

Enantioselektive Synthesen von Isoplagiochinen durch atropselektive HECK- Reaktionen

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät III
Chemie, Pharmazie, Bio- und Werkstoffwissenschaften
der Universität des Saarlandes

von

**Diplom-Chemiker
Daniel Meidlinger**

Saarbrücken Dezember 2015

Tag des Kolloquiums: 20. Mai 2016

Dekan: Prof. Dr.-Ing. Dirk Bähre

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

Vorsitz: Prof. Dr. Kaspar Hegetschweiler

Akad. Mitarbeiter: Dr. Martin Frotscher

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2011 bis Dezember 2015 am Institut der Organischen Chemie an der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher angefertigt.

Zusammenfassung

Bei den makrocyclischen Bisbibenzylen handelt es sich um Naturstoffe, die ausschließlich in Moosen zu finden sind. Einige Vertreter dieser Klasse sind z.B. die Isoplagiochine, Riccardine oder Plagiochine. Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften und der besonderen Chiralität sind bereits einige Totalsynthesen entwickelt worden. Jedoch konnten bis dato, bis auf eine Ausnahme, nur racemische Bisbibenzyle hergestellt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Synthesestrategie zur atropselektiven Synthese von Isoplagiochin D entwickelt. Sie beruht auf einer Auxiliar-gesteuerten atropdiastereoselektiven HECK-Makrocyclisierung zum Aufbau des Isoplagiochingerüsts. Als Auxiliar wurde eine zum Reaktionszentrum *ortho*-ständige *p*-Tolylsulfinylgruppe verwendet. Die entwickelte Methode lässt sich generell auf Bisbibenzyle anwenden, welche nur eine Hydroxyfunktion an der oberen Biarylachse aufweisen und zur Ausbildung stabiler Atropisomere fähig sind, also eine 16-gliedrige Ringstruktur aufweisen.

Summary

The macrocyclic bisbibenzyls are natural products that are found exclusively in liverworts. Some members of this class are, for example, the isoplagiochins, riccardins or plagiochins. Due to their pharmacological properties and special chirality some total syntheses have already been developed. However, with one exception, only racemic bisbibenzyls could be obtained so far.

In this work a new strategy towards the atroposelective synthesis of isoplagiochin D was developed. It is based on an auxiliary-controlled atropodiastereoselective HECK-macrocyclization to build the isoplagiochin framework. As auxiliary, the *p*-tolylsulfinyl group in *ortho* position to the reaction center was used. The method developed can be generally applied to bisbibenzyls, which have only one hydroxyl function on the upper biaryl axis and are capable of forming stable atropisomers, i.e. possessing a 16-membered ring structure.

Inhaltverzeichnis

Zusammenfassung	1
Inhaltverzeichnis	2
Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis	4
Theoretischer Teil	
1 Einleitung	7
2 Kenntnisstand und Syntheseplanung	12
2.1 Axial chirale Naturstoffe	12
2.2 Atropselektive Synthese von axial-chiralen Biarylen	14
2.3 Synthesen von Isoplagiochin C (6) bzw. D (3).....	21
2.4 Kreuzkupplungen	30
2.4.1 HECK-Reaktion	30
2.5 Zielsetzung und Syntheseplanung	37
2.5.1 Asymmetrische HECK-Reaktionen mittels chiralem Katalysator/Ligandkomplex....	38
2.5.2 Asymmetrische, atropselektive HECK-Reaktion durch chirales Auxiliar	40
3 Ergebnisse	43
3.1 Ligandenstudien.....	43
3.2 Synthesen eines chiralen, an SPHOS angelehnten Liganden	45
3.2.1 Syntheseroute über Chloraren.....	46
3.2.2 Syntheseroute über Bromaren.....	47
3.2.3 Syntheseroute mit OEOM-Schutzgruppe	48
3.2.4 Syntheseroute mit <i>ortho'</i> -Iodierung	49
3.2.5 Syntheseroute mit „später“ Einführung der Sulfinylgruppe	50
3.3 Atropdiastereoselektive Synthese von Isoplagiochin D mittels <i>ortho'</i> -Auxiliar- gesteuerter HECK-Reaktion	52
3.3.1 Syntheseroute mit „später“ Hydrierung	52
3.3.2 Synthese mit „früher“ Hydrierung	54

3.3.3 Syntheseroute mit Triflat als Abgangsgruppe der HECK-Reaktion.....	55
3.3.4 Schutzgruppe zur Erhöhung der Ausbeute bei der Sulfoxiddarstellung.....	57
3.3.5 Syntheseroute mit Iodid als Abgangsgruppe für die HECK-Reaktion	59
3.3.6 Syntheseroute mit C-H-Aktivierung.....	72
3.4 Atropselektive Synthese von Isoplagiochin D mittels ortho-ständiger Auxiliar- gesteuerter HECK-Reaktion.....	74
3.4.1 Erste Syntheseroute	74
3.4.2 Synthese von Vorstufe 160.....	75
3.4.3 Syntheseroute mit später Einführung der Sulfinylgruppe	76
3.4.4 Syntheseroute mit Sulfoxidbaustein 162.....	78
4 Zusammenfassung der Ergebnisse	81
4.1 Versuche zur Synthese eines chiralen Biarylliganden mit ortho-ständiger Sulfinylgruppe.....	81
4.2 Versuche zur Auxiliar-gesteuerten, atropdiastereoselektiven HECK-Reaktion zum Aufbau von Isoplagiochin D (3)	84
5 Ausblick.....	91
5.1 Atropdiastereoselektive HECK-Reaktion zum Aufbau von Isoplagiochin D (3)	91
5.2 Atropdiastereoselektive HECK-Reaktion zum Aufbau chiraler Bisbibenzyle	91
5.3 Atropdiastereoselektive Iodierung zur Synthese von chiralen Bisbibenzylen.....	93
Experimenteller Teil	
1 Allgemeine Angaben.....	95
2 Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern	97
3 Allgemeine Arbeitsvorschriften.....	99
4 Beschreibung der Versuche	103
Danksagung	156
Literaturverzeichnis	157

Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

Erläuterungen

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

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

Abkürzungsverzeichnis

AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bpin	Pinakolboronsäureester
CAN	Ammoniumcer(IV)nitrat
CD	Circulardichroismus
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
δ	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)
DABCO	Triethylendiamin
dd	Dublett von Dublett (Spektrenzuordnung)
de	Diastereomeren-Überschuss (diastereomeric excess)
DMS	Dimethylsulfat
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO- d_6	Hexadeuterodimethylsulfoxid
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dt	Dublett von Triplett (Spektrenzuordnung)
d. Th.	der Theorie
ee	Enantiomeren-Überschuss (enantiomeric excess)
eq	Äquivalente
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol

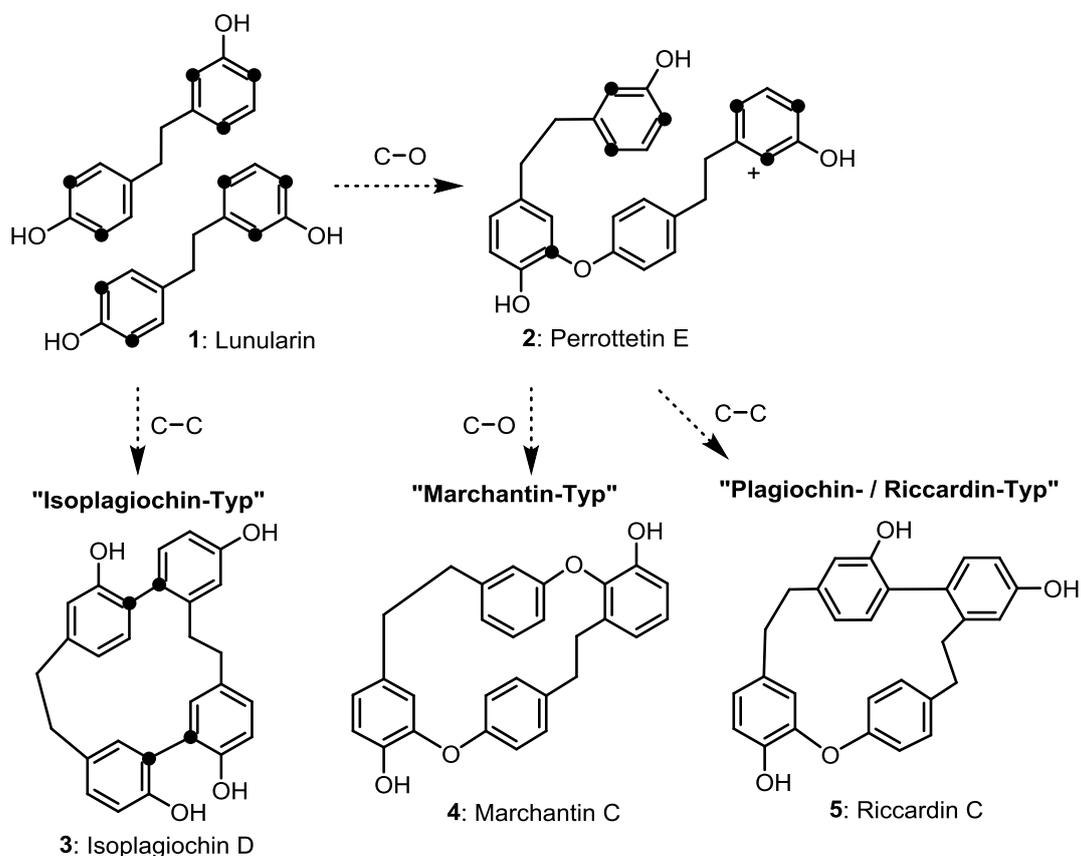
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HOAc	Essigsäure
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution)
Hz	Hertz
i. Vak.	im Vakuum
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)
konz.	konzentriert
KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molar, Molarität
m	Multiplett (Spektrenzuordnung)
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MOPBIN	2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)acetat
Ph	Phenyl
PhMe	Toluol
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (Spektrenzuordnung)
<i>s</i> _{br}	breites Singulett (Spektrenzuordnung)
SPHOS	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium
<i>tert</i>	tertiär
TFA ₂ O	Trifluoressigsäureanhydrid

Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
wfr.	wasserfrei

1 Einleitung

Die Pflanzenabteilung der Moose stellt mit einem Anteil von 5 % der auf der Erde vorhandenen Pflanzenarten eine nicht unwesentliche Artenvielfalt dar. Die Moose werden taxonomisch in drei Klassen eingeteilt, die Hornmoose (*Anthocerotophyta*), Lebermoose (*Marchantiophyta*) und Laubmoose (*Bryophyta*). Zur Gewinnung neuer chemischer Verbindungen wurden die Moose jahrzehntelang vernachlässigt. Der Grund dafür dürfte - wie typisch in der Naturstoffchemie - in der schwierigen Beschaffung ausreichender Mengen Pflanzenmaterials und der mühevollen Aufarbeitung zur Gewinnung von Reinstsubstanzen liegen. Die Verbesserung der Trenn- und Analysenmethoden beseitigte diese Schwierigkeiten und führte zu einer intensiven Untersuchung der Moosinhaltsstoffe.^[1] Dabei wurden phenolische Verbindungen wie Flavonoide, Bibenzyl-Verbindungen, z.B. Lunularsäure und die neue Klasse der Bisbibenzyle gefunden, welche bislang nur in Moosen nachgewiesen werden konnten.^[2] Die cyclischen Varianten dieser Bisbibenzyle zeigen mitunter ausgeprägte biologische Aktivität^[3] und sind daher von pharmakologischem Interesse. Biogenetisch werden die Bisbibenzyle durch unterschiedliche Verknüpfung von zwei Einheiten Lunularin (**1**) aufgebaut.^[4]



Schema 1: Biogenetischer Aufbau von Bisbibenzylen

Durch eine C–O-Verknüpfung erhält man das acyclische Perottetin E (**2**), welches durch erneute C–O-Verknüpfung die Verbindungsklasse der Marchantine, z. B. Marchantin C (**4**) ergibt oder durch C–C-Verknüpfung zu Riccardinen, z. B. Riccardin C (**5**) führt. Werden die beiden Einheiten Lunularin durch reine C–C-Verknüpfungen miteinander verbunden, so erhält man die Verbindungsklasse der Isoplagiochine, z. B. Isoplagiochin D (**3**).

Ausgehend von Perottetin E (**2**) sind neun C–C-Verknüpfungen möglich, welche zum Plagiochin- bzw. Riccardin-Typ führen und sechs C–O-Verknüpfungen, die zur Klasse der Marchantine führen. Bereits 1992 konnte anhand von computerbasierten Berechnungen gezeigt werden, dass nicht alle Möglichkeiten realisierbar sind.^[5] Vertreter der Isoplagiochine wurden erst relativ spät von ASAKAWA aus dem Moos *Plagiochila fruticosa* isoliert.^[6] Im folgenden Jahr wurden weitere Isoplagiochintypen gefunden, darunter auch die erste chlorierte Verbindung,^[2] die in Moosen nachgewiesen werden konnte. Bei der ersten Isolierung von Isoplagiochin C (**6**) wurde keine optische Aktivität berichtet. Bei späteren Untersuchungen konnten jedoch Drehwerte, z.B. von $[\alpha]_D = -49.0$ ($c = 0.75$, MeOH) für **6** aus *Plagiochila deflexa* bestimmt werden.^[7]

Isoplagiochin C (**6**) besitzt offensichtlich kein Chiralitätszentrum, die Chiralität muss daher durch andere stereogene Elemente hervorgerufen werden. Betrachtet man die Struktur von Isoplagiochin C (**6**), so sind formell vier Rotationsbarrieren möglich, die zur Ausbildung von Enantiomeren beitragen könnten. Dabei handelt es sich um die beiden Biarylachsen **A** und **B**, sowie die Stilbeneinheit **C** und die Ethanbrücke **D** als potentiell helikale Elemente.

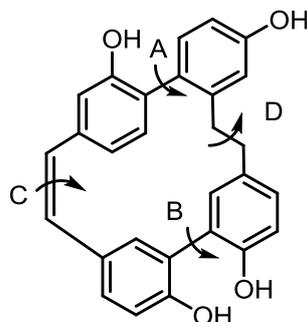


Abbildung 1 : Stereogene Elementen im Isoplagiochin C (**6**)

Letztere kann nach Berechnungen^[7] aufgrund ihrer hohen Flexibilität vernachlässigt werden. Die beiden Biarylachsen sollten für sich konformativ nicht stabil sein, da sie beide nur zwei *ortho*-Substituenten tragen, einerseits zwei OH-Gruppen für die **B**-Achse bzw. eine OH-Gruppe und eine Alkylgruppe für die **A**-Achse. Durch computergestützte Berechnungen der Racemisierungsgeschwindigkeit konnten Rotationsbarrieren für die drei verbliebenen Achsen bestimmt werden.^[7] Die Rotationsbarriere für die **B**-Achse ergibt sich zu 29.5 kJ/mol, die der Stilbeneinheit zu 21.2 kJ/mol und die der **A**-Achse zu 115.1 kJ/mol. Damit ist nur die **A**-Achse bei Raumtemperatur stabil, trotz lediglich zweier *ortho*-Substituenten. Der Grund für

die auftretenden Atropisomere ist die cyclische Gesamtstruktur des Moleküls. Durch die eingeschränkte Rotation um die Achse **A** entstehen Atropisomere, entweder mit *M*- oder *P*-Konfiguration bezüglich dieser Achse.

Weitere intensive Untersuchungen bezüglich der Stereochemie der Isoplagiochine dienten der Bestimmung der absoluten Konfiguration des Naturstoffs aus *Plagiochila deflexa*. Dazu wurde bei der analytischen Trennung auf chiraler Phase eine HPLC-CD-Kopplung eingesetzt.^[8]

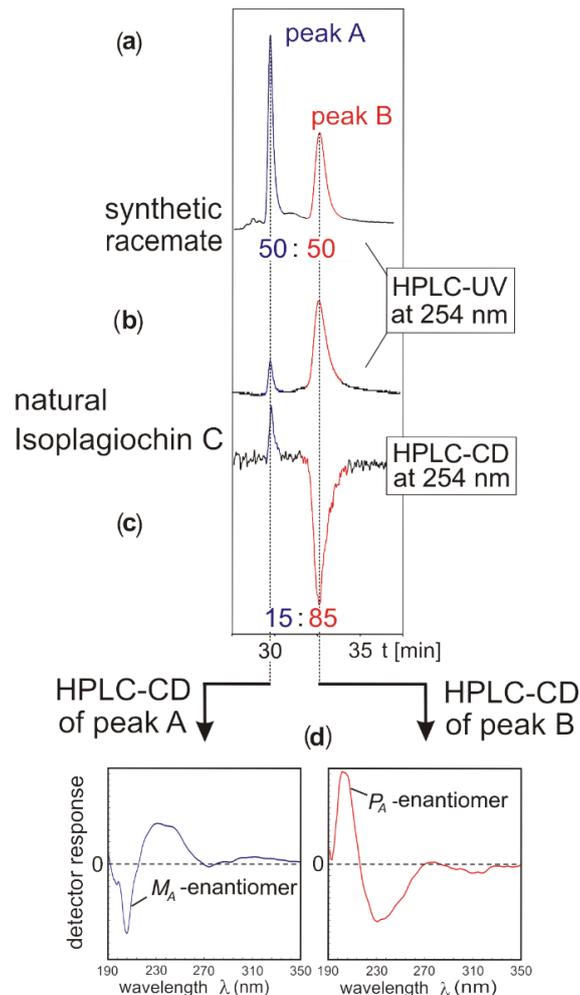


Abbildung 2: HPLC-CD-Kopplung zur Enantiomerentrennung von **6** aus *Plagiochila deflexa*

Auf diese Weise war es möglich, die beiden Enantiomere aus natürlichem Isoplagiochin C (**6**) an einer chiralen HPLC-Phase zu trennen und durch eine online-Messung (im stop-flow-Modus) direkt das entsprechende CD-Spektrum zu erhalten.

Zusätzlich wurden in aufwendigen Studien theoretische CD-Spektren für das *M*- und *P*-konfigurierte Isoplagiochin C (**6**) berechnet. Durch Vergleich der experimentell erhalten CD-Spektren mit den theoretisch berechneten konnte die absolute Konfiguration der beiden Enantiomeren zugeordnet werden (Abb. 3). Als Hauptenantiomer des Isoplagiochin C (**6**) aus

Plagiochila deflexa stellte sich (*P*)-**6** heraus, es wurde ein Verhältnis von (*P*)-**6** zu (*M*)-**6** von 85:15 ermittelt (Abb. 3).

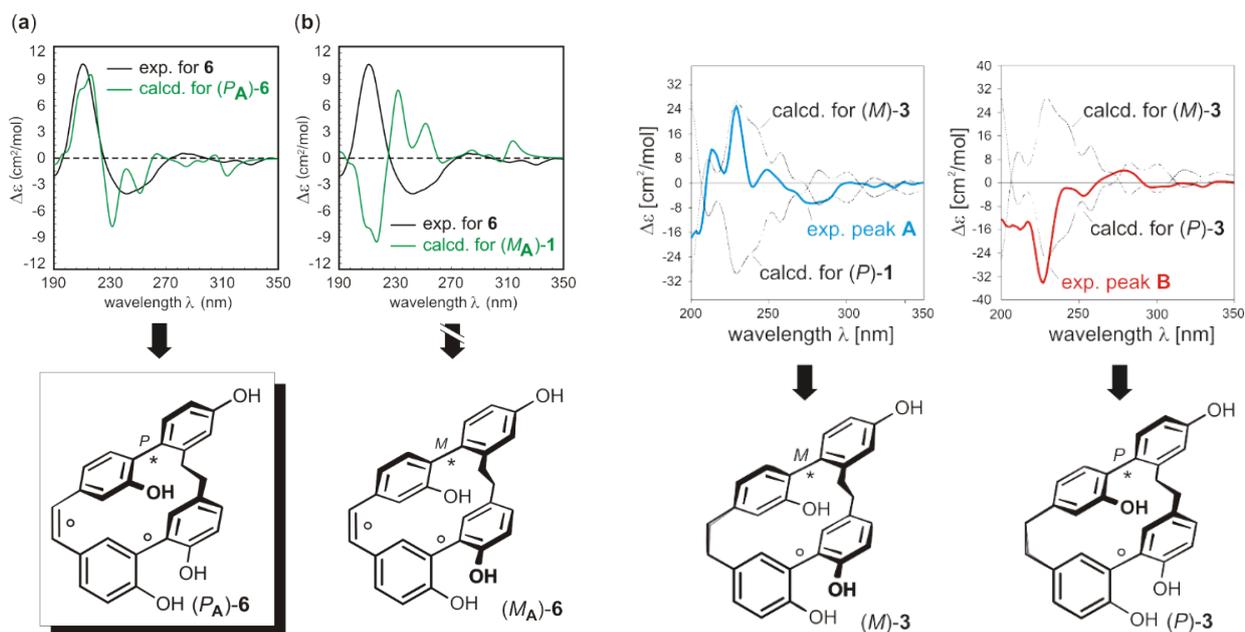


Abbildung 3 : Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Vergleich der experimentellen mit den theoretischen CD-Spektren von **6** und **3**

Auch bei Isoplagiochin D (**3**) aus *Bazzania trilobata* konnten die beiden Enantiomere an chiraler HPLC-Phase getrennt und durch Vergleich der gemessenen und berechneten CD-Spektren ihre absolute Konfiguration bestimmt werden. Die beiden Enantiomere von **3** zeigten die identische Elutionsreihenfolge wie die Enantiomere von **6**, es wurde ein Verhältnis von (*P*)-**3** zu (*M*)-**3** von 52:48 bestimmt.

Durch experimentelle Untersuchungen konnte auch geklärt werden, bei welchen der neun Vertreter des Plagiochin-/ Riccardin-Typs Chiralität auftritt.^[9] Bei Isoriccardin C (**7**) handelt es sich um eines von sechs chiralen Bisbibenzylen dieses Typs, die Verbindung besitzt insgesamt drei *ortho*-Substituenten, dabei handelt es sich um zwei OH-Gruppen und eine Alkylbrücke. Durch diese und die zusätzliche geometrische Fixierung durch die Ringstruktur können stabile Atropisomere entstehen. Ein Bisbibenzyl, welches sich als nicht chiral herausstellte, ist z. B. Isoriccardin D (**9**). Der Grund dafür liegt in der Ringgröße, bei Isoriccardin D (**9**) handelt es sich um einen 18-gliedrigen Ring, im Gegensatz zu den chiralen 16-gliedrigen Vertretern, wie z. B. Plagiochin F (**8**).

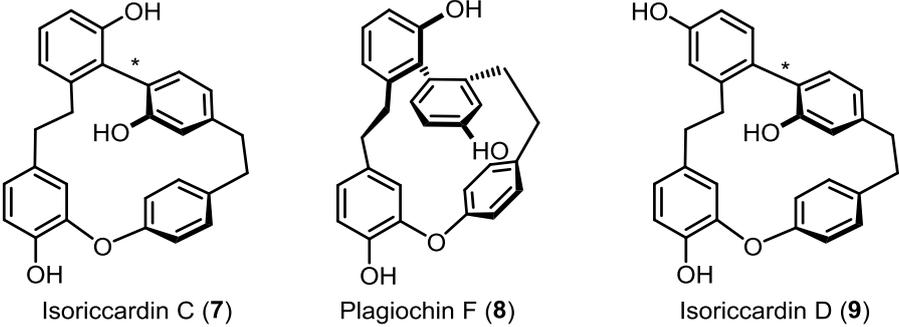


Abbildung 4 : Chiralität ausgewählter Vertreter des Plagiochin-/Riccardin-Typs

2 Kenntnisstand und Syntheseplanung

2.1 Axial chirale Naturstoffe

Als Naturstoffe werden alle Verbindungen - unabhängig ihrer Größe oder Komplexität – bezeichnet, welche von natürlichen Organismen produziert werden. Diese Naturstoffe besitzen als Primärmetabolite Funktionen im Organismus und zeigen beim Menschen häufig pharmakologische Eigenschaften, wie z. B. antibiotische oder antitumorale Wirkung. Bei vielen der pharmakologisch interessanten Naturstoffe macht deren eingeschränkte Verfügbarkeit aus dem natürlichen Material eine chemische Totalsynthese nötig. Des Weiteren ermöglicht diese auch eine Modifizierung und somit die Synthese von Derivaten mit eventuell verbesserten pharmakologischen Eigenschaften. Die Naturstoffsynthese hatte und hat zudem immernoch einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung neuer Synthesemethoden.

Bei axial-chiralen Naturstoffen handelt es sich um chemische Verbindungen, welche in der Regel eine Biarylbindung aufweisen, deren Rotation um die eigene Achse gehindert ist. Diese Hinderung kann durch das Vorhandensein von sperrigen Substituenten oder durch eine geometrische Fixierung entstehen.^[10] Die erste Beschreibung einer axial-chiralen, aber nicht natürlichen Verbindung lieferten J. Kenner und G. Christie^[11] im Jahre 1922 mit Biphenyl-6,6'-dinitro-2,2'-dicarbonsäure (**10**). Sie konnten durch fraktionierte Kristallisation zwei optisch verschieden aktive Formen, auch als Atropisomere^[12] bezeichnet, erhalten.

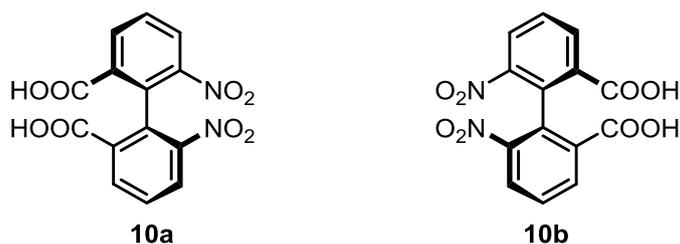


Abbildung 5: Atropisomere von Biphenyl-6,6'-dinitro-2,2'-dicarboxylsäure

Ein sehr bekannter, allerdings auch hoch komplexer Naturstoff mit einem axial chiralen Motiv ist das Vancomycin (**11**). Es handelt sich dabei um ein Antibiotikum aus der Gruppe der Glykopeptide, welches bei schweren bakteriellen Infektionen eingesetzt wird, bei dem gängige Antibiotika aufgrund der vorhandenen Resistenzen nicht mehr wirksam sind.^[13,14]

Bei Michellamin B (**12**) handelt es sich um ein Naphthylisochinolin-Alkaloid, welches antivirale Eigenschaften gegenüber HIV-Viren aufweist.^[15] Die erste stereospezifische Synthese von Michellamin B gelang Dawson et. al. im Jahr 1996.^[16]

Ein weiterer axial-chiraler Naturstoff ist Steganon (**13**), ein Vertreter der Lignane, welcher aus *Steganotaenia araliacea* isoliert werden kann und antileukämische Wirkung besitzt.^[17] Aufgrund dieser wurden bereits mehrere Synthesen veröffentlicht.^[18]

Bei dem letzten hier gezeigten axial-chiralen Naturstoff handelt es sich um Mastigophoren A (**14**), einem Inhaltsstoff des Lebermooses *Mastigophora diclados*, welcher das Nervenwachstum stimulieren kann.^[19] Im Jahr 1999 veröffentlichten Meyers et. al. eine Totalsynthese von (-)-Mastigophoren A.^[20]

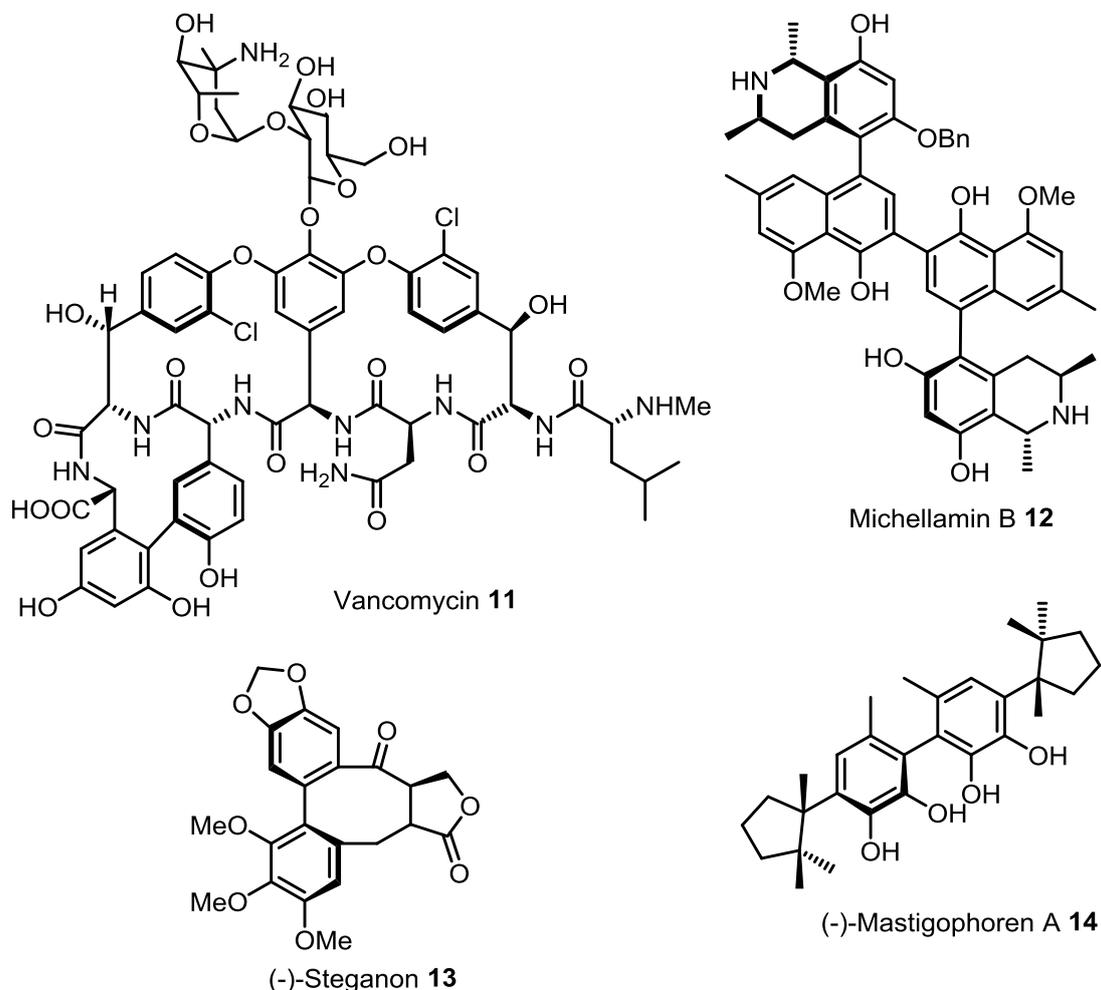
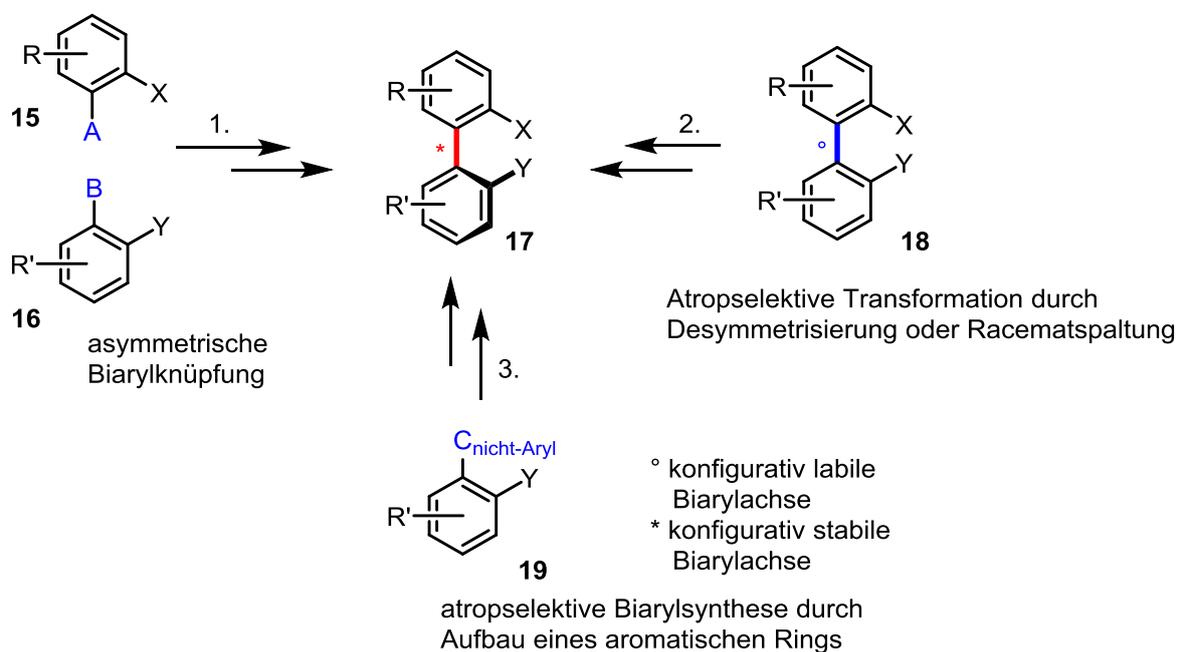


Abbildung 6: Axial-chirale Naturstoffe

2.2 Atropselektive Synthese von axial-chiralen Biarylen

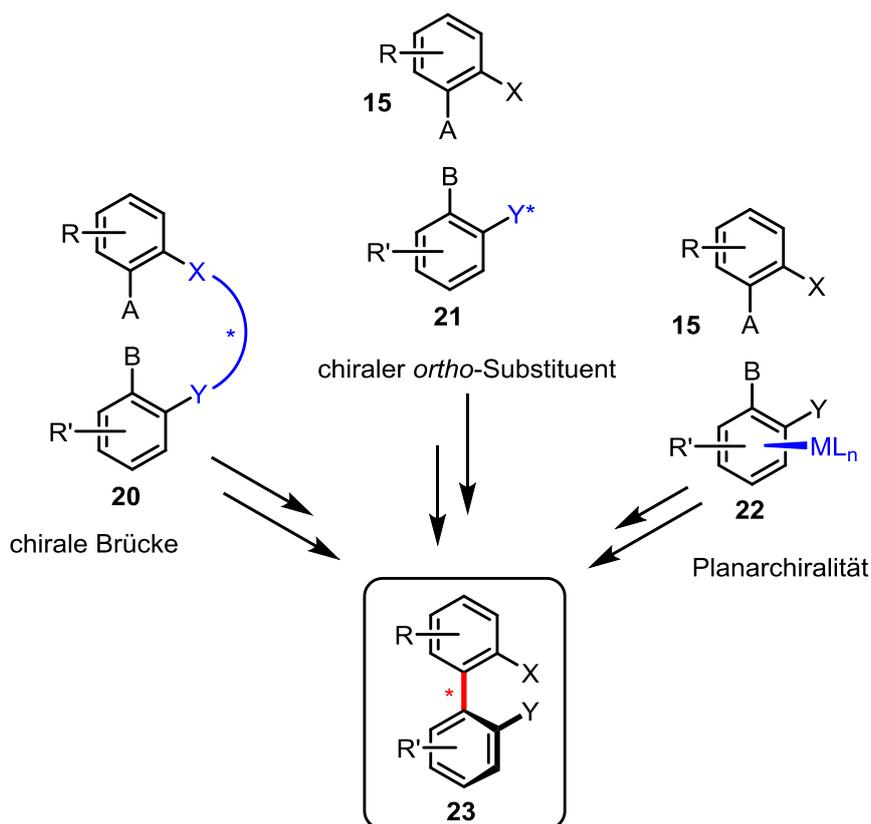
Die atropselektive Synthese von Biarylen kann durch drei grundlegende Varianten erfolgen.^[10]

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

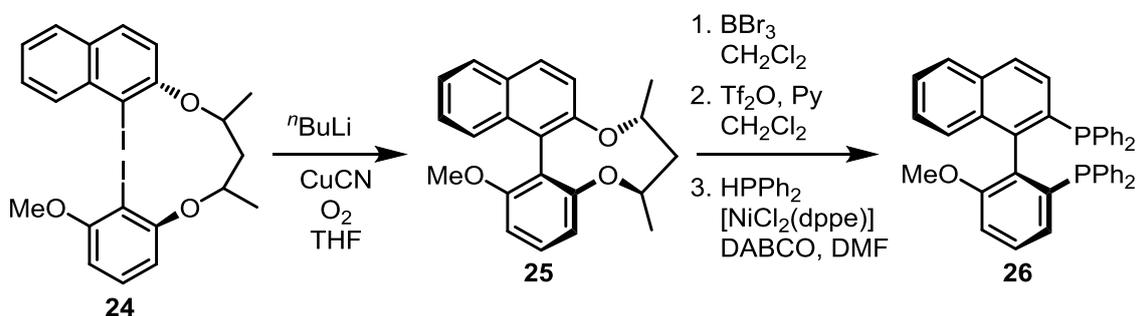


Schema 2: Atropselektive Strategien zum Aufbau von Biarylsystemen

Der „klassische“ Ansatz zur Synthese axial-chiraler Biaryle ist die atropselektive C-C-Knüpfung. In dieser erfolgt der Aufbau der Biarylachse gleichzeitig mit der asymmetrischen Induktion. Bei den Methoden der Biarylknüpfung wird noch in atropdiastereoselektive und atropenantioselektive Varianten unterschieden.

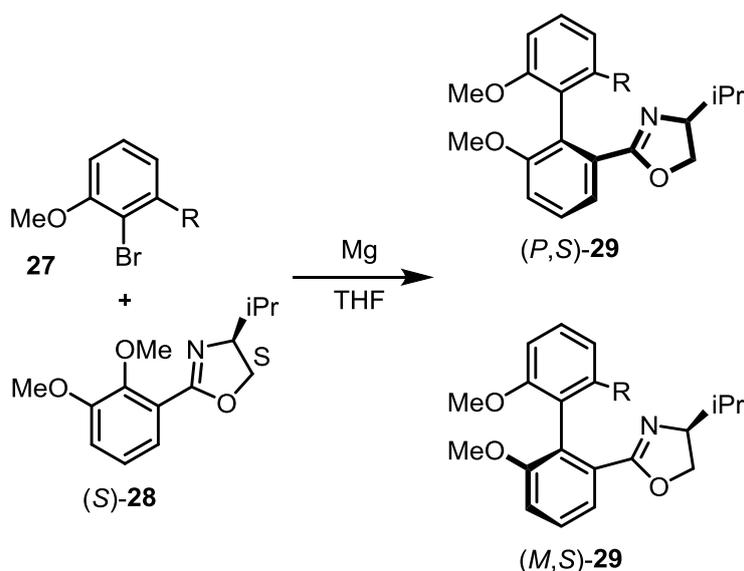

Schema 3: Diastereoselektive Methoden der Biarylknüpfung

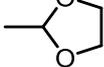
Die Methode mittels einer chiralen Brücke fand Anwendung in der Synthese von Liganden für die Katalyse, z.B. MeO-NaPheSPHOS **26**.^[21] Diese Methode bietet zwei Vorteile: Die Ausbeuten der intramolekularen Biarylknüpfung sind durch die Vorverknüpfung hoch und es lassen sich sowohl homo- als auch kreuzgekuppelte Biaryle herstellen.


Schema 4: Synthese von MeO-NaPheSPHOS **26** mittels chiraler Brücke

Die intermolekulare Biarylknüpfung hat gegenüber der intramolekularen mittels chiraler Brücke wiederum den Vorteil, dass die chirale Information nur an einem Arenbaustein sitzt, wodurch ein variables Substitutionsmuster möglich ist. Die chirale Information sitzt dabei

möglichst nahe am Reaktionszentrum, also üblicherweise in *ortho*-Position. Die ersten Versuche auf diesem Gebiet wurden von Meyers et. al.^[22] durchgeführt. In diesen Versuchen wurde durch Reaktion von Aryl-Grignard-Reagenzien mit *ortho*-Methoxy(oxazolin)arenen die Biarylachse mittels Substitution der Methoxygruppe aufgebaut. Welches Diastereomer bevorzugt gebildet wurde, kann durch die elektronischen Eigenschaften der beiden *ortho*-Substituenten am Aryl-Grignard-Reagenz erklärt werden.^[23]

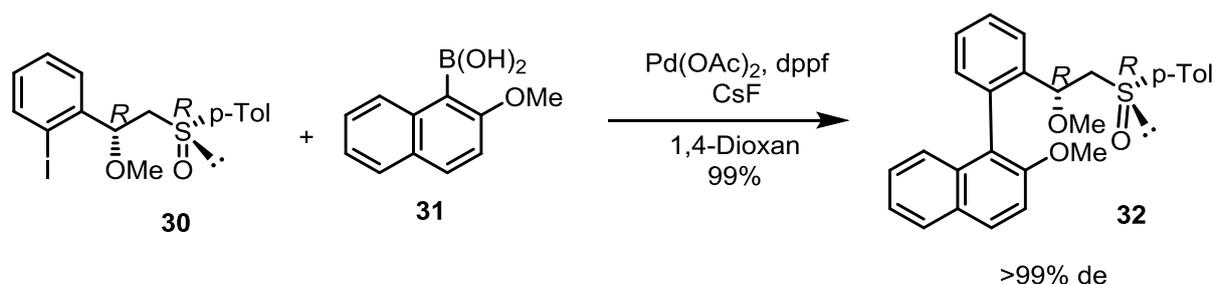


R		CH ₂ OMe	CH ₂ OBn	CH ₃	CH ₂ OTBS
Ausbeute	90	75	80	79	79
(<i>P,S</i>)- 29 / <i>(M,S)</i> - 29	20:80	40:60	42:58	90:10	93:7

Schema 5: Oxazolin-Methode nach Meyers zur Synthese von **29**

Die Methode nach Meyers liefert einen guten Zugang zu kreuzgekuppelten Biarylen mit einer Oxazolingruppe, die sich in eine Vielzahl von funktionellen Gruppen umwandeln lässt. Ein Beispiel für den Einsatz dieser Methode in der Naturstoffsynthese ist die Darstellung von (-)-Steganon.^[24]

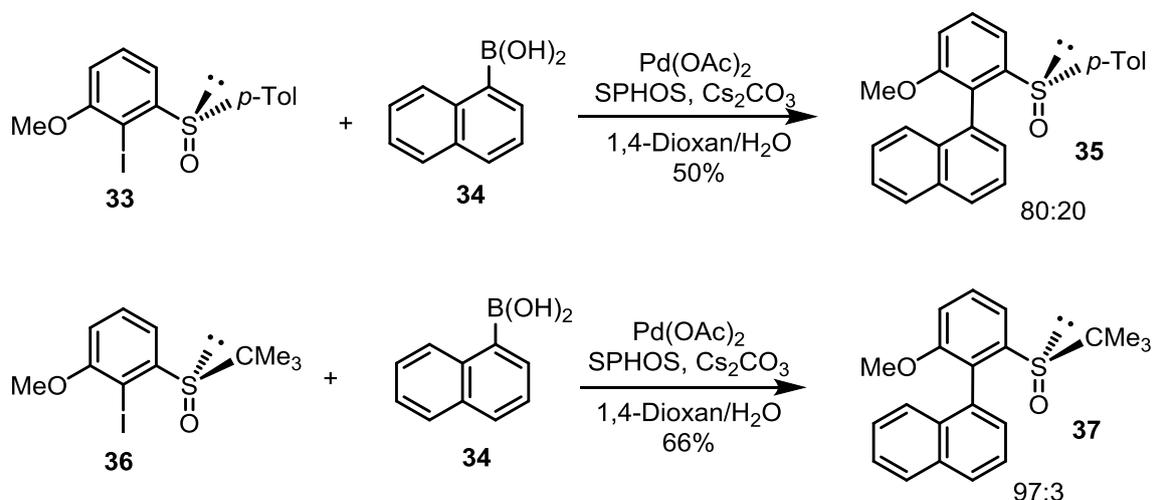
Eine weitere Methode der Biarylsynthese mit *ortho*-ständigem chiraalem Auxiliar wurde 2003 von Colobert et al. publiziert.^[25] Anstatt eines chiralen Oxazolin-Auxiliars kommt in dieser Synthese eine *ortho*- β -Methoxysulfinylkette zum Einsatz. Durch SUZUKI-Reaktion von Aryliodiden mit diesem Auxiliar und *ortho*-substituierten Boronsäuren konnten dreifach substituierte Biaryle in sehr guter Ausbeute und exzellenten Diastereomerenverhältnissen synthetisiert werden.



Schema 6: Biarylsynthese mit *ortho*- β -Methoxysulfinylkette als chirales Auxiliär

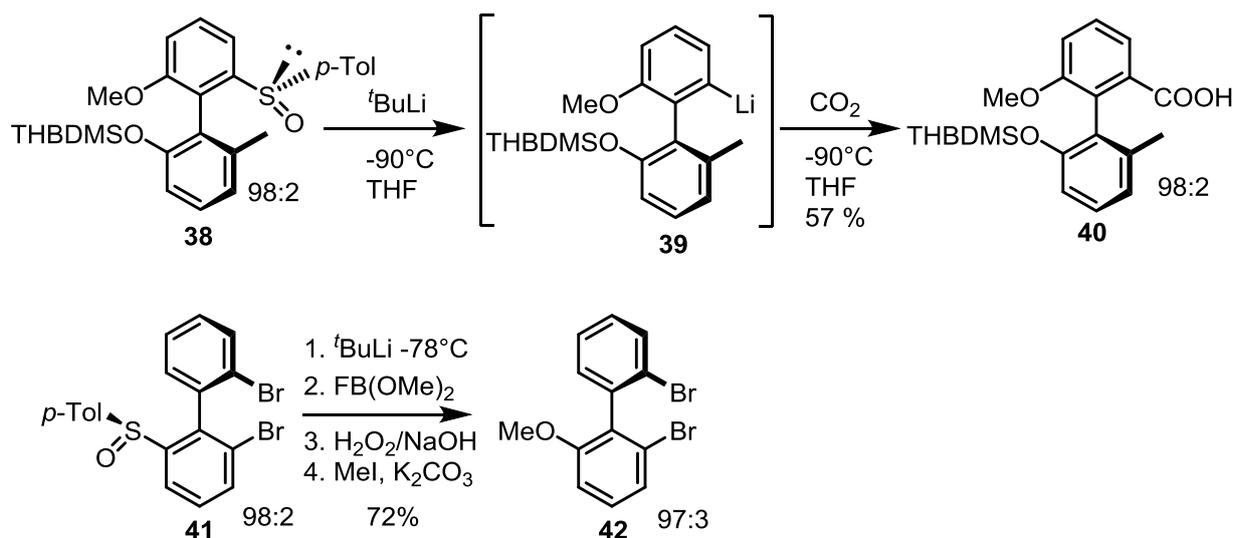
Um hohe Diastereomerenüberschüsse zu erhalten, muss die Methoxygruppe dabei in *syn*-Position zur Sulfinylgruppe stehen.

Im Jahr 2009 veröffentlichte die Gruppe um Colobert eine neue, vereinfachte Variante der atropselektiven Biarylsynthese,^[26] bei der ein Sulfoxid-Auxiliär direkt in *ortho*-Position gebunden ist. Als Rest an dieser wurde entweder eine *p*-Tolyl- oder eine *tert*-Butylgruppe verwendet. Durch SUZUKI-Reaktionen konnten auf diese Weise dreifach substituierte Biaryle in guter Ausbeute und guter Diastereoselektivität synthetisiert werden.



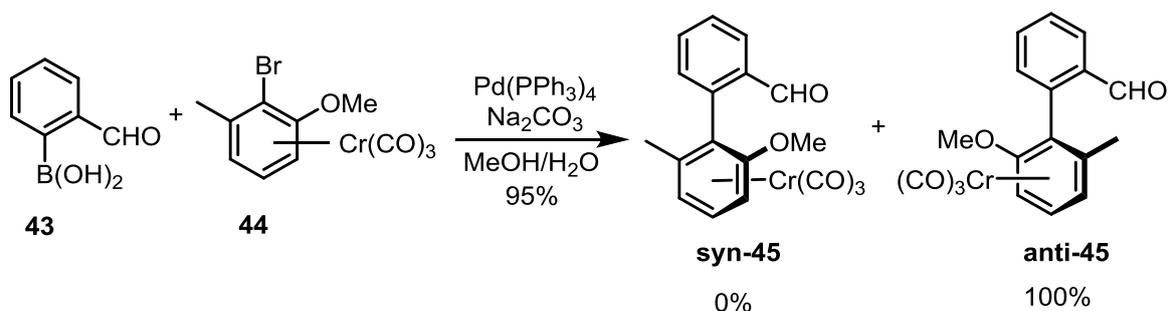
Schema 7: Biarylsynthese mit „*ortho*-Sulfoxid“ als chirales Auxiliär

Auch die Sulfinylgruppe kann nach der Biarylsynthese in verschiedene Gruppen überführt werden. Dabei macht man sich vor allem ihre Abspaltung durch Lithiumreagenzien, wie *tert*-BuLi zunutze, die so erhalten Lithiumorganyle lassen sich unter Erhalt der Konfiguration in eine Vielzahl von Verbindungen umwandeln.^[27,28]



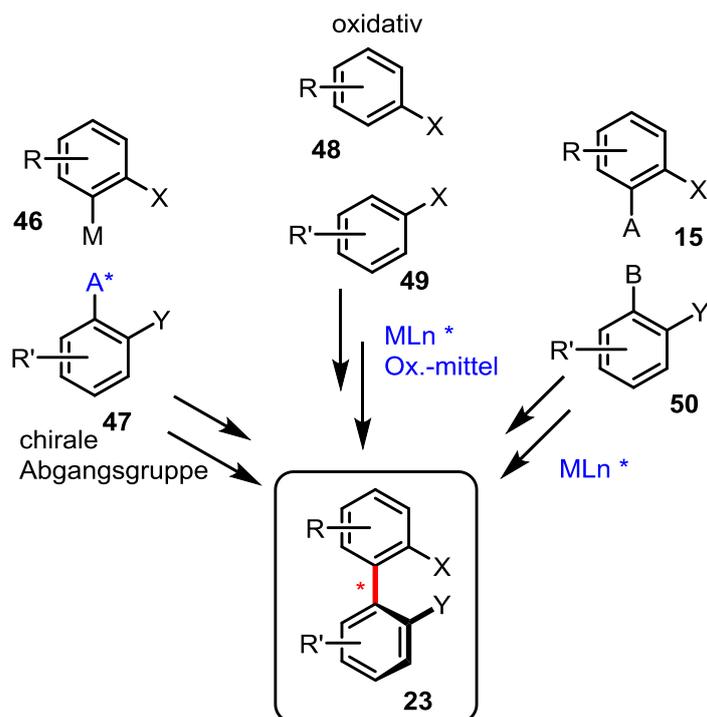
Schema 8: Substitution und Umwandlung der Sulfinylfunktion in andere funktionelle Gruppen

Die Methode der atropdiastereoselektiven Biarylsynthese mit planarchiraler Komponente umgeht die Notwendigkeit einer nachträglichen Modifizierung des gebildeten Biaryls. Der Einsatz von planar-chiralen Übergangsmetallkomplexen^[29] ohne kovalent gebundene stereogene Elemente ermöglicht eine spurlose Entfernung der chiralen Information nach der Reaktion. Das eingesetzte Übergangsmetall liefert durch seine Stellung die chirale Information und aktiviert den Aromaten zusätzlich.

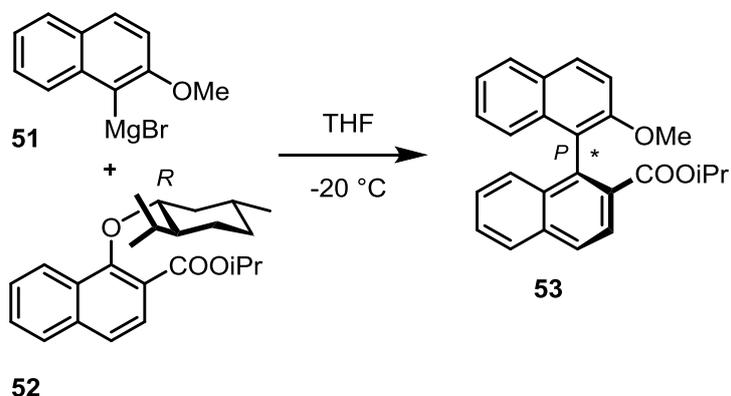


Schema 9: Atropselektive Biarylsynthese mittels planar-chiralem $[(\text{Aren})\text{Cr}(\text{CO})_3]$ -Komplex

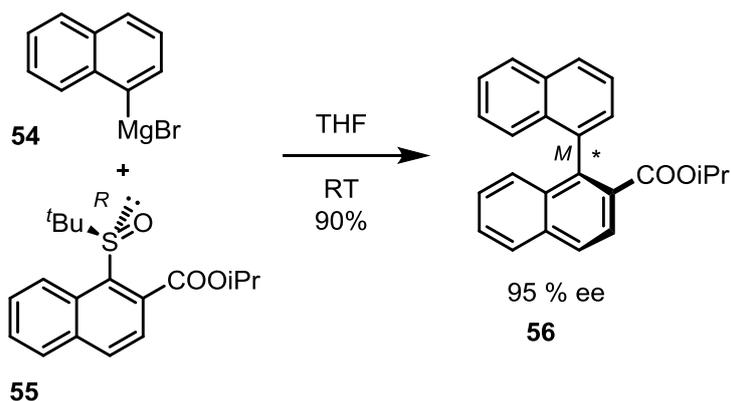
Neben diesen drei prinzipiellen Methoden der diastereoselektiven Biarylsynthese existieren auch noch drei enantioselektive Möglichkeiten:


Schema 10: Enantioselektive Methoden der Biarylknüpfung

Bei der Methode der chiralen Abgangsgruppe sitzt die chirale Information direkt am aktiven Zentrum und ermöglicht so einen effizienten Chiralitätstransfer. Durch die Biarylknüpfung wird die chirale Gruppe in der Reaktion entfernt, ein zusätzlicher Schritt ist also nicht mehr nötig. In *ortho*-Position zur chiralen Abgangsgruppe wird eine Esterfunktion benötigt, diese stabilisiert den Übergangszustand und ermöglicht so erst die Selektivität. Im Jahr 1982 untersuchten Wilson und Cram^[30] verschiedene chirale Alkohole, von denen (*R*)-Menthol die besten Ergebnisse lieferte.

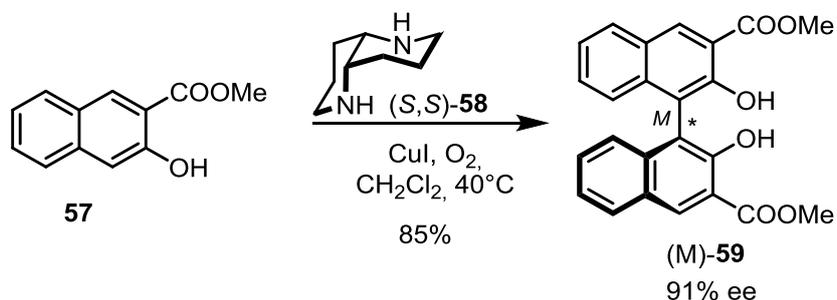

Schema 11: Atroposelektive Biarylsynthese mittels chiraler Abgangsgruppe^[31]

Als Alternative zu chiralen Ethergruppen wurden Versuche mit chiralen Sulfinylgruppen durchgeführt.^[32] Die Grignard-Reaktion zwischen Naphthylsulfoxid **55** und Grignard-Reagenz **54** lieferte das Biaryl **56** in guter Ausbeute und sehr gutem Enantiomerenverhältnis. Die Reaktion hat aber mehrere Nachteile, sie toleriert keine sterisch anspruchsvolleren Grignard-Reagenzien und auch die Synthese der Sulfinylgruppe mit *tert*-Butylrest ist aufwendig. Beim Wechsel auf die leichter zugängliche Sulfinylgruppe mit *p*-Tolylrest sinkt die Enantiomerenreinheit stark ab.



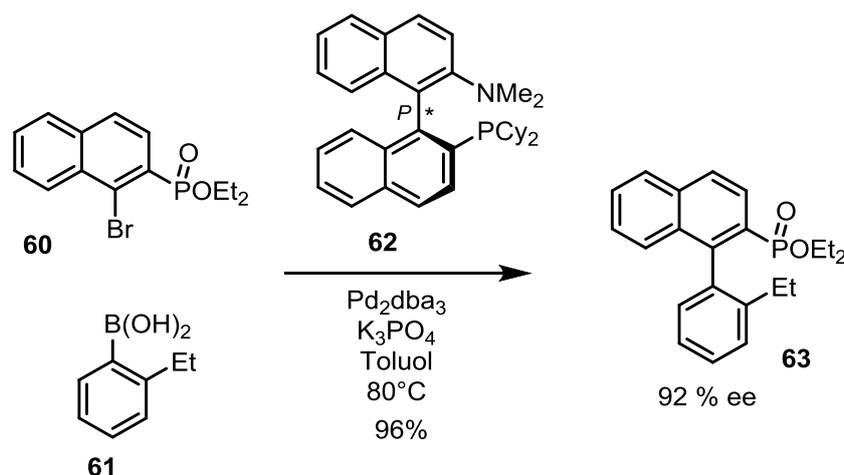
Schema 12: Atropselektive Biarylsynthese mittels Sulfinyl-Abgangsgruppe

Die oxidative Homokupplung stellt den weitaus wichtigsten Biosyntheseweg von Biaryl-Naturstoffen dar und wird labortechnisch zur Herstellung von BINOL-Derivaten genutzt.^[33] Enantioselektive oxidative Biarylkupplungen werden durch Zusatz von chiralen Aminen und Kupfersalzen als Katalysator ermöglicht.^[34]



Schema 13: Oxidative Homokupplung mittels Kupfersalz und chiraalem Diamin

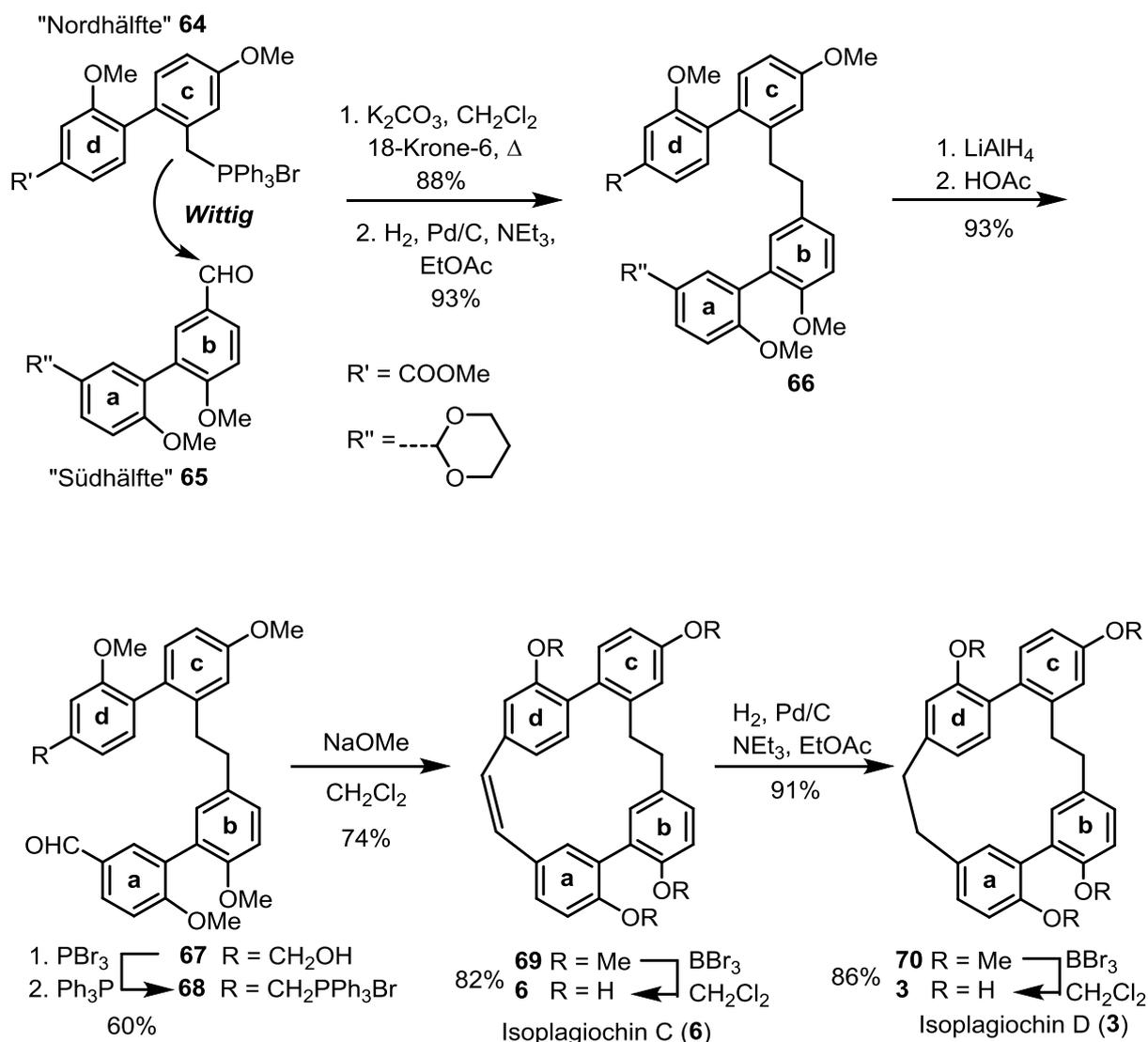
Die letzte Methode zur enantioselektiven Synthese von Biarylen ist die redoxneutrale Kupplung mit chiralen Metallkomplexen. Allgemein sind redoxneutrale Biarylkupplungen aufgrund mehrerer Vorteile, wie z. B. das variable Substitutionsmuster, weit verbreitet.^[35] Die bislang besten Ergebnisse auf dem Gebiet der enantioselektiven Biarylkupplungen wurden von Buchwald et. al. erreicht.^[36] Durch Verwendung von Pd₂dba₃ als Katalysator und dem Biaryl-Aminophosphan **62** konnte Naphthylphosphonat **63** mit einer Reihe an Phenylboronsäuren (z. B. **61**) in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten umgesetzt werden.



