



Synthese und Evaluierung von ECG-Derivaten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Kai Daniel Baumgarten

aus Düsseldorf

Düsseldorf, April 2019

aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Constantin Czekelius
2. PD Dr. Klaus Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 24.05.2019

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den _____

Kai Daniel Baumgarten

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2015 bis April 2019 am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Leitung von Prof. Dr. Constantin Czekelius angefertigt.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich während meiner Promotion unterstützt haben und so diese Arbeit erst ermöglichten.

Als Erstes möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Constantin Czekelius bedanken für die spannende und herausfordernde Thematik, mit der ich mich befassen durfte, für das uneingeschränkte Vertrauen und den Freiraum, den er mir während der Anfertigung meiner Arbeit gewährt hat und die vielen interessanten technischen Einblicke.

Ein weiterer Dank gilt PD Dr. Klaus Schaper, der sich bereit erklärt hat, meine Doktorarbeit als Zweitprüfer zu begutachten.

Darüber hinaus danke ich allen derzeitig aktiven und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Czekelius für die gute Zusammenarbeit, die konstruktiven Diskussionen, die Hilfsbereitschaft und die ein oder andere private Unternehmung.

Dabei möchte ich mich insbesondere bei allen mit denen ich im „Lab 27“ zusammen arbeiten durfte, bedanken. Mein besonderer Dank geht an Dr. Michael Spittler für den Gedankenaustausch innerhalb und außerhalb des Labors sowie für seine stete Hilfsbereitschaft. Für die Unterstützung bei meinen unzähligen Hydrierungsversuchen im Autoklaven danke ich Lea Festersen, Lucas Helmecke und David Thieltges.

Ein großer Dank gilt Viola Schürmanns für die administrativen Erledigungen und Sabine Houben für ihre Unterstützung im Laboralltag sowie bei der Synthese.

Maria Beuer möchte ich für die Anfertigung der NMR-Spektren danken. Bei Dr. Peter Tommes und Ralf Bürgel bedanke ich mich für die Aufnahme der Massenspektren. Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der Feinmechanik Chemie und deren Werkstattleiterin Sonja Schiller, die bei allen Sonderanfertigungen konstruktiv zur Seite standen und diese mit höchster Präzision angefertigt haben.

Ein besonderer Dank gilt auch all jenen, die meine Arbeit kritisch gelesen und kommentiert haben.

Danken möchte ich meiner Familie, die mir das Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht hat.

Ich danke allen die mich während meiner Promotion unterstützt haben, auch denen die hier nicht namentlich erwähnt wurden.

Abstract

Ausgehend von (–)-Epicatechin-3-gallat (ECG) als Leitstruktur wurden auf Basis einer Syntheseroute von SUZUKI *et al.*^[1, 2] neue Catechin-Derivate synthetisiert. Dazu wurde von (*E*)-3,4-Bis(benzyloxy)zimtalkohol aus startend ein enantiomerenreines Epoxid hergestellt, das anschließend durch den nukleophilen Angriff eines lithiierten Fluorbenzols geöffnet wurde. Der Ringschluss zum Flavan-3-ol erfolgte durch eine intramolekulare S_NAr-Reaktion. Das Epicatechin wurde dann mit Benzoesäure-Derivaten verestert. Die synthetisierten Epicatechin-Derivate erwiesen sich als sehr sauerstoffempfindlich. Um dieses Problem zu lösen, wurden Syntheserouten entwickelt, bei denen die Substitution der Hydroxygruppen am A- und B-Ring durch Fluor-Atome möglich ist.

Auf Basis einer Epoxidierung bzw. Aziridinierung eines (*Z*)-Diarylpropens wurde ein neuer Zugang zu Catechin-Derivaten untersucht. Dabei stellte sich der synthetische Zugang zu dem dafür benötigten (*Z*)-Diarylpropen als herausfordernd heraus. Es wurden mehrere Syntheserouten zum Aufbau der notwendigen 1,3-Diarylpropine untersucht sowie die Lindlar-Reduktion der Alkine optimiert. Mit dem so dargestellten (*Z*)-Diarylpropen wurden Versuche zur Epoxidierung und Aziridinierung unternommen.

Starting from (–)-epicatechin-3-gallate (ECG) as lead structure new catechin derivatives were synthesized based on a synthetic route of SUZUKI *et al.*^[1, 2] An enantiomerically pure epoxide was first prepared from (*E*)-3,4-bis(benzyloxy)cinnamyl alcohol and then opened by the nucleophilic attack of a lithiated fluorobenzene. Ring closure to the flavan-3-ol was achieved by an intramolecular S_NAr reaction. The epicatechin was then esterified with benzoic acid derivatives. The synthesized epicatechin derivatives turned out to be very sensitive against oxygen. To solve this problem synthetic routes have been developed in which the substitution of hydroxy groups at the A- and B-ring with fluorine is possible.

Based on epoxidation or aziridination of a (*Z*)-diaryl propene, a new approach to catechin derivatives was investigated. The synthetic access to the required (*Z*)-diaryl propenes turned out to be challenging. Several routes were investigated to build the necessary 1,3-diaryl propenes and the Lindlar reduction of the alkynes was optimized. Experiments on epoxidation and aziridination were undertaken with the prepared (*Z*)-diaryl propene.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungen	1
2	Einleitung	5
3	Aufgabenstellung.....	9
4	Kenntnisstand	11
4.1	Stereoselektive Synthesen von Catechinen und Epicatechinen	11
4.2	Synthesen von C-3-Stickstoff-Analoga/Alkyl-Catechinen	27
5	Ergebnisse und Diskussion.....	31
5.1	Epicatechin-Synthese nach SUZUKI <i>et al.</i>	31
5.2	Fluorierte Catechin-Derivate.....	43
5.2.1	Fluor in der medizinischen Chemie	43
5.2.2	Synthesen fluorierter Catechin-Derivate	45
5.3	Neue Catechin Synthesestrategien	54
5.3.1	Kombination der Ansätze von CHAN <i>et al.</i> und SUZUKI <i>et al.</i> zu einer alternativen Epicatechin Syntheseroute	54
5.3.2	Neue Syntheseroute für Epicatechin (3) und Epicatechin-Derivate	60
6	Zusammenfassung	157
6.1	Epicatechin-Synthese nach SUZUKI <i>et al.</i>	157
6.2	Fluorierte Catechin-Derivate.....	160
6.3	Neue Catechin Synthesestrategien	163
6.3.1	Kombination der Ansätze von CHAN <i>et al.</i> und SUZUKI <i>et al.</i> zu einer alternativen Epicatechin Syntheseroute	163
6.3.2	Neue Syntheseroute für Epicatechin (3) und Epicatechin-Derivate	165
7	Experimentalteil.....	171
7.1	Allgemeine Angaben.....	171
7.2	Synthesevorschriften	174
7.2.1	Epicatechin-Synthese nach SUZUKI <i>et al.</i>	180

7.2.2	Kombination der Ansätze von CHAN <i>et al.</i> und SUZUKI <i>et al.</i> zu einer alternativen Epicatechin Syntheseroute	208
7.2.3	Neue Syntheseroute für <i>O</i> -Methyl-geschützte Epicatechin-Derivate....	214
7.2.4	Neue Syntheseroute für Epicatechin-Derivate.....	277
8	Literaturverzeichnis	341
9	Spektren-Anhang	357
9.1	(-)-ECG-Derivate.....	357
9.1.1	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-yl-3'',4''-bis(benzyloxy)benzoat (114).....	357
9.1.2	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-yl-3'',5''-bis(benzyloxy)benzoat (116).....	359
9.1.3	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (135)	361
9.1.4	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4''-dihydroxybenzoat (118).....	364
9.1.5	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',5''-dihydroxybenzoat (119).....	366
9.1.6	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (132)	368
9.2	Kombination der Ansätze von CHAN <i>et al.</i> und SUZUKI <i>et al.</i> zu einer alternativen Epicatechin Syntheseroute	370
9.2.1	3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)-phenyl)prop-1-en (156).....	370
9.3	Neue Syntheseroute für <i>O</i> -Methyl-geschützte Epicatechin-Derivate	372
9.3.1	4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (186).....	372
9.3.2	3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)propionaldehyd (195)	374
9.3.3	2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (179)	376
9.3.4	(2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan (220).....	378
9.3.5	(2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (204)	380
9.3.6	1-(Benzyloxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (224).....	382

9.3.7	1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxy-phenyl)prop-2'-in-1'-ol (193)	384
9.3.8	2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (166)	386
9.3.9	1'-(2,4-Dimethoxy-6''-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxy-phenyl)-3'-oxopropylacetat (211)	388
9.3.10	(3,5-Dimethoxyphenoxy)triethylsilan (222)	390
9.3.11	2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxy-phenol (219)	391
9.4	Neue Syntheseroute für Epicatechin-Derivate	392
9.4.1	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (233)..	392
9.4.2	(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (248) ..	394
9.4.3	2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (270)	396
9.4.4	1'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-3'-hydroxypropan-2'-on (271)	398
9.4.5	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3',3'-dibromallyl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilan (273)	400
9.4.6	4,6-Bis(benzyloxy)-2-methylbenzofuran (254)	402
9.4.7	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (253)	403
9.4.8	3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenol	405
9.4.9	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (274)	406
9.4.10	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)prop-2'-in-1'-yl)phenol (275)	407
9.4.11	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (232)	408
9.4.12	1,6-Bis(2',4'-bis(benzyloxy)-6'-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-hexa-2,4-diine	410

9.4.13	(<i>Z</i>)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)-phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (280).....	411
9.4.14	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)propyl)-phenyl)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan (281).....	413
9.4.15	(<i>Z</i>)-3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)-phenol (290).....	415

1 Abkürzungen

AD-Mix	Reagenz für die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung (<i>asymmetric dihydroxylation mixture</i>)
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
arom.	aromatisch
BOM	Benzyloxymethyl
COSY	korrelierte Spektroskopie (<i>correlated spectroscopy</i>)
CSA	Camphersulfonsäure
δ	Chemische Verschiebung (ppm)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DET	Diethyltartrat
DHQ	Dihydrochinin
DHQD	Dihydrochinidin
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPT	Diisopropyltartrat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylazidophosphat
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss (<i>enantiomeric excess</i>)
EI	Elektronenionisation
<i>ent</i>	Enantiomer
<i>epi</i>	Epimer
eq	Äquivalente (<i>equivalent</i>)
ESI	Elektrosprayionisation

Gew.-%	Gewichtsprozent
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie (<i>high performance liquid chromatography</i>)
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
LA	Lewis-Säure (<i>Lewis acid</i>)
LG	Abgangsgruppe (<i>leaving group</i>)
LHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
LM	Lösungsmittel
L-Selektrid [®]	Lithium-tri- <i>sec</i> -butylborhydrid
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MEM	(2-Methoxyethoxy)methyl
Mol%	Molprozent
MOM	Methoxymethyl
Ms	Mesyl
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	Kernresonanzspektroskopie (<i>nuclear magnetic resonance</i>)
Ns	<i>para</i> -Nitrobenzolsulfonyl
NTf ₂	Trifluormethansulfonimid
Oxon [®]	Kaliumperoxomonosulfat
PEG	Polyethylenglycol
PPO	4-Phenylpyridin- <i>N</i> -oxid
PPTS	Pyridinium(<i>para</i> -toluolsulfonat)
quant.	quantitativ
<i>rac</i>	racemisch (<i>racemic</i>)
<i>R_f</i>	Retentionsfaktor (<i>retention factor</i>)
<i>R_t</i>	Retentionszeit (<i>retention time</i>)

RT	Raumtemperatur (<i>room temperature</i>)
SET	Einelektronenübertragung (<i>single electron transfer</i>)
S _N 2	nukleophile Substitution zweiter Ordnung
S _N Ar	nukleophile aromatische Substitution
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFP	Tris(2-furyl)phosphan
TIPS	Triisopropylsilyl
TM	Übergangsmetall (<i>trace metal</i>)
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
TOM	(Triisopropylsiloxy)methyl
Trisyl	2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonyl
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl

2 Einleitung

Flavonoide gehören zur Klasse der Polyphenole und sind unter anderem in Obst, Gemüse, Getreide, Blumen, Tee und Wein zu finden.^[3] Als Sekundärmetabolite werden die Flavonoide von Pflanzen für ihr Wachstum, zum Schutz gegen Pflanzenfresser und Pathogene sowie als UV-Schutz genutzt oder sind für ihre Farbe und das Aroma verantwortlich. Sie können eine antioxidative, entzündungshemmende, antimutagene und antikarzinogene Wirkung zeigen und sind auch wirksame Wirkstoffe bei verschiedenen Krankheiten wie Alzheimer oder Atherosklerose.^[4, 5]

Die Klasse der Flavonoide kann in weitere Unterklassen eingeteilt werden, abhängig vom Substitutionsmuster und der Sättigung des C-Rings (Abbildung 1). Zu diesen Unterklassen gehören die Anthocyanidine, Chalkone, Flavone, Flavonole, Flavanone, Isoflavone, Flavanonole und Flavanole, wobei die Einteilung der Flavonoid-Unterklassen in der Literatur nicht immer einheitlich ist (Abbildung 1).^[3, 6, 7, 8]

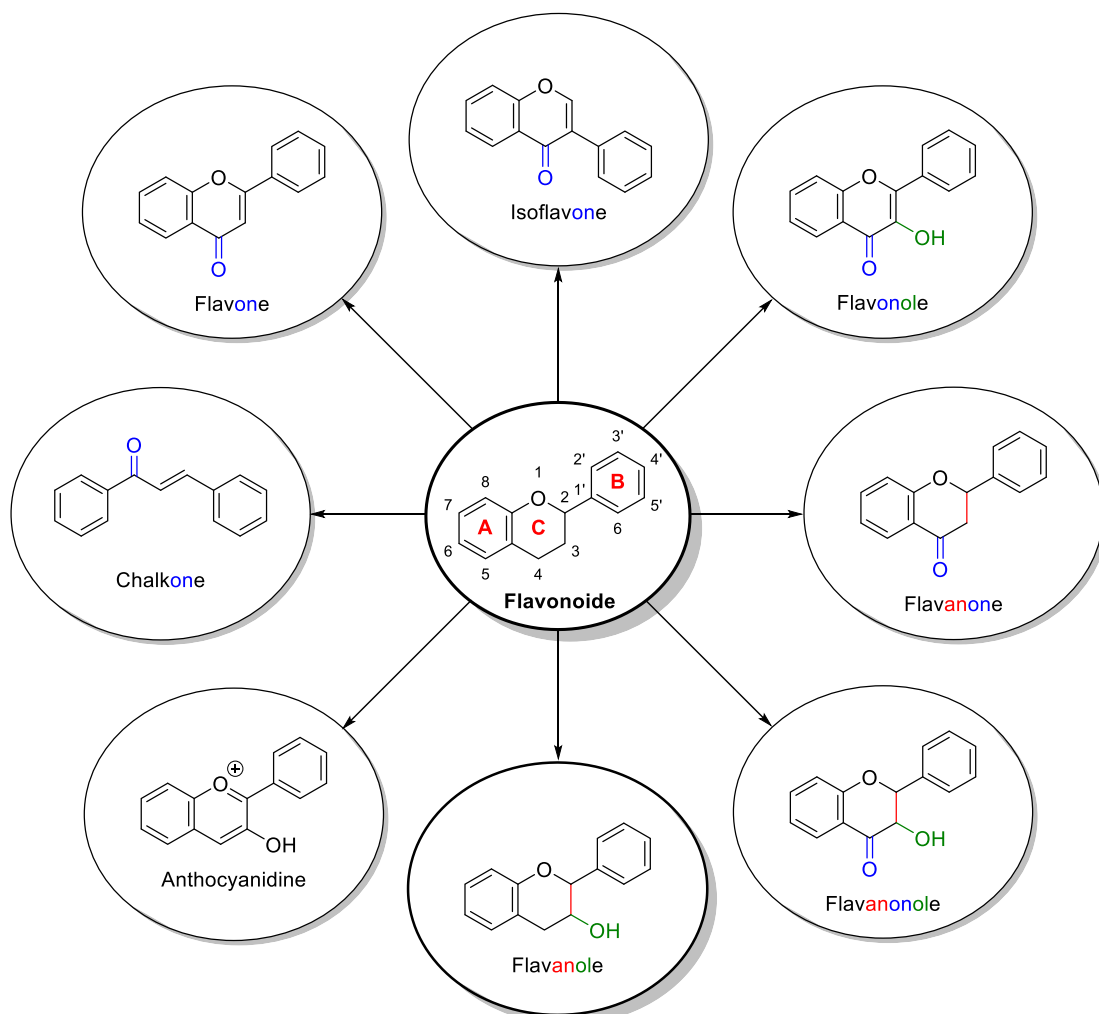


Abbildung 1. Flavonoid-Unterklassen.

Ihr gemeinsames Strukturmotiv besteht aus zwei aromatischen Ringen (A- und B-Ring), die über drei Kohlenstoff-Atome miteinander verknüpft sind (C₆-C₃-C₆). Der heterocyclische Pyran-Ring (C-Ring) muss nicht zwangsläufig ausgebildet sein. Im Folgenden wird kurz auf die einzelnen Flavonoid-Unterklassen in Hinblick auf strukturelle Unterschiede und Vorkommen eingegangen:

Anthocyanidine besitzen einen maximal ungesättigten C-Ring und eine Hydroxy-Gruppe an C-3 (Abbildung 1). Sie sind als Pigmente für die Farbe von Pflanzen und Früchten verantwortlich und sind u. a. in den äußeren Zellschichten von Brombeeren, Blaubeeren, Erdbeeren, Heidelbeeren, Himbeeren, Johannisbeeren und roten Trauben zu finden. Die Farbe ist vom pH-Wert und vom Substitutionsmuster am A- und B-Ring abhängig.^[3, 9]

Chalkone zeichnen sich durch ein Fehlen des heterocyclischen C-Rings aus und besitzen stattdessen eine C₃-Kette mit einer α,β -ungesättigten Keto-Gruppe (Abbildung 1). Sie können auch als offenkettige Flavonoide bezeichnet werden und sind u. a. in Birnen, Blaubeeren, Erdbeeren, Tomaten und bestimmten Weizenprodukten in signifikanten Mengen zu finden.^[3, 6]

Flavone haben im Flavonoid-Grundgerüst eine Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 und tragen eine Keto-Gruppe an C-4 (Abbildung 1). Sie sind in signifikanten Konzentrationen z. B. in Sellerie, Petersilie und Artischocken zu finden sowie polymethoxyliert in den Schalen von Zitrusfrüchten.^[3, 10]

Isoflavone unterscheiden sich strukturell von den Flavanonen durch die Verknüpfung des B-Rings an C-3 anstatt an C-2 des C-Rings. Sie sind im Pflanzenreich weniger weit verbreitet und finden sich u. a. in Sojabohnen und anderen Hülsenfrüchten. Isoflavone werden aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zu Östrogenen sowie ihrer östrogenen Wirkung auch als Phytoöstrogene bezeichnet.^[10, 11]

Flavonole enthalten wie Flavone eine Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 sowie eine Keto-Gruppe an C-4 und tragen zusätzlich noch eine Hydroxygruppe an C-3. Äpfel, Beeren, Trauben sowie Grünkohl, Salat, Tomaten und Zwiebeln sind reich an Flavonolen. Sie sind aber auch in Tee und Rotwein zu finden und ihre Aufnahme geht mit einer Vielzahl von positiven gesundheitlichen Effekten einher, wie z. B. dem verringerten Risiko für Gefäßkrankheiten.^[3]

Flavanone zeichnen sich durch einen gesättigten C-Ring und eine Keto-Gruppe an C-4 aus. Sie sind u. a. in Zitrusfrüchten wie Orangen und Zitronen zu finden und

haben interessante pharmakologische Wirkungen wie z. B. entzündungshemmende und cholesterinsenkende Eigenschaften.^[3]

Flavanonole besitzen ebenfalls einen gesättigten C-Ring sowie eine Keto-Gruppe an C-4 und zusätzlich eine Hydroxy-Gruppe an C-3. Sie sind z. B. in Holz und Rinde von Fichte und Kiefern sowie in Citrusfrüchten gefunden worden.

Flavanole besitzen keine Keto-Gruppe an C-4 und eine Hydroxygruppe an C-3. Monomere Flavanole werden auch als Catechine bezeichnet und kondensierte Flavanole als Procyanidine. Catechine sind in hohen Konzentrationen vor allem in Früchten wie Äpfel, Birnen, Kirschen, Trauben sowie in Schokolade und grünem Tee zu finden.^[12, 13, 14, 15, 16]

Die Blätter der Teepflanze (*Camellia sinensis*) sind sehr reich an Polyphenolen. Sie setzen sich zusammen aus 26 % Fasern, 15 % Eiweiß, 2-7 % Lipide, 5 % Vitaminen und Mineralstoffen, 1-2 % Pigmente, 30-40 % Polyphenole, davon mindestens 80 % Flavonoide und 3-4 % Methylxanthine.^[17] Diese Zusammensetzung kann jedoch aufgrund der geographischen Lage des Anbaus, landwirtschaftlicher Praktiken sowie der Pflanzensorte und des Alters der Pflanze variieren.^[17, 18] Je nach Verarbeitung der frischen Teeblätter können drei Sorten unterschieden werden: grüner, schwarzer und Oolong Tee (Abbildung 2).^[18] Bei der Produktion des grünen Tees werden die Teeblätter gedämpft und dadurch die in den Blättern enthaltenen Polyphenoloxidasen deaktiviert, welche sonst die in den Teeblättern enthaltenen Polyphenole oxidieren würden. Dagegen wird bei der Herstellung von schwarzem Tee die enzymatische Oxidation der enthaltenen Polyphenole zu komplexen Kondensationsprodukten (Theaflavine und Thearubigene) gefördert. Der Prozess wird auch als Fermentation bezeichnet. Beim Oolong Tee wird die enzymatische Oxidation nach einer kurzen Fermentationsperiode durch Dämpfen beendet.^[18, 19]

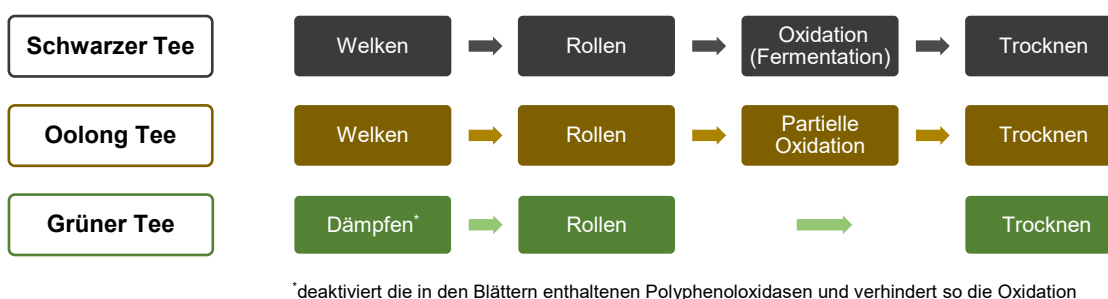


Abbildung 2. Die wichtigen Schritte in der Teeherstellung und entsprechende Teesorten.^[20, 21]

Die am häufigsten zu findenden Catechine im grünen Tee sind (–)-Epigallocatechin-3-gallat (EGCG, **11**), (–)-Epicatechin-3-gallat (ECG, **9**), (–)-Epigallocatechin (EGC, **5**) und

(-)-Epicatechin (EC, **3**) (Abbildung 3). Diese vier Catechine machen bis zu 10 % der Trockenmassen des grünen Tees aus.^[22, 23] Die genannten Catechine unterscheiden sich zum einen im Substitutionsgrad am B-Ring und zum anderen darin, ob die Hydroxy-Gruppe am C-Ring verestert ist.

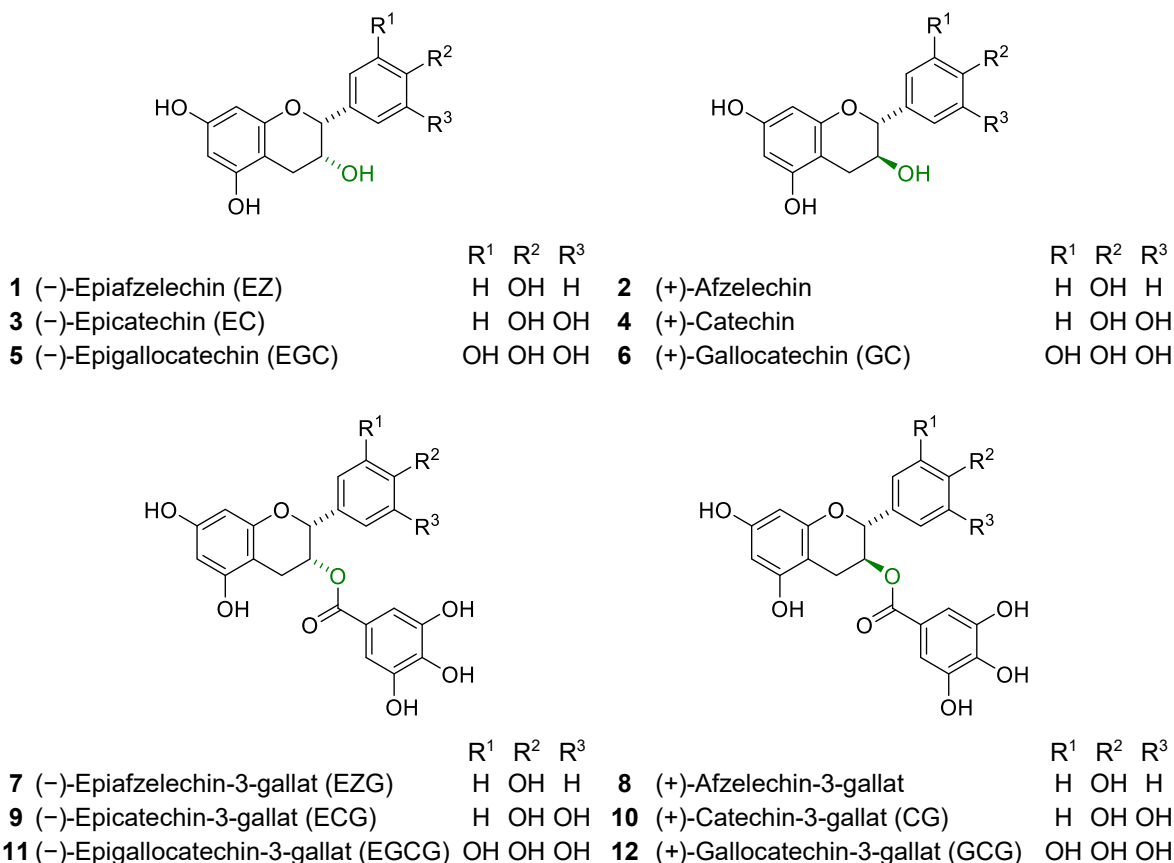
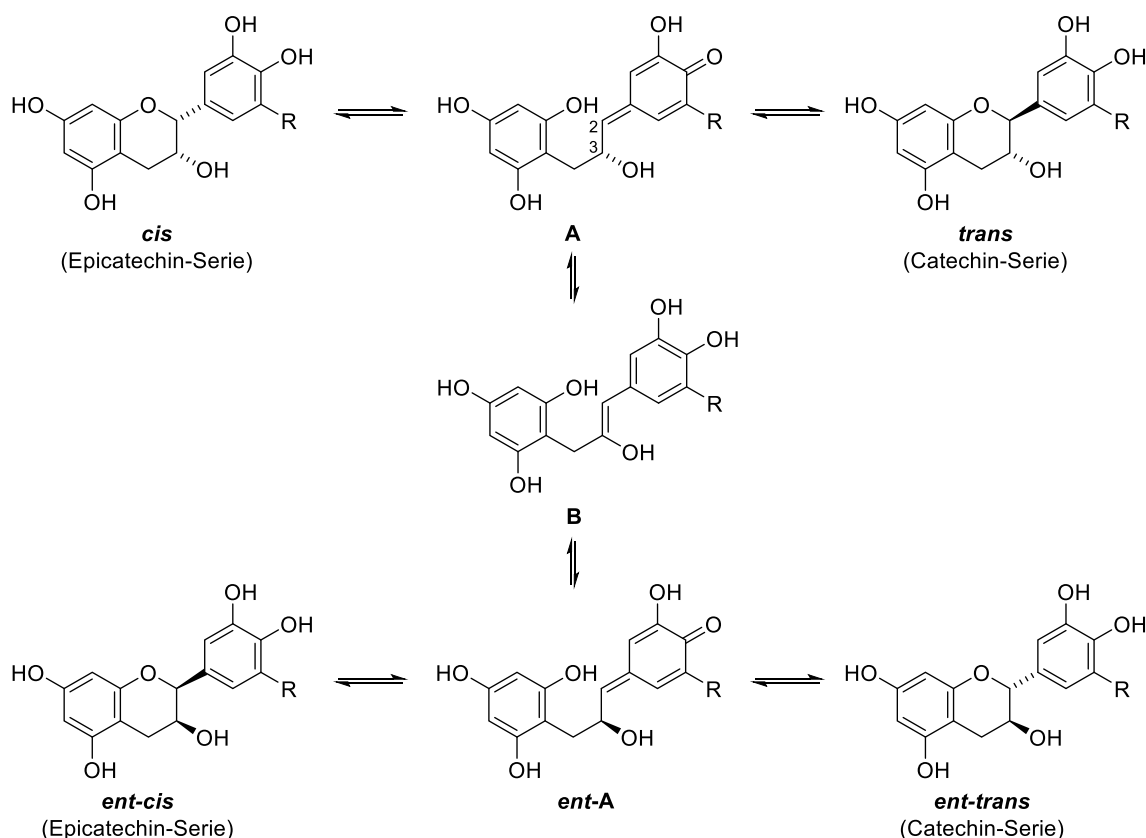


Abbildung 3. Strukturen einiger Catechine und Epicatechine.

Obwohl Catechine nicht essenziell für die menschliche Ernährung sind, können sie zur Stärkung der menschlichen Gesundheit beitragen.^[7, 24] In Tierversuchen wurde gezeigt, dass die in den Blättern des grünen Tees enthaltenen Catechine das Wachstum von Krebszellen hemmen können.^[15, 25] Zurückführen lässt sich die cytostatische Aktivität vermutlich auf die antioxidative Aktivität und die direkte Bindung der im grünen Tee enthaltenen Polyphenole an Proteine sowie die Fähigkeit freie Radikale abzufangen.^[7] Catechine sind des Weiteren auch in der Lage Übergangsmetallionen zu chelatisieren.^[26] In Studien konnte auch eine antiallergische,^[27] antivirale,^[28] antibakterielle^[29] als auch eine neuroprotektive^[30] Wirkung gezeigt werden. Auch über eine inverse Beziehung zwischen der Catechin-Aufnahmen und der Sterblichkeitsrate aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde berichtet.^[7]

3 Aufgabenstellung

Ausgehend von (–)-Epicatechin-3-gallat (ECG) (**9**) als Leitstruktur sollten verschiedene teilgeschützte und funktionalisierte ECG-Derivate dargestellt werden. Für biologische/medizinische-Studien zur Aufklärung der Struktur-Wirkungsbeziehung sind enantiomeren- und diastereomerenreine Catechin- und Epicatechin-Derivate unerlässlich. Zwar können die Catechine aus pflanzlichen Quellen isoliert werden, jedoch stellt Ihre Extraktion/Isolierung und die Herstellung einer stabilen Lieferform eine Herausforderung dar. Zum einen können sie an Zucker oder Proteine gebunden oder als polymerisierte Derivate vorliegen und zum anderen sind sie empfindlich gegenüber Oxidation, Licht, hohen Temperaturen und einer sauren sowie alkalischen Umgebung.^[7, 31] Aber auch die effiziente enantiomeren- und diastereomerenreinen Synthese dieser Derivate, mit zwei benachbarten *syn*-ständigen Stereozentren im Chroman-Grundgerüst, stellt Chemiker bis heute vor keine leichte Aufgabe. Dies liegt unter anderem an der stereochemischen Labilität des C-2 und C-3 Stereozentrums (Schema 1). Sowohl unter basischen als auch unter sauren Bedingungen kann es am C-2 Stereozentrum zu einer Epimerisierung zur thermodynamisch stabileren *trans*-Verbindung (*cis* ⇌ **A** ⇌ *trans*) kommen. Über das achirale Enol **B** ist auch eine Racemisierung (*cis* ⇌ *ent-cis* und *trans* ⇌ *ent-trans*) möglich (Schema 1).^[2, 31]



Schema 1. Epimerisierung und Racemisierung von ungeschützten Flavan-3-olen.^[31]

Synthetisch stellt eine Variation des D-Rings die einfachste Möglichkeit dar, eine Reihe von Epicatechin-3-gallat- und Epigallocatechin-3-gallat-Derivaten darzustellen (Abbildung 4). Aber auch eine Variation des A- und B-Rings sind, je nach gewählter Synthesestrategie, möglich.

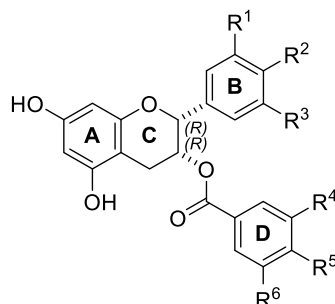


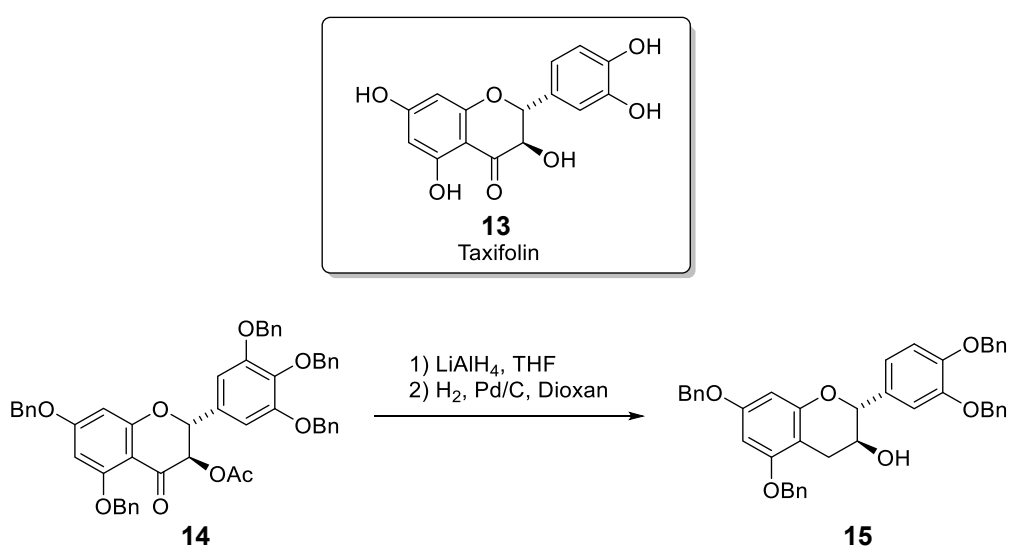
Abbildung 4. Allgemeine Struktur von Epicatechingallat- ($R^1 = \text{H}$, $R^2, R^3 = \text{OH}$) bzw. Epigallocatechingallat-Derivaten ($R^1, R^2, R^3 = \text{OH}$), ($R^4, R^5, R^6 = \text{H}$ oder OH).

In einer vorherigen Arbeit^[32] zeigte sich, dass beim Aufbau des Catechin-Grundgerüsts die C-C-Verknüpfung zwischen A- und B-Ring einer der kritischen Schritte ist. Aus diesem Grund sollte eine Syntheseroute, die einen anderen Reaktionstyp für die C-C-Knüpfung nutzt, für die Synthese von Catechin-Derivaten getestet werden. Auf Basis der bei dieser Syntheseroute genutzten Reaktionen sollte eine alternative Syntheseroute für die Darstellung von ECG-Derivaten erprobt werden. Ebenso sollte eine neue Syntheseroute, die sowohl die Variation des A- als auch des B-Ring als auch den Austausch des Sauerstoff-Atoms an C-3 gegen Stickstoff oder Kohlenstoff erlaubt untersucht werden.

Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit der Catechine nach der oralen Aufnahme aufgrund der Instabilität unter Verdauungsbedingungen, der schlechten Absorption sowie des schnellen Stoffwechsels und Ausscheidung niedrig ist.^[33, 34, 35] Im Körper selbst führt der Stoffwechsel in Darm und Leber zur Bildung von Glucuroniden, Sulfiden und methylierten Metaboliten. Die durch diese Biotransformationen entstehenden Verbindungen zeigen meist eine geringere Wirkung als die Ausgangsverbindungen.^[33] Durch den Austausch der Esterbindung gegen eine von Natur aus stabilere Amidverbindung könnten möglicherweise metabolisch stabilere Catechin-Derivate synthetisiert werden.^[36] Ebenso könnte der Austausch der Hydroxygruppen am A- und B-Ring gegen z. B. Fluor-Atome zu einer veränderten metabolischen Stabilität führen.

4 Kenntnisstand

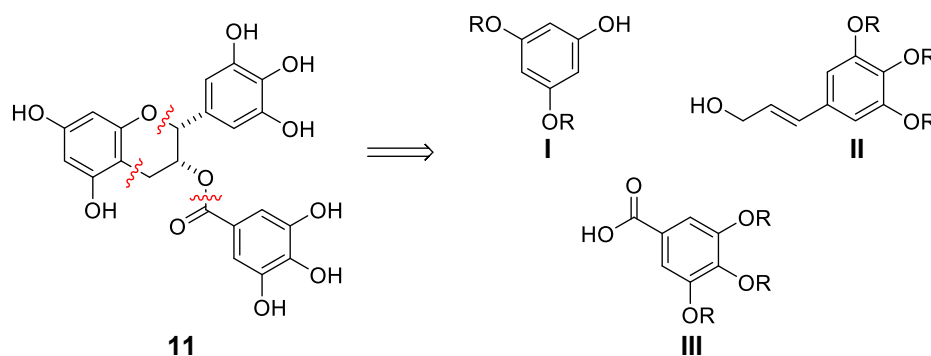
Ausgehend von einer geschützten Variante des Taxifolins **14** gewannen WEINGES *et al.* 1958 semisynthetisch durch aufeinanderfolgende Reduktion mit LiAlH_4 und H_2 , Pd/C, das optisch aktive Benzyl-geschützte (+)-Catechin **15** (Schema 2). Sie mussten jedoch feststellen, dass „bei der Benzylierung [...] [des Taxifolins (**13**)] größtenteils [eine] Racemisierung ein[tritt]“^[37] und so nach der „[...] Hydrogenolyse des Tetrabenzyläthers mit Palladium in Dioxan DL-Catechin neben einer sehr geringen Menge (+)-Catechin“^[37] erhalten wird. Schlussendlich dauerte es noch bis ins 21. Jahrhundert, ehe die ersten stereoselektiven Catechin-Synthesen publiziert wurden.



Schema 2. Semisynthetischer Ansatz von WEINGES *et al.*^[37] zur Synthese von (+)-Catechin **15**.

4.1 Stereoselektive Synthesen von Catechinen und Epicatechinen

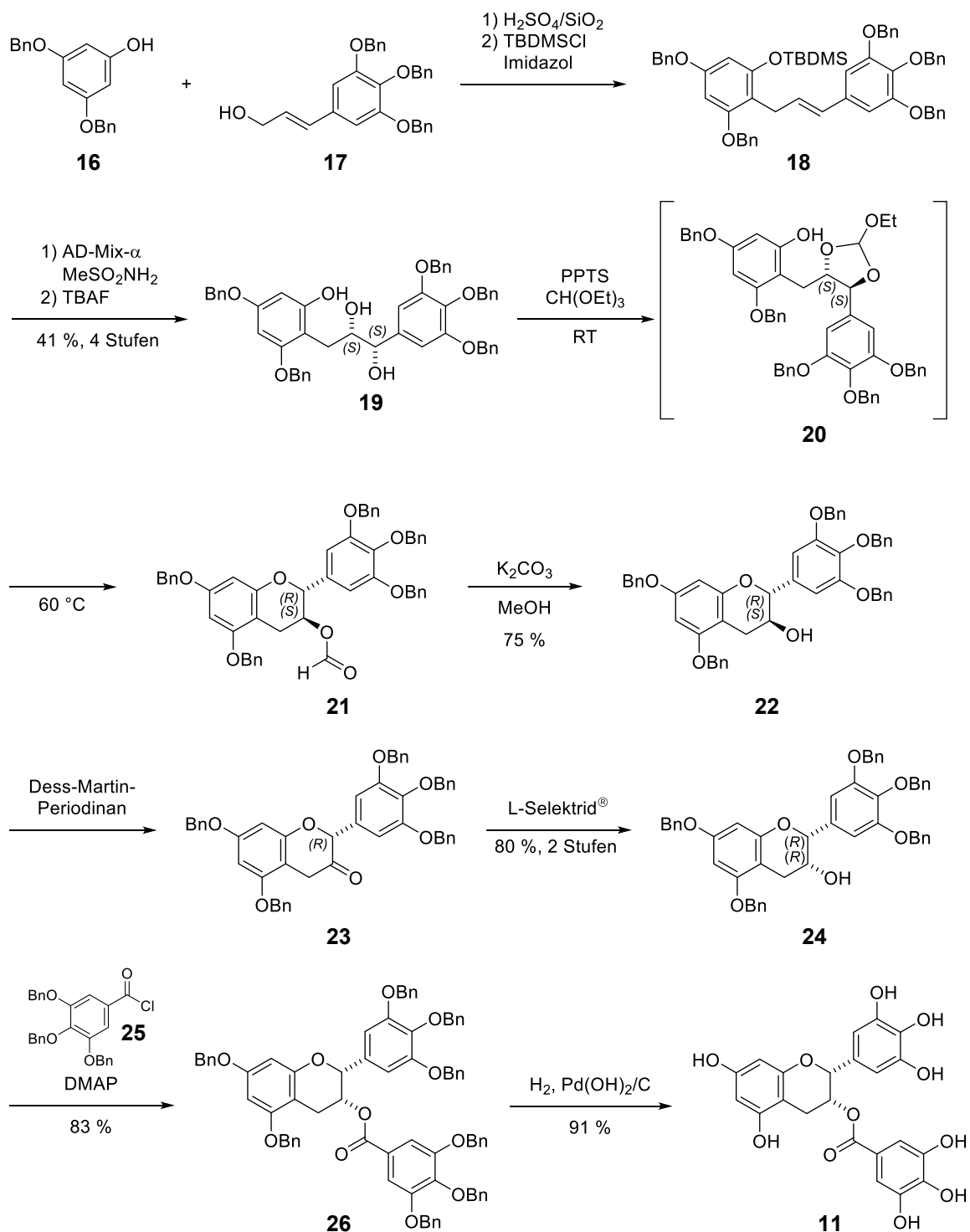
2001 publizierten CHAN *et al.* die erste Totalsynthese von (–)-EGCG (**11**).^[38] Retrosynthetisch zerlegten sie dazu (–)-EGCG (**11**) in drei synthetisch leicht zugängliche Fragmente: ein Phloroglucin-Derivat **I**, ein Zimtalkohol-Derivat **II** und ein Benzoesäure-Derivat **III** (Schema 3).



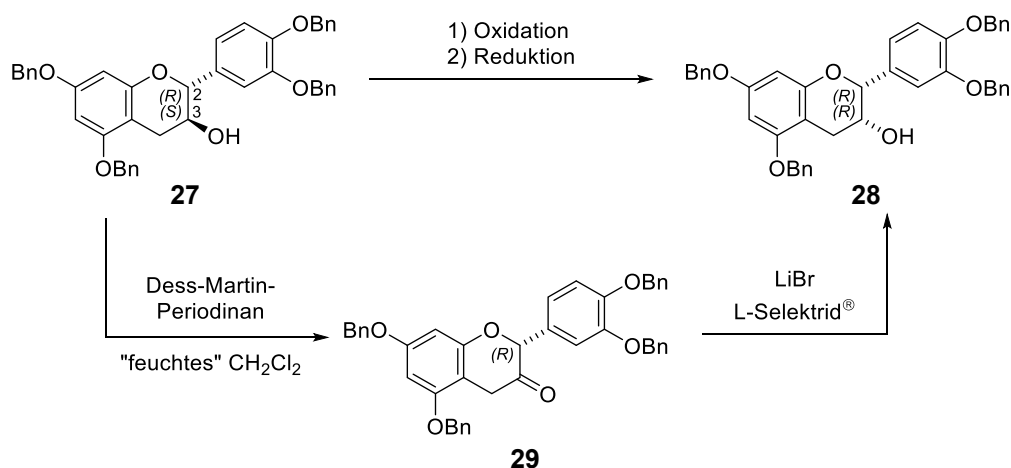
Schema 3. Retrosynthetische Zerlegung von (-)-EGCG (**11**) nach CHAN *et al.*^[38]

CHAN *et al.* begannen in ihrer Synthese mit einer säurekatalysierten Friedel-Crafts-Alkylierung des zweifach Benzyl-geschützten Phloroglucinols **16** mit dem Zimtalkohol-Derivat **17** (Schema 4), gefolgt von einer TBDMS-Schätzung der freien phenolischen Hydroxy-Gruppe. Die Doppelbindung des (*E*)-1,3-Diarylpropens **18** wurde im nächsten Schritt in einer asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung enantioselektiv mithilfe des AD-Mix- α dihydroxyliert. Die darauffolgende Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe mit Tetra-*n*-butylammoniumfluorid lieferte das optisch aktive Triol **19**. Über den Orthoester **20** gelang der stereoselektive Ringschluss zum 2,3-*trans*-Chroman-3-ol **22**, welcher, da er über einen S_N2-Mechanismus verläuft, stereospezifisch zum 2,3-*trans*-Produkt **21** führt.^[31]

Zur Umwandlung von 2,3-*trans*-Flavan-3-olen in 2,3-*cis*-Flavan-3-ole entwickelten TÜCKMANTEL und KOZIKOWSKI *et al.* 1999 ein Protokoll, bei dem durch Oxidation der Hydroxy-Gruppe an C-3-Position zum Keton **29** und darauffolgender Reduktion des Ketons zum Alkohol **28** mit einem sterisch anspruchsvollen Hydrid die Konfiguration am C-3-Stereozentrum invertiert werden kann (Schema 5).^[39] CHAN *et al.* erhielten so durch Oxidation des 2,3-*trans*-Chroman-3-ols **22** mit Dess-Martin-Periodinan zum Keton **23** und anschließender Reduktion des Ketons **23** mit L-Selektrid® das geschützte 2,3-*cis*-Gallocatechin **24**. Das vollständig Benzyl-geschützte EGCG **26** konnte durch Veresterung des geschützten 2,3-*cis*-Gallocatechins **24** mit dem Gallussäurechlorid **25** gewonnen werden. Der letzte Schritt bestand in der hydrogenolytischen Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppen. Ausgehend vom Zimtalkohol **17** betrug die Gesamtausbeute des enantiomeren- und diastereomerenreinen (-)-EGCGs (**11**) 19 % über zehn Stufen.^[38]

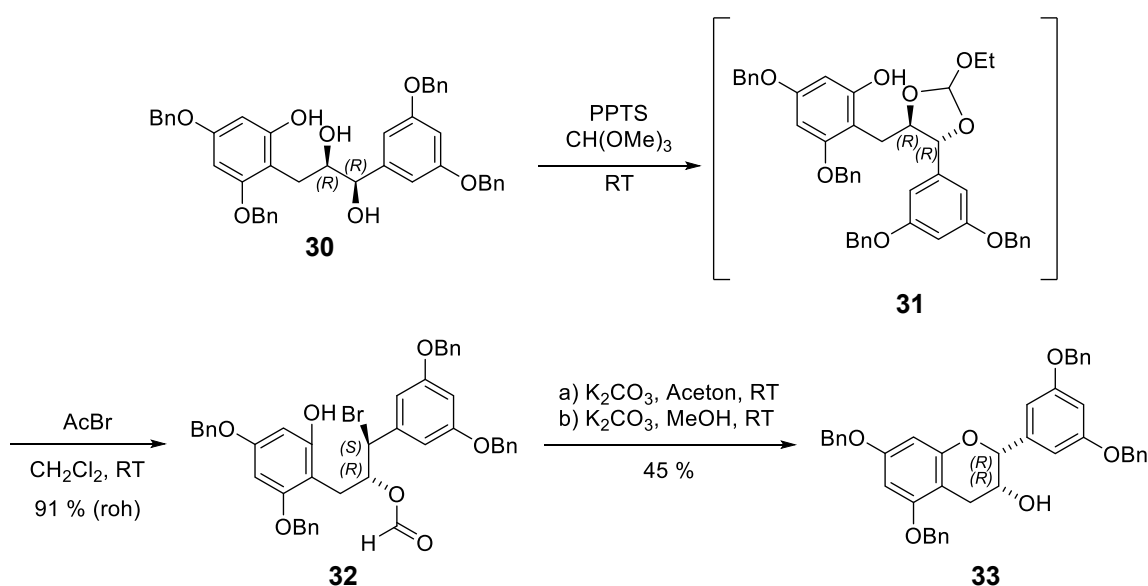


Schema 4. (–)-EGCG (**11**) Synthese von CHAN *et al.*^[38]



Scheme 5. Oxidations-Reduktions-Protokoll zur Umwandlung von 2,3-*trans*- in 2,3-*cis*-Flavan-3-ol.^[39]

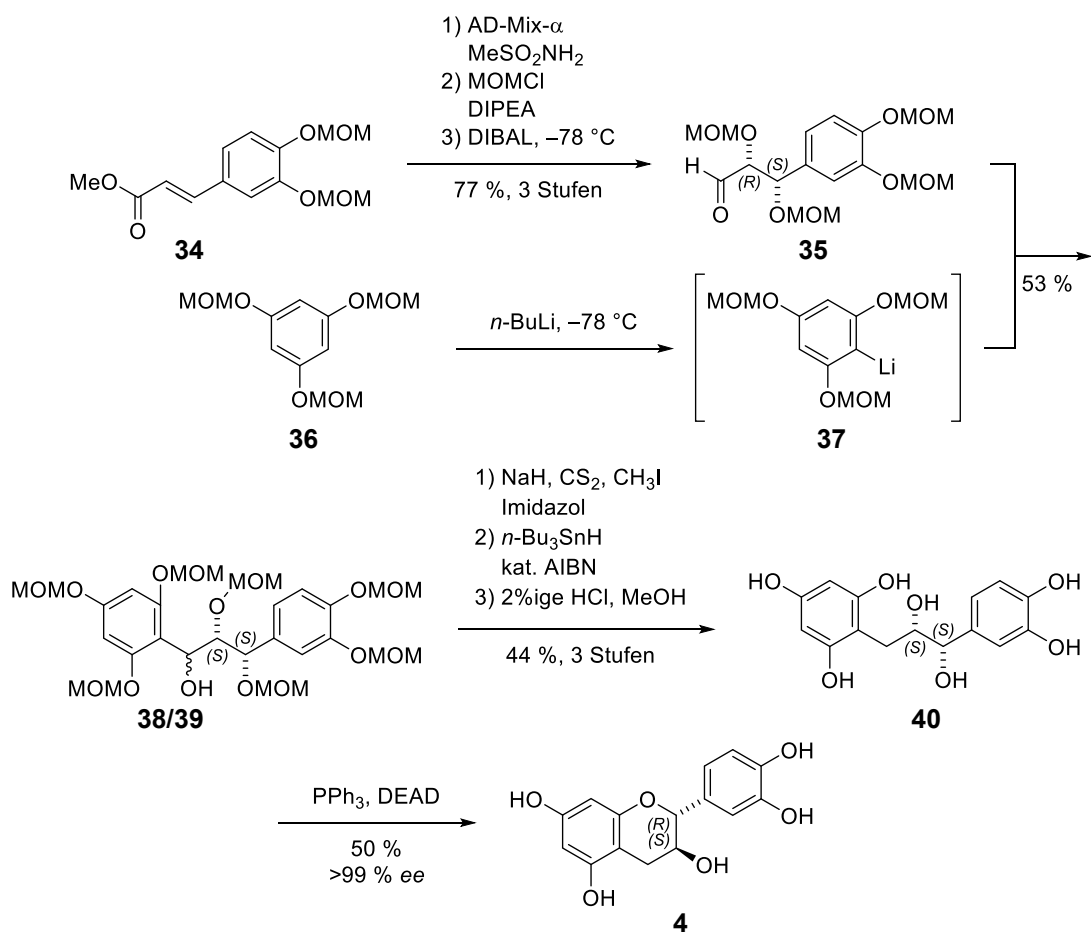
Ein alternativer Weg, bei dem keine nachträgliche Inversion des C-3-Stereozentrums nötig ist, wurde ebenfalls von CHAN *et al.* 2001 entwickelt und von ANDERSON und TAYLOR *et al.* 2005 in der Synthese B-Ring-modifizierter Epicatechine verwendet (Schema 6).^[38, 40] Bei diesem Weg wird wie zuvor durch Behandlung des Triols **30** mit Orthoameisensäure-trimethylester ein Orthoester **31** gebildet, der daraufhin durch Acetylbromid regioselektiv geöffnet wird. Ohne weitere Aufreinigung wurde dann der Alkohol **32** in Aceton mit Kaliumcarbonat behandelt, was zur Cyclisierung führte. Anschließendes Rühren in Methanol mit Kaliumcarbonat hatte die Decarbonylierung zum 2,3-*cis*-Catechin **33** zur Folge. CHAN *et al.* berichteten, dass ein Substituent im B-Ring in *para*-Position (*para*-Oxy-Gruppe) jedoch dazu führt, dass hauptsächlich das *trans*-Produkt gebildet wird.^[38]



Scheme 6. Alternativer Zugang zu 2,3-*cis*-Catechinen über den Orthoester **31** nach CHAN *et al.*^[38, 40]

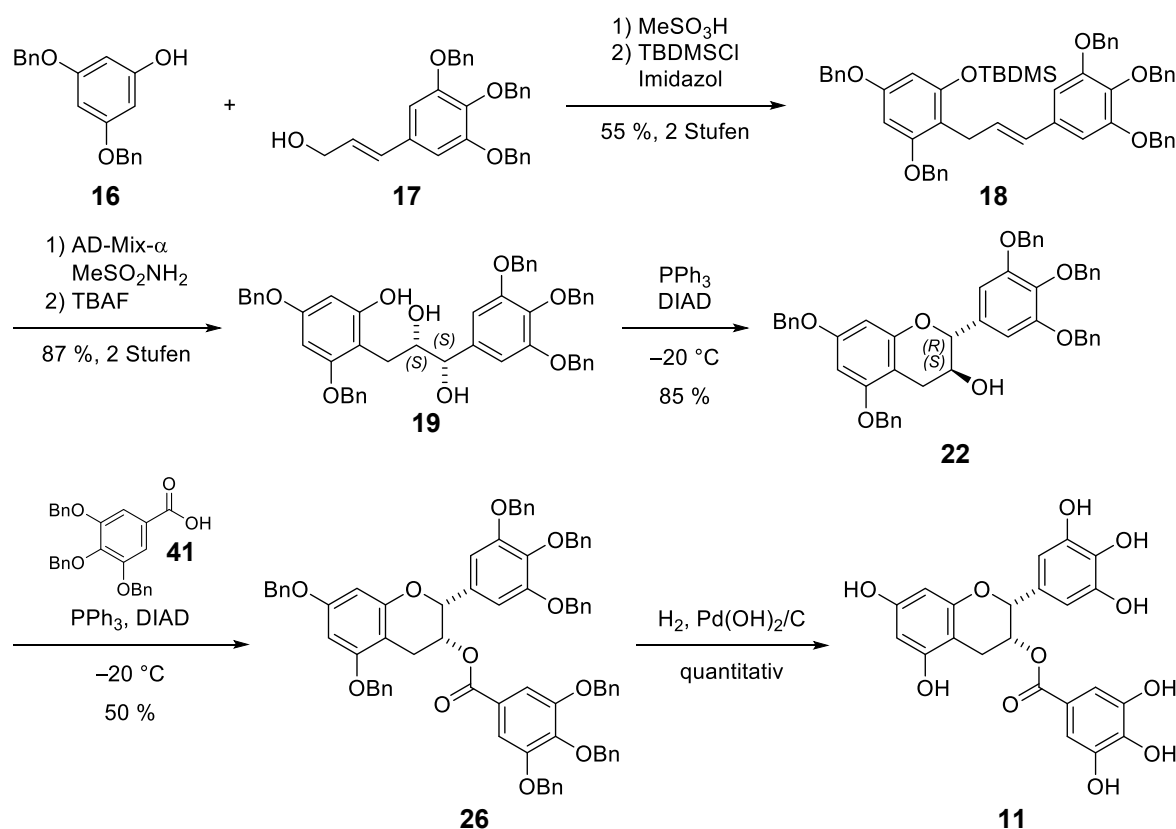
Eine enantioselektive (+)-Catechin (**4**) Synthese wurde 2002 von JEW und PARK *et al.* publiziert (Schema 7).^[41] Sie begannen mit einem Zimtsäureester-Derivat **34** als B-Ring-

Fragment, das sie mithilfe der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung in ein chirales Diol überführten, welches anschließend MOM-geschützt wurde. Darauffolgend wurde die Ester-Funktionalität mit DIBAL zum Aldehyd **35** reduziert. Als A-Ring-Fragment nutzten sie das vollständig MOM-geschützte Phloroglucinol **36**, welches sie mit *n*-BuLi lithiierten und dann mit dem Aldehyd **35** zum Diastereomerengemisch der Alkohole **38/39** umsetzten. Zur Desoxygenierung nutzten sie die Barton-McCombie Reaktion, bei der sie das Alkoholgemisch **38/39** mit Natriumhydrid, Kohlenstoffdisulfid und Imidazol in das entsprechende Xanthogenat umwandelten. Dieses Xanthogenat reduzierten sie dann mit Tributylzinnhydrid und AIBN. Es folgte die Entfernung sämtlicher MOM-Schutzgruppen mit 2%iger Salzsäure. Für die finale intramolekulare Cyclisierung wurde eine Mitsunobu-Reaktion gewählt, welche sie bereits 2000 bei ihrer Synthese von Taxifolin-Derivaten erfolgreich eingesetzt hatten.^[42] Da die Mitsunobu-Reaktion unter Retention des Stereozentrums an C-2 verläuft (S_N2-Reaktion), erhielten sie so über insgesamt acht Stufen ausgehend vom Zimtsäureester **34** (+)-Catechin (**4**) in enantiomerenreiner Form mit einer Gesamtausbeute von 9.0 %.



Schema 7. (+)-Catechin (**4**) Synthese von JEW und PARK *et al.*^[41]

Eine (–)-EGCG (**11**) Totalsynthese, die sowohl Elemente der Syntheseroute von CHAN *et al.*^[38] (Schema 4) als auch von JEW und PARK *et al.*^[41] (Schema 7) enthält, stellten CAO *et al.* 2006 vor.^[43] Sie nutzten dieselben Edukte wie CHAN *et al.* und verknüpften diese durch eine Methansulfonsäure-vermittelte Friedel-Crafts-Alkylierung. Analog zu der Route von CHAN *et al.* schützten sie das durch die Friedel-Crafts-Alkylierung erhaltene Phenol, führten eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung des Olefins **18** durch, entschützten das Phenol und erhielten so das Triol **19**. Im Unterschied zur Totalsynthese von CHAN *et al.* nutzten sie nun eine Mitsunobu-Reaktion für die Cyclisierung des Triols **19** zum Flavan-3-ol **22**. Unter Retention des Stereozentrums an C-3 erhielten sie so das (+)-Catechin (**22**). Es folgte eine weitere Mitsunobu-Reaktion mit Tris(benzyloxy)benzoesäure (**41**), bei der das geschützte Epicatechingallat **26** erhalten wurde, welches nur noch hydrogenolytisch zum (–)-EGCG (**11**) entschützt werden musste. Die Gesamtausbeute betrug über sieben Schritte ausgehend vom Zimtalkohol-Derivat **17** 21 %.

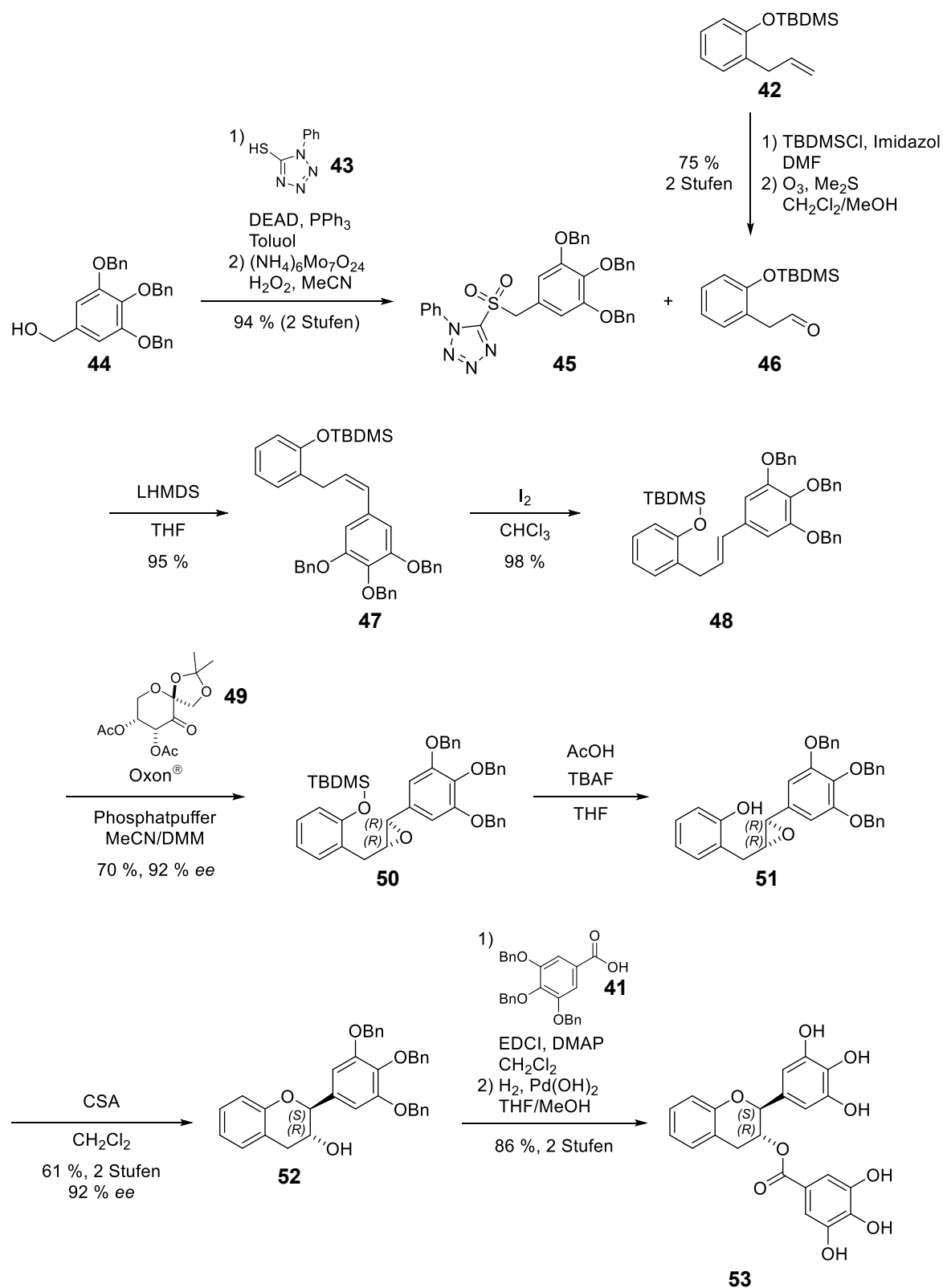


Schema 8. (–)-EGCG (**11**) Synthese nach CAO *et al.*^[43]

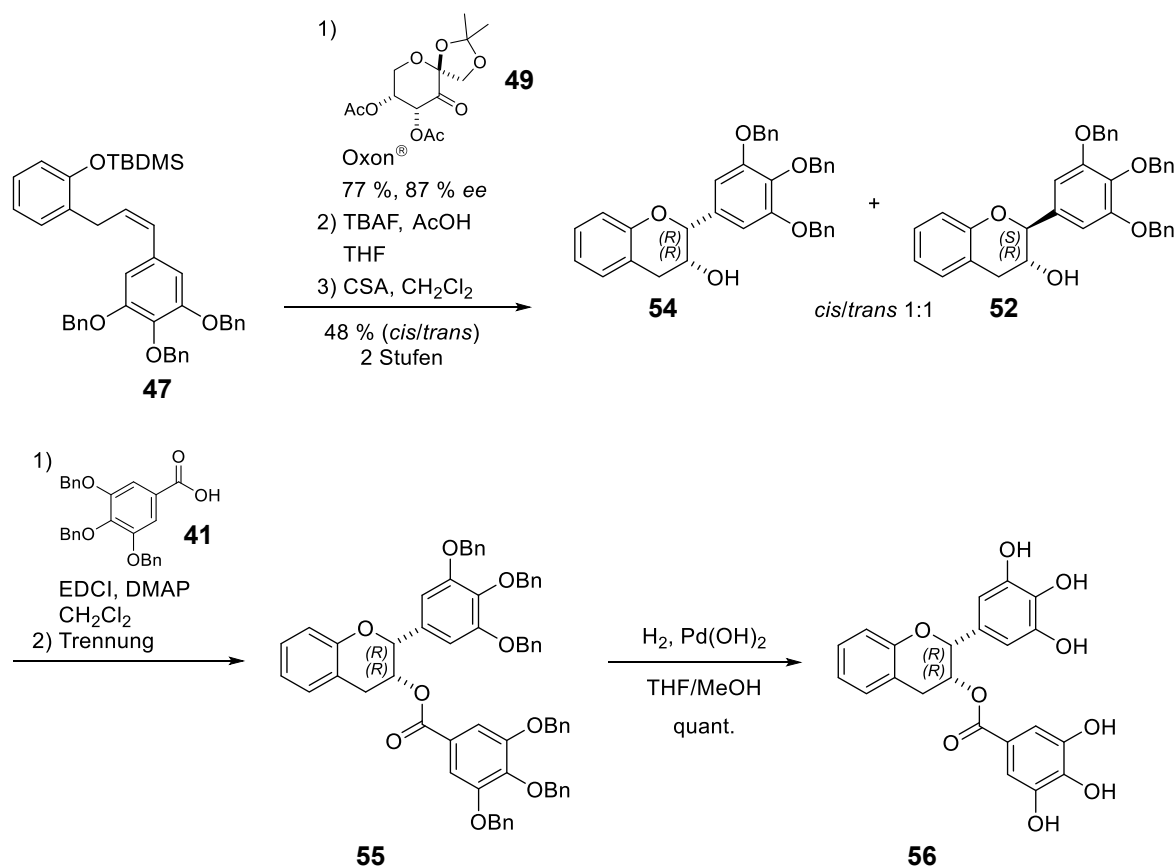
2008 stellten KAN *et al.* eine Synthese für (–)-5,7-Didesoxy-gallocatechingallat (**53**) und (–)-5,7-Didesoxy-epigallocatechingallat (**56**) vor (Schema 9 und 10), bei der sie das Pyran-Grundgerüst durch eine 6-*endo*-Cyclisierung aufbauten.^[44] Sie begannen ihre Synthese mit

der Herstellung des Phenyltetrazolsulfons **45** durch Kondensation des Benzylalkohols **44** und 1-Phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol (**43**) unter Mitsunobu-Bedingungen und darauf folgender Oxidation zum Sulfon **45**. Anschließend führten sie eine Julia-Kocienski-Olefinierung mit dem Phenyltetrazolsulfon **45** sowie dem Aldehyd **46** durch und erhielten so das (*Z*)-Alken **47**. KAN *et al.* beobachteten, dass die Reste am Aromaten einen starken Einfluss auf die *cis/trans*-Selektivität bei der Julia-Kocienski-Olefinierung haben. Wurden die drei Benzyl-Schutzgruppen durch TBDMS- oder Mesyl-Schutzgruppen getauscht, sank die *cis/trans*-Selektivität von 1/0 auf 10/1 bzw. 1/1, ebenso wie die Ausbeuten von 95 % auf 75 % bzw. 12 %. Das (*E*)-Alken **48** generierten sie durch Isomerisierung des (*Z*)-Alkens **47** mit katalytischen Mengen Iod. Anschließend epoxidierten sie sowohl das (*E*)-Alken **48** als auch das (*Z*)-Alken **47** in einer Shi-Epoxidierung mit guten Enantiomerenüberschüssen von 87 % (Epoxidierung des (*Z*)-Alkens **47**) bzw. 92 % (Epoxidierung des (*E*)-Alkens **48**). Die darauffolgende TBDMS-Entschützung und Umsetzung mit Camphersulfonsäure führte dann zur intramolekularen Cyclisierung. Für das aus dem (*E*)-Alken gewonnene Epoxid **51** verlief die 6-*endo*-Cyclisierung zum Flavan-3-ol **52** hoch diastereoselektiv (30:1). Um das Didesoxy-gallocatechingallat **53** zu erhalten, wurden zuletzt das Flavan-3-ol **52** mit der Benzoessäure **41** verestert und sämtlich Benzyl-Schutzgruppen hydrogenolytisch entfernt. Über neun Stufen konnte so das (–)-5,7-Didesoxy-gallocatechingallat (**53**) in einer Gesamtausbeute von 32 % erhalten werden.

Für die Synthese des (–)-5,7-Didesoxy-epigallocatechingallats (**56**) nutzten sie das durch die Epoxidierung des (*Z*)-Alkens **47** erhaltene Epoxid (Schema 10). Die Cyclisierung des aus dem (*Z*)-Alken **47** generierten Epoxids lieferte unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein 1:1 *cis/trans*-Gemisch der Catechine **54/52**. Nach der Veresterung des Catechin-Gemisches **54/52** konnte das Epicatechin **55** durch säulenchromatographische Trennung in Reinform isoliert werden. Durch die zum Schluss durchgeführte hydrogenolytische Entfernung sämtlicher Benzyl-Schutzgruppen wurde so das (–)-5,7-Didesoxy-epigallocatechingallat (**56**) erhalten.

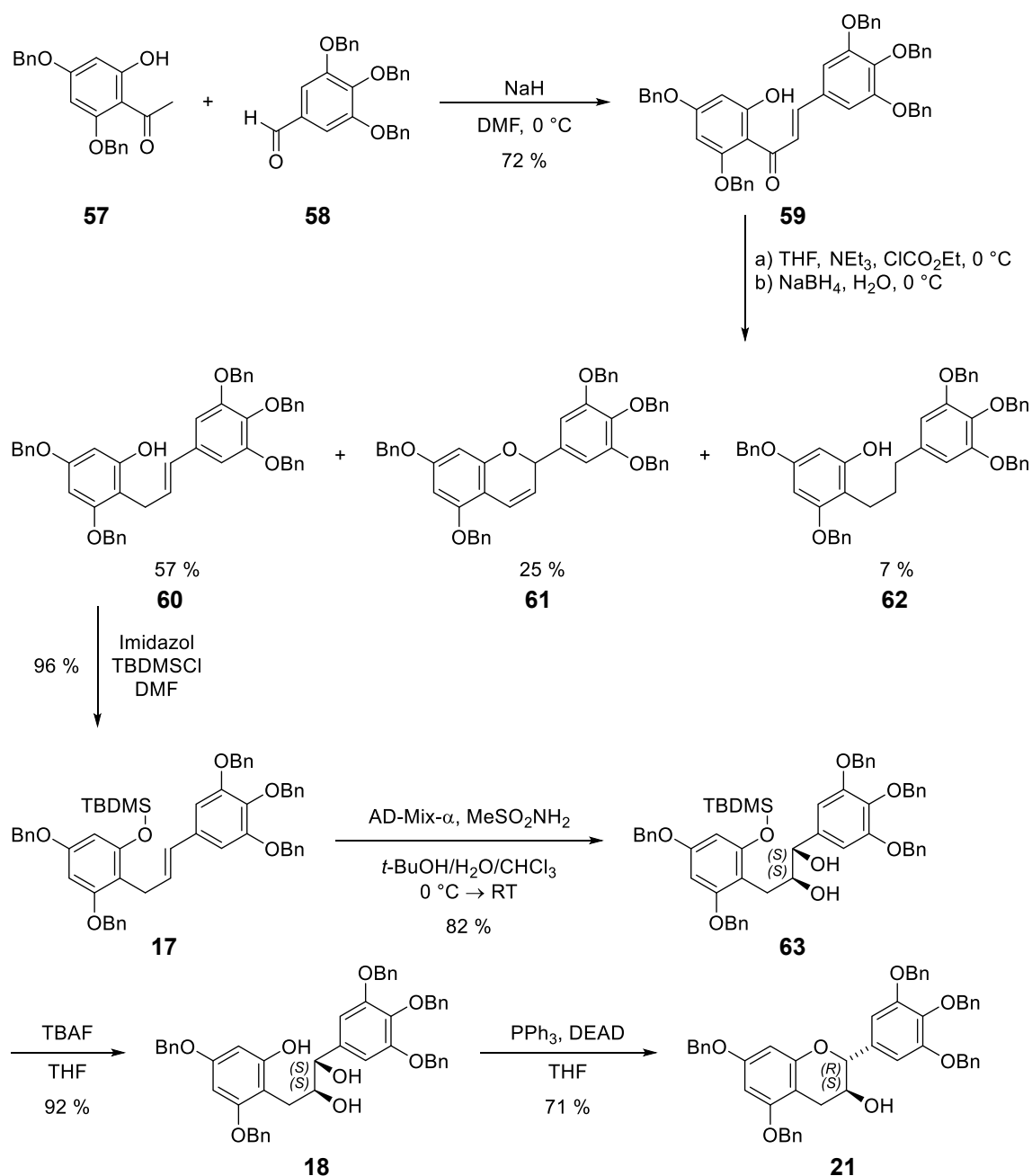


Schema 9. Didesoxy-gallocatechingallat-Synthese von KAN *et al.*^[44]



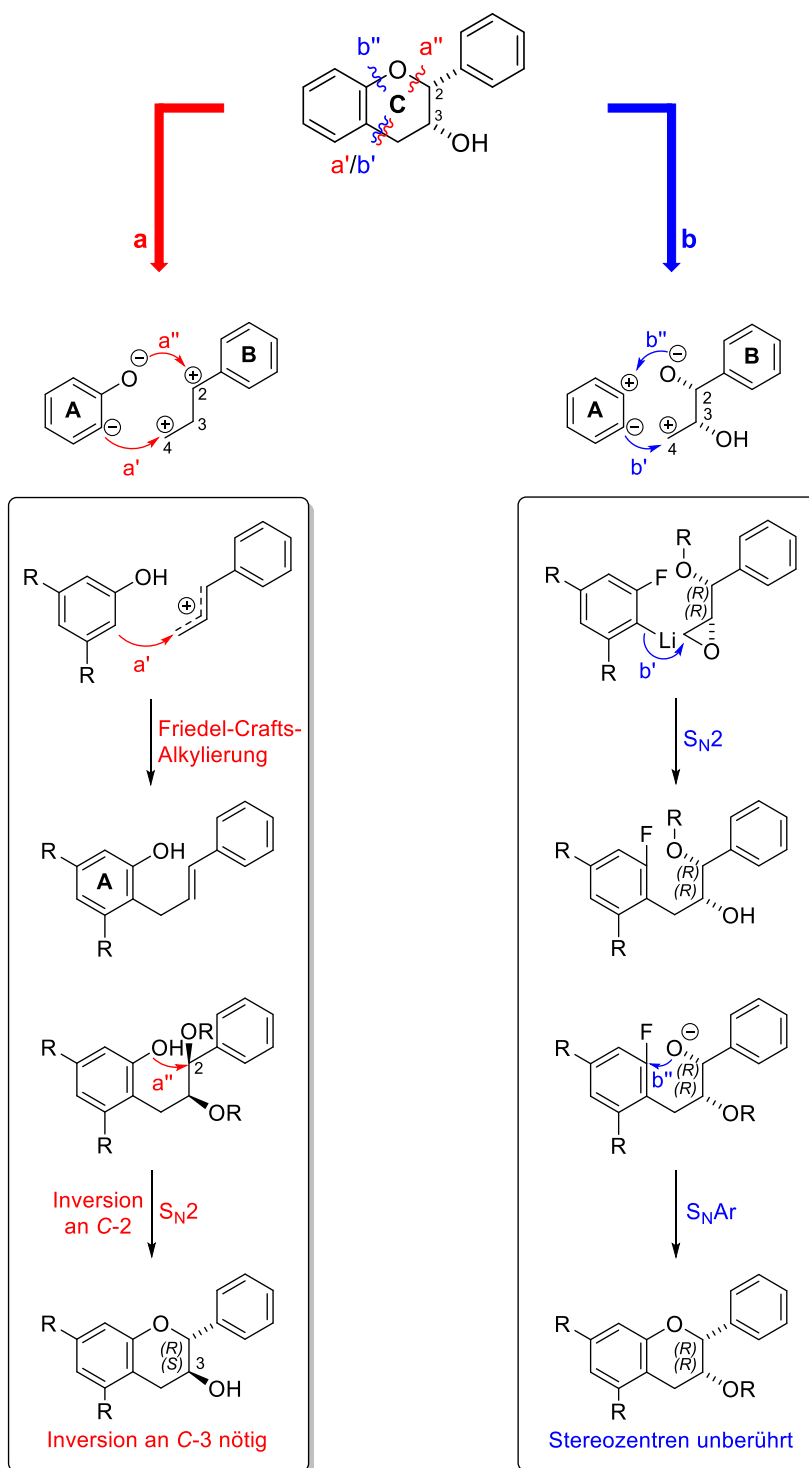
Schema 10. Didesoxy-epigallocatechin-Synthese von KAN *et al.*^[44]

Eine weitere enantioselektive Synthese von Flavan-3-olen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern am A- und B-Ring stellten KROHN *et al.* 2009 vor (Schema 11).^[45] Sie bauten das Chalcon **59** durch eine Claisen-Schmidt-Kondensation des 2-Hydroxyacetophenons **57** mit Benzaldehyd **58** auf. Bei der darauf folgenden Desoxygenierung des Ketons **59** in einer zweistufigen Synthesesequenz mit Ethylchlorformiat und Natriumborhydrid wurden neben dem Diarylpropen **60** als Hauptprodukt auch noch das Flaven **61** und das gesättigte Diarylpropan **62** isoliert. Es folgte, analog der Route von CHAN *et al.*^[38] (Schema 4), die TBDMS-Schützung des Phenols **60**, gefolgt von einer asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung des Olefins **17** und der Entschützung zum Triol **18**. Die Cyclisierung des Triols **18** zum (+)-Catechin (**21**) gelang, wie bei JEW und PARK *et al.*^[41] (Schema 7) und CAO *et al.*^[43] (Schema 8) unter Retention des Stereozentrums an C-3 in einem Schritt mithilfe einer Mitsunobu-Reaktion.



Schema 11. Flavan-3-ol Synthese von KROHN *et al.*^[45]

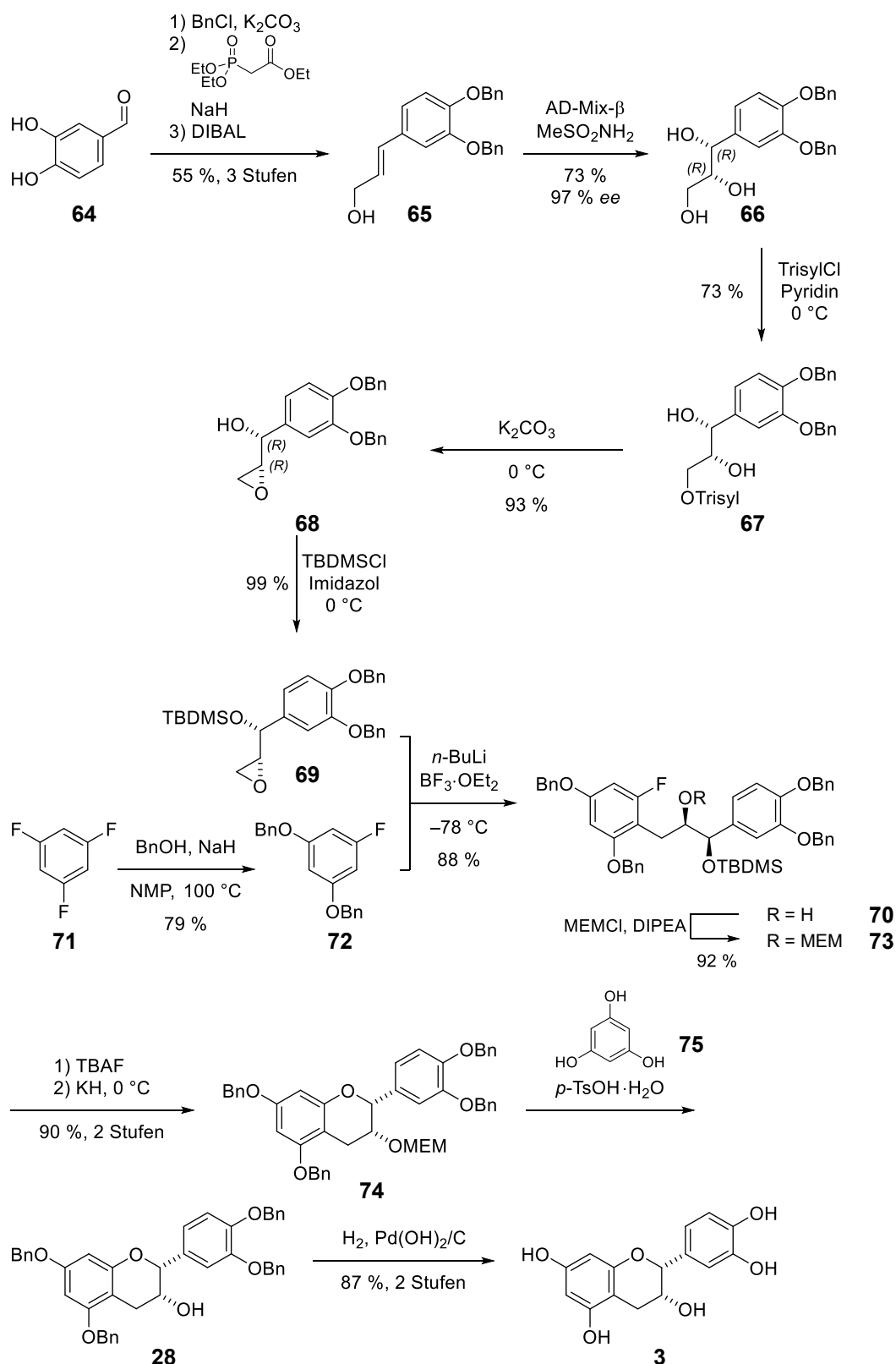
Einen anderen Weg zur C-O- und Aryl-C-Bindungsknüpfung, entwickelten SUZUKI *et al.*^[1, 2, 31] (Schema 12). Statt der Zerlegung des C-Rings zwischen der C-2-O-Bindung (Schnitt **a''**), so wie CHAN *et al.* es taten, schnitten sie bei ihrer retrosynthetischen Betrachtung zwischen der Aryl-O-Bindung (**b''**) und ebenso zwischen der Aryl-C-Bindung (**a'/b'**). Erhalten wird so ein Fragment, bei dem die *cis*-(2*R*,3*R*)-Konfiguration am C-2- und C-3-Stereozentrum vorgegeben ist und bei den weiteren Reaktionen nicht mehr verändert wird.^[2] Somit ist ein Vorteil dieses Syntheseweges, dass eine spätere Inversion der Konfiguration an C-3 nicht nötig ist.



Schema 12. Zerlegung des Flavan-3-ol-Grundkörpers nach CHAN *et al.* (links) sowie SUZUKI *et al.* (rechts) und Analyse der Fragmente nach ihrer Polarität.

SUZUKI *et al.* gingen bei ihrer (-)-Epicatechin-Synthese von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (**64**) aus, das sich in sieben Stufen mit 33 % Ausbeute in das für die Kupplung benötigte Epoxid **69** überführen ließ, sowie von Fluorbenzol **72**, das ausgehend von 1,3,5-Trifluorbenzol (**71**) durch zweifache Fluor-Substitution mit Benzylalkohol in 79 %

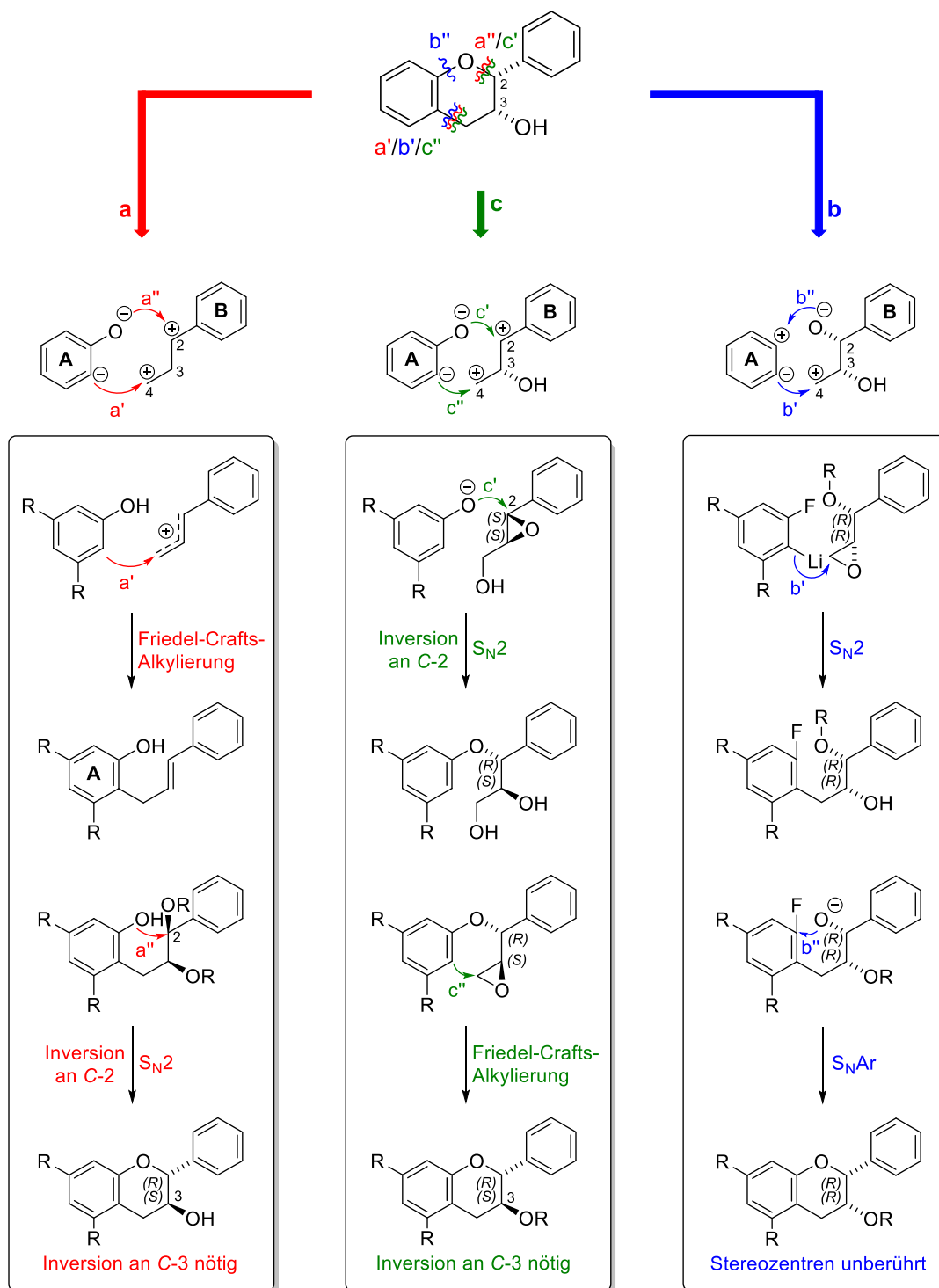
Ausbeute erhalten wurde. Durch eine regioselektive Lithiierung des Fluorbenzols **72** mit *n*-BuLi und darauf folgender Umsetzung mit dem Epoxid **69** in Gegenwart von BF₃·OEt₂ gelang die *Aryl-C*-Knüpfung mit 88 % Ausbeute. Im Anschluss wurde die freie Hydroxy-Gruppe mit MEM-Chlorid geschützt und die TBDMS-Schutzgruppe mit TBAF entfernt. Die Behandlung mit Kaliumhydrid führte dann durch eine intramolekulare S_NAr-Reaktion zur Bildung des Chroman-Grundgerüsts. Das geschützte Epicatechin **74** wurde mit 90 % Ausbeute erhalten. Die anschließende schrittweise Entschützung der MEM- und Benzyl-Schutzgruppen lieferte das (–)-Epicatechin (**3**) in 87 % Ausbeute (zwei Stufen).^[1, 31] Ausgehend von der *Aryl-C*-Bindungsknüpfung lag die Gesamtausbeute über fünf Stufen bei 69 %.



Schema 13. Synthese von (–)-Epicatechin (**3**) von SUZUKI *et al.*^[1, 2]

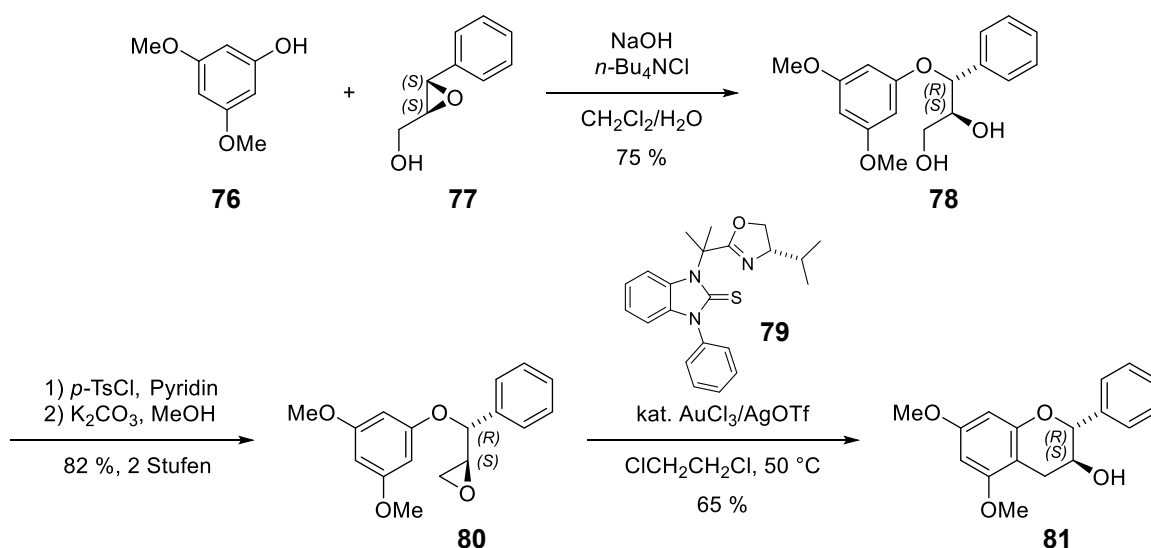
Eine 2,3-*trans*-Catechin-Synthese, bei der die Reihenfolge in der Bindungsknüpfung im Vergleich zu den zuvor gezeigten Synthesen vertauscht wurde, entwickelten unter anderem HE *et al.*,^[46] CHEN und YANG *et al.*^[47] sowie QU *et al.*^[48] und ANDERSON *et al.*^[49]

Retrosynthetisch schnitten sie das Catechin-Grundgerüst wie von CHAN *et al.* durchgeführt (a, Schema 14), jedoch knüpften sie zuerst die *Aryl-O*- und anschließend die *Aryl-C*-Bindung (c, Schema 14). Wie bei CHAN *et al.* wird zunächst das 2,3-*trans*-Catechin erhalten (Schema 14).



Schema 14. Zerlegung des Flavan-3-ol-Grundkörpers nach CHAN *et al.* (links), u. a. CHEN und YANG *et al.* (Mitte) sowie SUZUKI *et al.* (rechts) und Analyse der Fragmente nach ihrer Polarität.

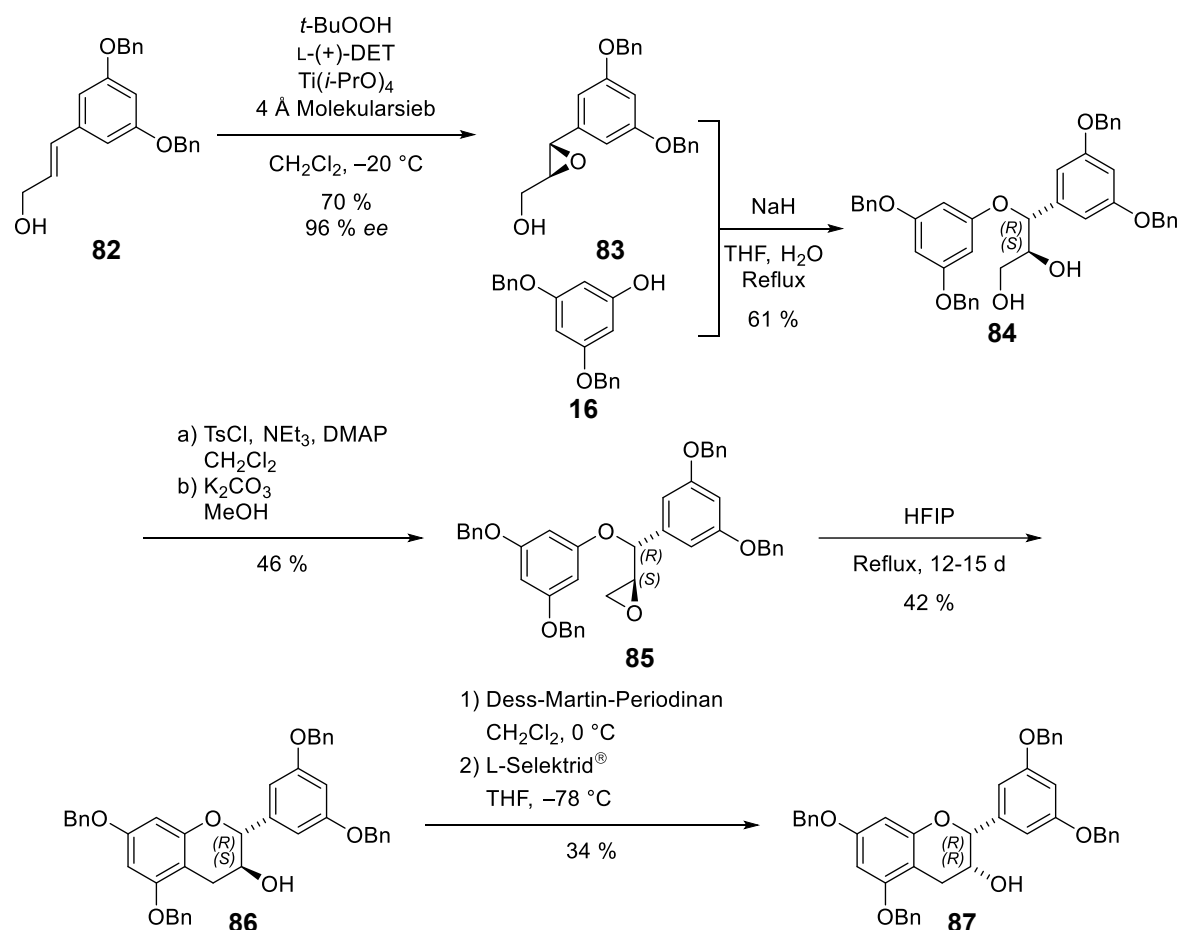
CHEN und YANG *et al.* knüpften bei ihrer Catechin-Synthese zuerst die *C-O*-Bindung, indem sie das Epoxid **77** durch das Phenol **76** regio- und stereoselektiv unter Inversion öffneten. Anschließend wurde aus dem Diol **78** in zwei Schritten das Epoxid **80** gebildet (Schema 15).^[47] Dazu wurde zuerst die terminale Hydroxy-Gruppe mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid geschützt und durch darauf folgende Behandlung mit Kaliumcarbonat intramolekular das Epoxid **80** gebildet. Für die *Aryl-C*-Bindungsknüpfung nutzten CHEN und YANG *et al.* eine $\text{AuCl}_3/\text{AgOTf}$ /Thioharnstoff **79**-vermittelte intramolekulare Cyclisierungsreaktion des Aryl-Epoxids **80**, wie sie HE *et al.* (ohne Thioharnstoff-Ligand) bereits für den Aufbau von 3-Chromanol-Systemen nutzten.^[46, 47] Dazu setzten sie das Aryl-Epoxid **80** mit katalytischen Mengen AuCl_3 (5 Mol%), AgOTf (15 Mol%) und dem Thioharnstoff-Liganden **79** (6 Mol%) um. Dies führte, *via* einer intramolekularen Friedel-Crafts-Reaktion, zur *Aryl-C*-Bindungsknüpfung und damit zur Ausbildung des 3-Chromanols **81** (Schema 15).



Schema 15. Catechin-Synthese von CHEN und YANG *et al.* mit einer $\text{AuCl}_3/\text{AgOTf}$ /Thioharnstoff **79**-katalysierten *Aryl-C*-Bindungsknüpfung.^[47]

QU *et al.* berichteten von einer ähnlichen, aber metallfreien Möglichkeit zur *Aryl-C*-Bindungsknüpfung. Sie nutzten zum Aufbau von Methylether-geschützten-(*trans*)-Catechin-Analoga ebenfalls Aryl-Epoxide, die sie in HFIP unter Rückfluss erhitzen.^[48] ANDERSON *et al.* nutzten die Benzyl-Schutzgruppe für die Schützung der aromatischen Hydroxy-Gruppen.^[49] Das für die *C-O*-Bindungsknüpfung notwendige Epoxid **83** erhielten ANDERSON *et al.* durch eine Sharpless-Epoxidierung des Allylalkohols **82** (Schema 16). Die *C-O*-Bindungsknüpfung gelang, wie auch bei CHEN und YANG *et al.*, durch die Öffnung eines Epoxids mit einem Phenolat. Dazu wurde 3,5-Bis(benzyloxy)phenol (**16**) deprotoniert

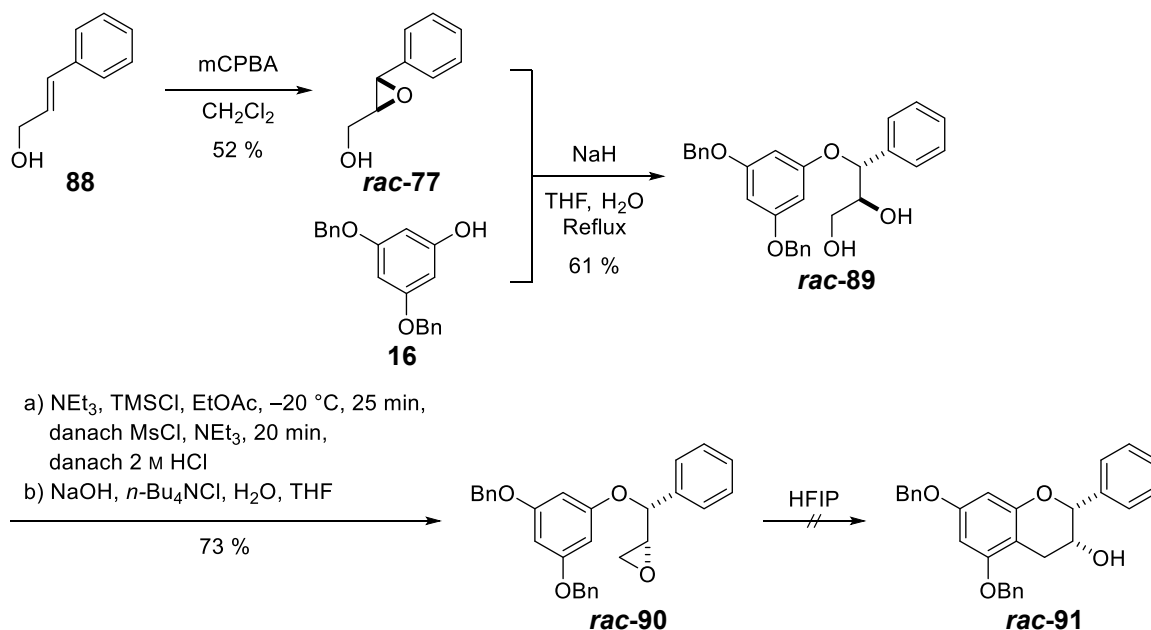
und mit dem Epoxid **83** umgesetzt. Das durch eine Epoxidöffnung entstandene Diol **84** wurde ebenfalls wieder in ein Epoxid überführt. Anschließend wurde das Epoxid **85** in HFIP für 12-15 d zum Rückfluss erhitzt, was zum regio- und stereoselektiven intramolekularen Ringschluss führte (Schema 16).



Schema 16. Catechin-Synthese von ANDERSON *et al.* mit einer durch HFIP nicht-metall-vermittelten Friedel-Crafts-Alkylierung.^[49]

ANDERSON *et al.* erprobten auch einen direkten Weg zu den *cis*-Catechinen, um eine Inversion des *trans*-Catechins **86** zu umgehen.^[49] Dazu synthetisierten sie das racemische *syn*-Epoxid **90**, welches nach der HFIP-vermittelten-Epoxidöffnung zum *syn*-Catechin **91** führen sollte. Die Synthese des *syn*-Epoxids **90** gelang durch Schützen der terminalen Hydroxy-Gruppe des Diols **89** mit Trimethylsilylchlorid und darauffolgendem Schützen der frei verbliebenen sekundären Hydroxy-Gruppe mit Mesylchlorid. Im nächsten Schritt wurde die TMS-Schutzgruppe durch Salzsäure wieder entfernt. Eine Behandlung mit Base führte dann, unter Verdrängung des Mesylats, zur Ausbildung des *syn*-Epoxids **90**. Die anschließende Cyclisierung zum *syn*-Catechin **91** in HFIP schlug fehl (Schema 17). Per

^1H -NMR-Spektroskopie detektierten ANDERSON *et al.* in der Reaktionslösung neben dem Startmaterial ein HFIP-Epoxid-Additionsprodukt.^[49]



Schema 17. Synthese des *syn*-Epoxids **90** und fehlgeschlagener Ringschluss zum *syn*-Catechin **91**.^[49]

4.2 Synthesen von C-3-Stickstoff-Analoga/Alkyl-Catechinen

Zur stereoselektiven Synthese von C-3-Stickstoff-Catechin-Analoga (Abbildung 5) gibt es nur wenige Publikationen. Die bekannten Semisynthesen gehen von den entsprechenden Flavan-3-olen bzw. den Catechingallaten aus. Eine stereoselektive Totalsynthese ist bisher nicht bekannt. Stereoselektive Synthesen für Alkyl-Catechine (Abbildung 5) sind bisher nicht in der Literatur zu finden.

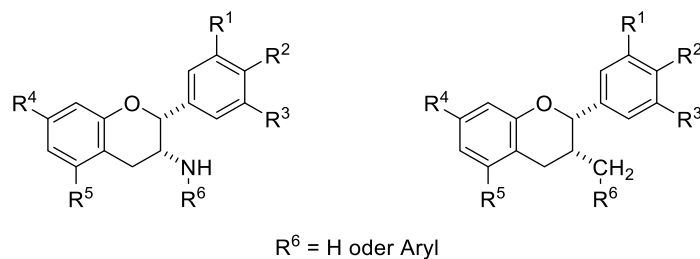
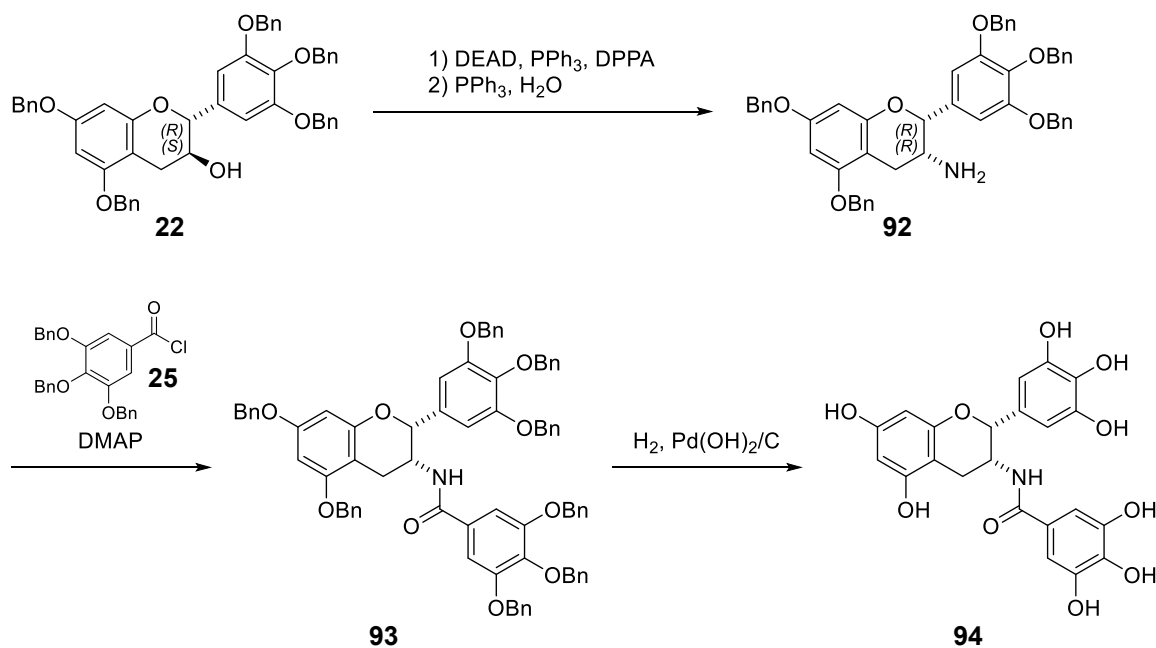


Abbildung 5. C-3-Stickstoff-Catechin-Analoga/Alkyl-Catechine.

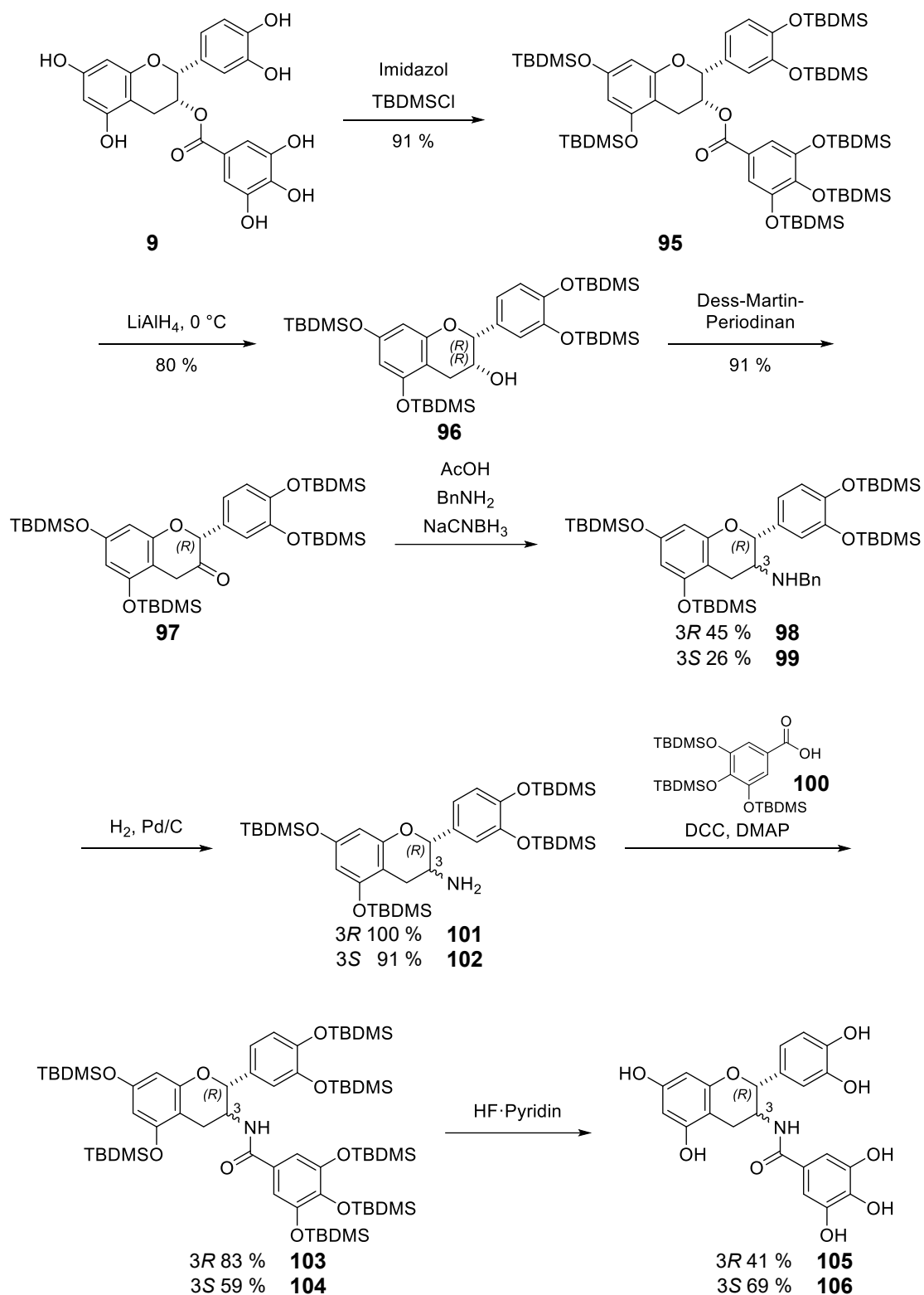
In einem Patent aus dem Jahr 2004 wird die stereoselektive Synthese des Flavan-3-amins **92** ausgehend von (+)-Catechin (**22**) beschrieben (Schema 18).^[50] Dabei wurde das Flavan-3-ol **22** durch eine Mitsunobu-Reaktion mit Diphenylazidophosphat unter Inversion in das

entsprechende Flavan-3-azid überführt und darauf folgend durch eine Staudinger-Reaktion zum Flavan-3-amin **92** reduziert. Anschließend setzten die Patentautoren dieses mit dem Säurechlorid **25** um und erhielten so das Amid **93**. Im letzten Schritt entfernten sie hydrogenolytisch die Benzyl-Schutzgruppen und erhielten so Stickstoff-Analoga des EGCGs **94**. Ausbeuten gaben die Autoren nicht an.



Schema 18. Stereoselektive Synthese des geschützten Flavan-3-amins **92** und Flavan-3-amids **94**.^[50]

ANDERSON und TAYLOR *et al.* stellten 2005 eine Semisynthese für das Epicatechin-3-gallat/Catechin-3-gallat Amid-Analoga **105/106** vor (Schema 19).^[36] Sie gingen dabei vom ungeschützten (–)-Epicatechin-3-gallat (**8**) aus, führten eine Silyl-Schätzung sämtlicher Hydroxy-Gruppen durch und spalteten den Ester **95** reduktiv mit Lithiumaluminiumhydrid. Das TBDMS-geschützte Flavan-3-ol **96** oxidierten sie mit Dess-Martin-Periodinan zum Keton **97** und führten dann eine reduktive Aminierung mit Benzylamin und Natriumcyanoborhydrid durch. Dabei erhielten sie ein Gemisch der beiden diastereomeren Amine **98** und **99** im Verhältnis 2:1. Hydrogenolytisch spalteten sie die *N*-Benzylgruppe ab und verknüpften das Amin **101/102** mit dem Benzoesäure-Derivat **100**. Die Entschätzung sämtlicher Silyl-Schutzgruppen lieferte dann das Epicatechin-3-gallat/Catechin-3-gallat Amid-Analoga **105/106** (Schema 19).



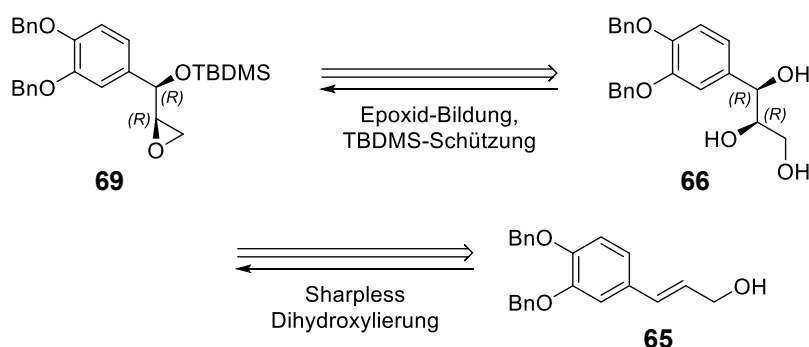
Schema 19. Semisynthese von ANDERSON und TAYLOR *et al.* zur Herstellung der Epicatechin-3-gallat/Catechin-3-gallat Amid-Analoga **105/106**.^[36]

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Epicatechin-Synthese nach SUZUKI *et al.*

Eine Betrachtung der in Kapitel 4.1 vorgestellten Totalsynthesen in Bezug auf die Ausbeute und die Enantiomerenüberschüsse zeigt, dass die von SUZUKI *et al.*^[1, 2] publizierte Totalsynthese (Schema 13) sowohl eine relativ hohe Gesamtausbeute als auch einen hohen Enantiomerenüberschuss beim asymmetrischen Schritt aufweist. Aus diesen Gründen wurde diese Syntheseroute als Grundlage für die Synthese von Catechin-Derivaten ausgewählt.

Die Synthese der beiden Kupplungsbausteine **69** und **72** für die Synthese des geschützten (-)-Epicatechins **28** erfolgte analog der publizierten Versuchsvorschriften von SUZUKI *et al.*^[1, 2] Der erste Kupplungsbaustein, das Epoxid **69**, wurde ausgehend von (*E*)-3,4-Bis(benzyloxy)zimtalkohol (**65**) synthetisiert (Schema 20).^a Im ersten Schritt wurde dazu der Zimtalkohol **65** mithilfe der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung in das optisch aktive Triol **66** überführt.



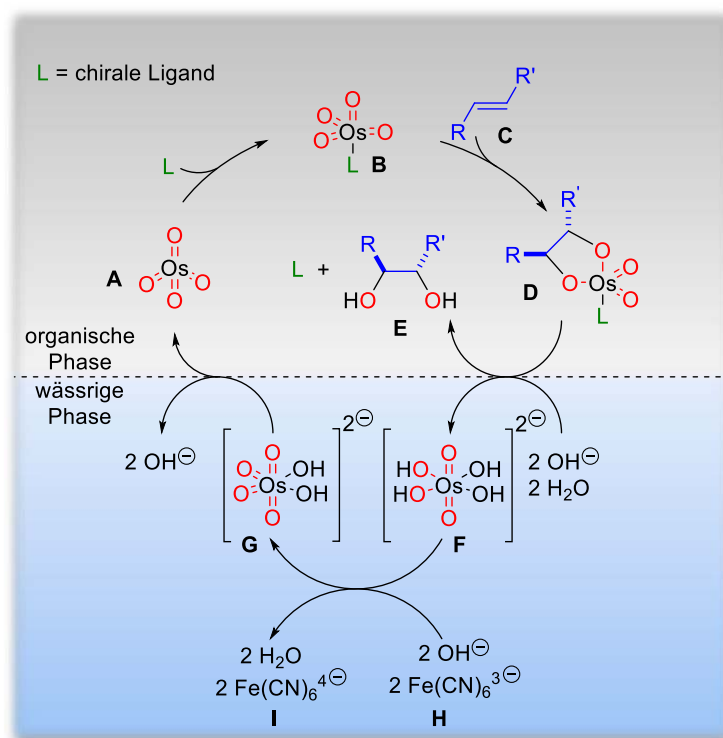
Schema 20. Schritte zum Aufbau des ersten asymmetrischen Kupplungsbausteins **69**.

Die enantioselektive Oxidation von prochiralen Alkenen mittels Osmium(VIII)tetroxid als Oxidationsmittel, asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung genannt, ermöglicht die enantioselektive Darstellung von *cis*-Diolen (Schema 21).^[51, 52] Die hohe Enantioselektivität dieser Reaktion wird durch die Verwendung von modifizierten Cinchona-Alkaloiden als chirale Liganden erzielt. Osmium(VIII)tetroxid sowie der chirale Ligand werden nur in katalytischen Mengen eingesetzt und ein Co-Oxidationsmittel wie Kaliumhexacyanoferrat(III) [K₃Fe(CN)₆] oder *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) zur Regeneration des Osmium(VIII)tetroxids verwendet. Als vorgefertigte Mischung sind der sogenannte AD-Mix- α und - β kommerziell verfügbar. Der AD-Mix- α enthält

^a Der Zimtalkohol **65** wurde zuvor während der Masterarbeit ausgehend von 3,4-Dihydroxybenzoesäure über sechs Stufen in einer Ausbeute von 65 % dargestellt.^[32]

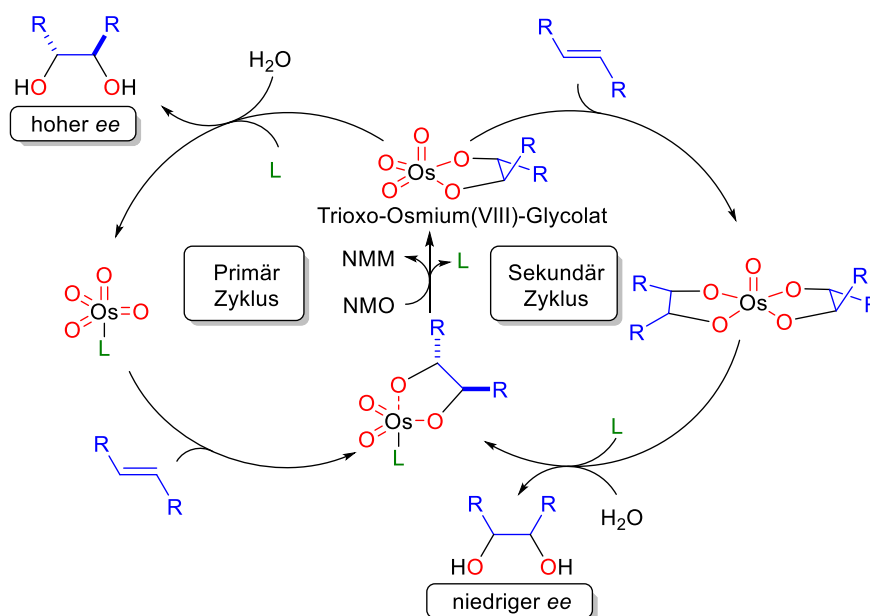
Kaliumosmat(VI)-Dihydrat ($\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$) als Osmium(VIII)tetroxid-Quelle, Kaliumhexacyanoferrat(III) ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) als Re-Oxidans und Kaliumcarbonat (K_2CO_3) als schwache Base sowie den chiralen Liganden $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$. Der AD-Mix- β enthält dagegen $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ als chiralen Liganden.^[52, 53, 54]

Der Mechanismus der Osmium(VIII)tetroxid-katalysierten Dihydroxylierung im Zweiphasen-System ist in Schema 21 dargestellt.^[52, 53] Der erste Schritt besteht in der Koordination des Osmium(VIII)tetroxids **A** an ein Stickstoff-Atom des Dihydrochinins (DHQ) oder Dihydrochinidins (DHQD), was zur Ausbildung des chiralen Komplex **B** führt. Der chirale Osmium(VIII)tetroxid-Ligand-Komplex **B**, welcher für die hohe Enantioselektivität der Reaktion ursächlich ist, bildet in der Folge mit dem Olefin **C** durch eine [3+2] Cycloaddition ein fünfgliedriges cyclisches Intermediat **D**.^[55, 56] Dieses wird im nächsten Schritt basisch hydrolysiert und das Diol **E** in die organische Phase sowie das reduzierte Osmat(VI) **F** in die wässrige Phase freigesetzt. Das reduzierte Osmat(VI) (**F**) wird in der wässrigen Phase durch Kaliumhexacyanoferrat(III) (**H**) wieder zu Osmium(VIII)oxid (**G**) oxidiert und selbst zu Kaliumhexacyanoferrat(II) (**I**) reduziert.^[52] Häufig wird der Reaktion noch Methansulfonamid zugesetzt, das die Hydrolyse des Komplexes **D** beschleunigt, indem es den Transfer von Hydroxid-Ionen in die organische Phase vermittelt.^[51, 57]



Schema 21. Katalysezyklus der asymmetrischen Dihydroxylierung mit Kaliumhexacyanoferrat(II) als Co-Oxidans im Zweiphasen-System.^[52]

Der Vorteil des Zweiphasen-Systems (Schema 21) mit Kaliumhexacyanoferrat(III) als stöchiometrisches Re-Oxidans ist, dass der sekundäre katalytische Zyklus^[58] (Schema 22), der bei der Verwendung von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Co-Oxidans auftritt und zu niedrigen Enantiomerenüberschüssen führt, nahezu vollständig unterdrückt wird.^[52, 59] Unter den in Schema 21 gezeigten Bedingungen befindet sich im Gegensatz zu den in Schema 22 gezeigten „homogenen NMO Bedingungen“ nur Osmium(VIII)tetroxid (A) und kein Trioxo-Osmium(VIII)-Glycolat als Oxidationsmittel in der organischen Phase. Das Osmium(VI) wird im Zweiphasen-System erst in der wässrigen Phase wieder zu Osmium(VIII) oxidiert (G), sodass ein Auftreten des Trioxo-Osmium(VIII)-Glycolats in der organischen Phase vermieden wird.^[52]



Schema 22. Primär- und Sekundär-Zyklus der asymmetrischen Dihydroxylierung bei der Verwendung von NMO als Co-Oxidans.^[52]

Beim ersten Versuch der Dihydroxylierung des Zimtalkohols **65** wurde, wie in der Literatur von SUZUKI *et al.* beschrieben, die Reaktion in einem 1:1 Gemisch von *tert*-Butanol/Wasser durchgeführt. Nach 24 h wurde die Reaktion aufgearbeitet, da per Dünnschichtchromatographie kein Edukt mehr detektiert werden konnte. Es stellte sich jedoch heraus, dass der Zimtalkohol **65** fast vollständig ungelöst in der Reaktionslösung vorlag und deshalb fälschlicherweise der vollständige Umsatz detektiert wurde. Durch eine tiefgelbe Verfärbung der Reaktionslösung war diese unzureichende Durchmischung vor der Aufarbeitung nicht erkennbar und ebenjene lieferte nahezu ausschließlich Edukt. Deshalb wurde die Reaktion nach kurzer Aufarbeitung direkt wieder angesetzt, diesmal jedoch in einem Zweiphasen-System bestehend aus *tert*-Butanol/Wasser/Dichlormethan (5:5:1). Nach

88 h Reaktionszeit konnte das Triol **66** jedoch nur mit 20 % Ausbeute isoliert und 54 % des Zimtalkohols **65** zurückgewonnen werden. Vermutlich fiel der zuvor in einem *tert*-Butanol/Dichlormethan-Gemisch vollständig gelöste Zimtalkohol **65** nach Zugabe zu der 0 °C kalten *tert*-Butanol/Wasser-Reaktionslösung aus und stand damit der Reaktion nicht zur Verfügung.

Letztendlich konnte das Problem der Löslichkeit durch die Erhöhung des Dichlormethan-Anteils gelöst werden (Wasser/*tert*-Butanol/Dichlormethan 1:1:1). Des Weiteren wurde die Reaktionszeit auf 10 d erhöht. So konnte das Triol **66** mit 99 % Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von >99 % erhalten werden (Abbildung 6). In der Literatur wurde dazu im Vergleich nur eine Ausbeute von 73 % und ein Enantiomerenüberschuss von 97 % angegeben.^[2]

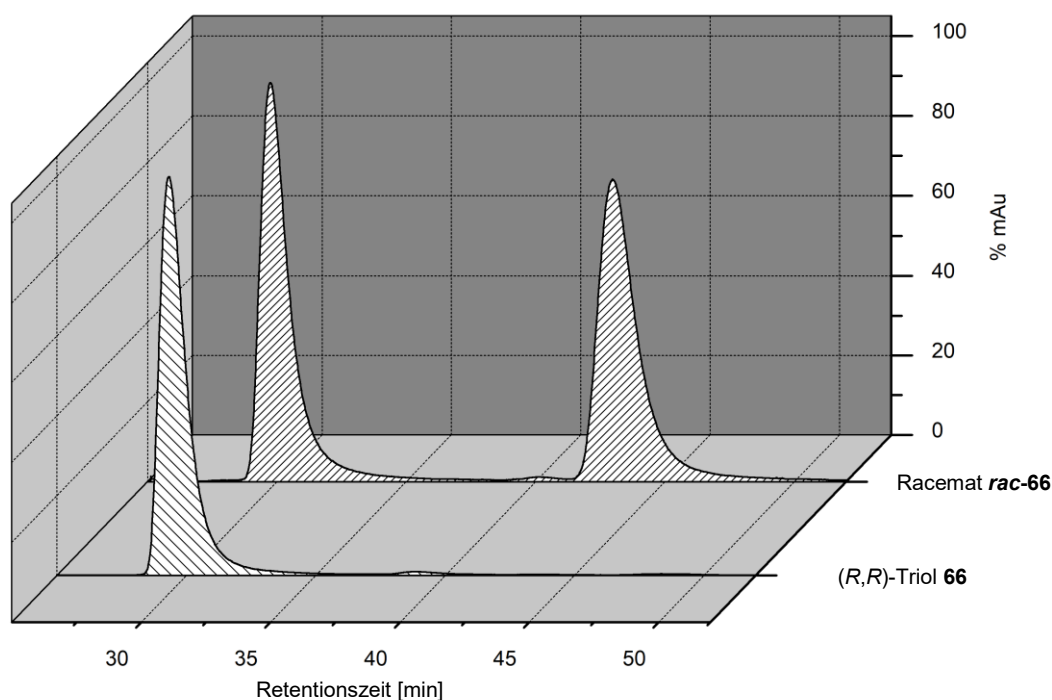


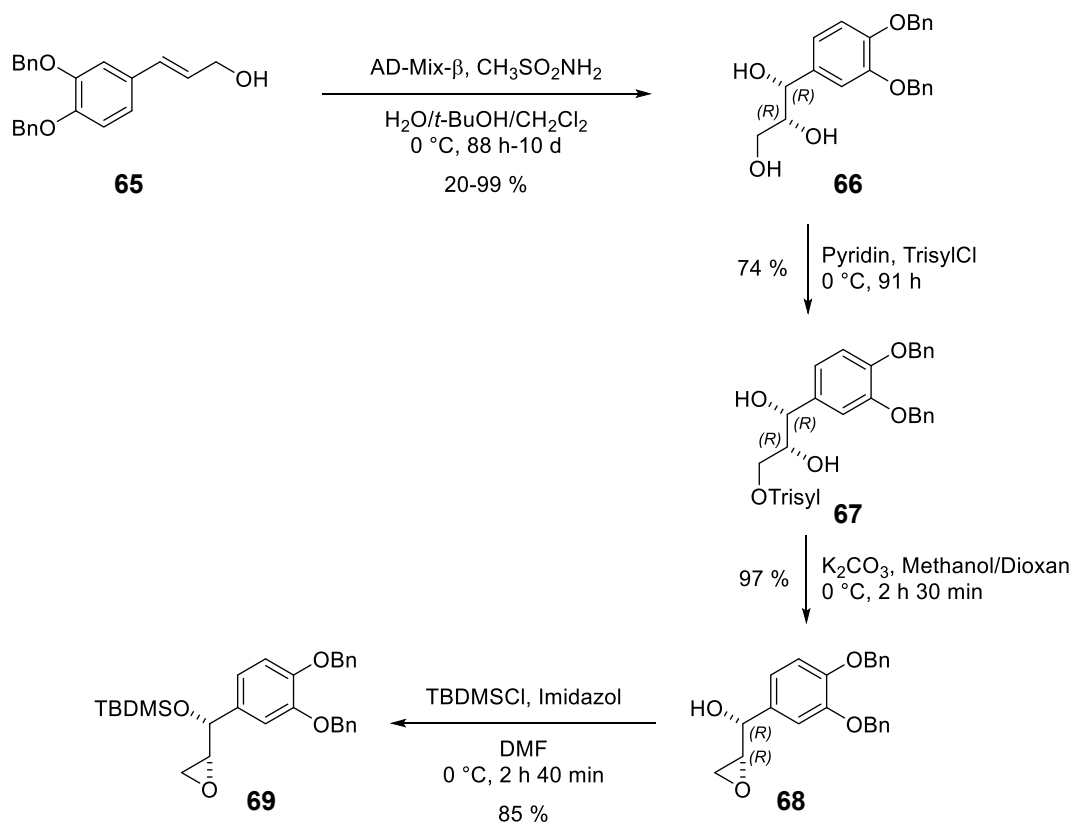
Abbildung 6. HPLC-Chromatogramm des (*R,R*)-Triols **66** und des Racemats *rac*-**56** (CHIRALPAK® IC-3, 1.0 mL/min, Hexan/*i*-PrOH 85:15, 239 nm).

Anschließend wurde die terminale Hydroxy-Gruppe selektiv mit 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid geschützt. Trotz einer längerer Reaktionszeit von 91 h statt 23 h konnte die in der Literatur^[2] angegebene Ausbeute von 90 % nicht erzielt

werden. Die erzielte Ausbeute lag bei 74 %, was durch Verluste bei der Aufarbeitung oder der säulenchromatographischen Aufreinigung erklärt werden kann.

Die basenvermittelte intramolekulare Substitution des Sulfonsäureesters (Schema 23) führte zur Ausbildung des Epoxides **68** mit 97 % Ausbeute. Hier wurde, im Vergleich zur Literatur (93 %),^[2] eine um 4 % höhere Ausbeute erzielt.

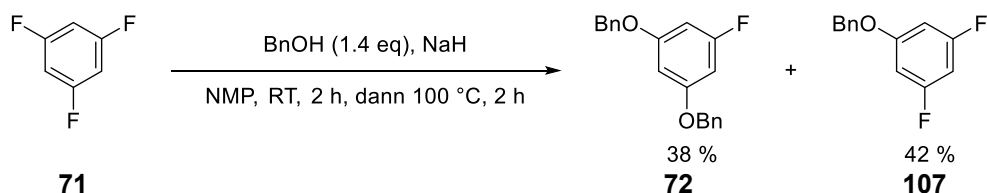
Der letzte Schritt in der Synthese des ersten Kupplungsbausteins war die Schützung der verbliebenen freien Hydroxy-Gruppe in 1-Position mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol als Base. Das geschützte Epoxid **69** konnte mit 85 % Ausbeute erhalten werden. Durch ein Leck am Flash-Chromatographiesystem ist es vermutlich zu einem nicht näher bezifferbaren Ausbeuteverlust gekommen. Die in der Literatur^[1] für diese Reaktion beschriebene Ausbeute von 99 % konnte dadurch nicht erreicht werden. Insgesamt konnte das geschützte Epoxid **69** über vier Stufen ausgehend vom Zimtalkohol **65** mit einer Ausbeute von 54 % dargestellt werden (Schema 23).



Schema 23. Synthese des ersten Kupplungsbausteins **69**.

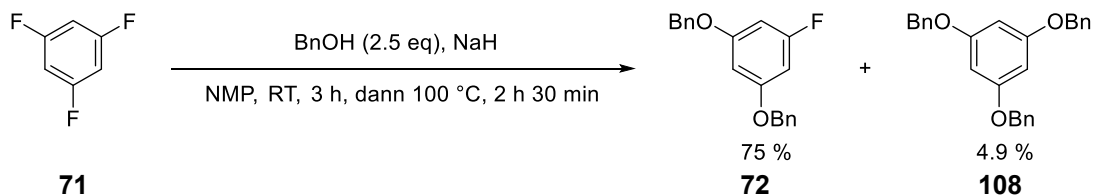
Der zweite Kupplungsbaustein, 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**), wurde ausgehend von 1,3,5-Trifluorbenzol (**71**) dargestellt (Gleichung 1). Dazu wurde zuerst Benzylalkohol mit Natriumhydrid zum Alkoholat deprotoniert, welches dann zwei Fluor-Atome in einer

nukleophilen aromatischen Substitution (S_NAr) ersetzte. Beim ersten Ansatz wurde der Literatur-Versuchsbeschreibung^[1] exakt gefolgt. Aufgrund einer falschen Gewichtsangabe des einzusetzenden 1,3,5-Trifluorbenzols (**71**) in der Beschreibung wurden nicht wie notwendig 2.5 eq, sondern nur 1.4 eq Benzylalkohol eingesetzt. Aus diesem Grund wurde ein Gemisch aus 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) (38 %) sowie 1,3-Difluor-5-benzyloxybenzol (**107**) (42 %) erhalten (Gleichung 1).



Gleichung 1. Synthese des zweiten Kupplungsbausteins 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) und das dabei erhaltene Nebenprodukt 1,3-Difluor-5-benzyloxybenzol (**107**).

Bei der Wiederholung des Versuches mit 2.5 eq Benzylalkohol wurden neben 75 % des gewünschten Fluorbenzols **72** als Hauptprodukt auch noch zu 4.9 % der dreifach benzyloxy-substituierte Aromat **108** erhalten (Gleichung 2). Damit entsprach die gewonnene Ausbeute von 75 % etwa der in der Literatur^[1] beschriebenen Ausbeute von 79 %.



Gleichung 2. Synthese des zweiten Kupplungsbausteins 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) und das dabei erhaltene Nebenprodukt 1,3,5-(Trisbenzyloxy)benzol (**108**).

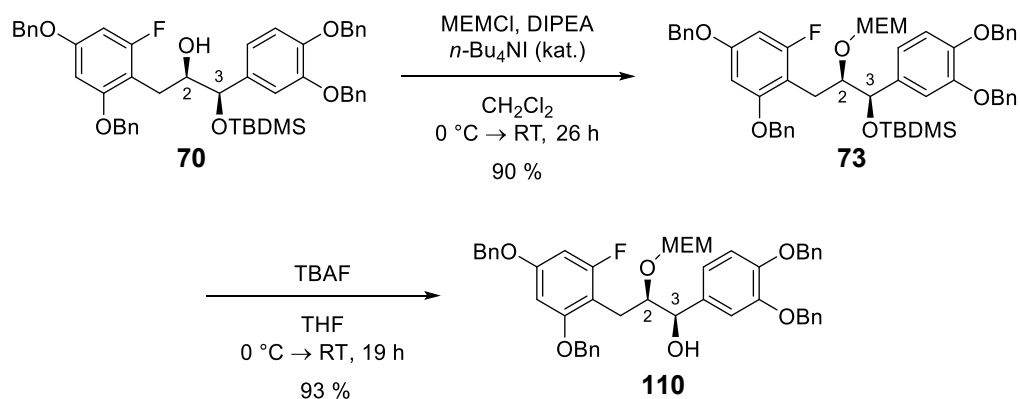
Durch regioselektive Lithiierung des Fluorbenzols **72** (2 eq) mit *n*-BuLi und darauf folgender Umsetzung mit dem Epoxid **69** (1 eq) in der Gegenwart von $BF_3 \cdot OEt_2$ als Lewis-Säure konnte die C-C-Verknüpfung der beiden Fragmente **69** und **72** erfolgreich erreicht werden (Tabelle 1). Die Ausbeuten lagen zwischen 50-69 %.

Tabelle 1. Regioselektive Lithiierung des Fluorbenzols **72** und anschließende Reaktion mit dem Epoxid **69** zur Synthese des Kupplungsproduktes **70**.

	Reaktionszeit	Ausbeute Alkohol 70	Ansatzgröße Epoxid 69	Ansatzgröße Fluorbenzol 72
1	3 h 50 min	50 %	1.17 mmol (1.0 eq)	2.32 mmol (2.0 eq)
2	2 h	62 %	2.35 mmol (1.0 eq)	4.67 mmol (2.0 eq)
3	1 h 30 min	69 %	2.44 mmol (1.0 eq)	4.88 mmol (2.0 eq)

Die in der Literatur^[1] beschriebene Ausbeute von 88 % konnte nicht erreicht werden. Möglicherweise führte ein zu langes Rühren (Abbruch nach Literatur bereits nach 15 min) unter den Reaktionsbedingungen zu einer unerwünschten Reaktion des Alkohols **70** mit dem im Überschuss eingesetzten lithiierten Aromaten **109** (2.0 eq). Dennoch liegt die Ausbeute für den Schritt der *Aryl-C*-Knüpfung deutlich höher als bei der EGCG-Synthese nach CHAN *et al.*^[38] (Schema 4).

Die nachfolgende Schützung der freien Hydroxy-Gruppe mit MEM-Chlorid, katalytischen Mengen Tetra-*n*-butylammoniumiodid und DIPEA als Base gelang mit 90 % Ausbeute auf Literaturniveau (Literatur^[1] 92 %). Auch die anschließende Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe mit TBAF lieferte eine hohe Ausbeute von 93 % (Schema 24). Diese Ausbeute liegt um 6 % niedriger als in der Literatur^[1] angegeben (99 %) und kann durch einen nicht vollständigen Umsatz sowie die Bildung eines per ¹H-NMR-Spektroskopie nicht identifizierbaren Nebenproduktes erklärt werden.



Schema 24. Schützen des Alkohols **70** in 2-Position sowie entschützen in 3-Position.

Beim intramolekularen Ringschluss ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -Reaktion) zum MEM-geschützten Epicatechin **74** wie in der Versuchsvorschrift von SUZUKI *et al.* beschrieben mit Kaliumhydrid als Dispersion in Mineralöl (30 Gew.-%) konnte die in der Literatur^[1] angegebene Ausbeute von 90 %^b nur in einem einzigen Versuch, mit 88 %, nahezu erreicht werden. Insgesamt zeigte sich die Reaktion, bezogen auf die Ausbeuten, als sehr unzuverlässig. Die erzielten Ausbeuten lagen zwischen 33 und 88 % (Tabelle 2). Es ist kein klarer Zusammenhang zwischen den eingesetzten Kaliumhydrid Äquivalenten, der Anzahl der Kaliumhydrid-Zugaben und der Reaktionszeit ableitbar.

Tabelle 2. Ausbeuten für den intramolekularen Ringschluss des Alkohols **110** mit Kaliumhydrid (Dispersion in Mineralöl).

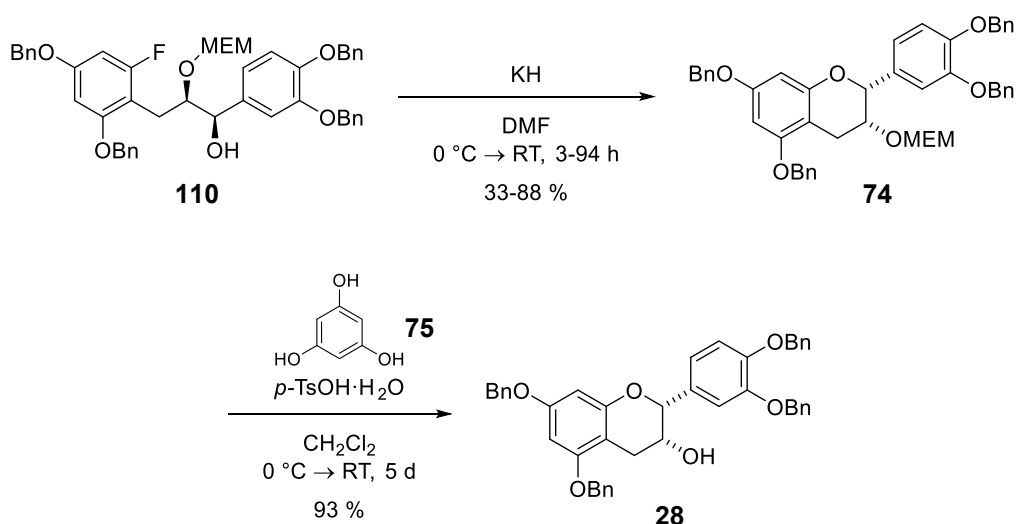
Ausbeute Catechin 74	Ansatzgröße Alkohol 110	Ansatzgröße Kaliumhydrid	Kaliumhydrid- Zugaben	Reaktionszeit	
1	68 %	0.203 mmol	2.19 mmol (11 eq)	2	46 h
2	40 %	0.700 mmol	4.57 mmol (4.6 eq)	1	20 h
3	33 %	0.621 mmol	3.68 mmol (5.9 eq)	1	3 h
4	34 %	0.235 mmol	1.18 mmol (5.0 eq)	1	20 h
5	88 %	0.201 mmol	1.39 mmol (6.9 eq)	3	94 h
6	51 %	0.145 mmol	1.18 mmol (13 eq)	4	44 h

^b Die Reaktion wurde in der Versuchsbeschreibung im μmol Maßstab durchgeführt (KH (30 Gew.-% Dispersion in Mineral Öl (8.6 mg, 64 μmol), Edukt **110** (9.7 mg, 13 μmol)).^[1]

Ein Problem bei dieser Reaktion stellt unter anderem die Einwaage der Kaliumhydrid-Dispersion dar. Zwar wurde die Kaliumhydrid-Dispersion vor ihrer Verwendung mehrere Minuten lang aufgeschüttelt, jedoch setzt sich nach dem Schütteln das dispergierte Kaliumhydrid schnell wieder am Boden der Flasche ab. Entnommen wurde die aufgeschüttelte Kaliumhydrid-Dispersion mit einer vorher eingewogenen Glaspipette, wobei nach Zugabe in die Reaktionslösung noch Kaliumhydrid-Partikel in der Glaspipette verblieben. Ein Teil des in der Glaspipette verbliebenen Kaliumhydrids wurde durch das Spülen der Pipette mit der Reaktionslösung in Lösung gebracht.

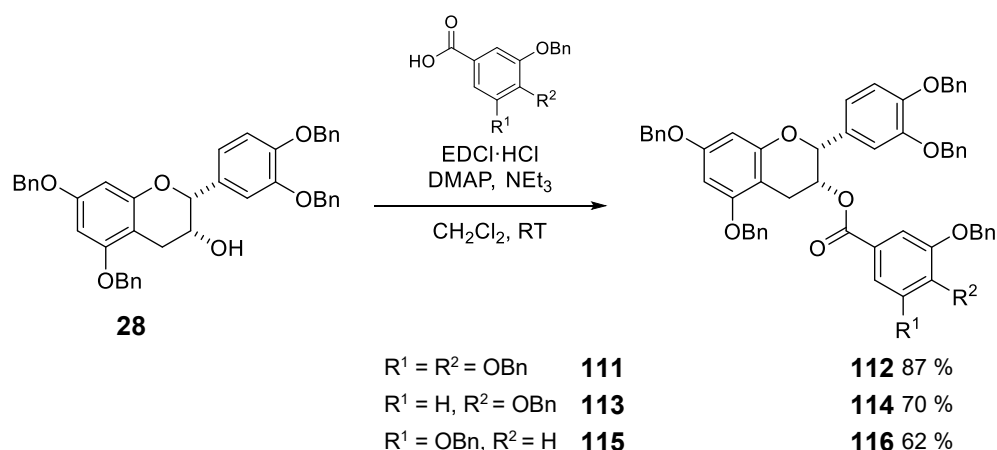
In der Literatur^[1] sind für den Alkohol **110** und das MEM-geschützte Epicatechin **74** Retentionsfaktor von 0.36 und 0.37 (Hexan/EtOAc = 1.5:1) angegeben. Deshalb wurde die Reaktion im ersten Versuch mit 5.1 eq Kaliumhydrid (Literatur 4.9 eq) wie beschrieben nach 2 h 15 min (Literatur 2 h) abgebrochen, obwohl das Edukt und die Probe aus der Reaktionslösung im oben angegebenen Laufmittel den gleichen Retentionsfaktor besaßen. Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte jedoch, dass die Probe nur Edukt enthielt. Deshalb wurde die Reaktion erneut mit 5.2 eq Kaliumhydrid angesetzt und 22 h bei RT gerührt. Da sich der Retentionsfaktor der Probe aus der Reaktionslösung auch nach dieser Zugabe nicht geändert hatte und der angegebene Retentionsfaktor nun angezweifelt wurde, wurden erneut 5.6 eq Kaliumhydrid zugegeben. Nach insgesamt 46 h Reaktionszeit war eine neue Bande (Produkt-Bande) mit einem Retentionsfaktor von 0.77 (Hexan/EtOAc = 1.5:1) auf der DC-Platte erkennbar. Die Reaktion liefert das MEM-geschützte Epicatechin **74** mit 68 % Ausbeute. Die notwendige Verdopplung der zugegebenen Menge (10.8 statt 4.9 eq) lässt sich vermutlich darauf zurückführen, dass in Wahrheit, aufgrund von Inhomogenitätsproblemen mit der Dispersion, deutlich weniger Kaliumhydrid zugegeben worden war als vorgesehen. Für eine präzisere Zugabe der Base könnte Kaliumhydrid in Paraffin genutzt werden. Gegen einen Wechsel zu einer etwas besser handhabbaren Base spricht, dass SUZUKI *et al.* bereits berichteten, dass der Ringschluss mit Natriumhydrid sowie auch mit Kalium-*tert*-butanolat scheiterte.^[1]

Die saure Entschützung der MEM-Schutzgruppe mit *para*-Toluolsulfonsäure und Phloroglucinol (**75**) zum Benzyl-geschützten (–)-Catechin **28** gelang mit bis zu 93 % (Literatur^[1] 87 %) (Schema 25). Der Zusatz von Phloroglucinol (**75**) wird in der Literatur als essenziell für eine saubere Entschützung beschrieben, da so das bei der Entschützung frei werdende Formaldehyd abzufangen wird.^[1] Ausgehend von der *Aryl-C*-Knüpfung konnte das Benzyl-geschützte (–)-Catechin **28** über fünf Stufen mit maximal 47 % erhalten werden.



Schema 25. Ringschluss zum MEM-geschützten Epicatechin **74** und Entschützung des Alkohols zum Benzyl-geschützten (–)-Catechin **28**.

Im nächsten Schritt wurde die freie Hydroxy-Gruppe des Benzyl-geschützten (–)-Epicatechins **28** mit verschiedenen Benzoessäure-Derivaten unter Zuhilfenahme von EDCI·HCl und DMAP (in einer Steglich-artigen Veresterung) verestert. Drei Benzyl-geschützte Hydroxybenzoessäuren wurden dazu bereits während der Masterarbeit^[32] synthetisiert: 3,4-Bis(benzyloxy)benzoessäure (**113**), 3,5-Bis(benzyloxy)benzoessäure (**115**) und 3,4,5-Tris(benzyloxy)benzoessäure (**111**). Die von Veresterung mit 3,4,5-Tris(benzyloxy)benzoessäure (**111**) zum vollständig Benzyl-geschützten (–)-ECG **112** gelang mit 87 % Ausbeute (Literatur^[2] 92 %), sowie die Veresterung mit 3,4-Bis(benzyloxy)benzoessäure (**113**) zu einem bisher noch nicht bekannten Benzyl-geschützten Catechin-Derivat **114** mit 70 % Ausbeute (Gleichung 3). Ebenso wurde eine Veresterung mit 3,5-Bis(benzyloxy)benzoessäure (**115**) zu einem weiteren Benzyl-geschützten Catechin-Derivat **116** durchgeführt. Die niedrige Ausbeute von 62 % ist auf mehrfaches Umkristallisieren bei der Aufreinigung zurückzuführen.



Gleichung 3. Veresterung des Benzyl-geschützten (-)-Epicatechins **28** verschiedenen Benzyl-geschützten Hydroxybenzoesäuren.

Der finale Schritt sollte die hydrogenolytische Abspaltung sämtlicher Benzyl-Schutzgruppen in Gegenwart des Pearlman-Katalysators (Pd(OH)₂/C) und Wasserstoff sein (Gleichung 4). In einem ersten Versuch mit nicht entgastem Lösungsmittel (Methanol/THF/Wasser), nicht inertem Abfiltrieren des Katalysators und säulenchromatographischer Aufreinigung des Produktes zeigte sich, dass das entschützte Catechin **9** sehr oxidationsempfindlich ist. Statt eines farblosen Produktes wurde ein violettes Öl erhalten. Deshalb wurde in den nachfolgenden Ansätzen trockenes THF und trockenes Methanol mittels „Freeze-Pump-Thaw“-Technik entgast. Der Katalysator wurde inert über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel inert unter vermindertem Druck entfernt, um so den Kontakt mit Sauerstoff zu verhindern. Mit dieser Technik konnten die Catechin-Derivate als farblose bis hellgelbe Feststoffe erhalten werden, deren ¹H-NMR-Spektren bei allen Ansätzen neben den Catechin-Signalen jedoch noch drei weitere Signale, bei 2.25, 2.49 und 4.35 ppm im Verhältnis 1:1:1, enthielten. Deshalb wurden die verwendeten Lösungsmittel auf Verunreinigungen hin untersucht. Es stellte sich heraus, dass das verwendete trockene THF aus der Lösungsmitteltrocknungsanlage durch γ -Butyrolacton **117** verunreinigt war (Abbildung 7).

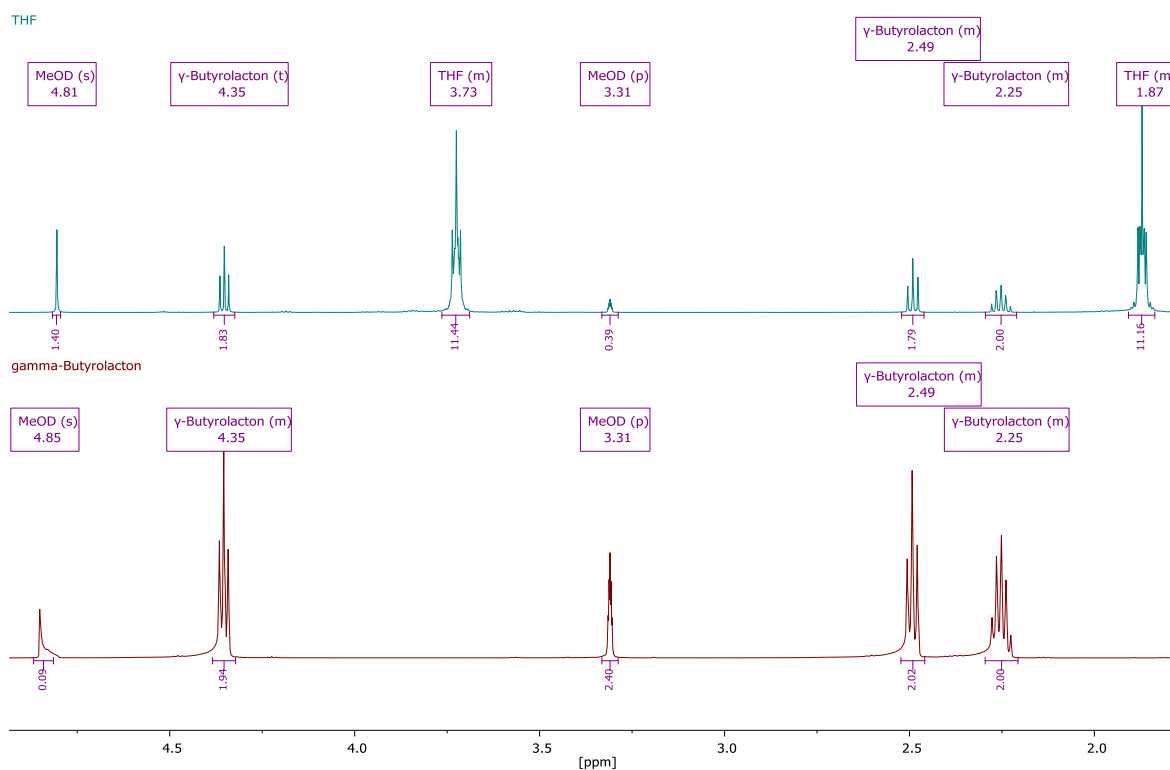
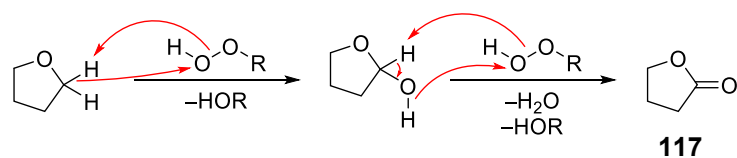


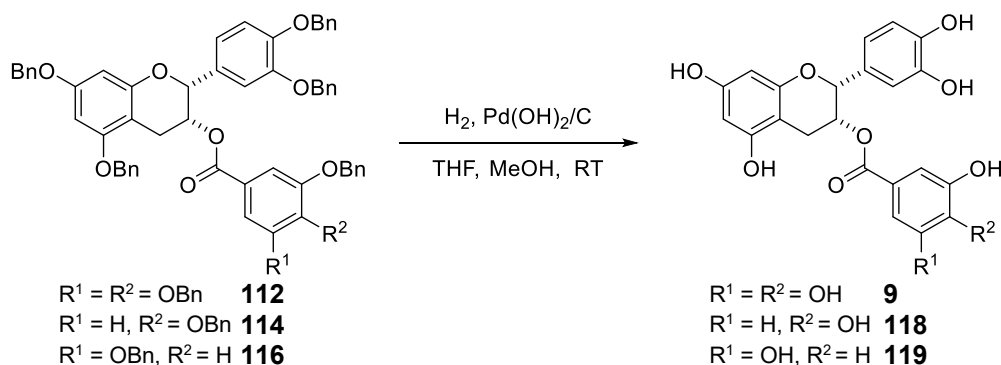
Abbildung 7. ^1H -NMR-Spektren (600 MHz, CD_3OD) des verwendeten THFs (oben) und γ -Butyrolacton **117** (unten).

