

Atropselektive Synthese von Isoplagiochin C und Untersuchungen zur Atropchiralität von Erybidin- Alkaloiden

Dissertation

zur Erlangung des Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

von

Diplom-Chemiker

Marcus Malter

.....

Saarbrücken Oktober 2016

Tag des Kolloquiums: 08.12.2017

Dekan: Prof. Dr. G. Kickelbick

Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Speicher

Prof. Dr. Johann Jauch

Vorsitz: Prof. Dr. Gregor Jung

Akad. Mitarbeiter: Dr. Bernd Morgenstern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2010 bis Oktober 2016 am Institut der Organischen Chemie an der Universität des Saarlandes unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Andreas Speicher angefertigt.

Zusammenfassung

Die makrocyclischen Bisbibenzyle Isoplagiochin C und D sind Naturstoffe, die bis jetzt ausschließlich in Moosen zu finden sind. Beide weisen einige interessante biologische Aktivitäten und eine bemerkenswerte Chiralität auf. Die bisher entwickelten Totalsynthesen lieferten jedoch - bis auf eine Ausnahme - nur racemische Gemische.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Synthesestrategie zur atroposelektiven Synthese von Isoplagiochin C entwickelt. Sie beruht auf einer Auxiliar-gesteuerten atropdiastereoselektiven Suzuki-Reaktion zum Aufbau des Isoplagiochingerüsts. Als Auxiliar wurde eine zum Reaktionszentrum *ortho*-ständige *p*-Tolylsulfinylgruppe verwendet. So konnte eine am Ende enantioselektive Darstellung des Isoplagiochin C realisiert werden.

Auch das Erythrina-Alkaloid Erybidin und das strukturanaloge O-Methylerybidin weisen eine Biarylachse und eine neungliedrige Ringstruktur auf. Hier galt es, herauszufinden, ob diese Ringsysteme stabile Atropisomere ausbilden und wie man diese ggf. enantioselektiv synthetisieren kann.

Summary

The macrocyclic bisbibenzyls Isoplagiochin C and D are natural products that are found exclusively in liverworts. Both exhibit several interesting biological activities and a remarkable chirality. By total synthesis developed until now, with one exception, only racemic bisbibenzyls were obtained.

In this work, a new strategy towards the atroposelective synthesis of isoplagiochin C was developed. It is based on an auxiliary-controlled atropodiastereoselective SUZUKI-reaction to build up the isoplagiochin framework. As auxiliary, the *p*-tolylsulfinyl group in *ortho* position to the reaction center was used. So, finally an enantioselective preparation of isoplagiochin C could be realized.

The erythrina alkaloid Erybidin and the structure analogue O-Methylerybidin as well exhibit a biaryl axis and a nine-membered ring structure. Here, it was envisaged to find out, if these ring-structures forms stable atropo-isomers and how they can be synthesized enantioselectively.

1	Zusammenfassung	1
	Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis	5
1	Einleitung	9
1.1	Moose	9
1.2	Erythrina Alkaloide	13
2	Kenntnisstand	15
2.1	Synthesen der Isoplagiochine C (6) und D (5)	15
2.2	Synthese von Erybidin (15)	23
2.3	Axial-chirale Liganden und der achirale Ligand SPhos	25
2.4	Axial-chirale Naturstoffe	27
2.5	Syntheseprinzipien axial-chiraler Biaryle	28
2.6	Kreuzkupplungen	34
2.6.1	Allgemeines	34
2.6.2	Mechanismus der SUZUKI-Reaktion	35
2.6.3	Suzuki-Reaktionen	37
2.7	Vorarbeiten: Sulfinyl-gesteuerte Suzuki-Kupplung zur Synthese von Isoplagiochinen C/D (6/5)	40

3	Zielsetzungen	46
3.1	Enantioselektive Darstellung von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs	46
3.1.1	Intramolekulare Biarylkupplung von Aryliodiden mit <i>ortho</i> -ständigem <i>p</i> -Tolylsulfinyl-Auxiliar	47
3.2	Synthese des Erythrina Alkaloide Erybidin (15) und O-Methylerybidin (16)	49
4	Ergebnisse	53
4.1	Enantioselektive Synthese von Isoplagiochin C (5) in Gegenwart einer <i>p</i>-Tolylsulfinyl-Gruppe als chirales <i>ortho</i>-Auxiliar	53
4.1.1	Modellreaktionen	53
4.1.2	Synthese des neuen d-Bausteins	56
4.1.3	Totalsynthese von Isoplagiochin C(6)	57
4.2	Synthese von Erybidin (15) und O-Methylerybidin (16)	69
4.2.1	Synthese von Erybidin (15)	69
4.2.1.1	Ringschluss mittels SUZUKI	69
4.2.1.2	Synthese nach Ito et al.	74
4.2.1.3	Synthese über Dibromid	75
4.2.2	Synthese von O-Methylerybidin (16)	77
4.2.2.1	Synthese über Dibromid	77
4.2.2.2	Synthese über Iod/Brom-Vorstufe	82
5	Zusammenfassung der Ergebnisse	86
5.1	Versuche zur enantioselektiven Synthese von Isoplagiochin C (6)	86
5.2	Versuche zur Synthese von Erybidin (15) und O-Methylerybidin (16)	90
5.2.1	Syntheseversuche zum Erybidin (15)	90
5.2.2	Syntheseversuche zum O-Methylerybidin (16)	92

6 Ausblick	94
6.1 Atropdiastereoselektive SUZUKI-Reaktion zum Aufbau von Isoplagiochin C (6)	94
6.2 Totalsynthese von Erybidin (15) durch atropselektive SUZUKI-Kupplung	94
Experimenteller Teil	
1 Allgemeine Angaben	97
2 Korrelationliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern	99
3 Allgemeine Arbeitsvorschriften	100
4 Beschreibung der Versuche	104
Publikationsliste	132
Danksagung	133
Literaturverzeichnis	134

Erläuterungen und Abkürzungsverzeichnis

Erläuterungen

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

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

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl-Rest
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
aq	aquatisiert (wässrig)
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bpin	Pinakolboronsäureester
Bu	Butyl
CD	Circulardichroismus
d	Dublett (Spektrenzuordnung)
δ	chemische Verschiebung (Spektrenzuordnung)
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2.]octan
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dubletts (Spektrenzuordnung)
de	Diastereomeren-Überschuss (diastereomeric excess)
Diboc	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin

DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO- d_6	Hexadeuteromethylsulfoxid
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dt	Dublett von Triplett (Spektrenzuordnung)
d. Th.	der Theorie
EDDA	Ethylendiammoniumdiacetat
ee	Enantiomeren-Überschuss (enantiomeric excess)
EGMM	Ethylenglycolmonomethylether
eq	Äquivalente
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HFIP	Hexafluorisopropanol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HOAc	Essigsäure
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution)
Hz	Hertz
i. Vak.	im Vakuum
<i>J</i>	Kopplungskonstante (Spektrenzuordnung)
konz.	konzentriert
KO ^t Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LC-MS	Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
LDA	Lithiumdiisopropylamid
M	molar, Molarität
m	Multipllett (Spektrenzuordnung)

Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MOPBIN	2-Methoxy-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan
NaOAc	Natriumacetat
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernresonanzspektroskopie)
NMP	N-Methylpyrrolidon
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)dichlorid
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)acetat
Ph	Phenyl
PhMe	Toluol
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
Pr	Propyl
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
rac	racemisch
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (Spektrenzuordnung)
s _{br}	breites Singulett (Spektrenzuordnung)
Schmp.	Schmelzpunkt
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
Tab.	Tabelle
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBATB	Tetrabutylammoniumtribromid
TBDMS, TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -BuLi	<i>tert</i> -Butyllithium

<i>tert</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	2-Tetrahydropyranyl
TMS	Tetramethylsilan
t_R	Retentionszeit
wfr	wasserfrei

1 Einleitung

1.1 Moose

Die Pflanzenabteilung der Moose (Bryophyten) wurde in chemischer Hinsicht lange Zeit vernachlässigt, obwohl sie sich geradezu als Fundgrube für neue Naturstoffe einschliesslich solcher mit neuartigen Strukturtypen erwiesen hat. Gründe hierfür waren die schwierige Beschaffung ausreichender Mengen an Pflanzenmaterial und den damit zusammenhängenden niedrigen Stoffausbeuten. Fortschritte in der Naturstoffchemie brachten eine verbesserte Präzisierung von Analysemethoden und Verfeinerungen der Screeningmethoden auf biologische Aktivität und sorgten so für eine verstärkte Erforschung der Moosinhaltsstoffe.^{[1],[2]}

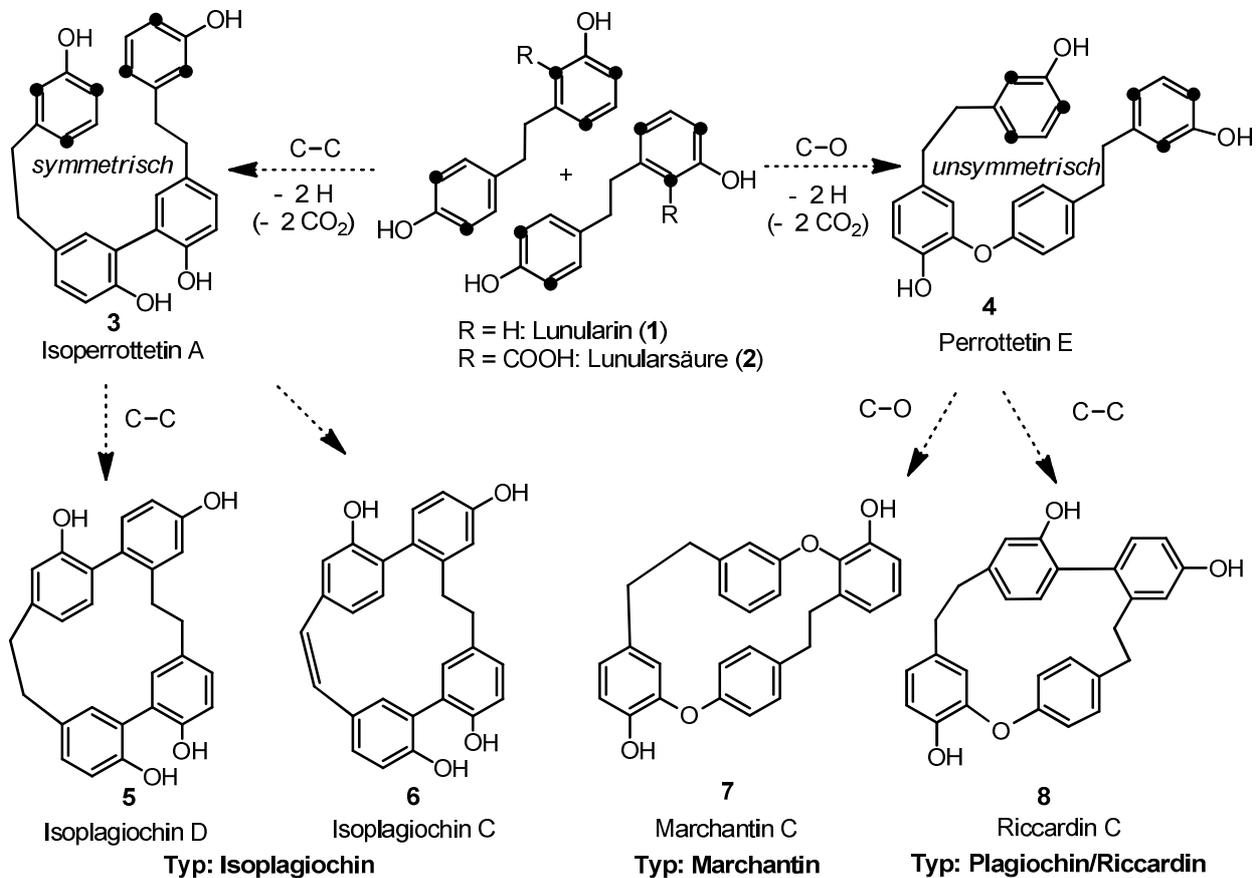
Die 20000 hauptsächlich auf dem Land lebenden Spezies der Moose stellen mit einem Anteil von 5% der auf der Erde vorhandenen Pflanzenarten eine maßgebliche Artenvielfalt dar. Moose sind meistens niederwüchsig und wachsen relativ langsam. Daher sind sie im Vergleich zu den höheren Pflanzen konkurrenzschwach.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

Aus taxonomischer Sicht wird die Pflanzenabteilung der Moose in drei Unterklassen klassifiziert: die Hornmoose (*Anthocerotophyta*), die Laubmoose (*Bryophyta*) und die Lebermoose (*Marchantiophyta*).^[3] Die Hornmoose weisen durchgängig thallose Formen auf, d.h. sie besitzen ein flächiges, eher lappiges Erscheinungsbild, während die Laubmoose größtenteils in „Stämmchen und Blättchen“ gegliedert sind, die sogenannte foliose Form. Bei den Lebermoosen kommen beide Formen vor, obgleich die foliose überwiegt.^[4] Die Zellen der Lebermoose weisen eine Besonderheit auf: Sie enthalten Ölkörper, die von einer Membran (endoplasmatisches Reticulum) umgeben sind und in denen vor allem lipophile, terpenoide Sekundärmetabolite, aber auch phenolische Inhaltsstoffe, wie Flavanoide, Bibenzyle und Bisbibenzyle, gespeichert werden.^[1]

Isoplagiochin C (**6**) und D (**5**) sind Biaryl-Naturstoffe, die erstmals Mitte der 90er Jahre aus dem Lebermoos *Plagiochila fructicosa* isoliert wurden.^{[5],[6],[7]} Diese beiden Naturstoffe weisen biologische Aktivitäten wie antitumorale, antibakterielle und antimykotische Wirkung auf.^{[8],[9]} Die natürlich vorkommenden Bisbibenzyle sind somit von pharmakologischem Interesse.

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

C–O-Verknüpfung die Verbindungsklasse der Marchantine, z.B. Marchantin C (**7**) ergibt bzw. durch C–C-Verknüpfung die der Riccardine, z. B. Riccardin C (**8**).^{[1],[10],[12]}

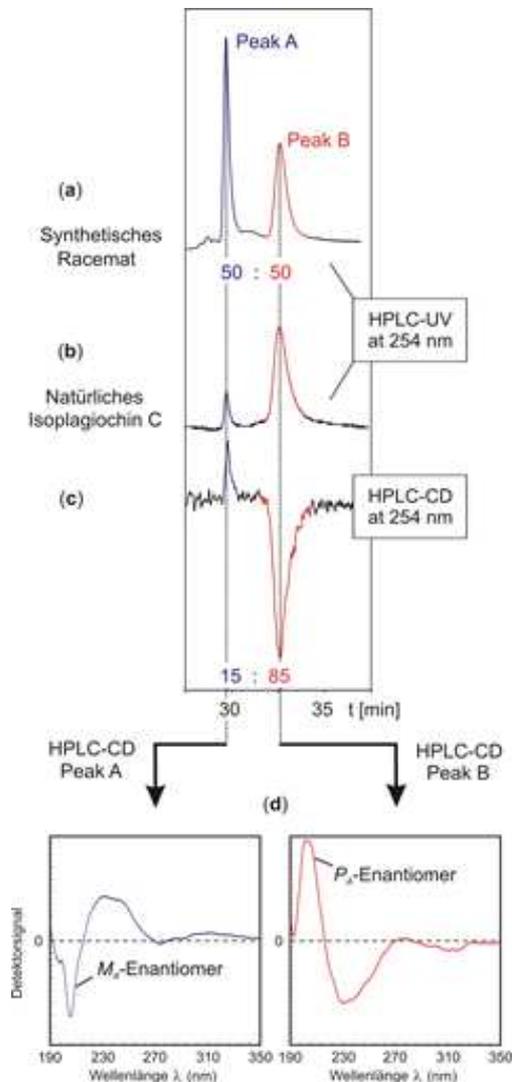


Schema 1: Biogenetische Herkunft der Bisbibenzyle

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

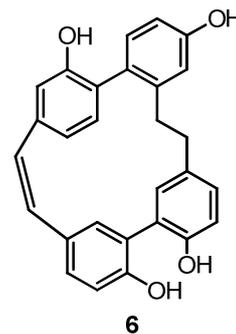
Bei der Isolierung des Isoplagiochins C (**6**) aus dem Lebermoos *Lepidozia incurvata* gelang BECKER der Nachweis von optischer Aktivität, dabei wurde ein Drehwert von $[\alpha]_D = +42.5$ ($c = 0.20$, MeOH) gemessen.^[14] 1997 isolierte die Arbeitsgruppe MUES Isoplagiochin C (**6**) und D (**5**) aus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

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



Trennung der Enantiomere des:

- (a) synthetischen racemischen **6**
- (b) des Naturstoffes aus *Plagiochila deflexa* an chiraler OD-H-Phase
- (c) CD-Detektion bei einer Wellenlänge von 254 nm
- (d) online-Messung des CD-Spektrums



(*rac*-) Isoplagiochin C (**6**)

Abb. 1: Enantiomerentrennung von Isoplagiochin C (**6**)

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

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

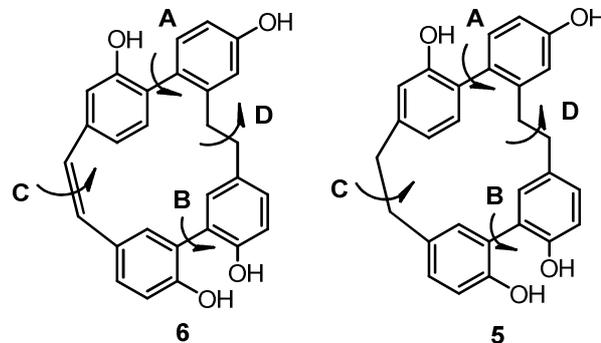


Abb. 2: Stereogene Elemente in Isoplagiochin C (**6**) und Isoplagiochin D (**5**)

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

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

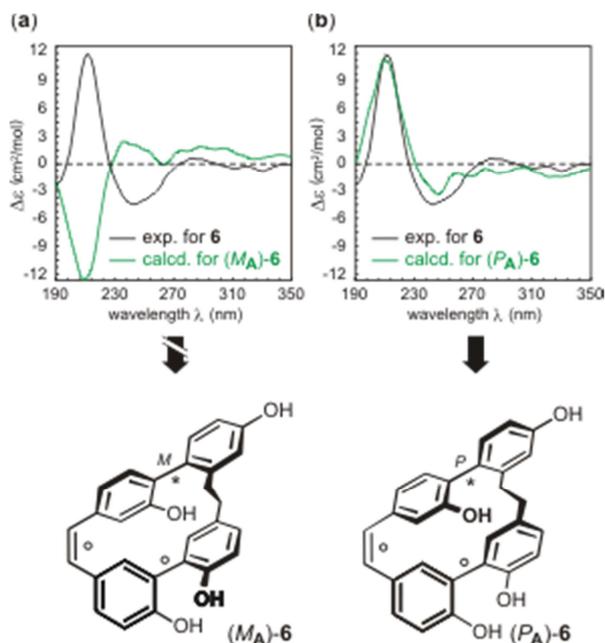


Abb. 3: Bestimmung der absoluten Konfiguration durch den Vergleich der experimentellen mit den simulierten CD-Spektren

(° = konfiguratv instabiles,
* = konfiguratv stabiles stereogenes Element)

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

1.2 Erythrina Alkaloide

Eine weitere, in chemischer Hinsicht interessante Pflanzengattung sind die Korallenbäume. Deren botanischer Name *Erythrina* (griechisch: erythros = rot) bezieht sich auf die bei den meisten Pflanzen der Gattung roten Blüten. Sie gehören als verholzende Pflanzen zur Unterfamilie der Schmetterlingsblütler, welche wiederum eine Unterart der Hülsenfrüchtler sind. Sie kommen meist als Bäume vor, aber auch als Sträucher oder Halbsträucher. Es existieren bis zu 120 Arten, die vorwiegend in den Tropen und Subtropen beheimatet sind, in Europa aufgrund ihrer Kälteempfindlichkeit eher als Kübelpflanzen gehalten werden.^[18]

In den Pflanzen findet sich eine Vielzahl von Alkaloiden mit 1,6-Dien und Δ¹(6)-Alken Skeletten.^[19] Erythrina-Alkaloide sind meist tetrazyklisch und kommen ausschließlich in der Leguminosengattung *Erythrina* vor.

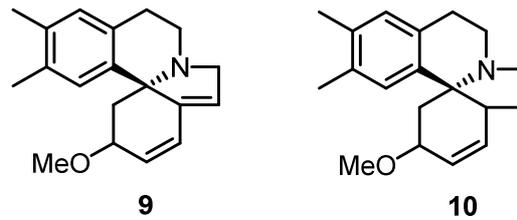


Abb. 4: Grundgerüst der Erythrina Alkaloide

Diese Grundgerüste sind in den einzelnen Alkaloiden mehrfach substituiert und variiert.

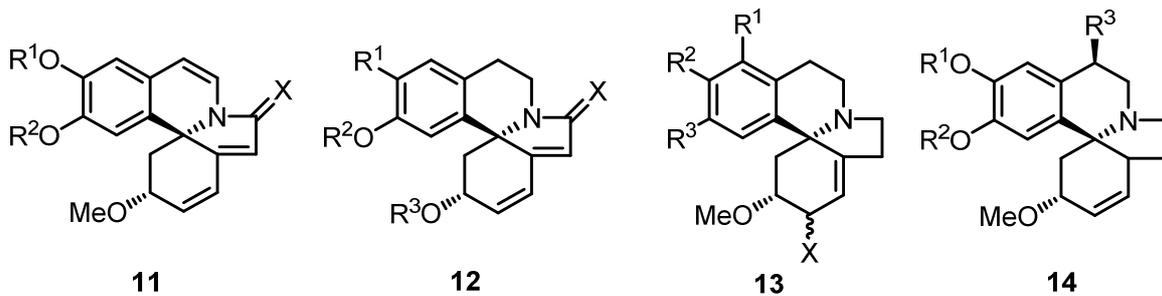


Abb. 5: Allgemeine Strukturtypen der Erythrina Alkaloide

Die Art *Erythrina X bidwilli* (Lindl.) entstand in den frühen 1840er Jahren durch William Macarthur, einem der aktivsten und einflussreichsten Gartenbauer in Australien im Camden Park Estate, New South Wales. Sie ist eine Kreuzung der *Erythrina herbacea* (Lindl.) (weiblich) mit der *Erythrina crista-galli* (Lindl.) (männlich). Erstere ist im Südosten der USA und im Nordosten Mexikos beheimatet, letztere stammt aus Argentinien, Paraguay, Uruguay oder Brasilien und ist v.a. in Kalifornien als Gartenpflanze zu beobachten. In der Pflanze finden sich laut Literatur Alkaloide mit stark narkotisierender und abführender Wirkung, darunter das Erybidin (**15**).^[20] Dieses gehört ebenfalls zu den Erythrina-Alkaloiden, weist aber eine tricyclische Struktur auf.

Die Synthese des Erythrina-Alkaloids Erybidin und seinem strukturanalogen Derivat O-Methylerybidin ist im Blick auf die Stereochemie interessant, da aufgrund ihrer Struktur die Vermutung nahe liegt, dass die freie Drehbarkeit um die Biarylachse stark eingeschränkt ist. Dies wirft die Frage nach der Existenz stabiler Atropisomere im Erybidin auf.

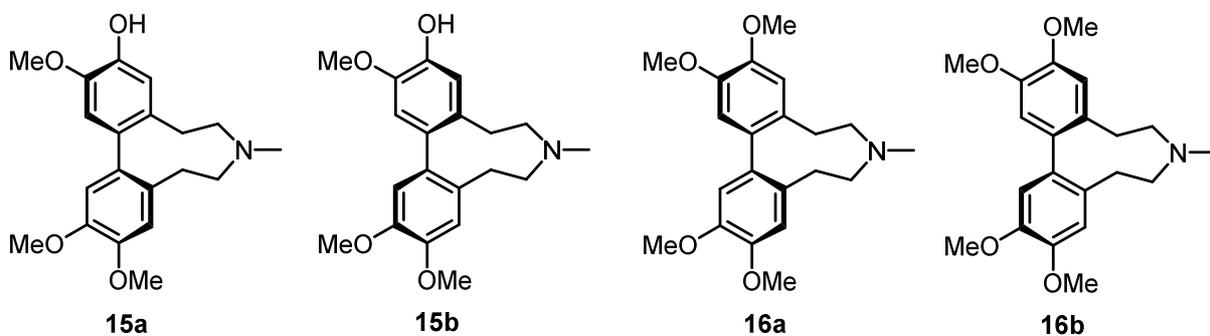
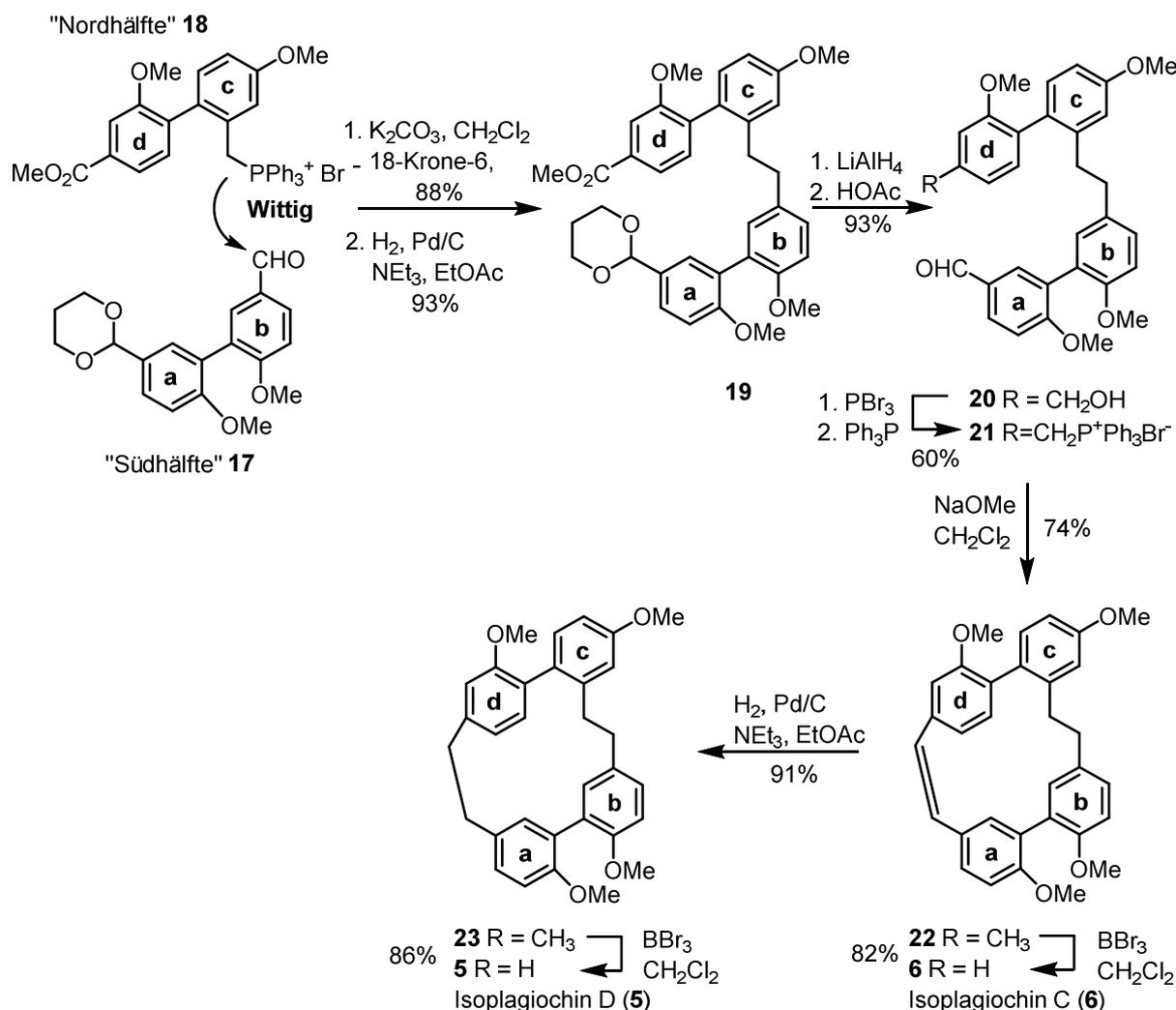


Abb. 6: Potentiell axial-stabile Enantiomere von Erybidin (**15**) und O-Methylerybidin (**16**)

2 Kenntnisstand

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

1998 wurde die erste Totalsynthese der Isoplagiochine C (**6**) und D (**5**) von der Arbeitsgruppe EICHER publiziert.^[11] In dieser Synthese wird durch die sukzessive Verknüpfung der aromatischen Bausteine (Schema 2) der Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts gewährleistet.



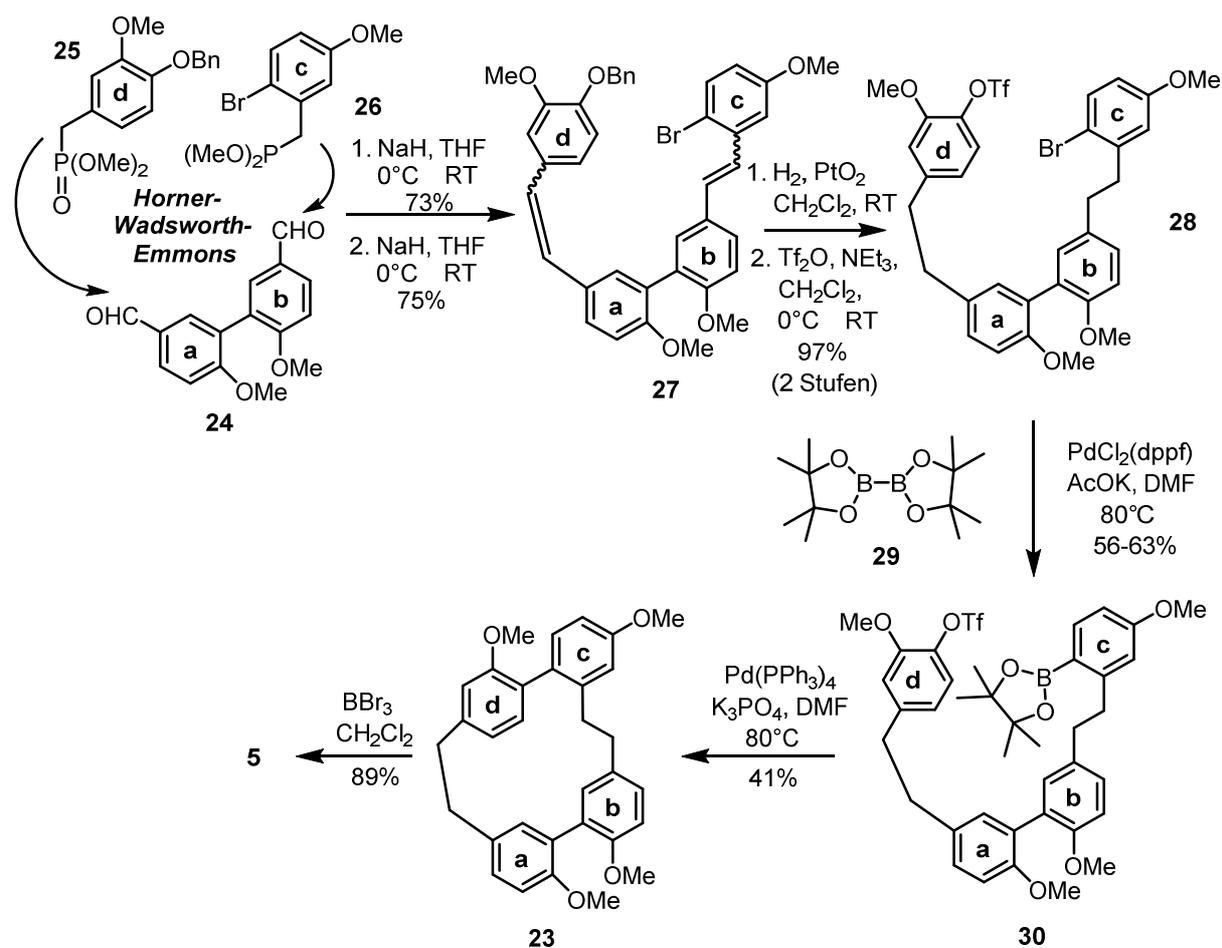
Schema 2: Synthese der Isoplagiochine C (**6**) und D (**5**) nach EICHER (1998)

Die konvergente Synthese beginnt mit der Darstellung von zwei Biphenylen („Südhälfte“ **17** und „Nordhälfte“ **18**), die in jeweils drei Stufen synthetisiert werden. Diese beiden Bausteine werden durch eine WITTIG-Reaktion miteinander gekuppelt, der eine katalytische Hydrierung der olefinischen Doppelbindung folgt. Anschließend finden die Reduktion der Esterfunktion und die saure Hydrolyse der Acetalschutzgruppe statt. Der entstandene Benzylalkohol **20** wird danach zum Phosphoniumsalz **21** umgesetzt. Der Ringschluss gelingt durch eine weitere WITTIG-Reaktion, der sich eine katalytische Hydrierung und Entschützung der

methylierten Hydroxylgruppen anschließt. Erstmals wurden Isoplagiochin C (**6**) mit einer overall-Ausbeute von 29% über acht Stufen, sowie Isoplagiochin D (**5**) in neun Stufen mit der Gesamtausbeute von 25% dargestellt.

Esumi et al. veröffentlichten im Jahre 2004 eine alternative Synthese des Isoplagiochins D (**5**), wobei der Cyclisierungsschritt im Precursor **28** durch eine SUZUKI-Kupplung zwischen einem Aryltriflat und einem Arylboronsäureester erfolgt.^[21]

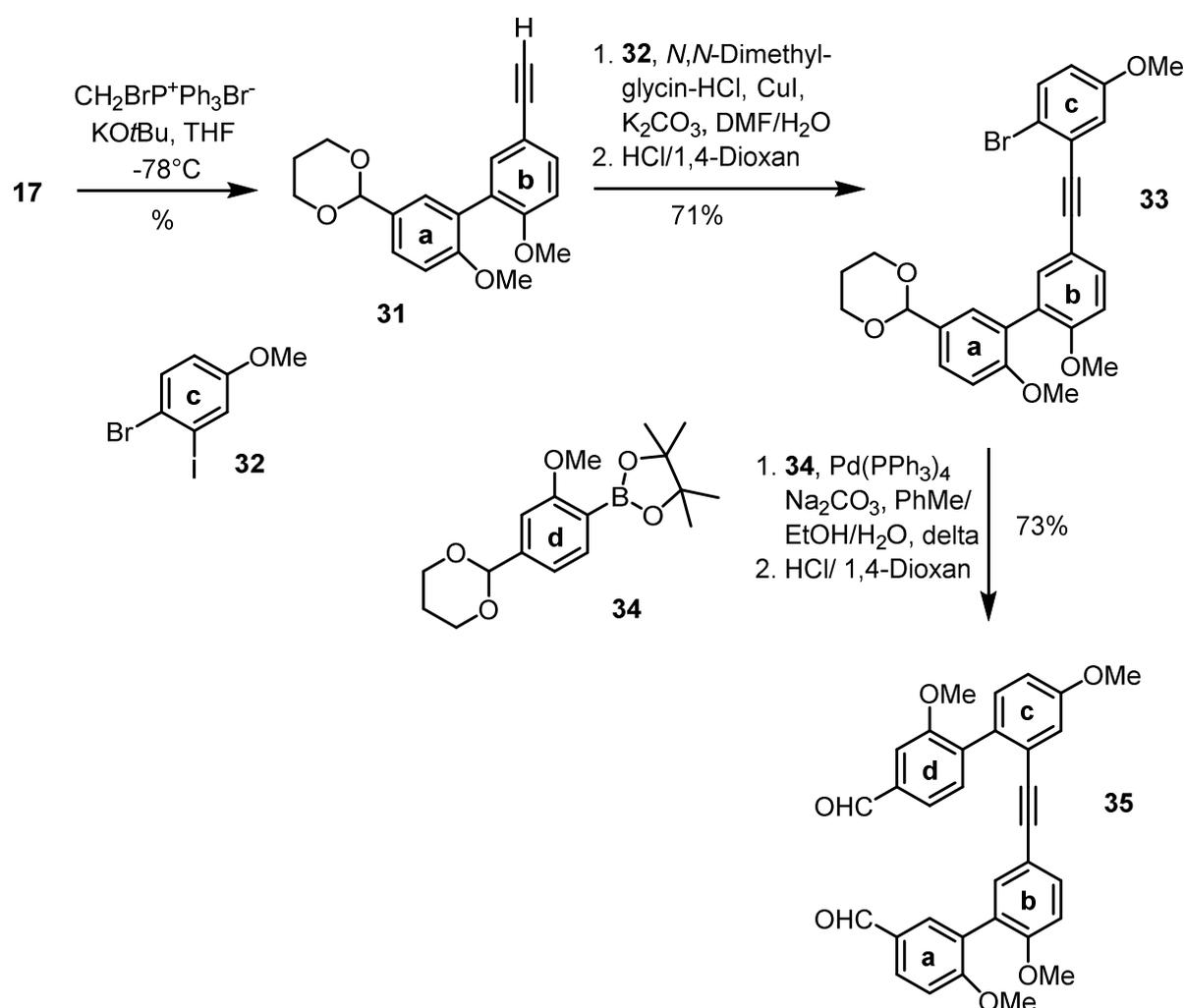
Die Synthese des Precursors **30** startet mit Dialdehyd **24** und den beiden unterschiedlich substituierten Phosphonaten (**25**, **26**). Nacheinander werden die beiden Aldehydfunktionen des Dialdehyds **24** mit den beiden Phosphonaten mittels zweier HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktionen verknüpft. Die anschließende katalytische Hydrierung reduziert die beiden Diarylethenbrücken und entfernt gleichzeitig die Benzylschutzgruppe. Die Umsetzung der freien OH-Gruppe zum Triflat und die nach-folgende Umfunktionalisierung des Bromsubstituenten zum Boronsäureester ergeben die Cyclisierungsvorstufe **30**. Die Macrocyclisierung mittels SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion liefert den Isoplagiochin D Tetramethylether **23** zu 41%, welcher im letzten Schritt noch entschützt wird.



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

Im Jahr 2009 hat unsere Arbeitsgruppe weitere Synthesen modifizierter Macrocyclen vom Isoplagiochin-Typ veröffentlicht.^[22] Dabei wird gezielt eine Alkin-Brücke zwischen den Bausteinen **b** und **c** aufgebaut, die selektiv in ein *Z*- oder *E*-Stilben überführt werden kann. Dabei wurden durch Berechnungen der räumlichen Anordnungen der Macrocyclen und dem Vergleich von Molekülenergien auch die Auswirkungen auf die Geometrie (Ringspannung) untersucht.

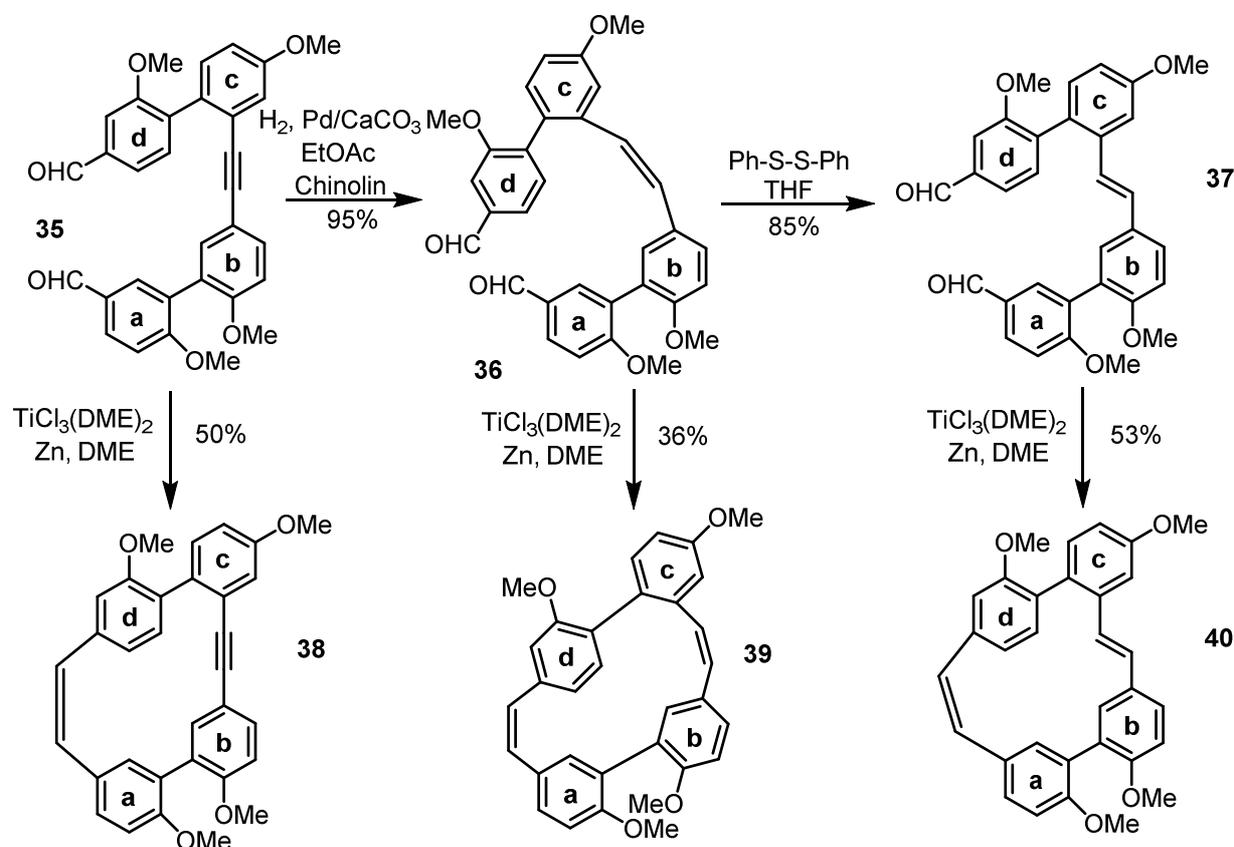
Die Synthese der Vorstufe **35** beginnt mit dem Biarylaldehyd „Südhälfte“ **17**, dessen freie Aldehydfunktion durch eine WITTIG-Reaktion mit anschließender Eliminierung in ein terminales Alkin **31** transformiert wird. Dieses wird unter SONOGASHIRA-Bedingungen mit dem **c**-Baustein **32** verknüpft. Nach saurer Hydrolyse wird das Bromaren **33** über eine SUZUKI-Kupplung mit dem **d**-Baustein **34** verknüpft und die entstandene **a-b-c-d**-Einheit **35** sauer hydrolysiert.



Schema 4: Synthese von Alkyndialdehyd **35**

Aus diesem Alkyndialdehyd **35** wird zum einen direkt durch eine McMURRY-Reaktion das cyclische Alkin **38** und zum anderen durch eine LINDLAR-Hydrierung das *Z*-Dialdehydstilben **36** synthetisiert, während das entsprechende *E*-Stilben **37** durch dessen

Isomerisierung erhalten wird. Der Ringschluss erfolgt jeweils durch McMURRY-Reaktion. Die Untersuchungen zum Energiegehalt und der Ringspannung ergaben, dass sie in der Reihenfolge **40**, **39** und **38** zunehmen. Eine *E*-Geometrie zwischen den Ringen **a** und **d** ist dagegen nicht möglich.

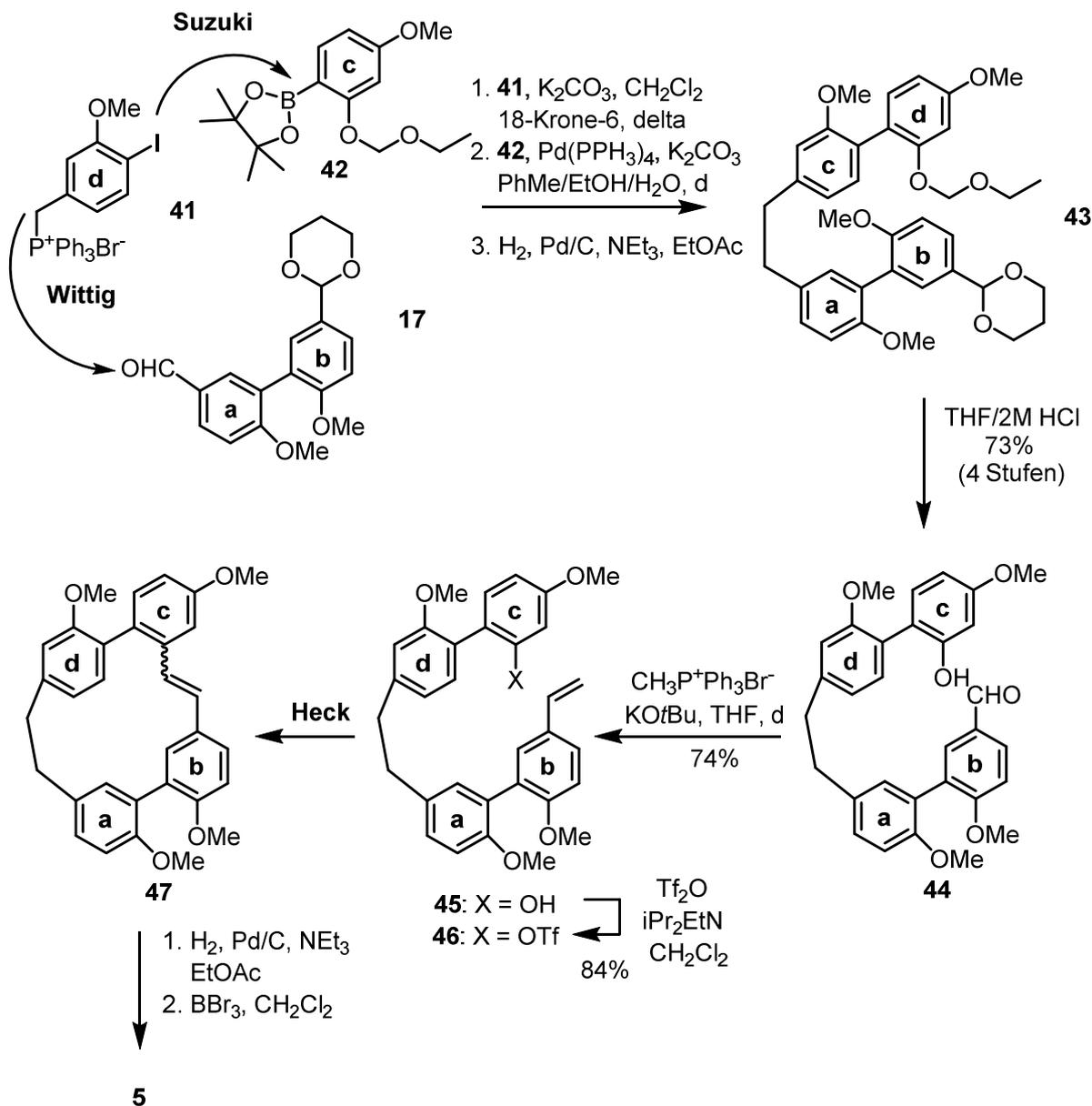


Schema 5: Darstellung modifizierter Macrocyclen nach SPEICHER (2009)

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

In der Dissertation von M. Groh (2011)^[23] wurde für die Synthese von Isoplagiochin **D** (**5**) mittels HECK-Reaktion zunächst eine Cyclisierungsvorstufe **46** synthetisiert, die eine Aryl-Triflatfunktion und eine terminale Doppelbindung enthält. Die Synthese startet mit einer WITTIG-Reaktion zwischen dem Biarylaldehyd „Südhälfte“ **17** und dem **d**-Baustein **41**. Über eine SUZUKI-Reaktion wird der **c**-Baustein **42** an diesen Ring geknüpft. Anschließend erfolgt eine katalytische Hydrierung zur Verbindung **43**. Nach saurer Hydrolyse der Acetalgruppen wird der freie Aldehyd **44** durch eine Methylen-WITTIG-Reaktion zur terminalen Doppelbindung umgesetzt und die freie Hydroxyfunktion zum Triflat umgewandelt. Erste Versuche mit dem Ligand/Katalysator-System Palladium(II)acetat und dem achiralen Triphenylphosphan zeigten mit Kaliumcarbonat und unter der Verwendung des dipolaren, aprotischen Solvens Dimethylformamid eine erfolgreiche Kupplung mit 16% Ausbeute. Eine

leichte Verbesserung der Ausbeute und Enantioselektivität wurde durch die Verwendung der chiralen Liganden (*M*)/(*P*)-BINAP, den Wechsel der Base zu der starken, aber weniger nucleophilen Aminbase Pentamethylpiperidin und der Temperaturabsenkung von 120°C (schnelle Racemisierung) auf 60 °C erreicht. Die HECK-Kupplung liefert bei der Umsetzung mit (*M*)-BINAP bei 60°C das (*M*)-Isomer von Isoplagiochin D (**5**) mit einem Enantiomerenüberschuss von 27%. Bei dem Einsatz des enantiomeren (*P*)-BINAP-Liganden wurde ein Überschuss des (*P*)-Isomers mit einem ee-Wert von 31% erhalten.^[24]

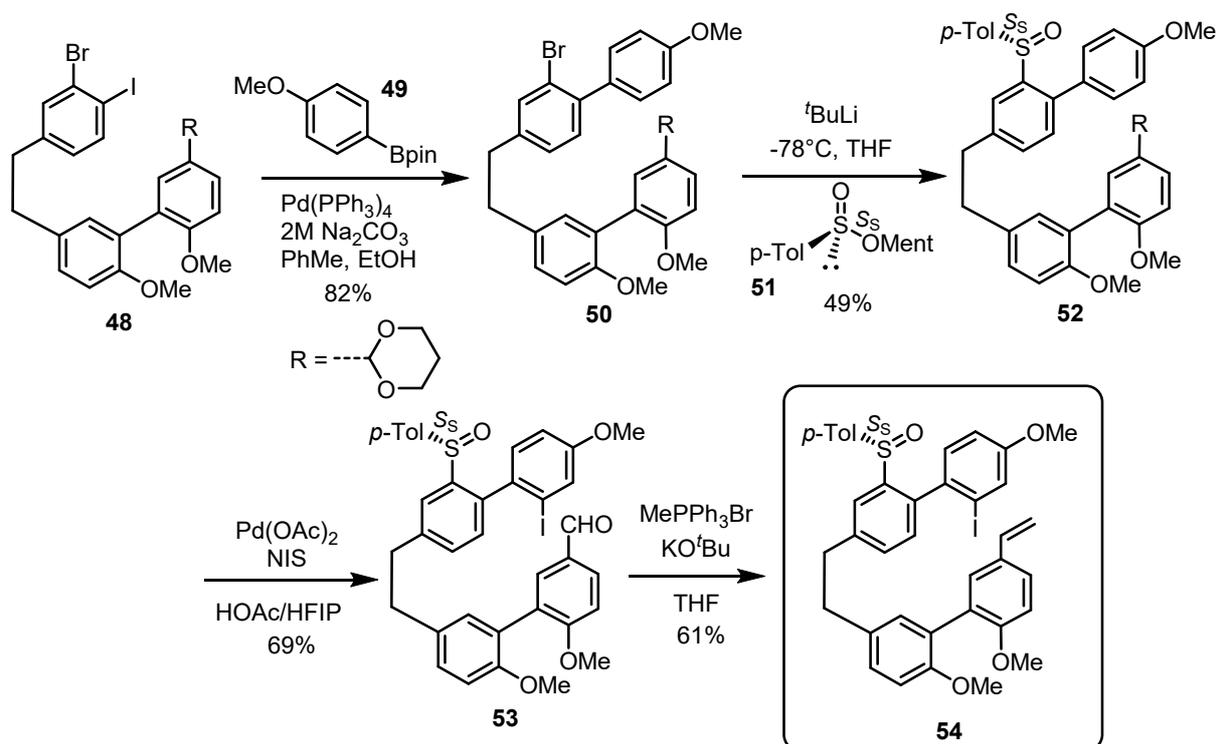


Schema 6: (Asymmetrische) intramolekulare HECK-Reaktion (2011)

Tab. 1: Ergebnisse der HECK-Reaktion

Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute	ee-Wert
Pd(OAc) ₂ [0.1]	PPh ₃ [0.2]	K ₂ CO ₃ [5.0]	DMF	120°C 18 h	16%	–
Pd(OAc) ₂ [0.4]	(<i>M</i>)-BINAP [0.8]	PMP [6.0]	DMF	60°C 18 h	25%	27% (<i>M</i>)
Pd(OAc) ₂ [0.3]	(<i>P</i>)-BINAP [0.5]	PMP [6.0]	DMF	60°C 16 h	20%	31% (<i>P</i>)

In der Dissertation von D. Meidlinger (2015)^[25] war das Hauptziel die Synthese von enantiomeren-angereichertem Isoplagiochin D (**5**) durch Auxiliar-gesteuerte, atropdiastereoselektive Heck-Reaktionen. Dazu wurde eine Cyclisierungsvorstufe **54** synthetisiert, welche sowohl die benötigte Abgangsgruppe als auch das terminale Alken enthält. In der ausgearbeiteten Synthese wurde die elegante ortho-Iodierung zur Sulfinylgruppe in einem Biaryl ausgenutzt und man erhielt in guter Ausbeute die Cyclisierungsvorstufe **54**.