Schema 14: Enantioselektive Biarylkupplung in Anwesenheit des Biaryl-Aminophosphans **62**

2.3 Synthesen von Isoplagiochin C (**6**) bzw. D (**3**)

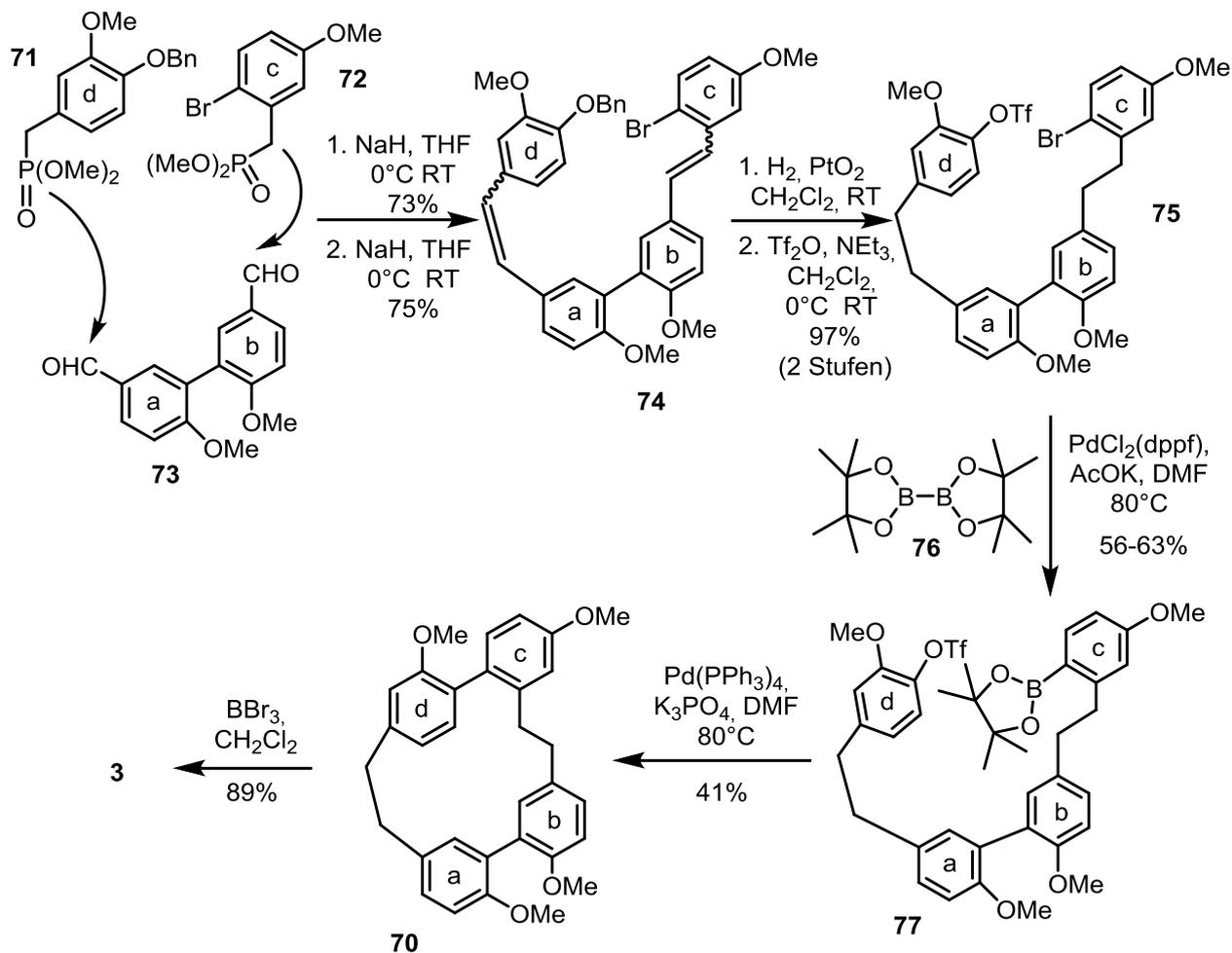
Die erste Synthese der Isoplagiochine C (**6**) und D (**3**) wurde 1998 von der Arbeitsgruppe EICHER entwickelt. Es handelt sich dabei um eine konvergente Synthese, die mit der Synthese zweier Biphenyle startet, einmal dem **AB**-Baustein („Südhälfte“) **65** und dem **CD**-Baustein **64**. Die beiden Biphenyle können in jeweils drei Stufen synthetisiert werden und tragen bereits alle weiterhin benötigten funktionellen Gruppen. Sie werden durch eine WITTIG-Reaktion, gefolgt von katalytischer Hydrierung zu **66** verknüpft. In den nächsten drei Stufen wird die Esterfunktion reduziert, die Aldehydfunktion entschützt und der entstandene Benzylalkohol zum Phosphoniumsalz **68** umgesetzt. Der Cyclisierungsschritt erfolgt mittels WITTIG-Reaktion, im Fall von **3** gefolgt von katalytischer Hydrierung und Entschützung der methylierten Hydroxylgruppen. Isoplagiochin D (**3**) wurde in einer neun stufigen Synthese in einer Ausbeute von 25 %, bzw. Isoplagiochin C (**6**) in einer acht stufigen Synthese in 29 % Ausbeute erhalten.



Schema 15: Erste Synthese von Isoplagiochin C (**6**) und D (**3**)

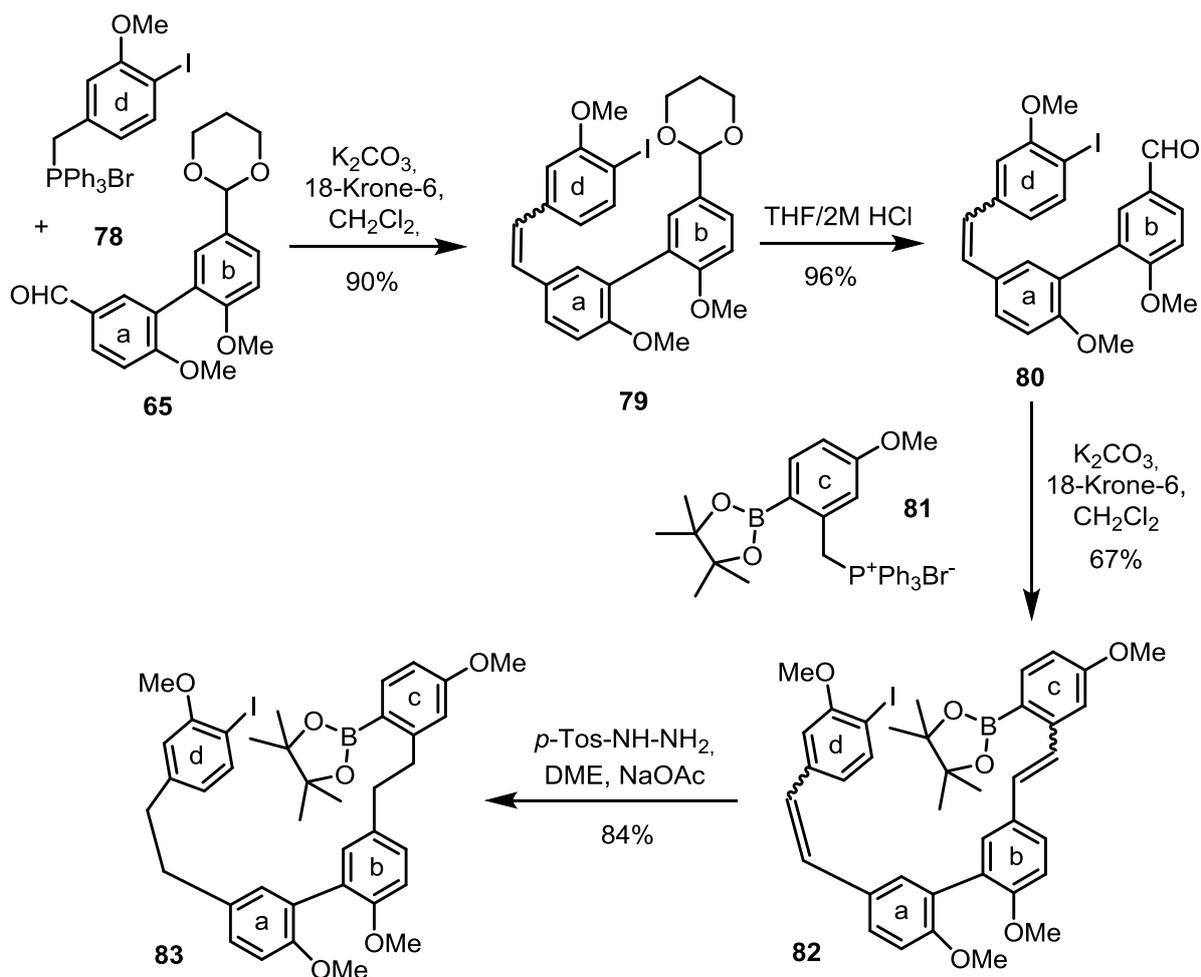
Eine alternative Methode der Makrocyclisierung ist die SUZUKI-MIYAJIURA-Reaktion, wobei im Cyclisierungsschritt eine Biarylkupplung erfolgt. Die Cyclisierungsvorstufe enthält entsprechend eine Halogen- sowie eine Arylboronsäurefunktion. Die Darstellung der Vorstufe und die SUZUKI-Makrocyclisierung wurden von ESUMI et al.^[37] durchgeführt. Die Synthese startet mit der Herstellung eines Dialdehyds **73** und zwei unterschiedlich substituierten Phosponaten (**71**, **72**). Eines dieser Phosponate (**72**) trägt das zur Umsetzung zum Boronsäureester nötige Bromatom, das andere (**71**) eine selektiv geschützte Hydroxylgruppe, aus der die zur späteren Synthese der Boronsäureestergruppe benötigte Triflat-Funktion hergestellt werden kann. Die beiden Aldehydfunktionen werden dann nacheinander mit den beiden Phosponaten in HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen umgesetzt. Anschließende katalytische Hydrierung reduziert die

Doppelbindungen und entfernt die Benzylschutzgruppe. Die nun freie OH-Gruppe wird dann zum Triflat **75** umgesetzt. Die Makrocyclisierung mittels SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion liefert den Isoplagiochin D Tetramethylether **70** zu 41 %, welcher im letzten Schritt noch entschützt wird.

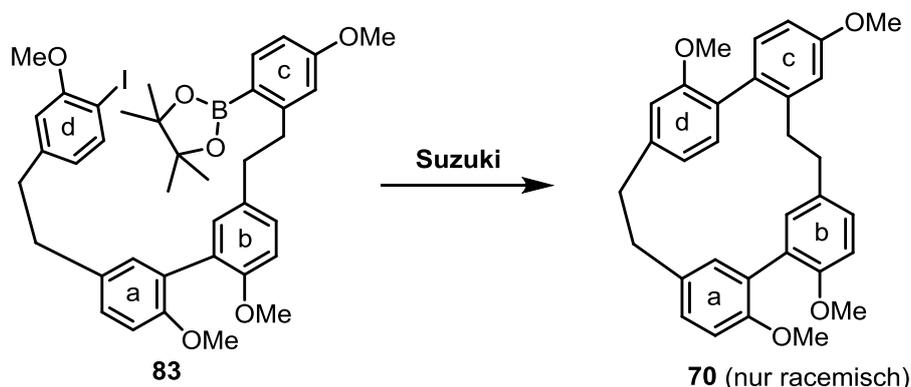


Schema 16: Isoplagiochin D (**3**) Synthese mittels Suzuki-Miyaura-Cyclisierung

Eine Synthese mit analoger Strategie wurde in unserer Arbeitsgruppe im Zuge einer Dissertation 2012 fertiggestellt.^[38] Die Synthese der Cyclisierungsvorstufe **83** startet mit einer WITTIG-Reaktion zwischen dem Südhälftenbaustein **65** und dem Phosphoniumsalz **78**. Anschließende saure Abspaltung der Schutzgruppe und erneute WITTIG-Reaktion mit Phosphoniumsalz **81** liefert das Distilben **82**. Im letzten Schritt wird noch die Doppelbindung reaktiv mit *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid/Base entfernt.


Schema 17: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **83**

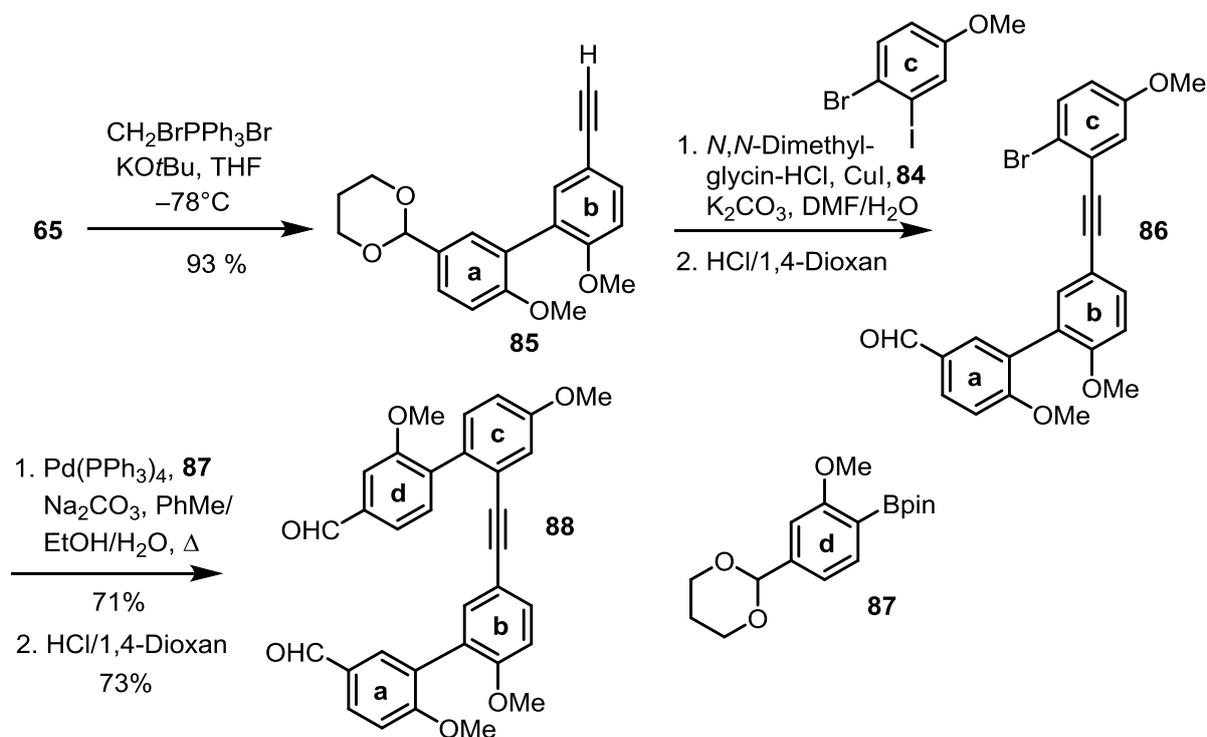
Mit dieser Cyclisierungsvorstufe **83** wurden dann SUZUKI-Reaktionen unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt.


Schema 18: Cyclisierung durch SUZUKI-Reaktion

Die besten Ergebnisse lieferte die Umsetzung mit $Pd(PPh_3)_4$ in Toluol/Ethanol/Wasser mit Na_2CO_3 als Base, auf diese Weise konnten 71 % des Cyclisierungsproduktes **70** erhalten werden. Versuche zur atroposelektiven Darstellung von Isoplagiochin D (**3**) durch Wechsel

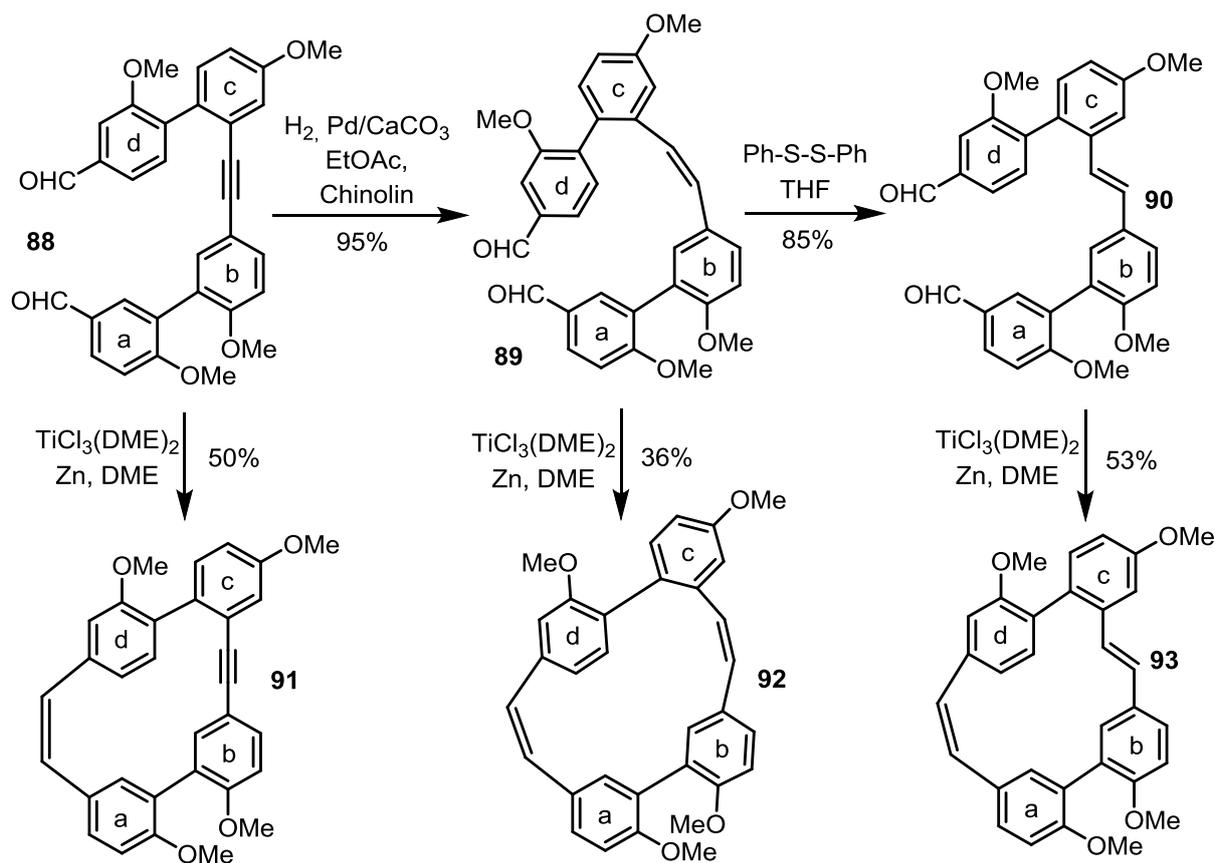
des Liganden auf (*M*)-BINAP oder (*P*)-KenSPHOS (BUCHWALD-BEDINGUNGEN) waren nicht erfolgreich. Offenbar erfordert die Makrozyklisierung drastischere Reaktionsbedingungen, welche aber eine atropselektive Darstellung nicht ermöglichen.

Bereits im Jahre 2009 wurde von unserer Arbeitsgruppe eine Synthesestrategie veröffentlicht,^[39] welche weitere Modifizierungen der Isoplagiochin C Struktur an der **D**-Brücke erlaubt. Gezielt werden dabei an der **D**-Achse eine Alkin-Einheit sowie selektiv eine *Z*- oder *E*-Doppelbindung eingeführt, um die Auswirkungen auf die Geometrie der Strukturen zu untersuchen. Die Synthese startet mit der „Südhälfte“ **65**, deren freie Aldehydfunktion in ein terminales Alkin **85** überführt wird. Über eine SONOGASHIRA-Reaktion wird der **C**-Baustein **84** gekuppelt und anschließend die Schutzgruppe am zweiten Aldehyd sauer abgespalten. Im nächsten Schritt wird der **D**-Baustein **87** über eine SUZUKI-Kupplung eingeführt und die noch vorhandene Schutzgruppe am Aldehyd sauer abgespalten.



Schema 19: Synthese des Diphenylacetylen Precursors **88**

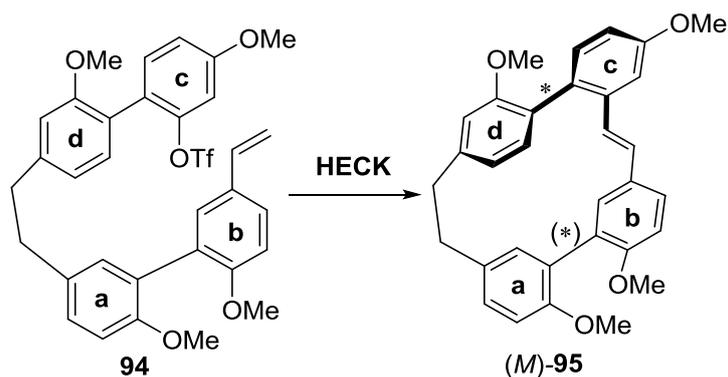
Um den Einfluss verschiedener Mehrfachbindungen an der **D**-Brücke auf die Ringspannung zu untersuchen, wurde nicht nur der Precursor mit Dreifachbindung **88** in einer MCMURRY-Cyclisierung eingesetzt, sondern auch das entsprechende *Z*-Stilben **89** sowie *E*-Stilben **90**.



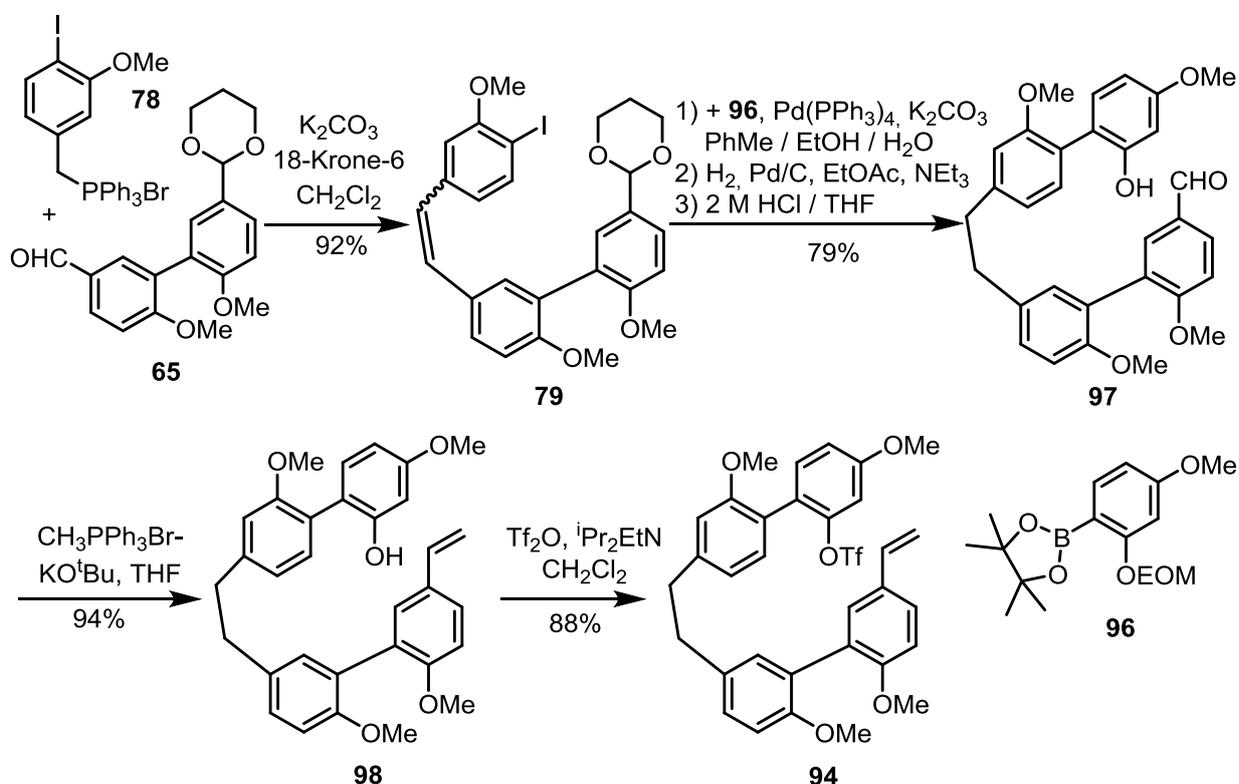
Schema 20: McMURRY-Cyclisierung der Precursoren **91**, **92** und **93**

Die Bestimmung der Ringspannung lieferte für die drei doppelt ungesättigten Isoplagiochine **91-93** sehr ähnliche Werte, welche sich auch nur gering von dem Wert des natürlichen Isoplagiochin D (**3**) unterscheiden. Durch die zweite ungesättigte Bindung sinkt die Flexibilität des Makrozyklus nur unwesentlich, der Einfluss der zusätzlichen geometrischen Fixierung ist also eher gering.

Im Jahr 2012 wurde von unserer Arbeitsgruppe eine weitere Synthese von Isoplagiochin D (**3**) veröffentlicht.^[40] Es handelt sich dabei um die erste atropselektive Darstellung von Isoplagiochin D (**3**). Als Cyclisierungsreaktion wurde die HECK-Reaktion gewählt, diese ist prinzipiell zur Synthese der beiden Stilbenbrücken geeignet. Frühere Untersuchungen^[39] zeigten jedoch bereits, dass die Brücke zwischen **A**- und **D**-Ring nur eine gesättigte Bindung oder eine *cis*-Geometrie toleriert. Aus diesem Grund und weil das Reaktionszentrum im Falle der Brücke zwischen **B**- und **C**-Ring näher an der oberen Biarylachse ist, wurde diese als Ziel der atropselektiven HECK-Reaktion gewählt. Das Verhalten der oberen Biarylachse ist in diesem Zusammenhang wichtig, da durch ihre eingeschränkte Drehbarkeit im Zielmolekül die axiale Chiralität erst entsteht.


Schema 21: HECK-Reaktion zum Aufbau der **b-c**-Brücke

Die Synthese der Cyclisierungsvorstufe **94** startet mit der WITTIG-Reaktion zwischen dem Südhälftenbaustein **65** und dem Phosphoniumsalz **78**. Anschließende Umsetzung mit dem Boronsäureester **96** unter SUZUKI-Bedingungen liefert die obere, im offenen Zustand flexible Biarylachse. Nach katalytischer Hydrierung der Doppelbindung und saurer Hydrolyse der Schutzgruppen erfolgt eine Metylen-WITTIG-Reaktion zum Aufbau des für die HECK-Reaktion benötigten endständigen Alkens. Im letzten Schritt der Synthese wird durch Umsetzung der Hydroxyfunktion zum Triflat auch die benötigte Abgangsgruppe synthetisiert.


Schema 22: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **94**

Mit dieser Cyclisierungsvorstufe **94** wurden nun Versuche zur atropselektiven Darstellung von Isoplagiochin D (**3**) mittels HECK-Reaktion durchgeführt. Die Nutzung der atropselektiven HECK-Reaktion zum Aufbau eines axial-chiralen Naturstoffs ist dabei vollkommen neuartig. In den Versuchen zeigte sich, dass DMF als Lösemittel und PMP als Base zu den besten Ergebnissen führte. In folgender Tabelle sind die besten Ergebnisse dieser Versuche aufgeführt.

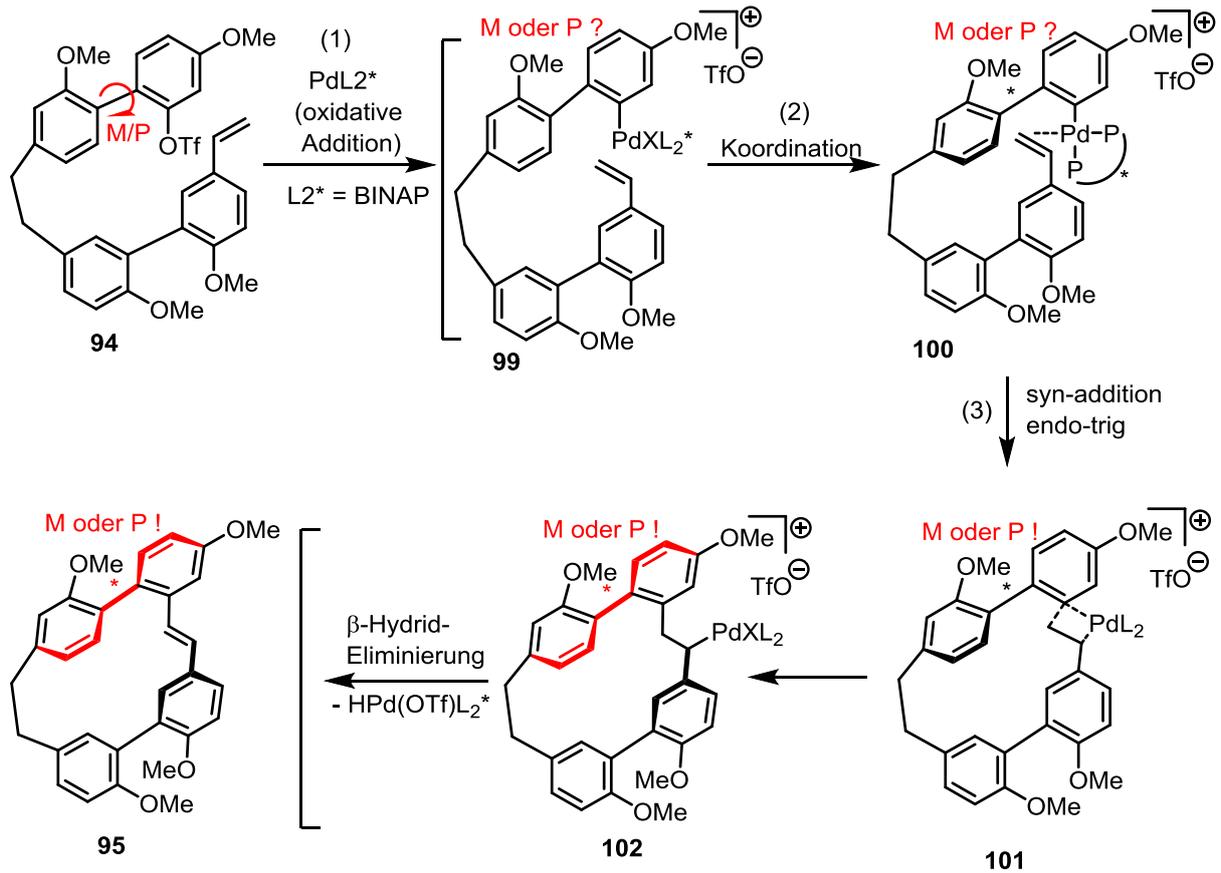
Tabelle 1: Ergebnisse der atropselektiven HECK-Reaktion

Pd(OAc)₂ [eq]/ligand [eq]	Zeit/Temp.	Ausbeute (%)	ee (%)
[0.3]/(<i>M</i>)-BINAP [0.6]	18 h/85 °C	18	21 for <i>M</i>
[0.4]/(<i>M</i>)-BINAP [0.8]	18 h/60 °C	25	27 for <i>M</i>
[0.3]/(<i>M</i>)-BINAP [0.6]	72 h/45 °C	Spur	34 for <i>M</i>
[0.3]/(<i>P</i>)-BINAP [0.5]	18 h/60 °C	20	31 for <i>P</i>

Pd(<i>M</i>-BINAP)₂ [equiv]			
0.2	18 h/70 °C	22	37 for <i>M</i>

Bei allen aufgeführten HECK-Reaktionen konnte das Cyclisierungsprodukt **95** nur in moderaten Ausbeuten und Enantioselektivitäten erhalten werden. Generell gilt, dass eine Absenkung der Reaktionstemperatur den ee-Wert des Naturstoffs **3** erhöht, wird sie aber auf 45 °C gesenkt, kommt es auch bei deutlich verlängerter Reaktionsdauer nur noch in Spuren zu einer Produktbildung. Um Reaktionen von nicht an Ligand gebundenem Palladium auszuschließen, wurde der Pd(*M*-BINAP)₂-Komplex separat synthetisiert und in einer HECK-Reaktion eingesetzt. Dadurch konnte bei deutlich höherer Reaktionstemperatur eine Steigerung des ee-Wertes auf 37 % festgestellt werden. Bei allen HECK-Reaktionen wurde ausschließlich das *E*-Produkt isoliert, die HECK-Reaktion ist also *E*-spezifisch bezüglich der **b-c**-Brücke.

Für den Mechanismus der HECK-Reaktion wurde ein kationischer Verlauf (keine Koordination des Triflatanions) angenommen, die Bildung der Brücke entsteht durch eine *syn-endo-trig*-Addition^[41] über die Pd-Zwischenstufe **100**. Wann genau die atropselektive Differenzierung in diesem Reaktionsverlauf erfolgt, ist noch nicht geklärt. Prinzipiell gibt es drei Möglichkeiten wann sich stabile Atropisomere bilden: 1. durch den sperrigen Pd-Substituenten kommt es bei Übergangszustand **99** bereits zur Ausbildung von Atropisomeren; 2. durch Koordination an die Doppelbindung bei **100**; 3. durch die *syn*-Addition bei **101**, spätestens in diesem Schritt muss die atropselektive Differenzierung erfolgt sein, da bekannt ist, dass die geometrische Fixierung der oberen Achse zur Ausbildung der Atropisomere führt.



Schema 23: Mechanismus der Heck-Reaktion zur Darstellung des Isoplogiochin C Tetramethylethers (95)

2.4 Kreuzkupplungen

Der Begriff Kreuzkupplung bezeichnet die Reaktion zweier unterschiedlicher Verbindungen unter Metallkatalyse zum Aufbau einer neuen C-C-Bindung. Die erste Kreuzkupplung wurde 1864 von A. Wurtz und R. Fittig beschrieben,^[42] durch Umsetzung von Arylhalogenid und Alkylhalogenid mit Natrium konnte der alkylierte Aromat erhalten werden. Aufgrund der vielen Nebenreaktionen, welche die Ausbeute an gewünschtem Produkt stark beeinträchtigen, erlangte diese Reaktion keine große Bedeutung. Die erste moderne Kreuzkupplungsreaktion stellt die STEPHENS-CASTRO-Reaktion^[43] dar, bei ihr wird zuvor hergestelltes Kupferacetylid mit einem Arylhalogenid umgesetzt. Eine Weiterentwicklung dieser Reaktion ist die SONOGASHIRA-Reaktion,^[44] bei dieser wird das Kupferacetylid *in-situ* hergestellt, durch Transmetallierung auf Palladium und reduktive Eliminierung wird das Produkt gebildet.

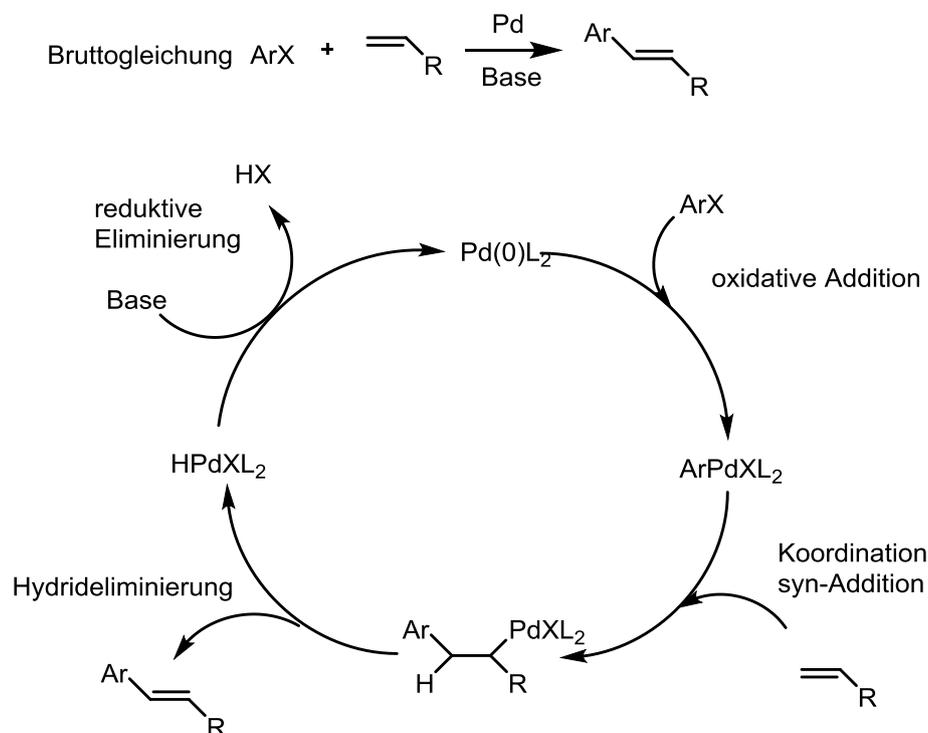
Mit der Entdeckung der Übergangsmetallkatalyse in den 1970-er Jahren wurde ein neuer, leistungsfähiger Bereich der Chemie eröffnet, dessen Bedeutung in den letzten 40 Jahren stetig zunahm. Durch diese wurde die Synthese hochfunktionalisierter Verbindungen ermöglicht, was ihre breite Anwendung in der Totalsynthese von Naturstoffen erklärt. Die am häufigsten verwendeten Reaktionen sind palladiumkatalysiert, wie z.B. die HECK-^[45], oder die SUZUKI-Reaktion.^[46] Für ihre Forschungen auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen wurden HECK, SUZUKI und NEGISHI 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.

2.4.1 HECK-Reaktion

Bei der HECK-Reaktion handelt es sich um eine palladiumkatalysierte Kreuzkupplungsreaktion zwischen einem Arylhalogenid und einem terminalen Alken, sie wurde erstmals 1972 beschrieben.^[47] Sie stellt eine Weiterentwicklung der ebenfalls von R. HECK beschriebenen Reaktion von organischen Quecksilberhalogeniden mit Alkenen, katalysiert durch Palladiumsalze dar.^[48] Der Vorteil der neuen Methode liegt vor allem in der leichteren Zugänglichkeit der Arylhalogenide und ihrer weitaus geringeren Giftigkeit. Wie andere palladiumkatalysierte Reaktionen auch, toleriert die HECK-Reaktion eine breite Palette an funktionellen Gruppen und ist daher vielseitig anwendbar.

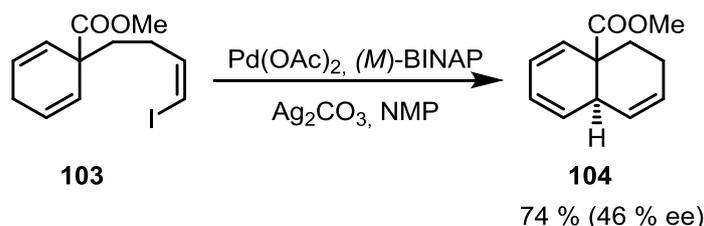
Der Mechanismus der HECK-Reaktion beginnt mit der oxidativen Addition des Arylhalogenids unter Ausbildung eines σ -Arylpalladium(II)-Komplexes. Die Reaktivität der Halogenide zeigt folgende Reihenfolge: $I > OTf > Br \gg Cl$.^[45] Durch Koordination und anschließende *syn*-

Addition des Arylpalladium(II)-Komplexes kommt es zur Ausbildung der σ -Alkylpalladium(II)-Zwischenstufe. Aus dieser wird das HECK-Produkt durch β -Hydrideliminierung erhalten. Die reduktive Eliminierung durch die zugesetzte Base dient der Wiederherstellung der aktiven Pd(0)-Spezies und schließt den katalytischen Zyklus ab.



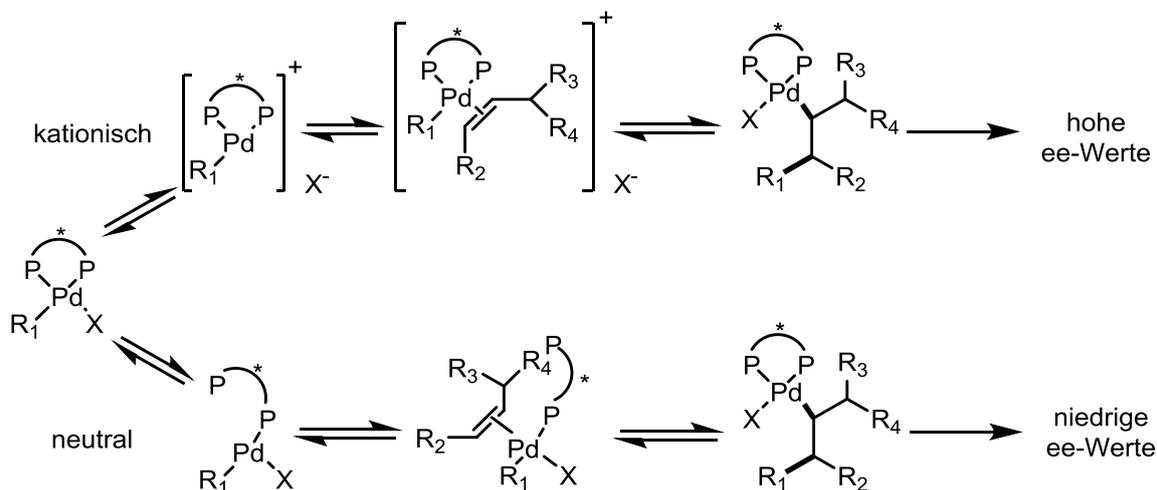
Schema 24: Allgemeiner Mechanismus der HECK-Reaktion

Der HECK-Reaktion gelang der Durchbruch durch die Entdeckung ihrer asymmetrischen Variante. Shibasaki et. al.^[49] nutzten die asymmetrische HECK-Reaktion mit (*M*)-BINAP als chiralen Liganden zur Synthese von *cis*-Decalin (**104**). Die erhaltene Enantioselektivität war mit maximal 46% nur moderat, zeigte aber das Potential dieser Reaktion. Im gleichen Jahr nutzten Overman et. al.^[50] eine asymmetrische HECK-Reaktion mit (*R,R*)-DIOP als chiralen Liganden zum Aufbau eines quartären Kohlenstoffatoms. Auch in dieser Synthese war die erhaltene Enantioselektivität mit 45 % eher moderat.



Schema 25: Asymmetrische HECK-Reaktion zum Aufbau von *cis*-Decalin (**104**)

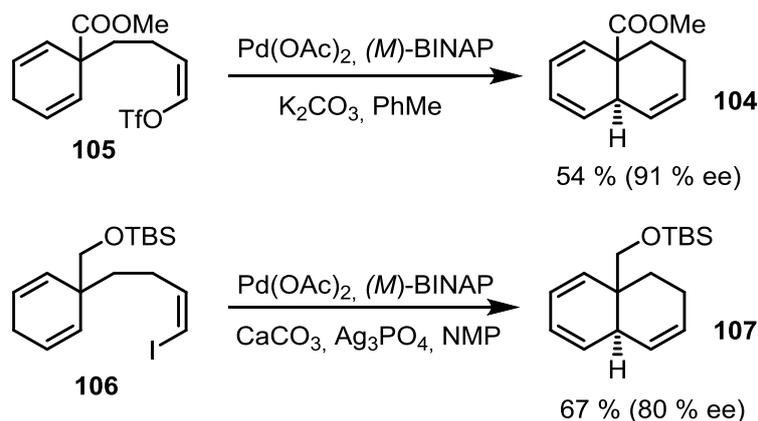
Neuere Untersuchungen zeigten, dass der oben gezeigte Mechanismus eine zu grobe Vereinfachung ist.^[51] Um die unterschiedlich auftretenden Reaktivitäten und Enantioselektivitäten von HECK-Reaktionen von Triflaten und Halogeniden zu erklären, wurden zwei Varianten vorgeschlagen, der kationische Verlauf und der neutrale Verlauf. Der Name richtet sich nach der Ladung des Palladium(II)-Alken-Komplexes.



Schema 26: Kationische und neutrale Variante der HECK-Reaktion

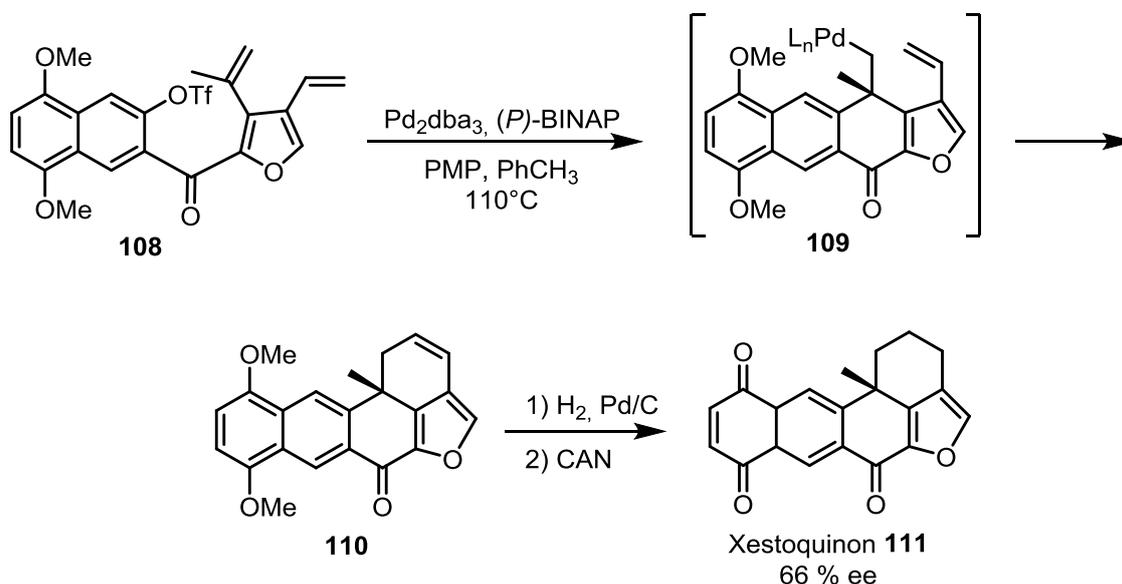
Der kationische Verlauf gilt für Triflate und Halogenide bei Anwesenheit eines Silbersalzes. Im ersten Schritt kommt es nach der oxidativen Addition zu einer Abspaltung des nur schwach gebundenen Triflats bzw. zu einer Abspaltung des Halogenids durch das Silbersalz. Durch die frei gewordene Koordinationsstelle am Palladium können bei der Koordination des Alkens beide Phosphinreste am Palladium koordiniert bleiben, es geht also keine chirale Information verloren. Auf diese Weise werden generell höhere ee-Werte erzielt. Beim neutralen Verlauf, der bei Halogeniden ohne Silbersalz auftritt, kommt es zu einer partiellen Dissoziation eines Phosphinrestes, was zu niedrigeren ee-Werten führt. In einigen Fällen konnten aber auch bei Verwendung von Halogeniden ohne Halogenfänger hohe ee-Werte erhalten werden.^[52] Dies legt den Schluss nahe, dass es zumindest bei manchen Substraten zu keiner Dissoziation des einen Phosphinrestes kommt und der Mechanismus über einen fünffach koordinierten Palladium-Übergangszustand verläuft.

Angeregt durch die neuen Erkenntnisse der genaueren mechanistischen Untersuchungen wiederholten Shibasaki et. al.^[53] ihre Versuche zur Synthese von *cis*-Decalin (**104**) mit dem entsprechenden Triflat. Wie bei dem kationischen Verlauf der HECK-Reaktion postuliert, wurden beim Triflat bzw. bei Anwesenheit eines Silbersalzes beim Iodid höhere Enantioselektivitäten erzielt.



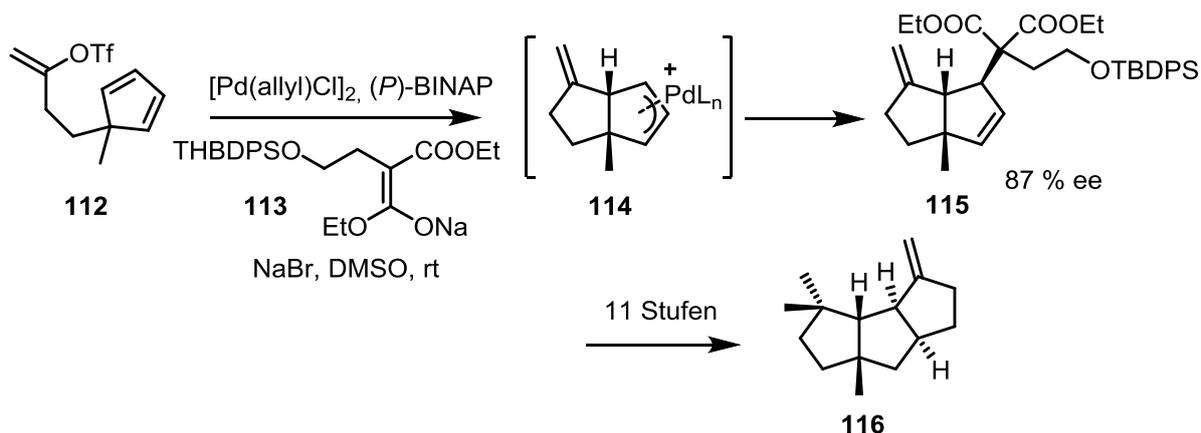
Schema 27: Erneute Versuche der asymmetrischen HECK-Reaktion zum Aufbau von *cis*-Decalin

Die asymmetrische HECK-Reaktion wurde in den folgenden Jahren auch in weiteren Totalsynthesen von komplexeren Naturstoffen eingesetzt. Im Jahr 1996 wurde die erste asymmetrische Synthese des biologisch interessanten (+)-Xestoquinon (**111**) veröffentlicht.^[54] Der Schlüsselschritt der Synthese ist eine zweifache HECK-Kaskadenreaktion unter Verwendung des Triflats **108** und (*P*)-BINAP als chiralen Liganden.



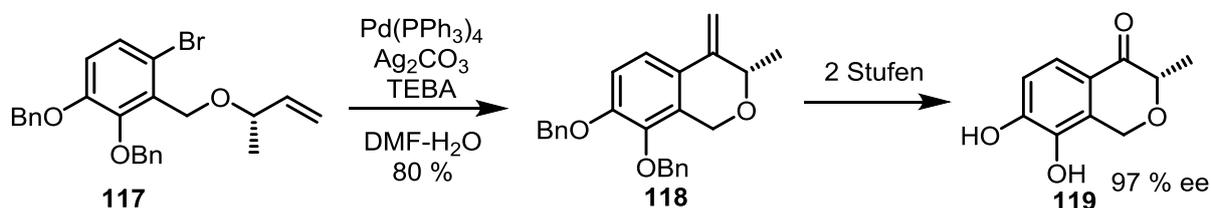
Schema 28: Asymmetrische HECK-Reaktion in der Synthese von (+)-Xestoquinon (**111**)

Eine weitere synthetische Anwendung der asymmetrischen HECK-Reaktion war die Darstellung von Capnellen (**116**).^[55] In dieser wurde bei der HECK-Reaktion noch ein Carbanion zugefügt, welches zum Anfangen des π -Allyl-Palladium(II)-Komplex **114** dient und so die Einführung verschieden funktionalisierter Kohlenstoffketten in das Molekül ermöglicht.



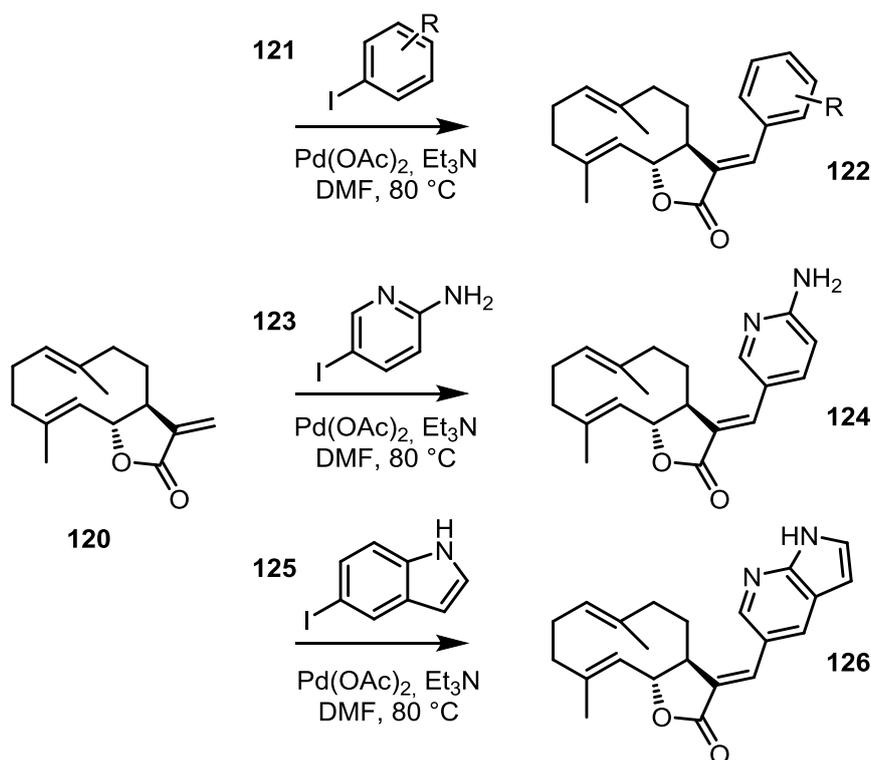
Scheme 29: Asymmetrische HECK-Reaktion und Carbanion-Abfangreaktion

Auch in den letzten Jahren spielte die HECK-Reaktion eine wichtige Rolle in der Totalsynthese von Naturstoffen. Im Jahr 2014 veröffentlichten Xu et. al.^[56] die Synthese von S-(+)-XJP (**119**), einem Naturstoff mit antioxidativen und blutdrucksenkenden Eigenschaften. Der Schlüsselschritt der Synthese ist die Darstellung des Pyranrings durch intramolekulare HECK-Reaktion.

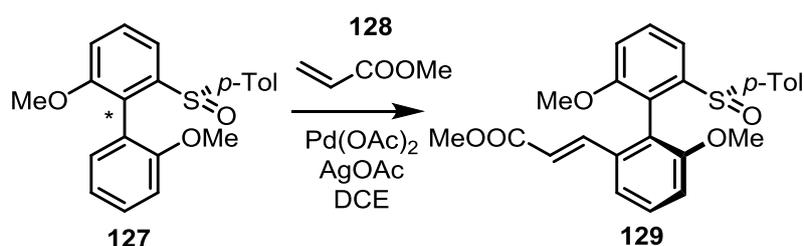


Scheme 30: Synthese von S-(+)-XJP (**119**)

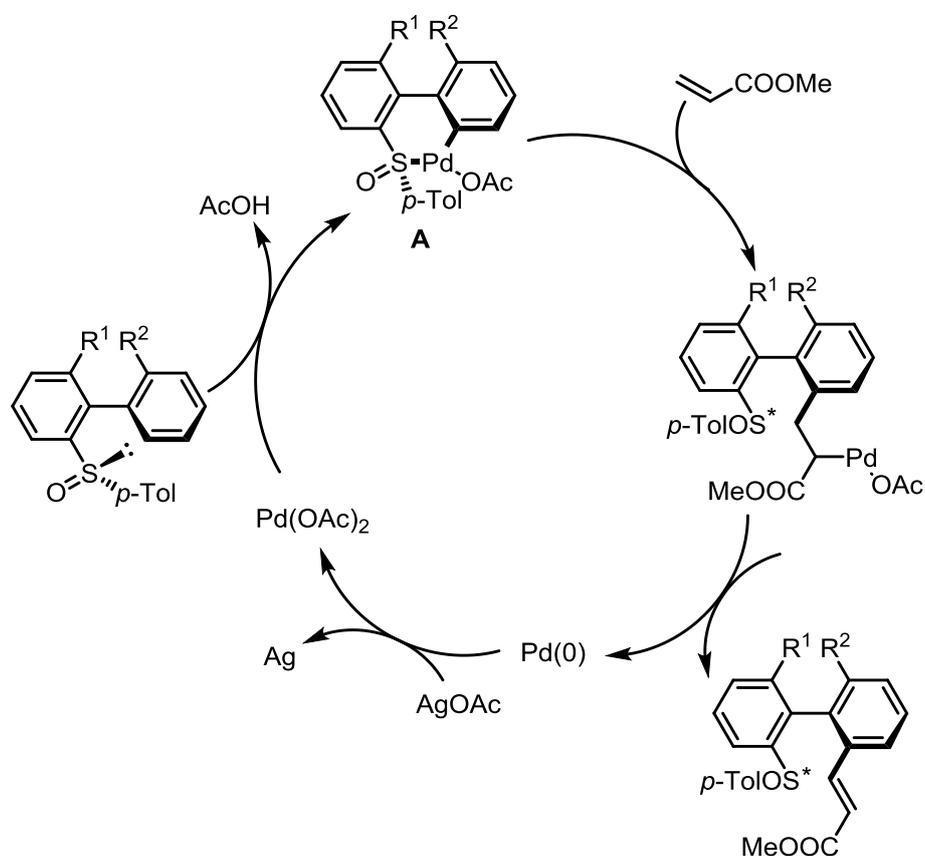
Neben ihrer Rolle in der Totalsynthese von Naturstoffen, kann die HECK-Reaktion auch in der Modifizierung von Natur- bzw Wirkstoffen eingesetzt werden. In einer in diesem Jahr veröffentlichten Studie^[57] wurde das antikarzinogen wirkenden Costunolid (**120**) an seiner terminalen Alkenfunktion durch HECK-Reaktion mit verschiedenen Aryl- bzw. Heteroaryliodiden modifiziert und die Aktivität gegenüber mehreren Krebszelllinien untersucht.


Schema 31: Modifizierung von Costunolid (120)

Eine weitere interessante Anwendung der asymmetrischen HECK-Reaktion ist ihre C-H-aktivierte Variante.^[58] Die C-H-aktivierte Umsetzung zur C-C-Bindungsknüpfung wurde im letzten Jahrzehnt erfolgreich entwickelt, enantioselektive Varianten der C-H-Aktivierung sind aber noch selten.^[58,59] Die Regioselektivität wird bei diesen Reaktionen durch eine dirigierende Gruppe gesteuert und es ist keine Abgangsgruppe im Molekül enthalten, was die Synthesestrategie vereinfacht.^[60] Das Fehlen einer Abgangsgruppe macht diese Reaktionen auch im Bezug auf ihre Atomökonomie interessant. Die dirigierende Gruppe muss aber in einem zusätzlichen Reaktionsschritt eingeführt und später wieder entfernt werden, was die Komplexität der Synthesestrategie wiederum erhöht. Eine Anwendung der C-H-aktivierten Variante ist die atropdiastereoselektive Olefinierung von Biphenylen mit Sulfinylgruppe, welche der Aktivierung der *ortho*-Position und der Steuerung der Atropsiastereoselektivität dient. Die dabei verwendete Sulfinylgruppe ermöglicht dabei auch eine elegante, nachträgliche Modifizierung des Produktes (siehe Schema 8).


Schema 32: C-H-aktivierte Variante der HECK-Reaktion

Die vollständige Regioselektivität der Olefinierung weist eindeutig auf die Aktivierung ausschließlich einer C-H-Bindung hin. Die Selektivität entsteht vermutlich durch die Ausbildung des 6-gliedrigen Übergangszustandes **A**. Dieser bildet sich durch die Koordination des Palladiums an das freie Elektronenpaar des Schwefelatoms und anschließende Insertion dessen in die geeignet positionierte C-H-Bindung. Die anschließende Insertion des Olefins führt nach reduktiver Eliminierung zum Produkt. Die beobachtete Atropselektivität der Reaktion entsteht durch die Diskriminierung während der Ausbildung des Übergangszustandes **A**. Die Koordination des Palladiums erfolgt bevorzugt von der sterisch weniger gehinderten Seite, also gegenüber der sperrigen *p*-Tolylgruppe.