Das γ -Butyrolacton **117** kann durch die Oxidation von THF durch darin enthaltenen Peroxide entstehen. Ein möglicher Mechanismus ist in Schema 26 dargestellt.



Schema 26. Möglicher Mechanismus der Oxidation von THF durch Peroxide zu γ -Butyrolacton **117**.

Versuche, das γ -Butyrolacton **117** mit Pentan und Diethylether aus den Catechin-Derivaten zu entfernen, schlugen fehl.



Gleichung 4. Finale hydrogenolytische Abspaltung sämtlicher Benzyl-Schutzgruppen.

Bei der Wiederholung der Versuch mit einer anderen Charge THF gelang die γ -Butyrolacton-freie Darstellung der reinen Catechin-Derivate **9**, **118** und **119**. Ein Problem bestand jedoch weiterhin darin, unter kompletten Luftausschluss beim Abfiltrieren des Katalysators zu arbeiten und das Lösungsmittel inert zu entfernen. Die Analytik und die Weiterverwertung der NMR-Probe stellt mit der durchgeführten Technik ein weiteres Problem dar. Der vor dem Abnehmen der NMR-Probe farbloser Feststoff war nach dem Entfernen des Lösungsmittels der NMR-Probe violett. Um die NMR-Probe unter kompletten Luftausschluss abzunehmen, ist das Arbeiten in der Glovebox unter Schutzgasatmosphäre notwendig.

5.2 Fluorierte Catechin-Derivate

5.2.1 Fluor in der medizinischen Chemie

Organofluorverbindungen spielen in der Natur kaum eine Rolle im Gegensatz zu chlorierten, bromierten und iodierten Naturstoffen.^[60] Es sind nur zwölf organische Verbindungen aus nur fünf Substanzklassen in der Natur bekannt (2009), die ein Fluor-Atom tragen (Abbildung 8).^[61] Demgegenüber stehen seit den 1970er Jahren eine Vielzahl in der Pharmaforschung entwickelter fluorierte Verbindungen.^[62] Fluorierte Verbindungen spielen in der Medizinalchemie eine immer stärkere Rolle.^[63] Konservativen Schätzungen zur Folge enthalten weltweit 20-25 % der Arzneimittel in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung mindesten ein Fluor-Atom.^[64] In den meisten Fällen werden in den Wirkstoffkandidaten Hydroxy-Gruppen oder Wasserstoff-Atome durch ein bis drei Fluor-Atome substituiert.^[61] Der selektive Austausch gegen Fluor kann die Pharmakokinetik und die physikalisch-chemischen Eigenschaften, wie u. a. die metabolische Stabilität, die

Membranpermeation (Lipophilie), die Basizität, die Bindungsaffinität zum Zielprotein sowie die Konformation des fluorierten Wirkstoffkandidaten stark verändern.^[62, 65]

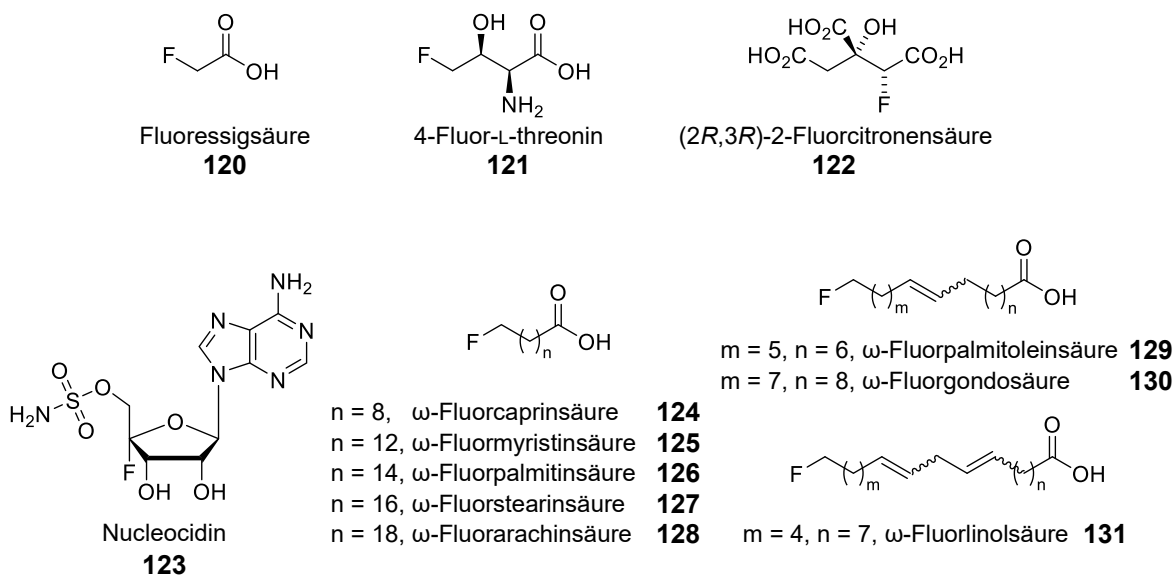


Abbildung 8. Strukturen bisher bekannter in der Natur vorkommender Organofluorverbindungen.^[61]

Die metabolische Stabilität eines Wirkstoffes und seine Bioverfügbarkeit sind bei seiner Entwicklung wichtige Parameter. Häufig schränkt ein schneller oxidativer Stoffwechsel in der Leber, vor allem durch Cytochrom P450, die Bioverfügbarkeit ein. Dieses Problem wird häufig durch die Einführung eines Fluor-Atoms an der reaktiven Position umgangen. Durch den Austausch einer oxidierbaren CH-Gruppe durch eine CF-Gruppe kann aufgrund der stabileren C–F Bindung die reaktive Position blockiert (*block effect*) und die metabolische Stabilität des Moleküls unter Umständen gesteigert werden.^[61, 62] Aber nicht nur die Substitution durch Fluor am Ort des Angriffes, sondern auch die Substitution an benachbarten Stellen kann aufgrund von induktiven oder elektrostatischen Effekten und Konformationsänderungen Einfluss auf die metabolische Stabilität eines Wirkstoffes haben.^[65]

Die Lipophilie eines Wirkstoffes ist ein weiterer wichtiger Parameter bei seiner Entwicklung. Zum einen muss der Wirkstoff durch die lipophile Zellmembran gelangen, zum anderen muss er unter physiologischen Bedingungen eine gewisse Löslichkeit aufweisen. Eine schlechte Löslichkeit kann bei oraler Aufnahme eines Wirkstoffes zu unregelmäßiger und unvollständiger Resorption führen. Ein weitverbreiteter Irrglaube ist, dass die Fluorierung eines Wirkstoffes seine Lipophilie immer erhöht.^[63] Monofluorierungen oder Trifluormethylierungen von gesättigten Alkyl-Gruppen verringern

sogar zumeist die Lipophilie, wohingegen die aromatische Fluorierung oder Perfluorierung sowie die Fluorierung benachbarter Atome mit π -Bindungen^c die Lipophilie erhöht.^[63, 66]

Fluor als das am stärksten elektronegative Element im Periodensystem kann durch induktive Effekte die Acidität oder Basizität einer in der Nachbarschaft befindlichen funktionellen Gruppe beeinflussen. Ein in der Nähe einer basischen Gruppe eingeführtes Fluor-Atom reduziert die Basizität dieser Gruppe. Dies kann unter Umständen zu einer besseren Membranpermeation und somit zu einer höheren Bioverfügbarkeit des Moleküls führen.^[62, 65] Auch bei Carbonsäuren, Alkoholen oder protonierten Aminen wird durch den Einbau von Fluor eine signifikante Änderung des pK_s -Wertes beobachtet.^[61]

In biologisch aktiven Substanzen wird die Substitution eines Wasserstoffes oder einer Hydroxygruppe durch ein Fluor-Atom im Allgemeinen von Enzymen toleriert. Diese Beobachtung wird als Nachahmungseffekt (*mimic effect*) des Fluors für Wasserstoff bezeichnet. Dieser Effekt hängt mit dem van der Waals Radius des Fluors (1.47 Å), der zwischen dem des Sauerstoffs (1.57 Å) und des Wasserstoffs (1.20 Å) liegt, zusammen.^[61, 63]

Die C–F Bindung ist fast nicht polarisierbar und kann nur schwach an Wasserstoffbrückenbindungen teilnehmen. Im Gegensatz dazu sind die elektrostatischen Wechselwirkungen des Fluors allgemein anerkannt und können zur erhöhten Bindungsaffinität von Organofluorverbindungen an das aktive Zentrum des Enzyms beitragen.^[63]

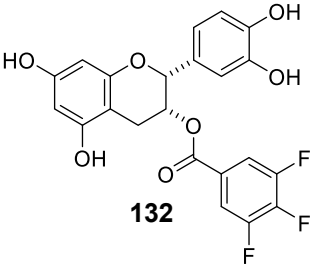
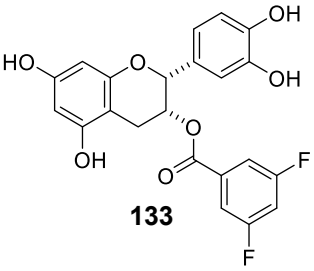
5.2.2 Synthesen fluorierter Catechin-Derivate

Um die zuvor in Kapitel 3 beschriebene Instabilität der Catechine zu verringern sollten gezielt Wasserstoff-Atome am A-, B-, und D-Ring durch Fluor-Atome substituiert werden. In der Literatur sind wenige Beispiele für (poly)fluorierte Catechin-Derivate beschrieben. Die meisten der beschriebenen Derivate sind am D-Ring (poly)fluoriert.^[67, 68, 69, 70, 71] So tauschten z. B. WAN und DOU *et al.* Hydroxy-Gruppen am D-Ring gegen Fluor-Atome aus und erhielten auf diese Weise Fluor-substituierte-EGCG-Analoga. Sie beobachteten in Tierexperimenten an Mäusen das die Fluor-substituierten-EGCG-Analoga das Brustkrebswachstum stark hemmen.^[72, 73] Auch PARK *et al.* berichteten von einer besseren

^c Ausnahme: einige α -fluorierte Carbonylverbindungen.^[63]

Wirksamkeit von Difluor- und Trifluor-substituierten D-Ring (-)-ECG-Analoga (**132/133**) gegen bestimmte Krebszelllinien im Vergleich zu (-)-EGCG (**11**) (Tabelle 3).^[67, 68]

Tabelle 3. Wirkung von (-)-EGCG (**11**) und Fluor-substituierten-ECG-Derivaten auf verschiedene Krebszelllinien (*in vitro*).^[68]

	IC ₅₀ [μM]		
	PC3	SKOV3	U373MG
(-)-EGCG (11)	168.2	185.4	157
 132	71.9	61	59.2
 133	58.7	78.2	64.5

Für die Synthese eines A-Ring-polyfluorierten Catechins wurde bisher nur eine einzige Synthese publiziert^[74] und B-Ring-(poly)fluorierte Catechin-Derivate sind bisher unbekannt.

5.2.2.1 D-Ring-(poly)fluorierte Catechin-Derivate

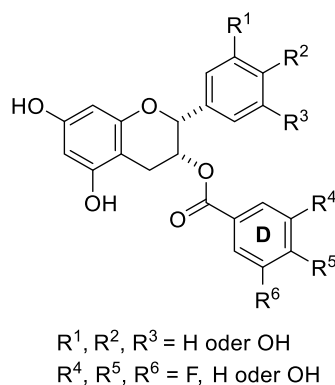
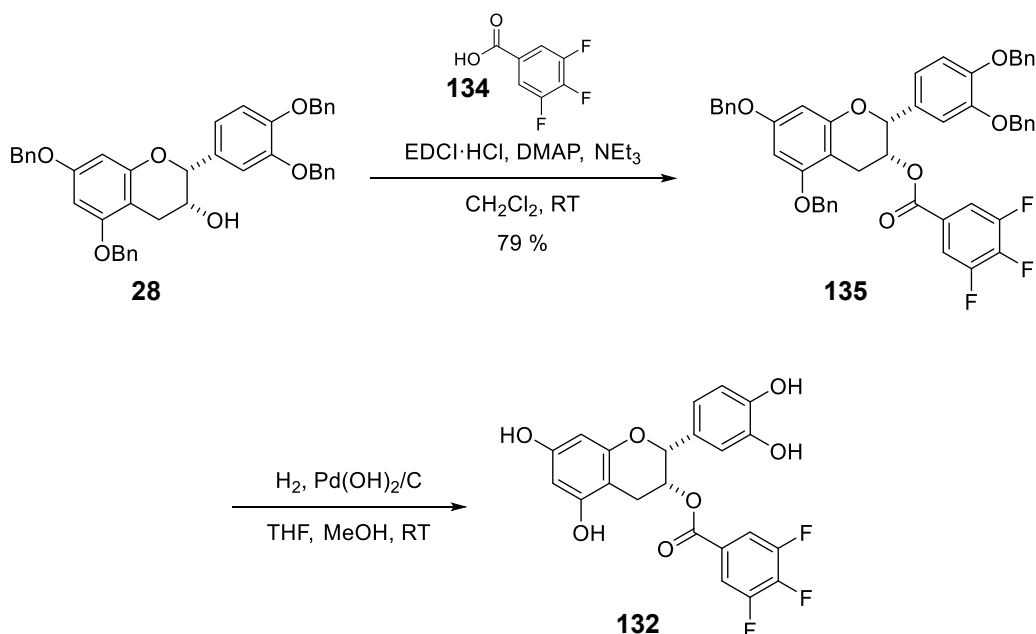


Abbildung 9. D-Ring-(poly)fluorierte Catechin-Derivate.

Die Variation des D-Rings stellt synthetisch die einfachste Möglichkeit dar, (poly)fluorierte Catechin-Derivate herzustellen (Abbildung 9). Deshalb wurde als ein Beispiel das Benzylgeschützte (-)-Epicatechin **28** mit 3,4,5-Trifluorbenzoesäure (**134**) mit einer guten Ausbeute von 79 % verestert und anschließend die Benzyl-Schutzgruppen hydrogenolytisch entfernt (Schema 27).



Schema 27. Synthese eines fluorierten Catechin-Derivats **132**.

5.2.2.2 B-Ring-(poly)fluorierte Catechin-Derivate

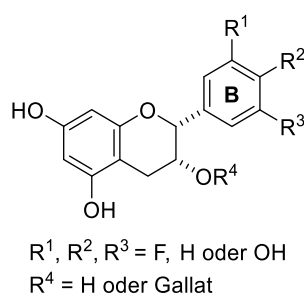
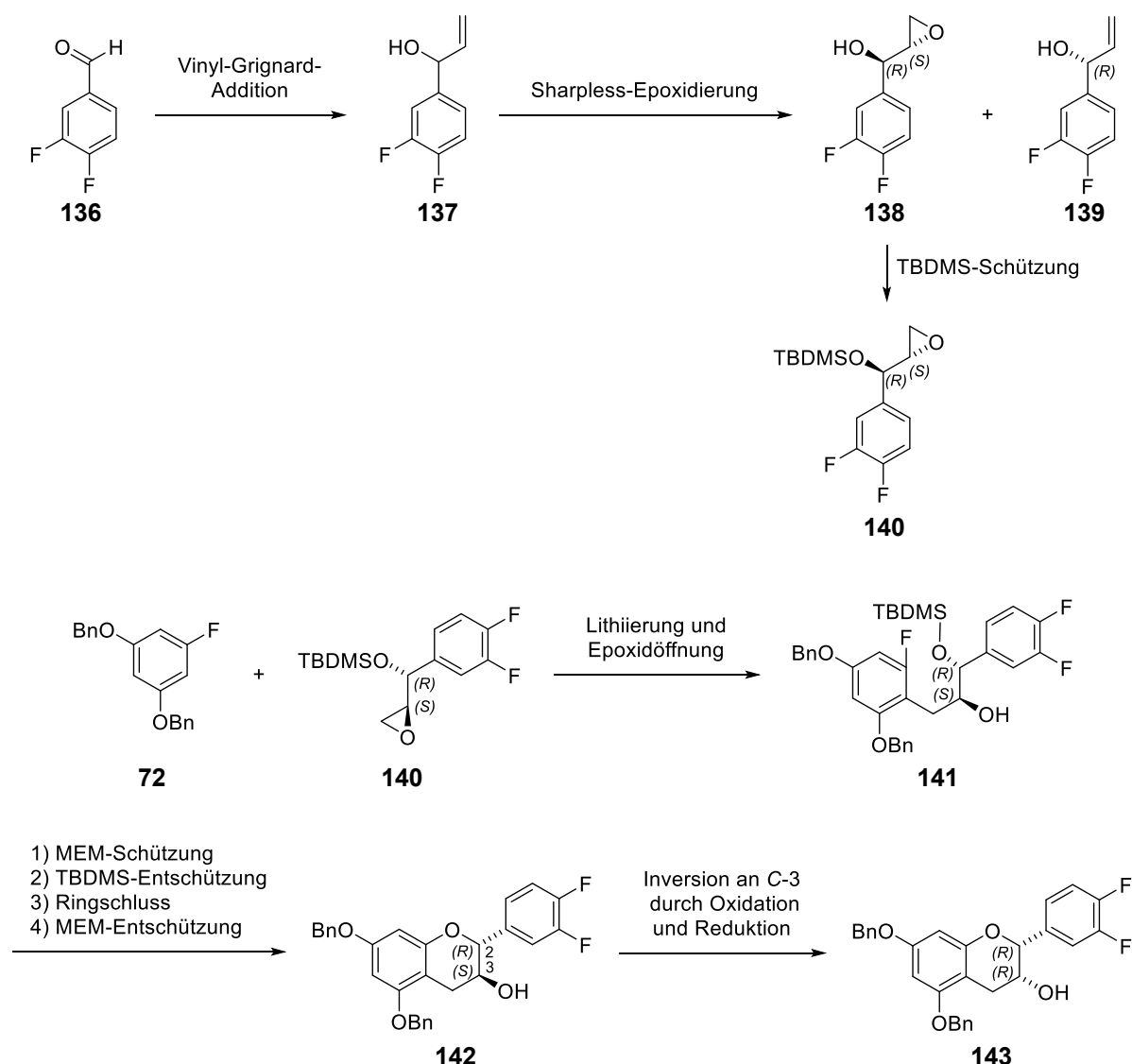


Abbildung 10. B-Ring-(poly)fluorierte Catechin-Derivate.

Zur Synthese von B-Ring-polyfluorierten Catechin-Derivaten (Abbildung 10) sollte in Anlehnung an Syntheseroute von SUZUKI *et al.*^[1, 2] (Schema 13) ein polyfluoriertes Epoxid **140** verwendet werden (Schema 28). Diese Route untersuchten HOFMANN und MICHEL in ihrer Bachelorarbeit^[75, 76] sowie THIELTGES in seiner Masterarbeit^[77] und Promotion. Grundlage der Überlegung war es, die Synthese des von SUZUKI *et al.*^[1, 2]

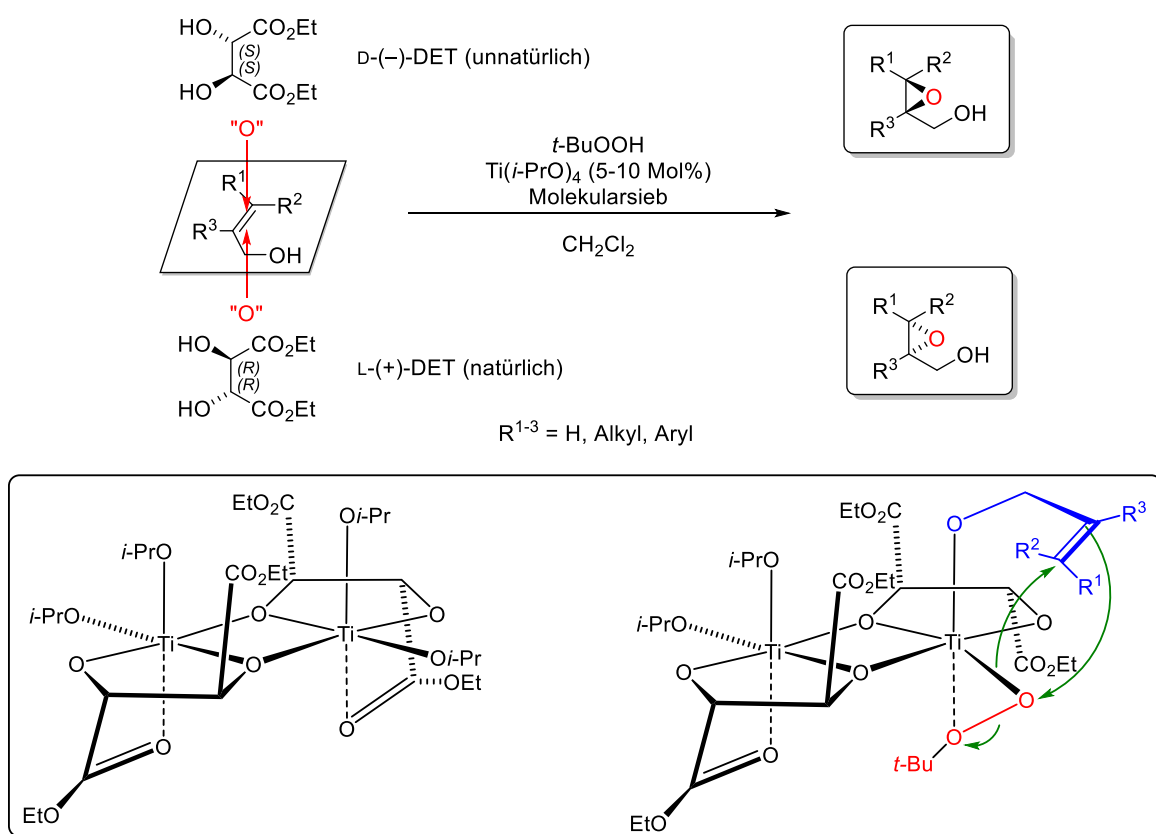
verwendeten Epoxids **69** zu verkürzen und eine polyfluorierte Variante zu synthetisieren. Die Synthese des Epoxids **69** nach SUZUKI *et al.* benötigt ausgehend vom Aldehyd **64** sieben Stufen (Schema 13). Zur Verkürzung der Syntheseroute wurde überlegt, die chirale Information durch eine alternative asymmetrische Synthese in das Molekül einzubringen. Ausgehend vom Difluorbenzaldehyd **136**, welcher kommerziell günstig erhältlich ist, sollte eine Grignard-Addition mit Vinylmagnesiumbromid durchgeführt werden und so der Allylalkohol **137** erhältlich sein. Dieser wiederum ließe sich durch eine Sharpless-Epoxidierung in das chirale Epoxid **138** überführen (Schema 28).



Schema 28. Syntheseansatz in Anlehnung an die Route von SUZUKI *et al.*^[1, 2] zur Herstellung B-Ring-polyfluorierter Catechin-Derivate.

Bei der Sharpless-Epoxidierung werden prochirale Allylalkohole mit *tert*-Butylhydroperoxid als Oxidationsmittel in Gegenwart von Titan(IV)isopropoxid sowie L- oder D-Tartratestern als chirale Liganden enantioselektiv epoxidiert.^[78] Bei dem aktiven

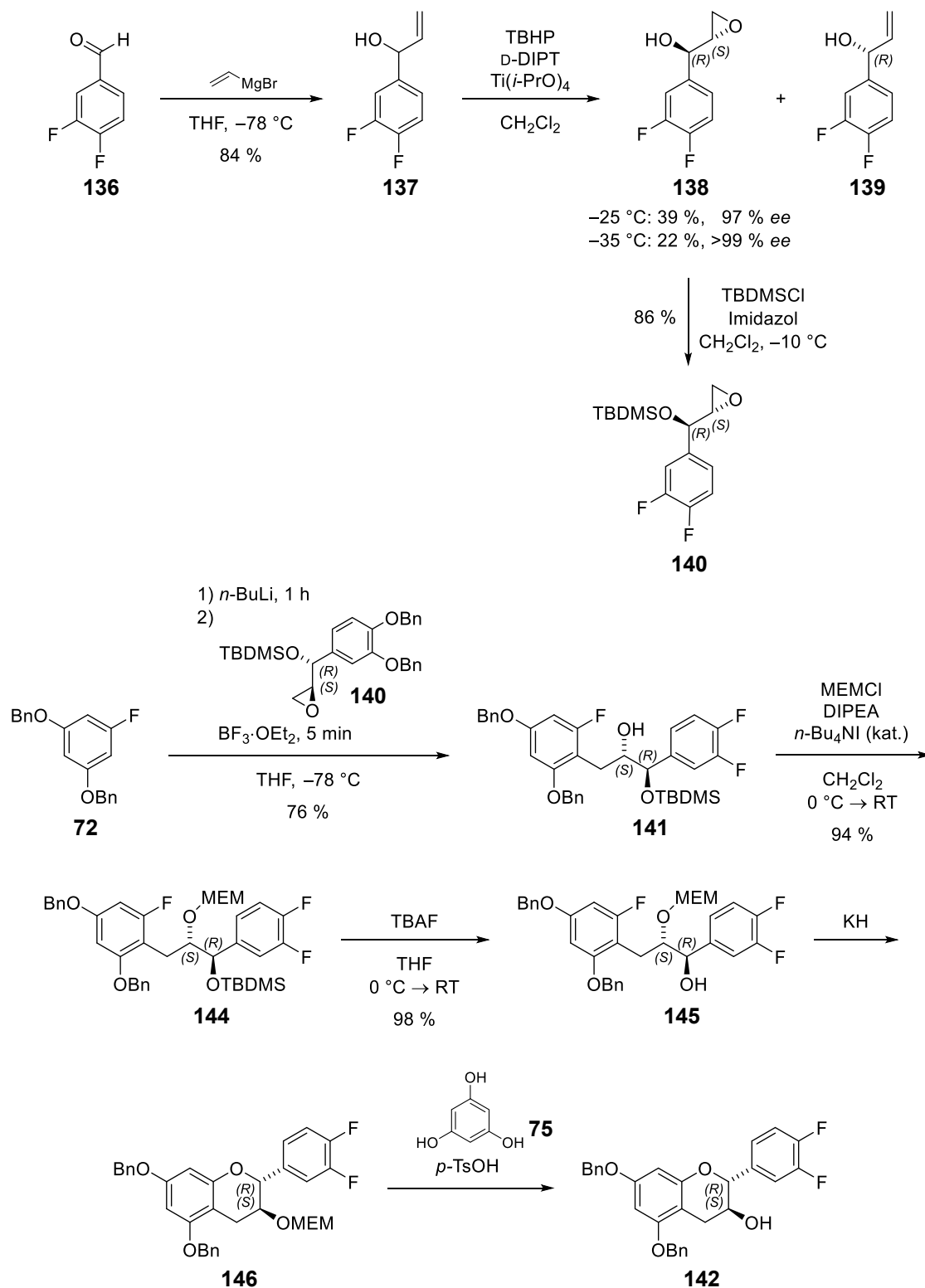
Katalysator-Komplex handelt es sich um ein Dimer aus zwei Titan-Atomen, das über zwei Tartrat-Liganden verbrückt ist (Schema 29, links unten). Das Oxidationsmittel *tert*-Butylhydroperoxid wird durch das als Lewis-Säure wirkende Titan(IV) koordinativ gebunden und aktiviert, wobei eine der Isopropanolat-Gruppen und eine der Tartrat-Carbonylgruppen verdrängt wird. Unter Verdrängung einer weiteren Isopropanolat-Gruppe koordiniert dann der Allylalkohol an das Titan-Atom und ein Sauerstoff-Atom des *tert*-Butylhydroperoxids kann auf den Allylalkohol übertragen werden (Schema 29, rechts unten).^[79]



Schema 29. Sharpless-Epoxidierung (oben), Katalysator-Komplex mit L-(+)-DET (unten).

Die als kinetische Racematspaltung durchzuführende Sharpless-Epoxidierung des Allylalkohols **137** ist zwar auf eine maximal mögliche Ausbeute von 50 % beschränkt, doch sollte diese Limitierung aufgrund der frühen Position in der Syntheseroute und der verringerten Anzahl an Schritten im Vergleich zu SUZUKI *et al.*^[1, 2] vertretbar sein. Im Vergleich zu SUZUKI *et al.*^[1, 2] wird nicht das (R,R)-Epoxid **69** sondern das (R,S)-Epoxid **140** erhalten. Dadurch ist eine spätere Inversion des C-3-Stereozentrums notwendig. Dieser Umstand kann jedoch auch als Vorteil aufgefasst werden, da so zwei diastereomere Catechin-Derivate **142** und **143** zugänglich sind.

Sowohl die Grignard-Addition mit Vinylmagnesiumbromid als auch die kinetische Racematspaltung und die TBDMS-Schützung wurden intensiv untersucht.^[75, 76, 77] Es stellte sich heraus, dass bei der Vinyl-Grignard-Addition tiefe Temperaturen und eine optimierte Aufarbeitungsstrategie von Nöten waren, um eine unerwünschte Umlagerung des Allylkohols **137** zu vermeiden und hohe Ausbeuten zu erzielen (Schema 30). Die Ausbeute der Sharpless-Epoxidierung konnte durch Verwendung von D-DIPT statt D-DET, eine Optimierung der Reaktandenverhältnisse und der Aufarbeitungsstrategie auf bis zu 39 % (97 % *ee*) gesteigert werden. Durch Senkung der Reaktionstemperatur konnte ein Enantiomerenüberschuss von >99 % (22 % Ausbeute) erzielt werden.^[77] Alle weiteren Schritte wurden mit teilweise leichten Änderungen analog SUZUKI *et al.*^[1, 2] mit guten bis sehr guten Ausbeuten bis zum einfach MEM-geschützten Diol **145** erfolgreich durchgeführt (Schema 30). Der Ringschluss und die Inversion des C-3-Stereozentrums sowie die Veresterung mit der Benzyl-geschützten Gallussäure **41** sind Gegenstand aktueller Untersuchungen.



Schema 30. Synthese zur Herstellung B-Ring-polyfluorierter Catechin-Derivate in Anlehnung an die Route von SUZUKI *et al.*^[1, 2, 77]

5.2.2.3 A-Ring-(poly)fluorierte Catechin-Derivate

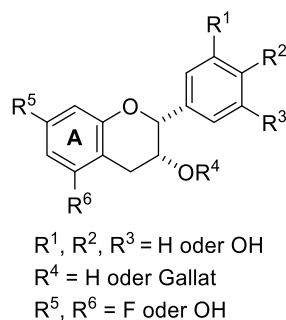
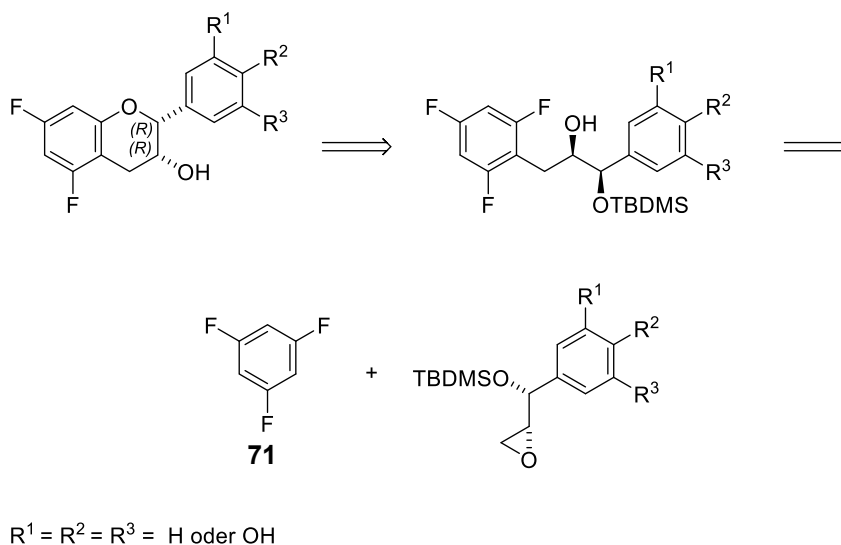


Abbildung 11. A-Ring-(poly)fluorierte Catechin-Derivate.

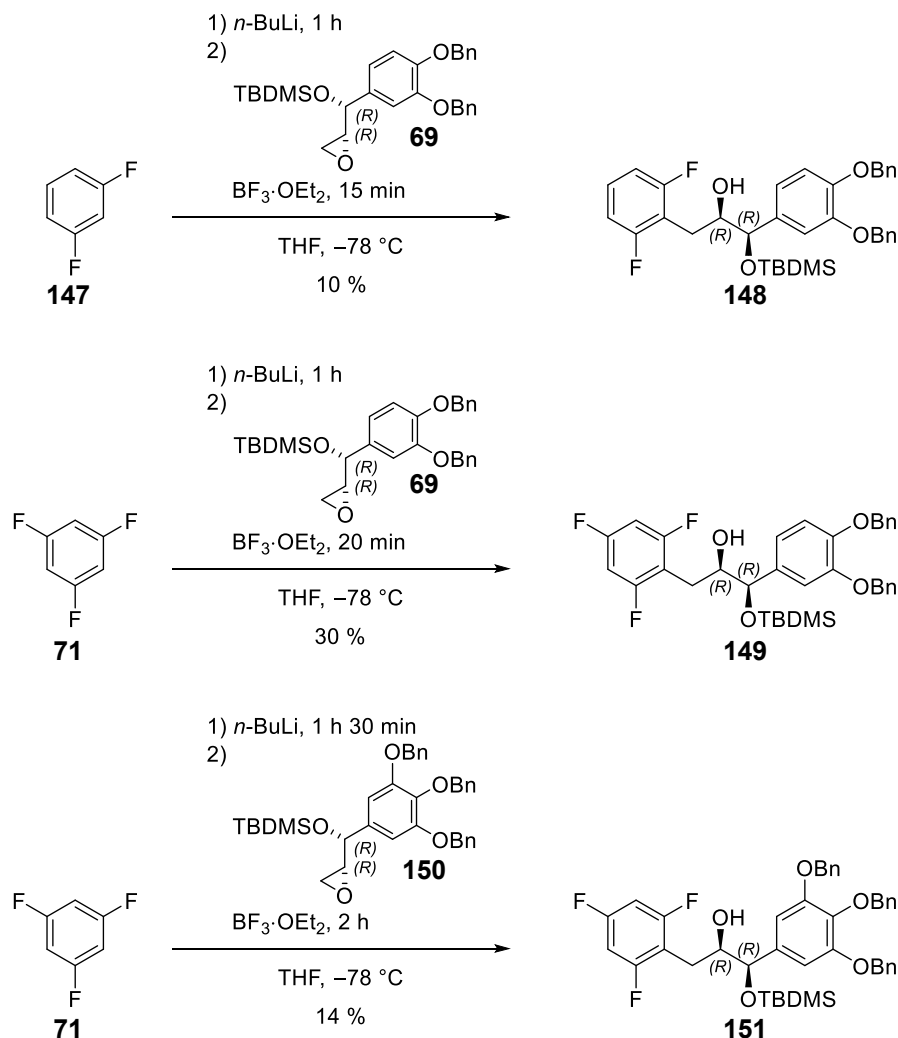
Auf Basis der Catechin-Synthese von SUZUKI *et al.*^[1, 2] (Schema 13) sollte eine Synthese für ein A-Ring-polyfluoriertes Catechin-Derivat (Abbildung 11) entwickelt werden. Dazu sollte ein Epoxid mit Trifluorbenzol (**71**) verknüpft werden und damit die Fluor-Substituenten in den A-Ring eingebracht werden (Schema 31). Die Untersuchungen führte MICHAELIS in ihrer Masterarbeit durch.^[80]



Schema 31. Syntheseansatz analog der Route von SUZUKI *et al.*^[1, 2] zur Herstellung A-Ring-polyfluorierter Catechin-Derivate.

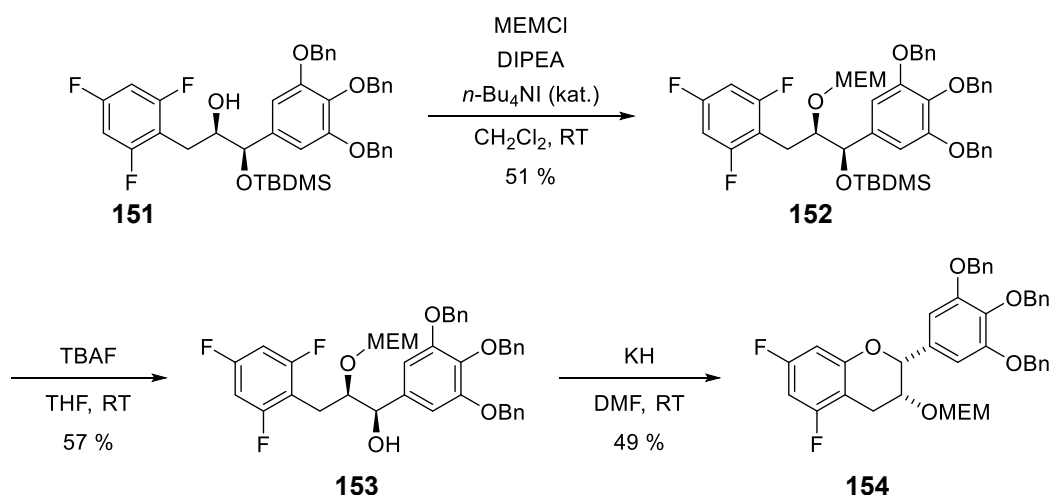
MICHAELIS kuppelte sowohl 1,3-Difluorbenzol (**147**) als auch 1,3,5-Trifluorbenzol (**71**) mit dem Epoxid **69** bzw. **150** mit 10-30 % Ausbeute (Schema 32). Die niedrige Ausbeute ließen sich dadurch erklären, dass die Fluorbenzole **71** bzw. **147** nicht nur einfach sondern auch mehrfach substituiert werden können. Dies würde zu di- oder trimeren Produkten führen. Die isolierten Nebenprodukte konnten jedoch nicht eindeutig mittels NMR-Spektroskopie identifiziert werden. Des Weiteren wurde bei der Epoxidöffnung in der Synthese der B-Ring-

polyfluorierten Catechin-Derivate beobachtet, dass ein schneller Reaktionsabbruch entscheidend für eine hohe Ausbeute ist (Kapitel 5.2.2.2).^[77]



Schema 32. Kupplungsreaktionen zwischen Di- **147** und Trifluorbenzol **71** und dem Epoxid **69** bzw. **150**.^[80]

Anschließend führte MICHAELIS die Synthese mit dem Kupplungsprodukt **151** analog der Route von SUZUKI *et al.*^[1,2] bis zum MEM-geschützten Epicatechin **154** fort (Schema 33). Ausgehend von der Kupplungsreaktion betrug die Ausbeute über vier Stufen bis zum geschützten Epicatechin **154** lediglich 2%.^[80] Dies liegt hauptsächlich in der niedrigen Ausbeute der Epoxidöffnung begründet. Es ließen sich zur Optimierung der Ausbeute z. B. die Temperatur, die Reaktandenverhältnisse oder die Reaktionszeit ändern. Aber auch die weiteren Schritte zeigten im Vergleich zur Synthese von SUZUKI *et al.*^[1,2] niedrigere Ausbeuten und bedürften einer weiteren Untersuchung.



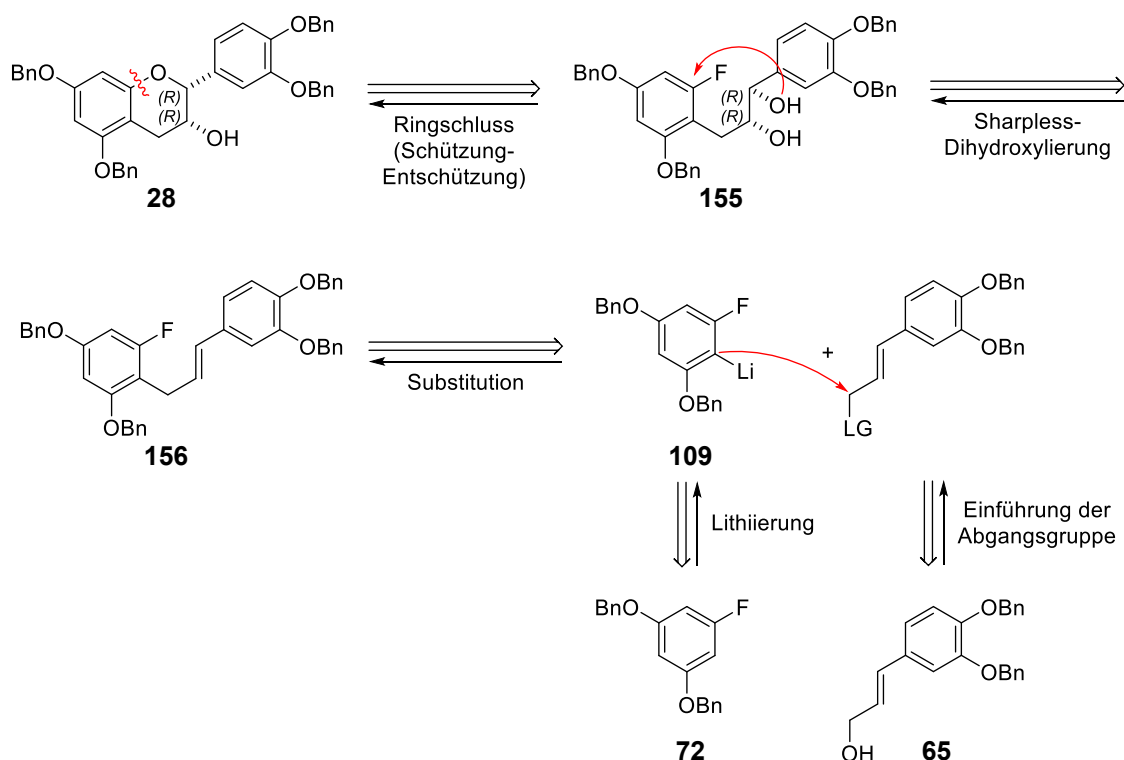
Schema 33. Fortführung der Syntheseroute bis zum A-Ringpolyfluorierten und geschützten Epicatechin **154** analog SUZUKI *et al.*^[1, 2, 80]

5.3 Neue Catechin Synthesestrategien

5.3.1 Kombination der Ansätze von CHAN *et al.* und SUZUKI *et al.* zu einer alternativen Epicatechin Syntheseroute

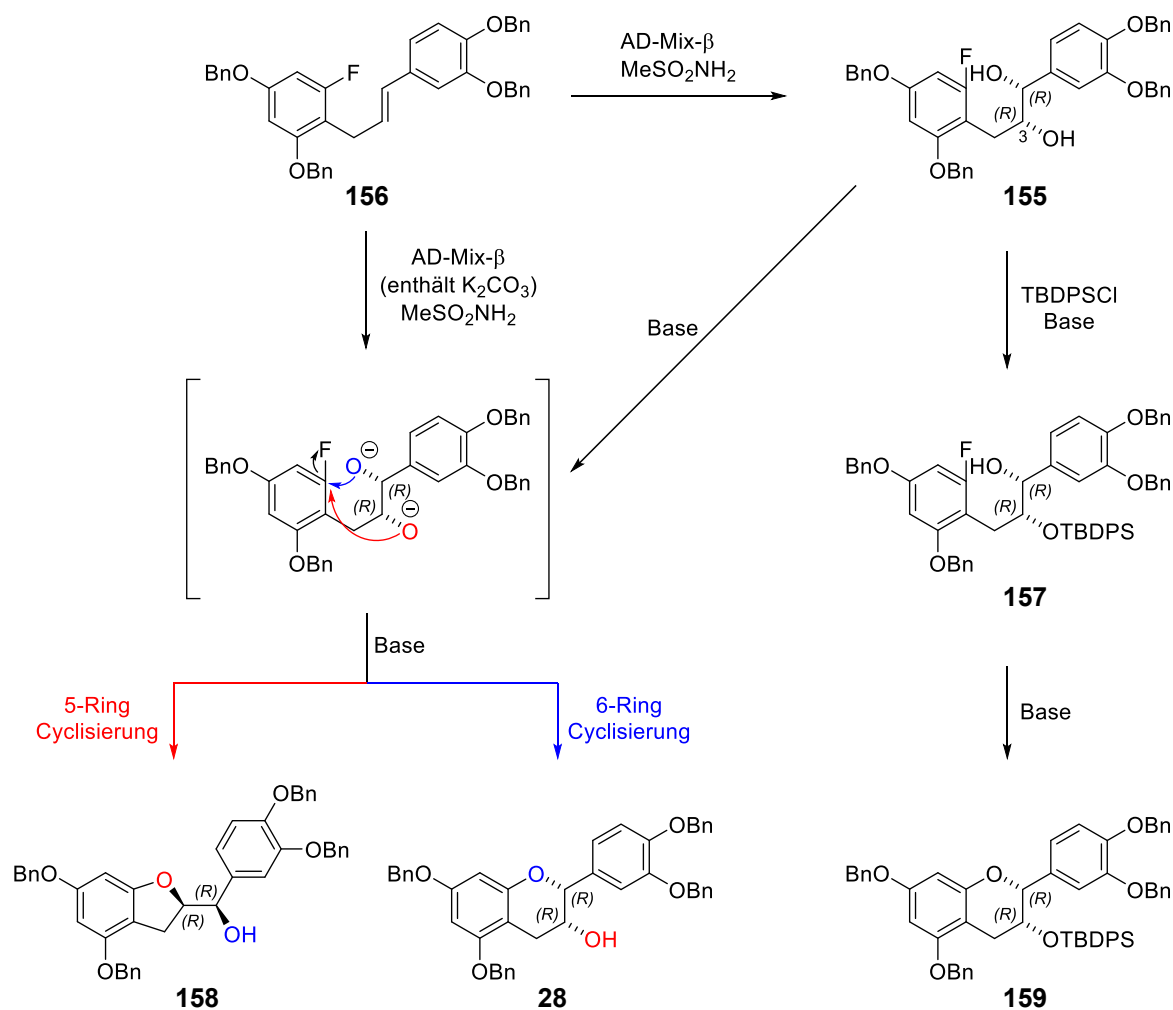
Da die Synthese des TBDMS-geschützten Epoxids **69** ausgehend von Zimtalkohol (**65**) über vier Stufen zwar relativ hohe Ausbeuten liefert (54 % über vier Stufen), aber doch relativ lange Reaktionszeiten erforderte (Schema 23), sollte eine neue Syntheseroute, die mit weniger Reaktionsschritten auskommen sollte, erprobt werden.

Statt wie bei SUZUKI *et al.*^[1] ein Epoxid als Kupplungspartner für die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit einem lithiierten Aromaten zu verwenden (Schema 13), wäre es ebenfalls denkbar, ein Aryl-Propen mit einer guten Abgangsgruppe (LG) wie z. B. Chlor, Brom oder Tosyl für die Reaktion zu nutzen (Schema 34). Mit dem Diarylpropen **156** in Händen würde anschließend eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung folgen sowie der Ringschluss zum Chromanol **28** (Schema 35), ähnlich wie bei CHAN *et al.*^[38] (Schema 4)



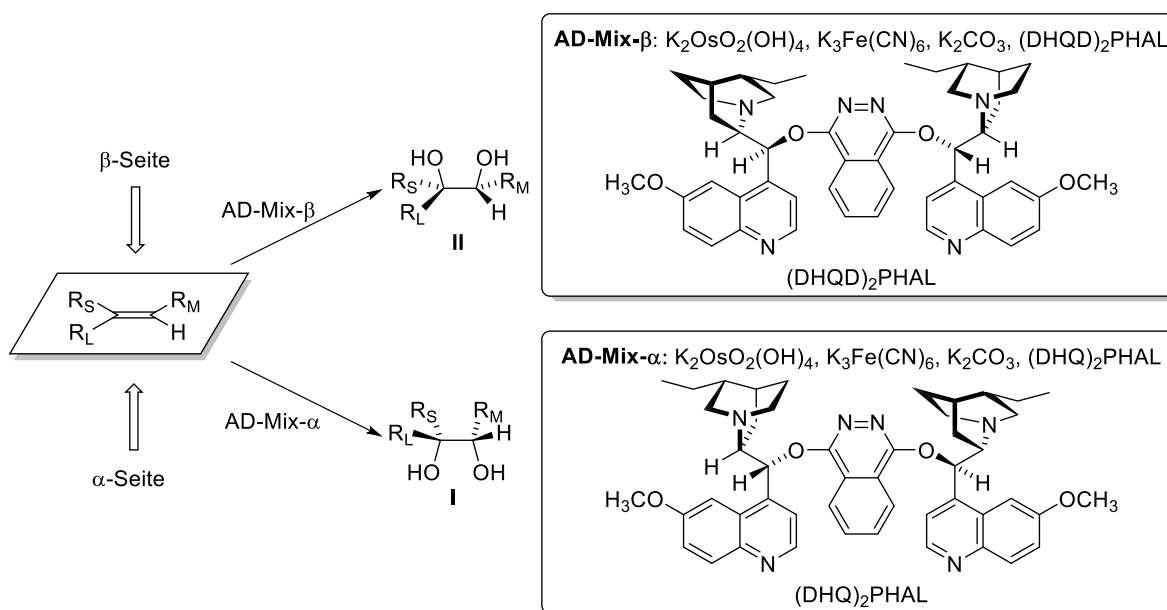
Schema 34. Retrosynthetischer Ansatz: S_N2 -Reaktion mit einem Propen mit Abgangsgruppe und dem lithiierten Aromaten **109** als Kupplungspartner.

Möglicherweise käme es unter den leicht basischen Bedingungen der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung (AD-Mix enthält u. a. Kaliumcarbonat) durch eine S_NAr -Reaktion direkt zur gewünschten Cyclisierung. Sollte dies nicht erfolgen, so wäre der Einsatz einer stärkeren Base wie z. B. Kaliumhydrid^[1] notwendig. Da das Diol **155** nicht nur zum gewünschten 6-Ring **28**, sondern auch zum 5-Ring **158** cyclisieren kann (Schema 35), wäre unter Umständen die Schützung der 3-Hydroxy-Gruppe notwendig. Hier könnte die selektive Schützung von nur einer Hydroxy-Gruppe eine Hürde darstellen. Möglicherweise ist die selektive Schützung der 3-Hydroxy-Gruppe durch eine sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe wie z. B. TBDPS möglich, ähnlich wie bei der Trisyl-Schützung des Triols **66** (Schema 23). Der dafür nötige Einsatz einer Base könnte wiederum zur 5- und/oder 6-Ring-Cyclisierung führen.



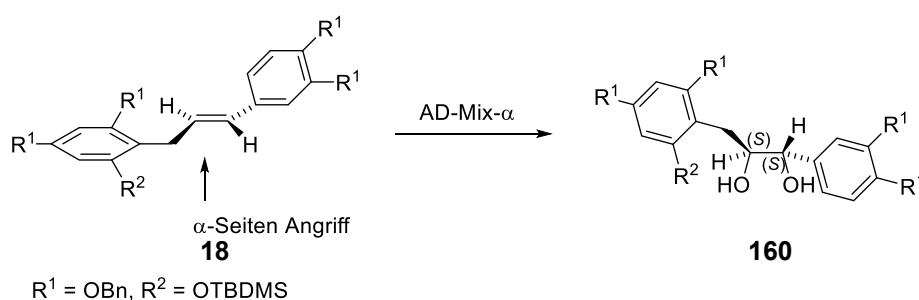
Schema 35. Synthetischer Ansatz: asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung des Propens **156** und mögliche 5- sowie 6-Ring-Cyclisierung oder selektive Silyl-Schützung des Diols **155** und 6-Ring-Cyclisierung.

Weiterhin ist unklar, wie hoch der Enantiomerenüberschuss bei der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung des Propens **156** sein wird. Die enantiofaciale Selektivität der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung kann durch Zuhilfenahme eines empirischen Modells von Sharpless vorhergesagt werden (Schema 36).^[81] Wird das Alken in eine Ebene gelegt, sodass der größte Rest (R_L) nach vorne links in die Ebene weist und der nächst kleinere Rest (R_M) nach hinten rechts steht, so führt ein Angriff von der α -Seite zum Diol **I** und ein Angriff von der β -Seite zum enantiomeren Diol **II**.^[52]



Schema 36. Modell zur Vorhersage der enantiofacialen Selektivität bei der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung.^[81]

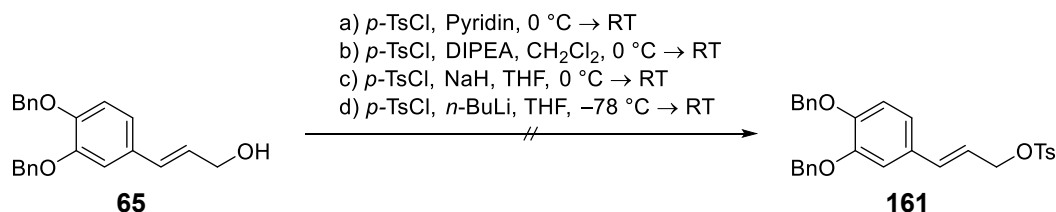
Bei dem in der Syntheseroute von CHAN *et al.*^[38] dargestellten Diol **160** entspricht die Konfiguration der zwei neu entstandenen Stereozentren des *syn*-Diols dem empirischen Modell für die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung mit AD-Mix-α (Schema 37). Ist der Rest R' (Schema 37) nicht sperrig, sondern ein sterisch wenig anspruchsvolles Fluor-Atom, so verringerte sich die Größe des Restes R_L (Schema 36), was unter Umständen die Diskriminierung zwischen α- und β-Seite vermindert. Dies wiederum könnte einen geringeren *ee*-Wert zur Folge haben.



Schema 37. Anwendung des Modells von SHARPLESS *et al.* zur Vorhersage der Enantiofacialität.^[81, 82]

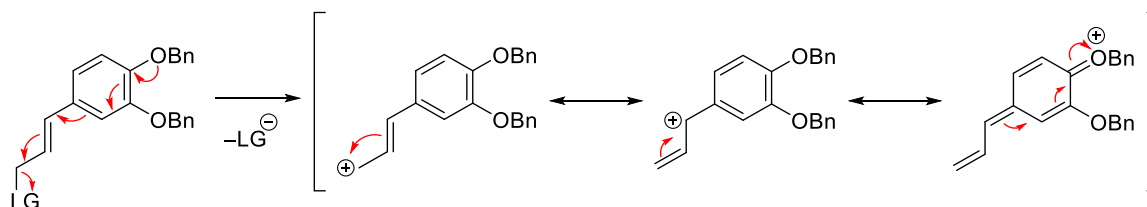
Sollte die Kupplung des Propens an das lithiierte Fluorbenzol **109**, die asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung sowie die Cyclisierung zum Chroman **28** wie gezeigt mit guten Ausbeuten verlaufen (Schema 34 und 35), so böte diese Route zum einen den Vorteil, dass die gewünschte Konfiguration der entstandenen Stereozentren in weiteren Schritten nicht verändert werden müsste und zum anderen, dass im Vergleich zur Synthese von

SUZUKI *et al.* Reaktionsschritte eingespart werden könnten. Zu diesem Zweck wurde versucht, den Allylalkohol **65** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid zu tosylieren, um so eine gute Abgangsgruppe zu erzeugen (Gleichung 5). Durchgeführt wurde die Reaktion mit verschiedenen Basen, wobei der Tosyl-geschützte Allylalkohol **161** nicht isoliert werden konnte.



Gleichung 5. Verschiedene Synthesebedingungen zur Darstellung des Tosyl-geschützten Allylalkohols **161**.

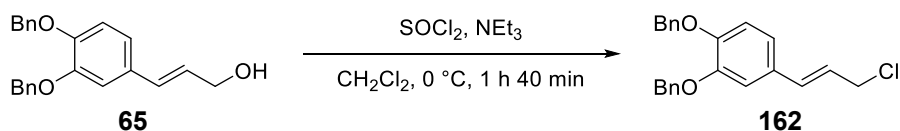
Im ersten Ansatz wurde, in Anlehnung an die Vorschrift zur Synthese von 3-Phenylpropyl-4-methylbenzolsulfonat von CHAE *et al.*,^[83] Pyridin als Lösungsmittel und Base verwendet (Gleichung 5). Der Tosyl-geschützte Allylalkohol **161** konnte unter diesen Reaktionsbedingungen jedoch nicht erhalten werden. Vermutlich hat Pyridin den Allylalkohol nukleophil angegriffen. Im zweiten Versuch wurde daher eine nicht-nukleophile Base, DIPEA (Hünig-Base), sowie im dritten Ansatz Natriumhydrid verwendet. In beiden Fällen wurde ein großer Überschuss an Base und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Begünstigt durch die mögliche Entstehung des mesomeriestabilisierten Allylkations (Schema 38), kommt es vermutlich zur Abspaltung des Tosylat auf der DC-Platte, bei der wässrigen Aufarbeitung oder der säulenchromatographischen Aufreinigung. Im vierten Versuch wurde *n*-BuLi als Base und der Allylalkohol **161** sowie das Tosylchlorid im Verhältnis 1:1 eingesetzt. Dadurch war der vollständige Umsatz mittels DC detektierbar. Aber auch in diesem Fall konnte nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie kein Produkt isoliert werden.



Schema 38. Mesomerie-Stabilisierung des Allylkations.

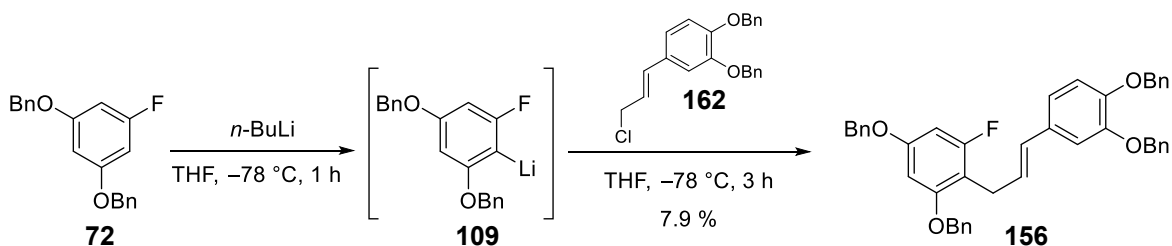
Neben Tosylaten sind auch Halogenide wie Chlor, Brom oder Iod gute Abgangsgruppen. Aus diesem Grund wurde versucht, nach einer Vorschrift von WAGNER und

MIOSKOWSKI *et al.*,^[84] das Allylchlorid **162** darzustellen (Gleichung 6). Das ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte unter anderem auch die erwarteten Signale, jedoch scheiterte eine, wie in der Literatur beschriebene, „schnelle“ Säulenchromatographie. Auch hier tritt vermutlich eine schnelle Zersetzung des Produktes auf Kieselgel ein. Deshalb wurde das Allylchlorid **162** ohne erneute Aufreinigung für die weitere Reaktion eingesetzt, sodass keine Ausbeute angegeben werden kann.



Gleichung 6. Synthese des Allylchlorids **162**.

Das Allylchlorid **162** wurde ohne weitere Aufreinigung mit dem *in situ* lithiierten Aromaten **109** zum Propen **156** umgesetzt, in Anlehnung an die Vorschrift von SUZUKI *et al.*^[1] (Schema 39). Die Ausbeute bei der Reaktion betrug nur 7.9 %. Die Tatsache, dass von den 2 eq des eingesetzten Fluorbenzols **72** 77 % zurückgewonnen werden konnten, spricht dafür, dass durch Verunreinigungen des eingesetzten Allylchlorids **162** der lithiierte Aromat **109** wieder protoniert wurde. Auch eine schnelle Farbänderung der Reaktionslösung von dunkelgrün, (die Reaktionslösung des *in situ* lithiierten Aromaten **109** ist nach 1 h Reaktionszeit bei -78 °C dunkelgrün), zu hellgelb spricht für einen Verlust des lithiierten Aromaten **109** durch eine schnelle Protonierung. Ein weiterer Grund für die geringe Ausbeute könnte die relativ lange Reaktionszeit von 3 h sein. Untersuchungen bei der Epoxidöffnung in der Synthese der B-Ring-polyfluorierten Catechin-Derivate ergaben, dass ein schneller Reaktionsabbruch entscheidend für eine hohe Ausbeute ist (Kapitel 5.2.2.2).^[77]

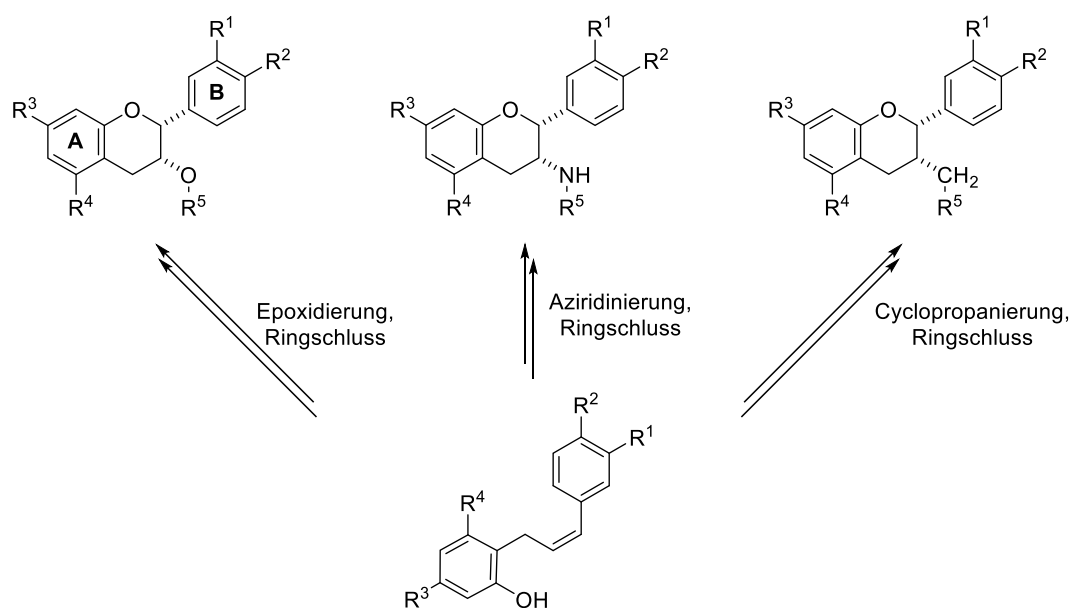


Schema 39. C-C-Knüpfung durch Reaktion des Allylchlorids **162** mit Fluorbenzol **72**.

Sowohl die Synthese des mit einer Abgangsgruppe versehenen Propens als auch die C-C-Knüpfungsreaktion bedürften einer weiteren Untersuchung.

5.3.2 Neue Syntheseroute für Epicatechin (3) und Epicatechin-Derivate

Ziel einer neuen Syntheseroute sollte die einfache Variation des A- und B-Rings sein. Des Weiteren wäre es aus wissenschaftlicher Sicht interessant, den Sauerstoff an C-3 gegen Stickstoff oder Kohlenstoff zu tauschen. Dadurch würde statt des Gallat-Esters ein Gallat-Amid oder ein Alkyl-Catechin (Schema 40) erhalten werden. Die letzten Schritte in der Synthese der Epicatechin (**3**) und Epicatechin-3-gallat-Derivate sollten in Anlehnung an die Didesoxy-epigallocatechin-Synthese von KAN *et al.*^[44] (Schema 10) durchgeführt werden.



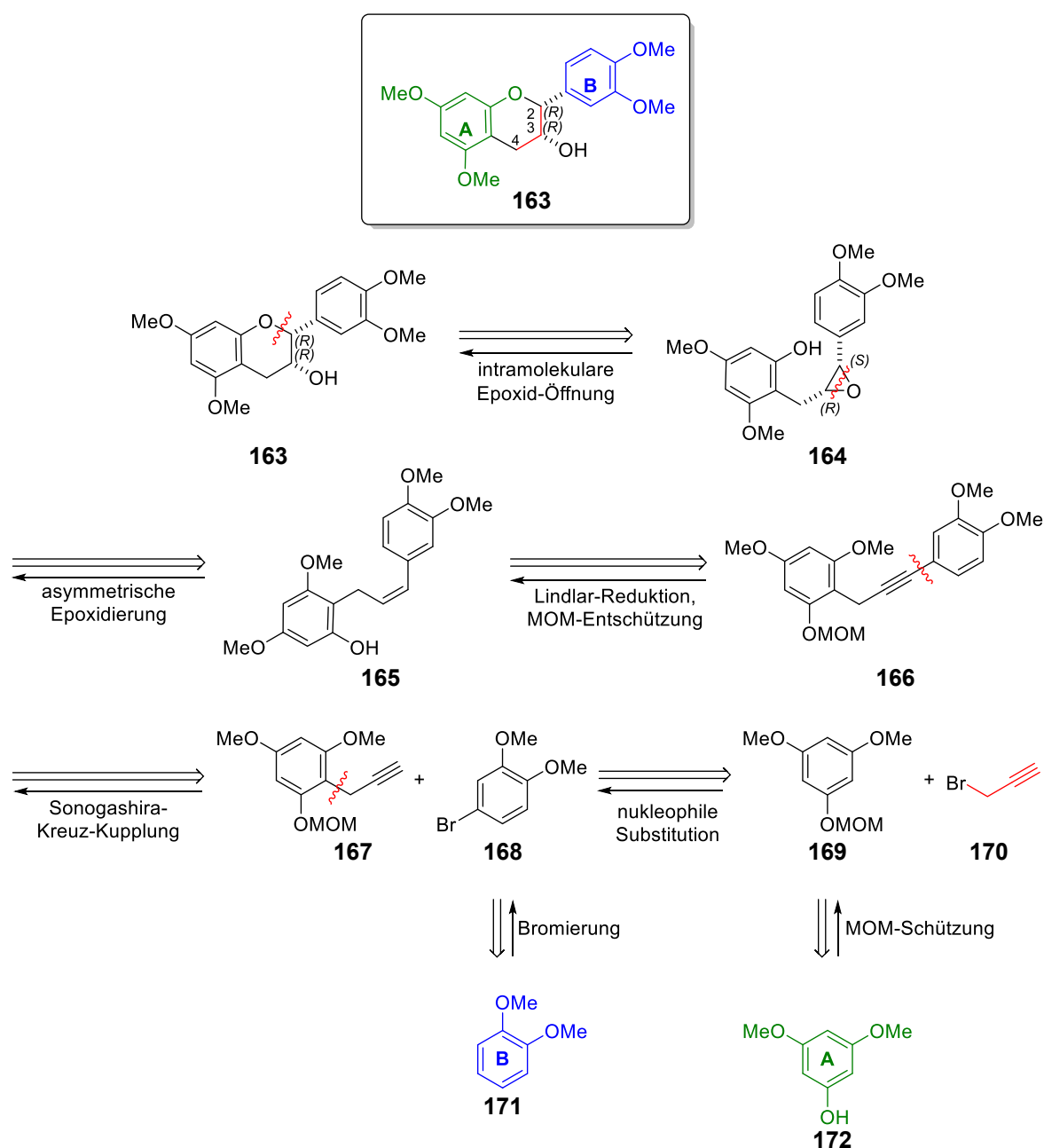
Schema 40. Retrosynthetischer Ansatz der neuen Syntheseroute für Epicatechin (**3**) und Epicatechin-Derivate.

Die ersten Versuche zur Etablierung einer neuen Epicatechin-Syntheseroute wurden für das *O*-Methyl-geschützte Epicatechin **163** durchgeführt, da die Ausgangsverbindungen für die Synthese der Methyl-geschützten Derivate relativ günstig kommerziell verfügbar sind.

5.3.2.1 Neue Syntheseroute für *O*-Methyl-geschützte Epicatechin-Derivate

Für das *O*-Methyl-geschützte-Catechin **163** wurde eine neue Syntheseroute geplant (Schema 41). Bei der retrosynthetischen Analyse wurde als Erstes die C-2-*O*-Bindung gebrochen und so das *cis*-Epoxid **164** erhalten. Das Catechin-Grundgerüst würde somit durch eine intramolekulare Ringschlussreaktion (Epoxid-Öffnung) aufgebaut werden, wobei beim Ringschluss die Bildung des 5- sowie des 6-Rings möglich wären. Das *cis*-Epoxid **164** könnte zurückgeführt werden auf das (*Z*)-Alken **165** und ließe sich durch eine

asymmetrische Epoxidierung, wie z. B. der Jacobsen- oder Shi-Epoxidierung, darstellen. Das (*Z*)-Alken **165** könnte wiederum durch die Lindlar-Reduktion des Aryl-Alkins **166** erhalten werden. Aufbauen ließe sich dieses Aryl-Alkin **166** z. B. durch eine Sonogashira-Kreuz-Kupplung des Arylbromids **168** mit dem Alkin **167**. Das Brombenzol **168** könnte auf das kommerziell erhältliche 1,2-Dimethoxybenzol (Veratrol) (**171**) zurückgeführt werden, welches durch *N*-Bromsuccinimid bromiert werden könnte. Das Alkin **167** sollte sich ausgehend von dem ebenfalls kommerziell erhältlichen 3,5-Dimethoxyphenol (**172**) darstellen lassen. Das Phenol **172** würde im ersten Schritt MOM geschützt, anschließend der Aromat durch *n*-BuLi lithiiert, welcher dann das Brom-Atom des Propargylbromids (**170**) substituieren sollte (Schema 41).



Schema 41. Retrosynthetische Analyse des *O*-Methyl-geschützten Catechins **163**.

Ausgehend von der Sonogashira-Kreuz-Kupplung ließe sich so das *O*-Methyl-geschützte Catechin-Grundgerüst in fünf Schritten aufbauen. Durch das Nutzen der Sonogashira-Kreuz-Kupplung könnten so, durch den Einsatz unterschiedlicher Aryl-Halogenide, auch weitere B-Ring-Derivate hergestellt werden. Kommerziell sind eine Vielzahl 3,4-substituierter Aryl-Halogenide/Alkohole erhältlich oder lassen sich in wenigen Schritten synthetisieren. So wäre es z. B. möglich den B-Ring des Chroman-Grundgerüsts durch Variation des entsprechenden substituierten Aryl-Bausteins teilweise oder vollständig zu fluorieren (Abbildung 12).

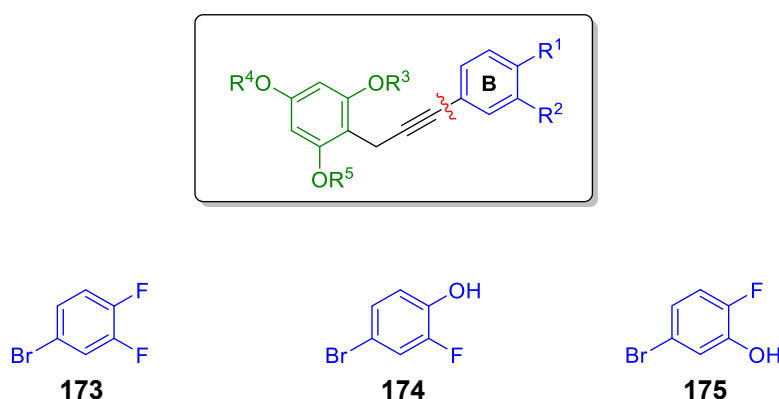


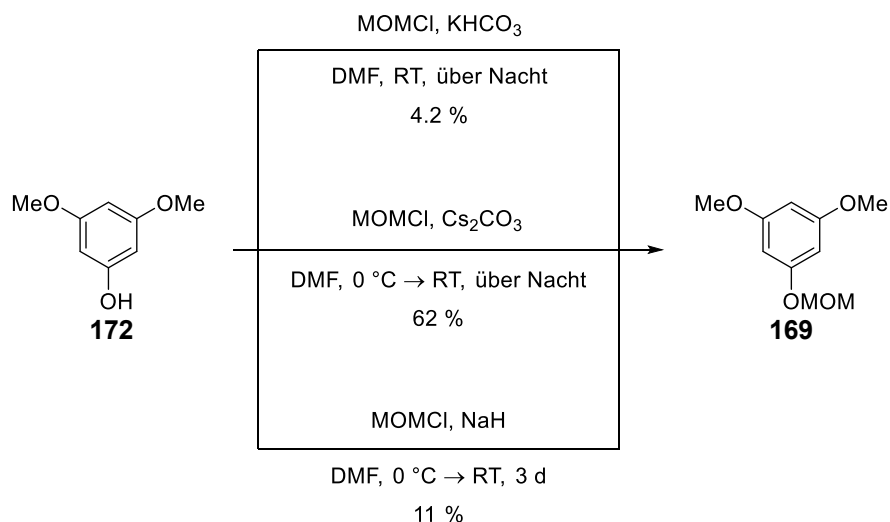
Abbildung 12. Variation des B-Rings durch den Einsatz unterschiedlicher Aryl-Halogenide **173-175**.

Als Erstes wurde versucht, den propargyl-substituierten Aromaten **167** darzustellen. Dazu wurde im ersten Schritt die MOM-Schätzung des Phenols **172** durchgeführt (Schema 42). Hierbei wurde auf eine bekannte Vorschrift für die Synthese des MOM-geschützten Phenols **169** von HODGETTS *et al.* zurückgegriffen.^[85] Die in der Literatur angegebene Ausbeute von 94 % konnte jedoch nie erreicht werden. Im ersten Ansatz analog der Vorschrift wurden lediglich 4.2 % des gewünschten Produktes isoliert (Schema 42). Als Nebenprodukt konnte nach Analyse der ¹H-NMR-Spektren das vollständig *O*-Methyl-geschützte 1,3,5-Trimethoxybenzol identifiziert werden. Die ¹H-NMR-Spektren der Edukte wiesen auf keine Verunreinigungen hin und somit ist unklar, warum die in der Literatur angegebene Ausbeute von 94 % nicht erreicht werden konnte.

Im zweiten Versuch wurde deshalb die Reaktionszeit auf 2 d verlängert. Dies führte jedoch nicht zu einer Ausbeutesteigerung. Es konnten nur 3.3 % des gewünschten MOM-geschützten Phenols **169** isoliert werden. Wegen der schlechten Ausbeute wurde dann im nächsten Ansatz statt Kaliumhydrogencarbonat Caesiumcarbonat als Base verwendet. Caesiumcarbonat bietet den Vorteil, dass es in vielen organischen Lösungsmitteln besser löslich ist als Kaliumcarbonat.^[86] Zusätzlich wurde nach der Basenzugabe die Lösung erst 1 h bei RT gerührt, dann bei 0 °C (Chlormethyl)methylether zugegeben und die

Reaktionslösung über Nacht bei RT gerührt. Dies führte dazu, dass MOM-geschützter Phenol **169** mit 62 % Ausbeute isoliert werden konnte.

Des Weiteren wurde Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) in Anlehnung an eine Versuchsvorschrift aus einem Patent^[87] als Base getestet, wobei auch hier nur 11 % des geschützten Phenols **169** isoliert werden konnten.

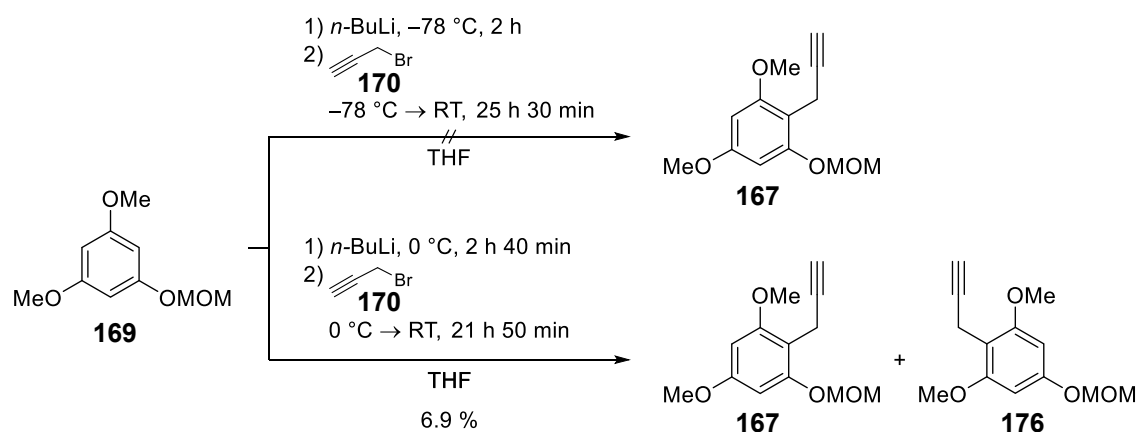


Schema 42. Versuche zur Darstellung des MOM-geschützten Phenols **169**.

Zur Darstellung des Alkins **167** wurde im ersten Ansatz 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**169**) bei -78 °C mit *n*-BuLi (1.0 eq) versetzt, 2 h bei -78 °C gerührt und anschließend Propargylbromid (**170**) zugegeben. Nach dem Aufwärmen der Reaktionslösung über Nacht und der wässrigen Aufarbeitung wurde statt des gewünschten Produktes nur das Edukt **169** zurückerhalten (Schema 43).

In einem zweiten Versuch wurde deshalb vor der *n*-BuLi (1.0 eq) Zugabe das gelöste Edukt auf nur 0 °C abgekühlt. Die Lösung wurde 2 h 40 min bei 0 °C gerührt, bevor Propargylbromid (**170**) zugegeben wurde. Nach dem Aufwärmen der Reaktionslösung über Nacht, der wässrigen Aufarbeitung und säulenchromatographischen Aufreinigung konnte das Edukt **169** zu 68 % zurückerhalten werden. Eine weitere isolierte Fraktion konnte durch ¹H-NMR-Spektroskopie und massenspektrometrische-Analyse (Abbildung 13) als das Gemisch^d der regioisomeren C-C-Knüpfungs-Produkte **167** und **176** (6.9 % Ausbeute) identifiziert werden (Schema 43).

^d Säulenchromatographisch nicht zu trennendes Gemisch, $R_f = 0.25$ (Hexan/EtOAc 9:1).



Schema 43. Versuche zur Synthese des Aryl-Alkins **167**.

Ein Grund für die schlechte Ausbeute bzw. für den hohen Anteil zurückgewonnenen Edukts **169** ist möglicherweise der niedrige pK_s -Wert des terminalen Wasserstoff-Atoms des Propargylbromids (**170**). Terminale Alkine besitzen für gewöhnlich einen pK_s -Wert um 25 und sind somit vergleichsweise acide. Folglich könnte der lithiierte Aromat durch das Alkin wieder protoniert bzw. das Alkin durch noch unverbrauchtes *n*-BuLi deprotoniert werden, bevor es zur Substitution des Bromids kommt. Aus diesem Grund wurde im nächsten Versuch das TMS-geschützte Alkin **177** eingesetzt.

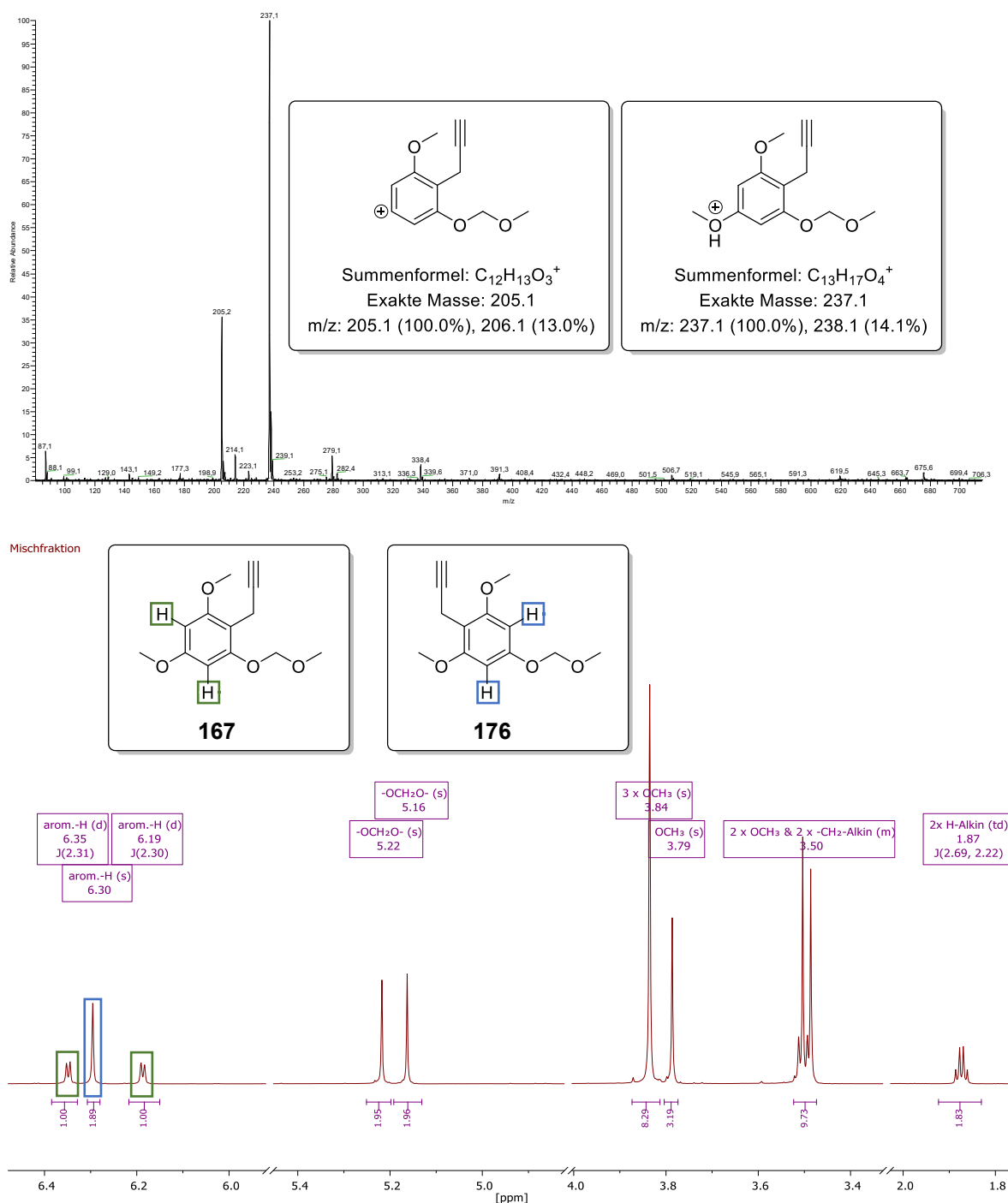


Abbildung 13. Produkt der Umsetzung von 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**169**) mit Propargylbromid (**170**) bei 0 °C, ESI-Spektrum (oben) sowie ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) (unten).

Das TMS-geschützte Alkin **177** wurde nach einer Vorschrift von KILBINGER *et al.* durch Umsetzung von Propargylbromid (**170**) mit *n*-BuLi und Trimethylsilylchlorid dargestellt.^[88] Die in der Literatur angegebene Ausbeute von 61 % konnte jedoch nicht erreicht werden. Die erzielte Ausbeute lag lediglich bei 25 %. Dies liegt möglicherweise an der durchgeführten säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel, da auf der Kieselgel-DC-Platte eine Zersetzung des Produktes beobachtet wurde. Bei der

Wiederholung des Ansatzes wurde deshalb Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) zur Aufreinigung verwendet. Zudem wurde beobachtet, dass das Produkt im Vakuum flüchtig zu sein scheint, was ebenfalls die schlechtere Ausbeute von nur 25 % erklären könnte. Das ^1H -NMR-Spektrum der Produktfraktion der säulenchromatographischen Aufreinigung auf Aluminiumoxid zeigte jedoch starke Verunreinigungen. Deshalb wurde versucht, dass TMS-geschützte Alkin **177** zu destillieren. Das destillierte Produkt zeigte aber weiterhin dieselben Verunreinigungen wie das säulenchromatographisch gereinigte Produkt (Abbildung 14).

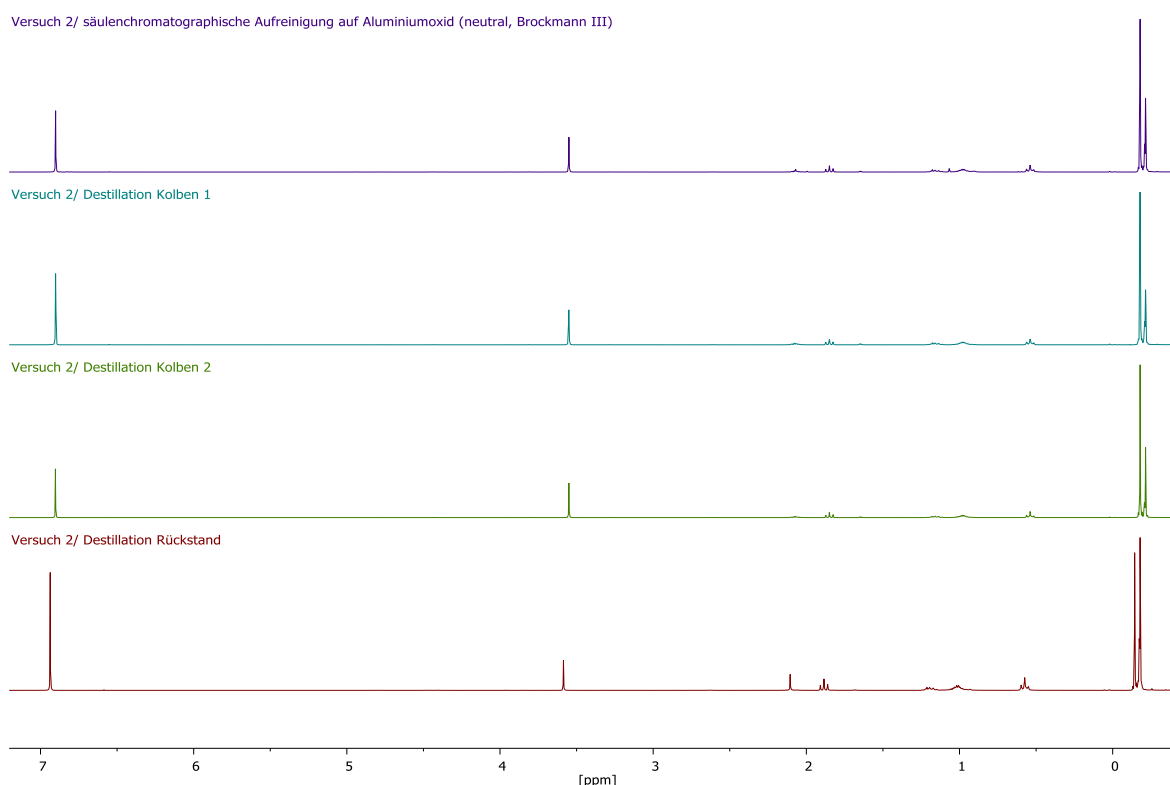
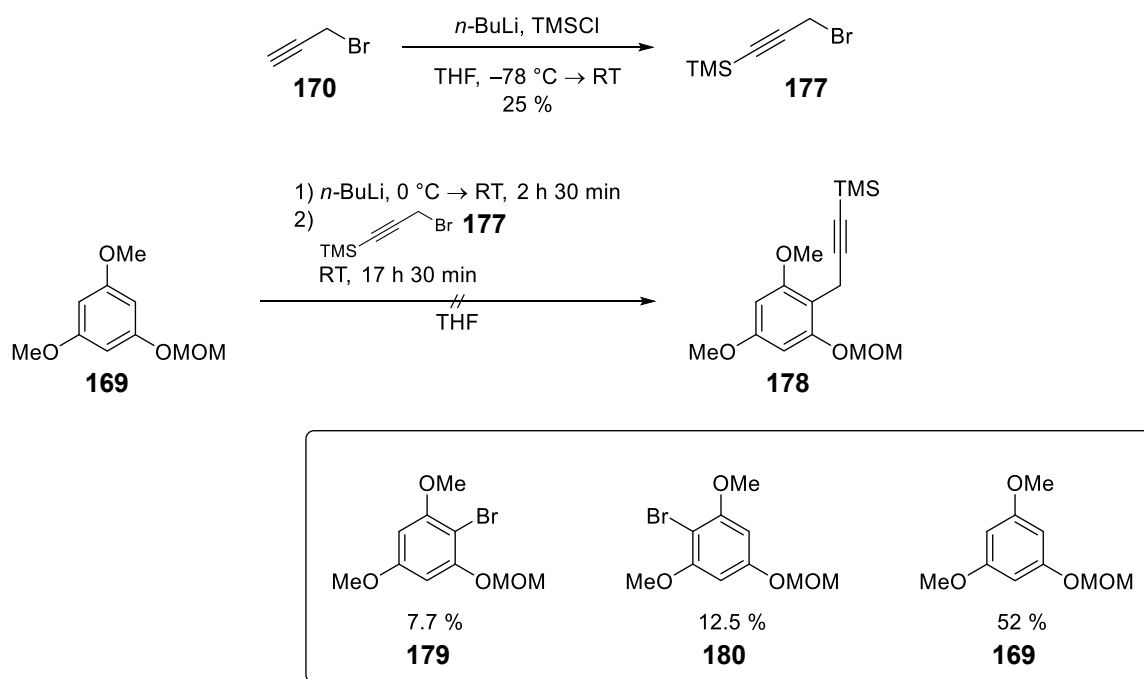


Abbildung 14. Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (300 MHz, CDCl_3) des säulenchromatographisch gereinigten (oben, violett) und destillierten TMS-geschützten Alkins **177**.

In einem dritten Versuch wurde dann 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**169**) bei 0 °C mit *n*-BuLi (1.1 eq) versetzt, 2 h 30 min bei RT gerührt und anschließend das TMS-geschützte Propargylbromid **177** zugegeben (bei RT). Nach der wässrigen Aufarbeitung und säulenchromatographischen Aufreinigung konnte wieder das Edukt **169** zu 52 % zurückerhalten werden sowie, nach den ^1H -NMR-spektroskopische- und ESI-Daten zu schlussfolgern (Abbildung 15), die Produkte eines Metall-Halogen-Austausches 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (7.7 %) und 2-Brom-1,3-dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**180**) (12.5 %).



Schema 44. Versuch zur Synthese des Aryl-Alkins **178** mit TMS-geschütztem Propargylbromid **177**.

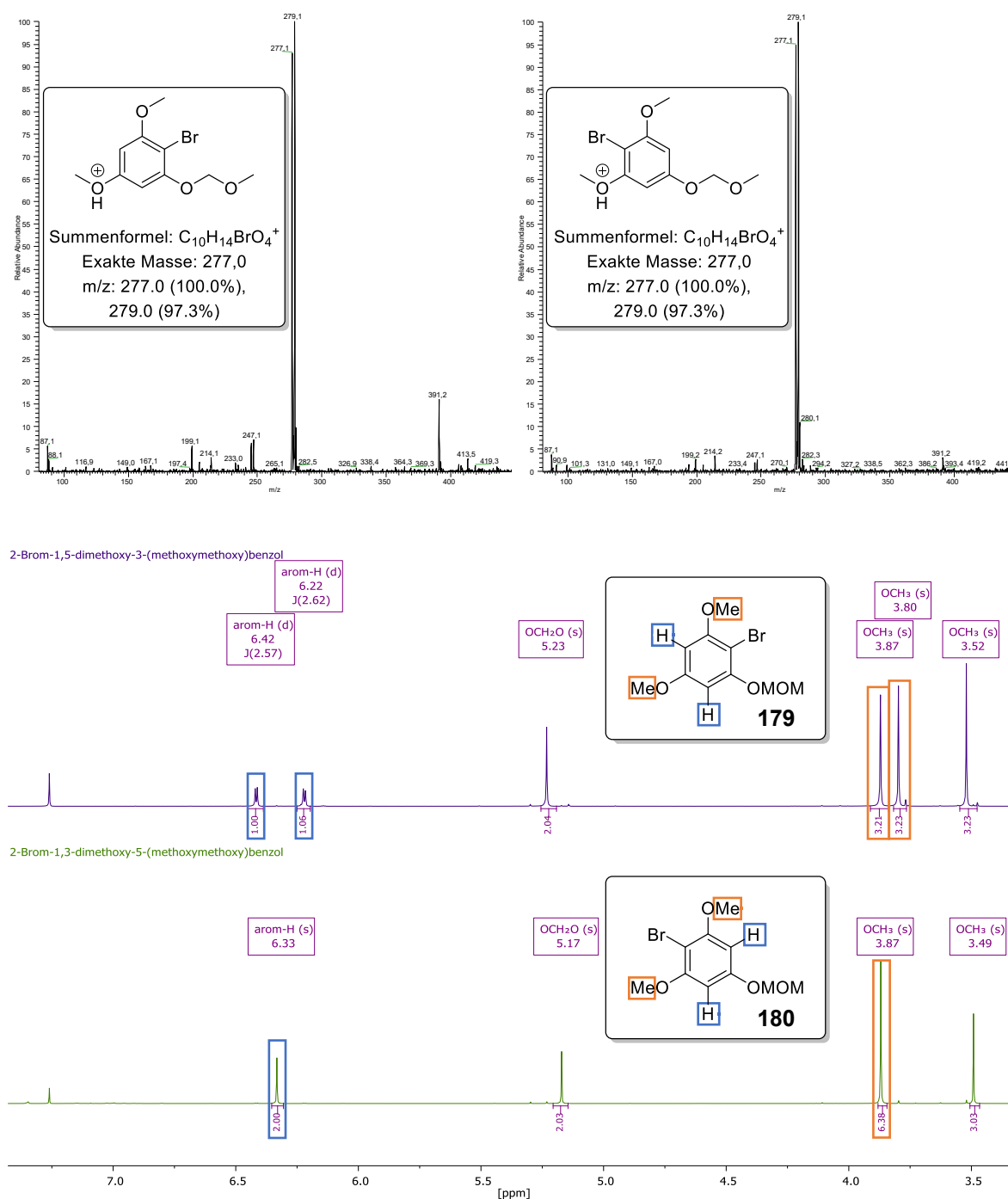
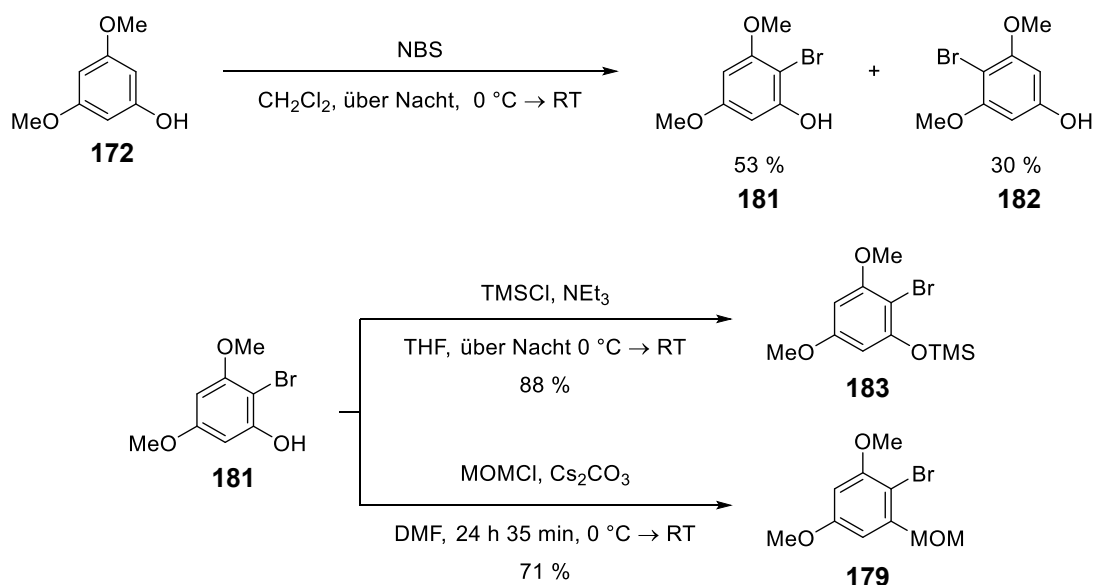


Abbildung 15. Produkte der Umsetzung von 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**169**) mit dem TMS-geschütztem Propargylbromid **177**, ESI-Spektren (oben) sowie ¹H-NMR-Spektren (300 MHz, CDCl₃) (unten).

Um den Aromaten besser lithieren zu können und die Regioselektivität der Lithiierung zu steuern, wurde 3,5-Dimethoxyphenol (**172**) nach einer literaturbekannten Vorschrift von STOLTZ *et al.*^[89] mit *N*-Bromsuccinimid bromiert. Erhalten wurde als Hauptprodukt mit 53 % (Lit. 67 %) 2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) und als Nebenprodukt (30 %) das Regioisomer 4-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**182**). Im Anschluss wurde das Bromphenol **181** TMS- sowie MOM-geschützt. Bei der säulenchromatographischen

Aufarbeitung des Ansatzes der TMS-Schätzung stellte sich heraus, dass das TMS-geschützte Bromphenol **183** nicht stabil auf Kieselgel ist und es auf dem sauren Kieselgel zur Abspaltung der TMS-Schutzgruppe kommt. Deshalb wurde die Reaktion erneut durchgeführt und das TMS-geschützte Bromphenol **183** ohne weitere säulenchromatographische Aufreinigung mit 88 % Ausbeute erhalten. Bei einer Wiederholung des Ansatzes wurde die säulenchromatographische Aufreinigung an Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) durchgeführt. Aber auch dies führte zur vollständigen Abspaltung der TMS-Schutzgruppe. Ebenso zeigten 2D-DC-Versuche eine Entschätzung des TMS-geschützten Bromphenols **183** auf deaktivierten Kieselgel-DC-Platten.^c Die destillative Aufreinigung des Rohproduktes wurde nicht getestet.

Da bei der zuvor durchgeführten MOM-Schätzung des Phenols **172** die beste Ausbeute mit Caesiumcarbonat als Base in DMF erzielt werden konnten (Schema 42), wurde diese Reaktionsbedingungen auch bei der MOM-Schätzung des Bromphenols **181** eingesetzt. So konnte das geschützte Phenol **179** mit 71 % Ausbeute isoliert werden (Schema 45).

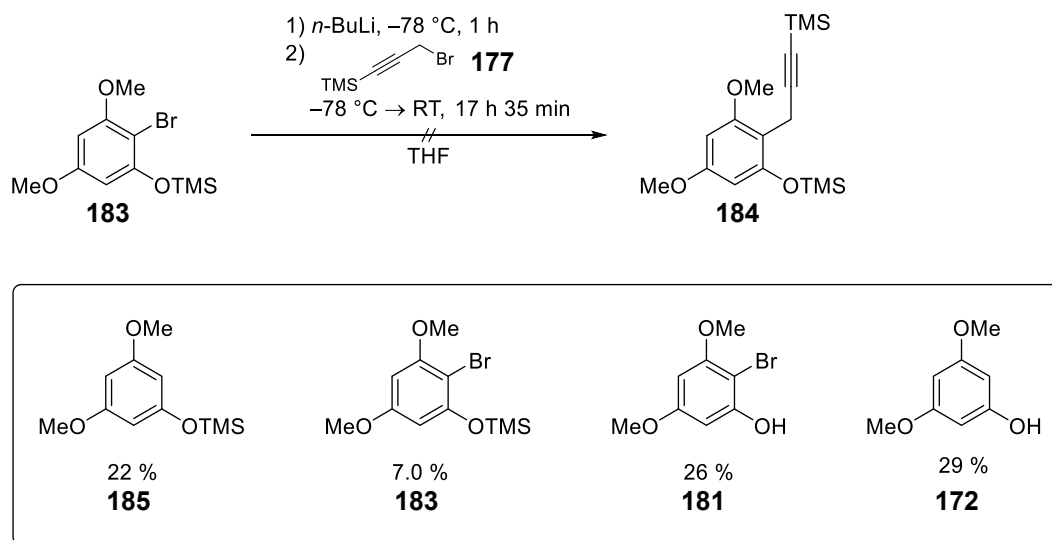


Schema 45. Bromierung von 3,5-Dimethoxyphenol (**172**) mit NBS sowie TMS- und MOM-Schätzung des Bromphenols **181**.

Die anschließende Umsetzung des TMS-geschützten Phenols **183** mit dem TMS-geschützten Propargylbromid **177** bei –78 °C bis RT lieferte jedoch wieder nicht das gewünschte Produkt **184** (Schema 46). Stattdessen konnte nach säulenchromatographischer

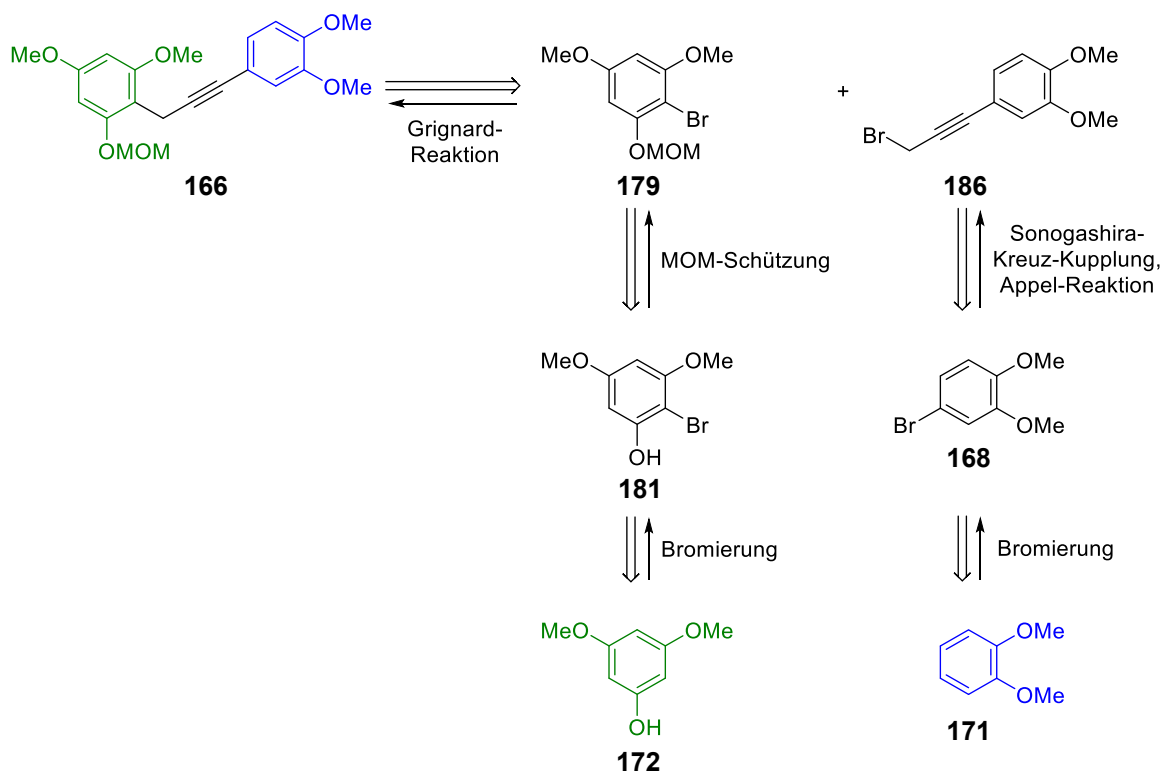
^c Zur Deaktivierung der Kieselgel-DC-Platten wurden diese zuerst mit dem Laufmittel inklusive einem Zusatz von Triethylamin behandelt. Danach wurde die Probe aufgetragen und die Dünnschichtchromatographie im Laufmittel (Hexan/EtOAc) durchgeführt.

Aufreinigung des Edukts **183** zu 7.0 % zurückgehalten werden sowie nach der ^1H -NMR-spektroskopischen-Analyse, das nicht-bromierte TMS-geschützte Phenol **185** mit 22 %, das bromierte nicht-TMS-geschützte Phenol **181** mit 26 %, sowie das Phenol **172** mit 29 %.



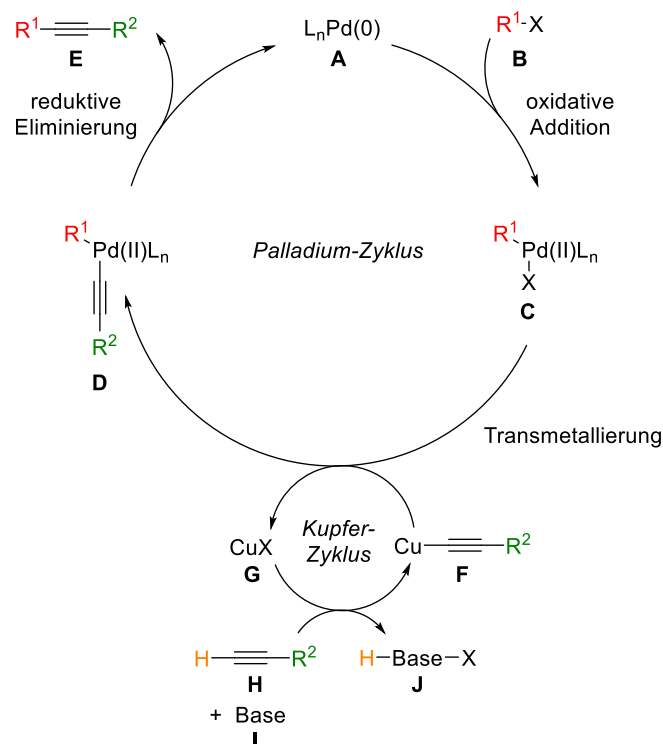
Schema 46. Produkte der Umsetzung des TMS-geschützten und bromierten Phenols **183** mit dem TMS-geschützten Propargylbromid **177**.

Da keine erfolgreiche Schutzgruppenstrategie für die Synthese des Alkins gefunden werden konnte, wurde die Syntheseroute abgeändert und die Sonogashira-Kreuz-Kupplung in der Synthesesequenz vorgezogen (Schema 47).



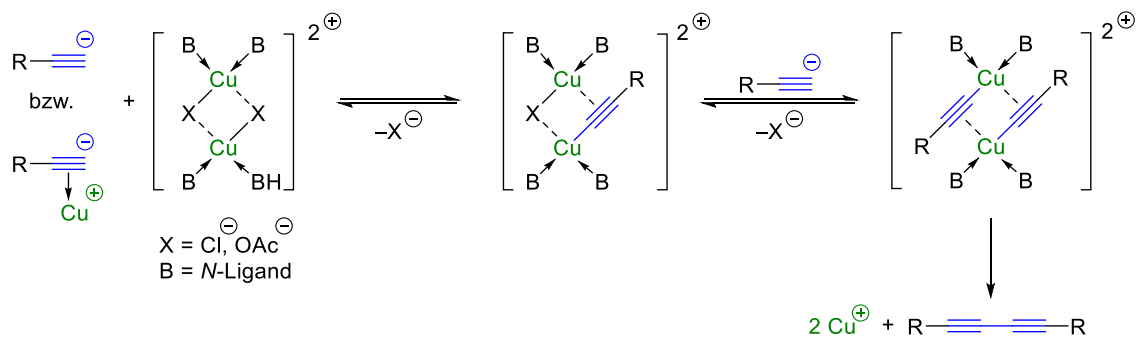
Schema 47. Abgeänderte Synthesesequenz zur Synthese des 1,3-Diarylpropins **166**.

Die Sonogashira-Kreuz-Kupplung verläuft über eine oxidative-Additions-Transmetallierungs-reduktive-Eliminierungs-Kaskade (Schema 48).^[90, 91] Im ersten Schritt erfolgt die oxidative Addition des Arylhalogenids **B** an den Palladium(0)-Katalysator **A**. Im Kupfer-Zyklus wird das Alkin **H** durch die Base **I** (meist eine Aminbase) terminal deprotoniert und es kommt zur Bildung eines Kupfer(I)acetylids **F**. Das Kupfer(I)acetylid **F** wird dann im Transmetallierungs-Schritt unter Abspaltung eines Kupfer(I)halogenids **G** auf den Palladium(II)-Katalysator **C** übertragen. Der letzte Schritt ist die reduktive Eliminierung des Palladium(II)-Katalysators **D** unter Freisetzung des Alkins **E** und des Palladium(0)-Katalysators **A**. Als Nebenreaktion kann bei der Sonogashira-Kreuz-Kupplung die sogenannte Glaser-Kupplung stattfinden, wobei Kupfer-katalysiert 1,3-Diine entstehen.^[92] Um dies zu vermeiden, wurden eine Vielzahl von modifizierten Kupfer-freien Sonogashira-Kreuz-Kupplung entwickelt.^[93, 94] Die Glaser-Kupplung kann aber auch durch das Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre und die Verwendung von entgastem Lösungsmittel unterdrückt werden.



Schema 48. Mechanismus der Sonogashira-Kreuz-Kupplung.^[90]

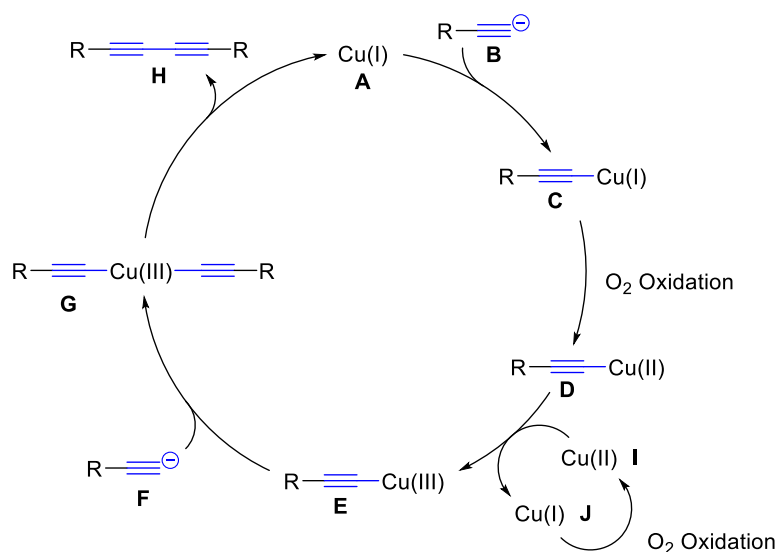
Der komplexe Mechanismus der Glaser-Kupplung ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. BOHLMANN *et al.*^[95] präsentierten 1964 einen mechanistischen Vorschlag, der bis heute größtenteils akzeptiert wird.^[96, 97] In dem vorgeschlagen Mechanismus wird das 1,3-Diin aus einem zweikernigen Kupfer(II)acetylid-Komplex durch eine reduktive Eliminierung erhalten (Schema 49). Vernachlässigt wird in dem Mechanismus von BOHLMANN *et al.* jedoch der entscheidende Oxidations-Schritt von Cu(I) zu Cu(II), der zum Schließen des Katalysezykluses notwendig wäre.



Schema 49. Mechanismus der Glaser-Kupplung von BOHLMANN *et al.*^[95]

2013 veröffentlichten VILHELMSSEN *et al.* einen Reaktionsmechanismus der Glaser-Hay-Kupplung unter Zuhilfenahme von ¹³C-NMR-spektroskopischen- und UV/Vis-Messungen (Schema 50).^[98] Bei der Hay-Variante der Glaser-Kupplung wird TMEDA als bidentater

N-Ligand und Kupfer(I)chlorid als Katalysator eingesetzt.^[99, 100] In dem von VILHELMESEN *et al.* vorgeschlagene Mechanismus wird das im ersten Schritt aus einer Cu(I)-Spezies **A** und einem deprotonierten Alkin **B** gebildete Cu(I)-Acetylid **C** zu einem Cu(II)-Acetylid **D** oxidiert. Anschließend disproportioniert diese Cu(II)-Verbindung **D** mit einer anderen Cu(II)-Spezies **I** und erzeugt so eine Cu(III)-Spezies **E** sowie eine Cu(I)-Spezies **J**. An die Cu(III)-Verbindung **E** koordiniert dann ein weiteres Acetylid **F**. Anschließend wird das Diin **H** sowie die Cu(I)-Spezies **A** in einer reduktiven Eliminierung freigesetzt und der Katalysezyklus ist geschlossen.

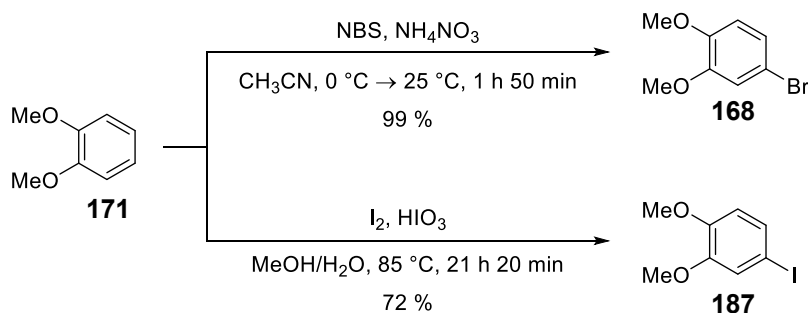


Schema 50. Vorgeschlagener Mechanismus der Glaser-Hay-Kupplung von VILHELMESEN *et al.*^[98]

Als Edukt für die Sonogashira-Kreuz-Kupplung musste zuerst 1,2-Dimethoxybenzol (**171**) bromiert werden. Diese literaturbekannte Reaktion mit *N*-Bromsuccinimid als Bromierungs-Reagenz und katalytischen Mengen Ammoniumnitrat gelang in kurzer Zeit (1 h 50 min) mit quantitativer Ausbeute (Schema 51).^[101] Vermutlich hätte die Reaktion früher abgebrochen werden können, jedoch besitzen das Edukt **171** sowie das bromierte Produkt **168** in gängigen Eluenten-Gemischen denselben Retentionsfaktor, was ein Bestimmen des Reaktionsendes per DC erschwert.

Aryliodide lassen sich häufig unter milderen Reaktionsbedingungen und kürzeren Reaktionszeiten in Sonogashira-Kreuz-Kupplungen mit Alkinen verknüpfen als die entsprechenden Arylbromide. Deshalb wurde versucht, das 1,2-Dimethoxybenzol (**171**) nach einer literaturbekannten Vorschrift von DOYE *et al.* mit Iod (0.4 eq) und Iodsäure (0.2 eq) in einer elektrophilen aromatischen Substitution zu iodieren (Schema 51).^[102] Es stellte sich heraus, dass Veratrol (**171**) und das Aryliodid **187** in gängigen Eluenten-

Gemischen denselben Retentionsfaktor besitzen. Aus diesem Grund sind Edukt **171** und Produkt **187** nicht durch säulenchromatographische Reinigung trennbar. Mithilfe des ^1H -NMR-Spektrums des Gemisches konnte berechnet werden, dass dieses 72 % des gewünschten 4-Iod-1,2-dimethoxybenzols (**187**) sowie 9.6 % des Edukts 1,2-Dimethoxybenzol (**171**) enthielt. Das nicht iodierte Edukt **171** sollte jedoch in der folgenden Sonogashira-Kreuz-Kupplung nicht stören, da es nicht umgesetzt werden kann. Die in der Literatur angegebene Ausbeute von 92 % konnte nicht erreicht werden.^[102]



Schema 51. Darstellung der für die Sonogashira-Kreuz-Kupplung benötigten Arylhalogenide **168** und **187**.

Das erhaltene 4-Brom-1,2-dimethoxybenzol (**168**) wurde ohne weitere Aufreinigung in der nachfolgenden Sonogashira-Kreuz-Kupplung eingesetzt (Tabelle 4). Im ersten Versuch wurde dazu in Anlehnung an die Literaturvorschrift von BALAMURUGAN *et al.*^[103] das Brombenzol **168** (1.2 eq) mit 4 Mol% Kupfer(I)iodid und 2 Mol% Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) versetzt und 45 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Propargylalkohol (**188**) (1.0 eq) zugegeben und die Lösung 20 h 50 min bei RT gerührt. Da nach dieser Zeit per DC keine Produktbildung festgestellt werden konnte, wurde im Stickstoff-Gegenstrom ein Rückflusskühler aufgesetzt und die Lösung für insgesamt 9 h 15 min zum Rückfluss erhitzt und über Nacht bei RT weitergerührt. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung wurde das bromierte Edukt **168** zu 75 % zurückerhalten und das erwartete Kupplungs-Produkt **189** mit nur 16 % Ausbeute isoliert (Tabelle 4, Eintrag 1).

In einem zweiten Ansatz wurden das Brombenzol **168** und Propargylalkohol (**188**) im Verhältnis 1:1 eingesetzt, um das Ende der Reaktion durch den vollständigen Verbrauch des Brombenzols **168** feststellen zu können. Die Reaktionslösung wurde nach der Zugabe von Propargylalkohol (**188**) über mehrere Tage zum Rückfluss erhitzt. DC-Kontrollen zeigten bis zum Abbruch der Reaktion noch das Vorhandensein von Brombenzol **168** in der Reaktionslösung. Deshalb wurden dreimal je weitere 0.19 eq Propargylalkohol (**188**)

zugegeben. Nach insgesamt 4 d Reaktionszeit wurde die Reaktion, trotz laut DC noch vorhandenem Brombenzol **168**, abgebrochen. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung wurde das Edukt **168** zu 66 % zurückgewonnen sowie das erwartete Kupplungs-Produkt **189** mit nur 18 % erhalten (Eintrag 2).

Dass trotz verlängerter Reaktionszeit und höheren Temperaturen die Ausbeute nur unwesentlich gesteigert werden konnte, liegt möglicherweise unter anderem an dem teilweise zersetzten Palladium(0)-Katalysator. Das $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des Palladium(0)-Katalysators, das nach dem zweiten Versuch gemessen wurde, zeigt drei intensive Phosphor-Signale (Abbildung 16, oben). Für den reinen Katalysator würde ein Signal im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum erwartet werden. Aber auch bei einer neuen Charge des Palladium(0)-Katalysators, der ab dem dritten Ansatz (ab der zweiten Zugabe) eingesetzt wurde, sind zwei Signale im $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum zu sehen (Abbildung 16, unten).

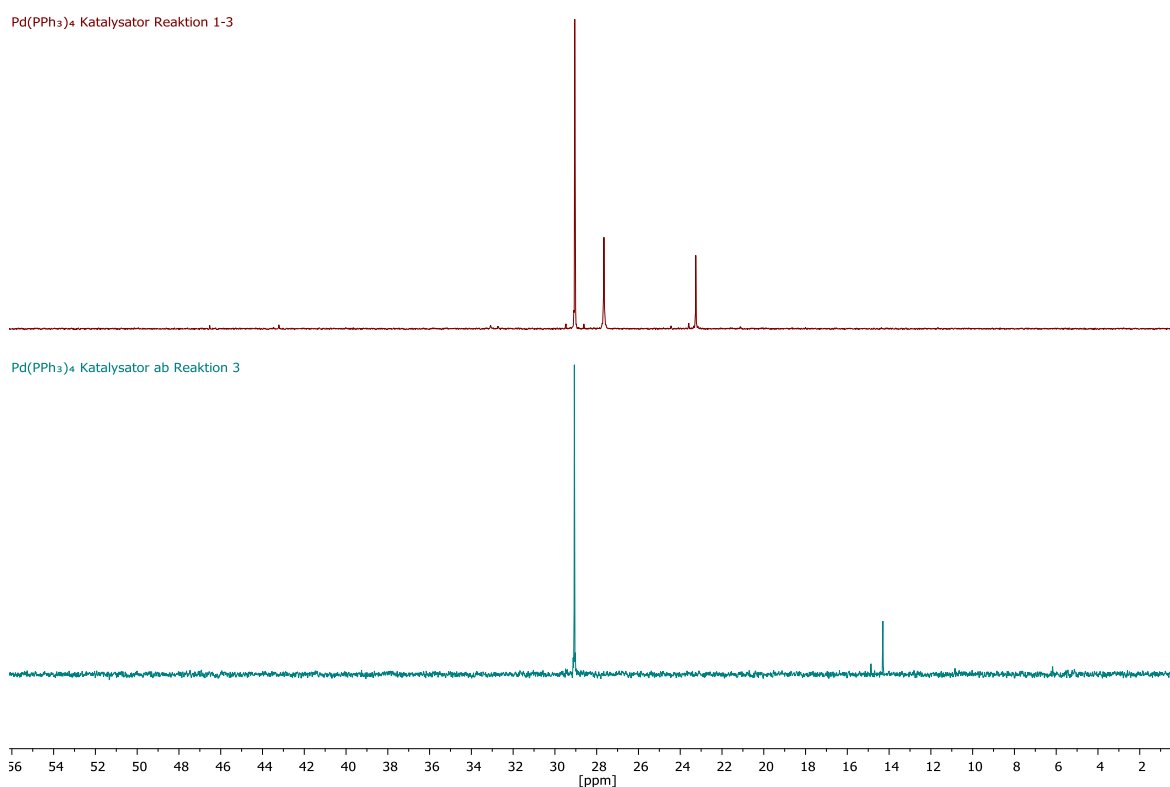


Abbildung 16. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -NMR-Spektrum des verwendeten Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) Katalysators, oben alte und unten neue Charge des Palladium(0)-Katalysators.

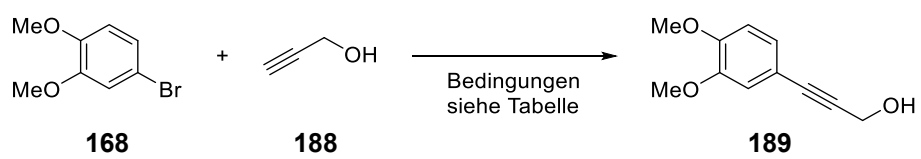
In einem dritten Versuch wurde die Reaktionslösung nach der Zugabe von Propargylalkohol (**188**) für 22 h 30 min zum Rückfluss erhitzt. Da nach dieser Zeit kein Umsatz erkennbar war, wurden weitere 4 Mol% Kupfer(I)iodid und 2 Mol% einer anderen

Charge Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) zugegeben und die Lösung 5 d zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden weitere 0.35 eq Propargylalkohol (**188**) zugegeben. Trotz laut DC noch vorhandenem Brombenzol wurde die Reaktion nach 4 h 45 min abgebrochen. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung wurde das bromierte Edukt **168** zu 34 % und das erwartete Kupplungs-Produkt **189** mit nur 16 % erhalten (Tabelle 4, Eintrag 3).

In einem vierten Ansatz konnte das Kupplungs-Produkt **189** mit 20 % erhalten werden, sowie das Edukt zu 39 % (Eintrag 4). In einem fünften Versuch mit dem lagerungsstabileren Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid als Katalysator, Triethylamin als Base und THF als Lösungsmittel wurde das Kupplungs-Produkt **189** nur mit 8.9 % Ausbeute (verunreinigt) isoliert sowie das bromierte Edukt **168** zu 74 % zurückgewonnen (Eintrag 5).

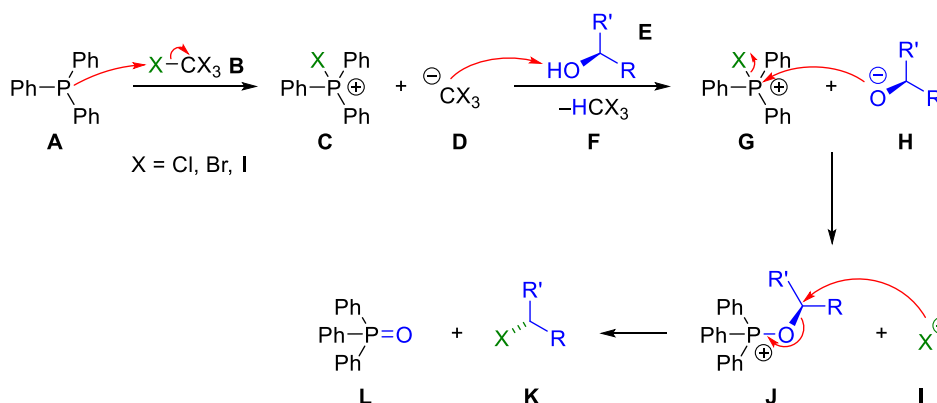
Die Ursache für die schlechten Ausbeuten ist der im Lösungsmittel und den Edukten enthaltene Sauerstoff. Dieser oxidiert das Cu^+ zu Cu^{2+} , wodurch kein Kupfer(I)-acetylid mehr gebildet werden kann. Als Nebenreaktion findet die sogenannte Glaser-Kupplung statt. Im sechsten Ansatz unter Stickstoff mit trockenem und entgasten THF als Lösungsmittel und DBU als Base konnte das Kupplungs-Produkt **189** mit 71 % erhalten werden und 15 % des bromierten Edukts **168** wurden zurückgewonnen (Eintrag 5). Das Lösungsmittel wurde dabei mittels „Freeze-Pump-Thaw“-Technik entgast. Bei der Wiederholung des Versuches (7), bei der direkt zum Rückfluss erhitzt und nach einem Tag 0.4 eq DBU und Propargylalkohol (**188**) zugegeben wurden, konnte die Ausbeute auf 76 % gesteigert werden (2 d Reaktionszeit). Dabei wurde neben der Verwendung des trockenen und entgasten THFs zusätzlich noch nach der Zugabe von Brombenzol **168**, DBU und Propargylalkohol (**188**), sowie nach der Zugabe der Katalysatoren unter Rühren Argon durch die Lösung geleitet, bevor die Lösung zum Rückfluss erhitzt wurde. Bei einer weiteren Wiederholung (Eintrag 8), bei der die Entgasung der Reaktionslösung mit Argon im Ultraschallbad stattfand, konnte nur eine Ausbeute von 66 % erzielt werden. In diesem Ansatz wurde jedoch die Palladium-Katalysator-Menge halbiert auf 1 Mol% sowie auch die Reaktionszeit auf 1 d verkürzt. Insgesamt zeigt sich die Sonogashira-Kreuz-Kupplung als sehr empfindliche Reaktion, die ein Arbeiten unter striktem Sauerstoff-Ausschluss erfordert. Ob dabei als Inertgas Stickstoff oder Argon verwendet wird, zeigte keinen erkennbaren Einfluss auf die Ausbeute. Dementgegen hat eine Entgasung des Lösungsmittels einen starken Effekt (Eintrag 1-5 vs. 6-8).

Tabelle 4. Versuche zur Sonogashira-Kreuz-Kupplung mit Brombenzol **168** und Propargylalkohol (**188**).

						
	Katalysatoren	Base	LM	Temperatur und Reaktionszeit	Ausbeute Alkin 189	zurückgewonnenes Edukt 168
1	CuI (2 Mol%) Pd(PPh ₃) ₄ (4 Mol%)	NEt ₃	NEt ₃	35 h 20 min RT, 9 h 15 min Reflux	16 %	75 %
2	CuI (2 Mol%) Pd(PPh ₃) ₄ (4 Mol%) ^a	NEt ₃	NEt ₃	96 h 25 min RT, 31 h 10 min Reflux	18 %	66 %
3	CuI (2 Mol%) Pd(PPh ₃) ₄ (4 Mol%) ^{b, c}	NEt ₃	NEt ₃	6 d Reflux	16 %	34 %
4	CuI (2 Mol%) Pd(PPh ₃) ₄ (4 Mol%) ^d	NEt ₃	NEt ₃	57 h 15 min RT, 13 h 25 min Reflux	20 %	39 %
5	CuI (2 Mol%) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (4 Mol%) ^d	NEt ₃	THF	2 h 40 min 40 °C, 44 h 40 min Reflux	8.9 %	74 %
6	CuI (2 Mol%) Pd(PPh ₃) ₄ (4 Mol%)	DBU	THF ^e	85 h 50 min RT, 6 h 10 min Reflux	71 %	15 %
7	CuI (2 Mol%) Pd(PPh ₃) ₄ (4 Mol%) ^f	DBU	THF ^{e, g}	2 d Reflux	76 %	5.1 %
8	CuI (1 Mol%) Pd(PPh ₃) ₄ (4 Mol%)	DBU	THF ^{e, h}	20 h Reflux	66 %	16 %

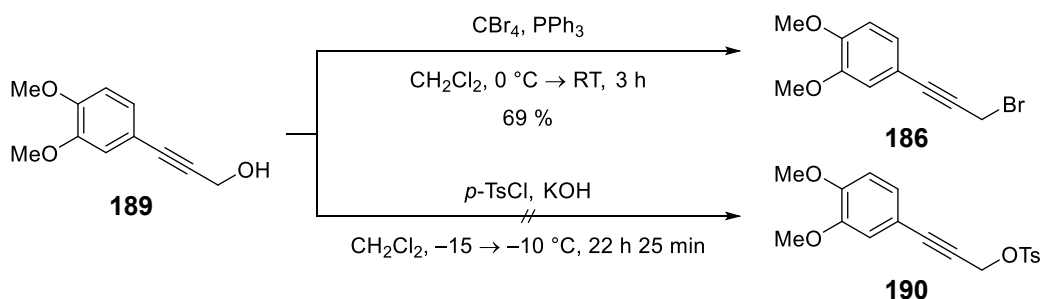
^a erneute Zugabe von Propargylalkohol (**188**) nach 44 h 05 min und 67 h 55 min; ^b erneute Zugabe des Kat. nach 22 h 30 min und Propargylalkohol (**188**) nach 5 d; ^c neue Charge Pd(PPh₃)₄; ^d erneute Zugabe des Kat., Base und Propargylalkohol (**188**) nach 22 h 25 min (Versuch 4) bzw. 27 h (Versuch 5); ^e THF entgast; ^f erneute Zugabe von DBU und Propargylalkohol (**188**) nach 1 d; ^g Argon vor dem Erhitzen durch die Edukt-/Reaktionslösung geleitet; ^h Edukte im Ultraschallbad durch Einleiten von Argon entgast

Im letzten Schritt vor der C-C-Verknüpfung wurde der Propargylalkohol **189** in das Bromid **186** überführt. Dies gelang mithilfe der Appel-Reaktion^[104] mit 69 % Ausbeute (Schema 53). Der Mechanismus ist in Schema 52 dargestellt. Für die Reaktion notwendig sind ein primärer oder sekundärer Alkohol **F**, Triphenylphosphan **A** und ein Tetrahalogenkohlenstoff **B** wie z. B. Tetrabrommethan. Im ersten Schritt wird durch das freie Elektronenpaar am Triphenylphosphan **A** ein Halogen-Atom vom Tetrahalogenkohlenstoff **B** abstrahiert. Das dadurch entstehende Carbanion **D** deprotoniert den Alkohol **E**, der dann unter Verdrängung des Halogen-Atoms den positiv geladenen quartären Phosphor **G** angreift. Im letzten Schritt kommt es zum Rückseitenangriff (Inversion, S_N2) des zuvor freigewordenen Halogen-Atoms **I** unter Freisetzung von Triphenylphosphanoxid **L** und dem gewünschten Alkylhalogenid **K**.



Schema 52. Mechanismus der Appel-Reaktion.^[104]

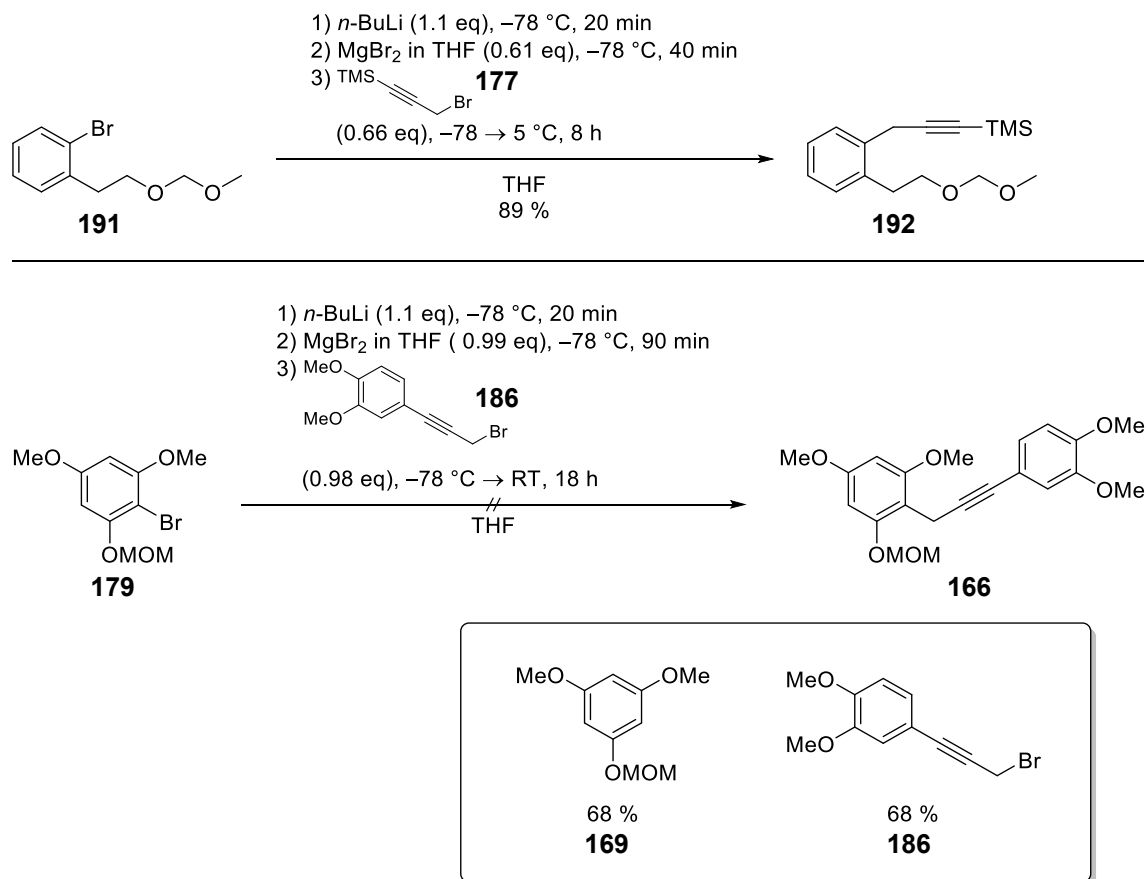
Des Weiteren wurde versucht, den Propargylalkohol **189** zu tosylieren, um eine bessere Abgangsgruppe zu erzeugen. Dazu wurde der Alkohol **189** mit Kaliumhydroxid als Base und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid umgesetzt (Schema 53). Dies schlug allerdings in zwei Ansätzen fehl, vermutlich wurde das Tosylat als Abgangsgruppe schon bei der Aufarbeitung abgespalten. Das nach der wässrigen Aufarbeitung erhaltene gelbe Öl färbte sich nach kurzer Zeit bei moderater thermischer Belastung ($\leq 40\text{ °C}$) schwarz, was auf eine Zersetzung des Produktes hindeutet.



Schema 53. Darstellung des Propargylbromids **186** durch eine Appel-Reaktion (oben) und versuchte Tosylierung des Propargylalkohols **189**.

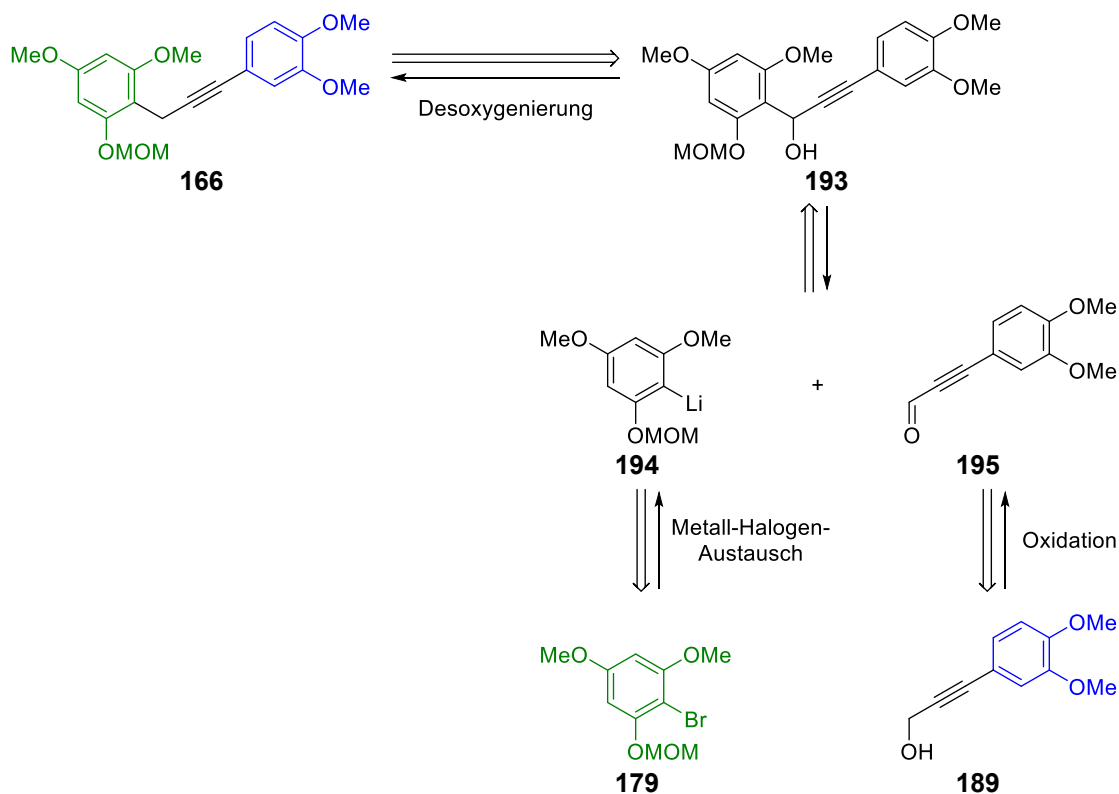
Ein weiterer Versuch zur C-C-Knüpfung wurde basierend auf einer Vorschrift von GILBERTSON *et al.*^[105] durchgeführt (Schema 54). Dabei wird das Brombenzol **179** mit *n*-BuLi, Magnesium(II)bromid und dem Propargylbromid **186** umgesetzt (Schema 54). Jedoch wurden nicht wie von GILBERTSON *et al.* 0.61 eq Magnesium(II)bromid und 0.66 eq des Propargylbromids eingesetzt, sondern 0.99 bzw. 0.98 eq GILBERTSON *et al.* beschreiben in ihrer Veröffentlichung jedoch nicht den Zweck des Magnesium(II)bromids. Möglicherweise soll es verhindern, dass die MOM-Gruppe an die lithiierte Spezies koordiniert. Andererseits ist auch die Bildung einer Grignard-Spezies denkbar. Das

gewünschte Alkin **166** konnte jedoch nicht erhalten werden. Stattdessen wurde das debromierte Phenol **169** (68 %) und das Edukt-Propargylbromid **186** (68 %) isoliert.



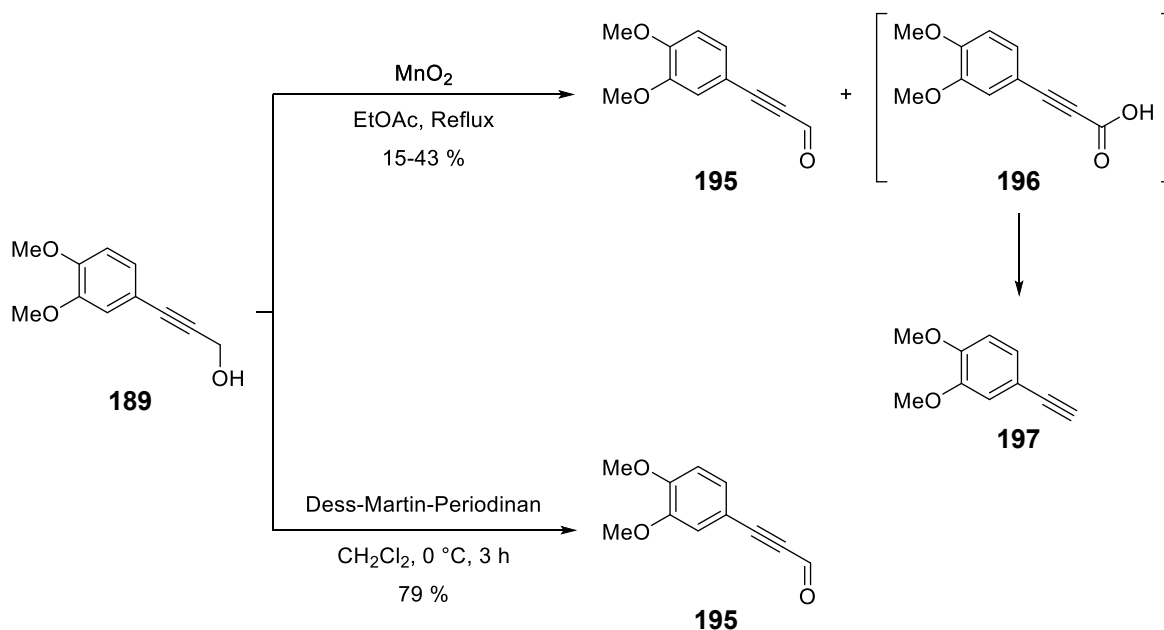
Schema 54. Reaktion von GILBERTSON *et al.*^[105] (oben) und eine in Anlehnung daran durchgeführte Reaktion (unten).

Da im Rahmen der beschriebenen Untersuchungen keine zufriedenstellende Möglichkeit für eine C-C-Verknüpfung zu finden war, wurde nach einer weiteren alternativen Reaktion zur C-C-Verknüpfung gesucht und die Synthesesequenz angepasst (Schema 55). Ein weiterer Zugang zum Alkin **166** könnte durch die Reaktion des Aldehyds **195** mit dem lithiierten Aromaten **194** geschaffen werden. Der dabei entstehende Alkohol **193** würde anschließend desoxygeniert und so das Alkin **166** erhalten werden. Das Alkinal **195** ließe sich durch Oxidation des Propargylalkohols **189** darstellen. Zur Darstellung des Alkinals **195** werden ebenso viele Schritte benötigt wie zur Synthese des Propargylbromids **186**. Im Vergleich zu dem zuvor dargestellten Zugang zum Alkin **166** (Schema 47) käme durch die Desoxygenierung des Alkohols **193** eine weitere Stufe hinzu.



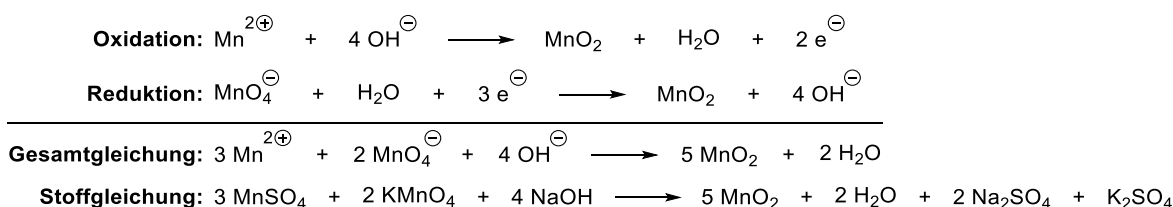
Schema 55. Retrosynthetischer Ansatz: Zugang zum C-C-Kupplungsprodukt **166** durch Desoxygenierung des Propargylalkohols **193**.

Zur Oxidation des Propargylalkohols **189** zum Alkinal **195** wurden zwei Methoden getestet, zum einen die Oxidation mit Mangan(IV)oxid und zum anderen mit Dess-Martin-Periodinan (Schema 56).



Schema 56. Oxidation des Propargylalkohols **189** zum Alkinal **195**.

Im ersten Versuch wurde zur Oxidation des Propargylalkohols **189** 5 eq Mangan(IV)oxid^f verwendet. Nach 7 h Erhitzen unter Rückfluss zeigte sich jedoch kein Umsatz. Deshalb wurden weitere 5 eq des Mangan(IV)oxids^f zugegeben und 15 h bei RT weitergerührt. Da weiterhin kein Umsatz erkennbar war, wurden weitere 10 eq Mangan(IV)oxid^f zugegeben und 5 h 40 min zum Rückfluss erhitzt sowie 17 h bei RT gerührt. Da das verwendete Mangan(IV)oxid keine Aktivität zeigte, wurde frisches, „aktiviertes“ Mangan(IV)oxid nach einer Vorschrift von ATTENBURROW *et al.* hergestellt.^[106] Dazu wurden Mangan(II)sulfat, 40%ige Natriumhydroxid-Lösung und Kaliumpermanganat(VII) zusammen erhitzt und in einer Redox-Komproportionierungs-Reaktion Mangan(IV)oxid erhalten (Schema 57), welches über Nacht im Trockenschrank bei 120 °C getrocknet wurde.



Schema 57. Redox-Komproportionierungs-Reaktion von Mangan(II)sulfat und Kaliumpermanganat(VII) zu Mangan(IV)oxid.

Von dem getrockneten, „frischen“ Mangan(IV)oxid wurden anschließend 5 eq in die Reaktion gegeben und die Reaktionslösung weitere 6 h zum Rückfluss erhitzt. Bereits nach 1 h war per DC ein deutlicher Umsatz erkennbar. 43 % des gewünschten Aldehyds **195** sowie 40 % des Edukts konnten nach der säulenchromatographischen Aufreinigung isoliert werden.

Bei der Wiederholung des Ansatzes mit ebenfalls „frisch“ hergestelltem Mangan(IV)oxid konnten allerdings nur 15 % des gewünschten Aldehyds **195** erhalten werden. 32 % des Edukt-Alkohols **189** konnten zurückgewonnen werden. Zu 21 % wurde ein Nebenprodukt isoliert, welches mittels NMR-Methoden und EI-Messung (Abbildung 17) als 3,4-Dimethoxyphenylacetylen (**197**) identifiziert werden konnte. Die Bildung des Phenylacetylens **197** lässt sich durch die Überoxidation des Aldehyds **195** zur Phenylpropionsäure **196** und anschließender Decarboxylierung erklären. Ursachen für die Überoxidation zur Carbonsäure **196** könnte z. B. nicht vollständig herausgewaschenes Kaliumpermanganat(VII) bei der Herstellung des Mangan(IV)oxids gewesen sein. Das

^f Sigma-Aldrich, „Mangan(IV)oxid, ReagentPlus®, 60-230 Mesh, ≥99 %“.

Kaliumpermanganat(VII) könnte den Aldehyd **195** in Gegenwart von Wasser zur Carbonsäure **196** oxidiert haben.

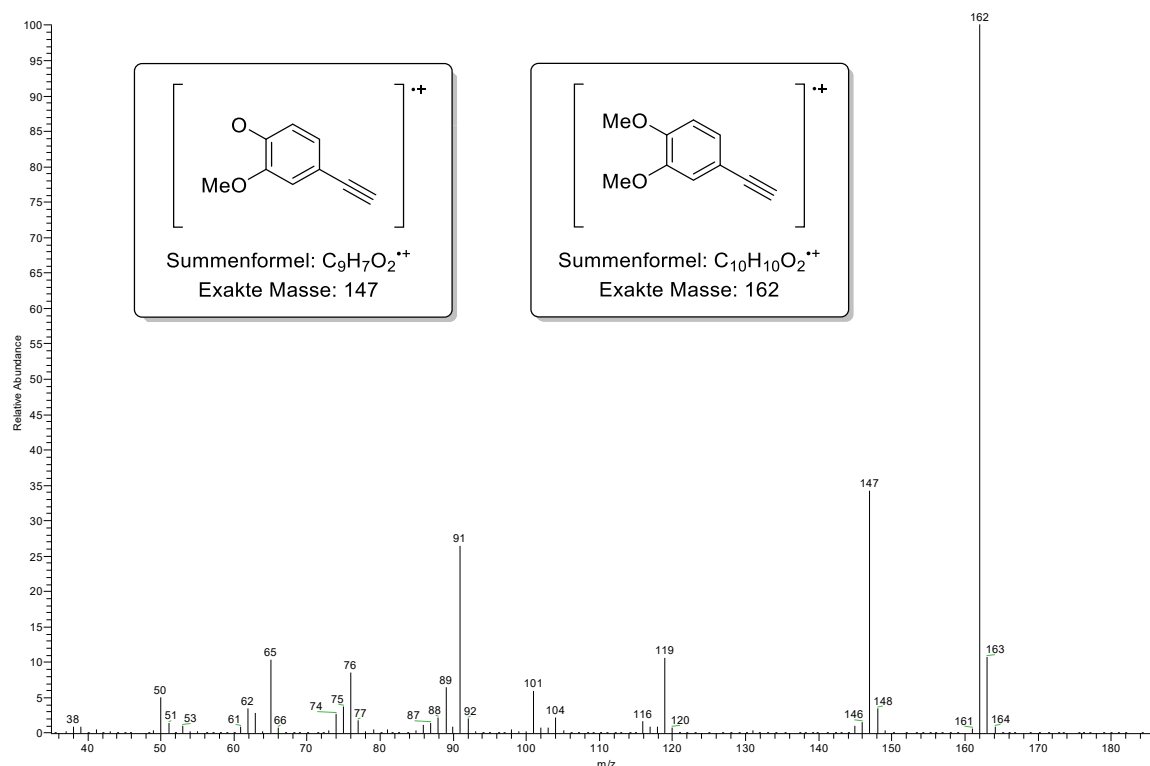
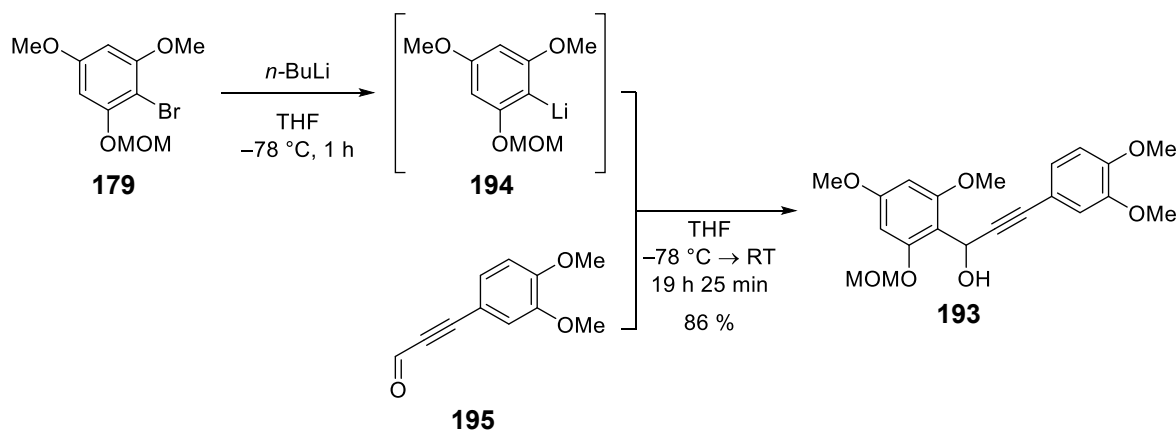


Abbildung 17. EI-Spektrum des Nebenproduktes 3,4-Dimethoxyphenylacetylen (**197**).

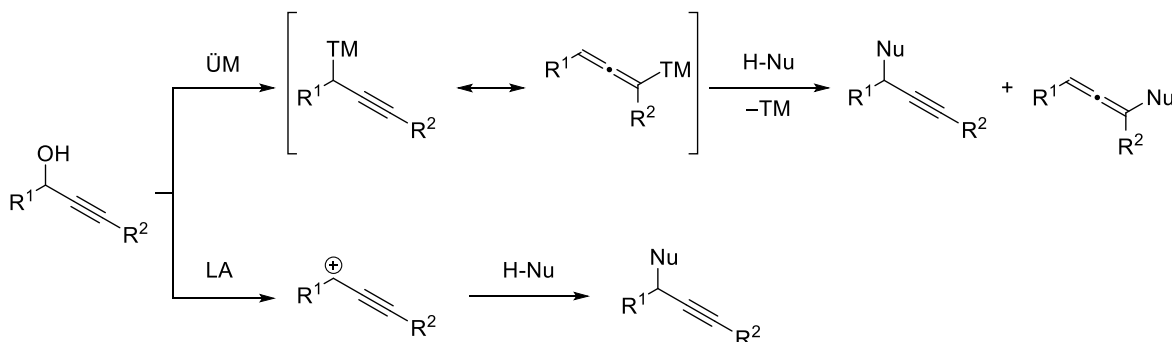
Alternativ wurde Dess-Martin-Periodinan als Oxidationsmittel getestet (Schema 56). Damit konnte der Alkohol **189** in nur 3 h bei 0 °C zum Aldehyd **195** mit einer guten Ausbeute von 79 % oxidiert werden.

Anschließend wurde zur C-C-Knüpfung das Brombenzol **179** mit *n*-BuLi bei –78 °C lithiiert und mit dem Alkinal **195** umgesetzt (Schema 58). So konnte der Alkohol **193** mit einer Ausbeute von bis zu 86 % isoliert werden.