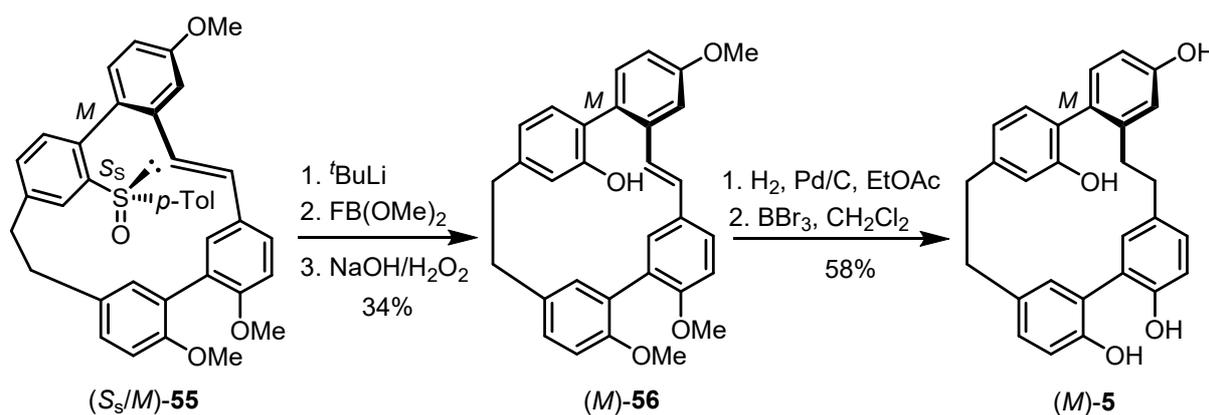
Schema 7: Synthese der Cyclisierungsvorstufe **54**

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 2: Übersicht der durchgeführten HECK-Reaktion

Eintrag	Pd ₂ dba ₃ [eq]	SPHOS [eq]	Temperatur [°C]	Ausbeute	(S _s /M)-(55) / (S _s /P)-(55)
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

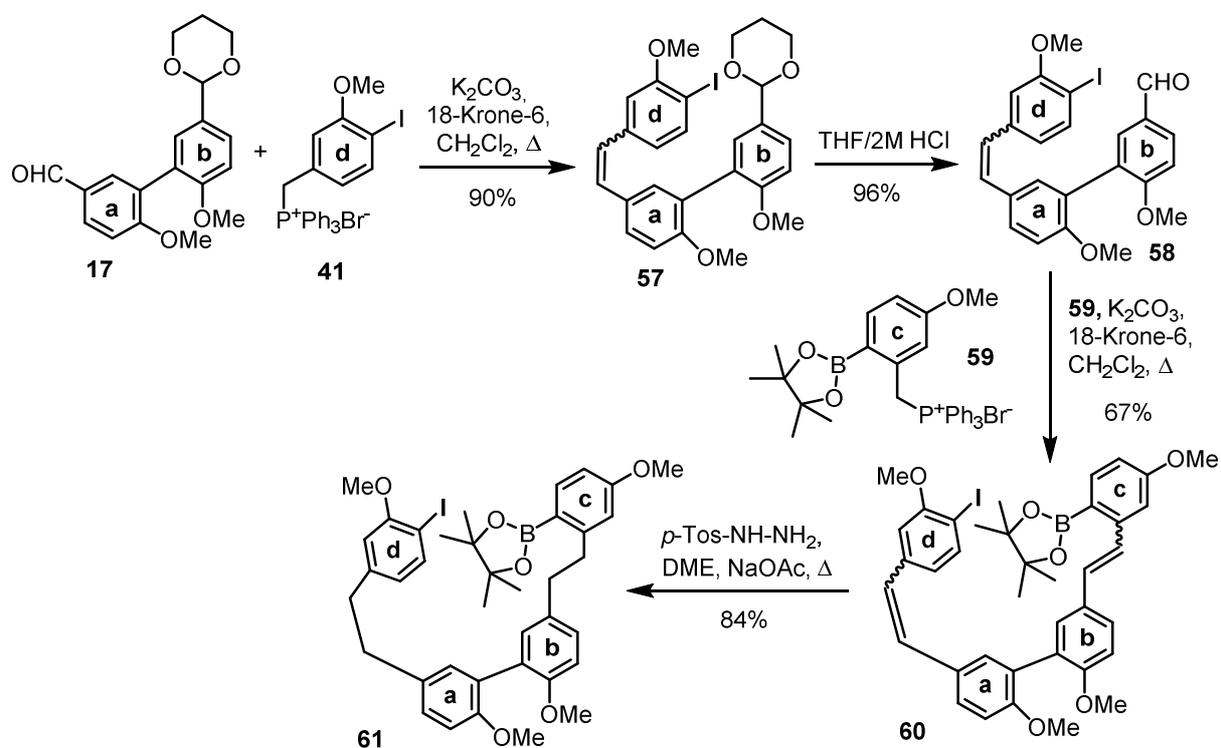
Aus nahezu enantiomerenreinem (S_s/M)-55 wurde dann in den folgenden Schritten die Synthese des Naturstoff Isoplagiochin D (5) vollendet.



Schema 8: Fertigstellung von Isoplagiochin D (5)

Eine weitere Synthese des Isoplagiochins D (5) wurde in der Dissertation von P. Schmitz (2012)^[26] vorgestellt. Dazu wurde zunächst gemäß folgendem Schema die Cyclisierungsvorstufe **61** synthetisiert.

Die anschließenden Cyclisierungsversuche zum Tetramethylether **23** und Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle gezeigt. Die Strategie ist vergleichbar mit der von Esumi (siehe Schema 3), jedoch mit höherer Ausbeute bei der Cyclisierung.


Scheme 9: Darstellung des Suzuki-Precursors **61**
Tab. 3: Ergebnisse der achiralen intramolekularen SUZUKI-Kupplung mit dem Precursor **61**

Versuchsnummer	Katalysator [eq]	Ligand [eq]	Base [eq]	Solvens	Temp. Zeit	Ausbeute
1	Pd(PPh ₃) ₄ [0.03]	–	Na ₂ CO ₃ [8.0]	PhMe/EtOH/ H ₂ O	105°C 16 h	71%
2	Pd(PPh ₃) ₄ [0.03]	–	K ₃ PO ₄ [1.4]	DMF	155°C 16 h	23%
3	Pd(PPh ₃) ₄ [0.05]	–	Cs ₂ CO ₃ [2.5]	EtOH	80°C 16 h	–

2.2 Synthese von Erybidin (15) und O-Methylerybidin (16)

Erybidin (15) wurde erstmals aus *Erythrina X bidwilli* isoliert und seine Struktur 1971 von *K. Ito* und *H. Tanaka* als 5,6,8,9-Tetrahydro-2,11,12-trimethoxy-7-methyl-dibenz[*d,f*]azonin-3-ol identifiziert.^[27] Das O-Methylerybidin (16) stellt ein Konstitutionsisomer des Protostephanins (62), einem Dibenzazonin Alkaloid mit hoher anti-hypertensiver Wirkung dar.^[28]

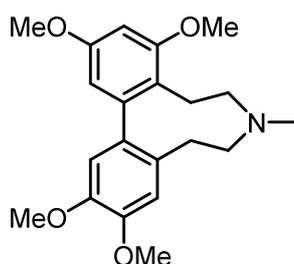
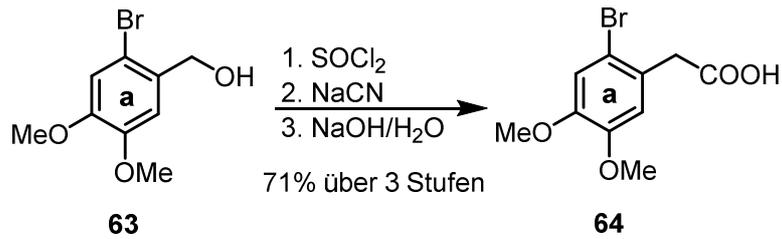


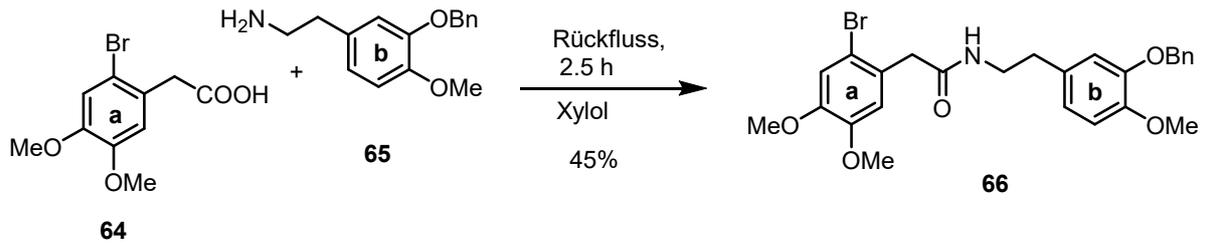
Abb. 7: Struktur von Protostephanin (62)

Erybidin (15) wurde des Weiteren auch in *Erythrina arborescens*, *E. orientalis*, *E. poeppigiana*, *E. gluca*, *E. variega* und den Entstehungsarten der *E. X bidwilli*, der *E. herbacea* und der *E. crista-galli* gefunden.^[29]

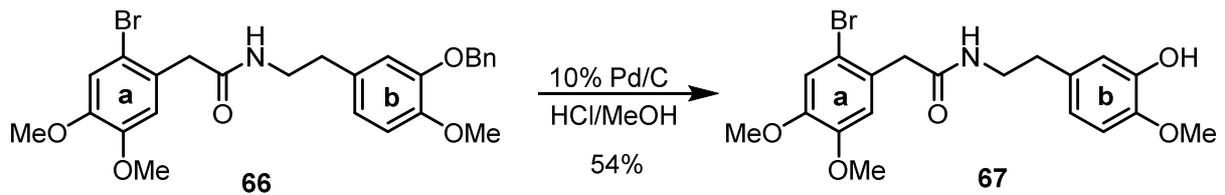
Die erstmalige Synthese von Erybidin (15) erfolgte durch *K. Ito* und *H. Tanaka* 1974.^[30] Der Schlüsselschritt der Synthese war hierbei die intramolekulare Kupplung zweier Aryle über eine Photocyclisierung. Diese lieferte das gewünschte Produkt **68** allerdings nur in niedriger Ausbeute und zwei Nebenprodukte: das an der „falschen“ Stelle gekuppelte cyclische Amid **69**, sowie das debromierte Amid **70**. Die Ausgangsverbindung für diesen Schritt, das benzylgeschützte Amid **66**, wurde aus den beiden substituierten Arylverbindungen, der bromierten Säure **64** einerseits und dem Phenethylamin **65** andererseits in nur mäßiger Ausbeute hergestellt. Die Säure wurde ausgehend von 6-Brom-3,4-dimethoxybenzylalkohol (**63**) über nukleophile Substitution mit Thionylchlorid, Natriumcyanid und anschließender Verseifung mit NaOH erhalten und mit 3-Benzyloxy-4-methoxyphenethylamin (**65**) umgesetzt. Nach Abspaltung der Benzylschutzgruppe erfolgte dann die Photocyclisierung und nach anschließender Reduktion des Amids **68** zum Amin **71** durch NaBH₄ mit BF₃·Et₂O, so wie anschließender reduktiven Aminierung mit Formaldehyd und NaBH₄ wurde Erybidin (**15**) erhalten.



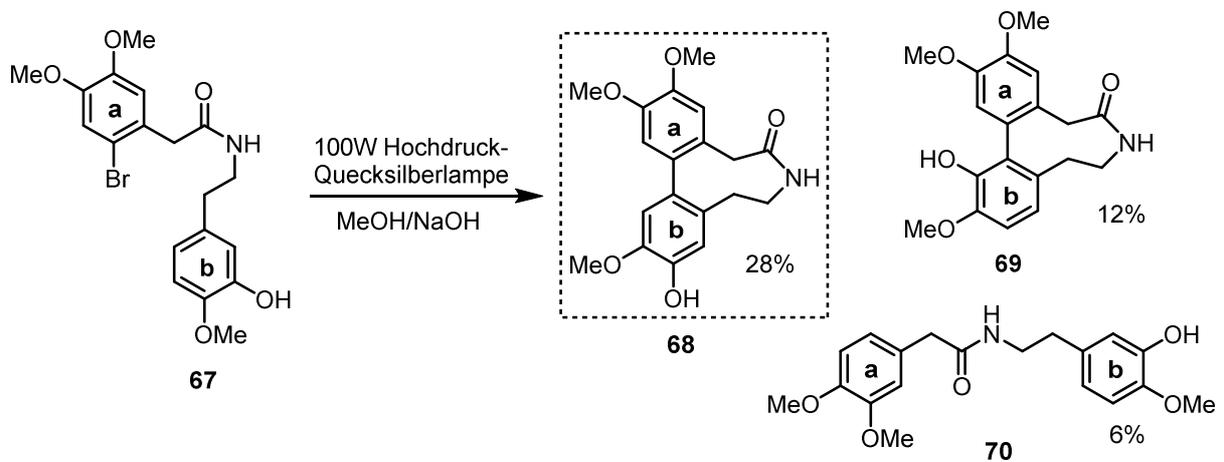
Schema 10: Synthese der Carbonsäure **64**



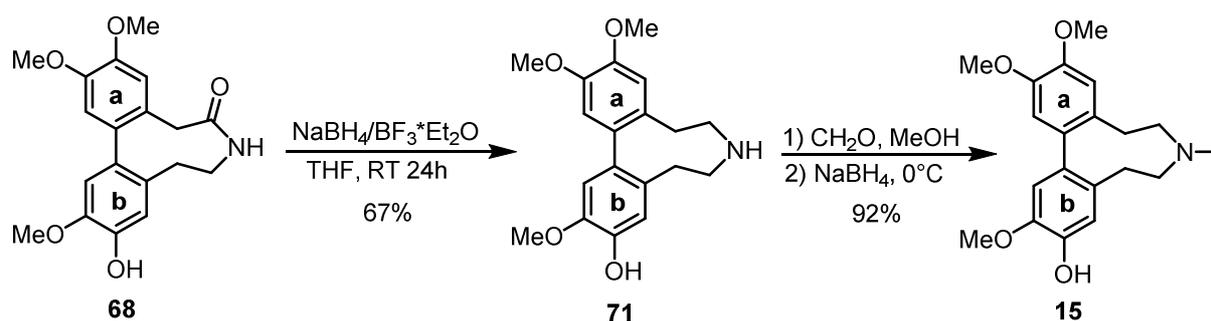
Schema 11: Kupplung der Bausteine **64** und **65** zum Amid **66**



Schema 12: Entschützung des Amids **66** zum Amid **67**



Schema 13: Photocyclisierung des Amids **67**



Schema 14: Darstellung des Erybidin (**15**) über Reduktion und N-Methylierung

Im Falle des Erybidin (**15**) ist die Existenz „stabiler“ Atropisomere nicht untersucht. Im Rahmen der Strukturaufklärung von Erybidin (**15**) ergaben damalige Drehwertmessungen einen Wert von null und somit gab es zum damaligen Zeitpunkt keinen Anhaltspunkt zum Vorhandensein irgendeiner Art von Chiralität.^[27]

Im Rahmen der damaligen Strukturaufklärung wurde das strukturanaloge O-Methylerybidin (**16**) ebenfalls synthetisiert. Um das Vorhandensein der OH-Gruppe zu verifizieren, wurde Erybidin (**15**) mit Diazomethan behandelt und man erhielt das O-Methylerybidin (**16**).^[27]

2.3 Axial-chirale Liganden und der achirale Ligand SPhos

Axiale Chiralität wird längst in Reagenzien zur stereoselektiven Synthese von zentrochiralen Verbindungen genutzt.

Die bekanntesten axial-chiralen Liganden sind die Atropisomere BINAP (**72,73**).

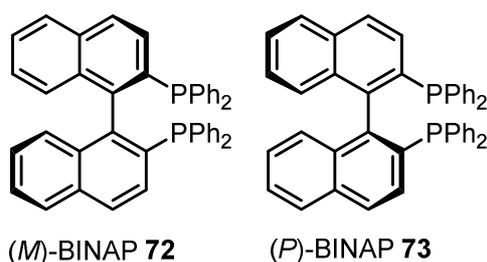
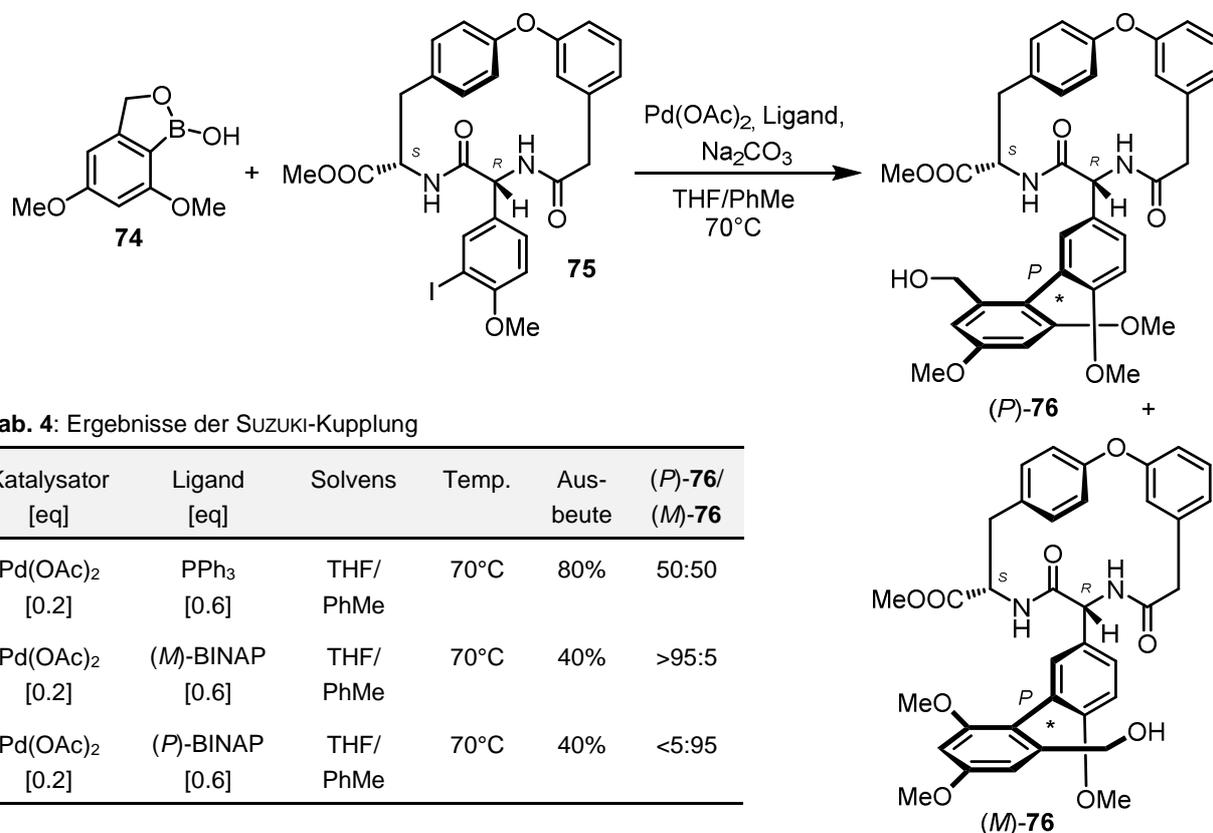


Abb. 8: Axial-chirale Liganden

Die Diphosphanliganden BINAP **72/73** kommen u.a. bei Ruthenium-katalysierten asymmetrischen Hydrierungen von C=C- und C=O-Bindungen^[31] und bei den Modellstudien zur atroposelektiven Synthese eines Biarylfragments des Naturstoffs Vancomycin zum Einsatz.^[32]

Dieses Beispiel zeigt, dass die axial-chiralen BINAP-Liganden (**72/73**) nicht nur für die Synthese zahlreicher zentrochiraler Substanzen, sondern auch für die Synthese axial-chiraler Verbindungen Einsatz finden.



Schema 15: Atropselektive Synthese eines Biarylfragments des Naturstoffs Vancomycin

Ein weiterer wichtiger Ligand zur Synthese rotationsgehemmter Biaryle ist der achirale Ligand SPhos **77**. Der Ligand SPhos ist kommerziell erhältlich, kann aber auch nach Literatur^[33] in einer Eintopfreaktion hergestellt werden.

In der Literatur gilt der achirale Monophosphoran-Ligand SPHOS **77** als ein Ligand, der die Darstellung sterisch gehinderter Biaryle mit mehreren *ortho*-Substituenten ermöglicht.^[34]

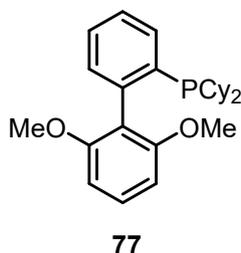


Abb. 9: Der achirale Ligand SPhos **77**

2.4 Axial-chirale Naturstoffe

Naturstoffe sind angefangen von einfachsten Molekülen bis hin zu komplexen Proteinen und Nukleinsäuren alle Stoffe, die von Organismen produziert werden.^[35] In der organischen Chemie stellt die Naturstoffchemie eine lange und arbeitsintensive Herausforderung dar in Bezug auf Isolierung, Strukturaufklärung und Totalsynthese. Die Aufklärung der Struktur wurde meist durch Abbau- und Derivatisierungsreaktionen und durch die Totalsynthese der vermuteten Struktur durchgeführt.^[36] Heutzutage stehen die möglichen physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften des Naturstoffs im Mittelpunkt, wie u.a. antimalarische, antibiotische, antitumorale oder antivirale Bioaktivität. In den letzten 30 Jahren hat sich in der organischen Synthesechemie die Übergangsmetallkatalyse als interessantes und somit viel bearbeitetes Themengebiet herausgestellt, das durch neue Methoden und Strategien der C–C-Kupplung den Aufbau von komplexeren Molekülen ermöglicht.^[37] Beispiele für axial-chirale Naturstoffe mit bemerkenswerter biologischer Aktivität werden im Folgenden vorgestellt.

Der den Glykopeptid-Antibiotika zugehörige Naturstoff Vancomycin **78**, welcher bereits in den 50er Jahren aus *Amycolatopsis orientalis* Kulturen isoliert wurde, findet seine Anwendung in der Behandlung multiresistenter Staphylokokken.^[38] 1998/1999 publizieren Nicolau et. al die Totalsynthese des Vancomycins **78** in zwei Teilen.^[39]

Das Dibenzocyclooctadien Gomisin A **79** gehört zu der Wirkstoff-Familie der Lignane und wird aus einer roten Beere der chinesischen Heilpflanze Schisandra isoliert und wirkt anti-hepatotoxisch.^[40] Die erste Totalsynthese wurde 1999 von M. TANAKA publiziert.^[41]

Michellamin B **80** wird aus den Blättern des *Ancistrocladus corupensis*, einem Hakenblatt aus Kamerun isoliert und weist eine anti-HIV Aktivität auf.^[42] Die Gruppe um M. I. Dawson entwickelten die Totalsynthese von Michellamin B **80**.^[43]

Tellimagrandin II **81** mit anti-Herpesvirus Eigenschaften wurde in den Nelken *Geum japonicum* und *Syzygium aromaticum* gefunden.^[44]

Ein weiterer axial-chiraler Naturstoff ist Steganon (**82**), ein Vertreter der Lignane, welcher aus *Steganotaenia araliacea* isoliert werden kann und antileukämische Wirkung besitzt.^[45] Aufgrund dieser wurden bereits mehrere Synthesen veröffentlicht.^[46]

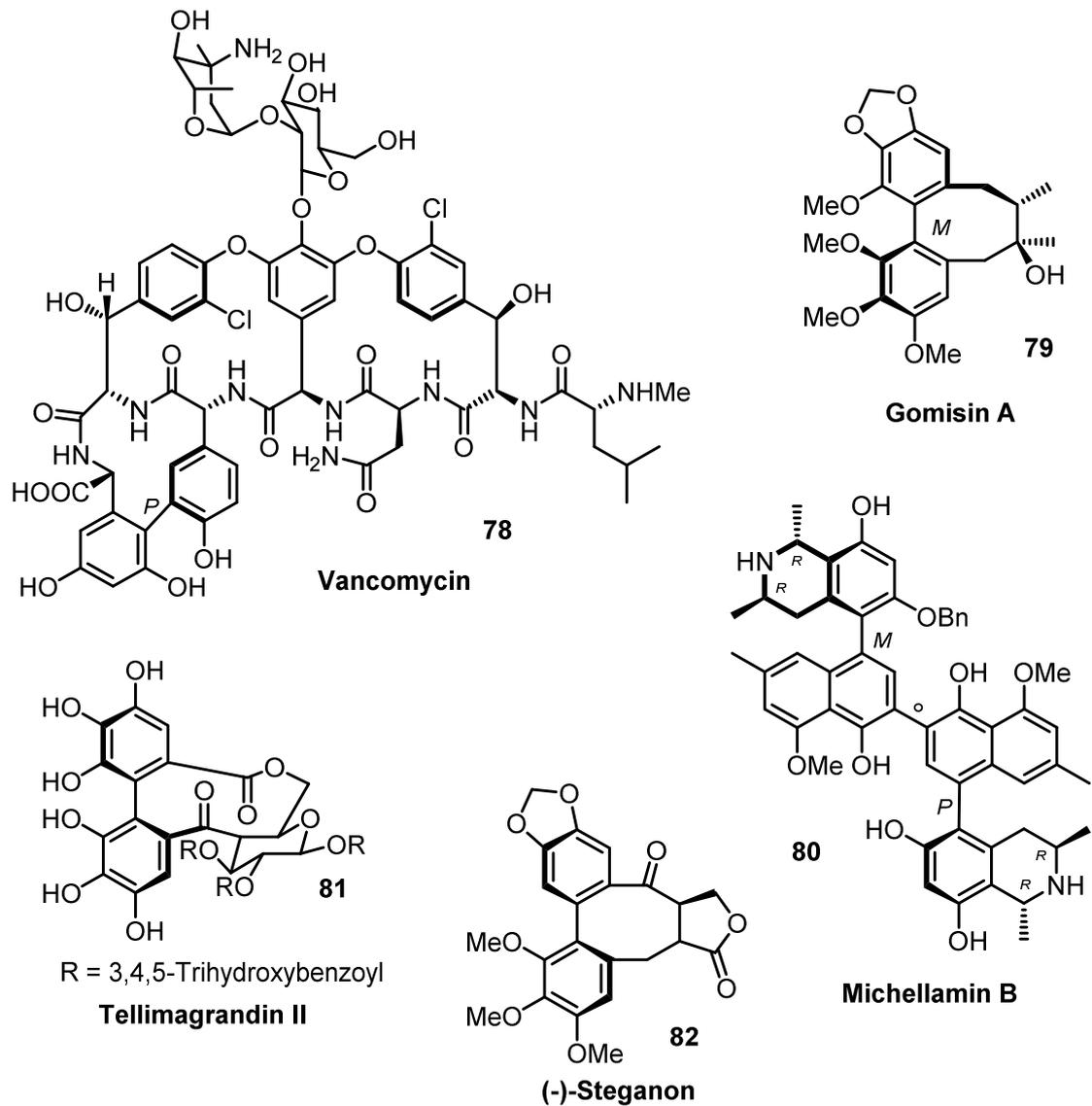


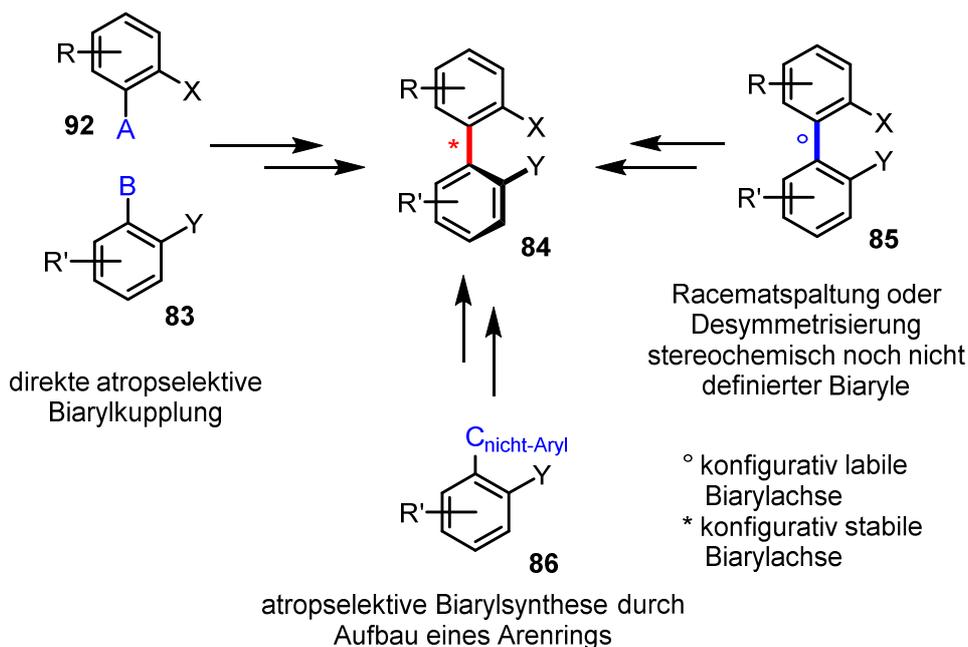
Abb. 10: Ausgewählte axial-chirale Naturstoffe

2.5 Syntheseprinzipien axial-chiraler Biaryle

Zahlreiche diastereoselektive und enantioselektive Methoden wurden in den letzten Jahrzehnten zur Synthese dieses Strukturelements entwickelt.^[47]

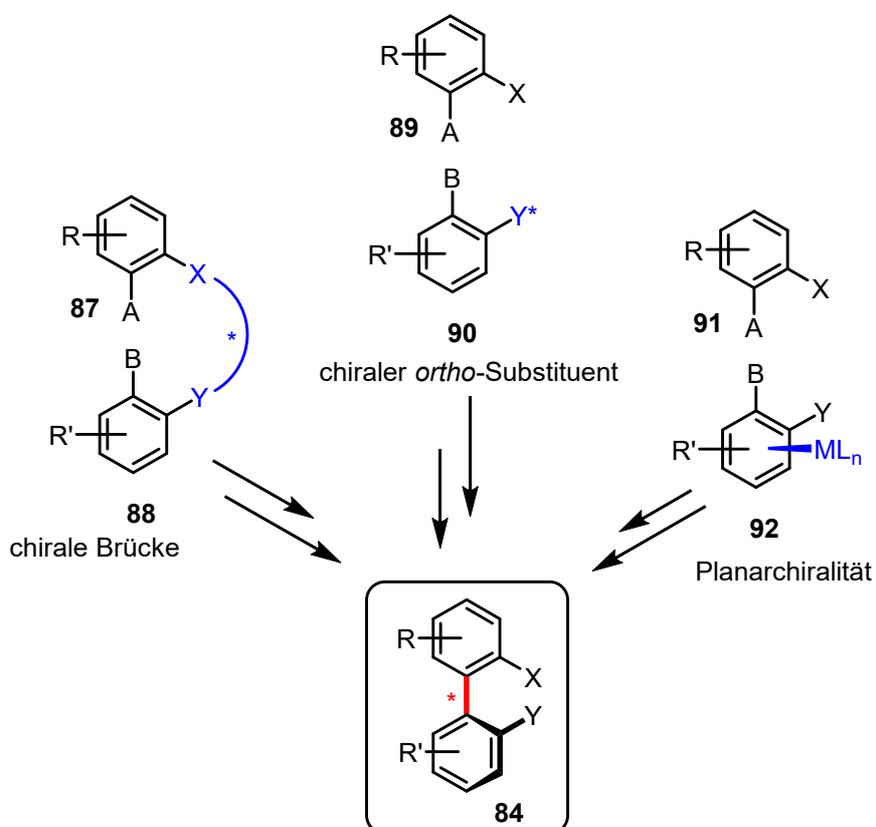
Für den atropselektiven Aufbau einer Biarylachse gibt es demnach verschiedene Synthesestrategien:^[48]

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



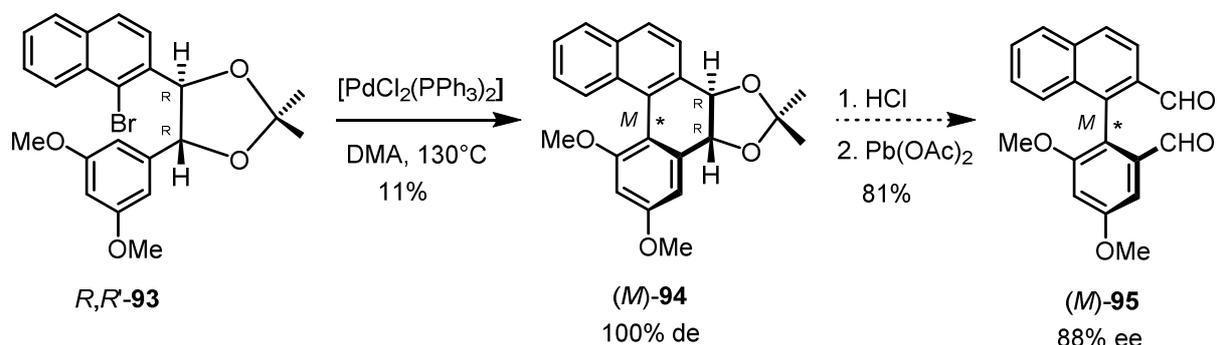
Schema 16: Methoden für atropselektive Synthesen axial-chiraler Biaryle

Dabei kann die Biarylsynthese durch asymmetrische C-C-Kupplung sowohl diastereoselektiv als auch enantioselektiv erfolgen. Im folgenden Schema sind die Varianten der asymmetrischen diastereoselektiven C-C-Kupplung dargestellt.^[48]



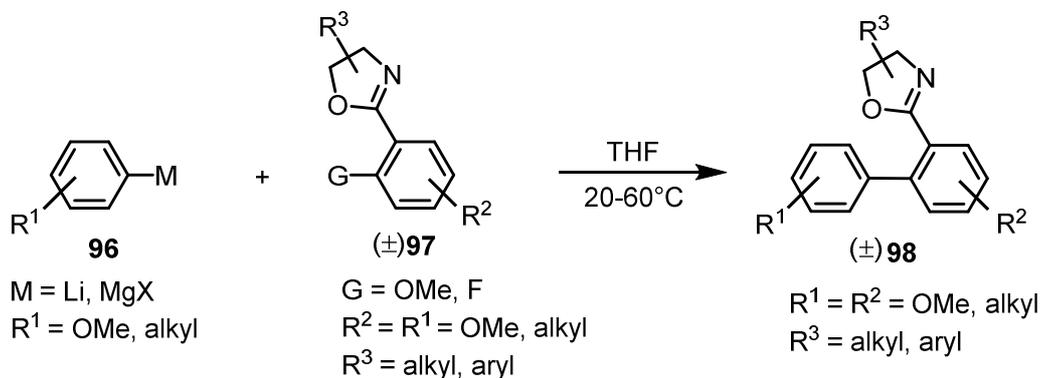
Schema 17: Diastereoselektive C-C-Kupplungen zum Aufbau der Biarylachse

Die diastereoselektive Kupplung mit chiraler Brücke, die die beiden Arylbausteine vorverknüpft und so eine intramolekulare Reaktion fördert, wird im folgenden Beispiel gezeigt.^[49]



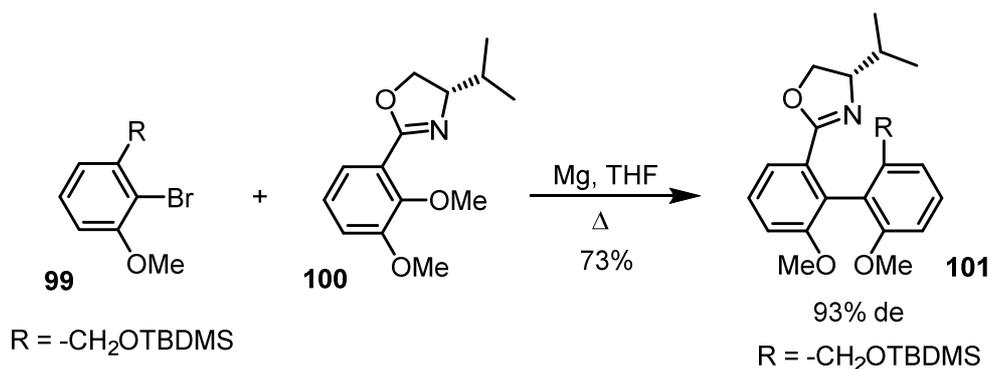
Schema 18: Intramolekulare Kupplung von verbrückten Arenen

Bei der intermolekularen Biarylkupplung wird zum Beispiel ein Arenbaustein mit einem chiralen Auxiliar modifiziert, meist in *ortho*-Position. MEYERS und seine Gruppe haben auf diesem Gebiet 1975 die ersten Forschungen betrieben.^[50] Sie entwickelten ein Verfahren, bei dem ein GRIGNARD-Reagenz die *ortho*-Methoxygruppe eines Aryloxazolins substituiert und die Darstellung von Biarylen des Typs **98** in guten Ausbeuten ermöglicht.^[51]



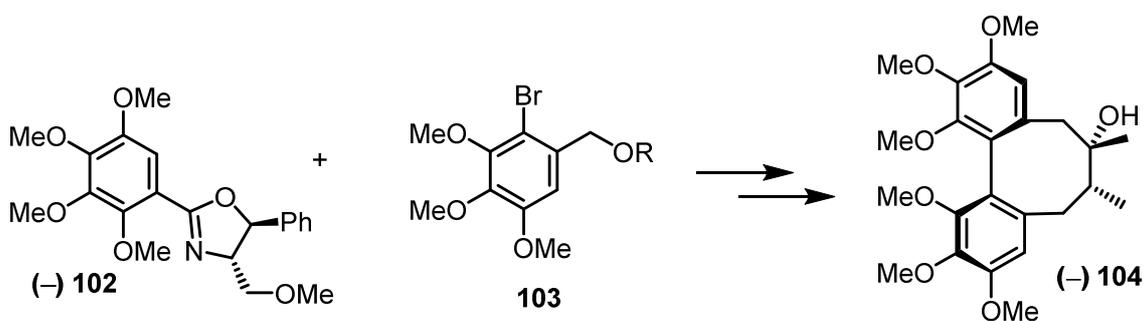
Schema 19: Allgemeines Syntheschema für Biaryle mit *ortho*-Oxazolinsubstituenten

Die ersten Versuche zum stereoselektiven Aufbau axial-chiraler Biaryle (de-Werte: 0–92%) durch eine nucleophile aromatische Substitution (S_NAr) zwischen einem Aryl-GRIGNARD-Reagenz und eines chiralen *ortho*-ständigen Aryloxazolinen wurden 1985 durch die Gruppe um MEYERS präsentiert.^[52]



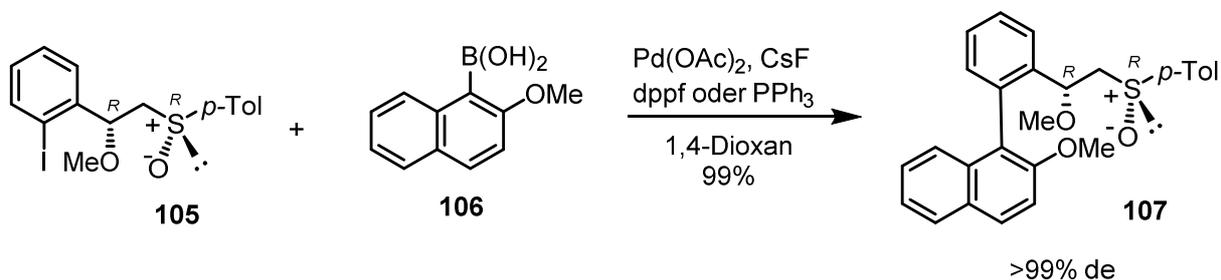
Schema 20: Darstellung eines einfachen axial-chiralen Biaryls **101** mit der Oxazolin-Methode nach MEYERS

In weiteren Veröffentlichungen^{[53],[54]} wurden eine Vielzahl an einfachen axial-chiralen Biarylen dargestellt, aber auch die asymmetrische Totalsynthese des Naturstoffes (–) Schizandrin **104** realisiert.^[55]



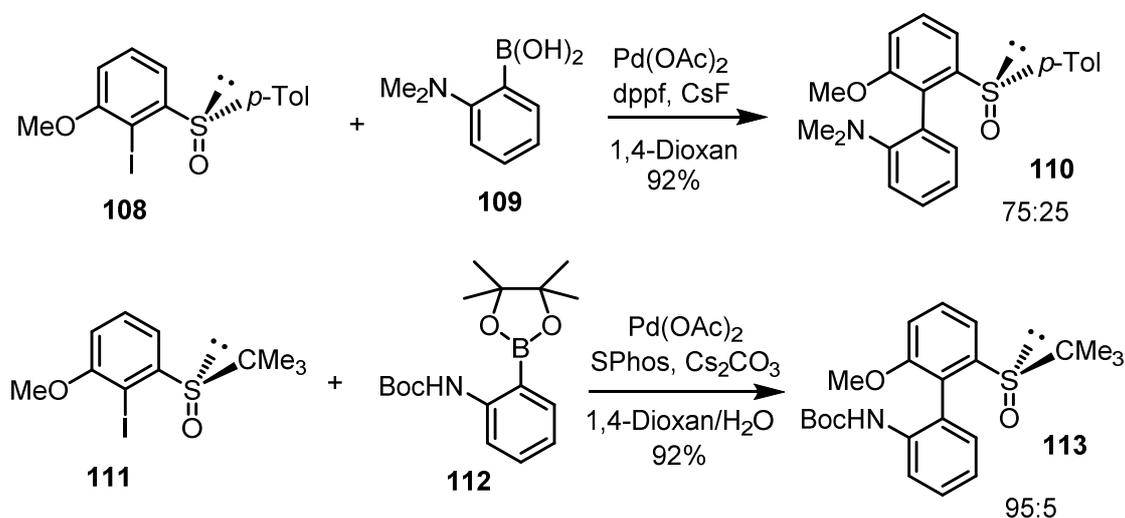
Schema 21: Schlüsselschritt zur Synthese von **104**

2003 veröffentlichte die Gruppe um COLOBERT SUZUKI-Kupplungen mit hohen Ausbeuten und Diastereomeren-Überschüssen, bei denen das Aryliodid **105** eine *ortho*- α -Methoxy- β -sulfinyl-Seitenkette als asymmetrischer Induktor aufweist. Um einen guten Chiralitätstransfer zu gewährleisten, müssen beide Stereoelemente in der Seitenkette vorhanden sein.^[56]



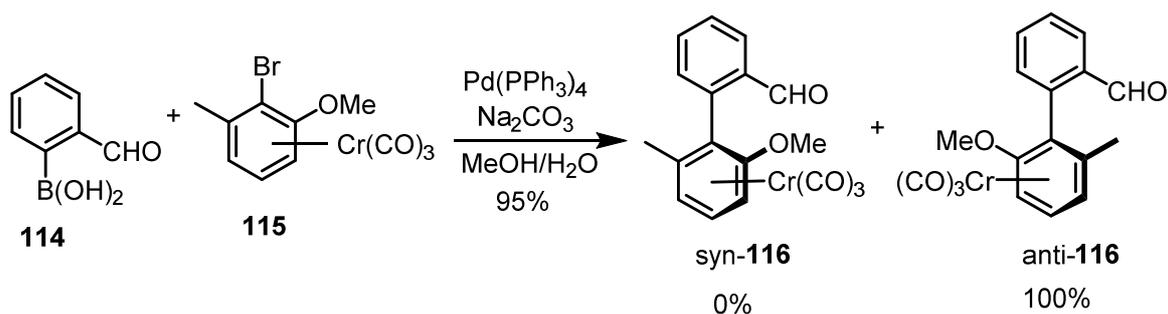
Schema 22: Atrop-diastereoselektive SUZUKI-Kupplung mit chiraler *ortho*- α -Methoxy- β -sulfinyl-Seitenkette

Einige Jahre später (2009) kontrollierten COLOBERT et al. die axiale Chiralität während der SUZUKI-Reaktionen durch eine *ortho*-stehende *p*-Tolylsulfinyl- bzw. eine *tert*-Butylsulfinyl-Gruppe als chirales Auxiliar. Die axial-chiralen Biaryle, die immer drei *ortho*-Substituenten aufweisen, wurden in guten Ausbeuten und Diastereomeren-Überschüssen synthetisiert.^[57]



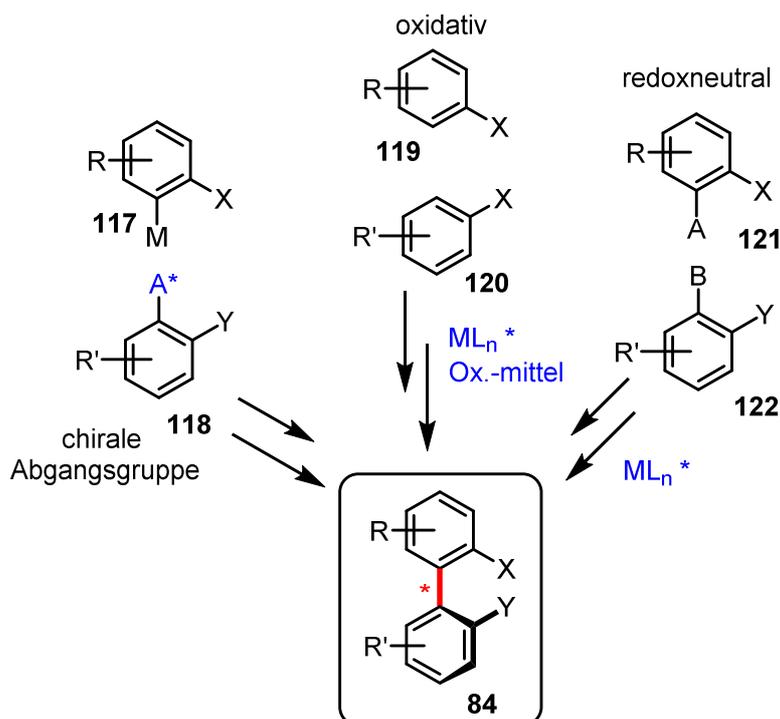
Schema 23: SUZUKI-Reaktionen von Iodarenen mit *ortho*-Sulfinyl-Gruppen als chirales Auxiliar

Chirale Auxiliare müssen entfernt oder sinnvoll transformiert werden. Eine weitere diastereoselektive Methode beruht auf dem Einfügen eines Stereoelements, welches am Schluss vollständig entfernt werden kann. Dies kann durch planare Übergangsmetall-Arenkomplexe (η^6 -Chromkomplex) erfolgen oder durch eine ansa-Verbindung.^[58]



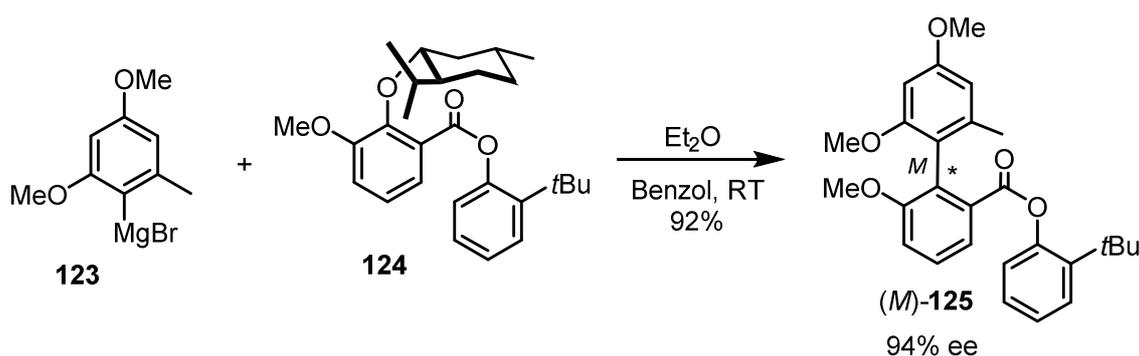
Schema 24: Atrop-diastereoselektive SUZUKI-Kupplung mit planar-chiralem [(Aren)Cr(CO)₃]-Komplex

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



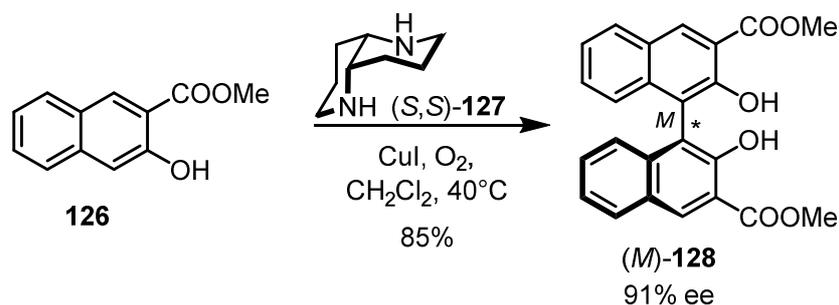
Schema 25: Diastereoselektive C–C-Kupplungen zum Aufbau der Biarylachse

Die inter- und intramolekulare Kupplung unter Verwendung von chiralen Abgangsgruppen gehören aufgrund ihrer „Eliminierung“ zu den enantioselektiven Konzepten. Bei der Methode nach MEYERS wird eine chirale Abgangsgruppe durch ein Aryl-GRIGNARD-Reagenz nucleophil substituiert. Bereits bekannt ist, dass sich Mentholat als chirale Abgangsgruppe besonders gut eignet. Zur Stabilisierung des Übergangszustandes der Kupplung befindet sich ein sperriger *ortho*-Substituent, hier *o*-*tert*-Butylphenylester, neben der chiralen Abgangsgruppe.^[59]



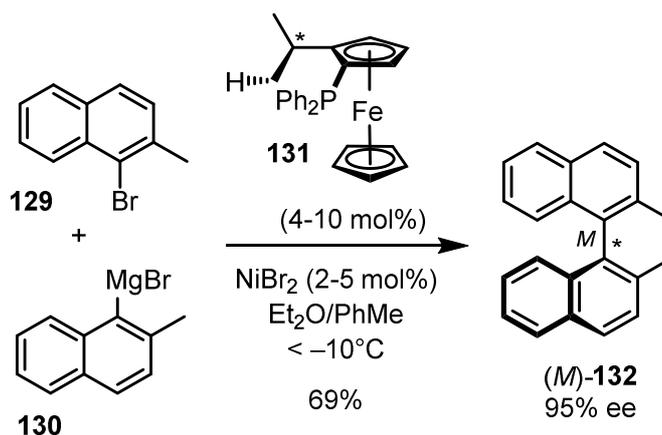
Schema 26: Atrop-enantioselektive Kupplung von Aryl-GRIGNARD-Reagenz **123** mit Aryl-(*R*)-menthylether **124**

Ein weiteres Verfahren atropselektiver Synthese ist die oxidative Homokupplung in Anwesenheit chiraler Aminliganden und Kupfersalzen als Katalysatoren.^[60]



Schema 27: Oxidative Homokupplung in Anwesenheit des chiralen Diamins (S,S)-**127**

Die redox-neutrale Kreuzkupplung mittels chiraler Metallkomplexe als Katalysatoren ist in der nicht-stereoselektiven Biarylsynthese weit verbreitet.^[61] Anhand von früheren Forschungen^[62] haben HAYASHI et. al die erste atrop-enantioselective Kreuzkupplung von einem Arylbromid **129** mit einem Aryl-GRIGNARD-Reagenz **130** zum axial-chiralen Binaphthyl **132** entwickelt.^[63]



Schema 28: Nickel-katalysierte atrop-enantioselective KUMADA-Kreuzkupplung in Gegenwart des chiralen Ferrocenylphosphans **131**

2.6 Kreuzkupplungen

2.6.1 Allgemeines

Den Ursprung der Kreuzkupplungen kann bis ins 19. Jahrhundert zurückverfolgt werden. Die Chemiker A. WURTZ und R. FITTIG setzten ein Alkylhalogenid mit einer metallorganischen Verbindung zum alkylierten Aromaten um.^[64] Das System der moderenen Kreuzkupplung wurde 1963 von R. D. STEPHENS und C. E. CASTRO entdeckt.^[65] Sie weist Ähnlichkeiten zur

ROSEMUND-Reaktion nach BRAUN (1916) auf, bei der ein Arylhalogenid mit Kupfer(I)cyanid zum entsprechenden Arylnitril reagiert. Die SONOGASHIRA-Reaktion stellt die Weiterentwicklung der STEPHENS-CASTRO-Kupplung dar.

