

Untersuchungen zur Synthese von Diazonamid A und Phorbazol A und C

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium

(Dr. rer. nat.)

im Fach Chemie

eingereicht an der

Mathematischen-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

der Humboldt-Universität zu Berlin

von

DIPL.-CHEM. ALEXANDER RADSPIELER

geb. am 29. 12. 1968 in München

Präsident der Humboldt-Universität zu Berlin

Prof. Dr. Dr. h.c. H. Meyer

Dekan der Mathematischen-Naturwissenschaftlichen Fakultät I

Prof. Dr. B. Ronacher

Gutachter:

1. Prof. Dr. J. Liebscher

2. Prof. Dr. U. Koert

3. Prof. Dr. H.-G. Schmalz

Tag der mündlichen Prüfung: 20. September 2000

Jedes Existierende ist ein Analogon alles Existierenden; daher erscheint uns das Dasein immer zur gleichen Zeit gesondert und verknüpft. Folgt man der Analogie zu sehr, so fällt alles identisch zusammen; meidet man sie, so zerstreut sich alles ins Unendliche. In beiden Fällen stagniert die Betrachtung.

J.W. von Goethe

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Totalsynthese von Phorbazol C	10
2.1	Vorkommen und Isolierung	10
2.2	Retrosynthese	11
2.3	Synthese des geschützten Aminoethanol 9	12
2.4	Synthese der chlorierten Pyrrolcarbonsäure 10.....	14
2.5	Synthese des Ketoamids 8.....	16
2.6	Oxazolbildung und Abschluß der Totalsynthese	18
2.7	Literatursynthese zum Phorbazol-Grundgerüst.....	21
3	Untersuchungen zur Totalsynthese von Phorbazol A	23
3.1	Übersicht	23
3.2	Synthese des Acylcyanids 37	24
3.3	Synthese des chlorierten Pyrrolbausteins 38.....	26
3.4	Synthese des Oxazolrings	29
4	Einleitende Betrachtungen zum Diazonamid A	31
4.1	Vorkommen, Isolierung und Struktur	31
4.2	Literaturüberblick zum Diazonamid A	33
4.3	Retrosynthese	43
5	Synthese von substituierten 4-Chloroxazolen	49
5.1	Literaturbekannte Ringschlußsynthesen	49
5.2	Synthese des Indolylacylcyanids (127).....	50
5.3	Synthese der Aldehyde für Reaktion (18).....	53
5.4	Umsetzung der Acylcyanide zu 4-Chloroxazolen.....	56
5.5	Folgereaktionen der 4-Chloroxazole.....	61

6	Reaktionen von 3-Phenylbenzofuran-2-on mit Elektrophilen	65
6.1	Umsetzung mit Aldehyden als Elektrophile	66
6.2	Umsetzung mit Säurechloriden als Elektrophil.....	68
7	Arylierung von 2-Arylessigsäureestern	72
7.1	Syntheseziel.....	72
7.2	Arylierung durch Tricarbonyl- η^6 -aryl-chrom(0)	73
7.3	Versuche zur Arylierung unter Palladium(0)- und Nickel(0)-Katalyse	82
8	Umsetzung von 2,2-Diarylessigsäureester mit Elektrophilen	84
8.1	Versuche zur Alkylierung von Cr(CO) ₃ -komplexierten 2,2-Diarylessigsäureester	84
8.2	Versuche zur Acylierung des Cr(CO) ₃ -komplexierten 2,2-Diarylessigsäureesters	86
8.3	Versuche zur Acetylierung eines unkomplexierten 2,2-Diarylessigsäureesters	88
9	Arylierung von 2-Alkyl- bzw. 2-Carbonyl-2-aryl-essigsäureestern	89
9.1	Arylierung durch Tricarbonyl- η^6 -aryl-chrom-(0)-Komplexe	90
9.2	Arylierung durch o-Methoxyphenyl-blei(IV)-triacetat	96
10	Zusammenfassung	102
11	Experimenteller Teil	110
11.1	Synthese des Phorbazol C	111
11.2	Zur Synthese von Phorbazol A	118
11.3	Synthese von substituierten 4-Chloroxazolen.....	122
11.4	Reaktionen von Phenylbenzofuran-2-on mit Elektrophilen.....	134
11.5	Arylierung von 2-Arylessigsäureestern.....	138
11.6	Arylierung von 2-Alkyl- bzw. 2-Carbonyl-2-arylessigsäureestern.....	146
12	Anhang	154
13	Literatur	157

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Organische und Bioorganische Chemie der Humboldt-Universität zu Berlin in der Zeit von Januar 1995 bis Mai 2000 unter Anleitung von Prof. J. Liebscher angefertigt.

Herrn Prof. Dr. J. Liebscher danke ich sehr für die wertvollen Anregungen, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und die ständige Diskussionsbereitschaft. Die in allen Fragen gewährte Unterstützung trug wesentlich zu einer angenehmen, offenen Arbeitsatmosphäre bei.

Mein Dank gilt ferner:

allen ehemaligen und derzeitigen Mitgliedern des Arbeitskreises, die durch die ständige Hilfsbereitschaft und Kollegialität ein ausgezeichnetes Arbeitsklima schufen

D. Schley und G. Christoph für ihre Beiträge zu dieser Arbeit im Zusammenhang mit ihren Diplomarbeiten

Dr. M. Pätzelt für seinen fachlichen Rat und seine ständige Bereitschaft zur Diskussion

Frau Brosche und Frau Dilewski für die experimentelle Zusammenarbeit, die sie mit großem Geschick durchführten

den Mitarbeitern der analytischen Abteilung der Humboldt-Universität, insbesondere den Mitarbeitern der NMR-spektroskopischen Labors für die schnelle und zuverlässige Anfertigung der spektroskopischen Untersuchungen, ebenso wie Dr. B. Ziemer für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalysen

Prof. Dr. Schmalz und O. Kiehl für ihre Hilfe mit den Chromaryl-Komplexen

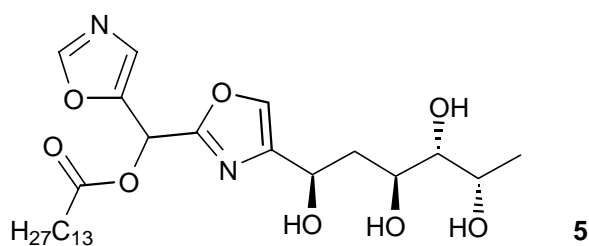
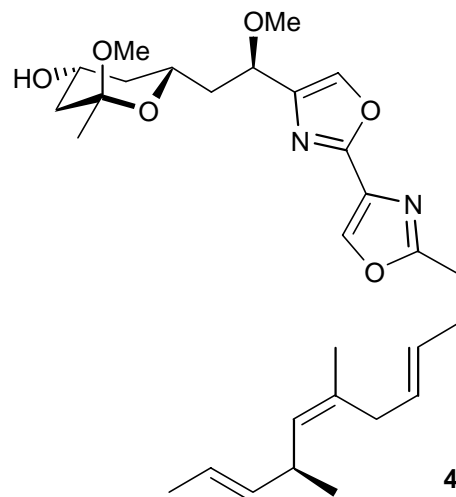
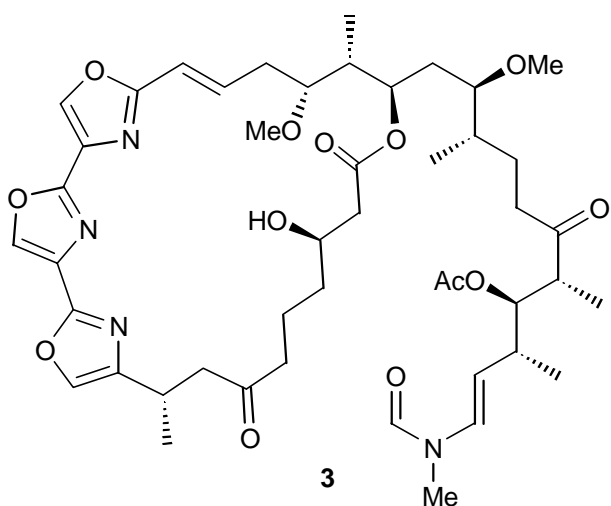
Prof. Koert für die technische Möglichkeit, die Ozonolysereaktionen durchzuführen

meinen Freunden Markus, Nataly, Ali, Hansi, Corinna und Thoralf, für die Diskussionen und den Spaß, den wir innerhalb und außerhalb des chemischen Instituts hatten

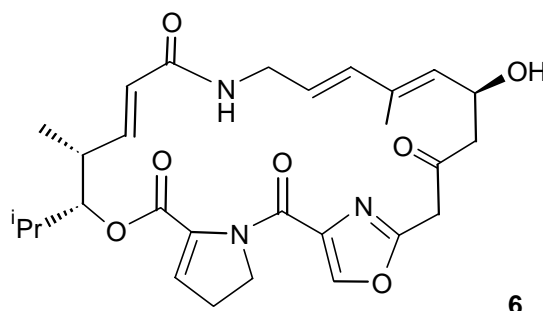
mein besonderer persönlicher Dank gilt meinen Eltern und Ricarda

1 Einleitung

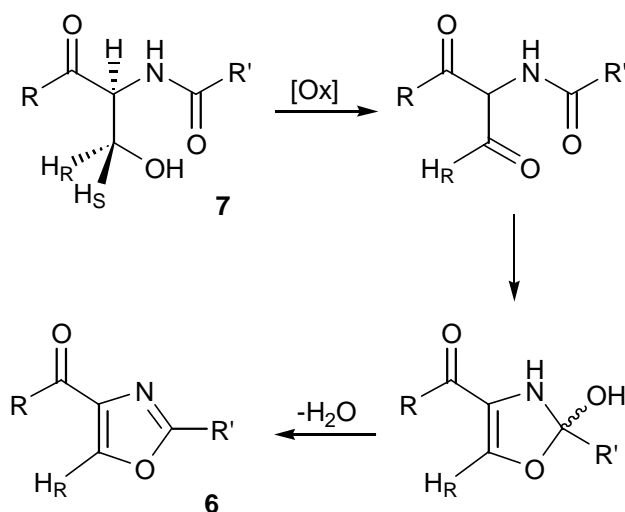
In den letzten zehn Jahren wurden zahlreiche Naturstoffe entdeckt, die Oxazolringe beinhalten.¹ In der Literatur wird von einer „spektakulären Zunahme“ der strukturellen Komplexität dieser Stoffklasse gesprochen.² Mit verantwortlich dafür ist die fortschreitende Untersuchung von im Meer lebenden Organismen, die eine reiche Quelle für diese neuartigen Metaboliten sind.³ Als Beispiele für Naturstoffe mit diesem Heterocyclus sind an dieser Stelle die Strukturen von Ulapualid A⁴ **3** (isoliert aus *Hexabranthus sanguineus*), Hennoxazol A⁵ **4** (isoliert aus *Polyphibrospongia*) und Bengazol A⁶ **5** (isoliert aus *Jaspis coriacea*) angeführt.



Zur Biosynthese oxazolhaltiger Verbindungen ist bisher leider wenig bekannt. Am Virginiamycin M₁ **6** wurde jedoch nachgewiesen, daß der Oxazolring aus einem acylierten Serin-Intermediat **7** stammt.⁷



Durch Fütterungsexperimente an *Streptomyces virginiae* mit ³H- und ¹⁴C-markiertem Serin konnte nachgewiesen werden, daß der 3-(*pro-R*)-Wasserstoff im Naturstoff **6** beibehalten wird.⁸ Aus diesem Grund schlagen die Autoren den nachfolgenden Mechanismus vor. Leider wurde die Herkunft des Ringsauerstoffs nicht untersucht. Aus Analogiegründen zur Bildung von Thiazolen aus Cysteinderivaten wurde vorgeschlagen, daß das O-Atom des Oxazolrings aus dem Serin stammt.



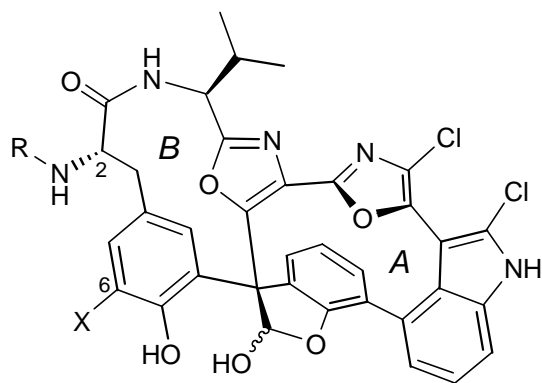
Noch vor 30 Jahren waren auch erst wenige chlorhaltige Naturstoffe bekannt. Mittlerweile hat sich die Zahl der Beispiele vervielfacht, und in einer Übersichtsarbeit⁹ werden 1994 über 500 chlorhaltige und über 2400 halogenhaltige Naturstoffe aufgeführt. Auch hier sind viele Substanzen marinen Ursprungs, was sich leicht erklären läßt, wenn man bedenkt, wie salzhaltig der Lebensraum dieser Organismen ist (z.B. Atlantik: ca. 0.5 M an Chloriden und ca. 1 mM an Bromiden). Es sind bereits mehrere Enzyme bekannt, die bei der

Biosynthese halogenhaltiger Verbindungen eine Rolle spielen. Insbesondere seien an dieser Stelle die Haloperoxidasen genannt.¹⁰ Diese Enzyme zeigen oft auch *in vitro* ausgezeichnete Selektivität. Beispielsweise kann mit Chlorperoxidase aus *Pseudomonas pyrocinai* Indol selektiv in 7-Position chloriert werden.¹¹ Der Mechanismus der enzymatischen Chlorierung scheint die Darstellung von hypochloriger Säure zu beinhalten.

Auch die Menge halogenhaltigen Substanzen, die aus natürlichen Quellen stammen, wird häufig unterschätzt. So beträgt die „Weltjahresproduktion“ an Chlormethan aus natürlichen Quellen (u.a. Vulkanen) 5 Millionen Tonnen, während vom Menschen etwa 0.026 Millionen Tonnen CH₃Cl hergestellt werden.¹²

Naturstoffe, die sich durch die beiden oben beschriebenen Elemente auszeichnen, die also halogenierte Oxazole beinhalten, kommen dagegen sehr selten vor. Bisher sind nur drei Substanzen bekannt, nämlich das Phorbazol A **2a** und die Diazonamide A und B **1**. Sie alle tragen ein 4-Chlor-oxazol, das an weitere aromatische Ringe gebunden ist.

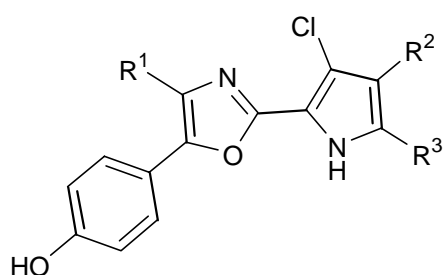
Die Diazonamide A und B wurden erstmals von *Fenical et al.*¹³ isoliert und 1991 beschrieben. Ihr Grundgerüst besteht aus einem makrocyclischen Ring A, in dem ein Indol, zwei Oxazole und ein Dihydrobenzofuran direkt miteinander verknüpft sind. Daran anelliert ist ein zweiter, peptidischer Makrocyclus B, der sich aus einer Tyrosin- und einer Valin-Einheit aufbaut.



	X	R
Diazonamid A 1a	H	-CO-CH(NH ₂) ⁱ Pr
Diazonamid B 1b	Br	H

Die beiden Naturstoffe zeigen nur geringe strukturelle Unterschiede. So trägt im Diazonamid A **1a** das Kohlenstoffatom C⁶ ein Proton, im Diazonamid B **1b** dagegen ein Bromatom. Die Aminogruppe am C² ist im Diazonamid B unsubstituiert, im Diazonamid A ist sie über eine Peptidbindung mit der Aminosäure Valin verknüpft.

Die Phorbazole **2** sind eine Gruppe chlorhaltiger Naturstoffe, die erstmals von *Kashman et al.*¹⁴ 1994 beschrieben wurden. Bisher sind vier Varianten der heterocyclischen Grundstruktur bekannt.



	R ¹	R ²	R ³
Phorbazol A 2a	Cl	Cl	H
Phorbazol B 2b	H	Cl	Cl
Phorbazol C 2c	H	Cl	H
Phorbazol D 2d	H	H	H

Ihr Grundgerüst besteht aus einem *para*-substituierten Phenol, an das ein Oxazol- und ein Pyrrol-Ring gebunden ist. Nur im Phorbazol A **2a** trägt sowohl der Pyrrol- als auch der Oxazol-Ring Chloratome. In den Phorbazolen B, C und D ist ausschließlich der Pyrrolring chloresubstituiert.

Zielstellung der vorliegenden Arbeit ist es, zunächst eine Synthese von Phorbazol A und C zu entwickeln, also je ein Beispiel mit chlorhaltigem und chlorfreiem Oxazol. Anschließend soll mit Hilfe von Modellreaktionen nach geeigneten Methoden gesucht werden, die die Synthese von Diazonamid A ermöglichen.

2 Totalsynthese von Phorbazol C

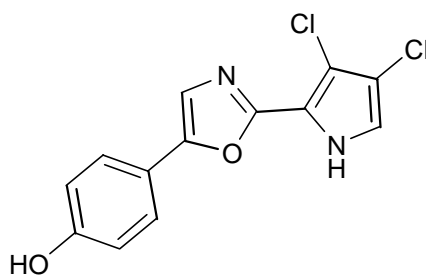
2.1 Vorkommen und Isolierung

Die Schwämme (*Spongia*) bilden mit ca. 5000 Arten einen eigenen Stamm festsitzender, meist meeresbewohnender Tiere. Ihre Größe kann von wenigen Millimetern bis zu zwei Metern betragen. Ihr Körperbau ist von ungewöhnlich einfacher Organisation und ohne echte Organe. Sie ernähren sich durch Filtration. Das Wasser strömt durch zahlreiche kleine Dermalporen ein und durch eine oder wenige große Ausströmöffnungen wieder aus. Viele ihrer Zellen bleiben undifferenziert und können sich zu anderen Zelltypen umwandeln. Schwämme können sich ungeschlechtlich oder geschlechtlich durch Larvenbildung (*Amphiblastula*) fortpflanzen.

Manche Arten bilden sehr kompliziert gebaute, organische Verbindungen, die oft pharmakologisch aktiv sind. Diese gehören zu den verschiedensten Substanzklassen wie den Sesquiterpenen, Steroiden, Chlor- und Brom-Verbindungen, Oximen und Isocyaniden.

Oftmals findet man in Meeresschwämmen neuartige Substanzklassen. Dies gilt auch für die Phorbazole, die in dem Meeresschwamm *Phorbas aff. clathrata* (Klasse Demospongiae, Ordnung Poecilosclerida, Familie Anchinoidae) gefunden wurden. *Kashman et al.* beschreiben 1994 wie sie aus den in Sodwana Bay, Südafrika gesammelten Tieren, vier Vertreter dieser Substanzklasse isolieren konnten.

Da die pharmakologische Wirksamkeit noch unzureichend untersucht ist, wäre es wünschenswert, daß synthetisches Material zur Verfügung steht. Aus diesem Grund ist in diesem Kapitel die Totalsynthese des Phorbazol C **2c** beschrieben. Untersuchungen zum Phorbazol A, das auch am Oxazolring ein Chloratom trägt, findet man in Kapitel 3.

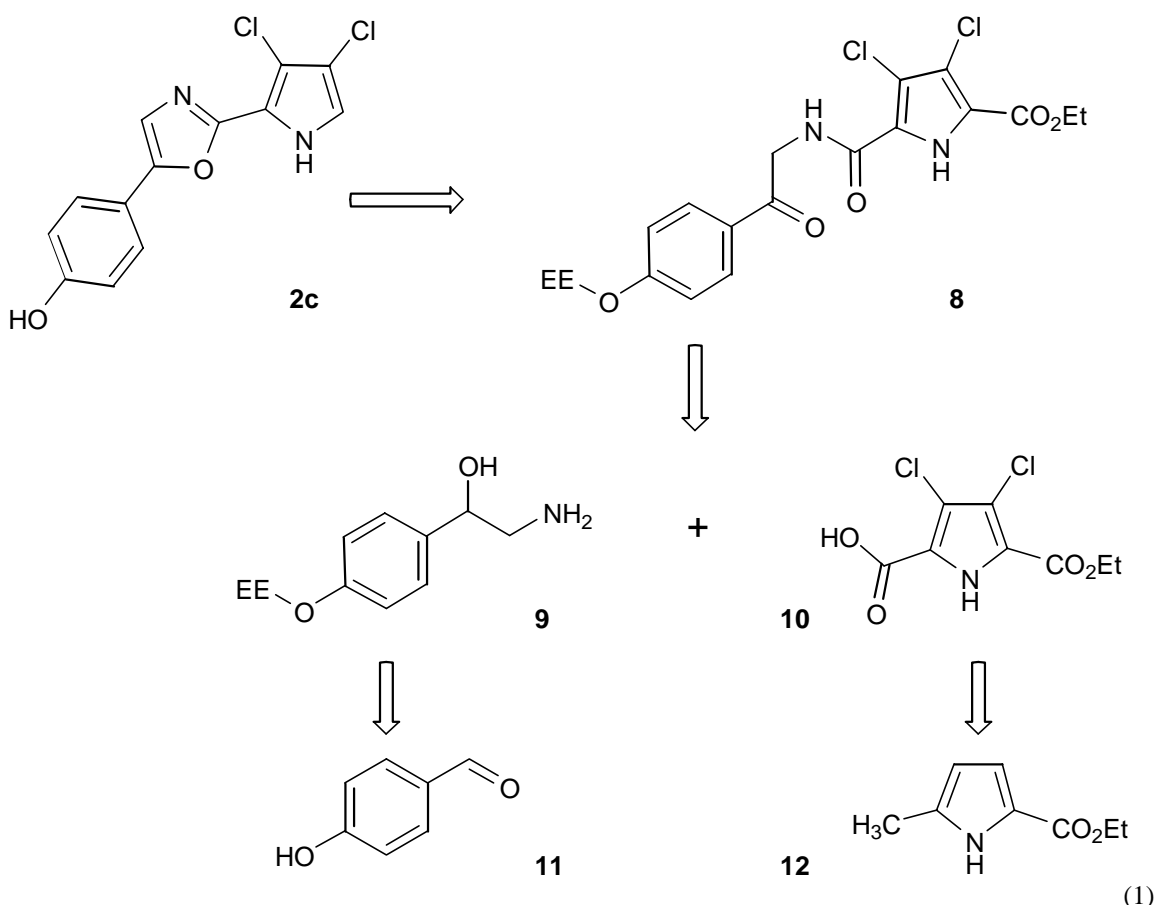


Phorbazole C **2c**

2.2 Retrosynthese

Bei der retrosynthetischen Analyse von Phorbazol C wurde zunächst der zentrale Oxazolring hydrolytisch gespalten, so daß man zum Ketoamid **8** gelangt. Für die Cyclisierung erwies es sich als notwendig, daß die phenolische Hydroxyfunktion geschützt ist. Oft werden Phenole als Ether, insbesondere Methylether, geschützt. Diese erfordern jedoch oft drastische Abspaltungsbedingungen. Obwohl das Grundgerüst des Phorbazoles relativ robust ist, wurde versucht, eine labile Schutzgruppe zu verwenden. Milde Entschützungsbedingungen sind zudem wünschenswert, um im Sinne der Diversität der Wirkstoffforschung das Vorhandensein anderer Funktionalitäten zuzulassen. Diese Voraussetzungen erfüllen Acetalschutzgruppen, beispielsweise sollte die Ethoxyethoxy-Schutzgruppe (EE) geeignet sein.

Des weiteren mußte für den Syntheseverlauf die reaktive 2-Position des Pyrrols blockiert sein. Aus diesem Grund wurde mit einem Pyrrol-2-carbonsäureesters gearbeitet.



Geeignete Vorstufen für das Amid **8** wären der α -Aminoalkohol **9** und die Pyrrolcarbonsäure **10**. Das α -Hydroxyamin ist dem entsprechenden Aminoketon vorzuziehen, da letzteres zu Nebenreaktionen (z.B. Dimerisierung) neigt. Als Nachteil muß dafür ein

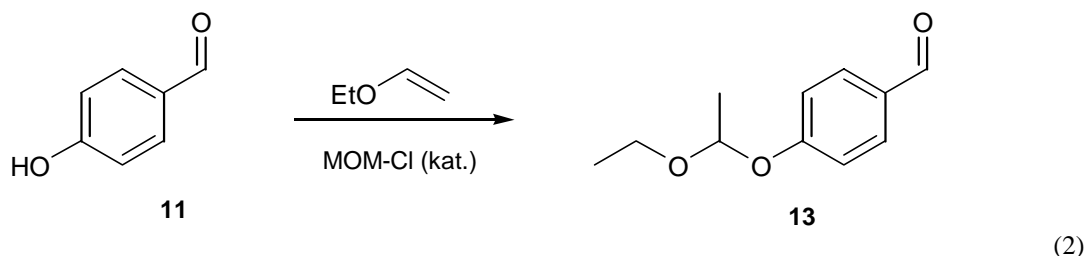
zusätzlicher Oxidationsschritt in Kauf genommen werden.

Für die Synthese des 2-Aminoethanols **9** wäre *p*-Hydroxybenzaldehyd **11** ein geeigneter Ausgangsstoff. Durch eine Henryreaktion mit Nitromethan sollte es möglich sein, den Aldehyd um ein C-Atom zu verlängern und durch Reduktion ins Amin **9** zu überführen.

Die Pyrrolcarbonsäure **10** sollte durch oxidative Chlorierung des literaturbekannten Pyrrols **12** zugänglich sein. Dabei würden in diesem Schritt nicht nur die beiden Chloratome am Ring eingeführt, sondern auch die Methylgruppe in einen Carbonsäure-Rest überführt.

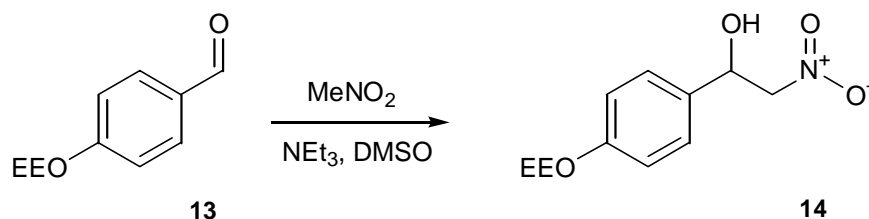
2.3 Synthese des geschützten Aminoethanol **9**

Zur Synthese desamins **9** wurde zunächst die Phenolfunktion des *p*-Hydroxybenzaldehyds **11** geschützt. Dabei fiel die Wahl auf die Ethoxyethylen-Schutzgruppe (EE), da sie alle notwendigen Voraussetzungen erfüllt. Sie lässt sich leicht und durch ein kostengünstiges Reagenz einführen, wird durch die notwendigen Transformationen nicht verändert und ist im Säuren leicht abspaltbar. Die ebenfalls untersuchte *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe erwies sich als unbrauchbar, da sie in der nachfolgenden Nitroaldolreaktion teilweise abgespalten wurde.