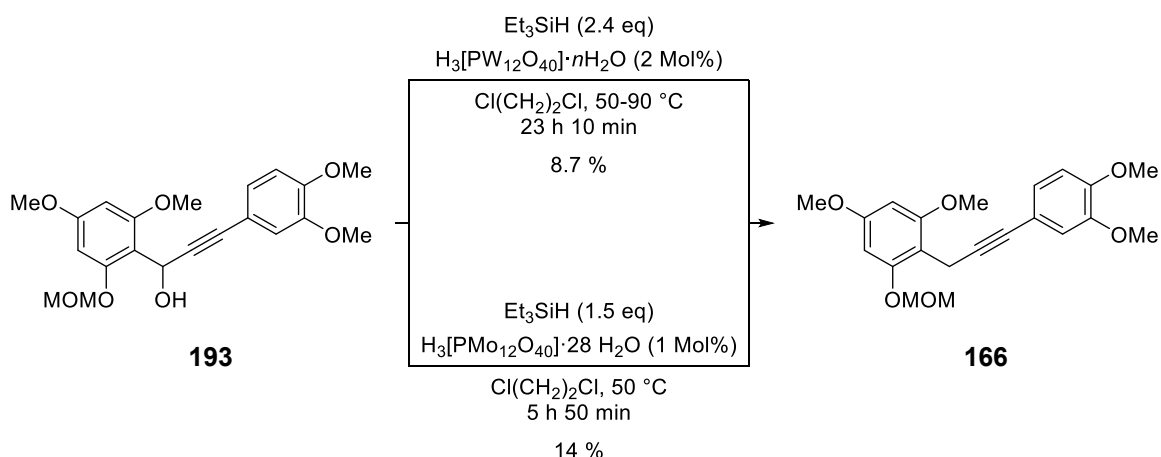
Schema 58. C-C-Knüpfung durch nukleophile Addition des lithiierten Aromaten **194** an den Aldehyd **195**.

Die selektive Substitutions-Reaktion von Propargylalkoholen gelingt meist nicht ohne Probleme.^[107] Bei der Verwendung von Übergangsmetallkatalysatoren besteht die Möglichkeit, dass bei der nukleophilen Substitution von Propargylalkoholen Regioisomeren-Gemische entstehen können. Erklären lässt sich dies über intermediär entstehende Metall-Allene (Schema 59). Werden dagegen Lewis- oder Brønsted-Säuren genutzt, so führt dies dagegen zur Erzeugen eines intermediären Kations, welches dann nukleophil angegriffen wird.^[107]



Schema 59. Übergangsmetall (TM) oder Lewis-Säuren (LA) katalysierte propargyliche Substitution.^[107]

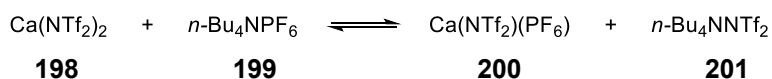
AKAI *et al.* nutzten zur Propargylalkohol-Desoxygenierung katalytische Mengen von Heteropolysäuren in Kombination mit Triethylsilan als Reduktionsmittel.^[108] Sie führten ein Screening verschiedener Heteropolysäuren durch und fanden heraus, dass eine Desoxygenierung von sekundären Propargylalkoholen sowohl mit Molybdatophosphorsäure als auch mit Wolframatophosphorsäure in Kombination mit Triethylsilan unter milden Bedingungen (50 °C), mit kurzen Reaktionszeiten (<2 h) und guten Ausbeuten möglich ist (Tabelle 5). AKAI *et al.* beobachteten unter diesen Reaktionsbedingungen weder eine 1,3-Umlagerung der Hydroxy-Gruppe noch eine Isomerisierung zum Allen. Sie stellten fest, dass die elektronische Natur des Substituenten am Alkohol Einfluss auf die Reaktionszeit hat. Substrate mit elektronenreichen Aromaten wiesen eine kürzere Reaktionszeit auf (Tabelle 5).^[108]



Schema 60. Heteropolysäuren-katalysierte Desoxygenierung des Propargylalkohols **193** in Anlehnung an AKAI *et al.*^[108]

Beide Versuche zeigten, dass eine Desoxygenierung des Propargylalkohols **193** mit den Heteropolysäuren Wolframato- und Molybdato-phosphorsäure-Hydrat möglich ist. Die Ausbeute ließe sich möglicherweise durch Verwendung einer neueren Charge Wolframato-phosphorsäure verbessern. Aufgrund der niedrigen Ausbeuten wurde nach einer alternativen Methode zur Desoxygenierung des Alkohols **193** gesucht.

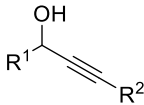
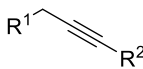
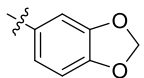
NIGGEMANN *et al.* nutzten Calcium(II)-Ionen als Lewis-Säure mit schwach koordinierenden und wenig basischen Triflimidat- und Hexafluorophosphat-Anionen.^[107] *In situ* wird aus Calcium(II)bis(trifluormethansulfonimid) (**198**) und Tetra-*n*-butylammoniumhexafluorophosphat (**199**) der $\text{Ca}(\text{NTf}_2)(\text{PF}_6)$ -Komplex **200** als die vermutlich katalytische aktive Spezies gebildet (Gleichung 7).^[109]



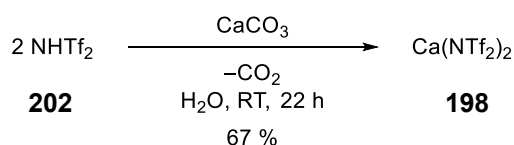
Gleichung 7. Bildung des vermutlich katalytisch aktiven $\text{Ca}(\text{NTf}_2)(\text{PF}_6)$ -Komplexes **200**.

Mit diesem Lewis-sauren Calcium-Katalysator **200** gelang Ihnen die Reduktion einer Reihe von verschiedenen sekundären Propargylalkoholen unter milden Bedingungen bei RT und sehr kurzen Reaktionszeiten. Sie stellten einen geringen Einfluss der elektronischen Eigenschaften des Propargyl-Substituenten auf die Reaktion fest. Elektronenziehende wie elektronenschiebende Substituenten lieferten ähnliche Ergebnisse (Tabelle 6).^[107]

Tabelle 6. Calcium(II)-katalysierte Desoxygenierung sekundärer Propargylalkohole von NIGGEMANN *et al.*^[107]

$ \begin{array}{c} \text{Et}_3\text{SiH (3 eq)} \\ n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6 \text{ (5 Mol\%)} \mathbf{199} \\ \text{Ca(NTf}_2)_2 \text{ (5 Mol\%)} \mathbf{198} \\ \hline \text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{ RT} \end{array} $				
				
	R ¹	R ²	Reaktionszeit [min]	Ausbeute [%]
1	Ph	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	5	68
2	Ph	Ph	10	69
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph	5	98
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	Ph	5	85
5		Ph	5	84

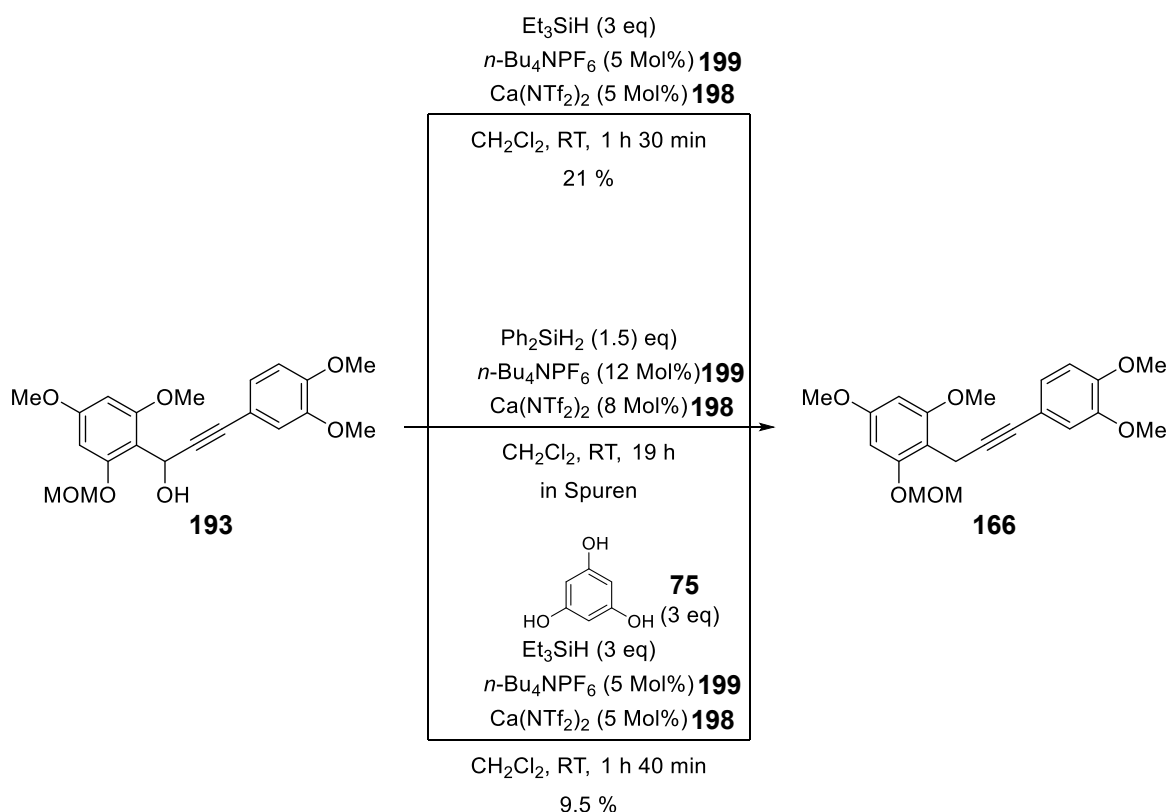
Um die Desoxygenierung nach NIGGEMANN *et al.* zu testen, musste als Erstes das Calcium(II)bis(trifluormethansulfonimid) (**198**) hergestellt werden. Dazu wurde nach einer Vorschrift von FUCHTER *et al.*^[110] Calciumcarbonat und Bis(trifluormethan)sulfonimid (**202**) miteinander umgesetzt und das Calcium(II)sulfonimid **198** mit 67 % Ausbeute isoliert (Gleichung 8). Die in der Literatur angegebene quantitative Ausbeute konnte nicht erzielt werden. Die verminderte Ausbeute liegt vermutlich darin begründet, dass sich Bis(trifluormethan)sulfonimid (**202**) bei Luftkontakt unter Rauchen zersetzt bzw. hydrolysiert, was eine genaue Einwaage schwierig machte. Um dies zu verhindern, wäre das Einwiegen des Sulfonimids (**202**) in der Glovebox unter Schutzgasatmosphäre vonnöten gewesen.

**Gleichung 8.** Synthese von Calcium(II)bis(trifluormethansulfonimid) (**198**).

Mit dem hergestellten Calcium(II)bis(trifluormethansulfonimid) (**198**) in Händen wurde die Calcium(II)-katalysierte Desoxygenierung des Propargylalkohols **193** mit je 5 Mol% Calcium(II)bis-(trifluormethansulfonimid) (**198**), Tetra-*n*-butylammoniumhexafluorophosphat (**199**) und Triethylsilan als Reduktionsmittel durchgeführt (Schema 61). Ähnlich wie bei den Desoxygenierungsversuchen mit Heteropolysäuren konnte auch hier ein Farbwechsel der Reaktionslösung bei der Katalysator-Zugabe hin zu schwarz/dunkelblau-

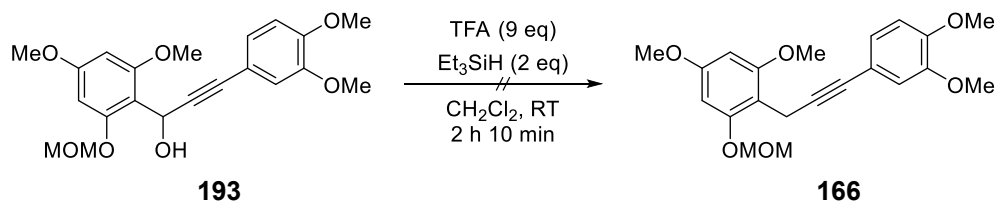
braun-rot beobachtet werden. Bereits nach 5 min ließ sich mittels DC ein Umsatz erkennen und nach 35 min war der Edukt-Alkohol **193** der DC nach fast vollständig umgesetzt. Nach 1 h 30 min Reaktionszeit wurde die Reaktion abgebrochen und das Alkin **166** konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mit 21 % Ausbeute isoliert werden. Somit konnte die Ausbeute im Vergleich zur Wolframtophosphorsäure-katalysierten Reaktion zwar gesteigert werden, mit 21 % liegt sie aber immer noch in einem ungenügenden Bereich. Bei einer Wiederholung des Ansatzes unter nicht inerten Bedingungen (wie von NIGGEMANN *et al.* beschrieben)^[107] mit einem früheren Reaktionsabbruch nach nur 40 min konnte das Alkin **166** nach säulenchromatographische Aufreinigung mit nur 18 % Ausbeute isoliert werden. Auch hierbei war nach 30 min Reaktionszeit der Umsatz des Edukts scheinbar vollständig. Die Nebenprodukte konnten nicht durch ¹H-NMR-Spektroskopie identifiziert werden.

Durch den Einsatz eines reaktivieren Silans und die damit verbundene schnellere Hydridübertragung könnte möglicherweise Nebenprodukte vermieden werden. Eventuell könnte auch die Reaktionstemperatur gesenkt und so die Selektivität erhöht werden. Zunächst wurde das reaktivere Diphenylsilan bei RT getestet (Schema 61). Bei der mit Diphenylsilan durchgeführten Reaktion konnte Alkin **166** nach der säulenchromatographischen Aufreinigung nur in Spuren im ¹H-NMR-Spektrum identifiziert werden. Möglicherweise ist Diphenylsilan aufgrund seiner Größe sterisch zu anspruchsvoll und kommt somit schlecht in die Nähe des Reaktionszentrums. Des Weiteren stellt die MOM-Schutzgruppe unter Umständen ein Problem dar. Diese könnte durch die Lewis-sauren-Bedingungen abgespalten werden. Aus diesem Grund wurde getestet, ob, wie bei der MEM-Entschützung von SUZUKI *et al.*,^[1] der Zusatz von Phloroglucinol (**75**) eine positive Auswirkung auf die Ausbeute hat. Die Ausbeute verschlechterte sich jedoch auf 9.5 %.



Schema 61. Ca(II)-katalysierte Desoxygenierung des Propargylalkohols **193** in Anlehnung an NIGGEMANN *et al.*^[107]

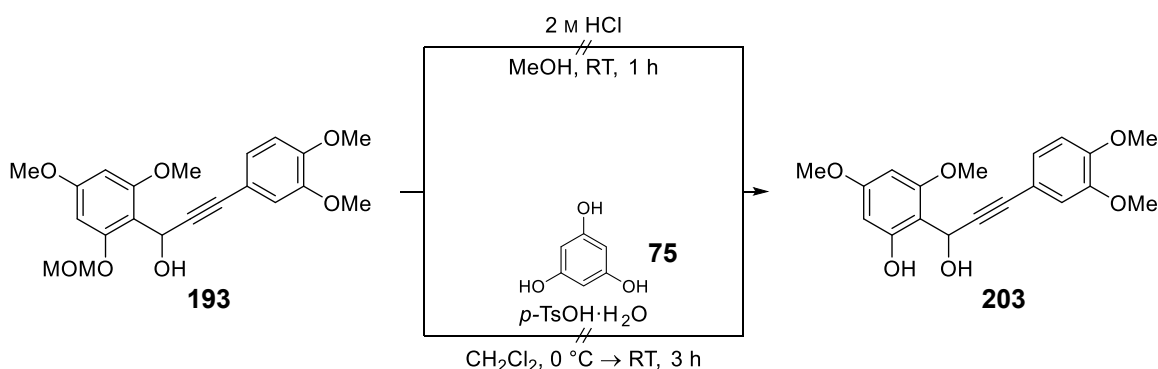
CURRAN *et al.* nutzten eine Kombination aus Trifluoressigsäure und Triethylsilan um 1-(2-Bromphenyl)prop-2-in-1-ol zu desoxygenieren.^[111] Bei einer in Anlehnung an ihre Vorschrift durchgeführten Desoxygenierung des Propargylalkohols **193** mit Trifluoressigsäure und Triethylsilan zeigte sich bei der Zugabe der Trifluoressigsäure eine tiefviolett bis schwarze Färbung der Reaktionslösung (Gleichung 9). Eine DC-Kontrolle nach 2 h zeigte weder die Edukt-Bande noch die Produkt-Bande. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte weder das Produkt isoliert werden, noch war die NMR-spektroskopische Charakterisierung der erhaltenen Nebenprodukte möglich. Vermutlich führte die Trifluoressigsäure zur Zersetzung des Produktes. Eine wahrscheinliche Nebenreaktion ist die Abspaltung der MOM-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen. Möglich wäre auch eine säure-katalysierte Umlagerung (Schema 66).



Gleichung 9. Versuchte Desoxygenierung des Propargylalkohols **193** mit Trifluoressigsäure und Triethylsilan.

Um feststellen zu können, ob die MOM-Schutzgruppe tatsächlich ein Problem bei der Desoxygenierung mit Lewis-sauren Katalysatoren darstellt, wurden Testreaktionen zur Entschützung der MOM-Schutzgruppe durchgeführt (Schema 62). Dazu wurde in einem ersten Ansatz in Anlehnung an eine Vorschrift von SPRING *et al.*^[112] das MOM-geschützte Phenol **193** bei RT tropfenweise mit 2 M Salzsäure versetzt. Bei der Zugabe des ersten Tropfens Salzsäure färbte sich die zuvor farblose Lösung schlagartig tiefviolett-braun ähnlich wie bei der Zugabe der Heteropolysäuren bzw. des Calcium(II)sulfonimids (**198**). Nach 55 min konnte mittels DC kein Edukt mehr detektiert werden. Am intensivsten war eine Bande auf der DC-Basislinie, sodass vermutet wird, dass sich der Propargylalkohol **193/203** unter den gewählten sauren Bedingungen zersetzte. Eine säulenchromatographische Aufreinigung wurde nicht durchgeführt.

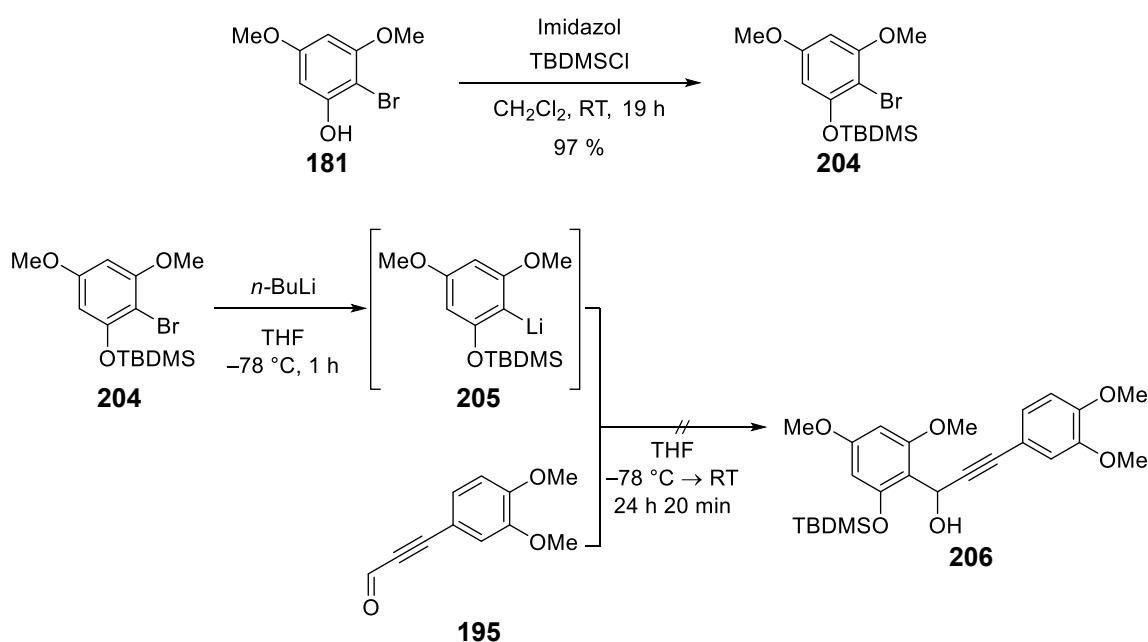
In einem zweiten Testansatz wurde versucht, eine selektive MOM-Entschützung unter den Bedingungen von SUZUKI *et al.* (für eine MEM-Entschützung)^[1] mit *para*-Toluolsulfonsäure und Phloroglucinol (**75**) zu erzielen. Auch hier zeigte sich beim Zugeben der Säure ein schneller Farbwechsel der zuvor klaren Lösung zu einer blau-violetten Lösung. Bereits nach 5 min konnte mittels DC kaum noch Edukt detektiert werden. Nach der darauf folgenden säulenchromatographischen Aufreinigung konnte in keiner der gesammelten Fraktionen ¹H-NMR-spektroskopisch das entschützte Phenol **203** identifiziert werden. Lewis-Säuren führen vermutlich zur Zersetzung des Edukts **193** und zu weiteren (Neben)-Reaktionen.



Schema 62. Versuche zur Entschützung der MOM-Schutzgruppe.

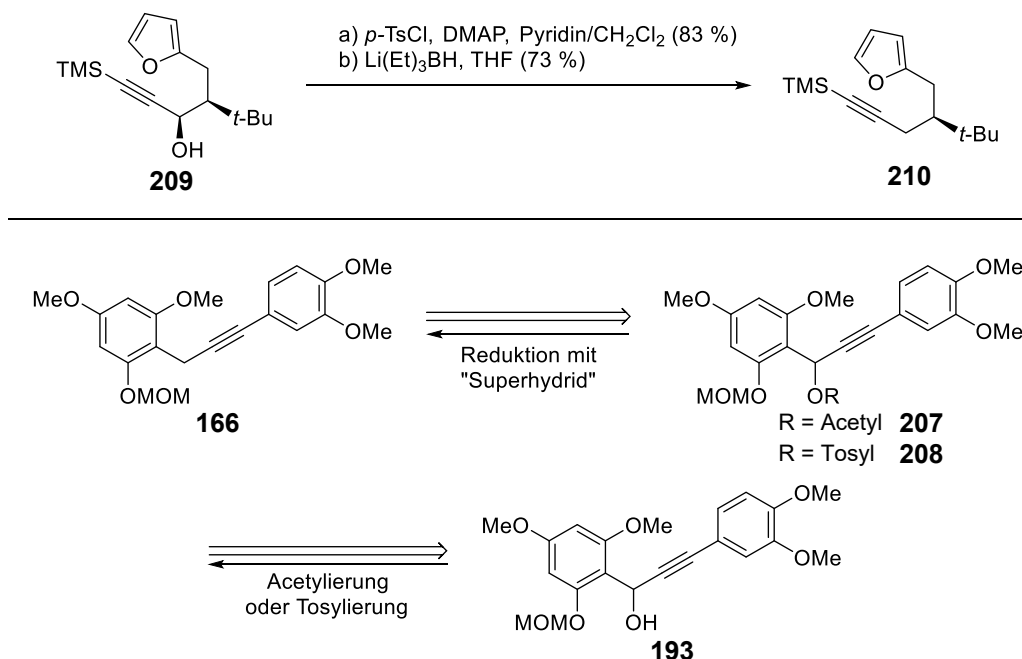
Um die MOM-Schutzgruppe als Problemstelle auszuschließen wurde deshalb ein Wechsel der Phenol-Schutzgruppe von MOM zu TBDMS in Betracht gezogen. Dazu wurde zuerst das Bromphenol **181** TBDMS-geschützt. Dies gelang mit 97 % Ausbeute nahezu quantitativ (Schema 63). Auf eine säulenchromatographische Aufreinigung des TBDMS-geschützten

Phenols **204** wurde verzichtet, da das ^1H -NMR-Spektrum keine größeren Verunreinigungen aufwies. Anschließend wurde zur C-C-Knüpfung das TBDMS-geschützten Bromphenol **204** mit *n*-BuLi bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ lithiiert und danach mit dem Aldehyd **195** umgesetzt (Schema 63). Das C-C-Knüpfungs-Produkt, der Alkohol **206**, konnte jedoch nicht isoliert werden. Eine DC-Kontrolle nach der wässrigen Aufarbeitung zeigte fünf intensive Banden. Den drei bei der säulenchromatographischen Reinigung erhaltenen Hauptfraktionen konnte nach Auswertung der ^1H -NMR-Spektren keine Verbindung eindeutig zugeordnet werden. Möglicherweise haben Verunreinigungen des TBDMS-geschützten Bromphenols **204** zu Nebenreaktionen geführt. Des Weiteren ist es möglich, dass die TBDMS-Schutzgruppe unter den basischen Bedingungen mit *n*-BuLi abgespalten wurde oder die Schutzgruppe sterisch zu anspruchsvoll ist und somit die Lithiierung und/oder der Angriff an den Aldehyd **195** gehindert ist.



Schema 63. TBDMS-Schätzung des Bromphenols **181** und versuchte C-C-Knüpfung durch nukleophile Addition des lithiierten Aromaten **205** an den Aldehyd **195**.

Ein weiterer Zugang zum Propen **166** sollte in Anlehnung an eine Synthesesequenz von DE CLERCQ *et al.*^[113] durch die Umsetzung des Acetyl- oder Tosyl-geschützten Alkohols **207/208** mit dem Reduktionsmittel Lithiumtriethylborhydrid (Superhydrid) geschaffen werden (Schema 64).

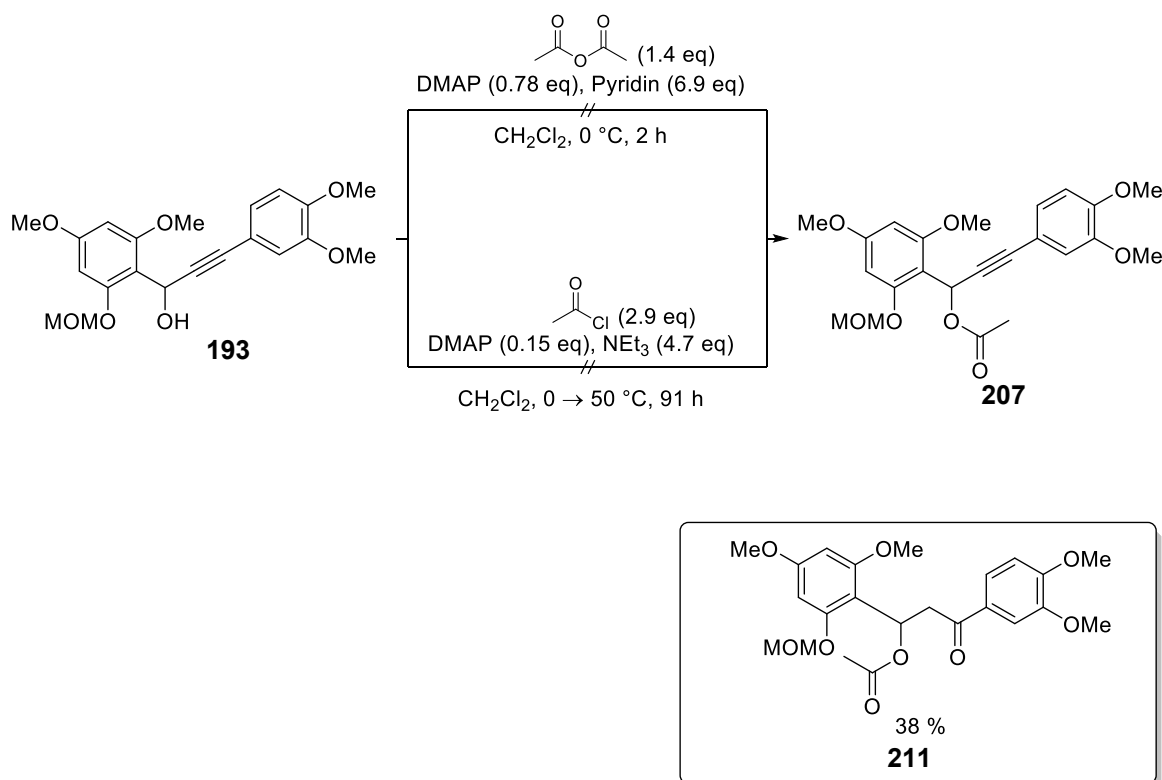


Schema 64. Synthesesequenz von DE CLERCQ *et al.*^[113] (oben) und in Anlehnung daran durchgeführte retrosynthetische Betrachtung: Reduktion des acetylierten/tosylierten Propargylalkohols **207/208** zum Alkin **166** (unten).

In einem ersten Ansatz wurde die Acetylierung des Alkohols **193** mit Essigsäureanhydrid, DMAP und Pyridin bei 0 °C getestet (Schema 65). Nach 2 h wurde die Reaktion abgebrochen, da per DC-Kontrolle der vollständige Umsatz des Edukts festgestellt wurde und eine neue intensive Bande auf der DC-Basislinie zu erkennen war. Eine DC-Kontrolle nach der wässrigen Aufarbeitung zeigte jedoch wieder eine intensive Edukt-Bande sowie die Bande auf der DC-Basislinie. Durch die säulenchromatographische Aufreinigung konnte lediglich ca. 37 % des eingesetzten Alkohols **193** zurückgewonnen werden.

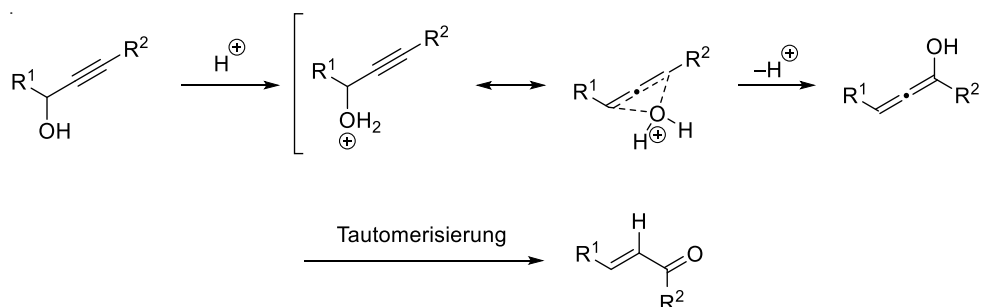
Als Nächstes wurde dann Acetylchlorid als Acetylierungsmittel gewählt. Der Alkohol **193** wurde in diesem Versuch bei 0 °C mit Acetylchlorid, DMAP und Triethylamin umgesetzt. Da jedoch nach 2 h Rühren bei 0 °C per DC-Kontrolle kein Umsatz des Alkohols festgestellt werden konnte, wurde die Lösung nicht weiter gekühlt und über Nacht bei RT weitergerührt. Daraufhin konnte ein neues Produkt auf der DC detektiert werden, aber auch ein unvollständiger Umsatz des Edukt-Alkohols **193**. Deshalb wurde die Lösung wieder auf 0 °C abgekühlt und erneut Triethylamin (1.6 eq), DMAP (0.051 eq) und Acetylchlorid (1.1 eq) hinzugegeben. Da auch nach weiteren 4 h Rühren bei RT noch Edukt per DC-Kontrolle detektiert werden konnte, wurde die Lösung für 4 h auf 40-50 °C erhitzt. Über das Wochenende wurde die Lösung weiter bei RT gerührt. Nach dem Abbruch der Reaktion und säulenchromatographischer Aufreinigung an Aluminiumoxid (neutral,

Brockmannstufe III) konnte jedoch nicht der gewünschte Acetyl-geschützte Alkohol **207** isoliert werden, sondern zu 38 % ein Acetyl-geschütztes β -Hydroxyketon **211**.



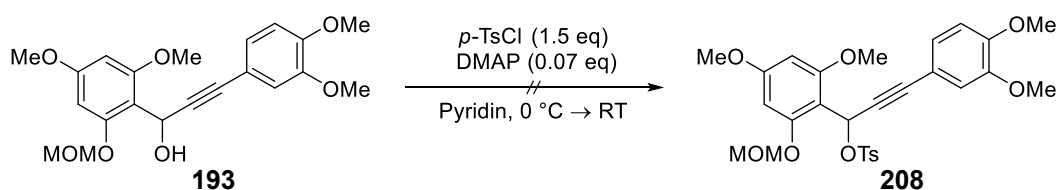
Schema 65. Versuche zur Acetylierung des Alkohols **193** mit Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid.

Erklärt werden kann die Bildung des acylierten β -Hydroxyketons **211** durch die sogenannte Meyer-Schuster-Umlagerung. Bei der Meyer-Schuster-Umlagerung handelt es sich um eine säure-katalysierte Umlagerung von sekundären und tertiären Propargylalkoholen zu α,β -ungesättigten Ketonen *via* [1,3]-Shift der Hydroxy-Gruppe (Schema 66).^[114] Anschließend könnte das α,β -ungesättigte Keton (Michael-Akzeptor) in β -Position von einem Acetat-Anion, welches durch die Hydrolyse des Acetylchlorids entstanden sein kann, angegriffen worden sein.



Schema 66. Mechanismus der Meyer-Schuster-Umlagerung.^[114]

Ebenso wurde ein erster Versuch zur Tosylierung des Alkohols **193** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid durchgeführt (Gleichung 10). Dabei wurden DMAP und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid bei 0 °C zu der Lösung des Alkohols **193** in trockenem Pyridin zugegeben, das Eisbad entfernt und die Lösung über Nacht auf RT aufwärmen gelassen und weitergerührt. Über Nacht färbte sich die Reaktionslösung schwarz. Eine DC-Kontrolle zeigte lediglich eine intensive Bande auf der DC-Basislinie sowie eine sehr schwache Edukt-Bande. Binnen weiterer drei Tage wurde per DC keine Änderung verzeichnet und der Ansatz verworfen.

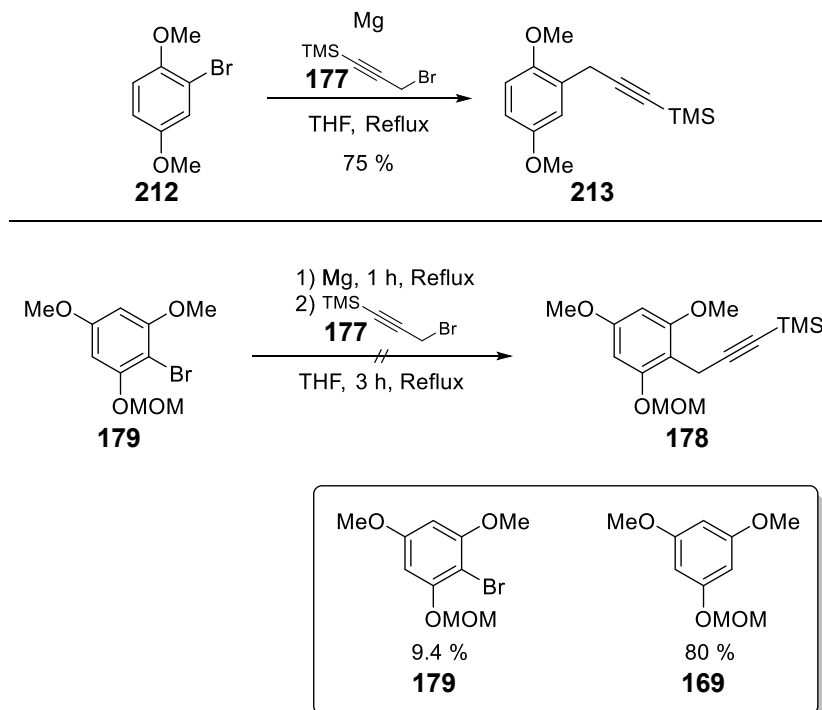


Gleichung 10. Versuch zur Tosylierung des Alkohols **193**.

Aufgrund der bisher niedrigen Ausbeuten bei sämtlichen Desoxygenierungsversuchen wurde erneut die C-C-Knüpfung mittels Grignard-Reaktion ins Auge gefasst. Ein strukturell ähnliches Substrat, 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol (**212**), setzen MICALIZIO *et al.*^[115] in einer Grignard-Reaktion mit dem TMS-geschützten Propargylbromid **177** um und erhielt das C-C-Knüpfungsprodukt **213** in einer guten Ausbeute von 75 % (Schema 67).

In einem ersten Versuch wurde eine Grignard-Reaktion in Anlehnung an die Vorschrift von MICALIZIO *et al.* mit dem MOM-geschützten Brombenzol **179** und TMS-geschützten Propargylbromid **177** durchgeführt. Dazu wurde zuerst die reaktive Grignard-Spezies durch Reaktion des Bromphenols **179** mit Magnesiumspänen generiert. Anschließend wurde das TMS-geschützte Propargylbromid **177** zu dieser Lösung hinzuge tropft und die Reaktion nach 3 h bei 75 °C abgebrochen, da mittels DC eine neue Verbindung detektiert werden konnte. Das gewünschte C-C-Knüpfungsprodukt, das Alkin **178**, wurde jedoch nicht erhalten. Stattdessen konnte bei der säulenchromatographischen Aufreinigung zu 80 % das debromierte Phenol **169** sowie zu 9.4 % das bromierte Edukt **179** erhalten werden. Der Erhalt des debromierten Phenols **169** bedeutet, dass die Bildung der Grignard-Spezies stattgefunden hat, sie jedoch während der Reaktion protoniert wurde und somit nicht mehr mit dem Propargylbromid **177** reagieren konnte. Vermutlich führten Verunreinigungen im Propargylbromid **177** zum Verlust an reaktiver Grignard-Spezies. Die Isolation von 9.4 % des Edukts **179** weist darauf hin, dass die Menge an eingesetzter Magnesiumspäne (1.3 eq)

zu gering war. Möglicherweise wurde zu viel Magnesiumspäne beim Aktivieren dieser mit Dibrommethan verbraucht.



Schema 67. Grignard-Reaktion von MICALIZIO *et al.*^[115] (oben) und in Anlehnung daran durchgeführte Reaktion (unten).

In weiteren Ansätzen wurde dann statt des TMS-geschützten Propargylbromids **177**, das mittels Sonogashira-Kreuz-Kupplung erhaltene Aryl-Propargylbromid **186** eingesetzt, da dieses leicht säulenchromatographisch zu reinigen ist. In einem ersten Versuch mit dem Aryl-Propargylbromid **186** wurde das MOM-geschützte Brombenzol **179** mit 1.2 eq Magnesiumspänen in THF umgesetzt (Tabelle 7, Eintrag 1). Nachdem die Reaktionslösung 45 min zum Rückfluss erhitzt wurde waren die Magnesiumspäne vollständig verbraucht und eine Lösung des Propargylbromids **186** in THF wurde zu der gebildeten Grignard-Spezies hinzugegeben. Anschließend wurde die Lösung für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abbruch der Reaktion und säulenchromatographischen Aufreinigung konnte das Alkin **166** in 16 % Ausbeute isoliert werden. Eine weitere Fraktion enthielt ca. 9 % verunreinigtes Alkin. Daneben wurde das debromierte Phenol **169** zu 23 % sowie ein Gemisch der Edukte, das Bromphenol **179** zu 13 % und das Propargylbromid **186** zu 51 % isoliert. Da Bromphenol **179** zurückgewonnen wurde, war die Bildung der Grignard-Spezies mit 1.2 eq Magnesiumspänen wieder nicht vollständig verlaufen sein. Ursache hierfür könnte wieder eine zu große Menge an hinzugegebenem Dibrommethan sein. Die Isolation des debromierten Phenols **169** zeigt erneut, dass die Bildung der Grignard-Spezies prinzipiell stattgefunden

hat, es jedoch nicht zur Reaktion mit dem Propargylbromid **186** kam, sondern eine Protonierung der reaktiven Grignard-Spezies stattgefunden hat.

Um einen Unterschuss an Magnesiumspäne zu vermeiden wurde in den folgenden Ansätzen ein Überschuss von 5-10 eq Magnesium genutzt (Eintrag 2-4). Aufgrund dessen wurde die Zugabe-Reihenfolge geändert. Es wurde nicht wie in den bei den Versuchen zuvor mit einem geringen Magnesiumspäne-Überschuss gearbeitet und die Propargylbromid-Lösung zu der gebildeten Grignard-Spezies getropft, sondern die Grignard-Spezies zu einer Lösung des Propargylbromids. Durch die Änderung der Äquivalente/Reaktionsführung konnte die Ausbeute von ca. 25 auf 29 % (Eintrag 2) und in einem weiteren Versuch auf bis zu 44 % (Eintrag 3) gesteigert werden. Bei allen Versuchen konnte knapp die Hälfte nicht verbrauchtes Propargylbromid **186** zurückgewonnen werden (Eintrag 1-3). Die Menge an debromiertem Phenol **169** lag jedoch bei allen Versuchen um 33 %. Das bedeute, dass ein Drittel der gebildeten Grignard-Spezies entweder direkt nach der Bildung dieser, beim Überführen der Grignard-Lösung oder in Gegenwart des Propargylbromids **186** protoniert wurde.

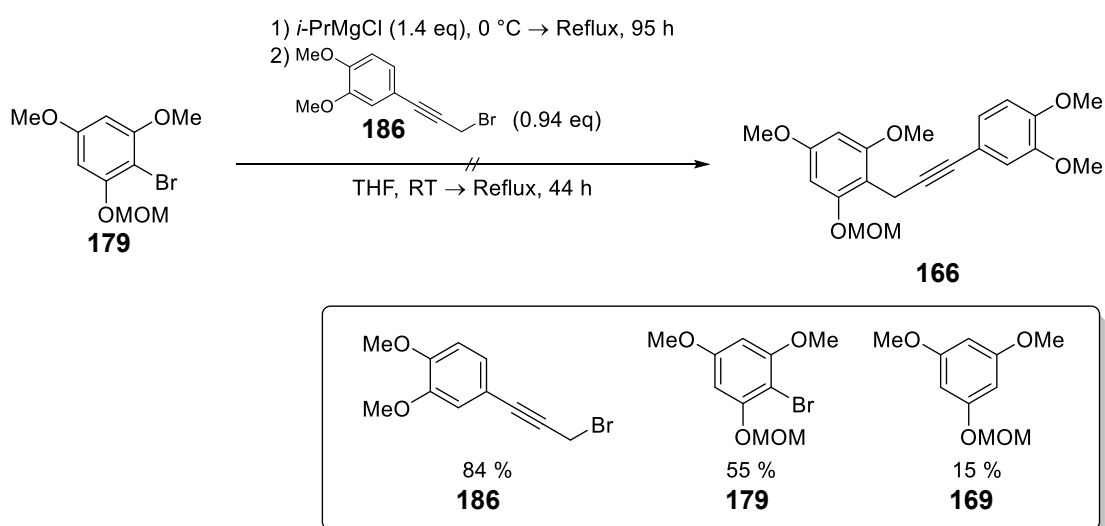
Bei allen zuvor beschriebenen Grignard-Reaktionen wurde trockenes THF als Lösungsmittel verwendet. Da das Lösungsmittel großen Einfluss auf die Stabilisierung der Grignard-Spezies hat, wurde die Grignard-Reaktion auch in Diethylether als Lösungsmittel erprobt (Eintrag 4). Da sich jedoch das Brombenzol **179** schlecht in Diethylether löste, wurde die Reaktionslösung mit THF verdünnt. Die Reaktion in Diethylether verlief nur mit einer unbedeutenden Ausbeute. Durch die säulenchromatographische Aufreinigung konnte unverbrauchtes Propargylbromid **186** (63 %) zurückgewonnen werden sowie das Produkt **166** dem ^1H -NMR-Spektrum nach nur in Spuren und stark verunreinigt, sodass keine Ausbeute angegeben werden kann. Diethylether kommt somit als alternatives Lösungsmittel zu THF aufgrund der schlechten Löslichkeit der Reaktanten nicht in Betracht. Insgesamt zeigt sich, dass die Grignard-Reaktion in THF weiter optimiert werden kann, da ein Drittel der Grignard-Spezies nicht zum Produkt **166** sondern anderweitig abreagiert. Zu überdenken ist z. B. die Reihenfolge der Zugabe.

[illegible]

^a 16 % rein + ca. 9 % in leicht verunreinigt Form; ^b zuvor erneut säulenchromatographisch gereinigt

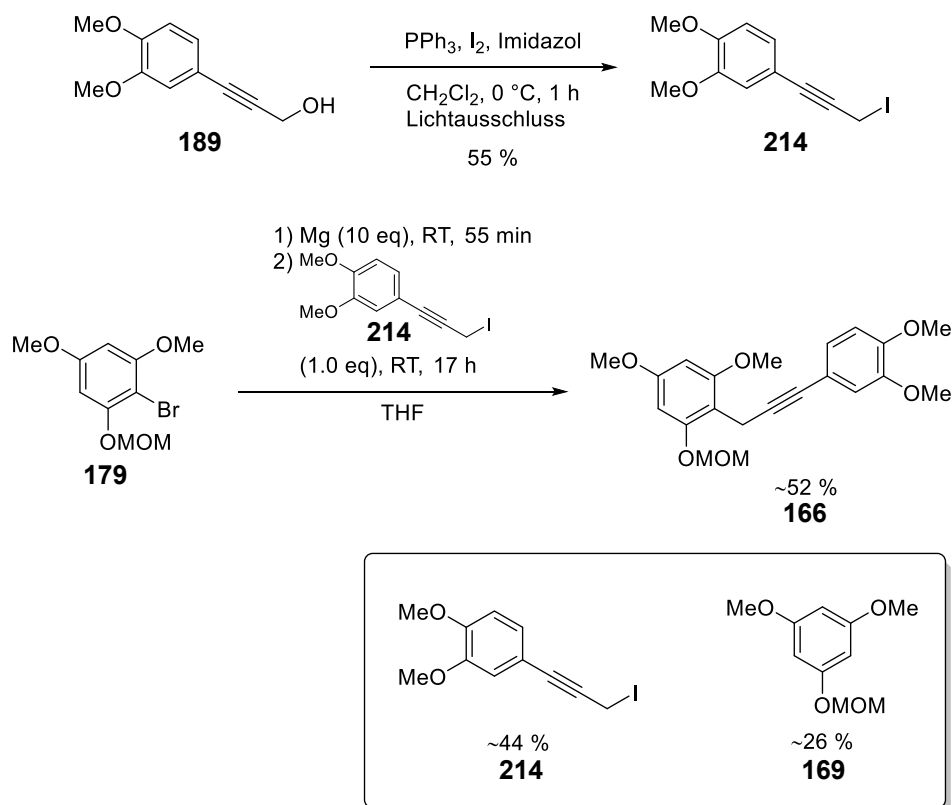
Ebenso wurde die Bildung der Grignard-Spezies durch eine Transmetallierung mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid (Lösung, 2 M in THF) getestet (Schema 68).

Bei der Reaktion des Bromphenols **179** mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid zeigten DC-Kontrollen auch nach 95 h trotz Erhöhung der Reaktionstemperatur von 0 °C bis zum Rückfluss sowie weiteren *iso*-Propylmagnesiumchlorid-Zugaben keinen vollständigen Umsatz. Dessen ungeachtet wurde eine Lösung des Propargylbromids **186** langsam zur Grignard-Lösung zugetropft und die Lösung schrittweise von RT bis zum Rückfluss. Nach Abbruch der Reaktion konnten 84 % des Propargylbromids **186** und 55 % des Brombenzols **179** zurückgewonnen werden sowie zu 15 % das debromierte Phenol **169**. Die Isolation des debromierten Phenols **169** lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Bildung Grignard-Spezies stattgefunden hat, jedoch nicht vollständig, da etwas mehr als die Hälfte des eingesetzten bromierten Edukts **179** zurückgewonnen werden.



Schema 68. Versuchte Grignard-Reaktion mit *iso*-Propylmagnesiumchlorid und dem Propargylbromid **186**.

Um die Reaktivität des zu substituierenden Propargyl-Halogenids zu steigern wurde neben dem Propargylbromid **186** auch das Propargyliodid **214** hergestellt und in der C-C-Knüpfungsreaktion eingesetzt (Schema 69). Die Synthese des Propargyliodids **214** gelang mithilfe einer Appel-Reaktion mit 55 %. Die anschließende Grignard-Reaktion und Addition wurden bei RT durchgeführt. Dabei konnte das gewünschte Diarylpropin mit ca. 52 % isoliert werden. Daneben wurde Edukt Propargyliodid **214** mit ca. 44 % sowie der debromierte Aromat **169** mit ca. 26 % isoliert. Werden die bisher beschriebenen C-C-Knüpfungsversuche mit einem Propargyl-Halogenid betrachtet, so weist die zuletzt beschriebene Reaktion eine der besten Ausbeute auf.



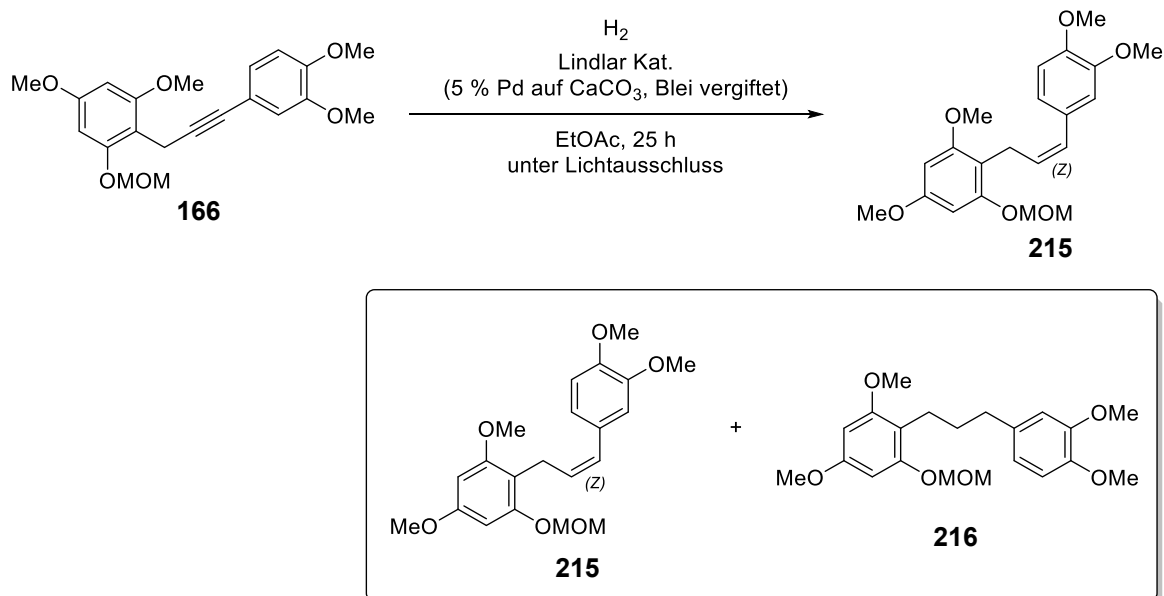
Schema 69. Synthese des Propargyliodids **214** und C-C-Knüpfung mittels Grignard-Reaktion.

Nachdem sich nun ein erfolgversprechender Zugang zum Propen **166** mittels der Grignard-Reaktion des Propargylbromids **186** bzw. Propargyliodids **214** und dem Bromphenol **179** abzeichnete, wurde ein erster Versuche zur Lindlar-Reduktion des Propens **166** zum (Z)-Alken **215** durchgeführt (Schema 70). Ein möglicher Katalysator für diese stereoselektive katalytische *cis*-Hydrierung ist der nach seinem Erfinder benannte Lindlar-Katalysator.^[116] Dabei handelt es sich um Palladium auf Calciumcarbonat als Trägermaterial, welches mit Blei(II)acetat „vergiftet“ ist, um eine weitere Reduktion zum Alkan zu verhindern. Eine zusätzliche „Vergiftung“ des Katalysators, um die Überhydrierung zum Alkan noch zuverlässiger zu unterdrücken, ist durch die Zugabe von Chinolin möglich. In der Literatur sind weitere Katalysatoren und Vergiftungsmöglichkeiten beschrieben, wobei für jedes synthetische Problem die optimalen Reaktionsbedingungen ermittelt werden müssen.^[117]

Das Alkin **166** wurde mit Wasserstoff und Lindlar-Katalysator^g (3.3 Mol%) unter Lichtausschluss so lange hydriert, bis per DC kein Edukt mehr detektiert werden konnte

^g abcr, AB121368, „Palladium, 5% on calcium carbonate, lead-poisoned (LINDLAR CATALYST)“.

(25 h) (Schema 70). Der Lichtausschluss fand statt, um eine lichtinduzierte Isomerisierung der (Z)-Doppelbindung zu vermeiden.



Schema 70. Durchgeführte Lindlar-Reduktion des Alkins **166** und erhaltene Produkte.

Da das ^1H -Roh-NMR-Spektrum des Hydrierungsversuches Signale für mindestens zwei verschiedene Verbindungen zeigte, erfolgte die säulenchromatographische Aufreinigung an Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) (Hexan/EtOAc 4:1), wobei sich das ^1H -NMR-Spektrum der isolierten Hauptfraktion nur unwesentlich von dem ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes unterschied (Abbildung 19). Es wurde daher angenommen, dass es sich um ein Gemisch aus dem gewünschten (Z)-Alken **215** und dem Überhydrierungsprodukt, dem Alkan **216** handelt. Unterstützt wird diese These da durch das nach der ersten säulenchromatographischen Reinigung aufgenommene ESI-Spektrum der isolierten Hauptfraktion. In diesem können sowohl Signale dem (Z)-Alken **215**, als auch dem Alkan **216** zugeordnet werden (Abbildung 18).

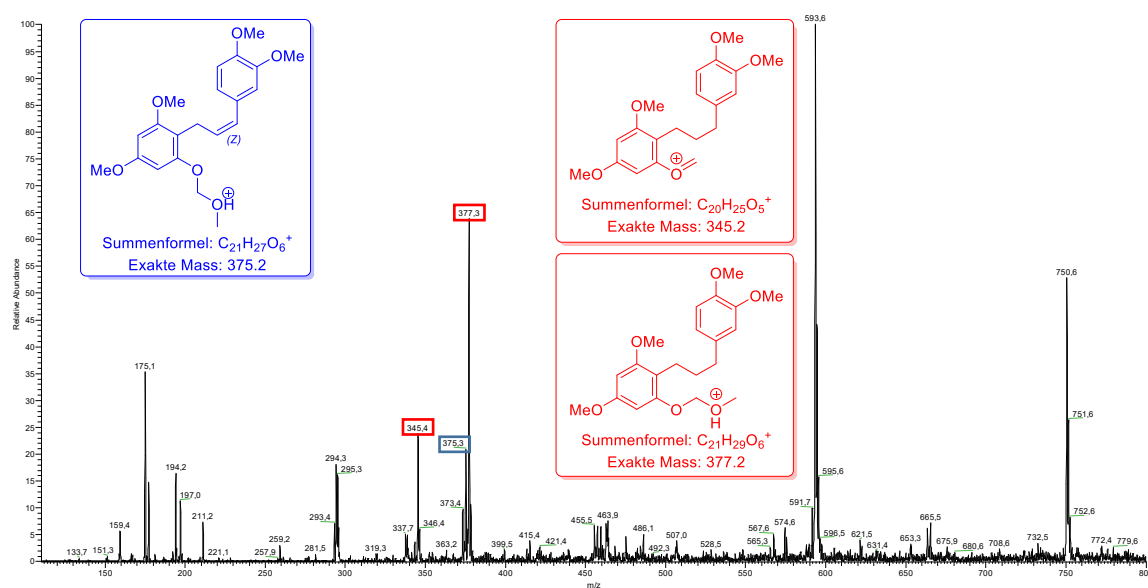


Abbildung 18. ESI-Spektrum der isolierten Hauptfraktion der ersten säulenchromatographischen Aufreinigung.

Um das Gemisch aus (Z)-Alken **215** und Alkan **216** zu trennen, wurde eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (Hexan/Aceton 4:1) durchgeführt, wobei sich das Gemisch erneut nicht trennen ließ. Lediglich leichte Verunreinigungen konnten teilweise abgetrennt werden. Dem ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes nach liegt ein (Z)-Alken **215**/Alkan **216**-Verhältnis von ungefähr 1.4/1 vor (Abbildung 19).

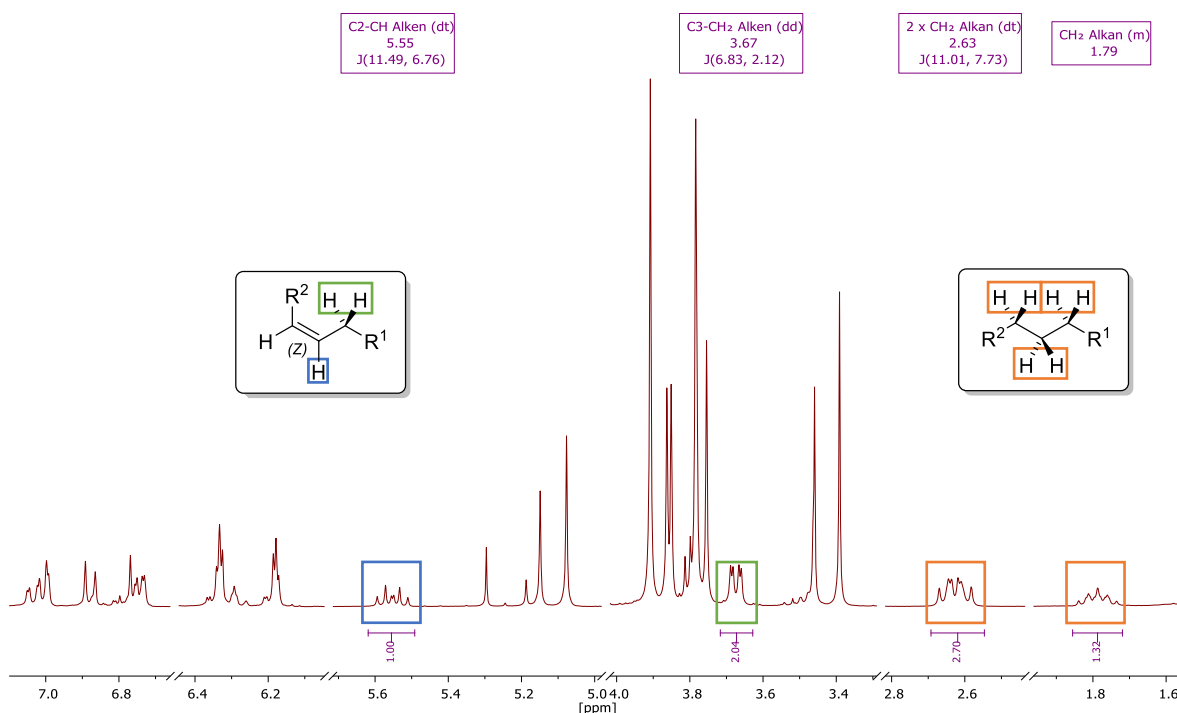
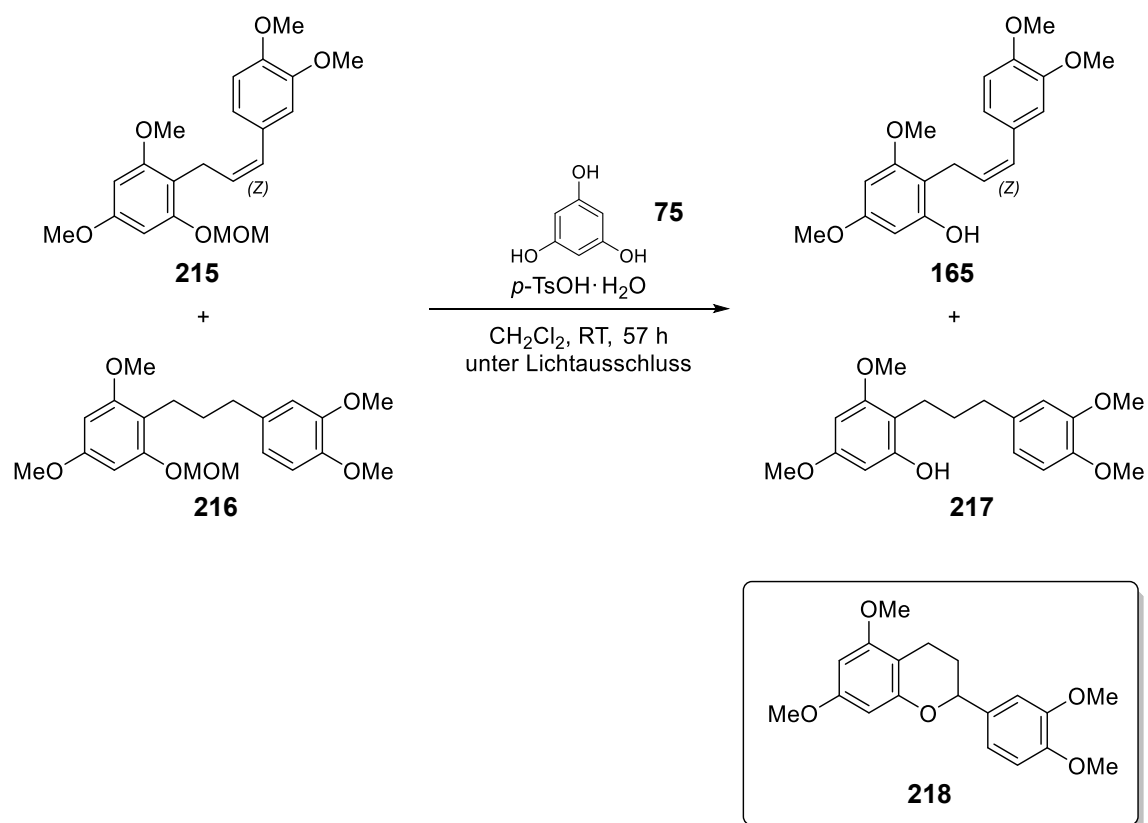
¹H-NMR-Spektrum - Rohprodukt

Abbildung 19. ¹H-NMR-Spektrum (300 MHz, CDCl₃) des Rohproduktes der Lindlar-Reduktion.

Anschließend wurde das erhaltene Gemisch aus (Z)-Alken **215** und Alkan **216** der MOM-Entschützung unterzogen, da Hoffnung bestand, die beiden Verbindungen nach der Entschützung besser säulenchromatographisch trennen zu können. Dazu wurde das Edukt-Gemisch aus (Z)-Alken **215** und Alkan **216** 57 h mit *para*-Toluolsulfonsäure und Phloroglucinol (**75**) bei RT unter Lichtausschluss gerührt (Schema 71). Bei der anschließenden säulenchromatographischen Reinigung wurden zwei Hauptfraktionen erhalten. Dabei handelte es sich vermutlich wieder um ein Gemisch aus entschütztem (Z)-Alken **165** und Alkan **217** sowie um das Produkt einer intramolekularen Cyclisierung **218**.



Schema 71. Versuch zur MOM-Entschützung des Gemisches aus (Z)-Alken **215** und Alkan **216**.

Erste Hinweise auf eine Cyclisierung als Nebenreaktion lieferte ein Vergleich der IR-Spektren der beiden, bei der Säulenchromatographie erhaltenen Hauptfraktionen (Abbildung 20). Die bis dahin unbekannte Verbindung zeigte im IR-Spektrum keine Bande mehr für eine freie Hydroxy-Gruppe im Bereich um 3500 cm^{-1} im Vergleich zur Mischfraktion. Die Struktur des intramolekularen Cyclisierungsproduktes **218** konnte durch Vergleich der ^1H -NMR-Daten mit den in Literatur^[118] angegebenen Daten bestätigt werden.

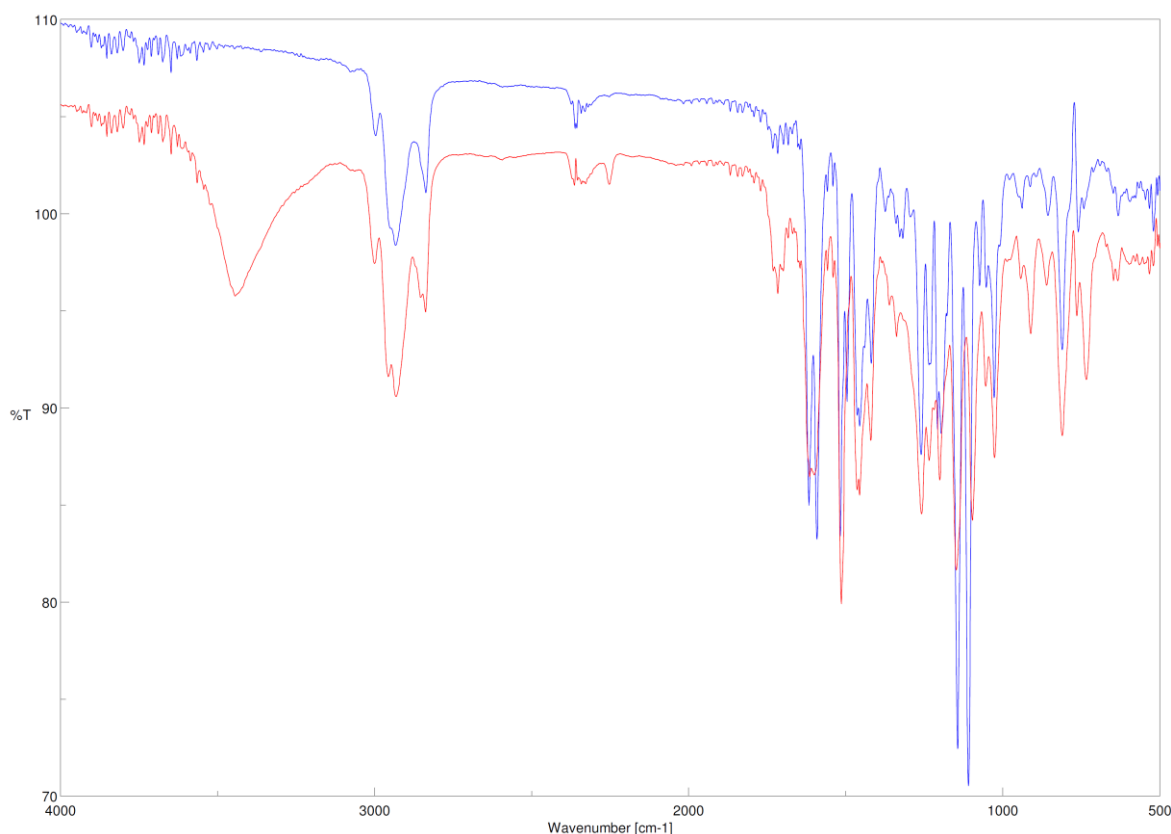


Abbildung 20. IR-Spektren der beiden Hauptfraktionen der MOM-Entschützung; rot: Gemisch aus (Z)-Alken **165** und Alkan **217**; blau: Cyclisierungsprodukt **218**.

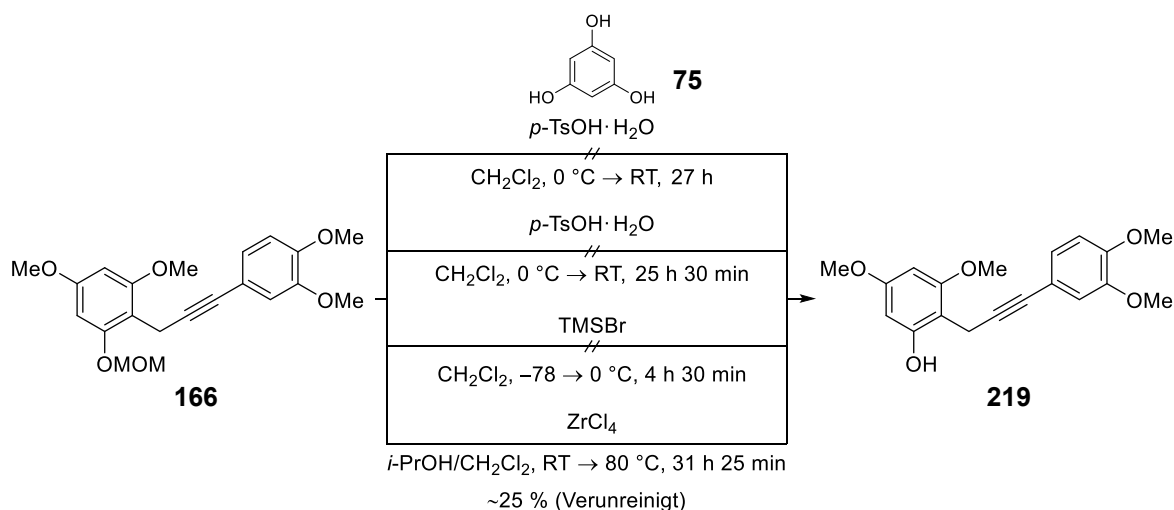
Da die Entschützung des Alkens **215** unter sauren Bedingungen anscheinend zu einer intramolekularen Cyclisierung führt, wurden Versuche unternommen, die MOM-Schutzgruppe vor der Lindlar-Reduktion zu entfernen (Schema 72), denn unter den neutralen bis leicht basischen Bedingungen der Lindlar-Reduktion könnte die Cyclisierung möglicherweise verhindert werden. Die Entschützung der MOM-Schutzgruppe wurde mittels *para*-Toluolsulfonsäure und Trimethylsilylbromid unter den Bedingungen von SUZUKI *et al.*^[1, 119] sowie mit Zirkonium(IV)chloride nach SHARMA *et al.*^[120] getestet.

Im ersten Ansatz wurde bei 0 °C zum MOM-geschützten Phenol **166** *para*-Toluolsulfonsäure hinzugegeben, woraufhin sich die Lösung gelb-orange färbte. Anschließend wurde die Kühlung entfernt und die Lösung über Nacht, unter Rühren, auf RT aufwärmen gelassen. Am nächsten Tag wies die Lösung eine weinrote Farbe auf und per DC-Kontrolle konnte kein Edukt mehr detektiert werden. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung wurde ein rot-braunes Öl/Harz erhalten, bei dem es sich möglicherweise um ein Gemisch aus Produkt **219** und *para*-Toluolsulfonsäure handelt. Da nur sehr geringe Mengen (<10 mg) gewonnen werden konnten, wurde keine weitere Aufreinigung und Analyse vorgenommen.

Im zweiten Versuch wurde für die Entschützung Trimethylsilylbromid verwendet. Dazu wurde eine Lösung des MOM-geschützten Phenols **166** in Dichlormethan zuerst auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und anschließend Trimethylsilylbromid zugegeben. Dabei färbte sich die zuvor farblose Lösung zunächst Rosa, beim Wechsel des Aceton/Trockeneis-Kältebades zu einem Eisbad kurzzeitig blau-schwarz und dann wieder rosa. Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde ein rotes Öl erhalten, das nicht eindeutig identifiziert werden konnte.

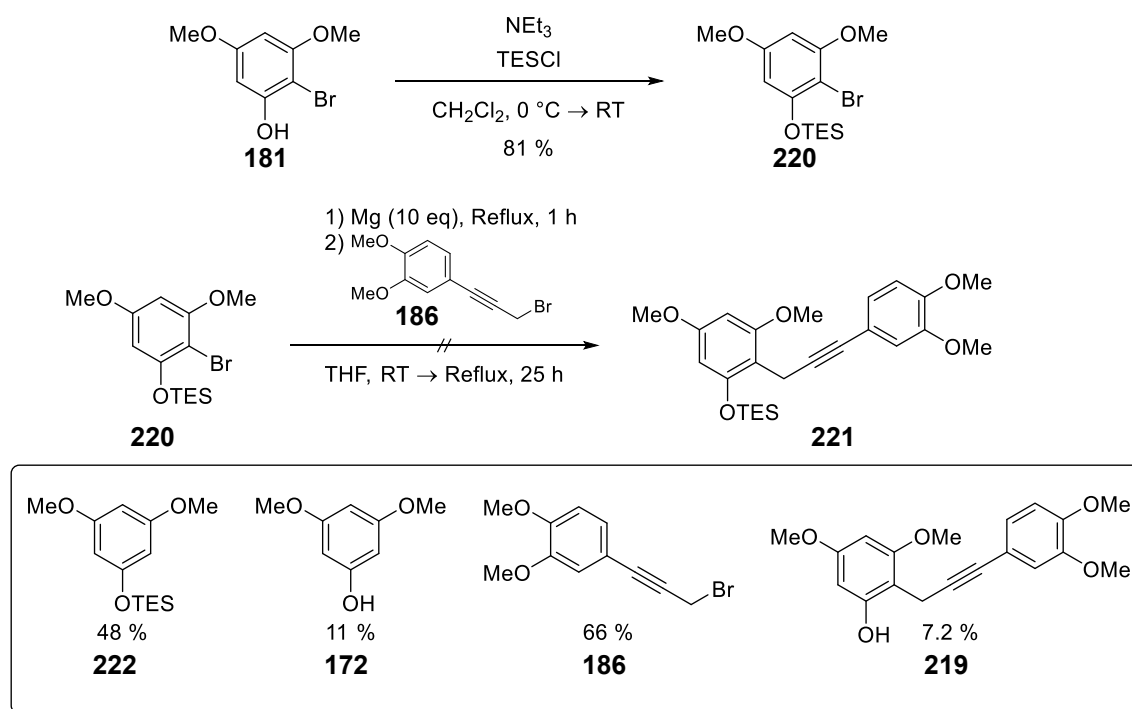
In einem weiteren Ansatz wurde erneut *para*-Toluolsulfonsäure und zusätzlich Phloroglucinol bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugegeben woraufhin sich die weiße Suspension nach kurzer Zeit hellrosa färbte. Über Nacht wurde die Lösung, unter Rühren, auf RT aufwärmen gelassen. Am nächsten Tag wies die Lösung eine cremerote Farbe auf und per DC konnte nach 26 h kein Edukt mehr detektiert werden. Nach Abbruch der Reaktion und wässriger Aufarbeitung wurde wiederum ein roter Feststoff erhalten, der sich gut in Methanol und schlecht in Dichlormethan und Ethylacetat löste. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung wurde ein rotes Öl/Harz sowie ein farbloses Öl erhalten, die nicht identifiziert werden konnten.

SHARMA *et al.* konnten zeigen das in Gegenwart einer Vielzahl säureempfindlicher Gruppen eine MOM-Entschützung durch das Umsetzen der geschützten Alkohole mit Zirkonium(IV)chloride in *iso*-Propanol unter Rückfluss möglich ist.^[120] Durch die Umsetzung des MOM-geschützten Phenols **166** mit Zirkonium(IV)chloride in *iso*-Propanol/Dichlormethan konnte das entschützte Phenol **219** jedoch nur in stark verunreinigt Form mit etwa 25 % Ausbeute isoliert werden. Per DC-Kontrolle konnte vor dem Abbruch der Reaktion vier Banden detektiert werden. Die isolierten Nebenprodukte konnten nicht identifiziert werden.



Schema 72. Versuche zur MOM-Entschützung mit *para*-Toluolsulfonsäure, Trimethylsilylbromid und Zirkonium(IV)chloride.

Da keine zufriedenstellende Möglichkeit zum MOM-Entschützung zu finden war, wurde erneut der Wechsel der Phenol-Schutzgruppe in Betracht gezogen. Gewählt wurde die Silyl-Schutzgruppe Triethylsilyl. Der Triethylsilylether sollte sich unter milden Bedingungen abspalten lassen und für weniger sterische Hinderung sorgen als die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe. Die Silyl-Schützung des Bromphenols **172** gelang in guter Ausbeute von 81 % wobei es anscheinend auf Kieselgel-DC-Platten zur Abspaltung der Schutzgruppe kommt (Schema 73). Anschließend wurde das TES-geschützte Bromphenol **220** einer Grignard-Reaktion mit dem Propargylbromid **186** unterzogen. Für die Bildung der Grignard-Spezies wurden wie zuvor 10 eq Magnesiumspäne genutzt und die Magnesiumspäne/TES-geschütztes Bromphenol **220**/THF-Lösung 1 h zum Rückfluss erhitzt. Eine DC-Kontrolle zeigte danach vier Banden, was auf unerwünschte Nebenreaktionen hinweist. Anschließend wurde die Grignard-Lösung zu einer Lösung des Propargylbromids hinzuge tropft, die Lösung bei RT gerührt und dann bis zum Rückfluss erhitzt. Nach Abbruch der Reaktion und säulenchromatographischer Aufreinigung konnten nur vier der fünf erhaltenen Hauptfraktionen mithilfe von ^1H -NMR-Spektroskopie identifiziert werden (Schema 73).

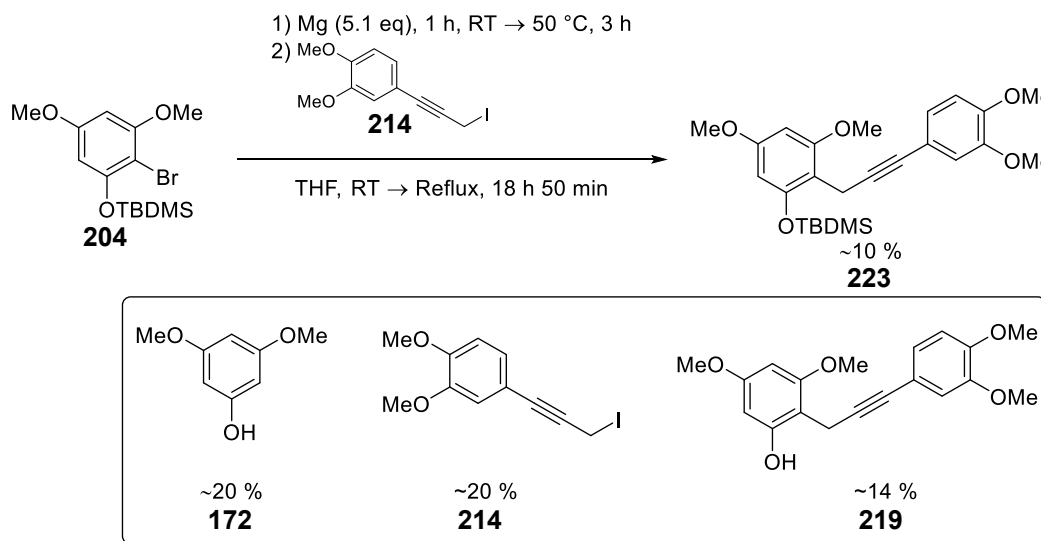


Schema 73. TES-Schützung des Bromphenols **181** und anschließende Grignard-Reaktion mit Propargylbromid **186**.

Bei den vier per ^1H -NMR-Spektroskopie identifizierbaren Fraktionen handelt es sich um das debromierte TES-geschützte Phenol **222**, das debromierte und TES-entschützte Phenol **172**, um das Edukt Propargylbromid **186** und das C-C-Knüpfungs-Produkt jedoch TES-entschützt **219**.

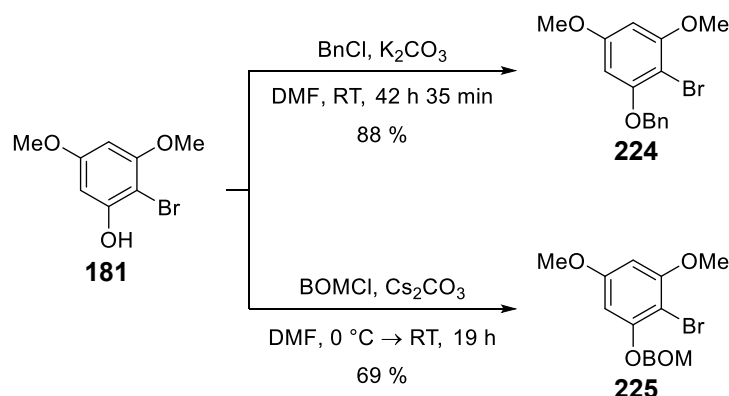
Auf der Suche nach einer alternativen Schutzgruppe wurde die TBDMS-Schutzgruppe gewählt, da diese in basischen Medien um den Faktor 20-200 stabiler sein sollte ($\text{TMS (1)} < \text{TES (10-100)} < \text{TBDMS} \sim \text{TBDPS (20.000)} < \text{TIPS (100.000)}$).^[121] Zur Substitution wurde das im Gegensatz zum Propargylbromid **186** reaktivere Propargyliodid verwendet (Schema 74). Für Bildung der Grignard-Spezies wurde das Arylbromid **204** zu einem Überschuss von mit 1,2-Dibromethan aktivierter Magnesiumspäne in THF langsam zugetropft und bei RT gerührt. Eine DC-Kontrolle nach 30 min zeigte jedoch noch das Vorhandensein des Arylbromids **204** an. Deshalb wurde die Lösung dann noch für 3 h auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Da nach dieser Zeit per DC kein Edukt **204** mehr detektiert werden konnte, wurde das Propargyliodid **214** langsam zu der Lösung hinzugegetropft und über Nacht bei RT gerührt. Nach 14 h Reaktionszeit wurden per DC insgesamt sieben verschiedene Verbindungen ausgemacht und das Propargyliodid **214** war noch nicht vollständig umgesetzt. Deshalb wurde die Lösung für 4 h zum Rückfluss erhitzt, was jedoch der DC-Kontrolle nach zu keiner erkennbaren Veränderung führte. Nach dem Abbruch der Reaktion

und der säulenchromatographischen Aufreinigung konnte das gewünschte Substitutionsprodukt **223** nur mit ca. 10 % Ausbeute leicht verunreinigt erhalten werden. Daneben wurde wieder das entschützte Substitutionsprodukt **219** mit etwa 14 % isoliert sowie ca. 20 % des debromierten und entschützten Phenols **172** und ca. 20 % des Edukt Propargyliodids **214**.



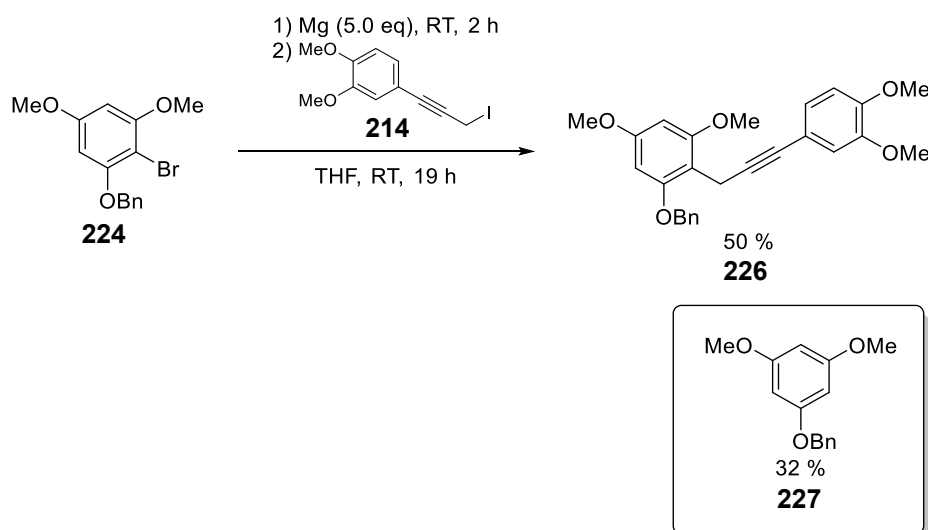
Schema 74. Grignard-Reaktion mit dem TBDMS-geschützten Phenolbromid **204** und anschließende Substitution mit Propargyliodid **214**.

Da bisher bei allen Versuchen mit den Silyl-geschützten Bromphenolen eine Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe beobachtet werden konnte, wurde eine andere Klasse der Schutzgruppen getestet. Gewählt wurden die Benzyl- sowie die um eine Methoxy-Einheit verlängerte Benzyloxymethyl-Schutzgruppe. Die Überlegung war, dass durch die Kettenverlängerung zum einen die sterische Hinderung bei der Grignard-Bildung sowie der Substitution geringer ist als auch eine stabilisierende Koordinierung der Grignard-Spezies durch den Ether-Sauerstoff stattfinden könnte. Beide Schutzgruppen ließen sich reduktiv durch katalytische Hydrierung entfernen, wodurch sie jedoch für den Einsatz in der Synthese der Benzyl-geschützten ECG Derivate ungeeignet wären. Die Synthese des Benzyl-geschützten Bromphenols **224** gelang unter klassischen *O*-Benzylierungsbedingungen mit Kaliumcarbonat als Base und Benzylchlorid mit einer guten Ausbeute von 88 %. Für die Synthese des Benzyloxymethyl-geschützten Bromphenols **225** wurden die zuvor erprobten Bedingungen zur MOM-Schätzung gewählt und so das geschützte Phenol **225** mit 69 % Ausbeute erhalten (Schema 75).



Schema 75. Synthese des Benzyl-geschützten Bromphenols **224** sowie des Benzyloxymethyl-geschützten Bromphenols **225**.

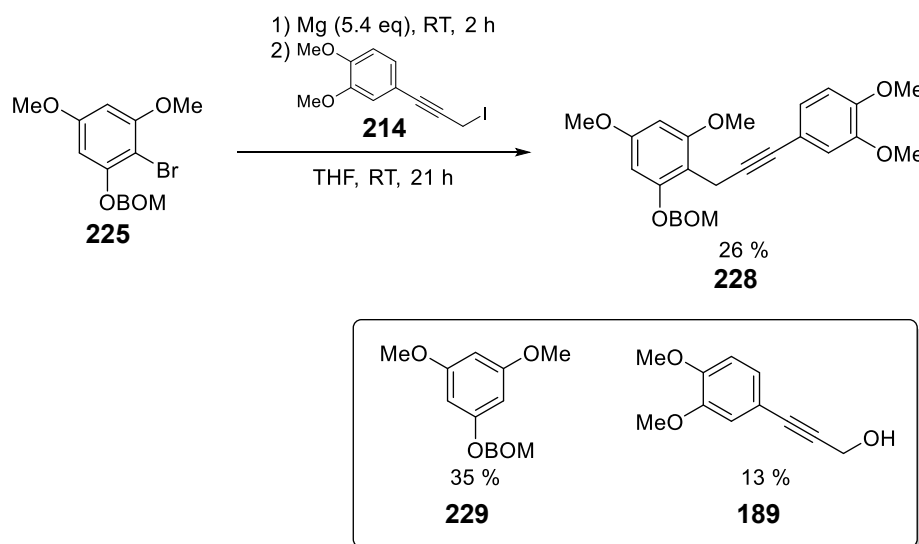
Bei der anschließend durchgeführten Grignard-Reaktion mit dem Benzyl-geschützten Bromphenol **224** und Substitution des Propargyliodids **214** konnte das gewünschte C-C-Knüpfungsprodukt **226** mit 50 % Ausbeute isoliert werden (Schema 76). Daneben wurde noch das debromierte Benzyl-geschützte Phenol **227** mit 32 % isoliert. Zwei weitere Fraktionen, die bei der säulenchromatographischen Aufreinigung erhalten wurden, konnten nicht identifiziert werden. Somit ist die Bildung der Grignard-Spezies aus dem Benzyl-geschützten Bromphenol **224** möglich. Unter Umständen hätte eine längere Reaktionszeit oder eine Erhöhung der Reaktionstemperatur zu einer höheren Ausbeute geführt. Dies wurde aber nicht weiter untersucht.



Schema 76. Grignard-Reaktion mit dem Benzyl-geschützten Bromphenol **224** und anschließende Substitution des Propargyliodids **214**.

Im Vergleich konnte bei der Grignard-Reaktion mit dem Benzyloxymethyl-geschützten Bromphenol **225** und Substitution des Propargyliodids **214** konnte das Diarylpropen **228** nur

mit 26 % Ausbeute isoliert werden (Schema 77). Daneben wurde noch das debromierte Benzyloxymethyl-geschützte Phenol **229** mit 35 % isoliert sowie der Propargylalkohol **189** mit 13 %. Ob eine längere Reaktionszeit oder eine Erhöhung der Temperatur zu einer besseren Ausbeute führt, wurde nicht weiter untersucht. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung wurden ebenfalls zwei Fraktionen erhalten die, nicht identifiziert werden konnten.



Schema 77. Grignard-Reaktion mit dem Benzyloxymethyl-geschützten Bromphenol **225** und anschließende Substitution des Propargyliodids **214**.

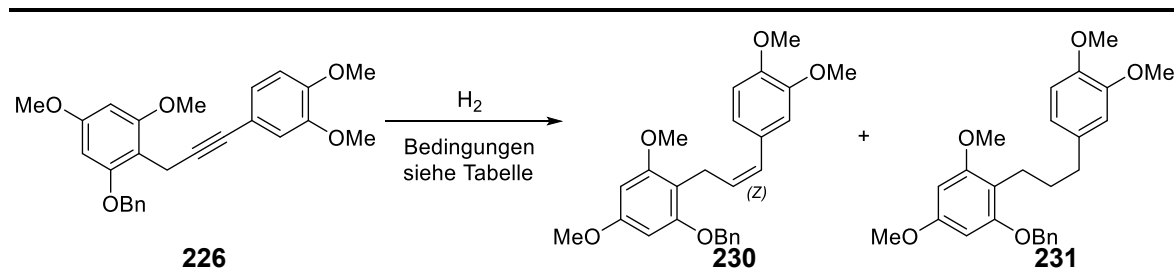
Bei der Lindlar-Reduktion des Alkins **226** wurden zunächst ähnliche Bedingungen, wie bei der Reduktion des Diarylpropins **166** (Schema 70) gewählt (Tabelle 8, Eintrag 1). Nach einem Tag Reaktionszeit konnte per DC jedoch nur ein geringer Umsatz beobachtet werden, sodass nach vier Tagen erneut Lindlar-Katalysator zugegeben wurde. Nach neun Tagen wurde die Reaktion, trotz noch vorhandenem Diarylpropin **226**, beendet und säulenchromatographisch aufgereinigt. Dabei konnte 71 % des Edukt-Alkins **226** zurückgewonnen werden sowie ein nicht trennbares Gemisch aus Alken **230** und Alkan **231**, mit einem aus dem ^1H -NMR-Spektrum bestimmten Verhältnis von etwa 3/1. Aus der Masse des isolierten Gemisches und des Verhältnisses lässt sich eine Ausbeute von ca. 6 % berechnen (Eintrag 1).

Um die Bildung des Alkans **231** zu minimieren wurde in einem zweiten Versuch der Reaktion Chinolin zugesetzt (Eintrag 2). Des Weiteren wurde die Reaktion in THF als Lösungsmittel durchgeführt. Gestartet wurde die Reaktion mit 10 Mol% Lindlar-Katalysator. Nach 17 h Reaktionszeit konnte per DC jedoch kein Umsatz erkannt werden,

woraufhin weitere 9.7 Mol% Katalysator hinzugegeben wurden. Auch nach weiteren fünf Tagen Rühren konnte per DC nur ein schwacher Umsatz detektiert werden, sodass die Zugabe weiterer 50 Mol% Katalysator erfolgte. Die Reaktion wurde trotz eines nicht vollständigen Umsatzes nach acht Tagen abgebrochen. Erhalten wurde wieder ein Gemisch aus Alken **230** und Alkan **231** mit einem günstigeren Alken/Alkan Verhältnis von ca. 4/1. Die aus dem Gemisch berechnete Ausbeute betrug jedoch nur ca. 45 %.

In einem dritten Versuch wurde der Einfluss des Wasserstoff-Drucks auf die Reaktionsdauer untersucht (Eintrag 3). Zunächst wurde das Alkin **226** bei 12 bar Wasserstoff-Druck mit 1.5 Mol% Lindlar Katalysator in Gegenwart von Chinolin und wieder Ethylacetat als Lösungsmittel in einem Autoklav hydriert. Eine Reaktionskontrolle per DC nach vier Tagen zeigte jedoch keinen Umsatz, woraufhin weitere 5.8 Mol% Katalysator zugegeben und der Wasserstoff-Druck auf 45 bar erhöht wurde. Nach weiteren sechs Tagen Reaktionszeit wurde der Reaktor erneut geöffnet und eine Reaktionskontrolle durchgeführt. Die DC zeigte jedoch weiterhin das Vorhandensein des Alkins **226**, sodass die Zugabe von weiteren 7.1 Mol% Katalysator erfolgte und die Reaktion erneut im Autoklav bei 42 bar Wasserstoff-Druck durchgeführt wurde. Die Reaktion wurde nach weiteren vier Tagen beendet. Erhalten wurde ein Gemisch aus Alkin **226** (ca. 87 %), Alken **230** (ca. 11 %) und Alkan **231** (ca. 2 %). Die daraus berechnete Ausbeute beträgt lediglich ca. 10 %. Trotz erhöhtem Druck, längerer Reaktionszeit und höherer Katalysatorbelastung scheint die Zugabe von Chinolin die Hydrierung des Alkins **226** signifikant zu verlangsamen. Demgegenüber steht das leicht verbesserte Alken **230**/Alkan **231** Verhältnis von ca. 6/1.

In einem weiteren Versuch wurde die Katalysator-Variante gewechselt (Eintrag 4). Statt des Lindlar-Katalysators wurde der Rosenmund-Katalysator eingesetzt. Die beiden Katalysatoren unterscheiden sich im Trägermaterial des Palladiums.^[122] Beim Lindlar-Katalysator wird als Träger Calciumcarbonat und beim Rosenmund-Katalysator Bariumsulfat verwendet. Mit 22 Mol% Rosenmund-Katalysator wurde das Alkin **226** in Ethylacetat, unter fortlaufender Reaktionskontrolle mittel DC, reduziert. Nach neun Tagen wurde die Reaktion, trotz noch per DC erkennbarem Edukt **226**, abgebrochen. Isoliert wurde auch hier wieder ein Gemisch aus Alken **230**/Alkan **231** mit einem, im Vergleich zu den zuvor durchgeführten Reduktion mit dem Lindlar-Katalysator, schlechteren Verhältnis von 1.5/1. Die aus dem Gemisch berechnete Ausbeute von 50 % ist dies jedoch der beste bis dahin erhaltene Wert. Insgesamt wiesen alle Reduktion recht lange Reaktionszeiten auf bei nie vollständigem Umsatz.

Tabelle 8. Lindlar-Reduktion des Diarylpropins **226**.

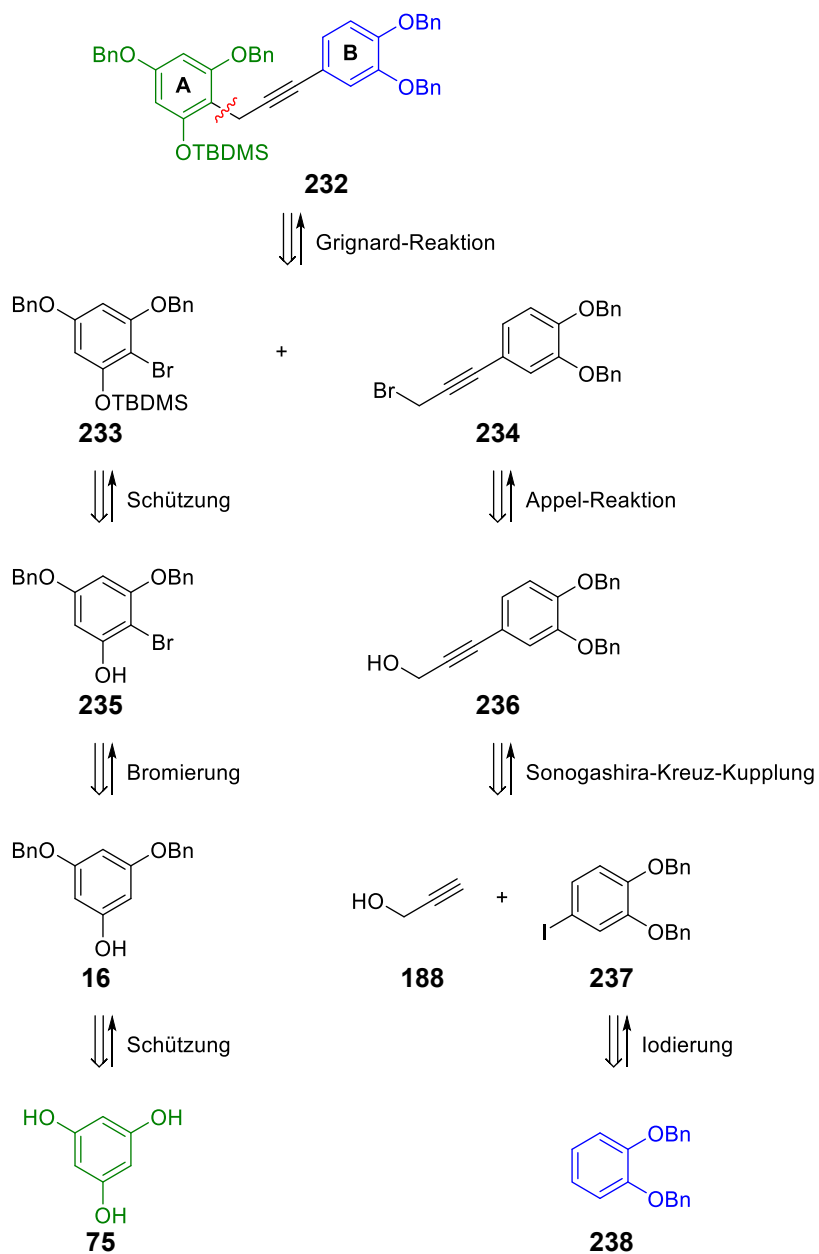
	Kat.	Kat. [Mol%]	LM	H ₂ Druck	Zeit	Chinolin [eq]	Ausbeute ^a Alken 230	Verhältnis ^a Alken 230 Alkan 231		Edukt Alkin 226
1	Lindlar 5 % Pd	7.6 ^b	EtOAc	Ballon	9 d	-	~6 %	~75 %	~25 %	71 %
2	Lindlar 5 % Pd	70 ^c	THF	Ballon	8 d	1.9	~45 %	~80 %	~20 %	- ^d
3	Lindlar 5 % Pd	14.4 ^e	EtOAc	12-45 bar	14 d	1.7	~10 %	~11 %	~2 %	~87 %
4	Rosenmund 10 % Pd	22	EtOAc	Ballon	9 d	-	~45 %	~60 %	~40 %	-

^a Berechnet auf Grundlage des ¹H-NMR-Spektrums; ^b 4.7 Mol% + 2.9 Mol% nach 4 d; ^c 10 Mol% + 9.7 Mol% nach 17 h + 0.50 Mol% nach 6 d; ^d nicht isoliert; ^e 1.5 Mol% + 5.8 Mol% nach 4 d + 7.1 Mol% nach 10 d

5.3.2.2 Neue Syntheseroute für Epicatechin-Derivate

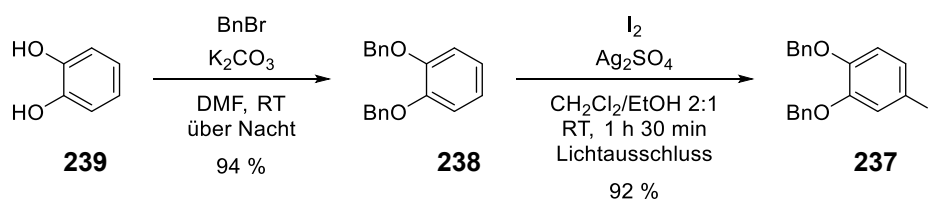
Neben dem *O*-Methyl-geschützten ECG **163** sollten noch das natürliche, nicht geschützte ECG (**9**) synthetisiert werden. Als Schutzgruppe wurde die Benzyl-Schutzgruppe gewählt, da diese hydrogenolytisch abgespalten werden kann und sich bereits in vorangegangenen Catechin-Synthesen bewährt hat.^[1, 31, 38, 43, 44, 49, 123]

Die Synthese des Schlüsselbausteins (Alkin **232**) sollte zunächst, wie zuvor bei der Route für das *O*-Methyl-geschützte ECG, über eine Grignard Reaktion erfolgen (Schema 78).



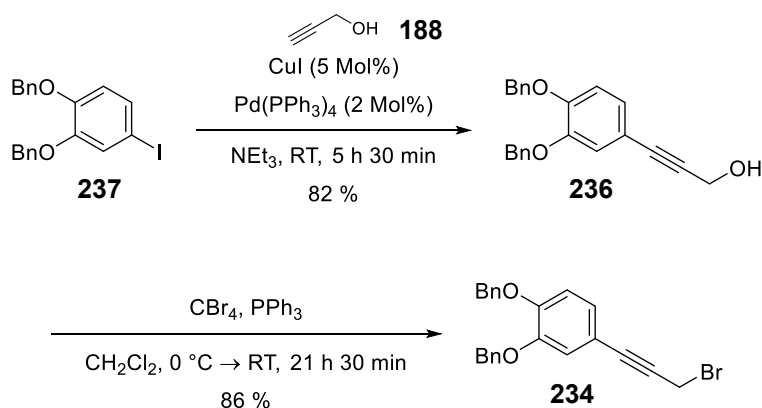
Schema 78. Retrosynthetische Analyse, eine neue Epicatechin-Syntheseroute.

Zur Synthese des späteren B-Rings wurde zuerst Brenzcatechin (**239**) mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat als Base mit einer Ausbeute von 94 % zweifach *O*-Benzyl-geschützt (Schema 79). Zur Synthese des Aryliodids **237** wurde eine von LEI und HU *et al.* beschriebene Iodierung mit Iod und Silbersulfat getestet.^[124] Damit konnte das Aryliodid mit einer sehr guten Ausbeute von 92 % synthetisiert werden.



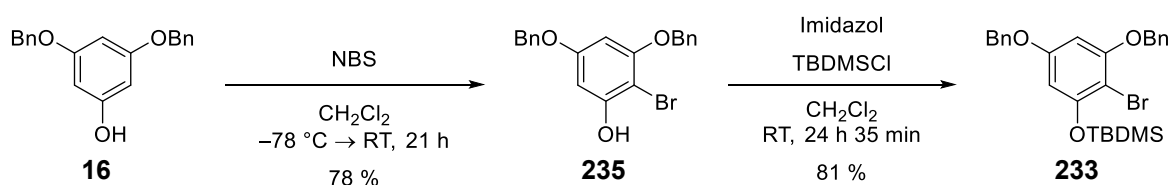
Schema 79. Synthese des Aryliodids **237** (B-Ring-Fragment).

Anschließend wurde das Aryliodid **237** und 2-Propin-1-ol (**188**) miteinander in einer Sonogashira-Kreuz-Kupplung verknüpft und mit einer Ausbeute von 82 % erhalten. Die darauffolgende Transformation des arylierten Propargylalkohols **236** in das Propargylbromid **234** gelang mithilfe der Appel-Reaktion ebenfalls mit einer Ausbeute von 86 %. Daneben wurden ca. 9 % des nicht umgesetzten Propargylalkohols **236** zurückgewonnen. Über vier Stufen lag damit die Gesamtausbeute der Synthese des B-Ring-Fragments **234** bei 61 %.



Schema 80. Synthese des Propargylbromids **234** (B-Ring-Fragment).

Die Synthese des A-Ring-Fragments **234** ging vom zweifach Benzyl-geschützten Phloroglucinol **16** aus. Dieses wurde mit *N*-Bromsuccinimid bei –78 °C bis RT einfach bromiert und anschließend die freie Hydroxy-Gruppe mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid geschützt (Schema 81). Die Bromierung gelang mit 78 % Ausbeute sowie die TBDMS-Schätzung mit 81 %. Die für eine TBDMS-Schätzung relativ niedrige Ausbeute von 81 % erklärt sich durch einen nicht vollständigen Umsatz des Phenols **235**, von dem ca. 9 % zurückgewonnen werden konnten.

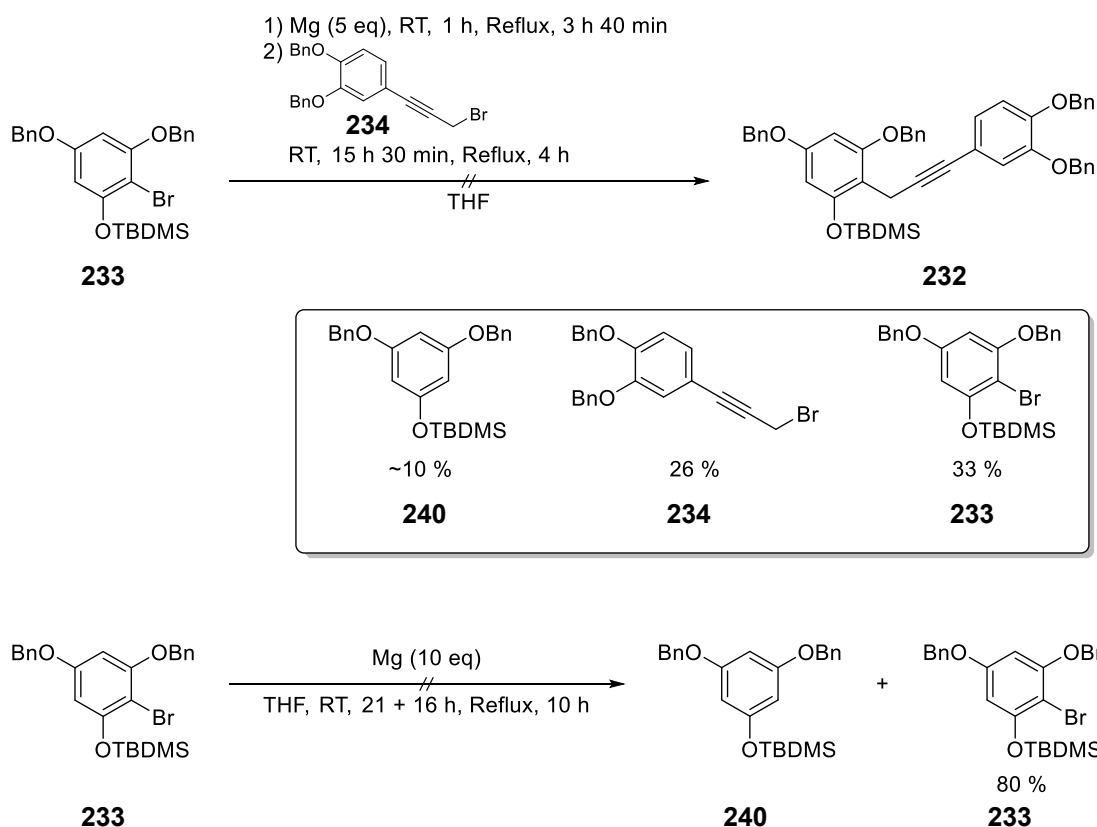


Schema 81. Synthese des A-Ring-Fragments **233**.

Im nächsten Schritt wurde die Verknüpfung des bromierten Aromaten **233** mit dem Propargylbromid **234** zum einen mittels Bildung einer Grignard-Spezies aus dem Arylbromid **233** und darauffolgender Bromid-Substitution am Propargylbromid **233** untersucht. Zum anderen wurde ein Metall-Halogen-Austausch am bromierten Aromaten **234** mit *n*-BuLi und eine anschließende Bromid-Substitution am Propargylbromid **233** versucht.

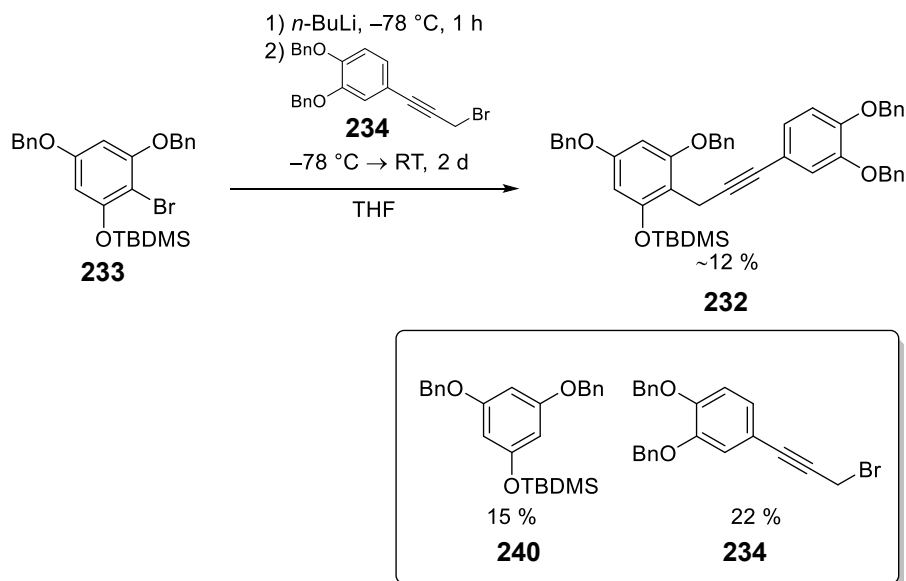
In den folgenden Kupplungsversuchen sollte auch untersucht werden, ob zum Zeitpunkt des Reaktionsabbruchs noch reaktive Grignard-Spezies bzw. lithiierte-Spezies in der Reaktion vorliegt. Dazu wurden die Reaktionen am Ende durch die Zugabe von D_2O abgebrochen. In keinem Versuch konnte mittels ^1H -NMR-Spektroskopie eine signifikante Menge des deuterierten Aromaten (3,5-Bis(benzyloxy)phenoxy-2-*D*)(*tert*-butyl)dimethylsilan identifiziert werden. So kann davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt des Reaktionsabbruchs die reaktive Spezies in keiner signifikanten Menge mehr vorlag. Dies bedeutet das die Protonierung der reaktiven Spezies während der Reaktion stattgefunden haben muss.

Im ersten Ansatz konnte das erwartete Substitutionsprodukt **232** jedoch nicht isoliert werden. Stattdessen wurden ca. 10 % des debromierten Phenols **240**, 26 % des Propargylbromids **234** sowie 33 % des Arylbromids **233** zurückgewonnen (Schema 82). Das zurückgewonnen Arylbromid **233** lässt darauf schließen, dass die Grignard-Bildung nicht vollständig verlief. Im zweiten Ansatz, bei dem nur die Grignard-Bildung untersucht wurde, konnten 80 % des Arylbromids **233** zurückgewonnen werden. Möglicherweise führen die Benzyl- sowie die TBDMS-Schutzgruppe aufgrund ihrer Größe zu einer sterischen Abschirmung des Reaktionszentrums.



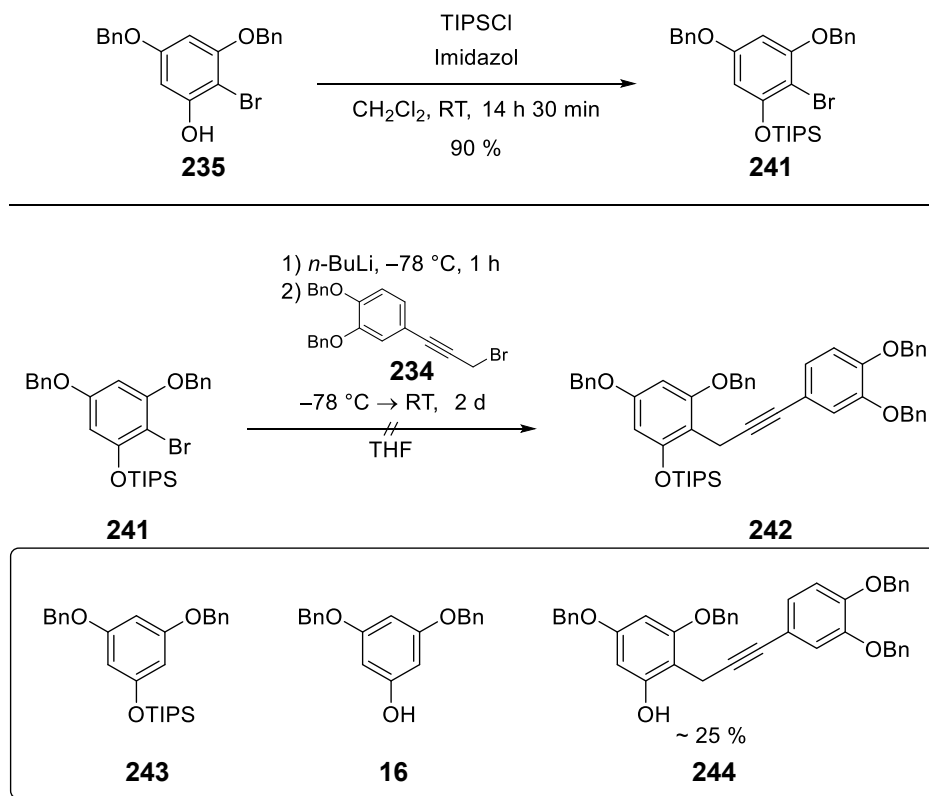
Schema 82. Versuche zur Synthese des C-C-Knüpfungsproduktes **232** mittels Grignard-Reaktion.

Daraufhin wurde *n*-BuLi zum Halogen-Metall-Austausch am bromierten Aromaten **233** verwendet (Schema 83). Da das bromierte Edukt **233** nicht zurückgewonnen werden konnte, war der Halogen-Metall-Austausch vollständig, die Ausbeute an Kupplungsproduktes **232** lag dennoch bei nur ca. 12 %. Neben dem Kupplungsprodukt **232** selbst wurde zu 15 % das dehalogenierte Phenol **240** und 22 % des Propargylbromids **234** sowie eine Fraktion bei der es sich möglicherweise um ein entschütztes Kupplungsprodukt handelt isoliert.



Schema 83. Versuche zur Synthese des C-C-Knüpfungsproduktes **232** mittels Halogen-Metall-Austausch am Arylbromid **233** durch *n*-BuLi und Bromid-Substitution am Propargylbromid **234**.

Da die TBDMS-Schutzgruppe unter diesen Bedingungen möglicherweise zur Abspaltung neigt, wurden alternative Schutzgruppen getestet. Gewählt wurde die TIPS-Schutzgruppe, welche unter basischen Bedingungen mindestens um den Faktor fünf stabiler sein sollte.^[121] Die Schützung des Phenols gelang mit einer hohen Ausbeute von 90 % (Schema 84). Bei den anschließenden C-C-Knüpfungen konnte das erwartete Kupplungsprodukt **232** jedoch nicht isoliert werden. Stattdessen wurde auch mit dem TIPS-geschützten Derivat **241** das TIPS-entschützte Kupplungsprodukt **244** mit etwa 25 %, das debromierte Edukt **243** und das entschützte-debromiert Phenol **16** isoliert. Die TIPS-Schutzgruppe neigt demnach unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ebenfalls zur Abspaltung.

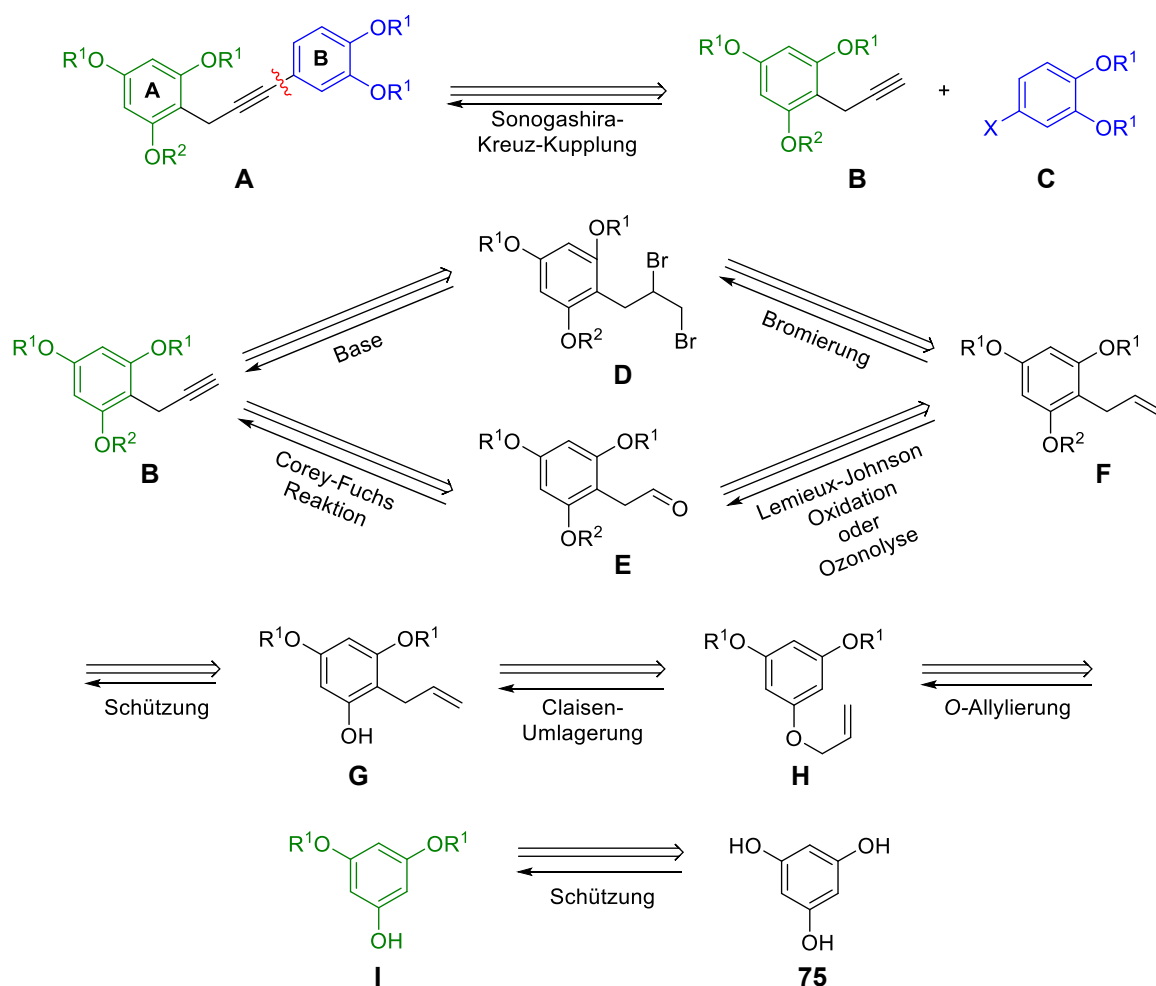


Schema 84. TIPS-Schützung des Phenols **235** und Versuch zur C-C-Verknüpfung.

Aufgrund der zuvor geschilderten Schwierigkeiten bei der Synthese des Alkins **232/242** wurde ein anderer Zugang zur 1,3-Propargyl-diaryl-Verbindung **A** gewählt (Schema 85). Retrosynthetisch geschnitten wurde zwischen dem Alkin und dem B-Ring-Aryl-Fragment. Diese Bindung sollte sich durch eine Sonogashira-Kreuz-Kupplung aufbauen lassen und ließe Möglichkeit zur Derivatisierung des B-Rings zu.

Für die Synthese des propargyl-substituierten A-Rings **B** wurden zwei Wege ausgehend vom allylierten A-Ring **F** retrosynthetisch ermittelt (Schema 85). Zum einen besteht die Möglichkeit ein Alkin **B** aus der 1,2-dibromierten-Verbindung **D** durch zweifache Dehydrobromierung zu erhalten. 1,2-Dibromierte Verbindungen lassen sich durch die Bromierung der entsprechenden Alkene (**F**) herstellen. Zum anderen bietet die sogenannte Corey-Fuchs-Reaktion eine Möglichkeit, ein Alkin **B** aus dem entsprechenden um ein C-Atom verkürzten Aldehyd **E** herzustellen. Dieser Aldehyd **E** ließe sich auch aus dem zuvor erwähnten Alken **F** durch eine Lemieux-Johnson-Oxidation oder eine Ozonolyse des Alkens **F** herstellen. Die Allylierung des A-Rings ließe sich durch eine Claisen-Umlagerung des entsprechenden *O*-allylierten Phenols **H** realisieren. Das dafür notwendige doppelt geschützte Phenol **I** kann durch zweifache Schützung von 1,3,5-Trihydroxybenzol (**75**) hergestellt werden. Auch hier ist durch die Wahl der Schutzgruppen/Substituenten am A-Ring

eine Derivatisierung möglich, wobei es bei unsymmetrisch substituierten Derivaten bei der Claisen-Umlagerung zur Ausbildung von Regioisomeren kommen kann. Mit der hier vorgestellten Route ließe sich eine Derivatisierung des A- sowie B-Rings des in effizienter Weise erreichen.

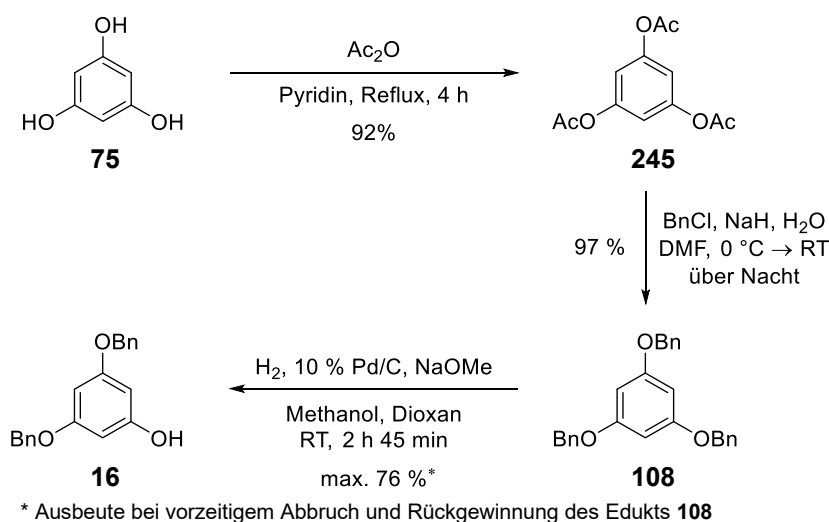


Schema 85. Retrosynthetische Analyse für einen weiteren Zugang zum Diarylpropin A.

Ausgangsprodukt für diese Route war Phloroglucinol (**75**), welches in drei Schritten zum zweifach Benzyl-geschützten Phloroglucinol **16** umgesetzt wurde (Schema 86). Im ersten Schritt wird dazu Phloroglucinol (**75**) mit Essigsäureanhydrid vollständig acyliert.^h Der Grund für den zusätzlichen Acylierungsschritt ist, dass Phenole mit hoher Elektronendichte, wie Phloroglucinol (**75**), bei einer direkten Benzylierung nicht nur *O*-, sondern auch *C*-benzyliert werden. Dies führt neben Ausbeuteverlusten zu schwer auftrennbaren Produktgemischen. Durch Einführung elektronenziehender Substituenten, wie z. B. Acetyl-Gruppen, wird die Elektronendichte verringert und damit das Problem einer *C*-Benzylierung

^h Da das Phloroglucinoltriacetat (**245**) aus der vorangegangenen Masterarbeit^[32] noch vorhanden war, musste dieser Schritt nicht durchgeführt werden.

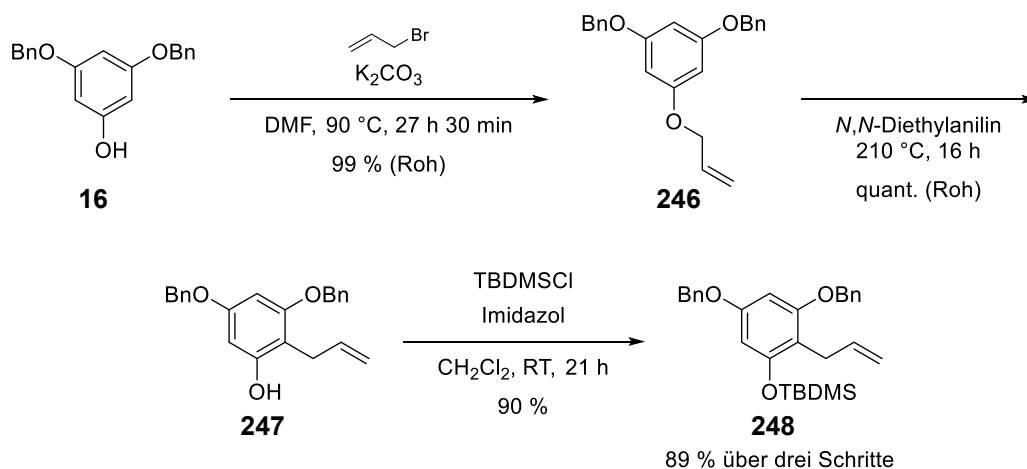
vermieden.^[125, 126] Das acetylierte Phloroglucinol **245** wurde dann mit 97 % Ausbeute zum Phloroglucinoltribenzylether (**108**) *O*-benzyliert. Die hydrogenolytische Mono-Entschützung mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle lieferte dann das Phenol **16** in Ausbeuten zwischen 16 und 43 %. Die niedrigen Ausbeuten lassen sich dadurch erklären, dass zu Beginn die Reaktion erst nach dem vollständigen Umsatz des Edukts **108** (Reaktionskontrolle per DC) abgebrochen wurde. Es zeigte sich jedoch, dass die Hydrogenolyse frühzeitig abgebrochen werden sollte, da es sonst vermehrt zur zweifach Entschützung kommt. So wurde letztendlich die Reaktion frühzeitig abgebrochen und der nicht vollständige Umsatz des Tribenzylethers **108** in Kauf genommen. Da das Edukt sowie die einfach- und zweifach-entschützte Verbindung stark voneinander abweichende Retentionsfaktoren besitzen, konnten die Verbindungen per Säulenchromatographie gut getrennt werden und das Edukt **108** erneut umgesetzt werden. Wird die Ausbeute auf Basis des verbrauchten Edukts **108** berechnet, so lag sie bei maximal 76 % (Schema 86).



Schema 86. Synthese von 3,5-Bis(benzyloxy)phenol (**16**).^[32]

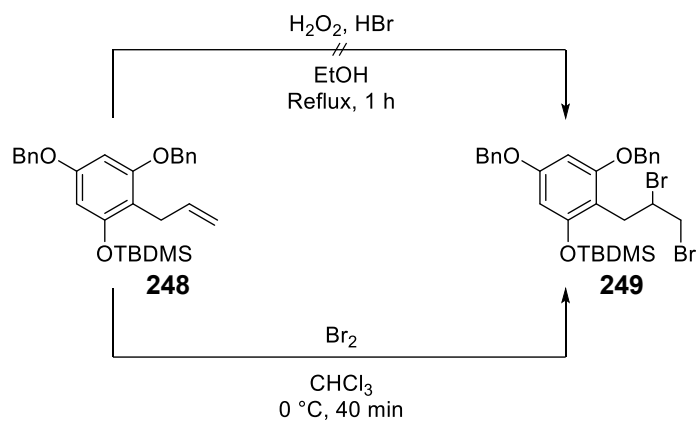
Ausgehend von dem zweifach Benzyl-geschützten Phloroglucinol **16** wurde dieses mit Allylbromid und Kaliumcarbonat als Base mit 99 % Ausbeute *O*-allyliert (Schema 87). Es erfolgte keine Aufreinigung, sondern die direkte Weiterverarbeitung in der nächsten Reaktion, der Claisen-Umlagerung. Bei der Claisen-Umlagerung werden Allylether durch eine thermische [3,3]-sigmatrope Umlagerung in Carbonylverbindung umgewandelt. Im Falle von aromatischen Allylthern erfolgt eine Rearomatisierung und es werden so *o*-Allylphenole oder, wenn die *ortho*-Stellungen blockiert ist, *p*-Allylphenole erhalten.^[127, 128] Die Claisen-Umlagerung gelang mit quantitativer Ausbeute ohne weitere Aufreinigung. Die nachfolgende TBDMS-Schützung der phenolischen Hydroxy-Gruppe funktionierte unter Standardbedingungen mit Imidazol als Base mit 90 % Ausbeute. Über

drei Schritte ließ sich so das C-allylierte und geschützte A-Ring-Fragment **248** mit 89 % Ausbeute herstellen (Schema 87).



Schema 87. Synthese des allylierten und geschützten A-Ring-Fragments **248**.

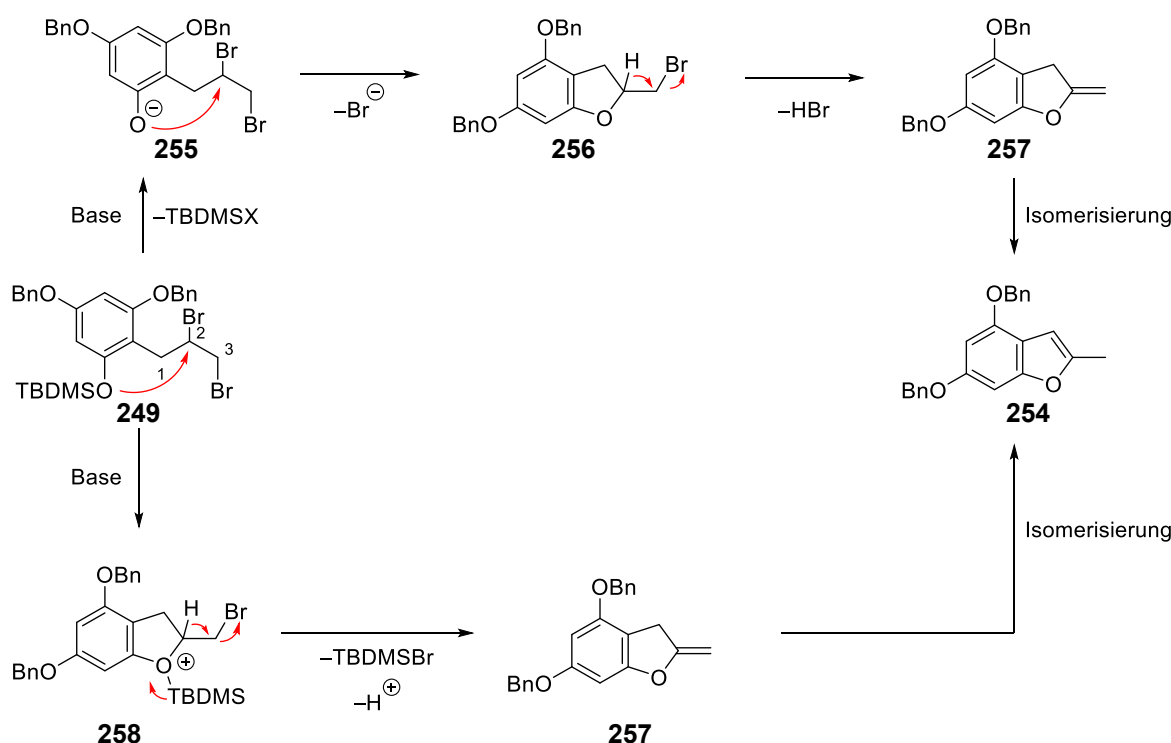
Um das Alken **248** in das Alkin **253** zu überführen wurden zwei Wege untersucht. Als Erstes wurde die Bromierung des Alkens **248** und anschließende Dehydrobromierung zum Alkin **253** getestet (Schema 88). Dazu wurde eine Bromierung mit Bromwasserstoffsäure und Wasserstoffperoxid ausprobiert.^[129] Jedoch war die TBDMS-Schutzgruppe unter diesen Reaktionsbedingungen nicht stabil. Nach 40 min Reaktionszeit konnten per DC vier dominante Banden detektiert werden und das Edukt war vollständig umgesetzt. Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes nach der Aufarbeitung zeigte nicht die erwarteten Produkt-Signale, sodass der Ansatz verworfen wurde und die Bromierung mit Brom untersucht wurde. Bei der tropfenweisen Zugabe von Brom zu einer 0°C kalten Lösung des Alkens **248** in Chloroform entfärbte sich die Lösung schlagartig und am Ende der Zugabe von 1.0 eq Brom war die Lösung blassgelb. Das bromierte Alken **249** konnte nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung nicht rein isoliert werden und wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.



Schema 88. Bromierung des Alkens **248**.

Anschließend wurden verschiedene Varianten der Dehydrobromierung zum Alkin **253** getestet. Die ersten Versuche orientierten sich an einer von SASSON *et al.* 2012 vorgestellten Methode zur Alkinsynthese *via* zweifacher Dehydrobromierung.^[129] Dabei nutzten sie Kaliumphosphat als milde Base in Ethanol mit PEG 900 als Katalysator (Schema 89). Nach SASSON *et al.* läuft die Dehydrobromierung stufenweise ab, wobei das erste Mol Bromwasserstoffsäure nahezu augenblicklich eliminiert und das zweite Mol unter den gewählten Bedingungen mehrere Stunden braucht. Die besten Ergebnisse erhielten sie bei der stufenweisen Zugabe von Kaliumphosphat in zwei Portionen, wobei die zweite Portion nach Eliminierung des ersten Mols Bromwasserstoffsäure, zugegeben wurde.^[129]

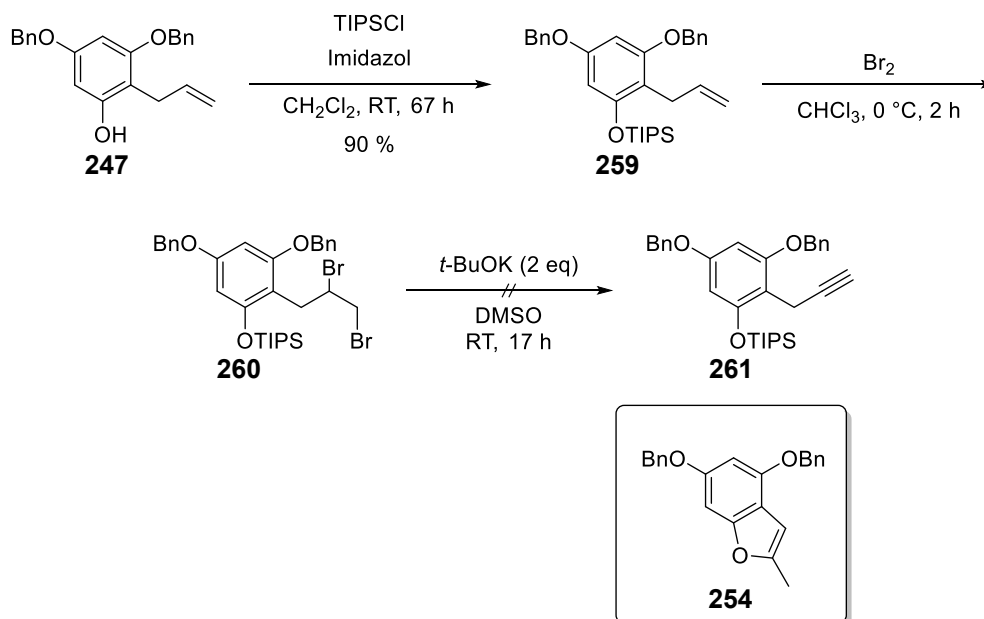
Die Bildung des Cyclisierungsproduktes **254** ließe sich z. B. über einen intramolekularen Angriff der freien phenolischen Hydroxy-Gruppe am C-2 der Alkylkette und unter Substitution des Brom-Atoms erklären (Schema 91). Anschließend könnte unter den basischen Bedingungen Bromwasserstoff eliminieren, was zur Bildung des Alkens **257** führen würde. Die *exo*-ständige Doppelbindung könnte dann zur internen, konjugierten Doppelbindung isomerisieren. Literaturbekannt ist aber auch die intramolekulare Addition von Phenolaten an Dreifachbindungen.^[130] Danach würde nach der zweifachen Dehydrobromierung zum Alkin zunächst auch das Cyclisierungsprodukt **257** mit einer *exo*-ständigen Doppelbindung gebildet werden, welches anschließend zum isolierten Cyclisierungsprodukte **254** isomerisieren könnte.



Schema 91. Möglicher Mechanismus zur Bildung des Cyclisierungsproduktes **254**.

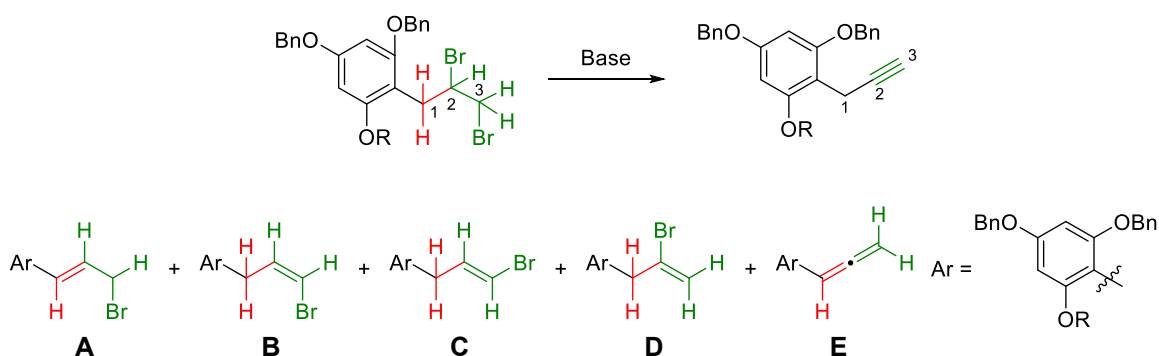
Da die Stabilität der TBDMS-Schutzgruppe unter den gegebenen Reaktionsbedingungen anscheinend zu gering war, wurde die vermeintlich stabilere TIPS-Schutzgruppe gewählt. Die TIPS-Schätzung des Phenols **247** gelang mit TIPSCl und Imidazol mit einer hohen Ausbeute von 90 % (Schema 92). Die Bromierung wurde unter den zuvor erprobten Bedingungen durchgeführt. Das bromierte Alken **260** konnte nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung nicht rein isoliert werden und wurde ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Die darauf folgende Dehydrobromierung wurde in Anlehnung an SENBOKU *et al.* mit Kalium-*tert*-butoxid in DMSO durchgeführt.

Jedoch konnte erneut die Bildung des Cyclisierungsproduktes **254** sowie nicht identifizierter Nebenprodukten beobachtet werden.



Schema 92. Alternative Schutzgruppe TIPS bei der Dehydrobromierung des Dibromids **260**.

Eine genauere Betrachtung der Dibromide **249/260** ergibt, dass bei der Dehydrobromierung mit Base eine Vielzahl von Nebenprodukten denkbar sind (Schema 93). So kann bei der ersten Dehydrobromierung an C-2 die Doppelbindung zum Ring hin zwischen C-1 und C-2 gebildet werden (**A**) oder zielführend zum Produkt zwischen C-2 und C-3 (**B/C**). Möglich ist auch, dass die erste Dehydrobromierung terminal an C-3 (**D**) stattfindet und es bei der darauffolgenden Dehydrobromierung zur Bildung eines Allens kommt (**E**).



Schema 93. Mögliche Nebenprodukt bei der Dehydrobromierung.

HINTERMANN *et al.* berichteten, dass bei der Synthese von 10-Undecensäure (**263**) mittels Dehydrobromierung, je nach Reaktionsbedingung, eine Reihe unterschiedlicher Nebenprodukte zu beobachten waren (Tabelle 9).^[131] Gute Ausbeuten erzielten sie dabei mit

Kaliumhydroxyd und Kalium-*tert*-butoxid in PEG 200 bei 90 °C. Eine vollständige Umwandlung des intermediär entstehenden (*E*)-Alkens **264** konnten sie unter diesen Bedingungen jedoch nicht erzielen. Sie resümierten, dass „die zweifache Dehydrobromierung von vicinalen Dibromiden in Alkine ein Prozess mit einer von Natur aus begrenzten Chemo Selektivität“ sei.^[131]

Tabelle 9. Synthese von 10-Undecinsäure (**263**) durch zweifache Dehydrobromierung des Dibromids **262** und identifizierte Nebenprodukte von HINTERMANN *et al.* (Auszug ihres Screenings).^[131]

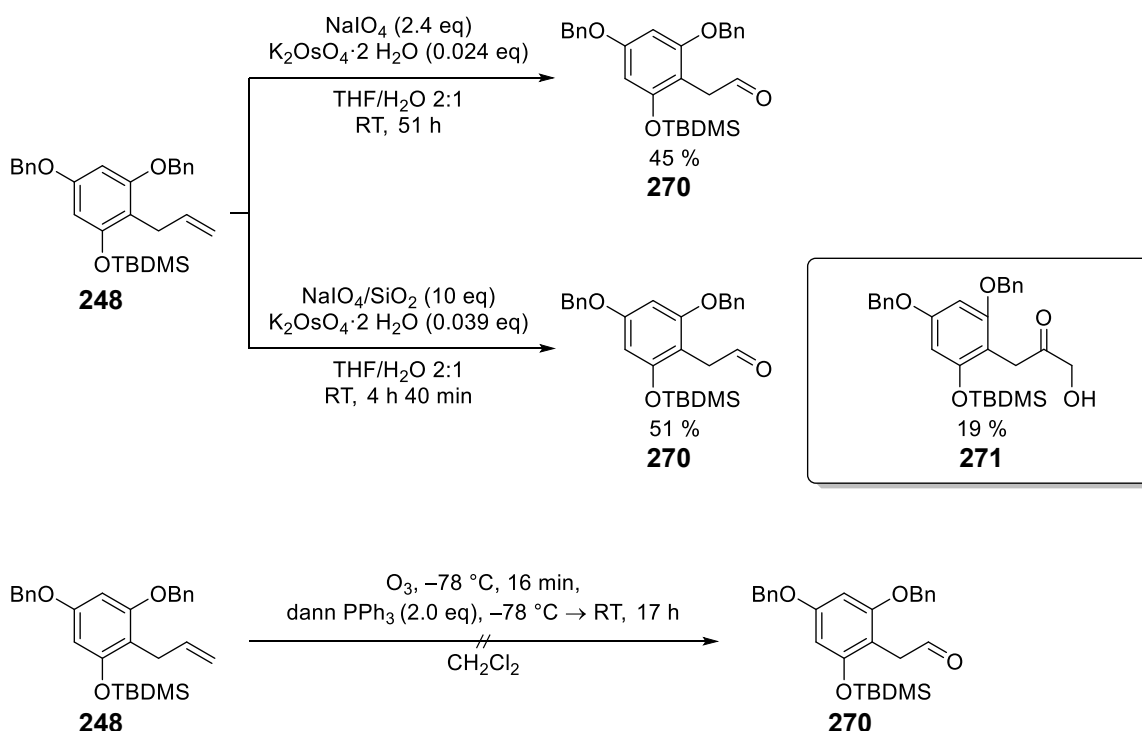
Base (eq)	LM/Additiv	Temp [°C]	Zeit [h]	263 [%]	(<i>E</i>)-264 [%]	(<i>Z</i>)-265 [%]	266 [%]	267 [%]	268 [%]	269 [%]	
1	KOH (5.1)	<i>i</i> -PrOH	100	6	63	23	0	0	1	1	0
2	<i>t</i> -BuOK (5.0)	<i>i</i> -PrOH	100	6	64	23	0	0	3	1	0
3	KOH (5.1)	PEG 200	90	2	75	21	0	0	0	0	0
4	KOH (5.1)	PEG 200	90	18	76	21	0	0	3	1	0
5	<i>t</i> -BuOK (5.0)	PEG 200	90	2	74	24	0	0	1	0	0
6 ^a	<i>t</i> -BuOK (10.0)	PEG 200	90	2	68	22	0	0	3	3	0
7	KOH (5.1)	Hexan/Adogen ^b	90	6	16	17	19	25	0	0	0
8	NaH (4.8)	DMSO	25	1	40	1	1	2	0	0	30
9	NaNH ₂ (5.0)	DMSO	65	9	33	0	0	0	1	32	13

^a Bildung eines aromatischen Nebenproduktes 7-8 %; ^b quartäres Ammoniumsalz als Phasentransferkatalysator

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen Selektivitätsprobleme und der zuvor beschriebenen Schwierigkeiten bei der Dehydrobromierung wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt. Als Alternative wurde die Herstellung des Alkins **253** mithilfe der Corey-Fuchs-Reaktion ins Auge gefasst. Um den dafür notwendigen Aldehyd **270** zu erhalten, wurde zum einen eine Ozonolyse des Alkens **248** versucht und zum anderen eine Dihydroxylierung des Alkens **248** mit nachfolgender Glycolspaltung des Diols **272** in einer Eintopfvariante (Lemieux-Johnson-Oxidation)^[132] sowie in einer zweistufigen Variante (Schema 94 und 95).

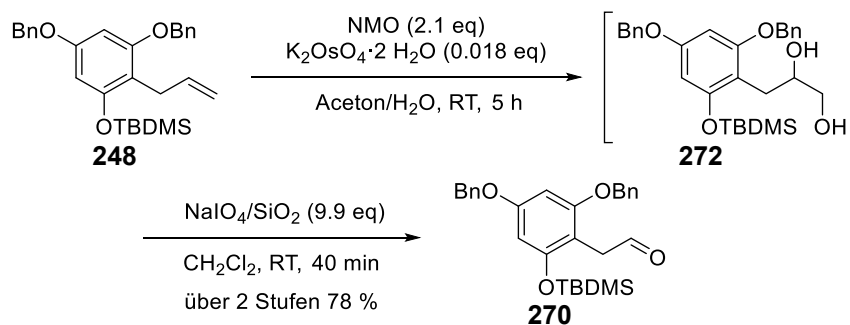
Zuerst wurde eine Lemieux-Johnson-Oxidation des Alkens **248** getestet. Bei der Lemieux-Johnson-Oxidation dient das Natriumperodat zum einen zur Regeneration des Osmiumtetroxids und zum anderen zur Glycolspaltung. Der Aldehyd **270** konnte mit dieser Methode jedoch trotz langer Reaktionszeiten (51 h) nur mit maximal 45 % Ausbeute erhalten werden (Schema 94). Die bei Kontrollen mittels DC erkennbaren Nebenprodukte konnten nicht identifiziert werden.

Eines der wesentlichen Probleme von Natriumperodat stellt seine schlechte Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln dar. Dieses Problem kann umgangen werden, indem Natriumperodat auf Kieselgel immobilisiert und somit die Grenzfläche drastisch erhöht wird.^[133, 134] Mit immobilisiertem Natriumperodat auf Kieselgel konnte die Ausbeute bei kürzerer Reaktionszeit (4 h 40 min) auf 51 % gesteigert werden. Als Nebenprodukt konnte das α -Hydroxyketon **271** identifiziert und isoliert werden, welches vermutlich durch Überoxidation des Diol-Intermediates **272** entsteht.^[135, 136] JIN *et al.* haben festgestellt, dass bei der oxidativen Spaltung von Alkenen durch die Zugabe von 2,6-Lutidin Nebenreaktionen wie die α -Hydroxyketon-Bildung unterdrückt werden können.^[136] Der Zusatz von 2,6-Lutidin zu dem untersuchten System wurde jedoch nicht getestet. Stattdessen wurde ein Versuch unternommen das Alken **248** einer Ozonolyse zu unterziehen. Ein ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte jedoch weder das erwartete Aldehyd-Proton-Signal im Bereich um 10 ppm noch die Signale der Allyl-Protonen des Edukts **248**. Die Ursache liegt womöglich darin, das Ozon als elektrophiles Reagenz in der Lage ist, elektronenreiche aromatische Systeme anzugreifen und zu spalten. Des Weiteren können die Benzyl-Schutzgruppen zu den entsprechenden Benzosäureestern oxidiert werden.^[137, 138]



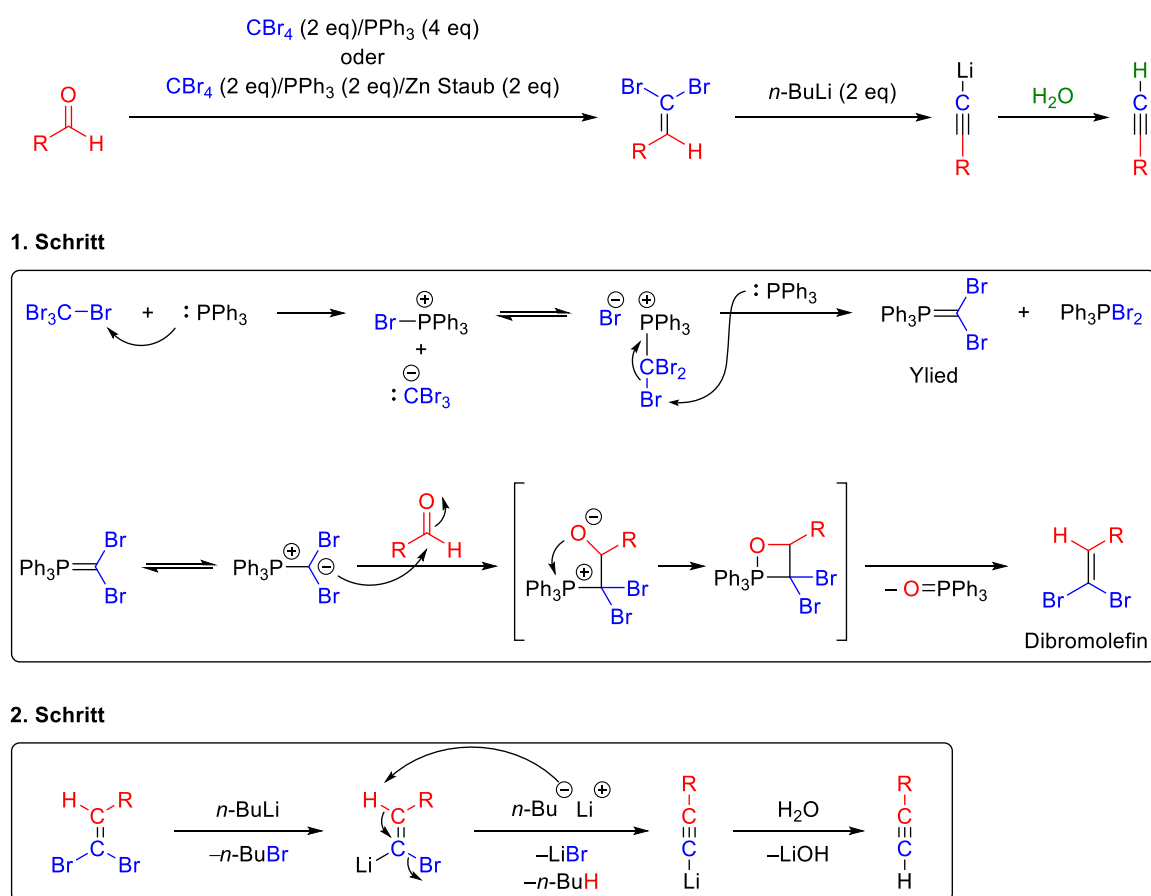
Schema 94. Versuche zur einstufigen Synthese des Aldehydes **270** mittels Lemieux-Johnson-Oxidation und Ozonolyse.

Alternativ wurde eine zweistufige Reaktionsführung, bei der die Dihydroxylierung und die Glycolspaltung nacheinander in unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt werden untersucht (Schema 95). Bereits nach weniger als 5 h konnte per DC die vollständige Umwandlung des Alkens **248** in das Diol **272** mit relativ geringen Mengen Kaliumosmat(VI)-Dihydrat (1.8 Mol%) festgestellt werden. Nach dem Abbruch der Reaktion mit Natriumsulfit wurde die Reaktionslösung extrahiert und dann, nach Entfernen des Lösungsmittels, ohne weitere Aufreinigung die Glycolspaltung mit Natriumperiodat auf Kieselgel in Dichlormethan angeschlossen. Bereits nach 15 min konnte per DC der vollständige Umsatz des Diols **272** detektiert werden. Über zwei Stufen konnte der Aldehyd **270** so mit 78 % Ausbeute erhalten werden.



Schema 95. Zweistufige Synthese des Aldehyds **270**.

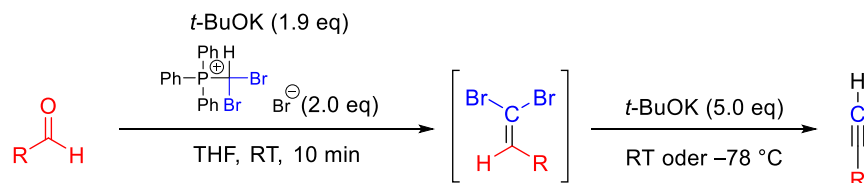
Als Nächstes sollte der Aldehyd **270** durch eine Corey-Fuchs-Reaktion in das Alkin **253** transformiert werden (Gleichung 11 und Schema 98). Der erste Schritt der Corey-Fuchs-Reaktion ist die Umwandlung eines Aldehyds in ein um ein Kohlenstoff-Atom verlängertes Dibromolefin (Schema 96).^[139, 140] Dazu gibt es zwei Möglichkeiten: zum einen die Umsetzung des Aldehyds (1 eq) mit Triphenylphosphan (4 eq) und Tetrabrommethan (2 eq) oder zum anderen die Zugabe des Aldehyds zu einer Mischung aus Zinkstaub (2 eq) mit Triphenylphosphan (2 eq) und Tetrabrommethan (2 eq). Der Vorteil der zweiten Variante ist, dass weniger Triphenylphosphan benötigt wird und so die Aufarbeitung erleichtert ist.^[141]



Schema 96. Corey-Fuchs Reaktion.^[140]

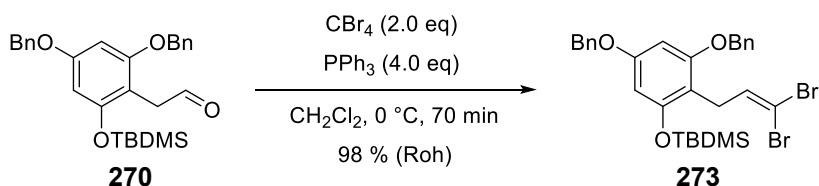
Der zweite Schritt ist die Umwandlung des Dibromolefins in das entsprechende terminale Alkin. Dazu wird das Dibromolefin bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2 eq $n\text{-BuLi}$ umgesetzt. Das erste Äquivalent $n\text{-BuLi}$ führt zu einem Halogen-Metall-Austausch. Daran schließt sich eine β -Eliminierung durch das zweite Äquivalent $n\text{-BuLi}$ an. Zum Schluss wird das entstandene Lithiumacetylid durch Wasser hydrolysiert oder durch ein anderes Elektrophil abgefangen.^[139, 140]

MICHEL und RASSAT *et al.* modifizierten die Prozedur zu einer Eintopfreaktion (Schema 97).^[142] Dazu setzten sie den Aldehyd zuerst mit Dibrommethyltriphenylphosphoniumbromid (1.9 eq) und Kalium-*tert*-butoxid (2.0 eq) um, intermediär das Dibromalken zu bilden, welches dann durch die weitere Zugabe von Kalium-*tert*-butoxid (5.0 eq) zum Alkin reagiert.



