosses until now. Due to their pharmacological properties and their axial chirality, various total syntheses have already been developed, but in most cases only racemates could be obtained.

Within the scope of this work a new synthetic strategy for the atroposelective synthesis of Isoplagiochin D was pursued, in which the Isoplagiochin skeleton is built up by an auxiliary-controlled atropdiastereoselective SUZUKI reaction in the cyclization step. A *para*-tolylsulfinyl group in the *ortho* position to the reaction center is used as an auxiliary.

The second part deals with the synthesis of Erybidin and its structural analogue O-Methylerybidin. These *Erythrina* alkaloids are obtained from coral trees and have a nine-membered ring structure containing a biaryl axis. Both macrocycles should be synthesized in order to find out whether these compounds form stable atropisomers and to characterize their optical properties.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>III</b>
<b>ERLÄUTERUNGEN UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Moose .....	1
1.2 <i>Erythrina</i> Alkaloide .....	4
<b>2. KENNTNISSTAND .....</b>	<b>7</b>
2.1 <b>Allgemeines.....</b>	<b>7</b>
2.1.1 Axial chirale Naturstoffe.....	7
2.1.2 Kreuzkupplungen.....	8
2.1.3 Mechanismus der SUZUKI-MIYAJIMA-Kupplung.....	9
2.1.4 SUZUKI-Reaktion .....	11
2.1.5 Atropselektive Synthese von axial-chiralen Biarylen.....	15
2.2 <b>Einflüsse auf Syntheseentwicklungen von Isoplagiochin C (5) und D (4) .....</b>	<b>22</b>
2.2.1 Macrocyclisierungen zu Isoplagiochin C (5) und D (4).....	22
2.2.2 Sulfinylkontrollierte diastereoselektive SUZUKI-Kupplung zum Aufbau chiraler Bisbibenzyle.....	28
2.2.3 Sulfinylkontrollierte atropselektive Synthese von Isoplagiochininen via HECK-Kupplung .....	34
2.2.4 Ergebnisse aus Masterarbeit.....	38
2.3 <b>Synthese von O-Methylerybidin (22) und Erybidin (21).....</b>	<b>42</b>
<b>3. ZIELSETZUNG UND SYNTHESEPLANUNG .....</b>	<b>50</b>
3.1 <b>Zielsetzung und Syntheseplanung von Isoplagiochin D (4) .....</b>	<b>50</b>
3.1.1 Zielsetzung der Arbeiten zu Isoplagiochin D (4).....	50
3.1.2 Unterschiedliche Syntheseansätze für Synthese von 4 .....	50
3.1.3 Synthese der geplanten Modellschubstanz .....	51
3.1.4 Übertragung der Optimierungen auf Syntheseroute der Masterarbeit.....	54
3.2 <b>Zielsetzung und Syntheseplanung von Erybidin (21) und O-Methylerybidin (22).....</b>	<b>55</b>
3.2.1 Zielsetzung der Arbeit zu O-Methylerybidin (22) und Erybidin (21) .....	55
3.2.2 Reproduktion der Arbeiten von Malter.....	56
3.2.3 Alternativsynthese .....	57
3.2.4 Geplante Synthesefortschritte zum Erybidin (21).....	58
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>59</b>
4.1 <b>Isoplagiochine.....</b>	<b>59</b>
4.1.1 Modellschubstanz.....	59
4.1.2 Alternative Syntheseroute ohne Methoxygruppe als <i>ortho</i> -Substituent .....	69
4.1.3 Syntheseroute mit Methoxygruppe als <i>ortho</i> -Substituent .....	78
4.1.4 Macrocyclisierung und anschließende Abspaltung des Auxiliars.....	86
4.2 <b>Erybidine .....</b>	<b>105</b>
4.2.1 Synthesen mit Restschubstanz .....	105
4.2.2 Synthesebemühungen zu O-Methylerybidin (22) .....	106

4.2.3	Alternative Syntheserouten .....	112
4.2.4	Synthesebemühungen zu Erybidin (21) .....	116
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE .....</b>	<b>127</b>
<b>5.1</b>	<b>Isoplagiochine.....</b>	<b>127</b>
5.1.1	Modellsubstanz.....	127
5.1.2	Alternative Syntheseroute ohne Methoxygruppe als <i>ortho</i> -Substituent .....	129
5.1.3	Syntheseroute mit Methoxygruppe als <i>ortho</i> -Substituent .....	132
5.1.4	Macrocyclisierung und Abspaltung des Auxiliars .....	134
<b>5.2</b>	<b>Erybidine .....</b>	<b>137</b>
5.2.1	Synthesebemühungen zu <i>O</i> -Methylerybidin (22) .....	137
5.2.2	Alternative Syntheserouten .....	139
5.2.3	Synthesebemühungen zu Erybidin (21) .....	142
<b>6.</b>	<b>AUSBLICK .....</b>	<b>144</b>
<b>6.1</b>	<b>Isoplagiochine.....</b>	<b>144</b>
6.1.1	Sulfinylgesteuerte diastereoselektive intramolekulare SUZUKI-Kupplung.....	144
6.1.2	Atropselektive intramolekulare SUZUKI-Reaktion zum Aufbau weiterer Naturstoffe .....	145
<b>6.2</b>	<b>Erybidine .....</b>	<b>146</b>
<b>7.</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>148</b>
<b>7.1</b>	<b>Allgemeine Angaben .....</b>	<b>148</b>
<b>7.2</b>	<b>Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern.....</b>	<b>150</b>
<b>7.3</b>	<b>Allgemeine Arbeitsvorschriften .....</b>	<b>151</b>
<b>7.4</b>	<b>Beschreibung der Versuche.....</b>	<b>155</b>
<b>8.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>195</b>
<b>9.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>196</b>

## Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

### Erläuterungen

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

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

### Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl-Rest
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
eq	für engl. equivalent
Ar	Aryl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bpin	Boronsäurepinakolester
bs	breites Singulett (Spektrenzuordnung)
c	Konzentration
CD	Circulardichroismus
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
$\delta$	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)
$\Delta$	Delta (Temperatur)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
de	Diastereomeren-Überschuss (diastereomeric excess)
dest.	Destilliert
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid

DMS	Dimethylsulfat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMSO-d <sub>6</sub>	Hexadeuteromethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonucleic acid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)VIllerozene
dt	Dublett von Triplett (Spektrenzuordnung)
d. Th.	Der Theorie
EDDA	Ethylendiammoniumdiacetat
ee	Enantiomeren-Überschuss (enantiomeric excess)
EGMM	Ethylenglycolmonomethylether
Et	Ethyl
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HOAc	Essigsäure
HR-MS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	Isopropyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)
Kap.	Kapitel
konz.	Konzentriert
Kot-Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiO <i>i</i> -Pr	Lithiumisopropoxid
LS	Lewis-Säure
M	molar, Molarität
m	Multiplett (Spektrenzuordnung)
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril

MeOH	Methanol
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
o	ortho
OAc	Acetat
<i>p</i>	<i>para</i> -Position
PE	Petrolether
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)
Ph	Phenyl
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
ppm	parts per million
Py	Pyridin
RF	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (Spektrenzuordnung)
sh	Signalhaufen (Spektrenzuordnung)
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
Tab.	Tabelle
TBATB	Tetrabutylammoniumtribromid
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
Temp.	Temperatur
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMOF	Trimethylorthoformiat
wfr.	wasserfrei

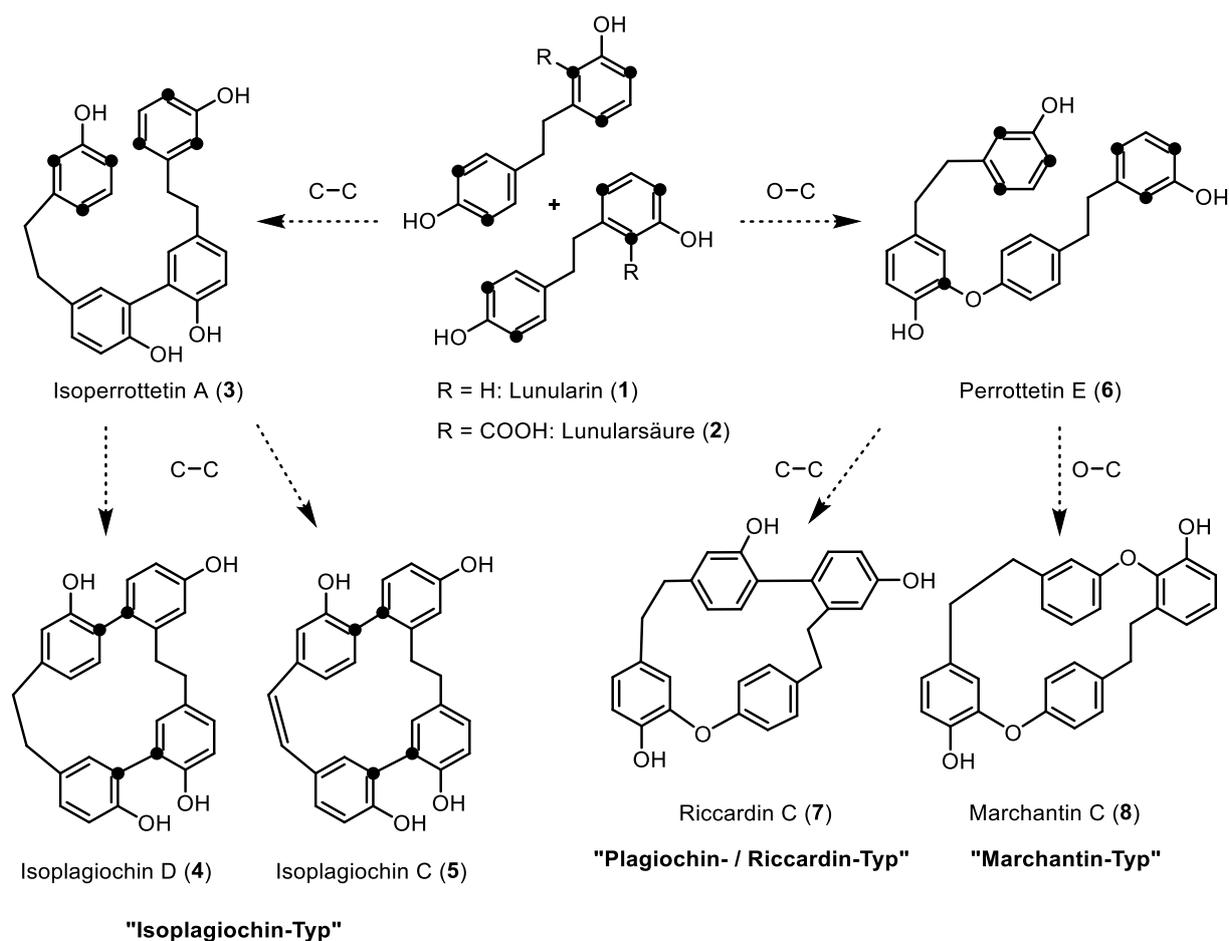
# 1. Einleitung

## 1.1 Moose

Im botanischen Sinn stellen Moose eine Gruppe vielgestaltiger Pflanzen dar, die sich in ihrer Organisationsstufe zwischen Algen und Farnpflanzen einordnen.<sup>1</sup> Sie gehören zu den grünen Landpflanzen und lassen sich taxonomisch in drei Unterklassen einteilen: die Hornmoose (*Anthocerotophyta*), die Laubmoose (*Bryophyta*) und die Lebermoose (*Marchantiophyta*).<sup>2</sup> Obgleich Lebermoose bereits im Mittelalter in Wein gekocht wurden, um sie als Arznei bei Leberleiden verabreichen zu können,<sup>1</sup> wurden die Moose aufgrund der mühevollen Beschaffung und Aufreinigung in ausreichenden Mengen jahrelang unterschätzt und vernachlässigt. Erst in den 80er Jahren gerieten sie durch neue Analysetechniken, die nun auch die Charakterisierung kleinster Mengen erlaubten, vermehrt in den Fokus der naturwissenschaftlichen Forschung. Moose erwiesen sich hierbei als weitere Quelle auch seltener Naturstoffe.<sup>3</sup> Die Lebermoose sind unter den Moosen besonders hervorzuheben, da deren Zellen sogenannte Ölkörper enthalten. Diese sind von einer Membran umgeben und speichern so vor allem lipophile, terpenoide Sekundärmetabolite, aber auch einige Typen phenolischer Verbindungen wie Bibenzyle, z.B. Lunularsäure (**2**).<sup>3</sup>

Auch eine neuartige Naturstoffklasse, die Bisbibenzyle, konnte ausschließlich in Lebermoosen nachgewiesen werden.<sup>4</sup> Sie sind heute von erheblichem Interesse für die pharmakologische Forschung, da besonders die cyclischen Vertreter eine ausgeprägte biologische Aktivität aufweisen.<sup>5</sup>

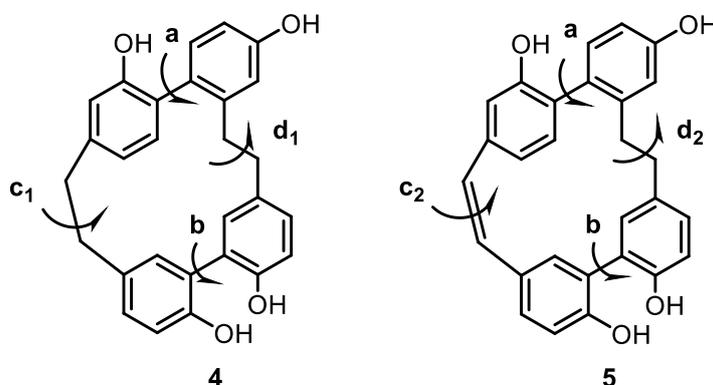
*Schema 1* zeigt den biogenetischen Aufbau der Bisbibenzyle. Die Dimerisierung aus formal zwei Einheiten Lunularin (**1**) bzw. Lunularsäure (**2**) an unterschiedlichen Verknüpfungsstellen führt zu den verschiedenen Typen.<sup>6</sup> Durch symmetrische C–C-Verknüpfung entsteht Isoperrottetin A (**3**), welches durch weitere Cyclisierungen zu der Verbindungsklasse der Isoplagiochine, wie Isoplagiochin D (**4**) und Isoplagiochin C (**5**), führt. Nicht-symmetrische C–O-Verknüpfung führt zum acyclischen Perrottetin E (**6**), welches durch erneute C–O-Verknüpfung zur Verbindungsklasse der Marchantine (Marchantin C (**7**)). Anschließend C–C-Verknüpfung ergibt die Klasse der Riccardine, gezeigt am Beispiel Riccardin C (**8**).<sup>3,6,7</sup>



**Schema 1:** Biogenese und unterschiedliche Typen von Bisbibenzylen

Vertreter der Isoplagiochine wurden erstmals 1996 aus dem Lebermoos *Plagiochila fruticosa* von ASAKAWA isoliert.<sup>8</sup> In den darauffolgenden Jahren konnten auch andere Isoplagiochintypen aus Moosen gefunden werden, darunter auch die ersten halogenierten Derivate, wie die chlorhaltigen Bazzanine.<sup>4</sup> Interessant für weitere Untersuchungen machen sich Isoplagiochin D (4) und C (5) insbesondere aus pharmakologischen Gesichtspunkten, da ihnen antitumorale, antibakterielle und antimykotische Eigenschaften nachgewiesen wurden.<sup>9,10</sup> Die Strukturaufklärung von Isoplagiochin D (4) erfolgt im Jahr 1996. Die Autoren machten dabei keine Angaben über optische Aktivität oder Chiralität. Die ersten Drehwerte von Isoplagiochin D (4) und C (5) wurden im Jahr 2000 von ASAKAWA publiziert. Isoliert aus dem Lebermoos *Herbertus sakuraii*, ergab sich für ersteres eine spezifische optische Rotation von  $[\alpha]_D = +47.0$  ( $c = 0.67$ , MeOH) und für Verbindung 5 ein Wert von  $[\alpha]_D = +74.8$  ( $c = 0.67$ , MeOH).<sup>11</sup> Etwas später wurde für Isoplagiochin C (5), isoliert aus *Plagiochila deflexa*, von unserer Arbeitsgruppe in Kooperation mit BRINGMANN der spezifische Drehwert von  $[\alpha]_D = -49.0$  ( $c = 0.75$ , MeOH) veröffentlicht.<sup>12</sup> Abbildung 1 zeigt, dass die optische Aktivität von Verbindungen 4 und 5 aus keinem Chiralitätszentrum resultiert, sondern durch das Vorliegen anderer stereogener Elemente hervorgerufen wird. Formell sind vier Rotationsbarrieren

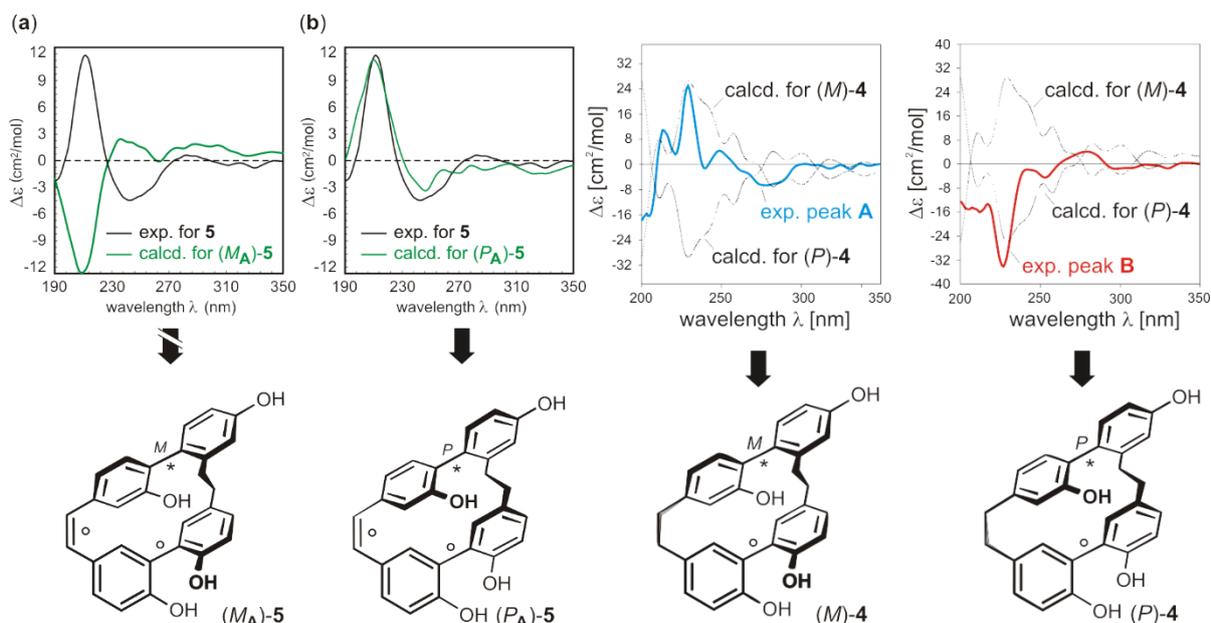
denkbar, jeweils die Biarylachsen **a** und **b**, sowie die Ethanbrücken **c**. Beim Isoplagiochin D (**4**) liegt eine weitere Ethanbrücke **d<sub>1</sub>** und beim Isoplagiochin C (**5**) eine Stilbeneinheit **d<sub>2</sub>** vor.



**Abbildung 1:** mögliche stereogenen Elemente von Isoplagiochinvertretern

Geometrieberechnungen und Konformationsanalysen, zunächst für Isoplagiochin C (**5**), ergaben eine Kombination aus Chiralitätsachsen sowie ein Zusammenspiel von Helicität und Ringspannung, welche für die konformative Stabilität verantwortlich sind. Bei computergestützten Berechnungen der Racemisierungsgeschwindigkeit wurden Werte für die jeweiligen Rotationsbarrieren bestimmt. Die **d**-Achse trägt aufgrund ihrer hohen Flexibilität nicht zur konformativen Stabilität bei. Für die **b**-Achse wurde ein Wert von 29.5 kJ/mol ermittelt und für die Stilbenbrücke **c<sub>2</sub>** ein Wert von 21.2 kJ/mol. Beide tragen somit zur konformativen Stabilität bei. Ausschlaggebend ist allerdings die **a**-Achse mit einem Wert von 115.1 kJ/mol, die somit auch bei Raumtemperatur konformativ stabil ist, obwohl sie lediglich zwei *ortho*-Substituenten besitzt. Die eingeschränkte Drehbarkeit der **a**-Achse und die cyclische Struktur des Isoplagiochingerüsts sind für die Ausbildung der Atropisomere verantwortlich, die in Abhängigkeit der Ausrichtung der **a**-Achse (*P*)- oder (*M*)-konfiguriert vorliegen.<sup>12</sup>

Weitere intensive Studien zur Stereochemie befassten sich mit der Bestimmung der Absolutkonfiguration der Isoplagiochine (Schema 2). Durch analytische Trennung mittels HPLC, gekoppelt mit CD-Spektroskopie, wurde das Enantiomergemisch von natürlichem Isoplagiochin C (**5**) aus *Plagiochila deflexa* an chiraler Phase getrennt, um durch eine online-Messung im stop-flow-Modus direkt das CD-Spektrum zu erhalten. Der Vergleich mit aufwendig berechneten CD-Spektren der jeweiligen Konfigurationen ermöglichte die Zuordnung der absoluten Konfigurationen beider Enantiomere (Schema 2), wobei das (*P*)-Enantiomer bei einem *er*-Verhältnis von 85:15 das Hauptenantiomer darstellte.<sup>12</sup>



**Scheme 2:** Vergleich theoretischer CD-Spektren mit den experimentellen zur Ermittlung der Absolutkonfiguration von Isoplagiochin C (**5**) und Isoplagiochin D (**4**)

Dieses Verfahren konnte auch bei Isoplagiochin D (**4**) isoliert aus *Bazzania trilobata* angewendet werden. Auf Chiralcel OD-H-Phase eluierte das (*M*)-Enantiomer zuerst bei einem Verhältnis von (*P*)-**4** zu (*M*)-**4** von 52:48 und somit zeigen die beiden Naturstoffe **4** und **5** eine analoge Elutionsreihenfolge.<sup>13</sup>

## 1.2 *Erythrina* Alkaloide

Die Flora der Tropen zeichnet sich durch eine enorme Vielzahl exotischer Gewächse aus, die ideal an das vorherrschende Klima angepasst sind. Eines dieser Gewächse ist der Korallenbaum. Die botanische Bezeichnung *Erythrina* (griechisch: erythrós = rot) ist ein Hinweis auf die meist prächtigen, korallenroten Blüten. Je nach Gattung tragen die Korallenpflanzen aber auch orangene, gelbe, weiße und in selteneren Fällen auch rosafarbene Blüten. Der Nationalbaum Argentiniens<sup>14</sup> gehört zur Familie der Hülsenfrüchtler, zur Unterfamilie der Schmetterlingsblütler und umfasst rund 120 verschiedene Arten, die vor allem als Bäume, aber auch als Sträucher oder Halbsträucher vorkommen können. Neben den Tropen ist er auch in den Subtropen beheimatet und wird in Europa lediglich als Kübelpflanze gehalten.<sup>15,16</sup>

Die Gattung der *Erythrina* ist auch aus chemischer und pharmazeutischer Sicht von großem Interesse, da sie die Quelle einer ganzen Naturstoffklasse, die *Erythrina*-Alkaloide, darstellt. Die Alkaloide sind eine Gruppe von über 20.000 Naturstoffen meist pflanzlicher, aber auch

tierischer Herkunft, die mindestens ein meist heterocyclisch gebundenes Stickstoffatom enthalten. Sie reagieren oft alkalisch und zeigen schon in kleinen Mengen eine Wirkung auf den menschlichen Organismus.<sup>17</sup> In *Erythrina* konnten fast 100 verschiedene Alkaloide isoliert und charakterisiert werden.

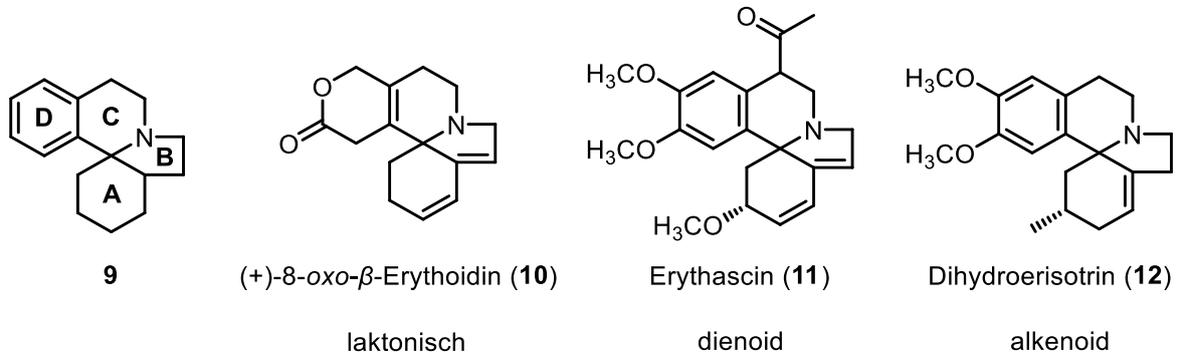
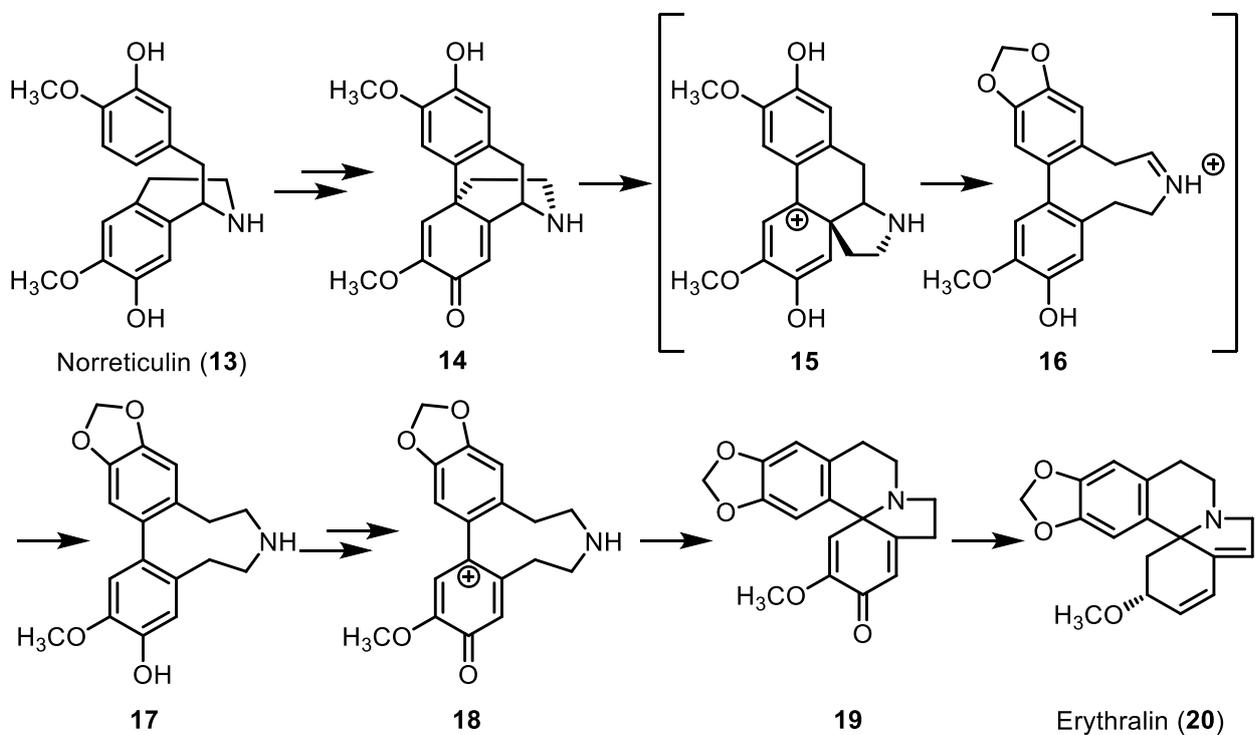


Abbildung 2: allgemeine Grundstrukturen der *Erythrina*-Alkaloide

Diese können strukturell in drei Hauptgruppen klassifiziert werden, die laktonischen Alkaloide, die Dienoid-Alkaloide (1,6-Dien) und die Alkenoid-Alkaloide. Abbildung 2 zeigt die Grundstruktur **9** der *Erythrina*-Alkaloide und einen jeweiligen Vertreter der drei Hauptgruppen. Verbindung **10** zeichnet sich durch die oxa-D-Ring-Komponente aus und die Verbindungen **11** und **12** unterscheiden sich durch ihr Doppelbindungssystem in den A- und B-Ringen.<sup>18</sup>



Schema 3: Zusammenfassung der Biosynthese von Dienoid **20** nach MAIER

Die Biosynthese dieser Alkaloide wurde mehrfach überarbeitet, erste Synthesen wurden von BARTON 1968 postuliert.<sup>19</sup> Darauf aufbauend ist die vorgeschlagene Biosyntheseroute für Erythralin (**20**) von MAIER in über acht Stufen, die in Schema 3 zusammengefasst ist. Ausgehend von Noretticulin (**13**) verläuft die Metabolisierung über die tricyclische Verbindung **17** und führt schließlich zum tetracyclischen Erythralin (**20**).<sup>20</sup>

Eine der zahlreichen *Erythrina*-Pflanzen ist die *Erythrina X bidwilli* (Lindl.). Sie ist ein Hybrid aus *Erythrina herbacea*, beheimatet im Südosten der USA sowie im Nordosten Mexikos,<sup>21</sup> und *Erythrina crista-galli*, aus Brasilien<sup>16</sup>. In den frühen 1840er Jahren wurde sie von WILLIAM MACARTHUR im *Camden Park Estate*, New South Wales, in Australien entwickelt. Der Literatur zufolge beinhalten sie Alkaloide mit stark narkotisierender und abführender Wirkung.<sup>22</sup> Eines der daraus von ITO und TANAKA 1971 isolierten Substanzen ist Erybidin (**21**). Abbildung 3 zeigt Erybidin (**21**) und sein O-methyliertes Derivat O-Methylerybidin (**22**). Beide weisen analog zu Verbindung **17** eine tricyclische Struktur auf.<sup>23</sup>

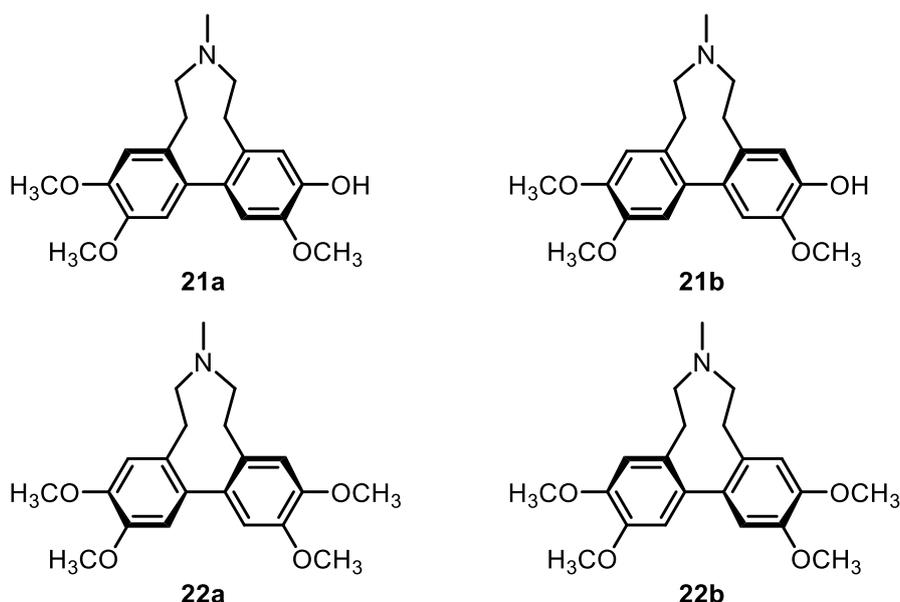


Abbildung 3: Erybidin (**21**) und sein Struktur analogon

Wie bei den Isoplagiochinen besitzen diese Strukturen ebenfalls eine Biarylachse, die in einer cyclischen Struktur eingebunden ist. Dies legt die Vermutung nahe, dass Erybidin (**21**) und sein symmetrisch-substituiertes Derivat **22** ebenfalls Atropisomere ausbilden.

## 2. Kenntnisstand

### 2.1 Allgemeines

#### 2.1.1 Axial chirale Naturstoffe

Seit es Leben auf der Erde gibt, werden Naturstoffe von Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen synthetisiert. Sie zeichnen sich durch eine enorme Vielfalt aus und umfassen sowohl kleine Moleküle wie Aminosäuren, als auch komplexe Strukturen, wie die DNA. Für den Menschen sind sie von überaus großer Bedeutung, da er sie sich durch ihr umfangreiches Wirkungsspektrum biologischer Funktionen (antibakteriell, antiviral und viele andere Wirkungen) zunutze machen kann. Durch diese Eigenschaften sind Biomoleküle essentiell für die pharmakologische Forschung, wobei gerade die Chiralität eine entscheidende Rolle für ihre biologische Funktion im Organismus darstellt. Häufig treten Naturstoffe nur in geringen Mengen in der Natur auf und deren Isolierung ist oftmals sehr mühsam. Diese Limitierung begünstigte die Entwicklung der Naturstoffchemie, welche sich aus Strukturaufklärung und der Entwicklung einer Totalsynthese zusammensetzt. Aufbauend aus der Totalsynthese können Modifizierungen die pharmakologische Wirksamkeit im Vergleich zum Naturstoff gegebenenfalls drastisch erhöhen. Die Herausforderungen, die sich dadurch stellen, nehmen einen erheblichen Einfluss auf die Entwicklung neuer Synthesemethoden und ist unerlässlich für die moderne Forschung in der organischen Chemie.

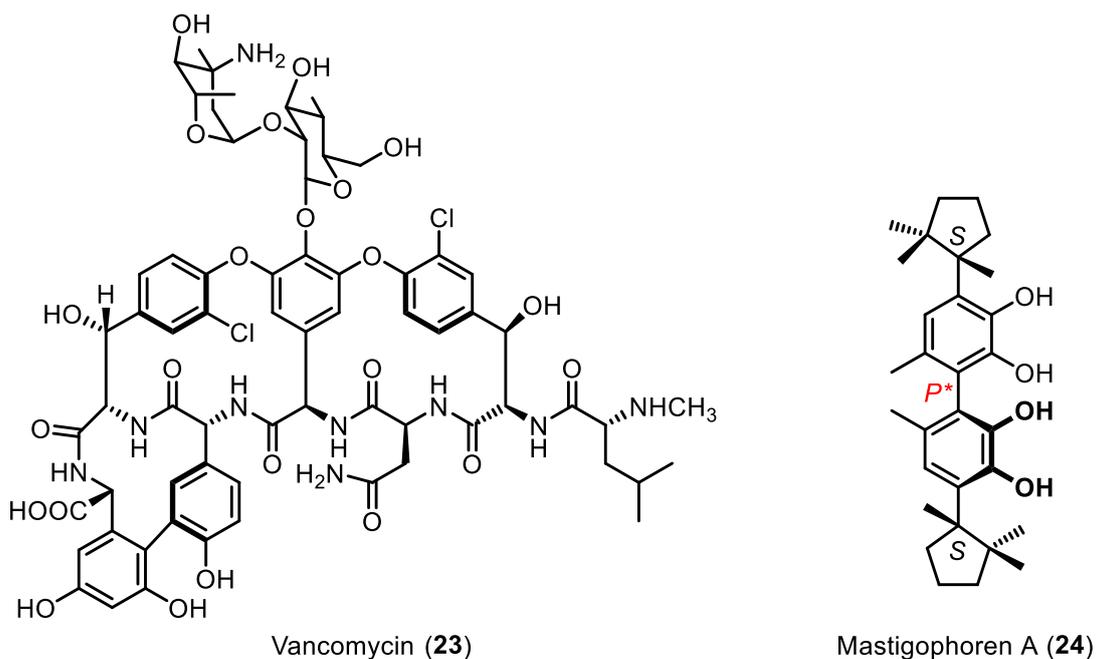
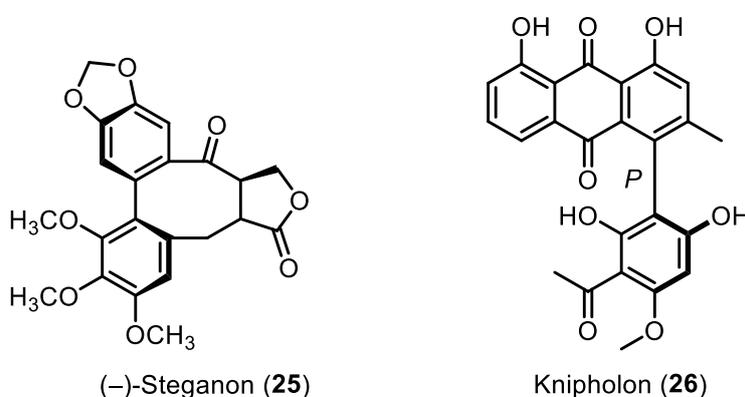


Abbildung 4: Beispiele für axial chirale Naturstoffe

Abbildung 4 zeigt eines der bekanntesten Beispiele für einen axial-chiralen Naturstoff, das Antibiotikum Vancomycin (**23**). Neben Chiralitätszentren weist es auch Chiralitätsebenen und vor allem eine im Molekülkontext atropstabile Biarylachse auf. Die 3D-Struktur dieses hochkomplexen Moleküls ist dadurch starr und bindet so selektiv an die Zellwandpeptide von Bakterien, sodass es sogar in Fällen von Antibiotikaresistenzen noch wirkungsvoll eingesetzt werden kann.<sup>24,25</sup>

Mastigophoren A (**24**), isoliert aus dem Lebermoos *Mastigophora diclados*, ist ein weiteres Beispiel. Es ist ein C<sub>2</sub>-symmetrisches Bisphenol mit weiteren Stereozentren, welches das Nervenwachstum anregt.<sup>26</sup> Die enantioselektive Synthese von (-)-Mastigophoren A wurde 1999 von MEYERS veröffentlicht.<sup>27</sup>



**Abbildung 5:** weitere Beispiele für Naturstoffe mit Atropisomerie

Zwei weitere Beispiele für axial-chirale Naturstoffe sind in Abbildung 5 dargestellt. Auf der rechten Seite ist Steganon (**25**) abgebildet, welches aus *Steganotaenia araliacea* isoliert wurde und den Lignanene zugeordnet wird. Er zeigt antileukämische Wirkung und bereits mehrere Synthesen für diesen Naturstoff wurden veröffentlicht.<sup>28,29,30</sup>

Zum andern ist der Naturstoff Knipholon (**26**) dargestellt, welcher erstmalig 1984 aus der äthiopischen Schopf-Fackellilie, *Kniphofia foliosa* HOCHST, isoliert wurde.<sup>31</sup> Er zeigt nicht nur Anti-Malaria-Aktivität, sondern auch Aktivität gegen Leukämiezellen. D. MENCHE konnte bereits vor der Aufklärung der Biosynthese eine stereoselektive Totalsynthese entwickeln.<sup>32,33,34</sup>

### 2.1.2 Kreuzkupplungen

Die Bezeichnung Kreuzkupplung beschreibt die Reaktion zweier unterschiedlicher Verbindungen, die unter Metallkatalyse eine neue C-C-Bindung knüpfen. Der Ursprung der Kreuzkupplungen liegt im 19. Jahrhundert und beginnt mit den ersten kupfervermittelten

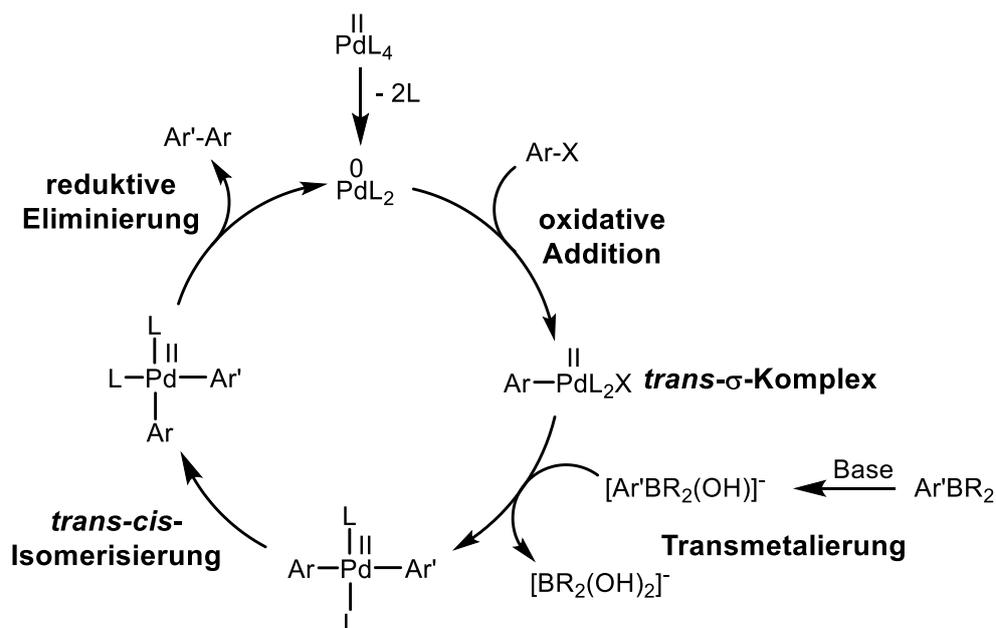
Homokupplungen von Metallacetyliden von GLASER im Jahre 1869.<sup>35</sup> Fortan gab es eine stetige Weiterentwicklung auf diesem Gebiet. Diese umfasste die Metallkatalysatoren selbst, den Einsatz an möglichen Substraten, sowie deren Kombinationsmöglichkeiten. Von der ersten selektiven Kreuzkupplung berichteten STEPHANS und CASTRO 1963. In ihrer Arbeit beschreiben sie die erfolgreiche Kupplung von Vinyhalogeniden mit Kupferacetyliden.<sup>36</sup> Eine Weiterentwicklung dieser Reaktion ist die SONOGASHIRA-Reaktion, bei der das explosive Kupferacetylid<sup>37</sup> in-situ hergestellt und nicht extra isoliert werden muss. Es wird auf Palladium transmetalliert und nach reduktiver Eliminierung bildet sich das Produkt.<sup>38</sup>

Die Entdeckung der Übergangsmetallkatalyse in den 1970er Jahren eröffnete einen neuen, leistungsfähigen Bereich in der organischen Chemie. Sie ermöglichte die Synthese hochfunktionalisierter Verbindungen, welche in der Totalsynthese von komplexen Naturstoffen eine breite Anwendung fand. Die Bedeutung von palladiumkatalysierten Kupplungen spielte dabei ebenfalls eine immer größer werdende Rolle und ist prägend für die Syntheseentwicklung in den letzten 40 Jahren. HECK, SUZUKI und NEGISHI trugen mit ihren Forschungen auf diesem Gebiet fundamental zur Entwicklung in der organischen Synthese bei, wofür sie 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet worden sind.<sup>39</sup>

### **2.1.3 Mechanismus der SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung**

Die SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung ist eine der wichtigsten Methoden im Bereich der Kreuzkupplungen und spielt eine entscheidende Rolle in dieser Arbeit. 1979 von A. SUZUKI und N. MIYAUURA entwickelt<sup>40</sup>, beschreibt sie die palladiumkatalysierte C–C-Knüpfung von organischen Halogeniden oder Triflaten mit Bororganyle. Stetig wurden neue Varianten entwickelt, sodass sie ein breites Spektrum an verschiedenen Methoden anbietet. Neben den Arbeiten von HECK und NEGISHI trugen Errungenschaften maßgeblich zur Revolutionierung der Entwicklung von Synthesestrategien in der modernen organischen Chemie bei.

Schema 4 zeigt den Katalysezyklus der SUZUKI-Reaktion in den Teilschritten, die durchlaufen werden.



**Schema 4:** Allgemeiner Katalysezyklus der SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung

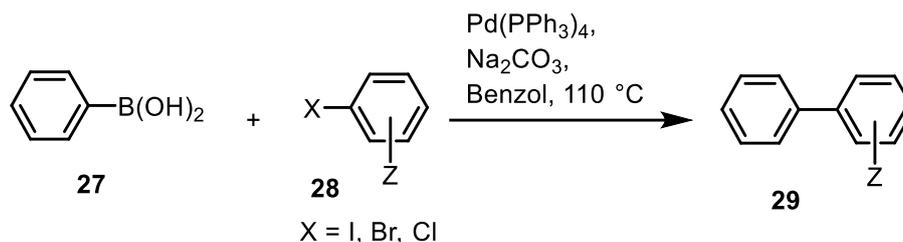
Für den Katalysezyklus sind drei zentrale Abschnitte wesentlich: die oxidative Addition, die Transmetallierung und die reduktive Eliminierung. Es können verschiedene Palladiumkatalysatoren eingesetzt werden. Die katalytisch aktive Spezies ist in allen Fällen ein Pd(0)-Komplex. Es gibt zwei Möglichkeiten, Palladium in der Reaktion einzusetzen. Zum einen existieren Palladiumkomplexe, in denen das Palladium mit der Oxidationsstufe 0 vorliegt. Hierbei beginnt die Reaktion unmittelbar mit der oxidativen Addition. Zum anderen ist die Verwendung von Pd(II)salzen als Katalysatorvorstufe denkbar. In diesen Fällen ist der oxidativen Addition die Reduktion des Palladiums vorgelagert. Dies kann durch den Einsatz von Phosphanen, Organometallverbindungen oder anderen geeigneten Reduktionsmitteln *in situ* realisiert werden. Während der oxidativen Addition bildet das Palladium mit dem eingesetzten Halogen- oder Triflatorganyl einen stabilen  $\text{trans-}\sigma\text{-Pd(II)-Komplex}$ .<sup>41</sup> Bei dem darauf folgenden Schritt wird durch eine Base die Transmetallierung der Bor-Spezies eingeleitet, die vermutlich über einen  $\text{At-}$ Komplex<sup>42</sup> zum Pd(II)-Komplex führt, der beide Arylreste koordiniert. Die Base wird benötigt, da Bororganyle einen hohen kovalenten Charakter besitzen. Sie greift nukleophil am Bor-Atom an, wodurch die Nukleophilie der Reste am Bororganyl massiv gesteigert wird.<sup>43</sup> Elektronenreiche Borspezies liefern in der Regel bessere Ausbeuten und durch die Erhöhung der Basenstärke kann insbesondere bei sterisch anspruchsvollen Borverbindungen die Ausbeute verbessert werden. Vor der reduktiven Eliminierung erfolgt zunächst die Re-Isomerisierung zum cis-Komplex, da die Abspaltung aus den trans-Komplex nicht möglich ist. Dann wird Pd(II) wieder zu Pd(0) reduziert und es kommt zur C–C-Knüpfung zwischen den beiden Arylresten, welche als Produkt den Katalysezyklus verlassen. Das Palladium steht daraufhin für einen neuen Katalysekreislauf zur Verfügung.<sup>44,45</sup>

Die oxidative Addition ist im Katalysezyklus meist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Gute Abgangsgruppen oder elektronenziehende Substituenten am Elektrophil zeigen gewöhnlich einen positiven Effekt.<sup>46</sup>

### 2.1.4 SUZUKI-Reaktion

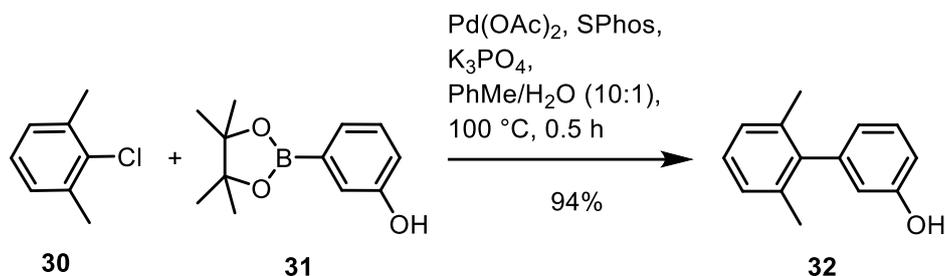
Wie oben erwähnt, ist die SUZUKI-Kupplung eine der bedeutendsten Reaktionen der Übergangsmetallkatalysierten Kreuzkupplungen und essenziell für die Synthese in der organischen Chemie, angefangen beim stereoselektiven Aufbau von konjugierten Alkadienen bis hin zur Synthese von Biarylen.

1981 veröffentlichten A. SUZUKI und N. MIYAURA die erste palladiumkatalysierte Biarylsynthese zwischen einer Arylborverbindung **27** und einem Arylhalogenid **28** (Schema 5). Aryliodide und Arylbromide ließen sich dabei gut umsetzen, die entsprechenden Chlorverbindungen waren gegenüber der oxidativen Addition allerdings inert.<sup>47</sup>



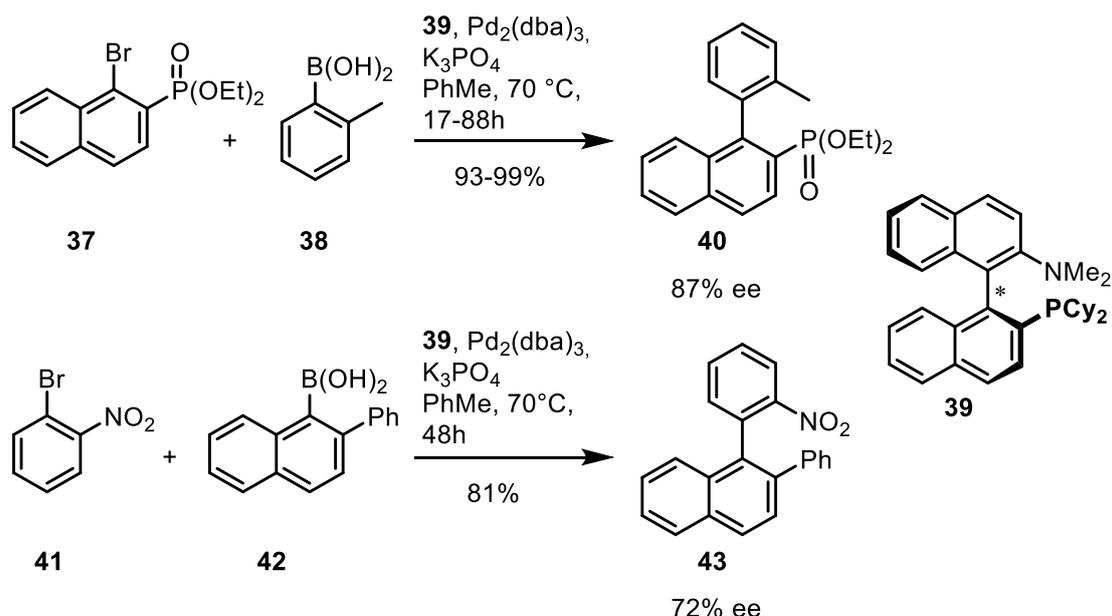
Schema 5: erste palladiumkatalysierte Biarylkupplung

Arylchloride, wie Verbindung **30**, sind in diesem Zusammenhang sehr reaktionsträge, weshalb sie nicht als Elektrophil eingesetzt werden können. Modifizierungen und Optimierungen der SUZUKI-Reaktion erbrachten im Laufe der Jahre viele Fortschritte, zum Beispiel in der Ligandenentwicklung oder in den Einflüssen von Base oder Lösemittel, sodass auch Arylchloride erfolgreich als Kupplungspartner eingesetzt werden konnten (Schema 6).<sup>48,49</sup>



Schema 6: Suzuki-Kupplung mit Arylchlorid und SPhos als Ligand





**Schema 8:** Asymmetrische SUZUKI-Kupplung nach BUCHWALD

Diese beiden Veröffentlichungen über die erfolgreiche Umsetzung von asymmetrischen Biarylkupplungen durch SUZUKI-Reaktionen sind von großem Interesse für die Forschung in der modernen Syntheseentwicklung und haben eine Vielzahl weiterer Publikationen und Anwendungen nach sich gezogen. Der hohe Bedarf an hochsubstituierten Biarylen in der Naturstoffchemie, der pharmazeutischen Forschung, sowie der Katalysechemie brachte einen Schub in die Entwicklung neuer Reaktionsbedingungen und Syntheseprotokolle. Durch das Variieren, Modifizieren und Verbessern der Wahl von Elektrophilen, Abgangsgruppen, Lösemittelkomponenten, Basen, Katalysatoren und Liganden erschließt sich ein riesiges Feld an Optionen, welche die SUZUKI-Kreuzkupplung zu einer der bedeutendsten und leistungsfähigsten Verfahren in der organischen Chemie machen.<sup>54,55,56,57,58</sup>

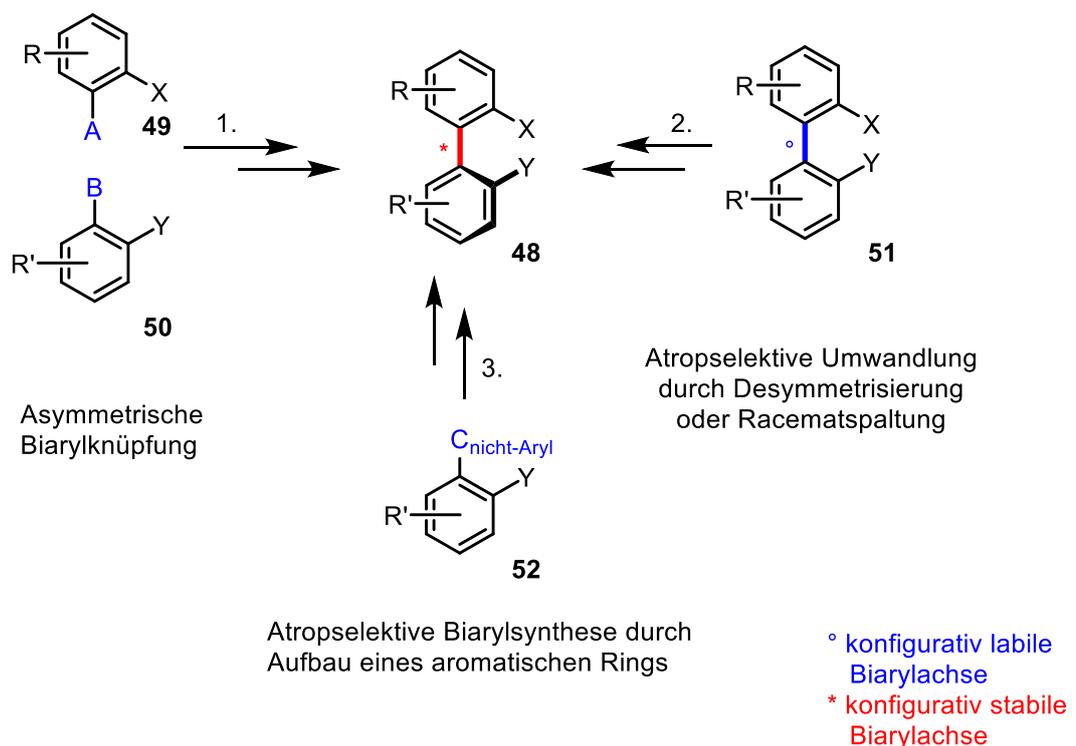
In der Naturstoffsynthese wird die SUZUKI-Kupplung oft als Schlüsselschritt beim Aufbau cyclischer Naturstoffsysteme eingesetzt. Als eines von vielen Beispielen sei hier die Synthese von Vancomycin (**23**) genannt.<sup>59</sup> Ein weiteres Beispiel dafür ist die Totalsynthese von Epothilon A (**47**), welche 1997 publiziert wurde und in Schema 9 dargestellt ist.<sup>60</sup> Nach dem Schlüsselschritt konnte die Zielverbindung **47** in nur wenigen weiteren Schritten erhalten werden. Aufmerksamkeit erregte das Makrolid **47** durch die analoge Wirkung zu Paclitaxel und gilt als Leitstruktur für Anti-Tumor-Mittel, nicht zuletzt wegen seiner hohen Wirkung gegen Brust- und Dickdarmtumorzellen.



### 2.1.5 Atropselektive Synthese von axial-chiralen Biarylen

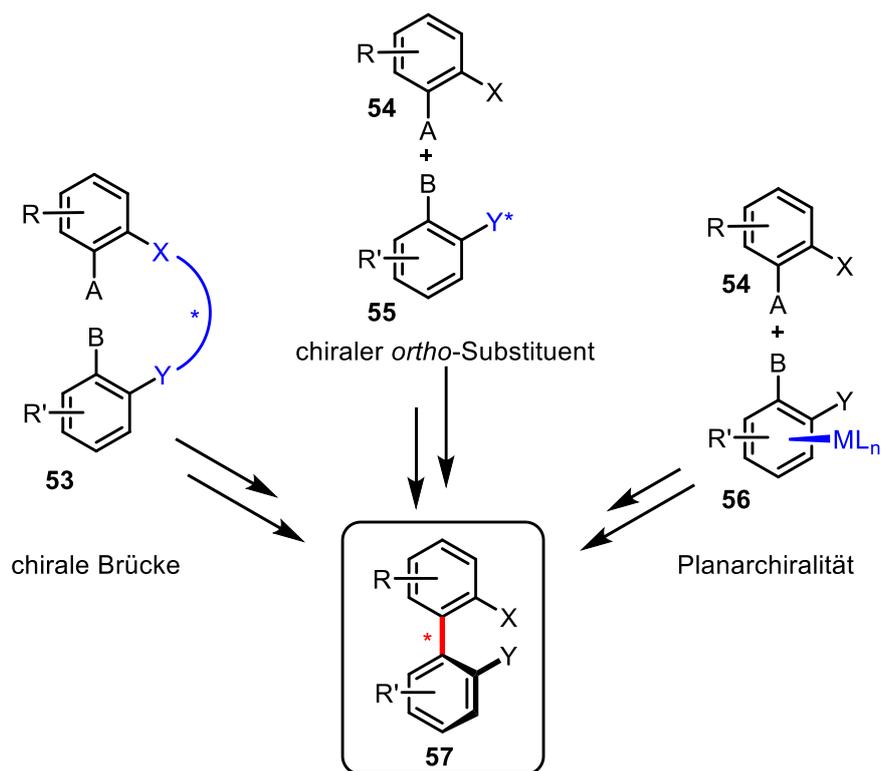
Drei grundlegende Methoden sind für die atropselektive Synthese von Biarylen von Bedeutung:<sup>61</sup>

1. Asymmetrische Biarylknüpfung
2. Atropselektive Umwandlung eines stereochemisch nicht definierten Biaryls
3. Asymmetrische Biarylsynthese durch Aufbau eines aromatischen Rings



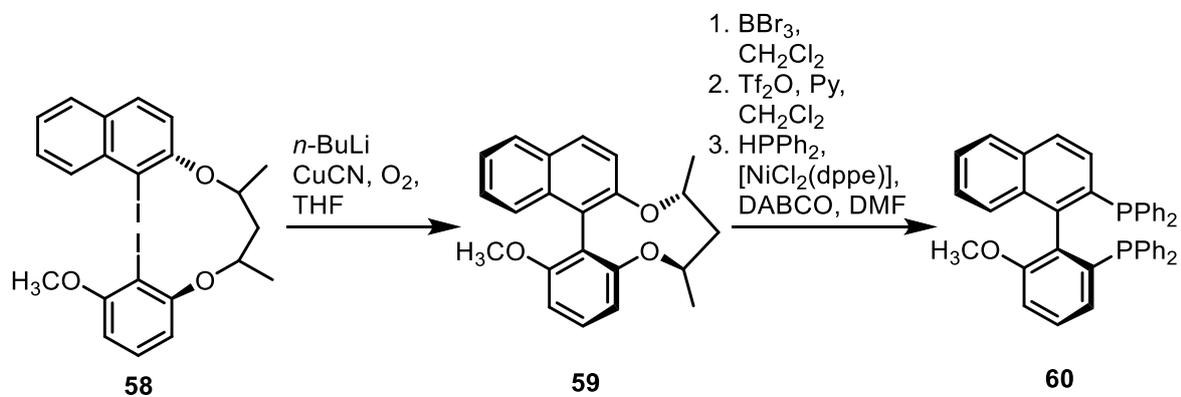
**Schema 10:** Strategien zur atropselektiven Biarylsynthese

Die gängigste Methode, um axial-chirale Biaryle aufzubauen, ist die hier erstgenannte Möglichkeit. Die asymmetrische C–C-Kupplung kann sowohl inter- als auch intramolekular durchgeführt werden, wobei die Reaktion grundsätzlich enantioselektiv oder diastereoselektiv verlaufen kann. Der Aufbau der Biarylachse erfolgt gleichzeitig mit der asymmetrischen Induktion.<sup>28</sup>



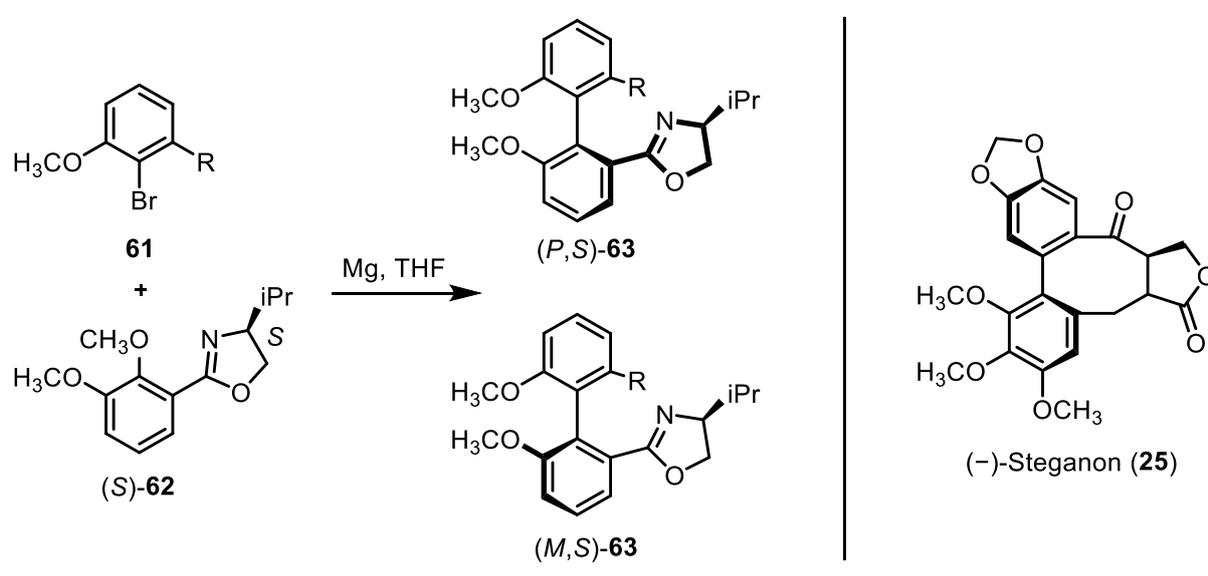
**Schema 11:** Methoden zur diastereoselektiven C-C-Knüpfung

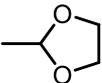
In Schema 11 sind die drei Methoden diastereoselektiver C-C-Kupplungen dargestellt. Eine der Möglichkeiten besteht darin, die Arylkupplung mit einer chiralen Brücke durchzuführen. Anwendungsbeispiele finden sich in der Synthese chiraler Liganden, wie dem Biaryl-Liganden **60**,<sup>62</sup> die bei katalytischen Umsetzungen verwendet werden (Schema 12). Die Vorverknüpfung bei intramolekularen Biarylkupplungen führt zu hohen Ausbeuten und ermöglicht sowohl formale Homo- als auch Kreuzkupplungsprodukte.



**Schema 12:** Ligandensynthese mit chiraler Brücke

Bei der intermolekularen Biarylsynthese trägt einer der beiden Arylbausteine die chirale Information. Sie sitzt dabei möglichst nah am Reaktionszentrum, in der Regel an der *ortho*-Position, wodurch das Substitutionsmuster variabler ist als bei der Synthese mit chiraler Verbrückung. Die Arbeitsgruppe um MEYERS lieferte auf diesem Gebiet erste Versuche.<sup>63</sup> Die Biarylachse wurde durch Kupplung von Aryl-Grignard-Reagenzien **61** mit *ortho*-Oxazolinarenen **62** unter Substitution einer Methoxygruppe aufgebaut. Die elektronischen Eigenschaften der beiden *ortho*-Substituenten am Aryl-Grignard-Reagenz steuern dabei die Bildung des bevorzugten Diastereomers **63**.<sup>64</sup> Die Produkte dieser Kreuzkupplung besitzen eine Oxazolingruppe, welche sich gut in andere funktionelle Gruppen umwandeln lässt. Anwendung findet diese Methode unter anderem bei der Synthese des oben genannten Naturstoffs (-)-Steganon (**25**) (Schema 13).<sup>65</sup>

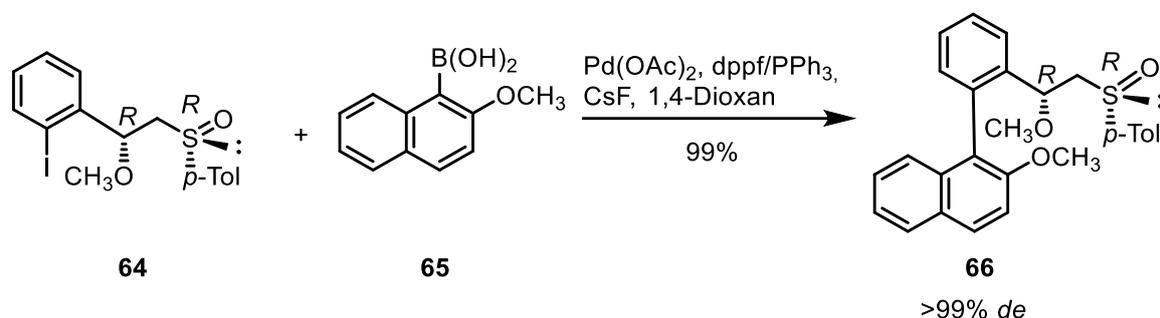


R =		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OBn	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OTBS
Ausbeute	90	75	80	79	79
(P,S)- <b>63</b> /(M,S)- <b>63</b>	20:80	40:60	42:58	90:10	93:7

Schema 13: Oxazolin-Methode nach MEYERS zur Synthese von **63**

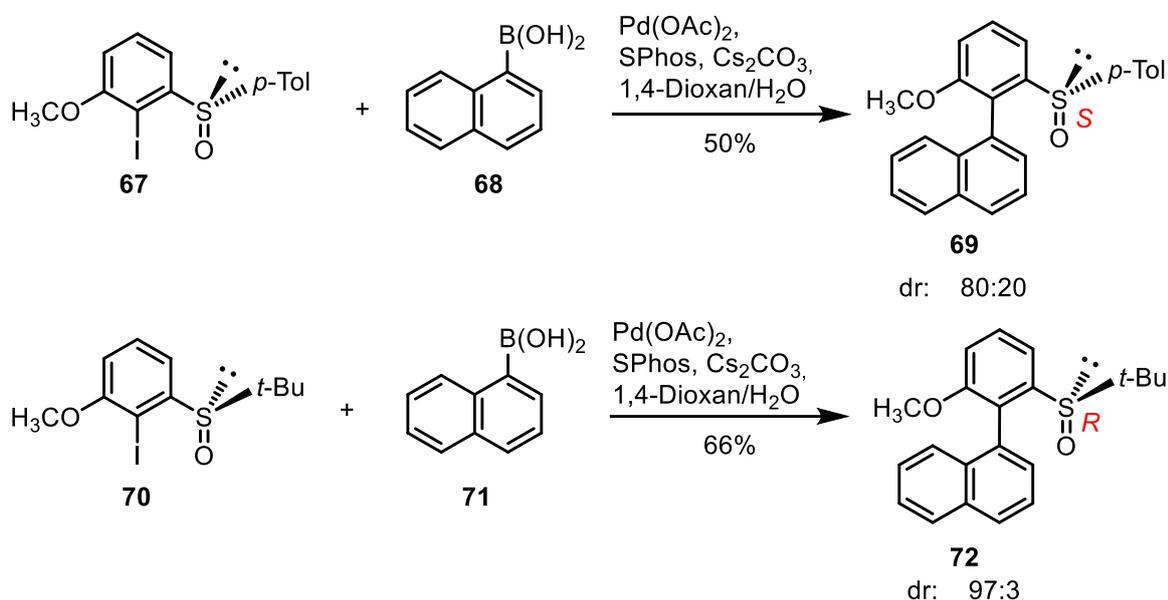
2003 wurde eine weitere, sehr interessante Methode zum Aufbau von Biarylachsen mittels *ortho*-ständigem chiraalem Auxiliar von COLOBERT et al. veröffentlicht.<sup>66</sup> Statt eines Oxazolin-Auxiliars wurde hier eine *ortho*- $\beta$ -Methoxysulfinylkette verwendet. Die Kupplung erfolgte mittels SUZUKI-Reaktion zwischen dem auxiliar-*ortho*-substituierten Iodarylen **64** und der *ortho*-substituierten Boronsäure **65**. Schema 14 zeigt das resultierende, dreifach substituierte Biaryl **66**, welches sich in sehr guten Ausbeuten darstellen ließ. Wenn die Methoxygruppe in

*syn*-Position zur Sulfinylgruppe stand, wurden des Weiteren auch hervorragende Diastereomerenverhältnisse erhalten.



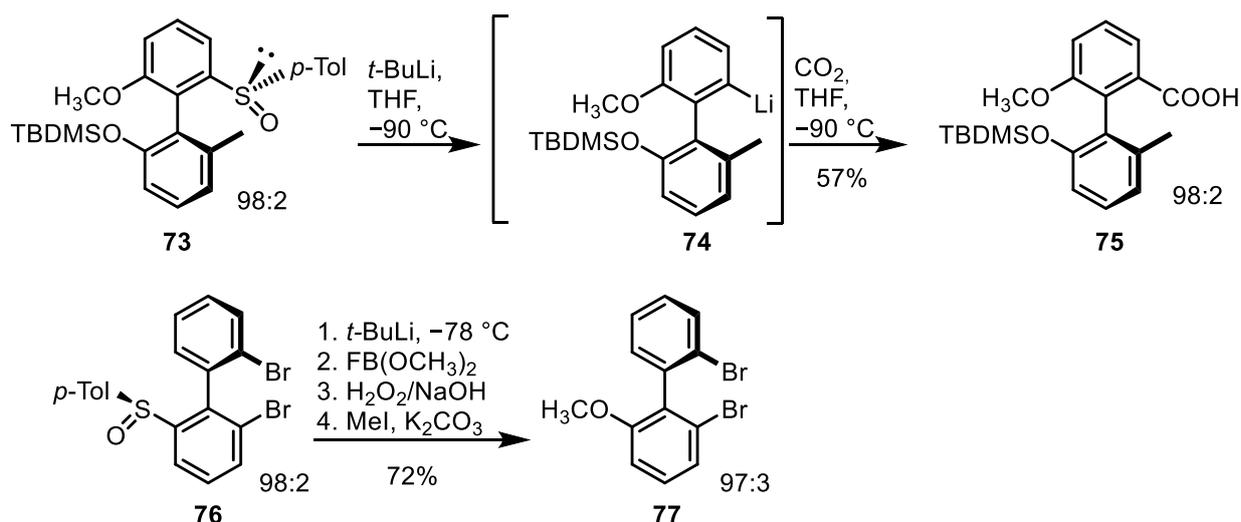
**Schema 14:** *ortho*- $\beta$ -Methoxysulfinylkette als chirales Auxiliar bei Aufbau eines Biaryls

Sechs Jahre später, 2009, stellte die Arbeitsgruppe COLOBERT eine neue vereinfachte Variante der atropselektiven Biarylsynthese vor, bei der die Sulfinylgruppe direkt in *ortho*-Position an das Iodaren gebunden ist. Hier wurden an der Sulfinylgruppe *para*-Tolyl- und *tert*-Butylgruppen verwendet. Auch diese Variante lieferte dreifachsubstituierte Biaryle via SUZUKI-Kupplung in guten Ausbeuten und mit guten Diastereomerenverhältnissen (Schema 15).<sup>67</sup>



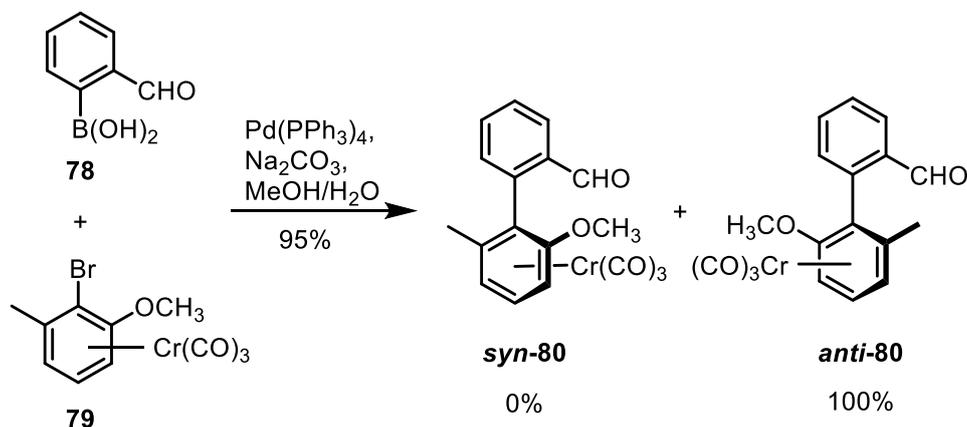
**Schema 15:** *Ortho*-Sulfinylgruppe als Auxiliar für Suzuki-Kupplung

Die Sulfinylgruppe ließ sich ebenfalls einfach in andere funktionelle Gruppen überführen, wobei sich vor allem Lithiumreagenzien besonders eigneten, da sich so unter Erhalt der Konfiguration eine Vielzahl von Verbindungen erschlossen (Schema 16).<sup>68,69</sup>



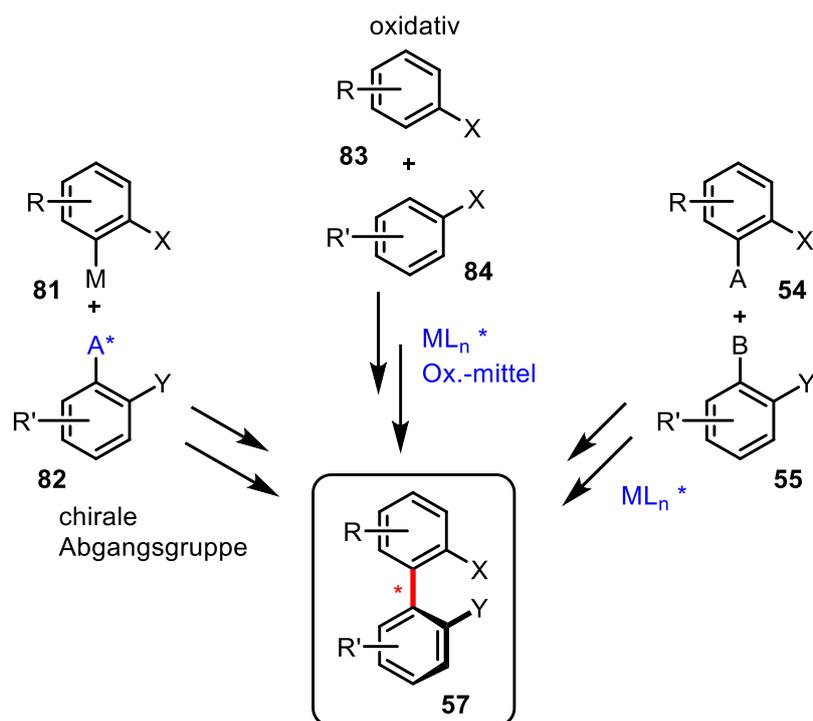
**Schema 16:** Substitution und Umwandlung der Sulfinylfunktion in andere funktionelle Gruppen

Die dritte Möglichkeit zur diastereoselektiven Synthese von Biarylen mit planarchiraler Komponente umgeht die Notwendigkeit einer Modifizierung des entstandenen Biaryls nach der SUZUKI-Kupplung. Die Verwendung von planarchiralen Übergangsmetallkomplexen ohne kovalent gebundenem stereogenem Element bietet zum einen den Vorteil, diese Komponente wieder vollständig entfernen zu können. Zum anderen aktiviert die Komplexbindung den Aromaten und beschleunigt so die Reaktion.<sup>70</sup>



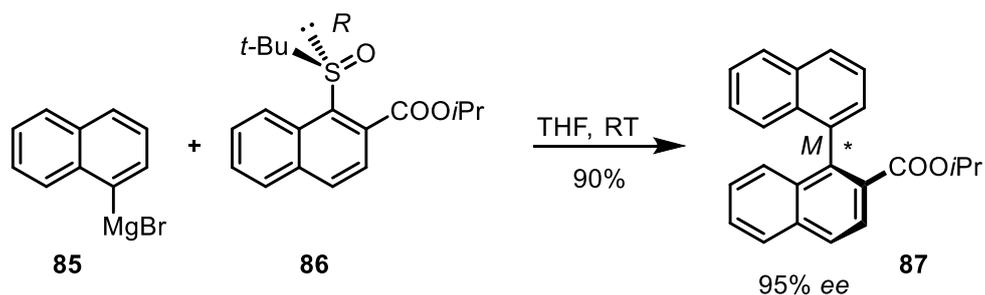
**Schema 17:** Atropdiastereoselektive Biarylkupplung mit planarchiralem Chrom-Komplex

Zum enantioselektiven Aufbau von Biarylen sind ebenfalls drei Methoden von Bedeutung, die im Schema 18 dargestellt sind.



**Schema 18:** Methoden zur enantioselektiven Biarylsynthese

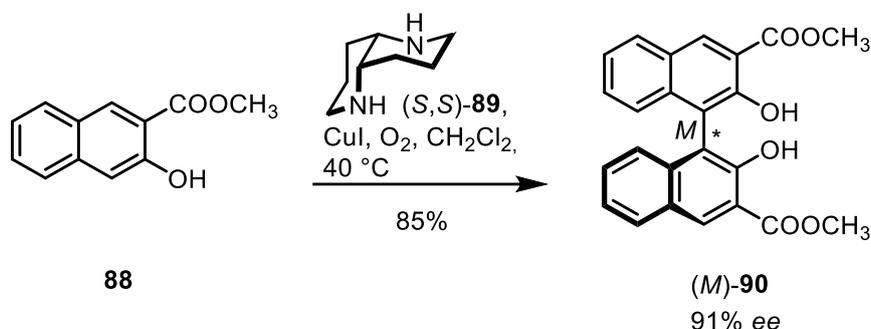
Bei der Verwendung chiraler Abgangsgruppen wird ein chirales Auxiliar direkt am aktiven Zentrum eingeführt, welches im Zuge der Biarylknüpfung auch direkt wieder eliminiert wird. So kann auf einen zusätzlichen Eliminierungsschritt verzichtet werden und die Methode ermöglicht einen effizienten Chiralitätstransfer. Zur Stabilisierung des Übergangszustandes wird eine *ortho*-Esterfunktion benötigt, die für die Selektivität der Reaktion verantwortlich ist. WILSON und CRAM machten 1982 dazu erste Versuche mit verschiedenen chiralen Alkoholen als Abgangsgruppe, wobei sie mit (*R*)-Menthol die besten Ergebnisse erzielten.<sup>71</sup>



**Schema 19:** Atropselektive Biarylsynthese mit Sulfinyl-Abgangsgruppe

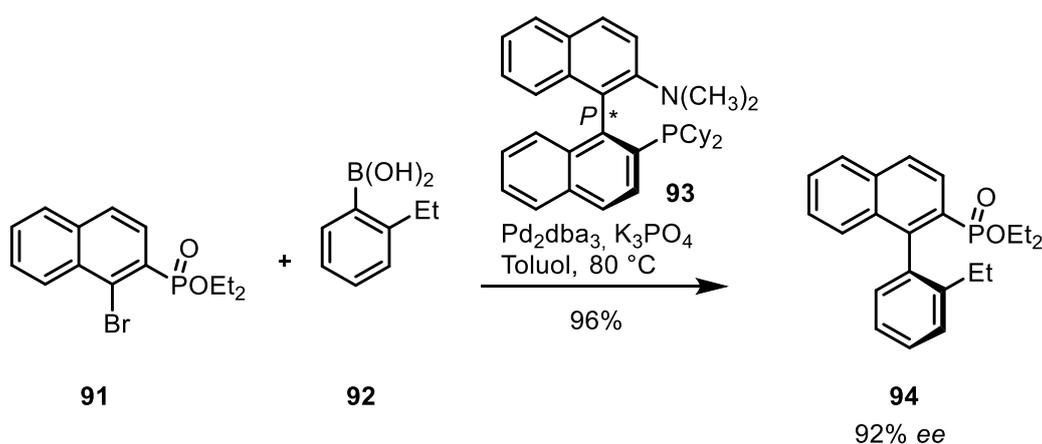
Schema 19 zeigt die Arbeit von BAKER und SARGENT, in welcher statt chiralen Ethergruppen chirale Sulfinylgruppen eingesetzt wurden. In einer GRIGNARD-Reaktion mit dem GRIGNARD-Reagenz **85** und dem Naphthylsulfoxid **86** entsteht das Biaryl **87** in sehr guter Ausbeute und sehr gutem Enantiomerenverhältnis. Allerdings birgt die Reaktion auch mehrere Nachteile.

Zum einen toleriert sie keine sterisch anspruchsvollen GRIGNARD-Reagenzien, zum anderen ist die Synthese des *tert*-Butylsulfinyl-Restes aufwendig. Das Ausweichen auf leichter zugängliche Sulfoxide, wie welche mit einem *para*-Tolylrest, führt zum Einbruch der Enantiomerenreinheit.<sup>72</sup>



**Schema 20:** Oxidative Homokupplung mittels Kupfersalz und chiraalem Diamin

Die oxidative Biarylverknüpfung stellt den bedeutendsten Biosyntheseweg von Biaryl-Naturstoffen dar und wird im Labor zur Herstellung von BINOL-Derivaten genutzt.<sup>73</sup> Um die oxidative Biarylkupplung enantioselektiv durchführen zu können, werden chirale Amine mit Kupfersalzen als Katalysator eingesetzt. In Schema 20 ist ein Beispiel dargestellt, in dem dies mit großem Erfolg angewendet werden konnte. In der 2001 veröffentlichten Arbeit von KOSLOWSKI wurde eine Homokupplung mit (S,S)-1,5-Diazadecalin **89** als chiraler Ligand, Sauerstoff als Oxidationsmittel und Kupferiodid in guten Ausbeuten und guten Enantioselektivitäten durchgeführt.<sup>74,75</sup>



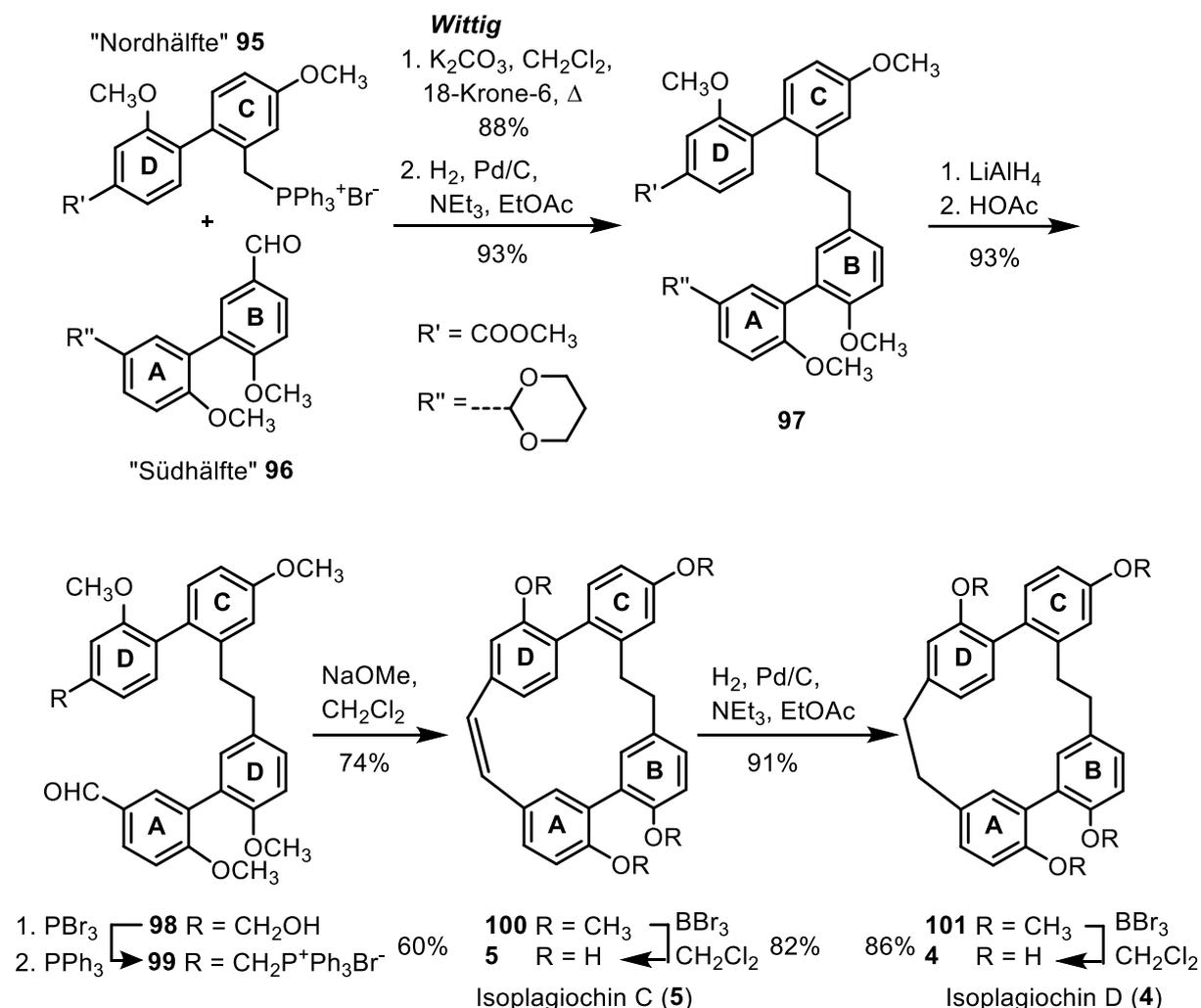
**Schema 21:** SUZUKI-Kreuzkupplung mit [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>] und Naphthylphosphonat **91**

Bei der letzten Methode zur enantioselektiven Biarylsynthese werden chirale Metallkomplexe verwendet, die viele Vorteile mit sich bringen. Zum einen sind die Reaktionsbedingungen mild und redoxneutral, zum anderen können eine Vielzahl an Substitutionsmustern erschlossen

werden. Die Arbeitsgruppe um BUCHWALD erzielte auf diesem Gebiet bislang die besten Ergebnisse in der 2000 publizierten Veröffentlichung über redoxneutrale, asymmetrische SUZUKI-Kupplungen (Schema 21).<sup>76</sup> In ihren Screenings zeigten sich  $[Pd_2(dba)_3]$  und das elektronenreiche Biaryl-Aminophosphan (*P*)-KenPhos **93** als bestes katalytisches System. Die Kupplung von Naphthylphosphonat **91** und Phenylboronsäuren wie **92** gelang in Enantioselektivitäten von bis zu 92%. Universell anwendbar ist die Methode jedoch nicht, da sterische und elektronische Effekte eine wesentliche Rolle spielen.