Als günstig zur Einführung der EE-Schutzgruppe erwies sich die Methode von *Hünig et al.*,¹⁵ bei der eine katalytische Menge an Methoxymethylenchlorid (MOM-Cl) ein schwach saures Milieu gewährleistete. Nach 48-stündigem Kochen in Ether wurde das Acetal **13** in 78 %iger Ausbeute isoliert.

Zur Verlängerung der Kohlenstoffkette wurde der Aldehyd **13** in einer Nitroaldol-Reaktion (Henry-Reaktion) mit Nitromethan umgesetzt. Dabei erhielt man den 2-Nitroethylalkohol **14**.



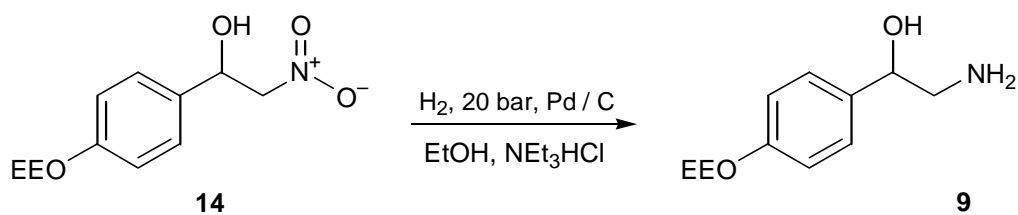
Für zufriedenstellende Ausbeuten an **14** war es notwendig, die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Es wurden sowohl die Base und das Lösungsmittel als auch die Reaktionszeit und –temperatur variiert.

Die klassischen Bedingungen mit Natronlauge oder Natriummethanolat in Methanol zeigten eine zu geringe Reaktionsgeschwindigkeit. Gleiches gilt für die Umsetzung mit Fluoriden in *iso*-Propanol oder THF unter Phasentransferkatalyse. Bei der Verwendung von DBU in reinem Nitromethan überwogen hingegen die Nebenreaktionen, gleichgültig ob äquivalente oder katalytische Mengen der Base eingesetzt wurden.

Als günstig erwiesen sich schließlich dipolar aprotische Lösungsmittel wie DMF bzw. DMSO. Mit Natriumhydrid als Base gelangt man bei Temperaturen von 70 °C zu Ausbeuten von bis zu 62%. Besser geeignet ist jedoch Triethylamin bei Raumtemperatur. Damit erhielt man das erwünschte Nitroethanol in 84%-iger Ausbeute. Diese Reaktion ließ sich problemlos im Maßstab bis zu 60 mmol durchführen.

Interessanterweise konnte das Gemisch der Diastereomere von **14** nicht nachgewiesen werden. Das mit der EE-Schutzgruppe eingeführte Asymmetriezentrum erschwert oft die Reinigung und Analyse des Produkts. Im vorliegenden Fall ergaben sich daraus aber keine Probleme, da beide Diastereomere sich weder im NMR-Spektrum noch bei der Chromatographie unterschieden. Daß es sich dennoch um vier verschiedene Enantiomere handelte, zeigte sich erst durch eine HPLC-Untersuchung an einer chiraler Säule. Alle vier Verbindungen lagen demnach im gleichen Verhältnis vor. Für den weiteren Syntheseverlauf stellte das Vorliegen dieses Gemisches kein Problem dar, da beide Stereozentren aufgehoben wurden (durch Oxidation des sekundären Alkohols und durch Abspaltung der Schutzgruppe).

Um zum Amin **9** zu gelangen, wurde die Nitroverbindung **14** mit Wasserstoff an einem Palladiumkatalysator in 88%-Ausbeute reduziert.



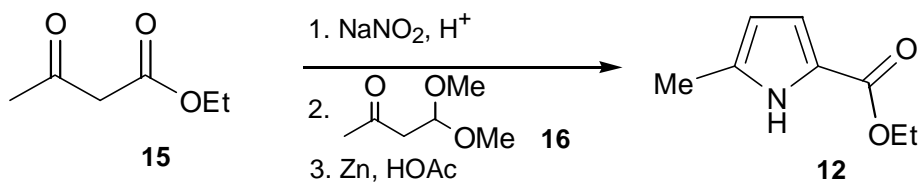
(4)

Es zeigte sich, daß es von Vorteil ist, in Ethanol unter erhöhtem Druck (Laborautoklav bei etwa 20 bar) zu arbeiten. Ein Zusatz von einem Äquivalent (bezogen auf die Nitroverbindung) Triethylaminhydrochlorid in wässriger Lösung als schwache Protonenquelle wirkte sich günstig auf die Ausbeute (88%) aus. Die Erhöhung des Wasserstoffdrucks beschleunigte die Reaktion (benötigte Reaktionszeiten: 1 bar 60 h, 20 bar 5 h), eine Erhöhung der Temperatur auf bis zu 60 °C ergab keinen Effekt. Insbesondere bei größeren Ansätzen über 10 mmol führte die alternative Methode mit Ammoniumformiat und Palladium auf Aktivkohle in THF / Methanol als Lösemittel nicht zum gewünschten Produkt, sondern lediglich zu Neben- und Zwischenprodukten.

2.4 Synthese der chlorierten Pyrrolcarbonsäure 10

Die Synthese der chlorierten Pyrrolcarbonsäure **10** erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde in einer mehrstufigen Reaktion der literaturbekannte Pyrrol-carbonsäureester **12** dargestellt. Anschließend wurde mit Sulfurylchlorid oxidativ chloriert, um die Methylgruppe in eine Carboxylgruppe umzuwandeln und die Positionen 3 und 4 des Pyrrols durch Chloratome zu substituieren .

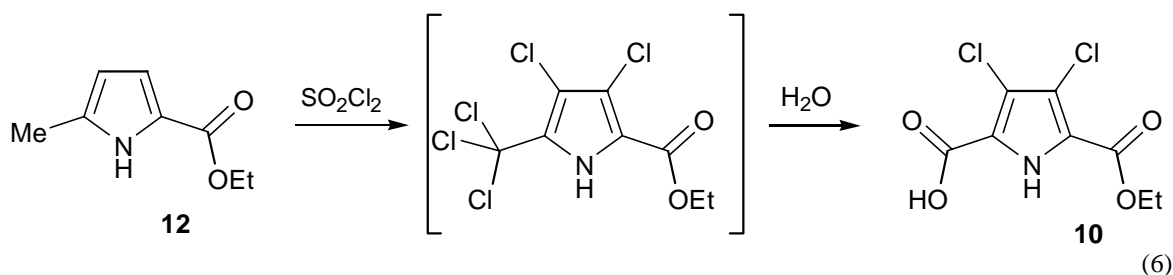
Für die Synthese des 5-Methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester **12** erwies sich das Verfahren von *Motekaitis et al.*¹⁶ als geeignet. Dabei wird der Pyrrolring aus dem methylenaktiven Acetessigester **15** und der geschützten 1,3-Dicarbonylkomponente **16** aufgebaut (5). Der Ringstickstoff stammt aus Natriumnitrit.



(5)

Zwar erzielt man bei der Reaktion entsprechend der Literatur nur eine Gesamtausbeute von 22 %, aber die Ausgangsstoffe Acetessigester **15** und 4-Dimethoxy-2-butanon **16** sind problemlos in großer Menge verfügbar. Außerdem kann man ohne weiteres in großem Maßstab arbeiten, zumal eine chromatographische Reinigung nicht erforderlich ist. Der erhaltene Feststoff läßt sich leicht schmelzen und im Ölpumpenvakuum destillieren, sowie durch Umkristallisation reinigen.

Für die oxidative Chlorierung wurde das Pyrrol **12** mit sechs Äquivalenten Sulfurylchlorid in trockenem Ether umgesetzt (6). Es ist bekannt, daß sich das Pyrrol **12** mit Sulfurylchlorid und Ethanol in den 3,4-Dichlorpyrrol-2,5-dicarbonsäurediethylester überführen läßt. Analoge Bedingungen wurden für die Synthese von **10** verwendet.



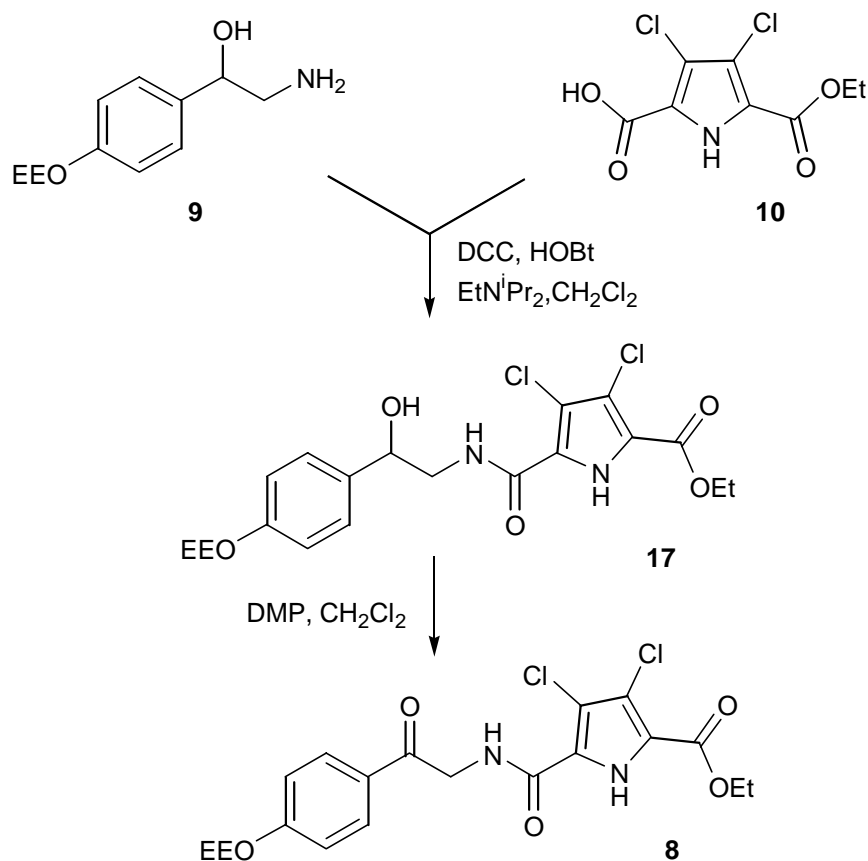
Dabei wurden sowohl in der 3- und 4-Position des Pyrrols Chloratome eingeführt, als auch die Methylgruppe am Heterocyclus vollständig chloriert. Bei der anschließenden Hydrolyse mit wässrigem Dioxan bei 90 °C wurde so die freie Carbonsäure **10** in 47% Ausbeute aus **12** erhalten. Da man bei der Hydrolyse im neutralen bis schwach sauren Milieu arbeitete, wurden nur die benzylichen Chloratome substituiert, der Ester aber nicht verseift.

Die Esterfunktion am Pyrrolring ist im Naturstoff nicht enthalten und wird im letzten Schritt der Totalsynthese abgespalten. Sie ist aber bei der Chlorierung notwendig, um die reaktive 2-Position des Pyrrols vor dem Angriff von Elektrophilen zu schützen. Sie verhindert auch eine mögliche Polymerisierung eines nicht deaktivierten Pyrrols in saurem Milieu.

2.5 Synthese des Ketoamids **8**

Das Ketoamid **8** stellt in der Retrosynthese die Schlüsselverbindung zum Phorbazol C dar. Zunächst wurden dafür die beiden Teilstücke **9** und **10** über eine Amidbindung verknüpft und im nachfolgenden Schritt zum Keton oxidiert.

Die Reaktion des Amins **9** und der Carbonsäure **10** zum Amid **17** erwies sich auf Grund der geringen Reaktivität von **10** als ungewöhnlich schwierig. Erst unter optimierten Bedingungen ließen sich zufriedenstellende Ausbeuten erzielen.



(7)

Die Aktivierung der Carbonsäure als Säurechlorid oder gemischtes Anhydrid (durch Umsetzung mit *iso*-Butylchloroformiat) brachte keinen Erfolg; neben zahlreichen Zersetzungsprodukten wurde hauptsächlich nicht umgesetzter Ausgangsstoff nachgewiesen. Auch mit den aus der Peptidchemie bekannten Reagenzien Diphenylphosphorylazid (DPPA) und Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphinsäurechlorid (BOP-Cl) ließen sich nur mäßige Ausbeuten erzielen.

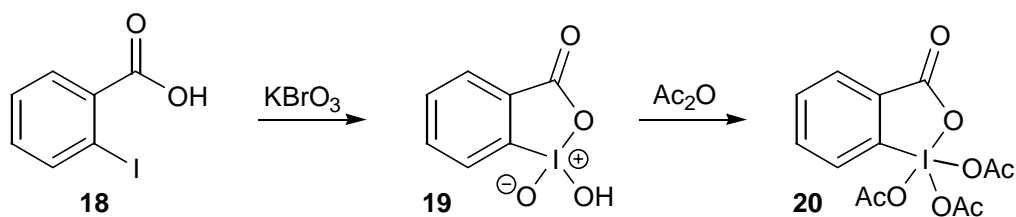
Erst mit Diimiden oder Uroniumsalzen gelangte man zum gewünschten Produkt. Wichtig war dafür die Zugabe von 1eq Diisopropyl-ethyl-amin, wodurch es möglich wurde, die Pyrrolcarbonsäure **10** in Dichlormethan in Lösung zu bringen. Vermutlich wurde dadurch

auch die Übertragung auf das Amin **9**, die durch die Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) begünstigt wurde, beschleunigt. Beim Lösemittel erzielte man mit Methylchlorid bessere Ergebnisse als mit THF oder DMF.

Reagenz	Ausbeute	Reagenz	Ausbeute
SOCl ₂	-/-	TFTU	12 %
ⁱ BuOCOCI	-/-	HATU	16 %
BOP-Cl	-/-	EDC, HOBt	38 %
DPPA	22 %	DCC, DMAP	24 %
TBTU	28 %	DCC, HOBt	65 %

Die beste Ausbeute wurde mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) bei Zugabe von HOBt erhalten. Moderne Kupplungsreagenzien wie O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TBTU) und O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) ergaben geringere Mengen des erwünschten Produkts. Dies überraschte insofern, als diese Methoden für schwierige Amidbildungen in der Peptidchemie verwendet werden. Dabei erwiesen sie sich allerdings besonders günstig für sterisch anspruchsvolle Amine. Im vorliegenden Fall entstanden die Probleme der Amidkupplung aber aus den Eigenschaften der Carbonsäure. Insbesondere die sperrigen Chloratome dürften für das Erschweren der Reaktion verantwortlich sein.

Für die nachfolgende Oxidation der benzylichen Hydroxygruppe war zu berücksichtigen, daß keine sauren Bedingungen gewählt werden durften, um nicht versehentlich die Schutzgruppe am Phenol abzuspalten. Beim Versuch Dichlordicyanochinon (DDQ)¹⁷ als mildes Oxidationsmittel einzusetzen, gelangte man jedoch nur zu einem komplexen Gemisch. Mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) **20** in Methylchlorid wurden dagegen sehr guten Ausbeuten erzielt (bis 98 %). Dabei weist diese Methode viele Vorteile auf: Die Reaktion läuft schnell und unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur ab, Nebenprodukte lassen sich durch Auswaschen entfernen, und es fallen keine Schwermetallsalze an. Allerdings ist das Reagenz nicht mehr kommerziell erhältlich, so daß man es in einer zweistufigen Reaktion aus 2-Iod-benzoesäure **18** herstellen muß (8).

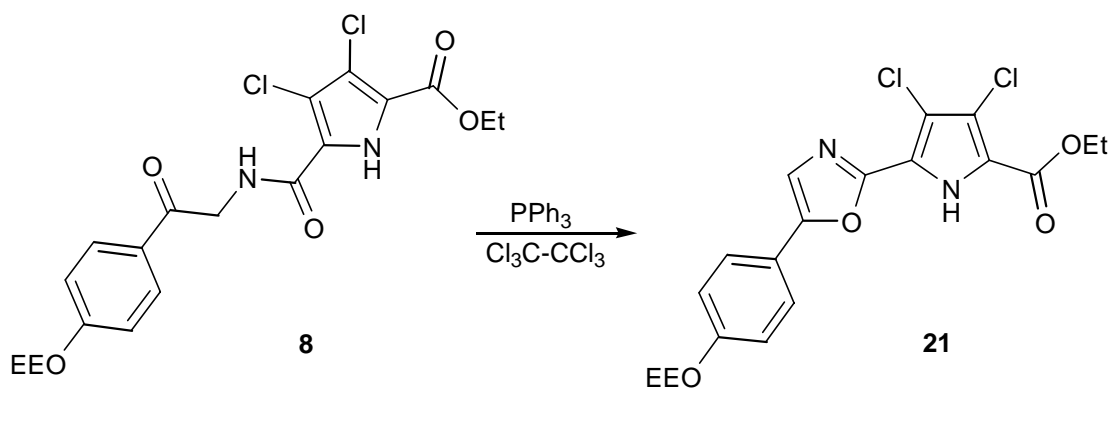


(8)

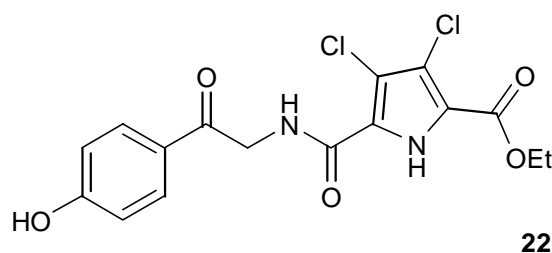
2.6 Oxazolbildung und Abschluß der Totalsynthese

2.6.1 Oxazolring-Bildung

Die Cyclodehydratisierung von α -Acylaminoketonen ist als Oxazolsynthese nach Robinson und Gabriel¹⁸ bekannt. Für diese Reaktion sind zahlreiche Varianten beschrieben, insbesondere in Bezug auf das Dehydratisierungsmittel.



Klassischerweise werden für die Cyclisierungsreaktion Reagenzien eingesetzt wie POCl_3 , SOCl_2 oder Acetanhydrid. Im vorliegenden Fall führten alle diese Varianten jedoch nur zu einer Abspaltung der Acetalschutzgruppe. Es kam nicht zu Bildung des erwünschten Oxazol **23**, einerlei ob das Ketoamid **8** in reinem Dehydratisierungsmittel oder in Lösemitteln wie DMF, Acetonitril, Dichlorethan erhitzt wurde. In allen Fällen konnte statt dessen das Phenol **22** isoliert werden.

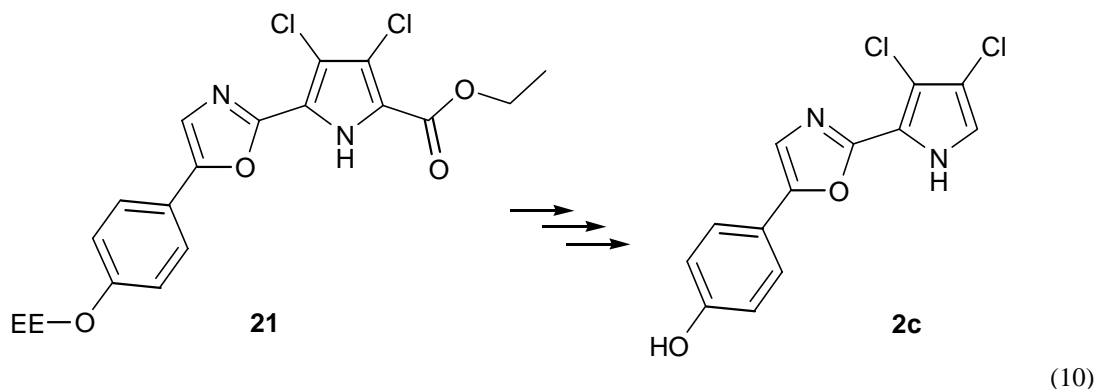


Als geeignet erwies sich die Methode nach *Wipf et al.*,¹⁹ bei der für die Cyclisierung ein Gemisch aus Triphenylphosphin, Iod und Triethylamin in Dichlormethan verwendet wird. Anstelle von Iod können auch andere Halogenspender eingesetzt werden, wie sie auch zur Bereitung von Appel-Reaktionen²⁰ üblich sind. Die zunächst noch ungenügenden Ausbeuten von unter 20%, ließen sich durch Verwendung von Perchloroethan ($\text{Cl}_3\text{C}-\text{CCl}_3$) an Stelle von Iod auf 81% steigern.

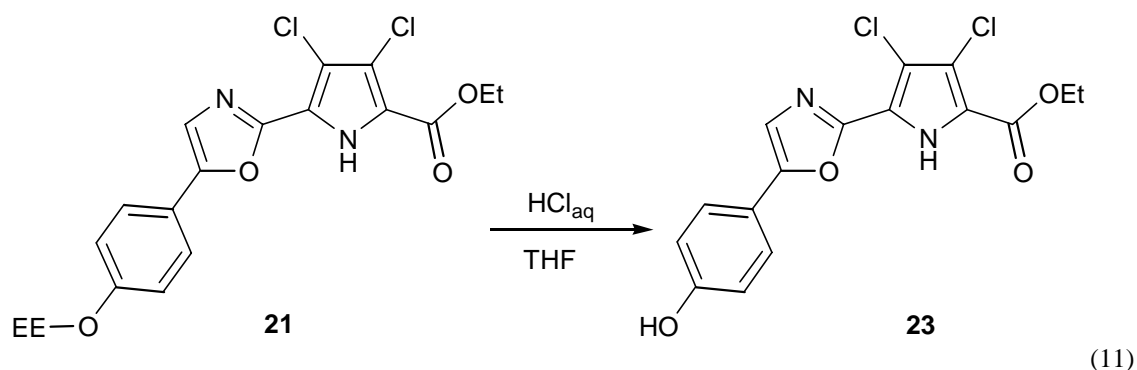
Eine weitere Erhöhung der Ausbeute (auf 87%) konnte erreicht werden, indem polymergebundenes Triphenylphosphin anstelle von gelöstem PPh_3 eingesetzt wurde.

2.6.2 Abspaltung der Schutzgruppen

Ausgehend von Verbindung **21** konnte Phorbazol C **2c** in drei Stufen gewonnen werden. Dabei wurde zunächst die EE-Schutzgruppe abgespalten, dann die Estergruppe am Pyrrol verseift und anschließend decarboxyliert.

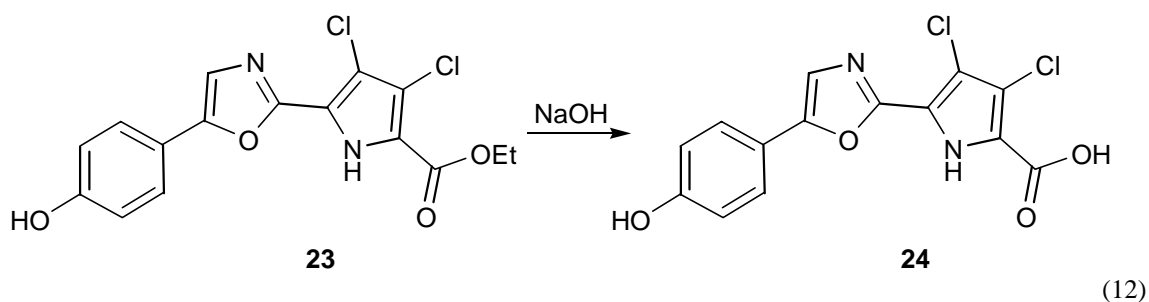


Zum Entfernen der Ethoxyethoxy-Schutzgruppe sind zahlreiche Methoden bekannt.²¹ Im vorliegenden Beispiel hat sich die Abspaltung in wässrig-saurem Milieu bewährt.



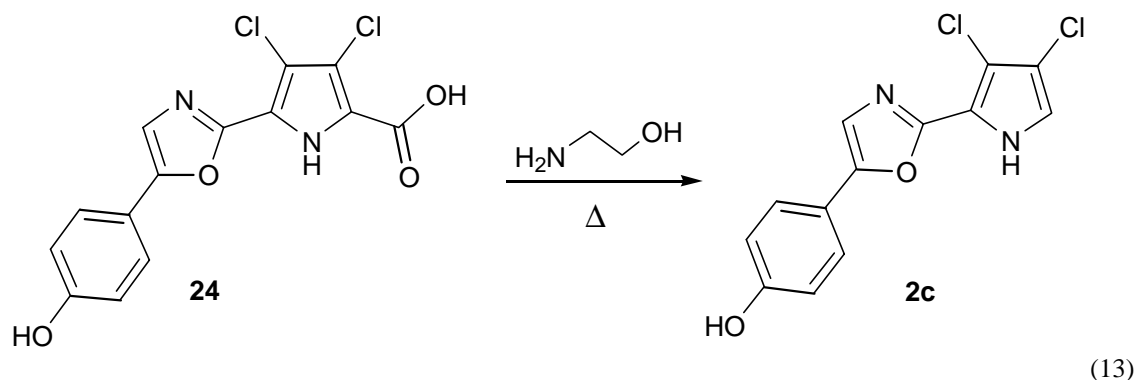
Mit verdünnter Salzsäure in wässrigem THF konnten das erwünschte Phenol in guter Ausbeute (77%) erhalten werden. Dagegen war das Ergebnis, das sich mit saurem Ionenaustauscher (Dowex 50) in Ethanol und Methylenchlorid durch Umacetalisierung erzielen ließ, nicht zufriedenstellend (Ausbeute nicht über 40% auf Grund geringen Umsatzes).

Die Verseifung (12) des Esters **23** erfolgt nach klassischer Methodik im wässrig alkalischen Medium (84% Ausbeute). Dazu wurde mit 2 N Natronlauge in Ethanol am Rückfluß erhitzt. Bei Raumtemperatur lief die Reaktion zu langsam ab.



Schwierigkeiten bereitete lediglich die Isolierung der Carbonsäure **24**. Nach der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch angesäuert, worauf sich das Reaktionsprodukt als viskoses Öl abschied, das sich nicht einfach abtrennen ließ. Auch die Extraktion mit den üblichen Lösemitteln wie Dichlormethan oder Ethylacetat brachte auf Grund der geringen Löslichkeit von **24** keinen Erfolg. Erst nachdem die Polarität der wässrigen Phase durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung erhöht wurde, ließ sich das Produkt in eine Tetrahydrofuranphase überführen.