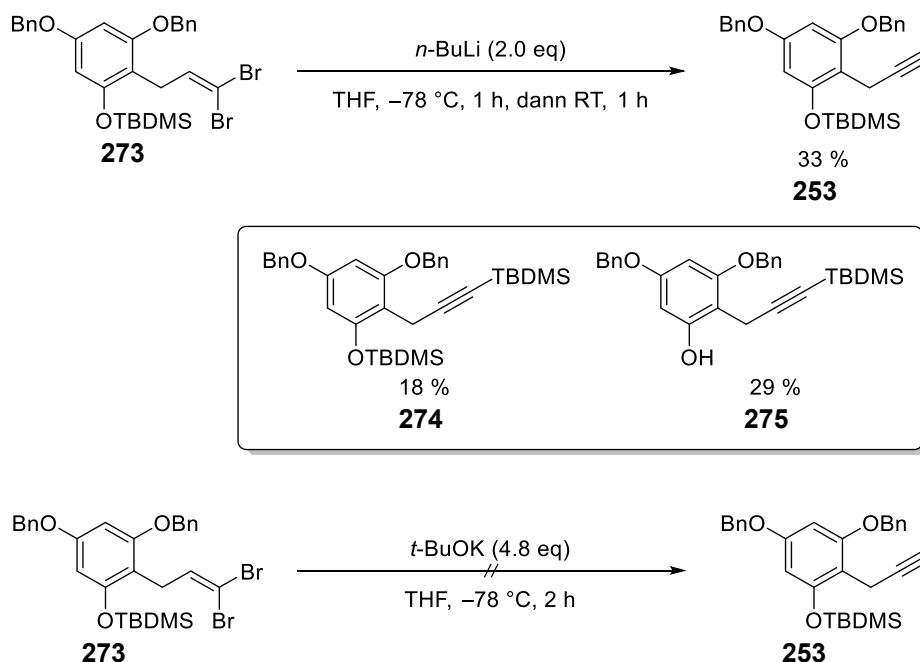
Schema 97. Modifizierte „Eintopf-Corey-Fuchs-Reaktion“ von MICHEL und RASSAT *et al.*^[142]

Der erste Schritt der Corey-Fuchs-Reaktion, die Synthese der Dibromalkens **273**, gelangt unter den Standardbedingungen und sehr kurzer Reaktionszeit von nur 70 min mit 98 % Ausbeute (Gleichung 11). Die Aufarbeitung gestaltete sich sehr unaufwendig. Das Abfiltrieren der Reaktionslösung über eine Kieselgelsäule reichte aus, um das Dibromalken **273** in Reinform zu erhalten.



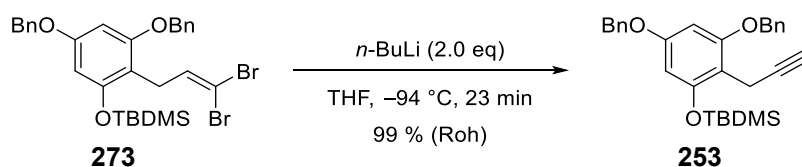
Gleichung 11. Erster Schritt der Corey-Fuchs-Reaktion zur Synthese des Dibromalkens **273**.

Der zweite Schritt der Corey-Fuchs-Reaktion, die Brom-Eliminierung zum Alkin **253**, stellte sich dagegen als schwieriger heraus. Es wurden in einem ersten Versuch die von WOLFE *et al.* genutzten Reaktionsbedingungen für seine Synthese des TBDMS-geschützten 2-(Prop-2-in-1-yl)phenols übernommen.^[143] Das Dibromalken **273** wurde auf -78 °C abgekühlt, mit *n*-BuLi versetzt, 1 h bei -78 °C und 1 h bei RT gerührt. Dabei wurde aber nicht allein das gewünschte Alkin **253** (33 %), sondern als Nebenprodukte auch das entschützte Phenol **275** (29 %) sowie das TBDMS-geschützte Alkin **274** (18 %) erhalten (Schema 98). Als Alternative wurde die Bromid-Eliminierung zum Alkin **253** mit Kalium-*tert*-butoxid bei -78 °C durchgeführt. Hier zeigte die DC jedoch auch nach 2 h eine Vielzahl von Nebenprodukten. Darüber hinaus war der Umsatz des Dibromalkens **273** nicht vollständig.



Schema 98. Zweiter Schritt der Corey-Fuchs-Reaktion zur Synthese des Alkins **253**, nach Bedingungen von WOLFE *et al.*^[143] (oben) sowie von MICHEL und RASSAT *et al.*^[142] (unten).

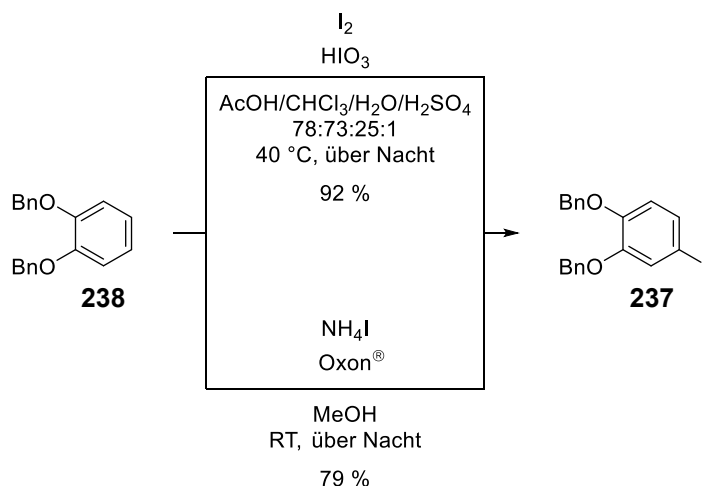
Da der Zeitpunkt der Nebenprodukt-Bildung unklar war, wurde im nächsten Ansatz versucht, den Zeitpunkt der Nebenprodukt-Bildung per DC festzustellen. Dabei zeigte sich, dass bereits 20 min nach dem Beginn der langsamen $n\text{-BuLi}$ -Zugabe die zuvor festgestellten Nebenprodukte per DC detektiert werden konnten. Aus diesem Grund wurde die Reaktionstemperatur um weitere $16\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$ gesenkt (Aceton/ N_2 (flüssig) Kältebad) sowie die Aldehyd-Konzentration von 0.15 mol/L auf 0.050 mol/L gesenkt (Gleichung 12). Bereits nach 5 min konnte mittels DC der vollständige Umsatz des Dibromalkens detektiert werden und es zeigte sich keine Nebenproduktbildung. Der Abbruch der Reaktion erfolgte nach 23 min durch die Zugabe von dest. Wasser. Nach der wässrigen Aufarbeitung wurde das Alkin **253** rein mit 99 % Ausbeute isoliert. Eine säulenchromatographische Aufreinigung war nicht nötig. Bei der Wiederholung der Reaktion zeigte sich, dass ein rechtzeitiger Abbruch der Reaktion wichtig für eine hohe Ausbeute ist, da es sonst auch bei $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Bildung von Nebenprodukten kommt.



Gleichung 12. Zweiter Schritt der Corey-Fuchs-Reaktion zur Synthese des Alkins **253** bei $-94\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Bei der im Anschluss durchgeführten Sonogashira-Kreuz-Kupplung wurden verschiedene Basen und Palladium-Katalysatoren geprüft (Tabelle 10). Um eine Homokupplung des Alkins zu verhindern, wurden Lösungsmittel sowie Base zuvor entgast. In der Literatur wird das Alkin häufig im Überschuss eingesetzt und die Ausbeute auf das entsprechende Arylhalogenid bezogen. Grund ist möglicherweise der Verlust des Alkins durch Homokupplung. Da die Synthese des Alkins **253** jedoch wesentlich aufwendiger ist als die des Aryliodids, wurde das Alkin **253** entweder äquimolar oder im Unterschuss eingesetzt.

Ein möglicher Zugang zum Aryliodid **237**, welches als zweiter Kupplungspartner benötigt wird, wurde bereits in diesem Kapitel beschrieben (Schema 79). Aufgrund der Notwendigkeit Silbersulfat in stöchiometrischen Mengen einzusetzen, wurde nach einem anderen Zugang zum Aryliodid gesucht (Schema 99). Wie zuvor schon für das Methoxyaryliodid **187** (Schema 51) wurde eine Kombination aus Iod und Iodsäure in verschiedenen Lösungsmittelkombinationen getestet sowie eine Variante mit Ammoniumiodid und Oxon[®].^[144, 145] Beiden Varianten war gleich, dass eine Reproduzierbarkeit der Ausbeute nicht möglich war. Mögliche Nebenreaktionen sind zum einen die erneute (zweifache) Iodierung des Aryliodids **237** und zum anderen die Iodierung der Aromaten der Benzyl-Schutzgruppen (einfach und mehrfach). Eine unkontrollierte radikalische Iodierung ist ebenfalls möglich.



Schema 99. Weitere synthetische Zugänge zum Aryliodid **237**.

Ausgehend von den zuvor durchgeführten Sonogashira-Kreuz-Kupplung (Tabelle 4) wurde als Palladium-Katalysator Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0), als Base DBU und als Lösungsmittel THF verwendet (Tabelle 10, Eintrag 1). Diese Kombination lieferte jedoch das gekuppelte Alkin **232** nach 27 h 45 min nur zu etwa 19 % in verunreinigter Form sowie

nicht identifizierte Nebenprodukte. Aufgrund der schlechten Ausbeute wurde eine andere, bereits erprobte Kombination (Schema 80) aus Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator und Triethylamin als Base und Lösungsmittel zugleich getestet (Eintrag 2). Durch diese Änderung des Lösungsmittels und der Base konnte die Ausbeute leicht gesteigert werden und das Alkin **232** nach 25 h mit 54 % Ausbeute isoliert werden. Daneben wurden 39 % des Aryliodids **237** und 8.7 % des Alkins **253** zurückgewonnen.

Da für diese Reaktion eine Ausbeute um 50 % nicht zufriedenstellend war, wurden weitere Versuche zur Steigerung der Ausbeute unternommen. Um die Reaktion zu beschleunigen wurde deshalb im nächsten Ansatz die Reaktionstemperatur auf 50-60 °C angehoben (Eintrag 3), sowie das Aryliodid **237** und Alkin **253** im gleichen Verhältnis eingesetzt, um das Reaktionsende besser bestimmen zu können, da beide Edukte einen nahezu gleichen Retentionsfaktor besitzen. Nach 26 h konnte per DC kein freies Alkin **253** mehr detektiert werden, das Aryliodid **237** war augenscheinlich jedoch noch in der Reaktionslösung vorhanden. Deshalb wurde die Reaktion bei RT weitergerührt und nach 45 h Reaktionszeit konnte das gekuppelte Alkin **232** mit einer Ausbeute 42 % erhalten werden.

In einem weiteren Versuch bei 50 °C mit DMF als Lösungsmittel und insgesamt Triethylamin als Base wurde die Reaktion nach 24 h abgebrochen, da per DC kein Edukt-Alkin **253** mehr detektiert werden konnte. Jedoch war auch hier die Ausbeute gering. Isoliert wurde das Kreuz-Kupplungs-Produkt **232** zu 20 % sowie ca. 57 % des Aryliodids **237** in verunreinigter Form und 11 % des homogekuppelten Alkins (Eintrag 4).

Aufgrund der Bildung des Homokupplungsproduktes, welches vermutlich durch eine Kupfer(II)-katalysierte Glaser-Kupplung (Schema 49, 50) entstanden ist, wurden die folgenden Ansätze statt unter einer Stickstoff- unter einer Argon-Atmosphäre durchgeführt, um die Gefahr der Kupfer(I)-Oxidation noch weiter zu reduzieren. Darüber hinaus wurde Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid als Katalysator getestet (Tabelle 10, Eintrag 5). Schon nach 4 h 30 min bei RT konnte mit Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid als Katalysator mittels DC der vollständige Umsatz des Alkins beobachtet werden. Das gekuppelte Alkin **232** wurde mit 86 % Ausbeute erhalten. Daneben wurde zu einem kleinen Anteil von 2.6 % wieder das Homokupplungsprodukt isoliert sowie das Aryliodid **237** in verunreinigter Form zu ca. 7.0 %.

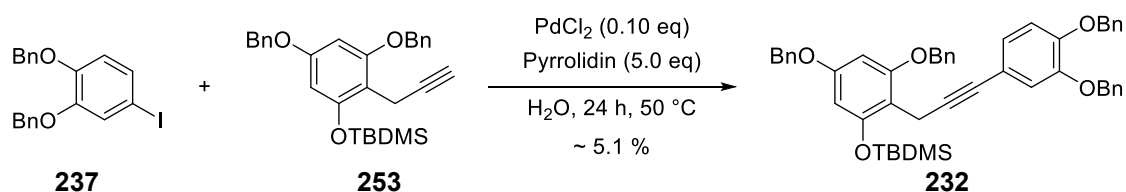
Tabelle 10. Versuche zur Synthese des Alkins **232** mittels einer Sonogashira-Kreuz-Kupplung.

Reaction scheme showing the Sonogashira cross-coupling of 2,4,6-tris(benzyloxy)iodobenzene (**237**) and 2,4,6-tris(benzyloxy)-3-(trimethylsilyl)ethynylbenzene (**253**) to form the alkyne **232**. The reaction conditions are indicated as "Bedingungen siehe Tabelle".

	Katalysatoren	Aryliodid 237 [eq]	Base	LM	Temperatur und Zeit	Ausbeute	Edukt/Nebenprodukt
1 ^a	CuI (14 Mol%) ^b Pd(PPh ₃) ₄ (6.0 Mol%) ^c	1.30	DBU ^d	THF	RT, 27 h 45 min	~19 %	Nebenprodukt nicht identifiziert
2 ^a	CuI (9.1 Mol%) Pd(PPh ₃) ₄ (4.1 Mol%) ^e	1.28	NEt ₃ ^f	NEt ₃ ^f	RT, 25 h	54 %	39 % Aryliodid (237), 8.7 % Alkin (253)
3 ^a	CuI (14 Mol%) Pd(PPh ₃) ₄ (2.7 Mol%) ^g	1.00	NEt ₃ ^f	NEt ₃ ^f	RT → 50-60 °C, 45 h	42 %	- ^h
4 ^a	CuI (7.5 Mol%) ⁱ Pd(PPh ₃) ₄ (4.4 Mol%)	1.00	NEt ₃ ^{f, j}	DMF ^f	50 °C, 24 h	~20 %	~57 % Aryliodid (237), 11 % Homo-Kupplung
5 ^k	CuI (10 Mol%) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5 Mol%)	1.00	NEt ₃ ^f	NEt ₃ ^f	RT, 2 h 30 min	86 %	~7.0 % Aryliodid (237), 2.6 % Homo-Kupplung

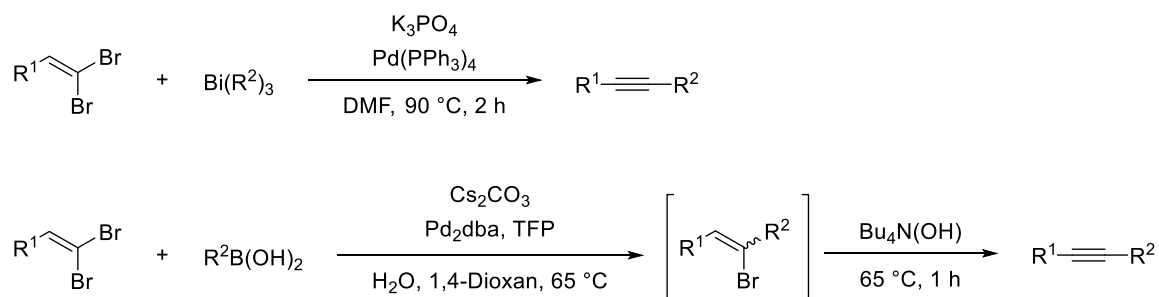
^a unter Stickstoff; ^b 6.0 + 8.1 Mol% nach 20 h; ^c 2.1 + 3.9 Mol% nach 20 h; ^d Lösung entgast durch 30 min N₂ durchleiten; ^e 2.9 + 1.2 Mol% nach 22 h; ^f entgast mittels „Freeze-Pump-Thaw“; ^g 6.9 + 6.8 Mol% nach 5 h; ^h nicht bestimmt; ⁱ 5.9 + 1.6 Mol % nach 20 h; ^j 1.5 + 1.5 eq nach 20 h; ^k unter Argon

Um das Problem der Homokupplung vollständig zu umgehen wurde eine Kupfer-freie Sonogashira-Kreuz-Kupplung getestet. 2005 stellten CHEN und YANG *et al.* eine Kupfer-freie Sonogashira-Kreuz-Kupplung in Wasser unter aeroben Bedingungen bei 50 °C mit Palladium(II)chlorid als Katalysator und mit Pyrrolidin Base vor.^[146] Das Kupplungsprodukt **232** konnte mit den Reaktionsbedingungen von CHEN und YANG *et al.* jedoch nur zu ca. 5.1 % in leicht verunreinigter Form isoliert werden. Ein Grund für die schlechte Ausbeute könnte u. a. die schlechte Löslichkeit der Edukte **237** und **253** im Lösungsmittel Wasser sein. Weitere systematische Untersuchungen zu einer Kupfer-freien Sonogashira-Kreuz-Kupplung wurden nicht durchgeführt.

**Gleichung 13.** Kupfer-freie Sonogashira-Kreuz-Kupplung zur Synthese des Alkins **232**.

Da sich sowohl der zweite Schritt der Corey-Fuchs-Reaktion als auch die Sonogashira-Kreuzkupplung als kritische/empfindliche Reaktion herausgestellt haben, wurde nach einem alternativen Zugang zum Alkin **232** gesucht. RAO *et al.* zeigten, dass durch eine Palladium-

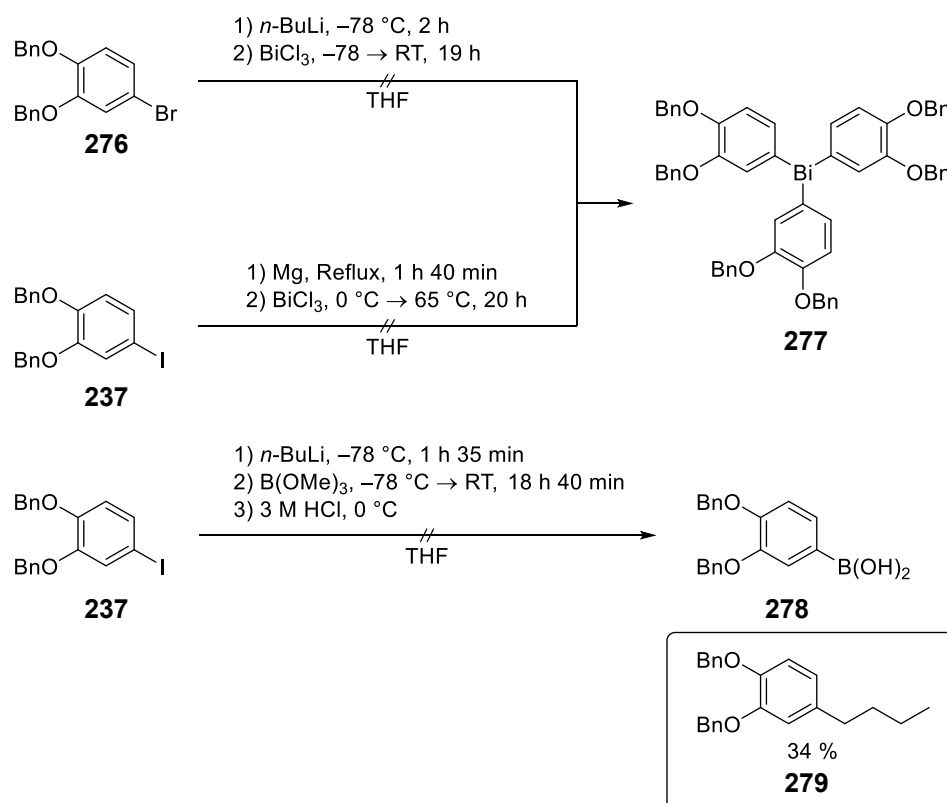
katalysierte Kupplungsreaktion von 1,1-Dibromalken mit Arylbismut-Nukleophilen ein direkter Zugang zu Alkinen möglich ist (Schema 100, oben).^[147] CHELUCCI *et al.* nutzten 1,1-Dibromalkene und Boronsäuren, um in einer sequenziellen Suzuki- und Dehydrobromierung-Reaktion Alkine zu synthetisieren (Schema 100, unten).^[148] Ausgehend vom 1,1-Dibromalken **273** wäre so mit der entsprechenden Arylbismut-Verbindung **277** bzw. der Boronsäure **278** eine Synthese des Alkins **232** denkbar, wodurch der zweite Schritt der Corey-Fuchs-Reaktion und die sauerstoffempfindliche Sonogashira-Kreuz-Kupplung umgangen werden könnten.



R^1 = Aryl und oder Heteroaryl, R^2 = Aryl

Schema 100. Alkinsynthese ausgehend von 1,1-Dibromalkenen von RAO *et al.*, (oben und) CHELUCCI *et al.* (unten).^[147, 148]

In der Literatur sind für diese Art von Reaktion jedoch hauptsächlich Aryl-Vinyl-Dibromide als Edukte zu finden.^[147, 149, 150, 151, 152, 153] Aryl-Vinyl-Dibromide wurden bisher nicht verwendet. Unter den basischen Bedingungen tritt möglicherweise mit Kaliumphosphat oder Kalium-*tert*-butoxid eine Cyclisierung-Reaktion ein, wie zur schon zuvor beschrieben (Schema 90, 91 und 92). Die Reaktion konnte nicht getestet werden, da sich die Synthese des Tris(3,4-bis(benzyloxy)phenyl)bismutans (**277**) als problematisch herausstellte. Bei der Umsetzung des Arylbromids **276** mit *n*-BuLi und Bismut(III)chlorid bei $-78\text{ } ^\circ\text{C}$ analog einer Vorschrift von RAO *et al.*^[154] konnten per DC bereits nach kurzer Zeit mindestens sechs verschiedene Produkte detektiert werden. Diese waren auch nach längerem Rühren bei $-78\text{ } ^\circ\text{C}$ bis RT weiterhin vorhanden. Eine Variante über eine Grignard-Reaktion nach GAGNON *et al.*^[155] lieferte ebenso nicht die Arylbismut-Verbindung **277** (Schema 101). Die Synthese der Boronsäure **278** führte auch nicht zum gewünschten Produkt. Stattdessen wurde zu 34 % der alkylierte-Aromat **279** erhalten. Aufgrund der möglichen Probleme bei der Folgereaktion und des bereits bestehenden erfolgreichen Zugangs zum Alkin **232** wurde diese Route nicht weiter verfolgt.



Schema 101. Versuche zur Synthese der Arylbismut-Verbindung **277** und der Boronsäure **278**.

Für die stereoselektive katalytische *cis*-Hydrierung (Lindlar-Reduktion) des Alkins **232**, wurden der Lindlar-Katalysator sowie auch der Rosenmund-Katalysator verwendet. Die Lindlar-Reduktion stellte sich als wesentlich problematischer heraus als zu Anfang gedacht. Insgesamt wurde die Lindlar-Reduktion des Alkins **232** 78 Mal durchgeführt (Abbildung 21 und Tabelle 11). Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse stellte dabei das größte Problem dar. Um eine optimale Reproduzierbarkeit zu erhalten, wurde versucht einen einheitlich Reaktionsaufbau darzustellen. Reaktionen unter Druck wurden immer in demselben Autoklavⁱ durchgeführt. Der Reaktor wurde durch eine Zentrierhilfe exakt mittig auf immer in derselben Magnetrührplatte^j positioniert und die Rührgeschwindigkeit immer gleich hoch eingestellt. Die Reaktionen wurden in 10 mL Einhalskolben durchgeführt, die ebenfalls durch eine Vorrichtung im Autoklav mittig positioniert wurden. Abbildung 21 zeigt anschaulich den Verlauf der Ergebnisse der durchgeführten Lindlar-Reduktionen. Gezeigt wird das aus den ^1H -NMR-Spektren des Rohproduktes ermittelte Verhältnis zwischen dem Edukt-Alkin **232** (blau), dem gewünschten Alken **280** (grün) und dem überhydrierten/reduzierten Alkan **281** (rot).

ⁱ Autoklav der Firma Parr Instrument Company.

^j Magnetrührer der Firma IKA® (RCT classic).

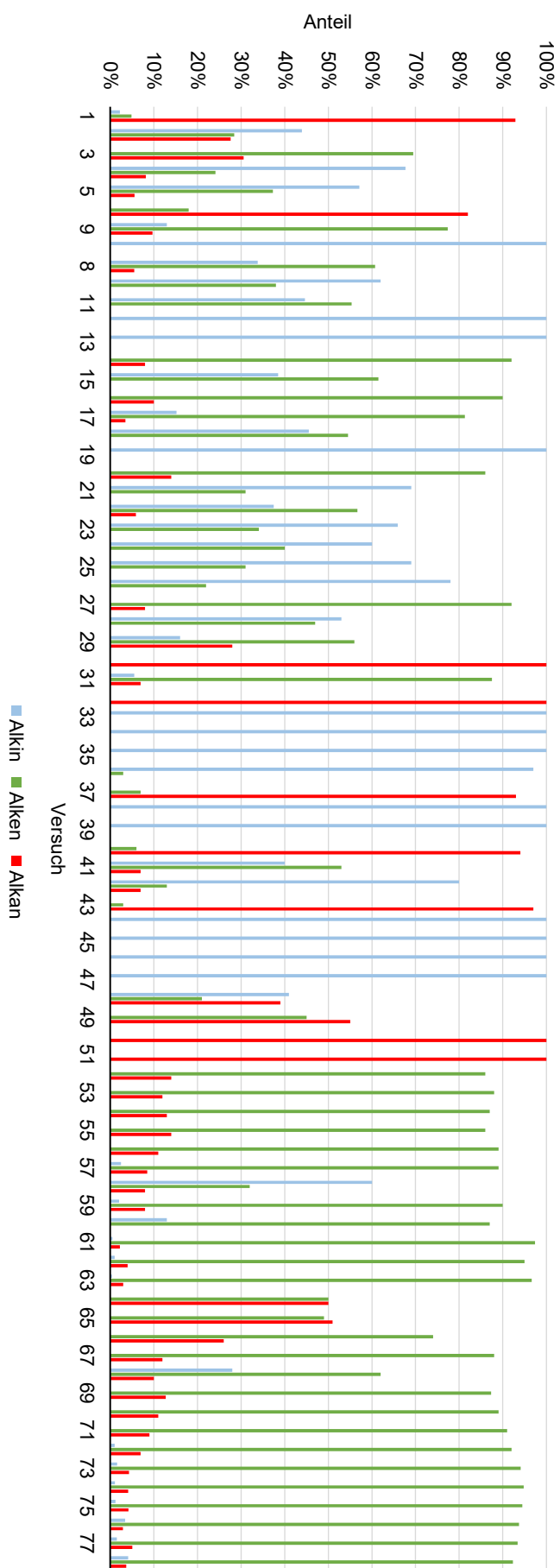


Abbildung 21. Verlauf der aus den ^1H -NMR-Spektren der Rohprodukte ermittelten Verhältnisse von Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** bei der Lindlar-Reduktion des Alkins **232**.

	LM	Druck	Dauer	Chinolin	Alkin [%]	Alken [%]	Alkan [%]	eq (Kat)	eq (Chinolin)	c (Alkin) [mol/L]
1	EtOAc	100 bar	20 h	Nein	2.2	4.9	93	0.27	-	0.013
2	THF	Ballon	27 h		44	28	28	0.090	-	0.0089
3	THF	20 bar	24 h		0.0	69	31	0.11	-	0.013
4	THF	20 bar	16 h		68	24	8.2	0.11	-	0.013
5	THF	20 bar	18 h		57	37	5.6	0.11	-	0.013
6	MeOH/THF	20 bar	24 h		0.0	18	82	0.11	-	0.0048
7	MeOH/THF	Ballon	24 h		13	77	9.7	0.11	-	0.0049
8	THF	20 bar	24 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	3.2	0.013
9	MeOH/THF	20 bar	24 h	Ja	34	61	5.5	0.11	3.2	0.0049
10	MeOH/THF	20 bar	61 h	Ja	62	38	0.0	0.11	3.2	0.0049
11	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	45	55	0.0	0.11	3.2	0.0048
12	EtOH	20 bar	24 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	3.2	0.0053
13	EtOAc	20 bar	24 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	3.2	0.0053
14	MeOH/THF	84 bar	48 h	Ja	0.0	92	8.0	0.11	3.2	0.0048
15	MeOH/THF	150 bar	24 h	Ja	39	62	0.0	0.11	3.2	0.0049
16	MeOH/THF	150 bar	39 h	Ja	0.0	90	10	0.11	3.2	0.0048
17	MeOH/THF	100 bar	43 h	Ja	15	81	3.5	0.11	3.2	0.0048
18	MeOH/THF	100 bar	48 h	Ja	46	55	0.0	0.11	3.2	0.0048
19	MeOH/THF	100 bar	48 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	31	0.0068
20	MeOH/THF	100 bar	48 h	Ja	0.0	86.0	14	0.11	3.2	0.0067
21	MeOH/THF	100 bar	42 h	Ja	69	31	0.0	0.11	3.2	0.0067
22	MeOH/THF	100 bar	44 h	Ja	38	57	5.9	0.11	3.2	0.0067
23	MeOH/THF	100 bar	48 h	Ja	66	34	0.0	0.11	3.2	0.013
24	MeOH/THF	130 bar	48 h	Ja	60	40	0.0	0.11	3.2	0.013
25	MeOH/THF	120 bar	96 h	Ja	69	31	0.0	0.11	3.2	0.013
26	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	78	22	0.0	0.11	0.51	0.013
27	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	0.0	92	8.0	0.11	0.13	0.053
28	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	53	47	0.0	0.11	0.25	0.054
29	MeOH/THF	100 bar	44 h	Ja	16	56	28	0.11	0.16	0.054

Tabelle 11. Lindlar-Reduktionen des Alkins **232** zum Alken **280** (2/3).

	LM	Druck	Dauer	Chinolin	Alkin [%]	Alken [%]	Alkan [%]	eq (Kat)	eq (Chinolin)	c (Alkin) [mol/L]
30	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	0.0	0.0	100	0.11	0.16	0.054
31	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	5.5	88	7.0	0.11	0.16	0.054
32	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	0.0	0.0	100	0.11	0.13	0.054
33	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	0.19	0.054
34	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	0.19	0.054
35	MeOH/THF	100 bar	24 h	Nein	100	0.0	0.0	0.11	-	0.055
36	MeOH/THF	100 bar	24 h	Nein	97	3.0	0.0	0.11	-	0.014
37	MeOH/THF	100 bar	24 h	Nein	0.0	7.0	93	0.12	-	0.013
38	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	100	0.0	0	0.11	0.16	0.054
39	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	100	0.0	0	0.11	0.064	0.053
40	MeOH/THF	100 bar	4 h	Nein	0.0	6.0	94	0.11	-	0.014
41	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	40	53	7.0	0.12	0.011	0.014
42	MeOH/THF	100 bar	42 h	Ja	80	13	7.0	0.11	0.010	0.027
43	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	0.0	3.0	97	0.11	0.16	0.044
44	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	1.6	0.044
45	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	0.45	0.044
46	EtOAc	100 bar	24 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	0.44	0.045
47	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	100	0.0	0.0	0.11	0.24	0.047
48	EtOAc	100 bar	24 h	Ja	41	21	39	0.11	0.13	0.054
49	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	0.0	45	55	0.11	0.13	0.054
50	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	0.0	0.0	100	0.11	0.16	0.054
51	MeOH/THF	100 bar	24 h	Ja	0.0	0.0	100	0.11	0.38	0.053
52	MeOH/THF	100 bar	17 h	Ja	0.0	86	14	0.11	1.6	0.054
53	MeOH/THF	98 bar	15 h	Ja	0.0	88	12	0.11	1.6	0.054
54	MeOH/THF	92 bar	11 h	Ja	0.0	87	13	0.11	1.6	0.054
55	MeOH/THF	88 bar	13 h	Ja	0.0	86	14	0.11	1.6	0.054
56	MeOH/THF	84 bar	7 h	Ja	0.0	89	11	0.11	1.6	0.054
57	MeOH/THF	82 bar	5 h	Ja	2.5	89	8.5	0.11	1.6	0.055
58	MeOH/THF	78 bar	6 h	Ja	60	32	8.0	0.11	1.6	0.054
59	MeOH/THF	100 bar	5 h	Ja	2.0	90	8.0	0.11	1.6	0.055
60	MeOH/THF	100 bar	5 h	Ja	13	87	0.0	0.11	2.4	0.054
61	MeOH/THF	100 bar	7 h	Ja	0.5	97	2.2	0.11	2.1	0.054
62	MeOH/THF	100 bar	7 h	Ja	1.0	95	4.0	0.11	2.1	0.055
63	MeOH/THF	100 bar	7 h	Ja	0.4	97	3.0	0.11	2.1	0.055
64	MeOH/THF	100 bar	7 h	Ja	0.0	50	50	0.11	2.1	0.054
65	MeOH/THF	100 bar	7 h	Ja	0.0	49	51	0.11	2.1	0.054
66	MeOH/THF	100 bar	3 h	Ja	0.0	74	26	0.11	2.1	0.054

Tabelle 11. Lindlar-Reduktionen des Alkins **232** zum Alken **280** (3/3).

	LM	Druck	Dauer	Chinolin	Alkin [%]	Alken [%]	Alkan [%]	eq (Kat)	eq (Chinolin)	c (Alkin) [mol/L]
67	MeOH/THF	100 bar	1 h 15 min	Ja	0	88	12	0.11	2.1	0.054
68	MeOH/THF	100 bar	45 min	Ja	28	62	10	0.11	2.1	0.054
69	MeOH/THF	100 bar	1 h 15 min	Ja	0.0	87	13	0.11	2.7	0.054
70	MeOH/THF	100 bar	1 h	Ja	0.0	89	11	0.11	2.7	0.054
71	MeOH/THF	100 bar	1 h	Ja	0.0	91	9.0	0.11	2.7	0.054
72	MeOH/THF	100 bar	1 h	Ja	1.0	92	7.0	0.11	3.2	0.054
73	MeOH/THF	100 bar	1 h 30 min	Ja	1.6	94	4.3	0.11	6.3	0.054
74	MeOH/THF	100 bar	1 h 45 min	Ja	1.1	95	4.1	0.099	6.3	0.054
75	MeOH/THF	100 bar	1 h 45 min	Ja	1.2	95	4.2	0.099	6.2	0.055
76	MeOH/THF	100 bar	1 h 45 min	Ja	3.4	94	2.9	0.099	6.2	0.055
77	MeOH/THF	100 bar	1 h 45 min	Ja	1.5	93	5.1	0.098	6.2	0.055
78	MeOH/THF	100 bar	1 h 45 min	Ja	4.1	92	3.7	0.099	6.3	0.054

Im Folgenden soll nun näher auf die durchgeführten Reduktionen eingegangen werden. Folgende Parameter wurden verändert: Lösungsmittel (EtOAc, THF, EtOH, THF/MeOH), Reaktion mit und ohne Chinolin Zusatz, Chinolin Äquivalente, Chinolin Hersteller, Katalysator Typ (Rosenmund, Lindlar), Katalysator Hersteller und Katalysator Äquivalente, Wasserstoff-Druck, Reaktionszeit sowie die Ansatzgröße (Tabelle 11).

Bei der zuvor durchgeführten Hydrierung des Diarylpropins **226** zeigte der Rosenmund-Katalysator eine schlechte Alken **230**/Alkan **231** Selektivität (Tabelle 8). Diese Reaktionsbedingungen wurden deshalb zuerst für die gezielte vollständige Reduktion des Alkins **232** zum Alkan **281** genutzt, da dies für die anschließende Auswertung der ^1H -NMR-Spektren der folgenden Versuche von Vorteil war (Tabelle 11, Eintrag 1). Zum anderen sollte die Stabilität der Benzyl-Schutzgruppen sowie des restlichen Ring-Systems bei 100 bar Wasserstoff-Druck ermittelt werden. Nach 20 h Reaktionszeit konnte aus dem ^1H -NMR-Spektrum ein Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** Verhältnis von 2.2/4.9/93 % ermittelt werden. Eine Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppen oder eine sonstige Veränderung des Ringsystems wurde nicht beobachtet.

In den folgenden Ansätzen wurden stets Katalysatoren des Lindlar-Typs verwendet (Eintrag 2-78). Da selbst bei 100 bar kein vollständiger Umsatz des Alkins **232** feststellbar war, wurde im nächsten Ansatz das Lösungsmittel von Ethylacetat zu THF gewechselt sowie, um die Überhydrierung zum Alkan **281** zu minimieren, der Druck gesenkt

(Wasserstoff-Ballon) (Eintrag 2). Aufgrund des unter diesen Reaktionsbedingungen erzielten schlechten Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** Verhältnisses von 44/28/28 %. Bei den darauf folgenden Hydrierungen bei 20 bar Wasserstoff-Druck in THF konnte kein klarer Zusammenhang zwischen den ermittelten Verhältnissen aus Edukt **232**, Hydrierungsprodukt **280** und Überhydrierungsprodukt **281** beobachtet werden (Eintrag 3-5). Da das Lösungsmittel einen Effekt auf die Hydrierung haben kann, wurde eine Lösungsmittel-Kombination aus Methanol/THF 10:1 getestet (Eintrag 6-7). Dies führte zu einer beschleunigten Hydrierung mit einem Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** Verhältnis von 0/18/82 % (Eintrag 6). Mit einem Wasserstoff-Ballon konnte das zu diesem Zeitpunkt bisher beste Verhältnis von 13/77/10 % erzielt werden (Eintrag 7).

Da das Alkin **232**, das Alken **280** und das Alkan **281** ähnliche Retentionsfaktoren besitzen und die drei Verbindungen deshalb schwer säulenchromatographisch zu trennen sind, wurden weitere Anstrengungen unternommen, um einen vollständigen Umsatz des Alkins **232** zu erzielen und die Menge an Alkan-Nebenprodukt **281** soweit wie möglich zu reduzieren.

Möglichkeiten der Selektivitätsverbesserung sind u. a. das Deaktivieren des Katalysators durch Zugabe von Chinolin sowie das Senken der Temperatur.^[156] Aus Gründen der Praktikabilität wurden die Reaktionen weiterhin bei RT durchgeführt und die Zugabe von Chinolin getestet.

In THF konnte mit Chinolin-Zusatz (3.2 eq) nach 24 h bei 20 bar kein Umsatz beobachtet werden (Eintrag 8). Auch in Ethanol sowie Ethylacetat konnte unter diesen Reaktionsbedingungen kein Umsatz erzielt werden (Eintrag 12-13). In Methanol/THF zeigte sich ein schwacher Umsatz und wie gewünscht keine Bildung des Alkans **281** (Verhältnis Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** 62/38/0 %) (Eintrag 10).

Um den Umsatz weiter zu erhöhen, wurde deshalb der Wasserstoff-Druck auf 84-150 bar erhöht als auch die Reaktionszeiten auf 24-48 h ausgedehnt (Eintrag 11, 14-18). Sehr gute Ergebnisse konnten mit 84 bar Wasserstoff-Druck, 48 h Reaktionszeit (Verhältnis Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** 0/92/8 %) (Eintrag 14) sowie 150 bar Wasserstoff-Druck, 39 h Reaktionszeit (Verhältnis Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** 0/90/10 %) (Eintrag 16) erzielt werden. Jedoch zeigte sich immer stärker, dass eine Reproduzierbarkeit der Ergebnisse so gut wie nicht möglich war und Ergebnisse und Prognosen aufgrund vorhergegangener Ansätze stark voneinander abwichen. Um mögliche Löslichkeitsprobleme des Alkins **232** auszuschließen, wurde das Verhältnis Methanol/THF von 10/1 auf 1/1

(Eintrag 19-45, 47, 49-78) geändert. Das konnte die Reproduzierbarkeit jedoch nicht verbessern. Durch die Reduzierung der Chinolin Menge konnte in den folgenden neun (Eintrag 26-34) Hydrierungen nur in zwei Fällen (Eintrag 27, 31) zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. Für weitere Unsicherheit sorgte, dass in den drei Fällen (Eintrag 33-35) überhaupt keine Hydrierung stattfand, selbst ohne Chinolin Zugabe (Eintrag 35).

Aus diesem Grund wurde eine andere Charge des Lindlar-Katalysators von abcr verwendet (Eintrag 37-42). Ohne Chinolin fand mit ihm eine fast vollständige Überhydrierung zum Alkan (Eintrag 37) statt und mit Chinolin wurde entweder kein (0.16 und 0.064 eq Chinolin) (Eintrag 38-39) oder nur bis maximal 60 % (0.01 eq Chinolin) Umsatz beobachtet (Eintrag 41-42).

Mit einem weiteren Lindlar-Katalysator von Merck (Eintrag 43-47) konnte mit Chinolin-Zusatz ebenfalls kein Umsatz erzielt werden (Eintrag 44-47) oder eine fast vollständige Reduktion zum Alkan **281** (Eintrag 43).

Daraufhin wurde der zu Beginn eingesetzte Katalysator (abcr) erneut verwendet (Eintrag 48-78), mit Ethylacetat als Lösungsmittel, wobei sich wieder ein Umsatz zeigte (Verhältnis Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** 41/21/39 %) (Eintrag 48). Ein anschließender Versuch in Methanol/THF zeigte auf einmal wieder vollständigen Umsatz des Alkins sowie ein starke Überhydrierung (Verhältnis Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** 0/45/55 %) (Eintrag 49). Daraufhin wurde die Chinolin-Menge (1.6-2.4 eq) erhöht (Eintrag 50-63). Mit diesem Chinolin-Anteil konnten reproduzierbar sehr gute Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** Verhältnisse von bis zu 0.5/97/2.2 % erzielt werden (Eintrag 61). Auch konnte die Reaktionszeit auf nur 7 h reduziert werden. Die gute Reproduzierbarkeit liegt möglicherweise darin begründet, dass nicht wie zuvor immer der gleiche von Hand gespülte und bei 120 °C ausgeheizte 10 mL Kolben für die Reaktion verwendet wurde, sondern mittels KOH/*iso*-Propanol- und HCl-Bad gereinigte, per Spülmaschine gewaschene und dann bei 120 °C ausgeheizte Kolben genutzt wurden. So wurden eventuell Oberflächenablagerungen entfernt oder der pH-Wert der Glasoberfläche anders eingestellt. Eine Abweichung in der Reproduzierbarkeit gab es durch den Wechsel des verwendeten Chinolins (Eintrag 64-78). Dieser war nötig geworden, da das zuvor verwendete Chinolin von Sigma-Aldrich (98 %) aufgebraucht war. Mit dem nun verwendeten Chinolin von Acros Organics (96 %) waren viel kürzere Reaktionszeiten von nur etwa 1 h bei nahezu gleich guten Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** Verhältnissen notwendig (Eintrag 59-63 vs. 67-78).

Eine Erklärung der drastischen Verkürzung der Reaktionszeit von 7 auf etwa 1 h bei nahezu gleicher guter Selektivität liefern möglicherweise die aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren des verwendeten Chinolins (Abbildung 22). In dem ^1H -NMR-Spektrum des zuvor verwendeten Chinolins von Sigma-Aldrich (98 %) war ein Signal bei 1.80 ppm zu finden, welches nicht dem Chinolin zuzuordnen war. Das ^1H -NMR-Spektrum des Chinolins von Acros Organics (96 %) wies dieses Signal nicht auf.

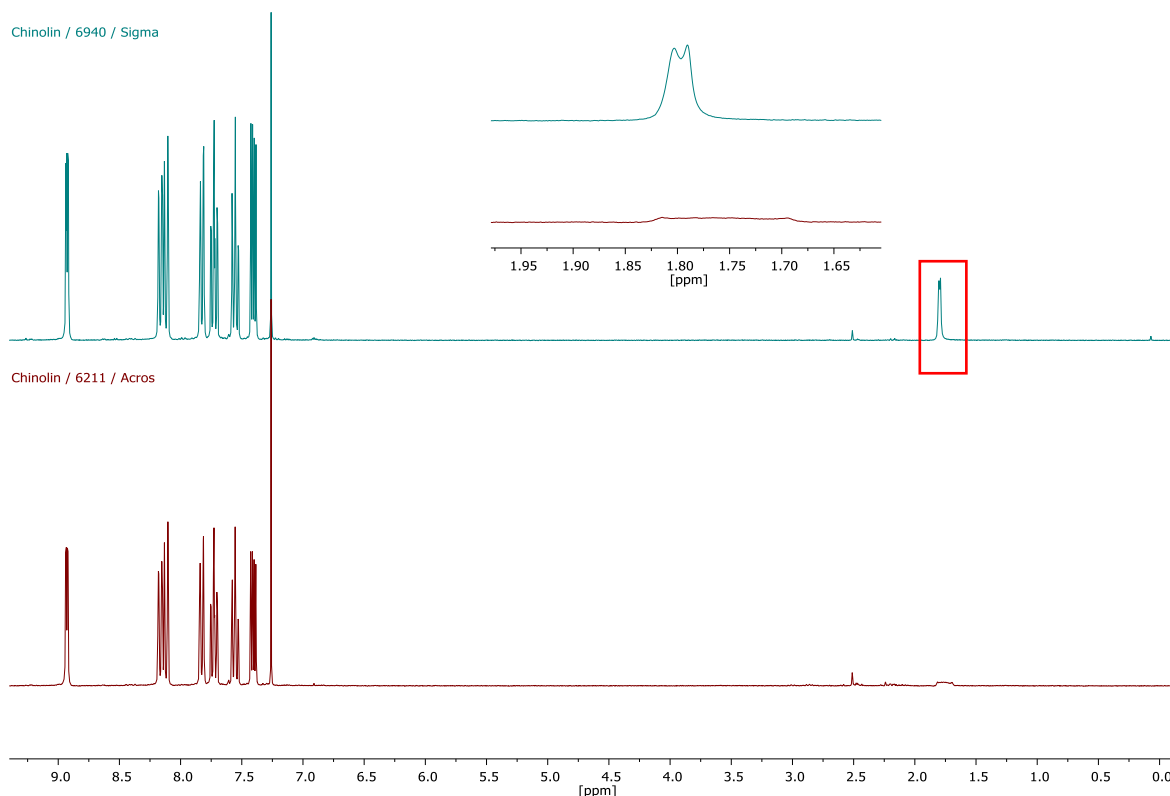
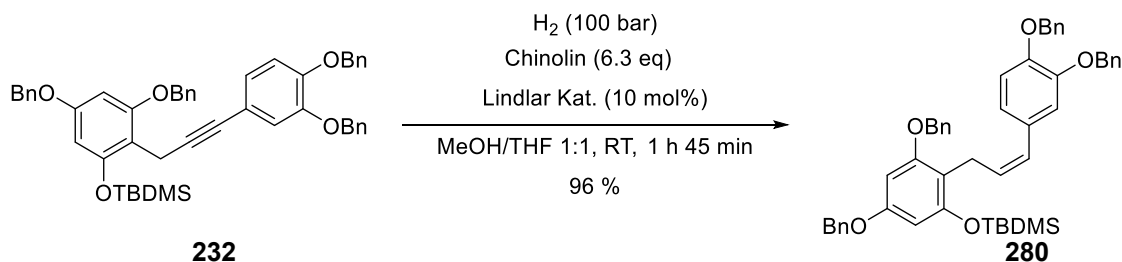


Abbildung 22. ^1H -NMR-Spektren des verwendeten Chinolins von Sigma-Aldrich (oben) und Acros Organics (unten).

Durch die Verdopplung der Chinolin-Menge wurde die Reaktionsdauer auf 1 h 45 min erhöht und so leicht bessere Alkin **232**/Alken **280**/Alkan **281** Verhältnisse erhalten (Eintrag 73-78). Unter den optimierten Bedingungen lieferte die Lindlar-Reduktion reproduzierbar hohe Ausbeuten. Das Alkin **232** konnte unter diesen Bedingungen mit maximal 96 % Ausbeute isoliert werden (Gleichung 14). Eine Wasserstoff-Druck Reduzierung wurde aufgrund der guten Ergebnisse und der kurzen Reaktionszeit nicht weiter untersucht. Für die Aufarbeitung stellt die hohe Menge an Chinolin bzw. hydriertem Chinolin (1,2,3,4-Tetrahydroquinolin) ein Problem dar, da dieses säulenchromatographisch abgetrennt werden muss. Insgesamt stellte sich die Lindlar-Reaktion als sehr empfindliche

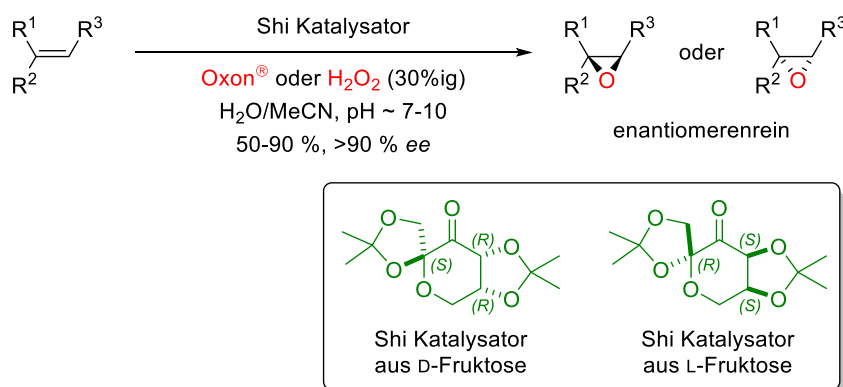
Reaktion heraus, bei der selbst kleinste Änderungen in der Reaktionsführung einen gravierenden Einfluss die Ausbeute haben können.



Gleichung 14. Finale Reaktionsbedingungen für die Lindlar-Reduktion des Alkins **232** zum Alken **280**.

Ausgehend vom Diarylpropen **280** wurde in Anlehnung an die Catechin-Synthese von KAN *et al.* (Schema 10)^[44] eine Shi-Epoxidierung untersucht sowie eine Epoxidierung des Alkens **280** mit dem Jacobsen-Katalysator erprobt.

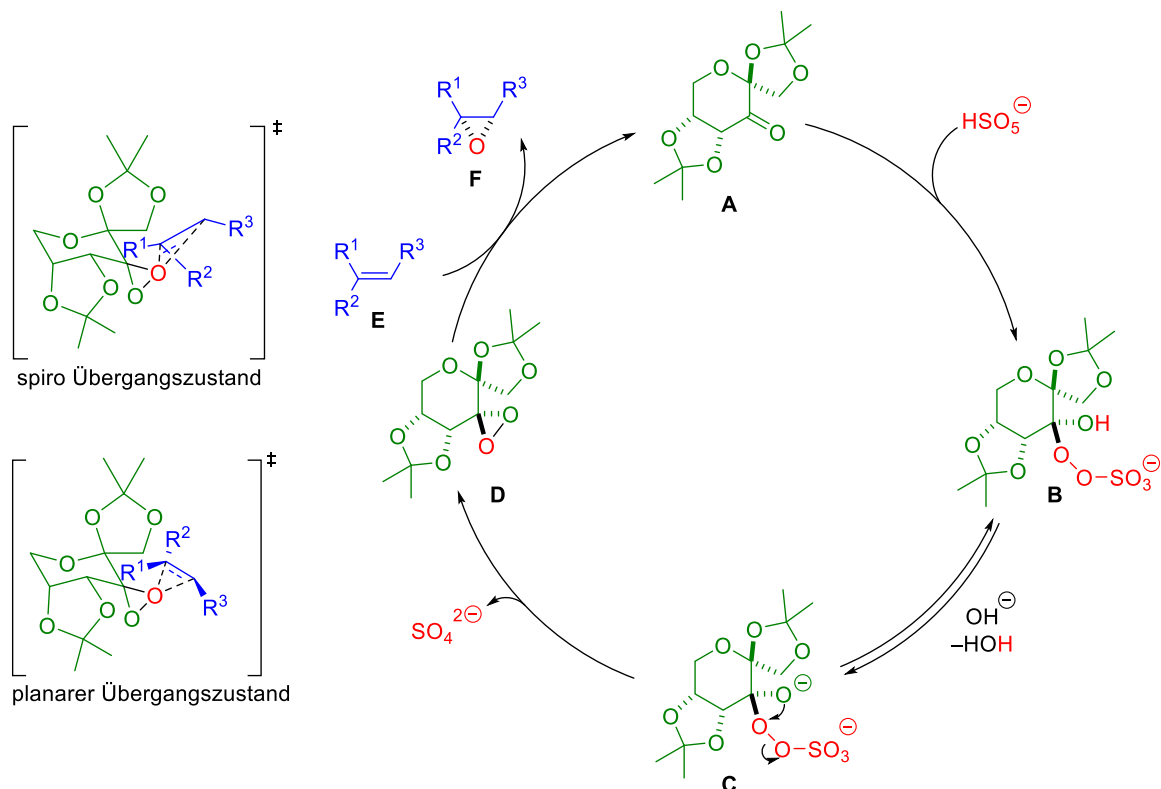
Bei der Shi-Epoxidierung werden Alkene durch chirale Dioxirane zu asymmetrischen Epoxiden umgesetzt. Das chirale Dioxiran wird *in situ* aus einem von Fructose abgeleiteten Keton und einem Oxidationsmittel wie z. B. Oxon[®] generiert (Schema 102). Ein Vorteil der Shi-Epoxidierung ist, dass beide enantiomere Epoxide dargestellt werden können. Welches Enantiomer erhalten wird, hängt davon ab, ob der Katalysator ausgehend von D- oder L-Fructose hergestellt wurde.^[157, 158, 159]



Schema 102. Shi-Epoxidierung.^[157]

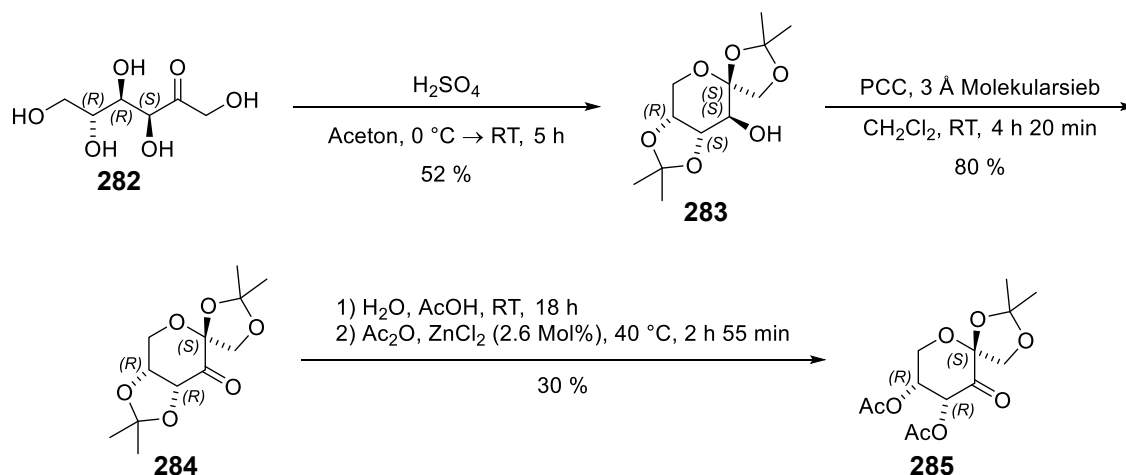
Schema 103 zeigt den Mechanismus der Shi-Epoxidierung. Im ersten Schritt wird aus dem Keton **A** und einem Oxidationsmittel wie z. B. Oxon[®] das chirale Dioxiran **B** gebildet. Unter basischen Bedingungen wird im nächsten Schritt durch Deprotonierung der Alkohol-Funktionalität ein nukleophiles Alkoxid gebildet **C**, welches dann in einer 3-*exo*-trig Cyclisierung das Oxiran **D** bildet. Ist der pH-Wert nicht basisch genug, kann alternativ eine Baeyer-Villiger Oxidation stattfinden. Der Katalysezyklus wird durch Übertragung eines

Sauerstoff-Atome vom Dioxiran **D** auf das Alken **E** geschlossen und das chirale Epoxid **F** wird erhalten. Für die Übertragung des Sauerstoff Atoms sind zwei Übergangszustände möglich: ein spiro und ein planarer Übergangszustand, wobei bei fast allen untersuchten Reaktionen *trans*-di- und trisubstituierter Alkene der spiro Übergangszustand vorgefunden wurde.^[157, 159]



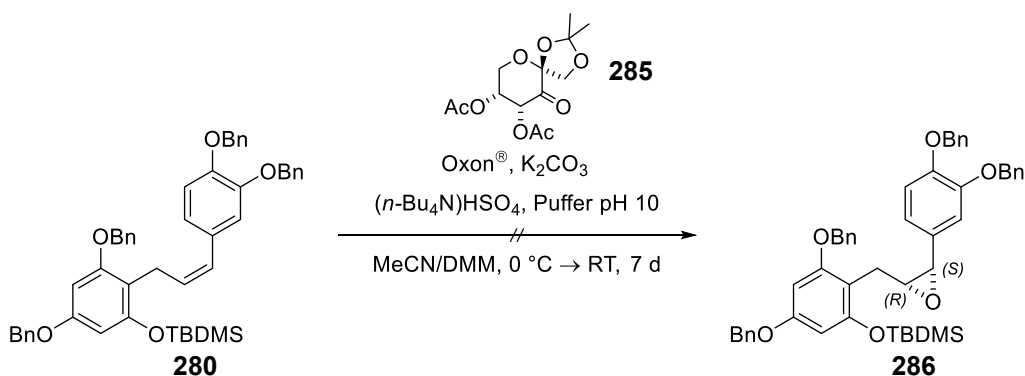
Schema 103. Mechanismus der Shi-Epoxidierung.^[157, 159]

Für die Shi-Epoxidierung des Alkens **280** musste zunächst der Shi-Katalysator **285** synthetisiert werden (Schema 104). Ausgehend von D-Fructose (**282**) wurde in Aceton mit konzentrierter Schwefelsäure die zweifach geschützte Fructopyranose **283** dargestellt. Anschließend wurde mit Pyridiniumchlorochromat eine Oxidation zum Keton **284** durchgeführt. Es folgte die selektive Deketalisierung mit Essigsäure und die Acetat-Schutzung der zwei freien Alkohol-Funktionalitäten mit Essigsäureanhydrid sowie katalytischen Mengen Zink(II)chlorid.



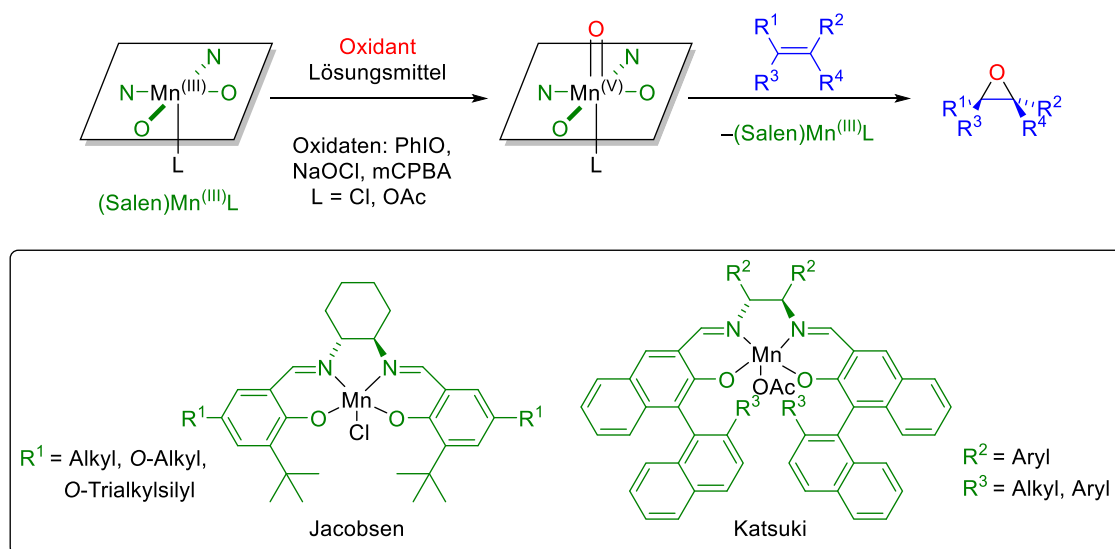
Schema 104. Synthese des Shi-Katalysators **285**.

Der Shi-Katalysator **285** und die entsprechenden Reaktionsbedingungen für die Shi-Epoxidierung wurden auf Grundlage der von KAN *et al.* 2008 erfolgreich durchgeführten Epoxidierung des *cis*-Alkens **47** ausgewählt (Schema 10 und 105).^[44] Das Epoxid **286** konnte jedoch bei der Epoxidierung des Alkens **280** nicht identifiziert oder gar werden isoliert. Bereits nach kurzer Zeit zeigten dünnschichtchromatographische Analysen eine Vielzahl verschiedener Produkte, wobei das Alken **280** laut DC-Kontrolle nicht vollständig umgesetzt wurde.



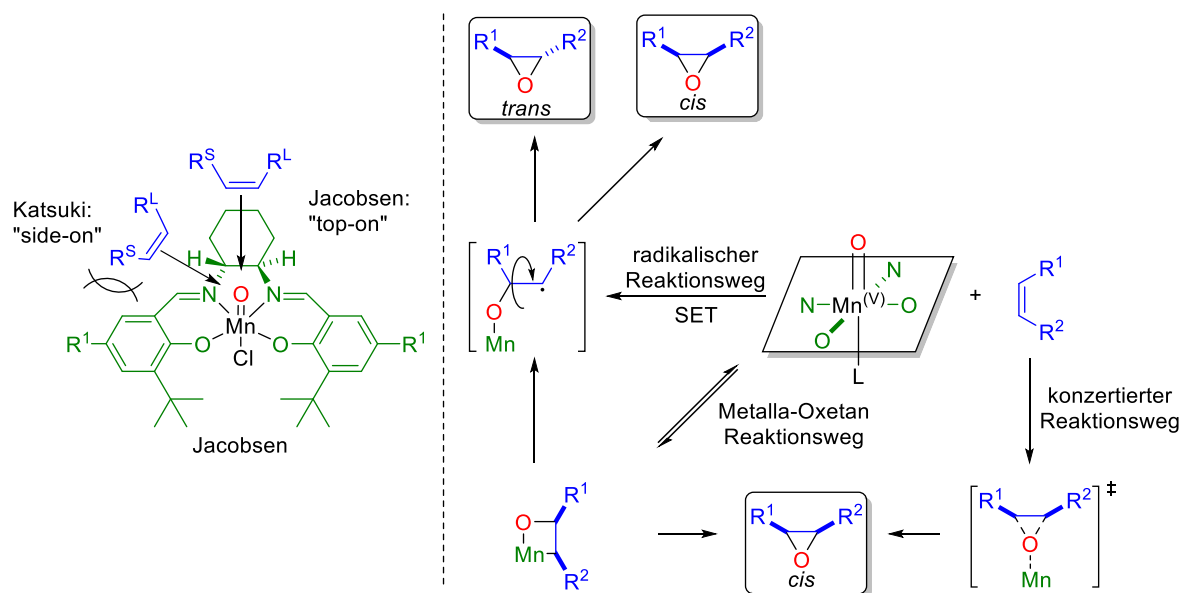
Schema 105. Epoxidierung des Alkens **280** in Anlehnung an KAN *et al.*^[44]

Eine alternative Epoxidierungs-Methode ist die Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung, bei der besonders mit disubstituierten (*Z*)-Alkenen gute Enantiomerenüberschüsse erreicht wurden.^[160] Bei der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung werden als Katalysatoren chirale Mangan(III)-Salen-Komplexe und als Oxidationsmittel z. B. Iodosobenzol (PhIO) (**289**) oder Natriumhypochlorit (NaOCl) genutzt (Schema 106).^[161, 162]



Schema 106. Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung.^[161]

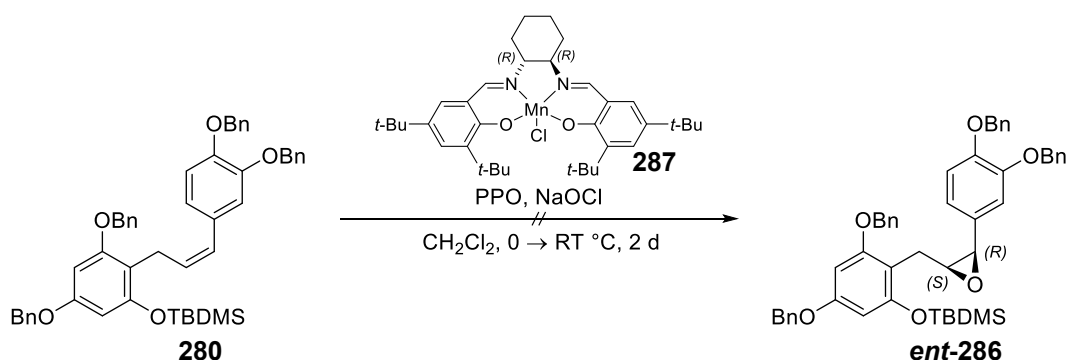
Der Mechanismus der Jacobsen-Katsuki-Epoxidierung ist bis heute noch nicht vollständig aufgeklärt. Für den Sauerstofftransfer werden drei Reaktionswege diskutiert: ein konzertierter, ein radikalischer und ein Reaktionsweg über ein Metalla-Oxetan (Schema 107, rechts). Für den Angriff des Sauerstoffs an die Doppelbindung wurden zwei Modelle postuliert: „side on“ von Katsuki und „top-on“ von Jacobsen, wobei sich ebenjene nur geringfügig unterscheiden und beide die beobachteten Selektivitäten erklären.^[163]



Schema 107. Angriffsrichtung nach Katsuki und Jacobsen (links), die drei Reaktionswege des Sauerstofftransfers: konzertiert, radikalisch und über ein Metalla-Oxetan (rechts).^[163, 164]

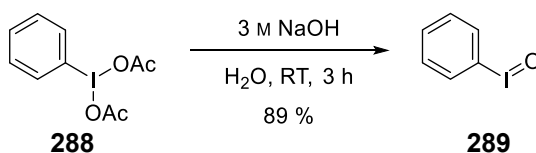
Ein Katalysator für die Jacobsen-Epoxidierung war bereits vorhanden, allerdings in der für die Synthese des natürlichen (–)-ECG (**9**) falschen (*R,R*)-Konfiguration. Da jedoch zuerst nur Testreaktionen durchgeführt werden sollten, war dies nicht entscheidend. Als Oxidationsmittel wurde zum einen Natriumhypochlorit und zum anderen Iodosobenzol verwendet.

Im ersten Ansatz mit 3 eq Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel in Anlehnung einer Vorschrift von WARREN *et al.*^[165] zeigte sich bei 0 °C kein Umsatz des Alkens **280** (Gleichung 15). Bei der stufenweisen Erhöhung der Temperatur und weiterer Zugabe von Oxidationsmittel zeigte eine Kontrolle per DC eine Vielzahl von Banden. Bei einer Wiederholung des Experiments bei 0 °C mit insgesamt 4.2 eq Natriumhypochlorit zeigte sich laut DC nach mehr als 6 Tagen kein vollständiger Umsatz.



Gleichung 15. Versuchte Jacobsen-Epoxidierung des Alkens **280** mit Natriumhypochlorit als Oxidationsmittel.

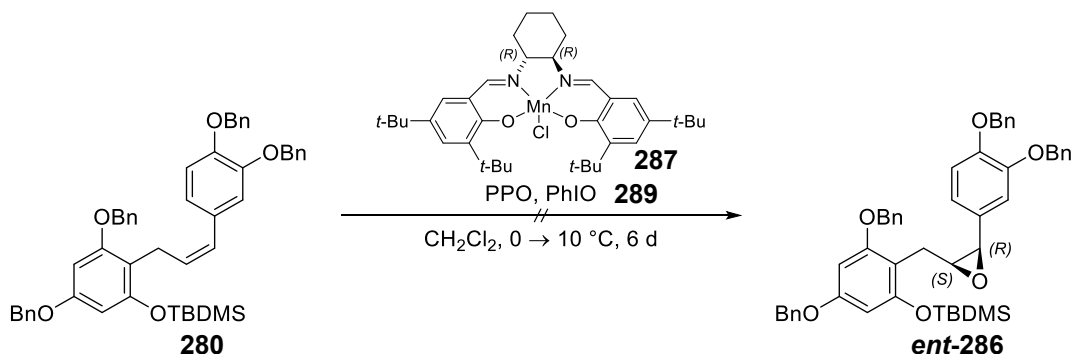
Iodosobenzol (**289**) eignet sich ebenfalls als Sauerstoffquelle und wurde ausgehend von (Diacetoxyiod)benzol (**288**) durch Rühren in Natriumhydroxid-Lösung mit 89 % Ausbeute erhalten (Gleichung 16). Da Iodosobenzol (**289**) ein Feststoff ist, kann es leicht gehandhabt werden als die Natriumhypochlorit-Lösung.



Gleichung 16. Iodosobenzol (**289**) Synthese.

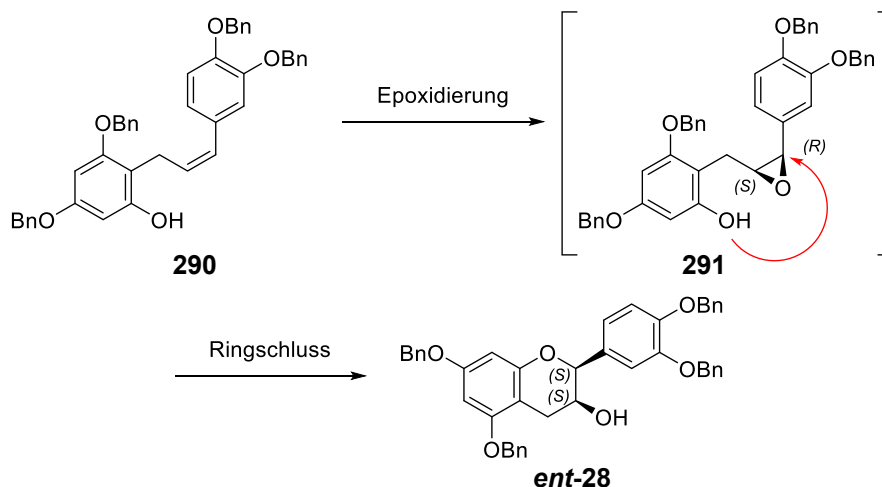
Aber auch mit Iodosobenzol (**289**) als Oxidationsmittel war der Umsatz bei 0-10 °C sehr langsam und es zeigten sich bei DC-Kontrollen ebenfalls eine Vielzahl von Banden (Gleichung 17). Das Absenken der Reaktionstemperatur auf –30 °C führte zwar zur

Verminderung der Anzahl der DC-Banden, jedoch fand augenscheinlich kein signifikanter Umsatz des Edukt-Alkens **280** statt.



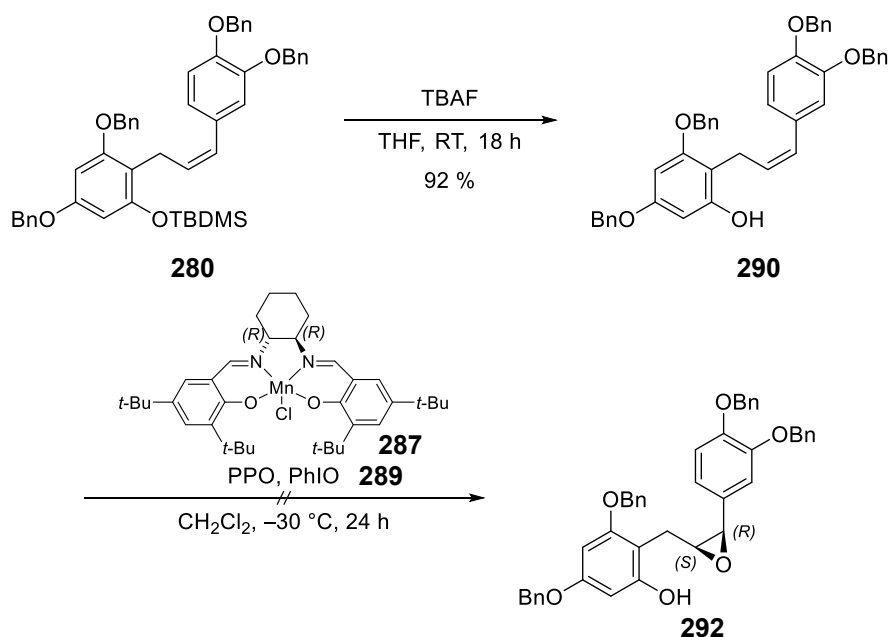
Gleichung 17. Versuch Jacobsen-Epoxidierung des Alkens **280** mit Iodosobenzol (**289**) als Sauerstoffquelle.

Eine mögliche Ursache der langsamen Reaktivität des Alkens **280** liegt in der sterischen Abschirmung der Doppelbindung durch die TBDMS- und/oder Benzyl-Schutzgruppe. Aus diesem Grund sollte die TBDMS-Schutzgruppe entfernt werden. Würde das Epoxid **291** *in situ* generiert werden, könnte ohne Aufarbeitung direkt der Ringschluss zum Chromanol **ent-28** angeschlossen werden (Schema 108). Dadurch könnte eine Zersetzung des mutmaßlich empfindlichen Epoxids bei der Aufarbeitung vermieden werden.



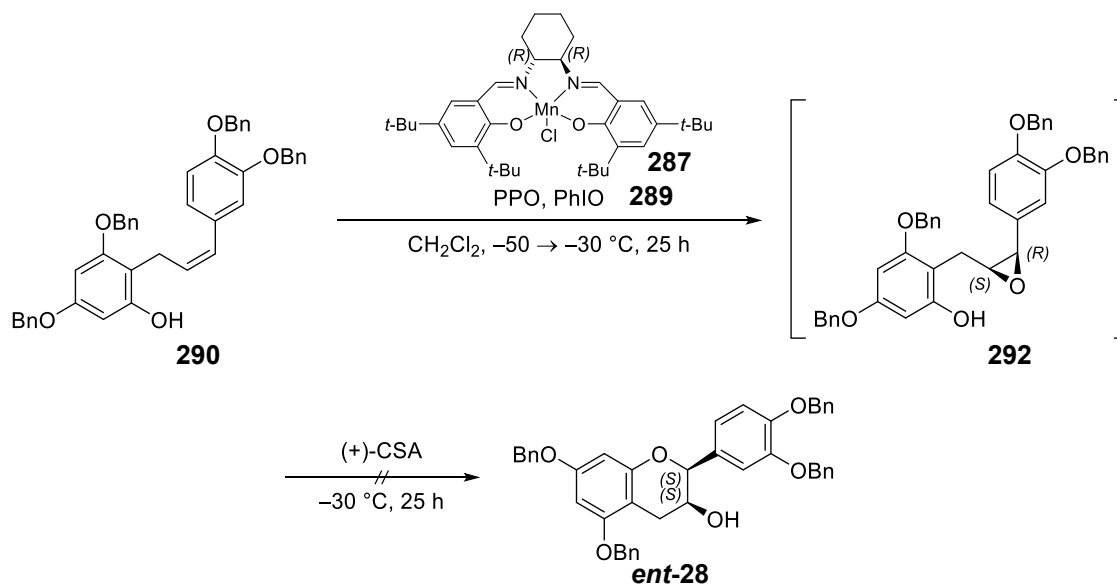
Schema 108. Synthetischer Ansatz, *in situ* Epoxidierung des Alkens **290** und Ringschluss.

Die Abspaltung der TBDMS-Schutzgruppe gelang in Gegenwart von TBAF mit einer Ausbeute von 92 % (Schema 109). Anschließend wurde das entschützte Phenol mit dem Jacobsen-Katalysator **287** und Iodosobenzol (**289**) bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ umgesetzt. In der Tat konnte per DC der vollständige Umsatz des Olefins **290** nach weniger als einem Tag beobachtet werden. Das gewünschte Epoxid **292** konnte jedoch nicht isoliert werden.



Schema 109. TBDMS-Entschützung des Diarylpropens **280** und darauffolgende Jacobsen-Epoxidierung des Alkens **290** mit Iodosobenzol (**289**) als Oxidationsmittel.

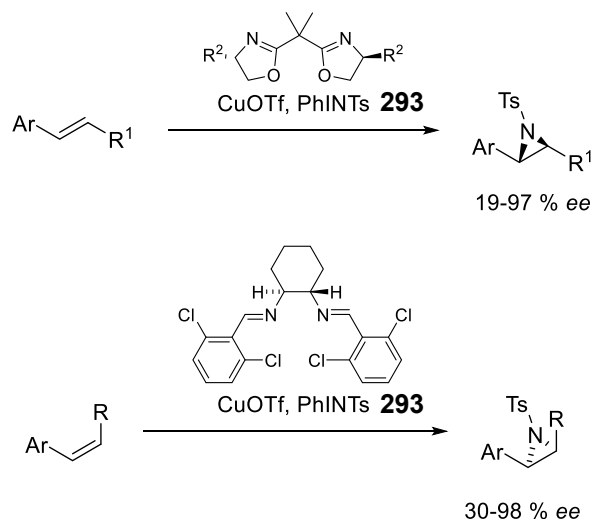
Auch Versuche zur *in situ* Epoxidierung mit darauffolgender Ringschluss-Reaktion schlugen fehl (Schema 110). Um den Ringschluss zu induzieren, wurde in Anlehnung an KAN *et al.*^[44] nach Umsatz des Olefins **290** (+)-Camphersulfonsäure zugegeben. Mittels DC konnte jedoch nicht die Bildung des Chromanols **ent-28** beobachtet werden.



Schema 110. Versuch der *in situ* Epoxidierung und Ringschluss zum Chromanol **ent-28**.

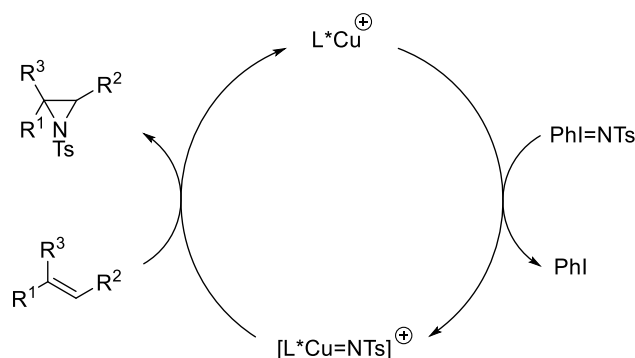
Neben der Epoxidierung wurde die Aziridinierung des Olefins **280** bzw. **290** erprobt. 1993 berichteten sowohl EVANS *et al.* als auch JACOBSEN *et al.* unabhängig voneinander von einer Kupfer-katalysierten asymmetrischen Olefin Aziridinierung mit [*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)-

imino]phenyliodinan] (PhINTs) (**293**) als Stickstoffquelle (Schema 111).^[166, 167] Die von EVANS *et al.* entwickelten Bis(oxazolin)-Liganden liefern gute Ergebnisse bei der Aziridinierung von *trans*-Alkenen und die 1,2-diamin-basierten Liganden von JACOBSEN *et al.* erwiesen sich als bessere Wahl für *cis*-Alkene.^[168]



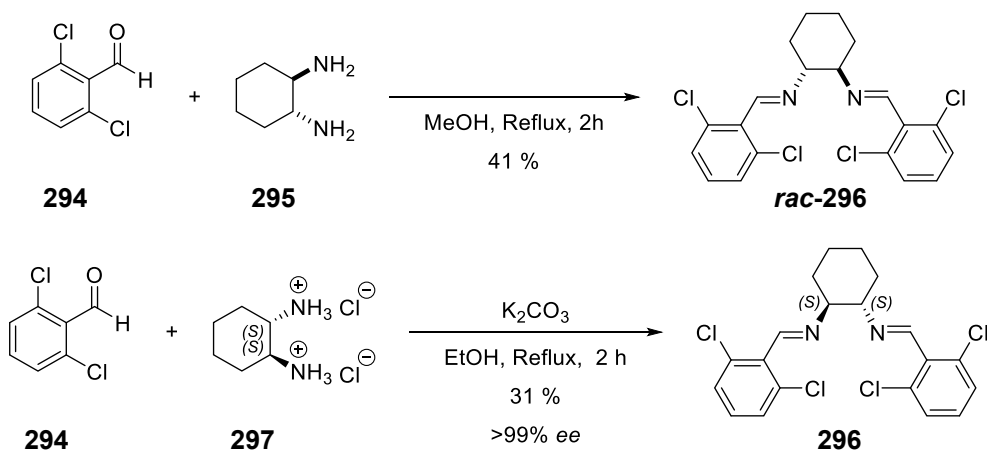
Schema 111. Von EVANS *et al.* (oben) und JACOBSEN *et al.* (unten) entwickelte Systeme zur asymmetrischen Aziridinierung von Alkenen.^[166, 167]

Sowohl Cu(I)- als auch Cu(II)-Salze eignen sich als Katalysatoren.^[168] JACOBSEN *et al.* schlussfolgerten anhand ihrer gesammelten Daten, dass der Prozess über einen diskreten Kupfer(III)-Nitrenkomplex und nicht über einen radikalischen Mechanismus verläuft (Schema 112).^[169] Quantenchemische Rechnungen von Andersson und NORRBY *et al.* deuten stark an, dass der aktive Katalysator, wie von Jacobsen vorgeschlagen,^[169] eine Cu(I)-Spezies ist. Sie zeigten auch, wie Cu(II) durch Reaktion mit PhINTs (**293**) in den Cu(I)/Cu(III)-Katalyse-Zyklus eintreten kann und begründeten so, warum der Einsatz sowohl von Cu(I)- als auch von Cu(II)-Salze zum selben Ziel führt.^[168] EVANS *et al.* zeigten, dass der Grad der *cis/trans*-Isomerisierung bei der Aziridinierung verschiedener (*Z*)-Alkenen unabhängig von der ursprünglichen Oxidationsstufe des Kupfer-Katalysators ist.^[170]



Schema 112. Von JACOBSEN *et al.* vorgeschlagener Aziridinierungs-Reaktionsmechanismus über einen diskreten Kupfer-Nitrenkomplex.^[169]

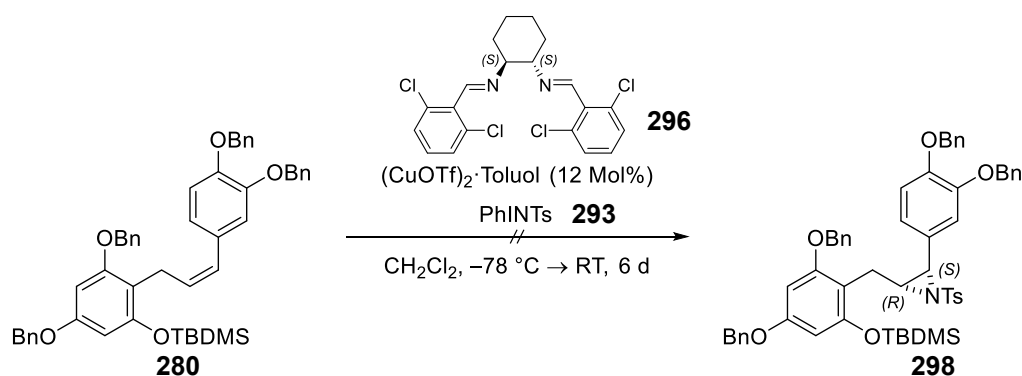
Der C_2 -symmetrische, diimine-basierte Ligand **296** zeigte in Kombination mit Kupfer(I)triflat bei den von JACOBSEN *et al.* durchgeführten Aziridinierungen von *cis*-Olefinen die besten Ergebnisse in Hinblick auf Katalyse und Enantioselektivität.^[167] Deshalb wurde dieser u. a. von JACOBSEN *et al.* verwendeter Katalysator-Ligand für die geplante Aziridinierung sowie die racemische Referenz synthetisiert (Schema 113). Erhalten wurde der Ligand **296** durch Reaktion von (*S,S*)-1,2-Cyclohexandiamin (**297**) mit dem Benzaldehyd-Derivat **294**.



Schema 113. Synthese des C_2 -symmetrischen Katalysator-Liganden **296** für die Aziridinierung.

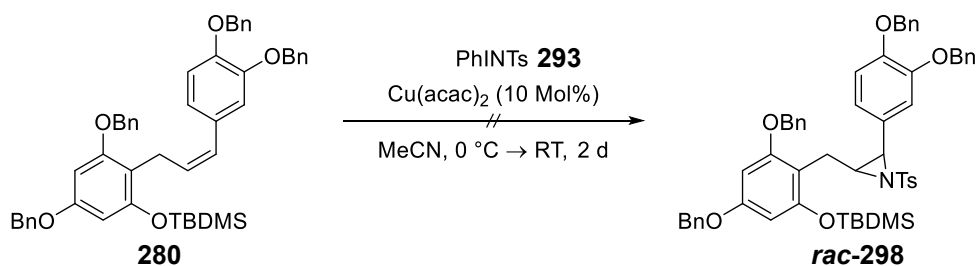
Zur Aziridinierung des Olefins **280** wurden zum einen die Bedingungen von JACOBSEN *et al.* mit Kupfer(I)trifluormethansulfonat-Toluol-Komplex sowie dem chiralen Liganden **296** und zum anderen die Bedingungen von HAJRA *et al.* mit Kupfer(II)trifluormethansulfonat sowie dem chiralen Liganden **296** erprobt.^[167, 171] Im ersten Ansatz wurde in Anlehnung an die Vorschrift von JACOBSEN *et al.*^[167] das chirale Diimin **296** mit dem Kupfer(I)trifluormethansulfonat-Toluol-Komplex erst 1 h bei RT in Dichlormethan gerührt und dann durch einen sekurierten Spritzenfilter zu einer $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Lösung des

Olefins **280** gegeben. Als Letztes folgte die Zugabe des *N*-Tosyliminophenyljodinan (**293**) (Gleichung 18). Da auch nach einem Tag die Edukt-Bande auf der Kontroll-DC sehr intensiv war, wurde zunächst auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und nach einem weiteren Tag auf RT erwärmt. Die Intensität der Edukt-Bande blieb jedoch weiterhin sehr intensiv und bei RT waren mindestens sechs Verbindungen auf der DC zu sehen. Der Versuch wurde deshalb ohne Aufarbeitung abgebrochen.



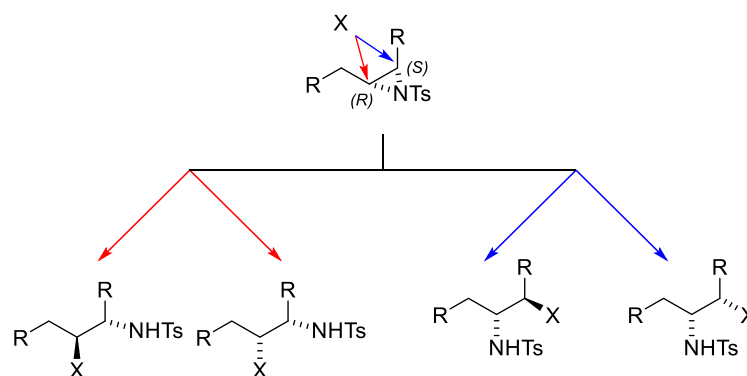
Gleichung 18. Versuchte Aziridinierung des Olefins **280** in Anlehnung an JACOBSEN *et al.*^[167]

Auch bei einem Ansatz der racemischen Synthese des Aziridins mit katalytischen Mengen Kupfer(II)acetylacetonat und *N*-Tosyliminophenyljodinan (**293**) in Acetonitril in Anlehnung an eine Vorschrift von EVANS *et al.*^[172] konnte das aziridinierte Olefin *rac*-**298** nicht isoliert werden (Gleichung 19). Auch hier zeigten sich wie im Vorversuch eine Vielzahl von Banden auf der DC und kein vollständiger Umsatz des Edukts. Der Ansatz wurde deshalb abgebrochen.



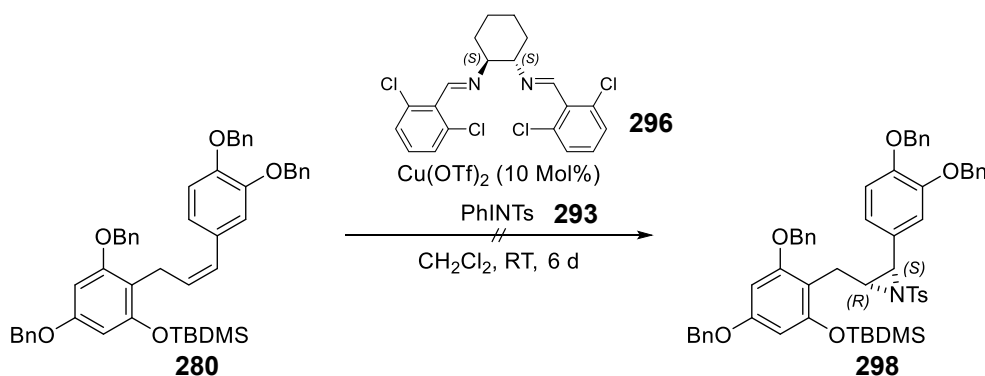
Gleichung 19. Versuch der racemischen Aziridinierung des Alkens **280**.

Eine Erklärung für die hohe Anzahl der sichtbaren Verbindungen auf den Kontroll-DCs könnte sein, dass neben dem gewünschten Aziridin **298** auch die entsprechenden Produkte einer nukleophilen Öffnung des Aziridin **298** erhalten werden (Schema 114).



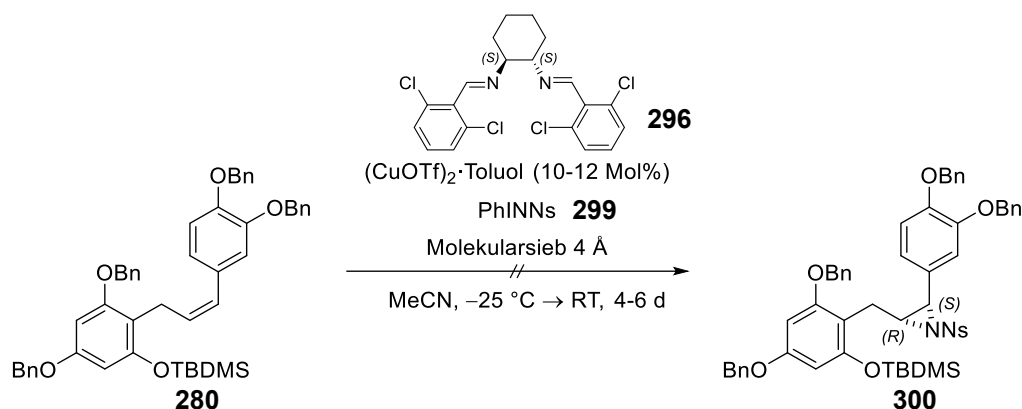
Schema 114. Mögliche Nebenprodukte bei der Öffnung des Aziridins **298**.

Auch bei einer weiteren Variante gemäß HAJRA *et al.*^[171] mit Kupfer(II)trifluormethansulfonat als Kupferquelle, jedoch nicht mit einem Bis(oxazolin)-Liganden („Box“-Liganden), sondern weiterhin dem Diimin-Liganden **296**, (Gleichung 20) konnte auch nach fünf Tagen kein vollständiger Umsatz festgestellt werden. Jedoch entstanden laut einer Kontrolle mittels DC weniger Nebenprodukte. Die bei der säulenchromatographischen Aufreinigung erhaltenen Fraktionen konnten durch ¹H-NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden. Da nur sehr geringe Mengen (<10 mg) gewonnen werden konnten und die Fraktionen den ¹H-NMR-Spektren nach mehr als eine Verbindung enthielten, wurde keine weitere Aufreinigung und Analyse vorgenommen.



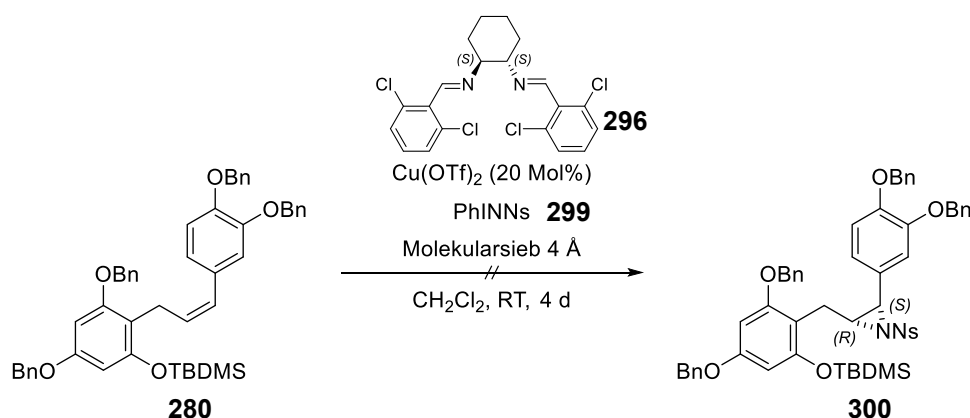
Gleichung 20. Versuchte Aziridinierung des Olefins **280** in Anlehnung an HAJRA *et al.*^[171]

ANDERSSON *et al.* berichteten, dass bei der asymmetrischen Aziridinierung von Olefinen nach Evans die Enantioselektivität und Ausbeute durch die Verwendung von [*N*-(*p*-Nitrobenzolsulfonyl)imino]phenyliodinan (PhINNs) (**299**) anstatt dem *p*-Tolyl Analoga (PhINTs) (**293**) steigt.^[173] Bei einem entsprechenden Test mit PhINNs konnte kein signifikanter Umsatz erzielt werden und die Reaktion wurde abgebrochen (Gleichung 21). Bei einer Wiederholung des Experiments wurde trotz keines signifikanten Umsatzes eine Aufarbeitung durchgeführt, allerdings lieferte diese kein Produkt.



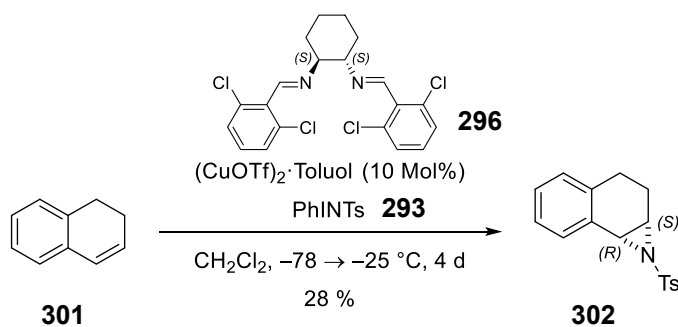
Gleichung 21. Versuch der Aziridinierung des Alkens **280** mit PhINNs (**299**) als Stickstoffquelle.

Die Variante von HAJRA *et al.*^[171] mit Kupfer(II)trifluormethansulfonat als Kupferquelle wurde auch mit *N*-Nosyliminophenyljodinan (**299**) durchgeführt (Gleichung 22). Auch in diesem Fall konnte nach vier Tagen kein vollständiger Umsatz des Olefins **280** festgestellt werden. Die Kontroll-DC nach einem Tag zeigte mindestens vier Banden und im Laufe der Zeit kamen zwei weitere Banden hinzu. Nach Abbruch der Reaktion und säulenchromatographischer Aufreinigung konnte bis auf das Edukt keine der gewonnenen Verbindungen eindeutig identifiziert werden.



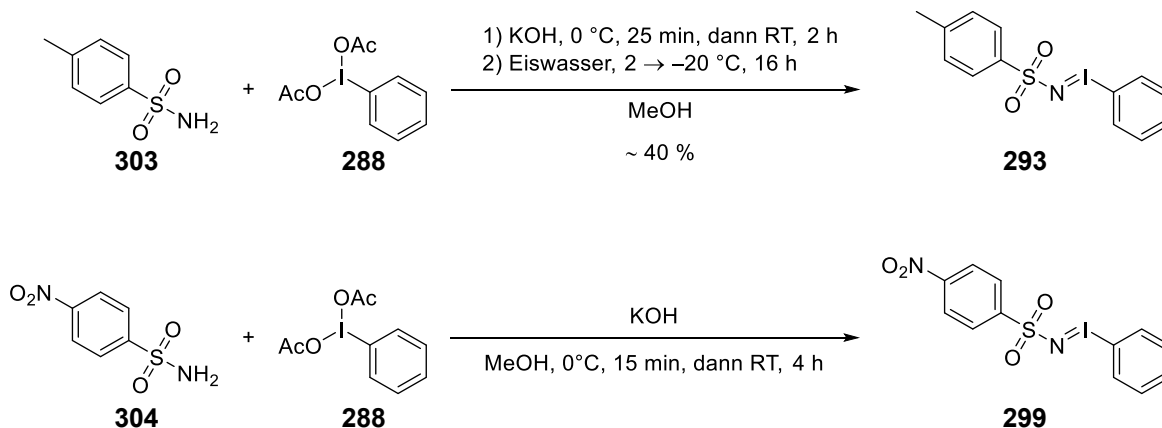
Gleichung 22. Versuchte Aziridinierung des Olefins **280** in Anlehnung an HAJRA *et al.*^[171] mit PhINNs (**299**).

Zur Prüfung der Reaktionsbedingungen und der verwendeten Edukte wurde eine literaturbekannte Aziridinierung von 1,2-Dihydronaphthalen (**301**) unter den Bedingungen von JACOBSEN *et al.*^[167] getestet. JACOBSEN *et al.* führten die Aziridinierung bei -78°C durch und erhielten das aziridinierte 1,2-Dihydronaphthalen **302** nach einer nicht genannten Reaktionszeit mit 70 % Ausbeute und einem *ee* von 87 %.^[167] Da bei der durchgeführten Testreaktion nach 3 d bei -78°C die Kontroll-DC keinen vollständigen Umsatz des 1,2-Dihydronaphthalen (**301**) zeigte, wurde die Temperatur auf -25°C erhöht. Nach insgesamt 4 d wurde die Reaktion abgebrochen und das aziridinierte Naphthalen **302** mit 28 % Ausbeute isoliert (Gleichung 23).



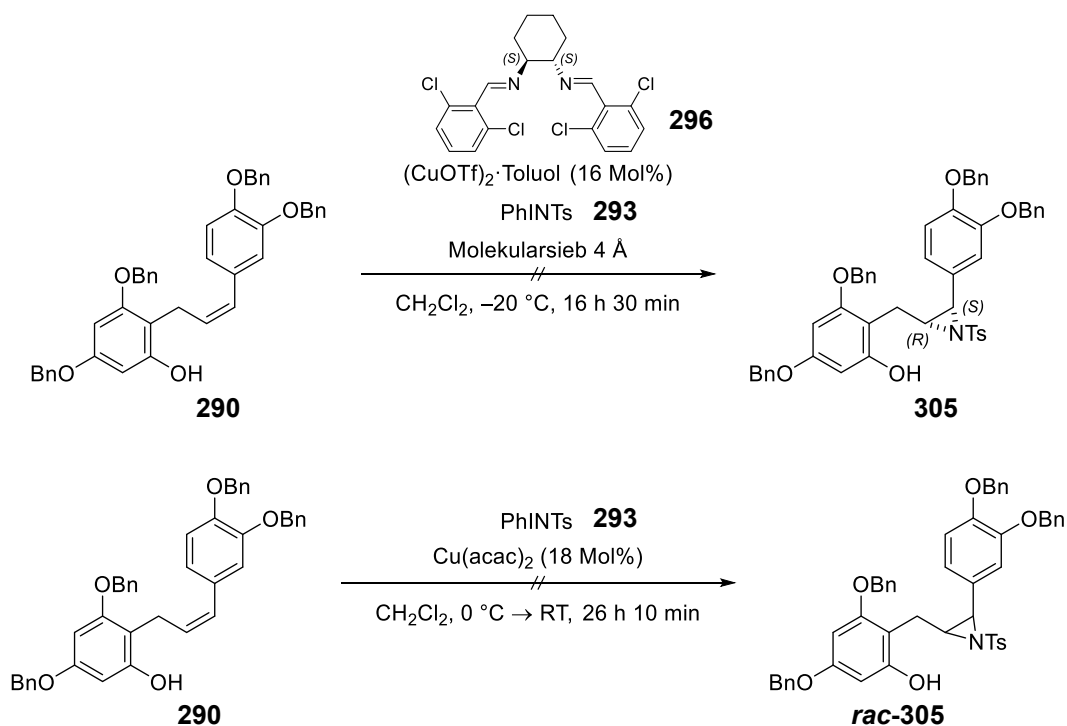
Gleichung 23. Aziridinierung von 1,2-Dihydronaphthalen (**301**) als Testreaktion nach JACOBSEN *et al.*^[167]

Ein möglicher Grund für die schlechte Ausbeute ist die Qualität des verwendeten *N*-Tosyliminophenyljodins (**293**). *N*-Tosyliminophenyljodan (**293**) und *N*-Nosyliminophenyljodan (**299**) wurden ausgehend von *p*-Toluolsulfonamid (**303**) bzw. *p*-Nitrophenylsulfonamid (**304**) und (Diacetoxyiod)benzol (**288**) synthetisiert (Schema 115). Bei beiden Verbindungen war es nicht möglich, sämtliche Verunreinigungen durch Umkristallisieren zu entfernen.



Schema 115. Synthese von *N*-Tosyliminophenyljodan (**293**) und *N*-Nosyliminophenyljodan (**299**).

Wie bei den Epoxidierungsversuchen wurde auch versucht, das entschützte Olefin **290** zu aziridinieren. Per DC konnte zwar der vollständige Umsatz des nicht TBDMS-geschützten-Olefins **290** bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ festgestellt werden, jedoch konnte das Aziridin **305** nicht isoliert werden (Schema 116). Auch der Versuch der Synthese des racemischen Aziridins *rac*-**305** mit Kupfer(II)acetylacetonat lieferte nicht das gewünschte Produkt. Zwar konnte auch hier wieder Umsatz des Edukt-Olefins **290** beobachtet werden, jedoch wurden auf der Kontroll-DC mindestens vier Verbindungen detektiert, welche nicht identifiziert werden konnten.



Schema 116. Versuche zur Aziridinierung des nicht TBDMS-geschützten-Olefins **290**.

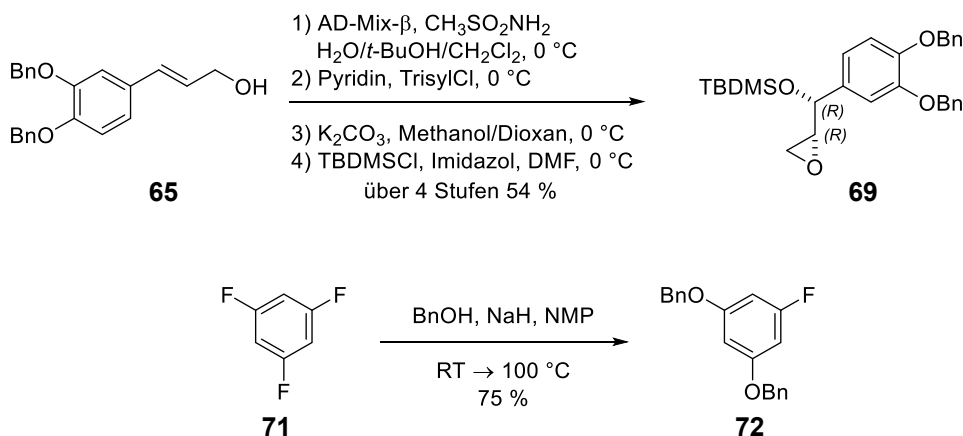
Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass weder das Epoxid **286/ent-286** noch das Aziridin **298/300** isoliert werden konnten. Um diese Produkte in weiteren Versuchen rein erhalten zu können, sollten zunächst die bei den Reaktionen entstehenden Nebenprodukten analysiert werden. Darauffolgend müssten die Reaktionsparameter so angepasst werden, dass die Nebenproduktbildung minimiert und die Produktbildung maximiert wird.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Strategien zur Synthese von Epicatechin-Derivaten verwendet und entwickelt. Zu Beginn wurde zur Herstellung neuer D-Ring-modifizierter ECG-Derivate eine literaturbekannte Epicatechin-Synthese^[1,2] genutzt und im Anschluss wurden neuartige Syntheserouten untersucht.

6.1 Epicatechin-Synthese nach SUZUKI *et al.*

Auf Basis einer Epicatechin-Syntheseroute von SUZUKI *et al.*^[1,2] wurden D-Ring-modifizierte Epicatechin-Derivate hergestellt. Ausgehend von (*E*)-3,4-Bis(benzyl-oxy)zimtalkohol (**65**) konnte das chirale Epoxid **69** über vier Stufen mit 54 % Ausbeute dargestellt werden (Schema 117). Der zweite Kupplungsbaustein 1-Fluor-3,5-bis(benzyl-oxy)benzol (**72**) wurde ausgehend von 1,3,5-Trifluorbenzol (**71**) mit einer Ausbeute von 75 % synthetisiert (Schema 117).



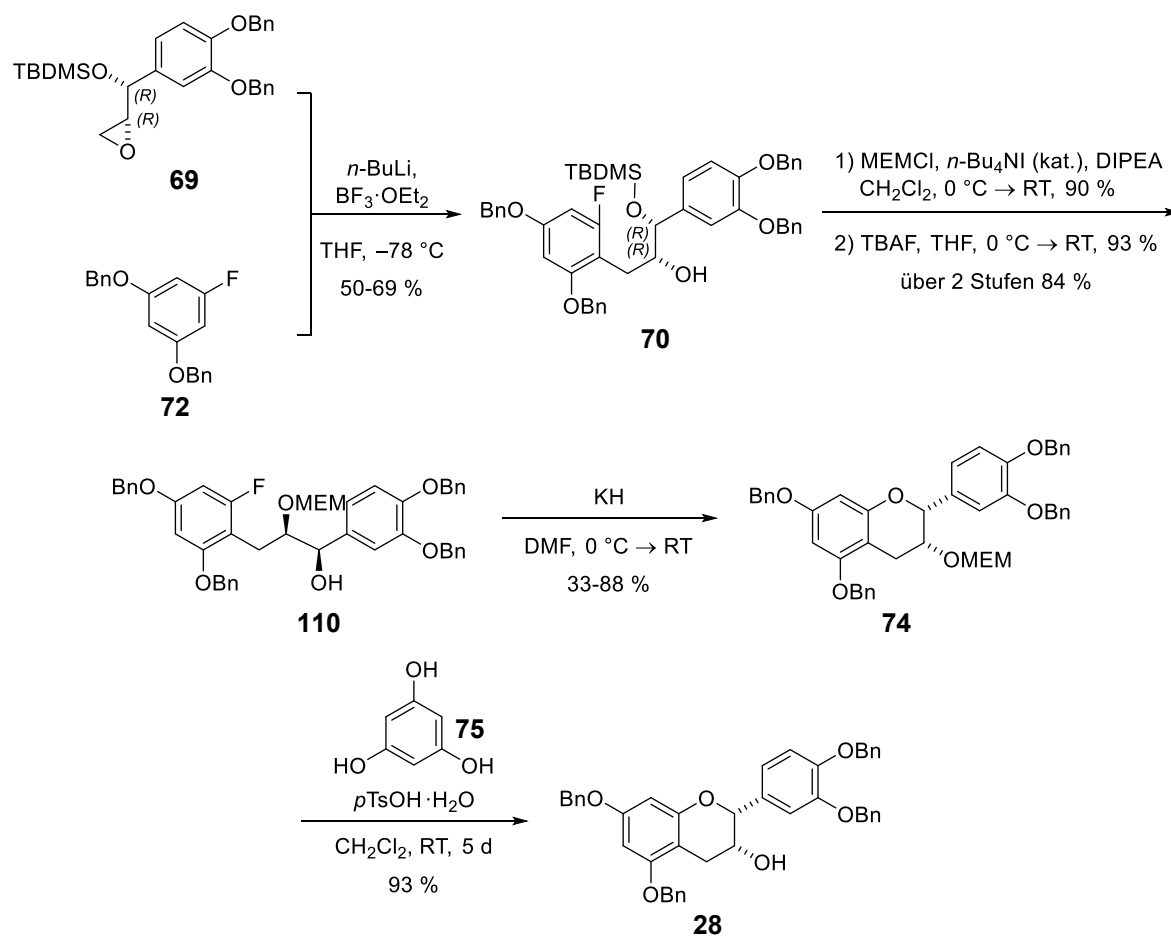
Schema 117. Synthese der Kupplungsbausteine **31** und **72**.

Die Kupplung der beiden Bausteine **69** und **72** erfolgte durch einen nukleophilen Angriff des lithiierten Fluorbenzols **72** am Epoxid **69** analog einer Vorschrift von SUZUKI *et al.*^[1] mit 50-69 % Ausbeute (Schema 118). Die nachfolgende Schützung der freien Hydroxy-Gruppe mit MEM-Chlorid, sowie die Entfernung der TBDMS-Schutzgruppe mit TBAF gelang über beide Schritte mit 84 % Ausbeute (Schema 118).

Beim intramolekularen Ringschluss (S_NAr-Reaktion) zum MEM-geschützten Epicatechin **74** mit Kaliumhydrid als Base konnte die in der Literatur^[1] angegebene Ausbeute von 90 % nur ein einziges Mal mit 88 % Ausbeute annähernd erreicht werden

(Schema 118). Bei insgesamt sechs Versuchen wurden Ausbeuten von 33-88 % erzielt. Diese nicht reproduzierbaren Ausbeuten liegen vermutlich in der schlecht handhabbaren Kaliumhydrid-Dispersion begründet. In der gesamten Synthesesequenz erwies sich diese Reaktion als die unzuverlässigste.

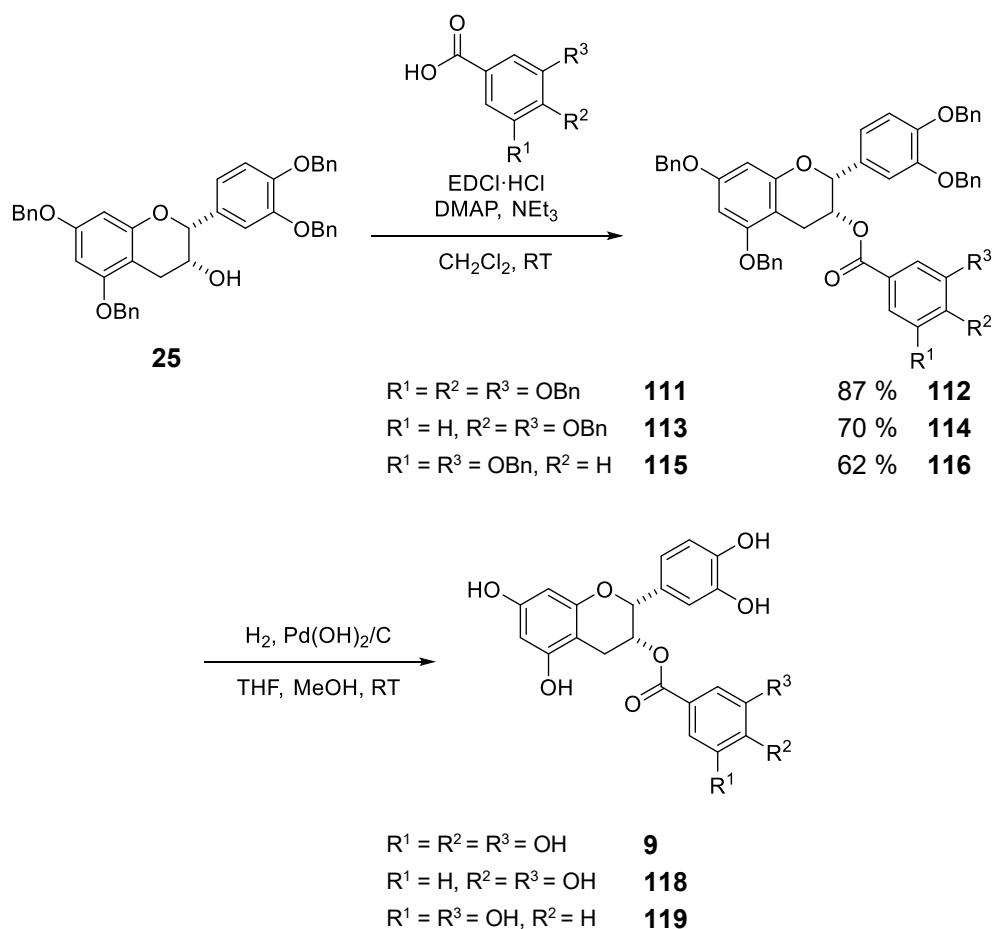
Bei der Entschützung der MEM-Schutzgruppe zum Epicatechin **28** konnte mit 93 % Ausbeute die in der Literatur^[1] angegebene Ausbeute (87 %) noch leicht gesteigert werden. Ausgehend von der *Aryl-C*-Knüpfung konnte das Benzyl-geschützte (-)-Epicatechin **28** über fünf Stufen mit maximal 47 % (Literatur^[1] 63 %) erhalten werden (Schema 118).



Schema 118. C-C-Knüpfung der Kupplungsbausteine **69** und **72**, Ringschluss zum MEM-geschützten Epicatechin **74** und MEM-Entschützung zum Benzyl-geschützten (-)-Epicatechin **28**.

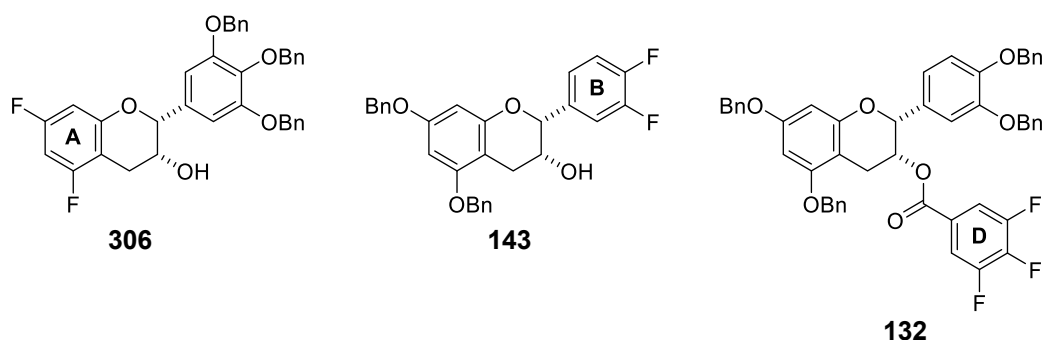
Anschließend wurde dann die freie Hydroxy-Gruppe des Benzyl-geschützten (-)-Epicatechins **28** mit verschiedenen Benzoesäure-Derivaten verestert (Schema 119). Insgesamt lieferten die Veresterungen zu bekannten (**112**) und neuen (**114**, **116**) Benzyl-geschützten Catechinen gute Ausbeuten. Der finale Schritt war die hydrogenolytische Abspaltung sämtlicher Benzyl-Schutzgruppen mit Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) und Wasserstoff (Schema 119). Es stellte sich heraus, dass es bei der Entschützung notwendig

ist, die Lösungsmittel vorher zu entgasen sowie während der Reaktion und Aufarbeitung inert zu arbeiten. Bei Kontakt der gelösten Catechin-Proben mit Sauerstoff wurden stets violette Lösungen erhalten. Erklären lässt sich dies dadurch, dass Catechine als Antioxidationsmittel bekannt sind und sich durch ihre Oxidation bzw. durch Folgereaktionen farbige Verbindungen bilden können.^[31] In vielen Literaturquellen wird jedoch ein Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre nicht erwähnt und die synthetisierten Catechine wurden teilweise sogar säulenchromatographisch gereinigt.^[38, 174]



Schema 119. Veresterung des Benzyl-geschützten (-)-Epicatechins **28** mit verschiedenen Benzoesäure-Derivaten und abschließende hydrogenolytische Abspaltung sämtlicher Benzyl-Schutzgruppen.

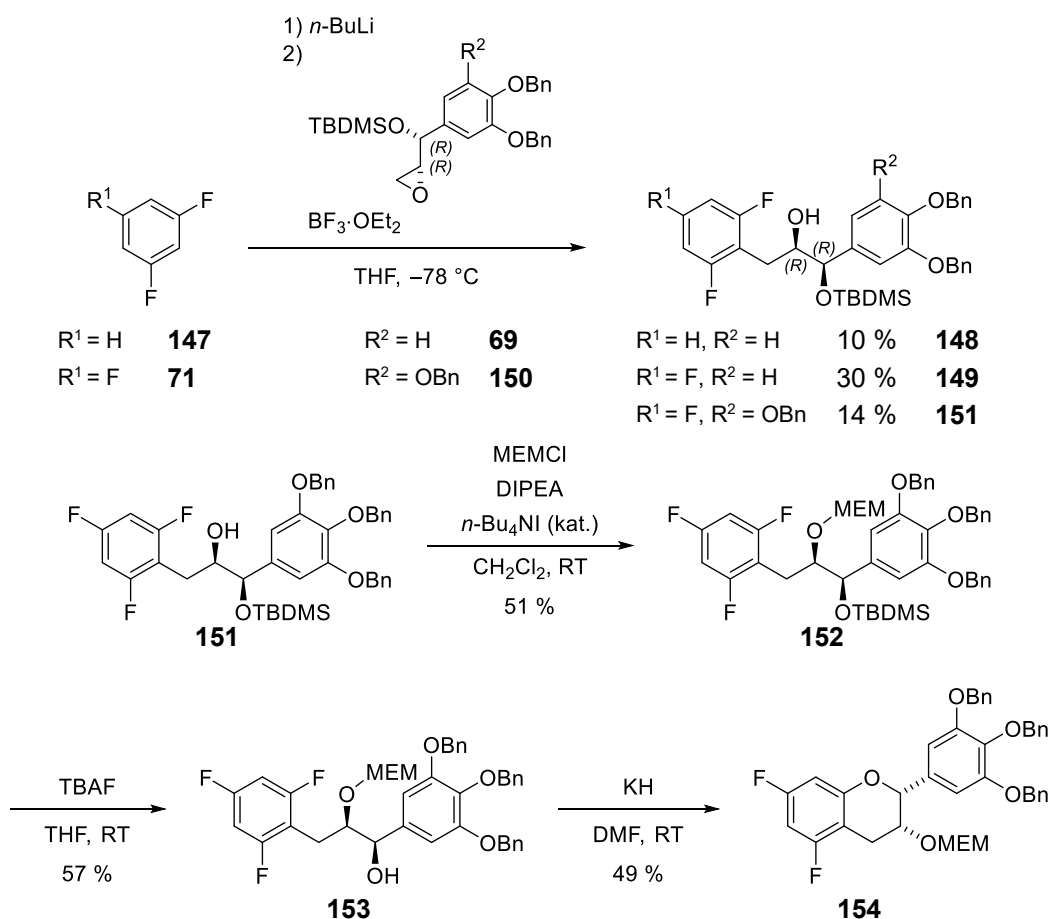
6.2 Fluorierte Catechin-Derivate



Schema 120. A-, B- und D-Ring-polyfluorierte Catechin-Derivate.

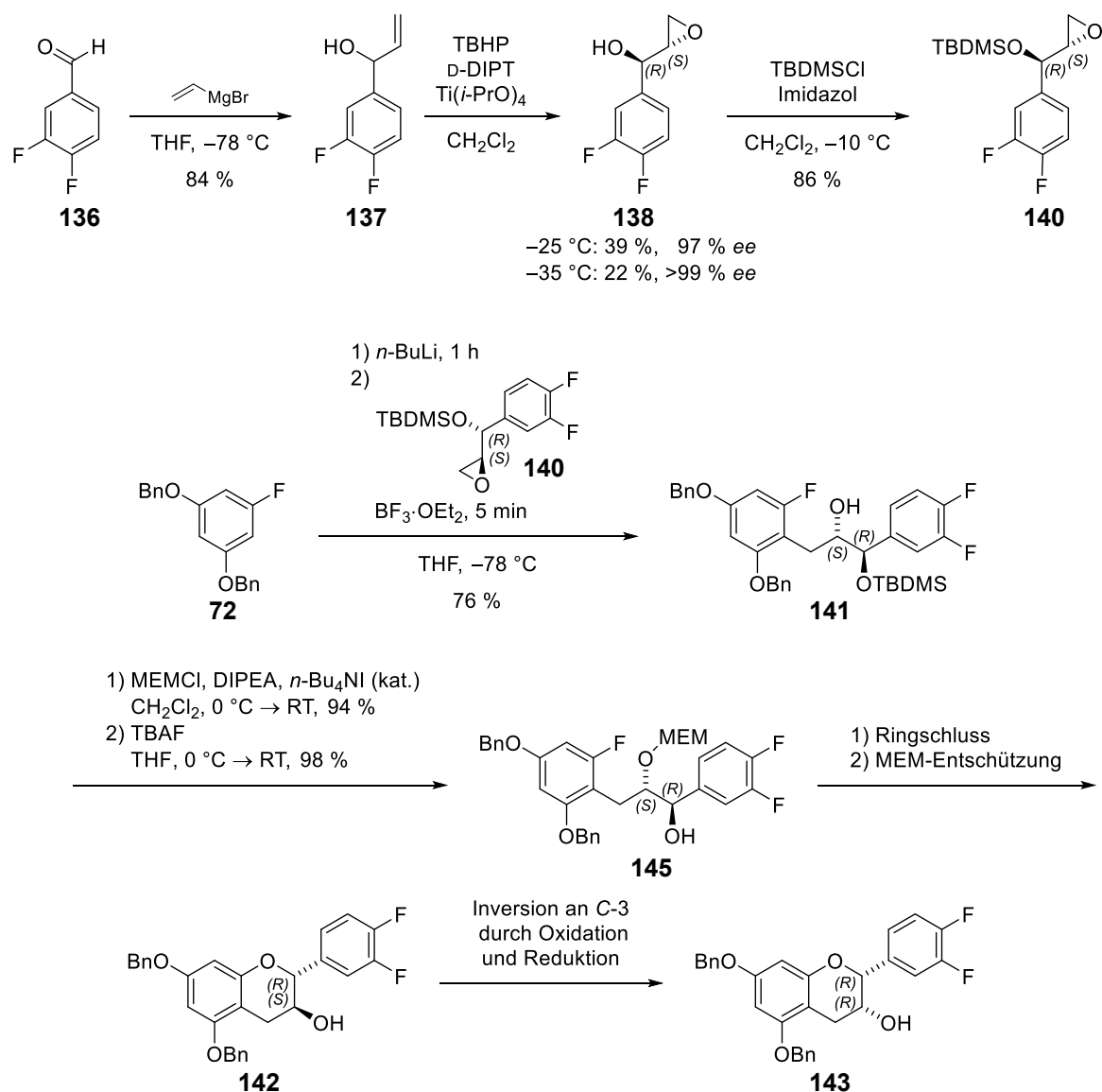
Untersuchungen zur Synthese von fluorierten Catechin-Derivaten (Schema 120) wurden u. a. von HOFMANN,^[75] MICHAELIS,^[80] MICHEL^[76] und THIELTGES^[77] durchgeführt.

MICHAELIS untersuchte auf Basis der Catechin-Synthese von Suzuki *et al.*^[1, 2] eine neue Synthese für A-Ring-polyfluorierte Catechin-Derivate (Schema 121).^[80] Als kritischer Schritt stellte sich die Kupplung zwischen Difluorbenzol (**147**) bzw. 1,3,5-Trifluorbenzol (**71**) mit dem Epoxid **69** bzw. **150** heraus, die unter Ausbildung diverser Nebenprodukte verlief. Bis zum MEM-geschützten Epicatechin **154** führte MICHAELIS die Synthese analog den Bedingungen von SUZUKI *et al.*^[1, 2] erfolgreich fort (Schema 121). Untersuchungen zur MEM-Entschüttung, Veresterung mit Benzoesäure-Derivaten sowie zur globalen bieten Raum für weitere Untersuchungen.



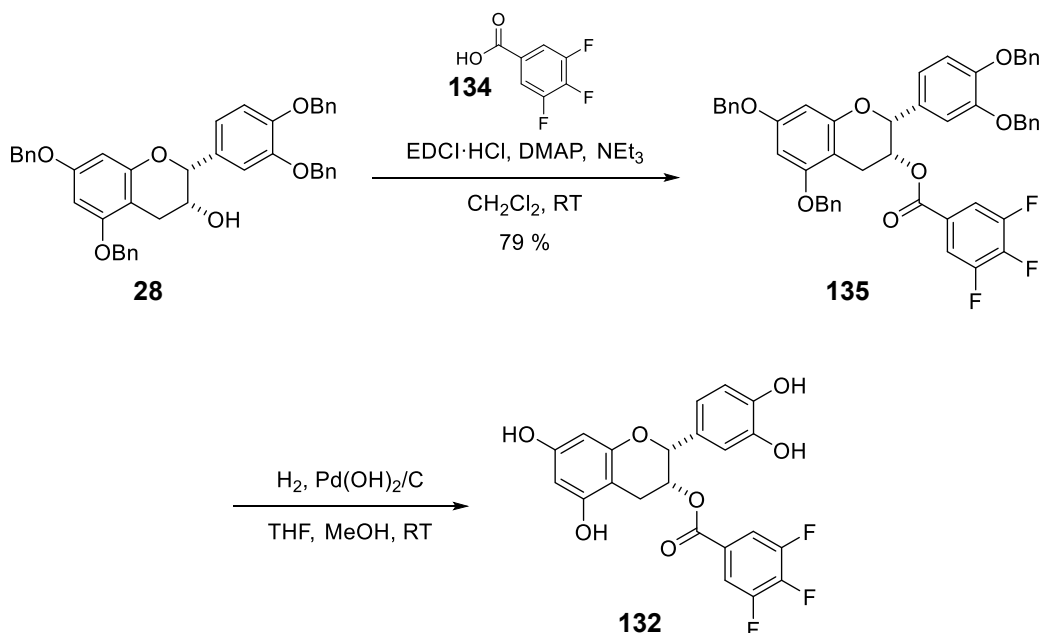
Schema 121. Synthese A-Ring-polyfluorierter und geschützter Catechin-Derivate analog SUZUKI *et al.*^[1, 2, 80]

HOFMANN, MICHEL und THIELTGES führten Untersuchung zur Synthese eines B-Ring-polyfluorierten Catechin-Derivats **142** auf Basis der Catechin-Syntheseroute von SUZUKI *et al.*^[1, 2] durch (Schema 122).^[75, 76, 77] Für das fluorierte Epoxid **140** erprobten sie erfolgreich einen neuen Syntheseweg. Die Kupplung des fluorierten Epoxid **140** mit dem Fluorbenzol **72** und die weiteren Schritte zur Synthese eines B-Ring-fluorierten Catechins wurden in Anlehnung an SUZUKI *et al.*^[1, 2] mit guten bis sehr guten Ausbeuten bis zum TBDMS-entschützten Alkohol **145** durchgeführt. Der Ringschluss sowie die Inversion des C-3-Stereozentrums und die Veresterung mit der Benzyl-geschützten Gallussäure **41** sind Gegenstand aktueller Untersuchungen.



Schema 122. Synthese eines B-Ring-polyfluorierter Catechin-Derivats in Anlehnung an die Route von SUZUKI *et al.*^[1, 2, 77]

Zur Synthese eines D-Ring-fluorierten Catechin-Derivats **132** wurde das nach SUZUKI *et al.*^[1, 2] synthetisierte geschützte (–)-Epicatechin **28** (Schema 118) mit 3,4,5-Trifluorbenzoesäure (**134**) verestert (Schema 123). Bei der globalen Entschützung sämtlicher Benzylschutzgruppen zeigten sich wie zuvor Probleme in Bezug auf die Aufreinigung und die Stabilität gegenüber Sauerstoff.



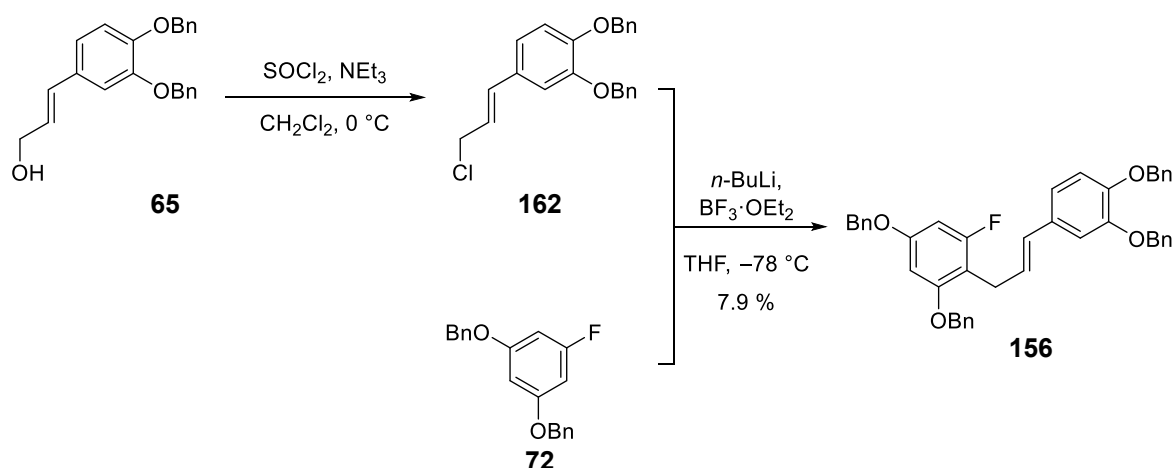
Schema 123. Synthese eines D-Ring-fluorierten Catechin-Derivats **132**.

6.3 Neue Catechin Synthesestrategien

6.3.1 Kombination der Ansätze von CHAN *et al.* und SUZUKI *et al.* zu einer alternativen Epicatechin Syntheseroute

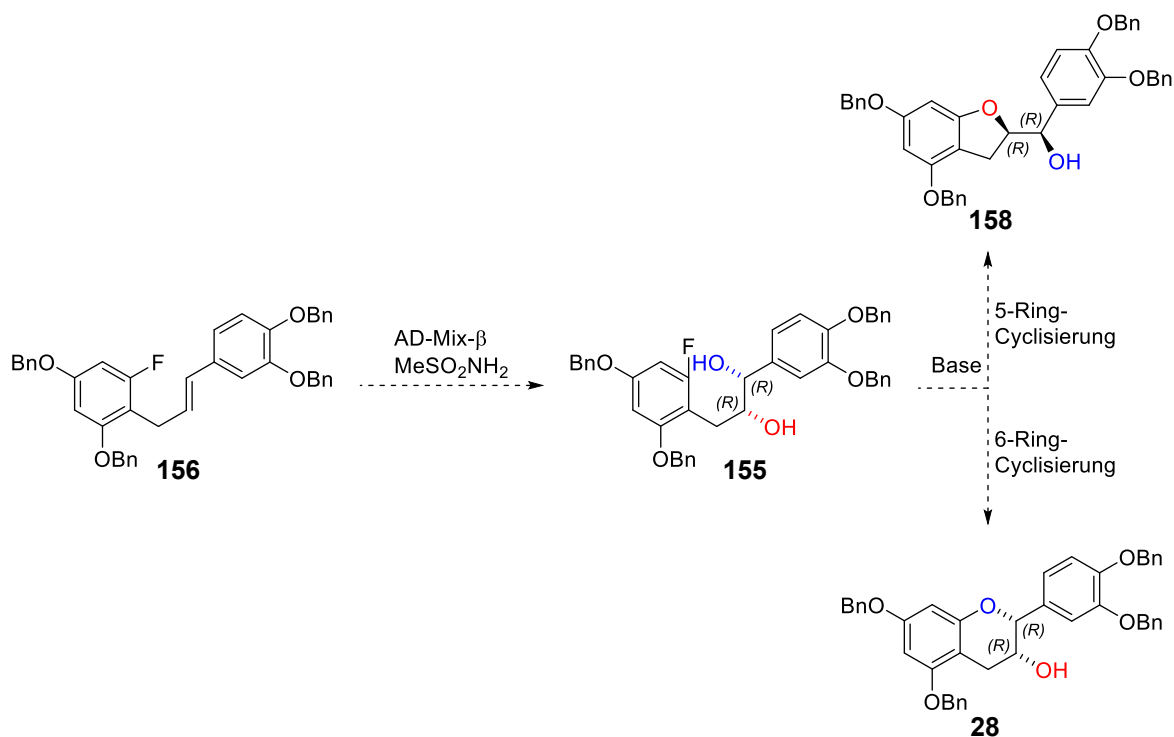
Zur Etablierung einer neuen Catechin-Syntheseroute wurden Elemente von CHAN *et al.*^[38] sowie SUZUKI *et al.*^[1] kombiniert. Statt ein Epoxid als Kupplungspartner für die S_N2-Reaktion mit dem *in situ* lithiierten Fluorbenzol **109** zu verwenden (Schema 118), wäre es ebenfalls denkbar ein 1-Phenylpropen zu nutzen (Schema 124). Dieses 1-Phenylpropen müsste terminal mit einer guten Abgangsgruppe wie z. B. einem Halogen-Atom oder einer Tosyl-Gruppe versehen sein.

Mehrere Ansätze zur Tosyl-Schätzung des Allylalkohols **65** mit *para*-Toluolsulfonsäurechlorid scheiterten. Vermutlich wird das Tosylat aufgrund der guten Mesomeriestabilisierung des Spaltungsprodukts unter den gegebenen Bedingungen zu leicht abgespalten. Deshalb wurde als alternative Abgangsgruppe ein Chlorid gewählt (Schema 124). Wie zuvor zeigten sich auch bei der Aufreinigung des Allylchlorids **162** Probleme, sodass keine Ausbeute für die Reaktion angegeben werden kann. Das Allylchlorid **162** wurde ohne erneute Aufreinigung für die weitere Reaktion eingesetzt. Die Umsetzung des Allylchlorids **162** mit dem *in situ* lithiierten Fluorbenzol **72** lieferte das Propen **156** jedoch lediglich mit 7.9 % Ausbeute (Schema 124).



Schema 124. C-C-Knüpfung durch Reaktion des Allylchlorids **162** mit Fluorbenzol **72**.

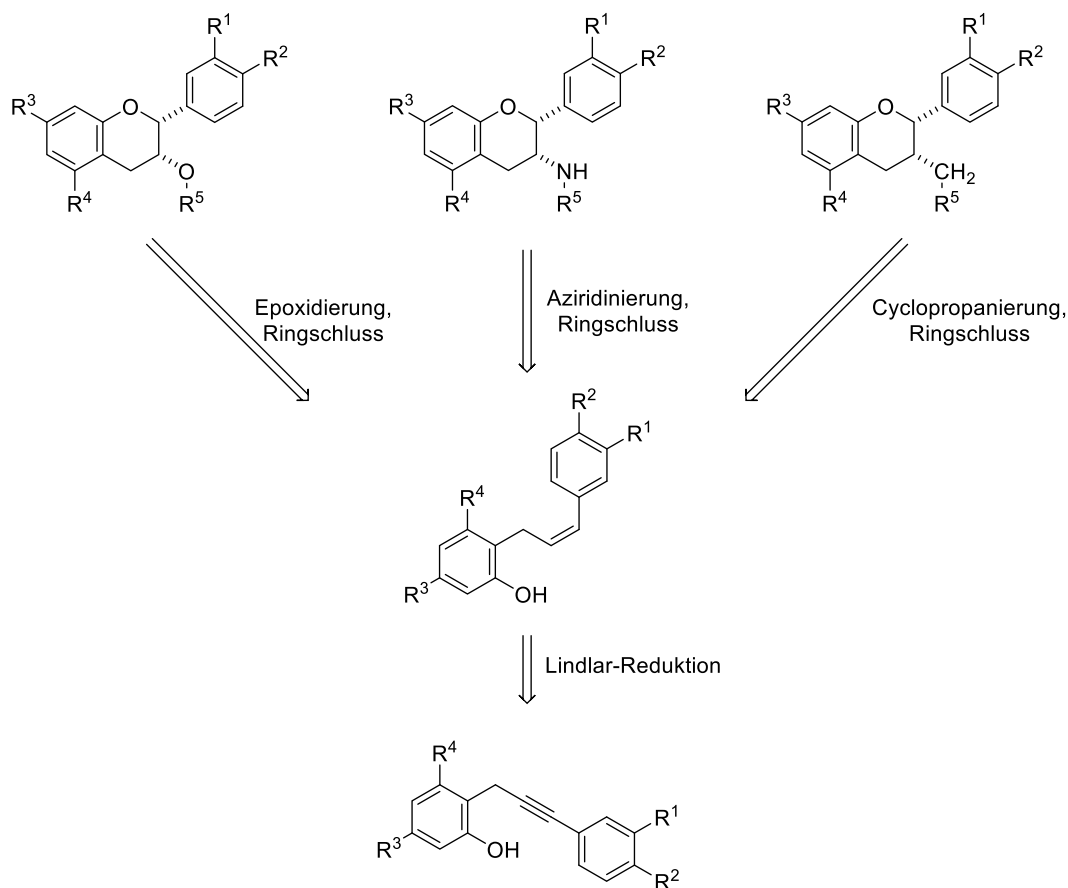
Die Sharpless-Dihydroxylierung des Alkens **156** sowie der Cyclisierung zum Chromanol **28** (Schema 125) sind noch nicht weiter erforscht. Da das Diol **155** nicht nur zum gewünschten 6-Ring **28**, sondern auch zum 5-Ring **158** cyclisieren kann (Schema 125), müssten unter Umständen Anpassungen der Reaktionsbedingungen oder eine Anpassung der Reaktionssequenz/Schutzgruppenstrategie in Betracht gezogen werden.



Schema 125. Dihydroxylierung des Alkens **156** und mögliche 5- und 6-Ring-Cyclisierung des Diols **155**.

6.3.2 Neue Syntheseroute für Epicatechin (3) und Epicatechin-Derivate

Auf Basis einer Epoxidierung bzw. Aziridinierung oder Cyclopropanierung eines (Z)-Diarylpropens und anschließender eine 6-*endo*-Cyclisierung sollte in Anlehnung an KAN *et al.*^[44] ein neuer Zugang zu Epicatechin-Derivaten untersucht werden (Schema 126).



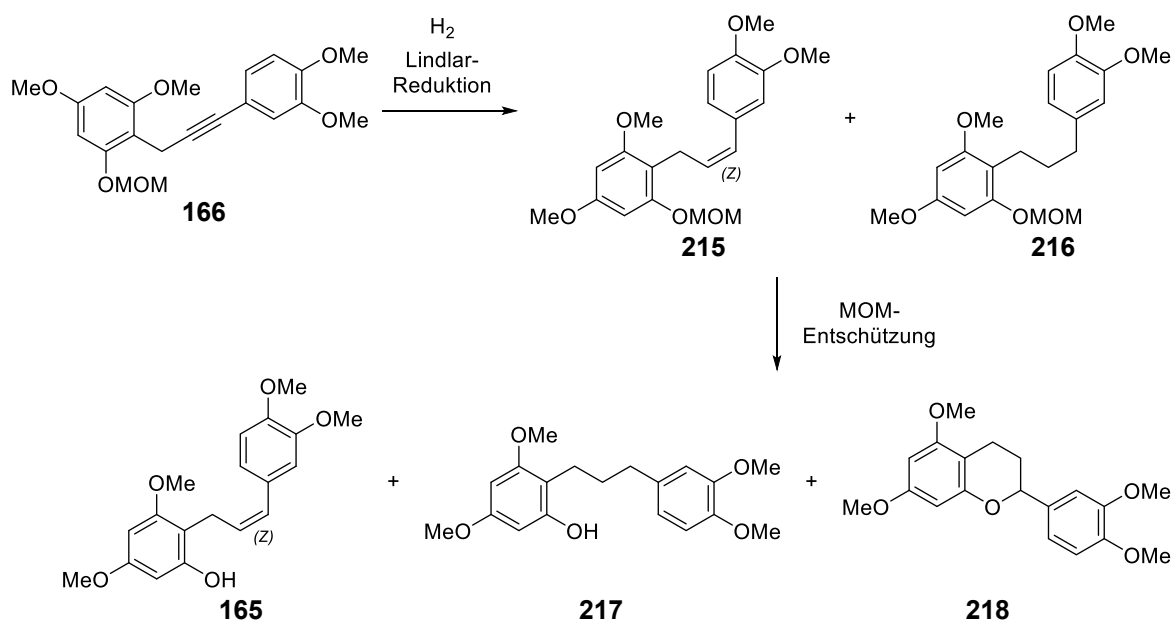
Schema 126. Retrosynthetische Möglichkeiten zur Synthese neuer Epicatechin-Derivate.

(Z)-Diarylpropene sollten durch Lindlar-Reduktion von Diarylpropinen zugänglich sein. Zur Synthese Methyl-geschützter Catechin-Derivate wurden drei verschiedene Syntheserouten untersucht (Schema 127).

umgesetzt. Die besten Ausbeuten lagen mit dem MOM- **179** und Benzyl-geschützten Phenol **226** um 50 %, allerdings wurde in jedem Fall eine Bildung von Nebenprodukten beobachtet. Häufig wurde das debromierte und teilweise entschützte Bromphenol-Edukte isoliert sowie teilweise das entschützte Kupplungsprodukt **219**.

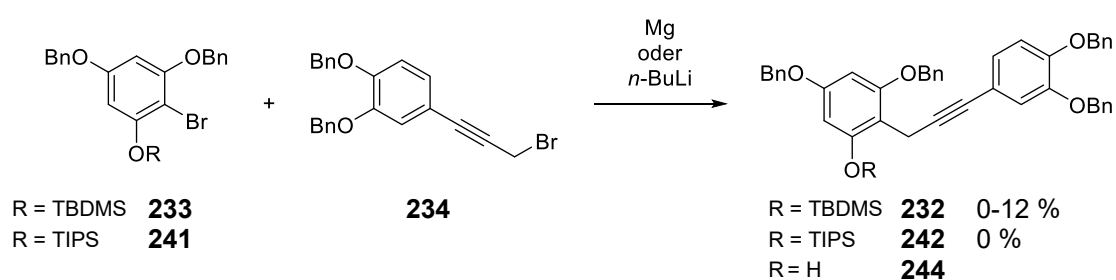
In der dritten Route (Schema 127, rechts) sollte durch Addition des Bromphenols **179** an den Aldehyd **195** ein Propargylalkohol gebildet werden, der im nachfolgenden Schritt zum Diarylpropin **166** desoxygeniert werden sollte. Die Verknüpfung zum Propargylalkohol **193** gelang mit einer guten Ausbeute von 86 %. Zur Desoxygenierung wurden verschiedene Methoden erprobt, wobei die beste Ausbeute von 21 % durch eine Ca(II)-katalysierte Desoxygenierung in Anlehnung an Niggemann *et al.*^[107] erzielt werden konnte. Es wurde vermutet, dass unter den Lewis-sauren Bedingungen der Desoxygenierung die MOM-Schutzgruppe abgespalten wird. Versuche die MOM-Schutzgruppe in Gegenwart der Propargylalkohol-Funktionalität zu entschützen scheiterten, sodass als Phenol-Schutzgruppe TBDMS gewählt wurde. Jedoch konnte bei der Reaktion des Aldehyds **195** mit dem TBDMS-geschützten Phenol **204** der Propargylalkohol **206** nicht erhalten werden.

Versuche zur Lindlar-Reduktion wurden sowohl mit dem Benzyl-geschützten **166** als auch mit dem MOM-geschützten Diarylpropin **226** durchgeführt. Bei der Reduktion des Alkins **226** konnte nur ein Gemisch aus dem gewünschten Alken **215** und Alkan **216** erhalten werden (Schema 128). Eine anschließend durchgeführte saure MOM-Entschützung führte neben der Bildung der des entschützten Alkens **165** und Alkans **217** auch zur Bildung des Cyclisierungsproduktes **218** (Schema 128).



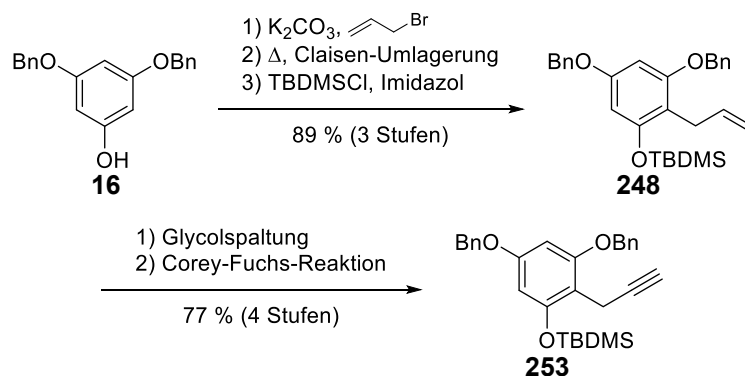
Schema 128. Lindlar-Reduktion des Alkins **166** und MOM-Entschützung.

Aufgrund der Bildung des Cyclisierungsproduktes **218** wurde bei der Synthese der ungeschützten Catechin-Derivate eine andere Schutzgruppenstrategie verfolgt. Der Aufbau des Diarylpropins **232** wurde über eine Grignard-Reaktion bzw. über eine Lithiierung des TBDMS- **233** bzw. TIPS-geschützten Bromphenols **241** und anschließender Umsetzung mit dem Propargylbromid **234** untersucht (Schema 129). Dabei konnte das TBDMS-geschützte C-C-Knüpfungsprodukt **232** jedoch mit maximal 12 % erhalten werden. Bei der Reaktion mit dem TIPS-geschützten Bromphenol **241** konnte nur das entschützte C-C-Knüpfungsprodukt **244** mit 25 % erhalten werden. Aus diesem Grund wurde ein gänzlich neuer synthetischer Ansatz gewählt.



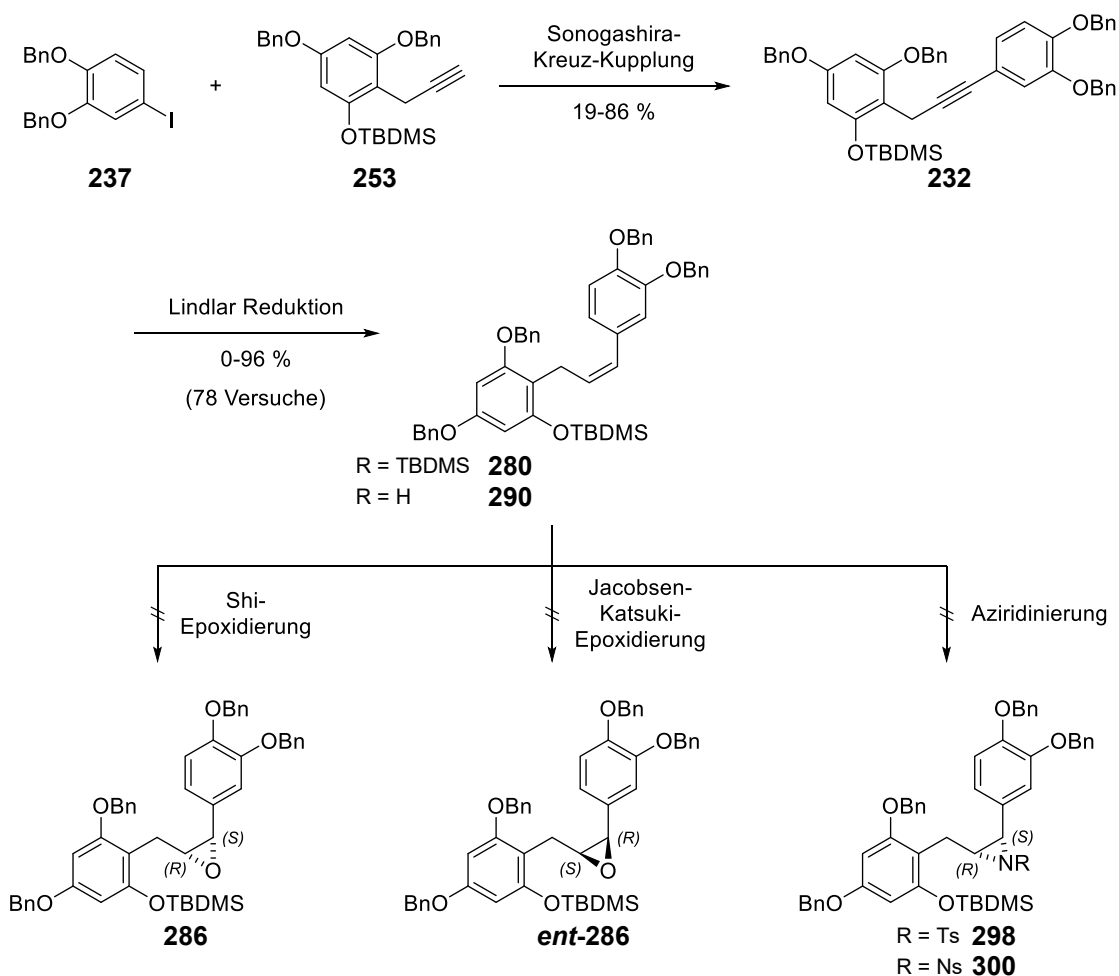
Schema 129. Synthese des C-C-Knüpfungsproduktes **232** bzw. **242** mittels Halogen-Metall-Austausch am Arylbromid **233** durch *n*-BuLi oder Magnesium und Bromid-Substitution am Propargylbromid **234**.

Der neue synthetische Ansatz sah vor, das Alkin **253** aus dem allylierten Aromaten **248** herzustellen (Schema 130). Dazu wurde das Phenol **16** *O*-allyliert, anschließend eine Claisen-Umlagerung durchgeführt und dann das freie Phenol TBDMS-geschützt. Dies gelang über drei Stufen mit einer Ausbeute von 89 %. Darauffolgend wurde das Alken **248** einer Glycolspaltung unterzogen und der erhaltene Aldehyd durch eine Corey-Fuchs-Reaktion in das Alkin **253** überführt. Zur Synthese des Aldehyds wurden sowohl einstufige also auch eine zweistufige Synthese erprobt, wobei die höheren Ausbeuten bei einer zweischrittigen Synthese erzielt werden konnten. Beim zweiten Schritt der Corey-Fuchs-Reaktion konnte durch Absenken der Temperatur und Verkürzen der Reaktionszeit eine nahezu quantitative Ausbeuten erzielt werden und so das Alkin **253** ausgehend vom Alken **248** mit maximal 77 % Ausbeute erhalten (Schema 130).



Schema 130. Synthese des Alkins **253** ausgehend vom allylierten Aromaten **248**.

Bei der darauf folgenden Sonogashira-Kreuz-Kupplung konnte die Ausbeute des 1,3-Diarylpropins **232** von 19 auf 86 % gesteigert werden (Schema 131). Anschließend wurde die Lindlar-Reduktion des Alkins **232** insgesamt 78 Mal durchgeführt, wobei die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu Anfang das größte Problem darstellte. Nach 67 Versuchen konnten reproduzierbare Ergebnissen erzielt und das Alkin **232** unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit maximal 96 % Ausbeute isoliert werden.



Schema 131. Synthese des Diarylpropens **280** und die Zielverbindungen der Epoxidierung und Aziridinierung.

Ausgehend vom Diarylpropen **280** wurde sowohl eine Shi-Epoxidierung als auch eine Jacobsen-Epoxidierung des Alkens **280** erprobt. In beiden Fällen konnte das Epoxid **286/ent-286** nicht identifiziert oder gar isoliert werden. Es wurde auch untersucht, ob das entschützte Alken **290** nach einer *in situ* Epoxidierung cyclisiert werden kann. Dies konnte jedoch nicht beobachtet werden. Bei Versuchen zur Aziridinierung des Alkens **280** bzw. **290** konnte das Aziridin **298** bzw. **300** nicht identifiziert und isoliert werden. Bei den durchgeführten Reaktionskontrollen wurden per DC häufig eine Vielzahl von Banden beobachtet. Dabei könnte es sich um Öffnungsprodukte des gebildeten Aziridins **298** bzw. **300** oder um Nebenprodukte handeln. Eine detaillierte Analyse der bei den Reaktionen entstehenden Nebenprodukte könnte helfen die Reaktionsparameter so anzupassen, dass die Nebenproduktbildung minimiert und die Produktbildung maximiert wird.

Zusammenfassend ist zu bemerken, dass im Rahmen dieser Arbeit diverse neue Syntheserouten zur Darstellung vom 1,3-Diarylpropinen evaluiert und ein effizienter synthetischer Zugang gefunden wurde. Diese Syntheserouten werden zum Aufbau von komplexen, heterozyklischen Verbindungen, wie z. B. Catechinen, von großem Nutzen sein. (Z)-Diarylpropene bieten die Möglichkeit in einer Vielzahl von weiteren Reaktion wie z. B. der der Aziridinierung, Cyclopropanierung, Dihydroxylierung, Epoxidierung oder Halogenierung, umgesetzt zu werden.