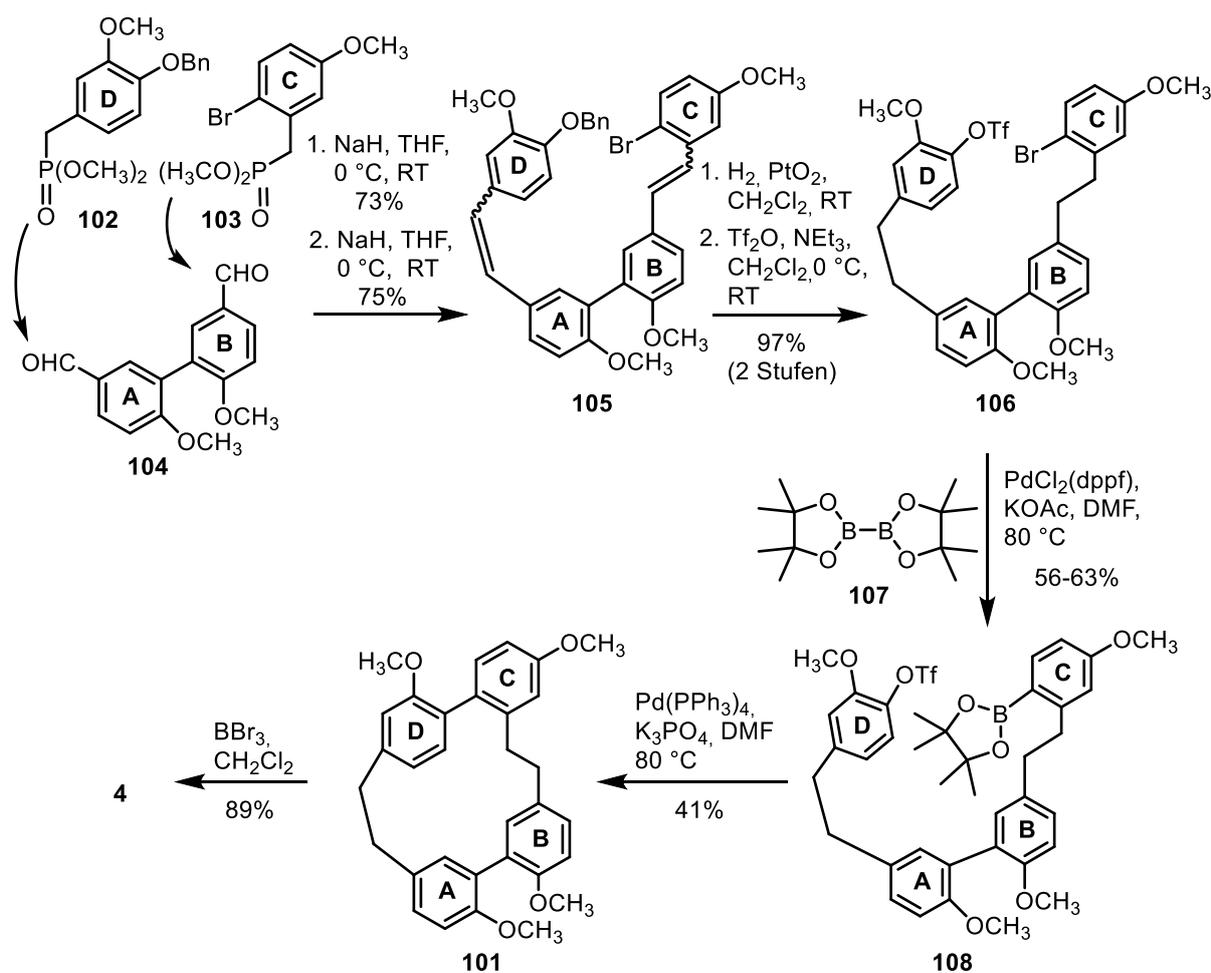
## 2.2 Einflüsse auf Syntheseentwicklungen von Isoplagiochin C (5) und D (4)

### 2.2.1 Macrocyclisierungen zu Isoplagiochin C (5) und D (4)



Schema 22: Erste Totalsynthese der Isoplagiochine C (**5**) und D (**4**)

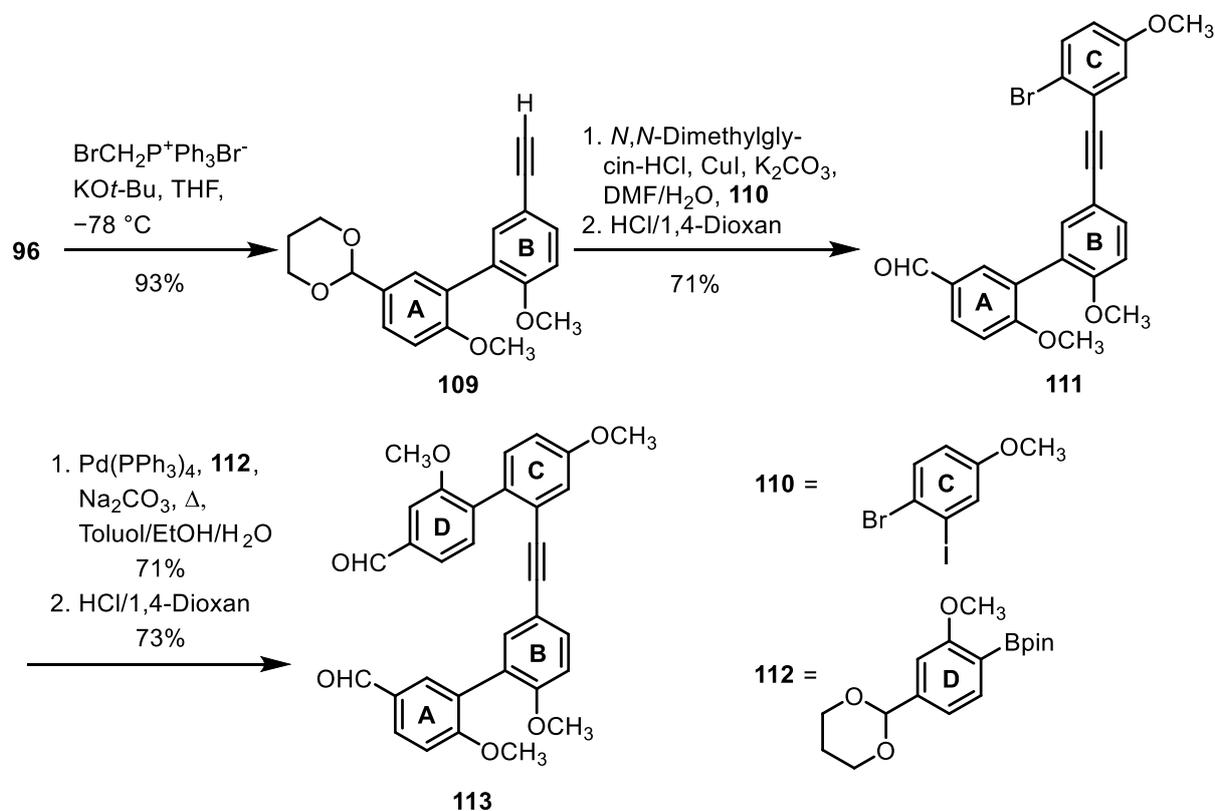
Die erste Totalsynthese der Isoplagiochine C (**5**) und D (**4**) wurde 1998 von der Arbeitsgruppe EICHER veröffentlicht. In einer konvergenten Synthese wurden zunächst zwei Biarylbausteine, die sogenannte „Südhälfte“ **96** oder auch **AB**-Baustein und der **CD**-Baustein **95**, hier als „Nordhälfte“ bezeichnet, miteinander via WITTIG-Reaktion verknüpft. Die beiden Bausteine ließen sich einschließlich aller für die Synthese benötigten funktionellen Gruppen in jeweils drei Stufen synthetisieren und wurden nach der WITTIG-Reaktion katalytisch zu **97** hydriert. Im Anschluss folgte die Reduktion der Esterfunktion und die saure Abspaltung der Acetalschutzgruppe. Die Überführung des Benzylalkohols **98** zum Phosphoniumsalz **99** ermöglichte den Ringschluss in einer weiteren WITTIG-Reaktion zu **100**. Die Entschützung führte zum Isoplagiochin C (**5**), welches nach katalytischer Hydrierung mit anschließender Entschützung der phenolischen OH-Gruppen zum Isoplagiochin D (**4**) überführt werden konnte. Isoplagiochin C (**5**) wurde so über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 29% dargestellt, Isoplagiochin D (**4**) erreicht mit einer weiteren Stufe eine Gesamtausbeute von 25% (Schema 22).<sup>77</sup>



Schema 23: Alternativsynthese für Isoplagiochin D (**4**)

ESUMI et al. publizierten 2004 eine Alternativsynthese von Isoplagiochin D (**4**) mit einer SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion als Cyclisierungsschritt (Schema 23).

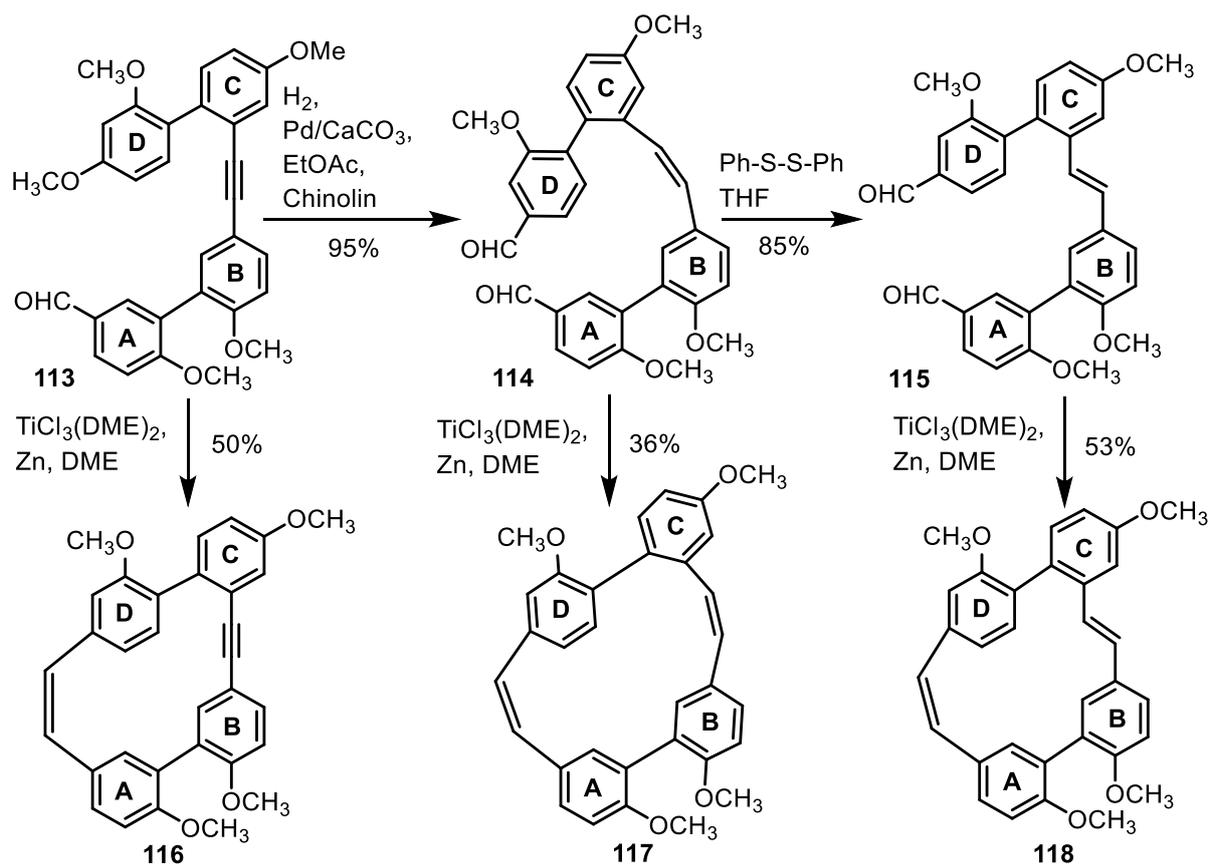
Dazu werden die beiden unterschiedlich substituierten Phosfonate **102** und **103** nacheinander in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion mit dem Biaryldialdehyd **104** verknüpft. Nach katalytischer Hydrierung, bei der die Doppelbindungen reduziert und die Benzylschutzgruppe abgespalten wurden, folgt eine Umfunktionalisierung. Die freie Hydroxygruppe wurde zum Triflat **106** und die Bromfunktion zum Boronsäurepinakolester **108** umgesetzt. Der Ringschluss mittels SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung erfolgte mit 41% Ausbeute und die Entschützung des Tetramethylethers **101** ergab Isoplagiochin D (**4**). Die Synthese ergab über insgesamt elf Stufen eine Gesamtausbeute von 11%.<sup>78</sup>



Schema 24: Darstellung des Alkyndialdehyd-Precursors **113**

Schema 24 zeigt Synthesesequenzen einer alternativen Syntheseroute, welche 2009 von unserer Arbeitsgruppe publiziert wurde. Durch den Einbau einer Alkinbrücke zwischen dem **B**- und **C**-Aromaten wurden hier weitere Strukturmodifizierungen am Isoplagiochingerüst ermöglicht. Die Alkinbrücke wurde selektiv zu einem *Z*- oder zu einem *E*-Stilben umgewandelt, um so den Einfluss von Mehrfachbindungen auf die Ringspannung und die Geometrie des Isoplagiochinsystems zu untersuchen. Auch diese Synthese startete mit der Südhälfte **96**,

deren freie Aldehydfunktion durch WITTIG-Reaktion mit anschließender Eliminierung in das terminale Alkin **111** überführt wurde. Der **C**-Baustein **110** wurde daraufhin über eine SONOGASHIRA-Kupplung mit dem **B**-Aromaten verknüpft und die Schutzgruppe am **A**-Ring der Südhälfte wurde sauer abgespalten. Über eine SUZUKI-Kupplung wurde **D**-Baustein **112** an dem **C**-Aromaten geknüpft und auch hier folgte die saure Abspaltung der Acetalschutzgruppe zu Verbindung **113**.

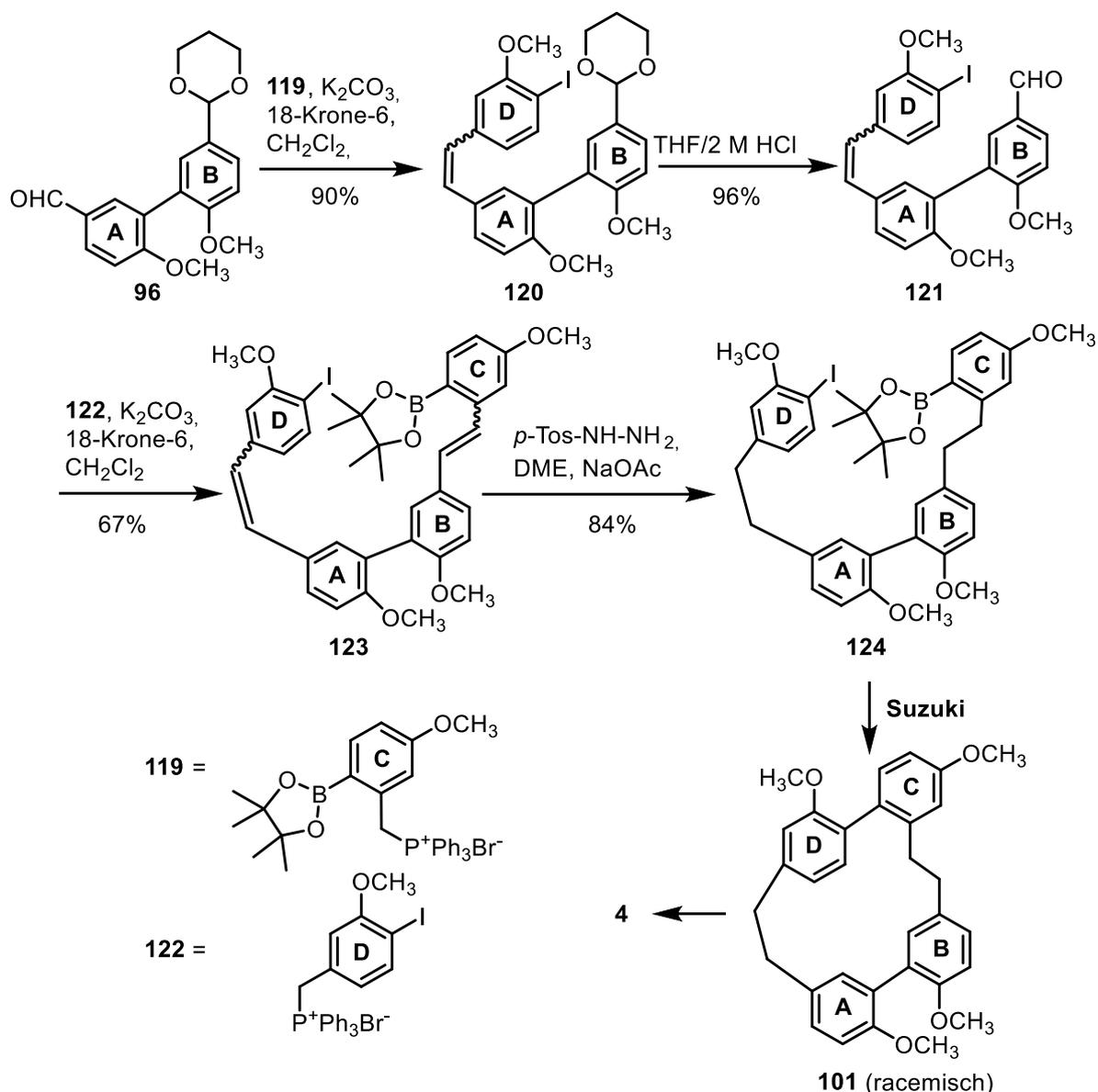


Schema 25: Cyclisierungsprodukte der McMURRY-Reaktionen

Um den Einfluss der Ringspannung auf die Cyclisierung und den Energiegehalt zu untersuchen, wurde der Precursor **113** mittels LINDLAR-Hydrierung in das (*Z*)-Stilben **114** überführt und das (*E*)-Stilben **115** durch Isomerisierung aus **114** erhalten. Die drei Verbindungen wurden in einer McMURRY-Reaktion zu den Verbindung **116**, **117** und **118** cyclisiert.

Die Untersuchungen ergaben nur geringfügige Abweichungen der Ringspannung vom Wert des natürlichen Isoplagiochin D (**4**). Der Einfluss der zusätzlichen geometrischen Fixierung durch ungesättigte Bindungen an der **d**-Achse senkte die Flexibilität der Makrozyklen in nur geringem Maße, eine *E*-Geometrie der **c**-Achse ist allerdings nicht realisierbar (Schema 25).<sup>79</sup>

In Anlehnung an die Synthese von ESUMI (vgl. Schema 23) entwickelte P. SCHMITZ im Rahmen ihrer Dissertation in unserem Arbeitskreis im Jahre 2012 eine neue Isoplagiochin-Synthese, in der die Macrocyclisierung ebenfalls durch eine SUZUKI-Kupplung realisiert wurde (Schema 26).

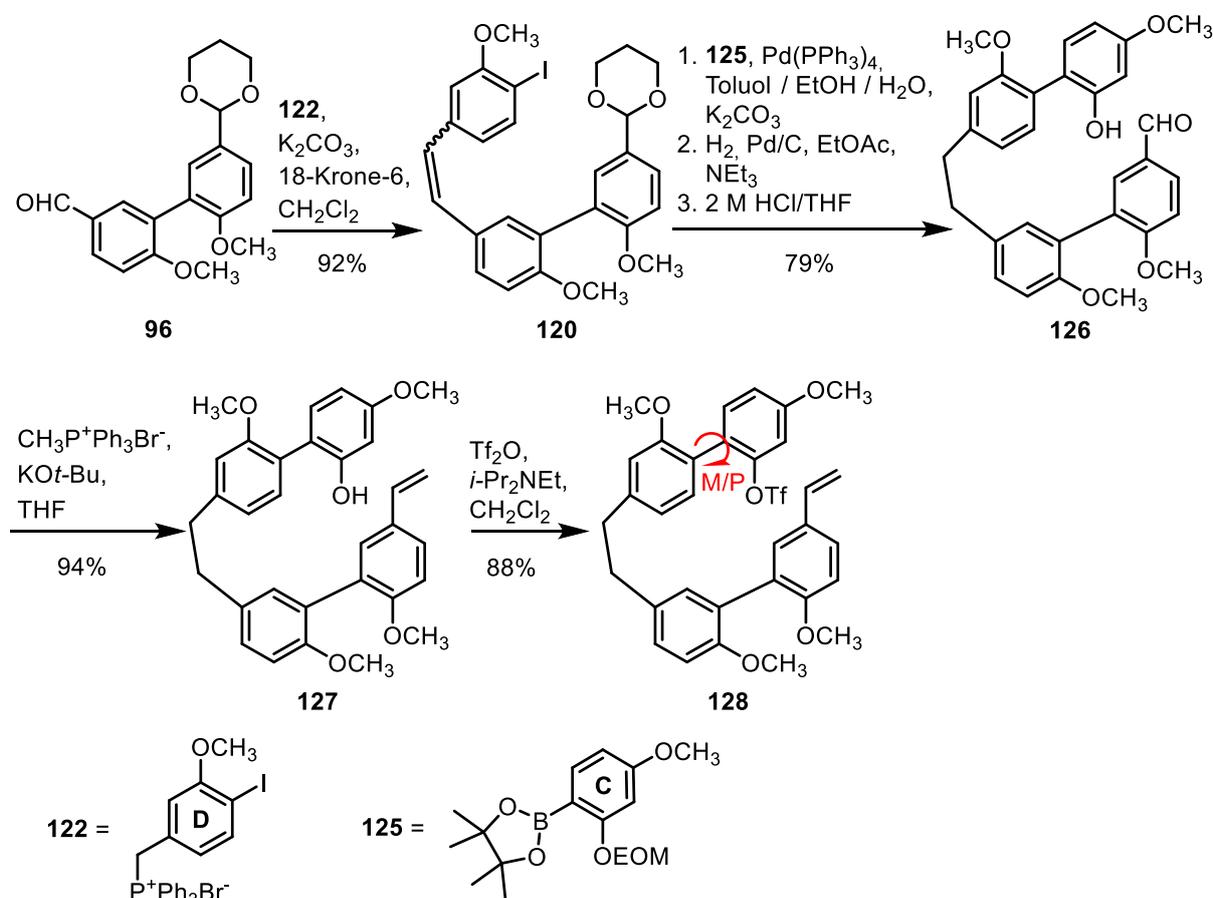


**Schema 26:** Racemische Synthese von Isoplagiochin D (**4**) durch SUZUKI-Reaktion

Grundbaustein der Synthese war auch hier die Südhälfte **96**, welche via WITTIG-Reaktion zunächst mit **C**-Baustein **119** und anschließend mit **D**-Baustein **122** verknüpft wurde. Vor der zweiten Verknüpfung erfolgte die saure Abspaltung der Schutzgruppe. Für die Reduktion der Doppelbindungen des Distilbens **123** wurden milde Bedingungen gewählt. Die Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäurehydrazid in Gegenwart einer Base ergab die Cyclisierungsvorstufe **124**. Für die SUZUKI-Reaktion konnten verschiedene Bedingungen getestet werden, wobei die Umsetzungen mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  in einem Toluol/Ethanol/Wasser-Gemisch und Natriumcarbonat

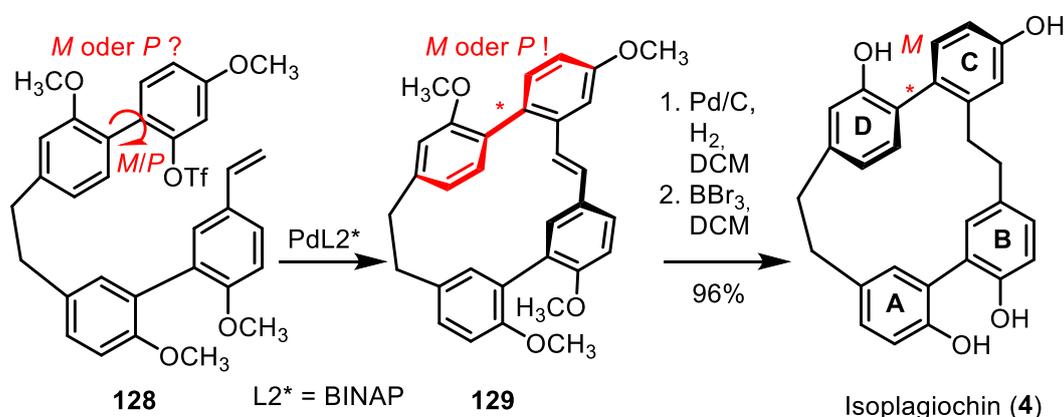
als Base die besten Ergebnisse lieferten. Der Tetramethylether **101** konnte auf diese Weise mit einer Ausbeute von 71% racemisch dargestellt werden. Versuche einer katalytisch atropselektiven Synthese mit den Liganden (*M*)-BINAP oder (*P*)-KenSPHOS (BUCHWALD-Bedingungen) blieben erfolglos.<sup>80</sup>

Im gleichen Jahr veröffentlichte unsere Arbeitsgruppe SPEICHER die erste atropselektive Darstellung von Isoplagiochin D (**4**).<sup>81</sup> Die Cyclisierungsreaktion wurde in diesem Fall durch eine HECK-Reaktion realisiert, mit welcher prinzipiell sowohl die **d**-Achse, als auch die **c**-Achse über eine Stilbenbrücke aufgebaut werden kann. Schema **27** zeigt die Synthese des Cyclisierungprecursors **128**, in dem die obere Biarylachse, die **a**-Achse, noch flexibel ist. Die Südhälfte **96** und Baustein **122** wurden dafür mit einer WITTIG-Reaktion zum Stilben **120** umgesetzt, welches anschließend mit dem Boronsäurebaustein **125** in einer SUZUKI-Reaktion umgesetzt wurde. Nach darauffolgender Hydrierung und Entfernung der Acetalschutzgruppe konnte Verbindung **126** erhalten werden, bei der nun nacheinander die für die HECK-Reaktion notwendigen Funktionen eingeführt wurden. Über eine Methylene-WITTIG-Reaktion konnte das endständige Alken **127** erhalten werden und als Abgangsgruppe wurde die freie Hydroxygruppe in das Triflat **128** überführt.



Schema 27: Synthese zur Cyclisierungsvorstufe **128**

Der Aufbau eines axial-chiralen Naturstoffs über eine atropselektive HECK-Reaktion war zu diesem Zeitpunkt vollkommen neuartig. Es wurden Versuche durchgeführt, um den Einfluss verschiedener Parameter auf die Atropselektivität zu untersuchen. Dimethylformamid als Lösemittel und Pentamethylpiperidin als Base erwiesen sich als günstigstes Reaktionsmilieu. Insgesamt konnten moderate Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreicht werden, wobei 0.2 Äquivalenten des separat hergestellten  $\text{Pd}(M\text{-BINAP})_2$ , 18 Stunden Reaktionszeit bei 70 °C mit 37% ee für das *M*-Enantiomer und 22% Ausbeute das beste Ergebnis erzielte. Da bei allen Versuchen ausschließlich das *E*-Produkt erhalten wurde, war die HECK-Reaktion *E*-spezifisch bezüglich der **d**-Brücke.



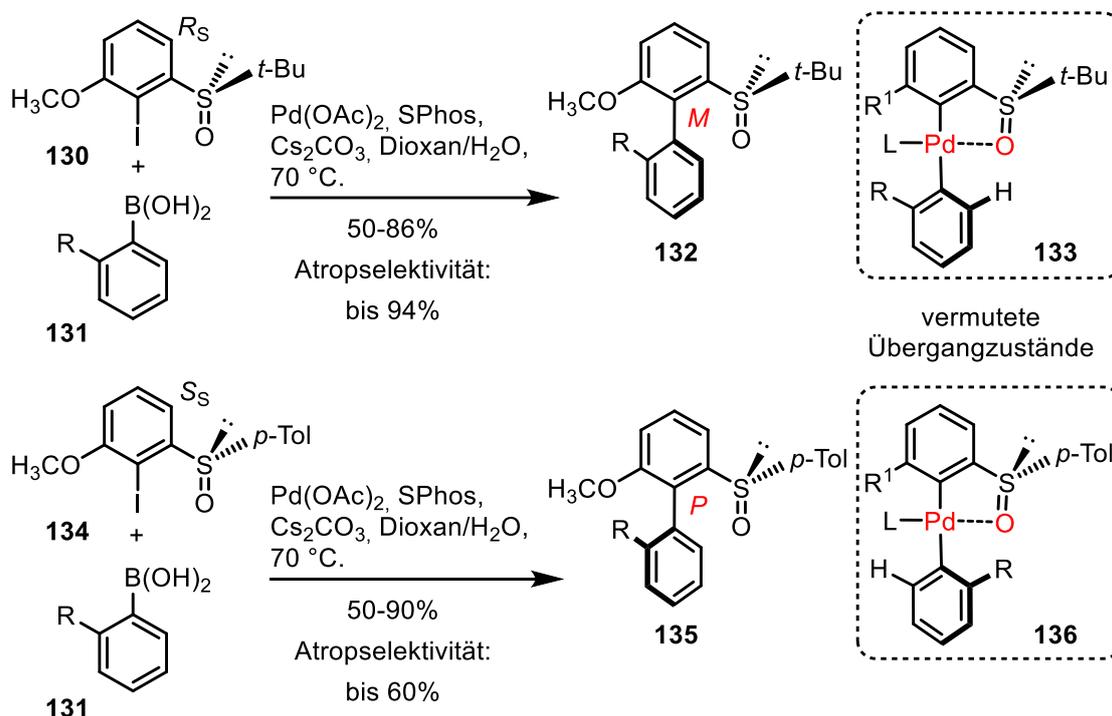
**Schema 28:** Mechanismus der HECK-Reaktion zur Darstellung des Tetramethylethers **129**

Nach der Cyclisierung entstand der Tetramethylether **129**, der durch Hydrierung und Abspaltung der Methylgruppen zum Isoplagiochin D (**4**) überführt werden konnte (Schema 28).

## 2.2.2 Sulfinylkontrollierte diastereoselektive SUZUKI-Kupplung zum Aufbau chiraler Bisbibenzyle

Bereits im Jahre 2009 entwickelte die Arbeitsgruppe COLOBERT in Straßburg Konzepte zur atropdiastereoselektiven Umsetzung bei SUZUKI-Kupplungen. Im Fokus dieser Arbeit standen *para*-Tolylsulfinyl- bzw. *tert*-Butylsulfinylgruppen, die als *ortho*-Substituenten bei Aryliodiden als Auxiliar eingesetzt wurden. Die entsprechenden *ortho,ortho*-disubstituierten Aryliodide **130** und **134** wurden unter SUZUKI-MIYAUURA-Bedingungen mit der Boronsäure **131** gekuppelt. Für den Reaktionsverlauf wurden die fünfgliedrige Chelatkomplexe **133** und **136** als Modell vorgeschlagen, bei denen der Sauerstoff der Sulfinylgruppe an das Palladium als Zentralatom koordiniert. Bei der Versuchsreihe führten (*Ss*)-*para*-Tolylsulfinate zu (*P*)-konfigurierten Biarylachsen und (*Rs*)-*tert*-Butylsulfinate brachten (*M*)-konfigurierte Biarylachsen hervor.

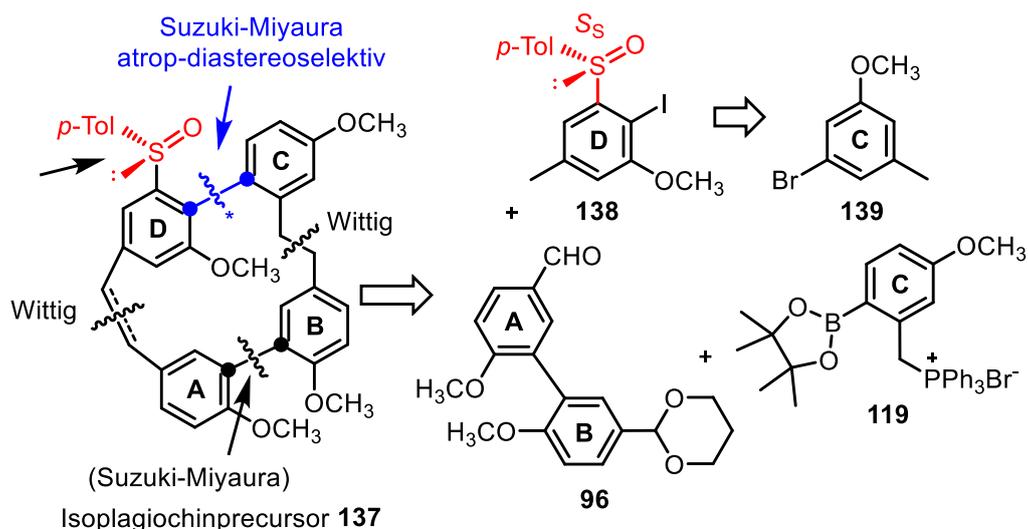
Obwohl letztere eine höhere Atropselektivität erreichten, erwiesen sich die *para*-Tolylsulfinate als viel leichter herstellbar und stabiler (Schema 29).<sup>82</sup>



**Schema 29:** Atropdiastereoselektive SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung

Seit dem Jahr 2010 gibt es eine enge Zusammenarbeit unserer beiden Arbeitsgruppen auf dem Gebiet atropselektiver Kreuzkupplungen, insbesondere zur Anwendung von Sulfinyl-Auxiliar-gesteuerten atropdiastereoselektiven SUZUKI- und HECK-Kupplungen zur Synthese von bisbibenzylischen Naturstoffen wie Isoplagiochin D (**4**).<sup>83</sup>

Basierend auf den Arbeiten, die in Schema 29 skizziert sind, entwickelten sich verschiedene neue Konzepte zur enantioselektiven Synthese von Isoplagiochin D (**4**) und C (**5**). Grundlage dieser neuen Syntheseideen waren retrosynthetische Überlegungen, wobei sich ein Teil dieser Konzepte mit der HECK-Kupplung als zentralem Schlüsselschritt der Syntheseroute befasste.



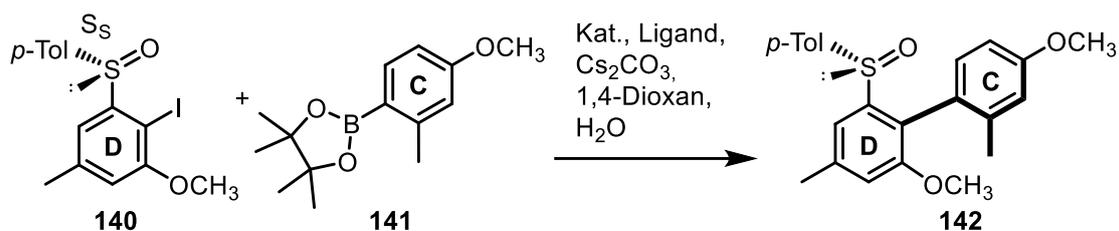
**Schema 30:** Retrosynthese Konzept zur enantioselektiven Synthese von Isoplagiochinen

Für den anderen Teil und auch für diese Arbeit war vor allem die SUZUKI-Kupplung maßgeblich für die Syntheseplanung. Schema 30 zeigt den Überblick der Retrosynthese für die Isoplagiochine D (**4**) und C (**5**).

Die Zerlegung des Isoplagiochingerüsts führte zu drei Grundbausteinen. Diese waren die Südhälfte **96**, welche den **AB**-Baustein darstellte und dessen Synthese literaturbekannt ist. Die beiden anderen Vorstufen waren der **C**-Baustein **119** und der **D**-Baustein **138**. Letztgenannter trug das chirale Sulfinylauxiliar und sollte im Syntheseverlauf die Konfiguration der **a**-Achse via SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung mit dem Bromid **139** steuern. Die unterschiedlichen Aufbaukonzepte waren abhängig von der Verknüpfungsreihenfolge der Bausteine und der Methode der Macrocyclisierung. Das Auxiliar darf nur bei ausreichender Atropstabilität entfernt werden, z.B. nach der Macrocyclisierung. Um bei Folgereaktionen den Verlust chiraler Information zu vermeiden, war es wichtig, dass die Biarylachse jeder Zeit durch hinreichend viele *ortho*-Substituenten stabilisiert bleibt. Die Verknüpfung der Südhälfte **96** mit den weiteren Bausteinen erfolgte in jedem Fall durch WITTIG-Reaktionen.

Die ersten Arbeiten auf diesem Gebiet konzentrierten sich auf die Untersuchung der Reaktionsbedingungen der SUZUKI-Reaktionen mit potenziellen Synthesebausteinen. Im Zuge dessen wurden mehrere Screenings durchgeführt, die sich mit der Optimierung von Reaktionstemperatur, Reaktionszeit und dem Katalysatoren-Liganden-System befassten.

In Schema 31 sind die besten Screeningergebnisse zur Kupplung zwischen dem Iodaren **140** mit dem Pinakolboronsäureester **141** aufgezählt. Ein 1,4-Dioxan/Wasser-Gemisch stellte sich als optimales Lösemittel heraus, Cäsiumcarbonat wurde als Base und Pd(OAc)<sub>2</sub> als Katalysator eingesetzt.

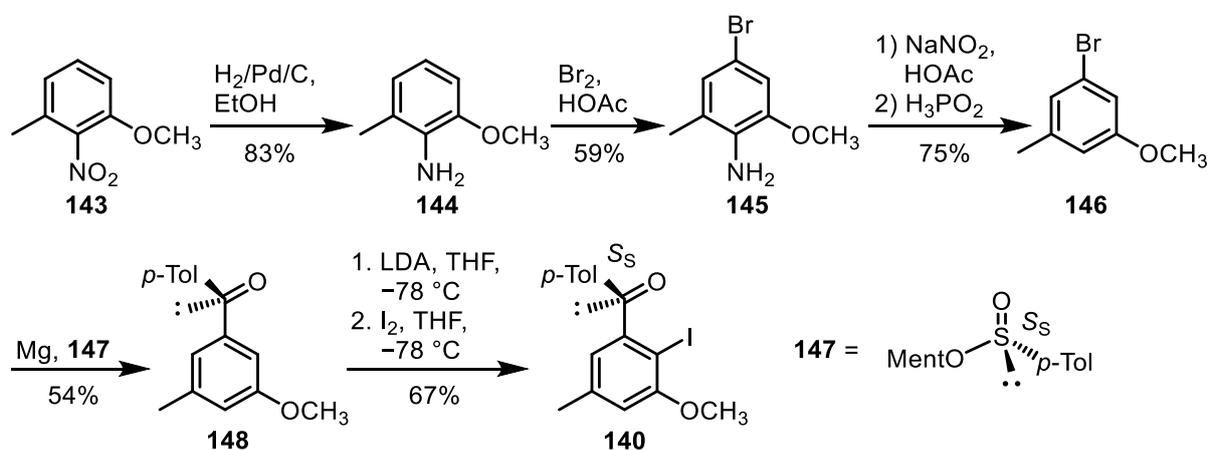


	Kat. [eq] / Ligand [eq]	Temp. / Zeit	Ausbeute [%]	<i>dr</i> <sup>c</sup>	<i>de</i> [%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / SPhos [0.15]	60 °C / 48 h	81	71:2 9	42
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.2] / SPhos [0.3]	55 °C / 48 h	72	73:2 7	45
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.15] / SPhos [0.2]	60 °C / 48 h	85	75:2 5	50
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / ( <i>P</i> )-BINAP [0.2]	70 °C / 48 h	91	65:3 5	30 <sup>a</sup>
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / ( <i>M</i> )-BINAP [0.15]	60 °C / 48 h	80	80:2 0	60 <sup>b</sup>
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / ( <i>M</i> )-BINAP [0.2]	70 °C / 48 h	91	82:1 8	64 <sup>b</sup>

**Schema 31:** Auszug der Screenings für die SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungen;

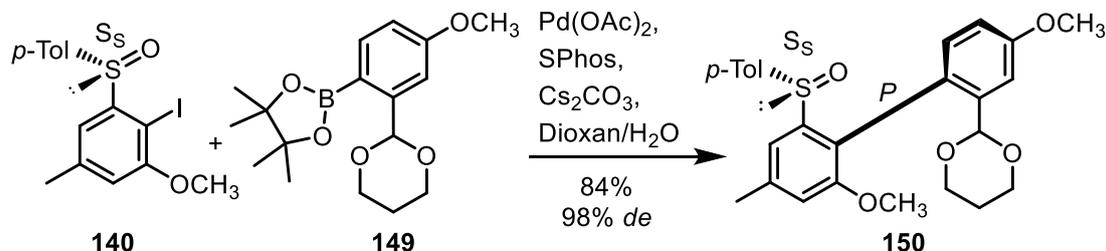
<sup>a</sup> mismatched pair, <sup>b</sup> matched pair, <sup>c</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR- oder HPLC-Daten

Die eingesetzten chiralen Liganden waren SPhos, (*P*)-BINAP, sowie (*M*)-BINAP. Mit SPhos konnte bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C für 48 h die beste Ausbeute von 85% erreicht werden. Der Diastereomerenüberschuss betrug unter diesen Bedingungen 50%. Die Verwendung von (*P*)-BINAP erzielte zwar bessere Ausbeuten allerdings auf Kosten der Diastereoselektivität, was bei Höchstwerten von 30% *de* den mismatched Fall darstellte. Folgerichtig ergab sich durch den Einsatz von (*M*)-BINAP der matched Fall. Die Durchführung der Reaktion bei 70 °C ergab nach 48 h eine Ausbeute von 91% bei einem Diastereomerenüberschuss von 64%.<sup>83</sup>



**Schema 32:** Synthese des Auxiliärbausteins **140**

Die Synthese des Auxiliärbausteins **140** ging von dem Nitrobenzol **143** aus, welches in drei Stufen zum Bromid **146** umgesetzt wurde.<sup>84,85</sup> Nach der Entfernung der Amino-Funktion wurde mit dem Menthylsulfinat **147** die chirale Gruppe eingeführt und durch *ortho*-Iodierung die nötige Halogenfunktion generiert (Schema 32).



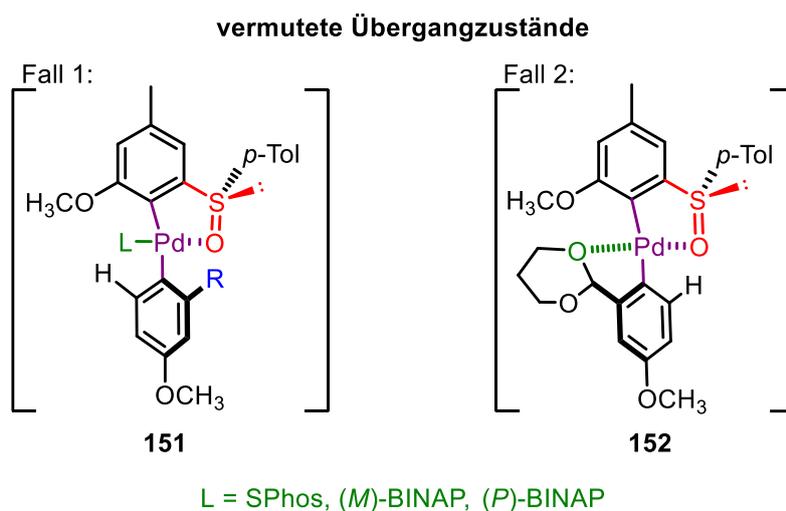
	Kat. [eq] / Ligand [eq]	Temp. / Zeit	Ausbeute [%]	<i>de</i> <sup>a</sup> [%]
1	$\text{Pd(OAc)}_2$ [0.1] / SPhos [0.15]	70 °C / 16 h	84	98
2	$\text{Pd(OAc)}_2$ [0.1] / ( <i>M</i> )-BINAP [0.15]	70 °C / 16 h	68	98
3	$\text{Pd(OAc)}_2$ [0.1] / ( <i>P</i> )-BINAP [0.15]	70 °C / 16 h	70	98
4	$\text{Pd(OAc)}_2$ [0.1] / ohne Ligand	70 °C / 16 h	--	--

**Schema 33:** SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungen mit modifiziertem Baustein **149**

<sup>a</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR- oder HPLC-Daten

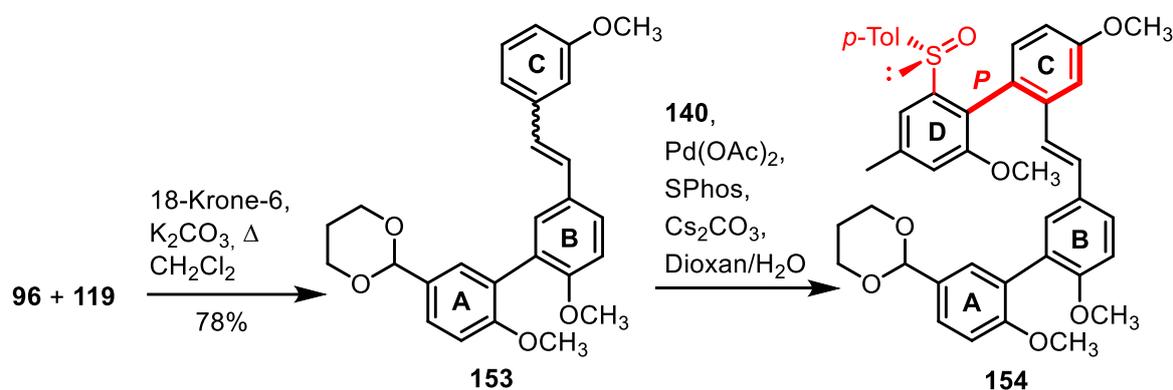
Aus den Ergebnissen des Screenings ging ein weiterer Ansatz von Testreaktionen hervor, bei denen Baustein **140** mit einem modifizierten Baustein **149** gekuppelt wurde. Die Methylgruppe in *ortho*-Position zum Reaktionszentrum wurde, bei analogen Reaktionskomponenten, durch eine Dioxangruppe substituiert.

Ähnliche Reaktionsbedingungen lieferten gute Ausbeuten bis 84%, allerdings konnte so der Diastereomerenüberschuss überraschend auf 98% gesteigert werden (Schema 33). Die hervorragenden *de*-Werte waren unabhängig vom eingesetzten Liganden. Da kein Matched/Mismatched-Effekt auftrat, wurde angenommen, dass der Sauerstoff der Dioxan-Gruppe am Übergangszustand beteiligt sein musste und Einfluss auf die Konfigurationsbildung nahm. Um eine Erklärung für dieses Phänomen zu finden, wurden Übergangszustände konstruiert, die in Abbildung 6 dargestellt sind. Im ersten Fall koordinierte neben dem Sauerstoffatom der Sulfinylgruppe auch der Ligand an das Palladium. Im zweiten Fall hingegen war statt des Liganden der Dioxansauerstoff koordinativ an das Palladium gebunden, wodurch die Konfiguration der Achse eindeutig gesteuert wurde. Auf den Einsatz von Liganden konnte jedoch nicht verzichtet werden, da sie zur Aktivierung des Palladiums für die oxidative Addition benötigt wurden (Eintrag 4).



**Abbildung 6:** vermutete Übergangszustände am Palladium

Nach Erlangen dieser neuen Erkenntnisse wurde das Screeningsystem auf komplexere Molekülstrukturen übertragen und der bewehrte Auxiliarbaustein **140** wurde in Folge mit dem **ABC**-Baustein **153** gekuppelt.



	<i>E/Z</i> : 153	Ligand [eq]	Temp. / Zeit	Ausbeute [%]	<i>E/Z</i> : 154	<i>de</i> <sup>a</sup> [%]
1	65:35	SPhos [0.15]	70 °C/48 h	61	80:20	98
2	55:45	( <i>M</i> )-BINAP [0.15]	70 °C/48 h	78	80:20	98
3	55:45	SPhos [0.2]	70 °C/48 h	75	65:35	98
4	95:5	( <i>M</i> )-BINAP [0.2]	70 °C/48 h	<b>80</b>	<b>95:5</b>	<b>98</b>

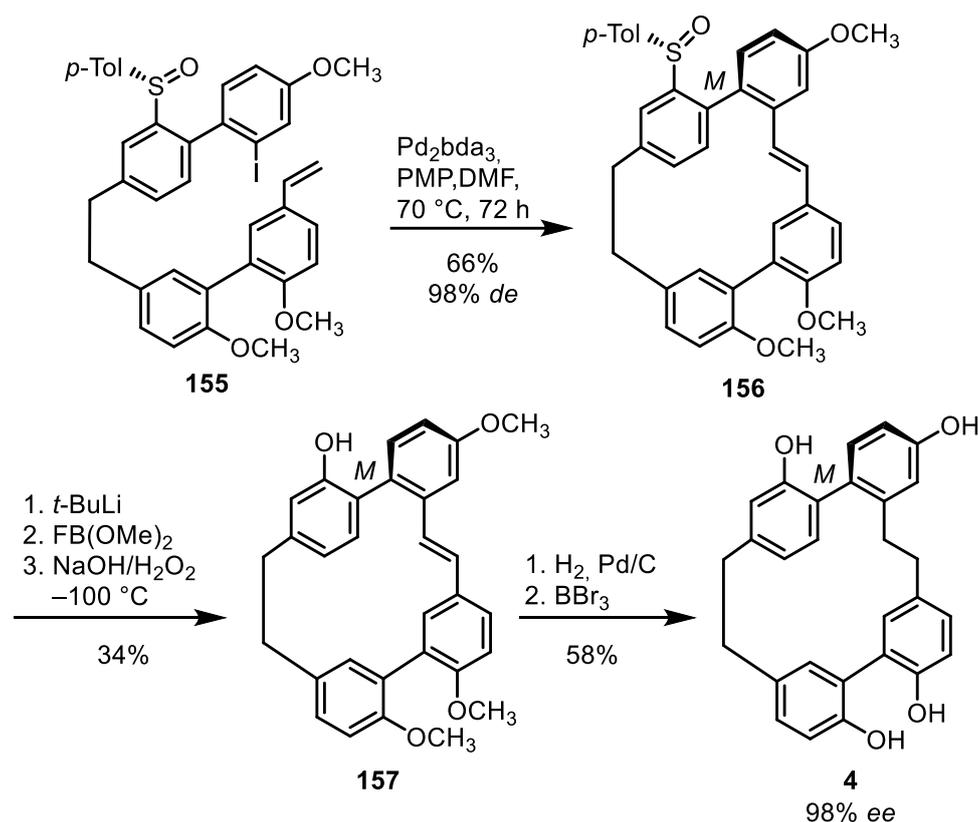
**Schema 34:** SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungen mit Isoplagiochinprecursor **153**

<sup>a</sup> bestimmt durch <sup>1</sup>H-NMR- oder HPLC-Daten

Auch hier konnten bei moderaten Ausbeuten zwischen 60 bis 80% sehr gute *de*-Werte von bis zu 98% erreicht werden. Aber neben der Konfiguration der Achse wurden auch die Konfigurationen der Doppelbindungen vor und nach der SUZUKI-Reaktion untersucht. Ein *E/Z*-Verhältnis von 95:5 vor und nach der Kupplung mit 0.2 Äquivalenten (*M*)-BINAP war das beste

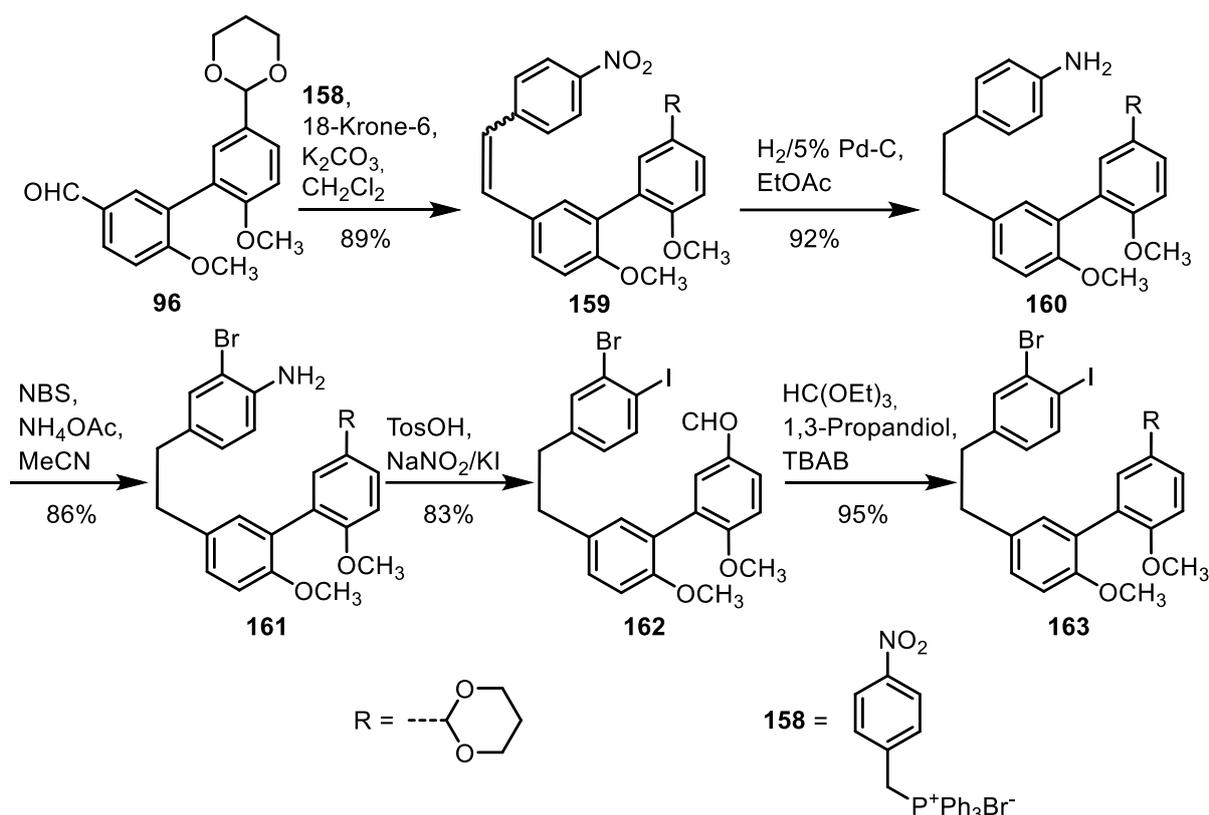
Resultat. Es zeigte, dass sich das *E/Z*-Verhältnis, vermutlich auf Grund der Gegenwart von Palladium, zur *E*-Seite verschob.

### 2.2.3 Sulfinylkontrollierte atropselektive Synthese von Isoplagiochinen via HECK-Kupplung



Schema 35: Sulfinylgesteuerte Cyclisierung als Schlüsselschritt

2015 gab es neue Arbeiten zur enantioselektiven Synthese von Isoplagiochinen in unserem Arbeitskreis. D. MEIDLINGER nutzte im Rahmen seiner Dissertation das chirale Menthylsulfinat **147** als Auxiliar in einer HECK-Kupplung, um die chirale Information im Isoplagiochingerüst zu generieren (Schema 35). Nach einigen Optimierungen wurde Pentamethylpiperidin und 40 mol%  $\text{Pd}_2(\text{bda})_3$  ohne weitere Zugabe von Liganden in Dimethylformamid das beste Ergebnis erzielt. Hiermit konnte eine passable Ausbeute von 66% und ein sehr guter *de*-Wert von 98% erreicht werden. Um die Zielverbindung zu erhalten, wurde das Auxiliar in eine Hydroxylgruppe umgewandelt und die phenolischen OH-Gruppen entschützt. Ersteres erwies sich als sehr racemisierungsanfällig, weswegen die Reaktion bei  $-100^\circ\text{C}$  durchgeführt werden musste.<sup>28</sup>

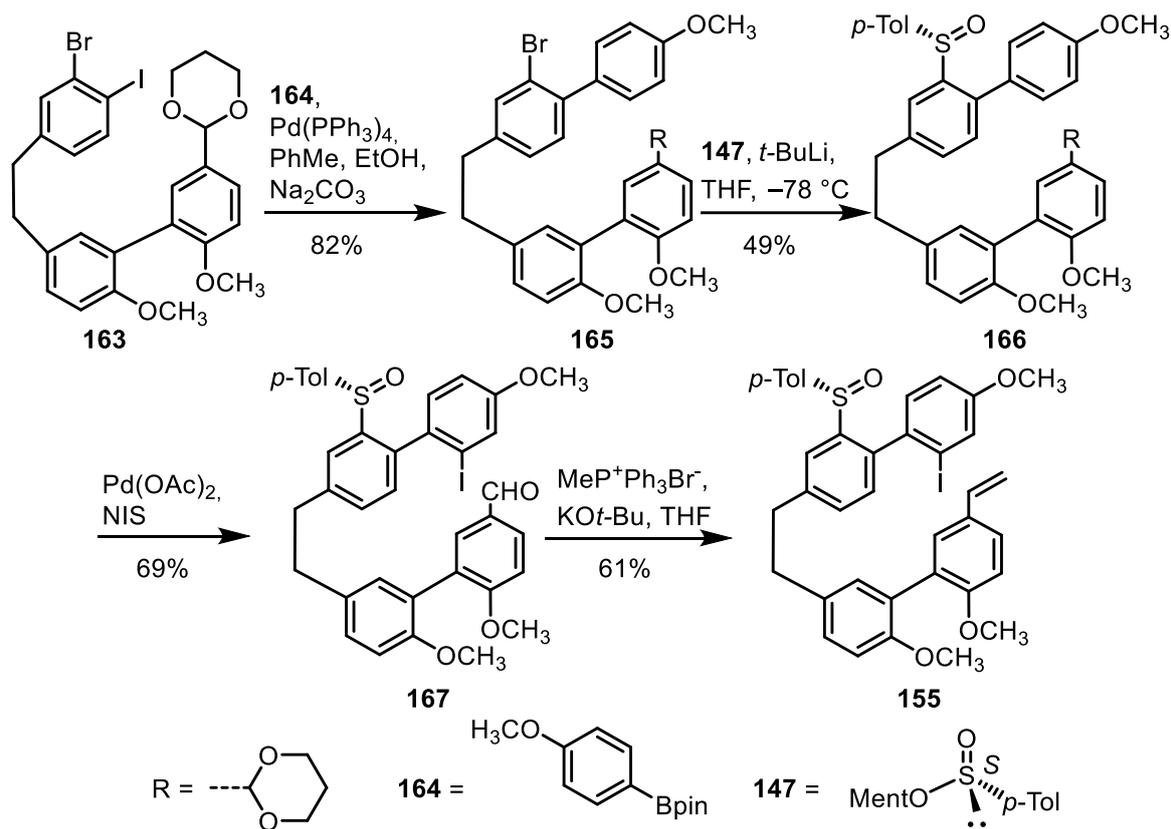


**Schema 36:** erster Syntheseabschnitt zum Precursor **130** für Heck-Cyclisierung

Die Synthese der Cyclisierungsvorstufe **155** startete auch hier mit der Südhälfte **96**, welche in einer WITTIG-Reaktion mit Baustein **158** verknüpft wurde. Nach der Hydrierung der Doppelbindung wurde in *ortho*-Position zur Amogruppe bromiert. Nach einer Sequenz aus Sandmeyer-Reaktion und Schützung der Aldehydfunktion wurde das Acetal **163** erhalten (Schema 36).

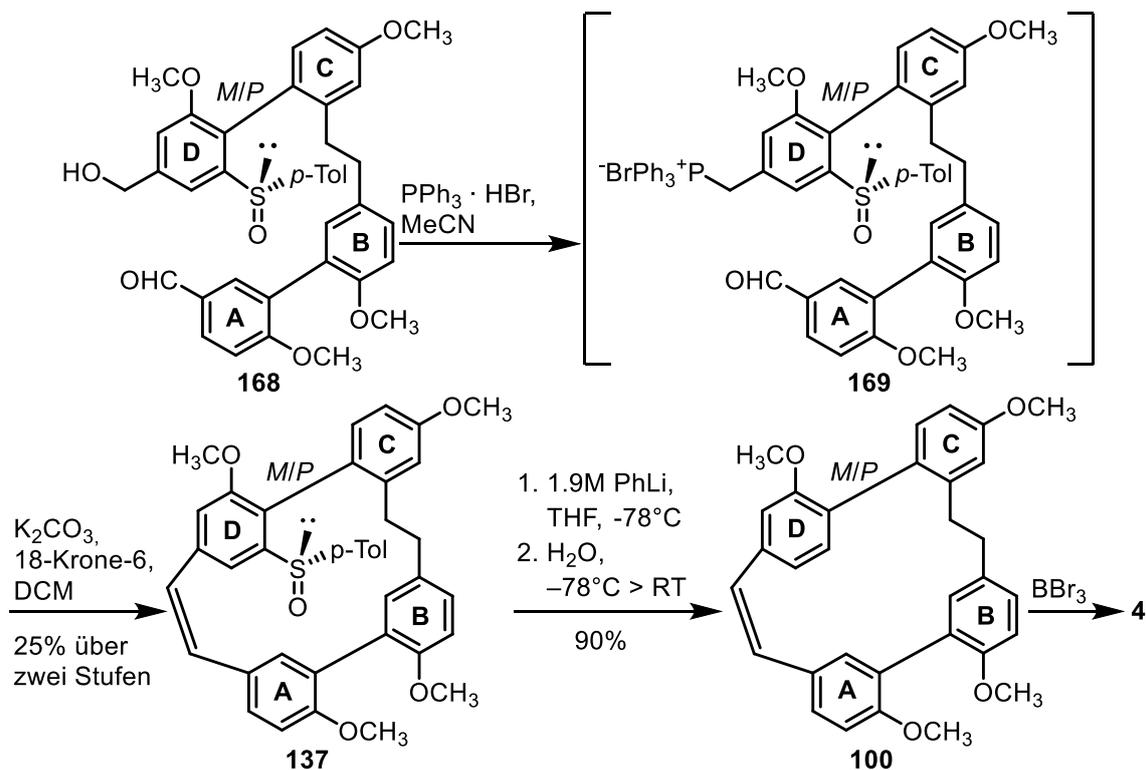
Im Anschluss wurde Baustein **164** in einer SUZUKI-Reaktion mit dem Acetal **163** gekuppelt und durch die Umsetzung mit dem Menthylsulfinat **147** wurde das Auxiliar eingeführt. Die Einführung der für die HECK-Reaktion notwendigen Funktionen geschah durch Iodierung mit *N*-Iodsuccinimid zu **167** und gefolgt von einer Methylen-WITTIG-Reaktion zum gewünschten endständigen Alken **155** (Schema 37).

Diese Synthesesequenz stellte zu diesem Zeitpunkt die beste Methode dar, nahezu enantiomerenreines Isoplagiochin D (**4**) herzustellen.<sup>28</sup>



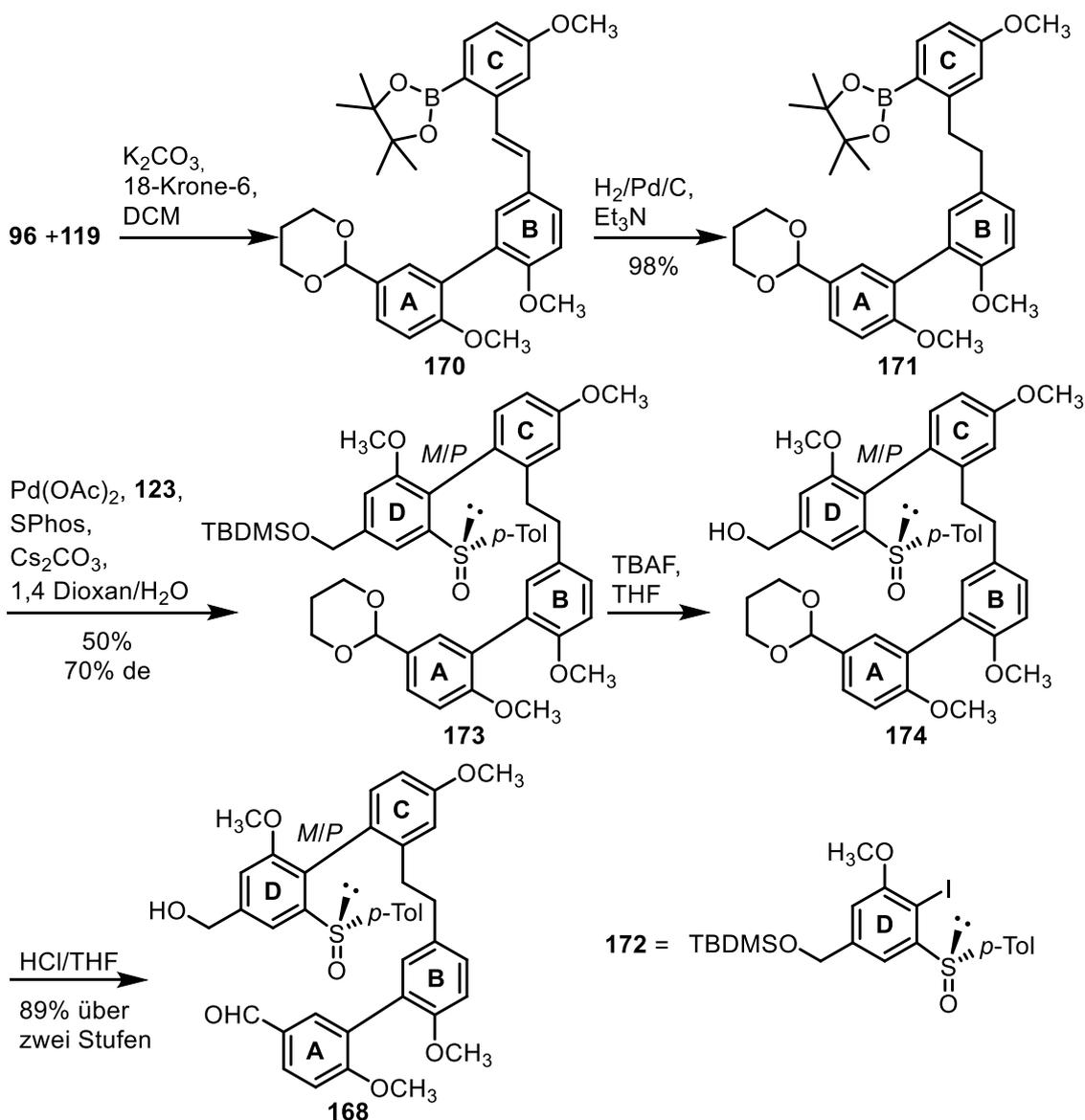
Scheme 37: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe 155

2017 brachte M. MALTER im Rahmen seiner Dissertation in unserem Arbeitskreis weitere Ergebnisse zur atropselektiven Synthese von Isoplagiochin C (**5**) hervor.<sup>86</sup>



Scheme 38: WITTIG-Reaktion als Cyclisierungsschritt in der Isoplagiochinsynthese

Wie in Schema **38** zu sehen ist, wurde hier die Macrocyclisierung nach dem Aufbau der chiralen Achse durch sulfinylgesteuerte SUZUKI-Kupplung mittels WITTIG-Reaktion durchgeführt. Dazu wurde der **C**-Baustein zum Phosphoniumsalz **119** umfunktionalisiert und mit Base und Kronenether umgesetzt. Um die Achse ausreichend zu stabilisieren, wurde das Auxiliar mit Phenyllithium erst nach der Cyclisierung entfernt. Trotzdem wurde nach Entschützen der Methylether für Isoplagiochin C (**5**) ein  $ee$ -Wert von nur 50% erhalten.


 Schema 39: Synthese des Alkohols **168**

Der SUZUKI-Precursor **171** konnte einfach durch WITTIG-Reaktion der Südhälfte **96** mit dem bekannten Baustein **119** und anschließender Hydrierung der Doppelbindungen gewonnen werden. Für die Kupplung mit Baustein **172** wurden verschiedene Bedingungen getestet, welche in Tabelle **1** zusammengefasst sind. Für alle Reaktionen wurde Pd(OAc)<sub>2</sub> als

Katalysator und Cäsiumcarbonat als Base verwendet. Weder die Temperatur noch die Reaktionszeit schienen einen Einfluss auf die Ausbeuten zu haben. Es wurden konstant moderate Ausbeuten von 50 und 55% erhalten. Der eingesetzte Ligand hatte zwar keinen Einfluss auf die Ausbeute. Es zeigte sich aber, dass mit SPhos als Ligand höhere *de*-Wert bis zu 70% erzielt werden konnten.

**Tabelle 1:** Zusammenfassung verschiedener SUZUKI-Bedingung zur Synthese von **173**

	Ligand [eq]	Temp. / Zeit	Ausbeute [%]	<i>dr</i> <sup>a</sup>	<i>de</i> [%]
1	( <i>M</i> )-BINAP [0.2]	60 °C / 24 h	50	80:20	60
2	( <i>M</i> )-BINAP [0.2]	60 °C / 48 h	50	80:20	60
3	( <i>M</i> )-BINAP [0.2]	70 °C / 24 h	55	80:20	60
4	( <i>M</i> )-BINAP [0.2]	60 °C / 4 h	55	80:20	60
5	SPhos [0.2]	60 °C / 24 h	50	85:15	70
6	SPhos [0.2]	70 °C / 24 h	55	80:20	60
7	//	60 °C / 24 h	50	60:40	20

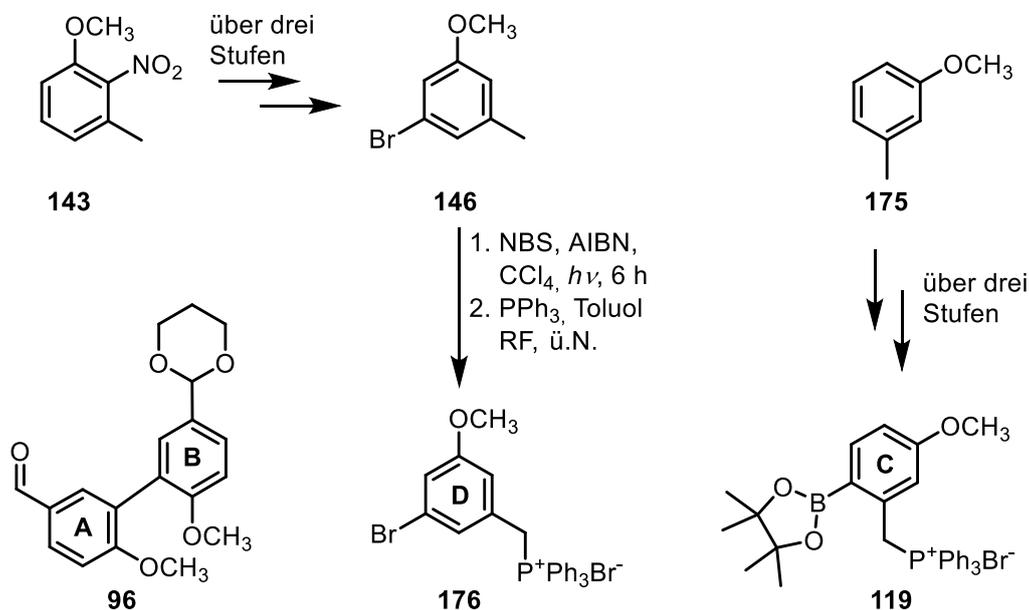
<sup>a</sup> Diastereomeren-Überschuss durch <sup>1</sup>H-NMR oder HPLC-Analyse ermittelt

Um den Alkohol **168** zu erhalten, erfolgte nach der SUZUKI-Kupplung die Spaltung der TBDMS-Schutzgruppe mit TBAF und die Entschützung der Aldehydfunktion in saurem Milieu (Schema **39**).

## 2.2.4 Ergebnisse aus Masterarbeit

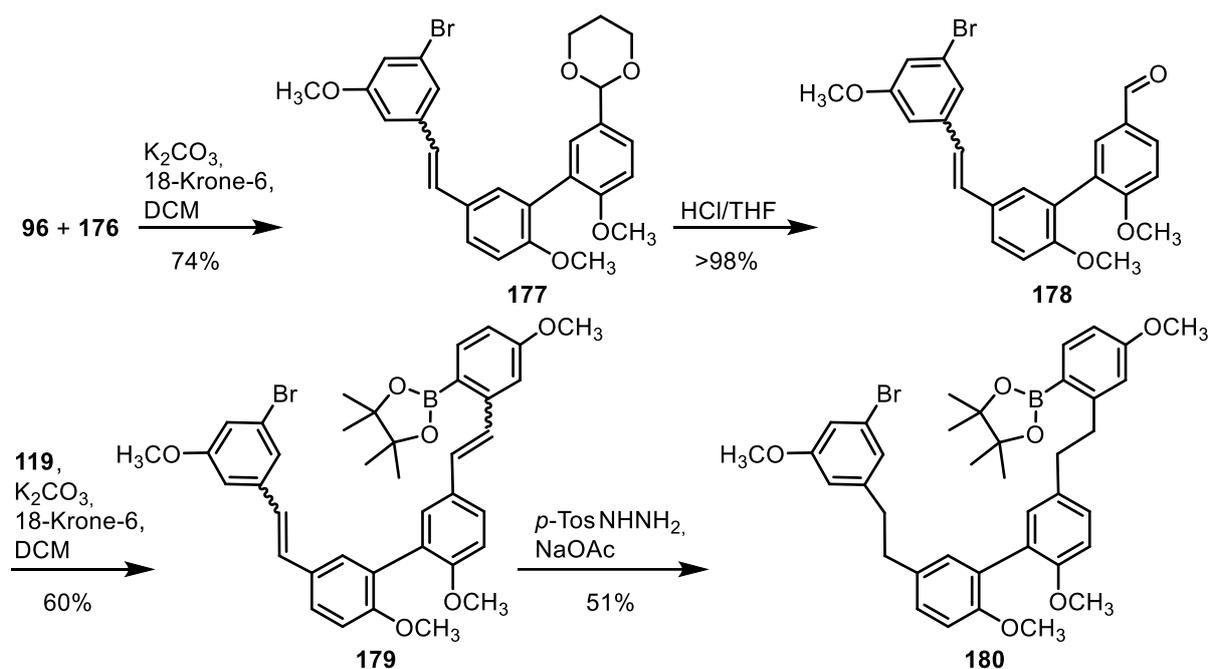
Meine Masterarbeit entstand im Jahre 2016 und bis dato gab es eine Vielzahl verschiedener Konzepte zur enantioselektiven Synthese von Isoplagiochin D (**4**). Die SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion spielte in den meisten Fällen eine bedeutende Rolle und wurde vor allem zum racemischen Aufbau der konfigurationsbestimmenden **a**-Achse genutzt. Wie bereits beschrieben wurden in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe COLOBERT in Strasbourg Methoden entwickelt, bei denen mit Hilfe von chiralen Auxiliaren exzellente *de*-Werte bei SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungen erreicht werden konnten. Ziel meiner Masterarbeit war eine Synthese für Isoplagiochin D (**4**) zu entwickeln, bei der das Isoplagiochingerüst durch eine sulfanylkontrollierte atop-diastereoselektive intramolekulare SUZUKI-Kupplung cyclisiert wird, also die chirale **a**-Achse direkt im Cyclisierungsschritt aufzubauen war. Diese Methode ist zwar sterisch hoch anspruchsvoll, da neben den *ortho*-Substituenten auch die Ringspannung eine große Rolle bei der Cyclisierung spielt, allerdings hat sie den großen Vorteil, dass die chirale

Information erst spät im Syntheseverlauf generiert wird und die Zahl der Folgereaktionen geringer ist. In folgendem Schema **40** sind die zu Grunde liegenden Bausteine für den Syntheseverlauf abgebildet.



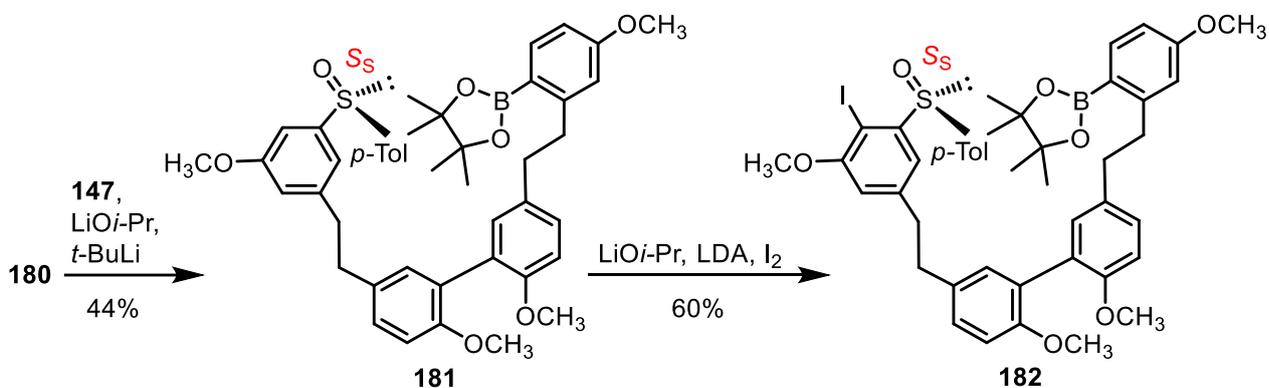
**Scheme 40:** Grundbausteine für Cyclisierungsvorstufe **177**

Auch diese Synthese startete mit der Südhälfte **96**, welche nacheinander mit den anderen beiden Bausteinen via WITTIG-Reaktion verknüpft worden ist (Schema **41**). Das Phosponiumsalz **176** wurde aus dem in unserer Arbeitsgruppe etablierten Aren **146** hergestellt. Analog zur Synthese von Phosponiumsalz **119** erschloss sich **D**-Baustein **176** in einer WOHL-ZIEGLER-Reaktion mit anschließender Substitutionsreaktion mit Triphenylphosphan. Auf Grund der hohen Toxizität und immer schlechter werdenden Verfügbarkeit von Tetrachlorkohlenstoff wurden diese Reaktionen näher untersucht. Verbindung **119** wurde statt in Tetrachlorkohlenstoff in Benzol umgesetzt, für das Aren **176** führten die Umsetzungen in Dichlormethan oder Benzol allerdings zu Kernbromierung, weswegen die Reaktion schlussendlich doch in Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt wurde.



**Schema 41:** Verknüpfung der Bausteine zu Verbindung **180**

Nach Verknüpfung der Bausteine wurden die Doppelbindungen schonend mit *para*-Toluolsulfonsäurehydrazid reduziert und die offenkettige Zwischenstufe **180** erhalten (Schema **41**).

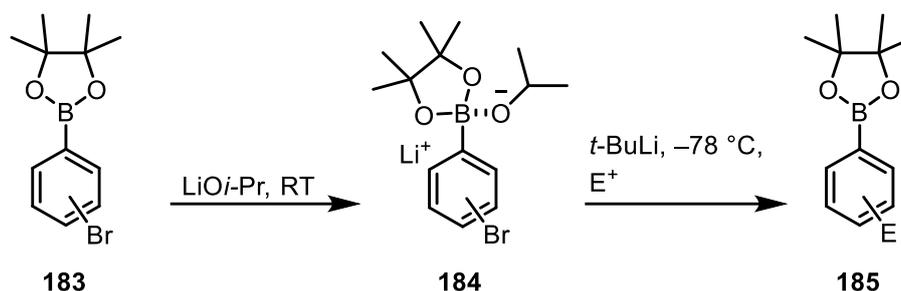


**Schema 42:** Darstellung der beiden Schlüsselreaktionen zum Cyclisierungsprecursor **182**

Um die Cyclisierungsvorstufe **182** herzustellen, gab es zwei Schlüsselreaktionen, welche in Schema **42** zu sehen sind. Zunächst wurde die Sulfinylgruppe mit einer Ausbeute von 44% eingeführt. Die im Arbeitskreis etablierte Methode sah Lithiierung einer Bromfunktion mit einer starken Base wie *tert*-Butyllithium und Überführung der Lithium-Spezies in eine Lösung des Methylsulfinats **147** vor. Auch die anschließende regioselektive Iodierung sollte über Lithiierung mit Lithiumdiisopropylamid als Base und elementarem Iod als Reagenz durchgeführt werden. Da es keine konkreten Vorversuche dazu gab, ob die

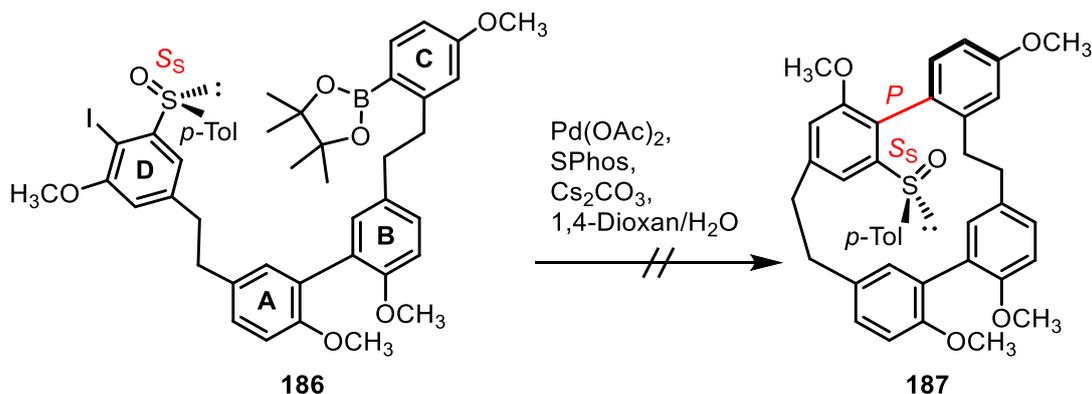
Boronsäurefunktion die gegebenen Bedingungen toleriert, wurde die Methode angepasst und erzielte eine Ausbeute von 60%.

2007 publizierte JIANG et al. Arbeiten zur Maskierung einfacher aromatischer Boronsäureester, welche nach Lithiierung mit Elektrophilen umgesetzt wurden (Schema 43). Über ein Lewis-Säure-Base-Addukt, bei dem Lithiumisopropoxid an das Bor-Atom koordiniert, konnte so der Boronester maskiert werden. Mit Lithium als Gegenion bildete sich ein Aryltrialkoxyborat-Anion **184**, das bei Umsetzungen mit Lithiumorganyleen Nebenreaktionen des Esters unterbinden sollte.<sup>87</sup> Diese Methode wurde zur Anpassung auf das vorliegende Substitutionsmuster auf beide Schlüsselreaktionen übertragen, um der Spaltung des Boronsäureesters vorzubeugen.



Schema 43: Maskierung der Boronsäurefunktion

Die geplante Cyclisierungsreaktion ausgehend von der offenkettigen Cyclisierungsvorstufe **175**, die nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, ist in Schema 44 dargestellt. Die Bedingungen dieser SUZUKI-Reaktion orientierten sich dabei an vorangegangenen Screenings zu atrop-diastereomeren Kupplungen, die in unserem Arbeitskreis durchgeführt worden sind. In diesem Fall war zu beachten, dass es sich um eine intramolekulare Kupplung handelt (vgl. Schema 33). Der **D**-Aromat von Verbindung **186** trug Iod als Abgangsgruppe und war dazu zweifach *ortho*-substituiert, zum einen mit einer Methoxygruppe, zum anderen mit dem chiralen Sulfinylauxiliar. Die Bor-Spezies befand sich am **C**-Aromaten in Form eines Boronsäurepinakolesters.