In den letzten 30 Jahren hat die Übergangsmetallkatalyse immer mehr an Bedeutung gewonnen, da insbesondere durch inter- und intramolekulare C–C-Kupplungen hochfunktionalisierter Verbindungen komplexere Kohlenstoffgerüste aufgebaut werden können^[66] und das Potenzial für künftige chemische Synthesen noch nicht ausgeschöpft ist. Diese enorme Leistungsfähigkeit der Kreuzkupplungen findet in der Totalsynthese, aber auch in technischen Verfahren und in der medizinischen Chemie, große Anwendung. Die palladiumkatalysierten C–C-Kupplungen, wie HECK-, NEGISHI-, SONOGASHIRA-, STILLE- und SUZUKI-Reaktionen, sind dabei die etabliertesten und am meisten beschriebenen modernen Synthesemethoden.^{[58],[61],[66]}

Im Folgenden wird hauptsächlich die SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion betrachtet. Zu Beginn war die SUZUKI-Reaktion für die Überwindung von Problemen nucleophiler Substitutionen und im besonderen Fall der ULLMANN-Kupplung beim Aufbau von C(sp²)–C(sp²)-Bindungen gedacht. In den letzten Jahren hat das Interesse an der SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion immer mehr zugenommen, da sie sich zu einer der leistungsfähigsten Methoden für die Synthese von konjugierten Biarylen und verwandten Systemen, sowie dem stereoselektiven Aufbau von Dienen entwickelt hat.^[67] Die Synthesechemie wurde durch die Methode bereichert, da zum einen die Ausgangsstoffe meist eine hohe Beständigkeit gegenüber Luft und Wasser aufweisen und bei milden Reaktionsbedingungen miteinander reagieren.^{[58],[68]} Zum anderen können Aryl-Aryl-Verknüpfungen mit empfindlichen, hochsubstituierten Bausteinen erfolgen. Das Reaktionsprotokoll zur Biarylsynthese besitzt daher neben der Naturstoffsynthese (Kap. 2.3) auch in der Synthese von Wirkstoffen eine große Bedeutung.^[69]

Für seine Forschungen auf dem Gebiet der palladiumkatalysierten Kreuzkupplungen wurde SUZUKI, zusammen mit HECK und NEGISHI, 2010 mit dem Nobelpreis für Chemie geehrt.

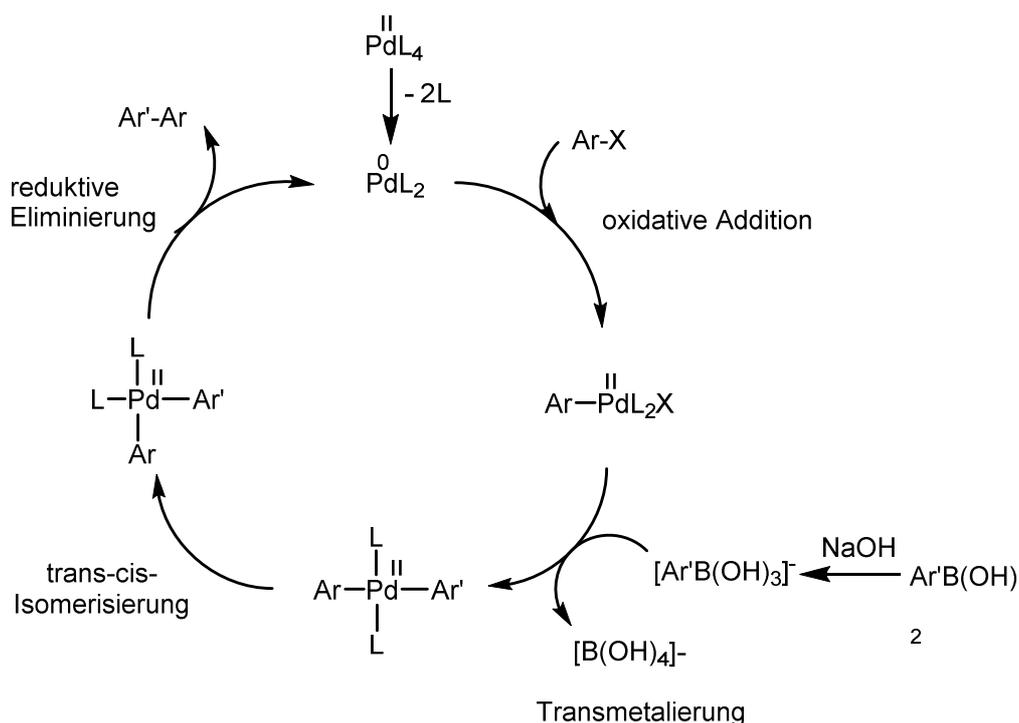
2.6.2 Mechanismus der SUZUKI-Reaktion

1979 wurde die SUZUKI-Kupplung von A. SUZUKI und N. MIYAUURA entwickelt, es handelt sich dabei um eine Palladium-katalysierte C–C-Kupplung von Organobor-Verbindungen mit Halogen-/Triflatorsorganen, die sich im folgenden Kreisprozess beschreiben lässt. Bei der katalytischen Spezies handelt es sich um Pd(0), welches im Laufe des Katalysezyklus zu Pd(II) oxidiert wird. Die Reaktion wird in die drei Schritte eingeteilt: die oxidative Addition, die Transmetallierung und die reduktive Eliminierung.

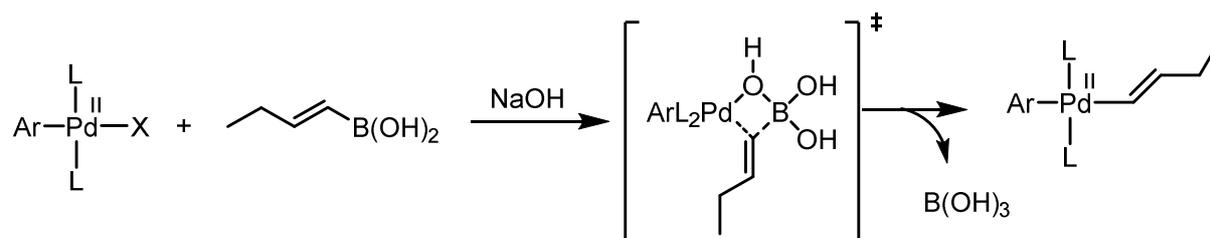
Werden Pd(II)-Katalysatoren eingesetzt, müssen diese zuerst reduziert werden, da das katalytisch reaktive Zentrum das koordinativ ungesättigte Palladium(0)-Atom ist. Diese Reduktion wird in situ durch Organometallverbindungen oder Phosphane erreicht. Der Mechanismus startet mit der oxidativen Addition, bei der das Halogenaren bzw. Triflat mit

dem Pd(0)-Komplex einen stabilen trans- σ -Palladium(II)-Komplex bildet.^[70] Der Basenzugabe folgt die Transmetallierung der Boronsäure, vermutlich über einen Bor-At-Komplex^[71], zu einem Pd(II)-Komplex, der nun beide zu verknüpfende Arylreste enthält. Man muss hier beachten, dass basische Bedingungen herrschen, da die Bororganyle wegen ihres hohen kovalenten Charakters in Abwesenheit einer Base keine Transmetallierung eingehen können. Gute Kupplungsausbeuten werden generell bei Einsatz elektronenreicher Boronsäuren erhalten. Bei hoher sterischer Hinderung der Boronsäure werden vorzugsweise stärkere Basen eingesetzt. Bei der reduktiven Eliminierung wird die Bindung zwischen den beiden an das Palladium addierten Resten geknüpft und das Produkt gebildet. Um eine reduktive Eliminierung durchführen zu können, muss eine Re-Isomerisierung zum *cis*-Komplex erfolgen. Durch die ablaufende Eliminierung kommt es zu einer Reduktion des Pd(II) zum Pd(0), welches für einen weiteren Katalysezyklus zur Verfügung steht.^{[72],[73]}

In den meisten Fällen ist die oxidative Addition der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion. Dies hängt u.a. von der Abgangsgruppe ab: $\text{I}^- > \text{OTf}^- > \text{Br}^- \gg \text{Cl}^-$.^[74] Aber auch elektronenziehende Substituenten am Elektrophil können die Geschwindigkeit zusätzlich erhöhen.



Schema 29: Allgemeiner Mechanismus der SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion



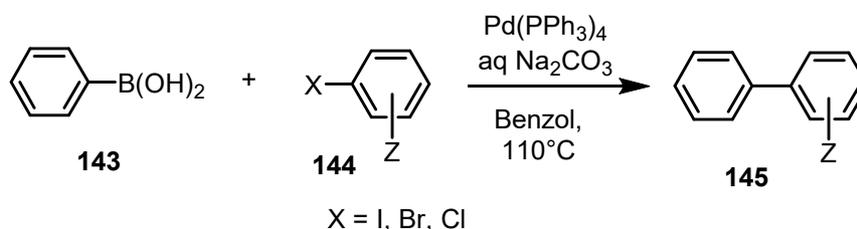
Schema 30: Bildung eines möglichen Bor-At-Komplexes bei der Transmetallierung

Die Stabilität und geringere Giftigkeit der Boronsäuren und die meist leichtere Aufarbeitung bei der Synthese der Boronsäuren – im Vergleich zu Stannylverbindungen – sind gewichtige Vorteile gegenüber anderen Kreuzkupplungen. Häufig sind die benötigten Bororganyle bereits kommerziell erhältlich. Im Gegensatz zu anderen Kreuzkupplungsreaktionen mit metall-organischen Reagenzien wie der HECK-Reaktion, ist es durch eine erfolgreiche Weiterentwicklung von Katalysatoren und Reaktionsbedingungen mittels SUZUKI-Reaktion möglich, die Kupplung von $C(sp^3)-C(sp^3)$ -Bindungen durchzuführen, nicht nur die Verknüpfung von $C(sp^2)-C(sp^2)$ -Bindungen.^[75]

2.6.3 Suzuki-Reaktionen

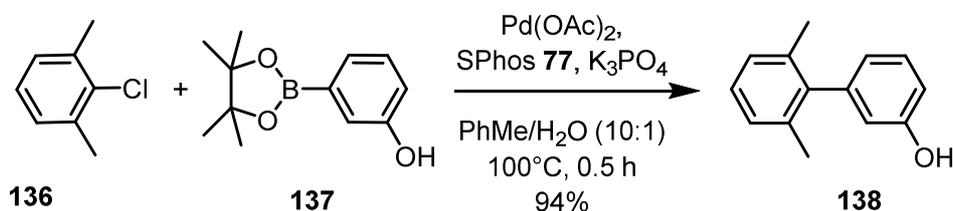
Die organische Synthesechemie wurde durch die Palladium-katalysierte Aryl-Aryl-Kupplung, insbesondere durch die SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion, sehr stark geprägt und verändert. Es ist nicht verwunderlich, dass dieser Prozess in sehr vielen Veröffentlichungen Anwendung findet. Angefangen beim stereoselektiven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

A. SUZUKI und N. MIYAUURA publizierten 1981 die erste Biarylsynthese durch eine Palladium-katalysierte C–C-Kupplung einer Arylborverbindung und einem Arylhalogeniden. Die Reaktionen der Aryliodide und -bromide verliefen erfolgreich, während die Arylchloride gegenüber der oxidativen Addition inert blieben.^[76]



Schema 31: Erste Biarylkupplungen mittels C–C-Kreuzkupplung (1981)

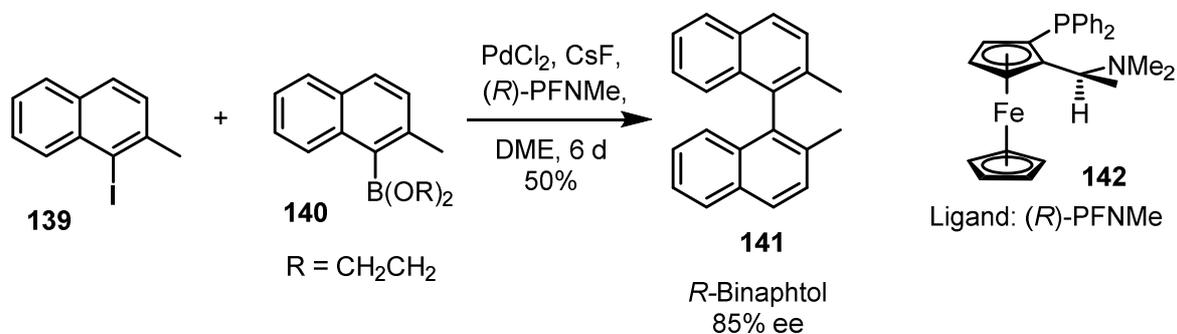
Arylchloride, die weniger reaktiv sind als ihre analogen Arylbromide oder -iodide, stellten ein Problem dar, da sie nicht als Elektrophil eingesetzt werden konnten. Im Laufe der Jahre konnte durch Modifizierungen und Optimierungen der SUZUKI-Methode, wie z.B. der Ligandenentwicklung und dem Einfluss der Base bzw. des Lösemittels, Fortschritte bei der Umsetzung von Arylchloriden erzielt werden.^{[69],[77]}



Schema 32: Suzuki-Kupplungsreaktion mit dem achiralen Liganden SPhos **77**

Im Jahr 2000 hielt auch die asymmetrische SUZUKI-Kupplung Einzug in die organische Synthesechemie. CAMMIDGE et al. und BUCHWALD veröffentlichten beide erste asymmetrische SUZUKI-Kupplungen zwischen einem Arylhalogenid und eines Boronsäurederivats mittels Palladium-Katalysatoren und chiralen Liganden.

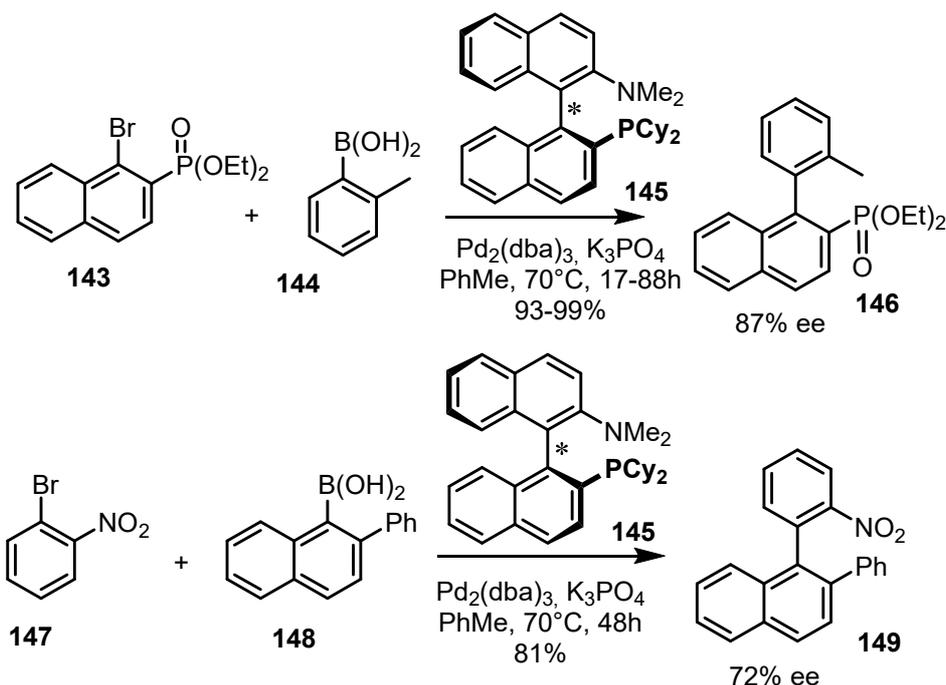
CAMMIDGE et al. nutzen diese zur Darstellung von zwei Binaphtolen, die unter verschiedenen Reaktionsbedingungen synthetisiert wurden. Das beste Ergebnis wurde mittels der Kombination Palladium(II)chlorid (3 mol%), (*R*)-PFNMe **142** (6 mol%) als chiraler Ligand, Cäsiumfluorid als Base und Dimethoxyethan als Solvens mit einer moderatern Ausbeute von 50% und einer akzeptablen Enantioselektivität von 85% ee erreicht.^[78]



Schema 33: Darstellung von Binaphtolen durch asymmetrische SUZUKI-Kupplung

BUCHWALD et al. berichteten ebenfalls über erfolgreiche asymmetrische Synthesen von chiralen Biarylderivaten via SUZUKI-Kreuzkupplungen. Ihnen gelang erstmals die Darstellung von funktionalisierten Biarylen. Dabei nutzen sie einen neuartigen chiralen Binaphtol-Liganden, der auf den etablierten elektronenreichen Monophosphanliganden basiert.^[79] Die SUZUKI-Kupplung unter Zugabe des chiralen Liganden (*P*)-KenPhos **145** ermöglicht erstmals bei tieferen Temperaturen (40–80°C) die Darstellung von Biarylderivaten, die drei *ortho*-

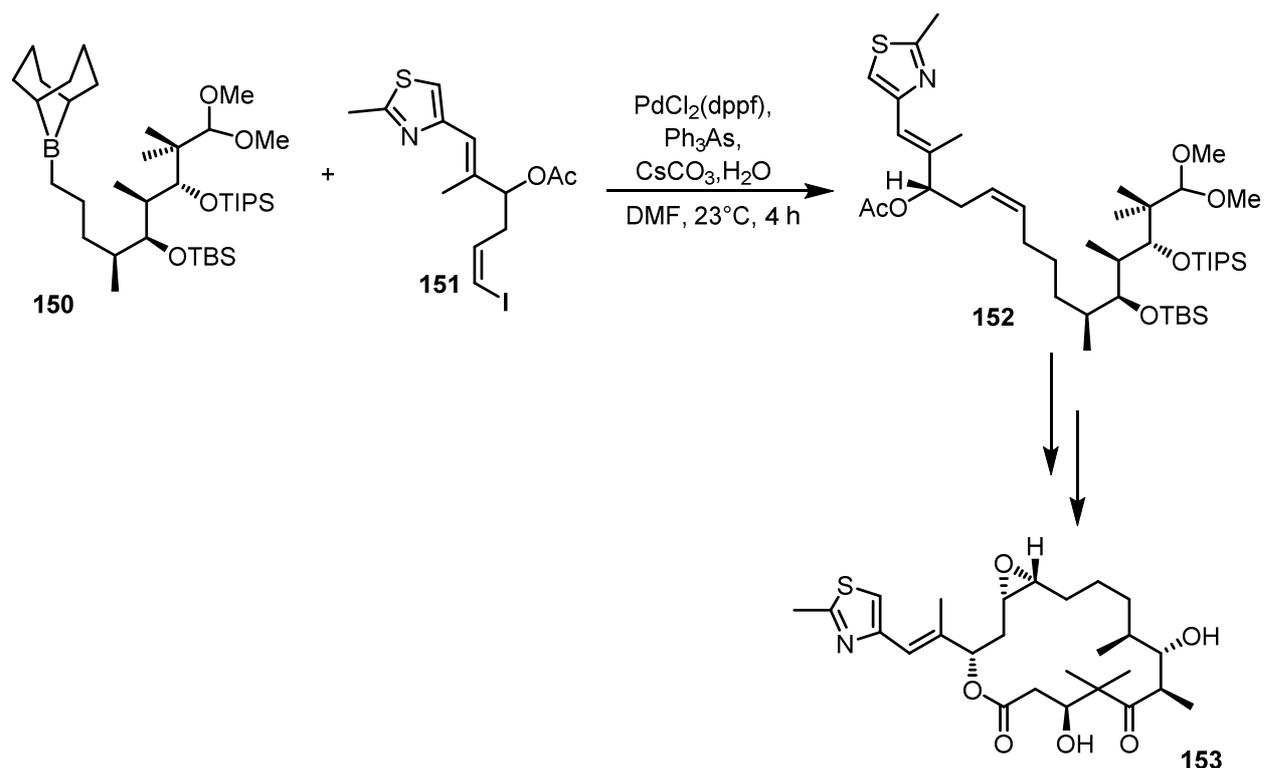
Substituenten aufweisen, ausgehend von sterisch gehinderten Substraten in Ausbeuten bis zu 99% und mit Enantiomeren-Überschüssen von bis zu 87%.^{[80],[81]}



Schema 34: Asymmetrische SUZUKI-Kupplung nach BUCHWALD (2000)

Diese beiden Veröffentlichungen der erfolgreichen asymmetrischen Biarylkupplung nach SUZUKI-Reaktionsbedingungen hat das Interesse an SUZUKI-Kupplungen verstärkt, welches sich in der Vielzahl von Publikationen und Anwendungen der letzten Jahre widerspiegelt. Vorangetrieben durch den Bedarf an hochsubstituierten, chiralen Biarylen in der Naturstoffchemie (Pharmazie), sowie in der Katalyse wurde an allen möglichen Reaktionsbedingungen des Syntheseprotokolls geforscht. Dabei wurde die Auswahl an möglichen organischen Elektrophilen und Abgangsgruppen weiterentwickelt, aber auch Einfluss des Lösemittels, der Base oder Liganden bzw. Katalysatoren wurde variiert, modifiziert und verbessert. Durch die vielen neuen Entwicklungen ist die SUZUKI-Kreuzkupplung zu einer der bedeutsamsten und leistungsfähigsten Verfahren der organischen Chemie geworden.^{[80],[82],[83],[84],[85]}

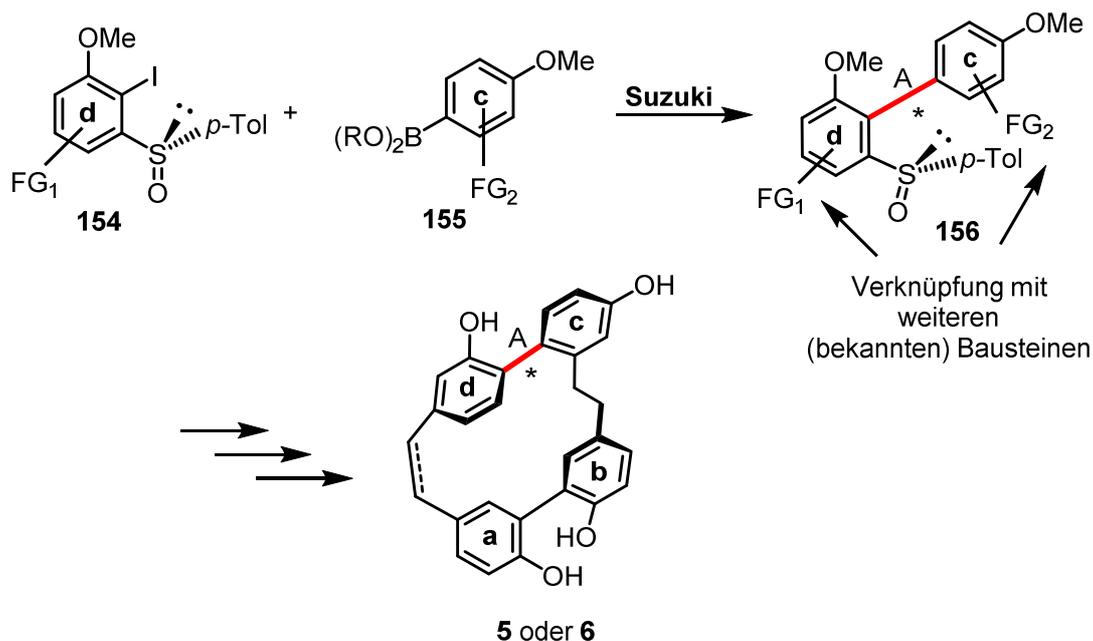
Der Einsatz von SUZUKI-Reaktionen in der Naturstoffsynthese^{[31],[86]} als Schlüsselschritt zum Aufbau des cyclischen Systems wurde bereits mehrmals erwähnt. Das Epothilon A (**153**), das durch die analoge Wirkung zu Paclitaxel aufgefallen ist und als eine Leitstruktur für Anti-Tumor-Mittel gilt, wird nach der SUZUKI-Kupplung in wenigen weiteren Schritten synthetisiert. Des Weiteren weist **153** eine hohe Wirkung gegen Brust- und Dickdarmtumorzellen auf. Die Totalsynthese wurde 1997 von DANISHEFSKY publiziert.^[87]



Schema 35: Wichtiger Syntheseschritt in der Totalsynthese von **153**

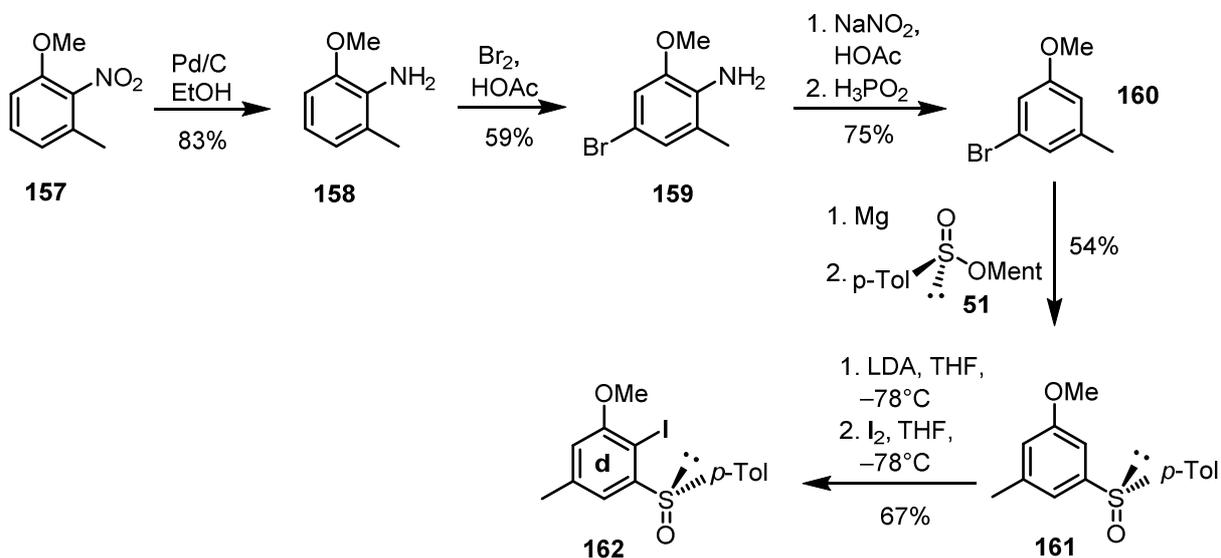
2.7 Vorarbeiten: Sulfinyl-gesteuerte Suzuki-Kupplung zur Synthese von Isoplagiochinen C/D (6/5)

Die Bisbibenzyle **5** und **6** sollen letztendlich durch eine gezielte atropselektive C-C-Kupplung (SUZUKI-Kupplung) aufgebaut werden. Das Konzept der Gruppe COLOBERT sieht den Einsatz eines Aryliodids mit einer *ortho*-stehenden *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe zur Chiralitätskontrolle bei einer SUZUKI-Reaktion vor und soll auf das Isoplagiochin-Gerüst angewendet werden. Jedoch sind Anwendungsbreite und Effizienz der Methode bezüglich hochfunktionalisierten und komplexeren Molekülen nicht erforscht. Unter diesem Aspekt besteht seit einigen Jahren eine enge Kooperation unserer Arbeitsgruppe mit der von F. Colobert in Straßburg/F. Im Zuge dessen wurden zunächst in Modellreaktionen axial-chirale Biaryle hergestellt, die in den funktionellen Gruppen und in der Anzahl an *ortho*-Substituenten mit dem späteren Precursor vergleichbar sind. Während dieser Modellreaktionen wurde versucht, die literaturbekannten SUZUKI-Bedingungen zu optimieren.^{[88],[26]}



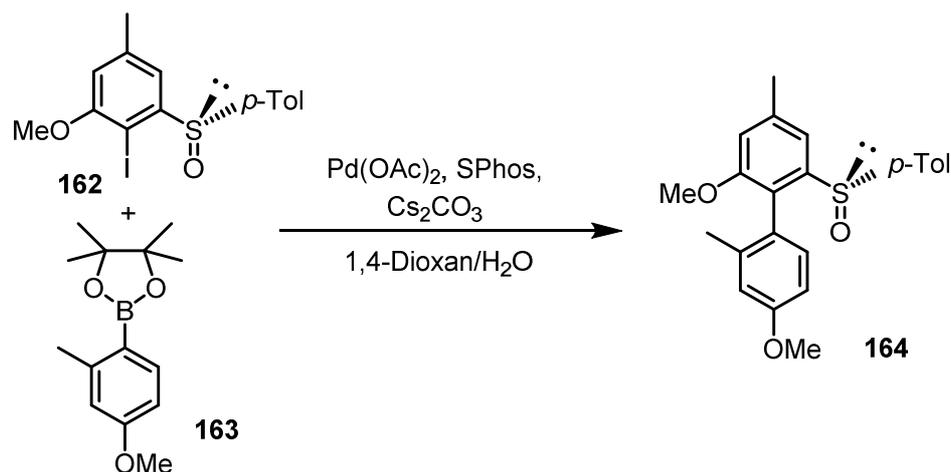
Schema 36: Allgemeine Synthesemöglichkeiten für **5** und **6**

Dazu musste zunächst die Darstellung eines chiralen Aryliodids **162** realisiert werden. Dieses wurde ausgehend von käuflichem 3-Methyl-2-nitroanisol **157** über fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 13% synthetisiert.^{[88],[89],[90]}



Schema 37: Darstellung des Aryliodids **162**

Nun wurde aus dem (*S_S*)-Aryliodid **162** und dem Boronsäureester **163** ein axial chirales Biaryl **164** dargestellt.

**Schema 38:** Suzuki-Modellreaktion

Dabei wurden die Diastereomeren-Verhältnisse durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektren oder durch HPLC-Messungen bestimmt (siehe Abb. 9).

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse der Modellreaktion mit dem achiralen Liganden SPhos **77**.

Tab. 5: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplung zum Biaryl **164** mit dem Liganden SPhos **77**

Versuchsnummer	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ [eq.]	SPhos [eq.]	Temp. ($^\circ\text{C}$)/ Zeit (h)	Ausbeute (%)	dr ^b	de (%)
1	0.1	0.15	70/4	83	64:36	28
2	0.1	0.15	70/16	92	68:32	36
3	0.15	0.2	70/16	98	71:29	42
4	0.1	0.15	50/48	-	-	-
5	0.2	0.3	55/48	72	73:27	45
6	0.1	0.15	60/48	81	71:29	42
7	0.15	0.2	60/48	85	75:25	50

^a Reaktionsbedingungen: Cs_2CO_3 (4 eq.), Dioxan/ H_2O , 1mmol Substrat

^b Diastereomeren-Überschuß durch $^1\text{H-NMR}$ oder HPLC-Analyse ermittelt

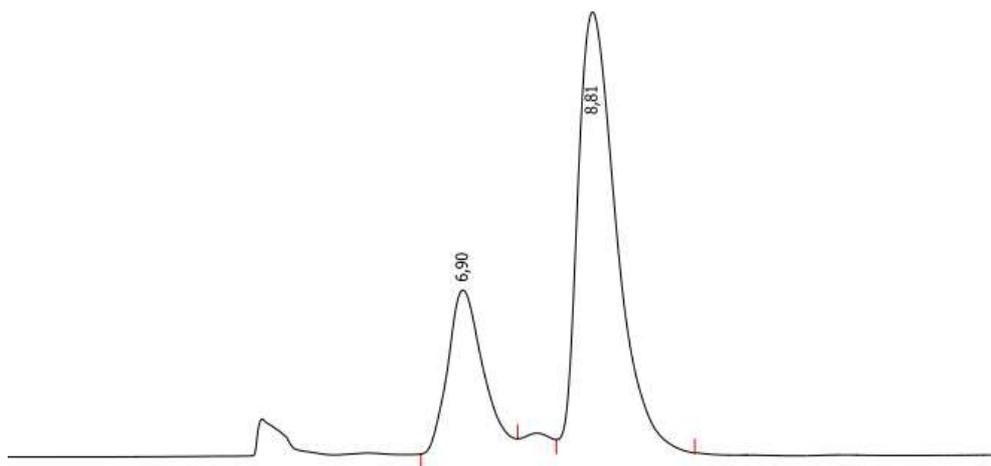
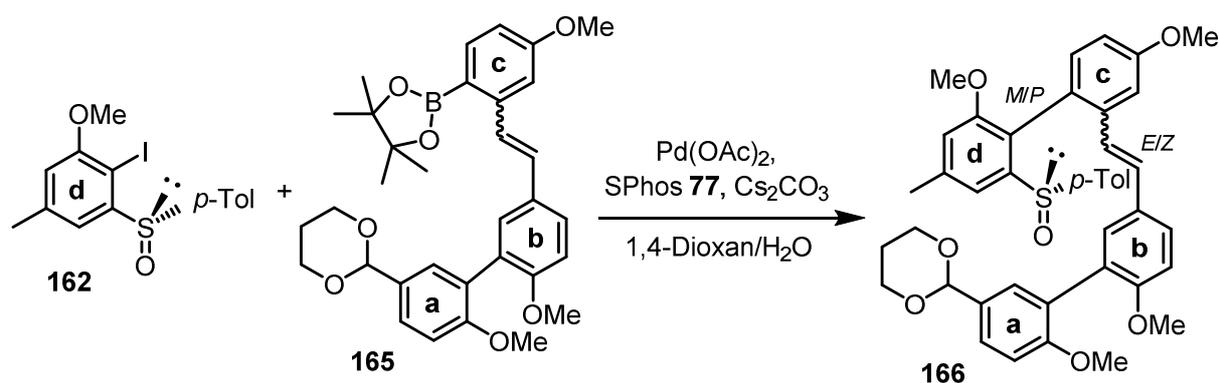


Abb. 11: HPLC-Messung des axial-chiralen Biaryls **164** (Tab. 5, Nr. 7)

Nun wurde versucht, die erhaltenen Ergebnisse auf den komplexeren Naturstoff zu übertragen. Dazu wurde der strukturell anspruchsvolle Boronsäureester **165** unter den optimierten SUZUKI-Bedingungen mit dem enantiomerenreinen (S_S)-Iodaren **162** umgesetzt.



Schema 39: SUZUKI-Kupplung mit dem Stilben **165**

Die Ergebnisse der SUZUKI-Reaktionen sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Zu beachten ist hierbei, dass eine Umsetzung mit dem **a-b-c**-Boronsäureester **165** erst ab einer Temperatur von 70°C möglich war. Weiterhin ist zu beachten, dass an der Biarylethenbrücke von **166** ein (E)/(Z)-Isomerengemisch vorliegt und man somit für das Stilben **166** vier Stereoisomere erhielt: (*E*/ S_S /*M*), (*E*/ S_S /*P*), (*Z*/ S_S /*M*) und (*Z*/ S_S /*P*).

Tab. 6: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplung zum Stilben **166**

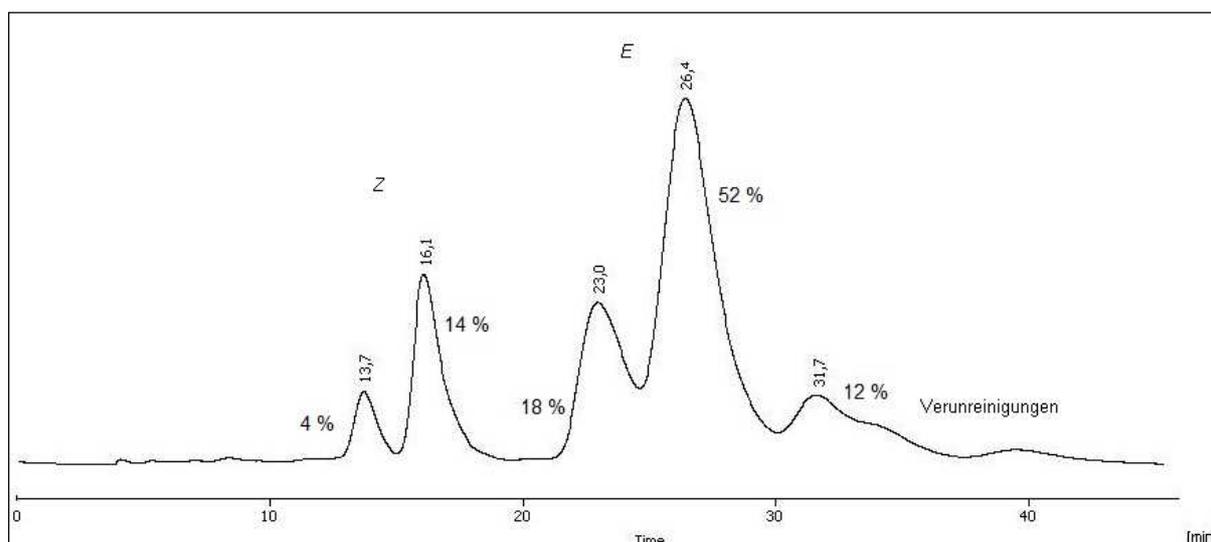
Versuchsnummer	165 : E/Z	SPhos [eq.]	Temp. (°C)/ Zeit (h)	Ausbeute (%) 166 ^a	166 : E/Z	de (%) ^b
1	65:35	0.15	70/48	61	80:20	98 ^c
2	55:45	0.2	70/48	75	65:35	98 ^c

^a Reaktionsbedingungen: Cs₂CO₃ (4 eq.), Dioxan/H₂O, 1mmol Substrat

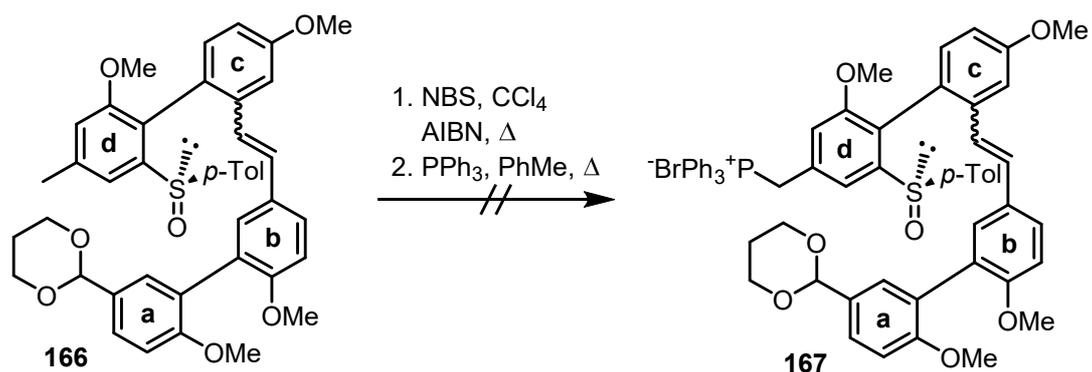
^b Diastereomeren-Überschuß durch ¹H-NMR oder HPLC-Analyse ermittelt

^c Für E und Z

Durch HPLC-Messung an chiraler Phase, sowie Auswertung des ¹H-NMR-Spektrums konnten die vier Stereoisomere: (*E/S_S/M*), (*E/S_S/P*), (*Z/S_S/M*) und (*Z/S_S/P*) nachgewiesen werden.

**Abb.12:** HPLC-Messung des Biaryls **166** an chiraler Phase

Für die Realisierung einer enantioselektiven Darstellung der Isoplagiochine stellte die Methylgruppe im **d**-Baustein ein Problem dar. Die geplante WOHL-ZIEGLER-Bromierung dieser Methylfunktion am Stilben **166** mit anschließender Umsetzung zum Phosphoniumsalz verzeichnete nicht die gewünschten Ergebnisse.



Schema 40: Darstellung des Phosphoniumsalz **167**

Hierbei ist die *p*-Tolylsulfanylgruppe eine mögliche Ursache (vgl. Reduzierbarkeit, Benzylposition im Tosylrest). Auch die Benzylposition am Dioxan-Ring stört die WOHL-ZIEGLER-Bromierung mit anschließender Umsetzung zum Phosphoniumsalz **167**.

3 Zielsetzungen

3.1 Enantioselektive Darstellung von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs

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

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

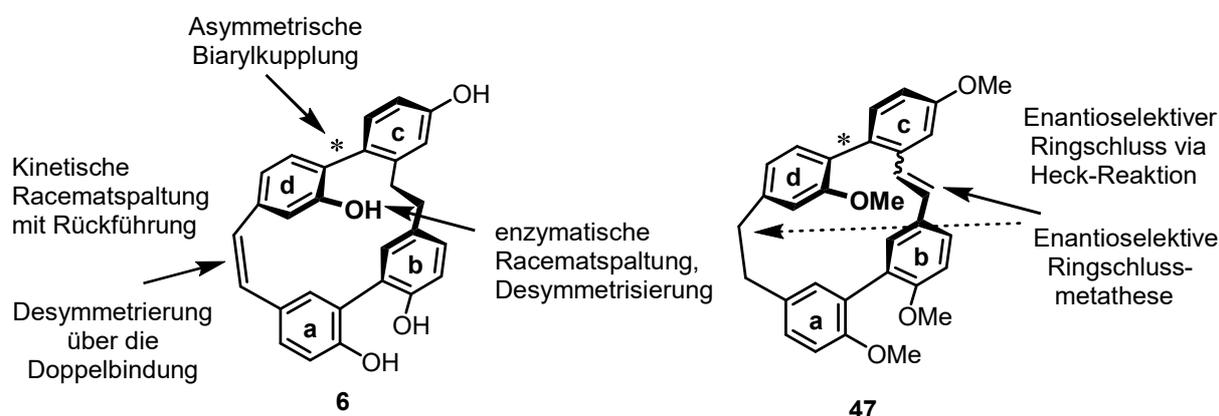


Abb. 13: Ansatzpunkte für die enantioselektive Synthese von **6** und **47**

In den letzten Jahren wurde in unserer Arbeitsgruppe – im Rahmen eines DFG-Projektes – intensiv an der enantiomerenreinen Darstellung der Bisbibenzyle des Isoplagiochin-Typs gearbeitet. Die Forschung verlief im Teilgebiet Ringschluss durch intramolekulare HECK-Reaktion prinzipiell erfolgreich.^[23] Die Ansatzpunkte der kinetischen Racematspaltung, der Desymmetrisierung prostereogener oder racematischer Vorläufermoleküle wurden ebenfalls untersucht, brachten jedoch nicht die gewünschten Ergebnisse.^{[23],[91]}

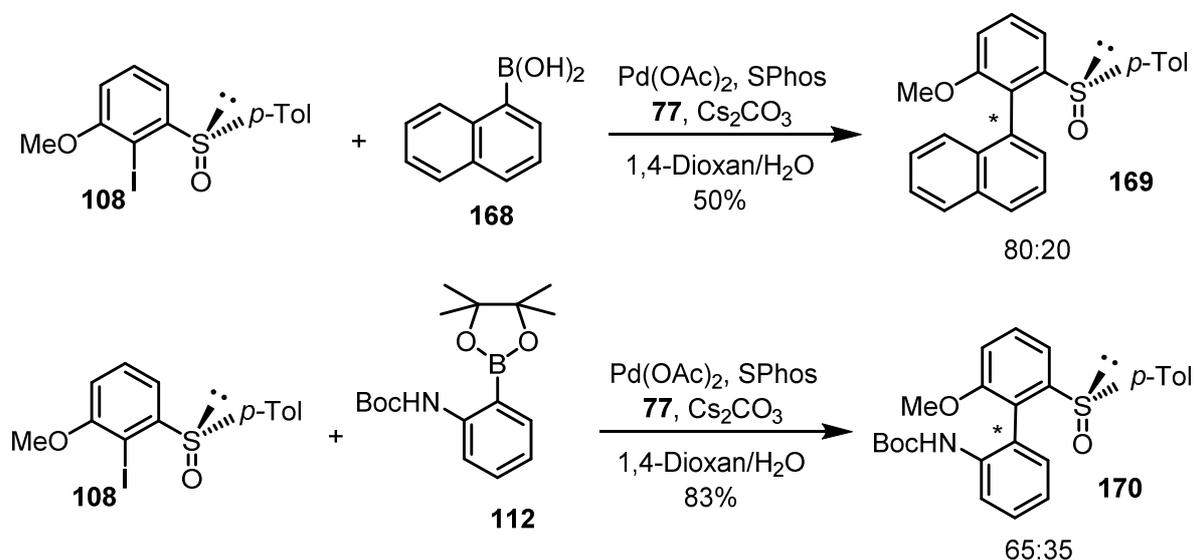
Als naheliegendste und vielversprechende Strategie erscheint prinzipiell die Durchführung des enantioselektiven Schlüsselschritts während einer intermolekularen Biarylkupplung zum Aufbau der determinierenden Biarylachse **A**. Denkbar sind die Ansätze der intermolekularen

atropselektiven Kreuzkupplung nach SUZUKI. Die interessanteste Möglichkeit ist die asymmetrische Induktion bei asymmetrischer SUZUKI-Kupplung unter Verwendung von chiralen Katalysatoren bzw. Liganden.^{[81],[82],[83]} Des Weiteren sind auxilium-gesteuerte Methoden, einer z.B. mit chiralen, *ortho*-stehenden Hilfsgruppe mögliche Vorgehensweisen einer enantioselektiven Biarylkupplung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die enantioselektive Darstellung der Bisbibenzyle Isoplagiochin C(6) und D(5) durch asymmetrische C–C-Kupplung zum Aufbau der stabilen Biaryl-Achse **A**. Hier soll der entscheidende Schritt in Form einer intermolekularen Biarylkupplung untersucht werden. Ein vielversprechender Ansatzpunkt, der verfolgt wird, ist die Kupplung unter Verwendung eines chiralen *ortho*-Substituenten.

3.1.1 Intermolekulare Biarylkupplung von Aryliodiden mit *ortho*-ständigem *p*-Tolylsulfinyl-Auxiliar

Bei diesem Themengebiet soll auf das Konzept der Gruppe um COLOBERT zurückgegriffen werden, das den Einsatz einer *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe zur Chiralitätskontrolle bei einer SUZUKI-Reaktion ermöglicht.^[57] In der vorliegenden Literatur werden aus funktionalisierten Boronsäuren/Boronsäureester und Aryliodiden, die ein *ortho*-ständiges Sulfoxid-Auxiliar aufweisen, axial-chirale Biaryle diastereoselektiv aufgebaut.



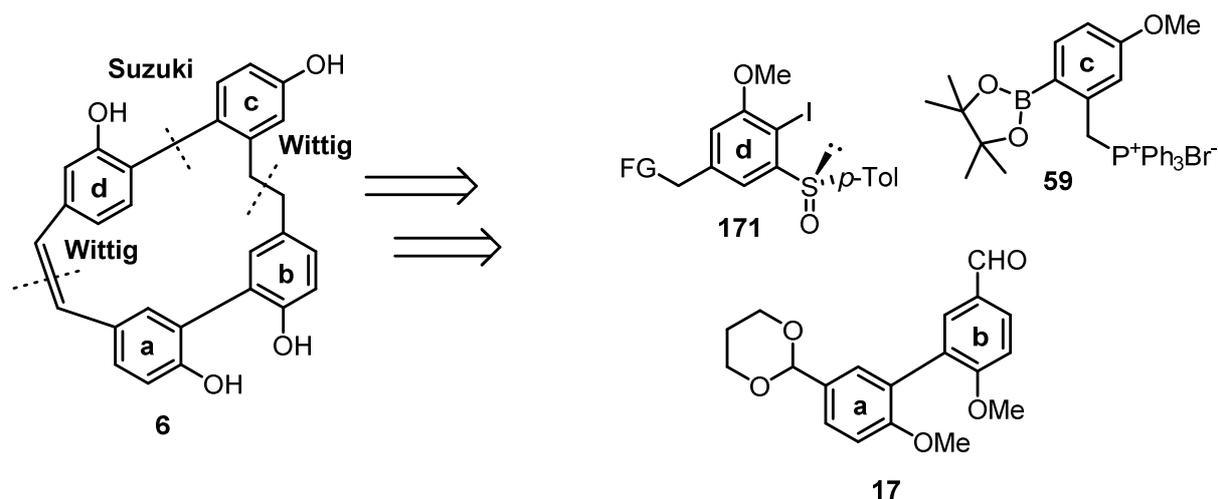
Schema 41: SUZUKI-Reaktionen mit chiralen Aryliodiden

Diese Strategie soll auf den Aufbau des Isoplagiochin-Gerüsts übertragen (Schema 42) und geeignete aromatische Bausteine synthetisiert werden, die unter den vorgegebenen Bedingungen eine atropselektive SUZUKI-Kupplung ermöglichen. Des Weiteren muss beim Aufbau des Isoplagiochins darauf geachtet werden, dass die stereochemische Integrität der

Biarylachse **A** erhalten bleibt. Aus diesem Grund muss das chirale Auxiliar im Verlauf der Synthese, am besten im Schlussschritt, schonend entfernt werden.

Für die Realisierung einer enantioselektiven Darstellung der Isoplagiochine stellte die Methylgruppe im bisherigen **d**-Baustein **162** ein Problem dar. Daher gilt es einen neuen **d**-Baustein mit einer geeigneten funktionellen Gruppe zu synthetisieren, die eine Weitertransformation zu den Isoplagiochinen C (**6**) und D (**5**) erlaubt. Beispielsweise würde sich eine OH-Gruppe anbieten, die sich später mit arbeitskreisbekannten Methoden^[11] in ein Phosphoniumsalz überführen ließe und so einen Ringschluss mittels WITTIG-Reaktion möglich machen würde.

Die Totalsynthese von Isoplagiochin C (**6**) soll ausgehend vom bekannten Biarylaldehyd **17** durch Anknüpfen des ebenfalls bekannten Boronsäureesters **59** via WITTIG-Olefinierung, Hydrierung der Doppelbindung, Anknüpfen eines neuen **d**-Bausteins mittels SUZUKI-Kupplung und dem Ringschluss durch erneute WITTIG-Olefinierung realisiert werden. Abschließende Abspaltung der Sulfoxidgruppe und Entschützung der vier Methoxygruppen liefert das Isoplagiochin C(**6**).



Schema 42: Synthesestrategie des Isoplagiochin C (**6**)

Eine weitere Hydrierung der Doppelbindung liefert in einem Schritt Isoplagiochin D (**5**).

3.2 Synthese des Erythrina Alkaloide Erybidin (**15**) und O-Methylerybidin (**16**)

Die Synthese des Naturstoffs Erybidin **15**, welcher ebenfalls eine Biarylachse enthält, erfolgte bereits im Jahre 1974 durch K. Ito und H. Tanaka.^[30] Hierbei erfolgt der entscheidende Cyclisierungsschritt photochemisch. Untersuchungen, ob auch in diesem Molekül eine axiale Chiralität vorliegt, blieben bislang aus.

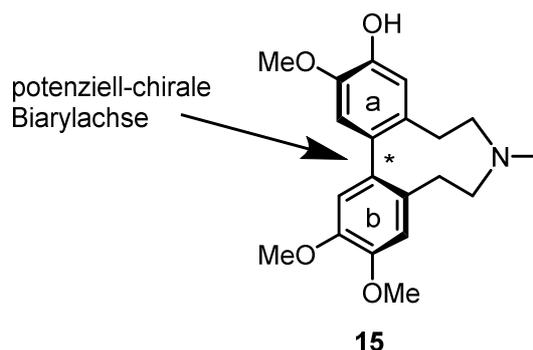


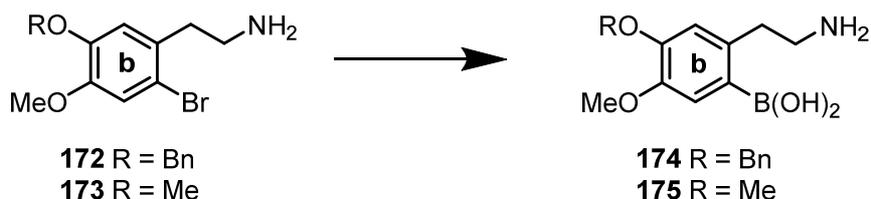
Abb. 14: Potenziell axial-chirale Struktur des Erybidin **15**

Die in den letzten Jahren in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Methoden zur enantiomerenangereicherten Darstellung der Isoplagiochine sollen nun auf andere potentiell axial-chirale Biaryle wie dem Erybidin **15** übertragen werden. Grundvoraussetzung hierfür stellt die Existenz stabiler Atropisomere dar.

Um die Existenz stabiler Atropisomere zu untersuchen, soll zunächst die bereits nach Ito und Tanaka bekannte Syntheseroute des Erybidin **15** verfolgt werden.^[30] Auf diese Synthese wurde bereits im Punkt 2.2 Synthese von Erybidin **15** eingegangen. Anschliessende HPLC an chiraler Phase soll Aufschluss über die potenziell axial-chirale Struktur des Erybidin **15** geben.