Schema 33: Mechanismus der C-H-aktivierten HECK-Reaktion von Biarylen mit *ortho*-Sulfinylgruppe

2.5 Zielsetzung und Syntheseplanung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung von enantiomerenreinem Isoplagiochin D (**3**). Generell werden in unserer Arbeitsgruppe mehrere unterschiedliche Konzepte zur enantiomerenreinen Synthese von Isoplagiochin C/D (**6**, **3**) verfolgt.

Die Chiralität der Isoplagiochine entsteht durch eine Kombination von axialen und helikalen stereogenen Elementen, welche für sich allein stereochemisch labil sind. Erst durch die geometrische Fixierung dieser Komponenten kommt es zur Ausbildung von Enantiomeren. Aus diesem Grund sind wenige der vorgestellten Synthesemethoden für Biaryle auf das Isoplagiochingerüst übertragbar.^[10] Es müssen also spezifische Methoden und Konzepte für die asymmetrische Synthese der Biarylachse **A** ausgearbeitet werden, dabei kann man in zwei prinzipiell verschiedene Vorgehensweisen unterscheiden: 1. Atropselektive Reaktionsschritte zum Aufbau des Grundgerüsts (z. B. SUZUKI- oder HECK-Reaktion) oder 2. nachträgliche Deracemisierung an der Ringstruktur (z. B. Racematspaltung).

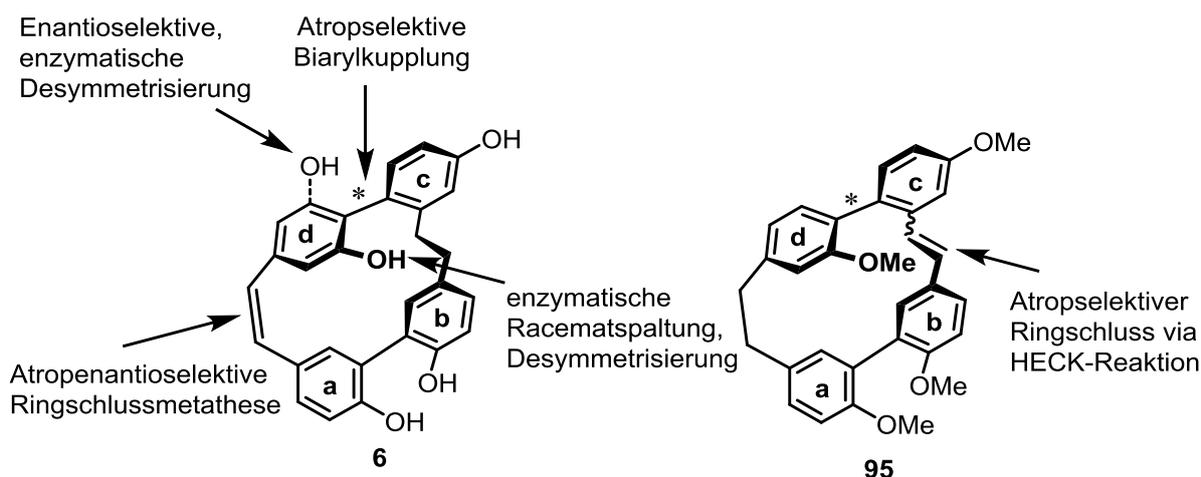


Abbildung 7: Mögliche Konzepte zur Synthese von isomerenreinen Isoplagiochinen

In der vorliegenden Arbeit soll das Konzept des enantioselectiven Ringschlusses via HECK-Reaktion optimiert werden. Die ersten Ergebnisse^[40] (vgl. Kapitel 2.3) waren vielversprechend, gelang es doch auf diesem Weg erstmals enantiomeren-angereichertes Isoplagiochin D (**3**) zu synthetisieren. Die Ausbeuten und ee-Werte waren noch moderat, zeigten aber doch das Potential dieser Methode.

2.5.1 Asymmetrische HECK-Reaktionen mittels chiraalem Katalysator/Ligandkomplex

Die ersten erfolgreichen asymmetrischen HECK-Reaktionen zur Synthese von Isoplagiochin D (**3**) wurden mit (*M*)-BINAP als Ligand durchgeführt. In Anlehnung an diese Ergebnisse sollten noch weitere Liganden auf ihre Effektivität getestet werden. Alsweilen kamen zunächst (*M*)-SEGPPOS (**130**) und (*M*)-MeO-BIPHEP (**131**) in Frage.

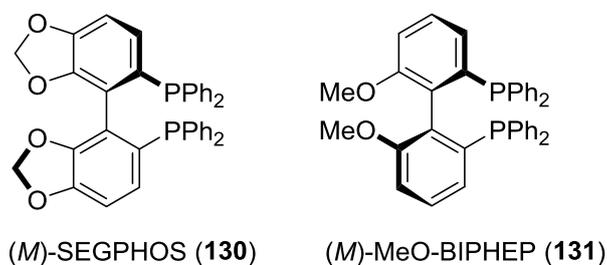
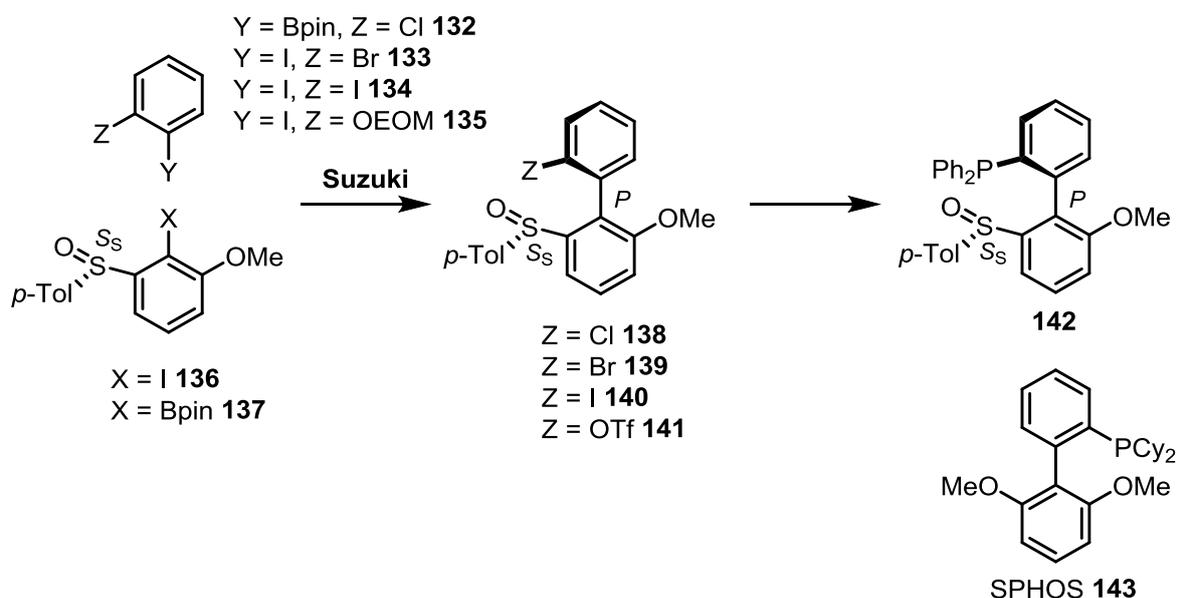


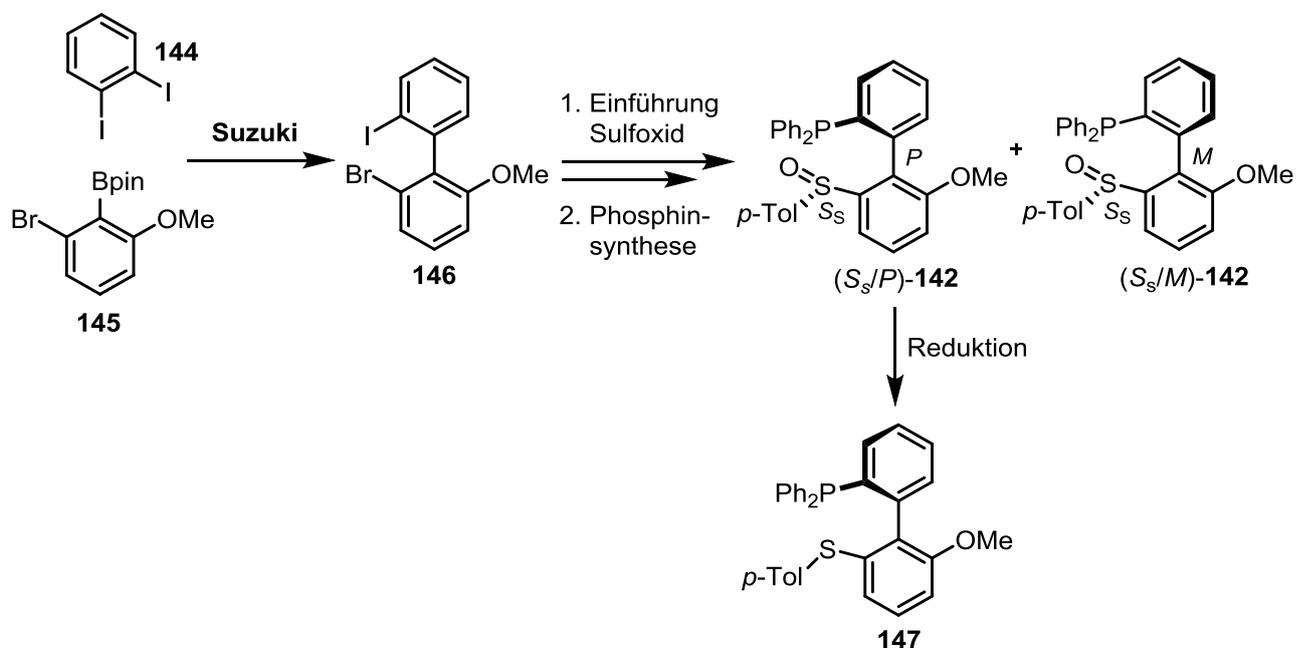
Abbildung 8: Chirale Diphosphinliganden

In der vorangegangenen Diplomarbeit wurden in HECK-Reaktionen gute chemische Ausbeuten an racemischen Isoplagiochin D (**3**) mit SPHOS als Ligand erreicht. In Anlehnung daran soll ein eigener, neuer chiraler Monophosphinligand **142** synthetisiert werden. Der Aufbau der Biarylachse soll durch eine atropdiastereoselektive SUZUKI-Reaktion erfolgen. Die chirale Information wird dabei von der *ortho*-ständigen Sulfinylfunktion übertragen. Diese bleibt auch nach erfolgter Biarylknüpfung im fertigen Liganden **142**. Durch ihre Fähigkeit an Palladium zu koordinieren (vgl. Schema **33**) ergibt sich so eine alternative Koordinationsstelle im Liganden. Bei der SUZUKI-Reaktion sollte, in Analogie zum Mechanismus der Sulfoxid-gesteuerten C-H-aktivierten HECK-Reaktion,^[58] bevorzugt das (*S_s*,*P*)-Diastereomer gebildet werden, bei der die Phosphin- und *p*-Tolylgruppe auf gegenüberliegender Seite stehen.



Schema 34: Mögliche Synthese mittels atropdiastereoselektiver Biarylkupplung

Eine weitere mögliche Syntheseroute startet mit dem racemischen Aufbau der Biarylachse. Die Chiralität wird dann durch nachträgliche Einführung der Sulfinylgruppe in das Molekül eingebracht. Die so entstehenden Diastereomere liefern theoretisch zwei verwendbare und auf dieser Stufe trennbare Liganden. Auf diese Weise wäre es möglich, sowohl (S_S,P)-**142**, als auch (S_S,M)-**142** ohne Variation der Syntheseroute, wie das in Schema **34** der Fall wäre, zu erhalten. Mit diesen kann überprüft werden, welcher der beiden axial-/zentrochiralen Liganden zur „matched“- bzw zur „mismatched“-Situation im katalytischen Zyklus führt. Die matched-Situation entsteht, wenn sich die Stellung der beiden Stereozentren im axial-/zentrochiralen Liganden gut in die stereochemische Struktur des Übergangszustandes der Katalyse einpasst. Dadurch werden deutlich höhere ee-Werte an Produkt erhalten als bei der mismatched-Situation, bei der sich der axial-/zentrochirale Ligand nicht gut in den katalytischen Übergangszustand einpassen kann. Durch Reduktion der Sulfinylgruppe zum Thioether entsteht ein gemischter, rein axialchiraler S,P-Ligand.



Schema 35: Mögliche Synthese mit nachträglicher Modifizierung

Bereits in mehreren Veröffentlichungen konnte gezeigt werden, dass gemischte S,P-Liganden hervorragende Precursoren für die Synthese von effizienten Katalysatoren mit breiter Anwendbarkeit sind.^[61]

Auch die Idee des Einsatzes eines diastereomeren Liganden mit Axial- und Zentrochiralität ist nicht völlig neu, besitzt aber auch noch keine breite Anwendung. Nach Versuchen zur asymmetrischen Hydrierung liefert ein solcher axial-/zentrochiraler Ligand im Vergleich zu (S)-BINAP höhere Enantioselektivitäten.^[62]

2.5.2 Asymmetrische, atropselektive HECK-Reaktion durch chirales Auxiliär

Eine alternative Möglichkeit besteht in der Verwendung eines chiralen Auxiliars im Molekül als Überträger der chiralen Information. Nach den Versuchen zur Sulfoxid-gesteuerten, C-H-aktivierten HECK-Reaktion (siehe Schema 32) eignen sich zwei Positionen im Molekül für dieses chirale Auxiliär, einmal in *ortho'*- und einmal in *ortho*-Position zum reaktiven Zentrum mit seiner Abgangsgruppe. Auf diese Weise wäre die chirale Information nahe genug am Reaktionszentrum zur Koordination am Palladium während der HECK-Reaktion. Im Falle der *ortho'*-Position ermöglicht das Auxiliär nach erfolgtem Ringschluss noch die Transformation in die im Naturstoff an dieser Position enthaltene Hydroxygruppe. Im Falle der *ortho*-Position muss das Auxiliär dagegen spurlos entfernt werden.

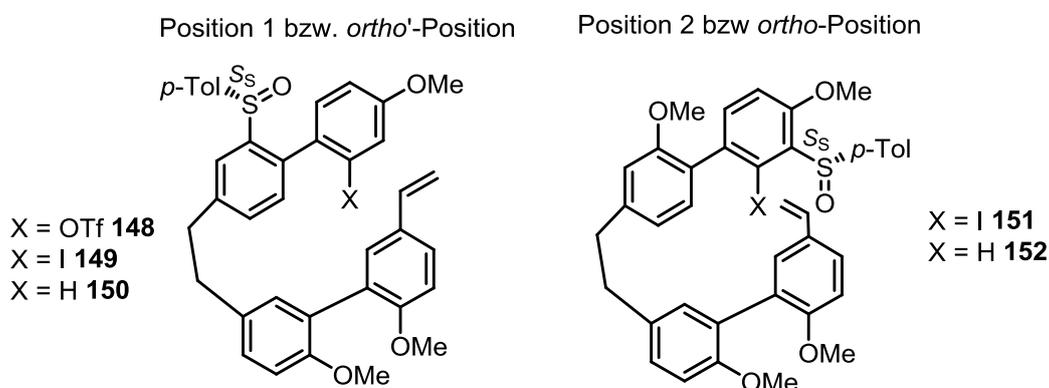
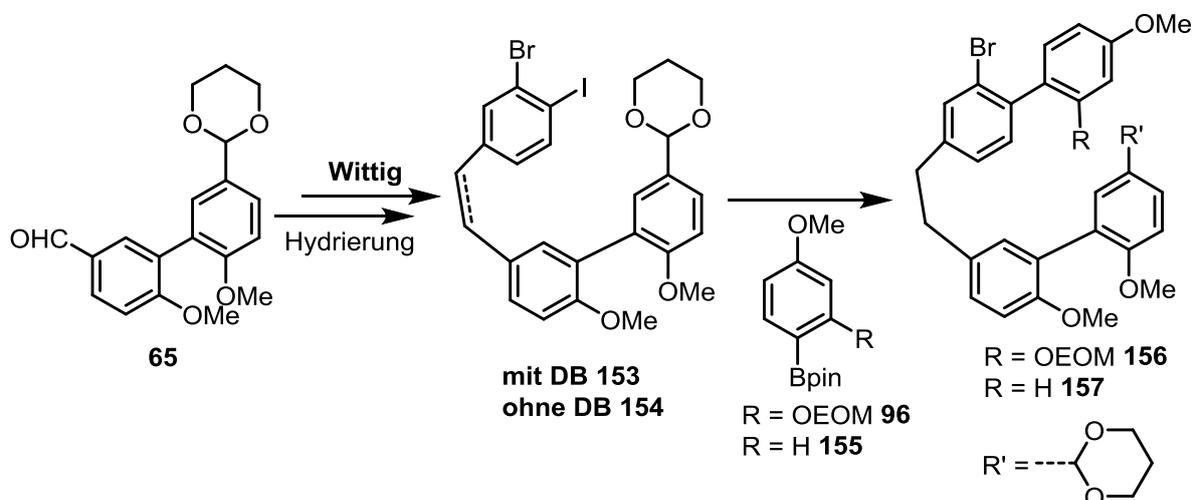


Abbildung 9: Mögliche Positionen des Sulfoxid-Auxiliars

Zur Synthese der Vorstufen **156** bzw. **157** muss zunächst eine difunktionalisierte Verbindung synthetisiert werden, welche sowohl die SUZUKI-Reaktion als auch die Einführung der Sulfinylgruppe ermöglicht.

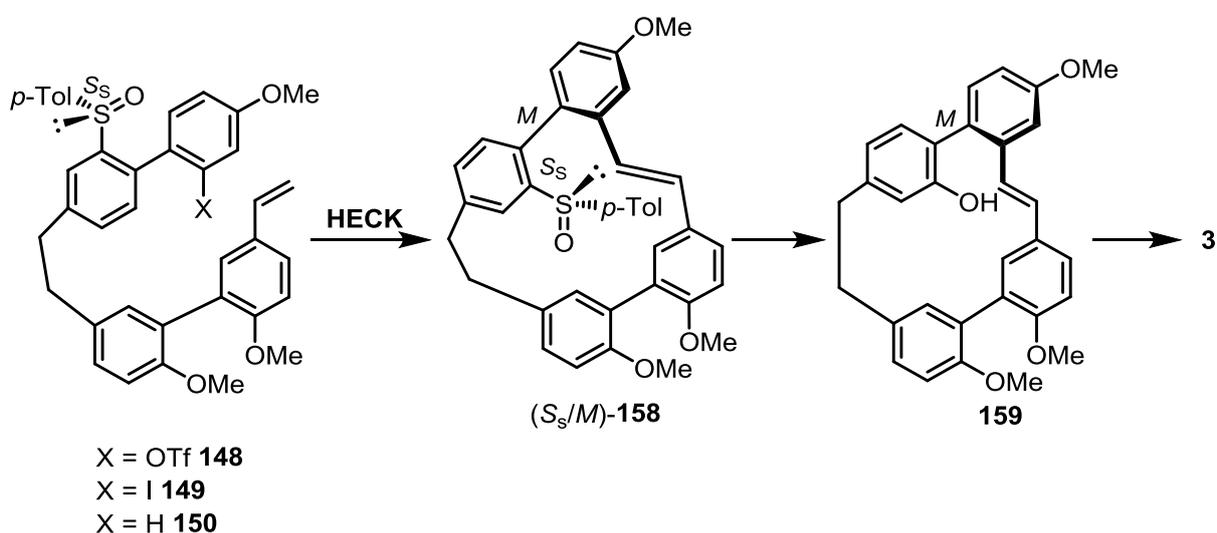


Schema 36: Allgemeine Synthese der Vorstufen **156/157**

Ausgehend von **153/154** kann die obere Biarylachse durch SUZUKI-Reaktionen mit verschiedenen Boronsäureestern, je nach gewünschter Abgangsgruppe der HECK-Reaktion, aufgebaut werden.

Die weitere Synthese der Cyclisierungsvorstufe richtet sich dann nach der enthaltenen Abgangsgruppe für die HECK-Reaktion. In allen Fällen wird die noch geschützte Aldehydfunktion in ein terminales Alken überführt.

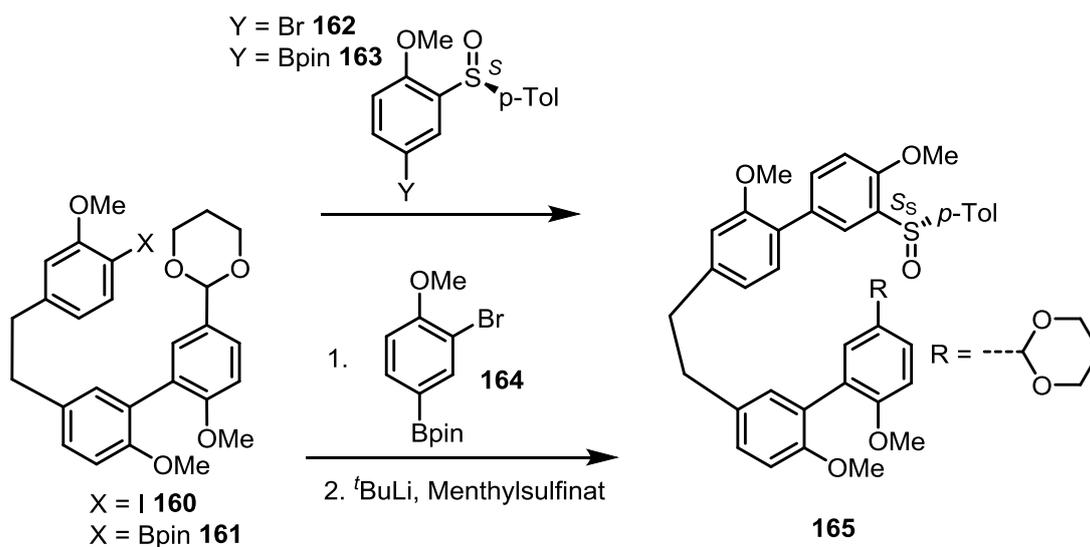
Die asymmetrische HECK-Reaktion soll dann sowohl wie üblich mit einer Abgangsgruppe (OTf, I), als auch über eine C-H-aktivierte Variante durchgeführt werden. Nach dem Mechanismus der Sulfoxid-gesteuerten, C-H-aktivierten HECK-Reaktion (vgl. Schema **32**) sollte sich auch hier bevorzugt das *P*-Atropisomer bilden, bei dem die *p*-Tolylgruppe und der größere Rest auf gegenüberliegenden Seiten stehen.



Schema 37: Asymmetrische HECK-Reaktion zum Aufbau von Isoplagiochin D (**3**)

Im Anschluss an die HECK-Reaktion muss noch die Sulfinylfunktion durch die im Naturstoff vorhandene Hydroxyfunktion ersetzt werden.^[28]

Für die Darstellung der Cyclisierungsvorstufe mit *ortho*-Position der Sulfinylfunktion soll eine prinzipiell analoge Synthese ausgearbeitet werden. Zuerst muss wieder eine Verbindung synthetisiert werden, welche entweder die Halogenfunktion (**160**) oder die Boronsäureesterfunktion (**161**) für die SUZUKI-Reaktion zum Aufbau der oberen Biarylachse beinhaltet. Für den Sulfoxidbaustein gibt es zwei Möglichkeiten, entweder er trägt die Sulfinylfunktion bereits, oder diese wird erst nach der Biarylknüpfung eingefügt.



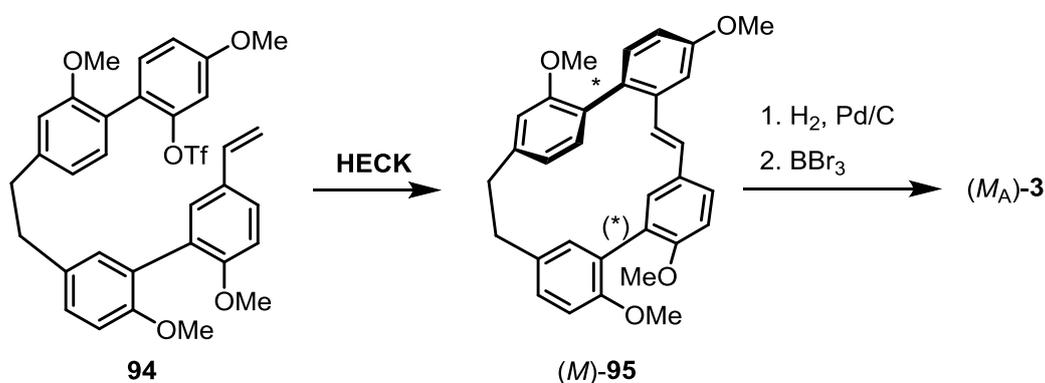
Schema 38: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **163**

Im Anschluss an die SUZUKI-Reaktion muss nur das terminale Alken hergestellt und eventuell noch die Abgangsgruppe eingeführt werden. Die HECK-Reaktionen sollen ebenfalls wieder mit Abgangsgruppe bzw. C-H-aktiviert durchgeführt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Ligandenstudien

Die bis dato in unserer Arbeitsgruppe besten Ergebnisse der atropselektiven HECK-Reaktion zum Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts lieferten Versuche mit einem zuvor separat hergestellten Pd(*M*-BINAP)₂-Katalysatorkomplex. Mit diesem ist es möglich, ausgehend von der Cyclisierungsvorstufe **94** Isoplagiochin D (**3**) mit einem moderaten Enantiomerenüberschuss von 37 % zu synthetisieren.^[40]



Schema 39: HECK-Reaktion zum Aufbau von Isoplagiochin D (**3**)

In Ergänzung an diese bereits publizierten Ergebnisse sollen noch andere, käufliche Liganden verwendet werden. Als erster Ligand wird der mit BINAP verwandte SEGSPHOS-Ligand eingesetzt. Im Unterschied zu BINAP besteht dieser Ligand nicht aus zwei verbrückten Naphthalengruppen, sondern aus zwei Benzodioxogruppen.

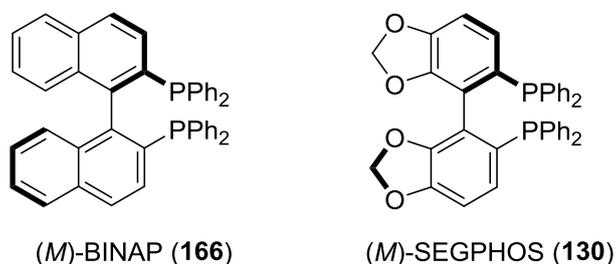


Abbildung 10: Chirale Diphosphinliganden

Ergebnisse

Wie von Saito et al.^[63] publiziert, besitzt SEGSPHOS aufgrund seines Gerüsts aus zwei verbrückten Benzodioxogruppen in einem Katalysator/Ligand-Komplex einen engeren Torsionswinkel. Anhand von Versuchen zur asymmetrischen Hydrierung von Hydroxyaceton formuliert Saito et. al eine Korrelation zwischen Torsionswinkel und Enantiomerenüberschuss: je enger der Torsionswinkel desto besser wird der erhaltene ee-Wert. Diese Beobachtung lässt sich nicht auf die hier untersuchte HECK-Reaktion übertragen. Mit SEGSPHOS als Ligand ist der Enantiomerenüberschuss geringer als mit dem zuvor verwendeten (*M*)-BINAP.

Tabelle 2: Vergleich (*M*)-SEGSPHOS mit (*M*)-BINAP

Pd₂dba₃/Ligand [eq]	Lösemittel	Base [eq]	Zeit/T	Ausbeute	ee-Wert
(<i>M</i>)-BINAP [0.6]	DMF	PMP [5.0]	18 h / 85 °C	18 %	21 %
(<i>M</i>)-SEGSPHOS [0.4]	DMF	PMP [5.0]	48 h / 85 °C	33 %	17 %

Der Vergleich in der Tabelle bezieht sich aufgrund der besseren Vergleichbarkeit auf eine HECK-Reaktion mit nicht separat hergestelltem Pd/(*M*)-BINAP-Katalysator.

In der vorausgehenden Diplomarbeit wurde racemisches Isoplagiochin D (**3**) mit SPHOS als Ligand mit einer Ausbeute von bis zu 58 % erhalten, vgl. 12 % Ausbeute mit (*M*)-BINAP bei 120 °C.^[9] Dieses Ergebnis lässt zwei Vermutungen zu: 1. der Wechsel von Binaphtyl- zu Biaryl-Ligand erhöht die Ausbeute und / oder 2. der Wechsel zu einem Monophosphinliganden erhöht die Ausbeute. Um Vermutung 1 zu überprüfen, fällt die Wahl des nächsten Liganden auf MeO-BIPHEP, einen Diphosphinliganden mit Biarylgerüst.

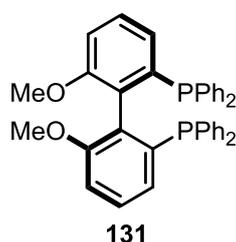


Abbildung 11: Struktur von *M*-MeO-Biphep (**131**)

Tabelle 3: Ergebnis des (*M*)-MeO-BIPHEP-Liganden

Pd₂dba₃/Ligand [eq]	Lösemittel	Base [eq]	Zeit/T	Ausbeute	ee-Wert
(<i>M</i>)-MeO-BIPHEP [0.4]	DMF	PMP [5.0]	18 h / 85 °C	36 %	15 %

Mit diesem Liganden ist es möglich, die Ausbeute geringfügig auf 36 % zu steigern, der ee-Wert wird durch den Wechsel aber nicht entscheidend beeinflusst. Die Bestimmung des Enantiomerenverhältnisses erfolgte mittels HPLC an chiraler Phase, in folgender Abbildung ist exemplarisch das HPLC-Chromatogramm des erhaltenen Isoplagiochin D (**3**) dieser Reaktion gezeigt.

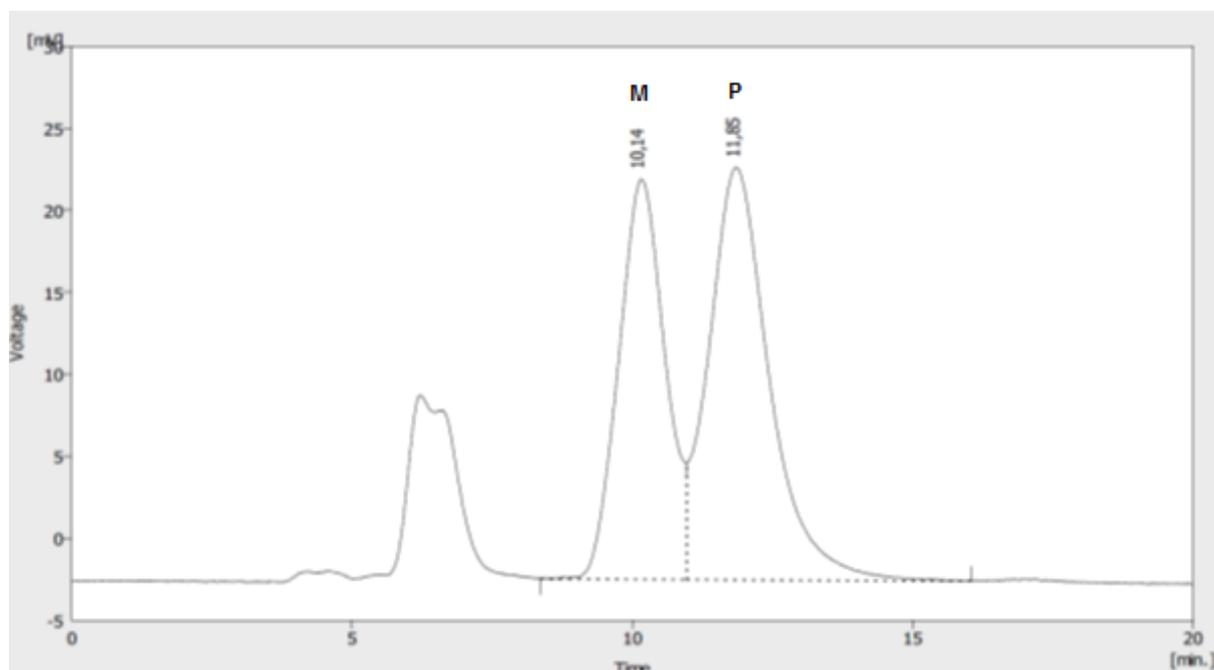


Abbildung 12: HPLC-Chromatogramm von HECK-Reaktion mit (*M*)-MeO-BIPHEP
(Chiralcel OD-H, IPA/*n*-Hexan 30:70)

Durch den Wechsel zu einem Biarylliganden kann die Ausbeute also nur unwesentlich gesteigert werden. Um nun noch zu überprüfen, ob der Wechsel auf einen Monophosphinliganden zu einer deutlichen Steigerung der Ausbeute führt, soll ein neuer Ligand synthetisiert werden.

3.2 Synthesen eines chiralen, an SPHOS angelehnten Liganden

Wie bereits in der Syntheseplanung erwähnt, soll der Aufbau der Biarylachse durch eine atropdiastereoselektive SUZUKI-Reaktion mit chiralem *ortho*-Sulfoxid erfolgen. Um stabile Atropisomere auszubilden, müssen in *ortho*-Stellung an der Biarylachse drei verschiedene Substituenten ausreichender Größe vorhanden sein. Neben der Sulfinyl- und Phosphinfunktion, welche für die Koordination des Palladiums nötig sind, trägt der Ligand noch eine Methoxyfunktion in *ortho'*-Position zur Phosphingruppe.

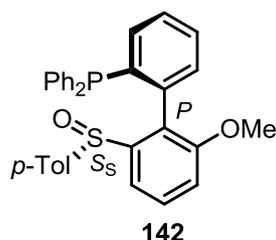
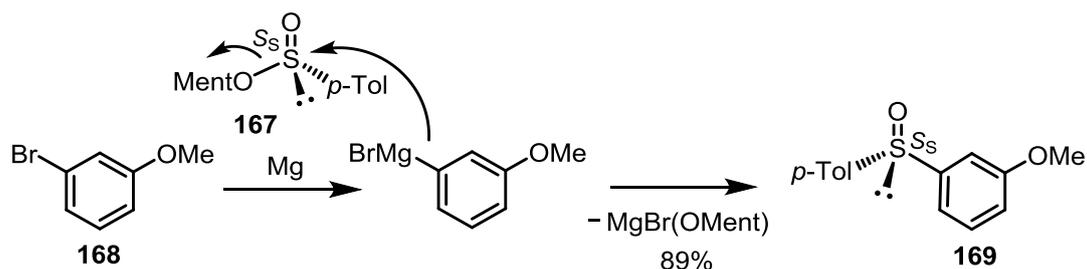


Abbildung 13: Struktur des zu synthetisierenden Liganden ((*S_s*/*P*)-Diastereoemer)

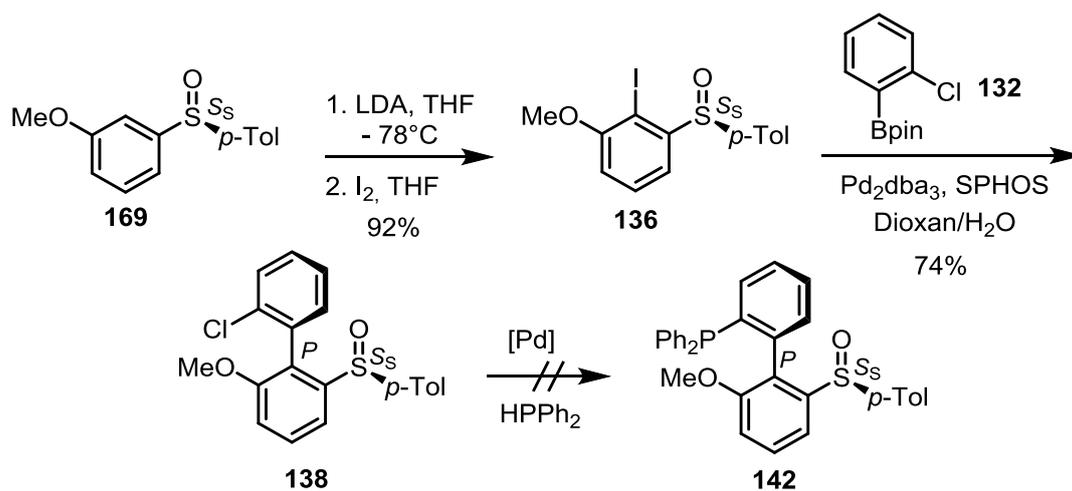
3.2.1 Syntheseroute über Chloraren

Die ersten beiden Schritte der Synthese erfolgen analog zu der bereits von Colobert et al.^[26] veröffentlichten Synthese von Biarylen mit *ortho*-ständiger Sulfinylfunktion. Im ersten Schritt wird ausgehend von 3-Bromanisol (**168**) durch eine Grignard-Reaktion zu 89 % (*S_s*)-1-Methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (**169**) synthetisiert. Es handelt sich dabei um eine *S_N2*-artige Reaktion, welche unter Inversion verläuft.



Schema 40: Stereochemischer Verlauf der Reaktion mit Sulfinat **165**

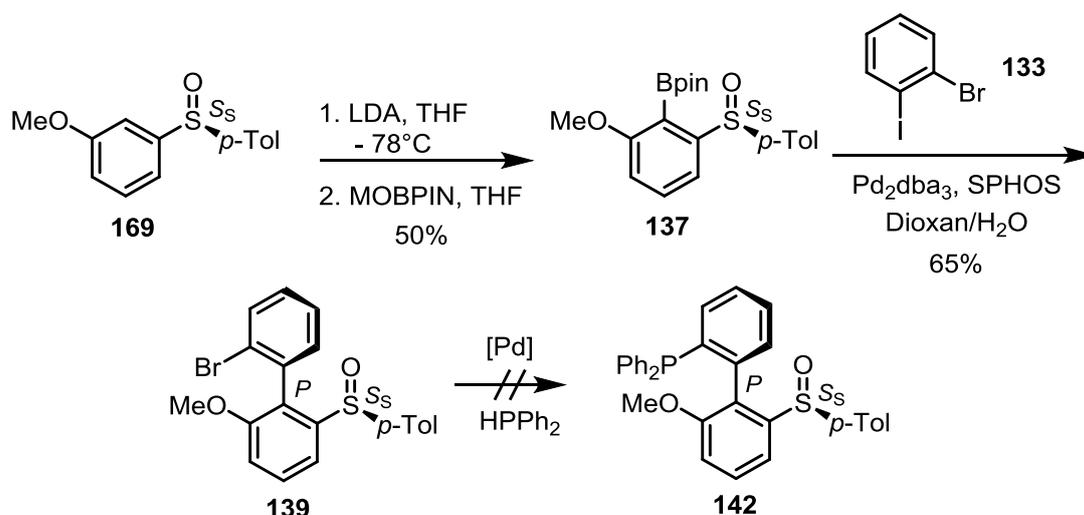
Anschließend wird durch Umsetzung von **169** mit LDA und I_2 mit sehr guter Ausbeute von 92 % (*S_s*)-2-Iod-1-methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (**136**) erhalten. Mit dieser Iodverbindung **136** wird dann eine SUZUKI-Reaktion mit *o*-Chlorboronsäurepinakolester **132** durchgeführt. Anhand des NMR-Spektrums kann eine Ausbeute von 74 % berechnet werden. Es ist jedoch auf dieser Stufe der Synthese nicht möglich, das erhaltene Biaryl **138** vollständig zu reinigen. Im NMR-Spektrum können noch Anteile von (*S_s*)-1-Methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (**169**) und (*S_s*)-2-Iod-1-methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (**136**) nachgewiesen werden, welche sich aufgrund ihres sehr ähnlichen R_F -Wertes nicht säulenchromatographisch abtrennen lassen. Die Anteile von (*S_s*)-1-Methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (**169**) lassen sich aber nicht auf eine unvollständige Iodierung (**167** → **136**) zurückführen, sondern sie sind in der SUZUKI-Reaktion durch Dehalogenierung von **136** entstanden. Eine Bestimmung des Diastereomerenüberschusses war nicht möglich. Auf eine weitere Umsetzung des verunreinigten Biaryls **138** wird verzichtet.



Schema 41: Syntheseroute über Chloraren

3.2.2 Syntheseroute über Bromaren

In diesem Syntheseversuch trägt nicht der mit späterer Phospingruppe, sondern der Sulfoxidbaustein die Boronsäureestergruppe. Auf diese Weise wird ein Syntheseschritt eingespart. Ausgehend von (S_S)-1-Methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (**169**) wird durch Umsetzung mit LDA und MOBPIN der entsprechende Boronsäureester **137** nach mehrmaliger Umkristallisation mit einer akzeptablen Ausbeute von 50 % erhalten. Wie in der vorherigen Synthese auch folgt nun die SUZUKI-Reaktion zum Aufbau der Biarylachse. Dazu wird Boronsäureester **137** mit käuflichen 1-Brom-2-iodbenzol (**133**) umgesetzt und die Biarylverbindung **139** zu 65 % erhalten.



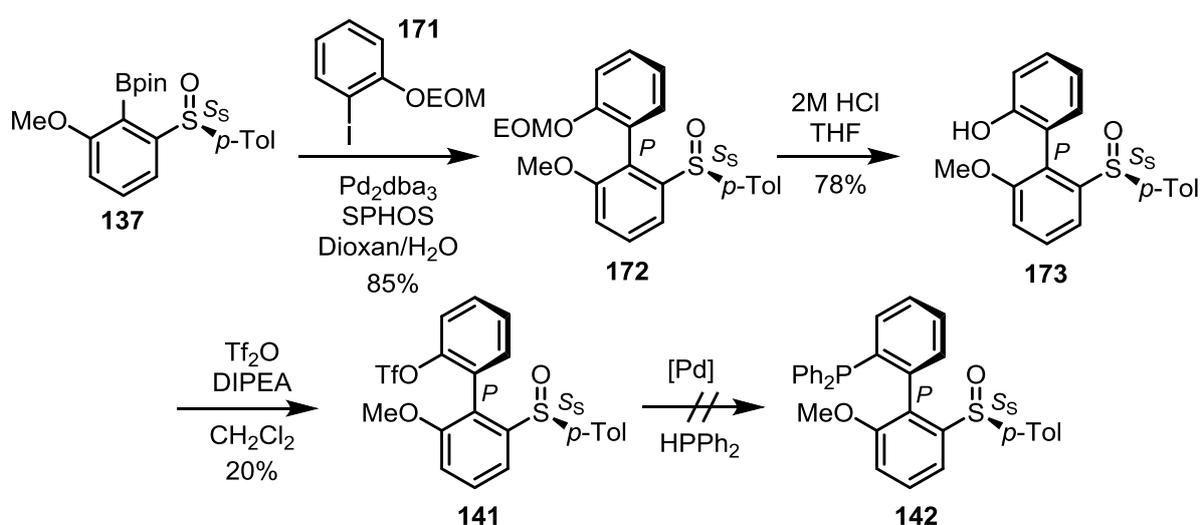
Schema 42: Syntheseroute mit Bromid als Abgangsgruppe

Die Ausbeute muss erneut aus dem NMR-Spektrum bestimmt werden, da wiederum eine vollständige Reinigung nicht möglich ist. Die Verunreinigungen sind analog zu der vorherigen Synthese, womit wieder keine Bestimmung der Diastereoselektivität möglich ist.

Da bei beiden Verbindungen mit Halogensubstitution keine Trennung aufgrund der analogen R_f -Werte möglich ist, muss eine Synthese ausgearbeitet werden, bei der es durch die SUZUKI-Reaktion zu einer deutlichen Veränderung des R_f -Wertes von Edukt zu Produkt kommt.

3.2.3 Syntheseroute mit OEOM-Schutzgruppe

Zunächst ist es nötig eine geeignete funktionelle Gruppe als Ersatz für die Halogenfunktion zu wählen. Diese muss ähnliche Reaktionen wie Halogengruppen ermöglichen, um weiterhin die Phosphingruppe über eine Pd-katalysierte Reaktion einführen zu können und sie muss eine deutliche Änderung der chromatographischen Eigenschaften bewirken. Aus diesen Gründen wird die Triflatgruppe gewählt, sie zeigt in vergleichbaren Reaktionen oft bessere Reaktivitäten als Halogenverbindungen und eine Vorstufe mit geschützter Hydroxyfunktion sollte besser zu reinigen sein. Die Synthese startet ausgehend von Boronsäureester **137**, der in einer SUZUKI-Reaktion mit 1-(Ethoxymethoxy)-2-iodbenzol (**171**) zum Biaryl **172** umgesetzt wird. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt diesmal ohne Probleme und es wird eine Ausbeute von 85 % erhalten. Anschließend wird die Schutzgruppe der Hydroxyfunktion durch Behandlung mit 5M HCl entfernt und so das Phenol **173** zu 78 % synthetisiert.



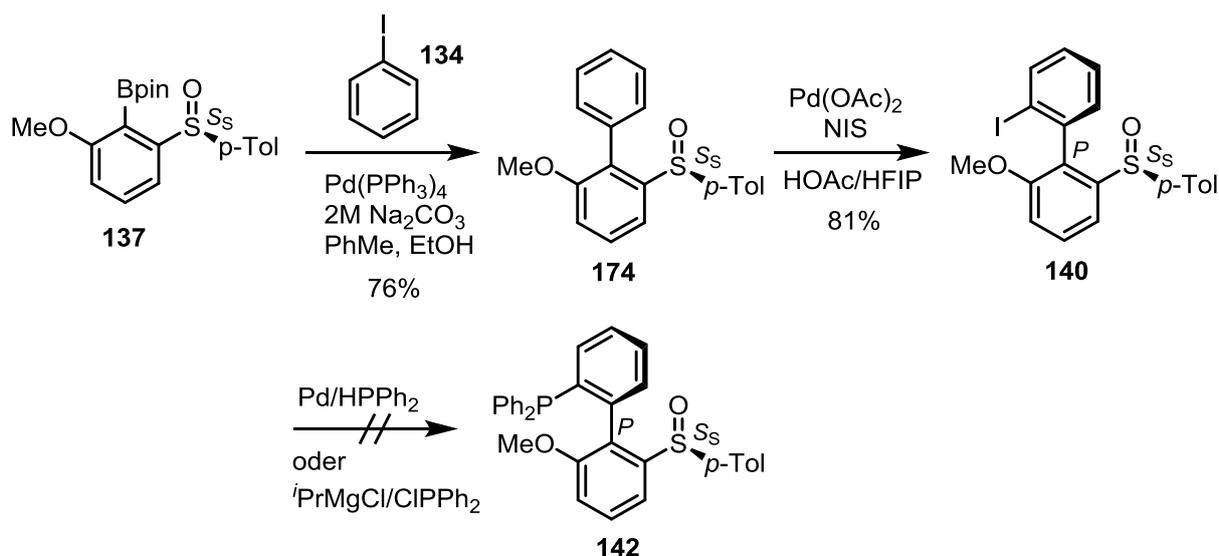
Schema 43: Syntheseroute mit Triflat als Abgangsgruppe

Im nächsten Schritt soll die Hydroxyfunktion von **173** in das Triflat **141** überführt werden. Dies erweist sich schwieriger als zunächst angenommen. Erst nach mehreren Versuchen und Variation der Base, von Pyridin auf DIPEA, kann ein Umsatz festgestellt werden. Die Ausbeute ist mit 20 % aber zu gering und zunächst ist dafür keine Erklärung bekannt (vgl. Kap. 3.3.3). Erste Versuche zur Pd-katalysierten Einführung der Phosphingruppe sind nicht erfolgreich verlaufen, daher wird auch diese Synthese nicht weiter verfolgt.

3.2.4 Syntheseroute mit *ortho*-Iodierung

Gegen Ende der Dissertation wird eine neueartige Möglichkeit veröffentlicht^[64] (vgl. Kap. 3.3.5), die es ermöglicht, an einem Biaryl in *ortho*-Position zur Sulfinylgruppe ein Iodatom regioselektiv und atropdiastereoselektiv einzuführen. Auf diese Weise hat die Sulfinylgruppe nicht nur die Funktion eines chiralen Auxiliars, sondern führt auch noch zu einer eleganten Möglichkeit, die Abgangsgruppe für die Phosphinsynthese einzuführen. In der genannten Veröffentlichung wird auch bereits die Verbindung synthetisiert, welche für die hier geplante Ligandensynthese nötig ist. In einer leicht abgewandelten Vorschrift wird daher ausgehend von Boronsäureester **137** durch eine SUZUKI-Reaktion mit Iodbenzol (**134**) das entsprechende Biaryl **174** zu 76 % synthetisieren. Dieses wird dann durch Umsetzung mit Pd(OAc)₂ und NIS in einem Gemisch aus HOAc/HFIP iodiert. Die Iodverbindung **140** kann mit einer guten Ausbeute von 81 % isoliert werden. Mit dieser Verbindung können nun schließlich Reaktionen zur Einführung der Phosphingruppe getestet werden. Im ersten Versuch wird das Iodid **140** mit Pd/DIPPF und HPPPh₂ umgesetzt,^[65] nach 18 h bei 80 °C ist kein Edukt mehr zu erkennen. Anhand der NMR-Spektren der Fraktionen kann aber eine Produktbildung ausgeschlossen werden, da jeweils der Tolyrest der Sulfinylfunktion fehlt. Unter diesen Bedingungen der Pd-katalysierten Einführung der Phosphingruppe ist die Sulfinylfunktion nicht stabil.

Eine andere Variante der Austauschreaktion, die unter milderer Bedingungen abläuft, ist die Grignard-artige Einführung der Phosphingruppe. Dazu wird das Iodid **140** mit ⁱPrMgCl*LiCl und ClPPh₂ bei -78 °C umgesetzt. Auch hier kann keine Produktbildung beobachtet werden. In geringer Menge wird die gleiche Substanz wie bei der Pd-katalysierten Reaktion erhalten, ebenfalls ohne Tolygruppe. Bei der größeren, isolierten Fraktion handelt es sich um nicht umgesetztes Edukt.



Schema 44: Syntheseroute mit Iodid als Abgangsgruppe

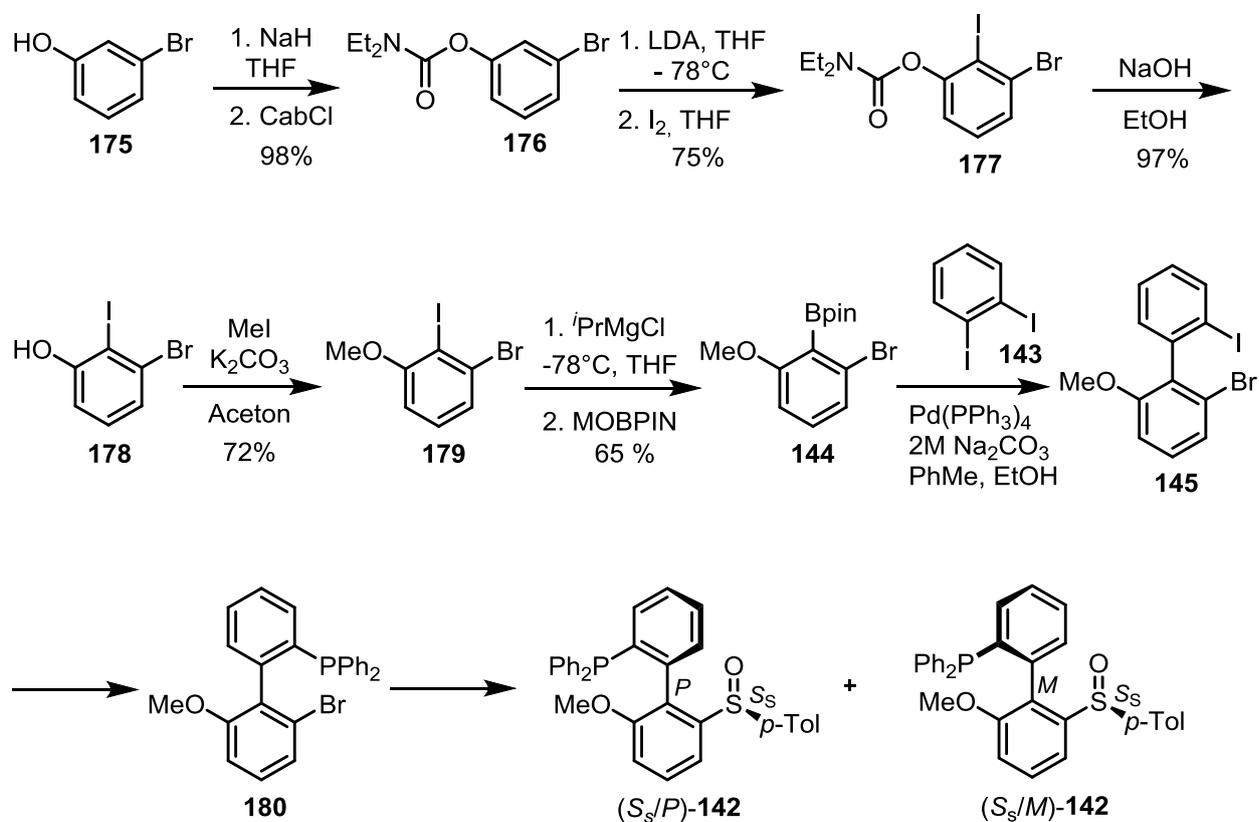
Diese Ergebnisse führen zu der Erkenntnis, dass eine Einführung der Phosphingruppe in ein Molekül, welches bereits die Sulfinylgruppe trägt, schwierig bzw. bisher noch nicht durchführbar ist. Aus diesem Grund wird an einer Synthese gearbeitet, bei der die Sulfinylfunktion erst in ein Molekül eingeführt wird, welches bereits eine Phosphingruppe trägt.

3.2.5 Syntheseroute mit „später“ Einführung der Sulfinylgruppe

Zunächst wird nach Literaturvorschrift^[66] 1-Brom-2-iod-3-methoxybenzol (**179**) synthetisiert. Dazu wird im ersten Schritt 3-Bromphenol (**175**) in 98 % Ausbeute in das entsprechende Carbamat **176** überführt. Daraufhin wird **176** durch Umsetzung mit LDA und I₂ in 2-Position iodiert. Die Ausbeute dieser Reaktion beträgt 75 %. Es handelt sich dabei um eine *ortho*-dirigierende Metallierungsreaktion, bei der die Carbamatfunktion das sich bildende Lithiumorganyl in *ortho*-Position stabilisiert. Die Carbamatfunktion wird hier z.B. einer Acetatfunktion vorgezogen, da sie erstens eine geringe Carbonylaktivität aufweist und zweitens kein α -H-Atom besitzt. Die α -Position zur Carbonylgruppe könnte durch Umsetzung mit LDA deprotoniert werden und so Nebenreaktionen an dieser Stelle ermöglichen. In diesem Fall kommt es, wahrscheinlich durch eine kooperative Wirkung mit dem Halogenatom, zu einer Bevorzugung der sterisch weniger zugänglichen 2-Position anstatt der leichter zugänglichen 6-Position. Anschließend wird das Carbamat basisch abgespalten und die Hydroxyfunktion methyliert. Die Ausbeute der beiden Stufen beträgt 97 bzw 72 %. Das so erhaltene 1-Brom-2-iod-3-methoxybenzol (**179**) wird dann mit ⁱPrMgCl*LiCl

Ergebnisse

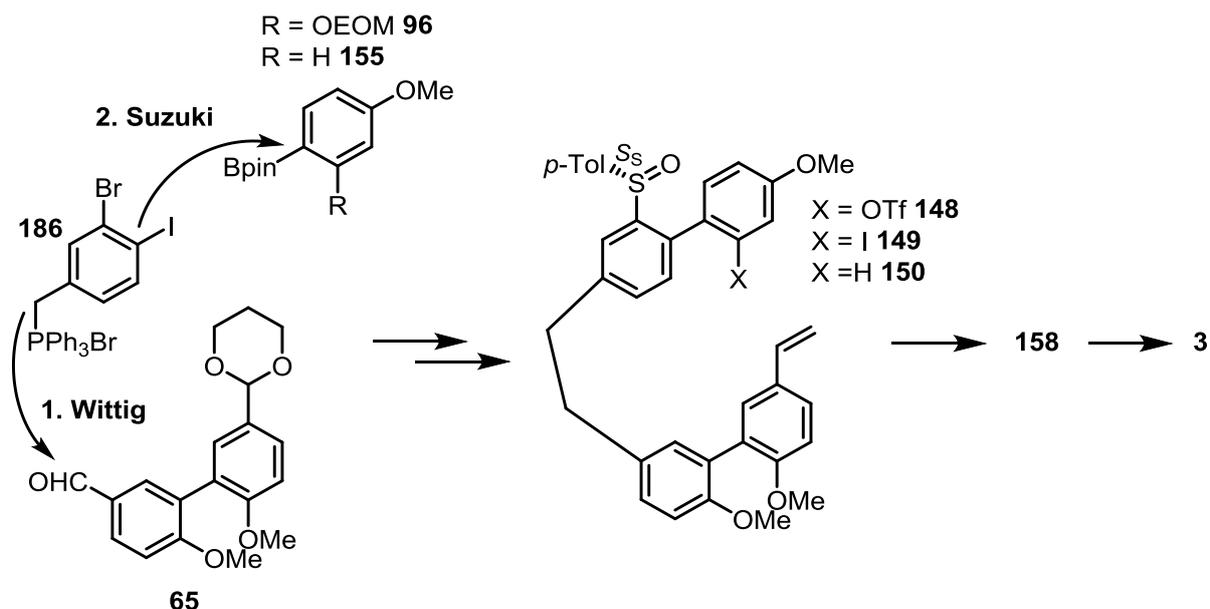
und MOBPIN in 65 % Ausbeute zum Boronsäureester **144** umgesetzt. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der Auxiliar-gesteuerten HECK-Reaktion (vgl. Kap. 3.3) wird die Synthese in dieser Arbeit nicht beendet.



Schema 45: Syntheseroute mit „später“ Einführung der Sulfinylgruppe

3.3 Atropdiastereoselektive Synthese von Isoplagiochin D mittels *ortho*-Auxiliar-gesteuerter HECK-Reaktion

Gemäß Syntheseplanung (vgl. Kap. 2.5.2) sollen die Precursoren **148-150** nach dem Baukastenprinzip aufgebaut werden. Mit diesen sollen dann atropdiastereoselektive HECK-Reaktionen sowohl mit Abgangsgruppe (vgl. **148**, **149**) als auch C-H-aktiviert (vgl. **150**) durchgeführt werden.



Schema 46: Allgemeine Syntheseroute zur Darstellung der Precursoren **148**, **149**, **150**

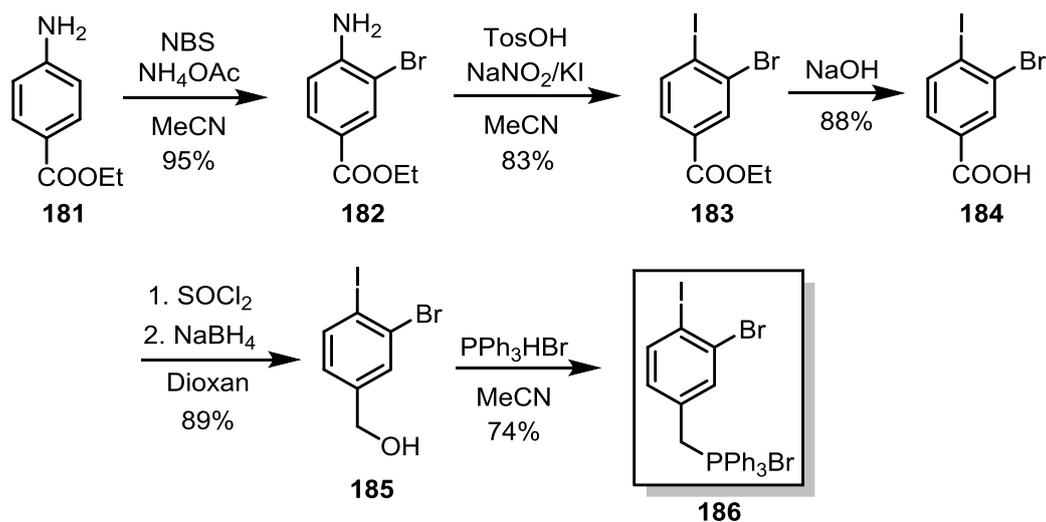
Zu diesen Precursoren werden mehrere Synthesen ausgearbeitet, die in den folgenden Kapiteln behandelt werden.

3.3.1 Syntheseroute mit „später“ Hydrierung

Die erste zu diesem Thema durchgeführte Synthese orientiert sich stark an der Synthese der Cyclisierungsvorstufe **94** der katalytischen atropenantioselektiven HECK-Cyclisierung.^[9] Durch Variation der Phosphoniumsalzkomponente soll die difunktionalisierte Vorstufe **153** synthetisiert werden, welche sowohl die SUZUKI-Reaktion als auch die Sulfoxideinführung ermöglicht.