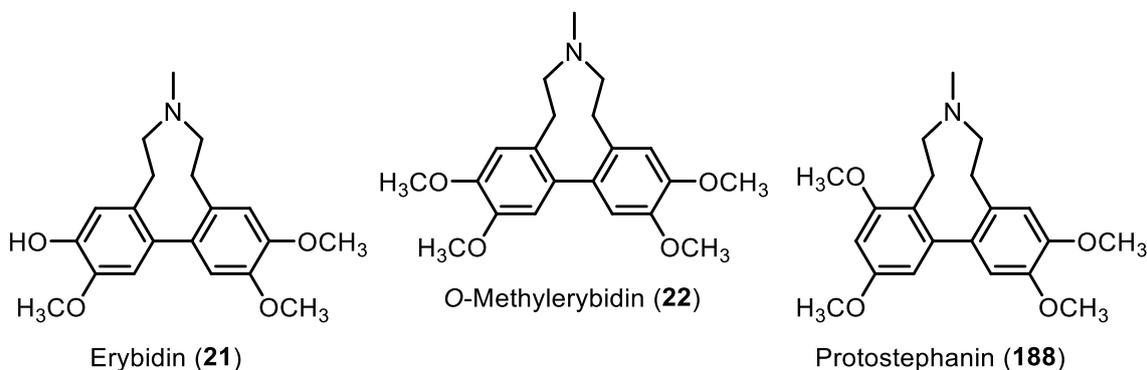


Schema 44: Versuch der sulfinylkontrollierte atrop-diastereoselektive intramolekularen Suzuki-Kupplung

Die Ursache des Scheiterns der Reaktion festzustellen, war zu diesem Zeitpunkt ohne weitere Versuche schwierig. Eine Vermutung war, da Verbindung **186** in Lösung instabil war, dass sich das Iod zu schnell abspaltete und es nicht zur oxidativen Addition kommen konnte. Genauso könnte der hohe sterische Anspruch der *ortho*-Substituenten im Zusammenspiel mit der Ringspannung für die fehlende Reaktivität verantwortlich gewesen sein.<sup>88</sup>

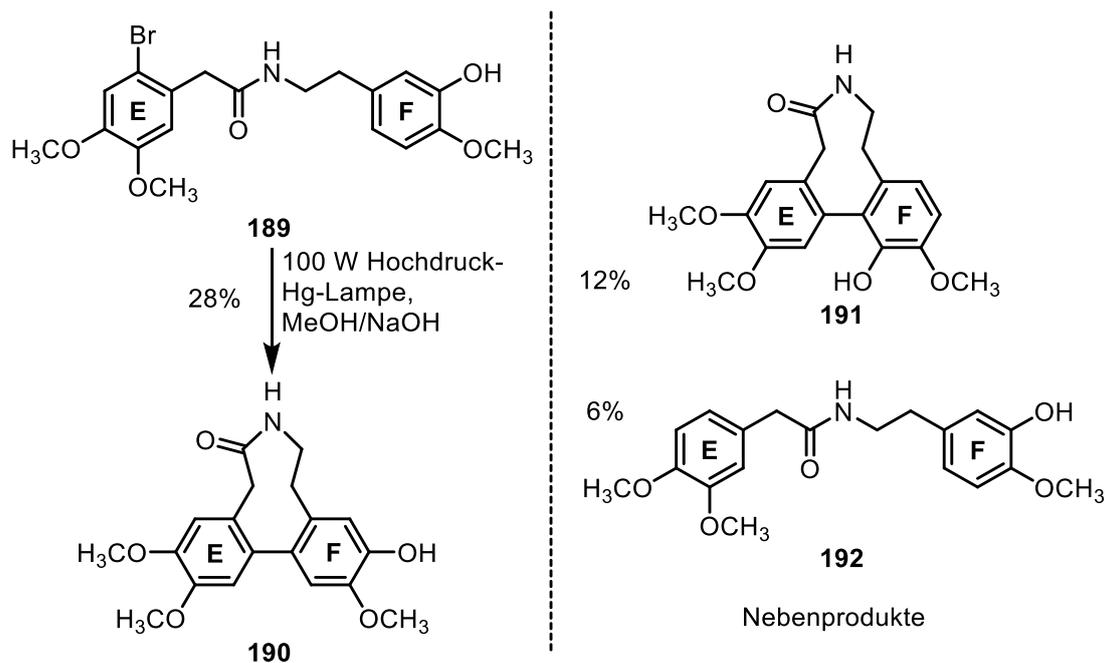
### 2.3 Synthese von O-Methylerybidin (**22**) und Erybidin (**21**)

Wie schon in der Einleitung erwähnt, wurde Erybidin (**21**) erstmals 1971 von ITO und TANAKA aus *Erythrina X bidwilli* (Lindl.) isoliert.<sup>23</sup> Seine Struktur wurde als 5,6,8,9-Tetrahydro-2,11,12-trimethoxy-7-methyl-dibenz[*d,f*]azonin-3-ol identifiziert und ist geprägt durch ein Dibenzazoninsystem, welches vermutlich wichtigen Einfluss auf die Biosynthese von Erythrina Alkaloiden nimmt.<sup>89</sup> O-Methylerybidin (**22**), das Struktur analogon des Erybidins (**21**), ist ein Konstitutionsisomer des Naturstoffs Protostephanin (**188**), welcher in den 50er Jahren aus *Stephania japonica* Miers isoliert wurde und dessen Charakterisierung vor allem auf KONDO und TAKEDA zurückzuführen ist.<sup>90,91</sup> Es besitzt eine anti-hypertensive Wirkung und ist in Abbildung 7 dargestellt.<sup>92</sup>

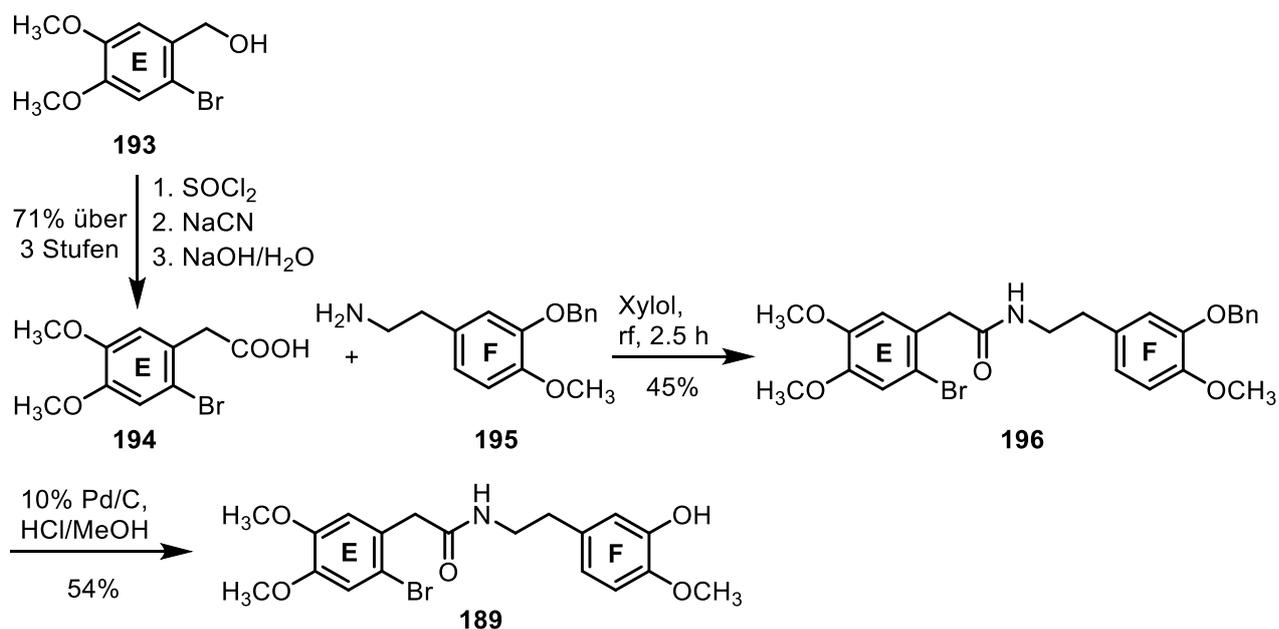


**Abbildung 7:** Struktur von Protostephanin (**177**) im Vergleich zu den Erybidinen

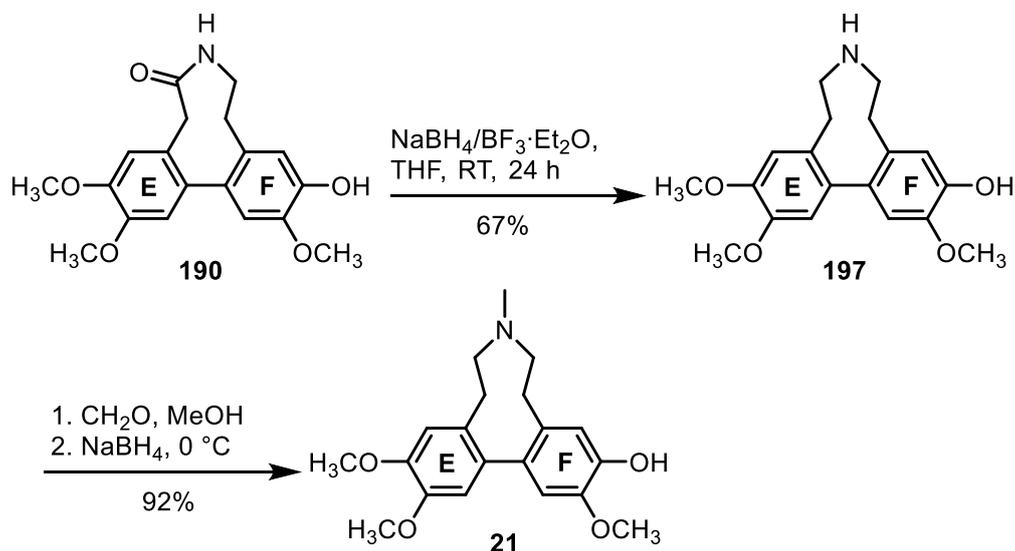
Erybidin (**21**) wurde nicht nur aus *Erythrina X bidwilli* (Lindl.), sondern auch in zahlreichen weiteren Vertretern der Korallenpflanzen gewonnen, wie *E. arborescens*, *E. orientalis*, *E. poeppigiana*, *E. gluca* oder auch *E. variega*. Darunter zählen auch die beiden Arten *E. herbacea* und *E. crista-galli*, aus denen *Erythrina X bidwilli* (Lindl.) gezüchtet wurde.<sup>93</sup>


**Schema 45:** Photocyclisierung als Schlüsselschritt

Die erste Synthese von Erybidin (**21**) publizierten ITO und TANAKA 1974, nur drei Jahre nach dessen Entdeckung.<sup>94</sup> Sie führten eine Photocyclisierung ausgehend von Amid **189** als Schlüsselschritt durch, bei der die beiden Aryle intramolekular gekuppelt wurden. Die Ausbeute war mit 28% eher gering und es wurden zwei Nebenprodukte gebildet. Es entstanden auch der falsch verknüpfte Cyclus **191** und das debromierte Amid **192** (Schema **45**).

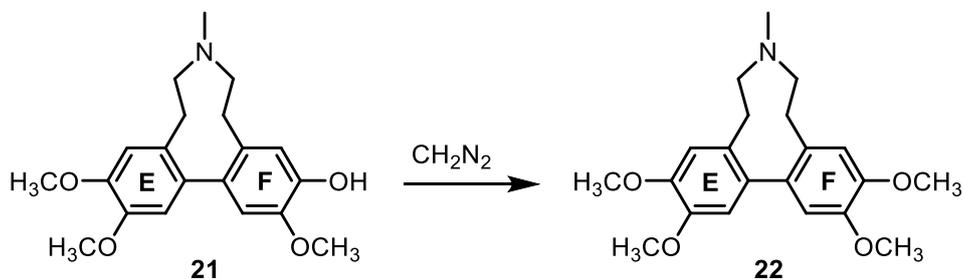

**Schema 46:** Synthese des Amids **189**

Aufgebaut wurde das Amid **189** durch die Amid-Kupplung von Baustein **194** als Säurekomponente, welches in drei Stufen aus dem Grundbaustein **193** gewonnen wurde, und dem F-Baustein **195** als Aminkomponente. Entschützung der Zwischenstufe **196** lieferte das Amid **189**.



**Schema 47:** Syntheseschritte zum Erybidin (**21**)

Schema 47 zeigt die Synthesesequenz zum Erybidin (**21**) nach der Cyclisierung. In zwei weiteren Stufen, Reduktion vom Amid zum Amin mittels Natriumborhydrid und Methylierung des Stickstoffs, konnte Erybidin (**21**) erhalten werden. O-Methylerybidin (**22**) wurde erstmalig 1971 im Rahmen der Charakterisierung von Erybidin (**21**) synthetisiert. Die Gegenwart der freien OH-Gruppe konnte durch Methylierung mit Diazomethan zum Methylether verifiziert werden (Schema 48).<sup>23</sup>

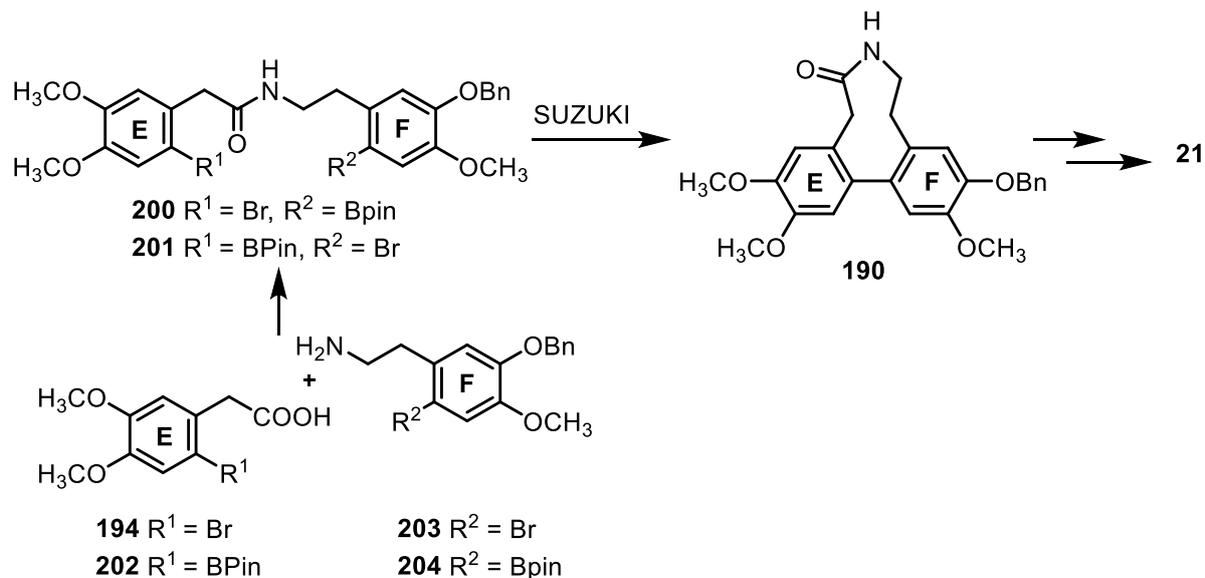


**Schema 48:** Darstellung von O-Methylerybidin (**22**)

Zum damaligen Zeitpunkt gab es zwar Drehwert-Messungen, jedoch ergaben diese einen Wert von Null. Das bedeutete, die Existenz stabiler Atropisomere wurde an dieser Stelle nicht

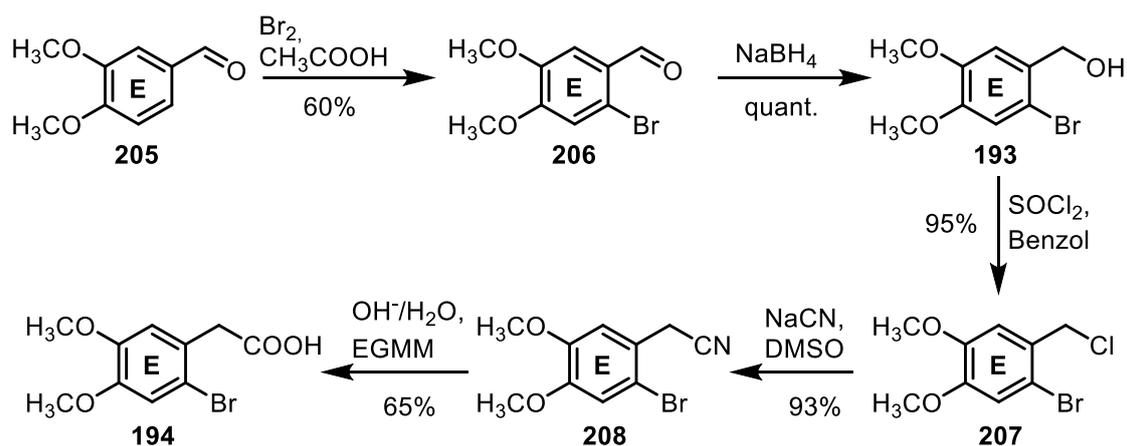
weiter untersucht und es gab keine weiteren Anhaltspunkte zum Vorhandensein einer Art von Chiralität, obwohl Erybidin (**21**) grundsätzlich die Kriterien für axiale Chiralität erfüllt.<sup>23</sup>

Dies nahm sich unsere Arbeitsgruppe zum Anlass, sich näher mit dem Naturstoff Erybidin (**21**) und seinem Strukturanalogon O-Methylerybidin (**22**) zu befassen. M. MALTER beschäftigte sich deshalb im Zuge seiner Dissertation neben seinen Arbeiten zur Isoplagiochinsynthese auch mit diesem Thema.<sup>86</sup>



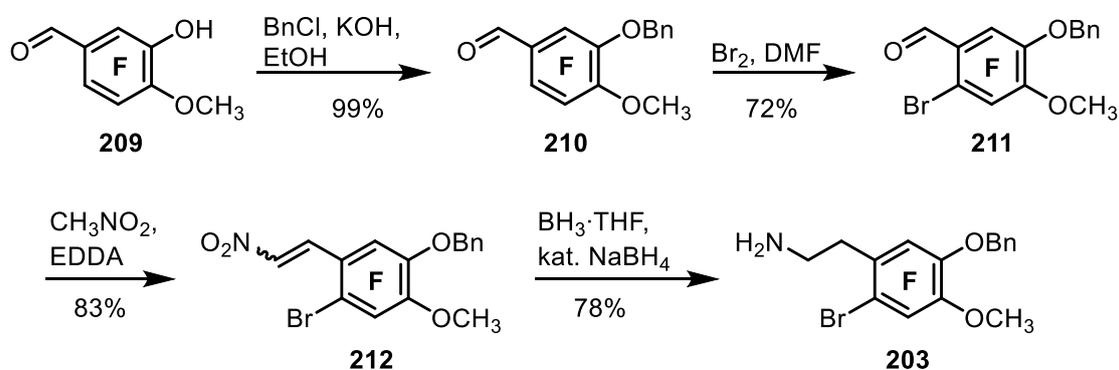
Schema 49: geplante Synthese zu Erybidin (**21**) von M. MALTER

Die ersten Synthesearbeiten bezogen sich direkt auf die Erybidinsynthese, doch anders als ITO und TAKEDA strebte er zunächst die Cyclisierung via SUZUKI-Kupplung an. Dazu gab es einige Syntheseveruche zur Darstellung einer Cyclisierungsvorstufe, die mit einem Boronsäurepinakolester *ortho*-substituiert ist (Schema 49). Die Hydroxylgruppe, welche später im Naturstoff als freie Hydroxylgruppe vorliegen sollte, war benzylgeschützt und befand sich am F-Aromaten. Die Bpin-Gruppe für die SUZUKI-Kupplung konnte nun entweder am E- oder am F-Aromaten sitzen, das entsprechende Brom am jeweils anderen. Es sollte auch hier ein Aminbaustein und ein Carbonsäurebaustein synthetisiert werden. Im Vordergrund stand die Synthese des jeweiligen Bromids, da die Einführung der Bpin-Funktion über das Bromid erfolgen sollte.



**Schema 50:** Synthese des Carbonsäurebausteins **194**

Eine Bausteinsynthese, die im Zuge dessen beschrieben wurde, war die des **E**-Bausteins **194**, ausgehend von dem Aldehyd **205**. Die Einführung des gewünschten Broms erfolgte zuerst, danach geschah die Umfunktionalisierung der Aldehydfunktion zur Carbonsäure (Schema 50). Das Umwandeln des Broms zum Bpin mit *tert*-Butyllithium und Trimethylborat oder katalytisch mit Pd(OAc)<sub>2</sub> und Pinakolboran war nicht erfolgreich.

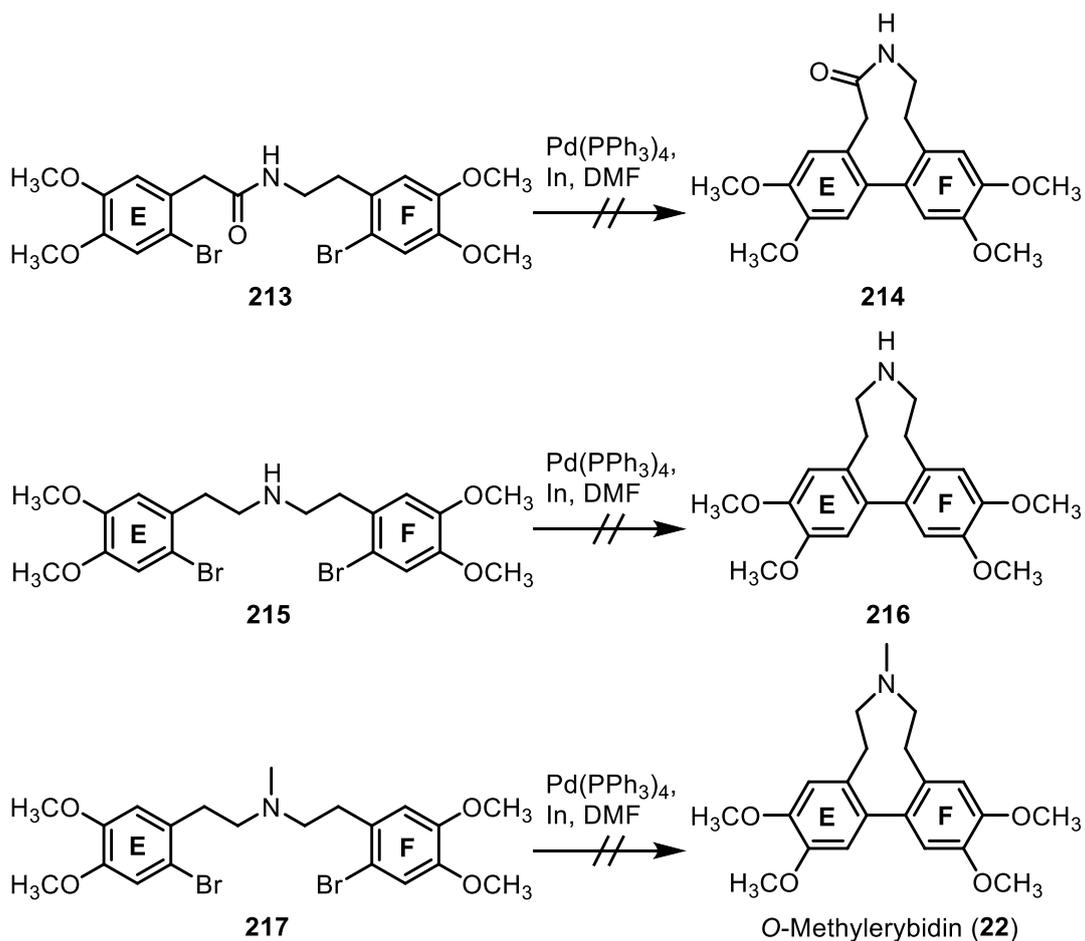


**Schema 51:** Synthese des Aminobausteins **201**

Schema 51 beschreibt die Synthese zum Pendant des **E**-Bausteins. Auch hier war Ausgangssubstanz ein Aldehyd **209**, dessen freie OH-Gruppe durch Benzylierung geschützt wurde. Nach Bromierung konnte über eine HENRY-Reaktion der Aldehyd **211** zum Nitroalken **212** überführt werden und dieser wurde mit Boran-Tetrahydrofuran und katalytischen Mengen Natriumborhydrid zum Amin **203** reduziert. Die Einführung der Bpin-Funktion scheiterte hier ebenfalls, sodass die Arbeiten zu dieser Syntheseroute an dieser Stelle eingestellt wurden.

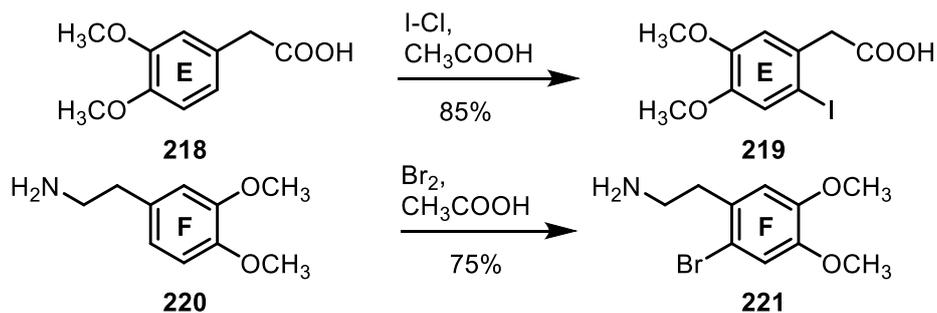
Spätere Synthesearbeiten widmeten sich vor allem dem symmetrisch aufgebauten *O*-Methylethydridin (**22**), da die Synthesen der einzelnen Bausteine einfacher zu realisieren waren.

Hier gab es zunächst Cyclisierungsversuche welche mit einem bimetallischem Palladium/Indium-System realisiert werden sollten.<sup>95</sup> Verwendet wurden stets Tetrakis-Palladium in katalytischen Mengen und Indium in stöchiometrischen Mengen. Ausgangssubstanzen waren die jeweiligen Dibromide (Schema 52).



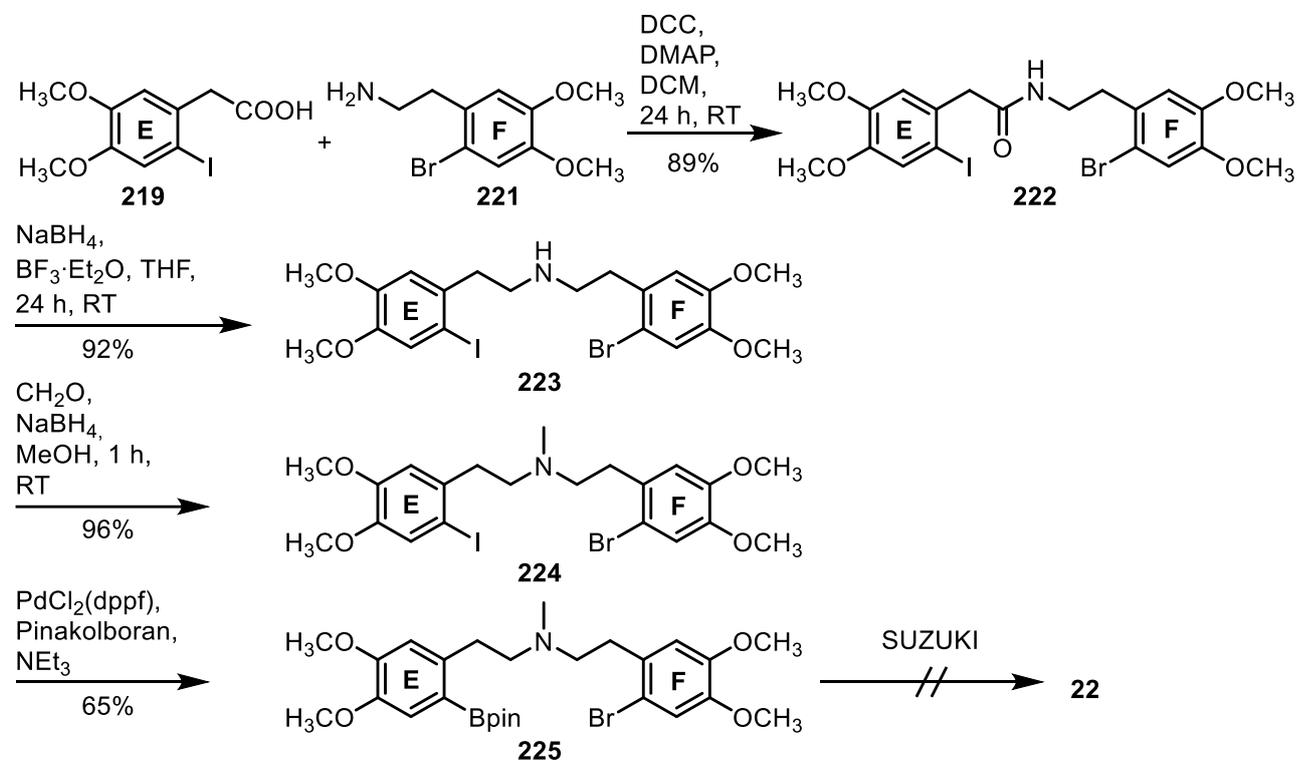
**Schema 52:** Indiumvermittelte Cyclisierungsversuche ausgehend von den Dibromiden

Nach den gescheiterten Cyclisierungsversuchen rückte der Ringschluss via SUZUKI-Kupplung wieder in den Fokus.



**Schema 53:** Herstellung der Grundbausteine E und F

Die Schwierigkeiten beim Austausch des Bromids durch eine Bpin-Gruppe führten zu einem Syntheseansatz, bei dem diese Gruppe erst unmittelbar vor der Cyclisierung eingeführt werden sollte.

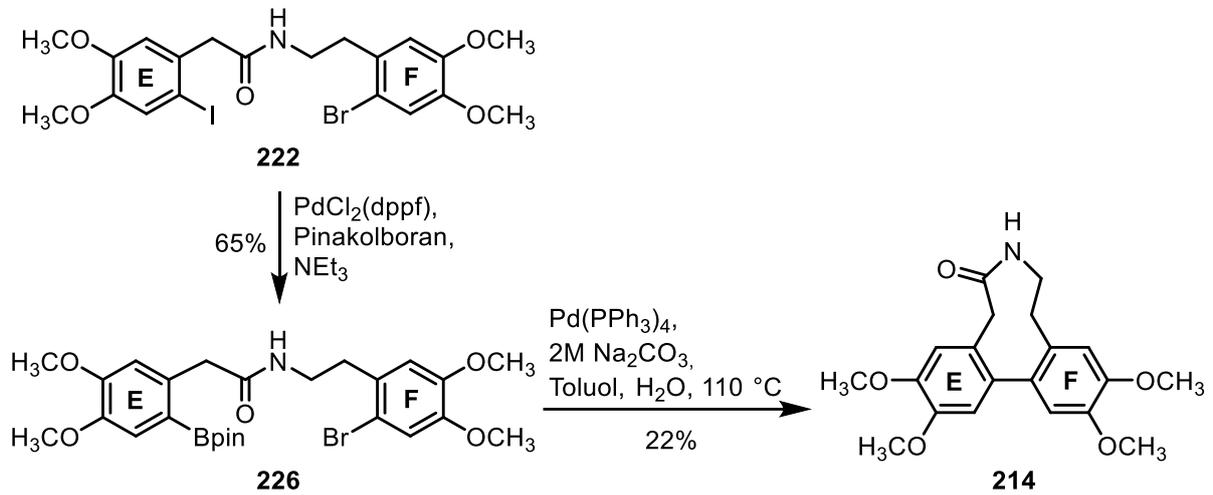


**Schema 54:** Synthese zur offenkettigen Cyclisierungsvorstufe **225**

Um dies zu erreichen, wurde aus der käuflich erworbenen Carbonsäure **218** der E-Baustein **219** in einer Stufe als Iod-Komponente gewonnen und durch Bromierung von Verbindung **220** entstand der Grundbaustein **221** (Schema 53). Die Verknüpfung dieser beiden Bausteine führte nach Reduktion der Amid-Funktion zum Amin und Methylierung des Stickstoffs zu der dihalogenierten Cyclisierungsvorstufe **225** (Schema 54). Mit dieser Verbindung konnte nun auch die Bpin-Gruppe durch katalytische Umsetzung mit PdCl<sub>2</sub>(dppf) und Pinakolboran in basischem Milieu eingeführt werden. Bei der SUZUKI-Cyclisierung konnte unter allen untersuchten Bedingungen jedoch kein Produkt erhalten werden.

Daraufhin wurde, ähnlich wie bei ITO und TANAKA, eine Cyclisierung mit dem Amid **226** beschrieben (Schema 55). Dazu wurde bereits bei dem Brom-Iod-Amid **222** der Pinakolester mit Palladiumkatalysator und einer Ausbeute von 65% eingeführt. Für die SUZUKI-Kupplung wurde Tetrakis-Palladium als Katalysator, Natriumcarbonat als Base und ein Wasser-Toluol-Gemisch als Lösemittel angegeben. Es wurde so die O-Methylerybidinvorstufe **214** in 22% Ausbeute erhalten. Um Atropisomere nachzuweisen, wurde die Substanz auf chiraler und

achiraler Phase auf der HPLC versucht zu trennen. Die Messung zeigte auf achiraler Phase ein Peak und zwei Peaks im Verhältnis 1:1 für die chirale Phase, was auf das Vorhandensein eines racemischen Gemischs der beiden Enantiomere hinwies.



**Schema 55:** SUZUKI-Reaktion zum cyclischen Amid **214**

### 3. Zielsetzung und Syntheseplanung

#### 3.1 Zielsetzung und Syntheseplanung von Isoplagiochin D (4)

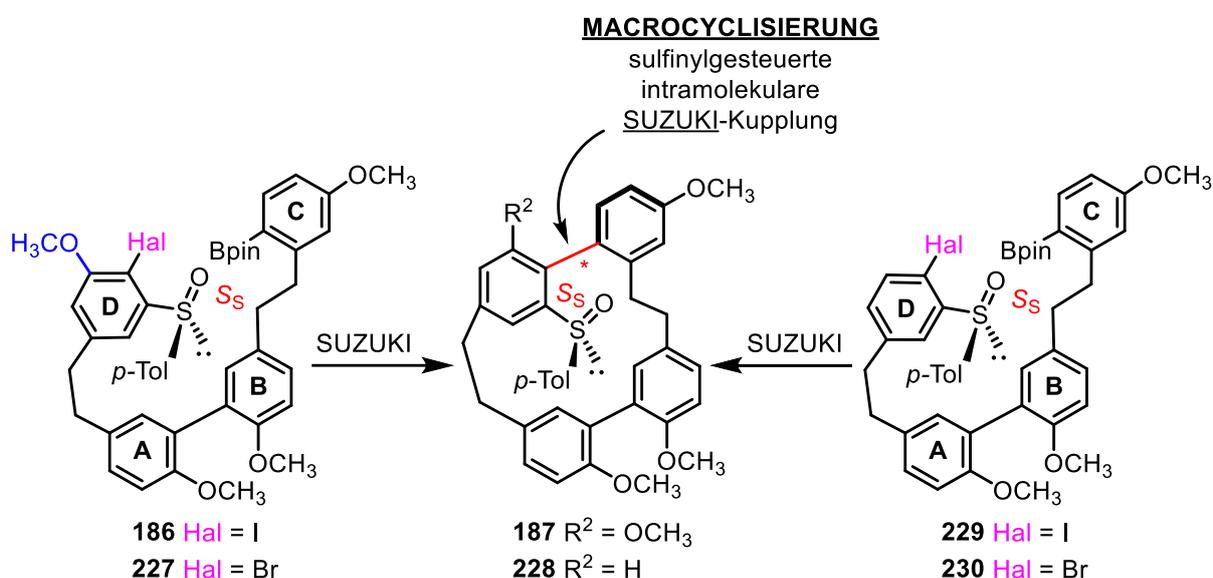
##### 3.1.1 Zielsetzung der Arbeiten zu Isoplagiochin D (4)

Meine Masterarbeit befasste sich mit einem neuartigen Konzept zur enantioselektiven Synthese von Isoplagiochin D (4). Bis dato gab es einige unterschiedliche Herangehensweisen, Isoplagiochin D (4) enantiomerenangereicht herzustellen. Die SUZUKI-MIYAURA-Reaktion war in den meisten Fällen bedeutend für die Syntheserouten und ein wichtiger Schritt beim Aufbau der konfigurationsbestimmenden **a**-Achse. Zwei Prinzipien sind an dieser Stelle zu unterscheiden: Zum einen kann die SUZUKI-MIYAURA-Kupplung zur „einfachen“ Synthese der Biarylachse verwendet werden, wobei in einem späteren Schritt eine stabile Konfiguration an der Achse generiert wird. Zum anderen kann sie als Schlüsselschritt in einer direkt atropselektiven SUZUKI-MIYAURA-Kupplung zum Aufbau der Biarylachse **a** herangezogen werden. Eine der wichtigsten Problemstellungen dieser Syntheserouten war die ausreichende Stabilisierung dieser Achse im weiteren Syntheseverlauf, wozu in offenkettigen Cyclisierungsvorstufen mindestens drei ausreichend große *ortho*-Substituenten vorhanden sein mussten. Auch die Umfunktionalisierung dieser *ortho*-Substituenten nach der Biaryl-Kupplung gestaltete sich oft als schwierig. Dennoch war es möglich, die **a**-Achse mit zum Teil hervorragenden *de*-Werten in offenkettigen Isoplagiochinprecursoren mittels SUZUKI-Kupplung darzustellen. Die Idee des hier neuartigen Konzepts ist es nun, die chirale Biarylachse **a** direkt im Cyclisierungsschritt mit einer sulfinylkontrollierten atrop-diastereoselektiven intramolekularen SUZUKI-Kupplung aufzubauen. Diese Methode ist zwar sterisch hoch anspruchsvoll, sie hat aber den großen Vorteil, dass die chirale Information erst bei diesem Schritt entsteht und so die Zahl der Folgereaktionen geringer ist. Die Ergebnisse meiner Masterarbeit, in der erst eine Cyclisierungsvorstufe synthetisiert werden konnte, dienen an dieser Stelle als Vorarbeiten für die hier vorliegende Dissertation. Eines der Ziele meiner Dissertation ist es, durch die Anwendung dieses Konzepts zu zeigen, dass es möglich ist, Isoplagiochin D (4) auf diese Art und Weise enantiomerenangereicht zu synthetisieren. Außerdem sollen die Reaktionen der Syntheseroute, insbesondere die Schlüsselschritte, näher untersucht sowie optimiert werden.

##### 3.1.2 Unterschiedliche Syntheseansätze für Synthese von 4

In Schema 56 sind zwei Ansätze zur Macrocyclisierung mit den jeweils geplanten Cyclisierungsvorstufen dargestellt. Als Halogengruppe wurde in den Vorarbeiten Iod

verwendet. Da die entsprechende Verbindung **186** allerdings nicht stabil war, soll ein analoger Precursor **227** mit Brom synthetisiert werden. Ein anderes Problem, das für das Scheitern der SUZUKI-Kupplung in den Vorarbeiten verantwortlich gewesen sein könnte, ist der hohe sterische Anspruch der Reaktion. Deshalb soll ein weiterer Precursor dargestellt werden, welcher weniger *ortho*-Substituenten an den Reaktionszentren aufweist. Bei Umfunktionalisierung der Sulfinylgruppe zum Hydroxid könnte auf die *ortho*-ständige Methoxygruppe verzichtet werden. Das dazu geplante Iodid **229** und die analoge Brom-Verbindung **230** sind rechts in dem Schema zu sehen.



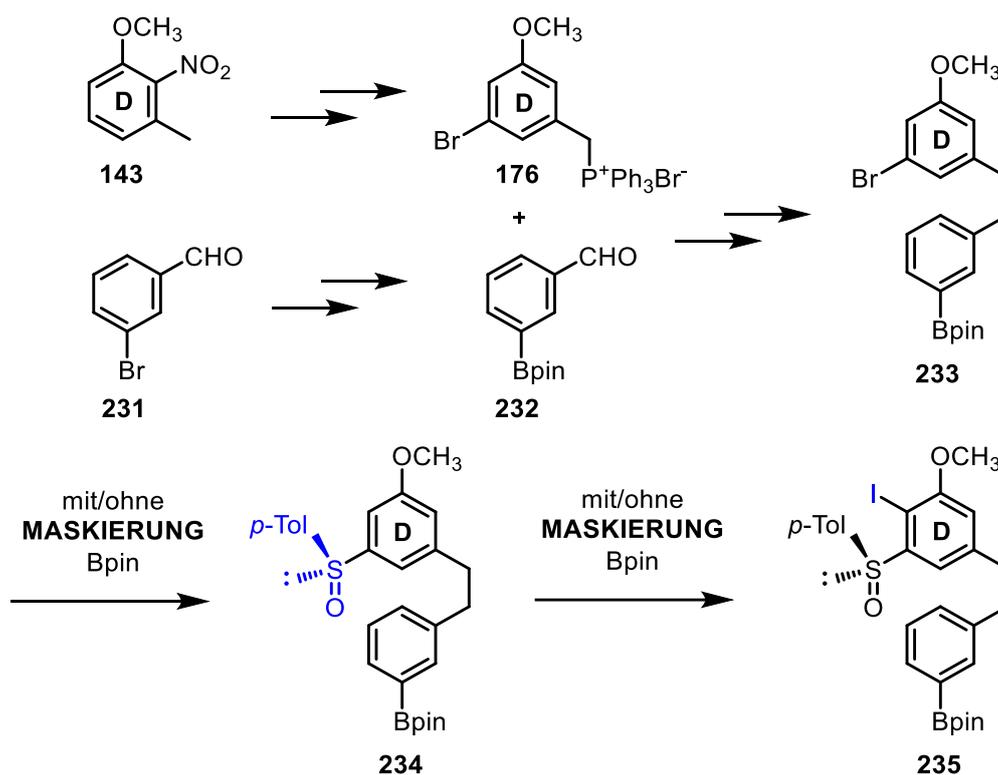
**Schema 56:** Syntheseansätze für intramolekulare sulfinylkontrollierte SUZUKI-Macrocyclisierungen

Beiden Syntheserouten gemein sind als Schlüsselreaktionen die Einführung der Sulfinylgruppe und die Einführung des Halogens, hier violett dargestellt. Diese Reaktionen sollen zunächst an einer Modellschubstanz näher untersucht werden.

### 3.1.3 Synthese der geplanten Modellschubstanz

Die in meiner Masterarbeit verwendete Methode zur Maskierung des Boronsäurepinakolesters während der Sulfinateneinführung, sowie der Iodierung sollte über ein Lewis-Säure-Base-Addukt durch Zugabe von Lithiumisopropoxid verlaufen.<sup>87</sup> Um die Notwendigkeit dieses Verfahrens zu verifizieren, sollte es an einer Modellschubstanz getestet werden, die zwar simpler im Aufbau ist, aber große Ähnlichkeit zum Naturstoffsystem hat (Schema 57). Zu diesem Zweck wurde die Modellschubstanz **233** konstruiert. Das Grundgerüst dieser Substanz beinhaltet zwei Aromaten, welche über eine Ethanbrücke verbunden sind. Ein Aromat trägt den Pinakolester,

der andere wird analog zum **D**-Baustein der Naturstoffsyntheseroute aus Grundbaustein **143** aufgebaut und trägt somit auch das gleiche Substitutionsmuster. Ausgangsverbindungen sind der Aldehyd **231** und das Nitroanisol **143**, welche durch gängige Methoden zum Diaromaten **233** verknüpft werden sollen. Die anschließende Sulfinat Einführung und die Iodierung sollen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen getestet werden und vor allem soll untersucht werden, wie sich der Verzicht von Lithiumisopropoxid als Maskierungsreagenz auf die Reaktion auswirkt.

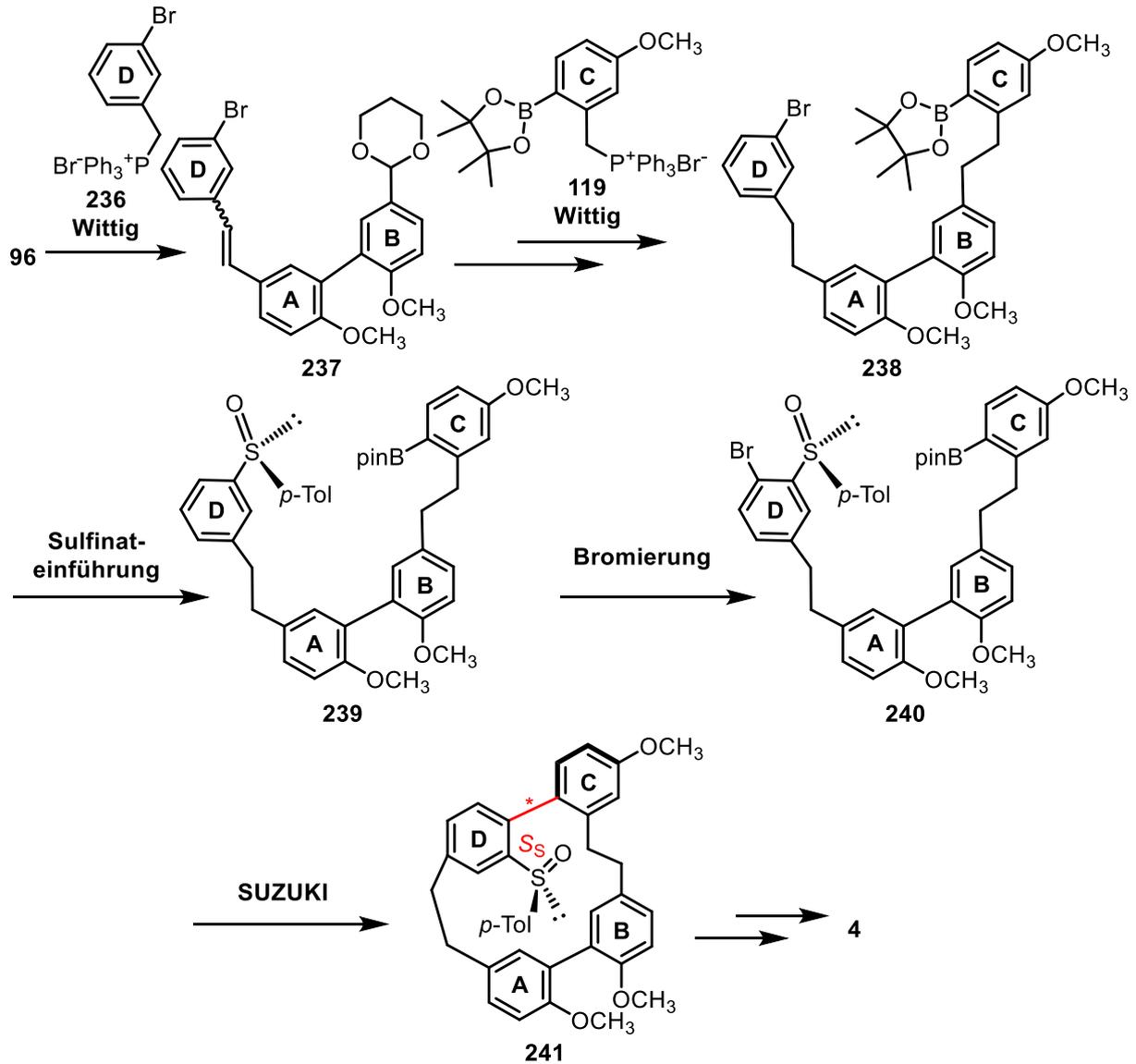


Schema 57: Modell zur Optimierung der Sulfinat Einführung und Iodierung

### 3.1.3.1 Syntheseplanung der Cyclisierungsvorstufe ohne *ortho*-Methoxygruppe

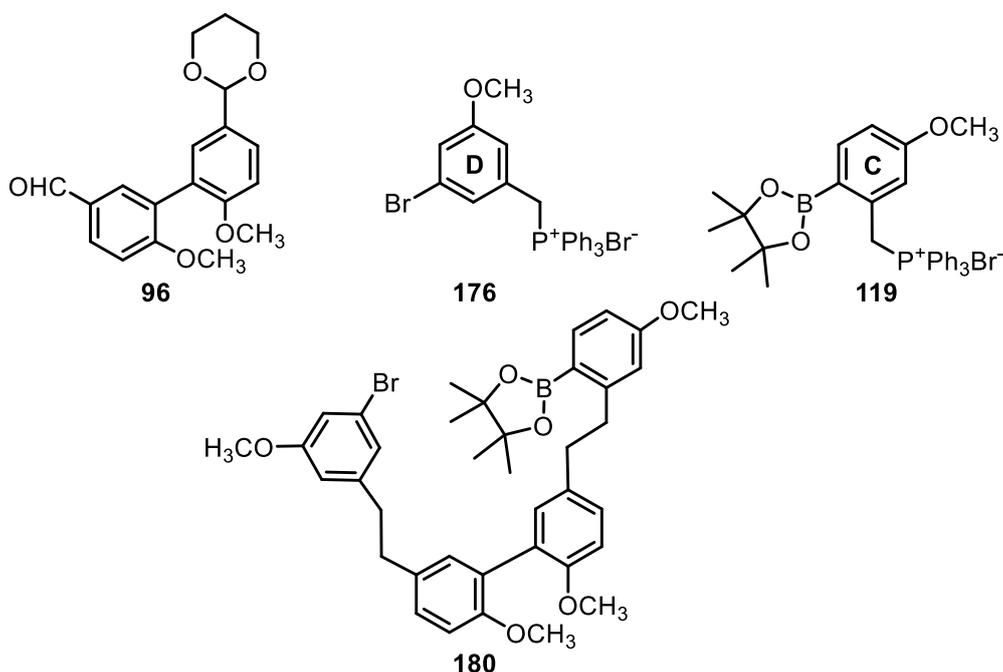
Nach der Optimierung der Schlüsselreaktionen soll eine Cyclisierungsvorstufe **236** synthetisiert werden, bei der keine *ortho*-Methoxygruppe vorliegt, um den sterischen Anspruch der darauffolgenden SUZUKI-Reaktion zu verringern. Dazu sollen drei Bausteine synthetisiert und miteinander verknüpft werden. Zu Grunde liegt die Südhälfte **96**, welche zunächst mit dem **D**-Baustein **236** verknüpft werden soll, der neben der Phosphorylid-Funktion nur Bromsubstituiert ist. Im nächsten Schritt soll das Acetal **237** mit dem **C**-Baustein verknüpft werden (Schema 58). Wichtiges Augenmerk soll bei dieser Syntheseroute neben der Sulfinat Einführung besonders auf die darauffolgende Halogenierung gelegt werden, indem der

Einfluss des Fehlens der Methoxygruppe auf die Selektivität der Halogenierung untersucht werden soll. Außerdem soll statt mit Iod auch mit Brom halogeniert werden.

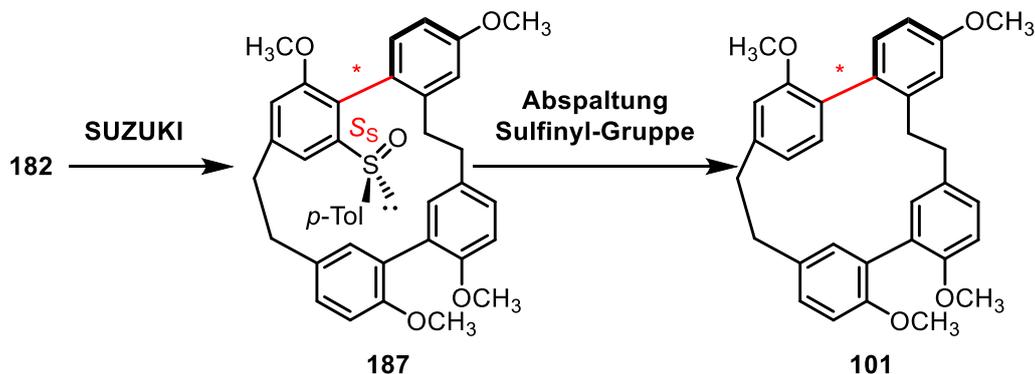


**Schema 58:** Syntheseplan über Cyclisierungsvorstufe **240** ohne *ortho*-Methoxygruppe

## 3.1.4 Übertragung der Optimierungen auf Syntheseroute der Masterarbeit

Abbildung 8: offenkettiges Zwischenprodukt **180** nach Verknüpfung der Grundbausteine

Auch auf die Syntheseroute der Masterarbeit sollen die Optimierungen der Schlüsselreaktionen übertragen werden und weitere Reaktionsschritte sollen optimiert werden. Abbildung 8 zeigt nochmal die Südhälfte **96**, welche mit den Phosphoniumsalzen **176** und **119** mittels WITTIG-Reaktion verknüpft werden soll. Nach der erfolgreichen Durchführung der Schlüsselreaktionen (vgl. Schema 42, S. 40) soll die Cyclisierung via SUZUKI-Reaktion durchgeführt und insbesondere hinsichtlich stereochemischer Aspekte untersucht werden.



Schema 59: geplante SUZUKI-Reaktion und Abspaltung der Sulfanylgruppe

Um nach der Cyclisierung den Tetramethylether **101** enantiomerenangereicht zu erhalten, soll die Sulfanylgruppe abgespalten werden. Hierzu sollen verschiedene Bedingungen getestet werden.

## 3.2 Zielsetzung und Syntheseplanung von Erybidin (21) und O-Methylexybidin (22)

### 3.2.1 Zielsetzung der Arbeit zu O-Methylexybidin (22) und Erybidin (21)

Der Naturstoff Erybidin (**21**) wurde bereits 1974 zum ersten Mal von ITO und TANAKA synthetisiert.<sup>23</sup> Der entscheidende Cyclisierungsschritt wurde dabei photochemisch durchgeführt, jedoch blieben Untersuchungen zur Stereochemie aus. Erste Hinweise auf das Vorhandensein von stabilen Atropisomeren gab es 2017 in den Arbeiten von M. MALTER in unserem Arbeitskreis, der von einem racemischen Gemisch des O-Methylexybidin-Derivats **222** berichtete.<sup>86</sup> Bei allen cyclischen Erybidin-Derivaten liegen nur zwei *ortho*-Substituenten vor, sodass die Konformationsstabilität hier, wie bei den Isoplagiochinen, aus der Kombination von vorhandenen *ortho*-Substituenten und der Ringspannung resultiert. Aus diesem Grund sollte es möglich sein, die Erybidin-Derivate aus unterschiedlichen Cyclisierungsvorstufen aufzubauen.

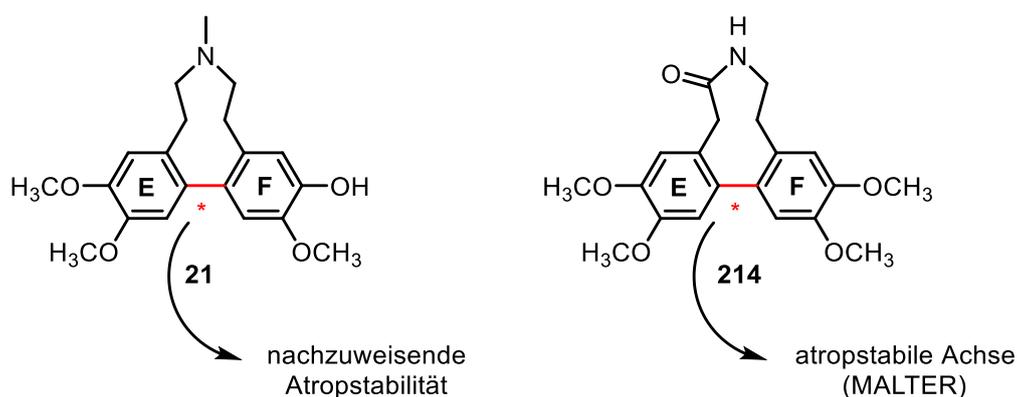


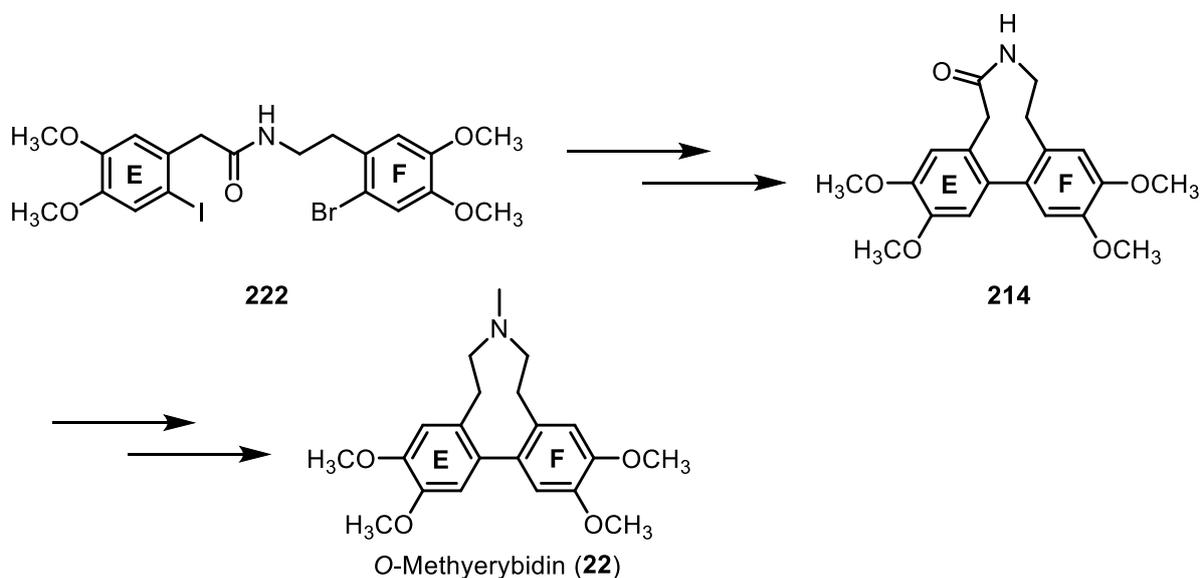
Abbildung 9: Chiralität von Erybidin (**21**) und seinen Derivaten

Die jüngsten Arbeiten zu dieser Thematik fokussierten sich eher auf die O-Methylexybidin-syntheseroute, bei der das Cyclisierungsprodukt **214** eine Amidgruppe enthält. Ein weiteres Ziel dieser Dissertation ist einerseits die Reproduktion dieser Arbeiten, um weitere Daten und Analytik zu den Zwischenstufen zu erheben, gegebenenfalls über eine andere Cyclisierungsvorstufe. Andererseits soll die Synthese für das O-Methylexybidin (**22**) mit der Motivation weiter vorangebracht werden, die daraus gewonnenen Erkenntnisse auf die Erybidinsynthese anwenden zu können, um die Naturstoffsynthese zum Erybidin (**21**) vorantreiben zu können.

### 3.2.2 Reproduktion der Arbeiten von Malter

#### 3.2.2.1 Synthesen mit Restsubstanzen

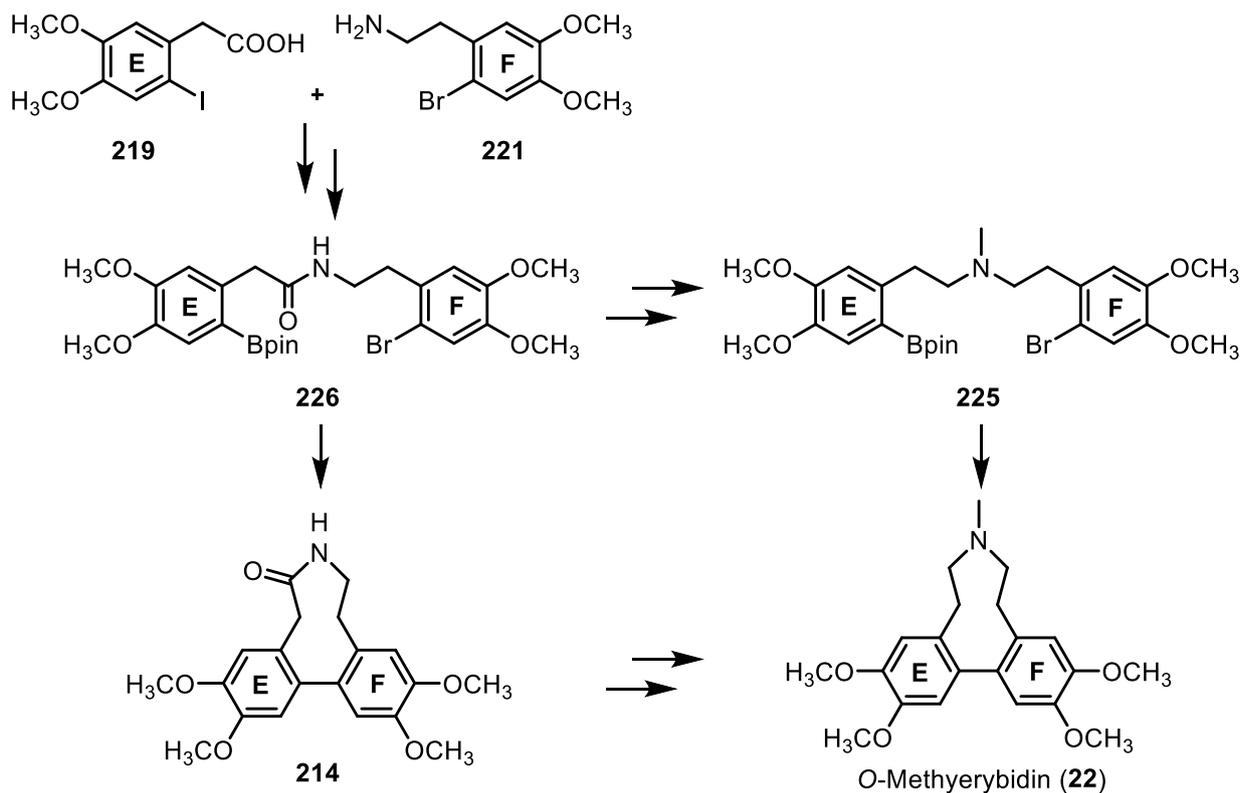
Zu Beginn der Arbeiten zum Erybidin-Thema für diese Dissertation stand noch ein Teil des Dihalogenids **222** als Restsubstanz zu Verfügung. Dieses sollte genutzt werden, um weitere Cyclisierungsversuche mittels SUZUKI-Kupplung durchzuführen und so die finalen Schritte des Syntheseverlaufs zu O-Methylexybidin (**22**) von M. MALTER zu reproduzieren und fortzusetzen. Die prägnantesten Strukturen dazu sind nochmals in Schema 60 dargestellt.



Schema 60: Reproduktion der finalen Syntheseschritte von M. MALTER mit Restsubstanz

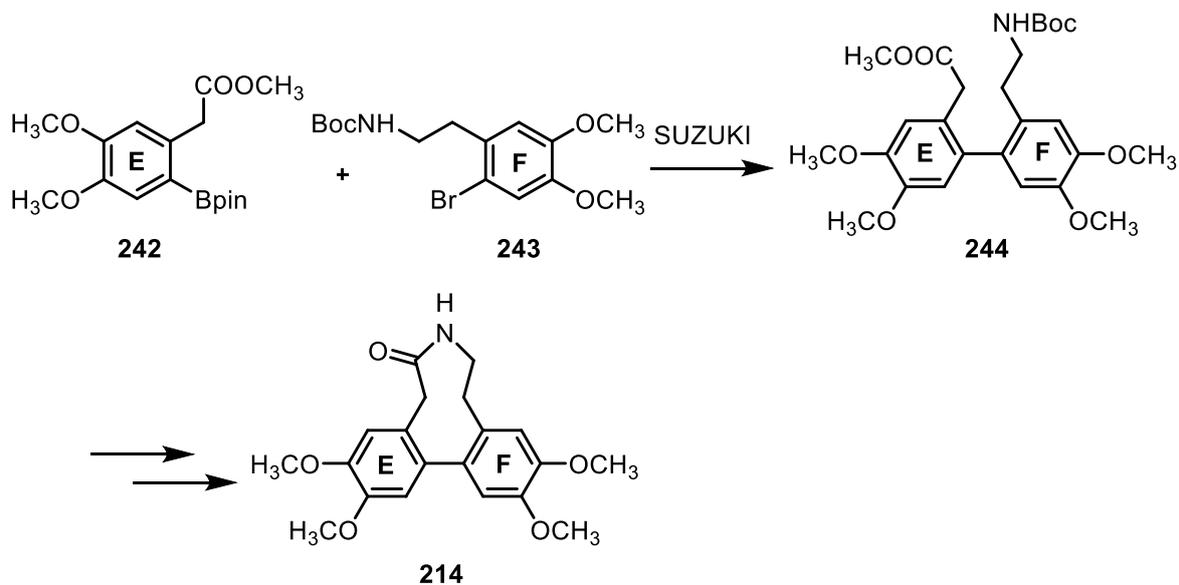
#### 3.2.2.2 Geplante Syntheseschritte zum O-Methylexybidin (**22**)

In Schema 61 sind die beiden Cyclisierungsvorstufen, noch einmal das Amid **226** und das tertiäre Amin **225**, dargestellt. Das Amid **226** sollte durch wenige Stufen in das Amin **225** überführt werden können. Beide Verbindungen sollen nochmals synthetisiert werden, um entsprechende Cyclisierungsreaktionen testen zu können. Die Ausgangssubstanzen dafür sollen die Carbonsäure **219** als **E**-Baustein und das primäre Amin **221** als **F**-Baustein sein.



Schema 61: Synthese verschiedener Cyclisierungsvorstufen

### 3.2.3 Alternativsynthese



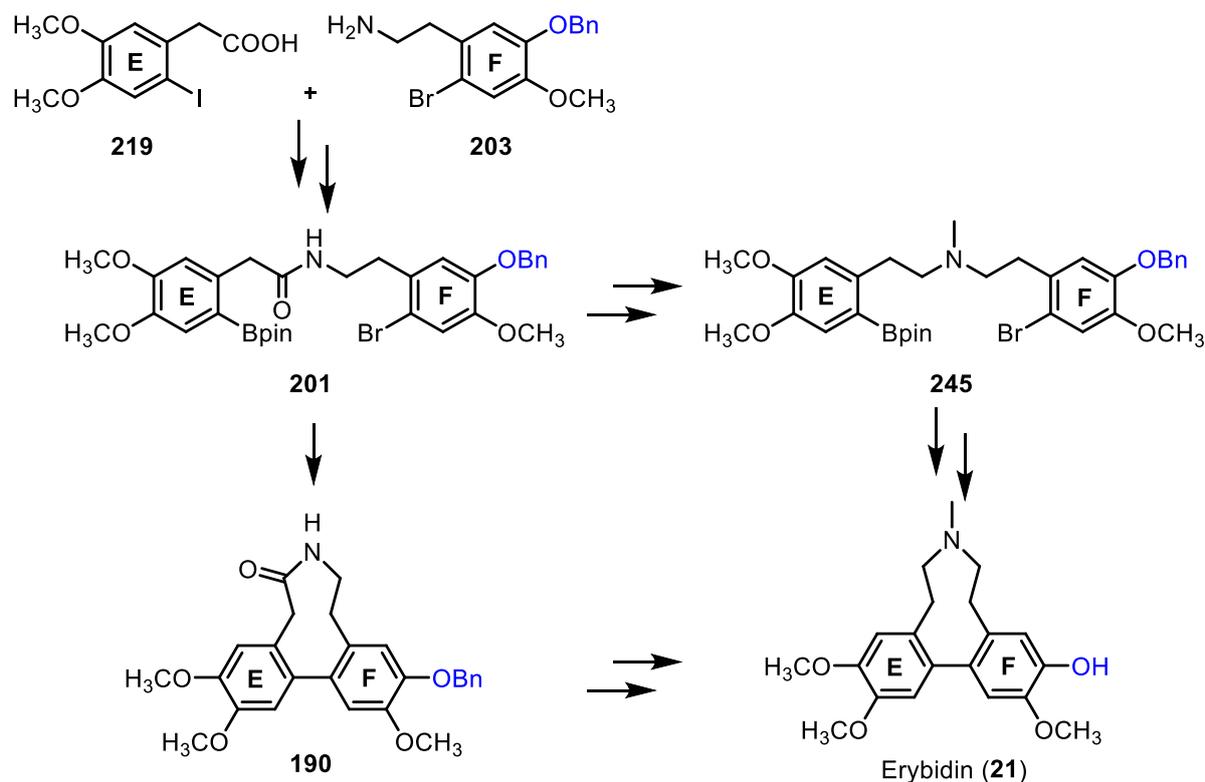
Schema 62: Alternativsynthese mit Amidkupplung als Cyclisierungsschritt

Da in den bisherigen Arbeiten schon einige Cyclisierungsversuche scheiterten, bei denen die konfigurationsbestimmende Achse im Cyclisierungsschritt aufgebaut werden sollte, soll im

Rahmen dieser Dissertation noch eine weitere Herangehensweise verfolgt werden. Dabei soll die konfigurationsbestimmende Achse vor der Cyclisierung via intermolekularer SUZUKI-Kupplung aufgebaut werden und die Cyclisierung soll durch eine intramolekulare Amidkupplung vollzogen werden. Die geplanten Bausteine dafür sind zum einen der **E**-Baustein **242** als Boronsäurekomponente und der **F**-Baustein **243** als Bromidkomponente (Schema 62). Ziel ist es, herauszufinden, ob diese Syntheseroute für die Erybidinsynthese geeigneter ist als die bisherigen Synthesekonzepte.

### 3.2.4 Geplante Synthesefortschritte zum Erybidin (21)

Um der Synthese von Erybidin (**21**) näher zu kommen, sollen die erlangten Fortschritte in die Naturstoffsynthese einfließen. Analog zur *O*-Methylerybidinsynthese sollen die möglichen Cyclisierungsvorstufen, das Amid **201** und das tertiäre Amin **245**, aufgebaut werden (Schema **63**), um damit Cyclisierungsversuche durchführen zu können.



Schema 63: Geplante Synthese zum Fortschritt in Erybidinsynthese

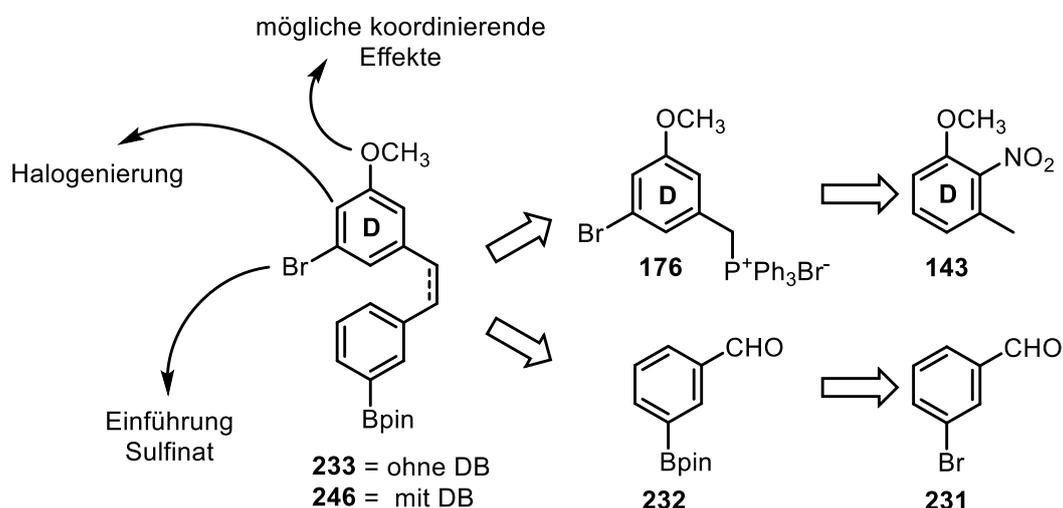
Die Carbonsäure **219** soll auch hier als **E**-Baustein fungieren. Als **F**-Baustein soll das Amin **203** hergestellt werden. Die Synthesen beider Bausteine wurden bereits von M. MALTER durchgeführt und sollen übernommen werden.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Isoplagiochine

#### 4.1.1 Modellschubstanz

Zunächst ging es um die Optimierung und Untersuchung der Schlüsselreaktionen der geplanten Naturstoffsynthese. Dies betrifft die Einführung der Sulfinylgruppe unter kritischen Bedingungen in Anwesenheit eines Boronsäurepinakolesters und die anschließende Halogenierung unter ähnlichen Bedingungen. Diese Reaktionen sollten an einer Modellschubstanz getestet werden, die repräsentativ für das Naturstoffsystem ist.

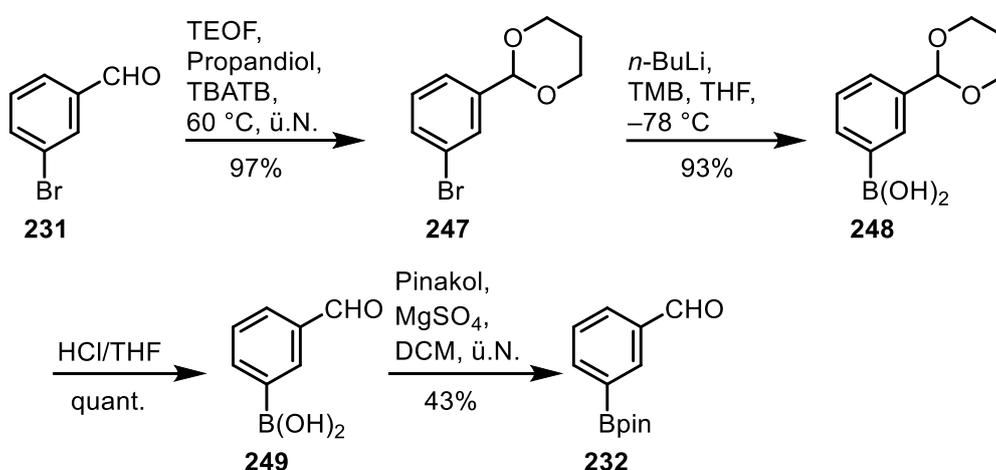


**Schema 64:** Modellschubstanz mit notwendigen Funktionen und ihre Ausgangsschubstanz

In Schema **64** sind die konstruierte Modellschubstanz und ihre Ausgangsschubstanz abgebildet. Der untere Aromat der Modellstruktur trägt den Pinakolester und soll aus dem Aldehyd **227** aufgebaut werden. Der obere Aromat enthält die Hauptreaktionszentren. Um den größtmöglichen Bezug zur Naturstoffsynthese herzustellen, soll dieser analog aus demselben Bausteinfragment – entsprechend dem **D**-Aromaten – hergestellt werden. Auch die Synthese dieses Strukturbereichs soll mit dem Nitroanisol **143** über den schon beschriebenen **D**-Baustein **176** verlaufen. Im Rahmen ihrer Examensarbeit wurden die Arbeiten von C. HAFNER unterstützt.<sup>96</sup>

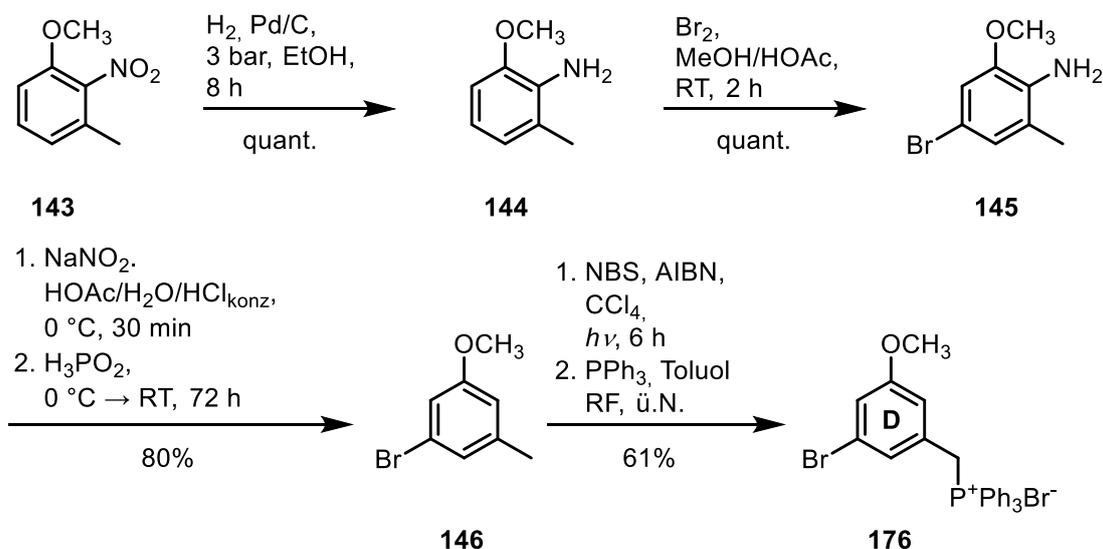
#### 4.1.1.1 Synthese des Boronsäureester-Bausteins

Der 3-Brombenzaldehyd (**231**) wurde im ersten Schritt nach üblicher Methodik unter Verwendung von 1,3-Propanediol, Triethylorthoformiat und Tetrabutylammoniumtribromid nahezu quantitativ acetalisiert.<sup>79</sup> Durch Metallierung mit *n*-Butyllithium und Versetzen mit Trimethylborat bildete sich die Boronsäure **248**. Die Schutzgruppe konnte quantitativ sauer abgespalten werden und nach Veresterung der Boronsäure mit Pinakol wurde der Baustein **232** erhalten (Schema 65). Die beiden Boronsäurespezies **248** und **249** wurden im Syntheseverlauf als Rohsubstanzen erhalten und direkt weiter umgesetzt.



Schema 65: Synthese des Aldehyds **232**

#### 4.1.1.2 Synthese des D-Bausteins



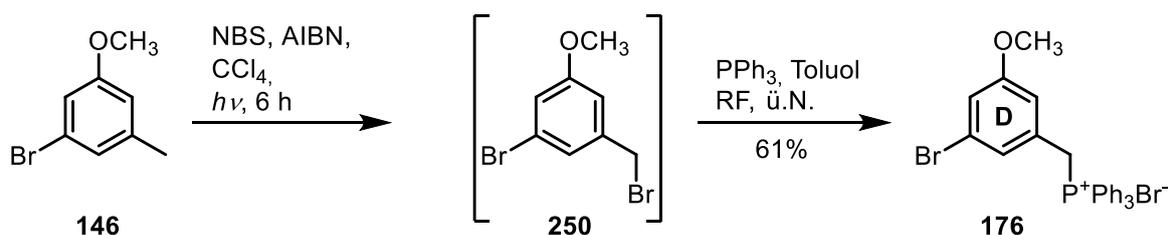
Schema 66: Synthese des Phosphoniumsalzes **176**

Die Synthese des Phosphoniumsalzes **176** ist literaturbekannt<sup>97,98</sup> und in Schema **66** dargestellt. Im ersten Schritt wurde die Nitrogruppe der Ausgangssubstanz **143** mit 10% Palladium auf Aktivkohle in katalytischen Mengen<sup>99</sup> zum Amin **144** hydriert. Die Ausbeuten dieser Hydrierung waren zwar mitunter quantitativ, schwankten bei gleichbleibender Reaktionsdauer von 8 h jedoch anfänglich stark und das Edukt war nicht gut abtrennbar. Um dauerhaft quantitative Ausbeuten bei dieser Stufe zu erhalten, wurden eine Reihe von Versuchen durchgeführt, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

**Tabelle 2:** Optimierung der Hydrierung vom Nitroanilin **143** zum Amin **144**

	Kat. oder Reagenz	Kat.-menge	Lösemittel	Ausbeute [%]
<b>1</b>	Pd/C	Katalytisch	EtOH	0 – 100
<b>2</b>	Pd/C	katalytisch	EE	0 – 20
<b>3</b>	Pd(OH) <sub>2</sub>	katalytisch	EtOH	0 – 100
<b>4</b>	Fe/HCl		EtOH/H <sub>2</sub> O	40
<b>5</b>	Pd/C	0.03 eq	EtOH	90 – 100

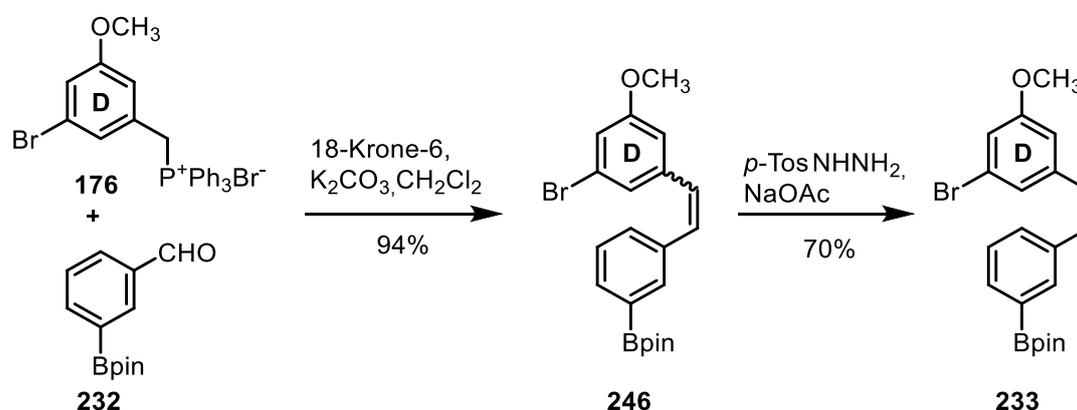
Zuerst wurde Ethylacetat als alternatives Lösemittel getestet. Die Löslichkeit des Edukt **143** ist in Ethylacetat zwar wesentlich höher, jedoch führte der Wechsel des Lösemittels eher zu schlechteren Ausbeuten. Es folgte der Wechsel des Katalysators auf Palladiumhydroxid auf Aktivkohle, wodurch zum Teil ebenfalls quantitative Umsetzungen erfolgten, was aber keinen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Reaktion hatte. Bei der BÉCHAMP-Reduktion mit Eisen und Salzsäure konnte das Produkt nur mit einer Ausbeute von 40% erhalten werden. Erst durch die Anpassung der Palladiummenge auf die in der Publikation von SHIMADA angewandten 0.03 Äquivalente<sup>100</sup> stabilisierten sich die Ergebnisse und die Hydrierung erreichte durchgängig hervorragende Ausbeuten. Die anschließende Bromierung in *para*-Position gelang ohne Probleme ebenfalls quantitativ. In nächsten Schritt wurde die Aminogruppe entfernt. Dazu wurde mit Natriumnitrit das Diazoniumsalz gebildet, welches durch Zugabe von Phosphinsäure mit 80% Ausbeute zum gewünschten Aren **146** reduziert wurde. Die Bildung des Phosphoniumsalzes **176** wurde durch eine WOHL-ZIEGLER-Reaktion mit angeschlossener Substitutionsreaktion mit Triphenylphosphin durchgeführt (Schema 67).



**Schema 67:** Bildung des Phosphoniumsalzes **176**

In der Masterarbeit wurden auf Grund der hohen Toxizität von Tetrachlorkohlenstoff Dichlormethan und Benzol schon als alternative Lösemittel getestet, jedoch kam es dabei zur Kernbromierungen. In dieser Arbeit konnte Cyclohexan als weiteres Lösemittel für die WOHL-ZIEGLER-Reaktion ermittelt werden, jedoch zu Lasten der Ausbeute. Während die Umsetzung in Tetrachlorkohlenstoff Ausbeuten bis 61% erreichte, konnte für die Umsetzungen in Cyclohexan höchstens Ausbeuten von 40% ermittelt werden.

#### 4.1.1.3 Verknüpfung der beiden Bausteine



Schema 68: Verknüpfung des Phosphoniumsalzes **176** und dem Aldehyd **232**

Die beiden synthetisierten Bausteine **232** und **176** wurden via WITTIG-Reaktion mit einer Ausbeute von 94% miteinander verknüpft (Schema 68).<sup>101</sup> Dies ergab das Stilben **246** in einem *E/Z*-Verhältnis von 5:4. Die Doppelbindung wurde direkt im Anschluss auf Grund der Anwesenheit eines Broms und eines Boronsäurepinakolesters auf schonende Weise mit *para*-Toluolsulfonsäurehydrazid mit 70% Ausbeute wieder reduziert.<sup>102</sup> Die Betrachtung des Spektrenausschnitts des <sup>1</sup>H-NMR (Abbildung 10) von Modellsubstanz **233** zeigt, dass alle charakteristischen Signale gut zu erkennen sind. Links sind sieben aromatische Wasserstoffe, bei 3.75 ppm das Signal der Methoxygruppe, bei 1.35 ppm das Singulett des Pinakolesters und im Bereich von 2.8 ppm die Signale der Ethanbrücke als Signalhaufen zu sehen. Die erfolgreiche Synthese der Substanz wurde auch durch die Masse bestätigt.

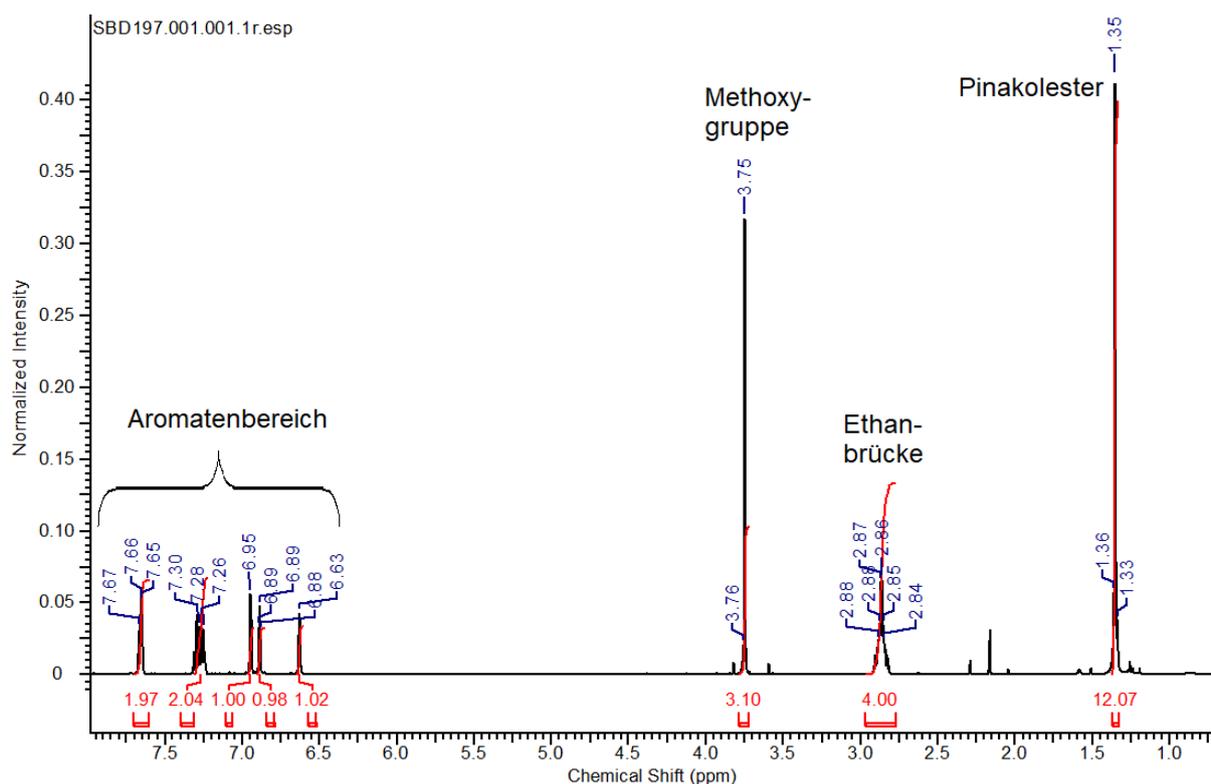
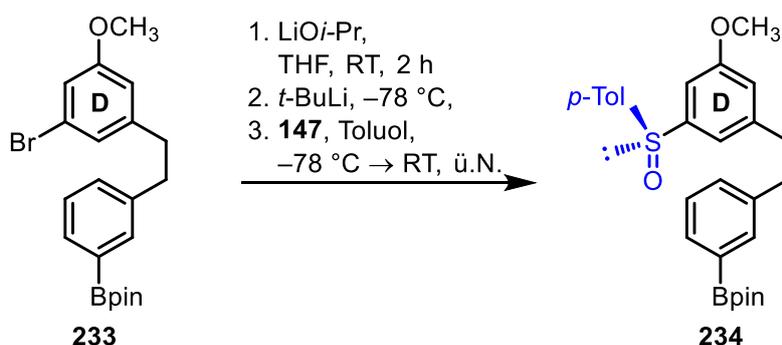


Abbildung 10: Ausschnitt aus  $^1\text{H-NMR}$  der Modellschubstanz **233**

#### 4.1.1.4 Sulfinat Einführung unter Erhalt des Boronsäureesters

Wie bereits erwähnt, stellt die Einführung der chiralen Sulfinylgruppe eine besondere Herausforderung dar, da Bor als Lewis-Säure mit organometallischen Verbindungen leicht interagieren kann, wodurch es zu unerwünschten Nebenreaktionen kommen kann. In unserem Arbeitskreis wurde das Auxiliar üblicherweise mit Menthylsulfinat **147** durch einen Halogen-Metall-Austausch durch *tert*-Butyllithium eingeführt. Um an genau dieser Stelle in Gegenwart eines Boronsäureesters genannte Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde bei der hiesigen Herangehensweise der Boronsäureester mit Lithiumisopropoxid maskiert.

Die Reaktion läuft in drei Schritten ab. Zuerst wird durch Zugabe von Lithiumisopropoxid der Boronsäureester durch Komplexierung maskiert (vgl. Schema 43: Maskierung der Boronsäurefunktion). Im zweiten Schritt wird Brom bei  $-78^\circ\text{C}$  durch das Lithium des *tert*-Butyllithiums ausgetauscht und im letzten Schritt wird mit Menthylsulfinat **147** als Elektrophil umgesetzt. Schema 69 zeigt die Übersicht der Reaktionsschritte anhand der Modellschubstanz. Um festzustellen, inwiefern eine Maskierung notwendig ist, wurden insbesondere bei den ersten beiden Schritten Reaktionsbedingungen angepasst und deren Einfluss auf die Ausbeute untersucht.



**Schema 69:** drei Schritte der Sulfinat Einführung als Schlüsselreaktion mit Maskierung

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die getesteten Bedingungen.

**Tabelle 3:** Übersicht der Bedingungen zur Sulfinat Einführung an der Modells substanz **229**

	LiOi-Pr [eq]	<i>tert</i> -BuLi [eq]	Metallierungszeit [min]	<b>147</b> [eq]	Ausbeute <b>234</b> [%]
<b>1</b>	1.1	2	30	2	42
<b>2</b>	1.1	1.3	30	2	6
<b>3</b>	1.1	2.5	30	2.5	<b>68</b>
<b>4</b>	0	2	30	2	0
<b>5</b>	1.1	2	15	2	36
<b>6</b>	1.2	2	30	2	<b>62</b>
<b>7</b>	1.2	2	30	2	35
<b>8</b>	1.2	2	45	2	35
<b>9</b>	1.2	2.5	30	2	27
<b>10</b>	2	2	30	2	35
<b>11</b>	1.1	1.5	30	1.5	<b>56</b>
<b>12</b>	1.2	2	60	2	40

Zur Maskierung wurde das Edukt jeweils für zwei Stunden bei Raumtemperatur mit Lithiumisopropoxid behandelt. Die Reaktionen ohne Lithiumisopropoxid zeigten keinen Umsatz (Eintrag 4). Ein kleiner Überschuss an Lithiumisopropoxid reichte allerdings aus und eine Erhöhung der Äquivalente führten zu keinem Anstieg der Ausbeuten (Eintrag 10).

Hinsichtlich des *tert*-Butyllithiums wurde gezeigt, dass ab einer Äquivalentenzahl von 1.5 moderate Ausbeuten erreicht werden können (Eintrag 11), ab zwei Äquivalenten sogar Ausbeuten über 60%. Jedoch waren die Ausbeuten nicht immer reproduzierbar, auch die Verlängerung der Transmetallierungszeit brachte keine eindeutige Verbesserung der

Ausbeuten, was bedeutete, dass nach 30 Minuten die Transmetallierung vollständig abgelaufen sein sollte.

Das Menthylsulfinat **147** wurde stets im Überschuss als Lösung in Toluol bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgelegt und die Reaktionslösung langsam zugetropft. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Äquivalente der *tert*-Butyllithiummenge angepasst wurden, damit der Transmetallierungskomplex selbst bei etwaig überschüssigem Butyllithium vollständig durch das Menthylsulfinat **147** abgesättigt werden kann.

