

**Untersuchungen zur Synthese eines strukturell vereinfachten**

**Pradimicin-Gerüsts:**

**CO-freie Carbonylierungsreaktionen, Modellversuche zur stereoselektiven**

**Biaryl-Kupplung und Synthese eines neuen 9,10-Phenanthrenchinons**

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)**

genehmigte Dissertation

von

**Regina Weber, M. Sc.**

**2018**

Referent: Prof. Dr. Holger Butenschön

Weiterer Referent: Dr. Mike M. K. Boysen

Korreferent: PD Dr. Martin Cordes

Tag der Promotion: 24.08.2018

„Phantasie ist wichtiger als Wissen, denn Wissen ist begrenzt.“ - Albert Einstein

## **Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei Dr. Mike Boysen für die freundliche Aufnahme in seinem Arbeitskreis und für die Bereitstellung dieses interessanten und anspruchsvollen Themas bedanken. Ich möchte mich für seine engagierte Betreuung, seine wissenschaftliche Unterstützung, die konstruktiven Gespräche bei schwierigen Fragestellungen und nicht zuletzt die Möglichkeit der Teilnahme an internationalen Konferenzen bedanken.

Prof. Dr. Holger Butenschön möchte ich herzlich für die Bereitschaft danken, die Arbeitsgruppe Boysen in seinem Arbeitskreis zu integrieren. Ich bedanke mich für die Betreuung und die stete Gesprächsbereitschaft bei wissenschaftlichen Fragestellungen, aber auch für die Möglichkeit der eigenständigen Bearbeitung meines Themas.

Ich möchte mich bei Herrn PD. Dr. Martin Cordes für die Übernahme des Korreferats bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Franz Renz für die Übernahme des Drittprüferamtes und des Prüfungsvorsitzes.

Ein großer Dank geht an alle ehemaligen und aktuellen Mitglieder der Arbeitskreise Boysen und Butenschön für die gute und kollegiale Atmosphäre innerhalb und außerhalb des Labors: Thea Schubach, Oliver Sowada, Wojciech Dziechciejewski, Marvin Omelan, Stefan Schmitz, Sinem und David Schmiel, Lauren Heinisch, Wing-Yin Tsang, Geanne Boston und Robert Gathy. Vielen Dank für die schöne Zeit, die lustigen Abende, spontanen Arbeitskreisausflüge und neuen Freundschaften.

Ich danke allen Studenten, die mich während der Promotionszeit synthetisch unterstützt haben. Vielen Dank an Marvin Omelan, Helge Bernaud, Rebecca Brunke, Pascal Schenk, Svetlana Cvetkova, Thassilo Haupt, Catherine Victoria, Anna Tutov und Alexey Stepanyuk für die sehr gute Zusammenarbeit.

Vielen, lieben Dank an die Korrekturleser meiner Arbeit Sinem Schmiel, Sebastian Mugai, Oliver Sowada und besonders Wing-Yin Tsang.

Insbesondere möchte ich mich bei der Hannover School of Biomolecular Drug Research (HSBDR) für die Bereitstellung des Stipendiums und für die finanzielle Unterstützung bedanken, die mir die Möglichkeit eröffnete an internationalen und nationalen Konferenzen teilzunehmen. Außerdem möchte ich mich für die Organisation vieler interessanter und

weiterbildener Seminare zur beruflichen und persönlichen Entwicklung bedanken. Das jährliche Seminar auf Burg Warberg war jedes Mal ein Highlight. Ich möchte mich sehr herzlich bei Heike Lovelock bedanken, die sich immer sehr um ihre HSBDR-Schützlinge kümmerte und o. g. Veranstaltungen für uns mitorganisiert hat. Ich bin sehr dankbar, dass ich dadurch meine Mitstipendianten näher kennenlernen durfte und neue Freundschaften entstanden sind. Unsere monatlichen Seminare und Social Events wurden durch euch unvergesslich.

Ein weiterer Dank geht an die Mitglieder der Arbeitsgruppen des Instituts für Organische Chemie und des Biomolekularen Wirkstoffzentrums (BMWZ): Plettenburg, Dräger, Kalesse, Kirschning, Cox, Carlomagno und allen weiteren Arbeitsgruppen für die gute Zusammenarbeit, das angenehme Arbeitsklima und die schönen Feiern. Ganz besonders möchte ich den Mitarbeitern der NMR-Abteilung Dr. Jörg Fohrer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Sabine Ohlrogge für ihre Hilfsbereitschaft, Freundlichkeit und den tollen Service danken. Bei Roswita Reichel, Anne Schulz und Dr. Gerald Dräger möchte ich mich für das zeitnahe Messen meiner Massen und Kristallstrukturen bedanken.

Ich möchte mich bei Frau Griese bedanken, die sich so gut um mich kümmerte als mein Stipendium auslief. Vielen Dank auch für das Versorgen mit Trivallliteratur, die mich in der Schreibphase ein wenig aus den ernsten Gedanken herausholen konnte und mich zum Teil schallend lachen lies. Ein Dank geht an die weiteren Mitarbeiter des Sekretariats Christine Bartetzko, Anette Kandil und Ines-Britta Roloff.

Ich danke allen nahen und fernen Freunden, sowie Imke mit Mira, Julia, Helen, Annika, Marie, Eva, Kathrin, Raissa, Anja, Verena, Sebastian, Thea, Nadine, Marina, Stefan und Oli für spontane Treffen zum Kaffee, Mittagessen und anderer Freizeitgestaltung. Danke an Katja und Thomas und Bianca für die schöne Zeit bei und mit den Pferden.

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Zu aller erst bei meinen Eltern, die mich während meines Studiums und meiner Promotion in jeglicher Hinsicht unterstützten. Meine Dankbarkeit ist kaum in Worte zu fassen. Ich danke meinen Großeltern, Christoph, Jana und Charlotta, Ursula und ihrer Familie für ihr Interesse, ihre Hilfe, ihr Zuhören und fürs Abschalten dürfen. Vielen Dank allen anderen Familienmitgliedern.

„Wer die Freundschaft aus dem Leben verbannt, entfernt aus der Welt die Sonne.“-Cicero

## Kurzfassung der Arbeit

**Untersuchungen zur Synthese eines strukturell vereinfachten Pradimicin-Gerüsts:**

**CO-freie Carbonylierungsreaktionen, Modellversuche zur stereoselektiven Biaryl-Kupplung und Synthese eines neuen 9,10-Phenanthrenchinons**

**Schlagworte:** Carbonylierung, *N*-Formylsaccharin, atropdiastereoselektive Biaryl-Kupplung, Molybdän(V)chlorid, 9,10-Phenanthrenchinone

Das *Carbohydrate Binding Agent* Pradimicin gilt auf Grund seiner spezifischen Interaktion mit Mannose und Calcium-Ionen als Wirkstoff gegen das HI-Virus. Diese spezifische Interaktion beschränkt sich dabei auf das 9,10-Phenanthrengerüst als Teilstruktur des Pradimicins. Trotz bekannter Totalsynthesen des vollständigen Benzo[*a*]naphthacenchinongerüsts von Pradimicin liegen bisher keine Untersuchungen zur Synthese vereinfachter Pradimicinderivate und ihrer anti-viralen Eigenschaften vor.

Ziel dieser Arbeit war es, ein vereinfachtes Pradimicin-Derivat mit einem Phenanthrengerüst herzustellen, welches die Ringe A, B und C des Naturstoffs enthält.

Der Vorläufer des A-Rings konnte aus dem Orsellinsäureethylester in Carbonylierungsreaktionen mittels des Carbonylierungsreagenz *N*-Formylsaccharin, sowie nach einer Suzuki-Reaktion mit einer Styrolboronsäure und anschließender Spaltung der Doppelbindung synthetisiert werden. Damit liegt eine Ausgangsverbindung für die Bildung des Rings B durch eine Biaryl-Kupplung der Ringe A und C vor.

Für Modellversuche der atropdiastereoselektiven Biaryl-Kupplung wurde der Vorläufer des C-Rings mit Auxiliaren auf Basis von Glucose und Weinsäure verestert. Da die angewandten Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich waren, wurde ein alternativer Syntheseweg über ein 9,10-Phenanthrenchinon als Schlüsselintermediat eingeschlagen. Die Bildung des dadurch unerwartet entstandenen Regioisomers kann mechanistisch erklärt werden.

## Abstract

### Investigations on the Synthesis of a Reduced Pradimicin Structure:

**CO-free Carbonylation reactions, model reactions on biaryl-coupling of *meta* - substituted benzoic acids with chiral auxiliaries, and synthesis of a new 9,10 -phenanthrenequinone**

**Keywords:** Carbonylation, *N*-Formylsaccharine, atrop-diastereoselective biaryl-coupling, molybdenum(V)chloride, 9,10 - phenanthrenequinones

The Carbohydrate Binding Agent Pradimicin is considered to be active against the HI-virus due to its specific interaction with mannose and calcium-ions. This specific interaction is limited to the 9, 10 -phenanthrene skeleton as a part structure of pradimicin. Despite known total syntheses of the complete benzo[*a*]naphthacenquinone skeleton of pradimicin there are no investigations on the synthesis of simplified Pradimicine derivatives and their anti-viral properties.

The aim of this work was to prepare a simplified pradimicin derivative with a phenanthrene skeleton containing rings A, B and C of the natural product.

The precursor of the A-ring was synthesized from the ethyl orsellate in carbonylation reactions by use of the carbonylating reagent *N*-formylsaccharin. The precursor was also successfully obtained by a Suzuki reaction with a styrylboronic acid and subsequent cleavage of the double bond. This is a starting material for the formation of the ring B by a biaryl coupling of the rings A and C.

For model experiments of an atrop-diastereoselective biaryl coupling, the precursor of the C-ring was esterified with auxiliaries based on glucose and tartaric acid. Since the applied reaction conditions were unsuccessful, an alternative synthesis via 9,10-phenanthrenequinone as a key intermediate was taken. The formation of the resulting unexpected regioisomer can be explained mechanistically.

## Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
aq.	<i>aqueous</i>
Äq.	Äquivalente
Asn	Asparagin
Ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
Bn	Benzyl
BOP	Benzotriazolylxytris(dimethylamino)- phosphonium hexafluorophosphat
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
c	Konzentration
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CCR5	<i>C-C chemokine receptor type 5</i>
CD4	<i>cluster of differentiation</i>
cm <sup>-1</sup>	Wellenzahl
COSY	<i>correlated spectroscopy</i>
CuTC	Kupferthiophencarboxylat
CXCR4	<i>C-X-C chemokine receptor type 4</i>
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
de	<i>diastereomeric excess</i>
dest.	destilliert



DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)butan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
dr	<i>diastereomeric ratio</i>
EC <sub>50</sub>	Effektive Konzentration
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i>
ESI	<i>Electrospray Ionisation</i>
Et	Ethyl
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
<i>fpt</i>	<i>freeze pump thaw</i>
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
Gp	Glycoprotein
h	Stunde
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	<i>Human Immunodefienz Virus</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatographie</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
Hz	Hertz
INSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	Katalytisch

kDa	Kilodalton
m	Multipllett (NMR)
Me	Methyl
MS	Molekularsieb
MOM	Methoxymethyl
m/z	Massezahl/Ladungszahl-Verhältnis
m	mittel (IR)
<i>m</i>	<i>meta</i>
min	Minuten
n.b.	nicht bestimmbar
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
<i>o</i>	<i>ortho</i>
o. ä.	oder ähnliche
o. g.	oben genannte
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
PG	Schutzgruppe (protecting group)
Ph	Phenyl
PI	Proteaseinhibitor
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
<i>prim.</i>	primär
q	Quartett (NMR)
quant.	quantitativ
R	Rest
rac.	racemisch
REDOR	<i>Rotational-echo, double-resonance</i>

RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
s	schwach (IR)
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
sec	sekundär
Ser	Serin
t	Triplett (NMR)
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
<i>tert/t</i>	tertiär
t <sub>R</sub>	Retentionszeit
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
Thr	Threonin
Tol	Toluol
Tr	Triphenylmethyl
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
vgl.	vergleiche
wss.	wässrig
WHO	World Health Organisation
z. B.	zum Beispiel

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Das Human Immunodeficiency Virus (HIV) .....	2
1.1.1 Das Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Virusinfektion und Virostatika .....	3
1.1.2 Carbohydrate Binding Agents (CBAs) .....	6
1.2 Pradimicine und Benanomicine .....	9
1.2.1 Aufbau und Eigenschaften .....	9
1.2.2 NMR-Studien zur Pradimicin-Mannose Wechselwirkungen .....	10
1.2.3 Totalsynthese der Pradimicine und Benanomicine .....	12
<b>2. Aufgabenstellung</b> .....	<b>16</b>
<b>3. Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>18</b>
3.1 Retrosynthese zum stereoselektiven Aufbau der vereinfachten Pradimicinstruktur .....	18
3.1.1 Retrosynthese zum stereoselektiven Aufbau des B-Rings .....	18
3.1.2 Retrosynthese zur Darstellung der Verbindung 19 .....	20
3.1.3 Retrosynthese zur Darstellung der aromatischen Vorläufer 22a und 22b .....	22
3.1.4 Retrosynthese zur Darstellung des aromatischen Vorläufers 20 und 21 .....	22
3.2 Synthese der Vorläufermoleküle 20, 21 und 22 für die Ringe A und C .....	26
3.2.1 Darstellung des Vorläufermoleküls 22 für den C-Ring als iodiertes und halogenfreies Derivat .....	27
3.2.2 Darstellung des Vorläufermoleküls 20 bzw. 21 für den A-Ring mittels C-C-Verknüpfung ...	28
3.2.3 Erster Syntheseweg zur Darstellung von 38 als Vorläufer zur Carbonylierung .....	29
3.2.4 Zweiter Syntheseweg zur Darstellung von 42 als Vorläufer zur Carbonylierung .....	31
3.3 Carbonylierungsreaktionen an Baustein 59 bzw. 60 als Vorläufer zur Veresterung mit den Auxiliaren 23 - 25 .....	34
3.3.1 Untersuchungen der Carbonylierung mit CO-Gas .....	35
3.3.2 Erste Tests zur Carbonylierung mittels <i>N</i> -Formylsaccharin als CO-Quelle .....	38
3.3.3 Synthese des Aldehyds 36b mittels <i>N</i> -Formylsaccharin (67) als CO-Quelle nach Manabe <i>et al.</i> <sup>[48]</sup> .....	42
3.3.4 Synthese der Carbonsäure 21b mittels <i>N</i> -Formylsaccharin (67) als CO-Quelle .....	45
3.4 Alternativer Syntheseweg zur Darstellung des Veresterungsvorläufers 21b .....	51
3.4.1 Suzuki-Kupplungen zur Darstellung eines Stilbens .....	51
3.4.2 Spaltung der Doppelbindung in Suzuki-Produkt 83 zur Synthese von 21b .....	57
3.5 Aufbau einer asymmetrischen Biarylachse durch Biarylkupplung zweier Aromaten mit Hilfe chiraler Auxiliare .....	59
3.5.1 Theoretischer Hintergrund zur atropdiastereoselektiven Biaryl-Kupplung mit einem chiralen Auxiliar .....	59
3.5.2 Diastereoselektive Biaryl-Kupplungen an chiralen Auxiliaren auf Basis von Weinsäure .....	61

3.5.3 Diastereoselektive Biaryl-Kupplungen an Kohlenhydratstrukturen.....	62
3.5.4 Oxidative Biaryl-Kupplung nach Waldvogel <i>et al.</i> ....	65
3.5.5 Synthese chiraler Auxiliare auf Basis von Weinsäure und Glucosamin.....	66
3.5.6 Modellversuche zur Biaryl-Kupplung von iodierten Arylcarbonsäure-Derivaten an Weinsäure-Auxiliar 24 .....	69
3.5.7 Modellversuche zur Biaryl-Kupplung von Iod-freien Arylcarbonsäure-Derivaten an Weinsäure-Auxiliar 24 .....	71
3.5.8 Sequentielle und selektive Monoveresterungen von iodierten bzw. Iod-freien Arylcarbonsäure-Derivaten mit Weinsäure-Auxiliar 24 als Vorläufer zur Biaryl-Kupplung .....	72
3.5.9 Modellversuche zur Biaryl-Kupplung von nicht-halogenierten Arylcarbonsäuren an Weinsäure-Auxiliaren .....	75
3.5.10 Sequentielle und selektive Monoveresterungen von iodierten bzw. Iod-freien Arylcarbonsäure-Derivaten mit Weinsäure-Auxiliar 25 als Vorläufer zur Biaryl-Kupplung .....	78
3.5.11 Modellversuch zur Biaryl-Kupplung einer iodierten und einer nicht-iodierten Arylcarbonsäure an einem Weinsäure-Auxiliar.....	80
3.5.12 Modellsynthese zur Biaryl-Kupplung von iodierten Arylcarbonsäure-Derivaten an ein $\beta$ -Glucosamin-Auxiliar .....	85
3.6 Aufbau eines 9,10-Phenanthrenchinongerüsts als Schlüsselintermediat zur Darstellung des strukturell vereinfachten Pradimicingerüsts .....	87
3.6.1 Retrosynthese des strukturell vereinfachten Pradimicingerüsts mit einem achiralen 9,10-Phenanthrenchinon als Schlüsselintermediat .....	87
3.6.2 Darstellung eines Alkinvorläufers zur Synthese eines Benzilderivats .....	89
3.6.3 Darstellung der Tolane .....	91
3.6.4 Synthese eines Benzilderivats und oxidative Kupplung mittels $\text{MoCl}_5$ zu einem 9,10-Phenanthrenchinon.....	96
<b>4. Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>103</b>
<b>5. Experimenteller Teil.....</b>	<b>111</b>
5.1 Allgemeine Hinweise .....	111
5.2 Instrumentelle Analytik .....	112
5.3 Chemische Synthesen.....	115
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>157</b>

## 1. Einleitung

Infektionskrankheiten bestimmen schon seit Jahrtausenden das Leben von Menschen, Tieren und Pflanzen<sup>[1]</sup>. Während einige Krankheiten schnell und schonend behandelt werden konnten, sind Epidemien und Pandemien<sup>[1]</sup> ein Sinnbild für die Gefahr, die hinter Mikroorganismen steht.<sup>[2]</sup> Unter den Infektionskrankheiten werden virale und bakterielle Infektionen unterschieden, die jeweils einen unterschiedlichen Krankheitsverlauf zeigen können.<sup>[3]</sup>

Bakterien sind Mikroorganismen, die allein lebensfähig sind.<sup>[1]</sup> Sie haben einen eigenen Stoffwechsel und die Möglichkeit, sich ohne die Hilfe eines Wirts zu replizieren. Zur Behandlung bakterieller Infektionen werden häufig Breitbandantibiotika angewendet, die daher sehr weit verbreitet sind.<sup>[4]</sup> Sie können z. B. die Stoffwechsel- oder Biosynthesewege mehrerer verschiedener Bakterien inhibieren. Während bakterielle Infektionen in der Regel durch Antibiotika gut behandelbar sind, stellen virale Infektionen eine größere Herausforderung dar.<sup>[2]</sup> Viren sind keine vollständigen Zellen und sind ohne einen Wirt nicht überlebensfähig. Sie benötigen eine Wirtszelle, um deren Stoffwechsel zu nutzen, sich zu replizieren und im Wirtskörper zu vermehren.<sup>[5,6]</sup> Diese Vermehrungszyklen können sich je nach Virusart signifikant voneinander unterscheiden. Dies erschwert deutlich die Krankheitstherapie, da Virostatika jeweils spezifisch für ein Virus entwickelt werden müssen.

Gegen einige virale Infektionen existieren zuverlässige Impfstoffe wie z. B. gegen das Influenzavirus. Viele Menschen leben mit einem Herpesvirus. Herpeskrankheiten können bei Immunsuppression in Form bestimmter Symptome ausbrechen, die bei Behandlung wieder zurückgehen. Beispielsweise wird im Fall von Herpes das Virostatikum Aciclovir, ein Nucleosidanalogen, häufig lokal angewendet oder bei schweren Infektionen als Infusion gegeben.<sup>[7]</sup> Dagegen sind das HI- oder SARS-Virus gefährlich, da gerade sie Krankheiten hervorrufen, die tödlich enden können.<sup>[8,9]</sup> Aktuell gibt es für diese Virusformen keine Impfstoffe. Im Falle des SARS-Virus sind bisher noch keine antiviralen Wirkstoffe bekannt.

Als Ansatzpunkt für eine antivirale Therapie werden unterschiedliche Targets genutzt, welche für den Infektionsvorgang der Wirtszelle durch das Virus entscheidend sind. Zur Verhinderung der Reproduktion eines Virus kann beispielsweise die reverse Transkriptase für das HI-Virus oder im Fall des Herpesvirus die virale DNA-Polymerase als Target genutzt werden. Bisher ist die Anzahl der Targets, die durch antivirale Wirkstoffe erreicht werden können, begrenzt.

Daher ist es wichtig neue Targets zu identifizieren. Problematisch ist dabei die Fähigkeit von Viren zur Mutation. Diese Ausweichmechanismen und die daraus resultierenden Resistenzen machen es zu einer großen Herausforderung, neue Targets und die zugehörigen Medikamente zu finden.<sup>[5,9]</sup>

Ein neues Target wäre die äußere Hülle einiger Viren. Diese Hülle besteht aus Proteinen, die stark glycosyliert sind. Diese Glycane vermitteln in einigen Fällen den ersten Schritt der Adhäsion des Virus an die Wirtszelle, welche für die Infektion zwingend erforderlich ist. Zum anderen maskieren die Glycane die viralen Hüllenproteine und verbergen diese vor dem Immunsystem des Wirts.<sup>[5,9]</sup> Das wohl bekannteste Beispiel für Viren mit stark glycosylierten Hüllenproteinen ist HIV, aber auch das Hepatitis-C-Virus (HCV) oder das SARS-Virus gehören zu dieser Virusklasse.<sup>[8]</sup> Carbohydrate-Binding-Agents (CBAs) sind potenzielle Kandidaten für dieses Target, da sie mit Kohlenhydratstrukturen wechselwirken können.<sup>[5,9]</sup>

### 1.1 Das Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Das Human Immunodeficiency Virus (HIV) zählt, wie auch der Hepatitis-C-Virus, zu den Retroviren (kurz für: **Reverse Transkriptase Onkoviren**).<sup>[5]</sup> Ihre Erbinformation bringen diese Viren in Form von Ribonucleinsäure (RNA) in die Wirtszelle, die dort in Desoxyribonucleinsäure (DNA) umgeschrieben werden muss. Im Fall des HI-Virus sind die Wirtszellen T-Helferzellen, die andere Immunzellen unterstützen und Immunantworten regulieren oder supprimieren. Sie tragen den CD4-Rezeptor, der für den Viruseintritt in die Zelle signifikant ist. Die Infektion mit HIV führt zu einer schnellen Ausbreitung im Körper und zum Ausbruch daraus resultierender Krankheiten. In diesem ersten Krankheitsintervall zeigen infizierte Patienten grippeähnliche Symptome, die anschließend wieder verschwinden. Sollte im darauffolgenden symptomfreien Intervall keine Behandlung erfolgen, ist AIDS (**Aquired immunodeficiency syndrom**) die Folge. Die Schwächung und langfristige Zerstörung des Immunsystems durch AIDS führt zu Erkrankungen, wie Tuberkulose, die dadurch einen tödlichen Verlauf haben.<sup>[6]</sup>

Der Übertragungsweg ist häufig der Austausch von Körperflüssigkeiten durch kontaminierte Spritzen, Bluttransfusionen, Geschlechtsverkehr oder bei der Geburt.<sup>[10]</sup> Betroffenen Menschen wird durch eine antiretrovirale Therapie (ART) geholfen, die eine Kombinationstherapie mehrerer Medikamente mit unterschiedlichen Inhibierungspunkten vorsieht. Seit den achtziger Jahren konnten auf diese Weise Krankheitsverläufe bis heute stark

verbessert werden. Diese Therapieform gilt seit Mitte der neunziger Jahre als Durchbruch.<sup>[11]</sup> Durch die Therapie wird die Virusvermehrung inhibiert, und das Immunsystem kann sich erholen. Bei allem Erfolg erzielt diese Therapie jedoch keine Heilung, sondern sie muss dauerhaft erfolgen. Der HI-Virus entwickelt außerdem schnell Resistenzen, sodass eine Behandlung mit nur einem Wirkstoff nicht möglich ist, sondern Kombinationspräparate aus mindestens drei Wirkstoffen eingesetzt werden müssen wird.<sup>[5]</sup> Nach den aktuellen Zahlen der UNAIDS-Organisation leben etwa 36.7 Millionen Menschen mit dem HI-Virus, davon befinden sich 20.9 Millionen Menschen in einer antiretroviralen Therapie. Im Jahr 2016 gab es 1.8 Millionen Neuinfektionen.<sup>[10,11]</sup>

Dennoch ist der Bedarf an antiviralen Wirkstoffen immer noch sehr hoch. Nicht nur die Eindämmung des HI-Virus weltweit steht im Fokus der Forschung, sondern auch deutlich aggressivere Viren, wie das Hepatitis C-Virus,<sup>[5]</sup> oder neu entdeckte Viren, wie das SARS- oder Zika-Virus<sup>[8,12]</sup> haben eine große Bedeutung. Für die Entwicklung antiviraler Wirkstoffe stellen Sekundärmetaboliten aus dem Stoffwechsel von tierischen, pflanzlichen und fungalen Organismen besonders interessante Kandidaten dar. Sie dienen Pflanzen, aber auch Pilzen und Tieren, als Schutz gegen Fressfeinde oder gegen biologische Targets.<sup>[13]</sup> Dies kann eine hohe Effizienz gegenüber bakterieller und viraler Infektion zeigen.

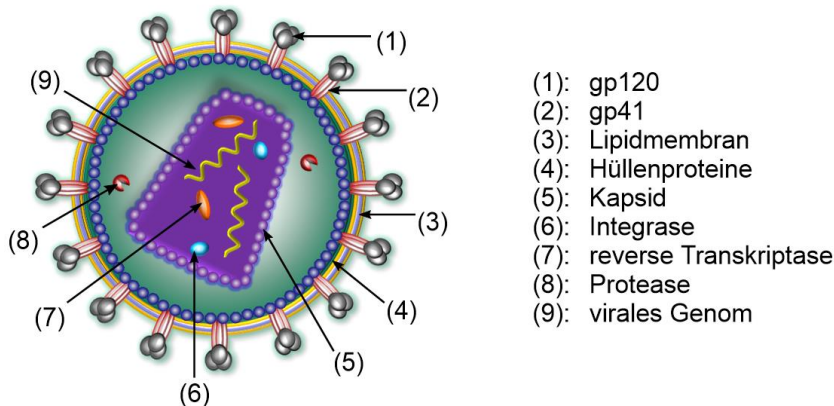
### **1.1.1 Das Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Virusinfektion und Virostatika**

Viren, wie das HI-Virus, haben eine hohe Replikationszahl und neigen verstärkt zu Mutationen und Resistenzen.<sup>[14]</sup> Diese Mutationen führen dazu, dass die Targets gegenüber antiviralen Wirkstoffen unempfindlich werden und die entsprechenden Medikamente nicht mehr wirken. Kombinationstherapien sind aktuell das Mittel der Wahl zur Behandlung von HIV-Infektionen. Sie erfordern aber weiterhin die Entwicklung neuer Virostatika. Ein Breitbandvirostatikum, das gegen mehrere unterschiedliche Viren wirksam ist, ist zurzeit nicht bekannt.

Zum besseren Verständnis einer Virusinfektion und deren Behandlungsmöglichkeiten wird der Aufbau eines Virus und sein Vermehrungszyklus am Beispiel des HI-Virus (vgl. Abbildung 1 und 2) gezeigt.<sup>[5]</sup> Das HI-Virus besitzt eine Hülle (eng. virus envelope) und einen Glykokonjugatmantel, der es befähigt, an eine Wirtszelle zu binden und sie zu infizieren.<sup>[5]</sup> Dieser Mantel ist für diese Viren unerlässlich. Die Infektion erfolgt durch Kohlenhydrat-Erkennungsmechanismen zwischen einer T-Zelle als Wirt und dem Virus.<sup>[5,14]</sup>



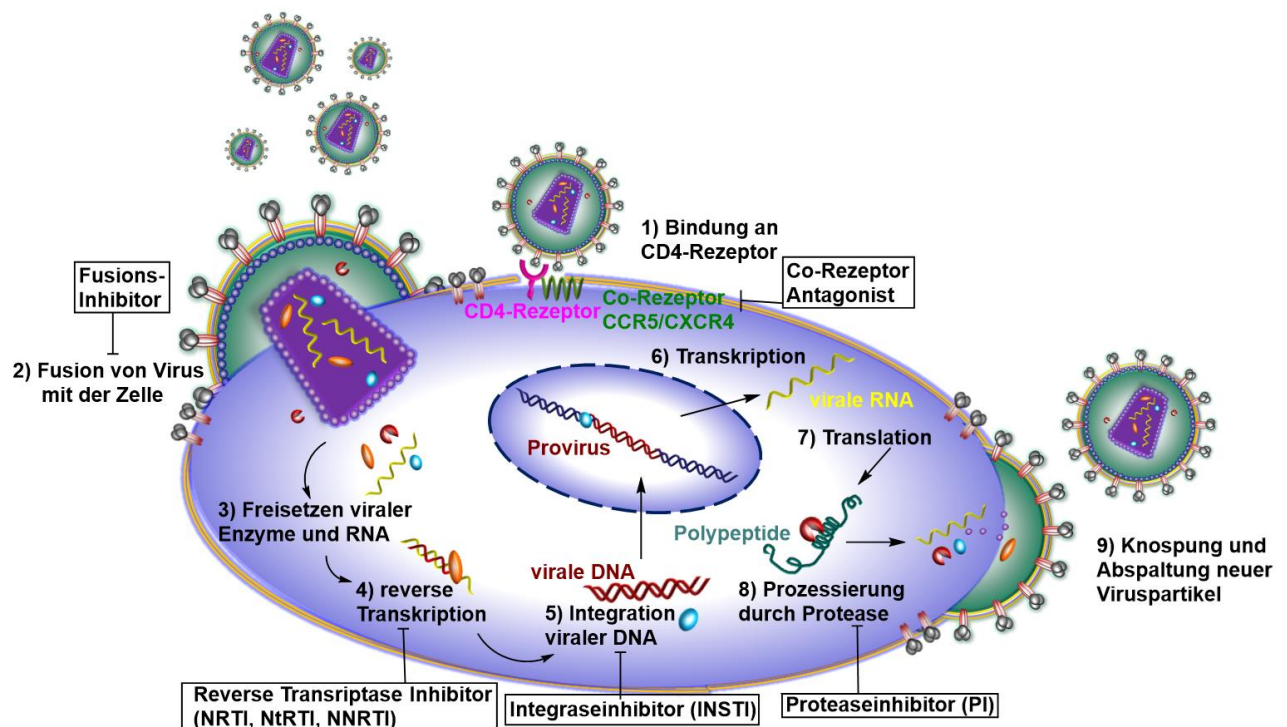
Hauptbestandteile der Hülle des HI-Virus sind das gp120 (gp: Glycoprotein, Masse: 120 kDa) (1), gp41 (41 kDa) (2), die Lipidmembran (3) und Hüllenproteine (4) (Abbildung 1). Sie schützen die zur Vermehrung wichtigen Enzyme Integrase (6), Reversen Transkriptase (7) und das virale RNA-Genom (9). Sie befinden sich in einem Kapsid (5) neben der Protease (8).<sup>[5]</sup>



**Abbildung 1:** Aufbau des Human Immunodeficiency Virus (HIV).<sup>[5,15]</sup>

Die beiden Glycoproteine gp41 (2) und gp120 (1) sind hauptverantwortlich für den Eintritt des Virus in die T-Zelle. Eine besondere Rolle spielt dabei das gp120, da dieses den Virus, ähnlich einem Trojanischen Pferd, vor dem menschlichen Immunsystem verbergen kann, indem es eine Kappe über dem gp41 bildet.<sup>[14]</sup> Ohne dieses Glycoprotein wäre es dem Immunsystem möglich, das Virus zu erkennen und noch vor der Infizierung gesunder T-Zellen zu bekämpfen. Da das Virus aber maskiert ist, kann es ungehindert an den CD4-Rezeptor der T-Zelle binden. Eine weitere Rolle spielen dabei der Rezeptor CCR5, da dieser dem HI-Virus als Co-Rezeptor zur Bindung an die T-Zelle dient. Damit wird der Replikationszyklus initiiert. Der Replikationszyklus ist in Abbildung 2 schematisch dargestellt.<sup>[5]</sup> Dabei fusionieren Zelle und Virus, sodass die gp41/gp120-Untereinheit samt Lipidmembran auf die Oberfläche der gesunden Zelle transferiert werden.<sup>[16]</sup> An dieser Stelle können zwei Arten von Inhibitoren greifen, die Co-Rezeptorantagonisten und Fusionsinhibitoren. Die Belegung der Co-Rezeptoren CCR5/CXCR4 kann durch Co-Rezeptorantagonisten, wie z. B. Maraviroc,<sup>[5]</sup> erfolgen. Auf diese Weise ist eine Bindung des gp41 nicht möglich. In Folge der Fusion von Virus und Zelle werden viruseigene RNA und die für die Replikation wichtigen viralen Enzyme in die Zelle freigesetzt. Dazu gehört die reverse Transkriptase, die mit dem Umschreiben von viraler RNA in viraler DNA beginnt. Für dieses Enzym gibt es eine Vielzahl von Inhibitoren. Ein

bekannter Wirkstoff ist z. B. Efavirenz, der in der Kombinationstherapie von HIV genutzt wird.<sup>[5]</sup>



**Abbildung 2:** Vereinfachte Darstellung des HIV-Replikationszyklus in T-Zellen.<sup>[5,15]</sup>

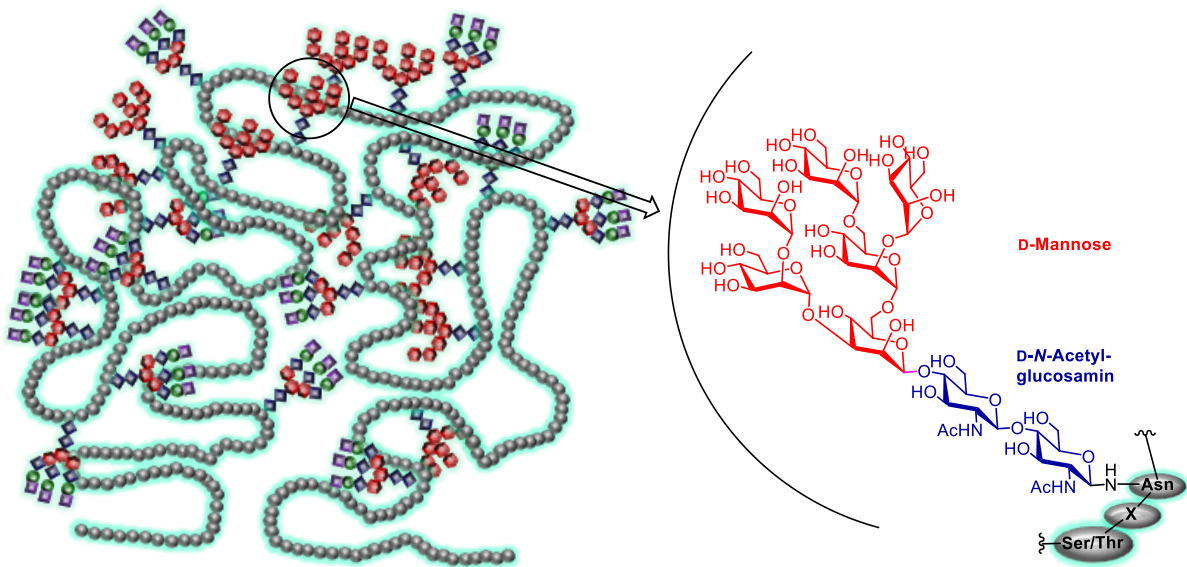
Im nächsten Schritt der Replikation erfolgt die Integration viraler DNA durch die Integrase in das Erbgut im Zellkern der T-Zelle, die durch Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI), wie z. B. Raltegravir, unterbunden werden kann.<sup>[5]</sup> Die Bildung neuer Viren beginnt mit der Transkription des veränderten Erbguts der T-Zelle, bei der neue virale RNA gebildet und durch Translation in virale Polypeptide übersetzt wird. Die virale Protease beginnt im nächsten Schritt, diese Polypeptide zu viralen Enzymen und Hüllproteinen zu zerteilen. An diesem Punkt ist es möglich, den Zyklus mit Hilfe von Proteaseinhibitoren (PI) wie z.B. Ritonavir oder Tipranavir zu hemmen.<sup>[5]</sup> Der letzte Schritt ist die Verbreitung neuer Viruspartikel im Körper durch Knospung und Abspaltung von der T-Zelle. Trotz der o. g. Möglichkeiten und Wirkstoffe zur Inhibierung bestimmter Schritte der Virusvermehrung ist es nicht möglich, den Replikationszyklus vollständig zu unterbrechen. Außerdem kann das Virus die Inhibierungsmechanismen durch Mutation seines Erbguts und damit seiner Proteine umgehen.<sup>[5,14]</sup> In der Regel werden Kombinationstherapien bei der Behandlung von HIV-Infektionen verwendet.<sup>[5,9]</sup> Das bedeutet, dass dem Patienten mehrere Wirkstoffe verabreicht

---

werden, die den Replikationscyclus an unterschiedlichen Targets inhibieren. Letztendlich wird bei dieser Therapieform nur die Ausbreitung des Virus eingedämmt. Eine Bekämpfung des Virus vor der Infektion der Wirtszellen ist bisher noch nicht möglich. Es ist auffallend, dass alle bisher bekannten Wirkstoffe nicht direkt das Virus angreifen können, sondern eher eine passive Rolle einnehmen. Es gibt eine kleine Anzahl von Wirkstoffen, die potentiell als Virostatika ein neues Target ansprechen können, die Carbohydrate Binding Agents.

### **1.1.2 Carbohydrate Binding Agents (CBAs)**

Bis dato gibt es eine Vielzahl von antiviralen Wirkstoffen, die gegen unterschiedliche virale Targets wirken, dennoch ist die Suche nach effektiveren Wirkstoffen nicht beendet.<sup>[5]</sup> Es ist bekannt, dass viele pathogene Mikroorganismen mit Glycoproteinen ummantelt sind, dazu gehören auch einige Viren, z. B. das HI-Virus.<sup>[17]</sup> Der wichtigste Teil dieses Mantels sind bei HIV das Glycoprotein gp41 und das gp120, welches das gp41 maskiert. Das gp120 ist stark glycosyliert, so dass es zu einem Großteil aus *N*-Glycanen besteht, die wiederum einen hohen Anteil von Mannose-Einheiten besitzen (Abbildung 3). Diese sind vor allem dafür verantwortlich, dass sich das Hüllenprotein korrekt faltet, das Virus gegenüber dem menschlichen Immunsystem maskiert und außerdem an der ersten Bindung des Virus an die Wirtszelle beteiligt.<sup>[8,18]</sup> Es ist daher essentiell für die Initiierung der Infektion und ein gezielter Angriff auf die Kohlenhydratstrukturen des gp120 ist daher ein attraktiver, neuer Therapieansatz.<sup>[16]</sup>



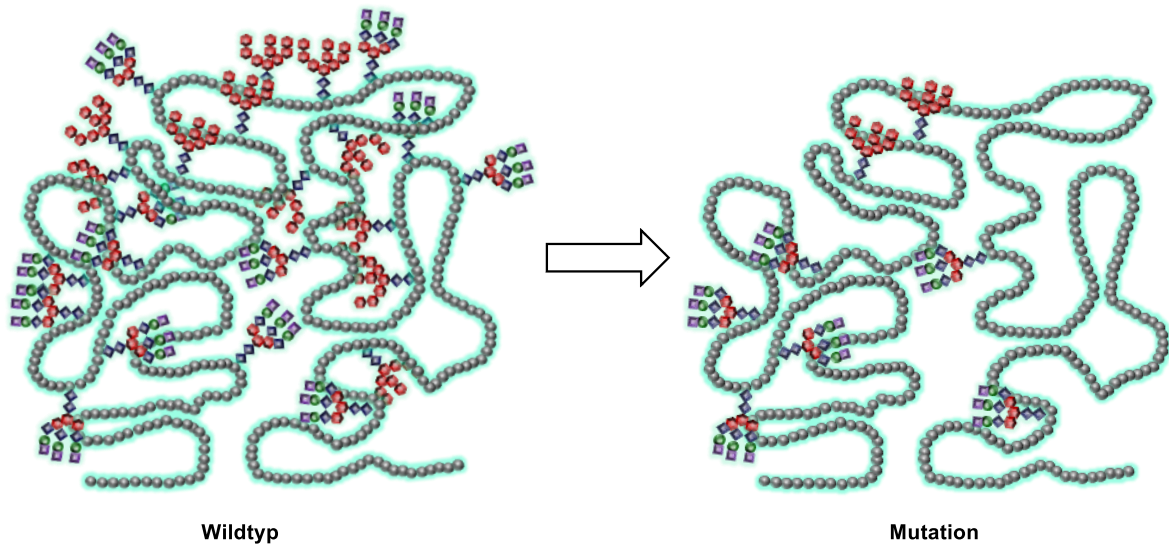
**Abbildung 3:** Schematischer Aufbau eines Glycoproteins gp120 im HI-Virus 1. N-Glykan-Typ mit hohem Mannoseanteil (rot/blau); Glycane des komplexen Typs (lila/grün/rot/blau); der Oligosaccharidanteil ist N-glycosidisch an ein Asparagin des gp120 gebunden, danach folgt eine beliebige Aminosäure X (außer Prolin) und danach Serin oder Threonin.<sup>[19,20]</sup>

Carbohydrate-Binding-Agents (CBAs) sind potentielle Kandidaten für diesen Therapieansatz, da sie mit Kohlenhydratstrukturen wechselwirken können. Sie sind peptidischen und nicht-peptidischen Ursprungs. Zu den peptidischen CBAs zählen Lektine. Sie sind Proteine, die spezifisch an ausgewählte Glycane binden. Es konnten bereits anti-virale Aktivitäten festgestellt werden, durch die eine Verklumpung der Glycane verursacht wird.<sup>[21]</sup> Lektine können jedoch nur in geringen Mengen aus natürlichen Quellen isoliert werden, haben eine sehr hohe molare Masse und eine komplexe Struktur. Daher ist es aufwendig, sie künstlich herzustellen. Hinzu kommen ihre immunogenen Eigenschaften und ihre Empfindlichkeit gegenüber Proteasen, wodurch sie als Wirkstoffkandidaten unattraktiv sind.<sup>[20]</sup>

Die nicht-peptischen *small size* CBA sind ebenfalls in der Lage sich spezifisch an Polysaccharide zu binden. Im Gegensatz zu Lektinen sind sie strukturell einfach, sie besitzen eine geringe molare Masse und sind nicht immunogen. Insbesondere ihre einfache Struktur macht sie zu interessanten Wirkstoffkandidaten. Sie können daher einen potentiellen Wirkstoff in der anti-viralen Therapie und ein adäquater Ersatz für die teuren Lektine darstellen.<sup>[18]</sup>

Bei Bindung der CBAs an das gp120 wird die Bindung des HI-Virus an die Wirtszelle unterbunden und die Infektion verhindert. Unter dem Druck der Inhibierung der Glycoproteine beginnt das Virus diese durch Mutation zu verändern, indem

Oligosaccharidgruppen entfernt werden. Dies lässt "Löcher" in dem Glycanmantel des Virus entstehen (Abbildung 4). Auf Grund dieser Löcher liegen nun virale Proteine frei, die das Immunsystem zur Bildung von Antikörpern gegen das gp120 anregen können.<sup>[20]</sup>



**Abbildung 4:** Schematische Darstellung eines Glycoproteins gp120 als Wildtyp und als Mutation nach Entfernung der Mannoseanteile (rot), sowie die Bildung von „Löchern“ im Glycanmantel.<sup>[19,20]</sup>

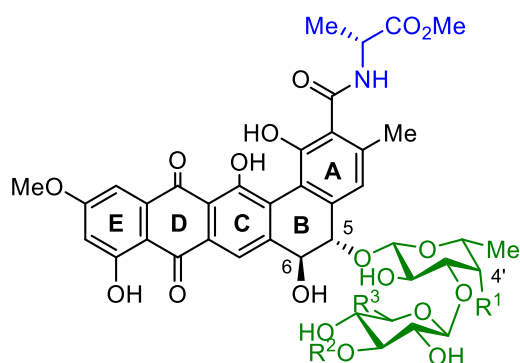
Aus diesen Gründen erscheint der Einsatz von nicht-peptidischen CBAs als vielversprechender Ansatzpunkt für eine neue Therapie, da das Virus direkt und bereits vor Infektion der T-Zellen angreifbar ist. Dadurch wäre nicht nur eine Behandlung, sondern auch eine Prävention der Ausbreitung gewährleistet.<sup>[8,20]</sup>

## 1.2 Pradimicine und Benanomicine

Die *small size* CBAs der Familie der Pradimicine und der Benanomicine waren zunächst für ihre antibiotische Wirkung und später auch für ihre anti-fungale Wirkung bekannt.<sup>[22–24]</sup> Erst in den späten achtziger Jahren wurden Wissenschaftler auf ihre anti-virale Eigenschaft aufmerksam.<sup>[25,26]</sup>

### 1.2.1 Aufbau und Eigenschaften

Die Pradimicine A-E wurden aus einem Bakterienstamm der Actinomyces *Actinomadura hibisca* isoliert. Pradimicin S ist ebenfalls ein Vertreter dieser Klasse, der ähnliche antivirale Eigenschaften wie Pradimicin A besitzt, aber besser wasserlöslich ist.<sup>[27]</sup> Die strukturverwandten Moleküle Benanomicin A und B wurden während der Fermentation des Bakterienstamms *Actinomadura spadix* gefunden.<sup>[18]</sup> Mittlerweile sind ca. 20 Derivate dieser Naturstoffgruppe bekannt. Abbildung 5 zeigt Pradimicin A und S, sowie Benanomicin A und B. Das gemeinsame Grundgerüst ist ein pentacyclisches Benzo[*a*]naphthacenchinon. Der A-Ring trägt eine D-Alanineinheit und der B-Ring enthält eine chirale, *trans*-ständige, vicinale Dioleinheit. Die Hydroxygruppe an C-5 dieses Diols ist zusätzlich mit einer Disaccharideinheit glycosyliert (Abbildung 5).<sup>[23,24]</sup>



Pradimicin A:	R <sup>1</sup> = NHMe, R <sup>2</sup> = H, R <sup>3</sup> = H
Pradimicin S:	R <sup>1</sup> = NHMe, R <sup>2</sup> = SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , R <sup>3</sup> = CH <sub>2</sub> OH
Benanomicin A:	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> = OH
Benanomicin B:	R <sup>1</sup> = OH, R <sup>2</sup> = NH <sub>2</sub> , R <sup>3</sup> = H

**Abbildung 5:** Benzo[*a*]naphthacenchinongerüst der Pradimicine und Benanomicine .

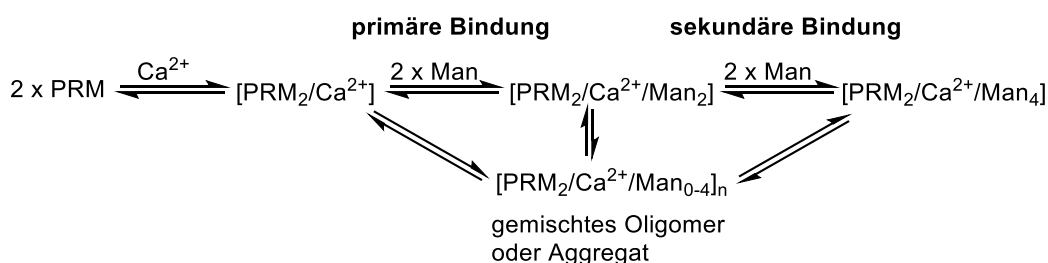
Ende der 80er Jahre wurden erstmals in einer Studie die anti-virale Eigenschaft der Pradimicine veröffentlicht.<sup>[25,26]</sup> Die EC<sub>50</sub>-Werte gegen HIV liegen für PRM-A bei 5.2-5.9 μM und für PRM-S bei 5.1-8.9 μM und somit im unteren mikromolaren Bereich.<sup>[27]</sup> Ihre Cytotoxizität beginnt erst ab einer Konzentration von  $c > 60 \mu\text{M}$ .<sup>[28]</sup> Balzarini *et al.* zeigten später, dass die Bindung an die Mannose-Einheiten von Glycanen stark von der Komplexbildung mit Ca<sup>2+</sup>-Ionen und deren Konzentration abhängig ist. Ein genauer Wirkmechanismus konnte

bisher nicht aufgeklärt werden. Es wird vermutet, dass ein Komplex um das  $\text{Ca}^{2+}$ -Ion aufgebaut wird. Dabei entsteht ein Netzwerk aus Oligomeren, das bis zu 33 Mannose-Einheiten gleichzeitig binden kann.<sup>[20,29]</sup>

### 1.2.2 NMR-Studien zur Pradimicin-Mannose Wechselwirkungen

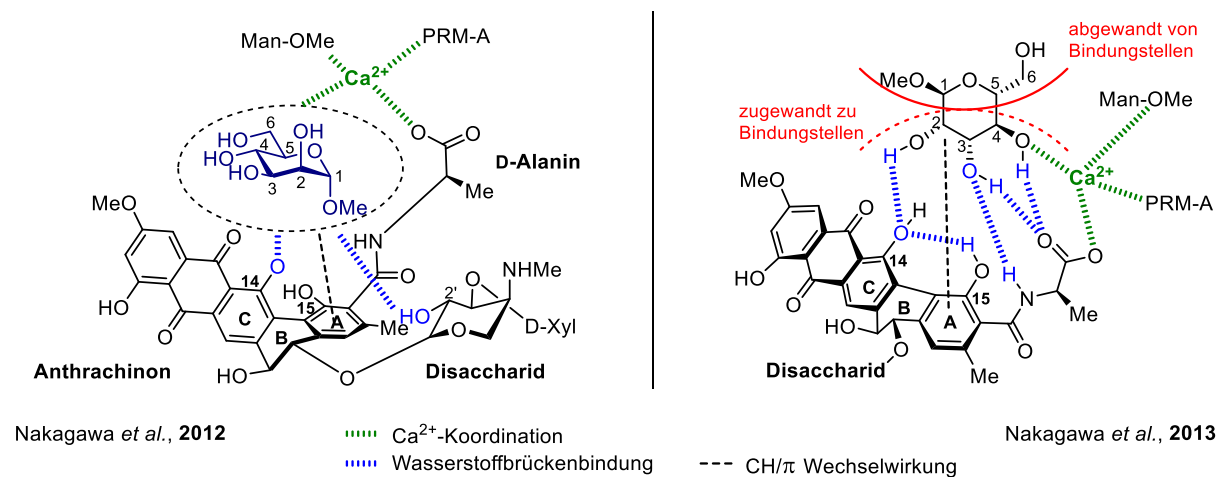
Mit der Erkenntnis, dass Pradimicin A (Abbildung 5) nicht nur anti-fungale Eigenschaften, sondern auch auf Grund der einzigartigen Mannose-Erkennung anti-HIV-Eigenschaften besitzt, wuchs auch das Interesse an dieser Naturstoffklasse und dem Design neuer Lektinmimetika. Die Gruppe um Nakagawa *et al.* beschäftigt sich mit der Aufklärung der spezifischen Interaktion der Pradimicine mit Mannose und dem  $\text{Ca}^{2+}$ -Ion.<sup>[29]</sup>

Mit Hilfe von Festkörper-NMR-Studien wurde die Interaktion von Pradimicin A (PRM-A) mit Mannose näher untersucht. Es konnte nicht nur die spezifische Interaktion mit Mannose (Man) bestätigt werden, sondern der Wirkmechanismus scheint komplexer zu sein als zunächst angenommen.<sup>[29]</sup> Nakagawa *et al.* konnten zeigen, dass PRM-A mit  $\text{Ca}^{2+}$  und Man einen Komplex bildet, der drei unterschiedliche Formen einnimmt, die miteinander im Gleichgewicht stehen (Schema 1). Zu Beginn liegt ein binärer Komplex  $[\text{PRM}_2/\text{Ca}^{2+}]$  vor, der zwei weitere Man-Moleküle bindet. Dieser neue ternäre Komplex  $[\text{PRM}_2/\text{Ca}^{2+}/\text{Man}_2]$  kann zwei weitere Man-Moleküle aufnehmen und bildet  $[\text{PRM}_2/\text{Ca}^{2+}/\text{Man}_4]$  (vgl. Schema 1).<sup>[29]</sup> Auf Grund der Bildung von Aggregaten ist die Analyse mit konventionellen Methoden erschwert, da weder röntgenkristallographische Aufnahmen, noch NMR-Untersuchungen in Lösung möglich waren.



**Schema 1:** Darstellung des Dreikomponenten-Komplexgleichgewichts von PRM mit  $\text{Ca}^{2+}$ -Ion und Mannose.<sup>[29]</sup>

Nakagawa *et al.* untermauerten ihre Vermutung einer Interaktion über die Carbonylfunktion der D-Alanineinheit und die Ringe A, B und C des Pradimicingrundgerüsts, indem sie Festkörper-NMR-Experimente an einer angereicherten Form des ternären Komplexes [PRM-A<sub>2</sub>/Ca<sup>2+</sup>/Man-OMe<sub>2</sub>] durchführten (Abbildung 6).<sup>[30]</sup>



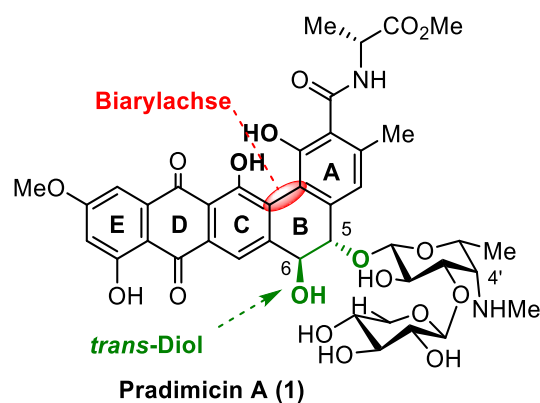
**Abbildung 6:** Bindungsgeometrien des Komplexes aus PRM-A und Man-OMe.<sup>[30,31]</sup>

Nakagawa *et al.* zeigten, dass hydrophobe und hydrophile Wechselwirkungen entscheidend für die Komplexbildung sind (Abbildung 6, links).<sup>[30]</sup> C-1, C-5 und C-6 der Mannose sind dem Pradimicingrundgerüst abgewandt und übernehmen keine weitere Funktion. Dagegen bilden die übrigen Hydroxygruppen, die Pradimicin zugewandt sind, Wasserstoffbrücken aus. Die Hydroxygruppe an C-2 interagiert mit dem Sauerstoff an C-14 des Pradimicinmoleküls, und die Hydroxygruppen an C-3 und C-4 wechselwirken mit dem D-Alaninrest des Wirkstoffs. Als weitere Stabilisierung des Komplexes konnte die hydrophobe CH/ $\pi$ -Wechselwirkung durch die Position des Protons an C-2 über dem A-Ring bestätigt werden (vgl. Abbildung 6, rechts).<sup>[31]</sup> Anhand von Experimenten mittels <sup>13</sup>C-<sup>111</sup>Cd Doppelresonanz-Festkörper-NMR (REDOR) wurde gezeigt, dass die Bindungsseite des Ca<sup>2+</sup>-Ions nicht zur Aminosäure, sondern zum Anthrachinon liegt. Da Cd<sup>2+</sup> vergleichbare Eigenschaften wie Ca<sup>2+</sup> besitzt, kann erwartet werden, dass sich die Komplexbildung sehr ähnlich verhält.<sup>[31][32]</sup>



### 1.2.3 Totalsynthese der Pradimicine und Benanomicine

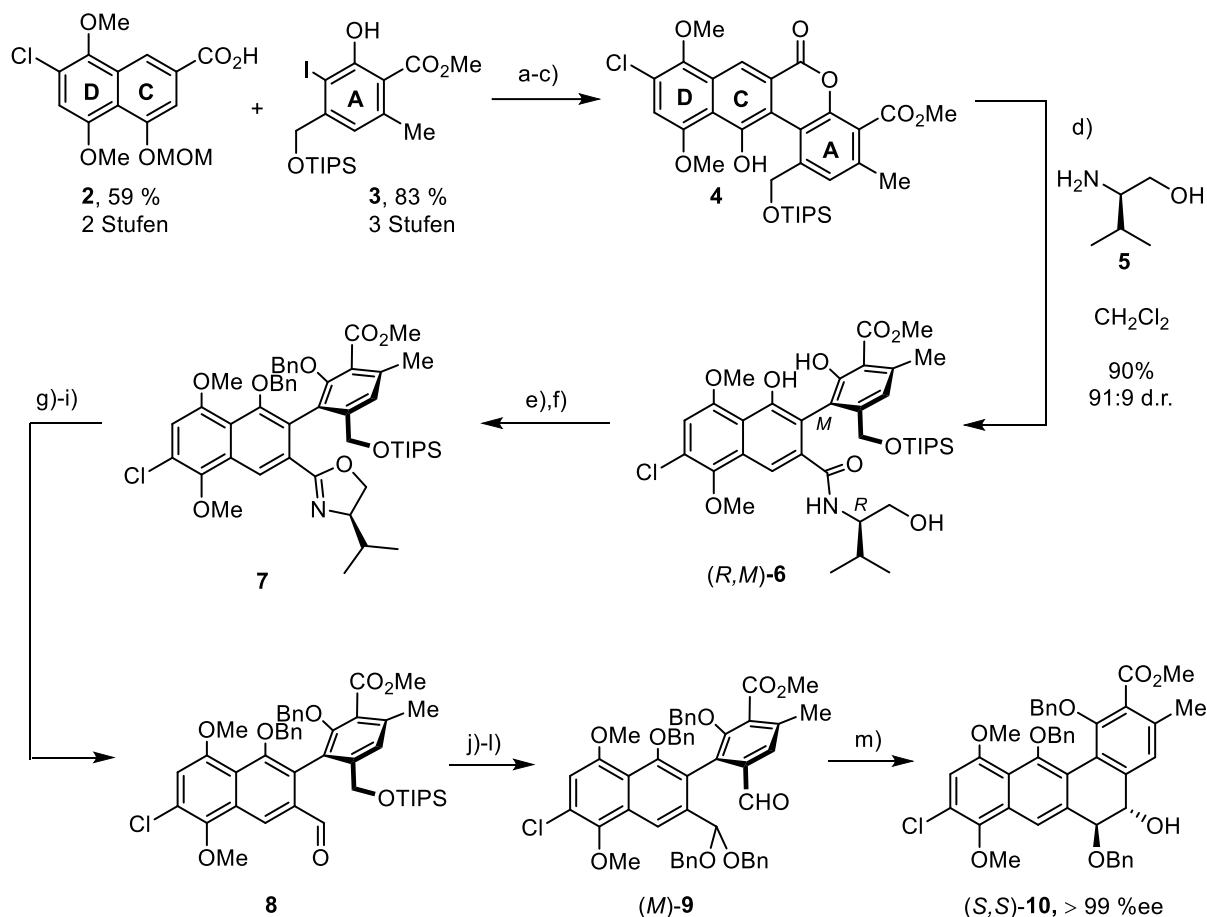
Bisher sind bereits einige Studien zur Synthese der Benanomicin/Pradimicin-Grundgerüste bekannt, die zu den Naturstoffen erweitert werden können.<sup>[33]</sup> Die erste Synthese von Pradimicin A wurde im Jahr 2007 von K. Suzuki *et al.* veröffentlicht.<sup>[34]</sup> Die Schlüsselschritte dieser Totalsynthese von Pradimicin A werden im Folgenden erläutert.<sup>[35]</sup> Für die Synthesestrategie sind einige strukturelle Besonderheiten wichtig, die die Gruppe vor Herausforderungen in der Synthese stellte. In dem stark funktionalisierten Pentacyclus des Benanomicin-Pradimicin-Gerüsts ist der A-Ring über eine Biarylachse (Abbildung 7, rot) mit dem C-Ring verknüpft, und an dem B-Ring befindet sich ein *trans*-Diol (Abbildung 7, grün), dessen stereoselektiver Aufbau sichergestellt werden und dessen regioselektive Glycosylierung an C-5 sichergestellt werden muss.<sup>[34–36]</sup>



**Abbildung 7:** Strukturelle Besonderheiten am B-Ring der Pradimicine und Benanomicine am Beispiel von Pradimicin A (1). Biarylachse (rot) und *trans*-Diol (grün).