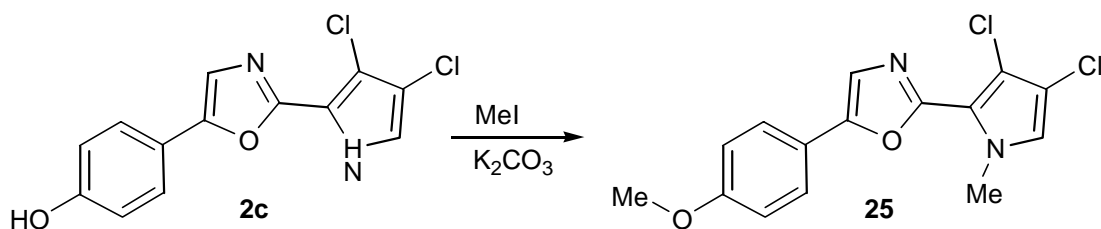
Im letzten Schritt wurde die Pyrrolcarbonsäure **24** zum Phorbazol C decarboxyliert.



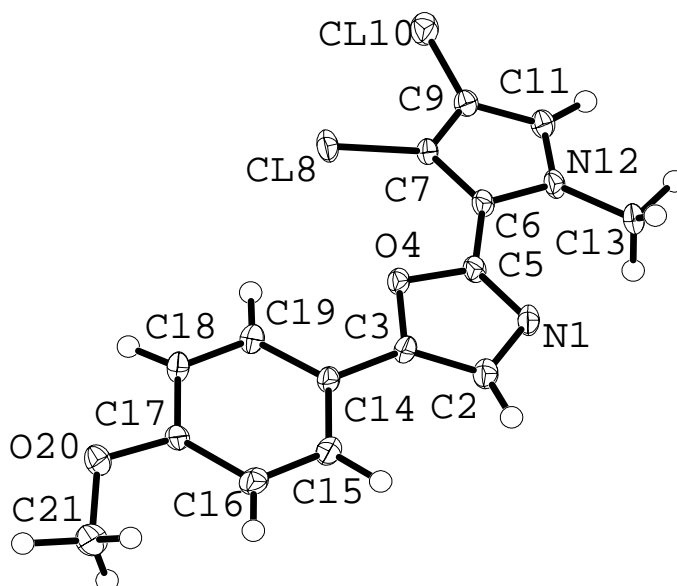
Diese Reaktion (13) läuft im basischen Milieu ab und erfordert eine bestimmte Reaktionstemperatur. Typischerweise erhitzt man in wässriger Natronlauge zusammen mit einem hochsiedenden Alkohol wie z.B. Diethylenglycol. Die dabei erreichte Temperatur von etwa 120 °C war jedoch im vorliegendem Fall nicht ausreichend. In guter Ausbeute (84%) konnte Phorbazol C aber gewonnen werden, indem **24** für 30 Minuten in siedendem 1,2-Aminoethanol bei 170 °C erhitzt wurde.

Zu Absicherung der Zielstruktur wurde versucht, aus synthetischem Phorbazol C **2c** geeignete Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu gewinnen. Da dies nicht gelang, wurden die nukleophilen Stellen methyliert, indem man **2c** mit Methyljodid und K_2CO_3

umsetzte. Mit **25** gelangte man durch Umkristallisation aus Aceton zu den erwünschten Kristallen.



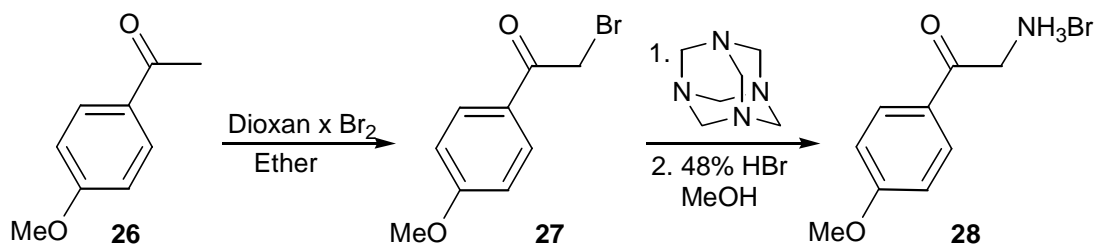
(14)



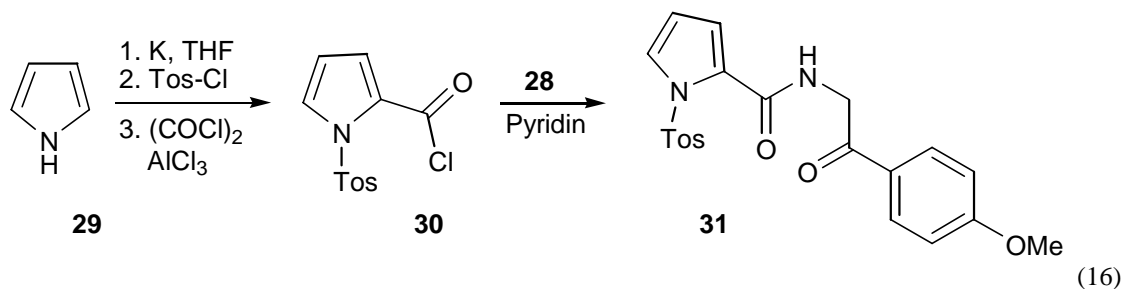
Man erkennt, daß die drei Aromaten coplanar angeordnet sind. Die Geometrie der Ringsystemen entspricht den bekannten Bindungslängen und -winkeln.

2.7 Literatursynthese zum Phorbazol-Grundgerüst

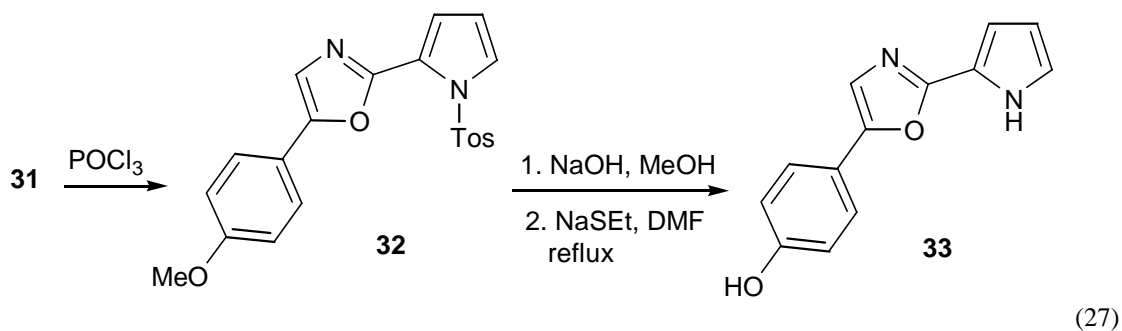
Nach Abschluß unserer Totalsynthese wurde von *Loughlin et al.*²² eine Synthese des Phorbazol-Grundgerüst veröffentlicht, wobei die Chloratome fehlen. Dazu wurde das Aminoketon **28** aufgebaut, indem das kommerziell erhältliche Keton **26** bromiert und durch eine „Delépine-Reaktion“ in eine Aminofunktion umgewandelt wurde. Die Ausbeute an **28** wurde von den Autoren nicht angegeben.



Als Synthon für den Pyrrolbaustein wurde das *N*-tosyl-geschützte Pyrrolcarbonsäurechlorid **30** ausgewählt. Für die Synthese wurde Pyrrol **29** deprotoniert und am *N*-Atom tosyliert. Anschließend wurde über eine Friedel-Crafts-Acylierung die Chlorcarbonyl-Gruppe in die 2-Position eingeführt. Die Ausbeute belief sich auf 48%. Das Säurechlorid **30** ließ sich mit **28** in Pyridin als Lösemittel in 78% Ausbeute zum Amid **31** kuppeln. Die Autoren berichten, daß bei der Verwendung eines untoylierten Pyrrols, eine Kupplung mit dem Aminoketon nicht möglich war.



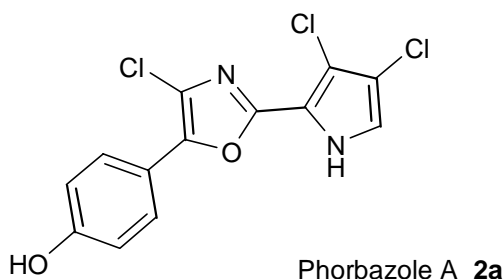
Für die Cyclodehydratisierung wurde Phosphorylchlorid verwendet. Diese Umsetzung lief ebenso glatt wie die Abspaltung der beiden Schutzgruppen. Bezogen auf das Amid **31** konnte das unchlorierte Phorbazolgrundgerüst in 77% Ausbeute erhalten werden. Die Autoren berichten, das sich ihre Untersuchungen zur Chlorierung im Fortgang befinden.



3 Untersuchungen zur Totalsynthese von Phorbazol A

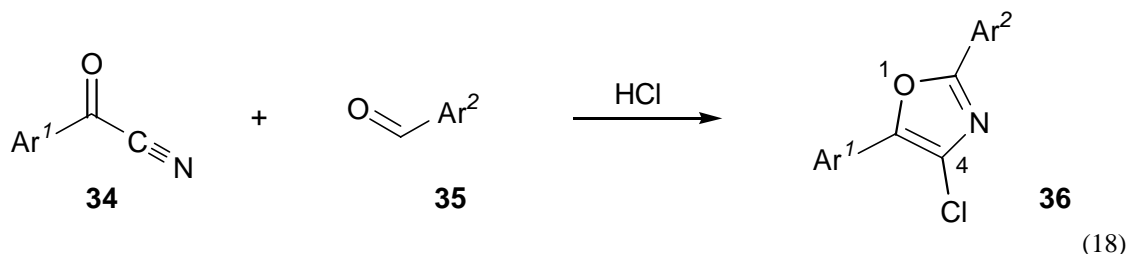
3.1 Übersicht

Das Phorbazol A **2a** wurde ebenso wie das Phorbazol C **2c** aus dem Schwamm *Phorbas aff. clatratha* isoliert und erstmals 1994 von *Kashman et al.* publiziert. Auffällig beim Phorbazol A ist, daß es als zentralen Heterocyclus ein Oxazol enthält, das in der 4-Position ein Chloratom trägt.



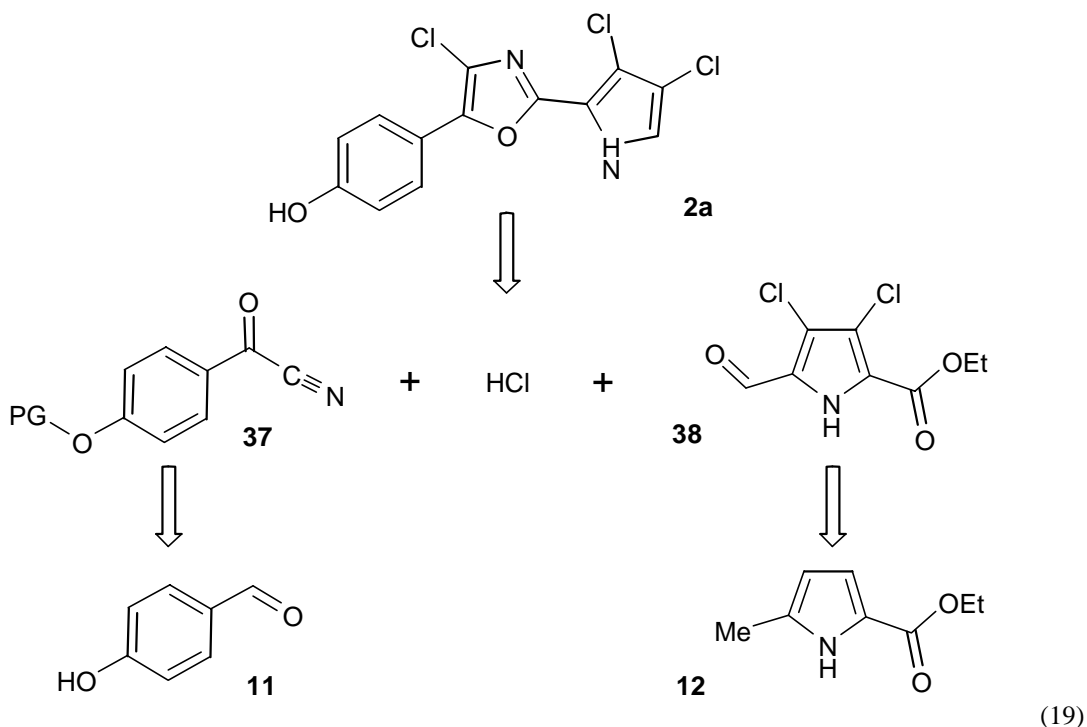
Dieses Substitutionsmuster ist nicht nur für einen Naturstoff ungewöhnlich. Auch von synthetischer Seite sind nur wenige Reaktionen bekannt, die zu 4-Chloroxazolen führen. Neben einigen synthetisch wenig flexiblen Methoden²³ ist nur eine modifizierte Oxazol-Synthese nach Fischer bekannt, die in guten Ausbeuten zum erwünschten Heterocyclus führt. Dabei wurde die Reaktion aromatischer Acylcyanide **34** mit aromatischen Aldehyden **35** in Gegenwart von Chlorwasserstoff beschrieben (18) (Anmerkungen zum Reaktionsverlauf und Details zur Literatur siehe Kapitel 5.1). Bei der klassischen Fischer-Oxazol-Synthese werden Cyanhydrine anstelle von Acylcyaniden verwendet.

Über die direkte Chlorierung von Oxazolringen ist wenig bekannt. Es existiert in der Literatur lediglich eine Fußnote von *Wipf et al.* in ihren Untersuchungen zur Synthese von Diazonamid A sowie ein Zitat bei *Hall et al.*



Die Reaktion (18) schien für die Totalsynthese von Phorbazol A geeignet zu sein. Außerdem wurde sie im Rahmen dieser Arbeit auch für die Synthese von Bausteinen des Diazonamids A näher untersucht.

In der Retrosynthese gelangt man damit zu den Ausgangsstoffen **37** und **38**. Da das Acylcyanid **37** für die Umsetzung bekanntermaßen nicht zu elektronenreich sein darf, können seine elektronischen Eigenschaften über eine Schutzgruppe an der phenolischen Hydroxyfunktion gesteuert werden. Für das Pyrrol **38** ist zu beachten, daß die reaktive 2-Position blockiert ist, da es sonst im sauren Milieu zur Polymerisation kommt.



Nachdem man eine elektronenziehende Schutzgruppe eingeführt hat, sollte das Acylcyanid **37** über ein Cyanhydrin aus *p*-Hydroxybenzaldehyd **11** zugänglich sein.

Für den Pyrrolaldehyd **38** sollte nach Möglichkeit eine Synthese entwickelt werden, die vom Pyrrol **12** ausgeht, da diese Verbindung von der Totalsynthese des Phorbazol C (Kapitel 2) in größerer Menge zur Verfügung stand.

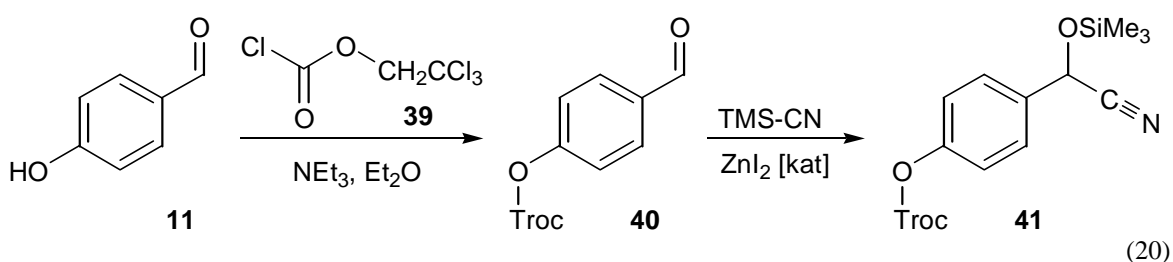
Leider sollte sich zeigen, daß es trotz der erfolgreichen Synthese der Verbindungen **37** und **38** nicht möglich gewesen ist, die beiden Bausteine zum Chloroxazol zu verknüpfen.

3.2 Synthese des Acylcyanids **37**

Bei der Synthese der Verbindung **37** war zu beachten, daß es sich beim Produkt um ein elektronenarmes Acylcyanid handeln muß. Nur solche Verbindungen sind geeignet für die beabsichtigte Reaktion mit Aldehyden zu 4-Chloroxazolen. Diese Voraussetzung konnte erfüllt werden, indem die phenolische Hydroxyfunktion von **11** mit einer elektronen-

ziehenden Schutzgruppe versehen wurde. Wichtige Eigenschaft dieser Schutzgruppe war außerdem ihre Stabilität in stark saurem Milieu, da zur Bildung des chlorierten Oxazolrings in chlorwasserstoffgesättigter Lösung gearbeitet werden sollte. Deshalb wurde auf die Trichlorethoxy-carbonyl-Gruppe (Troc) zurückgegriffen.

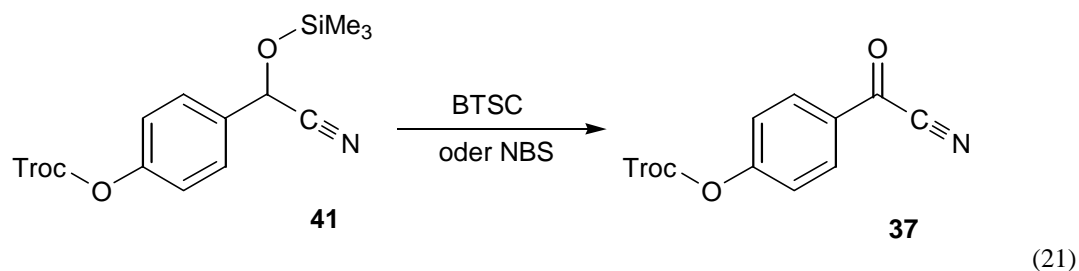
Die Synthese des Carbonats **40** erfolgte nahezu quantitativ durch die Umsetzung von *p*-Hydroxybenzaldehyd **11** mit Chlorameisensäuretrichlorethylester **39** (Troc-Cl) in Diethylether mit Triethylamin als Base. Bei der ebenfalls untersuchten Trichloracetyl-Schutzgruppe zeigte sich, daß die Trennung des Reaktionsgemischs problematisch war. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen zum Phorbazol A mit der Troc-Gruppe fortgeführt.



Um in den Aldehyd **40** die Cyanidfunktion einzuführen, wurde die Carbonylgruppe in das Cyanhydrin **41** umgewandelt.

Im Gegensatz zur klassischen Cyanhydrindarstellung wurde anstelle von anorganischen Cyaniden Trimethylsilylcyanid verwendet. Es wurde unter sauren Bedingungen gearbeitet, indem man eine katalytische Menge Zinkjodid zugab. Die Methodik ist in der Literatur beschrieben.²⁴ Nach etwa zweistündiger Reaktionsdauer in Acetonitril bei Siedetemperatur konnte man das erwünschte Produkt **41** in quantitativer Ausbeute isolieren.

Für die Oxidation von Cyanhydrinen zu Acylcyaniden sind mehrere Methoden aus der Literatur bekannt.²⁵ Für die vorliegende Reaktion wurden die Bedingungen von *Jochims et al.*²⁶ und von *Lee et al.*²⁷ untersucht.



Im ersten Fall verwendet man N-Bromsuccinimid (NBS) in siedendem Tetrachlorkohlenstoff zusammen mit einem Radikalstarter. Für den zweiten Fall benutzt man ein

spezielles Oxidationsmittel mit Cr^{VI} , das Bis-(trimethylsilyl)-chromat (BTSC), das auf Kieselgel fixiert ist. Durch das Aufziehen auf Kieselgel wird das Reagenz nicht nur leichter handhabbar (Aufarbeitung durch Filtration), sondern auch für die Oxidation aktiviert. So berichten *Lee et al.* von Beispielen, bei denen eine Anwendung von BTSC in Lösung lediglich 56 % des entsprechenden Oxidationsprodukts ergab, mit BTSC auf Kieselgel aber 98 %.

Beim Vergleich der beiden Methoden zeigte sich, daß die Ausbeuten mit NBS geringer ausfielen und daß das Verfahren außerdem weniger zuverlässig war (schwankende Ausbeuten). Außerdem laufen die Umsetzungen mit BTSC unter milderer Bedingungen ab, da man statt bei 76 °C mit Tetrachlorkohlenstoff in siedendem Dichlormethan arbeitet. Als Nachteile sind zu erwähnen, daß chromhaltige Abfälle anfallen und daß das Reagenz hergestellt werden muß. Es ist aber leicht aus Chrom-(VI)-oxid und Trimethylsilylchlorid in guten Ausbeuten zugänglich.

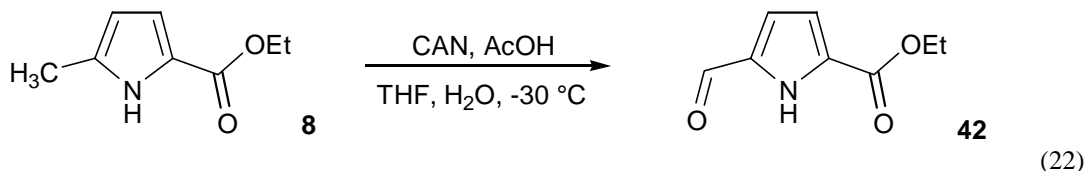
Im Gegensatz zur Literatur wurde aber die Erfahrung gemacht, daß BTSC auf Kieselgel bei einer Lagerdauer von über 2 Wochen deutlich an Aktivität verliert. Dies ist für die Oxidationsreaktion besonders ungünstig, da sich das entstehende Acylcyanid nur schwer vom Ausgangsstoff abtrennen läßt. Eine Reinigung durch Chromatographie empfiehlt sich allgemein nicht, da dabei immer eine Zersetzung des Acylcyanids zu beobachten ist. Arbeitet man aber mit frischem BTSC so ist eine Reinigung nicht notwendig, da man ein NMR-reines Produkt isolieren kann.

3.3 Synthese des chlorierten Pyrrolbausteins 38

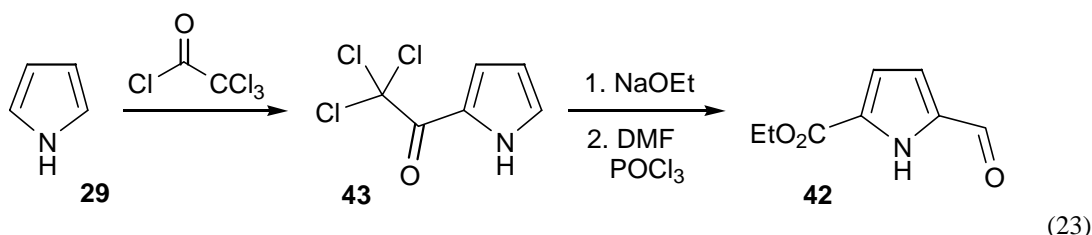
Obwohl der chlorierte Pyrrolester **38** von mehreren Autoren beschrieben worden ist, erwies sich seine Darstellung als nicht unproblematisch. Als Ausgangsstoff sollte nach Möglichkeit das Pyrrol **12** dienen, das in großer Menge leicht zugänglich ist (siehe Kapitel 2). Um zur erwünschten Verbindung **38** zu gelangen, mußte die benzyliche Methylgruppe oxidiert und die Positionen 3 und 4 chloriert werden. Als Chlorierungsmittel wurden *tert*-Butylhypochlorid und Sulfurylchlorid untersucht.

3.3.1 Chlorierung mit *tert*-Butylhypochlorid

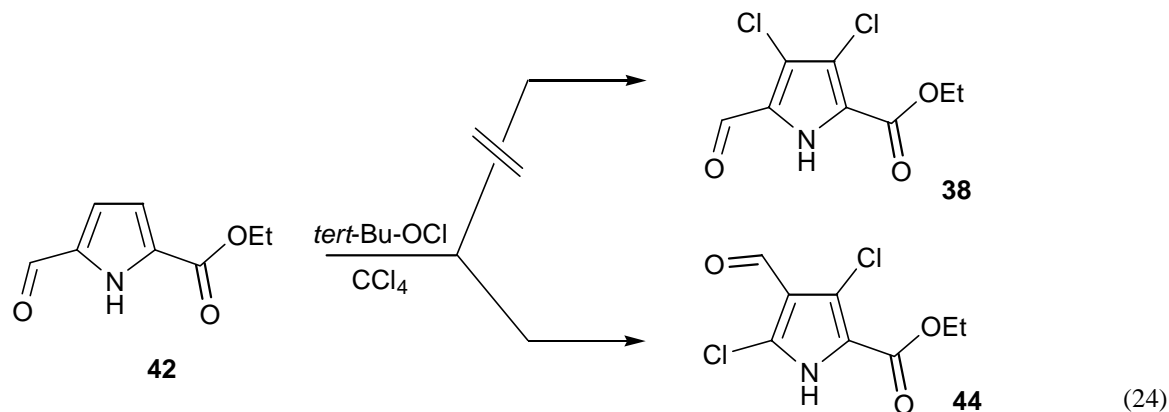
Die Oxidation der Methylgruppe im Methylpyrrol **12** zum Aldehyd **42** ist nach *Thyran et al.*²⁸ mit Cerammoniumnitrat (CAN) möglich (22). Obwohl das Verfahren für kleine Mengen sehr gut geeignet ist, ergaben sich bei Mengen über 3 mmol große Probleme mit der Löslichkeit der Reagenzien bei den notwendigen tiefen Temperaturen (-30 °C).



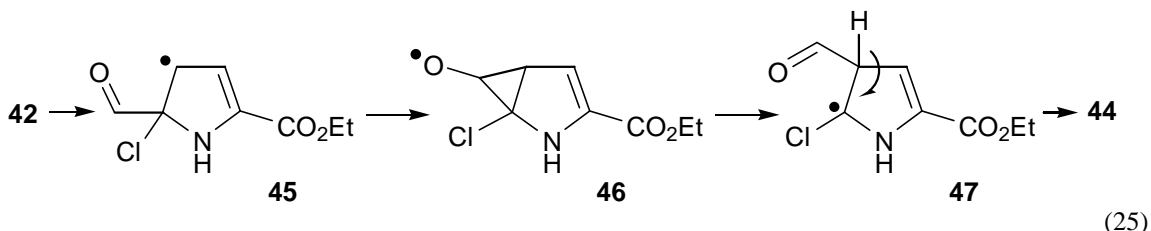
Deshalb wurden die benötigten Mengen an **42** über eine dreistufige Reaktionsfolge nach einer von *Wallace et al.*²⁹ beschriebenen Methode hergestellt. Dabei wird Pyrrol **29** mit Trichloracetylchlorid zu **43** acyliert und in einer anschließenden Haloformreaktion zum 2-Pyrrol-carbonsäureethylester abgebaut. In der letzten Stufe führt man die Carbonylgruppe durch eine Vilsmeier-Reaktion ein. Der Prozeß kann im 100-mmol Maßstab mit einer Gesamtausbeute von 54 % durchgeführt werden.