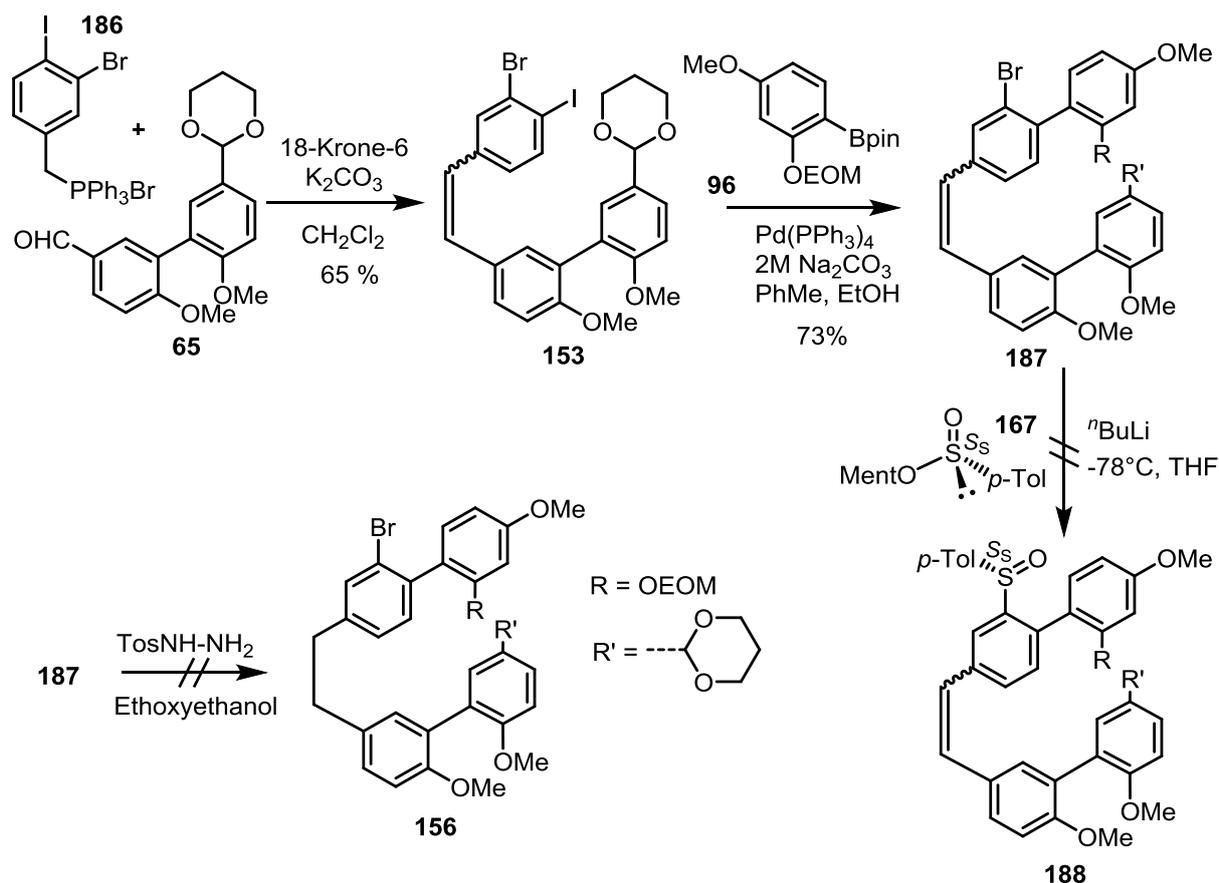
Die Synthese des Phosphoniumsalz-Bausteines **186** startet mit der selektiven Monobromierung von 4-Aminobenzoesäureethylester (**181**) in *ortho*-Position zur

Aminfunktion.^[67] Durch Umsetzung mit NBS und NH_4OAc kann die gewünschte Bromverbindung **182** zu 95 % erhalten werden. Im nächsten Schritt wird die Aminfunktion unter „Sandmeyer-Bedingungen“ in die entsprechende Iodverbindung **183** überführt.^[68] Die Ausbeute dieser Reaktion beträgt 83 %. Anschließend wird durch basische Verseifung die Carbonsäure freigesetzt und diese mittels NaBH_4 reduziert, wodurch 78 % des Alkohols **185** erhalten werden. Im letzten Schritt wird die Alkoholfunktion durch Reaktion mit PPh_3HBr direkt in das Phosphoniumsalz **186** überführt. Die Ausbeute beträgt 74 %.



Schema 47: Synthese des Phosphoniumsalz-Bausteins **186**

Das erhaltene Phosphoniumsalz **186** wird in einer WITTIG-Reaktion mit dem bereits bekannten Südhälftebaustein **65** zu 65 % umgesetzt. Anschließend wird das erhaltene Stilben **153** mit dem ebenfalls bekannten Boronsäureester **96** in einer SUZUKI-Reaktion zum Aufbau der oberen Biarylachse umgesetzt. Die Ausbeute beträgt 73 %. Im nächsten Schritt wird versucht, die Doppelbindung unter Erhalt des Bromatoms zu hydrieren. Da bekannt ist, dass es bei der Pd-katalysierten Hydrierung von Bromaromaten zu Dehalogenierungen kommen kann^[69], wird alternativ versucht, mit Tosylhydrazin zu hydrieren. Durch Umsetzung mit diesem in Ethoxyethanol bei 135 °C kann das gewünschte Hydrierungsprodukt **156** nicht erhalten werden. Es kommt zwar zu einer Hydrierung der Doppelbindung, jedoch wird auch durch eine WOLF-KISHNER-artige Reaktion der freigesetzte Aldehyd zur Methylgruppe reduziert. Die Einführung der Sulfinylfunktion in **187** war im ersten durchgeführten Versuch nicht erfolgreich.



Schema 48: Darstellung und Umsetzung von Stilben **187**

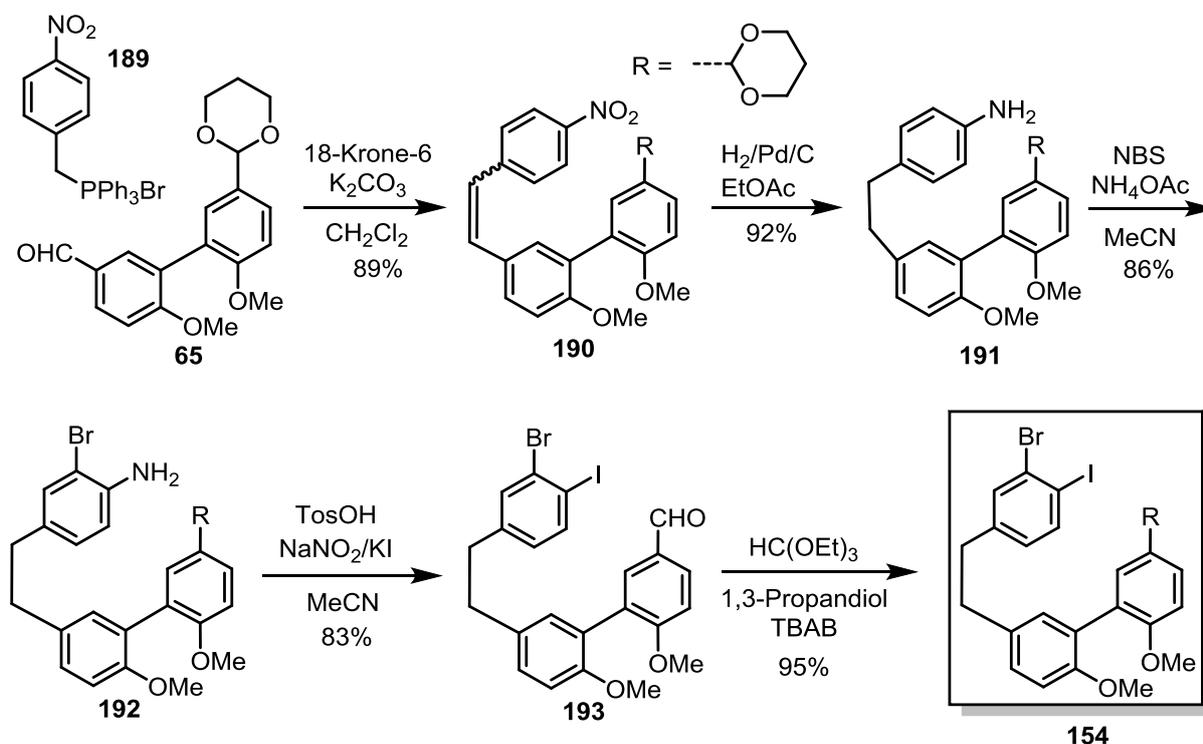
Durch die Probleme bei der Reduktion wird nach einer alternativen Syntheseroute gesucht, welche den Hydrierungsschritt vor der Einführung der Halogenatome beinhaltet.

3.3.2 Synthese mit „früher“ Hydrierung

Diese Synthese startet ebenfalls mit dem bekannten Südhälftenbaustein **65**, welcher in einer WITTIG-Reaktion mit dem käuflichen Phosphoniumsalz **189** umgesetzt wird. Die Ausbeute dieser Reaktion beträgt 89 %. Anschließend wird das Nitrostilben **190** mit Pd(5%)/C unter H₂-Atmosphäre vollständig hydriert. Die Aminfunktion ermöglicht die Synthese der später benötigten 2-Brom-1-iodineinheit. Im nächsten Schritt wird selektiv in *ortho*-Stellung zur Aminogruppe mit einer Ausbeute von 86 % eine Monobromierung durchgeführt. Das monobromierte Amin **192** wird dann in einer Diazotierung zum Iodaren **193** umgesetzt. Die Ausbeute beträgt 83 %. Aufgrund der für die Diazotierung benötigten *p*-Toluolsulfonsäure

und der wässrigen Aufarbeitung der Reaktion kommt es zu einer Entschützung der Aldehydfunktion, sodass diese erneut als Acetal geschützt werden muss.

Diese Synthese ermöglicht auf elegante Weise die frühe Hydrierung der Doppelbindung und liefert eine Verbindung **154**, die in den weiteren Synthesen als gemeinsame Vorstufe genutzt werden kann.

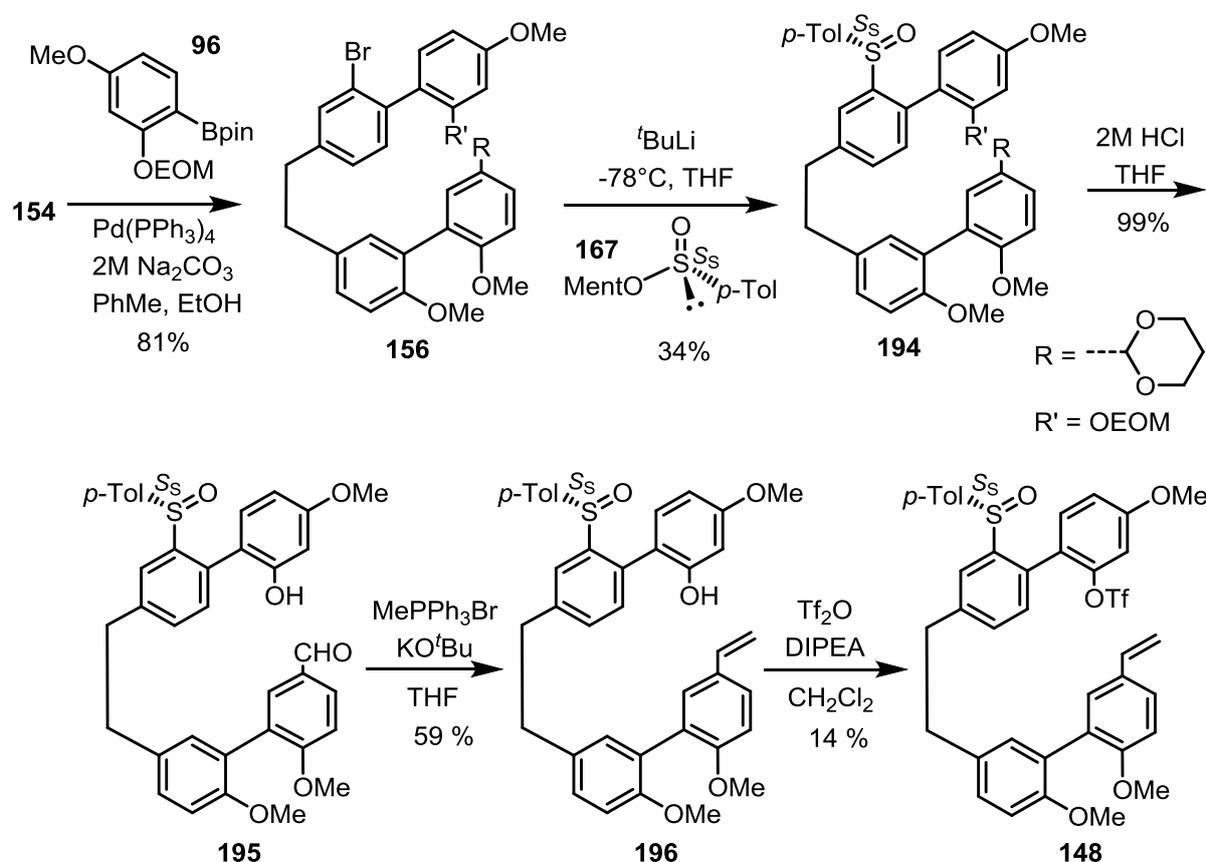


Schema 49: Synthese von Baustein **154**

3.3.3 Syntheseroute mit Triflat als Abgangsgruppe der HECK-Reaktion

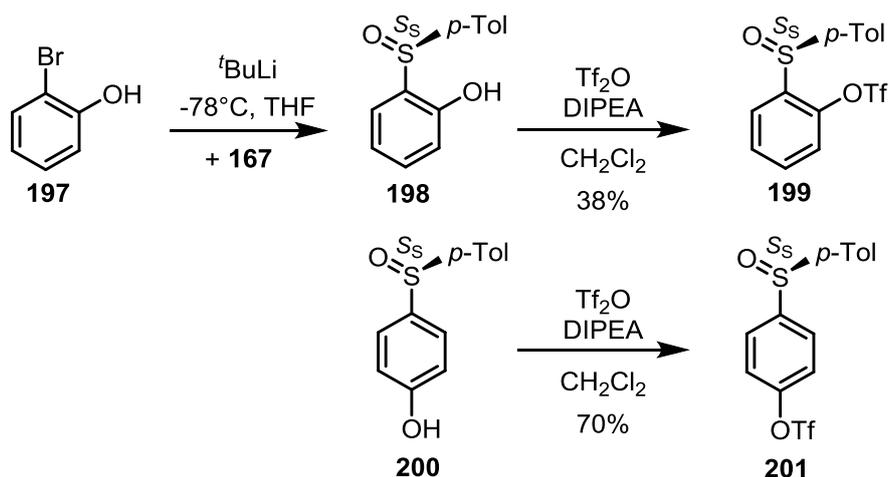
Mit der erfolgreichen Herstellung von Baustein **154** kann dann die Synthese in Anlehnung an die Cyclisierungsvorstufe **94** (vgl. Kap. 3.3.1) in leicht abgewandelter Form fortgesetzt werden. Dazu wird Verbindung **154** in einer SUZUKI-Reaktion mit dem Boronsäureester **96** umgesetzt. Das Biaryl **156** wird in einer Ausbeute von 81 % erhalten. Im nächsten Schritt wird durch Lithiierung des Bromarens und anschließende Substitution mit Menthylsulfinat die Sulfinylgruppe in das Molekül eingeführt. Die Ausbeute dieser Reaktion an Sulfinylbibenzyl **194** beträgt annehmbare 34 %. Als Hauptnebenprodukt entsteht die H-substituierte Verbindung, es ist nicht möglich, Edukt zu reisolieren. Dies legt den Schluss nahe, dass der Lithiierungsschritt vollständig, die Substitution aber nur ungefähr zu einem Drittel abläuft. Der Grund hierfür könnte die sterisch anspruchsvolle Position an der Biarylachse sein. Anschließend werden die Schutzgruppen der Hydroxy- und der Aldehydfunktion nahezu

quantitativ abgespalten. Die freie Aldehydfunktion wird dann in einer Methylen-WITTIG-Reaktion zum endständigen Alken **196** umgesetzt. Der letzte Schritt der Synthese der Cyclisierungsvorstufe **148** besteht dann in der Überführung der Hydroxyfunktion in das Triflat. Durch Umsetzung mit Tf_2O und DIPEA als Base kann das gewünschte Triflat **148** aber nur zu 14 % erhalten werden. Vergleicht man diese Ausbeute mit der Ausbeute der Triflatdarstellung der Cyclisierungsstufe **94**,^[9] verläuft jene mit einer Ausbeute von 88 % deutlich besser. Die niedrige Ausbeute in diesem Fall deckt sich aber mit den Ergebnissen bei Kapitel **3.2.3**, auch in der Ligandsynthese kommt es zu niedrigen Ausbeuten bei der Triflatbildung, wenn eine *o*'-Sulfinylgruppe im Molekül vorhanden ist.



Schema 50: Synthese der Cyclisierungsvorstufe **148**

Um den Einfluss der Sulfinylgruppe bei der Triflatdarstellung zu untersuchen, werden Versuchsreaktionen an einfachen Aromaten durchgeführt. In den beiden Aromaten sitzt die Sulfinylgruppe einmal *ortho* zu der Hydroxyfunktion und einmal *para* zur selbigen. Auf diese Weise soll untersucht werden, ob die Stellung der Sulfinylgruppe einen Einfluss auf die Ausbeute der Triflatsynthese besitzt.



Schema 51: Einfluss der Sulfonylfunktion auf die Triflatdarstellung

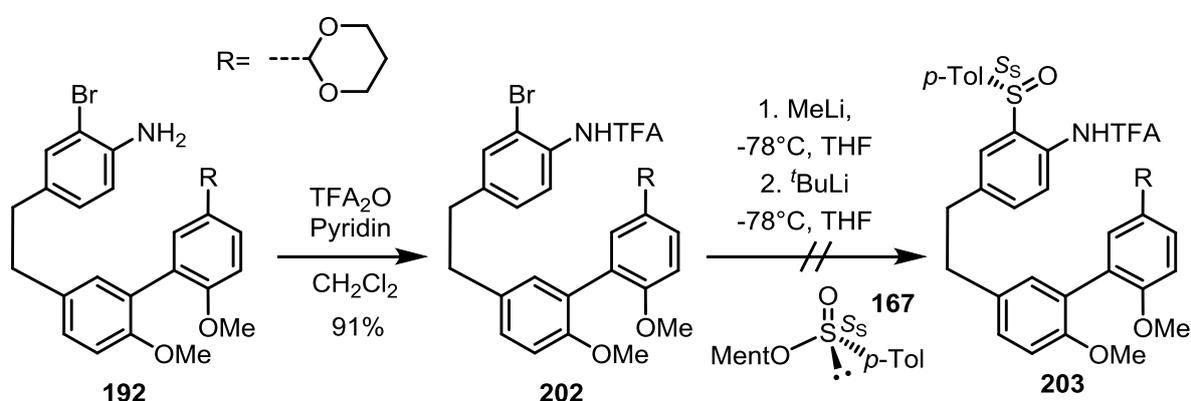
Die Stellung der *ortho*-ständigen Sulfonylgruppe in Verbindung **199** ähnelt der in Synthese **3.2.1** und **3.3.3**, die Ausbeute beträgt maximal 38 %. Steht sie jedoch in *para*-Stellung wie in Verbindung **201**, steigt die Ausbeute ohne Optimierung auf 70 % an. Diese Ergebnisse an einfachen Aromaten unterstützen die Behauptung, dass eine *ortho*-ständige Sulfonylgruppe die Synthese einer benachbarten Triflatgruppe behindert. Dieses Ergebnis war bei der Synthesplanung zunächst nicht zu erwarten, da man durch den elektronenziehenden Effekt der Sulfonylgruppe eher von einer Erhöhung der Acidität des phenolischen Wasserstoffatoms ausgeht. Da die niedrigere Ausbeute aber an der Stellung der Sulfonylgruppe relativ zur Hydroxyfunktion liegt, ist eine mögliche Erklärung die Ausbildung einer starken Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem phenolischen Wasserstoffatom und dem Sauerstoffatom der Sulfonylgruppe. Durch diese wäre die Deprotonierung erheblich erschwert und somit auch die Darstellung des Triflats.

Aufgrund der nur geringen Ausbeute bei der Einführung der Sulfonylgruppe und der noch geringeren Ausbeute bei der Triflatherstellung wird die Synthese modifiziert. Zunächst soll versucht werden, die Ausbeute bei der Einführung der Sulfonylgruppe zu erhöhen.

3.3.4 Schutzgruppe zur Erhöhung der Ausbeute bei der Sulfoxiddarstellung

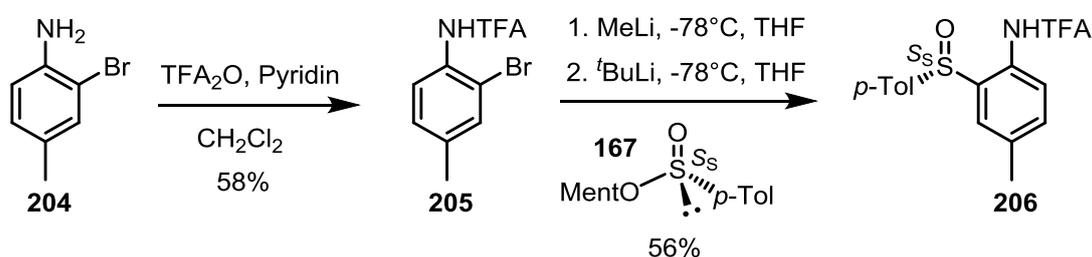
Wenn die niedrige Ausbeute der Sulfoxidsynthese (vgl. Schema **48**) sich aus der Stellung an der Biarylachse ergibt, könnte die Sulfonylgruppe vor der Biarylknüpfung eingeführt werden. Gleichzeitig im Arbeitskreis durchgeführte Reaktionen über Biarylsynthesen mit *ortho*-ständiger Sulfonylgruppe zeigten gute Ergebnisse.^[38] Zu diesem Zweck ist es nötig, die Aminfunktion des monobromierten Amins **192** zu schützen, da freies Amin mit $t\text{BuLi}$ nicht kompatibel ist.

Als Schutzgruppe wird die TFA-Gruppe gewählt, welche sich auch in einer guten Ausbeute von 91 % in das monobromierte Amin **202** einführen lässt. Da keine bekannte Literaturvorschrift für die Synthese eines Sulfoxids mit *ortho*-ständiger, geschützter Aminfunktion bekannt ist, wird nach einer Vorschrift verfahren, welche die Darstellung eines Boronsäureesters in Nachbarschaft zu einer geschützten Aminfunktion beschreibt.^[70] Dazu wird die geschützte Aminfunktion durch Umsetzung mit einem Äquivalent MeLi deprotoniert. Im Anschluss wird durch Umsetzung mit ^tBuLi die Lithiierung des Aromaten durchgeführt. Nach Zugabe von Menthylsulfinat und Aufarbeitung kann kein Produkt isoliert werden. Als Hauptfraktion lässt sich die H-substituierte Verbindung isolieren, d.h. es kommt nach dem Lithiierungsschritt zu keiner Substituierung durch das Menthylsulfinat.



Schema 52: Versuchte Darstellung des Sulfoxids **203** mit TFA-geschütztem Amin

Dagegen sind Versuche zur Darstellung des Sulfoxids am einfachen Testaromat **205** erfolgreich.



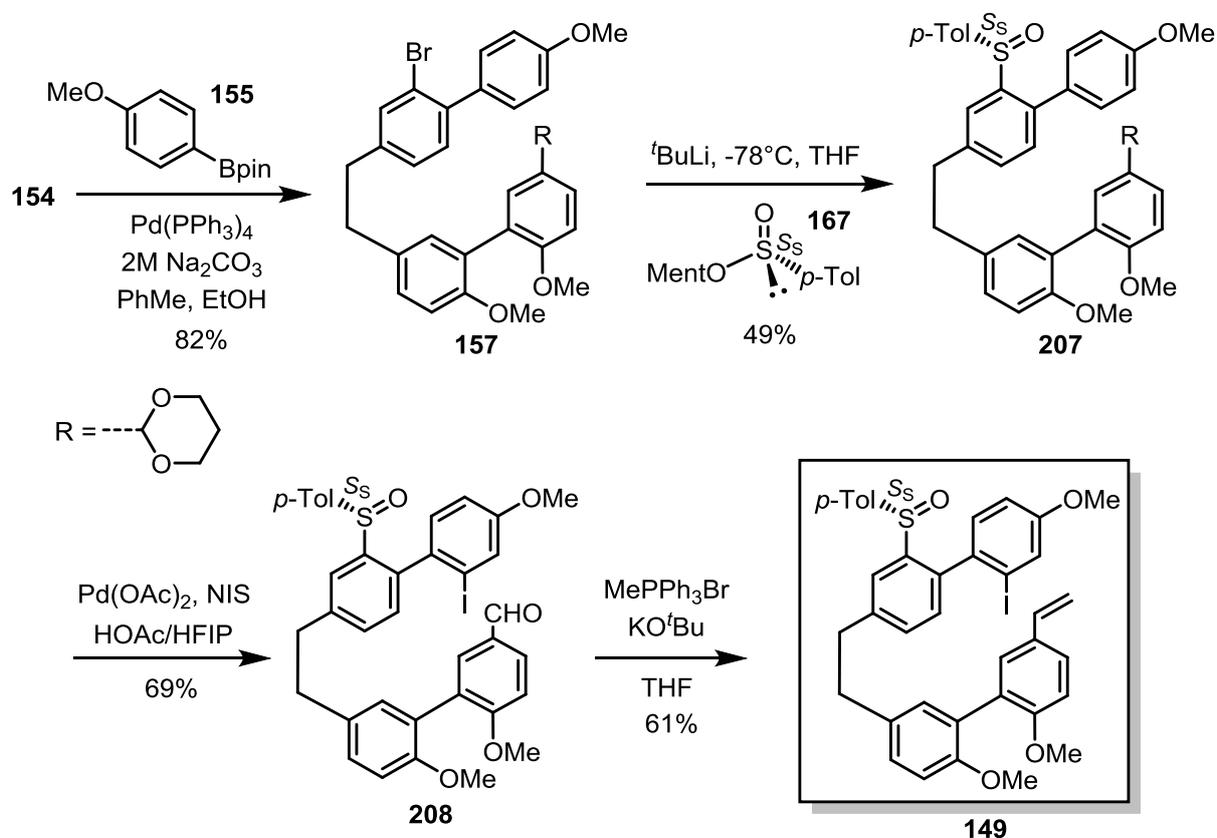
Schema 53: Testreaktion der Darstellung der Sulfinylgruppe in *ortho*-Position zum geschützten Amin **206**

Da diese frühe Synthese der Einführung der Sulfinylgruppe nicht erfolgreich ist, wird versucht, verbesserte Reaktionsbedingungen bei der Sulfoxiddarstellung zu etablieren.

3.3.5 Syntheseroute mit Iodid als Abgangsgruppe für die HECK-Reaktion

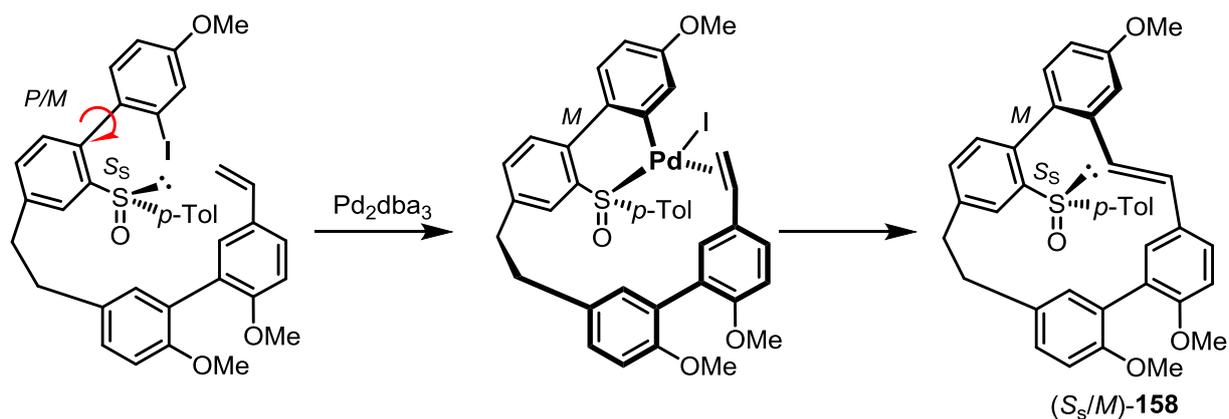
Gemäß der Synthesplanung soll der Precursor **149** ausgehend von der difunktionalisierten Verbindung **154** aufgebaut werden.

Der erste Schritt der Synthese ist die SUZUKI-Reaktion zwischen Baustein **154** und Boronsäureester **155** zum Aufbau der Biarylachse. Das Biaryl **157** kann mit einer Ausbeute von 82 % isoliert werden. Im nächsten Schritt muss nun wieder die Sulfinylfunktion eingeführt werden. Durch Verbesserungen in der praktischen Versuchsdurchführung kann die Ausbeute dieser Reaktion (vergleichbare Reaktion in Kap. 3.3.3) auf akzeptable 49 % gesteigert werden. An dieser Stelle der Synthese kommt der neu entwickelte Pd-katalysierte Iodierungsschritt zum Einsatz (vgl. Schema 44). Durch Umsetzung von Sulfinylbibenzyl **207** mit Pd(OAc)₂ und NIS in HFIP/HOAc kann eine selektive Iodierung in *ortho*-Position mit einer Ausbeute von 69 % erreicht werden. Gleichzeitig wird in der Reaktion durch die Essigsäure auch die Acetalschutzgruppe abgespalten, sodass keine separate Entschützungsreaktion nötig ist. Anschließend wird die freie Aldehydfunktion in einer Methylen-WITTIG-Reaktion zu 61 % zur Cyclisierungsvorstufe **149** umgesetzt.



Schema 54: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **149**

Für Sulfoxid-gesteuerte SUZUKI-Reaktionen ist bekannt, dass der Sauerstoff der Sulfinylgruppe unter Ausbildung eines fünfgliedrigen Ringes an das Palladium koordiniert.^[26] Im Fall der HECK-Reaktion ist eine Koordination des Palladiums an das Schwefelatom der Sulfinylgruppe unter Ausbildung eines Sechsrings plausibel.^[58] In Anlehnung an den publizierten Mechanismus der C-H-aktivierten HECK-Reaktion von Acrylaten (vgl. Schema 33) wird für die hier durchgeführte Reaktion die überwiegende Bildung des (*S_s/M*)-Diastereomers erwartet.



Schema 55: Mechanismus der Auxiliär-gesteuerten HECK-Reaktion

Ausgehend von Verbindung **149** werden nun mehrere HECK-Reaktionen unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Im ersten Versuch wird in Anlehnung an die Vorschrift aus der Diplomarbeit die HECK-Reaktion mit Pd₂dba₃ [0.2 eq] und SPHOS [0.4 eq] in DMF mit PMP [3.0 eq] als Base bei 110 °C durchgeführt. Auf diese Weise kann ein Produkt mit einer Ausbeute von 57 % erhalten werden.

Anhand der NMR-Spektren und der fluoreszierenden Eigenschaften wird vermutet, dass es sich um das gewünschte Produkt handelt. In den NMR-Spektren ist jedoch eine Verdopplung der Signale zu beobachten, was die weitere Auswertung erschwert. Die Signale der H-Atome der bei der Cyclisierung gebildeten Doppelbindung befinden sich im Aromatenbereich des ¹H-NMR-Spektrums und können aufgrund des doppelten Signalsatzes nicht eindeutig zugeordnet werden. Im Produkt kann der doppelte Signalsatz durch das Vorhandensein von Rotameren an der unteren Biarylachse erklärt werden.^[39]

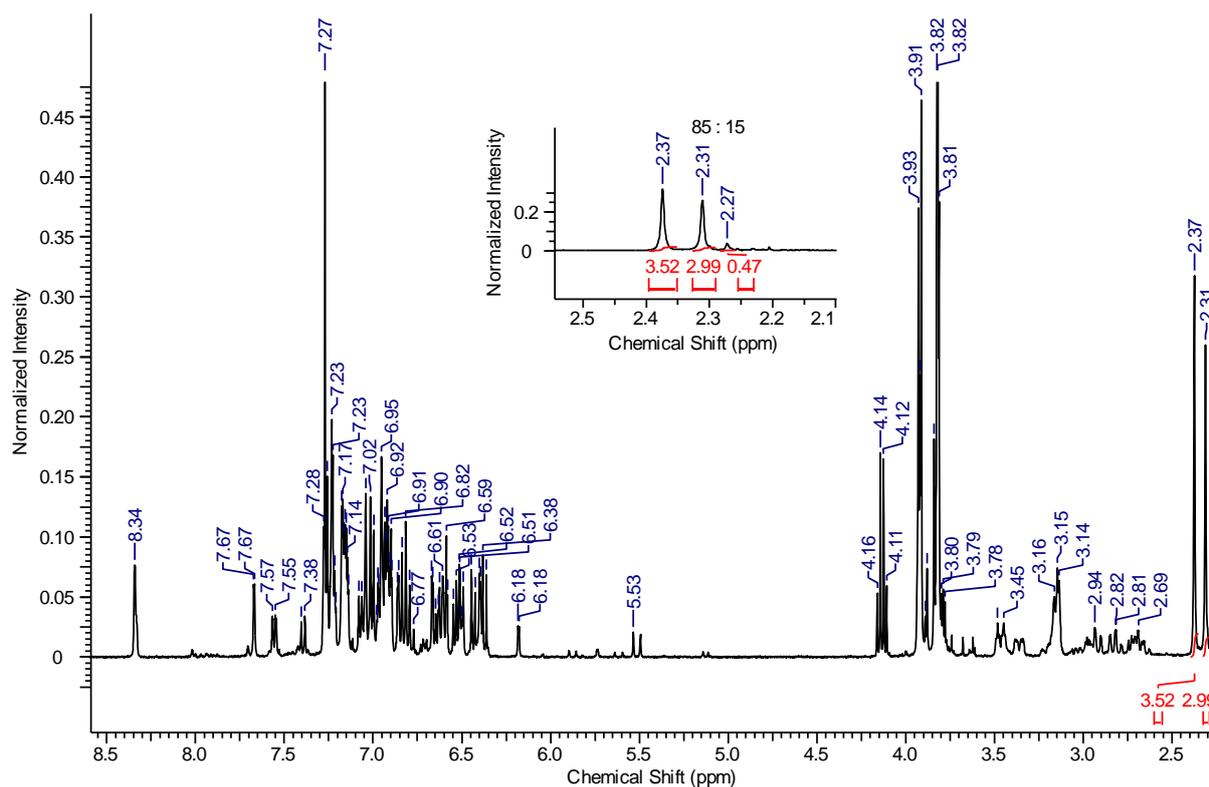


Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der HECK-Cyclisierung mit SPHOS

Betrachtet man den Bereich der Methylgruppen des Tolyrestes der Sulfinylgruppe im $^1\text{H-NMR}$ (2.40–2.20 ppm) näher, erkennt man neben der Verdopplung der Signale auch noch ein weiteres Signal. Dieses könnte durch das Vorhandensein eines Diastereomergemisches erklärt werden.

Um detailliertere Informationen über das Diastereomerenverhältnis (S_S/M):(S_S/P) zu erhalten und um auszuschließen, dass es sich nicht doch um ein Produktgemisch handelt, wird die Probe mittels HPLC an achiraler Phase vermessen. Das erhaltene Chromatogramm zeigt zwei Peaks im Verhältnis 4:1 (Abb. 15). Um nachzuweisen, dass die beiden Signalen zu Diastereomen gehören, wird eine RP-LC-MS-Analyse in Acetonitril / Wasser vorgenommen (Abb. 16). Wiederum kann ein Verhältnis der beiden Peaks von 4:1 bestimmt werden und beide zeigen im MS-Spektrum eine identische Masse von 587. Die Molekülmasse des Produktes beträgt 586.75 und deckt sich damit ausreichend gut mit den Ergebnissen der MS-Untersuchung. Somit liefert die durchgeführte HECK-Reaktion bei 110 °C das gewünschte Produkt **158** mit einem Diastereomerenverhältnis von 4:1.

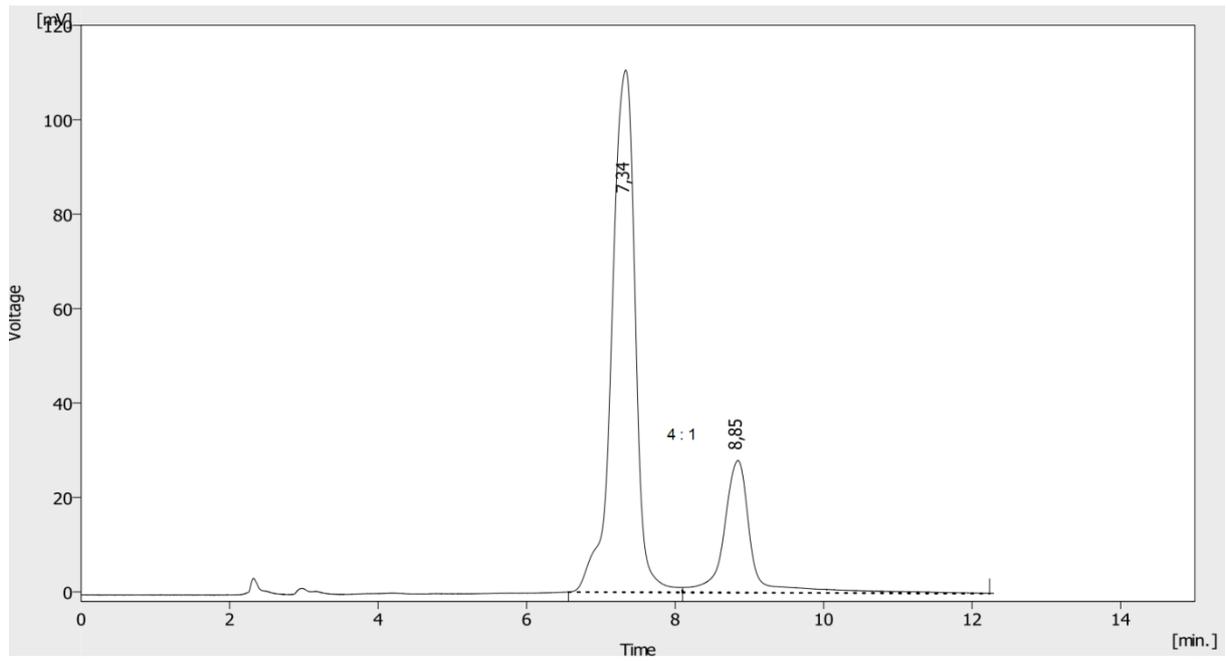


Abbildung 15: HPLC-Chromatogram der HECK-Cyclisierung mit SPHOS bei 110°C
(Säule Nucleosil 50-5, Ethylacetat/Hexan 40:60)

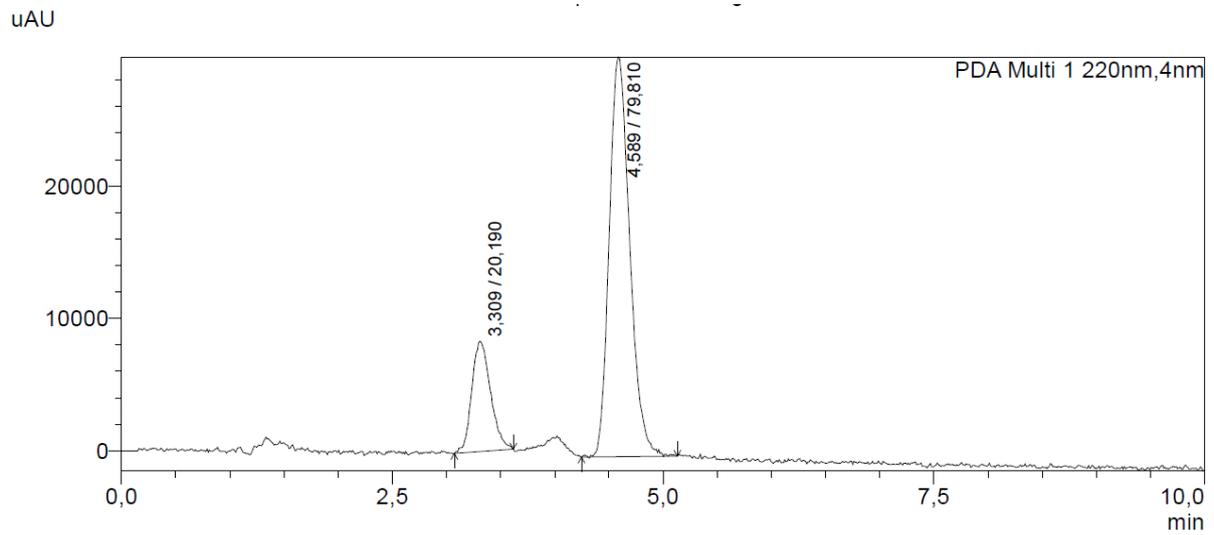


Abbildung 16a: RP-LC-Chromatogram der HECK-Cyclisierung mit SPHOS
(Säule Luna 100, MeCN/H₂O 90:10)

Ergebnisse

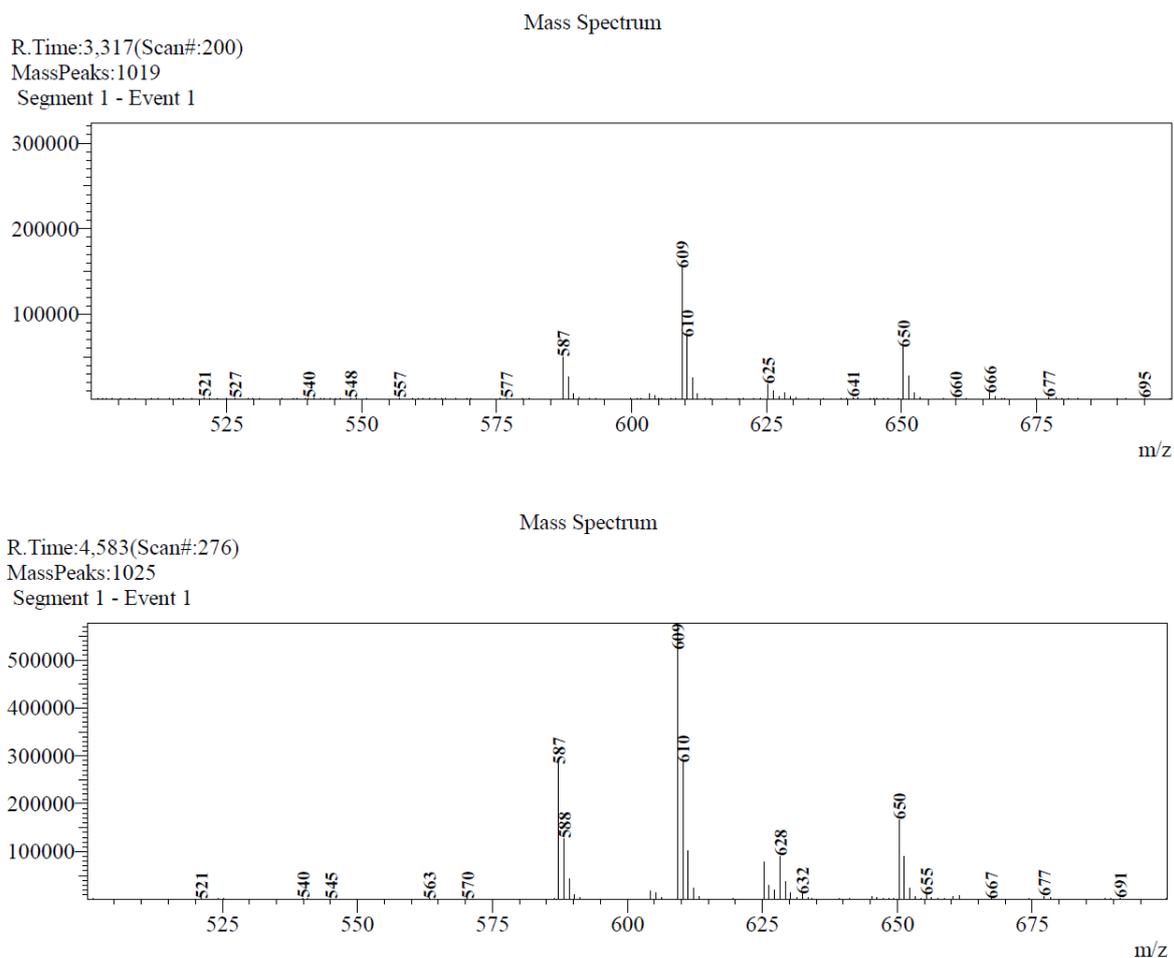


Abbildung 16b: MS-Analyse der Hauptsignale

Um den Diastereomerenüberschuss der nächsten HECK-Reaktion zu verbessern, wird die Temperatur auf 70 °C gesenkt. Zum vollständigen Abreagieren des Eduktes muss die Reaktionsdauer auf 2 d erhöht werden. Zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses wird wiederum eine HPLC-Messung an achiraler Phase durchgeführt. Das Diastereomerenverhältnis von Produkt **158** beträgt jetzt überraschenderweise 1:3. Durch die Senkung der Reaktionstemperatur kommt es also zu einer Umkehr des Diastereomerenüberschusses (Abb. 17).

Die hohe Reaktionstemperatur im ersten Versuch führt zu einer Bevorzugung des (S_S/P)-Diastereomers. Dieses ist offenbar thermodynamisch bevorzugt. Im Makrocyclus **158** liegen ein stabiles Stereozentrum (am S), eine rotationsstabile „obere“ Chiralitätsachse sowie eine rotationslabile „untere“ Achse vor. Die zusätzlichen helikalen Elemente (C_2 -Brücken) erschweren die Vorhersage/Berechnung von thermodynamischen Stabilitäten.^[7]

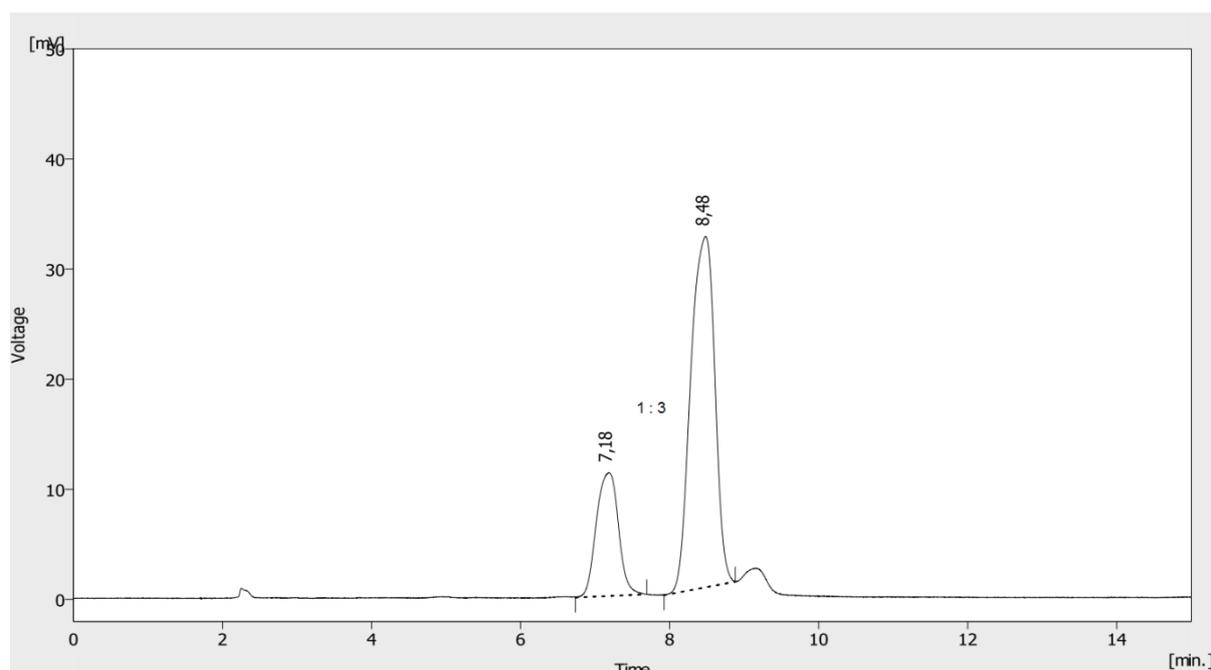


Abbildung 17: HPLC-Chromatogramm von HECK-Cyclisierung mit SPHOS bei 70°C (Säule Nucleosil 50-5, Ethylacetat/Hexan 40:60)

Das durch den postulierten Mechanismus eigentlich kinetisch bevorzugte (S_S/M)-Diastereomer wird nur zu 20 % gebildet. Dies legt den Schluss nahe, dass die Reaktion nur bedingt über den Übergangszustand **209**, also unter Beteiligung der Sulfinylgruppe abläuft. Durch die Anwesenheit des Phosphinliganden SPHOS kommt es also zu einer Konkurrenzreaktion am Palladium, was zusammen mit der hohen Temperatur zu einer Bevorzugung des (S_S/P)-Diastereomers führt. Durch die Temperatursenkung auf 70 °C überwiegt die kinetische Kontrolle in der Reaktion und es kommt zu einer bevorzugten Bildung des (S_S/M)-Diastereomers über den Übergangszustand **209** unter Beteiligung der Sulfinylgruppe. Das geringer vorliegende (S_S/P)-Diastereomer entsteht wieder durch die Konkurrenzreaktion mit SPHOS am Palladium.

Im nächsten Versuch wird auf den SPHOS-Liganden verzichtet, um sicherzustellen, dass die HECK-Reaktion nur über den Übergangszustand **209** abläuft und keine Konkurrenzreaktion mit dem Phosphinliganden auftreten kann. Ebenfalls im Arbeitskreis durchgeführte Reaktionen zeigten,^[38] dass ein Phosphinligand bei Anwesenheit der Sulfinylfunktion im Molekül für Pd-katalysierte Reaktionen nicht zwingend nötig ist.

Die Temperatur wird erneut auf 70 °C eingestellt und die Reaktionsdauer auf 3 d erhöht. Auf diese Weise kann das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 66 % erhalten werden. Die Auswertung der NMR-Spektren erweist sich wiederum durch das Auftreten der verdoppelten Signale (Rotamere an der unteren Achse) als schwierig. Die Vermessung mittels HPLC an achiraler Phase ergibt diesmal ein Diastereomerenverhältnis von 1:99.

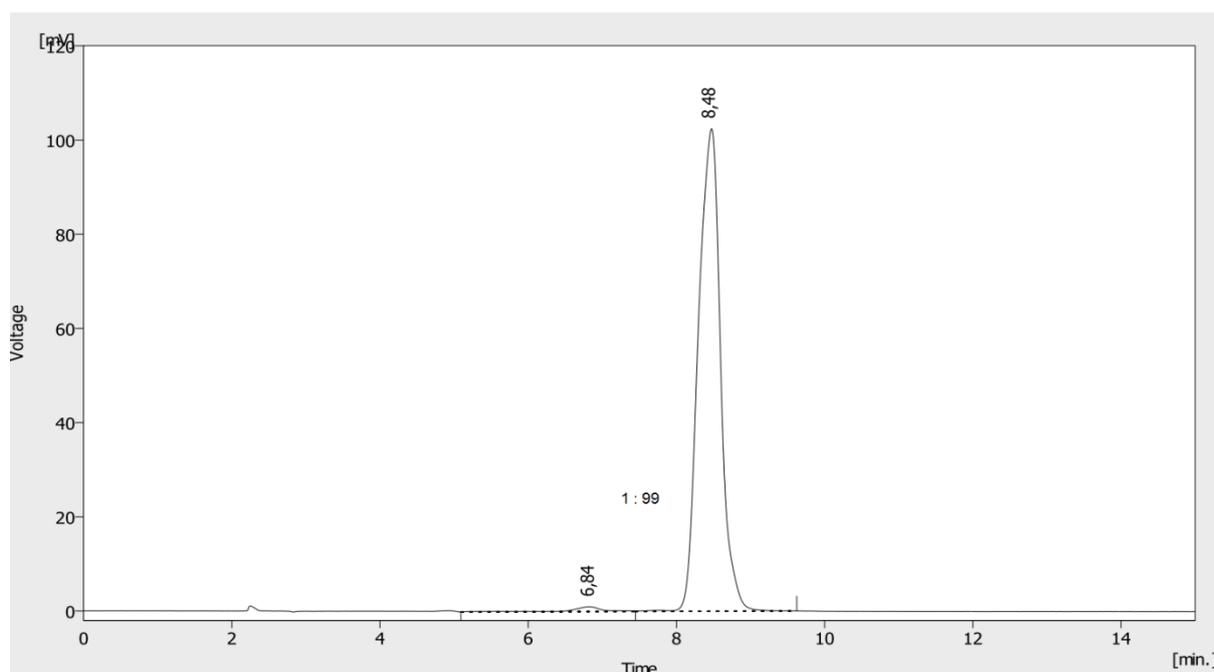
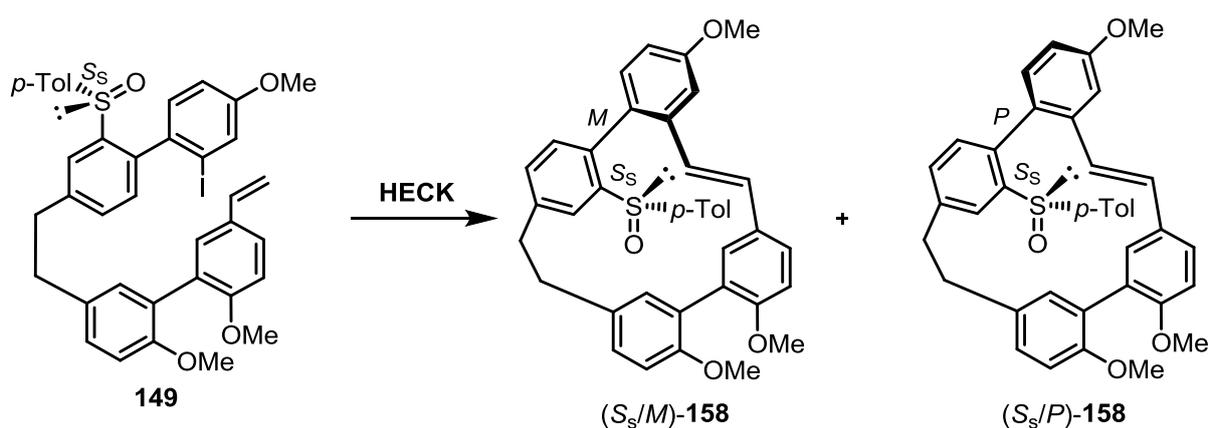


Abbildung 18: HPLC-Chromatogram der HECK-Cyclisierung ohne SPHOS (Säule Nucleosil 50-5, Ethylacetat/Hexan 40:60)

Ohne den Phosphinliganden bildet sich nahezu ausschließlich das kinetisch kontrollierte (S_S/M)-Diastereomers, was den vorher postulierten Mechanismus der Sulfoxid-gesteuerten HECK-Reaktion bestätigt. Dass es sich tatsächlich um die M -Konfiguration an der oberen Achse handelt, wird durch das Diastereomerenverhältnis von Isoplagiochin D (**3**) (vgl. Abb. **22**) belegt.



Pd ₂ dba ₃ [eq]	SPHOS [eq]	T [°C]	t [h]	(S_S/M)- 158 : (S_S/P)- 158
0.2	0.4	110	18	1 : 4
0.2	0.4	70	48	3 : 1
0.2	0.0	70	72	99 : 1

Schema 56: Zusammenfassung der Ergebnisse der atropdiastereoselektiven HECK-Reaktionen

Ergebnisse

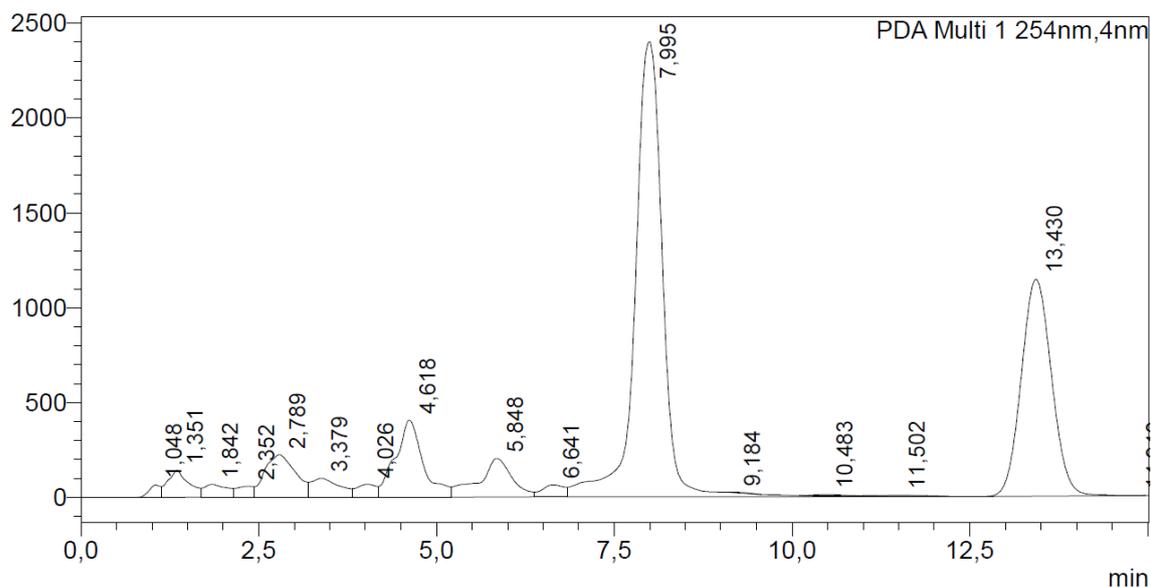
Ein weiterer Beweis der Diastereomerenreinheit dieser Probe soll durch ein Racemisierungsexperiment erhalten werden. Kommt es durch Erhitzen der Probe über eine gewisse Temperatur zu einer Racemisierung an der oberen Achse, bedeutet dies im Umkehrschluss, dass zuvor nur ein Diastereomer vorhanden ist. Die Probe der Substanz wird daher in DMSO-d₆ für eine gewisse Zeit auf verschiedene Temperaturen erwärmt und nach Abkühlen ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen.