Die Gruppe verfolgte zum Aufbau des B-Rings zwei unterschiedliche Strategien. In beiden Strategien wird ein Lacton verwendet, dessen Biarylbindung konfiguratv instabil ist. Diese Chiralitätsachse wechselt zwischen *P*- und *M*-Chiralität.<sup>[34,35]</sup> Daher sollte im nächsten Schritt das Lacton stereoselektiv geöffnet und anschließend reaktiv zum *trans*-Diol cyclisiert werden. Im letzteren Schlüsselschritt wird in einer reduktiven Cyclisierung die axiale Chiralität genutzt. In der zuerst durchgeführten Strategie musste die Gruppe an der Stelle zur stereoselektiven Öffnung des Lactons eine Alternative anwenden.<sup>[34,37]</sup> Nachdem das nur in seiner kristallinen Form stabile Lacton **4** (Schema 2) als Rohprodukt reaktiv geöffnet wurde, wurde das resultierende Produkt mit (1*S*,4*R*)-(-)-Camphorylchlorid verestert. Die Veresterung

mit dem Auxiliar führte zu diastereomeren Monoestern, die sich leicht trennen ließen. Dennoch war der Endumsatz und die Stereokontrolle nicht zufriedenstellend.<sup>[34]</sup> Die regioselektive Glycosylierung im weiteren Verlauf der Synthese ergab ebenfalls nicht das erhoffte Ergebnis.<sup>[34]</sup> Schlussfolgernd konzentrierte sich die Gruppe um K. Suzuki *et al.* auf eben diese Schritte in einer optimierten Totalsynthese, die im Folgenden ausgehend von den Startbausteinen **2** und **3** näher betrachtet werden soll. In zwei Stufen wurde zunächst das hydrolyseempfindliche Lacton **4** über eine Yamaguchi-Veresterung von Phenol **3** mit der Carbonsäure **2** und anschließender Pd-vermittelter Cyclisierung in 60 % Ausbeute erhalten (Schema 2). Die Ringöffnung des Lactons **4** als erster Schlüsselschritt musste zum einen *in situ* durchgeführt werden, und zum anderen sollte die Biarylachse dabei in der richtigen Konfiguration erhalten werden. Bei anfänglichen Versuchen einer reduktiven Ringöffnung durch NaBH<sub>4</sub> und anschließender Oxidation des Alkohols zum Aldehyd ging die gewünschte (*M*)-Konfiguration der Biarylachse verloren.<sup>[37]</sup> Deshalb wurden zur Stereokontrolle Aminosäurederivate als Stereoinduktor bei der Reduktion eingesetzt. Das Hauptprodukt war wider Erwarten ein Amid, das die benötigte (*R,M*)-Konfiguration für dieses Biarylintermediat enthielt.<sup>[34]</sup>

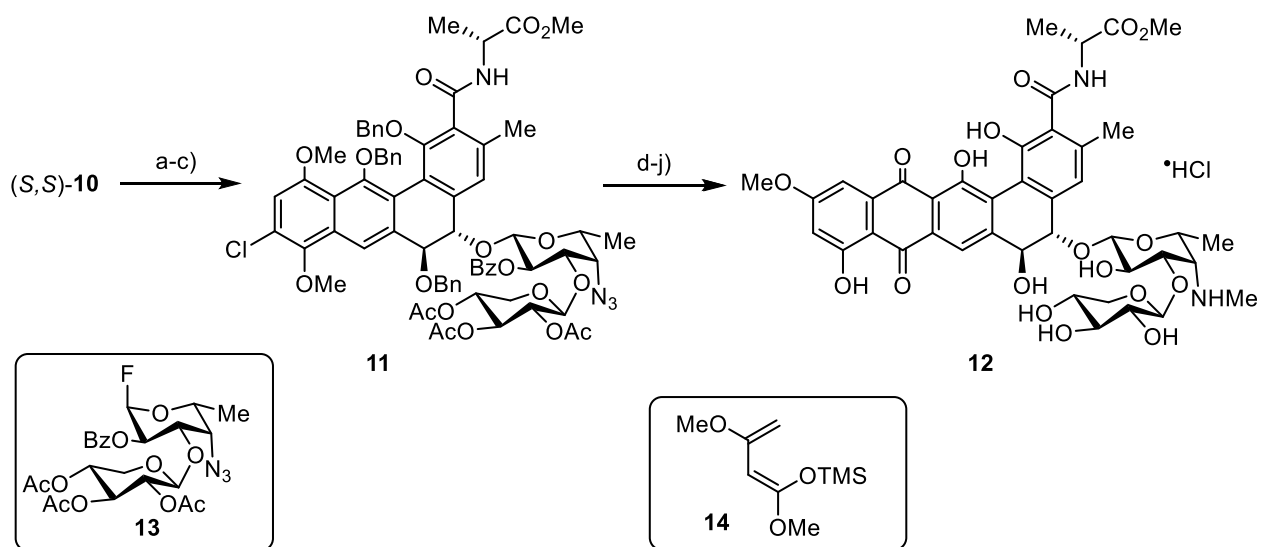


**Scheme 2:** a) 2,4,6-Trichlorobenzoylchlorid, Et<sub>3</sub>N, DMAP, Toluol, 99 %; b) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 96 %; c) Pd(OAc)<sub>2</sub> (30 mol%), PPh<sub>3</sub>, 60 mol%, tBuCO<sub>2</sub>Na, DMA, 60 %; d) (*R*)-Valinol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90 % (*M/P* = 91:9); e) BnBr, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 97 %; f) PPh<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, quant.; g) MeOTf, 2,6-Di-tert-butylpyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; h) *L*-Selectrid; i) SiO<sub>2</sub>, 96 % (3 Stufen); j) BnOTMS, kat. TMSOTf, Toluol, quant.; k) nBu<sub>4</sub>NF, THF, quant.; l) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 99 %; m) BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, Sml<sub>2</sub>, MeOH, THF, 95 %. *L*-Selectrid = Lithium-tri-sec-butylborohydrid.<sup>[34-36]</sup>

Die Aminosäurederivat (*R*)-Valinol (**5**) lieferte die besten Ergebnisse für das Produkt (*R,M*)-**6**, das in einem Diastereomerenverhältnis von 91:9 zu Gunsten des (*M*)-Diastereomers isoliert werden konnte (Schema 2). Dieses Zwischenprodukt wurde in den folgenden Schritten nach Benzylschützung der aromatischen Hydroxygruppen zunächst quantitativ in das Oxazolin **7** überführt. Verbindung **7** wurde *N*-methyliert, die nun aktivierte C=N-Bindung mittels *L*-Selektrid reduziert und das entstandene *N,O*-Acetal an Kieselgel hydrolysiert. Der dadurch erhaltene Aldehyd **8** wurde über drei Stufen zu 96 % erhalten und anschließend in ein Dibenzylacetal überführt. In den darauffolgenden Stufen wurde die TIPS-Schutzgruppe entfernt und der Aldehyd (*M*)-**9** nach Oxidation mit MnO<sub>2</sub> in einer Ausbeute von 99 % enantiomerenrein erhalten.<sup>[34]</sup> In der vorherigen Synthesepanung war eigentlich als nächster Schlüsselschritt eine Pinacol-Kupplung mittels Sml<sub>2</sub> an einem Dialdehyd geplant.<sup>[34,36]</sup> Da sich

aber bei der anschließenden Glycosylierung die Differenzierung der beiden Hydroxygruppen als problematisch erwies, wurde zu einem Trick gegriffen. Anstelle einer Pinacol-Kupplung wurde eine semi-Pinacol-Kupplung an Dibenzylacetal **9** durchgeführt.<sup>[34,36]</sup> Dafür wurde Aldehyd (*M*)-**9** mit  $\text{SmI}_2$  in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  umgesetzt und Verbindung (*S,S*)-**10** in 95 % Ausbeute und  $>99\%ee$  erhalten. Auf diese Weise befand sich eine der beiden Dibenzylacetalgruppen direkt als Schutzgruppe an C-6, sodass die Disaccharideinheit später unproblematisch selektiv an C-5 eingeführt werden konnte (Schema 3).<sup>[34,36]</sup>

Bis hierher kann von einer allgemeinen Synthese der Benanomicine und Pradimicine gesprochen werden. Zur Synthese von Pradimicin A ist eine Reduktion des Azids an der ersten Saccharideinheit von Nöten. Zur Vervollständigung des Benzo[*a*]naphthacenchinongerrüsts wurde in einer Diels-Alder-Reaktion mit Verbindung **14** als Dien der E-Ring konstruiert. Nach Entfernen aller Schutzgruppen wurde Pradimicin A Hydrochlorid in einer Ausbeute von 61 % für die letzten beiden Stufen (Schema 3) erhalten.<sup>[34]</sup>



**Schema 3:** a) 5 M aq. KOH, EtOH, sealed tube; b) BOP, Et<sub>3</sub>N, D-Alanin-Methylester·HCl, DMF, RT, 84 % (2 Stufen); c) Fluorid **13**, Cp<sub>2</sub>HfCl<sub>2</sub>/AgOTf (1:2), MS 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9 %  $\alpha$ , 72 %  $\beta$ ; d) Me<sub>3</sub>P, 1.5 h, (HCHO)<sub>n</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 75 %; e) (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90 %; f) CAN, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN; g) Dien **14**, THF, 20 min, dann SiO<sub>2</sub>; h) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF, 75 % (3 Stufen); i) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, DMF; j) 0.5 M aq. NaOH, dann 2 M aq. HCl, 61 % (2 Stufen).<sup>[34–36]</sup>

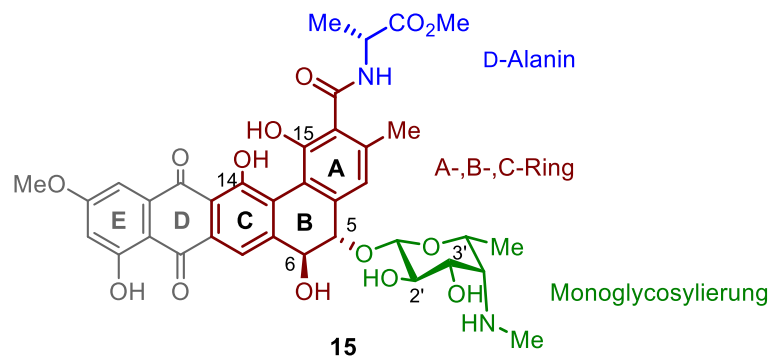
Zilke und Hall veröffentlichen im Jahr 2012 eine Modellstudie zur Synthese des ABC-Ringsystems und Etablierung in die Totalsynthese.<sup>[38]</sup> Sie basiert auf einer Palladium

katalysierten Cycloisomerisierung mit anschließender Diels-Alder Cycloaddition und Rearomatisierung. Das Substrat neigte zu Dimerisierung, sodass alle weiteren Reaktionen *in situ* durchgeführt wurden. In diesem Fall wurde die Stereochemie der beiden OH-Gruppen und der Biarylachse nicht berücksichtigt. Ebenso erschwert die Wahl des richtigen Alkins im letzten Schritt die weitere Synthese. Ein weitere Verfolgung der Totalsynthese hat es nicht gegeben, ebenso wenig wie die Optimierung der Reaktionsbedingungen.

Die auf das ABC-Ringsystem reduzierte Struktur der Pradimicine wurde nicht weiter auf ihre HIV-Wirksamkeit untersucht. Diese vereinfachte Struktur kann die physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften verbessern. Es kann auf diese Weise ein besonderer Kandidat für die antivirale Therapie sein. Die Synthese des vereinfachten Pradimicingerüsts sind Gegenstand dieser Arbeit.

## 2. Aufgabenstellung

Nachdem die Anti-HIV-Aktivität Pradimicins erkannt worden war, wurde dessen Eigenschaft als CBA näher untersucht.<sup>[25,26]</sup> Anhand von Festkörper-NMR-Studien, die von Nakagawa *et al.* durchgeführt wurden, konnten einige Rückschlüsse auf die Interaktionen von Pradimicin mit Mannose-haltigen Oligosacchariden gezogen werden.<sup>[29–32]</sup> Es ist deutlich geworden, dass sich die Komplexbildung von Pradimicin mit Mannose und  $\text{Ca}^{2+}$  besonders an den Ringen A, B und C des Pradimicins abspielt. Auf Grund dessen liegt die Vermutung nahe, dass ähnliche Wechselwirkungen mit einer vereinfachten Pradimicin-Struktur zu beobachten sein sollten. Bisher wurden allerdings keine Struktur-Aktivitätsbeziehungen durchgeführt und keine vereinfachten Derivate des komplexen Naturstoffs hergestellt. Das Hauptinteresse bestand eher darin, dieses anspruchsvolle Molekül in einer Totalsynthese chemisch darzustellen.<sup>[34,38]</sup> Daher ist die Synthese eines auf die wesentlichen Strukturelemente reduzierten Pradimicingerüsts besonders interessant. Im Rahmen dieser Arbeit sollte deshalb ein Syntheseweg zu einem strukturell vereinfachten Derivat des Pradimicins entwickelt werden. Zur Vereinfachung sollte die Struktur auf die Ringe A bis C (rot), das Monosaccharid (grün) und die Aminosäurefunktion (blau) zurückgeführt werden. Die Ringe D und E (grau) sollten hingegen nicht weiter berücksichtigt (Abbildung 6).



**Abbildung 8:** Pradimicin A als strukturell vereinfachtes Derivat **15**.

Das strukturell vereinfachte Derivat **15** des Pradimicins bietet einige potentielle Vorteile: Neben einer Vereinfachung und Verkürzung der Synthese sind interessante Effekte auf die physikochemischen und pharmakologischen Eigenschaften zu erwarten. Dazu zählt die Verbesserung der Wasserlöslichkeit durch eine Verkleinerung der hydrophoben Strukturbestandteile, sodass die Resorptionsrate des Wirkstoffs erhöht wird. Bisher wurde noch keine Untersuchung zur antiviralen Wirksamkeit einer vereinfachten Pradimicin-Struktur veröffentlicht.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1 Retrosynthese zum stereoselektiven Aufbau der vereinfachten Pradimicinstruktur

Das *Carbohydrate Binding Agent* Pradimicin ist seit Ende der 80er Jahre für seine Anti-HIV-Wirkung bekannt.<sup>[25,26]</sup> Neueste Festkörper-NMR-Studien zeigten eine spezifische Interaktion dieses Moleküls mit Mannose und Calciumionen. Es wurde festgestellt, dass die Hauptwechselwirkungen an den Ringen A, B, C und deren funktionellen Gruppen stattfinden.<sup>[29–32]</sup> Daher sollte eine Pradimicinsynthese entwickelt werden, die sich auf diese für die Bindung wesentlichen Strukturelemente beschränkt.

Bei der vereinfachten Pradimicinstruktur **16** handelt es sich, um ein chirales 9,10-Phenanthrengerüst, welches zunächst retrosynthetisch analysiert werden soll. Eine ähnliche Synthesestrategie wurde von Suzuki *et al.* beschrieben.<sup>[34]</sup> Sie nutzten als Schlüsselschritt eine reduktive Pinacol-Kupplung, in der die axiale Chiralität des Dialdehyds in die zentrale Chiralität der vicinalen Dioleinheit im B-Ring transferiert wird.<sup>[34,35]</sup>

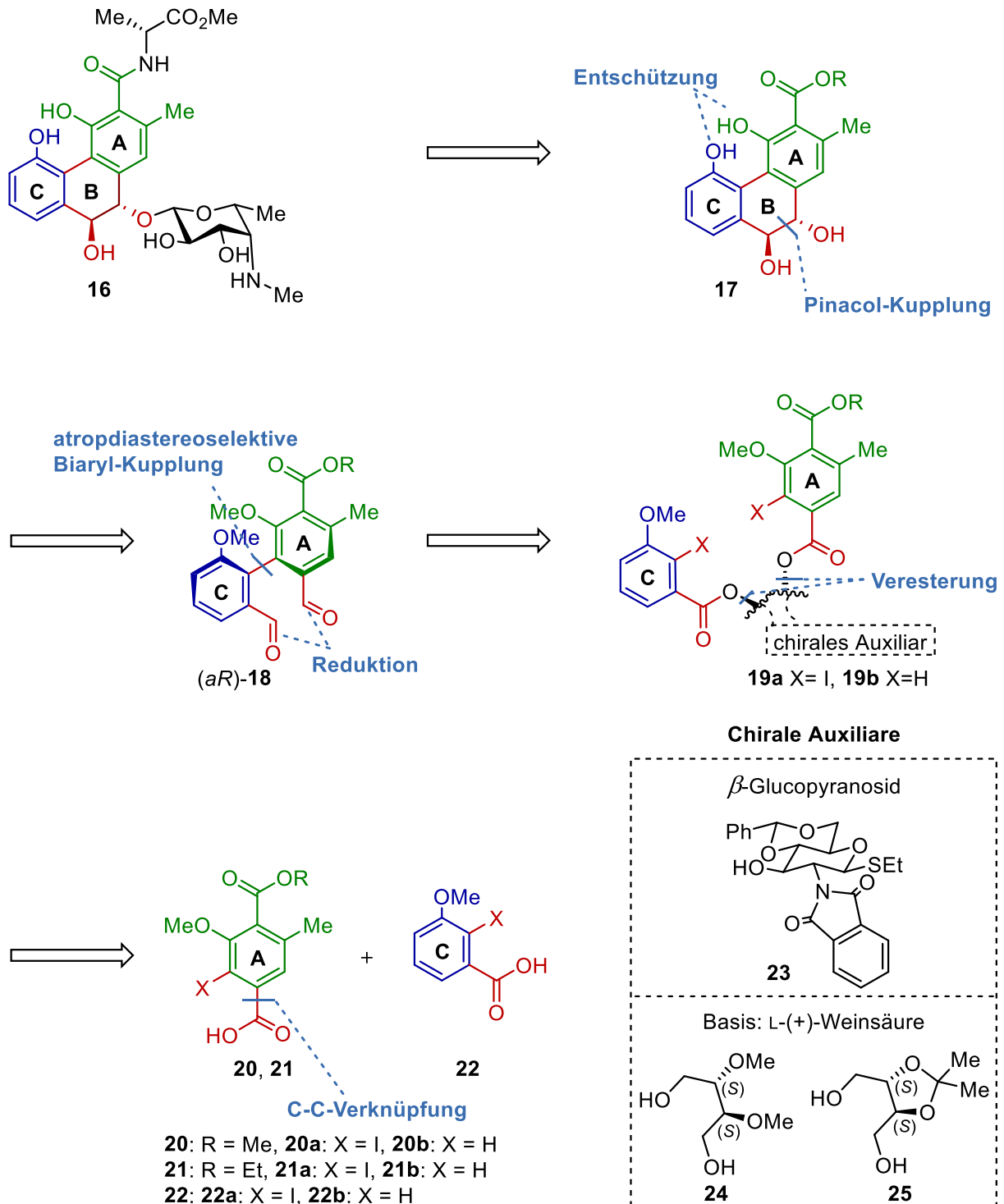
##### 3.1.1 Retrosynthese zum stereoselektiven Aufbau des B-Rings

In dieser Dissertation begann die Retrosynthese des Pradimicinderivats mit der Abspaltung der Aminosäure und des Monosaccharidrests (Schema 4). Der Tricyclus **17** sollte ausgehend von Dialdehyd (*aR*)-**18** durch eine Pinacol-Kupplung zum Aufbau des B-Rings<sup>[34]</sup> und durch die anschließende Entschützung der Hydroxygruppen an den Ringe A und C erhalten werden.

Das Vorläufermolekül (*aR*)-**18** sollte durch eine atropdiastereoselektive Biaryl-Kupplung und anschließender Reduktion der Carbonsäurefunktion in den Dialdehyd überführt werden. Die Biarylachse sollte auf unterschiedlichen Wegen synthetisiert werden. Die Biaryl-Kupplung sollte zum einen an iodierten Vorläufern **19a** in einer Cu-katalysierten Reaktion in Anlehnung an Spring *et al.*<sup>[39]</sup> und Breit *et al.*<sup>[40]</sup> unter Ullmann-artigen Bedingungen<sup>[41]</sup> durchgeführt werden. Dadurch sind die Verknüpfungspunkte bereits festgelegt. In einer Variante sollte für die Biaryl-Kupplung in Anlehnung an Yamada *et al.*<sup>[42]</sup> und Waldvogel *et al.*<sup>[43]</sup> ein halogenfreier Vorläufer **19b** verwendet werden.

Die diastereoselektive Biaryl-Kupplung sollte mit Hilfe eines chiralen Auxiliars erfolgen, welches aus dem *Chiral Pool* entnommen werden kann. Als Vorläufermoleküle zur Veresterung sollten Verbindungen **20** und **21** eingesetzt werden, die aus dem Strukturmotiv

des Biarylvorläufers (*aR*)-**18** abzuleiten sind (Schema 4, grün: Ring A, blau: Ring C, rot: Ring B). Für die geplanten Biaryl-Kupplungen waren neben der Synthese der halogenfreien Derivate, ebenfalls die iodierten Derivate beider Aromaten geplant.

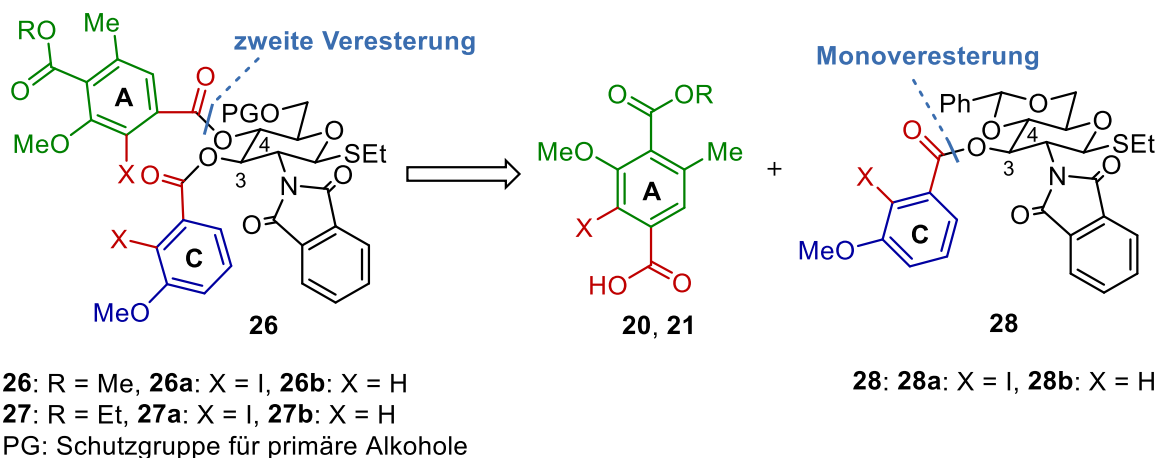


**Schema 4:** Retrosynthese der vereinfachten Pradimicinstruktur **16**.



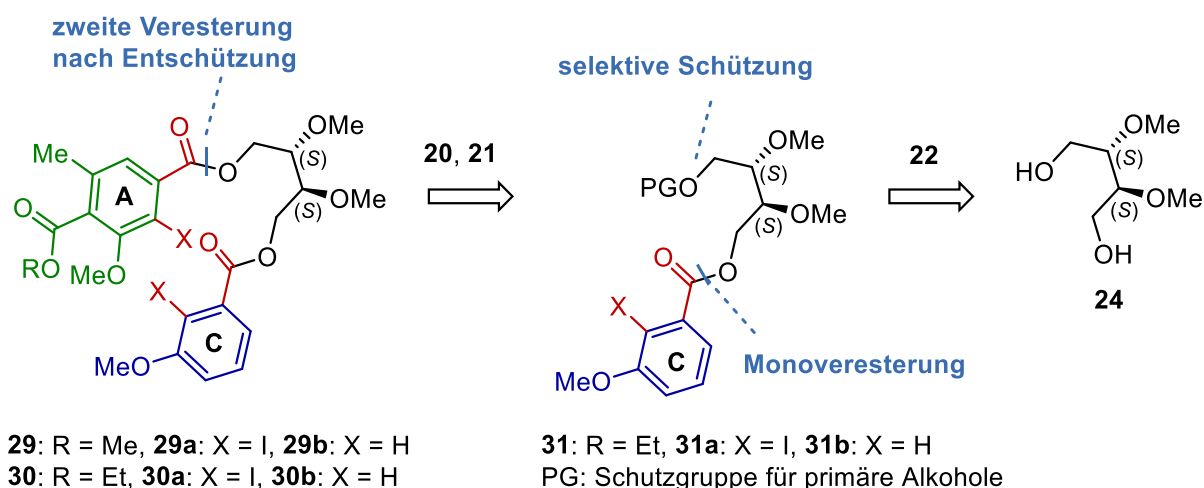
### 3.1.2 Retrosynthese zur Darstellung der Verbindung 19

Da der Biarylvorläufer **18** eine (*aR*)-Konfiguration erhalten sollte, war zum einen in Anlehnung an Arbeiten von Spring *et al.*<sup>[39]</sup> ein Auxiliar auf Basis einer Glucopyranose in Planung. Spring *et al.* verknüpften Benzoessäureester mit den Positionen 2 und 3 einer  $\beta$ -Glucopyranose in der Synthese chiraler Biaryle und erzielten die (*aS*)-Konfiguration ihrer geplanten Biarylachse. Um die gewünschte (*aR*)-Konfiguration zu erhalten, sollte  $\beta$ -Glucopyranosid **23** verwendet und dessen Positionen 3 und 4 verestert werden. **23** kann in fünf Stufen aus *N*-Glucosamin-Hydrochlorid<sup>[44]</sup> gewonnen werden und ist mit einem Benzylidenacetal geschützt, sodass nur eine OH-Gruppe frei ist. Dies sollte ausgenutzt werden, um zunächst einen aromatischen Vorläufer einzeln zu **28** zu verestern. Erst im Anschluss sollte das zweite Vorläufermolekül in einem zweiten Veresterungsschritt mit dem Auxiliar zu **26** bzw. **27** verknüpft werden (Schema 5).



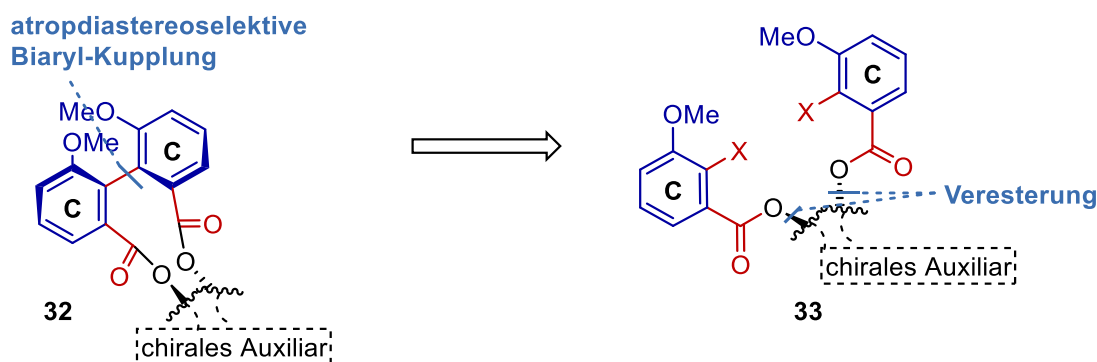
**Schema 5:** Retrosynthetische Analyse der Veresterung von Vorläufermolekül **20** bzw. **21** und **22** mit Auxiliar **23**.

Als zweite Auxiliargruppen auf Basis von L-(+)-Weinsäure sollten für die Biaryl-Kupplung die Auxiliare **24** oder **25** benutzt werden. Ähnliche stereoselektive Biaryl-Kupplungen von Hexahydroxydiphenolen an einem Auxiliar auf Basis von L-(+)-Weinsäure wurden von Yamada *et al.*<sup>[42]</sup> publiziert. Im Fall dieser Auxiliare stand die selektive Veresterung mit einer der OH-Gruppen von **24** oder **25** mit den aromatischen Vorläufermolekülen **20** bzw. **21** und **22** als Syntheseschritte im Vordergrund. Um **29** bzw. **30** zu erhalten sollte Vorläufer **20** nach Entschützung von **31** gewonnen werden. **31** sollte zunächst durch die selektive Schützung einer der Hydroxygruppen an **24** und die Monoveresterung des ersten Bausteins mit **24** erhalten werden (Schema 6). Im optimalen Fall sollte eine direkte Monoveresterung der Auxiliare **24** und **25** erreicht werden. Für Auxiliar **25** war der gleiche Weg geplant.



**Schema 6:** Retrosynthetische Analyse der Veresterung von Vorläufermolekül **20** bzw. **21** und **22** mit Auxiliar **24**.

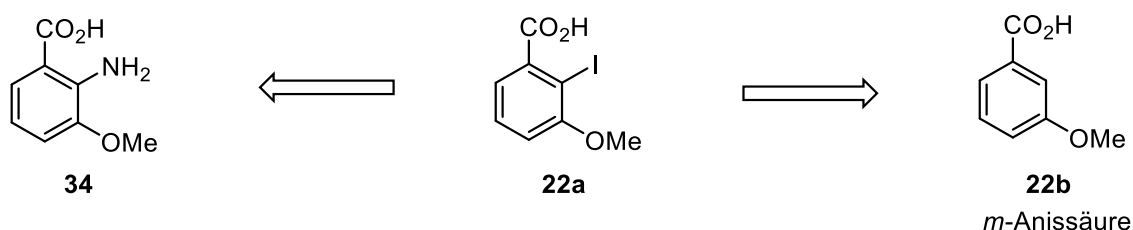
In Modelluntersuchungen sollten daher zunächst geeignete Reaktionsbedingungen für die Biaryl-Kupplung gefunden werden. Der aromatische Vorläufer **22** des C-Rings sollte daher mit den Auxiliaren zu **23**, **24** und **25** diverestert und unterschiedliche Reaktionsbedingungen nach Yamada *et al.*,<sup>[42]</sup> Waldvogel *et al.*,<sup>[43]</sup> Spring *et al.*,<sup>[39]</sup> Breit *et al.*<sup>[40]</sup> unter Ullmann-artigen Bedingungen<sup>[41]</sup> o.ä. getestet werden (Schema 7).



**Schema 7:** Geplante Modelluntersuchungen zur atropdiastereoselektiven Biaryl-Kupplung.

### 3.1.3 Retrosynthese zur Darstellung der aromatischen Vorläufer **22a** und **22b**

Die Vorläuferaromaten für die Veresterungen sind **20** bzw. **21** und **22** (vgl. Schema 4, S. 19). Das Vorläufermolekül **22** für den C-Ring kann in seiner halogenfreien Variante **22b** kommerziell erhalten werden und ist unter dem Trivialnamen *m*-Anissäure bekannt. Davon ausgehend sollte das iodierte Pendant **22a** synthetisiert<sup>[45]</sup> werden. Ein anderes Vorläufermolekül sollte Verbindung **34** sein, welches ebenfalls kommerziell zu erhalten ist und durch Umsetzung unter Sandmeyer-Bedingungen<sup>[46]</sup> zu **22a** führen sollte (Schema 8).

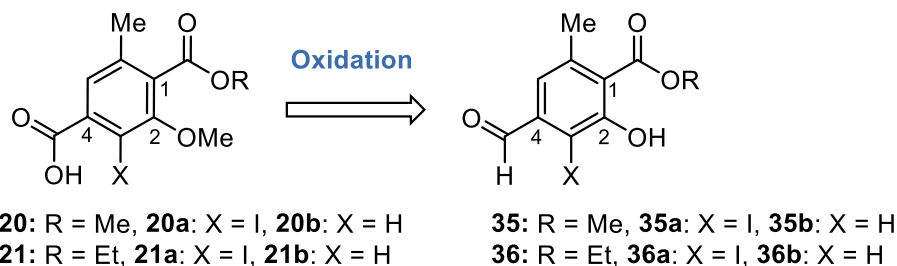


**Schema 8:** Retrosynthese des Vorläufermoleküls **22a** und **22b** für den C-Ring.

### 3.1.4 Retrosynthese zur Darstellung des aromatischen Vorläufers **20** und **21**

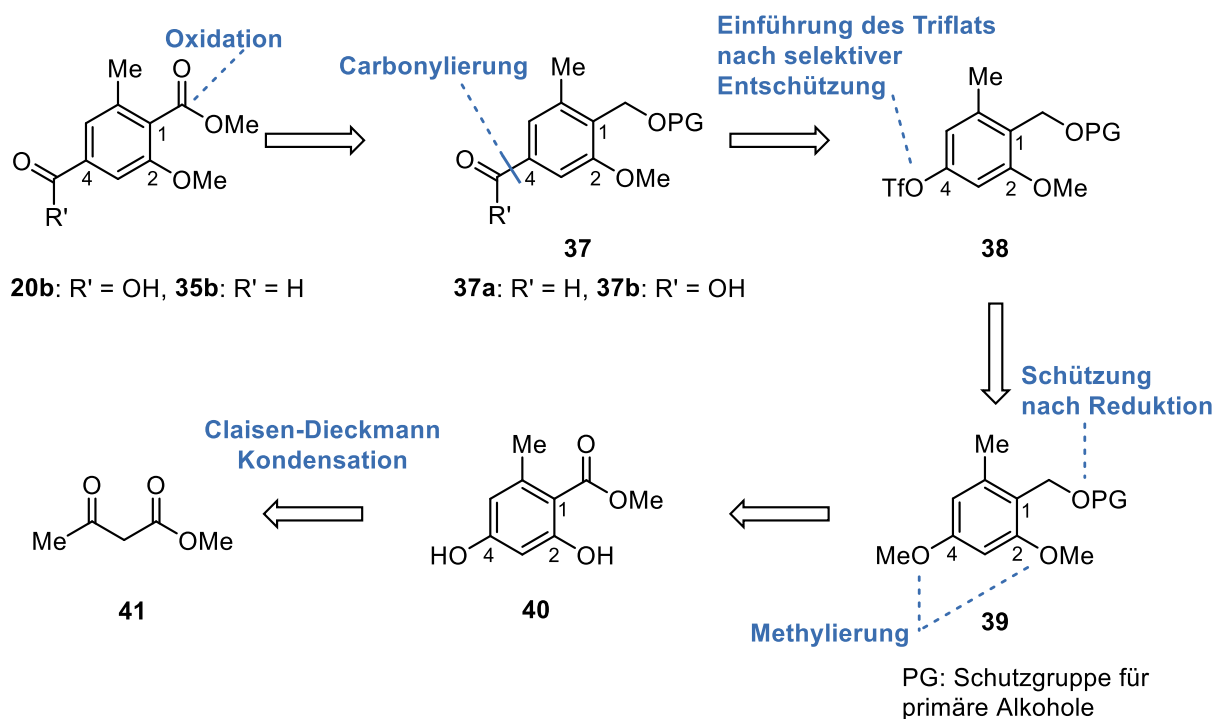
Die Dicarbonylfunktionen in **20** und **21** wurden zur Veresterung mit den geplanten Auxiliaren, aber auch für die zuvor beschriebene Pinacol-Kupplung benötigt. Daher sollten zunächst die Carbonsäuren **20** und **21** (vgl. Schema 4, S. 19) dargestellt werden. Diese sollten zum einen direkt synthetisiert werden. Zum anderen sollten die Aldehyde **35** und **36** zu den Carbonsäuren **20** und **21** oxidiert werden (Schema 9). Zur Synthese der Carbonsäuren **20**, **21**

bzw. den Aldehyden **35**, **36** waren unterschiedliche Synthesewege geplant, die im Folgenden am Beispiel des Methylesters vorgestellt werden.



**Schema 9:** Geplante Oxidation der Aldehyde **35** und **36** zu Carbonsäuren **20** und **21**.

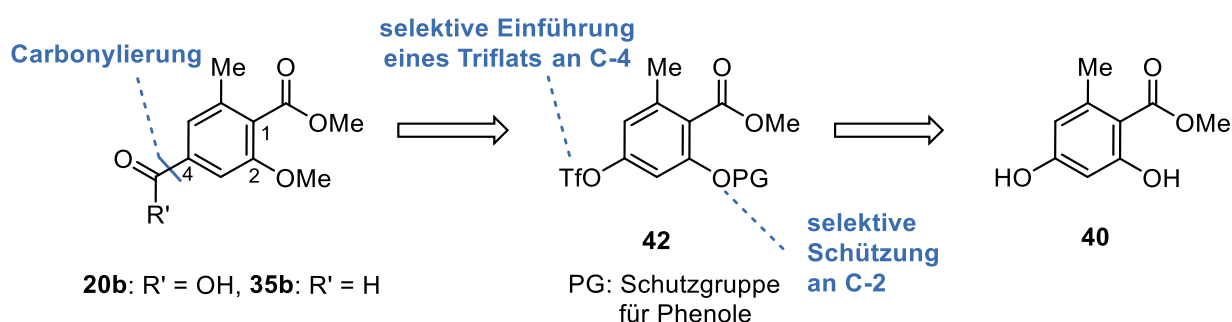
Die Retrosynthese des halogenfreien Bausteins **20b** bzw. **35b** begann mit dem Erhalt der zweiten Carbonylfunktion an C-1 dieses Moleküls. Dazu sollte der primäre Alkohol an **37** oxidiert werden (Schema 10). Die Carbonylgruppe an C-4 des Moleküls **37** sollte in einer Carbonylierung aus **38** erhalten werden. Durch die elektronenschiebenden Gruppen sollte die CO-Insertion begünstigt werden. An Position C-4 von **38** sollte sich ein Triflat als Abgangsgruppe für die Carbonylierung befinden, die nach selektiver Entschützung von Verbindung **39** eingeführt werden sollte. Verbindung **39** sollte ausgehend von Orsellinester **40** erhalten werden, indem zunächst die OH-Gruppen methyliert, die Carbonylgruppe reduziert und der resultierende primäre Alkohol an C-1 geschützt werden sollte. Der Methyl ester **40** sollte in einer Claisen-Dieckmann-Kondensation ausgehend von **41** nach einer Vorschrift von Joullié *et al.*<sup>[47]</sup> erhalten werden.



**Schema 10:** Erste retrosynthetische Analyse des Vorläufermoleküls **20b** bzw. **35b** ausgehend von Methylacetoacetat.

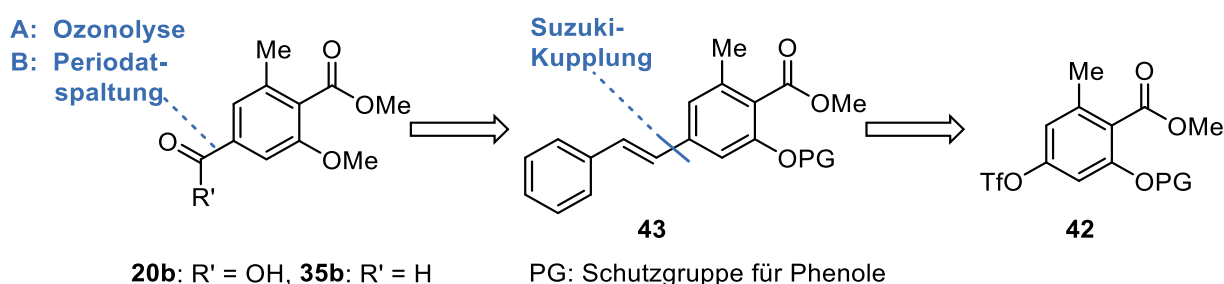
Die Retrosynthese des alternativen Synthesewegs zum Vorläufermolekül **20b** bzw. **35b** startete mit der Carbonylierung an C-4 des Vorläufers **42** (Schema 11). **42** sollte durch die selektive Schützung der OH-Gruppe an C-2 und der selektiven Einführung einer Triflatabgangsgruppe an C-4 des Orsellinsäureesters **40** erhalten werden.

Für die Carbonylierung waren unterschiedliche Methoden geplant. Dazu zählte die Verwendung von CO-Gas, aber auch als Alternative die Verwendung von *N*-Formylsaccharin als CO-Quelle nach Manabe *et al.*<sup>[48]</sup> bzw. Fleischer *et al.*<sup>[49]</sup> Diese beiden Methoden sollten im Carbonylierungsschritt beider Synthesewege angewandt werden.



**Schema 11:** Zweite geplante Retrosynthese des Vorläufermoleküls **20** ausgehend von Orsellinsäureester **40**.

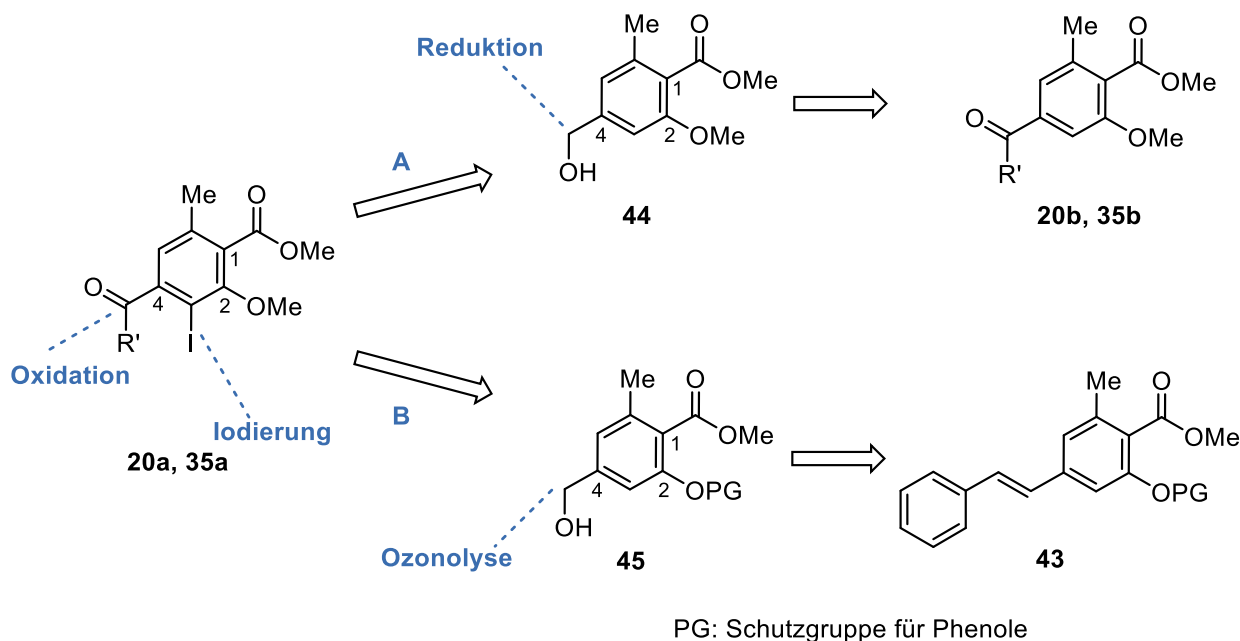
Als Alternative zur Carbonylierung an C-4 sollte die zweite Carbonylfunktion durch Spaltung der Doppelbindung an Verbindung **43** erhalten werden (Schema 12). Die Spaltung der Doppelbindung sollte entweder durch eine Ozonolyse oder eine Periodatspaltung erfolgen. Das Stilben **43** sollte durch eine Suzuki-Kupplung an C-4 des Vorläufers **42** synthetisiert werden. Die geplante Synthese von **42** wurde bereits in den vorangegangenen Retrosynthesen beschrieben.



**Schema 12:** Retrosynthese zur Darstellung von Verbindung **20b** bzw. **35b** als Alternative zur Carbonylierung ausgehend von **42** über **43**.

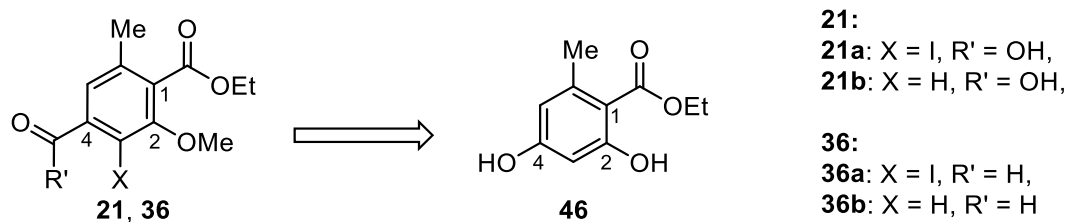
Nach erfolgreicher Synthese der Dicarbonylverbindung **20b** bzw. **35b** sollte ein iodiertes Derivat **20a** bzw. **35a** dieser Verbindung synthetisiert werden, damit sie in den geplanten Biaryl-Kupplungen (vgl. Schema 4, S. 19) eingesetzt werden konnten.

Die Retrosynthese der iodierten Derivate **20a** bzw. **35a** begann mit der Oxidation des primären Alkohols an C-4 in **44**, nachdem an C-3 ein Iod-Substituent eingeführt worden ist. Das Vorläufermolekül **44** sollte ausgehend von **20b** bzw. **35b** durch Reduktion der Carbonylgruppe an C-4 in Anlehnung an Suzuki *et al.*<sup>[34]</sup> dargestellt werden (Weg A, Schema 13). Alternativ sollte **20a** bzw. **35a** ausgehend von Alkohol **45** erhalten werden. Dieser sollte durch die Spaltung der Doppelbindung in **43** mittels einer Ozonolyse zu Alkohol **45** führen (Weg B, Schema 13).



**Schema 13:** Geplanter Syntheseweg zur Darstellung der iodierten Dicarbonylverbindung **20a** bzw. **35a**.

Neben dem Methyl ester **40** sollten die geplanten Syntheseansätze alternativ mit Ethylester **46** durchgeführt werden. **46** ist kommerziell erhältlich (Schema 14).



**Schema 14:** Startbaustein Orsellinethylester (**46**).

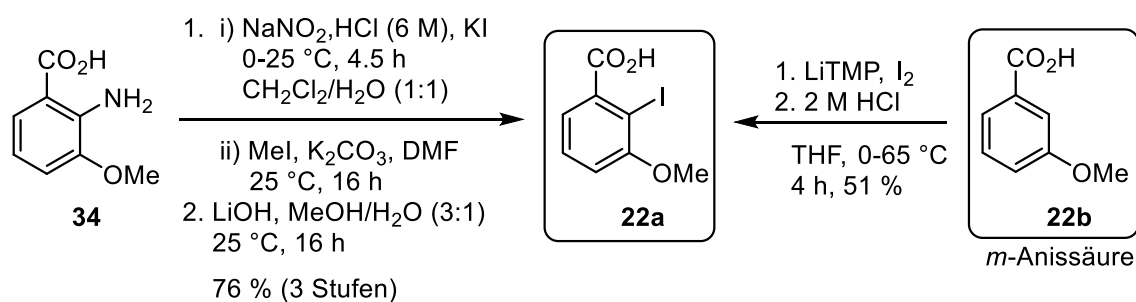
### 3.2 Synthese der Vorläufermoleküle **20**, **21** und **22** für die Ringe A und C

Die Synthese des strukturell reduzierten Pradimicingerüsts beinhaltet die Synthese der Vorläufermoleküle **20**, **21** und **22** für die Ringe A und C, sowie Modelluntersuchungen zur Biaryl-Kupplung. Zur Darstellung von **20** und **21** sollten zum einen die geplanten Vorläuferstrukturen **38** und **42** hergestellt werden (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 9 und 10, S. 22-23), um anschließend geeignete Reaktionsbedingungen für die Carbonylierung zu finden. Als alternativer Zugang zur gewünschten Carbonylfunktion wurden Suzuki-Kreuzkupplungen

als Syntheseschritt geplant (vgl. Schema 11, S. 24). In den Modelluntersuchungen zur Biaryl-Kupplung sollten zunächst geeignete Reaktionsbedingungen gefunden werden (vgl. Abschnitt 3.1.2, Schema 7, S. 21), um diese anschließend an Vorläufer **19a** bzw. **19b** zur Synthese des Biarylvorläufers (*oR*)-**18** anwenden zu können (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19).

### 3.2.1 Darstellung des Vorläufermoleküls **22** für den C-Ring als iodiertes und halogenfreies Derivat

Der Vorläufer **22b** des Rings C ist kommerziell erhältlich. Da eine Biaryl-Kupplung unter Cu-katalytischen Reaktionsbedingungen geplant war, wurde zusätzlich ein halogeniertes Derivat **22a** benötigt (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19). Dieses wurde nach einer Vorschrift von Mortier *et al.*<sup>[45]</sup> ausgehend von Verbindung **22b** mit Lithiumtetramethylpiperidid (LiTMP) und Iod in 51 % Ausbeute synthetisiert. Nach einer Vorschrift von Hodgson *et al.*<sup>[46,50]</sup> konnte **22a** alternativ in einer Sandmeyer-Reaktion ausgehend von Verbindung **34** zu 76 % über drei Stufen erhalten werden (Schema 15).<sup>[51]</sup>



**Schema 15:** Synthese der Vorläufermoleküle für Ring C.<sup>[51]</sup>

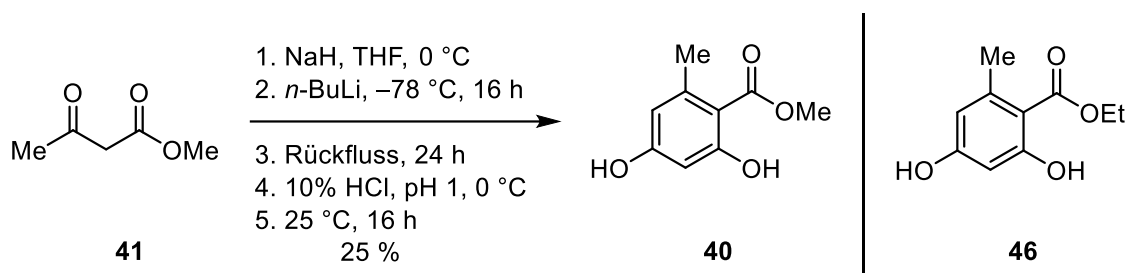
Die synthetisierten Vorläufermoleküle dienen im weiteren Verlauf der Arbeit zum einen zur Synthese der Vorläufermoleküle **19a** und **19b** für die geplanten Biaryl-Kupplungen (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19). Zusätzlich sollten das iodiertes und halogenfreie Derivat **22a** und **22b** in den Modellstudien zur Biaryl-Kupplung mit den geplanten Auxiliären diversifiziert werden (vgl. Abschnitt 3.1.2, Schema 7, S. 21).



### 3.2.2 Darstellung des Vorläufermoleküls **20** bzw. **21** für den A-Ring mittels C-C-Verknüpfung

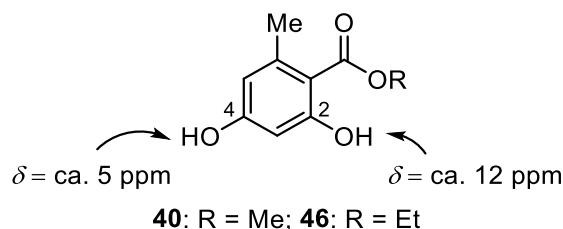
Das Vorläufermolekül **20** des Rings A diente zur Veresterung zu **19a** und **19b** und zur anschließenden Biaryl-Kupplung zu Verbindung (*αR*)-**18** (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19). Verbindung **20** bzw. **21** sollte zunächst als halogenfreies Derivat dargestellt werden, um ausgehend davon ein iodiertes Derivat zu erhalten (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 13, S. 26). Die Synthese des Vorläufermoleküls **20** bzw. **21** sollte mit den Orsellinsäureestern **40** und **46** beginnen (vgl. Schema 10-12, S. 24-25).

In einer Claisen-Dieckmann-Reaktion konnte Methylorsellinat (**40**) aus Methylacetoacetat (**41**) in 25 % Ausbeute nach einer Vorschrift von Joullié *et al.*<sup>[47]</sup> dargestellt werden. Der Ethylester **46** wurde kommerziell erworben.



**Schema 16:** Startbausteine **40** und **46** für Ring A.

Die Startbausteine **40** und **46** besitzen eine Carbonsäureestergruppe, an C-2 und C-4 jeweils eine Hydroxyfunktion und an C-6 eine Methylgruppe. Die <sup>1</sup>H-NMR-Protonensignale der Hydroxygruppen liegen für die OH-Gruppe an C-2 bei ca. 12 ppm als Singulett und für C-4 bei ca. 5 ppm als stark verbreitertes Singulett.<sup>[52]</sup>



**Abbildung 9:** Orsellinsäureester **40** und **46** als Startmolekül.

Verbindung **20** bzw. **21** sollte im Anschluss einer erfolgreichen Darstellung zur Veresterung auf die Auxiliare **22**, **23** und **24** und anschließender Biaryl-Kupplung verwendet werden. Nach erfolgreicher Synthese der Biarylachse sollte der B-Ring in einer Pinacol-Kupplung konstruiert werden. Für den Veresterungsschritt und später für die Pinacol-Reaktion wurde demnach eine zweite Carbonylfunktion an C-4 des Aromats benötigt (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19).

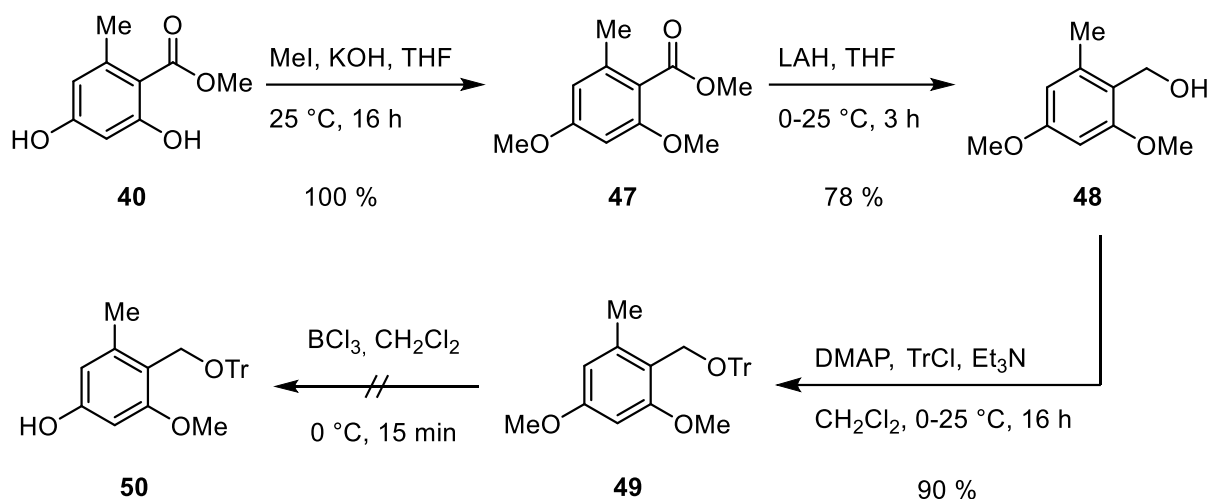
Auf drei unterschiedlichen Synthesewegen sollte daher ein geeigneter Vorläufer zur Synthese der gewünschten Carbonylfunktion dargestellt werden. Im ersten geplanten Syntheseweg sollte ein aromatischer Vorläufer synthetisiert werden, der durch seine elektronenschiebenden Substituenten eine Carbonylierung begünstigte. Anschließende Oxidation sollte zu Vorläufer **20b** bzw. **35b** führen (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 10, S. 24). Zusätzlich wurde als weiterer Syntheseweg die direkte selektive Schützung und Einführung des Triflats geplant. An diesem Molekül **42** sollte anschließend eine Carbonylierung durchgeführt werden (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 11, S. 25). Da sich dieser Vorläufer **42** auch für Kreuzkupplungen eignete, sollte als alternativer Syntheseweg an diesem Molekül durch eine Suzuki-Kupplung eine Doppelbindung erhalten werden, die durch eine Ozonolyse oder Periodatspaltung in eine Carbonylfunktion überführt werden sollte (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 11, S. 24). Als Carbonylfunktion waren ein Aldehyd oder eine Carbonsäure geplant. Der Aldehyd sollte für die nächste Stufe, die Verknüpfung mit den Auxiliaren, zur Carbonsäure oxidiert werden (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 9, S. 23).

### 3.2.3 Erster Syntheseweg zur Darstellung von **38** als Vorläufer zur Carbonylierung

Auf dem ersten Syntheseweg war es geplant Verbindung **38** darzustellen, um im nächsten Schritt eine Carbonylierung an C-4 zu **37** durchzuführen (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 9, S. 23). Zu diesem Zweck sollte ausgehend von einem Orsellinsäurederivat ein Vorläufer für die C-C-Verknüpfungen mit einer Triflatabgangsgruppe an C-4 synthetisiert werden.

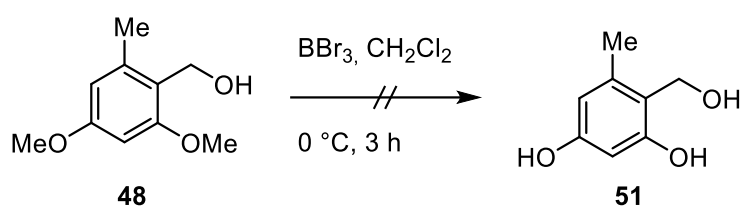
Die geplante Synthese startete zunächst mit der Methylierung von **40** (Schema 15). Das Produkt **47** wurde nach einer Vorschrift von Baird *et al.*<sup>[53]</sup> in quantitativer Ausbeute erhalten. Die Reduktion zu Verbindung **48** verlief ebenfalls in guter Ausbeute, ebenso wie die Tritylschützung<sup>[54]</sup> zu Verbindung **49**. Der letzte geplante Schritt war die selektive Demethylierung. Diese Reaktion wurde mit Bortrichlorid<sup>[55]</sup> durchgeführt. Das gewünschte Produkt **50** konnte nicht erhalten und das Substrat **49** nicht re-isoliert werden. Lediglich die

Tritylgruppe konnte isoliert werden. Der Aromat zersetzte sich bei der Reaktion. Eine selektive Demethylierung in Gegenwart einer Tritylgruppe ist bisher in der Art nicht beschrieben worden. Auf die Verwendung anderer Lewissäuren wurde verzichtet.



**Schema 17:** Erster Syntheseweg zur Darstellung von **38** über **49**. Vorläufer **47** konnte nicht erhalten werden.

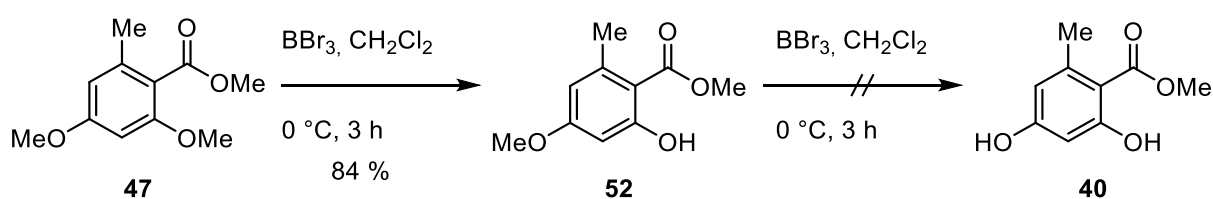
Da die gewünschte Demethylierung zu Verbindung **50** nicht gelang, wurde die Demethylierung an Verbindung **48** durchgeführt. Alternativ sollte die OH-Gruppe an C-2 selektiv geschützt und in den Folgeschritten nacheinander die Tritylgruppe, sowie das Triflat eingeführt werden. Das gewünschte Produkt **37** (vgl. Abschnitt 3.1.4 Schema 9, S. 23) sollte nach Carbonylierung erhalten werden. Allerdings konnte auch für diese Reaktion unter Verwendung von Bortribromid<sup>[56]</sup> ( $\text{BBr}_3$ ) kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden. Weder konnte das Substrat re-isoliert, noch das gewünschte Produkt isoliert, sondern nur Zersetzung beobachtet werden (Schema 19). Eine Reduktion des Orsellinsäureesters **40** wurde ebenfalls versucht, allerdings konnte unter den verwendeten Reaktionsbedingungen keine Reaktion festgestellt werden, sondern das Substrat wurde wieder re-isoliert.



**Schema 18:** Versuch der Demethylierung von Verbindung **48**.

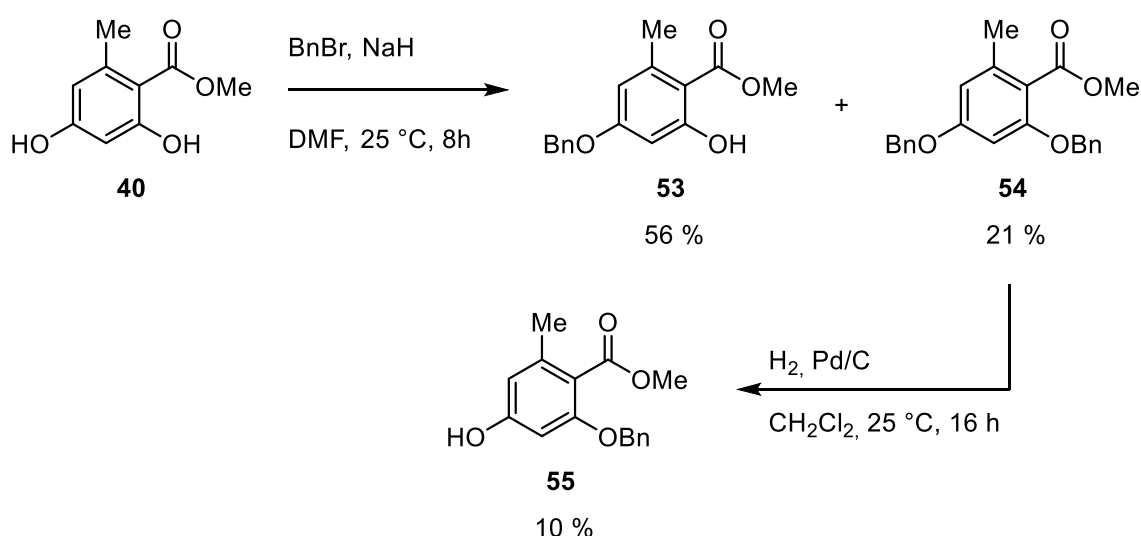
### 3.2.4 Zweiter Syntheseweg zur Darstellung von **42** als Vorläufer zur Carbonylierung

Wegen der beobachteten synthetischen Probleme wurde der Syntheseweg abgeändert. Im Hinblick auf den zweiten geplanten Syntheseweg (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 10, S. 24), wurde nun versucht, die Methoxygruppe an C-4 der Verbindung **47** selektiv zu demethylieren, um sie anschließend mit einem Triflat versehen zu können. Wie sich allerdings zeigte, erfolgte die Demethylierung nur an C-2, während der Methylether an C-4 auch durch nochmaligem Behandeln<sup>[56]</sup> mit  $\text{BBr}_3$  nicht entfernt werden konnte (Schema 20). Die Demethylierung mit  $\text{BBr}_3$  ist eine gängige Methode, insbesondere bei aromatischen Methylethern. An dieser Verbindung findet aber eine bevorzugte Anlagerung der Lewis-Säure  $\text{BBr}_3$  an der Carbonylfunktion statt, weshalb nur die Methylgruppe in unmittelbarer Nachbarschaft zur Carbonylfunktion entfernt wird. Die Gruppe von Yu hat an einem ähnlichen Substrat einen analogen Befund beschrieben.<sup>[56]</sup>



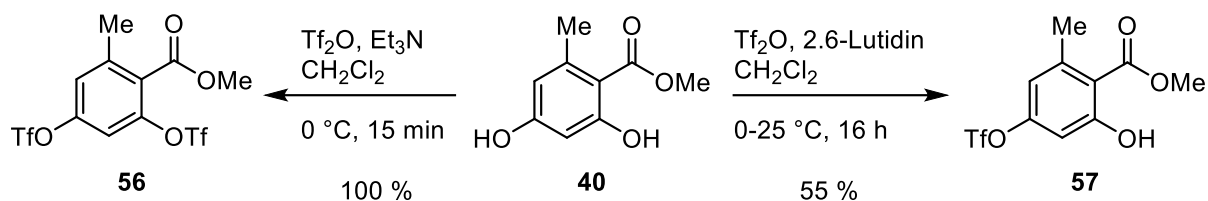
**Schema 19:** Demethylierung von Verbindung **44** und Versuche zur Rückgewinnung von Aromat **38**.

Da sich die selektive Entfernung der Methoxygruppen an den Positionen C-2 und C-4 als schwierig herausgestellt hatte, sollte nun ein benzylgeschütztes Derivat synthetisiert werden. Jedoch lieferten die Versuche zur Benzylierung das einfach an C-4 benzylierte Derivat **53** als Hauptprodukt in 56 % Ausbeute.<sup>[52]</sup> Als zusätzliche Komponente wurde die doppelt benzylierte Verbindung **54** in 21 % Ausbeute erhalten, während das gewünschte Produkt **55** nicht gebildet wurde. Der Versuch einer einfachen Entschützung des Nebenprodukts **54** durch Hydrogenolyse lieferte die gewünschte Verbindung **55** leider nur in 10 % Ausbeute (Schema 21).



**Schema 20:** Versuche zur Darstellung von **52** über eine selektive Benzylschützung<sup>[52]</sup> und eine selektive Hydrogenolyse des Nebenprodukts **54**.