Im Falle der Maskierung ergab sich das Produkt **234**, was durch Massenbestimmung und NMR-Daten bestätigt wurde. Abbildung 11 zeigt den signifikanten Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ 's. Für die Sulfinylgruppe charakteristisch sind die vier zusätzlichen Protonensignale im Aromatenbereich und das Singulett der Methylgruppe bei 2.38 ppm.

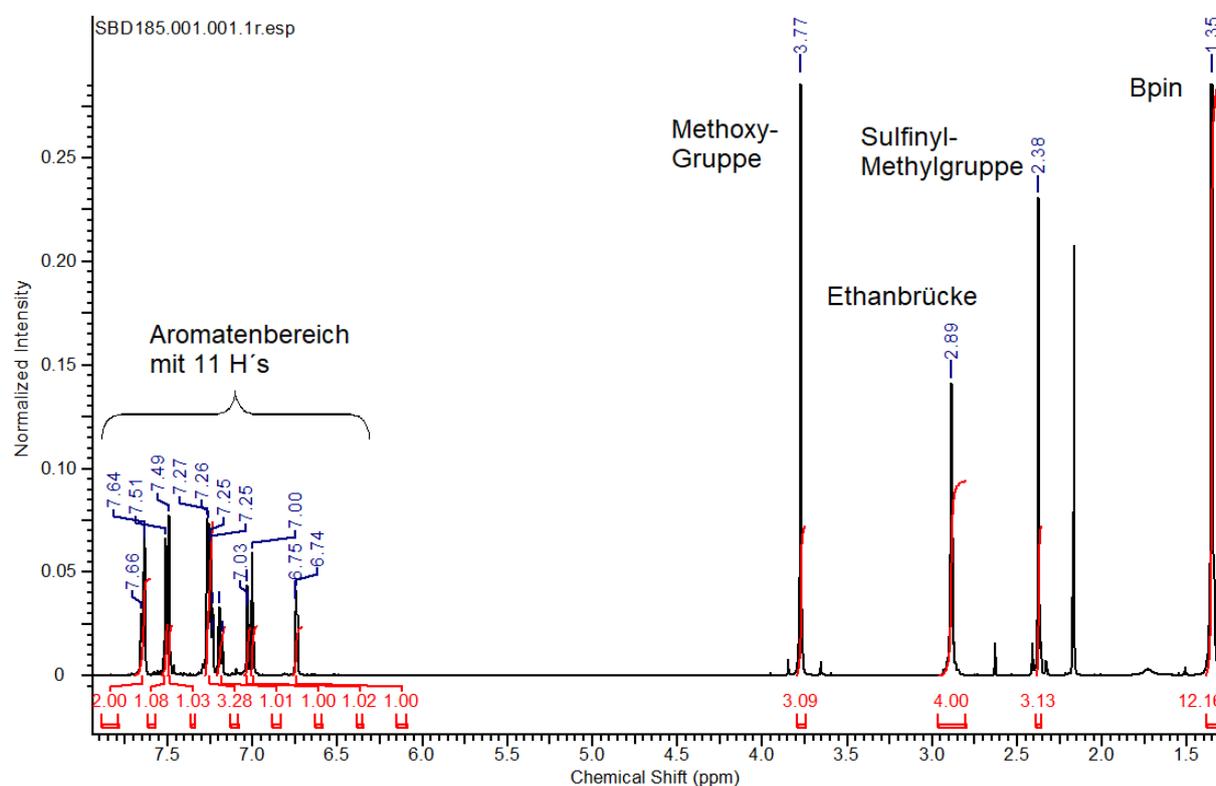
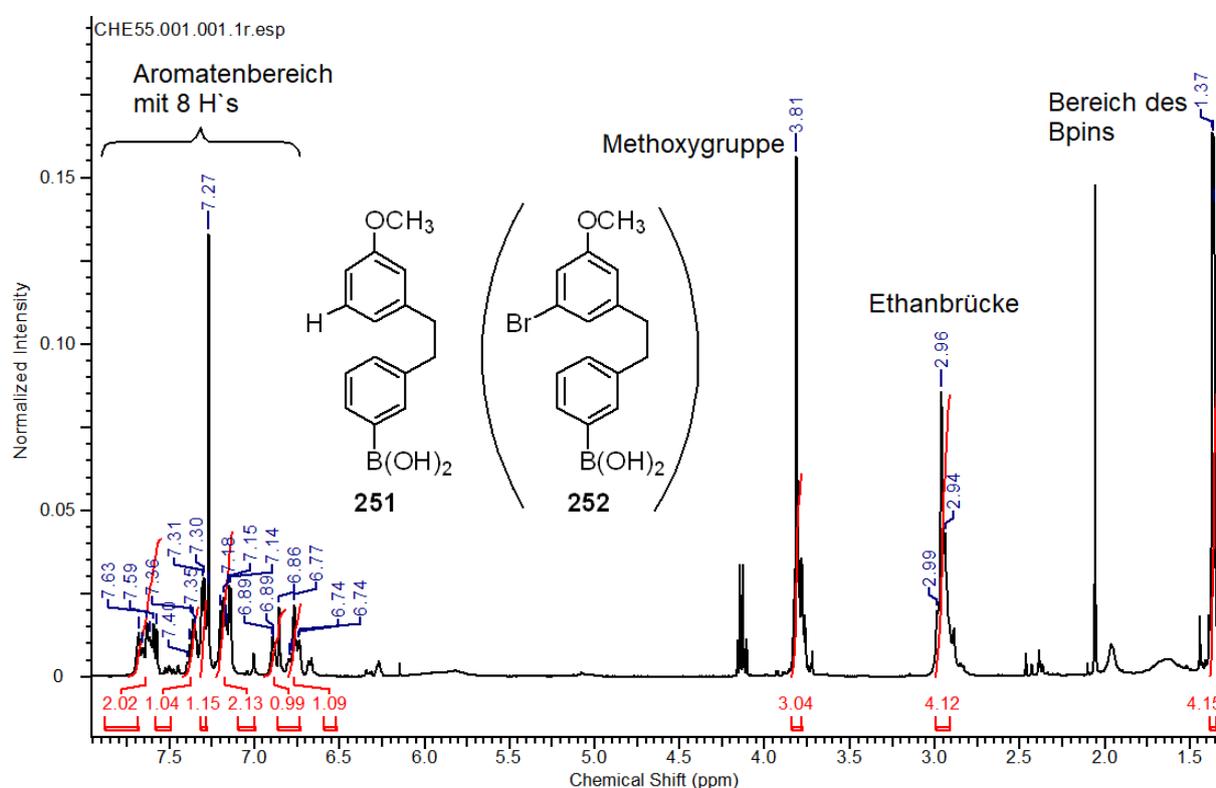


Abbildung 11: Ausschnitt aus  $^1\text{H-NMR}$  des Sulfinats **234**

Es ist gelungen, die Frage der Notwendigkeit einer Maskierung durch Lithiumisopropoxid bei dieser Reaktion eindeutig zu klären. Die Verwendung von Lithiumisopropoxid als Maskierungsreagenz für den Boronsäurepinakolester bei dieser Reaktion ist notwendig, da beim Verzicht auf das Maskierungsreagenz das gewünschte Produkt nicht erhalten werden konnte.

Beim Versetzen der Modellsubstanz **233** mit *tert*-Butyllithium ohne vorige Maskierung liegen hauptsächlich zwei Angriffspunkte vor. Einerseits das Brom, welches durch Lithium ausgetauscht werden soll und andererseits der Boronsäureester. Das stark nukleophile Butyl-Anion kann Bor als Lewis-Säure angreifen, wobei die Spaltung des Esters eine der naheliegendsten Folgen wäre. Da der Halogen-Metallaustausch in der Regel sehr schnell und dadurch bevorzugt abläuft, sind weitere Reaktionen am Boronsäureester bei verwendeter *tert*-Butyllithiummenge eher unwahrscheinlich. Die Betrachtung des  $^1\text{H-NMR}$ -Ausschnitts in Abbildung 12 der isolierten Substanz nach versuchter Sulfinat Einführung ohne Maskierung belegt zunächst, dass die Sulfinylgruppe nicht vorhanden ist. Der Aromatenbereich weist zu wenig Protonensignale dafür auf und das Singulett der Methylgruppe ist auch nicht zu sehen.



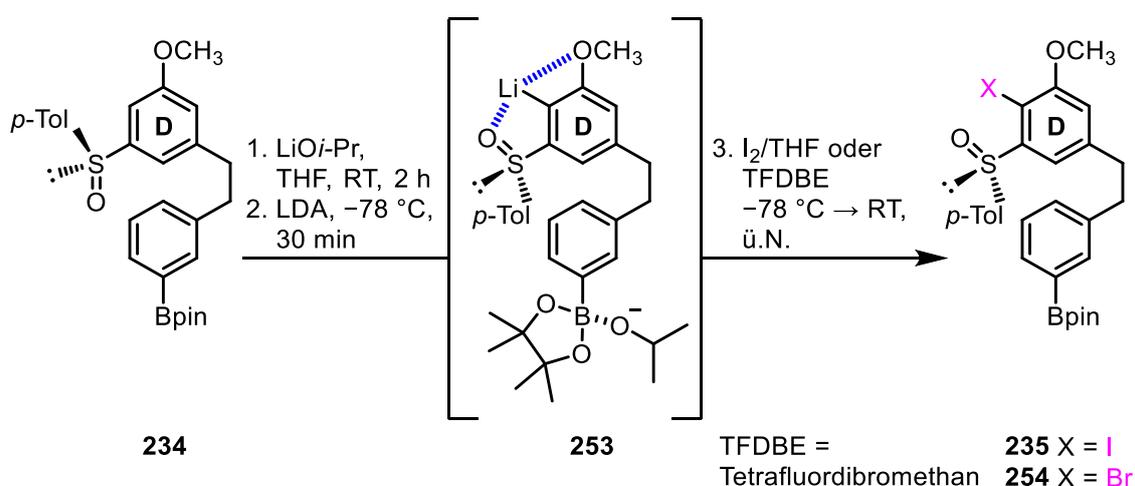
**Abbildung 12:**  $^1\text{H-NMR}$ -Ausschnitt der isolierten Substanz nach Sulfinat Einführungsreaktion ohne Maskierung mit Strukturvorschlag

Die genauere Betrachtung zeigt, dass im Aromatenbereich ein Protonensignal hinzugekommen ist und dass das Singulett des Boronsäurepinakolesters bei 1.37 ppm nur noch eine Integration von vier erreicht. Die Boronsäure **251** ist die entsprechend vorgeschlagene Strukturformel, welche als Hauptkomponente während der Sulfinat Einführung ohne Maskierung entsteht. Das zunächst von C. HAFNER diskutierte Bromid **252** kann als Hauptkomponente ausgeschlossen werden.

#### 4.1.1.5 Halogenierung unter Erhalt des Boronsäureesters

Nach erfolgreicher Sulfinat Einführung sollte in *ortho*-Position zur Sulfinylgruppe halogeniert werden. Auch diese Reaktion kann in drei Schritte unterteilt werden (Schema 70). Analog der Vorarbeiten wurde bei dieser Reaktion zunächst der Boronsäureester mit Lithiumisopropoxid maskiert und im zweiten Schritt mit Lithiumdiisopropylamid lithiiert (vgl. S. 40). Anschließend wurde für die Iodierung die lithiierte Spezies langsam in eine Iod-Lösung getropft. Der problematische Schritt ist wie bei der vorigen Stufe die Lithiierung. Die Knackpunkte dabei sind zum einen die Verwendung von Lithiumdiisopropylamid als Base, da es nicht auszuschließen ist, dass es durch dessen Verwendung zu unerwünschten Nebenreaktionen kommt. Zum anderen ist es die Regioselektivität der Deprotonierung, damit es zur gezielten Lithiierung und schließlich auch Halogenierung kommt.

Lithiumdiisopropylamid ist, genauso wie *tert*-Butyllithium, stark basisch, liegt jedoch in seiner Basenstärke unter der von *tert*-Butyllithium. Die genaue Basenstärke von *tert*-Butyllithium ist vom Lösemittel abhängig und wegen seiner niedrigen Halbwertszeiten oft schwer zu bestimmen. Die Deprotonierungsenthalpie von *tert*-Butyllithium in Isopropylalkohol liegt bei 56 kcal/mol, die von Lithiumdiisopropylamid bei rund 29 kcal/mol.<sup>103</sup> Ein weiterer Unterschied der beiden Basen ist, dass Lithiumdiisopropylamid wegen seiner sterischen Hinderung weitaus weniger nukleophil ist als *tert*-Butyllithium und somit insgesamt auch weniger reaktiv. Die Wahrscheinlichkeit für unerwünschte Nebenreaktionen ist beim Einsatz von Lithiumisopropylamid zwar geringer, jedoch waren diese nicht auszuschließen. Aus diesem Grund wurden für diese Arbeit sowohl für die Iodierung als auch für die Bromierung Testreaktionen mit und ohne Maskierung durchgeführt.



Schema 70: drei Schritte der Halogenierung des Sulfinats 234

Die Position zwischen der Sulfinylgruppe und der Methoxygruppe ist für die Deprotonierung und Lithiierung beim vorliegenden Substitutionsmuster stark bevorzugt und vor allem koordinierende Effekte sind für die Deprotonierung entscheidend. Wie die Zwischenstufe **253** verdeutlicht, wird das elektropositive Lithium durch die Sauerstoffe der Sulfinylgruppe, sowie der Methoxygruppe in dieser Position zweifach stabilisiert, wodurch an dieser Stelle selektiv halogeniert werden kann.

Die Resultate der Umsetzungen zur Evaluierung der Maskierung sind in Tabelle 4 zusammengefasst. 1.2 Äquivalente Lithiumisopropoxid wurden bei den Reaktionen mit Komplexierung eingesetzt. Die Menge des Lithiumdiisopropylamids betrug bei allen durchgeführten Reaktionen 1.5 Äquivalente. Bei der Iodierung wurden 1.5 Äquivalente Iod verwendet, bei der Bromierung hingegen wurden auf Grund der hohen Dichte des Tetrafluordibromethan zur besseren Handhabung 2.0 Äquivalente eingesetzt.

**Tabelle 4:** Reaktionsbedingungen zur Halogenierung des Sulfinats **230**

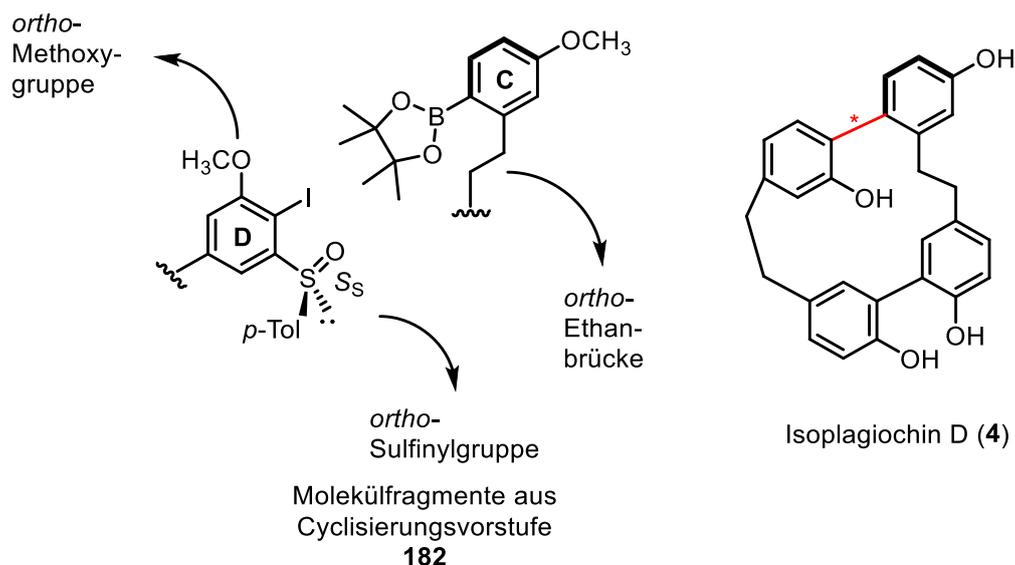
	LiO <i>i</i> -Pr [eq]	LDA [eq]	Iod [eq]	Ausbeute <b>235</b> [%]
<b>1</b>	1.2	1.5	1.5	67
<b>2</b>	0	1.5	1.5	45
	LiO <i>i</i> -Pr [eq]	LDA [eq]	TFDBE [eq]	Ausbeute <b>254</b> [%]
<b>3</b>	1.2	1.5	2	<b>84</b>
<b>4</b>	0	1.5	2	44

Die Testreaktionen ergaben auch ohne Maskierung in beiden Fällen Produkt mit passablen Ausbeuten von 45% für das Iodid **235** und 44% beim Bromid **254**. Jedoch konnte ebenfalls in beiden Fällen gezeigt werden, dass durch die Maskierung mit Lithiumisopropoxid die Ausbeuten gesteigert werden können. In Bezug auf die Iodierung konnte die Ausbeute auf 67% gesteigert werden. Im Fall der Bromierung erfolgte sogar eine Verdopplung der Ausbeute auf sehr gute 84%.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Halogenierung als Folgereaktion der Sulfinat Einführung *ortho* zur Methoxygruppe auch ohne Maskierung durchgeführt werden kann, dass eine Maskierung allerdings zu einer starken Steigerung der Ausbeuten führt.

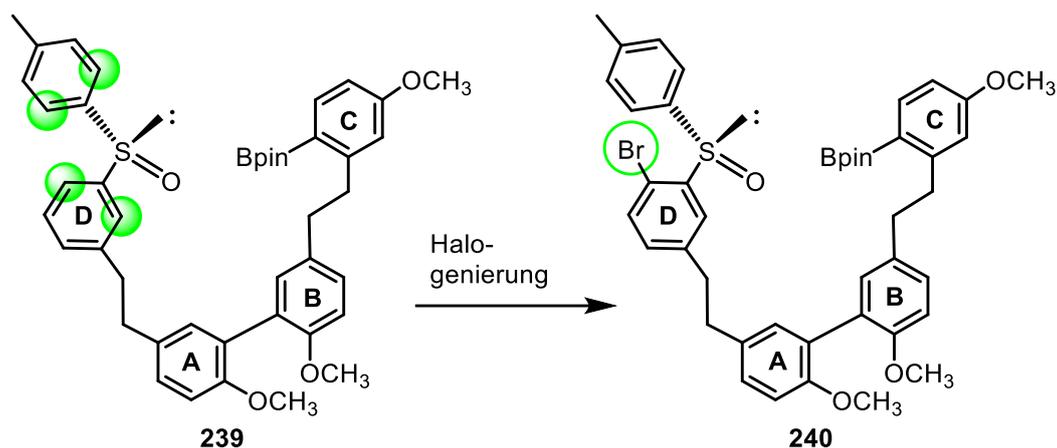
#### 4.1.2 Alternative Syntheseroute ohne Methoxygruppe als *ortho*-Substituent

Einer der möglichen Gründe, warum die Cyclisierungsreaktion im Zuge meiner Masterarbeit scheiterte, könnte der hohe sterische Anspruch der Reaktion sein. In Abbildung 13 ist nochmals das vorliegende Substitutionsmuster der **D**- und **C**-Bausteinfragmente vor der Cyclisierung abgebildet.



**Abbildung 13:** Überblick über die *ortho*-Substituenten bei der auxiliargesteuerten Cyclisierungsreaktion

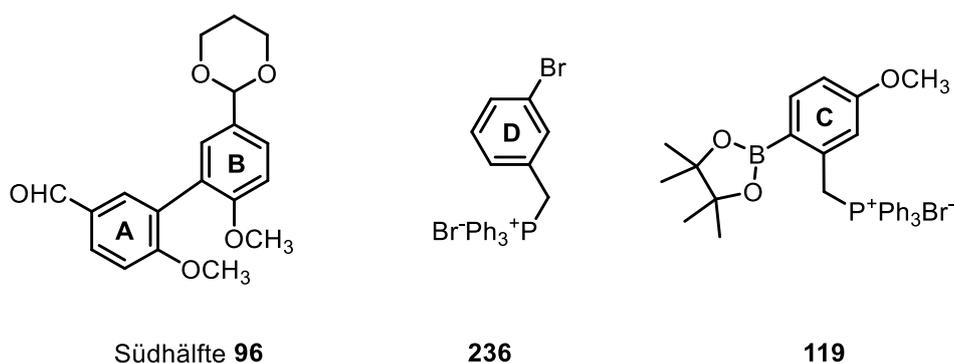
Die Stabilität der chiralen Achse von Isoplagiochin D (**4**) ergibt sich aus zwei *ortho*-Substituenten in Zusammenspiel mit der Ringspannung. Bei der synthetisierten Cyclisierungsvorstufe zur SUZUKI-Reaktion liegen allerdings drei *ortho*-Substituenten vor. Um den sterischen Anspruch der Reaktion zu senken, müsste also auf einen der *ortho*-Substituent verzichtet werden. Da die Sulfanylgruppe nicht nur abgespalten werden kann, sondern auch in eine OH-Gruppe umfunktionalisiert werden kann,<sup>28</sup> ist der Verzicht auf die *ortho*-Methoxygruppe die naheliegendste Modifizierung für die SUZUKI-Cyclisierung.



**Schema 71:** das Bromid **240** als geplante Cyclisierungsvorstufe ausgehend vom Sulfinat **239**

Das Bromid **240** ist die entsprechend geplante Cyclisierungsvorstufe. Die Halogenierung ausgehend vom Sulfinat **239** ist bei dieser Syntheseroute durch das Fehlen der koordinierenden Effekte der Methoxygruppe nur noch durch den Sauerstoff der Sulfinylgruppe koordinativ begünstigt. Positionen, die allein durch diese koordinierenden Effekte begünstigt sind, sind in Schema **71** grün markiert. Da in diesem Fall nicht klar ist, ob bei dieser Syntheseroute die sterischen Effekte ausreichen, um regioselektiv halogenieren zu können, muss diese Halogenierung für den Syntheseweg neu untersucht werden.

#### 4.1.2.1 Synthese der Bausteine für Syntheseweg ohne *ortho*-Methoxygruppe

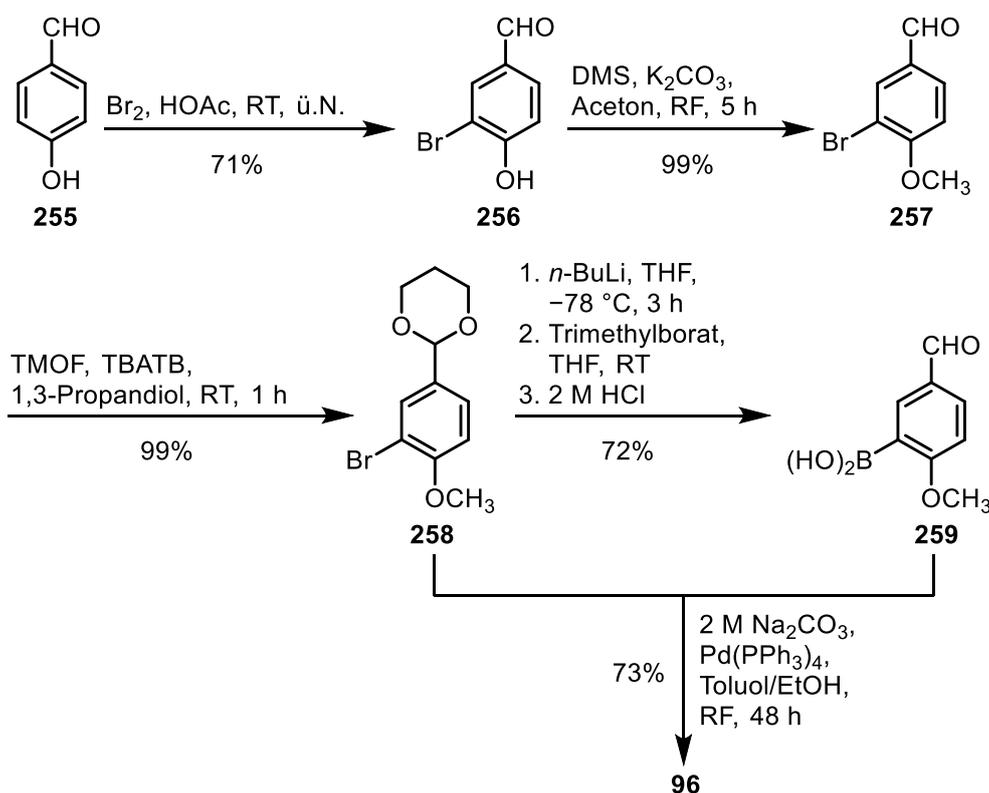


**Abbildung 14:** Die drei Grundbausteine für die Syntheseroute ohne *ortho*-Methoxygruppe

Abbildung 14 zeigt die zu Grunde liegenden Bausteine für diese Syntheseroute. Zu Beginn der Doktorarbeit wurde die Südhälfte **96** analog zur Synthese in meiner Masterarbeit nach gängigen Arbeitskreismethoden in großem Maßstab hergestellt (Schema **72**).<sup>79</sup>

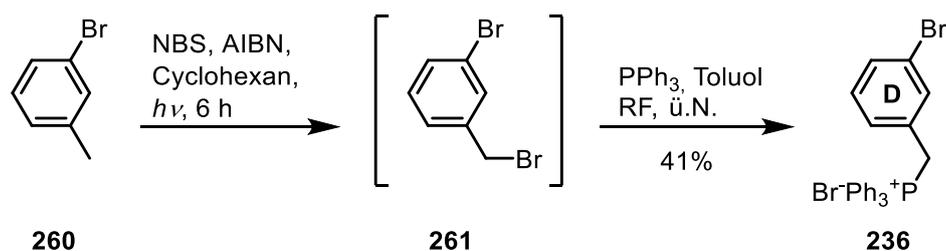
Die Synthese geht von 4-Hydroxybenzaldehyd (**255**) aus, welcher in 3-Position zu Verbindung **256** mit 71% Ausbeute bromiert wurde. Die darauffolgende Methylierung mit Dimethylsulfat erreichte eine nahezu quantitative Ausbeute. Nach Acetalisieren des Aldehyds wurde das Aren

**258** ebenfalls nahezu quantitativ erhalten. Ein Teil dieser Substanz wurde mit einer Ausbeute von 72% weiter zur Boronsäure **259** umgesetzt, um sie im Anschluss mit Edukt **258** in einer SUZUKI-Kupplung zur Südhälfte **96** zu kuppeln. Mit Natriumcarbonat als Base und Tetrakis-Palladium-Katalysator erreichte die SUZUKI-Reaktion eine Ausbeute von 73%, womit die Ausbeuten aller Syntheseschritte im Vergleich zu den Vorarbeiten gesteigert werden konnten.



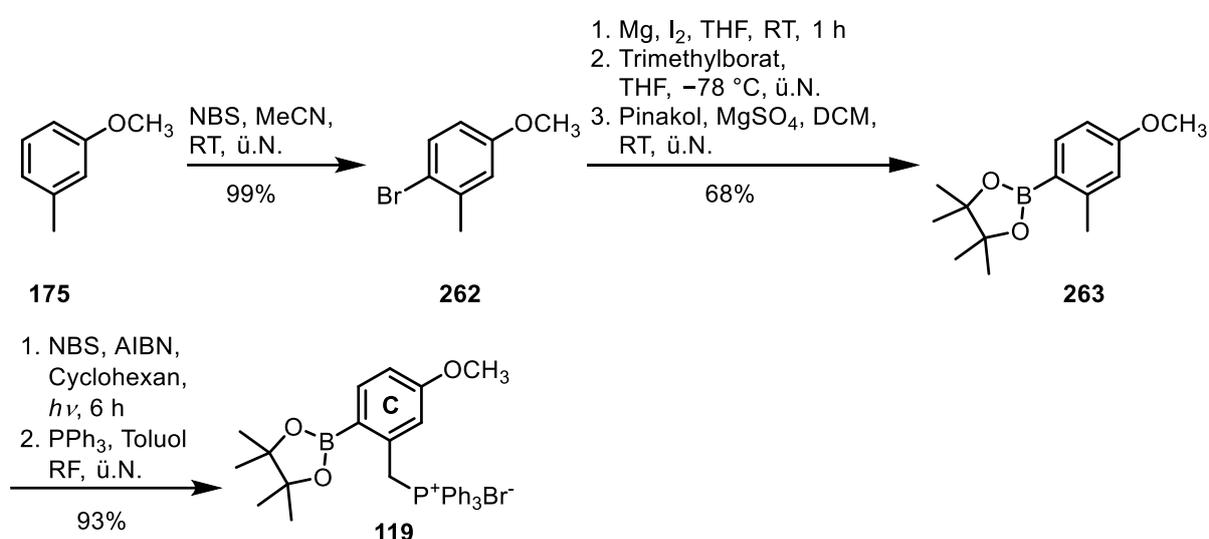
Schema 72: Synthese der Südhälfte **96**

Die Synthese des **D**-Bausteins **236** gestaltete sich simpel. Ausgangssubstanz war das 3-Bromtoluol (**260**) welches in einem Schritt in das Phosphoniumsalz **236** überführt werden konnte (Schema 73).<sup>80</sup> Verwendet wurde eine WOHL-ZIEGLER-Reaktion mit *N*-Bromsuccinimid in Cyclohexan zu Verbindung **261**, welche dann mit Triphenylphosphin zum Phosphoniumsalz **236** umgesetzt wurde. Die Reaktion erreichte nur eine Ausbeute von 41%. Durch den Einsatz von Tetrachlormethan als Lösemittel bei der WOHL-ZIEGLER-Reaktion kann erfahrungsgemäß die Ausbeute bei dieser Reaktion gesteigert werden, da die Synthese jedoch nur eine Stufe umfasste, wurde auf Grund der hohen Toxizität auf die Umsetzung in Tetrachlormethan verzichtet und alternativ in Cyclohexan umgesetzt.



Schema 73: Synthese des D-Bausteins 236

Die Synthese des C-Bausteins ist literaturbekannt und wurde ebenfalls analog der Vorarbeiten durchgeführt (Schema 74).<sup>83</sup>

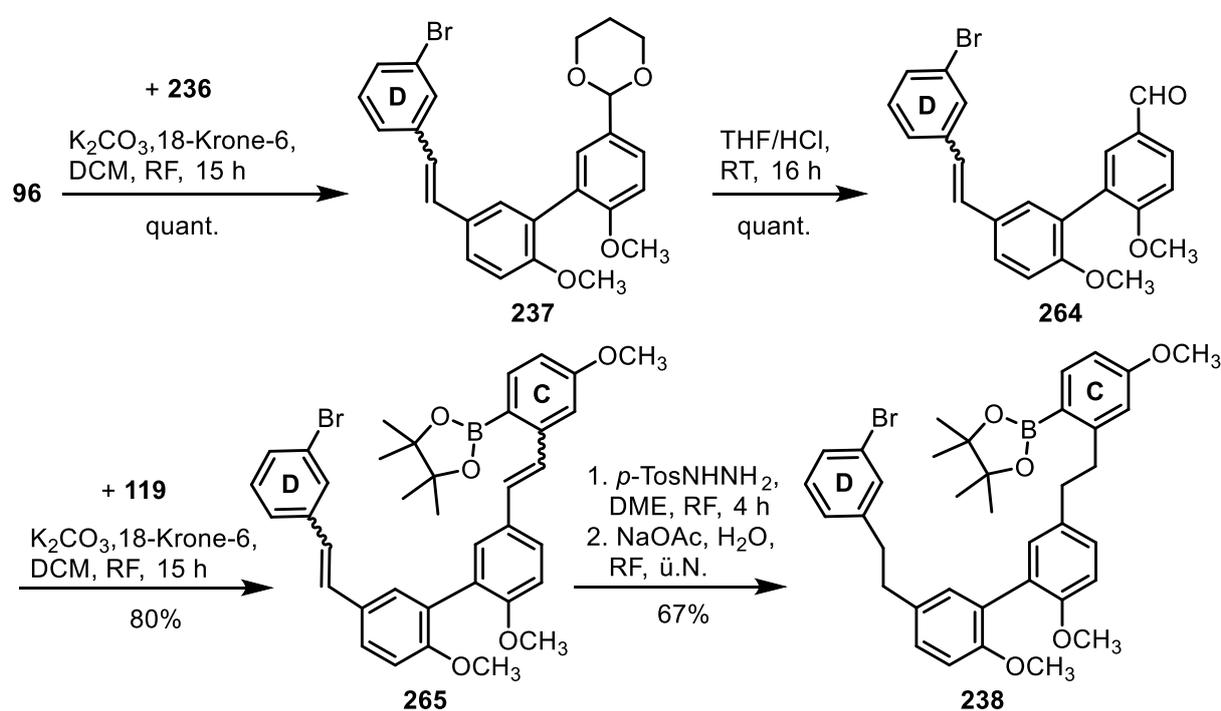


Schema 74: Synthese des Phosphoniumsalzes 119 als C-Baustein

Das 3-Methylanisol (**175**) wurde mit *N*-Bromsuccinimid in 4-Position mit 99% Ausbeute bromiert und anschließend zum Boronsäurepinakolester umfunktionalisiert. Dazu wurde das Bromanisol **262** in das entsprechende GRIGNARD-Reagenz überführt, mit Trimethylborat umgesetzt und nach saurer Aufarbeitung direkt weiter mit Pinakol verestert. Der Boronsäureester **263** konnte so in einer Ausbeute von 68% synthetisiert werden. Um Baustein **119** zu erhalten, fehlte dann noch die Umsetzung zum Phosphoniumsalz, bei welcher ebenfalls die schon beschriebene Methode angewandt wurde. Die WOHL-ZIEGLER-Reaktion wurde im Arbeitskreis bis dato in Tetrachlorkohlenstoff mit einer Ausbeute von 81% und in Benzol mit einer Ausbeute von 71% durchgeführt. Die Umsetzung hier erfolge auch in Cyclohexan und lieferte mit 93% die bislang beste Ausbeute für diesen Synthesebaustein.

#### 4.1.2.2 Verknüpfung der drei Bausteine

Die sukzessive Verknüpfung der synthetisierten Bausteine erfolgte auch hier durch WITTIG-Reaktionen. Die Reihenfolge der Verknüpfung mit der Südhälfte **96** richtete sich nach den funktionellen Gruppen an den Bausteinen (Schema 75). Die Boronsäureestergruppe ist säurelabil und der dazugehörige Baustein wurde deshalb erst nach der sauren Abspaltung der Acetalschutzgruppe eingeführt. Die WITTIG-Reaktion der Südhälfte **96** als Aldehyd und dem **D**-Baustein **236** als Phosphoniumsalz erfolgte, genau wie die Abspaltung der Acetalschutzgruppe, quantitativ und ergab ein *E/Z*-Verhältnis von 6:5. Die WITTIG-Verknüpfung mit dem **C**-Baustein erreichte eine Ausbeute von 80%, die dazugehörigen *E/Z*-Verhältnisse bei jetzt vier Isomeren wurden auf Grund des komplexen NMR-Spektrums nicht bestimmt. Zur Reduktion der Doppelbindungen wurde auch hier die schonende Methode mit *para*-Toluolsulfonsäurehydrazid verwendet und ergab das Tetraaren **238**. Etwas schwierig war die Aufreinigung der Zielsubstanz. Um sie als Reinstoff isolieren zu können, musste die säulenchromatographische Aufreinigung in der Regel mindestens einmal wiederholt werden. Die Säurelabilität des Boronesters und das saure Milieu des Kieselgels hatten demnach einen Massenverlust zur Folge. Die beste Ausbeute, die bei der Reaktion erreicht werden konnte, waren lediglich 67%.



Schema 75: Synthese des offenkettigen Tetraarens **238**

Die erfolgreiche Synthese bestätigte sich durch MS-Analytik und durch NMR-Daten. Der Ausschnitt des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums ist in Abbildung 15 zu sehen und zeigt alle vorhandenen

Funktionalitäten. Neben den Methoxygruppen und den Ethanbrücken sind vor allem der Aromatenbereich mit 13 Protonen und das Singulett des Boronsäureesters bei 1.31 ppm eindeutig dem Produkt **238** zuzuordnen.

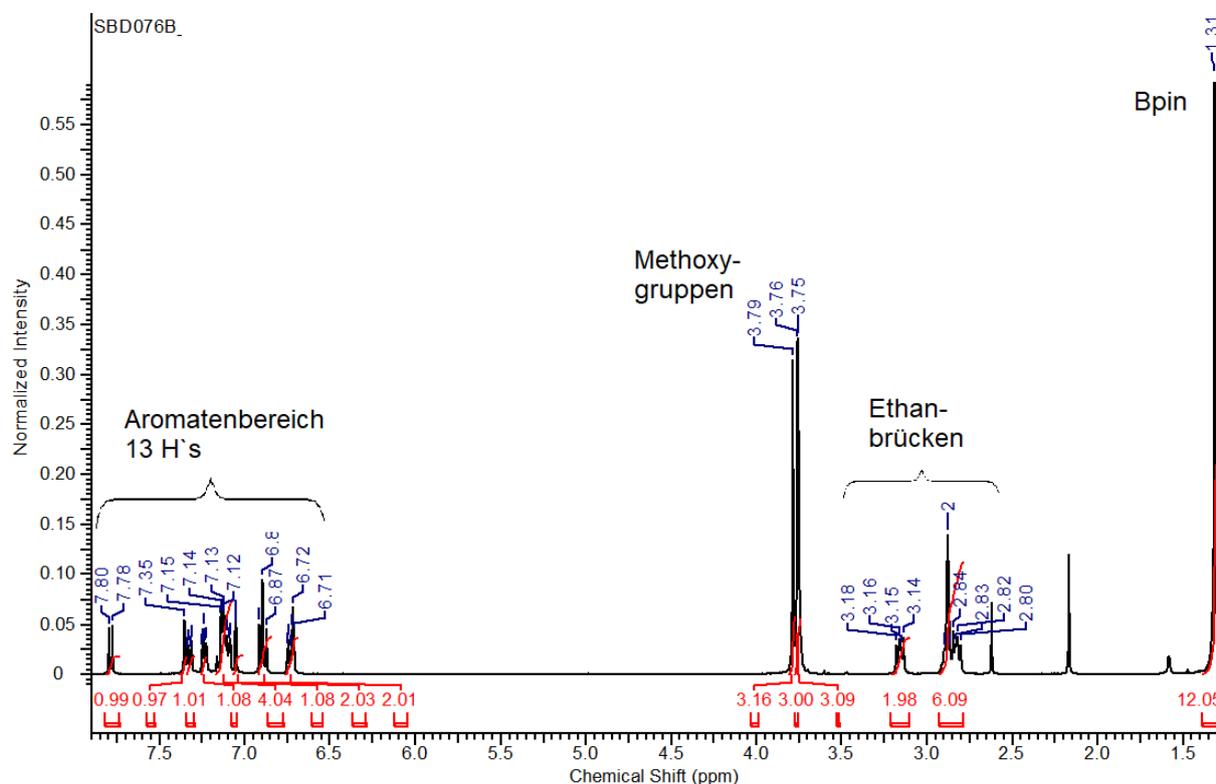
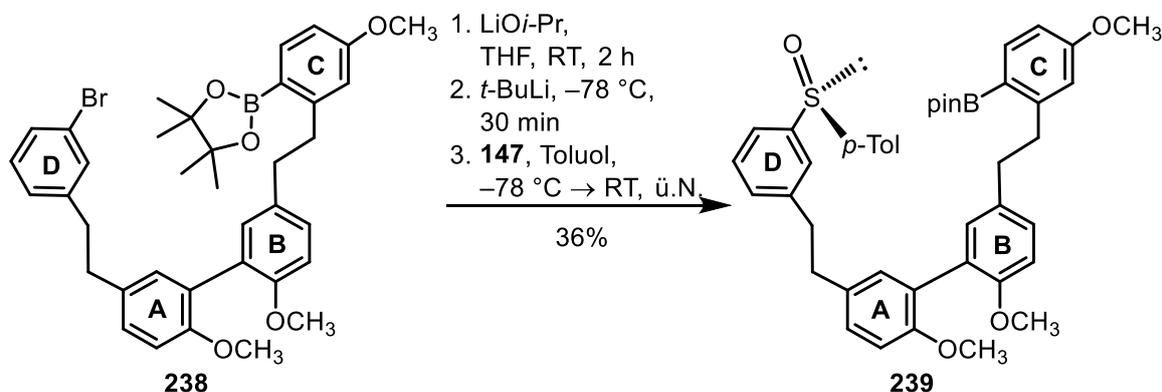


Abbildung 15: Ausschnitt aus  $^1\text{H-NMR}$  des Tetraaren **238**

#### 4.1.2.3 Einführung des chiralen Sulfinylauxiliars

Im nächsten Schritt folgte die Einführung der Sulfinylgruppe. Dazu wurde bei allen Versuchen eine Komplexierungszeit von zwei Stunden und eine Metallierungszeit von 30 Minuten gewählt (vgl. S. 64).



Schema 76: Sulfinateneinführung an Tetraaren **238**

In der Vergangenheit zeigte sich, dass Sulfinat Einführungen an komplexeren Edukten häufig sinkende Ausbeuten liefern. Die Durchführung der Reaktion in Schema 76 gestaltete sich besonders schwierig, da in den meisten Fällen unabhängig von den Reaktionsparametern gar kein Produkt isoliert werden konnte.

Tabelle 5 gibt einen Überblick über verschiedene, getestete Reaktionsparameter. Die Bedingungen, welche bei der Sulfinat Einföhrung an der Modellsubstanz die beste Ausbeute lieferten (Eintrag 3), führten hier zu maximal 26% Ausbeute. Hier erreichte der Umsatz die beste Ausbeute, bei dem die Äquivalente für Lithiumisopropoxid, *tert*-Butyllithium, sowie dem Methylsulfinat **147** leicht erhöht wurden (Eintrag 4). Allerdings waren diese Ergebnisse nicht reproduzierbar. Die entsprechende Testreaktion ohne Maskierungsreagenz lieferte, wie zu erwarten, kein Produkt.

**Tabelle 5:** Übersicht der verschiedenen Reaktionsbedingungen für die Sulfinat Einföhrung

	LiO <i>i</i> -Pr [eq]	<i>tert</i> -BuLi [eq]	147 [eq]	Ausbeute 239 [%]
<b>1</b>	1.1	2	2	0
<b>2</b>	1.1	2.1	1.2	33
<b>3</b>	1.2	2	2	26*
<b>4</b>	1.2	2.1	2.1	<b>36</b>
<b>5</b>	0	2.1	2.1	0

\* optimale Bedingungen bei Modellsubstanz

Anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Ausschnitts in Abbildung 16 ist gut zu erkennen, dass die Zielverbindung synthetisiert werden konnte. Signifikant dafür sind die Signale durch den Tolyrest am Sulfinat, wodurch zum einen im Aromatenbereich vier weitere Protonensignale zu sehen sind, zum anderen bei 2.36 ppm das Singulett der *para*-Methylgruppe. Das Singulett bei 1.33 ppm mit Integration 12 bestätigt zudem, dass der Boronsäureester intakt blieb.

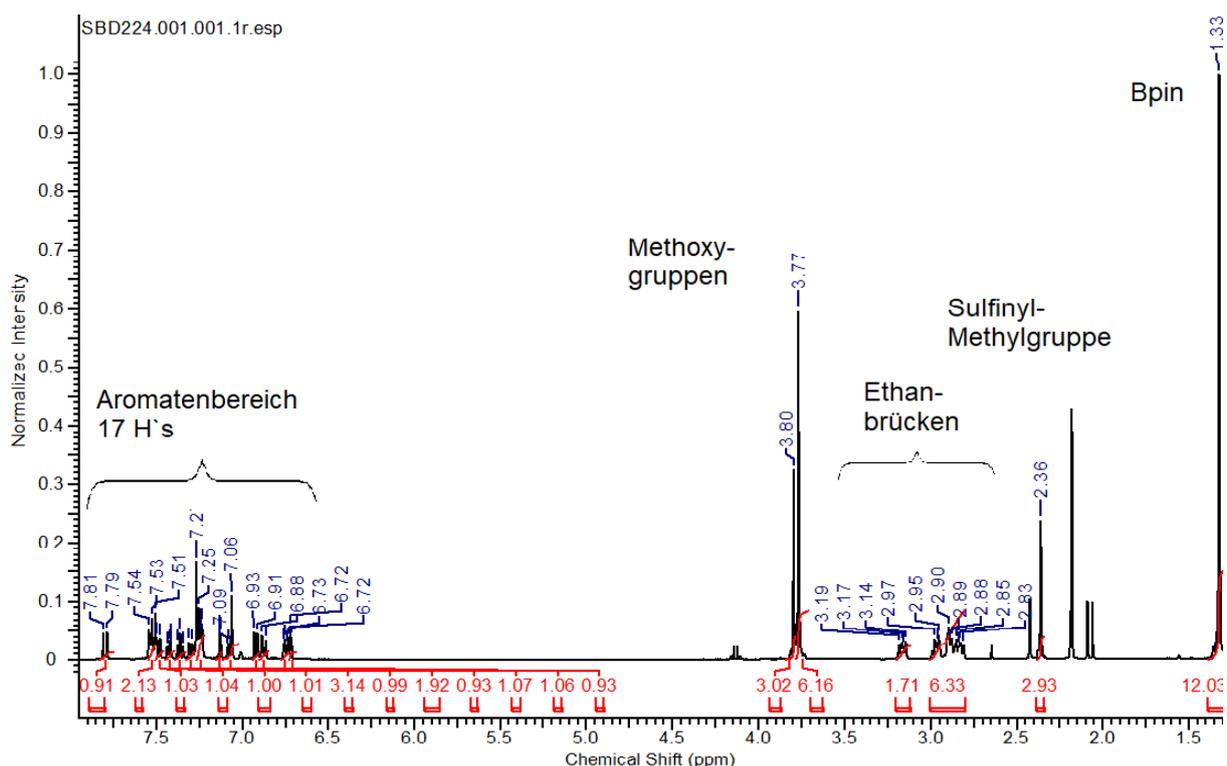
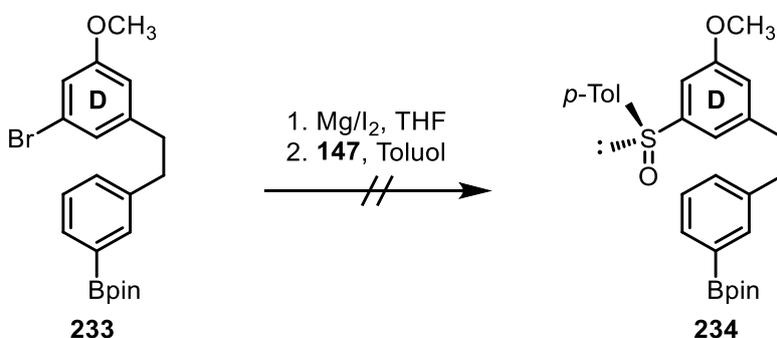


Abbildung 16: Ausschnitt aus  $^1\text{H-NMR}$  des Sulfinats **239** mit insgesamt drei Methoxygruppen

#### 4.1.2.4 Alternative Sulfinat Einführung

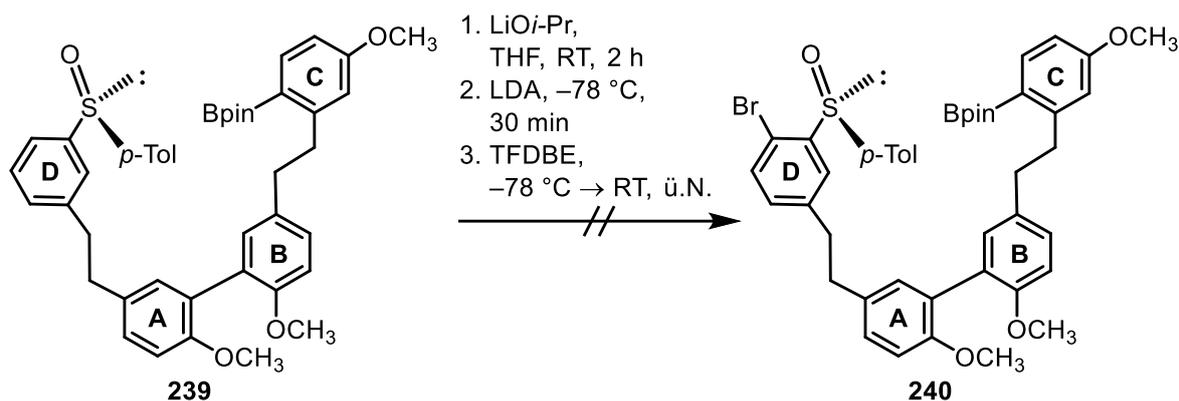
Da die Einführung des chiralen Sulfinylauxiliars an dem Bromid **234** nur schwer zu realisieren war, wurde auch eine Alternativsynthese getestet. In den ersten Arbeiten zu sulfinylgesteuerten SUZUKI-Kupplungen wurde die Sulfinylgruppe via GRIGNARD-Reaktion eingeführt.<sup>67</sup> Das Verfahren wurde an der Modellsubstanz getestet. Magnesium wurde mit wenig Iod vorgelegt und nach dem Anspringen der Reaktion wurde das Bromid langsam zutropft. Das Sulfinat **230** konnte allerdings nicht isoliert werden.



Schema 77: GRIGNARD als alternative Sulfinat Einführung

#### 4.1.2.5 Halogenierung des Sulfinats 239

Nachdem das Sulfinat **239** synthetisiert werden konnte, sollte nun festgestellt werden, welche Position bei diesem Substitutionsmuster bevorzugt halogeniert wird. Da bei den Halogenierungen an der Modellschubstanz die Bromierung die beste Ausbeute lieferte, wurde diese Methode hier als Halogenierungsmethode gewählt (Schema 78).



Schema 78: Halogenierungsversuch des Sulfinats **239**

Der Syntheseversuch mit dieser Methode blieb leider erfolglos. Die Betrachtung des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der isolierten Substanz legt nahe, dass es sich dabei um reisoliertes Edukt handelt.

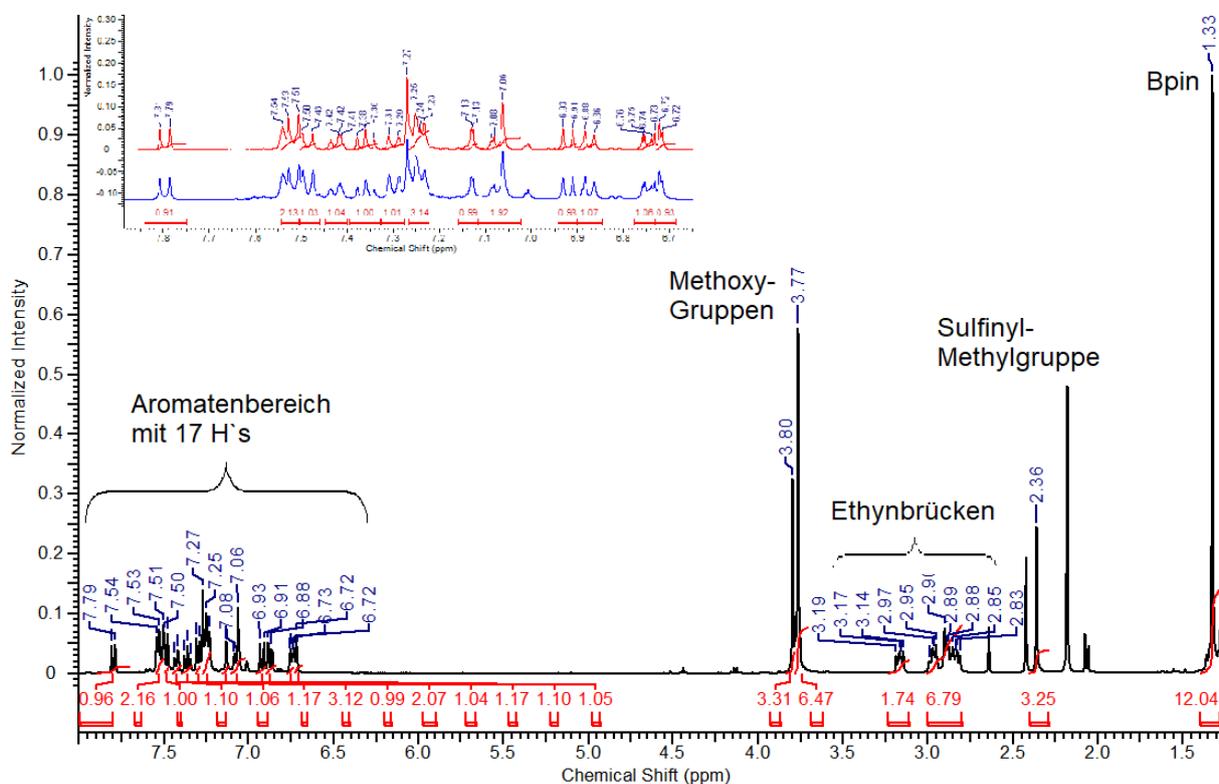


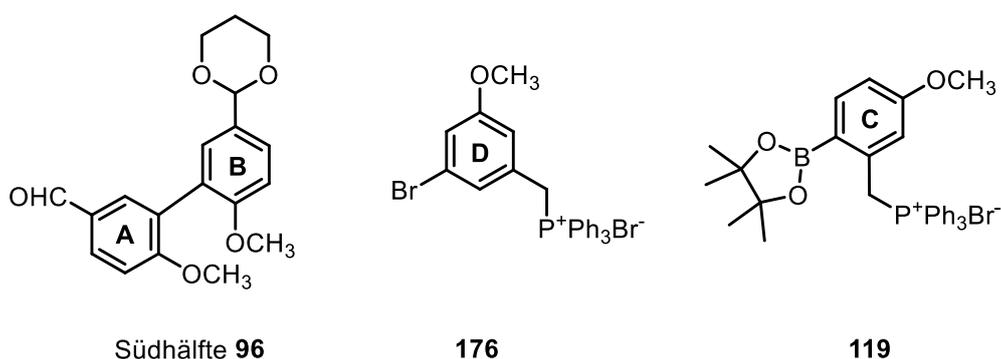
Abbildung 17: Ausschnitt aus  $^1\text{H-NMR}$  der isolierten Substanz nach Durchführung der Bromierungsmethode mit Sulfinat **235**, oben links Zoom auf Aromatenbereich (rot: Sulfinat **239**, blau: isolierte Substanz)

Die entsprechenden Daten des Sulfinats **239** zeigen die gleichen Signale und Aufspaltungen. Insbesondere der Zoom auf den Aromatenbereich in Abbildung 17 verdeutlicht, dass es sich bei der isolierten Substanz um das Edukt handelt. Eine unselektive Deprotonierung hätte ein Produktgemisch aus verschiedenen Bromiden zur Folge. Die Reisolierung des Edukts gibt einen Hinweis darauf, dass der zusätzliche, koordinierende Effekt der Methoxygruppe notwendig ist, um mit Lithiumdiisopropylamid in *ortho*-Position zur Sulfinylgruppe zu deprotonieren.<sup>67</sup> Die Methode zur Halogenierung kann in diesem Fall also nicht angewendet werden.

Da sich die Synthese des Sulfinats **239** ebenfalls als schwierig erwies, wurden die Synthesebemühungen dieser Synthesestrategie an dieser Stelle eingestellt, um den Syntheseweg mit *ortho*-Methoxygruppe weiter zu untersuchen.

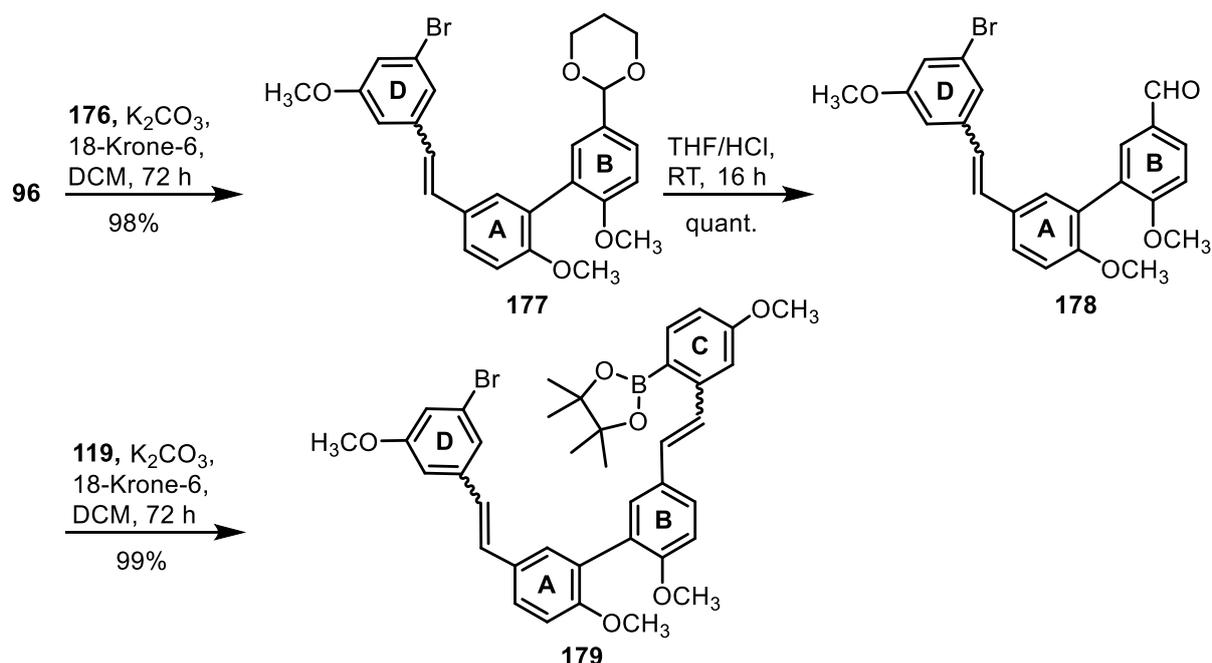
#### 4.1.3 Syntheseroute mit Methoxygruppe als *ortho*-Substituent

Um die Ergebnisse der Optimierungsarbeiten an der Modellsubstanz weiter auf die Naturstoffsynthese anzuwenden zu können und da sich die alternative Syntheseroute ohne *ortho*-Methoxygruppe als ungeeignet darstellte, befassten sich die weiteren Synthesearbeiten mit der Verfolgung der ursprünglichen Syntheseroute. Auf Basis der Erkenntnisse der Masterarbeit sollte deswegen das Tetraarendervivat **180** erneut synthetisiert werden. Die dazu nötigen Bausteine sind in Abbildung 18 dargestellt. Die Synthesen aller drei Bausteine wurden in dieser Arbeit bereits erläutert.



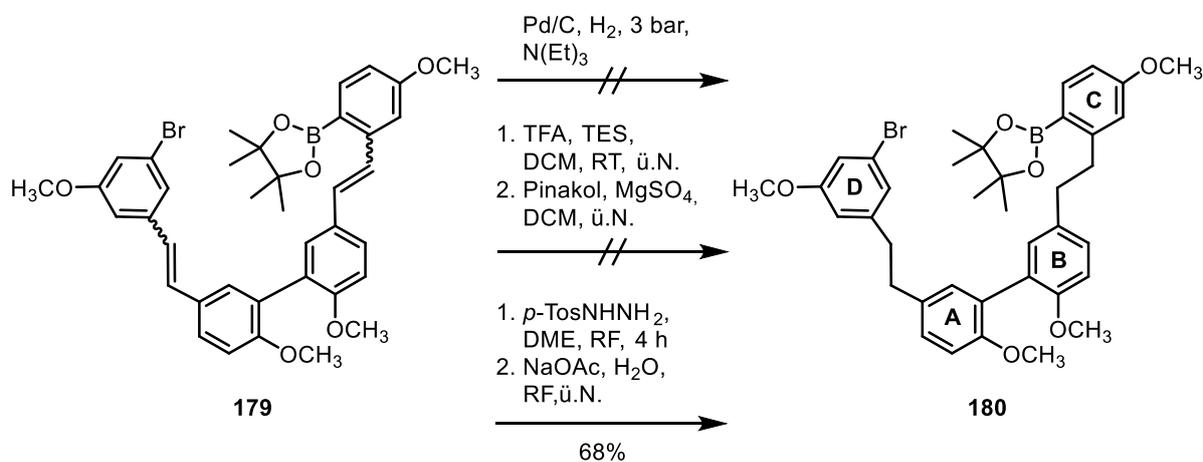
**Abbildung 18:** Grundbausteine für Syntheseroute mit Methoxygruppe

## 4.1.3.1 Verknüpfung der Bausteine

Schema 79: Bausteinverknüpfung zum Tetraaren **180**

Die Verknüpfung der Bausteine verlief analog zur alternativen Syntheseroute und ist in Schema 79 dargestellt. Die WITTIG-Reaktion, die das Phosphoniumsalz **176** mit der Südhälfte **96** verknüpft, erreichte eine Ausbeute von 98% bei einem *E/Z*-Verhältnis von 6:5. Nach quantitativer Abspaltung der Acetalschutzgruppe wurde der Boronsäureesterbaustein mit 99% Ausbeute eingeführt.

Beim Hydrieren der Doppelbindungen zum Tetraaren **180** mit *para*-Toluolsulfonsäurehydrazid zeigten sich auch hier Schwierigkeiten. Mehrfaches Aufreinigen durch Flashchromatographie über Kieselgel führte mit Massenverlust zu Ausbeuten bis maximal 68%, oft weniger.



Schema 80: Hydrierungsversuche an den Stilbenen

Daher wurden weitere Optionen zum Reduzieren der Doppelbindungen getestet (Schema 80). Beim Hydrieren mit Wasserstoff bestand die Gefahr, dass sowohl die Bromfunktion als auch die Boronsäurefunktion nicht tolerant gegenüber den Reaktionsbedingungen waren. Dennoch wurde die Hydrierung mit Palladium auf Aktivkohle und Triethylamin als Base durchgeführt. Die Reduktion der Doppelbindungen verlief dabei quantitativ und Zugabe von Triethylamin verhinderte die Spaltung des Esters, jedoch war die Bromfunktion nicht stabil und das H-substituierte Produkt wurde erhalten.

Eine weitere Methode, die bereits erfolgreich in unserem Arbeitskreis verwendet wurde, ist die ionische Hydrierung mit Trifluoressigsäure und Triethylsilan.<sup>104</sup> Dabei wird die Doppelbindung protoniert und im Anschluss kommt es mit Triethylsilan zur Hydridübertragung. Da die Reaktion im sauren Milieu stattfindet, wurde in diesem Fall direkt nach der Umsetzung weiter mit Pinakol umgesetzt, um die Boronsäure neu zu verestern. Leider führte die Umsetzung auch nicht zum Erfolg. Nach der Reaktion lag ein Substanzgemisch vor, aus dem keine der Komponenten näher identifiziert werden konnte.

Das gewünschte Produkt **180** konnte nach alternativen Hydrierungsmethoden nicht isoliert werden.

Aus den Daten der Analytik für Verbindung **180** als Presursor für die Schlüsselreaktion, ist vor allem das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aussagekräftig. Der Ausschnitt daraus in Abbildung 19 zeigt zwölf aromatische Protonensignale, vier Singulets der Methoxygruppen, die Ethanbrückensignale und das Singulett des Boronsäureesters.

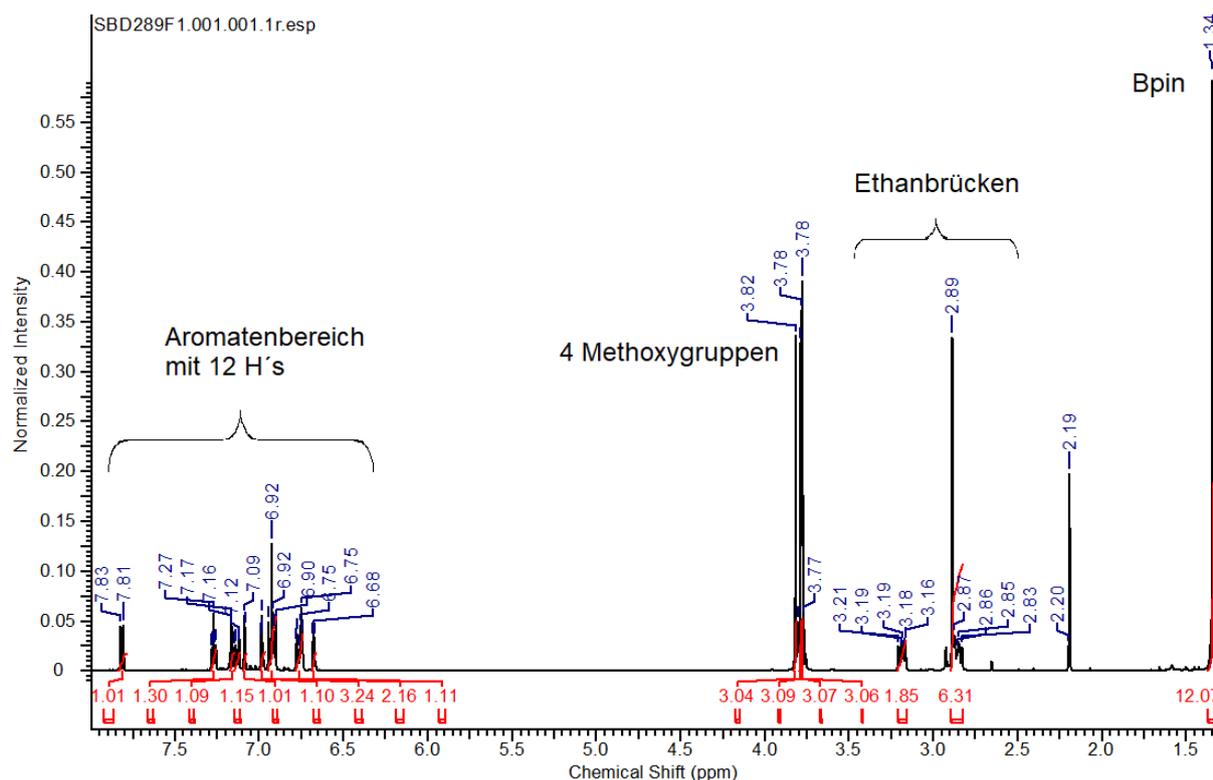
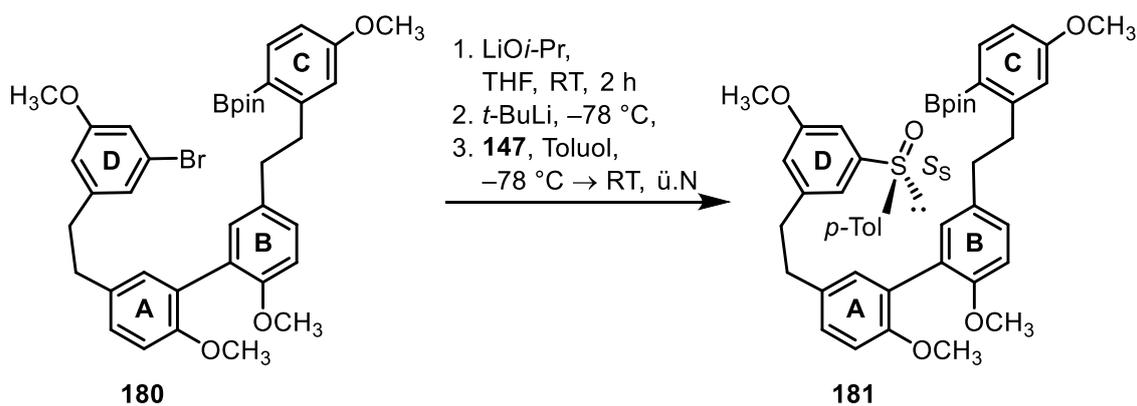


Abbildung 19: Ausschnitt aus  $^1\text{H-NMR}$  des Tetraarens **180** als Ausgangssubstanz für Sulfinat Einführung

#### 4.1.3.2 Einführung des chiralen Sulfinyiauxiliars

Nach der Synthese des Precursors **180** folgte die Einführung der Sulfinylgruppe, welche im späteren Verlauf die Selektivität der Makrocyclisierung steuern soll (Schema 81).



Schema 81: Sulfinat Einführung am Precursor **180**

Auf Basis der bisherigen Ergebnisse zur Optimierung der Sulfinat Einführung wurden die optimalen Bedingungen für diese Reaktion untersucht (Tabelle 6).

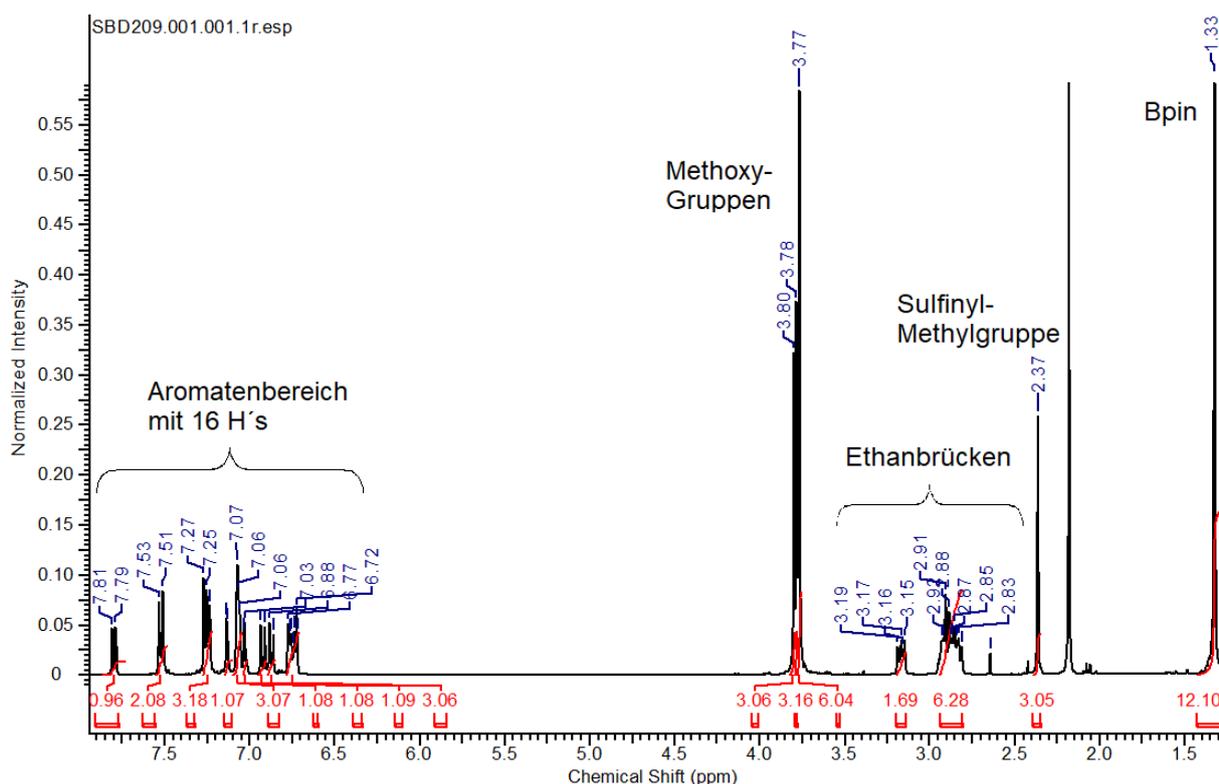
**Tabelle 6:** Reaktionsbedingungen zur Sulfinat Einführung am Tetraaren **180**

	LiO <i>i</i> -Pr [eq]	<i>tert</i> -BuLi [eq]	Transmetallierungszeit [min]	147 [eq]	Ausbeute 181 [%]
<b>1</b>	1.1	2.5	30	2.5	52*
<b>2</b>	1.1	2.1	45	2.1	49
<b>3</b>	1.2	2.1	30	2.1	57**
<b>4</b>	<b>1.2</b>	<b>2.1</b>	<b>45</b>	<b>2.1</b>	<b>66</b>
<b>5</b>	1.2	1.5	30	1.5	28
<b>6</b>	1.2	2	30	2	47
<b>7</b>	1.2	2	45	2	57
<b>8</b>	1.3	2	45	2	52
<b>9</b>	1.1	2.1	30	1.2	44***

\* optimale Bedingungen bei Modellschubstanz \*\* optimale Bedingungen der Sulfinat Einführung mit zwei *ortho*-Substituenten \*\*\* Bedingungen der Sulfinat Einführung aus Masterarbeit

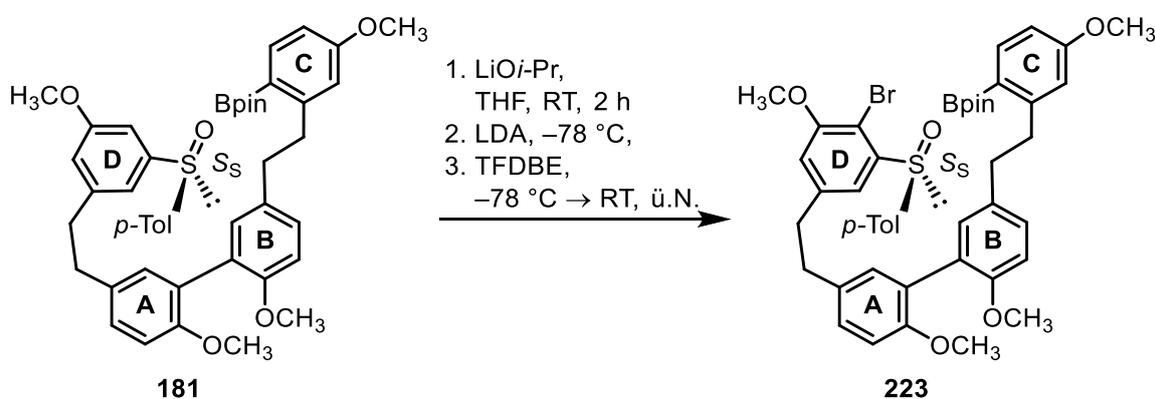
Allen Ansätzen war eine Komplexierungszeit von zwei Stunden und die Anpassung der Methylsulfinatmenge an die *tert*-Butyllithiummenge gemein. Die günstigsten Bedingungen beim Einführen der Sulfinylgruppe an der Modellschubstanz (vgl. S. 64) führten hier zu einer Ausbeute von 52% (Eintrag 1). Die Bedingungen, die bei der Auxiliareinführung der alternativen Syntheseroute die beste Ausbeute ergaben (vgl. S. 75), erzielten in diesem Fall 57%. Diese Bedingungen mit einer Verlängerung der Transmetallierungszeit auf 45 Minuten führten dabei zum besten Ergebnis (Eintrag 4). Im Vergleich zu den ersten Syntheseversuchen im Rahmen der Masterarbeit konnte die Ausbeute um die Hälfte von 44% auf 66% gesteigert werden.

Die erfolgreiche Synthese wurde analytisch bestätigt, wobei ein Ausschnitt aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in Abbildung 20 dargestellt ist. Alle charakteristischen Gruppen sind enthalten. Besonders wichtig dabei sind die vier zusätzlichen Wasserstoffsignale im Aromatenbereich (vgl. Abbildung 19) und das Singulett bei 2.37 ppm, welches dem Tolyrest der Sulfinylgruppe zuzuordnen ist.

Abbildung 20: Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$  von Verbindung **181**

#### 4.1.3.3 Halogenierung zur Cyclisierungsvorstufe **223**

Im Zuge des Syntheseverlaufs folgte nun die Halogenierung. Wie schon bei der alternativen Syntheseroute wurde auch hier die Bromierungsmethode mit Tetrafluordibrommethan angewendet (Schema 82).

Schema 82: Bromierung mit Tetrafluordibrommethan am Sulfinat **181**

Um die optimalen Reaktionsbedingungen für diese Reaktion zu finden, wurden verschiedene Ansätze durchgeführt, die sich in der Menge der Base und des Bromierungsreagenzes

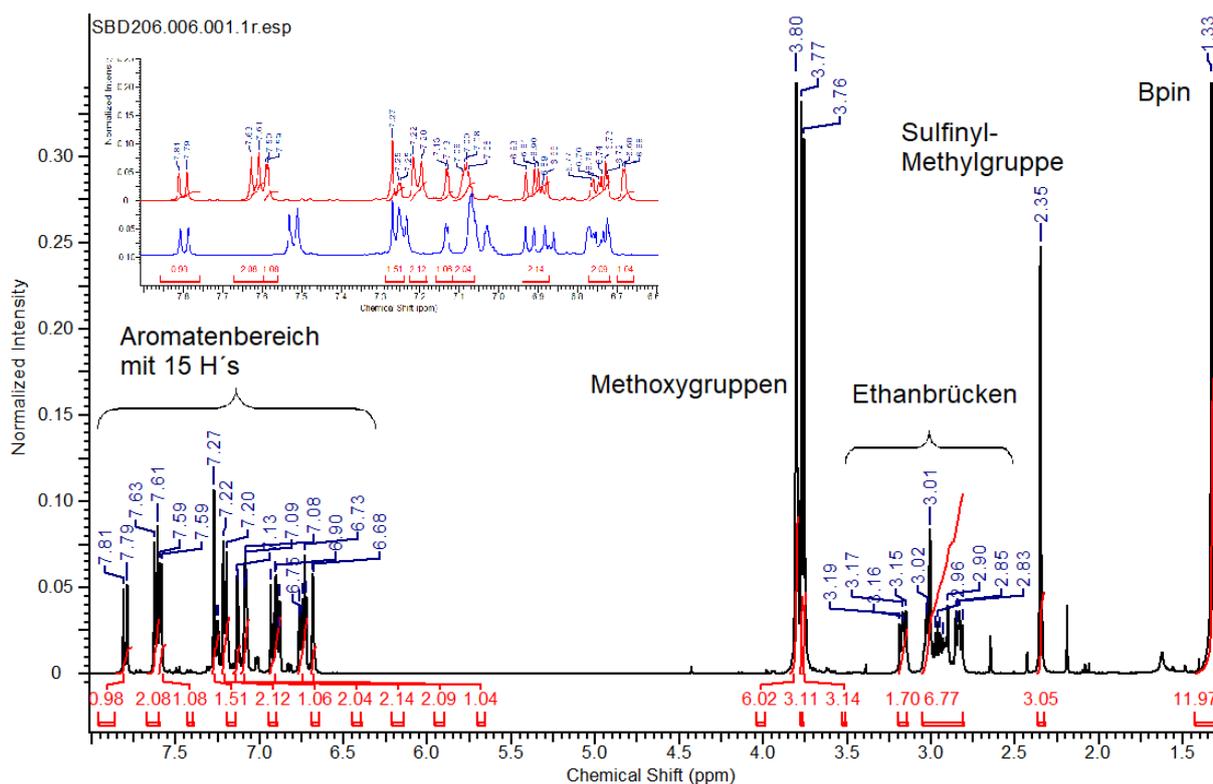
unterschieden. Zur Maskierung des Boronsäureesters wurden für alle Reaktionen das Edukt **181** mit 1.2 Äquivalenten Lithiumisopropoxid versetzt und für zwei Stunden gerührt. Die erfolgreichsten Reaktionen sind in Tabelle 7 zusammengefasst und erreichten alle Ausbeuten über 75%. Mit den zuvor an der Modellschubstanz angewendeten Reaktionsbedingungen (84%, vgl. Tabelle 4) konnte hier sogar das beste Ergebnis mit einer sehr guten Ausbeute von 90% erzielt werden. Die Deprotonierung verlief durch die koordinierenden Effekte beim vorliegenden Substitutionsmuster also stark regioselektiv.

**Tabelle 7:** Optimierung der Bromierung zur Cyclisierungsvorstufe **223**

	LDA [eq]	TFDBE [eq]	Ausbeute <b>223</b> [%]
<b>1</b>	1.5	1.5	79
<b>2</b>	<b>1.5</b>	<b>2</b>	<b>90*</b>
<b>3</b>	1.5	3	80
<b>4</b>	2	2	77
<b>5</b>	2	3	84

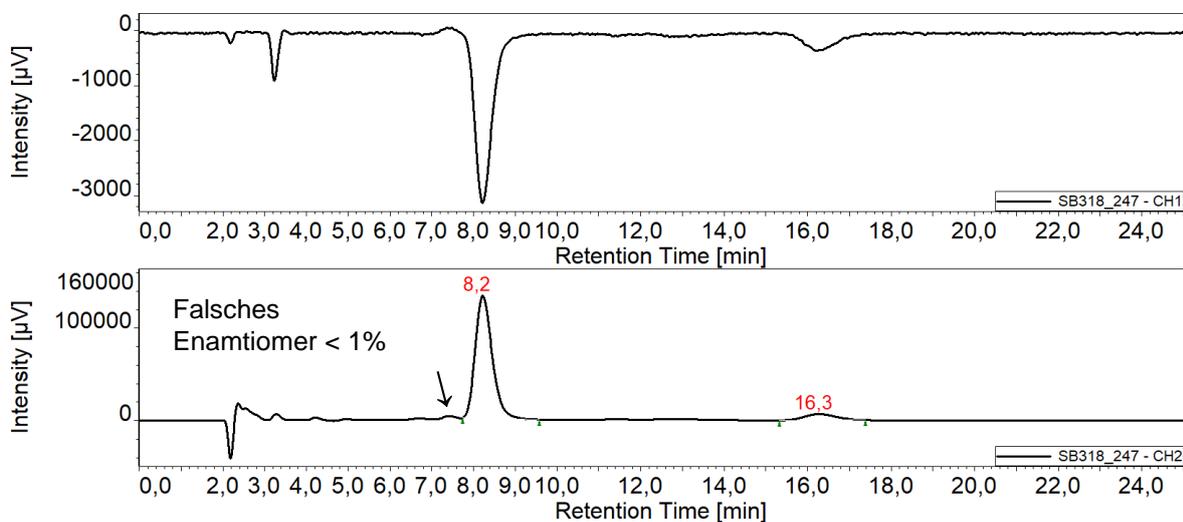
\* Reaktionsbedingungen der Bromierung an Modellschubstanz

Neben der Massenbestimmung wurde die erfolgreiche Synthese auch hier durch NMR-Daten bestätigt, ein Ausschnitt des  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums ist in Abbildung 21 abgebildet. Alle entsprechenden Signale sind vorhanden, jedoch ist vor allem der Aromatenbereich hier charakteristisch mit insgesamt nur 15 Protonensignalen. Der Zoombereich in der oberen Ecke links vergleicht die Aromatenbereiche des Bromids **223** mit seinem Edukt, dem Sulfinat **181**.



**Abbildung 21:** Ausschnitt aus  $^1\text{H-NMR}$  des Bromids **223**, oben links Zoom auf Aromatenbereich (rot: Bromid **223**, blau: Sulfinat **181**)

In Ergänzung dazu wurde das Produkt **223** auch mit der HPLC auf chiraler Phase untersucht. Zur HPLC-Analyse stand ein CD-Detektor zur Verfügung, der die gleichzeitige Messung des UV-Signals und des CD-Signals ermöglichte, sowie die direkte Aufnahme eines CD-Spektrums erlaubte. Abbildung 22 zeigt die Messung des Bromids **223** mit einer Retentionszeit von 8.2 Minuten und dem dazugehörigen CD-Ausschlag.

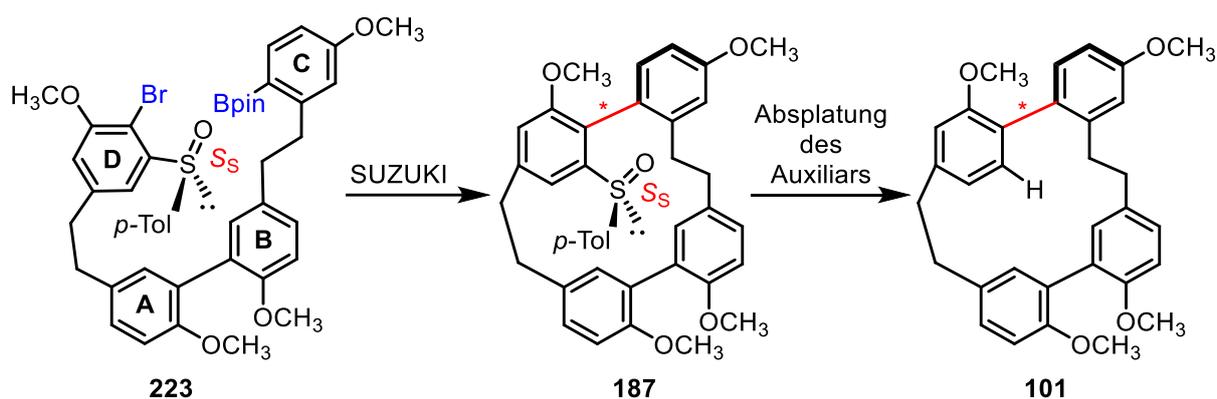


**Abbildung 22:** Chromatogramm nach Bromierung an **181**, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min

## 4.1.4 Macrocyclisierung und anschließende Abspaltung des Auxiliars

### 4.1.4.1 Erste SUZUKI-Reaktionen

Ziel war es nun, die Macrocyclisierung mit einer auxiliargesteuerten, atropdiastereoselektiven, intramolekularen SUZUKI-Reaktion durchzuführen. Die anschließende Abspaltung des Auxiliars sollte zum Tetramethylether **101** führen, von dem ein racemisches Gemisch als Referenzsubstanz zur Verfügung stand (Schema 83).



**Schema 83:** SUZUKI-Reaktion als Macrocyclisierung und Abspaltung des Auxiliars

Für SUZUKI-Reaktionen steht ein breites Feld an möglichen Reaktionsbedingungen zur Auswahl. Die Wahl der Reaktionsbedingungen für diese SUZUKI-Reaktion orientierte sich an vorangegangenen Arbeiten in unserem Arbeitskreis: zum einen an den Arbeiten von P. SCHMITZ, die eine racemische Synthese anstrebte und bei der die Macrocyclisierung zum Tetramethylether **101** durch SUZUKI-Kupplung gelang (vgl. Absch. 2.2.1, S. 27). Sie verwendete dafür Tetrakis-Palladium-Katalysator, Natriumcarbonat als Base und ein Toluol-Ethanol-Gemisch als Lösemittel. Besonders wichtig bei der Wahl der Reaktionsbedingungen war allerdings die Veröffentlichung von 2016 zu auxiliargesteuerten diastereoselektiven SUZUKI-Kupplungen, die in Abschnitt 2.2.2 (S. 32) erläutert wurde. Dort wurde mit einem Katalysatoren-Liganden-System aus Palladiumacetat und SPhos in Dioxan/Wasser mit Cäsiumcarbonat als Base Diastereomerenüberschüsse von bis zu 98% erzielt. Im letzten Fall handelte es sich aber nicht um eine Cyclisierung, sondern um eine intermolekulare Reaktion (Kreuzkupplung).



eine Racemisierung der Achse verursachen können. Zum anderen wird ein gewisses Maß an Energie benötigt, um die Ringspannung für die Cyclisierung zu überwinden.

**Tabelle 9:** Cyclisierungsversuche mit auxiliargesteuerten SUZUKI-Kupplungen

	Kat. [eq] / Ligand [eq]	Lösemittel	Base	Temp. / Zeit
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.1]	Toluol / EtOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	85 °C / 16 h
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.1]	Toluol / EtOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70 °C / 16 h
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.1]	Toluol / EtOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110 °C / 16 h
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.1]	Toluol / EtOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	85 °C / 44 h
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.1]	Toluol / EtOH	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70 °C / 16 h
6	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / SPhos [0.15]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80 °C / ü.N.
7	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / SPhos [0.2]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90 °C / ü.N.
8	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / SPhos [0.2]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70 °C / 3 d.
9	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / (S)-BINAP [0.15]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70 °C / 3 d
10	Pd(OAc) <sub>2</sub> [1] / SPhos [0.15]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	85 °C / ü.N.
11	Pd(OAc) <sub>2</sub> [1] / SPhos [0.15]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	160 °C / ü.N.
12	Pd(OAc) <sub>2</sub> [1] / SPhos [0.15]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	85 °C / 2 d

Die Reaktionen ergaben Substanzgemische und die Identifikation der einzelnen Bestandteile stand zunächst im Vordergrund. Nach der Durchführung wurde säulenchromatographisch aufgereinigt und vor allem die gewonnenen Hauptfraktionen wurden näher untersucht. Die Charakterisierung der isolierten Substanzen gestaltete sich allerdings schwierig, da die Fraktionen trotz Aufreinigung unsauber waren und die NMR-Daten auf Grund von vielen Überlagerungen schwer auszuwerten und uneindeutig waren.