7 Experimentalteil

7.1 Allgemeine Angaben

Chemikalien und Glasgeräte

Alle benötigten Chemikalien wurden, wenn nicht selbst synthetisiert, von den Herstellern abcr, Acros Organics, Alfa Aesar, Carbolution Chemicals, Fluka, Fluorochem, J&K Scientific, Riedel-de Haën, Sigma-Aldrich, TCI oder VWR/Merck käuflich erworben. Die verwendeten Lösungsmittel wurden entweder in Reinform gekauft oder nach bekannten Vorschriften aufgereinigt.^[175] Für die destillative Entfernung von Lösungsmitteln wurden Rotationsverdampfer der Firmen BÜCHI, Heidolph und IKA mit Vakuumpumpen der Firma vacuubrand verwendet. Die für Reaktionen unter Schutzgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) benötigten Glasgeräte wurden bei 120 °C im Trockenschrank getrocknet, ausgeheizt und mit einer Hochvakuumpumpe der Firma Edwards (RV8 A654-01-903) mit einer Hochvakuumpumpe in drei Zyklen evakuiert und im Anschluss daran über die Schlenk-Linie mit Stickstoff bzw. Argon geflutet. Die entsprechenden Reaktionen wurden nach üblicher Methode unter Verwendung der Schlenk-Technik durchgeführt. Trockene Lösungsmittel wie THF, Toluol, Dichlormethan, Diethylether wurden einem Lösungsmittel-Trocknungssystem (MB SPS-80) der Firma MBraun entnommen. Methanol wurde mit 3 Å Molekularsieb und Ethylacetat sowie Triethylamin mit 4 Å Molekularsieb getrocknet. Methanol und THF wurden, sofern nötig, mittels „Freeze-Pump-Thaw“-Technik entgast (drei Zyklen).

Dünnschichtchromatographie (DC)

Verwendet wurden Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel (ALUGRAM® Xtra SIL G/UV254) mit Fluoreszenz-Indikator. Die Detektion erfolgte durch UV-Strahlung und durch Anfärben mit Cer-Phosphormolybdat-Lösung (60.0 mL konz. H₂SO₄, 940 mL dest. Wasser, 25.0 g Molybdatophosphorsäure, 10.0 g Ce(SO₄)₂ · 4 H₂O) oder Kaliumpermanganat-Lösung (5.00 mL 5%ige Natriumhydroxid-Lösung, 300 mL dest. Wasser, 20.0 g K₂CO₃, 3.00 g KMnO₄). Die anschließende Entwicklung erfolgte mit einem Heißluftföhn.

Präparative Chromatographie

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Acros Organics (Silica gel, for column chrom., ultra pure, 40-60 μm , 60A) oder der Firma Macherey-Nagel (Silica 60 M, 0.04-0.063 mm, for column chromatography) oder Aluminiumoxid der Firma Sigma-Aldrich (Aluminum oxide, activated, neutral, Brockmann Activity I) verwendet. Die Lösungsmittelgemische wurden aus den reinen Lösungsmitteln oder redestillierten Lösungsmittelgemischen hergestellt.

HPLC

Enantiomerenüberschüsse wurden per HPLC der Firma VWR-Hitachi System (LaChrom ELITE[®]), mit einer chiralen Säule der Firma Daicel (CHIRALPAK[®] IC-3, Durchmesser: 0.46 cm, Länge: 25 cm), bestimmt.

NMR-Spektroskopie

Für die Messung der NMR-Spektren wurden folgende Geräte verwendet:

¹H-NMR-Spektren: Bruker Avance III – 300 (Messfrequenz: 300 MHz)
Bruker Avance III – 600 (Messfrequenz: 600 MHz)

¹³C-NMR-Spektren: Bruker Avance III – 300 (Messfrequenz: 75 MHz)
Bruker Avance III – 600 (Messfrequenz: 151 MHz)

¹⁹F-NMR-Spektren: Bruker Avance III – 300 (Messfrequenz: 282 MHz)
Bruker Avance III – 600 (Messfrequenz: 565 MHz)

³¹P-NMR-Spektren: Bruker Avance III – 300 (Messfrequenz: 121 MHz)

Alle im Folgenden aufgeführten ¹³C-, ¹⁹F- und ³¹P-NMR-Spektren sind ¹H-Breitband-entkoppelt. NMR-Spektren wurden in CDCl₃, CD₃OD oder DMSO-d₆ aufgenommen. Die ¹H-Spektren wurden auf das CHCl₃-Signal (δ = 7.26 ppm), bzw. CHD₂OD-Signal (δ = 3.31 ppm) oder DMSO-d₆-Signal (δ = 2.50 ppm) normiert. Bei ¹³C-Spektren wurde auf das CDCl₃-Signal (δ = 77.0 ppm) bzw. CD₃OD-Signal (δ = 49.0 ppm) normiert. Chemische Verschiebungen wurden in ppm, die Größe der Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Bei der Angabe der Multiplizitäten wurde auf die in der Literatur gängigen Abkürzungen zurückgegriffen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), quin (Quintett),

hept (Heptett), m (Multiplett), brs (breites Singulett) sowie Kombinationen bei Spektren höherer Ordnung.

Massenspektrometrie

EI-Massenspektren wurden mit einem Triple-Quadrupol-Massenspektrometer TSQ 7000 (Finnigan MAT) gemessen.

ESI-Massenspektren wurden auf dem UHR-QTOF maXis 4G (Bruker Daltonics) gemessen.

IR-Spektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem Jasco FT-IR-Spektrometer (FT/IR-6200) als dünner Film auf einem NaCl-Einkristall vermessen.

Drehwerte

Die aufgeführten Drehwerte wurden mit einem thermostatisierten Polarimeter der Firma Perkin-Elmer (341) bestimmt. Gemessen wurde bei einer Wellenlänge von 589 nm (Na-D-Linie).

Kryostat

Reaktionstemperaturen von -78 bis 0 °C wurden mithilfe von Kryostaten der Firma Julabo (FT902) oder der Firma Lauda (RC6 oder RC20) über Stunden bzw. Tage konstant gehalten.

Hochdruckreaktionen

Hochdruckreaktionen wurden in einem 250 mL Hastelloy Autoklav der Firma Parr Instrument Company (Serie 4760) durchgeführt.

Ozonolyse

Ozon wurde mit einem Ozon Generator der Firma Fischer technology (OZ 502) generiert.

7.2 Synthesevorschriften

Im folgenden Verzeichnis sind die Synthesevorschriften nach den entsprechenden Verbindungsnummer sortiert aufgeführt.

9	7.2.1.4.5	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trihydroxybenzoat.....	203
16	7.2.4.11	3,5-Bis(benzyloxy)phenol	291
28	7.2.1.3.5	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-ol	195
ent-28	7.2.4.35	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-ol	330
31	7.2.1.2.5	(-)-((<i>R</i>)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((<i>R</i>)-oxiran-2-yl)methoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan.....	188
66	7.2.1.2.1	(-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-1,2,3-triol	184
rac-66	7.2.1.2.2	1-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-1,2,3-triol	185
67	7.2.1.2.3	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)-2,3-dihydroxypropyl-2'',4'',6''-triisopropylbenzolsulfonat	186
68	7.2.1.2.4	(-)-(<i>R</i>)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((<i>R</i>)-oxiran-2-yl)methanol	187
69	7.2.1.2	(-)-((<i>R</i>)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((<i>R</i>)-oxiran-2-yl)methoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan	184
70	7.2.1.3.1	(-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-ol ..	189
72	7.2.1.1	1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol.....	180
73	7.2.1.3.2	(-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyl-oxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propoxy((<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilan).....	191
74	7.2.1.3.4	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-3-((2'-methoxyethoxy)methoxy)chroman.....	193
107	7.2.1.1.3	1,3-Difluor-5-(benzyloxy)benzol	183
108	7.2.4.10	Phloroglucinoltribenzylether	290

110	7.2.1.3.3	(-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propan-1-ol .	192
112	7.2.1.4.1	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-yl-3'',4'',5''-tris(benzyloxy)benzoat	196
114	7.2.1.4.2	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-yl-3'',4''-bis(benzyloxy)benzoat	197
116	7.2.1.4.3	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-yl-3'',5''-bis(benzyloxy)benzoat	199
118	7.2.1.4.6	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4''-dihydroxybenzoat.....	204
119	7.2.1.4.7	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',5''-dihydroxybenzoat.....	205
132	7.2.1.4.8	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat	206
135	7.2.1.4.4	(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat.....	201
156	7.2.2.3	3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)-phenyl)-prop-1-en.....	212
161	7.2.2.1	(<i>E</i>)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4''-methylbenzolsulfonat ...	208
162	7.2.2.2	(<i>E</i>)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-chlor-prop-2-en	211
165	7.2.3.32	(<i>Z</i>)-2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)allyl)-3,5-dimethoxyphenol	275
166	7.2.3.19	2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol.....	239
166	7.2.3.27	2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol.....	260
167	7.2.3.15	1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)benzol	232
168	7.2.3.1	4-Brom-1,2-dimethoxybenzol	214
169	7.2.3.14	1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol.....	229
177	7.2.3.16	(3-Bromprop-1-in-1-yl)trimethylsilan.....	234

178	7.2.3.17	(3'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)prop-1'-in-1'-yl)trimethylsilan	235
179	7.2.3.8	2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol	222
181	7.2.3.7	2-Brom-3,5-dimethoxyphenol	221
183	7.2.3.9	(2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)trimethylsilan	224
184	7.2.3.18	(3,5-Dimethoxy-2-(3'-(trimethylsilyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)-trimethylsilan	237
186	7.2.3.4	4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol	219
187	7.2.3.2	4-Iod-1,2-dimethoxybenzol	215
189	7.2.3.3	3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol	216
190	7.2.3.6	(3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-4"-methylbenzol-sulfonat	221
193	7.2.3.25	1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3",4"-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol	258
195	7.2.3.24	3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)propionaldehyd	255
198	7.2.3.27.3.1	Calcium(II)bis(trifluormethansulfonimid)	262
203	7.2.3.28	2-(3'-(3",4"-Dimethoxyphenyl)-1'-hydroxyprop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol	267
204	7.2.3.13	(2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan	228
206	7.2.3.26	1'-(2-((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6-dimethoxyphenyl)-3'-(3",4"-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol	259
207	7.2.3.30	1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3",4"-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl-acetat	271
214	7.2.3.5	4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol	220
215	7.2.3.31	(<i>Z</i>)-2'-(3'-(3",4"-Dimethoxyphenyl)allyl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol	274
219	7.2.3.29	2-(3'-(3",4"-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol	268
220	7.2.3.10	(2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan	225

221	7.2.3.20	(2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan	248
223	7.2.3.21	<i>tert</i> -Butyl(2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenoxy)dimethylsilan	250
224	7.2.3.11	1-(Benzyloxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol	226
225	7.2.3.12	1-((Benzyloxy)methoxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol.....	227
226	7.2.3.22	1-(Benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxybenzol	252
228	7.2.3.23	1-((Benzyloxy)methoxy)-2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxybenzol	253
232	7.2.4.6	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan	282
232	7.2.4.23	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan	310
233	7.2.4.2	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan	278
234	7.2.4.5	3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-bromid.....	281
235	7.2.4.1	3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenol	277
236	7.2.4.4	3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-ol	280
237	7.2.4.9	4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol	288
238	7.2.4.8	1,2-Bis(benzyloxy)benzol	287
241	7.2.4.3	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)triisopropylsilan	279
242	7.2.4.7	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)triisopropylsilan	286
246	7.2.4.12	5-(Allyloxy)-1,3-(bis(benzyloxy))benzol	293
247	7.2.4.13	2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenol	294
248	7.2.4.14	(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan	295
253	7.2.4.22	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilan	307
259	7.2.4.15	(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)triisopropylsilan	296

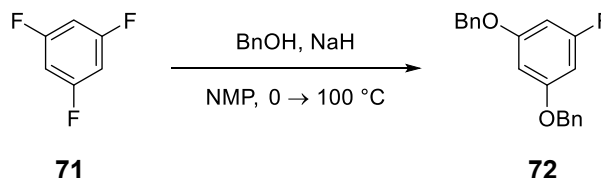
249	7.2.4.16	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibrompropyl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilan	297
253	7.2.4.18	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilan (Dehydrobromierung)	299
260	7.2.4.17	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibrompropyl)phenoxy)triisopropylsilan.....	298
261	7.2.4.19	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)triisopropylsilan.	300
270	7.2.4.20	2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-acetaldehyd	301
273	7.2.4.21	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3',3'-dibromallyl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)-dimethylsilan (Correy-Fuchs-Reaktion)	306
277	7.2.4.24	Tris(3,4-bis(benzyloxy)phenyl)bismutan	313
278	7.2.4.25	(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)boronsäure	315
280	7.2.4.26	(<i>Z</i>)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)-phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan	316
283	7.2.4.28.1	1,2:4,5-Di- <i>O</i> -isopropyliden- β -D-fructopyranose	320
284	7.2.4.28.2	1,2:4,5-Di- <i>O</i> -isopropyliden-D-erythro-2,3-hexodiuro-2,6-pyranose	321
285	7.2.4.28.3	4,5-Di- <i>O</i> -acetyl-1,2- <i>O</i> -isopropyliden-D-erythrohexos-2,3-diulo-2,6-pyranose	322
286	7.2.4.32	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-oxiran-2'-yl)methyl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan	326
ent-286	7.2.4.33	(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-oxiran-2'-yl)methyl)phenoxy)(<i>tert</i> -butyl)dimethylsilan	327
289	7.2.4.31	Iodosobenzol.....	325
290	7.2.4.27	(<i>Z</i>)-3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)-phenol	318
292	7.2.4.34	3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-oxiran-2'-yl)methyl)phenol.....	329
293	7.2.4.42	<i>N</i> -Tosyliminophenyliodinan.....	339

296	7.2.4.29	(1 <i>E</i> ,1' <i>E</i>)- <i>N,N'</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlor-phenyl)methanimin)	323
<i>rac</i>-296	7.2.4.30	<i>trans</i> -(1 <i>E</i> ,1' <i>E</i>)- <i>N,N'</i> -(Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlor-phenyl)methanimin)	324
298	7.2.4.36	(2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin.....	331
<i>rac</i>-298	7.2.4.37	2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin	333
299	7.2.4.43	[<i>N</i> -(<i>p</i> -Nitrobenzolsulfonyl)imino]phenyliodinan	340
300	7.2.4.38	(2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-((4-nitrophenyl)-sulfonyl)aziridin	334
302	7.2.4.41	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4'-Tolylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,2-imin.....	337
305	7.2.4.39	3,5-Bis(benzyloxy)-2'-(((2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin-2'-yl)methyl)phenol	336
<i>rac</i>-305	7.2.4.40	3,5-Bis(benzyloxy)-2'-((3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin-2'-yl)methyl)phenol.....	337

7.2.1 Epicatechin-Synthese nach SUZUKI *et al.*

7.2.1.1 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**)

7.2.1.1.1 1,3,5-Trifluorbenzol (**71**) mit 1.4 eq Benzylalkohol

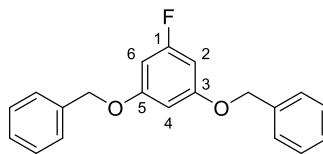


Die Synthese von 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) wurde nach einer Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 2.07 g, 51.8 mmol, 1.8 eq) wurde in einem Schlenk-Rohr unter Stickstoff in 10 mL Hexan suspendiert. Nach dem Absetzen des Feststoffs wurde mithilfe einer Spritze das überstehende Hexan entfernt. Der Vorgang wurde noch einmal wiederholt. Anschließend wurden 29.0 mL trockenes *N*-Methyl-2-pyrrolidon^k zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Zur Reaktionslösung wurde unter Rühren langsam Benzylalkohol (4.20 mL, 40.4 mmol, 1.4 eq) zugetropft und die Lösung 1 h bei 0 °C gerührt. Dann erfolgte bei 0 °C die Zugabe von 1,3,5-Trifluorbenzol (**71**) (3.74 g, 28.3 mmol, 1.0 eq). Danach wurde die Lösung 2 h bei RT gerührt und anschließend für 2 h auf 100 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. Wasser (unter Kühlung) abgebrochen und über Nacht weitergerührt. Der über Nacht ausgefallene gelbe Feststoff wurde durch Zugabe von Ethylacetat wieder in Lösung gebracht. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde ein gelbes Öl. Deshalb wurde der Rückstand mit Ethylacetat verdünnt und erneut mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene gelbe Feststoff wurde aus Hexan/Ethylacetat 1:1 sowie aus wenig Toluol/Hexan umkristallisiert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt und der erhaltene Feststoff erneut umkristallisiert. Das erhaltene Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Hexan/EtOAc 1:0 – 32:1). 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) wurde als farbloser Feststoff (3.33 g, 10.8 mmol, 38 %) sowie 1,3-Difluor-5-

^k Acros Organics, 99.5 %, Extra Dry, AcroSeal®.

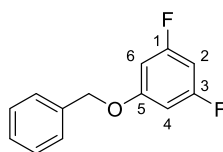
(benzyloxy)benzol (**108**) als farbloses Öl (2.65 g, 12.3 mmol, 42 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten für 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[1]



$R_f = 0.19$ (Hexan/EtOAc 99:1); 0.65 (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.30 – 7.46 (m, 10H), 6.41 (td, $J = 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 10.5, 2.2$ Hz, 2H), 5.01 (s, 4H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = -110.76 (s).

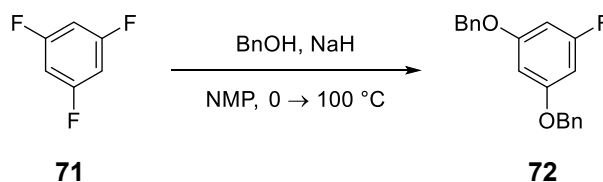


$R_f = 0.40$ (Hexan/EtOAc 99:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.31 – 7.47 (m, 5H), 6.44 – 6.59 (m, 2H), 6.43 (tt, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = -109.26 (s).

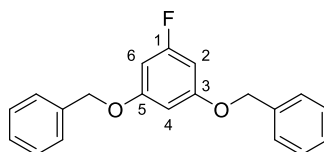
7.2.1.1.2 1,3,5-Trifluorobenzol (**71**) mit 2.5 eq Benzylalkohol



Die Synthese von 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 4.60 g, 115 mmol, 3.0 eq) wurde in einem Schlenk-Kolben unter Stickstoff vorgelegt, 60.0 mL trockenes *N*-Methyl-2-pyrrolidon^l zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Unter Rühren wurde langsam Benzylalkohol (9.90 mL, 95.2 mmol, 2.5 eq) zugetropft und die Lösung 1 h bei 0 °C gerührt. Dann erfolgte bei 0 °C die Zugabe von 1,3,5-Trifluorbenzol (**71**) (4.00 mL, 38.7 mmol, 1.0 eq). Die Lösung wurde 3 h bei RT gerührt und anschließend für 2.5 h auf 100 °C erhitzt.^m Die Reaktion wurde abgebrochen durch Zugabe von dest. Wasser (unter Kühlung). Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde ein gelbes Öl, das über Nacht kristallisierte. Die Reste von Benzylalkohol und *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurden säulenchromatographisch an Kieselgel abgetrennt (Hexan/EtOAc 32:1). Das erhaltene Gemisch aus 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) und 1,3,5-Tis(benzyloxy)benzol (**108**) wurde mehrfach aus Hexan/EtOAc (6.5:1 – 3:1) umkristallisiert. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Hexan/EtOAc 32:1).

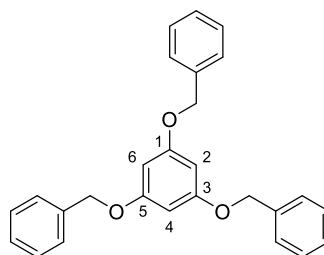
1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) wurde als farbloser Feststoff (10.3 g, 29.0 mmol, 75 %) sowie 1,3,5-Tis(benzyloxy)benzol (**108**) als farbloser Feststoff (0.757 g, 1.91 mmol, 4.9 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[1, 126]



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.1.1.1.

^l *N*-Methyl-2-pyrrolidon wurde zunächst mit Calciumhydrid versetzt, destilliert und über 4 Å Molekularsieb gelagert.

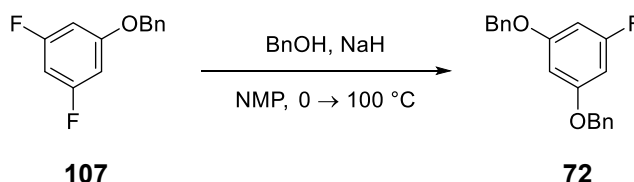
^m Lösung zuerst dunkelrot, dann dunkelbraun und später dunkelblau.



$R_f = 0.54$ (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.29 – 7.48 (m, 15H), 6.29 (s, 3H), 5.02 (s, 6H).

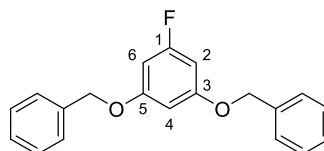
7.2.1.1.3 1,3-Difluor-5-(benzyloxy)benzol (**107**) mit 1.3 eq Benzylalkohol



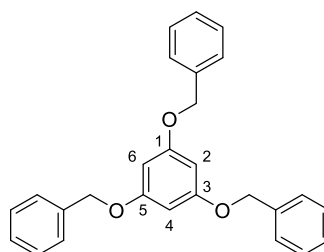
Die Synthese von 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 0.708 g, 17.7 mmol, 1.6 eq) wurde in einem Schlenk-Kolben unter Stickstoff in 10 mL Hexan suspendiert. Nach der Sedimentation des Feststoffs wurde mithilfe einer Spritze das überstehende Hexan entfernt. Der Vorgang wurde noch einmal wiederholt. Anschließend wurde der Kolben auf 0 °C abgekühlt und 20.0 mL trockenes *N*-Methyl-2-pyrrolidon^k zugegeben. Zur Reaktionslösung wurde unter Rühren langsam Benzylalkohol (1.53 mL, 14.7 mmol, 1.3 eq) zugetropft und die Lösung 1 h bei 0 °C gerührt. Dann erfolgte bei 0 °C die Zugabe von 1,3-Difluor-5-(benzyloxy)benzol (**107**) (2.51 g, 11.4 mmol, 1.0 eq). Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt und anschließend für 2 h auf 100 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. Wasser (unter Kühlung) abgebrochen. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Zugabe von Ethylacetat wieder in Lösung gebracht. Die wässrige Phase wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Öl wurde mehrfach säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Hexan/EtOAc 99:1 – 19:1).

1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) wurde als farbloser Feststoff (2.22 g, 7.19 mmol, 63 %) sowie 1,3,5-Tis(benzyloxy)benzol (**108**) als farbloser Feststoff (0.214 g, 0.539 mmol, 4.7 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[1, 126]



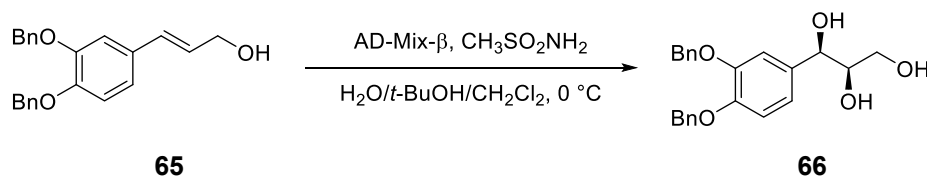
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.1.1.1.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.1.1.2.

7.2.1.2 (–)-((*R*)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((*R*)-oxiran-2-yl)methoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**69**)

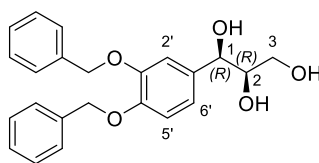
7.2.1.2.1 (–)-(1*R*,2*R*)-1-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-1,2,3-triol (**66**)



Die Synthese von (–)-(1*R*,2*R*)-1-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-1,2,3-triol (**66**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

AD-Mix-β (25.0 g) wurden in 90 mL *tert*-Butanol und 90 mL dest. Wasser bei 0 °C suspendiert, Methansulfonamid (5.10 g, 53.6 mmol, 3.00 eq) zugegeben und 30 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde (*E*)-3,4-Bis(benzyloxy)zimtalkohol (**65**) (6.19 g, 17.9 mmol, 1.00 eq) gelöst in 90 mL Dichlormethan langsam zugegeben und die Lösung 10 d bei 0 °C

gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 90 mL 10%iger Natriumsulfit-Lösung abgebrochen und anschließend dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1:1 + 1 % MeOH – 0:1 + 10 % MeOH). (–)-(1*R*,2*R*)-1-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-1,2,3-triol (**66**) wurde als hellgelber Feststoff (6.73 g, 17.7 mmol, 99 %, >99 % *ee*) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[2]

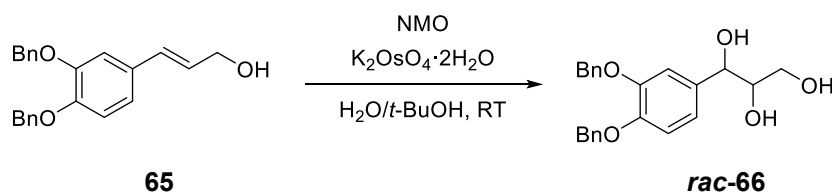


$R_f = 0.30$ (EtOAc).

R_t (*R,R*) = 29.3 min (CHIRALPAK[®] IC-3, 1.0 mL/min, Hexan/*i*-PrOH 85:15, 239 nm).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 7.28 – 7.47 (m, 10H), 6.97 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 6.8, 5.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.39 (dd, $J = 11.5, 5.1$ Hz, 1H), 2.54 (brs, 3H).

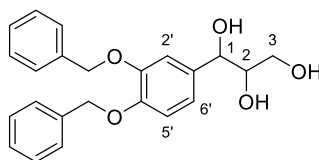
7.2.1.2.2 1-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-1,2,3-triol (*rac*-**66**)



Die Synthese von 1-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-1,2,3-triol (*rac*-**66**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von NUBBEMEYER *et al.* durchgeführt.^[176]

(*E*)-3,4-Bis(benzyloxy)zimtalkohol (**65**) (2.00 g, 5.79 mmol, 1.0 eq) wurde bei 40 °C in 150 mL *tert*-Butanol gelöst, mit 150 mL dest. Wasser versetzt und auf RT abkühlen gelassen. *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (1.71 g, 14.6 mmol, 2.5 eq) wurde hinzugegeben und die Lösung 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Kaliumosmat(VI)-Dihydrat

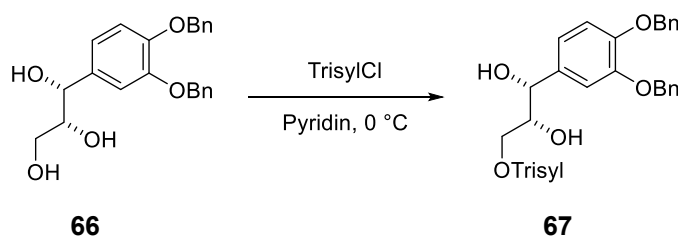
(0.0424 g, 0.115 mmol, 0.020 eq) zugegeben und die Lösung 3 d 19 h bei RT gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von 30 mL 10%iger Natriumsulfit-Lösung. Die Lösung wurde noch 1 h 30 min bei RT gerührt und anschließend mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:1 – 0:1). 1-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)propan-1,2,3-triol (**rac-66**) wurde als farbloser Feststoff (1.09 g, 2.88 mmol, 50 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[2]



R_t (*R,R*) = 29.7 min, R_t (*S,S*) = 43.0 min (CHIRALPAK[®] IC-3, 1.0 mL/min, Hexan/*i*-PrOH 85:15, 239 nm).

Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.1.2.1.

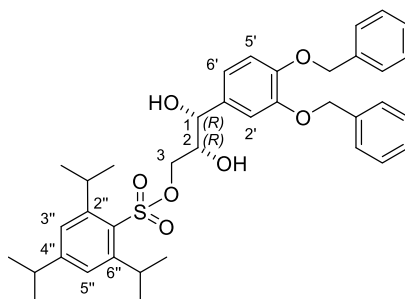
7.2.1.2.3 (–)-(2*R*,3*R*)-3-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)-2,3-dihydroxypropyl-2'',4'',6''-triisopropylbenzolsulfonat (**67**)



Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-3-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)-2,3-dihydroxypropyl-2'',4'',6''-triisopropylbenzolsulfonat (**67**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonylchlorid (9.30 g, 30.7 mmol, 2.5 eq) wurde unter Stickstoff vorgelegt, trockenes Pyridin (26.0 mL) zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde das Triol **66** (4.67 g, 12.3 mmol, 1.0 eq) hinzugefügt und die Lösung 91 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Lösung in 0 °C kalte 1 M HCl eingerührt, die

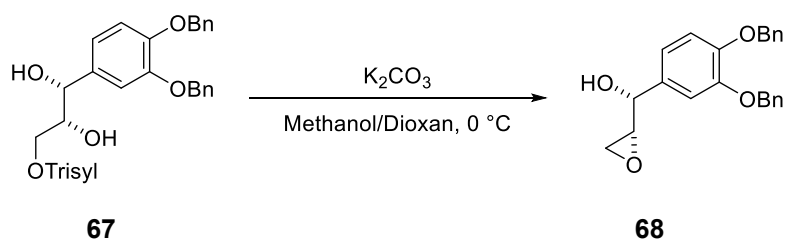
wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:1 – 2:1). (–)-(2*R*,3*R*)-3-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)-2,3-dihydroxypropyl-2'',4'',6''-triisopropylbenzolsulfonat (**67**) wurde als farbloser Feststoff (5.89 g, 9.11 mmol, 74 %) erhalten.



$R_f = 0.25$ (Hexan/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.27 – 7.48 (m, 10H), 7.18 (s, 2H), 6.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 5.10 – 5.20 (m, 4H), 4.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.03 – 4.20 (m, 3H), 3.84 – 4.03 (m, 2H), 2.91 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.40 (brs, 2H), 1.19 – 1.31 (m, 18H).

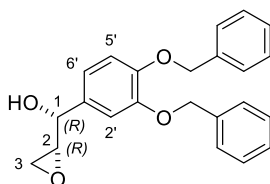
7.2.1.2.4 (–)-(*R*)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((*R*)-oxiran-2-yl)methanol (**68**)



Die Synthese von (–)-(*R*)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((*R*)-oxiran-2-yl)methanol (**68**) wurde nach einer Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

(–)-(2*R*,3*R*)-3-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)-2,3-dihydroxypropyl-2'',4'',6''-triisopropylbenzolsulfonat (**67**) (5.44 g, 8.40 mmol, 1.0 eq) wurde in 2:1 Methanol/1,4-Dioxan (45.0 mL) bei 0 °C gelöst und Kaliumcarbonat (2.32 g, 16.8 mmol, 2.0 eq) zugegeben. Die

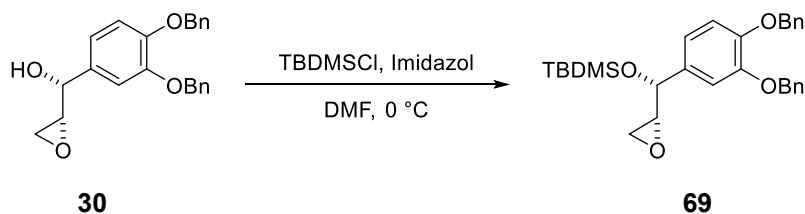
Lösung wurde 2 h 30 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit Ethylacetat, dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde mehrfach mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck aufkonzentriert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Hexan/EtOAc 3:1 – 2:1). (–)-(R)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((R)-oxiran-2-yl)methanol (**68**) wurde als farbloses Öl (2.96 g, 8.18 mmol, 97 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[2]



$R_f = 0.22$ (Hexan/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.27 – 7.52 (m, 10H), 7.05 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.87 – 6.97 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J = 5.4$, 4.0, 2.7 Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 4.8$, 4.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 4.8$, 2.7 Hz, 1H), 2.31 (brs, 1H).

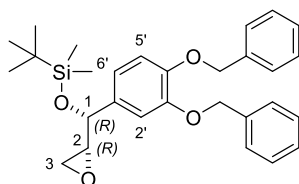
7.2.1.2.5 (–)-((R)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((R)-oxiran-2-yl)methoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**31**)



Die Synthese von (–)-((R)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((R)-oxiran-2-yl)methoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**31**) wurde nach einer Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

Unter Stickstoff wurden Imidazol (1.40 g, 20.5 mmol, 2.5 eq) und (R)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((R)-oxiran-2-yl)methanol (**68**) (2.96 g, 8.17 mmol, 1.0 eq), gelöst in 8.00 mL trockenem DMF, bei 0 °C vorgelegt und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (2.50 g,

16.6 mmol, 2.0 eq), gelöst in 8.00 mL trockenem DMF, zugegeben. Anschließend wurde die Lösung für 2 h 40 min bei 0 °C gerührt. Durch Zugabe von 20.0 mL Phosphat-Puffer pH 7 wurde die Reaktion abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5:1). (–)-((*R*)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((*R*)-oxiran-2-yl)methoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**31**) wurde als farbloses Öl (3.31 g, 6.93 mmol, 85 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[1]

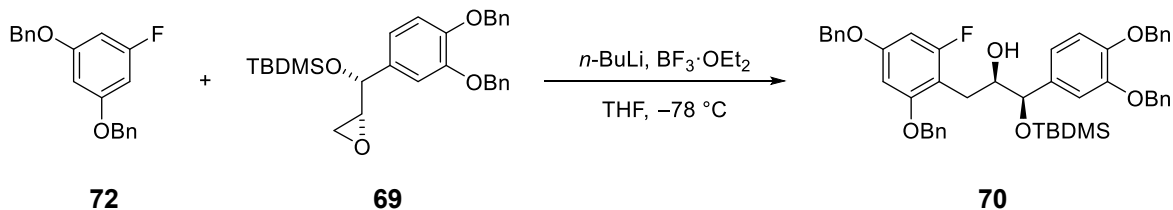


$R_f = 0.30$ (Hexan/EtOAc 20:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.27 – 7.49 (m, 10H), 6.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.12 – 5.25 (m, 4H), 4.25 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J = 6.5, 4.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 4.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 4.8, 2.7$ Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), –0.05 (s, 3H).

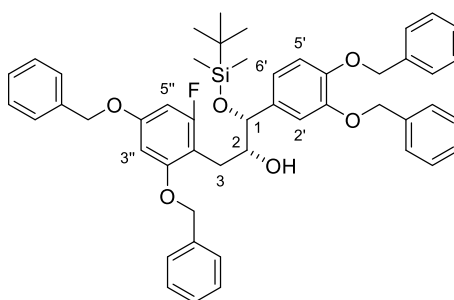
7.2.1.3 (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (**28**)

7.2.1.3.1 (–)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-ol (**70**)



Die Synthese von (–)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-ol (**70**) wurde nach einer Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) (1.51 g, 4.88 mmol, 2.0 eq) wurde in einem 100 mL Schlenk-Kolben unter Stickstoff vorgelegt, in 20 mL trockenem THF gelöst und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 3.34 mL, 5.34 mmol, 2.2 eq) wurde langsam zugegeben und die Lösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ weitergerührt. Anschließend wurde (–)-((*R*)-(3',4'-Bis(benzyloxy)phenyl)((*R*)-oxiran-2-yl)methoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**31**) (1.17 g, 2.44 mmol, 1.0 eq) gelöst in 15 mL trockenem THF sowie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.620 mL, 4.89 mmol, 2.0 eq) in 10 mL trockenem THF zu der Reaktionslösung gegeben und 1.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ weitergerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung/Methanol 2:1 abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1 – 9:1). (–)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-ol (**70**) wurde als farbloser Feststoff (1.25 g, 1.68 mmol, 69 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[1] Teile des 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzols (**72**) (0.462 g, 1.50 mmol, 0.61 eq, 31 %) konnten zurückgewonnen werden.

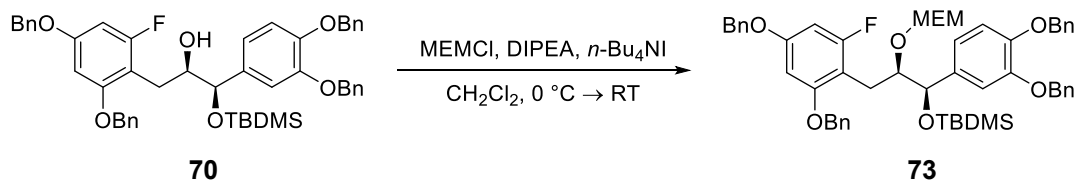


$R_f = 0.48$ (Hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.20 – 7.51 (m, 20H), 6.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.31 (dd, $J = 11.7, 2.2$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.43 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.79 – 3.88 (m, 1H), 2.54 – 2.68 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.26 (s, 3H).

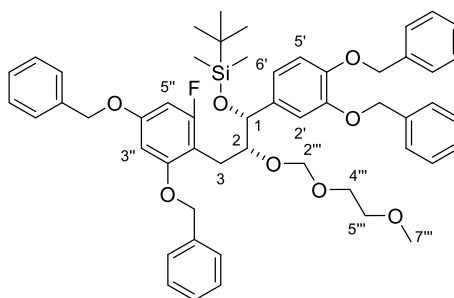
$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ_{F} [ppm] = -114.52 (s).

7.2.1.3.2 (-)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propoxy((*tert*-butyl)-dimethylsilan) (73)



Die Synthese von (-)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propoxy((*tert*-butyl)dimethylsilan) (**73**) wurde nach einer Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

(-)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propan-2-ol (**70**) (2.22 g, 2.83 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 9.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden *N,N*-Diisopropylethylamin (5.78 mL, 34.0 mmol, 12.0 eq), 2-Methoxyethoxymethylchlorid (1.94 g, 17.0 mmol, 6.0 eq) und Tetra-*n*-butylammoniumiodid (0.0529 g, 0.143 mmol, 0.050 eq) zugegeben und die Lösung, durch Entfernen des Eisbades, auf RT aufgewärmt. Nach 26 h erfolgte der Abbruch der Reaktion durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die wässrige Phase wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5.3:1). (-)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propoxy-((*tert*-butyl)dimethylsilan) (**73**) wurde als farbloses Öl (2.23 g, 2.56 mmol, 90 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[1]

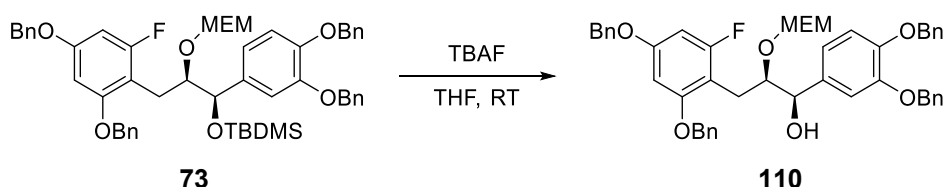


$R_f = 0.44$ (Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.21 – 7.49 (m, 20H), 6.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.22 – 6.34 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.95 (s, 4H), 4.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.05 (ddd, $J = 9.5, 6.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15 (ddd, $J = 10.2, 7.0, 3.3$ Hz, 1H), 2.88 – 2.99 (m, 1H), 3.03 – 3.10 (m, 2H), 2.62 (dd, $J = 13.9, 10.6$ Hz, 1H), 2.41 (dt, $J = 14.1, 2.4$ Hz, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.22 (s, 3H).

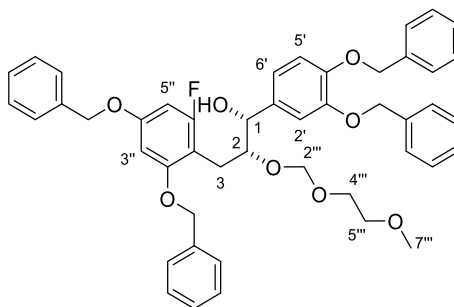
$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = -114.00 (s).

7.2.1.3.3 (–)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propan-1-ol (110)



Die Synthese von (–)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propan-1-ol (**110**) wurde nach einer Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

(–)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propoxy((*tert*-butyl)dimethylsilan) (**73**) (2.14 g, 2.45 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 120 mL THF gelöst und Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 3.24 mL, 3.24 mmol, 1.3 eq) zugegeben. Nach 19 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 mL Phosphat-Puffer pH 7 abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2:1). (–)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propan-1-ol (**110**) wurde als farbloses Öl (1.74 g, 2.29 mmol, 93 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[1]

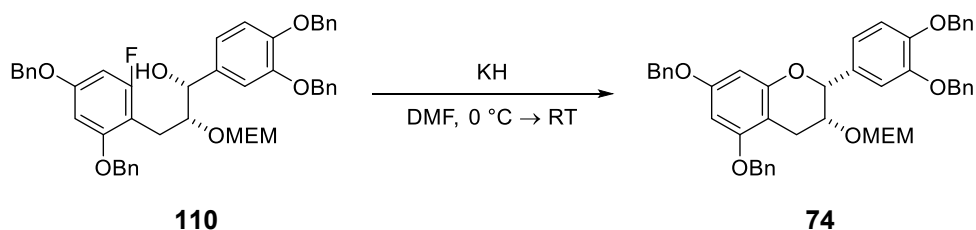


$R_f = 0.43$ (Hexan/EtOAc 1.5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.27 – 7.48 (m, 20H), 6.98 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.35 (brs, 1H), 6.31 (dd, $J = 11.0, 2.3$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.90 – 5.01 (m, 4H), 4.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.97 (dt, $J = 8.4, 5.5$ Hz, 1H), 3.50 (brs, 1H), 3.39 – 3.46 (m, 2H), 3.33 – 3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.81 (dd, $J = 13.6, 8.3$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 13.9, 5.6, 1.9$ Hz, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = –114.03 (s).

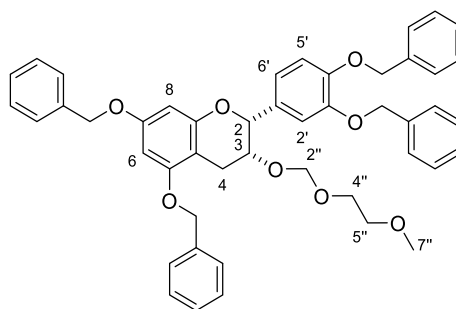
7.2.1.3.4 (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-3-((2'-methoxyethoxy)methoxy)chroman (**74**)



Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-3-((2'-methoxyethoxy)methoxy)chroman (**74**) wurde nach einer Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

(–)-(1*R*,2*R*)-3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-2-((2'''-methoxyethoxy)methoxy)propan-1-ol (**110**) (0.154 g, 0.203 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 15 mL trockenem DMF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es folgte die Zugabe von Kaliumhydrid (30 Gew.-%, Dispersion in Mineralöl, 0.139 g, 1.04 mmol, 5.1 eq). Die Reaktion wurde durch Entfernen des Eisbades auf RT aufgewärmt und nach 2 h 15 min durch Zugabe von 10 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit dest. Wasser und gesättigter

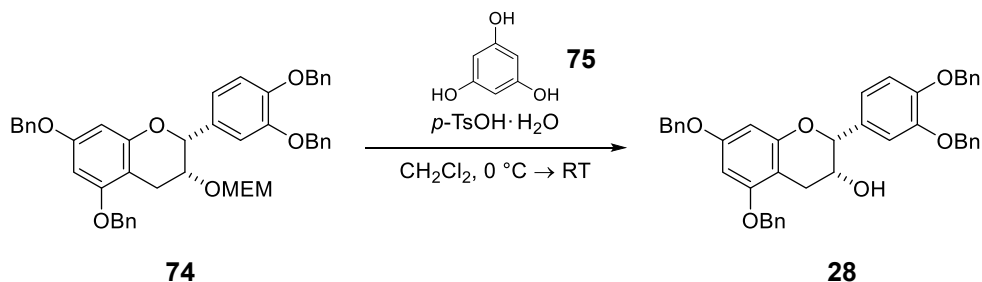
Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde ein farbloses Öl, bei dem es sich laut ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes nur um das eingesetzte Edukt handelte. Deshalb wurde das erhaltene Öl erneut unter Stickstoff in 15 mL trockenem DMF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und Kaliumhydrid (30 Gew.-%, Dispersion in Mineralöl, 0.141 g, 1.05 mmol, 5.2 eq) zugegeben. Nach 1 h bei 0 °C wurde die Reaktion, durch Entfernen des Eisbades, auf RT aufgewärmt und über Nacht weitergerührt. Nach 22 h wurde erneut Kaliumhydrid (30 Gew.-%, Dispersion in Mineralöl, 0.152 g, 1.14 mmol, 5.6 eq) bei 0 °C zugegeben und anschließend die Reaktion, durch Entfernen des Eisbades, auf RT aufgewärmt. Nach 46 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase zweimal mit dest. Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde ein orangefarbenes Öl. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1). (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-3-((2''-methoxyethoxy)methoxy)-chroman (**74**) wurde als hellgelber Feststoff (0.103 g, 0.139 mmol, 68 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[1]



R_f = 0.77 (Hexan/EtOAc 1.5:1).

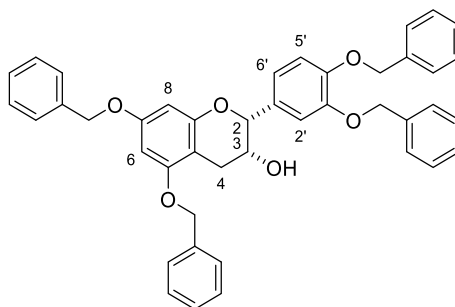
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.28 – 7.50 (m, 20H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.18 – 5.21 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.22 – 3.35 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.15 – 3.21 (m, 2H), 2.98 – 3.07 (m, 2H), 2.83 (dd, J = 17.3, 4.3 Hz, 1H).

7.2.1.3.5 (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (**28**)



Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (**28**) wurde nach einer Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

(–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-3-((2''-methoxyethoxy)-methoxy)chroman (**74**) (0.244 g, 0.331 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 24 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Es folgte die Zugabe von Phloroglucinol (**75**) (0.124 g, 0.986 mmol, 3.0 eq) unter kräftigem Rühren und das Abkühlen der Lösung auf 0 °C. Anschließend wurde bei 0 °C *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.314 g, 1.65 mmol, 5.0 eq) zugegeben und die Lösung bei RT weitergerührt. Nach 3 d sowie nach 5 d wurden je 10 mL Dichlormethan zugegeben. Die Aufarbeitung erfolgte nach insgesamt 5 d Reaktionszeit durch Abkühlen der Lösung auf 0 °C, Verdünnen mit Ethylacetat und Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4.3:1 – 2.3:1). (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-chroman-3-ol (**28**) wurde als farbloser Feststoff (0.200 g, 0.307 mmol, 93 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[1]



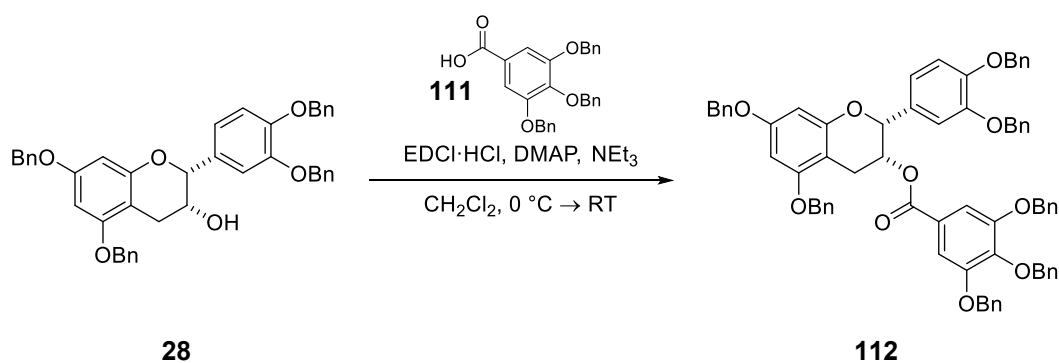
$R_f = 0.49$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{29} = -9.2$ ($c = 1.04$, CHCl_3); Lit.:^[2] $[\alpha]_D^{25} = -16.7$ ($c = 3.33$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.28 – 7.50 (m, 20H), 7.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.22 (brs, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.01 (dd, $J = 17.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 17.3, 4.3$ Hz, 1H).

7.2.1.4 (–)-ECG-Derivate

7.2.1.4.1 (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4'',5''-tris(benzyloxy)benzoat (**112**)

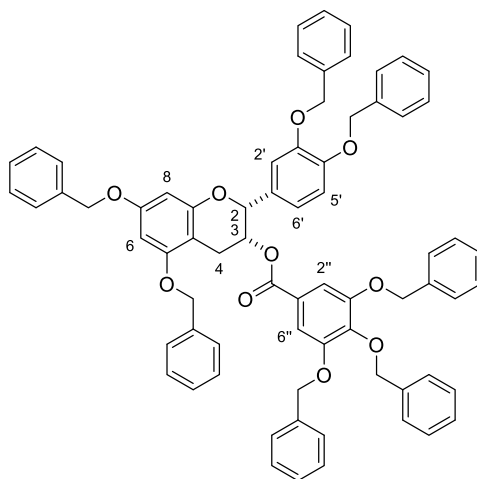


Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4'',5''-tris(benzyloxy)benzoat (**112**) wurde nach einer Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

(–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (**28**)

(0.0273 g, 0.0420 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 2.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließenden wurden 3,4,5-Tris(benzyloxy)-benzoesäure (**111**) (0.0416 g, 0.0944 mmol, 2.3 eq), 4-(Dimethylamino)pyridin (3.7 mg, 0.030 mmol, 0.72 eq), trockenes Triethylamin (0.030 mL, 0.29 mmol, 5.2 eq) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0.0617 g, 0.322 mmol, 7.7 eq) zugegeben. Nach 16 h Rühren bei RT wurde die Reaktion auf 0 °C abgekühlt und durch Zugabe von 8.0 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische

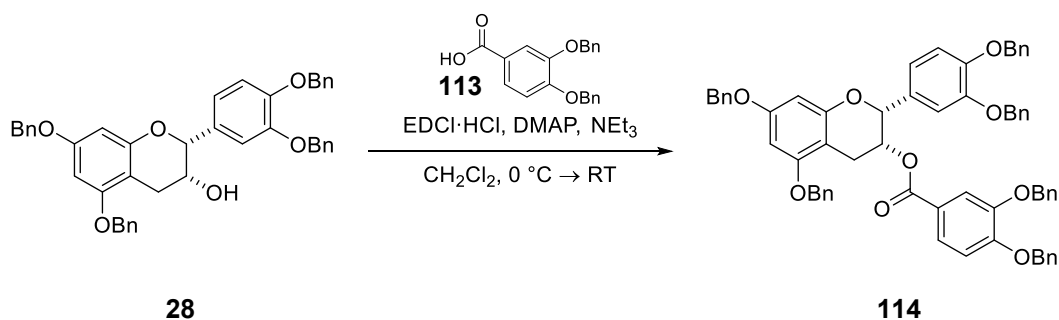
Reinigung an Kieselgel (Hexan/Toluol/EtOAc 10:10:1). (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4'',5''-tris(benzyloxy)benzoat (**112**) wurde als farbloser Feststoff (0.0392 g, 0.0365 mmol, 87 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[2]



$R_f = 0.60$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.20 – 7.44 (m, 35H), 7.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.57 – 5.66 (m, 1H), 4.93 – 5.13 (m, 13H), 4.76 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 17.8, 4.5$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 17.9, 2.8$ Hz, 1H).

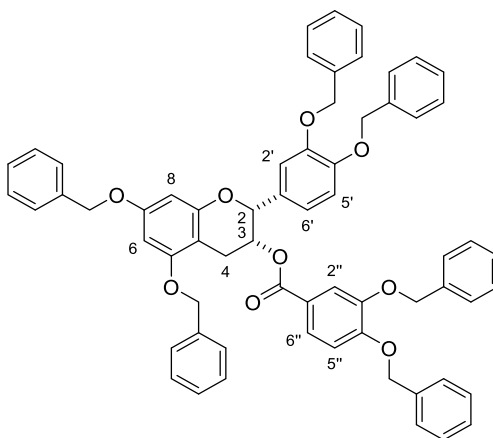
7.2.1.4.2 (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4''-bis(benzyloxy)benzoat (**114**)



Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4''-bis(benzyloxy)benzoat (**114**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

(-)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (**28**)

(0.0831 g, 0.128 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.8 mL trockenem Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 3,4-Bis(benzyloxy)benzoesäure (**113**) (0.0960 g, 0.287 mmol, 2.2 eq), 4-(Dimethylamino)pyridin (0.0115 g, 0.0941 mmol, 0.73 eq), trockenes Triethylamin (0.09 mL, 0.6 mmol, 5 eq) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0.191 g, 0.994 mmol, 7.8 eq) zugegeben. Nach 15 h Rühren bei RT wurde die Reaktion auf 0 °C abgekühlt und durch Zugabe von 8.0 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die mehrfache säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/Toluol/EtOAc 15:15:1; Hexan/Toluol/Diethylether 5:5:1; Toluol/Dichlormethan/EtOAc 100:10:1). (-)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4''-bis(benzyloxy)-benzoat (**114**) wurde als farbloser Feststoff (0.0868 g, 0.0898 mmol, 70 %) erhalten.



$R_f = 0.57$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{30} = -73.5$ ($c = 0.94$, CHCl_3).

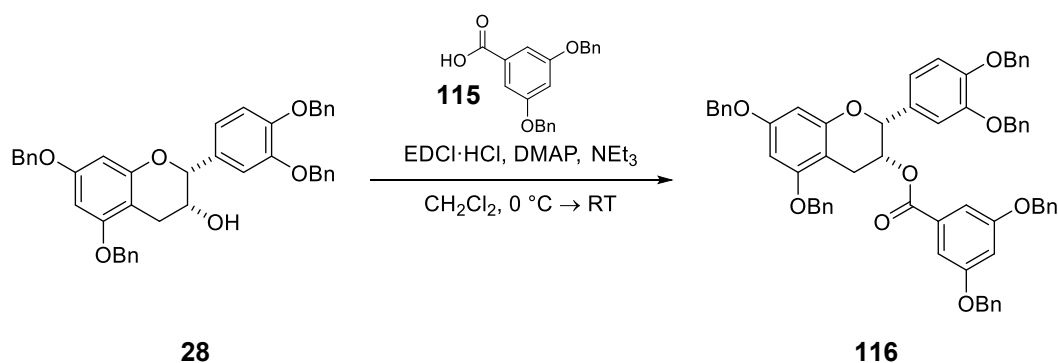
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 – 7.45 (m, 30H), 7.09 (dd, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.98 – 5.16 (s, 11H), 4.79 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 17.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 17.9, 2.7$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 165.2, 158.9, 158.1, 155.8, 153.1, 149.1, 149.0, 148.2, 137.4, 137.3, 137.0, 137.0, 136.8, 136.6, 131.3, 128.7, 128.7, 128.7, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.1, 124.3, 123.0, 120.2, 115.5, 114.9, 113.8, 113.2, 101.1, 94.8, 94.0, 71.4, 71.3, 71.1, 70.9, 70.3, 70.1, 68.4, 26.3.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3090, 3065, 3032, 2932, 2902, 2870, 2370, 2355, 2342, 2335, 2327, 2249, 1956, 1872, 1812, 1713, 1619, 1594, 1512, 1455, 1427, 1377, 1269, 1206, 1144, 1026, 909, 812, 735, 696, 648, 514.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{64}\text{H}_{58}\text{NO}_9$ [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]: 984.4106; gefunden: 984.4102.

7.2.1.4.3 (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',5''-bis(benzyloxy)benzoat (**116**)

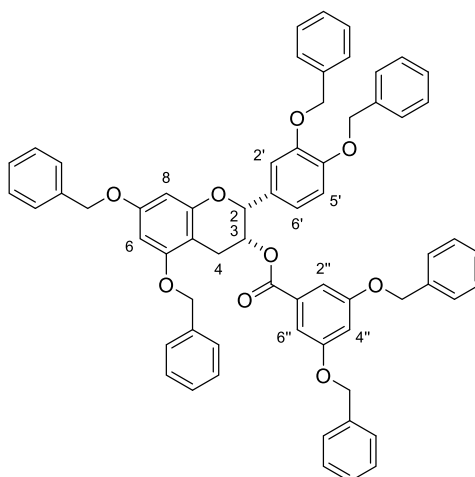


Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',5''-bis(benzyloxy)benzoat (**116**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

(–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (**28**)

(0.0466 g, 0.0716 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 2.1 mL trockenem Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließenden wurden 3,5-Bis(benzyloxy)benzoesäure (**115**) (0.0539 g, 0.161 mmol, 2.2 eq), 4-(Dimethylamino)-pyridin (6.2 mg, 0.051 mmol, 0.71 eq), trockenes Triethylamin (0.05 mL, 0.4 mmol, 6 eq) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0.106 g, 0.555 mmol, 7.8 eq) zugegeben. Nach 15 h 40 min Rühren bei RT wurde die Reaktion auf 0 °C abgekühlt und durch Zugabe von 5 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung

gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Toluol/Dichlormethan/EtOAc 10:10:1) und anschließend eine Umkristallisation aus Hexan/Dichlormethan/EtOAc 34:12.5:1. (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',5''-bis(benzyloxy)benzoat (**116**) wurde als farbloser Feststoff (0.0428 g, 0.0443 mmol, 62 %) erhalten.



$R_f = 0.63$ (Hexan/EtOAc 2.3:1); 0.25 (Toluol/Dichlormethan/EtOAc 10:10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = -71.5$ ($c = 1.2$, CHCl_3).

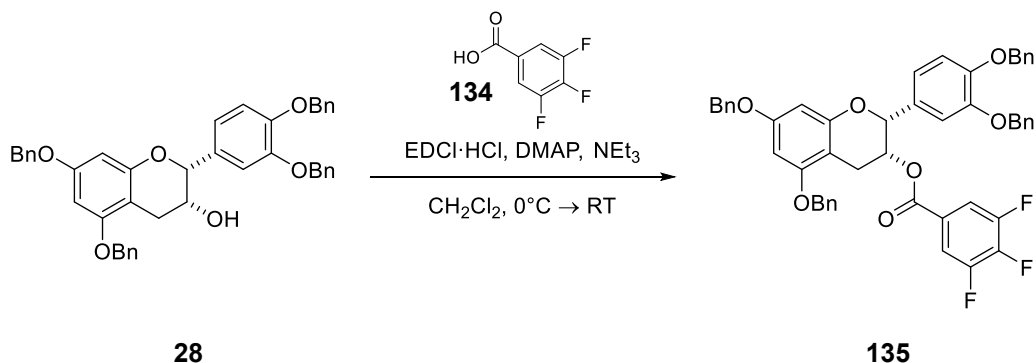
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.26 – 7.44 (m, 30H), 7.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.70 – 6.75 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.60 – 5.66 (m, 1H), 5.06 – 5.12 (m, 3H), 4.98 – 5.06 (m, 4H), 4.96 (s, 4H), 4.88 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 17.9, 4.6$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 18.0, 2.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 165.3, 159.8, 158.9, 158.1, 155.8, 149.2, 148.9, 137.4, 137.3, 137.0, 137.0, 136.4, 132.1, 131.2, 128.8, 128.7, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 127.3, 120.0, 114.9, 113.6, 108.7, 107.2, 101.0, 94.9, 94.1, 77.71.4, 71.3, 70.4, 70.3, 70.1, 69.0, 26.2.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3002, 2954, 2933, 2907, 2836, 1589, 1504, 1463, 1440, 1396, 1326, 1253, 1229, 1177, 1135, 1025, 852, 841, 798, 763, 747, 720, 696, 623, 580, 543.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{64}\text{H}_{58}\text{NO}_9$ [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]: 984.4106; gefunden: 984.4098; m/z berechnet für $\text{C}_{64}\text{H}_{55}\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 967.3841; gefunden: 967.3828.

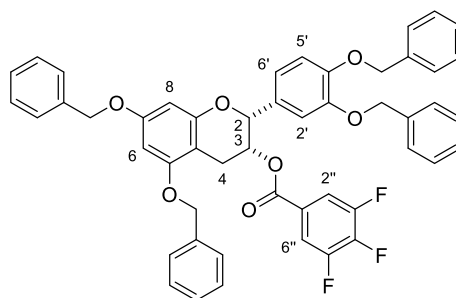
7.2.1.4.4 (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (**135**)



Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (**135**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

(–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (**28**)

(0.0553 g, 0.0850 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.5 mL trockenem Dichlormethan gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließenden wurden 3,4,5-Trifluorbenzoesäure (**134**) (0.0332 g, 0.189 mmol, 2.2 eq), 4-(Dimethylamino)pyridin (7.6 mg, 0.062 mmol, 0.73 eq), trockenes Triethylamin (0.060 mL, 0.44 mmol, 5.2 eq) und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (0.123 g, 0.640 mmol, 7.5 eq) zugegeben. Nach 15 h Rühren bei RT wurde die Reaktion auf 0 °C abgekühlt und durch Zugabe von 8.0 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/Toluol/EtOAc 10:10:1). (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (**135**) wurde als farbloser Feststoff (0.0542 g, 0.0670 mmol, 79 %) erhalten.



$R_f = 0.79$ (Hexan/EtOAc 2.3:1); 0.29 (Hexan/Toluol/EtOAc 10:10:1).

Drehwert: $[\alpha]_D^{30} = -59.2$ ($c = 1.04$, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.54 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.27 – 7.48 (m, 20H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.5$, 1.7 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.95 – 5.09 (m, 7H), 3.13 (dd, $J = 18.0$, 4.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 18.1$, 2.0 Hz, 1H).

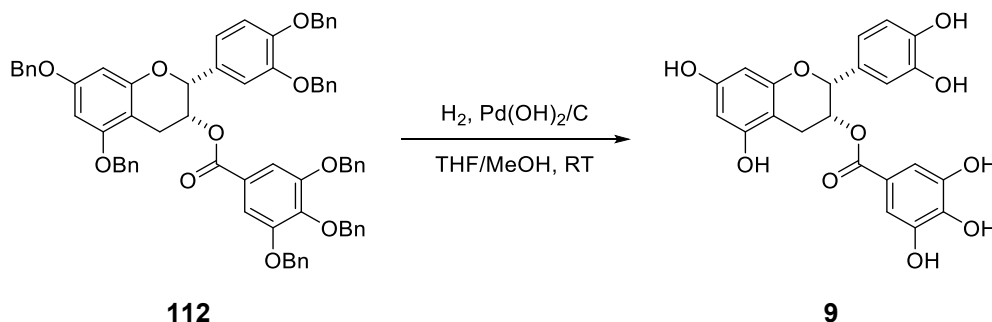
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 164.0, 159.0, 158.1, 155.6, 149.1, 149.0, 137.2, 137.1, 136.9, 136.9, 130.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.6, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.4, 127.4, 119.7, 115.0, 114.5, 114.5, 114.4, 114.3, 113.5, 100.5, 94.9, 94.2, 77.3, 71.6, 71.3, 70.3, 70.2, 69.9, 26.2.

$^{19}\text{F-NMR}$ (565 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = -132.47 (d, $J = 20.3$ Hz), -152.30 (t, $J = 20.1$ Hz).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089, 3064, 3033, 2930, 2905, 2870, 2369, 2344, 2335, 2251, 1953, 1875, 1810, 1728, 1621, 1594, 1528, 1514, 1499, 1454, 1442, 1372, 1344, 1267, 1250, 1222, 1197, 1147, 1116, 1082, 1048, 1028, 965, 909, 886, 855, 811, 765, 735, 696, 649, 534, 511.

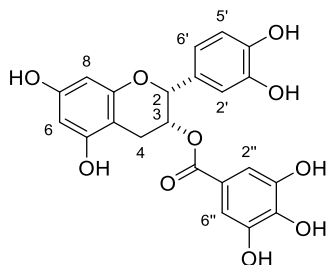
HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O}_7$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 809.2721; gefunden: 809.2714.

7.2.1.4.5 (-)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trihydroxybenzoat (9**)**



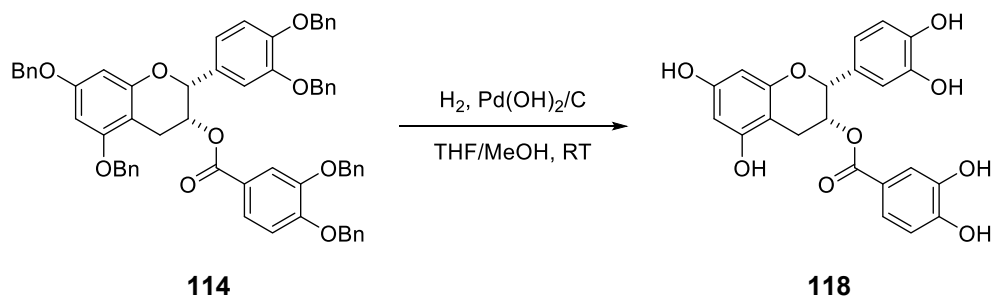
Die Synthese von (-)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trihydroxybenzoat (**9**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

(-)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4'',5''-tris(benzyloxy)benzoat (**112**) (0.0390 g, 0.0364 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.8 mL trockenem, entgasten Methanol und 3.8 mL trockenem, entgasten THF gelöst. Im Stickstoff-Gegenstrom wurde Pearlman-Katalysator (Pd(OH)₂/C 20 Gew.-%, 0.0403 g) zugegeben, der Kolben mit Wasserstoff gespült und die Lösung 16.5 h unter Wasserstoffatmosphäre bei RT gerührt. Der Katalysator wurde inert über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck an der Schlenk-Linie entfernt. (-)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trihydroxybenzoat (**9**) wurde als farbloser Feststoff erhalten. Aufgrund von Verunreinigungen mit γ -Butyrolacton (**117**) kann die Ausbeute nicht angegeben werden.



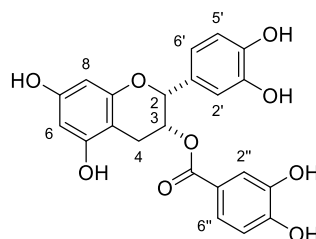
$^1\text{H-NMR}^n$ (600 MHz, CD_3OD): δ_{H} [ppm] = 6.95 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J = 8.1, 2.1, 0.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.94 – 5.98 (m, 2H), 5.50 – 5.56 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.00 (dd, $J = 17.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 17.9, 2.4$ Hz, 1H).

7.2.1.4.6 (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4''-dihydroxybenzoat (**118**)



Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4''-dihydroxybenzoat (**118**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

(–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4''-bis(benzyloxy)benzoat (**114**) (0.0489 g, 0.0506 mmol, 1.0 eq) wurde unter Argon in 5.2 mL trockenem, entgasten Methanol und 5.2 mL trockenem, entgasten THF gelöst. Im Argon-Gegenstrom wurde Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20 Gew.-%, 0.0537 g) zugegeben, der Kolben mit Wasserstoff gespült und die Lösung 16 h unter Wasserstoffatmosphäre bei RT gerührt. Der Katalysator wurde inert über Celite® abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck an der Linie entfernt. (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4''-dihydroxybenzoat (**118**) wurde als farbloser Feststoff erhalten.



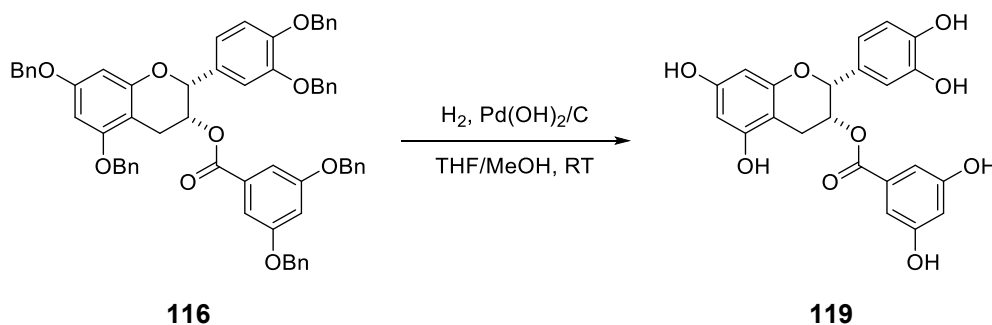
ⁿ Ohne die vorhandenen γ -Butyrolacton (**117**) Signale.

$^1\text{H-NMR}^\circ$ (600 MHz, CD_3OD): δ_{H} [ppm] = 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.80 (ddd, J = 8.2, 2.1, 0.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.95 – 6.00 (m, 1H), 5.51 – 5.55 (m, 1H), 5.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 17.5, 4.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 17.7, 2.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}^{\text{p}}$ (151 MHz, CD_3OD): δ_{H} [ppm] = 167.5, 157.9, 157.8, 157.2, 151.7, 146.0, 145.9, 131.5, 123.9, 122.6, 119.3, 117.5, 116.0, 115.8, 115.1, 99.4, 96.6, 95.8, 78.6, 70.1, 26.8.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 427.1024; gefunden: 427.1023.

7.2.1.4.7 (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',5''-dihydroxybenzoat (**119**)

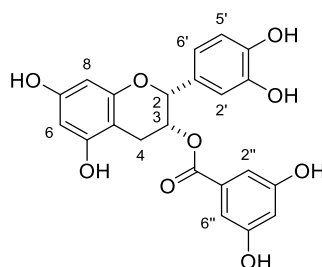


Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',5''-dihydroxybenzoat (**119**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

(–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',5''-bis(benzyloxy)benzoat (**116**) (0.0434 g, 0.0449 mmol, 1.0 eq) wurde unter Argon in 4.6 mL trockenem, entgastem Methanol und 4.6 mL trockenem, entgastem THF gelöst. Im Argon-Gegenstrom wurde Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 20 Gew.-%, 0.105 g) zugegeben, der Kolben mit Wasserstoff gespült und die Lösung 19 h unter Wasserstoffatmosphäre bei RT gerührt. Der Katalysator wurde inert über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck an der Schlenk-Linie entfernt. (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',5''-dihydroxybenzoat (**119**) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

^o Ohne vorhanden Signal Methanol, THF und Wasser.

^p Ohne vorhanden Signal von THF.

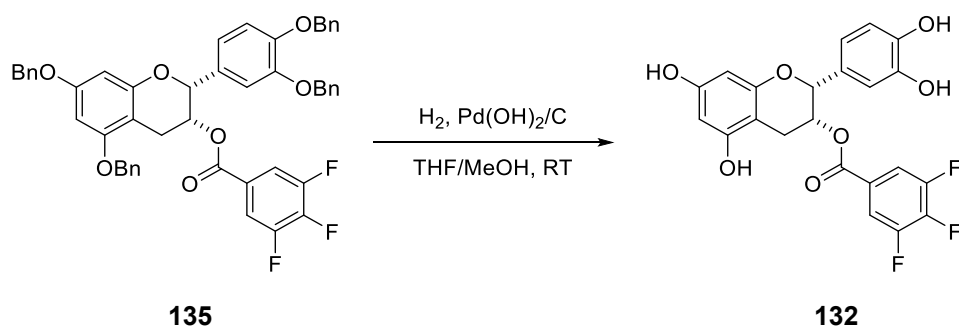


$^1\text{H-NMR}^{\text{q}}$ (600 MHz, CD_3OD): δ_{H} [ppm] = 6.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.79 – 6.84 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.41 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.97 (t, $J = 1.5$ Hz, 2H), 5.56 (ddd, $J = 4.7$, 2.5, 1.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 3.02 (dd, $J = 17.4$, 4.7 Hz, 1H), 2.85 – 2.90 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}^{\text{r}}$ (151 MHz, CD_3OD): δ_{H} [ppm] = 26.8, 70.4, 78.5, 95.9, 96.6, 99.3, 108.3, 108.9, 115.0, 116.0, 119.3, 131.4, 133.1, 146.0, 157.2, 157.8, 157.9, 159.6, 167.3.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_9$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 427.1024; gefunden: 427.1021.

7.2.1.4.8 (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (**132**)



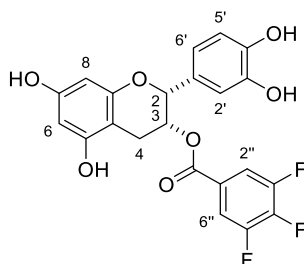
Die Synthese von (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (**132**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[2]

(–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (**135**) (0.0312 g, 0.0386 mmol, 1.0 eq) wurde unter Argon in 4.0 mL trockenem, entgastem Methanol und 4.0 mL trockenem, entgastem THF gelöst. Im Argon-Gegenstrom wurde Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH}_2)/\text{C}$ 20 %) (0.0400 g) zugegeben, der

^q Ohne vorhanden Signal von Methanol, THF und Wasser.

^r Ohne vorhanden Signal von THF.

Kolben mit Wasserstoff gespült und die Lösung 17 h unter Wasserstoffatmosphäre bei RT gerührt. Der Katalysator wurde inert über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck an der Schlenk-Linie entfernt. (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (**132**) wurde als farbloser Feststoff erhalten.



¹H-NMR^s (600 MHz, CD₃OD): δ_{H} [ppm] = 7.54 – 7.59 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.57 – 5.61 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.05 (dd, J = 17.5, 4.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 17.6, 2.4 Hz, 1H).

¹³C-NMR^t (151 MHz, CD₃OD): δ_{H} [ppm] = 158.1, 157.9, 157.1, 146.2, 146.0, 131.2, 118.8, 116.0, 114.6, 101.4, 98.9, 96.6, 95.8, 78.2, 71.9, 26.6.

¹⁹F-NMR (565 MHz, CD₃OD): δ_{H} [ppm] = –131.54 (d, J = 19.4 Hz), –152.51 (t, J = 19.6 Hz).

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₂H₁₆F₃O₇ [M+H⁺]: 449.0843; gefunden: 449.0838.

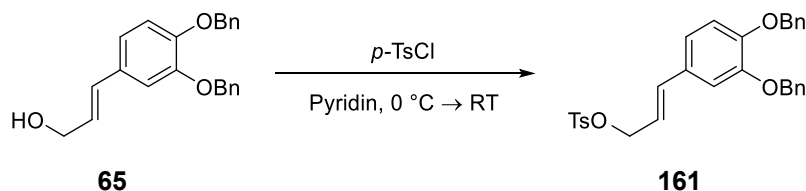
^s Ohne vorhanden Signal Methanol, THF und Wasser.

^t Ohne vorhanden Signal von THF.

7.2.2 Kombination der Ansätze von CHAN *et al.* und SUZUKI *et al.* zu einer alternativen Epicatechin Syntheseroute

7.2.2.1 (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4''-methylbenzolsulfonat (**161**)

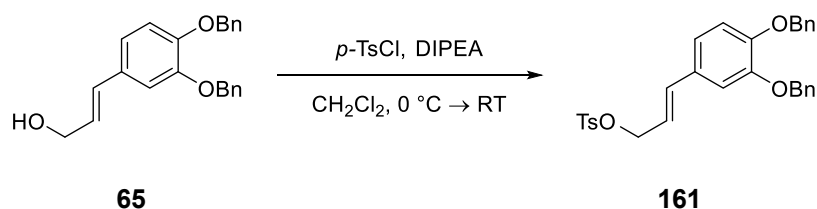
7.2.2.1.1 Pyridin als Lösungsmittel und Base



Die Synthese von (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4''-methylbenzolsulfonat (**161**) wurde in Anlehnung eine Vorschrift von CHAE *et al.* durchgeführt.^[83]

(*E*)-3,4-Bis(benzyloxy)zimtalkohol (**65**) (0.503 g, 1.45 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 0.8 mL trockenem Pyridin gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (0.414 g, 2.17 mmol, 1.5 eq) zugegeben und die Reaktion, durch Entfernen des Eisbades, auf RT aufgewärmt. Nach 21.5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 5.0 mL 1 M HCl abgebrochen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde ein braunes Öl. Es erfolgte die mehrfache säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1 – 5:1) wobei (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4''-methylbenzolsulfonat (**161**) nicht isoliert werden konnte.

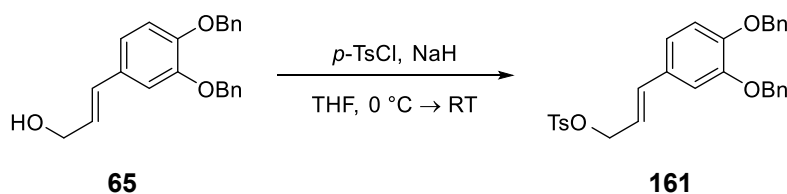
7.2.2.1.2 Dichlormethan als Lösungsmittel und *N,N*-Diisopropylethylamin als Base



Die Synthese von (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4''-methylbenzolsulfonat (**161**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

(*E*)-3,4-Bis(benzyloxy)zimtalkohol (**65**) (0.250 g, 0.721 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 1.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. *N,N*-Diisopropylethylamin (0.25 mL, 1.4 mmol, 2.0 eq) sowie *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (0.211 g, 1.11 mmol, 1.5 eq) wurden zugegeben und die Reaktion über Nacht weitergerührt. Da per DC kein vollständiger Umsatz erkennbar war, wurde erneut *N,N*-Diisopropylethylamin (0.13 mL, 0.75 mmol, 1.0 eq) zugegeben und die Reaktion über Nacht weitergerührt. Die Reaktion wurde abgebrochen durch Zugabe von 5 mL dest. Wasser und der pH mit wässriger Zitronensäure auf pH 2-3 eingestellt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es erfolgte die mehrfache säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1 – 4:1) wobei (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4"-methylbenzolsulfonat (**161**) nicht isoliert werden konnte.

7.2.2.1.3 THF als Lösungsmittel und Natriumhydrid als Base

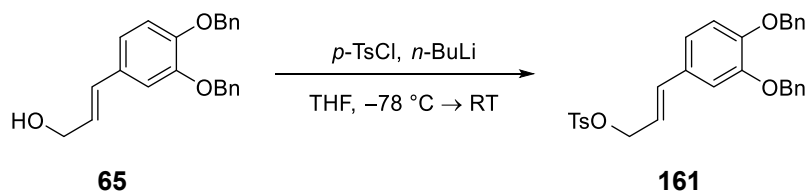


Die Synthese von (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4"-methylbenzolsulfonat (**161**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

(*E*)-3,4-Bis(benzyloxy)zimtalkohol (**65**) (0.250 g, 0.721 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 1.5 mL trockenem THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (0.211 g, 1.11 mmol, 1.5 eq) sowie Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 0.0382 g, 0.955 mmol, 1.3 eq) zugegeben und bei 0 °C 19 h weitergerührt. Dann 4 h 40 min bei RT gerührt und, da per DC Kontrolle kein vollständiger Umsatz sichtbar war, wurde erneut Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 0.0301 g, 0.753 mmol, 1.0 eq) bei 0 °C zugegeben und 20 h bei 0 °C und dann 2 h bei RT weitergerührt. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 5.0 mL THF verdünnt und zum Abbruch in 100 mL kalten Phosphatpuffer eingerührt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-

Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es erfolgte die mehrfache säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5:1 – 3:1) wobei (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4''-methylbenzolsulfonat (**161**) nicht isoliert werden konnte.

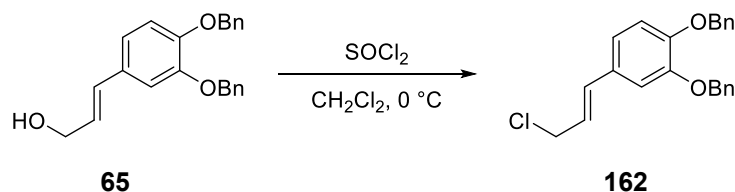
7.2.2.1.4 THF als Lösungsmittel und *n*-BuLi als Base



Die Synthese von (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4''-methylbenzolsulfonat (**161**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

(*E*)-3,4-Bis(benzyloxy)zimtalkohol (**65**) (0.151 g, 0.435 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.0 mL trockenem THF gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.29 mL, 0.46 mmol, 1.1 eq) langsam zugegeben. Es folgte die Zugabe von *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (0.0833 g, 0.437 mmol, 1.0 eq). Die Reaktionslösung wurde 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 2 h bei RT gerührt.^u Anschließend wurde die Reaktionslösung in 100 mL kalte HCl pH 4 eingerührt. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es erfolgte die mehrfache säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1 – 4:1) wobei (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)allyl-4''-methylbenzolsulfonat (**161**) nicht isoliert werden konnte.

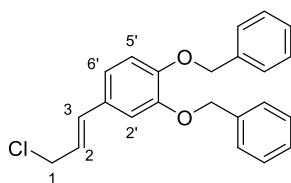
^u DC Kontrolle zeigte kein *para*-Toluolsulfonsäurechlorid mehr.

7.2.2.2 (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-chlor-prop-2-en (**162**)

Die Synthese von (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-chlor-prop-2-en (**162**) wurde nach einer Vorschrift von WAGNER und MIOSKOWSKI *et al.* durchgeführt.^[84]

(*E*)-3,4-Bis(benzyloxy)zimtalkohol (**65**) (1.41 g, 4.06 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 35.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst, auf 0 °C abgekühlt und trockenes Triethylamin (0.640 mL, 4.65 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Thionylchlorid (0.320 mL, 4.45 mmol, 1.1 eq) wurde anschließend langsam zugetropft und die Reaktion 1 h 40 min bei 0 °C weitergerührt. Die Reaktion wurde unter Kühlung durch Zugabe von 35 mL dest. Wasser abgebrochen.

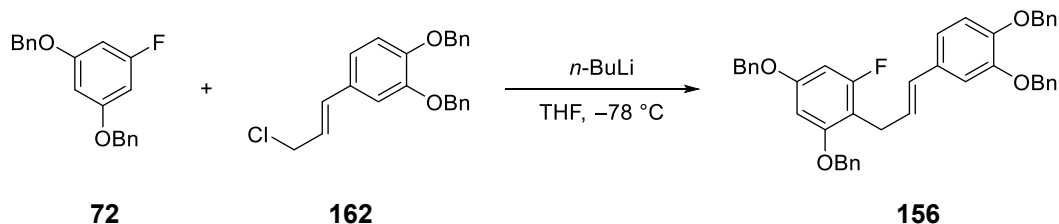
Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde ein Öl, das über Nacht bei 4 °C auskristallisierte. Es erfolgte die mehrfache säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1 – 2:1), wobei (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-chlor-prop-2-en (**162**) nie in Reinform isoliert werden konnte. Das Produkt ¹H-NMR-Spektrum zeigte neben Verunreinigungen die in der Literatur angegebenen Signale.^[84]



$R_f = 0.29$ (Hexan/EtOAc 9:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 7.27 – 7.52 (m, 10H), 7.01 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.88 – 6.91 (m, 2H), 6.54 (dt, $J = 15.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.13 (dt, $J = 15.5, 7.2$ Hz, 1H), 5.17 (s, 4H), 4.21 (dd, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 2H).

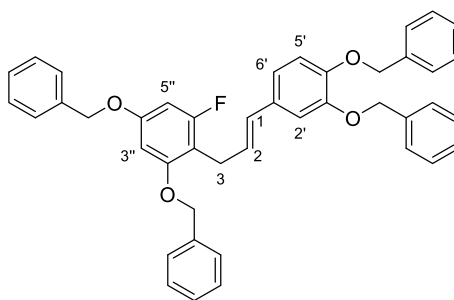
7.2.2.3 3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-prop-1-en (156)



Die Synthese von 3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-prop-1-en (**156**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzol (**72**) (0.274 g, 0.887 mmol, 2.0 eq) wurde in einem 100 mL Schlenk-Kolben unter Stickstoff vorgelegt und in 10 mL trockenem THF gelöst. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.60 mL, 0.96 mmol, 2.2 eq) langsam zugegeben und die Lösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ weitergerührt.^v Anschließend wurde (*E*)-3-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-1-chlor-prop-2-en (**162**) (0.161 g, 0.441 mmol, 1.0 eq), gelöst in 10 mL trockenem THF, zu der Reaktionslösung gegeben und 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ weitergerührt. Die Reaktion wurde abgebrochen durch Zugabe von 10 mL dest. Wasser. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde ein Öl, das über Nacht bei $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ auskristallisierte. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). 3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorphenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)prop-1-en (**156**) wurde als farbloser Feststoff (0.0222 g, 0.0349 mmol, 7.9 %) erhalten. 77 % des eingesetzten 1-Fluor-3,5-bis(benzyloxy)benzols (**72**) (0.210 g, 0.679 mmol, 1.5 eq) konnten zurückgewonnen werden.

^v Nach 1 h ist die Reaktionslösung dunkelgrün.



$R_f = 0.37$ (Hexan/EtOAc 9:1).

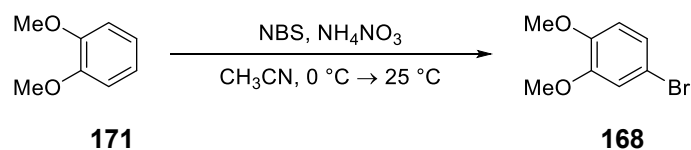
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.27 – 7.54 (m, 20H), 6.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.29 – 6.37 (m, 2H), 6.17 – 6.27 (m, 2H), 6.00 (dt, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H), 4.96 – 5.12 (m, 2H), 5.15 (s, 4H), 2.76 – 2.92 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.67 (dddd, $J = 14.2, 7.0, 5.2, 1.3$ Hz, 1H).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = –110.99 (s).

MS/EI(+): 636 (1) [M^+], 329 (8) [$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_2^+$], 307 (7) [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FO}_2^+$], 181 (16), 91 (100) [C_7H_7^+].

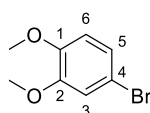
7.2.3 Neue Syntheseroute für *O*-Methyl-geschützte Epicatechin-Derivate

7.2.3.1 4-Brom-1,2-dimethoxybenzol (**168**)



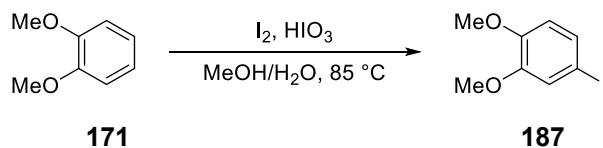
Die Synthese von 4-Brom-1,2-dimethoxybenzol (**168**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von TANEMURA *et al.* durchgeführt.^[101]

1,2-Dimethoxybenzol (**171**) (4.6 mL, 36 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 19.0 mL trockenem Acetonitril gelöst. Anschließend wurden *N*-Bromsuccinimid (6.7 g, 38 mmol, 1.1 eq) und Ammoniumnitrat (0.29 g, 3.6 mmol, 0.10 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben. Die gelb-trübe Lösung wurde gekühlt, anschließend 1 h bei RT und dann 30 min bei 25 °C gerührt. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von 50 mL dest. Wasser. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 4-Brom-1,2-dimethoxybenzol (**168**) wurde als gelb-braunes Öl (7.7 g, 35 mmol, 99 %) erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[177]



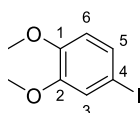
$R_f = 0.48$ (Hexan/Aceton 10:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.99 – 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

7.2.3.2 4-Iod-1,2-dimethoxybenzol (**187**)

Die Synthese von 4-Iod-1,2-dimethoxybenzol (**187**) wurde nach einer Vorschrift von DOYE *et al.* durchgeführt.^[102]

1,2-Dimethoxybenzol (**171**) (0.38 mL, 3.0 mmol, 1.0 eq) wurde in 23 mL Methanol und 7.0 mL dest. Wasser gegeben. Anschließend wurden Iod (0.30 g, 1.2 mmol, 0.40 eq) und Iodsäure (0.11 g, 0.60 mmol, 0.20 eq) zugegeben und die Lösung 21 h 20 min bei 85 °C gerührt. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von 2 mL 5%iger Natriumsulfit-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert,^w die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) (Hexan/EtOAc 19:1). Erhalten wurde ein hellgelbes Öl (0.60 g), welches 4-Iod-1,2-dimethoxybenzol (**187**) (0.56 g, 2.14 mmol, 72 %) sowie 1,2-Dimethoxybenzol (**171**) (0.039 mL, 0.28 mmol, 9.6 %) enthält. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[102]



R_f = 0.42 (Hexan/EtOAc 9:1).

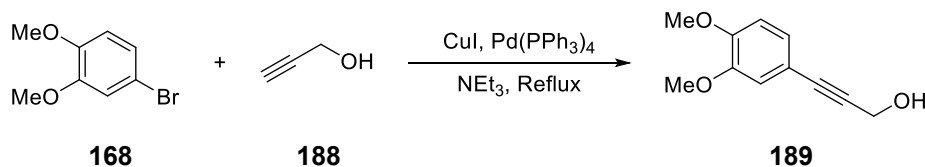
¹H-NMR^x (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 7.22 (dd, J = 8.4, 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

^w Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung zur besseren Phasentrennung.

^x Ohne Signale des Edukts 1,2-Dimethoxybenzol (**171**).

7.2.3.3 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**)

7.2.3.3.1 Triethylamin als Lösungsmittel und Base sowie Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) als Katalysator



Die Synthese von 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von BALAMURUGAN *et al.* durchgeführt.^[103]

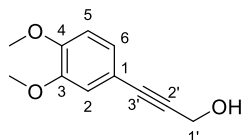
4-Brom-1,2-dimethoxybenzol (**168**) (1.9 g, 8.9 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 27.0 mL trockenem Triethylamin gelöst. Anschließend wurden Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.21 g, 0.18 mmol, 0.020 eq) sowie Kupfer(I)-iodid (0.068 g, 0.36 mmol, 0.040 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben und die trübe Lösung 30 min bei RT gerührt. Propargylalkohol (**188**) (0.52 mL, 8.9 mmol, 1.0 eq) wurde hinzugegeben, die Lösung erwärmt und drei Mal weiterer Propargylalkohol (**188**) zugegeben (Tabelle 12).

Tabelle 12. Reaktionszeiten und weitere Propargylalkohol-Zugabe.

Reaktionszeit	Temperatur	Propargylalkohol-Zugabe
2 h 35 min	Reflux	-
-	-	0.10 mL, 1.7 mmol, 0.19 eq
2 h 5 min	Reflux	-
15 35 min	RT	-
8 h 30 min	Reflux	-
15 h 20 min	RT	-
-	-	0.10 mL, 1.7 mmol, 0.19 eq
9 h 10 min	Reflux	-
14 h 40 min	RT	-
-	-	0.10 mL, 1.7 mmol, 0.19 eq
8 h 50 min	Reflux	-
15 h 50 min	RT	-

Die Reaktionslösung wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:1 – 2.3:1). 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) wurde als

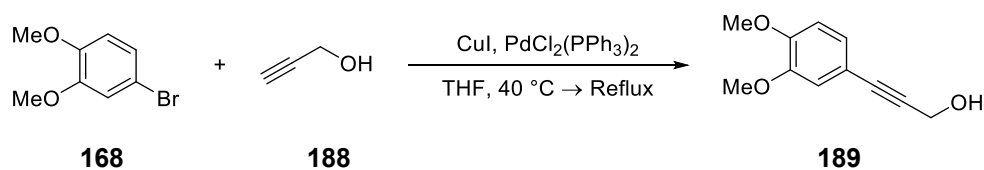
gelbes Öl (0.32 g, 0.16 mmol, 18 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[178]



$R_f = 0.21$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.04 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

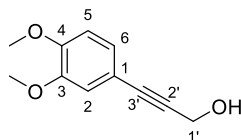
7.2.3.3.2 THF als Lösungsmittel, Triethylamin als Base und Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid als Katalysator



Die Synthese von 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von BALAMURUGAN *et al.* durchgeführt.^[103]

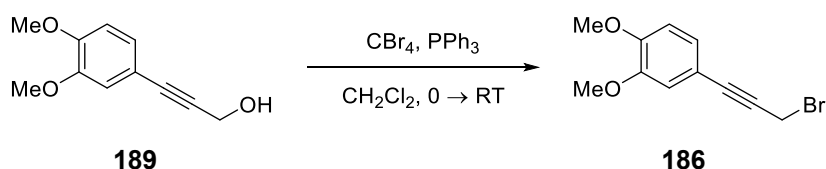
4-Brom-1,2-dimethoxybenzol (**168**) (0.962 g, 4.43 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 18 mL trockenem THF gelöst und Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.0640 g, 0.0912 mmol, 0.021 eq), Kupfer(I)-iodid (0.0379 g, 0.199 mmol, 0.045 eq) und trockenes Triethylamin (0.65 mL, 4.7 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Nach 10 min Rühren wurde Propargylalkohol (**188**) (0.27 mL, 4.6 mmol, 1.0 eq) zugegeben und die Lösung für 2 h 40 min auf 40 °C erhitzt. Nach 24 h 25 min Erhitzen zum Rückfluss wurden erneut Bis(triphenylphosphan)palladium(II)dichlorid (0.0674 g, 0.0960 mmol, 0.022 eq), Kupfer(I)-iodid (0.0398 g, 0.209 mmol, 0.047 eq) und trockenes Triethylamin (0.65 mL, 4.7 mmol, 1.1 eq) zugegeben und weitere 21 h 30 min zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde filtriert, der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:1). 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) wurde als braunes Öl (0.0755 g, 0.393 mmol,

überein.^[178] 4-Brom-1,2-dimethoxybenzol (**168**) (0.162 g, 0.747 mmol, 5.1 % (verunreinigt) konnte zurückgewonnen werden.



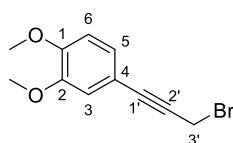
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.3.1.

7.2.3.4 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**)



Die Synthese von 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von GIBEAU und SNYDER *et al.* durchgeführt.^[179]

3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) (0.104 g, 0.541 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Anschließend wurde Tetrabrommethan (0.178 g, 0.538 mmol, 1.0 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Triphenylphosphan (0.143 g, 0.545 mmol, 1.0 eq) wurde in zwei Portionen innerhalb von 5 min im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben und die Lösung 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene gelbe-braune Öl anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1) gereinigt. 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) wurde als hellgelbes Öl (0.0950 g, 0.372 mmol, 69 %) erhalten.



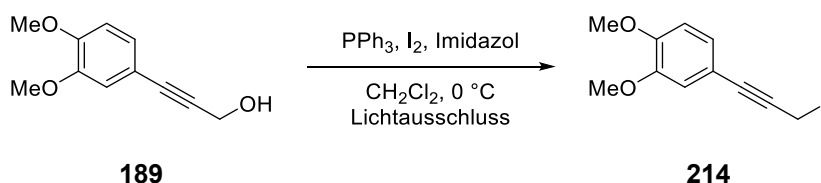
$R_f = 0.22$ (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.05 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 150.1, 148.7, 125.5, 114.6, 114.3, 111.0, 87.1, 83.0, 56.0, 15.9.

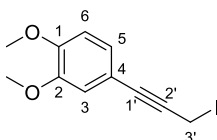
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3004, 2958, 2934, 2910, 2866, 2836, 2595, 2218, 1718, 1654, 1599, 1578, 1514, 1463, 1442, 1411, 1326, 1298, 1270, 1247, 1217, 1172, 1139, 1040, 1024, 855, 809, 763, 620, 603, 521.

7.2.3.5 4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**214**)



Die Synthese von 4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**214**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von BERTRAND und FERAY *et al.* von Sabine Houben durchgeführt.^[180]

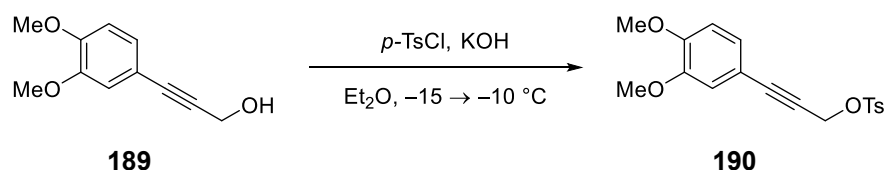
3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) (1.62 g, 8.43 mmol, 1.0 eq) wurde unter Lichtausschluss in 70 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden Imidazol (0.864 g, 12.6 mmol, 1.5 eq), Triphenylphosphan (3.32 g, 12.6 mmol, 1.5 eq) und Iod (3.20 g, 12.6 mmol, 1.5 eq) zugegeben und bei 0 °C gerührt. Nach 1 h wurde bei 0 °C ges. Natriumthiosulfat zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1). 4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**214**) wurde als gelbes Öl (0.541 g, 1.40 mmol, 55 %) erhalten.



R_f = 0.48 (Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.03 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

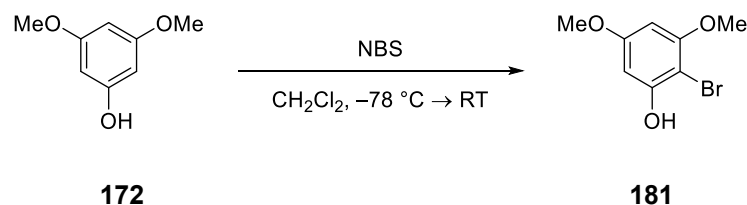
7.2.3.6 (3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-4''-methylbenzolsulfonat (**190**)



Die Synthese von 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2-in-1-yl)-4-methylbenzolsulfonat (**190**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von WELKER *et al.* durchgeführt.^[181]

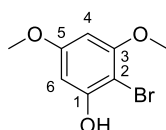
3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) (0.101 g, 0.528 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 10.0 mL trockenem Diethylether gelöst und die Lösung auf $-15\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde *para*-Toluolsulfonsäure (0.102 g, 0.533 mmol, 1.0 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben, die Lösung 10 min gerührt und dann frisch gemörstertes Kaliumhydroxid (0.157 g, 2.79 mmol, 5.3 eq) hinzugefügt. Nach 19 h 20 min Rühren bei $-15\text{ }^\circ\text{C}$ wurden weitere 5 mL trockener Diethylether hinzugegeben und die Lösung auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ langsam aufwärmen gelassen. Nach 2 h 55 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL dest. Eiswasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde ein gelbes Öl, das sich nach einiger Zeit unter vermindertem Druck bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ Wasserbadtemperatur schwarz färbte. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4.3:1). 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-4''-methylbenzolsulfonat (**190**) konnte nicht isoliert werden.

7.2.3.7 2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**)



Die Synthese von 2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von STOLTZ *et al.* durchgeführt.^[89]

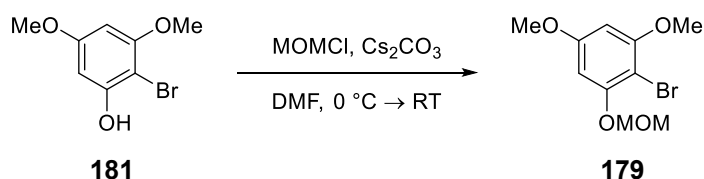
3,5-Dimethoxyphenol (0.300 g, 1.95 mmol, 1.0 eq) wurde in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *N*-Bromsuccinimid (0.345 g, 1.95 mmol, 1.0 eq) wurde in 15 mL trockenem Dichlormethan gelöst, zu der $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Lösung zugetropft und die Lösung über Nacht auf RT auftauen gelassen. Durch Zugabe von 10%iger Kaliumcarbonat-Lösung wurde die Reaktion abgebrochen und mit dest. Wasser weiter verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5:1). 2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) wurde als hellgelber Feststoff (0.239 g, 1.03 mmol, 53 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[89, 182]



$R_f = 0.19$ (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.26 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H), 6.11 (d, $J = 2.7\text{ Hz}$, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

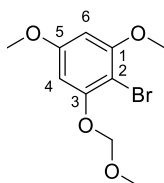
7.2.3.8 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**)



Die Synthese von 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von HODGETTS *et al.* durchgeführt.^[85]

2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) (0.10 g, 0.44 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 2.0 mL trockenem DMF gelöst. Anschließend wurde Caesiumcarbonat (0.21 g, 0.64 mmol, 1.5 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. (Chlormethyl)methylether (0.060 mL, 0.53 mmol, 1.2 eq) wurde zugegeben, die Lösung (weiße Suspension) mit weiteren 2 mL trockenem DMF verdünnt und über Nacht auf RT

aufwärmen gelassen. Nach 24 h 35 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase zweimal mit dest. Wasser sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1). 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) wurde als gelbes Öl (0.086 g, 0.31 mmol, 71 %) erhalten.



$R_f = 0.24$ (Hexan/EtOAc 9:1).

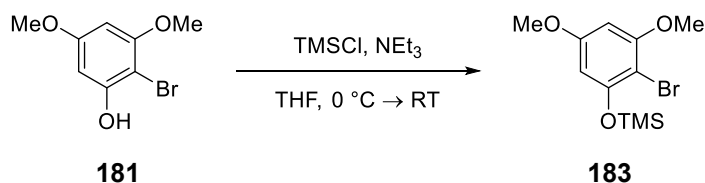
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 160.5, 157.5, 155.5, 95.4, 94.8, 93.6, 93.5, 56.6, 56.5, 55.7.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3096, 3001, 2959, 2941, 2909, 2840, 2370, 2347, 2319, 2109, 2070, 1918, 1732, 1717, 1588, 1541, 1522, 1507, 1464, 1437, 1423, 1398, 1338, 1309, 1289, 1231, 1212, 1162, 1116, 1086, 1065, 1031, 1009, 947, 923, 912, 815, 742, 709, 687, 631, 609, 550, 515.

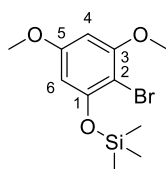
HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrO}_4$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 277.0070; gefunden: 277.0071.

7.2.3.9 (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)trimethylsilan (**183**)



Die Synthese von (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)trimethylsilan (**183**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von WILBUR *et al.* durchgeführt.^[183]

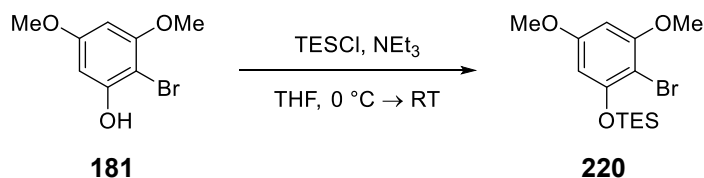
2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) (0.11 g, 0.46 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 5.5 mL trockenem THF gelöst. Anschließend wurde trockenes Triethylamin (0.07 mL, 0.5 mmol, 1.1 eq) zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Nach der Zugabe von Trimethylsilylchlorid (0.06 mL, 0.5 mmol, 1.1 eq) wurde die Reaktionslösung über Nacht langsam auf RT aufwärmen gelassen. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 mL dest. Wasser bei 0 °C. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). Da sich das Produkt bei der säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel zersetzte (TMS-Gruppe wurde abgespalten), wurde die Reaktion mit dem erhaltenen gelben Öl (0.12 g) erneut angesetzt. Dazu wurde das gelbe Öl (0.12 g) in 5.5 mL trockenem THF gelöst, trockenes Triethylamin (0.07 mL, 0.5 mmol, 1.1 eq) zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Nach der Zugabe von Trimethylsilylchlorid (0.06 mL, 0.5 mmol, 1.1 eq) wurde die Reaktionslösung über Nacht langsam auf RT aufwärmen gelassen. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 mL dest. Wasser bei 0 °C. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)trimethylsilan (**183**) wurde als ein gelbes Öl (0.12 g, 0.40 mmol, 88 %) erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.



$R_f = 0.66$ (Hexan/EtOAc 4:1).

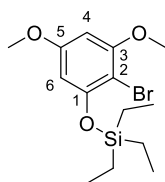
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.18 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.6$ Hz), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 0.30 (s, 9H).

7.2.3.10 (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan (**220**)



Die Synthese von (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan (**220**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von GLORIUS *et al.* durchgeführt.^[184]

2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) (0.199 g, 0.855 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.0 mL trockenem THF gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde trockenes Triethylamin (0.14 mL, 1.0 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Nach 5 min wurde Trimethylsilylchlorid (0.16 mL, 0.96 mmol, 1.1 eq) über 5 min zu der Reaktionslösung langsam zugetropft und dann die Lösung unter Rühren über 18 h langsam auf RT aufwärmen gelassen. Weiteres Trimethylsilylchlorid (0.05 mL, 0.3 mmol, 0.4 eq) wurde bei RT zugegeben und die Reaktion nach 2 h durch Zugabe von 3.0 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die zweifache säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (deaktiviert mit 1 % Triethylamin) (Hexan/EtOAc 9:1) sowie an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan (**220**) wurde als ein farbloses Öl (0.240 g, 0.690 mmol, 81 %) erhalten.



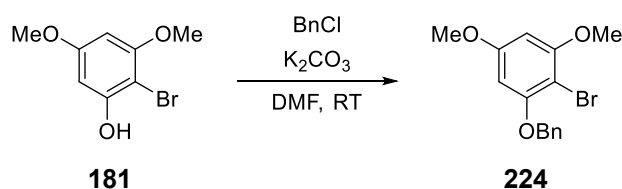
$R_f = 0.53$ (Hexan/EtOAc 9:1).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.16 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 0.98 – 1.06 (m, 9H), 0.74 – 0.84 (m, 6H).

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 160.0, 157.7, 154.4, 98.5, 96.4, 92.9, 56.4, 55.6, 6.83, 5.40.

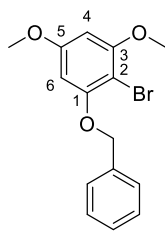
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089, 3003, 2956, 2939, 2912, 2877, 2842, 2736, 2103, 1730, 1698, 1587, 1457, 1439, 1415, 1380, 1361, 1291, 1224, 1203, 1161, 1116, 1076, 1030, 1005, 975, 948, 816, 791, 746, 687, 630, 618, 585, 547, 519.

7.2.3.11 1-(Benzyloxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (**224**)



Die Synthese von 1-(Benzyloxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (**224**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von NAKADA *et al.* durchgeführt.^[185]

2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) (0.232 g, 0.995 mmol, 1.0 eq) und Kaliumcarbonat (0.278 g, 2.02 mmol, 2.0 eq) wurden unter Stickstoff in 2.0 mL trockenem DMF suspendiert. Anschließend wurde Benzylchlorid (0.13 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Nach 26 h 10 min wurde erneut 1.0 mL trockenes DMF zugegeben und die Reaktion nach weiteren 16 h 25 min durch Zugabe von 5.0 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). 1-(Benzyloxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (**224**) wurde als farbloses Öl (0.282 g, 0.873 mmol, 88 %) erhalten.



$R_f = 0.46$ (Hexan/EtOAc 4:1).

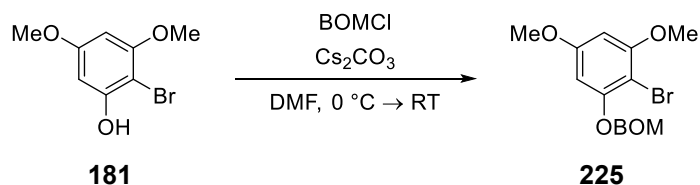
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.46 – 7.51 (m, 2H), 7.28 – 7.42 (m, 3H), 6.21 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 160.4, 157.6, 156.7, 136.7, 128.7, 128.0, 127.1, 93.5, 93.1, 92.2, 71.1, 56.5, 55.6.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089, 3064, 3032, 3005, 2961, 2940, 2842, 1587, 1497, 1455, 1419, 1382, 1341, 1313, 1285, 1231, 1200, 1163, 1121, 1078, 1031, 954, 929, 907, 808, 787, 739, 698, 663, 629, 609, 572, 553.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrO}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 323.0277; gefunden: 323.0280.

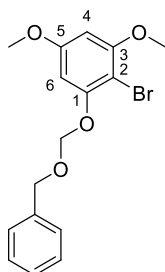
7.2.3.12 1-((Benzyloxy)methoxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (**225**)



Die Synthese von 1-((Benzyloxy)methoxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (**225**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von von HODGETTS *et al.* durchgeführt.^[85]

2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) (0.203 g, 0.871 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.4 mL trockenem DMF gelöst und danach Caesiumcarbonat (0.421 g, 1.29 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt, Benzyloxymethylchlorid (0.15 mL, 0.97 mmol, 1.1 eq) zugegeben und die Lösung über 15 h 45 min auf RT aufwärmen gelassen. Es wurde erneut 3.4 mL trockenes DMF zugegeben und die Reaktion nach 3 h 15 min durch Zugabe von 10 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte

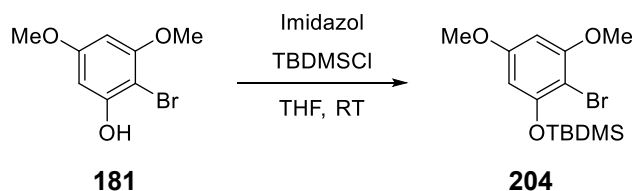
die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1). 1-((Benzyloxy)methoxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (**225**) wurde als farbloses Öl (0.212 g, 0.599 mmol, 69 %) erhalten.



$R_f = 0.46$ (Hexan/EtOAc 4:1).

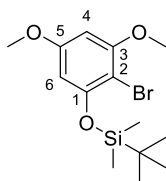
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.43 – 7.27 (m, 5H), 6.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

7.2.3.13 (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**204**)



Die Synthese von (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**204**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von ANDERSEN *et al.* durchgeführt.^[186]

2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) (0.302 g, 1.30 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 9.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden TBDMSCl (0.386 g, 2.56 mmol, 2.0 eq) sowie Imidazol (0.353 g, 5.19 mmol, 4.0 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben und die Lösung 19 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde mit Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von 15 mL 1 M Salzsäure abgebrochen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**204**) wurde als ein farbloses Öl (0.436 g, 1.25 mmol, 97 %) erhalten und wurde ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt.



$R_f = 0.69$ (Hexan/EtOAc 4:1).

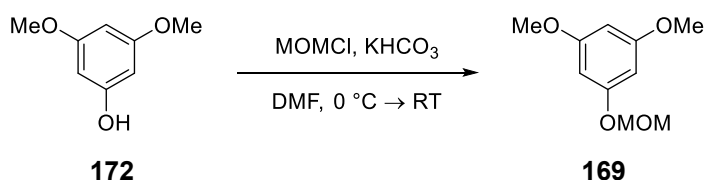
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 160.0, 157.7, 154.3, 98.6, 96.4, 92.8, 56.4, 55.5, 25.9, 18.5, -4.05.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3174, 3092, 3003, 2956, 2931, 2896, 2858, 2799, 2774, 2742, 2712, 2570, 2293, 2104, 1930, 1586, 1470, 1463, 1457, 1416, 1391, 1362, 1291, 1254, 1225, 1203, 1162, 1116, 1076, 1031, 1004, 939, 836, 816, 782, 708, 676, 645, 630, 618, 583, 549.

7.2.3.14 1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**)

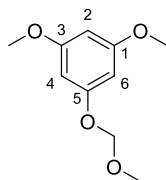
7.2.3.14.1 Synthese mit Kaliumhydrogencarbonat als Base



Die Synthese von 1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**) wurde nach einer Vorschrift von HODGETTS *et al.* von Sabine Houben durchgeführt.^[85]

3,5-Dimethoxyphenol (**172**) (2.5 g, 16.3 mmol, 1.0 eq) und Kaliumhydrogencarbonat (4.48 g, 32.5 mmol, 2.0 eq) wurden unter Stickstoff in 62.5 mL trockenem DMF gelöst. (Chlormethyl)methylether (1.52 mL, 20.0 mmol, 1.2 eq) wurde tropfenweise zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase fünfmal mit dest. Wasser, mit 2 M NaOH sowie mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die

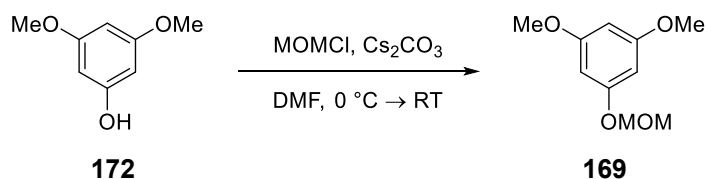
säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). 1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**) wurde als farbloses Öl (0.137 g, 0.691 mmol, 4.2 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[85]



R_f = 0.68 (Hexan/EtOAc 2.3:1); 0.31 (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.23 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.14 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.48 (s, 3H).

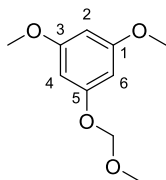
7.2.3.14.2 Synthese mit Caesiumcarbonat als Base



Die Synthese von 1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von HODGETTS *et al.* von Sabine Houben durchgeführt.^[85]

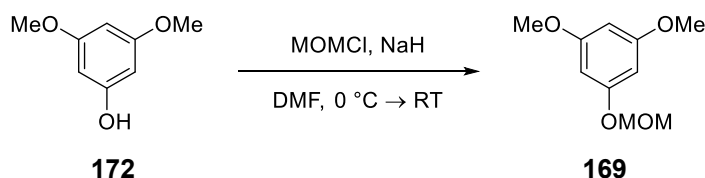
3,5-Dimethoxyphenol (**172**) (1.0 g, 6.5 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 25 mL trockenem DMF gelöst. Anschließend wurde Caesiumcarbonat (4.2 g, 13 mmol, 2.0 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben, die Lösung 1 h bei RT gerührt und dann auf 0 °C abgekühlt. (Chlormethyl)methylether (0.61 mL, 8.0 mmol, 1.2 eq) wurde tropfenweise zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase fünfmal mit dest. Wasser, mit 2 M NaOH sowie mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). 1,3-Dimethoxy-5-

(methoxymethoxy)benzol (**169**) wurde als farbloses Öl (0.79 g, 4.0 mmol, 62 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[85]



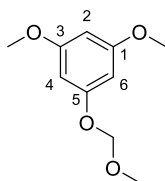
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.14.1.

7.2.3.14.3 Synthese mit Natriumhydrid als Base



Die Synthese von 1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**) wurde in Anlehnung das Patent WO 2012/076877 A1 von Sabine Houben durchgeführt.^[87]

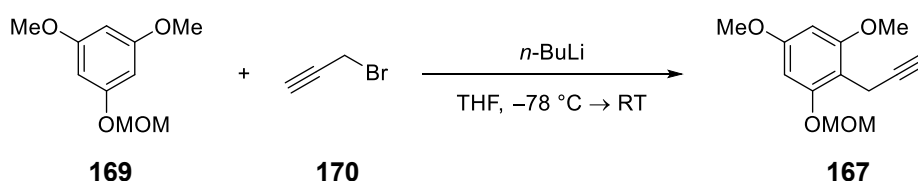
3,5-Dimethoxyphenol (**172**) (1.0 g, 6.5 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 10 mL trockenem THF gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 0.27 g, 11 mmol, 1.7 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben und die Lösung 1 h bei RT gerührt. (Chlormethyl)methylether (0.61 mL, 8.0 mmol, 1.2 eq) wurde tropfenweise zugegeben und die Lösung über das Wochenende bei RT gerührt. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von dest. Wasser bei 0 °C. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). 1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**) wurde als farbloses Öl (0.15 g, 0.74 mmol, 11 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[85]



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.14.1.

7.2.3.15 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)benzol (167)

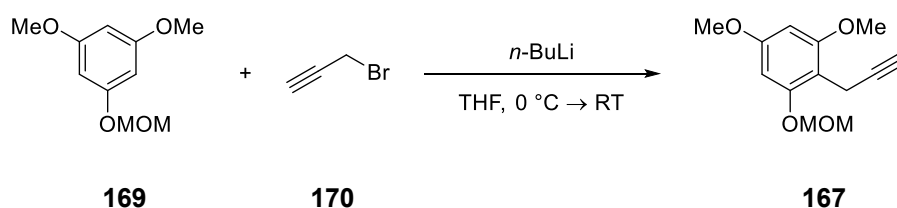
7.2.3.15.1 Reaktionstemperatur: $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT



Die Synthese von 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)benzol (**167**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

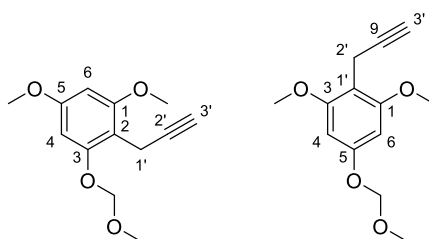
1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**) (0.125 g, 0.631 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 5.2 mL trockenem THF gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und $n\text{-BuLi}$ (1.6 M in Hexan, 0.41 mL, 0.63 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Die Lösung wurde 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt bevor die Zugabe von Propargylbromid (**170**) (80 Gew.-% in Toluol, 0.07 mL, 0.6 mmol, 1.0 eq) erfolgte und die Lösung innerhalb von 19 h auf RT auftauen gelassen wurde. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL dest. Wasser. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes wies jedoch nur Edukt-Signal auf.

7.2.3.15.2 Reaktionstemperatur: $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT



Die Synthese von 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)benzol (**167**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**) (0.117 g, 0.591 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 4.8 mL trockenem THF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.38 mL, 0.61 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Die Lösung wurde 2 h 40 min bei RT gerührt bevor die Zugabe von Propargylbromid (**170**) (80 Gew.-% in Toluol, 0.067 mL, 0.60 mmol, 1.0 eq) bei RT erfolgte und die Lösung 20 h 45 min bei RT weitergerührt wurde. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL dest. Wasser bei 0 °C. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). Erhalten wurde neben dem Edukt 1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**) (0.0773 g, 0.402 mmol, 68 %) auch ein Gemisch (9.7 mg, 0.041 mmol, 6.9 %) der beiden Regioisomere 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)benzol (**167**) und 1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)benzol (**176**).

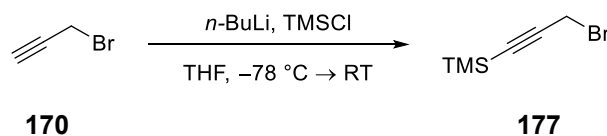


$R_f = 0.25$ (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ siehe Abbildung 13.

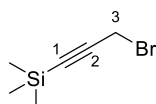
MS/ESI (+): m/z (%) = 237.1 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 205.2 (35).

7.2.3.16 (3-Bromprop-1-in-1-yl)trimethylsilan (**177**)



Die Synthese von (3-Bromprop-1-in-1-yl)trimethylsilan (**177**) wurde in Anlehnung eine Vorschrift von KILBINGER *et al.* durchgeführt.^[88]

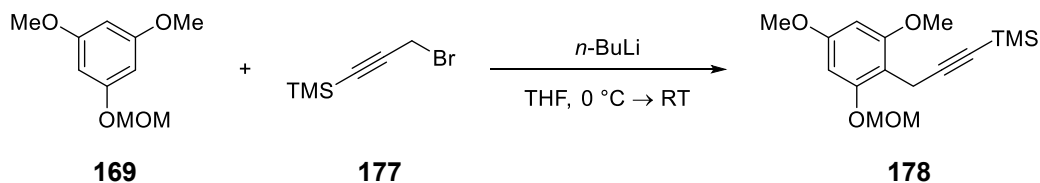
Propargylbromid (**170**) (80 Gew.-% in Toluol, 2.68 g, 18.0 mmol, 1.0 eq) wurde in 40 mL trockenem THF gelöst und die Lösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 11.3 mL, 18.0 mmol, 1.0 eq) zugegeben, die Lösung 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann Trimethylsilylchlorid (1.96 g, 18.0 mmol, 1.0 eq) zugegeben und die Lösung über Nacht langsam auf RT auftauen gelassen. Die Reaktion wurde abgebrochen durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 99:1). (3-Bromprop-1-in-1-yl)trimethylsilan (**177**) wurde als hellgelbes Öl (1.07 g, 5.59 mmol, 31 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[88]



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 3.91 (s, 2H), 0.18 (s, 9H).

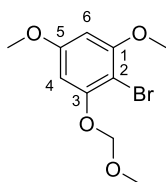
7.2.3.17 (3'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)prop-1'-in-1'-yl)trimethylsilan (**178**)

7.2.3.17.1 Lithiierung mit *n*-BuLi

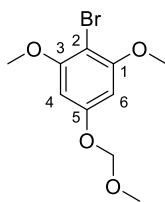


Die Synthese von (3'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)prop-1'-in-1'-yl)trimethylsilan (**178**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**169**) (0.108 g, 0.545 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 4.4 mL trockenem THF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.36 mL, 0.58 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Die Lösung wurde 2 h 30 min bei RT gerührt bevor die langsame Zugabe des Alkins (**177**) (0.105 g, 0.547 mmol, 1.0 eq) bei RT erfolgte und die Lösung 17 h 30 min bei RT weitergerührt wurde. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL dest. Wasser bei 0 °C. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 49:1 – 24:1). Erhalten wurde neben dem Edukt 1,3-Dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**178**) (0.0566 g, 0.286 mmol, 52 %) die Produkte eines Metall-Halogen-Austausches 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (0.0116 g, 0.0419 mmol, 7.7 %) und 2-Brom-1,3-dimethoxy-5-(methoxymethoxy)benzol (**180**) (0.0189 g, 0.0682 mmol, 12.5 %).



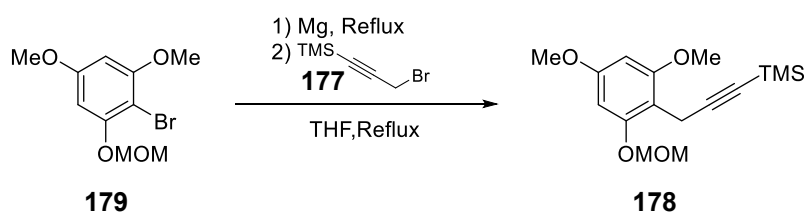
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.8.



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.33 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.49 (s, 3H).

MS/ESI (+): m/z (%) = 279.1 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 277.1 (95) $[\text{M}+\text{H}^+]$.

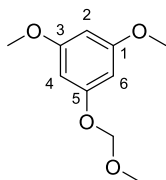
7.2.3.17.2 Grignard-Reaktion



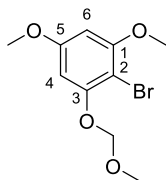
Die Synthese von (3'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)prop-1'-in-1'-yl)trimethylsilan (**178**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* durchgeführt.^[115]

In einem ausgeheizten Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.0222 g, 0.913 mmol, 1.2 eq) unter Stickstoff vorgelegt und die Magnesiumspäne ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 2.0 mL trockenem THF überschichtet und 1,2-Dibromethan (0.01 mL, 0.1 mmol, 0.2 eq) zugegeben. Anschließend wurde über 8 min 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (0.201 g, 0.725 mmol, 1.0 eq) zugetropft, zwischendurch die Lösung kurzzeitig mit einem Heißluftföhn zum Sieden erhitzt und anschließend die Lösung 1 h bei 75 °C zum Rückfluss erhitzt. Nach 25 min wurde die (3-Bromprop-1-in-1-yl)trimethylsilan (**177**) (0.13 mL, 0.80 mmol, 1.1 eq) zugegeben und die Lösung 2 h 50 min auf 75 °C erhitzt. Durch Zugabe von 4 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung erfolgte der Abbruch der Reaktion. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) (Hexan/EtOAc 19:1). (3'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)prop-1'-in-1'-

yl)trimethylsilan (**178**) konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**169**) (0.115 g, 0.582 mmol, 80 %) isoliert und ein kleiner Teil des Edukts 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (0.0188 g, 0.0678 mmol, 9.4 %) zurückgewonnen.

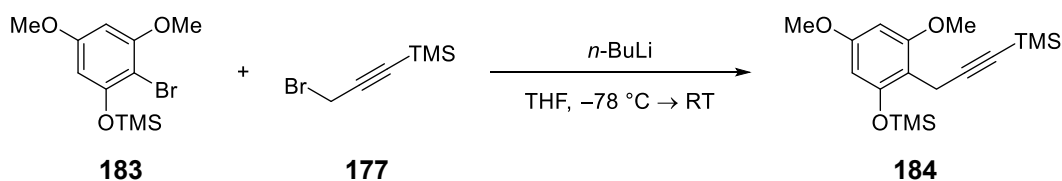


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.14.1.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.8.

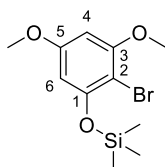
7.2.3.18 (3,5-Dimethoxy-2-(3'-(trimethylsilyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)trimethylsilan (**184**)



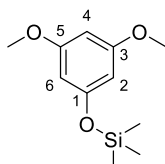
Die Synthese von (3,5-Dimethoxy-2-(3'-(trimethylsilyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)trimethylsilan (**184**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

(2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)trimethylsilan (**183**) (0.114 g, 0.371 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.0 mL trockenem THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.25 mL, 0.40 mmol, 1.1 eq) langsam zugegeben und die Lösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. (3-Bromprop-1-in-1-yl)trimethylsilan (0.0740 g, 0.387 mmol, 1.0 eq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung über Nacht langsam auf RT aufwärmen gelassen. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 mL dest.

Wasser. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). (3,5-Dimethoxy-2-(3'-(trimethylsilyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)trimethylsilan (**184**) konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde das Edukt (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)trimethylsilan (**183**) (8.0 mg, 0.026 mmol, 7.0 %), (3,5-Dimethoxyphenoxy)trimethylsilan (**185**) (0.0187 g, 0.0826 mmol, 22 %), 2-Brom-3,5-dimethoxyphenol (**181**) (0.0227 g, 0.0974 mmol, 26 %) sowie 3,5-Dimethoxyphenol (**172**) (0.0221 g, 0.143 mmol, 29 %) isoliert.

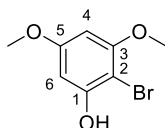


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.9.

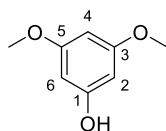


$R_f = 0.57$ (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.12 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 0.27 (s, 9H).



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.7.

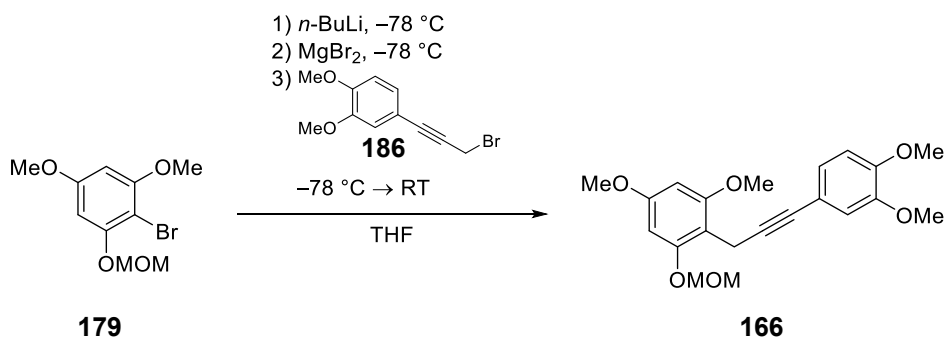


$R_f = 0.11$ (Hexan/EtOAc 9:1); 0.30 (Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.07 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H).

7.2.3.19 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**)

7.2.3.19.1 Grignard-Bildung mit *n*-BuLi und Magnesium(II)bromid in THF

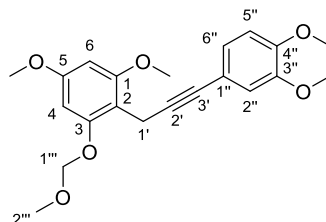


Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von GILBERTSON *et al.* durchgeführt.^[105]

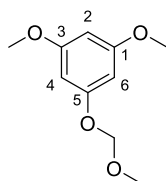
2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (0.0551 g, 0.199 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 1.0 mL trockenem THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.14 mL, 0.22 mmol, 1.1 eq) zugegeben und die Lösung 20 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde Magnesium(II)bromid (0.0363 g, 0.197 mmol, 0.99 eq) in 2.5 mL trockenem THF suspendiert und langsam zu der $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ kalten Reaktionslösung getropft. Nach 90 min erfolgte die Zugabe von 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) (0.0499 g, 0.196 mmol, 0.98 eq) gelöst in 3.0 mL trockenem THF. Die Reaktionslösung wurde über 16 h langsam auf RT auftauen gelassen und durch Zugabe von 10 mL dest. Wasser erfolgte der Abbruch der Reaktion. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert,^y die organische Phase mit gesättigter

^y Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung zur besseren Phasentrennung.

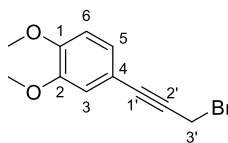
Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**169**) (0.268 g, 0.135 mmol, 68 %) und 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) (0.346 g, 0.136 mmol, 68 %) zurückerhalten.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.19.2.

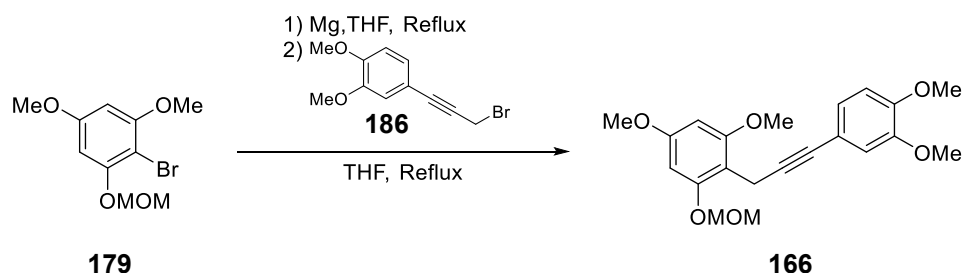


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.14.1.



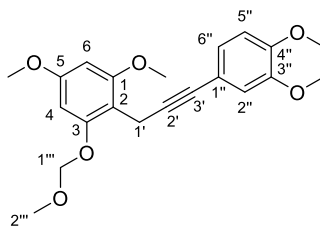
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.4.

7.2.3.19.2 Grignard-Bildung mit 10 eq Magnesiumspäne in THF



Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* durchgeführt.^[115]

In einem ausgeheizten 50 mL Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.181 g, 7.44 mmol, 10.3 eq) unter Stickstoff vorgelegt, die Apparatur evakuiert und die Magnesiumspäne im Vakuum ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 2.0 mL trockenem THF überschichtet, zweimal 1,2-Dibromethan (0.02 mL, 0.2 mmol, 0.3 eq) zugegeben und die Lösung zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde über 10 min 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (0.200 g, 0.723 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF zugetropft und die Lösung zum Rückfluss erhitzt. Nach 30 min wurde die Grignard-Reaktions-Lösung zu einer Lösung von 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) (0.187 g, 0.732 mmol, 1.0 eq) in 2.0 mL trockenem THF über 10 min langsam zugetropft. Für 5 h 30 min wurde die Reaktion zum Rückfluss erhitzt, 15 h bei RT gerührt und dann weitere 3 h 10 min zum Rückfluss erhitzt. Durch Zugabe von 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung erfolgte der Abbruch der Reaktion. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5.7:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) (0.120 g, 0.321 mmol, 44 %) wurde als gelbes Öl erhalten. Daneben wurde 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**169**) (0.0464 g, 0.234 mmol, 32 %) und 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) (0.0847 g, 0.332 mmol, 45 %) erhalten.



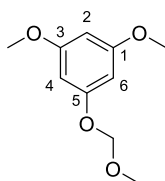
$R_f = 0.39$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.94 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).

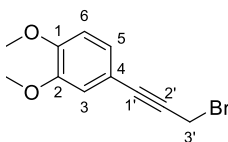
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 160.0, 158.6, 156.2, 148.7, 148.3, 124.6, 116.6, 114.5, 110.8, 107.4, 94.6, 93.3, 92.4, 87.7, 78.1, 56.1, 55.9, 55.8, 55.4, 13.3.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3000, 2956, 2937, 2909, 2836, 2254, 1717, 1683, 1599, 1513, 1499, 1465, 1426, 1410, 1322, 1308, 1288, 1266, 1242, 1209, 1168, 1148, 1114, 1072, 1024, 938, 921, 871, 854, 814, 763, 733, 678, 647, 624, 564, 519.

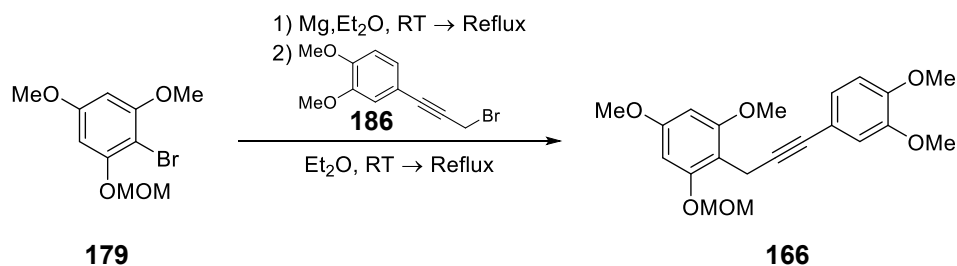
HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 373.1646; gefunden: 373.1650.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.14.1.

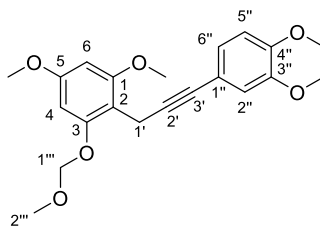


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.4.

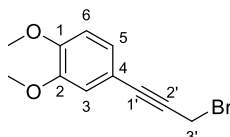
7.2.3.19.3 Grignard-Bildung mit 10 eq Magnesiumspäne in Et₂O

Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* durchgeführt.^[115]

In einem ausgeheizten 25 mL Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.135 g, 5.56 mmol, 9.9 eq) unter Stickstoff vorgelegt, die Apparatur evakuiert und die Magnesiumspäne im Vakuum ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 1.5 mL trockenem Diethylether überschichtet, 1,2-Dibromethan (0.02 mL, 0.2 mmol, 0.4 eq) zugegeben und die Lösung zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde über 5 min 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (0.156 g, 0.563 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem Diethylether zugetropft. Die Lösung wurde 55 min bei RT gerührt und dann noch 1 h 30 min zum Rückfluss erhitzt. Die Grignard-Reaktions-Lösung wurde zu einer Lösung von 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) (0.139 g, 0.545 mmol, 0.97 eq) in 2.5 mL trockenem Diethylether über 10 min langsam zugetropft. Zuerst wurde die Lösung 1 h 20 min bei RT gerührt, dann für 1 h 50 min zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde mit 2.0 mL trockenem THF verdünnt und 17 h bei RT weitergerührt. Anschließend wurde die Lösung weitere 3 h zum Rückfluss erhitzt und 96 h bei RT weitergerührt. Durch Zugabe von 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung erfolgte der Abbruch der Reaktion. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5.7:1 – 3:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxy-methoxy)benzol (**166**) konnte nur in Spuren stark verunreinigt erhalten werden. Daneben wurde 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) (0.0954 g, 0.344 mmol, 63 %) zurückerhalten.

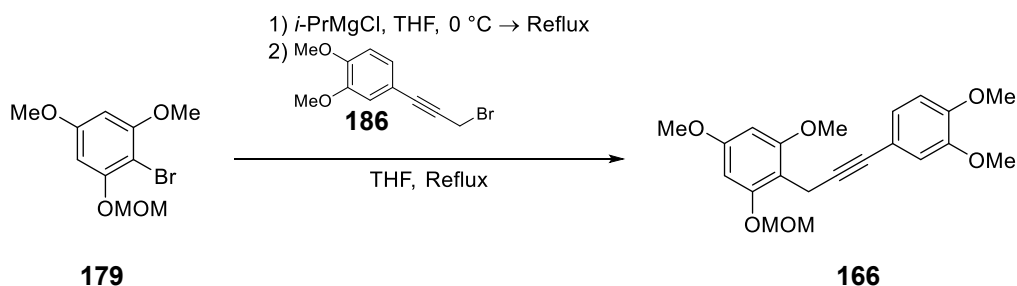


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.19.2.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.4.

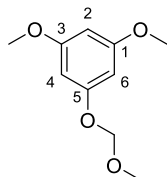
7.2.3.19.4 Grignard-Bildung mit *iso*-Propylmagnesiumbromid in THF



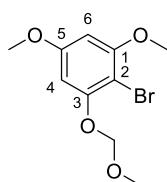
Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

In einem ausgeheizten Zweihalskolben mit Olive wurde 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxy-methoxy)benzol (**179**) (0.157 g, 0.567 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Dann wurde *iso*-Propylmagnesiumchlorid (2.0 M in THF, 0.28 mL, 0.56 mmol, 0.99 eq) langsam zugetropft und über 18 h 40 min auf RT aufwärmen gelassen. Anschließend wurde die Temperatur stufenweise von 45 °C (1 h 20 min) bis auf die Siedetemperatur von THF (1 h 45 min) erhöht, die Lösung wieder auf 0 °C abgekühlt und weiteres *iso*-Propylmagnesiumchlorid (2.0 M in THF, 0.06 mL, 0.1 mmol, 0.2 eq) sowie 1.0 mL trockenes THF zugegeben. Für weitere 1 h 25 min wurde die Lösung auf 40 °C sowie 2 h 55 min zum Rückfluss erhitzt. Über weitere 63 h wurde die Lösung bei RT gerührt. Anschließend wurde weiteres *iso*-Propylmagnesiumchlorid (2.0 M in THF,

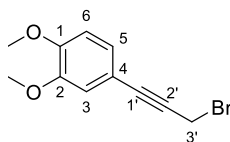
0.06 mL, 0.1 mmol, 0.2 eq) und die Lösung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Danach wurde 1.0 mL trockenes THF zugegeben sowie 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) (0.137 g, 0.536 mmol, 0.94 eq) in 1.5 mL trockenem THF langsam zugetropft, die Reaktionslösung 1 h auf 40 °C sowie 2 h zum Rückfluss erhitzt und 15 h 45 min bei RT weitergerührt. Durch Zugabe von 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung bei 0 °C erfolgte der Abbruch der Reaktion. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde 1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**169**) (0.0228 g, 0.0823 mmol, 15 %), 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (0.0865 g, 0.312 mmol, 55 %) und 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) (0.115 g, 0.449 mmol, 84 %) erhalten.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.14.1.

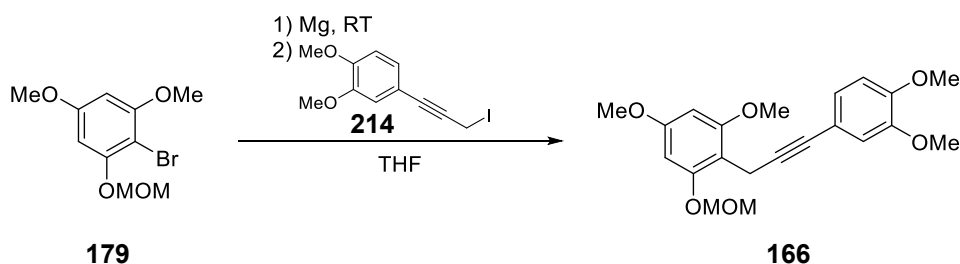


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.8.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.4.

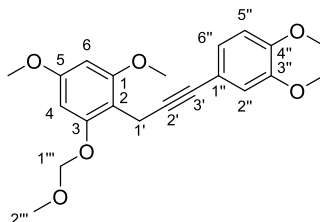
7.2.3.19.5 Grignard-Bildung mit 10 eq Magnesiumspäne in THF und Propargyliodid **214**



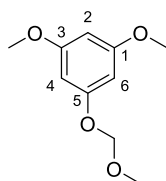
Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* durchgeführt.^[115]

In einem ausgeheizten 25 mL Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.146 g, 6.00 mmol, 10 eq) unter Stickstoff vorgelegt, die Apparatur evakuiert und die Magnesiumspäne im Vakuum ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 1.5 mL trockenem THF überschichtet, 1,2-Dibromethan (0.02 mL, 0.2 mmol, 0.4 eq) zugegeben und die Lösung zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde über 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (0.159 g, 0.575 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF langsam zugetropft und die Lösung 55 min bei RT gerührt. Dann wurde die Grignard-Reaktions-Lösung zu einer Lösung von 4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**214**) (0.177 g, 0.587 mmol, 1.0 eq) in 2.0 mL trockenem THF über 5 min langsam zugetropft und 17 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung erfolgte der Abbruch der Reaktion. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5.7:1 – 3:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) (0.111 g, 0.299 mmol, 52 %) wurde leicht verunreinigt als gelbes Öl erhalten. Daneben wurden verunreinigt

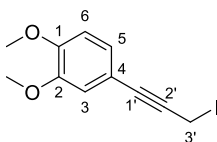
1,5-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**169**) (0.0292 g, 0.147 mmol, 26 %) und 4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**214**) (0.0771 g, 0.255 mmol, 44 %) erhalten.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.19.2.

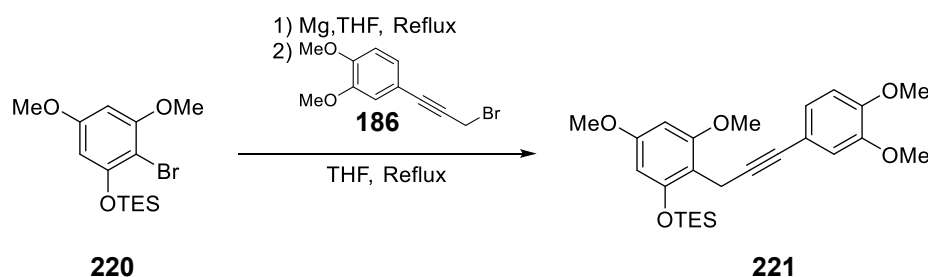


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.14.1.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.5.

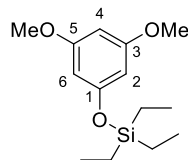
7.2.3.20 (2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenoxy)-triethylsilan (**221**)



Die Synthese von (2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan (**221**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* durchgeführt.^[115]

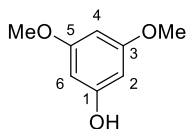
In einem ausgeheizten 25 mL Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.147 g, 6.05 mmol, 10 eq) unter Stickstoff vorgelegt, die Apparatur evakuiert und die Magnesiumspäne im Vakuum ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 1.5 mL trockenem THF überschichtet, zweimal 1,2-Dibromethan (0.01 mL, 0.1 mmol, 0.2 eq) zugegeben und nach der ersten Zugabe die Lösung zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde über 10 min (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan (**220**) (0.209 g, 0.603 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF zugetropft und die Lösung für 1 h 10 min zum Rückfluss erhitzt. Die Grignard-Reaktions-Lösung wurde dann zu einer Lösung von 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**186**) (0.154 g, 0.602 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF langsam zugetropft, die Lösung bei RT für 2 h 35 min gerührt, anschließend noch 2 h 25 min zum Rückfluss erhitzt und 15 h bei RT weitergerührt. Für weitere 4 h wurde die Lösung zum Rückfluss erhitzt und dann die Reaktion durch Zugabe von 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1 – 3:1). (2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan (**221**) konnte nicht isoliert werden. Isoliert wurden (3,5-Dimethoxyphenoxy)triethylsilan (**222**) (0.0779 g, 0.290 mmol, 48 %) 3,5-Dimethoxyphenol (**172**) (0.101 g, 0.0655 mmol, 11 %), 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-

dimethoxybenzol (**186**) (0.102 g, 0.399 mmol, 66 %) und 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) (0.0142 g, 0.0432 mmol, 7.2 %).

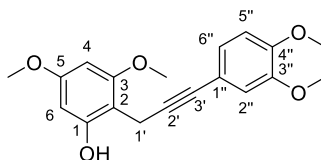


$R_f = 0.87$ (Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.10 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 0.95 – 1.05 (m, 9H), 0.70 – 0.80 (m, 6H).



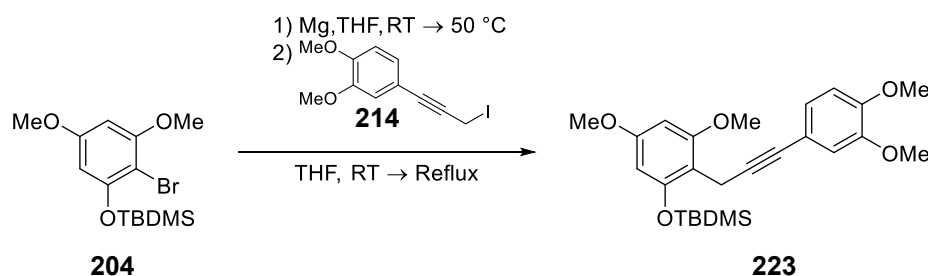
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.18.



$R_f = 0.071$ (Hexan/EtOAc 4:1).

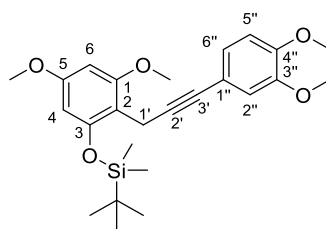
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.01 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (brs, 5H).

7.2.3.21 *tert*-Butyl(2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2-in-1-yl)-3,5-dimethoxyphenoxy)dimethylsilan (**223**)



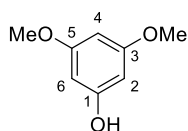
Die Synthese von *tert*-Butyl(2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2-in-1-yl)-3,5-dimethoxyphenoxy)dimethylsilan (**223**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* durchgeführt.^[115]

In einem ausgeheizten 50 mL Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.0621 g, 2.56 mmol, 5.1 eq) unter Stickstoff vorgelegt, die Apparatur evakuiert und die Magnesiumspäne im Vakuum ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 1.0 mL trockenem THF überschichtet, zweimal 1,2-Dibromethan (0.01 mL, 0.1 mmol, 0.2 eq) zugegeben und die Lösung jeweils zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**204**) (0.174 g, 0.500 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF zugetropft und die Lösung für 50 min bei RT gerührt und danach noch 3 h bei 50 °C. Die Grignard-Reaktions-Lösung wurde dann zu einer Lösung von 4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**214**) (0.150 g, 0.496 mmol, 0.99 eq) in 2.0 mL trockenem THF langsam zugetropft, die Lösung bei RT für 14 h 40 min gerührt. Anschließend wurde die Lösung noch 4 h 10 min zum Rückfluss erhitzt und dann durch Zugabe von 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1 – 0:1). *tert*-Butyl(2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2-in-1-yl)-3,5-dimethoxyphenoxy)dimethylsilan (**223**) wurde als leicht verunreinigtes gelbes Öl (0.0244 g, 0.0551 mmol, 10 %) erhalten. Daneben wurden verunreinigt 3,5-Dimethoxyphenol (**172**) (0.0154 g, 0.100 mmol, 20 %), 4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**214**) (0.0294 g, 0.0973 mmol, 20 %) und 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) (0.0240 g, 0.0730 mmol, 14 %) isoliert.

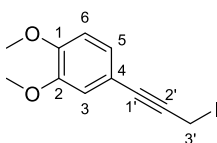


$R_f = 0.59$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

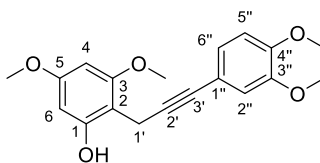
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.94 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.18.

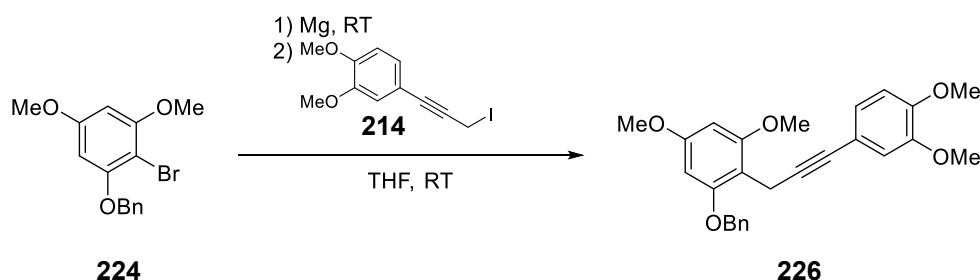


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.5.



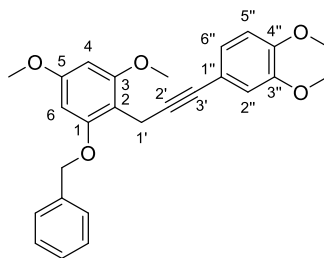
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.20.

7.2.3.22 1-(Benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxybenzol (**226**)



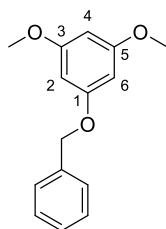
Die Synthese von 1-(Benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxybenzol (**226**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* durchgeführt.^[115]

In einem ausgeheizten 25 mL Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.0605 g, 2.49 mmol, 5.0 eq) unter Stickstoff vorgelegt, die Apparatur evakuiert und die Magnesiumspäne im Vakuum ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 1.0 mL trockenem THF überschichtet, zweimal 1,2-Dibromethan (0.02 mL, 0.2 mmol, 0.5 eq) zugegeben und nach der ersten Zugabe die Lösung zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 1-(Benzyloxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (**224**) (0.162 g, 0.502 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF zugetropft und die Lösung 2 h bei RT gerührt. Die Grignard-Reaktions-Lösung wurde dann zu einer Lösung von 4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**214**) (0.156 g, 0.517 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF langsam zugetropft und die Lösung 19 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen, die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1 – 2.3:1). 1-(Benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxybenzol (**226**) wurde als oranges Öl (0.106 g, 0.254 mmol, 50 %) erhalten. Daneben wurde 1-(Benzyloxy)-3,5-dimethoxybenzol (**227**) (0.0392 g, 0.161 mmol, 32 %) isoliert.



$R_f = 0.24$ (Hexan/EtOAc 4:1).

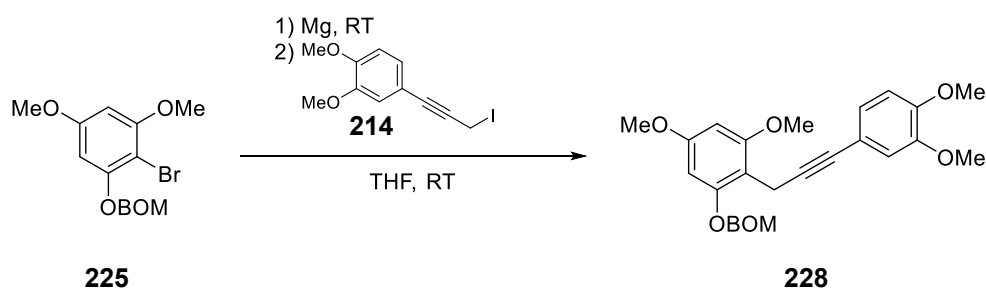
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 6.96 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 3.76 (s, 2H).



$R_f = 0.75$ (Hexan/EtOAc 4:1).

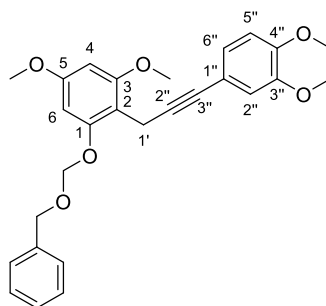
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.48 – 7.29 (m, 5H), 6.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.12 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.77 (s, 6H).

7.2.3.23 1-((Benzyloxy)methoxy)-2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxybenzol (**228**)



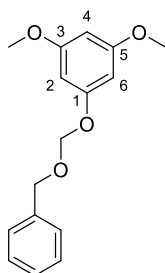
Die Synthese von 1-((Benzyloxy)methoxy)-2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxybenzol (**228**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* durchgeführt.^[115]

In einem ausgeheizten 25 mL Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.0627 g, 2.58 mmol, 5.4 eq) unter Stickstoff vorgelegt, die Apparatur evakuiert und die Magnesiumspäne im Vakuum ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 1.0 mL trockenem THF überschichtet, 1,2-Dibromethan (0.02 mL, 0.2 mmol, 0.5 eq) zugegeben und die Lösung zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 1-((Benzyloxy)methoxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (**225**) (0.162 g, 0.502 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF zugetropft und die Lösung 2 h bei RT gerührt (zwischenzeitlich wurden weitere 1.0 mL trockenes THF zugegeben). Die Grignard-Reaktions-Lösung wurde dann zu einer Lösung von 4-(3'-Iodprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (**214**) (0.156 g, 0.517 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF langsam zugetropft und die Lösung 21 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen, die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1 – 2.3:1). 1-((Benzyloxy)methoxy)-2-(3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxybenzol (**228**) wurde als gelbes Öl (0.0554 g, 0.124 mmol, 26 %) erhalten. Daneben wurde 1-((Benzyloxy)methoxy)-3,5-dimethoxybenzol (**229**) (0.0411 g, 0.168 mmol, 35 %) und 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) (0.0128 g, 0.0666 mmol, 13 %) isoliert.



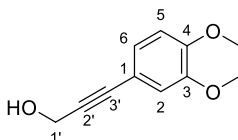
$R_f = 0.22$ (Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.36 – 7.27 (m, 4H), 6.93 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 2H).



$R_f = 0.86$ (Hexan/EtOAc 4:1).

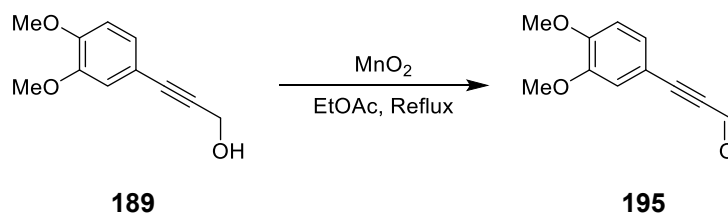
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.40 – 7.27 (m, 5H), 6.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.15 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.77 (s, 6H).



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.3.

7.2.3.24 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)propiolaldehyd (**195**)

7.2.3.24.1 MnO_2 als Oxidationsmittel

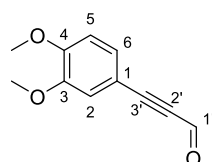


Die Synthese von 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)propiolaldehyd (**195**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SILVA *et al.* durchgeführt.^[187] Die Synthese von Mangan(IV)oxid wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von ATTENBURROW *et al.* durchgeführt.^[106]

Mangan(II)sulfat-Monohydrat (3.38 g, 20.0 mmol, 1.0 eq) wurde in 10.0 mL dest. Wasser gelöst, 4.7 mL 40%ige Natronlauge hinzugegeben und erwärmt. Kaliumpermanganat (3.86 g, 24.4 mmol, 1.2 eq) in 90.0 mL dest. Wasser wurde zur Lösung hinzugegeben und für 2 h auf 100 °C. Anschließend wurde noch 1 h bei RT gerührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt (über eine Fritte) und so lange gewaschen, bis das Waschwasser klar

war. Der erhaltene Feststoff wurde über Nacht bei 120 °C getrocknet. Mangan(IV)oxid wurde als brauner Feststoff (3.28 g, 37.7 mmol, 85 %) erhalten.