Die Chlorierung des Methylesters von **42** mit *tert*-Butylhypochlorid durch mehrstündiges Refluxieren in CCl₄ war von *Matsui et al.*³⁰ beschrieben worden. Unter diesen Bedingungen wurde aus **42** allerdings nur ein komplexes Produktgemisch erhalten. Ließ man aber *tert*-BuOCl bei Raumtemperatur für 24 h auf das Pyrrol einwirken, so konnte ein chloriertes Pyrrol in 44% Ausbeute isoliert werden. Es zeigte sich jedoch, daß es sich nicht um das erwünschte Produkt **38** handelte, sondern um das Isomer **44**.



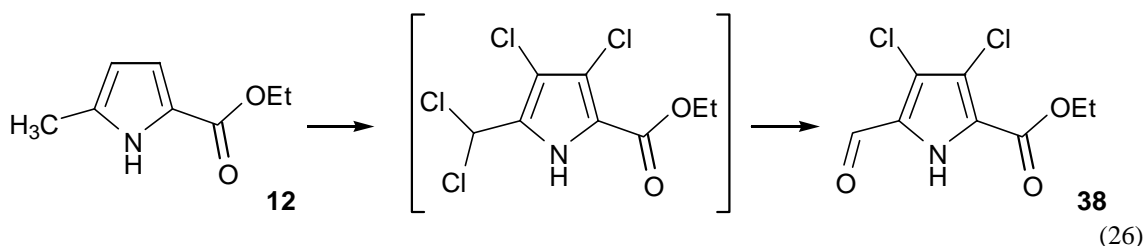
Der Mechanismus dieser Reaktion wurde nicht näher untersucht. Vermutlich kommt es unter dem Einfluß von Chlorradikalen zu einer Umlagerung der Formylgruppe, wie sie z.B. für Acetylgruppen an aliphatischen Systemen bekannt ist.³¹ Dabei wird eine Cyclopropyl-Zwischenstufe (z.B. **46**) durchlaufen.



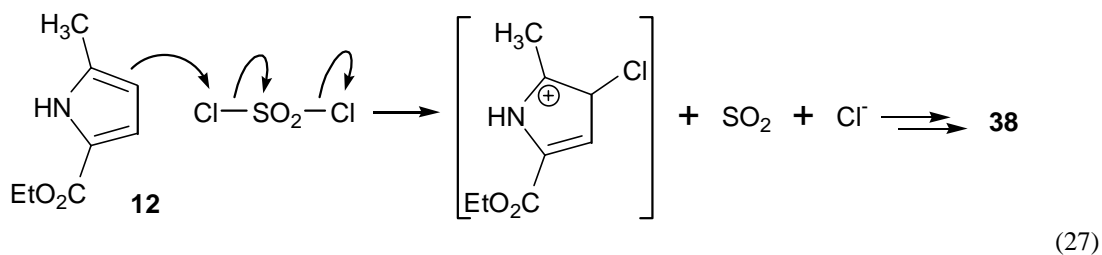
3.3.2 Chlorierung mit Sulfurylchlorid

Obwohl *Matsui et al.*³⁰ beschreiben, daß ihnen eine Chlorierung des Pyrrolaldehyds **42** zum Pyrrolaldehyd **38** mit Sulfurylchlorid nicht möglich war,³² gelang uns dennoch, das erwünschte Produkt über oxidative Chlorierung zu synthetisieren, indem man das Pyrrol **12** mit Sulfurylchlorid umsetzte.

Ähnlich wie in Kapitel 2 wurde das Pyrrol **12** gleichzeitig am Kern und in der Seitenkette chloriert. Bei Verwendung von 4 eq Sulfurylchlorid kam es zu einer zweifachen Chlorierung der benzyliischen Methylgruppe. Durch anschließende Hydrolyse konnte man den erwünschten Aldehyd **38** in 62% Ausbeute erhalten.

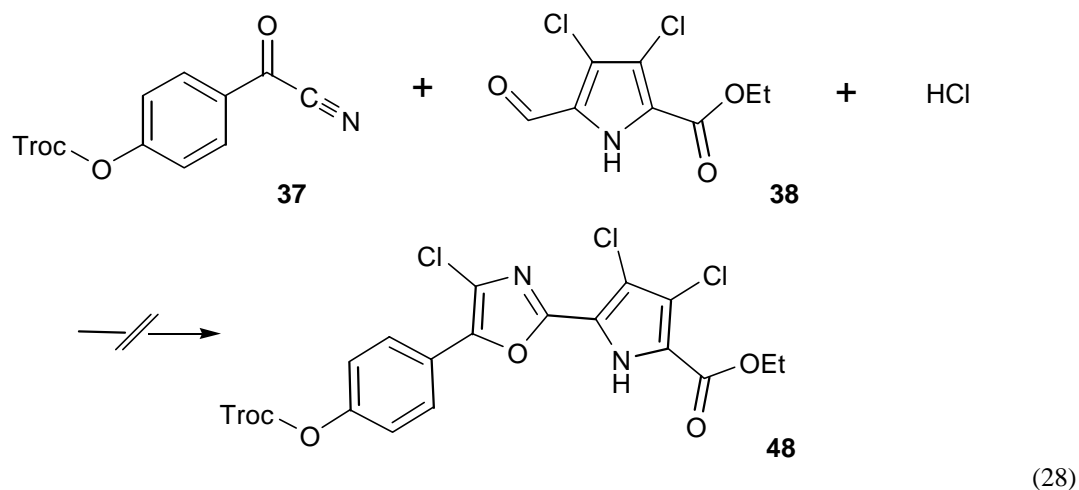


Da man kein Produkt findet, daß nicht am heteroaromatischen Ring chloriert ist, kann man schlußfolgern, daß der Primärangriff am Ringsystem bevorzugt ist. Dies ist leicht erklärbar, da SO_2Cl_2 oft als Überträger für elektrophiles Chlor wirkt.



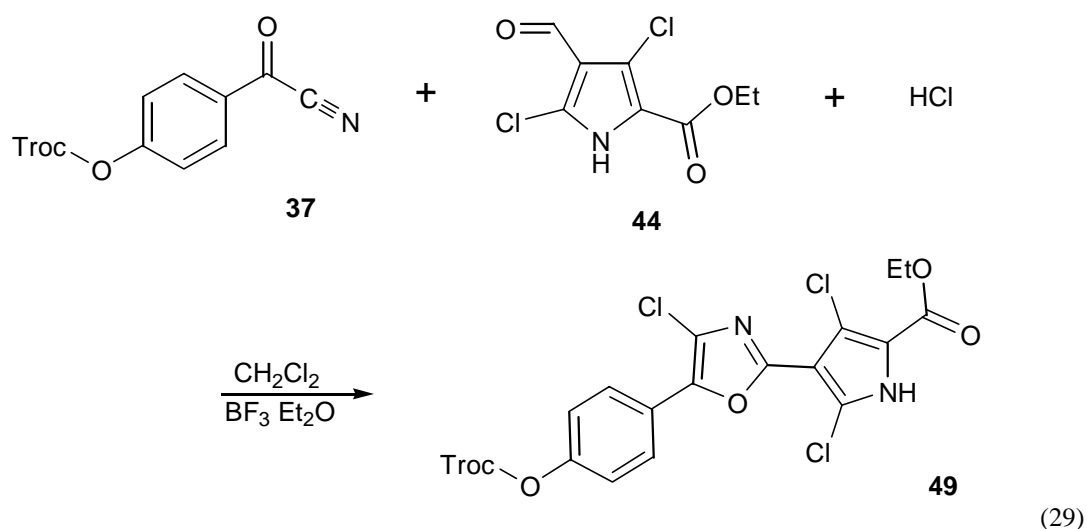
3.4 Synthese des Oxazolrings

Der Aufbau des 4-Chloroxazols **48** aus den Komponenten **37** und **38** stellt den Schlüsselschritt der Reaktionssequenz dar. Es konnten jedoch keine Bedingungen gefunden werden, unter denen eine Verknüpfung gelungen wäre.



Es wurde sowohl das Lösemittel variiert (Diethylether, Glyme, Dichlormethan, Dichlorethan) als auch die Temperatur (Zersetzung über RT). Auch die Zugabe verschiedener Lewisäuren brachte keinen Erfolg ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, SnCl_4 , TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$). Es konnte immer nur beobachtet werden, wie die Ausgangsstoffe, die für ca. 48h nachweisbar waren, sich allmählich zersetzten.

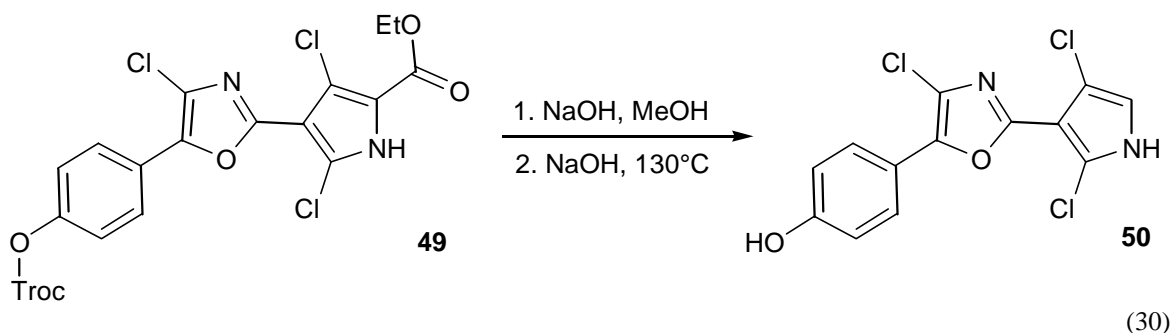
Interessanterweise zeigte sich bei einer Kontrollreaktion mit dem isomeren Pyrrolcarbaldehyd **44**, daß eine Umsetzung mit dem Acylcyanid **37** möglich war.



Die Ausbeuten der Reaktion (29) lagen zwar bei lediglich 21%. Dennoch überrascht die Diskrepanz zur Umsetzung (28), bei der keinerlei Zielprodukt nachgewiesen werden

konnte. Eine denkbare Erklärung des unterschiedlichen Reaktionsverhaltens der Pyrrole **38** und **40** ist eine mögliche Wechselwirkung zwischen NH-Stickstoff und Aldehydfunktion unter Bildung von Dimeren im Pyrrol **38** auf Grund ihrer räumlichen Nähe.

Für die Verbindung **49** war es möglich, die Schutzgruppen abzuspalten und in 57% Ausbeute zur Verbindung **50** zu gelangen.



Auf diese Weise konnte die Reaktion (18) genutzt werden, um zu einer konstitutionsisomeren Verbindung des Phorbazol A zu gelangen.

4 Einleitende Betrachtungen zum Diazonamid A

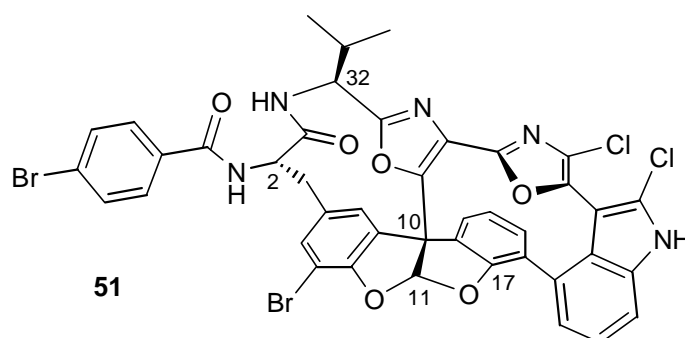
4.1 Vorkommen, Isolierung und Struktur

Durch ihre ungewöhnlichen, bioaktiven Stoffwechselprodukte sind Seescheiden (Ascidien, *Ascidacea*) eine reiche Quelle für hochwirksame antibiotische, cytotoxische und antiviral-wirkende Substanzen.³³ Diese Lebewesen gehören zu den Manteltieren (Tunikaten, *Tunicata*), die wie die Wirbeltiere einen Unterstamm der Chordaten (*Chordata*) bilden. Der Körper der Tunikaten ist von einem oft buntgefärbten Mantel (*Tunica*) umgeben, der aus einer zelluloseartigen Substanz besteht, dem Tunicin. Der Großteil der etwa 2000 bekannten Arten der Manteltiere sind Seescheiden. Diese marinen, wirbellosen Tiere leben festsitzend auf dem Meeresboden bis in eine Tiefe von 400 Metern. Ihre Größe variiert zwischen 1 mm und 30 cm. Sie besitzen die für alle Tunikaten charakteristischen Ein- und Ausströmöffnungen, durch die ein kontinuierlicher Wasserstrom fließt, aus dem über einen Kiemendarm Nahrungspartikel gefiltert werden. Neben der geschlechtlichen Fortpflanzung ist die Knospung und damit die Bildung von Kolonien bei Seescheiden weit verbreitet.

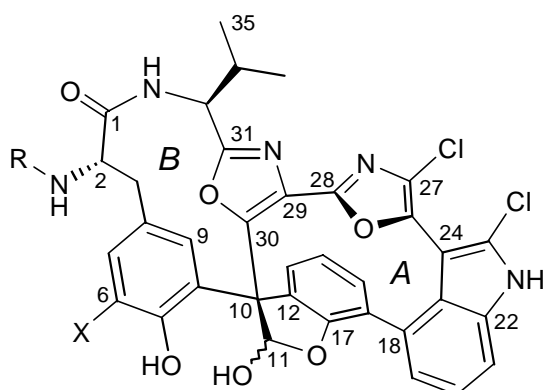
Während einige Arten von Seescheiden für den Menschen essbar sind (z.B. *Halocynthia papillosa*), produzieren andere wirksame Sekundärmetaboliten als chemischen Schutz vor Freßfeinden.³⁴ Diese Substanzen sind oft aus pharmakologischer Sicht von Interesse, da sie in geringer Konzentration antibiotisch, antiviral oder cytotoxisch wirken. Die Diazonamide zeigten bei entsprechenden *in vitro* Tests eine starke Aktivität gegenüber HTC-116 Darmkrebszelllinien und B-16 Hautkrebszelllinien. Diazonamid A konnte dabei mit IC₅₀-Werten unter 15 ng/ml als der aktivere der beiden Naturstoffe identifiziert werden.

Isoliert wurden die Diazonamide aus der koloniebildenden Seescheide *Diazona chinensis* (Ordnung *Phlebobranchia*). Sie wurde von der Decke kleiner Höhlen an der Nord-West-Küste der philippinischen Siquijor Insel gesammelt. Aus 256.2 g Trockenmaterial der Seescheide wurde ein methanolischer Extrakt gewonnen und über Gelfiltration (Sephadex) und Chromatographie (reverse-phase HPLC) gereinigt. Damit konnten *Fenical et al.* 54 mg Diazonamid A (0.021% des Trockengewichts) und 132 mg Diazonamid B (0.052%) gewinnen. Leider war es ihnen nicht möglich, mehr als die einmal abgeerntete Kolonie zu finden (siehe Anhang).

Durch eine Kombination von ^1H NMR, ^{13}C NMR und HRMS Experimenten gelang es den Autoren nach eigenen Angaben, mehrere der strukturellen Untereinheiten zu identifizieren. Auf Grund der großen Zahl an protonenfreien Kohlenstoff- und Heteroatomen war es ihnen jedoch nicht möglich die Fragmente zu einer vollständigen Struktur zu verknüpfen. Deshalb wurde Diazonamid B mit *p*-Brombenzoylchlorid in Pyridin zu **51** derivatisiert, von dem sich Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse gewinnen ließen.



Im Diazonamid B liegt am C^{11} anders als in **51** ein Halbacetal vor (entsprechend einem Proton bei δ 7.36, das mit D_2O ausgetauscht werden kann). Gemäß den Untersuchungen von *Fenical et al.* ist das O-Atom am C^{17} an diesem halbacetalischen Fünfring beteiligt. Es gelang nicht, die Stereochemie am C^{11} aufzuklären, obwohl die Autoren auf Grund von Berechnungen eine R-Konfiguration erwarten. Es war ihnen jedoch möglich, die Stereochemie an C^2 (S), C^{10} (R) und C^{32} (S) zu bestimmen. Die Konfiguration des Valin-Restes, der im Diazonamid A am $(\text{NH})\text{C}^2$ gebunden ist, wurde nicht ermittelt.



	X	R
Diazonamid A 1a	H	$-\text{COCH}(\text{NH}_2)^i\text{Pr}$
Diazonamid B 1b	Br	H

Das UV-Spektrum von Diazonamid A gibt kaum einen Hinweis, daß es sich um eine stark ungesättigte Verbindungen handelt, in der vier heteroaromatische Ringe konjugativ verknüpft vorliegen (Bisoxazol-Indol-Phenol-Fragment C^{12} - C^{31}). Grund dafür ist die verdrehte Geometrie des bicyclischen *AB*-Grundgerüsts, die eine nennenswerte Überlappung der sp^2 -Orbitale verhindert. Aus der Röntgenstrukturanalyse von **51** wurde der

Diederwinkel zwischen den beiden Oxazolen mit 29° bestimmt. Zwischen Chloroxazol und Chlorindol beträgt er 60° , und das Chlorindol ist um 74° gegenüber dem C¹²-C¹⁷ Phenol gekippt.

Trotz der ungewöhnlichen Struktur der Diazonamide kann man im Grundgerüst mindestens drei bekannte α -Aminosäuren erkennen, die vermutlich auch die biosynthetischen Vorstufen darstellen. Das C¹-C⁹-Fragment entspricht einem *ortho*-substituierten L-Tyrosin, das 2,4-disubstituierte Indol (C¹⁸-C²⁷) einem Tryptophan. Die C³¹-C³⁵-Struktur stimmt mit einem L-Valin-Fragment überein. Die C-Atome C²⁸-C³⁰ könnten Teil einer β -Hydroxy- α -aminosäure (z.B. Serin) sein mit der Aminogruppe an C²⁹ und der Carboxylgruppe an C²⁸. Der biosynthetische Ursprung der übrigen Kohlenstoffatome ist unklar.

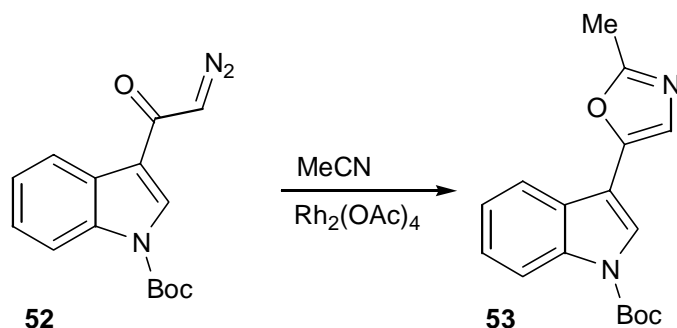
4.2 Literaturüberblick zum Diazonamid A

Obwohl die Struktur von Diazonamid A bereits 1991 publiziert wurde, ist bis heute noch keine Totalsynthese bekannt. Da sich aber mehrere Arbeitsgruppen dieses Problems angenommen haben, soll an dieser Stelle ein Überblick über die bisher beschriebenen Arbeiten gegeben werden. Die Mehrzahl der folgenden Ergebnisse wurde erst in den letzten beiden Jahren veröffentlicht.

Die vorliegende Arbeit soll als unabhängig verstanden werden und baut nicht auf den bereits bekannten Untersuchungen zum Diazonamid auf.

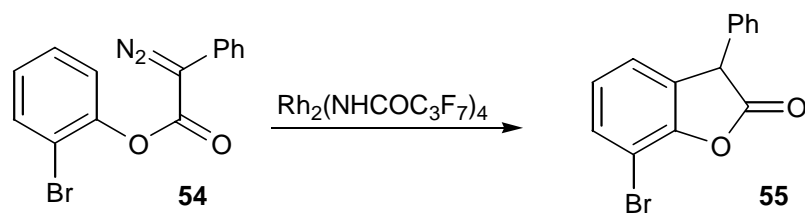
Williams et al.,³⁵ *Schreiber et al.*³⁶ und *Vedejs et al.*³⁷ haben ihre Untersuchungen bisher leider nicht in Zeitschriften publiziert.

Von *Moody et al.* sind bisher zwei Untersuchungen veröffentlicht worden. In ihrer ersten Arbeit³⁸ beschreiben die Autoren die Anwendung von Acylcarbenen. Für die Synthese des Oxazols **53** wird dazu die Diazoverbindung **52** mit Rhodiumacetat³⁹ zur Reaktion gebracht. Dabei wird das Lösemittel Acetonitril in den Heteroaromaten eingebaut (40% Ausbeute).



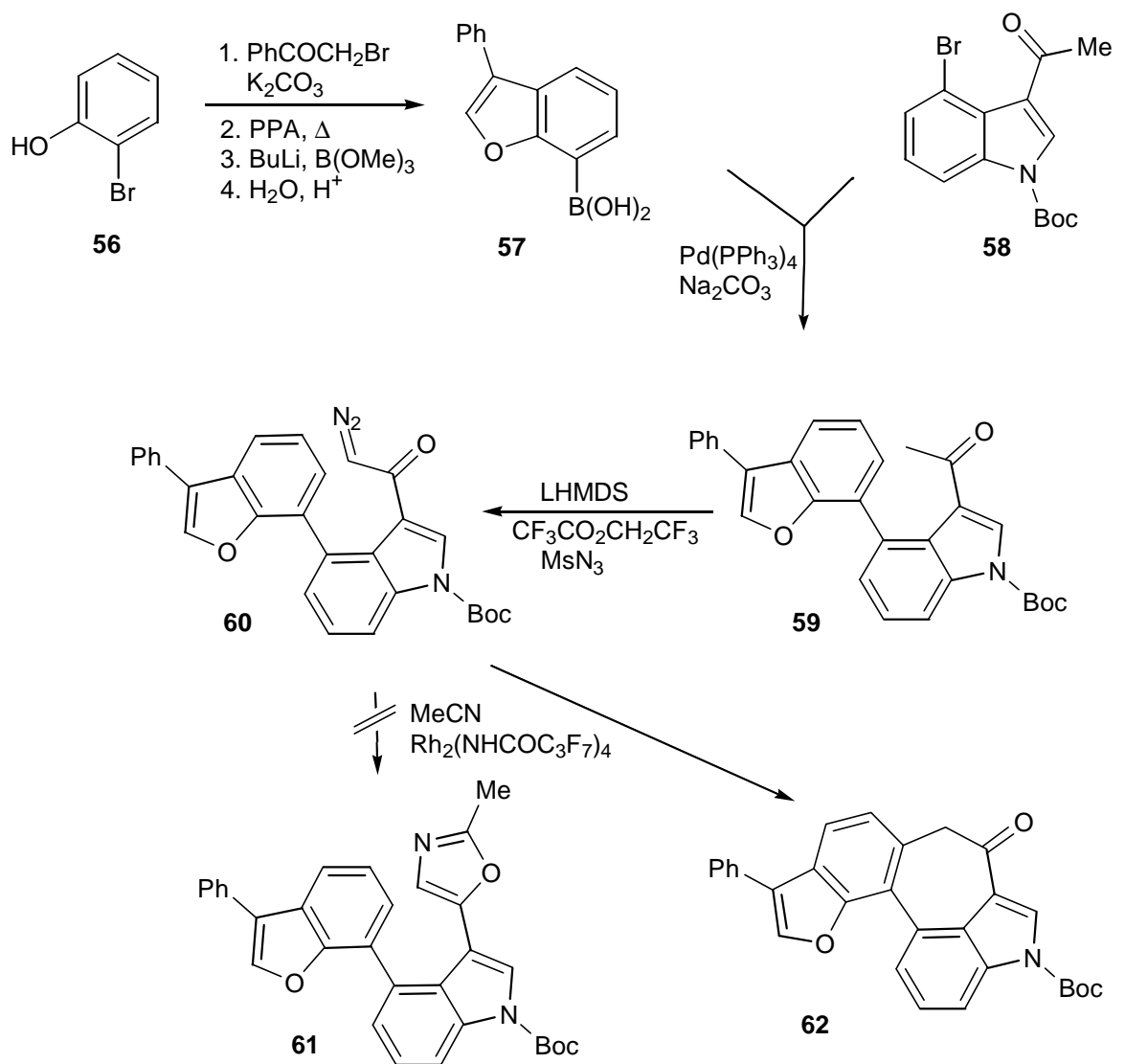
(31)

Auch ein Coumaranon-Ring **55** entsprechend den C¹⁰-C¹⁷-Atomen des Diazonamids konnte mit einem Rhodiumkatalysator in 20% Ausbeute aus dem Diazoester **54** hergestellt werden.



(32)

In ihrer Arbeit von 1997 beschreiben *Moody et al.*⁴⁰ die Synthese der Modellverbindung **59**. Dazu wurde aus *o*-Bromphenol **56** das substituierte Benzofuran **57** gewonnen und durch eine Suzuki-Reaktion mit dem Indol **58** verknüpft.



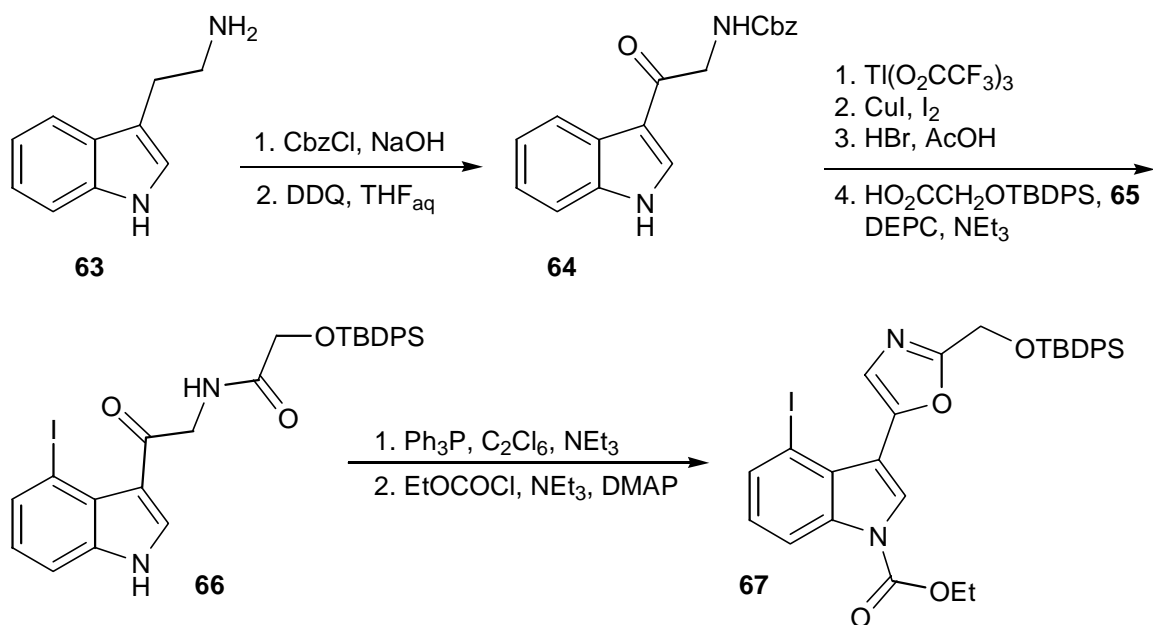
(33)

Durch eine Diazotransfer-Reaktion⁴¹ wurde **59** in das Diazoketon **60** überführt. Es war jedoch nicht möglich, daraus das Oxazol **61** zu synthetisieren. Anders als in Reaktion (31) kam es nicht zu einer Umsetzung mit dem vorhandenen Acetonitril, sondern zu einer Insertion in eine aromatische C,H-Bindung unter Ausbildung des siebengliedrigen Rings **62**.