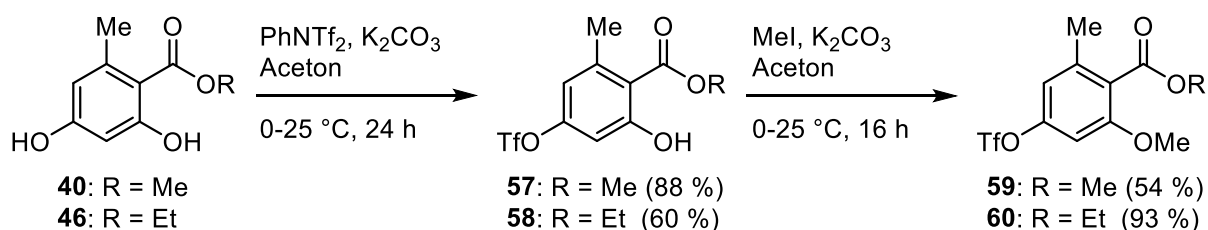
Da keine Bedingungen für die selektive Schützung bzw. Entschützung von Position 2 gefunden werden konnten, wurde nach einer alternativen Möglichkeit zur selektiven Einführung einer Triflatgruppe an C-4 und Schützung der OH-Gruppe an C-2 gesucht, um einen Vorläufer für die geplante Carbonylierung darzustellen. Interessant erschien eine Variante, in welcher der Orsellinsäureester durch selektive Einführung eines Triflats an C-4 in den gewünschten Kreuzkupplungsvorläufer überführt wird. Es ist aus den vorangegangenen Untersuchungen deutlich geworden, dass bei Modifikationen der OH-Gruppen an C-2 und C-4 entweder nur die OH-Funktion an C-4 oder beiden Hydroxygruppen umgesetzt werden. Die Umsetzung von **40** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid und Triethylamin lieferte Verbindung **56** mit zwei Triflatgruppen in quantitativer Ausbeute.<sup>[57]</sup>



**Schema 21:** Untersuchungen zur selektiven Einführung einer Triflatgruppe an C-4 an **40**.<sup>[57,58]</sup>

Alternativ wurde anstelle von Triethylamin die sterisch anspruchsvolle Base 2,6-Lutidin verwendet, die das gewünschte Produkt **57** in 55 % Ausbeute lieferte.<sup>[58]</sup> In einem weiteren Versuch zur selektiven Einführung des Triflats an C-4 des Startbausteins **40** wurde nach einer Vorschrift von Suzuki *et al.*  $\text{PhNTf}_2$  als Reagenz eingesetzt.<sup>[34]</sup> Zusätzlich wurde der Ethylester **46** in dieser Reaktion eingesetzt. Verbindung **46** war kommerziell zu erhalten und eine Zeit aufwändige Synthese, wie es für **40** der Fall ist, entfiel.

Es zeigte sich, dass diese Reaktionsbedingungen hervorragend geeignet sind. Sie lieferten selektiv die Produkte **57** und **58** in guter Ausbeute (Schema 22). Die nachfolgende Methylierung der OH-Gruppe an C-2 lieferte schließlich die gewünschten Vorläufer **59** und **60** für die geplante Carbonylierungs- (vgl. Schema 11, S. 25) und Suzuki-Kreuzkupplungsreaktion (vgl. Schema 12, S. 25) In der letzten Stufe konnten der Methyl ester in zufriedenstellender Ausbeute von 54 % und der Ethylester 93 % synthetisiert werden. Zusätzlich konnten vorherigen Reaktionen Vorläufer, **56** (Schema 21) und der benzylgeschütztes Triflat aus **53** (Schema 20), für Testreaktionen gewonnen werden.



**Schema 22:** Selektive Einführung der an C-4 mittels  $\text{PhNTf}_2$ <sup>[34]</sup> und Methylierung der Hydroxygruppe an C-2.

### 3.3 Carbonylierungsreaktionen an Baustein 59 bzw. 60 als Vorläufer zur Veresterung mit den Auxiliaren 23 - 25

Im Zuge dieser Dissertation sollten Vorläufer der aromatischen Ringe A und C des Pradimicinmoleküls gewonnen werden, die zur Veresterung an Auxiliare dienen sollten. Während der Vorläufer für den C-Ring einfach zu erhalten war, wurde der Vorläufer des aromatischen Rings A zunächst aus dem Aromaten **40** bzw. **46** synthetisiert (vgl. Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4). Nach der Synthese von Verbindung **60** sollte im nächsten Schritt anstelle der selektiv eingeführten Triflatgruppe an C-4 eine weitere Carbonylgruppe durch eine Carbonylierungsreaktion erhalten werden (vgl. Schema 11, S. 24). Zu diesem Zweck wurde die Synthese eines Aldehyds an der C-4-Position von **59** bzw. **60** angestrebt. Dieser sollte im nächsten Schritt zu einer Carbonsäure oxidiert werden, um die Verbindung verestern zu können (vgl. Schema 9, S. 23). Zusätzlich war die direkte Synthese einer Carbonsäurefunktion an Position C-4 geplant (vgl. Schema 11, S. 24).

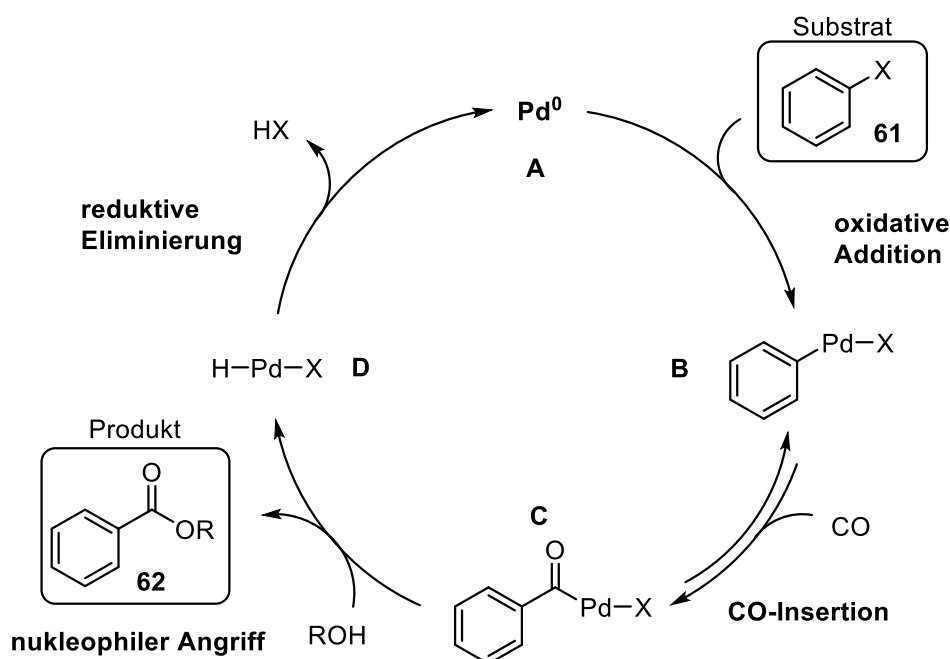
Carbonylierungsreaktionen werden seit langer Zeit genutzt, um Carbonylfunktionen in aliphatische, olefinische und aromatische Verbindungen einzuführen.<sup>[59]</sup> Am gebräuchlichsten ist die Benutzung von gasförmigem Kohlenstoffmonoxid für diese Reaktion. Allerdings stellt die Verwendung des toxischen Kohlenstoffmonoxid ein Sicherheitsrisiko dar.<sup>[59]</sup> In der Regel wird eine CO-Atmosphäre erzeugt, indem das Gas in eine Reaktionslösung eingeleitet<sup>[34]</sup> und das Reaktionsgefäß mit einem Gasballon versehen<sup>[60]</sup> wird, oder die Reaktion wird in einer *Fisher Bottle*<sup>[61]</sup> unter Druck durchgeführt.

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl von Alternativen für eine Reaktionsführung ohne CO-Gas. Die Verwendung von Metallcarbonylen<sup>[62]</sup> als CO-Quelle ist eine Variante. Viele Arbeitsgruppen untersuchen die Verwendung von Derivaten der Ameisensäure, um in Übergangsmetall-vermittelten Reaktionen eine Carbonylierung an Alkanen, Alkenen und Arylhalogeniden zu erzielen.<sup>[59]</sup> Dafür werden Formiate,<sup>[63]</sup> Formamide,<sup>[64]</sup> Ameisensäure<sup>[65]</sup> oder deren Anhydrid<sup>[66]</sup> genutzt.

### 3.3.1 Untersuchungen der Carbonylierung mit CO-Gas

Aus der Literatur ist bekannt, dass sich Triflate für Carbonylierungsreaktionen eignen und in der Regel sehr gute Ausbeuten liefern.

In Schema 23 ist ein allgemeiner Reaktionsmechanismus der Carbonylierung dargestellt.<sup>[67,68]</sup> Das Substrat **61** wird bei der Carbonylierung zunächst in einer oxidativen Addition an den Palladium(0)komplex **A** addiert. In das Palladiumintermediat **B** insertiert ein CO-Molekül in die Ar-Pd-Bindung zur Acylpalladiumverbindung **C**. In einem nukleophilen Angriff, der mit einem Ligandenaustausch verbunden ist, wird das Produkt **62** aus dem Komplex entlassen und Intermediat **D** bildet sich. In Folge einer reduktiven Eliminierung von HX wird der Katalysator **A** zurückgebildet. Die Reversibilität der CO-Insertion wird in der Literatur in wenigen Fällen diskutiert. Die Gruppe um Claver *et al.*<sup>[69]</sup> untersuchten verschiedene Carbonylierungsreaktionen und bestätigten in NMR-Untersuchungen, dass CO-Moleküle aus der Pd-Verbindung **C** entlassen werden können, solange kein nukleophiler Angriff stattgefunden hat.

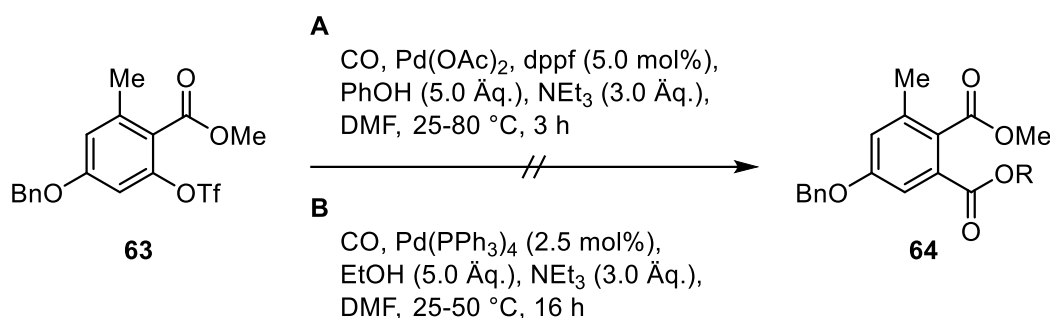


Schema 23: Allgemeiner Mechanismus zur Carbonylierung mittels CO-Gas.



Erste Versuche zur Carbonylierung mit CO-Gas wurden mit den Triflaten **63** und **60** durchgeführt. Verbindung **63** wurde nach Umsetzung von **53** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 100 % Ausbeute erhalten (o. Abb.). Zum einen wurden die Reaktionsbedingungen getestet, die in der Pradimicinsynthese<sup>[34,60]</sup> nach Suzuki *et al.* genutzt worden sind. Zum anderen wurden die Reaktionsbedingungen nach Njardson *et al.* aus der Synthese des Hypoestoxids<sup>[61]</sup> angewendet.

Zunächst wurde Verbindung **63**, welche ein Testsubstrat darstellt, näher untersucht (Schema 24). Reaktionsbedingungen **A** wurden in Anlehnung an Suzuki *et al.* unter der Verwendung von Palladiumdiacetat und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf) als chiraalem Liganden durchgeführt. Unter Reaktionsbedingungen **B** wurde Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) nach Njardson *et al.* verwendet. Die Reaktionslösungen wurden kurzzeitig mit CO-Gas aus einem Ballon gesättigt und anschließend unter einer CO-Atmosphäre erhitzt.

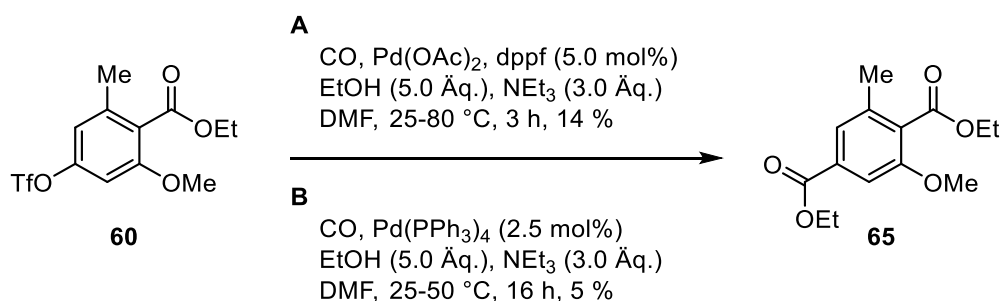


**Schema 24:** Carbonylierungsreaktion an Verbindung **61** unter Verwendung eines CO-Gas-Ballons.

In beiden Versuchen wurde jedoch nicht das gewünschte Produkt **64** erhalten, sondern nur das Substrat **63** in 27 % bzw. 15 % re-isoliert. Außerdem wurde die einfach benzylgeschützte Verbindung **53** gefunden. Offensichtlich wurde die Triflat-Gruppe abgespalten und die OH-Gruppe wurde wieder protoniert. Eine Teilnahme am Katalysezyklus schien daher nicht stattgefunden zu haben. Ein Grund das Substrat **63** selbst gewesen sein konnte. Die Position C-2 war sterisch abgeschirmt durch die Nähe der Triflatgruppe zur Carbonylgruppe und der Benzylschutzgruppe an C-4. Die Bildung des Intermediats **B** (vgl. Schema 23, S. 35) war dadurch möglicherweise gehemmt. Eine weitere Begründung konnten Schwierigkeiten bei der Versuchsdurchführung gewesen sein. Eine ausreichende Sättigung der Lösung durch CO-Gas war möglicherweise durch zu hohe Reaktionstemperaturen nicht gegeben, sodass sich die

Palladiumverbindung **B** zwar bildete, aber keine CO-Insertion stattfand und sich Substrat **63** zurückbildete.

Zusätzlich wurde Verbindung **60**, die den gewünschten Vorläufer für den Baustein des A-Ring darstellt, unter den beiden Reaktionsbedingungen eingesetzt (Schema 25). Im Unterschied zu den beiden ersteren Versuchen wurde die Reaktionslösung durch direktes Einleiten von CO-Gas aus der Gasflasche etwa fünf Minuten bei 25 °C gesättigt und anschließend mit einem CO-Ballon versehen. Es wurde zwar mit Substrat **65** das erwartete Produkt erhalten, jedoch waren die Ausbeuten mit 14 bzw. 5 % sehr unbefriedigend.



**Schema 25:** Carbonylierungsreaktion an Verbindung **60** unter direktem, fünf-minütigem Einleiten des CO-Gases aus der Gasflasche und anschließender Verwendung eines CO-Gas-Ballons.

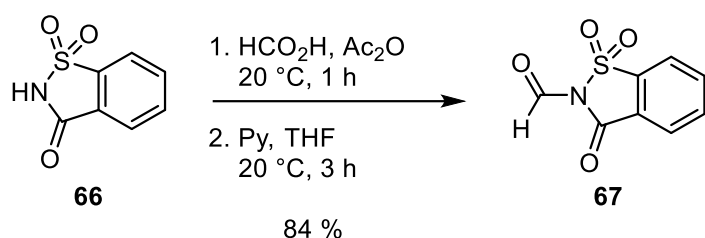
Im Unterschied zu Verbindung **61** befand sich die Triflatgruppe in *meta*-Stellung zur Methoxy- und Methylgruppe, sowie in *para*-Stellung zur Estergruppe und somit an einer besser zugänglichen Position. Obwohl sich unter Beachtung des Katalysezyklus (Schema 23, S. 35) die Acylpalladiumspezies **C** gebildet haben musste und ein nukleophiler Angriff des Ethanolat-Anions stattfand, waren die Ausbeuten unerwartet gering.

Die Carbonylierungsreaktion ist offensichtlich nicht nur abhängig von der sterischen und elektronischen Umgebung, sondern auch von dem Druck und Dauer der Gaseinleitung, um die Reaktionslösung abzusättigen. Substrat **60** eignete sich ansich für die Carbonylierung, aber die Ausbeuten waren wenig zufriedenstellend. Eine Optimierung mittels reinem CO-Gas wurde zunächst nicht weiter verfolgt, da in der Literatur eine Vielzahl möglicher Alternativen beschrieben sind, die an Verbindung **60** durchgeführt werden sollten. Als eine dieser Alternativen war eine CO-Gas-freie Reaktionsdurchführung geplant, um eine Carbonylfunktion an C-4 zu erhalten.

### 3.3.2 Erste Tests zur Carbonylierung mittels *N*-Formylsaccharin als CO-Quelle

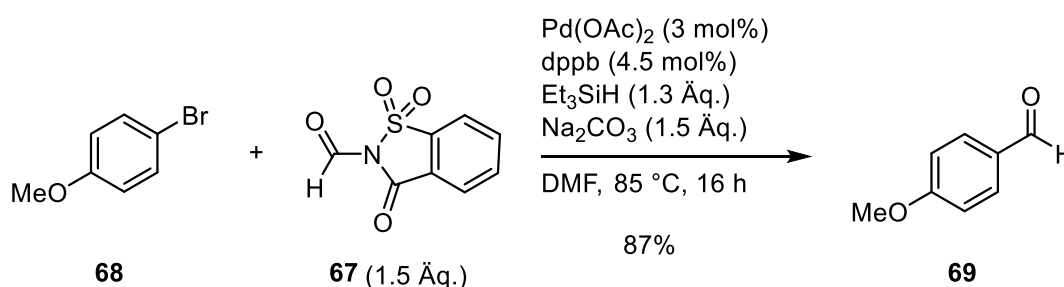
Zahlreiche Arbeitsgruppen befassen mit der Entwicklung alternativer Carbonylierungsmethoden, die ohne CO-Gas auskommen. Reines CO-Gas kann leicht zu Vergiftungen führen, da es farblos und geruchslos ist.

Die Gruppen von Manabe *et al.*<sup>[48]</sup> und Fleischer *et al.*<sup>[49]</sup> haben *N*-Formylsaccharin (**67**) als CO-Quelle vorgestellt. Dabei handelt es sich um ein Formylierungsreagenz, welches aus Saccharin (**66**) und Ameisensäure in Essigsäureanhydrid, die ein gemischtes Anhydrid bilden, gewonnen wird (Schema 26).<sup>[70]</sup> Das Formylierungsreagenz **67** wurde für die anstehenden Carbonylierungsreaktionen in 84 % Ausbeute synthetisiert.



**Schema 26:** Synthese von *N*-Formylsaccharin<sup>[48,49,70]</sup> als Carbonylierungsreagenz.

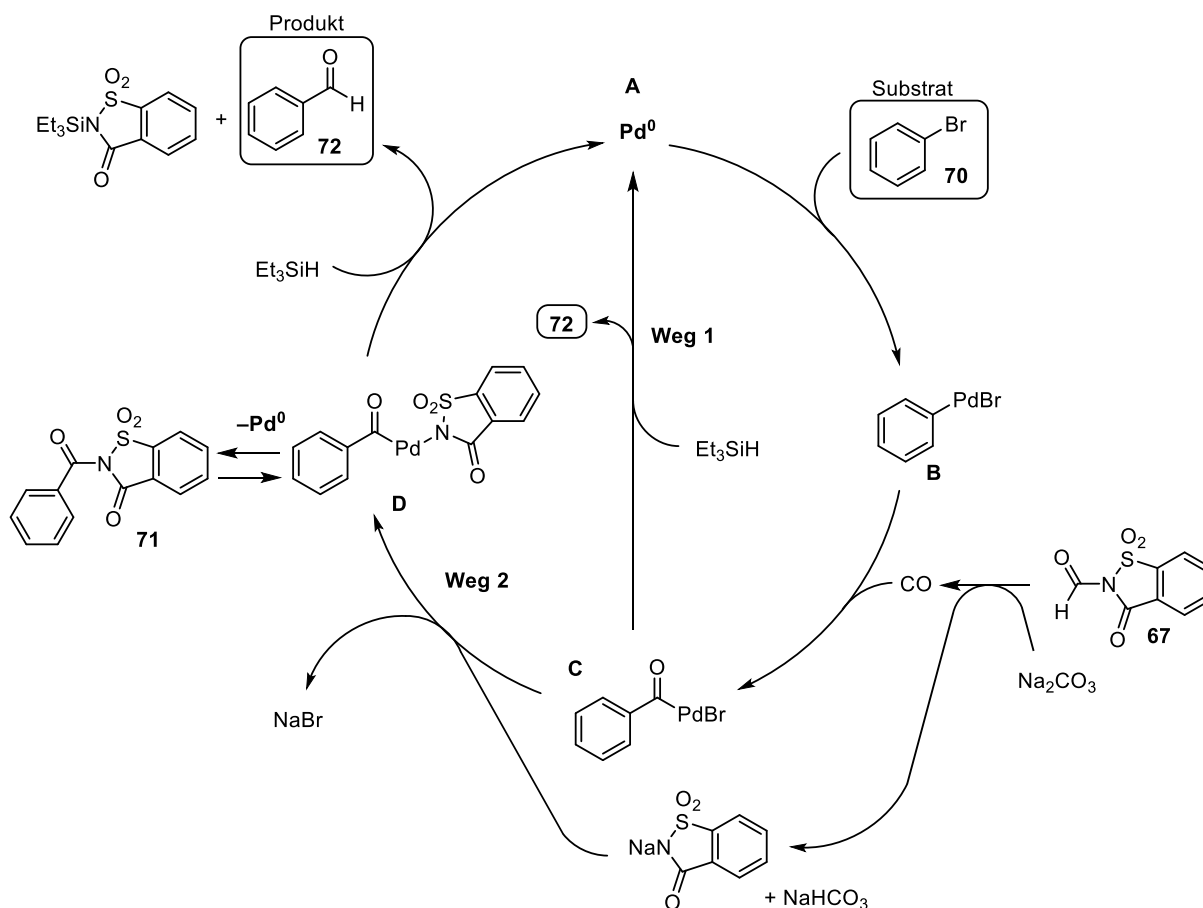
Im Jahr 2013 publizierten Manabe *et al.* Carbonylierungsreaktionen mittels *N*-Formylsaccharin an Aromaten.<sup>[48]</sup> Dabei optimierte die Gruppe die Reaktionsbedingungen für 4-Bromanisol (**68**) (Schema 27).



**Schema 27:** Reaktionsbedingungen der Carbonylierungsreaktion nach Manabe *et al.*<sup>[48]</sup>

Es zeigte sich zusätzlich, dass sich sowohl Bromide als auch Iodide für diese Carbonylierungsreaktion eigneten. Obwohl sie eine ähnliche Reaktivität wie Iodide besitzen, zeigten Triflate unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen einen deutlich geringeren

Umsatz.<sup>[48]</sup> Zusätzlich wurde das Substratspektrum auf weitere substituierte Aromaten, sowie Heteroaromaten erweitert. Manabe *et al.* publizierten in der gleichen Veröffentlichung einen hypothetischen Katalysecyclus (Schema 28).<sup>[48]</sup>

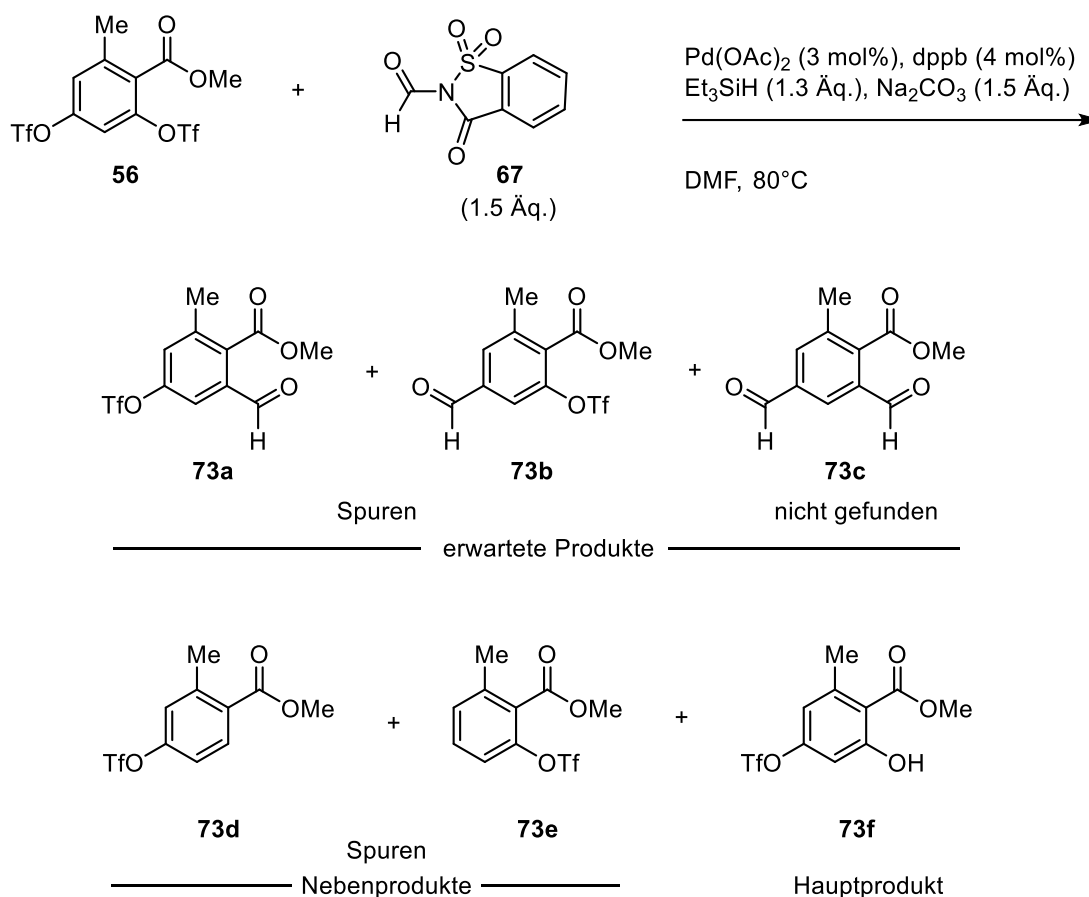


**Schema 28:** Hypothetischer Mechanismus für die Carbonylierung mit *N*-Formylsaccharin.<sup>[48]</sup>

Der postulierte Katalysecyclus beginnt mit der oxidativen Addition der Palladium(0)-Verbindung **A** an das Substrat **70** zur Intermediat **B**. Gleichzeitig wird durch die Reaktion von *N*-Formylsaccharin (**67**) mit Natriumcarbonat  $\text{CO}$ -Gas freigesetzt, wodurch sich Natriumsaccharin und Natriumhydrogencarbonat bilden. Ein  $\text{CO}$ -Molekül inseriert in die C-Pd-Bindung des Palladiumintermediats **B** und es entsteht eine Acylpalladiumspezies **C**. Diese wird durch Natriumsaccharin abgefangen und mit der Bildung von Natriumbromid entsteht Verbindung **D**. Als Nebenreaktion findet an dieser Stelle eine Palladium-vermittelte reduktive Eliminierung von **71** statt, die durch oxidative Addition von **71** an Palladium(0) reversibel ist. Intermediat **D** reagiert mit Triethylsilan und Produkt **72** wird erhalten. In diesem Schritt des

Katalysecyclus ist die Bildung einer *N*-Triethylsilylsaccharin-Verbindung möglich, die Manabe *et al.* allerdings nicht kommentierten. Als alternativer Weg wurde Weg 1 vorgeschlagen, auf dem die Verbindung **C** direkt durch Triethylsilan reduziert und Produkt **72** erhalten wird.<sup>[48]</sup>

Die von Manabe *et al.* publizierten Reaktionsbedingungen<sup>[48]</sup> wurden in dieser Arbeit zunächst an Verbindung **56** getestet. Dieses Testsubstrat wurde innerhalb der Untersuchungen aus Abschnitt 3.2.4 erhalten. Es enthielt zwei Triflatgruppen, die sich an C-2 und C-4 befanden. Daher lag zwar die Vermutung nahe, dass eine Carbonylierung an beiden Positionen zu **73c** stattfindet, aber eine Monocarbonylierungen an Position C-2 zu **73b** oder C-4 zu **73a** ebenfalls möglich ist.



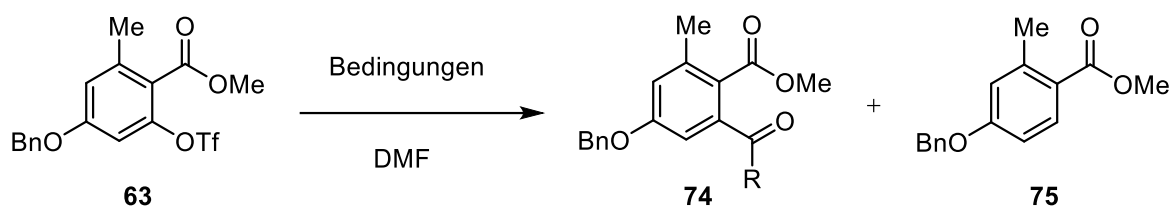
**Schema 29:** Testreaktion zur Carbonylierung mit *N*-Formylsaccharin (**67**) an Verbindung **56**.<sup>[48]</sup> Die erwarteten Produkte **73a** und **73b** wurde in Spuren gefunden, ebenso wie die Nebenprodukte **73d** und **73e**. Verbindung **73c** wurde nicht gefunden. Als Hauptprodukt wurde **73f** bestimmt.

Die Reaktion von **56** mit *N*-Formylsaccharin (**67**) lieferte ein Produktgemisch. Dieses bestand aus dem Substrat **56** und Nebenprodukten **73d** und **73e**, deren Triflatgruppe offensichtlich reaktiv eliminiert worden ist. Zusätzlich wurde bei einem Großteil des Substrats **56** die Hydroxygruppe an C-2 freigesetzt und als Verbindung **73f** identifiziert. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Produktgemisches war ein Aldehydpeak bei 9.94 ppm zu erkennen, der auf Spuren des gewünschten Produkts **73a** oder **73b** hinwies. Eine eindeutige Identifizierung des aldehydhaltigen Produktes sowie eine Bestimmung seiner Ausbeute konnte nicht vorgenommen werden, da sich das Produktgemisch nicht trennen ließ.

Zusätzlich wurden in einer ersten Versuchsreihe zur Carbonylierung in einer CO-freien Reaktionsdurchführung an Triflat **63** die Reaktionsbedingungen nach Manabe *et al.* und Fleischer *et al.*<sup>[49]</sup> unter Verwendung von *N*-Formylsaccharin als Carbonylierungsreagenz getestet (Tabelle 1, Einträge 1 und 2). Parallel dazu wurde die Vorschrift von Ulven *et al.*<sup>[71]</sup> mit Substrat **63** durchgeführt, wobei Oxalylchlorid als CO-Quelle dienen sollte. Im Unterschied zu **56**, besaß Triflat **63** eine Benzylgruppe an der OH-Gruppe der C-4-Position. Der Triflat-Substituent befand sich an C-2.

Die Umsetzung von Verbindung **63** unter den gleichen Reaktionsbedingungen nach Manabe *et al.* ergab nicht das gewünschte Produkt **74** (Eintrag 1). Stattdessen wurde die Triflatgruppe des Substrats reaktiv entfernt, was Verbindung **75** lieferte. In weiteren getesteten Reaktionsbedingungen wurde Phenol verwendet, das als Phenolat nucleophil angreifen sollte (Einträge 2 und 3). Das CO-Gas wurde dabei im Unterschied zu Eintrag 1 jeweils separat generiert und danach in den Reaktionskolben eingeleitet. In beiden Fällen wurde eine Mischfraktion isoliert, die neben dem Substrat **63** Phenol enthielt.

**Tabelle 1:** Testreihe zur Carbonylierung durch N-Formylsaccharin nach Manabe *et al.*<sup>[48]</sup> bzw. Fleischer *et al.*<sup>[49]</sup> sowie durch Oxalylchlorid nach Ulven *et al.*<sup>[71]</sup>



Eintrag	Bedingungen	Zeit [h]	T [°C]	R	Ausbeute (%)
1 <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (3 mol%), dppb (4 mol%), <b>67</b> (1.5 Äq.), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 Äq.), Et <sub>3</sub> SiH (1.3 Äq.)	16	80	H	76 ( <b>75</b> )
2 <sup>b</sup>	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (10 mol%) PhOH (4.9 Äq.), Et <sub>3</sub> N (3.0 Äq.), <b>67</b> (1.5 Äq.), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 Äq.)	3	60 → 80	Ph	<b>63</b> + PhOH
3 <sup>c</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%), dppf (5 mol%) PhOH (4.9 Äq.), Et <sub>3</sub> N (3.0 Äq.) Zn (2.0 Äq.), (COCl) <sub>2</sub> (1.0 Äq.)	3	60 → 80	Ph	<b>63</b> + PhOH

Reaktionsdurchführung <sup>a</sup> nach Manabe *et al.*<sup>[48]</sup>; <sup>b</sup> nach Fleischer *et al.*<sup>[49]</sup>; <sup>c</sup> nach Ulven *et al.*<sup>[71]</sup>

Es konnte lediglich in Eintrag 1 eine Umsetzung festgestellt werden konnte, die allerdings nicht das gewünschte Produkt **74** lieferte. Eine vorherige Generierung des Gases war wenig sinnvoll. Es war nicht gewährleistet, dass eine ausreichende Menge CO-Gas in die Reaktionslösung eingeleitet wurde und sich eine Acylpalladiumspezies bilden konnte. Außerdem hing diese Reaktion stark vom Substrat ab. Die Triflatgruppe an C-2, die durch funktionelle Gruppen sterisch und elektronisch abgeschirmt war, war wenig bis gar nicht für eine Carbonylierung geeignet.

### 3.3.3 Synthese des Aldehyds **36b** mittels N-Formylsaccharin (**67**) als CO-Quelle nach Manabe *et al.*<sup>[48]</sup>

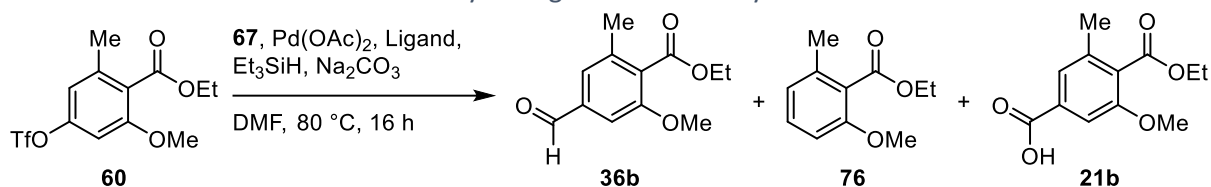
Als Vorläufermolekül sollte für die Veresterung mit einem Auxiliar eine Carbonsäure **21b** dargestellt werden. Daher war es geplant einen Aldehyd **36b** aus Triflat **60** mittels N-Formylsaccharin als CO-Quelle zu synthetisieren. Anschließende Oxidation sollte zur gewünschten Carbonsäure **21b** führen (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 9, S. 23)

In einer Testreihe wurde Substrat **60** unter den Bedingungen von Manabe *et al.* mit *N*-Formylsaccharin (**67**) als Carbonylierungsreagenz, Palladiumdiacetat und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (dppb) umgesetzt. Bei Verbindung **60** handelte es sich um das geplante Vorläufermolekül für die Carbonylierung und die anschließende Veresterung (vgl. Abschnitt 3.1.2, S. 20-21). In diesem Fall wurde mit dem Ethylester **60** gearbeitet, da dieser deutlich schneller und günstiger zugänglich war. Verbindung **60** besitzt an C-2 eine Methoxygruppe, die für den nötigen Elektronendruck sorgen sollte, und an C-4 die Triflat-Abgangsgruppe. Unter den Reaktionsbedingungen nach Manabe *et al.* war ein Aldehyd als Produkt zu erwarten. Ein Aldehyd wurde bereits in der Reaktion an Substrat **56** in Spuren im <sup>1</sup>H-NMR gefunden. Daher sollten die Reaktionsbedingungen nach Manabe *et al.* an **60** zur Synthese des Aldehyds getestet und optimiert werden. Zur Optimierung sollte die Katalysatorladung und die Menge der Liganden variiert und zusätzlich ihr Einfluss auf die Reaktion untersucht werden (Tabelle 2).

In den ersten Versuchen wurden die Feststoffe aus Palladium(II)diacetat, Ligand, *N*-Formylsaccharin und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> vorgelegt und in DMF gelöst. Erst dann erfolgte die Zugabe von Substrat **60** in DMF. Unter diesen Bedingungen fand vollständiger Umsatz statt, wobei jedoch eine Eliminierung des Triflats in nahezu quantitativer Ausbeute zu Verbindung **76** führte (Tabelle 2, Einträge 1 und 2). Diese Reaktionsführung initiierte die Bildung des CO-Gases vor Zugabe des Substrats **60**. Da sich die Substanzen zur Gasgenerierung bereits in Lösung befanden, reagierte die Base mit *N*-Formylsaccharin (**67**) und CO-Gas wurde frei gesetzt. Vermutlich war bereits Gas entwichen bzw. zu wenig in der Reaktionslösung gelöst, sodass bei der Zugabe des Substrats **60** die Carbonylierungsreaktion nicht mehr im ausreichenden Maß stattfinden konnte.

Der gewünschte Aldehyd **36b** konnte anhand NMR-spektroskopischer Untersuchungen nur in Spuren gefunden werden. Mit einer höheren Katalysatorladung wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Zusätzlich wurden aber Spuren des Carbonsäurederivats **22b** beobachtet. (Einträge 2-4). Von Verbindung **76** wurde dagegen deutlich weniger isoliert (Eintrag 3). Dennoch ist unklar, warum bei dem höchsten Palladiumanteil kaum Umsatz stattgefunden hatte, sondern 52 % des Substrats **60** re-isoliert worden sind. Es kann nur vermutet werden, dass sich im Reaktionskolben nicht genug Druck aufbauen konnte bzw. keine ausreichende Konzentration an CO-Gas vorhanden war.



**Tabelle 2:** Testreihe zur Carbonylierung mit *N*-Formylsaccharin nach Manabe *et al.*<sup>[48]</sup>

Eintrag	Pd(OAc) <sub>2</sub> (mol%)	Ligand	67 (Äq.)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (Äq.)	Et <sub>3</sub> SiH (Äq.)	Ausbeute (%)		
						36b	76	21b
1 <sup>a</sup>	3	dppb (4.5 mol%)	1.5	1.5	1.3	Spuren	99	- <sup>b</sup>
2 <sup>a</sup>	10	dppb (13 mol%)	1.5	1.5	1.3	Spuren	99	- <sup>b</sup>
3 <sup>a</sup>	15	dppb (20 mol%)	1.5	1.5	1.3	Spuren	37	Spuren
4 <sup>a,c</sup>	30	dppb (40 mol%)	1.5	1.5	1.3	Spuren	Spuren	- <sup>b</sup>
5	3	dppb (4.5 mol%)	1.5	1.5	1.3	4	64	7
6	10	dppb (13 mol%)	1.5	1.5	1.3	8	50	14
7	30	dppb (4.5 mol%)	1.5	1.5	1.3	16	52	- <sup>b</sup>
8	3	dppf (4.5 mol%)	3.0	3.0	1.7	4	73	Spuren
9	30	dppf (4.5 mol%)	3.0	3.0	1.7	13	55	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> vorherige Zugabe von DMF zum Feststoffgemisch aus Palladium(II)diacetat, Ligand, *N*-Formylsaccharin und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Erst dann Zugabe des Substrats **60** in DMF. <sup>b</sup> Verbindung **21b** nicht isoliert. <sup>c</sup> 52 % re-isoliertes Substrat.

In den weiteren Versuchen wurde versucht, die Reaktionsbedingungen nach Manabe *et al.* zu optimieren. Das in DMF gelöste und entgaste Substrat **60** wurde zu den Feststoffen hinzugegeben und der Kolben direkt mit einem Glasstopfen verschlossen. Auf diese Weise konnte das entstandene CO-Gas nicht mehr entweichen und an der Reaktion teilnehmen. Unter diesen Reaktionsbedingungen ließ sich ein Trend feststellen, der abhängig von der Katalysatorladung war (Eintrag 5-7). Mit Zunahme der Katalysatorladung von 3 auf 30 mol% steigt die Ausbeute an Aldehyd von 4 auf 16 %. Zusätzlich entstand das Carbonsäurederivat **21b** in 7 bis 14 % Ausbeute. Nach wie vor war Verbindung **76**, bei der die Triflatgruppe reaktiv entfernt wurde, das Hauptprodukt der Reaktion, allerdings verringerte sich dessen Ausbeute deutlich. (Einträge 6 und 7).

Zusätzlich wurden Versuche mit dem Ligand 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf), einer erhöhten Konzentration des Carbonylierungsreagenzes, der Base und des Triethylsilans durchgeführt. Dies gab zusätzlichen Aufschluss über die Rolle des Phosphinliganden. Die Ergebnisse ähnelten auf dem ersten Blick den Ergebnissen unter Verwendung des dppb-Liganden (Einträge 8 und 9). Die Reaktion lieferte in Abhängigkeit von der Katalysatorladung Aldehyd **36b** in 3 % bzw. 13 % Ausbeute. Hauptprodukt war wiederum

Verbindung **76** (Einträge 8 und 9). Die Ergebnisse der Carbonylierungsreaktion sind stark abhängig von der Katalysatorladung, aber auch von der Art und der eingesetzten Menge des Phosphinliganden. Daher wäre eine erhöhte Ausbeute mit einer angepassten Menge des Liganden auf 40 mol% zu erwarten. Dies wäre aber in Anbetracht der Funktion eines Katalysators, der in geringen Mengen eine Reaktion begünstigen sollte, wenig sinnvoll.

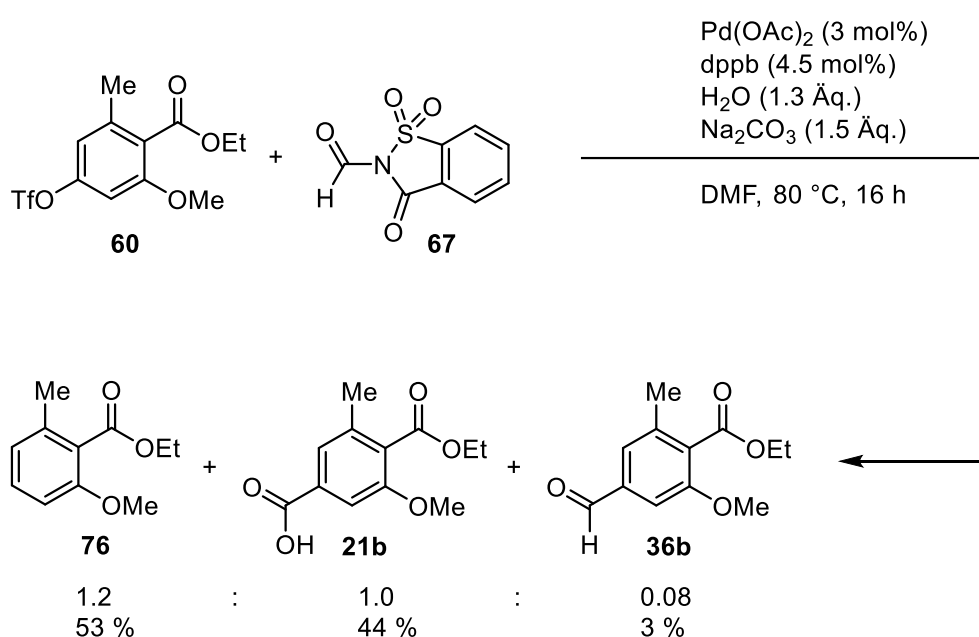
Außerdem ist festzuhalten, dass unerwartet, aber interessanterweise Carbonsäurederivat **21b** als drittes Produkt gebildet wurde. In einigen Fällen war dieses nur in Spuren zu finden, aber abhängig von den Reaktionsbedingungen wurde das Carbonsäurederivat **21b** sogar in größerer Menge als der gewünschte Aldehyd **36b** gebildet (Eintrag 5 und 6). Dieser Befund kann mehrere Gründe haben: Denkbar ist eine Reaktion mit Wassermolekülen, welche sich in den Ausgangssubstanzen befunden haben müssen, bzw. eine Oxidation des gebildeten Aldehyds an Sauerstoff als Folgereaktionen. Die Bildung dieses Nebenprodukts wurde in der Literatur zur Carbonylierung mittels eines Carbonylierungsreagenz, insbesondere in der Veröffentlichung von Manabe *et al.* nicht beschrieben. Da Verbindung **21b** als Vorläufer für die Veresterung mit den Auxiliaren **23-25** dienen sollte und auf diese Weise ein direkter Zugang zur Benzoesäure **21b** möglich ist, sollte dieser Synthesemöglichkeit genauer nachgegangen werden.

#### 3.3.4 Synthese der Carbonsäure **21b** mittels *N*-Formylsaccharin (**67**) als CO-Quelle

Für die spätere Anknüpfung des Bausteins **21b** an ein chirales Auxiliar sollte die in der Carbonylierung eingeführte Aldehydgruppe in eine Carboxylfunktion überführt werden. Dieser zusätzliche Syntheseschritt sollte durch eine Carbonylierungsreaktion, welche direkt eine Carbonsäurefunktion liefert, umgangen werden. Das Carbonsäure **21b** sollte ausgehend von **60** in einem Schritt erhalten werden und stünde zur Veresterung bereit.

Daher sollte nun versucht werden, die Carbonsäure gezielt herzustellen. Hierzu wurde eine Reaktion mit Wasser anstelle des Triethylsilans durchgeführt. Wie sich zeigte, wurde unter diesen Bedingungen das Substrat **60** vollständig umgesetzt. Es wurde jedoch eine komplexe Produktmischung erhalten, welches <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch untersucht wurde (Schema 30). Anhand des NMR-Spektrums des Rohprodukts konnten sowohl die enthaltenen Verbindungen identifiziert, als auch ihr Mengenverhältnis bestimmt werden. Auf eine chromatographische Trennung musste aus zeitlichen Gründen verzichtet werden. Verbindung **76**, die durch eine

reduktive Entfernung der Triflatgruppe entstand, war auch bei dieser Reaktion das Hauptprodukt. In etwas geringerem Umfang wurde die Carbonsäure **21b** erhalten. Ihr Anteil ist gegenüber den vorigen Experimenten gestiegen, was vermutlich auf das zugesetzte Wasser zurückzuführen ist. Der Aldehyd **36b** wurde nur in geringem Umfang gebildet. Das Verhältnis des Reduktionsprodukts **76**, der Carbonsäure **21b** und des Aldehyds **36b** betrug 1.2 : 1.0 : 0.08. Die Ausbeuten wurden anhand des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ermittelt und betragen in gleicher Reihenfolge 53 %, 44 % und 3 %.



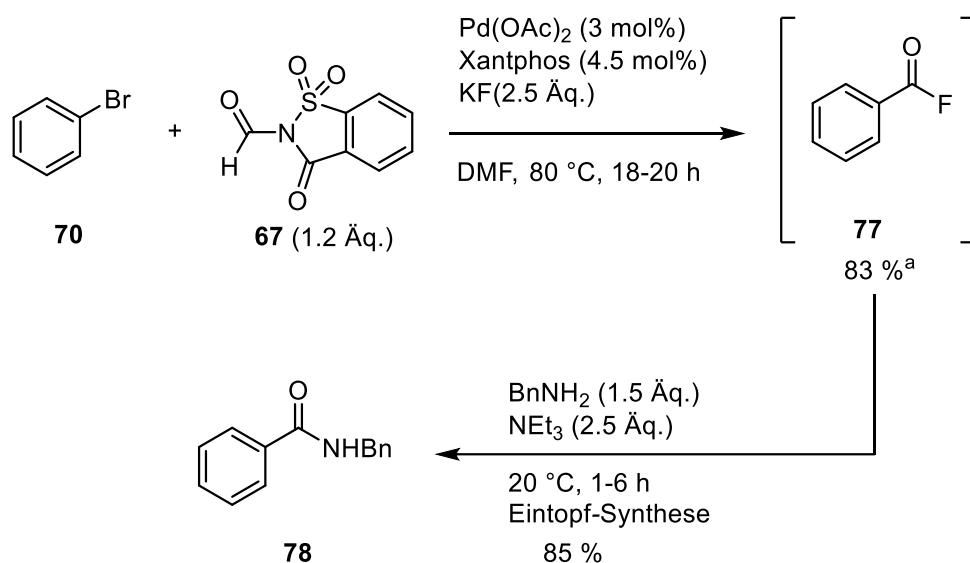
**Schema 30:** Carbonylierungsreaktion mit  $\text{H}_2\text{O}$  anstelle von Triethylsilan an Verbindung **60**.<sup>[48]</sup>

Die Anwesenheit von Triethylsilan zur reduktiven Eliminierung war zudem nicht zwingend notwendig. Im postulierten Katalysemechanismus diente die Hydridquelle zur Eliminierung des Aldehyds aus der Acylpalladiumspezies **C** bzw. **D** (vgl. Schema 28, S. 39). Aber in der zuvor beschriebenen Reaktion fand die Bildung des Aldehyds **36b** und der Verbindung **21b** trotz Abwesenheit von Triethylsilan statt (Schema 30). Die Nucleophile für den Eliminierungsschritt mussten aus einer anderen Quelle stammen. In einer Veröffentlichung von Barnard *et al.*<sup>[67]</sup> wurde der Carbonylierungsmechanismus sowohl unter Verwendung von Triethylsilan als auch mit Aminen oder Alkoholen als Nucleophil beschrieben. In Anlehnung an diesen beschriebenen Mechanismus wurde Produkt **76** vermutlich noch vor dem Carbonylierungs-

schritt eliminiert. Dennoch sind seine und die Bildung des Aldehyds **36b** verwunderlich, da keine Hydridquelle vorhanden gewesen ist.

Eine Erhöhung der Ausbeute für die Synthese der Carbonsäure **21b** in einem Schritt war weiterhin von großem Interesse, um diese anschließend an ein chirales Auxiliar anzuknüpfen.

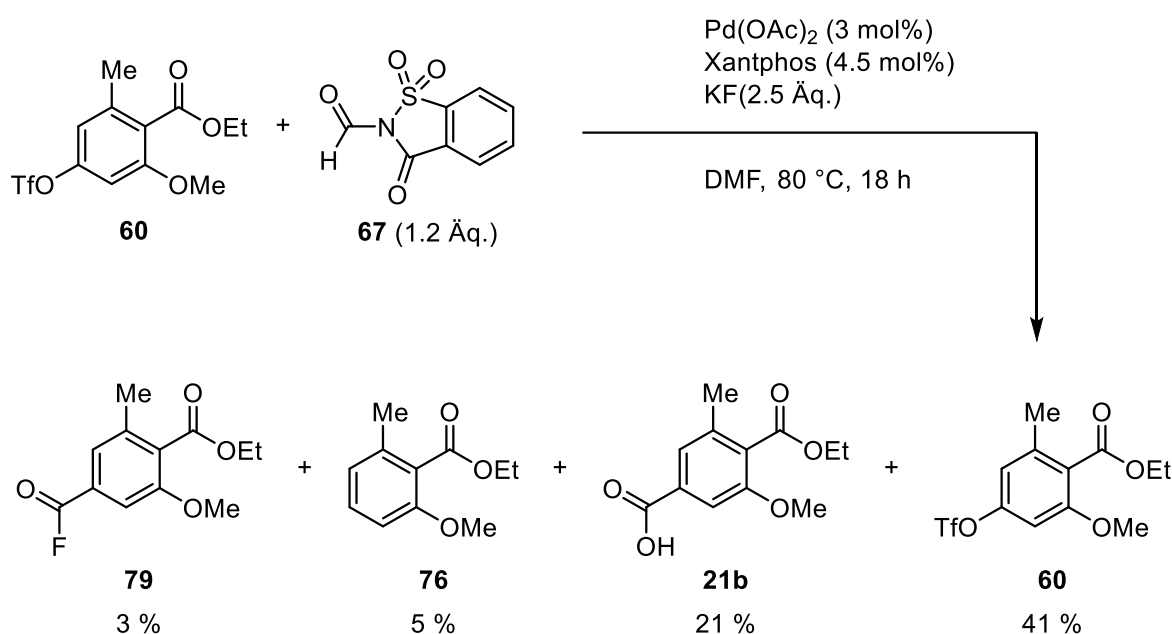
In einer Publikation<sup>[72]</sup> aus dem Jahr 2013 von Manabe *et al.* wurde ein genereller Zugang zu Carbonsäurederivaten über eine Carbonylierungsreaktion vorgestellt. Dafür wurden die Reaktionsbedingungen verändert, indem Natriumcarbonat gegen Kaliumfluorid und der Katalysatorligand 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan gegen Xantphos ausgetauscht wurden. Während dieser Fluorocarbonylierung wurde ein Acylfluorid als Intermediat gebildet, welches in einer Eintopf-Reaktion mit dem gewünschten Nukleophil z. B. Amine oder Alkohole zu Amiden bzw. Estern umgesetzt wurde. In ihrer Benchmark-Reaktion setzten Manabe *et al.* Phenylbromid ein und erhielten Amid **78** in 85 % Ausbeute (Schema 31). Die Ausbeute des Intermediats **77** konnte die Gruppe mittels Gaschromatographie (GC) bestimmen. Offensichtlich war es zusätzlich möglich das Intermediat zu isolieren und mittels <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie und massenspektrometrischer Analyse zu charakterisieren. Unter Verwendung von Phenyltriflat, dem Pendant zu **77**, isolierten sie das Benzylamid **78** nur in 79 % Ausbeute.



**Schema 31:** Fluorocarbonylierung und Eintopf-Synthese des Amids **78** von Manabe *et al.* <sup>a</sup> Die Ausbeute des Intermediats **77** bestimmten Manabe *et al.* mittels Gaschromatographie.<sup>[72]</sup>

Die Gruppe erweiterte ihr Substratspektrum ausschließlich auf Arylbromide trotz der guten Ausbeute für das Triflatsubstrat. Es wurden diverse Nucleophile, wie z.B. Wasser, Phenol, L-Menthol, Benzylamin etc., an einer Vielzahl von Arylbromiden unter anderem auch mit *para*-ständigen Carbonsäureester-Gruppen getestet.<sup>[72]</sup>

Um zu prüfen, ob die Reaktionsbedingungen für eine Umsetzung mit **60** als Substrat geeignet waren, wurde zunächst die Synthese des entsprechenden Acylfluorids **79** angestrebt (Schema 32).



**Schema 32:** Versuch zur Fluorocarbonylierung an Verbindung **60**.<sup>[72]</sup>

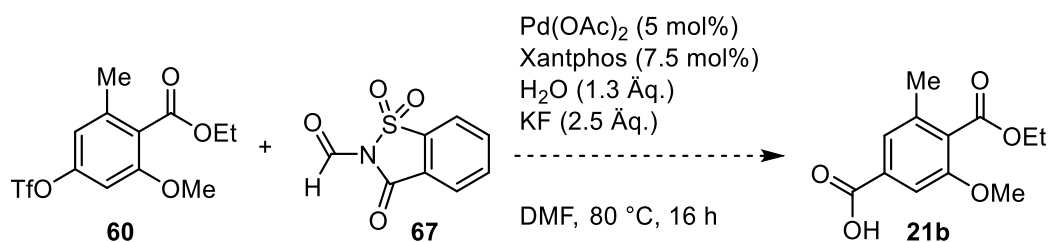
Die Reaktion von **60** unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen lieferte ein Produktgemisch. Die Fraktionen waren nur zum Teil angemessen trennbar und konnten aus zeitlichen Gründen nicht mittel GC/HPLC getrennt werden. Deshalb wurden die Ausbeuten anhand der Integrale im <sup>1</sup>H-NMR bestimmt. Das gewünschte Produkt **79** wurde anhand <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>19</sup>F-NMR-Spektroskopie identifiziert. Seine Ausbeute betrug lediglich 3 %. Als Nebenprodukte wurden die aus den Formylierungsreaktionen bekannte Verbindung **76** in 5 % und die Carbonsäure **21b** in 21 % Ausbeute erhalten. Ferner wurde das Substrat **60** zu 41 % re-isoliert. Auf eine Optimierung der Bedingungen wurde an dieser Stelle aus zeitlichen Gründen verzichtet. Die Bildung der entsprechenden Carbonsäure **21b** wurde zum Teil auch in den vorangegangenen Carbonylierungsreaktionen beobachtet, das auf eine erhöhte

Sensitivität gegenüber Wasser schließen lässt. Dies ist wenig erstaunlich, da das Säurefluorid **79** sehr hydrolyseempfindlich sein sollte. Trotz einer vermeintlich wasserfreien Reaktionsdurchführung, musste die wässrige Aufarbeitung ausschlaggebend für die Bildung der Verbindung **21b** gewesen sein.

Die Bildung der unerwünschten Verbindung **76** ist offensichtlich abhängig von der Verwendung des Liganden. Während in den ersten Carbonylierungsreaktionen eine Eliminierung noch vor der CO-Insertion und zur Palladiumspecies **C** stattgefunden haben muss (vgl. Tabelle 2, S. 44), ist dieses Produkt bei der Verwendung von Xantphos zu deutlich geringerem Anteil gefunden worden (vgl. Schema 32, S. 48). Unter diesen Bedingungen verläuft die CO-Insertion deutlich besser und schneller, sodass die Komplexbildung keine Eliminierung zulässt.

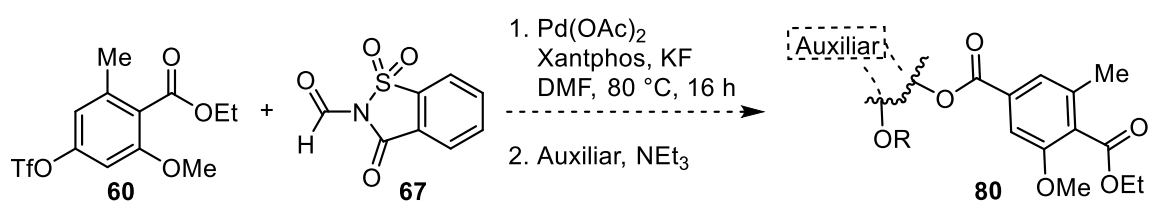
Rückblickend betrachtet war die Sättigung der Reaktionslösung durch CO-Gas, das durch die Reaktion von *N*-Formylsaccharin mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in DMF freigesetzt wird, wichtig für eine Carbonylierung. Zusätzlich war die Erkenntnis der hohen Sensitivität der Carbonylierung bzw. Fluorocarbonylierung gegenüber Wasser zielführend zur Synthese der Carbonsäure **21b** (vgl. Schema 30 und 32). Um die gewünschte Carbonsäure **21b** in guter bis sehr guter Ausbeute zu erhalten, bestand noch Optimierungsbedarf. Diesem konnte aus zeitlichen Gründen nicht nachgegangen werden.

Denkbar wäre eine Versuchsdurchführung zur Synthese der Carbonsäure **21b** unter den Bedingungen, die für die Fluorocarbonylierung<sup>[72]</sup> genutzt worden sind. Die Bildung des Eliminierungsprodukts **76** wäre deutlich zurückgedrängt gewesen. Mit der Optimierung der Katalysatorladung und der Verwendung von Kaliumfluorid als Base könnte der Umsatz zur Carbonsäure **21b** vollständig stattfinden. Die erhaltene Carbonsäure sollte im nächsten Schritt unter Literatur bekannten Veresterungsbedingungen mit einem Auxiliar verbunden werden.



**Schema 33:** Mögliche Fluorocarbonylisierungsreaktion an **60** mit  $\text{H}_2\text{O}$  als Nukleophil zu Carbonsäurederivat **21b**.

Als mögliche Einsparung dieses zusätzlichen Syntheseschritts wäre eine Eintopf-Synthese eines mono-veresterten Auxiliars vorstellbar gewesen (Schema 34). Die genauen Reaktionsbedingungen konnten aus zeitlichen Gründen nicht ermittelt werden.



**Schema 34:** Vorgeschlagene Eintopf-Synthese zu Verbindung **80**.

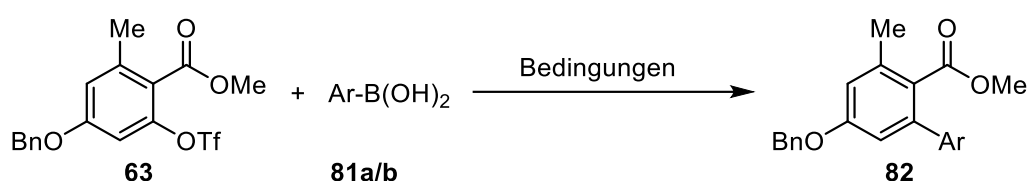
### 3.4 Alternativer Syntheseweg zur Darstellung des Veresterungsvorläufers 21b

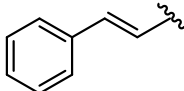
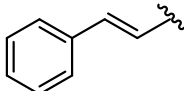
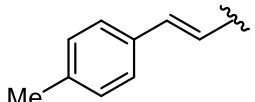
Parallel zur Untersuchung der Carbonylierungsreaktionen wurde ein alternativer Syntheseweg zu Verbindung **22b** begonnen. Zur Einführung einer weiteren Carbonylgruppe sollte anstelle einer Carbonylierung eine Suzuki-Kupplung des Triflats mit einer Alkenylboronsäure durchgeführt werden. Die so eingeführte olefinische Doppelbindung sollte anschließend durch eine Ozonolyse oder eine Sequenz aus Dihydroxylierung und Periodatspaltung oxidativ zu einer Carbonylverbindung gespalten werden (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 12, S. 25).

#### 3.4.1 Suzuki-Kupplungen zur Darstellung eines Stilbens

Zunächst wurden Suzuki-Kreuzkupplungen an Testsubstrat **61** durchgeführt, wobei unterschiedliche Boronsäuren und Reaktionsbedingungen getestet wurden. Die Reaktion mit *trans*-Styrolboronsäure unter den Reaktionsbedingungen aus Eintrag 1,<sup>[73]</sup> lieferte das Produkt **81a** in sehr guter Ausbeute. Parallel dazu wurden weitere Reaktionsbedingungen mit der gleichen Boronsäure getestet (Eintrag 2). Diese lieferten allerdings nur 23 % Ausbeute. Im Gegensatz dazu konnten unter denselben Reaktionsbedingungen mit *trans*-4-Methylstyrolboronsäure 95 % des Suzuki-Produkt isoliert werden (Eintrag 3).