#### 4.1.4.2 Identifizierung des Hauptproduktes und erster Nachweis des Cyclisierungsproduktes

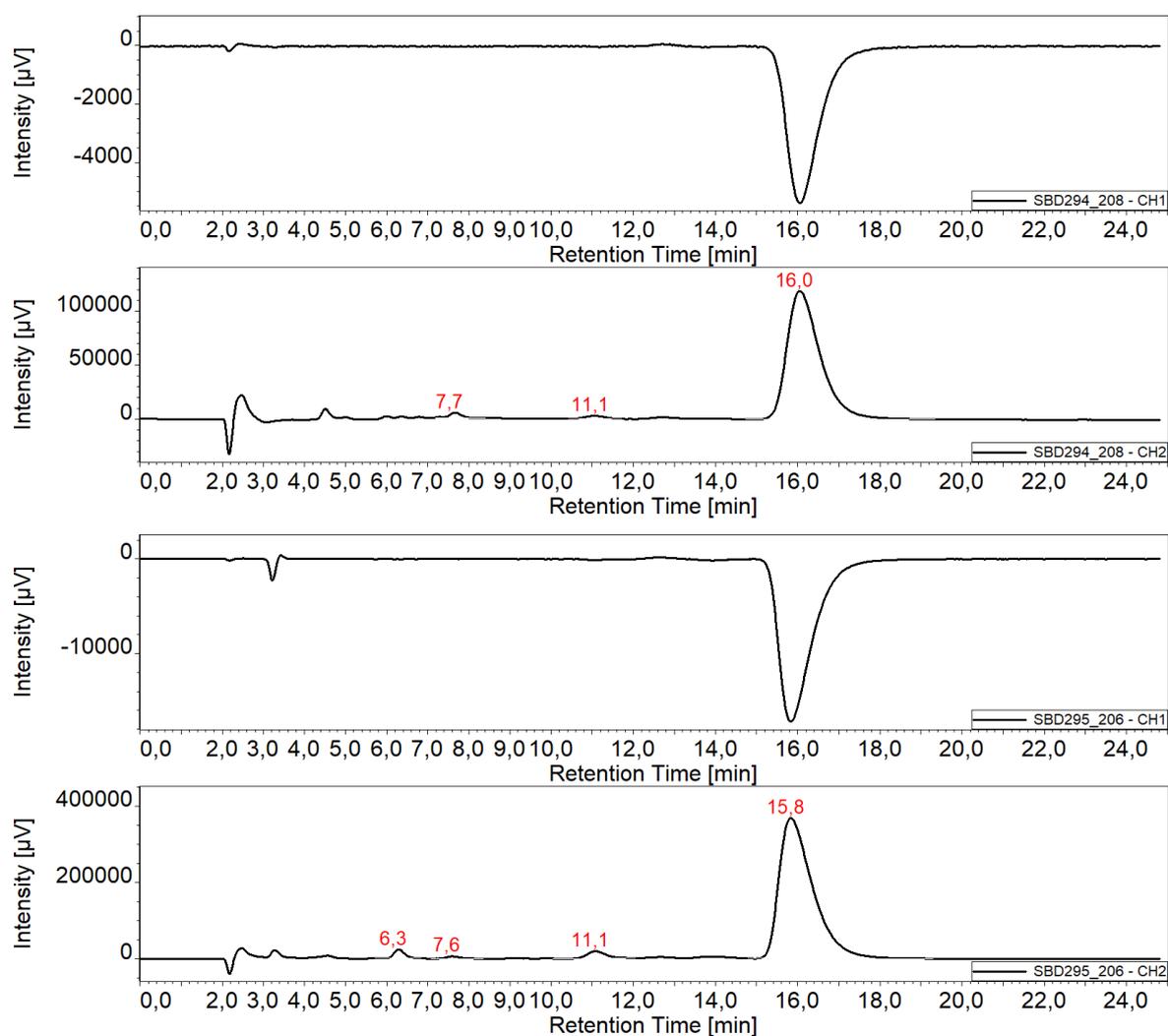
Infolgedessen wurden weitere zwei Ansätze gewählt (Tabelle 10), um die entstehende Hauptschubstanz besser verfolgen, isolieren und charakterisieren zu können. Vorrangiges Ziel war dabei nicht eine hohe Diastereoselektivität, sondern die Cyclisierung an sich. Untersucht

wurden die Rohprodukte und die isolierten Hauptprodukte mittels HPLC auf chiraler Phase mit UV- sowie CD-Spur.

**Tabelle 10:** Reaktionsbedingungen der beiden SUZUKI-Reaktionen zu Macrocyclisierung

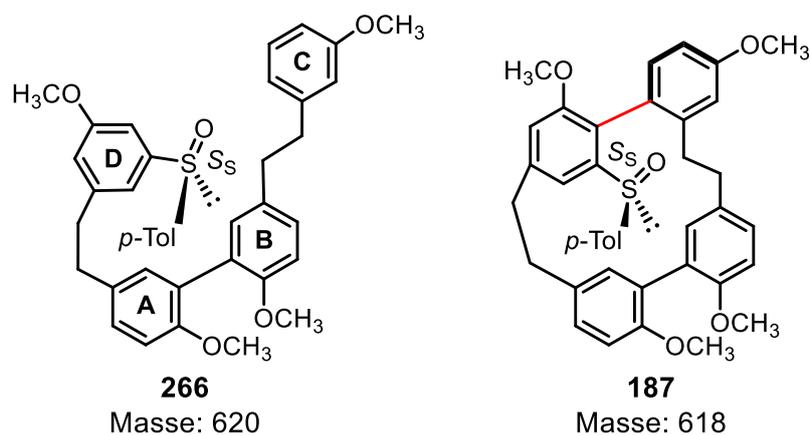
	Kat. [eq] / Ligand [eq]	Lösemittel	Base	Temp. / Zeit
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / SPhos [0.2]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110 °C / 5 d
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / SPhos [0.2]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	95 °C / 6 d

Die Reaktion zum ersten Eintrag wurde für fünf Tage bei 110 °C erhitzt. Bei der zweiten Reaktion wurde für sechs Tage auf 95 °C erhitzt und das Edukt wurde in kleinen Portionen über die ersten drei Tage hinweg hinzugegeben. Die nachfolgende Abbildung 24 zeigt die beiden Chromatogramme der Rohprodukte.



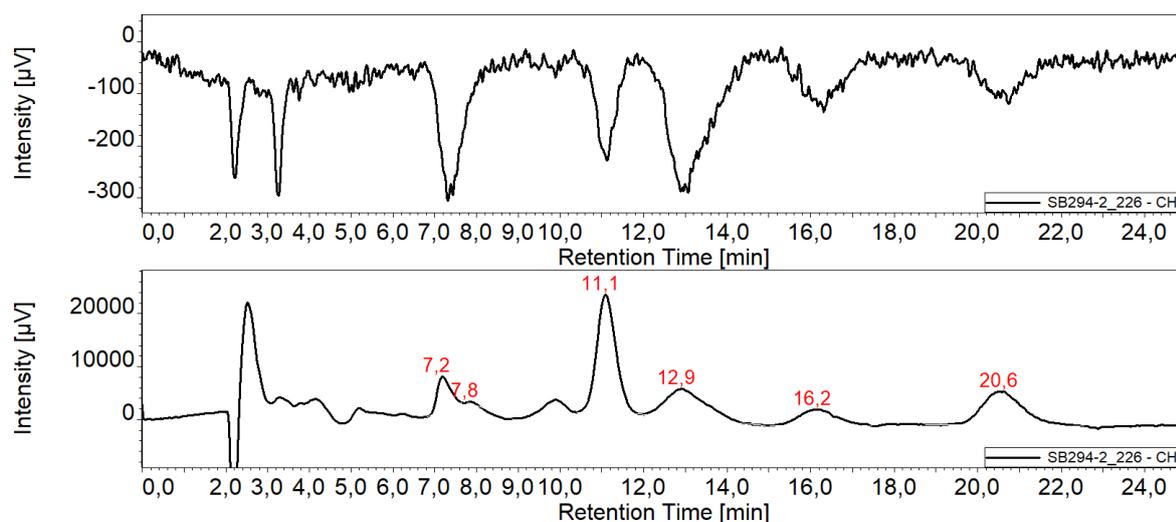
**Abbildung 24:** Chromatogramme der Rohprodukte nach SUZUKI-Reaktion (Eintrag 1, oben; Eintrag 2, unten) mit Bromid **223**, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min; oben CD-Spuren, unten UV-Spuren

Die Chromatogramme der Rohprodukte beider Reaktionen sind sehr ähnlich und zeigen einen Hauptpeak bei Retentionszeiten im Bereich von 15.8/16 min. Diese Substanz konnte rein isoliert werden und wurde mittels NMR-Daten und Massenbestimmung als das di-H-substituierte, offenkettige Sulfinat **266** identifiziert (Abbildung 25). Bei der ersten Reaktion ergab sich dieses Produkt zu 41%, bei der zweiten Reaktion zu 65%.



**Abbildung 25:** Isoliertes Hauptprodukt **263** im Vergleich zur Zielverbindung **187**

Bei der säulenchromatografischen Aufreinigung der ersten Reaktion konnte neben dem unerwünschten Sulfinat **266** als Hauptprodukt noch eine weitere Mischfraktion gewonnen werden, die ebenfalls mit HPLC vermessen wurde. Das dazugehörige Chromatogramm ist in Abbildung 26 dargestellt.

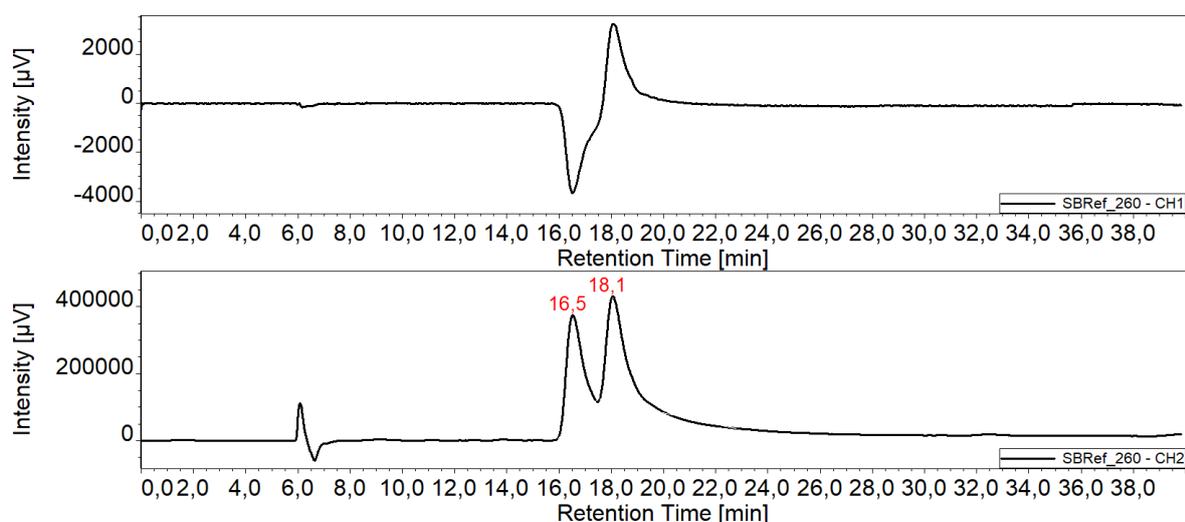


**Abbildung 26:** Chromatogramm der Mischfraktion nach SUZUKI-Reaktion (Eintrag 1) mit Bromid **223**, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min

Zu sehen ist ein Substanzgemisch, bei dem viele Substanzen auch ein CD-Signal aufweisen, was durch die Verwendung der Sulfinylgruppe als chirales Auxiliar zu erklären ist. Das Produkt, sowie alle Nebenprodukte, die diese Gruppe enthalten, besitzen ein chirales Zentrum und sind somit chiroptisch aktiv. Eine Probe dieser Mischfraktion wurde mit LC-MS auf Umkehrphase analysiert und die Masse der Zielsubstanz **187** konnte erstmals nachgewiesen werden. Auf Grund der schlechten Vergleichbarkeit beider Messungen (chirale Phase HPLC und Umkehrphase LC-MS) und da nur wenig Substanz der Mischfraktion vorlag, war eine Zuordnung der Zielsubstanz zu einem der Peaks zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich.

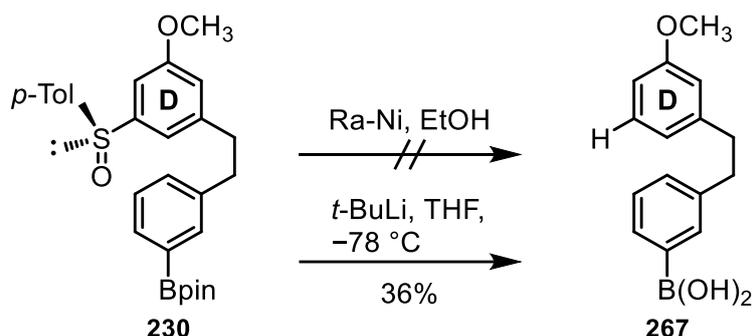
#### 4.1.4.3 Sulfinatabspaltung und Identifizierung des Tetramethylethers **101**

Da nun klar war, dass das Hauptprodukt der Cyclisierungsversuche nicht der Zielverbindung entsprach, diese aber in kleinen Mengen auch bei anderen Cyclisierungsversuchen entstanden sein könnte, wurden nun auch Nebenfraktionen anderer Cyclisierungsversuche auf chiraler Phase mit der HPLC vermessen. Um festzustellen, ob die Zielsubstanz **187** in diesen Fraktionen enthalten ist, ohne den entsprechenden Peak der Zielverbindung zu kennen, sollten nach der Messung die Sulfinylgruppen abgespalten werden. Nach der Sulfinatabspaltung sollte in der Theorie nur noch der gewünschte Tetramethylether **101** als optisch aktive Substanz enthalten sein und die dazugehörigen Chromatogramme können mit dem der Referenzsubstanz verglichen werden. Das Vergleichschromatogramm der racemischen Referenzsubstanz ist in Abbildung 27 abgebildet. Die beiden Peaks entsprechen den Enantiomeren, die entgegengesetzte CD-Signale aufweisen.



**Abbildung 27:** Chromatogramm der Referenzsubstanz, Amylose-1, IPA/n-Hexan, 5:95, F = 0.5 ml/min

Zur Abspaltung der Sulfinylgruppe unter Erhalt der Konfiguration der chiralen Achse waren in unserem Arbeitskreis zwei verschiedene Varianten etabliert. Zum einen durch Lithiierung mit Lithiumorganen wie Phenyllithium oder *tert*-Butyllithium,<sup>106,107</sup> zum anderen die reduktive Abspaltung mit RANEY-Nickel<sup>108</sup>. Diese beiden Varianten wurden zunächst in kleinen Testansätzen an der Modellschubstanz **230** getestet. Der Einfluss der Reagenzien auf den Boronsäureester wurde hier vernachlässigt und im deutlichen Überschuss gearbeitet.



**Schema 84:** Abspaltung des Sulfinylauxiliars an der Modellschubstanz **230**

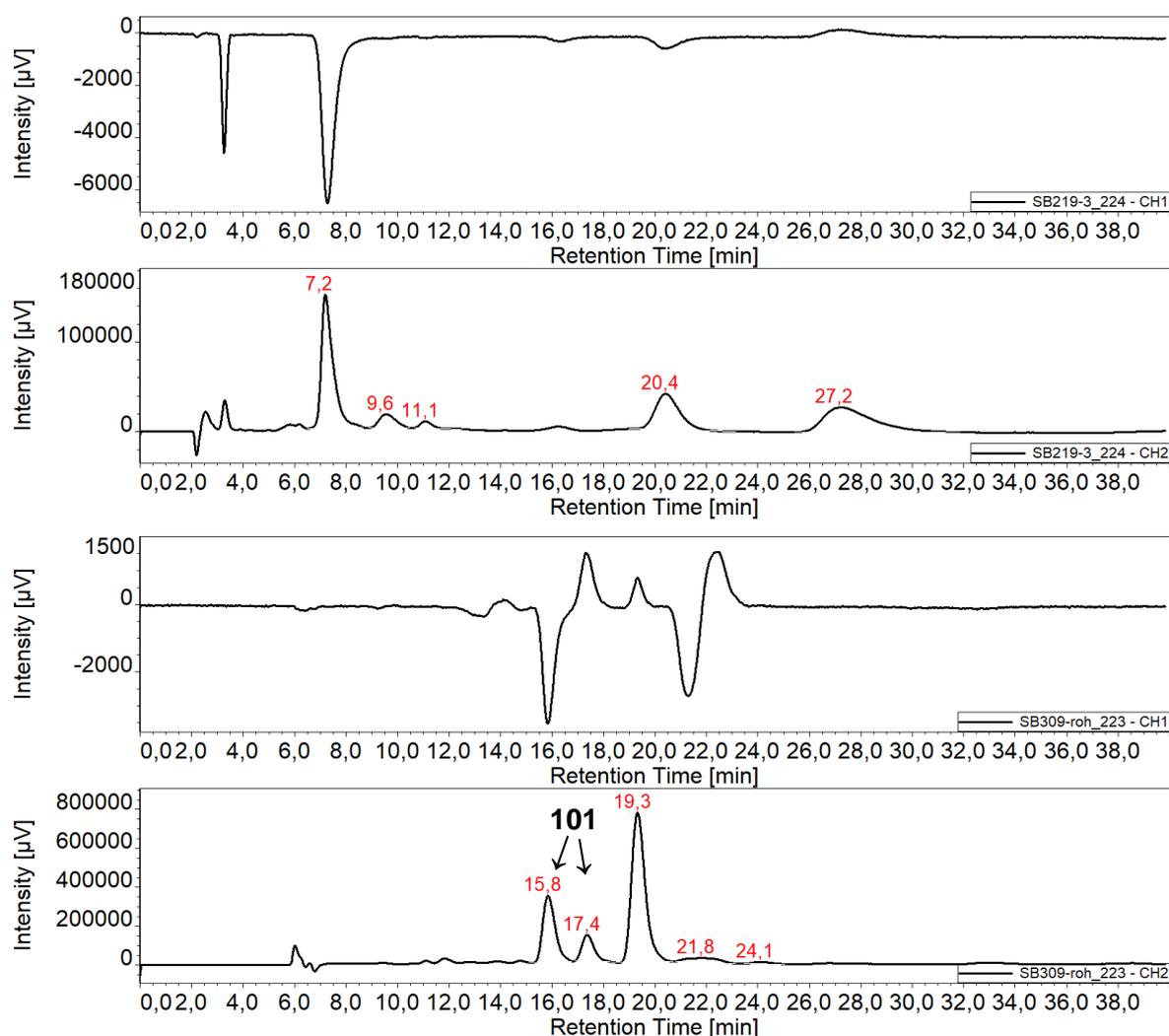
Nach der Umsetzung mit RANEY-Nickel konnte kein Produkt isoliert werden, jedoch wurde die Hälfte des Edukts zurückgewonnen. Die Umsetzung mit 2.5 Äquivalenten *tert*-Butyllithium ergab das Derivat **267** zu 30%.

Alle noch verfügbaren Fraktionen aus Cyclisierungsansätzen wurden auf der HPLC vermessen. Daraus gingen zwei Ansätze hervor, die für die weiteren Betrachtungen interessant waren. Die dazugehörigen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 11 nochmals dargestellt.

**Tabelle 11:** Reaktionsbedingungen von Suzuki-Kupplungen, Auszug aus Tabelle 9

	Kat. [eq] / Ligand [eq]	Lösemittel	Base	Temp. / Zeit
<b>6</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / SPhos [0.15]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80 °C / ü.N.
<b>11</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> [1] / SPhos [0.15]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	160 °C / ü.N.

Die Fraktionen wurden zunächst auf chiraler Phase (Cell-1) mit der HPLC gemessen, dann zur Abspaltung der Sulfinylgruppe mit einem großen Überschuss an *tert*-Butyllithium umgesetzt und nochmals auf chiraler Phase (Amylose-1) gemessen. Die entsprechenden Chromatogramme zu Eintrag 6 sind in Abbildung 28 dargestellt.

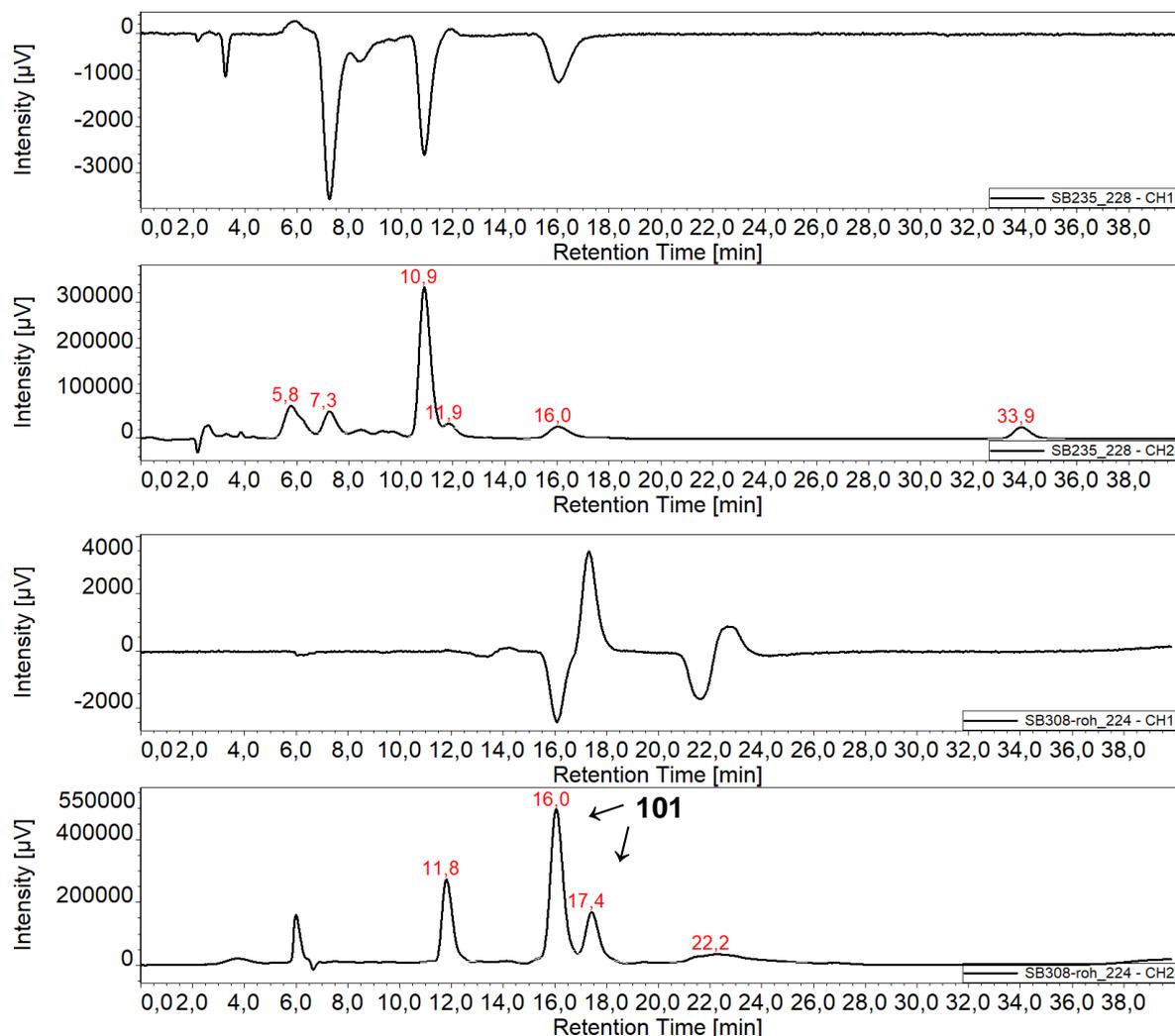


**Abbildung 28:** oben: Chromatogramme nach SUZUKI-Reaktion (Eintrag 6), Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min; unten: Chromatogramm nach Sulfinatabspaltung, Amylose-1, IPA/n-Hexan, 5:95, F = 0.5 ml/min

Oben ist das Chromatogramm einer Mischfraktion, gewonnen aus der säulenchromatographischen Aufreinigung nach der SUZUKI-Kupplung. Die prägnantesten Signale sind die bei einer Retentionszeit von 7.2, 20.4 und 27.2 Minuten, welche auch ein CD-Signal erzeugten. Nach Umsetzung mit *tert*-Butyllithium ergab sich das Chromatogramm unten. Die Peaks bei den Retentionszeiten 15.8 und 17.4 Minuten zeigen CD-Signale in entgegengesetzte Richtungen und entsprechen den Signalen der Referenzsubstanz mit einem  $ee$ -Wert von 44%. Bei 19.3 und 21.8 sind zwei weitere Peaks mit entgegengesetzten CD-Ausschlägen, welche aber nicht zugeordnet werden konnten.

In Abbildung 29 sind die Chromatogramme zum Eintrag 11 dargestellt. Die prägnantesten Peaks nach der SUZUKI-Kupplung haben hier eine Retentionszeit von 5.8, 7.3, 10.9 und 16.0 Minuten. Nach der Abspaltungsreaktion sind auch hier die Produktpeaks zum Tetramethylether **101** bei 16.0 und 17.4 Minuten zu erkennen. Der Enantiomerenüberschuss

beträgt hier 51%. Weitere Peaks, die nicht zugeordnet werden konnten, sind bei Retentionszeiten von 11.8 und 22.2 Minuten. Ein weiterer Run mit Rohprodukt und Referenzsubstanz bestätigte, dass es sich bei den der Zielsubstanz **101** zugeordneten Signale um die Zielsubstanz handelt.



**Abbildung 29:** oben: Chromatogramme nach SUZUKI-Reaktion (Eintrag 11), Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min; unten: Chromatogramm nach Sulfinatabspaltung, Amylose-1, IPA/n-Hexan, 5:95, F = 0.5 ml/min

Durch diese Untersuchungen konnte nun auch erstmals gezeigt werden, dass durch die SUZUKI-Kupplung mit anschließender Sulfinatabspaltung über diese Syntheseroute der Tetramethylether **101** mit ee-Werten bis zu 51% hergestellt werden kann. Jedoch blieben einige Fragen offen. Die Zuordnung des bevorzugten Enantiomers und der Einfluss der Reaktionsbedingungen auf das Enantiomerenverhältnis war noch ungeklärt. Dass sich beide Enantiomere des Tetramethylethers **101** bildeten, spricht dafür, dass nach der SUZUKI-Kupplung auch die beiden entsprechenden Diastereomere vorliegen, welche noch nicht chromatographisch identifiziert werden konnten.

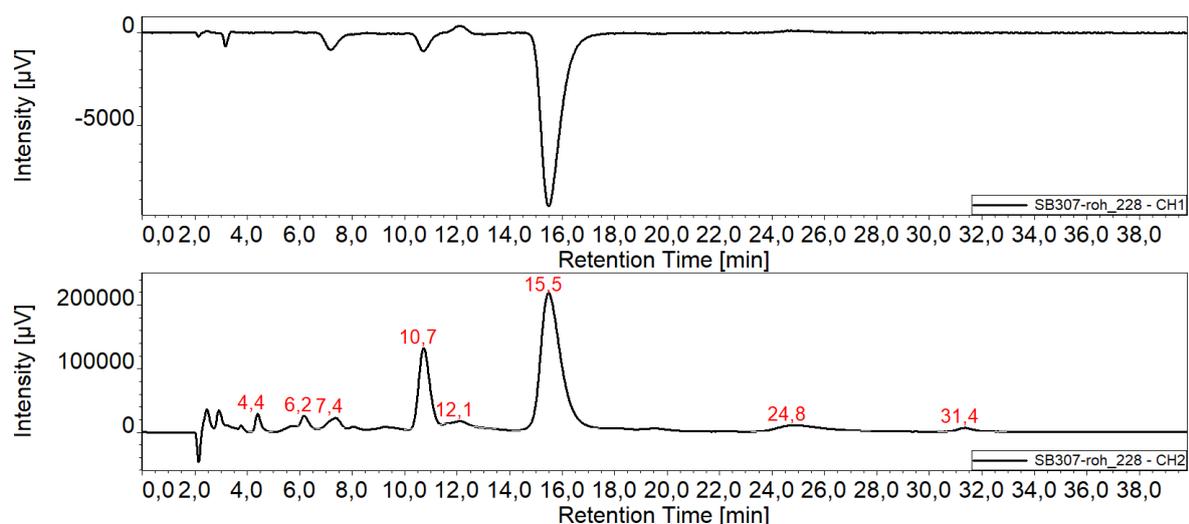
#### 4.1.4.4 Analysearbeiten bei weiteren SUZUKI-Reaktionen

Für die darauffolgenden Versuche standen eine präparative HPLC und eine LC-MS zur Verfügung. Es wurde eine weitere SUZUKI-Kupplung durchgeführt, bei der das Rohprodukt mittels präparativer HPLC aufgetrennt wurde. Das erlaubte die Massenbestimmung einzelner Fraktionen mit der LC-MS und anschließender Messung auf der HPLC an chiraler Phase.

**Tabelle 12:** Reaktionsbedingungen der SUZUKI-Kupplung

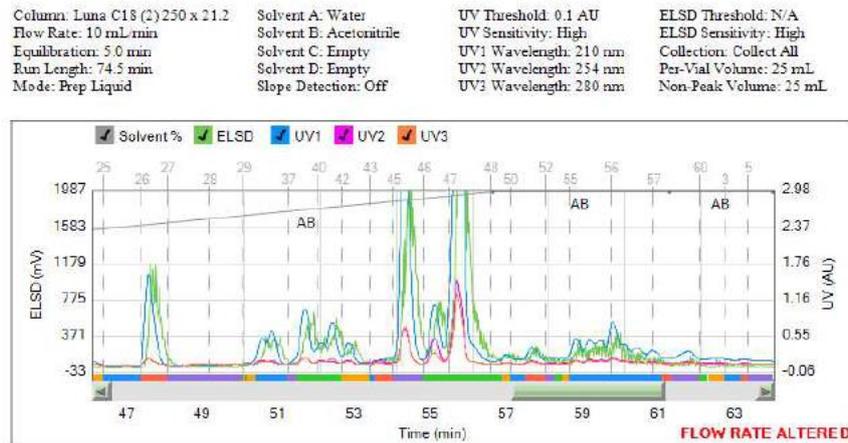
	Kat. [eq] / Ligand [eq]	Lösemittel	Base	Temp. / Zeit
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] /	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	120 °C / 5 d
	SPhos [0.2]			→160 °C/ ü.N.

Bei analogem Katalysatoren-Liganden-System wurde mit 120 °C eine eher hohe Reaktionstemperatur gewählt, da der Fokus dabei auf die Identifizierung der entstehenden Spezies gelegt wurde und nicht auf die Stereoselektivität der Reaktion. Die Reaktion wurde nach fünf Tagen für eine HPLC-Kontrollmessung auf chiraler Phase beprobt und für einen weiteren Tag auf 160 °C erhitzt. Das Kontroll-Chromatogramms stimmte mit dem des Rohprodukts, welches in Abbildung 30 zu sehen ist, überein. Die drastische Temperaturerhöhung schien demnach keinen Einfluss auf die Zusammensetzung des Rohprodukts zu haben.

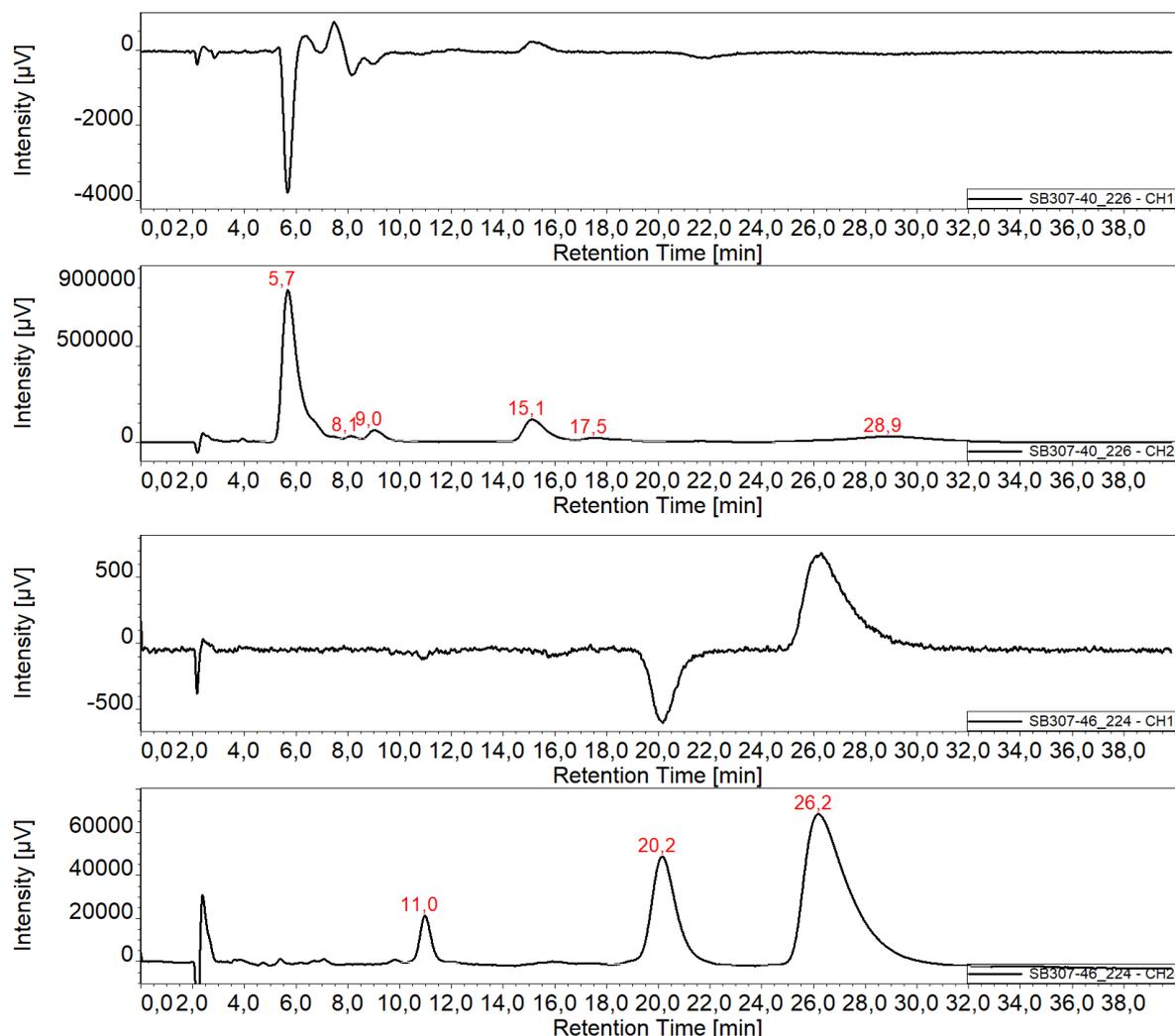


**Abbildung 30:** Chromatogramme nach SUZUKI-Reaktion, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min

Allerdings traten bei der Aufreinigung des Rohprodukts mittels präparativer Trennung Löslichkeitsprobleme auf (Abbildung 31). Verwendet wurde dafür ein Gradient-Verfahren, beginnend mit einem hohen Wasseranteil und zunehmenden Acetonitrilanteil. Dennoch wurden zwei Fraktionen isoliert, in denen die Masse des cyclisierten Sulfats **187** nachgewiesen werden konnte. Die dazugehörigen HPLC-Messungen an chiraler Phase sind in Abbildung 32 zusammengefasst.



**Abbildung 31:** Chromatogramm von SUZUKI-Reaktion, Phenomenex Luna® C18, Wasser/Acetonitril

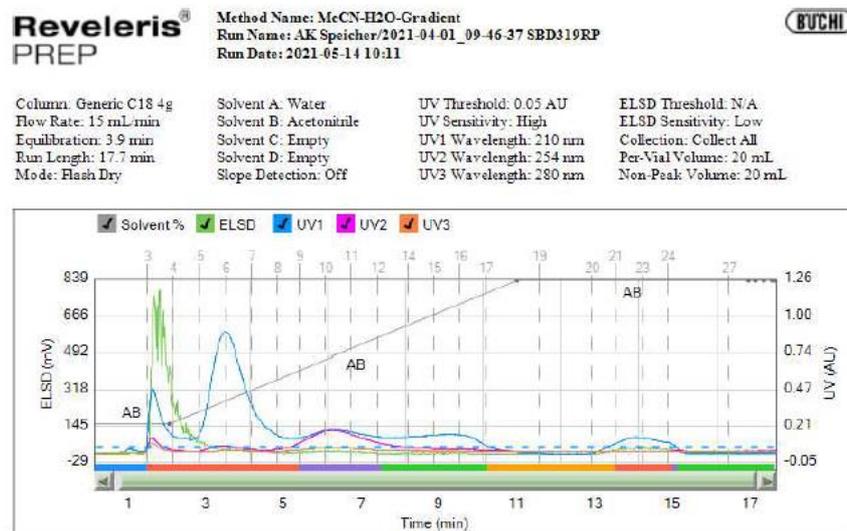


**Abbildung 32:** oben: Chromatogramme nach SUZUKI-Reaktion Fraktion 1, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min; unten: Chromatogramm nach SUZUKI-Reaktion Fraktion 2, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min

Das Chromatogramm von Fraktion 1 (Abbildung 32, oben) zeigt bei einer Retentionszeit von 5.7 Minuten den prägnantesten Peak. Im Chromatogramm von Fraktion 2 (unten) sind die prägnantesten Peaks bei einer Retentionszeit von 20.2 und 26.2 Minuten. Letztere zeigen beim Vergleich zu den Chromatogrammen aus Abbildung 28 ähnliche Retentionszeiten (20.4 und 27.2 Minuten). Zur Abspaltung des Auxiliars wurden beide Fraktionen mit *tert*-Butyllithium umgesetzt, doch die Umsetzungen führten in beiden Fällen nicht zum gewünschten Tetramethylether **101**.

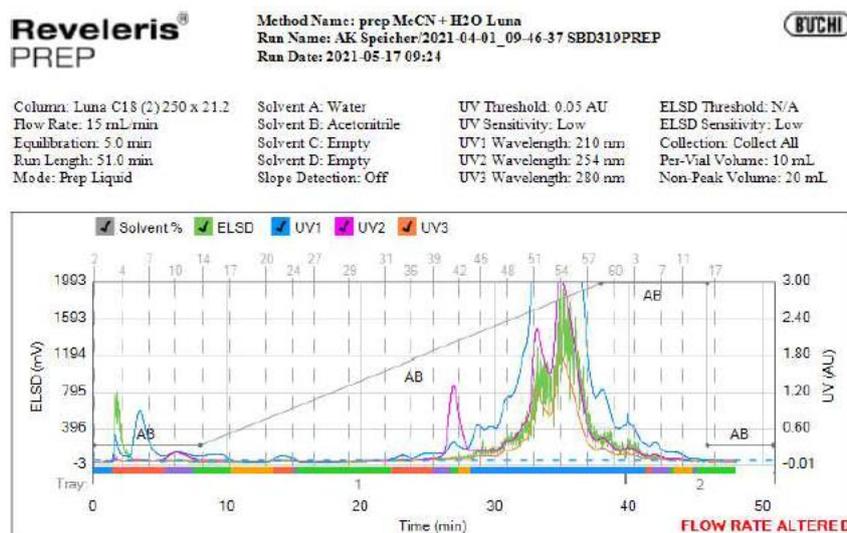
Es folgte eine weitere SUZUKI-Reaktion, die mit analogen Bedingungen bei 85 °C durchgeführt wurde (vgl. Tabelle 12). Durch engmaschigere Beprobung konnte die Abnahme des Eduktpeaks in Kontroll-Chromatogrammen verfolgt werden. Nach drei Tagen war kein Eduktpeak mehr zu erkennen und die Reaktion wurde beendet. Die Auftrennung erfolgte hier

ebenfalls mittels präparativer HPLC. Um Löslichkeitsprobleme während des Runs zu vermeiden, wurde hier ein Vorlauf auf einer Umkehrphasensäule durchgeführt. So konnten schwerlösliche Bestandteile im Vorhinein abgetrennt werden (Abbildung 33).



**Abbildung 33:** Chromatogramm des Vorlaufs auf Umkehrphase, Phenomenex Onyx Monolithic C18, Wasser/Acetonitril

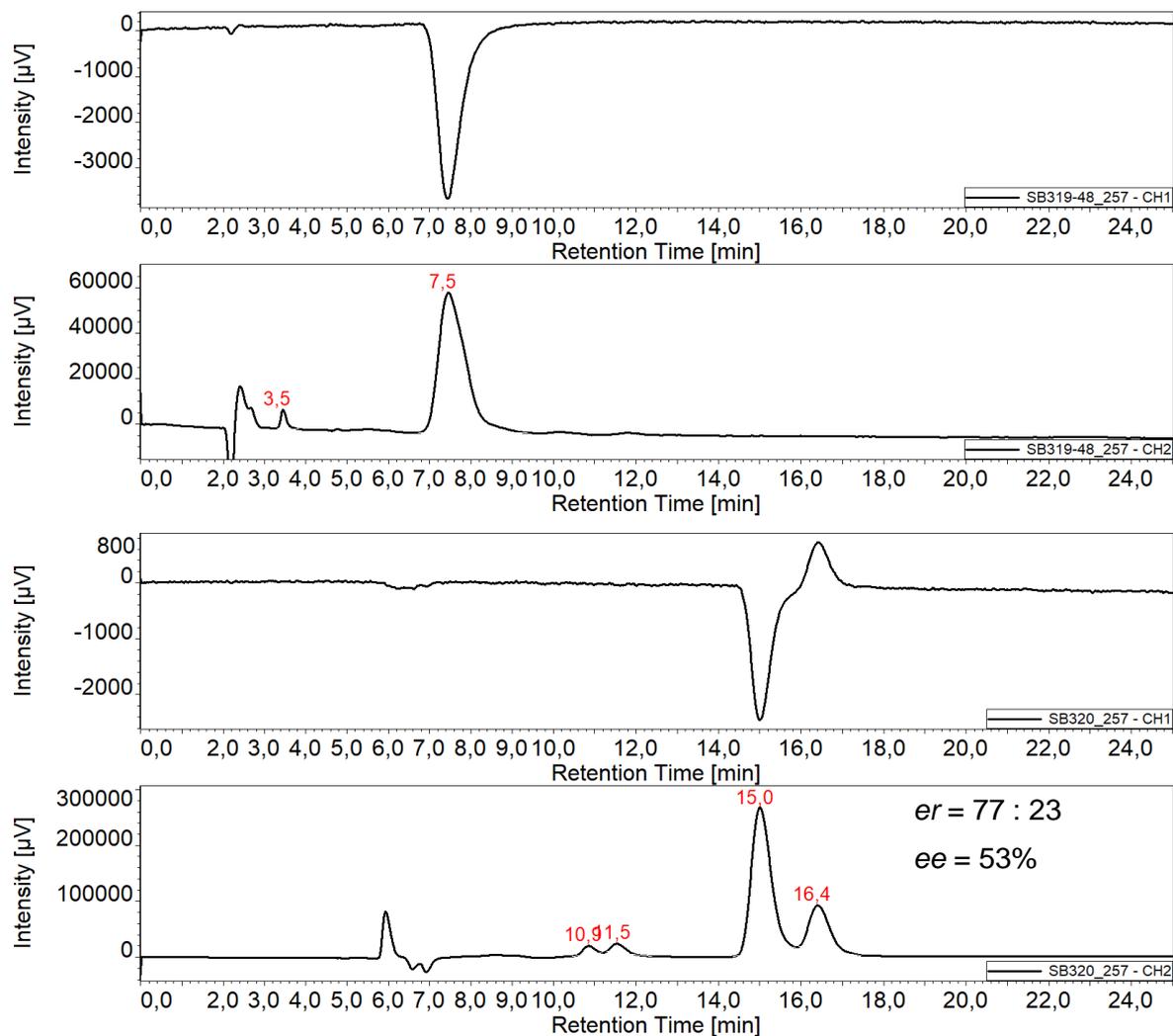
Das entsprechende Chromatogramm des Hauptruns ist in Abbildung 34 abgebildet.



**Abbildung 34:** Chromatogramm des Hauptruns, Phenomenex Luna<sup>®</sup> C18, Wasser/Acetonitril

Mit Hilfe dieses Durchlaufs konnte nun erstmals eine Fraktion des cyclischen Sulfinats **187** isoliert werden, was durch Massenbestimmung bestätigt wurde. Die HPLC-Analyse auf

chiraler Phase (Cell) zeigt einen Peak mit der Retentionszeit 7.5 Minuten und einem negativen CD-Signal (Abbildung 35). Somit konnte der in den vorigen Chrommatogrammen vorliegende Peak im Bereich von 7 Minuten dem Produkt zugeordnet werden (vgl. Abbildung 28). Die Umsetzung mit *tert*-Butyllithium führte zur Abspaltung der Sulfinylgruppe und ergab den Tetramethylether **101** mit einem *ee*-Wert von 53%.



**Abbildung 35:** oben: Chromatogramm des cyclischen Sulfinats **187**, Cell-1, IPA/n-Hexan, 30:70, F = 0.8 ml/min; unten: Chromatogramm nach Sulfinatabspaltung, Amylose-1, IPA/n-Hexan, 5:95, F = 0.5 ml/min

#### 4.1.4.5 Stereochemische Betrachtung

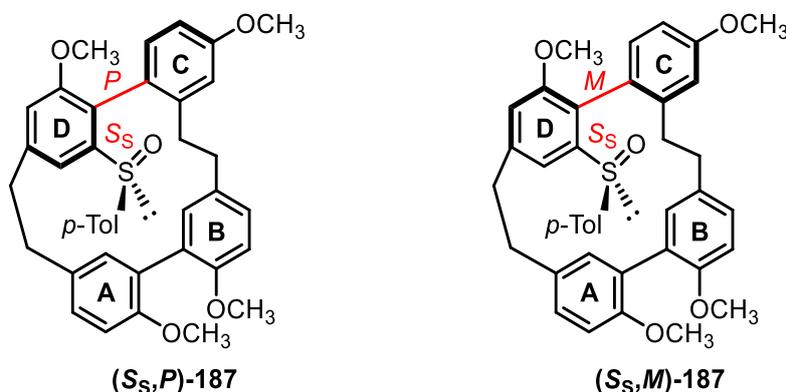
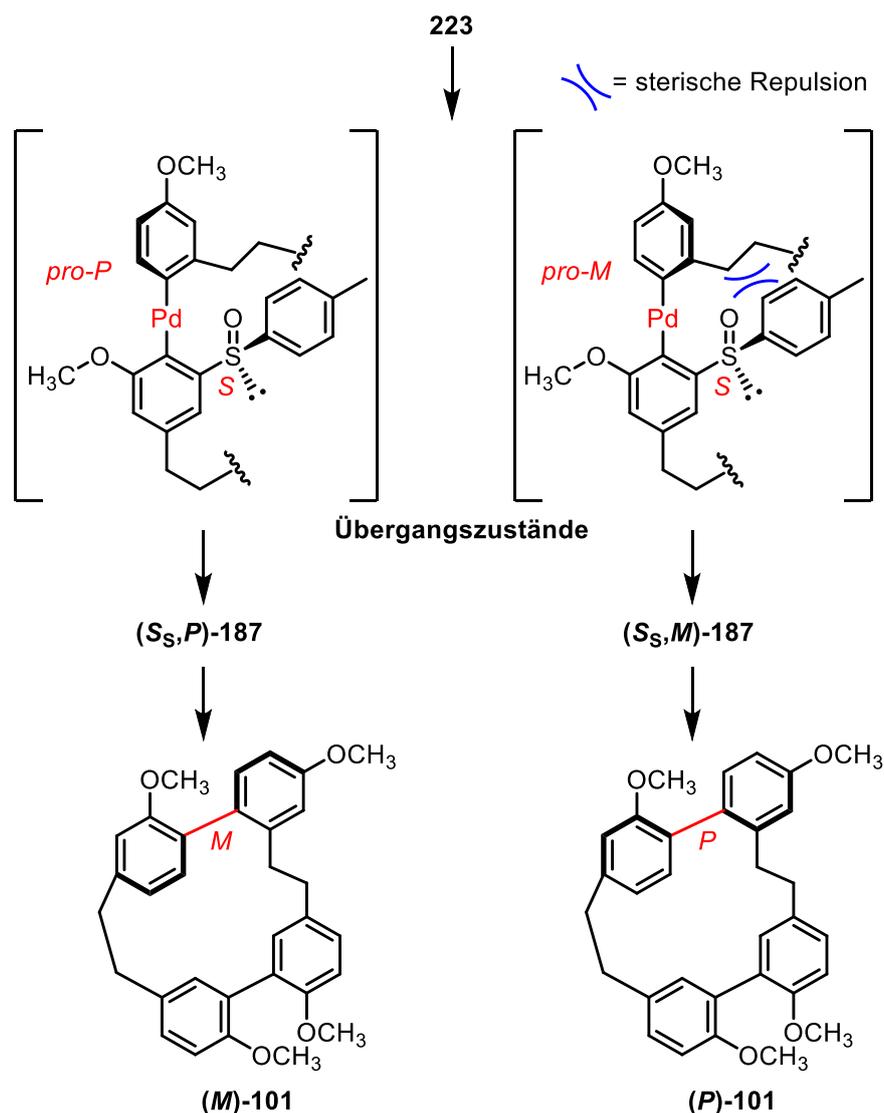


Abbildung 36: Die beiden Diastereomere als mögliche Produkte der Suzuki-Reaktion

Es folgte die stereochemische Betrachtung der Ergebnisse zur Cyclisierungsreaktion und der anschließenden Sulfinatabspaltung.

Durch die HPLC-Analysen auf chiraler Phase stellte sich der Peak im Bereich von 7.5 Minuten als Produktpeak heraus. Unter der Annahme, dass die Sulfinylgruppe *S*-konfiguriert vorliegt und unter den SUZUKI-Bedingungen in seiner Konfiguration stabil blieb, können während der Reaktion zwei Diastereomere entstehen, das  $(S_S, M)$ -Diastereomer und das  $(S_S, P)$ -Diastereomer. In der Regel lassen sich Diastereomere auf achiraler und chiraler Phase mittels HPLC auftrennen. In Kombination mit einem CD-Detektor, können Diastereomere selbst mit geringem Unterschied in den Retentionszeiten anhand des CD-Signals sichtbar sein. Die Probe des hier isolierten Cyclus **237** wurde bei verschiedenen Laufmittelzusammensetzungen vermessen, wobei sich stets nur ein Peak mit negativen CD-Signal zeigte. Dies spricht stark für das Vorliegen nur eines der beiden Diastereomere. Welches der Diastereomere entstanden ist kann zwar nicht mit Sicherheit festgestellt werden, allerdings kann die Betrachtung der jeweiligen Übergangszustände in Schema 85 einen Hinweis darauf geben.

Die zu erwartende Konfiguration des Hauptproduktes wird durch die Konfiguration der Sulfinylgruppe bestimmt. Die raumeinnehmende Toluolgruppe ragt aus der Ebene des unteren abgebildeten Aromats nach vorn. Durch die cyclische Struktur kommt es beim  $(S_S, M)$ -Diastereomer (rechts) zur sterischen Repulsion, da dort die Ethanbrücke ebenfalls aus der Ebene nach vorn heraus ragt. Im anderen Fall des  $(S_S, P)$ -Diastereomers (links), steht die Ethanbrücke nach hinten und so steht dem Tolyrest der Sulfinylgruppe mehr Raum zur Verfügung. Aus diesem Grund sollte das  $(S_S, P)$ -Diastereomer in der Theorie bevorzugt gebildet werden sollte.



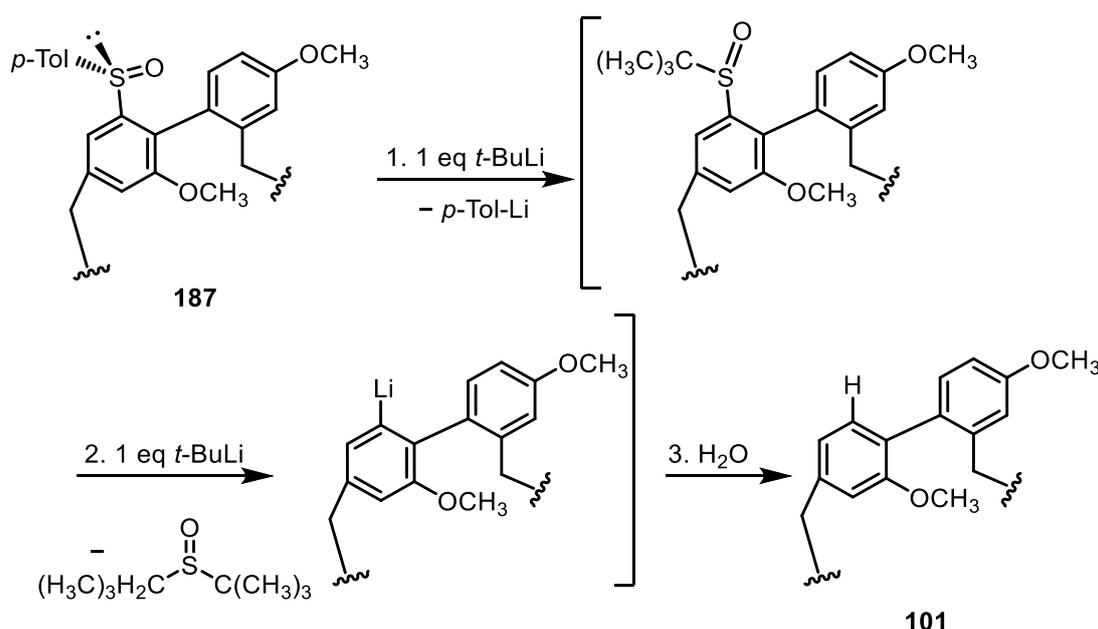
Schema 85: Übergangszustände bei SUZUKI-Reaktion

Für die Überführung in den Tetramethylether **101** wurde hier die Variante mit *tert*-Butyllithium als lithierende Spezies bei  $-78^\circ\text{C}$  gewählt. Ziel der Abspaltung des Auxiliars ist es, dass die Konfiguration der chiralen Achse stabil bleibt. Auf Grund der geänderten Prioritätenreihenfolge ändert sich bei gleichbleibender Konfiguration die Konfigurationsbezeichnung wie in Schema 85 gezeigt. So wird das (*M*)-Diastereomer zum (*P*)-Enantiomer und das (*P*)-Diastereomer zum (*M*)-Enantiomer. Unter Berücksichtigung der Übergangszustände ergibt sich der (*M*)-Tetramethylether **101** als bevorzugt entstehendes Enantiomer.

Nach der Abspaltung des Auxiliars der isolierten Fraktion des Cyclus **187** konnte hier ein  $ee$ -Wert von 53% erreicht werden, der Tetramethylether **101** liegt also nicht enantiomerenrein, sondern enantiomerenangereicht vor. Die Chromatogramme wurden bei 250 nm aufgenommen. Der erste Peak bei 15 Minuten zeigt ein negatives CD-Signal, der zweite Peak

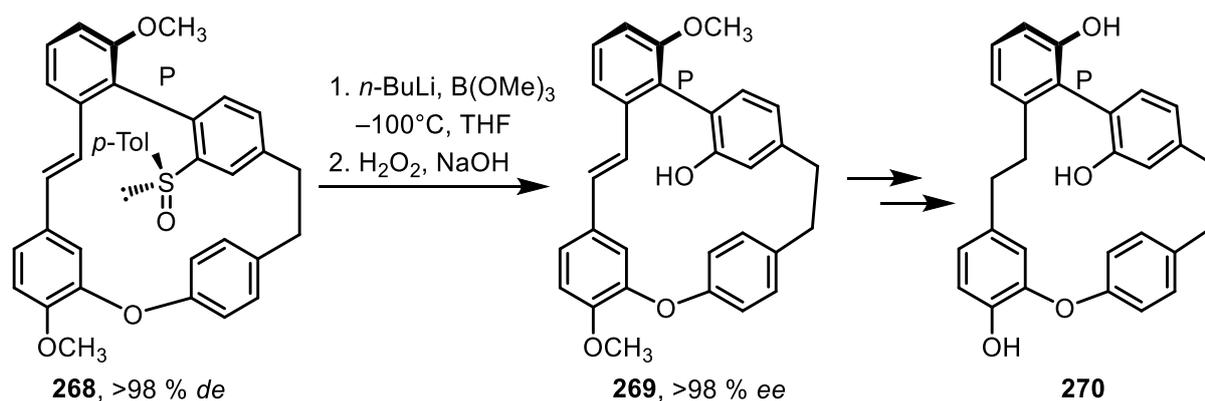
bei 16.4 Minuten ein entgegengesetztes CD-Signal (Abbildung 35). Um zu begründen, warum der Tetramethylether **101** hier nicht enantiomerenrein erhalten wurde, können im Wesentlichen zwei Ursachen herangezogen werden. Zum einen muss das cyclische Sulfinat **187** diastereomerenrein vorliegen. Zum anderen kann bei der Abspaltungsreaktion chirale Information verloren gehen.

Der erste Sachverhalt wurde bereits im vorangegangenen Abschnitt diskutiert. Die Analytik weist auf eine stereochemisch reine Ausgangssubstanz **187** hin.



Schema 86: Abspaltung des Auxiliars

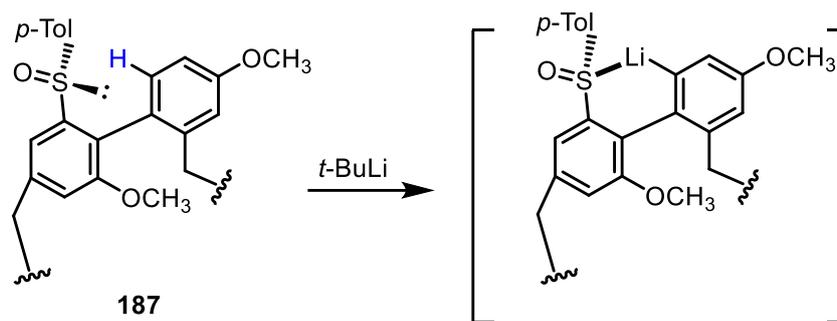
Für den zweiten Sachverhalt sind vor allem methodische Aspekte von Bedeutung. Die eingeschränkte Drehbarkeit der chiralen Achse des Isoplagiochins D (**4**) zeichnet sich durch die Kombination der Stabilisierung durch zwei *ortho*-Substituenten in Verbindung mit der Ringspannung aus. Die Sulfinylgruppe ist dabei ein dritter und somit zusätzlicher *ortho*-Substituent. Auf den ersten Blick scheint es also, als könnte durch die Abspaltung dieser Gruppe keine chirale Information verloren gehen. In Schema **86** kann der Abspaltungsmechanismus genauer betrachtet werden. Für die vollständige Abspaltung werden mindestens zwei Äquivalente des Lithiumorganyls benötigt, bevor die lithiierte Zwischenstufe entsteht.<sup>109</sup> Im Anschluss folgt die Hydrolyse, wodurch die Position protoniert wird und eine kovalente C-H-Bindung entsteht.



**Schema 87:** OH-Einführung zum Dimethylether **266**

Die Sulfinatabsplattung stellt oft einen kritischen Schritt da. So spielt bei einem offenkettigen Derivat vor allem die Temperatur eine wesentliche Rolle bei der Einschränkung der freien Drehbarkeit der Biarylachse und beim Erhalt der Konfiguration.<sup>68</sup> In vorigen Arbeiten zur Synthese von Isoriccardin C (**270**) von L. MARX in unserem Arbeitskreis wurde die Sulfinylgruppe nicht einfach abgespalten, sondern durch eine OH-Gruppe ausgetauscht (Schema 87).<sup>110</sup> Das Substitutionsmuster an der Biarylachse ist hier anders, so befinden sich zwei *ortho*-Substituenten an einem Aromaten. An dem anderen Aromaten sitzt die Sulfinylgruppe als einziger *ortho*-Substituent. Um in diesem Fall die Konfiguration beibehalten zu können, war eine Temperatur von  $-100^\circ\text{C}$  für die Lithiierung, aber auch dem Umsatz mit Trimethylborat und dem Oxidationsreagenz nötig. Dies zeigt die Sensibilität der Biarylachse. Bei dem hier vorliegenden Isoplagiochinsystem weisen beide Biaryle an der Biarylachse einen *ortho*-Substituenten auf. Deshalb scheint ein Einfluss der Temperatur bei der Lithiierung und anschließenden Hydrolyse auf die Konfiguration zwar eher unplausibel. Dennoch könnte durch weitere Experimente in der Zukunft – beispielsweise mit anderen Lithiumorganyle oder alternativen Abspaltungsarten für das Auxiliar – gezeigt werden, dass in diesem Fall die Abspaltungs- und Hydrolysetemperatur nicht für die Racemisierung verantwortlich ist.

Ein weiterer Gedankengang, um die Instabilität der Biarylachse zu erklären, ist das Auftreten beispielsweise von cyclischen Zwischenstufen. Bei der Lactonmethode nach BRINGMANN werden atropabile Lactonstrukturen eingesetzt, um Biarylsysteme durch Lactonöffnung stereokontrolliert aufzubauen.<sup>61</sup> Im vorliegenden Fall könnte durch die Zugabe von *tert*-Butyllithium zum Teil in *ortho'*-Position deprotoniert und so auch lithiiert werden. Eine Fixierung zu einem sechsgliedrigen Ring entstünde durch Koordination des Elektronenpaares der Sulfinylgruppe an Lithium (Schema 88). Dabei könnte der sechsgliedrige Ring eine Teil-Racemisierung bewirken.



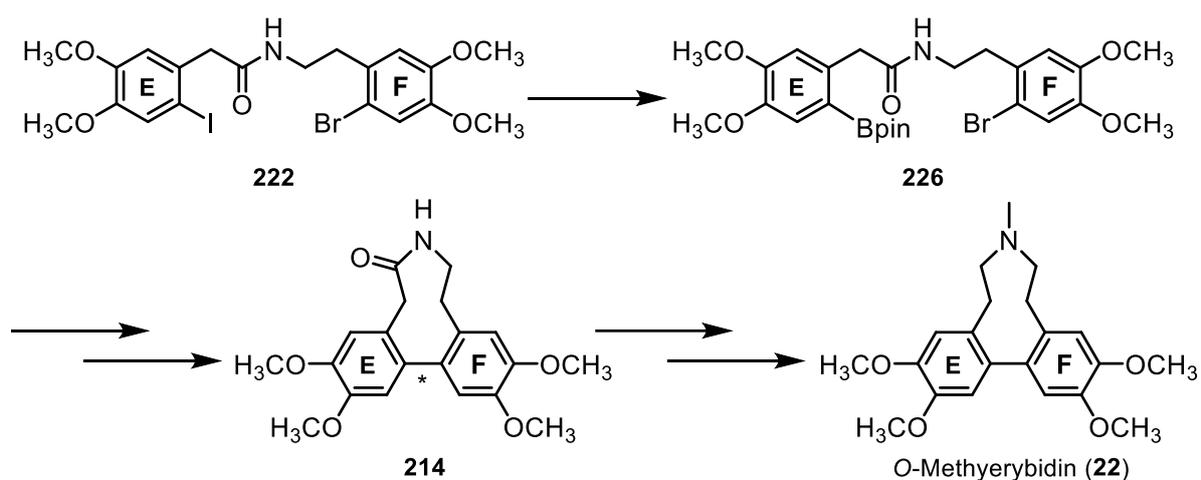
**Schema 88** sechsgliedriger Komplex in Analogie zur Lactonmethode nach BRINGMANN

Leider konnte in diesem speziellen Fall keine Literatur zu Bekräftigung dieser Theorie gefunden werden, somit bleibt dieser Gedanke eine Theorie. Jedoch konnte insbesondere durch HPLC-Analysen das Sulfinat **187** identifiziert werden. Dies ermöglicht eine bessere Reaktionsverfolgung und erleichtert damit Experimente in der Zukunft, um weitere Erkenntnisse über den Reaktionshergang sammeln zu können.

## 4.2 Erybidine

### 4.2.1 Synthesen mit Restsubstanz

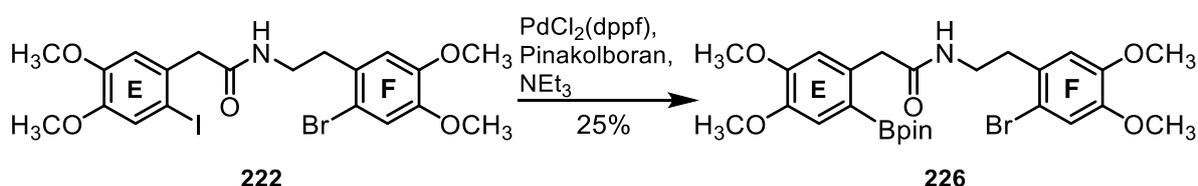
Zu Beginn dieser Arbeiten stand die Reproduktion der Ergebnisse von MARCUS MALTER im Mittelpunkt. In seiner Dissertation beschrieb er die racemisch verlaufende Cyclisierung des Pinakolesters **226** via SUZUKI-Kupplung zum Amid **214** (Schema 89).<sup>86</sup>



Schema 89: Vorarbeiten von MARCUS MALTER

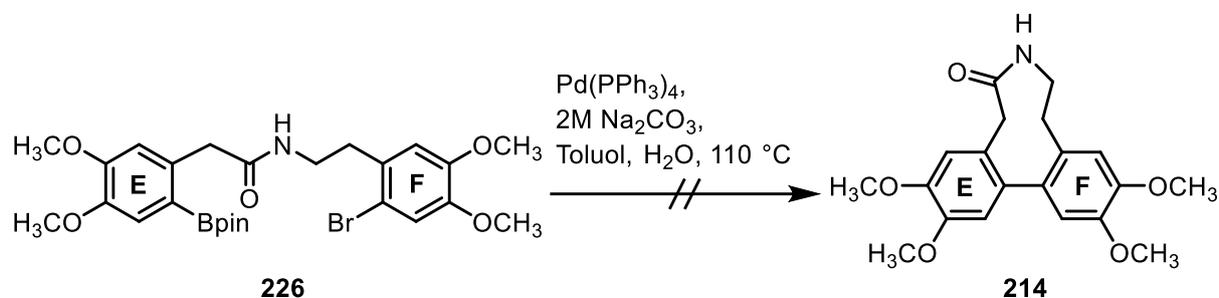
Der Pinakolester **226** ging aus einer katalytischen Umsetzung mit Pinakolboran und Palladium im basischen Milieu hervor.<sup>111</sup> Als Edukt diente dabei das dihalogenierte Amid **222**, von dem noch ein Rest für weitere Versuche zur Verfügung stand. Mit diesem Rest sollte die in der Dissertation von MALTER beschriebene Synthesesequenz zum cyclischen Amid **214** wiederholt werden.

Das Iod sollte, als die bessere Abgangsgruppe im Vergleich zu Brom, durch eine Boronsäurepinakolestergruppe selektiv ausgetauscht werden. Die Reaktion wurde mehrfach durchgeführt, jedoch konnte die Zielverbindung in Reinform nur in wenigen Versuchen zu 25% erhalten werden (Schema 90). Die zuvor erreichte Ausbeute von 65% konnte nicht reproduziert werden.



Schema 90: Einführung der Boronsäurepinakolestergruppe als Vorstufe für Cyclisierung

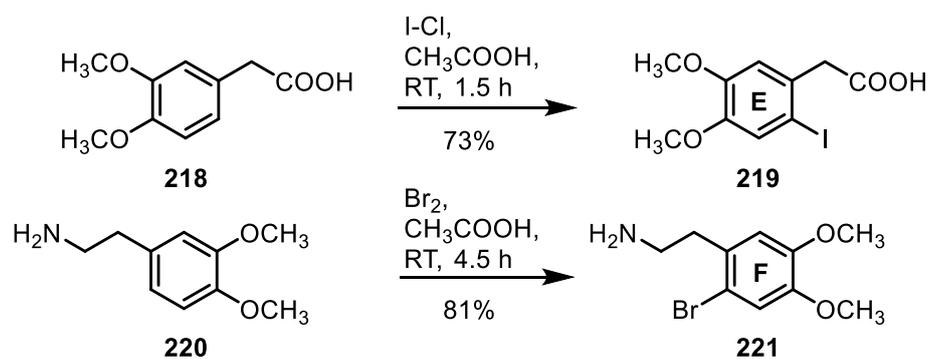
Mit dem Pinakolester **226** wurden anschließend mehrere SUZUKI-Kupplungen nach dem Vorbild von MALTER durchgeführt (Schema 91). Die Reaktionen mit Tetrakis-Palladium-Katalysator, Natriumcarbonat in Toluol waren jedoch nicht reproduzierbar und das cyclische Amid **214** konnte nicht erhalten werden.



Schema 91: gescheiterte SUZUKI-Kupplung zum cyclischen Amid **214**

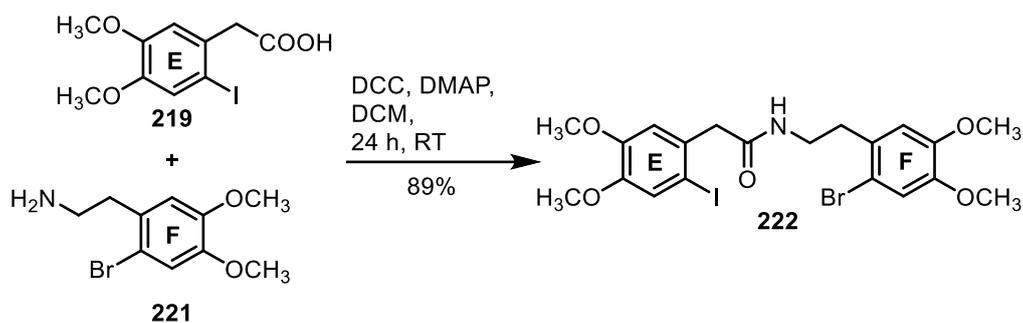
#### 4.2.2 Synthesebemühungen zu O-Methylerybidin (**22**)

Nach dem Scheitern der ersten SUZUKI-Kupplungen wurde die Syntheseroute für das O-Methylerybidin (**22**) von neuem begonnen. Die Arbeiten wurden von YANNICK KIEFER im Rahmen seiner Masterarbeit unterstützt.<sup>112</sup>



Schema 92: Synthese der Grundbausteine **E** und **F**

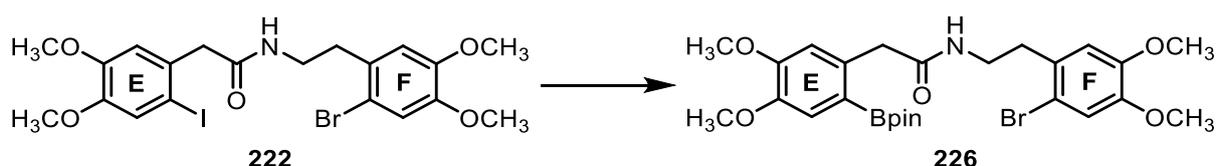
Start der Synthese war die Herstellung der Grundbausteine **E** und **F**. Beide Bausteine ließen sich jeweils in einem Schritt darstellen. Der **E**-Baustein **219** mit einer Carbonsäuregruppe und einer Iod-Funktion ergab sich aus der Iodierung der Carbonsäure **218** mit Iodmonochlorid. Die Reaktion erreichte eine Ausbeute von 73%.<sup>113</sup> Für den **F**-Baustein **221** wurde das Amin **220** mit einer Ausbeute von 81% bromiert (Schema 92).<sup>114</sup>



**Schema 93:** Verknüpfung der Carbonsäure **219** mit dem Amin **221**

Die Bausteine wurden in einer DCC-vermittelten Amidkupplung zu 89% zum Dihalogenuid **222** verknüpft (Schema 93).

Im Anschluss daran folgte die Einführung des Boronsäurepinakolesters zur Cyclisierungsvorstufe **226**, welche zuvor schon schlecht reproduzierbar war (Schema 94). Aus diesem Grund wurden hier mehrere Optimierungsversuche durchgeführt.



**Schema 94:** Einführung der Boronsäurepinakolfunktion

Neben den von MALTER verwendeten Bedingungen wurden auch andere etablierte Varianten zur Einführung von Boronsäurepinakolestern getestet, welche in zusammengefasst sind. Die Reaktion mit Trimethylborat mit vorangegangener Lithiierung erreichte 23%. Die katalytische Umsetzung mit Bispinakoldiboran wies lediglich eine Ausbeute von 6% auf. Tatsächlich bestätigte sich die katalytische Umsetzung mit Pinakolboran als beste Variante und erzielte hier in einzelnen Versuchen sogar quantitative Ausbeuten.

**Tabelle 13:** Übersicht der verwendeten Reagenzien zur Einführung des Boronsäurepinakolesters

	Bor-Reagenz	Lösemittel	Reaktionstemperatur [°C]	Katalysator	Ausbeute <b>226</b> [%]
<b>1</b>	Trimethylborat	THF	-78	-	23
<b>2</b>	Pinakolboran	1,4-Dioxan	80	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	<b>76-100</b>
<b>3</b>	Bispinakoldiboran	1,4-Dioxan	80	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	6
<b>4</b>	MOBPin	THF	-78	-	-

Der Ausschnitt des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von in Abbildung 37 zeigt alle charakteristischen Signale für die Verbindung **226**. Besonders wichtig ist hierbei das Signal für die Pinakolestergruppe bei 1.27 ppm, deren Integration 12 beträgt und somit die erfolgreiche Einführung dieser Gruppe bestätigt.

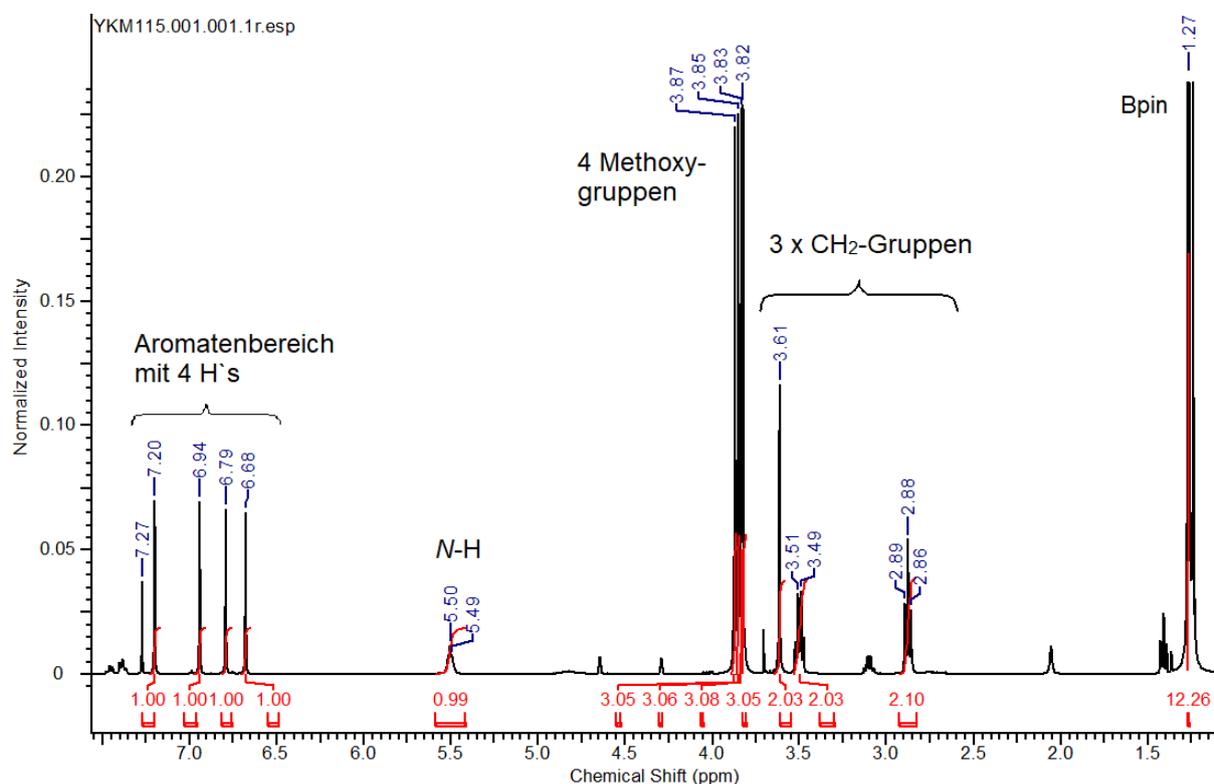
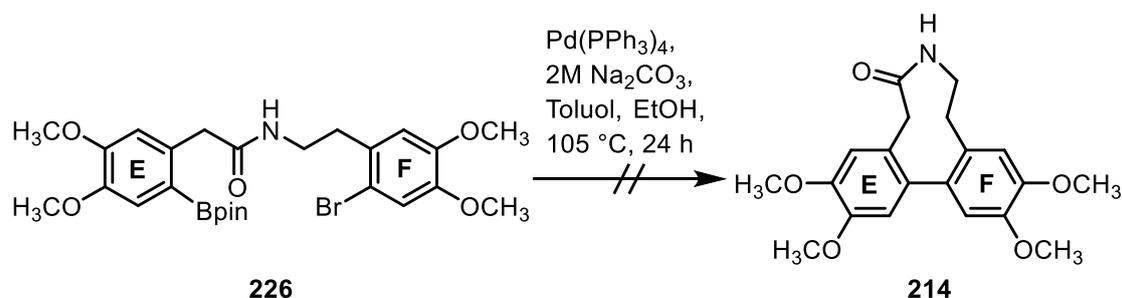


Abbildung 37:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Boronsäureesters **226**

Auch die Cyclisierungsreaktion ausgehend vom Amid **226** sollte nun erneut via SUZUKI-Kupplung probiert werden (Schema 95). Auch die von MALTER beschriebene Variante mit Tetrakis-Palladium-Katalysator (0.03 eq), Natriumcarbonat in Toluol und Ethanol wurde erneut getestet, konnte aber wieder nicht reproduziert werden.



Schema 95: SUZUKI-Kupplung zum cyclischen Amid **214** nach M. MALTER

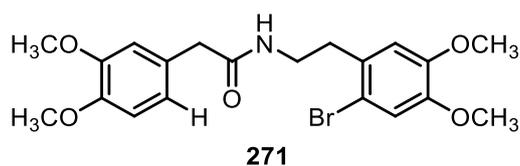
Auf Basis dieser Bedingungen wurden eine Reihe von Parametern, betreffend der Temperatur, Reaktionsdauer und den Reagenzienmengen variiert als auch andere Katalysatorensysteme getestet. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die angewendeten Reaktionsbedingungen bei denen stets Toluol und Ethanol als Lösemittel verwendet wurden.

**Tabelle 14:** Zusammenfassung der Reaktionsbedingungen zu versuchten SUZUKI-Kupplungen

	Kat. [eq] / Ligand [eq]	Base	Temp. / Zeit	Ausbeute 214 [%]
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.01] / -	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	105 °C / 24 h	0%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03] / -	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	105 °C / 24 h	0%
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03] / -	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130 °C / 24 h	0%
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.05] / -	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130 °C / 2.5 d	0%
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.05] / -	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130 °C / 3.5 d	0%
6	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.1] / -	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130 °C / 6 d	0%
7	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.1] / -	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	140 °C / 6 d	0%
8	PdCl <sub>2</sub> (dppf) [0.1] / SPHOS	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130 °C / 5 d	0%
9	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.05] / -	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130 °C / 5 d	0%
10	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.05] / SPHOS	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130 °C / 5 d	0%
11	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.05] / -	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	130 °C / 7 d	0%

Durch die Anpassungen der Reaktionsbedingungen konnte der Cyclus **214** nicht synthetisiert werden. Jedoch war es möglich das Edukt **226** anteilig zurückzugewinnen.

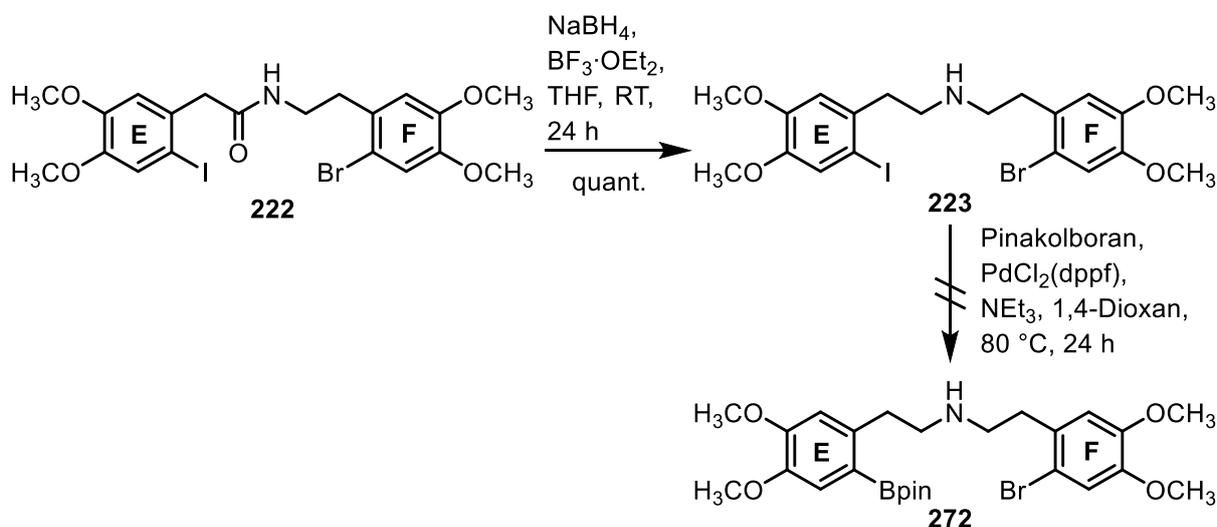
Bei intermolekularen SUZUKI-Kupplungen erfolgt im ersten Schritt die oxidative Addition zum *trans*- $\sigma$ -Komplex in dem Palladium(II) vorliegt, erst dann kommt es zur Transmetallierung. Bei Ablauf gemäß SUZUKI-Mechanismus würde bei der Ausgangsverbindung **226** also zunächst das Palladium in die Brom-Kohlenstoffbindung insertieren, im Anschluss daran käm es zur Reaktion mit dem Boronester. Bei den Kupplungen konnte allerdings auch das H-substituierte Amid **271** (Abbildung 38) zu rund 45% isoliert werden.



**Abbildung 38:** H-substituiertes Amid als Nebenprodukt aus SUZUKI-Reaktion

Das zeigt, dass die Abspaltung des Boronesters gegenüber der SUZUKI-Kupplung bevorzugt abläuft.

Grund für eine mögliche Hemmung der SUZUKI-Reaktion könnte die Amidgruppe sein, denn für die Cyclisierung ist die zu „überwindende“ Ringspannung entscheidend. Die hier vorliegende Amidgruppe verleiht durch ihren partiellen Doppelbindungscharakter der Struktur des Edukts **226** eine gewisse Starrheit. Die Starrheit der Struktur beeinflusst auch die Ringspannung, kann also auch Ursache für eine Hemmung der SUZUKI-Kupplung sein. Dies war Motivation für die Verfolgung einer weiteren Synthesesequenz, bei der die Amidgruppe vor dem Cyclisieren zum tertiären Amin umfunktionalisiert werden sollte. Auch dazu gab es bereits Vorarbeiten von MALTER.

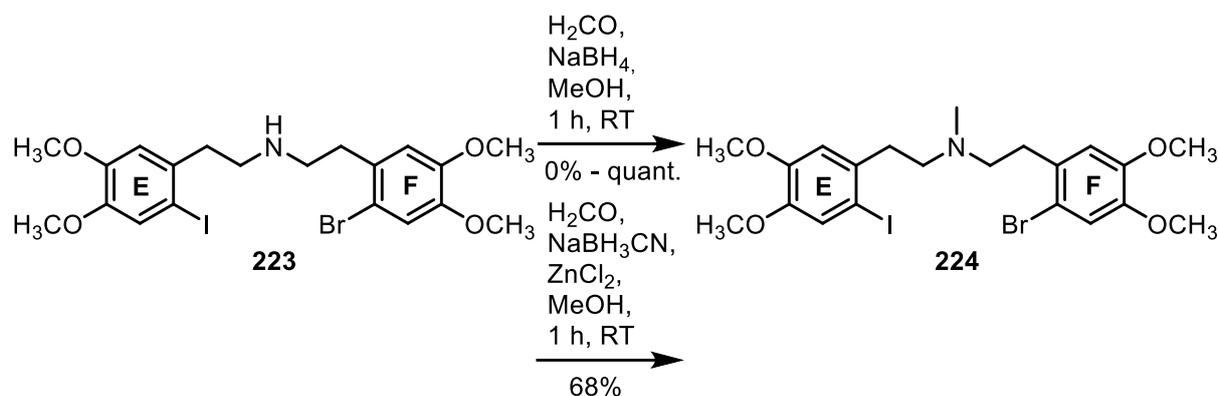


**Schema 96:** Reduktion des Amids **222** zum Amin **223**

Dazu erfolgte die Reduktion zum Amin **223** mit Natriumborhydrid und Bortrifluoretherat quantitativ.<sup>23</sup> Auch die Einführung des Boronsäurepinakolesters wurde auf dieser Stufe probiert, scheiterte jedoch (Schema 96).

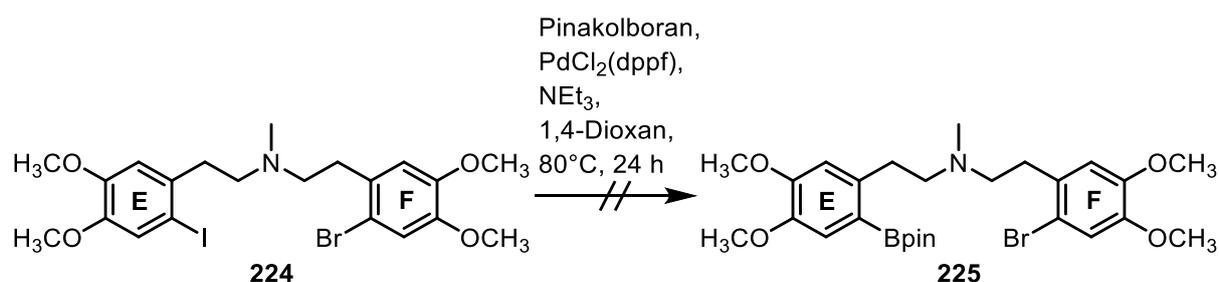
Es folgte die Methylierung des Stickstoffs zum tertiären Amin **224**. Die Methode mit Natriumborhydrid und Formaldehyd in Methanol führte zwar mit quantitativer Ausbeute zum Produkt **224**, die Reproduzierbarkeit der Reaktion war aber schlecht. Mit der Umsetzung mit

Natriumcyanoborhydrid und Zinkchlorid nach GUPTA konnte eine Alternative für diese Reaktion gefunden werden. Die Ausbeute dieser Umsetzung war mit 68% zwar geringer, aber die Reproduzierbarkeit war dadurch gegeben, weswegen in weiteren Synthesen auf diese Methode zurückgegriffen wurde (Schema 97).<sup>115</sup>



**Schema 97:** Umsetzung zum tertiären Amin **224**

Nach der Umfunktionalisierung zum tertiären Amin **224** sollte das Iod nun an dieser Verbindung durch einen Boronsäurepinakolester ausgetauscht werden, um Verbindung **225** als Cyclisierungsvorstufe darzustellen. Wie zuvor wurde die Reaktion mit Pinakolboran durchgeführt, die Zielverbindung **225** konnte aber nicht synthetisiert werden (Schema 98).