Man sieht, daß es den Autoren modellhaft gelungen ist, die Diarylbindung zwischen C¹⁷ und C¹⁸ des Diazonamids zu knüpfen. Es war ihnen aber nicht möglich, die von ihnen entwickelte Methode zum Aufbau eines Oxazolyndols auf einen komplexeren Baustein zu übertragen.

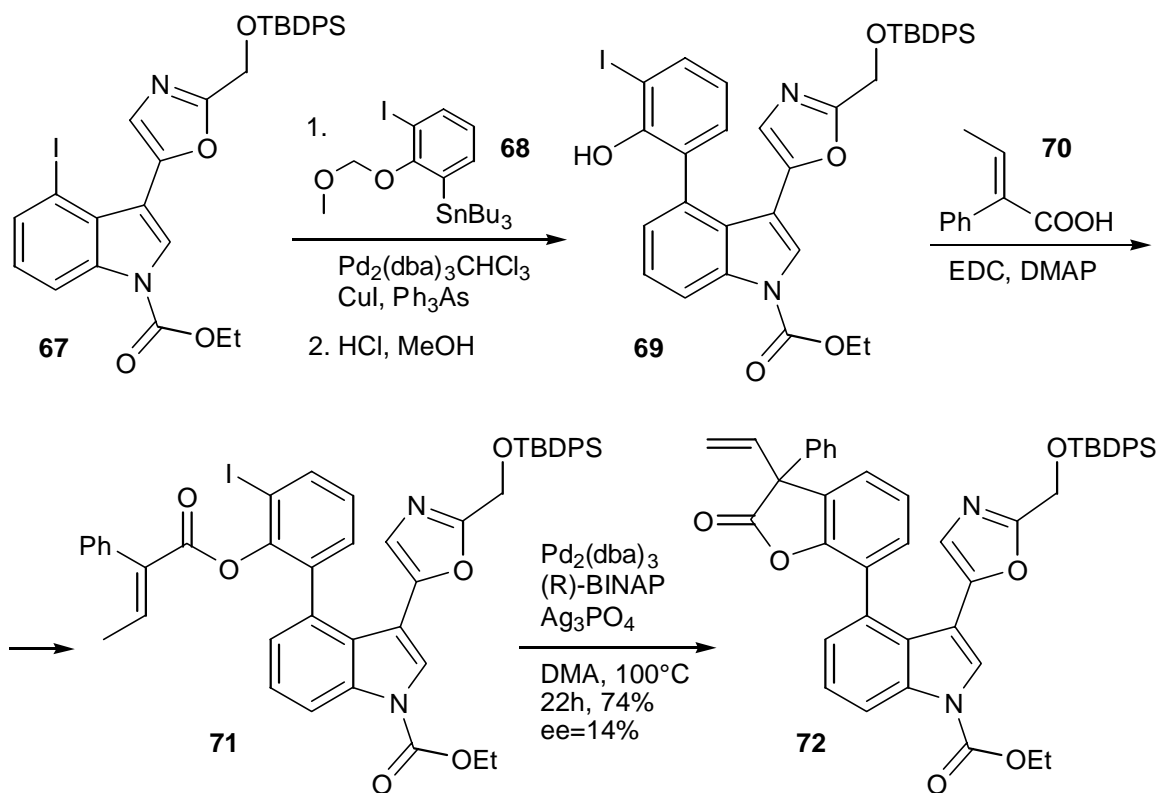
Ein vielversprechendes Konzept von Modellreaktionen wurde 1998 von *Wipf et al.*⁴² publiziert. In einer zwölfstufigen Sequenz gelang ihnen der Aufbau des Benzofuranon-Indol-Oxazol-Fragmentes **72** mit einer Ausbeute von 8%.

Dazu wurde Tryptamin **63**, dessen primäre Aminogruppe als Benzylcarbamat geschützt wurde, mit DDQ zum Keto-Indol **64** in wässrigem THF oxidiert.⁴³ Die 4-Position des Indols **64** konnte regioselektiv thalliert werden, und die entstandene Organothalliumverbindung ließ sich durch Umsetzung mit CuI und Iod in DMF in 65%-iger Ausbeute in das entsprechende 4-Iodindol überführen.⁴⁴ Nach Abspaltung der Cbz-Schutzgruppe in saurem Milieu wurde das anfallende Ammoniumsalz mit der geschützten Glykolsäure **65** durch Kupplung mit DEPC (Diethylphosphorylcyanid)⁴⁵ zum Acylaminoketon **66** umgesetzt. Durch Cyclodehydratisierung konnte man den Oxazolring aufbauen. Nachdem der Indolstickstoff als Ethylcarbamat geschützt wurde, gelangte man zur Verbindung **67**.



(34)

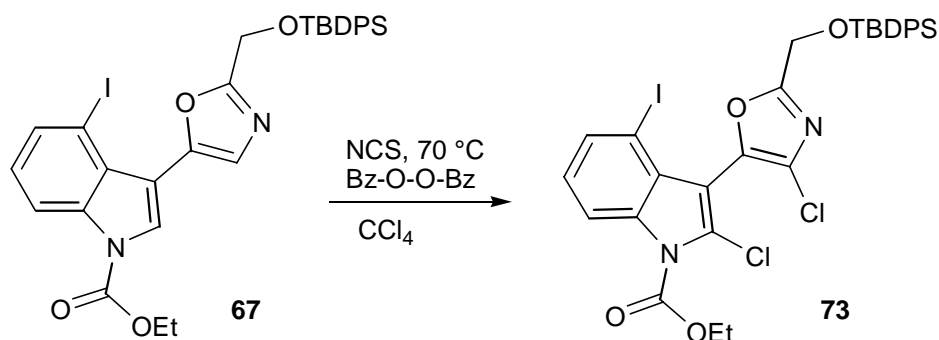
Das Iodindol **67** wurde von *Wipf et al.* durch eine Stille-Kupplung mit dem MOM-geschützten Phenol **68** verknüpft.⁴⁶ Trotz „beträchtlicher Anstrengungen“ zur Optimierung dieser Reaktion und des Einsatzes von Triphenylarsin als Ligand und CuI als Cokatalysators erreicht man nach Abspaltung der MOM-Schutzgruppe nur eine Ausbeute von 28% an **69**. In den letzten beiden Schritten wird die phenolische Hydroxygruppe mit der Acrylsäure **70** zu **71** verestert und der fünfgliedrige Ring durch eine intramolekulare Heckreaktion⁴⁷ geschlossen. Dazu wird **71** für 22 h in Dimethylacetamid (DMA) zusammen mit dem Katalysator auf 100 °C erhitzt. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen wurde ein Enantionmerenüberschuß von 14% bei einer Ausbeute von 74% an **72** erzielt.



(35)

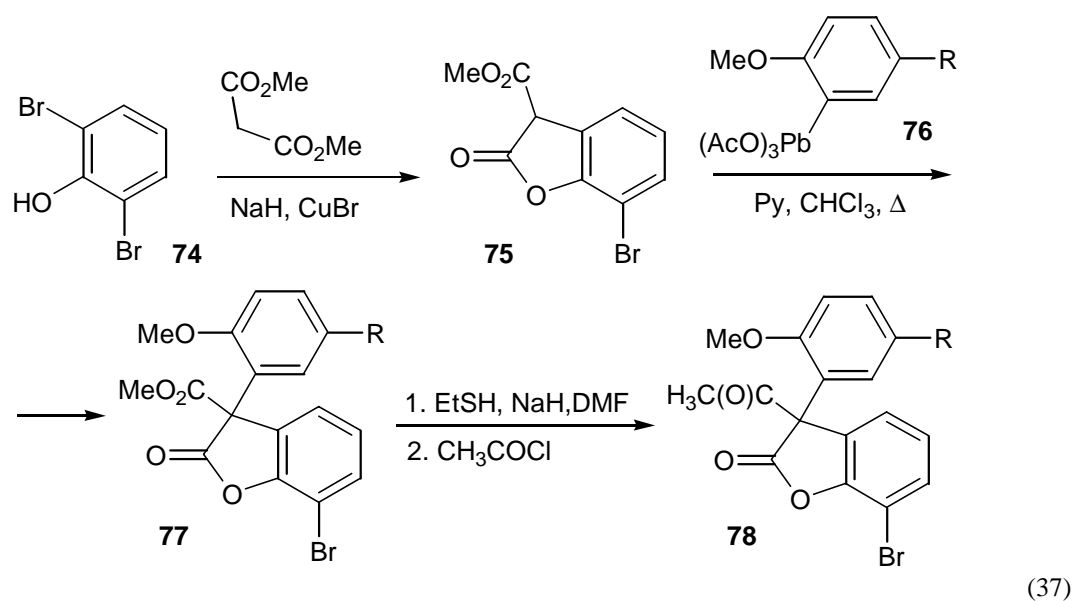
Die Autoren konnten also zeigen, daß sich das von ihnen synthetisierte Oxazolyndiol **67** für eine Stillekupplung zum Diaryl **69** eignet und sich im weiteren Syntheseverlauf auch das quartäre Kohlenstoffatom C^{10} aufbauen läßt. Als Schwachpunkt der Modellsynthese ist sicherlich die geringe Ausbeute der Stillekupplung (28%) zu nennen, ebenso wie der mit 14% nur geringe Enantiomerenüberschuß der Heckreaktion zu **72**. Außerdem wäre es von Interesse zu wissen, inwieweit diese Heckreaktion geeignet ist, wenn sich anstelle des Phenylrings der erforderliche, substituententragende Arylrest befindet.

Wipf et al. erwähnen außerdem, daß es möglich ist, die beiden Chloratome des Diazonamids A in die Vorstufe **67** einzuführen. Die Chlorierung zu **73** gelang ihnen mit NBS und Benzoylperoxid in Tetrachlorkohlenstoff mit einer Ausbeute von 59%.

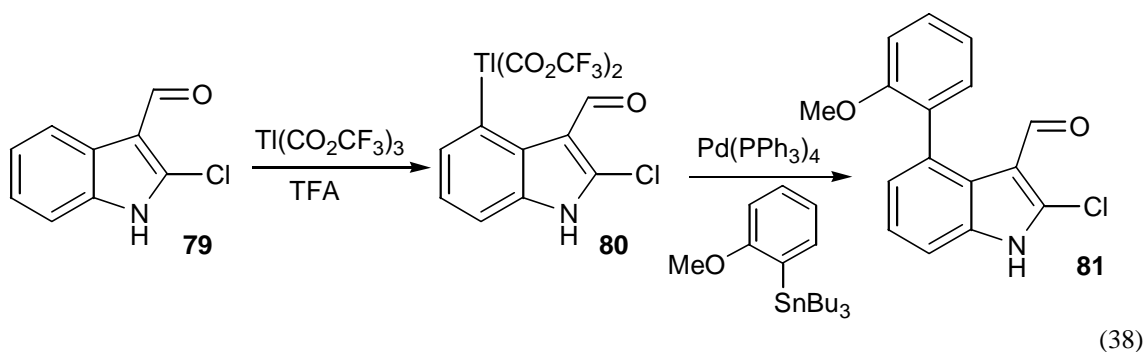


(36)

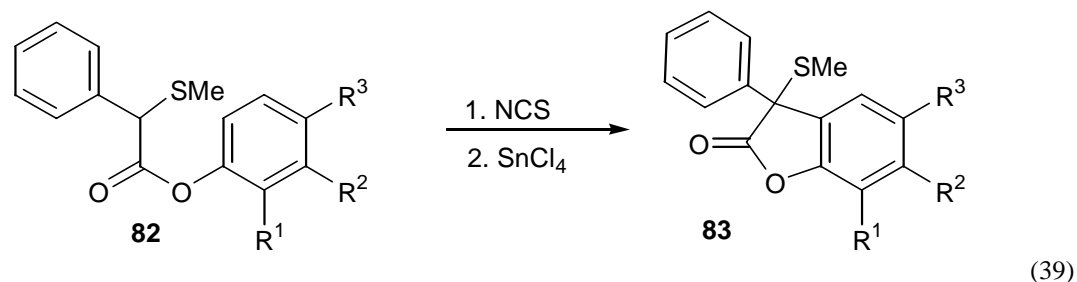
*Konopelski et al.*⁴⁸ haben ebenfalls Untersuchungen zu Strukturelementen des Diazonamids A veröffentlicht. Sie beschreiben die Synthese des Benzofuranons **75** nach bekannter Methode (88% Ausbeute).⁴⁹ Anschließend konnte eine Bindung zu einem Arylrest aufgebaut werden, indem man **75** mit der Organobleiverbindung **76** nach *Pinhey et al.*⁵⁰ zur Reaktion brachte. Es war sowohl möglich, einen unsubstituierten Arylrest (R = H, 86% Ausbeute) einzuführen, als auch einen Arylrest mit Aminosäurefunktionalität (R = CH₂-CHNHBoc-CO₂Me, 85% Ausbeute). Im darauffolgenden Schritt wurde eine Esterfunktion in **77** abgespalten und durch Zugabe von Acetylchlorid das quartäre Zentrum aufgebaut (nur R = H, 79% Ausbeute). Die Autoren erwähnen nicht, weshalb nicht die Esterfunktion in **77** als Anknüpfungspunkt verwendet wird.



Für die Bildung der C¹⁶-C¹⁸ Diarylbindung verwendeten *Konopelski et al.* die Organotelluriumverbindung **80**, die durch Umsetzung des Indolaldehyds **79** mit Ti(CO₂CF₃)₃ in Tri-fluoressigsäure (TFA) erhalten wurde. **80** konnte dann durch Stillekupplung in die Diarylverbindung **81** überführt werden. Leider beträgt die Ausbeute für diese Umsetzung nicht mehr als 21%.

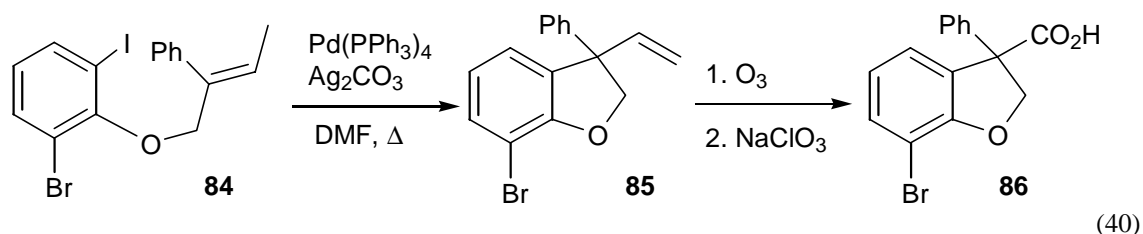


Auch *Magnus et al.*⁵¹ publizierten eine Synthese von Benzofuranonen. Damit ließen sich Diarylester des Typs **82** über eine „intramolekulare Pummerer Reaktion“ aufbauen (39). Leider fehlen genauere Angaben, wie der Methylmerkptorest in **82** in das entsprechende Oxazol transformiert werden soll. Die Autoren erwähnen, daß sie Umsetzungen über radikalische oder kationische Intermediate anstreben.

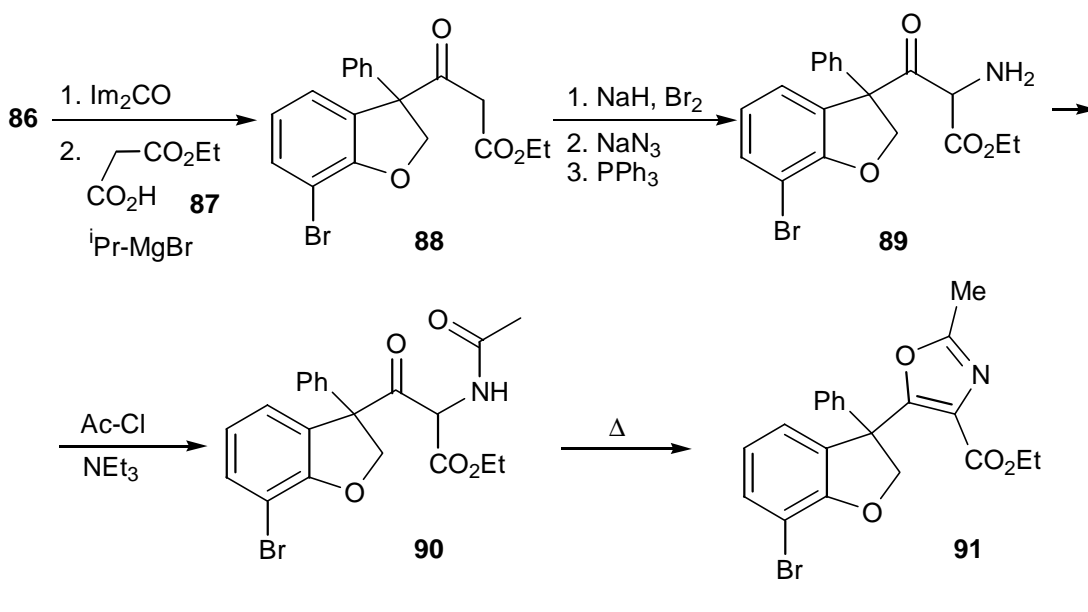


R ¹	R ²	R ³	Ausbeute	R ¹	R ²	R ³	Ausbeute
H	H	OMe	69%		H	H	74%
H	H	Me	65%				
Me	H	Me	67%	H		H	80%
H	H	H	66%				
H	OMe	H	70%				

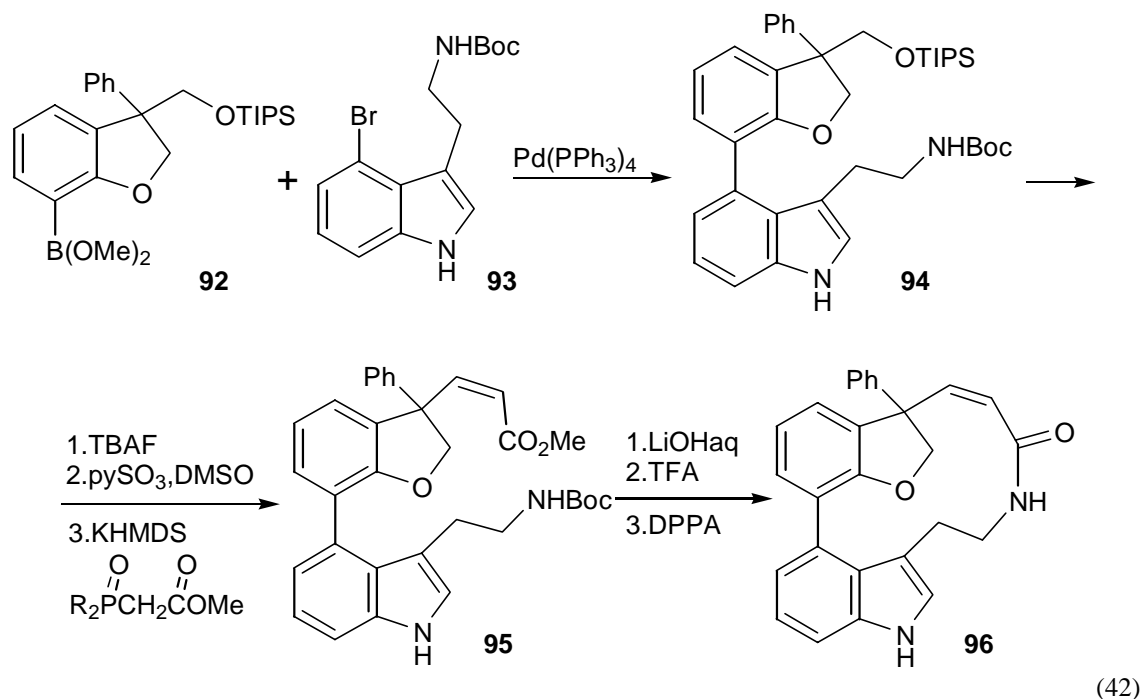
Verschiedene Modellverbindungen wurden auch von *Pattenden et al.*⁵² beschrieben. Ähnlich wie bei *Wipf et al.*⁴¹ wurde eine intramolekulare Heck-Reaktion benutzt, um ein quartäres C-Atom aufzubauen (95% Ausbeute). Das erhaltene Alken **85** wurde durch Ozonolyse und anschließender Oxidation in die Carbonsäure **86** umgewandelt. Diese konnte nach Amidbildung mit (*S*)-2-Methylbenzylamin durch fraktionierte Kristallisation in die reinen Enantiomere gespalten werden.



Die racemische Carbonsäure **86** konnte durch Reaktion mit Malonsäuremonoethylester **87** in den β -Ketoester **88** umgewandelt werden (60% Ausbeute). Über eine dreistufige Reaktionssequenz wurde dieser in das Amin **89** überführt (98% Ausbeute). Mit Acetylchlorid konnte daraus in 44% Ausbeute das Amid **90** und dann durch Erhitzen das Oxazol **91** erhalten werden.⁵³

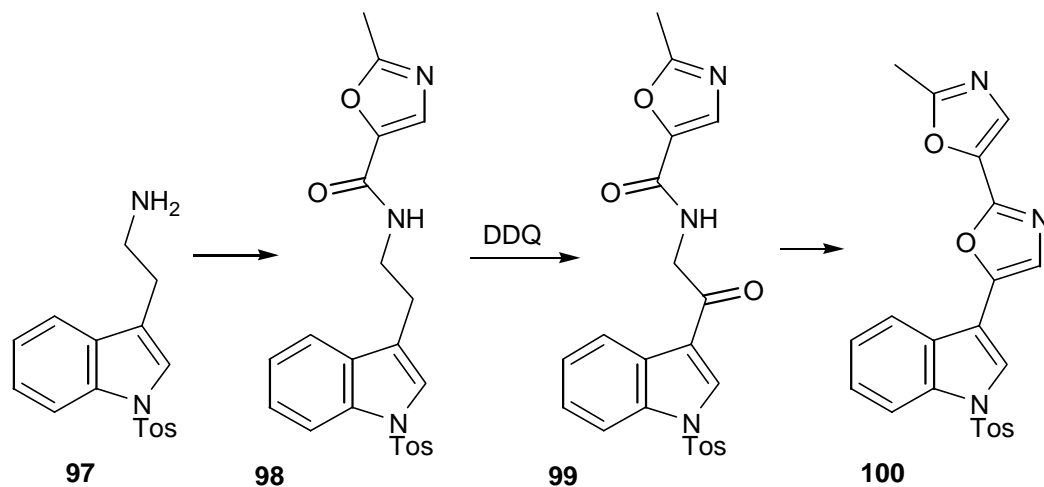


Den Autoren war es auch möglich, eine Biarylkupplung der Verbindungen **92** und **93** durchzuführen. Sie erhielten unter Katalyse mit $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ die Modellverbindung **94** in 58% Ausbeute. Nach Entschützen und Oxidation der primären Hydroxygruppe konnte die Seitenkette in **94** zum Ester **95** verlängert werden (Ausbeute 51%). Dieser ließ sich wiederum in 3 Stufen in 49% Ausbeute in das Lactam **96** verwandeln.



In einer alternativen Herangehensweise wurde von *Pattenden et al.* der Aufbau eines Indol-bisoxazols untersucht. Dabei gelang es, das geschützte Tryptamin **97** zum Amid **98** umzusetzen. Daraus ließ sich in einer 4-Elektronen-Oxidation das Keton **99** gewinnen, das sich in einer „konventionellen Hantzsch-Oxazol-Synthese“ zum gewünschten hetero-

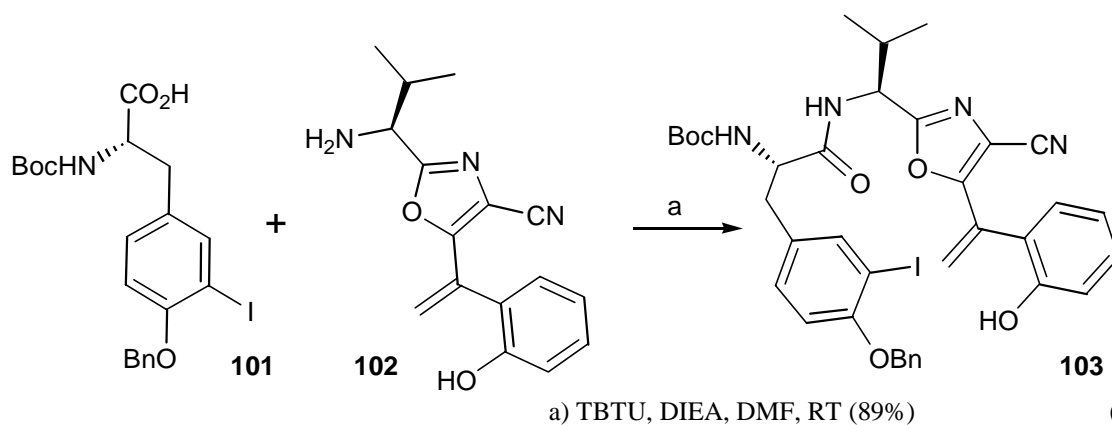
aromatischen Ringsystem **100** umsetzen ließ. Leider wurden für diese Reaktionssequenz weder Reagenzien noch Ausbeuten angegeben.