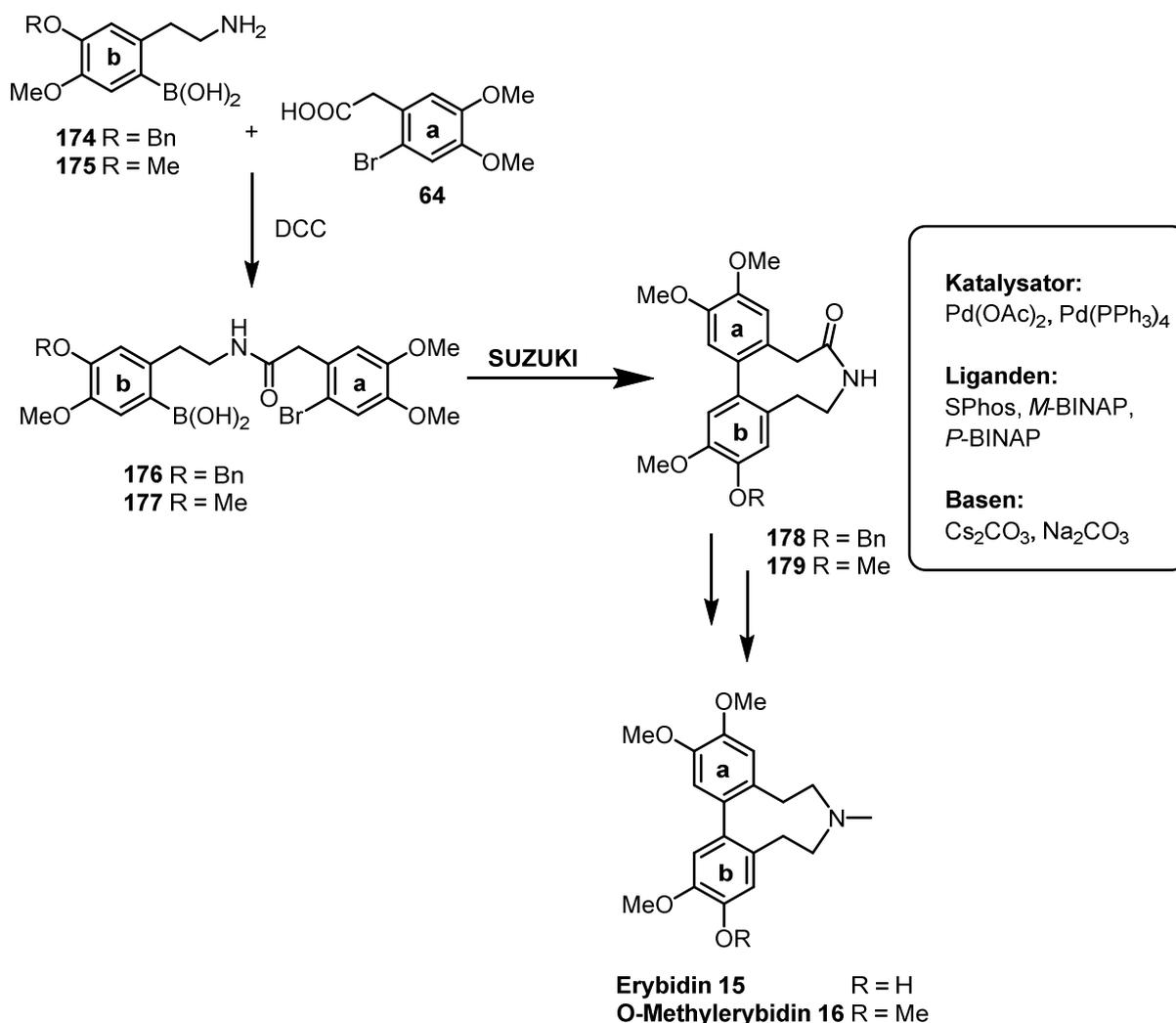
Ebenfalls sollen neue Synthesewege zum Erybidin **15** und O-Methylerybidin **16** entwickelt werden. Dabei sind die Syntheserouten zum entsprechenden Zielmolekül oftmals gleich. Der entscheidende Vorteil beim O-Methylerybidin **16** besteht darin, dass auf eine mehrstufige Synthese des **a**-Bausteins verzichtet werden kann. Während beim **a**-Baustein des Erybidins **15** eine fünfstufige Synthese und eine spätere Entschützung notwendig ist, kann beim **a**-Baustein des O-Methylerybidins **16** darauf verzichtet werden.

Einmal soll versucht werden, den entscheidenden Schritt der Biarylkupplung durch eine SUZUKI-Reaktion zu realisieren. Dazu wird jeweils versucht, aus den bromierten **a**-Bausteinen eine Boronsäure zu generieren.^[92]



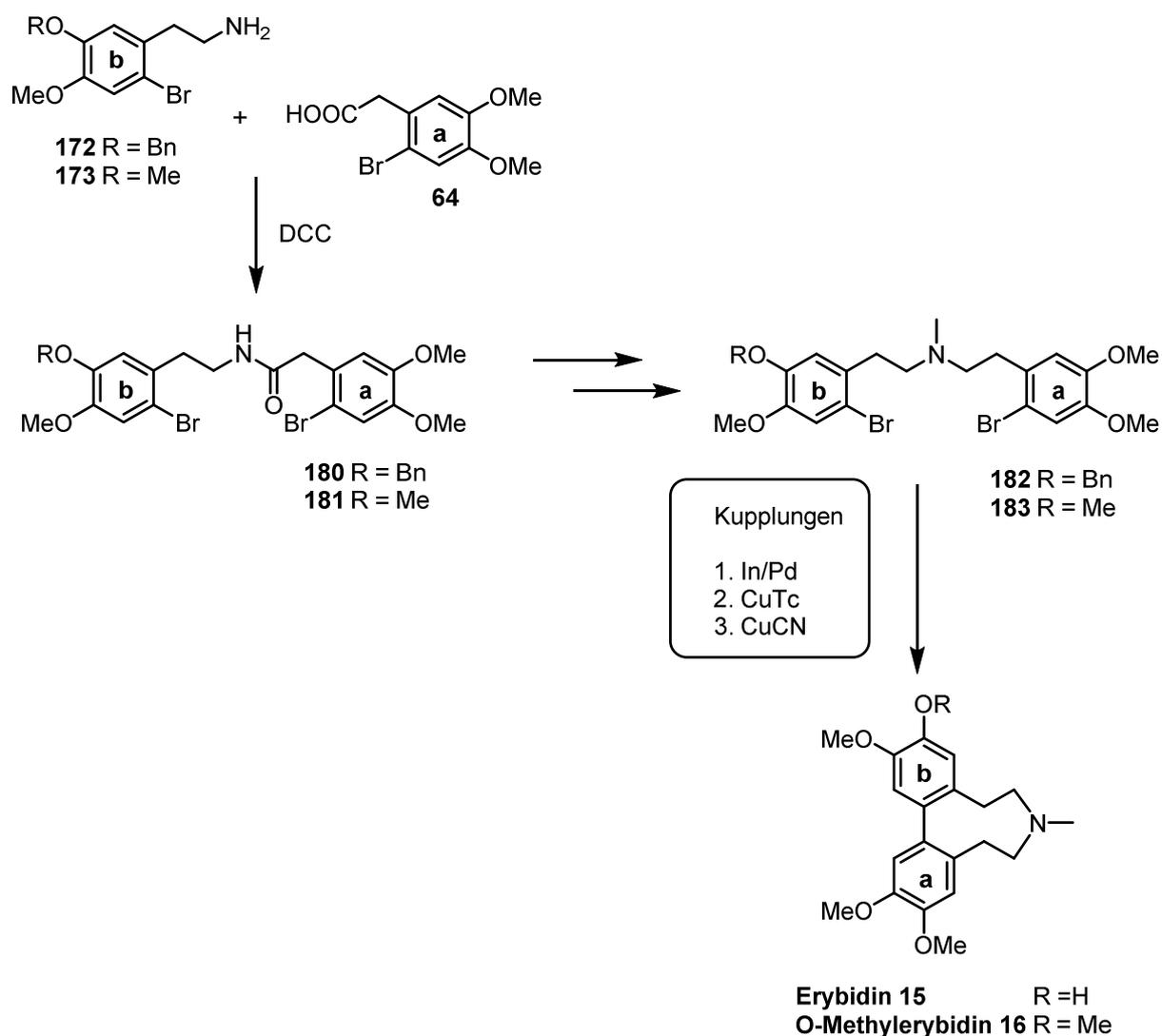
Schema 43: Synthese von Boronsäure **174/175**

Anschließende DCC-Kupplung mit der bromierten Carbonsäure **64** führen zur Vorstufe **176/177**, mit der die entscheidende Biarylkupplung realisiert werden soll. Anschließende Reduktion und N-Methylierung führen zum gewünschten Erybidin **15** und O-Methylexybidin **16**.



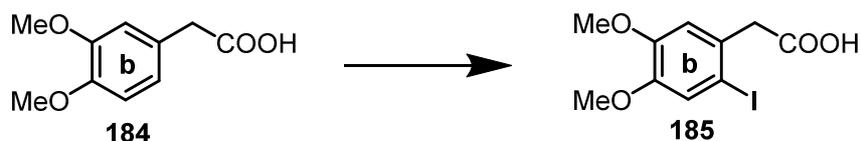
Schema 44: Syntheseroute zum Erybidin **15** und O-Methylexybidin **16** über Suzuki-Kupplung

Eine weitere Syntheseroute zum Erybidin **15** und zum O-Methylerybidin **16** soll über das entsprechende Dibromid erfolgen. In einer Ullmann-artigen intramolekularen Kupplung soll der Ringschluss realisiert werden. Hierfür werden die bromierte Carbonsäure **64** und das bromierte Amin **172/173** wieder mittels DCC-Kupplung miteinander verknüpft. Das entstandene Amid **180/181** wird reduziert und methyliert und mit der erhaltenen Dibromstufe wird nun versucht, eine Biarylkupplung zu realisieren. Die Ullmann-artige Kupplung der beiden Halogenatome soll dabei auf mehrere Arten erfolgen, über eine Kupferthiophencarboxylat-vermittelte Kupplung,^[93] über eine Indium-vermittelte Kupplung^[94] und eine Kupplung mittels *higher-order* Cyanocuprates nach *Lipshutz*.^[95]



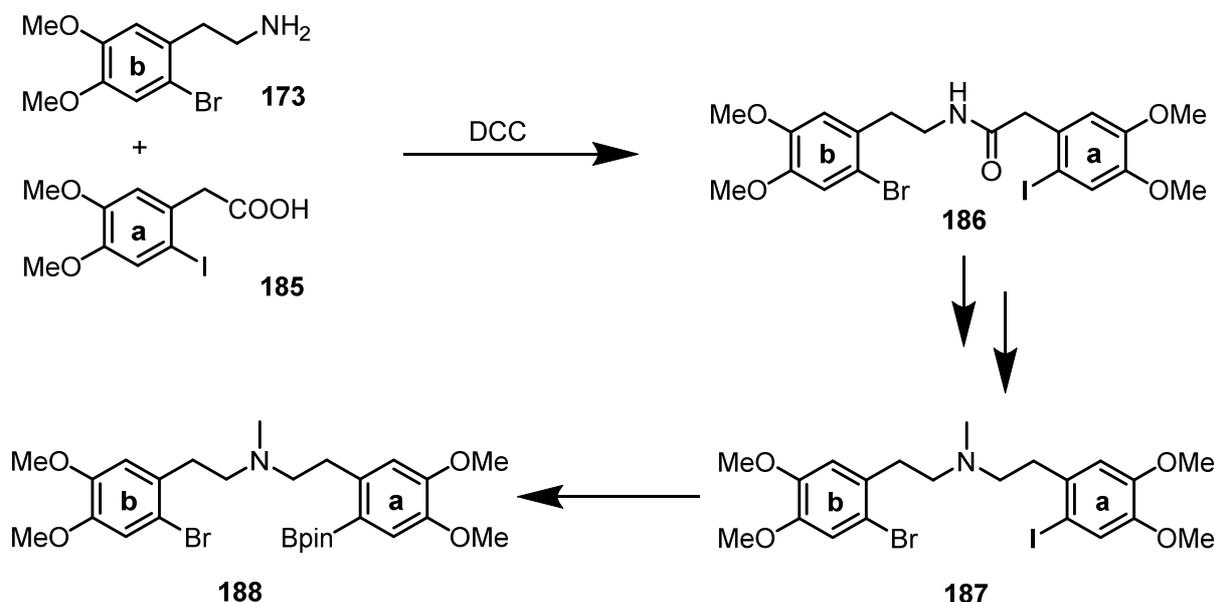
Schema 45: Syntheseroute zum Erybidin **15** und O-Methylerybidin **16** über Ullman-artige - Kupplung

Die Synthese des O-Methylerybidin soll noch über eine weitere Syntheseroute erfolgen. Hierbei soll die Carbonsäure **184** iodiert werden.^[96]



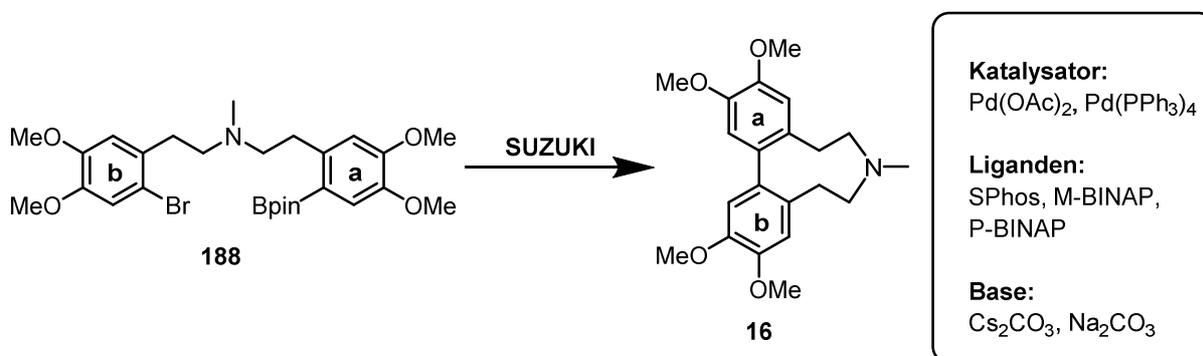
Schema 46: Iodierung der Carbonsäure **184**

Auch hier sollen **a**- und **b**-Baustein mittels DCC-Kupplung miteinander verknüpft werden. Im Endeffekt wird versucht, im Molekül in Anwesenheit zweier Halogenatome (I und Br) selektiv ein Boronsäureester zu generieren.^[25]



Schema 47: Synthese des Precursors **188**

Ausgehend von der Vorstufe **188** soll nun versucht werden, die potenziell-chirale Biarylachse (ggf. enantioselektiv) aufzubauen. Dazu sollen die bereits im Arbeitskreis bekannten Ligand/Katalysator-Systeme (siehe Punkt 2.7 Vorarbeiten) getestet werden.



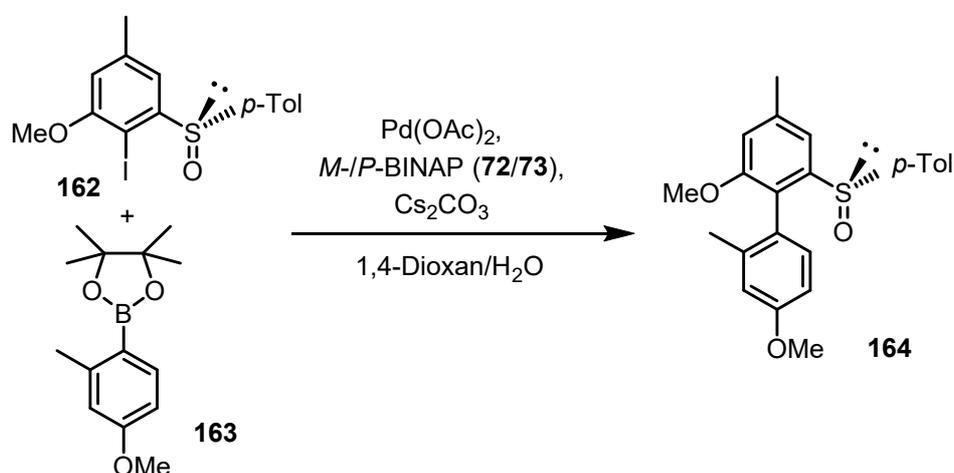
Schema 48: Suzuki-Reaktionen zum O-Methylerybidin **16**

4 Ergebnisse

4.1 Enantioselektive Synthese von Isoplagiochin C (6) in Gegenwart einer *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe als chirales *ortho*-Auxiliar

4.1.1 Modellreaktionen

Der in Punkt 2.7 eingesetzte achirale Ligand SPhos **77** wurde nun durch die beiden chiralen Liganden (*M*)-BINAP **72** und (*P*)-BINAP **73** ersetzt und wiederum Modellreaktionen durchgeführt.



Schema 49: Suzuki-Modellreaktionen mit den chiralen Liganden *M*-/*P*-BINAP (**72**/**73**)

Dabei erkannte man deutlich, dass mit den beiden chiralen Liganden die „matched“- und „mismatched“-Situation realisiert wurde. Der *de*-Wert beim Einsatz des chiralen Liganden (*M*)-BINAP **72** wurde im Vergleich zur SUZUKI-Kupplung mit dem achiralen Liganden SPhos **77** größer, während im „mismatched“-Fall der *de*-Wert bei der Reaktion mit (*P*)-BINAP **73** unter den Ergebnissen mit SPhos **77** lag. Im Fall der „matched“-Situation mit (*M*)-BINAP **72** konnte der *de*-Wert auf 64 gesteigert werden bei einer hohen Ausbeute von 91%.

Tab. 7: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplung zum Biaryl **164** mit den Liganden (*M*)-/(*P*)-BINAP (**72/73**)

Versuchsnummer	Ligand [eq.]	Temp. (°C)/ Zeit (h)	Ausbeute (%)	dr ^b	de (%)
1	SPhos [0.2]	70/48	85	75:25	50
2	(<i>P</i>)-BINAP [0.15]	60/48	81	65:35	30 ^c
3	(<i>P</i>)-BINAP [0.2]	70/48	91	65:35	30 ^c
4	(<i>M</i>)-BINAP [0.15]	60/48	80	80:20	60 ^d
5	(<i>M</i>)-BINAP [0.15]	70/48	91	77:23	54 ^d
6	(<i>M</i>)-BINAP [0.2]	70/48	91	82:18	64 ^d

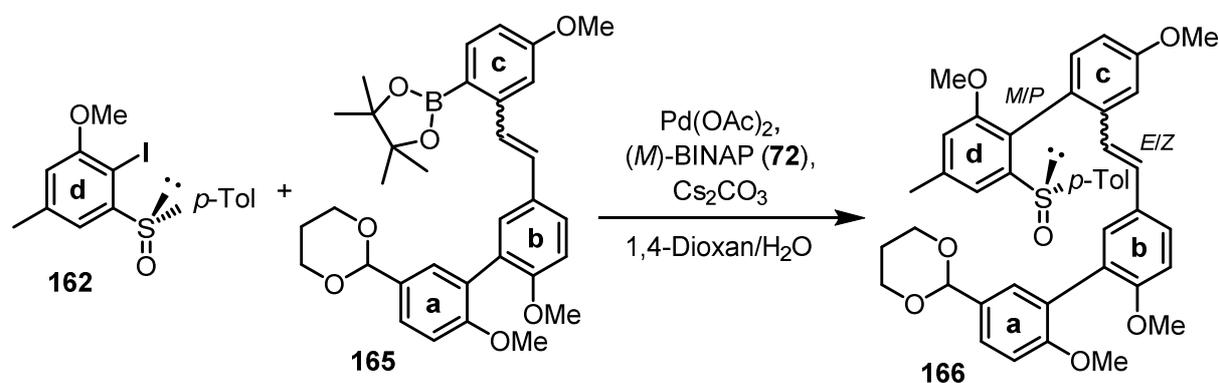
^a Reaktionsbedingungen: Pd(OAc)₂ (0.1 eq.), Cs₂CO₃ (4 eq.), Dioxan/H₂O, 1mmol Substrat

^b Diastereomeren-Überschuß durch ¹H-NMR oder HPLC-Analyse ermittelt

^c Mismatched-Paar

^d Matched-Paar

Auch in diesem Fall wurden die erhaltenen Ergebnisse aus den Modellversuchen auf das komplexere Naturstoffmolekül übertragen.

**Schema 50:** SUZUKI-Kupplung mit dem Stilben **165**

Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 8: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplung zum Stilben **166**

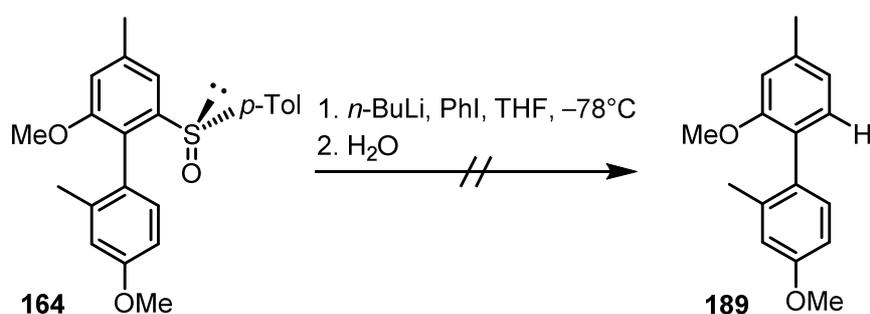
Versuchsnummer	165: E/Z	(<i>M</i>)-BINAP [eq.]	Temp. (°C)/ Zeit (h)	Ausbeute (%) 166 ^a	166: E/Z	de (%) ^b
1	55:45	0.15	70/48	78	80:20	98 ^c
2	95:5	0.2	70/48	80	95:5	98 ^c

^a Reaktionsbedingungen: Cs₂CO₃ (4 eq.), Dioxan/H₂O, 1 mmol Substrat

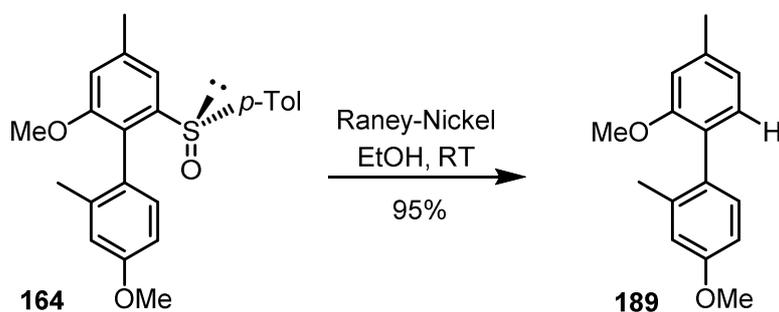
^b Diastereomeren-Überschuß durch ¹H-NMR oder achirale HPLC-Analyse ermittelt

^c Für E und Z

Die spätere Entfernung des chiralen Auxiliars im Isoplagiochin-Gerüst stellt einen weiteren wichtigen Schritt dar. Daher wird mit Hilfe der Modellverbindung **164** die Abspaltung durchgeführt. Nach der bekannten Vorschrift^[97] soll die *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe mittels *n*-Butyllithium und Iodbenzol entfernt werden. Das Edukt wird nach dieser Reaktion jedoch reisoliert.

**Schema 51:** Entfernung der chiralen *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe

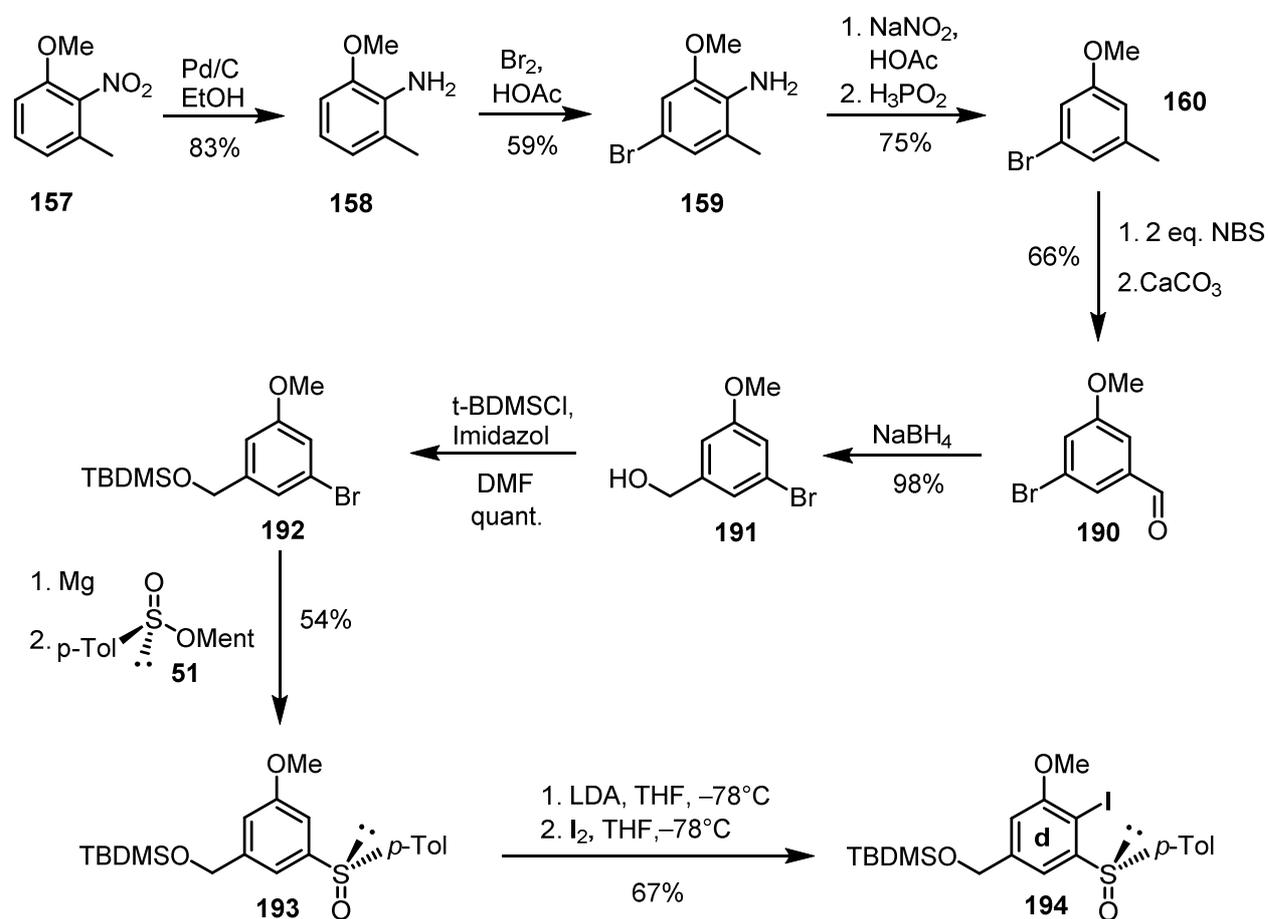
Durch die Umsetzung mit Raney-Nickel in Ethanol erfolgte die Abspaltung des chiralen Auxiliars jedoch leicht in einer Ausbeute von 95%.^[98]

**Schema 52:** Entfernung der chiralen *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe

Die bekannten Probleme bei der weiteren Transformation des Biaryls **166** wurden bereits in Punkt 2.7 beschrieben. Dementsprechend wird nun versucht, einen **d**-Baustein zu synthetisieren, der eine funktionelle Gruppe trägt, mit der es möglich ist nach erfolgreicher SUZUKI-Kupplung die Synthese zu den Isoplagiochinen C/D (**6/5**) zu vollenden.

4.1.2 Synthese des neuen **d**-Bausteins

Die Synthese des neuen **d**-Bausteins geht von käuflichem 3-Methyl-2-nitroanisol (**157**) aus. Dieses wird in einer Palladium-katalysierten Hydrierung zum Anilin **158** umgesetzt. Die anschließende Bromierung erfolgt selektiv in *para*-Position zur Anilingroupe und führt zum gewünschten Bromaren **159**. Durch Zugabe von Natriumnitrit in Essigsäure wird ein Diazoniumsalz gebildet, welches durch hypophosphorige Säure reduziert wird und das 3-Brom-5-methylanisol (**160**) liefert.



Schema 53: Darstellung des neuen **d**-Bausteins **194**

Das Bromaren **160** wird mit zwei Äquivalenten N-Bromsuccinimid und der nachfolgenden basischen Hydrolyse in den 3-Brom-5-methoxybenzaldehyd (**190**) überführt. Anschließend

Reduktion mit Natriumborhydrid in Ethanol liefert das (3-Brom-5-methoxyphenyl)methanol (**191**). Dieses wird nun mit *tert*-Butyldimethylchlorsilan in DMF geschützt und man erhält den geschützten Alkohol **192**. Bis hierhin handelt es sich um literaturbekannte Reaktionen.^{[99],[89]} Das Bromaren **192** wird nun in einer GRIGNARD-Reaktion mit (S_S)-(-)-Menthyl-*p*-tolylsulfinat (**51**) zum (S_S)-(+)-**193** umgesetzt. Im letzten Syntheseschritt wird (S_S)-(+)-**193** mit Lithiumdiisopropylamid in *ortho*-Position zur Sulfoxidgruppe deprotoniert, um in Anschluss mit Iod das (S_S)-(-)-**194** in einer Gesamtausbeute von 9% über acht Stufen zu erhalten.^[57]

Der Verlauf der Reaktion aus stereochemischer Sicht wurde durch Messungen von optischen Drehwerten und HPLC-Messungen an chiraler Phase verfolgt. Das eingesetzte Sulfinat **51** hatte eine optische Reinheit von 99%. Diese bleibt im Iodaren **194** erhalten (**Abb.13**). Zu beachten ist, dass sich der Drehsinn der chiralen Produkte zweimal umkehrt ((-)-Sulfinat **51** \rightarrow (+)-Sulfoxid **193** \rightarrow (-)-Iodaren **194**).

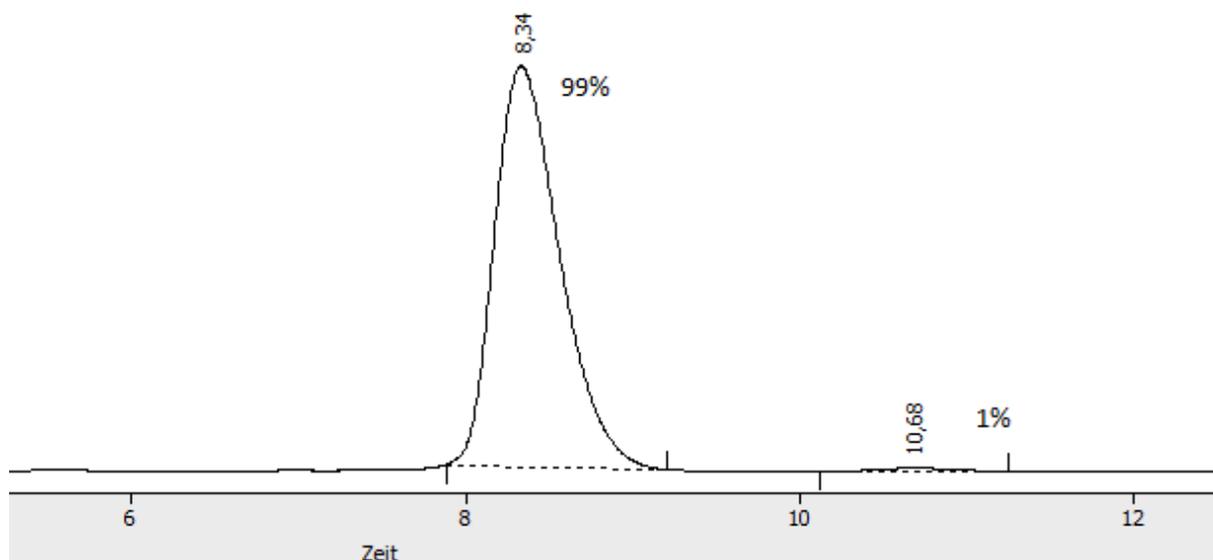


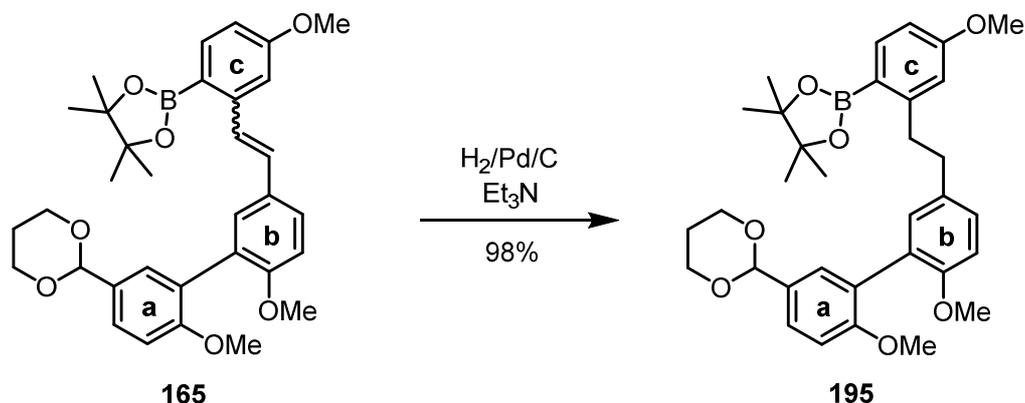
Abb. 15: HPLC-Messung des (S_S)-Iodarens **194** an chiraler Phase

Nun können neue Routen zur enantioselektiven Synthese von Isoplagiochin C (**6**) verfolgt werden.

4.1.3 Totalsynthese von Isoplagiochin C (**6**)

Zunächst wurde das Stilben **165** mittels $H_2/Pd/C$ hydriert. Nach mehreren Versuchen gelang die Hydrierung der Doppelbindung durch Zugabe von Triethylamin. Die Hydrierung vereinfacht vor allem die Analyse der Folgereaktionen, da man in **165** aufgrund des E/Z-Gemisches im NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz erhielt.

Man erhielt die neue **a-b-c**-Vorstufe **195** in einer Ausbeute von 98%.



Schema 54: Hydrierung des Stilbens **165**

Um die Reaktion zu verfolgen, wurden vor und nach der Hydrierung HPLC-Analysen des Stilbens **165** und der **a-b-c**-Vorstufe **195** angefertigt. Das HPLC-Diagramm des Stilbens **165** zeigt, dass ein E/Z-Isomerenverhältnis von 40:60 vorliegt (Abb. 14). Betrachtet man das Diagramm der hydrierten **a-b-c**-Vorstufe **195**, erkennt man deutlich das Vorhandensein eines einzelnen neuen Peaks (Abb. 15). Eine kleine Verunreinigung lässt sich jeweils als kleiner Peak unmittelbar vor den Substanzpeaks erkennen, diese nimmt aber keinen Einfluß auf die nachfolgenden Reaktionen. Nun können alle Edukte enantiomeren- und isomerenrein eingesetzt werden und die nachfolgenden SUZUKI-Reaktionen somit auch chromatographisch an chiraler Phase verfolgt werden.

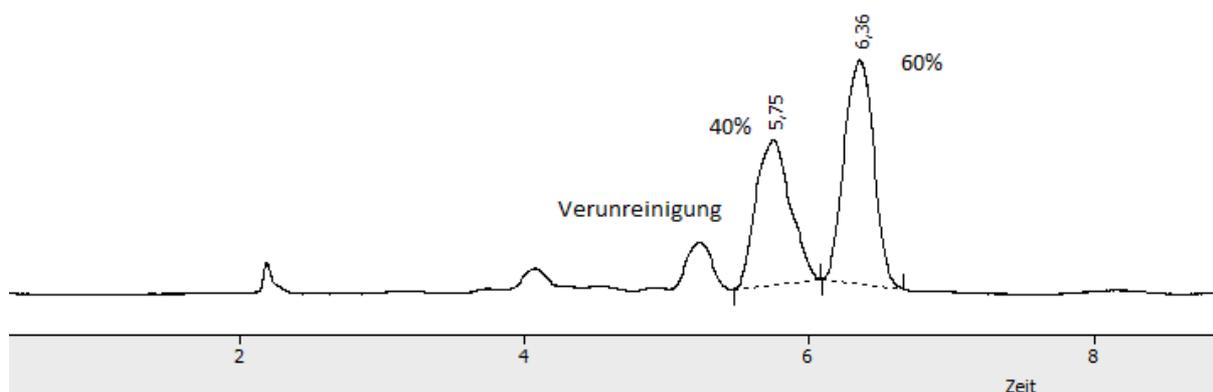


Abb. 16: HPLC-Messung des Stilbens **165** an achiraler Phase

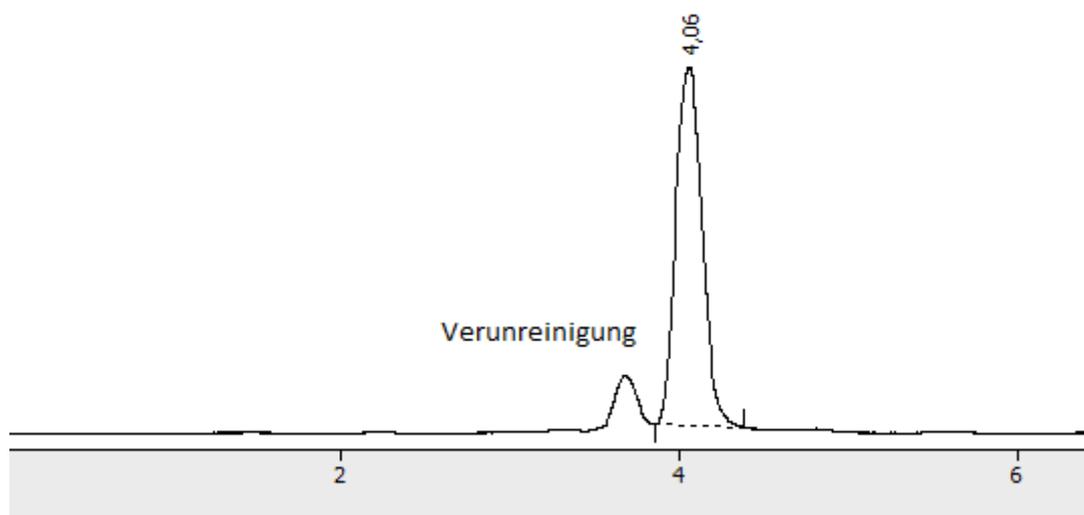
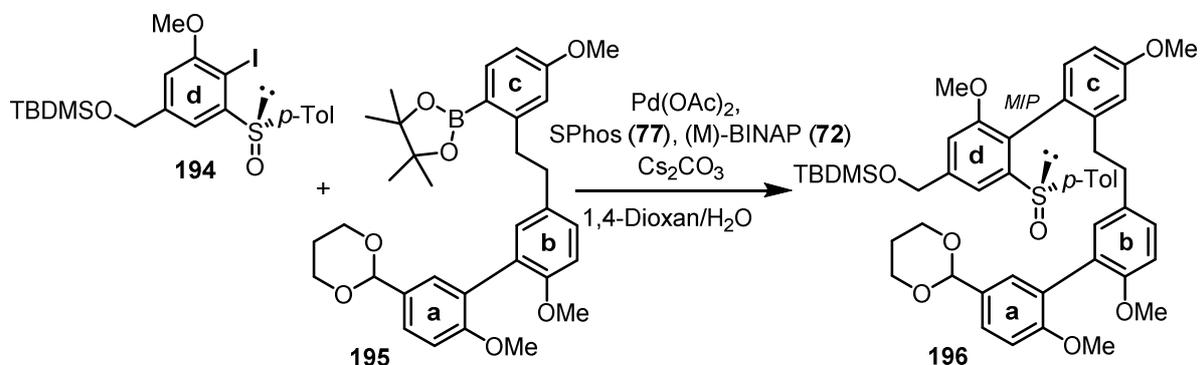


Abb. 17: HPLC-Messung der **a-b-c**-Vorstufe **195** an achiraler Phase

Nun können mit den vorhandenen Bausteinen SUZUKI-Reaktionen durchgeführt werden.

Der nun isomerenreine Boronsäureester **195** wird unter den optimierten SUZUKI-Bedingungen mit dem ebenfalls enantiomerenreinen (S_S)-Iodaren **194** umgesetzt. Da an der Biarylethanbrücke nun kein *E/Z*-Isomergemisch mehr vorliegt, kann man für **196** zwei Diastereomere erhalten: (S_S/M), (S_S/P).



Schema 55: SUZUKI-Reaktion zum axial-chiralen Biaryl **196**

Die Umsetzung des (S_S)-Iodarens **194** mit dem **a-b-c**-Boronsäureester **195** ist erst ab einer Temperatur von 60°C möglich. Bei der Kupplungsreaktion unter den optimierten Bedingungen fällt auf, dass sowohl Temperatur, Ligand oder Reaktionszeit wenig Einfluss auf den Verlauf der Reaktion haben. Unabhängig vom eingesetzten Ligand ergibt sich bei einer Temperatur von 60°C eine Ausbeute von 50% und bei einer Temperatur von 70°C eine Ausbeute von 55%. Erhält man bei einer Temperatur von 70°C ein Diastereomerenverhältnis

von 80:20 unabhängig vom eingesetzten Ligand, erkennt man bei 60°C ein Diastereomerenverhältnis von 85:15 beim SPhos-Liganden.

Tab. 9: Ergebnisse der SUZUKI-Kupplung mit Liganden (*M*)-BINAP **72** und SPhos **77**

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

^a Reaktionsbedingungen: Pd(OAc)₂ (0.1 eq.), Cs₂CO₃ (4 eq.), Dioxan/H₂O, 1mmol Substrat

^b Diastereomeren-Überschuß durch ¹H-NMR oder HPLC-Analyse ermittelt

In Abbildung 16 ist die HPLC-Analyse des axial-chiralen Biaryls **196** an chiraler Phase mit (*M*)-BINAP als Ligand bei einer Temperatur von 60 °C dargestellt. Um sicher zu stellen, dass es sich bei den beiden Peaks auch um Diastereomere handelt, wurde eine LC-MS-Messung durchgeführt, welche identische Massensignale für beide Signale lieferte.

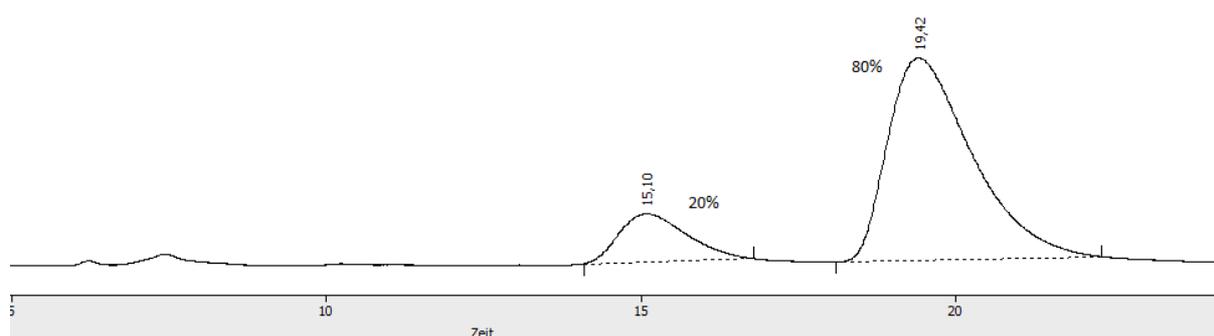
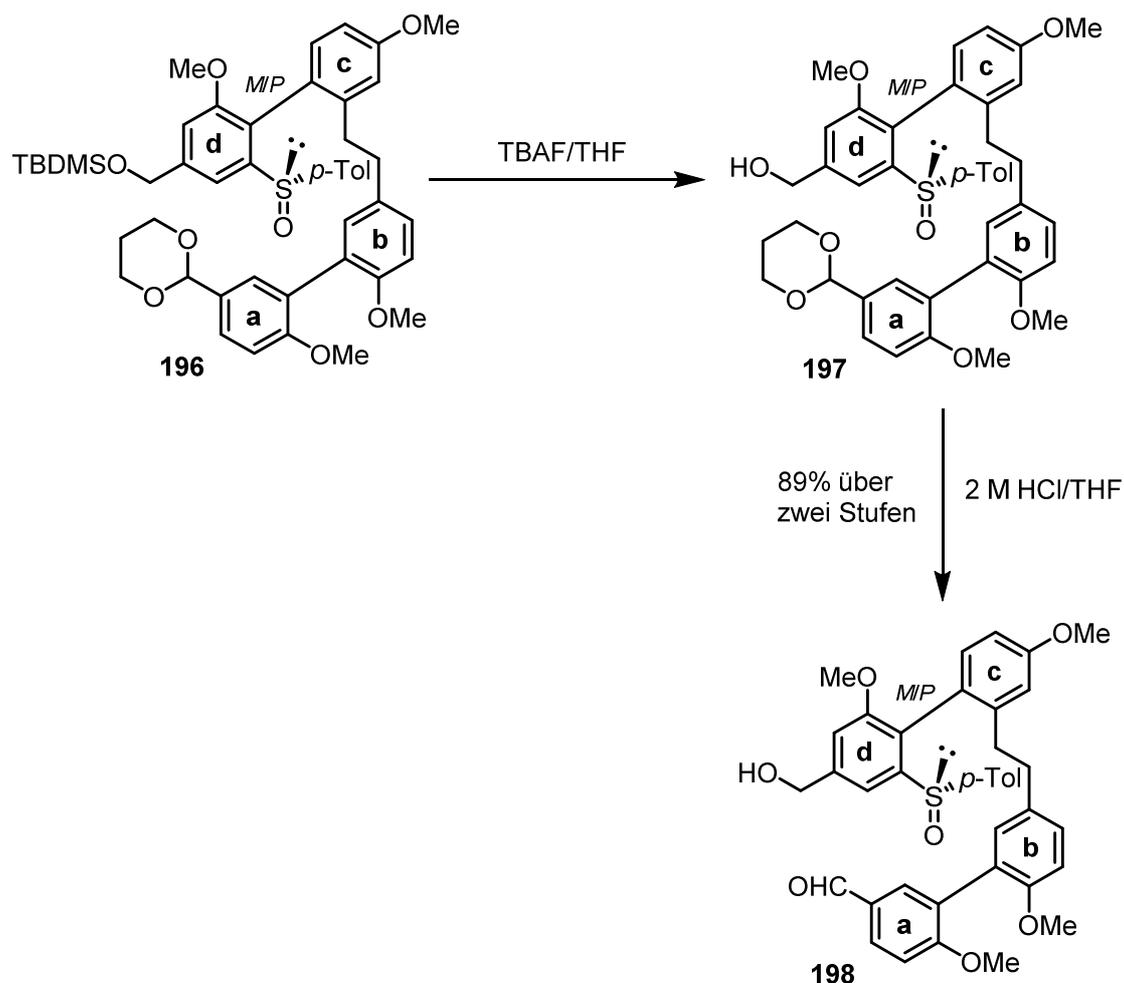


Abb. 18: HPLC-Messung des axial-chiralen Biaryls **196** an chiraler Phase

Nach erfolgreicher SUZUKI-Kupplung werden nun die TBDMS-geschützte Alkoholfunktion und die Aldehydfunktion entschützt und mittels HPLC-Analyse überprüft, ob die erhaltenen de-Werte aus der Vorstufe konstant bleiben.



Schema 56: Entschützung der Alkohol- und der Aldehydfunktion

Die Entschützung der silylgeschützten Alkoholgruppe erfolgt mit einer TBAF-Lösung und die der acetalgeschützten Aldehydgruppe mit einer THF/2M HCl-Lösung. Zu beachten ist dabei, dass die Entschützung der Silylschutzgruppe nur mit einer gekauften, wasserfreien TBAF-Lösung zum Erfolg führt. Alle anderen Versuche mit selbst angesetzten TBAF-Lösungen führten nicht zum Erfolg.

Die Entschützungsreaktionen erfolgten mit einer Probe, die einen de-Wert von 60 % aufwies. Anschließende HPLC-Untersuchung zeigte, dass der de-Wert auch im Molekül **198** konstant bei 60% liegt. Dabei lag die Ausbeute über beide Stufen bei guten 89%. Auch hier wurde eine LC-MS-Messung durchgeführt und auch hier war das Ergebnis, dass identische Massensignale für beide Signale erhalten wurden.

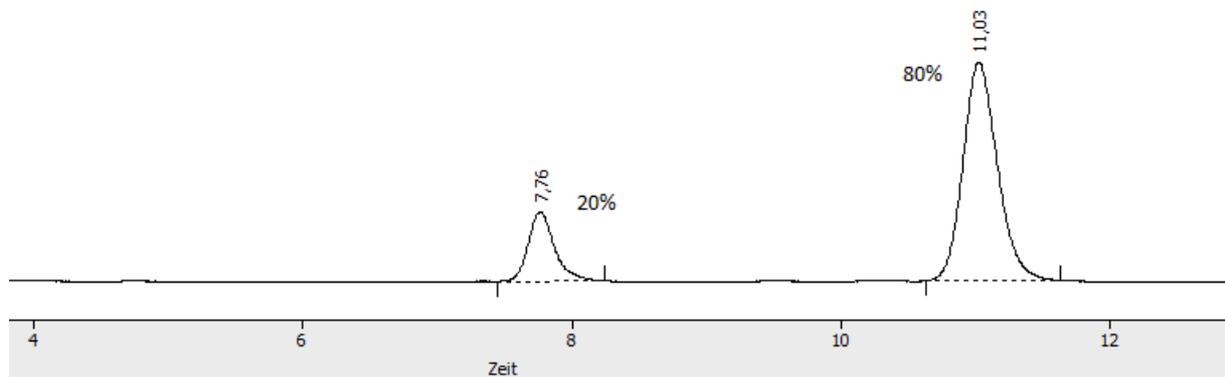
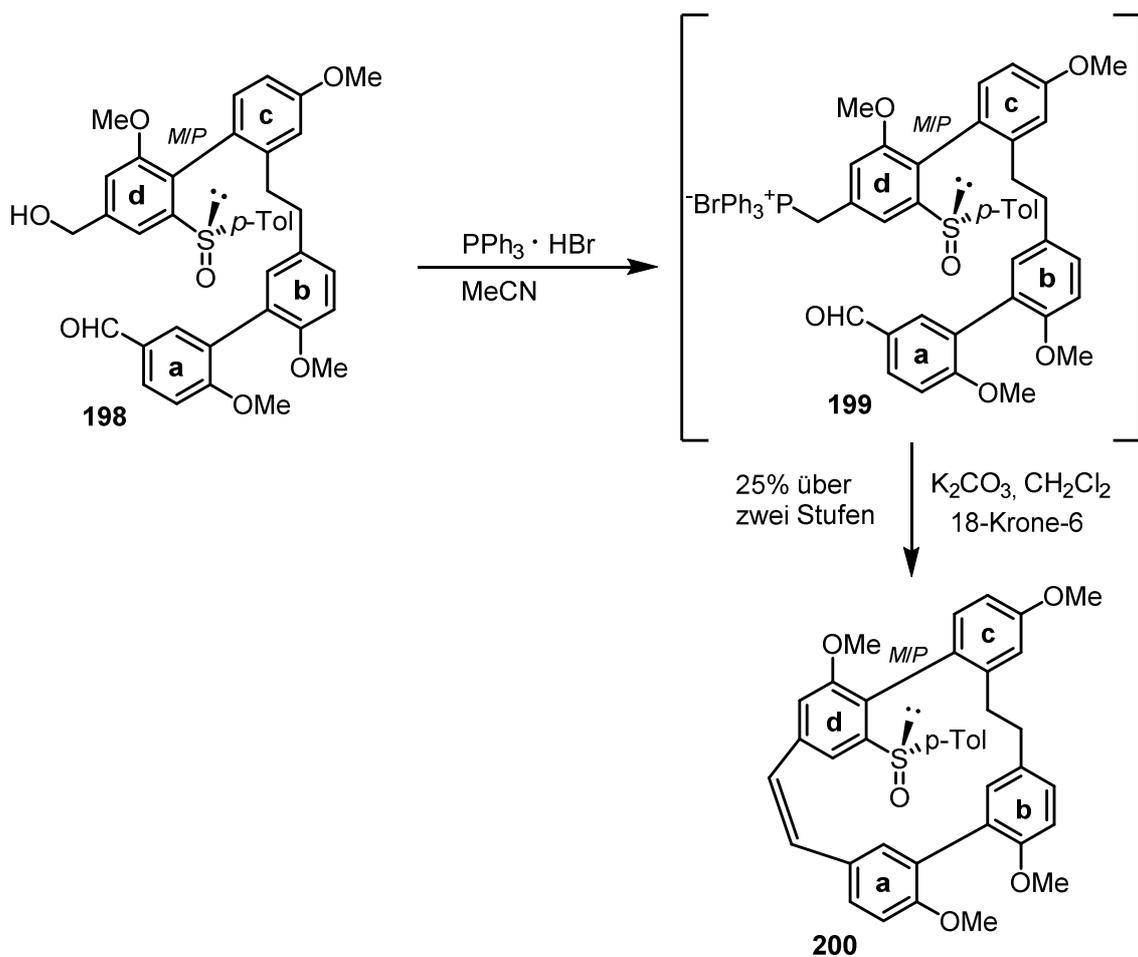


Abb. 19: HPLC-Messung des Moleküls **198** an achiraler Phase

Anschliessend wird die Alkoholfunktion mit Hilfe von $\text{PPh}_3 \cdot \text{HBr}$ in das entsprechende Phosphoniumsalz **199** umgewandelt und ohne Reinigung sofort in einer WITTIG-Reaktion der Ringschluss zu **200** realisiert.