**Schema 98:** gescheiterte Einführung der Boronsäurepinakolestergruppe

Somit war es nicht möglich im Rahmen dieser Arbeit die Ergebnisse zur *O*-Methylerybidinsynthese von M. MALTER zu reproduzieren und weiterzuführen. Dennoch konnten einige Syntheseschritte, insbesondere durch die Wahl anderer Reaktionsbedingungen, optimiert werden und die Reproduzierbarkeit einiger Reaktionsschritte konnte dadurch gesteigert werden.

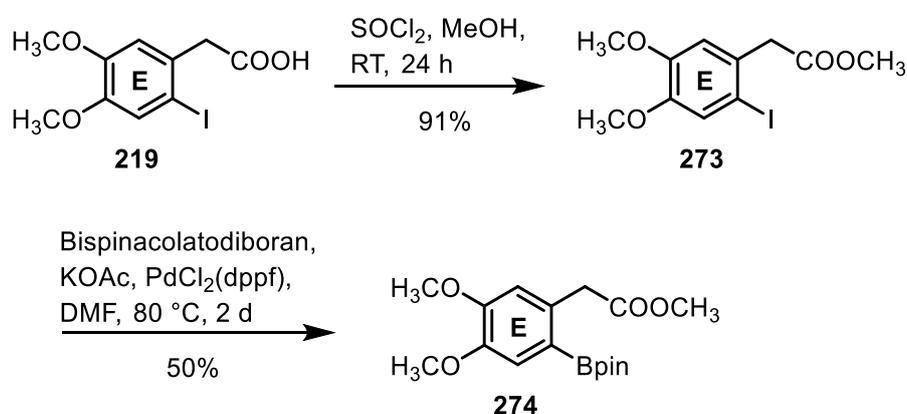
### 4.2.3 Alternative Syntheserouten

Da bei den bisher angestrebten Syntheserouten besonders die Einführung des Boronsäureesters zur Synthese der jeweiligen Cyclisierungsvorstufen problematisch war, wurden zwei weitere alternative Syntheserouten verfolgt. Eine dieser Synthesestrategien befasste sich mit der Biarylkupplung via SUZUKI-Kupplung vor dem Ringschluss. Die Cyclisierung selbst sollte in dem Fall durch die Amidkupplung geschehen.

Die andere Synthesestrategie sollte die Synthese einer Boronsäure-Komponente umgehen, indem eine dihalogenierte Cyclisierungsvorstufe synthetisiert wird, welche Indium-vermittelt zum Ringschluss eingesetzt werden sollte.

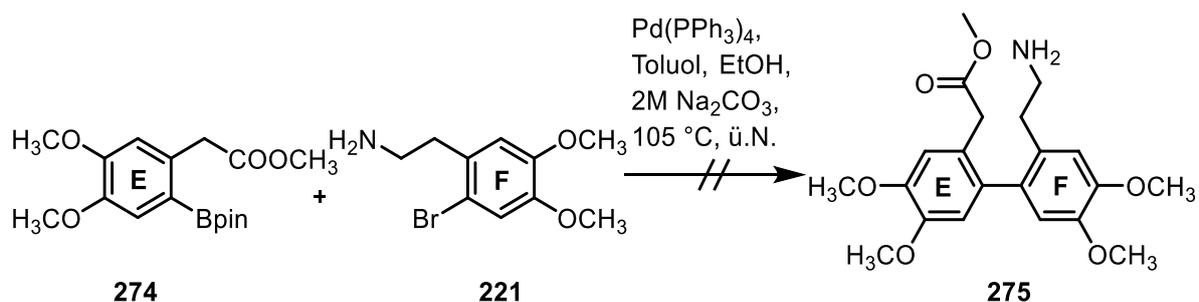
#### 4.2.3.1 SUZUKI-Reaktion als Biarylkupplung vor Ringschluss

Der erste Kupplungsversuch ging von dem E-Baustein **274** mit Boronsäurepinakolesterfunktion und dem bereits beschriebenen F-Baustein **221** mit Bromfunktion aus. Um den Boronsäurekomponente **274** aufzubauen, wurde die Carbonsäure von Verbindung **219** zunächst zu 91% methyliert<sup>116</sup> und dann der Iod-Substituent zu 50% umfunktionalisiert (Schema 99).



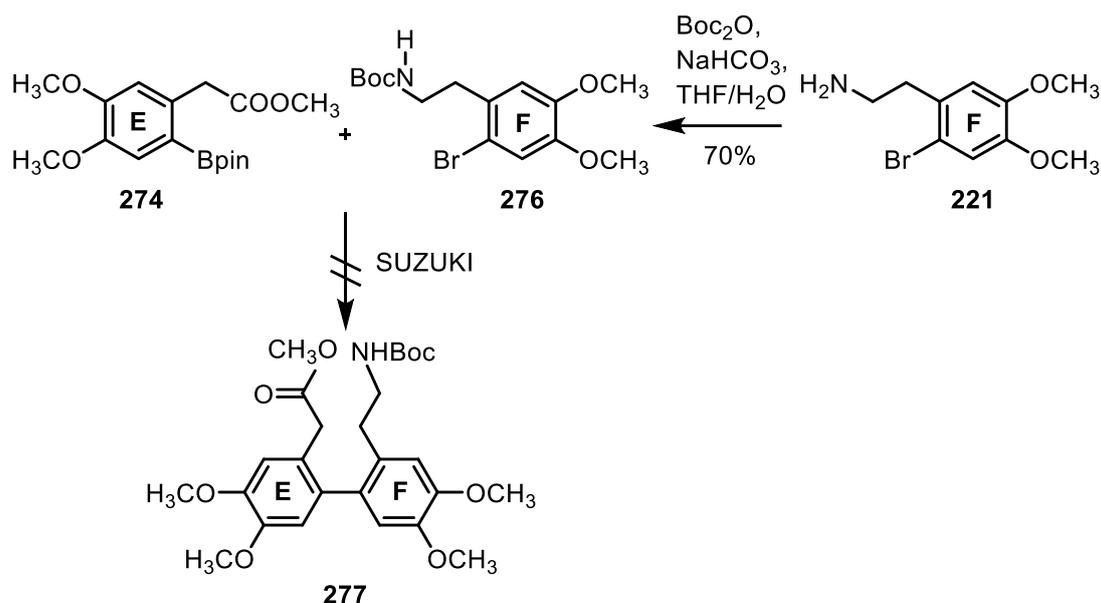
Schema 99: Synthese des Boronsäureesterbausteins **274**

Die SUZUKI-Kupplung zum Biaryl **275** in Schema 100 wurde mit Tetrakis-Palladium-Katalysator in Toluol, Ethanol und mit Natriumcarbonat als Base durchgeführt, war aber leider nicht erfolgreich.



**Schema 100:** gescheiterte SUZUKI-Kupplung zum Biaryl **275**

Da SUZUKI-Kupplungen in Anwesenheit von Aminen zwar möglich sind, diese aber oft eine koordinierende Rolle einnehmen,<sup>117</sup> sollte die Aminogruppe infolgedessen durch eine Boc-Gruppe geschützt werden. Dadurch sollte auch die Löslichkeit verbessert werden, da die hohe Polarität der Substanzen die Aufreinigung erschwerte. Die Schutzungsreaktion gelang mit 70% Ausbeute und führte zum neuen F-Baustein **276**.<sup>118</sup>



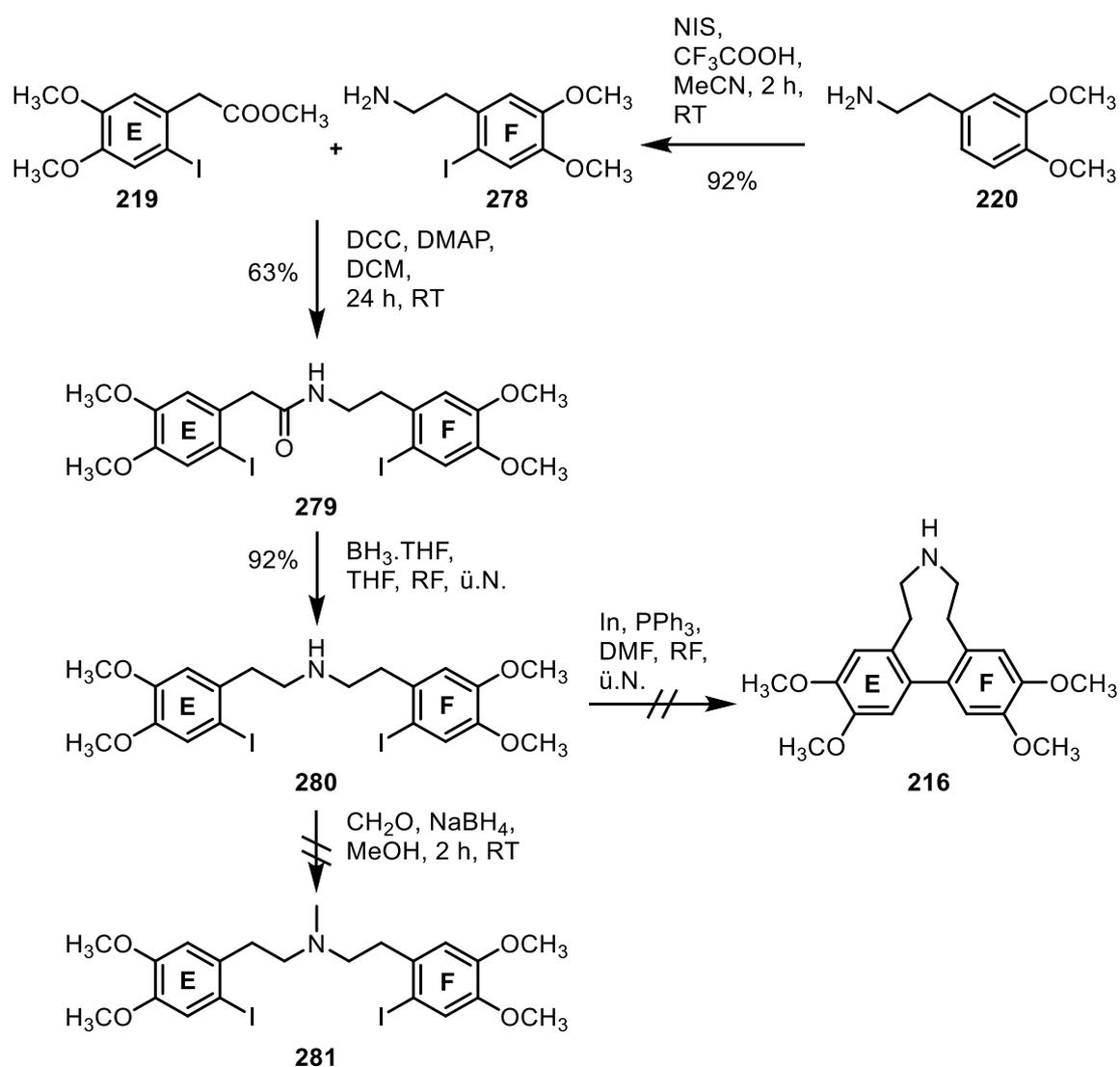
**Schema 101:** Boc-Schutzung des Bromids **221** und entsprechende SUZUKI-Kupplung

Tabelle **15** gibt die Reaktionsbedingungen zu den damit entsprechend durchgeführten SUZUKI-Kupplung wieder (Schema 101). Doch da mit keiner der durchgeführten Reaktionen das Biaryl **277** dargestellt werden konnte, wurden die Arbeiten zu dieser Syntheseroute nicht weiter verfolgt.

**Tabelle 15:** Reaktionsbedingungen für SUZUKI-Kupplungen als Biarylkupplung vor Ringschluss

	Kat. [eq] / Ligand [eq]	Lösemittelverhältnis Toluol / EtOH / 2 M Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Temp. / Zeit	Ausbeute 277 [%]
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.05] / SPhos	2 : 1 : 1	105 °C / 3 d	0%
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.05] / -	4 : 2 : 1	80 °C / 2 h	0%
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03] / -	10 : 3 : 3	80 °C / 18 h	0%

#### 4.2.3.2 Indium-vermittelte Cyclisierung



Schema 102: Versuche zur indiumvermittelten Cyclisierung

Motivation für die Indium-vermittelte Kupplungen im Feld der O-Methyleribidinsynthese waren Versuche in der Dissertation von M. MALTER (vgl. S. 47). Als Cyclisierungsprecursor dienten dort Dibromide mit denen der Ringschluss allerdings nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. In Anlehnung daran wurde diese Herangehensweise erneut aufgegriffen und Indium-vermittelte Ringschlussreaktionen getestet<sup>86</sup>, die – anders als zuvor – von diiodierten Cyclisierungsvorstufen ausgingen.

Als E-Baustein diente in dem Fall die schon synthetisierte Carbonsäure **219**. Um das Amin **278** als F-Baustein zu erhalten, sollte das Amin **220** iodiert werden.<sup>119</sup> Die Kupplung der beiden Bausteine erreichte unter Verwendung der üblichen Kupplungsbedingungen 63%, gefolgt von der Amidreduktion, die eine Ausbeute von 92% erreichte. Die symmetrische Verbindung zeigt im <sup>1</sup>H-NMR zwei Singulets im aromatischen Bereich und zwei Singulets für die vier Methoxygruppen. Außerdem zeigt das Stickstoffproton bei 3.46 ppm ein breites Singulett und die CH<sub>2</sub>-Gruppen sind in dem Bereich zwischen 2.98–3.26 ppm zu sehen (Abbildung 39).

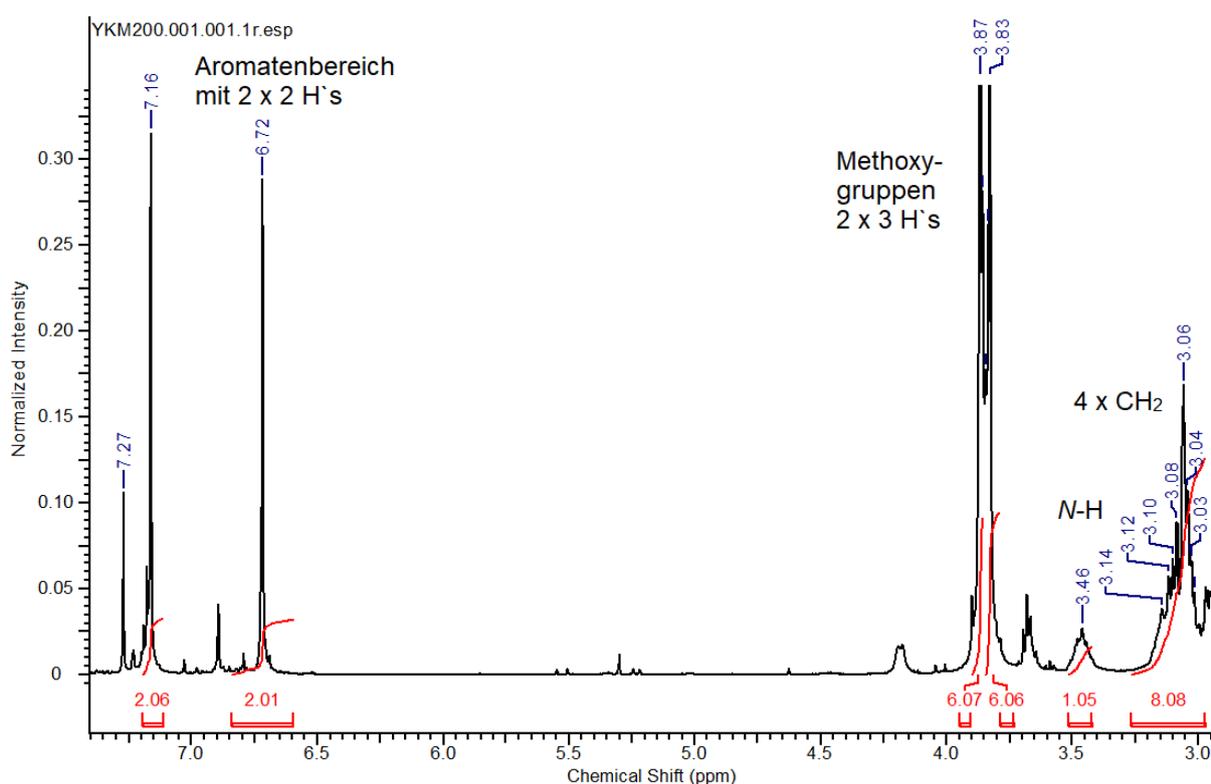


Abbildung 39: <sup>1</sup>H-NMR-Ausschnitt von Diiodid **280**

Die anschließende reduktive Aminierung zum tertiären Amin **281** hatte keinen Erfolg, weshalb für die Indium-vermittelte Kupplung das Amin **279** eingesetzt wurde.<sup>86</sup> Auch dieser Synthesansatz scheiterte allerdings und das cyclische O-Methyleribidinderivat **216** konnte

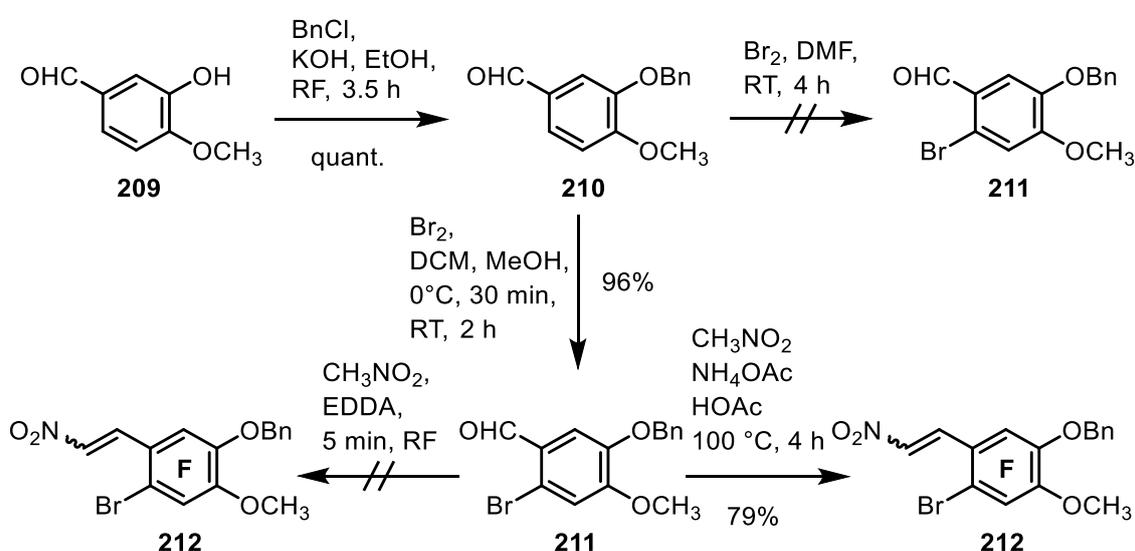
daraus leider nicht erhalten werden. Deshalb wurden auch die Bemühungen zu Indium-vermittelten Cyclisierungsversuchen an dieser Stelle eingestellt (Schema 102).

## 4.2.4 Synthesebemühungen zu Erybidin (21)

### 4.2.4.1 Synthese der Bausteine

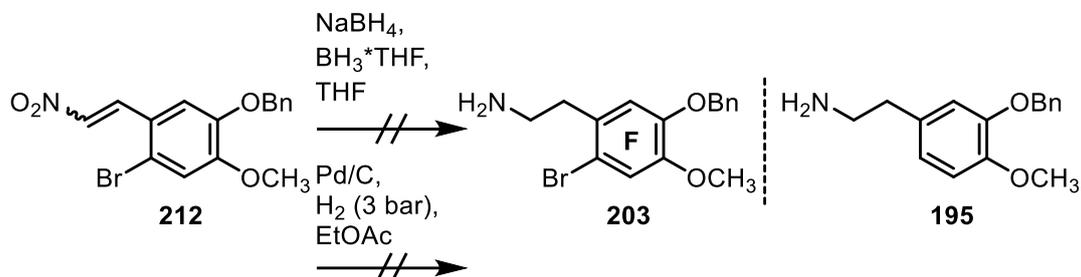
Im Gegensatz zur Struktur des O-Methylexybidin (**22**) ist Erybidin (**21**) selbst nicht symmetrisch aufgebaut. Beide Strukturen unterscheiden sich durch eine Hydroxylgruppe an einem der beiden Aromaten. Da beim Aufbau des Strukturgerüsts dadurch keine Unterschiede im Reaktionsverhalten zu erwarten waren, sollten die Syntheseschritte für Erybidin (**21**) analog zu O-Methylexybidin (**22**) durchgeführt werden. Der Unterschied ergab sich in der Synthese der Bausteine, wobei die Synthese des **F**-Baustein angepasst werden musste (Schema 103). Auch auf dem Gebiet der Erybidinsynthese waren die Vorarbeiten von M. MALTER zunächst Basis für den angestrebte Syntheseverlauf.

Die Synthese ging von Isovanillin (**209**) aus, welches quantitativ benzyliert wurde.<sup>120</sup> Anschließend erfolgte die Bromierung in 6-Position zur Aldehydgruppe. Die von MALTER verwendete Methode dazu führte hier nicht zum gewünschten Bromid **211**, jedoch konnte durch eine Alternativmethode das Bromid **211** zu 96% erhalten werden. Daraufhin sollte die Aldehydfunktion zum Nitrostyrol in einer HENRY-Reaktion umgeformt werden, doch auch hier konnte der Aromat **212** mit der vorher im Arbeitskreis angewandten Methode nicht dargestellt werden. Die Umsetzung erfolgte aus dem Grund nach der Vorschrift von CHANDRASEKHAR und erreichte 79% Ausbeute.<sup>121</sup>



Schema 103: Synthesesequenz zum Nitrostyrol **212**

Um den **F**-Baustein **203** zu erhalten, fehlte nun noch die Umsetzung des Nitrostyrols zum Amin. Die Umsetzung mit der Methode nach MALTER führte hier allerdings auch nicht zum gewünschten Bromid **203**, sondern zum H-substituierten Analogon **195** (Schema 104).



**Schema 104:** fehlgeschlagene Umsetzung zum Bromid **203**

Die Hydrierung mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle als Alternative hatte ebenfalls keinen Erfolg und führte zum Amin **195**.

Lithiumaluminiumhydrid ist ein weiteres bewährtes Reduktionmittel, deshalb wurde auf Grundlage der Arbeiten von RODRIGUES eine Reihe weiterer Reduktionen durchgeführt, um das gewünschte Bromid **203** noch zu erhalten.<sup>122</sup> In Tabelle 16 sind die verschiedenen Reaktionen zusammengefasst, von denen ebenfalls keine zur gewünschten Verbindung **203** führte.

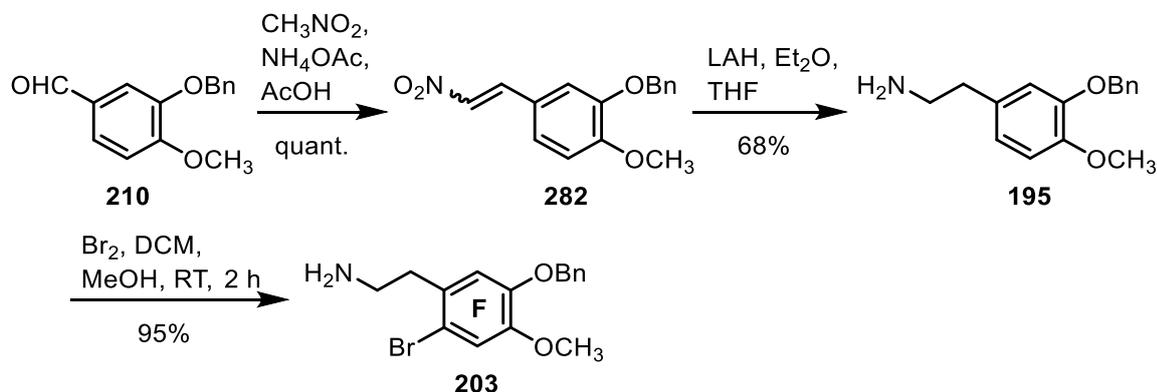
**Tabelle 16:** Reaktionsbedingungen der getesteten LAH-Reduktionen

	eq von LAH	Zeit	Temp.	Ausbeute <b>203</b> [%]
<b>1</b>	5	ü.N.	0 °C → RT	0%
<b>2</b>	5	2.5 d	0 °C → RT	0%
<b>3</b>	5	ü.N.	66 °C	0%
<b>4</b>	5	4 h	66 °C → 85 °C	0%
<b>5</b>	3.8	2 h	RF	0%
<b>6</b>	5.2	4.5 h	RF	0%

Nach den gescheiterten Reduktionsversuchen wurde die Synthesesequenz für den **F**-Baustein **203** umgestellt, sodass die Bromierung nach der Reduktion des Nitrostyrols durchgeführt werden sollte.

Dazu wurde der Aldehyd **210** in einer HENRY-Reaktion zum Nitrostyrol **282** quantitativ umgesetzt und anschließend das Nitrostyrol mit 68% Ausbeute zum Amin **195** reduziert.<sup>123</sup> Die

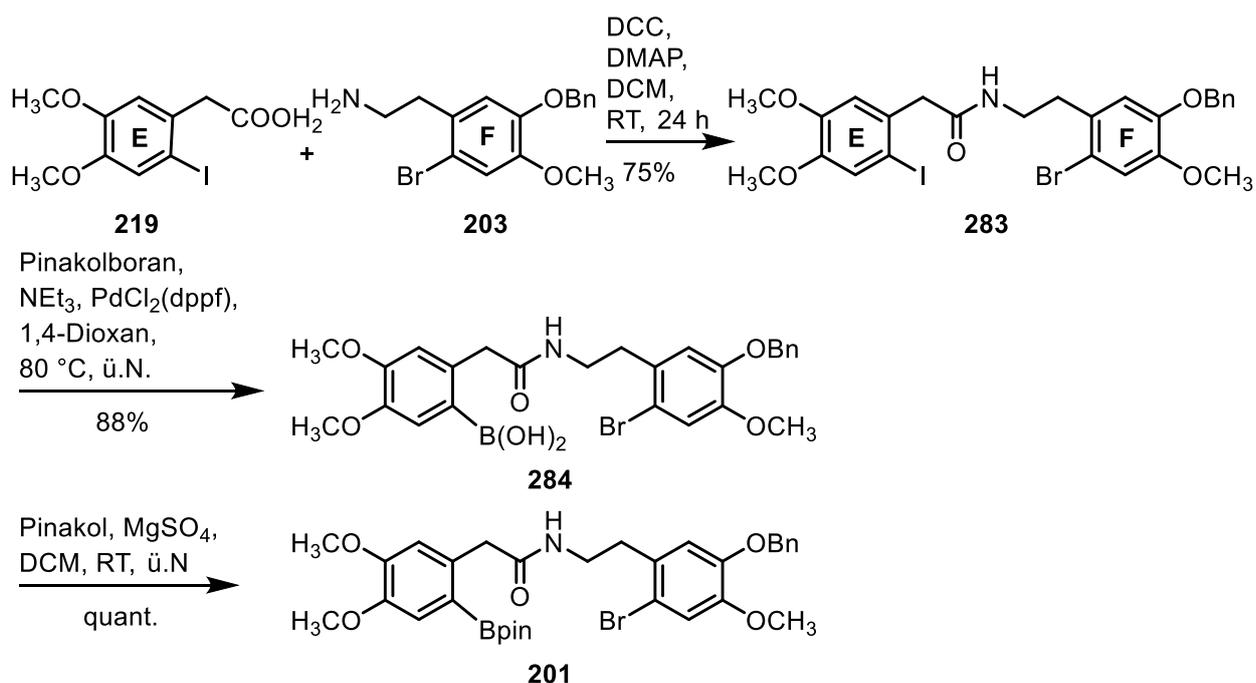
Bromierung zum F-Baustein **203** erfolgte mit einer sehr guten Ausbeute von 95% (Schema 105).



Schema 105: Synthese des Bromids **203** als F-Baustein

#### 4.2.4.2 Amid **201** als Cyclisierungsvorstufe und Suzuki-Kupplung

Analog zur von MALTER beschriebenen Cyclisierung für die O-Methylerybidin-Syntheseroute sollte auch hier zunächst das Amid **201** als Cyclisierungsvorstufe dienen. Dazu wurden der Carbonsäurebaustein **219** und der zuvor hergestellte Aminbaustein **203** in einer DCC-vermittelten Kupplung zu 75% zum Dihalogenid **283** umgesetzt. Die Umsetzung mit Pinakolboran verlief zu 88%, führte aber nicht wie geplant direkt zur Zielverbindung **201**, sondern zur Boronsäure **284**. Durch die quantitative Veresterung mit Pinakol konnte dann schließlich die Zielsubstanz **201** erhalten werden (Schema 106).



Schema 106: Synthese der Cyclisierungsvorstufe **201**

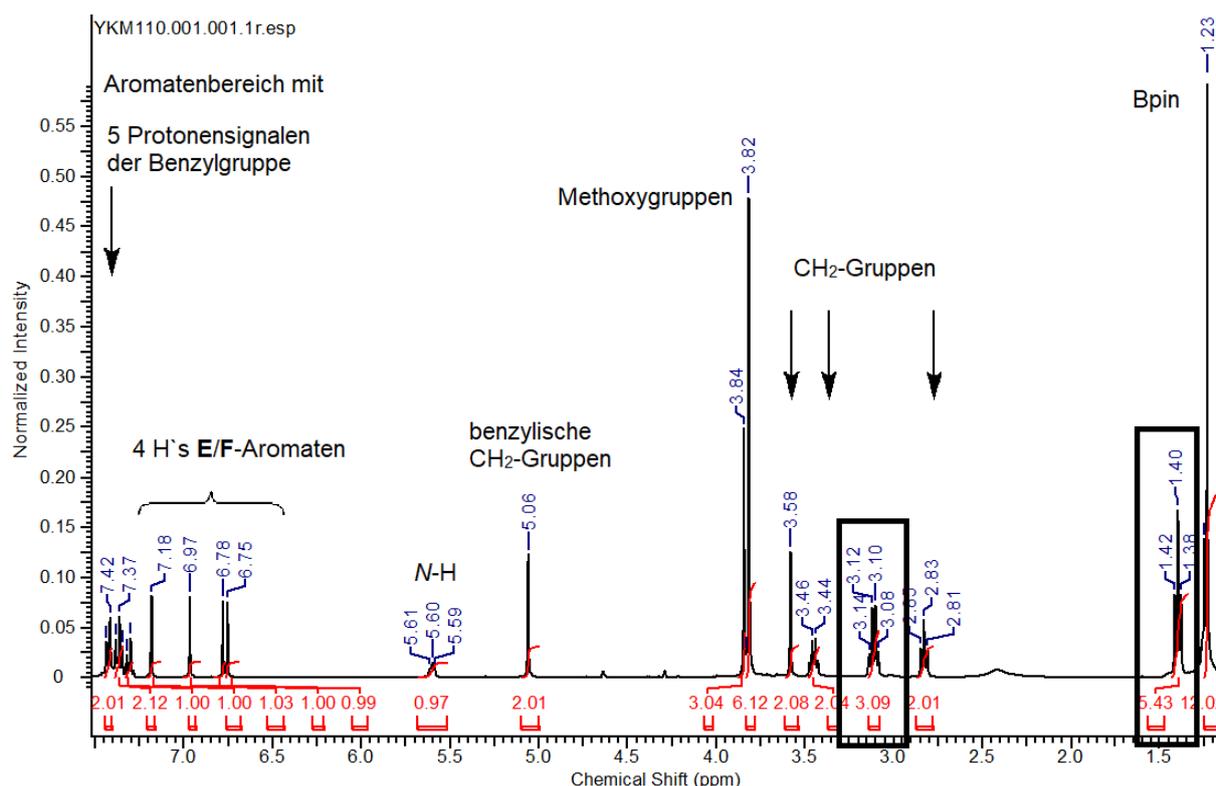
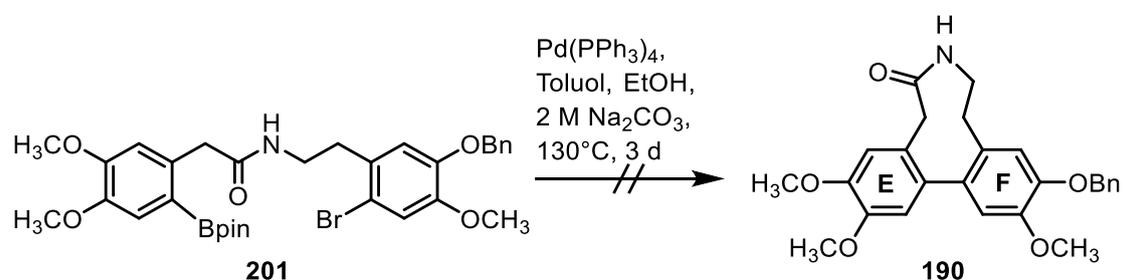


Abbildung 40:  $^1\text{H-NMR}$ -Ausschnitt des Boronsäureesters **201** mit Verunreinigungen (schwarze Kästchen)

Das  $^1\text{H-NMR}$  des Boronsäureesters **201** (Abbildung 40) zeigt neben allen relevanten Gruppen bei 1.23 ppm das Singulett mit Integration 12 für den erfolgreich eingeführten Pinakolester. Allerdings sind auch Verunreinigungen zu sehen welche nicht zugeordnet werden konnten (schwarze Kästchen).

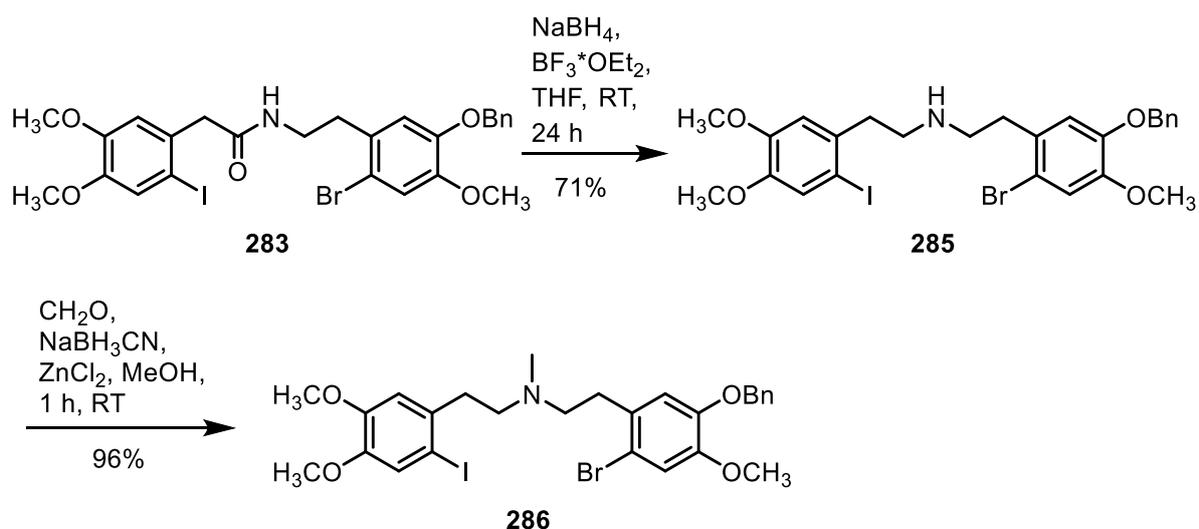
Dennoch wurde der Boronsäureester **201** in der SUZUKI-Reaktion als Cyclisierungsschritt eingesetzt. Die Bedingungen orientierten sich auch hier an denen zuvor getesteten, nur wurde hier die Temperatur auf 130 °C erhöht und die Reaktionszeit auf drei Tage verlängert. Der Cyclus **190** konnte nicht erfolgreich synthetisiert werden (Schema 107).



Schema 107: Cyclisierungsversuch via SUZUKI-Kupplung

#### 4.2.4.3 Tertiäres Amin 225 als Cyclisierungsvorstufe

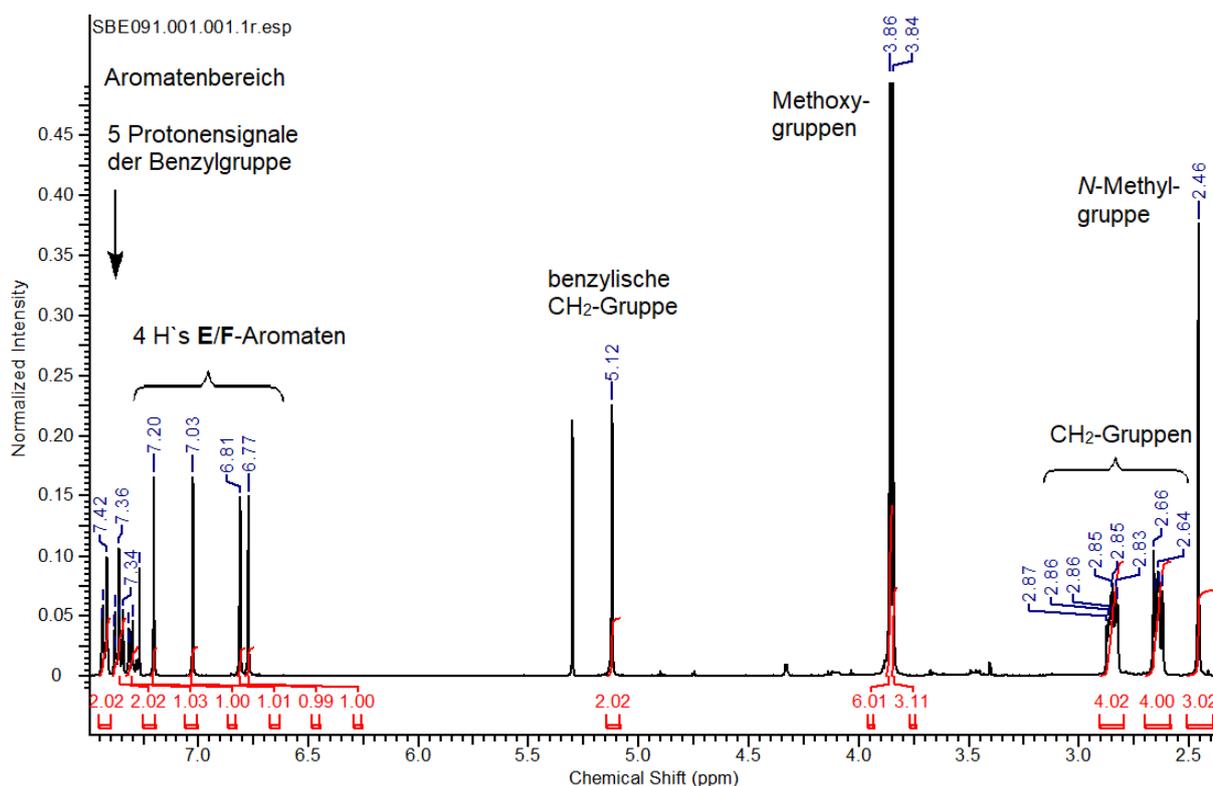
Wie schon beschrieben könnte der Doppelbindungscharakter der Amidgruppe auch bei der Erybidinsynthese durch seine Starrheit Einfluss auf die Cyclisierungsreaktion nehmen. Mit dem Ziel weitere Erkenntnisse zu diesem Sachverhalt gewinnen zu können, erfolgte im Anschluss an die gescheiterte Cyclisierungsreaktion mit dem Amid **201** die Umfunktionalisierung der Amidgruppe zum tertiären Amin.



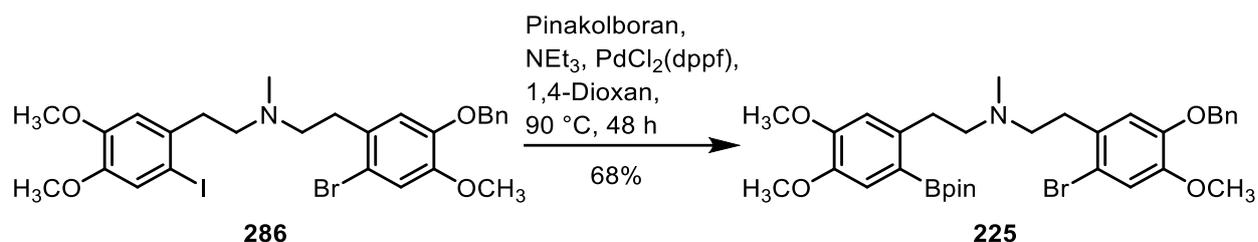
Schema 108: Synthesesequenz zum Amin **286**

Dies gelang in zwei Stufen, bei denen zuerst das Amid zu 71% mit Trifluorboretherat reduziert wurde. Die Methylierung desamins **285** mit Natriumcyanoborhydrid im zweiten Schritt erreichte eine Ausbeute von 96 %.

In den bisherigen Synthesesequenzen hat sich die Einführung der Boronsäurepinakolestergruppe als kritischer Schritt erwiesen. Abbildung 41 zeigt einen Ausschnitt des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums desamins **286**, welches als Edukt für die kritische Reaktion dienen soll. Besonders charakteristisch ist die Methylgruppe des Stickstoffs bei 2.46 ppm.

Abbildung 41: Ausschnitt aus <sup>1</sup>H-NMR des Amins **285**

Die Reaktion in Schema **109** wurde mehrfach durchgeführt, jedoch konnte die Cyclisierungsvorstufe **225** nur in sehr wenigen Fällen synthetisiert werden.

Schema **109**: Einführung der Boronsäurestergruppe

Auf Grund der vorigen Optimierungsversuche wurde auf die Methode mit Pinakolboran in 1,4-Dioxan und Triethylamin zurückgegriffen, wobei allerdings die Reproduzierbarkeit schlecht war. Darauf folgten Reaktionsversuche mit variierenden Reaktionszeiten zwischen einem, zwei und drei Tagen. Die Durchführung bei 90 °C über zwei Tage ergab das Produkt zu 68%.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestätigt die erfolgreiche Synthese, da nun bei 1.27 ppm das Singulett des Pinakolesters hinzugekommen ist (Abbildung 42). Bestätigt wird dies auch durch das <sup>11</sup>B-NMR in Abbildung 43, in dem bei 22.28 ppm ein Signal zu sehen ist.

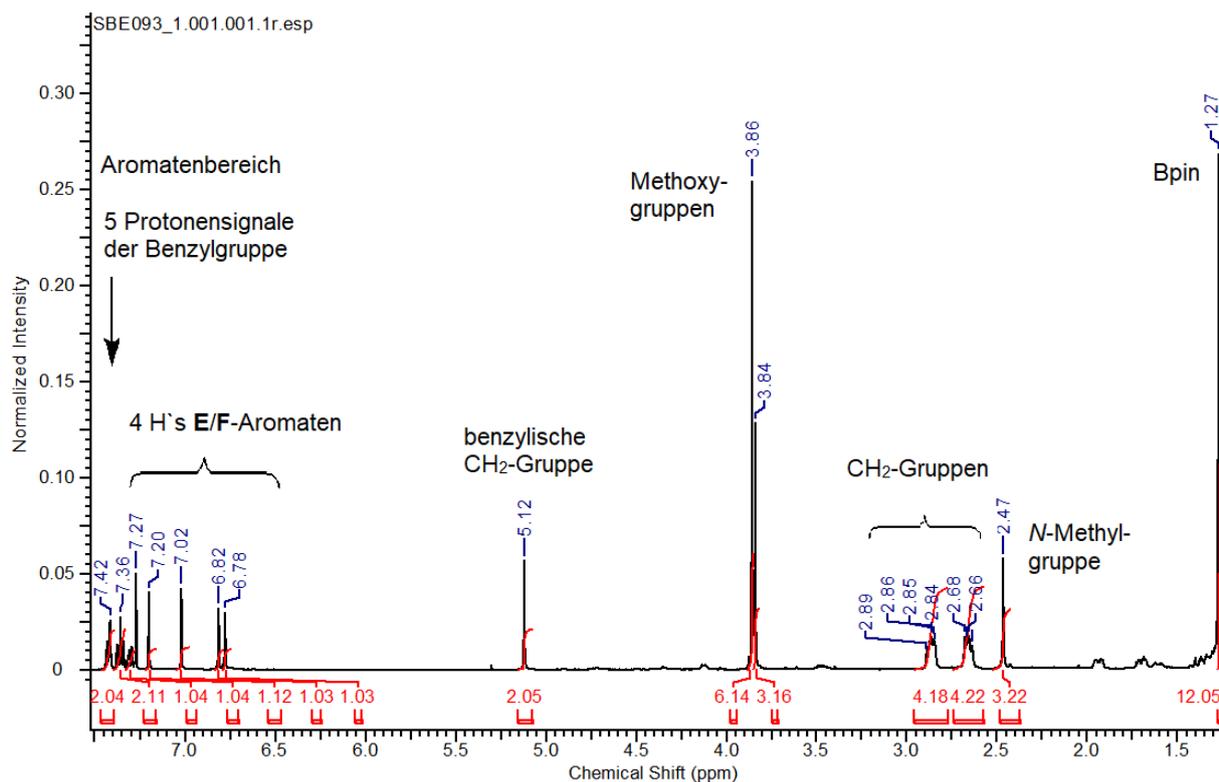


Abbildung 42: Ausschnitt aus <sup>1</sup>H-NMR des Boronsäureesters **225**

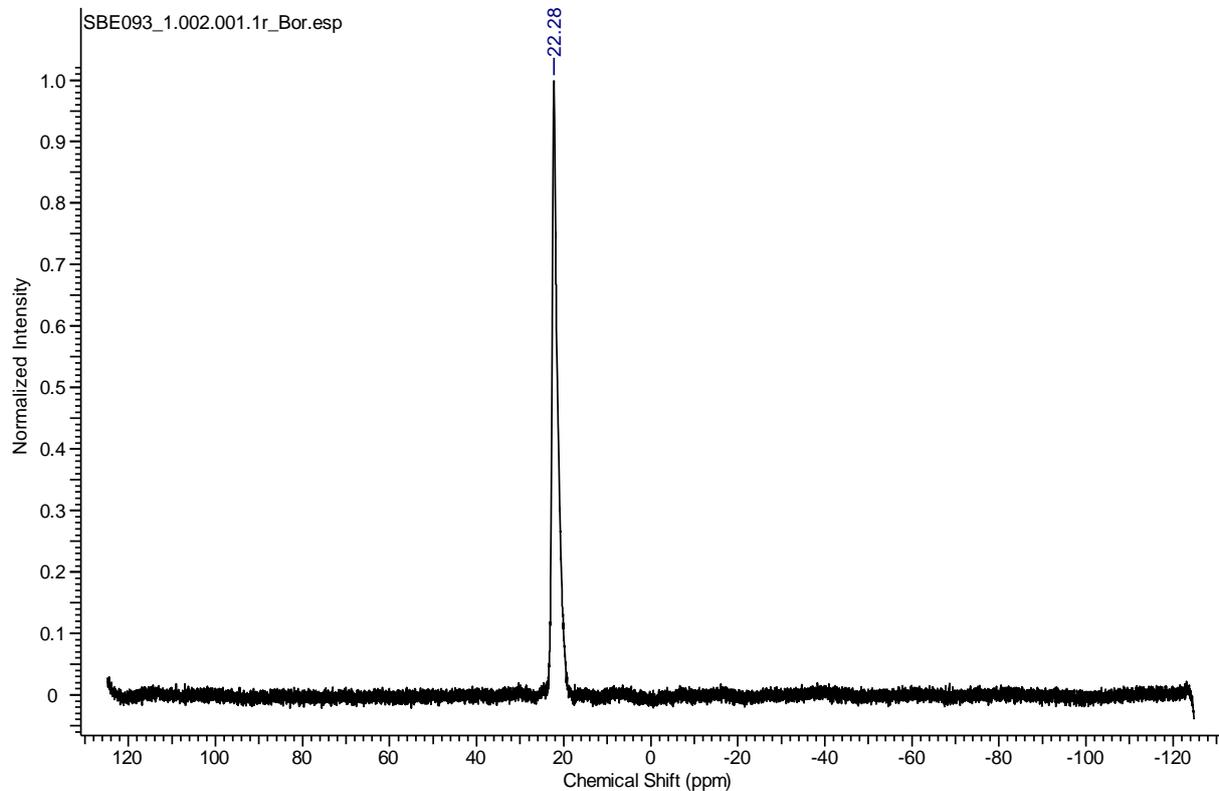
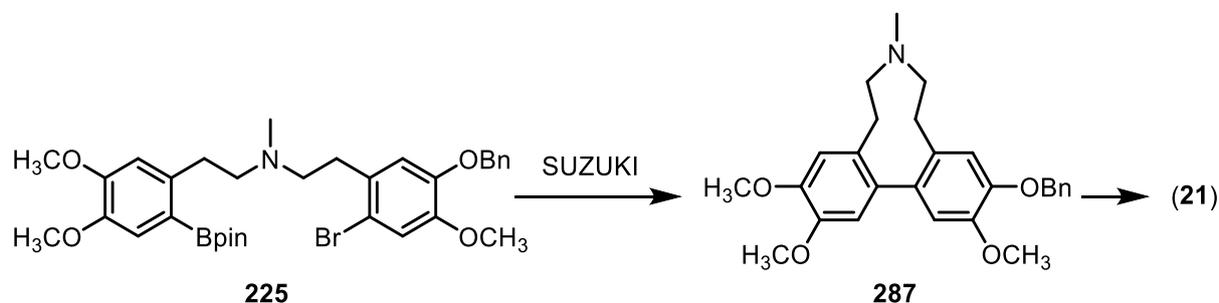


Abbildung 43: <sup>11</sup>B-NMR des Boronesters **225**, basislinienkorrigiert

In Anschluss sollte eine SUZUKI-Reaktion zum Cyclus **287** durchgeführt werden, wodurch nach Abspalten der Benzylschutzgruppe direkt Erybidin (**21**) erhalten werden sollte (Schema 110). Für die Reaktion stand nur wenig Substanz zur Verfügung, sodass zwei Reaktionsvarianten ausgewählt worden sind.



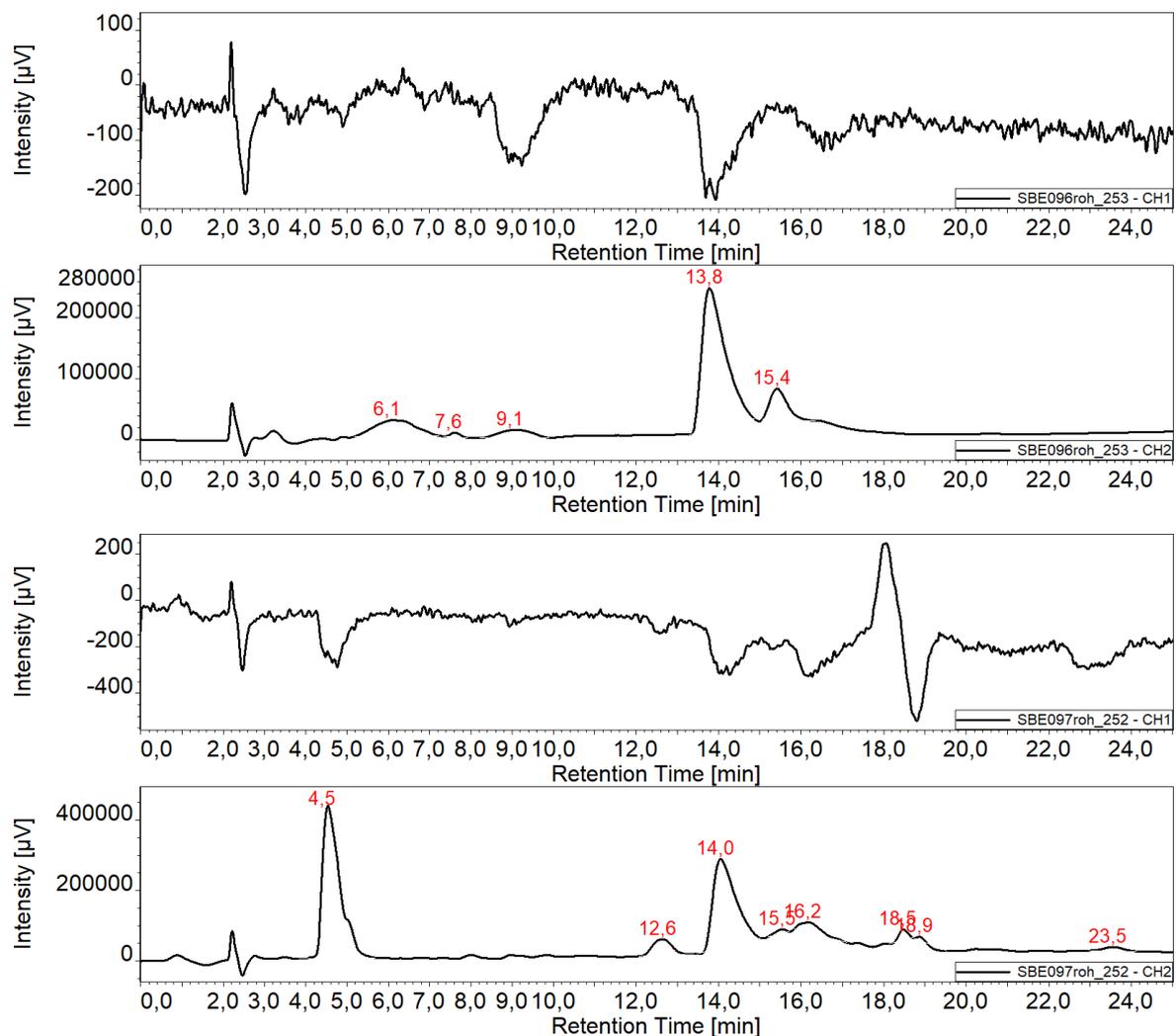
Schema 110: geplante SUZUKI-Kupplung zum Erybidinprecursor **287**

Tabelle 17 fasst die Bedingungen für die durchgeführten SUZUKI-Reaktionen zusammen. Eintrag 1 orientierte sich an den Bedingungen aus der Dissertation von MALTER zur Cyclisierung zum O-Methylerybidin-Amidderivat **214** (vgl. S. 49). Für Eintrag 2 wurden eine im Arbeitskreis etablierte Variante verwendet mit Palladiumacetat und SPhos. Für beide Ansätze wurde im hochverdünnten Medium gearbeitet bei Konzentrationen von 0.05 mol/L.

Tabelle 17: ausgewählte Bedingungen für SUZUKI-Reaktionen mit Boronester **225**

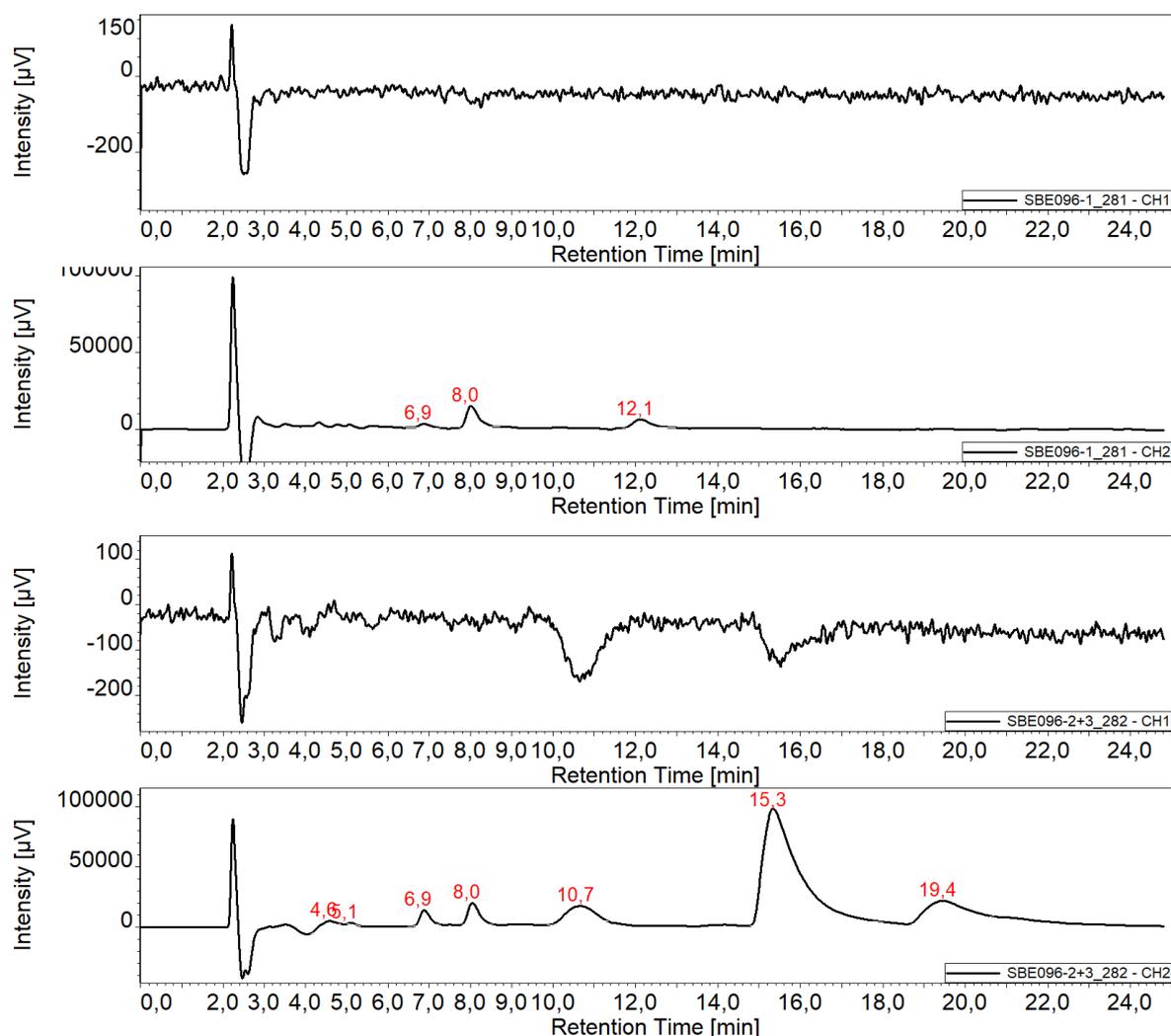
	Kat. [eq] / Ligand [eq]	Lösemittel	Base	Temp. / Zeit
1	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> [0.03] / -	Toluol / EtOH	2 M Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	105 °C / 24 h
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> [0.1] / SPhos [0.2]	1,4-Dioxan / H <sub>2</sub> O	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110 °C / 20 h

Um zu überprüfen, ob sich kleinste Mengen von Produkt gebildet haben, wurden die jeweiligen Rohprodukte mit der HPLC auf chiraler Phase gemessen. Denn nach erfolgreicher Cyclisierung sollte das Produkt **287** Chiralität aufweisen und somit ein CD-Signal erzeugen. Die Rohprodukte wurden hierfür mit einem Gradient-Verfahren gemessen und sind in Abbildung 44 dargestellt.



**Abbildung 44:** Chromatogramme der Rohprodukte nach Suzuki-Reaktion; oben: Eintrag 1; unten: Eintrag 2, Cell-1, Gradient mit IPA/n-Hexan, oben CD-Spuren, unten UV-Spuren

Die CD-Spuren beider Rohprodukte zeigen CD-Signale. Das Rohprodukt zu Eintrag 1 wurde daraufhin säulenchromatographisch mit Dichlormethan und Methanol (97:3) aufgereinigt. Daraus ergaben sich zwei Fraktionen, die ebenfalls mit der HPLC untersucht worden sind und in Abbildung 45 zu sehen sind.



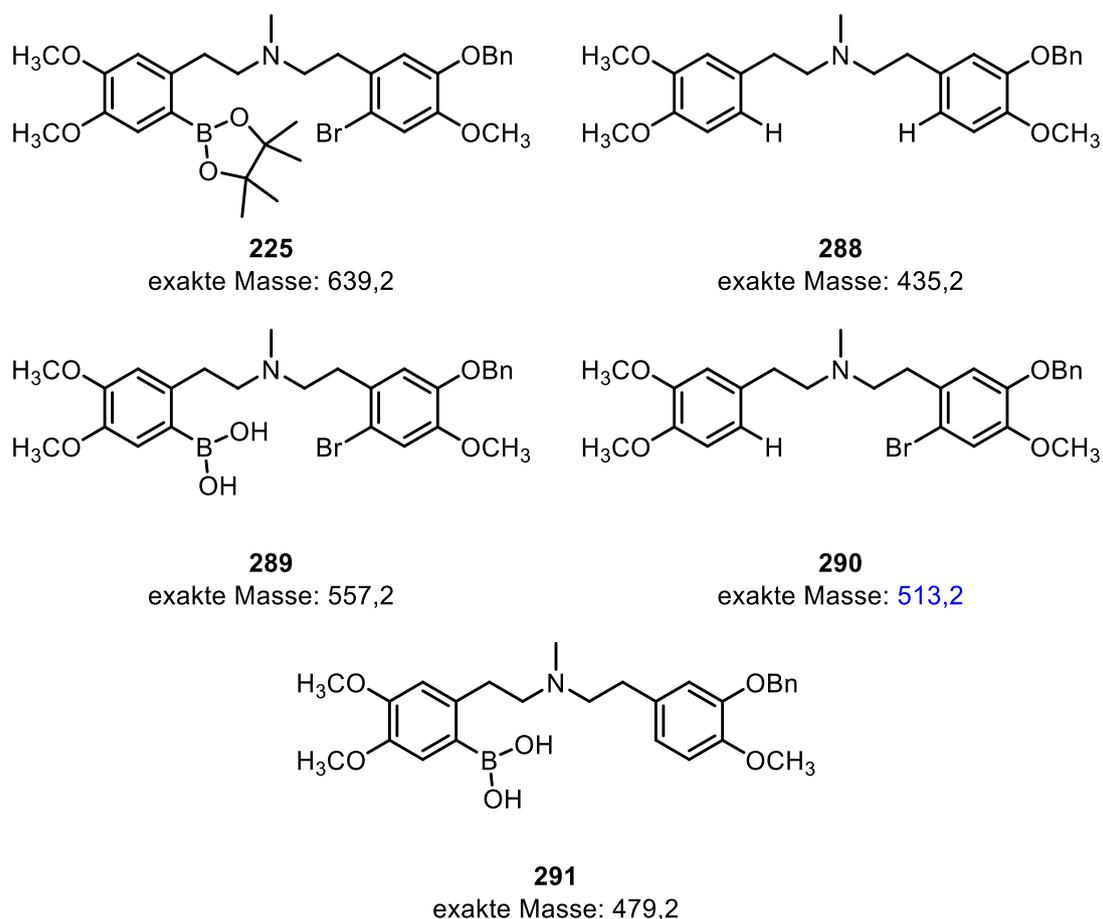
**Abbildung 45:** Chromatogramme der Fraktionen nach Aufreinigung zu Eintrag 1; oben: Fraktion 1; unten: Fraktion 2, Cell-1, mit IPA/n-Hexan 10:90, oben CD-Spuren, unten UV-Spuren

Im Chromatogramm oben ist kein CD-Signal mehr zu sehen, im Unteren jedoch schon. Dort zeigen die Peaks bei den Retentionszeiten 10.7 und 15.3 Minuten ein negatives CD-Signal. Leider ist es nicht gelungen, eine der beiden Fraktionen zu isolieren und über Massenbestimmung die Zielverbindung nachzuweisen.

Da methodisch über die Reaktion zu Eintrag 1 keine Erkenntnisse über die Reaktion gewonnen konnten, wurde das Rohprodukt zu Eintrag 2 mit der LC-MS vermessen. Dort zeigten sich drei Hauptpeaks, deren Massenbestimmung diese drei Werte lieferten: 427, 516 und 642.

In Abbildung 46 ist, neben dem Edukt **225**, eine Auswahl an Strukturvorschlägen für mögliche, plausible Nebenprodukte, die aus dem SUZUKI-Ansatz hervorgegangen sein könnten mit ihren exakten Massen abgebildet. Die Derivate **288**, **289** und **291** sind Verbindungen, die bei einer nicht vollständig abgelaufenen SUZUKI-Kupplung entstehen könnten. Doch keine dieser

Verbindungen konnte über die Masse mit den gemessenen Werten in Verbindung gebracht werden. Bei Verbindung **290** ist die Position des Boronesters H-substituiert. Dessen Masse ist am ehesten mit einer der gemessenen Massen zu vergleichen und während der Synthesen kam es unter SUZUKI-Bedingungen bereits zur Abspaltung der Boronestergruppe (vgl. 110).



**Abbildung 46:** Strukturvorschläge für mögliche Nebenprodukte der SUZUKI-Kupplung

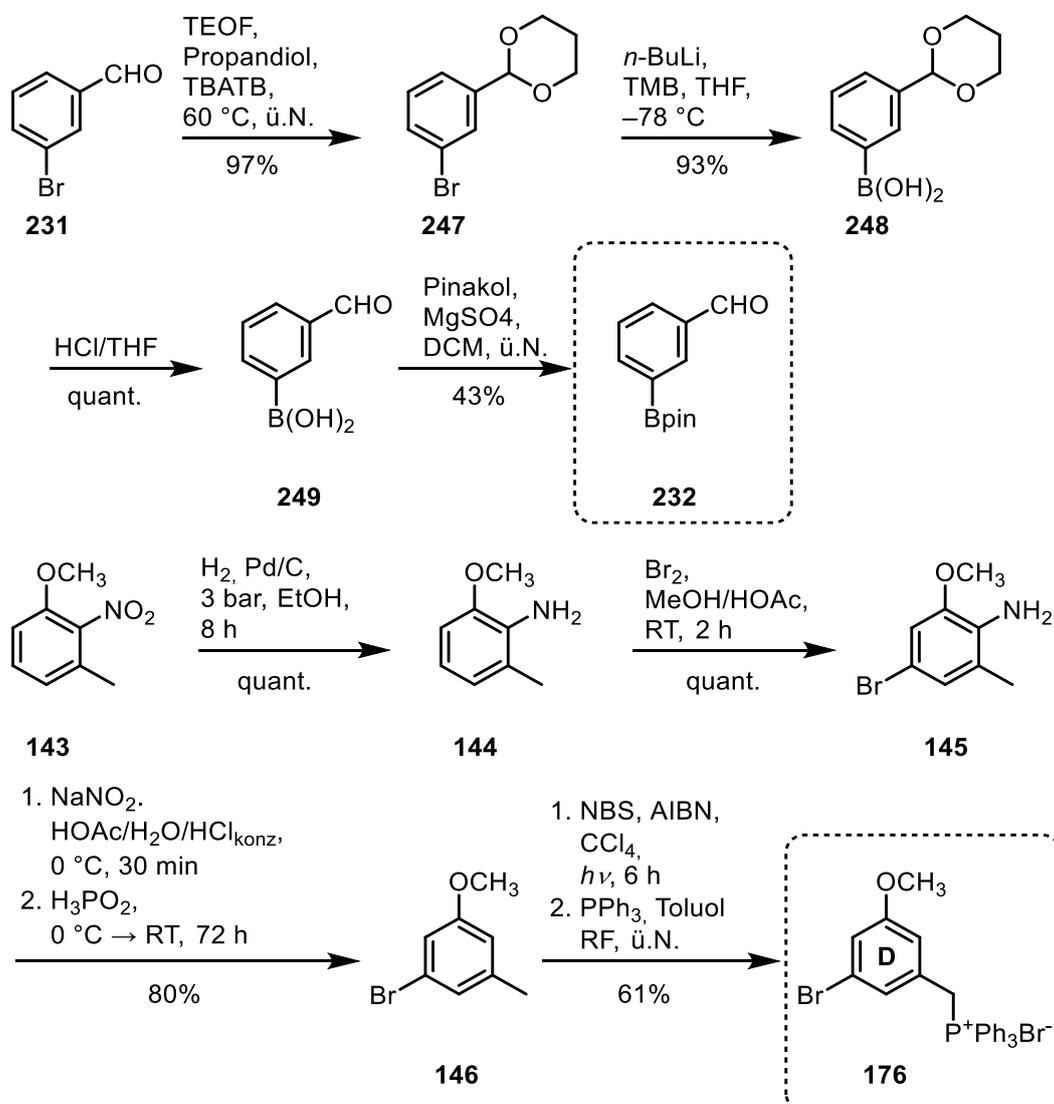
Leider konnte im Rahmen dieser Arbeit keine cyclisches Erybidinderivat synthetisiert werden. Somit war es nicht möglich die Chiralität der Cyclen nachzuweisen. Besonders die Synthesen der geplanten Cyclisierungsvorstufen mit der Einführung des Boronsäurepinakolesters erwiesen sich in den verschiedenen Syntheserouten als kritische Schritte. Zusätzlich zeigte sich, dass die Abspaltung dieser Gruppe unter den Reaktionsbedingungen der SUZUKI-Reaktionen begünstigt sein kann.

## 5. Zusammenfassung der Ergebnisse

### 5.1 Isoplagiochine

#### 5.1.1 Modellschubstanz

Ziel dieser Arbeit war die enantioselektive Synthese von Isoplagiochin D (**4**) durch eine sulfanylkontrollierte atrop-diastereoselektive intramolekulare SUZUKI-Kupplung. Zunächst sollten die Schlüsselreaktionen dieser Strategie anhand Modellschubstanz-Reaktionen optimiert werden. Für die Synthese wurden zwei Bausteine hergestellt (Schema 111), zum einen der Boronsäureester Baustein **232** über vier Stufen ausgehend vom Benzaldehyd **231**.

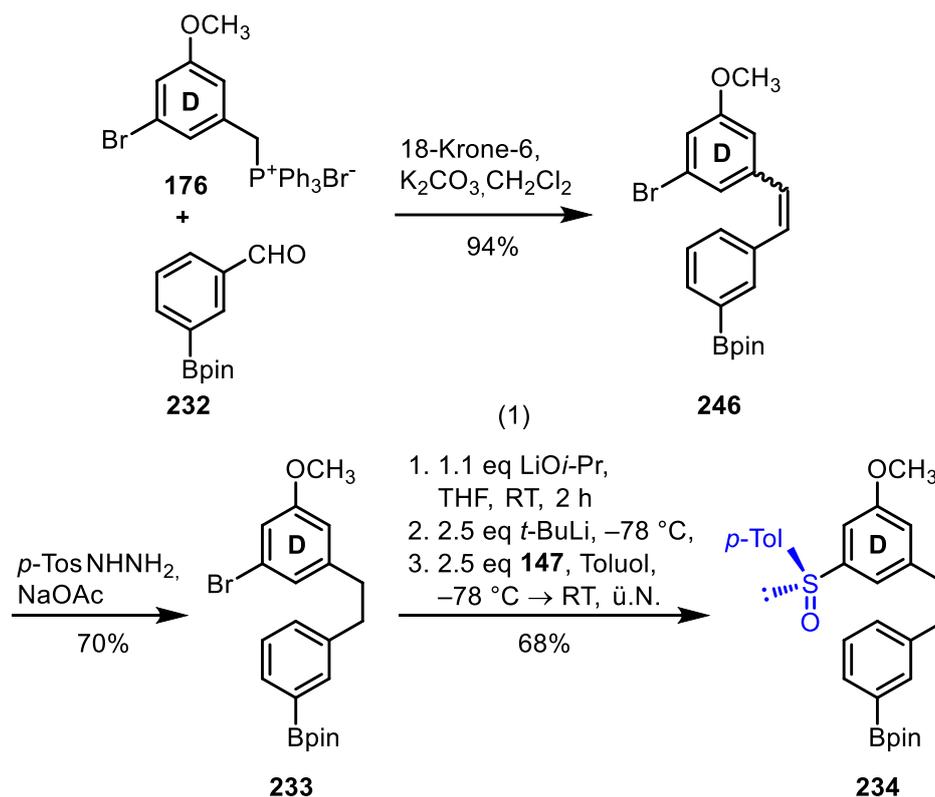


Schema 111: Synthesen der Bausteine für die Modellschubstanz **233**

Zum anderen erfolgte die Synthese des **D**-Bausteins **176** ebenfalls über vier Stufen ausgehend vom Nitroanilin **143**. Dabei war die Hydrierung zum Amin **144** zunächst problematisch, doch

durch die Anpassung der Katalysatormenge konnte dieser Schritt konstant quantitativ durchgeführt werden.

Im Anschluss erfolgte die Verknüpfung der Bausteine via WITTIG-Reaktion mit einer sehr guten Ausbeute von 94%. Nach Reduktion der Stilben-Doppelbindung zum Bibenzyl **233** konnte die Sulfinat Einführung als Schlüsselreaktion (1) untersucht werden (Schema 112).

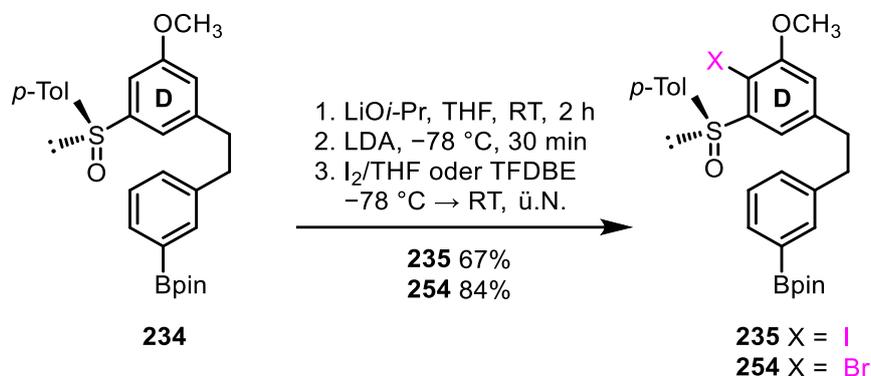


**Schema 112:** Verknüpfung der Bausteine und Optimierung der ersten Schlüsselreaktion

Kritisch war neben der Einführung der Sulfinylgruppe an sich auch die Einführung in Gegenwart eines Boronsäurepinakolesters. Es konnte gezeigt werden, dass für dessen „Erhalt“ bei der Reaktion die Maskierung mit Lithiumisopropoxid notwendig ist. Für die Optimierung wurde eine Versuchsreihe mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen betreffend Metallierungszeit und der Äquivalente der Reagenzien durchgeführt. Dadurch konnte eine Ausbeute von 68% für die Sulfinat Einführung an der Modells substanz **234** erreicht werden.

Die zweite Schlüsselreaktion ist die Halogenierung in *ortho*-Position zur Sulfinylgruppe (Schema **113**). Für die spätere Naturstoffsynthese ist diese Reaktion wichtig, um die

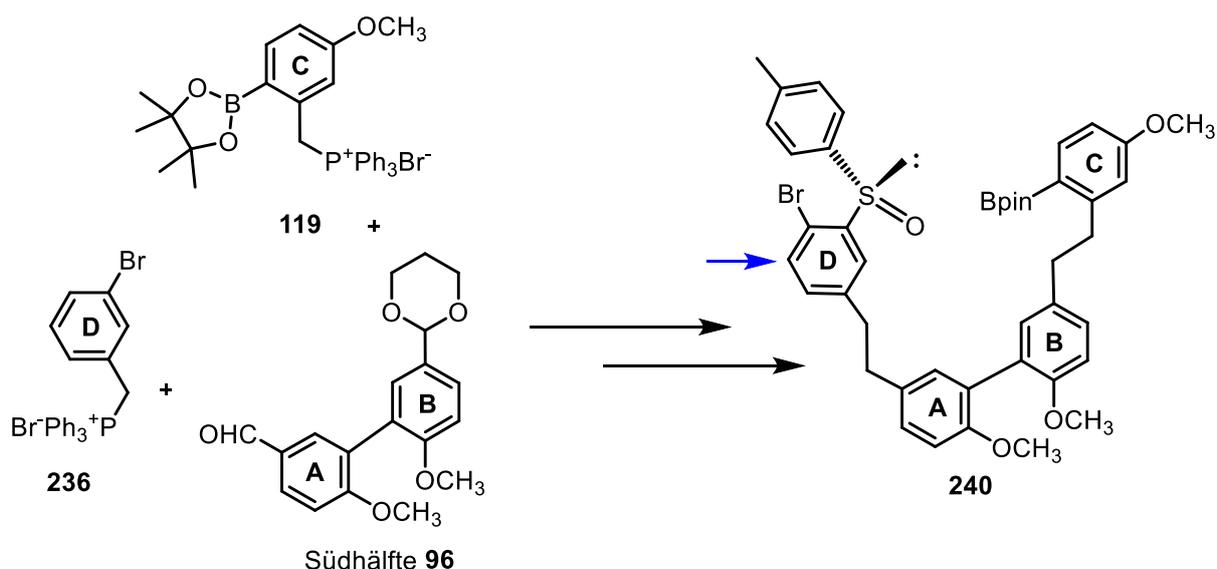
Halogenfunktion für die SUZUKI-Reaktion einzuführen. Bei dem Modellsystem wurden dazu die Bromierung und die Iodierung untersucht.



Schema 113: Halogenierungen in *ortho*-Position zur Sulfinylgruppe

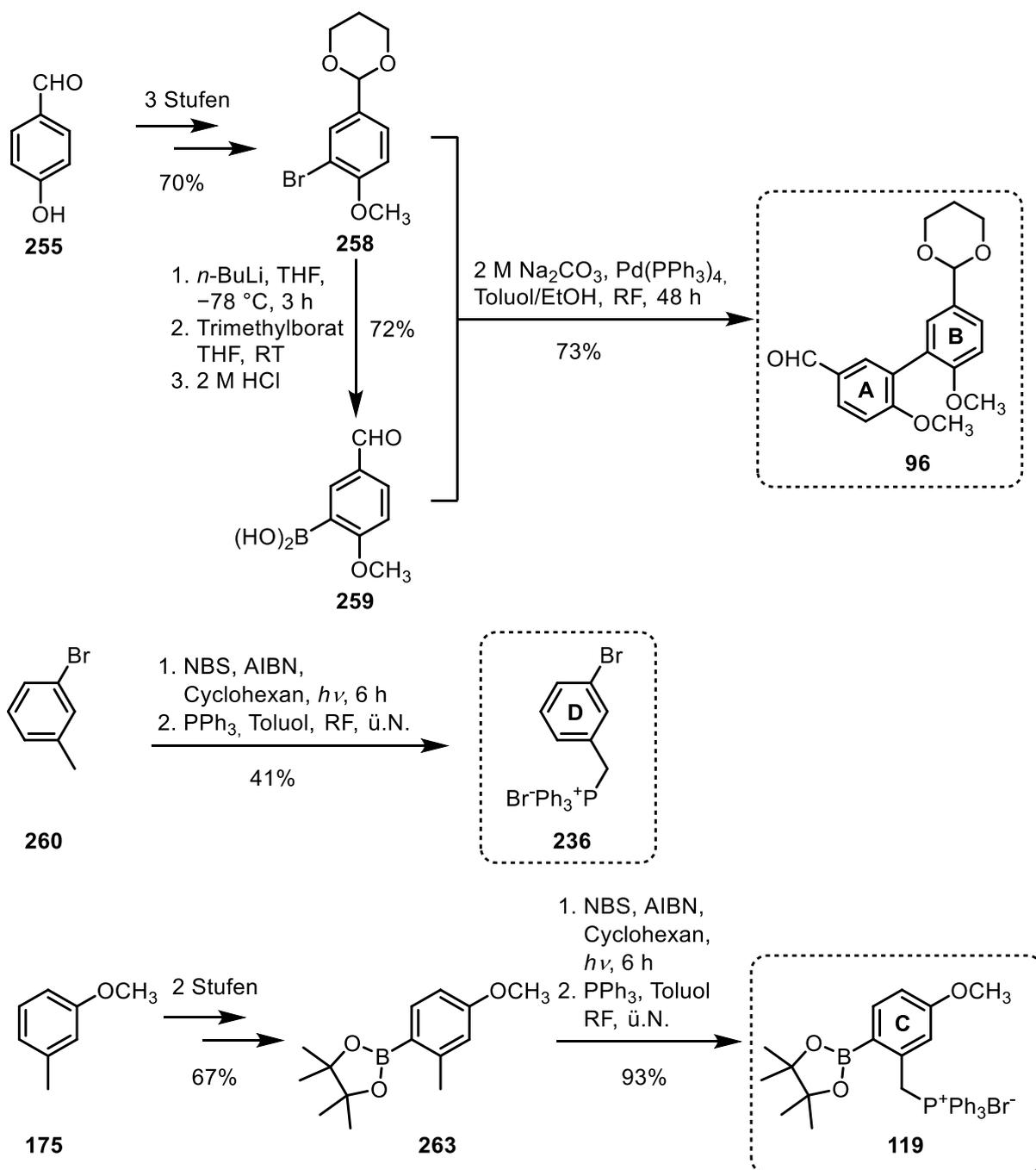
Es konnte gezeigt werden, dass für die Einführung des Halogens die Maskierung mit Lithiumisopropoxid zwar nicht zwingend notwendig ist, dadurch die Ausbeuten allerdings wesentlich gesteigert werden können. Die Iodierung mit Iod in Tetrahydrofuran erreichte so eine Ausbeute von 67%. Die Bromierung mit Tetrafluordibrommethan funktionierte besser und ergab eine Ausbeute von 84%.

### 5.1.2 Alternative Syntheseroute ohne Methoxygruppe als *ortho*-Substituent



Schema 114: geplante Cyclisierungsvorstufe **240** ohne Methoxygruppe in *ortho*-Position zur Bromfunktion

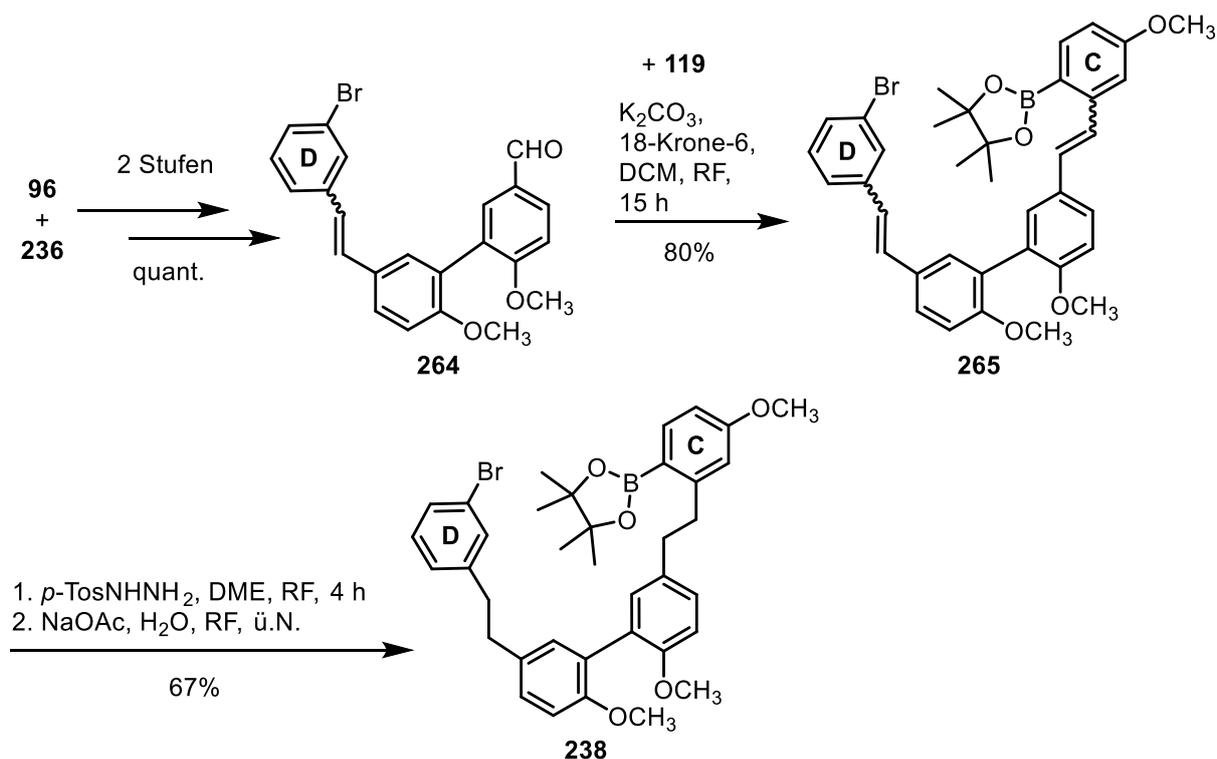
Die Erkenntnisse über die Schlüsselreaktionen sollten in die Naturstoffsynthese einfließen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde zunächst eine Syntheseroute verfolgt, bei der auf die Methoxygruppe in *ortho*-Position zum Halogen verzichtet wurde. Die Idee dahinter war es, die darauffolgende SUZUKI-Kupplung sterisch zu begünstigen. Um die Halogenfunktion einzuführen, sollte an dieser Stelle bromiert werden, da sich die Bromierung zuvor als die günstigere Halogenierungsvariante herausstellte. Da die Methoxygruppe als koordinierender Substituent fehlt, sollte die Reaktion zusätzlich auf Regioselektivität untersucht werden. Schema 114 zeigt die entsprechend geplante Cyclisierungsvorstufe **240**, die aus den drei abgebildeten Bausteinen synthetisiert werden sollte.



Schema 115: Zusammenfassung der drei Bausteinsynthesen

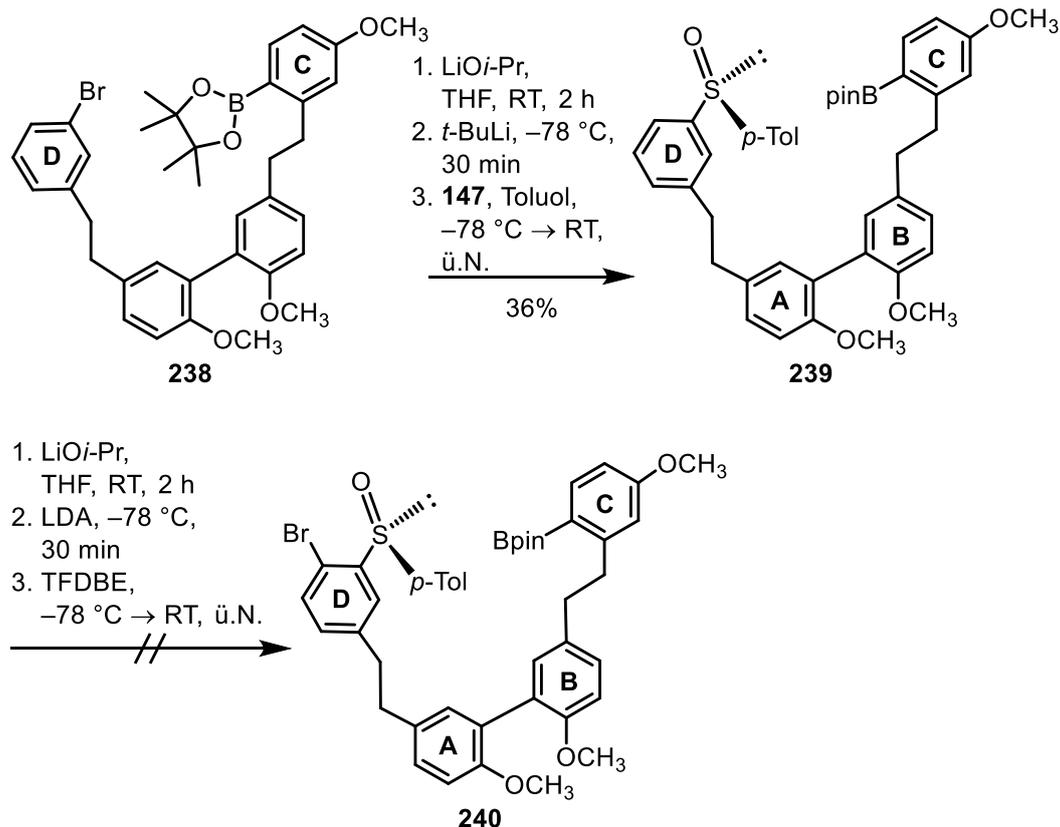
Die Synthesesequenzen für die drei Bausteine sind in Schema 115 zusammengefasst, darunter die Synthese der Südhälfte **96** aus 4-Hydroxybenzaldehyd (**255**), welcher in drei Stufen zu 70% zum Bromid **258** umgesetzt werden konnte. Nach Substitution des Broms durch eine Boronsäurefunktion wurde die Boronsäure **259** mit ihrem Edukt **258** zur Südhälfte **96** in einer SUZUKI-Kupplung mit 73% Ausbeute verknüpft. Das Phosphoniumsalz **236** konnte in einem Schritt zu 41% synthetisiert werden. Die Synthese des Phosphoniumsalzes **119** ging von 3-Methylanisol (**175**) aus und ergab in insgesamt drei Stufen den gewünschten Baustein **119**. In den WOHL-ZIEGLER-Reaktionen für die Herstellung der Phosphoniumsalze konnte Cyclohexan als Alternative zu Tetrachlormethan eingesetzt werden.