Tabelle 4: Racemisierungsexperiment

Temperatur [°C]	Dauer [h]	Racemisierung
120	1	Nein
140	1	Nein
160	1	Nein
180	18	Ja

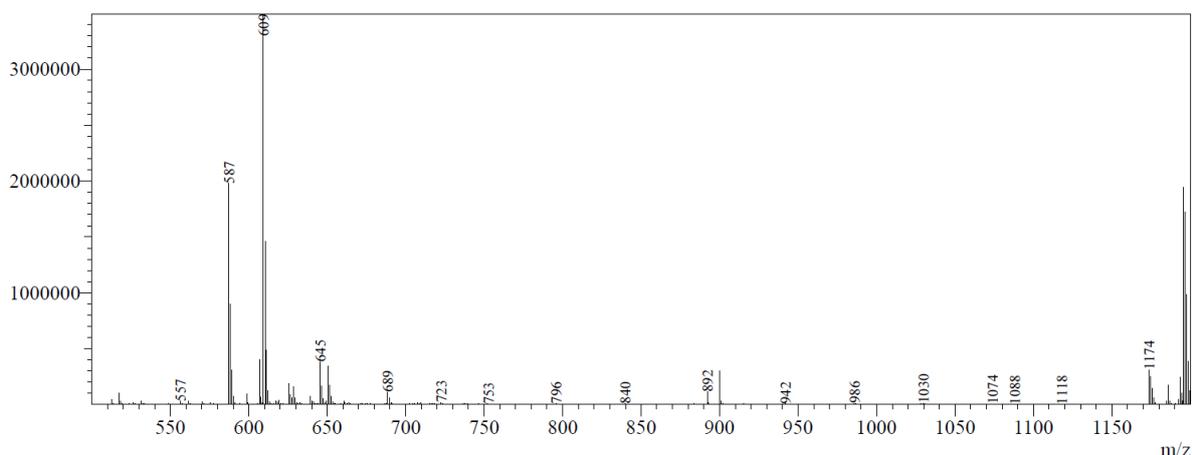
Bis zu einer Temperatur von 160 °C kann bei einer Erwärmungsdauer von 1 h keine Veränderung der Probe beobachtet werden, die obere Biarylachse ist unter diesen Bedingungen stabil. Wird die Temperatur auf 180 °C gesteigert und die Dauer verlängert, kommt es zu einer Veränderung der Probe. Im ¹H-NMR-Spektrum werden mehrere neue Signale für die Methoxy- und Methylgruppen im Molekül beobachtet. Diese können aufgrund einer Racemisierung, aber auch durch eine Zersetzung der Probe entstehen. Aus diesem Grund wird ein RP-LC-Chromatogramm der Probe aufgenommen.

mAU



Ergebnisse

Line#:5 R.Time:7,650(Scan#:460)
MassPeaks:1001
Spectrum Mode:Single 7,650(460) Base Peak:609(3496199)
BG Mode:None Segment 1 - Event 1



Line#:6 R.Time:13,150(Scan#:790)
MassPeaks:1016
Spectrum Mode:Single 13,150(790) Base Peak:609(2515059)
BG Mode:None Segment 1 - Event 1

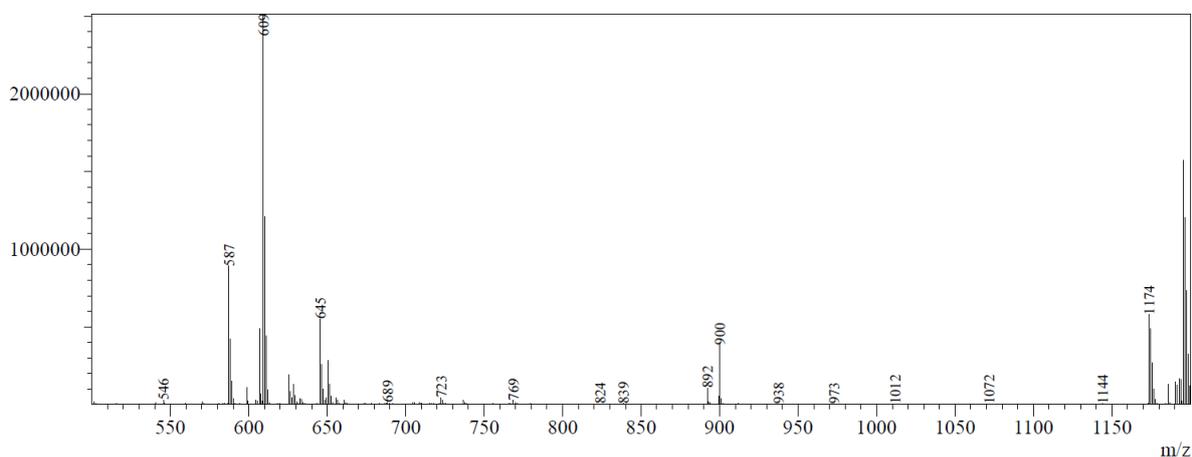


Abbildung 19: RP-LC -MS-Chromatogram des Racemisierungsproduktes
(Säule Luna 100, MeCN/H₂O)

Neben mehreren kleinen Signalen, welche aus der Zersetzung der Probe stammen können, sind zwei eindeutige Peaks zu sehen. Deren massenspektrometrische Untersuchung zeigt für beide Peaks eine identische Masse von 587, was sich wiederum gut mit der Molekülmasse des Cyclisierungsproduktes **158** von 586.75 deckt. Es kommt also durch die Temperatureinwirkung zu einer Racemisierung an der oberen Biarylachse, was im Umkehrschluss beweist, dass die letzte untersuchte HECK-Cyclisierung nahezu ausschließlich das (*S*/*M*)-Diastereomer (99:1) liefert.

Somit kann bei der HECK-Cyclisierung durch Senkung der Temperatur auf 70 °C der Diastereomerenüberschuss auf 98 % gesteigert werden. Gleichzeitig wird auch kein externer Ligand mehr für die HECK-Cyclisierung benötigt.

Ergebnisse

Um nun noch zu beweisen, dass Rotamere die Ursache für die Verdopplung der Signale im NMR-Spektrum sind, wird ein Koaleszenz-Experiment^[39] durchgeführt. Dabei werden temperaturabhängige ¹H-NMR-Spektren aufgenommen, durch die Erhöhung der Temperatur wird die Drehung um die untere Biarylachse erleichtert und so das Auftreten von Rotameren im NMR-Spektrum verhindert. Wenn es sich um Rotamere handelt, sollten sich die Signale mit zunehmender Temperatur zunächst einander annähern und verbreitern, bevor sie zu einem scharfen, einzelnen Signal zusammenfallen (= koaleszieren). In folgender Abbildung wird beispielhaft für diese Veränderung die Methylgruppe des Tolyrestes der Sulfinylgruppe gezeigt.

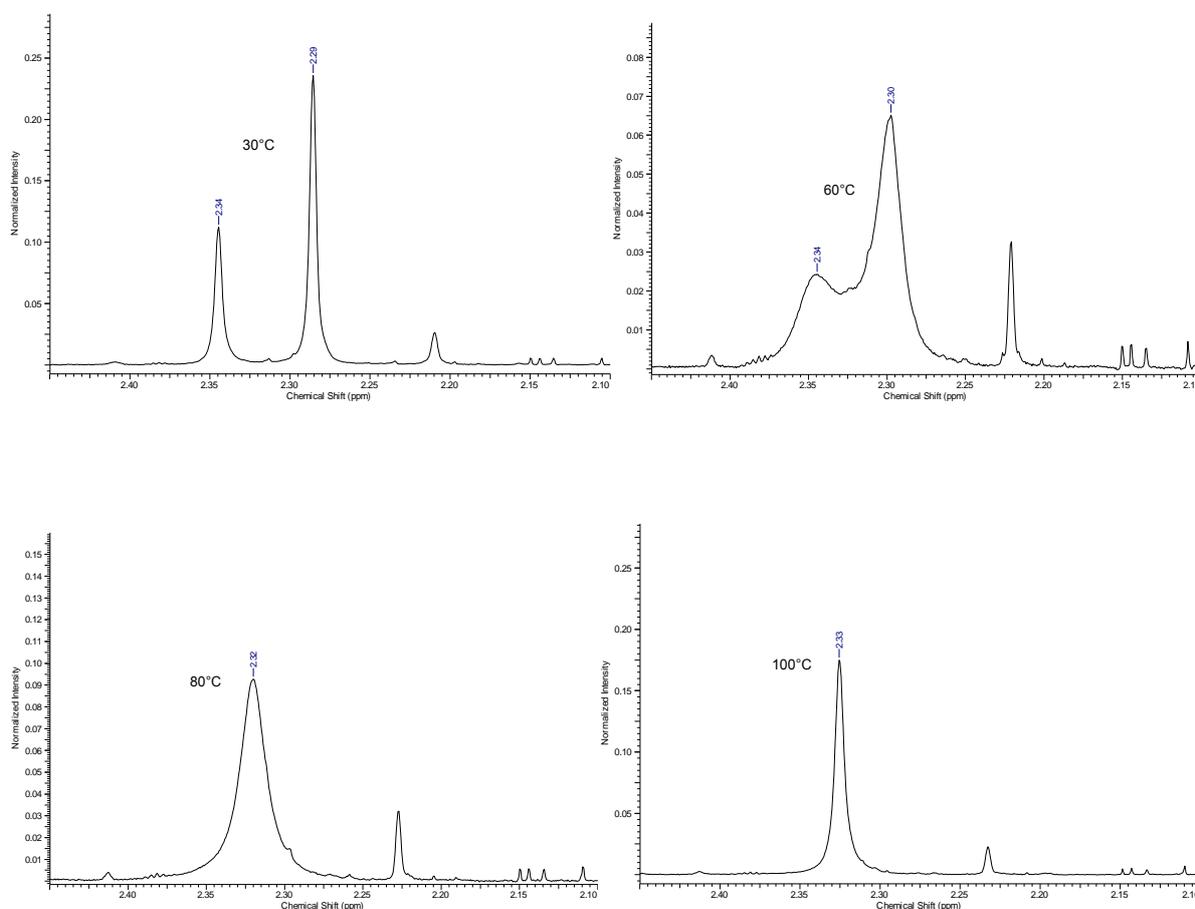
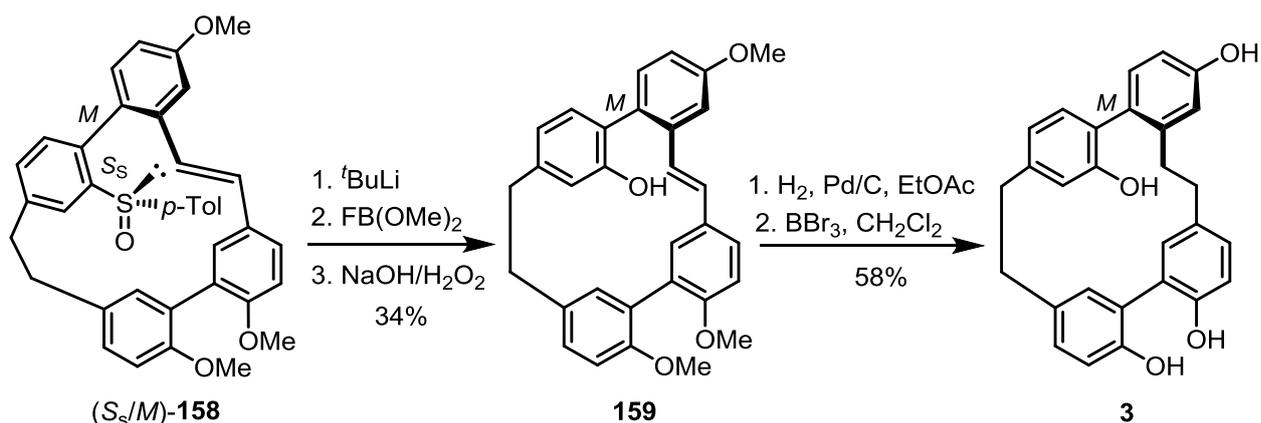


Abbildung 20: ¹H-NMR-Signale der Methylgruppe bei verschiedenen Temperaturen

Die gezeigten ¹H-NMR-Spektren werden in DMSO aufgenommen, was die Veränderung des Verhältnisses der Methylgruppen im Vergleich zu den NMR-Spektren (**Abb. 14**) der ersten durchgeführten HECK-Reaktion erklärt, da die Ausbildung von Rotameren auch vom Lösemittel abhängt. Durch Erhöhung der Temperatur auf 60 °C kommt es bereits zu einer deutlichen Verbreiterung und Überlappung der beiden Signale. Wird die Temperatur auf 80 °C erhöht, fallen die Signale bereits zu einem relativ breiten Signal zusammen. Durch

weitere Temperaturerhöhung auf 100 °C kann ein deutlich schärferer Peak erhalten werden. Dieses Ergebnis des Koaleszenz-Experimentes bestätigt die Annahme, dass die Verdopplung der Signale durch die Ausbildung von Rotameren aufgrund der unteren Biarylachse entsteht. Die Rotationsbarriere für die obere Biarylachse berechnet sich mit einer Näherungsformel^[71] zu 71.2 kJ/mol. Dies bedeutet eine eingeschränkte Rotation, aber keine Ausbildung stabiler Atropisomere unter Normalbedingungen.^[39]

Nachdem nun sicher ist, dass es sich bei dem Produkt der HECK-Reaktion um das gewünschte Cyclisierungsprodukt **158** handelt, kann die Synthese von Isoplagiochin D (**3**) fortgesetzt werden. Im nächsten Schritt wird die Sulfinylgruppe durch Reaktion mit ^tBuLi und FB(OMe)₂ zunächst in den Boronsäureester und durch Zugabe von NaOH/H₂O₂ in das entsprechende Phenol **159** überführt.^[28] Die Ausbeute der Reaktion beträgt nicht optimiert 34 %. Anschließend werden wie üblich (vgl. Kap. 3.1), die Doppelbindung katalytisch hydriert und durch Umsetzung mit BBr₃ die Methoxygruppen abgespalten. Auf diese Weise wird Isoplagiochin D (**3**) mit einer Ausbeute von 58 % über 2 Stufen erhalten.



Schema 57: Darstellung von Isoplagiochin D (**3**)

Durch die Aufnahme eines HPLC-Chromatograms, diesmal unter Verwendung einer chiralen Säule, wird das Enantiomerenverhältnis dieser Probe bestimmt. Das HPLC-Chromatogram weist zwei nicht vollständig getrennte Peaks im Verhältnis 24:76 auf. Durch Vergleich des Chromatograms mit einer bereits in der Diplomarbeit synthetisierten und vermessen Probe, kann nachgewiesen werden, dass es sich um die beiden Enantiomere von Isoplagiochin D (**3**) handelt. Wie in früheren Arbeiten^[7] bereits gezeigt, wird auf einer Chiralcel OD-H Säule (auf Cellulose-Basis) das (*M*)-Enantiomer von Isoplagiochin D (**3**) zuerst eluiert. Auf einer Amylose-2 Phase ist die Elutionsreihenfolge eindeutig umgekehrt. Das überwiegende Vorliegen des (*M*)-Enantiomer deckt sich mit dem postulierten Mechanismus der Sulfoxid-

gesteuerten HECK-Reaktion und ermöglicht somit auch die vorherige Zuordnung der Peaks von Verbindung **158** bezüglich ihrer Konfiguration an der oberen Achse.

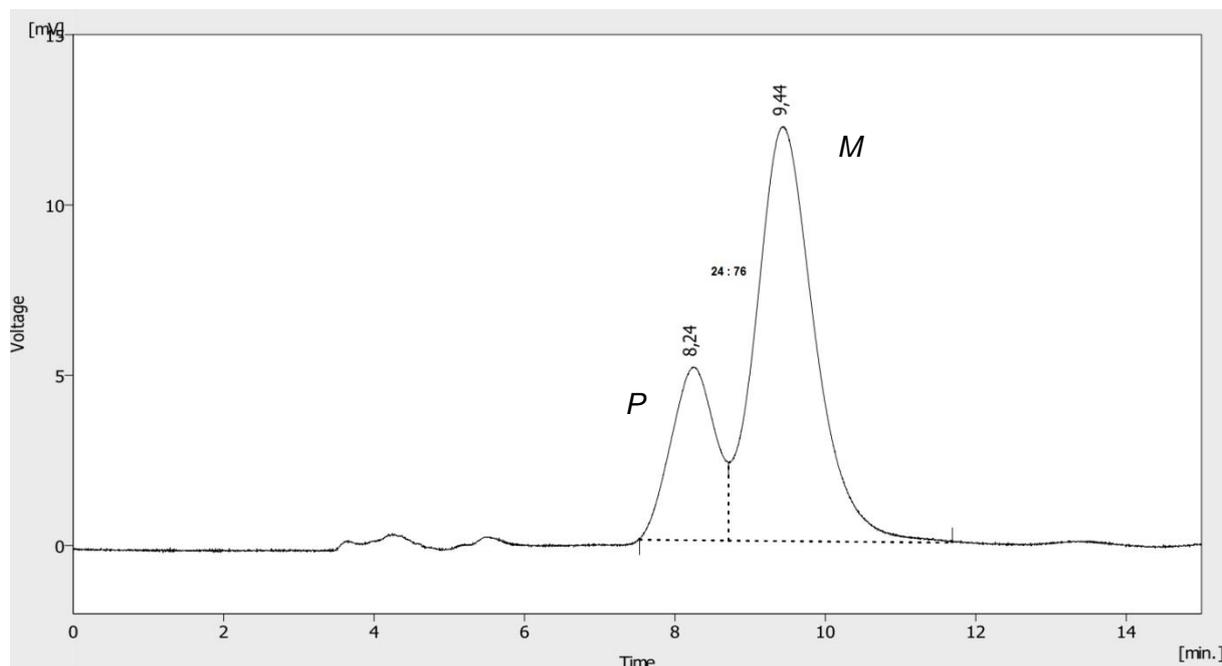
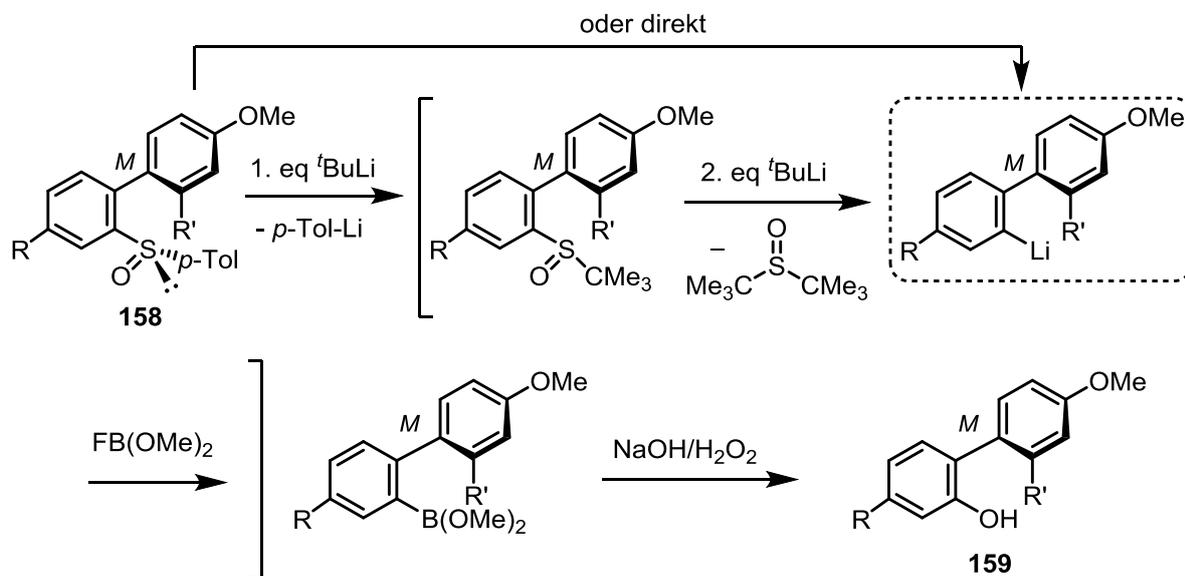


Abbildung 21: HPLC-Chromatogram von Isoplagiochin D (**3**) (Säule Amylose 2, IPA/Hexan 30:70)

Die Syntheseroute mit dem Sulfoxid-Auxiliar in *ortho'*-Position liefert in erster Durchführung also Isoplagiochin D (**3**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 52 %. Da das Cyclisierungsprodukt **158**, bewiesen durch mehrere Versuche, aber diastereomerenrein ist, musste es in einer der nachfolgenden Reaktionen zu einer teilweisen Racemisierung gekommen sein. Am ehesten könnte dies im Verlauf der Substitutionsreaktion der Sulfinylgruppe zur Hydroxyfunktion erfolgt sein (Schema 58).



Schema 58: Mechanismus der Sulfinylsubstitution zum Phenol

Ergebnisse

Insbesondere der lithiierte Aromat könnte bei Temperaturen von -78 bzw. 0 °C nicht stabil bezüglich der oberen Achse sein.

Aus diesem Grund wird die Substitutionsreaktion bei -89 °C wiederholt und auch die benötigte Zugabe von NaOH/H₂O₂ in dieser Reaktion bei obiger Temperatur durchgeführt. Die Reaktionsmischung wird anschließend langsam auf RT erwärmt. Die Probe wird mittels HPLC an chiraler Phase vermessen um das Enantiomerenverhältnis zu bestimmen und somit zu überprüfen, ob wirklich die Substitutionsreaktion für die vorherige Racemisierung verantwortlich ist. Das erhaltene Chromatogramm zeigt zwei getrennte Signale, von denen das kleinere eine Überlagerung von zwei Signalen darstellt. Das Verhältnis beträgt, ohne Berücksichtigung der Unreinheit des kleineren Signals 9:91 zugunsten des (*M*)-Enantiomers.

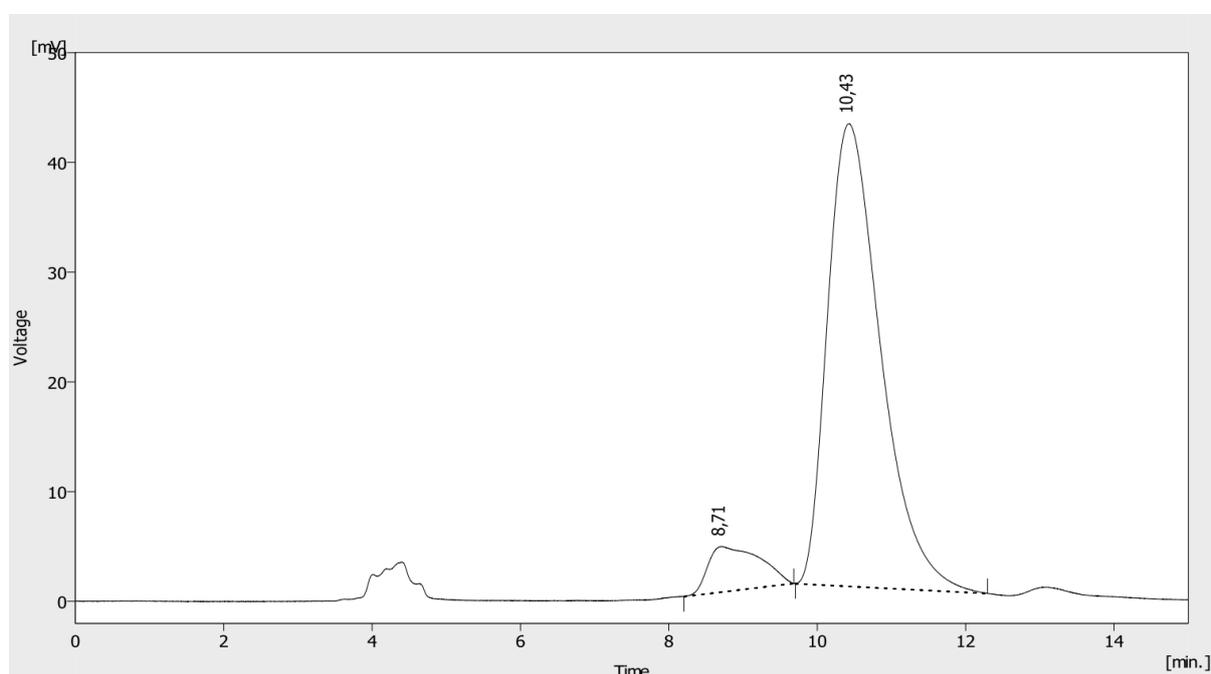


Abbildung 22: HPLC-Chromatogramm von Phenol **159** (Säule Amylose 2, IPA/Hexan 50:50)

Die massenspektrometrische Untersuchung der Probe bestätigt, dass es sich bei den beiden Peaks um Enantiomere handelt und das kleinere Signal aus einer Mischung von zwei Signalen besteht.

Anschließende Hydrierung und Entschützung der Methoxygruppen liefert wiederum Isoplagiochin D (**3**). Das Enantiomerenverhältnis dieser Probe wird wieder durch Aufnahme eines HPLC-Chromatograms an chiraler Phase ermittelt. Das erhaltene Chromatogramm zeigt ein Verhältnis von 10:90 mit Bevorzugung des postulierten (*M*)-Enantiomers. Durch die Absenkung der Temperatur kann also eine Erhöhung des ee-Wertes um 28 % auf einen akzeptablen Wert von 80% erreicht werden. Desweiteren kann bestätigt werden, dass durch

die Hydrierung und Entschützung das Enantiomerenverhältnis nicht negativ beeinflusst wird. Der erhaltene Enantiomerenüberschuss von 80 % stellt den bis dato besten Wert von synthetisch hergestelltem enantiomeren-angereichertem Isoplagiochin D (**3**) dar. Isoplagiochin D ist zugleich das bisher einzige atropselektiv hergestellte makrocyclische Bisbibenzyl.

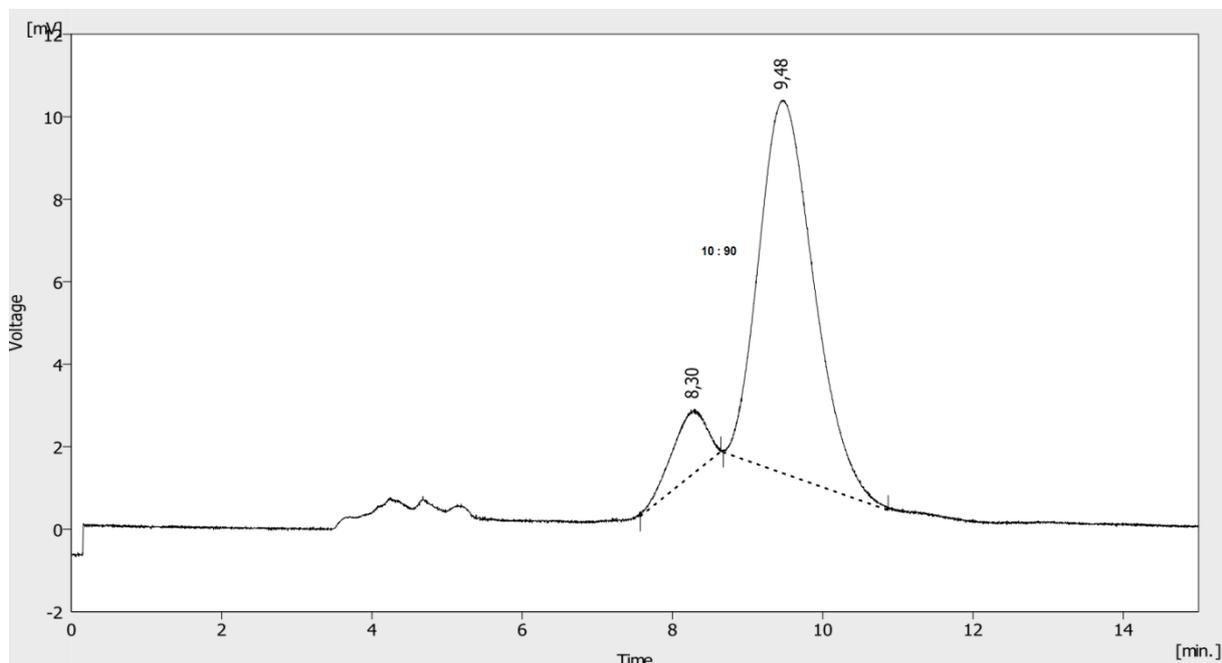
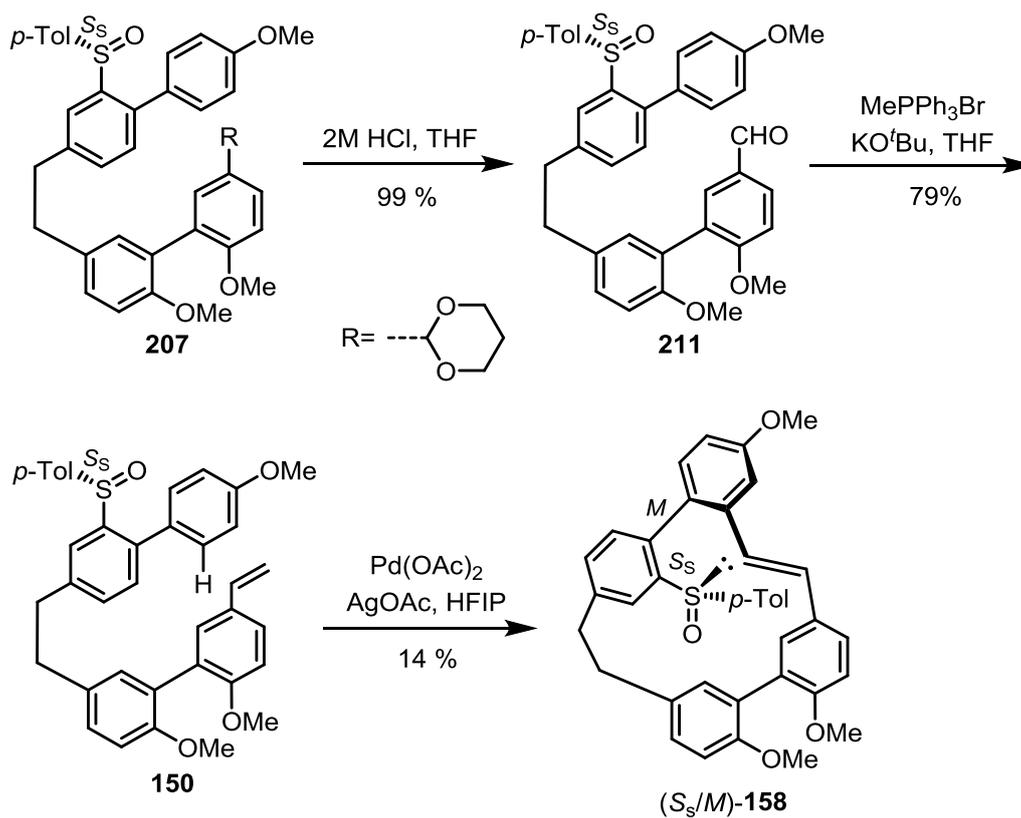


Abbildung 23: HPLC-Chromatogram von Isoplagiochin D (**3**) (Säule Amylose 2, IPA/Hexan 30:70)

3.3.6 Syntheseroute mit C-H-Aktivierung

Gemäß der Synthesplanung soll der Precursor **150** ausgehend von der, auch in der letzten Synthese verwendeten, Verbindung **207**, aufgebaut werden. In dieser Synthese dient die Sulfinylgruppe in der HECK-Cyclisierung nicht nur als chirales Auxiliar, sondern auch zur C-H-Aktivierung der *ortho*'-Position. Daher ist keine Abgangsgruppe nötig, die Palladium-Insertion erfolgt in die aktivierte C-H-Bindung. Die Synthese ist angelehnt an die Syntheseroute in Kap. 3.3.5, spart aber die Iod-Einführung in der *ortho*'-Position. Sie startet mit der Entschützung der Aldehydfunktion von Sulfinylbibenzyl **207**. Die freie Aldehydfunktion von **211** wird dann in einer Methylen-WITTIG-Reaktion zur Cyclisierungsvorstufe **150** umgesetzt. Die Ausbeute über beide Stufen beträgt 78 %. Durch Umsetzung mit Pd(OAc)₂ in HFIP mit AgOAc als Base kann eine geringe Menge Produkt isoliert werden. Die Ausbeute beträgt nach 24 h bei 80 °C maximal 14 %. Im Vergleich zu den HECK-Reaktionen mit Iod als Abgangsgruppe, welche bis zu 66 % Ausbeute liefert, verläuft diese Reaktion deutlich schlechter.



Schema 59: Darstellung von Vorstufe **150** und C-H-aktivierte HECK-Reaktion

Das Diastereomerenverhältnis wird wiederum durch Aufnahme eines HPLC-Chromatogramms (siehe Abb. 24) bestimmt. Der Wert von 5:95 zugunsten des (S_s/M)-Diastereomers erreicht annähernd den Wert bei der HECK-Reaktion mit Iod als Abgangsgruppe.

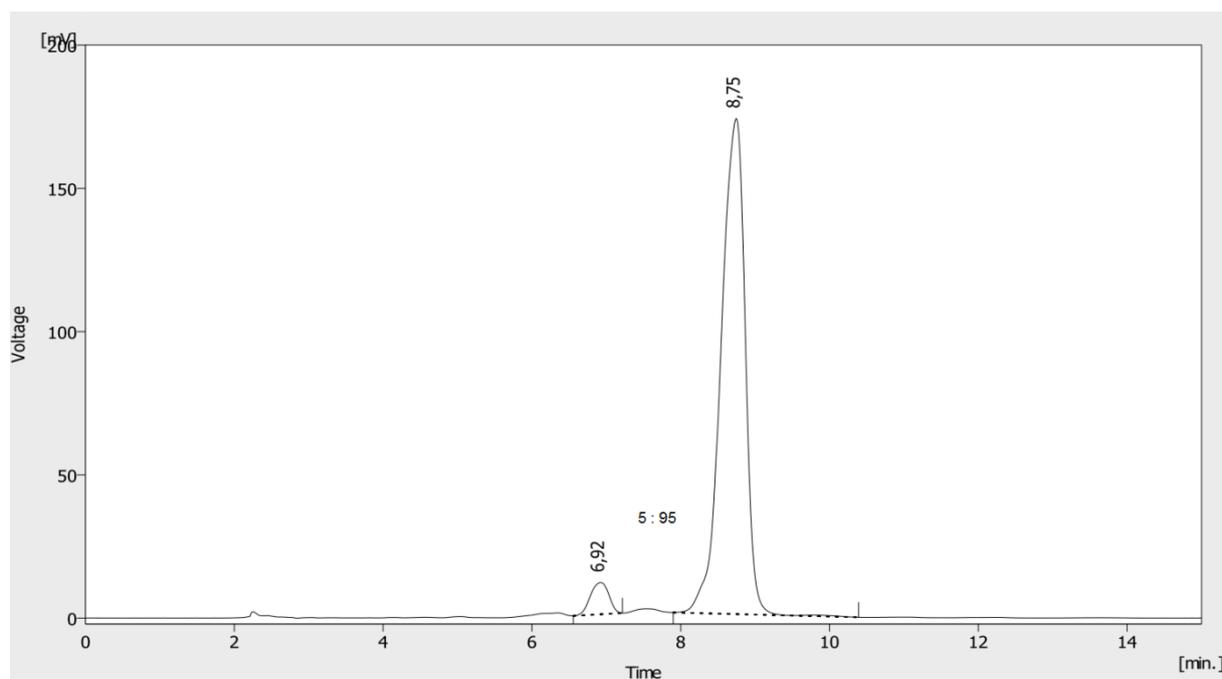
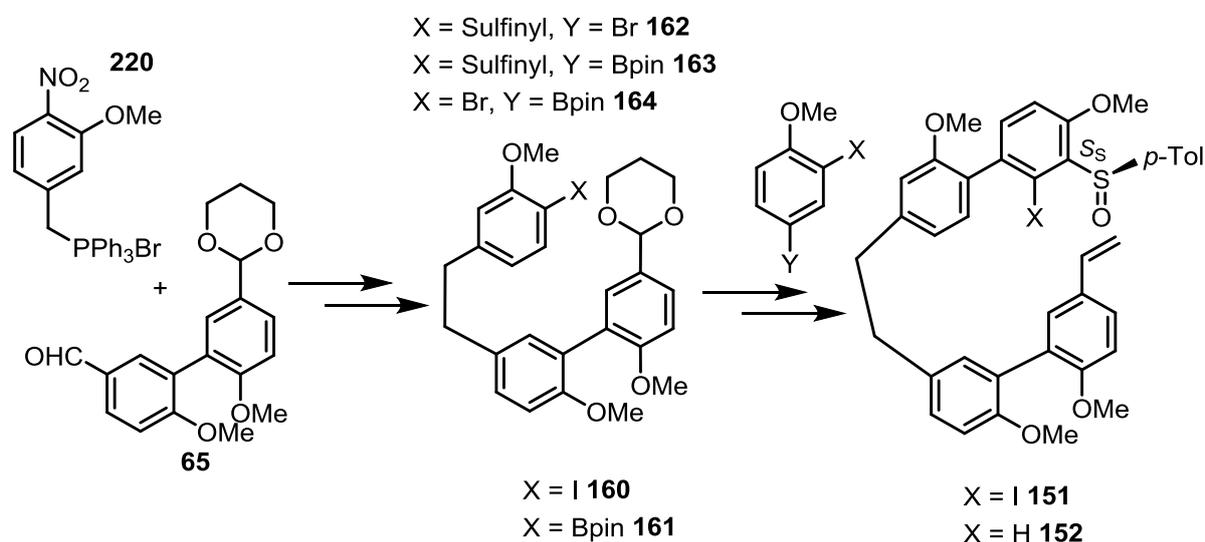


Abbildung 24: HPLC-Chromatogramm von C-H-aktivierter HECK-Reaktion (Säule Nucleosil 50-5, Ethylacetat/Hexan 40:60)

3.4 Atropselektive Synthese von Isoplagiochin D mittels *ortho*-ständiger Auxiliär-gesteuerter HECK-Reaktion

Gemäß Synthesepfung sollen die Precursoren **151** und **152** ebenfalls nach dem Baukastenprinzip aufgebaut werden.



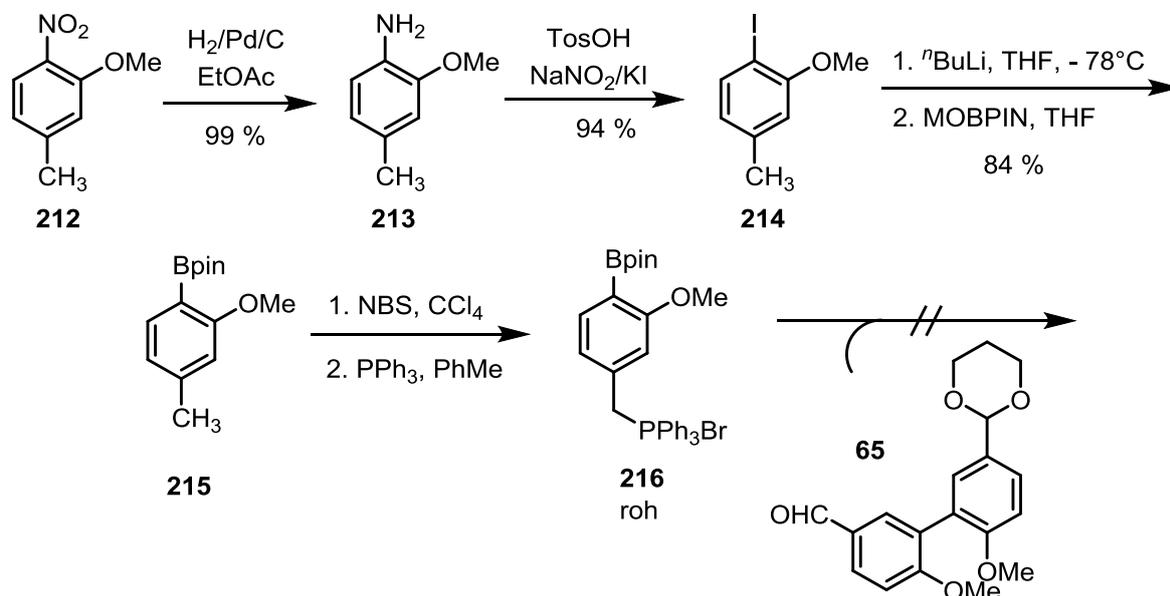
Schema 60: Allgemeine Syntheseroute zur Darstellung der Precursoren **151** und **152**

3.4.1 Erste Syntheseroute

In dieser Synthese soll die linke Ethenbrücke im Molekül wieder durch eine WITTIG-Reaktion mit dem bekannten Südbaustein **65** und anschließender katalytischer Hydrierung aufgebaut werden. Durch Probleme bei der katalytischen Hydrierung unter Erhalt einer Halogenfunktion (vgl. Kap. **3.3.1**) soll das zu synthetisierende Phosphoniumsalz keine Halogenfunktion, sondern eine Boronsäureesterfunktion beinhalten. Diese sollte unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung stabil sein.^[72]

Im ersten Schritt der Synthese des Phosphoniumsalz-Bausteins **216** wird die Nitrogruppe von 2-Methoxy-4-methyl-1-nitrobenzol (**212**) durch katalytische Hydrierung zur Aminfunktion reduziert. Die Reaktion verläuft nahezu quantitativ. 2-Methoxy-4-methylanilin (**213**) wird im nächsten Schritt in einer Diazotierung in das entsprechende Iodid **214** überführt. Die Ausbeute dieser Reaktion beträgt 94 %. Durch Umsetzung von 1-Iod-2-methoxy-4-methylbenzol (**214**) mit ⁿBuLi und MOBPIN kann zu 84 % der Boronsäureester **215** erhalten werden. Anschließend soll durch radikalische Bromierung der benzylicischen Position mit NBS und Reaktion mit PPh₃ das Phosphoniumsalz **216** erhalten werden. Anhand des NMR-Spektrums kann auch Produkt nachgewiesen werden, jedoch ist eine Reinigung nicht

möglich. Aus diesem Grund wird das Phosphoniumsalz **216** ohne weitere Reinigung in einer WITTIG-Reaktion mit dem Südhälftenbaustein **65** umgesetzt. Die Reaktion liefert aber keinerlei Produkt, der Südhälftenbaustein lässt sich nahezu komplett wieder reisolieren, was vermutlich an der Verunreinigung des Phosphoniumsalzes **216** liegt.



Schema 61: Synthese und versuchte Umsetzung des Bausteins **216**

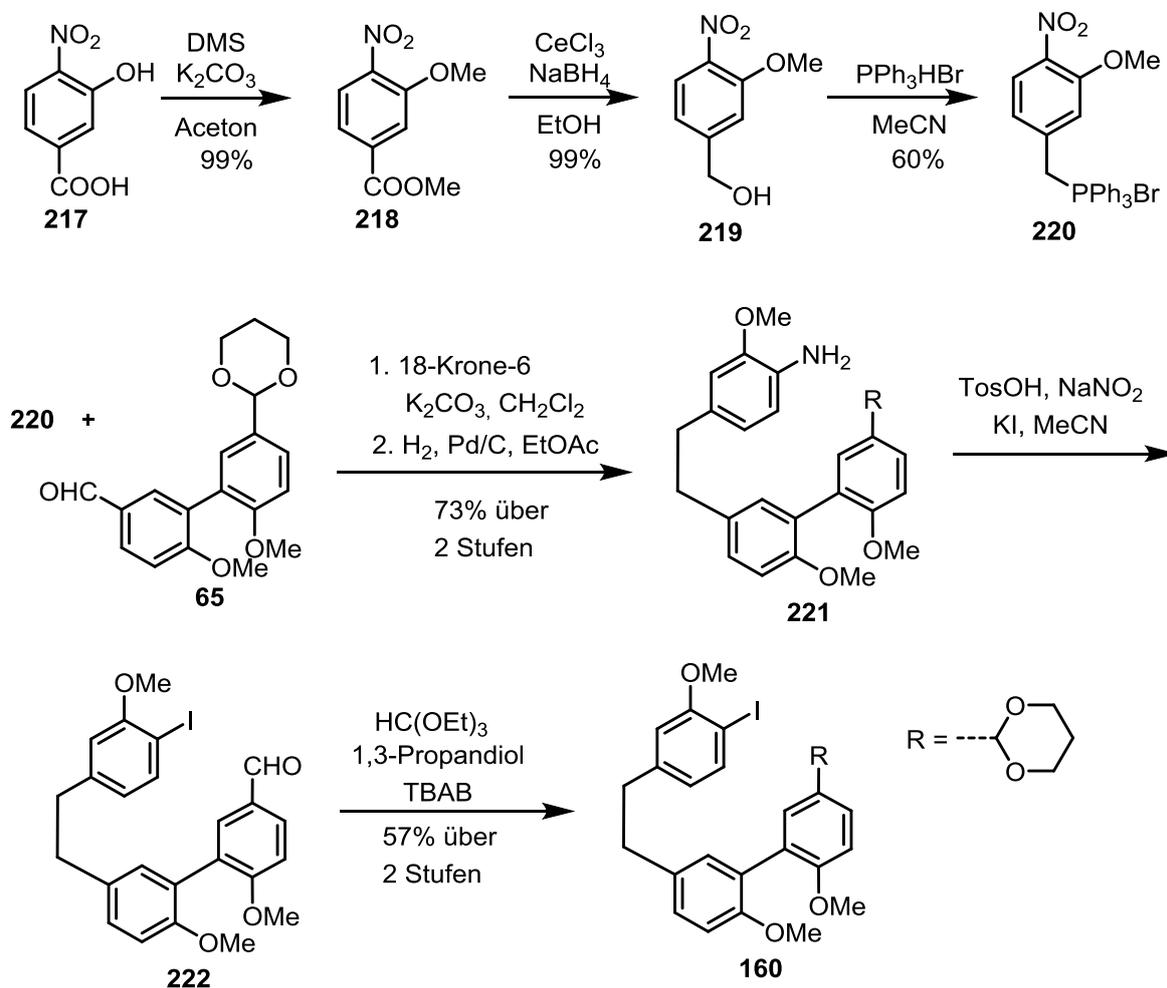
Aufgrund dieser Probleme und gleichzeitig durchgeführten Reaktionen mit dem käuflichen Phosphoniumsalz **189** (vgl. Kap. 3.3.2) wird die folgende alternative Synthese weiter verfolgt.

3.4.2 Synthese von Vorstufe **160**

In Anlehnung an Kap. 3.2.2 wird ein Phosphoniumsalz-Baustein synthetisiert, welcher ebenfalls eine Nitrogruppe beinhaltet, die nach der WITTIG-Reaktion durch eine katalytische Hydrierung die benötigte Aminfunktion liefert.

Im ersten Schritt der Synthese des Phosphoniumsalzes **220** wird 3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**217**) durch Reaktion mit Dimethylsulfat an der Hydroxy- und der Carbonsäurefunktion methyliert. Die Ausbeute dieser Reaktion beträgt 99 %. Anschließend wird in einer LUCHE-Reduktion mit $\text{CeCl}_3 / \text{NaBH}_4$ der Carbonsäureester mit einer Ausbeute von 99 % zum entsprechenden Benzylalkohol umgesetzt. Dieser wird dann durch Umsetzung mit PPh_3HBr in das Phosphoniumsalz **220** überführt. Die Ausbeute beträgt 60 %. Das so erhaltene Phosphoniumsalz **220** wird in einer WITTIG-Reaktion mit dem Südhälftenbaustein **65** umgesetzt und das erhaltene Stilben über $\text{Pd}(5\%)/\text{C}$ hydriert. Über beide Stufen kann eine Ausbeute an Amin **221** von 73 % erreicht werden. In den nächsten Schritten wird erneut die

Aminfunktion in einer Diazotierung zum Iodid **222** umgesetzt und die Aldehydfunktion als Acetal geschützt. Die Ausbeute an Iodid **160** beträgt über diese beiden Stufen 57 %. Ausgehend von dieser Vorstufe **160** werden zwei Ansätze verfolgt um die Synthese der Cyclisierungsvorstufe **165** zu vervollständigen.



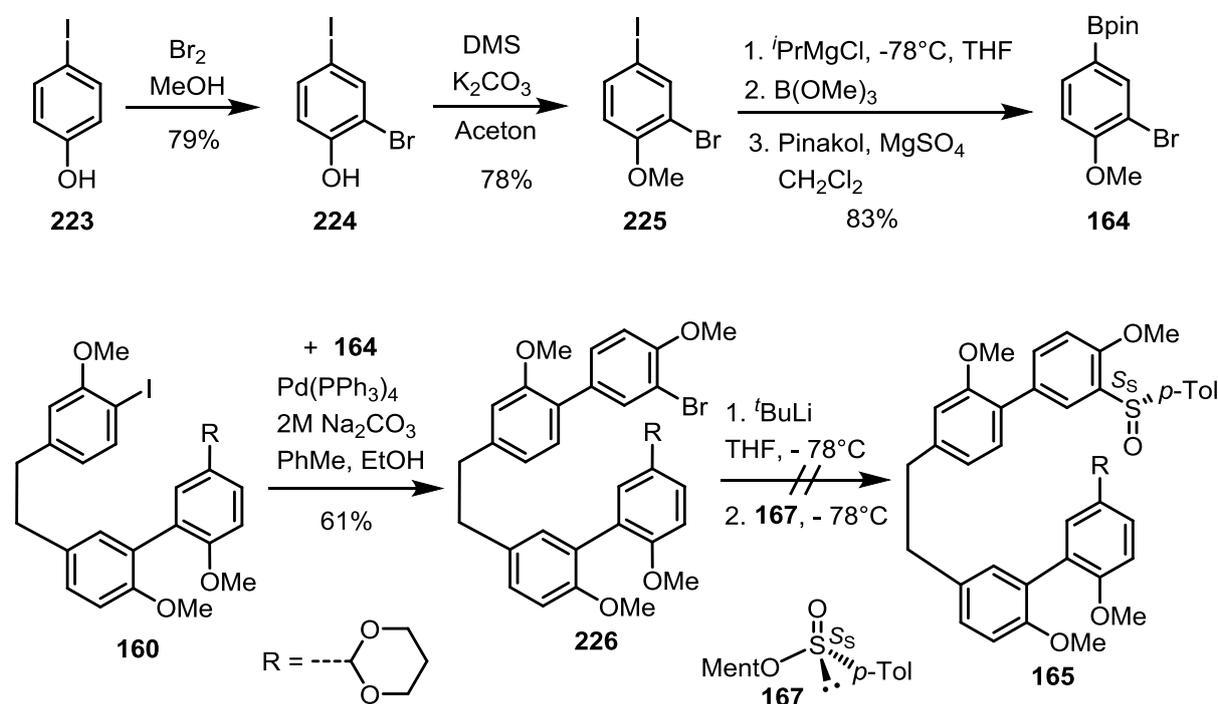
Schema 62: Synthese der Vorstufe **160**

3.4.3 Syntheseroute mit später Einführung der Sulfinylgruppe

In dieser Synthese soll die Sulfinylgruppe erst nach der SUZUKI-Reaktion in das Biaryl **226** eingeführt werden. Zunächst muss dafür ein neuer Boronsäureester-Baustein **164** synthetisiert werden. Im ersten Schritt wird 4-Iodphenol (**223**) durch Reaktion mit Brom zu 2-Brom-4-iodphenol (**224**) umgesetzt. Anschließende Methylierung mittels Dimethylsulfat liefert 2-Brom-4-iodanisol (**225**) mit einer Ausbeute von 87 % über beide Stufen. Im letzten Schritt dieser Baustein-Synthese wird durch Umsetzung mit $i\text{PrMgCl}$ und B(OMe)_3 die

entsprechende Boronsäure synthetisiert, die direkt durch Reaktion mit Pinakol in den Boronsäureester **164** überführt wird. Die Ausbeute dieser Stufe beträgt 83 %.

Der Boronsäureester **164** wird dann mit der Vorstufe **160** in einer SUZUKI-Reaktion zum Aufbau der oberen Biarylachse umgesetzt, die Ausbeute an Biaryl **226** beträgt 61 %. Anschließend soll nach den bisher erfolgreichen Bedingungen die Sulfinylgruppe in das Molekül eingeführt werden. Nach Umsetzung mit $t\text{BuLi}$ und Menthylsulfinat kann aber nur H-substituiertes Produkt erhalten werden. Es kommt also wiederum zu einer vollständigen Lithierung, aber zu keiner Substitution durch das Menthylsulfinat. Aufgrund fehlender Ausgangsmaterialien kann die Synthese hier nicht wiederholt werden.

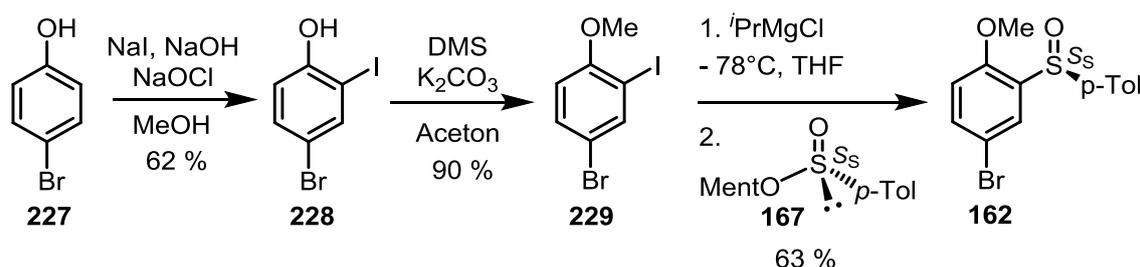


Schema 63: SUZUKI-Reaktion mit nachfolgender Sulfoxideinführung

Da sich die späte Einführung der Sulfinylgruppe in das Molekül als problematisch erweist, wird versucht, einen alternativen Baustein zu synthetisieren, der diese bereits beinhaltet. Auf diese Weise würde die Einführung der Sulfinylgruppe auf ein kleineres und einfacheres Molekül verschoben, wodurch auch eine moderate Ausbeute leichter zu tolerieren wäre.

3.4.4 Syntheseroute mit Sulfoxidbaustein 162

Die Synthese des neuen Sulfoxidbausteins **162** beginnt mit der Iodierung von 4-Bromphenol (**227**) mit NaI und NaOCl. Auf diese Weise kann 62 % 4-Brom-2-iodphenol (**228**) erhalten werden. Im nächsten Schritt wird mittels Dimethylsulfat die Hydroxyfunktion methyliert, die Ausbeute an 4-Brom-2-iodanisol (**229**) beträgt 90 %. Im letzten Schritt der Synthese wird über eine Grignard-Reaktion mit $^i\text{PrMgCl}$ und Menthylsulfinat die Sulfinylgruppe in das Molekül eingeführt. Der Sulfoxidbaustein **162** wird in 63 % Ausbeute erhalten.



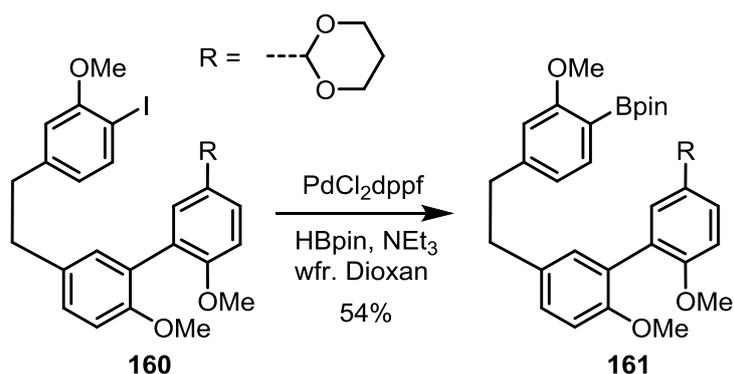
Schema 64: Darstellung des Sulfoxidbausteins **160**

Um diesen Baustein in der Synthese des Naturstoffes einsetzen zu können, muss die Iodfunktion der Vorstufe **160** in eine Boronsäuregruppe umgewandelt werden. Zu diesem Zweck werden mehrere Versuche durchgeführt, da sich die Einführung als überraschend schwierig erwies. Im ersten Versuch wird die Vorstufe **160** mit $^t\text{BuLi}$ und MOBPIN umgesetzt, es kann aber kein Produkt, sondern nur H-substituierte Verbindung isoliert werden. In den nächsten Versuchen werden verschiedene Bedingungen einer Pd-katalysierten Einführung der Boronsäureesterfunktion getestet.

Tabelle 5: Darstellung des Boronsäureester **161**

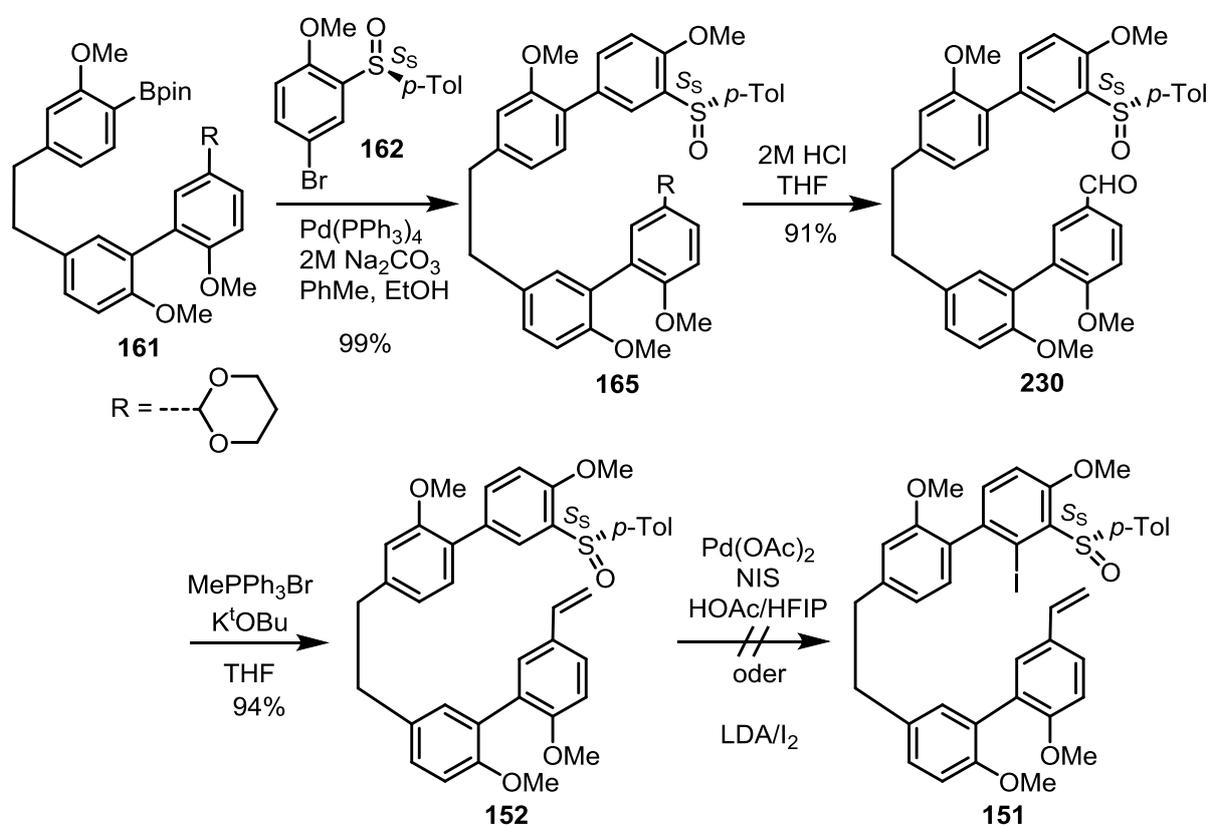
Pd-Quelle	Bpin-Quelle	Base	Lösemittel	Ausbeute
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	Bis(pinacolato)diboron	KOAc	DMSO	/
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Bis(pinacolato)diboron	KOAc	DMSO	16 %
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	Pinacolboran	NEt_3	Dioxan	54 %

Die durchgeführten Versuche mit Bis(pinacolato)diboron als Bpin-Quelle sind nicht erfolgreich oder die Ausbeute ist zu gering, um mit dieser in der Synthese fortzufahren. Erst durch den Wechsel auf Pinacolboran als Bpin-Quelle kann eine akzeptable Ausbeute von 54 % erreicht werden.



Schema 65: Darstellung des Boronsäureesters **161**

Mit dem Boronsäureester **161** in der Hand kann nun die SUZUKI-Reaktion zum Aufbau der oberen Biarylachse versucht werden. Nach Umsetzung mit dem neu synthetisierten Sulfoxid-Baustein **162** wird Biaryl **165** in einer Ausbeute von 99 % erhalten. Im nächsten Schritt der Synthese wird durch Umsetzung mit 2M HCl die Acetalschutzgruppe der Aldehydfunktion entfernt. Der freie Aldehyd **230** kann zu 91 % isoliert werden. Anschließende Methylene-WITTIG-Reaktion liefert das endständige Alken **152** in 94 % Ausbeute.



Schema 66: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **151**

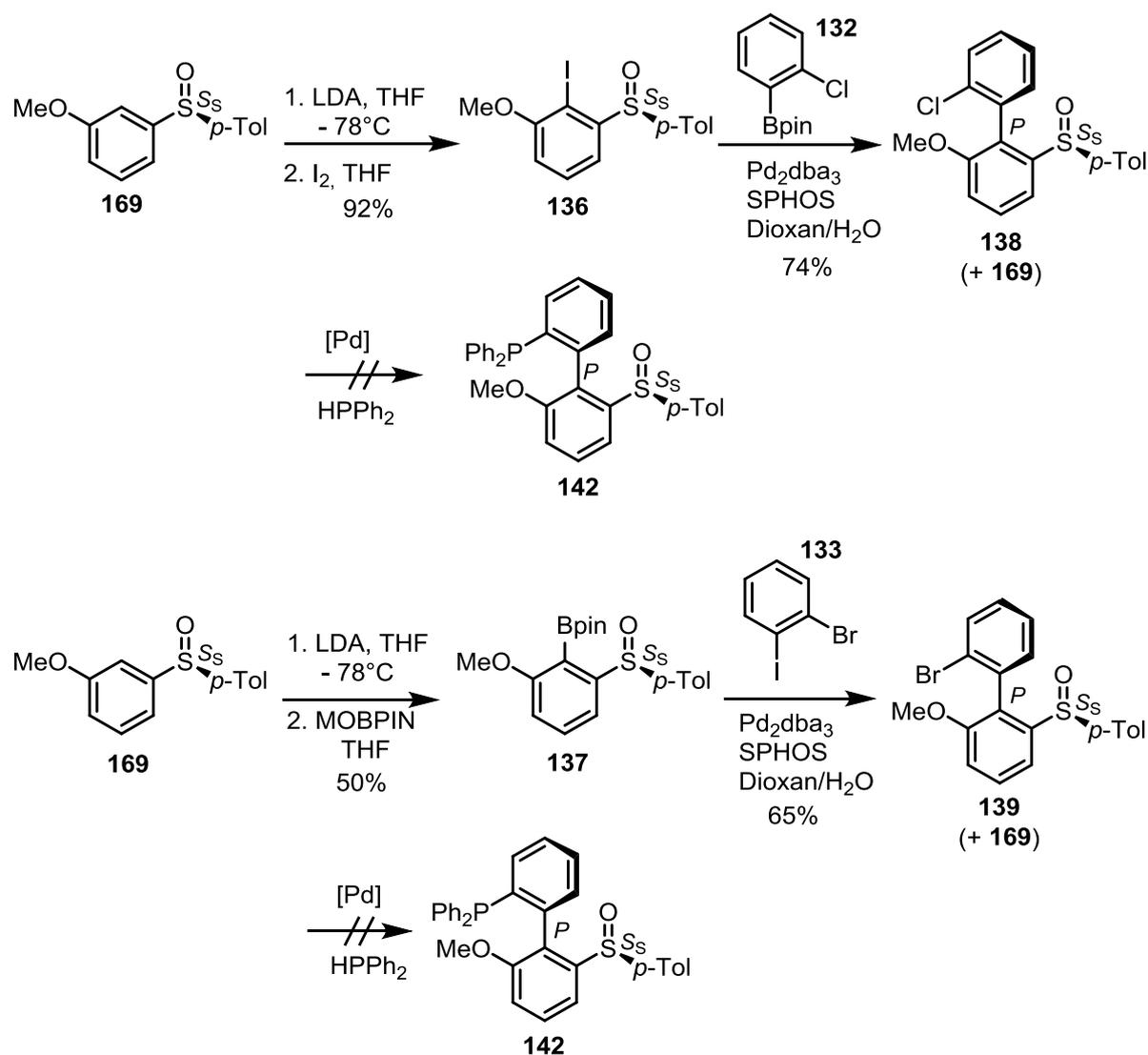
Im letzten Schritt der Synthese soll nun noch die Iodfunktion in *ortho*-Stellung zur Sulfinylgruppe eingeführt werden. Durch die guten Resultate der *ortho*-Iodierung mittels Pd(OAc)₂/NIS werden diese Bedingungen auch in dieser Synthese getestet. Nach Aufarbeitung kann aber kein Produkt isoliert werden. Als Alternative bleibt noch die Einführung über LDA/I₂, wie dies auch in der Ligandsynthese (vgl. Kap. 3.2.1) erfolgt. Jedoch ist es auch hierbei nicht möglich, Produkt zu isolieren. Als Hauptfraktion kann nicht umgesetztes Edukt reisoliert werden. Aus diesen Ergebnissen wird der Schluss gezogen, dass diese Position, aufgrund ihrer sterischen Hinderung, die Einführung einer solch großen Gruppe (Iod) nicht zulässt.