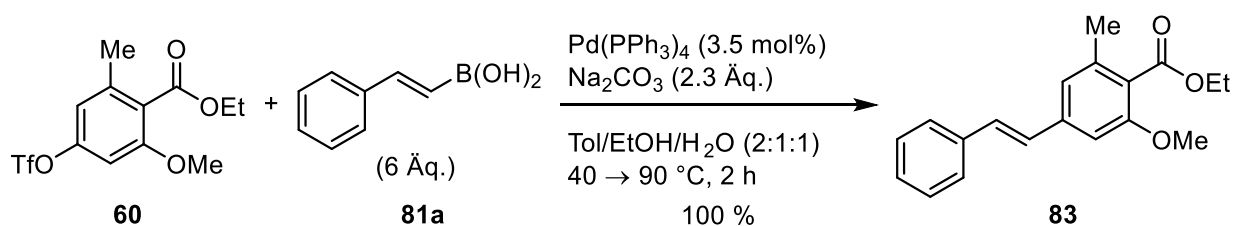


**Tabelle 3:** Getestete Arylboronsäuren in der Suzuki-Reaktion an Verbindung **61**.

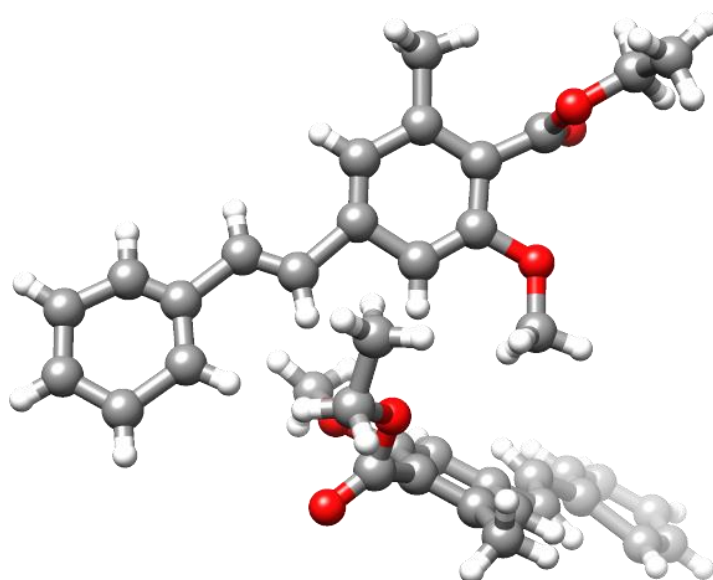
Eintrag	Ar-B(OH) <sub>2</sub> <b>81</b> (Äq.)	Bedingungen	Zeit [h]	Ausbeute (%)
<b>1<sup>a</sup></b>	 <b>81a</b> (6.0)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (3.5 mol%) Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.3 Äq.) Tol:EtOH:H <sub>2</sub> O (2:1:1), 32 °C	3.5	<b>82a</b> 92
<b>2<sup>b</sup></b>	 <b>81a</b> (1.1)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (3.0 mol%) KF in H <sub>2</sub> O (1 mol/L) NaBr (1 Äq.) Toluol, 100 °C	24	<b>82a</b> 23
<b>3<sup>b</sup></b>	 <b>81b</b> (1.1)	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (3.0 mol%), KF in H <sub>2</sub> O (1mol/L), NaBr (1 Äq.), Toluol, 100 °C	24	<b>82b</b> 95

Reaktionsbedingungen <sup>a</sup> nach A. Suzuki *et al.*<sup>[73]</sup>; <sup>b</sup> nach Deng *et al.*<sup>[74]</sup>

Nach erfolgreicher Durchführung der Suzuki-Kreuzkupplung an Substrat **61** wurde die Reaktion mit Verbindung **60** durchgeführt. Erfreulicherweise zeigte Substrat **60** in der Suzuki-Reaktion eine deutlich höhere Reaktivität als in den vorangegangenen Carbonylierungsreaktionen (vgl. S. 44, Tabelle 2). Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte die Reaktionszeit verkürzt und das gewünschte Produkt **83** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

**Schema 35:** Suzuki-Reaktion an Verbindung **60** unter optimierten Bedingungen.

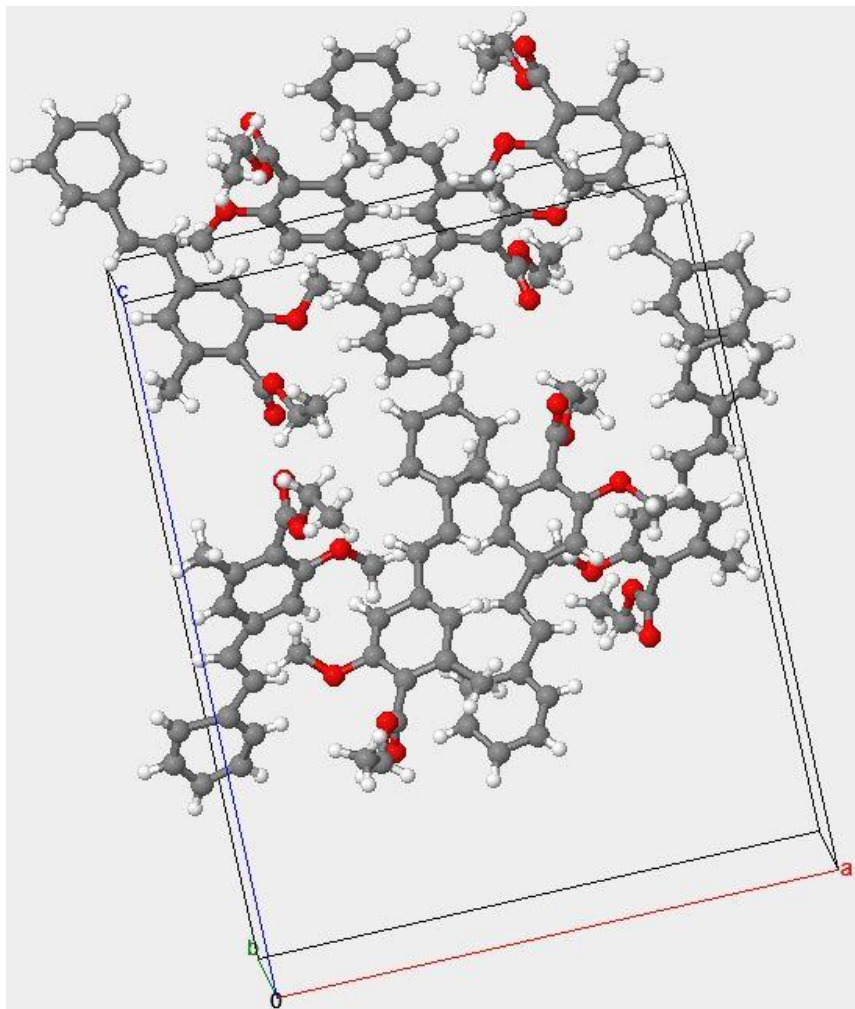
Verbindung **83** fiel als farbloser Feststoff an, der in Form farbloser Plättchen kristallisierte. An einem Einkristall von **83** wurde eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt. Die Darstellung des Moleküls ist in Abbildung 10 gezeigt. Es ist deutlich zu sehen, dass sich die *trans*-Styrolgruppe an C-4 befindet. In direkter Nachbarschaft befinden sich die beiden aromatischen Protonen. An C-2 befindet sich die Methoxy-, an C-6 die Methylgruppe und an C-1 die Esterfunktion. In einer Ebene befinden sich der Hauptaromat, die Doppelbindung und die Methylgruppe. Leicht verdreht dazu stehen die Methoxygruppe und der neue Aromat. Die Ethylgruppe steht orthogonal zur Ebene, in der sich der Hauptaromat befindetet, und zeigt auf den Betrachter, während der Carbonylsauerstoff nahezu orthogonal nach hinten ragt.



**Abbildung 10:** Struktur des Suzuki-Produkts **83** im Kristall.

Auf Grund der Molekülpositionen zueinander war es nicht möglich eine Aufnahme eines einzelnen Moleküls zu erhalten. Anhand der Elementarzelle (Abb. 11) ist zu erkennen, dass sich vier Moleküle darin befinden. Zwei Moleküle liegen leicht versetzt, koordinieren parallel und sehr nah zueinander. Die Sauerstoffatome der Estergruppe und der Methoxygruppe koordinieren an den zweiten Aromaten der nächsten Verbindung. Die anderen zwei Moleküle liegen ebenfalls parallel zueinander und nahezu orthogonal zu dem ersteren Molekülpaar,

welches zwischen Ersterem liegt. Durch diese Kopf-Schwanz-Koordination entsteht eine zickzackartige Anordnung, die von der Seite betrachtet maschenartig erscheint.



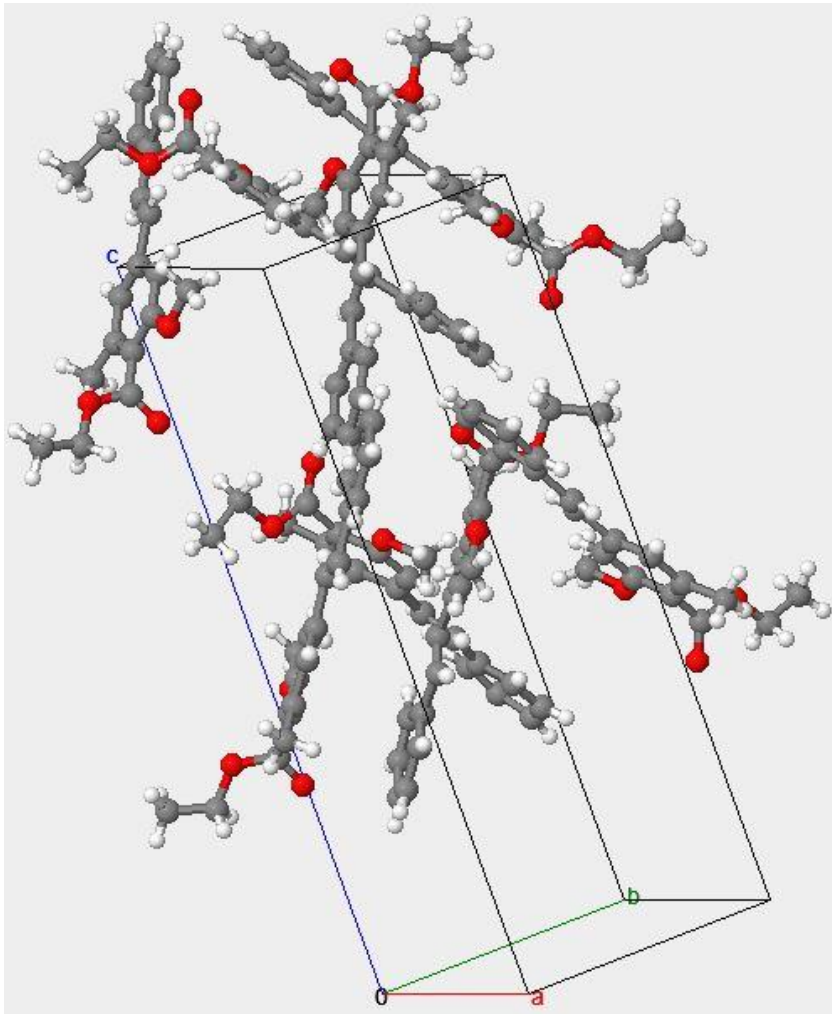
**Abbildung 11:** Elementarzelle des Kristalls von Verbindung **83**.

In diesen Abbildungen ist auch zu erkennen, dass die *trans*-Doppelbindungen zweier Moleküle kreuzartig zueinander liegen (Abb. 12). Daher kommt es während der Kristallstrukturmessung zu einer Überlappung der Orbitale, sodass die Ellipsoide stark verbreitert waren, die aber mittels computertechnischer Berechnungen beglichen werden konnten.

Bei der genaueren Betrachtung der beiden eng nebeneinander liegenden Moleküle ist zu bemerken, dass die Methylgruppen an C-6 direkt über den aromatischen Ring des Partnermoleküls liegen. Darüber konnte ein Abstand von etwa 3.6 Å gemessen werden. Die zu diesem Molekülpaar orthogonalen Moleküle koordinieren jeweils mit der Estergruppe und

der Methoxygruppe über der neuen Doppelbindung. Dabei ist das Sauerstoffatom der Estergruppe tendenziell weiter von C-9 und C-10 entfernt als das Methoxysauerstoffatom. Dennoch ist in beiden Fällen der Abstand zu C-9 am geringsten. Dies konnte durch die Messung der Abstände der Sauerstoffe zu relevanten Wasserstoffen bestätigt werden. So ist der Abstand zwischen 9-H und der Methoxygruppe nur 2.70 Å, während der Abstand zur Estergruppe 3.0 Å groß ist. Der Abstand zum Wasserstoffatom an C-3 ist für beide funktionellen Gruppen mit 3.0 Å gleich. Ein großer Unterschied ist dagegen beim Abstand zu 1'-H zu festzustellen. Dieser beträgt für die Methoxygruppe nur 2.98 Å, aber bereits 3.51 Å für das Estersauerstoffatom. Dafür befindet sich die Carbonylgruppe nah an dem Wasserstoffatom von C-1'. Diese gekreuzte Anordnung der Methoxy- und Estergruppe ist an dem unteren Molekül in Abbildung 10 gut zu erkennen. Die Doppelbindung, insbesondere C-9 schiebt sich demnach in eine Art Tasche und wird chelatartig von den Sauerstoffatomen umschlossen. Die Bindungswinkel betragen in diesem Teil des Moleküls 120°. Eine Ausnahme sind die Winkel der zwischen C-3, C-4 und C-9 bzw. C-5, C-4 und C-9. Der Winkel, der zwischen ersteren Kohlenstoffatomen aufgespannt ist, beträgt nur 107°, und der zweite Winkel ist dafür 133° groß. Dieser Unterschied kann durch die Koordination des zweiten Moleküls entstanden sein und deckt sich mit den Beobachtungen, die zu den Abstandmessungen gemacht werden konnten.

Ferner koordiniert das Carbonylsauerstoffatom zusätzlich über eine Länge von 2.60 Å an die Estergruppe eines weiteren Moleküls. Dieses stammt aus einer weiteren Molekülgruppe, die sich allerdings in einer weiteren Schicht Moleküle, die in einem Abstand von etwa 6 Å parallel dazu liegt. Auf diese Weise kommt die ungewöhnliche Anordnung in der Elementarzelle zu Stande und erklärt die maschenartigen Verzweigungen.



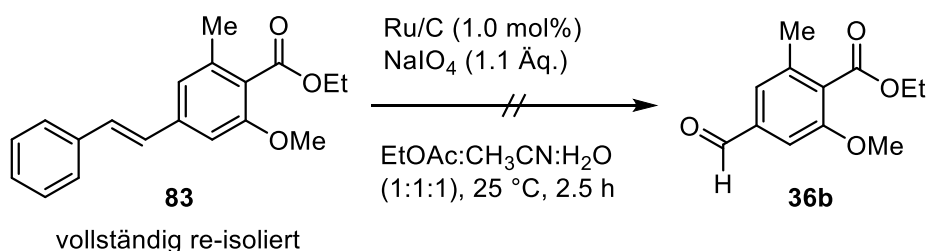
**Abbildung 12:** Seitenansicht der Elementarzelle von Verbindung **83**.

### 3.4.2 Spaltung der Doppelbindung in Suzuki-Produkt **83** zur Synthese von **21b**

Zur Synthese der reduzierten Pradimicinstruktur sollten die Carbonsäuren **21** und **22** als Vorläufermoleküle der Ringe A und C dargestellt werden. Diese sollten mit einem Auxiliär verestert werden, um sie anschließend in einer Biarylkupplung regio- und stereoselektiv miteinander zu verknüpfen (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19).

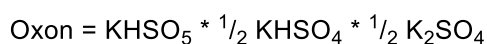
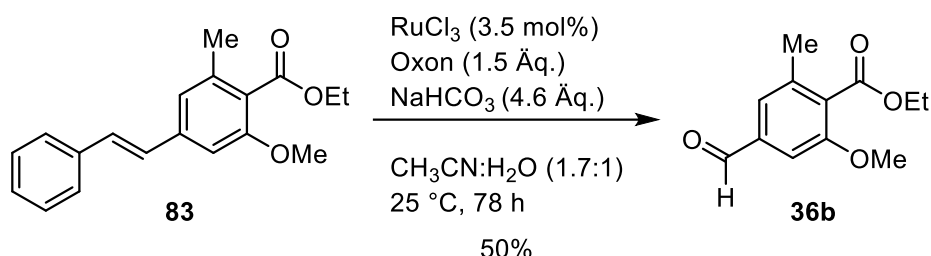
Nach der erfolgreichen Darstellung des Suzuki-Produkts **83** sollte dieses nun in die Carbonsäure **21b** überführt werden, welche zum Aufbau des Biaryl-Kupplungsvorläufers dienen sollte. Zur Darstellung der Carbonsäure **21b** sollte das Suzuki-Produkt zunächst in einer Ozonolyse oder in einer Periodatspaltung des Stilbens **83** erhalten werden (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 12, S. 25) in den Aldehyd **36b** überführt werden. Dieser sollte anschließend zur Carbonsäure **21b** oxidiert werden (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 9, S. 23).

Zuerst wurde die Synthesestrategie über die Periodat-Spaltung untersucht. Dazu sollte Stilben **83** nach einer Vorschrift von Rao *et al.*<sup>[75]</sup> mit Natriumperiodat in Gegenwart von Ruthenium auf Aktivkohle als Katalysator zum Aldehyd **36b** umgesetzt werden. Die Gruppe von Rao hatte die Reaktion erfolgreich mit Styrolen und auch mit einigen Arylalkinen durchgeführt, während mit (*E*)-1,2-Diphenylethen nur ein einziges Stilbenderivat untersucht wurde, welches den entsprechenden Aldehyd in einer Ausbeute von 74 % lieferte. Mit dem Stilben **83** wurde unter diesen Reaktionsbedingungen jedoch kein Umsatz beobachtet (Schema 36), stattdessen wurde das Edukt **83** vollständig re-isoliert.



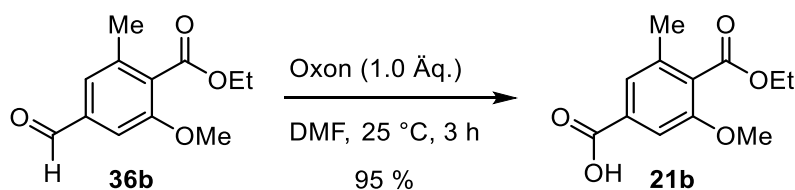
**Schema 36:** Versuch zur Periodatspaltung der Verbindung **83** zum Aldehyd **36b**.

In einem weiteren Versuch wurde eine Ruthenium-katalysierte oxidative Spaltung von Alkenen mittels Oxon nach Yang *et al.*<sup>[76]</sup> versucht, welche den Aldehyd **36b** in 50 % Ausbeute lieferte (Schema 37).



**Schema 37:** Periodatspaltung des Stilbens **83** zum Aldehyd **36b**.<sup>[76]</sup>

Eine anschließende Oxidation des Aldehyds **36b** zur Carbonsäure **21b** wurde mittels Oxon unter sehr milden Reaktionsbedingungen nach einer Vorschrift von Borhan *et al.*<sup>[77]</sup> durchgeführt, welche die Oxidation vieler aromatischer Aldehyde zu Carbonsäuren oder deren Estern beschreibt. Carbonsäure **21b** konnte in 95 % Ausbeute erhalten werden.



**Schema 38:** Oxidation des Aldehyds **36b** zu Carbonsäure **21b**.

Bei der beschriebenen Synthese des Aldehyds **36b** (Schema 39) unter den Bedingungen von Yang *et al.* wurde die Bildung eines geringen Teils der entsprechenden Carbonsäure im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum beobachtet. Deshalb erscheint es plausibel, dass das Stilben durch Einsatz einer größeren Menge Oxon direkt in die Carbonsäure **21b** überführt werden könnte. Leider konnten aus zeitlichen Gründen keine weiteren Versuche zu einer direkten Synthese der Carbonsäure **21b** aus dem Stilben **83** durchgeführt werden. Da über die oxidative Doppelbindungsspaltung mit Oxon eine adäquate Menge der Carbonsäure **21b** von 53 % über

zwei Stufen synthetisiert werden konnte, wurden keine Versuche zur Darstellung von **21b** über eine Ozonolyse unternommen.

Nach erfolgreicher Synthese der Carbonsäure sollte diese nun mit den Auxiliaren **23**, **24** und **25** verestert werden, um einen Vorläufer für die geplante diastereoselektive Biaryl-Kupplung herzustellen (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19). Außerdem sollte eine iodierter Carbonsäure **21a** synthetisiert werden, um diese ebenfalls mit den o. g. Auxiliaren zu verestern und durch die Iod-Substituenten Koordinationspunkte für die Biaryl-Kupplung zu erhalten (vgl. Abschnitt 3.1.4, Schema 13, S. 26). Die geplante Synthese des iodierten Derivats **21a** (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19) konnte leider in Anbetracht der Zeit nicht mehr durchgeführt werden.

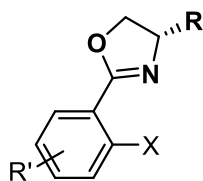
### **3.5 Aufbau einer asymmetrischen Biarylachse durch Biarylkupplung zweier Aromaten mit Hilfe chiraler Auxiliare**

#### **3.5.1 Theoretischer Hintergrund zur atropdiastereoselektiven Biaryl-Kupplung mit einem chiralen Auxiliar**

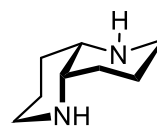
Zur Synthese des strukturell vereinfachten Pradimicingerüsts war es geplant, die beiden aromatischen Vorläufer **20** bzw. **21** und **22** in einer Biaryl-Kupplung atropstereoselektiv zu verknüpfen (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19). Hierfür gibt es eine ganze Reihe in der Literatur bekannte Möglichkeiten. Eine häufige Methode ist die Synthese einer prostereogenen Arylachse. Die gewünschte Konfiguration wird anschließend durch eine asymmetrischen Brücke, z. B. durch ein chirales Auxiliar oder einen chiralen Metallkomplex, erzeugt.<sup>[78]</sup> Des Weiteren kann die chirale Biarylachse schon im Verknüpfungsschritt erhalten werden, indem Aromaten mit chiraler Information, wie z. B. Oxazolinylarene **84**,<sup>[79]</sup> oder chirale Additive, wie (*S,S*)-1,5-Diazadecalin **85**,<sup>[80]</sup> verwendet werden. Um eine chirale Biarylachse in z. B. Kreuzkupplungen zu erhalten, wird mit chiralen Metallkomplexen, wie dem (*S<sub>p</sub>*,*S*)-Ferrocenylphosphan **86**<sup>[81]</sup> gearbeitet oder die planare Chiralität<sup>[82]</sup> von [(Aren)Cr(CO)<sub>3</sub>]-Komplexen zur Synthese von *syn*- und *anti*-Produkten **87** und **88** genutzt (Abb. 13).



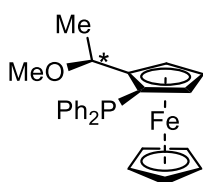
## Aromat mit chiraler Information

Oxazolinarene (**84**)

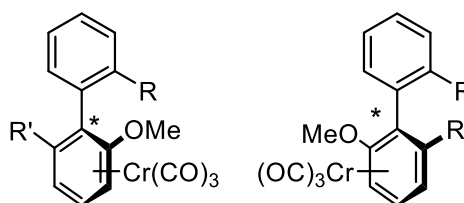
## chirales Additiv

(S,S)-1,5-Diazadecalin (**85**)

## chiraler Metallkomplex

 $(S_p,S)$ -Ferrocenylphosphan (**86**)

## Planarchiralität

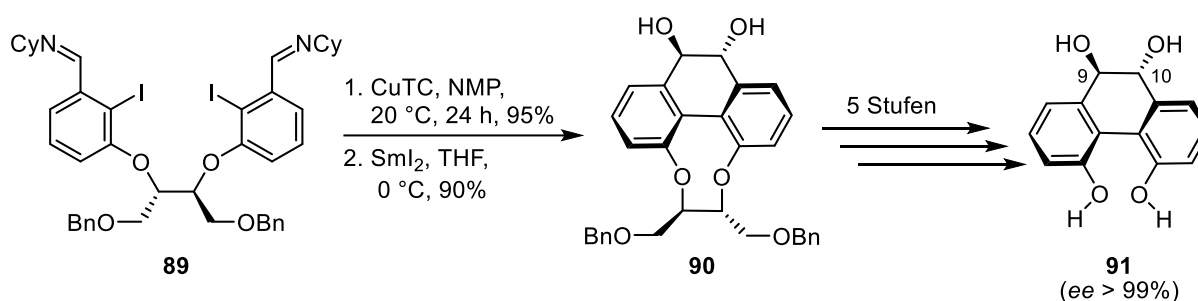
syn-Produkt **87**anti-Produkt **88**

**Abbildung 13:** Möglichkeiten zur Synthese einer asymmetrischen Biarylachse durch Aromaten mit chiraler Information (Verbindung **84**<sup>[79]</sup>), chirale Additive (Verbindung **85**<sup>[80]</sup>), chirale Metallkomplexe (Verbindung **86**<sup>[81]</sup>) und Nutzen der planare Chiralität in  $[(Aren)Cr(CO)_3]$ -Komplexen (Verbindungen **87** und **88**<sup>[82]</sup>).

Außerdem sind asymmetrische Brücken eine gängige Methode die Atropselektivität zu dirigieren. Eine Methode ist die Verbrückung zweier Aryle durch ein Lacton. Problematisch bei dieser Strategie ist der schnelle Wechsel der Chiralitätsachse zwischen *P*- und *M*-Konfiguration und das dadurch resultierende Atropisomerenmisch. Durch die Öffnung des Lactons, indem eine atropenantioselektive Reduktion durchgeführt wird, kann die gewünschte Konfiguration der Biarylachse festgelegt werden. Ein Beispiel ist in der Pradimicin-Synthese von Suzuki *et al.*<sup>[34]</sup> zu finden. Sie wählten ebenfalls ein Lacton als Brücke und erhielten das gewünschte Produkt durch seine reduktive Öffnung mit (*R*)-Valinol als Stereoinduktor<sup>[34,35]</sup> (vgl. Abschnitt 1.2.3, Schema 2, S. 14). Als eine weitere Möglichkeit zur Verbrückung zweier Aryle sind chirale Auxiliare etabliert, die im folgenden Abschnitt näher beschrieben werden.

### 3.5.2 Diastereoselektive Biaryl-Kupplungen an chiralen Auxiliaren auf Basis von Weinsäure

Zur diastereoselektiven Synthese einer Biarylverbindung werden häufig chirale Auxiliare verwendet. Die Gruppe von Breit *et al.*<sup>[40]</sup> verwendete ein chirales Auxiliar auf Basis von L-(+)-Weinsäure als Brücke zur diastereoselektiven Synthese eines *trans*-4,5,9,10-Tetrahydroxy-9,10-dihydrophenanthren-Systems. Die Verknüpfung des Substrats mit dem Auxiliar erfolgte über OH-Gruppen an den Positionen C-2 und C-3 des Weinsäureauxiliars zu Diether **89**. Im Schlüsselschritt fand über eine Ullmann-artige Kupplung die Verknüpfung der iodierten Aromaten zu **90** statt (Schema 39).

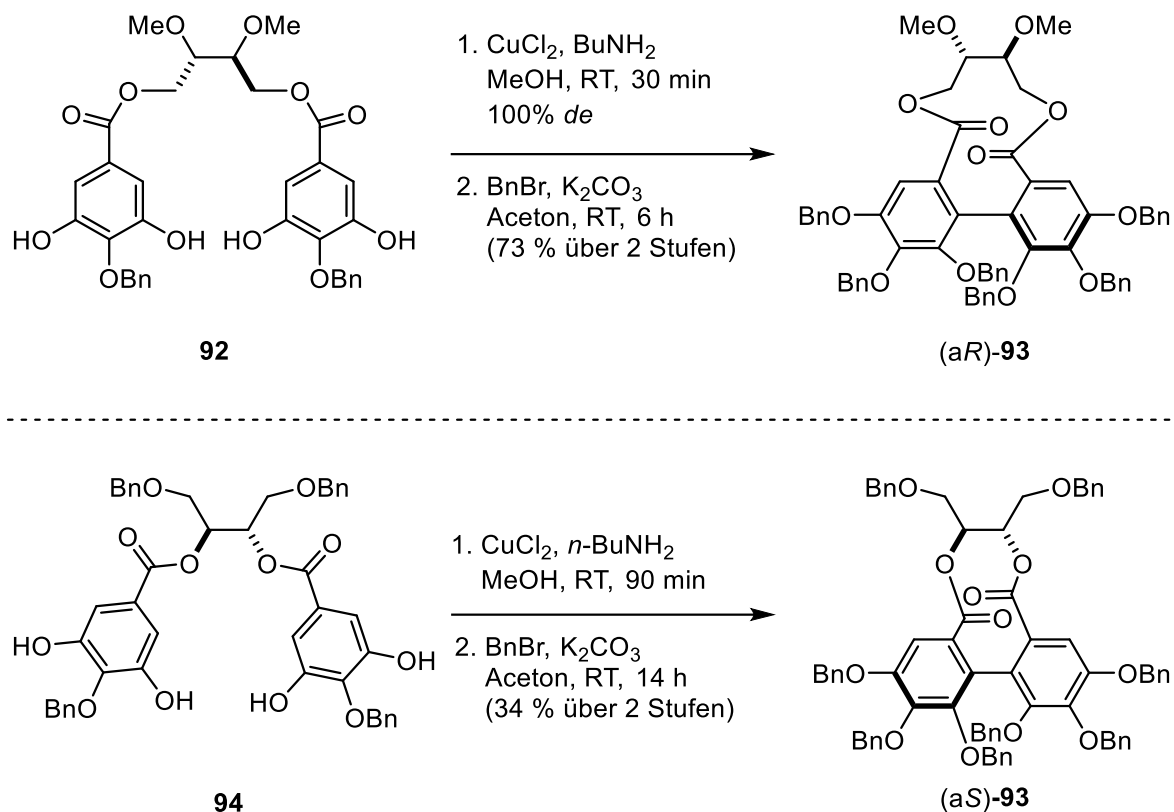


**Schema 39:** Biaryl-Kupplung in der atropdiastereoselektiven Synthese eines Dihydrophenanthren-Systems nach Breit *et al.*<sup>[40]</sup> CuTC = Kupfer-Thiophencarboxylat.

Abschließende Schritte war die diastereoselektive Pinacol-Cyclisierung, in der die axiale Chiralität des Biarylsystems zum Aufbau zentraler Chiralität in eine vicinale Dioleneinheit überführt wurde. Die Abspaltung des chiralen Auxiliars wurde nach einer vierstufigen Reaktionssequenz durch eine Zink-vermittelte reduktive Eliminierung durchgeführt und Verbindung **91** in 99 % *ee* erhalten. Das Auxiliar wurde dadurch allerdings zersetzt, was einen Nachteil dieser Synthesesequenz darstellt.<sup>[40]</sup>

Yamada *et al.*<sup>[42]</sup> publizierten ebenfalls eine Biaryl-Kupplung an einem chiralen Auxiliar auf Basis von L-(+)-Weinsäure (Schema 40), wobei die Substrate mit dem 1,4-Diol des Auxiliars verknüpft wurden. Die Biaryl-Kupplung erfolgte mittels CuCl<sub>2</sub> und BuNH<sub>2</sub> an halogenfreien Aromaten. In dieser Variante wurde das (*R*)-konfigurierte Diastereomer in 100 % *de* und nach Benzylschützung das (*αR*)-konfigurierte Produkt **93** in 73 % über zwei Stufen erhalten. In einer Variante wurde das 2,3-Diol verestert und nach selbigen Schritten (*αS*)-**93** isoliert (Schema 40).

Anders als in der Synthesesequenz nach Breit *et al.* konnte das Auxiliar nach Abspaltung wiedergewonnen werden.

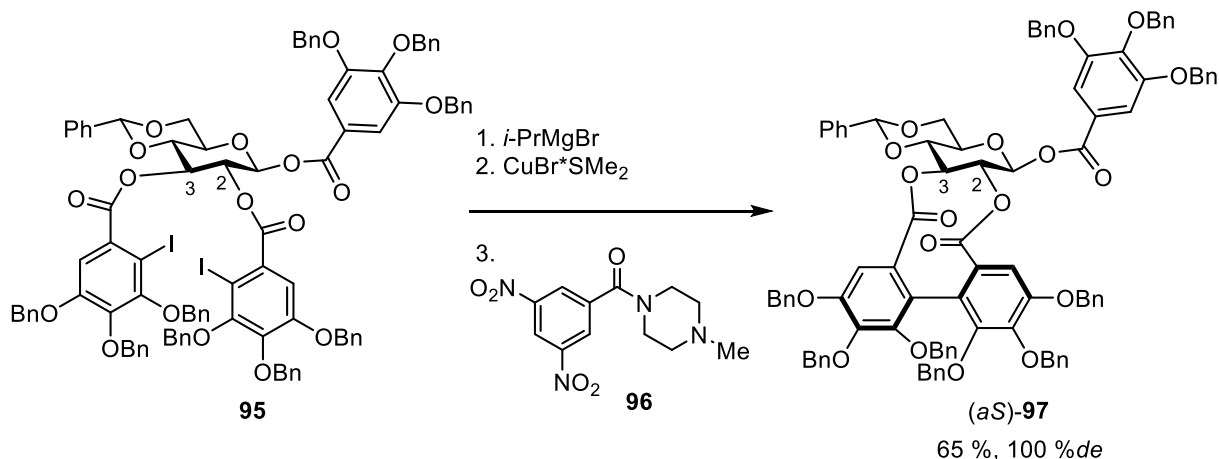


**Schema 40:** Atropdiastereoselektive Synthese von (a*R*)-**93** und (a*S*)-**93** an halogenfreien Vorläufern **92** bzw. **94** nach Yamada *et al.*<sup>[42]</sup>

### 3.5.3 Diastereoselektive Biaryl-Kupplungen an Kohlenhydratstrukturen

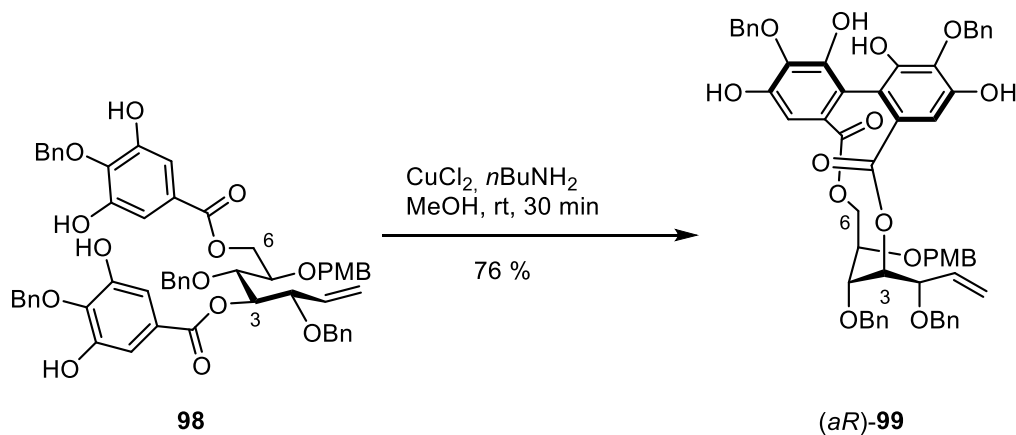
In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele für erfolgreiche diastereoselektive Biaryl-Kupplungen, bei denen die aromatischen Fragmente an Kohlenhydratstrukturen gebunden sind. Beispiele hierfür sind die Synthesen der Naturstoffe Sanguiin H-5 nach Spring *et al.*<sup>[39]</sup> und eines Ellagitannins nach Yamada *et al.*,<sup>[83]</sup> in welchen axial chirale aromatische Dicarbonsäuren mit Glucoseeinheiten verestert sind. Die Synthese des Naturstoffs Sanguiin H-5 nach Spring *et al.*<sup>[39]</sup> ist ein Beispiel zur atropdiastereoselektiven Biarylkupplung an einer  $\beta$ -Galloylglucose. Die Chiralitätsachse der Zielverbindung wurde durch Verknüpfung der beiden Benzoesäureester an den Positionen 2 und 3 des Kohlenhydratgerüsts aufgebaut. Dazu wurde zunächst an den Positionen der Iodsubstituenten in **95** durch Behandlung mit

Isopropylmagnesiumbromid metalliert. Anschließend wurde durch Transmetallierung ein Kupfer-(I)-Komplex erhalten. Eine kovalente Bindung zwischen den Benzoesäuren konnte dann durch eine intramolekulare Cuprat-Oxidation mit Hilfe von Verbindung **96** erzeugt werden. Dabei entstand eine (*aS*)-konfigurierte Biarylachse in 65 % Ausbeute zu 100 % *de* (Verbindung (*aS*)-**97**, Schema 41).



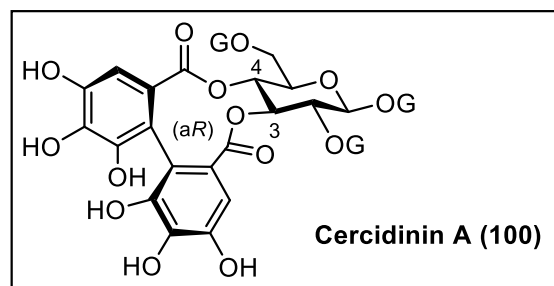
**Schema 41:** Schlüsselschritt aus der Synthese von Sanguiin H-5 nach Spring *et al.*<sup>[39]</sup>

Der Aufbau einer (*aR*)-konfigurierten Chiralitätsachse gelang in der Synthese des Ellagitannins Corilagin nach Yamada *et al.*<sup>[83]</sup> Durch die Biarylkupplung von Benzoesäureester-Einheiten in **98** mit Kupfer(II)chlorid und Butylamin, die sich an den Positionen 3 und 6 einer Glucopyranose befanden, wurde (*aR*)-**99** in 76 % Ausbeute erhalten (Schema 42).



**Schema 42:** Schlüsselschritte von Verbindung **98** zu (*aR*)-**99** in der Synthese von Corilagin nach Yamada *et al.*

Cercidin A ist ein Beispiel eines Naturstoffs, in dem sich das (*aR*)-Biarylfragment an den Positionen 3 und 4 der Galloylglucose befindet (Abbildung 14). Die Veresterungspositionen dienten als Vorbild für die geplante Veresterung der Benzoesäuren **21a** und **22a** mit dem  $\beta$ -Glucosamin **23** (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19). Als Kupplungsbedingungen sollten die Reaktionsbedingungen nach Spring *et al.* untersucht werden, die ein Synthesebeispiel für eine erfolgreiche Kupplung zweier Aryle an einer  $\beta$ -Galloylglucose ist.

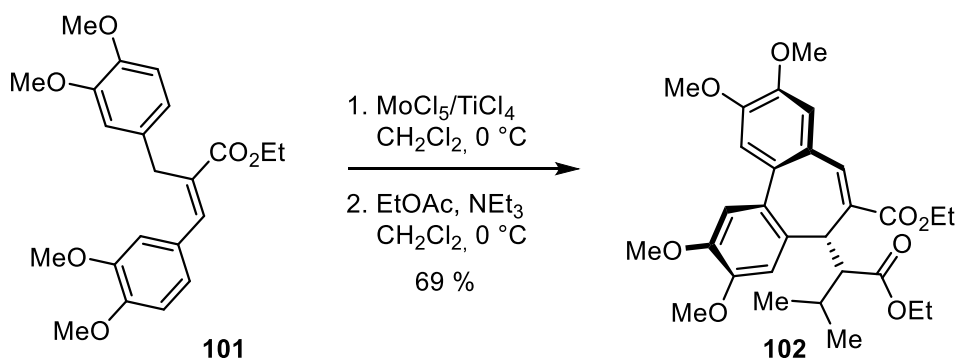


**Abbildung 14:** Ellagitannin Cercidin A (**100**) – Galloylglucose mit (*aR*)-Biarylfragment an den Positionen 3 und 4.<sup>[84]</sup> G = Galloylsubstituent

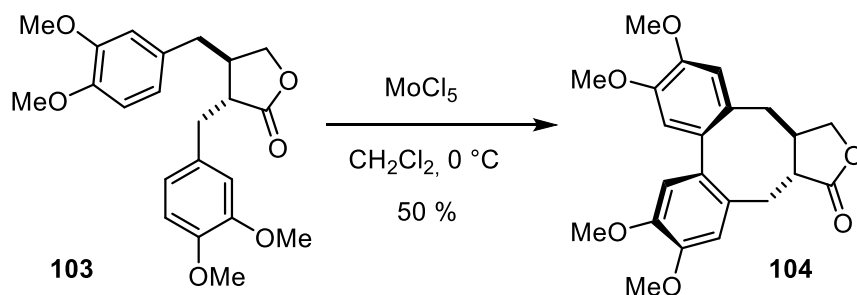
### 3.5.4 Oxidative Biaryl-Kupplung nach Waldvogel *et al.*

Neben der oxidativen Biaryl-Kupplung nach Yamada *et al.*<sup>[83]</sup> sollte die Methode von Waldvogel *et al.*<sup>[43]</sup> getestet werden, um das gewünschte Biarylprodukt (*aR*)-**18** (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19) zu erhalten. Diese Methode stellt eine weitere Möglichkeit dar, zwei Arylverbindungen miteinander zu verknüpfen. Die Gruppe nutzte eine Kombination aus MoCl<sub>5</sub> und TiCl<sub>4</sub>, um 2-Aryl-substituierte Zimtsäureethylester<sup>[85]</sup> oder Benzile<sup>[86]</sup> zu unterschiedlichen Phenanthrengerüsten zu cyclisieren. Des Weiteren benutzten sie MoCl<sub>5</sub> zur Cyclisierung von 7- und 8-Ringen.<sup>[43]</sup> Die Gruppe wendete diese Reaktionsbedingungen in der methodischen Entwicklung zur Synthese hoch substituierter Dibenzo[*a,c*]cycloheptene<sup>[87]</sup> an und erzielte gute Ergebnisse. Ein Diastereomenverhältnis wurde für das gezeigte Beispiel nicht angegeben (Schema 54, oben).

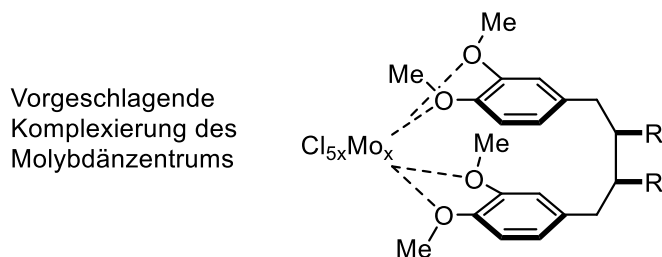
Waldvogel *et al.*, 2011: Cyclisierung zu einem siebengliedrigen Ring



Waldvogel *et al.*, 2002: Cyclisierung zu einem achtegliedrigen Ring



**Schema 43:** Cyclisierungsschritt in der Synthese eines siebengliedrigen Rings **102** (oben), sowie in der Synthese des (+)-5-Detigloyloxysteganolids (**104**) (unten).<sup>[88]</sup>



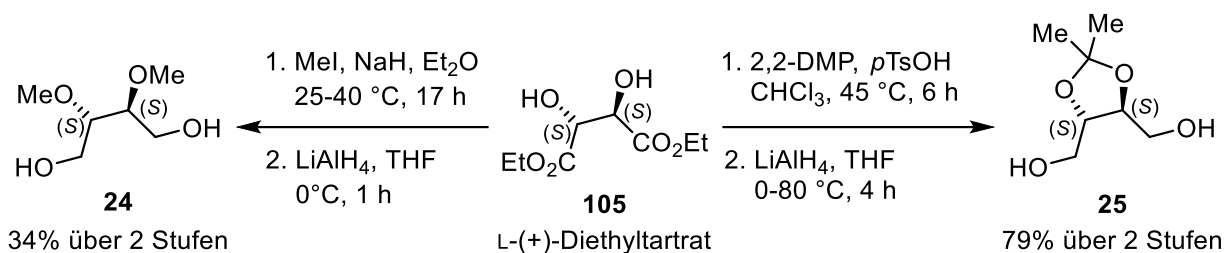
**Abbildung 15:** Vorgeschlagene Komplexierung des Molybdänzentrums durch die Methoxygruppen der Ausgangsverbindung **103**.<sup>[88]</sup>

Die Synthese des Naturstoffs (+)-5-Detigloyloxysteganolid (**104**) und Metasequirin-B beinhaltete die Kupplung mit  $\text{MoCl}_5$ , um die Biarylachse und einen achtlgliedrigen Cyclus herzustellen (Schema 54, unten).<sup>[88]</sup> Es wurde vermutet, dass Molybdän an die Methoxygruppen des Substrats koordiniert und so die alleinige Bildung des Naturstoffs begünstigt ist (Abbildung 15). Auf Grund der interessanten Ergebnisse der Gruppe um Waldvogel *et al.*<sup>[43]</sup> sollte die oxidative Kupplung mit Hilfe von Molybdän(V)chlorid ebenfalls untersucht werden.

### 3.5.5 Synthese chiraler Auxiliare auf Basis von Weinsäure und Glucosamin

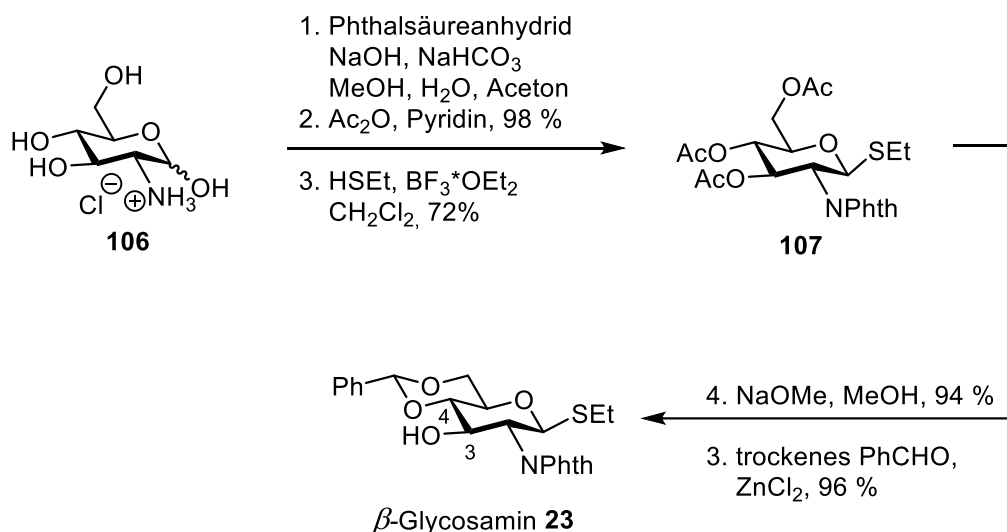
Auf Grund der vielversprechenden Ergebnisse, die bei der diastereoselektiven Biarylkupplung mit chiralen Auxiliaren auf Basis der L-(+)-Weinsäure<sup>[40,42]</sup> und Kohlenhydraten<sup>[39,83]</sup> erzielt wurden, sollten die Verbindungen **23-25** (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19) für die diastereoselektive Verknüpfung der Bausteine **21** und **22** genutzt werden.

In Anlehnung an Yamada *et al.*<sup>[83]</sup> sollten Auxiliare auf Basis von L-(+)-Weinsäure synthetisiert werden und in den geplanten Biaryl-Kupplungen getestet werden (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19). Auxiliar **24** wurde über zwei Stufen<sup>[51,89]</sup> durch Methylierung der beiden OH-Gruppen und anschließender Reduktion der Estergruppen in 34 % erhalten (Schema 44). Als weiteres Auxiliar auf Basis von Weinsäure wurde **25** nach Acetal-Schätzung der beiden OH-Gruppen in **105** und Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid in 79 % über zwei Stufen<sup>[90,91]</sup> isoliert. Auf Grund der Acetonid-Einheit weist das Auxiliar **25** eine relativ starre Struktur auf (Schema 44).



**Schema 44:** Synthese der Auxiliare **24** und **25** ausgehend von L-(+)-Weinsäure.

Neben den Verbindungen **24** und **25** sollte in Anlehnung an die Arbeiten von Spring *et al.* das  $\beta$ -Glycosid **23** als Auxiliar zur Synthese einer Biarylachse mit den Bausteinen **21** und **22** verwendet werden (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19). Verbindung **23** konnte in einer fünfstufigen Synthese<sup>[44]</sup> ausgehend von Verbindung **106** über die acetylgeschützte Verbindung **107** in der letzten Stufe in 96 % Aubeute hergestellt werden (Schema 45). Verbindung **23** war zunächst an C-4 und C-6 Benzyliden-geschützt. Nach der Veresterung an C-3 mit der ersten Carbonsäure **22** sollte das Acetal geöffnet werden, um anschließend den zweiten Baustein **21** an C-4 zu verestern. Durch die Veresterungen an C-3 und C-4 sollte nach der Biaryl-Kupplung eine (a*R*)-Konfiguration erhalten werden (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19).

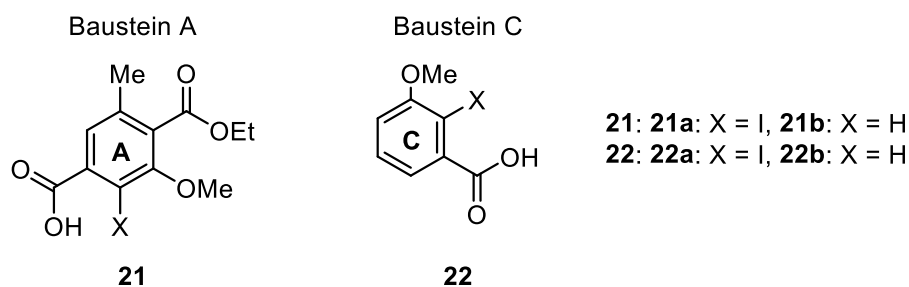


**Schema 45:** Synthese des  $\beta$ -Glycosamin **23** als Auxiliar nach Boysen *et al.*<sup>[44]</sup>

Die Auxiliare **23**, **24** und **25** sollten im nächsten Schritt mit den Bausteinen **21** und **22** verestert werden. In den bisherigen stereoselektiven Auxiliar-gestützten Synthesen von Biarylen wurden immer zwei gleiche Benzoessäuregruppen an C-2 bzw. C-6 miteinander verknüpft. Die



in dieser Arbeit verwendeten Bausteine sind unterschiedlich substituierte, aromatische Carbonsäuren, die sequentiell und selektiv mit einer der OH-Gruppen an den Auxiliaren verestert werden müssen (vgl. Abschnitt 3.1.2, S. 20-21). Des Weiteren stellten sie für die eigentliche Kupplung eine besondere Herausforderung dar. Während die Benzoesäure **22b**, die der Vorläufer des C-Rings ist, einen *meta*-Substituenten an C-3 besitzt, ist die Benzoesäure **21b**, als Vorläufer des A-Rings, an den *para*- und *meta*-Positionen jeweils einen unterschiedlichen Substituenten (Abbildung 16). Die Kupplung sollte bei beiden Benzoesäuren an C-2 stattfinden. In einer oxidativen Kupplung kann diese Situation zu unerwünschten Regioisomeren führen. Im Falle der Benzoesäuren **21a** und **22a** sollte die Kupplungsposition zur Bildung der kovalenten Bindung durch die zusätzlichen Iodsubstituenten vorgegeben sein.

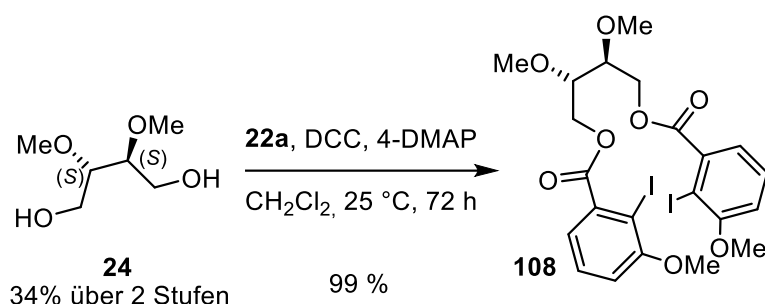


**Abbildung 16:** Bausteine **21** und **22** als Vorläufer für die aromatischen Ringe A und C der vereinfachten Pradimicinstruktur.

Für die geplanten Modellversuche sollten beide OH-Gruppen der Auxiliare mit dem leicht zugänglichen Baustein **22** verestert und anschließend unterschiedliche Reaktionsbedingungen für Biaryl-Kupplungen getestet werden (vgl. Abschnitt 3.1.2, Schema 7, S. 22).

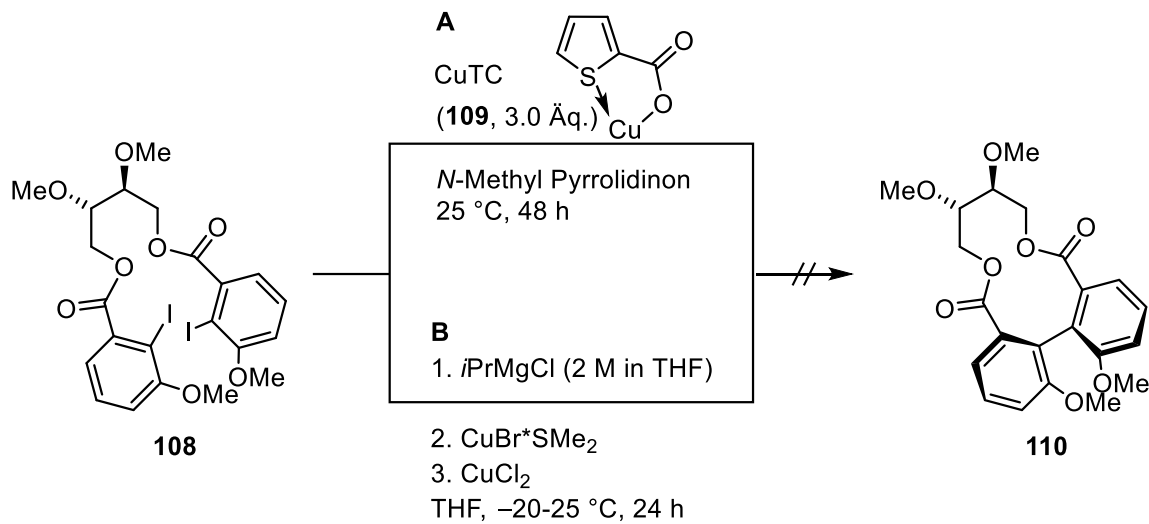
### 3.5.6 Modellversuche zur Biaryl-Kupplung von iodierten Arylcarbonsäure-Derivaten an Weinsäure-Auxiliar **24**

Zunächst sollte für eine Modellsynthese das Weinsäure-Auxiliar **24** mit der iodierten Benzoessäure **22a** verestert werden. Verbindung **108** wurde von Omelan unter Steglich-Bedingungen<sup>[51,92]</sup> mit DCC und 4-DMAP in 99 % Ausbeute synthetisiert (Schema 46).



**Schema 46:** Veresterung von Carbonsäure **22a** mit Auxiliar **24** unter Steglich-Bedingungen.<sup>[51,92]</sup>

In seiner Masterarbeit teste Omelan weiterhin zwei Methoden (Schema 47) für Biaryl-Kupplungen von iodierten Arylcarbonsäure-Derivaten. Unter Reaktionsbedingungen **A** wurde Kupfer-Thiophencarboxylat (**109**) eingesetzt, um die Knüpfung der Biarylachse zwischen den beiden Aromaten in einer Ullman-artigen<sup>[41]</sup> Kupplung zu vermitteln. Das Experiment lieferte jedoch nicht das gewünschte Kupplungsprodukt, stattdessen wurde das Substrat **108** vollständig re-isoliert. Da die Bedingungen **A** nicht das gewünschte Kupplungsprodukt lieferten, wurden die von Spring *et al.*<sup>[39]</sup> veröffentlichten Bedingungen **B** genutzt, um eine Biaryl-Kupplung an Verbindung **108** durchzuführen. Dafür wurde an Verbindung **108** zunächst mittels *i*PrMgCl ein Iod-Magnesium-Austausch durchgeführt, die resultierende Organomagnesiumspezies einer Transmetallierung mit dem Kupferbromid-Dimethylsulfidkomplex unterworfen und die dabei gebildete Organokupferverbindung mittels Kupfer(II)chlorid oxidiert. Leider lieferte aber auch diese Reaktionssequenz nicht das gewünschte Produkt **110**, es wurde wiederum das Substrat **108** vollständig re-isoliert.

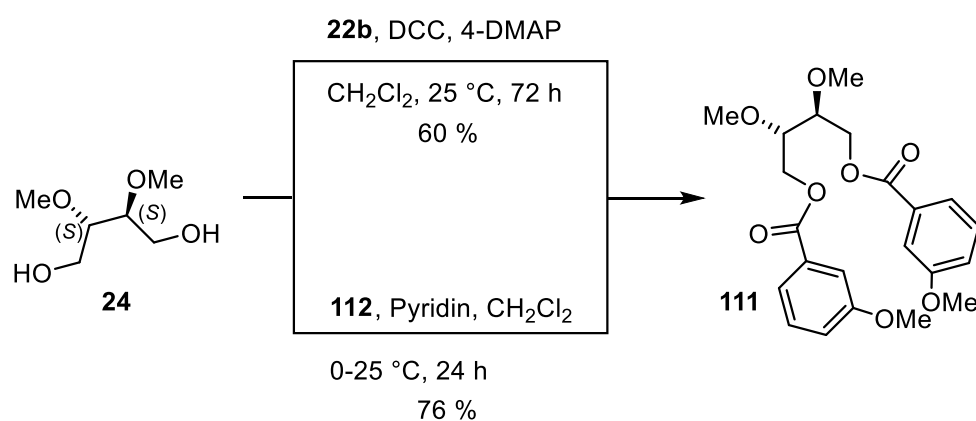


**Schema 47:** Versuche zur diastereoselektiven Biaryl-Kupplung unter Ullmann-artigen Bedingungen<sup>[41]</sup> (**A**) und nach einer Vorschrift von Spring<sup>[39]</sup> (**B**).

Da die getesteten Kupplungsbedingungen nicht erfolgreich waren, wurden die Kupfer-vermittelten Reaktion zunächst nicht weiterverfolgt, sondern eine oxidative Biaryl-Kupplung in Betracht gezogen. Zu diesem Zweck sollte ein halogenfreies Derivat synthetisiert werden.

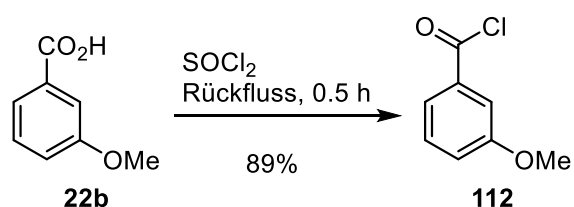
### 3.5.7 Modellversuche zur Biaryl-Kupplung von Iod-freien Arylcarbonsäure-Derivaten an Weinsäure-Auxiliar **24**

Für die Modellversuche der oxidativen Biaryl-Kupplungen sollte Benzoesäure **22b** mit Auxiliar **24** verestert werden. In der Bachelorarbeit von Brunke<sup>[93]</sup> wurden dazu unterschiedliche Veresterungsmethoden getestet. Die Steglich-Variante<sup>[92]</sup> lieferte mit der nicht-halogenierten Benzoesäure **22b** unter milden Reaktionsbedingungen eine Ausbeute von 60 % (Schema 48). Im Vergleich zu den Ergebnissen mit der halogenierten Benzoesäure **22a** waren diese Ergebnisse allerdings wenig befriedigend (vgl. Schema 46).



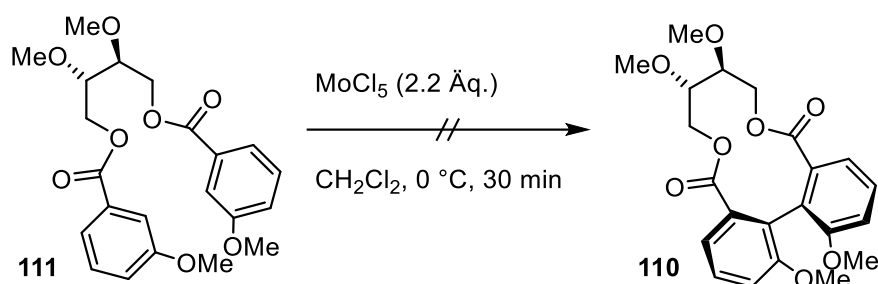
**Schema 48:** Steglich-Variante<sup>[92]</sup> und Einhorn-Variante<sup>[94]</sup> zur Veresterung von Verbindung **22b** und **112** mit Auxiliar **24**.

Daher wurde das Säurechlorid **112**, welches als stabile Verbindung zu 89 % isoliert werden konnte (Schema 49), in der Einhorn-Variante<sup>[94]</sup> eingesetzt. Nach Umsetzung mit Auxiliar **24** wurde Zielverbindung **111** in 76 % Ausbeute isoliert (Schema 49).<sup>[93]</sup> Dies ist eine deutliche Steigerung zum Ergebnis der Steglich-Variante.



**Schema 49:** Synthese des Carbonsäurechlorids **112**.

Verbindung **111** wurde anschließend in einem Modellversuch in einer oxidativen Kupplung nach Waldvogel *et al.*<sup>[43,87]</sup> mit 2.2 Äquivalenten Molybdän(V)chlorid umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurde anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums bestätigt, dass es sich bei der isolierten Substanz um das vermutete Substrat **111** handelte. Eine Biaryl-Kupplung hatte demnach nicht stattgefunden. Dies konnte durch eine massenspektrometrische Analyse ebenfalls bestätigt werden.

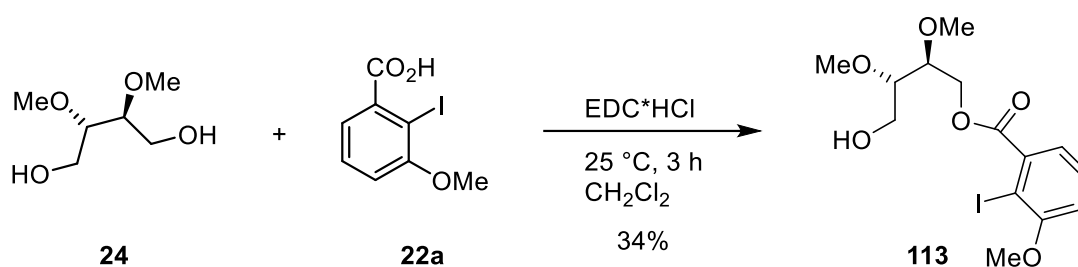


**Schema 50:** Versuch zur Biaryl-Kupplung an Verbindung **111** mittels MoCl<sub>5</sub>.

Da die Modellversuche zur Biaryl-Kupplung weder mit den Arylcarbonsäuren, die einen Iodsubstituenten tragen, noch mit den halogenfreien Derivaten erfolgreich waren, wurden weitere Versuche mit dem Acetonid geschützten Auxiliar **25** durchgeführt. Außerdem sollten die durchgeführten Untersuchungen an dem eigentlichen Substrat **30** (vgl. Abschnitt 3.1.2, Schema 6, S. 21) erneut durchgeführt werden.