Es folgte die sukzessive Verknüpfung der Bausteine zum Tetraaren **265** in insgesamt 80% Ausbeute über drei Stufen. Nach schonender Reduktion der Doppelbindungen (Schema 116) konnte die Sulfinylgruppe im ersten Schlüsselschritt eingeführt werden.



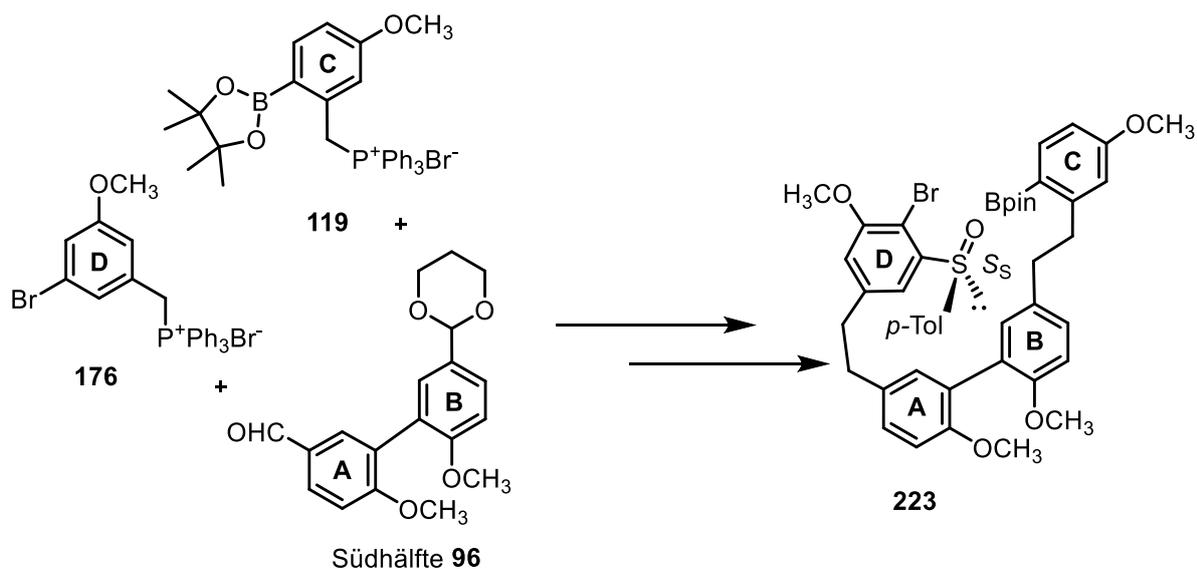
Schema 116: Verknüpfung der Bausteine zum Tetraaren **238**

Oft und auch in diesem Fall erweist sich die Sulfinateneinführung an komplexeren Edukten als schwierig. Nach Optimierungsversuchen konnte die Sulfinylgruppe hier nur mit einer Ausbeute von 36% eingeführt werden. Die anschließende Bromierung scheiterte hingegen gänzlich (Schema 117). Jedoch gab dies einen Hinweis darauf, dass für die Variante zur Bromierung in ortho-Position zur Sulfinylfunktion eine *ortho*-Methoxygruppe als koordinierender Substituent notwendig ist.



**Schema 117:** Sulfinateinführung und Bromierung als Schlüsselschritte der Syntheseroute

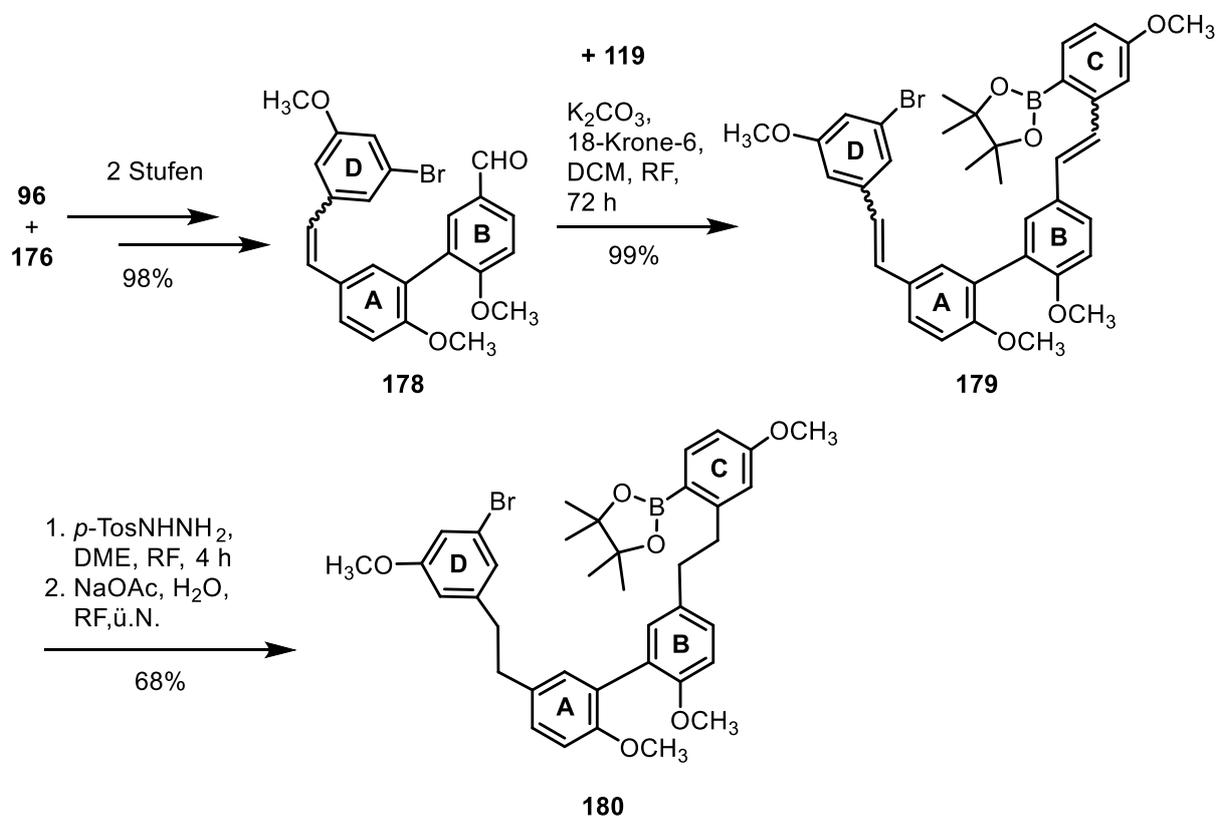
### 5.1.3 Syntheseroute mit Methoxygruppe als *ortho*-Substituent



**Schema 118:** geplante Cyclisierungsvorstufe **223** und die drei Grundbausteine

Da die Syntheseroute ohne Methoxygruppe als *ortho*-Substituent scheiterte, fokussierten sich die Arbeiten auf die Syntheseroute mit *ortho*-Methoxygruppe. Schema 118 zeigt die dazu

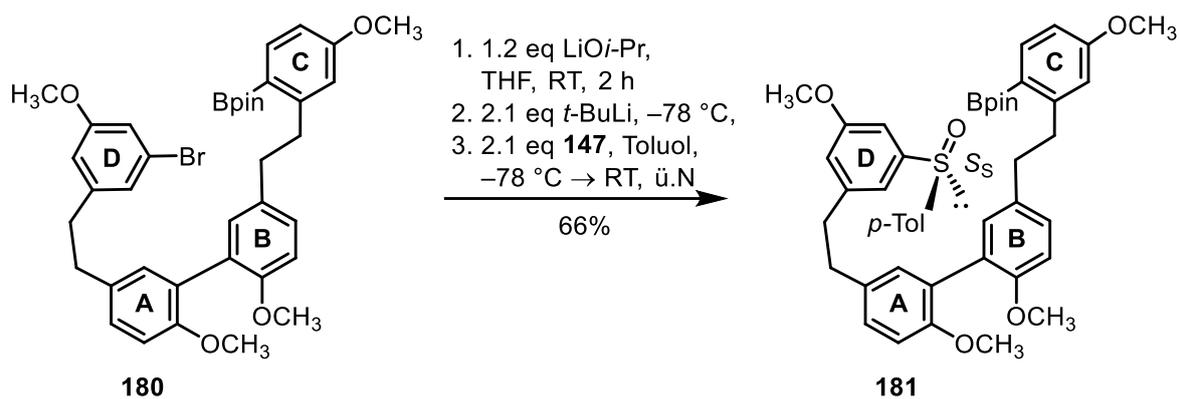
geplante Cyclisierungsvorstufe **223**, welche auf Grund der Vorarbeiten zur Masterarbeit und zur Modellsubstanz angepasst wurde. Das Bromaren **223** sollte aus den Bausteinen **96**, **176** und **119** synthetisiert werden, deren Synthesen zuvor schon beschrieben wurden.



**Schema 119:** Verknüpfung der Bausteine zum Tetraaren **179** mit anschließender Reduktion der Doppelbindungen

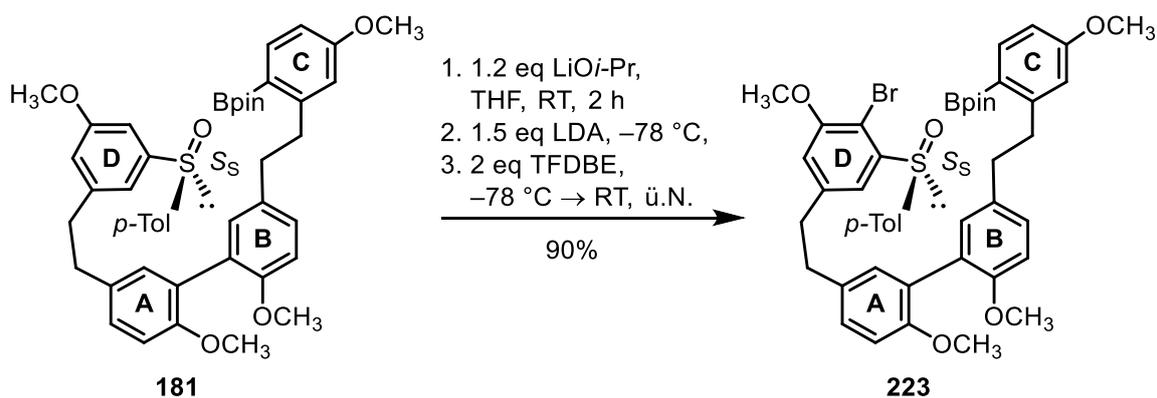
Die Verknüpfung der Bausteine zu **179** gelang problemlos mit einer Ausbeute von insgesamt 97% über drei Stufen. Die Reduktion der Doppelbindungen in Gegenwart des Bromsubstituenten hingegen war problematisch. Das Testen von Alternativmethoden ergab leider keine Verbesserung der Ausbeuten, sodass das Tetraaren **180** mit 68% Ausbeute dargestellt werden konnte (Schema **119**).

Auch hier wurde bei der anschließenden Auxiliareinführung als ersten Schlüsselschritt erneut eine Reihe von Optimierungsversuche durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen wurden entgegen den günstigsten Bedingungen für das Modellsystems nochmals leicht angepasst und für die Synthese des Sulfinats **181** konnte eine Ausbeute von 66% erreicht werden (Schema **120**).



**Schema 120:** Einführung der Sulfinygruppe zum Sulfinat **181**

Im zweiten Schlüsselschritt erfolgte die Bromierung in *ortho*-Position zur Sulfinylgruppe. Auch hier gab es nochmals Optimierungsversuche hinsichtlich der zugegebenen Mengen an Base und Bromierungsreagenz. Jedoch konnte die Variante des Modellsystems als beste Methode bestätigt werden, was hier sogar zu einer Ausbeute von 90% führte (Schema 121).

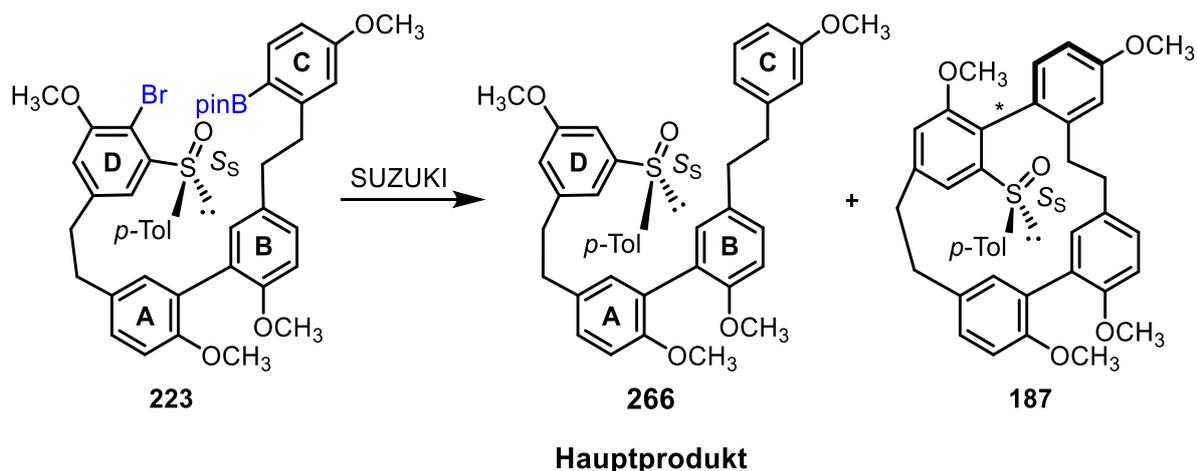


**Schema 121:** Bromierung zur Cyclisierungsvorstufe **223**

#### 5.1.4 Macrocyclisierung und Abspaltung des Auxiliars

Nach der erfolgreichen Synthese des Bromids **223**, wurden eine Vielzahl an SUZUKI-Reaktionen als Cyclisierungsversuche durchgeführt, bei denen das gewünschte Produkt **187** zunächst nicht isoliert werden konnte.

Aus zwei weiteren SUZUKI-Reaktionen konnte schließlich das di-H-substituierte Derivat **266** als Hauptprodukt mit Ausbeuten von bis zu 65% identifiziert werden. Zusätzlich gelang mit Hilfe von LC-MS-Analytik erstmals der Nachweis des Cyclisierungsproduktes **187** (Schema 122).

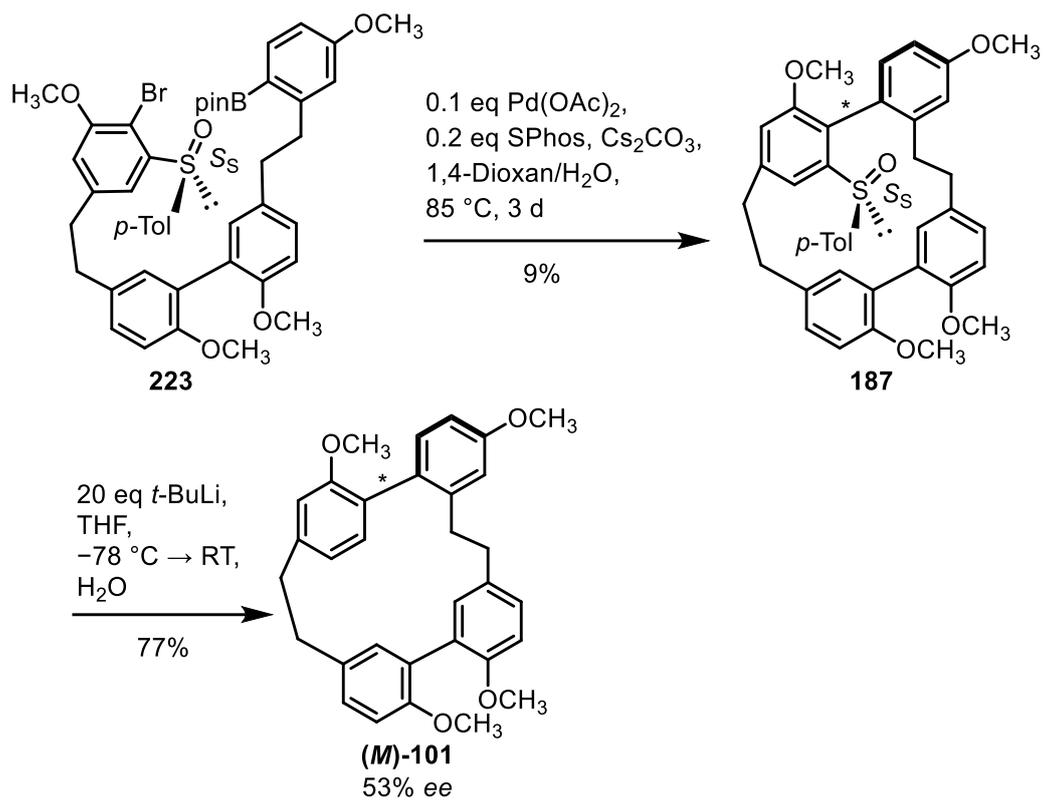


**Schema 122:** geplante Cyclisierungsreaktion via SUZUKI-Reaktion und Hauptprodukt

Da der Cyclus **187** nicht rein isoliert werden konnte und eine Zuordnung des Produktpeaks in Chromatogrammen von HPLC-Messungen auf chiraler Phase nicht möglich war, wurden verschiedene Mischfraktionen weiter umgesetzt, um das Auxiliar abzuspalten. Hierzu wurden die Fraktionen mit einem großen Überschuss an *tert*-Butyllithium versetzt. Die resultierenden Substanzgemische wurden auf chiraler Phase mit der HPLC untersucht und mit Chromatogrammen des racemischen Tetramethylethers **101** als Referenzsubstanz verglichen. Dadurch gelang erstmals der Nachweis der Synthese des Tetramethylethers **101** mit einem *ee*-Wert von 51%.

Um den Cyclus **187** nach der SUZUKI-Reaktion identifizieren und isolieren zu können, folgten eine weitere Reihe an Messungen mit der HPLC auf chiraler Phase und mit der LC-MS. Schließlich führte die SUZUKI-Kupplung bei 85 °C für drei Tage mit Palladiumacetat und Cäsiumcarbonat zu einer Fraktion des cyclischen Sulfinats **187** mit einer Ausbeute von 9%. Die Aufreinigung erfolgte zweistufig über die LC-MS. Die Untersuchungen mit der HPLC auf chiraler Phase ergaben Hinweise auf eine diastereomerenreine Substanz. Das weitere Diastereoisomere entstanden sein könnten, deren Isolierung nicht gelang, konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Der Umsatz mit 20 Äquivalenten *tert*-Butyllithium ergab den Tetramethylether **101** zu 77%. Nach der Reaktion ergab sich ein *ee*-Wert von 53% (Schema 123), somit gelang die formale Synthese von Isoplagiochin D (**4**). Die stereochemische Betrachtung spricht dafür, dass das (*M*)-Enantiomer als Hauptenantiomer vorliegt. Wodurch es bei der Reaktion zum Verlust an chiraler Information kam, konnte nicht geklärt werden, jedoch konnte das Potential dieser Syntheseroute zur enantioselektiven Synthese von Isoplagiochin gezeigt werden.

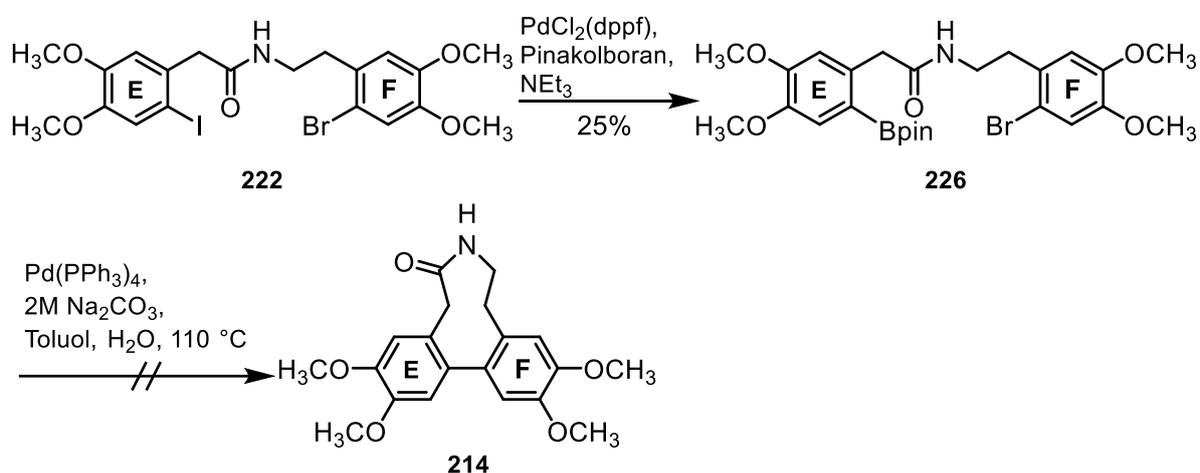


**Schema 123:** SUZUKI-Kupplung zum Cyclus **187** und anschließende Sulfinat-Abspaltung

## 5.2 Erybidine

### 5.2.1 Synthesebemühungen zu O-Methylerybidin (**22**)

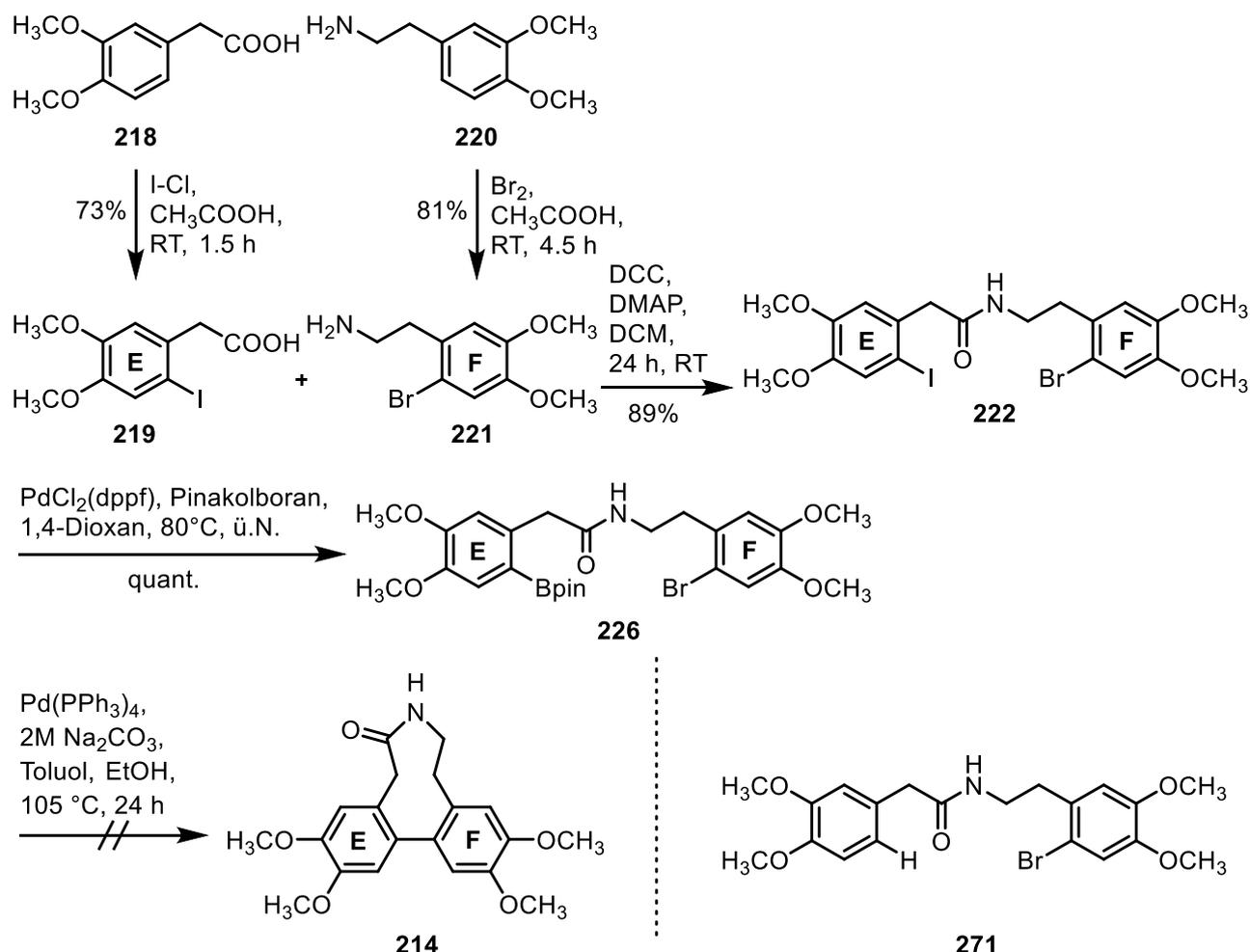
Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Weiterentwicklung der Syntheseschritte für Erybidin (**21**) und sein Strukturanalogon O-Methylerybidin (**22**). Die Synthesearbeiten zu diesem Thema begannen mit der Reproduktion der Synthesebemühungen von M. MALTER und konzentrierten sich zunächst auf O-Methylerybidin (**22**). Dazu wurde noch vorhandene Restsubstanz, das Dihalogenid **222**, mit Pinakolboran zum Boronsäureester **226** umgesetzt. Der anschließende Cyclisierungsversuch zum Amid **214** unter SUZUKI-Bedingungen scheiterte allerdings (Schema 124).



Schema 124: Synthesebemühungen mit Restsubstanz

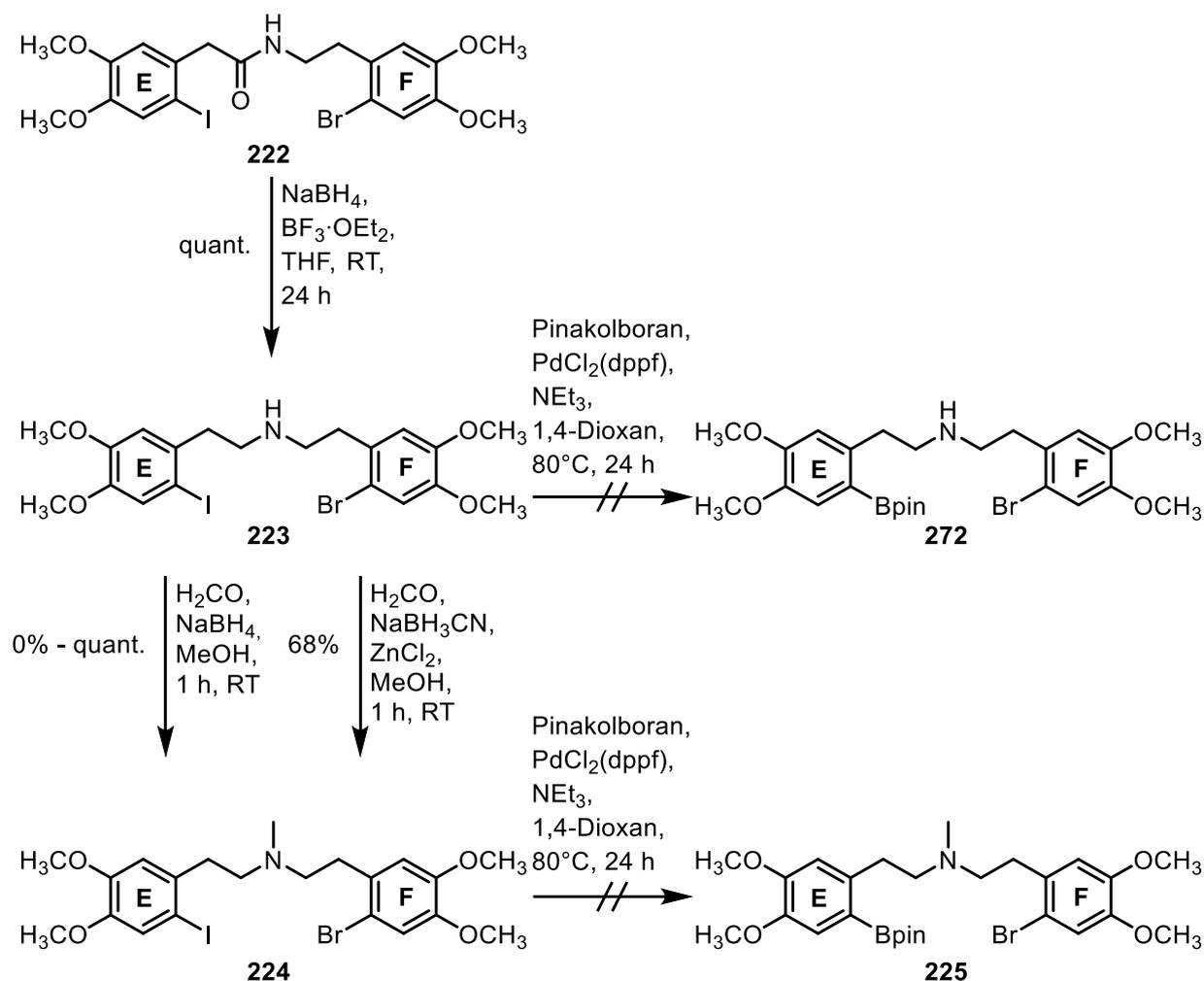
Zur weiteren Optimierung wurde die Synthesesequenz mit der Synthese des **E**-Bausteins und des **F**-Bausteins neu gestartet. Baustein **E** **219** konnte aus der Carbonsäure **218** durch Iodierung zu 73% gewonnen werden und Baustein **F** **221** zu 81% durch Bromierung des Amins **220**. Die DCC-vermittelte Kupplung zum Dihalogenid **222** gelang gut zu 89%. Jedoch war die anschließende Einführung der Boronsäurepinakolestergruppe schwierig zu reproduzieren (Ausbeuten niedrig bis quantitativ). Bei einer Versuchsreihe mit alternativen Reaktionsvarianten, darunter die analoge Reaktion mit Bispinakoldiboran, sowie Umsetzungen mit MOBPIn und Trimethylborat, bestätigte sich die Methode mit Pinakolboran als beste Methode für diesen Schritt. Der erneute Cyclisierungsversuch unter SUZUKI-Bedingungen scheiterte auch dieses Mal. Auf Basis dessen wurde ein Screening bei unterschiedlichen Temperaturen zwischen  $105\text{ }^\circ\text{C}$  und  $130\text{ }^\circ\text{C}$  und Reaktionszeiten zwischen 24 h und sieben Tagen durchgeführt. Doch auch bei keiner dieser Reaktionen konnte das

gewünschte Produkt **214** dargestellt werden (Schema 125). Stattdessen wurde das H-substituierte Bromid **271** zu 45% isoliert.



**Schema 125:** Synthese des Pinakolesters **226** ausgehend vom Amin **220** und der Carbonsäure **218** mit Cyclisierungsversuch

Die Amidgruppe verleiht dem Strukturgerüst des Boronsäureesters **226** eine gewisse Starrheit. Da diese die Cyclisierung behindern könnte, wurde die Synthese auf Stufe des Dihalogenids **222** angepasst. Das Amid wurde mit Natriumborhydrid und Bortrifluorid zum sekundären Amin **223** umgewandelt. Die Einführung des Boronsäurepinakolesters zum Amin **272** konnte allerdings nicht erfolgreich durchgeführt werden. Auf Grund dessen erfolgte die *N*-Methylierung. Mit Formaldehyd und Natriumborhydrid in Methanol gelang diese Reaktion zwar mitunter quantitativ, aber war nicht gut reproduzierbar. Eine Alternative mit Natriumcyanoborhydrid ergab das Produkt **224** zwar nur zu 68%, lieferte aber konstant passable Ausbeuten, weswegen auf diese Variante zurückgegriffen wurde. Die Einführung des Pinakolboronsäureesters scheiterte aber auch hier und die gewünschte Cyclisierungsvorstufe **225** konnte nicht erfolgreich synthetisiert werden (Schema 126).



Schema 126: Einführung des Boronsäurepinakolesters am sekundären und tertiären Amin

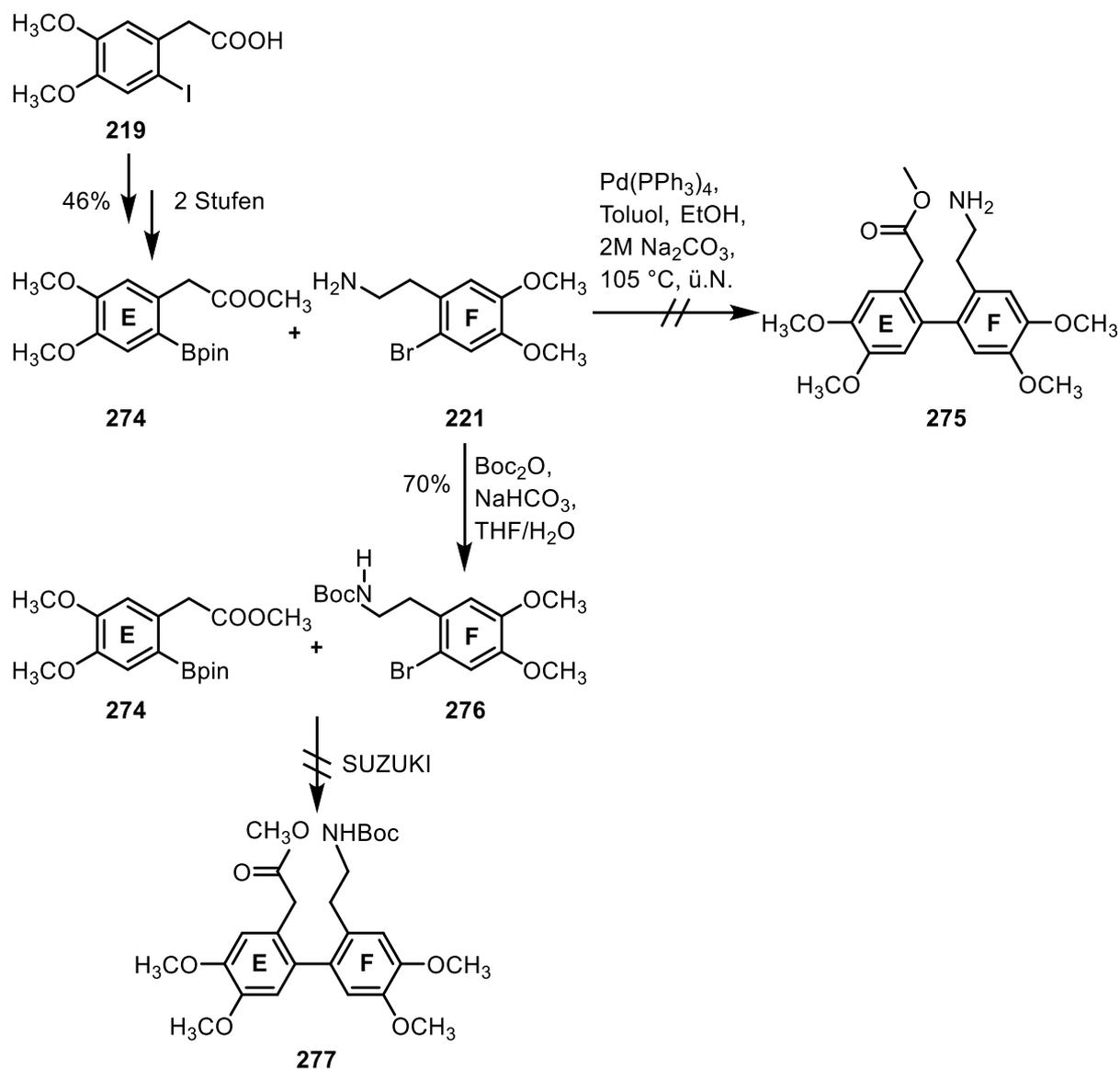
## 5.2.2 Alternative Syntheserouten

Die Synthesebemühungen zu *O*-Methylerybidin scheiterten vor allem an der Einführung des Boronsäurepinakolesters zur Synthese einer Cyclisierungsvorstufe. Dies war Anlass für alternative Synthesebestrebungen, bei der auf die Einführung eben dieser Gruppe als Schritt vor der Cyclisierung verzichtet werden kann.

### 5.2.2.1 SUZUKI-Reaktion als Biarylkupplung vor Ringschluss

Eine der Alternativrouten befasste sich mit der SUZUKI-Kupplung als Biarylkupplung vor der eigentlichen Cyclisierung. Nach dem Aufbau der Biarylachse sollte via Amidkupplung cyclisiert werden. Der erste Kupplungsversuch ging von dem schon beschriebenen **F**-Baustein **221** als Bromidkomponente und dem Boronsäureester **274** als **E**-Baustein aus. Letzterer wurde in insgesamt zwei Stufen aus dem Iodid **219** mit einer Ausbeute von 46% gewonnen. Da die

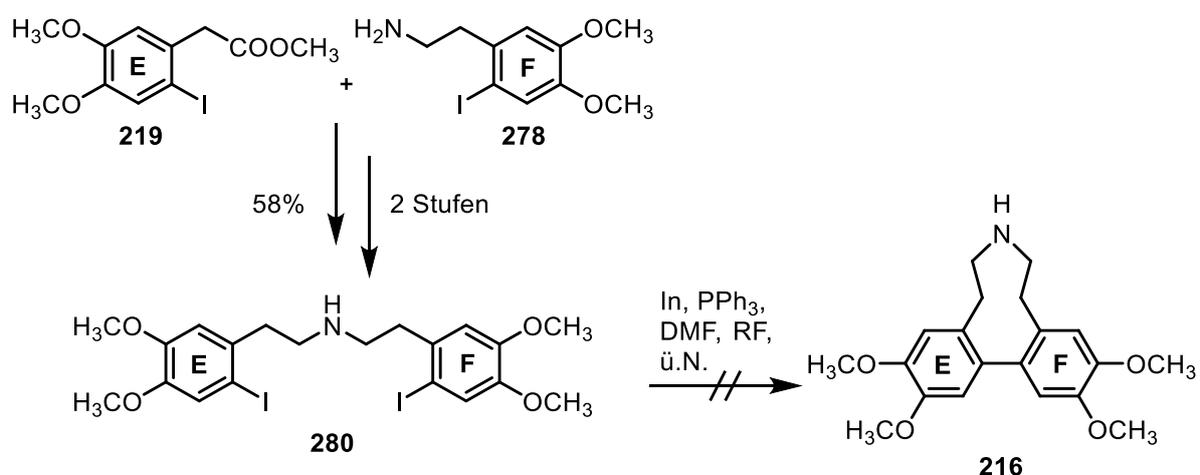
Kupplung mit Tetrakis-Palladium-Katalysator in Toluol und Ethanol scheiterte, wurde das Amin des **F**-Bausteins **221** Boc-geschützt und die Reaktion erneut versucht. Drei unterschiedliche Reaktionsbedingungen wurden für diese Schritt getestet. Eine SUZUKI-Variante mit Palladiumacetat bei 105 °C für drei Tage und Ansätze mit Tetrakis-Palladium-Katalysator bei je 80 °C für 2 h und 18 h. Durch keine der Reaktionen konnte das Biaryl **277** dargestellt werden (Schema 127).



Schema 127: SUZUKI-Reaktionen als Biarylkupplung vor dem Ringschluss

### 5.2.2.2 Indium-vermittelte Cyclisierung

Bei der Indium-vermittelten Synthese konnte gänzlich auf die Einführung eines Boronsäurepinakolesters verzichtet werden. Die Arbeiten dazu führten zu einem Cyclisierungsversuch mit der Cyclisierungsvorstufe **280**. Diese konnte aus den beiden Iodiden **219** und **278** in zwei Stufen zu 58% synthetisiert werden. Die Kupplung schlug allerdings fehl und der O-Methyleybidinprecursor **216** konnte auf diese Weise nicht dargestellt werden (Schema 128).

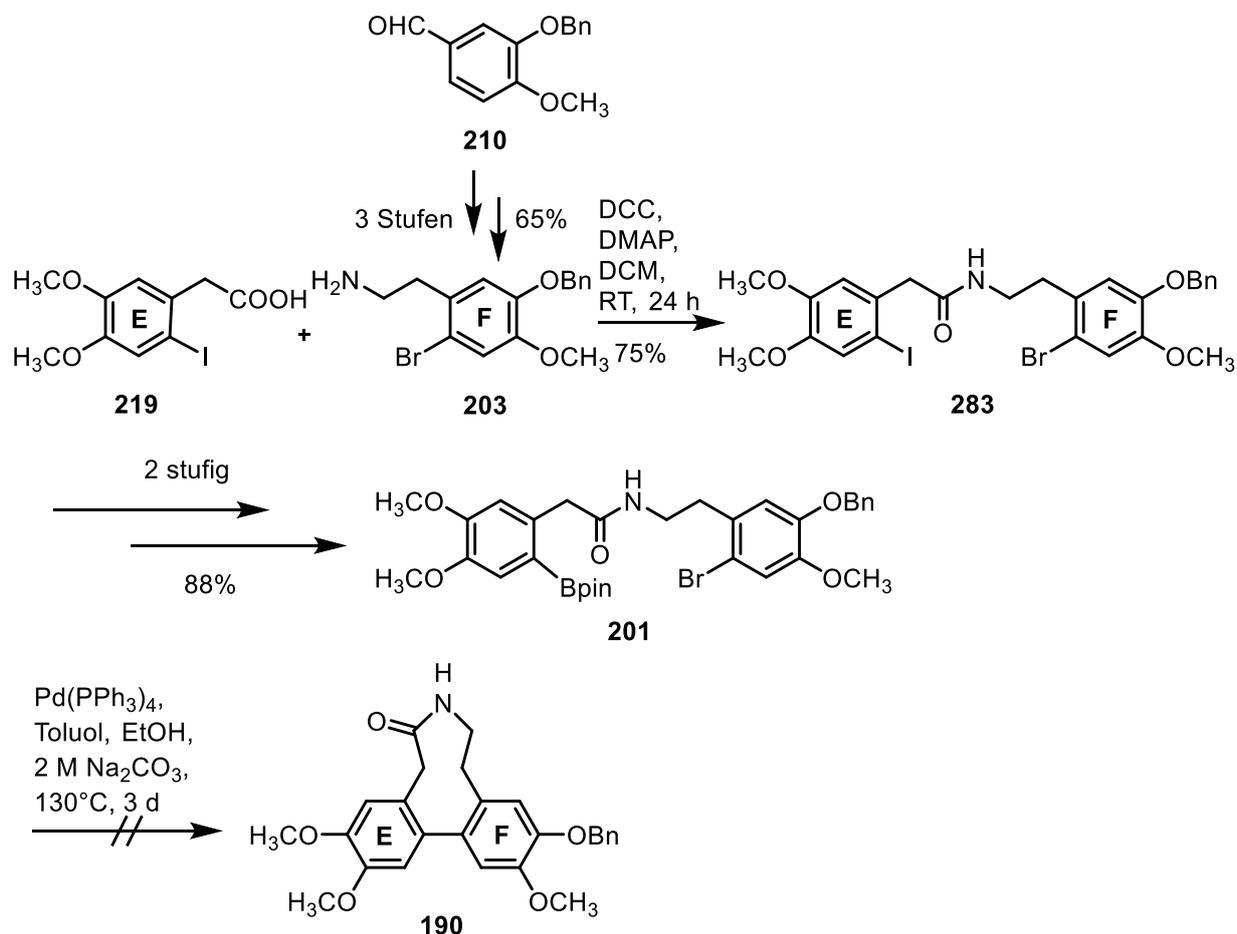


Schema 128: Indium-vermittelter Kupplungsversuch zu O-Methyleybidinprecursor **216**

## 5.2.3 Synthesebemühungen zu Erybidin (21)

### 5.2.3.1 Amid 201 als Cyclisierungsvorstufe

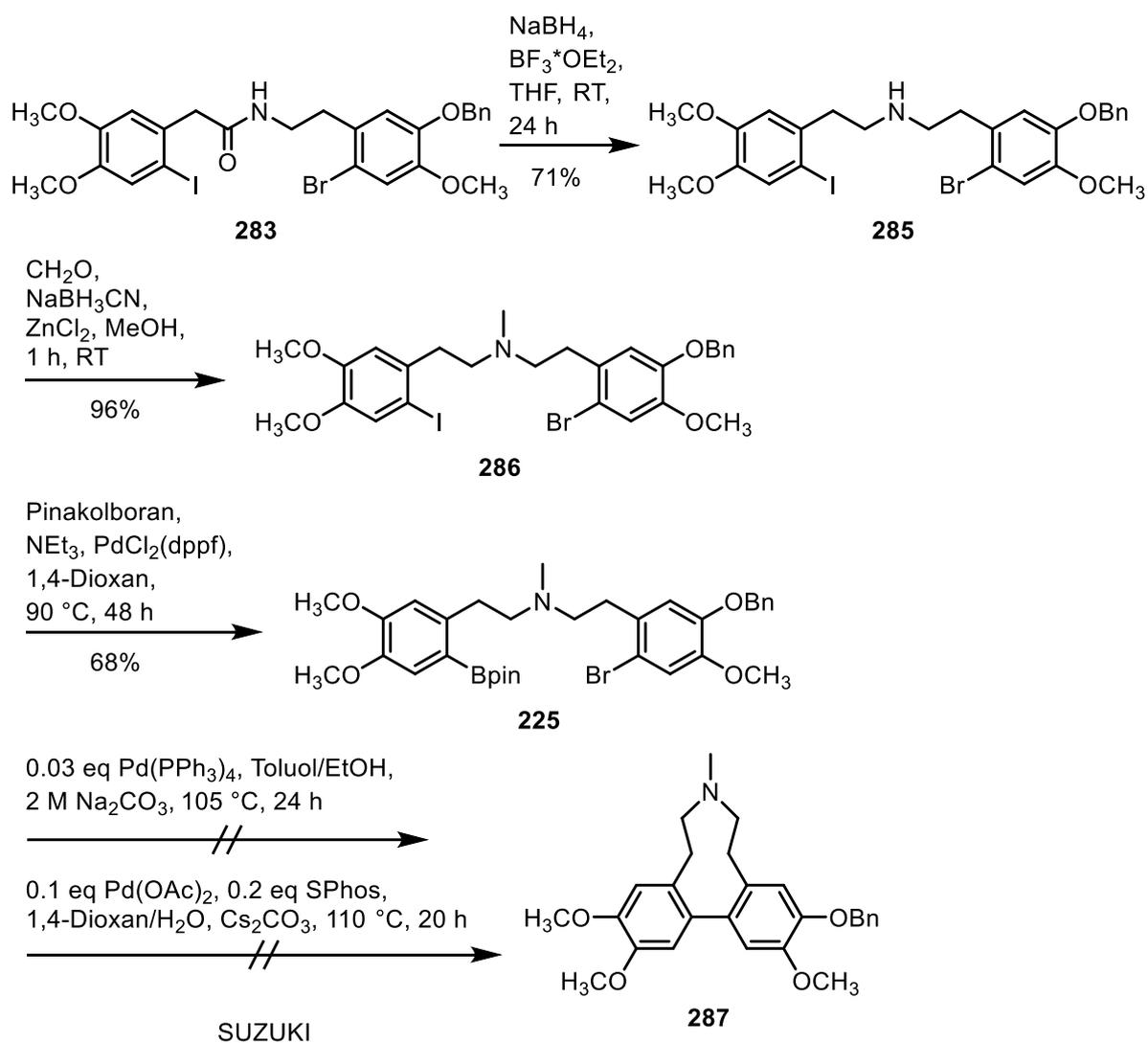
Die Arbeiten zur Erybidinsynthese begannen mit dem Aufbau des **F**-Bausteins, der nach der Vorlage von MALTER hergestellt werden sollte. Allerdings scheiterte die Synthesesequenz trotz Optimierungsversuchen. Nach Umstellung der Syntheseschritte gelang die Darstellung des Bromids **203** mit 65% über drei Stufen. Zusammen mit dem **E**-Baustein **219** konnte das Amid **283** aufgebaut werden. Analog der *O*-Methylerybidinsynthese sollten die ersten Cyclisierungsversuche mit dem Boronsäureester **201** durchgeführt werden und auch die Einführung des Pinakolboronsäureestern gelang zweistufig mit 88% Ausbeute. Die SUZUKI-Reaktion zur Cyclisierung hingegen scheiterte (Schema 129).



Schema 129: Synthese des Amids **201** als Cyclisierungsvorstufe und Cyclisierungsversuch

### 5.2.3.2 Tertiäres Amin 225 als Cyclisierungsvorstufe

Nach den gescheiterten Cyclisierungsversuchen fokussierten sich die Arbeiten auf die Synthese des tertiärenamins **225** als Cyclisierungsvorstufe. Zu diesem Zweck wurde das Amid **283** zunächst zum Amin **285** reduziert. Eine reduktive Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid führte zum Amin **286**. Die Einführung des Pinakolboronsäureesters war auch hier ein kritischer Schritt, konnte jedoch zu 68% mit Pinakolboron realisiert werden.



**Schema 130:** Syntheseroute zum Amin **225** als Cyclisierungsvorstufe

Für die SUZUKI-Reaktion wurden zwei Varianten ausgewählt. Die erfolgreiche Synthese des Erybidinprecursors **287** war dadurch leider nicht möglich. Auch eine Zuordnung zu anderen plausiblen Nebenprodukten konnte nicht hergestellt werden, sodass keine Aussage zum Reaktionshergang getroffen werden konnte.

## 6. Ausblick

### 6.1 Isoplagiochine

#### 6.1.1 Sulfinylgesteuerte diastereoselektive intramolekulare SUZUKI-Kupplung

In dieser Arbeit konnte erstmals eine sulfinylgesteuerte intramolekulare SUZUKI-Kupplung zur enantiomerenangereicherten Synthese eines Isoplagiochin D (**4**)-Precursors **101** etabliert werden.

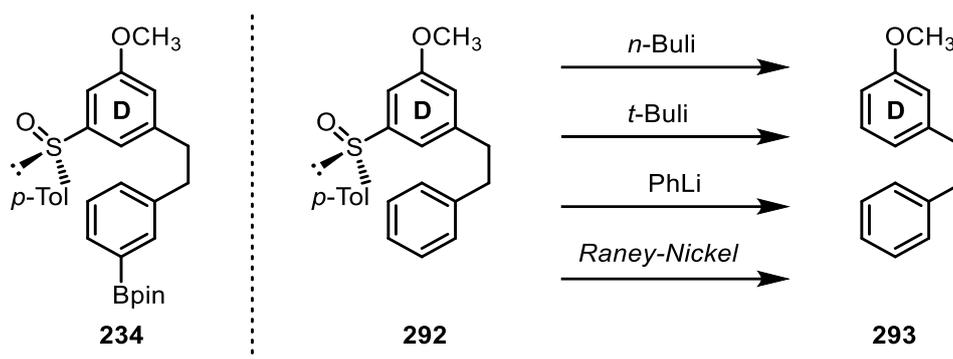
Der Cyclisierungsschritt ist dabei entscheidend für die Konfiguration des Naturstoffs. Um diese Methode als neuartiges Verfahren zum Aufbau atrop-chiraler, cyclischer Naturstoffen nutzen zu können, sollten zukünftige Arbeiten zur Aufklärung des genauen Reaktionsverlauf durchgeführt werden. Die ermittelten HPLC-Analysedaten zur Charakterisierung der entstehenden Komponenten zu diesem Schritt, sowie dem Folgeschritt, machen weitere Optimierungsversuche leichter verfolgbar und vereinfachen bevorstehende Arbeiten somit beträchtlich.

Da die Identifizierung und Isolierung nur kleiner Mengen an Substanz mehr Aufschluss über den Reaktionsverlauf bringen können, sollte bei zukünftigen Optimierungsversuchen neben der bisherigen HPLC-Analytik (chiraler Phase mit CD-Detektor) vermehrt LC-MS-Analytik eingesetzt werden.

Betreffend der SUZUKI-Reaktion können nach Klärung der stereochemischen Aspekte Screenings zur Verbesserung der Ausbeute und gegebenenfalls der Diastereoselektivität durchgeführt werden.

Um die Sulfinatabspaltung näher zu untersuchen, könnten noch weitere Vorversuche durchgeführt werden. Anhand einer Modellsubstanz **292**, analog zu der in dieser Arbeit verwendeten (Sulfinat **234**), könnten mehrere Varianten zur Sulfinatabspaltung miteinander verglichen werden. Auf die Boronsäureestergruppe kann bei den Vorversuchen verzichtet werden. Zum Einsatz könnten verschiedene Lithiumorganyle, wie Phenyllithium oder Butyllithium kommen, aber auch die Variation von Lithierungstemperatur und Hydrolysetemperatur könnte in Betracht gezogen werden.

Schema 131 fasst verschiedene Möglichkeiten zur Sulfinatabspaltung exemplarisch zusammen, welche bereits in unserem Arbeitskreis für diesen Schritt eingesetzt wurden. Zielverbindung wäre in diesem Fall das Diaren **293**.

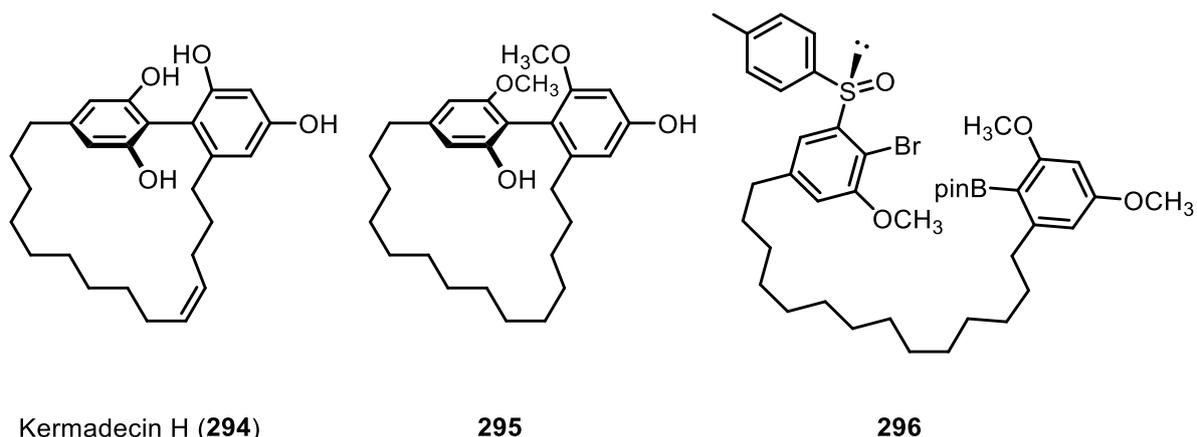


Schema 131: Möglichkeiten zur Optimierung der Sulfinatabspaltung

### 6.1.2 Atropselektive intramolekulare SUZUKI-Reaktion zum Aufbau weiterer Naturstoffe

Ein wichtiger Aspekt der Forschung in der Chemie ist die Erschließung neuer Synthesewege und deren Übertragung auf Naturstoffsysteme. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen einen wichtigen Grundstein für den atropselektiven Aufbau axial-chiraler Naturstoffe durch sulfinylkontrollierte, diastereoselektive, intramolekulare SUZUKI-Kupplung als Cyclisierungsschritt. Eine Naturstoffklasse, die für die Anwendung dieser Methode in Frage kommt, sind die Turriane. Diese wurden 1970 erstmals aus australischen Silberbaumgewächsen isoliert<sup>124</sup> und besitzen interessante biologische Aktivitäten wie Zytotoxizität.<sup>125</sup> Ein Vertreter dieser Klasse ist das cyclophanartige Kermadecin H (**294**). Sein Struktur analogon **295** ist nur zweifach methyliert und weist dadurch axiale Chiralität auf. Insgesamt gab es für die Turriane aber nur wenige Synthesebestrebungen – bislang erfolgte die Biarylkupplung durch die Oxazolin-Methode nach MEYER – doch keine der Bemühungen berücksichtigte einen atropselektiven Ansatz.<sup>126</sup>

Die Anwendung dieses Verfahrens ist dabei auf axial-chirale Naturstoffe limitiert, bei denen mindestens eine der beiden *ortho*-Positionen einer der Biarylarmaten eine Hydroxy- oder Methoxyfunktion besitzt. Diese Limitierung ergibt sich aus dem Bromierungsschritt vor der Cyclisierung. Denn wie die Arbeiten für diese Dissertation gezeigt haben, ist für die Bromierung der koordinierende Effekt der *ortho*-Methoxygruppe erforderlich. Das Cyclophan **295** erfüllt diese Kriterien und erste Ansätze zum Aufbau des Grundgerüsts konnten in unserem Arbeitskreis bereits durchgeführt werden.

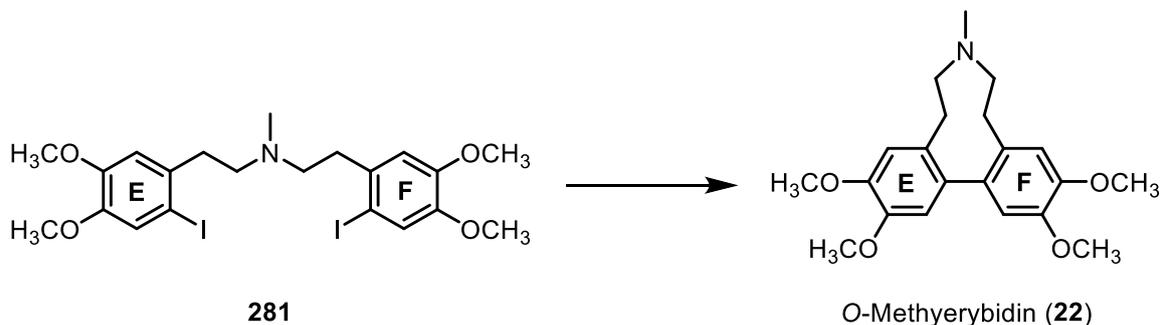
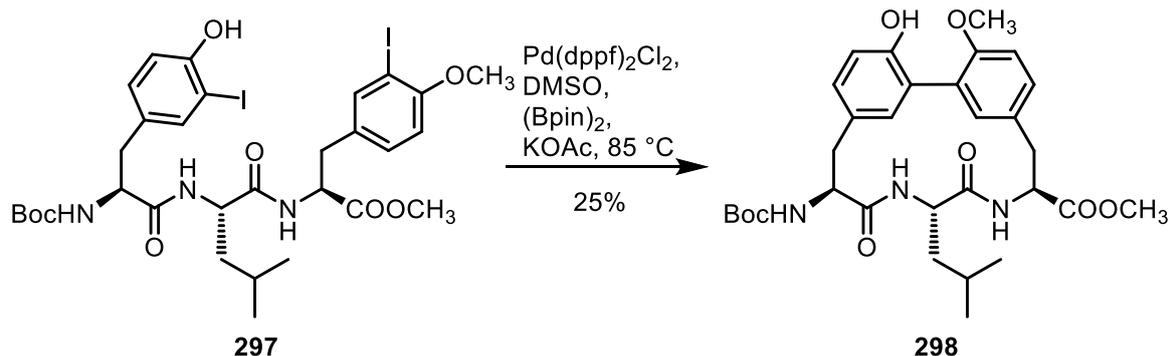


**Abbildung 47:** Verbindung **295** als Vertreter chiraler Turriane und mögliche Cyclisierungsvorstufe **296**

## 6.2 Erybidine

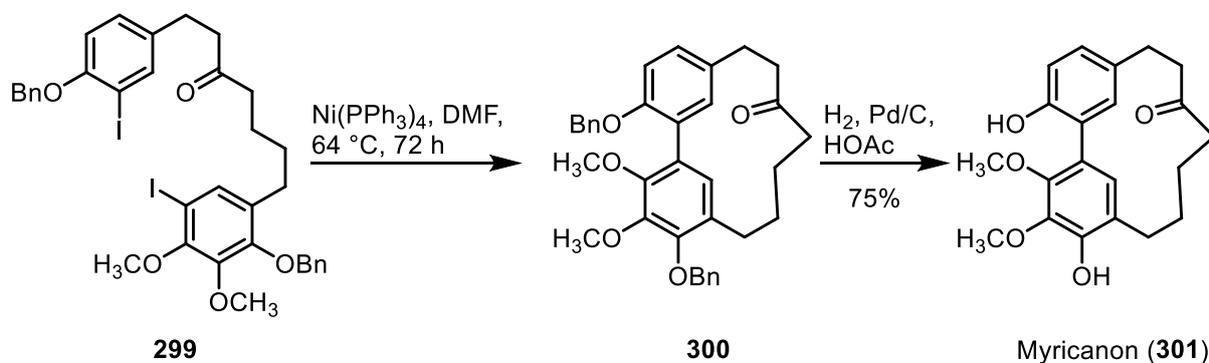
Im Rahmen dieser Arbeit konnten weder *O*-Methylerybidin (**22**), noch Erybidin (**21**) erfolgreich synthetisiert werden. Der damit verbundene Nachweis axialer Chiralität der genannten Naturstoffe konnte dadurch auch nicht erfolgen. Die kritischen Schritte waren die Einführung des Boronsäurepinakolesters als notwendige Funktion für die angestrebte SUZUKI-Kupplung und der Cyclisierungsschritt als solcher. Für zukünftige Arbeiten können zwei weitere Syntheseansätze in Betracht gezogen werden.

Einer der Gedanken basiert auf den 2000 von CARBONNELLE und ZHU veröffentlichten Arbeiten zur Synthese von Biaryl-haltigen Makrocyclen durch intramolekulare SUZUKI-Kupplung mit Domino Miyaura Arylboronaten.<sup>127</sup> Die atropselektive Synthese von axial chiralen Naturstoffen wie Biphenomycin **298** war Motivation zur Entwicklung dieser Methode. Wie Schema 132 zeigt, wurde dafür unter anderem das lineare Diiodid **297** zum Diarylboronat umgesetzt und in-situ Palladium-katalysiert cyclisiert. Übertragen auf das Erybidinthema, würden hier beide kritische Schritte in einem Schritt zusammengefasst werden. Das Diiodid **281** könnte in ersten Versuchen genutzt werden. Die Verbindung ist gut zugänglich und wurde in dieser Arbeit bereits synthetisiert (vgl. S. 114). Eine erfolgreiche Umsetzung würde die Darstellung von *O*-Methylerybidin (**22**) ermöglichen und könnte auch auf die Erybidinsynthese übertragen werden.



**Schema 132:** Cyclisierung von Naturstoffsystemen über Domino Arylboronate

Das Diiodid **281** könnte auch im Rahmen des zweiten Ansatzes für erste Versuche eingesetzt werden, bei welchem gänzlich auf die Bildung einer Boronsäureesterfunktion verzichtet werden könnte. Die Idee bewegt sich in einem ähnlichen Feld wie die von CARBONNELLE und ZHU und hat ihren Ursprung bei intramolekularen ULLMANN-artigen reduktiven Kupplungen mit Nickel(0) nach SEMMELHACK.<sup>128</sup> WHITING und WOOD cyclisierten das Diiodid **299** mit Nickeltriphosphan und erhielten so nach katalytischer Hydrierung Myricanon (**301**).<sup>129</sup> Die Autoren machten dabei keine Angaben zu möglichen Stereoisomeren (Schema 133). Dennoch stellt diese Variante eine vielversprechende Methode dar, mit welcher die Zugänglichkeit von Erybidin (**21**) und seinen Derivaten ermöglicht werden könnte.



**Schema 133:** Syntheseausschnitt von Myricanon (**301**)

## 7. Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Angaben

Die  **$^1\text{H-NMR}$ - und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren** wurden am Gerät Avance 2 Spektrometer (AVII400) (400 und 100 MHz) der Firma Bruker bei Raumtemperatur aufgenommen. Als Lösemittel für die NMR-Spektroskopie dienten Deuteriochloroform und Hexadeuterodimethylsulfoxid. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte über das Signal des Lösemittels  $\text{CDCl}_3$  oder  $\text{DMSO-d}_6$ . Zur **Auswertung der Spektren** wurde die Software ACD Labs 12.01 von Advanced Chemistry Development Inc. verwendet.

Für die **Säulenchromatographie** wurde als stationäre Phase Kieselgel (Korngröße 63-260  $\mu\text{m}$ ) und für die **Flashchromatographie** Kieselgel (Korngröße 35-70  $\mu\text{m}$ ) verwendet. Der Ablauf der Reaktionen sowie die Reinheit der Produkte wurde mit Hilfe von **Dünnschichtchromatographie** auf Kieselgelfolie (Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  der Firma Merck) kontrolliert.

Die verwendeten **Lösemittel** wurden nach gängigen Labormethoden gereinigt und getrocknet. Versuche mit luft- oder wasserempfindlichen Substanzen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgasatmosphäre (Argon oder Stickstoff) durchgeführt. Die verwendeten **Reagenzien** wurden 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 95 der Firma Finnigan (CI) und von Herrn Hollemeyer von der Servicestelle Massenspektrometrie an einem Gerät des Typs SolariX 7 Tesla der Firma Bruker gemessen. Für die Vermessung mittels **LC-MS** wurde für die Flüssigkeitschromatographie das Modell 10AT VP, für die Massenspektrometrie das Modell LCMS 2020 der Firma Shimadzu verwendet. Als Säule diente eine Luna 100 (50 x 4.6 cm, 3  $\mu\text{m}$  Korngröße) der Firma Phenomenex. Die Auswertung erfolgte mit der Software LabSolutions der Firma Shimadzu.

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

Säulenmaterial (achirale Phase):

Macherey-Nagel Nucleosil 50-5, 4.6 x 250 mm

Macherey-Nagel Nucleodur 100-5, 4.6 x 250 mm

Für die **präparative HPLC** wurden folgende Apparaturen benutzt: *Waters TM 600 Controller, Waters TM 486 Tunable Absorbance Detector, WatersTM 600 Pumpe*. Säule: Macherey-Nagel Nucleosil 100-7, 21.0 mm x 250 mm.

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

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

Säulenmaterial (chirale Phase):

DAICEL CHIRALCEL® OD-H, 4.6 x 250 mm, Phenomenex Lux® Amylose-2, 5 µm, 4.6 x 250 mm sowie Cellulose-1, 3 µm, 4.6 x 150 mm

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

## 7.2 Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

**Tabelle 18:** Korrelationstabelle bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Verbindungsnummer	Versuchsnummer	Verbindungsnummer	Versuchsnummer
247	1	180	31
248	2	181	32
249	3	223	33
232	4	187	34
144	5	267	35
145	6	101	36
146	7	219	37
176	8	221	38
246	9	222	39
233	10	226	40
234	11	223	41
254	12	224	42
235	13	273	43
256	14	274	44
257	15	276	45
258	16	278	46
259	17	279	47
96	18	280	48
236	19	210	49
262	20	211	50
263	21	212	51
119	22	282	52
237	23	195	53
264	24	203	54
265	25	283	55
238	26	284	56
239	27	201	57
177	28	285	58
178	29	286	59
179	30	225	60

## 7.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### AAV 1: Acetalisierung

Der Aldehyd (1 eq), Triethylorthoformiat (1.1 eq) und 1,3-Propandiol (4 eq) werden mit Tetrabutylammoniumtribromid (0.01 eq) versetzt und bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in EtOAc (1.5 mL/mmol) aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, sowie H<sub>2</sub>O gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird entfernt.

### AAV 2: Herstellung von Phosphoniumsalz

Der Methylaromat (1 eq) und NBS (1.1 eq) werden im Lösemittel (4.3 mL/mmol) gelöst. Die Reaktion wird durch Zugabe einer Spatelspitze AIBN gestartet und 6 h unter Bestrahlung einer 300 W-Tageslichtlampe refluxiert. Anschließend wird das Lösemittel entfernt und über Nacht mit PPh<sub>3</sub> (1.1 eq) in Toluol (5.70 mL/mmol) refluxiert. Das Produkt fällt als beigefarbener Feststoff aus und wird abgesaugt, sowie mit Hexan gewaschen.

### AAV 3: WITTIG-Reaktion zum Olefin

Der Aldehyd (1 eq) und das Phosphoniumsalz (1.3 eq) werden in wfr. DCM (20 ml/mmol) gelöst. Anschließend werden K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 eq) und eine Spatelspitze 18-Krone-6 zugegeben und 72 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wird das Gemisch filtriert, das Lösemittel entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt.

### AAV 4: Reduktion der Doppelbindung

Das Distilben (1 eq) und *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (15-30 eq) werden in DME (28 mL/mmol) gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Innerhalb der ersten 4 h wird eine Lösung aus NaOAc (25 eq) in H<sub>2</sub>O (50 ml/mmol) langsam hinzugegossen und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird H<sub>2</sub>O (15 ml/mmol) zugefügt und mit DCM (3 x 20 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O (2 x 15 mL/mmol) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingedunstet und säulenchromatographisch aufgereinigt.

### **AAV 5: Einführung der Sulfinylgruppe unter Maskierung**

Das Dioxaborolan (1 eq) wird in wfr. THF (20 mL/mmol) gelöst und Lithiumisopropoxid (1.2 eq, 2 M in THF) wird hinzugegeben und das Gemisch wird für 2 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, *t*-BuLi (2 eq, 1.7 M in Pentan) langsam hinzugegeben und 45 min bei dieser Temperatur gerührt. Diese Lösung wird mittels Transferkanüle langsam zu einer auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung des Sulfinats **147** (2 eq) in wfr. Toluol (15 mL/mmol) getropft. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht aufgetaut und mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 4 mL/mmol) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösemittel wird entfernt und säulenchromatographisch gereinigt.

### **AAV 6: Bromierung unter Maskierung**

Das Dioxaborolan (1 eq) wird in wfr. THF (5 mL/mmol) gelöst und Lithiumisopropoxid (1.2 eq, 1 M in THF) wird hinzugegeben. Das Gemisch wird für 2 h unter Argon bei RT gerührt, anschließend wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt und LDA (1.5 eq, 2 M in THF/*n*-Heptan/Ethylbenzol) langsam hinzugegeben. Die gelbe Lösung wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt und Dibromtetrafluorethan (1.5-4.5 eq) wird zugespritzt, wobei sich die gelbe Lösung entfärbt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht aufgetaut und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gequenchet. Die wässrige Phase wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 4 mL/mmol) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt.

### **AAV 7: Entfernung der Acetalschutzgruppe**

Das Acetal (1 eq) wird in einem Gemisch aus THF/2 M HCl (1:1, 5 mL/mmol) gelöst und für 16 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird in EtOAc (3 mL/mmol) aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird zuerst mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2 x 2 mL/mmol) und anschließend mit ges. NaCl-Lösung (2 x 2 mL/mmol) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und nach Einengen der organischen Phase wird säulenchromatographisch gereinigt.

### **AAV 8: DCC-Kupplung**

Die Aminkomponente (1 eq) wird in wfr. DCM (2 mL/mmol) gelöst und es wird unter Stickstoffgegenstrom die Säurekomponente (1 eq) zugegeben. Es wird auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt, DCC (1.2 eq) und DMAP (0.5 eq) werden hinzugegeben und es wird 15 min bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Auftauen auf RT wird das Gemisch weitere 24 h gerührt, bevor eine Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$ -Mischung

(3:2; 2 mL/mmol) zugegeben wird. Der entstehende Feststoff wird abfiltriert und es wird mit DCM gewaschen. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung, konz. HCl/H<sub>2</sub>O (1:1)-Lösung und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (je 2 x 100 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wird entfernt und das Rohprodukt wird aus MeOH umkristallisiert.

### **AAV 9: Einführung des Boronsäurepinakolesters**

Die Halogenkomponente (1 eq) wird in wfr. Dioxan gelöst und es wird 10 min mit Argon entgast. Anschließend werden NEt<sub>3</sub> (2.9 eq), Pinakolboran (2 eq) und PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0.05 eq) zugegeben. Es wird auf 80 °C erhitzt und über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird mit ges. NaCl-Lösung gequench und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

### **AAV 10: Amidreduktion I**

Das Amid (1 eq) wird in wfr. THF (25 mL/mmol) gelöst und anschließend auf 0 °C gekühlt. Es werden vorsichtig BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (7.1 eq) und NaBH<sub>4</sub> (12 eq) zugegeben und es wird 24 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird vorsichtig mit H<sub>2</sub>O, EtOH und konz. HCl gequench und anschließend vorsichtig am Rotationsverdampfer eingengt. Die restliche Lösung wird mit NaOH versetzt, bis der pH-Wert im basischen Bereich liegt. Die wässrige Phase wird mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird entfernt.

### **AAV 11: Amidreduktion II**

Das Amid (1 eq) wird in wfr. THF (40 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. BH<sub>3</sub>·THF (5 eq) wird zugegeben und über Nacht refluxiert. Nach dem Abkühlen wird langsam MeOH (15 mL/mmol) hinzugegeben und anschließend wird das Lösemittel wieder entfernt. Der Rückstand wird in H<sub>2</sub>O (20 mL/mmol) und NaOH (2 M, 5 mL/mmol) aufgenommen und mit DCM extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, eingengt und mit H<sub>2</sub>O sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

### **AAV 12: reduktive Aminierung**

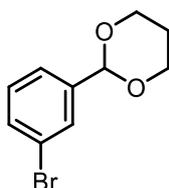
Das sekundäre Amin (1 eq) wird zusammen mit Formaldehyd (8 eq, 37 wt.% in H<sub>2</sub>O) in MeOH (5.2 mL/mmol) gerührt. Dazu werden eine Lösung aus NaBH<sub>3</sub>CN (1 eq) und ZnCl<sub>2</sub> (0.5 eq) in MeOH bei RT getropft. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Ende der

Reaktionszeit wird mit NaOH (0.1 M, 3.9 mL/mmol) gequencht und das Lösemittel entfernt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel entfernt.

## 7.4 Beschreibung der Versuche

### Versuch 1:

3-Brombenzaldehyd (**231**) (3.17 mL, 5.00 g, 27.0 mmol), Triethylorthoformiat (4.89 mL, 4.41 g, 29.7 mmol) und 1,3-Propandiol (7.83 mL, 8.23 g, 108 mmol) werden mit Tetrabutylammoniumtribromid (130 mg, 270  $\mu$ mol) gemäß AAV 1 über Nacht bei 60 °C gerührt.



### 2-(3-Bromphenyl)-1,3-dioxan (**247**):

Ausbeute: 97% (6.96 g, 28.6 mmol)

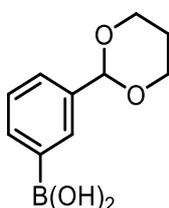
gelbliches Öl, welches durchkristallisiert

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.67 (s, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.41 (m, 1 H), 7.24 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 5.47 (s, 1 H, CH), 4.27 (sh, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.98 (sh, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.29–2.15 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.46 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 140.8, 131.7, 129.7, 129.2, 124.6, 122.3, 100.4, 67.3, 25.6.

### Versuch 2:

Das Acetal **247** (16.9 g, 69.7 mmol) wird als Rohprodukt in wfr. THF (326 mL) gelöst und auf  $-78$  °C gekühlt.  $n\text{-BuLi}$ -Lösung (2.5 M in Hexan, 56.0 mL, 139 mmol) wird so hinzuge tropft, dass die Temperatur  $-70$  °C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird Trimethylborat (9.75 mL, 83.6 mmol, 9.75 mL) hinzuge tropft und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 350 mL) extrahiert, mit  $\text{NaHCO}_3$  (350 mL) gewaschen und die organischen Phasen vereinigt. Nach Entfernen des Lösemittels ergibt sich das Rohprodukt, welches direkt weiter umgesetzt wird.



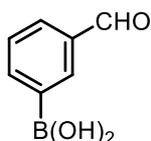
### 3-(1,3-Dioxan-2-yl)-phenylboronsäure (**248**):

Ausbeute: 93% (13.5 g, 64.9 mmol)

gelbliches Öl

### Versuch 3:

Das Acetal **248** (13.5 g, 65.1 mmol) wird in einem Gemisch aus THF/2 M HCl (1:1, 157 mL) gelöst und für 16 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird in EtOAc (100 mL) aufgenommen und mit ges. NaCl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird zuerst mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 x 40 mL) und anschließend mit ges. NaCl-Lösung (2 x 40 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt weiter umgesetzt.



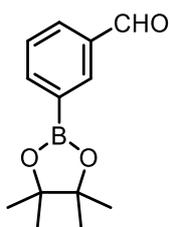
### 3-Formylphenylboronsäure (249):

Ausbeute: quant. (9.73 g, 64.9 mmol)

orangenes Öl

### Versuch 4:

Die Boronsäure **248** (1.84 g, 12.3 mmol), Pinakol (1.75 g, 14.8 mmol) und MgSO<sub>4</sub> (14.9 g, 123 mmol) werden in DCM (40 mL) über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex:EtOAc 12:1, R<sub>f</sub> = 0.27).



### 3-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyd (232):

Ausbeute: 43% (1.61 g, 6.94 mmol)

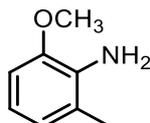
gelbliches Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 10.04 (s, 1 H, CHO), 8.30 (s, 1 H), 8.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.98 (dt, *J* = 7.7 Hz, 1.5 Hz, 1 H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz), 1.36 (s, 12 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 192.5, 140.6, 137.2, 135.7, 131.3, 128.4, 84.2, 24.8 ((CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

### Versuch 5:

3-Methyl-2-nitroanisol (**143**) (5.00 g, 29.9 mmol) wird in EtOH (120 mL) gelöst und mit einer Spatelspitze Palladium (10%) auf Aktivkohle für 8 h in der Hydrierapparatur bei 3 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator über Celite abfiltriert und das Lösemittel entfernt (SiO<sub>2</sub>, Hex:EtOAc 9:1, R<sub>f</sub> = 0.26).



### 2-Methoxy-6-methylanilin (**144**):

Ausbeute: quant. (4.18 g, 25.0 mmol)

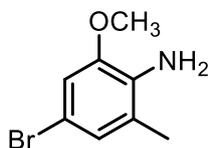
rotes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.80–6.65 (sh, 3 H), 4.07 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3.86 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.21 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 146.1, 133.7, 122.9, 122.6, 117.9, 108.1, 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 17.1 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 6:

Eine eisgekühlte Lösung aus 2-Methyl-6-methylanilin (**144**) (8.28 g, 60.4 mmol) in MeOH (20 mL) und HOAc (7.5 mL) wird mit einer Lösung aus Brom (9.65 g, 60.4 mmol) in HOAc (7.5 mL) langsam versetzt. Das Gemisch wird für 2 h bei RT gerührt. Das Produkt fällt als Feststoff aus, wird abfiltriert und mit EtOAc gewaschen.



### 4-Brom-2-methoxy-6-methylanilin (**145**):

Ausbeute: quant. (13.0 g, 60.1 mmol)

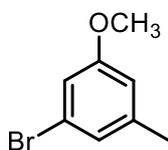
Bräunlicher Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 8.67 (bs, 2 H, NH<sub>2</sub>), 7.21 (s, 1 H), 7.11 (2, 1 H), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.29 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 152.0, 133.3, 125.3, 120.8, 118.9, 113.0, 56.8 (OCH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 7:

Zu einer eisgekühlten Lösung aus 4-Brom-2-methoxy-6-methylanilin (**145**) (15.0 g, 69.4 mmol) in HOAc (128 mL), H<sub>2</sub>O (55 mL) und konz. HCl (15 mL) wird NaNO<sub>2</sub> (5.75 g, 83.3 mmol) in H<sub>2</sub>O (18 mL) getropft. Nach 30 min wird 50%-ige H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>-Lösung (147 mL) hinzugegeben und für 8 h bei 0° C, sowie 72 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden nach Einengen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel entfernt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex:EtOAc 9:1, R<sub>f</sub> = 0.28).



#### 3-Brom-5-methylanisol (**146**):

Ausbeute: 77% (10.8 g, 53.7 mmol)

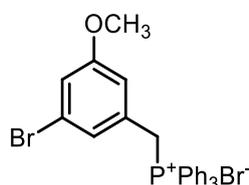
Gelbes Öl

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 6.94 (m, 1 H), 6.88 (t, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 160.2, 141.0, 124.5, 122.5, 114.1, 113.9, 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>).

### Versuch 8:

Das Methylaren **146** (5.00 g, 24.9 mmol) wird gemäß AAV 2 in CCl<sub>4</sub> (100 mL) mit NBS (4.87 g, 27.4 mmol) und einer Spatelspitze AIBN umgesetzt. Die weitere Umsetzung erfolgt mit PPh<sub>3</sub> (7.17 g, 27.4 mmol) in Toluol (150 mL).



#### (3-Brom-5-methoxybenzyl)triphenyl-A<sup>4</sup>-phosphoniumbromid (**176**):

Ausbeute: 61% (8.25 g, 15.2 mmol)

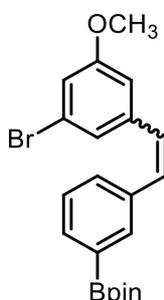
Beigefarbener Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.81–7.71 (sh, 9 H), 7.64–7.57 (sh, 6 H), 6.94 (m, 1 H), 6.82 (dt, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.55 (m, 1 H), 5.46 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 14.8 Hz, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>), 3.51 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 160.1 (d,  $J_{P,C} = 2.9$  Hz), 134.9 (d,  $J_{P,C} = 2.9$  Hz), 134.4 (d,  $J_{P,C} = 9.5$  Hz), 130.0 (d,  $J_{P,C} = 12.5$  Hz), 125.9 (d,  $J_{P,C} = 5.1$  Hz), 122.2 (d,  $J_{P,C} = 4.4$  Hz), 118.3 (d,  $J_{P,C} = 3.7$  Hz), 117.4 (d,  $J_{P,C} = 85.8$  Hz), 115.4 (d,  $J_{P,C} = 5.9$  Hz), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 30.1 (d,  $J_{P,C} = 47.0$  Hz, Ar- $\text{CH}_2$ ).

### Versuch 9:

Der Aldehyd **232** (1.00 g, 4.31 mmol), das Phosphoniumsalz **176** (2.57 g, 4.74 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.96 g, 43.10 mmol) werden gemäß AAV 3 mit wfr. DCM (87 mL) umgesetzt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Hex/EtOAc 98:2,  $R_f = 0.48, 0.41$ ).



### 2-(3-(3-Brom-5-methoxystyryl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (246):

Ausbeute: 94% (1.69 g, 4.72 mmol)

Gelbliches Harz

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): *E/Z*-Verhältnis: 5:4

*E*:  $\delta$  (ppm) = 7.97 (bs, 1 H), 7.76–7.71 (m, 1 H), 7.59 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 7.27 (h, 1 H), 7.12 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1 H), 7.04 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.66 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.38 (s, 12 H,  $(\text{CH}_3)_4$ ).

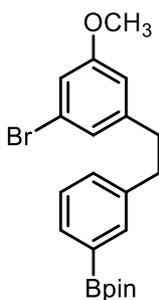
*Z*:  $\delta$  (ppm) = 7.76–7.71 (m, 1 H), 7.66 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 7.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 6.99 (bs, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.90 (m, 1 H), 6.70 (bs, 1 H), 6.48 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.35 (s, 12 H,  $(\text{CH}_3)_4$ ).

*E/Z* (5:4):  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 160.5, 160.0, 140.3, 136.0, 135.9, 135.4, 134.4, 133.8, 133.0, 131.6, 131.5, 130.2, 129.5, 128.6, 128.1, 127.5, 127.1, 124.3, 123.0, 122.4, 121.9, 116.5, 116.1, 112.7, 111.0, 83.9 (CH), 83.8 (CH), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 24.9 ( $(\text{CH}_3)_4$ ), 24.8 ( $(\text{CH}_3)_4$ ).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}]^+1 \text{ C}_{45}\text{H}_{50}\text{BBrO}_7\text{S}$	415.1076	415.1075

**Versuch 10:**

Entsprechend der AAV 4 wird das Stilben **246** (2:35 g, 5.65 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (15:8 g, 84.8 mmol) in DME (160 mL) gelöst und mit NaOAc (11.6 g, 141 mmol) in H<sub>2</sub>O (283 mL) umgesetzt. Das Produkt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 8:2, R<sub>f</sub> = 0.10).



**2-(2-(2-(5'-(3-Brom-5-methoxyphenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (233):**

Ausbeute: 70% (1.64 g, 3.93 mmol)

Gelbliches Harz

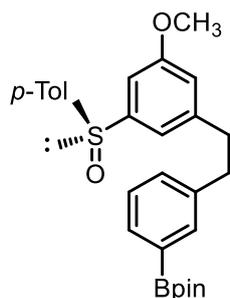
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.69-7.62 (sh, 2 H), 7.32–7.23 (sh, 2 H), 6.95 (bs, 1 H), 6.89 (dd, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.63 (m, 1 H), 3.75 (s, 1 H, OCH<sub>3</sub>), 2.86 (sh, 4 H, CH), 1.35 (s, 12 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 160.3, 145.0, 140.5, 134.7, 132.6, 131.4, 127.8, 123.9, 122.6, 114.7, 113.3, 83.8 (OC), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 37.6 (CH<sub>2</sub>), 24.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] <sup>+</sup> +1 C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> BBrO <sub>3</sub>	417.1231	417.1241

**Versuch 11:**

Das Bromid **233** (145 mg, 348 μmol) wird in wfr. THF (4 mL) mit Lithiumisopropoxid (2 M in THF, 0.22 mL, 382 μmol) gemäß AAV 5 umgesetzt. Die weitere Umsetzung erfolgt mit *t*-BuLi (1.7 M in Pentan, 0.510 mL, 0.870 mmol), sowie Menthylsulfinat **147** (258 mg, 869 μmol) in wfr. Toluol (8 mL) getropft. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mit Kieselgel (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 8:2, R<sub>f</sub> = 0.16).



**(S<sub>S</sub>)-4,4,5,5-Tetramethyl-2-(3-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan (234):**

Ausbeute: 68% (114 mg, 2.39 mmol)

milchiges Harz

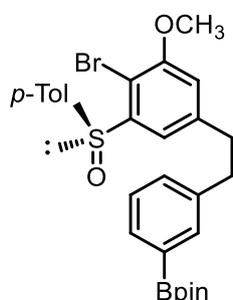
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.65–7.64 (m, 2 H), 7.51–7.49 (m, 2 H), 7.26–7.23 (m, 4 H), 7.20–7.18 (m, 1 H), 7.03–7.00 (m, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.88 (m, 4 H, CH), 2.38 (s, 1 H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 12 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 160.3, 146.8, 144.7, 142.5, 141.6, 140.5, 134.7, 132.6, 131.4, 130.0, 127.8, 117.4, 116.9, 106.8, 83.8 (OC), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 24.9.