Auf analoge Versuche zur C-H-Aktivierung wird aufgrund der geringeren Ausbeute, im Vergleich zur HECK-Cyclisierung mit Iod-Abgangsgruppe bei den Versuchen in Kap. 3.3.6, verzichtet. Die Erfolgsaussichten dieser C-H-aktivierten Umsetzung sind nochmals geringer als bei Cyclisierungsvorstufe **150**, da es zu einer Konkurrenzreaktion mit der *ortho*-Position im Tolyrest der Sulfinylgruppe kommen könnte. Aus diesem Grund wird die Synthese an dieser Stelle abgebrochen.

4 Zusammenfassung der Ergebnisse

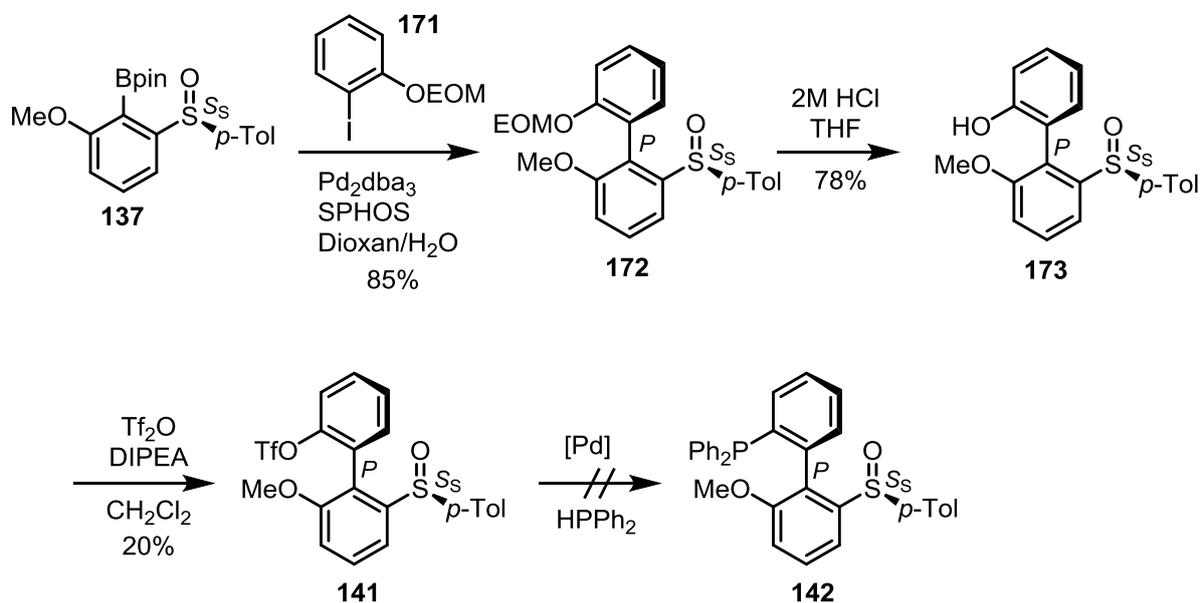
4.1 Versuche zur Synthese eines chiralen Biarylliganden mit *ortho*-ständiger Sulfinylgruppe

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese eines neuartigen, chiralen Biarylliganden mit *ortho*-ständiger Sulfinylgruppe, der beispielsweise in katalytischen atropselektiven HECK-Reaktionen eingesetzt werden kann. Erste Syntheseveruche über ein Chloraren bzw. Bromaren waren aufgrund nicht abtrennbarer Nebenprodukte bei der Bildung der Biarylverbindungen **138** bzw. **139** nicht erfolgreich und wurden vor der letzten Stufe abgebrochen.



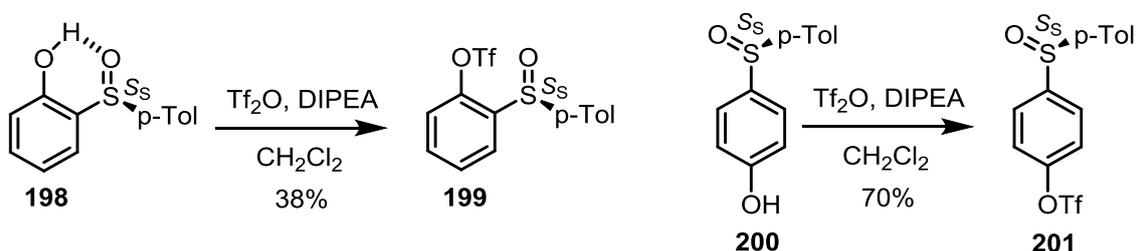
Schema 67: Syntheserouten mit Chloraren bzw. Bromaren (abgebrochen)

In einer alternativen Syntheseroute sollte die Phosphingruppe über eine Triflatfunktion eingeführt werden. Die Darstellung des Triflats aus **173** erwies sich aber als überraschend schwierig und lieferte mit maximal 20 % eine nicht akzeptable Ausbeute.



Schema 68 : Syntheseroute mit Triflat als Abgangsgruppe (abgebrochen)

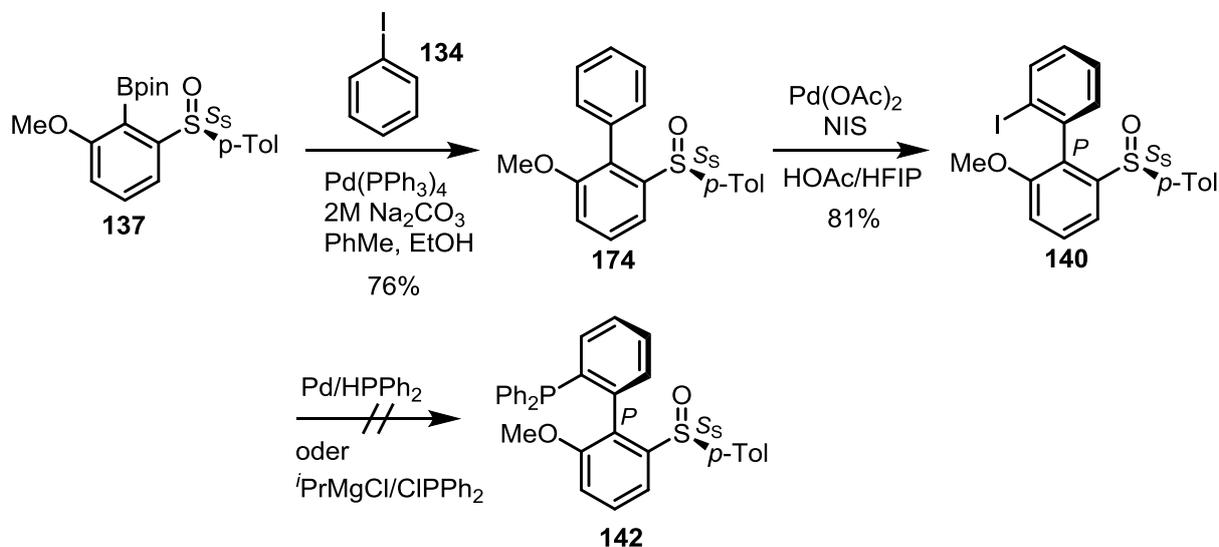
Durch einfache Versuche zur Triflatdarstellung bei unterschiedlicher Stellung der Sulfonylgruppe zur reagierenden Hydroxyfunktion konnte gezeigt werden, dass sich eine *ortho*-ständige Sulfonylgruppe störend auf die Darstellung auswirkt. Dies liegt wahrscheinlich an der Ausbildung einer starken Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Sauerstoffatom der Sulfonylgruppe und der Hydroxyfunktion.



Schema 69: Einfluss der Sulfonylgruppe auf die Darstellung eines Triflats

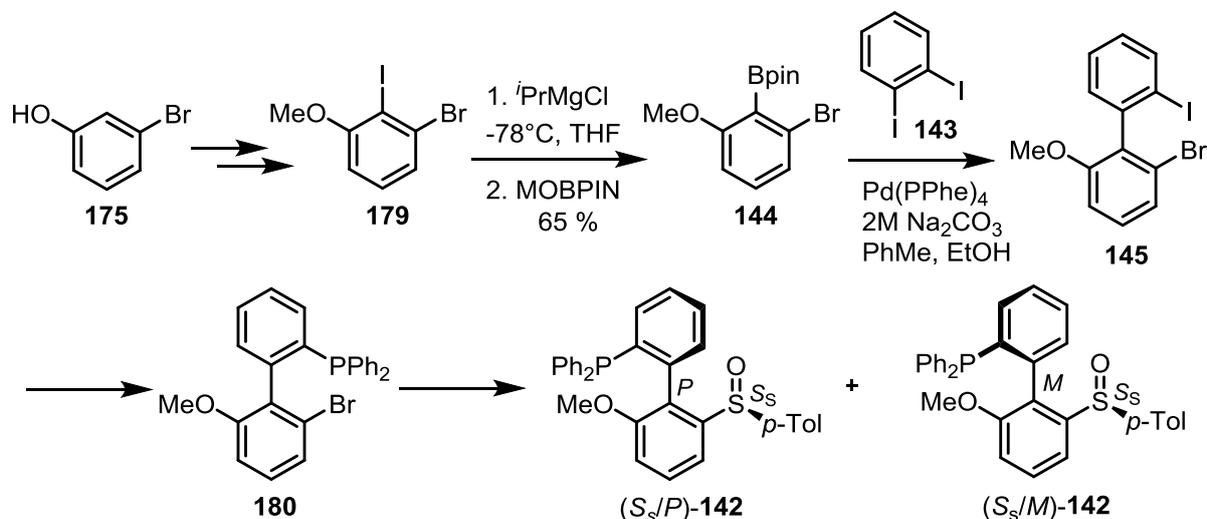
Durch die neuentwickelte Methode der Iodierung von Biarylen in *ortho*-Position zur Sulfonylgruppe, ergab sich eine neue mögliche Synthesestrategie. In dieser kann die benötigte Abgangsgruppe nach der Biarylknüpfung eingeführt werden. Unter den getesteten Bedingungen der Phosphindarstellung konnte entweder eine Zersetzung der Probe

(Pd/HPPH₂) oder kein Umsatz (ⁱPrMgCl/CIPPh₂) beobachtet werden, sodass auch diese Syntheseroute abgebrochen wurde.



Schema 70: Syntheseroute mit Iodid als Abgangsgruppe

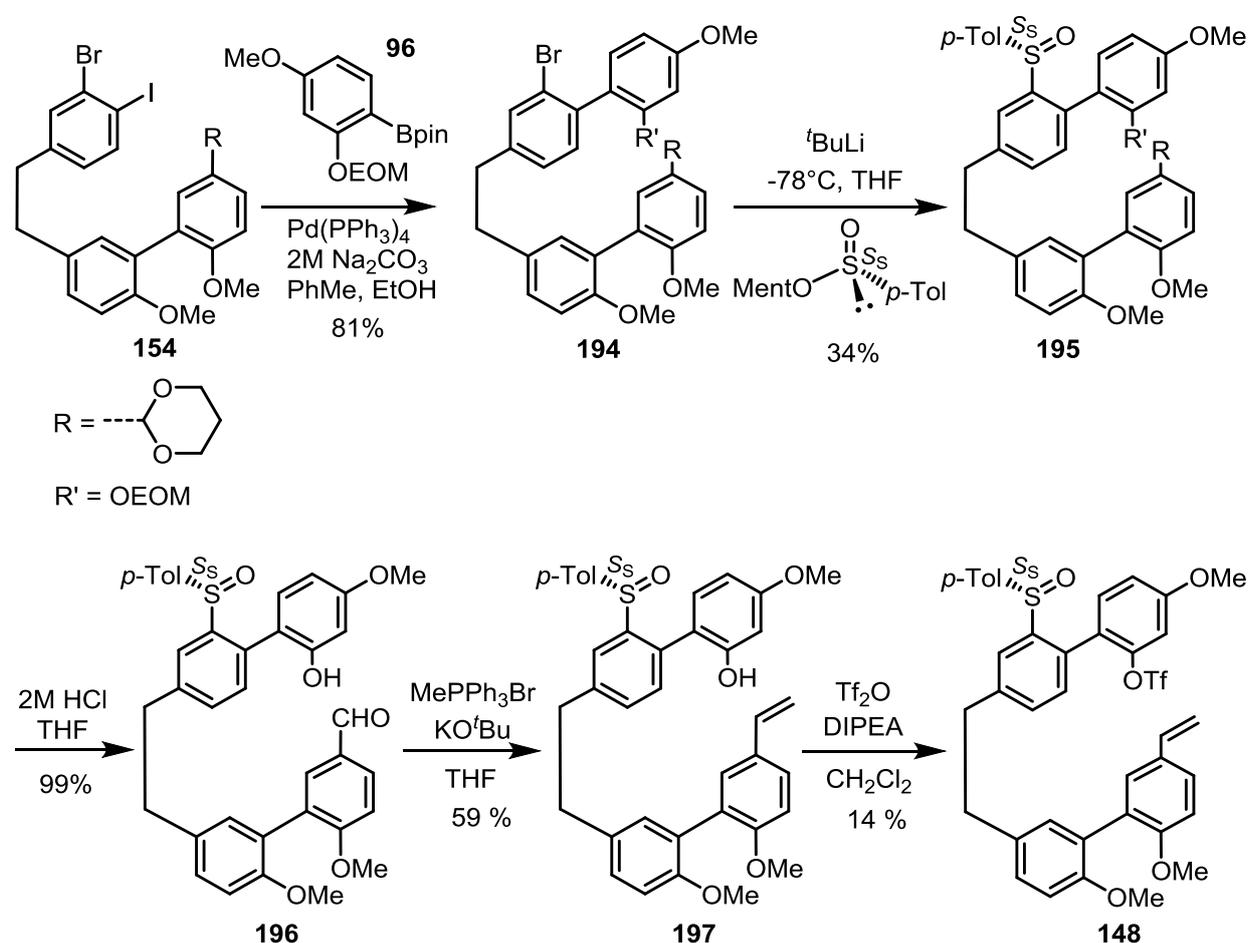
In einer letzten Syntheseroute sollte die Einführung der Sulfinylgruppe erst nach der Biarylknüpfung und nach der Phosphindarstellung erfolgen. Diese Syntheseroute ermöglicht die Darstellung beider Diastereomere von Ligand **142**. Nach Trennung können beide Liganden in einer atropdiastereoselektiven HECK-Reaktion untersucht werden. Dabei würden erstmals kombinierte axial-/zentrochirale Liganden in stereoselektiven HECK-Reaktionen eingesetzt werden. Die Synthese wurde aber aufgrund guter Ergebnisse in der Auxiliar-gesteuerten HECK-Reaktion in dieser Arbeit nicht zu Ende geführt



Schema 71: Syntheseroute mit nachträglicher Einführung der Sulfinylgruppe

4.2 Versuche zur Auxiliar-gesteuerten, atropdiastereoselektiven HECK-Reaktion zum Aufbau von Isoplagiochin D (3)

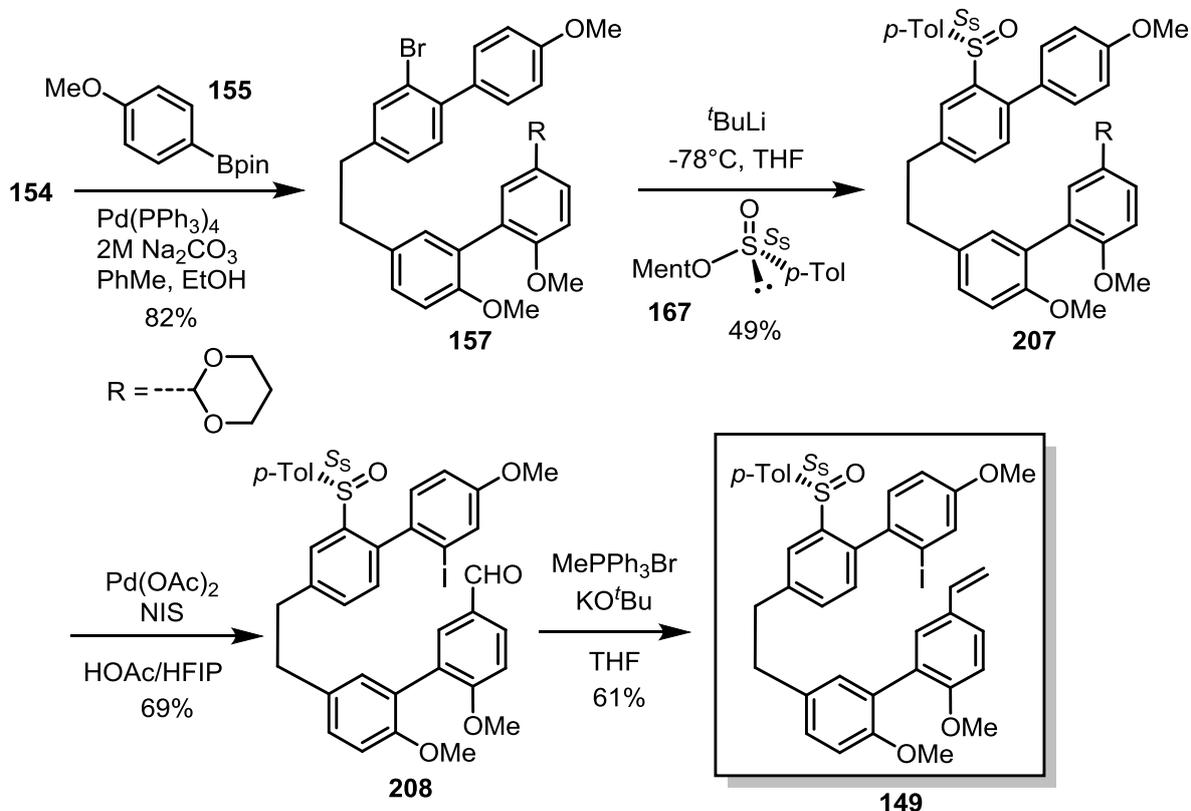
Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese von enantiomeren-angereichertem Isoplagiochin D (**3**) durch Auxiliar-gesteuerte, atropdiastereoselektive HECK-Reaktionen. Dazu musste zunächst eine Cyclisierungsvorstufe synthetisiert werden, welche sowohl die benötigte Abgangsgruppe als auch das terminale Alken enthält. In Anlehnung an vorangegangene Arbeiten wurde zunächst eine Cyclisierungsvorstufe mit Triflatfunktion als Abgangsgruppe gewählt. Die Synthese der benötigten Cyclisierungsvorstufe **148** war erfolgreich.



Schema 72: Syntheseroute mit Triflatabgangsgruppe

Aufgrund der niedrigen Ausbeute bei der Darstellung des Triflats, die sich mit den Ergebnissen in der Ligandenherstellung deckt, wurde auf weitere Umsetzungen verzichtet.

In der nachfolgend ausgearbeiteten Synthese wurde die Möglichkeit der *ortho*'-Iodierung zur Sulfinylgruppe in einem Biaryl ausgenutzt. Durch diese war die Einführung der für die HECK-Reaktion benötigten Abgangsgruppe in guter Ausbeute möglich. Anschließende Umsetzung der Aldehydfunktion zum terminalen Alken lieferte die Cyclisierungsvorstufe **149**.



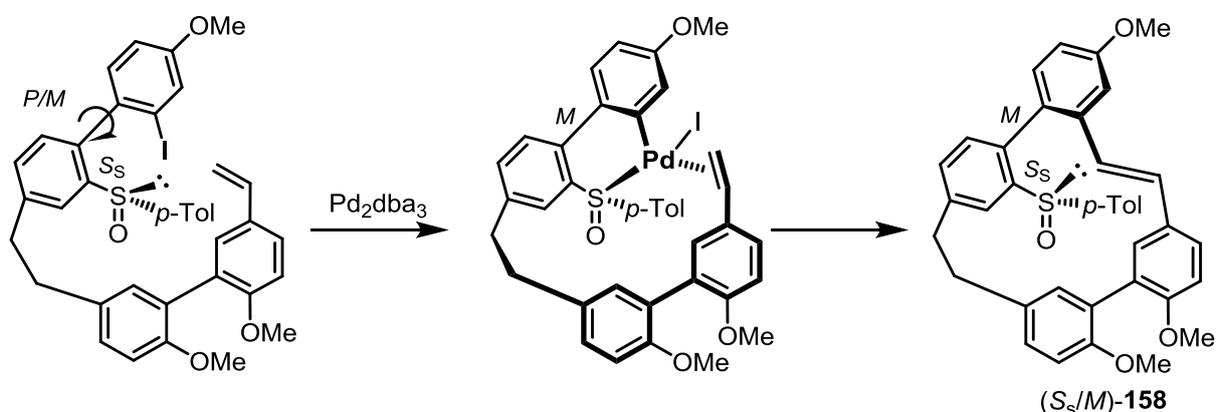
Schema 73: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **149**

Mit dieser Cyclisierungsvorstufe wurden dann mehrere HECK-Reaktionen unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. In allen Reaktionen wurde PMP (3.0 eq) als Base und wfr. DMF als Lösemittel verwendet.

Tabelle 6: Übersicht der durchgeführten HECK-Reaktion

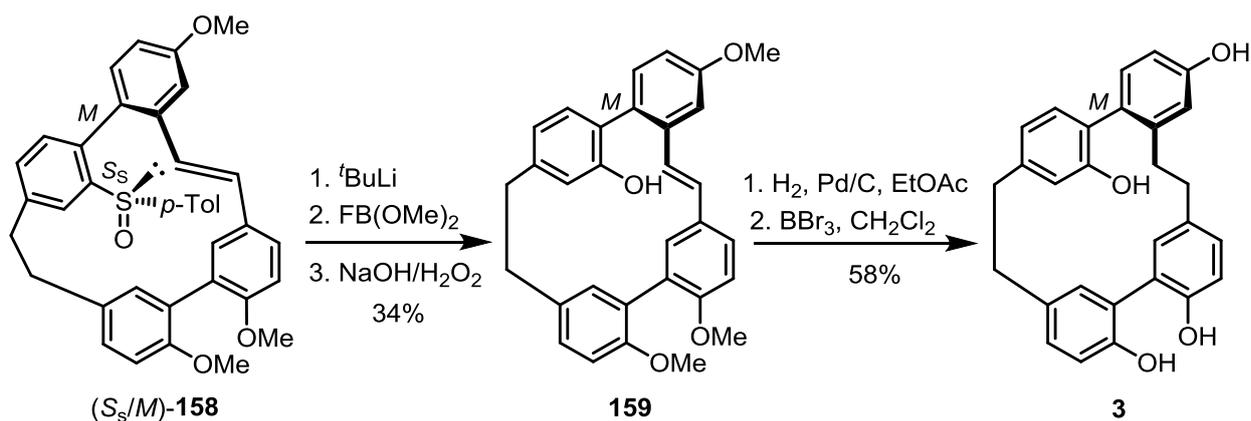
Eintrag	Pd_2dba_3 [eq]	SPHOS [eq]	Temperatur [$^\circ\text{C}$]	Ausbeute	(S_s/M) -(158) / (S_s/P) -(158)
1	0.2	0.4	110	57 %	1 : 4
2	0.2	0.4	70	n. b.	3 : 1
3	0.2	0	70	66 %	99 : 1

Für die ablaufende HECK-Reaktion wird der im folgenden Schema gezeigte Mechanismus mit einer bevorzugten Bildung des (S_S/M)-Diastereomers erwartet. Die überwiegende Bildung des (S_S/P)-Diastereomers in Eintrag 1 lässt sich durch die hohe Temperatur und das Vorhandensein des Phosphinliganden SPHOS erklären. Durch Konkurrenzreaktion (ggf. ohne Beteiligung der Sulfinylgruppe am Übergangszustand) entsteht überwiegend das thermodynamisch offenbar günstigere (S_S/P)-Diastereomer. Durch die Temperatursenkung auf 70 °C im zweiten Versuch konnte das Verhältnis bereits zugunsten des (S_S/M)-Diastereomers verschoben werden. Bei Abwesenheit von Phosphinligand läuft die Reaktion nur über den postulierten Reaktionspfad unter Beteiligung der Sulfinylgruppe ab und liefert folgerichtig fast ausschließlich das (S_S/M)-Diastereomer.



Schema 74: Postulierter Mechanismus der Sulfoxid-gesteuerten HECK-Reaktion

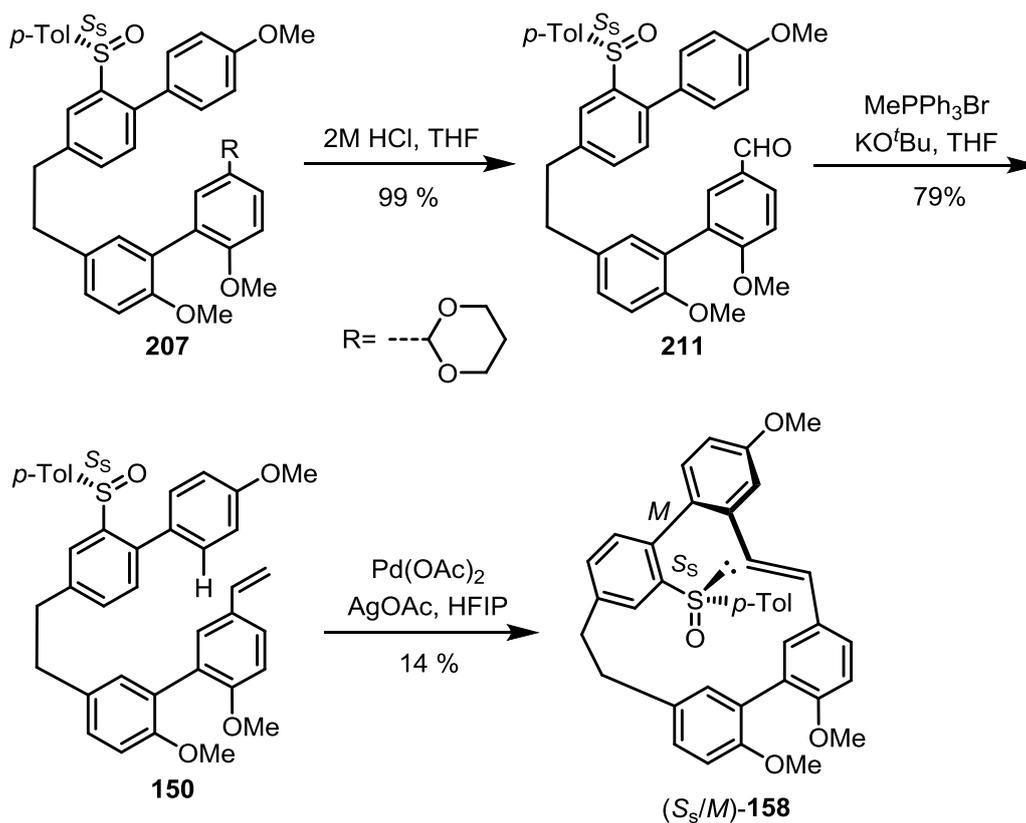
In den folgenden Schritten wird dann die Synthese des Naturstoff Isoplagiochin D (**3**) vollendet. Dazu war eine Substitution der Sulfinylgruppe gegen eine Hydroxyfunktion, anschließende Hydrierung der Doppelbindung und Entschützung der Methoxygruppen nötig. Der erste Versuch der Substitutionsreaktion wurde bei -78 °C bzw. im Reaktionsverlauf bei 0 °C durchgeführt. Im Zuge dieser Reaktion kam es zu einer teilweisen Racemisierung bezüglich der oberen Achse, sodass das später erhaltene Isoplagiochin D (**3**) mit einem Enantiomerenverhältnis von 24:76 mit Bevorzugung des (M)-Enantiomers erhalten wurde. Durch Absenken der Reaktionstemperatur auf -89 °C während der gesamten Reaktionsdauer konnte nach Hydrierung und Entschützung Isoplagiochin D (**3**) mit einem Enantiomerenverhältnis von 10: 90 bezüglich des (M)-Enantiomers erhalten werden.



Schema 75: Darstellung von Isoplagiochin D (3)

Die eindeutige Zuordnung der Atropisomeren war unter Hinzuziehung früherer Arbeiten durch HPLC an chiraler Phase möglich. Die hier beschriebene Auxiliar-gesteuerte, atropdiastereoselektive HECK-Reaktion stellt mit 80 % ee die erste derartige Reaktion überhaupt und die bis dato beste Methode zur Synthese von enantiomeren-angereichertem Isoplagiochin dar.

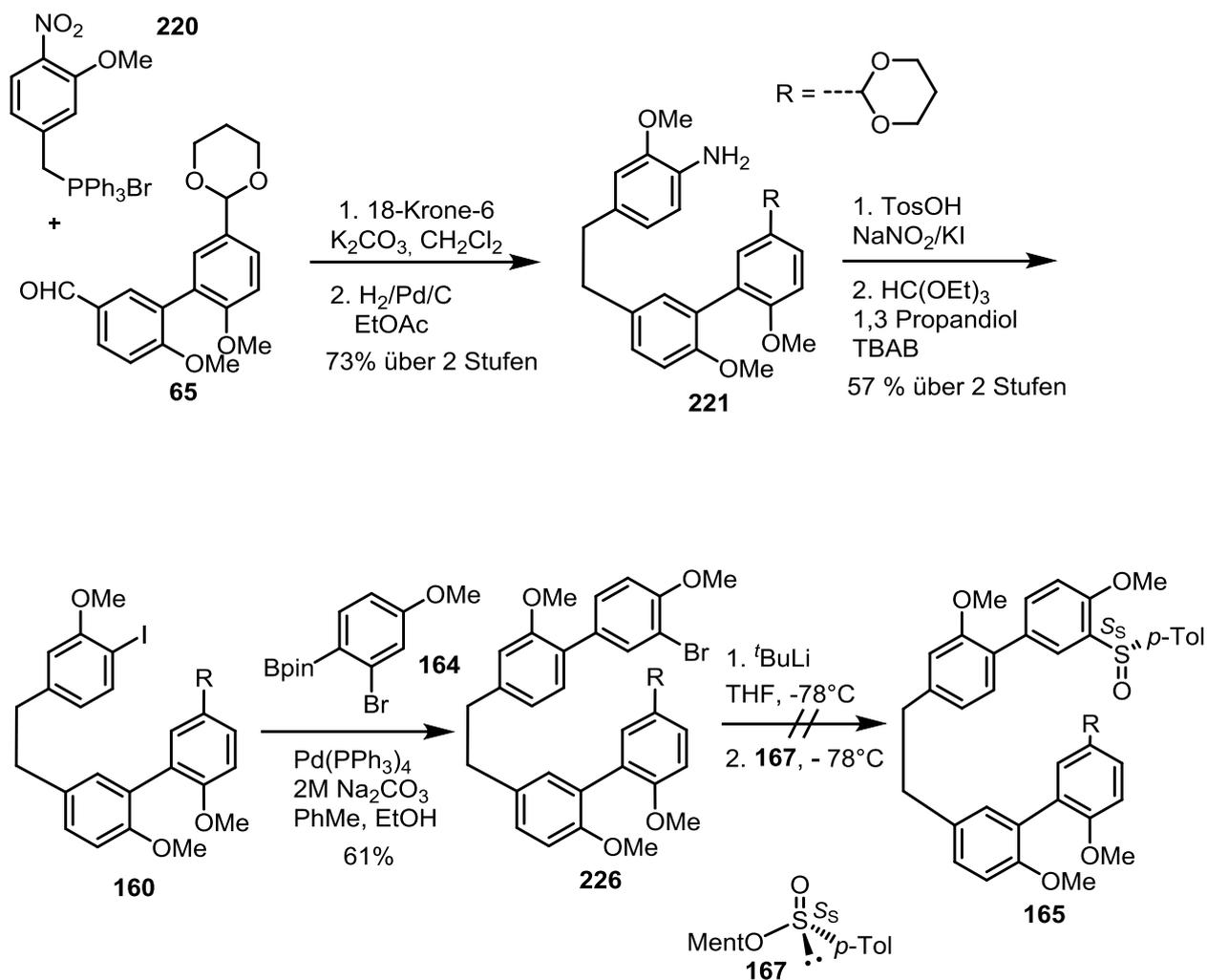
Da die aktivierende Wirkung der Sulfinylgruppe auf die *ortho*-Position nicht nur zur Iodierung, sondern auch für eine C-H-aktivierten HECK-Reaktion genutzt werden kann, sollte auch diese Möglichkeit zur Synthese von Isoplagiochin D (3) herangezogen werden. Dazu war es zunächst nötig, in einer leicht abgewandelten Synthese, die Cyclisierungsvorstufe **150** herzustellen.



Schema 76: Darstellung der Cyclisierungsvorstufe **150** und durchgeführte HECK-Reaktion

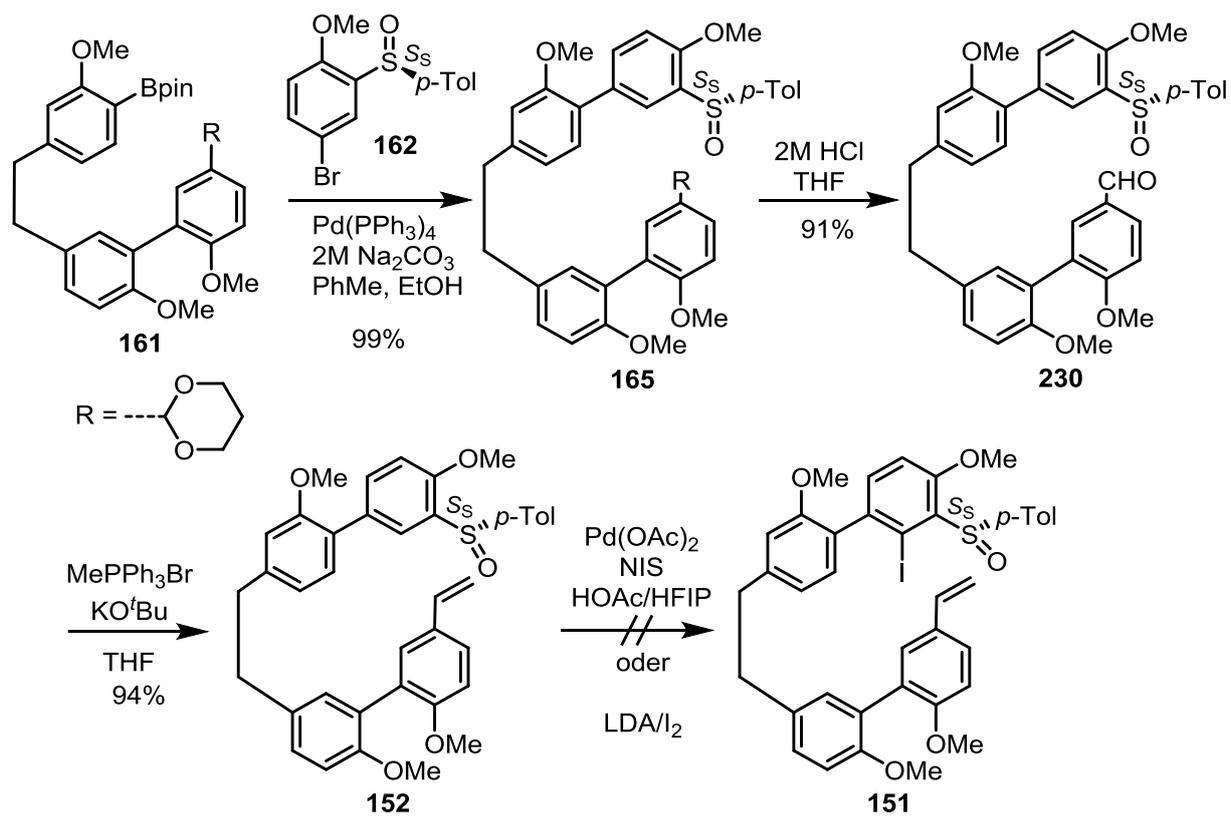
Die Synthese der Cyclisierungsvorstufe **150** konnte in zwei Stufen erreicht werden, die anschließende HECK-Reaktion liefert das Cyclisierungsprodukt leider nur in 14 % Ausbeute. Der erhaltene de-Wert des Cyclisierungsproduktes ist mit 5:95 zugunsten des (S_S/M)-Diastereomers aber gut und annähernd vergleichbar mit dem Ergebnis der HECK-Reaktion mit Iodid als Abgangsgruppe. Aufgrund der schlechten Ausbeute wurde auf eine erneute Durchführung verzichtet.

Neben der Position direkt an der Biarylachse eignet sich noch die meta-Position am äußeren Benzolring der oberen Biarylachse für die Sulfinylgruppe. In dieser Position sitzt sie ebenfalls nahe am Reaktionszentrum und kann die Atropselektivität der HECK-Reaktion steuern. Die Synthese wurde bis zu Verbindung **226** ohne Probleme durchgeführt, die Einführung der Sulfinylgruppe gelang aber nach der sonst erfolgreichen Methode für diese Verbindung nicht.



Schema 77: Erste Syntheseroute mit *ortho*-Sulfoxidauxiliar

Als Alternative wurde eine Syntheseroute erarbeitet, bei der die Sulfinylfunktion bereits in dem Baustein **162** enthalten ist und somit bei der Biarylknüpfung in das Molekül eingebracht wird. Die Syntheseroute konnte bis Alken **152** in exzellenten Ausbeuten durchgeführt werden. Im letzten Schritt sollte noch die für die HECK-Reaktion benötigte Abgangsgruppe in Form eines Iodatoms eingeführt werden. Dies war jedoch weder über Palladiumkatalyse, noch über die Umsetzung mit LDA/I₂ möglich. Die Position scheint aufgrund ihrer Sterik die Einführung einer großen Gruppe nicht zu tolerieren. Auf die Umsetzung in einer C-H-aktivierten HECK-Reaktion wurde aufgrund der niedrigen Ausbeute in den Versuchen mit Cyclisierungsvorstufe **150** und der möglichen Konkurrenzreaktion mit dem α-H-Atom des Tolyrestes verzichtet.



Schema 78: Zweite Syntheseroute mit *ortho*-Sulfoxidauxiliar

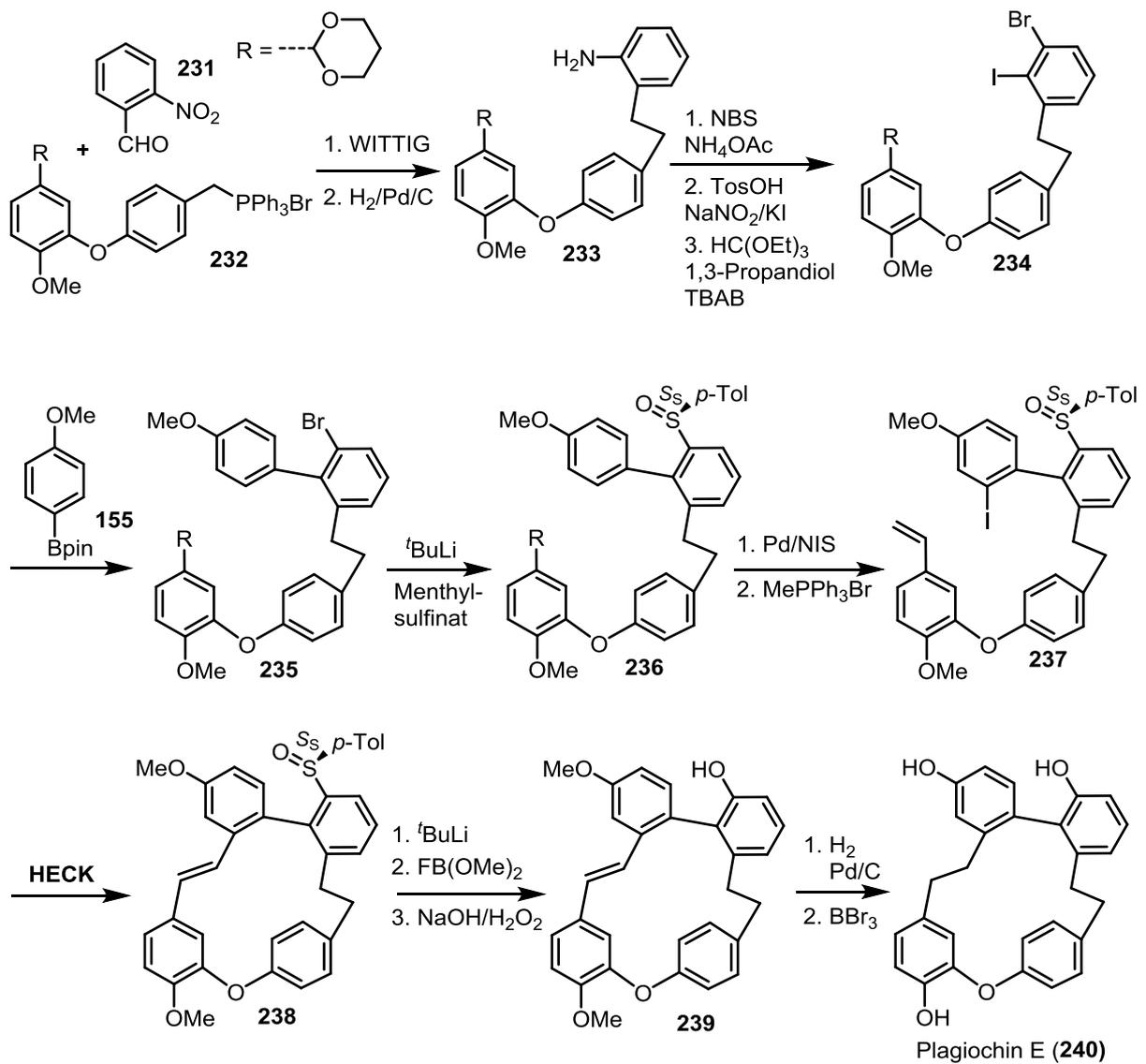
5 Ausblick

5.1 Atropdiastereoselektive HECK-Reaktion zum Aufbau von Isoplagiochin D (3)

Die in dieser Arbeit durchgeführten atropdiastereoselektiven HECK-Reaktionen zeigen deutlich das Potential dieser Methode zur Synthese von enantiomeren-angereichertem Isoplagiochin D (3). Die erhaltenen 80 % ee bezüglich des (*P*)-Enantiomers von Isoplagiochin D (3) stellen bereits ein gutes Ergebnis dar, können aber sicherlich noch verbessert werden. Da die atropdiastereoselektive HECK-Reaktion selbst mit > 98 % ee verläuft, liegt das Optimierungspotential in der Austauschreaktion Sulfinyl-Hydroxylgruppe. Eine weitere Optimierung dieser Reaktion bezüglich der Temperaturkontrolle, Zeit und des Lithiumorganyls scheint möglich.

5.2 Atropdiastereoselektive HECK-Reaktion zum Aufbau chiraler Bisbibenzyle

Die Methode der atropdiastereoselektiven HECK-Reaktion lässt sich nicht nur für die Synthese von Isoplagiochin D (3) anwenden. Sie könnte generell bei allen chiralen Bisbibenzolen angewendet werden, welche an der oberen, stabilen Biarylachse nur eine Hydroxyfunktion tragen. In diesem Fall besitzt die Cyclisierungsvorstufe nur zwei Substituenten (*o*, *o'*) an der oberen Achse, daher ist diese nicht stabil und kann in einer atropdiastereoselektiven HECK-Reaktion umgesetzt werden. Im cyclischen Kontext des Moleküls entstehen dann stabile Atropisomere. In folgender Abbildung ist eine grobe Syntheseroute unter Anwendung der atropdiastereoselektiven HECK-Reaktion am Beispiel des Plagiochin E (240) dargestellt. Wiederum wird die Sulfinylfunktion nach der Biarylknüpfung eingeführt und ermöglicht dann die selektive Iodierung der *ortho'*-Position. Im Anschluss an die HECK-Reaktion kann die Sulfinylfunktion wieder in die im Naturstoff enthaltene Hydroxyfunktion umgewandelt werden. Das Plagiochin E (240) wird im Anschluss an die Hydrierung und Entschützung der Methoxygruppen erhalten. Eine leicht abgewandelte Synthese lässt sich auch für Plagiochin G erarbeiten.

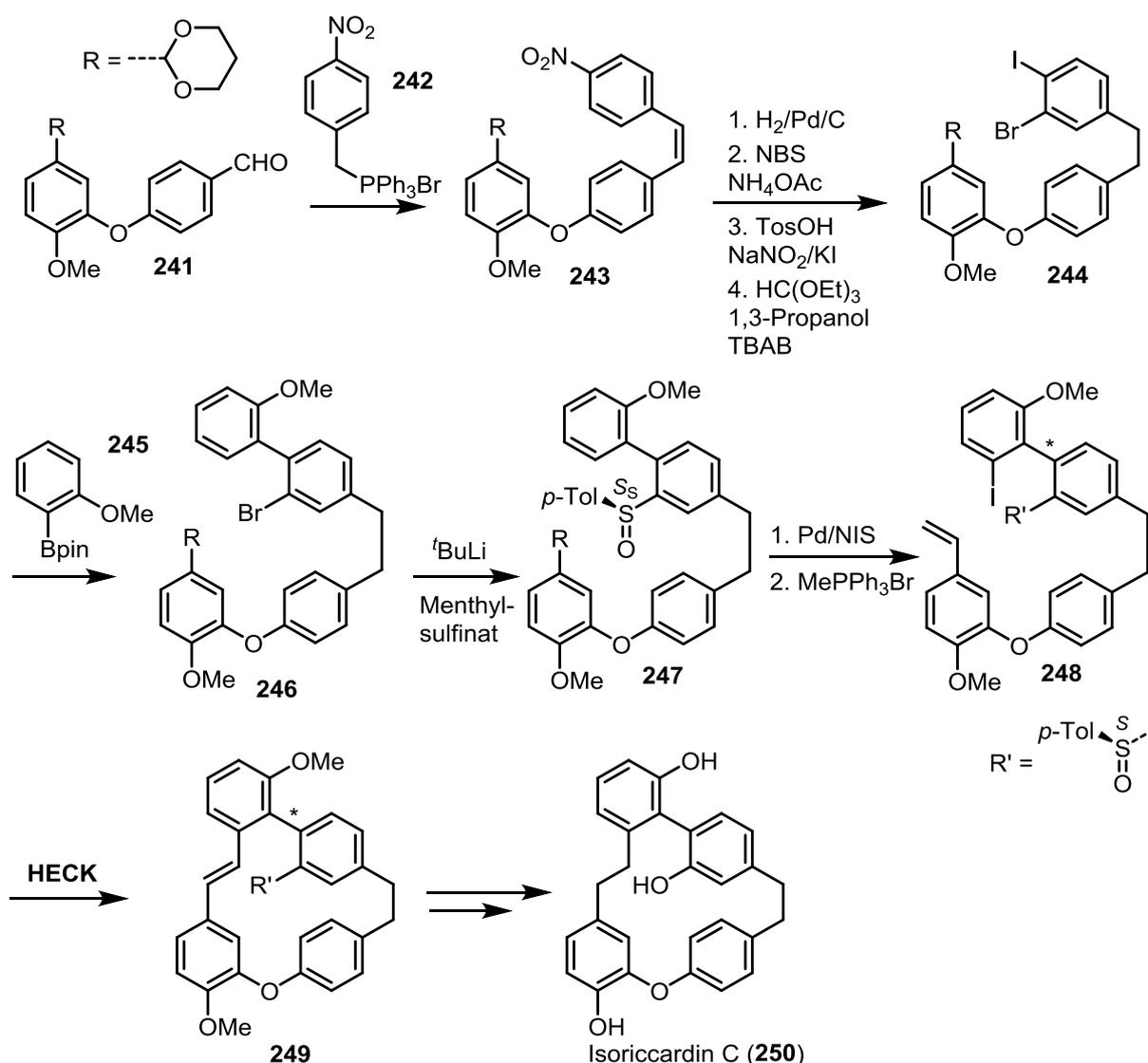


Schema 79: Atropdiastereoselektive HECK-Reaktion zum Aufbau von Plagiochin E (**240**)

Der Aufbau der oberen Biarylachse durch atropdiastereoselektive SUZUKI-Reaktion wird bereits seit einiger Zeit im Arbeitskreis bearbeitet und daher hier nicht gesondert erwähnt.

5.3 Atropdiastereoselektive Iodierung zur Synthese von chiralen Bisbibenzylen

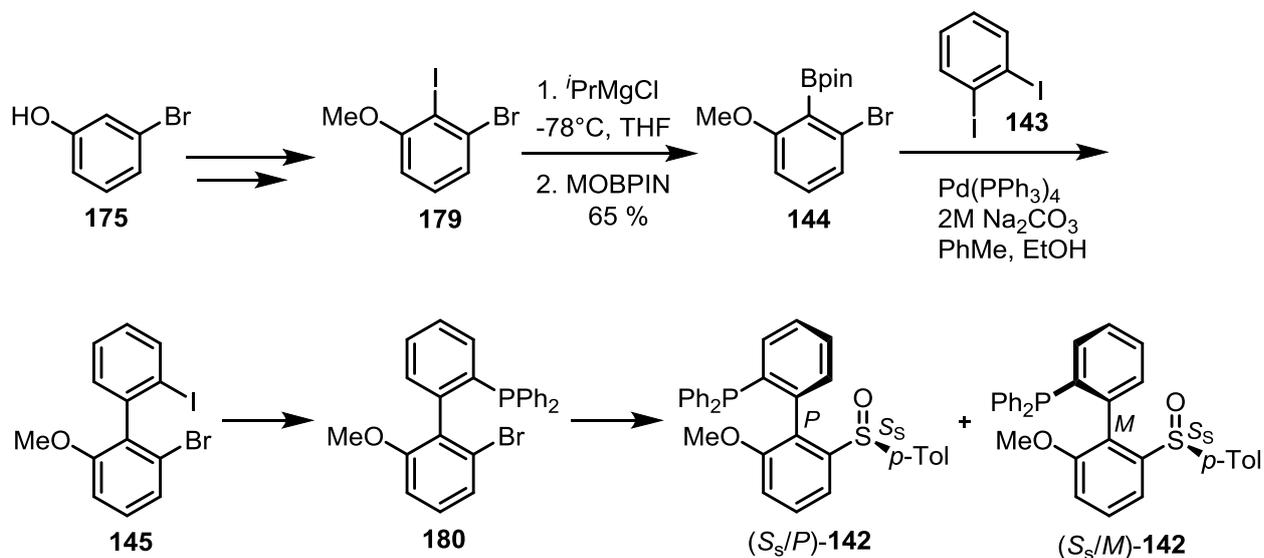
Bisbibenzyl-Verbindungen, welche an der oberen Achse zwei Hydroxyfunktionen besitzen, sind durch HECK-Reaktion nicht atropdiastereoselektiv aufbaubar. Durch den zusätzlichen Substituenten bilden sich bereits bei der Cyclisierungsvorstufe stabile Atropisomere aus. Dies kann man sich aber bei der Iodierung in *ortho*-Position zur Sulfinylgruppe zunutze machen, da diese dann atropdiastereoselektiv verläuft.^[64] Die anschließende HECK-Reaktion dient dann nicht mehr der Ausbildung von Atropisomeren, sondern nur dem Ringschluss. In folgender Abbildung ist beispielhaft die grobe Syntheseroute zur Darstellung von Isoriccardin C (**250**) mittels atropdiastereoselektiver Iodierung gezeigt. Im Allgemeinen beruht sie auf den gleichen Reaktionsprinzipien, welche bereits bei der atropdiastereoselektiven HECK-Reaktion angewendet werden, nur die Ausbildung stabiler Atropisomere geschieht eine Stufe vorher und nicht mehr im Ringschluss.



Schema 80: Atropdiastereoselektive Iodierung zum Aufbau von Isoriccardin C (**250**)

5.4 Versuche zur Synthese eines chiralen Biarylliganden mit *ortho*-ständiger Sulfinylgruppe

Die Verwendung von kombiniert axial-zentrochiralen Phosphinliganden in der Palladiumkatalyse ist noch relativ selten. Somit handelt es sich bei dem zu synthetisierenden S,P-Liganden **142** und dessen Einsatz in einer atropdiastereoselektiven HECK-Reaktion um ein relativ neues Arbeitsgebiet. Aus diesen Gründen sollte die Syntheseroute mit nachträglicher Einführung der Sulfinylgruppe weiter verfolgt werden.



Schema 81: Syntheseroute mit nachträglicher Einführung der Sulfinylgruppe

Experimenteller Teil

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 diente Deuteriochloroform und Hexadeuterodimethylsulfoxid. Die Kalibrierung der Spektren erfolgte über das Signal des Lösemittels CDCl_3 oder DMSO-d_6 .

Zur **Auswertung der Spektren** wird die Software ACD Labs 12.0 von Advanced Chemistry Development Inc. verwendet.

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

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

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

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

Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden von Herrn Rudi Thomes mit dem Gerät MAT 95 der Firma Finnigan (CI) gemessen.

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

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

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

Zur HPLC an chiraler Phase:

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

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

Zur HPLC an achiraler Phase:

Macherey-Nagel Nucleosil 100-5 Innendurchmesser 4.00 mm, Länge 250 mm

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

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

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

2 Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Tabelle 7: Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Verbindungsnummer	Versuchsnummer	Verbindungsnummer	Versuchsnummer
3	2, 4, 55	178	19
95	1, 3	179	20
136	6	182	22
137	8	183	23
138	7	184	24
139	9	185	25
140	14	186	26
141	12	187	28
142	15, 16	188	29
144	21	190	31
148	39	191	32
149	51	192	33
150	57	193	34
151	86, 87	195	37
152	85	197	38
153	27	198	40
154	35	199	41
156	30, 36	200	42
157	48	201	43
158	52, 53, 58	202	46
159	54	203	47
160	69	205	44
161	63, 75, 76, 77, 78	206	45
162	81	207	49
163	82	208	50
164	72	211	56
165	74, 83	213	59
169	5	214	60
172	10	215	61
173	11	216	62
174	13	218	64
176	17	219	65
177	18	220	66

Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Verbindungsnummer	Versuchsnummer	Verbindungsnummer	Versuchsnummer
221	67	226	73
222	68	228	79
224	70	229	80
225	71	230	84

3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: SUZUKI-Reaktion (Methode 1)

Boronsäureester (1.0 eq) und Halogenkomponente (1.5 eq) werden in einem Dioxan/H₂O-Gemisch (7:1) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 10 min. durch Einleiten eines Argonstromes entgast und anschließend werden Pd₂dba₃ (0.15 eq, 915.72 g/mol), SPHOS (0.20 eq, 410.53 g/mol) und PMP (3.0 eq, 155.29 g/mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei 70°C gerührt. Nach Zugabe von H₂O wird mit EtOAc (3 x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösemittel entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie gereinigt.

AAV 2: SUZUKI-Reaktion (Methode 2)

Boronsäureester (1.0 eq) und Halogenkomponente (1.5 eq) werden in einem Dioxan/H₂O-Gemisch (7:1) gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 10 min. durch Einleiten eines Argonstromes entgast und anschließend werden Pd₂dba₃ (0.15 eq, 915.72 g/mol), SPHOS (0.20 eq, 410.53 g/mol) und Cs₂CO₃ (3.0 eq, 325.83 g/mol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei 70°C gerührt. Nach Zugabe von H₂O wird mit EtOAc (3 x) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösemittel entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie gereinigt.

AAV 3 : Hydrolyse von säurelabilen Schutzgruppen

Die zu hydrolysierende Verbindung wird in THF (5 mL/mmol) und 2 M HCl (5 mL/mmol) gelöst und 24 h bei RT gerührt. Anschließend werden EtOAc (15 mL/mmol) und ges. NaCl-Lsg. (5 mL/mmol) zugegeben. Die organische Phase wird mit ges. NaHCO₃ (3 x) und mit ges. NaCl-Lsg. (3 x) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie.

AAV 4 : Darstellung des Triflats

Das Phenol (1.0 eq) und Diisopropylethylamin (10 eq) werden in wfr. CH₂Cl₂ (50 mL/mmol) gelöst. Bei 0 °C wird langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.5 eq, 282.14 g/mol)

zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch eine kurze SiO₂-Schicht filtriert (Eluent CH₂Cl₂) und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer abgetrennt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/CH₂Cl₂).

AAV 5 : Monobromierung von Aminen mit NBS^[67]

Zu einer Lösung des Amins (1.0 eq) und NH₄OAc (0.1 eq, 77.08 g/mol) in MeCN (5 mL/mmol) wird portionsweise NBS (1.05 eq, 177.99 g/mol) gegeben und 30 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von H₂O (5 mL/mmol) wird mit EtOAc (3 x) extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie gereinigt.

AAV 6 : Iodierung mittels SANDMEYER-artiger Reaktion^[68]

Das zu iodierende Amin (1.0 eq) wird zusammen mit *p*-Toluolsulfonsäure (3.0–3.5 eq, 190.22 g/mol) in MeCN (4 mL/mmol) auf 0°C gekühlt. Dazu wird eine Lösung aus NaNO₂ (2.0–2.5 eq, 69.00 g/mol) und KI (2.5–3.0 eq, 166.00 g/mol) in H₂O (0.5 mL/mmol) langsam zugetropft und 15 min bei RT gerührt. Es wird H₂O hinzugefügt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie gereinigt.

AAV 7 : WITTIG-Reaktion

Der Aldehyd (1.0 eq) und das Phosphoniumsalz (1.1–1.3 eq) werden in wfr. CH₂Cl₂ (20 mL/mmol) vorgelegt. Nach Zugabe von K₂CO₃ (10 eq, 138.20 g/mol) und einer Spatelspitze 18-Krone-6 wird 18–48 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abfiltrieren der festen Bestandteile und Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt.

AAV 8 : SUZUKI-Reaktion (Methode 3)

Eine Lösung der Iodverbindung (1.0 eq) und des Boronsäureester (1.3–1.5 eq) in Toluol (10 mL/mmol) und EtOH (3 mL/mmol) wird mit Na₂CO₃-Lsg. (2 M, 3 mL/mmol) versetzt und 10

min durch das Einleiten eines Argonstromes entgast. Nach Zugabe von $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 eq, 1155.56 g/mol) wird 18-48 h bei 80–90°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird mit ges. NaCl-Lsg. versetzt und mit EtOAc (3 x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, das Lösemittel entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie gereinigt.

AAV 9 : Katalytische Hydrierung von Stilbenen

Das Stilben wird in EtOAc (20 mL/mmol) gelöst, mit NEt_3 (0.5 mL/mmol) und Pd(5%)/C (0.1 g/mmol) versetzt und 1 d bei 3 bar hydriert. Anschließend wird über Celite filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt.