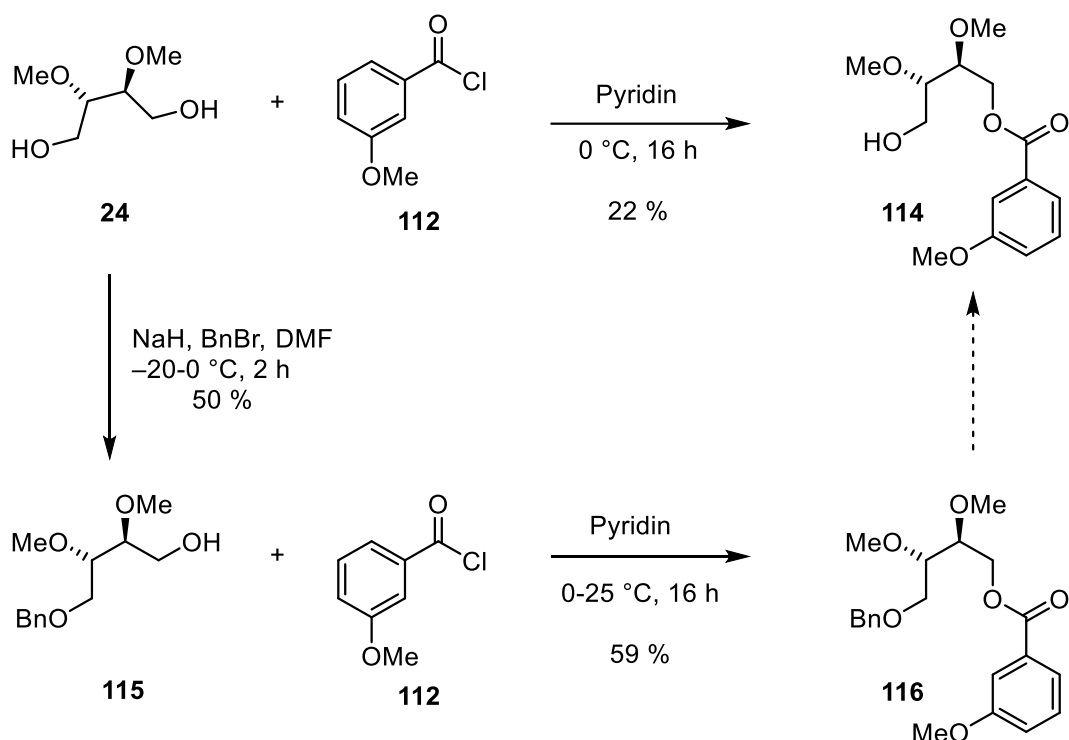
### 3.5.8 Sequentielle und selektive Monoveresterungen von iodierten bzw. Iod-freien Arylcarbonsäure-Derivaten mit Weinsäure-Auxiliar **24** als Vorläufer zur Biaryl-Kupplung

Zur Synthese des Vorläufermoleküls **30** für die eigentliche Biaryl-Kupplung sollte zunächst sequentiell nur eine Carbonsäure mit dem Auxiliar **24** verestert werden. Daher wurde die selektive Mono-Veresterung einer der OH-Gruppen des Weinsäure-Auxiliars **24** sowohl mit der iodierten Carbonsäure **22a**, als auch mit dem iodfreien Derivat **22b** angestrebt. Unter der Verwendung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDC\*HCl)<sup>[51]</sup> wurde Verbindung **113** jedoch in nur 34 % Ausbeute erhalten (Schema 45). Das diveresterte Produkt wurde nur zu 4 % isoliert.



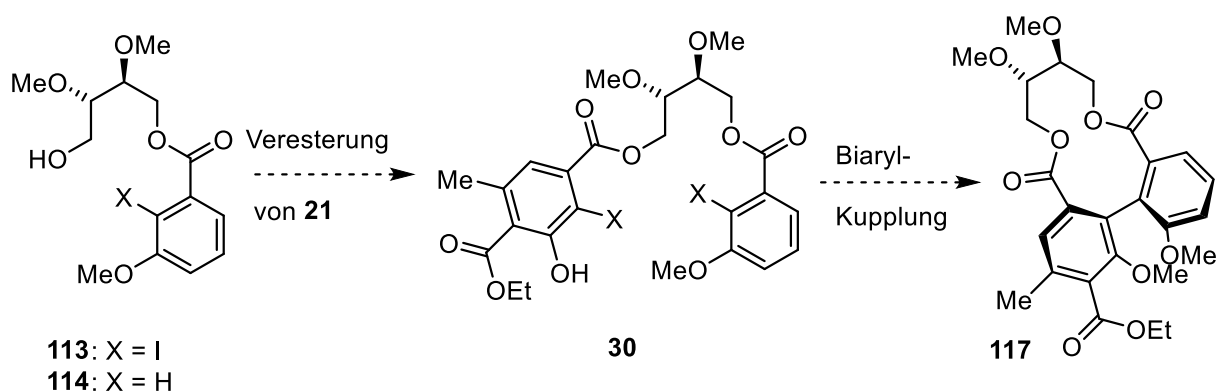
**Schema 51:** Selektive Veresterung einer der OH-Gruppen in **24** mit dem iodierten Aromaten **22a**.

Zur Synthese eines Iod-freien Biarylvorläufers **114** sollte Auxiliar **24** mit Verbindung **22b** selektiv an einer OH-Gruppe verestert werden. Eine direkte Veresterung des Auxiliars **24** mit dem korrespondierenden Arylcarbonsäurechlorid **111** in der Einhorn-Variante<sup>[94]</sup> lieferte Verbindung **114** in 22 % Ausbeute,<sup>[90]</sup> wobei ebenfalls das diveresterte Produkt in 59 % Ausbeute erhalten wurde. Auf eine höhere Verdünnung der Reaktionslösung wurde an dieser Stelle verzichtet. Auf Grund der mäßigen Ausbeute des mono-veresterten Produkts **114** wurde versucht, eine Hydroxygruppe zunächst selektiv zu schützen und nach Veresterung mit dem Benzoesäurederivat **112** wieder zu entfernen (vgl. Abschnitt 3.1.2, Schema 6, S. 21). Erste Versuche einer selektiven Benzylschützung von **24** nach einer Vorschrift von Shishido *et al.*<sup>[91]</sup> lieferten das gewünschte Produkt **115** in 50 %<sup>[90]</sup> Ausbeute. Durch die Umsetzung von **115** mit Benzoesäurechlorid **112** konnte die gewünschte Verbindung **116** in einer Ausbeute von 59 % in der Einhorn-Variante<sup>[94]</sup> bzw. in 30 % über beide Stufen erhalten werden.<sup>[90]</sup> Die Entfernung der Benzylgruppe war in dem Fall noch ausstehend (Schema 52).



**Schema 52:** Veresterung von Verbindung **24** mit Säurechlorid **112** und alternativer Syntheseweg durch selektive Schützung über Verbindung **115** und **116** zum Erhalt der monoveresterten Verbindung **114**.

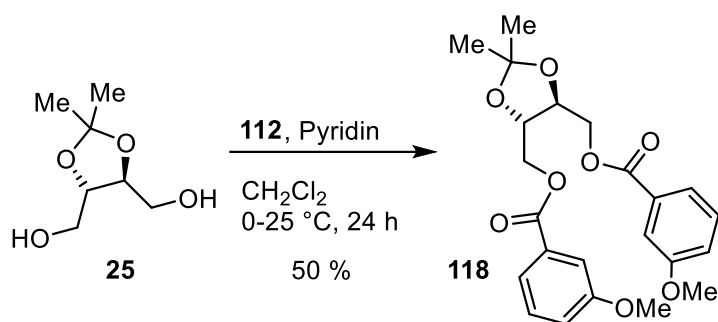
Die Veresterung der zweiten Arylcarbonsäure **21** konnte leider an dieser Stelle aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführt werden. Der gewünschte Vorläufer **30** kann mittels der etablierten Veresterungsmethoden erhalten werden. Als nächster Schritt müsste die Biarylkupplung zu Verbindung **117** durchgeführt werden (Schema 53).



**Schema 53:** Geplante Veresterung von Verbindung **21** zu Biaryl-Kupplungsvorläufer **30** für Biarylverbindung **117**.

### 3.5.9 Modellversuche zur Biaryl-Kupplung von nicht-halogenierten Arylcarbonsäuren an Weinsäure-Auxiliaren

Als zweites Auxiliar auf Basis von Weinsäure sollte Verbindung **25** in einem Modellversuch eingesetzt werden. Dafür wurde Auxiliar **25** mit Benzoesäurechlorid **112** in der Einhorn-Variante<sup>[94]</sup> verestert (Schema 54). Das Produkt **118** wurde in 50 % Ausbeute erhalten. Das iodierte Pendant konnte auf diese Weise nicht erhalten werden, und eine Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde aus zeitlichen Gründen nicht weiterverfolgt. Daher wurden Versuche zur oxidativen Biaryl-Kupplung an Verbindung **118** unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Dazu sollten Bedingungen getestet werden, die zuvor von Yamada *et al.*<sup>[42]</sup> und Waldvogel *et al.*<sup>[43]</sup> veröffentlicht worden waren (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19).



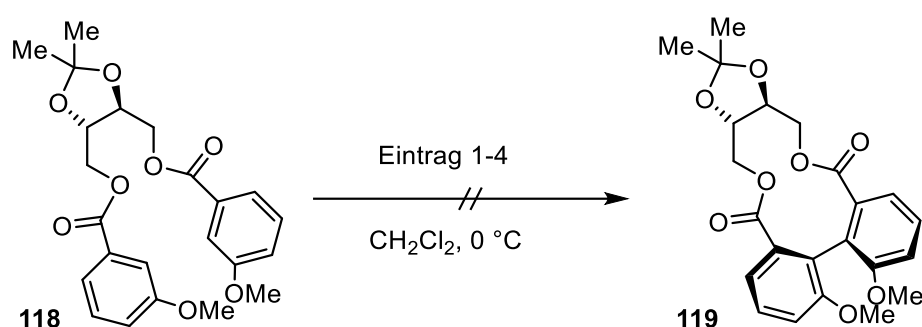
**Schema 54:** Synthese des diveresterten Auxiliars **118** in der Einhorn<sup>[94]</sup>-Variante.

In einer oxidativen Biaryl-Kupplung gelang es Waldvogel *et al.*<sup>[43]</sup> mit einer Kombination aus MoCl<sub>5</sub> und TiCl<sub>4</sub> verschiedene sechs- bis achtgliedrige Cyclen darzustellen (vgl. Abschnitt 3.5.4, S. 65). Auf Grund dieser interessanten Ergebnisse sollte die oxidative Kupplung mit Hilfe von Molybdän(V)chlorid an Verbindung **118** auf Basis des Weinsäure-Auxiliars **25** untersucht werden. Bei dieser Verknüpfung würde ein 12-gliedriger Ring gebildet werden, womit das Kupplungsprodukt einen deutlich größeren Cyclus bilden würde als das Produkt **119** von Waldvogel *et al.*<sup>[88]</sup> Außerdem sollte die Kupplung an der Position zwischen den Carbonyl- und den Methoxygruppen der Aromaten stattfinden, womit die gewünschte Kupplungsposition sterisch stark gehindert ist. Waldvogel *et al.* verwendeten für ihre Kupplungen in der Regel 1.4-2.2 Äquivalente MoCl<sub>5</sub>/TiCl<sub>4</sub> in Dichlormethan bei 0 °C. Für die Kupplung an Verbindung **118** wurden die in Tabelle 4 gezeigten Reaktionsbedingungen untersucht. Zum einen wurde Molybdän(V)chlorid (2.2 Äq.) allein verwendet, wobei in einem weiteren Versuch eine höhere



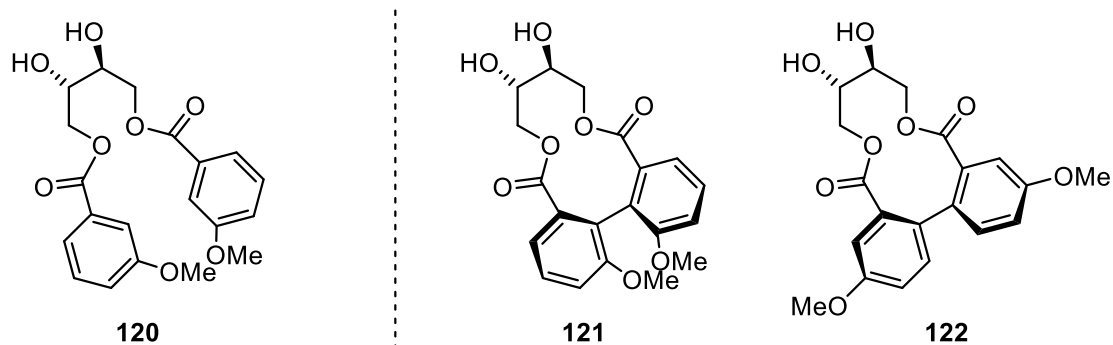
Verdünnung verwendet wurde (Einträge 1 und 2). Zum anderen wurde die Reaktion in Gegenwart von sowohl Molybdän(V)-chlorid als auch Titan(IV)chlorid durchgeführt. Dabei wurden in einem Testansatz jeweils 1.4 Äq. und in einem weiteren Versuch jeweils 2.2 Äq. eingesetzt (Einträge 3 und 4). In allen Versuchen konnte eine Umsetzung des Substrats **118** mittels DC-Kontrolle festgestellt werden. Es wurde eine Fraktion nach säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert, welche im Anschluss NMR-spektroskopisch untersucht wurde.

**Tabelle 4:** Versuche zu Biaryl-Kupplungen an Verbindung **118** mittels Molybdän(V)-/Titan(IV)chlorid nach Waldvogel *et al.*



Eintrag	MoCl <sub>5</sub> (Äq.)	TiCl <sub>4</sub> (Äq.)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [mL]	Zeit [min]	Ausbeute [%]
1	2.2	-	5	30	-/-
2	2.2	-	20	30	-/-
3	1.4	1.4	5	30	-/-
4	2.2	2.2	5	30	-/-

Die Analyse der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren zeigte, dass es sich bei den isolierten Substanzen um Produktgemische handelte. Diese konnten allerdings nicht weiter getrennt werden. Anhand der Integrale, der Analyse von 2D-Spektren und durch den Vergleich mit den NMR-Spektren des Substrats **118** konnte festgestellt werden, dass die Signale des Acetonids fehlten und das entschützte Substrat **120** die Hauptsubstanz war. Einer weiteren Bestimmung der anderen enthaltenen Produkte konnte auf Grund der starken Überlagerungen im aromatischen Bereich nicht nachgegangen werden. In einer massenspektrometrischen Analyse konnte zwar die Entschützung des Substrats **120** belegt, aber ein Massepeak, der ein für ein mögliches Produkt **121** oder **122** spricht, konnte nicht gefunden werden.

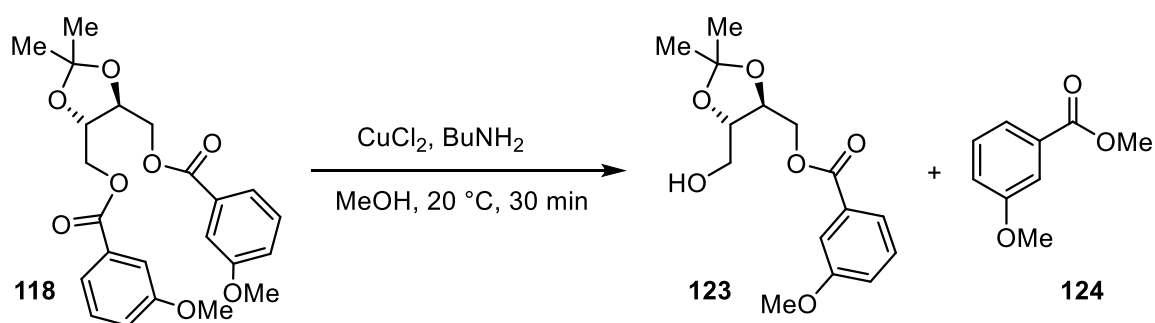


über  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR, HRMS bestätigt

Masse nicht gefunden

**Abbildung 17, links:** charakterisiertes Hauptprodukt **120** aus den Versuchen in Tabelle 4 mittels  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie. **rechts:** Die Bildung der möglichen Nebenprodukte **121** oder **122** konnten massenspektrometrisch nicht belegt werden.

Da die Synthese von **119** unter den Reaktionsbedingungen von Waldvogel *et al.* nicht erfolgreich war, wurde nun versucht, dieses nach der Vorschrift von Yamada *et al.*<sup>[42]</sup> zu erhalten. In einer Kupfer(II)-vermittelten oxidativen Kupplung wurde Verbindung **118** mit dem in Methanol generierten Kupfer(II)komplex mit Butylamin als Ligand umgesetzt. Leider war auch dieser Kupplungsversuch nicht erfolgreich, stattdessen wurde zum einen das mono-veresterte Auxiliar **123** und der Methylester **124** der Arylcarbonsäure **22b** isoliert. Die Ursache für die Abspaltung einer Carbonsäuregruppe und das Auftreten des Esters **124** liegt vermutlich an den basischen Reaktionsbedingungen, die zu einer Umesterungsreaktion führten. Eine Optimierung hinsichtlich der Wahl des Lösungsmittels und der Base konnte aus zeitlichen Gründen nicht weiter verfolgt werden.



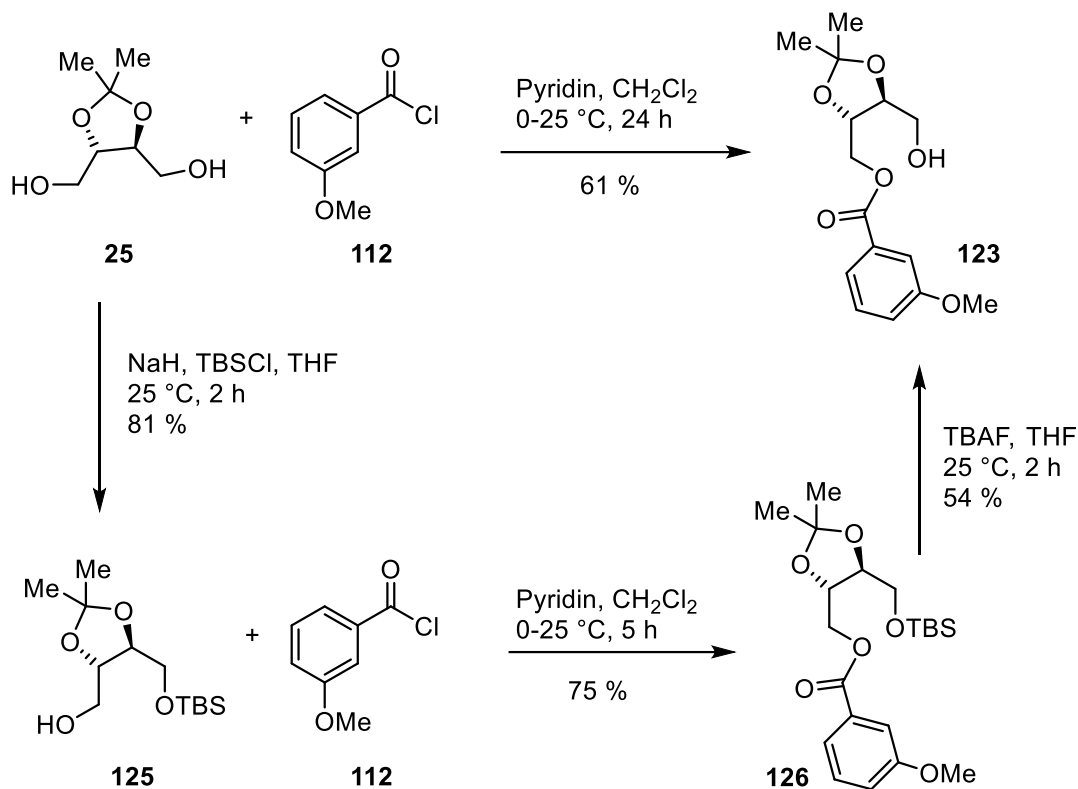
**Schema 55:** Versuch einer Biarylkupplung unter Reaktionsbedingungen nach Yamada *et al.*

Die oxidativen Biaryl-Kupplungen an Verbindung **118** stellten sich als schwierig heraus. Da nicht das gewünschte Produkt **119** oder ein Derivat zu isolieren war, wurde nach einer anderen Möglichkeit recherchiert, das gewünschte Produkt zu erhalten.

### 3.5.10 Sequentielle und selektive Monoveresterungen von iodierten bzw. Iod-freien Arylcarbonsäure-Derivaten mit Weinsäure-Auxiliar **25** als Vorläufer zur Biaryl-Kupplung

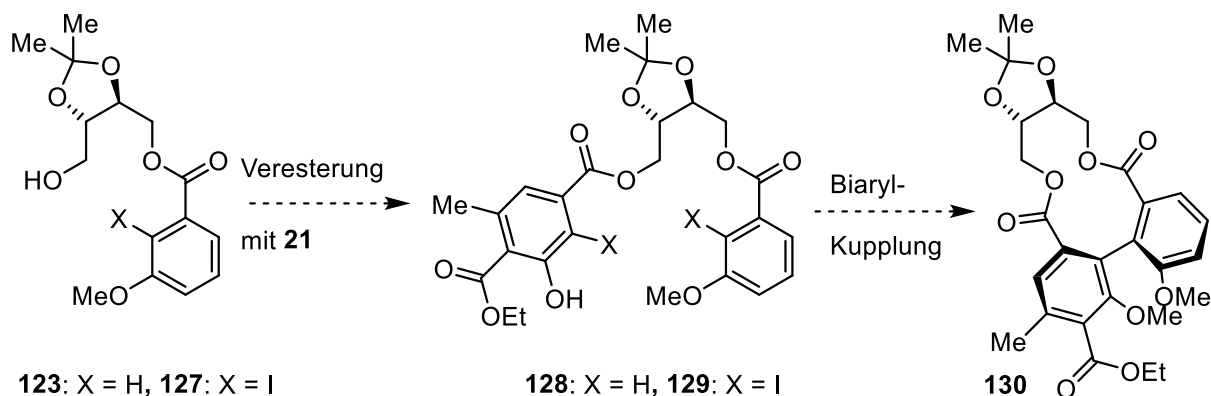
Zur Synthese eines halogenfreien Vorläufers für die geplante Biaryl-Kupplung sollten die Carbonsäuren, **21b** oder **22b**, nacheinander mit den Hydroxygruppen verestert werden. Da sich die Verwendung des Säurechlorids **112** zur Veresterung in der Einhorn<sup>[94]</sup>-Variante als zuverlässige Methode erwies, sollte dieses auch zur Veresterung mit dem acetalgeschütztem Auxiliar **25** eingesetzt werden.

Das Säurechlorid **112** konnte bereits für vorige Synthesesequenzen als stabile Verbindung in 89 % hergestellt werden (vgl. Abschnitt 3.5.7, Schema 49, S. 71).<sup>[93]</sup> Es wurden für die Synthese des Monoesters **123** verschiedene Wege getestet. In Schema 56 ist zum einen die direkte Synthese und zum anderen die Synthese über eine vorige Schützung, Veresterung und Entschützung dargestellt. Die direkte Veresterung mit dem Auxiliar **25** in der Einhorn-Variante wurde in hoher Verdünnung durchgeführt. Diese Reaktion lieferte Zielverbindung **123** in 61 % Ausbeute. In der Bachelorarbeit von Schenk konnte zunächst Verbindung **125** nach TBS-Schützung<sup>[95]</sup> in 81 % erhalten werden. Anschließende Veresterung<sup>[94]</sup> mit dem Benzoessäurechlorid **112** zu **126** in 75 % und die darauffolgende Entschützung mit TBAF<sup>[96]</sup> führte zu Verbindung **123** in 54 % Ausbeute bzw. in 33 % Gesamtausbeute über drei Stufen.<sup>[90]</sup> Dies ist im Anbetracht der zusätzlichen Stufen eine gute Ausbeute, sie ist aber im Vergleich zur direkten Veresterung deutlich niedriger.



**Schema 56:** Synthese von Verbindung **123** durch direkte Veresterung mit Säurechlorid **112** oder selektiver TBS-Schätzung,<sup>[95]</sup> Veresterung mit **112** und anschließender TBAF<sup>[96]</sup>-Entschätzung.<sup>[90]</sup>

Ein iodiertes Derivat konnte im Rahmen dieser Arbeit leider nicht mehr synthetisiert werden, ebenso war die zweite Veresterung mit dem Baustein **21b** aus zeitlichen Gründen nicht mehr möglich. Daher konnte eine Biaryl-Kupplung an dem Biarylvorläufer **130** nicht mehr untersucht werden.

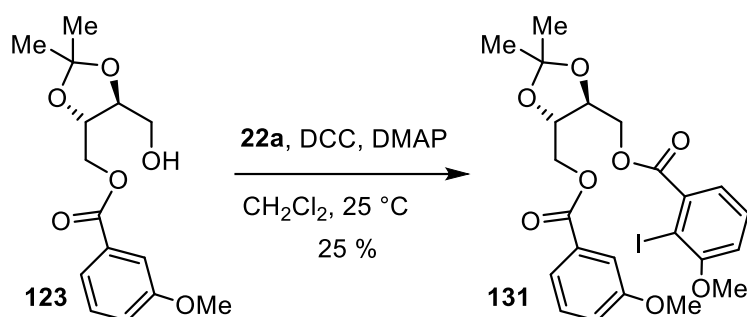


**Schema 57:** Geplante Veresterung mit Verbindung **21a** bzw. **21b** zu Biaryl-Kupplungsvorläufer **128** bzw. **129**, welche zu Biarylverbindung **130** umgesetzt werden sollte.

### 3.5.11 Modellversuch zur Biaryl-Kupplung einer iodierten und einer nicht-iodierten Arylcarbonsäure an einem Weinsäure-Auxiliar

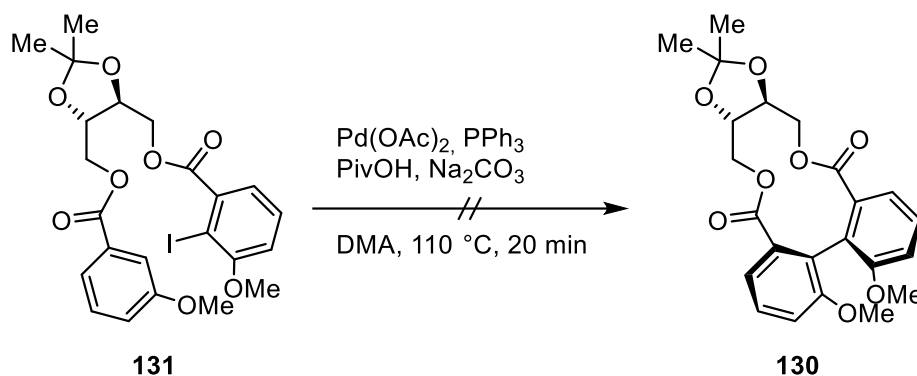
Da die bisher durchgeführten Modellversuche zur Biaryl-Kupplung zu keiner Verknüpfung führten, sollte eine Kupplungsversuch an einem Auxiliar durchgeführt werden, das eine iodierte und eine nicht-iodierte Arylcarbonsäure trägt.

Um den gewünschten Kupplungsvorläufer zu erhalten wurde die mono-veresterte Verbindung **123** (vgl. Abschnitt 3.5.10, Schema 56, S. 79) mit der iodierten Carbonsäure **22a** verestert. Unter Steglich-Bedingungen<sup>[92]</sup> wurde der gewünschte Diester **131** trotz vollständigen Umsatzes der Edukte nur in 25 % Ausbeute erhalten (Schema 58). Weitere Untersuchungen zur Veresterung, z.B. mit 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid<sup>[97]</sup> (EDC\*HCl), wurden aus zeitlichen Gründen nicht mehr durchgeführt.



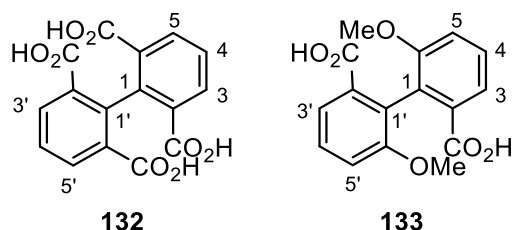
**Schema 58:** Veresterung von **22a** mit dem mono-veresterten Auxiliar **123** zu Verbindung **131**.

Die Gruppe von Suzuki *et al.*<sup>[34]</sup> nutzte für eine Biaryl-Kupplung einen iodierten und einen nicht-iodierten Arylsubstituenten, die über eine Estergruppe miteinander verknüpft waren. Die Palladium-vermittelte Reaktion führte zu einem Lacton (vgl. Abschnitt 1.2.3, Schema 2, S. 14). An diese Arbeiten angelehnt wurde die Kupplung von **131** in Gegenwart von Palladium(II)acetat und Triphenylphosphin als Katalysatorsystem versucht. Als Base wurde anstelle von Natriumpivalat Pivalinsäure in Gegenwart von Natriumcarbonat eingesetzt, sodass sich das Pivalat *in situ* bilden konnte.



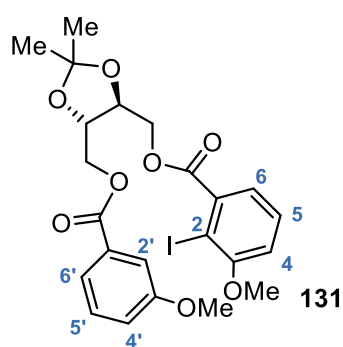
**Schema 59:** Versuch einer Biaryl-Kupplung an der Weinsäure-Auxiliar **131** mit einer iodierten und einer nicht-iodierten Arylcarbonsäure.

Da nur wenig Startmaterial der Verbindung **131** zur Verfügung stand, wurde nur eine sehr geringe Menge einer Rohsubstanz erhalten, welche zunächst  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht wurde und einige Veränderungen gegenüber **131** zeigte. Um einen Anhaltspunkt für die zu erwartende Aufspaltung eines Biarylkupplungsprodukts im  $^1\text{H-NMR}$  zu bekommen, wurde nach vergleichbaren Verbindungen recherchiert. Ähnlich verbrückte Biarylverbindungen wurden zwar gefunden, ihre Aufspaltung, insbesondere im aromatischen Bereich, waren allerdings wenig beschrieben. Im Fall der Tetracarbonsäure<sup>[98]</sup> **132** (Abbildung 18) wurde dagegen für die  $^1\text{H}$ -Aufspaltung der 3/3'- und 5/5'-H-Signale ein Dublett beobachtet, das vier äquivalenten Wasserstoffatomen entsprach. Für die 4- und 4'-H-Signale wurde ein Triplet ermittelt, das wiederum zwei äquivalenten Wasserstoffatomen entsprach. Als  $^3\text{J}$ -Kopplung wurde 7.6 Hz für die drei Signale angegeben. Für die Dicarbonsäure<sup>[99]</sup> **133** (Abbildung 18) wurde anstelle eines Dubletts ein Dublett von Dubletts für die  $^1\text{H}$ -Aufspaltung der 3/3'- bzw. 5/5'-H-Signale bestimmt. Sie entsprachen jeweils zwei Wasserstoffatomen. Neben der  $^3\text{J}$ -Kopplung von 8.2 bzw. 7.8 Hz, wurde eine  $^4\text{J}$ -Kopplung von 1.1 Hz ermittelt. Des Weiteren wurde ebenfalls ein Triplet beschrieben. Dieses Signal entsprach den Wasserstoffatomen 4- bzw. 4'-H und es wurde eine  $^3\text{J}$ -Kopplung von 7.9 Hz bestimmt. Diese Ergebnisse von Zhang *et al.*<sup>[98]</sup> und Rippert *et al.*<sup>[99]</sup> können auf ein mögliches Biarylprodukt übertragen werden.

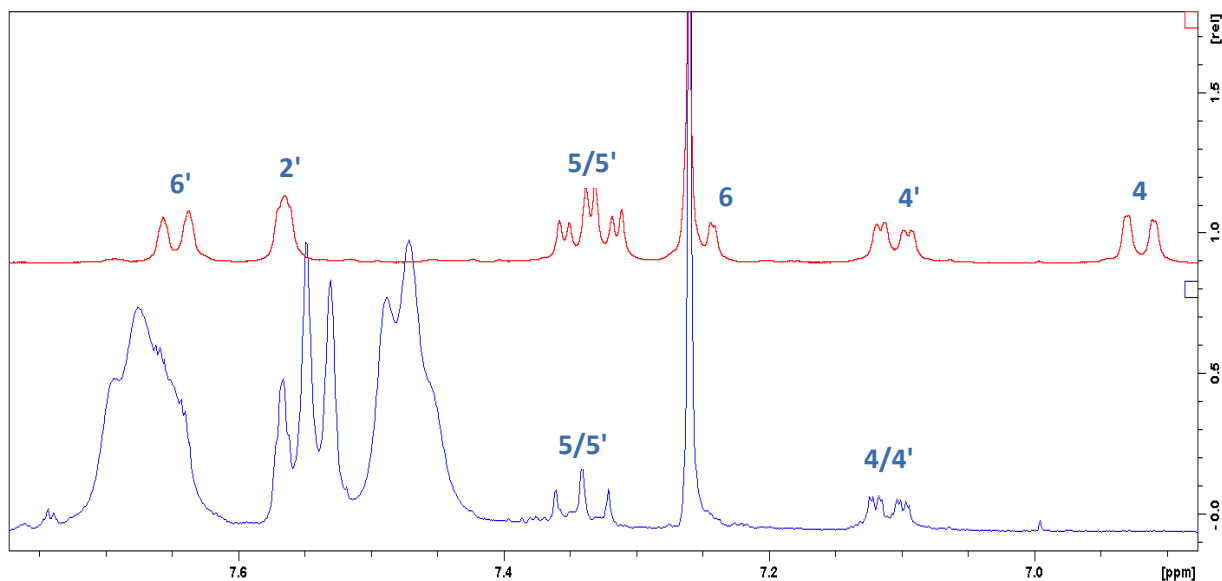


**Abbildung 18:** Tetracarbonsäure<sup>[98]</sup> **132** und Dicarbonsäure<sup>[99]</sup> **133** als Vergleichsverbindungen für die <sup>1</sup>H-NMR-Analyse.

Das Spektrum der Rohsubstanz zeigte die Anwesenheit von zwei Verbindungen, bei denen es sich nicht mehr um das Startmaterial handelte. Im aromatischen Bereich war die größte Veränderung zu beobachten (Abbildung 20), weshalb vermutet wurde, dass eine Biaryl-Kupplung stattgefunden hatte. Als Standardintegral wurde in dem NMR-Spektrum von **131** (Abbildung 20, rot) das Signal für 4'-H gewählt. Das Dublett bei 6.92 ppm für 4-H und das Multipllett bei 7.24 ppm für 6-H der Startverbindung **131** waren nicht mehr vorhanden. Stattdessen war das Dublett von Dubletts bei 7.11 ppm für 4- und 4'-H zu finden. Zusätzlich war anstelle des Triplets von Dubletts bei 7.34 ppm der 5- und 5'-H-Signalen in Verbindung **131** ein Triplet zu finden. Ähnlich wie bei Verbindung **133** mussten die beiden Wasserstoffatome 5- und 5'-H äquivalent sein. Diese Beobachtung deckte sich zwar mit den NMR-Aufspaltungen der Biarylverbindung<sup>[99]</sup> **133**, aber die Bildung einer Biarylachse konnte an dieser Stelle noch nicht bestätigt werden.



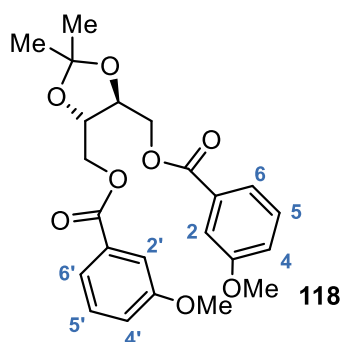
**Abbildung 19:** Ausgangsverbindung **131** mit Atomnummern zur Zuordnung der Signale im <sup>1</sup>H-NMR in Abbildung 20.



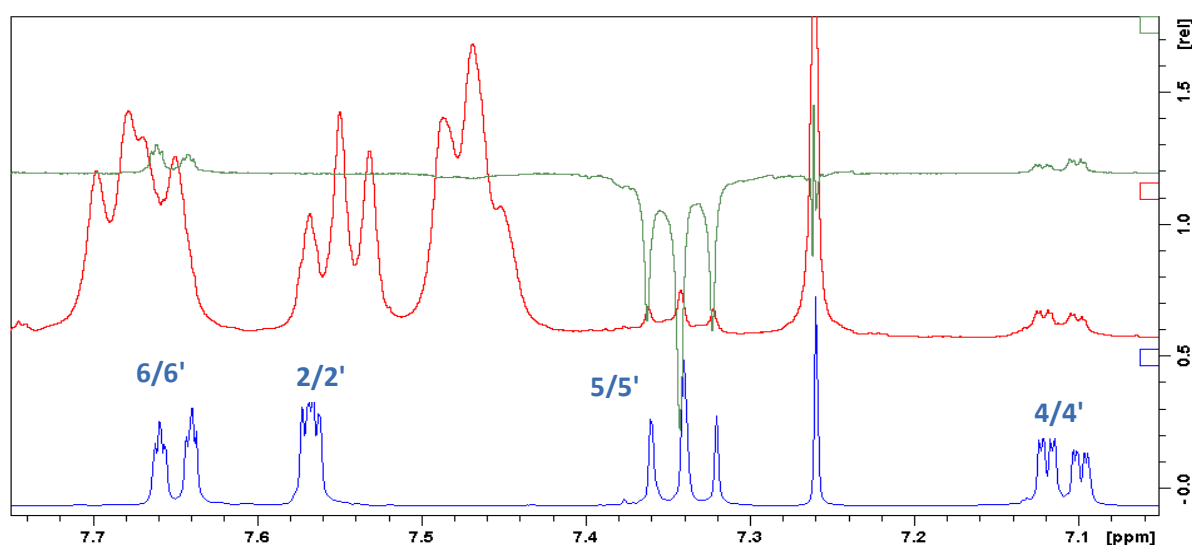
**Abbildung 20:** Vergleich des aromatischen Bereichs der NMR-Spektren des Substrats **131** (rot) und der Rohsubstanz (blau).

Daher wurden weitere NMR-Untersuchungen durchgeführt, um den Bereich von 7.4 bis 7.80 ppm näher zu untersuchen. Dieser Bereich war von einer phenolischen Verbindung überlagert, die vermutlich ein Zersetzungsprodukt dieser Reaktion war. In einem NOE-Experiment wurde zwischen 7.65 und 7.70 ppm ein weiteres Signal gefunden (Abbildung 22, grünes Spektrum). Mit der Betrachtung des HSQC-Spektrums zeigte sich ein zusätzliches Signal bei 7.60 ppm, das ebenfalls von der phenolischen Verbindung überdeckt war. Dieses konnte dem Wasserstoffatom 2- bzw. 2'-H zugeordnet werden. Eine Korrelation zwischen diesen Signalen konnte mit der Analyse des HMBC-Spektrums zusätzlich festgestellt werden. Ein Vergleich der  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Spektrums dieser Verbindung **131** mit den Analysen des nicht-iodierten Vorläufermoleküls **118** (Abbildung 21) zeigte, dass diese beiden Verbindungen identisch waren (Abbildung 22, blaues und rotes Spektrum). Eine massenspektroskopische Untersuchung belegte dieses Ergebnis.





**Abbildung 21:** Verbindung **118** mit Atomnummern zur Zuordnung im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum.



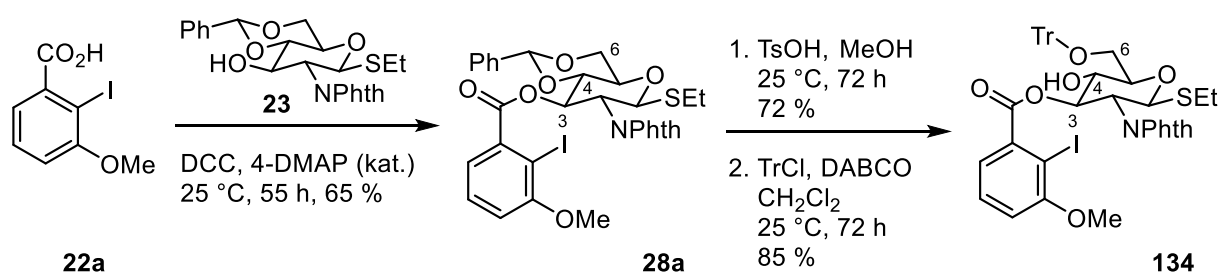
**Abbildung 22:** NOE-Experiment an isoliertem Rohprodukt aus Reaktionsschema 59 (grün), die isolierte Rohsubstanz (rot) und Vergleichs-NMR von Verbindung **118** (blau) im aromatischen Bereich.

Da es sich bei dem Rohprodukt offensichtlich um Verbindung **118** (Abbildung 21) handelte, musste es während der Reaktion zu einer Insertion des Palladiums in die Aryl-Iod-Bindung und zur Eliminierung des Iod-Substituenten gekommen sein. Diese Vermutung konnte durch eine massenspektrometrische Messung bestätigt werden. Auf eine genauere Untersuchung der Reaktionsbedingungen und -durchführung musste leider aus zeitlichen Gründen verzichtet werden.

### 3.5.12 Modellsynthese zur Biaryl-Kupplung von iodierten Arylcarbonsäure-Derivaten an ein $\beta$ -Glucosamin-Auxiliar

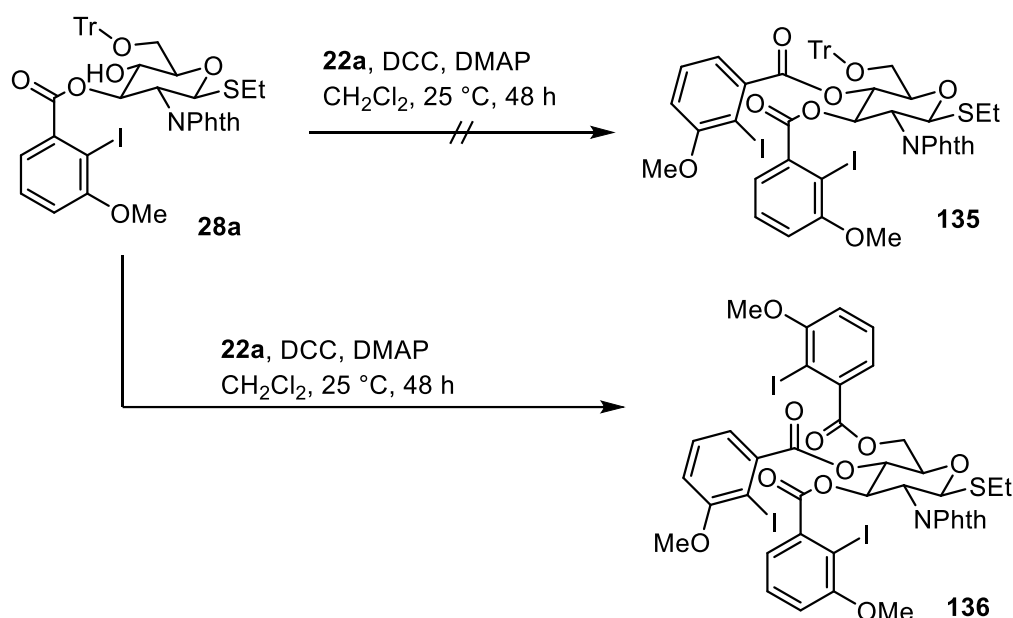
Als drittes Auxiliar sollte das  $\beta$ -Glucosamin **23** zur Synthese einer Biarylachse verwendet werden. Verbindung **23** sollte zunächst für die geplanten Modellversuche zur Biaryl-Kupplung an beiden OH-Gruppen nur mit Benzoesäure **22a** bzw. **22b** verestert werden (vgl. Abschnitt 3.1.1, Schema 4, S. 19). Die Untersuchungen zur Veresterung des Kohlenhydrat-Auxiliars **23** mit der iodierten Benzoesäure **22a** wurden in der Masterarbeit von Omelan<sup>[51]</sup> durchgeführt. Da an  $\beta$ -Glucosamin **23** eine OH-Gruppe frei war, sollte diese zunächst belegt werden und erst im Anschluss die OH-Gruppe an C-4 für die zweite Veresterung entschützt werden.

Nach erfolgreicher Veresterung an C-3 des Pyranosidgerüsts nach den Reaktionsbedingungen von Steglich<sup>[92]</sup> wurden die Benzylidengruppe unter sauren Bedingungen<sup>[100]</sup> entfernt und die Position 6 des Kohlenhydrat-Gerüsts durch Tritylierung selektiv geschützt (Schema 60). Dieses Zwischenprodukt **28a** bzw. **134** sollte ebenfalls als Vorläufer für die Veresterung des zweiten Bausteins **21a** zur Synthese von Verbindung **26** (vgl. Abschnitt 3.1.2, S. 20) dienen.



**Schema 60:** Selektive Veresterung von Auxiliar **23** mit Carbonsäure **22a** und Freisetzung der OH-Gruppe an C-4 zu Verbindung **134**.

Weiterhin führte Omelan<sup>[51]</sup> Untersuchungen zur Veresterung an C-4 der Verbindung **134** mit dem iodierten Vorläufermolekül **22a** durch. Entsprechende Versuche lieferten allerdings unerwartet das Produkt **136** anstelle von **135**. Verbindung **136** war an den Positionen 3, 4 und 6 verestert war. Eine Ausbeute wurde für dieses Produkt nicht angegeben.<sup>[51]</sup> Ursache hierfür ist vermutlich der Verlust der Tritylgruppe unter den Reaktionsbedingungen der Veresterung. Auf einen Versuch zur Kupplung an **136** wurde verzichtet, da es vermutlich zu einem Produktgemisch mehrerer Kupplungsprodukte kommen würde. Auf Grund dieser synthetischen Schwierigkeiten wurde diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt.



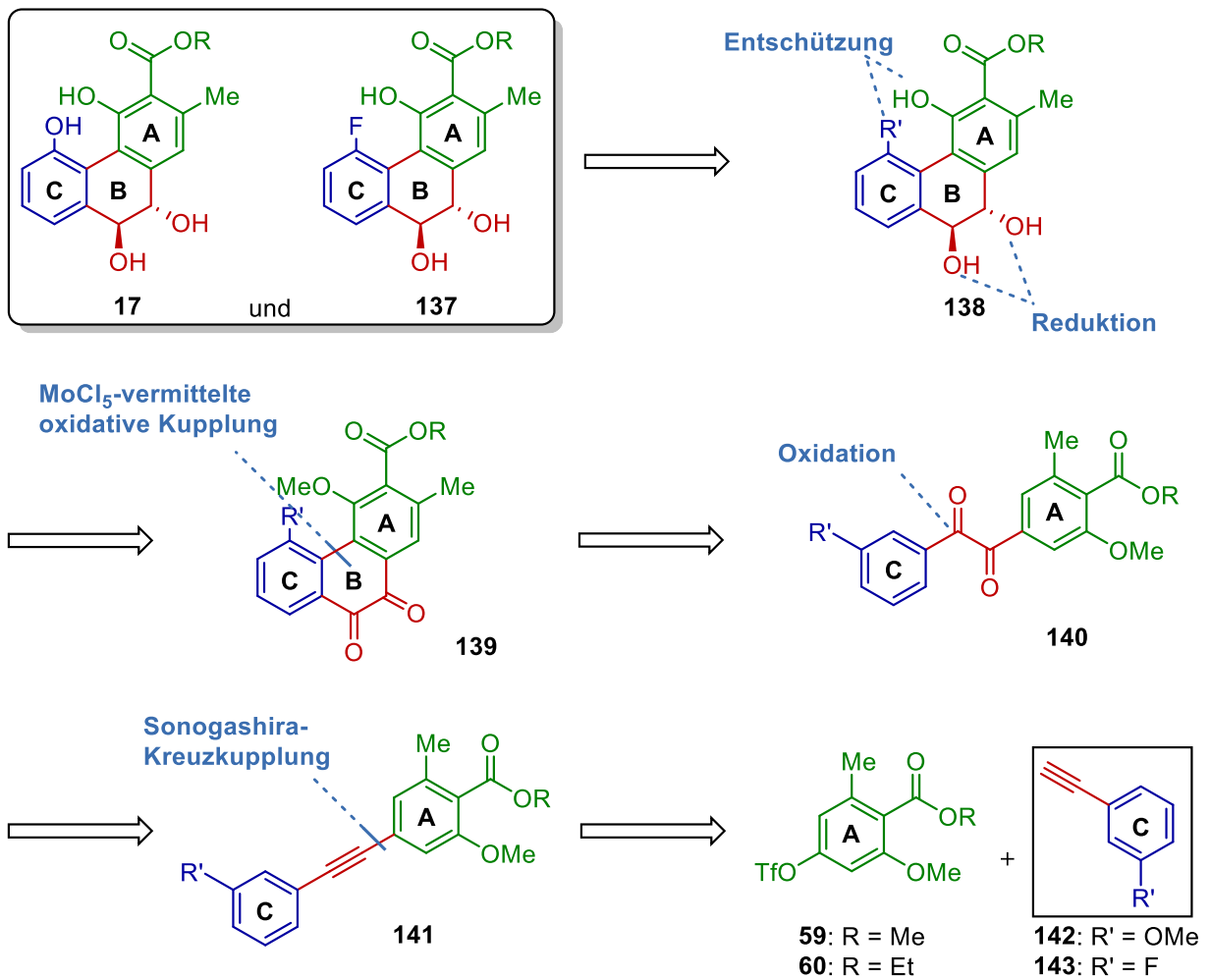
**Schema 61:** Weitere Veresterung des  $\beta$ -Glycopyranosid **23** mit dem iodierten Vorläufermoleküls **22a**.<sup>[51]</sup>

### 3.6 Aufbau eines 9,10-Phenanthrenchinongerüsts als Schlüsselintermediat zur Darstellung des strukturell vereinfachten Pradimicingengerüsts

Da die Versuche zum stereoselektiven Aufbau des strukturell vereinfachten Pradimicingengerüsts nicht erfolgreich waren, wurde eine neue Strategie gewählt, bei der das zugrunde liegende 9,10-Phenanthrengerüst in einer nicht-stereoselektiven Synthese aufgebaut werden sollte. Als Vorbild hierfür diente eine von der Gruppe um Waldvogel publizierte Syntheseroute zu 9,10-Phenanthrenchinonen durch oxidative Kupplung mittels Molybdän(V)chlorid.

#### 3.6.1 Retrosynthese des strukturell vereinfachten Pradimicingengerüsts mit einem achiralen 9,10-Phenanthrenchinon als Schlüsselintermediat

In Schema 62 ist die retrosynthetische Analyse des gewünschten Pradimicingengerüsts über ein achirales Phenanthrenchinon als Schlüsselintermediat gezeigt (Schema 62, grün: Ring A, blau: Ring C, rot: Ring B). Die Retrosynthese begann mit Entschützung der Methoxygruppen. Das *trans*-Diol **138** sollte ausgehend von 9,10-Phenanthrenchinon **139** durch Reduktion der Dicarboxyleinheit und anschließender Racematspaltung erhalten werden. Die Cyclisierung zum Aufbau des B-Rings sollte in Anlehnung an die von Waldvogel *et al.*<sup>[86]</sup> publizierte Synthese von 9,10-Phenanthrenchinonen ausgehend von Benzil **140** erfolgen. Zur Synthese des Benzils **140** sollte die Dreifachbindung des internen Alkyls **141** oxidiert werden. Dieses sollte wiederum durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung des Arylcarbonsäureesters **59** bzw. **60** mit dem kommerziell erhältlichen Alkyl **142** bzw. **143**, dargestellt werden. Durch Einsatz des fluorierten Alkyls **143** wäre auf diesem Weg auch der Zugang zu einem fluorierten, vereinfachten Pradimicingenderivat **137** möglich. Die Synthesen der Verbindungen **59** bzw. **60** wurden bereits nach wurde bereits beschrieben (vgl. Abschnitt 3.2.4, S. 33).

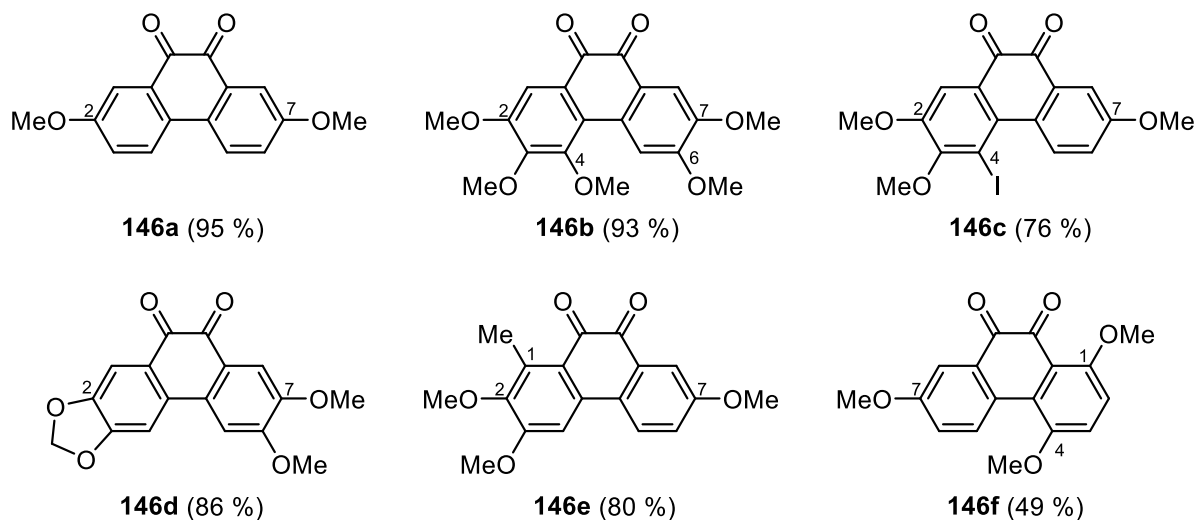
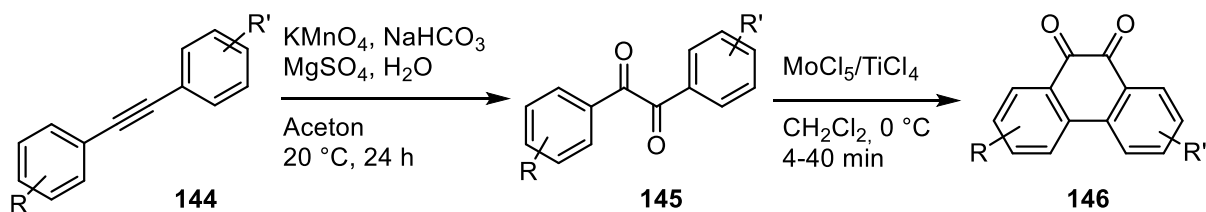


**Schema 62:** Retrosynthese des strukturell vereinfachten Pradimicinderivats **17** bzw. **137** über eine nicht-stereoselektive Route mit einem 9,10-Phenanthrenchinon **139** als Schlüsselintermediat.

### 3.6.2 Darstellung eines Alkinvorläufers zur Synthese eines Benzilderivats

Zur Synthese benzilischer Vorläufer **145** nutzten Waldvogel *et al.*<sup>[86]</sup> Tolane **144**, die sie ausgehend von Aryliodiden in einer Sonogashira-Reaktion mit Alkinen herstellten. Anschließende Oxidation lieferte die Benzilderivate **145** als Vorläufer für die oxidative Kupplung. Diese wurde mit Molybdän(V)chlorid in Gegenwart von Titan(IV)chlorid durchgeführt und lieferten die 9,10-Phenanthrenchinone **146a-f** in sehr guten Ausbeuten (Schema 63). In den oxidativen Kupplungen wurden bisher hauptsächlich Benzile mit elektronenschiebenden Methoxygruppen eingesetzt, welche die Reaktion begünstigen sollten.<sup>[86]</sup> Diese Reaktion führte z. B. zu Verbindung **146a**, deren Substituenten sich an C-2 und C-7 befinden. Des Weiteren wurde Verbindung **146b** erhalten, die insgesamt fünf Methoxygruppen an C-2 bis C-4, sowie an C-6 und C-7 trägt. In Verbindung **146c** befindet sich an C-4 anstelle einer Methoxygruppe ein eher elektronenziehender Iod-Substituenten. In Verbindung **146e** ist C-4 nicht belegt, sie besitzt aber an C-1 eine Methylgruppe. Bei allen gezeigten Verbindungen ist bemerkenswert, dass die Verknüpfung der Biaryle immer am gegenüberliegenden Kohlenstoffatom einer Methoxygruppe oder, wie in Verbindung **146d** zu sehen, zweier verbrückter Hydroxygruppen, stattfand. Eine sterische Hinderung durch Substituenten an den Positionen 4 oder 5 beobachtete die Gruppe wider Erwarten nicht, sondern erhielt die Produkte **146b**, **146c** und **146e** sogar in sehr guten Ausbeuten.<sup>[86]</sup> Die Verbindungen **146b**, **e**, **f** sind der geplanten Verbindung **139** recht ähnlich.

Bisher wurde noch keine genaue Erklärung dafür gegeben, dass sich die Methoxygruppe des zweiten Arylrings in den Produkten ausschließlich an C-7 befindet.<sup>[43]</sup> Waldvogel *et al.* beschrieben in ihrer Veröffentlichung, dass *o*-dimethoxysubstituierte Benzole gegenüber anderen Substraten bevorzugt sind, da über diese Methoxygruppen die Koordination an das Molybdänzentrum<sup>[86]</sup> stattfinden sollte. In der sehr ähnlichen Synthese von 2-Arylsubstituierten Zimtsäureestern postulierten sie einen ein-Elektronen-Transfer, der von dem Substrat auf das MoCl<sub>5</sub>-Reagenz stattfinden sollte, so dass ein Radikalkation<sup>[43]</sup> entsteht. Für diesen Schritt muss das Substrat ausreichend elektronenreich sein und mindestens zwei Methoxy-Substituenten eines Rings müssen sich in 1- und 4-Position des Benzils befinden.<sup>[43]</sup>



**Schema 63:** Allgemeines Syntheseschema zur Darstellung von 9,10-Phenathrenchinonen **146** ausgehend von Tolanen **144** über Benzile **145** und einige Beispielprodukte **146a-f** aus der Veröffentlichung von Waldvogel *et al.*<sup>[86]</sup>

Zur Synthese des strukturell vereinfachten Pradimicingerüsts nach der o. g. Strategie sollte zunächst ein Benzilderivat hergestellt werden, welches die Ringe A und C enthält. Im Anschluss sollte der B-Ring durch eine oxidative Kupplung der Ringe A und C mittels  $\text{MoCl}_5$  aufgebaut werden.

Als Vorläufer für das benötigte Benzil **140** sollten das Tolan **141** durch Kupplung der Alkine **142** bzw. **143** mit den Triflaten **59** bzw. **60** in einer Sonogashira-Reaktion synthetisiert werden (Schema 62). Die Triflate **59** bzw. **60** waren zuvor für eine der stereoselektiven Syntheserouten (vgl. Abschnitt 3.2.4, Schema 22, S. 33) hergestellt worden.

### 3.6.3 Darstellung der Tolane

Sowohl in der Veröffentlichung von Waldvogel *et al.* als auch in der Literatur werden in Sonogashira-Kupplungen der Regel Aryliodide verwendet. Obwohl Aryltriflate eine sehr ähnliche Reaktivität wie Aryliodide besitzen, werden diese seltener genutzt. Ihre Darstellung ist meistens mit höheren Kosten für die Reagenzien zur Einführung einer Triflatgruppe verbunden. Ein weiterer Grund ist ihre niedrige Stabilität gegenüber Hydrolyse.<sup>[101]</sup> Daher wurden zunächst Reaktionsbedingungen recherchiert, die für die Kupplung aromatischer Triflate geeignet sind.

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse einer Testreihe zur Sonogashira-Kupplung verschiedener Aryltriflate. Die Verbindungen **59** und **60** wurden eingesetzt, um einen Vergleich zwischen der Reaktivität des Ethyl- und Methylesters ziehen zu können. Die Verbindungen **57** und **58** sind ungeschützte Varianten von **59** bzw. **60**. Sie wurden in der Sonogashira-Reaktion eingesetzt, um den Einfluss der Methoxygruppe an C-2 zu untersuchen. Als Alkylkomponenten wurden das *m*-Methoxyderivat **142** und das *m*-fluorierte Substrat **143** eingesetzt (Tabelle 5).

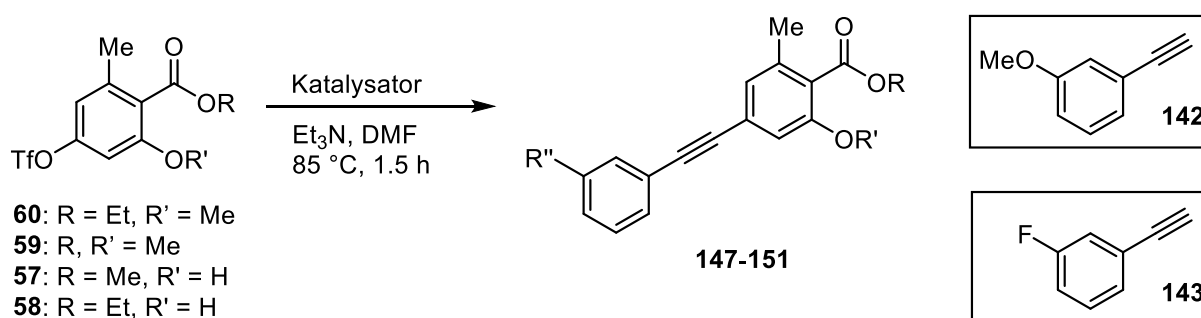
In Anlehnung an die Bedingungen nach Chen *et al.*<sup>[102]</sup> und Lindström *et al.*<sup>[103]</sup> wurden die Sonogashira-Kupplungen mit unterschiedlichen Palladiumquellen, mit Triethylamin als Base und in DMF als Lösungsmittel bei einer Temperatur von 90 °C über 1.5 h durchgeführt (Einträge 1-5). Sonogashira-Reaktionen liefern an Iodiden in Gegenwart von Kupferiodid als Co-Katalysator exzellente Ausbeuten. Daher wurde die Reaktionsvorschrift an die Vorschriften von Waldvogel *et al.* angepasst. Die Katalysatorladung wurde von 2.9 mol% auf 5 mol% erhöht und zusätzlich 10 mol% Kupferiodid als Co-Katalysator eingesetzt (Einträge 6-9). Die Reaktionsbedingungen blieben bei 85 °C, 1.5 h, DMF als Lösungsmittel und der Verwendung von Triethylamin als Base.



In der Umsetzung des *m*-Methoxyalkins **142** mit dem Ethylester **60** zu Tolan **147** wurden Ausbeuten von 56-100 % erhalten (Einträge 1, 2, 6 und 7). In der Reaktion mit dem Methylester **59** konnte das Produkt **149** in 73 % (Eintrag 4) und mit Verbindung **57** das Produkt **150** in 41 % (Eintrag 5) isoliert werden. Unter Verwendung des *m*-fluorierten Alkins **143** wurde mit **60** Produkt **148** in 85 und 99 % Ausbeute erhalten (Eintrag 3 und 8). In der Reaktion mit Verbindung **58** unter den Reaktionsbedingungen aus Eintrag 9 wurde das Sonogashira-Produkt **151** sogar in quantitativer Ausbeute erhalten.