3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) (0.389 g, 2.02 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 5.0 mL trockenem Ethylacetat (über 4 Å Molekularsieb getrocknet) gelöst und Mangan(IV)oxid^z (vorher 2 d im Trockenschrank bei 110 °C getrocknet) (0.883 g, 10.2 mmol, 5.0 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben. Die Lösung wurde für 8 h zum Rückfluss erhitzt und anschließend erneut Mangan(IV)oxid^z (0.881 g, 10.1 mmol, 5.0 eq) zugegeben. 16 h 35 min wurde bei RT weiter gerührt und dann weiteres Mangan(IV)oxid^z (1.77 g, 20.3 mmol, 10 eq) sowie 5.0 mL trockenes Ethylacetat zugegeben und weitere 5 h 40 min zum Rückfluss erhitzt. 16 h 55 min wurde bei RT weitergerührt und am nächsten Tag frisches, selbst hergestelltes Mangan(IV)oxid (0.889 g, 10.2 mmol, 5.1 eq) zugegeben. Nach 4 h 50 min Erhitzen zum Rückfluss wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Mangan(IV)oxids abgebrochen und der Rückstand mit Ethylacetat und Dichlormethan gewaschen. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3.5:1). 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)propionaldehyd (**195**) wurde als gelber Feststoff (0.166 g, 0.873 mmol, 43 %) erhalten. Daneben konnte das Edukt 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) (0.156 g, 0.814 mmol, 40 %) wieder isoliert werden.



$R_f = 0.57$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

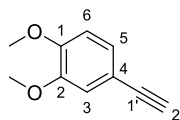
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 9.39 (brs, 1H), 7.26 – 7.30 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.85 – 6.91 (m, 1H), 3.93 (brs, 3H), 3.89 (brs, 3H).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 176.7, 152.3, 149.0, 128.0, 115.6, 111.3, 111.2, 96.7, 88.6, 56.13.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3770, 3629, 3548, 3283, 3185, 3120, 3082, 3006, 2963, 2937, 2912, 2841, 2739, 2656, 2601, 2544, 2486, 2424, 2384, 2348, 2304, 2277, 2182, 2093, 2035, 1916,

^z Sigma-Aldrich, „Mangan(IV)oxid, ReagentPlus®, 60-230 Mesh, >=99 %“.

1846, 1712, 1652, 1595, 1577, 1514, 1463, 1442, 1415, 1387, 1329, 1298, 1273, 1251, 1213, 1173, 1140, 1038, 1010, 910, 886, 856, 811, 764, 732, 703, 620, 599, 520

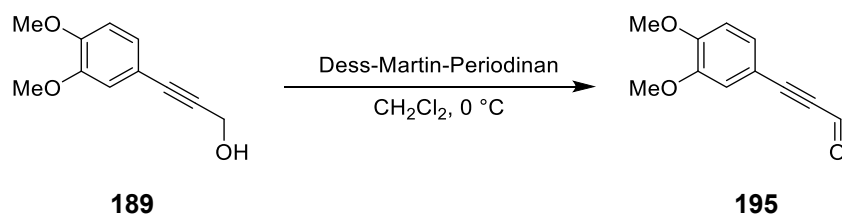


$R_f = 0.78$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.04 (dt, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

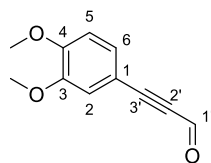
MS/EI(+): 162 (100) $[\text{M}^+]$.

7.2.3.24.2 Dess-Martin-Periodinan als Oxidationsmittel



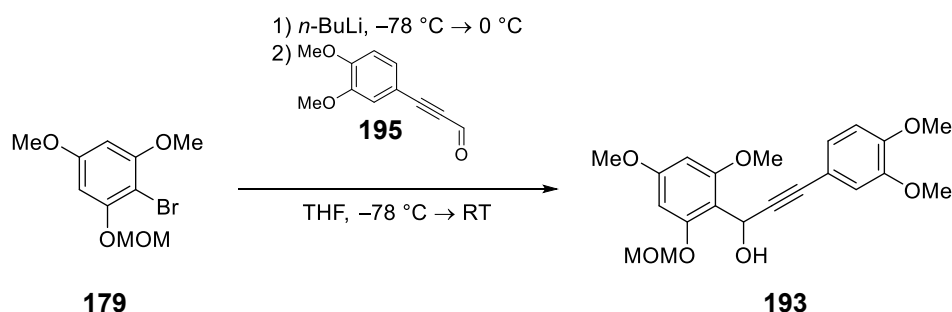
Die Synthese von 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)propiolaldehyd (**195**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von HASHIMOTO *et al.* durchgeführt.^[188]

3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**189**) (0.609 g, 3.17 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 11.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde Dess-Martin-Periodinan (1.34 g, 3.17 mmol, 1.0 eq) zugegeben und die Lösung 3 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 5.0 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung mit 0.5 g Natriumthiosulfat-Pentahydrat abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1). 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)propiolaldehyd (**195**) wurde als gelber Feststoff (0.478 g, 2.51 mmol, 79 %) erhalten.



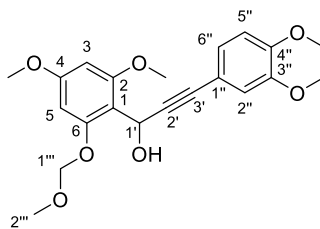
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.24.1.

7.2.3.25 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**)



Die Synthese von 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**179**) (1.37 g, 4.96 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 18.0 mL trockenem THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 3.27 mL, 5.23 mmol, 1.1 eq) langsam zugegeben und die Lösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)propionaldehyd (**195**), gelöst in 18.0 mL trockenem THF langsam zugetropft und über 19 h 25 min langsam auf RT auftauen gelassen. Die Reaktion wurde abgebrochen durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2.3:1 – 1.7:1). 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) wurde als gelbes Öl (1.66 g, 4.26 mmol, 86 %) erhalten.



$R_f = 0.14$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

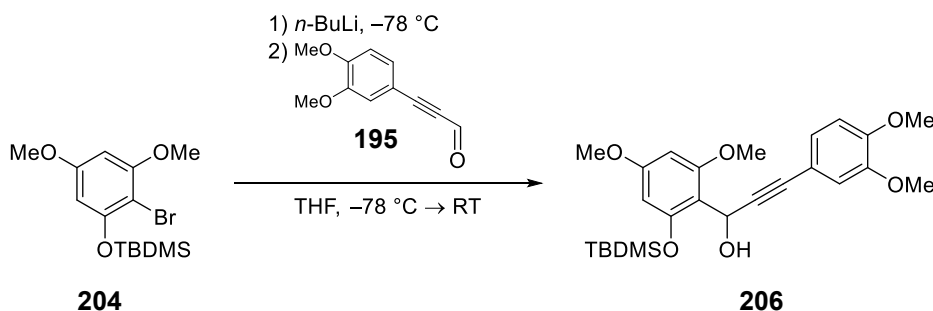
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.98 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 4H), 3.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 161.1, 158.4, 156.1, 149.3, 148.6, 125.0, 115.6, 114.6, 111.7, 111.0, 95.0, 93.9, 93.0, 89.0, 83.0, 57.0, 56.5, 56.1, 56.0, 55.6.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3545, 3001, 2957, 2938, 2910, 2837, 2588, 2252, 2219, 2182, 1607, 1517, 1464, 1408, 1322, 1294, 1265, 1243, 1209, 1146, 1113, 1072, 1023, 981, 948, 916, 855, 813, 764, 732, 648, 623, 563, 526.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_6$ [M-OH^-]: 371.1495; gefunden: 371.1489; $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NaO}_7$ [M+Na^+]: 411.1415; gefunden: 411.1414.

7.2.3.26 1'-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6-dimethoxyphenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**206**)



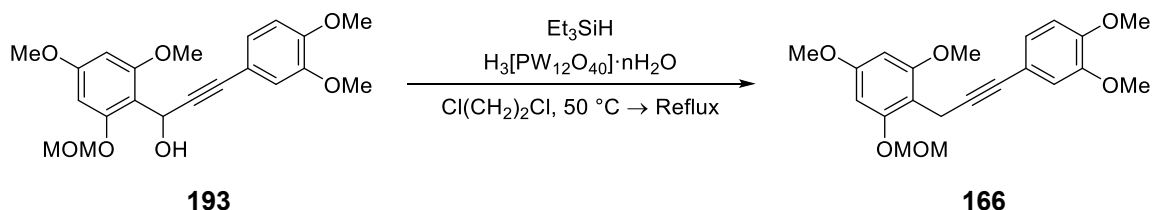
Die Synthese von 1'-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6-dimethoxyphenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**206**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

(2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**204**) (0.315 g, 0.906 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 4.0 mL trockenem THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.59 mL, 0.94 mmol, 1.0 eq) zugegeben und

die Lösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 3'-(3,4-Dimethoxyphenyl)propionaldehyd (**195**) (0.171 g, 0.899 mmol, 1.0 eq) wurde zugegeben und die Reaktionslösung über 24 h 20 min langsam auf RT aufwärmen gelassen. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1 – 2.3:1). 1'-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4,6-dimethoxyphenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**206**) konnte mittels ^1H -NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden.

7.2.3.27 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**)

7.2.3.27.1 Reduktion mit $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ und Triethylsilan

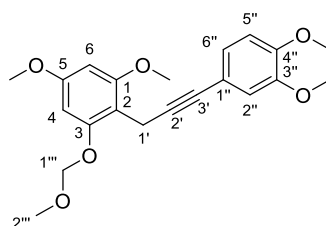


Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von AKAI *et al.* durchgeführt.^[108]

1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) (0.220 g, 0.541 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 2.2 mL trockenem 1,2-Dichlorethan^{aa} gelöst und $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (0.0165 g, 0.00569 mmol, 0.011 eq) sowie Et_3SiH (0.10 mL, 0.63 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden erneut $\text{H}_3[\text{PW}_{12}\text{O}_{40}] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (0.0173 g, 0.00597 mmol, 0.011 eq) sowie Et_3SiH (0.10 mL, 0.63 mmol, 1.2 eq) zugegeben und die Lösung weitere 1 h 45 min bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde die Lösung zuerst für 50 min bei $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ und dann 17 h 30 min bei RT gerührt. Dann wurden 2.2 mL trockenes 1,2-Dichlorethan^{aa} zugegeben und die Lösung für weitere 2 h bei $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösung wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und die Reaktion durch

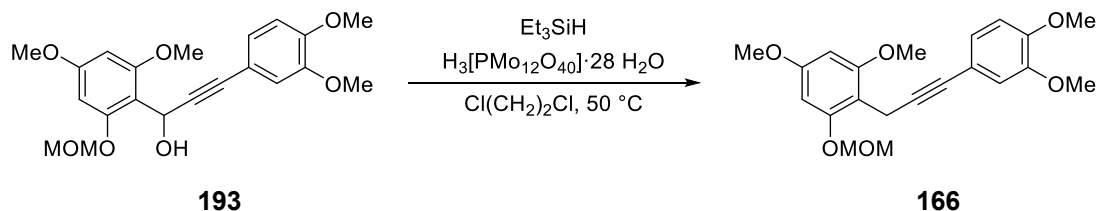
^{aa} 1,2-Dichlorethan über basisches Aluminiumoxid, Brockmannstufe I, filtriert.

Zugabe von 5.0 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert,^{bb} die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, über Celite[®] filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde als gelbes Öl (0.0175 g, 0.0470 mmol, 8.7 %) erhalten.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.19.2.

7.2.3.27.2 Reduktion mit $\text{H}_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 28 \text{H}_2\text{O}$ und Triethylsilan

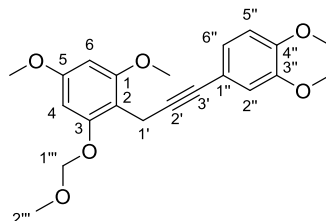


Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von AKAI *et al.* durchgeführt.^[108]

1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) (0.194 g, 0.500 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.0 mL trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst und $\text{H}_3[\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}] \cdot 28 \text{H}_2\text{O}$ (0.0125 g, 0.00537 mmol, 0.011 eq) sowie Et_3SiH (0.12 mL, 0.75 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Nach 6 h Rühren bei 50 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von 5.0 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische

^{bb} Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung zur besseren Phasentrennung.

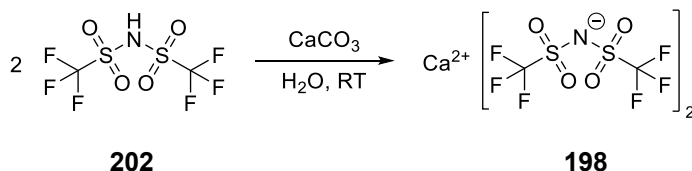
Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:1 – 1:5:1 – 0:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)-benzol (**166**) wurde als gelbes Öl (0.0264 g, 0.0709 mmol, 14 %) erhalten.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.19.2.

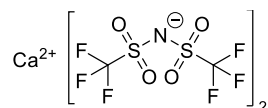
7.2.3.27.3 Reduktion mit Tetra-*n*-butylammoniumhexafluorophosphat (**199**), Calcium(II)bis(trifluormethansulfonimid (**198**) und Triethylsilan

7.2.3.27.3.1 Calcium(II)bis(trifluormethansulfonimid) (**198**)



Die Synthese von Calcium(II)bis(trifluormethan)sulfonimid (**198**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von FUCHTER *et al.* durchgeführt.^[110]

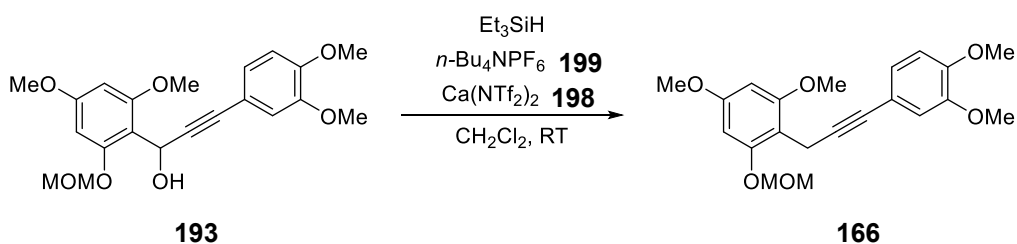
Calciumcarbonat (0.0889 g, 0.882 mmol, 1.0 eq) wurde in 5.0 mL dest. Wasser suspendiert, Bis(trifluormethan)sulfonimid (**202**) (0.507 g, 1.80 mmol, 2.1 eq) hinzugegeben und die Lösung 22 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der erhaltene farblose Rückstand in Diethylether gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, erneut in Diethylether gelöst, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene farblose Feststoff wurde über Nacht unter vermindertem Druck getrocknet. Calcium(II)bis(trifluormethan)sulfonimid (**198**) wurde als farbloser Feststoff (0.353 g, 0.588 mmol, 63 %) erhalten.



^{13}C -NMR (75 MHz, CD_3OD): δ_{H} [ppm] = 127.5, 123.3, 119.0, 114.8.

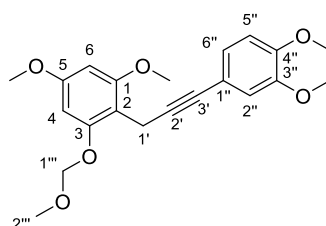
^{19}F -NMR (282 MHz, CD_3OD): δ_{H} [ppm] = -82.24 (d, J = 1.3 Hz).

7.2.3.27.3.2 Reduktion mit $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ (**199**), $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (**198**) und Triethylsilan



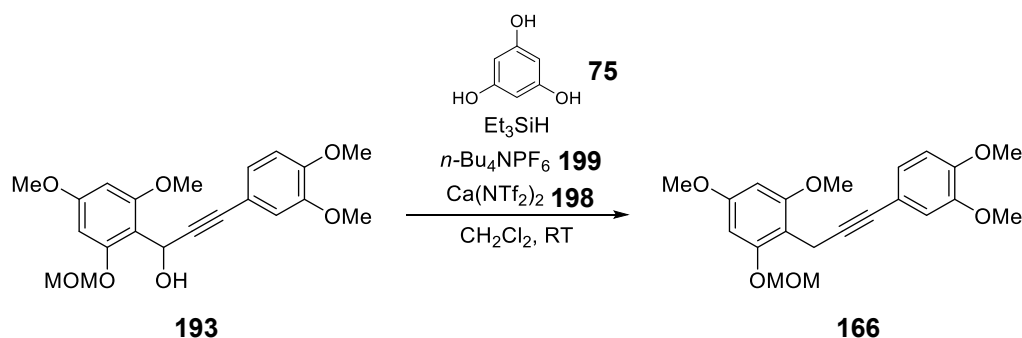
Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von NIGGEMANN *et al.* durchgeführt.^[107]

1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) (0.186 g, 0.479 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 1.5 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Et_3SiH (0.23 mL, 1.4 mmol, 3.0 eq), $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ (**199**) (0.0147 g, 0.0245 mmol, 0.051 eq) sowie $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (**198**) (9.3 mg, 0.024 mmol, 0.050 eq) wurden im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben und die Reaktion nach 1 h 30 min durch Zugabe von 5.0 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/ EtOAc 3:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde als gelbes Öl (0.037 g, 0.099 mmol, 21 %) erhalten.



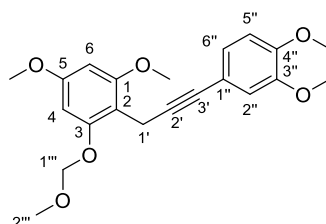
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.19.2.

7.2.3.27.3.3 Reduktion mit *n*-Bu₄NPF₆, Ca(NTf₂)₂, Triethylsilan und Phloroglucinol

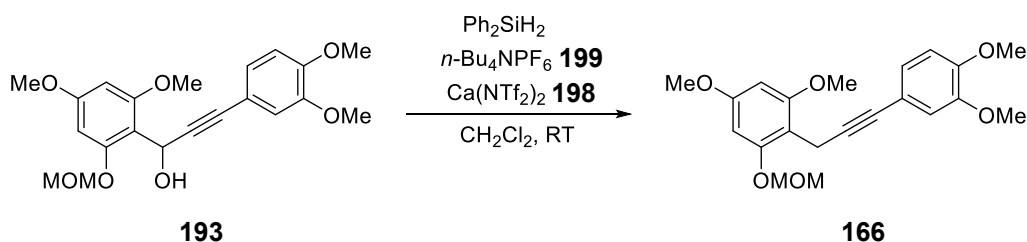


Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von NIGGEMANN *et al.* durchgeführt.^[107]

1'-((2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**193**) (0.105 g, 0.270 mmol, 1.0 eq) wurde in 1.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Phloroglucinol (**75**) (0.0919 g, 0.729 mmol, 2.7 eq), Et₃SiH (0.13 mL, 0.82 mmol, 3.0 eq), *n*-Bu₄NPF₆ (**199**) (5.4 mg, 0.014 mmol, 0.052 eq) sowie Ca(NTf₂)₂ (**198**) (8.5 mg, 0.014 mmol, 0.053 eq) wurden zugegeben und die Reaktion nach 1 h 40 min durch Zugabe von 5.0 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde als gelbes Öl (9.5 mg, 0.026 mmol, 9.5 %) erhalten.

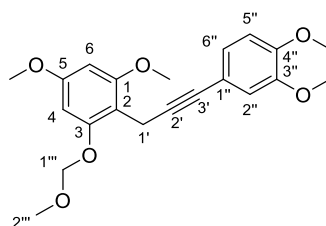


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.19.2.

7.2.3.27.3.4 Reduktion mit *n*-Bu₄NPF₆, Ca(NTf₂)₂ und Diphenylsilan

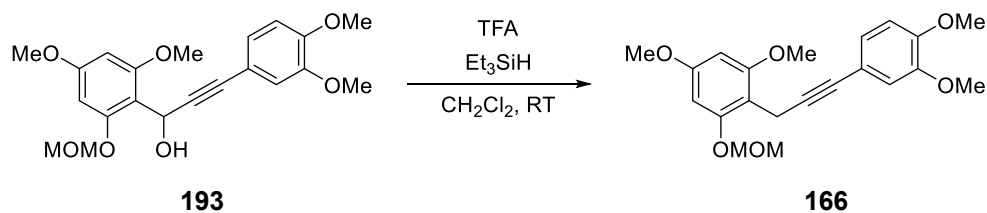
Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von NIGGEMANN *et al.* durchgeführt.^[107]

1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) (0.0552 g, 0.142 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 1.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und Ph₂SiH₂ (0.04 mL, 0.2 mmol, 1.5 eq), *n*-Bu₄NPF₆ (**199**) (6.5 mg, 0.017 mmol, 0.12 eq) sowie Ca(NTf₂)₂ (**198**) (6.4 mg, 0.011 mmol, 0.075 eq) wurden zugegeben. Die Reaktion wurde nach 19 h durch Zugabe von 5.0 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2.3:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) konnte nur in Spuren erhalten werden.



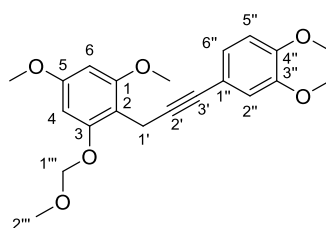
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.19.2.

7.2.3.27.4 Reduktion mit Trifluoressigsäure und Triethylsilan



Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von CURRAN *et al.* durchgeführt.^[111]

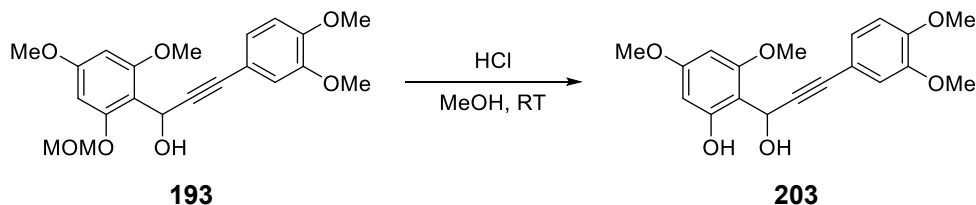
1'-((2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)prop-2'-yn-1'-yl)-3,4-dimethoxybenzol (**193**) (0.200 g, 0.514 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 6.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und Et₃SiH (0.17 mL, 1.1 mmol, 2.1 eq) sowie TFA (0.36 mL, 4.7 mmol, 9.0 eq) zugegeben. Der Abbruch der Reaktion erfolgte nach 2 h 10 min durch Zugabe von 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 3:1 – 1:19). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) konnte nicht isoliert werden.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.19.2.

7.2.3.28 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)-1'-hydroxyprop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**203**)

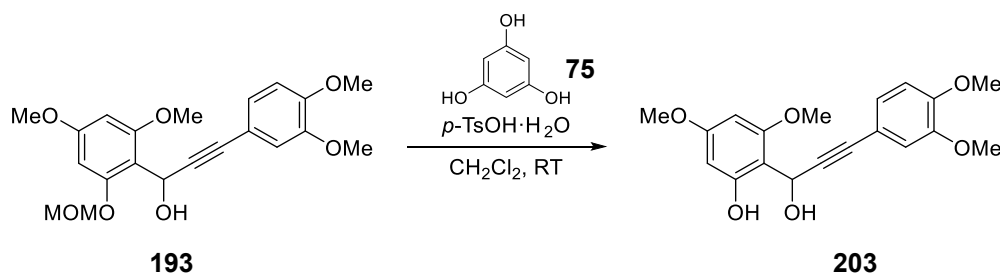
7.2.3.28.1 Entschützung mit 2 M Salzsäure



Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)-1'-hydroxyprop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**203**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SPRING *et al.* durchgeführt.^[112]

1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) (0.113 g, 0.291 mmol, 1.0 eq) wurde in 8 mL Methanol gelöst 2 M HCl (2.4 mL, 4.8 mmol, 17 eq) tropfenweise über 35 min zugegeben. Bei der Zugabe des ersten Tropfens Salzsäure färbte sich die zuvor farblose Lösung schlagartig tiefviolett-braun. Nach 1 h wurde die Reaktion durch Einengen des Lösungsmittels abgebrochen und durch Zugabe von 30 mL Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde dreimal mit dest. Wasser extrahiert sowie zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine weitere Aufreinigung fand nicht statt. Am intensivsten war eine Bande auf der DC Basislinie, sodass vermutet wird, dass sich der Propargylalkohol **193/203** unter den gewählten sauren Bedingungen zersetzte.

7.2.3.28.2 Entschützung mit *para*-Toluolsulfonsäure und Phloroglucinol (75)

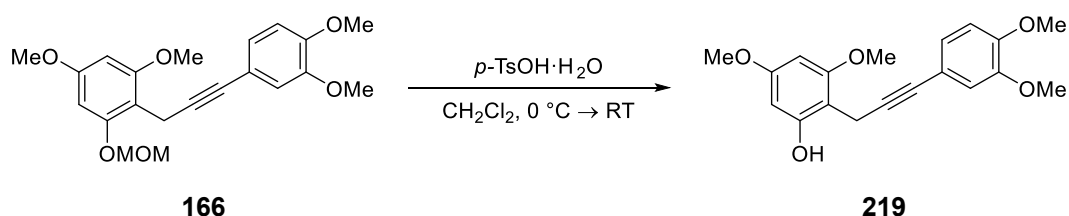


Die Synthese von 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)-1'-hydroxyprop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**203**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) (0.109 g, 0.280 mmol, 1.0 eq) wurde in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst und Phloroglucinol (**75**) (0.112 g, 0.887 mmol, 3.2 eq) sowie *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.271 g, 1.43 g, 5.0 eq) zugegeben. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 20 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2.3:1 – 0:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)-1'-hydroxyprop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**203**) konnte nicht isoliert werden.

7.2.3.29 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (219)

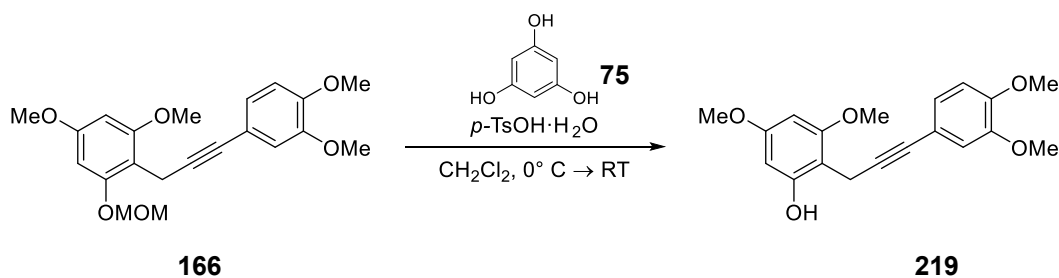
7.2.3.29.1 Entschützung mit *para*-Toluolsulfonsäure



Die Synthese 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) (0.0492 g, 0.132 mmol, 1.0 eq) wurde in 9.5 mL Dichlormethan gelöst, auf 0 °C abgekühlt und *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.0631 g, 0.332 g, 2.5 eq) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktion nach 22 h 30 min durch Zugabe von 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1:1 – 0.43:1 – 0.25:1 + 0.5 % Methanol). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) konnte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden.

7.2.3.29.2 Entschützung mit *para*-Toluolsulfonsäure und Phloroglucinol (**75**)



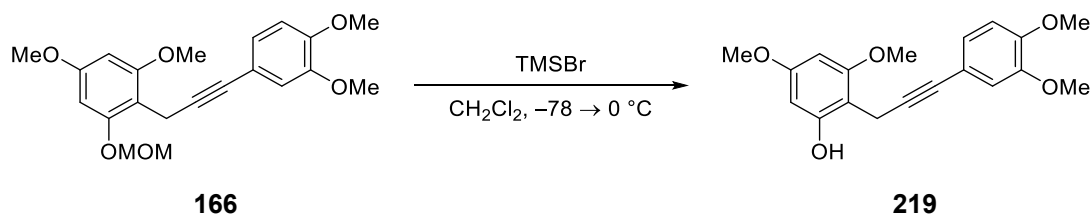
Die Synthese 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) (0.0408 g, 0.110 mmol, 1.0 eq) wurde in 8.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst, auf 0 °C abgekühlt und Phloroglucinol (**75**) (0.0418 g, 0.332 mmol, 3.0 eq) sowie *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.0474 g, 0.249 g, 2.3 eq) zugegeben. Nach 27 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert,^{cc} die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 1.5:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-

^{cc} Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung zur besseren Phasentrennung.

yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) konnte mittels ^1H -NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden.

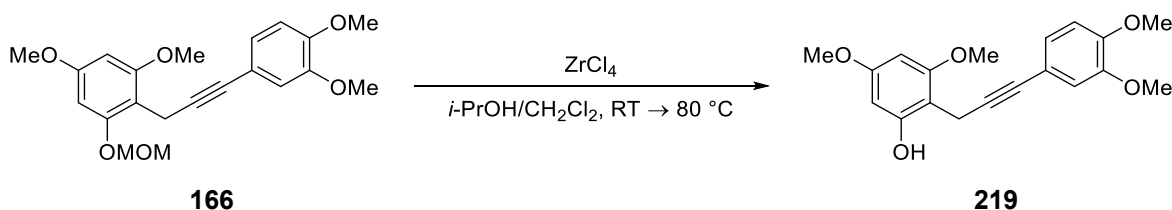
7.2.3.29.3 Entschützung mit TMS-Bromid



Die Synthese 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[119]

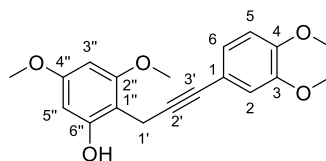
2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) (0.0345 g, 0.0926 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 6.5 mL trockenem Dichlormethan gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und TMS-Bromid (0.06 mL, 0.5 mmol, 5.1 eq) zugegeben. Das Trockeneis/Acton-Kältebad wurde durch ein Eisbad ersetzt und die Reaktion nach 4 h 30 min durch Zugabe von 6 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) (Hexan/EtOAc 1.5:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) konnte mittels ^1H -NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden.

7.2.3.29.1 Entschützung mit Zirkonium(IV)chloride



Die Synthese 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SHARMA *et al.* durchgeführt.^[120]

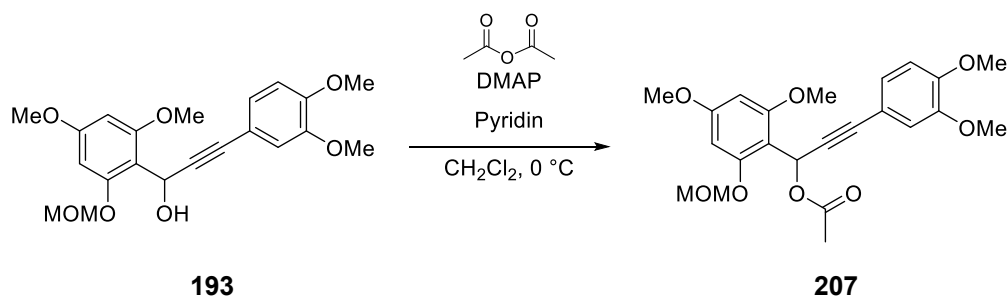
2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) (0.0527 g, 0.142 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 1.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst. Anschließend wurden trockenes 1.0 mL *iso*-Propanol und Zirkonium(IV)chloride (0.0160 g, 0.0687 mmol, 0.49 eq) hinzugegeben und die Lösung auf 50 °C erwärmt. Nach 1 h wurde die Temperatur auf 60 °C erhöht und weitere 5 h gerührt. Für 16 h 25 min wurde die Lösung bei RT gerührt und danach für weitere 9 h auf 80 °C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde durch Zugabe von 10 mL EtOAc verdünnt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Toluol/Aceton 9:1). 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (**219**) wurde in stark verunreinigter Form (0.0235 g, ~25 %) erhalten.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.3.20.

7.2.3.30 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl-acetat (**207**)

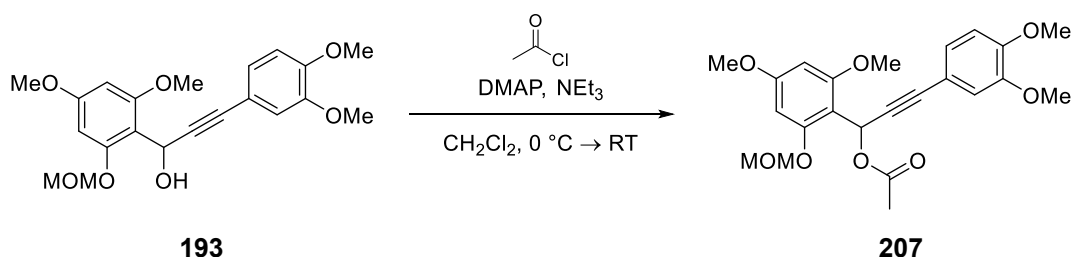
7.2.3.30.1 Essigsäureanhydrid, DMAP



Die Synthese von 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl-acetat (**207**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von YOSHIDA *et al.* durchgeführt.^[189]

1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) (0.209 g, 0.538 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 2.6 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach 5 min wurden trockenes Pyridin (0.30 mL, 3.7 mmol, 6.9 eq), DMAP (0.0514 g, 0.421 mmol, 0.78 eq) und Essigsäureanhydrid (0.07 mL, 0.7 mmol, 1.4 eq) hinzugegeben und die Lösung 2 h bei 0 °C weitergerührt. Die Reaktion wurde abgebrochen durch Zugabe von 6 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2.3:1 – 0.7:1). 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl-acetat (**207**) konnte nicht isoliert werden.

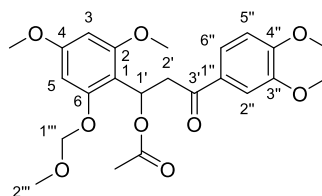
7.2.3.30.2 Acetylchlorid, DMAP



Die Synthese von 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl-acetat (**207**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von VAN DER EYCKEN *et al.* durchgeführt.^[190]

1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (**193**) (0.209 g, 0.538 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 4.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nach 10 min wurden trockenes Triethylamin (0.17 mL, 1.2 mmol 3.1 eq) und DMAP (5.0 mg, 0.041 mmol, 0.10 eq) sowie 5 min später Acetylchlorid (0.05 mL, 0.7 mmol, 1.8 eq) zugegeben. Die Reaktion wurde auf RT aufwärmen gelassen und 20 h weitergerührt. Dann wurde die Lösung erneut auf 0 °C abgekühlt und trockenes Triethylamin (0.09 mL, 0.7 mmol 1.6 eq) und DMAP (2.5 mg, 0.021 mmol, 0.040 eq) sowie 5 min später Acetylchlorid (0.03 mL, 0.4 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Nach 4 h Rühren bei RT wurde die Lösung für 2 h 30 min auf 40 °C sowie 50 min auf 50 °C erwärmt und über 63 h bei RT weitergerührt. Die Reaktion wurde

abgebrochen durch Zugabe von 5 mL dest. Wasser. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) (Hexan/EtOAc 2.3:1 – 0.7:1). 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl-acetat (**207**) konnte nicht isoliert werden. Stattdessen konnte 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)-3'-oxopropyl-acetat (**211**) (0.0676 g, 0.151 mmol, 38 %) als gelbes Öl isoliert werden.



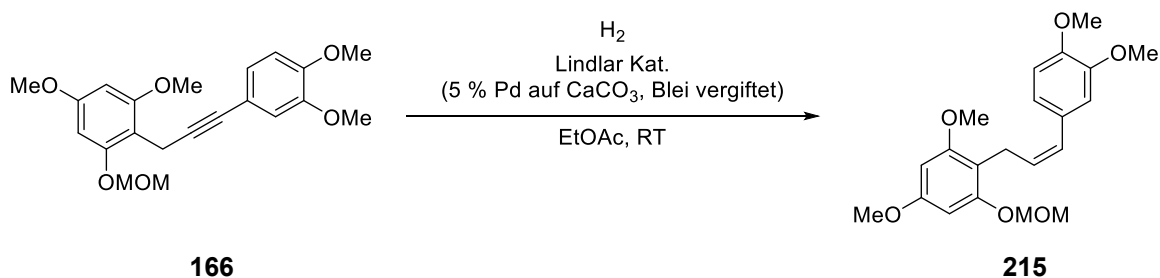
$R_f = 0.36$ (Hexan/EtOAc 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.92 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.22 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.96 (dd, $J = 8.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.30 (dd, $J = 16.1, 8.5$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 16.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 207.2, 160.3, 158.6, 156.6, 148.8, 148.5, 124.7, 116.6, 114.5, 110.9, 110.4, 95.0, 93.9, 92.9, 90.1, 79.2, 56.3, 56.0, 55.9, 55.4, 48.2, 30.3, 22.6.

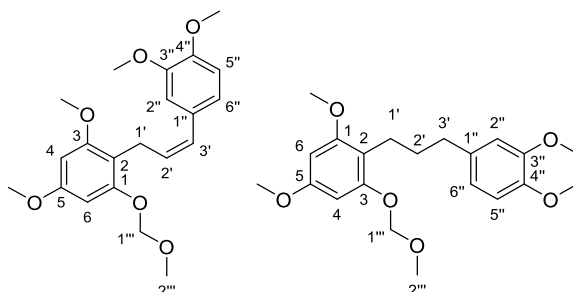
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3408, 3080, 3054, 3001, 2959, 2938, 2908, 2838, 2583, 2351, 2253, 2064, 1929, 1715, 1606, 1514, 1496, 1455, 1426, 1409, 1359, 1319, 1288, 1265, 1242, 1210, 1150, 1113, 1072, 1023, 949, 914, 855, 814, 763, 735, 647, 634, 623, 576, 540, 509.

7.2.3.31 (Z)-2'-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)allyl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (215)



Die Synthese von (Z)-2'-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)allyl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**215**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**166**) (0.0231 g, 0.0620 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff und Lichtausschluss in 1.5 mL trockenem Ethylacetat (über 4 Å Molekularsieb gelagert) gelöst und Lindlar-Katalysator (5 Gew.-% Palladium auf Calciumcarbonat, Blei-vergiftet, 4.3 mg, 0.0020 mmol, 0.033 eq) im Stickstoff-Gegenstrom hinzugegeben. Der Kolben wurde mit Wasserstoff gespült und die Lösung 25 h unter Wasserstoffatmosphäre bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch das Abfiltrieren des Katalysators beendet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1). Erhalten wurde ein verunreinigtes Gemisch aus (Z)-2'-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)allyl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**215**) und 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)propyl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**216**) (15.0 mg).

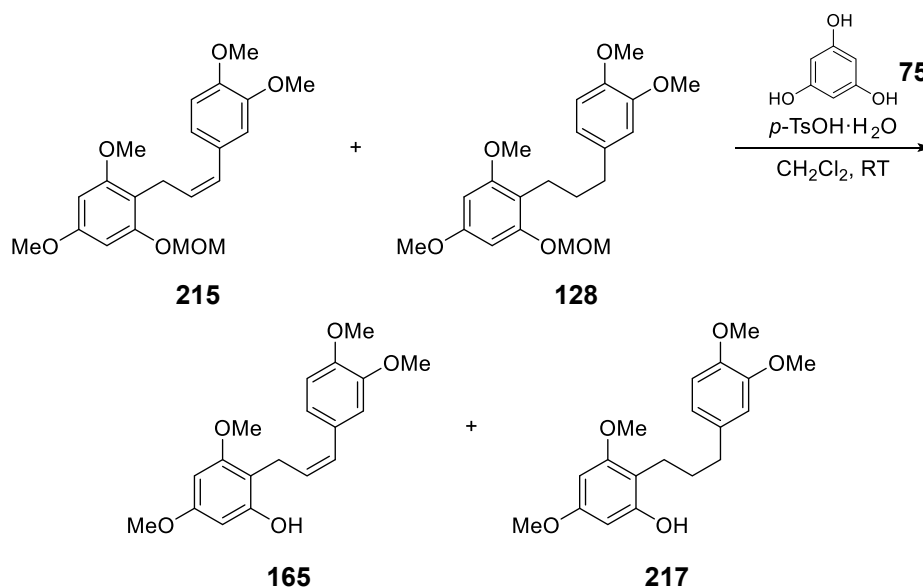


$R_f = 0.47$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) des Rohproduktes siehe Abbildung 19.

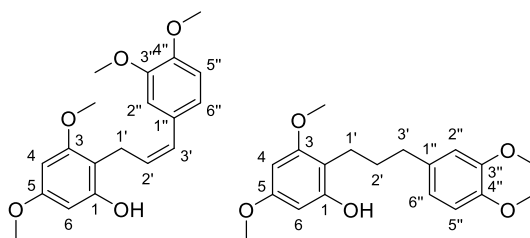
MS/ESI (+) der isolierten Hauptfraktion der ersten säulenchromatographischen Aufreinigung siehe Abbildung 18.

7.2.3.32 (Z)-2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)allyl)-3,5-dimethoxyphenol (**165**)

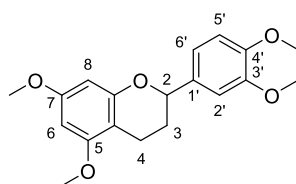


Die Synthese von (Z)-2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)allyl)-3,5-dimethoxyphenol (**165**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI durchgeführt.^[1]

Ein Gemisch aus (Z)-2'-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)allyl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**215**) und 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)propyl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (**216**) (0.0126 g) wurde unter Lichtausschluss in 3.0 mL Dichlormethan gelöst, Phloroglucinol (**75**) (0.0.1478 g, 0.117 mmol) sowie *para*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat (0.147 g, 0.773 mmol) zugegeben und die Suspension 33 h bei RT gerührt. Die Reaktion wurde abgebrochen durch Zugabe von 4 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4.6:1 – 2.3:1). Erhalten wurde ein Gemisch aus (Z)-2'-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)allyl)-3,5-dimethoxyphenol (**165**) und 2'-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)propyl)-3,5-dimethoxyphenol (**217**) sowie als Nebenprodukt 2-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethoxychroman (**218**). Die spektroskopischen Daten für 2-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-5,7-dimethoxychroman (**218**) stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[118]



$R_f = 0.53$ (Hexan/EtOAc 1.5:1).

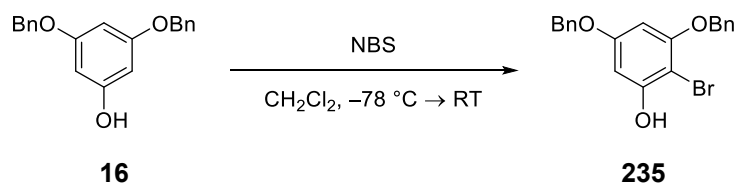


$R_f = 0.76$ (Hexan/EtOAc 1.5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 6.93 – 7.02 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 10.5, 2.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.78 (ddd, $J = 16.8, 5.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 16.9, 11.3, 6.2$ Hz, 1H), 2.10 – 2.27 (m, 1H), 1.91 – 2.10 (m, 1H).

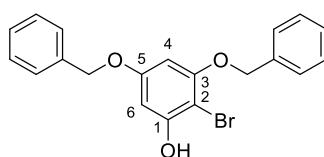
7.2.4 Neue Syntheseroute für Epicatechin-Derivate

7.2.4.1 3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenol (**235**)



Die Synthese von 3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenol (**235**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von STOLTZ *et al.* durchgeführt.^[89]

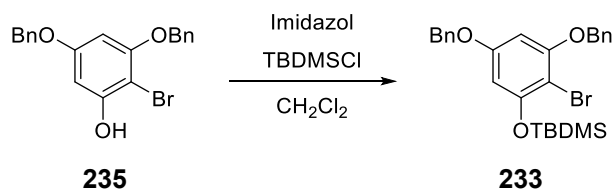
3,5-Bis(benzyloxy)phenol (**16**) (1.00 g, 3.26 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 65 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *N*-Bromsuccinimid (0.581 g, 3.26 mmol, 1.0 eq) wurde im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben und die Lösung über 21 h im Trockeneis/Acton-Kältebad auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ auftauen gelassen. Durch Zugabe von 25 mL 10%iger Kaliumcarbonat-Lösung wurde die Reaktion abgebrochen und mit 50 mL dest. Wasser weiter verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 10:1). 3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenol (**235**) wurde als farbloser Feststoff (0.982 g, 2.55 mmol, 78 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[89]



$R_f = 0.46$ (Hexan/EtOAc 4:1).

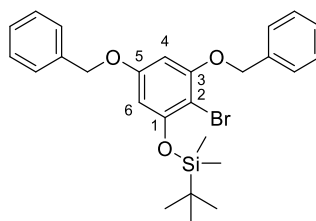
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.50 – 7.28 (m, 10H), 6.36 (t, $J = 2.2\text{ Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J = 2.5\text{ Hz}$, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.00 (s, 2H).

7.2.4.2 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**233**)



Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**233**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von ANDERSEN *et al.* durchgeführt.^[186]

3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenol (**235**) (1.18 g, 3.07 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 22 mL trockenem Dichlormethan gelöst, anschließend *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.923 g, 6.12 mmol, 2.0 eq) sowie Imidazol (0.835 g, 12.3 mmol, 4.0 eq) im Stickstoff-Gegenstrom hinzugegeben. Nach 24 h 35 min Rühren bei RT wurde die Lösung mit weiteren 10 mL Dichlormethan verdünnt und die Reaktion durch Zugabe von 30 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 49:1). (3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**233**) wurde als farbloses Öl (1.25 g, 2.50 mmol, 81 %) erhalten.



$R_f = 0.34$ (Hexan/EtOAc 49:1).

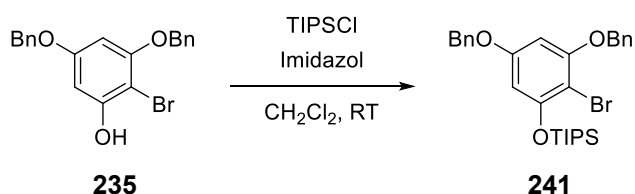
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.50 – 7.27 (m, 10H), 6.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 2.7, 0.6$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.22 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 158.9, 156.8, 154.3, 136.7, 136.7, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0, 127.5, 127.1, 100.1, 97.5, 95.6, 71.0, 70.4, 25.9, 18.5, –4.1.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3090, 3065, 3033, 2953, 2929, 2885, 2858, 2249, 1950, 1808, 1583, 1497, 1455, 1433, 1390, 1374, 1310, 1254, 1226, 1163, 1113, 1029, 1005, 940, 909, 836, 782, 735, 696, 627.

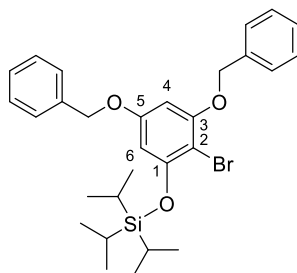
HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₆H₃₂BrO₃Si [M+H⁺]: 499.1299; gefunden: 499.1298.

7.2.4.3 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)triisopropylsilan (**241**)



(3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)triisopropylsilan (**241**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von ANDERSEN *et al.* durchgeführt.^[186]

3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenol (**235**)^{dd} (0.699 g, 1.81 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in trockenem 15 mL Dichlormethan gelöst, anschließend Triisopropylsilylchlorid (0.75 mL, 3.5 mmol, 1.9 eq) sowie Imidazol (0.555 g, 8.15 mmol, 4.5 eq) im Stickstoff-Gegenstrom hinzugegeben. Nach 14 h 30 min Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von 15 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 49:1). (3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)triisopropylsilan (**241**) wurde als farbloses Öl (1.64 g, 2.50 mmol, 90 %) erhalten.

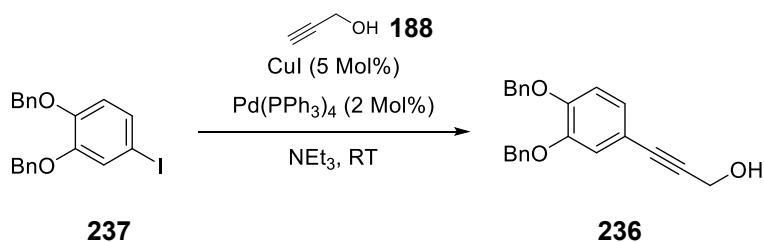


^{dd} Eingesetzt wurde ein Gemisch aus 3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenol (**235**) und dem Regioisomer 3,5-Bis(benzyloxy)-4-bromphenol. Die Angaben beziehen sich auf 3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenol (**235**).

$R_f = 0.35$ (Hexan/EtOAc 49:1).

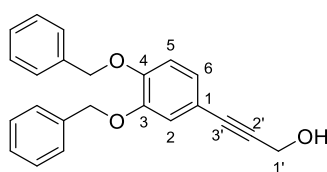
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.43 – 7.27 (m, 8H), 6.28 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 1.31 – 1.16 (m, 3H), 1.14 – 1.01 (m, 18H).

7.2.4.4 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-ol (**236**)



Die Synthese von 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-ol (**236**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von BALAMURUGAN *et al.* durchgeführt.^[103]

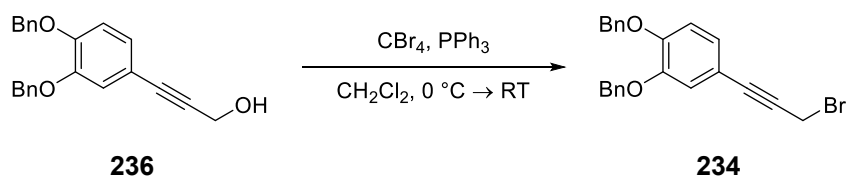
Durch eine Lösung von 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) (0.937 g, 2.25 mmol, 1.0 eq) in 8.0 mL trockenem Triethylamin wurde Stickstoff geleitet und die Lösung 15 min im Ultraschallbad entgast. Anschließend wurden Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0.0554 g, 0.0479 mmol, 0.021 eq) sowie Kupfer(I)iodid (0.0228 g, 0.120 mmol, 0.053 eq) im Stickstoff-Gegenstrom hinzugegeben und die Lösung weitere 30 min im Ultraschallbad entgast. Nach der Zugabe von Propargylalkohol (0.15 mL, 2.6 mmol, 1.1 eq) wurde die Lösung weitere 20 min im Ultraschallbad und anschließend bei RT weiter gerührt. Nach 4 h wurden weitere 8.0 mL Triethylamin zugegeben. Der Abbruch der Reaktion erfolgte nach weiteren 1 h 30 min Rühren durch Abfiltrieren des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 2.3:1). 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-ol (**236**) wurde als gelber Feststoff (0.632 g, 1.83 mmol, 82 %) erhalten.



$R_f = 0.33$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

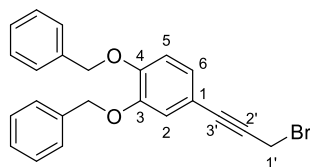
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.47 – 7.27 (m, 10H), 7.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.72 (t, J = 6.1 Hz, 1H).

7.2.4.5 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-bromid (**234**)



Die Synthese von 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-bromid (**234**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SNYDER *et al.* durchgeführt.^[179]

3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-ol (**236**) (0.584 g, 1.70 mmol, 1.0 eq) wurde in 8.3 mL trockenem Dichlormethan gelöst, Tetrabrommethan (0.569 g, 1.72 mmol, 1.0 eq) zugegeben und die Lösung auch 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde Triphenylphosphan (0.453 g, 1.73 mmol, 1.0 eq) zugegeben, das Eisbad nach 5 min entfernt und die Lösung 21 h 25 min bei RT gerührt. Abgebrochen wurde die Reaktion durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-bromid (**234**) wurde als hellgelber Feststoff (0.595 g, 1.46 mmol, 86 %) erhalten.

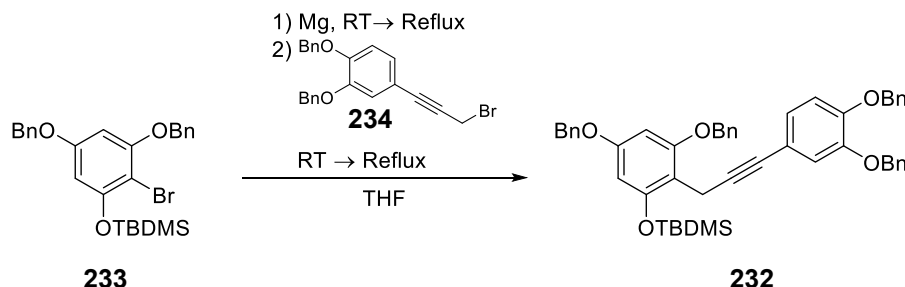


R_f = 0.29 (Hexan/EtOAc 19:1); 0.72 (Hexan/EtOAc 2.3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.50 – 7.28 (m, 10H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.15 (s, 2H).

7.2.4.6 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**232**)

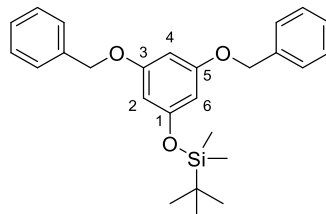
7.2.4.6.1 Halogen-Metall-Austausch mittels Grignard-Reaktion



Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**232**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* durchgeführt.^[115]

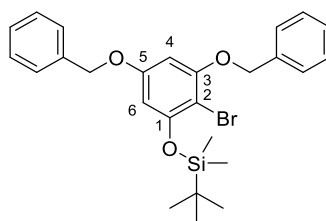
In einem ausgeheizten 50 mL Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.0379 g, 1.56 mmol, 1.56 eq) unter Stickstoff vorgelegt, die Apparatur evakuiert und die Magnesiumspäne im Vakuum ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 1.5 mL trockenem THF überschichtet, 1,2-Dibromethan (0.05 mL, 0.6 mmol, 1.9 eq) zugegeben und die Lösung zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde über 10 min (3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**233**) (0.155 g, 0.310 mmol, 1.0 eq) in 1.5 mL trockenem THF zugetropft. Die Lösung wurde 1 h bei RT gerührt und 3 h 40 min. Danach wurde die Grignard-Reaktions-Lösung zu einer Lösung von 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-bromid (**234**) (0.123 g, 0.303 mmol, 0.98 eq) in 3.0 mL trockenem THF langsam zugetropft und 15 h 30 min bei RT gerührt sowie für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Durch Zugabe von Deuteriumoxid (0.2 mL, 11 mmol, 36 eq) sowie von 5.0 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung nach 5 min erfolgte der Abbruch der Reaktion. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 99:1 – 9:1). (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)-dimethylsilan (**232**) konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurden verunreinigt (3,5-Bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**240**) (0.0149 g, 0.354 mmol, 10 %), (3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**233**) (0.0518 g,

0.104 mmol, 33 %) und 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-bromid (**234**) (0.0324 g, 0.0796 mmol, 26 %) erhalten.

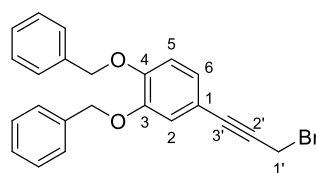


$R_f = 0.76$ (Hexan/EtOAc 9:1).

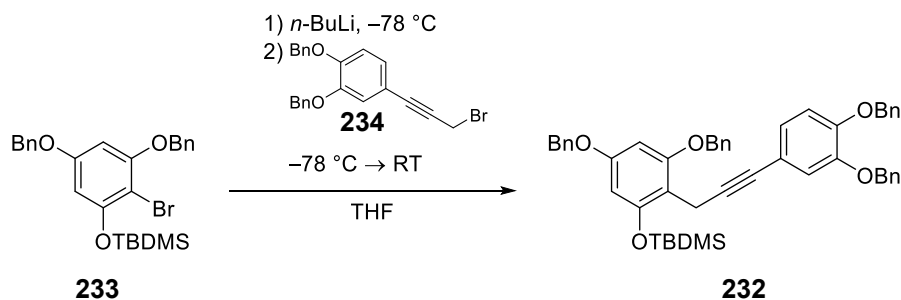
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.49 – 7.28 (m, 10H), 6.29 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.00 (s, 4H), 0.96 (s, 9H), 0.16 (s, 6H).



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.2.

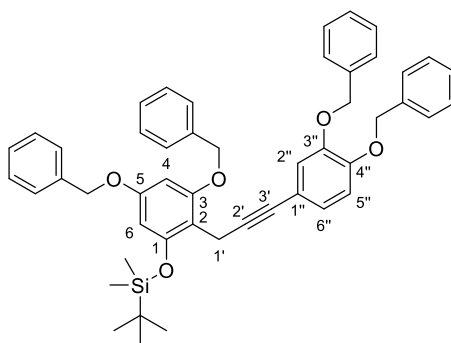


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.5.

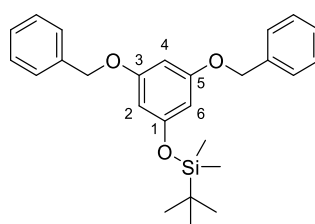
7.2.4.6.2 Halogen-Metall-Austausch mittels *n*-BuLi

Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**232**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

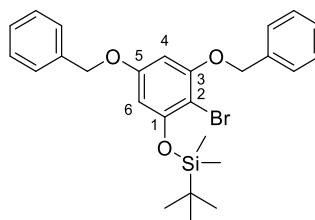
(3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromophenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**233**) (0.0866 g, 0.173 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 2.0 mL trockenem THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.55 M in Hexan, 0.11 mL, 0.17 mmol, 0.99 eq) zugegeben und die Lösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-bromid (**234**) (0.0706 g, 0.173 mmol, 1.0 eq) in 1.0 mL trockenem THF wurde langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 1 h 20 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann schrittweise über 2 d auf RT erwärmt. Durch Zugabe von Deuteriumoxid (0.3 mL, 17 mmol, 96 eq) sowie von 5.0 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung nach 40 min erfolgte der Abbruch der Reaktion. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 9:1). (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**232**) wurde in verunreinigter Form (0.0168 g, 0.0200 mmol, 12 %) erhalten. Daneben wurden (3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromophenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**233**) (0.0107 g, 0.0254 mmol, 15 %) und 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-bromid (**234**) (0.0151 g, 0.0370 mmol, 22 %) erhalten.



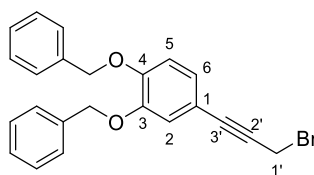
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.23.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.6.1.

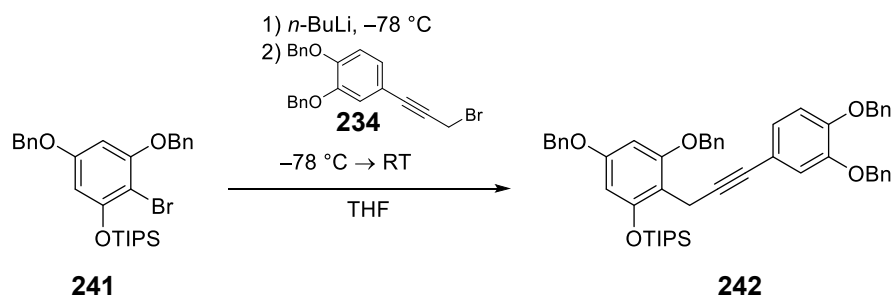


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.2.



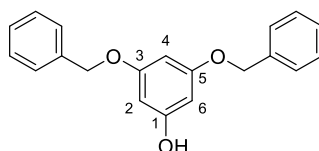
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.5.

7.2.4.7 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)triisopropylsilan (**242**)



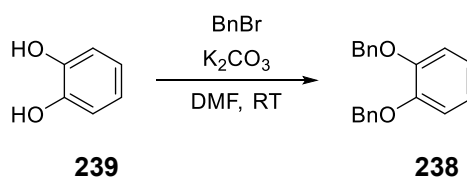
Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)triisopropylsilan (**242**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

(3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromophenoxy)triisopropylsilan (**241**) (0.108 g, 0.199 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 2.0 mL trockenem THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.55 M in Hexan, 0.13 mL, 0.10 mmol, 1.0 eq) zugegeben und die Lösung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 3'-(3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-bromid (**234**) (0.0861 g, 0.211 mmol, 1.1 eq) in 2.0 mL trockenem THF wurde langsam zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h 50 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann das Trockeneis/Acton-Kältebad gegen ein Eisbad getauscht und die Lösung auf RT aufwärmen gelassen. Nach insgesamt 2 d wurde die Reaktion durch Zugabe von Deuteriumoxid (0.3 mL, 17 mmol, 85 eq) sowie von 5.0 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung nach 5 min abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1 – 4:1). (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)triisopropylsilan (**242**) konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurden (3,5-Bis(benzyloxy)phenoxy)triisopropylsilan (**243**) (9.9 mg), 3,5-Bis(benzyloxy)phenol (**16**) (0.0197 g) sowie 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenol (**244**) (0.0326 g) in verunreinigter Form erhalten.



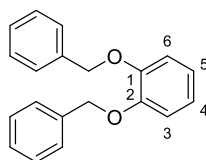
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.11.

7.2.4.8 1,2-Bis(benzyloxy)benzol (**238**)



Die Synthese von 1,2-Bis(benzyloxy)benzol (**238**) wurde in Anlehnung eine Vorschrift von LEI und HU *et al.* von Sabine Houben durchgeführt.^[124]

1,2-Dihydroxybenzol (**239**) (10.0 g, 90.8 mmol, 1.0 eq) und Kaliumcarbonat (45.4 g, 329 mmol, 3.6 eq) wurden unter Stickstoff vorgelegt und in 91 mL trockenem DMF gelöst. Danach wurde Benzylbromid (43.6 mL, 367 mmol, 4.0 eq) hinzugegeben und die Lösung über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde abfiltriert, der Filtrerrückstand mit Methanol gewaschen und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene feste Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. 1,2-Bis(benzyloxy)benzol (**238**) wurde als farbloser Feststoff (24.8 g, 85.4 mmol, 94 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[191]

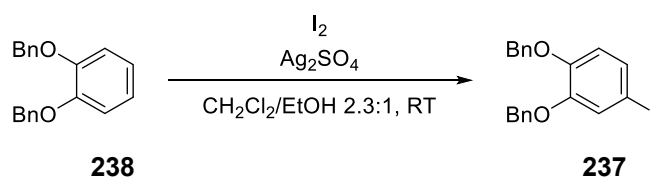


$R_f = 0.42$ (Hexan/EtOAc 19:1); 0.61 (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.49 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.27 (m, 6H), 7.00 – 6.85 (m, 4H), 5.17 (s, 4H).

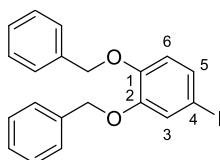
7.2.4.9 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**)

7.2.4.9.1 Iodierung mit Iod und Silbersulfat in Ethanol/Dichlormethan



Die Synthese von 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) wurde nach einer Vorschrift von LEI und HU *et al.* durchgeführt.^[124]

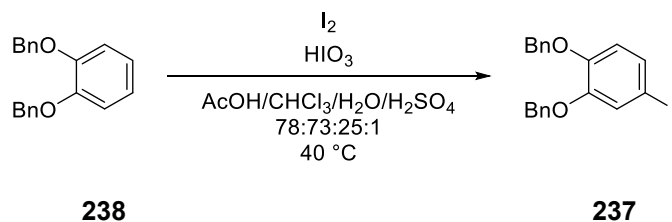
1,2-Bis(benzyloxy)benzol (**238**) (1.00 g, 3.45 mmol, 1.0 eq) wurde in 17 mL Dichlormethan und 7.5 mL Ethanol gelöst. Anschließend wurden Silber(I)sulfat (1.61 g, 5.16 mmol, 1.5 eq) sowie Iod (0.658 g, 2.59 mmol, 0.75 eq) zugegeben und die Lösung 1 h 30 min gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Filtrieren der Lösung. Der Filtrerrückstand wurde mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/CH₂Cl₂ 3:1 – 2:1). 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) wurde als farbloser Feststoff (0.998 g, 2.40 mmol, 92 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[124]



$R_f = 0.44$ (Hexan/CH₂Cl₂ 2:1).

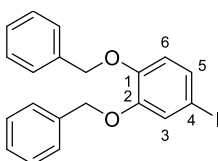
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H [ppm] = 7.47 – 7.27 (m, 10H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.11 (s, 2H).

7.2.4.9.2 Iodierung mit Iod und Iodsäure in Chloroform/Essigsäure/Wasser/konz. Schwefelsäure



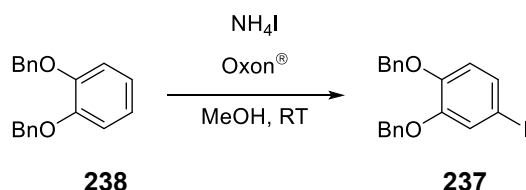
Die Synthese von 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von GUITNIÁN und SERRANO *et al.* von Sabine Houben durchgeführt.^[144]

1,2-Bis(benzyloxy)benzol (**238**) (2.3 g, 7.9 mmol, 1.0 eq) wurde in 8.7 mL Chloroform gelöst. Anschließend wurden 9.3 mL Essigsäure, Iod (0.74 g, 2.9 mmol, 0.37 eq), Iodsäure (0.34 g, 1.9 mmol, 0.25 eq), sowie 3.0 mL dest. Wasser mit 0.12 mL konz. Schwefelsäure hinzugegeben und über Nacht bei 40 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Natriumdisulfit-Lösung abgebrochen, mit Chloroform verdünnt und 30 min gerührt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Chloroform extrahiert und die organische Phase anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/CH₂Cl₂ 3:1). 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) wurde als farbloser Feststoff (3.0 g, 7.2 mmol, 92 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[124]



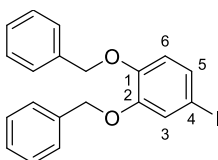
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.9.1.

7.2.4.9.3 Iodierung mit Oxon[®] und Ammoniumiodid



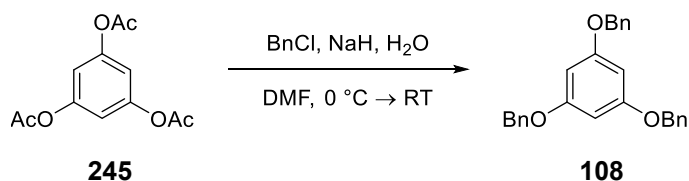
Die Synthese von 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von NARENDER *et al.* von Sabine Houben durchgeführt.^[145]

1,2-Bis(benzyloxy)benzol (**238**) (1.03 g, 3.54 mmol, 1.0 eq) sowie Ammoniumiodid (0.870 g, 6.02 mmol, 1.7 eq) wurde in 10 mL Methanol suspendiert und Oxon[®] (1.85 g, 6.02 mmol, 1.7 eq) in einer Portion zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht kräftig bei RT gerührt und dann durch Zugabe von 20%iger Natriumdisulfit-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/CH₂Cl₂ 3:1). 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) wurde als farbloser Feststoff (1.17 g, 2.81 mmol, 79 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[124]



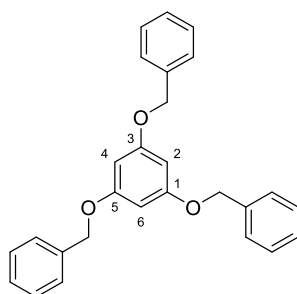
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.9.1.

7.2.4.10 Phloroglucinoltribenzylether (**108**)



Die Synthese von Phloroglucinoltribenzylether (**108**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MARCHAND *et al.* von Sabine Houben durchgeführt.^[126]

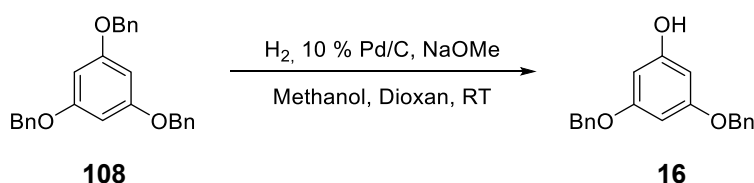
Phloroglucinoltriacetat (**245**) (24.0 g, 0.0951 mmol, 1.0 eq) wurde in 480 mL DMF gelöst, Benzylchlorid (39.4 mL, 343 mmol, 3.6 eq) hinzugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 27.4 g, 0.684 mol, 7.2 eq) portionsweise zugegeben sowie dest. Wasser (5.15 mL, 285 mmol, 3.0 eq) über einen Tropftrichter zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht unter Rühren auf RT aufwärmen gelassen und anschließend auf Eiswasser gegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in Ethylacetat wieder gelöst und die organische Phase dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Phloroglucinoltribenzylether (**108**) wurde als farbloser Feststoff (36.6 g, 92.2 mmol, 97 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[126]



$R_f = 0.56$ (Hexan/EtOAc 10:1).

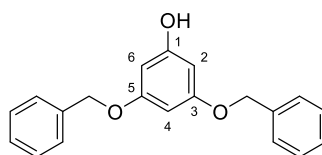
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.48 – 7.29 (m, 15H), 6.28 (s, 3H), 5.01 (s, 6H).

7.2.4.11 3,5-Bis(benzyloxy)phenol (**16**)



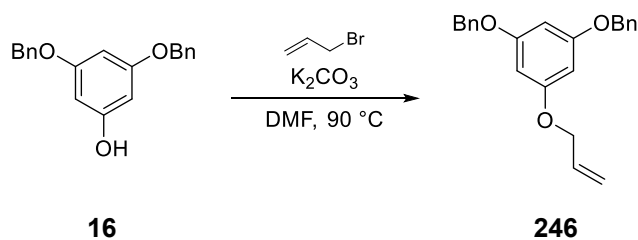
Die Synthese von 3,5-Bis(benzyloxy)phenol (**16**) wurde nach einer Vorschrift von CURTIS *et al.* von Sabine Houben durchgeführt.^[192]

Phloroglucinoltribenzylether (**108**) (5.53 g, 13.9 mmol, 1.0 eq) wurde in 300 mL Methanol und 150 mL Dioxan gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von Natriummethanolat (1.04 g, 19.3 mmol, 1.4 eq) und Palladium auf Kohle (10 Gew.-%, 0.055 g, 0.52 mmol, 0.37 eq) im Stickstoff-Gegenstrom. Der Kolben wurde mit Wasserstoff gespült, dann verschlossen und ein Ballon mit Wasserstoff-Gas aufgesetzt. Der Fortschritt der hydrogenolytischen Entschützung wurde mittels DC (Hexan/EtOAc 5:1) verfolgt und die Reaktion nach 2 h 45 min abgebrochen. Palladium auf Kohle wurde über Kieselgel/Celite® abfiltriert, der Rückstand mit Methanol gewaschen, das Filtrat mit Salzsäure auf pH 3 angesäuert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Der Rückstand wurde anschließend mit Dichlormethan und dest. Wasser verdünnt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 7:1). 3,5-Bis(benzyloxy)phenol (**16**) wurde als farbloser Feststoff (1.84 g, 6.02 mmol, 43 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[193] Daneben wurden Teile des Edukts **108** als beiger Feststoff (2.32 g, 5.85 mmol, 42 %) zurückgewonnen. Wird die Ausbeute auf Basis des verbrauchten Edukts **108** berechnet, so betrug die Ausbeute an 3,5-Bis(benzyloxy)phenol (**16**) 76 %.



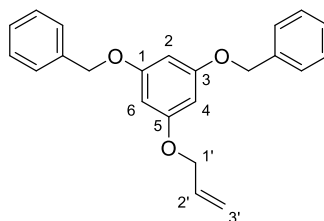
$R_f=0.25$ (Hexan/EtOAc 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.45 – 7.29 (m, 10H), 6.25 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 5.00 (s, 4H), 4.82 (brs, 1H).

7.2.4.12 5-(Allyloxy)-1,3-(bis(benzyloxy))benzol (**246**)

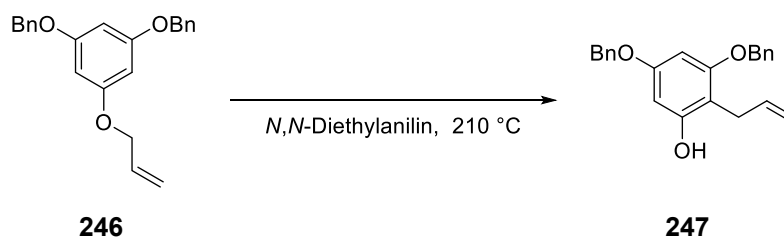
Die Synthese von 5-(Allyloxy)-1,3-(bis(benzyloxy))benzol (**246**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von BLAGG *et al.* durchgeführt.^[194]

3,5-Bis(benzyloxy)phenol (**16**) (10.1 g, 32.8 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 140 mL trockenem DMF gelöst und anschließend Kaliumcarbonat (18.2 g, 131 mmol, 4.0 eq) sowie Allylbromid (3.70 mL, 42.8 mmol, 1.3 eq) zugegeben. Nach 24 h 15 min Rühren bei 90 °C wurde erneut Allylbromid (0.57 mL, 6.6 mmol, 0.20 eq) zugegeben und weitere 3 h 15 min bei 90 °C gerührt. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen auf RT mit 300 mL Ethylacetat verdünnt und die organische Phase anschließend einmal mit 200 mL 0.5 M Salzsäure, viermal mit 200 mL dest. Wasser und einmal mit 300 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 5-(Allyloxy)-1,3-(bis(benzyloxy))benzol (**246**) wurde als braunes Öl (11.3 g, 32.5 mmol, 99 %) erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[195]



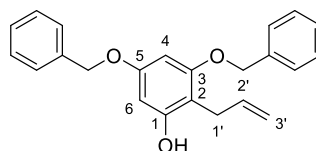
$R_f = 0.58$ (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.48 – 7.29 (m, 10H), 6.27 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 6.04 (ddt, $J = 17.3, 10.6, 5.3$ Hz, 1H), 5.40 (dq, $J = 17.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.28 (dq, $J = 10.5, 1.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 4H), 4.49 (dt, $J = 5.4, 1.5$ Hz, 2H).

7.2.4.13 2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenol (**247**)

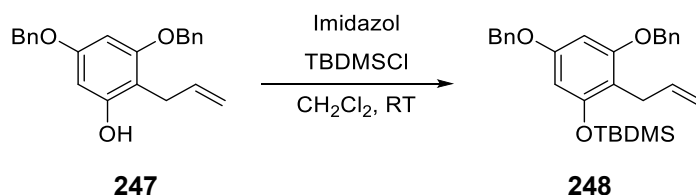
Die Synthese von 2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenol (**247**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von BLAGG *et al.* durchgeführt.^[194]

5-(Allyloxy)-1,3-(bis(benzyloxy))benzol (**246**) (2.76 g, 7.99 mmol, 1.0 eq) wurde in 39.0 mL *N,N*-Diethylanilin gelöst und für 16 h auf 210 °C erhitzt. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen auf RT mit 200 mL Ethylacetat verdünnt und die organische Phase anschließend fünfmal mit 150 mL 1 M Salzsäure und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. 2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenol (**247**) wurde als beiger Feststoff (2.78 g, 8.02 mmol, quant.) erhalten und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.



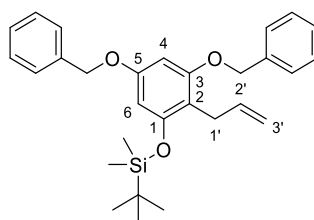
$R_f = 0.20$ (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.51 – 7.28 (m, 10H), 6.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.98 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.1$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.14 (brs, 1H), 5.09 (dq, $J = 10.0, 1.7$ Hz, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.46 (dt, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 2H).

7.2.4.14 (2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**248**)

Die Synthese von (2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**248**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von ANDERSEN *et al.* durchgeführt.^[186]

2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenol (**247**) (0.200 g, 0.578 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 2.2 mL trockenem Dichlormethan gelöst und anschließend *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (0.131 g, 0.867 mmol, 1.5 eq) sowie Imidazol (0.119 g, 1.74 mmol, 3.0 eq) im Stickstoff-Gegenstrom hinzugegeben. Nach 21 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von 5.0 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 49:1). (2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**248**) wurde als farbloses Öl (0.241 g, 0.522 mmol, 90 %) erhalten.



$R_f = 0.72$ (Hexan/EtOAc 9:1).

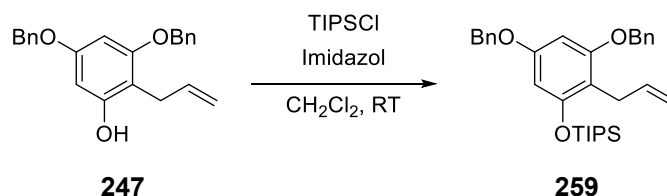
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.48 – 7.29 (m, 10H), 6.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.97 (ddt, $J = 17.1, 10.0, 6.1$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.02 – 4.90 (m, 2H), 3.41 (dt, $J = 6.1, 1.7$ Hz, 2H), 1.03 (s, 9H), 0.21 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 158.4, 158.1, 154.8, 137.5, 137.3, 137.2, 128.7, 128.6, 128.1, 127.8, 127.5, 127.2, 114.1, 112.3, 98.6, 94.0, 70.3, 70.2, 27.8, 25.9, 18.4, –4.0.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3066, 3033, 3005, 2955, 2929, 2896, 2858, 1948, 1808, 1636, 1604, 1588, 1490, 1462, 1455, 1433, 1383, 1345, 1308, 1254, 1202, 1149, 1131, 1070, 1029, 994, 963, 939, 905, 836, 817, 780, 735, 696, 679, 658, 539, 517.

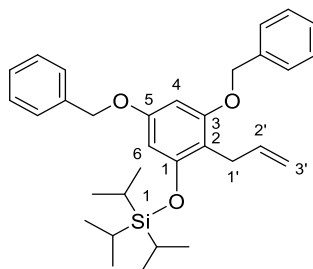
HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{29}H_{37}O_3Si$ $[M+H]^+$: 461.2506; gefunden: 461.2503.

7.2.4.15 (2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)triisopropylsilan (**259**)



Die Synthese von (2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)triisopropylsilan (**259**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von ANDERSEN *et al.* durchgeführt.^[186]

(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenol (**247**)) (0.145 g, 0.419 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und anschließend Imidazol (0.119 g, 1.74 mmol, 4.2 eq) im Stickstoff-Gegenstrom sowie Triisopropylsilylchlorid (0.19 mL, 0.86 mmol, 2.1 eq) hinzugegeben. Nach 67 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 mL Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von 10 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase anschließend über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 99:1). (2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)triisopropylsilan (**259**) wurde als farbloses Öl (0.189 g, 0.376 mmol, 90 %) erhalten.

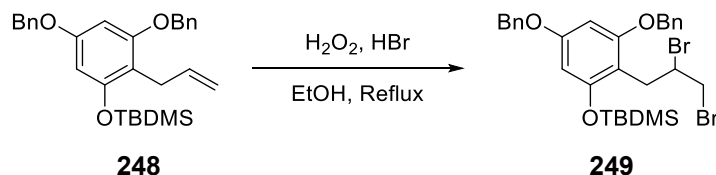


$R_f = 0.34$ (Hexan/EtOAc 49:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.46 – 7.27 (m, 10H), 6.26 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.02 – 5.85 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.01 – 4.86 (m, 4H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 1.29 – 0.91 (m, 21H).

7.2.4.16 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibrompropyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**249**)

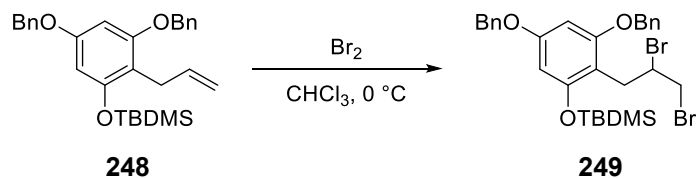
7.2.4.16.1 Bromierung mit Bromwasserstoff und Wasserstoffperoxid



Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibrompropyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**249**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SASSON *et al.* durchgeführt.^[129]

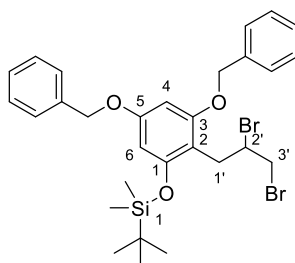
(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**248**) (0.304 g, 0.661 mmol, 1.0 eq) wurde in 3.0 mL Ethanol gelöst und auf 80 °C erwärmt. Bromwasserstoff (48%ige Lösung in Wasser, 0.16 mL, 1.4 mmol, 2.1 eq) wurde über 10 min zugetropft und anschließend Wasserstoffperoxid (30%ige Lösung in Wasser, 0.14 mL, 1.4 mmol, 2.1 eq) tropfenweise zugegeben. Die Lösung färbt sich bei der Zugabe des ersten Tropfens Wasserstoffperoxid-Lösung orange-braun. Nach 1 h wurde das Heizbad entfernt und die Reaktion nach weiteren 1 h 25 min Rühren bei RT durch Zugabe von 10 mL 10%iger Natriumdisulfit-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ein ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte nicht die erwarteten Produktsignale, sodass der Ansatz verworfen wurde.

7.2.4.16.2 Bromierung mit elementarem Brom



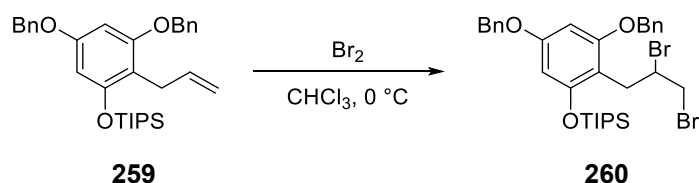
Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibrompropyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**249**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von BUGARIN *et al.* durchgeführt.^[196]

(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**248**) (0.307 g, 0.665 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 2.0 mL trockenem Chloroform^{ee} gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde tropfenweise Brom (0.035 mL, 0.68 mmol, 1.0 eq) zugegeben und die Lösung 40 min bei 0 °C weitergerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 49:1). (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibrompropyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**249**) wurde als farbloser Feststoff (0.371 g) in verunreinigter Form erhalten, sodass keine Stoffmenge angegeben werden kann.



$R_f = 0.33$ (Hexan/EtOAc 49:1).

7.2.4.17 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibrompropyl)phenoxy)triisopropylsilan (**260**)



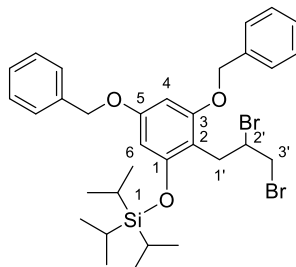
Die Synthese von 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibrompropyl)phenoxy)triisopropylsilan (**260**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von BUGARIN *et al.* durchgeführt.^[196]

(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)triisopropylsilan (**259**) (0.0953 g, 0.190 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 3.0 mL trockenem Chloroform^{ff} gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde tropfenweise Brom (0.010 mL, 0.20 mmol, 1.0 eq) zugegeben und die Lösung 2 h bei 0 °C weitergerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 99:1). 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibrompropyl)phenoxy)triisopropylsilan (**260**) wurde als

^{ee} Chloroform über basisches Aluminiumoxid, Brockmannstufe I, filtriert.

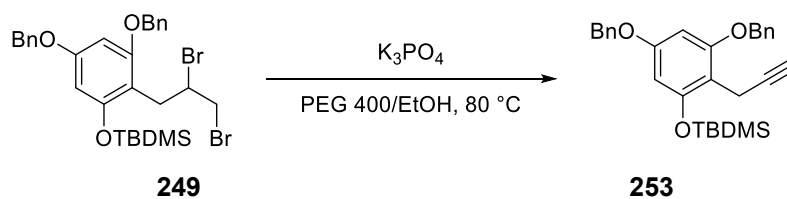
^{ff} Chloroform über basisches Aluminiumoxid, Brockmannstufe I, filtriert.

farbloses Öl (0.108 g) in verunreinigter Form, sodass keine Stoffmenge angegeben werden kann.



$R_f = 0.29$ (Hexan/EtOAc 49:1).

7.2.4.18 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**253**) (Dehydrobromierung)

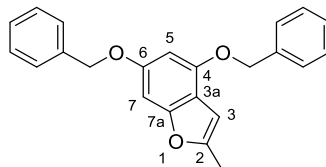


Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**253**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SASSON *et al.* durchgeführt.^[129]

(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2',3'-dibromopropyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**249**) wurde in 2.0 mL Ethanol gelöst und 0.97 mL PEG400 sowie Kaliumphosphat (0.0410 g, 0.193 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Die Lösung wurde auf 80 °C erwärmt und nach 3 h 25 min erneut Kaliumphosphat (0.0426 g, 0.200 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Nach 3 h 30 min wurden weitere 4.0 mL Ethanol zugegeben und 25 min später das Heizbad entfernt. Nach weiteren 35 min wurde die Lösung mit Dichlormethan verdünnt und filtriert. Die Lösung wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert^{gg} und die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 49:1). (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**253**) konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde 4,6-Bis(benzyloxy)-2-methylbenzofuran (**254**) als

^{gg} Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung zur besseren Phasentrennung.

weißer Feststoff (0.0146 g, 0.0424 mmol, 35 %) isoliert, sowie eine weitere nicht identifizierte Verbindung.

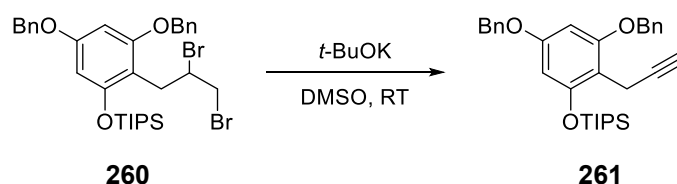


$R_f = 0.44$ (Hexan/EtOAc 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.50 – 7.29 (m, 10H), 7.19 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.34 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H).

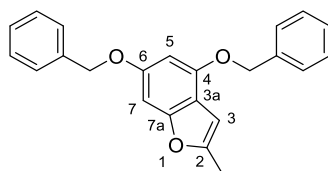
MS/EI(+): 344 (24) $[\text{M}^+]$, 91 (100) $[\text{C}_7\text{H}_7^+]$.

7.2.4.19 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)triisopropylsilan (**261**)



Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)triisopropylsilan (**261**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SENBOKU *et al.* durchgeführt.^[197]

3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2,3'-dibrompropyl)phenoxy)triisopropylsilan (**260**) wurde unter Stickstoff in 2.0 mL trockenem DMSO gelöst und Kalium-*tert*-butoxid (0.0211 g, 0.188 mmol, 2.1 eq) im Stickstoff-Gegenstrom zugegeben. Nach 17 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 6.0 mL Phosphatpuffer unter Kühlung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 49:1). 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(2,3'-dibrompropyl)phenoxy)triisopropylsilan (**260**) konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurden 4,6-Bis(benzyloxy)-2-methylbenzofuran (**254**) in verunreinigter Form sowie weitere nicht identifizierte Verbindungen isoliert.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.18.

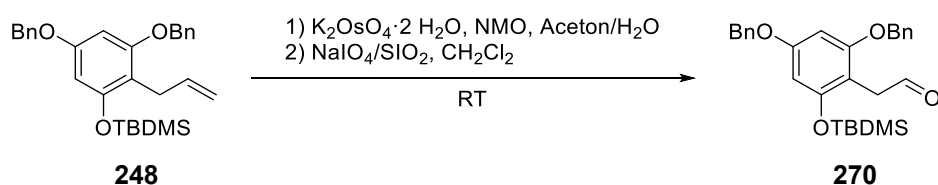
7.2.4.20 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (**270**)

7.2.4.20.1 Natriumperiodat auf Kieselgel

Die Synthese von Natriumperiodat auf Kieselgel wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SHING *et al.* durchgeführt.^[134]

Natriumperiodat (6.242 g, 29.18 mmol) wurde in einem 250 mL Erlenmeyerkolben mit Schliff in 12.5 mL dest. Wasser unter Erwärmen gelöst. Unter Schwenken wurde langsam Kieselgel (25.02 g) zugegeben und der Erlenmeyerkolben anschließend für 4 h am Rotationsverdampfer bei RT und Normaldruck langsam gedreht, sodass ein klumpenfreies farbloses Pulver (1.466 g/mmol SiO₂/NaIO₄) erhalten wurde.

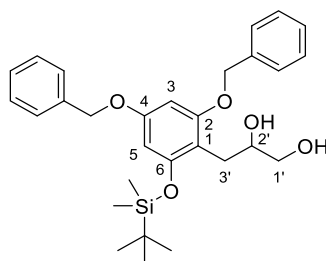
7.2.4.20.2 Dihydroxylierung und Glycolspaltung in zwei Stufen



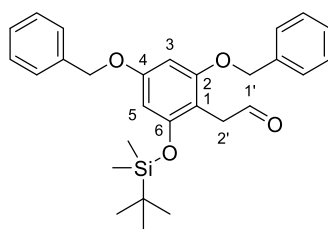
Die Synthese von 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (**270**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von PYNE *et al.* und SHING *et al.* durchgeführt.^[134, 198]

(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**248**) (0.0705 g, 0.153 mmol, 1.0 eq) wurde in 1.5 mL Aceton gelöst und Kaliumosmat(VI)-Dihydrat (1.0 mg, 0.0027 mmol, 0.018 eq) sowie *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (0.0378 g, 0.322 mmol, 2.1 eq) hinzugegeben. Nach 5 h Rühren bei RT wurde die Reaktion durch Zugabe von 5.0 mL gesättigter Natriumsulfit-Lösung abgebrochen und weitere 30 min gerührt. Die

wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene farblose Öl wurde in 2.0 mL Dichlormethan gelöst und Natriumperiodat auf Kieselgel (1.47 g/mol, 2.23 g, 1.52 mmol, 9.9 eq) hinzugegeben. Nach 40 min wurde die Reaktion durch Abfiltrieren des Kieselgels beendet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (**270**) wurde als farbloses Öl (0.552 g, 0.119 mmol, 78 %) erhalten.



$R_f = 0.091$ (Hexan/EtOAc 4:1).



$R_f = 0.28$ (Hexan/EtOAc 19:1); 0.89 (Hexan/EtOAc 4:1).

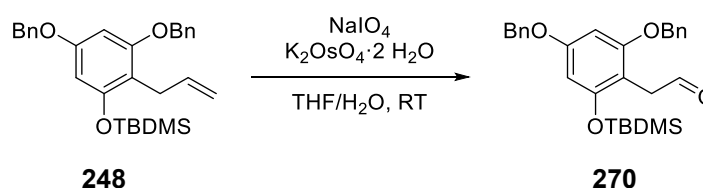
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 9.61 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 – 7.27 (m, 10H), 6.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 1.0$ Hz, 4H), 3.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 137.0, 136.8, 128.8, 128.7, 128.2, 128.1, 127.5, 127.3, 105.4, 98.6, 93.9, 70.4, 70.3, 38.8, 25.9, 18.3, –4.1.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3429, 3090, 3065, 3033, 2954, 2930, 2897, 2859, 2817, 2715, 2251, 1951, 1871, 1808, 1726, 1606, 1590, 1496, 1463, 1455, 1435, 1385, 1345, 1310, 1255, 1200, 1149, 1115, 1080, 1046, 1030, 989, 938, 911, 835, 782, 738, 697, 679, 649, 632, 543, 513.

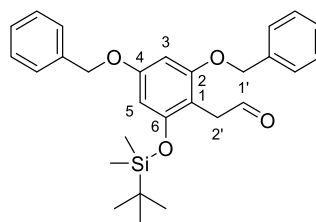
HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₈H₃₅O₄Si [M+H⁺]: 463.2299; gefunden: 463.2295.

7.2.4.20.3 Eintopfsynthese



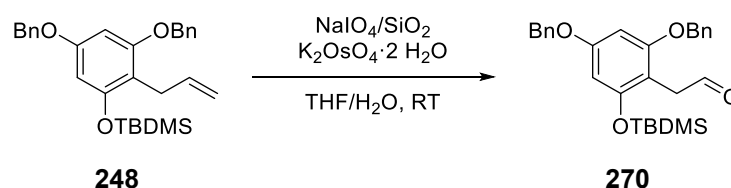
Die Synthese von 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (**270**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von RAY *et al.* durchgeführt.^[199]

(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**248**) (0.185 g, 0.400 mmol, 1.0 eq) wurde in 1.5 mL THF und 1.0 mL dest. Wasser gelöst. Kaliumosmat(VI)-Dihydrat (3.6 mg, 0.0098 mmol, 0.024 eq) wurde zugegeben und die Lösung 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Natriumperiodat (0.172 g, 0.802 mmol, 2.0 eq) in 1.0 mL dest. Wasser unter Erwärmen gelöst, zu der Lösung zugegeben und die Reaktion bei RT gerührt. Nach 24 h 30 min wurden 1.0 mL THF sowie Natriumperiodat (0.0342 g, 0.160 mmol, 2.4 eq) gelöst in 0.5 mL dest. Wasser zugegeben und die Lösung weitere 26 h 30 min gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von 5.0 mL gesättigte Natriumsulfit-Lösung. Die Lösung wurde 10 min gerührt und dann die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (**270**) wurde als farbloses Öl (0.0828 g, 0.178 mmol, 45 %) erhalten.



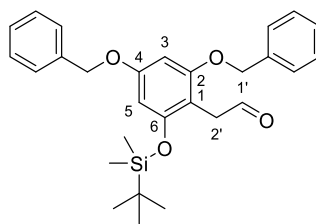
Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.20.2.

7.2.4.20.4 Eintopfsynthese mit Natriumperiodat auf Kieselgel

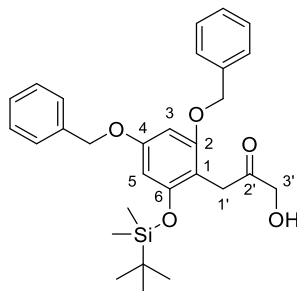


Die Synthese von 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (**270**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von RAY *et al.* und SHING *et al.* durchgeführt.^[134, 199]

(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**248**) (0.0700 g, 0.152 mmol, 1.0 eq) wurde in 2.0 mL THF gelöst, 1.0 mL dest. Wasser sowie Kaliumosmat(VI)-Dihydrat (2.2 mg, 0.0060 mmol, 0.039 eq) zugegeben und die Lösung 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde Natriumperiodat auf Kieselgel (1.47 g/mol, 2.22 g, 1.52 mmol, 9.9 eq) sowie 2.0 mL THF, 1.0 mL dest. Wasser hinzugegeben und die Lösung 4 h 40 min kräftig gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch das Filtrieren der Lösung. Zum Filtrat wurden 8.0 mL gesättigte Natriumsulfit-Lösung zugegeben und die Lösung 20 min gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1 – 4:1). 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (**270**) wurde als farbloses Öl (0.360 g, 0.0778 mmol, 51 %) erhalten. Daneben wurde 1'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-3'-hydroxypropan-2'-on (**271**) (0.0143 g, 0.0290 mmol, 19 %) isoliert.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.20.2.

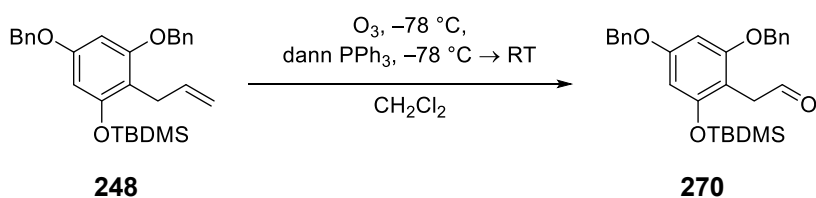


$R_f = 0.48$ (Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.46 – 7.26 (m, 10H), 6.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.04 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3485, 3089, 3064, 3033, 2954, 2930, 2897, 2858, 1716, 1607, 1590, 1496, 1463, 1455, 1435, 1386, 1335, 1255, 1225, 1201, 1182, 1149, 1102, 1078, 1049, 1030, 1006, 984, 939, 911, 836, 817, 782, 736, 698, 679, 641, 546.

7.2.4.20.5 Ozonolyse

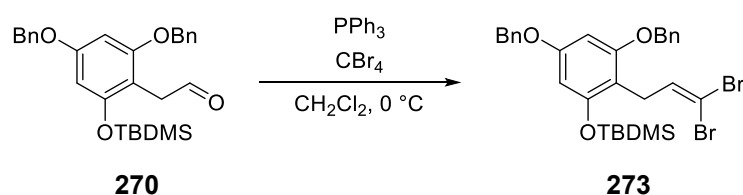


Die Synthese von (2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (**270**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von WOLFE *et al.* durchgeführt.^[143]

(2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**248**) (0.304 g, 0.660 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf -78 °C

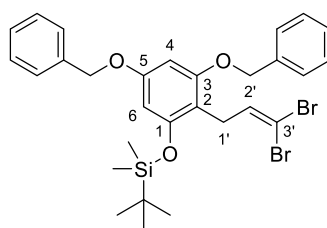
abgekühlt. Anschließend wurde Ozon durch die Lösung geleitet, bis diese eine schwach blaue Färbung aufwies (16 min) und dann Triphenylphosphan (0.347 g, 1.32 mmol, 2.0 eq) hinzugegeben. Nach 1 h wurde das Trockeneis/Acton-Kältebad gegen ein Eisbad getauscht und die Lösung über 17 h auf RT aufwärmen gelassen. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck entfernt. Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte weder Edukt- noch Produktsignale, sodass der Ansatz verworfen wurde.

7.2.4.21 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3',3'-dibromallyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**273**)



Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3',3'-dibromallyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**273**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von WOLFE *et al.* durchgeführt.^[143]

Unter Stickstoff wurden Triphenylphosphan (6.58 g, 25.1 mmol, 4.0 eq) und Tetrabrommethan (4.16 g, 12.6 mmol, 2.0 eq) in 20.0 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu der kalten Lösung wurde 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (**270**) (2.90 g, 6.27 mmol, 1.0 eq) gelöst in 15.0 mL trockenem Dichlormethan langsam zugetropft. Die Reaktion wurde nach 1 h durch Abfiltrieren der Lösung über eine Kieselgelsäule (nachgespült mit Dichlormethan) beendet. (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3',3'-dibromallyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**273**) wurde als farbloses Öl (3.79 g, 6.12 mmol, 98 %) erhalten und konnte ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt werden.



$R_f = 0.54$ (Hexan/EtOAc 19:1).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.46 – 7.28 (m, 10H), 6.40 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.38 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

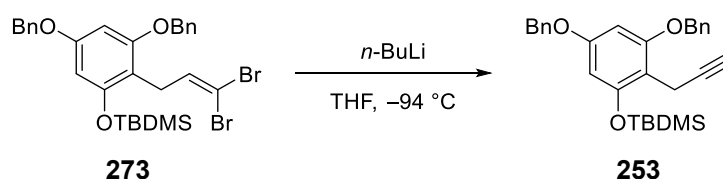
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 158.6, 158.4, 155.0, 138.4, 137.1, 137.0, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 127.5, 127.5, 110.0, 98.6, 93.9, 87.8, 70.4, 70.3, 27.8, 26.0, 18.4, –3.9.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089, 3064, 3033, 2954, 2929, 2884, 2858, 2740, 2249, 1948, 1869, 1807, 1589, 1490, 1455, 1434, 1385, 1345, 1310, 1254, 1195, 1149, 1110, 1046, 1029, 1005, 962, 939, 913, 837, 782, 737, 696, 679, 657, 593, 518.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{Br}_2\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 617.0717; gefunden: 617.0708.

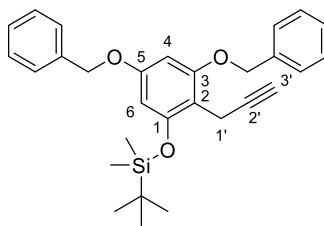
7.2.4.22 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**253**)

7.2.4.22.1 Correy-Fuchs-Reaktion mit *n*-BuLi bei –94 °C



Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**253**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von WOLFE *et al.* durchgeführt.^[143]

(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3',3'-dibromomallyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**273**) (0.249 g, 0.402 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 8.0 mL trockenem THF gelöst und auf –94 °C abgekühlt. Nach dem langsamen Zutropfen von *n*-BuLi (1.54 M in Hexan, 0.53 mL, 0.82 mmol, 2.0 eq) wurde die Lösung 23 min bei –94 °C gerührt und anschließend durch Zugabe von 8.0 mL dest. Wasser abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**253**) wurde als farbloses Öl (0.183 g, 0.399 mmol, 99 %) erhalten und konnte ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt werden.



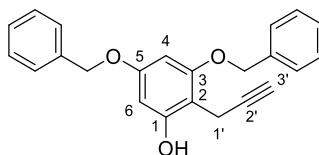
$R_f = 0.40$ (Hexan/EtOAc 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 8H), 6.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.54 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 1.91 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 158.8, 158.0, 154.7, 137.3, 137.1, 128.7, 128.6, 128.1, 127.8, 127.5, 127.2, 109.4, 98.8, 94.3, 83.8, 70.4, 70.3, 66.4, 25.9, 18.4, 13.2, –4.1.

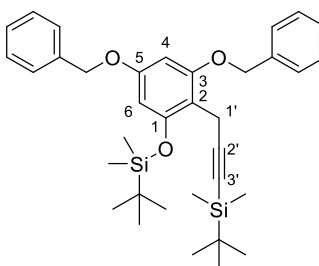
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3306, 3089, 3065, 3033, 2954, 2929, 2885, 2858, 2741, 2712, 2371, 2335, 2249, 2116, 1950, 1870, 1809, 1748, 1605, 1493, 1470, 1463, 1455, 1435, 1386, 1346, 1308, 1254, 1203, 1184, 1149, 1110, 1079, 1048, 1030, 1005, 963, 939, 896, 836, 817, 780, 736, 697, 679, 632, 547, 515.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 459.2350; gefunden: 459.2352.



$R_f = 0.037$ (Hexan/EtOAc 19:1).

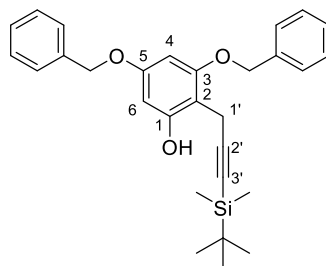
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.48 – 7.28 (m, 10H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.00 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.15 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H).



$R_f = 0.43$ (Hexan/EtOAc 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.53 – 7.27 (m, 10H), 6.26 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.21 (s, 6H), 0.03 (s, 6H).

MS/ESI (+): m/z (%) = 573.5 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 574.5 (39), 515.4 (22).

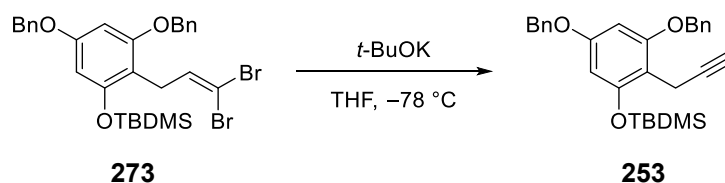


$R_f = 0.11$ (Hexan/EtOAc 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.46 – 7.28 (m, 10H), 6.77 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.00 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

MS/ESI (+): m/z (%) = 459.4 (100) $[\text{M}+\text{H}^+]$.

7.2.4.22.2 Correy-Fuchs-Reaktion mit Kalium-*tert*-butoxid bei -78°C



Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**253**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICHEL und RASSAT *et al.* durchgeführt.^[142]

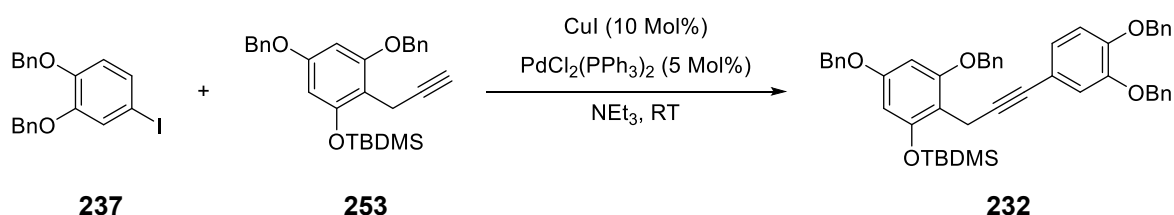
(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3',3'-dibromallyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**273**)

(0.0648 g, 0.105 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 1.0 mL trockenem THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. Kalium-*tert*-butoxid (0.0560 g, 0.499 mmol, 4.8 eq) wurde unter Stickstoff in 1.0 mL gelöst und zu der Reaktionslösung zugetropft. Die Lösung wurde 2 h bei RT gerührt und dann durch Zugabe von 6.0 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die

organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ein ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte intensive die Signale des Edukts **273** sowie eines nicht identifizierten Nebenproduktes.

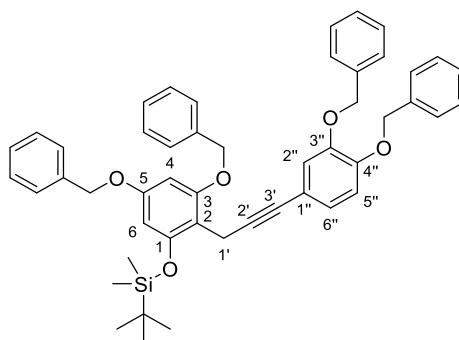
7.2.4.23 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**232**)

7.2.4.23.1 Sonogashira-Kreuz-Kupplung



Die Synthese von ((3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**232**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von WANG *et al.* durchgeführt.^[200]

Zu einer Lösung von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**253**) (0.900 g, 1.96 mmol, 1.0 eq) sowie 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) (0.817 g, 1.96 mmol, 1.0 eq) und Bis(triphenylphosphan)palladium-(II)dichlorid (0.0695 g, 0.0990 mmol, 0.050 eq) in 18 mL trockenem, entgastem Triethylamin wurde im Argon-Gegenstrom Kupfer(I)iodid (0.0370 g, 0.194 mmol, 0.10 eq) gegeben und die Lösung 2 h 30 min bei RT gerührt. Unter Kühlung wurde die Reaktion durch Zugabe von 45 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 32:1 – 9:1). ((3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**232**) wurde als farbloses Öl (1.27 g, 1.70 mmol, 86 %) erhalten. Daneben wurde das Homokupplungsprodukt 1,6-Bis(2',4'-bis(benzyloxy)-6'-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-phenyl)hexa-2,4-diin (0.0466 g, 0.0509 mmol, 2.6 %) isoliert.



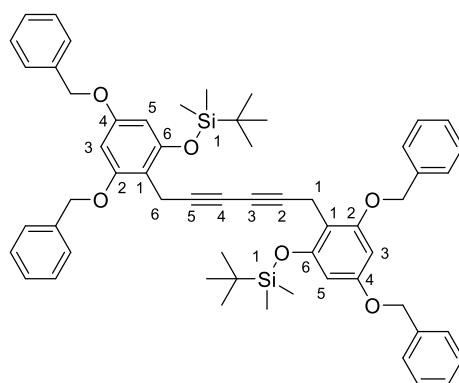
$R_f = 0.38$ (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.28 (m, 18H), 7.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.27 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 158.7, 158.2, 154.7, 148.7, 148.6, 137.4, 137.2, 137.2, 137.1, 128.7, 128.6, 128.6, 128.1, 127.9, 127.8, 127.5, 127.4, 127.2, 125.4, 118.1, 117.7, 114.8, 110.0, 98.8, 94.3, 88.4, 78.4, 71.3, 71.2, 70.3, 25.9, 18.4, 14.1, –4.0.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3089, 3064, 3032, 2953, 2929, 2884, 2858, 2740, 2711, 2583, 2402, 2370, 2334, 2231, 1951, 1873, 1809, 1603, 1508, 1455, 1435, 1416, 1383, 1289, 1262, 1202, 1148, 1105, 1079, 1028, 939, 908, 893, 837, 816, 768, 696, 679, 668, 621, 593, 552, 513.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{51}\text{O}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 747.3500; gefunden: 747.3505.

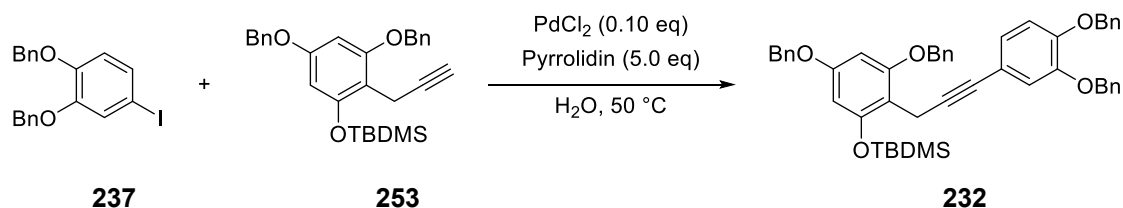


$R_f = 0.42$ (Hexan/EtOAc 9:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.47 – 7.21 (m, 20H), 6.25 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 5.02 (s, 4H), 4.98 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 1.00 (s, 18H), 0.18 (s, 12H).

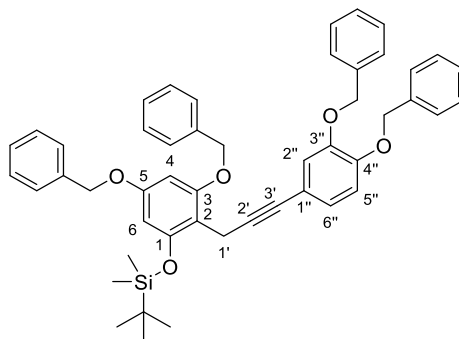
MS/ESI (+): m/z (%) = 932.7 (27) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 915.7 (100) [$\text{M}+\text{H}^+$], 870.1 (19), 592.5 (34).

7.2.4.23.2 Kupfer-freie Sonogashira-Kreuz-Kupplung



Die Synthese von ((3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**232**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von YANG *et al.* durchgeführt.^[146]

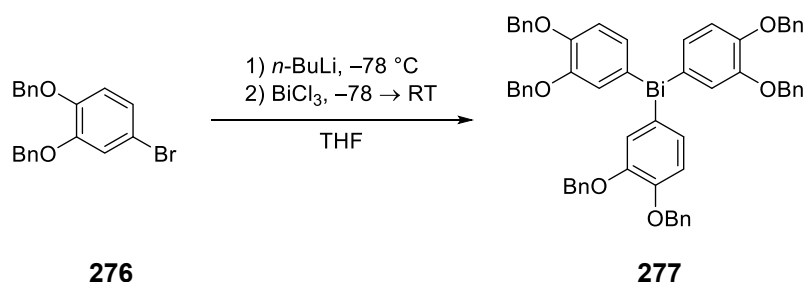
4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) (0.100 g, 0.241 mmol, 1.0 eq) wurde in 0.60 mL dest. Wasser suspendiert und Pyrrolidin (0.10 mL, 1.2 mmol, 5.0 eq) sowie Palladium(II)chlorid (4.2 mg, 0.024 mmol, 0.10 eq) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf 55 °C aufgeheizt und nach 5 min (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**253**) (0.117 g, 0.256 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Nach 24 h Rühren bei 50 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von Ethylacetat und dest. Wasser abgebrochen, die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 32:1 – 19:1). ((3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**232**) wurde in leicht verunreinigter als farbloses Öl (9.3 mg, 0.012 mmol, 5.1 %) erhalten.



Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.23.1.

7.2.4.24 Tris(3,4-bis(benzyloxy)phenyl)bismutan (277)

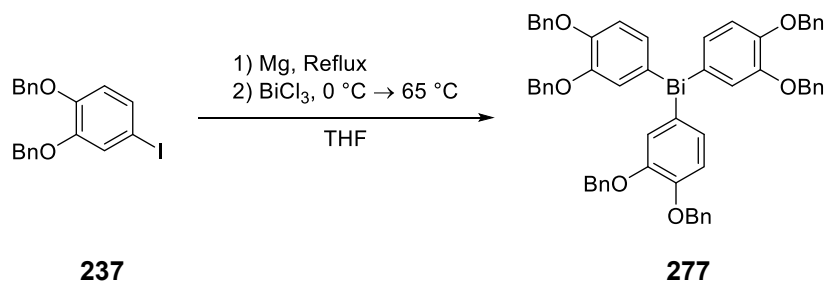
7.2.4.24.1 Halogen-Metall-Austausch mittels *n*-BuLi



Die Synthese von Tris(3,4-bis(benzyloxy)phenyl)bismutan (**277**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von RAO *et al.* durchgeführt.^[154]

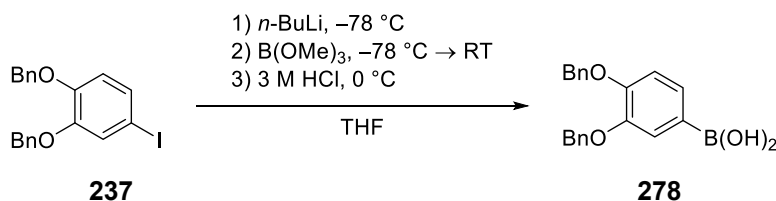
4-Brom-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**276**) (0.384 g, 1.04 mmol, 3.3 eq) wurde unter Stickstoff in 2.0 mL trockenem THF gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.55 M in Hexan, 0.72 mL, 1.1 mmol, 3.5 eq) zugetropft und die Lösung 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Im nächsten Schritt wurde Bismut(III)chlorid (0.100 g, 0.317 mmol, 1.0 eq) in 2.0 mL THF suspendiert zugegeben und die Reaktionslösung im Trockeneis/Acton-Kältebad über 19 h aufwärmen gelassen. Die Reaktion wurde unter Kühlung durch Zugabe von 10 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1 – 4:1). Die isolierten Verbindungen konnten mittels ^1H -NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden. Tris(3,4-bis(benzyloxy)phenyl)bismutan (**277**) konnte nicht erhalten werden.

7.2.4.24.2 Halogen-Metall-Austausch mittels Grignard-Reaktion



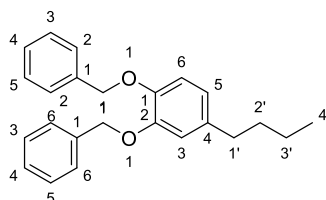
Die Synthese von Tris(3,4-bis(benzyloxy)phenyl)bismutan (**277**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von MICALIZIO *et al.* und GAGNON *et al.* durchgeführt.^[115, 155]

In einem ausgeheizten Zweihalskolben mit aufgesetztem Rückflusskühler mit Olive wurden Magnesiumspäne (0.0625 g, 2.57 mmol, 5.3 eq) unter Stickstoff vorgelegt, die Apparatur evakuiert und die Magnesiumspäne im Vakuum ausgeheizt. Danach wurde die Magnesiumspäne mit 1.0 mL trockenem THF überschichtet, 1,2-Dibromethan (0.02 mL, 0.2 mmol, 0.5 eq) zugegeben und die Lösung zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) (0.202 g, 0.485 mmol, 1.0 eq) in 2.0 mL trockenem THF zugetropft und die Lösung 55 min bei RT sowie 45 min unter Rückfluss gerührt. Bismut(III)chlorid (0.0398 g, 0.126 mmol, 0.26 eq) wurde in 1.0 mL trockenem THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Die Grignard-Lösung wurde dann zu einer kalten Bismut(III)chlorid-Lösung zugetropft und das Eisbad nach 5 min entfernt. Anschließend wurde die Lösung 45 min bei RT, 1 h 25 min bei 65 °C und 17 h 50 min bei RT gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Zugabe von 10 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 0.5:1). Tris(3,4-bis(benzyloxy)phenyl)bismutan (**277**) konnte nicht erhalten werden.

7.2.4.25 (3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)boronsäure (**278**)

Die Synthese von (3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)boronsäure (**278**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von CAMMIDGE *et al.* und in Anlehnung das Patent JP 2015-007041 durchgeführt.^[201, 202]

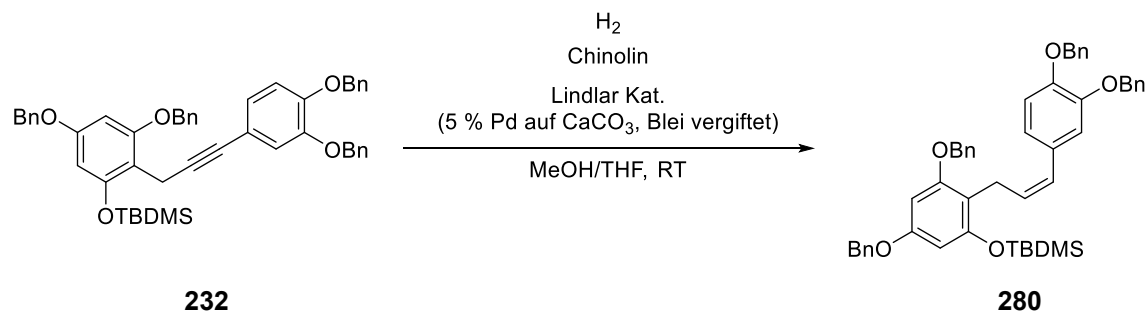
4-Iod-1,2-bis(benzyloxy)benzol (**237**) (0.509 g, 1.22 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 5.5 mL trockenem THF gelöst und auf $-78\text{ } ^\circ\text{C}$ abgekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.55 M in Hexan, 0.83 mL, 1.3 mmol, 1.1 eq) zugetropft und die Lösung 1 h 35 min bei $-78\text{ } ^\circ\text{C}$ gerührt. Im nächsten Schritt wurde Borsäuretrimethylester (0.15 mL, 1.3 mmol, 1.1 eq) langsam zugetropft und weitere 3 h 25 min bei $-78\text{ } ^\circ\text{C}$. Über 15 h 10 min wurde die Lösung im Eisbad aufwärmen gelassen und dann unter Kühlung 15.0 mL 2 M Salzsäure zugegeben. Nach 10 min Rühren wurde wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene braune Feststoff wurde in 200 mL Hexan und 65 mL Dichlormethan umkristallisiert. Da kein Feststoff ausfiel, wurde das Filtrat unter vermindertem Druck aufkonzentriert und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Hexan/EtOAc 49:1 – 0:1). (3,4-Bis(benzyloxy)phenyl)boronsäure (**278**) konnte nicht erhalten werden. Stattdessen wurde 1,2-Bis(benzyloxy)-4-butylbenzol (**279**) (0.144 g, 0.415 mmol, 34 %) isoliert, sowie weitere nicht identifizierte Verbindungen.



$R_f = 0.40$ (Hexan/EtOAc 19:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.50 – 7.26 (m, 10H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.57 – 2.44 (m, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 2H), 1.30 (dq, J = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

7.2.4.26 (Z)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (280)



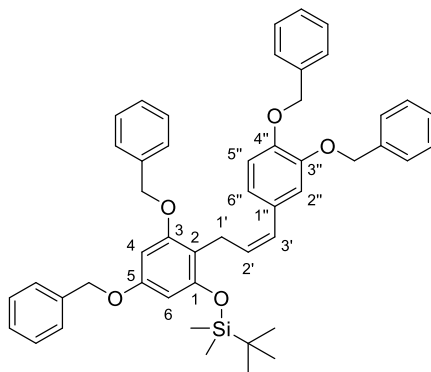
Die Synthese von (Z)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)-phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**280**) wurde nach eigener Vorschrift durchgeführt.

(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**232**) (0.203 g, 0.271 mmol, 1.0 eq) wurde in einen 10 mL Einhalskolben eingewogen und im Autoklav positioniert. Daraufhin wurde der Autoklav mit Stickstoff gespült und das Alkin (**232**) in 2.5 mL trockenem THF gelöst. Nach Zugabe des Lindlar Katalysators^{hh} (5 Gew.-% Palladium auf Calciumcarbonat, Blei-vergiftet, 0.0574 g, 0.0270 mmol, 0.10 eq) sowie 2.5 mL trockenem Methanol und Chinolinⁱⁱ (0.200 mL, 1.70 mmol, 6.3 eq) wurde der Autoklav dreimal mit Wasserstoff gespült und anschließend die Reaktionslösung 1 h 45 min bei 100 bar Wasserstoffatmosphäre gerührt^{jj}. Der Lindlar-Katalysator wurde über Celite[®] abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/Aceton 19:1). (Z)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)-phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**280**) wurde als gelbes Öl (0.195 g, 0.260 mmol, 96 %) erhalten.

^{hh} abcr, AB121368, Palladium, 5% on calcium carbonate, lead-poisoned (LINDLAR CATALYST).

ⁱⁱ Chinolin Acros Organics 96 %.

^{jj} IKA[®] Magnetrührer RCT classic, Stufe 7.



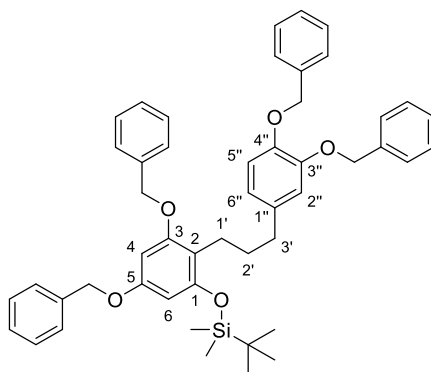
$R_f = 0.47$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.49 – 7.22 (m, 20H), 6.97 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.29 – 6.21 (m, 2H), 6.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.59 – 5.48 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.61 (dd, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.10 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 158.3, 158.1, 154.8, 148.6, 147.6, 137.6, 137.6, 137.3, 137.2, 131.9, 131.5, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.4, 127.0, 122.6, 116.2, 114.9, 113.7, 98.7, 94.1, 71.5, 71.4, 70.3, 70.2, 25.8, 23.6, 18.3, –4.1.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3088, 3063, 3032, 2953, 2928, 2883, 2857, 1950, 1869, 1809, 1733, 1604, 1588, 1509, 1454, 1428, 1380, 1258, 1224, 1191, 1148, 1102, 1079, 1044, 1027, 941, 911, 835, 815, 781, 735, 696, 679, 626, 600, 540, 519, 506.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{53}\text{O}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 749.3657; gefunden: 749.3663; m/z berechnet für $\text{C}_{49}\text{H}_{56}\text{NO}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]: 766.3922; gefunden: 766.3932.



$R_f = 0.25$ (Hexan/EtOAc 19:1).

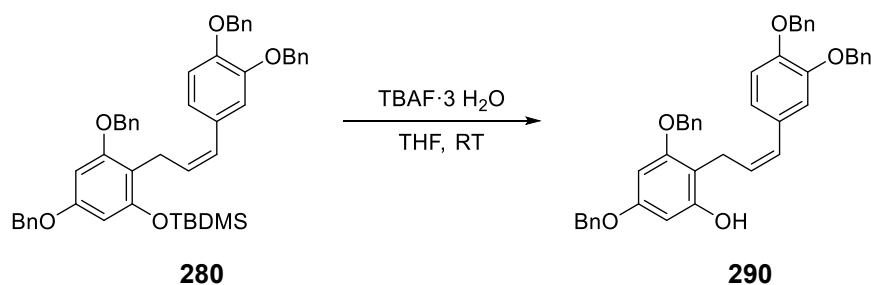
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.50 – 7.26 (m, 20H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 1.87 – 1.69 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.19 (s, 6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 158.4, 157.8, 154.8, 149.0, 147.1, 137.8, 137.7, 137.6, 137.3, 136.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1, 127.8, 127.8, 127.5, 127.5, 127.1, 121.3, 115.8, 115.6, 114.8, 98.6, 93.9, 71.8, 71.5, 70.3, 70.2, 36.0, 31.6, 25.9, 23.7, 18.4, –4.0.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3088, 3063, 3032, 2953, 2929, 2857, 1950, 1809, 1604, 1587, 1512, 1455, 1428, 1381, 1310, 1258, 1222, 1153, 1100, 1027, 939, 907, 838, 816, 780, 735, 696, 626, 511.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{55}\text{O}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 751.3813; gefunden: 751.3807; m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{NO}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]: 768.4079; gefunden: 768.4075; m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{NaO}_5\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 773.3633; gefunden: 773.3625.

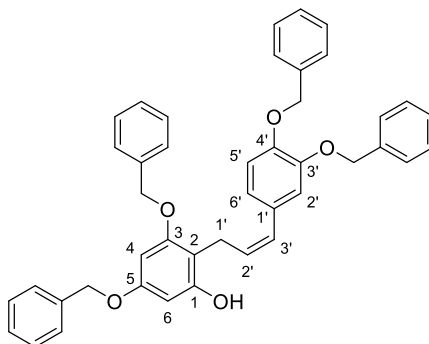
7.2.4.27 (Z)-3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenol (**290**)



Die Synthese von (Z)-3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenol (**290**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SUZUKI *et al.* durchgeführt.^[1]

(Z)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**280**) (0.0550 g, 0.0734 mmol, 1.0 eq) wurde in 3.0 mL THF gelöst und Tetra-*n*-butylammoniumfluorid-Trihydrat (0.0366 g, 0.116 mmol, 1.6 eq) zugegeben. Nach 18 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von 3 mL Phosphat-Puffer pH 7 abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit dest. Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel

(Hexan/EtOAc 4:1 + 8 % Methanol). (Z)-3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenol (**290**) wurde als beiger Feststoff (0.0430 g, 0.0677 mmol, 92 %) erhalten.



$R_f = 0.47$ (Hexan/EtOAc 2.3:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.49 – 7.21 (m, 20H), 6.97 (brs, 1H), 6.90 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 6.44 (dt, $J = 11.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.59 (dt, $J = 11.4, 7.2$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.57 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H).

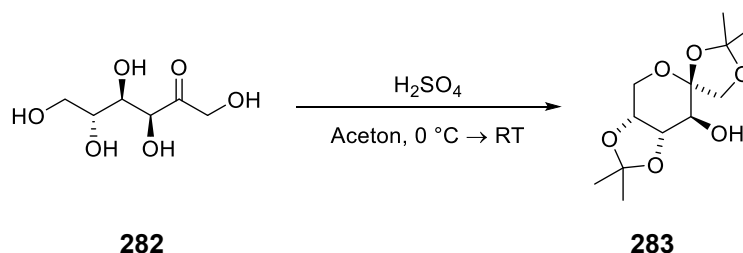
$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 158.8, 157.7, 155.8, 148.6, 148.2, 137.4, 137.4, 137.2, 137.0, 130.4, 129.7, 129.5, 128.7, 128.6, 128.6, 128.1, 127.9, 127.9, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 122.6, 116.3, 114.9, 107.9, 95.1, 93.7, 71.5, 71.4, 70.4, 70.2, 22.4.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3444, 3088, 3063, 3032, 2929, 2870, 2249, 1953, 1874, 1810, 1604, 1509, 1454, 1437, 1378, 1262, 1218, 1147, 1092, 1028, 909, 859, 811, 736, 697, 627.

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{39}\text{O}_5$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 635.2792; gefunden: 635.2795.

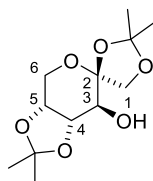
7.2.4.28 Shi-Katalysator

7.2.4.28.1 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose (**283**)



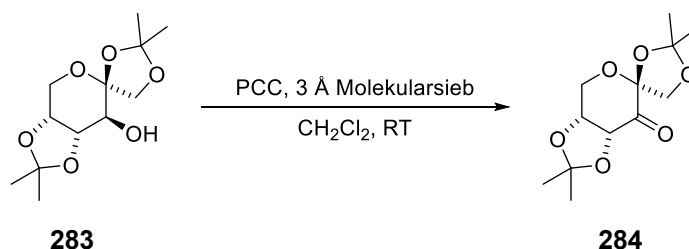
Die Synthese von 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose (**283**) wurde nach einer Vorschrift von AGER *et al.* durchgeführt.^[203]

D-Fructose (**282**) (10.0 g, 55.6 mmol, 1.0 eq) wurde in 200 mL Aceton suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde 95%ige Schwefelsäure (1.00 mL, 18.8 mmol, 0.34 eq) zugegeben und die Suspension 2 h 30 min bei 0 °C sowie danach noch 2 h 30 min bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 60 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen und Aceton unter vermindertem Druck entfernt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene farblose Feststoff wurde aus Hexan/EtOAc umkristallisiert. 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose (**283**) wurde als farbloser Feststoff (7.52 g, 28.9 mmol, 52 %).



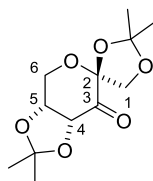
$R_f = 0.33$ (Hexan/EtOAc 2:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 4.24 – 4.08 (m, 4H), 4.04 – 3.96 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 8.3, 6.8$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 1.53 (s, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

7.2.4.28.2 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden-D-erythro-2,3-hexodiuro-2,6-pyranose (**284**)

Die Synthese von 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden-D-erythro-2,3-hexodiuro-2,6-pyranose (**284**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SHI *et al.* durchgeführt.^[143, 159]

1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden- β -D-fructopyranose (**283**) (1.30 g, 5.00 mmol, 1.0 eq) und gemörstertes 3 Å Molekularsieb (9.50 g, aktiviert bei 200 °C im Vakuum) wurden unter Stickstoff vorgelegt und in 28.0 mL trockenem Dichlormethan suspendiert. Anschließend wurde Pyridiniumchlorochromat (2.93 g, 13.6 mmol, 2.7 eq) in drei Portionen über 20 min hinzugegeben und die Lösung 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde über Celite® abfiltriert, der Filtrerrückstand mit Diethylether gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1). 1,2:4,5-Di-*O*-isopropyliden-D-erythro-2,3-hexodiuro-2,6-pyranose (**284**) wurde als farbloser Feststoff (1.03 g, 3.98 mmol, 80 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[159]

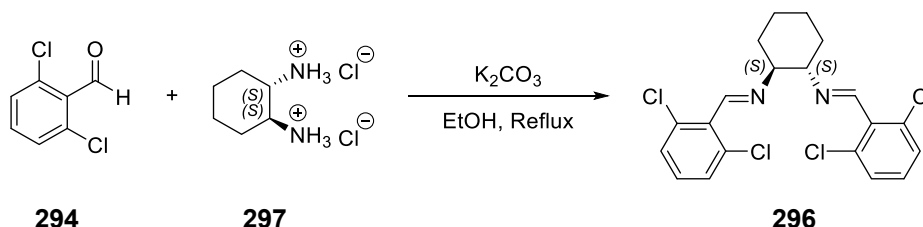


R_f = 0.41 (Hexan/EtOAc 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 4.73 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.54 (ddd, J = 5.6, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 13.5, 2.2 Hz, 1H), 4.12 (dt, J = 13.5, 0.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

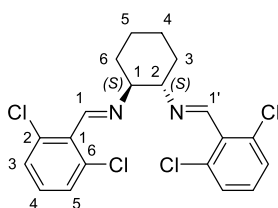
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 5.88 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.59 (ddd, $J = 4.0, 2.1, 1.1$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 13.2, 1.1$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.95 – 3.89 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.39 (s, 3H).

7.2.4.29 (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)-methanimin) (296)



Die Synthese von (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)methanimin) (**296**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von PANEK *et al.* durchgeführt.^[206]

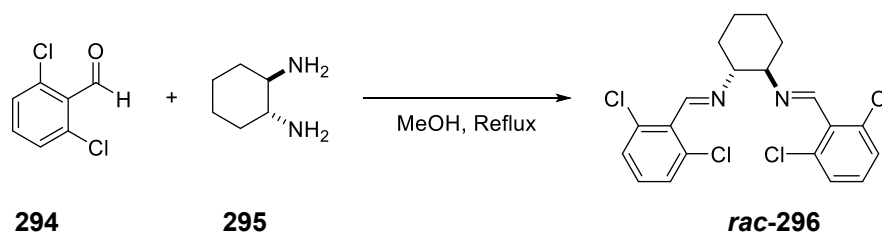
(1*S*,2*S*)-1,2-Diaminocyclohexandihydrochlorid (**297**) (0.498 g, 2.66 mmol, 1.0 eq) und Kaliumcarbonat (0.743 g, 5.37 mmol, 2.0 eq) wurden in 3.6 mL dest. Wasser gelöst und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurden 14.0 mL Ethanol zugegeben sowie 2,6-Dichlorbenzaldehyd (**294**) (0.941 g, 5.38 mmol, 2.0) gelöst in 6.0 mL Ethanol zugetropft. Die Lösung wurde 2 h zum Rückfluss erhitzt, danach 5.0 mL dest. Wasser zugegeben und die Reaktionslösung 1 h im Eisbad gekühlt. Der ausgefallene farblose Feststoff wurde abgesaugt, wieder in Dichlormethan gelöst, zweimal mit dest. Wasser gewaschen, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)methanimin) (**296**) wurde als farbloser Feststoff (0.715 g, 1.67 mmol, 31 %, >99 % *ee*) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[167]



R_t (*S,S*) = 7.92 min (CHIRALPAK® IC-3, 1.0 mL/min, Hexan/*i*-PrOH 99.5:0.5, 239 nm).

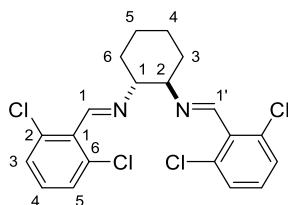
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 8.47 (s, 2H), 7.29 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.9, 7.0$ Hz, 2H), 3.67 – 3.54 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 6H), 1.57 – 1.46 (m, 2H).

7.2.4.30 *trans*-(1*E*,1'*E*)-*N,N'*-(Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)-methanimin) (*rac*-296)

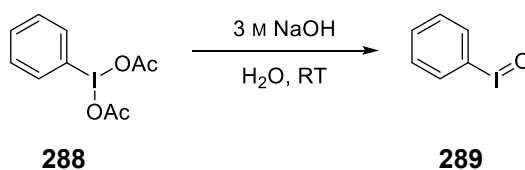


Die Synthese von *trans*-(1*E*,1'*E*)-*N,N'*-(Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)methanimin) (*rac*-296) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von JACOBSEN *et al.* durchgeführt.^[167]

2,6-Dichlorbenzaldehyd (**294**) (0.282 g, 1.61 mmol, 2.0 eq) wurde unter Stickstoff in 6.0 mL trockenem Methanol gelöst, *trans*-1,2-Diaminocyclohexan (**295**) (0.096 mL, 0.80 mmol, 1.0 eq) hinzugegeben und die Lösung 2 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung 2 h 40 min im Eisbad gekühlt und dann der ausgefallene Feststoff abgesaugt. *trans*-(1*E*,1'*E*)-*N,N'*-(Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)methanimin) (*rac*-296) wurde als beiger Feststoff (0.142 g, 0.332 mmol, 41 %) in leicht verunreinigter Form erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[167]

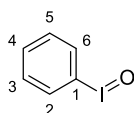


Spektroskopische Daten siehe Abschnitt 7.2.4.29.

7.2.4.31 Iodosobenzol (289)

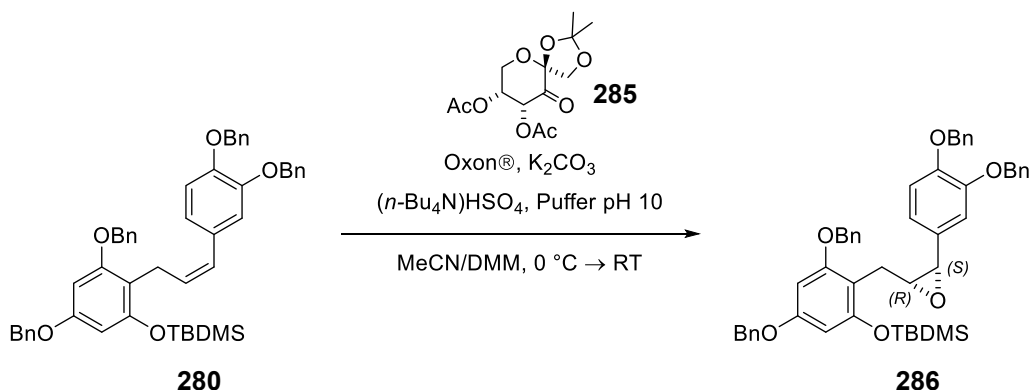
Die Synthese von Iodosobenzol (**289**) nach einer Vorschrift von DAUBAN und DODD *et al.* durchgeführt.^[207]

Zu (Diacetoxyiod)benzol (**288**) (8.057 g, 25.01 mmol, 1.0 eq) in einem 100 mL Erlenmeyerkolben wurde über 10 min 3.0 M Natronlauge (45 mL, 135 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die trübe Lösung 1 h 30 min bei RT weitergerührt, dann 40 mL dest. Wasser hinzugegeben und die Lösung stark gerührt. Nach 1 h wurde die Lösung filtriert, der Filtrückstand zweimal mit 100 mL dest. Wasser und einmal mit 100 mL Chloroform gewaschen. Der erhaltene hellgelbe Feststoff wurde unter vermindertem Druck bei 20 °C getrocknet. Iodosobenzol (**289**) wurde als hellgelber Feststoff (4.872 g, 22.14 mmol, 89 %) in schwach verunreinigter Form erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.^[208]



¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ_{H} [ppm] = 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.64 – 7.54 (m, 3H).

7.2.4.32 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2'*R*,3'*S*)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)oxiran-2'-yl)methyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (286**)**

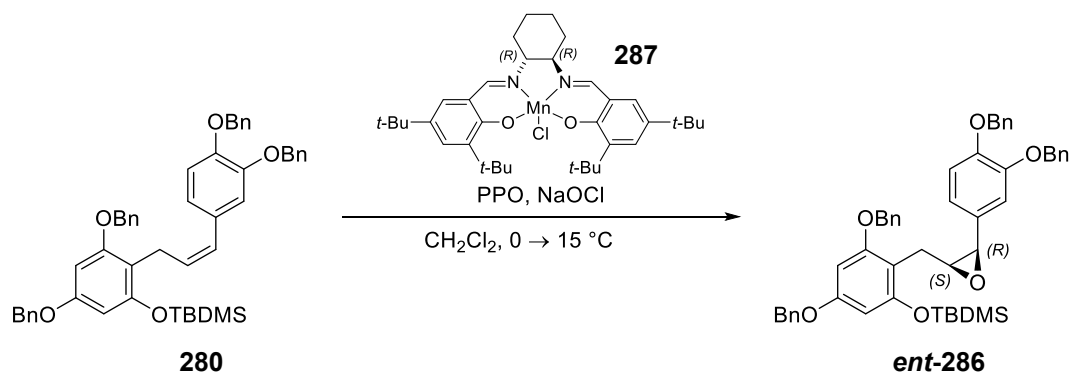


Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2'*R*,3'*S*)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)oxiran-2'-yl)methyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**286**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von KAN *et al.* durchgeführt.^[44]

(*Z*)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(*tert*-butyl)-dimethylsilan (**280**) (0.0252 g, 0.0336 mmol, 1.0 eq) wurde in 0.90 mL Acetonitril sowie 1.8 mL Dimethoxymethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden der Shi-Katalysator **285** (0.0194 g, 0.0642 mmol, 1.9 eq) gelöst in 0.9 mL Acetonitril, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (1.6 mg, 0.0047 mmol, 0.14 eq), 1.0 mL Natriumborat-Puffer pH 10.0, Oxon® (0.0482 g, 0.157 mmol, 4.7 eq) sowie Kaliumcarbonat (0.0319 g, 0.231 mmol, 6.9 eq) zugegeben und die Reaktionslösung im Eisbad aufwärmen gelassen. Nach 27 h wurde die Lösung erneut auf 0 °C abgekühlt, Shi-Katalysator **285** (0.0206 g, 0.0681 mmol, 2.0 eq) sowie Oxon® (0.0483 g, 0.157 mmol, 4.7 eq) zugegeben und die Lösung im Eisbad aufwärmen gelassen. 22 h später wurden 1.8 mL Dimethoxymethan zugegeben sowie 24 h später 1.0 mL Natriumborat-Puffer pH 10.0. Nach insgesamt 7 d erfolgte der Abbruch der Reaktion durch Zugabe von 5 mL Wasser und dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Ethylacetat. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1). Die isolierten Verbindungen konnten mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden.

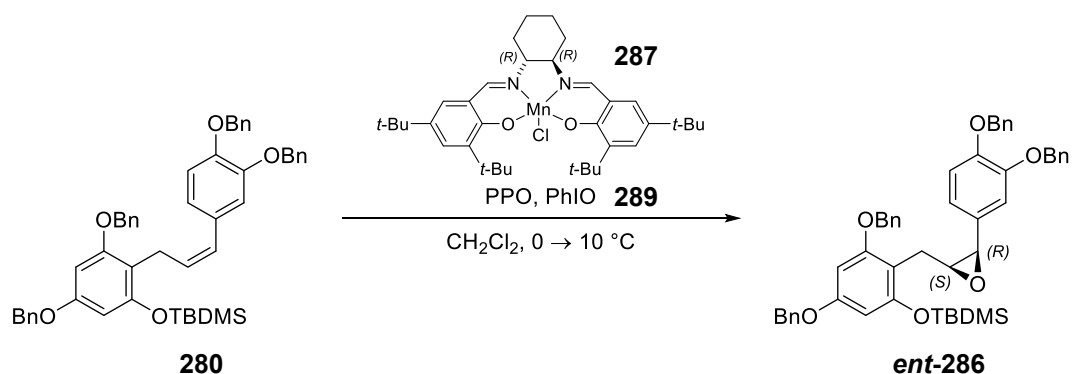
7.2.4.33 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2'*S*,3'*R*)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)oxiran-2'-yl)methyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (*ent*-286)

7.2.4.33.1 Synthese mit Natriumhypochlorit-Lösung als Oxidationsmittel



Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2'*S*,3'*R*)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)oxiran-2'-yl)methyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (*ent*-286) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von WARREN *et al.* durchgeführt.^[165]

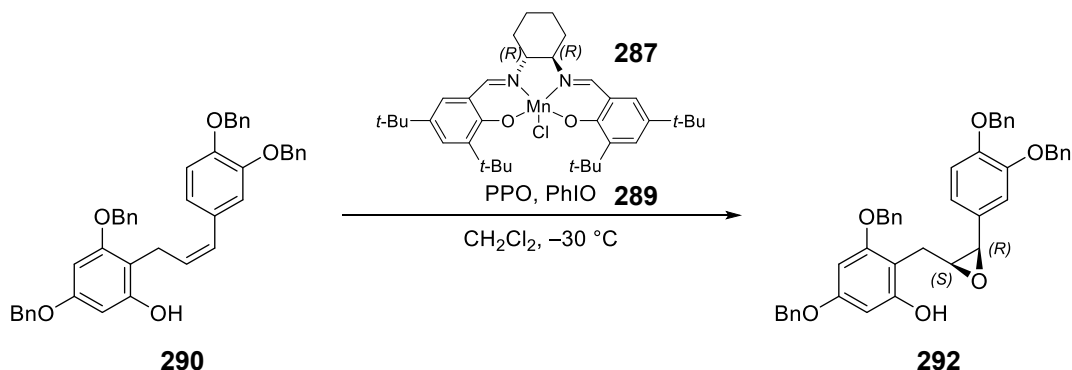
(*Z*)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)-dimethylsilan (**280**) (0.0256 g, 0.0342 mmol, 1.0 eq) wurde in 2.0 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden 4-Phenylpyridin-*N*-oxid (1.9 mg, 0.011 mmol, 0.32 eq), der Jacobsen-Katalysator **287** (1.6 mg, 0.0025 mmol, 0.073 eq), weitere 0.5 mL Dichlormethan und Natriumhypochlorit (14.1%ige Lösung in Wasser, 0.050 mL, 0.12 mmol, 3.0 eq) hinzugegeben. Die Lösung wurde 21 h bei 0 °C gerührt und dann schrittweise über 24 h auf RT aufgewärmt. Dann wurde die Lösung erneut auf 0 °C abgekühlt, Jacobsen-Katalysator **287** (0.0026 eq, 0.0041 mmol, 0.12 eq) sowie Natriumhypochlorit (14.1%ige Lösung in Wasser, 0.050 mL, 0.12 mmol, 3.0 eq) hinzugegeben und die Lösung weitere 3 h bei RT gerührt. Der Abbruch der Reaktion erfolgte durch Filtrieren der Lösung und Zugabe von gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Erhalten wurde ein brauner Feststoff. Eine Dünnschichtchromatographie zeigte mehr als acht Banden, sodass der Ansatz verworfen wurde.

7.2.4.33.2 Synthese mit Iodosobenzol (**289**) als Oxidationsmittel

Die Synthese von (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2'*S*,3'*R*)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)oxiran-2'-yl)methyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**ent-286**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SILVA *et al.* durchgeführt.^[209]

(*Z*)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(*tert*-butyl)-dimethylsilan (**280**) (0.0218 g, 0.0291 mmol, 1.0 eq) wurde in 1.0 mL Dichlormethan gelöst und 4-Phenylpyridin-*N*-oxid (2.3 mg, 0.013 mmol, 0.46 eq) sowie der Jacobsen-Katalysator **287** (1.8 mg, 0.0028 mmol, 0.10 eq) zugegeben. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt und Iodosobenzol (**289**) (0.0120 g, 0.0545 mmol, 1.9 eq) hinzugegeben. 20 h später wurde die Lösung auf 10 °C erwärmt und nach weiteren 26 h Iodosobenzol (**289**) (6.4 mg, 0.0291 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Nach weiteren 4 d bei 10 °C wurde die Reaktion durch Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck abgebrochen. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 32:1 – 9:1). (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2'*S*,3'*R*)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)oxiran-2'-yl)methyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**ent-286**) konnte nicht erhalten werden.

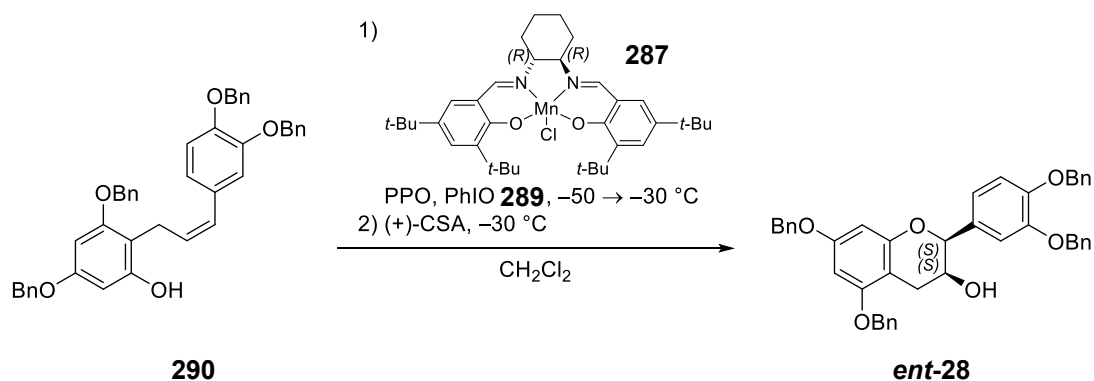
7.2.4.34 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2'*S*,3'*R*)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)oxiran-2'-yl)methyl)phenol (**292**)



Die Synthese von 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2'*S*,3'*R*)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)oxiran-2'-yl)methyl)phenol (**292**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von SILVA *et al.* durchgeführt.^[209]

(*Z*)-3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenol (**290**) (0.0265 g, 0.0417 mmol, 1.0 eq) wurde unter Argon in 2.0 mL trockenem, entgastem Dichlormethan gelöst und der Jacobsen-Katalysator **287** (2.8 mg, 0.0044 mmol, 0.11 eq) sowie 4-Phenylpyridin-*N*-oxid (3.5 mg, 0.020 mmol, 0.49 eq) zugegeben. Anschließend wurde die Lösung auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und Iodosobenzol (**289**) (0.0101 g, 0.0459 mmol, 1.1 eq) hinzugegeben. Nach 24 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 2.0 mL gesättigter Natriumsulfit-Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1 + 8 % MeOH). 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(((2'*S*,3'*R*)-3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)oxiran-2'-yl)methyl)phenol (**292**) konnte nicht erhalten werden.

7.2.4.35 (2*S*,3*S*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (*ent*-28)

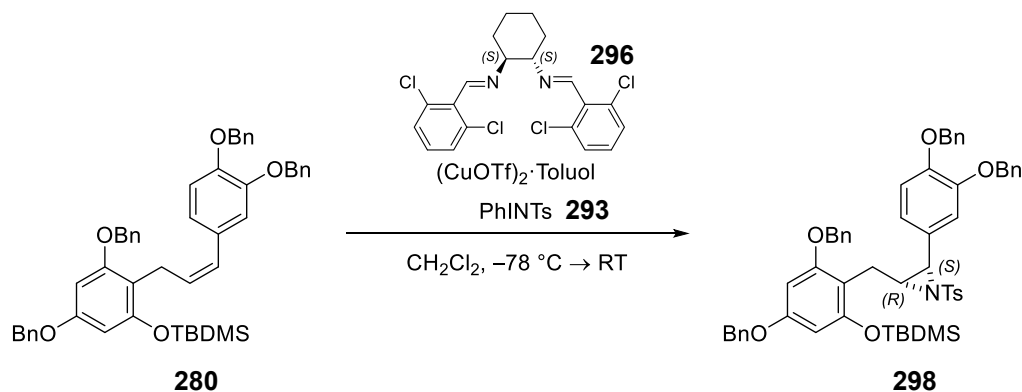


Die Synthese von (2*S*,3*S*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (*ent*-**28**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von KATSUKI *et al.* und KAN *et al.* durchgeführt.^[44, 210]

(Z)-3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenol (**290**) (0.0177 g, 0.0279 mmol, 1.0 eq) wurde unter Argon in 1.5 mL trockenem, entgastem Dichlormethan gelöst und der Jacobsen-Katalysator **287** (1.7 mg, 0.0027 mmol, 0.097 eq) sowie 4-Phenylpyridin-*N*-oxid (2.8 mg, 0.016 mmol, 0.57 eq) zugegeben. Anschließend wurde die Lösung auf -50 °C abgekühlt und Iodosobenzol (**289**) (6.3 mg, 0.0029 mmol, 1.0 eq) hinzugegeben. Nach 2 h 40 min wurde die Lösung auf -30 °C erwärmt und nach weiteren 22 h 20 min (+)-Camphersulfonsäure (0.0116 g, 0.0500 mmol, 1.8 mmol) hinzugegeben. Der Abbruch der Reaktion erfolgte 25 h später durch die säulenchromatographische Reinigung an Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) (Hexan/EtOAc 9:1 + 5 % MeOH). (2*S*,3*S*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-ol (*ent*-**28**) konnte nicht erhalten werden.

7.2.4.36 (2'*R*,3'*S*)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin (**298**)

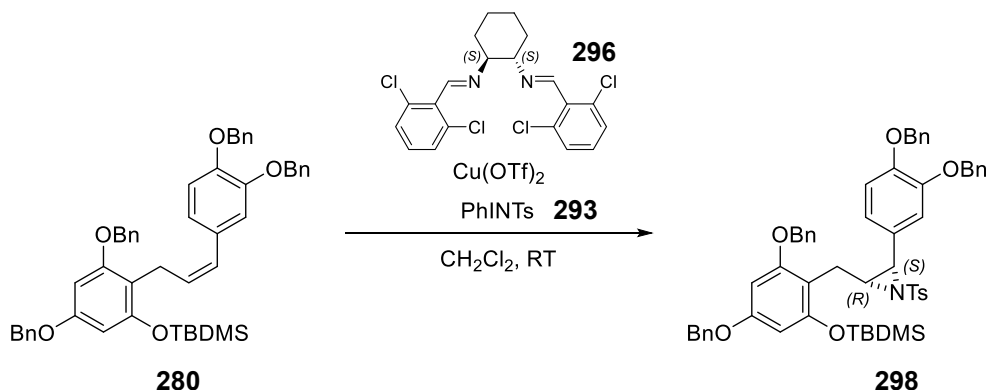
7.2.4.36.1 Synthese mit Kupfer(I)trifluormethansulfonat Toluol-Komplex und [N-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan] (**293**)



Die Synthese von (2'*R*,3'*S*)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin (**298**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von JACOBSEN *et al.* durchgeführt.^[167]

Kupfer(I)trifluormethansulfonat Toluol-Komplex (2.3 mg, 0.0044 mmol, 0.12 eq) und (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorophenyl)methanimin) (**296**) (2.4 mg, 0.0056 mmol, 0.15 eq) wurden unter Argon in 1.0 mL trockenem, entgastem Dichlormethan suspendiert und 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde dann durch einen Spritzenfilter zu einer Lösung von (*Z*)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**280**) (0.0283 g, 0.0378 mmol, 1.0 eq) unter Argon in 1.0 mL trockenem, entgastem Dichlormethan gegeben und auf –78 °C abgekühlt. Anschließend wurde [N-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan] (**293**) (0.0231 g, 0.0619 mmol, 1.6 eq) zugegeben und bei –78 °C weiter gerührt. Nach 4 d wurde die Lösung auf RT aufwärmen gelassen und 2 d später der Versuch abgebrochen, da eine Dünnschichtchromatographie die Edukt-Bande sowie mindestens fünf weitere Verbindungen zeigte. (2'*R*,3'*S*)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin (**298**) konnte nicht erhalten werden.

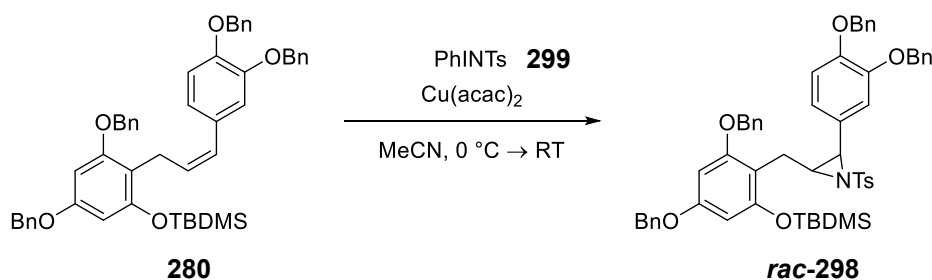
7.2.4.36.2 Synthese mit Kupfer(II)trifluormethansulfonat und [N-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan] (**293**)



Die Synthese von (2'*R*,3'*S*)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin (**298**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von HAJRA *et al.* durchgeführt.^[171]

Kupfer(II)trifluormethansulfonat (1.9 mg, 0.0053 mmol, 0.10 eq) sowie (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)methanimin) (**296**) (3.3 mg, 0.0077 mmol, 0.15 eq) wurden in 0.75 mL trockenem, entgastem Dichlormethan unter Argon gelöst. Die Lösung wurde 40 min bei RT gerührt und dann [N-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan] (**293**) (0.0195 g, 0.0522 mmol, 0.99 eq) sowie (Z)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)-dimethylsilan (**280**) (0.0397 g, 0.0530 mmol, 1.0 eq) in 0.75 mL trockenem, entgastem Dichlormethan sowie gemörsertes 4 Å Molekularsieb (0.100 g) hinzugegeben. Nach 26 h 10 min wurde erneut [N-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan] (**293**) (9.4 mg, 0.025 mmol, 0.48 eq) hinzugegeben und weitere 4 d bei RT gerührt. Die Reaktion wurde durch eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1 – 4:1) abgebrochen. Die isolierten Verbindungen konnten mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden. (Z)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)-phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**280**) wurde teilweise zurückgewonnen (0.0128 g, 0.0171 mmol, 32 %).