Schema 57: Umwandlung zum Phosphoniumsalz **199** und Ringschluss zu **200**

Die HPLC-Analyse an achiraler Phase ergab nun einen verbesserten de-Wert von 80%. Gründe hierfür könnten in der Aufreinigung durch Flashchromatographie liegen. Dabei kann es vorkommen, dass Diastereomere teilweise voneinander abgetrennt werden und es somit zu abweichenden de-Werten kommen kann.

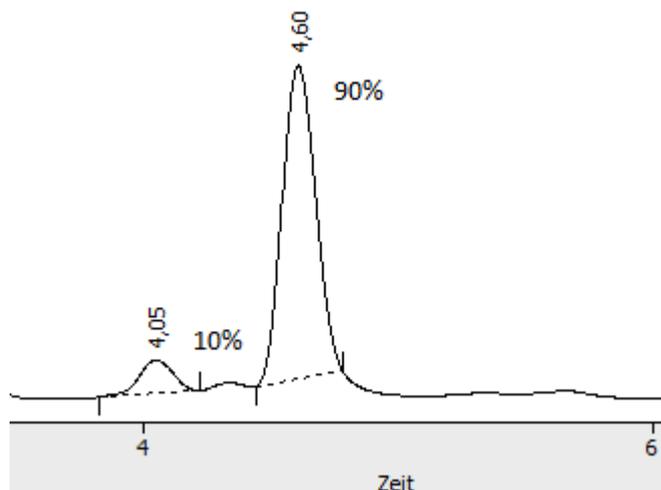
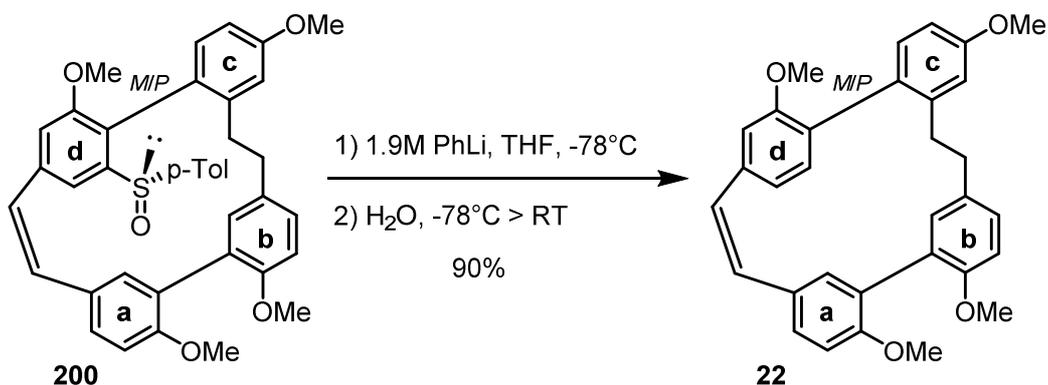


Abb.20: HPLC-Analyse von **200**

Im nächsten Schritt musste die Sulfoxid-Gruppe abgespalten werden. Auch hier kam es zu einigen Problemen. Die Abspaltung der Sulfoxid-Gruppe im Modellversuch (Schema 54) mit Hilfe von Raney-Nickel misslang in diesem Versuch. Auch die Vorschrift der Arbeitsgruppe Colobert, in der das Ph-Li in situ hergestellt wird, brachte keinen Erfolg. Erst der Einsatz einer gekauften Ph-Li-Lösung gelang und die Sulfoxid-Gruppe konnte somit abgespalten werden. Die Ausbeute lag hier bei guten 90%.



Schema 58: Entfernung der Sulfoxid-Gruppe

Im Folgenden erfolgten umfangreiche HPLC-Analysen an chiraler Phase zur Bestimmung des ee-Wertes des erhaltenen Isoplagiochin C Tetramethylether **22**. In diesem Fall konnte in Arbeiten zuvor noch keine Referenzmessungen durchgeführt werden. Mit Hilfe einer racemischen Referenzprobe konnten verwertbare Messergebnisse erhalten werden. An chiraler Phase (Säule: Chiralcel OD-H) wurden zwei unterscheidbare Peaks erhalten, die zwar keine Basislinientrennung zeigten, jedoch war ein Verhältnis von etwa 50:50 gut zu erkennen. Die erarbeiteten Messbedingungen wurden nun auf die Probe aus der Versuchsreihe übertragen. Auch hier gelang leider keine Basislinientrennung, ein Verhältnis von etwa 90:10 bei gleichen Retentionszeiten im Vergleich zur Referenzprobe ist jedoch erkennbar. Aufgrund der sehr geringen Substanzmengen war es sehr wichtig, mit der Referenzprobe zu arbeiten, weil dadurch die optimalen Messbedingungen erarbeitet werden konnten und ein Vergleich der Retentionszeiten auf die richtige Substanz schließen ließ.

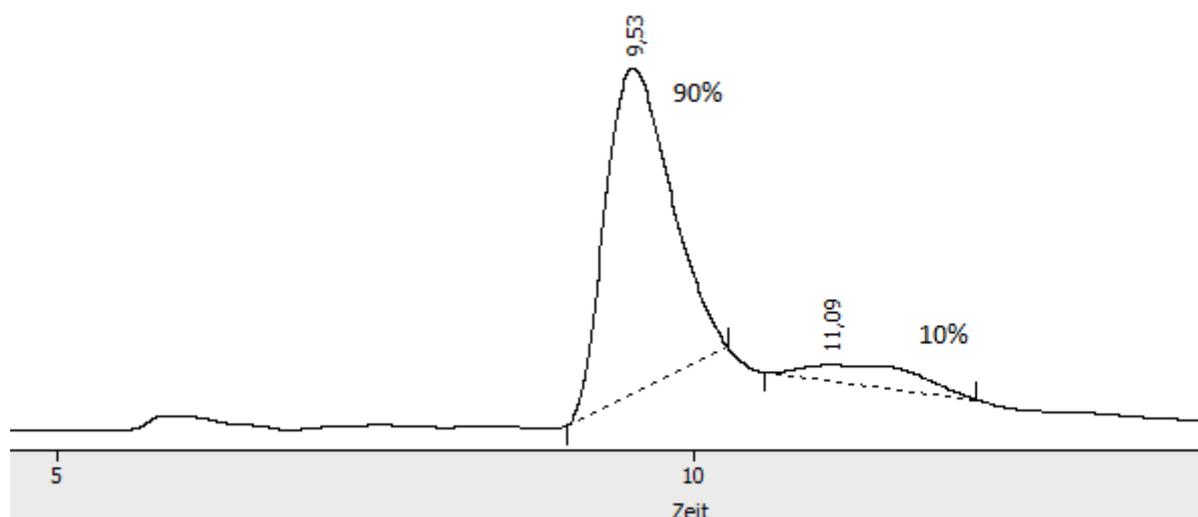


Abb. 21: HPLC-Analyse von **22** an chiraler Phase

Die Entschützung der Methoxygruppen zum Isoplagiochin C (**6**) war nun der abschliessende und finale Schritt. Um keine unnötigen Substanzverluste zu erleiden, wurde zuerst die Abspaltung und die anschliessende HPLC-Analyse mit der Referenzprobe durchgeführt. Hierbei gilt zu beachten, dass die Trennung der beiden Isoplagiochin C Enantiomere nur unter Einsatz eines Gradienten erfolgreich war. Die Messungen unter isokratischen Bedingungen brachten keine zufriedenstellenden Ergebnisse.

Als Lösemittelgradient diente ein Isopropanol/*n*-Hexan-Gemisch folgender Zusammensetzung:

Tab. 10: Lösemittelgradient

Zeit [min]	Fluss [ml/min]	Isopropanol	<i>n</i> -Hexan
0.00-10.00	0.5	10	90
10.00-30.00	0.5	50	50
30.00-40.00	0.5	95	5

Unter diesen Bedingungen gelang eine vollständige analytische Trennung der Enantiomeren.

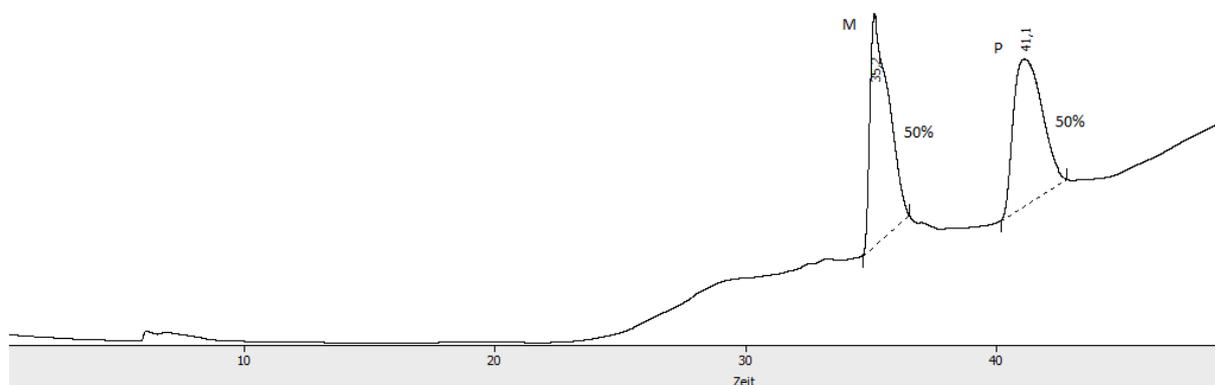


Abb. 22: HPLC Analyse von Isoplagiochin C (**6**) an chiraler Phase mit Gradient

Der zu erkennende Anstieg der Basislinie kommt von dem steigenden Isopropanolanteil während der Messung und ließ sich nicht verhindern. Jedoch erkannte man bei der Messung der Referenzprobe ein Verhältnis der beiden Enantiomere von 50:50, was auch zu erwarten war. Aus der Arbeit von Jürgen Kolz^[17] weiss man, dass das *M*-Enantiomere zuerst eluiert, gefolgt vom *P*-Enantiomeren.

Nun erfolgte die Entschützung und Vermessung der Versuchsprobe, was leider einige Probleme mit sich brachte, jedoch letztendlich gelang. Die Substanzmenge war so gering, dass keine gesonderte Aufreinigung oder NMR-Analyse erfolgte. Lediglich die HPLC-Messung zeigte den Erfolg der Entschützung. Es wurde ein finales Enantiomerenverhältnis von 75% (*M*)- und 25% (*P*)-Enantiomer ermittelt.

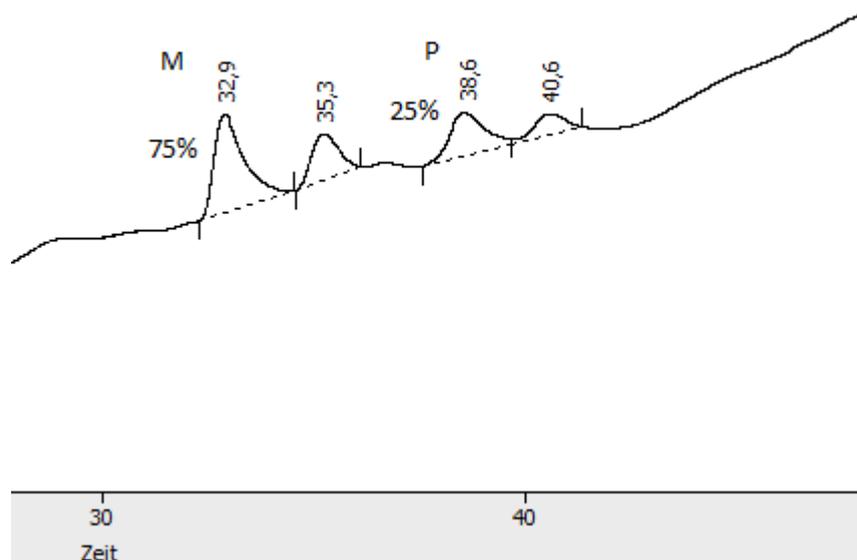


Abb. 23: HPLC-Analyse von Isoplagiochin C (**6**) aus der Versuchsreihe an chiraler Phase

Gründe für ein Enantiomerenverhältnis von 75:25 liegen sehr wahrscheinlich daran, dass die Probe mehrmals am Rotationsverdampfer einrotiert wurde und die Temperatur zu hoch eingestellt war. Ebenfalls sind Verunreinigungen im HPLC-Diagramm erkennbar. Bei denen handelt es sich um Nebenprodukte der Entschützungsreaktion, welche aber nicht näher charakterisiert wurden. Denkbar ist beispielsweise eine Hydroxylierung der Doppelbindung, beide Peaks haben auch das gleiche Verhältnis zueinander wie die Peaks des Isoplagiochin C (**6**).

Um eine Verwechslung auszuschliessen, wurde die Probe mit der Vergleichsprobe des Isoplagiochin C (**6**) gemischt und abermals eine HPLC-Messung durchgeführt. Dabei erkannte man zweifelsfrei, dass es sich bei den beiden Peaks (32.9, 38.6) um das Isoplagiochin C (**6**) handelt.

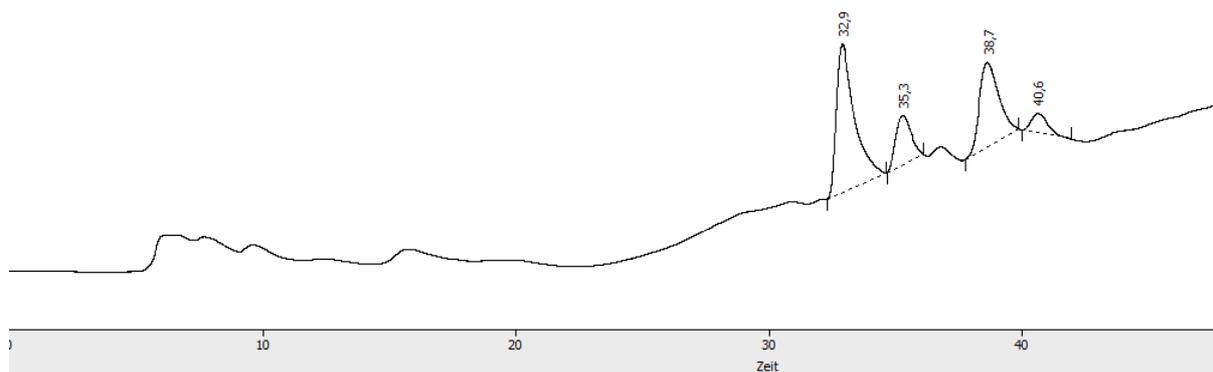
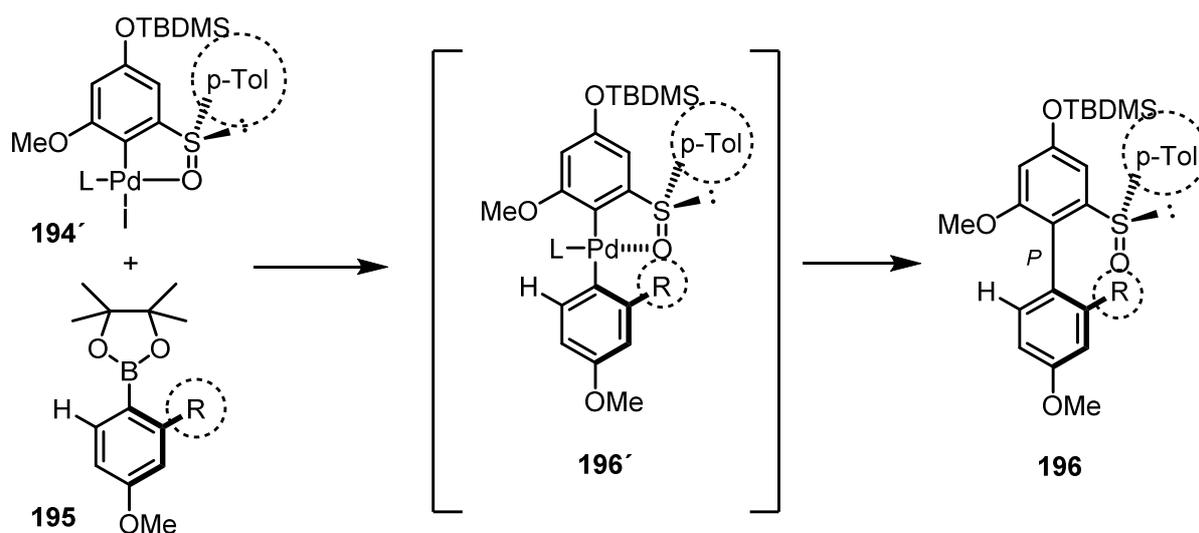


Abb. 24: Versuchsprobe gemischt mit der Referenzprobe an chiraler Phase

Somit konnte abschließend Isoplagiochin C (**6**) mit einem ee-Wert von 50 synthetisiert werden.

Stereochemische Diskussion

Wie bereits postuliert, kommt es während der SUZUKI-Kupplung im Übergangszustand zur Ausbildung eines Fünfrings mit koordiniertem Palladium (Schema 59). Hierbei koordiniert das Palladiumatom aus elektrostatischen Gründen^[100] mit dem Sauerstoffatom und nicht mit dem freien Elektronenpaar des Sulfoxids. Aus sterischen Gründen wird die Konfiguration an der sich neu bildenden Aryl–Aryl-Bindung so eingestellt, dass die *p*-Tolyl-Gruppe und der *ortho*-Substituent am zweiten Arenring möglichst auf entgegengesetzter Seite der Koordinationsebene stehen. Reduktive Eliminierung liefert die (*P*)-Konfiguration an der Achse A der **a-b-c-d**-Einheit **196** (Schema 60).



Schema 59: Stereochemische Darstellung der SUZUKI-Kupplung

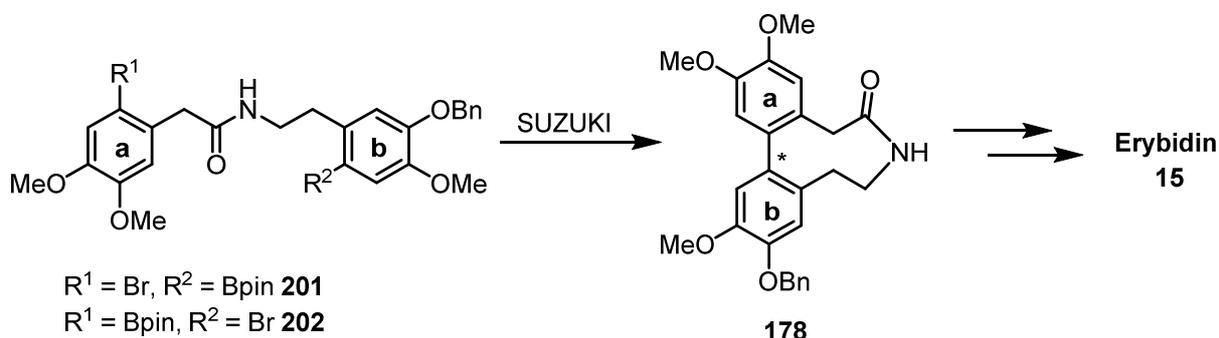
4.2 Synthese von Erybidin (15) und O-Methylerybidin (16)

4.2.1 Synthese von Erybidin (15)

Die Synthese von Erybidin (**15**) soll über mehrere Wege realisiert werden. Zum einen wird versucht, den entscheidenden Ringschluss mittels SUZUKI-Reaktion zu vollziehen, zum anderen wie von Ito et al.^[30] beschrieben mit einer Quecksilberlampe und zum dritten wird über eine Dibromvorstufe versucht Ullmann-artige-Kupplungen mit Kupferthiophencarboxylat^[93], Indium^[94] und Kupfercyanid^[95] durchzuführen.

4.2.1.1 Ringschluss mittels SUZUKI

Ziel dieses Syntheseweges ist es, eine Boronsäureestervorstufe zu synthetisieren, mit der sich eine intramolekulare SUZUKI-Reaktion realisieren lässt. Dabei ist zu beachten, dass die Boronsäureesterfunktion sich sowohl am **a**-Baustein, als auch am **b**-Baustein befinden kann. Für den Aminbaustein **b** gibt es eine entsprechende Literaturvorschrift^[92], für den Carbonsäurebaustein **a** wird versucht über arbeitskreisbekannte Methoden eine Boronsäureesterfunktion zu generieren. Es gilt herauszufinden, an welchem Baustein eine Boronsäureesterfunktion sich besser realisieren lässt.



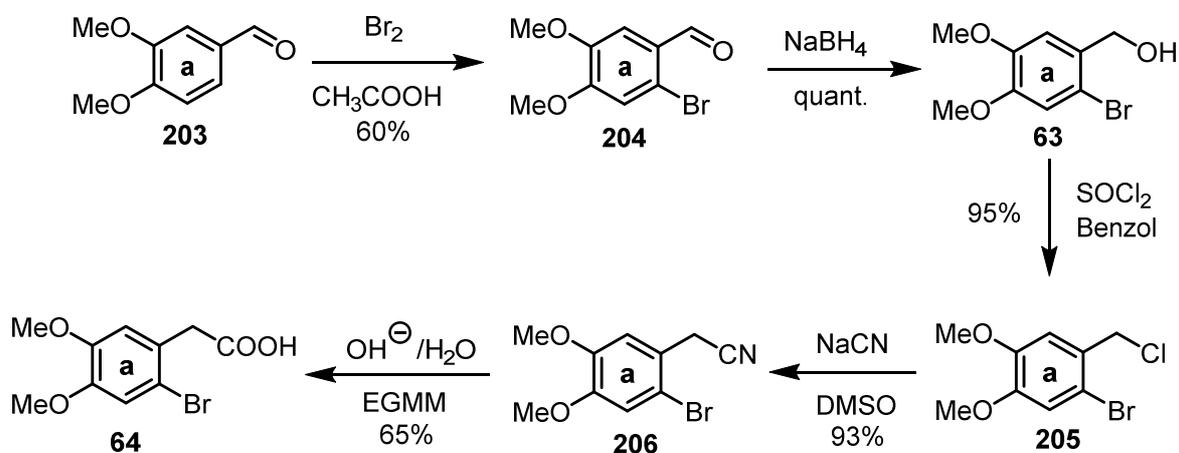
Schema 61: Route zum Erybidin (**15**) über SUZUKI

Dazu wurde versucht, die folgenden **a**- und **b**-Bausteine zu synthetisieren

4.2.1.1.1 Synthese des **a**-Bausteins

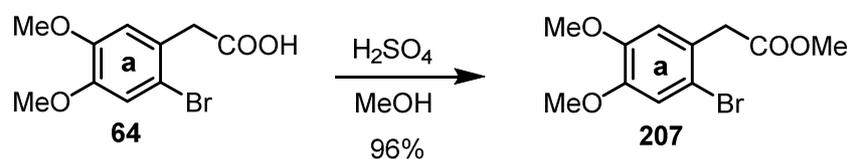
Der **a**-Baustein wird ausgehend von käuflichem 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (**203**) aufgebaut. Bromierung in Eisessig ergibt 6-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd (**204**) in einer Ausbeute von 60%. Die folgende Reduktion mit Natriumborhydrid verläuft quantitativ und man erhält 6-Brom-3,4-dimethoxybenzylalkohol (**63**), welcher direkt mit Thionylchlorid in das entsprechende Chlorid **205** überführt wird. Anschliessende Umsetzung mit Natriumcyanid liefert mit 93% Ausbeute die Cyanoverbindung **206**. Die Verseifung mit NaOH liefert die Carbonsäure **64** in 65%iger Ausbeute. Die Carbonsäure **64** wird in einer Overall-Ausbeute

von 34% in fünf Schritten erhalten und dient nun als Ausgangssubstanz zur Herstellung eines geeigneten Boronsäureesters.



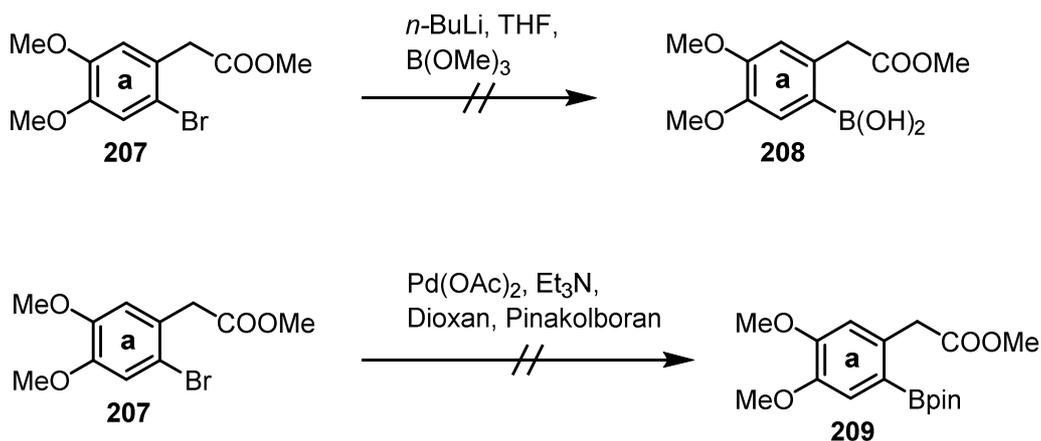
Schema 62: Route zur Carbonsäure **64**

Da es mit der freien Carbonsäurefunktion nicht möglich ist eine Boronsäure-Boronsäureesterfunktion zu generieren, wird diese zuerst als Carbonsäuremethylester geschützt und dann wird versucht mit arbeitskreisbekannten Methoden eine Boronsäure-Boronsäureesterfunktion zu erhalten.



Schema 63: Schützung der Carbonsäurefunktion

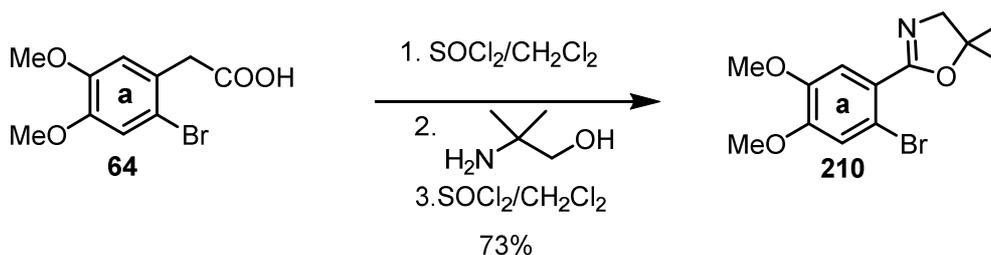
Im ersten Versuch wird der Carbonsäuremethylester **207** mit n-Buli und Trimethylborat umgesetzt, jedoch leider kein Erfolg. Im zweiten Versuch wird die Variante mit Palladium(II)acetat und Diboran gewählt¹⁰¹, doch auch hier blieb das gewünschte Ergebnis aus.



Schema 64: Syntheseversuche der Boronsäure/-ester

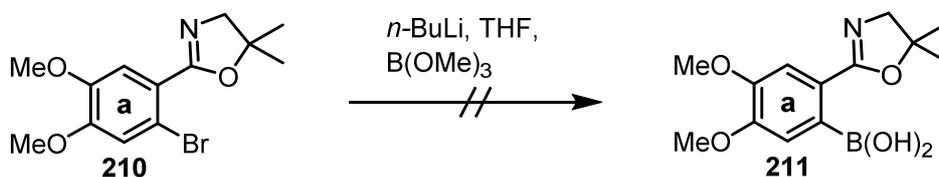
Die erhaltenen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren liessen keine Auswertung zu, sodass kein Produkt charakterisiert und auch kein Edukt zurückgewonnen werden konnte.

Es wird eine weitere Schutzgruppe für die Carbonsäurefunktion gewählt, eine Oxazolin-Schutzgruppe. Es wurde die Methode nach Meyers gewählt und man erhielt das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 73%.



Schema 65: Oxazolin-Schützung

Aus der Oxazolin-geschützten Carbonsäure wird nun wiederum versucht, mit $n\text{-BuLi}$ und Trimethylborat eine Boronsäure zu synthetisieren, was leider misslang.

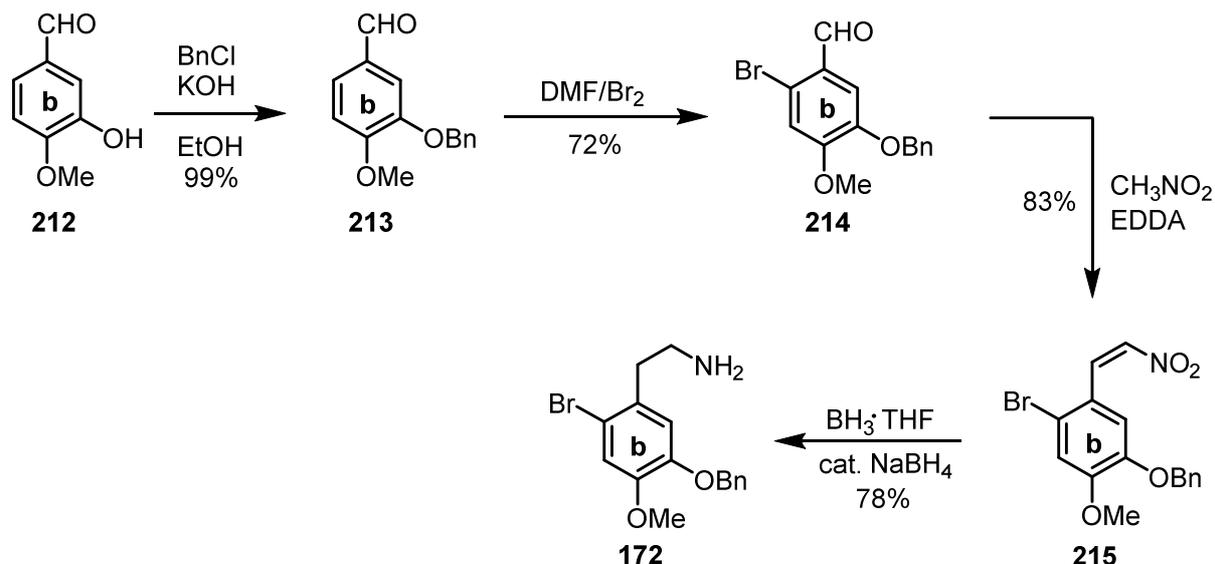


Schema 66: Syntheseversuch zur Boronsäure 211

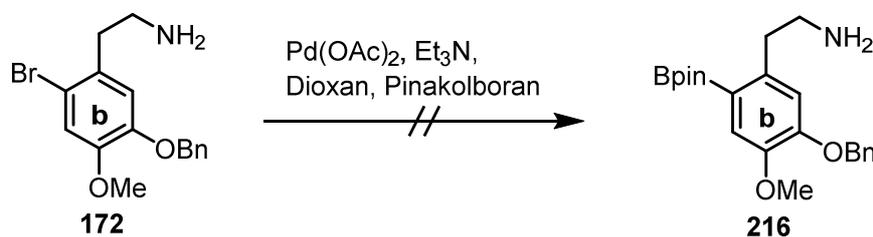
Da die Versuche zur Darstellung einer Boronsäure/-esters scheiterten, wird nun versucht aus dem Amin **172** des **b**-Bausteins eine Boronsäure/-ester zu synthetisieren.

4.2.1.1.2 Synthese des **b**-Bausteins

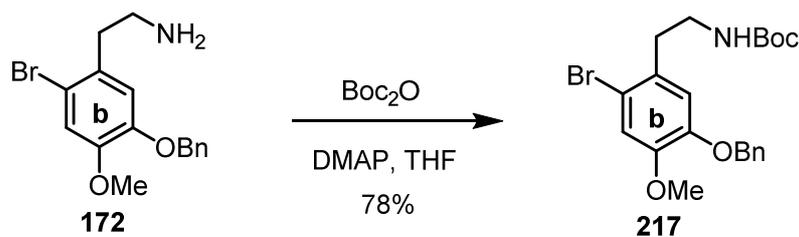
Die Synthese des **b**-Bausteins startet vom käuflichen Isovanillin (**212**). Die Schützung der OH-Gruppe erfolgt mit Benzylchlorid in einer quantitativen Ausbeute von 99%. Anschliessende Bromierung in DMF liefert das gewünschte O-Benzyl-6-Bromisovanillin (**214**) in 72%iger Ausbeute. Nitro-Aldol-Reaktion in reinem Nitromethan ergibt das Nitroalken **215**, welches im folgenden Schritt mit einer Boran-THF-Lösung zum Amin **172** reduziert wird. Das Amin **172** wird in einer Overall-Ausbeute von 46% in vier Schritten erhalten und dient nun als Ausgangssubstanz zur Herstellung eines geeigneten Boronsäureesters.

Schema 67: Syntheseweg zum Amin **172**

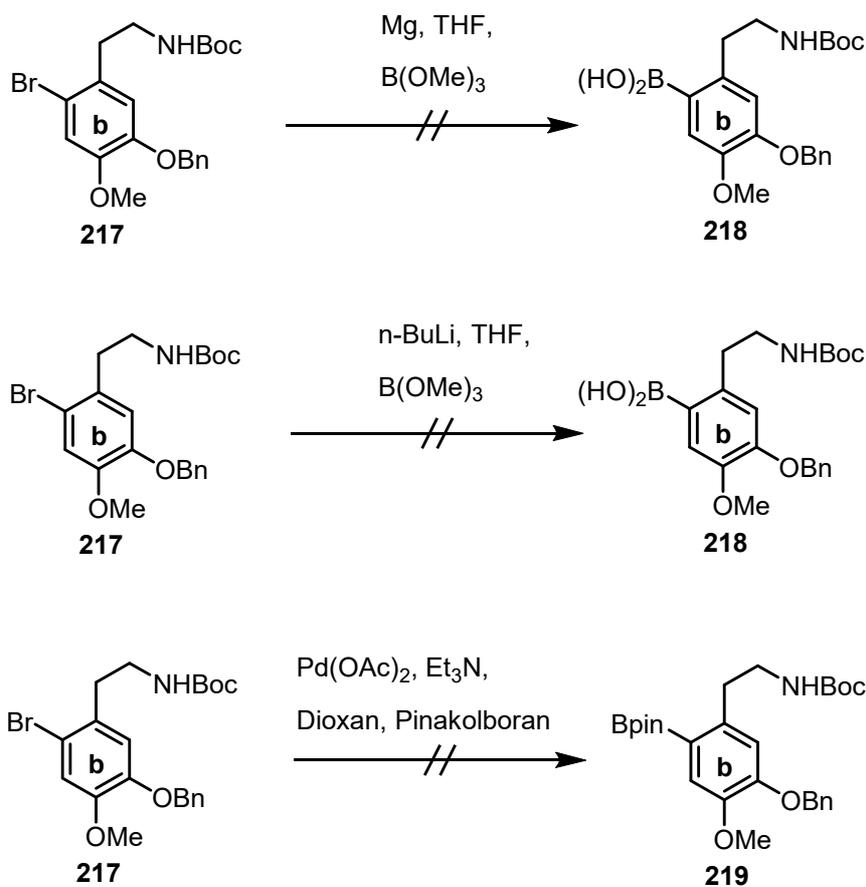
Auch hier wurden nun mehrere Versuche unternommen, die entsprechende Boronsäure/-ester aus dem Amin **172** zu generieren. Im ersten Versuch wurde die palladiumkatalysierte Reaktion mit Pinakolboran getestet doch leider ohne Erfolg.

Schema 68: Syntheseveruche zur Darstellung von **216**

Daraufhin wurde die Amingruppe mit einer Boc-Schutzgruppe geschützt und weitere Versuche unternommen, eine entsprechende Boronsäure/-ester zu erhalten.

**Schema 69:** Boc-Schützung der Amingruppe

Keine der angewendeten Synthesemethoden lieferte die gewünschte Boronsäure/-ester.

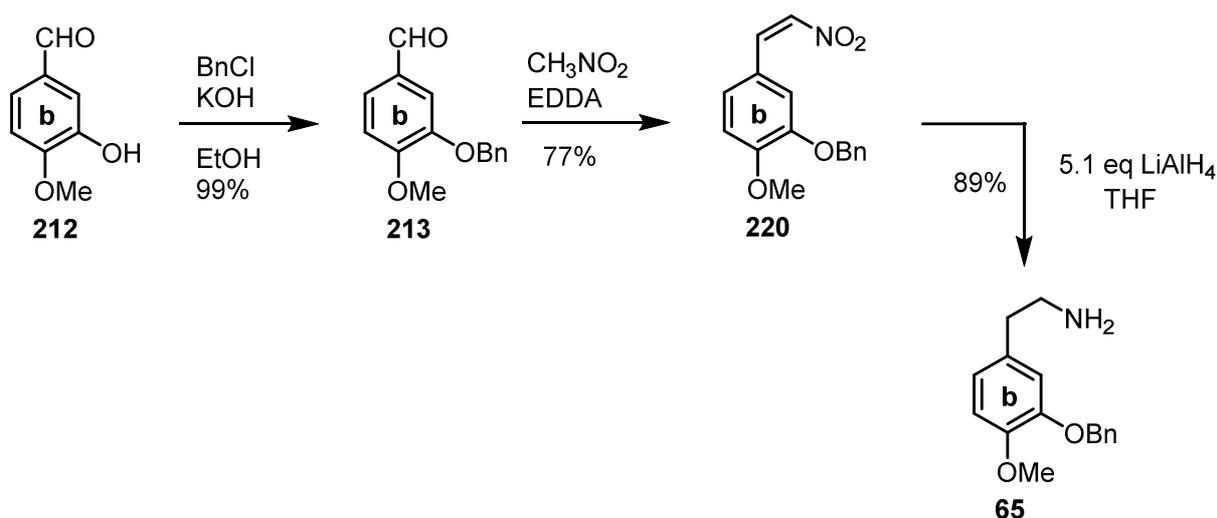
**Schema 70:** Syntheseversuche zur Darstellung einer Boronsäure aus **217**

Da keine der angewendeten Synthesewege Erfolg brachte, wird nun versucht Erybidin **15** nach der Veröffentlichung von Ito et al.^[30] zu synthetisieren.

4.2.1.2 Synthese nach Ito et al.^[30]

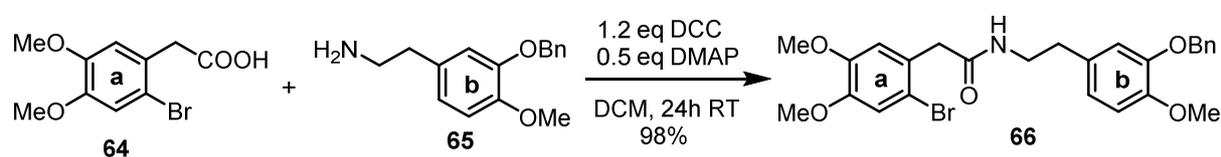
Die Synthese des **a**-Bausteins **64** erfolgt analog wie in Punkt 4.2.1.1.1. beschrieben. Die Synthese des **b**-Bausteins verläuft in diesem Fall leicht abgewandelt, da kein bromierter Baustein benötigt wird.

Die Synthese beginnt wieder mit der Benzylierung des Isovanillins (**212**), gefolgt von einer Nitro-Aldol-Reaktion zum Nitroalken **220** und letztlich einer Reduktion zum Amin **65**. Der in diesem Fall benötigte **b**-Baustein **65** konnte so über drei Stufen in einer Overall-Ausbeute von 68% erhalten werden.



Schema 71: Synthese des **b**-Bausteins **65**

Anschließend werden der **a**-Baustein **64** und der **b**-Baustein **65** mittels DCC-Kupplung miteinander verknüpft. Die in der Literatur beschriebene Synthese wurde ohne Zusatz des *Steglich* Katalysators durchgeführt. Dabei wurden lediglich nur Ausbeuten <75% erhalten. Daher wurde der Zusatz verschiedener Äquivalente DMAP auf die Ausbeute untersucht. Die Ausbeute konnte so bis auf 98% gesteigert werden.



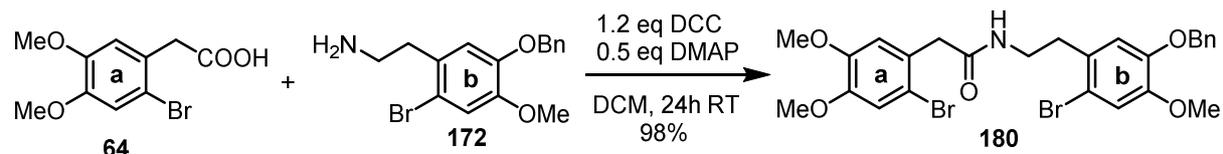
Schema 72: Darstellung des Amids **66** via DCC-Kupplung

Zum diesem Zeitpunkt stellte sich leider heraus, dass die benötigte Hg-Lampe nicht funktionsfähig war und für unbestimmte Zeit nicht zur Verfügung stand. Somit wurde weiter

daran gearbeitet, den Ringschluss über SUZUKI- oder über eine Ullmann-artige Dihalogenkupplung zu realisieren.

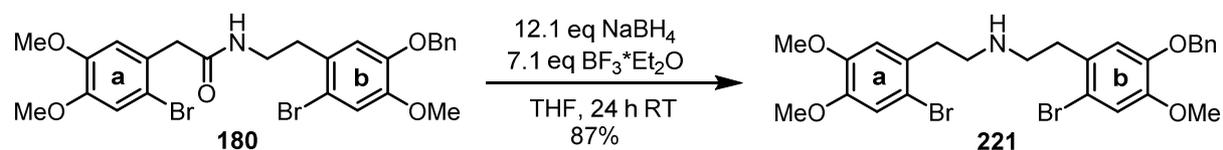
4.2.1.3 Synthese über Dibromid

Da beide Synthesewege misslingen, wird nun versucht über das Dibromid zum Erfolg zu kommen, indem die Biarylkupplung über zwei Bromatome realisiert wird. Hierzu wird der **a**-Baustein **64** mit **b**-Baustein **172** wieder mit DCC als Kupplungsreagenz miteinander verknüpft.



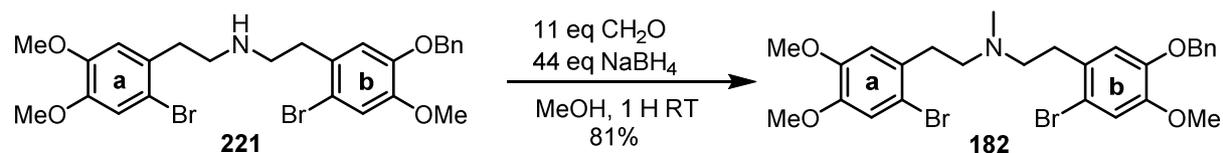
Schema 73: Darstellung des Amids **180** via DCC-Kupplung

Die Darstellung des Dibromids **182** lehnte sich an die Vorschrift *Ito et al.* an. Hierbei wurde das Amid **180** mit NaBH_4 und $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ zum entsprechenden Amin **221** reduziert. Die Reduktion des Amids stellte jedoch ein Problem dar, da diese in kleinen Ansätzen eine größere Ausbeute lieferte als in großen Ansätzen und die sehr gute Ausbeute von 87% nicht reproduzierbar war. Gründe hierfür könnten in der Empfindlichkeit des verwendeten BF_3 -Etherats liegen, welches als Lewis-Säure dazu dient, die Amidfunktion zu aktivieren und die Elektrophilie am Carbonyl Kohlenstoff zu erhöhen.



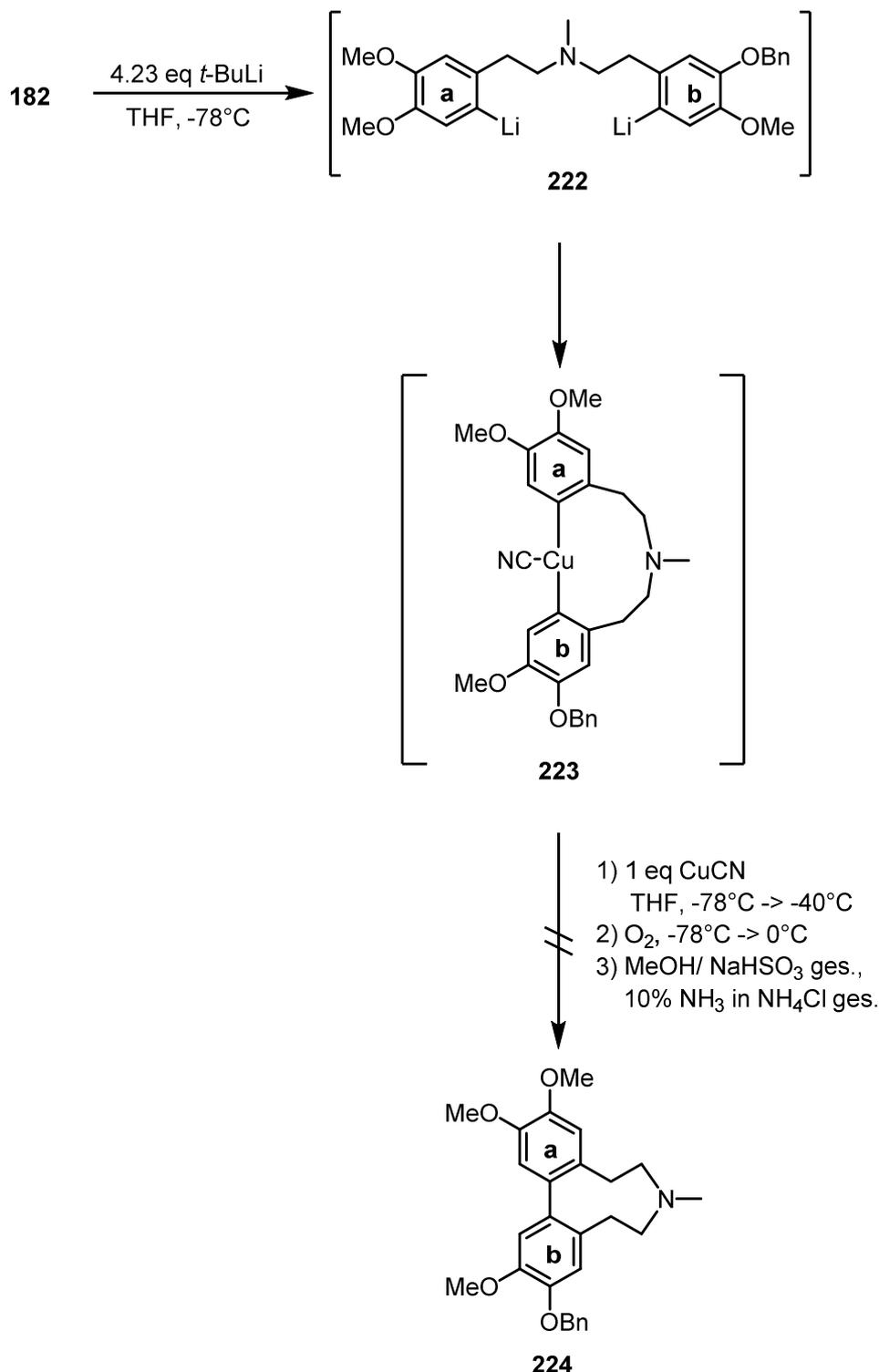
Schema 74: Synthese des Amins **221**

Die *N*-Methylierung des sekundären Amins **221** erfolgte in guter Ausbeute von 81%, ebenfalls in Anlehnung an die Arbeiten von *Ito et al.* und wurde mit Formaldehyd und Natriumborhydrid in Methanol durchgeführt.



Schema 75: Darstellung des Dibromids **182**

Der Aufbau der Biarylachse ist der Schlüsselschritt der Synthese von Erybidin (**15**). Die Kupplung des Dibromids **182** wird daher als oxidative Kupplung eines *higher-order* Cyanocuprats durchgeführt. Diese intramolekulare Variante wurde an die Arbeiten von *Lipshutz et al.* ^[94] angelehnt. Die Reaktion lief allerdings nicht erfolgreich, sondern lieferte ein komplexes Stoffgemisch.



Schema 76: Kupplungsversuch zum cyclischen Molekül **224**

Aufgrund der einfacheren und schnelleren Synthesemöglichkeit des O-Methylerybidin (**16**) wird nun versucht, dieses zu synthetisieren, um einen schnellen Aufbau und eine schnelle Analyse des Ringsystems zu erreichen.

4.2.2 Synthese von O-Methylerybidin (**16**)

Aufgrund des Scheiterns der Synthese von Erybidin und der Problematik des up-Scalings, wodurch immer nur geringe Mengen der benötigten Edukte erhalten werden konnten, wurde nun versucht, die strukturanaloge Verbindung **16** zu synthetisieren. Der Vorteil der Synthese des O-Methylerybidins (**16**) liegt darin, dass auf die Syntheseschritte des Amins **174** verzichtet werden konnte, da man vom käuflichen 3,4-Dimethoxyphenethylamin (**225**) starten konnte. Der Unterschied von Erybidin (**15**) und O-Methylerybidin (**16**) liegt lediglich darin, dass die OH-Gruppe durch eine Methoxygruppe ersetzt ist, die in *para*-Position zur entscheidenden Biarylachse liegt und somit keinen Einfluss auf deren Rotation hat.

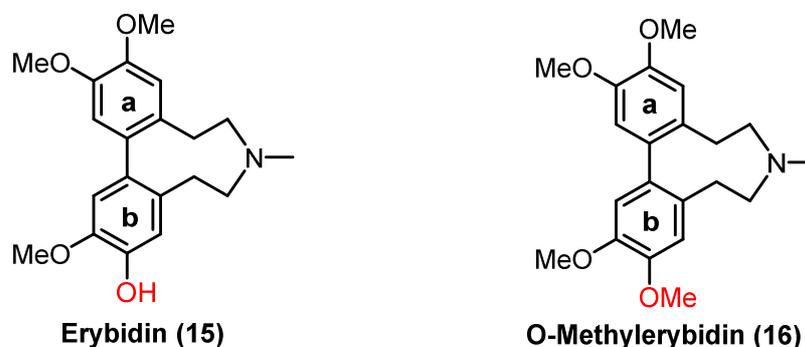
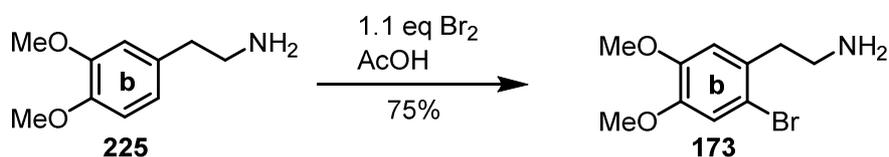


Abb. 25: Unterschied Erybidin (**15**) und O-Methylerybidin (**16**)

4.2.2.1 Synthese über Dibromid

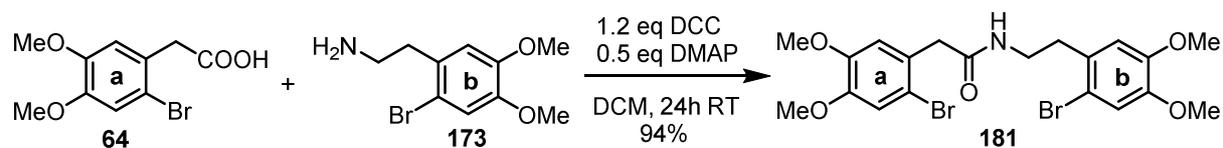
Auch beim O-Methylerybidin (**16**) wurde zunächst versucht, den Ringschluss über das Dibromid **183** zu realisieren. Dazu wurde zuerst der analoge **b**-Baustein synthetisiert, welcher durch Bromierung des käuflichen 3,4-Dimethoxyphenethylamins (**225**) erhalten wurde.



Schema 77: Bromierung von 3,4-Dimethoxyphenethylamin (**225**)

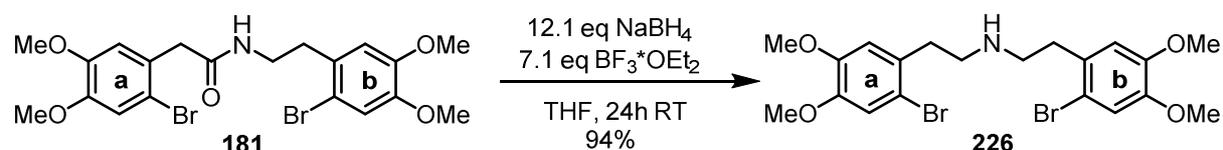
Nun wurden der **a**-Baustein (**64**) und der neu erhaltene **b**-Baustein **173** miteinander verknüpft. Dazu wurde wieder die Methode mit DCC als Kupplungsreagenz gewählt. Die in der Literatur beschriebene Synthese wurde ohne Zusatz des *Steglich* Katalysators durchgeführt. Dabei wurden lediglich nur Ausbeuten <75% erhalten. Daher wurde der Zusatz

verschiedener Äquivalente DMAP auf die Ausbeute untersucht. Die Ausbeute konnte so auf 94 % gesteigert werden.