HR-MS (ESI): [M] <sup>+</sup> 1 C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> BO <sub>4</sub> S	berechnet	gemessen
	477.2266	477.2264

**Versuch 12:**

Das Dioxaborolan **234** (85.0 mg, 178 μmol) wird in wfr. THF (8 mL) gelöst und gemäß AAV 6 mit Lithiumisopropoxid (1 M in THF, 120 μL, 184 μmol), sowie LDA (2 M in THF/*n*-Heptan/Ethylbenzol, 133 μL, 230 μmol) und Dibromtetrafluorethan (96.0 μL, 209 mg, 804 μmol) versetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 8:2, R<sub>f</sub> = 0.27).



**(S<sub>S</sub>)-2-(3-(4-Brom-3-methoxy-5-(*p*-tolylsulfinyl)phenethyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (254):**

Ausbeute: 84% (83.0 mg, 149 μmol)

hellgelbes Harz

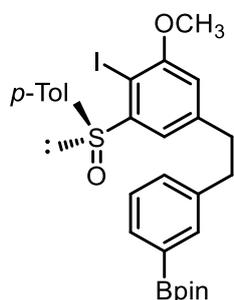
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.66 (sh, 2 H), 7.59 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 7.54 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H), 7.29 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.22 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 3 H), 6.68 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.07–2.82 (sh, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (s, 3 H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 12 H,  $(\text{CH}_3)_4$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 155.8, 145.9, 143.7, 141.9, 141.4, 140.1, 134.9, 132.6, 131.5, 129.9, 127.8, 126.6, 117.4, 114.4, 106.3, 83.8 (OC), 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 38.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9, 24.8, 21.4.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}]^+ + 1 \text{ C}_{28}\text{H}_{33}\text{BBrO}_4\text{S}$	555.1371	555.13699

### Versuch 13:

Das Dioxaborolan **234** (111 mg, 438  $\mu\text{mol}$ ) wird in wfr. THF (7 mL) gelöst und Lithiumisopropoxid (1 M in THF, 350  $\mu\text{L}$ , 526  $\mu\text{mol}$ ) wird hinzugetropft und das Gemisch wird für 2 h unter Argon bei RT gerührt. Anschließend wird auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt, LDA (2 M in THF/*n*-Heptan/Ethylbenzol, 0.220 mL, 657 mmol) langsam hinzugetropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dazu werden Iod (88.7 mg, 349  $\mu\text{mol}$ ) in wfr. THF (520  $\mu\text{L}$ ) aus einer Stammlösung tropfenweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird von der organischen Phase getrennt und mit DCM (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Hex/EtOAc 8:2,  $R_f$  = 0.37).



**(S)-2-(3-(4-Iod-3-methoxy-5-(*p*-tolylsulfinyl)phenethyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (235):**

Ausbeute: 67% (117 mg, 194  $\mu\text{mol}$ )

hellgelbes Harz

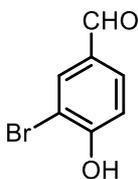
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.72–7.57 (sh, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.29 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 4 H), 7.26–7.16 (sh, 3 H), 6.63 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.13–2.82 (sh, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 12 H,  $(\text{CH}_3)_4$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 57.9, 148.8, 144.9, 141.9, 141.5, 140.1, 134.9, 132.6, 131.5, 129.9, 127.9, 127.0, 118.6, 113.7, 83.8 (OC), 82.2 (C-I), 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $(\text{CH}_3)_4$ ), 24.85 ( $(\text{CH}_3)_4$ ), 21.5 (Ar- $\text{CH}_3$ ).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}]^+ + 1 \text{ C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrO}_4\text{S}$	603.1232	603.1237

#### Versuch 14:

4-Hydroxybenzaldehyd **255** (25.0 g, 205 mmol) wird in 1.00 L Essigsäure gelöst und langsam Brom (32.9 g, 10.5 mL) hinzugegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend werden die flüchtigen Bestandteile bei 50 °C im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird aus  $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert und dunkle Verunreinigungen werden in der noch heißen Lösung abdekantiert. Das Produkt fällt beim Abkühlen als farbloser Feststoff aus und wird über  $\text{CaCl}_2$  im Vakuum getrocknet.



#### 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd (256):

Ausbeute: 71% (29.3 g, 146 mmol)

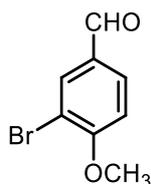
Farbloser Feststoff

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.84 (s, 1 H, CHO), 8.05 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.79 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1 H), 6.22 (s, OH).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 189.5 (CHO), 157.5, 134.0, 131.4, 131.0, 116.5, 111.2.

#### Versuch 15:

Der Benzaldehyd **256** (61.5 g, 306 mmol), Dimethylsulfat (72.5 mL, 96.5 g, 765 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (63.4 g, 459 mmol) werden in 756 mL Aceton 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Gemisch mit 950 mL  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit EtOAc (2 x 450 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel wird entfernt.



**3-Brom-4-methoxybenzaldehyd (257):**

Ausbeute: 99% (79.5 g, 370 mmol)

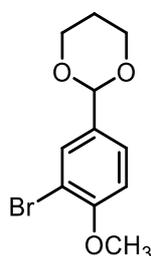
dunkelrote Flüssigkeit, die durchkristallisiert

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 9.85 (s, 1 H, CHO), 8.09 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.82 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.02 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 189.5 (CHO), 160.6, 134.5, 131.1, 130.7, 112.6, 111.5, 56.6 ( $\text{OCH}_3$ ).

**Versuch 16:**

3-Brom-4-methoxybenzaldehyd (**257**) (79.5 g, 370 mmol), Triethylorthoformiat (67.3 mL, 60.2 g, 407 mmol) und 1,3-Propandiol (107 mL, 112 g, 1.48 mol) werden mit Tetrabutylammoniumtribromid (1.78 g, 3.70 mmol) gemäß AAV 1 h bei 60 °C gerührt.



**2-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-[1,3]-dioxan (258):**

Ausbeute: 99% (83.2 g, 305 mmol)

gelbliches Öl, welches durchkristallisiert

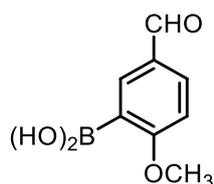
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.70 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1 H), 7.39 (dd,  $J$  = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H, CH), 4.29–4.22 (sh, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.03–3.92 (sh, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.89 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.28–2.14 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48–1.41 (m, 1 H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 156.1, 132.6, 131.2, 126.2, 111.4, 100.4, 67.3, 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 25.6.

**Versuch 17:**

Das Acetal **258** (16.2 g, 59.1 mmol) wird in wfr. THF (300 mL) gelöst und auf –78 °C gekühlt. *n*-BuLi-Lösung (2.5 M in Hexan, 35.5 mL, 88.7 mmol) werden hinzugetropft und weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird Trimethylborat (8.05 mL, 7.37 g, 70.9 mmol) hinzugetropft und die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Hydrolysieren

mit 2 M HCl (350 mL) wird die wässrige Phase mit EtO<sub>2</sub> (2 x 350 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 2 M NaOH (2 x 350 mL) extrahiert und die basische Phase wird unter Kühlen mit konz. HCl auf pH = 1 angesäuert. Das Produkt fällt als heller Feststoff aus und wird abfiltriert und über CaCl<sub>2</sub> getrocknet.



**5-Formyl-2-methoxyphenylboronsäure (259):**

Ausbeute: 72% (7.66 g, 42.6 mmol)

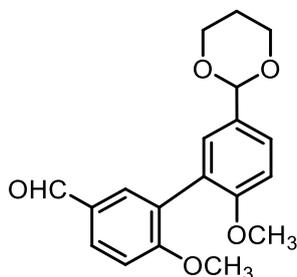
hellorangener Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 9.88 (s, 1 H, CHO), 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.94 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.2 Hz, 1 H), 7.93 (s, 2 H, B(OH)<sub>2</sub>), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): δ (ppm) = 191.6 (CHO), 167.9, 136.9, 133.7, 129.1, 110.8, 55.9 (OCH<sub>3</sub>).

**Versuch 18:**

Das Acetal **258** (20.7 g, 75.8 mmol) und die Boronsäure **259** (15.0 g, 83.3 mmol) werden in Toluol (150 mL), 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (90 mL) und Ethanol (83 mL) gerührt. Durch Einleiten eines Argonstroms wird entgast und anschließend wird das Gemisch mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2.63 g, 2.27 mmol) versetzt und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit ges. NaCl-Lösung (80 mL) versetzt und mit EtO<sub>2</sub> (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 2:1→1:1, R<sub>f</sub> = 0.28).



**3-[5-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-methoxyphenyl]-4-methoxybenzaldehyd (96):**

Ausbeute: 73% (18.2 g, 55.4 mmol)

beigener Feststoff

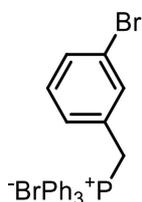
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.90 (s, 1 H, CHO), 7.88 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.1 Hz, 1 H), 7.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.1 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz,

1 H), 6.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 5.50 (s, 1 H, CH), 4.26 (sh, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.98 (sh, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.29–2.13 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.44 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 191.0 (CHO), 162.2, 157.4, 133.4, 131.1, 131.0, 129.4, 129.0, 128.5, 126.9, 126.2, 110.7, 110.6, 101.4 (CH), 67.3, 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 25.7.

### Versuch 19:

3-Bromtoluol **260** (10.0 g, 58.5 mmol) wird gemäß AAV 2 in Cyclohexan (250 mL) mit NBS (11.5 g, 64.3 mmol) und einer Spatelspitze AIBN umgesetzt. Die weitere Umsetzung erfolgt mit PPh<sub>3</sub> (16.9 g, 64.3 mmol) in Toluol (333 mL).



### (3-Brombenzyl)triphenyl- $\lambda^4$ - phosphoniumbromid (**236**):

Ausbeute: 41% (12.4 g, 24.2 mmol)

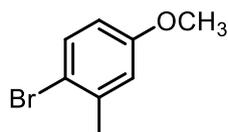
hellbeigener Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.81–7.71 (sh, 9 H), 7.64–7.56 (sh, 6 H), 7.30–7.24 (sh, 2 H), 6.97 (sh, 2 H), 5.50 (d,  $J_{P,C} = 14.7$  Hz, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 135.0 (d,  $J_{P,C} = 2.9$  Hz), 134.2 (d,  $J_{P,C} = 9.5$  Hz), 133.9 (d,  $J_{P,C} = 5.9$  Hz), 131.2 (d,  $J_{P,C} = 3.7$  Hz), 130.4 (d,  $J_{P,C} = 5.9$  Hz), 130.1 (d,  $J_{P,C} = 4.4$  Hz), 130.0 (d,  $J_{P,C} = 12.5$  Hz), 129.5 (d,  $J_{P,C} = 8.8$  Hz), 122.1 (d,  $J_{P,C} = 4.4$  Hz), 117.3 (d,  $J_{P,C} = 85.8$  Hz), 30.1 (d,  $J_{P,C} = 47.0$  Hz, Ar-CH<sub>2</sub>).

### Versuch 20:

3-Methylanisol (**175**) (10.0 g, 81.9 mmol) und NBS (16.0 g, 90.0 mmol) werden in MeCN (410 mL) über Nacht bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand in EtO<sub>2</sub> (200 mL) aufgenommen und mit dest. H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel entfernt.



**4-Brom-3-methylanisol (262):**

Ausbeute: 99% (16.5 g, 82.1 mmol)

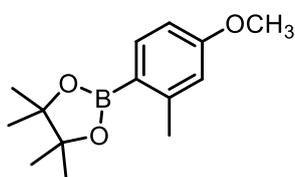
Hellgelbe Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.41 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1 H), 6.80 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1 H), 6.63 (dd,  $J$  = 8.8 Hz, 3.0 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.38 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 158.7, 138.7, 132.7, 116.5, 115.3, 112.9, 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**Versuch 21:**

Magnesiumspäne (726 mg, 29.8 mmol) und eine Spatelspitze Iod werden in einem Kolben vorgelegt. Einige Tropfen einer Lösung aus der Bromverbindung **262** (5.00 g, 24.9 mmol) in wfr. THF (22 mL) werden hinzugegeben und das Anspringen der Reaktion wird abgewartet. Sobald es zur Gasentwicklung kommt, wird die restliche Lösung unter Kühlen mit einem Wasserbad langsam hinzugegeben und das Gemisch wird für eine weitere Stunde bei RT gerührt. Die GRIGNARD-Lösung wird anschließend in eine auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung aus Trimethylborat (3.47 mL, 3.23 g, 31.1 mmol) in wfr. THF (16 mL) getropft. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht aufgetaut. Durch Zugabe von 2 M HCl-Lösung (25 mL) wird hydrolysiert. Nach Extrahieren mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 40 mL) werden die organischen Phasen vereinigt und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird mit Pinakol (3.82 g, 32.3 mmol) und  $\text{MgSO}_4$  (29.9 g, 249 mmol) in DCM (80 mL) über Nacht gerührt, anschließend abfiltriert und säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , Hex/EtOAc 4:1,  $R_f$  = 0.41)



**2-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (263):**

Ausbeute: 99% (16.5 g, 82.1 mmol)

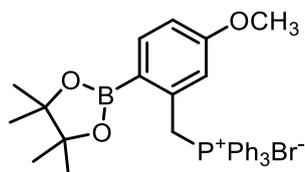
gelbe Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.76 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1 H), 6.76–6.69 (sh, 2 H), 3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.58 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 12 H,  $(\text{CH}_3)_4$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 161.7., 147.2, 137.8, 115.5, 110.1, 83.1 (O-C), 54.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 24.8 ( $(\text{CH}_3)_4$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**Versuch 22:**

Das Methylaren **263** (3.80 g, 15.3 mmol) wird gemäß AAV 2 in Cyclohexan (70 mL) mit NBS (3.00 g, 16.8 mmol) und einer Spatelspitze AIBN umgesetzt. Die weitere Umsetzung erfolgt mit PPh<sub>3</sub> (4.65 g, 16.8 mmol) in Toluol (100 mL).



**(5-Methoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)benzyl)triphenyl-λ<sup>4</sup>-phosphoniumbromid (119):**

Ausbeute: 93% (6.20 g, 10.5 mmol)

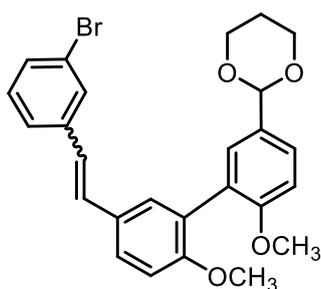
Hellbeigener Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82–7.75 (sh, 3 H), 7.68–7.58 (sh, 7 H), 7.56–7.48 (sh, 6 H), 6.87 (t, *J* = 2.5, 1 H), 6.81 (dt, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 5.58 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 15.1 Hz, 2 H, Ar-CH<sub>2</sub>) 3.55 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 12 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 162.3 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 3.7 Hz), 138.5 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 2.9 Hz), 135.8 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 9.5 Hz), 134.9 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 2.9 Hz), 134.5 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 9.5 Hz), 129.9 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 12.5 Hz), 117.9 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 85.8 Hz), 115.9 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 5.1 Hz), 115.1 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 3.7 Hz), 83.7 (O-C), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 30.6 (d, *J*<sub>P,C</sub> = 46.2 Hz, Ar-CH<sub>2</sub>), 24.7 ((CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

**Versuch 23:**

Die Südhälfte **96** (4.27 g, 13.0 mmol), das Phosphoniumsalz **236** (8.66 g, 16.9 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18.0 g, 130 mmol) und eine Spatelspitze 18-Krone-6-ether werden gemäß AAV 3 in wfr. DCM (260 mL) 72 h refluxiert und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 8:2, R<sub>f</sub> = 0.28, 0.24).



**2-(5'-(3-Bromstyryl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (237):**

Ausbeute: quant. (5.57 g, 11.6 mmol)

Hellgelbes Harz

*E/Z*-Gemisch etwa 6:5, NMR Daten vom (*Z*)-Isomer:

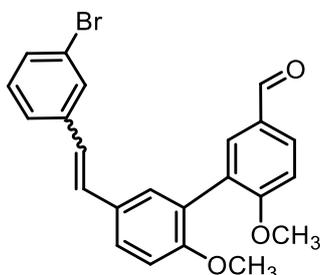
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.47 (bs, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 8.5 Hz, 2.1 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 7.82 Hz, 1 H), 7.25–7.21 (sh, 2 H), 7.17 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.1 Hz, 1 H), 7.14–7.06 (m, 2 H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H, OC), 4.26 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1.0 Hz, 1 H, CH<sub>2</sub>), 4.23 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.27–2.17 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 157.4, 156.6, 139.9, 132.1, 131.6, 131.2, 130.9, 129.7, 129.2, 129.1, 128.5, 127.8, 127.5, 127.4, 126.8, 126.3, 122.2, 110.6, 101.5 (OCHO), 67.3 (OCH<sub>2</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] <sup>+</sup> +1 C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> BrO <sub>4</sub>	481.1009	481.0999

#### Versuch 24:

Das Acetal **237** (5.50 g, 11.4 mmol) wird gemäß AAV 7 in THF/2 M HCl (1:1, 55 mL) umgesetzt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 8.5:1.5, R<sub>f</sub> = 0.37, 0.28).



#### 5'-(3-Bromostyryl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyde (**264**):

Ausbeute: 99% (4.78 g, 11.3 mmol)

Beigener Schaum

(*Z*)-Isomer:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.91 (s, 1 H), 7.88 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.33 (m, 1 H), 7.25 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.7 Hz, 2 H), 7.17–7.10 (sh, 2 H), 7.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.60 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H, CH), 6.45 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H, CH), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 162.0 (CO), 156.4, 139.7, 133.6, 131.9, 131.6, 131.0, 130.9, 129.9, 129.8, 129.5, 128.7, 128.2, 127.5, 127.3, 126.3, 122.2, 110.8, 110.8, 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>).

(*E*)-Isomer:

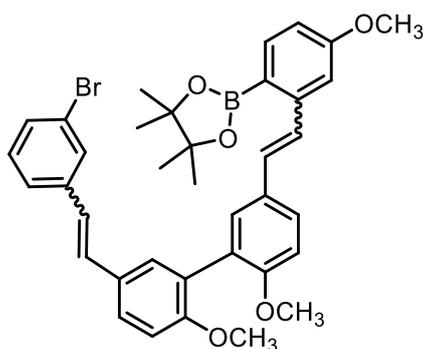
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 9.94 (s, 1 H), 7.92 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.2 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.64 (m, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.1 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.12–7.10 (m, 1 H), 7.08 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.56 Hz, 1 H, CH), 6.91 (d, *J* = 16.3 Hz, 1 H, CH), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 162.1 (CO), 157.0, 139.8, 133.2, 131.5, 131.1, 130.0, 129.6, 129.4, 129.4, 129.3, 128.9, 128.3, 127.9, 126.8, 125.3, 124.9, 122.8, 111.2, 110.9, 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] <sup>+</sup> +1 C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> BrO <sub>3</sub>	423.0591	423.0588

### Versuch 25:

Gemäß AAV 3 wird der Aldehyd **264** (3.88 g, 9.18 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **119** (8.56 g, 11.9 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.0 g, 108 mmol) und einer Spatelspitze 18-Krone-6 in DCM (216 mL) umgesetzt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 3:1, R<sub>f</sub> = 0.45, 0.39, 0.34).



**2-(2-(2-(5'-(3-Bromostyryl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)vinyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (265):**

Ausbeute: 80% (5.71 g, 8.74 mmol)

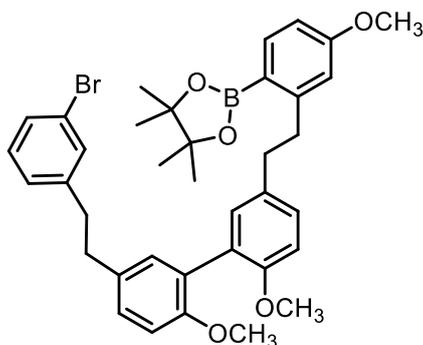
Beigener Schaum

NMR komplex

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] <sup>+</sup> +1 C <sub>37</sub> H <sub>38</sub> BBrO <sub>5</sub>	653.2069	653.2068

**Versuch 26:**

Das Distilben **265** (3.94 g, 6.03 mmol) wird gemäß AAV 4 mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (19.1 g, 103 mmol) in DME (170 mL), sowie mit NaOAc (12.4 g, 151 mmol) in H<sub>2</sub>O (300 mL) umgesetzt und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 9:1, R<sub>f</sub> = 0.15).



**2-(2-(2-(5'-((3-Bromophenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (238):**

Ausbeute: 67% (2.65 g, 4.03 mmol)

Beigener Schaum

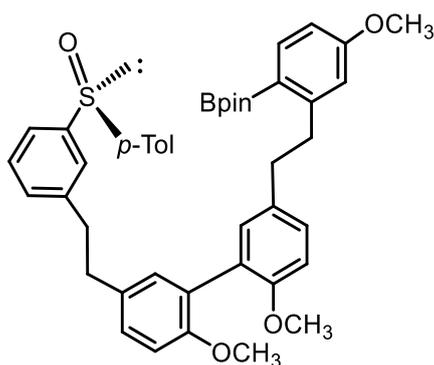
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.35 (dt, *J* = 7.3 Hz, 1.8 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 8.3 Hz, 2.3 Hz, 1 H), 7.19–7.10 (sh, 4 H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.92 (t, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.79–6.72 (sh, 2 H), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (sh, 1.5 H), 2.97–2.79 (sh, 6.5 H), 1.34 (s, 3 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 161.8, 155.5, 155.2, 151.7, 144.3, 138.3, 134.6, 132.9, 131.6, 131.5, 131.4, 129.9, 128.9, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 127.1, 122.3, 115.1, 111.0, 111.0, 110.7, 83.2 (OC), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH<sub>2</sub>), 24.9., 21.41 (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M+NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ] C <sub>37</sub> H <sub>42</sub> BBrO <sub>5</sub>	674.2647	674.2647

**Versuch 27:**

Das Bromid **238** (500 mg, 760 μmol) wird in wfr. THF (10.0 mL) mit Lithiumisopropoxid (1 M in THF, 0.910 mL, 913 μmol) gemäß AAV 6 umgesetzt. Die weitere Umsetzung erfolgt mit *t*-BuLi (1.7 M in Hexan, 0.940 mL, 1.52 mmol), sowie Menthylsulfinat (**147**) (470 mg, 1.52 mmol) in wfr. Toluol (11 mL) getropft. Die säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt mit Kieselgel (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 7:3, R<sub>f</sub> = 0.19).



**(S)-2-(2-(2-(2',6-Dimethoxy-5'-(3-(p-tolylsulfinyl)phenethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (239):**

Ausbeute: 36% (194 mg, 271  $\mu$ mol)

Beigener Feststoff

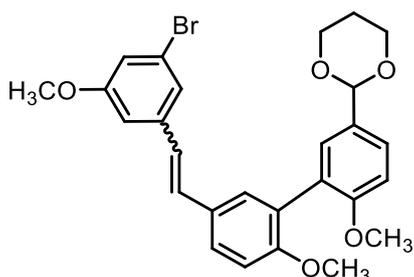
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.80 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.55–7.47 (sh, 3 H), 7.43 (m, 1 H), 7.36 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1 H), 7.30 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1 H), 7.26–7.21 (sh, 3 H), 7.13 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 7.17–7.03 (sh, 3 H), 6.92 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.87 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1 H), 6.75 (dd,  $J$  = 8.1 Hz, 2.5 Hz, 1 H), 6.72 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.77 (s, 6 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.21–3.12 (sh, 1.7 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.01–2.80 (sh, 6.3 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (s, 3 H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 12 H,  $(\text{CH}_3)_4$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 161.8, 155.5, 155.2, 151.6, 145.8, 143.5, 142.5, 141.5, 138.3, 134.5, 132.8, 131.6, 131.4, 131.2, 130.0, 129.2, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 125.0, 124.4, 122.3, 115.1, 111.0, 111.0, 110.7, 83.2 (OC), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 36.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.9 ( $(\text{CH}_3)_4$ ), 21.4 (Ar- $\text{CH}_3$ ).

HR-MS ESI):	berechnet	gemessen
$[\text{M}]^+1 \text{ C}_{45}\text{H}_{50}\text{BBrO}_7\text{S}$	717.3416	717.3421

### Versuch 28:

Die Südhälfte **96** (5.34 g, 16.3 mmol), das Phosphoniumsalz **176** (10.6 g, 19.5 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22.5 g, 163 mmol) und eine Spatelspitze 18-Krone-6-ether werden gemäß AAV 1 in wfr. DCM (330 mL) 72 h refluxiert ( $\text{SiO}_2$ , Hex/EtOAc 3:1,  $R_f$  = 0.21, 0.18).



**2-(5'-(3-Brom-5-methoxystyryl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (177):**

Ausbeute: 98% (8.15 g, 15.9 mmol)

Gelbliches Harz

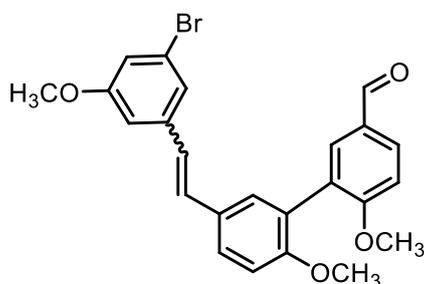
*E/Z*-Gemisch etwa 6:5:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.46 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.44–7.40 (hm, 2.8 H), 7.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.24–7.21 (sh, 1.8 H), 7.20 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.80 H), 7.08–7.01 (sh, 1.80 H), 6.94 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 6.93–6.85 (sh, 4.8 H), 6.83–6.75 (sh, 2 H, ), 6.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.8 H, C=CH), 6.36 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.8 H, C=CH), 5.50 (s, 1 H, OCHO), 5.47 (s, 0.8 H, OCHO), 4.30–4.23 (m, 3.8 H, OCH<sub>2</sub>), 4.02–3.99 (sh, 1 H, OCH<sub>2</sub>), 3.99–3.96 (sh, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.96–3.93 (sh, 0.8 H, OCH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 2.6 H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 2.6 H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 2.6 H, OCH<sub>3</sub>), 2.29–2.13 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1.58 (s, 1 H), 1.48–1.41 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 160.4, 160.0, 157.4, 157.4, 157.3, 156.6, 140.7, 140.4, 132.1, 131.3, 131.0, 130.9, 129.9, 129.40, 129.2, 129.1, 129.1, 128.3, 127.8, 127.5, 127.5, 127.4, 127.4, 126.5, 126.3, 124.9, 124.2, 123.0, 122.4, 121.6, 116.2, 115.6, 112.8, 111.1, 110.8, 110.7, 110.7, 110.6, 101.5 (OCHO), 67.4 (OCH<sub>2</sub>), 67.3 (OCH<sub>2</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>).

### Versuch 29:

Das Acetal **177** (8.15 g, 15.9 mmol) wird gemäß AAV 7 in THF/2 M HCl (1:1, 160 mL) gerührt. Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 3:1, R<sub>f</sub> = 0.26, 0.22).



**5'-(3-Brom-5-methoxystyryl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyd (178):**

Ausbeute: quant. (17.22 g, 15.9 mmol)

Beigenes Harz

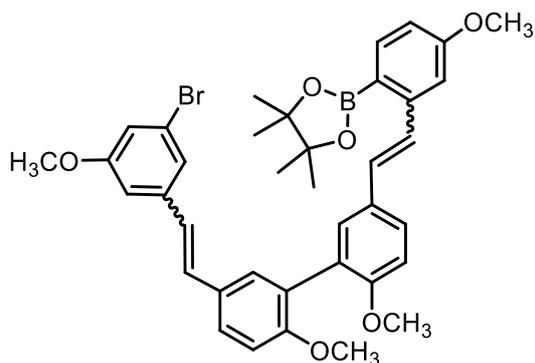
*E/Z*-Gemisch etwa 6:5, NMR Daten vom (*Z*)-Diastereomer:

<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), 7.48 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.25–7.22 (m, 1 H), 7.12–7.04 (sh, 2 H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.95–6.91 (sh, 2 H), 6.90–6.84 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 190.9 (CHO), 162.13, 160.5, 157.1, 145.4, 140.5, 133.2, 131.5, 129.6, 129.6, 129.4, 129.3, 128.3, 127.9, 126.8, 125.3, 123.0, 121.6, 115.7, 111.2, 111.0, 110.9, 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>).

**Versuch 30:**

Der Aldehyd **178** (5.61 g, 12.4 mmol), das Phosphoniumsalz **119** (8.76 g, 14.9 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17.1 g, 124 mmol) und eine Spatelspitze 18-Krone-6-Ether werden gemäß AAV 3 in wfr. DCM (250 mL) 72 h unter Rückfluss erhitzt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 3:1, R<sub>f</sub> = 0.44, 0.39, 0.33).



**2-(2-(2-(5'-(3-Brom-5-methoxystyryl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)vinyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (179):**

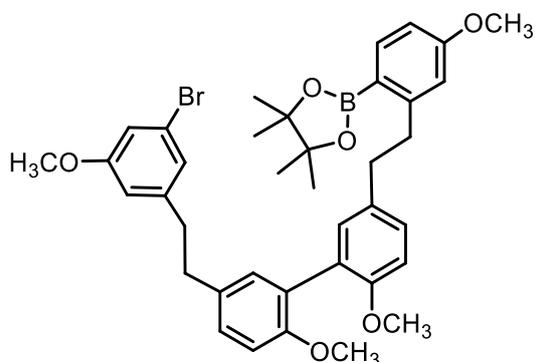
Ausbeute: 99% (8.37 g, 12.3 mmol)

Beigenes Harz

NMR komplex

**Versuch 31:**

Das Distilben **179** (2.37 g, 3.47 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (19.4 g, 104 mmol) werden gemäß AAV 4 in DME (100 mL) gelöst und unter Rückfluss erhitzt. NaOAc (7.11 g, 86.6 mmol) in H<sub>2</sub>O (173 mL) wird hinzugegeben und nach dem Aufarbeiten wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 85:15, R<sub>f</sub> = 0.38).



**2-(2-(2-(5'-(3-Brom-5-methoxyphenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (180):**

Ausbeute: 68% (1.63 g, 2.37 mmol)

Beigenes Harz

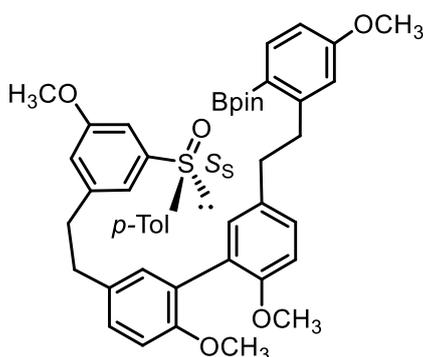
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.29–7.24 (sh, 1 H), 7.16 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1 H), 7.08 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.95–6.87 (sh, 3

H), 6.80–6.72 (sh, 2 H), 6.69–6.64 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.22–3.13 (sh, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.95–2.79 (sh, 6 H, CH<sub>2</sub>), 1.34 (s, 12 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 161.8, 160.3, 155.5, 155.2, 151.7, 145.2, 138.3, 134.6, 132.9, 131.6, 131.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 124.0, 122.5, 115.1, 114.6, 113.4, 111.1, 111.0, 110.7, 83.2, 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.1 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 24.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

### Versuch 32:

Das Dioxaborolan **180** (337 mg, 490 μmol) wird in wfr. THF (3 mL) gelöst und mit Lithiumisopropoxid (1 M in THF, 590 μL, 588 μmol) gemäß AAV 5 für 2 h unter Argon bei RT gerührt. Anschließend wird *t*-BuLi (1.7 M in Pentan, 610 μL, 1.03 mmol) langsam hinzugetropft und die Lösung wird mittels Transferkanüle langsam zu einer auf –78°C gekühlten Lösung des Menthylsulfinat **147** (303 mg, 1.03 mmol) in wfr. Toluol (6 mL) getropft. Das Lösemittel wird entfernt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 7:3, R<sub>f</sub> = 0.18).



**(S)-2-(2-(2-(2',6-Dimethoxy-5'-(3-methoxy-5-(*p*-tolylsulfinyl)phenethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**181**):**

Ausbeute: 66% (243 mg, 325 μmol)

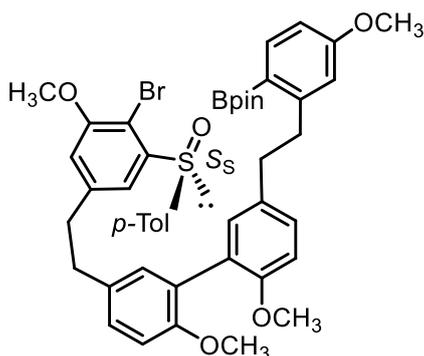
gelbliches Harz

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.27–7.22 (sh, 3 H), 7.13 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.10–7.04 (sh, 3 H), 7.04–7.01 (m, 1 H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.78–6.71 (sh, 3 H), 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 6 H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.20–3.14 (sh, 1.7 H, CH<sub>2</sub>), 2.94–2.81 (sh, 6.3 H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3 H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 12 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 161.8, 160.2, 155.5, 155.2, 151.6, 146.8, 144.9, 142.5, 141.5, 138.3, 134.5, 132.7, 131.6, 131.4, 131.4, 130.0, 128.4, 128.2, 128.1, 127.5, 125.0, 117.4, 116.9, 115.1, 111.0, 111.0, 110.7, 106.7, 83.2 (OC), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.5 (OCH<sub>3</sub>), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH<sub>2</sub>), 30.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), 24.8 (Ar-CH<sub>3</sub>).

**Versuch 33:**

Das Dioxaborolan **181** (168 mg, 225  $\mu$ mol) wird in wfr. THF (3 mL) gelöst und gemäß AAV 6 mit Lithiumisopropoxid (1 M in THF, 270  $\mu$ L, 270  $\mu$ mol), sowie LDA (2 M in THF/*n*-Heptan/Ethylbenzol, 170  $\mu$ L, 337  $\mu$ mol) und Dibromtetrafluorethan (41.0  $\mu$ L, 87.7 mg, 450  $\mu$ mol) versetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 7:3, R<sub>f</sub> = 0.19).



**(S)-2-(2-(2-(5'-(4-Brom-3-methoxy-5-(*p*-tolylsulfinyl)phenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**223**):**

Ausbeute: 90% (166 mg, 202  $\mu$ mol)

Bräunliches Harz

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 7.80 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.62 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2 H), 7.59 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1 H), 7.29–7.24 (sh, 1 H), 7.21 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2 H), 7.13 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1 H), 7.12–7.06 (sh, 2 H), 6.92 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1 H), 6.89 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1 H), 6.75 (dd,  $J$  = 8.2 Hz,  $J$  = 2.6 Hz, 1 H), 6.73 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1 H), 6.68 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1 H), 3.80 (s, 6 H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.19–3.14 (sh, 1.7 H, CH<sub>2</sub>), 3.04–2.81 (sh, 6.3 H, CH<sub>2</sub>), 2.35 (s, 3 H, Ar-CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 12 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

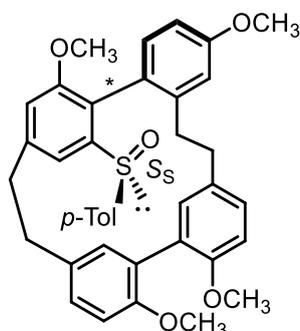
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 161.8, 155.7, 155.5, 155.2, 151.6, 145.8, 143.8, 141.9, 141.4, 138.3, 134.5, 134.5, 132.5, 131.6, 131.6, 129.8, 128.4, 128.4, 128.2, 127.5, 126.6, 117.4, 115.1, 114.5, 111.1, 111.0, 110.7, 106.2, 83.2 (OC), 56.4 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.0 (OCH<sub>3</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 30.9, 24.9 ((CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), 21.4 (Ar-CH<sub>3</sub>).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] <sup>+</sup> +1 C <sub>45</sub> H <sub>50</sub> BBrO <sub>7</sub> S	825.2627	825.2625

**Versuch 34:**

Zu einer Lösung der Cyclisierungsvorstufe **223** (114 mg, 138  $\mu$ mol) in 1,4-Dioxan (21 mL) wird SPhos (11.3 mg, 27.5  $\mu$ mol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (180 mg, 361  $\mu$ mol) und Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.00 mg, 13.8  $\mu$ mol)

gegeben. Durch Zugabe von H<sub>2</sub>O (3.86 mL) wird die Reaktion gestartet und das Gemisch wird für 72 h bei 85 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird mit H<sub>2</sub>O (20 mL) versetzt, filtriert und mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die Aufreinigung erfolgt mittels präparativer HPLC.



**Sulfinyl-Tetramethylisoplagiochin D 187:**

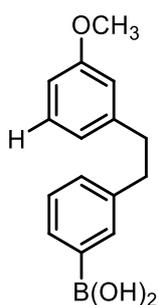
Ausbeute: 9% (8 mg, 12.9 µmol)

gelbliches Harz

Masse mittels LC-MS bestätigt.

**Versuch 35:**

Das Sulfinat **230** (49.0 mg, 102 µmol) wird in wfr. THF (2.5 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. *t*-Buli (2 M in THF, 160 µL, 257 µmol) wird langsam bei dieser Temperatur hinzugegeben und über Nacht auftauen gelassen. Die Reaktion wird mit H<sub>2</sub>O (3 mL) gequenchet und mit EtOAc (3 x 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 7:3, R<sub>f</sub> = 0.17).



**(3-(3-Methoxyphenethyl)phenyl)-boronsäure (267):**

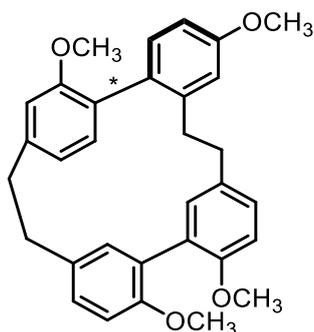
Ausbeute: 30% (8.00 mg, 31.2 µmol)

Gelblicher Feststoff

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H), 7.35–7.25 (sh, 3 H), 6.84–6.65 (sh, 2 H), 3.89–3.71 (sh, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.89–2.84 (sh, 2 H, CH<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 1 H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 12 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub>).

**Versuch 36:**

Das Sulfinyl-Tetramethylisoplagiochin D **187** (4 mg, 6.46  $\mu\text{mol}$ ) wird in wfr. THF (4 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zu dieser Lösung wird bei dieser Temperatur langsam *t*-BuLi (1.7 M in Pentan, 76.0  $\mu\text{L}$ , 129  $\mu\text{mol}$ ) zugetropft und anschließend über Nacht aufgetaut. Mit der Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL) wird die Reaktion gequenchet und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden erst über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und dann über Kieselgel abfiltriert. Nach Entfernen des Lösemittels ergibt sich das Produkt.



**Tetramethylisoplagiochin D (101):**

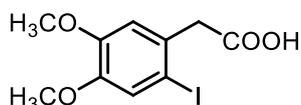
Ausbeute: 77% (2.40 mg, 4.99  $\mu\text{mol}$ )

Beigener Feststoff

Spektroskopische Daten bekannt.<sup>101</sup>

**Versuch 37:**

Die 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-essigsäure (**218**) (10.0 g, 51.0 mmol) wird in Eisessig (250 mL) gelöst. Dazu wird langsam eine Lösung von Iodmonochlorid (11.6 g, 71.4 mmol) in Eisessig (97 mL) zugetropft und für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird  $\text{H}_2\text{O}$  (194 mL) hinzugegeben und unter starkem Rühren  $\text{NaS}_2\text{O}_3$  bis zu einem Farbwechsel von Rot zu Gelb zugegeben. Unter starkem Rühren wird die Lösung langsam in  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) gegeben und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Das Produkt fällt als mintgrüne Nadeln aus und wird abgesaugt und über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet.



**2-(2-Iod-4,5-dimethoxyphenyl)essigsäure (219):**

Ausbeute: 73% (12.0 g, 37.3 mmol)

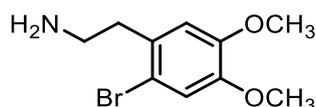
Mintgrüner Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.24 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 3.85 (s, 6 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (s, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 176.8 ( $\text{COOH}$ ), 149.4, 148.8, 129.2, 121.6, 113.3, 88.9, 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ).

### Versuch 38:

Das Amin **220** (5.00 mL, 30.1 mmol) wird in Eisessig (75 mL) gelöst und eine Lösung aus Brom (5.30 g, 33.1 mmol) in Eisessig (15 mL) wird langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird der entstehende Feststoff abfiltriert und mit DCM gewaschen. Der Rückstand wird in  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen das Gemisch wird mit KOH basisch gemacht. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert (3 x 100 mL) und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Produkt wird als brauner Feststoff erhalten.



### 2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-amin (**221**):

Ausbeute: 81% (16.5 g, 82.1 mmol)

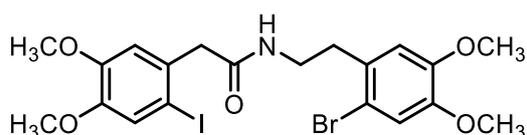
Brauner Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.01 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.95 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.29 (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 148.3, 148.1, 131.1, 115.7, 113.4, 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.4 ( $\text{CH}_2$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ).

### Versuch 39:

Gemäß AAV 8 wird 2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-amin (**221**) (500 mg, 1.92 mmol) in wfr. DCM (10 mL) gelöst. Zuerst wird 2-(2-Iod-4,5-dimethoxyphenyl)essigsäure (**219**) (618 mg, 1.92 mmol) zugegeben und anschließend DCC (475 mg, 2.30 mmol) und DMAP (118 mg, 960  $\mu\text{mol}$ ). Nach Aufarbeitung wird säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM}/\text{MeOH}$  98:2,  $R_f = 0.27$ ) und das Amid als beiges Pulver erhalten.



***N*-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenyl)acetamid (222):**

Ausbeute: 89% (964 mg, 1.71 mmol)

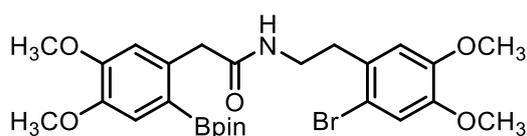
beigener Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.20 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.67 (s, 1 H), 5.50 (bs, 1 H, NH), 3.87 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 3.50 (dt,  $J_1 = 3.5$  Hz  $J_2 = 6.9$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 169.9, 149.6, 148.8, 148.5, 148.3, 130.4, 129.8, 121.7, 115.5 (C-Br), 113.1, 113.1, 88.9 (C-I), 56.1 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 55.9 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ).

**Versuch 40:**

Gemäß AAV 9 wird das Acetamid **222** (440 mg, 761  $\mu\text{mol}$ ) in wfr. 1,4-Dioxan (15 mL) gelöst. Nach dem Entgasen mit Argon werden der Palladiumkatalysator (27.8 mg, 38.0  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{NEt}_3$  (310  $\mu\text{L}$ , 2.21 mmol) und Pinakolboran (220  $\mu\text{L}$ , 1.52 mmol) zugegeben. Der Ester wird als beiger Feststoff erhalten.



***N*-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(4,5-dimethoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetamid (226):**

Ausbeute: quant. (440 mg, 761  $\mu\text{mol}$ )

Beigener Feststoff

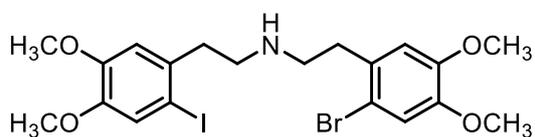
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.20 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 5.50 (bs, 1 H, NH), 3.87 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 3.50 (dt,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.88 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.27 (s, 12 H,  $(\text{CH}_3)_4$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 169.9 (C=O), 149.6, 148.8, 148.5, 148.3, 130.4 (C-B), 129.8, 121.8, 115.5 (C-Br), 113.2; 113.1, 56.1 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 55.9 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.6 ( $(\text{CH}_3)_4$ ).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] <sup>+</sup> +1 C <sub>26</sub> H <sub>35</sub> BBrNO <sub>7</sub>	564.1763	564.1778

#### Versuch 41:

Das Amid **222** (500 mg, 865 µmol) wird gemäß AAV 10 in wfr. THF (22 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden vorsichtig BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.78 mL, 6.14 mmol) und NaBH<sub>4</sub> (395 mg, 10.5 mmol) zugegeben. Nach Aufarbeitung wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 97:3, R<sub>f</sub> = 0.31).



#### *N*-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-amin (**223**):

Ausbeute: quant. (476 mg, 865 µmol)

Beigener Feststoff

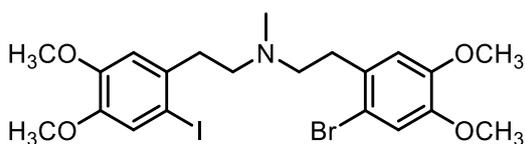
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.17 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.79 (s, 2 H), 3.84 (s, 12 H, 4 x OCH<sub>3</sub>), 3.03–2.86 (m, 8 H, 4 x CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 149.5, 148.5, 148.3, 148.2, 133.8, 130.0, 121.7, 115.6 (C-Br), 114.1, 113.4, 112.7, 87.9 (C-I), 56.1 (4 x OCH<sub>3</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (2 x CH<sub>2</sub>).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] <sup>+</sup> +1 C <sub>20</sub> H <sub>25</sub> BrINO <sub>4</sub>	550.2382	550.2313

#### Versuch 42:

Gemäß AAV 12 wird das Amin **223** (969 mg, 1.76 mmol) und Formaldehyd (37 %w, 1.14 mg, 14.1 mmol) in MeOH (5.21 mL) gelöst. Dazu werden NaBH<sub>3</sub>CN (111 mg, 1.76 mmol) und ZnCl<sub>2</sub> (120 mg, 880 µmol) in MeOH (1.74 mL) getropft. Nach Ende Reaktion wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 95:5, R<sub>f</sub> = 0.41).



**N-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenethyl)-N-methylethan-1-amine (224):**

Ausbeute: 68% (673 mg, 1.19 mmol)

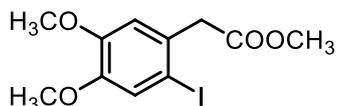
Beigener Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.20 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 3.86 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 2.95–2.82 (sh, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 2.75–2.63 (sh, 4 H, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 2.49 (s, 3 H, N- $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 149.4, .4, 148.0, 148.0, 135.2, 131.4, 121.6, 115.5, 114.1, 113.3, 112.5, 88.0 (C-I), 57.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 57.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 (N- $\text{CH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.1 ( $\text{CH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.5 (2 x  $\text{CH}_2$ ).

**Versuch 43:**

Die Essigsäure **219** (800 mg, 2.48 mmol) wird in Methanol (5.70 mL) gelöst und Thionylchlorid (0.42 mL, 2.48 mmol) wird langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Reaktionsgemisch eingeeengt und der Rückstand wird in DCM aufgenommen. Die organische Phase wird mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (je 2 x 75 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels, wurde das Produkt aus einer Lösung aus *n*-Hexan/EtOAc 1:1 auskristallisiert und als mintgrüner Feststoff erhalten.



**Methyl-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenyl)acetat (273):**

Ausbeute: 91% (760 mg, 2.26 mmol)

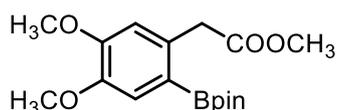
Mintgrüner Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.24 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 3.85 (s, 6 H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.74 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$ ), 3.73 (s, 3 H,  $\text{COO-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 171.3 ( $\text{COOCH}_3$ ), 149.3, 148.7, 130.0, 121.6, 113.2, 88.8 (C-I), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.2 ( $\text{COO-CH}_3$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$ ).

**Versuch 44:**

Das entsprechende Iodid **273** (436 mg, 1.30 mmol) wird zusammen mit Bispinakolatdiboran (377 mg, 1.43 mmol), KOAc (395 mg, 4.03 mmol) und PdCl<sub>2</sub>(dppf) (95.1 mg, 0.13 mmol) in wfr. DMF (13.9 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird H<sub>2</sub>O (71 mL) zugegeben und es wird mit EtOAc (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit HCl (1:1 in H<sub>2</sub>O, 1x 70 mL) und H<sub>2</sub>O (4x 70 mL) gewaschen und anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösemittel wird entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, DCM/EtOAc/MeOH 20:10:1, R<sub>f</sub>= 0.5) Das erhaltene Produkt (401 mg, 1.58 mmol) wird zusammen mit Pinakol (280 mg, 2.37 mmol) und MgSO<sub>4</sub> (1.89 g, 15.8 mmol) in wfr. DCM (10 mL) gelöst und über Nacht bei RT gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird der Feststoff abfiltriert und das Lösemittel entfernt. Das Produkt wird als braunes Harz erhalten.

**Methyl-2-(4,5-dimethoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetat (274):**

Ausbeute: 50% (264 mg, 785 µmol)

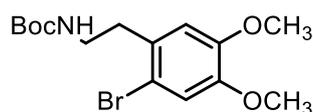
Braunes Harz

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 7.24 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 3.85 (s, 6 H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 3 H, COO-CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 12 H, 4 x CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 171.3 (COOCH<sub>3</sub>), 149.3, 148.7, 131.5, 131.4, 129.9 (C-B), 128.3, 128.2, 121.8, 113.2, 56.16 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 52.2 (COO-CH<sub>3</sub>), 45.6 (CH<sub>2</sub>-COOCH<sub>3</sub>), 24.8 (4 x CH<sub>3</sub>).

**Versuch 45:**

Das Amin **221** (500 mg, 1.92 mmol) wird in einem Gemisch aus THF und H<sub>2</sub>O (1:1, 9.6 mL) gelöst. NaHCO<sub>3</sub> (177 mg, 2.11 mmol) wird hinzugegeben und auf 0 °C gekühlt. Dazu wird Boc<sub>2</sub>O (419 mg, 1.92 mmol) gegeben und für eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wird bei RT über Nacht gerührt. Nach Abschluss der Reaktionszeit wird das Lösemittel entfernt und der Rückstand wird in einem EtOAc/H<sub>2</sub>O Gemisch (1:1, 20 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird mit H<sub>2</sub>O (2 x 30 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 x 30 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird entfernt.



**tert-Butyl-(2-brom-4,5-dimethoxyphenethyl)carbamate (276):**

Ausbeute: 50% (346 mg, 961  $\mu$ mol)

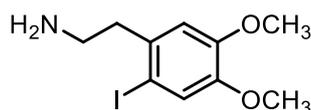
Braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.00 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.85 (s, 6 H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$ ), 1.44 (s, 9 H, 3 x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 155.7 (CO), 149.4, 148.2, 130.2, 115.6, 114.2, 113.4, 79.2 (C- $\text{CH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 40.4 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 36.0 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$ ), 28.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ).

**Versuch 46:**

NIS (2.70 g, 12.1 mmol) wird in MeCN (27.5 mL) gelöst und nach der Zugabe des Amins **220** (1.86 mL, 1.99 g, 11.0 mmol) und  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (2.10 mL, 27.5 mmol) wird für 2 h bei RT gerührt. Nach dem Ende der Reaktion wird das Lösemittel entfernt und der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) aufgenommen. Zu der lilafarbenen Lösung wird so lang  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  hinzugegeben bis sich die Lösung entfärbt und dann der pH-Wert auf 8 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 x 30 mL) extrahiert, die organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösemittel entfernt.



**2-(2-Iod-4,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-amin (278):**

Ausbeute: 92% (3.11 g, 10.1 mmol)

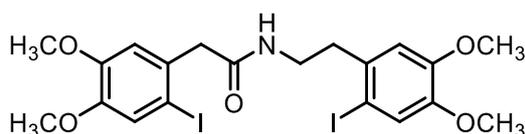
Bräunliches Öl

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.20 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (bs, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 149.3, 148.0, 134.4, 121.7, 112.6, 88.2, 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.6 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{N}$ ).

**Versuch 47:**

Gemäß AAV 8 wird das Amin **278** (500 mg, 1.63 mmol) in wfr. DCM (12 mL) gelöst. Zuerst wird die Carbonsäure **219** (525 mg, 1.63 mmol) zugegeben und anschließend DCC (404 mg, 1.96 mmol) und DMAP (99.6 mg, 815  $\mu$ mol). Das Amid wird als beiges Pulver erhalten.



**N-(2-Iod-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenyl)acetamid (279):**

Ausbeute: 63% (623 mg, 1.02 mmol)

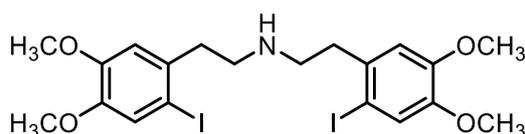
Beigenes Pulver

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.20 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 5.49 (bs, 1 H, NH), 3.87 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 3.50 (dt,  $J_1 = 6.1$  Hz  $J_2 = 6.7$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.87 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 170.0, 149.6, 149.5, 148.8, 148.2, 133.6, 130.3, 121.7, 121.6, 113.1, 112.4, 89.0 (C-I), 88.2 (C-I), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ).

**Versuch 48:**

Das Amid **279** (250 mg, 409  $\mu$ mol) wird gemäß AAV 11 in wfr. THF (25 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt.  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (2.04 mL, 2.05 mmol) wird zugegeben und über Nacht refluxiert. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 97:3,  $R_f = 0.84$ ).



**Bis(2-Iod-4,5-dimethoxyphenethyl)amin (280):**

Ausbeute: 31% (75.7 mg, 127  $\mu$ mol)

Farbloses Harz

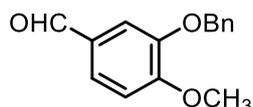
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.16 (s, 2 H), 6.72 (s, 2 H), 3.87 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.46 (bs, 1 H, N-H), 3.26–2.98 (m, 8 H, 4 x  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 149.5, 148.4, 131.6, 122.1, 112.1, 88.0 (C-I), 56.0 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 55.9 (2 x  $\text{OCH}_3$ ), 36.6 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 33.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ).

Masse mittels LC-MS bestätigt.

#### Versuch 49:

Isovanillin **209** (8.00 g, 52.6 mmol) und KOH (3.25 g, 57.9 mmol) werden in EtOH (48 mL) gelöst und Benzylchlorid (6.70 mL, 57.9 mmol) wird zugetropft. Die Lösung wird 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT werden 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und es wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (3 x 125 mL). Das Lösemittel wird entfernt und das Rohprodukt wird über säulenchromatographisch aufgereinigt (Hex:EtOAc 7:3,  $R_f$  = 0.27).



#### 4-Methoxy-3-phenoxybenzaldehyd (210):

Ausbeute: 90% (12.1 g, 47.2 mmol)

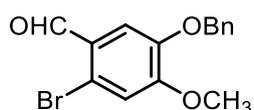
Gelbes Öl

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 9.81 (s, 1 H, CHO), 7.46–7.29 (m, 7 H, Ar-H), 6.98 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1 H, Ar-H), 5.17 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.94 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 190.7 (C=O), 155.0, 148.7, 136.3, 130.0, 128.6, 128.1, 127.5, 126.8, 111.4, 110.8, 70.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ).

#### Versuch 50:

Isovanillinbenzylether **210** (6.72 g, 26.2 mmol) wird in einem Gemisch aus DCM (13.1 mL) und MeOH (13.1 mL) gelöst. Es wird auf 0 °C abgekühlt und anschließend eine Lösung von Brom (4.69 g, 29.4 mmol) in DCM (3.25 mL) hinzugetropft und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Auftauen auf RT wird weitere 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit  $\text{H}_2\text{O}$  gequench und mit DCM (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen (je 2 x 100 mL) und das Lösemittel wird entfernt. Das Rohprodukt wird aus einer *n*-Hexan/EtOAc-Lösung (1:1) umkristallisiert.



**2-Brom-4-methoxy-5-  
phenoxybenzaldehyd (211):**

Ausbeute: 96% (7.96 g, 23.8 mmol)

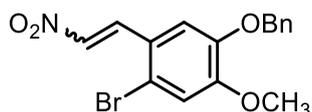
Beigener Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 10.15 (s, 1 H, CHO), 7.48–7.30 (sh, 6 H, Ar-H), 7.06 (s, 1 H, Ar-H), 5.15 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.94 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 190.7 (C=O), 155.1, 148.0, 135.9, 128.7, 128.3, 127.6, 126.4, 120.6, 115.8, 112.5, 70.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

**Versuch 51:**

Das Bromid **211** (7.96 g, 24.8 mmol), Nitromethan (4.66 mL, 52.0 mmol) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (6.11 g, 79.3 mmol) werden in Eisessig (248 mL) gelöst. Es wird auf 100 °C erhitzt und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem auf RT abgekühlt wurde, wird die Reaktionsmischung auf Eis gegeben und der entstehende gelbe Feststoff wird abgesaugt und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Anschließend wird der Feststoff säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$  Hex/EtOAc 7:3,  $R_f = 0.18$ ).



**1-Brom-5-methoxy-2-(2-nitrovinyl)-4-  
phenoxybenzol (212):**

Ausbeute: 79% (7.12 g, 19.5 mmol)

gelber Feststoff

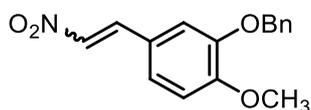
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 8.30 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1 H,  $\text{CHNO}_2$ ), 7.47–7.30 (m, 7 H, Ar-H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 7.12 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.93 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 153.6 ( $\text{CHNO}_2$ ), 147.9 ( $\text{CH}=\text{CHNO}_2$ ), 137.7, 136.9, 135.9, 128.8, 128.4, 127.5, 122.0, 120.6, 116.4, 112.5, 70.9 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.4. ( $\text{OCH}_3$ ).

**Versuch 52:**

Der Benzylether **210** (11.4 g, 44.4 mmol), Nitromethan (7.60 mL, 142 mmol) und  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (8.56 g, 111 mmol) werden in Eisessig (133 mL) gelöst und für 3 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT wird  $\text{H}_2\text{O}$  (70 mL) zugegeben und mit DCM (3 x 120 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 150 mL) gewaschen und das Lösemittel entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hex/EtOAc 3:2, R<sub>f</sub>=0.5) Das Produkt wird als gelbe Nadeln erhalten.



**2-(Benzyloxy)-1-methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzol (282):**

Ausbeute: quant. (16.4 g, 57.5 mmol)

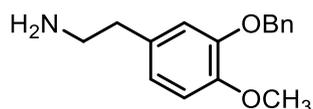
gelbe Nadeln

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 7.90 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, CHNO<sub>2</sub>), 7.48–7.31 (m, 5 H, Ar-H), 7.16 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2.0 Hz, *J*<sub>2</sub> = 8.3 Hz, 1 H, CH=CH), 7.04 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H, Ar-H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H, Ar-H), 5.16 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 153.5, 148.6, 139.3, 136.3, 135.1, 128.7, 128.2, 127.3, 124.9, 122.7, 113.2, 111.8, 77.2 (OCH<sub>2</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>).

**Versuch 53:**

LAH (886 mg, 23.4 mmol) wird in wfr. Et<sub>2</sub>O (35 mL) suspendiert und das Nitrostyrol **282** (2.00 g, 6.15 mmol) in wfr. THF (25 mL) wird langsam unter starkem Rühren hinzugetropft und anschließend für 2 h refluxiert. Nach Ablauf der Reaktionszeit werden H<sub>2</sub>O (100 mL) und NaOH bei 0 °C vorsichtig dazugegeben und das Gemisch wird für 1 h bei RT gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit DCM gewaschen und das Filtrat wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 x 100 mL), mit H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung (je 2 x 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch aufgereinigt. (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 20:1, R<sub>f</sub> = 0.10).



**2-(3-(Benzyloxy)-4-methoxyphenyl)ethan-1-amin (195):**

Ausbeute: 68% (1.07 g, 4.16 mmol)

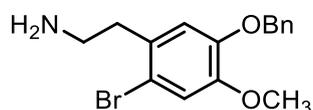
gelbes Harz

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.43 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H, Ar-H), 7.35 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H, Ar-H), 7.31–7.25 (m, 1 H, Ar-H), 6.85–6.73 (sh, 3 H, Ar-H), 5.13 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.85 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.87 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 148.3, 148.0, 137.2, 132.0, 128.5, 127.8, 127.4, 121.5, 115.1, 112.1, 71.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ).

#### Versuch 54:

Das Amin **195** (2.48 g, 9.64 mmol) wird in einem Gemisch aus DCM (4.8 mL) und MeOH (4.8 mL) gelöst und eine Lösung aus Brom (1.72 g, 10.8 mmol) in DCM (1.2 mL) wird unter Eiskühlung hinzugegeben. Das Gemisch wird 30 min bei 0 °C und anschließend 2 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit  $\text{H}_2\text{O}$  gequenchet und es wird mit DCM extrahiert (3 x 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, einer  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und einer ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen (je 2 x 100 mL) und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ , DCM/MeOH 20:1,  $R_f$  = 0.76).



#### 2-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenyl)ethan-1-amin (**203**):

Ausbeute: 95% (3.08 g, 9.16 mmol)

Braunes Harz

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.44–7.28 (sh, 5 H), 7.03 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.88 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.77 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

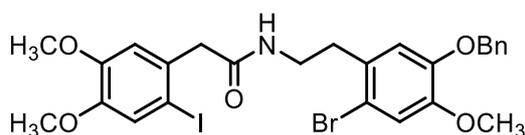
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 148.9, 147.3, 136.7, 130.6, 128.6, 128.0, 127.4, 116.6, 116.2, 115.0 (C-Br), 71.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 41.9 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$	335.0595	335.0521

#### Versuch 55:

Gemäß AAV 8 wird das Amin **203** (1.00 g, 2.97 mmol) in wfr. DCM (20 mL) gelöst. Zuerst wird die Carbonsäure **219** (958 mg, 2.97 mmol) zugegeben und anschließend DCC (736 mg,

3.57 mmol) und DMAP (182 mg, 1.49 mmol). Nach Aufarbeitung wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 99:1, R<sub>f</sub> = 0.21) und das Amid wird als beiges Pulver erhalten.



**N-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenethyl)acetamid (283):**

Ausbeute: 75% (1.43 g, 22.3 mmol)

Beigener Feststoff

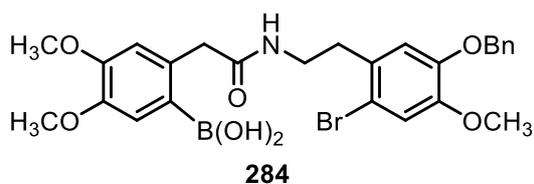
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.43–7.41 (m, 2 H), 7.40–7.35 (m, 2 H), 7.34–7.29 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.44 (bt, *J* = 5.4 Hz, 1 H, NH), 5.07 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>-CO), 3.45 (dt, *J*<sub>1</sub> = 6.9 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6.1 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>-NH), 2.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 169.9, 149.6, 149.0, 148.8, 147.6, 136.6, 130.4, 129.8, 128.6, 128.1, 127.5, 121.7, 116.0, 115.9, 113.1 (C-Br), 106.5, 89.0 (C-I), 71.2 (OCH<sub>2</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 48.1 (CH<sub>2</sub>-C=O), 39.9 (CH<sub>2</sub>-NH), 34.0 (CH<sub>2</sub>).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M]-1 C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> BrINO <sub>5</sub>	638.0026	638.0024

**Versuch 56:**

Das Amid **283** (800 mg, 1.42 mmol) wird in wfr. 1,4-Dioxan (10 mL) gelöst und die Lösung wird für 10 min mit Argon entgast. Anschließend werden PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (51.9 mg, 0.071 mmol), NEt<sub>3</sub> (0.39 mL, 2.84 mmol) und Pinakolboran (0.41 mL, 2.84 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 80 °C erhitzt und über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem auf RT abgekühlt wurde, wird die Reaktion mit ges. NaCl-Lösung gequencht und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wird entfernt.



**(2-(2-((5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)amin)-2-oxoethyl)-4,5-dimethoxyphenyl)boronsäure (284):**

Ausbeute: 88% (614 mg, 1.10 mmol)

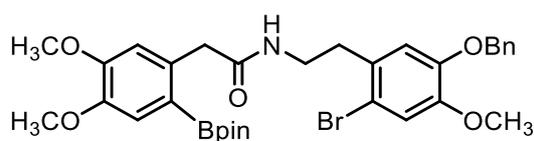
Bräunlicher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.44–7.40 (m, 2 H), 7.39–7.34 (m, 2 H), 7.33–7.30 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 5.48 (bt,  $J = 5.1$  Hz, 1 H, NH), 5.06 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.70 (s, 2 H), 3.58 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 3.45 (dt,  $J_1 = 6.9$  Hz,  $J_2 = 6.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.82 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=169.9, 149.6, 149.0, 148.8, 147.6, 136.5, 130.4, 129.8, 128.5, 128.0, 127.4, 121.9, 116.0, 116.0, 114.9 (C-Br), 113.1, 71.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 67.0, 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ) 48.1 ( $\text{CH}_2\text{-C=O}$ ), 39.9 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 34.8 ( $\text{CH}_2$ ).

**Versuch 57:**

Die Boronsäure **284** (115 mg, 206  $\mu\text{mol}$ ) wird in DCM (3 mL) gelöst und es wird Pinakol (36.5 mg, 309  $\mu\text{mol}$ ) und  $\text{MgSO}_4$  (248 mg, 2.06 mmol) zugegeben und bei RT über Nacht gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösemittel wird entfernt. Der Boronsäureester wird als brauner Feststoff erhalten.



**N-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)-2-(4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenylacetamid (201):**

Ausbeute: quant. (132 mg, 206  $\mu\text{mol}$ )

Brauner Feststoff

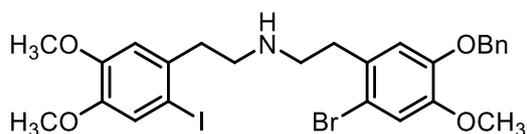
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.45–7.40 (m, 2 H), 7.39–7.34 (m, 2 H), 7.33–7.28 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.60 (bt,  $J = 5.3$  Hz, 1 H, NH), 5.06 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 6 H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-CO}$ ), 3.45 (dt,  $J_1 = 6.9$  Hz,  $J_2 = 6.1$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 2.83 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1.23 (s, 12 H, 4 x  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)=169.9, 149.5, 148.9, 148.6, 147.5, 136.4, 130.3, 129.7, 128.4, 127.9, 127.3, 121.6, 115.9, 115.9, 114.8 (C-Br), 113.1, 88.9, 77.3, 77.0, 76.7, 74.9 ( $\text{OCH}_2$ ),

71.1, 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>) 47.9 (CH<sub>2</sub>-C=O), 45.7, 39.5 (CH<sub>2</sub>-NH), 34.7 (CH<sub>2</sub>).

### Versuch 58:

Das Amid **283** (600 mg, 937 µmol) wird gemäß AAV 11 in wfr. THF (40 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. BH<sub>3</sub>·THF (7.50 mL, 7.50 mmol) wird zugegeben und über Nacht refluxiert. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 99:1, R<sub>f</sub> = 0.86).



### **N-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenethyl)ethan-1-amin (285):**

Ausbeute: 71% (416 mg, 664 µmol)

Beigener Feststoff

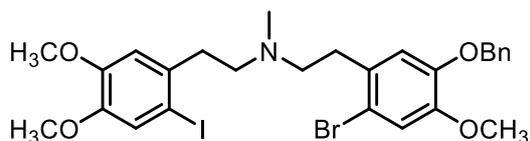
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 7.45–7.40 (m, 2 H), 7.39–7.33 (m, 2 H), 7.32–7.27 (m, 1 H), 7.19, 7.02, 6.79, 6.75, 5.11 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>), 3.85 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3.56–3.39 (m, 1 H, NH), 2.86 (s, 4 H, 4 x CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)= 149.3, 148.9, 148.1, 147.4, 136.6, 134.6, 130.7, 128.5, 128.0, 127.4, 121.7, 116.2, 116.1, 114.9, 112.5, 88.0 (C-I), 71.2 (OCH<sub>2</sub>), 56.2 (OCH<sub>3</sub>), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 55.9 (OCH<sub>3</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 25.6 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] <sup>+</sup> +1 C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> BrINO <sub>4</sub>	640.0554	640.0549

### Versuch 59:

Gemäß AAV 12 wird das Amin **285** (540 mg, 862 µmol) und Formaldehyd (37 %w, 560 mg, 6.90 mmol) in MeOH (4.00 mL) gelöst. Dazu werden NaBH<sub>3</sub>CN (54.2 mg, 862 µmol) und ZnCl<sub>2</sub> (59.0 mg, 431 µmol) in MeOH (1.50 mL) getropft. Nach Ende Reaktion wird säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, DCM/MeOH 97:3, R<sub>f</sub> = 0.27).



***N*-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenyl)-*N*-methylethan-1-amin (286):**

Ausbeute: 96% (533 mg, 832  $\mu$ mol)

Beigener Feststoff

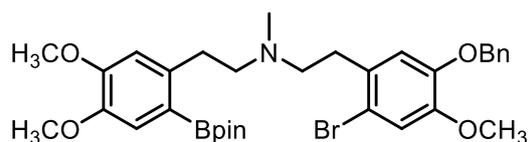
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.45–7.40 (sh, 2 H), 7.39–7.33 (sh, 2 H), 7.33–7.28 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.86 (s, 6 H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 ( $\text{OCH}_3$ ), 2.89–2.81 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.69–2.59 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.46 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 149.4, 148.8, 148.0, 147.4, 136.7, 135.2, 131.3, 128.5, 128.0, 127.4, 121.6, 116.3, 116.0, 114.8, 112.5, 88.0 (C-I), 71.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 57.4 ( $\text{CH}_2$ ), 57.1 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.1 ( $\text{NCH}_3$ ), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ).

HR-MS (ESI):	berechnet	gemessen
[M] $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{BrINO}_4$	640.0554	640.0550

**Versuch 60:**

Das Dihalogenid **286** (202 mg, 315  $\mu$ mol),  $\text{NEt}_3$  (880.0  $\mu$ L, 557 mg, 9.42 mmol) und Pinakolboran (91.0  $\mu$ L, 80.7 mg, 631  $\mu$ mol) werden in wfr. 1,4-Dioxan (11.0 mL) gelöst und mit Argon entgast. Nach Zugabe von  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (5.80 mg, 7.96  $\mu$ mol) wird für 48 h auf 90 °C erwärmt. Anschließend wird mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (5 mL) gequenchet und mit  $\text{EtOAc}$  (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird säulenchromatographisch aufgereinigt ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{DCM/MeOH}$  99:1,  $R_f = 0.13$ ).



***N*-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)-2-(4,5-dimethoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-*N*-methylethan-1-amin (225):**

Ausbeute: 86% (138 mg, 215  $\mu$ mol)

Bräunlicher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 7.46–7.39 (sh, 2 H), 7.39–7.33 (sh, 2 H), 7.33–7.28 (m, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 5.12 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.86 (s, 6 H, 2 x  $\text{OCH}_3$ ), 3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.96–2.77 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.74–2.57 (m, 4 H,  $\text{CH}_2$ ), 2.47 (s, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ), 1.25 (s, 12 H,  $(\text{CH}_3)_4$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm)= 149.4, 148.8, 148.0, 147.5, 136.7, 128.5, 127.5, 128.0, 127.4, 121.6, 116.3, 116.0, 114.8, 112.5, 88.0 (OC), 71.3 ( $\text{OCH}_2$ ), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 57.0 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 42.0 ( $\text{NCH}_3$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $(\text{CH}_3)_4$ ).

Masse mittels LC-MS bestätigt.

## 8. Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Andreas Speicher danken. Ich bedanke mich für die Chance meine Doktorarbeit in deinem Arbeitskreis machen zu dürfen und für die interessante Themenstellung. Außerdem bedanke ich mich für jegliche Unterstützung durch Rat und Tat während dieser Zeit, für anregende Diskussionen, amüsante Gespräche, sowie die hervorragende Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Jauch möchte ich danken für die Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit und für die immerwährende Hilfsbereitschaft.

Ich danke Herrn Dr. Hollemeyer und Herrn Rudi Thomes für die Aufnahmen meiner Massenspektren. Des Weiteren danke ich herzlich Markus Tost und Oliver Andler für die Mithilfe bei den präparativen HPLC-Analysen.

Ganz großer Dank gilt meinen Laborpartnern Jeremy Arweiler, Tobias Sauter, Yannick Kiefer, Lisa Marx, Amir Hodzic, Laura Stief, Daniel Meidlinger und allen anderen ehemaligen Laborpartnern für Hilfsbereitschaft, den Beistand, die witzige Arbeitsatmosphäre und auch für die geselligen Runden neben der Arbeit! Ihr seid die Besten!! I <3 You

Ich bedanke mich beim gesamten Arbeitskreis Jauch für die gute Atmosphäre im Stockwerk und für zahlreiche UNO, Skat und Doppelkopfrunden. Besonderer Dank gilt dabei Tobias Jung, Sebastian Frey, Julian Lehnhof und vor allem David Hartmann für die Hilfsbereitschaft und das parat Stehen bei jedem Problem.

Ein sehr besonderer Dank gilt meinen Uni-Mädels Philine Kirsch, Nathalie Pistorius, Jeannette Bambach, Lisa Marx, Sarah Kappler, Änn Zimmermann und Isabell Walter. Ohne euch wäre die Zeit des Studiums und der Promo nicht dieselbe gewesen. Ich danke euch für das zusammen Lernen und Leiden, fürs Trösten und Aufmuntern, aber vor allem fürs zusammen Lachen und Feiern und für die unzähligen schönen Erinnerungen, ich liebe euch <3 !!!!

Nochmal besonderes möchte ich mich bei Jeremy Arweiler und Tobias Jung und Nathalie Pistorius und Philine Kirsch bedanken. Ihr seid der Hammer und wart mir besonders in den schweren Tagen eine große Stütze. Vielen Dank für eure Freundschaft, die vielen Gespräche und Weinabende ;) <3

Natürlich möchte ich mich auch bei allen anderen Freunden bedanken, die diese Zeit unvergesslich gemacht haben: Karolin Keller, Jennifer Ostien, Janina Dierstein, meine Pole-Mädels Carolin Baumann, Svenja Nemeth und Maike Jordt, sowie allen anderen, die ich jetzt vergessen habe...Danke!! <3

Zuletzt möchte ich meiner Familie von Herzen danken. Mama, Patrick und Rainer, ihr wart mein Fels in der Brandung, ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen! Ich kann euch gar nicht genug danken für eure Unterstützung, das Zuhören, die schönen Familienabende und den Zusammenhalt. Ihr seid die Allerbesten!! <3

## 9. Literaturverzeichnis

---

- <sup>1</sup> J.-P. Frahm, *Biologie der Moose*, **2018**, 29, 1–2.
- <sup>2</sup> Y. Asakawa, *Phytochemistry* **2004**, 65, 623–629.
- <sup>3</sup> H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem.* **1991**, 103, 134–151.
- <sup>4</sup> H. Anton, L. Kraut, R. Mues, M. Morales, *Phytochemistry* **1997**, 46, 1069–1075.
- <sup>5</sup> a) Y. Shi, X. Qu, Y. Liao, C. Xie, Y. Cheng, S. Li, H. Lou, *Eur. J. Pharm.* **2008**, 584, 66–71.  
b) H. Morita, Y. Tomizawa, T. Tsuchiya, Y. Hirasawa, T. Hashimoto, Y. Asakawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 493–496.
- <sup>6</sup> G. M. Keserü, M. Nógradi, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, 12, 69–75.
- <sup>7</sup> S. Friedrich, M. Rueffe, Y. Asakawa, M. H. Zenk, *Phytochemistry* **1999**, 52, 1195–1202.
- <sup>8</sup> T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Kann, M. Tori, Y. Asakawa, *Chem. Lett.* **1996**, 741–743.
- <sup>9</sup> H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, R. Mues, *Naturwiss. Rundschau* **1994**, 47, p.131.
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> T. Hashimoto, H. Irita, S. Takaoka, T. Tanaka, Y. Asakawa, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3153–3159.
- <sup>12</sup> G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9283–9290.
- <sup>13</sup> J. M. Scher, J. Zapp, H. Becker, N. Kather, J. Kolz, A. Speicher, M. Dreyer, K. Maksimenka, G. Bringmann, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9877–9881.
- <sup>14</sup> B. Zimmer, *Tagesspiegel-Beilage Freie Universität Berlin* **26.08.2006**, S. 4.
- <sup>15</sup> A. Bruneau, *Systematic Botany*, **1996**, 21 (4), 587–605.
- <sup>16</sup> K. Kreissig, *Häufige tropische und subtropische Zierpflanzen schnell nach Blütenfarbe bestimmen*, Springer-Verlag GmbH Germany **2017**.
- <sup>17</sup> E. Breitmaier, *Alkaloide*, Vieweg + Teubner GWV Fachverlag GmbH Wiesbaden, 3. Auflage, **2008**.
- <sup>18</sup> O. Garcia-Beltán, M. Moreno-Palacios, *Erythrina alkaloids: Recent advances in their synthesis, isolation and pharmacology. Alkaloids: Biosynthesis, Biological Roles and Health Benefits*, 107–130, **2015**.
- <sup>19</sup> D. H. R. Barton, R. James, G. W. Kirby, D. W. Turner, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. C.*, **1968**, 1529–1537.
- <sup>20</sup> U. H. Maier, W. Rodl, B. Deus-Neumann, M. H. Zenk, *Phytochemistry*, **1999**, 52, 373–382.
- <sup>21</sup> H. Tanaka, H. Hattori, T. Tanaka, E. Sakai, N. Tanaka, A. Kulkarni, H. Etoh, *J. Nat. Med.* **2008**, 62, 228–231.
- <sup>22</sup> A. Huxley, *The New RHS Dictionary of Gardening* **1992**.
- <sup>23</sup> K. Ito, H. Furukawa, H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 19, 1509–1511.
- <sup>24</sup> D. H. Williams, B. Barnsley, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1264–1286.
- <sup>25</sup> K. C. Nicolaou et al., *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2872–2883.
- <sup>26</sup> Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2737–2741.
- <sup>27</sup> A. P. Degnan, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2762–2769.

- <sup>28</sup> D. Meidlinger, *Dissertation*, Enantioselektive Synthesen von Isoplagiochinen durch Atropselektive Heck-Reaktionen, Universität des Saarlandes **2015**.
- <sup>29</sup> E. R. Larson, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* **1982**, 521–525.
- <sup>30</sup> L. G. Monovich, Y. Le Huérou, M. Rönn, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 52–57.
- <sup>31</sup> E. Dagne, W. Steglich, *Phytochemistry* **1984**, 23, 1729–1731.
- <sup>32</sup> G. Bringmann, D. Menche, J. Kraus, J. Mühlbacher, K. Peters, E.-M. Peters, R. Brun, M. Bezabih, B. M. Abegaz, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5595–5610.
- <sup>33</sup> G. Bringmann, J. M. Mutanyatta-Comar, M. Knauer, B. M. Abegaz, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 696–718.
- <sup>34</sup> G. Bringmann, D. Menche, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, No. 8. 615–624.
- <sup>35</sup> C. Glaser, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, 2, 422–424.
- <sup>36</sup> C. E. Castro, R. D. Stephans, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2163.
- <sup>37</sup> V. F. Brameld, M. T. Clark, A. P. Seyfang, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **1947**, 66, 346–353.
- <sup>38</sup> K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467–4470.
- <sup>39</sup> The Royal Swedish Academy of Sciences, **2010**, 06. Oktober, *The Nobel Prize in Chemistry 2010*.
- <sup>40</sup> A. Suzuki, N. Miyauro, *J.C.S. Chem. Comm.* **1979**, 866–867.
- <sup>41</sup> A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978–8985.
- <sup>42</sup> K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461–470.
- <sup>43</sup> C. Amatore, G. Le Duc, A. Jutand, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10082–10093.
- <sup>44</sup> A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, 578, 1749–1758.
- <sup>45</sup> N. Miyauro, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
- <sup>46</sup> J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 434–442.
- <sup>47</sup> N. Miyauro, T. Yanagi, A. Suzuki, *Chem. Commun.* **1981**, 11, 513–518.
- <sup>48</sup> G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 9404–9425.
- <sup>49</sup> T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685–4696.
- <sup>50</sup> A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723–1724.
- <sup>51</sup> J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550–9661.
- <sup>52</sup> J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2413–2416.
- <sup>53</sup> J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12051–12052.
- <sup>54</sup> X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11278–11287.
- <sup>55</sup> A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2009**, 68, 4897–4905.
- <sup>56</sup> A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, M. Obringer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 659–665.
- <sup>57</sup> O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223–4229.
- <sup>58</sup> J. R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473.
- <sup>59</sup> 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.
- <sup>60</sup> 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.
- <sup>61</sup> G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563.
- <sup>62</sup> G. Michaud, M. Builliard, L. Ricard, J. Genet, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3327–3330.
- <sup>63</sup> A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7383–7385.
- <sup>64</sup> A. I. Meyers, K. A. Lutomski, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879–881; A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 853–856.
- <sup>65</sup> A. I. Meyers, J. R. Flisak, R. A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446–5452.
- <sup>66</sup> P. Broutin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281–3284.
- <sup>67</sup> V. Valdivia, S. Choppin, F. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khiar, F. Colobert *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130–5133.
- <sup>68</sup> C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871–13875.
- <sup>69</sup> F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafaux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14232–14236.
- <sup>70</sup> K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 938–949.
- <sup>71</sup> J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930–4943.
- <sup>72</sup> R. W. Baker, G. R. Pocock, M. V. Sargent, E. Twiss (née Stanojevic), *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2423–2426.
- <sup>73</sup> M. Noji, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983–7984.
- <sup>74</sup> X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137–1140.
- <sup>75</sup> X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500–5511.
- <sup>76</sup> J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- <sup>77</sup> T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877–888.
- <sup>78</sup> T. Esumi, M. Wada, E. Mizushima, N. Sato, M. Kodama, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6941–6945.
- <sup>79</sup> A. Speicher, T. Backes, K. Hesidens, J. Kolz, *Beils. J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 71.
- <sup>80</sup> P. Schmitz, *Dissertation*, Versuche zur Synthese von cyclischen Bisbibenzyl-Naturstoffen durch (auch atropselektive) Biarylkupplung, Universität des Saarlandes **2012**.
- <sup>81</sup> M. Groh, D. Meidlinger, G. Bringmann, A. Speicher, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4548–4551.
- <sup>82</sup> F. Colobert, V. Valdivia, S. Choppin, L. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khiar, *N. Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130–5133.
- <sup>83</sup> P. Schmitz, M. Malter, G. Lorscheider, C. Schreiner, A. Carboni, S. Choppin, F. Colobert, A. Speicher, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5230–5237.
- <sup>84</sup> R. Coleman, J. Guernon, J. Roland, *J. Org. Lett.* **2000**, 277–280.
- <sup>85</sup> 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.

- <sup>86</sup> M. Malter, *Dissertation*, Atropselektive Synthese von Isoplagiochin C und Untersuchungen zur Atropchiralität von Erybidin-Alkaloiden, Universität des Saarlandes **2018**.
- <sup>87</sup> Q. Jiang, M. Ryan, P. Zhichkin, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6618–6620.
- <sup>88</sup> S. Bauspieß, *Masterarbeit*, Zur enantioselektiven Synthese von Isoplagiochin D durch sulfanylkontrollierte atrop-diastereoselektive intramolekulare SUZUKI-Kupplung, Universität des Saarlandes **2016**.
- <sup>89</sup> K. Ito, H. Furukawa, H. Tanaka and T. Rai, *Yakugaku Zasshi* **1973**, *93*, 1218.
- <sup>90</sup> H. Kondo, K. Takeda, *ibid.* **1953**, *4*, 51.
- <sup>91</sup> K. Takeda, *Bull. Agr. Chem. Soc. Japan* **1956**, Vol. 20, *4*, 165–173.
- <sup>92</sup> M. P. Wentland, R. K. Kullnig, F. S. Tham, *J. Org. Chem.* **1995**, *56*, 4701–4706.
- <sup>93</sup> A. Brossi, *The Alkaloids Chemistry and Pharmacology*, Vol. 35, Academic Press **1989**.
- <sup>94</sup> K. Ito, H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 2108–2112.
- <sup>95</sup> Y. M. Chang, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1851-1857.
- <sup>96</sup> C. Haffner, *Examensarbeit*, Schlüsselreaktionen auf dem Weg zu intramolekularen atrop-diastereoselektiven SUZUKI-Kupplungen, Universität des Saarlandes **2018**.
- <sup>97</sup> R. Coleman, J. Guernon, J. Roland, *Org. Lett.* **2000**, 277–280.
- <sup>98</sup> 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.
- <sup>99</sup> H. J. Knölker, M. Bauermeister, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 664-665.
- <sup>100</sup> I. Shimada, K. Maeno, Y. Kondoh, H. Kaku, K. Sugasawa, Y. Kimura, K. Hatanaka, Y. Naitou, F. Wanibuchi, S. Sakamoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*(6), 3309–3320.
- <sup>101</sup> T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877–888.
- <sup>102</sup> A. Speicher, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 162–168.
- <sup>103</sup> E. M. Arnett, K. D. Moe, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7068–7069.
- <sup>104</sup> G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1239–1244.
- <sup>105</sup> E. Brehma, R. Breinbauer, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4750–4756.
- <sup>106</sup> C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871–13875.
- <sup>107</sup> F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafaux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14232–14236.
- <sup>108</sup> J. L. G. Ruano, M. T. Aranda, M. Puente, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10099–10104.
- <sup>109</sup> F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafaux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14232–14236.
- <sup>110</sup> L. Marx, *Dissertation*, Atropselektive Synthese von axial chiralen cyclischen Biarylen insbesondere durch C–H aktivierte Heck-Kupplung, Universität des Saarlandes **2021**.
- <sup>111</sup> M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458-6459.
- <sup>112</sup> Y. Kiefer, *Masterarbeit*, Versuche zur Synthese von Erybidin und O-Methylerybidin, Universität des Saarlandes, **2019**.
- <sup>113</sup> J. P. Cueva, A. Gallardo-Godoy, J. I. Juncosa, P. A. Vidi, M. A. Lill, V. J. Watts, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5508-5521.
- <sup>114</sup> J. C. Rote, S.N. Malkowski, C. Skyler Cochrane, G. E. Bailey, N. S. Brown, M. Cafiero, L. W.

- Peterson, *Synth. Comm.* **2017**, *47*, 435–441.
- <sup>115</sup> S. Gupta, P. Sureshbabu, A. K. Singh, S. Sabiah, J. Kandasamy, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 909–913.
- <sup>116</sup> S. R. Taylor, *Dissertation*, Synthesis of biaryl substituted isoquinolines based on the reticuline scaffold, University of Wollongong **2006**.
- <sup>117</sup> Z. Lu, A. Wilsily, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8154–8157.
- <sup>118</sup> E. Marsault et al., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7190–7197.
- <sup>119</sup> S. G. Dimagno, *Processes for the preparation of diaryliodonium salts* **2014**, World Intellectual Property Organization, WO 2014/066772 A 1.
- <sup>120</sup> R. E. Bolton, C. J. Moody, C. W. Rees, G. Tojo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, *4*, 931–5.
- <sup>121</sup> S. Chandrasekhar, N. Ramakrishna Reddy, Y. Srinivasa Rao, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12098–12107.
- <sup>122</sup> J. A. R. Rodrigues, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2920–2928.
- <sup>123</sup> V. Colligs, S. P. Hansen, D. Imbri, E.-J. Seo, O. Kadioglu, T. Efferth, T. Opatza, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6137–6148.
- <sup>124</sup> D. D. Ridley, E. Ritchie, W. C. Taylor, *Aust. J. Chem.* **1970**, *23*, 147–183.
- <sup>125</sup> C. Jolly et al., *Phytochemistry* **2008**, *69*, 533–540.
- <sup>126</sup> A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856–1871.
- <sup>127</sup> A.-C. Carbonnelle, J. Zhu, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3477–3480.
- <sup>128</sup> a) M. F. Semmelhack, L. S. Ryono, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3873–3875.  
b) M. F. Semmelhack, P. Helquist, L. D. Jones, L. Keller, L. Mendelson, L. S. Ryono, J. G. Smith, R. D. Stauffer, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6460–6471.  
c) D. A. Whiting, A. F. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 623–628.
- <sup>129</sup> P. Henley-Smith, D. A. Whiting, A. F. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1980**, 614–622.