AAV 10 : Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetalisierung von Aldehydgruppen

Der Aldehyd (1.0 eq) wird mit Triethylorthoformiat (1.1 eq, 148.20 g/mol), 1,3-Propandiol (10 eq, 76.10 g/mol) und Tetrabutylammoniumtribromid (0.01 eq, 482.18 g/mol) 4 h bei 60 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in EtOAc aufgenommen, mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 x) und mit Wasser (3 x) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

AAV 11 : Darstellung des Sulfoxids

Zu einer Lösung des Bromids (1.0 eq) in wfr. THF (4 mL/mmol) wird bei –78°C langsam eine Lösung aus $t\text{BuLi}$ (2.0 eq, 1.7 M in Pentan) zugetropft und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird über eine Kanüle zu einer ebenfalls auf –78°C abgekühlten Lösung von Menthylsulfinat (1.2 eq, 294.45 g/mol) in wfr. Toluol (10 mL/mmol) langsam zugetropft. Nach 1 h bei dieser Temperatur wird die Reaktionsmischung 1 h bei 0°C gerührt, mit H_2O versetzt und mit EtOAc (3 x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie gereinigt.

AAV 12 : Methylen-WITTIG-Reaktion

Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.5 eq, 357.24 g/mol) wird in 10 mL/mmol wfr. THF suspendiert und mit KO^tBu (2.5 eq, 1 M in THF) versetzt. Die gelbe Suspension wird 15 min

bei RT gerührt und der Aldehyd (1.0 eq), gelöst in wfr. THF (7 mL/mmol), zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 3 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend im Eisbad abgekühlt und mit ges. NH_4Cl -Lsg. (15 mL/mmol) versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flashchromatographie gereinigt.

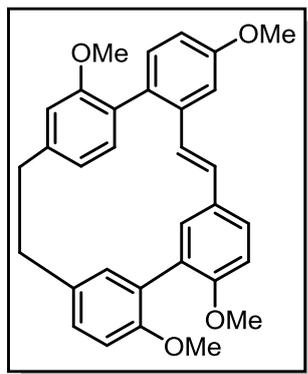
AAV 13 : Iodierung mittels $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / NIS^[64]

Die zu iodierende Verbindung (1.0 eq) wird in HFIP (4 mL/mmol) und HOAc (4 mL/mmol) gelöst und mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 eq, 244.49 g/mol) versetzt. Nach Zugabe von NIS (1.2 eq, 224.98 g/mol) wird 1-3 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NaHCO_3 -Lsg. alkalisiert und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl -Lsg. gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung des Rohproduktes durch Flashchromatographie.

4 Beschreibung der Versuche

Versuch 1: HECK-Reaktion mit Triflat **94** mit Ligand **130**

Pd_2dba_3 (0.4 eq, 33.0 mg) und (*M*)-SEGPHOS (**130**) (0.4 eq, 44.0 mg) werden in wfr. DMF (5 mL) gelöst, durch Einleiten eines Argonstromes 10 min entgast und dann 30 min auf 50°C erhitzt. Zu der Reaktionsmischung wird das Triflat **94** (116 mg, 0.18 mmol) und PMP (3.0 eq, 0.10 mL) gegeben und 2 d bei 90°C gerührt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung wird ges. NaCl-Lösung (15 mL) und EtOAc (15 mL) zugefügt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 4:1).



Dehydroisoplagiochin D-Tetramethylether **95**

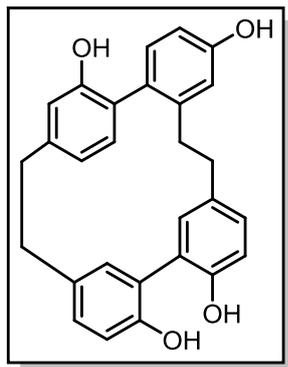
Ausbeute: 27.0 mg (0.06 mmol, 33 % d. Th.)

Gelblicher Feststoff

Spektroskopische Daten bekannt^[9]

Versuch 2: Darstellung von Isoplagiochin D (**3**)

Dehydroisoplagiochin D-Tetramethylether **95** (27.0 mg, 56.4 μmol) wird in CH_2Cl_2 (80 mL) gelöst und 18 h bei 3 bar H_2 -Atmosphäre hydriert. Anschließend wird die Reaktionsmischung über eine kurze Celite-Schicht filtriert und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und langsam mit einer BBr_3 -Lösung (2.89 mL, 2.89 mmol, 1M in CH_2Cl_2) versetzt. Nach 1 h bei RT wird Eiswasser (40 mL) zugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl-Lösung (2 x 25 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



Isoplagiochin D (3)

Ausbeute: 18.0 mg (42.4 μmol , 78 % d. Th.)
über 2 Stufen)

Farbloser Feststoff

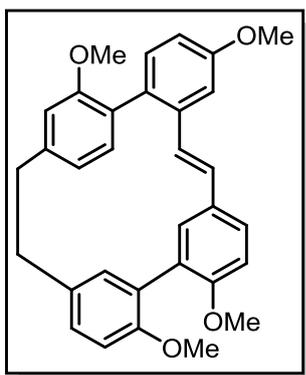
ee = 17 % (CHIRALCEL OD-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 9.46 (s, 1 H, OH), 9.27 (s, 2 H, OH), 9.07 (s, 1 H, OH), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.66 (dbr, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.61 (sh, 2 H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 2.96–2.88 (m, 2 H, CH_2CH_2), 2.85–2.79 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.71–2.65 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.62–2.58 (m, 3 H, CH_2CH_2), 2.41–2.34 (m, 1 H, CH_2CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 156.4, 154.6, 151.6, 151.2, 142.7, 141.2, 134.4, 133.3, 133.0, 132.5, 131.4, 131.3, 129.2, 128.6, 127.4, 126.7, 126.4, 125.1, 120.2, 116.6, 116.2, 115.4, 115.1, 112.5, 110.0, 38.30 (CH_2CH_2), 37.77 (CH_2CH_2), 37.21 (CH_2CH_2), 35.17 (CH_2CH_2) ppm.

Versuch 3: HECK-Reaktion von Triflat **94** mit Ligand **131**

Pd_2dba_3 (0.4 eq, 26.0 mg) und (*M*)-MeO-BIPHEP (**131**) (0.4 eq, 33.0 mg) werden in wfr. DMF (4 mL) gelöst, durch Einleiten eines Argonstromes 10 min entgast und anschließend 30 min auf 50°C erhitzt. Zu der Reaktionsmischung wird das Triflat **94** (89.0 mg, 0.14 mmol) und PMP (3.0 eq, 0.08 mL) gegeben und 2 d bei 90°C gerührt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung wird ges. NaCl-Lösung (10 mL) und EtOAc (10 mL) zugefügt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (2 x 15 mL) gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über MgSO_4 wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 4:1).



Dehydroisoplagiochin D-Tetramethylether **95**

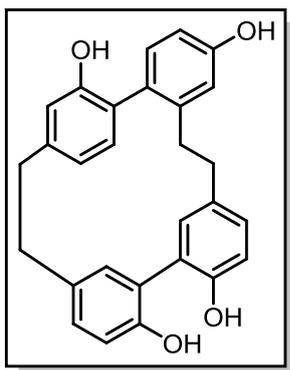
Ausbeute: 22.3 mg (0.05 mmol, 36 % d. Th.)

Gelblicher Feststoff

Spektroskopische Daten bekannt^[9]

Versuch 4: Darstellung von Isoplagiochin D (**3**)

Gemäß Versuch **2** wird Dehydroisoplagiochin D-Tetramethylether **95** (22.3 mg, 0.05 mmol) umgesetzt.



Isoplagiochin D (**3**)

Ausbeute: 25 mg (58.9 μ mol, 76 % d. Th. über 2 Stufen)

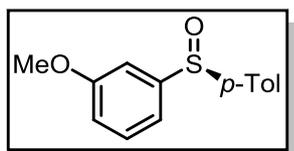
Farbloser Feststoff

ee = 15 % (CHIRALCEL OD-H)

Spektroskopische Daten bekannt^[4]

Versuch 5: Synthese von (*S_s*)-1-Methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)-benzol (**169**)

Unter Argonatmosphäre werden Mg-Späne (744 mg, 30.6 mmol) in wfr. THF (12 mL) vorgelegt und langsam mit 3-Bromanisol (**170**) (3.84 mL, 30.6 mmol) versetzt. Das so erhaltene Grignard-Reagenz wird zu einer Lösung von (*S_s*)-Menthyl-*p*-tolylsulfinat **167** (3.00 g, 10.2 mmol) in Toluol (30 mL) bei 0°C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 0°C gerührt und anschließend mit einer ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Abtrennen der flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1) gereinigt.



(S_s)-1-Methoxy-3-(p-tolylsulfinyl)-benzol (169)

Ausbeute: 2.32 g (9.42 mmol, 92 % d. Th.)

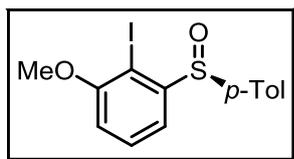
Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.26-7.23 (sh, 3 H), 7.15 (m, 1 H), 6.95 (ddd, *J* = 8.3, 2.8, 1.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 2.37 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 160.3, 147.2, 142.5, 141.7, 130.2, 130.0, 125.0, 117.2, 116.9, 109.0, 55.54 (OCH₃), 21.41 (CH₃) ppm.

Versuch 6: Synthese von (S_s)-2-Iod-1-methoxy-3-(p-tolylsulfinyl)-benzol (136)

Zu einer Lösung von (S_s)-1-Methoxy-3-(p-tolylsulfinyl)-benzol (**169**) (374 mg, 1.52 mmol) in wfr. THF (3 mL) wird bei -78°C langsam eine Lösung von LDA (1.14 mL, 2.28 mmol, 2 M in THF) zugetropft. Nach 1 h bei dieser Temperatur wird eine Lösung aus Iod (579 mg, 2.28 mmol) in wfr. THF (4.5 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt. Nach Zugabe einer ges. Na₂S₂O₃-Lösung (10 mL) wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).



(S_s)-2-Iod-1-methoxy-3-(p-tolylsulfinyl)-benzol (136)

Ausbeute: 522 mg (1.40 mmol, 92 % d. Th.)

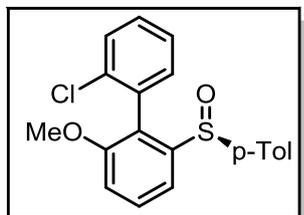
Farbloser Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.64 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 2.34 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 158.0, 149.6, 141.9, 141.5, 130.4, 129.9, 126.9, 118.7, 112.7, 85.70, 56.71 (OCH₃), 21.45 (CH₃) ppm.

Versuch 7: Synthese von 2'-Chlor-2-methoxy-6-((*S_s*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**138**)

Gemäß **AAV 1** wird (*S_s*)-2-Iod-1-methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)-benzol (**136**) (65 mg, 0.17 mmol) mit Boronsäureester **132** (83 mg, 0.34 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat / Dichlormethan 2:1:1).



2'-Chlor-2-methoxy-6-((*S_s*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**138**)

Ausbeute:

1. Diastereomer 18.4 mg (51.6 μmol, 30 % d. Th.)
2. Diastereomer 26.4 mg (74.0 μmol, 44 % d. Th.)

Gelbliches Öl

1. Diastereomer

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.84 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1 H), 7.09–7.07 (sh, 5 H), 6.59 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 2.32 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.7, 145.7, 142.0, 141.7, 134.0, 133.1, 132.4, 130.2, 129.7, 129.6, 126.2, 126.1, 125.7, 125.0, 115.7, 113.4, 56.10 (OCH₃), 21.37 (CH₃) ppm.

2. Diastereomer

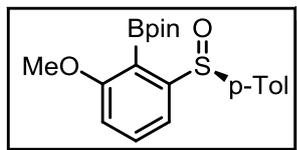
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.75 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1.0 H), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.09–7.05 (sh, 3 H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 2.32 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.3, 145.2, 141.6, 140.5, 135.5, 132.6, 132.0, 129.6, 129.3, 126.6, 126.2, 126.0, 115.9, 112.9, 56.07 (OCH₃), 21.37 (CH₃) ppm.

Versuch 8: Synthese von Boronsäureester **137**

Zu einer Lösung des (*S_s*)-1-Methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)-benzol (**169**) (2.37 g, 9.62 mmol) in wfr. THF (25 mL) wird bei –78°C langsam eine Lösung von LDA (7.20 mL, 14.4 mmol, 2 M in THF) zugegeben. Nach 1 h bei dieser Temperatur wird MOBPIN (2.37 mL, 14.4 mmol) zugetropft und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit ges. NH₄Cl-Lösung (20 mL) gequentscht und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen und über MgSO₄

getrocknet. Nach Abtrennen der flüchtigen Bestandteile wird das Rohprodukt durch Umkristallisation (EtOAc) gereinigt.



(S_s)-2-(2-methoxy-6-(p-tolylsulfinyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (137)

Ausbeute: 1.78 g (4,83 mmol, 50 % d. Th.)

Farbloser Feststoff

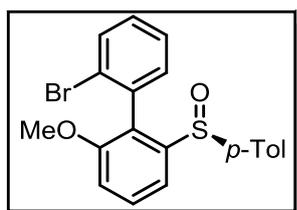
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.30 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 2.35 (s, 3 H, PhCH₃), 1.45 (s, 12 H, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 163.2, 150.0, 141.7, 131.2, 130.0, 125.6, 115.6, 111.6, 83.82 (OC(CH₃)₂), 55.48 (OCH₃), 25.19 (CH₃), 25.06 (CH₃), 21.37 (Ar-CH₃) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₂₀ H ₂₅ BO ₄ S	372.1536	372.1567

Versuch 9: Synthese von 2'-Brom-2-methoxy-6-((S_s)-p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (139)

Gemäß **AAV 1** wird Boronsäureester **137** (97.5 mg, 0.26 mmol) mit 1-Brom-2-iodbenzol (**133**) (110 mg, 0.39 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, n-Hexan / Ethylacetat / Dichlormethan 2:1:1).



2'-Brom-2-methoxy-6-((S_s)-p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (139)

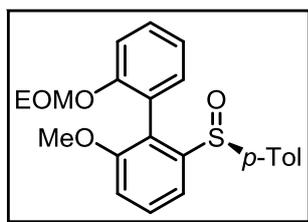
Ausbeute: 68.2 mg (0.17 mmol, 65 % d. Th.)

Gelbliches Öl

NMR-Spektren wegen Verunreinigungen nicht auswertbar

Versuch 10: Synthese von 2'-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-6-((S_s)-p-tolyl-sulfinyl)-1,1'-biphenyl (172)

Gemäß **AAV 1** wird Boronsäureester **137** (522 mg, 1.42 mmol) mit 1-(Ethoxymethoxy)-2-iodbenzol (**171**) (790 mg, 2.84 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, n-Hexan / Ethylacetat 1:1).



2'-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-6'-((S_s)-p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (172)

Ausbeute: 475 mg, (1.20 mmol, 85 % d. Th.)

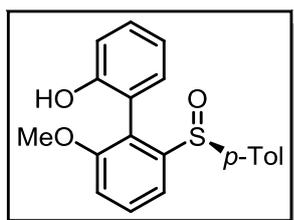
Farbloses Öl

Komplexes NMR

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₂₃ H ₂₄ O ₄ S	369.1402	396.1395

Versuch 11: Synthese von 2'-Methoxy-6'-((S_s)-p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-ol (173)

Gemäß **AAV 3** wird 2'-(Ethoxymethoxy)-2-methoxy-6'-((S_s)-p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**172**) (475 mg, 1.20 mmol) hydrolysiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, n-Hexan / Ethylacetat 1:1).



2'-Methoxy-6'-((S_s)-p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-ol (173)

Ausbeute: 374 mg (1.11 mmol, 78 % d. Th.)

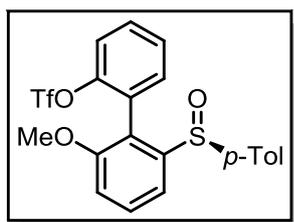
Farbloser Feststoff

Komplexes NMR

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₂₀ H ₁₈ O ₃ S	338.0950	338.0977

Versuch 12: Darstellung des Triflats 141

Gemäß **AAV 4** wird 2'-Methoxy-6'-((S_s)-p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-ol (**173**) (206 mg, 0.61 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, n-Hexan / CH₂Cl₂ 1:1).



2'-Methoxy-6'-((S_s)-p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yltrifluoromethanesulfonate (141)

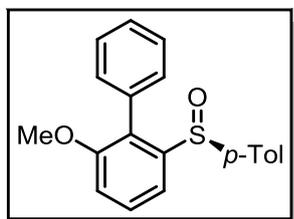
Ausbeute: 40 mg (85.0 μmol, 14% d. Th.)

Gelbliches Öl

Komplexes NMR

Versuch 13: Synthese von (*S_s*)-2-Methoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl 174

Gemäß **AAV 8** werden Boronsäureester **137** (810 mg, 2.20 mmol) und Iodbenzol (**134**) (0.37 mL, 3.30 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 3:2, 1:1).

**(*S_s*)-2-Methoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (174)**

Ausbeute: 522 mg (1.62 mmol, 74 % d. Th.)

Gelblicher Feststoff

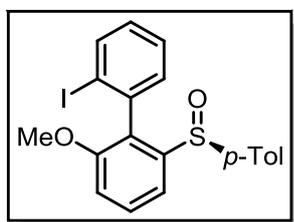
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.80 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.46 (s_{br}, 1.5 H), 7.40–7.36 (m, 1.5 H), 7.27–7.23 (m, 1 H), 7.06 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.96 (sh, 2 H), 6.73 (s_{br}, 1 H), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 2.30 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.6, 145.6, 141.7, 141.3, 133.3, 129.4, 217.9, 125.8, 115.7, 113.0, 55.97 (OCH₃), 21.35 (CH₃) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₂₀ H ₁₈ O ₂ S	322.1031	322.1028

Versuch 14: Synthese von 2'-Iod-2-methoxy-6-((*S_s*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (140)

Gemäß **AAV 13** wird (*S_s*)-2-Methoxy-6-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**174**) (102 mg, 0.32 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO₂, Cyclohexan / Dichlormethan / Ethylacetat 2:1:1).

**2'-Iod-2-methoxy-6-((*S_s*)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (140)**

Ausbeute: 116 mg (0.26 mmol, 81 % d. Th.)

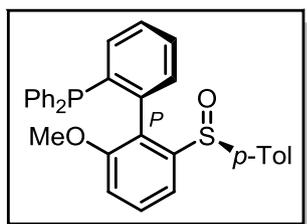
Farbloser Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.99 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.83 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.19–7.15 (m, 1 H), 7.12–7.05 (sh, 6 H), 6.50 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 2.34 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.6, 144.4, 142.1, 141.0, 139.2, 138.4, 132.1, 130.8, 130.3, 129.7, 129.6, 127.5, 126.6, 115.8, 113.7, 101.1, 56.18 (OCH₃), 21.43 (CH₃) ppm.

Versuch 15: Versuch zur Einführung der Phosphingruppe^[65]

2'-Iod-2-methoxy-6'-((S_s)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**140**) (80 mg, 0.25 mmol) wird mit Pd(OAc)₂ (0.02 eq, 0.78 mg), DiPPF (0.02 eq, 1.75 mg) und Cs₂CO₃ (68.6 mg, 0.30 mmol) vorgelgt. Das Reaktionsgefäß wird evakuiert und mit Argon befüllt (3 x). Anschließend wird Dioxan (0.18 mL) und HPPPh₂ (0.04 mL, 0.30 mmol) zugefügt und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 80 °C erwärmt und 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erkalten der Lösung wird diese filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).

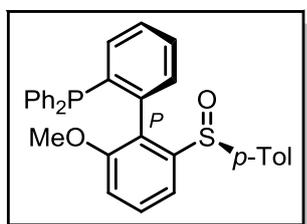


(2'-Methoxy-6'-((S_s)-*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diphenylphosphan (142**)**

Kein Umsatz

Versuch 16: Versuch zur Einführung der Phosphingruppe

Zu einer Lösung von 2'-Iod-2-methoxy-6'-((S_s)-*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (**140**) (150 mg, 0.33 mmol) in wfr. THF (3.3 mL) wird bei –78 °C langsam eine Lösung von ⁱPrMgCl (0.17 mL, 0.33 mmol, 1 M in THF) zugetropft und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird ClPPh₂ (0.06 mL, 0.33 mmol) zugefügt und man lässt die Reaktionsmischung langsam auf RT erwärmen. Nach Versetzen mit NH₄Cl (3 mL) wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 2 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1) gereinigt.



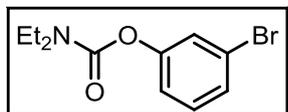
(2'-Methoxy-6'-((S_s)-*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)diphenylphosphan (142**)**

Kein Umsatz

Versuch 17: Synthese von 3-(Bromphenyl)-diethylcarbammat (176**)**

Zu einer Suspension von NaH (1.60 g, 40 mmol) in wfr. THF (20 mL) wird eine Lösung von 3-Bromphenol (**175**) (2.12 mL, 20 mmol) in wfr. THF (5 mL) zugetropft und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird N,N-Diethylcarbamoylchlorid (5.42 g, 40 mmol), gelöst in wfr. THF (7 mL), zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Es wird mit

H₂O (25 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phase über MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 10:1) gereinigt.



3-(Bromphenyl)diethylcarbamate (176)

Ausbeute: 5.33 g (19.6 mmol, 98 % d. Th.)

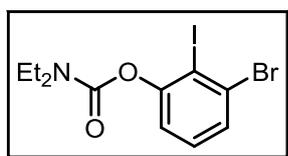
Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.34–7.32 (m, 2 H), 7.23 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 3.45–3.56 (m, 4 H, CH₂), 1.27–1.20 (m, 6 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 153.6, 152.1, 130.2, 128.2, 125.2, 122.1, 120.6, 42.34 (CH₂), 41.93 (CH₂), 14.20 (CH₃), 13.31 (CH₃) ppm.

Versuch 18: Synthese von (3-Brom-2-iodphenyl)diethylcarbamate (177)

Zu einer Lösung des 3-(Bromphenyl)diethylcarbamate (176) (5.33 g, 19.6 mmol) in wfr. THF (100 mL) wird bei –78°C langsam eine Lösung von LDA (10.8 mL, 21.6 mmol, 2 M in THF) zugetropft. Nach 30 min bei –78°C wird Iod (5.98 g, 23.5 mmol) in wfr. THF (50 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach Zugabe von ges. NaCl-Lösung (80 mL) wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit 1 M HCl (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 8:1, 4:1).



(3-Brom-2-iodphenyl)diethylcarbamate (177)

Ausbeute: 5.81 g (14.6 mmol, 75 % d. Th.)

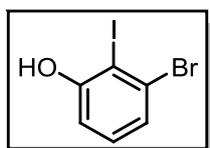
Gelbliches Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.48 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 3.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 3.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 153.3, 152.7, 130.5, 129.8, 125.5, 121.7, 99.76, 42.37 (CH₂), 42.09 (CH₂), 14.41 (CH₃), 13.30 (CH₃) ppm.

Versuch 19: Synthese von 3-Brom-2-iodphenol (178)

(3-Brom-2-iodphenyl)diethylcarbammat (**177**) (5.81 g, 14.6 mmol) wird in EtOH (150 mL) gelöst und nach Zugabe von NaOH (5.84 g, 146 mmol) wird 4.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in Et₂O (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wird mit 1 M HCl (50 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösemittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 5:1) gereinigt.

**3-Brom-2-iodphenol (178)**

Ausbeute: 4.24 g (14.2 mmol, 97 % d. Th.)

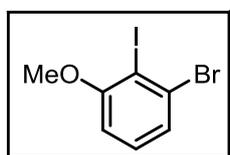
Gelblicher Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.20 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.92 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 6.12 (s, 1 H, OH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 156.9, 130.6, 129.6, 124.7, 113.2, 93.96 (C-I) ppm.

Versuch 20: Synthese von 1-Brom-2-iod-3-methoxybenzol (179)

Zu einer Lösung von 3-Brom-2-iodphenol (**178**) (4.24 g, 14.2 mmol) in Aceton (140 mL) wird K₂CO₃ (10.8 g, 78.1 mmol) und MeI (2.66 mL, 42.6 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT werden die festen Bestandteile abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 5:1).

**1-Brom-2-iod-3-methoxybenzol (179)**

Ausbeute: 3.18 g (10.2 mmol, 72 % d. Th.)

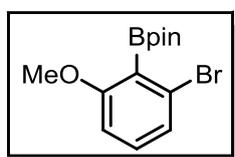
Gelbliches Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.27 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 160.0, 131.1, 130.1, 125.1, 94.27 (C-I), 56.83 (OCH₃) ppm.

Versuch 21: Synthese von 2-(2-Brom-6-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (144)

1-Brom-2-iod-3-methoxybenzol (**179**) (870 mg, 2.78 mmol) wird in wfr. THF (5 mL) gelöst und auf -78°C abgekühlt. Anschließend wird langsam eine Lösung von $\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (2.10 mL, 2.78 mmol, 1.3 M in THF) zugetropft. Nach 3 h bei -78°C wird MOBPIN (0.45 mL, 2.78 mmol) zugegeben und auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit NH_4Cl (5 mL) gequentscht und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 10:1) gereinigt.

**2-(2-Brom-6-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (144)**

Ausbeute: 569 mg (1.82 mmol, 65 % d. Th.)

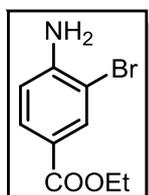
Farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.15$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 1.41 (s, 12 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 163.2, 131.5, 126.2, 124.2, 108.4, 84.45$ ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 55.80 (OCH_3), 24.72 (CH_3) ppm.

Versuch 22: Synthese von 4-Amino-3-Brombenzoesäureethylester (181)

Gemäß **AAV 5** wird 4-Aminobenzoesäureethylester (**181**) (1.65 g, 10.0 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 10:1).

**4-Amino-3-brombenzoesäureethylester (182)**

Ausbeute: 2.32 g (9.50 mmol, 95 % d.Th.)

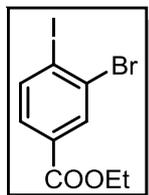
Bräunlicher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.11$ (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H), 7.79 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 6.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 4.32 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H, CH_2), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 165.6$ (COOEt), $148.1, 134.5, 130.2, 121.1, 114.2, 107.9, 60.69$ (CH_2), 14.38 (CH_3) ppm.

Versuch 23: Synthese von 3-Brom-4-iodbenzoesäureethylester (183)

Gemäß **AAV 6** wird 4-Amino-3-brombenzoesäureethylester (**182**) (2.32 g, 9.50 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 10:1).



3-Brom-4-iodbenzoesäureethylester (183)

Ausbeute: 2.79 g (7.86 mmol, 83 % d.Th.)

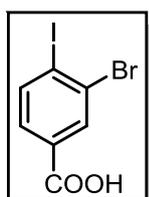
Gelblicher Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.94 (t, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.38 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H, CH₂), 1.39 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 164.9 (COOEt), 140.4, 133.3, 131.9, 130.0, 128.9, 107.5 (C-I), 61.60 (CH₂), 14.26 (CH₃) ppm.

Versuch 24: Synthese von 3-Brom-4-iodbenzoesäure (184)

3-Brom-4-iodbenzoesäureethylester (**183**) (1.68 g, 4.74 mmol) wird in einer 2 M NaOH-Lösung (25 mL) 3 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit konz. HCl angesäuert, die ausfallende Carbonsäure **184** abgesaugt und im Exsikkator über CaCl₂ getrocknet.



3-Brom-4-iodbenzoesäure (184)

Ausbeute: 1.37 g (4.19 mmol, 88 % d. Th.)

Farbloser Feststoff

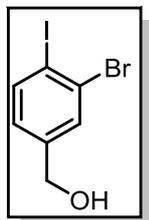
¹H-NMR (DMSO): δ = 8.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1 H), 3.39 (s_{br}, 1 H, OH) ppm.

Ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt

Versuch 25: Synthese von 3-Brom-4-iodbenzylalcohol (185)

3-Brom-4-iodbenzoesäure (**184**) (1.37 g, 4.19 mmol) wird in SOCl₂ (5 mL) gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das überschüssige SOCl₂ wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Dioxan (15 mL) gelöst. Nach Zugabe von NaBH₄ (556 mg, 14.7 mmol) wird 4 h unter Rückfluss erhitzt und bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird

mit H₂O (30 mL) gequentscht und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird das Rohprodukt erhalten, welches ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wird.



3-Brom-4-iodbenzylalohol (185)

Ausbeute: 1.17 g (3.74 mmol, 89 % d. Th.)

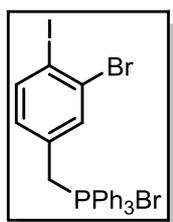
Farbloser Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.00 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H, CH₂) ppm.

Ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt

Versuch 26: Synthese des (3-Brom-4-iodbenzyl)triphenylphosphoniumbromid (186)

3-Brom-4-iodbenzylalohol (**185**) (1.17 g, 3.74 mmol) und MePPh₃Br (1.40 g, 3.93 mmol) werden in MeCN (15 mL) gelöst und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird weitestgehend am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Toluol (20 mL) aufgenommen und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird der entstandene Feststoff abgesaugt und mit *n*-Hexan (2 x 15 mL) gewaschen.



(3-Brom-4-iodbenzyl)triphenylphosphoniumbromid (186)

Ausbeute: 1.76 g (2.76 mmol, 74% d. Th.)

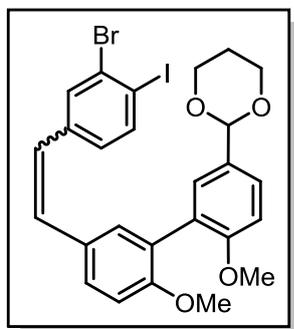
Bräunlicher Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.95–7.91 (sh, 3 H), 7.79–7.69 (sh, 13 H), 7.15 (s, 1 H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.20 (d, *J* = 15.8 Hz, 2 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 140.4, 135.3, 165.2, 134.8, 134.7, 134.1, 134.0, 131.1, 131.0, 130.2, 130.1, 130.0, 129.3, 129.2, 117.8, 117.7, 116.9, 102.5 ppm.

Versuch 27: Synthese des Iod-Stilbens 153

Gemäß **AAV 7** wird der Aldehyd **65** (759 mg, 2.31 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **186** (1.70 g, 2.66 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



(*E/Z*)-2-(5'-(3-Brom-4-iodostyryl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (**153**)

Ausbeute: 920 mg (1.51 mmol, 65 % d. Th.)

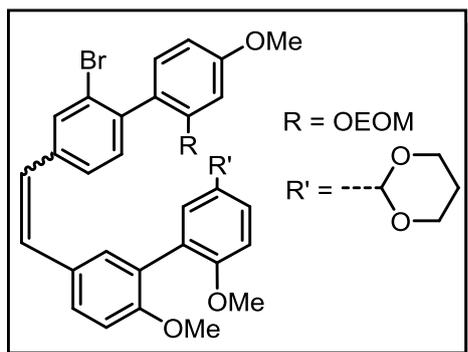
Gelbliches Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 0.6 H), 7.73 (d, J = 2.0 Hz, 0.6 H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 0.6 H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.44-7.42 (sh, 1.6 H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 0.6 H), 7.24 (d, J = 2.3 Hz, 0.6 H), 7.20 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 0.6 H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 0.5 H), 7.09 (d, J = 16.3 Hz, 0.6 H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 0.6 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 0.6 H), 6.83 (d, J = 16.1 Hz, 0.5 H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 0.6 H), 6.61 (d, J = 12.1 Hz, 0.6 H), 6.31 (d, J = 12.1 Hz, 0.5 H), 5.51 (s, 0.6 H, OCHO), 5.50 (s, 0.5 H, OCHO), 4.29–4.25 (m, 2.3 H, OCH₂), 4.05–3.96 (m, 2.3 H, OCH₂), 3.78 (s, 1.8 H, OCH₃), 3.77 (s, 1.9 H, OCH₃), 3.75 (s, 1.6 H, OCH₃), 3.73 (s, 1.6 H, OCH₃), 2.29–2.17 (m, 1.2 H, CH₂), 1.46–1.43 (m, 1.2 H, CH₂) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 157.5, 157.4, 156.8, 140.2, 139.8, 139.7, 139.5, 132.8, 131.9, 131.8, 131.0, 130.9, 130.4, 130.0, 129.9, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.5, 127.4, 127.3, 126.6, 126.4, 126.1, 125.8, 123.9, 111.0, 110.7, 101.5 (OCHO), 98.52 (C-I), 98.20 (C-I), 67.38 (OCH₂), 67.35 (OCH₂), 55.88 (OCH₃), 55.75 (OCH₃), 55.64 (OCH₃), 25.79 (CH₂), 25.76 (CH₂) ppm.

Versuch 28: Synthese des Bisbiaryls 187

Gemäß **AAV 8** werden das Iodstilben **153** (1.15 g, 1.89 mmol) und der Boronsäureester **96** (874 mg, 2.84 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



(*E/Z*)-2-(5'-(2-(2-Brom-2'-(ethoxymethoxy)-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)vinyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (187)

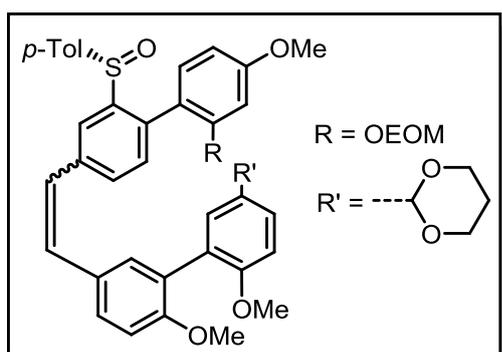
Ausbeute: 908 mg (1.37 mmol, 73 % d.Th.)

Farbloses Harz

Komplexes NMR

Versuch 29: Versuch zur Synthese des Sulfinylstilbens 188

Zu einer auf -78°C abgekühlten Lösung von Bisbiaryl **187** (332 mg, 0.50 mmol) in wfr. THF (3 mL) wird langsam eine Lösung von *n*-BuLi (0.38 mL, 0.6 mmol, 1.6 M in *n*-Hexan) zugetropft und 1 h bei -78°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus Menthylsulfinat (221 mg, 0.75 mmol) in wfr. THF (2 mL) zugegeben und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Erwärmen auf RT wird mit ges. NH_4Cl -Lösung (5 mL) gequenchet, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1) gereinigt.



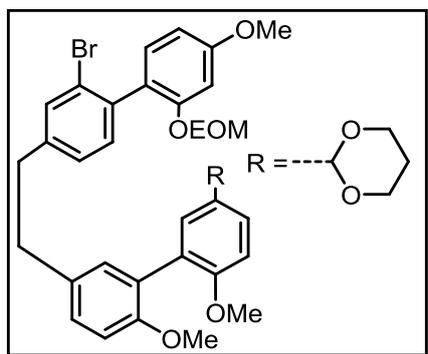
(*S*,*E*)-2-(5'-(2-(2-(*p*-tolylsulfinyl)-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)vinyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (188)

Kein Umsatz

Versuch 30: Versuch zur Hydrierung von Bisbiaryl 187 mittels Tosylhydrazin

Das Bisbiaryl **187** (332 mg, 0.5 mmol) wird in Ethoxyethanol (5 mL) gelöst, mit Tosylhydrazin (93 mg, 0.50 mmol) versetzt und 10 min unter Rückfluss erhitzt. Es wird portionsweise Tosylhydrazin (93 mg, 0.50 mmol) zugefügt und 10 min unter Rückfluss erhitzt, bis die Reduktion vollständig abgelaufen ist (DC-Kontrolle). Nach dem Abkühlen auf

RT wird über eine kurze Celite-Schicht (EtOAc) filtriert, das Lösemittel entfernt und das Rohprodukt durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1) gereinigt.

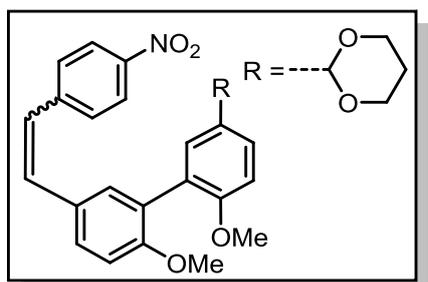


2-(5'-(2-(2-Brom-2'-(ethoxymethoxy)-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (156)

Keine Ausbeute

Versuch 31: Synthese des Nitrostilbens 190

Gemäß **AAV 7** wird der Aldehyd **65** (568 mg, 1.73 mmol) mit dem Phosphoniumsalz **189** (1.00 g, 2.16 mmol) 48 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



(*E/Z*)-2-(2',6-Dimethoxy-5'-(4-nitrostyryl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (190)

Ausbeute: 688 mg (1.54 mmol, 89 % d. Th.)

Gelbes Harz

Z-Isomer

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.42 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 2 H), 7.11 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.76 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 6.50 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 5.43 (s, 1 H, OCHO), 4.27–4.22 (m, 2 H, OCH₂), 4.01–3.94 (m, 2 H, OCH₂), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 2.28–2.14 (m, 1 H, CH₂), 1.46–1.42 (m, 1 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 157.4, 157.1, 146.3, 144.8, 133.7, 132.0, 131.0, 129.7, 129.3, 128.6, 128.0, 126.6, 126.3, 124.2, 123.6, 110.8, 101.5 (OCHO), 67.38 (OCH₂), 55.87 (OCH₃), 55.64 (OCH₃), 25.78 (CH₂) ppm.

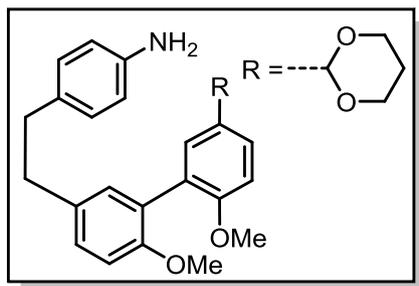
E-Isomer

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =: 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.49–7.47 (sh, 3 H), 7.39 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 16.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H, OCHO), 4.30–4.25 (m, 2 H, OCH_2), 4.03–3.96 (m, 2 H, OCH_2), 3.79 (s, 6 H, OCH_3), 2.29–2.17 (m, 1 H, OCH_2), 1.47–1.43 (m, 1 H, OCH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 158.0, 157.5, 146.4, 144.5, 133.0, 131.1, 129.8, 129.0, 128.6, 128.1, 127.3, 126.7, 126.5, 124.2, 124.1, 111.1, 110.8, 101.6 (OCHO), 67.40 (OCH_2), 55.91 (OCH_3), 55.78 (OCH_3), 24.78 (CH_2) ppm.

Versuch 32 Hydrierung des Nitrostilbens 180

Gemäß **AAV 9** wird Nitrostilben **187** (671 mg, 1.50 mmol) umgesetzt.



4-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)anilin (191)

Ausbeute: 580 mg (1.38 mmol, 92 % d. Th.)

Gelb-rotes Öl

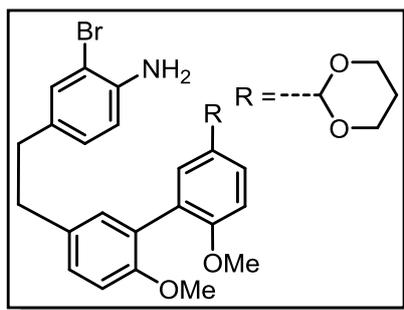
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.45 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 5.51 (s, 1 H, OCHO), 4.29–4.25 (m, 2 H, OCH_2), 4.02–3.96 (m, 2 H, OCH_2), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 2.84–2.79 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.29–2.17 (m, 1 H, CH_2), 1.46–1.42 (m, 1 H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 157.5, 155.4, 144.2, 133.8, 132.3, 131.4, 130.9, 129.2, 128.3, 128.0, 127.7, 126.2, 115.3, 110.9, 110.8, 101.7 (OCHO), 67.36 (OCH_2), 55.90 (OCH_3), 55.84 (OCH_3), 37.34 (CH_2CH_2), 25.80 (CH_2) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_4$	419.2095	419.2097

Versuch 33: Synthese des Bromaminobibenzyls 192

Gemäß **AAV 5** wird Aminobibenzyl **191** (2.13 g, 5.08 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



4-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-bromanilin (192)

Ausbeute: 2.17 g (4.35 mmol, 86 % d. Th.)

Rotes Öl

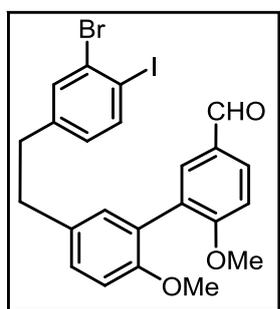
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.45 (dd, 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H, OCHO), 4.29–4.25 (m, 2 H, OCH_2), 4.02–3.96 (m, 1 H, OCH_2), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 2.85–2.75 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.30–2.17 (m, 1 H, CH_2), 1.46–1.42 (m, 1 H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 157.5, 155.5, 141.9, 133.5, 133.3, 132.2, 131.4, 130.9, 129.2, 128.6, 128.5, 128.3, 127.7, 126.2, 115.8, 110.0, 110.9, 110.8, 101.7 (OCHO), 67.37 (OCH_2), 55.90 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 37.31 (CH_2CH_2), 36.91 (CH_2CH_2), 25.79 (CH_2) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{BrNO}_4$	497.1213	497.1202

Versuch 34: Iodierung des Bromaminobibenzyls 192

Gemäß **AAV 6** wird Bromaminobibenzyl **192** (2.13 g, 4.27 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



5'-(3-Brom-4-iodophenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyd (193)

Ausbeute: 1.95 g (3.54 mmol, 83 % d. Th.)

Gelbliches Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.93 (s, 1 H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 2.90–2.84 (m, 4 H, CH_2CH_2) ppm.

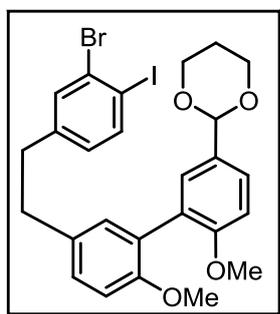
Beschreibung der Versuche

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 191.1, 162.1, 155.5, 143.8, 140.0, 133.4, 132.9, 132.7, 131.3, 129.6, 129.5, 129.0, 128.6, 126.3, 111.1, 110.9, 97.55$ (C-I), 56.01 (OCH_3), 55.82 (OCH_3), 37.17 (CH_2CH_2), 36.52 (CH_2CH_2) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrIO}_3$	549.9638	549.9641

Versuch 35: Acetalisierung des Iod-Brom-Bibenzyls 193

Gemäß **AAV 10** wird Brom-iodaldehyd **193** (1.95 g, 3.54 mmol) umgesetzt.



2-(5'-(3-Brom-4-iodphenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (**154**)

Ausbeute: 2.04 g (3.35 mmol, 95 % d. Th.)

Gelbliches Harz

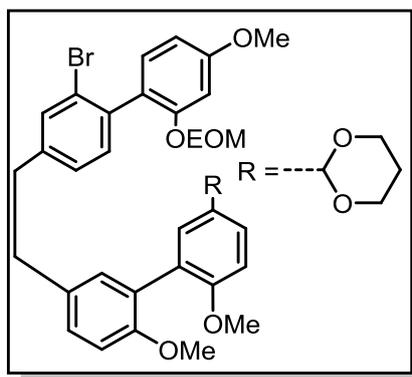
^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.74$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 2 H), 7.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1 H, OCHO), 4.30 – 4.25 (m, 2 H, OCH_2), 4.03 – 3.97 (m, 2 H, OCH_2), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 2.84 (s_{br} , 4 H, CH_2CH_2), 2.29 – 2.17 (m, 1 H, CH_2), 1.47 – 1.42 (m, 1 H, CH_2) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 157.5, 155.6, 144.1, 140.0, 132.9, 132.5, 131.4, 130.9, 129.4, 129.2, 129.0, 128.3, 127.9, 127.8, 126.3, 111.0, 110.8, 101.6$ (OCHO), 97.44 (C-I), 67.38 (OCH_2), 55.91 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 37.20 (CH_2CH_2), 36.57 (CH_2CH_2), 25.80 (CH_2) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{BrIO}_4$	608.0045	608.0059

Versuch 36: Synthese des Biaryls 194

Gemäß **AAV 8** wird Brom-iodbibenzyl **154** (688 mg, 1.13 mmol) mit dem Boronsäureester **96** (453 mg, 1.47 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



2-(5'-(2-(2-Brom-2'-(ethoxymethoxy)-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (156)

Ausbeute: 602 mg (0.91 mmol, 81 % d. Th.)

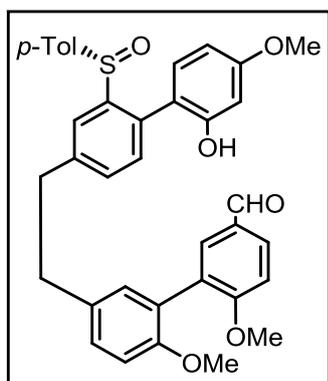
Farbloses, leicht gelbliches Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.51 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.63 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 5.50 (s, 1 H, OCHO), 5.13 (s, 2 H, OCH₂O), 4.28–4.24 (m, 2 H, OCH₂), 4.01–3.94 (m, 2 H, OCH₂), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.63 (q, J = 7.0 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 2.94–2.91 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.28–2.16 (m, 1 H, CH₂), 1.46–1.41 (m, 1 H, CH₂), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 162.2, 160.5, 157.5, 155.7, 155.6, 155.4, 142.8, 142.5, 137.3, 137.1, 133.4, 133.3, 133.1, 132.3, 132.3, 131.8, 131.7, 131.4, 131.4, 131.3, 131.0, 129.6, 129.2, 128.9, 128.7, 128.3, 127.9, 127.2, 126.3, 126.3, 124.5, 124.0, 123.8, 111.1, 111.1, 101.9, 110.8, 106.3, 102.1, 102.0, 101.6 (OCHO), 93.60 (OCH₂O), 67.34 (OCH₂), 64.21 (OCH₂CH₃), 62.27 (OCH₂O), 56.02 (OCH₃), 55.92 (OCH₃), 55.86 (OCH₃), 55.84 (OCH₃), 55.38 (OCH₃), 37.48 (CH₂CH₂), 37.45 (CH₂CH₂), 36.84 (CH₂CH₂), 36.78 (CH₂CH₂), 34.08 (CH₂CH₂), 25.80 (CH₂), 15.09 (OCH₂CH₃) ppm.

Versuch 37: Synthese des Sulfinylbisbiaryl 195

Gemäß **AAV 11** wird Brombisbiaryl **156** (3.94 g, 5.94 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1). Im Anschluss werden die Schutzgruppen nach **AAV 3** entfernt und so Sulfinylbisbiaryl **195** erhalten.



(S)-5'-(2-(2'-Hydroxy-4'-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyd (195)

Ausbeute: 544 mg (1.06 mmol, 18 % d. Th.)

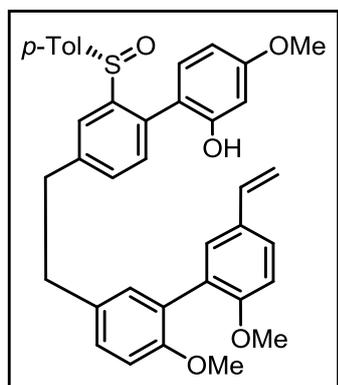
Farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.98 (s, 1 H), 7.91 (s_{br}, 1 H), 7.88 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.68 (s_{br}, 1 H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.21 (d_{br}, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.01 (s_{br}, 3 H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H, OH), 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (sh, 5 H, OCH₃), 3.03–2.91 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.25 (s_{br}, 3 H, CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 191.3, 171.2, 162.3, 161.2, 155.4, 154.6, 144.5, 142.6, 141.2, 133.1, 131.5, 131.3, 129.5, 129.1, 126.2, 125.2, 117.6, 111.1, 110.8, 110.0, 56.03 (OCH₃), 55.79 (OCH₃), 55.28 (OCH₃), 37.81 (CH₂CH₂), 36.75 (CH₂CH₂), 21.35 (CH₃) ppm.

Versuch 38: Synthese des Styrols 196

Gemäß **AAV 12** wird Sulfinylbisbiaryl **195** (505 mg, 0.83 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).



(S)-4'-(2-(2',6-Dimethoxy-5'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-4-methoxy-2'-(p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-ol (196)

Ausbeute: 297 mg (0.49 mmol, 59 % d. Th.)

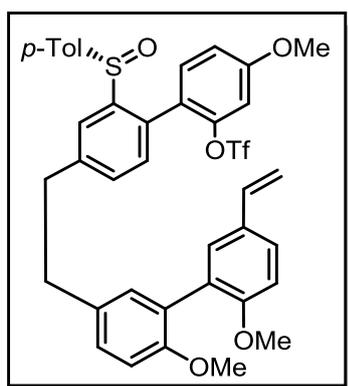
Farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.95 (s, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.07–7.02 (m, 5 H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.69 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1 H, CH=CH₂), 6.46 (s_{br}, 1 H), 5.63 (d, J = 17.6 Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.14 (d, J = 10.8 Hz, 1 H, CH=CH₂), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s_{br}, 6 H, OCH₃), 3.03–2.92 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.29 (s, 3 H, CH₃) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 156.9, 155.5, 154.5, 141.2, 136.3, 131.6, 131.4, 130.1, 129.6, 129.2, 128.5, 128.0, 127.6, 126.6, 125.1, 117.6, 111.7, 111.1, 106.6, 55.88 (OCH₃), 55.85 (OCH₃), 37.77 (CH₂CH₂), 36.67 (CH₂CH₂), 21.34 (CH₃) ppm.

Versuch 39: Darstellung des Triflats 148

Zu einer Lösung des Olefin-Sulfinylbibenzyl **196** (290 mg, 0.48 mmol) und DIPEA (0.82 mL, 4.80 mmol) in wfr. CH_2Cl_2 (20 mL) wird bei 0°C langsam Tf_2O (0.12 mL, 0.72 mmol) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird das Eisbad entfernt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / CH_2Cl_2 1:1) gereinigt.



(*S*)-4'-(2-(2',6-dimethoxy-5'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-4-methoxy-2'-(*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl trifluoromethanesulfonate (148**)**

Ausbeute: 51 mg (69.2 μmol , 14 % d. Th.)

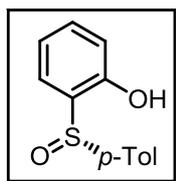
Farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.51$ (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.23 – 7.15 (sh, 6 H), 7.06 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 2 H), 7.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H), 7.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.82 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.76 (d, $J = 17.6$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.99 (s, 3 H, OCH_3), 3.91 (s, 3 H, OCH_3), 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 3.02 – 2.93 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.44 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -74.12$ ppm.

Versuch 40: Synthese von (*S*)-2-(*p*-Tolylsulfinyl)phenol (198**)**

Gemäß **AAV 11** wird 2-Bromphenol (0.58 mL, 5.0 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



(*S*)-2-(*p*-Tolylsulfinyl)phenol (198**)**

Ausbeute: 592 mg (2.55 mmol, 51 % d. Th.)

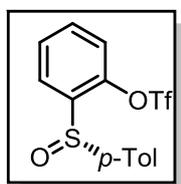
Farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 6.90 (sh, 2 H), 2.39 (s, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 159.4, 142.2, 140.6, 133.0, 130.3, 126.0, 125.0, 123.2, 119.8, 119.7, 21.14$ (CH_3) ppm.

Versuch 41: Synthese von (S_s)-2-(p -Tolylsulfinyl)phenyltrifluormethanesulfinat (199)

Zu einer Lösung von (S_s)-2-(p -tolylsulfinyl)phenol (**198**) (222 mg, 0.96 mmol) und DIPEA (1.63 mL, 9.60 mmol) in wfr. CH_2Cl_2 (40 mL) wird bei 0°C langsam Tf_2O (0.32 mL, 1.92 mmol) zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und 1 h bei RT gerührt. Anschließend werden die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO_2 , n -Hexan / CH_2Cl_2 1:1) gereinigt.



(S_s)-2-(p -Tolylsulfinyl)phenyltrifluormethanesulfinat (199)

Ausbeute: 100 mg (0.27 mmol, 28 % d. Th.)

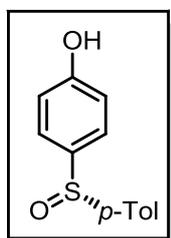
Farbloses Öl

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.38$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.28 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 7.3, 2.0$ Hz, 1 H), 7.22–7.17 (m, 3 H), 7.09 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1 H), 2.38 (s, 3 H, CH_3) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -73.59$ ppm.

Versuch 42: Synthese von (S_s)-4-(p -Tolylsulfinyl)phenol (200)

Gemäß **AAV 11** wird 4-Bromphenol (865 mg, 5.0 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO_2 , n -Hexan / Ethylacetat 1:1).



(S_s)-4-(p -Tolylsulfinyl)phenol (200)

Ausbeute: 124 mg (0.53 mmol, 11 % d. Th.)

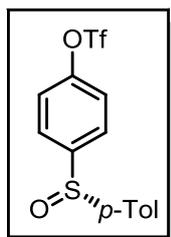
Farbloser Feststoff

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.47$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H, CH_3) ppm.

Ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt

Versuch 43: Synthese von (*S*_s)-4-(*p*-Tolylsulfinyl)phenyltrifluormethansulfinat (201)

Das Phenol **200** (93 mg, 0.40 mmol) wird mit DIPEA (0.68 mL, 4.00 mmol) in wfr. CH₂Cl₂ (10 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wird langsam Tf₂O (0.10 mL, 0.60 mmol) zugetropft, nach vollständiger Zugabe das Eisbad entfernt und 1 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / CH₂Cl₂ 1:1).

**(*S*_s)-4-(*p*-Tolylsulfinyl)phenyltrifluormethansulfinat (201)**

Ausbeute: 103 mg (0.28 mmol, 70 % d. Th.)

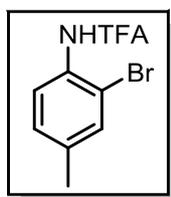
Farbloser Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.13–7.10 (sh, 4 H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -72.83 ppm.

Versuch 44: Synthese von N-(2-Brom-4-methylphenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (205)

2-Brom-4-methylanilin (**204**) (2.00 g, 10.7 mmol) und Pyridin (1.30 mL, 16.1 mmol) werden in wfr. CH₂Cl₂ (200 mL) gelöst. Nach Zugabe von TFA₂O (1.66 mL, 11.8 mmol) wird 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit H₂O (100 mL) versetzt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (70 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 8:1).

**N-(2-Brom-4-methylphenyl)-2,2,2-trifluoroacetamid (205)**

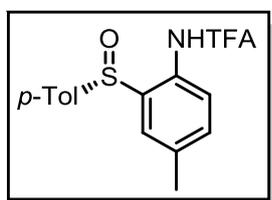
Ausbeute: 1.70 g (6.03 mmol, 56% d. Th.)

Gelber Feststoff

Ohne Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt

Versuch 45: Darstellung von (*S_s*)-2,2,2-Trifluor-N-(4-methyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-acetamid (206)

Zu N-(2-Brom-4-methylphenyl)-2,2,2-trifluoracetamid (**205**) (824 mg, 2.92 mmol), gelöst in wfr. THF (60 mL) wird bei -78°C eine Lösung von MeLi (1.83 mL, 2.92 mmol, 1.6 M in Et₂O) getropft und 15 min gerührt. Anschließend wird eine Lösung von *n*-BuLi (3.65 mL, 5.84 mmol, 1.6 M in Hexan) zugefügt und 2 h bei -78°C gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird dann eine Lösung aus Menthylsulfinat (1.29 g, 4.38 mmol) in wfr. Toluol (10 mL) zugegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Erwärmen auf RT wird mit H₂O (40 mL) versetzt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).

**(*S_s*)-2,2,2-Trifluor-N-(4-methyl-2-(*p*-tolylsulfinyl)-phenyl)-acetamid (206)**

Ausbeute: 577 mg (1.69 mmol, 58 % d. Th.)

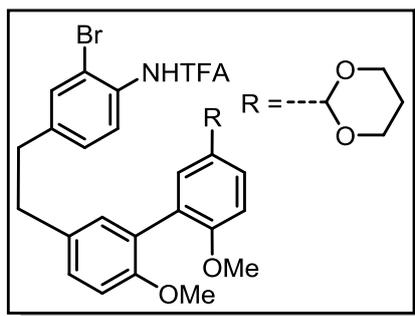
Gelber Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H, CH₃), 2.38 (s, 3 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 141.8, 138.6, 135.6, 135.2, 133.4, 130.1, 129.2, 127.8, 124.1, 123.2, 21.28 (CH₃), 20.99 (CH₃) ppm.

Versuch 46: Synthese des Trifluoracetamidbibenzyls 202

Zu einer Mischung aus Bromaminobibenzyls **192** (794 mg, 1.59 mmol) und Pyridin (0.19 mL, 2.39 mmol) in wfr. CH₂Cl₂ (50 mL) wird TFA₂O (0.29 mL, 1.75 mmol) zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit H₂O (40 mL) versetzt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit MgSO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgt nach Entfernen des Lösemittels durch Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



N-(4-(2-(5'-(1,3-dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-bromophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamid (202)

Ausbeute: 854 mg (1.44 mmol, 91 % d. Th.)

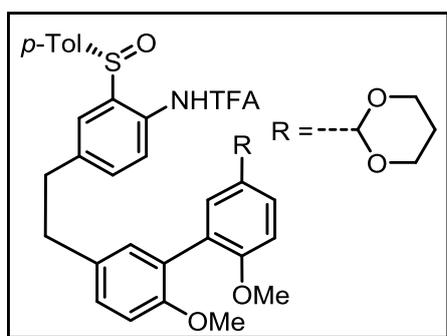
Gelblicher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.40 (s_{br} , 1 H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.50 (s, 1 H, OCHO), 4.29–4.24 (m, 2 H, OCH_2), 4.02–3.95 (m, 2 H, OCH_2), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 2.91–2.84 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.29–2.16 (m, 1 H, CH_2), 1.47–1.42 (m, 1 H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 157.5, 155.6, 141.7, 132.4, 132.4, 131.4, 130.9, 129.1, 128.9, 128.3, 127.9, 127.8, 126.3, 121.9, 114.0, 111.0, 110.8, 101.6 (OCHO), 67.34 (OCH_2), 55.88 (OCH_3), 55.80 (OCH_3), 37.17 (CH_2CH_2), 36.66 (CH_2CH_2), 25.77 (CH_2) ppm.

Versuch 47: Versuch zur Darstellung des Sulfinylaminobibenzyls 203

Das Trifluoroacetamidbiphenyl **202** (1.42 g, 2.39 mmol) wird in wfr. THF (50 mL) gelöst und bei -78°C mit einer Lösung von MeLi (1.49 mL, 2.39 mmol, 1.6 M in Et_2O) versetzt. Nach 15 min wird eine Lösung aus $n\text{-BuLi}$ (2.99 mL, 4.78 mmol, 1.6 M in Hexan) zugetropft und 2 h bei -78°C gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus Methylsulfinat (1.06 g, 3.59 mmol) in wfr. Toluol (10 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Der Reaktionsmischung wird H_2O (40 mL) zugefügt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO_2 , $n\text{-Hexan}$ / Ethylacetat 3:1) gereinigt.

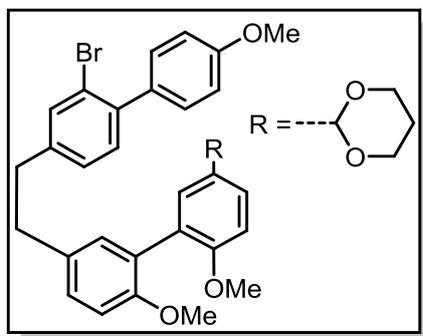


(S_s)-N-(4-(2-(5'-(1,3-dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-(p -tolylsulfinyl)phenyl)-2,2,2-trifluoroacetamid (203)

Keine Ausbeute

Versuch 48: Synthese des Brom-Bisbiaryl 157

Gemäß **AAV 8** wird Brom-iodbisbiaryl **154** (1.80 g, 2.95 mmol) mit Boronsäureester **155** 2 d bei 80°C gerührt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



2-(5'-(2-(2-Bromo-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (157)

Ausbeute: 1.42 g (2.41 mmol, 82 % d. Th.)

Gelbliches Harz

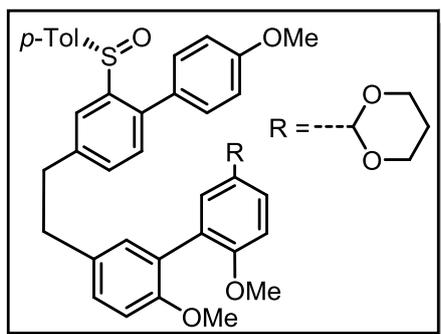
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.14 (dd, *J* = 8.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 6.96 (dd, *J* = 8.8, 1.8 Hz, 3 H), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.50 (s, 1 H, OCHO), 4.28–4.23 (m, 2 H, OCH₂), 4.00–3.94 (m, 2 H, OCH₂), 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 2.96–2.87 (m, 4 H, CH₂CH₂); 2.28–2.16 (m, 1 H, CH₂), 1.45–1.41 (m, 1 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 158.9, 157.5, 155.6, 142.7, 139.6, 133.5, 133.0, 131.9, 131.1, 130.9, 130.6, 129.2, 128.3, 127.8, 127.6, 126.3, 122.6, 113.3, 111.0, 110.8, 101.6 (OCHO), 67.34 (OCH₂), 55.89 (OCH₃), 55.83 (OCH₃), 55.25 (OCH₃), 37.31 (CH₂CH₂), 36.84 (CH₂CH₂), 25.76 (CH₂) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₃₃ H ₃₃ O ₅ Br	588.1471	588.1511

Versuch 49: Darstellung des Sulfinylbisbiaryl 207

Gemäß **AAV 11** wird Brombisbiaryl **157** (338 mg, 0.57 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).