Schema 78: Darstellung des Amids **181** via DCC-Kupplung

Die Reduktion des Amids **181** gelang unter den in Schema 77 angegebenen Bedingungen mit 94% Ausbeute. Auch hier trat das bereits erwähnte Problem des Up-Scalings auf (siehe 4.2.1.3.).



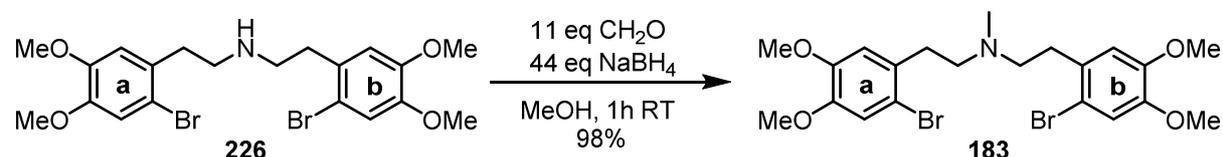
Schema 79: Reduktion des Amids **181**

Die Ergebnisse des Up-Scalings sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tab. 11: Ergebnisse des Up-Scalings

Eintrag	Ansatzgröße	Ausbeute
1	0.79 mmol	94%
2	0.83 mmol	67%
3	2.51 mmol	65%
4	4.99 mmol	6%

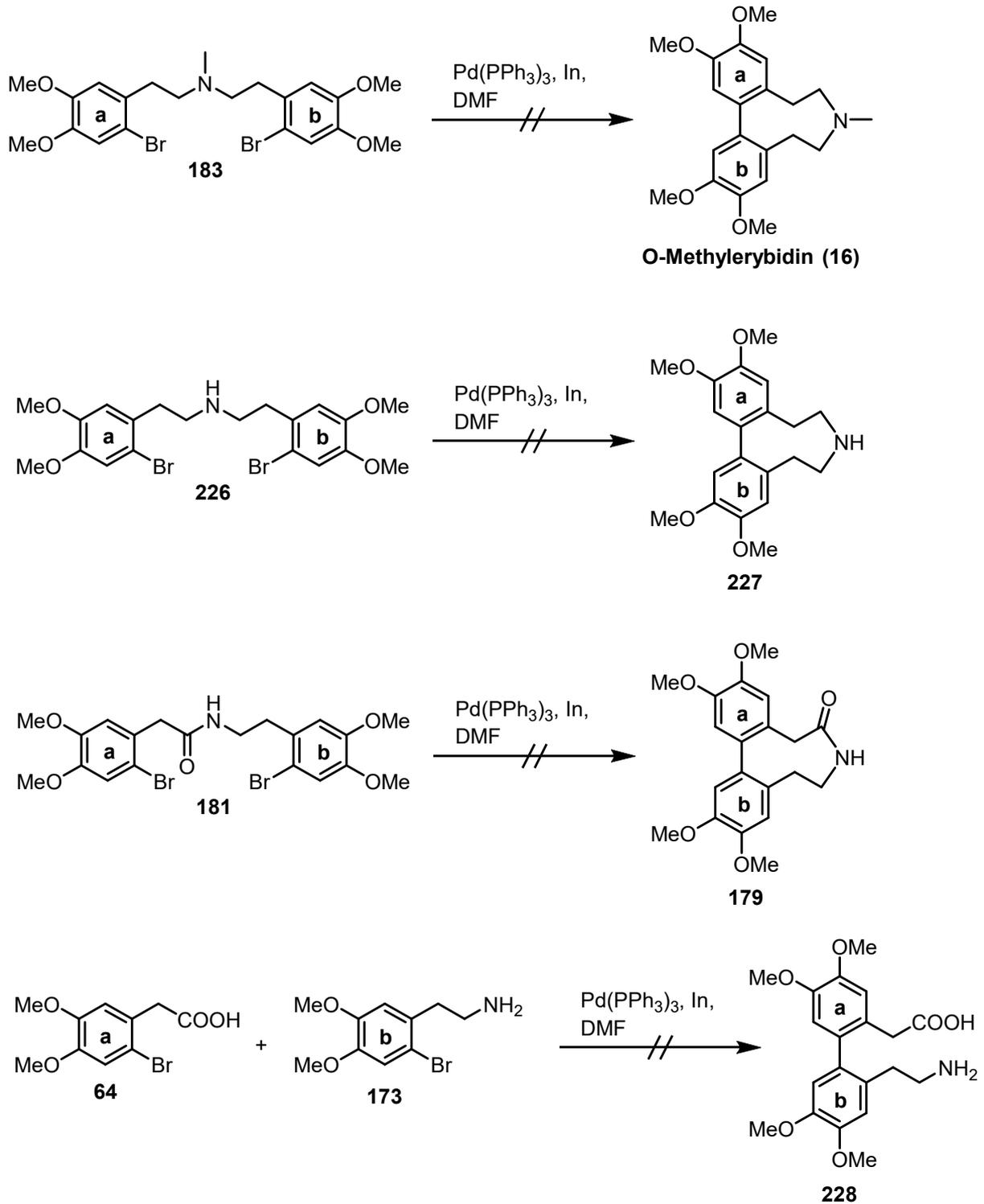
Die *N*-Methylierung des sekundären Amins **226** erfolgte in guter Ausbeute von 98%, ebenfalls in Anlehnung an die Arbeiten von Ito et al. und wurde mit Formaldehyd und Natriumborhydrid in Methanol durchgeführt.



Schema 80: *N*-Methylierung des Amins **226**

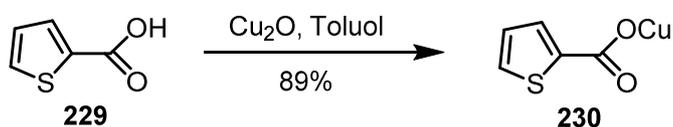
Mit dem neu erhaltenen Dibromid **183** wurde erneut versucht, die Biarylkupplung durchzuführen. Dazu wurden mehrere Methoden eingesetzt. Einerseits wurde versucht, die Biarylachse durch den Einsatz eines Palladium/Indium bimetallischen Systems zu realisieren. Die Kupplung erfolgte dabei durch den Einsatz katalytischer Mengen von

Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (0) und stöchiometrischer Mengen an Indium. Als Lösemittel diente DMF. Die Kupplung misslang jedoch und so wurde versucht, Vorstufen und Einzelbausteine mit dieser Methode zu koppeln, was ebenfalls misslang. Einen Überblick gibt das folgende Schema.



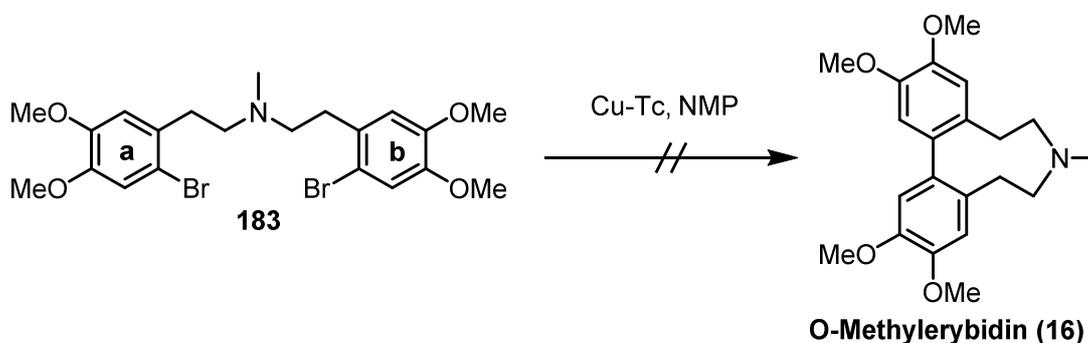
Schema 81: Syntheseversuche mit $\text{In}/\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$

Als nächstes wurde eine Ullmann-artige-reduktive Kupplung mit Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (Cu-Tc) (**230**) ausprobiert. Dazu wurde zunächst das Cu-Tc aus Kupfer(I)oxid und Thiophen-2-carbonsäure (**229**) synthetisiert.^[93]



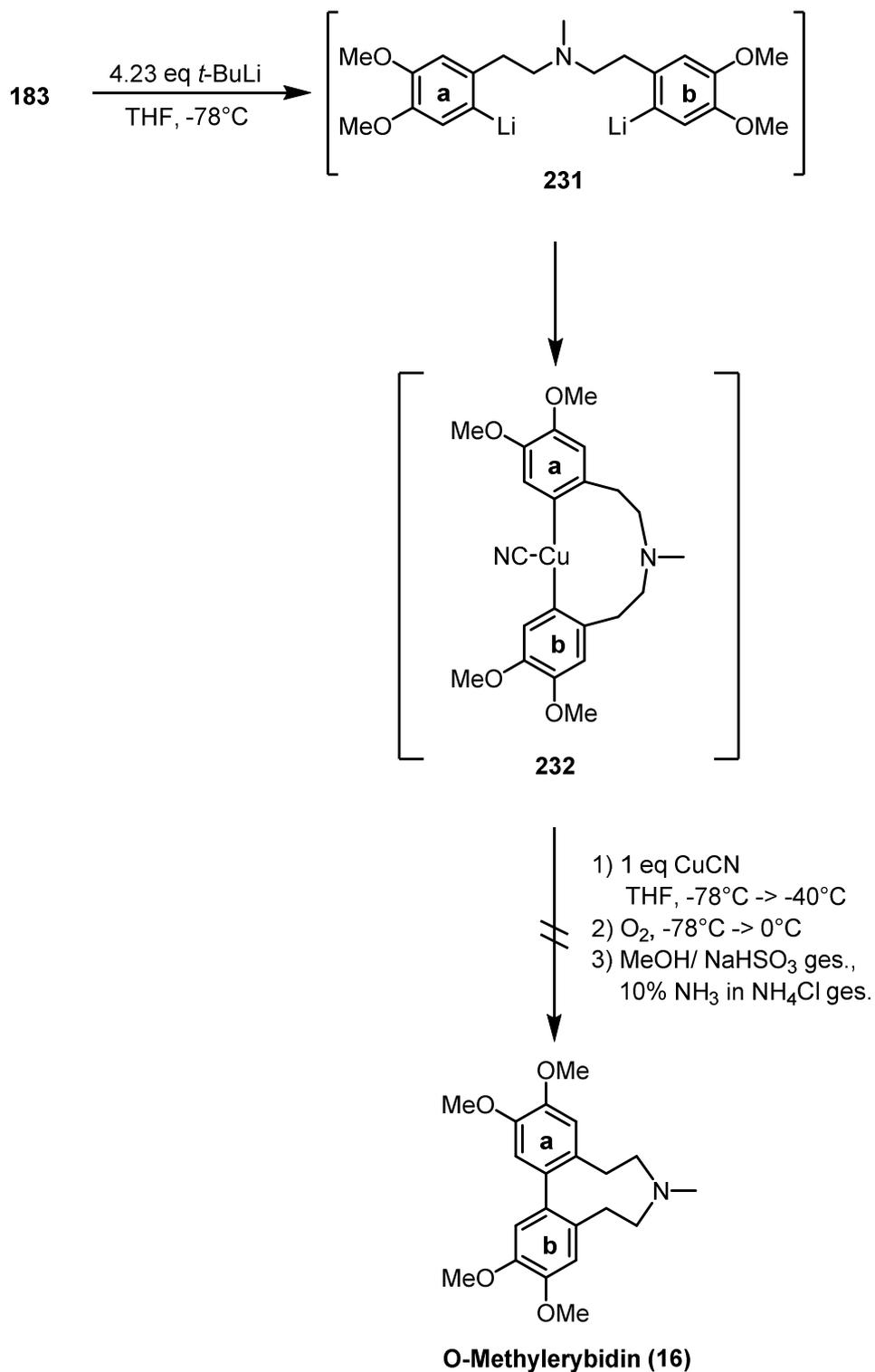
Schema 82: Synthese von Cu-Tc (**230**)

Anschließende Ullmann-artige Kupplung mit dem Dibromid **183** brachte leider keinen Erfolg.



Schema 83: Syntheseversuche mit Cu-Tc

Auch wurde mit dem Dibromid **183** versucht, wie bei der Synthese von Erybidin (**15**) eine Cyanocuprat-Kupplung durchzuführen, doch dies gelang leider nicht, man erhielt auch hier wieder ein komplexes Stoffgemisch.

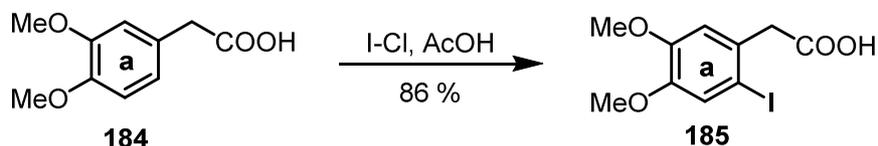


Schema 84: Syntheseveruche von O-Methylerybidin (**16**)

Da sich aus den bromierten Bausteinen keine Boronsäure-/Boronsäureesterfunktionen synthetisieren ließen, wird im Folgenden versucht ein Baustein zu iodieren und daraus eine Boronsäure-/Boronsäureesterfunktionen zu generieren.

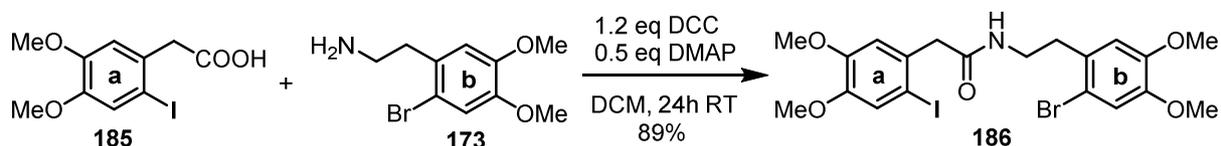
4.2.2.2 Synthese über Iod/Brom-Vorstufe

Es wird nun versucht, einen der beiden Bausteine zu iodieren, um daraus eine Boronsäure-Boronsäureesterfunktionen zu erhalten. Als erstes wird versucht die 3,4-Dimethoxyphenyllessigsäure (**184**) zu iodieren. Dazu wird diese mit Iodmonochlorid behandelt und man erhält die iodierte Säure **185** in einer Ausbeute von 86%.



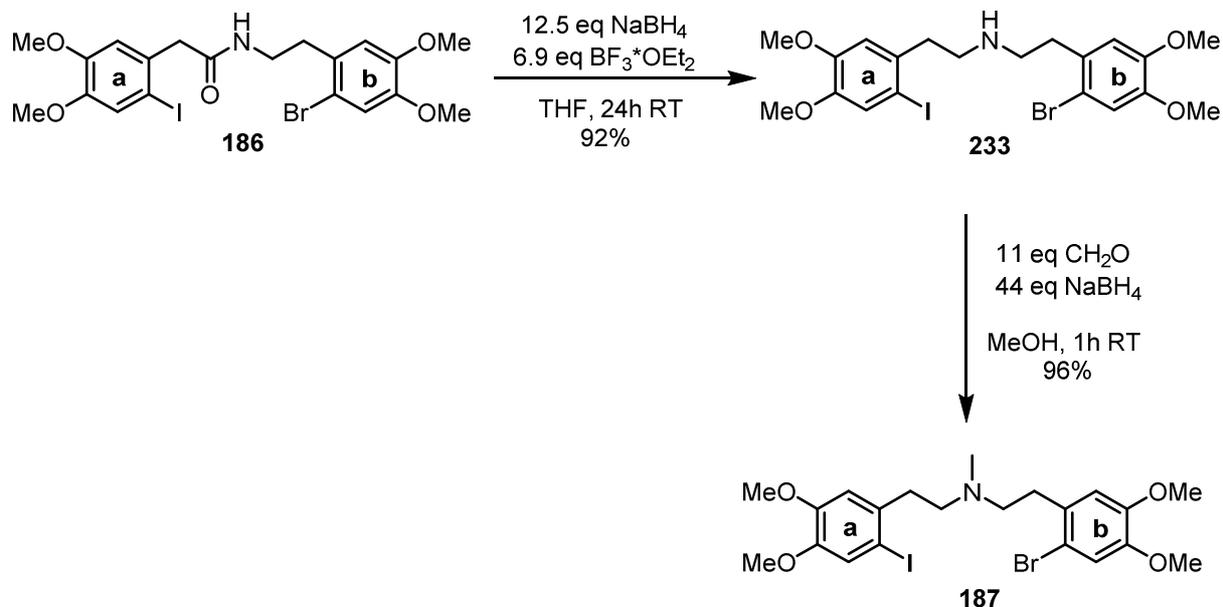
Schema 85: Iodierung von 3,4-Dimethoxyphenyllessigsäure (**184**)

Die iodierte Säure **185** und das bromierte Amin **173** werden nun mittels bereits bekannter DCC-Kupplung miteinander verknüpft. Man erhielt das verknüpfte Amid **186** in einer guten Ausbeute von 89%.



Schema 86: DCC-Kupplung zum Amid **186**

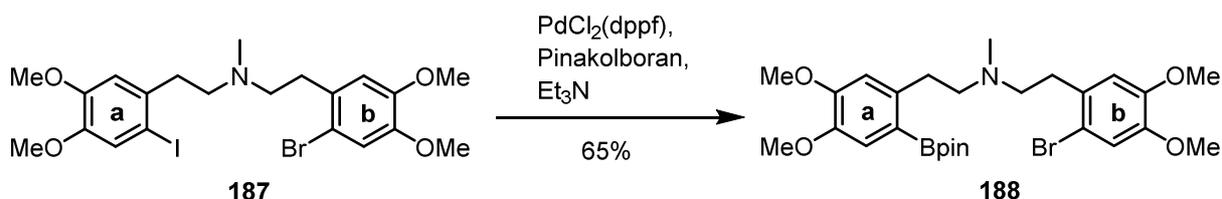
Die folgenden Schritte Amidreduktion und N-Methylierung liefern in guter Ausbeute von 88% über zwei Stufen.



Schema 87: Amidreduktion und N-Methylierung zu **187**

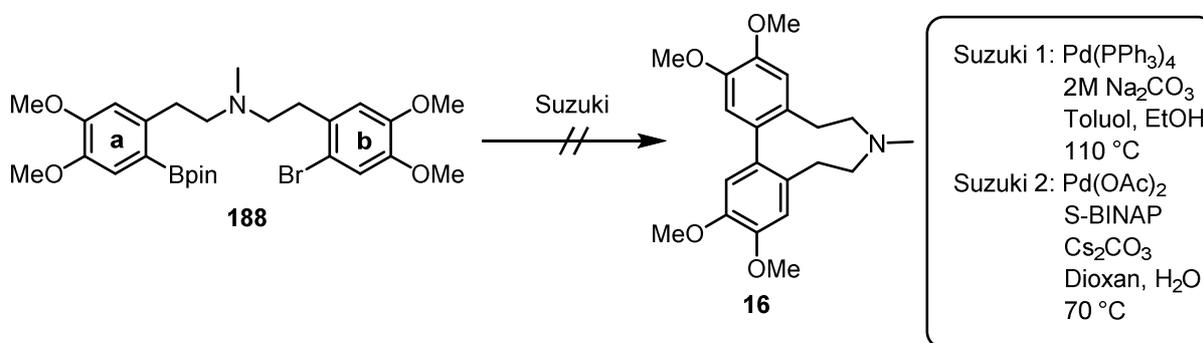
Die in Punkt 4.2.1 beschriebenen Probleme des Up-Scalings tauchten auch hier auf. Ansätze mit einer Dimension von über 1 mmol brachten keine oder unzureichende Ausbeuten.

Aus der gemischt halogenierten Vorstufe **187** wird anschliessend versucht eine Boronsäure-Boronsäureesterfunktionen zu erhalten. In einer Übergangsmetall-katalysierten-Eintopfreaktion mit $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Pinakolboran und Triethylamin erhält man den gewünschten Boronsäureester **188**.



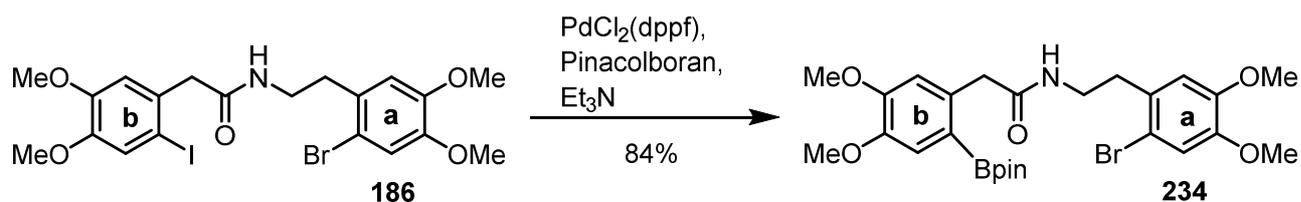
Schema 88: Synthese des Boronsäureesters **188**

Nun werden verschiedenen SUZUKI-Reaktionsvarianten ausprobiert, um den entscheidenden Ringschluss zu realisieren. Dabei wurden zwei im Arbeitskreis etablierte Protokolle zur SUZUKI-Kupplung angewendet. Leider führte keine der angewendeten Methoden zum O-Methylerybidin (**16**).

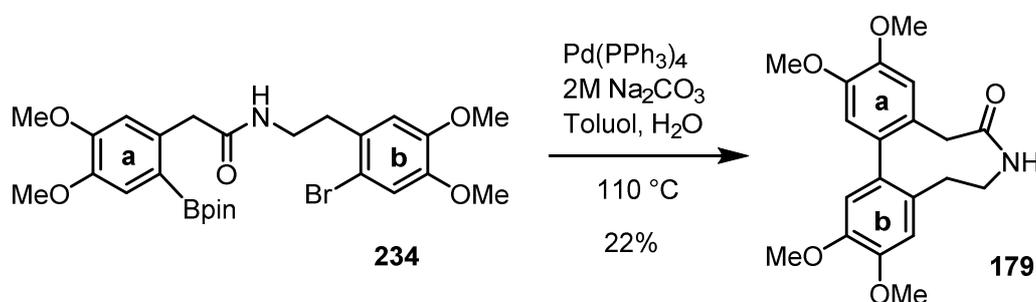


Schema 89: Suzuki-Reaktionen zum O-Methylerybidin **16**

Es wurde nach weiteren Wegen gesucht, um den Ringschluss zum gewünschten Ringsystem zu erreichen. Dabei wurde wieder auf das bereits in grösseren Mengen synthetisierte Amid **186** zurückgegriffen. Mit der bereits erfolgreich angewendeten Übergangsmetall-katalysierten-Eintopfreaktion wurde nun auf ähnliche Weise ein Boronsäureester synthetisiert, was auch mit 84 % Ausbeute gut gelang.



Wiederum wurde mit den zwei bereits getesteten Variationen der SUZUKI-Kupplung versucht den Ringschluss zu realisieren. Dieser gelang mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ als Katalysator bei 110 °C. Entscheidend scheint in diesem Fall die hohe Temperatur zu sein, denn die SUZUKI-Variante mit $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ bei 70 °C blieb erfolglos. Die geringe Ausbeute von 22% zeigt, dass eine Synthese wegen hoher Energiebarrieren, wohl aufgrund der Ringspannung, relativ schwierig ist.



Die Ausbeute lag zwar nur bei 22%, jedoch ist es entscheidend, dass dieses Ringsystem zum ersten Mal durch eine SUZUKI-Kupplung synthetisiert wurde und nun die Möglichkeit besteht, es auf eventuelle Atropisomere zu untersuchen. Die Vermutung liegt nahe, dass die Reaktionsbedingungen auch bei Boronsäureester **188** bei weiteren Versuchen zum Erfolg führen könnten und somit ein direkterer Zugang zum O-Methylerybidin (**16**) möglich ist.

Die anschließende HPLC-Messung an chiraler Phase bestätigte das Vorhandensein eines racemischen Gemisches aus zwei Atropisomeren.

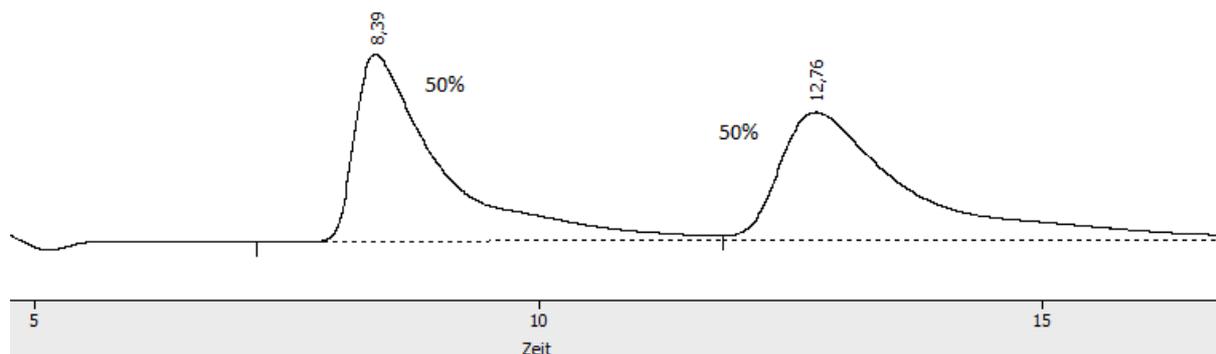


Abb. 26: HPLC-Messung an chiraler Phase von **179**

Man erhielt wie erwartet zwei Peaks mit einem Verhältnis von 50:50.

Zur abschliessenden Bestätigung, dass es sich um zwei Atropisomere handelt, wurde eine Messung an achiraler Phase durchgeführt, welche nun einen einzelnen Peak liefern sollte und auch lieferte.

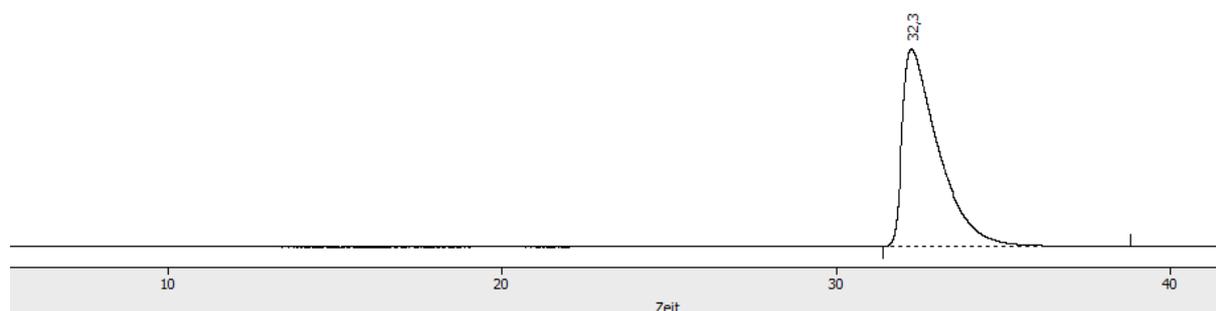


Abb. 27: HPLC-Messung an achiraler Phase von **179**

Eindeutig zu erkennen ist, dass die Substanz ohne Verunreinigung ist und somit die Existenz stabiler Atropisomere in diesem Ringsystem bewiesen wurde.

Leider wurde die Syntheseroute nun nicht mehr bis zum O-Methylerybidin (**16**) verfolgt, sondern an dieser Stelle mit einem zufriedenstellenden Ergebnis eingestellt.

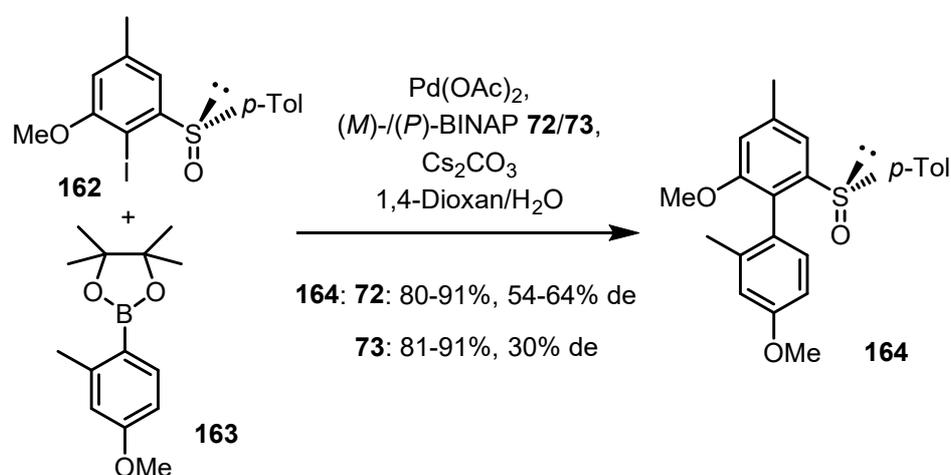
Nun können weitere Forschungen und enantioselektive Totalsynthesen von Erybidin (**15**) oder O-Methylerybidin (**16**) ins Auge gefasst werden. Die bereits in dieser Arbeit verwendete *p*-Tolylsulfonatgruppe könnte auch hier als *ortho*-ständiges Auxiliar eingesetzt und dessen Einsatzmöglichkeiten somit erweitert werden.

5 Zusammenfassung der Ergebnisse

5.1 Versuche zur enantioselektiven Totalsynthese von Isoplagiochin C (6)

Ein Ziel der Arbeit war die enantioselektive Totalsynthese von Isoplagiochin C (6) mit Hilfe einer zum Reaktionszentrum *ortho*-ständigen *p*-Tolylsulfonylgruppe als Auxiliar.

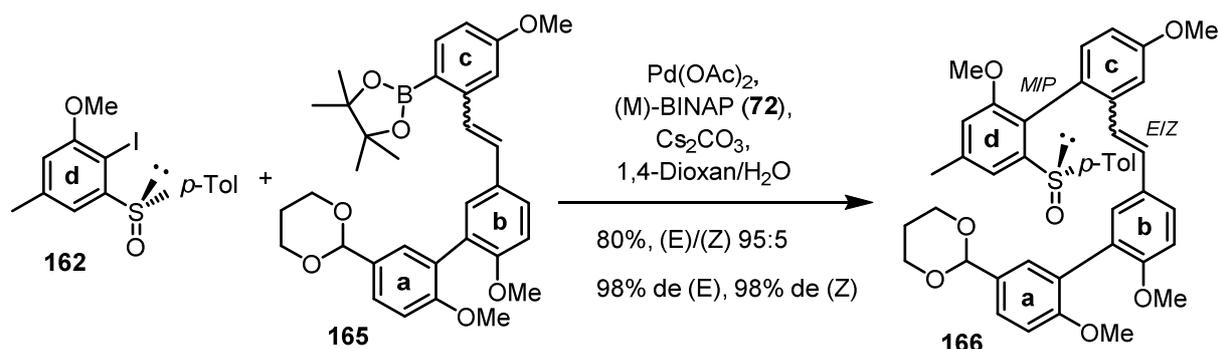
Hierzu wurden zunächst einfache diastereoselektive SUZUKI-Kupplungsreaktionen mit den chiralen Liganden (*M*)-/(*P*)-BINAP **72**/**73** durchgeführt, aus denen das axial-chirale Biaryl **164** synthetisiert wurde.



Schema 92: Synthese des Biaryls **164**

Das gewünschte Biaryl **164** konnte durch die SUZUKI-Modellreaktion in guten bis sehr guten Ausbeuten dargestellt werden. Auffällig für das Biaryl **164** ist die Ausbildung eines „matched“- bzw. „mismatched“-Paares mit maximalen de-Werten von 64% und 30%.

Die Ergebnisse der Modellreaktion mit Iodaren **162** wurden erfolgreich auf eine Reaktion mit einem Boronat **165** übertragen.



Schema 93: Darstellung des Stilbens **166**

Dabei wurden in effizienter Umgebung durch doppelte Stereodifferenzierung sehr gute Diastereomerenüberschüsse für **166** erhalten.

Das Biaryl **166** war leider nicht zur Weitersynthese von Bisbibenzolen des Isoplagiochintyps geeignet. Daher erfolgte die Synthese eines neuen **d**-Bausteins, der eine geeignete funktionelle Gruppe trägt, mit deren Hilfe eine Weitertransformation möglich war.

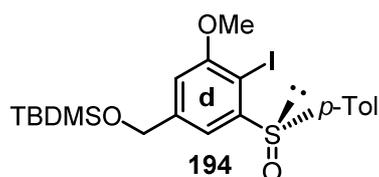
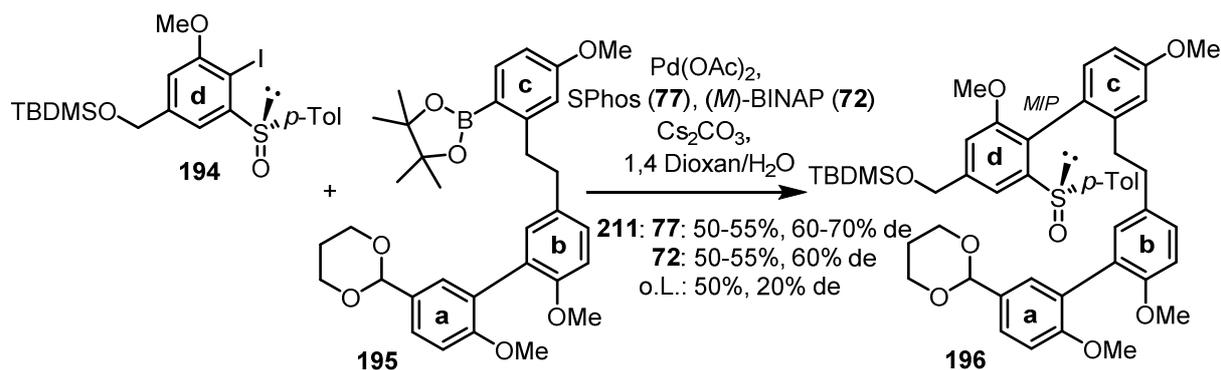


Abb. 28: Neuer **d**-Baustein **194**

Dabei wurde der neue **d**-Baustein über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 9% erfolgreich dargestellt.

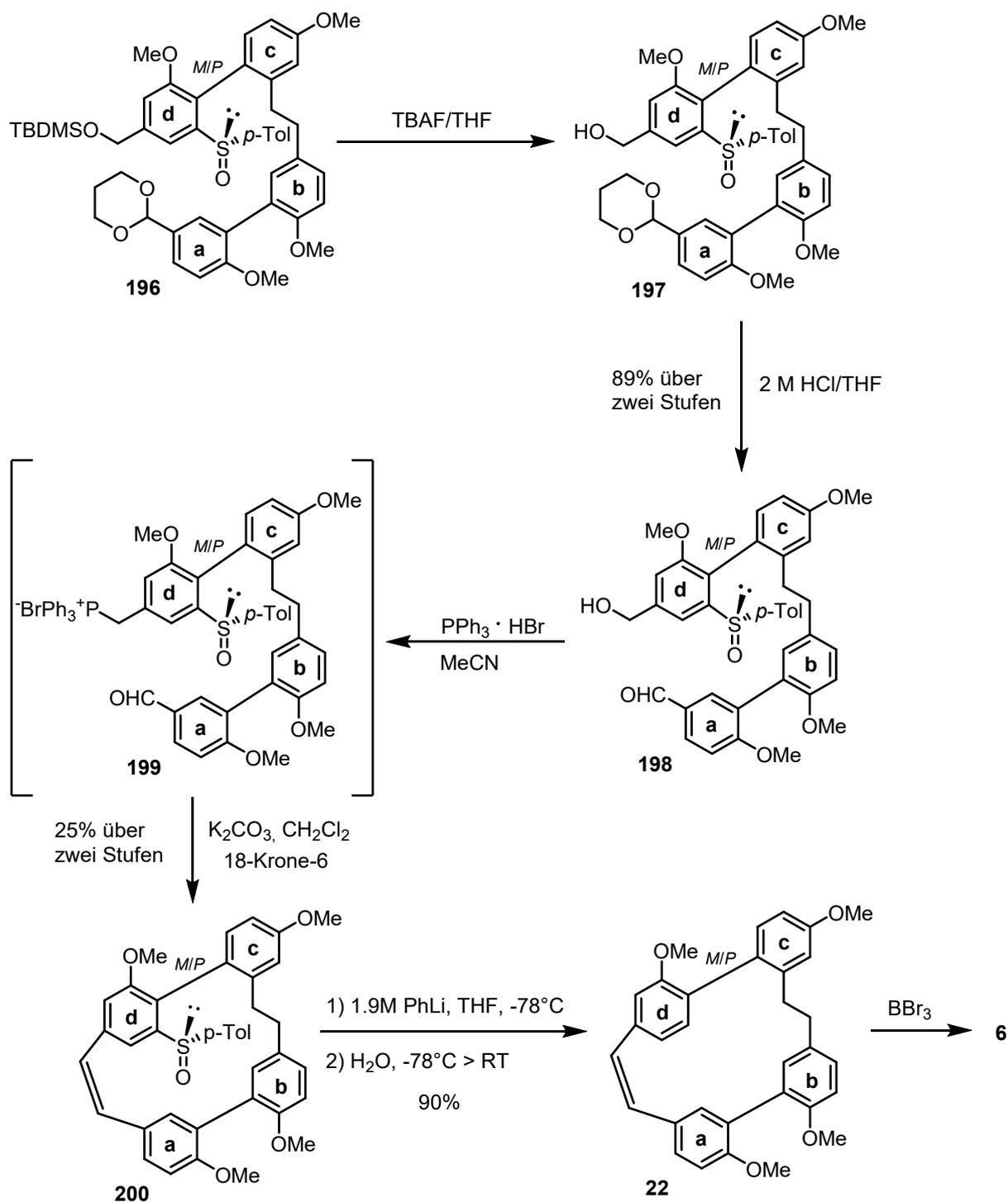
Ausgehend davon wurden mehrere SUZUKI-Kupplungsreaktionen mit dem erfolgreich hydrierten Boronat **195** durchgeführt. Als Liganden wurde einerseits der chirale Ligand (*M*)-BINAP **72** und andererseits der achirale Ligand SPhos **77** eingesetzt. Zusätzlich wurde eine SUZUKI-Kupplung ohne Ligand durchgeführt.



Schema 94: SUZUKI-Kupplung zur **a-b-c-d**-Einheit **196**

Auffällig war, dass die Ausbeuten und die de-Werte relativ konstant waren unabhängig vom eingesetzten Ligand oder der Temperatur. Einzig die SUZUKI-Variante ohne Ligand zeigte einen starken Einbruch des de-Wertes.

Ausgehend von der **a-b-c-d**-Einheit **196** wurden alle weiteren Transformationen planmäßig bis zum Isoplagiochin (**6**) durchgeführt. Dazu zählt Entschützung der Silyl- und Dioxanschutzgruppe, Umwandlung der erhaltenen OH-Gruppe zum Phosphoniumsalz mit anschließender Cyclisierung via WITTIG-Reaktion, Entfernung der p-Tolylsulfonylgruppe mit Ph-Li-Lösung und abschließender Entschützung der Methoxygruppen. Man erhält Isoplagiochin C (**6**) über sechs Stufen ausgehend von der **a-b-c-d**-Einheit **196** mit einem ee-Wert von 50 %.



Schema 95: Syntheseroute zum Isoplagiochin C (6)

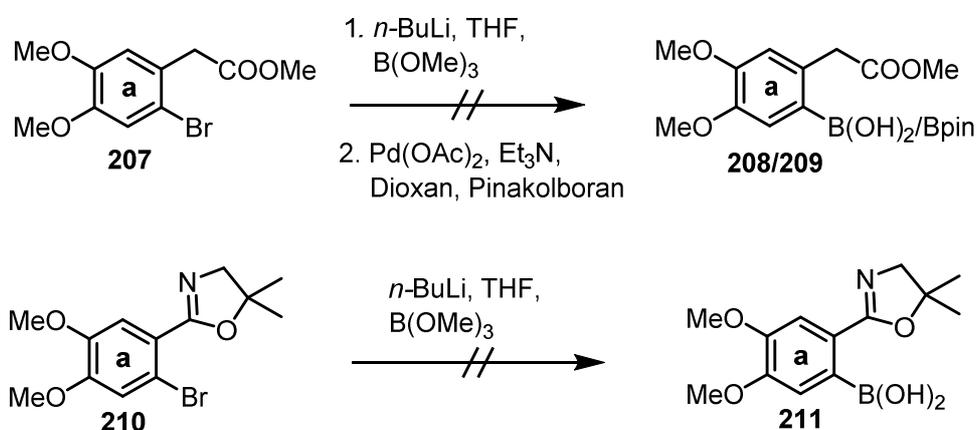
5.2 Versuche zur Synthese von Erybidin (15) und O-Methylerybidin (16)

5.2.1 Syntheseversuche zum Erybidin 15

Die Synthese von Erybidin **15** konnte in dieser Arbeit leider nicht realisiert werden.

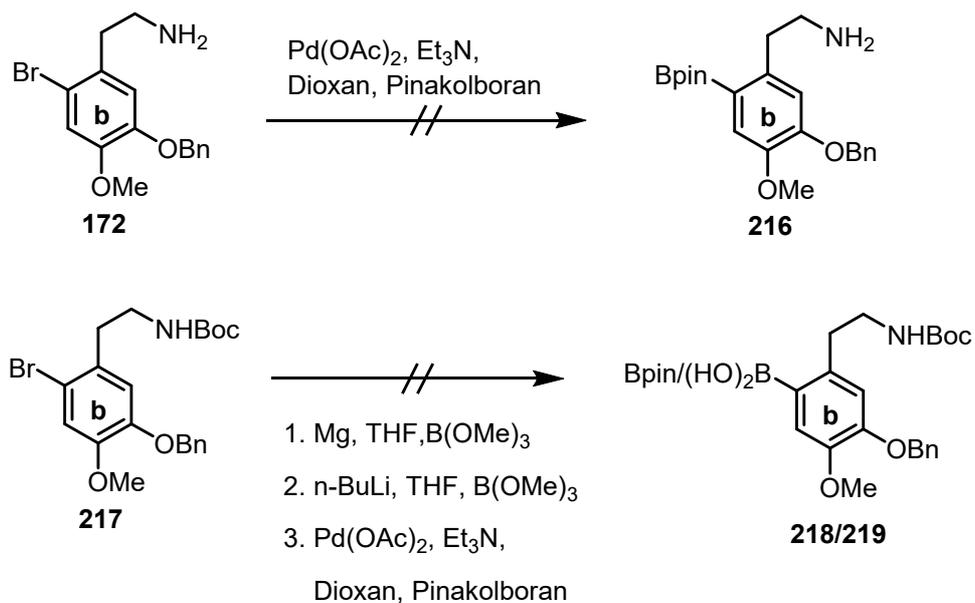
Aus keinem der bromierten Bausteine ließ sich eine Boronsäure-/Boronsäureesterfunktion synthetisieren.

Aus der Carbonsäure **64**, die zuerst auf mehrere Arten geschützt wurde, konnte auch durch mehrere Reaktionsvariationen keine Boronsäure-/Boronsäureesterfunktion erzeugt werden.



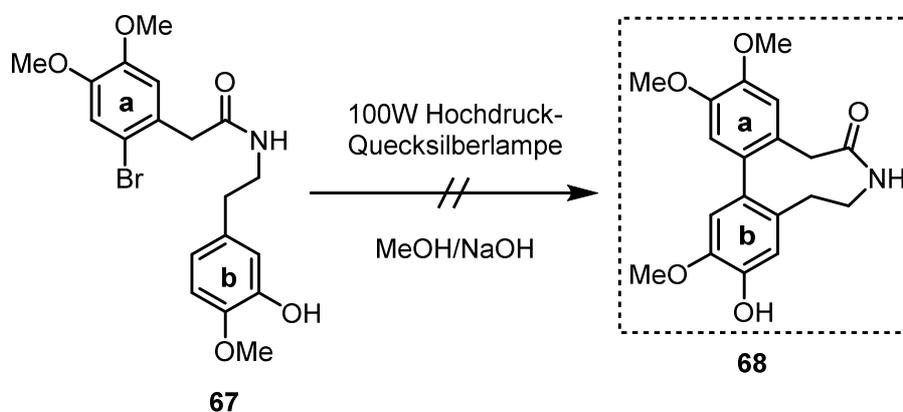
Schema 96: Syntheseversuche einer Boronsäure-/Boronsäureesterfunktion

Auch aus dem Amin-Baustein **172** und auch der Boc-geschützten Variante **217** konnte auf keine der versuchten Varianten die gewünschte Transformation erreicht werden.



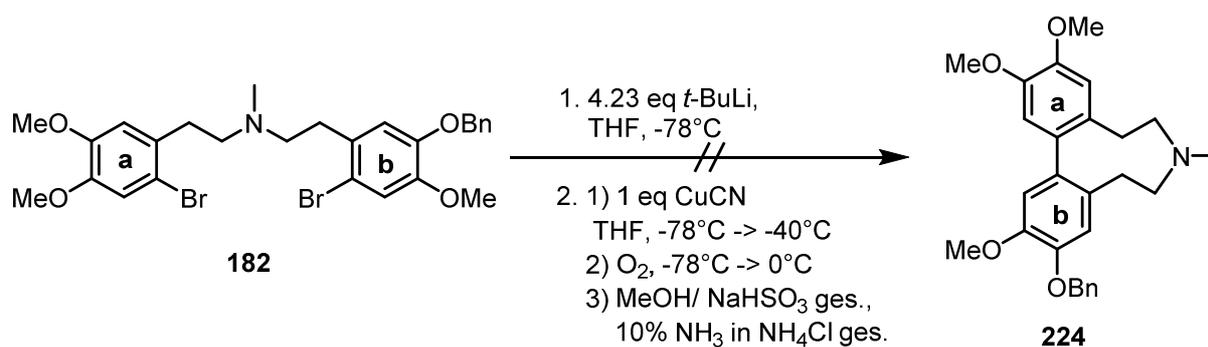
Schema 97: Syntheseversuche einer Boronsäure-/Boronsäureesterfunktion

Daraufhin wurde versucht Erybidin auf dem in der Literatur von *Ito et al.*^[30] zu gewinnen. Die Synthese der entscheidenden Vorstufe **66** gelang auch problemlos. Leider war die benötigte Quecksilberlampe zu dem Zeitpunkt auf unbestimmte Zeit ausser Betrieb und es musste nach neuen Synthesewegen gesucht werden.



Schema 98: Syntheseversuch nach *Ito et al.*

Daraufhin wurde eine Dibrom-Vorstufe **182** synthetisiert, von der aus mit einer Vorschrift nach *Lipshutz et al.*^[94] versucht wurde den Aufbau der Biarylachse zu verwirklichen. Doch auch diese Reaktion lief leider nicht erfolgreich.

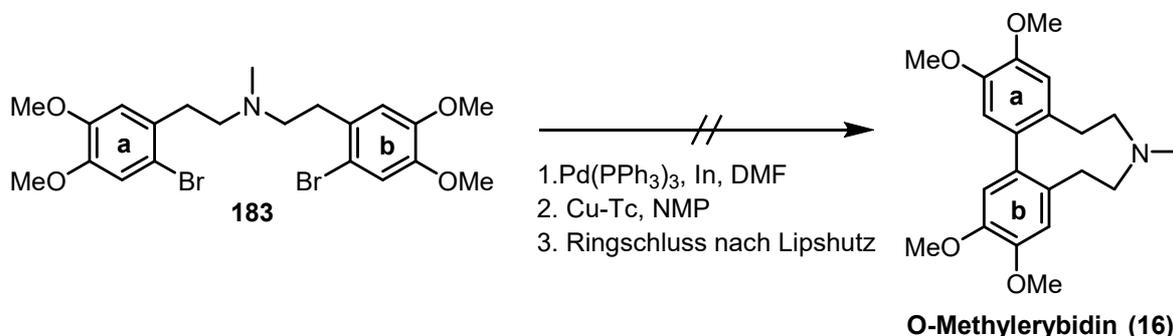


Schema 99: Syntheseversuche nach Lipshutz *et al.*

5.2.2 Syntheseversuche zum O-Methylerybidin (16)

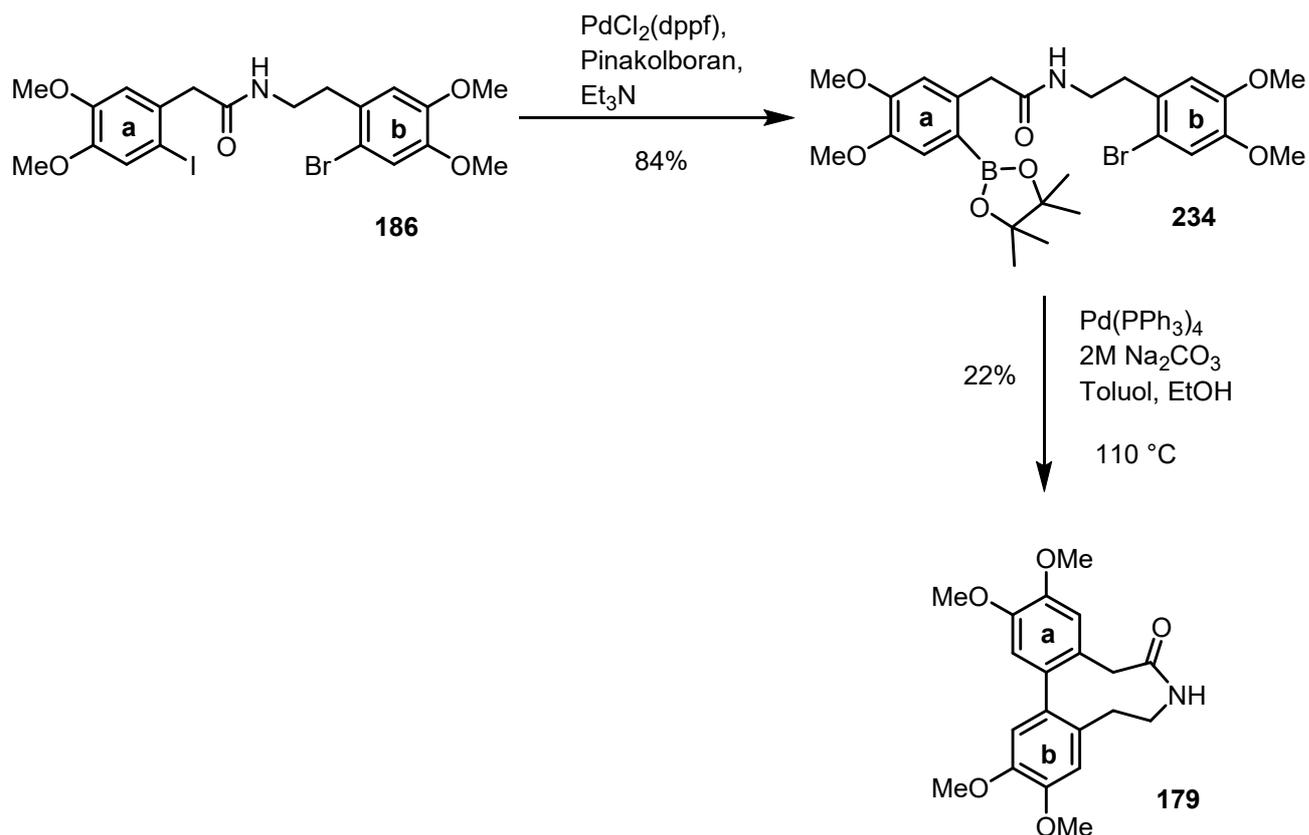
Wie bereits erwähnt wurde die Synthese des O-Methylerybidins (**16**) verfolgt, weil dadurch die mehrstufige Synthese der Vorstufen verzichtet werden konnte und so nach einem geeigneten Weg zur erfolgreichen Synthese des Ringsystems gesucht werden konnte.

Auch hier wurde eine entsprechende Dibrom-Vorstufe **183** synthetisiert und auf verschiedenen Wegen versucht eine Ullmann-artige Kupplung zum Ringschluss durchzuführen. Alle Versuche blieben jedoch erfolglos.



Schema 100: Syntheseversuche zum O-Methylerybidin **16**

Da keiner der Syntheseversuche mit den bromierten Moleküle Erfolg zeigte, wurde nun versucht über eine Iod-Vorstufe eine Boronsäure-/Boronsäureesterfunktion zu realisieren. Es gelang die Iod-Brom-Vorstufe **187** herzustellen und es gelang auch endlich mit Hilfe der Übergangsmetall-Eintopf-Reaktion den Boronsäureester **234** zu synthetisieren. Damit konnte nun versucht werden eine intramolekulare SUZUKI-Kupplung zum entscheidenden Ringschluss zum Molekül **179** verwirklichen was auch schlussendlich gelang.



Schema 101: Ringschluss zum cyclischen Amid **179**

Durch HPLC-Analysen an chiraler und achiraler konnte die Existenz stabiler Atropisomere gezeigt werden. Klar zu erkennen war, dass auf diesem Wege lediglich racemische Gemische erhalten werden konnte.

Abschließend kann man festhalten, dass die Herstellung einer Boronsäure-/Boronsäureesterfunktion aus den bromierten Vorstufen nicht möglich war. Gründe hierfür liegen sicherlich an den elektronenreichen aromatischen Ringsystemen, hierfür benötigt man iodierte Vorstufen.