7.2.4.37 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin (*rac*-298)

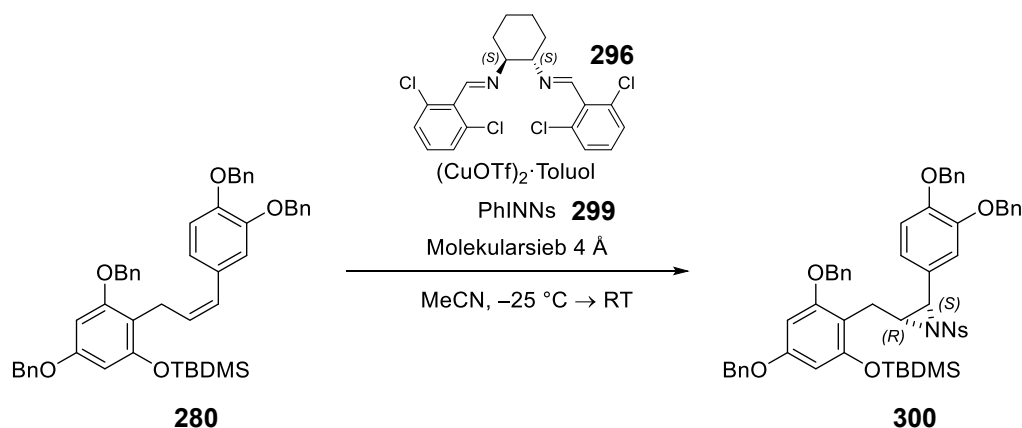


Die Synthese von 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin (*rac*-298) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von EVANS *et al.* durchgeführt.^[170]

(*Z*)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)-dimethylsilan (**280**) (0.0302 g, 0.0403 mmol, 1.0 eq) wurde unter Argon in 1.5 mL trockenem, entgastem Acetonitril gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde [*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan (**293**) (0.0153 g, 0.0410 mmol, 1.0 eq) sowie Kupfer(II)acetylacetonat (1.0 mg, 0.0040 mmol, 0.10 eq) zugegeben und die Lösung auf RT aufwärmen gelassen. Nach 17 h 10 min wurde erneut [*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan (**293**) (0.0276 g, 0.0740 mmol, 1.8 eq) zugegeben und weitere 27 h 35 min gerührt. Der Versuch wurde abgebrochen, da eine Dünnschichtchromatographie eine intensive Edukt-Bande sowie mindestens sechs weitere Verbindungen zeigte. (2'*R*,3'*S*)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin (*rac*-298) konnte nicht erhalten werden.

7.2.4.38 (2'*R*,3'*S*)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-((4-nitrophenyl)sulfonyl)aziridin (300)

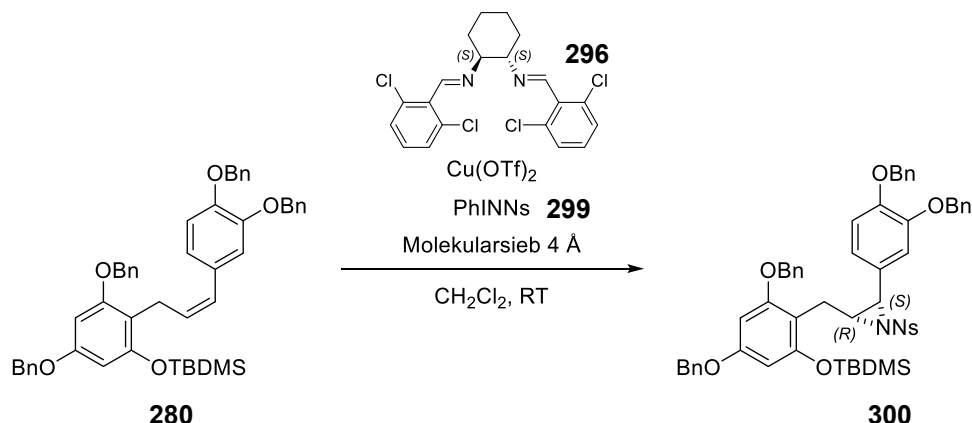
7.2.4.38.1 Synthese mit Kupfer(I)trifluormethansulfonat Toluol-Komplex und [N-(*p*-Nitrobenzolsulfonyl)imino]phenyliodinan] (299)



Die Synthese von (2'*R*,3'*S*)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-((4-nitrophenyl)sulfonyl)aziridin (**300**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von ANDERSSON *et al.* durchgeführt.^[173]

Kupfer(I)trifluormethansulfonat Toluol-Komplex (2.8 mg, 0.0053 mmol, 0.10 eq) sowie (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorophenyl)methanimin) (**296**) (3.2 mg, 0.0075 mmol, 0.14 eq) wurden unter Argon in 1.5 mL trockenem, entgastem Acetonitril gelöst und 1 h 10 min bei RT gerührt. (*Z*)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**280**) (0.0400 g, 0.0534 mmol, 1.0 eq) wurde unter Argon in 1.0 mL trockenem, entgastem Acetonitril gelöst. Anschließend wurden [N-(*p*-Nitrobenzolsulfonyl)imino]phenyliodinan] (**299**) (0.0384 g, 0.0950 mmol, 1.8 eq) und gemörsertes 4 Å Molekularsieb (0.112 g) hinzugegeben und die Lösung auf –25 °C abgekühlt. Die Katalysator-Lösung wurde hinzugegeben, die Lösung 21 h bei –25 °C gerührt und dann auf RT aufwärmen gelassen. Nach 3 d Rühren bei RT wurde die Reaktion durch eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1) abgebrochen. Die isolierten Verbindungen konnten mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden. (*Z*)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**280**) wurde teilweise zurückgewonnen (9.5 mg, 0.010 mmol, 19 %).

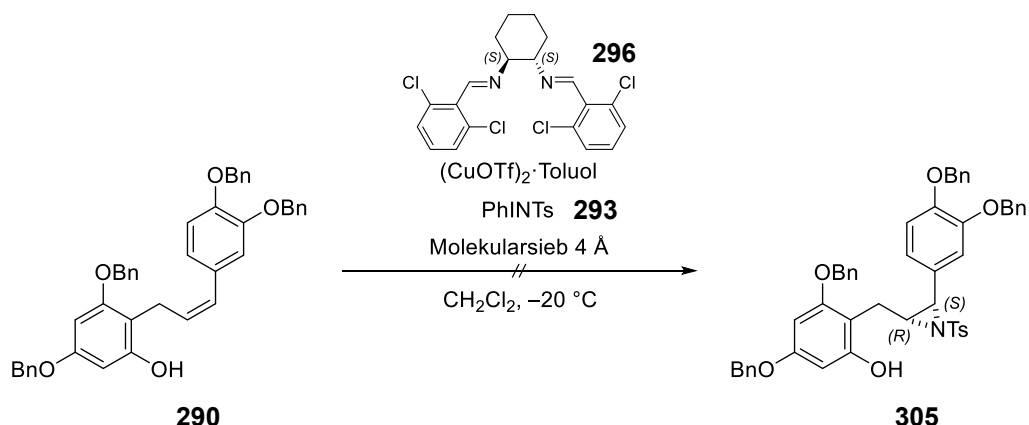
7.2.4.38.2 Synthese mit Kupfer(II)trifluormethansulfonat und [*N*-(*p*-Nitrobenzolsulfonyl)imino]phenyliodinan] (**299**)



Die Synthese von (2'*R*,3'*S*)-2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)benzyl)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-((4-nitrophenyl)sulfonyl)aziridin (**300**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von HAJRA *et al.* durchgeführt.^[171]

Kupfer(II)trifluormethansulfonat (3.9 mg, 0.011 mmol, 0.20 eq) sowie (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)methanimin) (**296**) (6.1 mg, 0.014 mmol, 0.25 eq) wurden in 0.5 mL trockenem Dichlormethan unter Argon gelöst. Die Lösung wurde 1 h 10 min bei RT gerührt und dann (*Z*)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (**280**) (0.0418 g, 0.0558 mmol, 1.0 eq) in 1.0 mL trockenem Dichlormethan sowie [*N*-(*p*-Nitrobenzolsulfonyl)imino]phenyliodinan] (**299**) (0.0442 g, 0.109 mmol, 2.0 eq) und gemörstertes 4 Å Molekularsieb (0.111 g) hinzugegeben. Nach 4 d Rühren bei RT wurde die Reaktion durch eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 19:1 – 4:1) abgebrochen. Die isolierten Verbindungen konnten mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden.

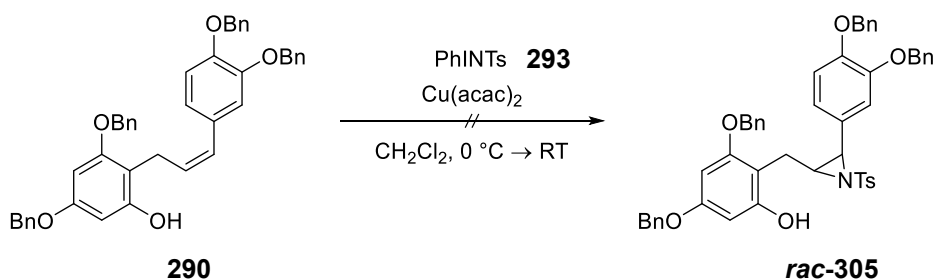
7.2.4.39 3,5-Bis(benzyloxy)-2'--(((2'*R*,3'*S*)-3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin-2'-yl)methyl)phenol (305)



Die Synthese von 3,5-Bis(benzyloxy)-2'--((3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin-2'-yl)methyl)phenol (**305**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von JACOBSEN *et al.* durchgeführt.^[167]

Kupfer(I)trifluormethansulfonat Toluol-Komplex (3.3 mg, 0.0063 mmol, 0.16 eq) und (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)methanimin) (**296**) (3.1 mg, 0.0072 mmol, 0.19 eq) wurden unter Argon in 1.0 mL trockenem, entgastem Dichlormethan suspendiert und 40 min bei RT gerührt. Die Lösung wurde dann durch einen Spritzenfilter zu einer Suspension aus gemörsertem 4 Å Molekularsieb (0.120 g) und (*Z*)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)-dimethylsilan (**280**) (0.0245 g, 0.0385 mmol, 1.0 eq) in 1.0 mL trockenem, entgastem Dichlormethan gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf -20°C abgekühlt und dann [*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan (**293**) (0.0225 g, 0.0603 mmol, 1.6 eq) zugegeben. Nach 16 h 30 min wurde die Reaktion durch Abfiltrieren über Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) (Hexan/EtOAc 5.7:1). Die isolierte Verbindung konnte mittels ^1H -NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden.

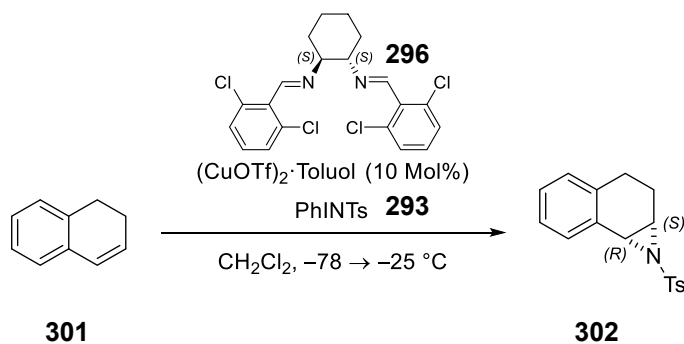
7.2.4.40 3,5-Bis(benzyloxy)-2'-((3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin-2'-yl)methyl)phenol (*rac*-305)



Die Synthese von 3,5-Bis(benzyloxy)-2'-((3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)-1'''-tosylaziridin-2'-yl)methyl)phenol (*rac*-**305**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von EVANS *et al.* durchgeführt.^[170]

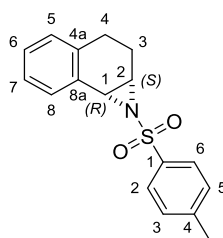
(Z)-3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenol (**290**) (0.0178 g, 0.0279 mmol, 1.0 eq) wurde unter Argon in 1.5 mL trockenem Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde [*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan (**293**) (0.0124 g, 0.0332 mmol, 1.2 eq) sowie Kupfer(II)acetylacetonat (1.3 mg, 0.0050 mmol, 0.18 eq) zugegeben und die Lösung auf RT aufwärmen gelassen. Nach 26 h 10 min wurde die Reaktion durch Abfiltrieren über Aluminiumoxid (neutral, Brockmannstufe III) abgebrochen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 5.7:1). Die isolierten Verbindungen konnten mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nicht eindeutig identifiziert werden.

7.2.4.41 (1*R*,2*S*)-*N*-(4'-Tolylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,2-imin (**302**)



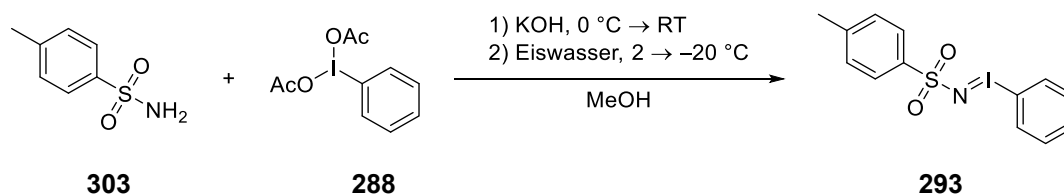
Die Synthese von (1*R*,2*S*)-*N*-(4'-Tolylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,2-imin (**302**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von JACOBSEN *et al.* durchgeführt.^[167]

Kupfer(I)trifluormethansulfonat Toluol-Komplex (0.0259 g, 0.0500 mmol, 0.10 eq) sowie (1*E*,1'*E*)-*N,N'*-((1*S*,2*S*)-Cyclohexan-1,2-diyl)bis(1-(2,6-dichlorphenyl)methanimin) (**296**) (0.0231 g, 0.0540 mmol, 0.11 eq) wurden in 3.0 mL trockenem, entgastem Dichlormethan suspendiert und dann durch einen Spritzenfilter unter Argon zu einer Lösung von 1,2-Dihydronaphthalen (**301**) (0.065 mL, 0.50 mmol, 1.0 eq) in 1.0 mL trockenem, entgastem Dichlormethan gegeben. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und [*N*-(*p*-Toluolsulfonyl)imino]phenyliodinan (**293**) (0.278 g, 0.744 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Nach 3 d wurde die Lösung auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt und einen weiteren Tag gerührt. Der Reaktionsabbruch erfolgte durch Filtrieren der Reaktionslösung über einer kurzen Kieselgelsäule mit Ethylacetat. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Im Anschluss erfolgte die säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan/EtOAc 4:1). (1*R*,2*S*)-*N*-(4'-Tolylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1,2-imin (**302**) wurde als beiger Feststoff (0.0412 g, 0.188 mmol, 28 %) erhalten.



$R_f = 0.26$ (Hexan/EtOAc 5.7:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ_{H} [ppm] = 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.35 – 7.02 (m, 6H), 3.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 2.76 (td, $J = 14.2, 13.7, 6.3$ Hz, 1H), 2.54 (dd, $J = 15.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.26 (ddt, $J = 14.3, 6.4, 2.1$ Hz, 1H), 1.68 (dddd, $J = 14.7, 13.2, 5.5, 1.8$ Hz, 1H).

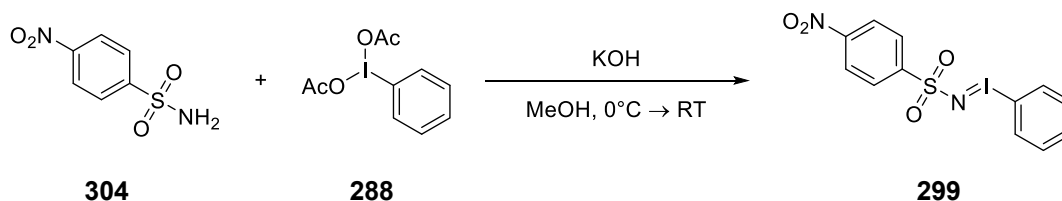
7.2.4.42 *N*-Tosyliminophenyljodinan (**293**)

Die Synthese von *N*-Tosyliminophenyljodinan (**293**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von FIGUEROA und COHEN *et al.* durchgeführt.^[211]

p-Nitrophenylsulfonamid (**304**) (1.71 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 40 mL trockenem Methanol gelöst, Kaliumhydroxid (86 Gew.-%, 1.69 g, 26.0 mmol, 2.6 eq) hinzugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. (Diacetoxyiod)benzol (**288**) (3.22 g, 10.0 mmol, 1.0 eq) wurde portionsweise über 5 min hinzugegeben, die Lösung weitere 25 min bei 0 °C gerührt und dann auf RT aufwärmen gelassen. Nach 4 h wurde 140 mL Eiswasser zugegeben und das Produkt zuerst 16 h bei 2 °C und dann 6 h bei -20 °C auskristallisieren gelassen. Da kaum Feststoff ausfiel, wurde die Lösung unter vermindertem Druck bei 40 °C eingeeengt und dann das Produkt bei -10 °C über 2 d auskristallisieren gelassen. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abgesaugt, mit kaltem Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. *N*-Tosyliminophenyljodinan (**293**) wurde als gelber Feststoff (1.49 g) in verunreinigter Form erhalten. Versuche, die Verunreinigungen durch Umkristallisation aus heißem Methanol zu entfernen, schlugen fehl. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte neben Verunreinigungen die in der Literatur angegebenen Signale.^[212]

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ_H [ppm] = 7.72 – 7.67 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 3H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).

7.2.4.43 *[N-(p-Nitrobenzolsulfonyl)imino]phenyliodinan (PhINNs) (299)*



Die Synthese von (*[N-(p-Nitrobenzolsulfonyl)imino]phenyliodinan (299)*) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von HUTCHINGS *et al.* durchgeführt.^[213]

p-Nitrophenylsulfonamid (**304**) (2.08 g, 10.3 mmol, 1.0 eq) wurde unter Stickstoff in 40 mL trockenem Methanol gelöst, Kaliumhydroxid (85 Gew.-%, 1.67 g, 25.3 mmol, 2.5 eq) hinzugegeben und die Lösung auf 0°C abgekühlt. (Diacetoxyiod)benzol (**288**) (3.22 g, 10.0 mmol, 0.97 eq) wurde in fünf Portionen über 10 min hinzugegeben, die Lösung weitere 5 min bei 0°C gerührt und dann auf RT aufwärmen gelassen. Nach 4 h wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt und mit dest. Wasser gewaschen. Der erhaltene beige Feststoff wurde unter vermindertem Druck getrocknet, danach mit Diethylether und Methanol gewaschen und erneut getrocknet. *[N-(p-Nitrobenzolsulfonyl)imino]phenyliodinan (299)* wurde als beiger Feststoff (2.068 g) in verunreinigter Form erhalten.

8 Literaturverzeichnis

- [1] STADLBAUER, S.; OHMORI, K.; HATTORI, F.; SUZUKI, K., A new synthetic strategy for catechin-class polyphenols: concise synthesis of (–)-epicatechin and its 3-*O*-gallate. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (67), 8425-8427.
- [2] OHMORI, K.; YANO, T.; SUZUKI, K., General synthesis of epi-series catechins and their 3-gallates: reverse polarity strategy. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8 (12), 2693-2696.
- [3] PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R., Flavonoids: an overview. *J. Nutr. Sci.* **2016**, 5, e47.
- [4] RANA, A. C.; GULLIYA, B., Chemistry and Pharmacology of Flavonoids- A Review. *Indian J. Pharm. Educ.* **2019**, 53 (1), 8-20.
- [5] KUMAR, S.; PANDEY, A. K., Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *Sci. World J.* **2013**, 2013, 16.
- [6] HABERMEHL, G., HAMMANN, P., KREBS, H.C., TERNES, W., *Naturstoffchemie: Eine Einführung*. 3. Auflage; Springer: Berlin, Heidelberg, 2008; S. 467-503.
- [7] GADKARI, P. V.; BALARAMAN, M., Catechins: Sources, extraction and encapsulation: A review. *Food Bioprod. Process.* **2015**, 93, 122-138.
- [8] ABBAS, M.; SAEED, F.; ANJUM, F. M.; AFZAAL, M.; TUFAIL, T.; BASHIR, M. S.; ISHTIAQ, A.; HUSSAIN, S.; SULERIA, H. A. R., Natural polyphenols: An overview. *Int. J. Food Prop.* **2017**, 20 (8), 1689-1699.
- [9] MOTOHASHI, N.; SAKAGAMI, H., Functionality of Anthocyanins as Alternative Medicine. In *Bioactive Heterocycles VI: Flavonoids and Anthocyanins in Plants, and Latest Bioactive Heterocycles I*, 1. Auflage; Motohashi, N. (Hrsg.) Springer: Berlin, Heidelberg, 2008; S. 1-48.
- [10] JAGANATH, I. B.; CROZIER, A., Dietary Flavonoids and Phenolic Compounds. In *Plant Phenolics and Human Health*, 1. Auflage; Fraga, C. G. (Hrsg.) John Wiley & Sons: Hoboken, 2009; S. 1-49.
- [11] ANDRAE-MAROBELA, K.; GHISLAIN, F. W.; OKATCH, H.; MAJINDA, R. R. T., Polyphenols: A Diverse Class of Multi-Target Anti-HIV-1 Agents. *Curr. Drug Metab.* **2013**, 14 (4), 392-413.
- [12] ARTS, I. C. W.; HOLLMAN, P. C. H., Optimization of a Quantitative Method for the Determination of Catechins in Fruits and Legumes. *J. Agric. Food Chem.* **1998**, 46 (12), 5156-5162.
- [13] CARANDO, S.; TEISSEDE, P.-L.; PASCUAL-MARTINEZ, L.; CABANIS, J.-C., Levels of Flavan-3-ols in French Wines. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47 (10), 4161-4166.
- [14] MADIGAN, D.; MCMURROUGH, I.; SMYTH, M. R., Determination of proanthocyanidins and catechins in beer and barley by high-performance liquid

- chromatography with dual-electrode electrochemical detection. *The Analyst* **1994**, *119* (5), 863-868.
- [15] ARON, P. M.; KENNEDY, J. A., Flavan-3-ols: Nature, occurrence and biological activity. *Mol. Nutr. Food Res.* **2008**, *52* (1), 79-104.
- [16] ARTS, I. C. W.; HOLLMAN, P. C. H.; KROMHOUT, D., Chocolate as a source of tea flavonoids. *Lancet* **1999**, *354* (9177), 488.
- [17] LEGEAY, S.; RODIER, M.; FILLON, L.; FAURE, S.; CLERE, N., Epigallocatechin Gallate: A Review of Its Beneficial Properties to Prevent Metabolic Syndrome. *Nutrients* **2015**, *7* (7), 5443-5468.
- [18] GRAHAM, H. N., Green tea composition, consumption, and polyphenol chemistry. *Prev. Med.* **1992**, *21* (3), 334-350.
- [19] DEL RIO, D.; STEWART, A. J.; MULLEN, W.; BURNS, J.; LEAN, M. E. J.; BRIGHENTI, F.; CROZIER, A., HPLC-MSⁿ Analysis of Phenolic Compounds and Purine Alkaloids in Green and Black Tea. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52* (10), 2807-2815.
- [20] HILAL, Y.; ENGELHARDT, U., Characterisation of white tea - Comparison to green and black tea. *J. Verbrauch. Lebensm.* **2007**, *2* (4), 414-421.
- [21] DEB, S.; JOLVIS POU, K. R., A Review of Withering in the Processing of Black Tea. *J. Biosyst. Eng.* **2016**, *41* (4), 365-372.
- [22] ZAVERI, N. T., Synthesis of a 3,4,5-Trimethoxybenzoyl Ester Analogue of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG): A Potential Route to the Natural Product Green Tea Catechin, EGCG. *Org. Lett.* **2001**, *3* (6), 843-846.
- [23] CABRERA, C.; GIMÉNEZ, R.; LÓPEZ, M. C., Determination of Tea Components with Antioxidant Activity. *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51* (15), 4427-4435.
- [24] HIGDON, J. V.; FREI, B., Tea Catechins and Polyphenols: Health Effects, Metabolism, and Antioxidant Functions. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2003**, *43* (1), 89-143.
- [25] YANG, C. S.; CHUNG, J. Y.; YANG, G. Y.; LI, C.; MENG, X. F.; LEE, M. J., Mechanisms of inhibition of carcinogenesis by tea. *BioFactors* **2000**, *13* (1-4), 73-79.
- [26] MANDEL, S.; AMIT, T.; REZNICHENKO, L.; WEINREB, O.; YODIM, M. B. H., Green tea catechins as brain-permeable, natural iron chelators-antioxidants for the treatment of neurodegenerative disorders. *Mol. Nutr. Food Res.* **2006**, *50* (2), 229-234.
- [27] OHMORI, Y.; ITO, M.; KISHI, M.; MIZUTANI, H.; KATADA, T.; KONISHI, H., Antiallergic Constituents from Oolong Tea Stem. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18* (5), 683-686.
- [28] SONG, J.-M.; LEE, K.-H.; SEONG, B.-L., Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Res.* **2005**, *68* (2), 66-74.
- [29] FUKAI, K.; ISHIGAMI, T.; KARA, Y., Antibacterial Activity of Tea Polyphenols against Phytopathogenic Bacteria. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55* (7), 1895-1897.

- [30] EHRNHOFER, D. E.; BIESCHKE, J.; BOEDDRICH, A.; HERBST, M.; MASINO, L.; LURZ, R.; ENGEMANN, S.; PASTORE, A.; WANKER, E. E., EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2008**, *15* (6), 558-566.
- [31] OHMORI, K.; SUZUKI, K., Synthetic Strategies and Tactics for Catechin and Related Polyphenols. In *Recent Advances in Polyphenol Research, Volume 4*, John Wiley & Sons: New York, 2014; S. 371-410.
- [32] BAUMGARTEN, K. D. Synthese von 3'-Deoxy-EGCG-Derivaten. Masterarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, 2014.
- [33] MOORE, R. J.; JACKSON, K. G.; MINIHANE, A. M., Green tea (*Camellia sinensis*) catechins and vascular function. *Br. J. Nutr.* **2009**, *102* (12), 1790-1802.
- [34] MIYAZAWA, T., Absorption, metabolism and antioxidative effects of tea catechin in humans. *BioFactors* **2000**, *13* (1-4), 55-59.
- [35] LEE, M.-J.; MALIAKAL, P.; CHEN, L.; MENG, X.; BONDOC, F. Y.; PRABHU, S.; LAMBERT, G.; MOHR, S.; YANG, C. S., Pharmacokinetics of Tea Catechins after Ingestion of Green Tea and (–)-Epigallocatechin-3-gallate by Humans: Formation of Different Metabolites and Individual Variability. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2002**, *11* (10), 1025-1032.
- [36] ANDERSON, J. C.; HEADLEY, C.; STAPLETON, P. D.; TAYLOR, P. W., Synthesis and antibacterial activity of hydrolytically stable (–)-epicatechin gallate analogues for the modulation of β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15* (10), 2633-2635.
- [37] FREUDENBERG, K.; WEINGES, K., Leuko- und Pseudoverbindungen der Anthocyanidine. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *613* (1), 61-75.
- [38] LI, L.; CHAN, T. H., Enantioselective Synthesis of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), the Active Polyphenol Component from Green Tea. *Org. Lett.* **2001**, *3* (5), 739-741.
- [39] TÜCKMANTEL, W.; KOZIKOWSKI, A. P.; ROMANCZYK, L. J., Studies in Polyphenol Chemistry and Bioactivity. 1. Preparation of Building Blocks from (+)-Catechin. Procyanidin Formation. Synthesis of the Cancer Cell Growth Inhibitor, 3-O-Galloyl-(2R,3R)-epicatechin-4 β ,8-[3-O-galloyl-(2R,3R)-epicatechin]. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (51), 12073-12081.
- [40] ANDERSON, J. C.; HEADLEY, C.; STAPLETON, P. D.; TAYLOR, P. W., Asymmetric total synthesis of B-ring modified (–)-epicatechin gallate analogues and their modulation of β -lactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Tetrahedron* **2005**, *61* (32), 7703-7711.
- [41] JEW, S.-S.; LIM, D.-Y.; BAE, S.-Y.; KIM, H.-A.; KIM, J.-H.; LEE, J.; PARK, H.-G., Enantioselective synthesis of (2R,3S)-(+)-catechin. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13* (7), 715-720.

- [42] JEW, S.-S.; KIM, H.-A.; BAE, S.-Y.; KIM, J.-H.; PARK, H.-G., Enantioselective synthetic method for 3-hydroxyflavanones: an approach to (2*R*,3*R*)-3',4'-*O*-dimethyltaxifolin. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (41), 7925-7928.
- [43] DING, T.-J.; WANG, X.-L.; CAO, X.-P., A Fast Assembly of (–)-Epigallocatechin-3-gallate [(–)-EGCG] via Intra- and Inter-molecular Mitsunobu Reaction. *Chin. J. Chem.* **2006**, 24 (11), 1618-1624.
- [44] HIROOKA, Y.; NITTA, M.; FURUTA, T.; KAN, T., Efficient Synthesis of Optically Active Gallocatechin-3-gallate Derivatives via 6-*endo*-Cyclization. *Synlett* **2008**, 2008 (20), 3234-3238.
- [45] KROHN, K.; AHMED, I.; JOHN, M., Enantioselective Synthesis of Flavan-3-ols Using a Mitsunobu Cyclization. *Synthesis* **2009**, 2009 (05), 779-786.
- [46] SHI, Z.; HE, C., An Au-Catalyzed Cyclalkylation of Electron-Rich Arenes with Epoxides To Prepare 3-Chromanols. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126 (19), 5964-5965.
- [47] LIU, Y.; LI, X.; LIN, G.; XIANG, Z.; XIANG, J.; ZHAO, M.; CHEN, J.; YANG, Z., Synthesis of Catechins via Thiourea/AuCl₃-Catalyzed Cycloalkylation of Aryl Epoxides. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (12), 4625-4629.
- [48] LI, G.-X.; QU, J., Friedel–Crafts alkylation of arenes with epoxides promoted by fluorinated alcohols or water. *Chem. Commun.* **2010**, 46 (15), 2653-2655.
- [49] ANDERSON, J. C.; GROUNDS, H.; REEVES, S.; TAYLOR, P. W., Improved synthesis of structural analogues of (–)-epicatechin gallate for modulation of staphylococcal β-lactam resistance. *Tetrahedron* **2014**, 70 (21), 3485-3490.
- [50] DOU, Q. P.; CHAN, T.-H.; SMITH, D. M. Polyphenol proteasome inhibitors, synthesis, and methods of use. US 2004/186167, 2004.
- [51] SHARPLESS, K. B.; AMBERG, W.; BENNANI, Y. L.; CRISPINO, G. A.; HARTUNG, J.; JEONG, K. S.; KWONG, H. L.; MORIKAWA, K.; WANG, Z. M., The osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation: a new ligand class and a process improvement. *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (10), 2768-2771.
- [52] KOLB, H. C.; VANNIEUWENHZE, M. S.; SHARPLESS, K. B., Catalytic Asymmetric Dihydroxylation. *Chem. Rev.* **1994**, 94 (8), 2483-2547.
- [53] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*. 1. Auflage; Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2005; S. 406-407.
- [54] LAUE, T.; PLAGENS, A., *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der organischen Chemie*. 5., durchgesehene Auflage; Teubner: Wiesbaden, 2006; S. 304-306.
- [55] DEUBEL, D. V.; FRENKING, G., [3+2] versus [2+2] Addition of Metal Oxides Across C=C Bonds. Reconciliation of Experiment and Theory. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36 (9), 645-651.

- [56] TORRENT, M.; DENG, L.; DURAN, M.; SOLA, M.; ZIEGLER, T., Density Functional Study of the [2+2]- and [2+3]-Cycloaddition Mechanisms for the Osmium-Catalyzed Dihydroxylation of Olefins. *Organometallics* **1997**, *16* (1), 13-19.
- [57] JUNTILA, M. H.; HORMI, O. O. E., Methanesulfonamide: a Cosolvent and a General Acid Catalyst in Sharpless Asymmetric Dihydroxylations. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (8), 3038-3047.
- [58] WAI, J. S. M.; MARKO, I.; SVENDSEN, J. S.; FINN, M. G.; JACOBSEN, E. N.; SHARPLESS, K. B., A mechanistic insight leads to a greatly improved osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation process. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (3), 1123-1125.
- [59] HOI-LUN, K.; SORATO, C.; OGINO, Y.; HOU, C.; BARRY SHARPLESS, K., Preclusion of the "second cycle" in the osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation of olefins leads to a superior process. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (21), 2999-3002.
- [60] CARVALHO, M. F.; OLIVEIRA, R. S., Natural production of fluorinated compounds and biotechnological prospects of the fluorinase enzyme. *Crit. Rev. Biotechnol.* **2017**, *37* (7), 880-897.
- [61] YAMAZAKI, T.; TAGUCHI, T.; OJIMA, I., Unique Properties of Fluorine and their Relevance to Medicinal Chemistry and Chemical Biology. In *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, 1. Auflage; Ojima, I. (Hrsg.) Wiley-Blackwell: Chichester, 2009; S. 1-46.
- [62] BÖHM, H.-J.; BANNER, D.; BENDELS, S.; KANSY, M.; KUHN, B.; MÜLLER, K.; OBST-SANDER, U.; STAHL, M., Fluorine in Medicinal Chemistry. *ChemBioChem* **2004**, *5* (5), 637-643.
- [63] PURSER, S.; MOORE, P. R.; SWALLOW, S.; GOUVERNEUR, V., Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 320-330.
- [64] ISANBOR, C.; O'HAGAN, D., Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127* (3), 303-319.
- [65] SHAH, P.; WESTWELL, A. D., The role of fluorine in medicinal chemistry. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22* (5), 527-540.
- [66] HAGMANN, W. K., The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (15), 4359-4369.
- [67] PARK, K. D.; PARK, Y. S.; CHO, S. J.; SUN, W. S.; KIM, S. H.; JUNG, D. H.; KIM, J. H., Antimicrobial Activity of 3-O-Acyl(-)-epicatechin and 3-O-Acyl(+)-catechin derivatives. *Planta Med.* **2004**, *70* (03), 272-276.
- [68] PARK, K. D.; LEE, S. G.; KIM, S. U.; KIM, S. H.; SUN, W. S.; CHO, S. J.; JEONG, D. H., Anticancer activity of 3-O-acyl and alkyl(-)-epicatechin derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14* (20), 5189-5192.
- [69] QIN, X. L.; LI, X. M.; YUAN, J.; CHEN, D.; JIANG, T.; DOU, Q. P.; CHAN, T. H.; WAN, S. B., Semisynthesis of Fluoro-substituted Benzoates of *Epi*-gallocatechin. *Synth. Commun.* **2012**, *42* (23), 3524-3531.

- [70] BHAT, R.; ADAM, A. T.; LEE, J. J.; GASIEWICZ, T. A.; HENRY, E. C.; ROTELLA, D. P., Towards the discovery of drug-like epigallocatechin gallate analogs as Hsp90 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24 (10), 2263-2266.
- [71] WONG, I. L. K.; WANG, B.-C.; YUAN, J.; DUAN, L.-X.; LIU, Z.; LIU, T.; LI, X.-M.; HU, X.; ZHANG, X.-Y.; JIANG, T.; WAN, S.-B.; CHOW, L. M. C., Potent and Nontoxic Chemosensitizer of P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance in Cancer: Synthesis and Evaluation of Methylated Epigallocatechin, Gallocatechin, and Dihydromyricetin Derivatives. *J. Med. Chem.* **2015**, 58 (11), 4529-4549.
- [72] YANG, H. J.; SUN, D. K.; CHEN, D.; CUI, Q. C.; GU, Y. Y.; JIANG, T.; CHEN, W.; WAN, S. B.; DOU, Q. P., Antitumor activity of novel fluoro-substituted (–)-epigallocatechin-3-gallate analogs. *Cancer Lett.* **2010**, 292 (1), 48-53.
- [73] YANG, H.; LANDIS-PIWOWAR, K.; CHAN, T. H.; DOU, Q. P., Green Tea Polyphenols as Proteasome Inhibitors: Implication in Chemoprevention. *Curr. Cancer Drug Targets* **2011**, 11 (3), 296-306.
- [74] STADLBAUER, S.; STEINBORN, C.; KLEMD, A.; HATTORI, F.; OHMORI, K.; SUZUKI, K.; HUBER, R.; WOLF, P.; GRÜNDEMANN, C., Impact of Green Tea Catechin ECG and Its Synthesized Fluorinated Analogue on Prostate Cancer Cells and Stimulated Immunocompetent Cells. *Planta Med.* **2018**, 84 (11), 813-819.
- [75] HOFMANN, J. Neue Synthesewege zu Chromanolen. Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, 2017.
- [76] MICHEL, O. Studien zur Synthese fluorierter EGCG-Derivate. Bachelorarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, 2016.
- [77] THIELTGES, D. D. S. Synthese B-Ring-fluorierter Catechin-Derivate. Masterarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, 2017.
- [78] KATSUKI, T.; SHARPLESS, K. B., The First Practical Method for Asymmetric Epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102 (18), 5974-5976.
- [79] BRÜCKNER, R., *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*. 3., aktualisierte und überarbeitete Auflage; Spektrum Akademischer Verlag: Berlin, Heidelberg, 2004; S. 138-144.
- [80] MICHAELIS, C. S. Synthesis of a fluorinated EGCG derivative. Masterarbeit, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, 2015.
- [81] KOLB, H. C.; ANDERSSON, P. G.; SHARPLESS, K. B., Toward an Understanding of the High Enantioselectivity in the Osmium-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation (AD). 1. Kinetics. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (4), 1278-1291.
- [82] VAN RENSBURG, H.; VAN HEERDEN, P. S.; FERREIRA, D., Enantioselective synthesis of flavonoids. Part 3. *trans*- and *cis*-Flavan-3-ol methyl ether acetates. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, (22), 3415-3422.
- [83] LIU, Y.; XU, Y.; JUNG, S. H.; CHAE, J., A Facile and Green Protocol for Nucleophilic Substitution Reactions of Sulfonate Esters by Recyclable Ionic Liquids [bmim][X]. *Synlett* **2012**, 23 (18), 2692-2698.

- [84] GISSOT, A.; WAGNER, A.; MIOSKOWSKI, C., Buffer-induced, selective mono-C-alkylation of phloroglucinol: application to the synthesis of an advanced intermediate of catechin. *Tetrahedron* **2004**, *60* (32), 6807-6812.
- [85] HODGETTS, K. J., Inter- and intramolecular Mitsunobu reaction based approaches to 2-substituted chromans and chroman-4-ones. *Tetrahedron* **2005**, *61* (28), 6860-6870.
- [86] FLESSNER, T.; DOYE, S., Cesium carbonate: A powerful inorganic base in organic synthesis. *J. prakt. Chem.* **1999**, *341* (2), 186-190.
- [87] ALVARO, G.; DAMBRUOSO, P.; DECOR, A.; LARGE, C.; MARASCO, A.; TOMMASI, S. Hydantoin derivatives useful as kv3 inhibitors. WO 2012/076877 A1, 2012.
- [88] SCHAEFER, M.; HANIK, N.; KILBINGER, A. F. M., ROMP Copolymers for Orthogonal Click Functionalizations. *Macromolecules* **2012**, *45* (17), 6807-6818.
- [89] TADROSS, P. M.; GILMORE, C. D.; BUGGA, P.; VIRGIL, S. C.; STOLTZ, B. M., Regioselective Reactions of Highly Substituted Arynes. *Org. Lett.* **2010**, *12* (6), 1224-1227.
- [90] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*. 1. Auflage; Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2005; S. 362-363.
- [91] SONOGASHIRA, K., Development of Pd–Cu catalyzed cross-coupling of terminal acetylenes with sp^2 -carbon halides. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653* (1-2), 46-49.
- [92] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*. 1. Auflage; Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2005; S. 186-187.
- [93] LEADBEATER, N. E.; TOMINACK, B. J., Rapid, easy copper-free Sonogashira couplings using aryl iodides and activated aryl bromides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (48), 8653-8656.
- [94] BOHM, V. P. W.; HERRMANN, W. A., Coordination Chemistry and Mechanisms of Metal-Catalyzed C–C Coupling Reactions, 13. A Copper-Free Procedure for the Palladium-Catalyzed Sonogashira Reaction of Aryl Bromides with Terminal Alkynes at Room Temperature. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, (22), 3679-3681.
- [95] BOHLMANN, F.; SCHÖNOWSKY, H.; INHOFFEN, E.; GRAU, G., Polyacetylenverbindungen, LII. Über den Mechanismus der oxydativen Dimerisierung von Acetylenverbindungen. *Chem. Ber.* **1964**, *97* (3), 794-800.
- [96] SINDHU, K. S.; ANILKUMAR, G., Recent advances and applications of Glaser coupling employing greener protocols. *RSC Adv.* **2014**, *4* (53), 27867-27887.
- [97] SIEMSEN, P.; LIVINGSTON, R. C.; DIEDERICH, F., Acetylenic Coupling: A Powerful Tool in Molecular Construction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (15), 2632-2657.
- [98] VILHELMSSEN, M. H.; JENSEN, J.; TORTZEN, C. G.; NIELSEN, M. B., The Glaser–Hay Reaction: Optimization and Scope Based on ^{13}C NMR Kinetics Experiments. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (4), 701-711.

- [99] HAY, A. S., Communications- Oxidative Coupling of Acetylenes. *J. Org. Chem.* **1960**, 25 (7), 1275-1276.
- [100] HAY, A. S., Oxidative Coupling of Acetylenes. II. *J. Org. Chem.* **1962**, 27 (9), 3320-3321.
- [101] TANEMURA, K.; SUZUKI, T.; NISHIDA, Y.; SATSUMABAYASHI, K.; HORAGUCHI, T., Halogenation of aromatic compounds by *N*-chloro-, *N*-bromo-, and *N*-iodosuccinimide. *Chem. Lett.* **2003**, 32 (10), 932-933.
- [102] MUJAHIDIN, D.; DOYE, S., Enantioselective Synthesis of (+)-(*S*)-Laudanosine and (–)-(*S*)-Xylopinine. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005 (13), 2689-2693.
- [103] GUDLA, V.; BALAMURUGAN, R., Synthesis of Arylnaphthalene Lignan Scaffold by Gold-Catalyzed Intramolecular Sequential Electrophilic Addition and Benzannulation. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (24), 9919-9933.
- [104] APPEL, R., Tertiary Phosphane/Tetrachloromethane, a Versatile Reagent for Chlorination, Dehydration, and P–N Linkage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, 14 (12), 801-811.
- [105] DEBOEF, B.; COUNTS, W. R.; GILBERTSON, S. R., Rhodium-Catalyzed Synthesis of Eight-Membered Rings. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (3), 799-804.
- [106] ATTENBURROW, J.; CAMERON, A. F. B.; CHAPMAN, J. H.; EVANS, R. M.; HEMS, B. A.; JANSEN, A. B. A.; WALKER, T., A Synthesis of Vitamin A from cycloHexanone. *J. Chem. Soc.* **1952**, (Mar), 1094-1111.
- [107] MEYER, V. J.; NIGGEMANN, M., Highly Chemoselective Calcium-Catalyzed Propargylic Deoxygenation. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18 (15), 4687-4691.
- [108] EGI, M.; KAWAI, T.; UMEMURA, M.; AKAI, S., Heteropolyacid-Catalyzed Direct Deoxygenation of Propargyl and Allyl Alcohols. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (16), 7092-7097.
- [109] HAUBENREISSER, S.; NIGGEMANN, M., Calcium-Catalyzed Direct Amination of π -Activated Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353 (2-3), 469-474.
- [110] FORKEL, N. V.; HENDERSON, D. A.; FUCHTER, M. J., Lanthanide replacement in organic synthesis: Luche-type reduction of α,β -unsaturated ketones in the presence of calcium triflate. *Green Chem.* **2012**, 14 (8), 2129-2132.
- [111] CURRAN, D. P.; LIU, H.; JOSIEN, H.; KO, S.-B., Tandem Radical Reactions of Isonitriles with 2-Pyridonyl and Other Aryl Radicals: Scope and Limitations, and a First Generation Synthesis of ($\pm$)-Camptothecin. *Tetrahedron* **1996**, 52 (35), 11385-11404.
- [112] SUM, T. H.; SUM, T. J.; STOKES, J. E.; GALLOWAY, W. R. J. D.; SPRING, D. R., Divergent and concise total syntheses of dihydrochalcones and 5-deoxyflavones recently isolated from *Tacca* species and *Mimosa diplotricha*. *Tetrahedron* **2015**, 71 (26-27), 4557-4564.

- [113] DE CORTE, F.; NUYTENS, F.; CAUWBERGHS, S.; DE CLERCQ, P., Rate acceleration of the intramolecular diels-alder reaction with furan-diene by anchoring substitution : the t-butyl effect revisited. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (11), 1831-1832.
- [114] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*. 1. Auflage; Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2005; S. 284-285.
- [115] GRESZLER, S. N.; REICHARD, H. A.; MICALIZIO, G. C., Asymmetric Synthesis of Dihydroindanes by Convergent Alkoxide-Directed Metallacycle-Mediated Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (5), 2766-2774.
- [116] LINDLAR, H., Ein neuer Katalysator für selektive Hydrierungen. *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35 (2), 446-450.
- [117] RAMÓN, D. J.; YUS, M., 46.10 Synthesis by Reduction. In *Science of Synthesis, 46: Category 6, Compounds with All-Carbon Functions*, 1. Auflage; Rawal, V. H. K., S. A. (Hrsg.) Thieme Stuttgart, New York, Delhi, Rio, 2009; S. 523-548.
- [118] KOZIKOWSKI, A. P.; TÜCKMANTEL, W.; GEORGE, C., Studies in Polyphenol Chemistry and Bioactivity. 2. Establishment of Interflavan Linkage Regio- and Stereochemistry by Oxidative Degradation of an *O*-Alkylated Derivative of Procyanidin B₂ to (*R*)-(-)-2,4-Diphenylbutyric Acid. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (17), 5371-5381.
- [119] HOSOYA, T.; TAKASHIRO, E.; MATSUMOTO, T.; SUZUKI, K., Total Synthesis of the Gilvocarcins. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (3), 1004-1015.
- [120] SHARMA, G. V. M.; REDDY, K. L.; SREE LAKSHMI, P.; RADHA KRISHNA, P., An efficient protocol for the preparation of MOM ethers and their deprotection using zirconium(IV) chloride. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (50), 9229-9232.
- [121] WUTS, P. G. M.; GREENE, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4. Auflage; John Wiley & Sons: Hoboken, 2007; S. 165-166.
- [122] ROSENMUND, K. W., Über eine neue Methode zur Darstellung von Aldehyden. 1. Mitteilung. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, 51 (1), 585-593.
- [123] ASAKAWA, T.; HAMASHIMA, Y.; KAN, T., Chemical Synthesis of Tea Polyphenols and Related Compounds. *Curr. Pharm. Des.* **2013**, 19 (34), 6207-6217.
- [124] SHEN, S. D.; ZHANG, G. P.; LEI, M.; HUA, L. H., First total synthesis of salvianolic acid C, tournefollic acid A, and tournefolal. *ARKIVOC* **2012**, 204-213.
- [125] KAWAMOTO, H.; NAKATSUBO, F.; MURAKAMI, K., *O*-Benzylation of Phloroglucinol via Phloroglucinol Triacetate. *Synth. Commun.* **1996**, 26 (3), 531-534.
- [126] BAZIN, M.-A.; BODERO, L.; TOMASONI, C.; ROUSSEAU, B.; ROUSSAKIS, C.; MARCHAND, P., Synthesis and antiproliferative activity of benzofuran-based analogs of cercosporamide against non-small cell lung cancer cell lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 823-832.

- [127] CLAISEN, L., Über Umlagerung von Phenol-allyläthern in C-Allyl-phenole. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45 (3), 3157-3166.
- [128] MARTÍN CASTRO, A. M., Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chem. Rev.* **2004**, 104 (6), 2939-3002.
- [129] SHENAWI-KHALIL, S.; SONAVANE, S. U.; SASSON, Y., Synthesis of acetylenes via dehydrobromination using solid anhydrous potassium phosphate as the base under phase-transfer conditions. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (18), 2295-2297.
- [130] EVANS, C. M.; KIRBY, A. J., Intramolecular nucleophilic addition of phenolate to unactivated double and triple bonds. Relative reactivity, regioselectivity, stereochemistry, and mechanism. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, (7), 1269-1275.
- [131] BRUNNER, A.; HINTERMANN, L., Configurational Assignment of 'Cryptochiral' 10-Hydroxystearic Acid Through an Asymmetric Catalytic Synthesis. *Helv. Chim. Acta* **2016**, 99 (12), 928-943.
- [132] PAPPO, R.; ALLEN, J. D. S.; LEMIEUX, R. U.; JOHNSON, W. S., Notes - Osmium Tetroxide-Catalyzed Periodate Oxidation of Olefinic Bonds. *J. Org. Chem.* **1956**, 21 (4), 478-479.
- [133] GUPTA, D. N.; HODGE, P.; DAVIES, J. E., Oxidation Reactions using Sodium Metaperiodate Supported on Silica Gel. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, (0), 2970-2973.
- [134] ZHONG, Y.-L.; SHING, T. K. M., Efficient and Facile Glycol Cleavage Oxidation Using Improved Silica Gel-Supported Sodium Metaperiodate. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (8), 2622-2624.
- [135] LOHRAY, B. B.; BHUSHAN, V.; KRISHNA KUMAR, R., Origin of α -Hydroxy Ketones in the Osmium Tetroxide-Catalyzed Asymmetric Dihydroxylation of Alkenes. *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (6), 1375-1380.
- [136] YU, W.; MEI, Y.; KANG, Y.; HUA, Z.; JIN, Z., Improved Procedure for the Oxidative Cleavage of Olefins by OsO_4 - NaIO_4 . *Org. Lett.* **2004**, 6 (19), 3217-3219.
- [137] HIRAMA, M.; SHIMIZU, M., Oxidation of Benzyl Ether to Benzoate by Ozone. *Synth. Commun.* **1983**, 13 (9), 781-786.
- [138] PODLECH, J., 25.1.1 Synthesis by Oxidative Cleavage. In *Science of Synthesis, 25: Category 4, Compounds with Two Carbon*, 1. Auflage; Brückner, R. (Hrsg.) Thieme Stuttgart, New York, Delhi, Rio, 2007; S. 17-25.
- [139] COREY, E. J.; FUCHS, P. L., A synthetic method for formyl $\rightarrow$ ethynyl conversion ($\text{RCHO}\rightarrow\text{RC}\equiv\text{CH}$ or $\text{RC}\equiv\text{CR}'$). *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13 (36), 3769-3772.
- [140] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*. 1. Auflage; Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2005; S. 104-105.

- [141] HABRANT, D.; RAUHALA, V.; KOSKINEN, A. M. P., Conversion of carbonyl compounds to alkynes: general overview and recent developments. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (6), 2007-2017.
- [142] MICHEL, P.; GENNET, D.; RASSAT, A., A one-pot procedure for the synthesis of alkynes and bromoalkynes from aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (49), 8575-8578.
- [143] WHITE, D. R.; HUTT, J. T.; WOLFE, J. P., Asymmetric Pd-Catalyzed Alkene Carboamination Reactions for the Synthesis of 2-Aminoindane Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (35), 11246-11249.
- [144] ROMERO, C.; PENA, D.; PEREZ, D.; GUITIAN, E.; TERMINE, R.; GOLEMME, A.; OMENAT, A.; BARBERA, J.; SERRANO, J. L., Structural characterization and physical properties of new tetrabenzopentaphene mesogens. *J. Mater. Chem.* **2009**, 19 (27), 4725-4731.
- [145] KRISHNA MOHAN, K. V. V.; NARENDER, N.; KULKARNI, S. J., Simple and regioselective oxyiodination of aromatic compounds with ammonium iodide and Oxone[®]. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45 (43), 8015-8018.
- [146] LIANG, B.; DAI, M.; CHEN, J.; YANG, Z., Copper-Free Sonogashira Coupling Reaction with PdCl₂ in Water under Aerobic Conditions. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (1), 391-393.
- [147] RAO, M. L. N.; JADHAV, D. N.; DASGUPTA, P., Pd-Catalyzed Domino Synthesis of Internal Alkynes Using Triarylbi-muths as Multicoupling Organometallic Nucleophiles. *Org. Lett.* **2010**, 12 (9), 2048-2051.
- [148] CHELUCCI, G.; CAPITTA, F.; BALDINO, S.; PINNA, G. A., One-pot conversion of 1,1-dibromoalkenes into internal alkynes by sequential Suzuki–Miyaura and dehydrobromination reactions. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (37), 6514-6517.
- [149] LIU, J.; DAI, F.; YANG, Z.; WANG, S.; XIE, K.; WANG, A.; CHEN, X.; TAN, Z., Synthesis of 1,2-disubstituted acetylenes via copper-catalyzed Suzuki coupling of organoboronic acids with 1,1-dibromo-1-alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53 (42), 5678-5683.
- [150] RAHIMI, A.; SCHMIDT, A., Tandem Suzuki–Miyaura Cross-Coupling/Dehydrobromination of 1,1-Dibromoalkenes to Alkynes with a Cyclobutene-1,2-diylbis(imidazolium) Salt as Catalyst Precursor. *Synthesis* **2010**, 2010 (15), 2621-2625.
- [151] YAN, H.; LU, L.; SUN, P.; ZHU, Y.; YANG, H.; LIU, D.; RONG, G.; MAO, J., Copper-catalyzed synthesis of internal alkynes via domino coupling between 1,1-dihalo-1-alkenes and arylboronic acids. *RSC Adv.* **2013**, 3 (2), 377-381.
- [152] WATANABE, K.; MINO, T.; HATTA, C.; ISHIKAWA, E.; YOSHIDA, Y.; SAKAMOTO, M., Hydrazone–Cu-Catalyzed Suzuki–Miyaura-Type Reactions of Dibromoalkenes with Arylboronic Acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017 (25), 3612-3619.
- [153] MADDALI, L. N. R.; MEKA, S., Cross-coupling reactivity of 1,1-dichloroalkenes under palladium catalysis: domino synthesis of diarylalkynes. *New J. Chem.* **2018**, 42 (6), 4412-4418.

- [154] RAO, M. L. N.; MURTY, V. N., Rapid Access to Benzofuran-Based Natural Products through a Concise Synthetic Strategy. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (12), 2177-2186.
- [155] PETIOT, P.; DANSEREAU, J.; GAGNON, A., Copper-catalyzed *N*-arylation of azoles and diazoles using highly functionalized trivalent organobismuth reagents. *RSC Adv.* **2014**, 4 (42), 22255-22259.
- [156] BONRATH, W.; MEDLOCK, J. A.; MÜLLER, M.-A., 1.5 Catalytic Reduction of Alkynes and Allenes. In *Science of Synthesis: Catalytic Reduction in Organic Synthesis 1*, 1. Auflage; de Vries, J. G. (Hrsg.) Thieme: Stuttgart, New York, Delhi, Rio, 2018; S. 195-228.
- [157] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*. 1. Auflage; Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2005; S. 410-411.
- [158] TU, Y.; WANG, Z.-X.; SHI, Y., An Efficient Asymmetric Epoxidation Method for *trans*-Olefins Mediated by a Fructose-Derived Ketone. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (40), 9806-9807.
- [159] WANG, Z.-X.; TU, Y.; FROHN, M.; ZHANG, J.-R.; SHI, Y., An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119 (46), 11224-11235.
- [160] HOSOYA, N.; HATAYAMA, A.; IRIE, R.; SASAKI, H.; KATSUKI, T., Rational Design of Mn-Salen Epoxidation Catalysts: Preliminary Results. *Tetrahedron* **1994**, 50 (15), 4311-4322.
- [161] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*. 1. Auflage; Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2005; S. 336-337.
- [162] JACOBSEN, E. N.; ZHANG, W.; MUCI, A. R.; ECKER, J. R.; DENG, L., Highly Enantioselective Epoxidation Catalysts Derived from 1,2-Diaminocyclohexane. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (18), 7063-7064.
- [163] LINKER, T., The Jacobsen–Katsuki Epoxidation and Its Controversial Mechanism. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36 (19), 2060-2062.
- [164] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms*. 1. Auflage; Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2005; S. 178-179.
- [165] BOESEN, T.; FOX, D. J.; GALLOWAY, W.; PEDERSEN, D. S.; TYZACK, C. R.; WARREN, S., Asymmetric cyclopropane synthesis *via* phosphine oxide mediated cascade reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3 (4), 630-637.
- [166] EVANS, D. A.; FAUL, M. M.; BILODEAU, M. T.; ANDERSON, B. A.; BARNES, D. M., Bis(oxazoline)-Copper Complexes as Chiral Catalysts for the Enantioselective Aziridination of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115 (12), 5328-5329.

- [167] LI, Z.; CONSER, K. R.; JACOBSEN, E. N., Asymmetric Alkene Aziridination with Readily Available Chiral Diimine-Based Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (12), 5326-5327.
- [168] BRANDT, P.; SÖDERGREN, M. J.; ANDERSSON, P. G.; NORRBY, P.-O., Mechanistic Studies of Copper-Catalyzed Alkene Aziridination. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (33), 8013-8020.
- [169] LI, Z.; QUAN, R. W.; JACOBSEN, E. N., Mechanism of the (Diimine)copper-Catalyzed Asymmetric Aziridination of Alkenes. Nitrene Transfer via Ligand-Accelerated Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (21), 5889-5890.
- [170] EVANS, D. A.; BILODEAU, M. T.; FAUL, M. M., Development of the Copper-Catalyzed Olefin Aziridination Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (7), 2742-2753.
- [171] HAJRA, S.; MAJI, B.; MAL, D., A Catalytic and Enantioselective Synthesis of *trans*-2-Amino-1-aryltetralins. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351* (6), 859-864.
- [172] EVANS, D. A.; FAUL, M. M.; BILODEAU, M. T., Copper-Catalyzed Aziridination of Olefins by (*N*-(*p*-Toluenesulfonyl)Imino)phenyliodinane. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (24), 6744-6746.
- [173] SÖDERGREN, M. J.; ALONSO, D. A.; ANDERSSON, P. G., Readily available nitrene precursors increase the scope of Evans' asymmetric aziridination of olefins. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (21), 3563-3565.
- [174] WAN, S. B.; CHEN, D.; DOU, Q. P.; CHAN, T. H., Study of the green tea polyphenols catechin-3-gallate (CG) and *epicatechin*-3-gallate (ECG) as proteasome inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12* (13), 3521-3527.
- [175] ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L., *Purification of Laboratory Chemicals*. 6. Auflage; Butterworth-Heinemann: Oxford, 2009; S. 88-444.
- [176] KÖRBER, J.; LÖFFLER, S.; SCHOLLMAYER, D.; NUBBEMEYER, U., Synthesis and Oxidant Properties of Phase 1 Benzepine *N*-Oxides of Common Antipsychotic Drugs. *Synthesis* **2013**, *45* (20), 2875-2887.
- [177] KÖRTE, F.; BRUHN, C.; FAUST, R., A Fourfold Benzodehydroannuleno-Fused Porphyrazine. *Synlett* **2015**, *26* (11), 1620-1624.
- [178] STEVENSON, R.; WEBER, J. V., Improved Methods of Synthesis of Lignan Arylnaphthalene Lactones via Arylpropargyl Arylpropiolate Esters. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52* (2), 367-375.
- [179] GIBEAU, A. L.; SNYDER, J. K., Indium(III)-Catalyzed Hydrative Cyclization of 1,7-Diynyl Ethers. *Org. Lett.* **2011**, *13* (16), 4280-4283.
- [180] JAMMI, S.; MAURY, J.; SUPPO, J.-S.; BERTRAND, M. P.; FERAY, L., Intramolecular Trapping of Allenylzincs by Carbonyl Groups. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (24), 12566-12576.
- [181] HURLEY, A. L.; WELKER, M. E.; DAY, C. S., Reactions of Transition-Metal η^1 -Propargyl and η^1 -Allenyl Complexes with Sulfur Dioxide and Transition-

- Metal–Carbon Bond-Cleaving Reactions of the Cycloadducts Which Yield Cyclic Sulfenate Esters. *Organometallics* **1998**, *17* (13), 2832-2838.
- [182] RUNGE, M.; HAUFE, G., Enantioselective Synthesis of a Fluorinated Analogue of the Orsellinic Acid-Type Twelve-Membered Lactone Lasiodiplodin. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (25), 8737-8742.
- [183] WILBUR, D. S.; STONE, W. E.; ANDERSON, K. W., Regiospecific Incorporation of Bromine and Iodine into Phenols Using (Trimethylsilyl)phenol Derivatives. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (9), 1542-1544.
- [184] COLLINS, K. D.; RÜHLING, A.; LIED, F.; GLORIUS, F., Rapid Assessment of Protecting-Group Stability by Using a Robustness Screen. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (13), 3800-3805.
- [185] USUI, K.; NAKADA, M., Facile Formation of Imidazolinium Salt by Reaction of Corresponding Diamine and Trimethyl Orthoformate in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol. *Heterocycles* **2014**, *88* (2), 1539-1551.
- [186] PEREIRA, A. R.; STRANGMAN, W. K.; MARION, F.; FELDBERG, L.; ROLL, D.; MALLON, R.; HOLLANDER, I.; ANDERSEN, R. J., Synthesis of Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K) Inhibitory Analogues of the Sponge Meroterpenoid Liphagal. *J. Med. Chem.* **2010**, *53* (24), 8523-8533.
- [187] ALBUQUERQUE, H. M. T.; SANTOS, C. M. M.; CAVALEIRO, J. A. S.; SILVA, A. M. S., (*E*)-2-(4-Arylbut-1-en-3-yn-1-yl)chromones as Synthons for the Synthesis of Xanthone-1,2,3-triazole Dyads. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (21), 4732-4743.
- [188] WASHIO, T.; NAMBU, H.; ANADA, M.; HASHIMOTO, S., Catalytic asymmetric hetero-Diels–Alder route to a key intermediate for the synthesis of calyxin L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (21), 2606-2612.
- [189] YOSHIDA, M.; HIGUCHI, M.; SHISHIDO, K., Stereoselective Construction of Substituted Chromans by Palladium-Catalyzed Cyclization of Propargylic Carbonates with 2-(2-Hydroxyphenyl)acetates. *Org. Lett.* **2009**, *11* (20), 4752-4755.
- [190] BERYOZKINA, T.; APPUKKUTTAN, P.; MONT, N.; VAN DER EYCKEN, E., Microwave-Enhanced Synthesis of New (–)-Steganacin and (–)-Steganone Aza Analogues. *Org. Lett.* **2006**, *8* (3), 487-490.
- [191] HU, M.; BRASSEUR, N.; YILDIZ, S. Z.; VAN LIER, J. E.; LEZNOFF, C. C., Hydroxyphthalocyanines as Potential Photodynamic Agents for Cancer Therapy. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (11), 1789-1802.
- [192] CURTIS, W. D.; STODDART, J. F.; JONES, G. H., 1,6,13,18,25,30-Hexaoxa[6.6.6](1,3,5)cyclophane. Attempted Synthesis of a [4]Cryptand. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, (7), 785-788.
- [193] ACTIS GORETTA, L.; VITON, F.; BARRON, D.; DIONISI, F. Synthesis of catechin and epicatechin conjugates. WO 2013/20979 A1, 2013.

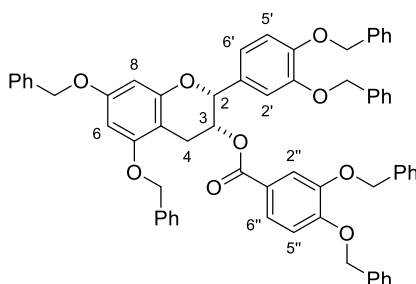
- [194] KHANDELWAL, A.; HALL, J. A.; BLAGG, B. S. J., Synthesis and Structure–Activity Relationships of EGCG Analogues, a Recently Identified Hsp90 Inhibitor. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (16), 7859-7884.
- [195] MACHADO, A. H. L.; DE SOUSA, M. A.; PATTO, D. C. S.; AZEVEDO, L. F. S.; BOMBONATO, F. I.; CORREIA, C. R. D., The scope of the Heck arylation of enol ethers with arenediazonium salts: a new approach to the synthesis of flavonoids. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (11), 1222-1225.
- [196] HUANG, X. J.; FULTON, B.; WHITE, K.; BUGARIN, A., Metal-Free, Regio- and Stereoselective Synthesis of Linear (*E*)-Allylic Compounds Using C, N, O, and S Nucleophiles. *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2594-2597.
- [197] KATAYAMA, A.; SENBOKU, H.; HARA, S., Aryl radical cyclization with alkyne followed by tandem carboxylation in methyl 4-*tert*-butylbenzoate-mediated electrochemical reduction of 2-(2-propynyloxy)bromobenzenes in the presence of carbon dioxide. *Tetrahedron* **2016**, *72* (31), 4626-4636.
- [198] MBERE-NGUYEN, U.; UNG, A. T.; PYNE, S. G., Synthesis of 2'-aminoalkyl-1-benzylisoquinoline derivatives and medium sized ring analogues with mu opioid receptor binding activities. *Tetrahedron* **2010**, *66* (23), 4133-4143.
- [199] NANDI, S.; SINGHA, R.; RAY, J. K., Palladium catalyzed intramolecular cascade type cyclizations: interesting Approach towards naphthoquinone derivatives having an O-containing heterocyclic skeleton. *Tetrahedron* **2015**, *71* (4), 669-675.
- [200] DAI, W.; PETERSEN, J. L.; WANG, K. K., Synthesis of Indeno-Fused Derivatives of Quinolizinium Salts, Imidazo[1,2-*a*]pyridine, Pyrido[1,2-*a*]indole, and 4*H*-Quinolizin-4-one via Benzannulated Enyne–Allenenes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (17), 6647-6652.
- [201] CAMMIDGE, A. N.; KING, A. S. H., Model studies towards liquid crystalline dendrimers with mesogenic repeat units throughout the structure. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (31), 5569-5572.
- [202] ENGEL, M.; BARON, E.; BROCKE, C.; HAAS, H.; STEPHAN, D.; MARTEN, C.; QIONG, T. Polymerizable compounds and their use in liquid crystal Display. JP 2015-007041, 2015.
- [203] AGER, D. J.; ANDERSON, K.; OBLINGER, E.; SHI, Y.; VANDERROEST, J., An Epoxidation Approach to a Chiral Lactone: Application of the Shi Epoxidation. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11* (1), 44-51.
- [204] NIETO, N.; MOLAS, P.; BENET-BUCHHOLZ, J.; VIDAL-FERRAN, A., Practical Synthesis of Shi's Diester Fructose Derivative for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Alkenes. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (24), 10143-10146.
- [205] WANG, B.; WU, X.-Y.; WONG, O. A.; NETTLES, B.; ZHAO, M.-X.; CHEN, D.; SHI, Y., A Diacetate Ketone-Catalyzed Asymmetric Epoxidation of Olefins. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (10), 3986-3989.

- [206] WU, J.; CHEN, Y.; PANEK, J. S., Vinylogous Aldol Products from Chiral Crotylsilanes Obtained by Enantioselective Rh(II) and Cu(I) Carbenoid Si–H Insertion. *Org. Lett.* **2010**, *12* (9), 2112-2115.
- [207] DAUBAN, P.; SANIÈRE, L.; TARRADE, A.; DODD, R. H., Copper-Catalyzed Nitrogen Transfer Mediated by Iodosylbenzene PhI=O . *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (31), 7707-7708.
- [208] DIXON, L. I.; CARROLL, M. A.; GREGSON, T. J.; ELLAMES, G. J.; HARRINGTON, R. W.; CLEGG, W., Synthesis and Reactivity of Aryl(alkynyl)iodonium Salts. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (12), 2334-2345.
- [209] SANTOS, C. M. M.; SILVA, A. M. S.; CAVALEIRO, J. A. S.; PATONAY, T.; LÉVAI, A., Epoxidation studies of 2-styrylchromones using Jacobsen's catalyst and hydrogen peroxide and iodosylbenzene as oxidants. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43* (5), 1319-1326.
- [210] NISHIKORI, H.; OHTA, C.; KATSUKI, T., Enantioselective Epoxidation of Conjugated *trans*-Olefins with (Salen)manganese(III) Complexes as Catalysts. *Synlett* **2000**, *2000* (11), 1557-1560.
- [211] WANG, L.; AGNEW, D. W.; YU, X.; FIGUEROA, J. S.; COHEN, S. M., A Metal–Organic Framework with Exceptional Activity for C–H Bond Amination. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (2), 511-515.
- [212] WU, Q.; HU, J.; REN, X.; ZHOU, J., An Efficient, Overall [4+1] Cycloaddition of 1,3-Dienes and Nitrene Precursors. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (41), 11553-11558.
- [213] RYAN, D.; MCMORN, P.; BETHELL, D.; HUTCHINGS, G., Catalytic asymmetric heterogeneous aziridination of styrene derivatives using bis(oxazoline)-modified Cu^{2+} -exchanged zeolite Y. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (24), 3566-3572.

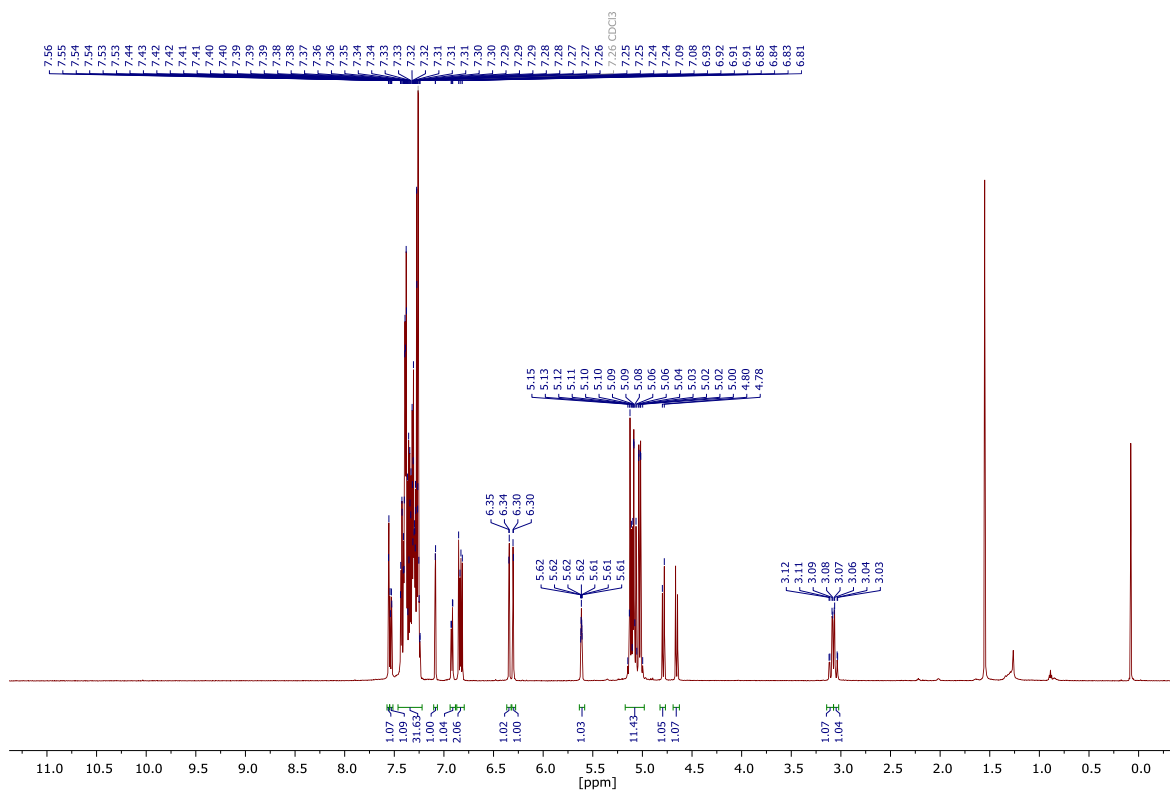
9 Spektren-Anhang

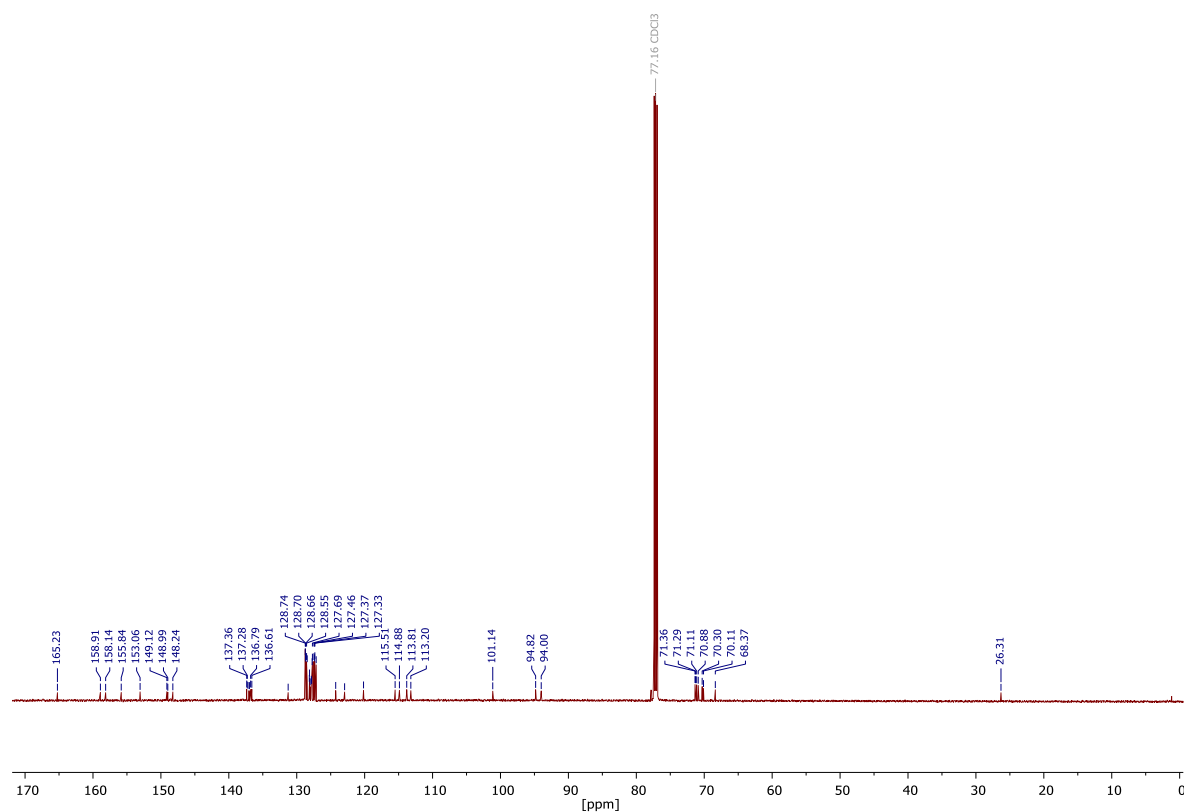
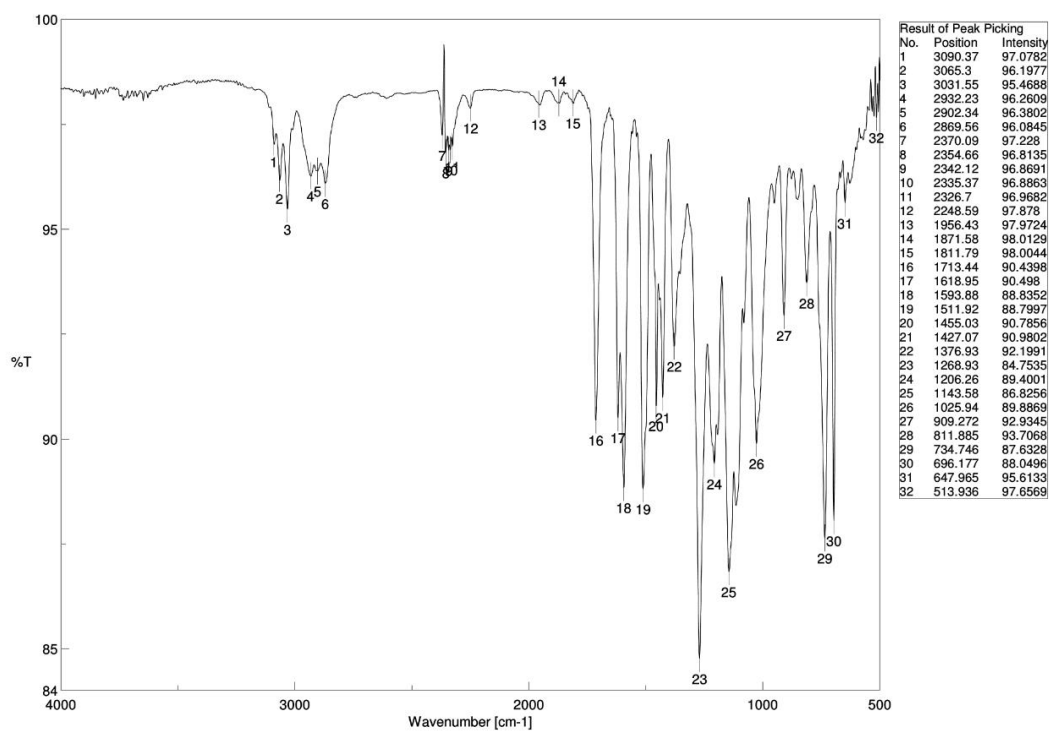
9.1 (–)-ECG-Derivate

9.1.1 (–)-(2*R*,3*R*)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4''-bis(benzyloxy)benzoat (114)



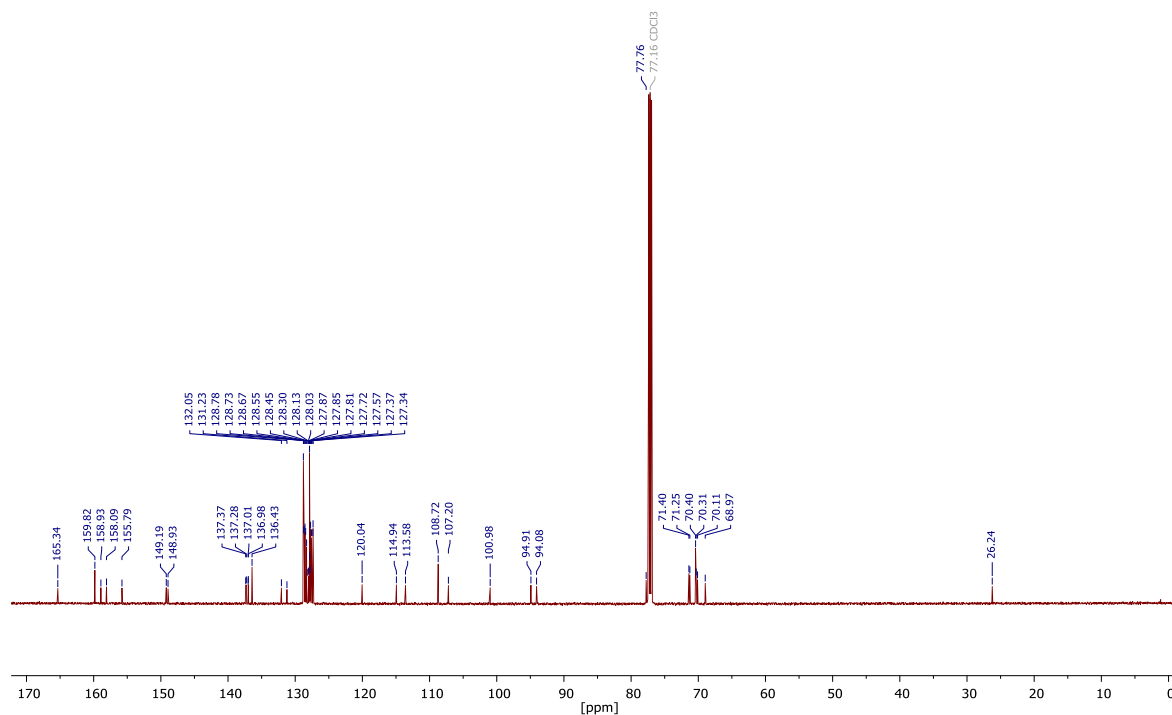
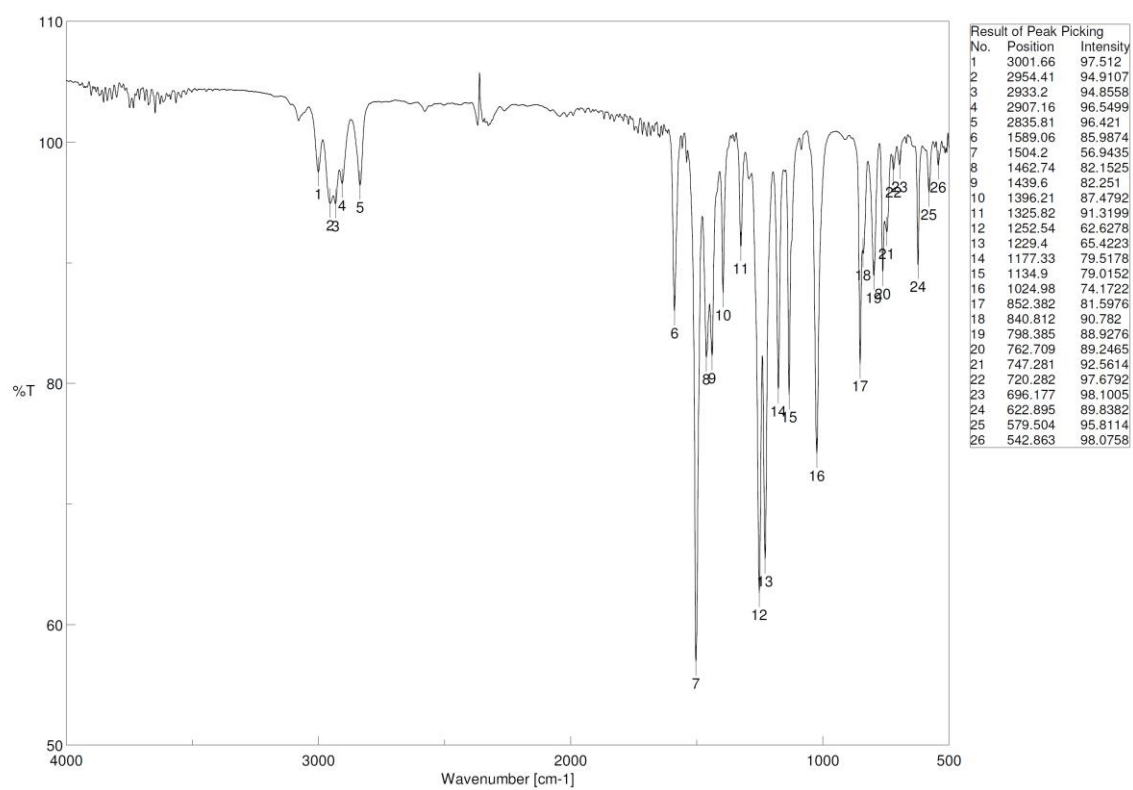
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)



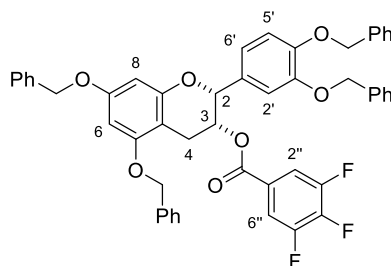
^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

Chemical structure of compound 10, a 3,4-dihydro-2H-chromene derivative. The structure features a chromene core with a benzyl ether group at position 6 and a benzyl ester group at position 2. The aromatic rings are substituted with benzyl ether groups at positions 6', 2', 2'', and 4''. Carbons are numbered 2, 3, 4, 6, 8, 2', 4'', 6', and 6''.

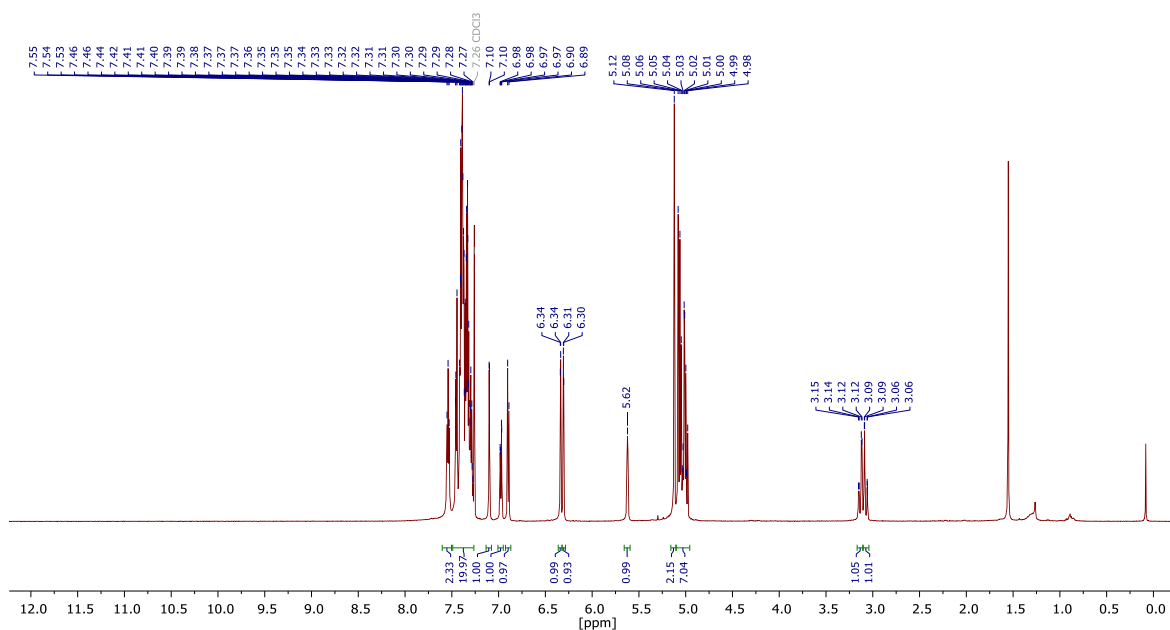
¹H NMR spectrum of compound 10 in CDCl₃. The spectrum shows peaks from 0.0 to 11.0 ppm. Key features include a broad peak at ~10.2 ppm (2H, broad), a multiplet at ~7.4 ppm (2H, multiplet), a multiplet at ~6.5 ppm (2H, multiplet), a multiplet at ~5.7 ppm (2H, multiplet), a multiplet at ~5.2 ppm (2H, multiplet), a multiplet at ~3.2 ppm (2H, multiplet), and a multiplet at ~1.5 ppm (2H, multiplet). Integration values are shown below the peaks.

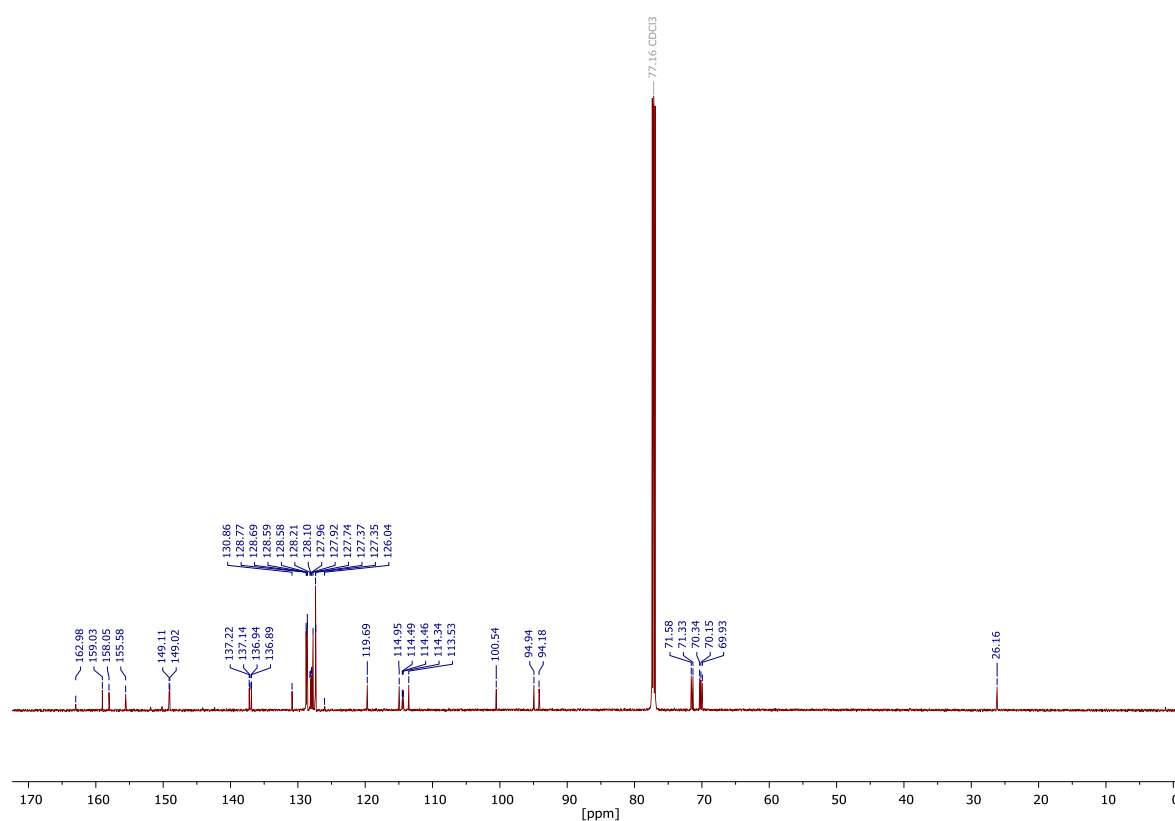
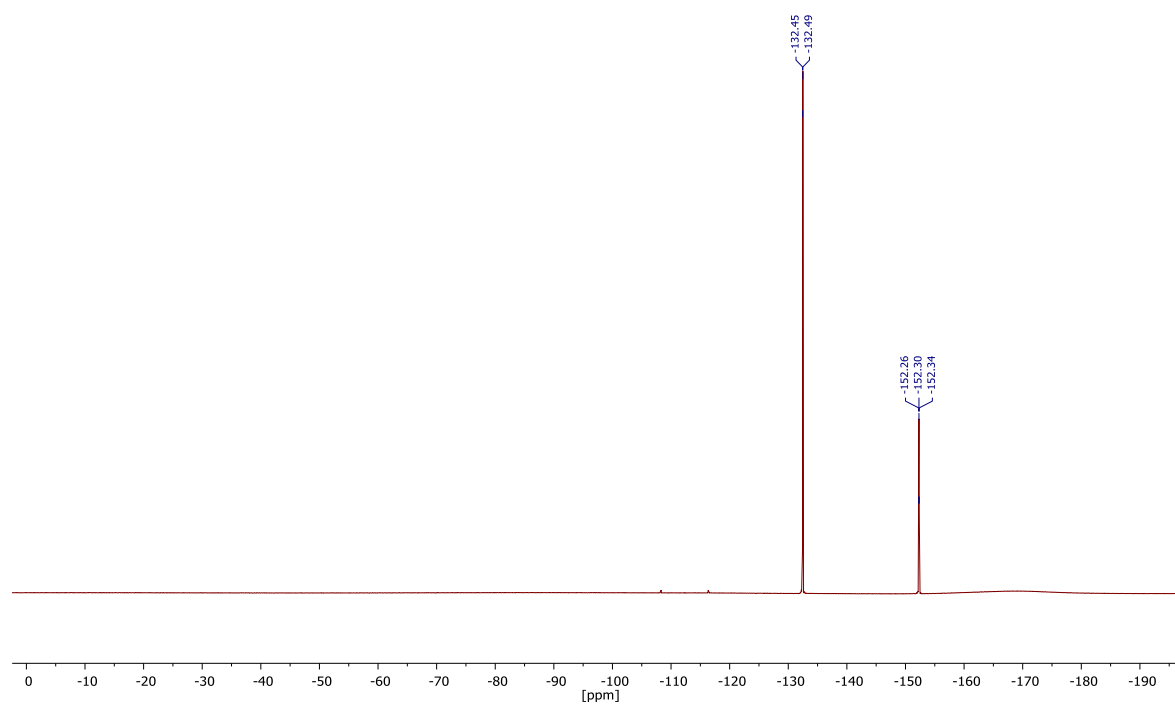
^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

9.1.3 (–)-(2R,3R)-5,7-Bis(benzyloxy)-2-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)chroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorbenzoat (135)

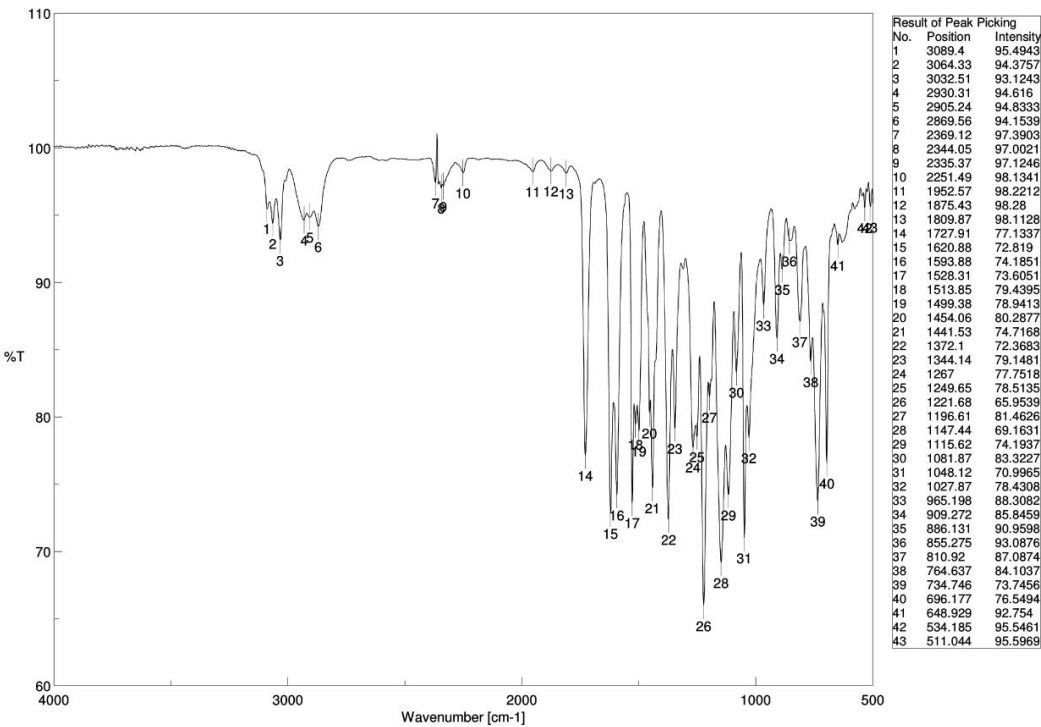


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

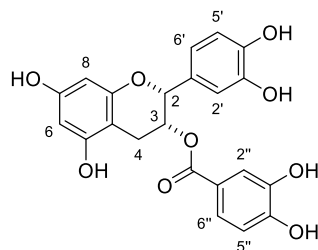


^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3) **^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3)**

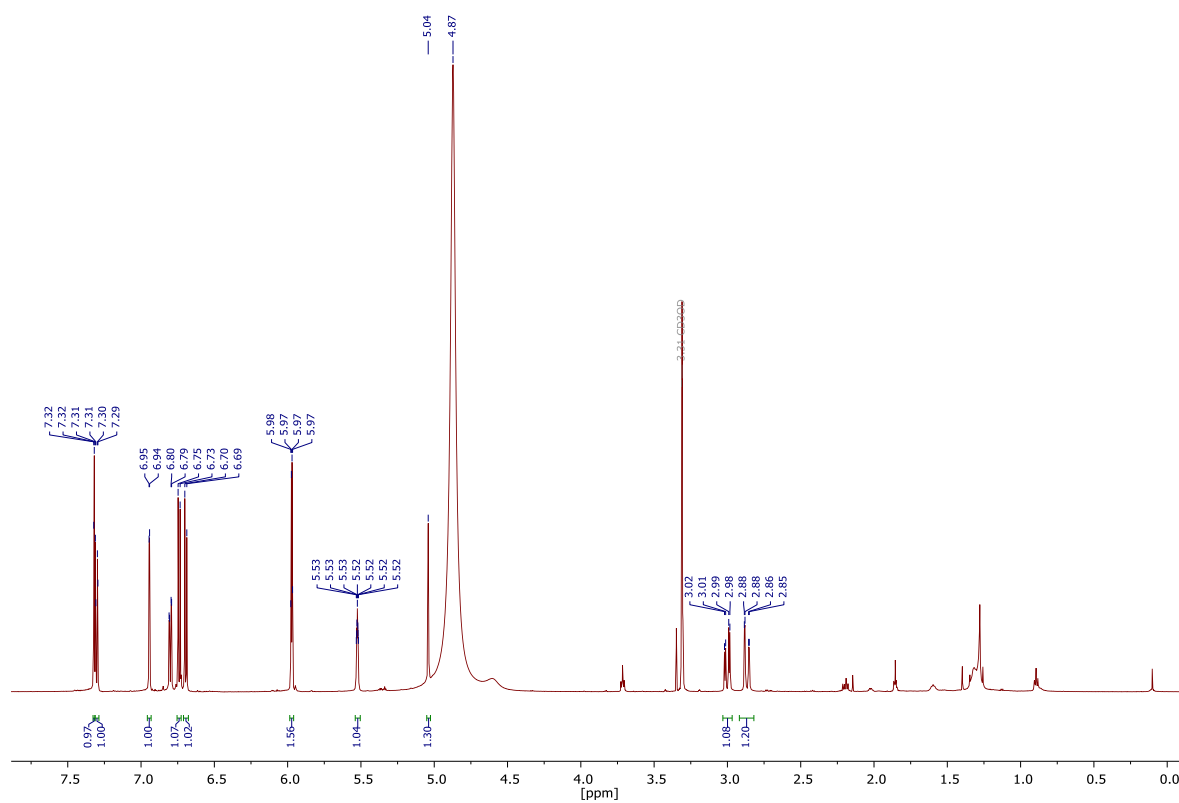
IR (Film)

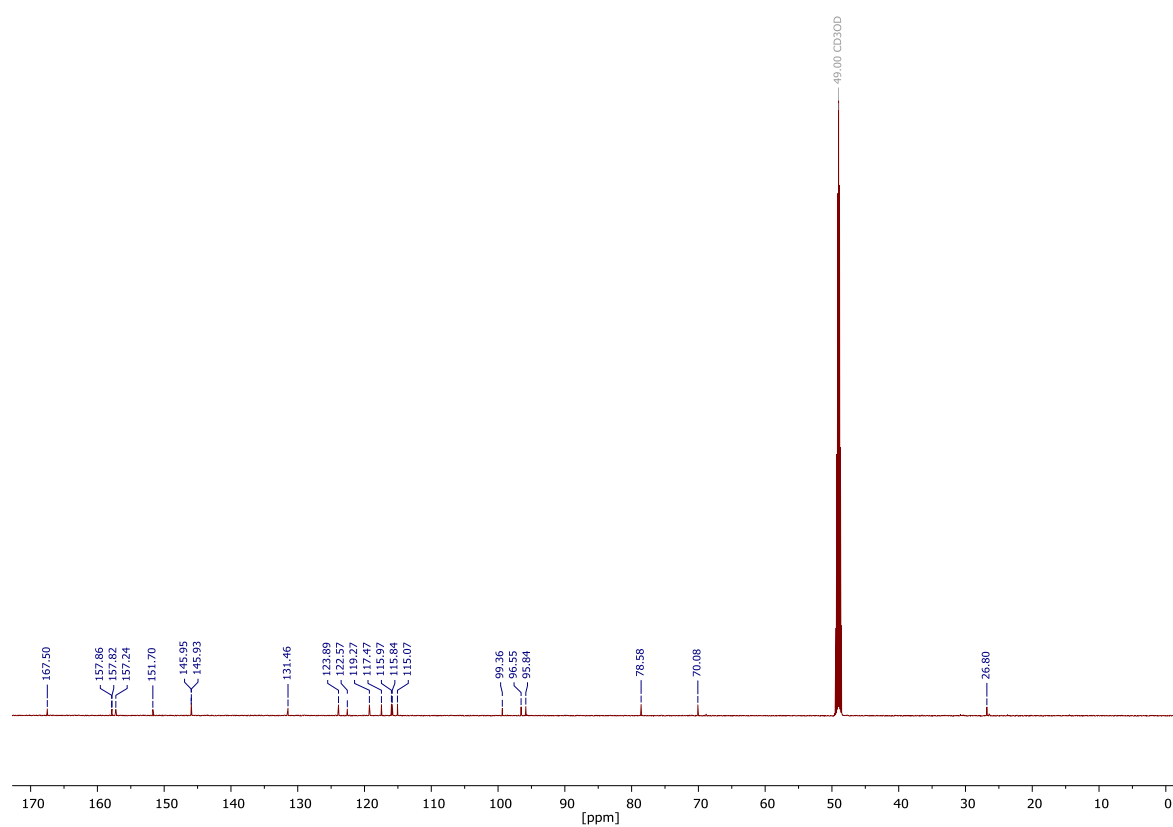


9.1.4 (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4''-dihydroxybenzoat (118)

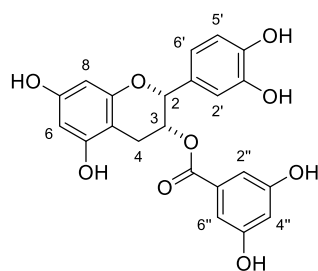


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

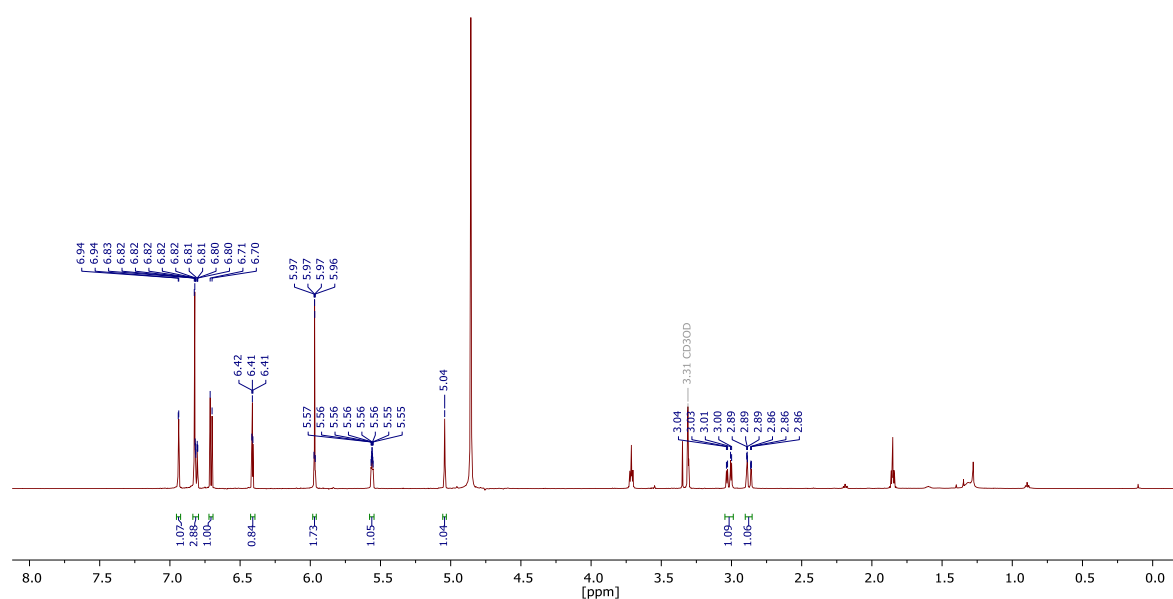


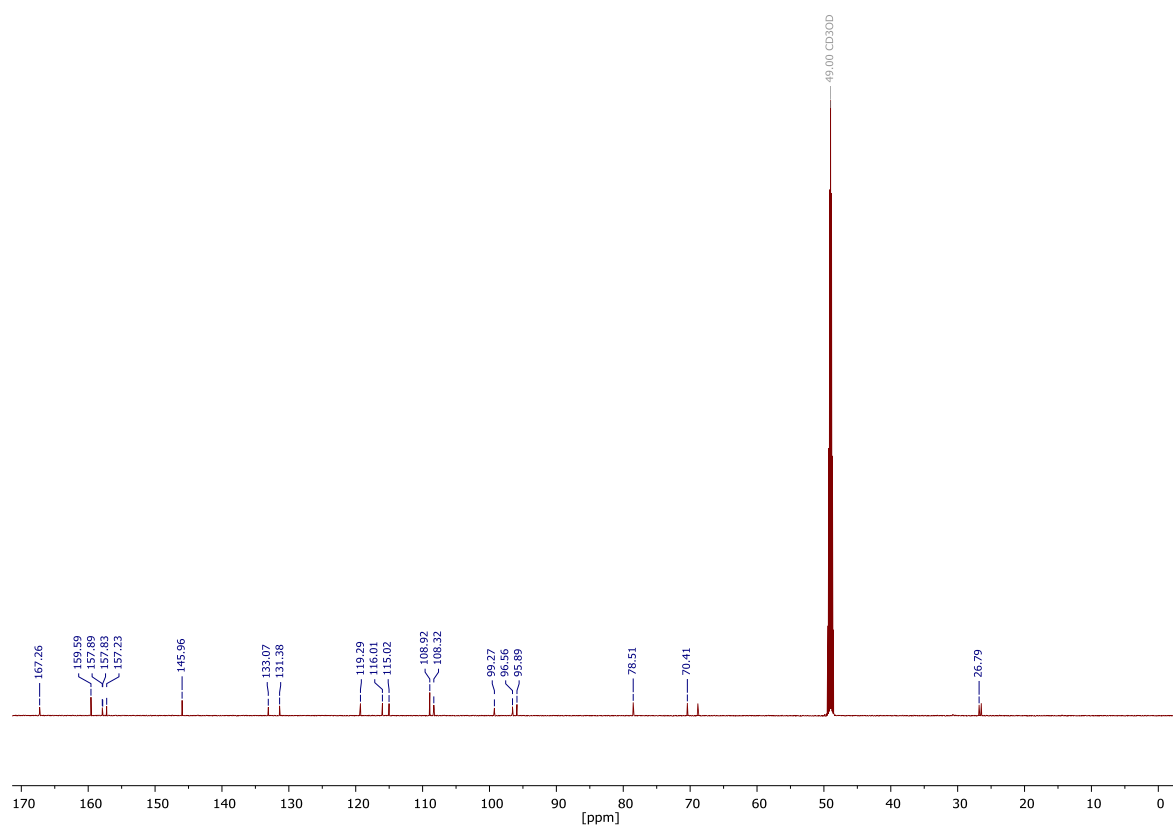
^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3)

9.1.5 (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',5''-dihydroxybenzoat (119)

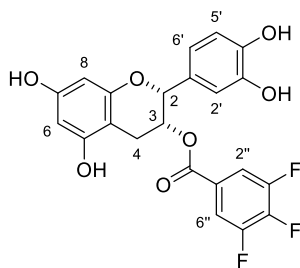


¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃)

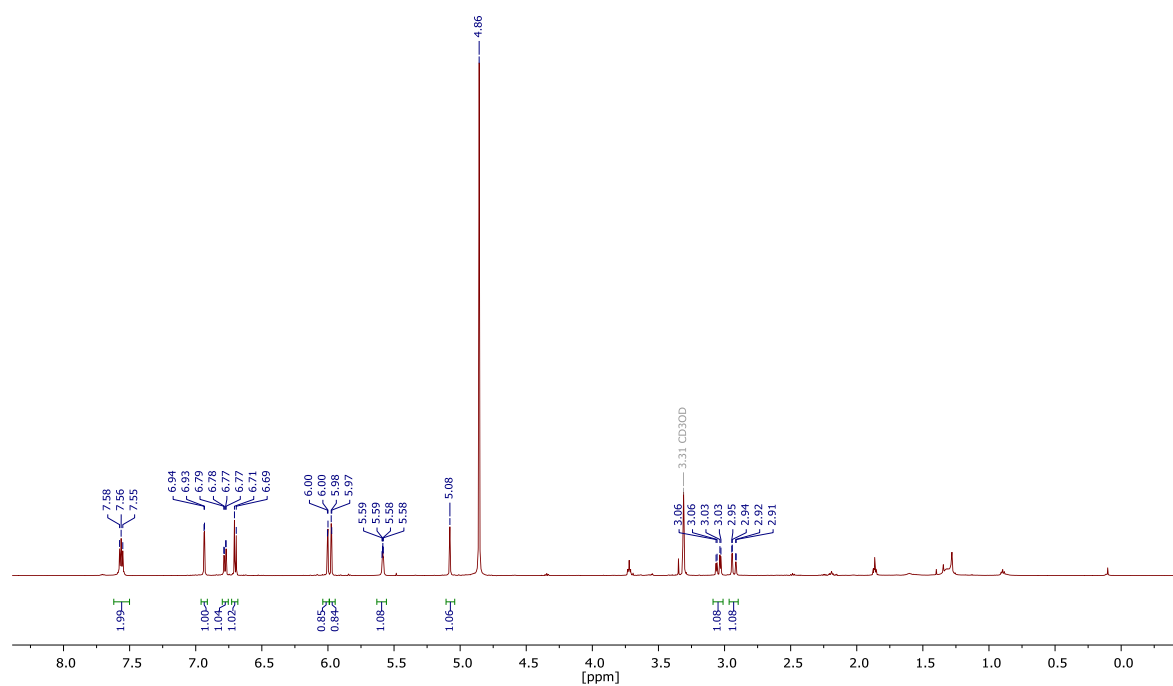


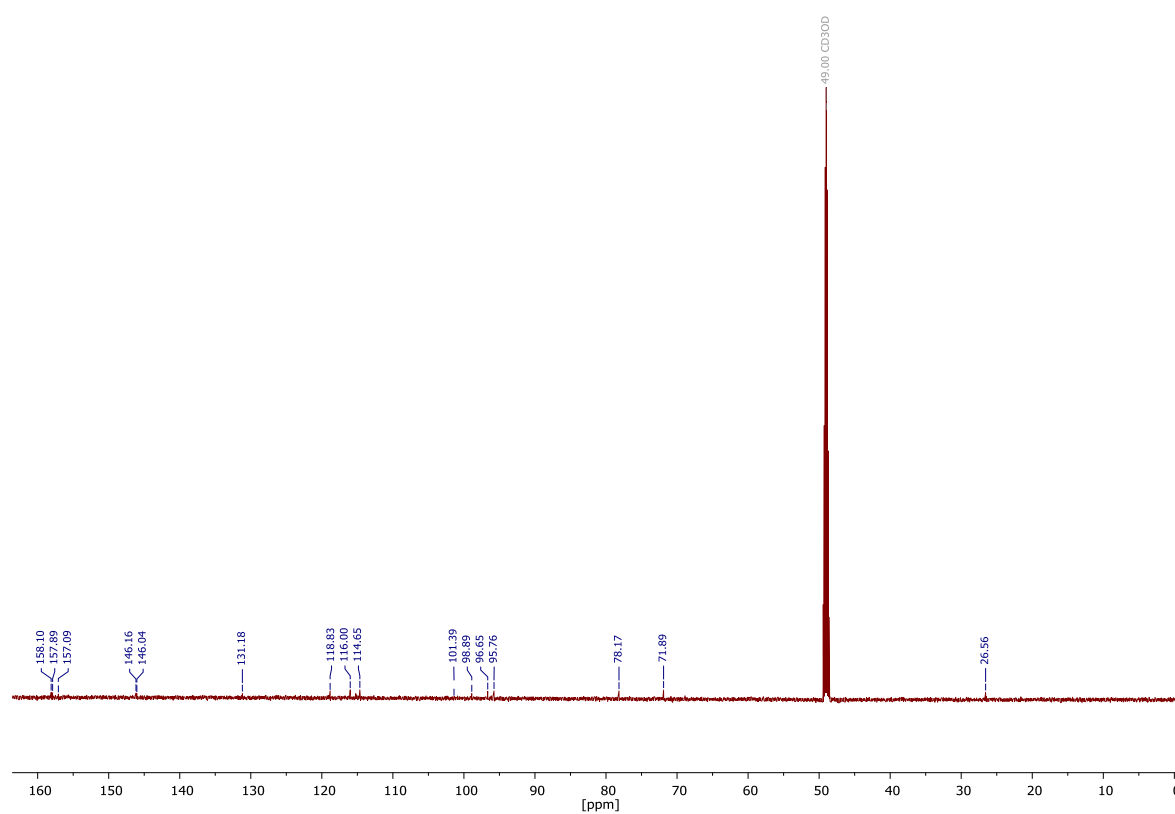
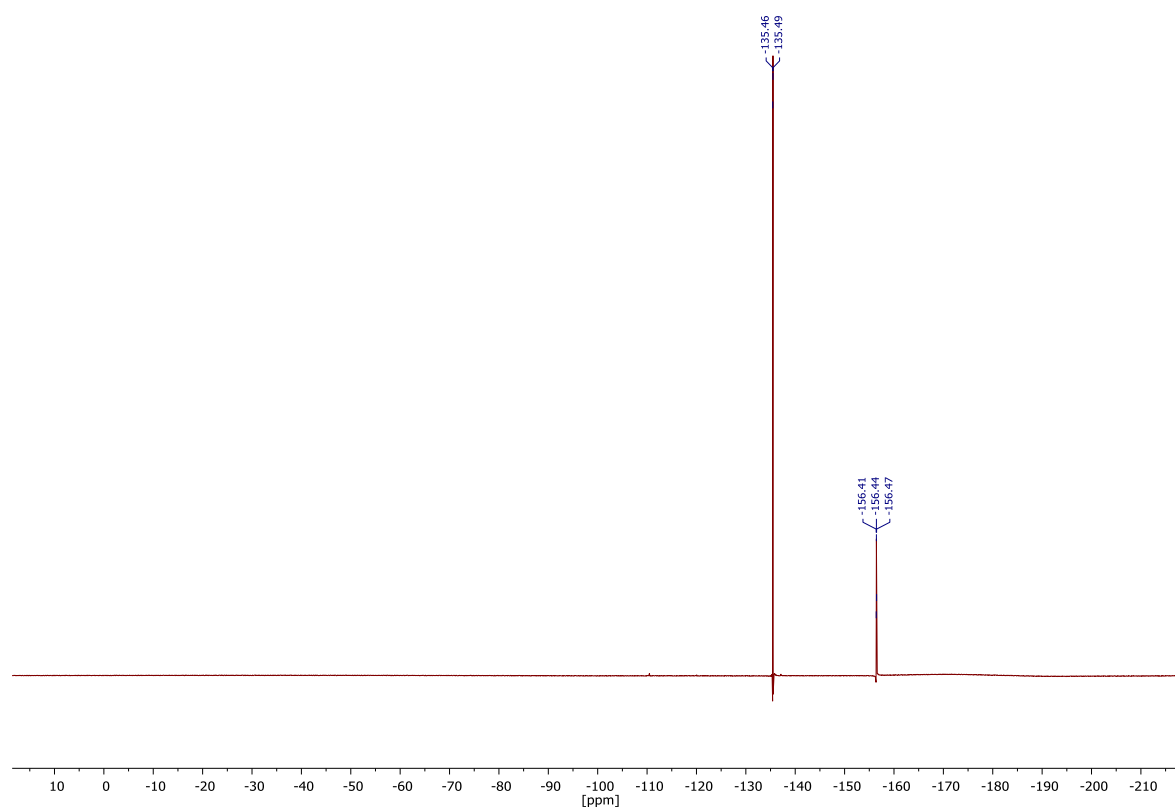
^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3)

9.1.6 (–)-(2*R*,3*R*)-2-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychroman-3-yl-3'',4'',5''-trifluorobenzoat (132)



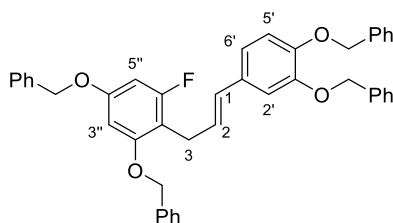
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3)



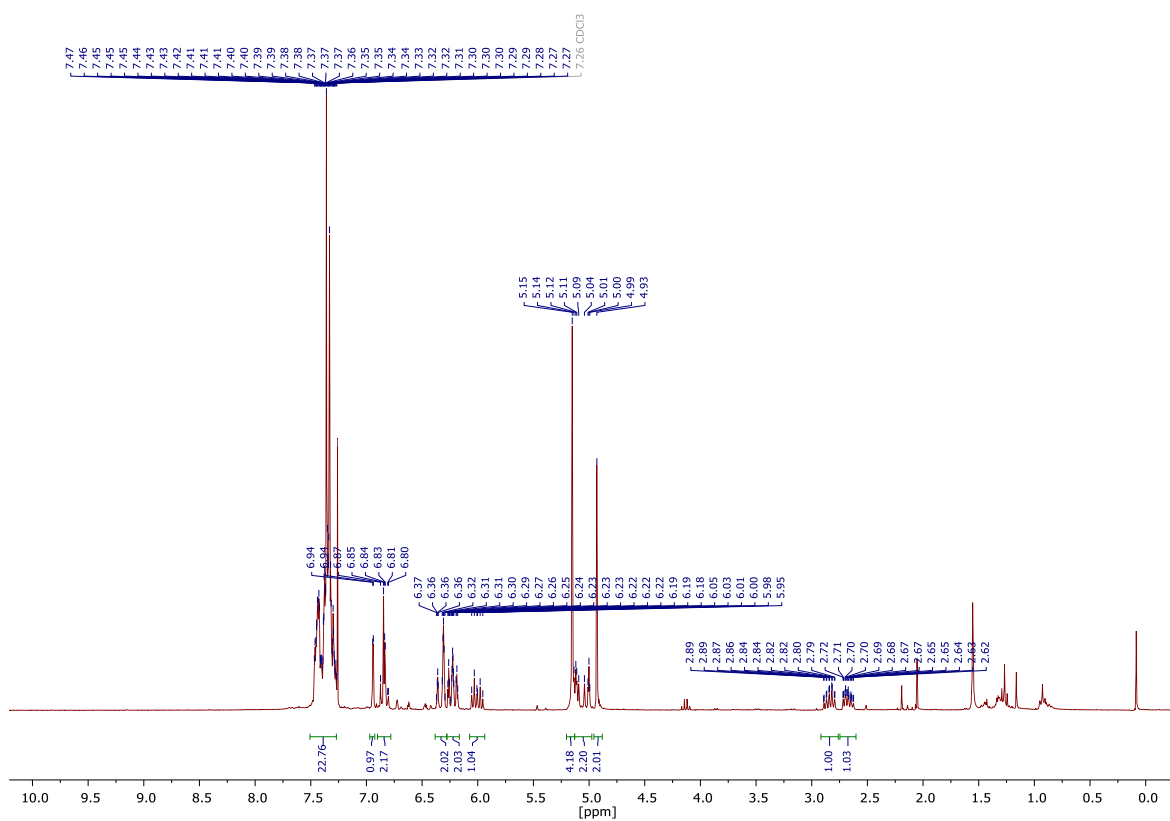
^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3)

 ^{19}F -NMR (565 MHz, CDCl_3)


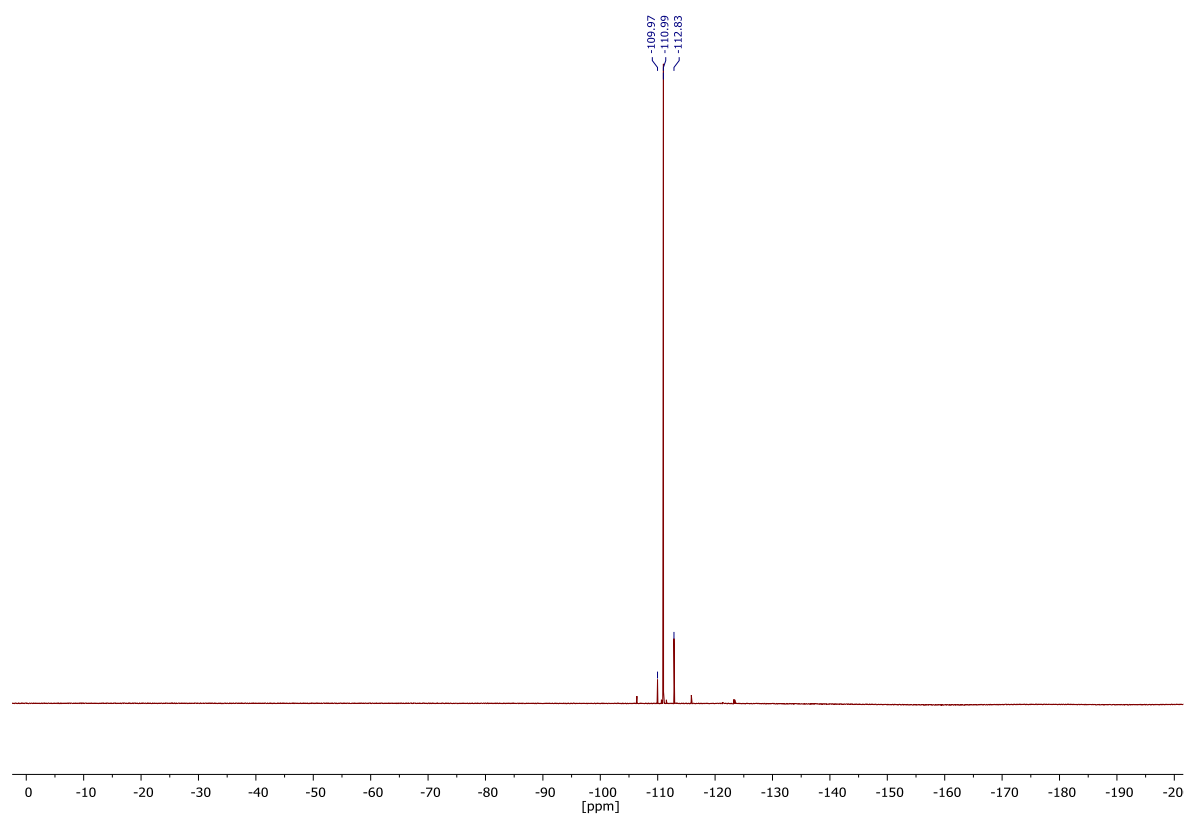
9.2 Kombination der Ansätze von CHAN *et al.* und SUZUKI *et al.* zu einer alternativen Epicatechin Syntheseroute

9.2.1 3-(2'',4''-Bis(benzyloxy)-6''-fluorophenyl)-1-(3',4'-bis(benzyloxy)phenyl)-prop-1-en (156)



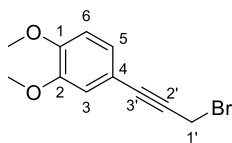
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)



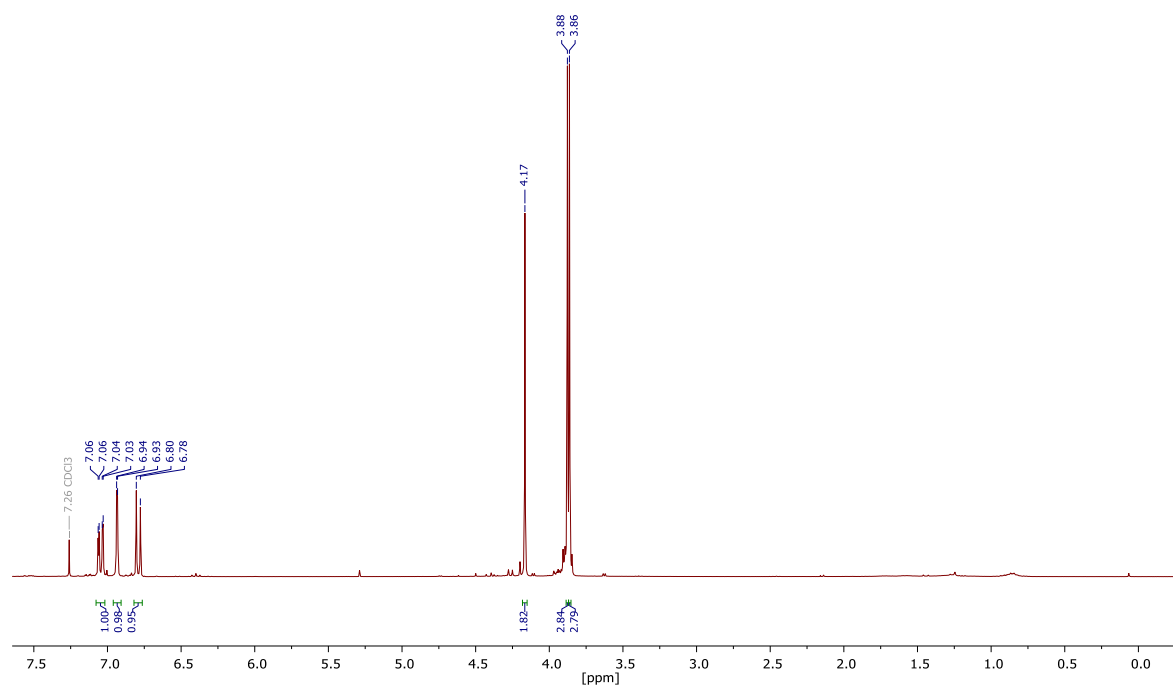
^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3)

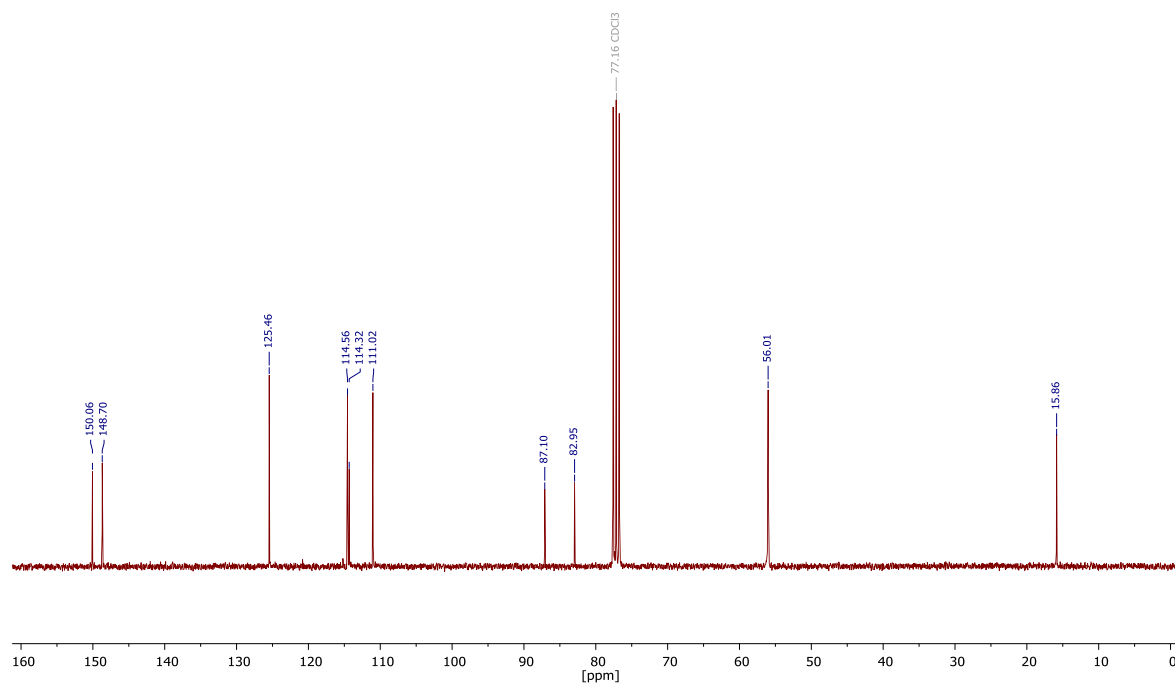
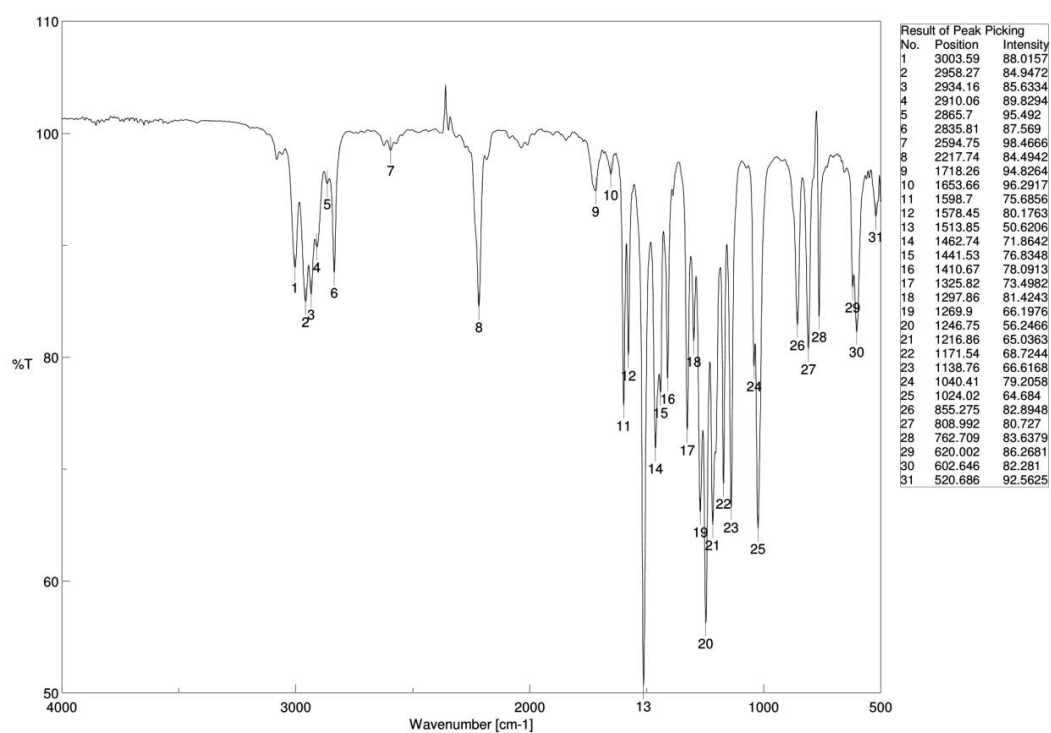
9.3 Neue Syntheseroute für *O*-Methyl-geschützte Epicatechin-Derivate

9.3.1 4-(3'-Bromprop-1'-in-1'-yl)-1,2-dimethoxybenzol (186)



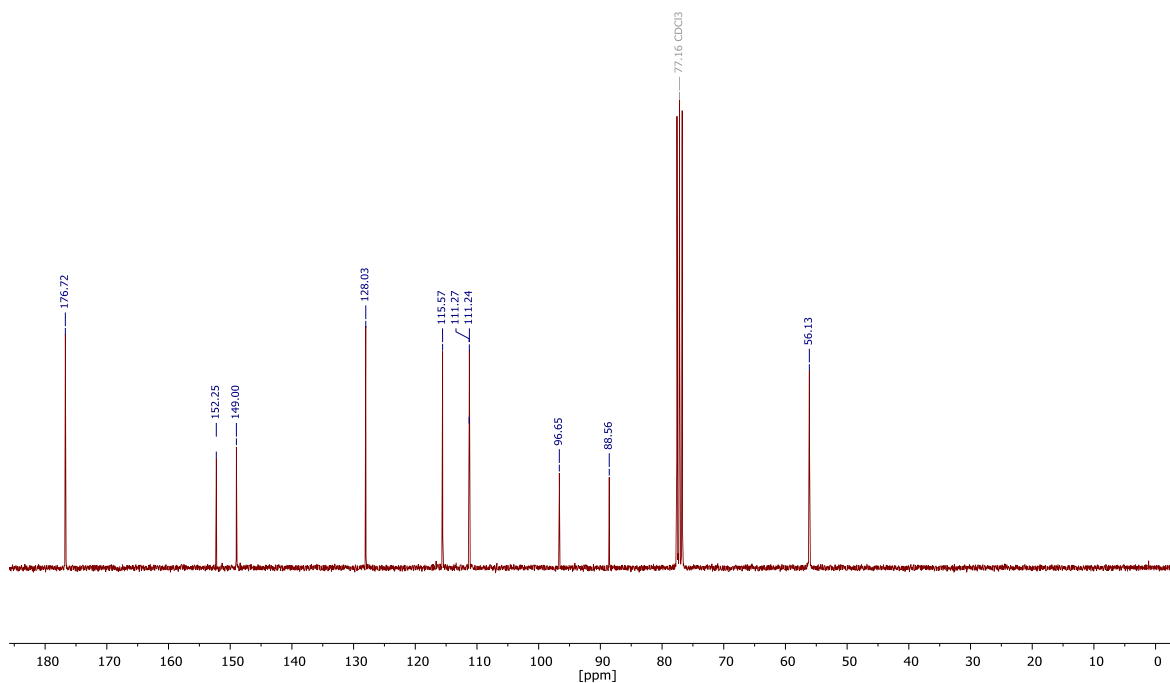
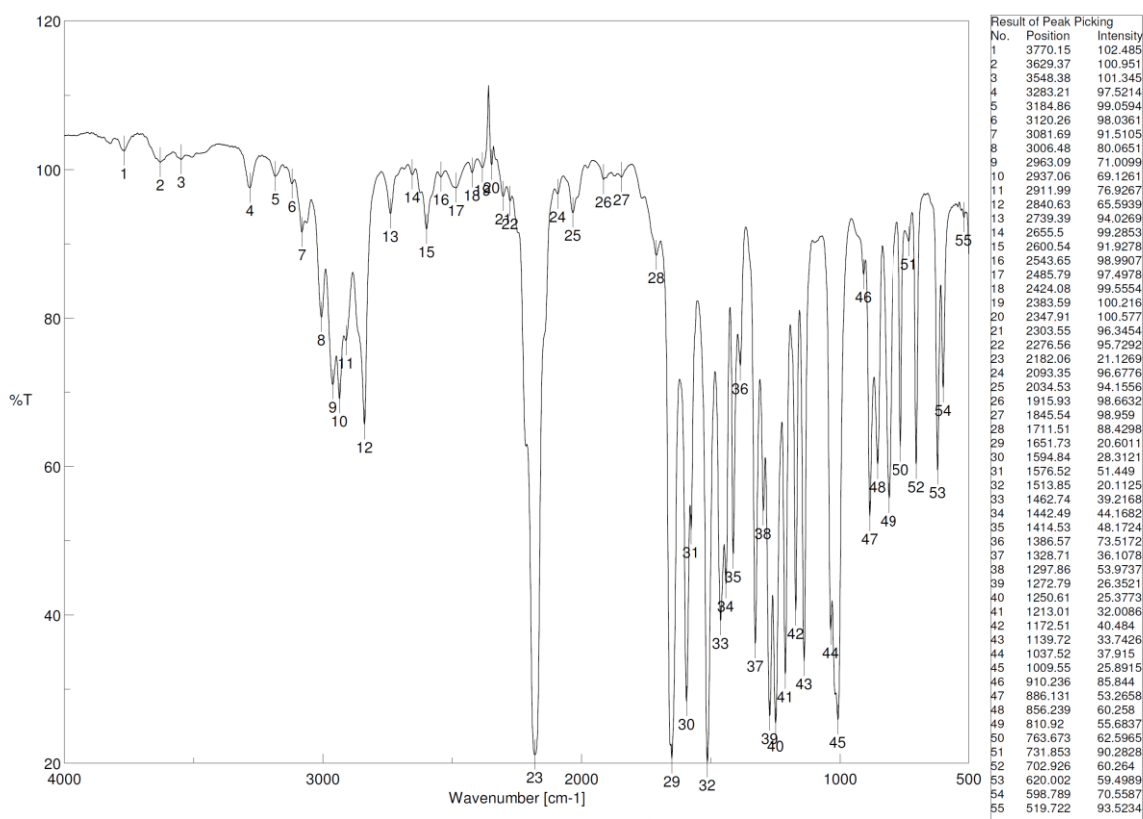
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

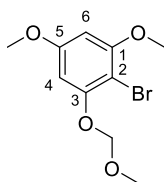
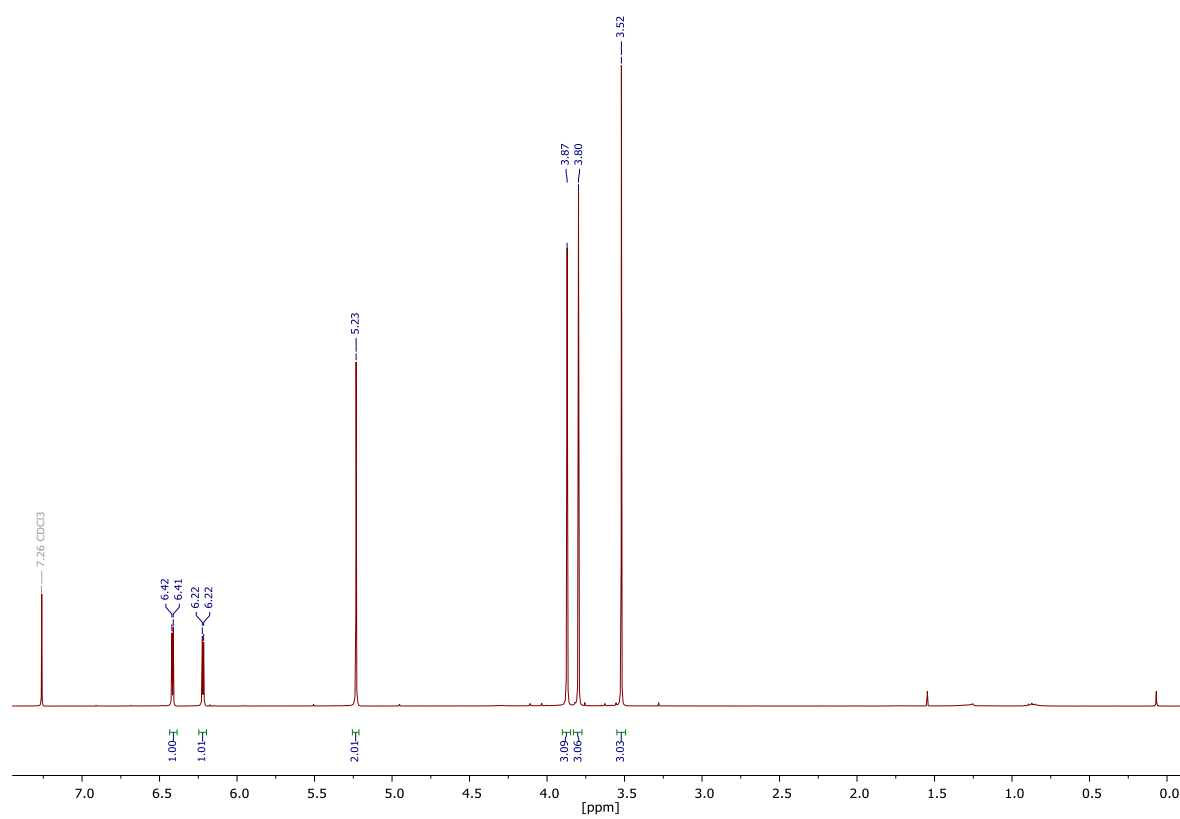


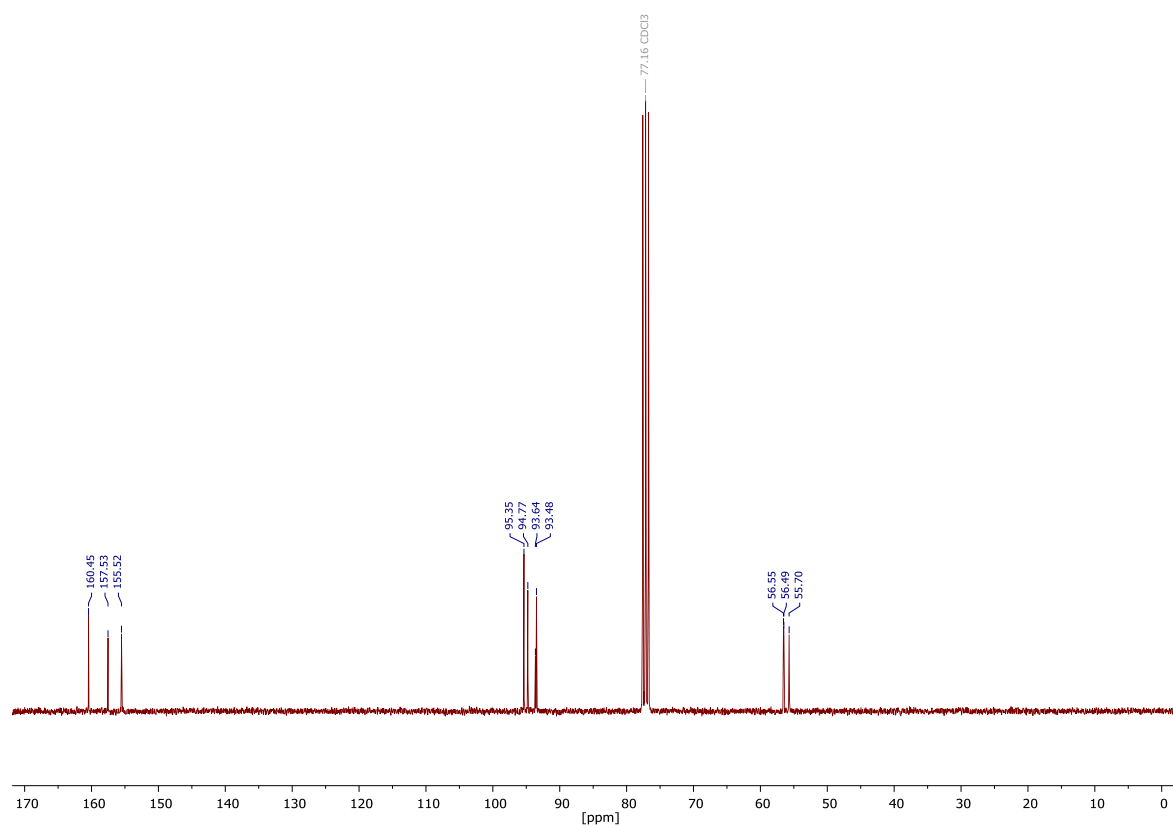
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

Chemical structure of 3,4-dimethoxybenzaldehyde (3,4-dimethoxybenzaldehyde) with atom numbering. The benzene ring is numbered 1 to 6, and the aldehyde group is numbered 1, 2', 3'.