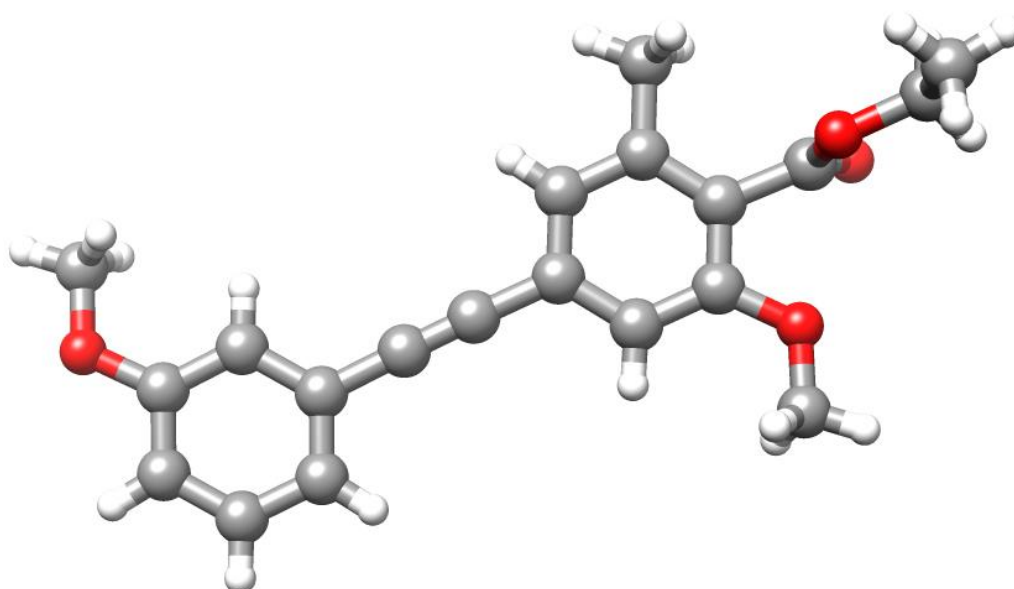
In den Versuchen, die ohne das Additiv Kupfer(I)iodid durchgeführt wurden, wurde mit dem Katalysator Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ) das schwächste Ergebnis erhalten (Eintrag 1). Dagegen erzielte der Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) gute Ausbeuten von 66-85 % (Einträge 2 und 3). Eine Ausnahme ist die Umsetzung, die in Eintrag 4 beschrieben worden ist. Die freie Hydroxygruppe an C-2 hemmte vermutlich die Produktbildung.

Ein anderes Verhalten konnte mit dem Einsatz des  $\text{CuI}$ -Additivs beobachtet werden. In Gegenwart von Kupferiodid und unter Verwendung des Katalysators  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  wurde keine höhere Ausbeute erreicht (Einträge 2 und 6). Dagegen steigerten sich die Ausbeuten mit der Verwendung des  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ -Katalysators als Palladiumquelle in Gegenwart von Kupferiodid erheblich (Einträge 1 und 7). Daher wurden alle weiteren Reaktionen unter diesen Bedingungen durchgeführt. Weiterhin ist zu bemerken, dass die freie Hydroxygruppe die Reaktion unter diesen Reaktionsbedingungen in keiner Weise negativ beeinflusste und Produkt **151** in quantitativer Ausbeute isoliert werden konnte (Eintrag 9).

**Tabelle 5:** Erste Sonogashira-Reaktionen an Verbindung **57-60** zur Synthese der Tolane **145-149**.

Eintrag	Substrat	Alkin (1.4 Äq.)	Katalysator	Co-Katalysator	Produkt	Ausbeute [%]
1	<b>60</b>	<b>142</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2.9 mol%)	-/-	<b>147</b>	56
2	<b>60</b>	<b>142</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2.9 mol%)	-/-	<b>147</b>	66
3	<b>60</b>	<b>143</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2.9 mol%)	-/-	<b>148</b>	85
4	<b>59</b>	<b>142</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2.9 mol%)	-/-	<b>149</b>	73
5	<b>57</b>	<b>143</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2.9 mol%)	-/-	<b>150</b>	41
6	<b>60</b>	<b>142</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5 mol%)	CuI (10 mol%)	<b>147</b>	67
7	<b>60</b>	<b>142</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 mol%)	CuI (10 mol%)	<b>147</b>	100
8	<b>60</b>	<b>143</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 mol%)	CuI (10 mol%)	<b>148</b>	99
9	<b>58</b>	<b>143</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (5 mol%)	CuI (10 mol%)	<b>151</b>	100

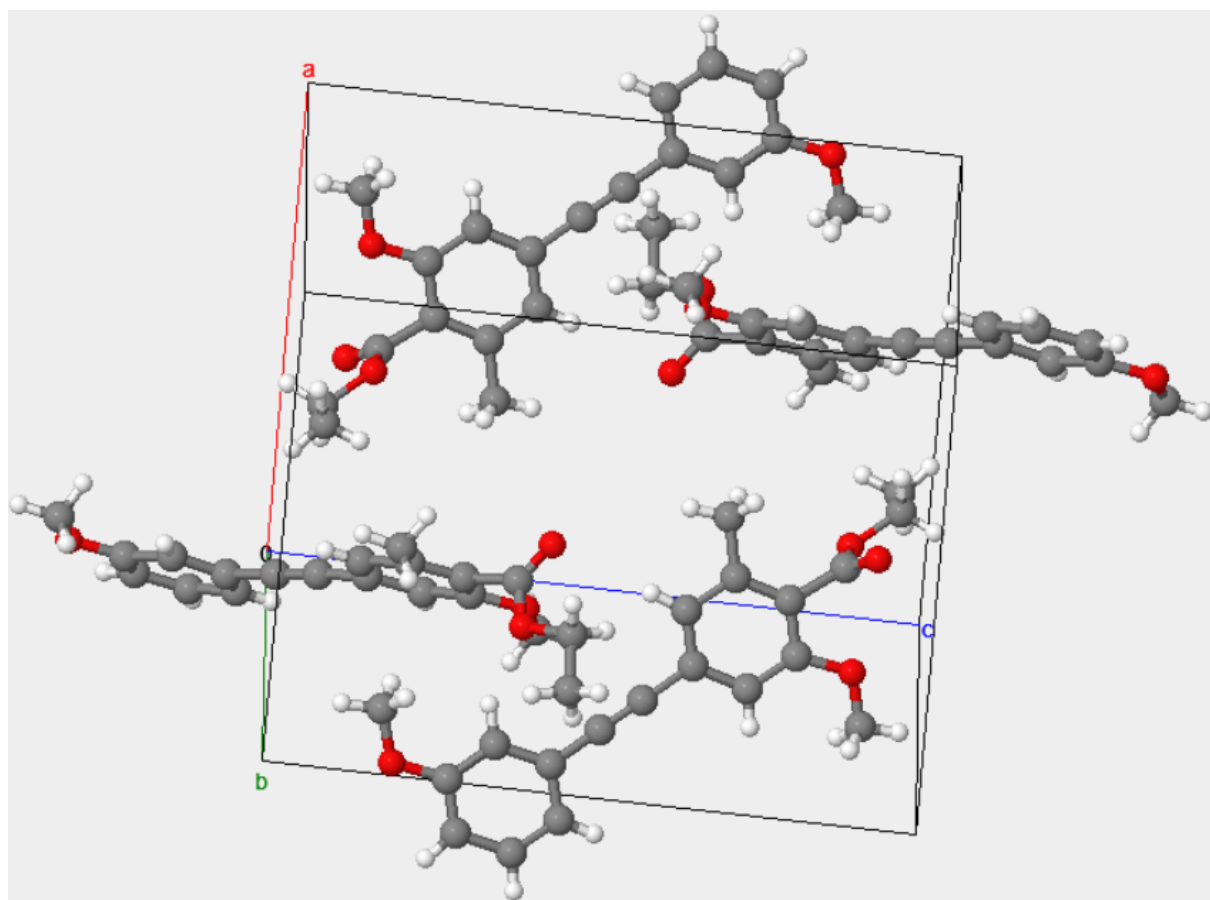
Zusätzlich zu den hervorragenden Ergebnissen der Sonogashira-Reaktion an dem hochsubstituierten Aromaten **60** konnte von Verbindungen **147** eine Kristallstruktur erhalten werden (Abbildung 23). Es ist deutlich erkennbar, dass es sich um das Kreuzkupplungsprodukt handelt. Wie im Fall des Suzukiprodukts **83** (vgl. Abschnitt 3.4.1) befindet sich auch das Alkin an C-4 des Ausgangsaromaten in direkter Nachbarschaft zu den aromatischen Protonen. Weiterhin liegt es mit beiden Aromaten in einer Ebene. In der orthogonalen Ebene dazu befindet sich die Ethylester-Gruppe. Das Alkin bildet die Schnittgerade dieser beiden Ebenen. Der *meta*-Methoxysubstituent des zweiten Aromaten zeigt in Richtung der Methylgruppe (Abbildung 23).



**Abbildung 23:** Struktur des Sonogashira-Produkts **147** im Kristall.

In der Elementarzelle befinden sich zwei Moleküle, die orthogonal zueinander angeordnet sind. Der höher substituierte Aromat koordiniert über Wasserstoffbrücken zu dem zweiten Aromaten und der Dreifachbindung eines benachbarten Moleküls (Abbildung 24). Es ergibt sich dadurch eine Kopf-Schwanz-Anordnung. Zwei Moleküle, die sich in der gleichen Ebene befinden, ordnen sich entgegengesetzt zueinander an. Die beiden Moleküle, die orthogonal

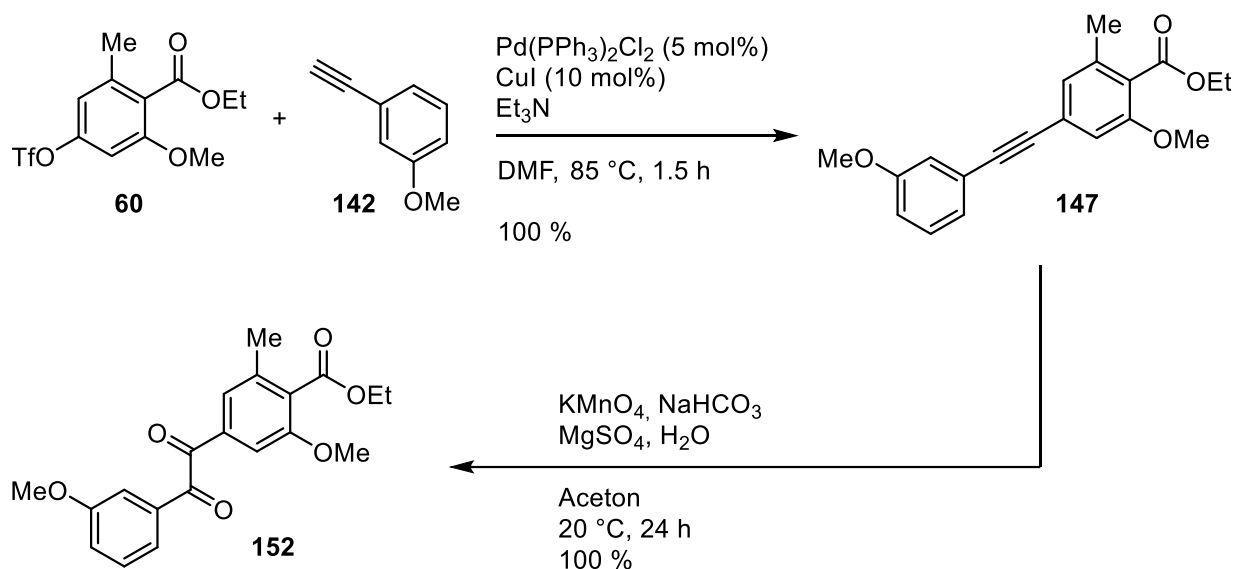
dazu liegen, sind parallel zueinander angeordnet. Dadurch ergibt sich eine maschenartige Koordination (Abbildung 24).



**Abbildung 24:** Kristallographische Darstellung der Elementarzelle von Sonogashira-Produkt 147.

### 3.6.4 Synthese eines Benzilderivats und oxidative Kupplung mittels $\text{MoCl}_5$ zu einem 9,10-Phenanthrenchinon.

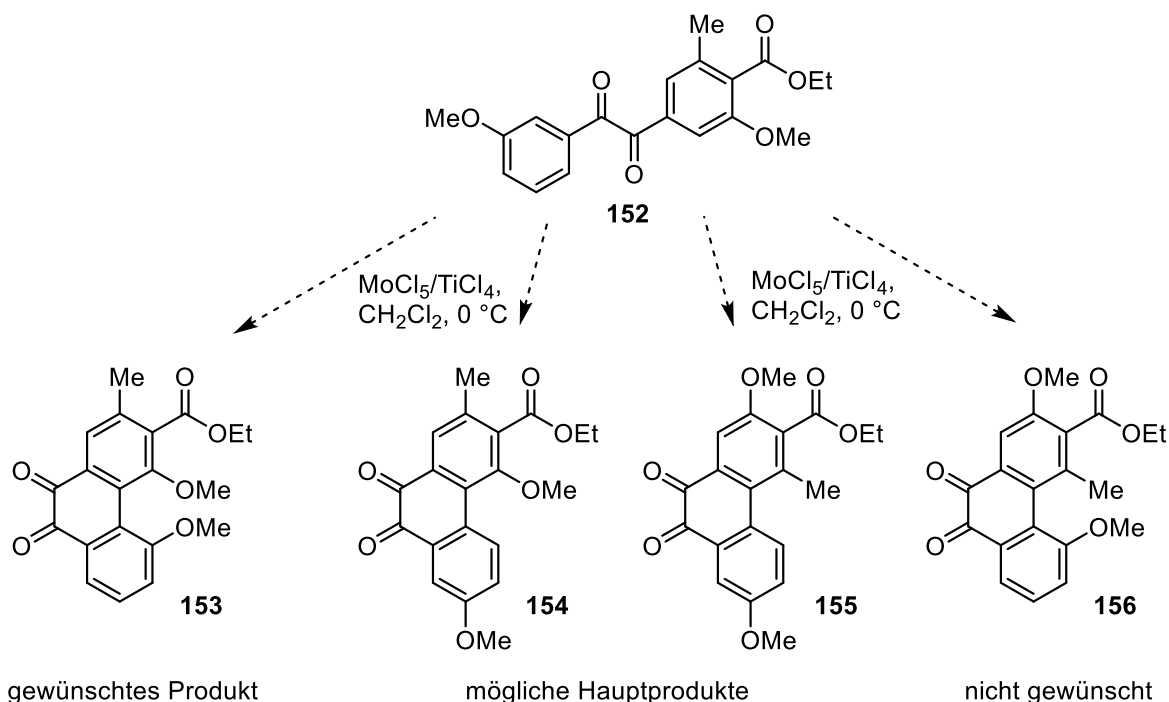
Da das Triflat **60** des Orsellinsäureethylesters deutlich schneller zugänglich war als das Triflat **59** des entsprechenden Methylresters, wurden alle weiteren Reaktionen mit **60** durchgeführt. In Schema 64 sind die Sonogashira-Kreuzkupplung und die Oxidation des Alkins gezeigt. Analog zu den Arbeiten von Waldvogel *et al.*<sup>[86]</sup> wurde die Oxidation an Verbindung **147** mit Kaliumpermanganat, Natriumhydrogencarbonat, Magnesiumsulfat in einem Gemisch aus Wasser und Aceton durchgeführt. Dabei wurde das gewünschte Benzil **152** in quantitativer Ausbeute erhalten.



**Schema 64:** Sonogashira-Kreuzkupplung an Triflat **60** mit Alkin **142** zu Tolan **147** und anschließende Oxidation zu Benzil **152**.

Nach erfolgreicher Darstellung des Benzils **152** wurden nun Untersuchungen zur oxidativen Biaryl-Kupplung nach Waldvogel *et al.* durchgeführt. In den Arbeiten von Waldvogel wurden Benzile eingesetzt, deren Aromaten mono-, di- und trisubstituiert waren. Bei den Substituenten handelte es sich in der Regel um Ethergruppen in *meta*- und *para*-Position zu der Carbonylgruppe. Seltener befanden sich Substituenten in *ortho*-Position. In wenigen Fällen gelang eine Verknüpfung am C-Atom in direkter Nachbarschaft zu einer Methoxygruppe. Dafür wurden Benzile verwendet, deren Aromat an den *m*- und *o*-Positionen durch Methoxygruppen trisubstituiert waren. Der zweite Aromat war in der Regel mono- oder

disubstituiert (vgl. Schema 63, S. 89). Das in dieser Arbeit genutzte Benzil **152** besaß im Vergleich zu den Verbindungen, die in der Gruppe von Waldvogel genutzt worden sind, in *meta*-Position zur Dicarbonylgruppe eine Methyl- und eine Methoxygruppe, sowie in *para*-Position einen Ethylester (Schema 65). Substrate mit Estergruppen als Substituenten wurden in den Untersuchungen von Waldvogel *et al.* bisher nicht genutzt.<sup>[86]</sup> Damit stellte Benzil **152** ein besonderes Substrat dar. Der zweite Aromat des Benzils **152** war monosubstituiert in *meta*-Position und dieser Teil damit sehr ähnlich zu den Waldvogel-Benzilen. Auf Grund der beiden unterschiedlichen Arylringe im Benzil **152** konnte die geplante oxidative Kupplung vier Reaktionsprodukte liefern (Schema 65). Dazu gehören das gewünschte Produkt **153**, die Verbindungen **154** und **155**, sowie das nicht gewünschte 9,10-Phenanthrenchinon **156**. Nach den Produkten zu urteilen, die von Waldvogel *et al.* publiziert worden sind,<sup>[86]</sup> ist die Bildung der Produkte **154** und **155** sehr wahrscheinlich (Schema 65, Mitte), wobei Verbindung **154** dem gewünschten Produkt **153** am nächsten käme. Allerdings wurde keine Untersuchung oder Erklärung zur Bildung der an C-7 substituierten 9,10-Phenanthrenchinone<sup>[43,86]</sup> gemacht. Deshalb konnte nur spekuliert werden, welche Verbindung gebildet werden könnte. Die Darstellung der gewünschten Verbindung **153** oder der unerwünschten Verbindung **156** war daher nicht auszuschließen. Im Fall von **153** wäre ein schneller Zugang zur Zielstruktur **17** möglich (vgl. Schema 62, S. 88).



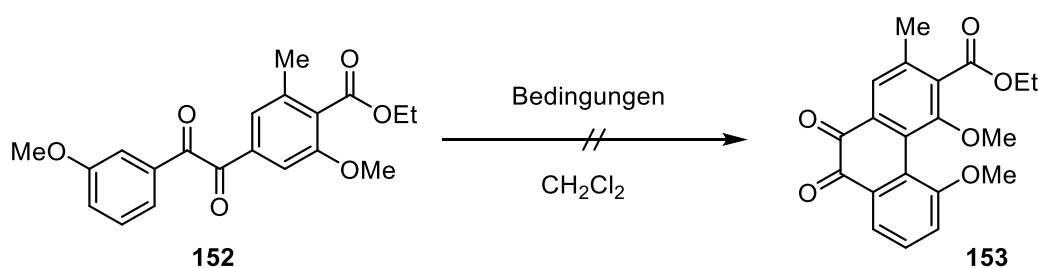
**Schema 65:** Mögliche Produkte, die in der oxidativen Biaryl-Kupplung nach Waldvogel *et al.* entstehen können.

Die Versuche zur oxidativen Kupplung an **152** wurden mit Molybdän(V)chlorid und Titan(IV)chlorid durchgeführt (s. Tabelle 6). Die Reaktionstemperatur lag bei den Versuchen der Einträge 1-5 bei 0 °C. Der erste Testansatz lief 60 Minuten. Anhand der DC-Kontrolle konnte der Umsatz des Substrats **152** festgestellt werden, allerdings wurde nur eine sehr geringe Menge einer intensiv roten Substanz isoliert. Verbindung **152** wurde nicht re-isoliert und vermutlich zersetzt. Die intensive rote Farbe der isolierten Substanz stellte ein wichtiges Indiz für die erfolgte Reaktion dar. Außerdem deuteten die  $^1\text{H-NMR}$ -Signale im aromatischen Bereich auf eine Umsetzung zu mehreren der möglichen Produkten hin. Auf Grund der geringen Substanzmenge und starker Verunreinigungen konnte nur anhand einer massenspektrometrischen Untersuchung die Produktbildung belegt werden. Es konnte aber noch keine konkrete Aussage über die Bildung des gewünschten Produkts **153** getroffen werden. Im Testansatz des Eintrags 2 wurde  $\text{TiCl}_4$  zunächst zusammen mit dem Substrat **152** vorgelegt und erst anschließend eine Suspension aus  $\text{MoCl}_5$  in Dichlormethan hinzugefügt. Im Fall von Eintrag 3 wurde nur  $\text{MoCl}_5$  verwendet. Beide Versuche wurden nach 10 Minuten beendet. Obwohl erneut eine rötliche Farbe zu beobachten war, konnten für beide Versuche auf Grund der starken Verunreinigung nur Spuren der möglichen Produkte **153-154** im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren beobachtet werden. Außerdem wurde das Molekül-Ion im

Massenspektrum beobachtet. In beiden Versuchen wurden 72 bzw. 69 % des Substrats re-isoliert, sodass keine weiteren Reaktionen in kurzer Reaktionszeit durchgeführt wurden.

Die Reaktionszeit wurde daraufhin auf 30 Minuten verlängert und in jeweils einem Testansatz MoCl<sub>5</sub> bzw. sowohl MoCl<sub>5</sub> als auch TiCl<sub>4</sub> verwendet (Eintrag 4 und 5). Dabei konnte eine größere Substanzmenge isoliert werden. Wiederum konnte eine massenspektrometrische Untersuchung die Produktbildung bestätigen. Im <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum der Versuche ließen zusätzliche Signale eine weitere Verbindung vermuten. Die Bildung des gewünschten Produkts **153** war allerdings weniger wahrscheinlich. In der Veröffentlichung von Fritsch *et al.*<sup>[104]</sup> wurde ein ähnlich substituiertes 9,10-Phenanthrenchinon NMR-spektroskopisch untersucht und im aromatischen Bereich ein Triplet beschrieben. Ein vergleichbares Triplet-Signal wurde in dem gemessenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Versuche aus Eintrag 4 und 5 nicht beobachtet.

**Tabelle 6:** Versuche zur Oxidativen Biaryl-Kupplung nach Waldvogel *et al.*<sup>[86]</sup>



Eintrag	MoCl <sub>5</sub> (Äq.)	TiCl <sub>4</sub> (Äq.)	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Ausbeute [%]	Masse
1	2.2	2.2	0	60	-/-	ja
2 <sup>a, b</sup>	2.2	2.2	0	10	-/-	ja
3 <sup>c</sup>	2.2	-/-	0	10	-/-	ja
4	2.2	-/-	0	30	-/-	ja
5	2.2	2.2	0	30	-/-	ja
6 <sup>d</sup>	2.2	2.2	-78 → 0	45 (-78°C), 30 (0 °C)	15	ja

<sup>a</sup> TiCl<sub>4</sub> (1M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde mit Substrat **152** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt. <sup>b</sup> 72 % re-isoliertes Substrat. <sup>c</sup> 69 % re-isoliertes Substrat. <sup>d</sup> Hohe Verdünnung.

Um eine Anreicherung einer der möglichen Verbindungen **153** - **156** und eine Trennung der beiden beobachteten Verbindungen zu erreichen, wurde die Reaktion mit einer größeren Substratmenge in hoher Verdünnung bei -78°C gestartet. Die hohe Verdünnung sollte



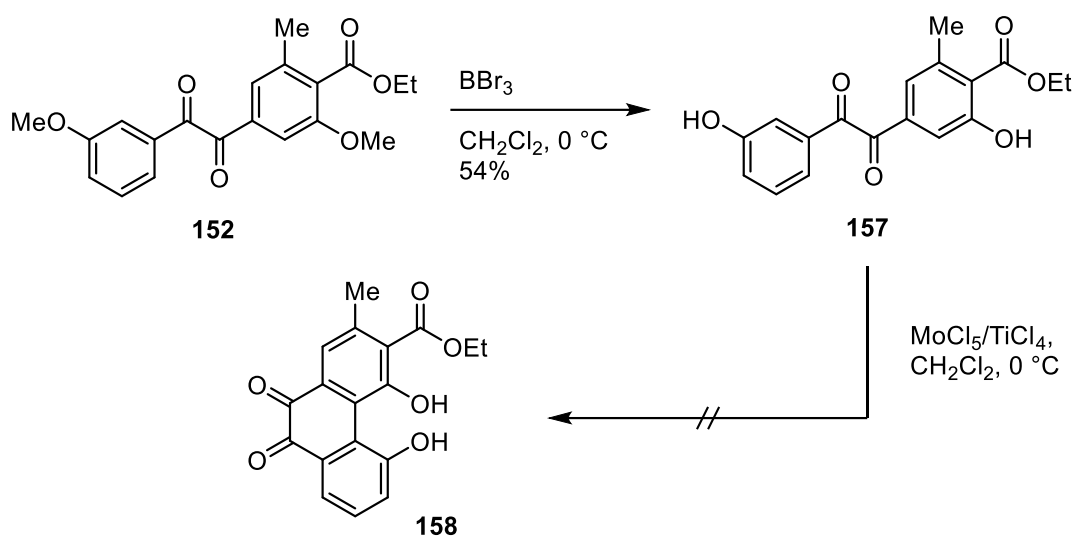
intermolekulare Reaktionen vermeiden. Die Reaktionssuspension wurde 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. (Eintrag 6). Anschließend wurde auf 0 °C erwärmt, nach 30 Minuten wurde NaHCO<sub>3</sub> zugegeben und weitere 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Dabei wurde ein einziges Reaktionsprodukt isoliert. Durch die Analyse der HSQC- und HMBC-Spektren konnte Konstitution **155** ermittelt werden (Abbildung 25). Die Verbindung **155** kristallisiert in auffälligen roten Nadeln, jedoch war es leider nicht möglich, größere Kristalle für eine Kristallstrukturanalyse zu züchten. Abbildung 25 zeigt eine vergrößerte Aufnahme der Kristallnadeln. Wahrscheinlich war die Bildung des Regioisomers **155** auf Grund sterischer Hinderung der Methoxygruppen und vermutlich mechanistischer Aspekte gegenüber **153** bevorzugt.



**Abbildung 25:** Struktur des Produktes **155** der oxidativen Kupplung und vergrößerte Abbildung seiner nadelförmigen Kristalle.

Da die oxidative Kupplung des Benzils **152** mit zwei Methoxygruppen nicht das gewünschte Phenanthren **153**, sondern das Regioisomer **155** lieferte, sollte ein weiterer Versuch der oxidativen Kupplung an einer demethylierten Variante des Benzils **152** durchgeführt werden. Beim demethylierten Benzil **157** sollte auf dem Weg zum gewünschten Kupplungsprodukt **158** deutlich weniger sterische Hinderung auftreten.

Die Demethylierung<sup>[105]</sup> von **152** unter Verwendung von BBr<sub>3</sub> verlief in zufriedenstellender Ausbeute. Bei dem Versuch der oxidativen Kupplung von Verbindung **158** fand jedoch keine Umsetzung statt, sondern das Substrat **157** wurde vollständig re-isoliert (Schema 66). Eine Ursache für das Ausbleiben der Kupplungsreaktion könnte darin liegen, dass Aktivierung der Aromaten durch die phenolischen OH-Gruppen nicht für die oxidative Kupplung mit MoCl<sub>5</sub> ausreicht. Aus zeitlichen Gründen musste leider auf Versuche einer Optimierung der Reaktionsbedingungen für die oxidative Kupplung verzichtet werden.

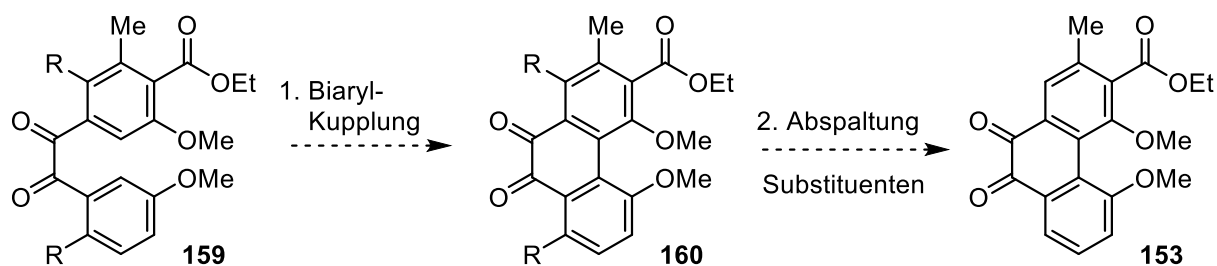


**Schema 66:** Entschützung von Benzil **152** zu **157** und Versuch der oxidativen Kupplung zu 9,10-Phenanthren-chinon **158**.

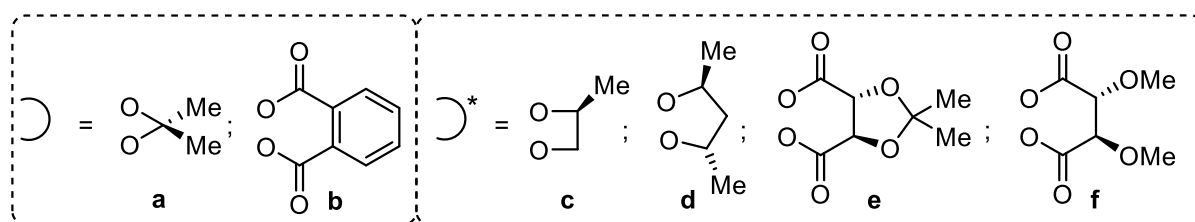
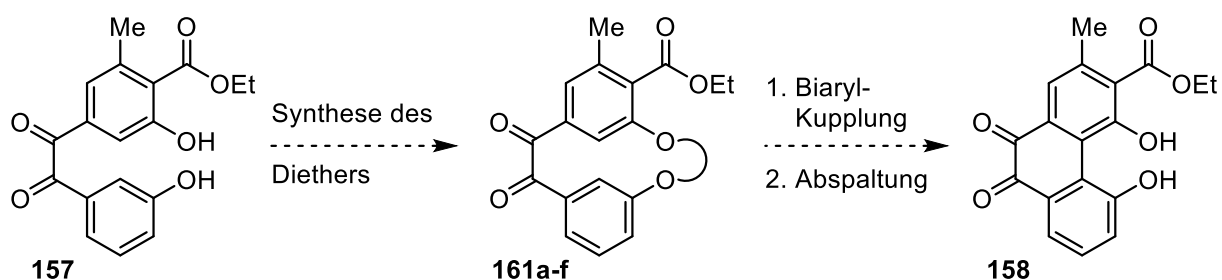
Obwohl in den Versuchen zur oxidativen Kupplung an Benzil **152** nicht das gewünschte Regioisomer des Kupplungsprodukts erhalten wurde, wurden dennoch interessante Ergebnisse erzielt. Zum einen konnte die Sonogashira-Reaktion in hohen Aubeuten mit den Aryltriflaten **57-60** durchgeführt werden. Gleiches gilt für die Synthese des Benzils **152**. Der Aromat des Benzils **152**, der dem A-Ring des Pradimicingerüsts entspricht, trägt eine Methoxy-, eine Methyl- und eine Ethylestergruppe. Dieser Arylsubstituent ist damit hoch substituiert. Die trisubstituierten Benzile, die in den Arbeiten von Waldvogel *et al.*<sup>[86]</sup> hergestellt worden sind, besaßen dagegen Methoxy- und Acetalgruppen als Substituenten. Seltener trugen die Verbindungen Methyl- oder Iodsubstituenten. Obwohl nicht das gewünschte Produkt **153** erhalten werden konnte, konnte das 9,10-Phenanthrenchinons **155** dargestellt werden. Auf den Versuch einer Reduktion von **155** zu 9,10-Dihydroxyphenanthren musste aus zeitlichen Gründen verzichtet werden (vgl. Abschnitt 3.6.1, Schema 62, S. 87-88).

Da die Synthese des richtigen Regioisomers **153** unter den getesteten Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich war, sollte versucht werden die Bildung der Regioisomere **154-156** zu unterbinden. Dafür könnten Substituenten eingeführt werden, die nach der oxidativen Kupplung wieder abgespalten werden könnten (Schema 67, oben), wie z. B.  $\text{SiEt}_3$ ,<sup>[106]</sup>  $\text{SnR}_3$ ,<sup>[107]</sup> Sulfonsäure- oder Iodsubstituenten. Eine weitere Möglichkeit wäre die Synthese einer Diethers **161a-f**, um die aromatischen Substituenten für eine oxidative Kupplung in räumliche Nähe zu bringen (Schema 67, unten).

Hinsichtlich der Biaryl-Kupplung könnte die Lewisäure Titan(IV)chlorid gegen z. B. Dimethyltitanocen, Titanisopropoxid, Zirkonium(IV)chlorid oder Dimethyldichlorosilan ausgetauscht werden. Des Weiteren könnten neben Molybdän(V)chlorid weitere etablierte oxidative Kupplungsmethoden untersucht werden, wie z. B. nach Yamada *et al.*<sup>[42]</sup> oder Lipshutz *et al.*<sup>[106]</sup>



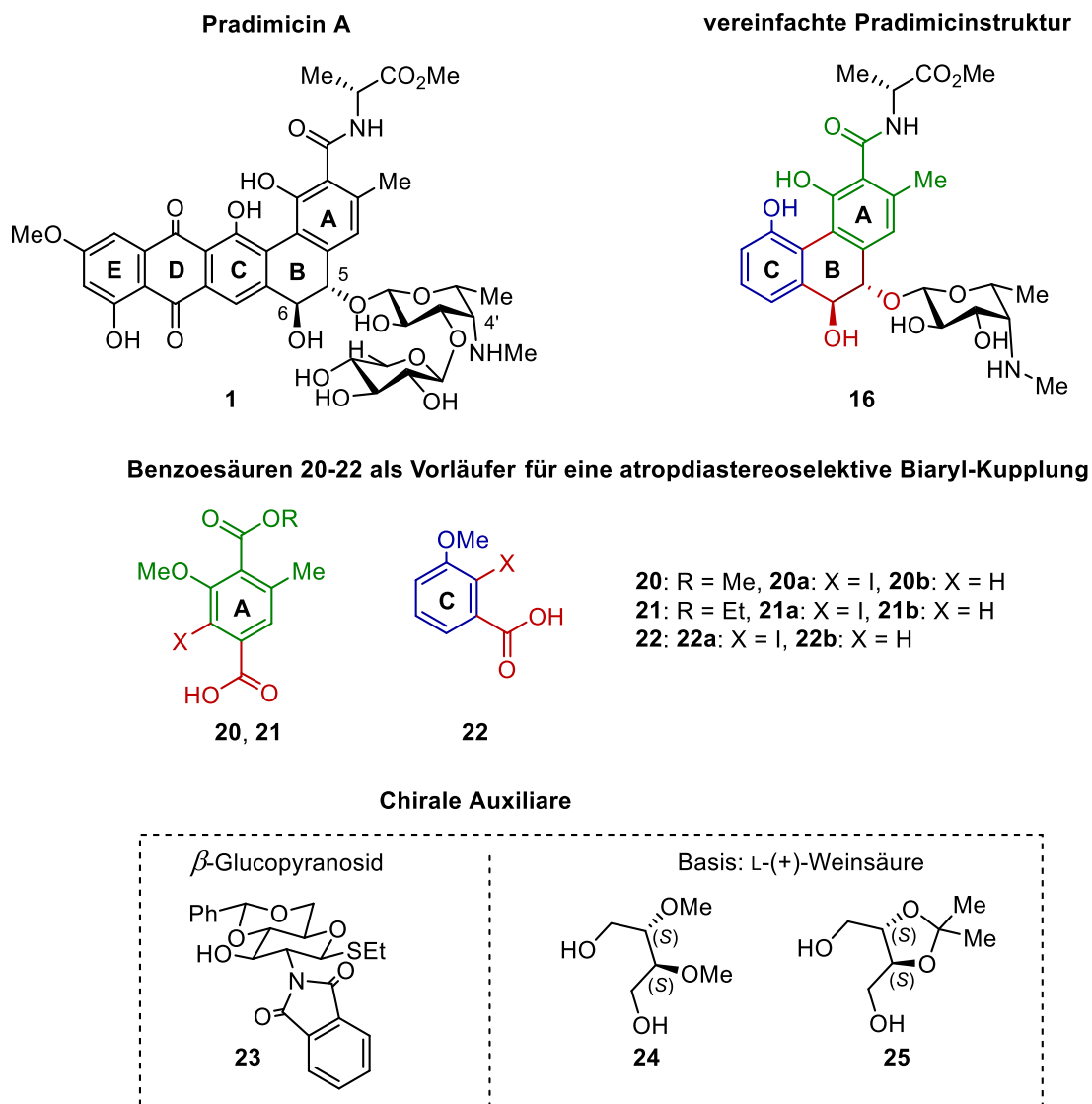
R = SiEt<sub>3</sub>, SnR<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>R, I



**Schema 67:** Oben: Mögliche Synthese von Verbindung **153** ausgehend von **159**. Unten: Mögliche Alternative zur Synthese eines 9,10-Phenanthrens **158** über ein verbrücktes Benzil **161a-f**. Mögliche Brücken: Acetonid (a) und Phthalat (b) als nicht chirale Brücke. Diether (c) und (d), sowie die Weinsäureester (e) und (f) als chirale Verbrückungen für eine mögliche diastereoselektive Synthese.

## 4. Zusammenfassung und Ausblick

In der antiviralen Therapie werden Wirkstoffe, die gegen unterschiedliche Targets wirken, wobei die Suche nach neuen Targets nicht beendet ist. Bei dem *Carbohydrate Binding Agent* Pradimicin (Abbildung 26, oben links) wurde eine anti-HIV-Wirkung<sup>[26]</sup> festgestellt. Es interagiert spezifisch mit Mannose und Calcium-Ionen. Diese Interaktion spielt sich hauptsächlich an den Ringen A, B, C und deren funktionellen Gruppen ab.<sup>[30,31]</sup> Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein Syntheseweg zu einem strukturell vereinfachten Pradimicinderivat (Abbildung 26, oben rechts) entwickelt werden, welches nur noch das 9,10-Phenanthrengerüst mit den Ringen A, B und C des Naturstoffs enthält.



**Abbildung 26:** Pradimicin A (**1**) (oben links), vereinfachte Pradimicinstruktur **16** (oben rechts), Benzoessäuren **20-22** als Vorläufer (Mitte) und Verbindung **23-24** als chirale Auxiliare (unten) für eine atropdiastereoselektive Biaryl-Kupplung.

Zum Aufbau der chiralen Biarylachse zwischen Ringen A und C sollten die Carbonsäuren **20**, **21** und **22** (Abbildung 26, Mitte) synthetisiert und mit den chiralen Auxiliaren **23-25** (Abbildung 26, unten) auf Basis von Weinsäure bzw. D-Glucosamin verestert und anschließend gekuppelt werden. Dazu waren zum Einen oxidative Kupplungsmethoden nach Yamada *et al.*<sup>[42]</sup> und Waldvogel *et al.*,<sup>[43]</sup> zum Anderen Kupfer-vermittelte Reaktionsbedingungen,<sup>[39,40]</sup> unter anderem eine Ullmann-artige Kupplung, geplant. Der Aufbau des Rings B mit seiner chiralen 1,2-trans-Dioleinheit war mittels einer Pinacol-Cyclisierung vorgesehen, bei der ein Chiralitätstransfer von der chiralen Biarylachse auf die neu zu bildenden Stereozentren erfolgen sollte.

Als Vorläufer für den Ring B wurde die iodierter Arylcarbonsäure Carbonsäure **22a** über drei Stufen in 76 % Ausbeute ausgehend von Amin **34** dargestellt, während die nicht-iodierte Carbonsäure **22b** kommerziell erhältlich war (Abbildung 27). Die Synthese des Vorläufers für den Ring A erfolgte ausgehend von Orsellinsäureester **46**. Zur Einführung der zweiten Carboxylfunktion sollte eine Carbonylierungsreaktion genutzt werden, wofür die Triflat-Ausgangsverbindung **60** über zwei Stufen in 55 % Ausbeute dargestellt wurde. Die Carbonylierungsreaktion wurde sowohl mit CO-Gas als auch mit *N*-Formylsaccharin **67** als CO-Quelle durchgeführt, dabei wurden die gewünschten Produkte jedoch nur in geringer Ausbeute erhalten (Abbildung 27). Der Vorläufer **21b** für den A-Ring wurde schließlich über eine alternative Syntheseroute aus einer Suzuki-Kupplung an Triflat **60** mit Styrylboronsäure und durch die oxidative Spaltung der Doppelbindung des Suzuki-Produkts **83** (vgl. Schema 68) zum korrespondierenden Aldehyd der Carbonsäure **21b** und anschließender Oxidation in 53 % Ausbeute dargestellt (Abbildung 27).

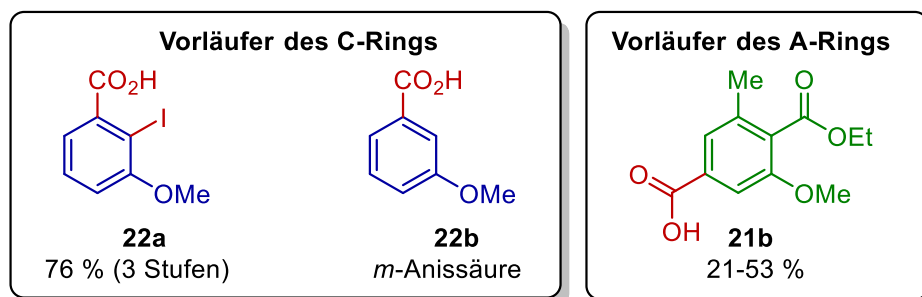
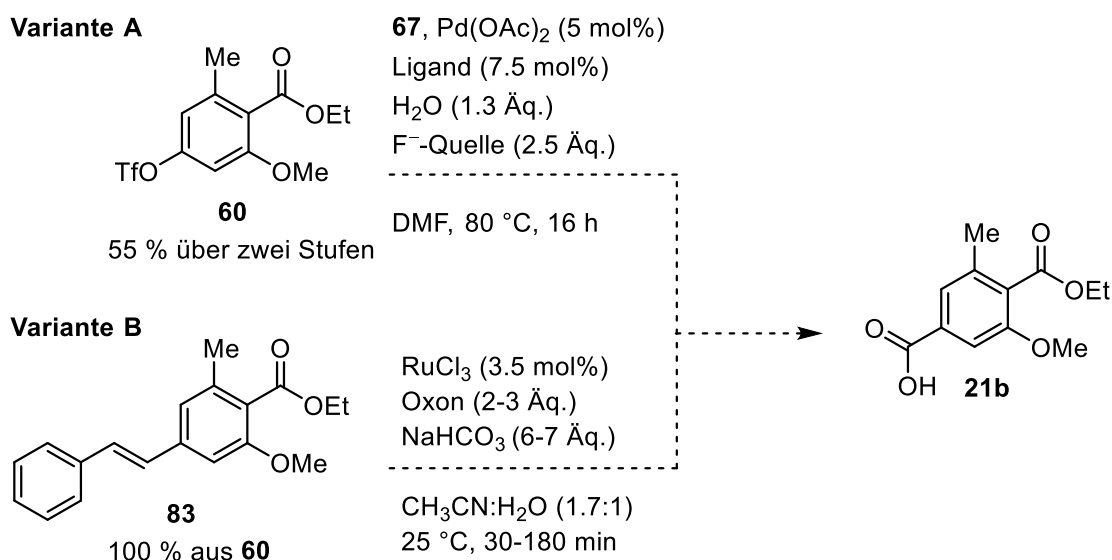


Abbildung 27: Synthetisierte Vorläufer der Ringe A und C.

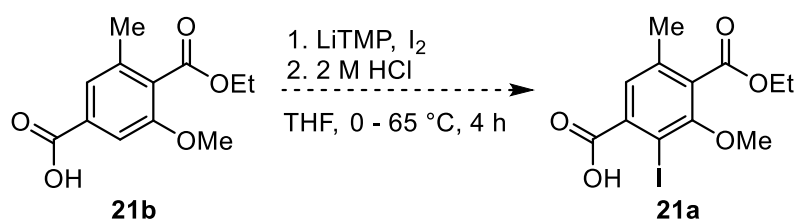
Obwohl die Carbonsäure **21b** erfolgreich dargestellt wurde, ist der Syntheseweg über die Sequenz aus Suzuki-Kupplung und oxidativer Spaltung relativ lang und lieferte über zwei Stufen nur eine Ausbeute von 53%. Daher erscheint es sinnvoll, zu versuchen, die Carbonylierung durch eine Veränderung der Reaktionsbedingungen zu optimieren. Eine Möglichkeit wäre, die Fluorocarbonylierung an Verbindung **60** mit Wasser als Nukleophil durchzuführen. Zusätzlich könnten zur Optimierung neben Xantphos und 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan (dppb), unterschiedliche Liganden, wie BINAP, 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf), 1,3-Bis(diphenylphosphino)propan (dppp) u. a. getestet werden. Außerdem könnte Kaliumfluorid als Fluoridquelle gegen Caesiumfluorid, Natriumfluorid oder Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) ausgetauscht werden (Variante A, Schema 68). Sollte die Carbonylierung trotzdem nicht erfolgreich verlaufen, sollte in der Sequenz aus Suzukireaktion und Oxidation der Oxidationsschritt optimiert werden. Dies könnte durch Erhöhung der Menge des Oxidationsmittels geschehen, sodass während des Schritts der Doppelbindungsspaltung direkt zur Carbonsäure **21b** oxidiert wird (Variante B, Schema 68).



**Schema 68:** Mögliche Reaktionsbedingungen zur Synthese der Carbonsäure **21b** in der Variante A durch eine Optimierung der Fluorocarbonylierung oder in der Variante B durch eine Doppelbindungsspaltung.

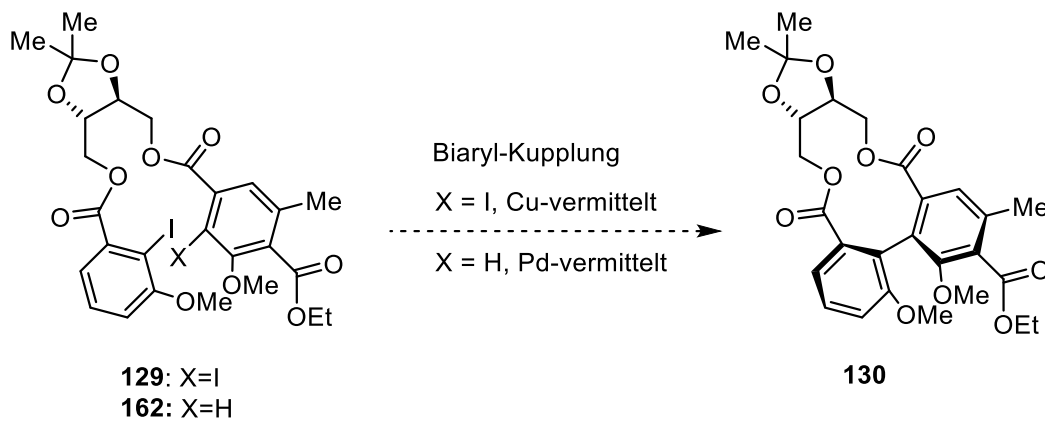
Außerdem sollte in weiterführenden Arbeiten die Synthese des iodierten Vorläufers **21a** verfolgt werden. Dies könnte durch Lithiierung von Carbonsäure **21b** mit LiTMP<sup>[45]</sup> und

anschließende Behandlung mit Iod erreicht werden (Schema 69). Die gleichen Bedingungen wurden bereits zur Synthese von **22a** ausgehend von der weniger substituierten Carbonsäure<sup>[45,51]</sup> **22b** genutzt. Weitere Untersuchungen zur Iodierung könnten mit *N*-Iodsuccinimid<sup>[108]</sup>, Iod in Gegenwart von Silbertrifluoracetat<sup>[109]</sup> oder Benzyltrimethylammoniumdichloriodat<sup>[110]</sup> (BTMA\*ICl<sub>2</sub>) in Gegenwart von Silbersulfat in schwefelsaurer Lösung durchgeführt werden.



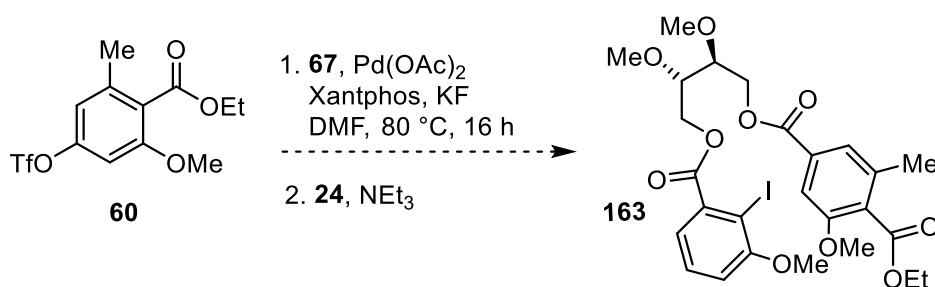
**Schema 69:** Mögliche Synthese der Carbonsäure **21a** durch die Einführung des Iodsubstituenten an **21b** mittels LiTMP und Iod.

In den Modellversuchen zur diastereoselektiven Biaryl-Kupplung, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurden, war zu erkennen, dass eine oxidative Kupplung nach Waldvogel *et al.*<sup>[43,86]</sup> bzw. Yamada *et al.*<sup>[42]</sup> zur Synthese eines Biaryls **111** bzw. **118**, das an C-1/1' und C-3/3' substituiert ist, wenig geeignet ist. Daher sollte in zukünftigen Arbeiten die Synthese der iodierten Derivate **30a** bzw. **129** angestrebt werden. Die Iodsubstituenten stellen Koordinationstellen z. B. für Kupfer-vermittelte Reaktion dar, womit eine korrekte Verknüpfung der richtigen, aromatischen Kohlenstoffatome gewährleistet werden könnte. Obwohl die Reaktionsbedingungen in den Modellversuchen nicht erfolgreich verliefen, sollten die Vorschriften nach Breit *et al.*,<sup>[40]</sup> Lipshutz *et al.*<sup>[106,111]</sup> und Spring *et al.*<sup>[39]</sup> erneut in der Umsetzung mit Verbindung **129** (Schema 70) bzw. **30a** untersucht werden. Des weiteren könnten andere Kupferquellen, wie Cyanocuprate<sup>[112]</sup> oder auch Kupfertriflat, getestet werden.



**Schema 70:** Mögliche Biaryl-Kupplungen durch eine Kupfer-vermittelte Reaktion an der diiodierten Verbindung **129** (A) bzw. eine Palladium-vermittelte Reaktion an der monoiodierten Verbindung **162** (B) zur Biarylverbindung **130**.

Des Weiteren könnte ein Vorläufer dargestellt werden, der nur einen Iod-Substituenten besitzt. Vorläufer **162** könnte alternativ zu den üblichen Veresterungsmethoden in einer Eintopf-Synthese durch Fluorcarbonylierung von Substrat **60** und Veresterung mit dem monoveresterten Auxiliar **123** direkt erhalten werden (Schema 71). Eine Eintopf-Synthese mit komplexen Molekülen, wie L-Menthol oder auch Oxazolidinonen, wurde bereits in der Veröffentlichung von Manabe *et al.*<sup>[72]</sup> beschrieben.



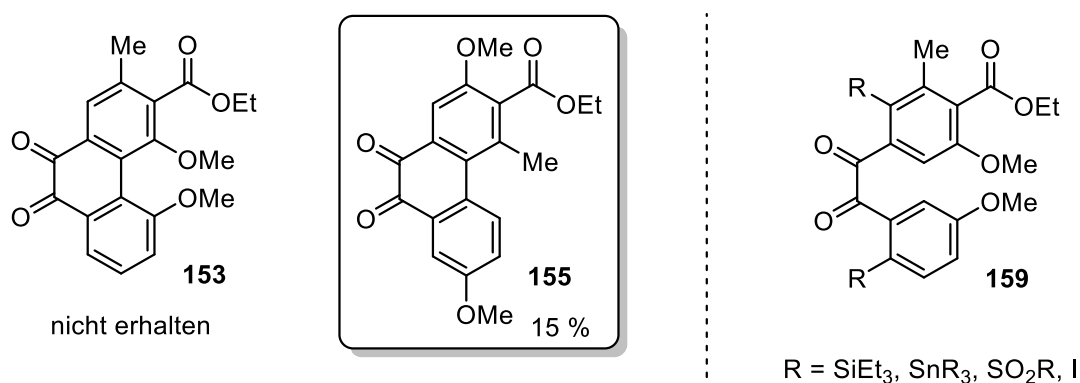
**Schema 71:** Mögliche Eintopf-Synthese von Verbindung **163** durch Fluorcarbonylierung von Triflat-Ausgangsverbindung **60** und direkter Veresterung mit einem Auxiliar am Beispiel von Verbindung **24**.

Die Benzoessäureester könnten in einer Palladium-vermittelten Biaryl-Kupplung miteinander verknüpft werden. Die Reaktionsbedingungen nach Suzuki *et al.* wurden bereits an Modellsubstrat **131** getestet. Dabei konnte die Insertion des Metalls in die Aryl-Iod-Bindung durch die Analyse von NMR-Spektren bestätigt werden, die abschließende Verknüpfung zu dem Biaryl fand jedoch nicht statt. Vermutlich konnte keine Bindung mehr zwischen dem



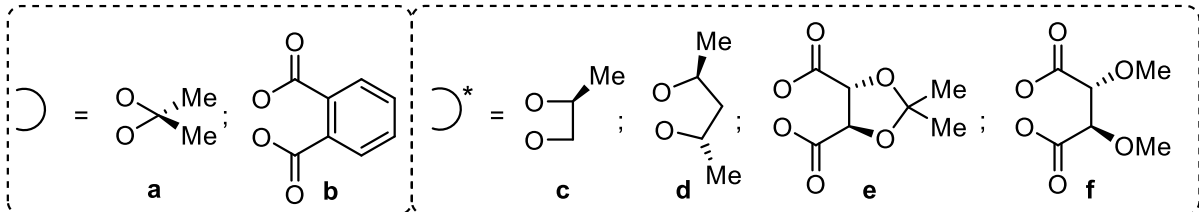
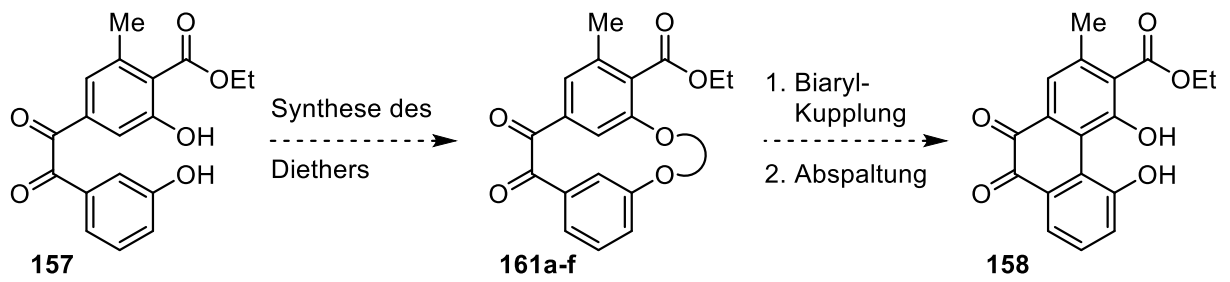
zweiten Aromaten und dem Palladium ausgebildet werden. Daher sollten die Reaktionsbedingungen hinsichtlich der Katalysatorladung, Basenmenge, sowie Reaktionsdauer und -temperatur an den neuen monoiodierten Vorläufern **162** und **163** untersucht werden. Zusätzlich könnten andere Katalysatorsysteme zur Biarylsynthese getestet werden. So könnte der Katalysator Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  nach Bringmann *et al.*<sup>[113]</sup> eingesetzt werden. In Anlehnung an Kelly *et al.*<sup>[114]</sup> könnte zusätzlich zu Palladium(II)acetat eine Stannylverbindung als Transmetallierungsreagenz genutzt werden. Eine weitere Möglichkeit bietet die Verwendung von  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  oder  $\text{Fe}(\text{OTf})_3$  als Co-Katalysator, die Stahl *et al.*<sup>[115]</sup> nutzten.

Da die diastereoselektive Kupplung der Carbonsäuren **22a** und **22b** (Abbildung 27) an chiralen Gerüsten in den Modellversuchen nicht gelang, wurden Untersuchungen zu einer nicht-stereoselektiven Synthese über das 9,10-Phenanthrenchinon **153** als Schlüsselintermediat durchgeführt. Diese orientierten sich an einer Vorschrift von Waldvogel *et al.*<sup>[86]</sup> Der Vorläufer **152** wurde ausgehend von **60** über Tolan **147** in zwei Stufen in quantitativer Ausbeute erhalten. Die oxidative Kupplung von **152** zu dem gewünschten Produkt **153** gelang jedoch nicht, stattdessen wurde das 9,10-Phenanthrenchinon **155** in 15 % Ausbeute isoliert (Abbildung 28). Dieses ist ein Regioisomer des gewünschten Produktes. Die gewünschten Kupplungspositionen sind durch die sterischen Effekte der Methylgruppen, aber auch auf Grund mechanistischer Aspekte weniger reaktiv als die Positionen, an denen die Kupplung abgelaufen ist. Um die Verknüpfung der C-5 und C-6'-Position zu unterbinden, könnten dort Substituenten, wie z. B.  $\text{SiEt}_3$ ,<sup>[106]</sup>  $\text{SnR}_3$ ,<sup>[107]</sup> die durch vorherige Metallierung der gewünschten Position eingeführt werden könnten, Sulfonsäuregruppen oder ein Iod-Substituent als "Schutzgruppen" eingeführt werden. Diese könnten anschließend wieder entfernt werden (**159**, Abbildung 28). Des Weiteren könnte die Lewis-Säure  $\text{TiCl}_4$  z. B. durch Dimethyltitanocen, Titanisopropoxid, Zirkonium(IV)chlorid oder Dimethyldichlorosilan ausgetauscht werden. Diese könnten durch die Koordination über die Diketoneinheit die Anordnung der Aromaten zusätzlich zum gewünschten Produkt beeinflussen.



**Abbildung 28:** Gewünschtes 9,10-Phenanthrenchinon **153** (links). Durch oxidative Kupplung mittels MoCl<sub>5</sub>/TiCl<sub>4</sub> erhaltene Verbindung **155** und mögliches Substrat **159**, das zur Blockierung der reaktiveren Kupplungspositionen abspaltbare Substituenten trägt.

Eine oxidative Kupplung wurde ebenfalls mit dem demethylierten Benzilderivat **157** durchgeführt (Schema 72), allerdings wurde dabei kein 9,10-Phenanthrenchinon gebildet. Ein möglicher Grund könnte der mangelnde Elektronendruck wegen der fehlenden Methoxygruppen gewesen sein. Diese Verbindung könnte jedoch dazu genutzt werden, um die verbrückten Benzile **161a/b**, **161c/d** oder **161e/f** herzustellen (Schema 72). Die richtigen Kupplungspositionen könnten auf diese Weise in räumliche Nähe gebracht und die Konformation fixiert werden. Außerdem könnte mit der Verwendung der chiralen Brücken **161c-f** die Synthese diastereoselektiv durchgeführt werden. An diesen Substraten könnten die aus den Modellversuchen bekannten oxidativen Kupplungen getestet werden. Zusätzlich könnten die Reaktionsbedingungen von Lipshutz *et al.*<sup>[106]</sup> mit Mn<sup>IV</sup> oder CuCl(OH) ausprobiert werden. Im Falle einer Synthese eines racemischen Zwischenprodukts müsste nach Reduktion der Diketongruppe in **158** eine Racematspaltung durchgeführt werden.



**Schema 72:** Mögliche Alternative zur Synthese eines 9,10-Phenanthrenchinons **158** über ein verbrücktes Benzil **161a-f**. Mögliche Brücken: Acetonid (a) und Phthalat (b) als nicht chirale Brücke. Diether (c) und (d), sowie die Weinsäureester (e) und (f) als chirale Verbrückungen für eine mögliche diastereoselektive Synthese.

## 5. Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeine Hinweise

**Reaktionen unter Feuchtigkeits- und Sauerstoffausschluss** wurden mittels Schlenktechnik in ausgeheizten Glasgefäßen mit Stickstoff als Schutzgas durchgeführt. Die verwendeten Spritzen und Kanülen wurden mit Stickstoff gespült.

**Trockene, wasserfreie Lösungsmittel**, wie DMF und Methanol, wurden direkt von der Firma Acros Organics bezogen (Reinheit <99.9 %). THF wurde über Natrium bis zur Violettfärbung des zugefügten Benzophenons getrocknet. Wasserfreies Dichlormethan wurde durch Destillation über Calciumhydrid gewonnen. PE (Sdp. 40-60 °C, technisch) wurde zur Aufreinigung destilliert.

**Freeze-pump-thaw-Technik (fpt)**<sup>[116]</sup> diente als Methode zur Entgasung von Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen. Das reaktionsrelevante Lösungsmittel wurde in einen Schlenk-Kolben gefüllt, mit einem Septum verschlossen und in einem Kältebad aus flüssigem Stickstoff eingefroren. Nach vollständigem Einfrieren des Lösungsmittels wurde der Schlenk-Kolben evakuiert. Nach etwa fünf Minuten wurde die Evakuierung gestoppt, das Kältebad entfernt und das Lösungsmittel aufgetaut. Während des Tauvorgangs konnte das Entweichen des Gases beobachtet werden. Nach vollständigem Auftauen des Lösungsmittels wurde der Ablauf beginnend mit dem Einfrieren wiederholt, bis keine Gasentweichung während des Tauens zu beobachten war.

**Dünnschichtchromatographien** wurden mit Fertigfolien ALUGRAM® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Die Detektierung erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm oder durch Anfärben der DC-Karten mit wss. Kaliumpermanganat-Lösung (1 Gew% KMnO<sub>4</sub> in dest. Wasser, 8 Gew% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 Vol% 5%ige NaOH) und anschließendem Erhitzen.

**Säulenchromatographische Trennungen**<sup>[117]</sup> wurden unter Verwendung von Kieselgel der Firma Macherey-Nagel mit einer Partikelgröße von 40 bis 63 µmol (Silica M) als stationäre Phase durchgeführt. Bei hinreichend guter Trennung wurde nach dem Prinzip der Flash-Chromatographie verfahren. Die jeweiligen Laufmittel sind den Versuchsdurchführungen zu entnehmen. Der Säulendurchmesser beträgt (soweit nicht anders angegeben) 3-4 cm.

**Deuterierte Lösungsmittel** (Chloroform-d<sub>1</sub>, Acetonitril-d<sub>3</sub>) für die NMR-Untersuchungen wurden von der Firma Deutero GmbH bezogen.