Auch für die Ringschlussreaktion gibt es hohe Energiebarrieren zu überwinden. So konnte lediglich eine Variante der SUZUKI-Reaktion mit 110°C Reaktionstemperatur zum Erfolg zu führen, wobei die Ausbeute von 22% nicht sehr üppig ausfiel.

6 Ausblick

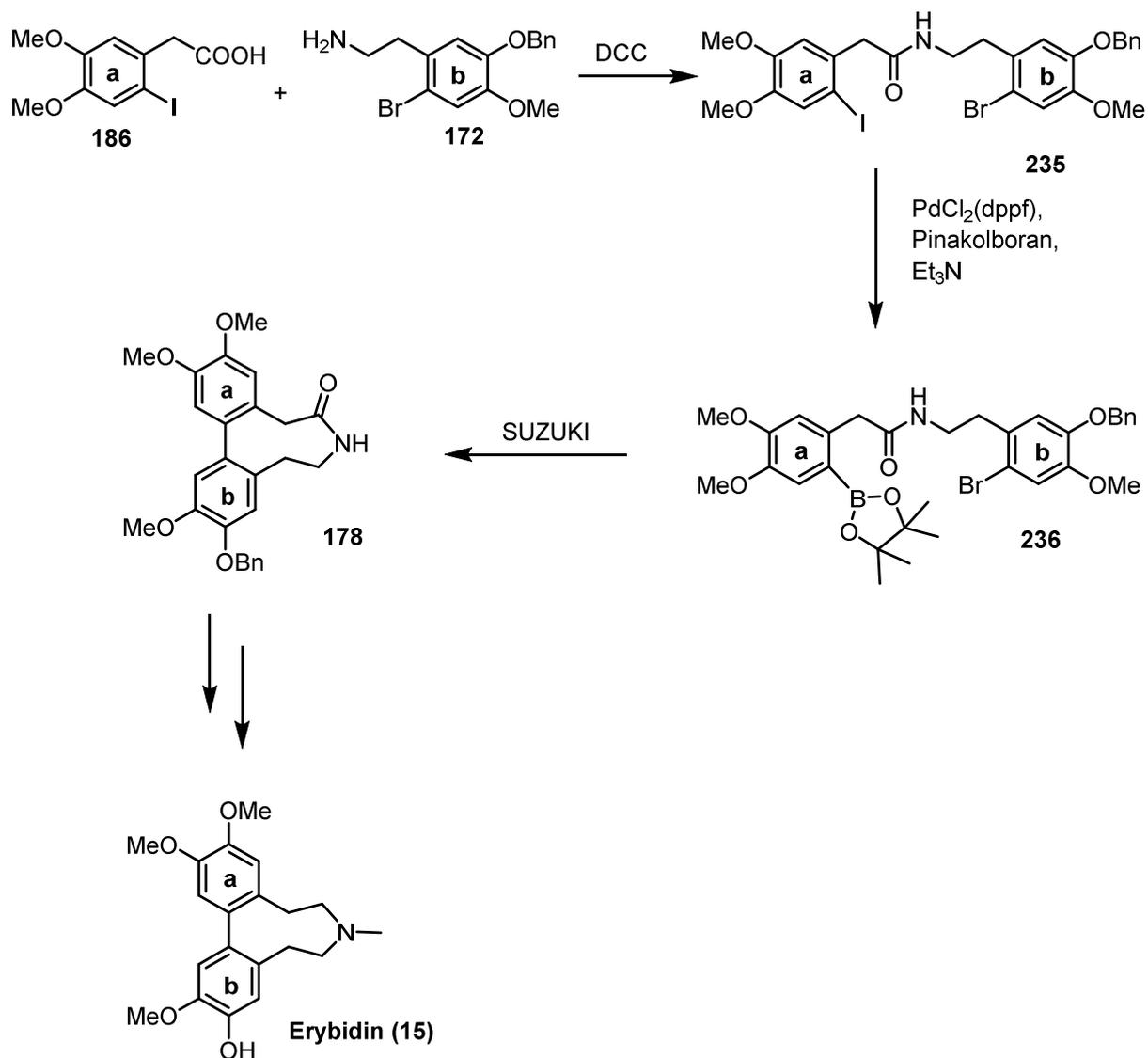
6.1 Atropdiastereoselektive SUZUKI-Reaktion zum Aufbau von Isoplagiochin C (6)

Die in dieser Arbeit durchgeführten atropdistereoselektiven SUZUKI-Reaktionen zeigen deutlich das Potential dieser Methode zur Synthese von enantiomeren-angereichertem Isoplagiochin C (6). Die erhaltenen 50% ee bezüglich des (*M*)-Enantiomers von Isoplagiochin C (6) stellen bereits ein gutes Ergebnis dar, können aber sicherlich noch verbessert werden. Eine weitere Optimierung dieser Reaktion bezüglich der Temperaturkontrolle, Zeit und des Ligand/Katalysator-Systems scheint möglich.

6.2 Totalsynthese von Erybidin (15) durch SUZUKI-Kupplung

Im Bereich des Erythrina-Alkaloids Erybidin (15) ergibt sich durch die Existenz der stabilen Atropisomere ein weites Forschungsfeld. Angefangen mit einer racemischen Totalsynthese des Erybidins (15) durch den bereits beim O-Methylerybidin (16) erfolgreichen Syntheseweg.

Ausgehend von den bereits bekannten Bausteinen 186 und 172 erhält man mittels DCC-Kupplung das Amid 235. Dieses wird in einer Übergangsmetall-katalysierten-Eintopfreaktion in den entsprechenden Boronsäureester 236 überführt. Durch die bereits erfolgreich angewendeten SUZUKI-Bedingungen erhält man in einer intramolekularen Kupplung das cyclische Amid 178. Es folgen die bereits bekannten Reduktions-, Methylierungs- und Entschützungsreaktionen und man kommt schlussendlich zum Erybidin (15). Somit kann man eine neue Totalsynthese des Erybidins (15) etablieren.



Schema 102: Totalsynthese des Erybidins (**15**) durch SUZUKI-Kupplung

Aller Voraussicht nach wird man auch hier ein racemisches Gemisch von Erybidin (**15**) erhalten. Dementsprechend kann auch hier versucht werden entsprechende Versuchsbedingungen (Temperatur, Zeit, Ligand/Katalysator-System) zu etablieren und zu optimieren, um eventuell enantiomeren-angereichertes Erybidin (**15**) zu erhalten. Dabei kann eventuell auf bereits im Arbeitskreis entwickelte Methoden zurückgegriffen werden.

Weiterhin kann auch die bereits erfolgreich etablierte *p*-Tolylsulfinylgruppe als chiraler *ortho*-Substituent zum Einsatz kommen. Hierfür müssten noch die entsprechenden Bausteine entwickelt werden und herausgefunden werden zu welchem Zeitpunkt sich die *p*-Tolylsulfinylgruppe am besten einführen liesse.

Experimenteller Teil

1 Allgemeine Angaben

Die **¹H-NMR- und ¹³C-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 CDCl₃ oder DMSO-d₆.

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 F₂₅₄ 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

Tab. 12: Korrelationsliste bezüglich Verbindungs- und Versuchsnummern

Verbindungsnummer	Versuchsnummer	Verbindungsnummer	Versuchsnummer
6	15	195	8
16	41,43	196	9
22	14	197	10
63	17	198	11
64	20	199	12
65	31	200	13
66	32	204	16
164	1	205	18
166	2	206	19
172	28	207	21
173	37	208	22
179	50	209	23
180	33	210	24
181	38	213	25
182	35	214	26
183	40	215	27
185	44	217	29
186	45	220	30
187	47	221	34
188	48	224	36
189	3	226	39
191	4	230	42
192	5	233	46
193	6	234	49
194	7		

3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AVV)

AVV 1: Intramolekulare WITTIG-Reaktion

Das Substrat (1.0 eq), K_2CO_3 (10 eq.), und eine Spatelspitze 18-Krone-6-Ether werden in wfr. CH_2Cl_2 (50 mL) für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert, mit EtOAc nachgespült und unter reduziertem Druck eingengt.

AVV 2: Katalytische Hydrierung von Stilbenen

In EtOAc (200 mL) wird das entsprechende Stilben (10.0 mmol) gelöst, mit NEt_3 (5 mL) und Palladium (5%) auf Aktivkohle (1.00 g) versetzt. Die Hydrierung erfolgt über Nacht bei RT und fünf bar. Danach filtriert man das Gemisch über eine dünne SiO_2 -Schicht, spült mit EtOAc nach und befreit von flüchtigen Bestandteilen.

AVV 3: Suzuki-Reaktion (1)

Zu einer Lösung aus Halogenkomponente (0.26 mmol, 1.0 eq), Ligand (SPhos, (M)/(P)-BINAP (**84**, **72/73**), 0.04 mmol, 0.15 eq), $Pd(OAc)_2$ (0.03 mmol, 0.1 eq), Boronsäureester (0.52 mmol, 2 eq) und Cs_2CO_3 (1.04 mmol, 4.0 eq) in 1,4-Dioxan (3.0 mL) wird unter Schutzgas Wasser (0.5 mL) zugegeben und bei 60°C bzw. 70°C für 48 h gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser abgequencht und filtriert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Solvens wird entfernt und das Rohprodukt wird über eine Flashchromatographie gereinigt (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

AVV 4: SUZUKI-Reaktion (2)

Der Boronsäureester (6.11 mmol, 1.1 eq) und die Halogenkomponente (5.55 mmol, 1.0 eq) werden in einem Gemisch aus Toluol (14 mL), EtOH (7 mL) und 2M Na_2CO_3 -Lösung (7 mL) gelöst. Das Lösemittelgemisch wird durch das Einleiten eines Argonstroms entgast. Dann wird das Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.17 mmol, 0.03 eq) als Katalysator hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h im Ölbad bei 105 °C erhitzt. Man filtriert das Gemisch über eine dünne SiO_2 -Schicht, spült mit EtOAc nach und befreit von den flüchtigen Bestandteilen. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

AVV 5: HENRY-Reaktion zu β -Nitrostyrenen

Der Aldehyd wird in Nitromethan gelöst und eine Spatelspitze EDDA zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung in einem vorgeheizten Ölbad unter Rückfluss 5 Minuten gekocht. Man ersetzt das Ölbad durch ein Eisbad, saugt den entstandenen Feststoff

ab und wäscht mit eiskaltem Isopropanol nach. Die Verbindung wird anschließend über Nacht im Exsikkator getrocknet.

AAV 6: Reduktion von Aldehyden mit Natriumborhydrid

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Aldehyd (5 mmol, 1 eq) in Ethanol wird NaBH₄ (2.75mmol, 0.55 eq) gegeben. Nach 1-2 h lässt man das Reaktionsgemisch auf RT erwärmen. Das Gemisch wird zwischen EtOAc und Wasser aufgeteilt. Die organische Phase wird mit Wasser (3x) und ges. NaCl (3x) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und einrotiert.

AAV 7: Reduktion von β -Nitrostyrenen

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Suspension von LAH (26.1 mmol, 5.22 eq) in 30 ml THF_{abs.} langsam unter Eiskühlung eine Lösung des β -Nitrostyrens (5.00 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF_{abs.} zugetropft. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 7 h refluxiert. Nach Quenchen mit Wasser, so wie dreimaligem extrahieren mit Et₂O wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel im Vakuum entfernt.

AVV 8: DCC-Kupplung

Die Säure (25.0 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung des Amins (25.0 mmol, 1.0 eq) in 50 ml DCM gegeben und gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden DCC (28.0 mmol, 1.2 eq) und DMAP (12.5 mmol, 0.5 eq) hinzugegeben und für 15 min gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung für 24 h bei RT gerührt. Danach wurden 50 ml einer 3:2 Dioxan/Wasser Lösung hinzugegeben und für eine weitere Stunde gerührt. Der entstandene Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert und mit DCM nachgespült. Das organische Filtrat wurde anschließend mit ges. NaCl-Lösung, 5% HCl und gesättigter NaHCO₃-Lösung je zwei Mal gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend aus Methanol umkristallisiert.

AVV 9: Amid-Reduktion

Das Amid (1.00 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoffatmosphäre in 25 ml THF_{abs.} gelöst und unter Eiskühlung Natriumborhydrid (12.1 mmol, 12.1 eq) sowie BF₃*Et₂O (7.08 mmol, 7.1 eq) hinzugegeben. Anschließend wurde auf Raumtemperatur aufgetaut und 24 h gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Isopropanol, Wasser und konz. HCl gequencht. Die Lösemittel wurden anschließend im Vakuum entfernt.

AVV 10: Reduktive-Aminierung

Das Amin (1.00 mmol, 1.0 eq) wurde in 100 ml MeOH gelöst und anschließend 37%ige Formaldehydlösung (11.0 mmol, 11.0 eq) hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt. Danach wurde langsam Natriumborhydrid (44.3 mmol, 44.25 eq.) hinzugegeben und erneut für 1 h gerührt. Nach einengen im Vakuum wurde der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen und mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

AAV 11: Kupplung der Dibromide via higher-order Cyanocuprate

Das Dibromid (2.00 mmol, 1.0 eq) wurde in 35 ml $\text{THF}_{\text{abs.}}$ gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurden (8.4 mmol, 4.2 eq., 1.5 M) $t\text{-BuLi}$ hinzuge tropft und die Lösung 0.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. CuCN (2.00 mmol, 1.0 eq) wurden unter Stickstoffatmosphäre in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt und vorsichtig erneut ausgeheizt. Nach Abkühlen auf RT wurden 35 ml $\text{THF}_{\text{abs.}}$ hinzugegeben und die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Danach wurde die zuvor bereitete Lösung in die CuCN -Suspension überführt. Das Gemisch wurde auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ aufgetaut und anschließend erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nun wurde 0.5 h getrockneter Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Nach Auftauen auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ wurde weitere 1.5 h Sauerstoff durch die Lösung geleitet. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von 2 ml eines Gemisches von MeOH und konz. wässriger NaHSO_4 gequencht und nach Abkühlen auf RT wurde sie in 100 ml einer 10%igen Lösung von NH_3 in konz. NH_4Cl gegossen. Es wurde 0.5 h gerührt und die organische Phase abgetrennt. Nach extrahieren der wässrigen Phase mit Et_2O (3x) wurden die vereinigten organischen Phasen je zweimal mit 5% HCl , ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte mittels Flash-Säulen chromatographie (Laufmittel: EtOAc mit 10% Net_3).

AAV 12: Indium-vermittelte Dibromkupplung

Das Substrat (1 eq., 1 mmol), Indium (1 eq., 1 mmol) und Triphenylphosphin (0.035 eq., 0.035 mmol) werden in DMF (5 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird über Nacht unter Schutzgas zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird mit ges. Na_2CO_3 -Lsg. (200 mL) gequencht, filtriert und mit EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser ($2 \times 5\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lsg. ($1 \times 5\text{ mL}$) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Lösemittel wird abrotiert und die Reinigung erfolgt mittels Säulen chromatographie (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$ 3:1).

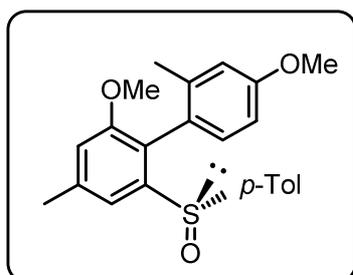
AVV 13: Übergangsmetall-katalysierte Darstellung von Boronsäureestern

Die iodierter Vorstufe (1 eq., 0.50 mmol) wird in wfr. Dioxan (2 mL) gelöst und die Lösung 10 min durch Einleiten eines Argonstromes entgast. Anschließend werden PdCl₂(dppf) (0.05 eq.), Et₃N (2.9 eq. 1.44 mmol) und Pinakolboran (1.5 eq., 0.75 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 gereinigt.

4 Beschreibung der Versuche

Versuch 1: SUZUKI-Kupplung des (S_S)-Iodaren 162 und dem Boronsäureester 163

Gemäß der **AVV 3** wird das (S_S)-Iodaren **162** (100 mg, 0.26 mmol) mit dem Boronsäureester **163** (129 mg, 0.52 mmol) in 1,4 Dioxan (3 mL) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 1:1).



2,4'-Dimethoxy-2',4-dimethyl-6-(*p*-tolylsulfinyl)-1,1'-biphenyl **164**

Ausbeute: 90 mg (91 % d. Th.)

hellgelbe Flüssigkeit

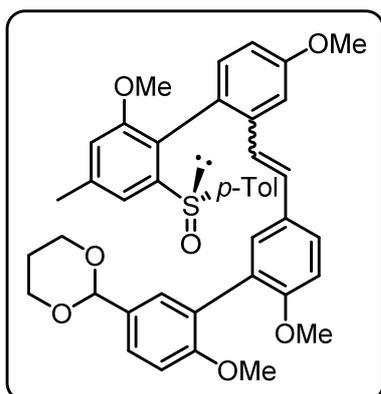
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.68 (s, 0.65 H), 7.58 (s, 0.35 H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.65 H), 7.14–7.08 (m, 1.3 H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1.3 H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1.3 H), 6.86–6.82 (m, 2 H), 6.59 (d, $J = 2.5$ Hz, 0.65 H), 6.55 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 0.35 H), 6.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.35 H), 3.85 (s, 2 H, OCH_3), 3.83 (s, 1 H, OCH_3), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 2.51 (s, 2 H, CH_3), 2.49 (s, 1 H, CH_3), 2.32 (s, 1 H, CH_3), 2.29 (s, 2 H, *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 2.15 (s, 1 H, *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$), 1.20 (s, 2 H, *p*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 159.7, 159.4, 156.9, 154.8, 145.3, 142.1, 141.5, 141.4, 141.1, 140.3, 139.9, 139.7, 138.3, 132.7, 131.8, 129.5, 129.3, 126.4, 126.2, 125.2, 125.1, 124.8, 116.0, 115.6, 115.5, 115.1, 114.2, 113.5, 111.1, 110.5, 56.98 (OCH_3), 55.83 (OCH_3), 55.21 (OCH_3), 55.16 (OCH_3), 21.98 (CH_3), 21.94 (CH_3), 21.43 (CH_3), 21.40 (CH_3), 20.40 (CH_3), 18.96 (CH_3).

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{IO}_3\text{S}$	380.1456	380.1446
[M+1] $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{IO}_3\text{S}$	381.1539	381.1524

Versuch 2: SUZUKI-Kupplung des (S_S)-Iodaren 162 mit dem Stilben 165

Der Boronsäureester **165** (1.44 g, 2.58 mmol) wird mit dem (S_S)-Iodaren **162** (500 mg, 1.29 mmol) entsprechend den SUZUKI-Bedingungen der **AVV 3** umgesetzt und mittels einer Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc/ CH_2Cl_2 2:1:1) gereinigt.



2-(5'-(2-(2',4-Dimethoxy-4'-methyl-6'-(p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)vinyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1,3-dioxan 166

Ausbeute: 712 mg (80% d. Th.)

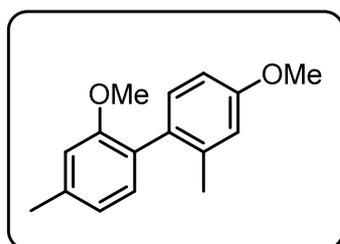
gelber Feststoff, Schmp.: 98–100°C

Komplexe NMR-Spektren

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₄₂ H ₄₂ O ₇ S	690.2704	690.2651

Versuch 3: Abspaltung der *p*-Tolylsulfinyl-Gruppe

Das Biaryl **164** (50.0 mg, 0.11 mmol) wird in EtOH (5 mL) gelöst und mit drei Spatelspitzen Raney-Nickel versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei RT gerührt und danach über eine dünne SiO₂-Schicht filtriert. Mit EtOAc wird nachgespült und von flüchtigen Bestandteilen befreit.



2,4'-Dimethoxy-2',4-dimethyl-1,1'-biphenyl 189

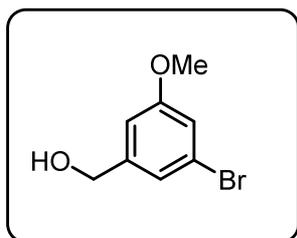
Ausbeute: 33 mg (95% d. Th.)

farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.83-6.75 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 2.41 (s, 3 H, CH₃), 2.12 (s, 3 H, CH₃).

Versuch 4: Reduktion zum (3-Brom-5-methoxyphenyl)methanol (191)

Gemäß **AAV 6** wird 3-Brom-5-methoxybenzaldehyd (205) (16.5 g, 76.7 mmol) in Ethanol (250 mL) mit NaBH₄ (1.62 g, 42.8 mmol) umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, n-Hexan/EtOAc 3:1).



(3-Brom-5-methoxyphenyl)methanol (191)

Ausbeute: 16.2 g (98% d. Th.)

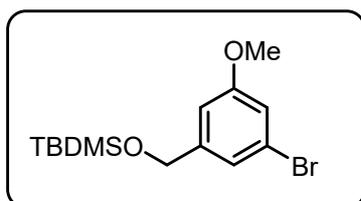
gelbes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.07 (s_{br} , 1 H), 6.95 (t, $J = 2.01$, 1 H), 6.82 (s_{br} , 1 H), 4.61 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 2.11 (s, 1 H, $-\text{OH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 160.5, 144.0, 122.9, 122.0, 116.2, 111.3, 64.5, 55.5.

Versuch 5: Synthese des TBDMS-geschützten Alkohols 192

Zu einer Lösung des Alkohols **191** (0.8 g, 3.7 mmol) in DMF gibt man *t*-Butyldimethylsilylchlorid (0.83 g, 5.5 mmol) und Imidazol (0.63 g, 9.2 mmol). Man lässt das Gemisch 12 Stunden bei 50 °C rühren. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt ist, gibt man ges. NaCl zu und extrahiert mit Diethylether. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. NaCl gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet.



((3-Brom-5-methoxybenzyl)oxy)(tert-butyl)dimethylsilan 192

Ausbeute: 1.22 g (quant.)

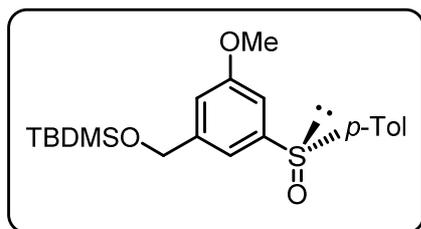
gelbe Flüssigkeit

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.01 (s_{br} , 1 H), 6.89 (s_{br} , 1 H), 6.80 (s_{br} , 1 H), 4.65 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$), 3.75 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 0.92 (s, 9 H, $-\text{O}_t\text{Bu}-$), 0.08 (s, 6 H, $-(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 160.3, 144.8, 122.5, 121.2, 115.5, 110.5, 64.1, 55.3, 25.9, 18.3, -5.3.

Versuch 6: Synthese des (S_S)-(+)-Sulfoxid 193

Unter Schutzgasatmosphäre werden Magnesiumspähne (636 mg, 26.2 mmol) mit wfr. THF (5 mL) überschichtet. Anschließend wird das Bromaren **192** (5.27 g, 26.2 mmol) durch ein Septum langsam zugespritzt. Die *GRIGNARD*-Reaktion wird zwischen 50 °C-60 °C gehalten und 1h bei RT gerührt. Das so erhaltene *GRIGNARD*-Reagenz wird durch einen Troftrichter wiederum zu einer Lösung aus (S_S)-(-)-Menthyl-*p*-tolylsulfinat (**51**) (7.00 g, 23.8 mmol) in Toluol (20 mL) bei 0 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei 0 °C gerührt und daraufhin mit einer ges. NH_4Cl -Lösung abgequencht. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 60 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch eine Schnellfiltration (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 1:1).



Tert-butyl((3-methoxy-5-(p-tolylsulfinyl)benzyl)oxy)dimethylsilan 193

Ausbeute: 5.52 g (54 % d. Th.)

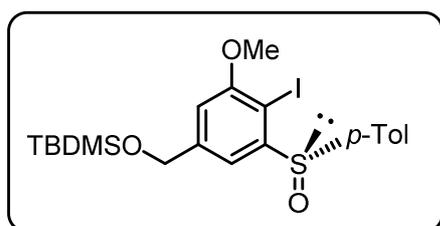
zähflüssiges braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.53 (d, $J = 8.28$ Hz, 2 H), 7.25 (d, $J = 8.03$ Hz, 2 H), 7.11 (s_{br} , 1 H), 7.08 (s_{br} , 1 H), 6.94 (s_{br} , 1 H), 4.70 (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.82 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.37 (s, 3 H, $-\text{p-Tol}$), 0.92 (s, 9 H, $-\text{O}_t\text{Bu-}$), 0.07 (s, 3 H, $-(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.06 (s, 3 H, $-(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 160.3, 146.9, 144.4, 142.3, 141.5, 129.9, 124.9, 114.3, 114.1, 107.5, 64.1, 55.4, 25.8, 21.3, 18.2, -5.4.

Versuch 7: Synthese des (S_S)-(+)-Iodsulfoxid 194

In einem Dreihalskolben mit Innenthermometer und unter Schutzgasatmosphäre wird das (S_S)-(+)-Sulfoxid **193** (2.00 g, 7.68 mmol) in wfr. THF (6 mL) vorgelegt. Bei -78°C wird langsam LDA (2 M in THF/ *n*-Heptan/ Ethylbenzol, AcroSealTM) (6 mL, 4.86 g, 22.0 mmol) hinzugegeben. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass die Innentemperatur stets unter -70°C bleibt. Nachdem die Reaktionsmischung 1 h bei -78°C gerührt hat, gibt man eine zuvor hergestellte Lösung aus Iod (2.34 g, 9.23 mmol) in THF (10 mL) tropfenweise hinzu. Die Reaktion wird über Nacht bei RT gerührt und dann mit einer ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (15 mL) abgequencht. Die wässrige und die organische Phase werden voneinander getrennt und man extrahiert die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 x 30 mL). Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Die Reinigung erfolgt mit Hilfe einer Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc/ CH_2Cl_2 2:1:1).



Tert-butyl((4-iodo-3-methoxy-5-(p-tolylsulfinyl)benzyl)oxy)dimethylsilan 194

Ausbeute: 2.65 g (67% d. Th.)

zähflüssiges gelbes Öl

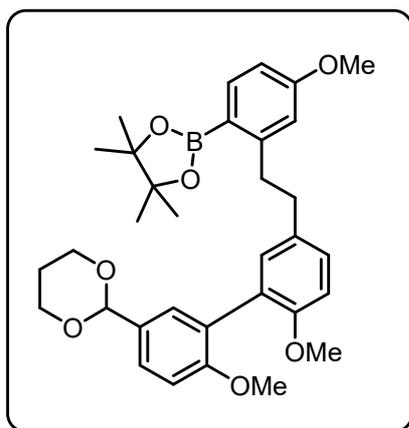
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.66 (d, $J = 8.28$ Hz, 2 H), 7.52 (s_{br} , 1 H), 7.21 (d, $J = 7.78$ Hz, 2 H), 7.02 (s_{br} , 1 H), 4.80 (s, 2 H, $-\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.90 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.35 (s, 3 H, $-\text{p-Tol}$), 0.95 (s, 9 H, $-\text{O}_t\text{Bu-}$), 0.12 (s, 3 H, $-(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.11 (s, 3 H, $-(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 158.2, 149.0, 145.0, 141.9, 141.5, 129.8, 126.8, 115.9, 110.7, 71.5, 64.1, 56.6, 34.5, 25.8, 21.4, -5.3.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₂₁ H ₂₉ O ₃ SiSi	516.0654	516.0651

Versuch 8: Hydrierung des a-b-c-Stilbens 165

Entsprechend der **AVV 2** wird das Stilben **165** (2.33 g, 4.20 mmol) umgesetzt. Anschließend filtriert man das Reaktionsgemisch und führt eine Reinigung mittels Säulenchromatographie durch (SiO₂, n-Hexan/EtOAc 3:1).



2-(2-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-4-methoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan 195

Ausbeute: 2.29 g (98% d. Th.)

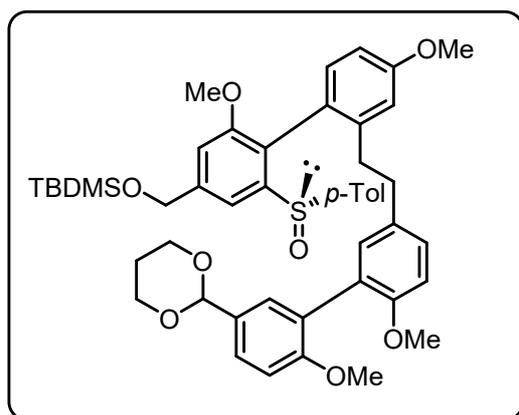
gelbliches, zähes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.68 (d, J = 7.95 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.13-7.10 (m, 2 H), 6.85 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8.3, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 5.39 (s, 1 H, -OCHO-), 4.17-4.13 (m, 2 H, OCH₂), 3.91-3.85 (m, 2 H, OCH₂), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 3.06-2.68 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-), 2.17-2.05 (m, 1 H, HCH), 1.33 (d, J = 13.5 Hz, 1 H, HCH), 1.22 (s, 12 H, B(OR)₂).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 161.8, 157.5, 155.3, 151.7, 138.2, 134.5, 131.6, 130.9, 129.3, 128.4, 128.0, 127.6, 126.1, 114.9, 110.9, 110.8, 110.7, 101.6, 83.2, 67.3, 55.9, 55.8, 55.0, 39.1, 39.0, 25.8, 24.9.

Versuch 9: SUZUKI-Kupplung des (S_S)-Iodaren 194 und dem Boronsäureester 195

Gemäß der **AVV 3** wird das (S_S)-Iodaren **194** (0.516 g, 1.00 mmol) mit dem Boronsäureester **195** (0.45 g, 0.80 mmol) in 1,4-Dioxan (9 mL) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (SiO₂, n-Hexan/EtOAc 1:1).



((2'-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2,4'-dimethoxy-6-(p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy)(tert-butyl)dimethylsilan 196

Ausbeute: 0.36 g (55 % d. Th.)

gelbes, zähes Öl

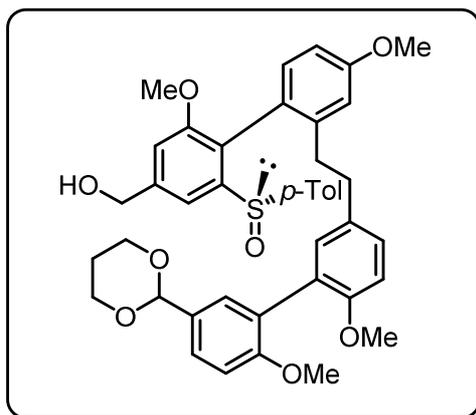
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.73 (s, 1H), 7.44 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 2.20$ Hz, 1 H), 7.24 (d, $J = 8.44$ Hz, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 7.03 (d, $J = 8.07$ Hz, 2 H), 6.95-6.91 (kombinierte Signale, 3 H), 6.89 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.5$ Hz, 1 H), 6.79-6.76 (kombinierte Signale, 2 H), 6.72 (s_{br} , 2 H), 5.50 (s, 1 H, -OCHO-), 4.89 (s, 2 H, -CH₂-OTBDMS), 4.28-4.24 (kombinierte Signale, 2 H, -OCH₂-), 4.02-3.95 (kombinierte Signale, 2 H, -OCH₂-), 3.87 (s, 3 H, -OCH₃), 3.74 (s, 3 H, -OCH₃), 3.72 (s, 3 H, -OCH₃), 3.69 (s, 3 H, -OCH₃), 2.29-2.20 (m, 1 H, -HCH-), 2.19 (s, 3 H, p-Tol), 1.44 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H, -HCH-), 0.97 (s, 9 H, O_tBu-), 0.15 (s, 6 H, -(CH₃)₂Si).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 159.8, 157.4, 157.2, 155.3, 145.2, 143.6, 143.4, 141.8, 140.9, 133.6, 131.8, 131.0, 129.5, 129.2, 127.9, 127.8, 127.6, 126.6, 126.3, 124.8, 113.8, 112.7, 110.8, 110.6, 110.5, 110.2, 101.6, 67.3, 64.7, 55.8, 55.8, 55.7, 55.2, 33.8, 33.5, 25.9, 25.8, 21.2, 18.4, -5.2.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₄₈ H ₅₈ O ₈ SiS	822.3556	822.3622

Versuch 10: Entfernung der Silylschutzgruppe

Zu einer Lösung des silylgeschützten Biaryl **196** (150 mg, 0.18 mmol) in THF_{abs.} (5 mL) tropft man langsam eine TBAF-Lösung (1.0 M in THF, 1 eq., 0.12 mL). Man lässt das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei RT rühren. Man nimmt in Diethylether auf, wäscht mit ges. NaCl-Lösung und rotiert das Lösemittel ab. Eine Aufreinigung erfolgt erst nach der nächsten Stufe.



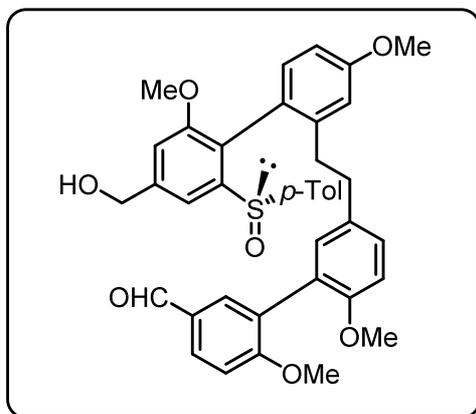
(2'-(2-(5'-(1,3-Dioxan-2-yl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-yl)ethyl)-2,4'-dimethoxy-6-(p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methanol 197

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.72 (s_{br} , 1H), 7.38 (dd, $J_1 = 2.26$ Hz, $J_2 = 8.53$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J = 2.26$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J = 8.28$ Hz, 1 H), 7.02 (s_{br} , 1 H), 6.96 (d, $J = 8.03$ Hz, 2 H), 6.89-6.86 (kombinierte Signale, 3 H), 6.89 (dd, $J_1 = 2.51$ Hz, $J_2 = 8.28$ Hz, 1 H), 6.77-6.74 (kombinierte Signale, 1 H), 6.69 (d, $J = 8.28$ Hz, 1 H), 6.64 (d, $J = 2.76$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J = 2.26$ Hz, 1 H), 5.45 (s, 1 H, -OCHO-), 4.70 (s, 2 H, - $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.24-4.20 (kombinierte Signale, 2 H, - $\text{OCH}_2\text{-}$), 3.97-3.90 (kombinierte Signale, 2 H, - $\text{OCH}_2\text{-}$), 3.81 (s, 3 H, - OCH_3), 3.69 (s, 3 H, - OCH_3), 3.68 (s, 3 H, - OCH_3), 3.62 (s, 3 H, - OCH_3), 2.20-2.15 (m, 1 H, -HCH-), 2.13 (s, 3 H, p-Tol), 1.40 (d, $J = 13.55$ Hz, 1 H, -HCH-).

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{S}$	708.2726	708.2757
[M+1] $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{S}$	709.2849	709.2790

Versuch 11: Entschützung der Aldehydfunktion

Man löst den ungereinigten, entschützten Biaryl **197** in einem Gemisch aus THF/2M HCl (1:1) und lässt über Nacht bei RT rühren. Dann extrahiert man das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan (3 x 10 mL), wäscht die organische Phase danach mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und mit ges. NaCl-Lösung (10 mL). Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Solvens entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc 1:1).



5'-(2-(4'-(Hydroxymethyl)-2',4-dimethoxy-6'-(p-tolylsulfinyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyd 198

Ausbeute: 107 mg (89% d. Th. über zwei Stufen)
gelblich-braunes Harz

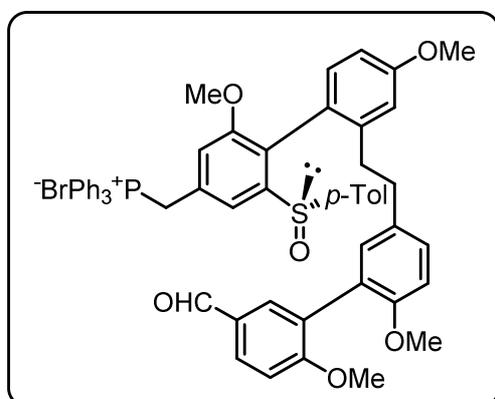
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.92 (s, 1 H, CHO), 7.88 (dd, $J_1 = 2.1$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1 H), 7.80 (s_{br} , 1 H), 7.70 (d, $J = 2.20$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.31$ Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.56$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J = 8.07$ Hz, 2 H), 6.92 (d, $J = 8.19$ Hz, 2 H), 6.89-6.85 (m, 2 H), 6.81 (d, $J = 8.44$ Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 2.45$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 1.96$ Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{OTBDMS}$), 3.87 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.84 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.72 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2.63-2.55 (m, 1 H), 2.32-2.24 (m, 1 H), 2.17 (s, 3 H, $p\text{-Tol}$), 2.03-1.96 (m, 1 H), 1.44-1.36 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 191.0, 162.1, 159.9, 157.2, 155.1, 143.3, 141.7, 140.7, 133.8, 132.5, 132.1, 131.7, 130.8, 129.5, 128.8, 128.5, 126.6, 126.1, 124.6, 113.9, 113.4, 110.8, 110.7, 110.5, 64.9, 60.4, 55.9, 55.8, 55.7, 55.2, 33.7, 33.6, 21.2.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{S}$	650.3004	650.2338
[M+1] $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{S}$	651.2411	651.2372

Versuch 12: Phosphoniumsalz aus der Alkoholgruppe

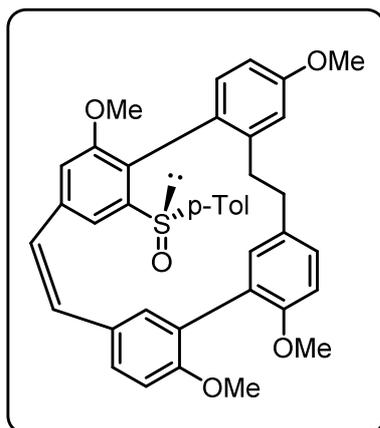
Man löst den Alkohol **198** 0.11 g (0.17 mmol) und Triphenylphosphinhydrobromid 0.07 g (0.2 mmol) in Acetonitril und lässt die Nacht unter Rückfluss rühren. Das Solvens wird abrotiert, mit Toluol versetzt und für eine Stunde bis zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der entstandene Feststoff abgesaugt und mit Hexan gewaschen. Das entstandene Produkt wird sofort und ohne Analyse in einer *WITTIG*-Reaktion umgesetzt.



5'-(2-(4'-((Bromtriphenyl-*i*-phosphaneyl)methyl)-2',4-dimethoxy-6'-(*p*-tolylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethyl)-2',6-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-3-carbaldehyd **199**

Versuch 13: WITTIG-Reaktion zum Ringschluss

Phosphoniumsalz **199** und K_2CO_3 werden in wfr. Dichlormethan vorgelegt. Anschließend wird eine Spatelspitze 18-Krone-6 zugegeben und 36 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung filtriert man nach Abkühlen das Reaktionsgemisch, wäscht nach und wäscht mit Wasser. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und zur Reinigung einer Säulenchromatographie (*n*-Hexan/EtOAc 1:1) unterworfen.



**(S,Z)-1⁴,2²,5⁴,6⁶-tetramethoxy-2⁶-(p-tolylsulfinyl)-
1(1,2),2(1,4),5,6(1,3)-tetrabenzenacyclooctaphan-3-
en 200**

Ausbeute: 26 mg (25 % d. Th. über zwei Stufen)
gelbliches Harz

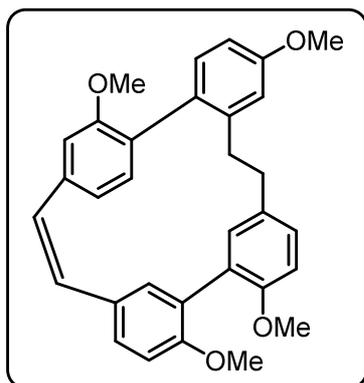
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.70 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 2.08 Hz, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 6.97 (s, 4 H), 6.93 (d, J = 8.07 Hz, 3 H), 6.74 (s, 1 H), 6.71 (d, J = 2.93 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.67 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H, -OCH₃), 3.83 (s, 3 H, -OCH₃), 3.79 (s, 3 H, -OCH₃), 3.48 (s, 3 H, -OCH₃), 2.28 (s, 3 H, p-Tol).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 159.9, 156.7, 156.5, 155.2, 145.7, 144.4, 141.6, 140.2, 139.8, 135.7, 133.5, 133.0, 131.1, 130.7, 130.1, 129.5, 128.4, 127.8, 127.8, 127.5, 127.2, 126.5, 124.4, 115.9, 114.4, 113.3, 111.1, 110.8, 110.5, 55.8, 55.8, 55.6, 55.2, 37.6, 35.3, 21.4.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₃₉ H ₃₆ O ₅ S	616.2286	616.2283

Versuch 14: Entfernung der Sulfoxid- Gruppe

Zu einer Lösung des Stilbens **200** (20 mg, 3.25 μmol) in wfr. THF (2 mL) wird bei -78°C langsam eine Lösung von PhLi (0.14 mL, 0.26 mmol, 1.9 M in Dibutylether) zugetropft und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wird Wasser gegeben und man lässt auf RT erwärmen. 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 Lösemittel wird der Rückstand durch Flashchromatographie gereinigt (SiO₂, n-Hexan / Ethylacetat 1:1).



Isoplagiochin C-Tetramethylether **22**

Ausbeute: 14 mg (90 % d. Th.)

hellgelber Feststoff

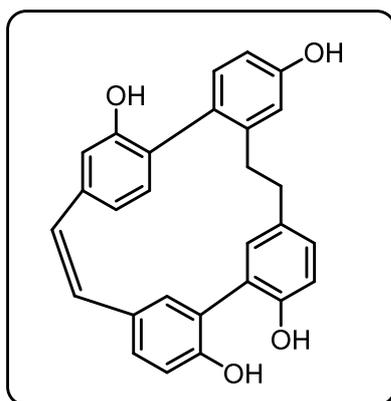
Drehwert: $[\alpha]_D^{23} = -136.0$ [$c = 0.18$, Chloroform]

Spektroskopische Daten bekannt.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₃₉ H ₃₆ O ₅ S	478.2135	478.2144

Versuch 15: Darstellung von Isoplagiochin C

Isoplagiochin C Tetramethylether **22** (48 mg, 0.1 mmol) wird in wfr. CH₂Cl₂ (15 mL) gelöst und bei -78°C langsam mit einer BBr₃-Lösung (5.00 mL, 5.00 mmol, 1 M in CH₂Cl₂) versetzt. Man lässt über Nacht auftauen, gibt bei RT Eiswasser (50 mL) zu und extrahiert die wässrige Phase mit EtOAc (3x 20 mL). Die vereinigte organische Phase wird mit NaCl-Lösung (2 x 30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Eine Analyse erfolgte sofort ohne zusätzliche Aufreinigung durch HPLC.



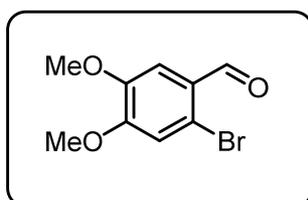
Isoplagiochin C (**6**)

Ausbeute: nicht bestimmt

Spektroskopische Daten bekannt.

Versuch 16: Bromierung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (203)

In einem Reaktionskolben werden 10.0 g (60.1 mmol) 3,4-Dimethoxybenzaldehyd **203** in 30 mL Essigsäure unter Rühren gelöst. Anschließend wird bei RT eine Lösung von 6.40 g (40.1 mmol) Brom in Essigsäure (30 mL) langsam dazu getropft und danach 3-4 h bei RT gerührt. Um die Auskristallisation der Titelverbindung zu vervollständigen, wird die Mischung mit Wasser versetzt und dann abgesaugt. Der Niederschlag wird in Methanol umkristallisiert, wieder mit Wasser versetzt und abfiltriert.

**2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd 204**

Ausbeute: 8.78 g (60 % d. Th.)

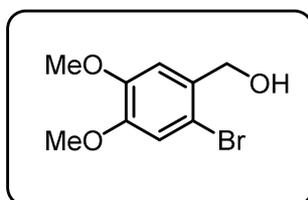
farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 10.20 (s, 1H, -CHO), 7.43 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H, -OCH₃), 3.94 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 190.8, 154.5, 148.9, 129.6, 126.6, 120.4, 115.5, 110.4, 56.5, 56.2.

Versuch 17: Reduktion von 2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd (204)

Entsprechend der **AVV 6** wird NaBH_4 (0.10 g, 2.6 mmol) zu einer Lösung von 2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**204**) (1.0 g, 4.1 mmol) in Ethanol (30 mL) gegeben. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

**(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)methanol 63**

Ausbeute: quant.

farbloser Feststoff

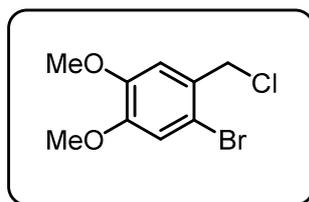
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.00 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H, -CH₂-), 3.87 (s, 3 H, -OCH₃), 3.86 (s, 3 H), 2.06 (s_{br}, 1 H, -OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 148.9, 148.5, 131.9, 115.4, 112.4, 111.8, 64.7, 56.2, 56.1.

Versuch 18: Chlorierung von (2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)methanol (63)

Zu einer eisgekühlten Lösung von (2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)methanol (**63**) (7.60 g, 30.9 mmol) in Toluol wird langsam und unter Rühren 6.97 mL (4.25 g, 30.7 mmol) Thionylchlorid zugetropft und anschließend 24 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann 30 min lang auf 60 °C erwärmt und mit 30 mL Eiswasser versetzt, mit Toluol aufgeteilt und getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2x50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und einrotiert. Die ausgefallenen Kristalle werden in

Toluol umkristallisiert und abfiltriert. Die Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).



1-Brom-2-(chloromethyl)-4,5-dimethoxybenzol 205

Ausbeute: 7.80 g (95% d. Th.)

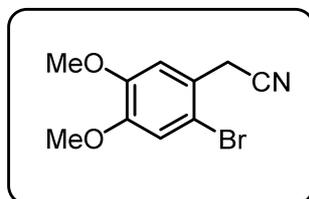
farblose Kristalle

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.03 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 4.67 (s, 2 H, -CH₂-), 3.88 (s, 3 H, -OCH₃), 3.87 (s, 3 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 149.8, 148.6, 128.6, 115.5, 114.5, 113.2, 56.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃), 46.5 (CH₂).

Versuch 19: Synthese von 2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)acetonitril (206)

Zu einer Lösung von Natriumcyanid (3 g, 0.10 mol) in DMSO (50 mL) gibt man tropfenweise eine Lösung des Chlorids (**205**) (10 g, 37.7 mmol) in DMSO (30 mL). Das Reaktionsgemisch wird 2.5 h bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen gibt man Wasser zur Reaktionsmischung und extrahiert mit Diethylether. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und das Solvens abrotiert. Das erhaltene Produkt wird durch eine Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt.



2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)acetonitril 206

Ausbeute: 9.01 g (93% d. Th.)

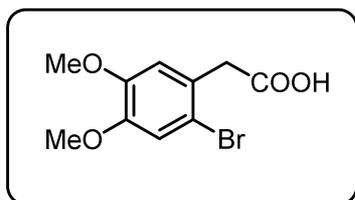
farbloser Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.04 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H, -OCH₃), 3.88 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 149.5, 148.9, 121.5, 117.3, 115.6, 113.6, 112.1, 56.3 (OCH₃), 56.2 (OCH₃), 24.3 (CH₂).

Versuch 20: Hydrolyse zur 2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)essigsäure (64)

Eine Mischung der Cyanoverbindung (**206**) (4.0 g, 15.7 mmol), NaOH (1.5 g, 37.5 mmol), Wasser (25 mL) und 2-Methoxyethanol (5 mL) wird 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, gibt man Wasser zu, wäscht mit Diethylether und neutralisiert mit 2 M HCl. Man extrahiert mit EtOAc, trocknet die organische Phase über MgSO₄ und rotiert das Solvens ab. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation in Toluol.

**2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)essigsäure 64**

Ausbeute: 2.79 g (65 % d. Th.)

farbloser, kristalliner Feststoff

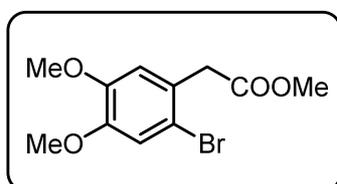
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.04 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 3.86 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.86 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3.77 (s, 2 H, CH_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 176.7, 149.0, 148.4, 125.3, 117.3, 115.5, 115.1, 113.9, 56.2 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 40.9 (CH_2).

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$	273.9899	273.9841

Versuch 21: Schützung der Carbonsäurefunktion

Man löst die Carbonsäure **64** (5.00 g, 18.2 mmol) in Methanol (30 mL) und gibt einige Tropfen konz. H_2SO_4 (0.5 mL) zu. Man lässt für eine Stunde bei RT rühren und gibt Wasser (100 mL) zu. Man extrahiert mit EtOAc (3 x 30 mL), wäscht mit Wasser (2 x 50 mL) und Brine (50 mL), trocknet über MgSO_4 und rotiert die flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer ab. Man erhält die Substanz als farblosen Feststoff.

**Methyl 2-(2-brom-4,5-dimethoxyphenyl)acetat 207**

Ausbeute: 5.04 g (96 % d. Th.)

farbloser Feststoff

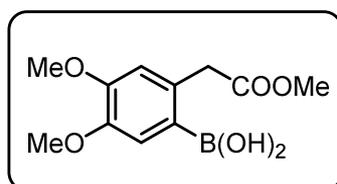
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.04 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 3.87 (s, 6 H, 2 x OCH_3), 3.74 (s, 2 H, CH_2), 3.73 (s, 3 H, COOMe).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 171.3, 148.8, 148.4, 125.9, 115.5, 114.9, 113.9, 56.2, 56.1, 52.2, 41.0.

Versuch 22: Boronsäure aus Carbonsäuremethylester 207

Carbonsäuremethylester **207** (0.29 g, 1.0 mmol) wird in wfr. THF (5 mL) gelöst. Man kühlt auf -78°C ab und gibt 2.5 M *n*-BuLi-Lsg. (0.48 mL, 1.2 mmol) so zu, dass die Temperatur -70°C nicht übersteigt. Nach beendeter Zugabe wird noch 4 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Dann wird Trimethylborat (0.156 g, 1.50 mmol) zugegeben. Man lässt das Gemisch über Nacht auftauen und hydrolysiert mit 2 M HCl (5 mL). Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 20 mL) extrahiert. Man extrahiert die vereinigten organischen Phasen

mit 2 M NaOH (2 × 20 mL) und säuert die wässrige Phase mit konz. HCl bis pH 1 an. Das Produkt wird abgesaugt und über CaCl₂ im Exsikkator getrocknet.

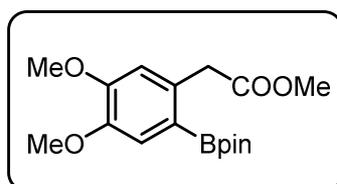


(4,5-dimethoxy-2-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenyl)boronsäure 208

kein Umsatz

Versuch 23: Boronsäureester aus Carbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von Carbonsäuremethylester **207** (0.29 g, 1.0 mmol) in Dioxan (3 mL) gibt man, unter Schutzgasatmosphäre, Triethylamin (405 mg, 4.0 mmol), Palladium(II)acetat (11.2 mg, 0.05 mmol), SPhos **77** (82.1 mg, 0.2 mmol) und tropfenweise Pinakolboran (384 mg, 3.0 mmol). Man lässt die Reaktionsmischung für 1 h bei 80 °C rühren. Nach Abkühlen auf RT gibt man ges. NH₄Cl-Lösung zu und extrahiert die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 10 mL). Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer einrotiert. Eine Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 3:1).

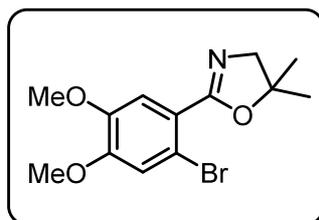


Methyl 2-(4,5-dimethoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetat 209

kein Umsatz

Versuch 24: Schützung der Carbonsäurefunktion durch eine Oxazolinschutzgruppe

Man rührt 2-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)essigsäure **64** (1.21 g, 4.40 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) und Thionylchlorid (1.89 mL, 25.8 mmol) bei RT für 24 h. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Vakuum entfernt und man erhält das entsprechende Säurechlorid. Dieses löst man in 10 mL CH₂Cl₂ und gibt es zu einer Lösung von 2-Methyl-2-aminopropanol (0.67 g, 7.54 mmol) in 10 mL CH₂Cl₂. Man rührt für 2 h bei RT, filtriert und rotiert das Lösemittel ab. Anschließend gibt man langsam Thionylchlorid (3.14 mL, 42.9 mmol) zu und rührt bei RT für 30 min. Das überschüssige Thionylchlorid wird wiederum im Vakuum entfernt. Man gibt 2 M HCl (20 mL) zu und wäscht mit Diethylether. Die wässrige Phase wird mit 2 M NaOH alkalisch gemacht und dreimal mit Diethylether (20 mL) extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wäscht man mit Wasser (50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL), trocknet über MgSO₄ und rotiert das Lösemittel ab. Die Aufreinigung erfolgt durch eine Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 5:1).