(43)

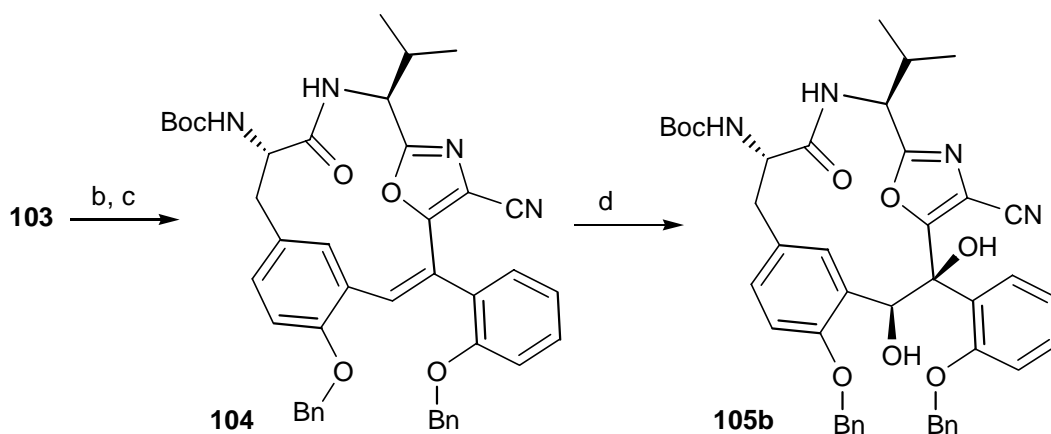
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß *Pattenden et al.* zahlreichen Einzelreaktionen zeigen, die geeignet sind, die strukturellen Elemente des Diazonamids aufzubauen, wie z.B. das quartäre C-Atom in **85**, die Diarylbindung in **94** und die Bildung der Oxazolringe in **91** und **100**. Teilweise waren diese Reaktionstypen auch von anderen Autoren für die Synthese von Modellverbindungen des Diazonamids aufgegriffen worden. Es bleibt auch abzuwarten, wie es gelingt die Einzelreaktionen in ein Totalsynthesekonzept einzubinden.

Im Frühjahr 2000 veröffentlichten auch *Harran et al.*⁵⁴ ihren Ansatz zur Totalsynthese von Diazonamid A. Zum Aufbau des 12-gliedrigen *B*-Rings im Diazonamid wurde das 13-gliedrige Lactam **105b** synthetisiert. Dazu wurde zunächst das Amid **103** aus dem Amin **102** und dem geschützten Iodtyrosin **101** gebildet.



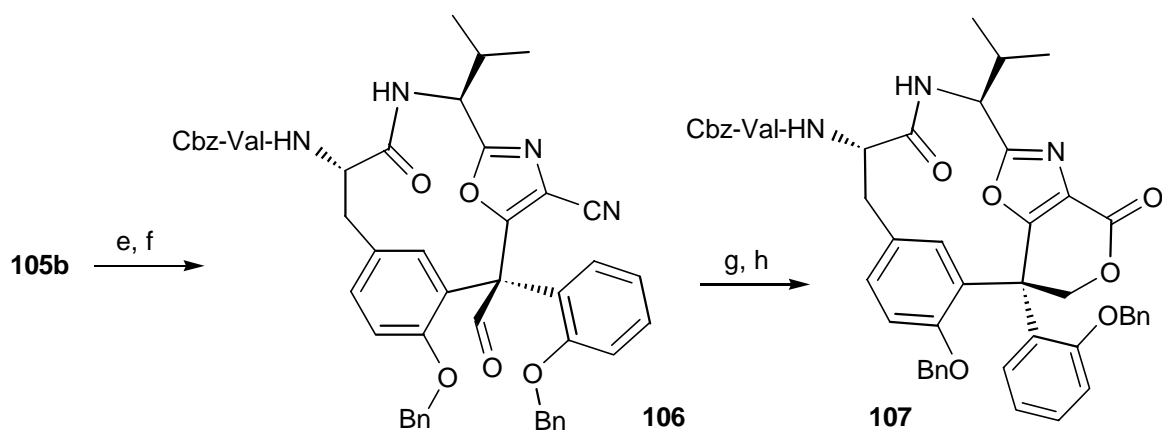
(44)

Die Cyclisierung von **103** gelang unter Heck-Bedingungen. Allerdings war es notwendig, auf den 2-(Di-*tert*-butylphosphanyl)biphenyl Liganden⁵⁵ zurückzugreifen, um einen stabilen Pd⁰-Katalysator zu erhalten (69% Ausbeute). Nach Schützen der phenolischen Hydroxygruppe wurde das erwünschte Produkt **104** erhalten. Anschließend wurde die trisubstituierte Doppelbindung mit einer stöchiometrischen Menge Osmiumtetroxid dihydroxyliert. Dabei wurde das Diol **105** in 57-60% Ausbeute erhalten, allerdings in einem 5 : 1 –Verhältnis zu Gunsten des unerwünschten Stereoisomers **105a**. Die Verbindung **105b**, deren *cis*-Diol-Struktur die entgegengesetzte Konfiguration zu **105a** aufweist, konnte allerdings abgetrennt und für weitere Transformationen eingesetzt werden. Versuche zur Verwendung von lenkenden Dihydroxylierungs- oder Epoxydierungsreagenzien waren laut den Autoren nicht erfolgreich.



b) Pd₂(dba)₃, Ligand, Ag₃PO₄, THF, 90 °C (69%); c) DEAD, PPh₃, BnOH, THF (97%); d) 1. OsO₄, DMAP, ^tBuOH, H₂O, RT; 2. H₂S, THF, -50 °C (10% an **105b**) (45)

Der Schlüsselschritt der Reaktionssequenz ist eine sauer katalysierte Pinakol-Umlagerung (46), bei der das quartäre C-Atom stereospezifisch aus **105b** aufgebaut werden konnte. Dabei wurde unter gleichzeitiger Abspaltung der N-Boc-Schutzgruppe ein Aldehyd gebildet, dessen Aminogruppe in einer Eintopf-Reaktion mit Cbz-geschütztem Valin zur Reaktion gebracht wurde. Den erwünschten Aldehyd **106** konnte man in 25% Ausbeute isolieren.



e) *p*TosOH, Toluol, 95 °C; f) *N*-Cbz-L-Val-OH, TBTU, DIEA, DMF (25%); g) NaBH₄, MeOH, THF, -10 °C (82%); h) CSA, PhH, 45 °C, 24 h (57%) (46)

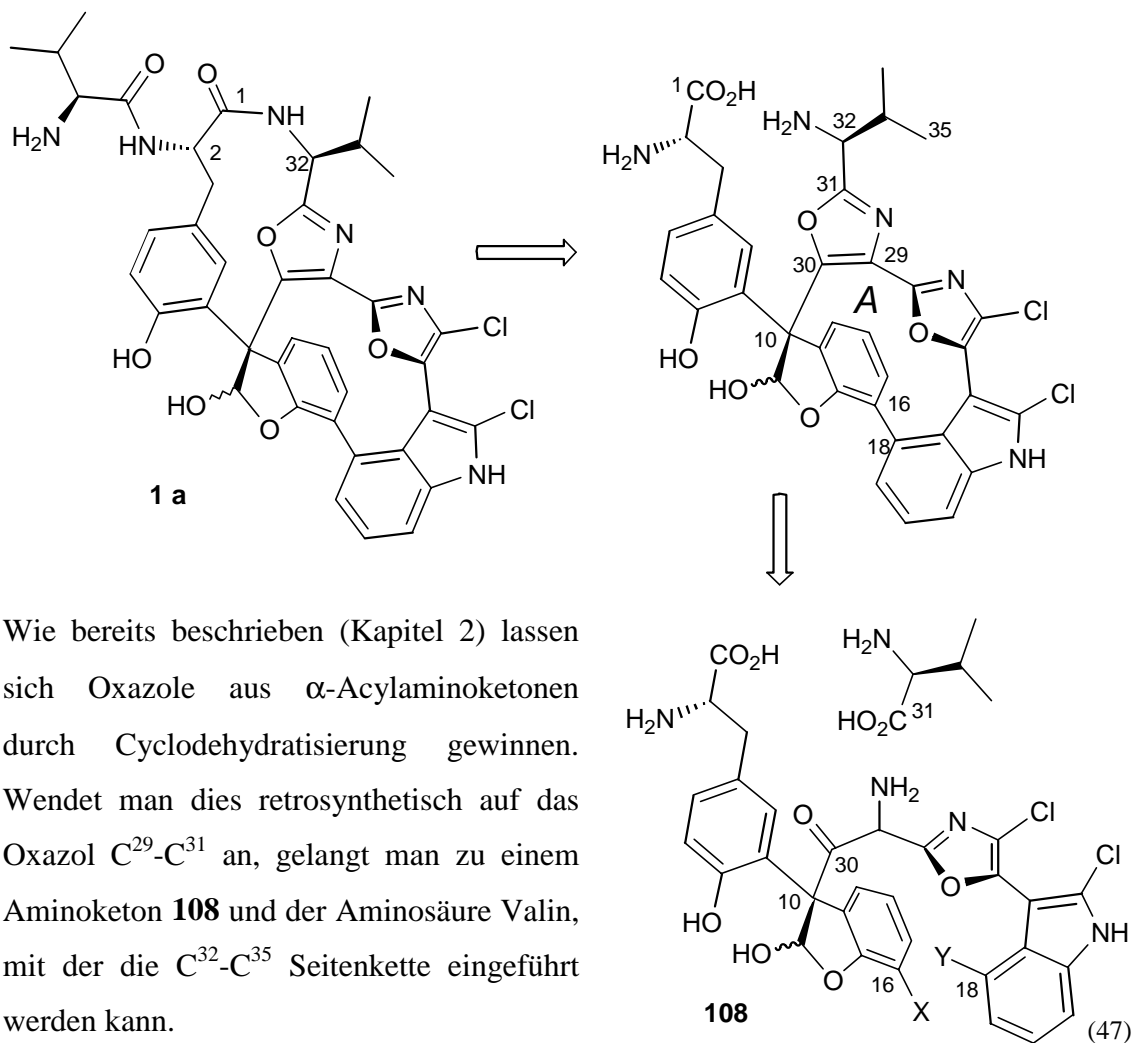
Nach Reduktion des Carbaldehyds mit NaBH₄ war es möglich, die Nitrilgruppe unter milden Bedingungen zum Ester **107** zu verseifen, ohne daß es zu einer Spaltung der Amidbindung kommt. Dabei war es wichtig, daß sich das Nukleophil in Form des Alkohols in räumlicher Nähe befand und einen 5-Ring bilden konnte.

Die von *Harran et al.* vorgestellten Reaktionen sind die sicherlich am weitesten fortgeschrittenen auf dem Weg einer Totalsynthese des Diazonamids A. Es bleibt abzuwarten, wie die verbleibenden Probleme (z.B. die Diarylkupplung) gelöst werden können. Außerdem ist es bedauerenswert, daß die drei Syntheseschritte von **104** zum Aldehyd **106** lediglich 2.5% Ausbeute liefern.

4.3 Retrosynthese

Auf Grund seiner Komplexität bietet das Diazonamid A **1a** zahlreiche Ansatzpunkte für retrosynthetische Schnitte. In der folgenden Diskussion sollen mögliche Vereinfachungen des Moleküls dargestellt werden. Die Reihenfolge der Vereinfachungen ist später den synthetischen Gegebenheiten anzupassen. Funktionelle Gruppen werden als Grundkörper und nicht in geschützter Form wiedergegeben. Die Retrosynthese diene auch dazu, die Schlüsselschritte der Totalsynthese zu charakterisieren und geeignete Modellsysteme zu finden.

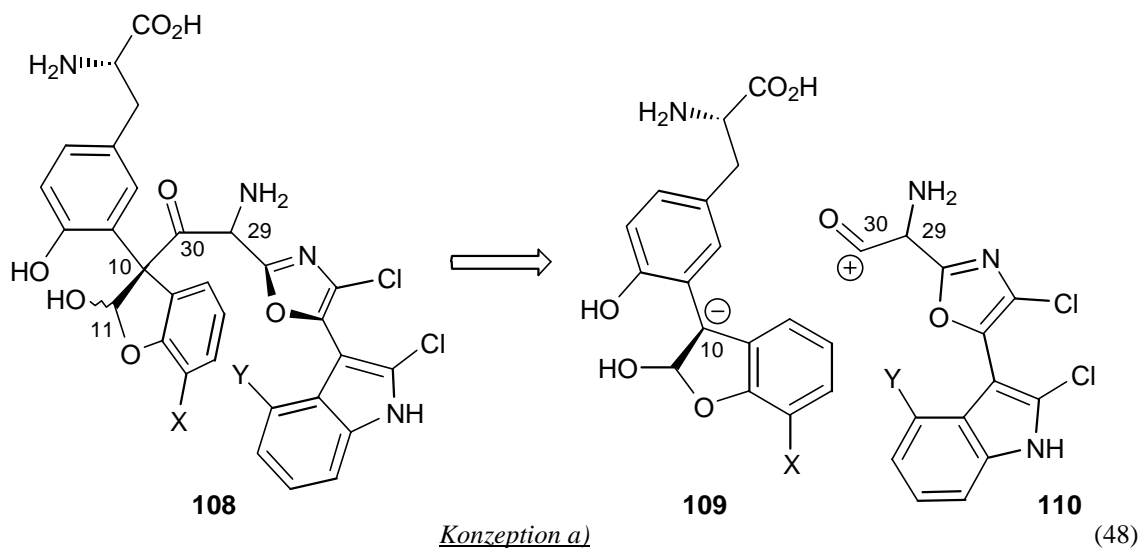
Eine erste retrosynthetische Vereinfachung der Struktur von **1a** bietet die Spaltung der Amidbindungen zwischen C¹ und (NH)C³² sowie zwischen (NH)C² und dem Valinyl-Rest. Für die entsprechenden Reaktionen ist ein großes Repertoire aus der Literatur zur Peptidchemie bekannt.



Die C¹⁶-C¹⁸ Bindungsbildung sollte durch eine Aryl-Aryl Kupplung möglich sein. Denkbar ist hierfür einerseits eine Palladium-katalysierte Reaktion zwischen einem Arylhalogenid (X = Hal) und dem Indol-Ring (Y = H), die auf Grund der geometrischen Anordnung zur erwünschten Bindungsknüpfung führen sollte.⁵⁶ Andererseits sollte es auch möglich sein, den Makrocyclus A durch eine Suzuki-Kupplung (X = B(OH)₂, Y = Hal) zu schließen. Diese Reaktion würde auch ermöglichen, die Diarylbindung in einem früheren Schritt der Totalsynthese zu knüpfen und den Makrocyclus A zu einem späteren Zeitpunkt zu bilden. Die Möglichkeiten der Kupplungsreaktionen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht näher untersucht.

Für die nächste Vereinfachung sollte die Struktur **108** in zwei etwa gleichgroße Teilstücke gebrochen werden. Dafür sind zwei Stellen denkbar, die zu zwei unterschiedlichen Konzepten führen, nämlich die Spaltung der C³⁰-C¹⁰ Bindung (*Konzeption a*) und die Spaltung der C³⁰-C²⁹ Bindung (*Konzeption b*).

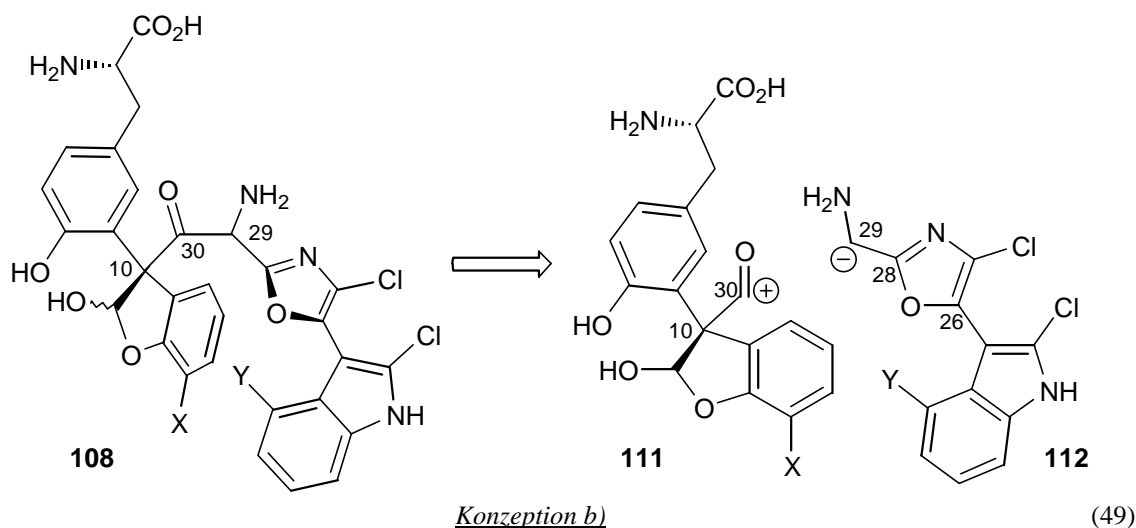
Zur *Konzeption a*): Betrachtet man die Bindungen C¹¹-C¹⁰-C³⁰, so kann man eine 1,3-Dion-Struktur erkennen, wobei das Carbonyl am C¹¹ als Halbacetal vorliegt. Bei der Spaltung der C¹⁰-C³⁰ Bindung gelangt man zu einem nukleophilen Synthone **109**, das am Reaktionszentrum C¹⁰ zusätzlich zwei Arylreste trägt. Das Elektrophil **110** entspricht einem heterocyclischen Aminoacylderivat. Die Konfiguration der Aminogruppe an C²⁹ spielt dabei keine Rolle, da das Stereozentrum bei der Oxazolsynthese aufgehoben wird. Beim Verknüpfen der beiden Fragmente würde zugleich das quartäre Zentrum aufgebaut werden, der aus Sicht der Synthese sicherlich herausforderndsten Position im Diazonamid A **1a**. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur *Konzeption a*) werden in Kapitel 6 erläutert.



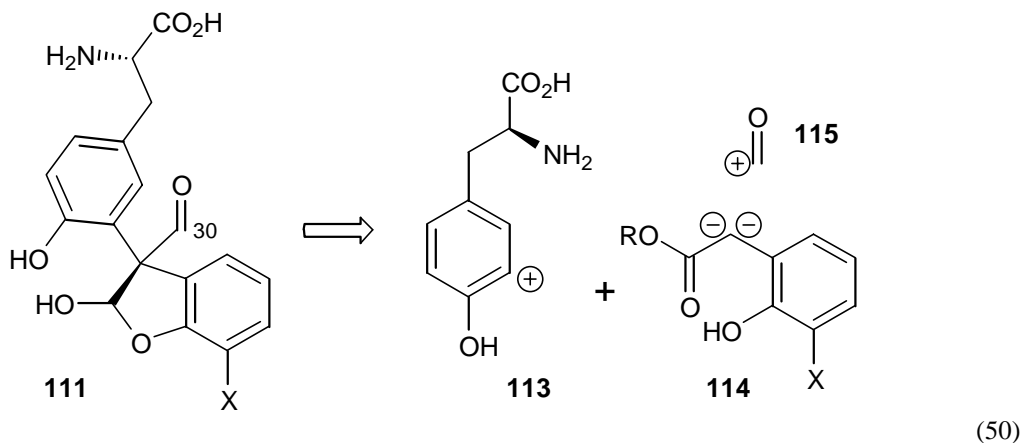
Zur *Konzeption b*):

Bei einem Bruch der C³⁰-C²⁹ Bindung gelangt man ebenfalls zu zwei etwa gleich großen Bruchstücken, entsprechend den Forderungen einer konvergenten Synthesestrategie. Bei der linken Molekülhälfte **111**, die diesmal als Elektrophil reagieren würde, wäre am quartären Kohlenstoff C¹⁰ eine Aldehydfunktion gebunden. Das Teilstück **112** trägt am Reaktionszentrum eine Aminogruppe. Entsprechend einer Umpolungsstrategie⁵⁷ würde sich die Transformation in eine Nitrogruppe anbieten, um die C,H-Acidität an C²⁹ zu erhöhen. Das nukleophile Zentrum wäre auch durch den Oxazolring C²⁸-C²⁶ stabilisiert.

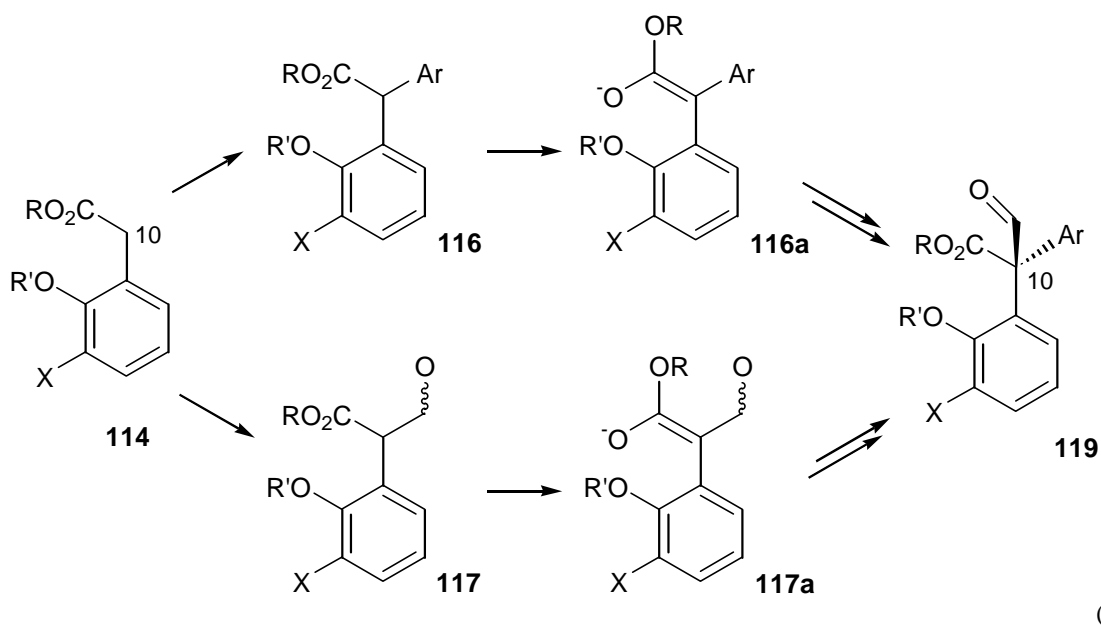
Falls diese Nitroaldolreaktion nicht das erwünschte Produkt liefert, kann auch eine pinacolartige Reaktion in Erwägung gezogen werden.⁵⁸ Dabei würde der C³⁰-Aldehyd mit einem Imin an C²⁹ unter reduktiven Bedingungen gekuppelt werden.



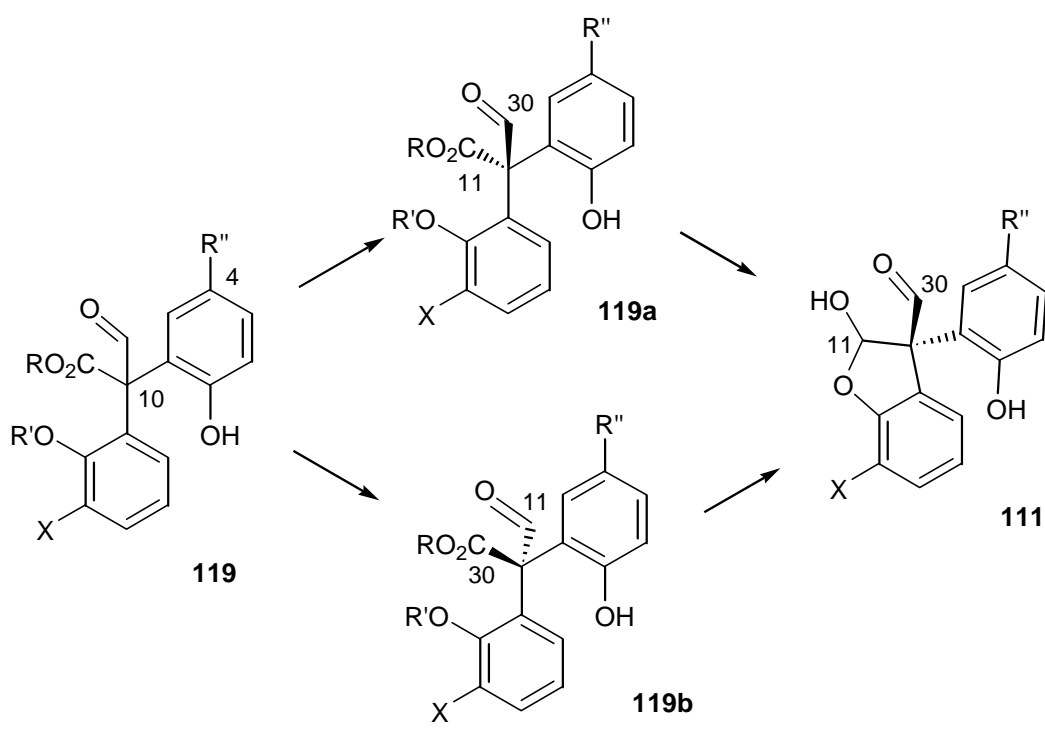
Vorteil der *Konzeption b)* ist es, daß im Elektrophil **111** das quartäre Zentrum bereits vorhanden ist und nicht erst im Kupplungsschritt aufgebaut werden muß. Um zu einem solchen Baustein zu gelangen, könnte man ein Phenylesterderivat **114** mit einem Arylierungsreagenz umsetzen, sowie einen C1-Baustein **115** ins Molekül einführen.



Man erkennt, daß es günstig wäre, das Esterenolat von **114** mit geeigneten elektrophilen Reagenzien **113** und **115** umzusetzen. Hierfür sind zwei Sequenzen möglich, je nachdem ob der Arylrest im ersten oder zweiten Schritt eingeführt wird. Im jeweils ersten Schritt würde man mit den Verbindungen **116** bzw. **117** ein Asymmetriezentrum am C¹⁰-Atom generieren. Es ist aber nicht notwendig, diese Konfiguration zu kontrollieren, da bei der zweiten Enolatbildung das Stereozentrum wieder aufgehoben wird. Um das quartäre Zentrum selektiv aufzubauen, wäre es also wünschenswert, wenn der zweite elektrophile Angriff an das Esterenolat **116a** bzw. **117a** gesteuert erfolgen würde.