## 5.2 Instrumentelle Analytik

**NMR-Spektren** wurden mit den Geräten Ultrashield 400 MHz mit Avance 400-Konsole und Ascend 400 MHz mit Avance-III Konsole der Firma Bruker aufgenommen. Bei einer Frequenz von 400 MHz wurden die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren gemessen, die <sup>13</sup>C-Spektren bei einer Frequenz von 100 MHz. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch die zweidimensionalen NMR-Methoden <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY, HSQC und HMBC. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wird in ppm angegeben und die Kopplungskonstante  $J$  in Hz. Die verwendeten Lösungsmittel sind Chloroform-d<sub>1</sub> und Acetonitril-d<sub>3</sub>, deren Restprotonengehalt zur Kalibrierung der Spektren verwendet wurde. Die chemische Verschiebung der Lösungsmittel sind folgende:

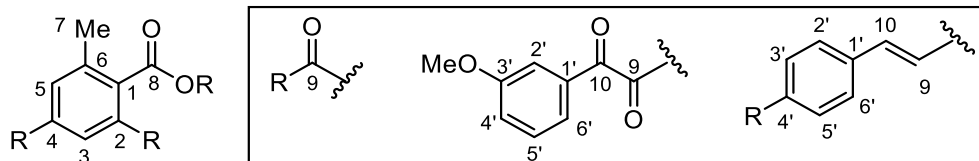
Lösungsmittel	<sup>1</sup> H-NMR	<sup>13</sup> C-NMR
CDCl <sub>3</sub>	$\delta = 7.26$ ppm	$\delta = 77.0$ ppm
CD <sub>3</sub> CN	$\delta = 1.93$ ppm	$\delta = 118.7$ ppm

Für die Signalmultiplizität werden folgende Abkürzungen verwendet:

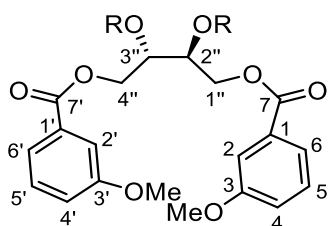
s = Singulett, d = Duplett, t = Triplett, m = Multiplett, dd = Dublett von Dupletts, ddd = Dublett von Dubletts von Dubletts, dt = Dublett von Triplets, bs = breites Singulett.

Bei der Auswertung für die Bestimmung der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C- Signale wurde folgende Nummerierung verwendet.

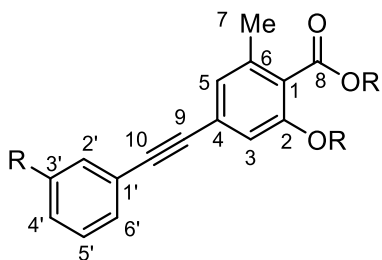
Allgemeine Nummerierung der Orsellinsäureesterderivate und Nummerierung der Substituenten:



Allgemeine Nummerierung der Auxiliärdervate:



Allgemeine Nummerierung der Tolanderivate:



**Massenspektren** wurden nach dem Elektronenspray-Verfahren (ESI) an einer Micromass LCT der Firma Waters durchgeführt. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma Waters (Alliance 2695). Messungen, für die das Elektronenstoßverfahren (EI) genutzt wurde, wurden mit einer Ionisierungsenergie von 70 eV an einem GCT Spektrometer der Firma Micromass (Direkteinlass HR-EI-MS) gemessen. Die Messmethoden sind den Versuchsvorschriften zu entnehmen.

**Spezifische Drehwerte  $[\alpha]$**  wurden mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 durchgeführt. Die Messungen erfolgten in abs. Chloroform der Firma Merck bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589.3$  nm in einer 1 mL Quarzglasküvette. Die bei 20 °C gemessenen Drehwerte  $\alpha$  werden in Grad und die Konzentration  $c$  in g/100 mL angegeben.

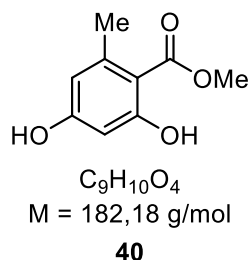
**IR-Spektren** wurden mit dem FT-IR-Spektrometern 580 und 1170 der Firma Perkin-Elmer als Golden Gate ATR gemessen. Die Signalintensitäten wurden abgekürzt als (s) für stark, (m) für mittel, (w) für schwach und (br) für breit.

**Schmelzpunkt (Schmp.)** wurden mit einem Schmelzpunktmessgerät der Serie IA9000 der Firma Electrothermal bestimmt.

**Kristallisationen** wurden nach der Umkristallisations-Methode durchgeführt. Es wurden einige mg der Substanz in einem kleinen, schmalen Reagenzglas mit wenig Lösungsmittel in der Hitze gelöst, heiß filtriert und die Lösung langsam abgekühlt. Die Wahl des Lösungsmittels wurde bei den entsprechenden Versuchsdurchführungen angegeben. Geeignete Kristalle wurden zur Analyse von **Kristallstrukturen** mit einem Röntgendiffraktometer vom Typ X2S der Firma Bruker vermessen.

### 5.3 Chemische Synthesen

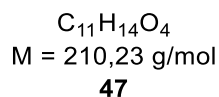
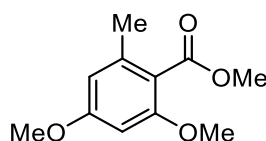
#### Methyl-2,4-dihydroxy-6-methylbenzoat (Methylorsellinat) (**40**)<sup>[47][53]</sup>



Zu einer Suspension von Natriumhydrid (3.10 g, 129 mmol, 1.5 Äq., 60 % in Mineralöl, dreimal gewaschen mit trockenem Hexan) in THF (125 mL) wurde Methylacetoacetat (**41**, 9.30 mL, 86.2 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C getropft, das Reaktionsgemisch wurde auf 25 °C erwärmt und 1 h gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 3:1). Die Suspension wurde auf -78 °C gekühlt und Butyllithium (57 mL, 90.5 mmol, 1.1 Äq., 1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach Erwärmen auf 25 °C wurde das Reaktionsgemisch 16 h gerührt und anschließend unter Rückfluss gerührt. Die abgekühlte orange Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, mit 10 %iger Salzsäure auf pH 1 angesäuert und weitere 16 h bei 20 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 5:1 → 3:1) gereinigt. Verbindung **40** konnte als weißgelblicher Feststoff (4.27 g, 23.5 mmol, 27 %) erhalten werden. Identifikation durch Spektrenvergleich.

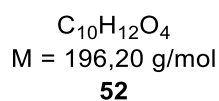
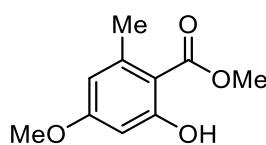
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, 7-H), 3.92 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.22 (bs, 1H, 4-OH, 4-OH), 6.22-6.23 (m, 1H, 5-H), 6.27-6.28 (m, 1H, 3-H), 11.73 (s, 1H, OH, 2-OH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.3 (CH<sub>3</sub>, C-7), 51.9 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 101.3 (CH, C-3), 105.7 (C, C-4), 111.3 (CH, C-5), 144.0 (C, C-1), 160.2 (C, C-6), 165.4 (C, C-2), 172.1 (C, C=O, C-8) ppm.



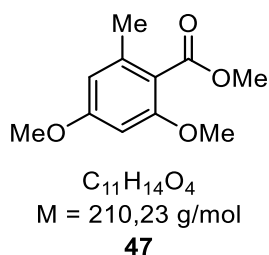
**Methyl-2,4-dimethoxy-6-methylbenzoat (47)**<sup>[118,119]</sup>

## Variante A:

Zu einer Suspension von Methylorsellinat (**40**, 4.00 g, 21.8 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (12.0 g, 87.2 mmol, 4.0 Äq.) in Aceton (30 mL) wurde Methyljodid (4.1 mL, 65.4 mmol, 3.0 Äq.) zugetropft. Die Suspension wurde 8 h unter Rückfluss erhitzt, nach Reaktionsende (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 3:1) auf 25 °C abgekühlt, durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (20 mL) aufgenommen und mit dest. Wasser (20 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 5:1 → 1:1) gereinigt. Es wurden zwei Fraktionen erhalten, deren Identifikation durch Spektrenvergleich (<sup>1</sup>H-NMR) erfolgte.



I. Methyl-2-hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoat (**52**),<sup>[118]</sup> gelbweißer Feststoff (2.54 g, 12.9 mmol, 59 %): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.49 (s, 3H, 7-H), 3.80 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.28-6.29 (m, 1H, 3-H), 6.32-6.33 (m, 1H, 5-H), 11.77 (s, 1H, OH, 2-OH) ppm.



II. Methyl-2,4-dimethoxy-6-methylbenzoat (**47**), gelbes viskoses Öl (3.32 g, 15.8 mmol, 73 %):  
 $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 2.28 (s, 3H, 7-H), 3.79 (2s, 6H, 2-OCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.30 (s, 2H, 3-H, 5-H) ppm.

Variante B:

Eine Suspension von Methyl-2-hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoat (**52**, 2.54 g, 13.0 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumhydroxid (2.40 g, 42.7 mmol, 3.3 Äq.) in THF (90 mL) wurde bei 25 °C gerührt und nach 20 min Methyljodid (880  $\mu$ L, 14.0 mmol, 1.1 Äq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 3:1) und nach Reaktionsende mit 10 %iger Salzsäure angesäuert. Die Phasen wurden getrennt, die wss. Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 4:1 → 2:1) gereinigt und **47** als gelbes viskoses Öl (2.78 g, 13.0 mmol, 100 %) isoliert.

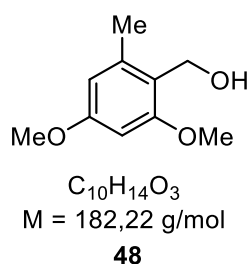
#### Demethylierung von Methyl-2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoat (**47**) zu Methyl-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoat

Zu Methyl-2,4-dimethoxy-6-methylbenzoat (**47**, 700 mg, 3.3 mmol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) wurde bei -78 °C Bortribromid (6.7 mL, 6.7 mmol, 2.0 Äq., 1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) zugetropft und 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wurde (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1) auf Eiswasser (20 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges., wss. NaCl-Lösung (60 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1 → 4:1) gereinigt.

I. Methyl-2-hydroxy-4-methoxy-6-methylbenzoat (**40**), gelbweißer Feststoff (304 mg, 1.55 mmol, 47 %): Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ ).

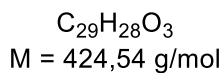
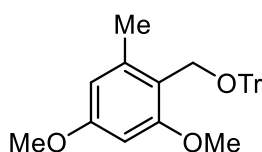
II. Methyl-2,4-dimethoxy-6-methylbenzoat (**47**), gelbes, viskoses Öl (255 mg, 1.21 mmol, 36 %): Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ ).

### 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzylalkohol (**48**)



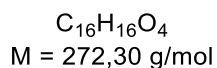
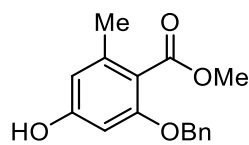
Verbindung **47** (3.32 g, 15.8 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF (200 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, dann wurde Lithiumaluminiumhydrid (2.40 g, 63.2 mmol, 4.0 Äq.) bei dieser Temperatur portionsweise zugegeben und die Suspension 2 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 3:1). Nach Ansäuern mit 10 %iger Salzsäure (2 mL) wurden die Phasen getrennt und die wss. Phase mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 4:1 → 2:1) gereinigt und Verbindung **48** (2.40 g, 13.0 mmol, 82 %) als gelbweißer Feststoff (Schmp. 57.7 °C) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.37$  (s, 3H, 7-H), 3.79 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ), 3.82 (s, 3H, 2- $\text{OCH}_3$ ), 4.68 (s, 2H, 8-H), 6.33 [m, 2H, 3(5)-H].  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.5$  ( $\text{CH}_3$ , C-7), 55.2 ( $\text{CH}_3$ , 4- $\text{OCH}_3$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3$ , 2- $\text{OCH}_3$ ), 57.0 ( $\text{CH}_2$ , C-8), 96.1 (CH, C-3), 106.7 (CH, C-5), 120.0 (C, C-6), 138.8 (C, C-1), 159.1 (C, C-2), 160.0 (C, C-4) ppm. IR:  $\tilde{\nu} = 3308$  (br), 2940 (m), 2833 (w), 1589 (s), 1496 (w), 1464 (m), 1454 (m), 1343 (m), 1294 (m), 1202 (s), 1148 (s), 1101 (m), 1061 (m), 995 (s), 947 (m), 822 (s), 810 (m), 723 (m), 629 (m), 544 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$  (M) $^+$ : 182.0943; gef. 182.0942.

**1,5-Dimethoxy-2-(trityloxymethyl)-3-methylbenzol (49)****49**

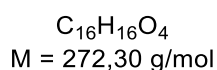
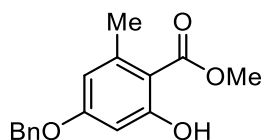
Zu **48** (1.60 g, 8.80 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (1.20 mL, 8.80 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (16 mL) wurde DMAP (108 mg, 880  $\mu\text{mol}$ , 0.1 Äq.) und Tritylchlorid (2.50 g, 8.80 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Die Reaktionslösung wurde mit ges., wss.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges., wss.  $\text{NaCl}$ -Lösung (150 mL) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 5:1) gereinigt. Verbindung **49** wurde als weißer Feststoff (3.40 g, 8.00 mmol, 90 %, Schmp. 117.5 °C) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.09 (s, 3H, 7-H), 3.80 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>), 4.09 (s, 2H, 8-H), 6.32-6.35 [m, 2H, 3(5)-H], 7.21-7.25 (m, 3H, 8-OTr), 7.28-7.32 (m, 6H, 8-OTr), 7.55-7.57 (m, 6H, 8-OTr).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.3 (CH<sub>3</sub>, C-7), 55.2 (CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>), 55.4 (CH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>), 57.0 (CH<sub>2</sub>, C-8), 86.3 (C, 8-OTr), 95.9 (CH, C-3), 106.7 (CH, C-5), 117.9 (C, C-1), 126.7 (CH, 8-OTr), 127.2 (CH, 8-OTr), 127.5 (CH, 8-OTr), 127.9 (CH, 8-OTr), 127.9 (CH, 8-OTr), 129.0 (CH, 8-OTr), 141.2 (C, C-6), 144.5 (C, C-8-OTr), 146.9 (C, 8-OTr), 159.3 (C, C-2), 159.9 (C, C-4) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3023 (w), 2959 (w), 1597 (s), 1491 (m), 1464 (m), 1449 (m), 1420 (w), 1381 (w), 1343 (m), 1319 (w), 1296 (w), 1202 (s), 1150 (s), 1105 (m), 1040 (m), 1028 (s), 1011 (s), 988 (m), 951 (w), 939 (w), 931 (w), 910 (w), 897 (w), 818 (m), 774 (m), 758 (m), 741 (m), 694 (s), 631 (m), 523 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): 424.2038; gef. 424.2039.

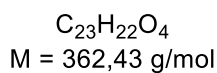
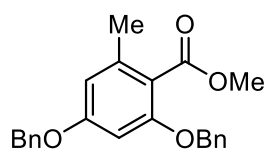
**Methyl-2-benzyloxy-4-hydroxy-6-methylbenzoat (55)****55**

## Variante A:

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (57.0 mg, 2.35 mmol, 1.1 Äq.) in DMF (5 mL) wurde Methyl-2,4-dihydroxy-6-methylbenzoat (**40**, 450 mg, 2.14 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und 1 h bei 20 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Benzylbromid (254  $\mu\text{L}$ , 2.14 mmol, 1.0 Äq.) wurde zugetropft und die Mischung für weitere 7 h gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Zur Suspension wurde dest. Wasser (10 mL) gegeben und mit 1N-Salzsäure auf pH 1-3 angesäuert. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 20:1  $\rightarrow$  2:1) gereinigt. Es wurden drei Fraktionen isoliert. Das gewünschte Produkt wurde nicht erhalten.

**53**

I. Methyl-4-benzyloxy-2-hydroxy-6-methylbenzoat (**53**),<sup>[52]</sup> weißer Feststoff (329 mg, 1.21 mmol, 56 %):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.50 (s, 3H, 7-H), 3.93 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.06 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.37-6.42 [s, 2H, 3(5)-H], 7.33-7.42 (m, 6H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 11.77 (s, 1H, 2-OH) ppm

**54**

II. Methyl-2,4-di(benzyloxy)-6-methylbenzoat (**54**),<sup>[120]</sup> weißer Feststoff (159 mg, 439  $\mu\text{mol}$ , 21 %):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.28$  (s, 3H, 7-H), 3.85 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.00 (s, 2H, 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.04 (s, 2H, 2- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.41 [s, 2H, 3(5)-H], 7.27-7.39 [m, 11H, 2(4)- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ] ppm.

III. Methyl-2,4-dihydroxy-6-methylbenzoat **40**, weißer Feststoff (135 mg, 640  $\mu\text{mol}$ , 30 %). Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ ).

Variante B:

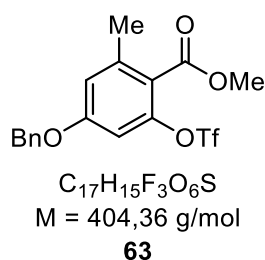
Zu Methyl-2,4-di(benzyloxy)-6-methylbenzoat (**54**, 1.80 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 mL) wurde Palladium auf Aktivkohle (35 mg, 249 mmol, 5 mol%) gegeben, die Mischung zweimal entgast und 16 h unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre bei 20 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Das Reaktionsgemisch wurde durch Celite<sup>®</sup> filtriert, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 8:1) gereinigt. Es wurden drei Fraktionen isoliert und die Zielverbindung in der dritten Fraktion identifiziert.

I. Methyl-4-benzyloxy-2-hydroxy-6-methylbenzoat (**53**, 247 mg, 91.0  $\mu\text{mol}$ , 18 %). Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ ).

II. Methyl-2,4-di(benzyloxy)-6-methylbenzoat (**54**, 980 mg, 2.7 mmol, 72 %). Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ ).

III. Methyl-2-benzyloxy-4-hydroxy-6-methylbenzoat (**55**), farbloses Öl (138 mg, 51.0  $\mu\text{mol}$ , 10 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.24 (s, 3H, 7-H), 3.86 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.01 (s, 2H, 2- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.73 (bs, 1H, 4-OH), 6.23-6.28 [m, 2H, 3(5)-H], 7.28-7.32 (m, 5H, 2- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.6 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 70.3 ( $\text{CH}_3$ , 2- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 98.3 (CH, C-3), 109.5 (CH, C-5), 116.4 (C, C-4), 126.8 (CH, 2- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 127.8 (CH, 2- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 128.4 (CH, 2- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 136.6 (C, 2- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 138.6 (C, C-6), 157.5 (C, C-1), 157.7 (C, C-2), 169.0 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2957 (br), 1724 (s, C=O), 1645 (s), 1616 (s), 1498 (m), 1445 (s), 1391 (s), 1377 (s), 1327 (s), 1286 (m), 1256 (s), 1206 (m), 1169 (s), 1121 (m), 1076 (m), 1044 (m), 976 (m), 953 (m), 831 (m), 801 (s), 764 (m), 731 (s), 692 (s), 683 (s), 590 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_4$  (M) $^+$ : 272.1049; gef. 272.1048.

### Methyl-4-benzyloxy-6-methyl-2-trifluormethylsulfonyloxybenzoat (**63**)

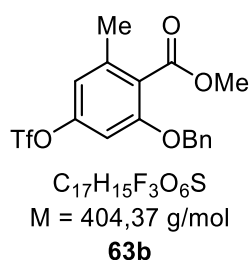


Zu **53** (230 mg, 855  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) wurde Triethylamin (290  $\mu\text{L}$ , 2.1 mmol, 2.5 Äq.) getropft und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (215  $\mu\text{L}$ , 1.3 mmol, 1.5 Äq.) zugetropft und der Ansatz für 10 min gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit wss., ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1) gereinigt. Triflat **63** wurde als gelblich viskoses Öl (294 mg, 726  $\mu\text{mol}$ , 85 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.45 (s, 3H, 7-H), 3.92 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.08 (s, 2H, 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.73-6.73 (m, 1H, 3-H), 6.85-6.86 (m, 1H, 5-H), 7.35-7.41 (m, 6H, 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.0 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 70.6 ( $\text{CH}_2$ , 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 106.4 (d,

$J = 1.27$  Hz, CH, C-3), 116.8 (CH, C-5), 113.8-123.3 (CF<sub>3</sub>, q,  $^1J_{C,F} = 320$  Hz, 2-OTf), 127.5 (CH, 4-OCH<sub>2</sub>Ph), 128.5 (CH, 4-OCH<sub>2</sub>Ph), 128.8 (CH, 4-OCH<sub>2</sub>Ph), 130.0 (C, C-1), 135.4 (C, 4-OCH<sub>2</sub>Ph), 141.9 (C, C-6), 148.2 (C, C-2), 160.4 (C, C-4), 165.1 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu} = 2955$  (w), 1721 (s, C=O), 1618 (s), 1560 (w), 1419 (s), 1331 (m), 1244 (m), 1201 (s), 1140 (s), 1059 (m), 1051 (m), 1009 (m), 979 (m), 941 (m), 920 (m), 856 (m), 817 (s), 752 (m), 725 (m), 706 (m), 657 (m), 597 (s), 525 (m), 494 (m) cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI)  $m/z$  ber. für C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: 427.0439; gef. 427.0437.

### Methyl-2-benzyloxy-6-methyl-4-trifluormethylsulfonyloxybenzoat (**63b**)



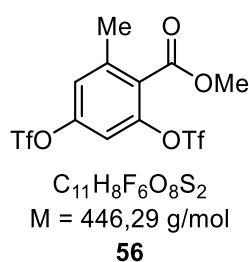
Zu 2,6-Lutidin (74.0  $\mu$ L, 640  $\mu$ mol, 1.24 Äq.) und **55** (140 mg, 510  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid (108  $\mu$ L, 640  $\mu$ mol, 1.24 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) bei 0 °C getropft und 16 h bei 20 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Die Reaktion wurde mit dest. Wasser (5 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 1M-Salzsäure, ges., wss. NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung (je 15 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 6:1) gereinigt und **63b** als grünliches Öl (154 mg, 380  $\mu$ mol, 74 %) isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.34$  (s, 3H, 7-H), 3.91 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.10 (s, 2H, 2-OCH<sub>2</sub>Ph), 6.69-6.69 (m, 1H, 3-H), 6.73-6.74 (m 1H, 5-H), 7.32-7.40 (CH, 2-OCH<sub>2</sub>Ph). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 19.4$  (CH<sub>3</sub>, C-7), 52.4 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 70.9 (CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>2</sub>Ph), 104.0 (CH, C-3), 115.1 (CH, C-5), 113.8-123.4 (CF<sub>3</sub>, q,  $^1J_{C,F} = 321$  Hz, 4-OTf), 124.4 (C, C-1), 127.0 (CH, 2-OCH<sub>2</sub>Ph), 128.2



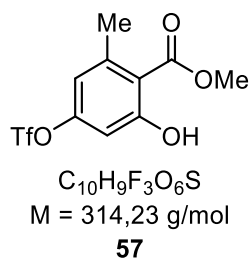
(CH, 2-OCH<sub>2</sub>Ph), 128.7 (CH, 2-OCH<sub>2</sub>Ph), 135.5 (C, 2-OCH<sub>2</sub>Ph), 138.9 (C, C-6), 150.1 (C, C-4), 156.7 (C, C-2), 167.3 (C=O, C-8). IR:  $\tilde{\nu}$  = 2953 (br), 1732 (m, C=O), 1593 (w), 1422 (s), 1315 (w), 1269 (m), 1244 (m), 1206 (s), 1138 (s), 1120 (s), 1090 (m), 1008 (w), 968 (s), 858 (m), 839 (s), 804 (s), 681 (m), 611 (s), 509 (m) cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* ber. für C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>O<sub>6</sub>F<sub>3</sub>S [(M+Na)<sup>+</sup>]: 427.0439; gef. 427.0437.

### Methyl-2,4-di(trifluormethylsulfonyloxy)-6-methylbenzoat (**56**)



Zu Methyl-2,4 dihydroxy-6-methylbenzoat (**40**, 500 mg, 2.4 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (820  $\mu$ L, 6.0 mmol, 2.5 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) wurde bei 0 °C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (680  $\mu$ L, 4.1 mmol, 1.7 Äq.) getropft und die Reaktionsmischung 1 h bei dieser Temperatur gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Zur Reaktionslösung wurde wss., ges. NaHCO<sub>3</sub> hinzugefügt und die Phasen wurden getrennt. Die wss. Phase wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1) gereinigt. Es wurde Methyl-2,4-di(trifluormethylsulfonyloxy)-6-methylbenzoat **56** als weißer Feststoff (1.13 g, 2.5 mmol, 100 %, Schmp. 40.8 °C) isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.51 (s, 3H, 7-H), 3.98 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.13 (m, 1H, 5-H), 7.22-7.23 (m, 1H, 3-H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.5 (CH<sub>3</sub>, C-7), 53.0 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113.2 (CH, C-5), 113.6-123.2 (CF<sub>3</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 321 Hz, 4-OTf), 113.8-123.4 (CF<sub>3</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 320 Hz, 2-OTf), 123.4 (CH, C-3), 127.2 (C, C-6), 142.3 (C, C-1), 146.9 (C, C-2), 149.5 (C, C-4), 164.9 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 1726 (s, C=O), 1618 (w), 1579 (w), 1425 (s), 1414 (s), 1289 (m), 1203 (s), 1126 (s), 1032 (m), 974 (m), 950 (m), 889 (m), 849 (m), 824 (m), 799 (m), 758 (m), 601 (s), 575 (s) cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI) *m/z* ber. für C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>8</sub>S<sub>3</sub>F<sub>6</sub> (M)<sup>+</sup>: 445.9565; gef. 445.9570.

**Methyl-2-hydroxy-4-trifluormethylsulfonyloxy-6-methylbenzoat (57)**<sup>[34]</sup>

## Variante A:

Zu 2,6-Lutidin (40.0  $\mu$ L, 295  $\mu$ mol, 1.24 Äq.) und Orsellinsäuremethylester (**40**, 50.0 mg, 237  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) wurde bei 0 °C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (49.0  $\mu$ L, 295  $\mu$ mol, 1.24 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) getropft und die Mischung für 16 h bei 20 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Die Reaktionsmischung wurde mit dest. Wasser verdünnt (5 mL) und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 1M-Salzsäure, wss., ges.  $NaHCO_3$ -Lösung und wss., ges.  $NaCl$ -Lösung (je 5 mL) gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1) gereinigt. Das Produkt **57** konnte als farbloses Öl (40.7 mg, 129  $\mu$ mol, 55 %) isoliert werden.

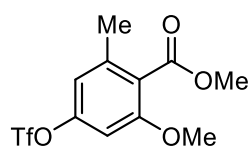
## Variante B:

Zu **40** (240 mg, 1.3 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (2.5 mL) wurde bei 0 °C Kaliumcarbonat (274 mg, 2.0 mmol, 1.5 Äq.) und  $PhNTf_2$  (472 mg, 1.3 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und der Ansatz für 24 h bei 20 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Die Reaktionsmischung wurde durch Celite<sup>®</sup> filtriert, das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand mit dest. Wasser und EtOAc verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges., wss.  $K_2CO_3$ - und  $NaCl$ -Lösung (je 15 mL) gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1) gereinigt. Es wurden zwei Fraktionen erhalten:

I. Methyl-2-hydroxy-4-trifluormethylsulfonyloxy-6-methylbenzoat (**57**),<sup>[34]</sup> farbloses Öl (365 mg, 1.2 mmol, 88 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.56 (s, 3H, 7-H), 3.97 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.62-6.63 (m, 1H, 5-H), 6.75-6.76 (m, 1H, 3-H), 11.59 (s, 1H, 2-OH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.2 (CH<sub>3</sub>, C-7), 52.6 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 108.4 (CH, C-3), 112.4 (C, C-1), 115.5 (CH, C-5), 113.9-123.4 (CF<sub>3</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 320 Hz, 4-OTf), 144.5 (C, C-6), 152.4 (C, C-4), 164.4 (C, C-2), 171.3 (C, C=O, C-8) ppm.

II. Methyl-4-hydroxy-2-trifluormethylsulfonyloxy-6-methylbenzoat,<sup>[34]</sup> farbloses Öl (92.0 mg, 290  $\mu$ mol, 22 %): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.42 (s, 3H, 7-H), 3.92 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.70 (bs, 1H, 4-OH), 6.65-6.66 (m, 1H, 3-H), 6.72-6.73 (m, 1H, 5-H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.7 (CH<sub>3</sub>, C-7), 52.4 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 107.0 (CH, C-3), 113.7-123.3 (CF<sub>3</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 320 Hz, 2-OTf), 117.6 (CH, C-5), 118.7 (C, C-1), 142.1 (C, C-6), 148.2 (C, C-2), 157.8 (C, C-4), 165.4 (C, C=O, C-8) ppm.

#### Ethyl-2-methoxy-6-methyl-4-trifluormethylsulfonyloxybenzoat (**59**)<sup>[57]</sup>



C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S  
M = 328,26 g/mol

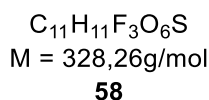
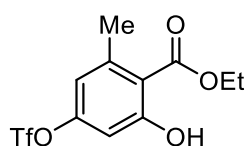
**59**

Zu einer Suspension von **57** (296 mg, 900  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (616 mg, 4.5 mmol, 4.0 Äq.) in Aceton (10 mL) wurde bei 0 °C Methyljodid (300  $\mu$ L, 8.0 mmol, 5.0 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1), durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (30 mL) aufgenommen und mit ges., wss. NaCl-Lösung (2 x 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 6:1) gereinigt und **59** als farbloses Öl (138 mg, 512  $\mu$ mol, 54 %) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, 7-H), 3.84 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>), 6.65-6.66 (m, 1H, 3-H), 6.72-6.73 (m, 1H, 5-H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.3 (CH<sub>3</sub>, C-7), 52.5 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.3 (CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>), 102.4 (CH, C-3), 113.9-123.5 (CF<sub>3</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 321 Hz,

4-OTf), 114.7 (CH, C-5), 123.8 (C, C-1), 138.8 (C, C-6), 150.3 (C, C-4), 157.7 (C, C-2), 167.3 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2954 (w), 1732 (s, C=O), 1593 (m), 1466 (w), 1418 (s), 1316 (m), 1271 (m), 1246 (m), 1204 (s), 1138 (s), 1123 (s), 1091 (s), 1059 (w), 1013 (w), 968 (s), 936 (m), 858 (m), 839 (m), 804 (s), 764 (m), 606 (s), 594 (s), 511 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_6\text{S}$  (M)<sup>+</sup>: 328.0228; gef. 328.0227.

### Ethyl-2-hydroxy-6-methyl-4-trifluormethylsulfonyloxybenzoat (**58**)



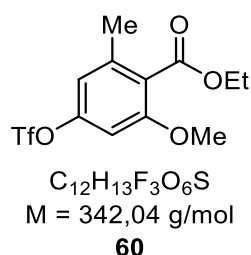
Zu **46** (250 mg, 1.3 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (2.5 mL) wurden bei 0 °C Kaliumcarbonat (263 mg, 1.9 mmol, 1.5 Äq.) und PhNTf<sub>2</sub> (455 mg, 1.3 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und die Suspension 24 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Die Reaktionsmischung wurde durch Celite® filtriert, das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand mit dest. Wasser und EtOAc (je 5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges., wss. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung (je 15 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE: EtOAc/ 10:1 → 1:1) gereinigt.

I. Ethyl-2-hydroxy-6-methyl-4-trifluormethylsulfonyloxybenzoat (**58**), farbloser Feststoff (249 mg, 759  $\mu\text{mol}$ , Schmp. 42.4 °C, 60 %): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.43-1.46 (t,  $J$  = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, 7-H), 4.43-4.49 (q,  $J$  = 7.1 Hz, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.64 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, 5-H), 6.77 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, 3-H), 11.70 (1H, 2-OH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.1 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.3 (CH<sub>3</sub>, C-7), 62.3 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 108.4 (CH, C-3), 112.6 (C, C-1), 115.4 (CH, C-5), 113.8-123.4 (CF<sub>3</sub>, q, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 321 Hz, 4-OTf), 144.6 (C, C-6), 152.3 (C, C-4), 164.4 (C, C-2), 170.8 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3086 (w), 2945 (w), 1657 (m, C=O), 1607 (m), 1589 (m), 1471 (w), 1447 (m), 1354 (m), 1309 (w), 1240 (w), 1197 (s), 1130 (s), 1060 (m), 1037 (m), 1016

(m), 966 (s), 864 (m), 808 (s), 756 (m), 683 (m), 596 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{F}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 328.0228; gef. 328.0231.

II. Ethyl-4-hydroxy-6-methyl-2-trifluormethylsulfonyloxybenzoat, farblose Flüssigkeit (92.0 mg, 280  $\mu\text{mol}$ , 22 %):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.37-1.41 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H, 7-H), 4.37-4.42 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.20 (bs, 1H, 4-OH), 6.64-6.65 (m, 1H, 3-H), 6.69-6.70 (m, 1H, 5-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 62.1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 106.9 (d,  $J$  = 1.3 Hz, CH, C-3), 117.5 (CH, C-5), 119.7 (C, C-6), 113.7-123.3 ( $\text{CF}_3$ , q,  $^1J_{\text{C,F}}$  = 321 Hz, 2-OTf), 141.7 (C, C-1), 148.0 (C, C-2), 157.8 (C, C-4), 165.3 (C, C=O, C-8) ppm. HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{F}_3\text{S}$  ( $\text{M}^+$ ): 328.0228; gef. 328.0230.

#### Ethyl-2-methoxy-6-methyl-4-trifluormethylsulfonyloxybenzoat (60)

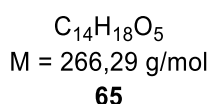
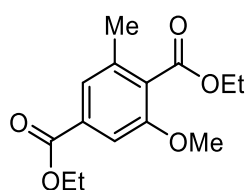


Zu einer Suspension von **58** (500 mg, 1.6 mmol, 1.0 Äq.) und Kaliumcarbonat (879 mg, 6.4 mmol, 4.0 Äq.) in Aceton (15 mL) wurde bei 0 °C Methyljodid (490  $\mu\text{L}$ , 8.0 mmol, 5.0 Äq.) getropft. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1), durch Celite® filtriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc (30 mL) aufgenommen und mit ges., wss. NaCl-Lösung (2 x 30 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 6:1) gereinigt und **60** als farbloses Öl (507 mg, 1.4 mmol, 93 %) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.36-1.40 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.33 (s, 3H, 7-H), 3.84 (s, 3H, 2- $\text{OCH}_3$ ), 4.37-4.43 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.65 (m, 1H, 3-H), 6.72-6.73 (m, 1H, 5-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.3 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 56.3 ( $\text{CH}_3$ , 2- $\text{OCH}_3$ ), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 102.4 (CH, C-3), 114.7 (CH, C-5), 113.9-123.5 ( $\text{CF}_3$ , q,  $^1J_{\text{C,F}}$  = 321 Hz, 4-OTf), 124.2 (C, C-1), 138.6 (C, C-6), 150.2 (C, C-4), 157.7 (C, C-2), 166.8 (C, C=O, C-8)

ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2984 (w), 1732 (m, C=O), 1595 (s), 1465 (w), 1419 (s), 1316 (w), 1267 (m), 1246 (m), 1207 (s), 1140 (m), 1125 (s), 1092 (s), 1013 (w), 968 (s), 937 (w), 871 (m), 818 (s), 763 (w), 683 (m), 594 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{F}_3\text{S}$   $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ : 365.0283; gef. 365.0281.

### Diethyl-2-methoxy-6-methylterephthalat (65)



#### Variante A:

Eine Lösung von **60** (50.0 mg, 146  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), EtOH (43  $\mu\text{L}$ , 7.0  $\mu\text{mol}$ , 4.9 Äq.) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (67  $\mu\text{L}$ , 500  $\mu\text{mol}$ , 3.2 Äq.) in DMF (400  $\mu\text{L}$ ) wurde entgast. Anschließend wurden  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1.70 mg, 7.8  $\mu\text{mol}$ , 5.1 mol%) und dppf (4.20 mg, 7.6  $\mu\text{mol}$ , 5.0 mol%) zur Lösung hinzugegeben und für ca. 5 min CO-Gas durch das Reaktionsgemisch geleitet. Unter CO-Atmosphäre wurde das Gemisch zunächst für 1.5 h auf 60 °C und anschließend für 1.5 h auf 80 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1) wurde mit dest. Wasser (1 mL) verdünnt, die Phasen wurden getrennt und mit *t*-Butylmethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 20:1 → 5:1) gereinigt. **65** wurde als farbloses Öl (5.5 mg, 21  $\mu\text{mol}$ , 14 %) isoliert.

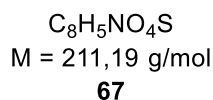
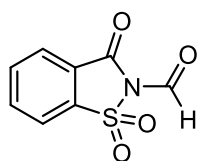
#### Variante B:

Eine Lösung aus **60** (50.0 mg, 200  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), Ethanol (160  $\mu\text{L}$ , 2.8 mmol, 18.0 Äq.) und  $\text{Et}_3\text{N}$  (63  $\mu\text{L}$ , 500  $\mu\text{mol}$ , 3.0 Äq.) in DMF (1.2 mL) wurde entgast. Anschließend wurde  $\text{Pd}(\text{PPh})_3$  (4.40 mg, 3.8  $\mu\text{mol}$ , 2.5 mol%) zugegeben und für ca. 5 min CO-Gas durch das Reaktionsgemisch geleitet. Unter CO-Atmosphäre wurde das Reaktionsgemisch für 15 h auf

50 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1) wurde mit dest. Wasser (1 mL) verdünnt, die Phasen wurden getrennt und mit *t*-Butylmethylether (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc/ 30:1 → 5:1) und **65** als farbloses Öl (2.0 mg, 8 μmol, 5 %) isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.37-1.42 (m, 6H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.33 (s, 3H, 7-H), 3.87 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>), 4.35-4.44 (m, 4H, 2CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.41 (m, 1H, 3-H), 7.50 (m, 1H, 5-H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.1 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>, C-7), 56.1 (CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.4 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 109.3 (CH, C-3), 123.7 (CH, C-5), 128.1 (C, C-1), 132.0 (C, C-4), 136.4 (C, C-6), 156.3 (C, C-2), 166.1 (C, C=O, C-9), 167.7 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2932 (w), 1716 (s, C=O), 1584 (m), 1462 (m), 1412 (m), 1387 (m), 1365 (m), 1321 (s), 1296 (m), 1265 (s), 1229 (s), 1184 (w), 1173 (w), 1123 (s), 1096 (s), 1080 (s), 1024 (s), 955 (w), 932 (w), 885 (w), 868 (w), 847 (w), 766 (s), 631 (w) cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI) *m/z* ber. für C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> (M)<sup>+</sup>: 266.1154; gef. 266.1154.

### ***N*-Formylsaccharin (67)**



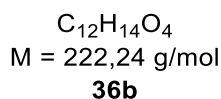
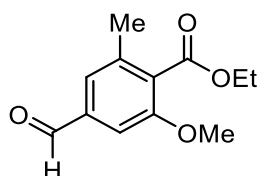
Ameisensäure (1.80 mL, 47.2 mmol, 2.0 Äq.) wurde in einem Schlenkkolben vorgelegt, unter starkem Rühren wurde Essigsäureanhydrid (4.40 mL, 47.2 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 1 h bei 20 °C gerührt. In einem weiteren Schlenkkolben wurde Saccharin (**66**, 4.30 g, 23.6 mmol, 1.0 Äq.) in THF (38 mL) gelöst, Pyridin (240 μL, 2.4 mmol, 0.1 Äq.) zugegeben und das gemischte Anhydrid aus Ameisensäure und Essigsäure bei konstant bleibender Temperatur zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Suspension weitere 3 h bei 20 °C gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methanol und

dest. Wasser gewaschen (Vorsicht: Freiwerden von CO-Gas möglich!). Der Filterkuchen wurde anschließend am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **67** (4.21 g, 19.9 mmol, 84 %) wurde als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 8.21-7.97 (m, 4H,  $\text{C}_{\text{arom.}}$ ), 9.15 (s, 1H,  $\text{CHO}$ ) ppm. Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ ).

### AAV 1: Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Carbonylierung unter Verwendung von *N*-Formylsaccharin (**67**)

#### Ethyl-4-Formyl-2-methoxy-6-methylbenzoat (**36b**)



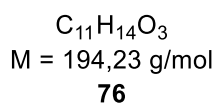
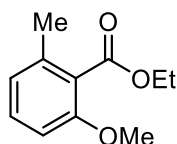
In einen 10-mL-Schlenkfinger wurden  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (s. Tabelle x), Ligand (s. Tabelle x), *N*-Formylsaccharin (**67**, 46.3 mg, 219  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) und Natriumcarbonat (23.2 mg, 219  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) gegeben. Der Schlenkfinger wurde dann dreimal evakuiert und mit Stickstoff gespült. In einem weiteren Schlenkkolben wurde eine Lösung aus **60** (50.0 mg, 146  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und Triethylsilan (30.0  $\mu\text{L}$ , 248  $\mu\text{mol}$ , 1.7 Äq.) in DMF (0.5 mL) dreimal entgast. Diese wurde zum Feststoffgemisch im ersteren Schlenkfinger zugegeben und sofort mit einem Glasstopfen fest verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei 25 °C gerührt, danach auf 75 °C erhitzt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1) wurde die Reaktionslösung mit *t*-Butylmethylether (1 mL) verdünnt, mit dest. Wasser gewaschen (3 x 2 mL), die wss. Phase mit *t*-Butylmethylether (3 x 2 mL) extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels *in vacuo*, wurde der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc/ 10:1). Es wurden drei Fraktionen isoliert.



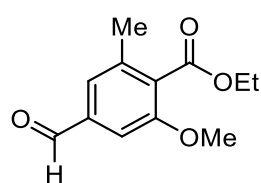
**Tabelle 7:** Palladium-katalysierten Carbonylierung unter Verwendung von N-Formylsaccharin als Formylierungsreagenz nach AAV 1.

Eintrag	Pd(OAc) <sub>2</sub> (mol%)	Ligand	67 (Äq.)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (Äq.)	Et <sub>3</sub> SiH (Äq.)	Ausbeute (%)		
						36b	76	21b
1 <sup>a</sup>	3	dppb (4.5 mol%)	1.5	1.5	1.3	Spuren	99	- <sup>b</sup>
2 <sup>a</sup>	10	dppb (13 mol%)	1.5	1.5	1.3	Spuren	99	- <sup>b</sup>
3 <sup>a</sup>	15	dppb (20 mol%)	1.5	1.5	1.3	Spuren	37	Spuren
4 <sup>a,c</sup>	30	dppb (40 mol%)	1.5	1.5	1.3	Spuren	Spuren	- <sup>b</sup>
5	3	dppb (4.5 mol%)	1.5	1.5	1.3	4	64	7
6	10	dppb (13 mol%)	1.5	1.5	1.3	8	50	14
7	30	dppb (4.5 mol%)	1.5	1.5	1.3	16	52	- <sup>b</sup>
8	3	dppf (4.5 mol%)	3.0	3.0	1.7	4	73	Spuren
9	30	dppf (4.5 mol%)	3.0	3.0	1.7	13	55	- <sup>b</sup>

<sup>a</sup> vorherige Zugabe von DMF zum Feststoffgemisch aus Palladium(II)diacetat, Ligand, N-Formylsaccharin und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Erst dann Zugabe des Substrats **60** in DMF. <sup>b</sup> Verbindung **21b** nicht isoliert. <sup>c</sup> 52 % re-isoliertes Substrat.

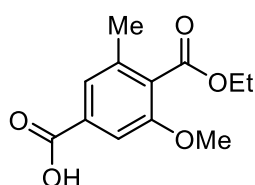


I. Ethyl-2-methoxy-6-methylbenzoat (**76**) AAV1, Eintrag 6: farbloses Öl (42.8 mg, 220 μmol, 50 %): <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.36-1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, 7-H), 3.81 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>), 4.37-4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 7.21-7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H, 4-H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>, C-7), 55.8 (CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>), 61.0 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 108.4 (CH, C-5), 122.3 (CH, C-3), 124.0 (C, C-1), 130.1 (CH, C-4), 136.2 (C, C-6), 156.3 (C, C-2), 168.3 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2980 (s), 1724 (s, C=O), 1584 (s), 1472 (s), 1439 (s), 1387 (s), 1366 (s), 1262 (s), 1171 (s), 1107 (s), 1090 (s), 1067 (s), 1003 (s), 914 (s), 853 (s), 777 (s), 733 (s), 619 (s) cm<sup>-1</sup>. HRMS (EI) m/z ber. für C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup>: 194.0943; gef. 194.0942.



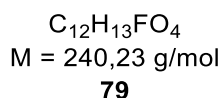
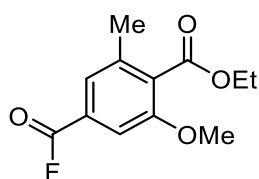
$C_{12}H_{14}O_4$   
 M = 222,24 g/mol  
**36b**

II. Ethyl-4-Formyl-2-methoxy-6-methylbenzoat (**36b**), AAV1, Eintrag 6: farbloses Öl, (8.00 mg, 35.0  $\mu$ mol, 8 %):  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.37-1.41 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 2.37 (s, 3H, 7-H), 3.89 (s, 3H, 2- $OCH_3$ ), 4.40-4.45 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 7.27 (bs, 1H, 3-H), 7.31 (bs, 1H, 5-H), 9.95 (s, 1H, CHO).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.2 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 19.0 ( $CH_3$ , C-7), 56.1 ( $CH_3$ , 2- $OCH_3$ ), 61.6 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 107.2 (CH, C-3), 125.8 (CH, C-5), 129.6 (C, C-1), 137.2 (C, C-6), 137.7 (C, C-4), 156.9 (C, C-2), 167.3 (C, C=O, C-8), 191.7 (C, CHO, C-9). IR:  $\tilde{\nu}$  = 2924 (w), 1712 (s, C=O), 1685 (m), 1581 (m), 1462 (m), 1422 (m), 1260 (s), 1078 (s), 980 (m), 883 (m), 772 (m), 731 (m), 704 (m)  $cm^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $C_{12}H_{14}O_4$  (M) $^+$ : 222.0892; gef. 222.0892.



$C_{12}H_{14}O_5$   
 M = 238,24 g/mol  
**21b**

III. 4-(Ethoxycarbonyl)-3-methoxy-5-methylbenzoesäure (**21b**), AAV1, Eintrag 6: farbloser Feststoff (14.8 mg, 62.0  $\mu$ mol, 14 %, Schmp. 154  $^{\circ}C$ ):  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.38-1.41 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 2.35 (s, 3H, 7-H), 3.89 (s, 3H, 3- $OCH_3$ ), 4.40-4.45 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 7.48 (bs, 2-H), 7.59 (bs, 6-H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.2 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 19.0 ( $CH_3$ , C-7), 56.1 ( $CH_3$ , 3- $OCH_3$ ), 61.5 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 109.7 (CH, C-2), 124.4 (CH, C-6), 129.0 (C, C-1), 130.6 (C, C-5), 136.6 (C, C-4), 156.4 (C, C-3), 167.5 (C, C=O, C-8), 170.9 (C, C=O, C-9) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2924 (w), 1726 (s, C=O), 1684 (s), 1584 (m), 1470 (m), 1413 (m), 1319 (m), 1251 (s), 1130 (m), 1082 (s), 1009 (w), 926 (m), 883 (m), 866 (m), 766 (s), 723 (s), 584 (m)  $cm^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $C_{12}H_{14}O_5$  (M) $^+$ : 238.0841; gef. 238.0844.

**Ethyl-4-(fluorocarbonyl)-2-methoxy-6-methylbenzoat (79)**

In einen 10-mL-Schlenkfinger wurden  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (2.90 mg, 13.0  $\mu\text{mol}$ , 3 mol% ), Xanthphos (11.6 mg, 20.0  $\mu\text{mol}$ , 4.5 mol%), *N*-Formylsaccharin (**67**, 111 mg, 526  $\mu\text{mol}$ , 1.2 Äq.) und Kaliumfluorid (63.8 mg, 1.10  $\mu\text{mol}$ , 2.5 Äq.) gegeben, dreimal evakuiert und mit Stickstoff gespült. In einem weiteren Schlenkkolben wurde eine Lösung aus **60** (150 mg, 439  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in DMF (0.5 mL) dreimal entgast. Diese wurde zum Feststoffgemisch im ersten Schlenkfinger gegeben und dieser sofort mit einem Glasstopfen fest verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde 10 min bei 25 °C gerührt, danach auf 75 °C erhitzt und 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1) wurde die Reaktionslösung mit *t*-Butylmethylether (1 mL) verdünnt, mit dest. Wasser gewaschen (3 x 2 mL), die wss. Phase mit *t*-Butylmethylether (3 x 2 mL) extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1) gereinigt. Es wurden drei Fraktionen isoliert:

I. Ethyl-2-methoxy-6-methyl-4-trifluormethylsulfonyloxybenzoat (**60**, 61.5 mg, 179  $\mu\text{mol}$ , 41 %). Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ ).

In einer Mischfraktion wurden folgende Substanzen erhalten. Ihre Ausbeute wurden anhand der Auswaage und ihrer Integrale des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums bestimmt.

Ila. Ethyl-2-methoxy-6-methylbenzoat (**76**, 4.60 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 5 %). Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ , vgl. S. 132).

Ilb. Ethyl-4-(fluorocarbonyl)-2-methoxy-6-methylbenzoat (**79**, 3.00 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 3 %)

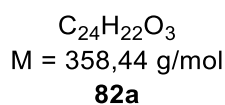
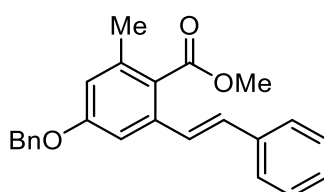
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.37-1.40 (m, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.35 (s, 3H, 7-H), 3.88 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>), 4.40-4.45 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.38 (s, 1H, 3-H), 7.52 (m, 1H, 5-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.3 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>, C-7), 56.2 (CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>), 61.7 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 110.7 (CH, d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 4.5 Hz, C-3), 125.6 (C, d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.1 Hz, C-5), 130.6 (C, C-4), 137.3 (C, C-1), 156.6 (C, C-2), 155.1-158.6 (C, d, <sup>1</sup>J<sub>C,F</sub> = 344.9 Hz, C=O, C-9), 166.8 (C, C=O, C-8). <sup>19</sup>F-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = -73.8 ppm. HRMS (EI) *m/z* ber. für C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>4</sub> (M)<sup>+</sup>: 240.0798; gef. 240.0798.

III. 4-(Ethoxycarbonyl)-3-methoxy-5-methylbenzoesäure (**21b**, 18.9 mg, 92.0  $\mu$ mol, 21 %).  
Identifikation durch Spektrenvergleich (<sup>1</sup>H-NMR, vgl. S. 133)

### Untersuchungen zur Synthese von Styrylbenzoaten durch Suzuki-Reaktionen:

#### Methyl-(*E*)-4-(benzyloxy)-2-methyl-6-styrylbenzoat (**82a**)



Variante A:

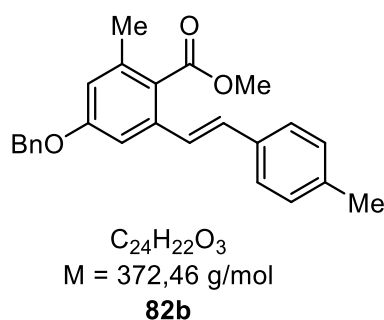
Verbindung **63** (100 mg, 240  $\mu$ mol, 1.0 Äq.), *trans*-Styrylboronsäure (**81a**, 218 mg, 1.5 mmol, 6.0 Äq.), und Natriumcarbonat (119 mg, 1.1 mmol, 2.3 Äq.) wurden in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol/Ethanol/H<sub>2</sub>O (Verhältnis: 2:1:1/ 8 mL) gelöst, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10.0 mg, 9.0  $\mu$ mol, 3.5 mol%) wurde zugegeben und die Suspension 6 h bei 32 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1), wurde mit EtOAc (10 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit dest. Wasser und wss., ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1) gereinigt. Das Produkt **82a** wurde als weißer Feststoff (78.9 mg, 220  $\mu$ mol, 92 %) isoliert.

Variante B:

Verbindung **63** (50.0 mg, 124  $\mu$ mol, 1.0 Äq.), *trans*-Styrylboronsäure (**81a**, 20.0 mg, 140  $\mu$ mol, 1.1 Äq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.30 mg, 3.7  $\mu$ mol, 3 mol%), und Natriumbromid (12.8 mg, 124  $\mu$ mol,

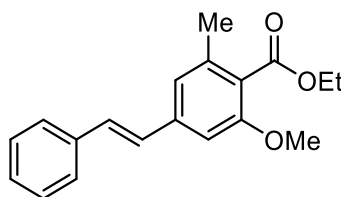
1.0 Äq.) wurden in entgastem Toluol (0.5 mL) gelöst. Kaliumfluorid (14.4 mg, 250  $\mu\text{mol}$ , 2.0 Äq.) wurde in entgastem dest. Wasser (0.25 mL) gelöst, die Lösung zum Reaktionsgemisch getropft und dieses 24 h bei 100 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Die Reaktion wurde mit dest. Wasser (2 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wss. Phase mit PE (2 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit ges., wss. NaCl-Lösung gewaschen (3 x 6 mL), über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EtOAc/10:1 $\rightarrow$ 2:1) gereinigt und Verbindung **82a** als farbloses Öl (28.5 mg, 79.6  $\mu\text{mol}$ , 23 %) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  = 2.45 (s, 3H, 7-H), 3.92 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 5.08 (s, 2H, 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.73-6.74 (m, 1H, 3-H), 6.85-6.86 (m, 1H, 5-H), 7.10-7.39 (m, 12H, CH, 9-H, 10-H, Ar, 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ).  
 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  = 21.0 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 70.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 106.5 (CH, C-3), 116.8 (CH, C-5), 118.9 (C, C-6), 120.1 (C, C-1'), 127.6 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.7 (2CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 130.0 [2CH, C=C, C-9(10)], 135.4 (C, 4- $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 141.9 (C, C-1), 148.3 (C, C-4), 160.5 (C, C-2), 165.2 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2951 (w), 1721 (s, C=O), 1614 (m), 1595 (m), 1578 (m), 1497 (m), 1452 (s), 1422 (s), 1383 (w), 1317(m), 1269 (s), 1244 (m), 1207 (s), 1144 (s), 1096 (m), 1051 (m), 1028 (w), 1015 (w), 980 (m), 961 (m), 912 (w), 841 (w), 814 (m), 752 (w), 735 (m), 694 (s), 660 (w), 602 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}_3$  [(M+Na) $^+$ ]: 381.1467; gef. 381.1465.

**Methyl-(E)-4-(benzyloxy)-2-methyl-6-(4-methylstyryl)benzoat (82b)**

Verbindung **63** (50.0 mg, 124  $\mu$ mol, 1.0 Äq.), 4-Methyl-*trans*-styrylboronsäure (**81b**, 20.0 mg, 140  $\mu$ mol, 1.1 Äq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.30 mg, 3.7  $\mu$ mol, 3 mol%), und Natriumbromid (12.8 mg, 124  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) wurden in entgastem Toluol (0.5 mL) gelöst. Kaliumfluorid (14.4 mg, 250  $\mu$ mol, 2.0 Äq.) wurde in entgastem dest. Wasser (0.25 mL) gelöst, die Lösung zum Reaktionsgemisch getropft und dieses 24 h bei 100 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Die Reaktion wurde mit dest. Wasser (2 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wss. Phase mit PE (2 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit wss., ges. NaCl-Lösung gewaschen (3 x 6 mL), über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/10:1→2:1) gereinigt und Verbindung **82b** als gelbes, viskoses Öl (47.1 mg, 126  $\mu$ mol, 95 %) isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.34 (s, 3H, 7-H), 2.36 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.12 (s, 2H, 4-CH<sub>2</sub>Ph), 6.75-6.76 (m, CH, 3-H), 6.94-7.04 [m, 2H, 9(10)-H], 7.10 (m, 1H, 5-H), 7.13-7.20 (m, 4H, Ar), 7.36-7.38 (m, 3H, Ar), 7.43-7.45 (m, 2H, Ar). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 20.3 (CH<sub>3</sub>, C-7), 21.2 (CH<sub>3</sub>, 4'-CH<sub>3</sub>), 52.0 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 70.0 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 109.0 (CH, C-3), 115.9 (CH, C-5), 124.9 (CH, C-9), 126.6 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 129.4 (CH, Ar), 131.4 (CH, C-10), 134.3 (C, Ar), 136.6 (C, Ar), 137.5 (C, Ar), 137.8 (C, Ar), 137.9 (C, C-1), 159.4 (C, C-4), 170.0 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2922, 1721 (s, C=O), 1595 (s), 1512 (w), 1454 (m), 1425 (m), 1314 (w), 1267 (s), 1209 (m), 1152 (s), 1096 (m), 1051 (m), 1081 (m), 961 (m), 847 (w), 814 (m), 804 (m), 733 (s), 698 (s), 602 (m), 496 (m) cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI) *m/z* ber. für C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub> [(M+Na)<sup>+</sup>]: 395.1623; gef. 395.1623.

**Ethyl-(*E*)-2-methoxy-6-methyl-4-styrylbenzoat (83)**

$C_{19}H_{20}O_3$   
 $M = 296,37 \text{ g/mol}$

**83**

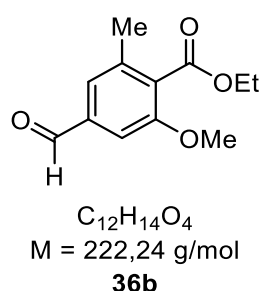
Triflat **60** (200 mg, 600  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol/Ethanol/ $H_2O$  (2:1:1, 18 mL) gelöst und die Lösung entgast. *trans*-Styrylboronsäure (**81a**, 541 mg, 3.7 mmol, 6.0 Äq.), Natriumcarbonat (148 mg, 1.4 mmol, 2.3 Äq.) und  $Pd(PPh_3)_4$  (25.0 mg, 21.0  $\mu\text{mol}$ , 3.5 mol%) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei 40 °C, weitere 3 h bei 90 °C (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1) gerührt. Die Lösung wurde mit EtOAc (30 mL) verdünnt und mit dest. Wasser (3 x 30 mL) und mit ges., wss. NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase wurde über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 20:1  $\rightarrow$  5:1) gereinigt. Die Zielverbindung **83** wurde als weißer Feststoff (180 mg, 600  $\mu\text{mol}$ , 100 %, Schmp. 101.9 °C, Umkristallisation aus Ethanol) isoliert.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.37-1.41 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 2.33 (s, 3H, 7-H), 3.88 (s, 3H, 2- $OCH_3$ ), 4.43-4.38 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 6.90 (s, 1H, 3-H), 6.96 (s, 1H, 5-H), 7.13-7.02 [d,  $J$  = 16.3 Hz, 2H, 9(10)-H], 7.30-7.26 (m, 1H, 4'-H), 7.39-7.35 [m, 2H, 3'(5')-H], 7.53-7.51 [m, 2H, 2'(6')-H].  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.3 ( $CH_3$ ,  $CO_2OCH_2CH_3$ ), 19.3 ( $CH_3$ , C-7), 55.9 ( $CH_3$ , 2- $OCH_3$ ), 61.1 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 106.4 (CH, C-3), 120.7 (CH, C-5), 123.1 (C, C-1), 126.6 [2CH, C-2'(6')], 127.8 (CH, C-9), 128.1 (CH, C-4'), 128.7 [2CH, C-3'(5')], 129.8 (CH, C-7), 136.7 (C, C-3), 139.4 (C, C-6), 136.9 (C, C-4), 156.8 (C, C-2), 168.2 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2980 (w), 1726 (s, C=O), 1605 (m), 1578 (w), 1570 (m), 1497 (w), 1462 (m), 1418 (m), 1381 (w), 1361 (w), 1346 (w), 1321 (w), 1260 (s), 1242 (m), 1211 (w), 1169 (m), 1098 (m), 1074 (s), 1032 (s), 1010 (m), 986 (w), 970 (m), 935 (w), 872 (w), 864 (m), 852 (w), 829 (m), 772 (w), 750 (w), 692 (s), 628 (m)  $cm^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  ber. für  $C_{19}H_{20}O_3$  [(M+Na) $^+$ ]: 296.1310; gef. 319.1313.

$C_{19}H_{20}O_3$ , Kristallform: weiße Plättchen, Molekulargewicht 296.37 g/mol. Kristallsystem orthorhombisch. Raumgruppe  $Pca2_1$ ,  $a = 18.2365(14) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.8304(7) \text{ \AA}$ ,  $c = 22.877(2) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 3266.8(5) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 8$ ,  $d_{\text{ber}} = 1.205 \text{ g/cm}^3$ ,  $F(000) = 1264$ ,  $\mu = 0.080 \text{ mm}^{-1}$  Bruker Smart X2S Diffraktometer,  $T = 300(2) \text{ K}$ ,  $MoK\alpha$  Strahlung =  $0.71073 \text{ \AA}$ ,  $\Theta$ -Bereich der Datenerfassung  $1.78$  to  $25.09^\circ$ , gemessene Reflexe 31538 ( $-19 \leq h \leq 21$ ,  $-9 \leq k \leq 9$ ,  $-27 \leq l \leq 27$ ), Reflexe/Parameter/Restriktionen 5572 / 1 / 183, Strukturauflösung und -verfeinerung mit SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014), Verfeinerungsmethode Full-matrix-least-square, Multi-Scan Absorptionskorrektur (SADABS), Goodness-of-fit ( $F^2$ ) 2.495,  $R1 = 0.2447$   $I > 2\sigma(I)$ ,  $wR2 = 0.5741$  (alle Daten), größtes Differenzdichtemaximum und -minimum  $1.737$  und  $-0.571 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$

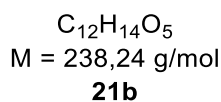
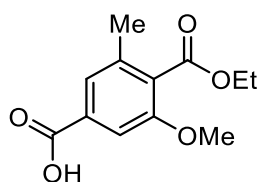
## Spaltung einer Styryldoppelbindung und anschließende Oxidation zu Carbonsäure **21b**

### Ethyl-4-formyl-2-methoxy-6-methylbenzoat (**36b**)

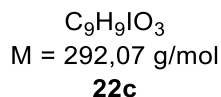
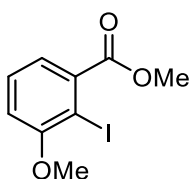


Zu einer Suspension von **83** (50.0 mg,  $169 \mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und  $RuCl_3$  (1.20 mg,  $6 \mu\text{mol}$ , 3.5 mol%) in Acetonitril (3 mL) und dest. Wasser (1.5 mL) wurden Oxone® (78.0 mg,  $254 \mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) und  $NaHCO_3$  (65.5 mg,  $780 \mu\text{mol}$ , 4.6 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei  $25^\circ\text{C}$  (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1) gerührt und mit ges., wss.  $Na_2S_2O_3$ -Lösung (3 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase mit  $CH_2Cl_2$  (2 x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser und ges., wss.  $NaCl$ -Lösung (je 10 mL) gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt. Aldehyd **36b** konnte als farbloses Öl erhalten werden (18.7 mg,  $84.0 \mu\text{mol}$ , 50 %). Die Identifikation des Produkts **36b** erfolgte durch Spektrenvergleich ( $^1H$ -,  $^{13}C$ -NMR, vgl. S. 133).