2-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydrooxazole 210

Ausbeute: 1.01 g (73 % d. Th.)

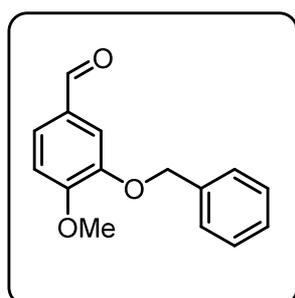
farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.04 (s, 1 H), 6.89 (s_{br} , 1 H), 3.98 (m, 2 H, CH_2), 3.88 (s, 3 H, - OCH_3), 3.87 (s, 3 H, - OCH_3), 3.73 (m, 2 H, CH_2), 1.33 (s, 3 H, CH_3), 1.33 (s, 3 H, CH_3).

kein ^{13}C -Spektrum aufgenommen

Versuch 25: Benzylierung von Isovanillin (212)

Zu einer Lösung von Isovanillin **212** (20.0 g, 131.6 mmol) und Kaliumhydroxid (8.00 g, 142.8 mmol) in Ethanol (120 mL) wird langsam Benzylchlorid (18.0 g, 142.2 mmol, 16.4 mL) zugetropft und 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 100 ml Wasser gequenchet und mit Ether extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Nach Aufreinigung durch Schnellfiltration (SiO_2 , *n*-Hexan/EtOAc 7:3) wurde das benzylgeschützte Isovanillin **213** als farblose Kristalle erhalten.



3-(Benzyloxy)-4-methoxybenzaldehyd 213

Ausbeute: 31.9 g (quant.)

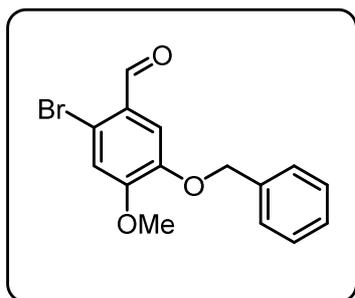
farblose Kristalle

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 9.80 (s, 1 H, CHO), 7.46–7.28 (m, 7 H), 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 5.16 (s, 2 H, OCH_2), 3.92 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 190.7, 155.1, 148.7, 136.3, 130.0, 128.6, 128.1, 127.5, 126.8, 111.5, 110.8, 70.8, 56.1.

Versuch 26: Bromierung von Isovanillinbenzylether 213

Zu einer Lösung von Isovanillinbenzylether **213** (15.2 g, 62.8 mmol) in DMF (200 mL) wird bei RT Brom (10.0 g, 62.8 mmol) in DMF (100 mL) langsam unter Rühren zugetropft. Das Gemisch kristallisiert anschließend über 4 h bei RT aus. Der Niederschlag wird mit Wasser versetzt und die organische Phase abgetrennt. Danach wird die organische Phase mit ges. NaHCO_3 -Lösung, ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wird bei vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.



5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxybenzaldehyd 214

Ausbeute: 14.5 g (72 % d. Th.)

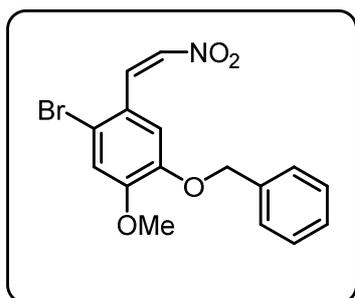
hellgelbe Kristalle

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 10.08 (s, 1 H, CHO), 7.37–7.24 (m, 6 H), 6.99 (s, 1 H), 5.08 (s, 2 H, OCH_2), 3.87 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 190.7, 155.1, 148.0, 135.9, 128.7, 128.3, 127.6, 126.4, 120.6, 115.8, 112.5, 70.9, 56.5.

Versuch 27: HENRY-Reaktion zum β -Nitrostyren 215

Entsprechend der **AVV 5** löst man O-Benzyl-6-Bromisovanillin **214** (0.5 g, 1.56 mmol) in Nitromethan (0.3 mL). Man erhält das β -Nitrostyren **215** als goldgelbe Blättchen.



4-Brom-2-methoxy-5-(2-nitrovinyl)phenylbenzoat 215

Ausbeute: 0.47 g (83 % d. Th.)

goldgelbe Blättchen

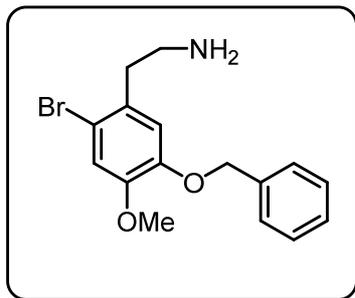
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.30 (d, J = 13.55 Hz, 1 H, $-\text{CHNO}_2$), 7.42–7.32 (m, 6 H), 7.13 (s, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H, OCH_2), 3.93 (s, 3 H, OCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 153.6, 147.9, 137.7, 136.9, 135.9, 128.8, 128.4, 127.4, 121.9, 119.7, 116.5, 112.6, 71.5, 56.4.

Versuch 28: Reduktion des β -Nitrostyrens 215

Einen ausgeheizten, mit Stickstoff gefluteten Dreihalskolben kühlt man auf 0 °C runter. NaBH_4 (0.03 g, 0.8 mmol) wird vorgelegt und man gibt THF (5 mL) und anschließend 1 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ -Lösung (5.0 mL, 5.0 mmol) bei 0 °C zu. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und man lässt die Mischung für 15 Minuten rühren. Die Lösung des β -Nitrostyrens (1.80 g, 5.0 mmol) in THF (20 mL) wird tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung für 5.5 h refluxiert. Nach Abkühlen auf RT quencht man die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von Wasser, säuert die Mischung (2 M HCl) an und erhitzt auf 80–85 °C für 2 h. Nachdem die Lösung abgekühlt ist, wäscht man die saure Phase mit Ether (2 x 30 mL) und setzt anschließend das Amin durch Addition einer 2 M NaOH-Lösung frei. Festes NaCl wird

zugegeben und das Produkt mit Ether (3 x 30 mL) extrahiert, über MgSO₄ getrocknet und das Solvens abrotiert.



2-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenyl)ethan-1-amin 172

Ausbeute: 1.31 g (78 % d. Th.)

weißer Feststoff

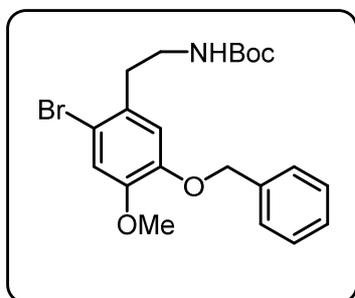
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.43–7.30 (m, 6 H), 7.03 (s, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 5.13 (s, 2 H, OCH₂), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 3.10 (t, J = 6.90 Hz, 2 H), 2.88 (t, J = 6.90 Hz, 2 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 148.9, 147.3, 136.7, 130.5, 128.6, 128.0, 127.4, 116.5, 116.2, 115.0, 71.2, 56.3, 53.3, 33.1.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₁₆ H ₁₈ BrNO ₂	335.0540	335.0521

Versuch 29: Boc-Schützung der Amin-Gruppe

Zu einer mit Argon gefluteten und auf 0 °C gekühlten Lösung von Amin **172** (1.06 g, 3.2 mmol) in THF (3 mL) gibt man 0.86 mL (0.87 g, 4.0 mmol) Diboc und anschließend vorsichtig DMAP (0.6 g, 4.8 mmol). Die Mischung lässt man über Nacht bei RT rühren. Man kühlt die Reaktionsmischung auf 0 °C und gibt vorsichtig 2 M HCl (2 mL) zu. Nach 5 Minuten rühren bei RT werden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wäscht man mit ges. NaCl-Lösung, trocknet über MgSO₄ und entfernt das Lösemittel bei vermindertem Druck. Die Aufreinigung erfolgt durch eine Säulenchromatographie (SiO₂, *n*-Hexan/EtOAc 5:1).



tert-Butyl (5-(benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)carbamate 217

Ausbeute: 1.09 g (78 % d. Th.)

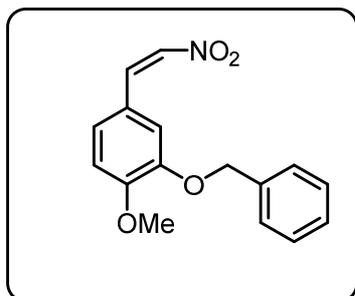
gelber Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.43–7.28 (m, 5 H), 7.02 (s, 1 H), 6.78 (s_{br}, 1 H), 5.09 (s, 2 H, OCH₂), 4.58 (s_{br}, 1 H, -NH-Boc), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 3.31 (d, J = 6.27 Hz, 2 H), 2.82 (t, J = 6.90 Hz, 2 H), 1.44 (s, 9 H, -NH-Boc).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 155.9, 149.0, 147.5, 136.6, 130.2, 128.6, 128.0, 127.5, 116.2, 115.0, 71.3, 56.3, 28.4, 28.0, 27.7.

Versuch 30: HENRY-Reaktion zum β -Nitrostyren 220

Gemäß **AVV 5** löst man O-Benzylisovanillin **213** (4.85 g, 20.0 mmol) in Nitromethan (20 mL). Man erhält das β -Nitrostyren **220** als goldgelbe Blättchen.



2-(Benzyloxy)-1-methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzol 220

Ausbeute: 4.39 g (77 % d. Th.)

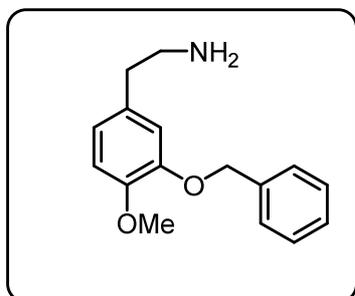
goldgelbe Blättchen

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.90 (d, J = 13.55 Hz, 1H, CHNO_2), 7.46–7.33 (m, 6 H), 7.17 (dd, J_1 = 8.28 Hz, J_2 = 2.01 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.01 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.28 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H, OCH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 153.5, 148.6, 139.3, 136.3, 135.2, 128.8, 128.2, 127.3, 124.9, 122.7, 113.3, 111.8, 71.3, 56.1.

Versuch 31: Reduktion des β -Nitrostyrens 220

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einer Suspension von LAH (0.49 g, 12.8 mmol, 5.22 eq) in 30 ml THF_{abs} langsam unter Eiskühlung eine Lösung des β -Nitrostyrens **220** (0.71 g, 2.5 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF_{abs} zugetropft. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch 7 h refluxiert. Nach Quenchen mit Wasser, so wie dreimaligem extrahieren mit Et_2O wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und die Lösemittel im Vakuum entfernt.



2-(3-(Benzyloxy)-4-methoxyphenyl)ethan-1-amin 65

Ausbeute: 0.57 g (89 % d. Th.)

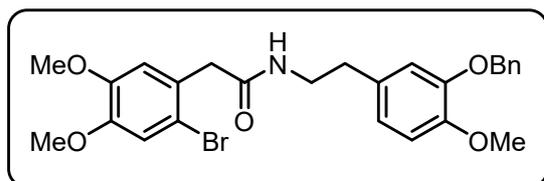
gelbes Öl

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.44–7.28 (m, 5 H), 6.83–6.73 (m, 3 H), 5.13 (s, 2 H, OCH_2), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 2.86 (t, J = 6.78 Hz, 2 H), 2.62 (t, J = 6.78 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 148.2, 148.0, 137.2, 132.2, 128.5, 127.8, 127.4, 121.5, 115.1, 112.0, 71.1, 56.1, 43.4, 39.2.

Versuch 32: DCC-Kupplung von Carbonsäure 64 und Amin 65

Entsprechend der **AAV 8** wurde das Amin **65** (2.18 g, 6.22 mmol) in 30 ml DCM_{abs} gelöst und unter Rühren die Säure **64** (1.70 g, 6.22 mmol) hinzugegeben. Danach wurden unter Eiskühlung DCC (1.53 g, 7.39 mmol) und DMAP (379 mg, 3.11 mmol) hinzugegeben. Die Zielverbindung **66** wurde als farbloser Feststoff erhalten.



N-(3-(benzyloxy)-4-methoxyphenethyl)-2-(2-bromo-4,5-dimethoxyphenyl)acetamide 66

Ausbeute: 3.22 g (98 % d. Th.)

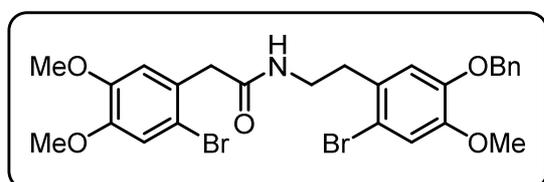
farbloser Feststoff

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.45–7.30 (m, 5 H), 6.98 (s, 1 H), 6.75–6.73 (m, 2 H), 6.68 (d, J = 2.01 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 2.01 Hz, J = 8.03 Hz, 1 H), 5.41 (s_{br} , 1 H, -NH-), 5.09 (s, 2 H, OCH_2), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 3.56 (s, 2 H, CH_2), 3.41 (q, J = 6.78 Hz, 2 H), 2.65 (t, J = 6.90 Hz, 2 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 169.8, 148.9, 148.7, 148.4, 148.2, 137.1, 131.0, 128.5, 127.9, 127.4, 126.6, 121.3, 115.5, 114.7, 114.7, 113.7, 111.9, 71.0, 56.2, 56.1, 56.1, 43.6, 40.7, 34.9.

Versuch 33: DCC-Kupplung von 64 und 172

Entsprechend der **AAV 8** wurde das Amin **172** (2.17 g, 6.22 mmol) in 30 ml DCM_{abs} gelöst und unter Rühren die Säure **64** (1.70 g, 6.22 mmol) hinzugegeben. Danach wurden unter Eiskühlung DCC (1.53 g, 7.39 mmol) und DMAP (376 mg, 3.08 mmol) hinzugegeben. Die Zielverbindung **180** wurde als farbloser Feststoff erhalten.



N-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)-2-(2-brom-4,5-dimethoxyphenyl)acetamid 180

Ausbeute: 3.70 g (98 % d. Th.)

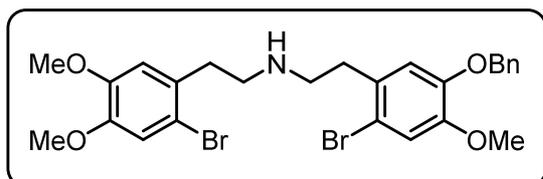
farbloser Feststoff

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.43–7.31 (m, Ar-H), 6.98 (s, Ar-H), 6.97 (s, Ar-H), 6.76 (s, Ar-H), 6.73 (s, Ar-H), 5.47 (bs, NH), 5.06 (s, OCH_2), 3.85 (s, OCH_3), 3.83 (2x s, OCH_3), 3.57 (s, CH_2CO), 3.44 (dt, CH_2 , J = 7.0 Hz), 2.81 (t, Ar- CH_2 , J = 7.0 Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 169.9, 149.1, 148.9, 148.7, 147.6, 136.6, 129.8, 128.6, 128.1, 127.5, 126.5, 116.0, 115.6, 114.9, 114.8, 113.7, 71.2, 56.2, 56.1 (x2), 43.6, 39.6, 34.9

Versuch 34: Amid-Reduktion von 180

Zu einer Lösung des Amids **180** (0.484 g, 0.798 mmol) in THF_{abs} wurden gemäß **AAV 9** unter Eiskühlung Natriumborhydrid (0.378 g, 10.0 mmol) und BF_3 -Etherat (0.784 g, 0.7 ml, 5.52 mmol) hinzugegeben.



N-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)-2-(2-brom-4,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-amin 221

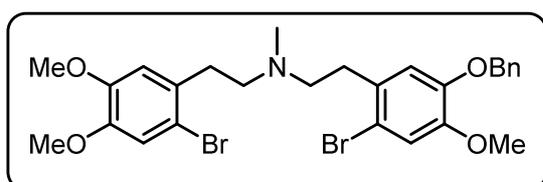
Ausbeute: 0.412 g (87 % d. Th.)
farbloser Feststoff

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.44–7.23 (m, 5H, Ar-H), 7.02 (s, 1H, Ar-H), 6.98 (s, 1H, Ar-H), 6.76 (s, 1H, Ar-H), 6.74 (s, 1H, Ar-H) 5.09 (s, 2H, OCH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 2.90–2.79 (m, 8H, CH_2CH_2), 2.77 (bs, 1H, NH).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 148.4, 148.0, 147.7, 145.43, 136.7, 129.0, 128.6, 127.5, 127.4, 116.3, 114.0, 71.3, 56.2, 30.3, 29.7.

Versuch 35: Reduktive Aminierung des Amins 221

Gemäß **AAV 10** wurde das Amin **221** (0.370 g, 0.73 mmol) in 50 ml Methanol gelöst und über eine Spritze 37% Formaldehydlösung (0.6 ml, 8.03 mmol) zugetropft und NaBH_4 (1.22g, 32.3 mmol) hinzugegeben.



N-(5-(Benzyloxy)-2-brom-4-methoxyphenethyl)-2-(2-brom-4,5-dimethoxyphenyl)-N-methylethan-1-amin 182

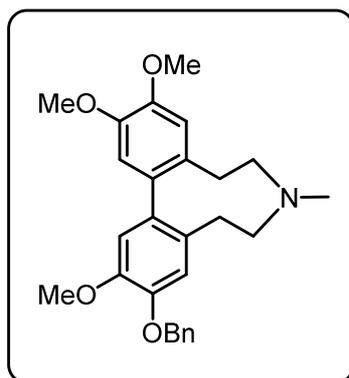
Ausbeute: 0.35 g (81 % d. Th.)
farbloser Feststoff

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.43–7.29 (m, 5H, Ar-H), 7.01 (s, 1H, Ar-H), 6.99 (s, 1H, Ar-H), 6.80 (s, 1H, Ar-H), 6.75 (s, 1H, Ar-H) 5.11 (s, 2H, OCH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 2.88–2.61 (m, 8H, CH_2CH_2), 2.44 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 148.4, 148.5, 148.1, 147.5, 136.7, 131.4, 128.6, 127.9, 127.4, 116.3, 116.1, 115.5, 114.8, 114.1, 113.3, 71.3, 42.2, 33.4, 33.3.

Versuch 36: Kupplung durch *higher-order* Cyanocuprat

Das Dibromid **182** (250 mg, 0.48 mmol) wurde in 15 ml THF_{abs} gelöst und bei -78°C mit *t*-BuLi (1.27 ml, 0.130 g, 2.03 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung wird dann entsprechend **AAV 11** bei -78°C zu einer Suspension von CuCN (43.4 mg, 0.48 mmol) in 10 ml THF_{abs} gegeben.

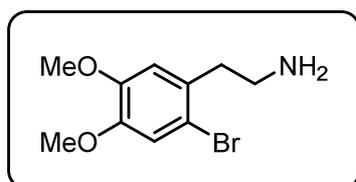


3-(Benzyloxy)-2,11,12-trimethoxy-7-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-dibenzo[d,f]azonin 224

kein Umsatz

Versuch 37: Bromierung von 3,4-Dimethoxyphenethylamin (225)

Es wird 3,4-Dimethoxyphenethylamin (**225**) (3.62 g, 20.0 mmol, 3.4 ml) in 50 ml Eisessig gelöst und Brom (3.48 g, 22.0 mmol, 1.1 ml) in 10 ml Eisessig hinzugegeben. Anschließend wird 4.5 h bei RT gerührt, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit 100 ml DCM gewaschen. Der Filtrückstand wird in Wasser aufgenommen und mit KOH alkalisch gemacht, mit DCM extrahiert und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck entfernt.



6-Brom-3,4-dimethoxyphenethylamin 173

Ausbeute: 3.87 g (75 % d. Th.)

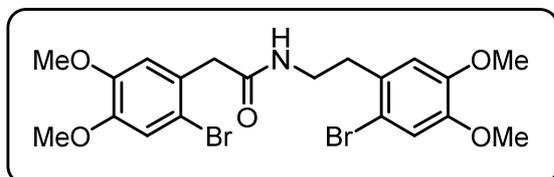
braunes Pulver

^1H -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 7.00 (s, Ar-H), 6.74 (s, Ar-H), 3.85 (s, OCH_3), 3.84 (s, OCH_3), 2.96 (t, CH_2 , $J = 6.9$ Hz), 2.83 (t, ArCH_2 , $J = 6.9$ Hz), 2.00 (s_{br} , 2 H, NH_2).

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ (ppm) = 148.3, 148.1, 130.9, 115.6, 114.3, 113.4, 56.1, 56.1, 42.2, 39.6.

Versuch 38: DCC-Kupplung von 64 und 173

Entsprechend der **AAV 8** wurde das Amin **173** (1.62 g, 6.22 mmol) in 30 ml DCM_{abs.} gelöst und unter Rühren die Säure **64** (1.70 g, 6.22 mmol) hinzugegeben. Danach wurden unter Eiskühlung DCC (1.53 g, 7.39 mmol) und DMAP (376 mg, 3.08 mmol) hinzugegeben. Die Zielverbindung **181** wurde als farbloser Feststoff erhalten (3.02 g, 5.85 mmol, 94% d. Th.).



N-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(2-brom-4,5-dimethoxyphenyl)acetamid 181

Ausbeute: 3.02 g (94 % d. Th.)

farbloser Feststoff

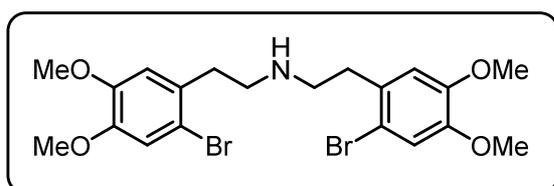
¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.00 (s, Ar-H), 6.94 (s, Ar-H), 6.78 (s, Ar-H), 6.68 (s, Ar-H), 5.52 (bs, NH), 3.88 (s, OCH₃), 3.85 (s, OCH₃), 3.84 (s, OCH₃), 3.82 (s, OCH₃), 3.60 (s, CH₂CO), 3.50 (dt, CH₂, J = 7.9 Hz), 2.87 (t, Ar-CH₂, J = 7.0 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 170.0, 148.9, 148.7, 148.5, 148.3, 129.9, 126.5, 115.6, 115.5, 114.8, 114.2, 113.7, 113.2, 56.2, 56.1, 56.1, 56.1, 43.6, 39.7, 35.0.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] C ₂₀ H ₂₃ Br ₂ NO ₅	514.9946	514.9943

Versuch 39: Amid-Reduktion von 181

Zu einer Lösung des Amids **181** (0.413 g, 0.798 mmol) in THF_{abs.} wurden gemäß **AAV 9** unter Eiskühlung Natriumborhydrid (0.378 g, 10.0 mmol) und BF₃-Etherat (0.784 g, 0.7 ml, 5.52 mmol) hinzugegeben.



Bis(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)amin 226

Ausbeute: 0.38 g (94 % d. Th.)

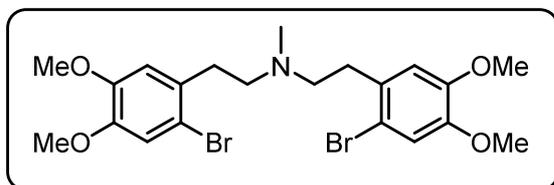
farbloser Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.99 (s, Ar-H), 6.95 (s, Ar-H), 6.75 (s, Ar-H), 6.70 (s, Ar-H), 3.87 (s, OCH₃), 3.85 (2x s, OCH₃), 3.83 (s, OCH₃), 2.87–3.08 (m, CH₂CH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 148.6, 148.4, 125.3, 115.5, 114.3, 113.5, 56.2, 56.1, 42.3, 39.8.

Versuch 40: Reduktive Aminierung des Amins 226

Gemäß **AAV 10** wurde das Amin **226** (0.370 g, 0.73 mmol) in 50 ml Methanol gelöst und über eine Spritze 37% Formaldehydlösung (0.6 ml, 8.03 mmol) zugetropft und NaBH₄ (1.22g, 32.3 mmol) hinzugegeben.



N-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(2-brom-4,5-dimethoxyphenyl)-N-methylethan-1-amin 183

Ausbeute: 0.37 g (98 % d. Th.)

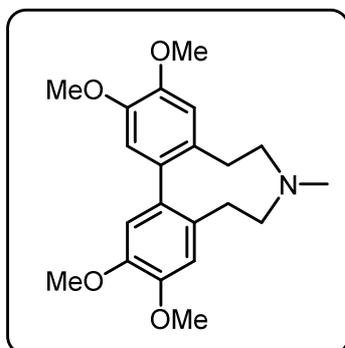
farbloser Feststoff

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 6.99 (s, Ar-H), 6.76 (s, Ar-H), 3.89 (s, OCH₃), 3.85 (s, OCH₃), 2.89–2.91 (m, CH₂CH₂), 2.67–2.71 (m, CH₂CH₂), 2.47 (s, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 148.5, 148.1, 131.5, 115.6, 114. 1, 113.3, 57.3, 56.2, 56.1, 42.2, 33.6.

Versuch 41: Indium-vermittelte Dibromkupplung

Gemäß **AAV 12** wurden Amin **183** (0.90 g, 1.74 mmol), Indium (0.2 g, 1.74 mmol) und Triphenylphosphin (0.02 g, 0.07 mmol) in 8 mL DMF glöst und umgesetzt.



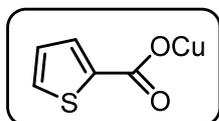
O-Metherybidin 16

kein Umsatz

Versuch 42: Synthese von Cu-Tc 230

In einem 100 mL Rundkolben gibt man Thiophen-2-carbonsäure **229** (10.0 g, 78.0 mmol), Kupfer(I)-oxid (2.80 g, 19.6 mmol) und Toluol (50 mL). Die Reaktionsmischung wird über Nacht und mit einem Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt. Man lässt die gelb-braune Suspension auf 60 °C abkühlen und saugt ab. Unter Stickstoffatmosphäre wird der Filterkuchen mit sauerstofffreiem Methanol (50 mL) gewaschen und anschliessend mit Diethylether bis das Eluens farblos ist. Das erhaltene Produkt wird im Stickstoffstrom und

anschliessend im Exsikkator getrocknet. Das Produkt erhält man als gelblich-grünes, luftstabiles Pulver.



Kupfer(I)-Thiophen-2-carboxylat 230

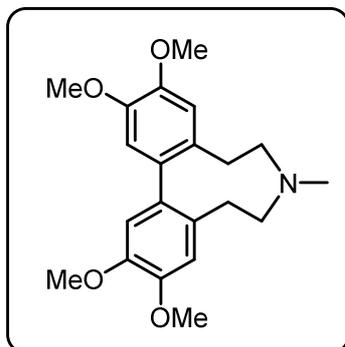
Ausbeute: 13.2 g (89 % d. Th.)

gelblich-grünes Pulver

NMR-Spektrum wurde keines aufgenommen.

Versuch 43: Dibromkupplung mit Cu-Tc 230

Man gibt das Amin **183** (0.32 g, 0.62 mmol) zu einer Suspension von Cu-Tc **230** (0.29, 1.55 mmol) in NMP (8 mL). Man lässt für 1 h bei RT rühren, gibt Diethylether (15 mL) zu und filtriert über eine dünne Schicht Kieselgel mit Diethylether als Eluens, wäscht anschliessend mit Wasser (100 mL). Die wässrige Phase wurde zurück extrahiert mit Diethylether (40 mL). Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen (2 x 50 mL), über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Eine Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (SiO₂, CH₃Cl/MeOH 3:1).

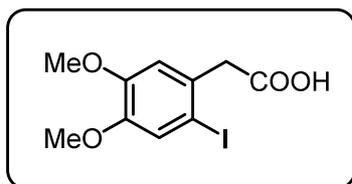


O-Metherybidin 16

kein Umsatz

Versuch 44: Iodierung von 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäure 184

Iodmonochlorid (2.98 g, 17.9 mmol) in Essigsäure (25 mL) wird zu einer Lösung aus 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäure **184** (2.60 g, 13.2 mmol) in Essigsäure (65 mL) zugetropft und man lässt die Lösung für 1.5 h bei RT rühren. Man gießt die Reaktionslösung in Wasser (50 mL) und gibt so lange Na₂S₂O₃ zu bis die rötliche Farbe zu gelb umschlägt. Kräftiges Rühren und die langsame Zugabe von Wasser (50 mL) über 20 Minuten lässt einen weißen Feststoff ausfallen, der abgesaugt, mit Wasser nachgespült und in 40% MeOH/H₂O umkristallisiert wird.



3,4-Dimethoxy-6-iodophenylacetic acid 185

Ausbeute: 3.66 g (86 % d. Th.)

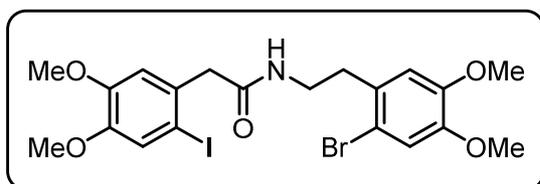
farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.26 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.87 (s, 6 H, 2 x OCH_3), 3.81 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 176.9, 149.4, 148.8, 129.2, 121.6, 113.3, 88.9, 56.2, 56.0, 45.5.

Versuch 45: DCC-Kupplung von 173 und 185

Entsprechend der **AAV 8** wurde das Amin **173** (1.82 g, 7.00 mmol) in 30 ml DCM_{abs} gelöst und unter Rühren die Säure **185** (2.25 g, 7.00 mmol) hinzugegeben. Danach wurden unter Eiskühlung DCC (1.75 g, 8.50 mmol) und DMAP (430 mg, 3.50 mmol) hinzugegeben. Die Zielverbindung **186** wurde als farbloser Feststoff erhalten (3.51 g, 6.23 mmol, 89% d. Th.).



N-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenyl)acetamid 186

Ausbeute: 3.51 g (89 % d. Th.)

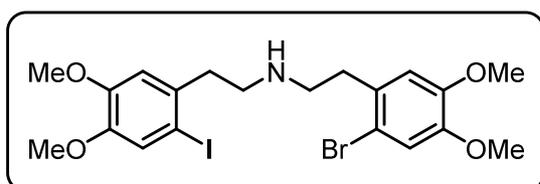
farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.22 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 5.51 (s_{Br} , 1 H, $-\text{NH}-$), 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 3.63 (s, 2 H, CH_2), 3.51 (q, $J = 6.78$ Hz, 2 H), 2.89 (t, $J = 7.03$ Hz, 2 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 169.9, 149.6, 148.8, 148.5, 148.3, 130.4, 129.8, 121.7, 115.5, 114.2, 113.2, 113.1, 88.9, 56.2, 56.1, 56.1, 56.0, 48.1, 39.6, 34.9.

Versuch 46: Amid-Reduktion von Amid 186

Zu einer Lösung des Amids **186** (0.45 g, 0.798 mmol) in THF_{abs} wurden gemäß **AAV 9** unter Eiskühlung Natriumborhydrid (0.381 g, 10.0 mmol) und BF_3 -Etherat (0.784 g, 0.7 ml, 5.52 mmol) hinzugegeben.



N-(2-brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenyl)ethan-1-amin 233

Ausbeute: 0.40 g (92 % d. Th.)

farbloser Feststoff

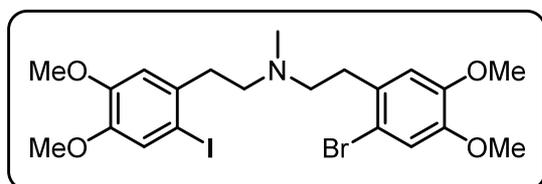
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.74 (s_{br} , 1 H, -NH-), 7.17 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 3.29-3.27 (m, 8 H, 2 x $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 149.8, 149.0, 148.9, 148.8, 131.1, 127.2, 121.7, 115.6, 113.9, 113.7, 113.1, 87.4, 56.3, 56.2, 56.2, 56.1, 47.7, 47.5, 36.6, 33.8.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{BrINO}_4$	548.9990	549.0012

Versuch 47: Reduktive Aminierung des Amins 233

Gemäß **AAV 10** wurde das Amin **233** (0.40 g, 0.73 mmol) in 50 ml Methanol gelöst und über eine Spritze 37% Formaldehydlösung (0.6 ml, 8.03 mmol) zugetropft und NaBH_4 (1.22 g, 32.3 mmol) hinzugegeben.



**N-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-
2-(2-iod-4,5-dimethoxyphenyl)-N-
methylethan-1-amin 187**

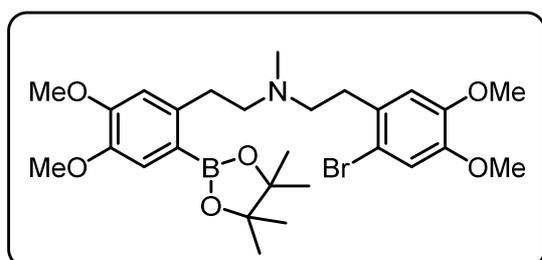
Ausbeute: 0.40 g (96% d. Th.)
farbloser Feststoff

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.12 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 6.73 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 2.89-2.84 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.71-2.64 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.46 (s, 3 H, $-\text{NCH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 149.5, 148.5, 148.1, 148.1, 134.8, 131.0, 121.6, 115.5, 114.1, 113.4, 112.6, 88.0, 57.4, 57.2, 56.2, 56.1, 56.0, 42.0, 40.3, 37.7, 33.3.

Versuch 48: Boronsäureester aus dem Amin 187

Gemäß **AVV 13** setzt man das Amin **187** (282 mg, 0.50 mmol) mit $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (18.3 mg, 0.05 eq.), Et_3N (0.21 mL, 1.44 mmol) und Pinakolboran (0.11 mL, 0.75 mmol) um. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (SiO_2 , EtOAc) gereinigt.



**N-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(4,5-
dimethoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-
dioxaborolan-2-yl)phenyl)-N-
methylethan-1-amin 188**

Ausbeute: 184 mg (65 % d. Th.)
braunes Harz

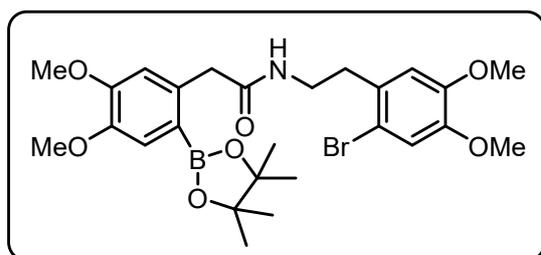
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.13 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 2.86-2.80 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.66-2.59 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.43 (s, 3 H, $-\text{NCH}_3$), 1.17 (s, 12 H, $\text{B}(\text{OR})_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 149.4, 148.5, 148.1, 148.0, 135.4, 131.5, 121.6, 115.5, 114.1, 113.3, 112.5, 88.0, 83.4, 57.5, 57.3, 56.2, 56.2, 56.1, 42.2, 41.7, 38.1, 33.4, 24.9.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{BBrNO}_6$	563.0245	563.0254

Versuch 49: Boronsäureester aus dem Amid 186

Gemäß **AVV 13** setzt man das Amid **186** (1.20 g, 2.13 mmol) mit $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (76.0 mg, 0.05 eq.), Et_3N (0.90 mL, 6.17 mmol) und Pinakolboran (0.50 mL, 3.41 mmol) um. Der Rückstand wird durch Flashchromatographie (SiO_2 , EtOAc) gereinigt.



N-(2-Brom-4,5-dimethoxyphenethyl)-2-(4,5-dimethoxy-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetamid 234

Ausbeute: 1.00 g (84 % d. Th.)

orange-braunes Harz

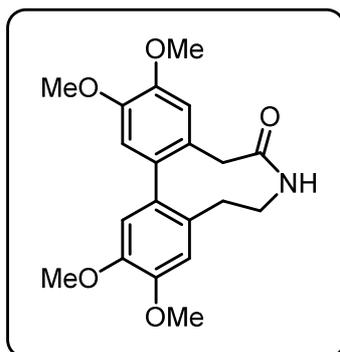
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.19 (s, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 3.64 (s, 2 H, CH_2), 3.34 (q, $J = 6.6$ Hz, 2 H), 2.89 (t, $J = 7.15$ Hz, 2 H), 1.22 (s, 12 H, $\text{B}(\text{OR})_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 172.3, 151.4, 148.4, 148.2, 147.2, 136.1, 130.1, 118.4, 115.4, 114.1, 113.3, 83.9, 60.4, 56.1, 56.0, 55.9, 55.8, 43.4, 39.2, 35.4, 24.8.

HR-MS (CI):	gemessen	berechnet
[M] $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BBrNO}_7$	563.1693	563.1690

Versuch 50: SUZUKI-Reaktion zum Cyclus 179

Gemäß der **AVV 4** wird der Boronsäureester **234** (180 mg, 0.32 mmol) in Toluol (4 mL), Ethanol (2 mL) und 2 M Na_2CO_3 -Lösung (2 mL) mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11.5 mg, 0.01 mmol) umgesetzt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (SiO_2 , EtOAc).



2,3,11,12-Tetramethoxy-5,7,8,9-tetrahydro-6H-dibenzo[d,f]azonin-6-on 179

Ausbeute: 25 mg (22 % d. Th.)

gelbliches Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.74 (s, 1 H), 6.71 (s, 2 H), 6.64 (s, 1 H), 6.08 (s, 1 H, -NH-), 3.95-3.87 (m, 14 H), 3.42-3.24 (m, 4 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 175.3, 135.0, 128.0, 122.6, 117.5, 113.0, 112.5, 111.8, 111.4, 108.1, 56.0 (4 x OCH_3), 44.4, 37.0, 35.8

HR-MS (CI): gemessen berechnet

[M] $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ 357.1571 357.1576

Publikationsliste

Towards the enantioselective synthesis of axially chiral cyclic bis(bibenzyls) through sulfoxide-controlled diastereoselective Suzuki coupling

P. Schmitz, M. Malter, G. Lorscheider, C. Schreiner, A. Carboni, S. Chopin, F. Colobert, A. Speicher, *Tetrahedron* **2016**, 72, 5230-5237.

Danksagung

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

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

Weiterer Dank gebührt den technischen Mitarbeitern für ihre ständige Hilfsbereitschaft sowie Herrn Rudi Thomes für die Aufnahme der Massenspektren.

Meinen beiden Praktikantinnen Christina Schreiner, Aude Carboni und meinem Bachelorkandidaten Christian Schütz danke ich für die präparative Unterstützung in meiner Arbeit.

Meinen Arbeitskollegen Dr. Petra Schmitz, Daniel Meidlinger, Lisa Dejon, Lisa Biondo, Laura Stief und meiner Laborkollegin Sarah Bauspiess danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die gegenseitige Hilfsbereitschaft.

Meinen ehemaligen Studienkollegen und Freund Joseph Danso möchte ich an dieser Stelle natürlich nicht unerwähnt lassen, da wir zusammen viele Jahre des Leidens und des Zweifels überstanden haben und mittlerweile seit 13 Jahren gute Freunde sind. Meine Freunde Christian, Max, Hendrik und alle die ich an dieser Stelle nicht nenne, möchte ich ebenfalls für viele Jahre Freundschaft danken

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, meiner Mutter Maria, meinem Vater Klaus und meinen beiden Geschwistern Michael und Carola sowie deren Familien. Ohne den beherzten Einsatz seitens meiner Mutter wäre eine derartige Ausbildung vielleicht schon in jungen Jahren im Keim erstickt worden.

Natürlich danke ich meiner Freundin Annabel Scholtyschik unter deren Regime es schlussendlich gelang diese Arbeit fertig zu stellen. Natürlich möchte ich mich bedanken, dass sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite steht und dass sie mich lieb hat so wie ich bin. Mit ihrer Schwester Lisa ist das Traumduo perfekt und ich hoffe, dass ihr noch lange in meinem Leben bleiben werdet.

Literaturverzeichnis

- ¹ H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 134–151; *Angew. Chem Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 130–147.
- ² Y. Asakawa, *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 557–580.
- ³ Y. Asakawa, *Phytochemistry* **2004**, *65*, 623–629.
- ⁴ P. H. Raven, E. F. Evert, S. E. Eichhorn, *Biologie der Pflanzen*, de Gruyter 4. Auflage **2006**, p. 389–421.
- ⁵ H. Anton, L. Kraut, R. Mues, M. Morales, *Phytochem.* **1997**, *46*, 1069–1075.
- ⁶ G. Bringmann, C. Günther, M. Ochse, O. Schupp, S. Tasler, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **82** (Eds: W. Herz, H. Falk, G. W. Kirby, R. E. Moore), Springer: New York, **2001**, p. 158–164.
- ⁷ T. Hashimoto, S. Kanayama, Y. Kan, M. Tori, Y. Asakawa, *Chem. Lett.* **1996**, 741–743.
- ⁸ H. D. Zinsmeister, H. Becker, T. Eicher, R. Mues, *Naturwiss. Rundschau* **1994**, *47*, p. 131.
- ⁹ Y. Asakawa, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **65** (Eds: W. Herz, G. W. Kirby, R. E. Moore, W. Steglich, C. Tamm), Springer: Wien–New York, **1995**, p. 5.
- ¹⁰ G. M. Keserü, M. Nógradí, *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *69*.
- ¹¹ T. Eicher, S. Fey, W. Puhl, E. Büchel, A. Speicher, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 877–888.
- ¹² S. Friedrich, M. Rueffer, Y. Asakawa, M.H. Zenk, *Phytochem.* **1999**, *52*, 1195–1202.
- ¹³ T. Hashimoto, H. Irita, S. Takaoka, T. Tanaka, Y. Asakawa, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3153–3159.
- ¹⁴ J. M. Scher, J.-B. Speakman, J. Zapp, H. Becker, *Phytochem.* **2003**, *64*, 791–796.
- ¹⁵ G. Bringmann, J. Mühlbacher, M. Reichert, M. Dreyer, J. Kolz, A. Speicher, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9283–9290.
- ¹⁶ J. M. Scher, J. Zapp, H. Becker, N. Kather, J. Kolz, A. Speicher, M. Dreyer, K. Maksimenka, G. Bringmann, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9877–9881.
- ¹⁷ J. Kolz, *Dissertation*, Saarbrücken **2003**, Cyclische Bisbibenzyle vom Isoplagiochin-Typ und ihre chlorhaltigen Analoga: Synthesen, Strukturuntersuchung, enzymatische

- Halogenierung und Wirkung auf den Kalium-Influx in Erythrocyten.
- 18 A. Bruneau, *Systematic Botany*, **1996**, 21 (4), 587–605.
- 19 R. H. F. Manske, R. G. A. Rodrico, H. L. Holmes, *The Alkaloids*, **1981**, 18.
- 20 A. Huxley, *The New RHS Dictionary of Gardening* **1992**.
- 21 T. Esumi, M. Wada, E. Mizushima, N. Sato, M. Kodama, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Tetrahedron* **2004**, 45, 6941–6945.
- 22 A. Speicher, T. Backes, K. Hesidens, J. Kolz, *Beils. J. Org. Chem.* **2009**, 5, No. 71.
- 23 M. Groh, *Dissertation*, Saarbrücken **2010**, Enantioselektive Synthese von Bisbibenzyl-Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs und Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Plagiochin- /Riccardin-Typs.
- 24 M. Groh, D. Meidlinger, G. Bringmann, A. Speicher, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4548–4551.
- 25 D. Meidlinger, *Dissertation*, Saarbrücken **2015**, Enantioselektive Synthesen von Isoplagiochinen durch atropselektive HECK-Reaktionen
- 26 P. Schmitz, *Dissertation*, Saarbrücken **2012**, Versuche zur Synthese von cyclischen Bisbibenzyl-Naturstoffen durch (auch atropselektive) Biarylkupplung
- 27 K. Ito, H. Furukawa, H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 19, 1509-1511.
- 28 E. Gonthier, *Dissertation*, Dortmund **2004**.
- 29 A. Brossi, THE ALKALOIDS VOL. 35, **1989**.
- 30 K. Ito, H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 2108–2112.
- 31 (a) R. Noyori, H. Takaya, *Acc.Chem. Res.* **1990**, 23, 345–350. (b) R. Noyori, *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, 380–390.
- 32 (a) K. C. Nicolaou, H. Li, C. N. C. Boddy, J. M. Ramanjulu, T.-Y. Yue, S. Natarajan, X.-J. Chu, S. Bräse, F. Rübsam, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2584–2601. (b) Modellsystem für (*M*)-Rhazinilam: A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4897–4905. (c) Ancistrotanzanin B und Ancistroealain A: G. Bringmann, A. Hamm, M. Schraut, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2805–2808. (d) G. Bringmann, R.-M. Pfeifer, P. Schreiber, K. Hartner, M. Schraut, M. Breuning, *Tetrahedron* **2004**, 60, 4349–4360.
- 33 T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685–4696.

- ³⁴ R. A. Altman, S. L. Buchwald, *Nature Protocols* **2** **2007**, 12, 3115-3121.
- ³⁵ P. Nuhn, *Naturstoffchemie: Mikrobielle, pflanzliche und tierische Naturstoffe*, Verlag: Hirzel, Stuttgart; 4. Auflage **2006**.
- ³⁶ J. A. Gladysz, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4235–4236.
- ³⁷ K. C. Nicolau, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516–4563.
- ³⁸ D. H. Williams, B. Bardley, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1264–1286.
- ³⁹ (a) K. C. Nicolau, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2872–2878 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2708–2714). (b) K. C. Nicolau, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2879–2881 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2714–2716.); (c) K. C. Nicolau, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2881–2883, (*Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2716–2719). (d) D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. W. Hu, O. Loiseleur, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3226–3227. (e) K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, H. Li, A. E. Koumbis, R. Hughes, S. Natarajan, N. F. Jain, J. M. Ramanjulu, S. Bräse, M. E. Solomon, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2602–2621.
- ⁴⁰ (a) Y. Ikeya, H. Taguchi, I. Yosioka, H. Kobayashi, The Constituents of *Schizandra chinensis* Baill. I: Isolation and Structure Determination of five new lignans, Gomisin A, B, C, F and G and the absolute Structure of Schizandrin, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1383–1394. (b) S. Maeda, S. Takeda, Y. Miyamoto, M. Aburada, M. Harada, *Jpn. J. Pharmacol.* **1985**, *4*, 347–353.
- ⁴¹ H. Mitsuhashi, T. Wakamatsu, C. Mukaiyama, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4165–4168.
- ⁴⁷ K. P. Manfredi, J. W. Blunt, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, L. L. Pannell, G. M. Cragg, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3402–3405.
- ⁴³ P. D. Hobbs, V. Upender, J. Liu, D. J. Pollart, D. W. Thomas, M. I. Dawson, *Chem. Commun.* **1996**, 923–924.
- ⁴⁴ K.S. Feldmann, S.M. Ensel, R. D. Minard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1742.

- T.D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2577.
- 50 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.
- 46 E. R. Larson, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 521-52; L. G.
- 47 (a) *Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: R. A. Aitkin, S. N. KilSnyi), Blackie, Glasgow, **1992**.
(b) *Asymmetric Synthesis, Vols. 1–5* (Hrsg.: J. D. Morrison), Academic Press, Orlando, 1983–1985. (c) *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), Vol. 21a–f (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, New York **1995**. (d) *Comprehensive Asymmetric Catalysis I–III* (Hrsg.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), Springer, Berlin, **2000**.
- 48 G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563.
- 49 G. Bringmann, P. A. Keller, K. Rölfing, *Synlett* **1994**, 423–424.
- 50 A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7383–7385.
- 51 A. I. Meyers, M. E. Flanagan, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 107.
- 52 A. I. Meyers, R. J. Himmelsbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682–685.
- 53 (a) A. I. Meyers, J. R. Flisak, R. A. Aitken, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446–5452.
(b) A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853–856.
(c) H. Moorlag, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6989–6992. (d) H. Moorlag, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6993–6996.
- 54 A. I. Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459–4473.
- 55 A. M. Warshawsky, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8090–8099.
- 56 P.-E. Broutin, F. Colobert, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3281–3284.
- 57 F. Colobert, V. Valdivia, S. Choppin, F. R. Leroux, I. Fernández, E. Álvarez, N. Khair, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5130–5133.
- 58 K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, 938–949.
- 59 (a) J. M. Wilson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 881–884. (b) J. M.

- Wilson, D. J. Cram, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4930–4943. (c) T. Suzuki, H. Hotta, T. Hattori, S. Miyano, *Chem. Lett.* **1990**, 807–810. (d) T. Hattori, N. Koike, S. Miyano, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2273–2282.
- ⁶⁰ (a) X. Li, J. Yang, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1137–1140. (b) X. Li, J. B. Hewgley, C. A. Mulrooney, J. Yang, M. C. Kozlowski, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500–5511. (c) K. H. Kim, D.-W. Lee, Y.-S. Lee, D.-H. Ko, D.-C. Ha, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9037–9042.
- ⁶¹ (a) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gossi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470; (b) T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Cu, Ni, and Pd Mediated Homocoupling Reactions in Biaryl Syntheses: the Ullmann Reaction in Organic Reactions, Vol. 63*, Wiley, New Jersey, **2004**, p. 265–555.
- ⁶² (a) K. Tamao, A. Minato, N. Miyake, T. Mastuda, Y. Kiso, M. Kumada, *Chem. Lett.* **1975**, 133–136. (b) K. Tamao, H. Yamamoto, H. Matsumoto, N. Miyake, T. Hayashi, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1389–1392.
- ⁶³ (a) S. L. Coletti, R. L. Haltermann, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3513–3516. (b) J. M. Harris, R. McDonald, J. C. Vederas, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1996**, 2669–2674.
- ⁶⁴ B. Tollens, R. Fittig, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *131*, 303–323. (1864).
- ⁶⁵ R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313–3315.
- ⁶⁶ *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ⁶⁷ A. Suzuki, *Chem. Commun.* **2005**, 4759–4763.
- ⁶⁸ M. Miura, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2251–2253.
- ⁶⁹ G. A. Molander, B. Canturk, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9404–9425.
- ⁷⁰ A. L. Casado, P. Espinet, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978–8985.
- ⁷¹ K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.
- ⁷² A. Suzuki, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *578*, 1749–1758.
- ⁷³ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- ⁷⁴ J. K. Stille, K. S. Y. Lau, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 434–442.

- 75 M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099–10100.
- 76 N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Chem. Commun.* **1981**, *11*, 513–518.
- 77 T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Soc.* **2005**, *127*, 4685–4696.
- 78 A. N. Cammidge, K. V. L. Crépy, *Chem. Commun.* **2000**, 1723–1724.
- 79 (a) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9661. (b) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2413–2416.
- 80 J. Yin, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051–12052.
- 81 X. Shen, G. O. Jones, D. A. Watson, B. Bhayana, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278–11287.
- 82 A. Herrbach, A. Marinetti, O. Baudoin, D. Guénard, F. Guéritte, *J. Org. Chem.* **2009**, *68*, 4897–4905.
- 83 A.-S. Castanet, F. Colobert, P.-E. Broutin, M. Obringer, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659–665.
- 84 O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4223–4229.
- 85 J. R. Martin, S. L. Buchwald, *Accounts of chemical research* **2008**, *41*, 1461–1473.
- 86 R. Rossi, A. Carpita, M.G. Quirici, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2617–2673.
- 87 S. J. Danishefsky, D. Meng, P. Bertinato, A. Balog, D.-S. Su, T. Kamenecka, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073–10092.
- 88 P. Schmitz, M. Malter, G. Lorscheider, C. Schreiner, A. Carboni, S. Chopin, F. Colobert, A. Speicher, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5230–5237.
- 89 (a) R. Coleman, J. Guernon, J. Roland, *Org Lett.* **2000**, 277–280. (b) J. H. Chan, J. S. Hong, R. N. Hunter, G. F. Orr, J. R. Cowan, D. B. Sherman, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1866–1882.
- 91 J. Holz, *Dissertation*, Saarbrücken **2011**, Synthese biologisch aktiver Bisbibenzyle des Marchantin-Typs und ersuche zur enantioselektiven Darstellung von Naturstoffen des Isoplagiochin-Typs.

- 92 A.G. Myers, N.J. Tom, M.E. Fraley, S.B. Cohen, D.J. Madar, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6072-6094.
- 93 S. Zhang, D. Zhang, L. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313.
- 94 Y.M. Chang, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1851-1857.
- 95 B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z. Liu, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962–1963.
- 96 R. Olivera, R. SanMartin, F. Churruca, E. Dominguez, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7215.
- 97 F. R. Leroux, A. Berthelot, L. Bonnafaux, A. Panossian, F. Colobert, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 14232–14236.
- 98 J.L.G. Ruano, M. T. Aranda, M. Puente, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10099-10104.
- 99 M. Rosillo, G. Dominguez, L. Casarrubios, U. Amador, J. Prez-Castells, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084–2093.
- 100 N. Nonoyayama, N. Kiyohiko, *Polyhedron* **1999**, *18*, 533.
- 101 O. Baudoin, D. Guenard, F. Gueritte, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9268-9271