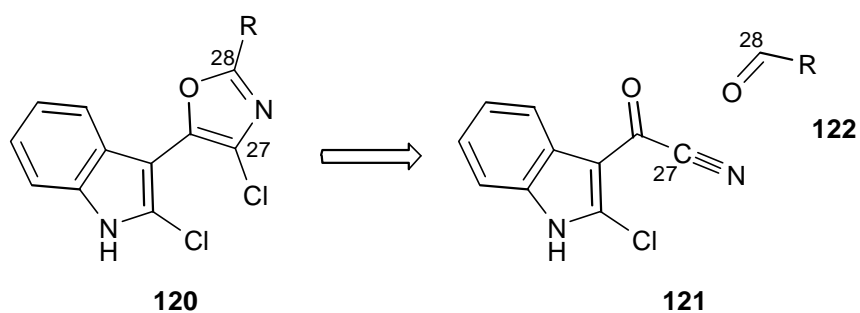


Für den Fall, daß sich die stereoselektive Substitution in der benzyliischen Position von **115** bzw. **116** als problematisch erweist, besteht auch die Möglichkeit, beide Stereoisomere zu nutzen. Dazu müßte das Gemisch der beiden Stereoisomeren von **119** in die beiden Diastereomere **119a** und **119b** aufgetrennt werden (Voraussetzung: R'' an C⁴ enthält ein Asymmetriezentrum). Das Lactal-Kohlenstoffatom C¹¹ in Produkt **111** ließe sich dann entweder aus dem Ester in **119a** über Reduktion oder aus dem Aldehyd in **119b** bilden.



Die experimentellen Befunde zur *Konzeption b*) werden in den Kapiteln 7-9 beschrieben.

Bei beiden *Konzeptionen* taucht das 4-Chloroxazol-Indolfragment **120** auf. Dieses lässt sich retrosynthetisch weiter vereinfachen, indem das Oxazol gespalten wird. Als Fragmente erhält man den Aldehyd **122** und das Acylcyanid **121**.



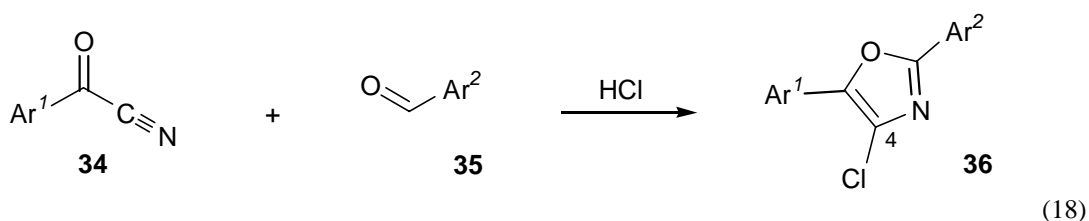
(53)

Damit der Rest R gemäß *Konzeption a)* zwei C-Atome trägt, müsste es sich bei **122** um einen C3-Aldehyd handeln. Entsprechend müsste gemäß *Konzeption b)* ein C2-Aldehyd eingesetzt werden. Die Ergebnisse zum Aufbau der 4-Chloroxazole sind in Kapitel 5 erläutert.

5 Synthese von substituierten 4-Chloroxazolen

5.1 Literaturbekannte Ringschlußsynthesen

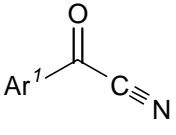
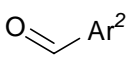
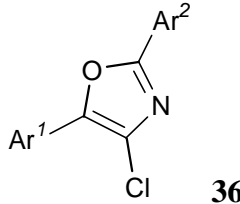
Wie bereits in Kapitel 3 erwähnt, sind zur Synthese von 4-Chloroxazolen **36** nur wenige Verfahren bekannt. Da dieser Heterocyclus im Diazonamid A enthalten ist, wurde eine Methodik für die Darstellung von Bausteinen entwickelt, die für die Totalsynthese geeignet sind. Wie bei den Untersuchungen zum Phorbazol A wurde auf das Verfahren von *Davis et al.*⁵⁹ zurückgegriffen. Dabei werden Acylcyanide **34** in Gegenwart von Chlorwasserstoff mit Aldehyden **35** umgesetzt.



Die Methode, die bisher nur wenig Anwendung fand, ähnelt in ihrem Reaktionsprinzip der Oxazolsynthese nach *Fischer*.⁶⁰ Bei letzterer erhält man Oxazole, die am C⁴-Atom unsubstituiert sind, indem man ein Cyanhydrin mit einem Aldehyd und Chlorwasserstoff reagieren läßt. Dadurch daß beim Verfahren nach *Davis* Acylcyanide anstelle von Cyanhydrinen eingesetzt werden, trägt das entstehende C⁴-Atom des Oxazolrings ein Chloratom. Nebenreaktionen, wie sie bei der Oxazol-Synthese nach Fischer (Bildung von 2,5-Diaryl-4-oxazolidonen oder Wanderung der Arylreste) auftreten, werden bei der Synthese (18) von 4-Chloroxazolen nicht beobachtet.

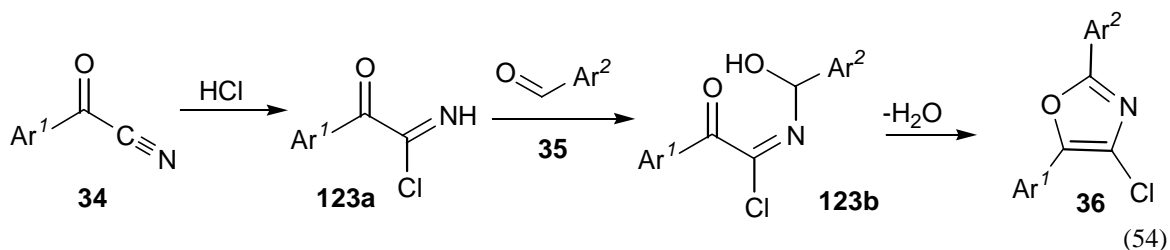
Voraussetzung für die Reaktion (18) ist allerdings, daß es sich nicht um ein elektronenreiches Acylcyanid **34** handelt. So ist z.B. Benzoylcyanid gut für die Reaktion geeignet, mit *p*-Methoxybenzoylcyanid findet dagegen keine Umsetzung statt. Bei den Literaturangaben zum Aldehyd **35** wurden bisher nur aromatische Aldehyde beschrieben. Diese können sowohl elektronenziehende und –schiebende Substituenten tragen.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die bekannten Literaturbeispiele.⁵⁹ Man erkennt, daß alle genannten 4-Chloroxazole ein 2,5-Diaryl-Substitutionsmuster aufweisen.

		Ausbeute an 
34	35	36
Ph-	<i>p</i> -MeO-Ph-	65%
Ph-	<i>p</i> -Me-Ph-	66%
Ph-	<i>p</i> -O ₂ N-Ph-	75%
Ph-	<i>p</i> -HO-Ph	60%
<i>p</i> -O ₂ N-Ph-	Ph	50%

Der Mechanismus der Reaktion (18) ist noch nicht näher untersucht worden. Es wird jedoch vermutet,⁵² daß dabei Imidoylchloride **122** auftreten, wie sie bereits von Cornforth für die Fischer-Synthese vorgeschlagen wurden.⁶¹

Das Imidoylchlorid **123a** würde als Nukleophil an den Aldehyd **35** angreifen und Zwischenstufen vom Typ der Verbindung **123b** bilden. Diese sollten unter Wasserabspaltung zu den erwünschten Oxazolen **36** cyclisieren.



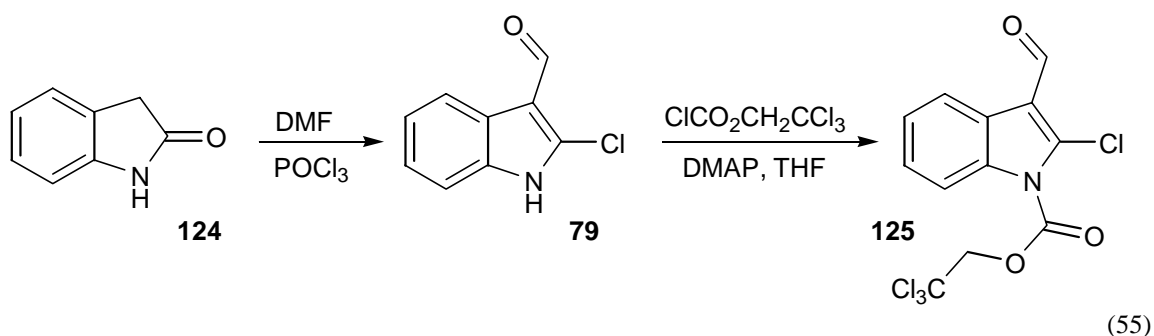
5.2 Synthese des Indolylacetylcyanids (127)

Für die Anwendung der vorgestellten Oxazolsynthese zum Aufbau von Bausteinen des Diazonamids war es zunächst notwendig, eine Zugangsmöglichkeit zu einem geeigneten Indolylacetylcyanid zu entwickeln.

Als Vorläufer bieten sich reaktive Carbonsäurederivate oder Aldehyde an. So wurde nach Synthese des geschützten Indolaldehyds **125** die Aldehydgruppe entweder über das

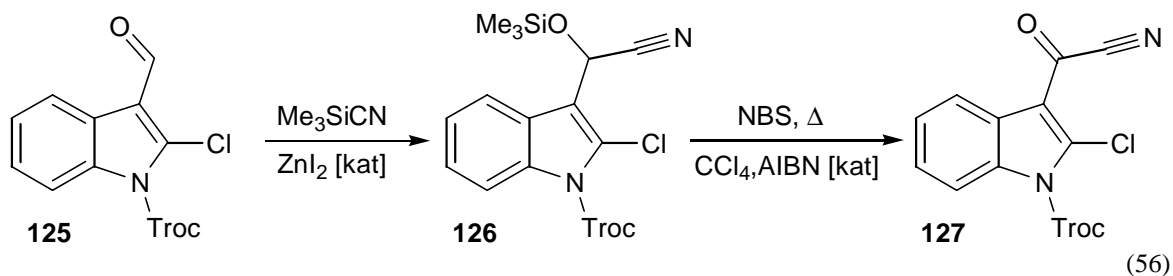
Cyanhydrin **126** in das Acylcyanid überführt (Cyanierungs / Oxidations-Weg) oder aber über die Carbonsäure **129** zum Acylcyanid umgesetzt (Oxidations / Cyanierungs-Weg).

Der 2-Chlorindol-3-carbaldehyd **79** ist eine bekannte Verbindung und lässt sich nach *Andreani et al.*⁶² leicht aus 2-Indolinon unter den Bedingungen der *Vilsmeier*-Reaktion in 67%-iger Ausbeute darstellen.



Um die elektronischen Eigenschaften des Indol-Rests den Erfordernissen der Reaktion (18) anzupassen, wurde am Indolstickstoff eine elektronenziehende Schutzgruppe eingeführt. Dabei fiel die Wahl auf die Trichlorethoxycarbonyl-Gruppe (Troc), da sie unter den stark sauren Reaktionsbedingungen stabil ist. Die gewünschte Umsetzung gelang uns in nahezu quantitativer Ausbeute mit dem Chlorameisensäuretrichlorethylester mit DMAP als Base. Mit andere Basen wie Natriumhydrid oder KOH unter Phasentransferkatalyse war die Umsetzung weit weniger erfolgreich.

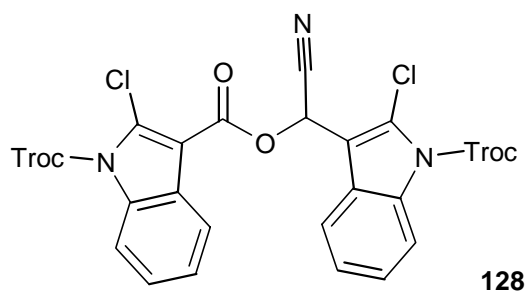
Ausgehend vom Aldehyd **125** wurde beim Cyanierungs / Oxidations-Weg zunächst das Cyanid eingeführt. Dies gelang leicht durch Umsetzung von **125** mit Trimethylsilylcyanid, und man erhielt so das geschützte Cyanhydrin **126** in quantitativer Ausbeute. Als Lewis-saurer Katalysator wurde Zinkiodid zugesetzt, um den Angriff an den heteroaromatischen Aldehyd zu erleichtern.



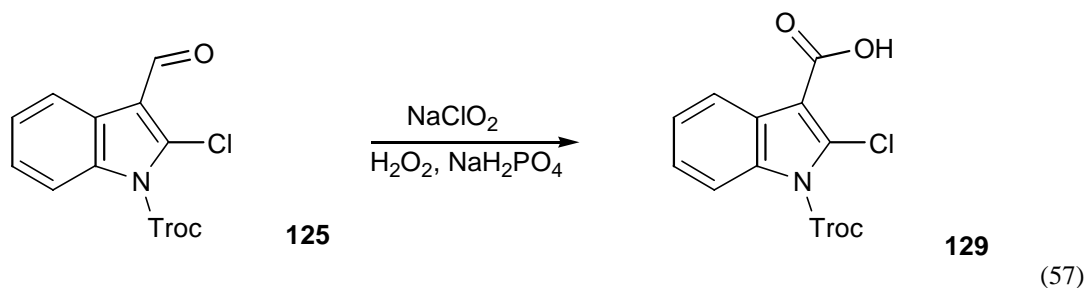
Für Oxidationen von Cyanhydrinen zu Acylcyaniden sind mehrere Verfahren in der Literatur bekannt. Das in Kapitel 3 verwendete BTSC auf Kieselgel führte im vorliegenden

Fall aber nur zu Zersetzungsprodukten. Bei der Verwendung von NBS als Oxidationsmittel gelangte man zum erwünschten Produkt. Das von *Jochims et al.* beschriebene Verfahren unter Bestrahlung mit einer Quecksilberdampfampe mußte allerdings dahingehend variiert werden, daß statt dessen unter Rückflußbedingungen gearbeitet wurde. Außerdem wurde eine katalytische Menge AIBN als Radikalstarter zugegeben.

Leider kam es auch mit dieser Verbesserung zu oftmals starken Schwankungen der Ausbeute an **127**. Beispielsweise konnte das Nebenprodukt **128** bis zu 10% der Ausbeute nachgewiesen werden.

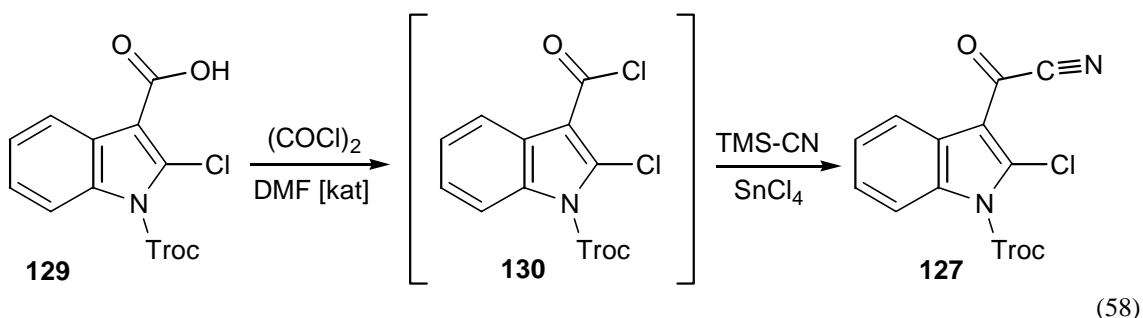


Da außerdem die Reinigung des Acylcyanids **127** durch seine leichte Zersetzlichkeit erschwert ist, wurde nach einem Verfahren gesucht, bei dem das entstehende Acylcyanid möglichst direkt, d.h. als Rohprodukt, weiter verarbeitet werden kann. Als geeignet hat sich der Oxidations / Cyanierungs-Weg erwiesen. Dabei wurde zuerst der Aldehyd **125** unter milden Bedingungen in die Carbonsäure **129** überführt, indem man Natriumchlorit als Oxidationsmittel verwendete.



Als günstig erwiesen sich dabei die Reaktionsbedingungen, wie sie von *Dalcanale et al.*⁶³ beschrieben worden sind. Dabei erhielt man eine Ausbeute an **129** von 89%. Bei der Methode⁶⁴ mit NaClO₂ und Methylbuten blieb hingegen ein Großteil des Edukts unumgesetzt.

Für die Umsetzung von Carbonsäuren zu Acylcyaniden sind mehrere Methoden bekannt. Erster Schritt ist meist die Aktivierung zum Säurehalogenid, das dann mit dem entsprechenden Reagenz behandelt wird.



Das Säurechlorid **130** erhielt man leicht durch Umsetzung von **129** mit Oxalylchlorid und einer katalytischen Menge an DMF bei Raumtemperatur in CH_2Cl_2 .

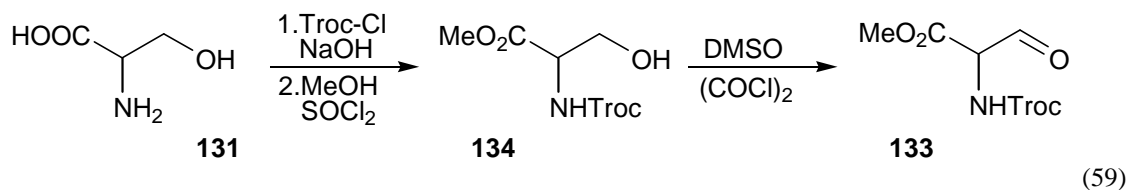
Das beste Ergebnis für die Reaktion (58) erzielte man nach der Methode von *Olah et al.*⁶⁵ durch Behandlung von **130** mit Trimethylsilylcyanid und einer katalytischen Menge an Zinntetrachlorid in CH_2Cl_2 (Ausbeute 85%). Ähnliche Verfahren mit TMS-Triflat als Katalysator führten hauptsächlich zu Zersetzungsprodukten, während mit ZnCl_2 als Lewis-säure nur Ausgangsstoff isoliert wurde. Zum gleichen Ergebnis kam man mit PNP-CN (Bis-(triphenylphosphin)-iminium-cyanid) als Reagenz,⁶⁶ und auch mit Natriumcyanid in Acetonitril unter Rückfluß oder KCN unter Ultraschall⁶⁷ zeigte sich kein nennenswerter Umsatz.

5.3 Synthese der Aldehyde für Reaktion (18)

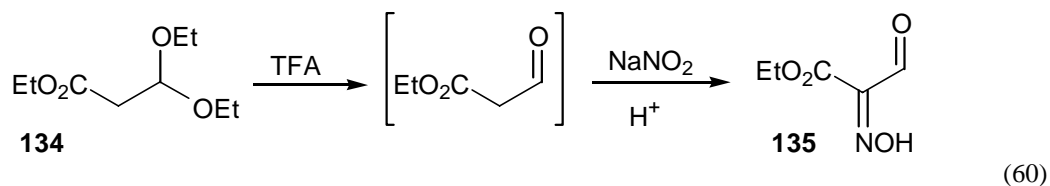
Um die Möglichkeiten der Synthese der 4-Chloroxazole einschätzen zu können, wurden verschiedene Aldehyde dargestellt. Entsprechend der Retrosynthese des Diazonamid A in Kapitel 4 ist für das *Konzept a*) ein C3-Baustein von Interesse. Deshalb wurden die aliphatischen Aldehyde **133**, **136** und **140** dargestellt. Sie tragen in β -Stellung zur Aldehydgruppe ein Sauerstoffatom in Form eines Esters (**133** und **136**) bzw. eines geschützten Alkohols bei **140**. In α -Position befindet sich eine geschützte Aminogruppe in **133** oder - als Vorläufer für eine Aminogruppe- ein Oxim bei **136** und **140**.

Für die Synthese von **133** wurde Serin **131** verwendet. Diese Aminosäure wurde an der Aminofunktion mit der säurestabilen Troc-Gruppe geschützt und an der Carboxylfunktion

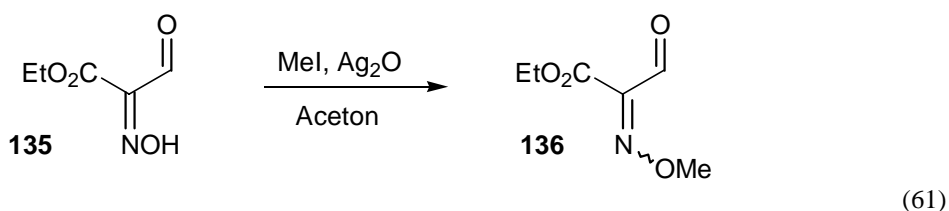
verestert (Ausbeute über zwei Stufen nach bekannter Methodik: 86%). Anschließend oxidierte man nach *Swern* mit 86%-iger Ausbeute.



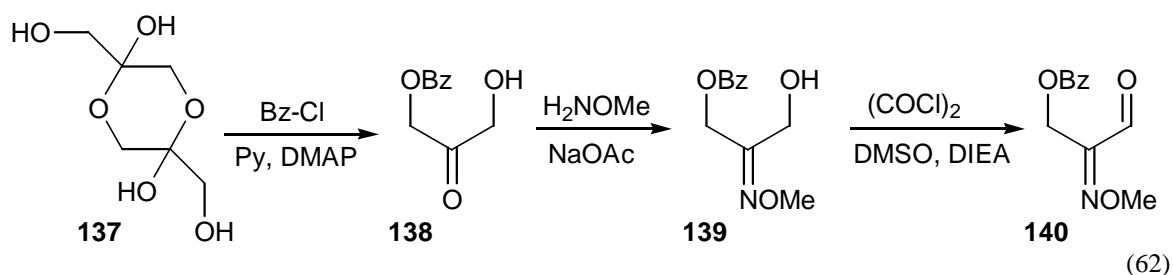
Der Aldehyd **133** könnte zur Enolisierung neigen, da er sich in β -Stellung zu einem Ester befindet. Dadurch wäre aber ein elektrophiler Angriff an der Carbonylfunktion erschwert. Deshalb wurden die Verbindungen **136** und **140** in die Untersuchungen einbezogen, deren α -Aminofunktion als Oxim maskiert ist. Für die Synthese von **136** ging man von kommerziell erhältlichem Ethyl-3,3-diethoxypropionat **134** aus, dessen Acetalfunktion im Sauren hydrolysiert wurde. Leider ist der resultierende Aldehyd sehr instabil. Er wurde deshalb nicht isoliert, sondern mit Natriumnitrit weiter zu **135** umgesetzt. Die Gesamtreaktion (60) war dennoch nicht unproblematisch, und sie lieferte mit schwankendem Ergebnis maximal 18% Ausbeute.



Das Oxim **135** wurde anschließend an der OH-Funktion methyliert, was durch Umsetzung mit Methyljodid und Silberoxid in 63% Ausbeute gelang.

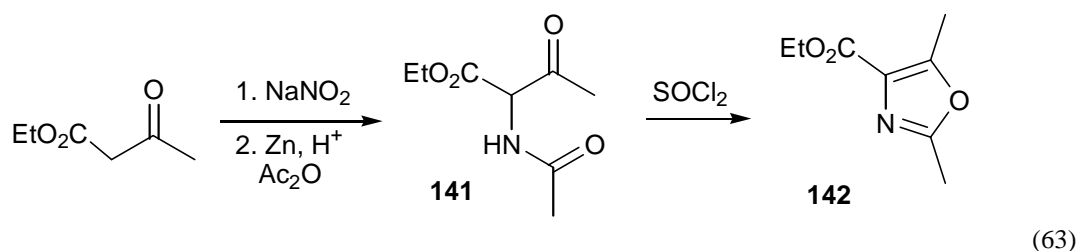


Um einen C3-Baustein mit einer ähnlichen Funktionalität wie **136** zu erhalten, der aber leichter zugänglich sein sollte, wurde der Aldehyd **140** synthetisiert. Dazu ging man von Dihydroxyaceton **137** aus, das als Dimer kommerziell erhältlich ist. Nach Literaturvorschrift⁶⁸ wurde das Dimer mit Bz-Cl gespalten, wobei eine Hydroxygruppe als Benzoat geschützt wurde.

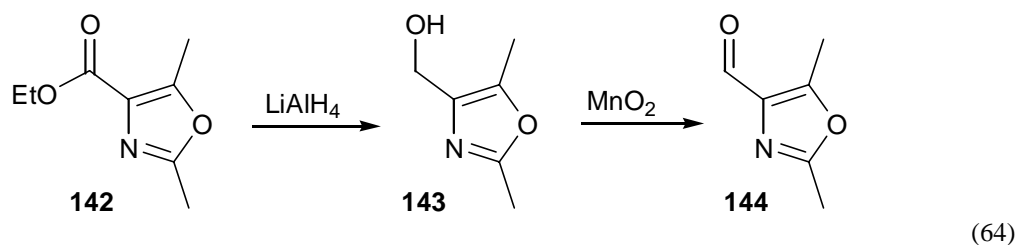


Das Keton **138** konnte durch Reaktion mit O-Methyl-hydroxylamin⁶⁹ in quantitativer Ausbeute zum Oxim **139** umgesetzt werden. Abschließend erhielt man durch Swern Oxidation⁷⁰ den bisher unbekannt Aldehyd **140** in 92% Ausbeute.

Für Vergleiche, ob ein heterocyclischer Baustein für die 4-Chloroxazolsynthese nach Gleichung (18) geeignet ist, wurde auch der Oxazol-4-carbaldehyd **144** synthetisiert. Dazu wurde der Ester **142** in drei Stufen nach Literaturangaben hergestellt.⁷¹ Die Cyclodehydratisierung mit Thionylchlorid wird als Gabriel-Oxazolsynthese bezeichnet.

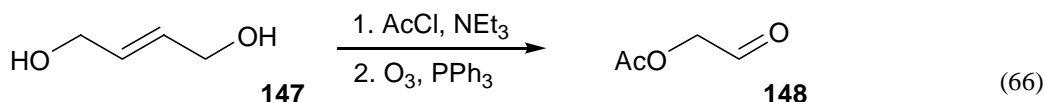
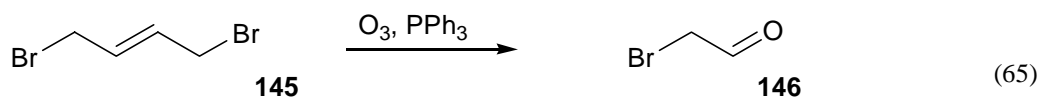


Die Reduktion des Esters **142** zum Aldehyd **144** konnte mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Ether durchgeführt werden. Jedoch fand unter diesen Bedingungen teilweise Überreduktion zum Alkohol **143** statt, und man isolierte den erwünschten Aldehyd lediglich in 52%-iger Ausbeute. Durch einen zweistufigen Prozeß über Reduktion zu **143** und Oxidation mit aktivem Braunstein konnte man **144** in 80% Ausbeute darstellen.



Für die Verwendung des Retrosynthese-Konzepts *b*) wurden die C2-Aldehyde Bromacetaldehyd **146**⁷² und Acetoxyacetaldehyd **148**⁷³ synthetisiert. Beide Verbindungen sind literaturbekannt und lassen sich über Ozonolyse aus den entsprechenden Alkenen

darstellen. Dieses Verfahren ist der Hydrolyse von acetalischen Vorläufern überlegen, da man auf diese Weise die Aldehyde wasserfrei erhält. Beide Verbindungen sind oxidationsempfindlich, können aber bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Schutzgasatmosphäre für ca. 10 Tage gelagert werden.