**4-(Ethoxycarbonyl)-3-methoxy-5-methylbenzoesäure (21b)**

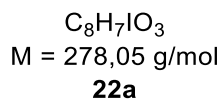
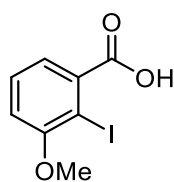
Zu **36b** (19.0 mg, 84.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in DMF (800  $\mu\text{L}$ ) wurde portionsweise Oxone<sup>®</sup> (26.0 mg, 84.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) gegeben und die Mischung 3 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 1:1). Das Reaktionsgemisch wurde mit einigen Tropfen 1N-Salzsäure versetzt, mit EtOAc (1 mL) verdünnt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit 1N-Salzsäure (3 x 2 mL) und ges., wss. NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 4:1 → 1:1 → EtOAc) gereinigt. Verbindung **21b** wurde als farbloser Feststoff (19.0 mg, 79.8  $\mu\text{mol}$ , 95 %) isoliert. Die Identifikation erfolgte durch Spektrenvergleich (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR, vgl. S. 133).

**Synthese von *m*-Anissäurederivaten als Vorläufer des C-Rings****Methyl-2-iod-3-methoxybenzoat (22c)**

Verbindung **34** (2.00 g, 12.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in 6 M-Salzsäure (40 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und eine eisgekühlte Lösung von Natriumnitrit (960 mg, 14.0 mmol, 1.2 Äq.) in dest. Wasser (20 mL) vorsichtig hinzugegeben. Die orange Lösung wurde zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Kaliumiodid (5.97 g, 36.0 mmol, 3.0 Äq.) in dest. Wasser (50 mL) gegeben. Nach Beenden der Reaktion (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 1:1) wurde mit *t*-Butylmethylether (100 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit ges., wss. NaHSO<sub>3</sub>-Lösung

(3 x 100 mL), dest. Wasser (2 x 100 mL) und ges., wss. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in DMF (25 mL) aufgenommen, Kaliumcarbonat (2.82 mg, 20.4 mmol, 1.7 Äq.) und Methyljodid (2.0 mL, 31.2 mmol, 2.6 Äq.) wurden hinzugefügt und die Suspension 16 h bei 20 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 1:1). Das Reaktionsgemisch wurde mit dest. Wasser (30 mL) verdünnt und mit *t*-Butylmethylether (30 mL) extrahiert. Die Phasen wurden getrennt und die organische Phase mit ges., wss. NaCl-Lösung (5 x 30 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 8:1) gereinigt und **22c** konnte als weißer Feststoff (2.89 g, 98.0 mmol, 82 %) isoliert werden. Die Identifikation erfolgte durch Spektrenvergleich (<sup>1</sup>H-NMR).<sup>[50]</sup>

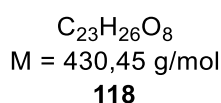
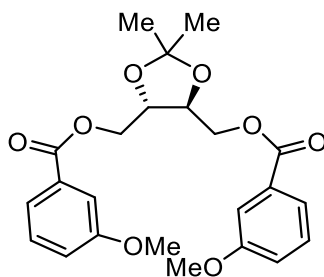
### 2-Iod-3-methoxybenzoesäure (**22a**)



Zu einer Suspension von Aromat **22c** (2.80 g, 9.5 mmol, 1.0 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch (3:1) aus Methanol (102 mL) und dest. Wasser (34 mL) wurde Lithiumhydroxid (3.40 g, 143 mmol, 15 Äq.) gegeben und die Mischung für 16 h gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Die Reaktion wurde mit 30 %iger Salzsäure angesäuert. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase mit *t*-Butylmethylether extrahiert (3 x 150 mL). Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit dest. Wasser (2 x 150 mL), ges., wss. NaCl-Lösung (2 x 150 mL) gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und Verbindung **22a** als weißer Feststoff (2.53 g, 9.1 mmol, 96 %) blieb zurück. Die Identifikation erfolgte durch Spektrenvergleich (<sup>1</sup>H-NMR).<sup>[50]</sup>

## Veresterung der Auxiliare 23-25 mit Vorläufer 22 als Substrate für die Modellversuche zur Biaryl-Kupplung

### (-)-(2''S,3''S)-2'',3''-O-(Isopropyliden)-butan-bis-3-methoxybenzoat (**118**)



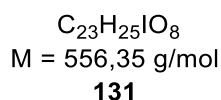
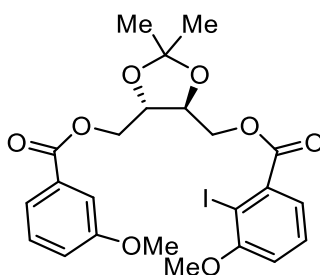
Zu Acetal **xy** (240 mg, 1.5 mmol, 1.0 Äq.) in Pyridin (2.5 mL) wurde Säurechlorid **111** (500 mg, 2.9 mmol, 2.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) bei 0 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 25 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc/ 10:1). Es wurden zwei Fraktionen isoliert.

I. (-)-(2''S,3''S)-2'',3''-O-(Isopropyliden)-butan-bis-3-methoxybenzoat (**118**), gelblich viskoses Öl (311 mg, 723  $\mu\text{mol}$ , 50 %):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.47$  [s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ , 2''(3'')- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.84 [s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ , 3(3')- $\text{OCH}_3$ ], 4.31-4.32 [m, 2H, 2''(3'')-H], 4.48-4.59 [m, 4H, 1''(4'')-H], 7.09-7.12 [m, 2H, 4(4')-H], 7.34 [t,  $J = 8.0$  Hz, 5(5')-H], 7.56-7.57 [m, 2H, 2(2')-H], 7.65 [m, 2H, 6(6')-H].  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.1$  [2 $\text{CH}_3$ , 2''(3'')- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 55.4 [2 $\text{CH}_3$ , 3(3')- $\text{OCH}_3$ ], 64.2 [2 $\text{CH}_2$ , C-1''(4'')], 76.1 [2CH, C-2''(3'')], 110.4 [C, 2''(3'')- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 114.1 [2CH, C-2(2')], 119.8 [2CH, C-4(4')], 122.1 [2CH, C-6(6')], 129.5 [2CH, C-5(5')], 130.9 [2C, C-1(1')], 159.6 [2C, C-3(3')], 166.1 [2C, C=O, C-7(7')] ppm. IR:  $\tilde{\nu} = 3500$  (br), 2986 (w), 2940 (w), 1721 (s, C=O), 1601 (w), 1587 (m), 1489 (m), 1456 (m), 1433 (m), 1321 (m), 1276 (s), 1222 (s), 1166 (m), 1099 (s), 1076 (s), 1045 (s), 989 (m), 845 (m), 754 (s), 682 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_8$  (M)<sup>+</sup>: 430.1628; gef. 430.1629.  $[\alpha]_D^{20} = -8.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

II. (-)-(2''S,3''S)-2'',3''-O-(Isopropyliden)-butan-4''-ol-3-methoxybenzoat (**123**), farbloses viskoses Öl (212 mg, 899  $\mu\text{mol}$ , 61 %):  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.45$ -1.46 [m, 6H, 2''(3'')- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.71-3.76 (m, 1H, 4''-H), 3.85 (s, 3H, 3- $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 4''-OH), 3.88-3.92 (m, 1H, 4''-H), 4.04-4.09 (m, 1H, 2''-H), 4.23-4.26 (m, 1H, 3''-H), 4.44-4.53 [m, 2H, 1''-H], 7.10-7.13

(m, 1H, 4-H), 7.33-7.37 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 5-H), 7.56-7.57 (m, 1H, 2-H), 7.63-7.66 (m, 1H, 6-H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 27.0$  [ $\text{CH}_3$ ,  $2''(3'')\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ ], 27.1 [ $\text{CH}_3$ ,  $2''(3'')\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ ], 55.4 ( $\text{CH}_3$ , 3-O $\text{CH}_3$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ , C-4''), 64.3 ( $\text{CH}$ , C-1''), 75.13 ( $\text{CH}$ , C-3''), 78.3 ( $\text{CH}$ , C-2''), 109.8 [C,  $2''(3'')\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ ], 114.2 ( $\text{CH}$ , C-5), 119.8 ( $\text{CH}$ , C-4), 122.1 ( $\text{CH}$ , C-6), 129.5 ( $\text{CH}$ , C-5), 130.9 (C, C-1), 159.6 (C, C-3), 166.3 (C, C=O, C-7) ppm. IR:  $\tilde{\nu} = 2986$  (w), 2940 (w), 1716 (s, C=O), 1601 (m), 1585 (m), 1489 (m), 1454 (m), 1431 (m), 1371 (m), 1273 (s), 1217 (s), 1095 (m), 1072 (s), 1040 (s), 991 (m), 873 (m), 847 (m), 750 (s), 681 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8$  (M) $^+$ : 296.1260; gef. 296.1263.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**(-)-(2''S,3''S)-2'',3''-O-(Isopropyliden)-butan-4''-(3'-methoxybenzoyloxy)-2-iod-3-methoxybenzoat (131)**



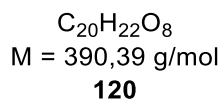
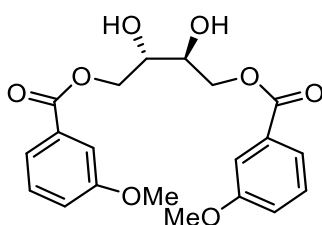
Zu Verbindung **22a** (19.0 mg, 67.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) wurden bei 25 °C DCC (13.8 mg, 67.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) und DMAP (410  $\mu\text{g}$ , 3.4  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) gegeben. Zu der dabei gebildeten Suspension wurde Acetal **123** (20.0 mg, 67.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) hinzugefügt und die Mischung bei 25 °C 24 h gerührt. Nach weiterer Zugabe von DMAP (410  $\mu\text{g}$ , 3.4  $\mu\text{mol}$ , 5 mol%) und Rühren für 6 h (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1) wurde die Reaktionsmischung durch Celite<sup>®</sup> filtriert, die organische Phase mit 1 M-Salzsäure angesäuert, mit ges., wss.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (4 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE:EtOAc/ 10:1  $\rightarrow$  4:1) wurde das Produkt **131** (9.3 mg, 40.0  $\mu\text{mol}$ , 25 %) als bräunliches Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.46 [s, 6H,  $2\text{CH}_3$ ,  $2''(3'')\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.85 (s, 3H,  $3'\text{-OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $3\text{-OCH}_3$ ), 4.34 [m, 2H,  $2''(3'')\text{-H}$ ], 4.61-4.47 [m, 4H,  $1''(4'')\text{-H}$ ], 6.93-6.91 (m, 1H, 4-H), 7.11-7.09 (dd,  $J$  = 2.2, 8.1 Hz, 1H,  $4'\text{-H}$ ), 7.24 (m, 1H, 6-H), 7.36-7.31 [td,  $J$  = 7.9 Hz, 2H,  $5(5')\text{-H}$ ], 7.56 (m, 1H,  $2'\text{-H}$ ), 7.66-7.64 (m, 1H,  $6'\text{-H}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.0 [ $\text{CH}_3$ ,  $2''(3'')\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ ], 27.1 [ $\text{CH}_3$ ,  $2''(3'')\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ ], 55.5 ( $\text{CH}_3$ ,  $3'\text{-OCH}_3$ ), 56.8 ( $\text{CH}_3$ ,  $3\text{-OCH}_3$ ), 64.2 ( $\text{CH}_2$ , C-1''), 64.9 ( $\text{CH}_2$ , C-4''), 75.9 (CH, C-3''), 76.3 (CH, C-2''), 86.7 (C, C-2), 110.4 [C,  $2''(3'')\text{-C}(\text{CH}_3)_2$ ], 113.2 (CH, C-4), 114.1 (CH, C-2'), 119.8 (CH, C-4'), 122.1 (CH, C-6'), 122.5 (CH, C-6), 129.3 (CH, C-5'), 129.5 (CH, C-5), 130.9 (C, C-1), 138.2 (C, C-1'), 158.7 (C, C-3), 159.6 (C, C-3'), 166.1 (C, C=O, C-7'), 167.1 (C, C=O, C-7) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2922 (m), 2850 (w), 1726 (s, C=O), 1686 (m), 1566 (w), 1462 (m), 1449 (s), 1286 (s), 1265 (s), 1180 (m), 1150 (m), 1047 (s), 1039 (s), 932 (m), 804 (m), 750 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{IO}_8$  ( $\text{M}$ ) $^+$ : 556.0594; gef. 556.0602.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = -4.77 ( $c$  = 0.88,  $\text{CHCl}_3$ ).

### Modellversuche zur stereoselektiven Biaryl-Kupplungen

#### Untersuchungen zur oxidativen Kupplung mit $\text{MoCl}_5$

#### (2''S,3''S)-2'',3''-Dihydroxybutan-bis-3-methoxybenzoat (**120**)



Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von  $\text{MoCl}_5$  (44.4 mg, 162  $\mu\text{mol}$ , 1.4 Äq.) und  $\text{TiCl}_4$  (162  $\mu\text{L}$ , 162  $\mu\text{mol}$ , 1.4 Äq., 1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) wurde **118** (50.0 mg, 116  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde bei 0 °C für 30 min gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 2:1), dann wurde ges., wss.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) zugegeben und weitere 5 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges., wss.  $\text{NaCl}$ -Lösung (30 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt

und der Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1) gereinigt. Als Hauptfraktion wurde ein Gemisch Verbindung **120** und mehreren Nebenprodukten isoliert (15.8 mg, 32 %). Das gewünschte Produkt konnte nicht isoliert werden.

(2*S*,3*S*)-2,3-Dihydroxybutan-bis-3-methoxybenzoat (**120**)  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.82-3.85 [m, 2H, 2''(3'')-OH], 3.86-3.87 [m, 6H, 3(3')-OCH<sub>3</sub>], 4.02-4.14 [m, 2H, 2''(3'')-H], 4.45-4.64 [m, 4H, 1''-H, 4''-H], 7.11-7.15 [m, 2H, 4(4')-H], 7.34-7.38 [m, 2H, 6(6')-H], 7.55-7.58 [m, 2H, 2(2')-H], 7.64-7.68 [m, 2H, 5(5')-H].  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.5 [2CH<sub>3</sub>, 3(3')-OCH<sub>3</sub>], 65.9 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 66.3 (CH<sub>2</sub>, C-4''), 69.6 (CH, C-2''), 70.7 (CH, C-3''), 114.2 [CH, C-2(2')], 119.8 [2CH, C-4(4')], 122.1 [2CH, C-6(6')], 129.5 [2CH, C-5(5')], 130.8 [C, C-1(1')], 159.6 [2C, C-3(3')], 166.8 [2C, C=O, C-7(7')] ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3414 (br), 3364 (br), 3015 (w), 2962 (w), 1705 (s, C=O), 1584 (m), 1485 (w), 1452 (m), 1284 (s), 1269 (s), 1227 (s), 1132 (m), 1105 (s), 1038 (s), 1003 (m), 980 (m), 893 (m), 750 (s), 678 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_8$  (M)<sup>+</sup>: 390.1315; gef. 390.1317.

### Oxidative Biaryl-Kupplung mit einem $\text{CuCl}_2$ -Komplex

Eine Reaktionsmischung aus  $\text{CuCl}_2$  (47.0 mg, 350  $\mu\text{mol}$ , 5.0 Äq.) und *n*-Butylamin (102 mg, 1.4 mmol, 20.0 Äq.) wurde in MeOH (1.6 mL) gelöst und 30 min bei 20 °C zur Bildung einer blauen Lösung des  $\text{CuCl}_2 \cdot n\text{-BuNH}_2$ -Komplex. Verbindung **118** (30.0 mg, 70.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) wurde in MeOH (1.6 mL) gelöst, zur Lösung des Kupferkomplex hinzugefügt und 30 min bei 20 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Diethylether (3 mL) verdünnt und mit 1 M-Salzsäure angesäuert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der wss. Rückstand mit *t*-Butylmethylether (3 x 1.5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 M-Salzsäure, dest. Wasser und ges., wss. NaCl-Lösung (je 3 mL) gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc/ 10:1). Es wurden zwei Fraktionen isoliert, die nicht das gewünschte Produkt enthielten.

I. Methyl-3-methoxybenzoat (**124**), gelblicher Feststoff (8.10 mg, 48.0  $\mu\text{mol}$ , 69 %). Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ ).<sup>[121]</sup>

II. (-)-(2''*S*,3''*S*)-2'',3''-*O*-Isopropyliden)-butan-4''-ol-3-methoxybenzoat (**123**), farbloses Öl (6.20 mg, 20.9  $\mu\text{mol}$ , 30 %). Identifikation durch Spektrenvergleich ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , vgl. S. 143).

### Pd-vermittelte Biaryl-Kupplung an **131**

Eine Suspension von **131** (8.8 mg, 15.8  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.10 mg, 4.7  $\mu\text{mol}$ , 30 mol%), PPh<sub>3</sub> (2.5 mg, 9.5  $\mu\text{mol}$ , 60 mol%), Pivalinsäure (4.84 mg, 47.4  $\mu\text{mol}$ , 3.0 Äq.) und Natriumcarbonat (2.50 mg, 23.7  $\mu\text{mol}$ , 1.5 Äq.) in DMA (780  $\mu\text{L}$ ) wurde 20 min auf 110 °C erhitzt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Nach Abkühlen auf 0 °C wurde mit dest. Wasser (1 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Von dem Rückstand wurde ein Roh-NMR gemessen. Auf eine Aufreinigung der enthaltenen Substanzen und die Bestimmung der Ausbeute musste auf Grund der geringen Substanzmenge verzichtet werden. Das Produkt wurde als **118** mittels Spektrenvergleich (<sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-, NOE-, HSQC-, HMBC-NMR, vgl. S. 143) identifiziert.

### Palladium-katalysierte Sonogashira-Kreuzkupplung zur Synthese von Tolanen

#### AAV2: Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Sonogashira-Kreuzkupplung zur Synthese von Tolanen:

Variante A:

Verbindung **60** (20.0 mg, 58.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), Alkin **142** (10.0  $\mu\text{L}$ , 81.0  $\mu\text{mol}$ , 1.4 Äq.), Pd-Katalysator (s. Tabelle 8) und Triethylamin (35  $\mu\text{L}$ ) wurden in DMF (2 mL) 4 h bei 90 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 10:1). Das Reaktionsgemisch wurde mit dest. Wasser (2 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wss. Phase wurde mit einem PE/EtOAc-Gemisch (1:1) extrahiert (3 x 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit dest. Wasser (4 x 15 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 20:1) gereinigt.

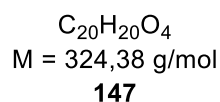
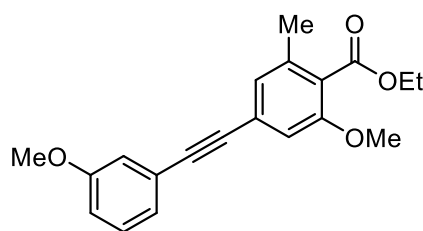
Variante B:

Verbindung **60** (20.0 mg, 58  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.), Alkin **142** (9.0  $\mu\text{L}$ , 82  $\mu\text{mol}$ , 1.4 Äq.), Pd-Katalysator (s. Tabelle 8, 2.9  $\mu\text{mol}$ , 5.0 mol%), CuI (s. Tabelle 8) und Triethylamin (33  $\mu\text{L}$ ) wurden in DMF (1 mL) 4 h bei 90 °C gerührt (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1). Das Reaktionsgemisch wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) verdünnt und mit ges., wss.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (3 x 5 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 20:1) gereinigt.

**Tabelle 8:** Untersuchungen zur Palladium-katalysierten Sonogashira-Kreuzkupplung

Eintrag	Substrat	Alkin (1.4 Äq.)	Katalysator	Co-Katalysator	Produkt	Ausbeute [%]
1	<b>60</b>	<b>142</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.9 mol%)	-/-	<b>147</b>	56
2	<b>60</b>	<b>142</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.9 mol%)	-/-	<b>147</b>	66
3	<b>60</b>	<b>143</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.9 mol%)	-/-	<b>148</b>	85
4	<b>59</b>	<b>142</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.9 mol%)	-/-	<b>149</b>	73
5	<b>57</b>	<b>142</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.9 mol%)	-/-	<b>150</b>	41
6	<b>60</b>	<b>142</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5 mol%)	CuI (10 mol%)	<b>147</b>	67
7	<b>60</b>	<b>142</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%)	CuI (10 mol%)	<b>147</b>	100
8	<b>60</b>	<b>143</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%)	CuI (10 mol%)	<b>148</b>	99
9	<b>58</b>	<b>143</b>	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mol%)	CuI (10 mol%)	<b>151</b>	100



**Ethyl-4-[(3-Methoxyphenyl)-Ethinyl]-2-Methoxy-6-Methylbenzoat (147)**

AAV 2, Variante 1, Eintrag 1: **147**, weißer Feststoff (10.6 mg, 32.7  $\mu\text{mol}$ , 56 %, Schmp. 84.1 °C). Kristalle für eine Kristallstrukturanalyse wurden nach Umkristallisation aus PE erhalten.

AAV 2, Variante 1, Eintrag 2: **147** (12.4 mg, 38.2  $\mu\text{mol}$ , 66 %)

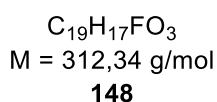
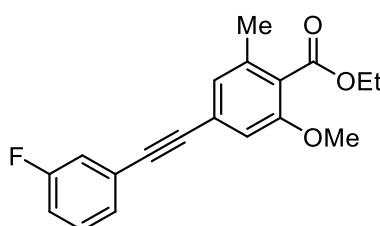
AAV 2, Variante 2, Eintrag 6: **147** (12.6 mg, 38.8  $\mu\text{mol}$ , 67 %).

AAV 2, Variante 2, Eintrag 7: **147** (22.3 mg, 68.7  $\mu\text{mol}$ , 100 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.38-1.42 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.31 (s, 3H, 7-H), 3.85 (s, 3H, 2- $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H, 3'- $\text{OCH}_3$ ), 4.40 – 4.45 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 6.91-6.94 (m, 2H, 4'-H, 3-H), 7.02-7.03 (m, 1H, 5-H), 7.07-7.08 (m, 1H, 2'-H), 7.14-7.16 (m, 1H, 6'-H), 7.26-7.30 (t,  $J$  = 7.61 Hz, 1H, 5'-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 55.3 ( $\text{CH}_3$ , 3'- $\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ , 2- $\text{OCH}_3$ ), 61.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 88.7 (C, C-9), 89.9 (C, C-10), 111.5 (CH, C-3), 115.2 (CH, C-4'), 116.4 (CH, C-2'), 123.9 (C, C-1), 124.2 (C, C-4), 124.2 (CH, C-6), 124.9 (C, C-1'), 125.8 (CH, C-5), 129.5 (CH, C-5), 136.5 (C, C-6), 156.2 (C, C-2), 159.4 (C, C-3'), 167.8 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2957 (br), 1736 (m, C=O), 1667 (w), 1605 (s), 1591 (w), 1419 (s), 1242 (m), 1202 (s), 1138 (s), 1119 (s), 1061 (w), 1043 (w), 970 (s), 862 (m), 812 (s), 766 (m), 685 (m), 613 (m), 594 (m), 501 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$  [(M+Na) $^+$ ]: 347.1259; gef. 347.1259.

**Kristallstrukturanalyse von 147:**

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, Kristallform: farblose Plättchen, Molekulargewicht 324.36 g/mol. Kristallsystem monoklin. Raumgruppe P 1 21/c 1,  $a = 14.927(3) \text{ \AA}$ ,  $b = 7.6556(15) \text{ \AA}$ ,  $c = 15.780(3) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90.00^\circ$ ,  $\beta = 94.00^\circ$ ,  $\gamma = 90.00^\circ$ ,  $V = 1798.8(6) \text{ \AA}^3$ ,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{ber}} = 1.198 \text{ g/cm}^3$ ,  $F(000) = 688$ ,  $\mu = 0.083 \text{ mm}^{-1}$  Bruker Smart X2S Diffraktometer,  $T = 200(2) \text{ K}$ , MoK $\alpha$  Strahlung = 0.71073  $\text{ \AA}$ ,  $\Theta$ -Bereich der Datenerfassung 2.59 to 24.82°, gemessene Reflexe 16208 ( $-16 \leq h \leq 17$ ,  $-8 \leq k \leq 8$ ,  $-16 \leq l \leq 15$ ), Reflexe/Parameter/Restraints 2703 / 0 / 221, Strukturaufklärung und -verfeinerung mit SHELXL-2014/7 (Sheldrick, 2014), Verfeinerungsmethode Full-matrix-least-square, Multi-Scan Absorptionskorrektur (SADABS), Goodness-of-fit ( $F^2$ ) 1.029,  $R1 = 0.0802$   $I > 2\sigma(I)$ ,  $wR2 = 0.1826$  (alle Daten), größtes Differenzdichtemaximum und -minimum 0.238 und  $-0.173 \text{ e}^-/\text{ \AA}^{-3}$

**Ethyl-4-[(3-fluorophenyl)-ethynyl]-2-methoxy-6-methylbenzoat (148)**

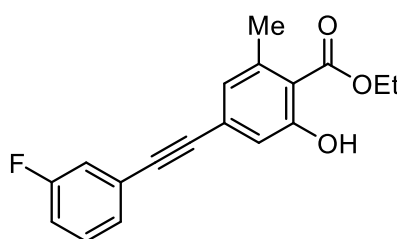
AAV 2, Variante 1, Eintrag 3: **148**, weißer Feststoff (12.4 mg, 38.2  $\mu\text{mol}$ , 66 %, Schmp. 113.6 °C).

AAV 2, Variante 2, Eintrag 8: **148** (45.6 mg, 147  $\mu\text{mol}$ , 99 %).

1.37-1.40 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 3H, 7-H), 3.84 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>), 4.38-4.43 (q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.91 (s, 1H, 3-H), 7.00 (s, 1H, 5-H), 7.03-7.08 (m, 1H, 2'-H), 7.21-7.24 (m, 1H, 4'-H), 7.30-7.33 [m, 2H, 5'(6')-H]. <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.2$  (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>, C-7), 56.0 (CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 88.6 (C, d, <sup>5</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.4 Hz, C-10), 89.8 (C, C-9), 111.5 (CH, C-3), 115.9 (CH, d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 21.2 Hz, C-2'), 118.5 (CH, d, <sup>3</sup>J<sub>C,F</sub> = 22.8 Hz, C-4'), 124.4 (C, C-1), 124.5 (C, C-4), 124.7 (C, d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.7 Hz, C-1'), 125.8 (CH, C-5), 127.5 (CH, d, <sup>5</sup>J<sub>C,F</sub> = 3.1 Hz, C-6'), 130.0 (d, <sup>4</sup>J<sub>C,F</sub> = 8.7 Hz, CH, C-5'), 136.6 (C, C-6), 156.2 (C, C-2),

161.1 (163.6) (C, C-3'), 167.7 (C, C=O, C-8). wo ist das Signal von C3' mit der  $^1J$ -Kopplung zu Fluor?  $^{19}\text{F}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -73.7$  (s, 3'-F) ppm. IR:  $\tilde{\nu} = 2965$  (w), 1724 (s, C=O), 1609 (w), 1578 (m), 1473 (w), 1447 (w), 1346 (w), 1258 (s), 1182 (m), 1126 (m), 1076 (s), 1076 (s), 1010 (s), 939 (m), 906 (m), 889 (m), 849 (m), 777 (s), 678 (s), 631 (w), 519 (s)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_3$  (M) $^+$ : 312.1162; gef. 312.1162.

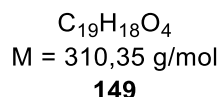
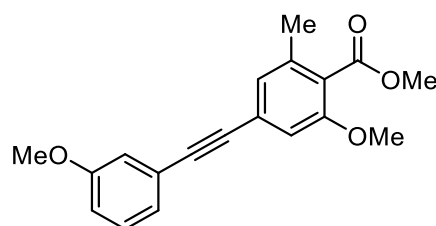
### Ethyl-4-[(3'-fluorphenyl)-ethinyl]-2-hydroxy-6-methylbenzoat (151)



$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FO}_3$   
 M = 298,31 g/mol  
**151**

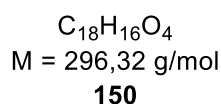
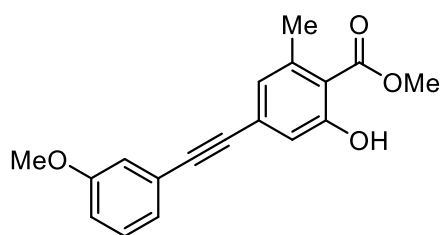
AAV 2, Variante 2, Eintrag 9: **151**, orange weißer, amorpher Feststoff (189 mg, 635  $\mu\text{mol}$ , 100 %, Schmp. 65.5  $^{\circ}\text{C}$ ).

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.43$ -1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.56 (s, 3H, 7-H), 4.42-4.47 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.88-6.89 (m, 1H, 5-H), 6.99 (m, 1H, 3-H), 7.04-7.09 (m, 1H, 2'-H), 7.21-7.24 (m, 1H, 4'-H), 7.30-7.35 [m, 2H, 5'(6')-H], 11.42 (s, 1H, 2-OH).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.2$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 89.2 (C, C-9), 90.5 (C, d,  $^5J_{\text{C,F}} = 3.2$  Hz, C-10), 112.5 (C, C-4), 116.0 (CH, d,  $^4J_{\text{C,F}} = 21.0$  Hz, C-2'), 118.4 (CH, C-3), 118.6 (CH, d,  $^4J_{\text{C,F}} = 23.2$  Hz, C-4'), 124.5 (C, d,  $^3J_{\text{C,F}} = 9.8$  Hz, C-1'), 125.8 (CH, C-5), 127.7 (CH, d,  $^5J_{\text{C,F}} = 3.1$  Hz, C-6'), 128.3 (C, C-1), 130.0 (C, d,  $^3J_{\text{C,F}} = 9.0$  Hz, C-5'), 141.4 (C, C-6), 162.6 (C, C-2), 161.1-163.6 (C, d,  $^1J_{\text{C,F}} = 246.7$  Hz C-3'), 171.3 (C, C=O, C-8).  $^{19}\text{F}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -133.8$ -(-113.7) (m, 3'-F) ppm. IR:  $\tilde{\nu} = 3070$  (w), 2926 (m), 2855 (w), 1655 (s, C=O), 1608 (m), 1578 (m), 1473 (m), 1395 (m), 1373 (m), 1319 (m), 1254 (s), 1209 (s), 1184 (s), 1157 (s), 1033 (m), 864 (s), 783 (m), 698 (m), 677 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_3$  (M) $^+$ : 298.1005; gef. 298.1005.

**Methyl-4-[(3'-methoxyphenyl)-ethynyl]-2-methoxy-6-methylbenzoat (149)**

AAV 2, Variante 1, Eintrag 4: **149**, gelbliches Öl (20.9 mg, 67  $\mu$ mol, 73 %).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.30 (s, 3H, 7-H), 3.85 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.92-6.94 [m, 2H, 3(4')-H], 7.03 (s, 1H, 5-H), 7.08-7.09 (m, 1H, 2-H), 7.14-7.16 (m, 1H, 6'-H), 7.26-7.30 (t,  $J$  = 7.96 Hz, 1H, 5'-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 19.1 (CH<sub>3</sub>, C-7), 52.2 (CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.3 (CH<sub>3</sub>, 3'-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>, 2-OCH<sub>3</sub>), 88.6 (C, C-9), 89.9 (C, C-10), 111.4 (CH, C-3), 115.2 (CH, C-4'), 116.4 (CH, C-2'), 123.8 (C, C-1), 123.8 (C, C-4), 124.2 (CH, C-6'), 125.0 (C, C-1'), 125.8 (CH, C-5), 129.4 (CH, C-5'), 136.7 (C, C-6), 156.3 (C, C-2), 159.3 (C, C-3'), 168.9 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2949 (br), 1728 (s, C=O), 1600 (s), 1568 (s), 1460 (m), 1343 (m), 1262 (s), 1205 (s), 1176 (m), 1078 (m), 1078 (s), 1039 (m), 935 (m), 847 (m), 814 (m), 779 (s), 685 (s), 634 (w), 578 (w), 487 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  ber. für  $C_{19}H_{18}O_4$  [(M+Na)<sup>+</sup>]: 333.1103; gef. 333.1104.

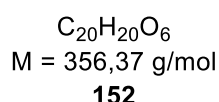
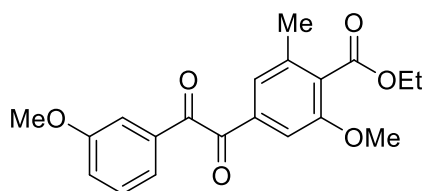
**Methyl-4-[(3-Methoxyphenyl)-Ethinyl]-2-Hydroxy-6-Methylbenzoat (150)**

AAV 2, Variante 1, Eintrag 5. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 20:1) gereinigt und **150** (7.4 mg, 25  $\mu$ mol, 41 %) als gelbliches Öl isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.58 (s, 3H, 7-H), 3.81 (s, 3H, 3'- $\text{OCH}_3$ ), 3.99 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 6.65 (m, 1H, 5-H), 6.78 (m, 1H, 3-H), 6.92-6.95 (m, 1H, 4'-H), 7.04-7.05 (m, 1H, 2'-H), 7.12-7.14 (m, 1H, 6'-H), 7.23-7.25 (m, 1H, 5'-H), 11.66 (s, 1H, 2-OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 24.2 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 55.3 ( $\text{CH}_3$ , 3'- $\text{OCH}_3$ ), 81.5 (C, C-9), 94.4 (C, C-10) 108.4 (CH, C-5), 112.4 (C, C-4), 115.5 (CH, C-3), 116.0 (CH, C-4'), 117.1 (CH, C-3'), 122.7 (C, C-1'), 125.1 (CH, C-6'), 129.5 (CH, C-5'), 144.5 (C, C-6), 152.4 (C, C-2), 159.3 (C, C-3'), 164.3 (C, C-1), 171.3 (C, C=O, C-8) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 2961 (br), 1732 (s), 1599 (m), 1581 (m), 1566 (m), 1445 (m), 1417 (m), 1446 (s), 1273 (s), 1215 (s), 1179 (m), 1134 (w), 1084 (s), 1036 (m), 880 (m), 864 (s), 839 (m), 781 (s), 687 (s), 577 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (ESI)  $m/z$  ber. für  $C_{18}H_{16}O_4$  (M) $^+$ : 296.1049; gef. 296.1048.

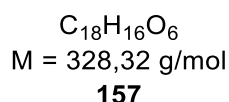
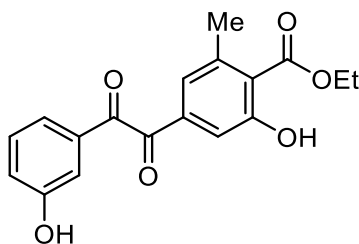
## Synthese von Benzilderivaten

### Ethyl-2-methoxy-4-(2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoacetyl)-6-methylbenzoat (**152**)



Substrat **147** (230 g, 710  $\mu\text{mol}$ ), Magnesiumsulfat (175 mg, 1.45 mmol, 2.1 Äq.), Natriumhydrogencarbonat (98.0 mg, 1.77 mmol, 1.7 Äq.), Kaliumpermanganat (437 mg, 2.77 mmol, 3.9 Äq.) wurden in Aceton (28.4 mL) und Wasser (17.8 mL) gelöst, anschließend bei 25 °C für 12 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle: PE:EtOAc/ 4:1) wurde dem Reaktionsgemisch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) hinzugefügt und die Phasen wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit dest. Wasser (3 x 30 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 2:1) gereinigt. Verbindung **152** wurde als gelblicher, amorpher Feststoff (216 mg, 610  $\mu\text{mol}$ , 86 %, Schmp. 83.8-84.4 °C) erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.39\text{-}1.43$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.32 (s, 3H, 7-H), 3.85-3.87 [2s, 6H, 2(3'-OCH<sub>3</sub>)], 4.40-4.45 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.20-7.23 (m, 1H, 6'-H), 7.28 (m, 1H, 5-H), 7.38-7.42 (m, 1H, 5'-H), 7.43 [m, 2H, 3(2'-H)], 7.51-7.52 (m, 1H, 4'-H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 55.5 ( $\text{CH}_3$ , 3'-OCH<sub>3</sub>), 56.2 ( $\text{CH}_3$ , 2-OCH<sub>3</sub>), 61.6 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 108.0 (CH, C-3), 112.8 (CH, C-4'), 122.0 (CH, C-6'), 123.3 (CH, C-2'), 125.2 (CH, C-5), 130.0 (CH, C-5'), 134.1 (C, C-1'), 134.2 (C, C-1), 137.2 (C, C-6), 156.9 (C, C-2), 160.1 (C, C-3'), 167.1 (C, C=O, C-8), 194.0 [2 C, C=O, C-9(10)] ppm. IR:  $\tilde{\nu} = 3077$  (w), 3013 (w), 2940 (w), 1722 (m, C=O), 1660 (m), 1595 (m), 1581 (m), 1463 (m), 1425 (m), 1333 (m), 1298 (m), 1271 (s), 1238 (s), 1157 (m), 1089 (s), 1033 (m), 1001 (m), 983 (m), 875 (m), 759 (m), 712 (s), 658 (m), 623 (m)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6$  ( $\text{M}$ )<sup>+</sup>: 356.1260; gef. 356.1260.

**Ethyl-2-hydroxy-4-(2-(3-hydroxyphenyl)-2-oxoacetyl)-6-methylbenzoat (157)**

Zu Verbindung **152** (20.0 mg, 56.0  $\mu\text{mol}$ , 1.0  $\text{\AA}q.$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) wurde Bortribromid (224  $\mu\text{L}$ , 1 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 4.0  $\text{\AA}q.$ ) langsam bei  $-78^\circ\text{C}$  zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die orange Lösung erwärmt und bei  $25^\circ\text{C}$  über Nacht unter Stickstoff gerührt (DC-Kontrolle, PE:EtOAc/ 4:1). Die schwarzbraune Reaktionsmischung wurde mit dest. Wasser (2 mL) verdünnt und 5 min weitergerührt. Der ausgefallene weiße Feststoff wurde in *t*-Butylmethylether (2 mL) gelöst und die Phasen getrennt. Die wss. Phase wurde mit *t*-Butylmethylether extrahiert (3 x 5 mL) und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der gelbbraune Rückstand säulenchromatographisch (PE:EtOAc/ 10:1) gereinigt. Das Produkt **157** konnte als gelbes Öl (10.0 mg, 30.5  $\mu\text{mol}$ , 54 %) isoliert werden.

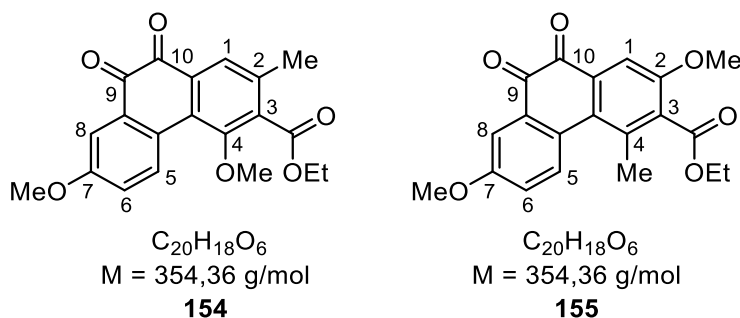
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz):  $\delta = 1.45$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.60 (s, 3H, 7-H), 4.48 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.39 (bs, 1H, 3-OH), 7.15 (dd, 1H,  $J = 8.0, 2.6$  Hz, 4'-H), 7.28 (m, 1H, 5-H), 7.35-7.35 (m, 1H, 3-H), 7.38 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 5'-H), 7.42-7.43 (m, 1H, 2'-H), 7.47-7.44 (dt, 1H,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 6'-H), 11.29 (s, 1H, 2-OH).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz):  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ , C-7), 62.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 115.6 (CH, C-2'), 117.1 (CH, C-3), 117.4 (C-4), 122.5 (CH, C-4'), 122.8 (CH, C-5), 122.9 (CH, C-6'), 130.5 (CH, C-5'), 134.0 (C, C-1), 136.2 (C, C-3'), 142.5 (C-3), 156.2 (C, C-1'), 162.6 (C, C-2), 170.8 (C, C=O, C-8), 193.5 (C, C=O, C-10), 193.9 (C, C=O, C-9) ppm. IR:  $\tilde{\nu} = 2922$  (m), 1701 (s, C=O), 1664 (s), 1611 (m), 1449 (m), 1373 (m), 1341 (m), 1304 (m), 1262 (m), 1186 (s), 1109 (m), 1011 (m), 988 (m), 864 (m), 802 (m), 750 (m), 694 (w), 583 (w)  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$  ( $\text{M}^+$ ): 328.0947 gefunden 328.0945.

## Synthese eines 9,10-Phenanthrenchinons

### AAV 3: Untersuchungen zur Synthese eines 9,10-Phenanthrenchinons

#### Ethyl-4,7-dimethoxy-2-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydrophenanthren-3-carboxylat (**154**) und

#### Ethyl-2,7-dimethoxy-4-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydrophenanthren-3-carboxylat (**155**)



Zu einer Suspension von  $MoCl_5$  (38.0 mg, 138  $\mu\text{mol}$ , 2.2 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (0.5 mL) wurde bei 0 °C  $TiCl_4$  (138  $\mu\text{L}$ , 1 M in  $CH_2Cl_2$ , 2.2 Äq.) und anschließend Dion **152** (23.0 mg, 62.9  $\mu\text{mol}$ , 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (0.5 mL) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0 °C gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von ges., wss.  $NaHCO_3$ -Lösung (2 mL) wurde das Reaktionsgemisch weitere 5 min bei 0 °C gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc/ 8:1  $\rightarrow$  2:1). Es konnte eine rote Mischfraktion isoliert werden. Die Produktbildung konnte durch Bestimmung der Masse bestätigt werden. HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $C_{20}H_{22}O_8$  (M)<sup>+</sup>: 354.1103; gef. 354.1105

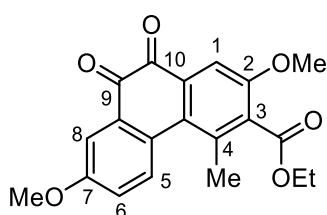
**Tabelle 9:** Untersuchte Parameter zur oxidativen Kupplung mittels  $MoCl_5$ .

Eintrag	$MoCl_5$ (Äq.)	$TiCl_4$ (Äq.)	Temperatur [°C]	Zeit [min]
1	2.2	2.2	0	60
2 <sup>a, b</sup>	2.2	2.2	0	10
3 <sup>c</sup>	2.2	-/-	0	10
4	2.2	-/-	0	30
5	2.2	2.2	0	30

<sup>a</sup>  $TiCl_4$  (1M in  $CH_2Cl_2$ ) wurde mit Substrat **152** in  $CH_2Cl_2$  vorgelegt. <sup>b</sup> 72 % re-isoliertes Substrat.

<sup>c</sup> 69 % re-isoliertes Substrat.



**Ethyl-2,7-dimethoxy-4-methyl-9,10-dioxo-9,10-dihydrophenanthren-3-carboxylat (155)**

$C_{20}H_{18}O_6$   
 M = 354,36 g/mol

**155**

Zu einer Suspension von  $MoCl_5$  (156 mg, 570  $\mu$ mol, 2.2 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) wurde bei  $-78\text{ }^\circ C$   $TiCl_4$  (570  $\mu$ L, 1 M in  $CH_2Cl_2$ , 2.2 Äq.) und anschließend Dion **152** (93.0 mg, 259  $\mu$ mol, 1.0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (5 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 45 min bei  $-78\text{ }^\circ C$  gerührt, auf  $0\text{ }^\circ C$  erwärmt und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von ges., wss.  $NaHCO_3$ -Lösung (10 mL) bei  $0\text{ }^\circ C$  wurde das Reaktionsgemisch über 30 min auf  $20\text{ }^\circ C$  erwärmt. Die Phasen wurden getrennt und die wss. Phase mit  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges., wss.  $NaCl$ -Lösung gewaschen (40 mL), über  $MgSO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE:EtOAc/ 8:1  $\rightarrow$  2:1). Verbindung **155** wurde als pinker Feststoff (13.6 mg, 38  $\mu$ mol, 15 %, Schmp.  $205\text{ }^\circ C$ ) isoliert.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.40-1.43 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 2.56 (s, 3H, 4- $CH_3$ ), 3.90 (s, 3H, 7- $OCH_3$ ), 3.92 (s, 3H, 2- $OCH_3$ ), 4.43-4.48 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 7.18-7.21 (dd,  $J$  = 8.8, 3.0 Hz, 1H, 6-H), 7.53 (s, 1H, 1-H), 7.56-7.57 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, 8-H), 7.64-7.66 (d,  $J$  = 8 Hz, 1H, 5-H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.2 ( $CH_3$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 20.3 ( $CH_3$ ), 55.7 ( $CH_3$ , 7- $OCH_3$ ), 56.3 ( $CH_3$ , 2- $OCH_3$ ), 61.8 ( $CH_2$ ,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 109.4 (CH, C-1), 113.0 (CH, C-8), 122.3 (CH, C-6), 130.1 (CH, C-5), 130.7 (C, C-4a), 131.0 (C, C-4b), 131.8 (C, C-8a), 131.9 (C, C-10a), 133.3 (C, C-4), 134.0 (C, C-3), 155.4 (C, C-2), 159.2 (C, C-7), 167.3 (C, C-10), 182.2 (C, C-9), 182.3 (C, C-10) ppm. IR:  $\tilde{\nu}$  = 3033 (w), 1721 (s, C=O), 1676 (s), 1599 (m), 1585 (s), 1465 (s), 1406 (s), 1309 (s), 1288 (s), 1269 (s), 1248 (s), 1217 (s), 1178 (m), 1109 (m), 1080 (s), 1061 (m), 1009 (m), 1003 (m), 943 (m), 875 (s), 841 (m), 789 (s), 689 (w), 664 (w), 604 (m), 503 (s)  $cm^{-1}$ . HRMS (EI)  $m/z$  ber. für  $C_{20}H_{22}O_8$  (M) $^+$ : 354.1103; gef. 354.1104.

## 6. Literaturverzeichnis

- [1] H. Brandis, H. J. Eggers, W. Köhler, G. Pulverer, *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie*, 7. Aufl., Gustav Fischer, Stuttgart, **1994**.
- [2] S. G. Gerhard Kreysa, *Vorbild Natur: Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*, DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V., Frankfurt am Main, **2007**.
- [3] N. A. Campbell, J. B. Reece, *Biologie*, 764. Aufl., Pearson Studium, München, **2009**.
- [4] H. Pearson, *Nature* **2006**, *441*, 260–261.
- [5] E. de Clercq, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2007**, *6*, 1001–1018.
- [6] N. R. Faria, A. Rambaut, M. A. Suchard, G. Baele, T. Bedford, M. J. Ward, A. J. Tatem, J. D. Sousa, N. Arinaminpathy, J. Pépin, D. Posada, M. Peeters, O. G. Pybus, P. Lemey, *Science* **2014**, *346*, 56–61.
- [7] B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, *Virology*, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pennsylvania, **2013**.
- [8] J. Balzarini, *Nat. Rev. Microbiol.* **2007**, *5*, 583–597.
- [9] E. de Clercq, G. Li, *Clin. Microbiol. Rev.* **2016**, *29*, 695–747.
- [10] World Health Organisation, *Global AIDS Update 2016* **2016**.
- [11] UNAIDS, *UNAIDS DATA 2017* **2017**.
- [12] D. Gatherer, A. Kohl, *J. Gen. Virol.* **2016**, *97*, 269–273.
- [13] R. W. Günter Mayer, "RÖMPP. Sekundärmetabolite", **2010**.
- [14] E. O. Freed, M. A. Martin, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 23883–23886.
- [15] Abbildung entnommen aus: M. Boysen, *Antivirale Wirkstoffe*. Lehrprobe, Universität Hamburg, **2013**.
- [16] I. Botos, A. Wlodawer, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **2005**, *88*, 233–282.
- [17] O. Francesconi, C. Nativi, G. Gabrielli, I. de Simone, S. Noppen, J. Balzarini, S. Liekens, S. Roelens, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10089–10093.
- [18] J. Balzarini, *Antiviral Chem. Chemother.* **2007**, *18*, 1–11.
- [19] Abbildung entnommen aus: M. Boysen, *Perspektive der Infektionsforschung*. Vorstellungsvortrag, Hamburg, **2013**.
- [20] K. O. François, J. Balzarini, *Med. Res. Rev.* **2012**, *32*, 349–387.
- [21] a) J. Balzarini, S. Hatse, K. Vermeire, K. Princen, S. Aquaro, C.-F. Perno, E. de Clercq, H. Egberink, G. Vanden Mooter, W. Peumans, E. van Damme, D. Schols, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 3858–3870; b) F. Helle, C. Wychowski, N. Vu-Dac, K. R. Gustafson, C. Voisset, J. Dubuisson, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 25177–25183; c) J. Balzarini, K. van Laethem, D. Daelemans, S. Hatse, A. Bugatti, M. Rusnati, Y. Igarashi, T. Oki, D. Schols, *J. Virol.* **2007**, *81*, 362–373.
- [22] M. Konishi, K. Tomatsu, K. Tomita, K.-I. Saitoh, M. Tsunakawa, M. Nishio, T. Miyaki, H. Kawaguchi, *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1701–1704.
- [23] R. F. Hector, *Clin. Microbiol. Rev.* **1993**, *6*, 1–21.
- [24] T. Ueki, K.-I. Numata, Y. S. Ada, T. Nakajima, Y. Fukagawa, T. Oki, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 149–161.
- [25] A. Tanabe, H. Nakashima, O. Yoshida, N. Tanabe, *J. Antibiot.* **1988**, 1708–1710.
- [26] A. Tanabe-Tochikura, T. S. Tochikura, O. Yoshida, T. Oki, N. Yamamoto, *Virology* **1990**, *176*, 467–473.
- [27] J. Balzarini, K. O. François, K. van Laethem, B. Hoorelbeke, M. Renders, J. Auwerx, S. Liekens, T. Oki, Y. Igarashi, D. Schols, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54*, 1425–1435.

- [28] M. Kakushima, S. Masuyoshi, M. Hirano, M. Shinoda, A. Ohta, H. Kamei, T. Oki, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 2185–2190.
- [29] Y. Nakagawa, T. Doi, Y. Masuda, K. Takegoshi, Y. Igarashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17485–17493.
- [30] Y. Nakagawa, Y. Ito, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **2012**, *24*, 1–12.
- [31] Y. Nakagawa, T. Doi, T. Taketani, K. Takegoshi, Y. Igarashi, Y. Ito, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10516–10525.
- [32] T. Doi, Y. Nakagawa, K. Takegoshi, *Biochemistry* **2017**, *56*, 468–472.
- [33] a) F. M. Hauser, H. Liao, Y. Sun, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2241–2243; b) T. R. Kelly, W. Xu, Z. Ma, Q. Li, V. Bhushan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5843–5844; c) K. Krohn, S. Bernhard, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 3099–3103.
- [34] M. Tamiya, K. Ohmori, M. Kitamura, H. Kato, T. Arai, M. Oorui, K. Suzuki, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9791–9823.
- [35] K. Ohmori, M. Kitamura, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1226–1229. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1304
- [36] K. Ohmori, M. Tamiya, M. Kitamura, H. Kato, M. Oorui, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3871–3874. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3939
- [37] M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1229–1232. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1308
- [38] L. Zilke, D. G. Hall, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4153–4163.
- [39] X. Su, D. S. Surry, R. J. Spandl, D. R. Spring, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2593–2596.
- [40] G. Stavrakov, M. Keller, B. Breit, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 5726–5733.
- [41] S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312–2313.
- [42] N. Asakura, S. Fujimoto, N. Michihata, K. Nishii, H. Imagawa, H. Yamada, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9711–9719.
- [43] M. Schubert, S. R. Waldvogel, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1921–1936.
- [44] T. Minuth, M. Irmak, A. Groschner, T. Lehnert, M. M. K. Boysen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 997–1008.
- [45] T.-H. Nguyen, N. T. T. Chau, A.-S. Castanet, K. P. P. Nguyen, J. Mortier, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2445–2448.
- [46] H. H. Hodgson, *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251–277.
- [47] J. Chiarello, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 41–48.
- [48] T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8611–8615. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8773–8777.
- [49] P. H. Gehrtz, V. Hirschbeck, I. Fleischer, *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 12574–12577.
- [50] M. M. Pollard, M. K. J. ter Wiel, R. A. van Delden, J. Vicario, N. Koumura, C. R. van den Brom, A. Meetsma, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11610–11622.
- [51] M. Omelan, *Masterarbeit*, Leibniz Universität Hannover, Hannover, **2015**.
- [52] K. van Laak, H.-D. Scharf, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5511–5516.
- [53] L. J. Baird, M. S. M. Timmer, P. H. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2271–2277.
- [54] Y. Jyothi, A. K. Mahalingam, A. Ilangovan, G. V. M. Sharma, *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 2091–2101.
- [55] G. Liang, Y. Xu, I. B. Seiple, D. Trauner, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11022–11023.
- [56] P. Wang, Z. Zhang, B. Yu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8884–8889.
- [57] R. Karmakar, D. Mal, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10235–10248.
- [58] Y. Shen, R. Boivin, N. Yoneda, H. Du, S. Schiller, T. Matsushima, M. Goto, H. Shirota, F. Gusovsky, C. Lemelin, Y. Jiang, Z. Zhang, R. Pelletier, M. Ikemori-Kawada, Y. Kawakami, A. Inoue, M. Schnaderbeck, Y. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *20*, 3155–3157.

- [59] T. Morimoto, K. Kakiuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5580–5588. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5698–5706.
- [60] S. Cacchi, A. Lupi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3939–3942.
- [61] N. A. McGrath, C. A. Lee, H. Araki, M. Brichacek, J. T. Njardarson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9450–9453. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9592–9595.
- [62] N.-F. K. Kaiser, A. Hallberg, M. Larhed, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 109–111.
- [63] a) J.-F. Carpentier, Y. Castanet, J. Brocard, A. Mortreux, F. Petit, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4705–4708; b) G. Jenner, A.B. Taleb, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *470*, 257–261.
- [64] S. Ko, H. Han, S. Chang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2687–2690.
- [65] a) J.-P. Simonato, T. Walter, P. Métivier, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *171*, 91–94; b) J.-P. Simonato, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *197*, 61–64.
- [66] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4269–4272.
- [67] C. F. J. Barnard, *Organometallics* **2008**, *27*, 5402–5422.
- [68] A. Yamamoto, F. Ozawa, K. Osakada, L. Huang, T. Son, N. Kawasaki, M.-K. Doh, *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 687–696.
- [69] a) C. Blanco, C. Godard, E. Zangrando, A. Ruiz, C. Claver, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6980–6991; b) V. de La Fuente, C. Godard, C. Claver, S. Castillón, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1971–1979.
- [70] T. Cochet, V. Bellosta, A. Greiner, D. Roche, J. Cossy, *Synlett* **2011**, *2011*, 1920–1922.
- [71] S. V. F. Hansen, T. Ulven, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2832–2835.
- [72] T. Ueda, H. Konishi, K. Manabe, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5370–5373.
- [73] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168.
- [74] M.-L. Yao, M.-Z. Deng, *Synthesis* **2000**, 1095–1100.
- [75] V. Kumar A., V. Prakash Reddy, R. Sridhar, B. Srinivas, K. Rama Rao, *Synlett* **2009**, *2009*, 739–742.
- [76] D. Yang, C. Zhang, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814–4818.
- [77] B. R. Travis, M. Sivakumar, G. O. Hollist, B. Borhan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1031–1034.
- [78] a) G. Bringmann, A. J. Price Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5518–5563. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.  
; b) G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639.
- [79] A. I. Meyers, T. D. Nelson, H. Moorlag, D. J. Rawson, A. Meier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459–4473.
- [80] M. C. Kozlowski, X. Li, P. J. Carroll, Z. Xu, *Organometallics* **2002**, *21*, 4513–4522.
- [81] T. Hayashi, K. Hayashizaki, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 215–218.
- [82] K. Kamikawa, M. Uemura, *Synlett* **2000**, *2000*, 938–949.
- [83] H. Yamada, K. Nagao, K. Dokei, Y. Kasai, N. Michihata, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7566–7567.
- [84] T. Tanaka, G.-I. Nonaka, M. Ishimatsu, I. Nishioka, I. Kouno, *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 486–487.
- [85] K. Wehming, M. Schubert, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Chemistry* **2014**, *20*, 12463–12469.
- [86] S. Trosien, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2976–2979.
- [87] K. Hackeloer, G. Schnakenburg, S. R. Waldvogel, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 916–919.
- [88] B. Kramer, A. Averhoff, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2981–2982. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3103–3104.
- [89] B. A. Murrer, J. M. Brown, P. A. Chaloner, P. N. Nicholson, D. Parker, *Synthesis* **1979**, *1979*, 350–352.
- [90] P. Schenk, *Bachelorarbeit*, Leibniz Universität Hannover, Hannover, **2016**.
- [91] K. Shishido, K. Takahashi, K. Fukumoto, T. Kametani, T. Honda, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5704–5714.
- [92] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.

- 
- [93] R. Brunke, *Bachelorarbeit*, Leibniz Universität Hannover, Hannover, **2016**.
- [94] A. Einhorn, F. Hollandt, M. von Alfred Einhorn, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1898**, *301*, 95–115.
- [95] D. K. Mohapatra, G. Umamaheshwar, R. N. Rao, T. S. Rao, S. K. R, J. S. Yadav, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 979–981.
- [96] T. D. Nelson, R. D. Crouch, *Synthesis* **1996**, *1996*, 1031–1069.
- [97] X. Wu, P. Ohrngren, A. A. Joshi, A. Trejos, M. Persson, R. K. Arvela, H. Wallberg, L. Vrang, A. Rosenquist, B. B. Samuelsson, J. Unge, M. Larhed, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2724–2736.
- [98] W. Zhang, Y. Zhang, W. Feijun, US 2009/0043104 A1.
- [99] A. J. Rippert, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 676–687.
- [100] a) L. Zhou, J. Chen, X.-P. Cao, *Synthesis* **2007**, *2007*, 1359–1365; b) B. K. Gadakh, P. R. Patil, S. Malik, K. P. R. Kartha, *Synth. Comm.* **2009**, *39*, 2430–2438.
- [101] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121.
- [102] Q.-Y. Chen, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1171–1174.
- [103] M. Alami, F. Ferri, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403–6406.
- [104] R. Fritsch, E. Hartmann, D. Andert, A. Mannschreck, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 849–855.
- [105] J. F. McOmie, D. E. West, *Org. Synth.* **1969**, *49*, 50.
- [106] B. H. Lipshutz, Y.-J. Shin, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7017–7020.
- [107] D. J. Edwards, J. A. Hadfield, T. W. Wallace, S. Ducki, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 219–231.
- [108] R.-J. Tang, T. Milcent, B. Crousse, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 930–938.
- [109] G. Appendino, S. Bacchiega, A. Minassi, M. G. Cascio, L. de Petrocellis, V. Di Marzo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9312–9315. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9472–9475.
- [110] V. Filimonov, N. Semenischeva, E. Krasnokutskaya, H. Hwang, K.-W. Chi, *Synthesis* **2008**, *2008*, 401–404.
- [111] B. H. Lipshutz, F. Kayser, Z.-P. Liu, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1962–1964. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 1842–1844.
- [112] G.-Q. Lin, M. Zhong, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1369–1372.
- [113] G. Bringmann, P. A. Keller, K. Rölfing, *Synlett* **1994**, *1994*, 423–424.
- [114] T. R. Kelly, V. Bhushan, Q. Li, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 161–164.
- [115] D. Wang, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5704–5707.
- [116] J. A. Riddick, W. B. Bunger, T. K. Sakano, *Organic Solvents. Phys. properties and methods for purification*, Wiley, New York, **1986**.
- [117] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [118] D. Drochner, W. Hüttel, S. E. Bode, M. Müller, U. Karl, M. Nieger, W. Steglich, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1749–1758.
- [119] A. Arlt, U. Koert, *Synthesis* **2010**, *2010*, 917–922.
- [120] T. M. Harris, J. V. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1631–1637.
- [121] E. G. Delany, C.-L. Fagan, S. Gundala, A. Mari, T. Broja, K. Zeitler, S. J. Connon, *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 6510–6512.

---

## Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

Name Regina Weber  
Geburtsdaten: 19. Januar 1986, Ostercappeln  
Familienstand: ledig

### WISSENSCHAFTLICHER WERDEGANG

---

Seit 06/2015 Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Fach Organische Chemie, Betreuung: Prof. Dr. Holger Butenschön, Thema: "Pradimicine Derivates as new Antiviral Drug Leads"

03/2015- 06/2015 Promotionsstudium an der Leibniz Universität Hannover im Fach Organische Chemie, Betreuung: Dr. Mike M. K. Boysen, Thema: "Pradimicine Derivates as new Antiviral Drug Leads"

*Veröffentlichungen* "Cycloalkene Carbonitriles in Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition and Formal Synthesis of Vabicaserin" W. J. Dziechciejewski, R. Weber, O. Sowada, M. M. K. Boysen *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4132.

### HOCHSCHULAUSSCHULUNG

---

10/2012 – 02/2015 Masterstudium in Wirk- und Naturstoffchemie an der Leibniz Universität Hannover

06/2014 – 01/2015 Masterarbeit "Asymmetrische 1,4-Additionen an akzeptorsubstituierte Cycloalkene" Betreuung: Prof. Dr. Mike M. K. Boysen, Note: sehr gut

09/2013 – 03/2014 Forschungspraktikum an der Universität Valencia, Spanien, Betreuung: Prof. Dr. Ana M. Costero, ERASMUS-Stipendium

10/2007 – 09/2012 Bachelorstudium in Chemie an der Leibniz Universität Hannover Bachelorarbeit „Neue Olefin-Hybrid Liganden auf Basis von Glucose and Studien der Oxidationsempfindlichkeit ihrer Rhodiumkomplexe“ Betreuung: Prof. Dr. Mike M. K. Boysen, Note: gut

10/2005 – 03/2007 Studium der Skandinavistik & Linguistik an der Westfälischen Wilhelmsuniversität Münster

---

**SCHULISCHER WERDEGANG**

---

06/2005                      Abitur (Gymnasium Rahden)  
Hauptfächer: Mathematik, Geschichte

**WEITERE FÄHIGKEITEN**

---

Sprachen                      Deutsch (Muttersprache), Englisch (fließend), Spanisch (gut),  
Schwedisch (Grundkenntnisse)

Instrumentelle                NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie, Gaschromatographie &  
Analytik                        HPLC an chiralen stationären Phasen, IR-Spektroskopie

IT- Kenntnisse                • SciFinder, Reaxys  
                                      • MSOffice (Word, Excel, PowerPoint), SciDavis  
                                      • ChemBioDraw, TopSpin, MestreNova,

**STIPENDIEN**

---

03/2015 – 02/2018          Stipendium der Graduierten Schule The Hannover School for  
Biomolecular Drug Research (HSBDR)

09/2013 – 03/2014          ERASMUS-Stipendium, Studentenmobilität – Studien- &  
Forschungspraktikum an der Universität Valencia, Spanien