(*S_s*)-2-(2',6-Dimethoxy-5'-(2-(4'-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (207)

Ausbeute: 179 mg (0.28 mmol, 49 % d. Th.)

Farbloses Harz

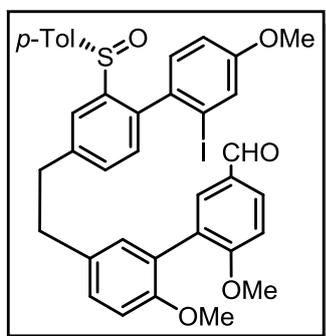
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.27 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1 H), 7.14 (sh, 4 H), 7.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H, OCHO), 4.28–4.23 (m, 2 H, OCH₂), 4.01–3.94 (m, 2 H, OCH₂), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.06–2.87 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.28 (s, 3 H, CH₃), 2.26–2.16 (m, 1 H, CH₂), 1.45–1.41 (m, 1 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 159.4, 157.5, 155.5, 143.4, 142.5, 141.9, 141.1, 138.0, 133.0, 131.4, 130.9, 130.8, 130.6, 130.5, 129.5, 129.3, 128.3, 127.8, 126.2, 125.6, 123.6, 113.7, 111.1, 110.8, 101.6 (OCHO), 67.32 (OCH₂), 55.88 (OCH₃), 55.82 (OCH₃), 55.36 (OCH₃), 37.87 (CH₂CH₂), 36.87 (CH₂CH₂), 25.78 (CH₂), 21.32 (CH₃) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₄₀ H ₄₀ O ₆ S	648.2535	648.2546

Versuch 50: Synthese des *o'*-Iod-Sulfinylbisbiaryls 208

Gemäß **AAV 13** wird Sulfinylbisbiaryl **207** (50 mg, 77.1 μmol) umgesetzt, die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, Cyclohexan /EtOAc / CH₂Cl₂ 2:1:1).



(*S_s*)-5'-(2-(2'-Iod-4'-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyd (208)

Ausbeute: 38 mg (53.0 μmol, 69 % d. Th.)

Farbloses Harz

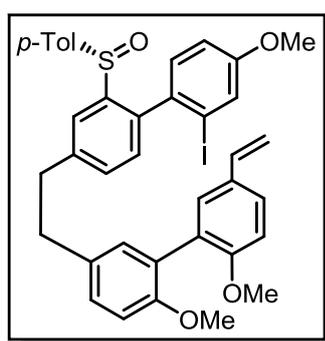
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.92$ (s, 0.5 H), 9.91 (s, 0.5 H), 8.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 0.5 H), 7.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 0.5 H), 7.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.5 H), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.5 H), 7.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.5 H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5 H), 7.35 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.5 H), 7.21 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 0.5 H), 7.20 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 0.5 H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.11–7.09 (m, 1.5 H), 7.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 7.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.5 H), 7.04 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5 H), 6.93 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 6.73 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 0.5 H), 6.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5 H), 3.88 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.88 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.86 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.85 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.77 (s_{br} , 3 H, OCH_3), 3.10–3.00 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.32 (s, 1.5 H, CH_3), 2.29 (s, 1.5 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 191.0, 162.1, 159.5, 159.4, 155.3, 144.0, 143.3, 143.1, 143.0, 141.9, 141.7, 141.5, 140.3, 139.2, 139.1, 134.7, 133.9, 133.4, 133.1, 132.0, 131.4, 131.4, 131.2, 131.0, 130.3, 130.2, 129.8, 129.7, 129.5, 129.0, 128.6, 126.3, 126.2, 124.7, 123.6, 123.4, 123.2, 114.2, 113.7, 111.1, 110.9, 101.2$ (C-I), 100.7 (C-I), 55.96 (OCH_3), 55.76 (OCH_3), 55.58 (OCH_3), 55.56 (OCH_3), 37.96 (CH_2CH_2), 36.70 (CH_2CH_2), 21.40 (CH_3), 21.35 (CH_3) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{37}\text{H}_{33}\text{IO}_5\text{S}$	716.1223	716.1093

Versuch 51: Darstellung des *o'*-Iod-Sulfinylstyrols 149

Gemäß **AAV 12** wird *o'*-Iod-Sulfinylbisbiaryls **208** (163 mg, 0.23 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



(*S*)-4-(2-(2',6-Dimethoxy-5'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2'-iodo-4'-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (149)

Ausbeute: 98 mg (0.14 mmol, 61 % d. Th.)

Farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.11$ (d, $J = 1.5$ Hz, 0.5 H), 7.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 0.5 H), 7.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.5 H), 7.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.5 H), 7.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 0.5 H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 0.5 H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 0.5 H), 7.17 (dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 0.5 H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.5 H), 7.08 (s_{br} , 1 H), 7.05 (s_{br} , 2 H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 0.5 H), 7.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.5 H), 6.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 0.5 H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1.5 H), 6.92 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1 H), 6.72 (dd, $J = 8.3,$

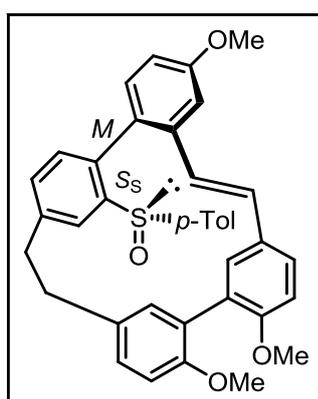
2.5 Hz, 0.5 H), 6.71 (dd, $J = 10.8, 2.8$ Hz, 0.5 H, CH=CH₂), 6.67 (dd, $J = 10.8, 2.8$ Hz, 0.5 H, CH=CH₂), 6.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5 H), 5.63 (dd, $J = 17.6, 1.0$ Hz, 1 H, CH=CH₂), 5.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H, CH=CH₂), 3.87 (s, 1.5 H, OCH₃), 3.86 (s, 1.5 H, OCH₃), 3.80 (s, 1.5 H, OCH₃), 3.79 (s, 1.5 H, OCH₃), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 3.13–2.96 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.33 (s, 1.5 H, CH₃), 2.30 (s, 1.5 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 159.5, 159.4, 156.9, 155.5, 143.4, 143.2, 141.7, 141.5, 140.4, 139.1, 136.3, 132.0, 131.5, 131.4, 131.0, 130.2, 130.1, 129.8, 129.5, 129.3, 128.5, 128.0, 127.6, 126.6, 126.3, 126.2, 124.7, 123.6, 123.5, 123.3, 114.2, 113.7, 111.7, 111.7, 111.2, 111.0, 101.2$ (C-I), 100.7 (C-I), 55.84 (OCH₃), 55.60 (OCH₃), 37.99 (CH₂CH₂), 36.77 (CH₂CH₂), 21.43 (CH₃), 21.37 (CH₃) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₃₈ H ₃₅ IO ₄ S	714.1316	714.1301

Versuch 52: HECK-Cyclisierung mit Pd/SPHOS

σ -Iod-Sulfinylstyrols **149** (21 mg, 29.4 μ mol) wird zusammen mit PMP (0.012 mL, 88.2 μ mol) in wfr. DMF (3 mL) gelöst und 10 min durch Einleiten eines Argonstromes entgast. Anschließend wird Pd₂dba₃ (5.40 mg, 0.2 eq) und SPHOS (4.8 mg, 0.4 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 d bei 70 °C gerührt. Nach Erkalten auf RT wird mit EtOAc (10 mL) verdünnt, mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



Sulfinyl-Dehydroisoplagiochin D 158

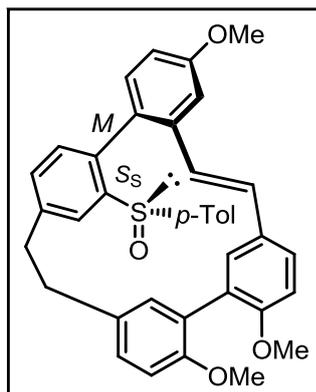
Ausbeute: 17.0 mg (28.9 μ mol, 98 % d. Th.)

Gelblicher Feststoff

¹H-NMR (DMSO, 120 °C): $\delta = 7.34$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 7.20 (sh, 3 H), 7.16–7.09 (m 4 H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.78 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.73–6.68 (m, 1 H), 6.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.31 (s_{br}, 1 H), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (s, 6 H, OCH₃), 2.88 (s_{br}, 4 H, CH₂CH₂), 2.31 (s, 3 H, CH₃) ppm.

Versuch 53: HECK-Reaktion ohne SPHOS

σ -Iod-Sulfinylstyrols **149** (22.0 mg, 33.6 μ mol) wird zusammen mit PMP (0.014 mL, 103 μ mol) in wfr. DMF (3.43 mL) gelöst und 10 min durch Einleiten eines Argonstromes entgast. Anschließend wird Pd₂dba₃ (6.2 mg, 0.2 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 d bei 70 °C gerührt. Nach Erkalten auf RT wird mit EtOAc (10 mL) verdünnt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).

**Sulfinyl-Dehydroisoplagiochin D 158**

Ausbeute: 13.0 mg (22.2 μ mol, 66 % d. Th.)

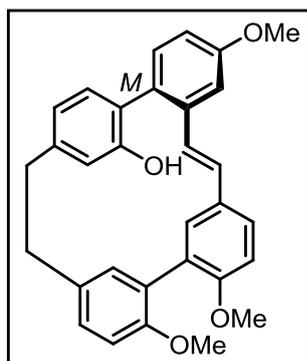
Gelblicher Feststoff

¹H-NMR (DMSO, 120 °C): δ = 7.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.20 (sh, 3 H), 7.16–7.09 (m 4 H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.78 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.73–6.68 (m, 1 H), 6.51 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 6.31 (s_{br}, 1 H), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (s, 6 H, OCH₃), 2.88 (s_{br}, 4 H, CH₂CH₂), 2.31 (s, 3 H, CH₃) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₃₈ H ₃₄ O ₄ S	586.2182	586.2178

Versuch 54: Darstellung des Hydroxids 159^[28]

Zu einer Lösung des Sulfinyl-Dehydroisoplagiochin D **158** (64.0 mg, 109 μ mol) in wfr. THF (1.1 mL) wird bei –78°C langsam eine Lösung von PhLi (0.11 mL, 218 μ mol, 1.9 M in Dibutylether) zugetropft und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird eine zuvor hergestellte Lösung von BF(OMe)₂*Et₂O (5.0 eq) zugegeben und auf 0°C erwärmt. Nach 30 min bei dieser Temperatur werden eine NaOH-Lösung (3 M, 0.21 mL) und H₂O₂ (30%, 0.06 mL) zugefügt und über Nacht auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit H₂O (10 mL) versetzt, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wird der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 4:1).

**Dehydroisoplagiochin D-Trimethylether 159**Ausbeute: 17.0 mg (36.6 μ mol, 34 % d. Th.)

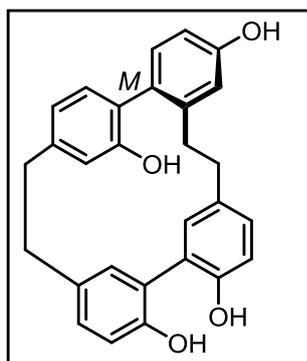
Farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 0.5 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 0.5 H), 7.27 (m, 0.5 H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 0.5 H), 7.06 (d, J = 1.3 Hz, 0.5 H), 7.05 (d, J = 16.3 Hz, 0.5 H), 7.03–7.01 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 16.3 Hz, 1 H), 6.94–6.89 (sh, 3 H), 6.83 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 16.1, 0.5 H), 6.65 (d, J = 15.8 Hz, 0.5 H), 6.53 (d, J = 2.3 Hz, 0.5 H), 6.48 (d, J = 2.3 Hz, 0.5 H), 6.36 (sh, 1 H), 4.90 (s, 0.5 H, OH), 4.67 (s, 0.5 H, OH), 3.92 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.84 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.83 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.82 (s, 1.5 H, OCH_3), 3.27–3.23 (m, 1 H, CH_2CH_2), 3.12–3.08 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.93–2.86 (m, 0.5 H, CH_2CH_2), 2.86–2.79 (m, 0.5 H, CH_2CH_2), 2.61–2.51 (m, 1 H, CH_2CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 160.0, 160.0, 157.0, 155.4, 155.3, 153.4, 153.1, 143.0, 142.9, 138.7, 137.7, 134.8, 134.6, 133.4, 133.2, 133.2, 133.0, 132.2, 131.7, 131.5, 130.9, 130.8, 130.6, 129.0, 128.9, 128.9, 128.2, 127.9, 127.6, 127.5, 127.2, 126.8, 126.5, 124.7, 124.5, 122.8, 120.8, 117.5, 115.1, 113.9, 113.4, 111.4, 111.3, 110.5, 110.4, 109.6, 108.9, 55.85 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 55.38 (OCH_3), 38.64 (CH_2CH_2), 38.55 (CH_2CH_2), 36.72 (CH_2CH_2), 36.42 (CH_2CH_2) ppm.

Versuch 55: Darstellung von Isoplagiochin D (3)

Der Dehydroisoplagiochin D-Trimethylether **159** (17.0 mg, 36.6 μ mol) wird in EtOAc (50 mL) gelöst und 18 h bei 3 bar H_2 -Atmosphäre hydriert. Anschließend wird die Reaktionsmischung über eine kurze Celite-Schicht filtriert und das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird in CH_2Cl_2 (15 mL) gelöst und langsam mit einer BBr_3 -Lösung (1.50 mL, 1.50 mmol, 1 M in CH_2Cl_2) versetzt. Nach 1 h bei RT wird Eiswasser (30 mL) zugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl-Lösung (2 x 20 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).



Isoplagiochin D (3)

Ausbeute: 9.0 mg (21.2 μ mol, 58 % d. Th.
über 2 Stufen)

Farbloser Feststoff

ee = 80 % (Amylose 2)

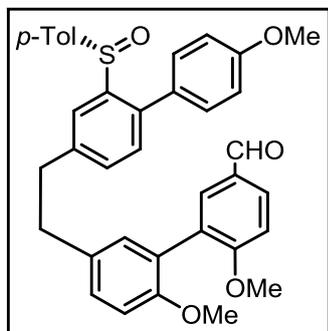
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 9.46 (s, 1 H, OH), 9.27 (s, 2 H, OH), 9.07 (s, 1 H, OH), 7.09 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.97 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.66 (dbr, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.61 (sh, 2 H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.18 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 2.96–2.88 (m, 2 H, CH_2CH_2), 2.85–2.79 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.71–2.65 (m, 1 H, CH_2CH_2), 2.62–2.58 (m, 3 H, CH_2CH_2), 2.41–2.34 (m, 1 H, CH_2CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 156.4, 154.6, 151.6, 151.2, 142.7, 141.2, 134.4, 133.3, 133.0, 132.5, 131.4, 131.3, 129.2, 128.6, 127.4, 126.7, 126.4, 125.1, 120.2, 116.6, 116.2, 115.4, 115.1, 112.5, 110.0, 38.30 (CH_2CH_2), 37.77 (CH_2CH_2), 37.21 (CH_2CH_2), 35.17 (CH_2CH_2) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4$	424.1680	424.1675

Versuch 56: Darstellung des Sulfinylbisbiaryl-Aldehyds 211

Gemäß **AAV 3** wird Sulfinylbisbiaryl **207** (881 mg, 1.36 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).



(*S_s*)-2',6-Dimethoxy-5'-(2-(4'-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyd (211)

Ausbeute: 801 mg (1.36 mmol, quant.)

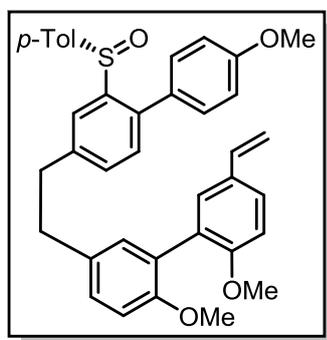
Farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.90 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 2 H), 7.21 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.99–6.93 (sh, 4 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.88 (s, 6 H, OCH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.08–2.90 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.27 (s, 3 H, CH_3) ppm.

Ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt

Versuch 57: Darstellung von Sulfinylstyrols 150

Gemäß **AAV 12** wird Sulfinylbisbiaryl-Aldehyd **211** (801 mg, 1.36 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



(*S*)-2,2'-Dimethoxy-5-(2-(4'-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-5'-vinyl-1,1'-biphenyl (150)

Ausbeute: 638 mg (1.08 mmol, 79% d. Th.)

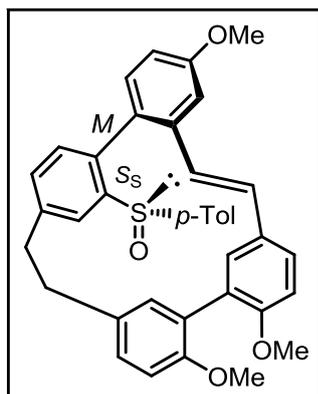
Farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.28–7.26 (sh, 2 H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.68 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.62 (dd, J = 17.6, 1.0 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.08–2.92 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.27 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 159.4, 156.9, 155.5, 143.4, 142.4, 141.9, 141.1, 138.0, 133.3, 133.1, 131.4, 130.9, 130.5, 130.4, 130.1, 129.5, 129.3, 128.5, 128.0, 127.6, 126.6, 125.6, 123.6, 113.7, 111.6, 111.1, 111.0, 55.85 (OCH_3), 55.37 (OCH_3), 37.84 (CH_2CH_2), 36.86 (CH_2CH_2), 21.32 (CH_3) ppm.

Versuch 58: C-H-aktivierte HECK-Reaktion mit Sulfinylstyrol 150

Zu einer Lösung des Sulfinylstyrols **150** (84.0 mg, 143 μmol) in HFIP (1.4 mL) wird AgOAc (140 mg, 840 μmol) und Pd(OAc)₂ (3.14 mg, 14.0 μmol) zugefügt und 24 h bei 80°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über eine Celite-Schicht filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie gereinigt (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



Sulfinyl-Dehydroisoplagiochin D 158

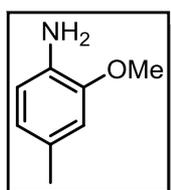
Ausbeute: 11.0 mg (18.7 μmol , 13 % d. Th.)

Gelblicher Feststoff

¹H-NMR (DMSO, 120 °C): δ = 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1 H), 7.20 (sh, 3 H), 7.16–7.09 (m 4 H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.78 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.73–6.68 (m, 1 H), 6.51 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.31 (s_{br}, 1 H), 3.90 (s, 3 H, OCH₃), 3.76 (s, 6 H, OCH₃), 2.88 (s_{br}, 4 H, CH₂CH₂), 2.31 (s, 3 H, CH₃) ppm.

Versuch 59: Synthese von 2-Methoxy-4-methylanilin (213)

2-Methoxy-4-methyl-1-nitrobenzol (**212**) (2.00 g, 12.0 mmol) wird mit Pd(5%)/C (0.50 g) in EtOAc (100 mL) gelöst und 18 h bei 3 bar in einer H₂-Atmosphäre hydriert. Anschließend wird über eine kurze Celite-Schicht filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.



2-Methoxy-4-methylanilin (213)

Ausbeute: 1.63 g (11.9 mmol, 99 % d. Th.)

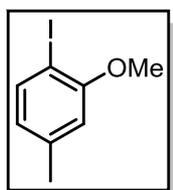
Gelblicher Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.61 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 2.28 (s, 3 H, CH₃) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 147.4, 133.3, 128.2, 121.1, 115.1, 111.5, 55.39$ (OCH_3), 20.95 (CH_3) ppm.

Versuch 60: Synthese von 1-Iod-2-methoxy-4-methylbenzol (214)

Gemäß **AAV 6** wird 2-Methoxy-4-methylanilin (**13**) (1.63 g, 11.9 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 4:1).



1-Iod-2-methoxy-4-methylbenzol (214)

Ausbeute: 2.79 g (11.2 mmol, 94 % d. Th.)

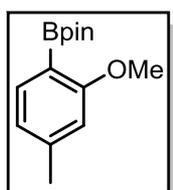
Gelber Feststoff

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.62$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.66 (s, 1 H), 6.56 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 2.34 (s, 3 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 157.9, 139.9, 139.0, 123.4, 112.1, 81.80$ (C-I), 56.19 (OCH_3), 21.42 (CH_3) ppm.

Versuch 61: Synthese von 2-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (215)

Zu einer Lösung von 1-Iod-2-methoxy-4-methylbenzol (**214**) (2.79 g, 11.2 mmol) in wfr. THF (70 mL) wird bei -78°C langsam eine Lösung von *n*-BuLi (4.93 mL, 12.3 mmol, 2.5 M in Hexan) getropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird $\text{B}(\text{OMe})_3$ (1.50 mL, 12.3 mmol) zugefügt und langsam auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit KH_2PO_4 -Lösung (50 mL) versetzt, die wässrige Phase mit Et_2O (3 x 30 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (2 x 30 mL) gewaschen. Nach Trocken über MgSO_4 wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 8:1).



2-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (215)

Ausbeute: 2.33 g (9.39 mmol, 84 % d. Th.)

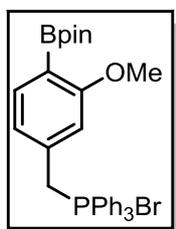
Farblose Flüssigkeit

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.59$ (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.77 (dd, $J = 7.5, 1$ Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 2.36 (s, 3 H, CH_3), 1.35 (s, 12 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 164.4, 143.0, 136.8, 121.0, 111.4, 83.23$ ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 55.78 (OCH_3), 24.79 (CH_3), 21.94 (CH_3) ppm.

Versuch 62: Darstellung des Phosphoniumsalzes 216

Methylaren **208** (2.32 g, 9.35 mmol) wird mit NBS (1.75 g, 9.83 mmol) und 2 Spatelspitzen AIBN in CCl_4 (40 mL) gelöst und 5 h unter Rückfluss und Einwirken einer 300 W Lampe gerührt. Anschließend wird im Eisbad abgekühlt, der gebildete Feststoff abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit PPh_3 (2.68 g, 10.3 mmol) versetzt und in Toluol (55 mL) 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung wird der gebildete Feststoff abgesaugt und mit *n*-Hexan (3 x 30 mL) gewaschen.



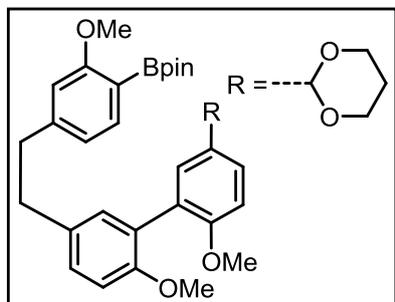
(3-Methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)triphenyl-phosphoniumbromid (216)

Ausbeute: 626 mg (unrein, wird ohne weitere Charakterisierung eingesetzt)

Gelber Feststoff

Versuch 63: Versuch zur Synthese des Bibenzyl-Boronsäureesters 161

Gemäß **AAV 7** werden Aldehyd **65** (266 mg, 0.80 mmol) und Phosphoniumsalz **216** (618 mg, 1.05 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan /EtOAc 2:1). Ohne weitere Charakterisierung wird das Produkt gemäß **AAV 9** umgesetzt.

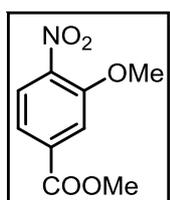


2-(4-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (161)

Kein Umsatz

Versuch 64: Synthese von 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (218)

3-Hydroxy-4-nitrobenzoesäure (**217**) (12.0 g, 65.5 mmol) wird mit DMS (31.9 mL, 328 mmol) und K_2CO_3 (27.4 g, 119 mmol) in Aceton (200 mL) gelöst und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten der Lösung wird H_2O (200 mL) zugegeben und 4 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc (3 x 80 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (4 x 100 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.



3-Methoxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (**218**)

Ausbeute: 13.6 g (64.1 mmol, 98 % d. Th.)

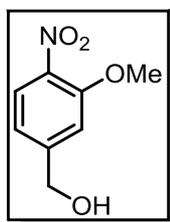
Gelber Feststoff

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.70 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1 H), 4.02 (s, 3 H, $COOCH_3$), 3.98 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 165.2 ($\underline{C}OOCH_3$), 152.4, 134.9, 125.3, 121.4, 114.6, 56.74 (OCH_3), 52.83 ($COOCH_3$) ppm.

Versuch 65: Darstellung von (3-Methoxy-4-nitrophenyl)methanol (**219**)

Zu einer Lösung von 3-Methoxy-4-nitrobenzoesäuremethylester (**218**) (13.1 g, 62 mmol) in EtOH (320 mL) wird $CeCl_3 \cdot (H_2O)_7$ (220 g, 0.60 mmol) und $NaBH_4$ (4.69 g, 142 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit NH_4Cl -Lösung (100 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 70 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung (50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.



(3-Methoxy-4-nitrophenyl)methanol (**219**)

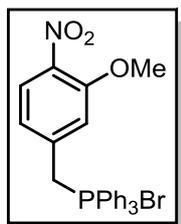
Ausbeute: 11.6 g (63 mmol, 99 % d. Th.)

Gelblicher Feststoff

Ohne weitere Charakterisierung in der nächsten Stufe eingesetzt

Versuch 66: Synthese des Phosphoniumsalzes 220

(3-Methoxy-4-nitrophenyl)methanol (**219**) (12.8 g, 69.7 mmol) und PPh_3 (29.4 g, 76.6 mmol) werden in MeCN (400 mL) gelöst und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung werden die flüchtigen Bestandteile entfernt, der Rückstand in Toluol (150 mL) gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Der gebildete Feststoff wird abgesaugt und mit *n*-Hexan (2 x 50 mL) gewaschen.

**(3-Methoxy-4-nitrobenzyl)triphenylphosphoniumbromid (220)**

Ausbeute: 21.4 g (42.0 mmol, 60 % d. Th.)

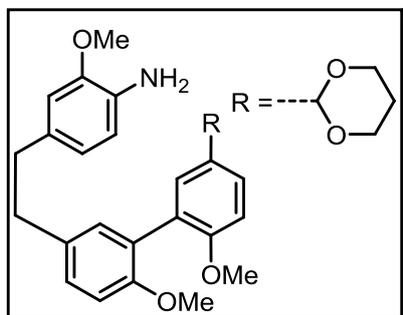
Olivgrüner Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 7.95\text{--}7.59$ (sh, 18 H), 5.32 (d, $J = 16.3$ Hz, 2 H, CH_2), 3.50 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): $\delta = 171.6, 151.7, 138.5, 135.3, 134.2, 134.1, 132.0, 131.5, 131.4, 130.3, 130.1, 128.8, 128.7, 122.6, 117.7, 116.9, 58.74$ (CH_2), 54.83 (OCH_3) ppm.

Versuch 67: Darstellung des Aminobibenzyls 221

Gemäß **AAV 7** wird Aldehyd **65** (3.12 g, 9.50 mmol) und Phosphoniumsalz **220** (6.28 g, 12.4 mmol) umgesetzt, die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1). Anschließend wird gemäß **AAV 9** hydriert und nach Reinigung durch Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1) das entsprechende Amin **212** erhalten.

**4-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-methoxyanilin (221)**

Ausbeute: 3.10 g (6.90 mmol, 73 % d. Th. über 2 Stufen)

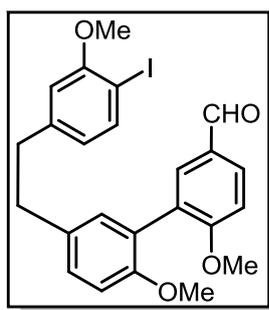
Rotes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.45$ (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.11 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.67 – 6.61 (m, 3 H), 5.51 (s, 1 H, OCHO), 4.29 – 4.25 (m, 2 H, OCH_2), 4.02 – 3.96 (m, 2 H, OCH_2), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 2.85 – 2.82 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.29 – 2.16 (m, 1 H, CH_2), 1.47 – 1.42 (m, 1 H, CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 157.5, 155.4, 147.3, 138.9, 133.8, 132.6, 131.4, 130.9, 129.2, 128.4, 128.0, 127.7, 126.2, 120.6, 115.0, 111.0, 110.9, 110.8, 101.7$ (OCHO), 67.35 (OCH_2), 55.87 (OCH_3), 55.85 (OCH_3), 55.41 (OCH_3), 37.85 (CH_2CH_2), 37.61 (CH_2CH_2), 25.78 (CH_2) ppm.

Versuch 68: Synthese des Iod-Bibenzyls 222

Gemäß **AAV 6** wird das Aminobibenzyl **221** (2.73 g, 6.07 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).



5'-(4-Iod-3-methoxyphenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyd (222)

Ausbeute: 1.98 g (3.94 mmol, 65 % Th.)

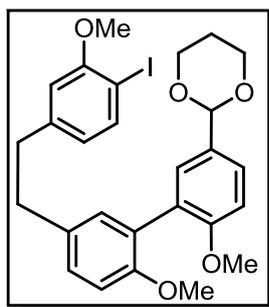
Gelbes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.94$ (s, 1 H), 7.89 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.75 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.14 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.58 – 6.56 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 2.91 – 2.87 (m, 4 H, CH_2CH_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 191.1, 162.1, 157.9, 155.4, 143.8, 139.1, 133.2, 133.2, 131.3, 129.6, 129.1, 128.7, 126.3, 122.8, 111.6, 111.0, 110.8, 82.51$ (C-I), 56.16 (OCH_3), 55.97 (OCH_3), 55.80 (OCH_3), 37.92 (CH_2CH_2), 36.82 (CH_2CH_2) ppm.

Versuch 69: Synthese des geschützten Iod-Bibenzyls 160

Gemäß **AAV 10** wird Bibenzylaldehyd **222** (1.98 g, 3.94 mmol) umgesetzt.



2-(5'-(4-Iod-3-methoxyphenethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (160)

Ausbeute: 1.88 g (3.35 mmol, 85 % d. Th.)

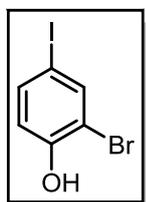
Gelbes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.07 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.59–6.56 (m, 2 H), 5.51 (s, 1 H, OCHO), 4.19–4.25 (m, 2 H, OCH₂), 4.03–3.97 (m, 2 H, OCH₂), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 2.90–2.86 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.29–2.17 (m, 1 H, CH₂), 1.47–1.42 (m, 1 H, CH₂) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 157.8, 157.5, 155.5, 144.0, 139.0, 132.9, 131.4, 130.9, 129.1, 128.4, 127.8, 126.3, 122.8, 111.7, 111.0, 110.8, 101.6 (OCHO), 82.42 (C-I), 67.35 (OCH₂), 56.18 (OCH₃), 55.87 (OCH₃), 55.82 (OCH₃), 37.95 (CH₂CH₂), 36.88 (CH₂CH₂), 25.78 (CH₂) ppm.

Versuch 70: Synthese von 2-Brom-4-iodphenol (224)

4-Iodphenol (**223**) (2.50 g, 11.4 mmol) wird in MeOH (15 mL) gelöst und bei 0°C langsam mit Br₂ (0.64 mL, 12.5 mmol) versetzt. Nach 30 min bei dieser Temperatur wird eine Lösung von Na₂S₂O₃ (10 mL) zugefügt, die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / CH₂Cl₂ 2:1) gereinigt.



2-Brom-4-iodphenol (224)

Ausbeute: 2.68 g (8.97 mmol, 79 % d. Th.)

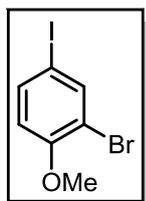
Farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.77 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.56 (s, 1 H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 152.3, 139.6, 138.0, 118.1, 111.3, 81.93 (C-I) ppm.

Versuch 71: Darstellung von 2-Brom-4-iodanisol (225)

Zu einer Lösung von 2-Brom-4-iodphenol (**224**) (2.68 g, 8.97 mmol) in Aceton (27 mL) wird K_2CO_3 (1.86 g, 13.5 mmol) und DMS (2.13 mL, 22.4 mmol) zugefügt und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten der Lösung auf RT wird H_2O (50 mL) zugegeben und 4 h bei RT gerührt. Es wird mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (4 x 40 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet.

**2-Brom-4-iodanisol (225)**

Ausbeute: 2.20 g (7.03 mmol, 78% d. Th.)

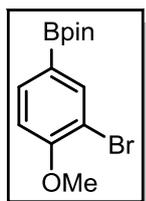
Gelbes Öl

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 156.0, 141.0, 137.3, 113.8, 112.9, 82.40 (C-I), 56.29 (OCH_3) ppm.

Versuch 72: Synthese des Boronsäureesters 164

2-Brom-4-iodanisol (**225**) (885 mg, 2.83 mmol) wird in wfr. THF (7 mL) gelöst und bei $-20^\circ C$ mit einer Lösung von iPrMgCl (2.18 mL, 2.83 mmol, 1.3 M in THF) versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird $B(OMe)_3$ (0.32 mL, 3.40 mmol) zugegeben und man lässt die Reaktionsmischung auf RT erwärmen. Nach Zugabe von 2 M HCl-Lösung (10 mL) wird mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 (15 mL) aufgenommen. Zu dieser Lösung wird Pinakol (0.52 g, 4.25 mmol) und $MgSO_4$ (3.41 g, 28.3 mmol) gegeben und 18 h bei RT gerührt. Die festen Bestandteile werden abfiltriert, das Lösemittel entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 8:1).

**Boronsäureester 164**

Ausbeute: 737 mg (2.35 mmol, 83 % d. Th.)

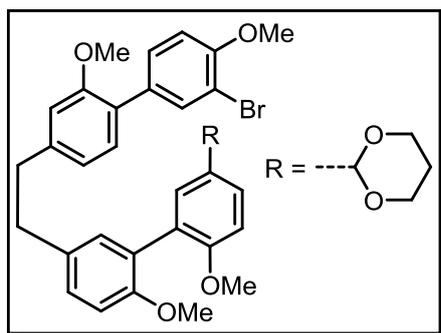
Farbloser Feststoff

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7.99 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H, OCH_3), 1.34 (s, 12 H, CH_3) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 158.2, 139.7, 135.5, 111.5, 111.2, 83.89$ ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 56.09 (OCH_3), 24.83 (CH_3) ppm.

Versuch 73: Synthese des Bisbiaryls 226

Gemäß **AAV 8** wird Iodbibenzyls **160** (671 mg, 1.20 mmol) mit dem Boronsäureester **164** (488 mg, 1.56 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



2-(5'-(2-(3'-Brom-2,4'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (**226**)

Ausbeute: 451 mg (0.73 mmol, 61 % d. Th.)

Gelber Feststoff

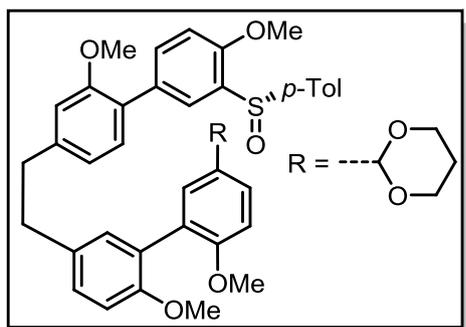
^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 7.74$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.46 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.87 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H, OCHO), 4.28 – 4.23 (m, 2 H, OCH_2), 4.00 – 3.96 (m, 2 H, OCH_2), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 2.98 – 2.89 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.27 – 2.15 (m, 1 H, CH_2), 1.45 – 1.41 (m, 1 H, CH_2) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 157.5, 156.2, 155.5, 154.6, 143.0, 134.2, 133.3, 132.4, 131.5, 130.9, 130.3, 129.5, 129.1, 128.4, 127.9, 127.8, 126.4, 126.3, 120.9, 111.6, 111.4, 111.1, 111.0, 110.7, 101.6$ (OCHO), 67.32 (OCH_2), 56.26 (OCH_3), 55.87 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 55.50 (OCH_3), 38.20 (CH_2CH_2), 37.06 (CH_2CH_2), 25.76 (CH_2) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{BrO}_6$	618.1616	618.1617

Versuch 74: Versuch zur Darstellung des Sulfinylbibenzyls 165

Gemäß **AAV 11** wird Brombisbiaryl **226** (1.25 g, 1.88 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).

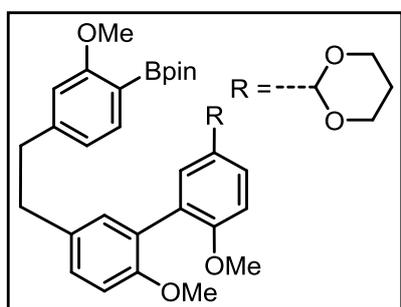


(S_s)-2-(5'-(2-(2,4'-Dimethoxy-3'-(p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan 165

Keine Ausbeute

Versuch 75: Versuch zur Synthese des Boronsäureesters 161

Das Iodbibenzyl **160** (309 mg, 0.55 mmol) wird in wfr. DMSO (4 mL) gelöst und mit PdCl₂(dppf) (12.0 mg, 0.03 eq), KOAc (162 mg, 1.65 mmol) und Dibor (154 mg, 0.61 mmol) 18 h bei 80°C erhitzt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung auf RT wird ges. NaCl-Lösung (10 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (15 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1) gereinigt.

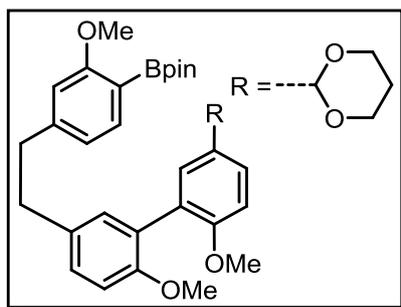


2-(4-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (161)

Keine Ausbeute

Versuch 76: Versuch zur Synthese des Boronsäureesters 161

Zu einer Lösung des Iodbibenzyls **160** (502 mg, 0.90 mmol) in wfr. THF (9 mL) wird bei –78°C langsam eine Lösung von *t*-BuLi (0.84 mL, 1.35 mmol, 1.6 M in Pentan) zugetropft. Nach 2 h bei dieser Temperatur wird MOBPIN (0.22 mL, 1.35 mmol) zugefügt und man lässt die Reaktionsmischung auf RT erwärmen. Anschließend wird H₂O (10 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phase wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1) gereinigt.

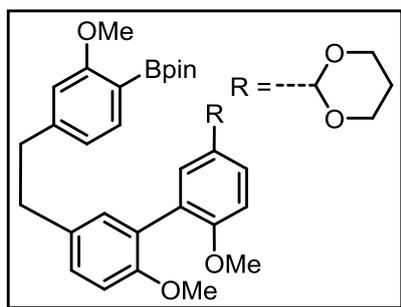


2-(4-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (161)

Keine Ausbeute

Versuch 77: Synthese des Boronsäureesters 161

Das Iodbiphenyl **160** (375 mg, 0.67 mmol) wird in wfr. DMSO (4 mL) gelöst und mit $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (23.5 mg, 0.05 eq), KOAc (197 mg, 2.01 mmol) und Bis(pinacolato)diboron (255 mg, 1.01 mmol) 18 h bei 80°C erhitzt. Nach Erkalten der Reaktionsmischung auf RT wird ges. NaCl-Lösung (10 mL) zugegeben und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile erfolgt die Reinigung mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1).



2-(4-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (161)

Ausbeute: 59 mg (0.11 mmol, 16 % d. Th.)

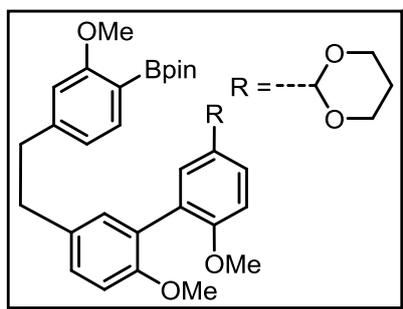
Farbloses Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 6.65 (s_{br}, 1 H), 5.50 (s, 1 H, OCHO), 4.28–4.24 (m, 2 H, OCH_2), 4.02–3.95 (m, 2 H, OCH_2), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 2.94–2.84 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.28–2.16 (m, 1 H, CH_2), 1.46–1.41 (m, 1 H, CH_2), 1.35 (s, 12 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 164.4, 157.5, 155.5, 147.2, 136.9, 133.4, 131.3, 130.9, 129.2, 128.4, 128.0, 126.2, 120.4, 111.0, 110.8, 101.6 (OCHO), 83.24 ($\text{OC}(\text{CH}_3)_2$), 67.34 (OCH_2), 60.38 (OCH_2), 55.87 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 55.78 (OCH_3), 38.54 (CH_2CH_2), 36.90 (CH_2CH_2), 25.79 (CH_2), 24.80 (CH_2) ppm.

Versuch 78: Synthese des Boronsäureesters 161

Das Iodbibenzyl **160** (268 mg, 0.48 mmol) wird in wfr. Dioxan (2 mL) gelöst und die Lösung 10 min durch Einleiten eines Argonstromes entgast. Anschließend werden PdCl₂(dppf) (18.0 mg, 0.05 eq), Et₃N (0.21 mL, 1.44 mmol) und Pinacolboran (0.09 mL, 0.72 mmol) zugefügt und die Reaktionsmischung 18 h auf 80°C erwärmt. Nach Erkalten auf RT wird ges. NaCl-Lösung (5 mL) zugefügt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 2:1) gereinigt.



2-(4-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (161)

Ausbeute: 145 mg (0.26 mmol, 54 % d. Th.)

Farbloses Harz

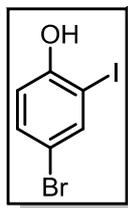
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.45 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.08 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.82 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1 H), 6.65 (s_{br}, 1 H), 5.50 (s, 1 H, OCHO), 4.28–4.24 (m, 2 H, OCH₂), 4.02–3.95 (m, 2 H, OCH₂), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.77 (s, 3 H, OCH₃), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 2.94–2.84 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.28–2.16 (m, 1 H, CH₂), 1.46–1.41 (m, 1 H, CH₂), 1.35 (s, 12 H, CH₃) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 164.4, 157.5, 155.5, 147.2, 136.9, 133.4, 131.3, 130.9, 129.2, 128.4, 128.0, 126.2, 120.4, 111.0, 110.8, 101.6 (OCHO), 83.24 (OC(CH₃)₂), 67.34 (OCH₂), 60.38 (OCH₂), 55.87 (OCH₃), 55.83 (OCH₃), 55.78 (OCH₃), 38.54 (CH₂CH₂), 36.90 (CH₂CH₂), 25.79 (CH₂), 24.80 (CH₂) ppm.

Versuch 79: Synthese von 4-Brom-2-iodphenol (228)

4-Bromphenol (**227**) (1.73 g, 10.0 mmol), NaI (1.50 g, 10.0 mmol) und NaOH (0.40 g, 10 mmol) werden in Methanol (20 mL) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Zu der Mischung wird langsam NaOCl (5.92 g, 10.0 mmol) gegeben und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden Na₂S₂O₃-Lösung (2.5 mL), H₂O (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (2.5 mL) hinzugefügt und mit KH₂PO₄-Lösung (10 mL) neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (20 mL)

gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer erfolgt die Reinigung mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 8:1).



4-Brom-2-iodphenol (228)

Ausbeute: 1.84 g (6.16 mmol, 62 % d. Th.)

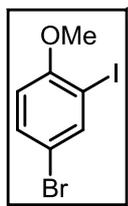
Gelbliches Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.78$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 5.38 (s, 1 H, OH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 154.2, 139.8, 133.0, 132.4, 116.3, 86.06$ (C-I) ppm.

Versuch 80: Synthese von 4-Brom-2-iodanisol (229)

Zu einer Lösung von 4-Brom-2-iodphenol (**228**) (1.84 g, 6.16 mmol) in Aceton (20 mL) wird K_2CO_3 (1.27g, 9.24 mmol) und DMS (1.46 mL, 15.4 mmol) zugefügt und 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten der Lösung auf RT wird H_2O (50 mL) zugegeben und 4 h bei RT gerührt. Es wird mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (4 x 50 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.



4-Brom-2-iodanisol (229)

Ausbeute: 1.74 g (5.56 mmol, 90 % d. Th.)

Gelbliches Öl

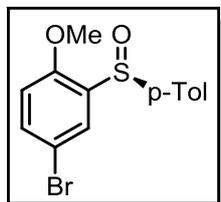
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.89$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1 H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 157.5, 141.2, 132.2, 112.0, 86.55$ (C-I), 56.56 (OCH_3) ppm.

Versuch 81: Synthese von (*S*_s)-4-Brom-1-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (162)

Zu einer Lösung aus 4-Brom-2-iodanisol (**229**) (1.60 g, 5.11 mmol) in wfr. THF (10 mL) wird bei 0°C eine Lösung von $i\text{PrMgCl}$ (2.56 mL, 5.11 mmol, 2.0 M in THF) zugetropft und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung von Menthylsulfinat (1.81 g, 6.13 mmol) in wfr. THF (15 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung langsam auf RT

erwärmt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (15 mL) wird die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase mittels MgSO_4 getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 3:1) gereinigt.



(S_s)-4-Brom-1-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (162)

Ausbeute: 1.04 g (3.20 mmol, 63 % d. Th.)

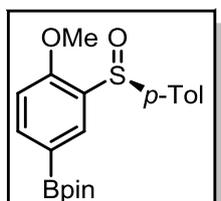
Gelblicher Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.02 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 2.37 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 154.5, 141.7, 141.7, 135.5, 134.6, 129.7, 127.1, 125.3, 114.1, 112.8, 55.93 (OCH_3), 21.41 (CH_3) ppm.

Versuch 82: Versuch zur Synthese von (S_s)-2-(4-methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 163

(S_s)-4-Brom-1-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (**162**) (342 mg, 1.05 mmol) wird in wfr. THF (3.0 mL) gelöst und bei 0°C wird langsam eine Lösung von $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (0.85 mL, 1.10 mmol, 1.3 M in THF) zugetropft und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird MOBPin (0.14 mL, 1.25 mmol) zugegeben und man lässt langsam auf RT erwärmen. Die Reaktionsmischung wird mit NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 3:1) gereinigt.

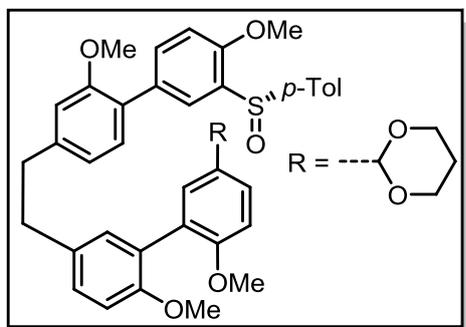


(S_s)-2-(4-methoxy-3-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane 163

Kein Umsatz

Versuch 83: Synthese des Bibenzylsulfinat 165

Gemäß **AAV 8** werden Bibenzylboronsäureester **161** (451 mg, 0.80 mmol) und (*S_s*)-4-Brom-1-methoxy-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzol (**162**) (322 mg, 1.04 mmol) 48 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).



(*S_s*)-2-(5'-(2-(2,4'-Dimethoxy-3'-(*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan (165**)**

Ausbeute: 540 mg (0.76 mmol, 95 % d. Th.)

Farbloses Harz

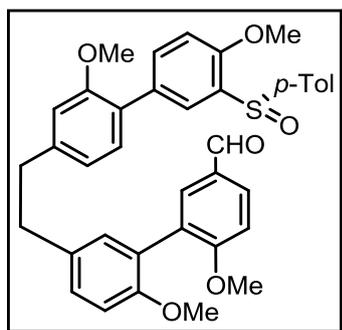
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.60 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.13 (dd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 1 H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 3 H), 6.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H, OCHO), 4.28–4.23 (m, 2 H, OCH₂), 4.00–3.93 (m, 2 H, OCH₂), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 3.78 (s, 6 H, OCH₃), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 2.96–2.90 (m, 4 H, CH₂CH₂), 2.36 (s, 3 H, CH₃), 2.27–2.15 (m, 1 H, CH₂), 1.44–1.40 (m, 1 H, CH₂) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 157.5, 156.2, 155.5, 154.4, 143.0, 142.4, 141.1, 133.4, 133.0, 132.7, 131.4, 130.9, 130.4, 129.6, 129.2, 128.4, 127.9, 127.8, 126.6, 126.2, 125.5, 125.4, 120.9, 111.6, 111.0, 110.8, 110.6, 101.6 (OCHO), 67.33 (OCH₂), 55.88 (OCH₃), 55.84 (OCH₃), 55.75 (OCH₃), 55.48 (OCH₃), 38.21 (CH₂CH₂), 37.08 (CH₂CH₂), 25.76 (CH₂), 24.83 (CH₂), 21.38 (CH₃) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₄₁ H ₄₂ O ₇ S	678.2631	678.2651

Versuch 84: Entschützung des Sulfinylbibenzyls 165

Gemäß **AAV 3** wird das Sulfinylbisbiaryl **165** (550 mg, 0.81 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).



(*S*)-5-(2-(2,4'-dimethoxy-3'-(*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyd (230)

Ausbeute: 641 mg (0.74 mmol, 91 % d. Th.)

Farbloses Harz

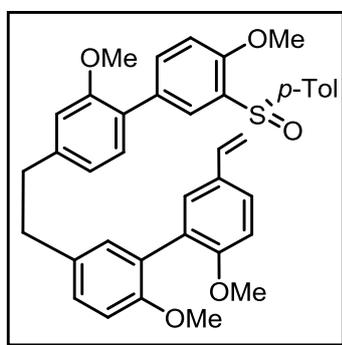
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 9.91 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.20 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.87 (dd, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 6 H, OCH_3), 2.96 (s_{br}, 4 H, CH_2CH_2), 2.36 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 191.0, 162.2, 156.1, 155.3, 154.4, 142.8, 142.4, 141.1, 133.5, 133.2, 132.9, 132.7, 132.0, 131.3, 131.2, 130.5, 129.6, 129.5, 129.1, 128.7, 126.7, 126.2, 125.3, 120.9, 111.5, 111.0, 110.8, 110.6, 55.96 (OCH_3), 55.80 (OCH_3), 55.74 (OCH_3), 55.45 (OCH_3), 38.16 (OCH_3), 36.99 (CH_2CH_2), 21.38 (CH_3) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{S}$	620.2208	620.2233

Versuch 85: Darstellung des Olefin-Sulfinylbibenzyls 152

Gemäß **AAV 12** wird Sulfinylbisbiaryl-aldehyd **230** (442 mg, 0.71 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan / Ethylacetat 1:1).



(*S*)-5-(2-(2,4'-dimethoxy-3'-(*p*-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-2,2'-dimethoxy-5'-vinyl-1,1'-biphenyl (152)

Ausbeute: 414 mg (0.67 mmol, 94% d. Th.)

Farbloses Harz

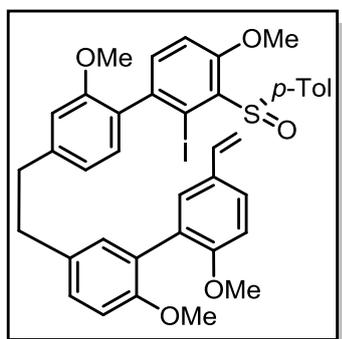
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 8.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.5, 1 H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.89–6.87 (sh, 2 H), 6.75 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.62 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.12 (dd, J = 10.8, 0.8 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 2.96 (s_{br} , 4 H, CH_2CH_2), 2.36 (s, 3 H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 156.9, 156.1, 155.4, 142.9, 142.4, 141.1, 136.3, 133.4, 132.9, 132.7, 132.1, 131.4, 130.5, 130.1, 129.6, 129.2, 128.6, 128.0, 127.6, 126.7, 126.6, 125.4, 125.4, 120.3, 111.6, 111.5, 111.0, 111.0, 110.6, 55.86 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 55.75 (OCH_3), 55.45 (OCH_3), 38.16 (CH_2CH_2), 37.03 (CH_2CH_2), 21.39 (CH_3) ppm.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{S}$	618.2430	618.2440

Versuch 86: Versuch zur Synthese des *o*-Iod-Sulfinylstyrol 151

Zu einer Lösung des Sulfinylstyrols **152** (80 mg, 0.13 mmol) in wfr. THF (3 mL) wird bei -78°C langsam eine Lösung von LDA (0.10 mL, 0.20 mmol, 2 M in THF, Heptane, Ethylbenzol) getropft und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird Iod (50 mg, 0.20 mmol), gelöst in wfr. THF (5 mL), gegeben und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Es wird $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (5 mL) und ges. NaCl-Lösung (5 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt (SiO_2 , Cyclohexan / EtOAc / CH_2Cl_2 2:1:1).

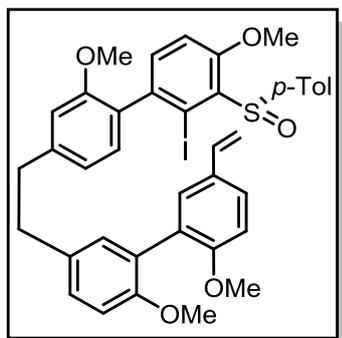


(*S*)-4'-(2-(2',6-Dimethoxy-5'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-iodo-2',4-dimethoxy-5-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (151)

Keine Ausbeute

Versuch 87: Versuch zur Synthese des Iod-Olefin-Sulfinylbibenzyls 151

Gemäß **AAV 13** wird das Sulfinylstyrols **150** (112 mg, 0.18 mmol) umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Flashchromatographie (SiO₂, Cyclohexan /EtOAc / CH₂Cl₂ 2:1:1).



(S_s)-4'-(2-(2',6-Dimethoxy-5'-vinyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2-iodo-2',4-dimethoxy-5-(p-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl (151)

Keine Ausbeute

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher für die interessante Themenstellung, die stete Unterstützung und die hilfreiche Diskussionsbereitschaft während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Johann Jauch möchte ich für seine Bereitschaft, die Aufgabe des Zweitgutachters zu übernehmen, danken.

Meinen Arbeitskollegen Markus Malter, Laura Stief, Lisa Biondo und den ehemaligen Arbeitskreismitgliedern Matthias Groh und Judith Holz danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die stetige Hilfsbereitschaft. Besonders bedanken möchte ich mich noch bei meiner ehemaligen Laborpartnerin Lisa Dejon für das gute Arbeitsklima, die Diskussionsbereitschaft und die stetige Motivation.

Herrn Dr. Josef Zapp danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren des Koaleszenz-experimentes.

Rudi Thomes danke ich für die Aufnahme der Massenspektren.

Meinen Eltern Helga und Josef möchte ich für die stetige Unterstützung während meiner schulischen und akademischen Ausbildung danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Lisa Wirth für die stetige Unterstützung, Ablenkung, Motivation und unerschöpfliche Geduld während der Durchführung dieser Arbeit.

Literaturverzeichnis

- ¹ H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 134-151.
- ² H. Anton, L. Kraut, R. Mues, M. Moraless, *Phytochem.* **1997**, *46*, 1069-1075.
- ³ 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
- ⁴ T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877-888.
- ⁵ G. M. Kesurü, M. Nogradi, *Phytochem.* **1992**, *31*, 1573-1576.
- ⁶ T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Kann, M. Tori, Y. Asakawa, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 741-742.
- ⁷ G. Bringmann, J. Mühlbauer, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9283-9290
- ⁸ J. M. Scher, J. Zapp, H. Becker, N. Kather, J. Kolz, A. Speicher, M. Dreyer, K. Maksimenka, G. Bringmann, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9877-9881.
- ⁹ M. Groh, Dissertation **2011**, Universität des Saarlandes, *Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs.*,
- ¹⁰ G. Bringmann, M. Breuning et al., *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518-5563.
- ¹¹ G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc., Trans.* 1922, **121**, 614-620.
- ¹² R. Kuhn, *Molekulare Asymmetrie*, in: *Stereochemie* (Ed.: K. Freudenberg), Franz Deutike, Leipzig, Wien **1933**, p. 803.
- ¹³ D. H. Williams, B. Bardsley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264-1286
- ¹⁴ K. C. Nicolaou et al., *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872-2883.
- ¹⁵ K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina, J. B. McMahon, L. L. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402-3405.
- ¹⁶ P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. I. Dawson, *Chem. Comm.* **1996**, 923-924.
- ¹⁷ S. M. Kupchan, R. W. Britton, M. F. Ziegler, C. J. Gilmore, R. J. Restivo, R. F. Bryan, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 1335-1336.
- ¹⁸ E. R. Larson, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 521-52; L. G. Manovich, Y. Le Huérou, M. Rönn, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* 2000, *122*, 52-57.
- ¹⁹ Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2737-2741
- ²⁰ A. P. Degnan, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2762-2769.
- ²¹ G. Michaud, M. Builliard, L. Ricard, J. Genet, A. Marinetti, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3327-3330.
- ²² A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7383-7385.

- ²³ 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.
- ²⁴ A. I. Meyers, J. R. Flisak, R. A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5452.
- ²⁵ P. Broutin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281-3284.
- ²⁶ V. Valdivia, S. Choppin, F. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khair, F. Colobert *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130–5133.
- ²⁷ C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871-13875.
- ²⁸ F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafaux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14232–14236.
- ²⁹ K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 938 –949.
- ³⁰ a) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881–884. 884; b) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930–4943.
- ³¹ T. Suzuki, H. Hotta, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1990**, 807–810.
- ³² R.W. Baker, G. R. Pocock, M. V. Sargent, E. Twiss (nSe Stanojevic), *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2423–2426;
- ³³ M. Noji, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983–7984.
- ³⁴ a) X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137–1140; b) X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500-5511.
- ³⁵ a) J. Hassan, M. Svignon, C. Gossi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469; b) T. D. Nelson, R. D. Crouch, Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Syntheses: the Ullmann Reaction in Organic Reactions, Vol. 63, Wiley, New Jersey, **2004**, S. 265 – 555.
- ³⁶ J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- ³⁷ T. Esumi, M. Wada, E. Mizushima, N. Sato, M. Kodama, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6941–6945
- ³⁸ P. Schmitz, *Dissertation, Saarbrücken* **2012**, *Versuche zur Synthese von cyclischen Bisbibenzyl-Naturstoffen durch (auch atropselektive) Biarylkupplung.*
- ³⁹ A. Speicher, T. Backes, K. Hesidens, J. Kolz, *Beils. J. Org. Chem.* **2009**, *5*, No. 71.
- ⁴⁰ M. Groh, D. Meidlinger, G. Bringmann, A. Speicher, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4548-4551.
- ⁴¹ G. P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598–1603.
- ⁴² B. Tollens, R. Fittig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *131*, 303–323.
- ⁴³ R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315.
- ⁴⁴ K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470
- ⁴⁵ A. B. Dounay, L. E. Overman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963.

- 46 N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- 47 R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- 48 R. F. Heck, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5525.
- 49 Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.
- 50 N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5847-5848.
- 51 W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardis, F. Francalanci, S. Penco, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796-5800; F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417-1419.
- 52 A. Ashimori, L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4571-4572.
- 53 Y. Sato, S. Watanabe, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2598-2592.
- 54 S. P. Maddaford, N. G. Andersen, W. A. Cristofoli, B. A. Keay, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766-10773.
- 55 T. Ahshima, K. Kagechika, M. Adachi, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7108-7116.
- 56 Xu et. al, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7338-7344.
- 57 Babu et. al, *Med. Chem. Rev.* **2015**, *24*, 2871-2878.
- 58 T. Wesch, F. R. Leroux, F. Colobert, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2139-2144.
- 59 L. Yang, H. Huang, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 1099.
- 60 L. Huang, D. Hackenberger, L. J. Gooßen, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12798-12802.
- 61 Colobert et. al. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130-5133; D. A. Evans, K. R. Campos, J. S. Tedrow, F. E. Michael, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1905-1920, O. G. Mancheno, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 456-457, N. Khair, R. Navas, B. Suárez, E. Álvarez, I. Fernández, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3697-3700.
- 62 Chan et. al, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4599-4602; Chan et. al., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5955-5965.
- 63 H. Shimizu, I. Nagasaki, K. Matsumura, N. Sayo, T. Saito, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385-1393
- 64 C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* 13871-13875.
- 65 M. Murata, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397-7403.
- 66 R. Sanz, M. Castroviejo, Y. Fernández, F. J. Fananás, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6548-6551.
- 67 B. Das, K. Venkateswarlu, A. Majhi, V. Siddaiah, K. R. Reddy, *J. Mol. Cat. A* **2007**, *267*. 30-33.
- 68 Y. M. Lee, M. E. Moon, V. Vajpayee, V. D. Filimonov, Ki-Whan Chi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7418-7422.
- 69 A. Speicher, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 162-168

- ⁷⁰ P. Dunkel, G. Túrós, A. Bényei, K. Ludányi, P. Mátyus, *Tetrahedron* **2010**, 66, 2331–2339.
- ⁷¹ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spekroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart–New York **1995**, 5. Auflage, 99.
- ⁷² C. B. Baltus et. al., *Tetrahedron Letters* **2013**, 54, 1211–1217.