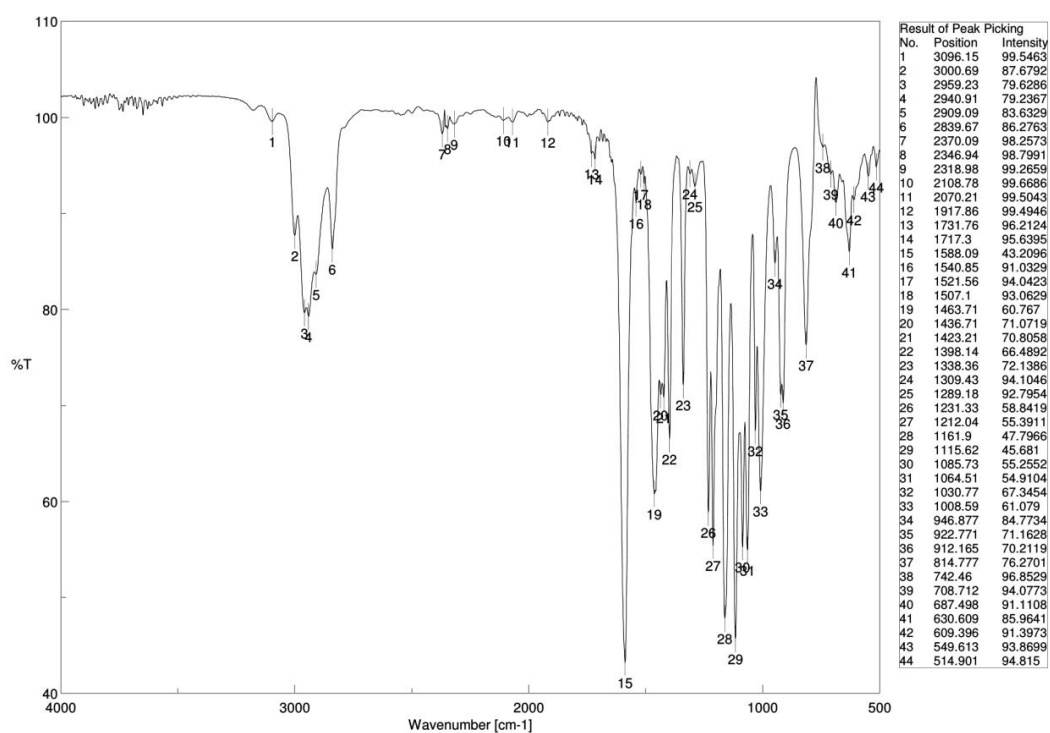
¹H NMR spectrum (CDCl₃) of 1,2-dichloroethane. The spectrum shows a triplet at 3.9 ppm (3H) and a multiplet between 6.8 and 7.3 ppm (4H). Solvent peaks for CDCl₃ are visible at 7.26 ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

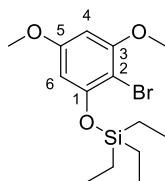
9.3.3 2-Brom-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (179) **^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3)**

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)


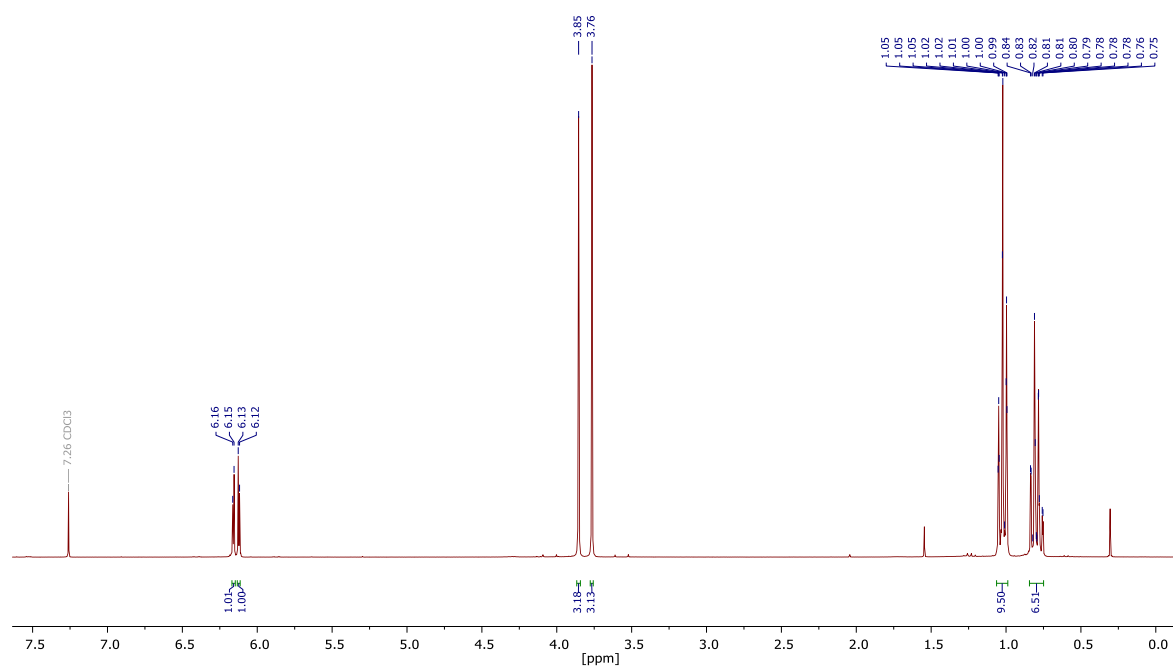
IR (Film)

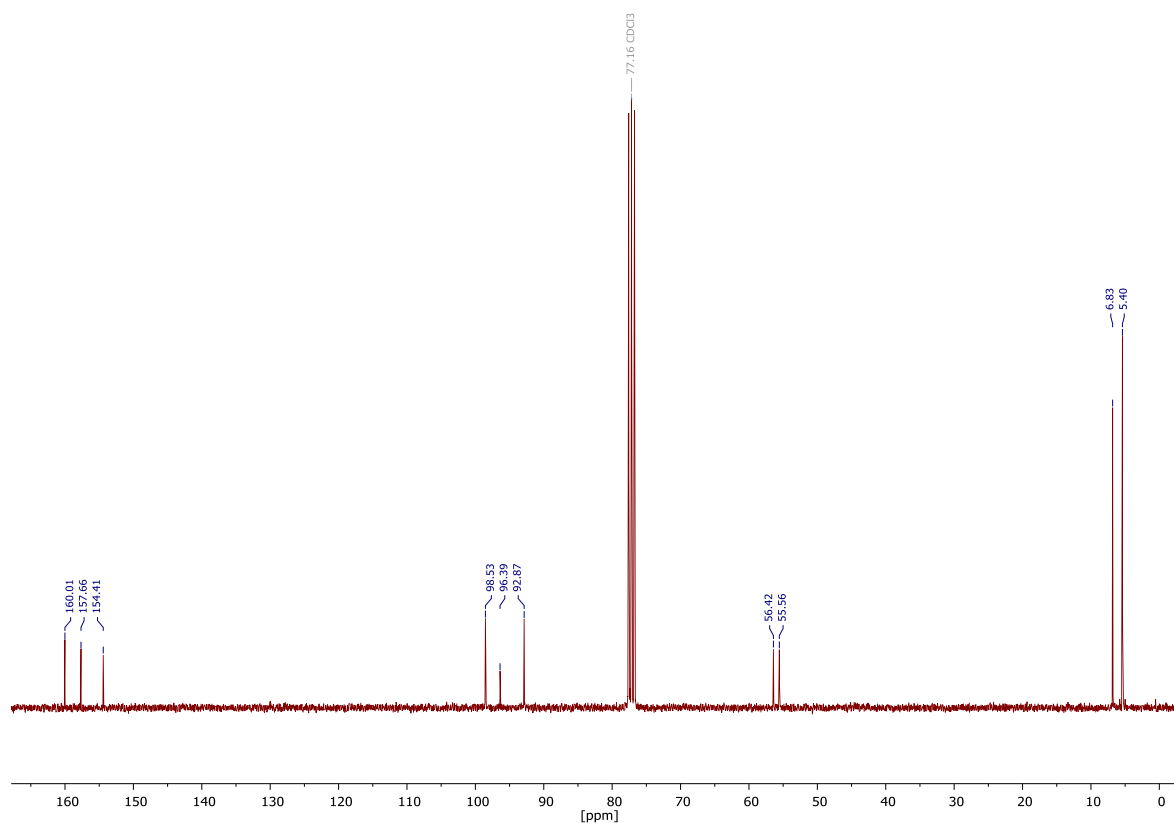


9.3.4 (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)triethylsilan (220)

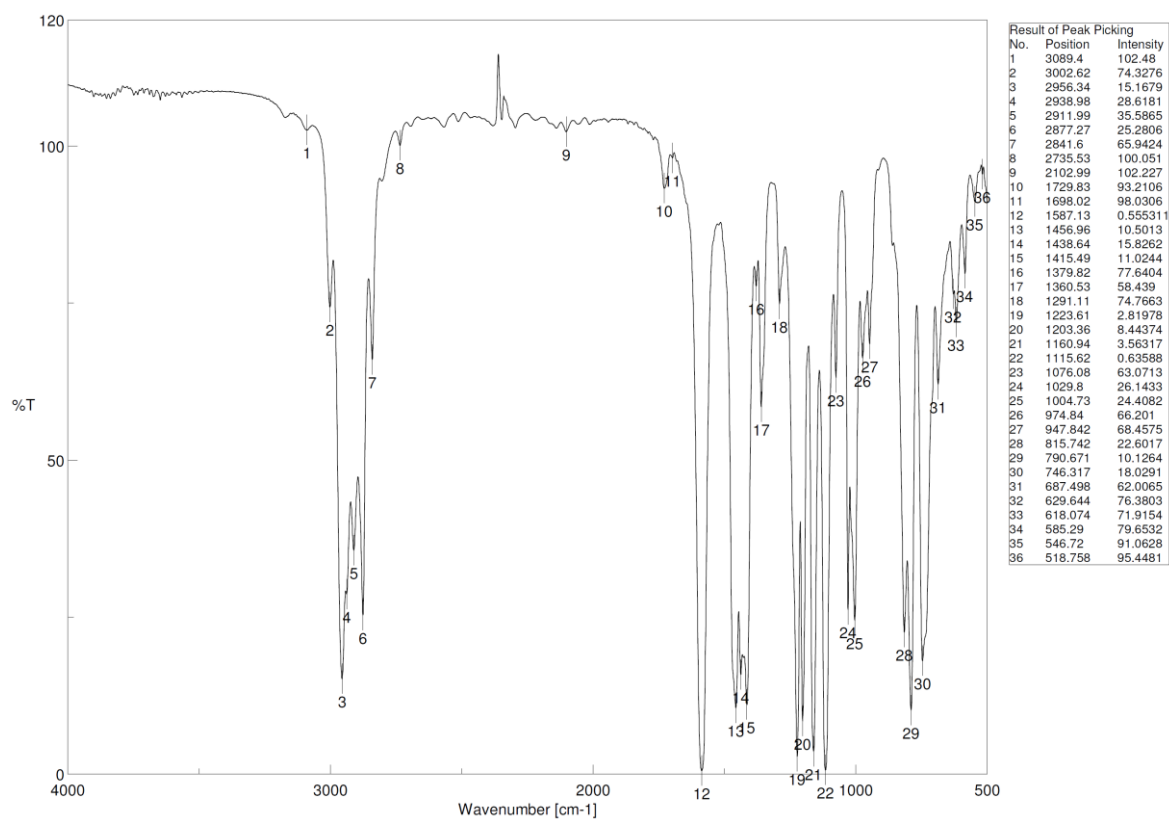


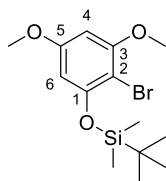
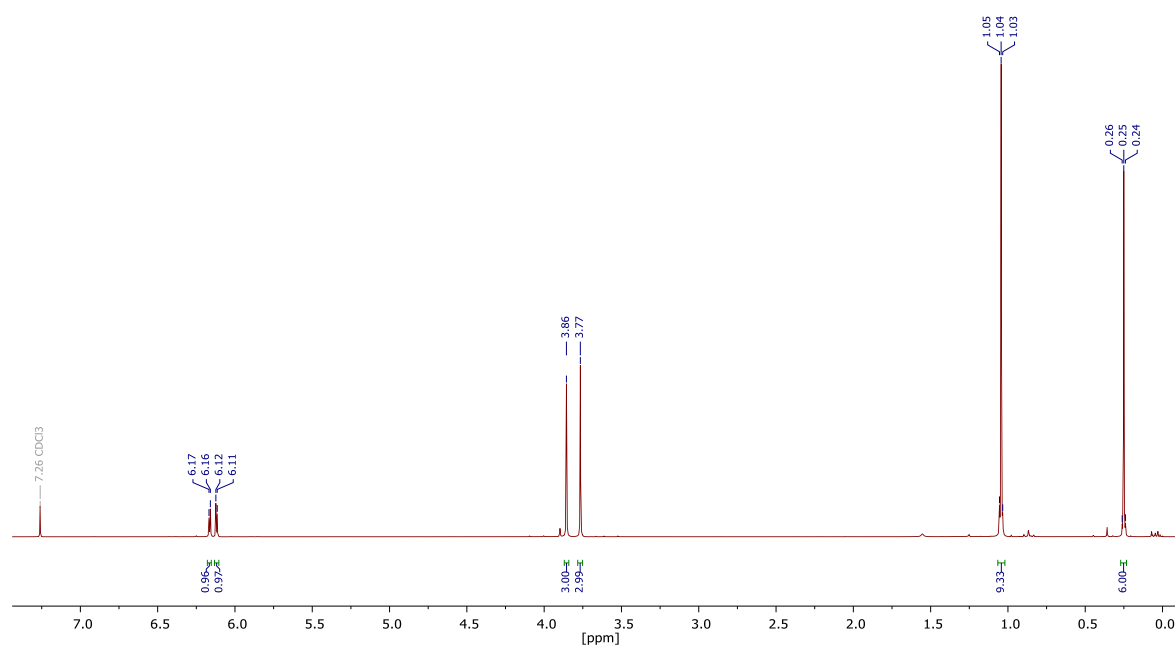
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

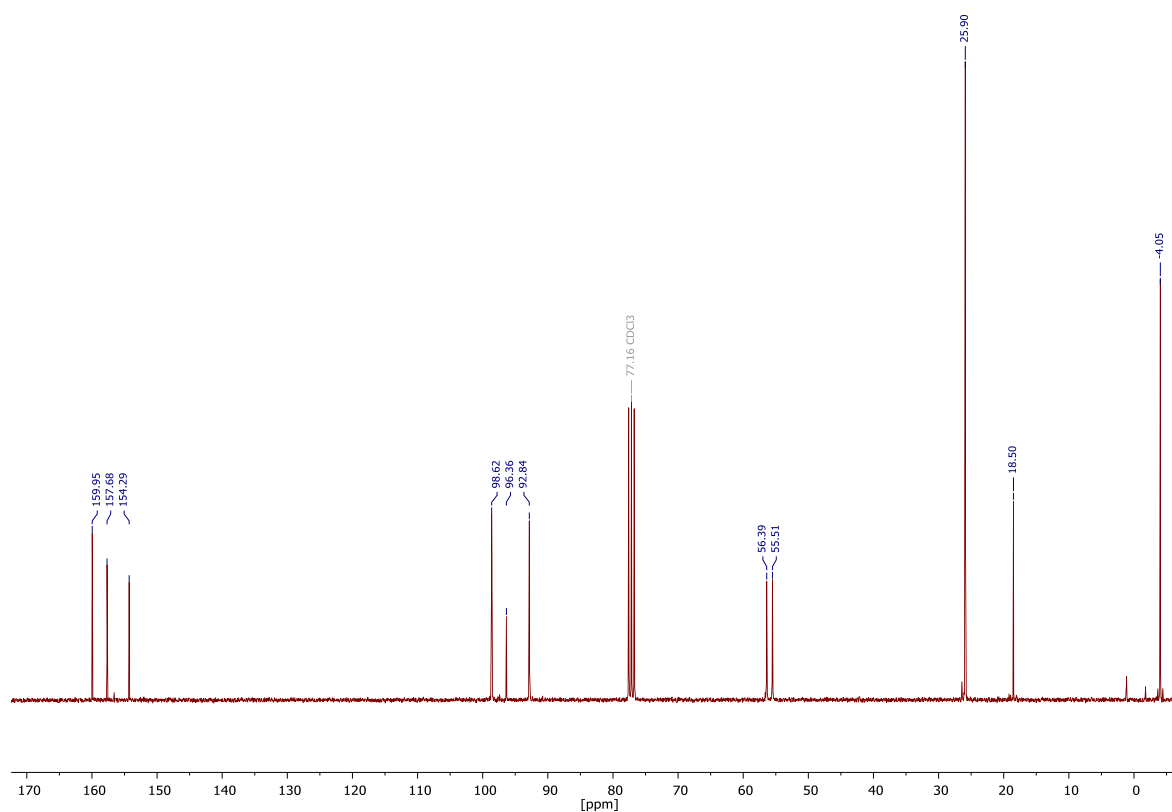


^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)


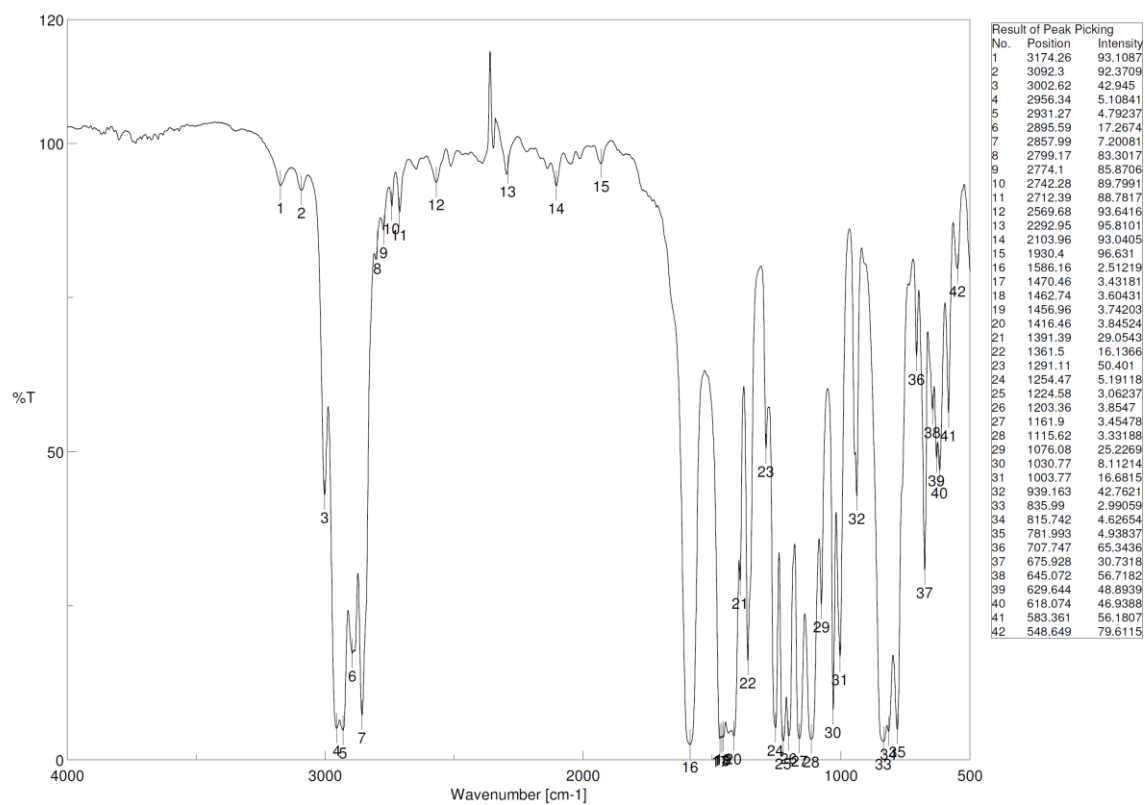
IR (Film)



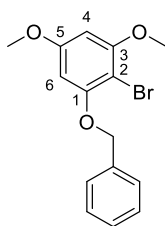
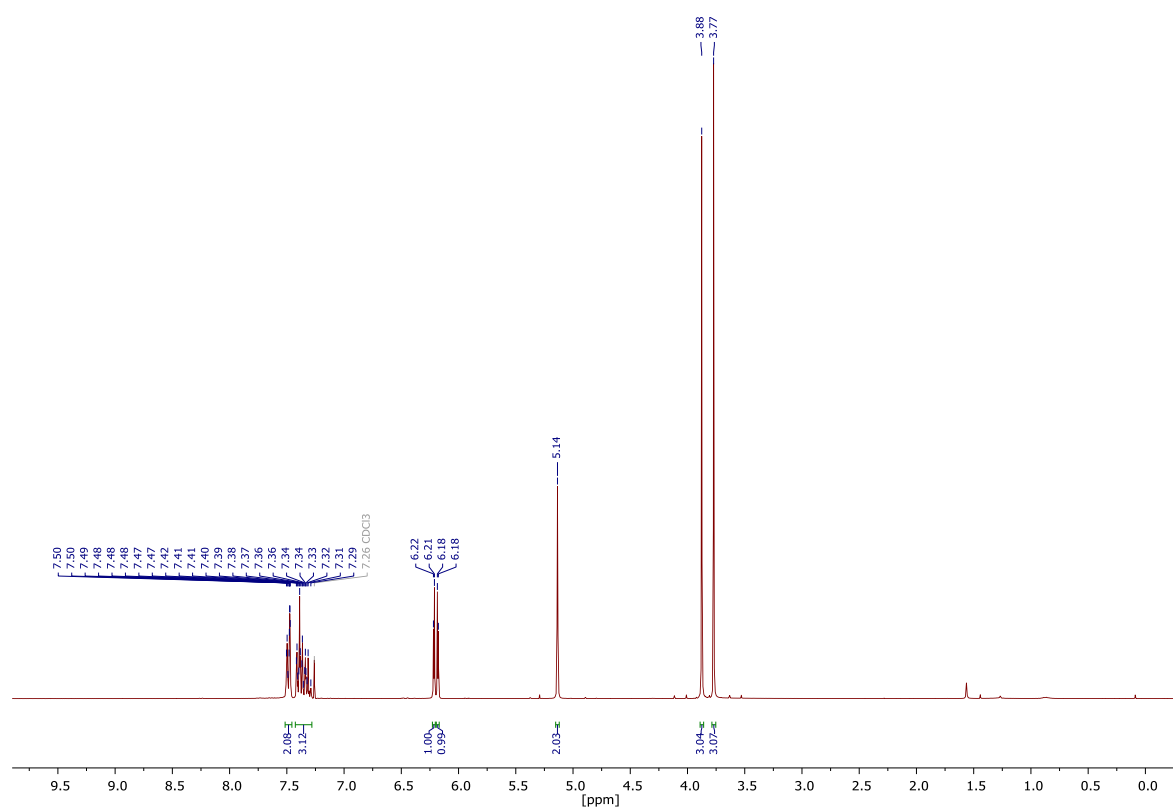
9.3.5 (2-Brom-3,5-dimethoxyphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (204) **^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3)**

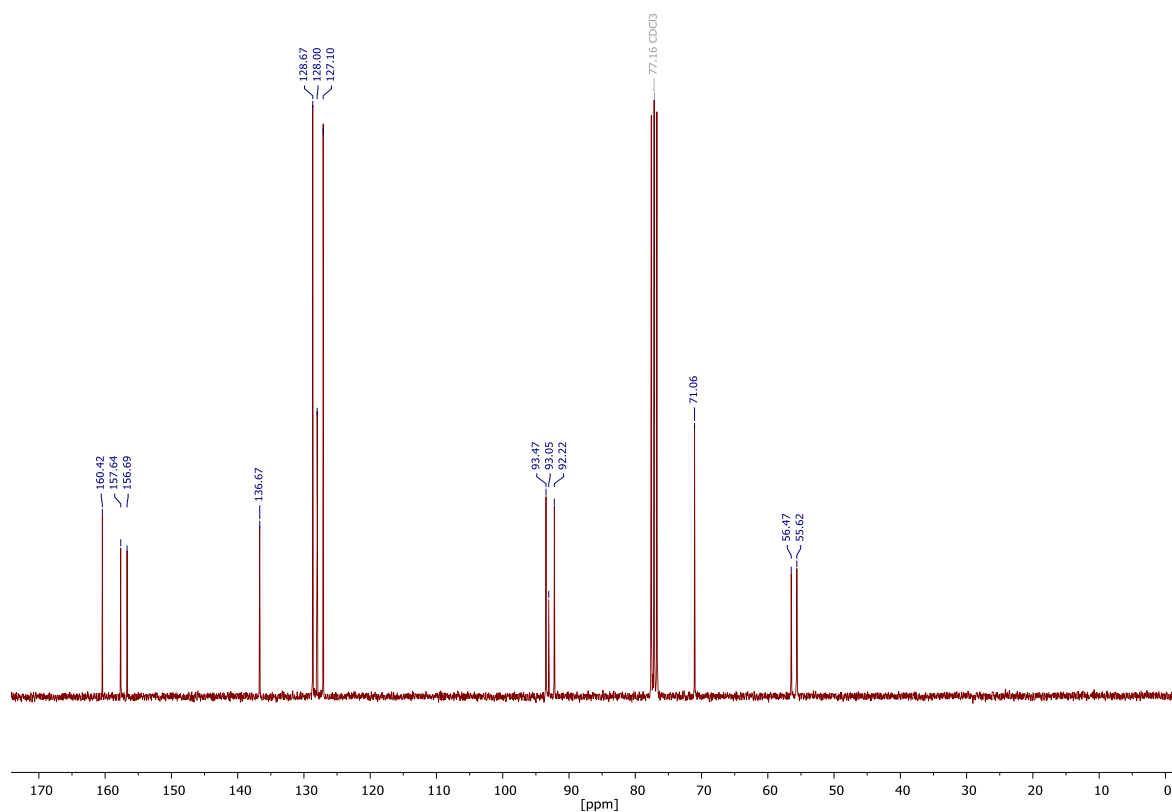
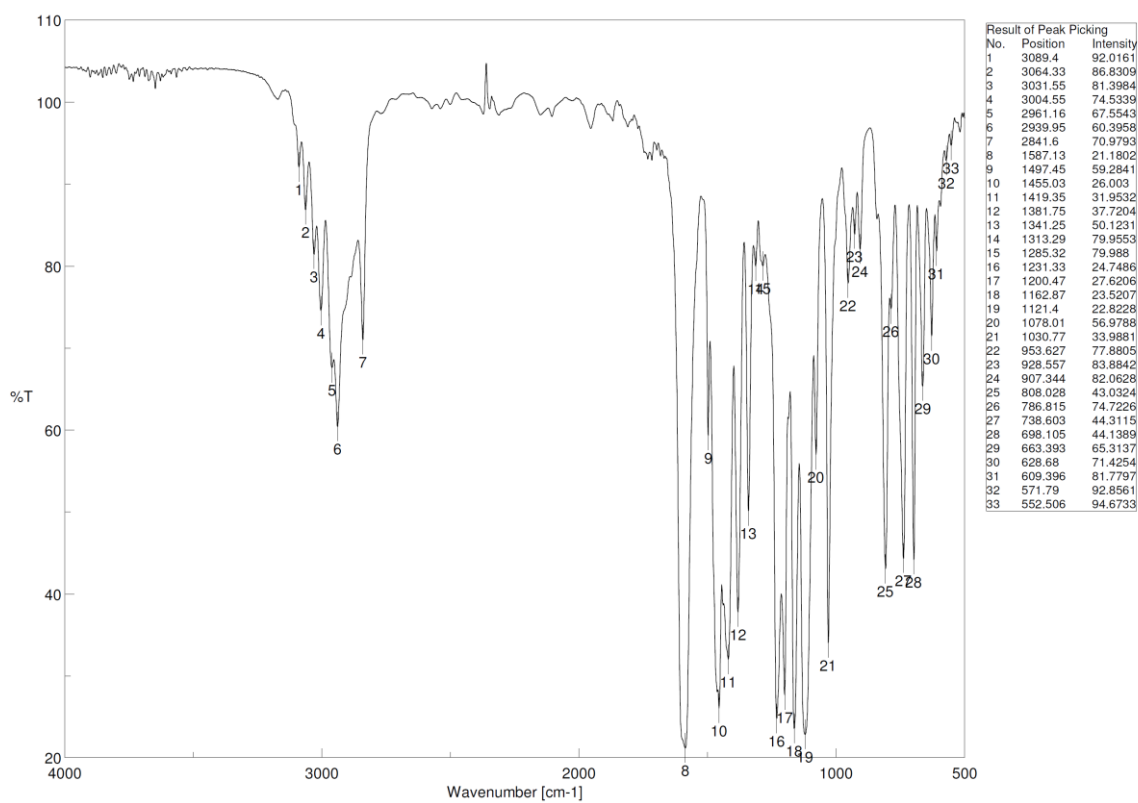
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)


IR (Film)

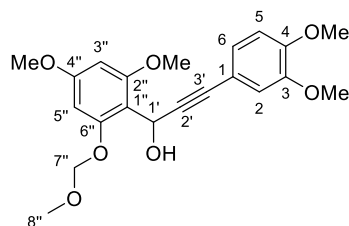


9.3.6 1-(Benzyloxy)-2-brom-3,5-dimethoxybenzol (224)

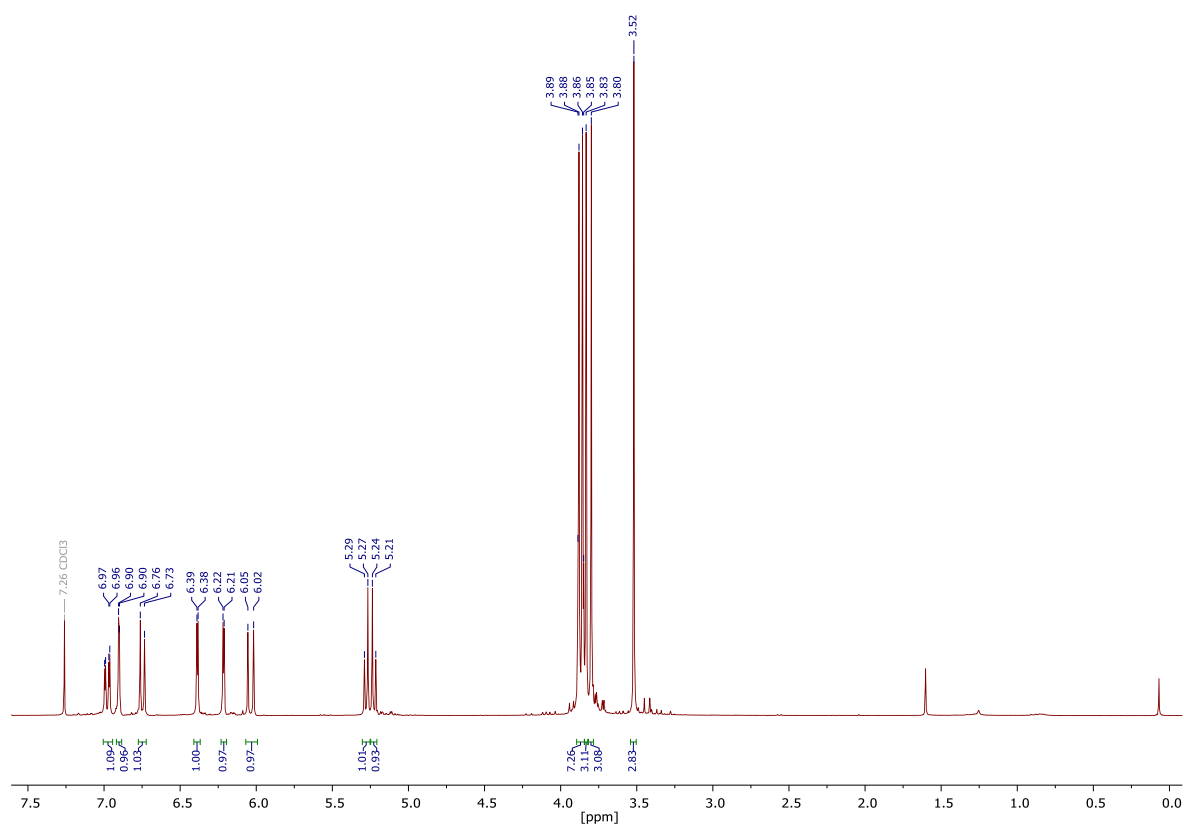
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

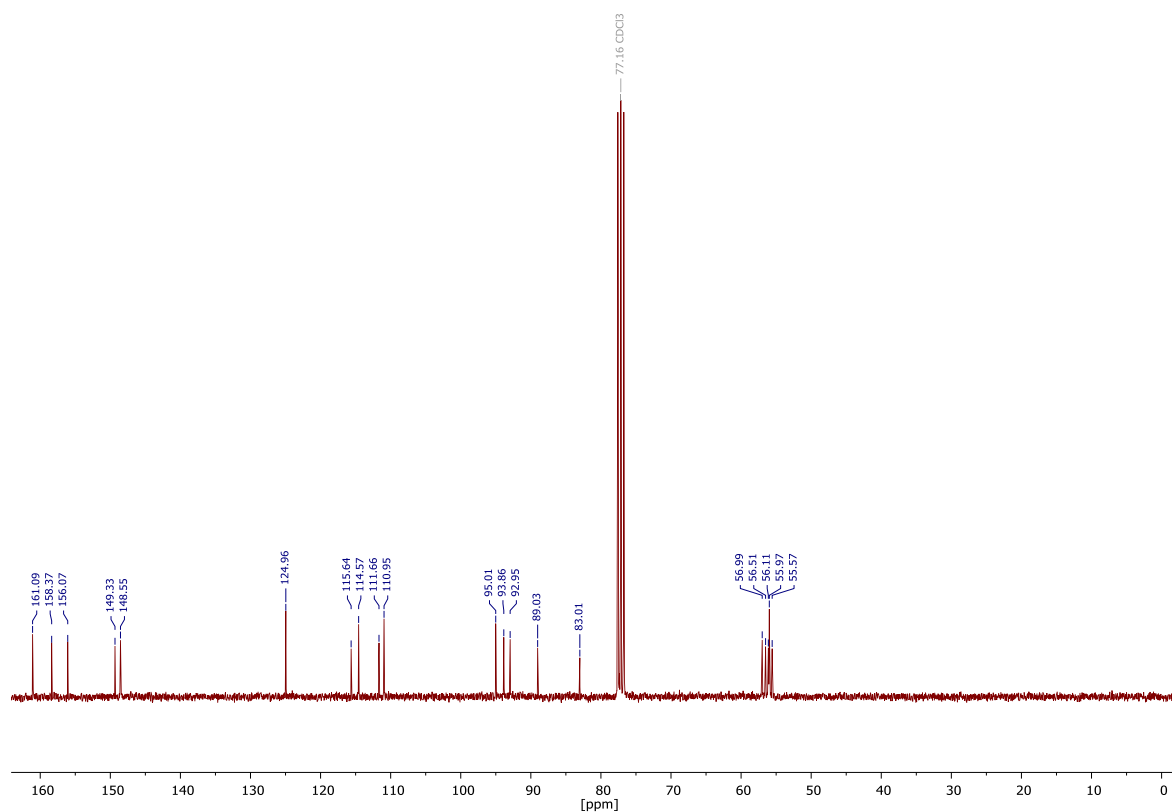
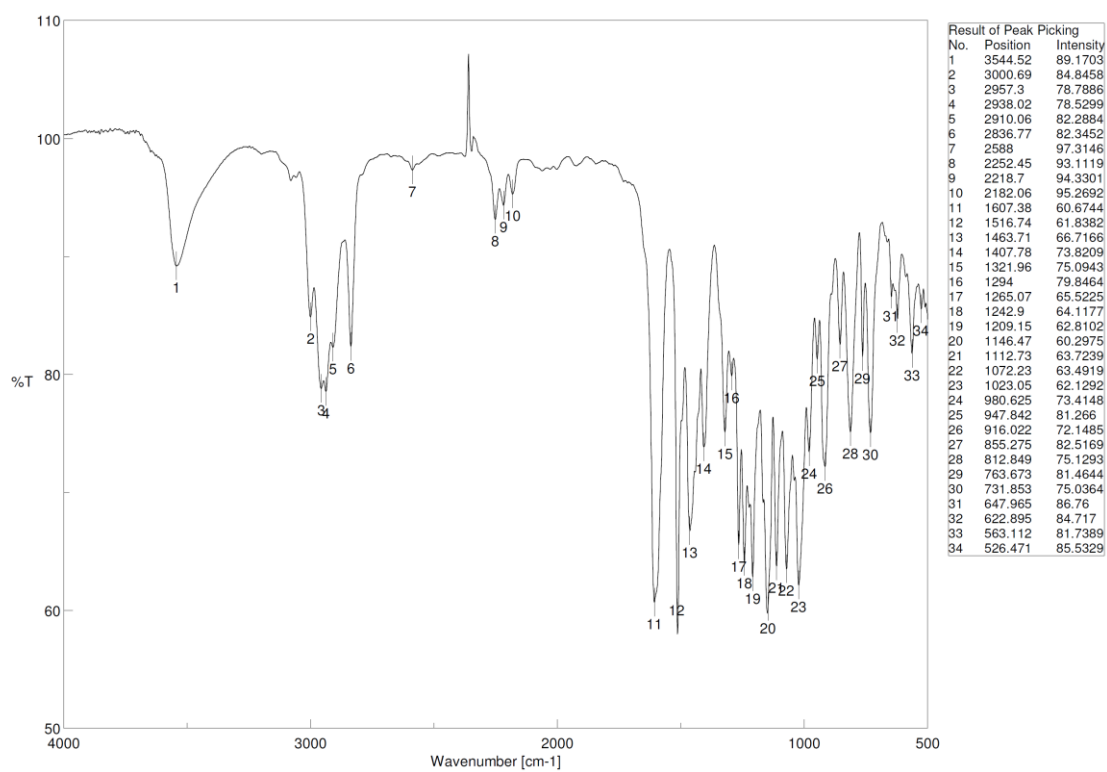
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

9.3.7 1'-(2,4-Dimethoxy-6-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-ol (193)

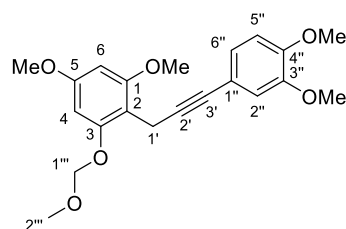


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

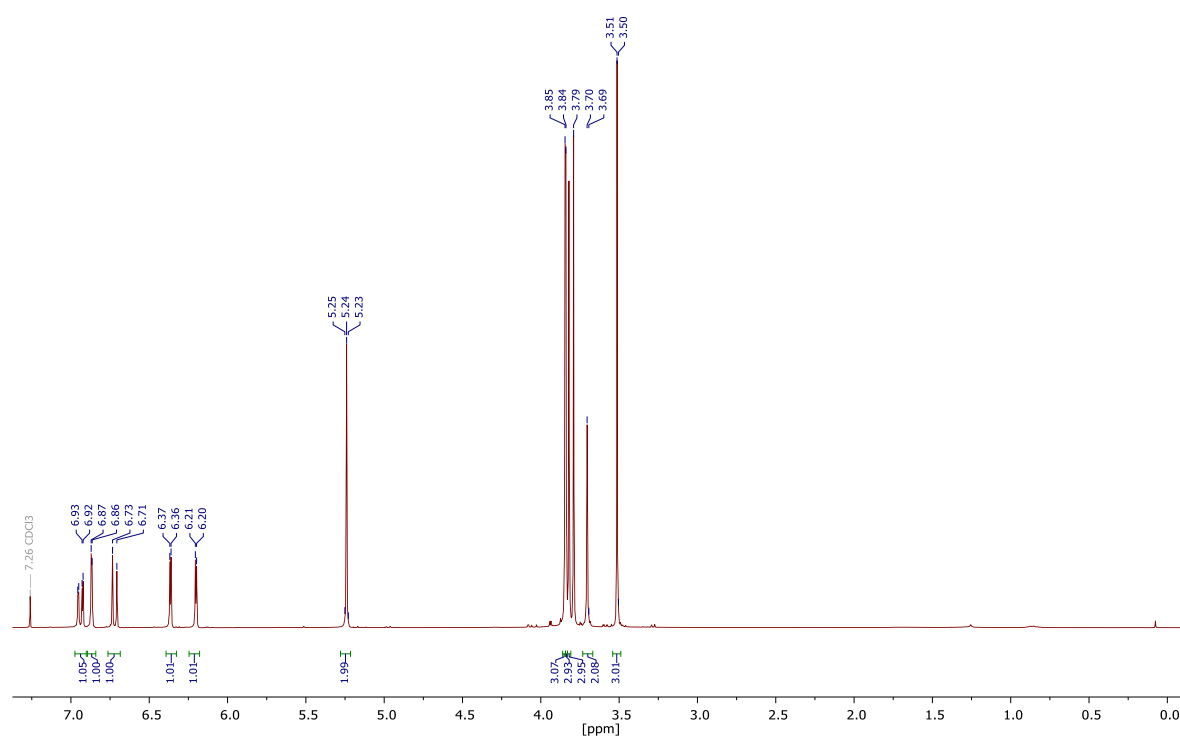


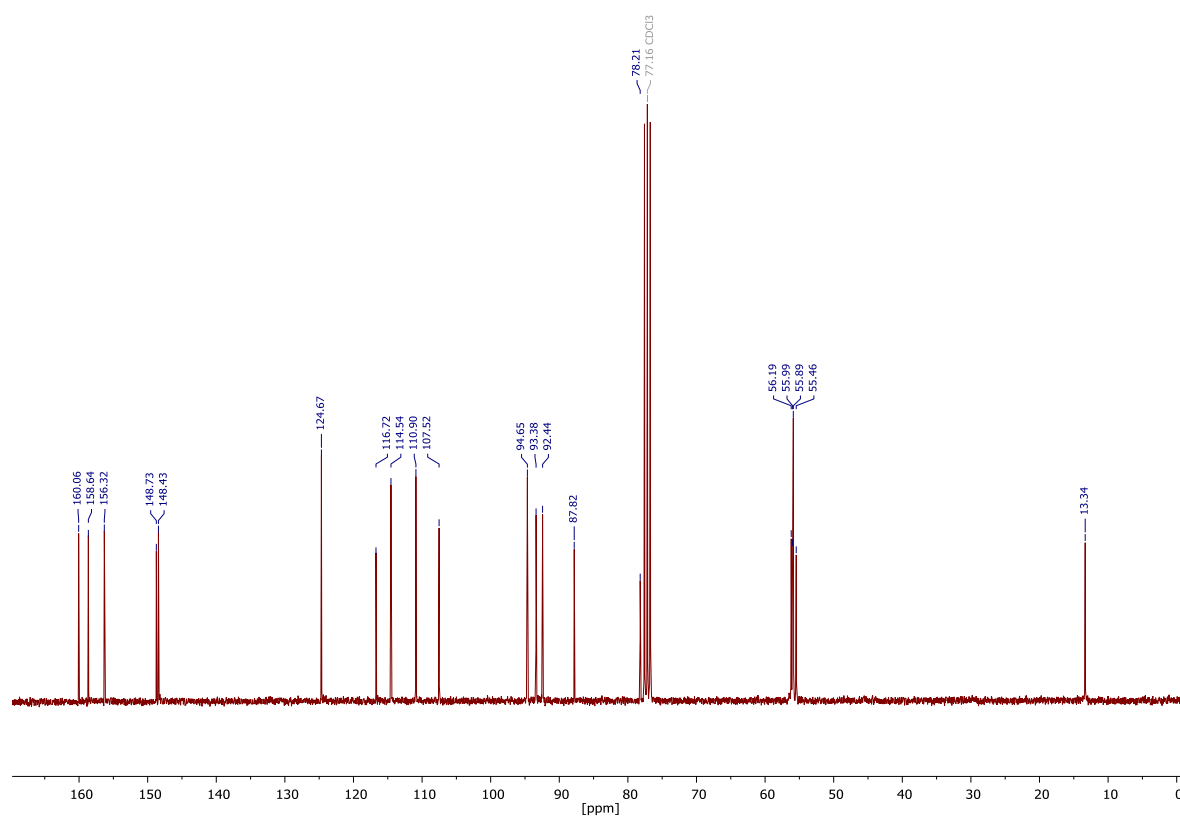
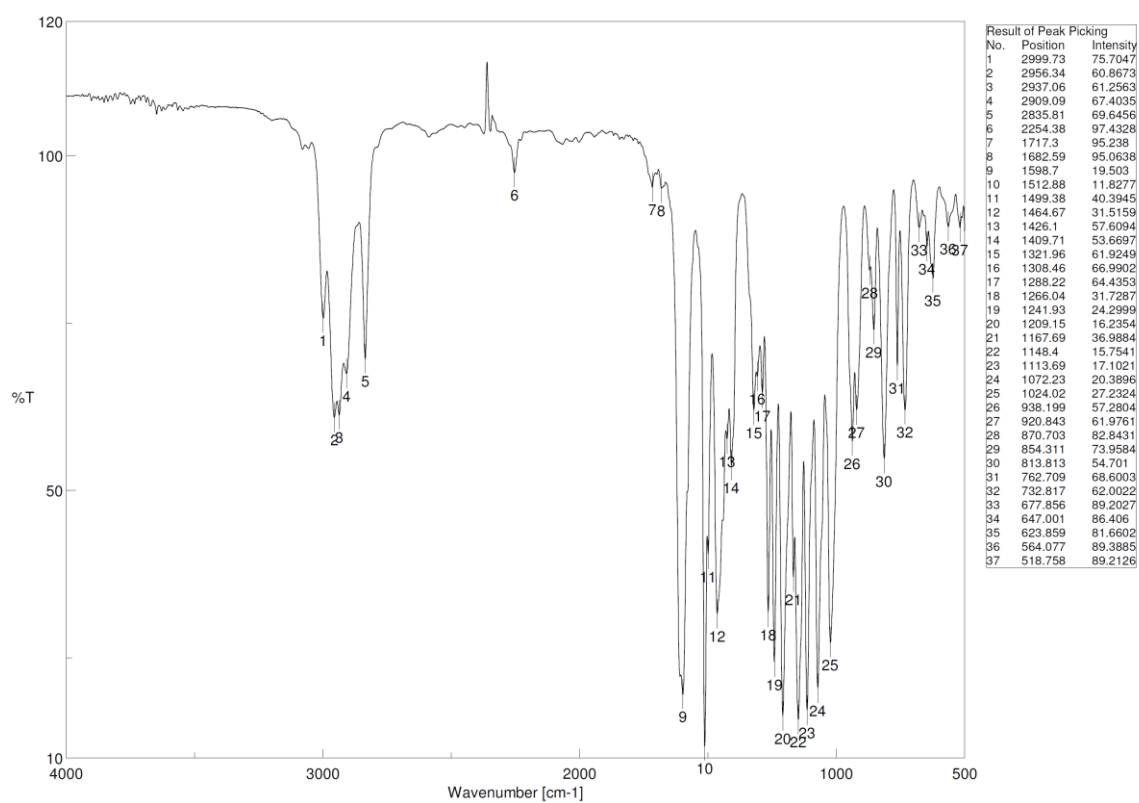
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

9.3.8 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-1,5-dimethoxy-3-(methoxymethoxy)benzol (166)

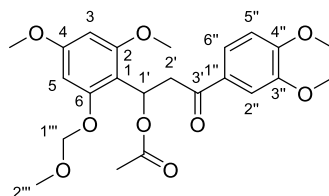


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

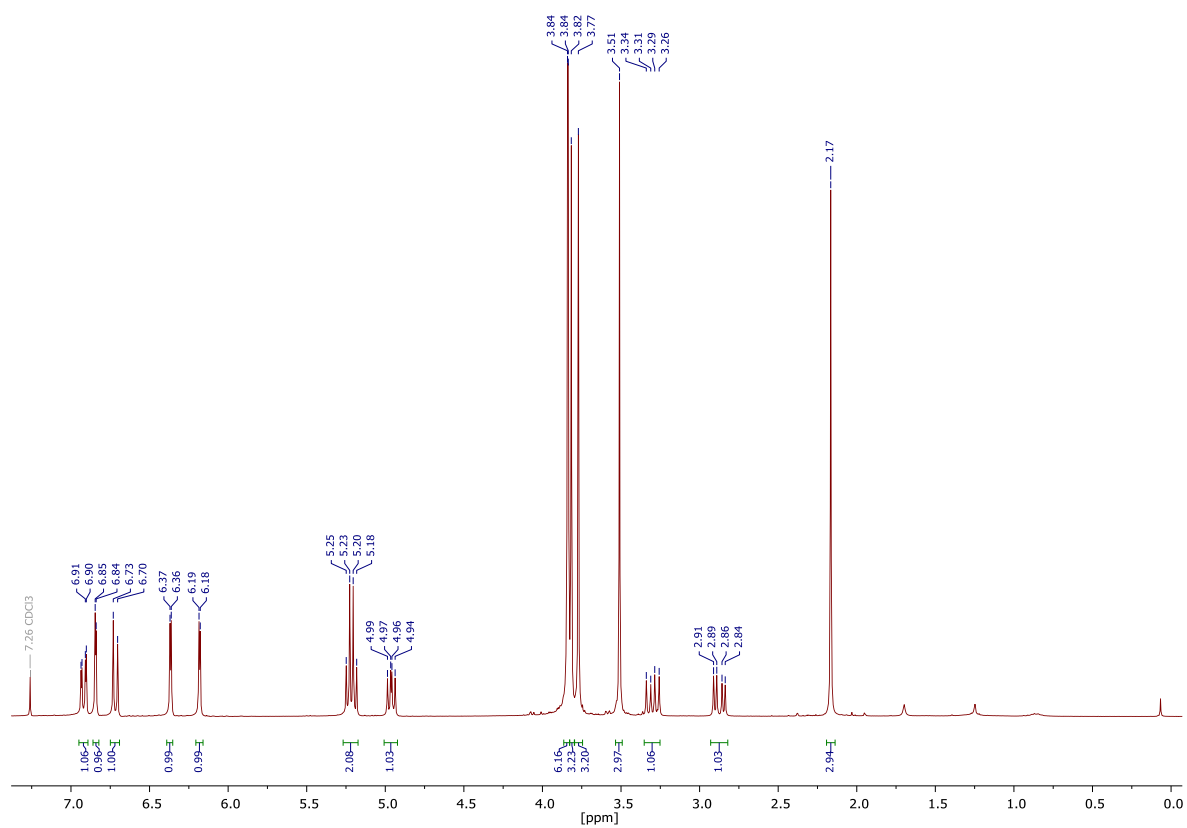


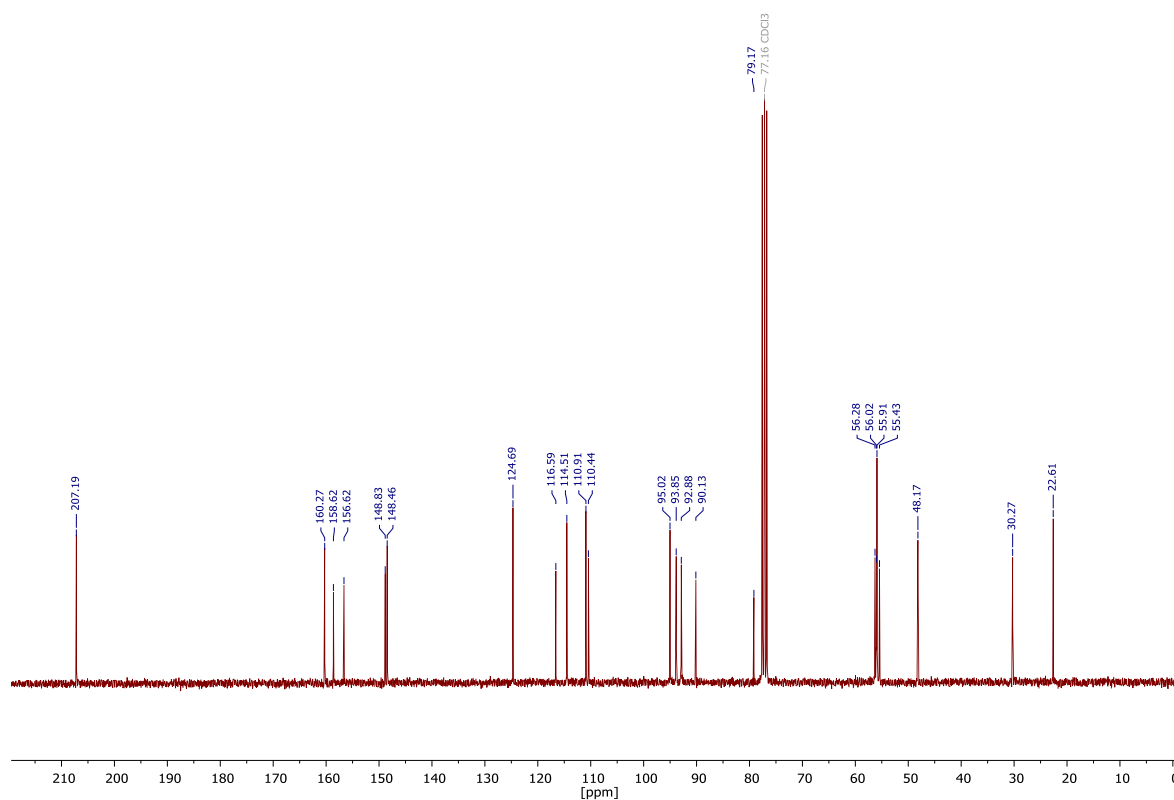
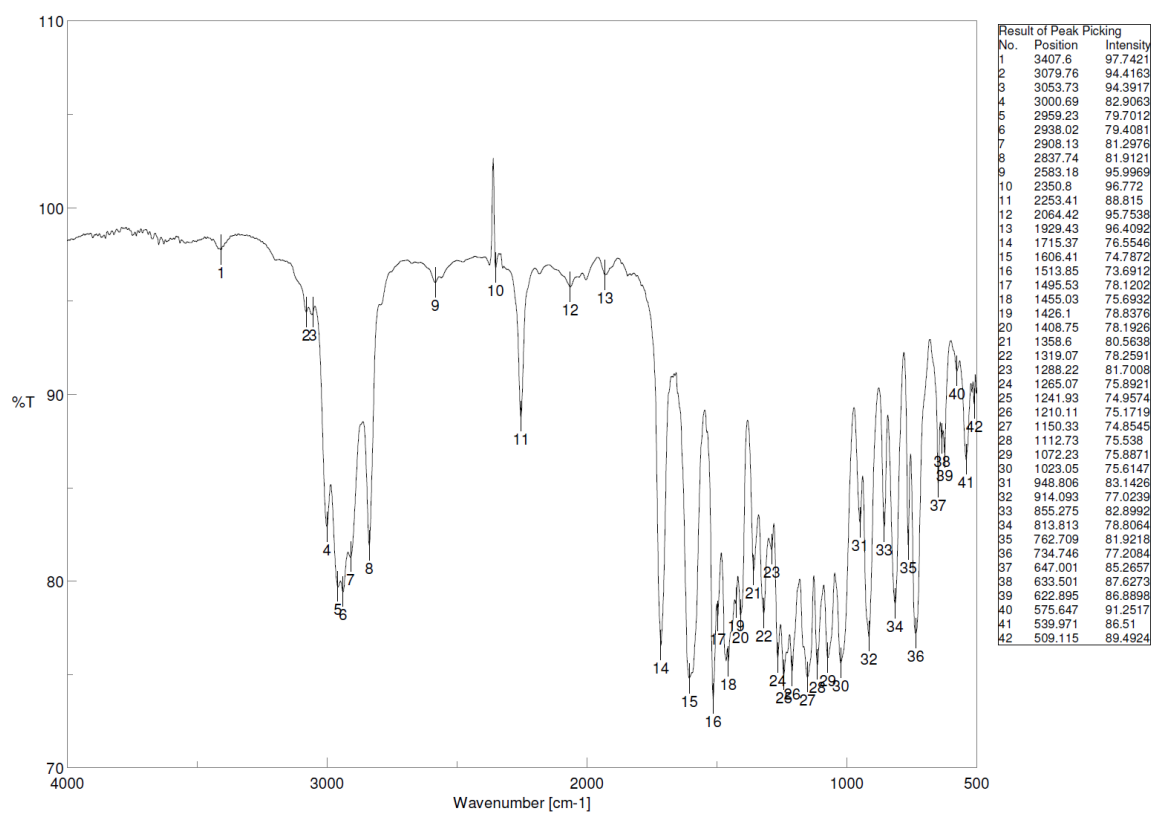
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

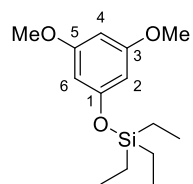
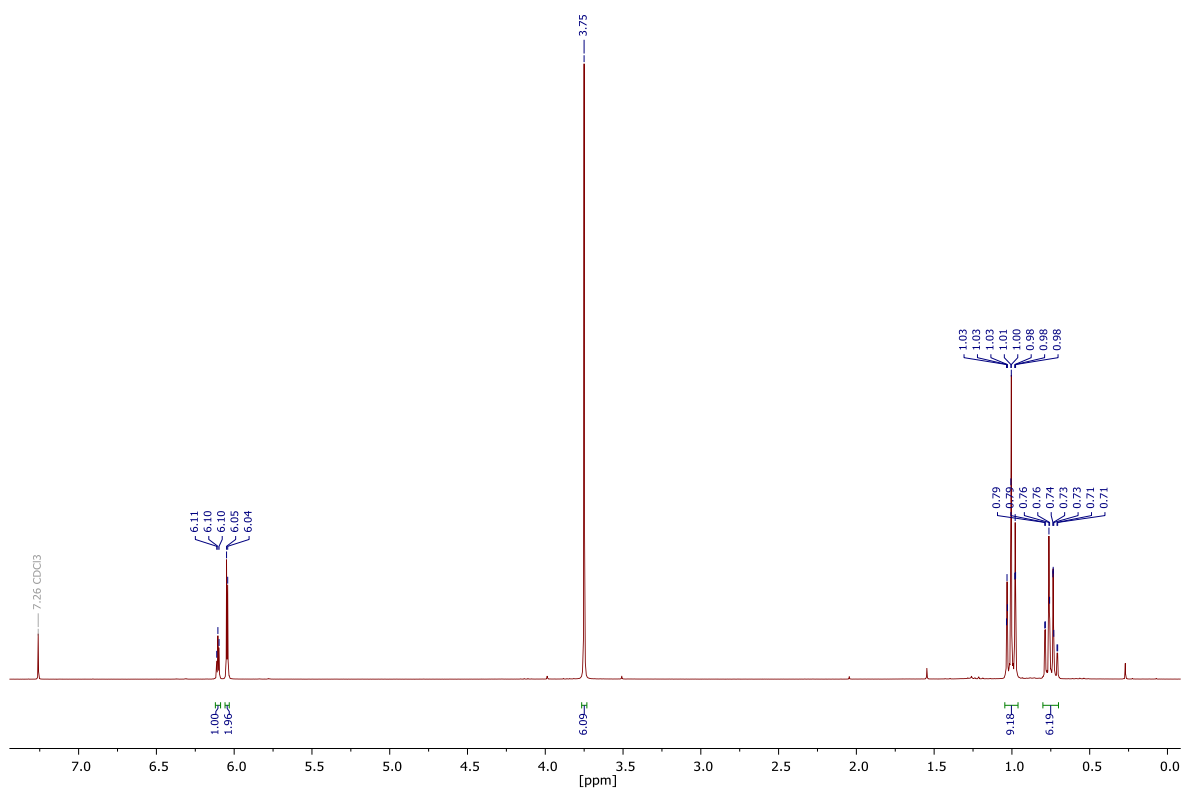
9.3.9 1'-(2,4-Dimethoxy-6''-(methoxymethoxy)phenyl)-3'-(3'',4''-dimethoxyphenyl)-3'-oxopropylacetat (211)



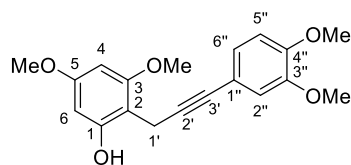
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)



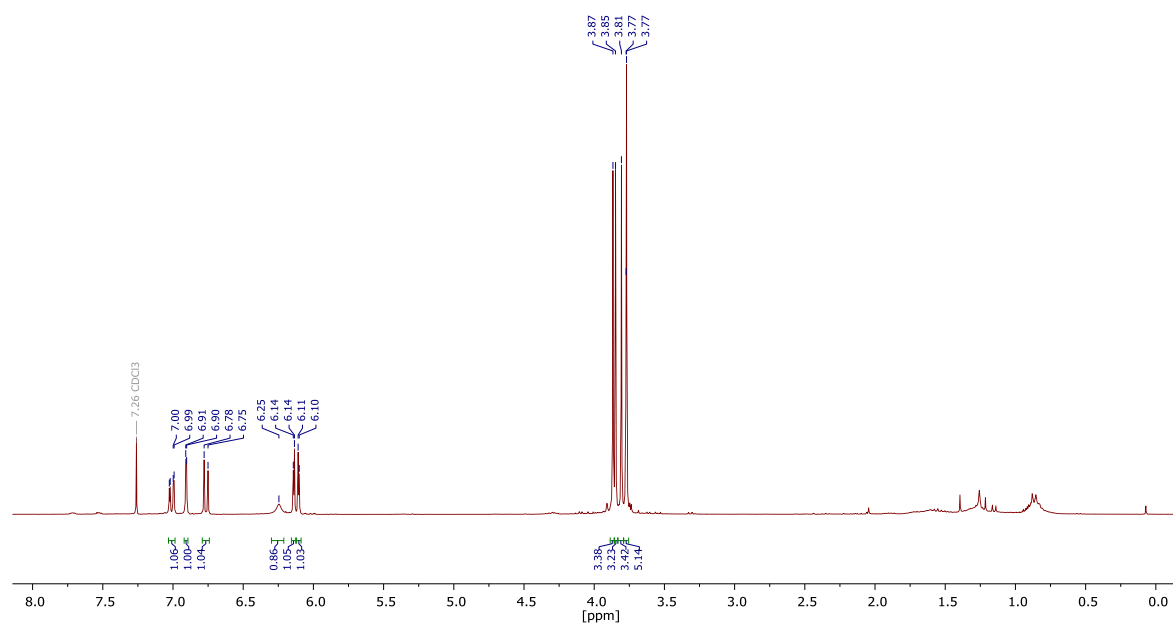
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

9.3.10 (3,5-Dimethoxyphenoxy)triethylsilan (222) **^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3)**

9.3.11 2-(3'-(3'',4''-Dimethoxyphenyl)prop-2'-in-1'-yl)-3,5-dimethoxyphenol (219)

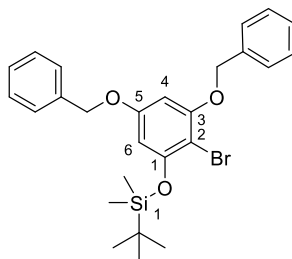


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

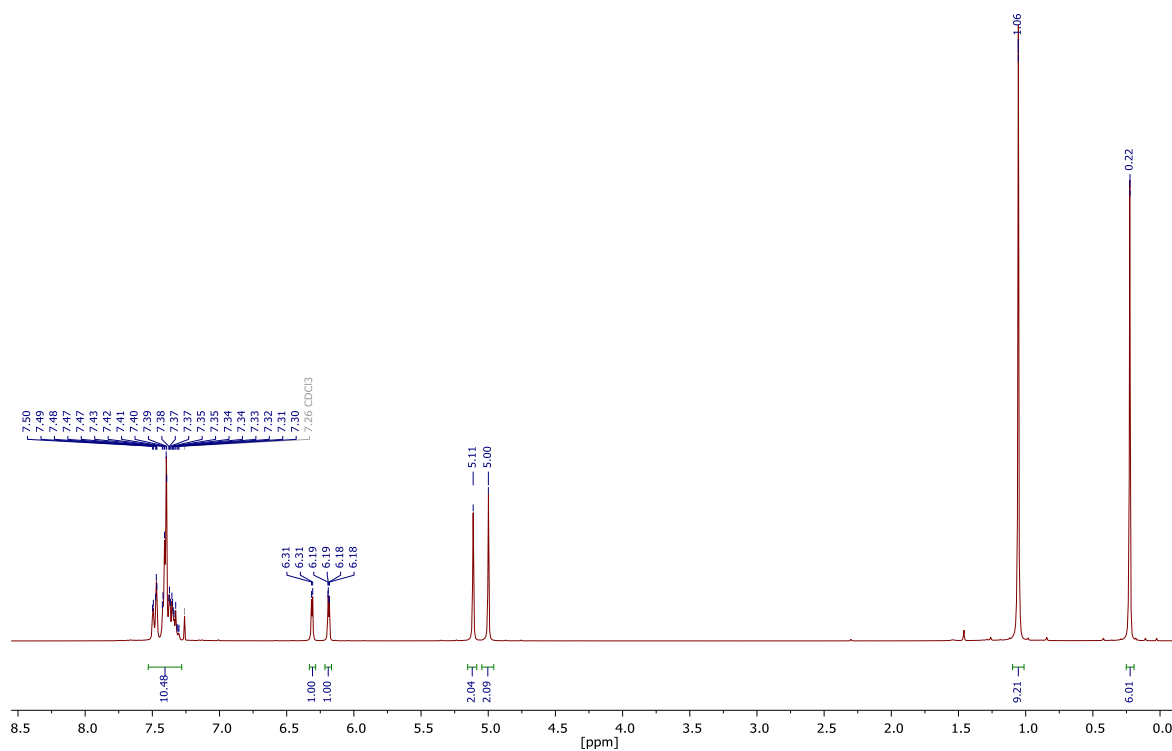


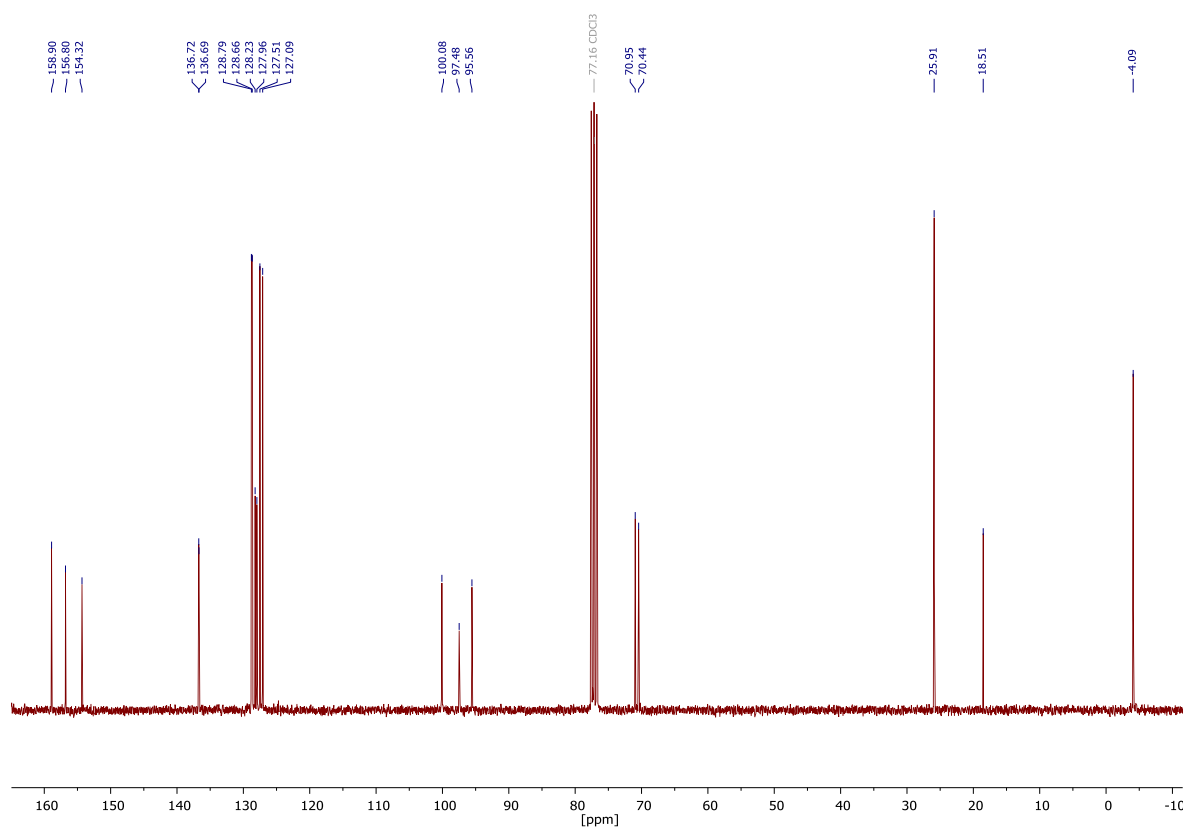
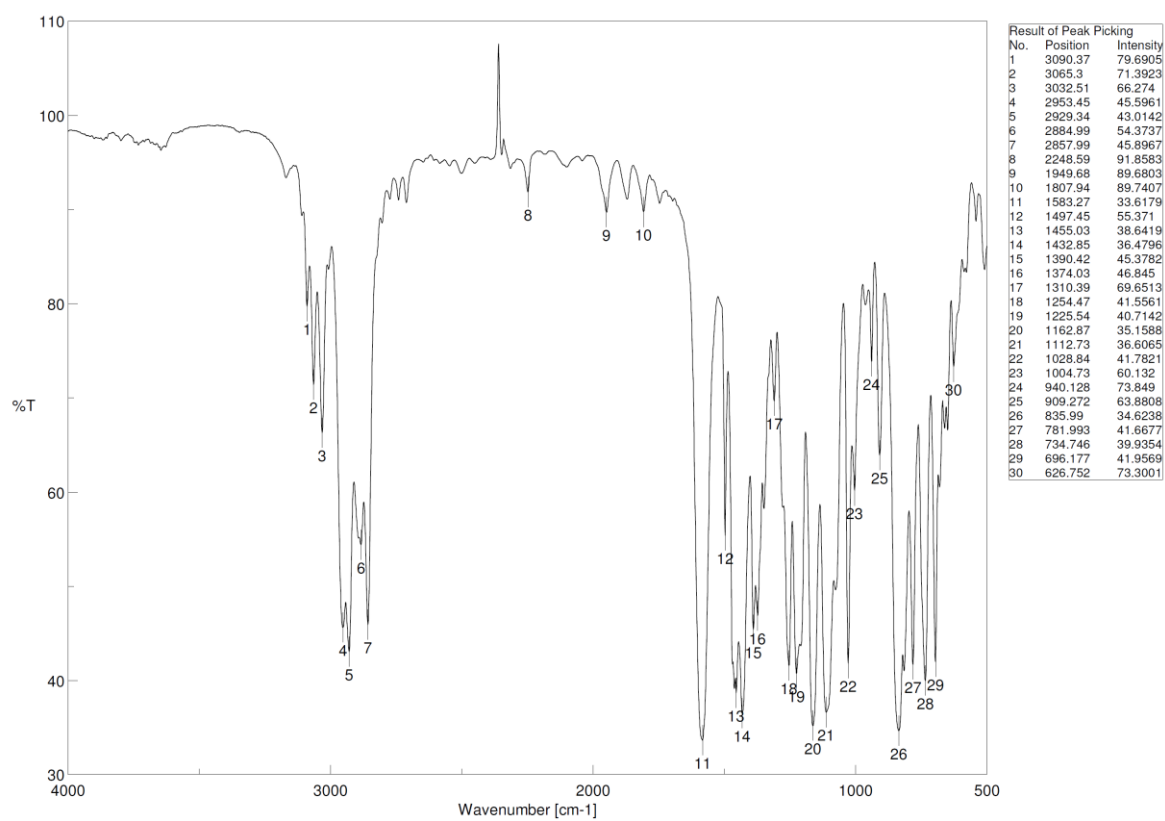
9.4 Neue Syntheseroute für Epicatechin-Derivate

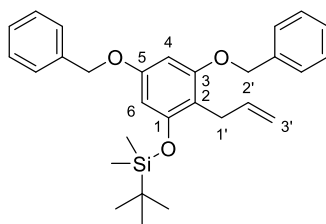
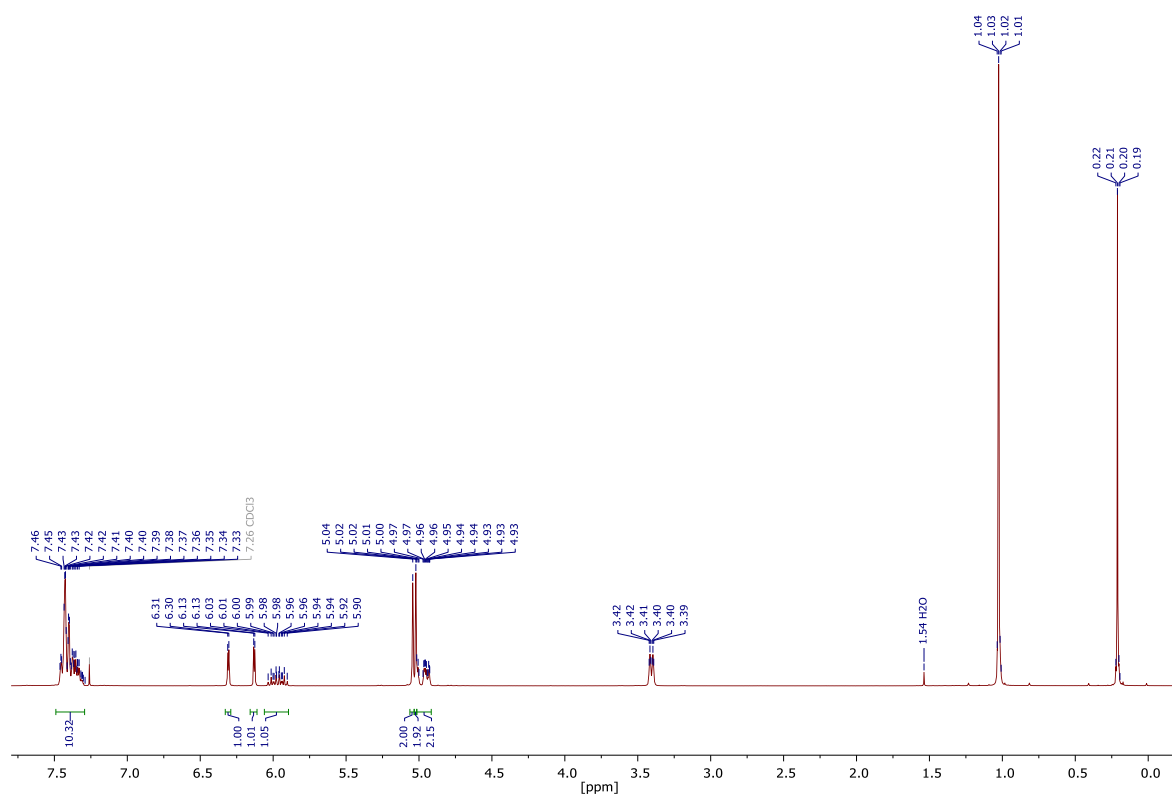
9.4.1 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-bromphenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (233)

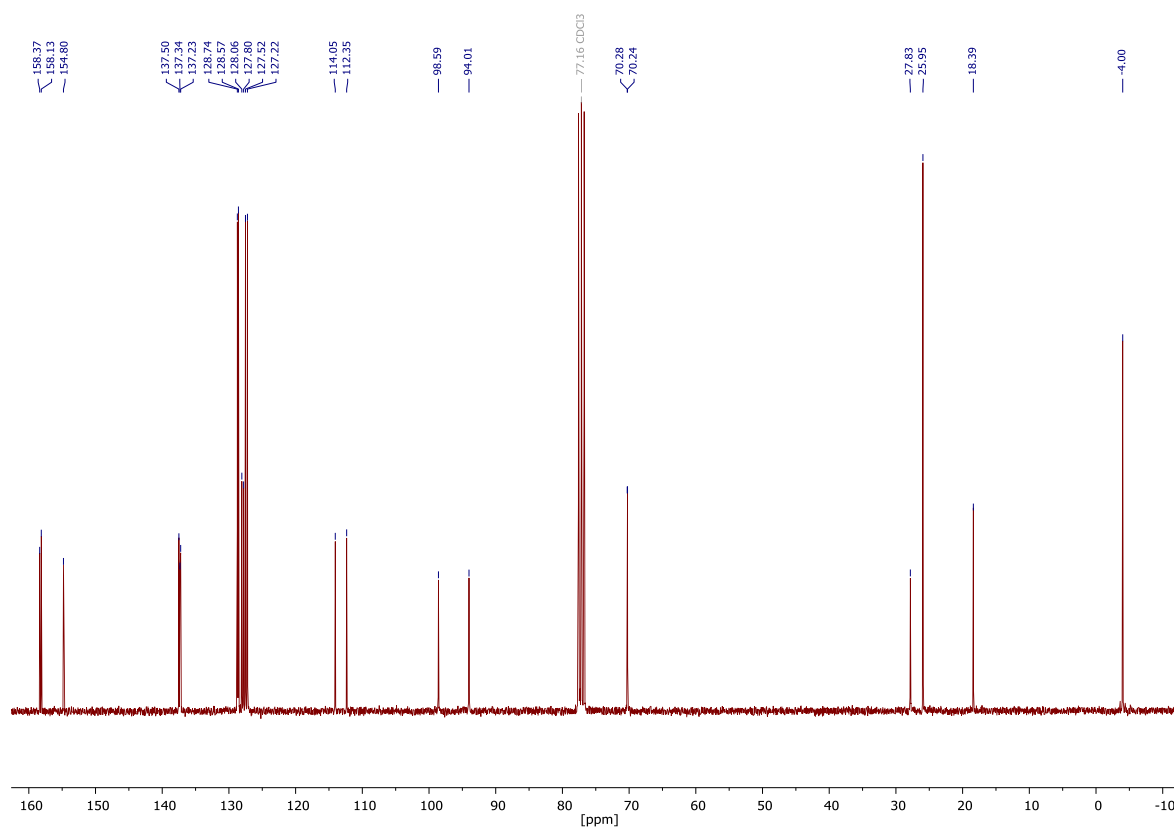
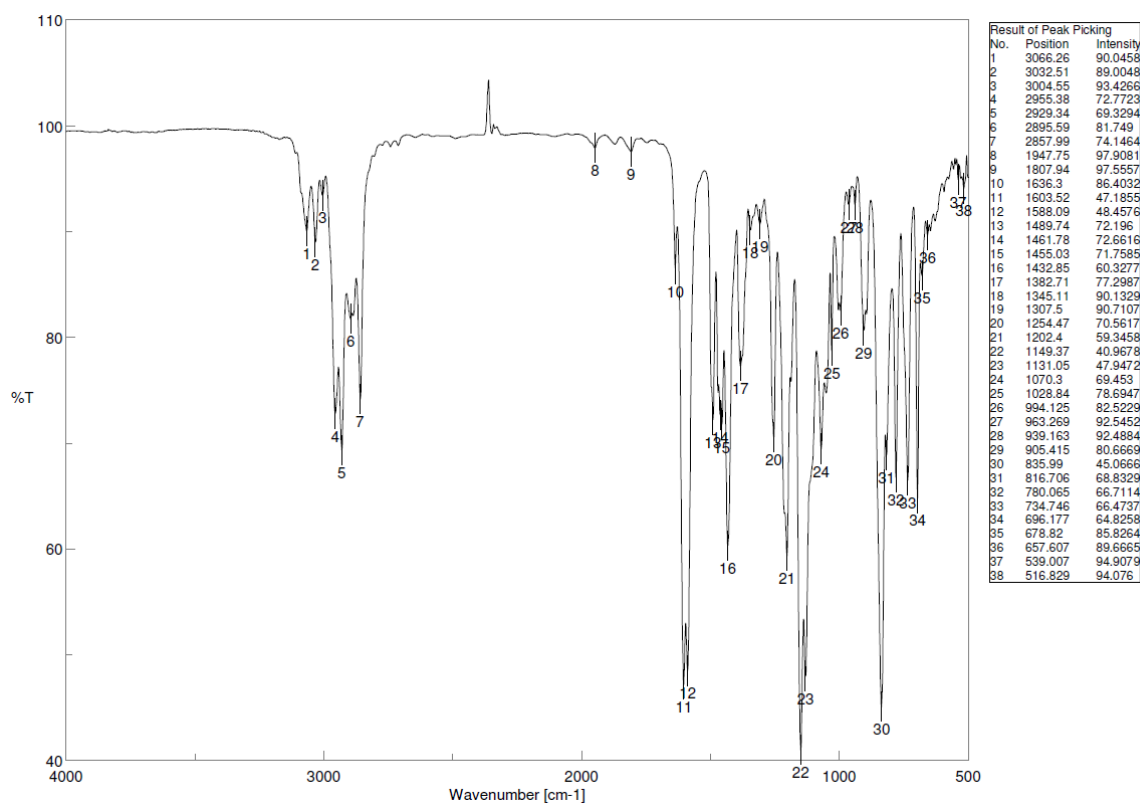


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

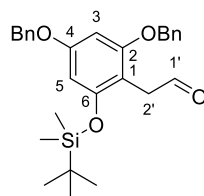


^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

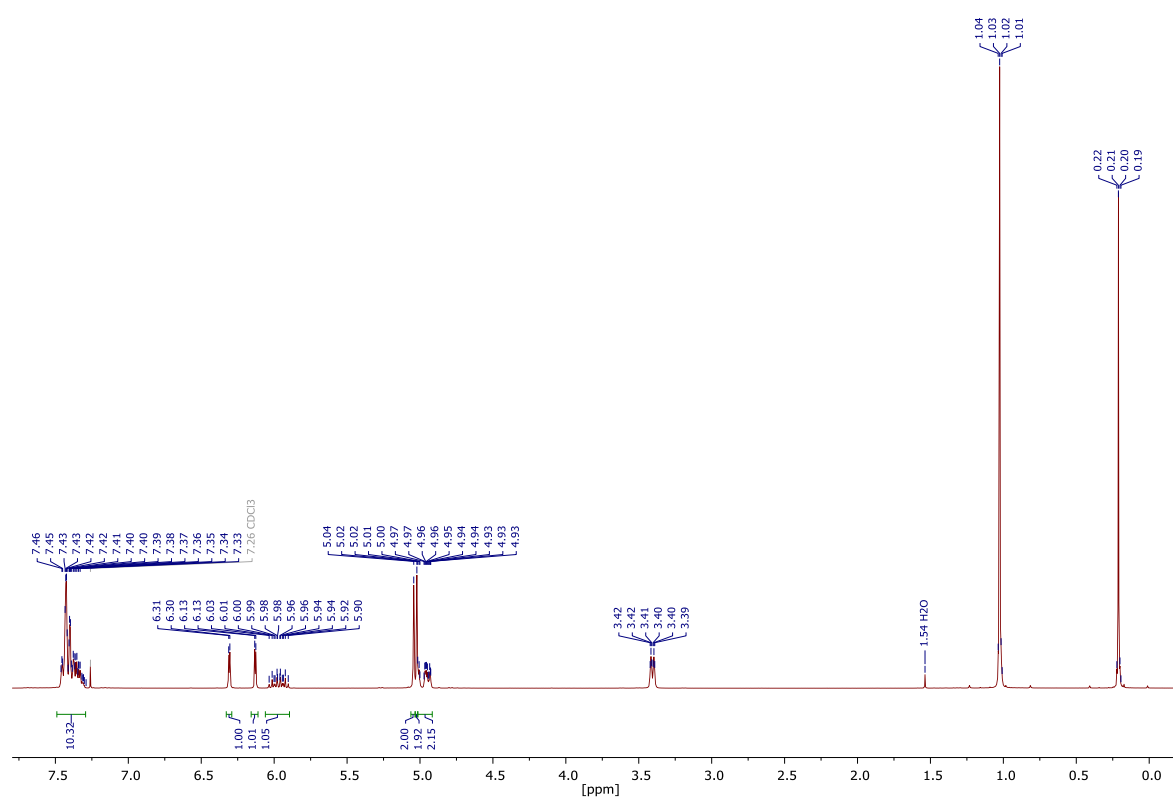
9.4.2 (2-Allyl-3,5-bis(benzyloxy)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (248) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

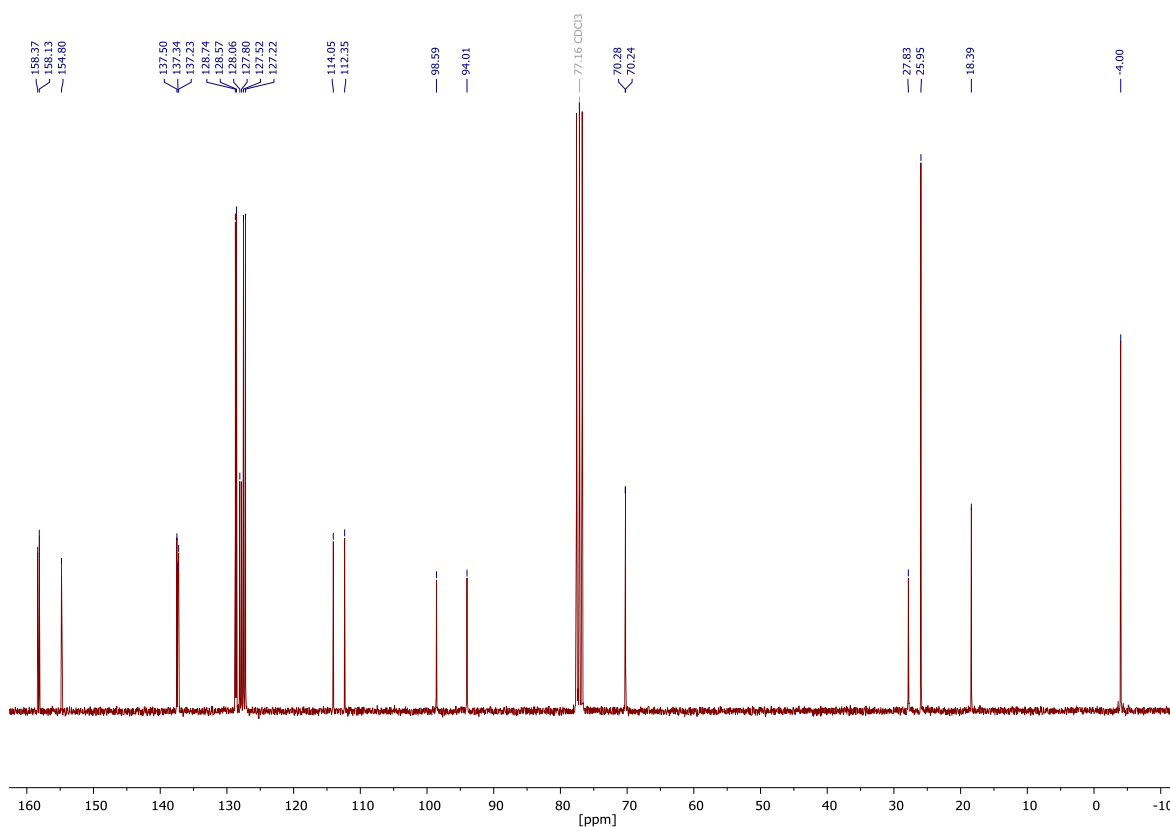
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

9.4.3 2'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetaldehyd (270)

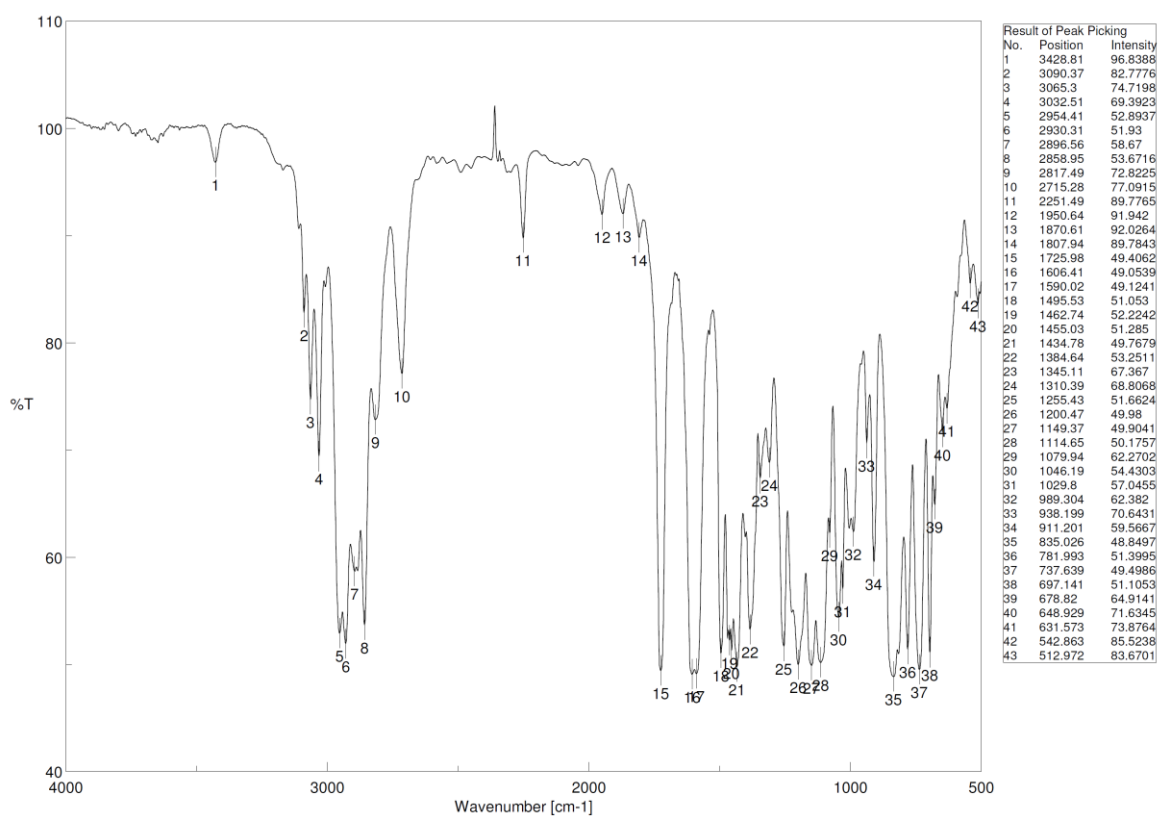


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

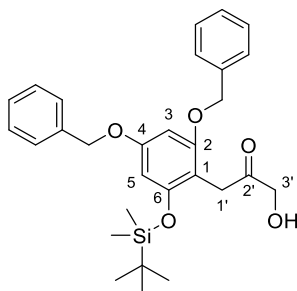


¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)


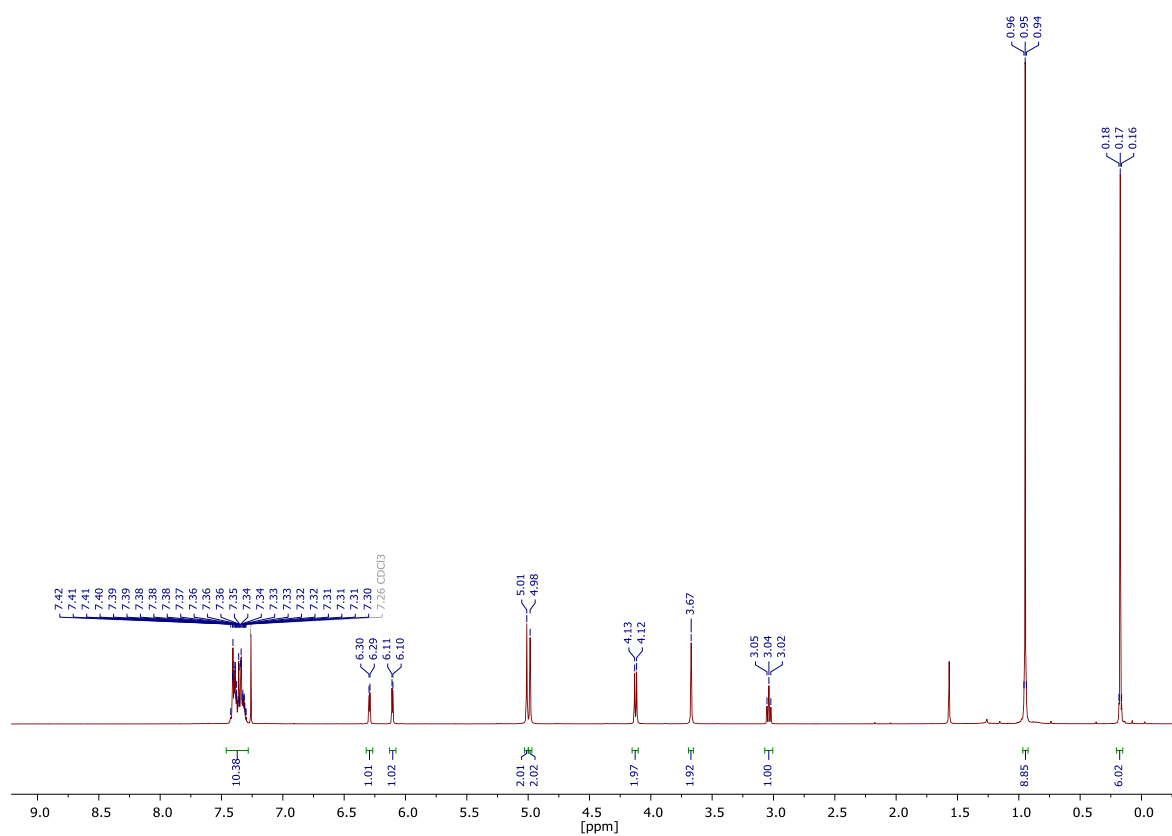
IR (Film)



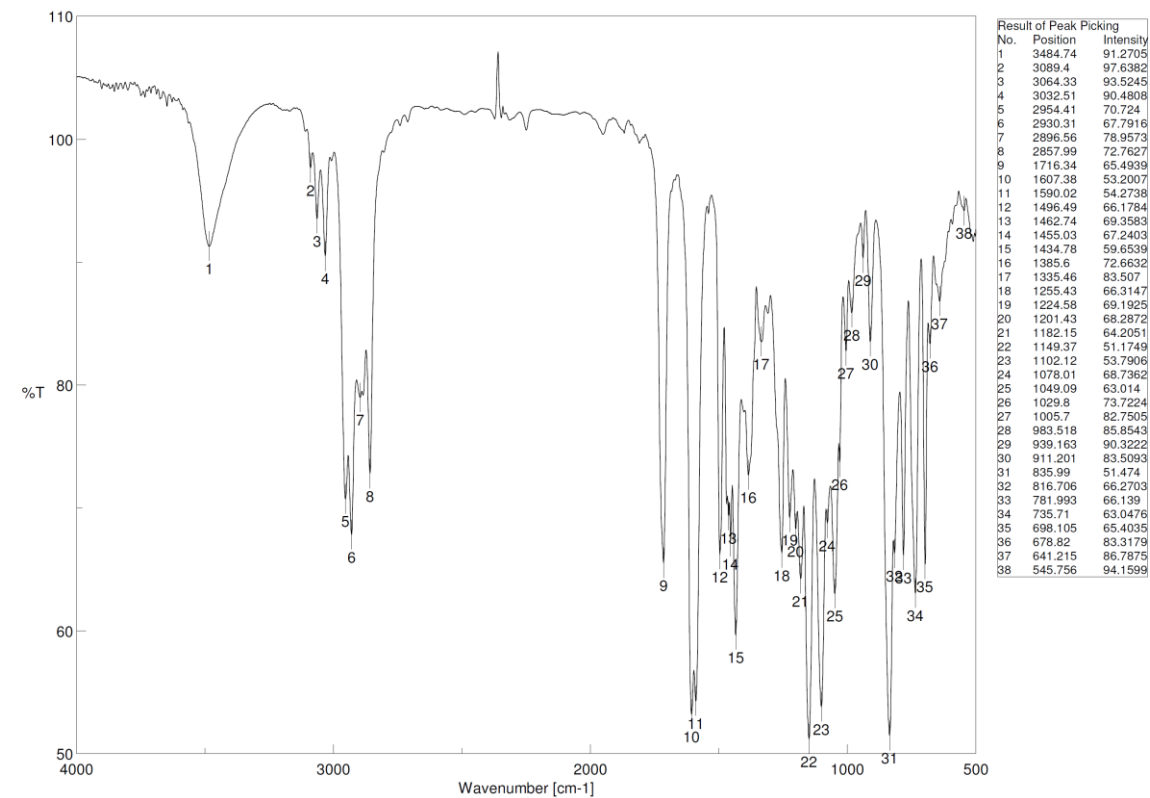
9.4.4 1'-(2,4-Bis(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-3'-hydroxypropan-2'-on (271)



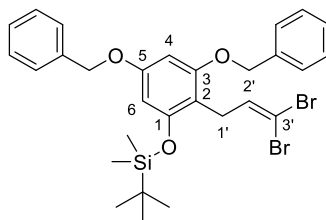
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)



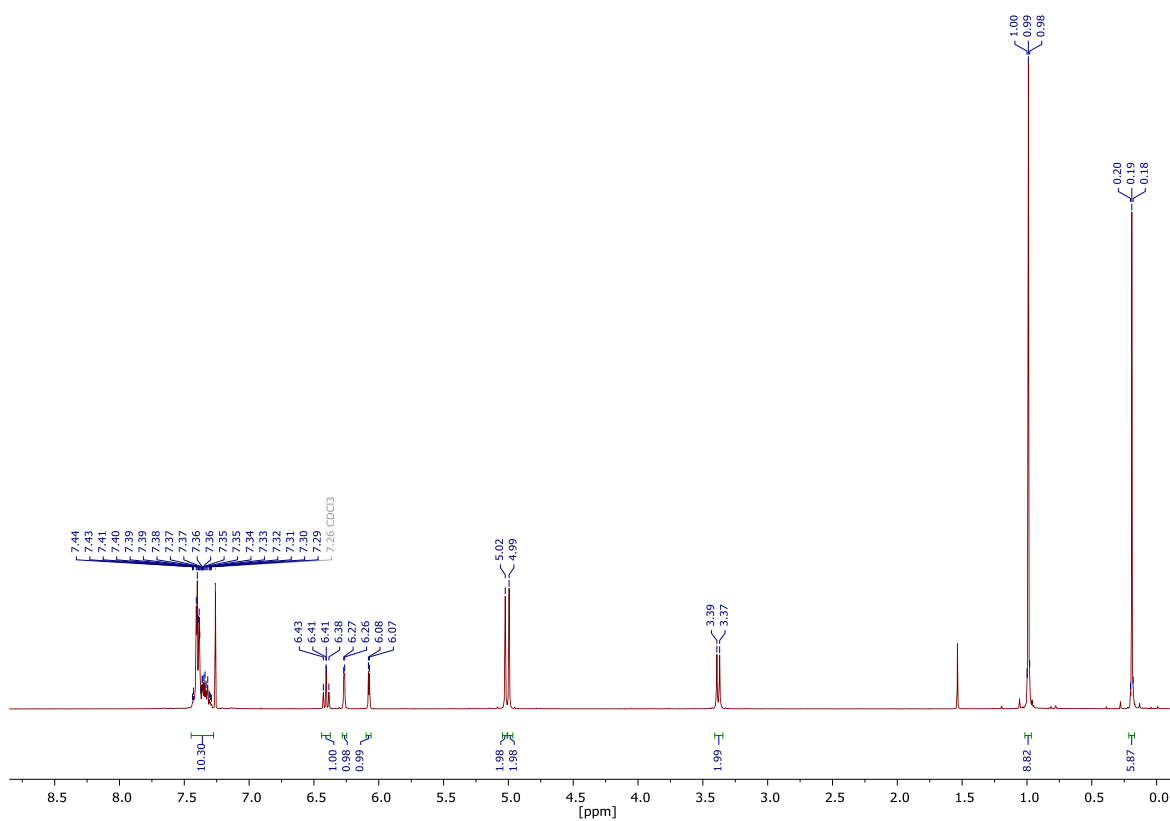
IR (Film)

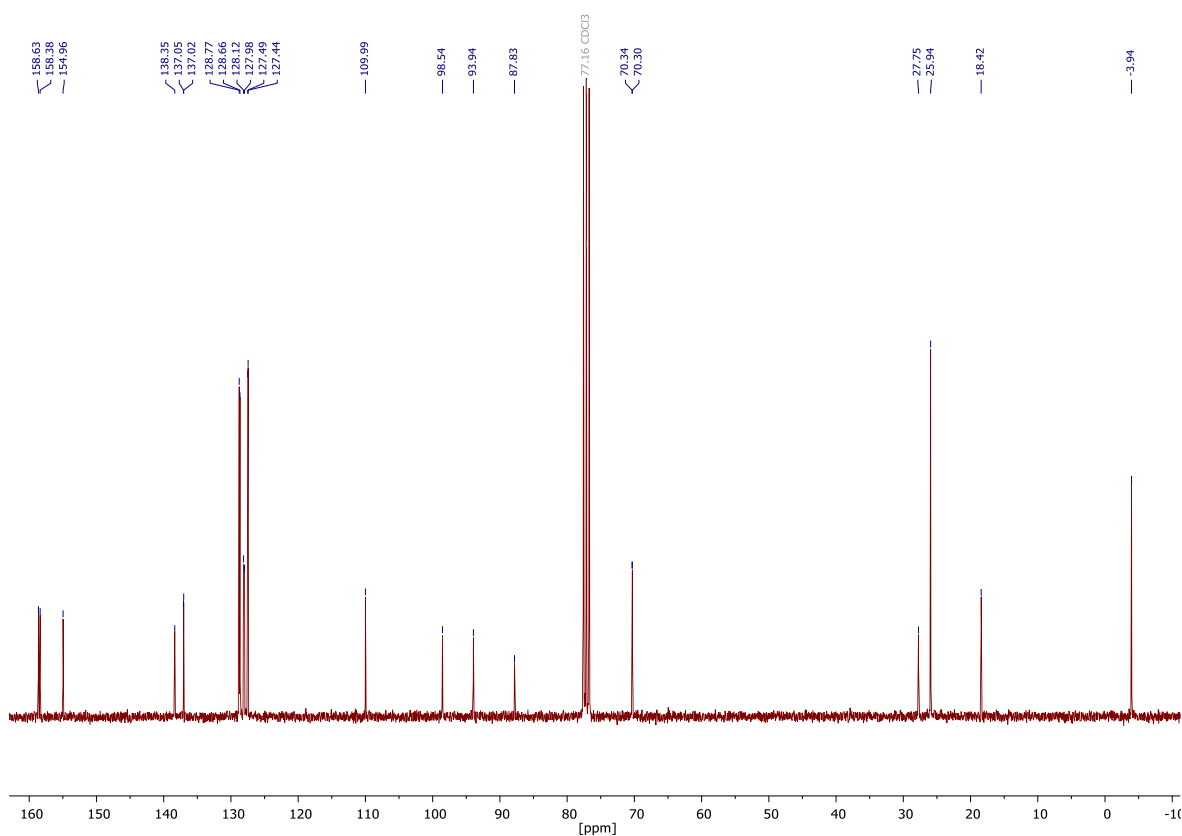
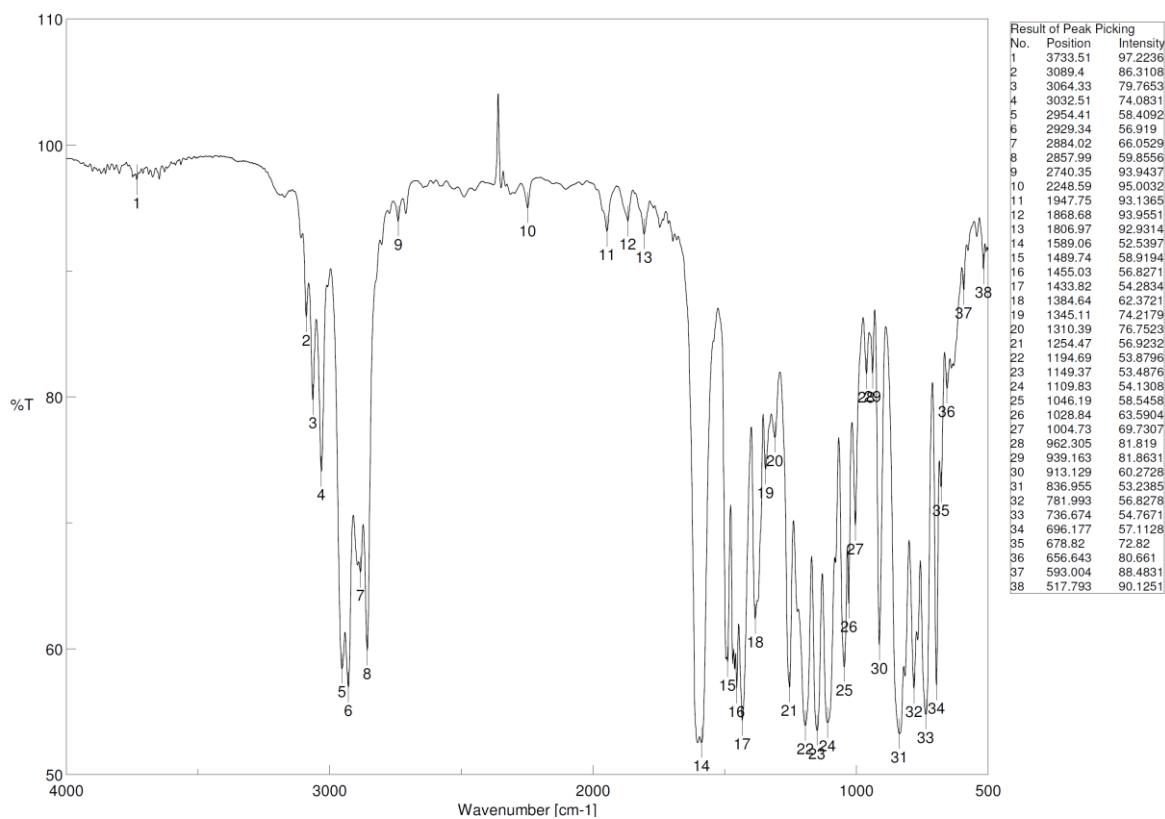


9.4.5 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3',3'-dibromallyl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (273)

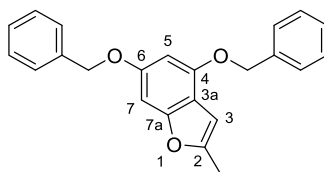
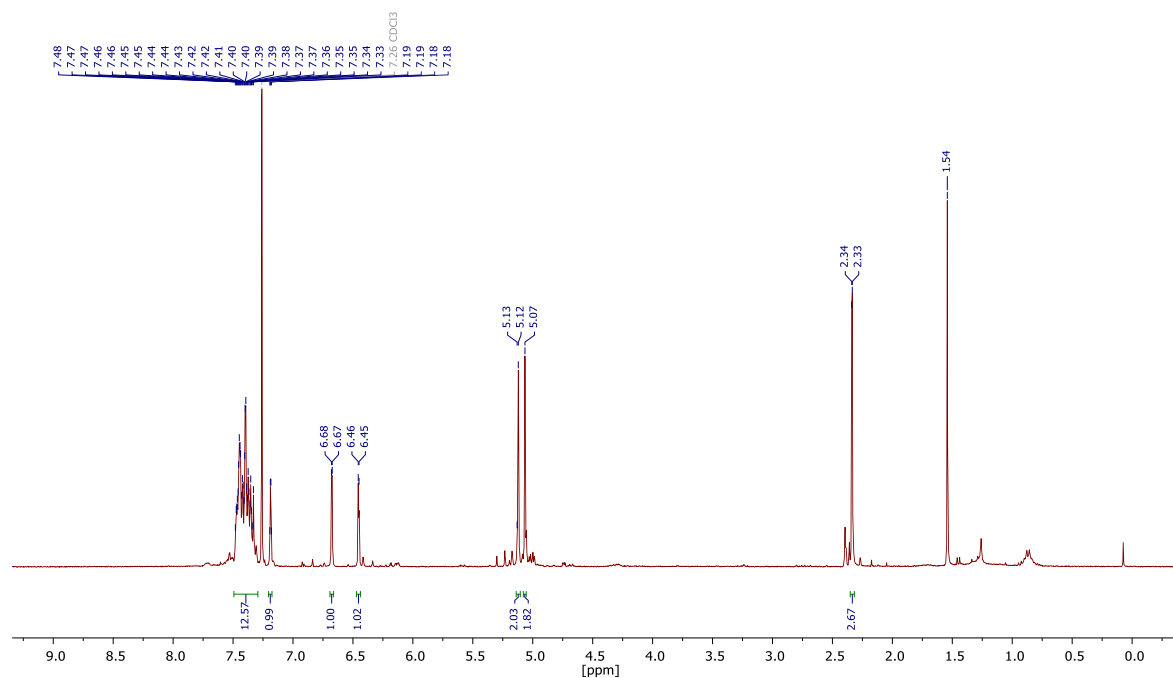


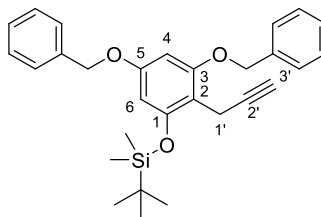
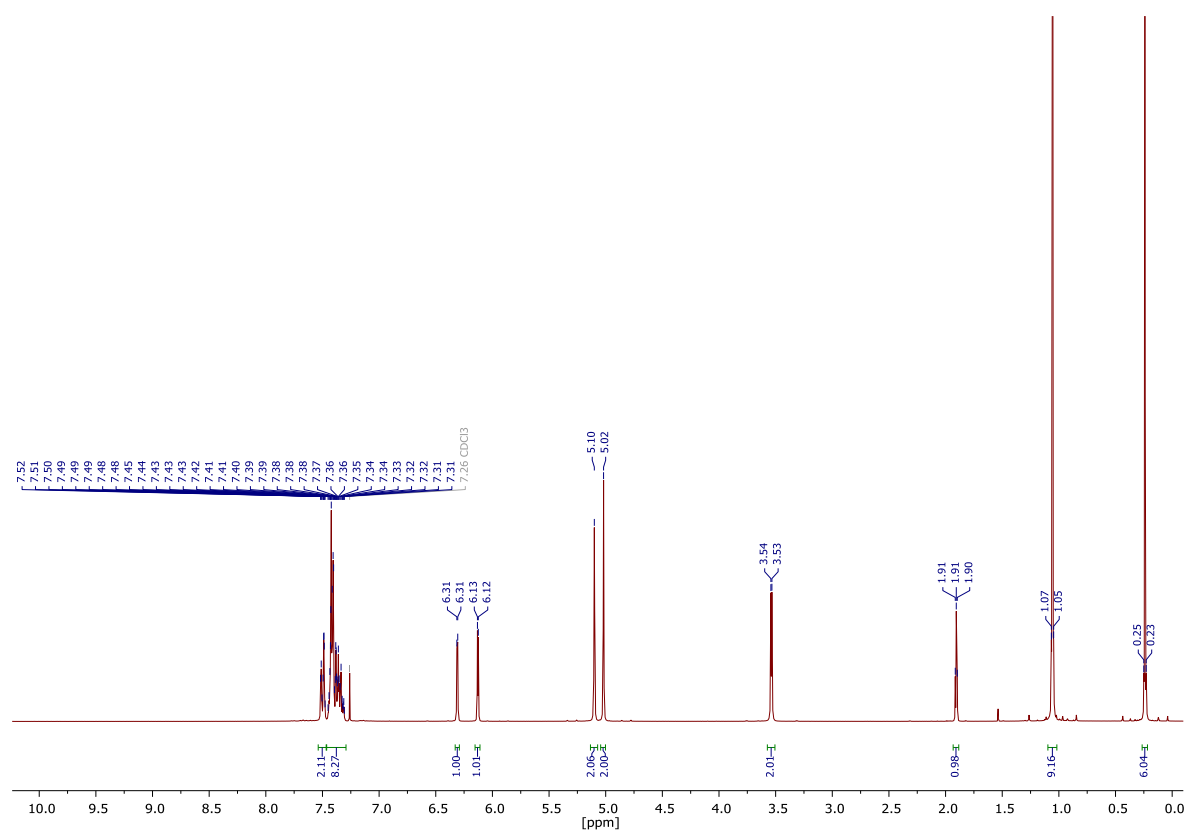
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

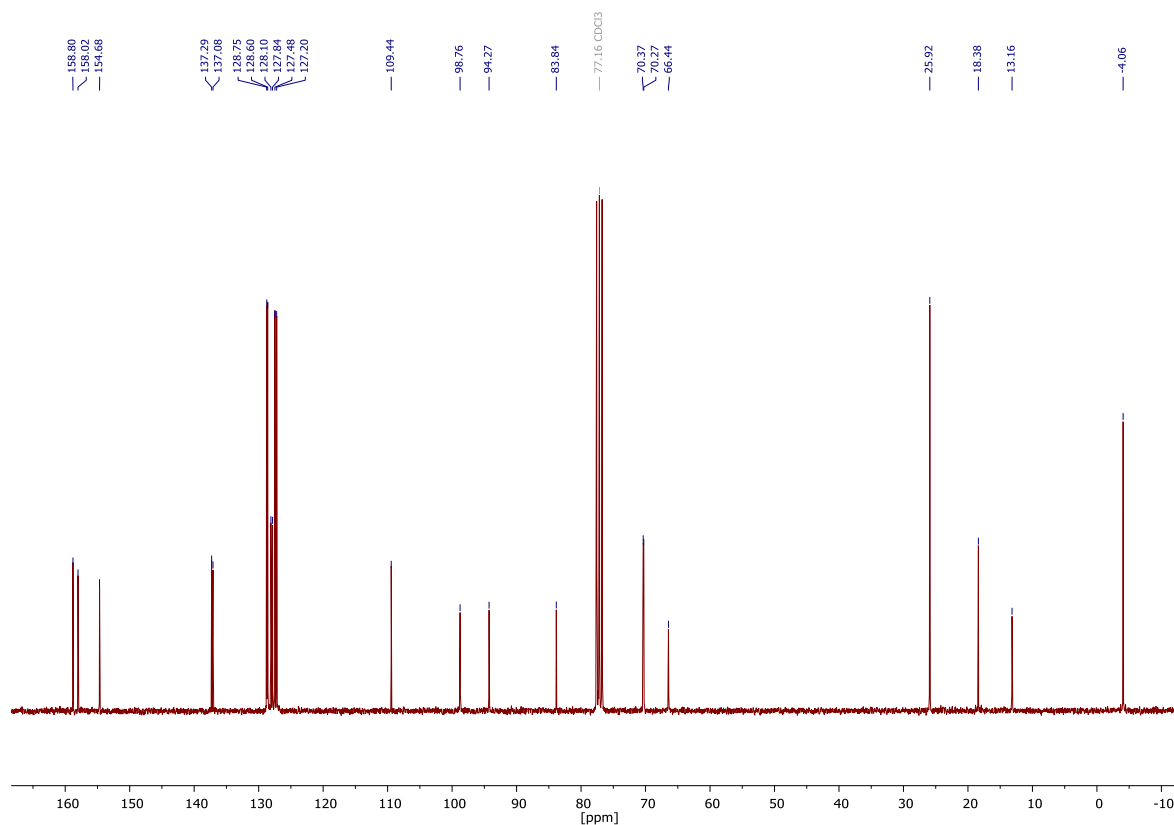
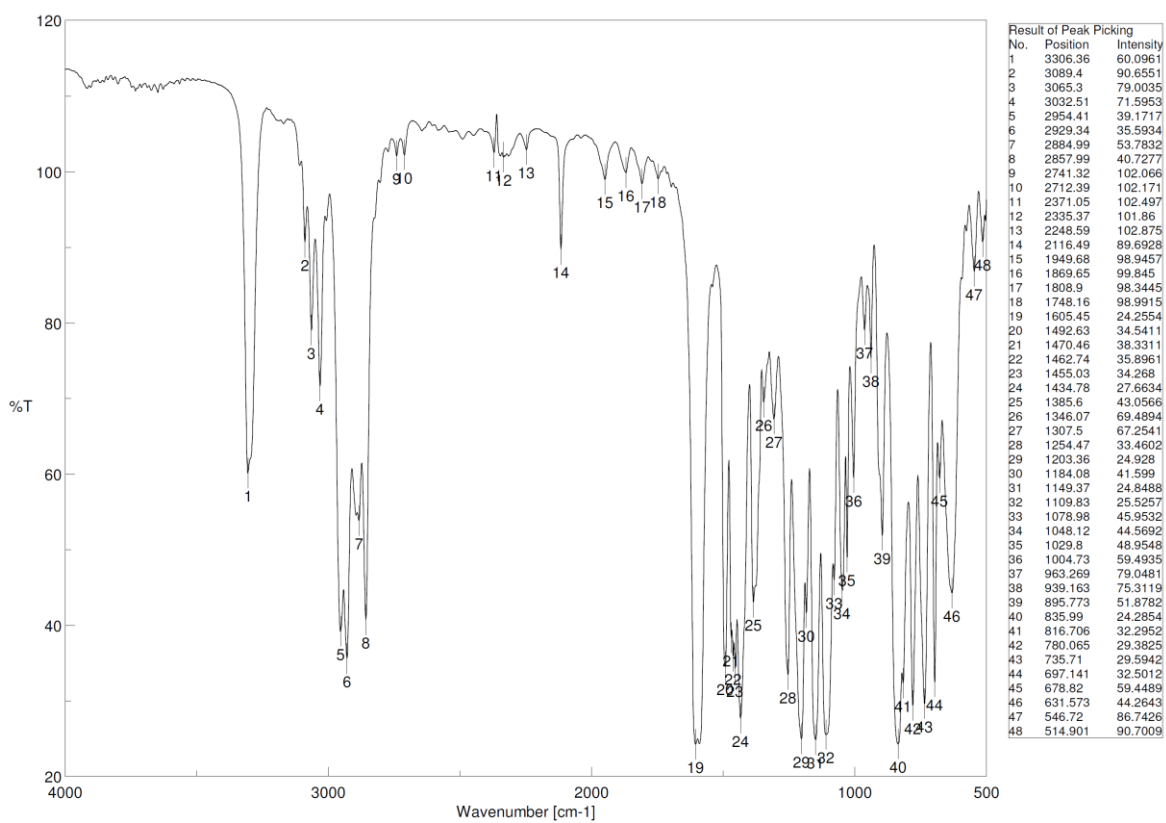


^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

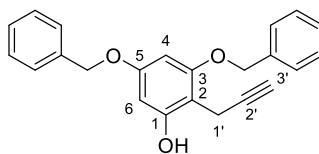
9.4.6 4,6-Bis(benzyloxy)-2-methylbenzofuran (254)

 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

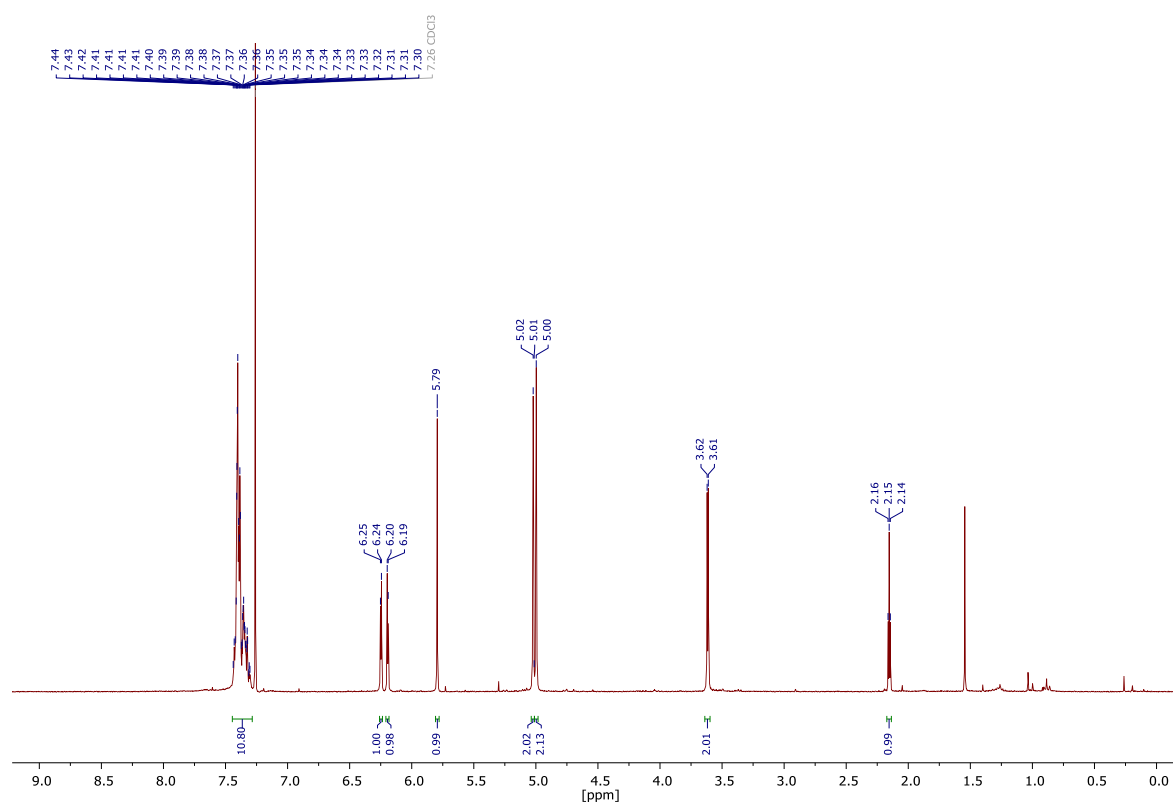
9.4.7 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (253) **$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)**

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

9.4.8 3,5-Bis(benzyloxy)-2-(prop-2'-in-1'-yl)phenol



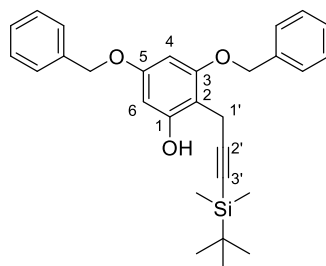
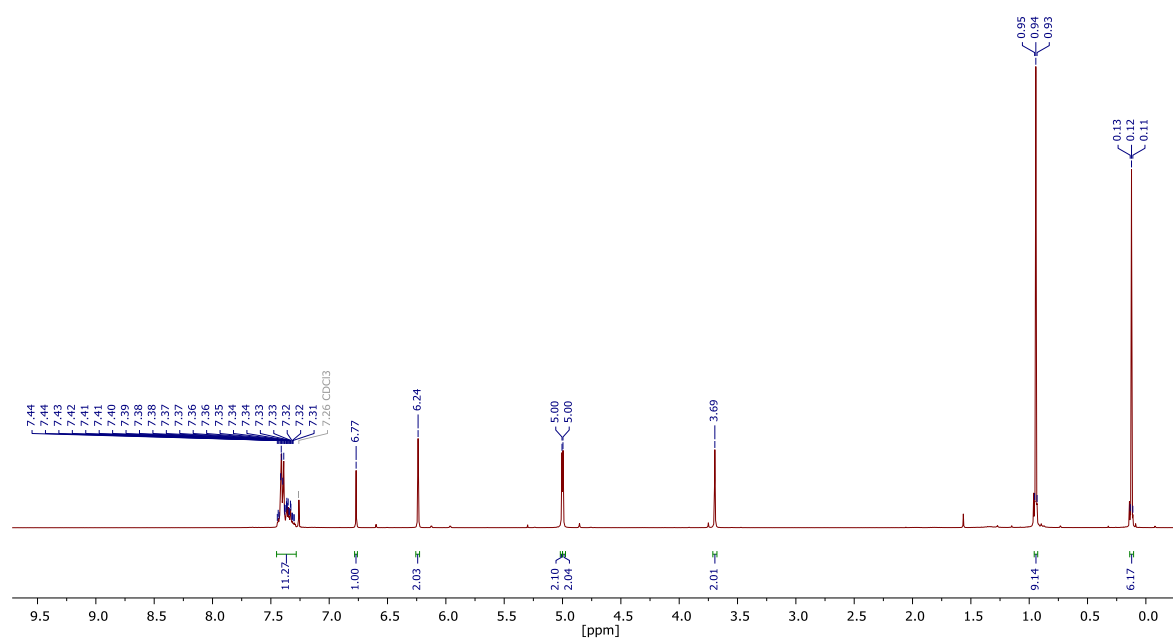
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)



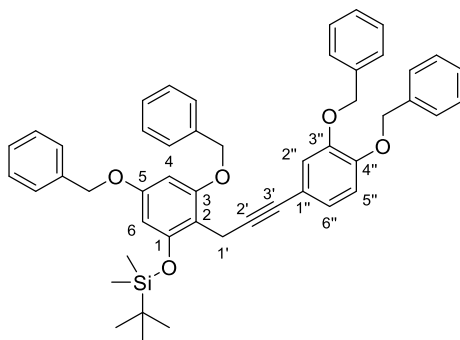
Chemical structure of compound 1, a substituted cyclohexadiene. The structure features a six-membered ring with two double bonds. One carbon of the ring is substituted with a benzyl ether group (CH₂Ph) and is numbered 5. The adjacent carbon is numbered 4. The next carbon is substituted with a trimethylsilyl ether group (OTMS) and is numbered 1. The carbon adjacent to the OTMS group is numbered 2. The next carbon is numbered 3. The final carbon is substituted with a trimethylsilyl-substituted vinyl group (CH=CH-TMS) and is numbered 6. The vinyl group is numbered 1', 2', and 3' from the ring to the terminal methyl groups, respectively. The TMS groups are represented by a silicon atom bonded to three methyl groups.

¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound 1. The spectrum shows peaks from 0.0 to 8.5 ppm. Key features include a multiplet at 7.3 ppm (10H), a doublet at 6.2 ppm (2H), a doublet at 5.0 ppm (2H), a singlet at 3.5 ppm (2H), a triplet at 1.0 ppm (3H), and a doublet at 0.2 ppm (2H). Integration values are provided for several peaks.

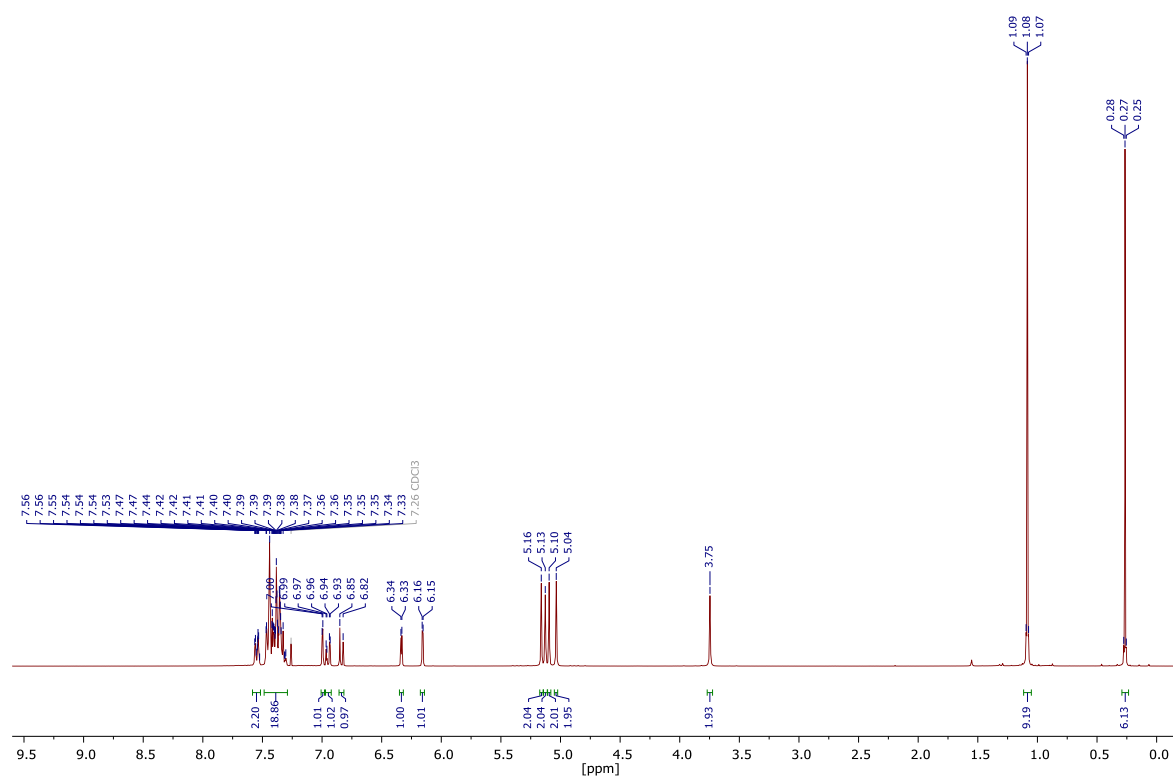
Chemical Shift (ppm)	Integration
7.36	10.95
6.26	1.00
6.09	0.98
5.07	1.97
4.98	1.91
3.54	2.12
3.53	
1.02	7.85
0.87	9.64
0.21	5.19
0.03	5.87

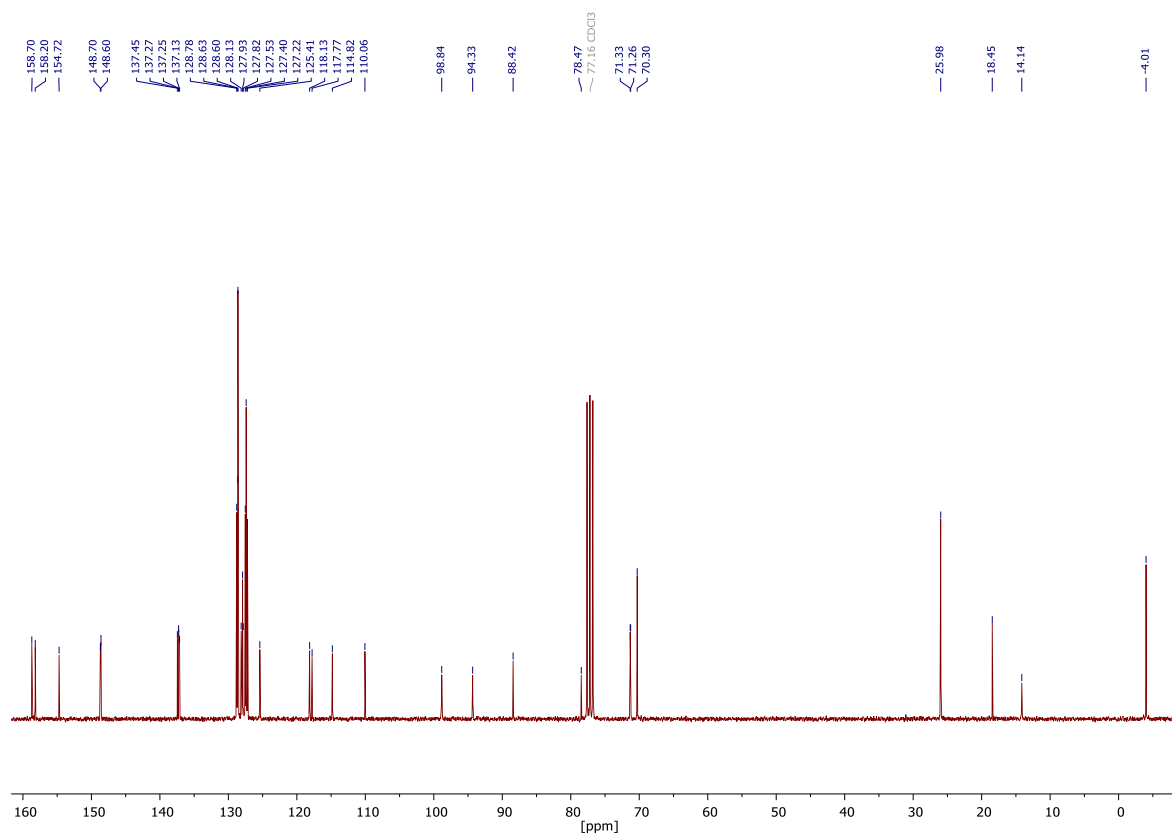
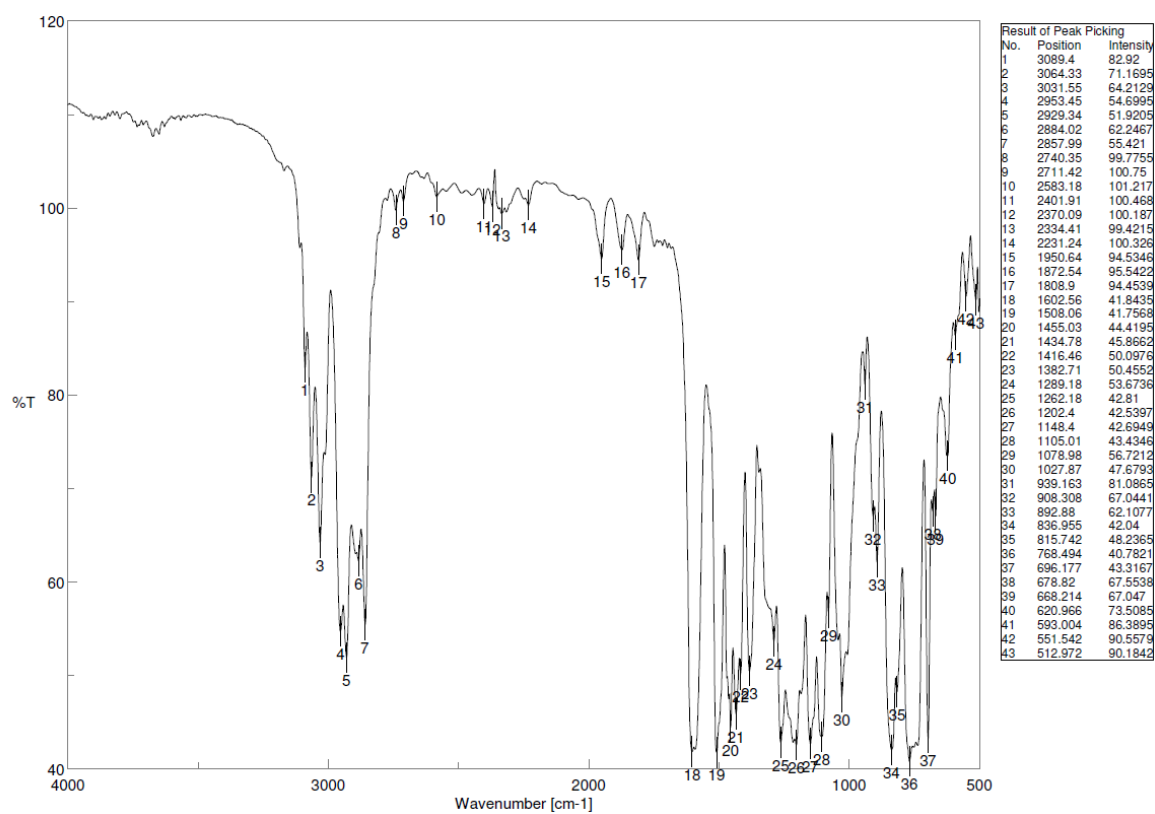
9.4.10 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(*tert*-butyldimethylsilyl)prop-2'-in-1'-yl)phenol (275)¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

9.4.11 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)prop-2'-in-1'-yl)phenoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (232)

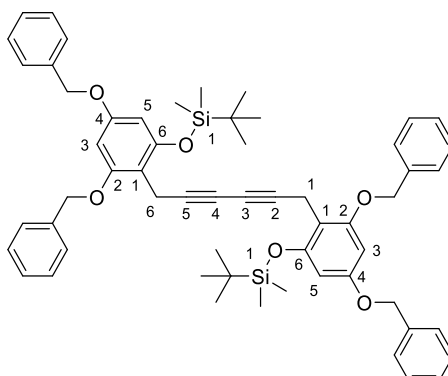


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

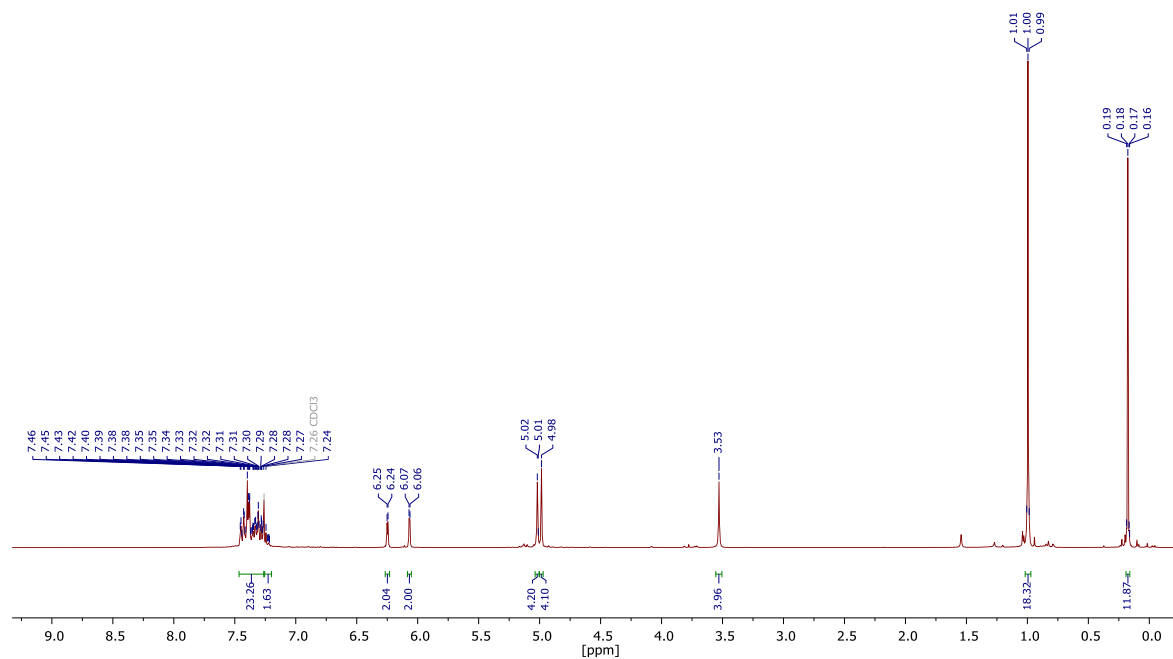


^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

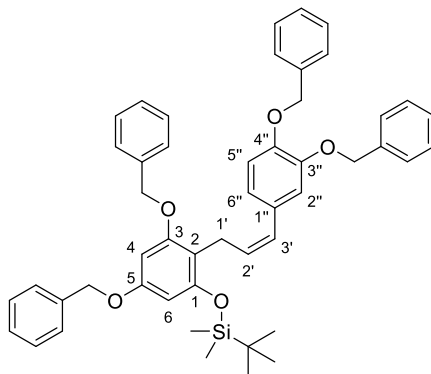
9.4.12 1,6-Bis(2',4'-bis(benzyloxy)-6'-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)hexa-2,4-diine



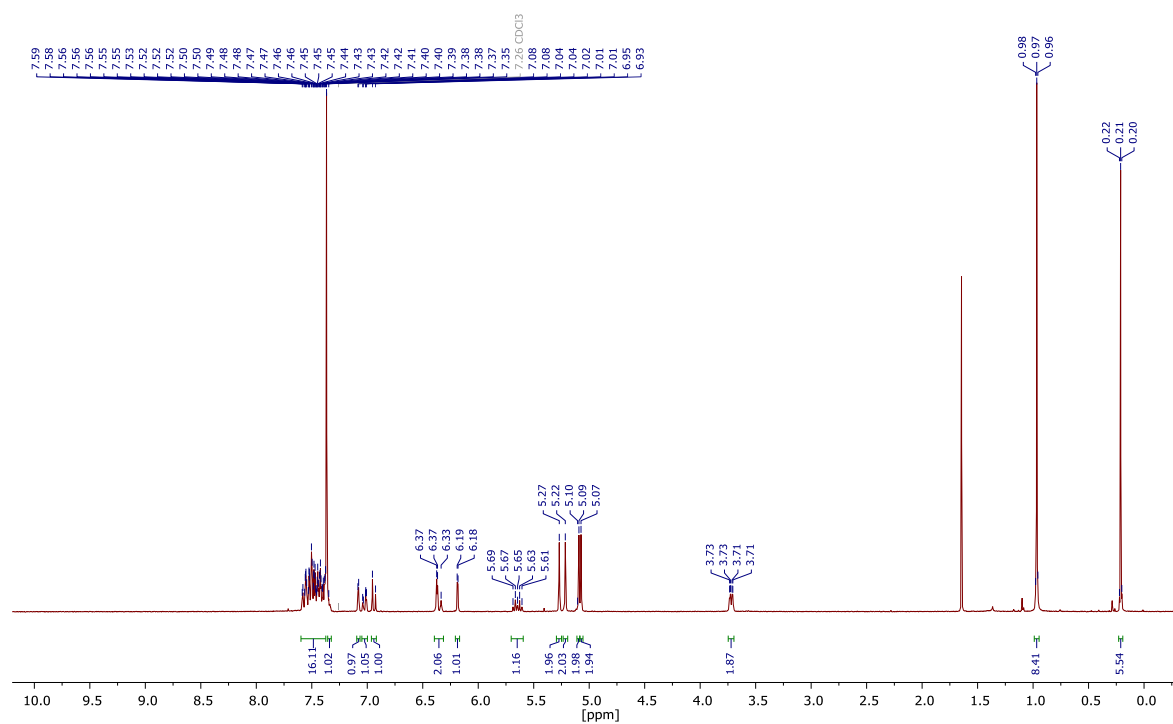
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)

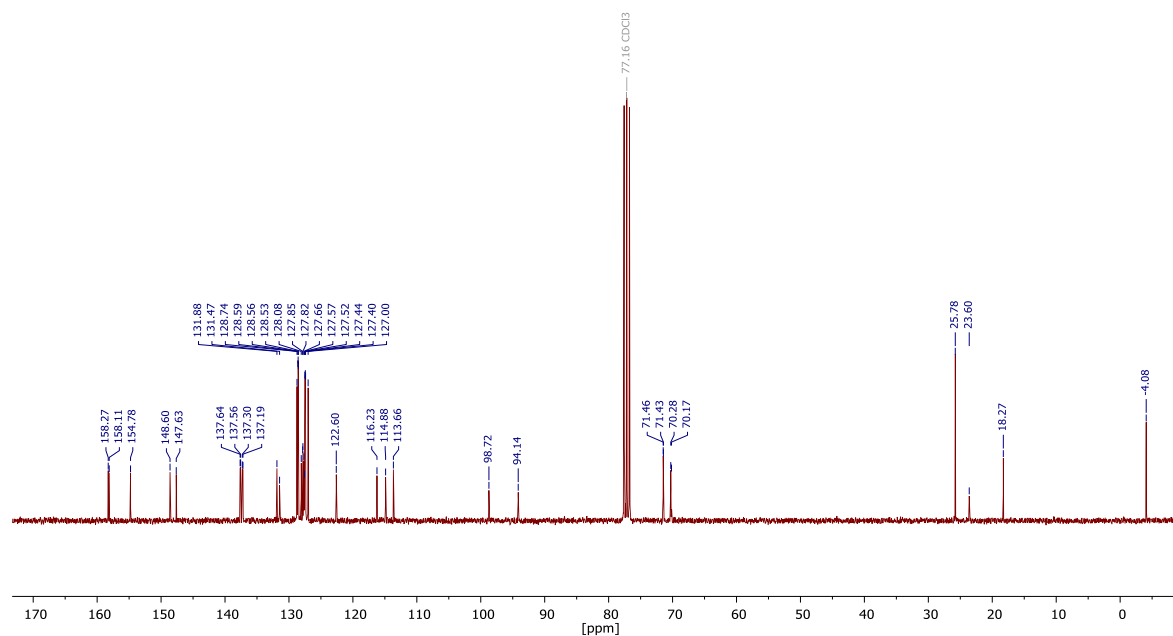
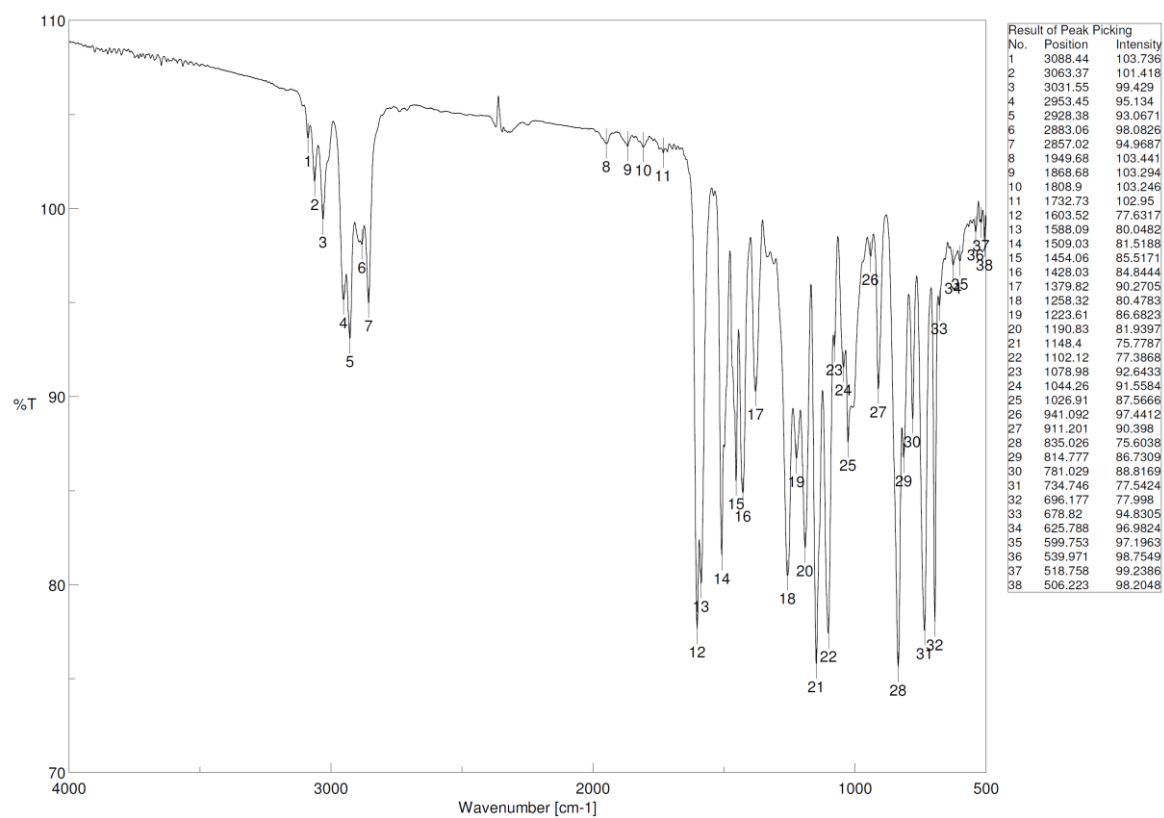


9.4.13 (Z)-(3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenoxy)-(tert-butyl)dimethylsilan (280)

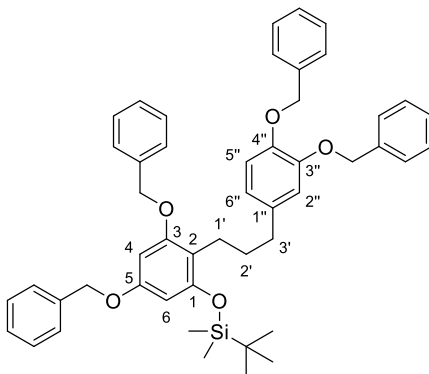


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)

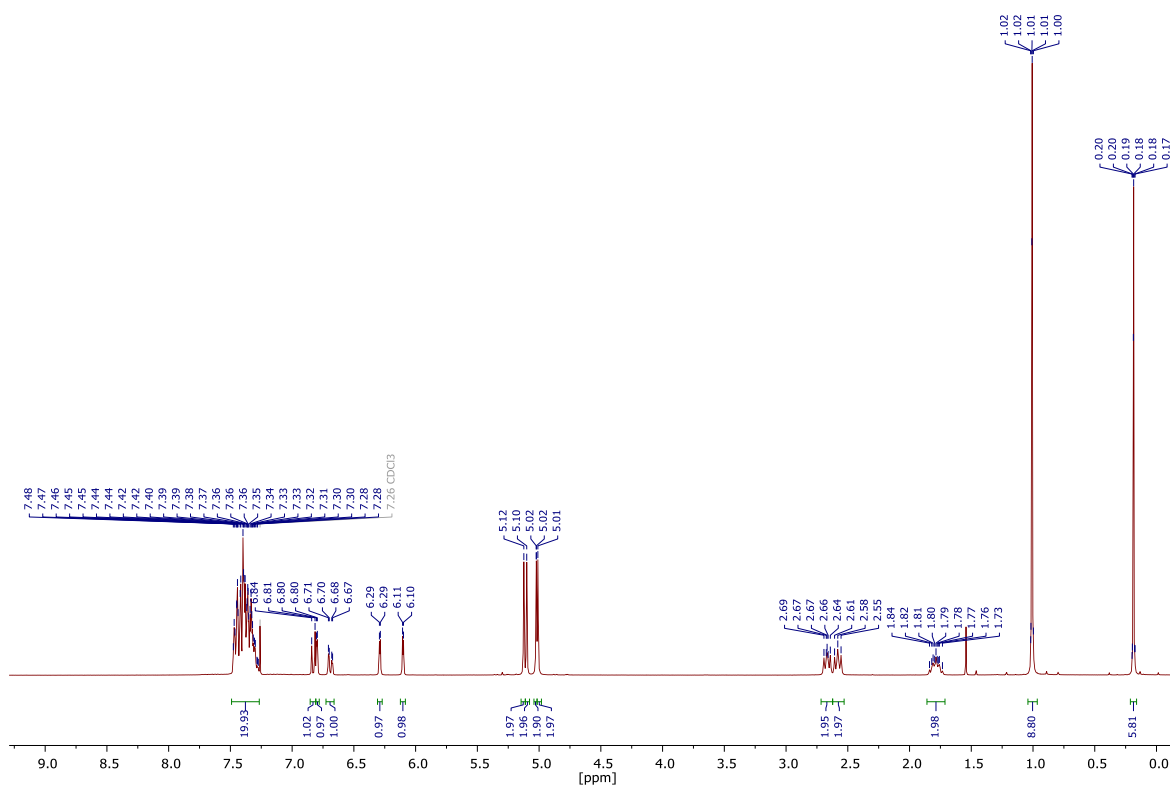


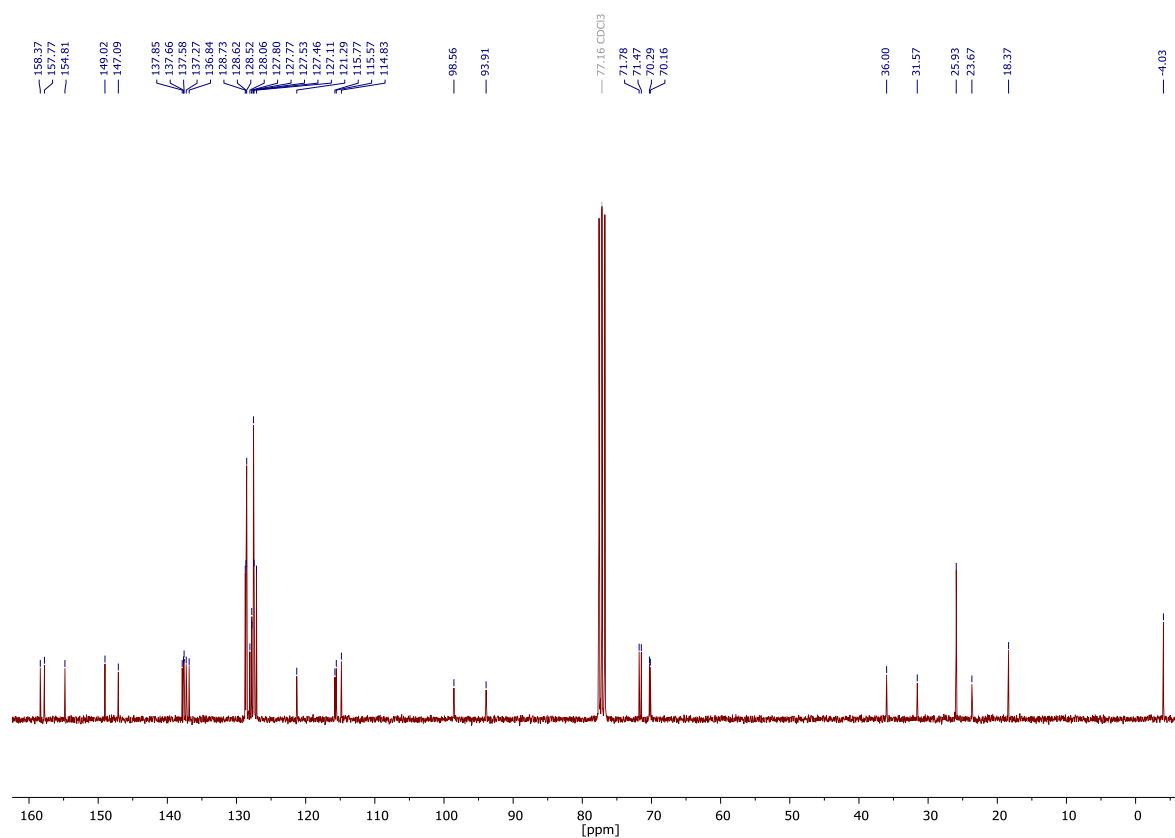
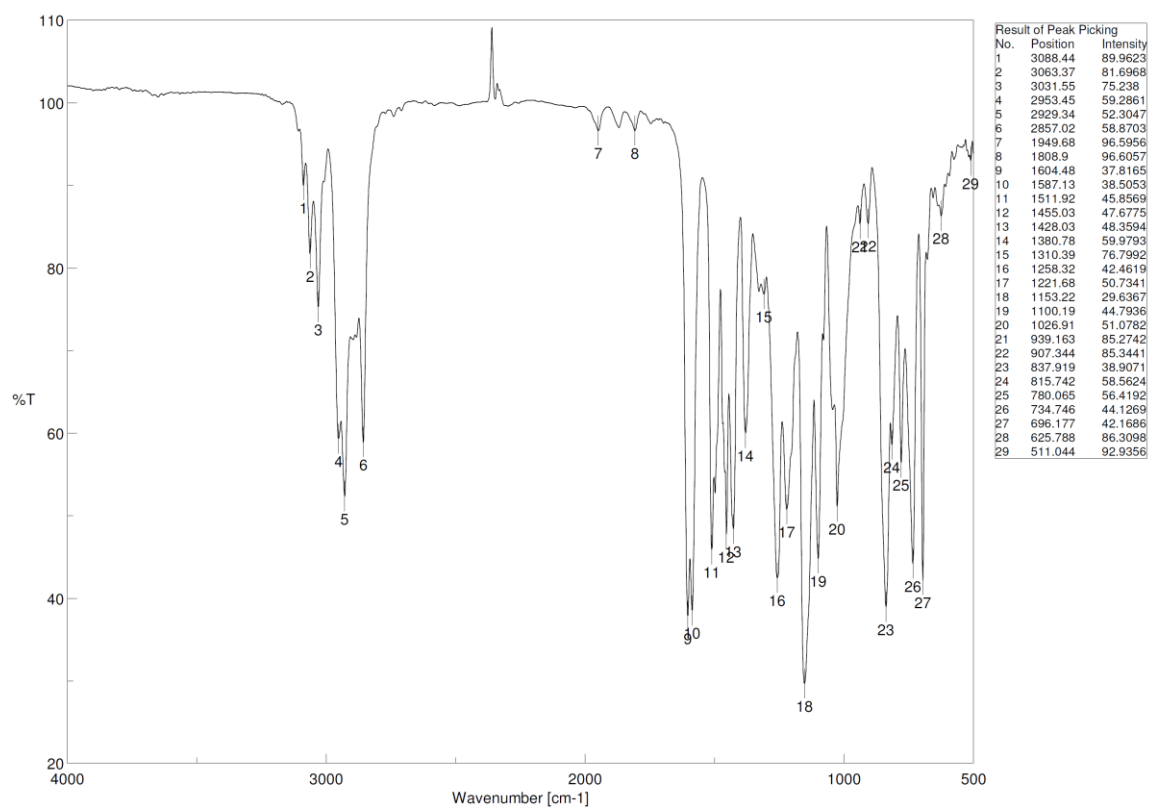
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

9.4.14 (3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)propyl)phenyl)(tert-butyl)dimethylsilan (281)

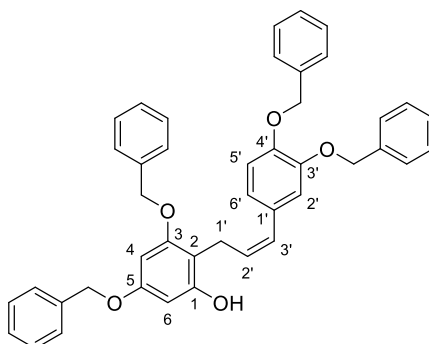
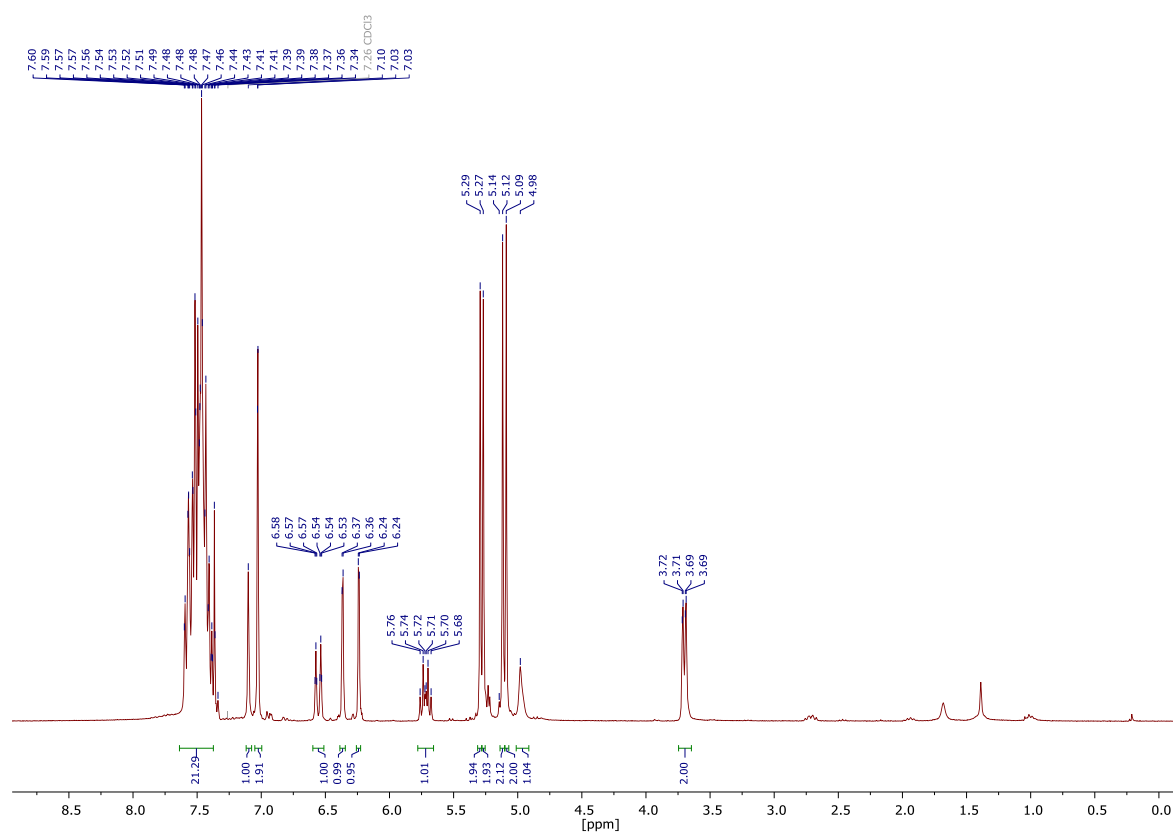


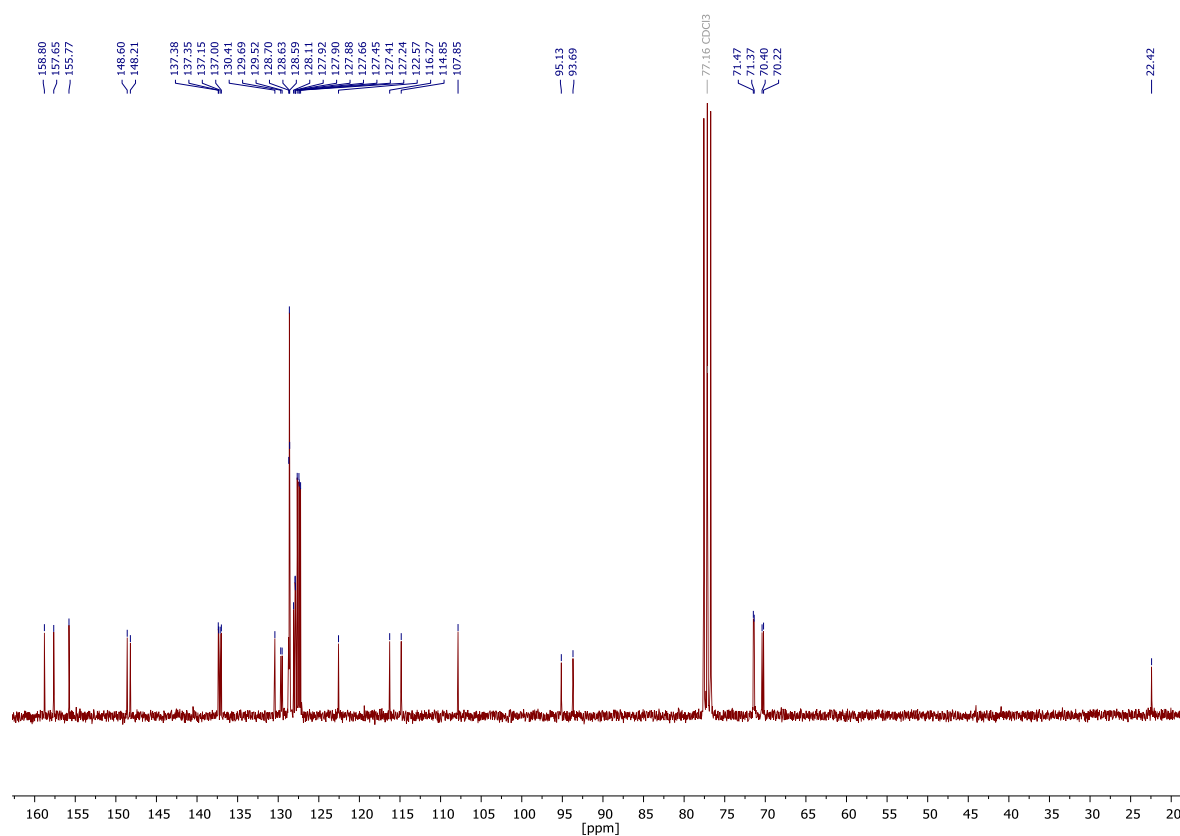
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)



^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**

9.4.15 (Z)-3,5-Bis(benzyloxy)-2-(3'-(3'',4''-bis(benzyloxy)phenyl)allyl)phenol (290)


 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)


^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)**IR (Film)**