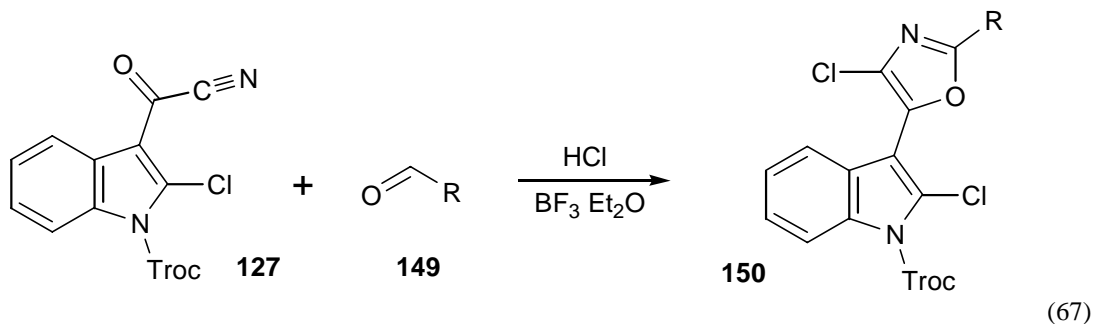
5.4 Umsetzung der Acylcyanide zu 4-Chloroxazolen

Davis et al. verwenden für die Synthese von 4-Chloroxazolen trockenen Diethylether, in dem Acylcyanid **34** und Aldehyd **35** gelöst werden. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit Chlorwasserstoff gesättigt und bei dieser Temperatur für 24 h gehalten.

Bei verschiedenen Umsetzungen wurde die Erfahrung gemacht, daß es beim Acylcyanid **127** notwendig ist, chlorierte Lösemittel zu verwenden, damit eine homogene Lösung vorliegt. Selbst bei polareren Ethern (z.B. Glyme) fallen ansonsten im Reaktionsverlauf Zwischenprodukte aus, die jedoch nicht isolierbar sind. Als günstig zeigten sich hingegen Dichlormethan und Dichlorethan. Letzteres wurde vor allem benutzt, um einen größeren Temperaturbereich untersuchen zu können. Es ergab sich jedoch, daß es notwendig ist, den Chlorwasserstoff bei Eisbadtemperatur einzuleiten. Anschließend kann man auf Raumtemperatur auftauen lassen. Eine weitere Erhöhung der Temperatur wirkt sich ungünstig auf das Ergebnis der Reaktion aus. Vermutlich ist dies in der mangelnden Stabilität den verschiedenen Zwischenstufen wie **123a** und **123b** begründet.⁷⁴

Des weiteren zeigte sich, daß man durch Zugabe von einem Äquivalent Bortrifluorid-etherat die Ausbeute erhöhen kann. Es ist zu vermuten, daß dadurch die Elektrophilie am Aldehyd **35** erhöht wird. In den Fällen, in denen es jedoch zu keiner Umsetzung von Aldehyd und Acylcyanid kam, ließ sich die Reaktion aber auch durch diesen Zusatz nicht erzwingen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, mit welchen Aldehyden die Reaktion (67) erfolgreich durchgeführt werden konnte und wo die Grenzen der Reaktion liegen.



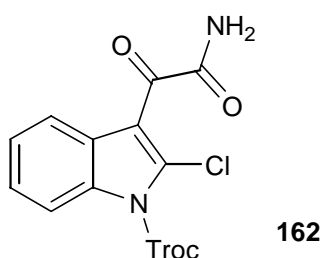
 149	 151	 152	 136	 140
 150	 153	 154	 155	 156
Ausbeute	48%	74%	36%	-/-
 149	 157	 146	 133	 144
 150	 158	 159	 160	 161
Ausbeute	77%	43%	-/-	-/-

So wurde mit Benzaldehyd **151** die Verbindung **153** erhalten; auch mit Acrolein **152** war die Reaktion zu Verbindung **154** erfolgreich. Ebenso konnte der Aldehyd **136**, der einen maskierten Aminosäurerest in der Seitenkette trägt, zu Verbindung **155** erfolgreich umgesetzt werden. Es war uns aber nicht möglich, mit den Aldehyden **133**, **140** und **144** zu den entsprechenden Produkten **160**, **156** und **161** zu gelangen.

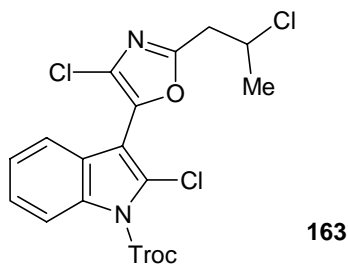
Man erkennt, daß es mit Aldehyden, die in der α -Position funktionalisiert sind, teilweise

zu Problemen kommt. Bei Aldehyd **133** ist dies leicht zu verstehen, da die Carbonylfunktion durch Bildung der tautomeren Enolform deaktiviert werden kann. Diese Möglichkeit wurde bei den α -Oximaldehyden **136** und **140** ausgeschalten. Die Gründe, warum jedoch nur die schwer zugängliche Verbindung **136** zur Reaktion gebracht werden kann, nicht aber **140**, lassen sich nicht leicht finden. Zu vermuten ist, daß der Einfluß der β -Estergruppe für die Umsetzung zum 4-Chloroxazol günstig ist.

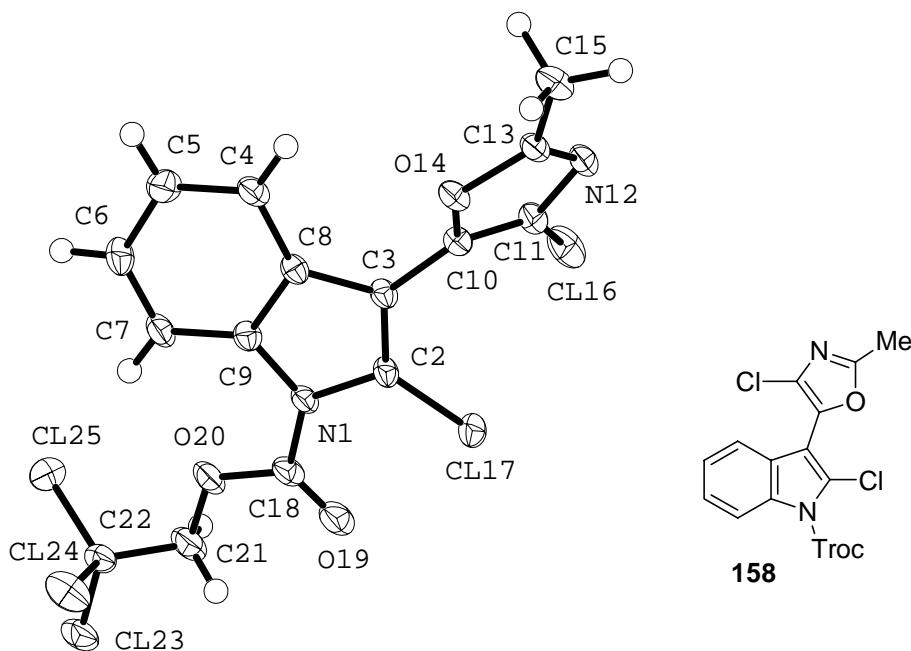
Als Nebenprodukt der Reaktion (67) konnte nach Aufarbeitung teilweise das Ketoamid **162** als Hydrolyseprodukt des Acylcyanids **127** nachgewiesen werden. Insbesondere bei den Umsetzungen, die nicht zu den erwünschten Chloroxazolen führten, wurde **162** in bis zu 45% Ausbeute gefunden.



Das Konzept *a*) unter Darstellung des Chloroxazols mit einem C3-Aldehyd war aber nicht nur hinsichtlich der funktionellen Gruppen problematisch. Es führte auch zu Schwierigkeiten beim Aufbau des quaternären C¹⁰-Atoms (siehe Kapitel 6). Ein Ausweg bietet das Konzept *b*). Dabei muß das Acylcyanid **127** mit einem C2-Baustein zur Reaktion gebracht werden. Untersucht wurden die Umsetzungen mit Acetaldehyd **157** und Bromacetaldehyd **146**. Damit wurden in guten Ausbeuten die Verbindungen **158** (77%) und **159** (43%) erhalten. Bei der Reaktion mit Acetaldehyd wurde außerdem Verbindung **163** in 6%-iger Ausbeute isoliert. Sie entstand wohl aus einer aldolartigen Addition eines weiteren Äquivalents Acetaldehyd mit anschließendem Substitution der Hydroxygruppe durch Chlorid.



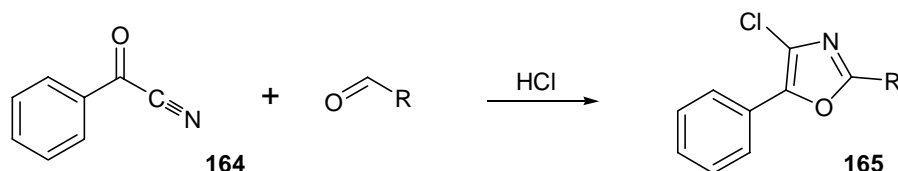
Um den Einfluß der beiden heteroaromatischen Chlorsubstituenten auf die Geometrie der Verbindung zu untersuchen, wurde aus Verbindung **158** geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse gewonnen.



Um die Abstoßung der beiden Chlorsubstituenten (Cl 16 / Cl 17) zu verringern, sind die beiden heteroaromatischen Ringe nicht coplanar angeordnet, sondern weisen einen Diederwinkel von 45.6° auf (vgl. 60° im Diazonamid A). Die heterocyclischen Ringe selbst sind planar und entsprechen in ihrer Geometrie anderen Oxazolen⁷⁵ oder Indolen.⁷⁶ Der Abstand der beiden Chloratome Cl 16 und Cl 17 ist mit 3.41 \AA um 0.11 \AA geringer verglichen mit der theoretischen Summe der van der Waals Radien von zwei Chloratomen ($1.76 \text{ \AA} + 1.76 \text{ \AA}$).⁷⁷ In einer planaren Projektion der beiden Heterocyclen wäre der Abstand jedoch auf 2.60 \AA verkürzt.

Um die Verdrillung der Heterocyclen und den dadurch bedingten Verlust an Resonanzstabilisierung zu vermindern, liegen die beiden Chloratome nicht vollständig in der Ebene der entsprechenden Heterocyclen. So ragt Cl 16 um 0.06 \AA über die Ebene des Oxazolrings hinaus, während Cl 17 um 0.08 \AA auf die entgegengesetzte Seite des Indolrings verschoben ist. Der Abstand von 1.44 \AA zwischen C3 und C10 läßt erkennen, daß die Bindung zwischen den beiden heterocyclischen Ringsystemen einen gewissen Grad an Konjugation aufweist.

Um Rückschlüsse auf den Einfluß des 2-Chlorindolyl-Substituenten in **127** auf die Reaktivität des Acylcyanids zu erhalten, wurde die Chloroxazol-Synthese auch mit kommerziell erhältlichem Benzoylcyanid **164** durchgeführt. Da es keinen *o*-Substituenten trägt, kann das neu entstehende 4-Chloroxazol eine coplanare Lage zum Phenylring einnehmen. Motivation für die Synthese der 5-Phenyl-4-Chloroxazole war zudem die Möglichkeit, Folgereaktionen an einfach zugänglichen Verbindungen zu testen. Diese Folgereaktionen werden in Kapitel 5.5 näher beschrieben.



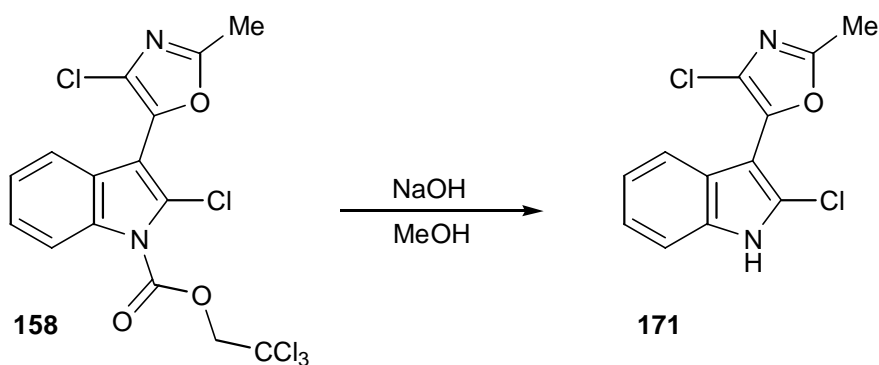
(68)

<chem>RCHO</chem>	<chem>c1ccc(cc1)c2c(Cl)c(R)no2</chem> (165)	Ausbeute
<chem>Cc1c(C)no1C=O</chem> (144)	<chem>Cc1c(C)no1C(=O)Nc2c(Cl)c(R)no2</chem> (166)	-/-
<chem>CC=O</chem> (157)	<chem>CC(=O)Nc1c(Cl)c(R)no1</chem> (167)	44%
<chem>BrCC=O</chem> (146)	<chem>BrCC(=O)Nc1c(Cl)c(R)no1</chem> (168)	55%
<chem>C=CC=O</chem> (152)	<chem>C=CC(=O)Nc1c(Cl)c(R)no1</chem> (169)	20%
<chem>CC(=O)OCC=O</chem> (148)	<chem>CC(=O)OCC(=O)Nc1c(Cl)c(R)no1</chem> (170)	65%

Man erkennt, daß wiederum nur Aldehyde erfolgreich umgesetzt werden konnten, die auch mit dem Indolylacetylcyanid **127** reagierten. Die Ausbeuten der entsprechenden Reaktionen sind vergleichbar. Offensichtlich werden die 4-Chloroxazol-Synthesen durch sterisch anspruchsvolle Substituenten am Acylcyanid nicht behindert, während sich voluminöse Reste am Aldehyd störend auswirken.

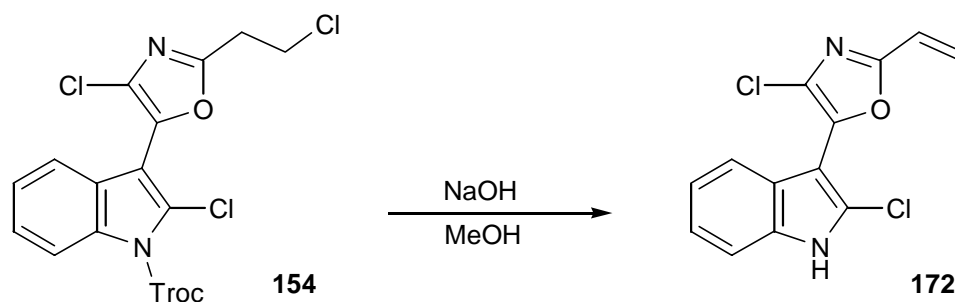
5.5 Folgereaktionen der 4-Chloroxazole

Als einfachste Form der Derivatisierung der neugebildeten Chloroxazole wurde die Stabilität der Troc-Schutzgruppe am Indolring untersucht. Dies ist notwendig, da man im weiteren Syntheseverlauf sicherlich von der säurestabilen Troc-Gruppe am Indolring auf eine basenstabile Schutzgruppe wechseln müßte. Es ergab sich, daß die Troc-Funktion sehr leicht unter milden Bedingungen abgespalten werden konnte. Es genügte, **158** bei Raumtemperatur in methanolischem Natriumhydroxid zu lösen, um in nahezu quantitativer Ausbeute das freie Indol **171** zu erhalten. Verglichen mit aliphatischen Aminen läßt sich hier die Troc-Funktion leichter entfernen, da der *N*-Indolyl-Rest als Carbamat-Substituent eine gute Abgangsgruppe darstellt.



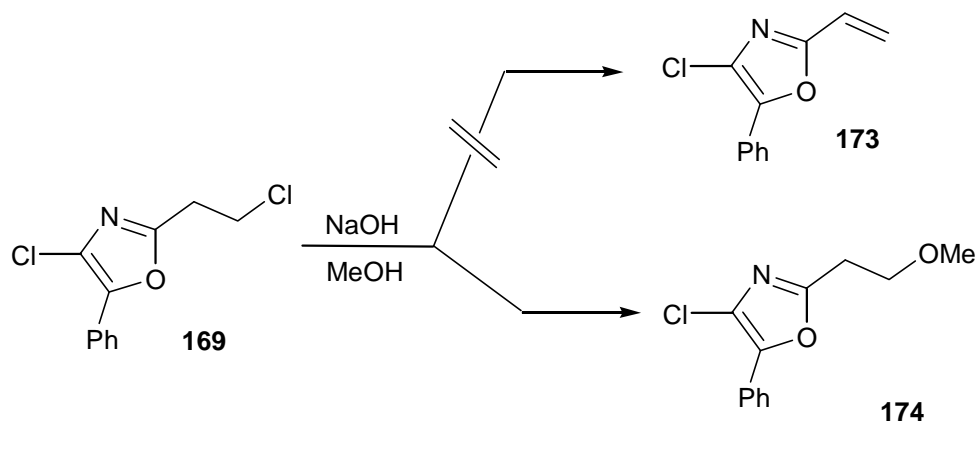
(69)

Unter gleichartigen Bedingungen wurde auch bei Verbindung **154** die Schutzgruppe abgespalten. Gleichzeitig wurde durch Eliminierung von HCl die Doppelbindung am Oxazol so wiederhergestellt, wie sie im Ausgangsstoff Acrolein vorhanden gewesen ist.

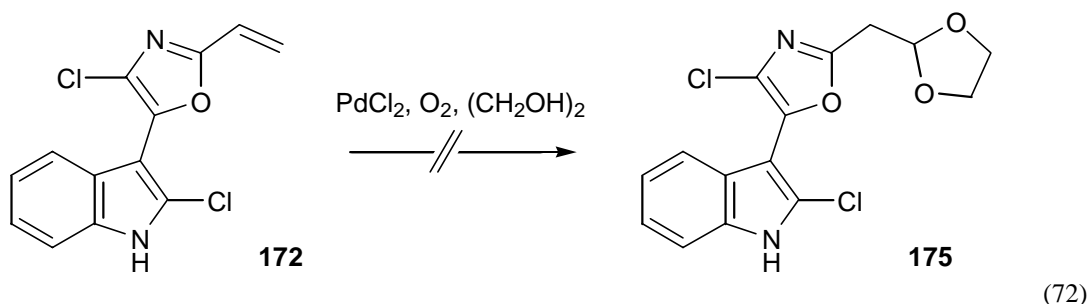


(70)

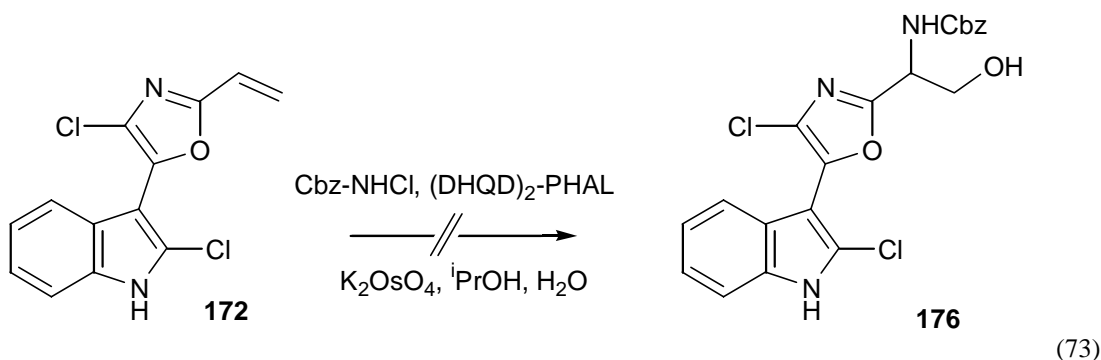
Diese Bedingungen ließen sich nicht auf das phenylsubstituierte Oxazol **169** übertragen. Statt einer Eliminierung kam es hier zu einer Substitution des Chloratoms durch einen Methoxyrest.



Mit dem Ethylenrest im Oxazol **172** bietet sich ein interessanter Anknüpfungspunkt für Funktionalisierungen, die später für die angestrebte Totalsynthese genutzt werden könnten. Leider erwies es sich als unerwartet schwierig, die Doppelbindung zu nutzen. So führten die Bedingungen einer Wackerreaktion nicht zum erwünschten Molekül **175**, sondern zu einer Vielzahl von Nebenprodukten.

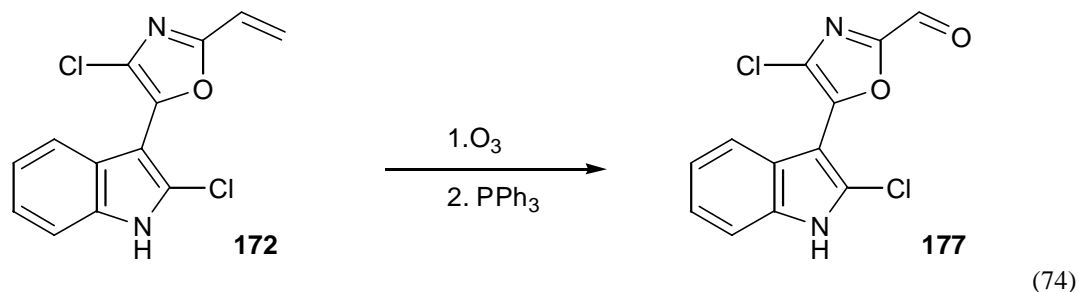


Auch mehrere Versuche zur Aminohydroxylierung von **172** ergab nicht den angestrebten Aminoalkohol, sondern führte nur zu Zersetzung des Ausgangsmaterials.⁷⁸ Dabei wäre das Zielmolekül **176** in der erforderlichen Weise für die Acylierungsreaktion (48) der *Konzeption a)* substituiert. Es hätte nämlich nur die Hydroxyfunktion des geschützten Aminoalkohols in ein geeignetes Carbonsäurederivat überführt werden müssen.

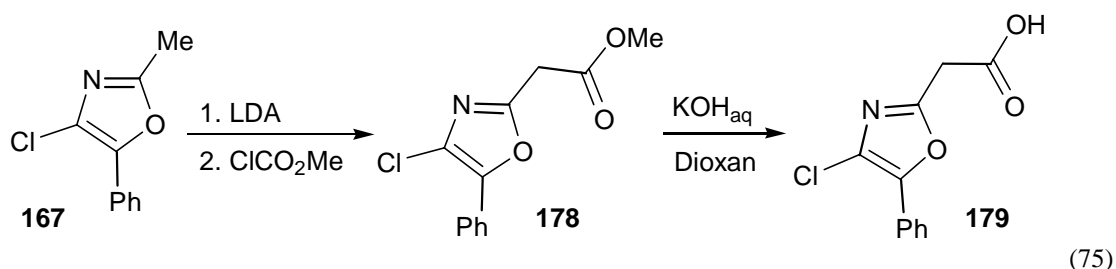


Es war jedoch möglich, aus der Doppelbindung des 2-Vinyloxazols **172** durch Ozonolyse den Aldehyd **177** zu erhalten. Trotz der milden Bedingungen konnten mit 36% nur mäßige

Ausbeuten erzielt werden. Dies ist vermutlich auf die Oxidierbarkeit des Indolrings zurückzuführen. Bei einer Wiederholung des Versuchs sollte sich deshalb am Indolstickstoff eine elektronenziehende Schutzgruppe befinden. Dies würde auch die Stabilität der Verbindung **177** erhöhen, die sich bei RT nur für ca. einen Tag unzersetzt lagern läßt.



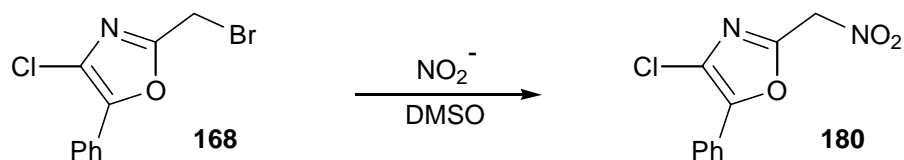
Um der Verwendbarkeit von 4-Chloroxazolen als Acylierungsmittel gemäß *Konzeption a)* nachgehen zu können, wurde die Methylgruppe in Verbindung **167** um eine Estergruppe verlängert.



Dazu wurde die benzyliche Methylgruppe mit LDA deprotoniert und mit Chlorameisensäuremethylester als Elektrophil umgesetzt. Den Oxazolyl-essigsäuremethylester **178** erhielt man in 44% Ausbeute. Dieser konnte durch wässrige Hydrolyse in quantitativer Ausbeute in die Carbonsäure **179** umgewandelt werden.

Für die *Konzeption b)* sollte ein Chloroxazol mit einer Nitromethylgruppe die Funktion des Synthons **112** ermöglichen, d.h. seine Verwendung als C,H-acides Nukleophil. Diese Verbindung konnte durch nukleophile Substitution synthetisiert werden.

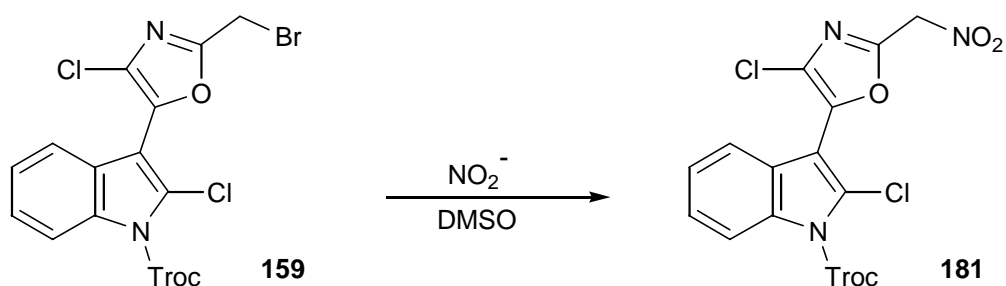
Während die Bedingungen nach *Kornblum et al.*⁷⁹ mit DMF als Lösemittel nur zu Zersetzung führten, konnten befriedigende Ausbeuten mit Natriunitrit in DMSO erzielt werden. Die Verwendung von Silbernitrit in unpolaren Lösemittel wie Diethylether oder Toluol unter PTC führten zu keiner Umsetzung. Als alternative Nitritquelle bot sich mit Nitrit beladener Ionenaustauscher an (Amberlyst A26).



(76)

Für das phenyl-substituierte Oxazol **168** erhielten wir das erwünschte Produkt **180** mit NO_2^- auf polymeren Träger in DMSO in 36%iger Ausbeute, mit NaNO_2 in 50%iger.

Die Umsetzung des dem Diazonamidgerüst ähnlicherem **159** lieferte vergleichbare Ergebnisse. Verbindung **181** konnte in 43% Ausbeute mit Nitrit in homogener Lösung isoliert werden und mit 35%-iger Ausbeute bei der Verwendung von NO_2^- am Ionenaustauscher.

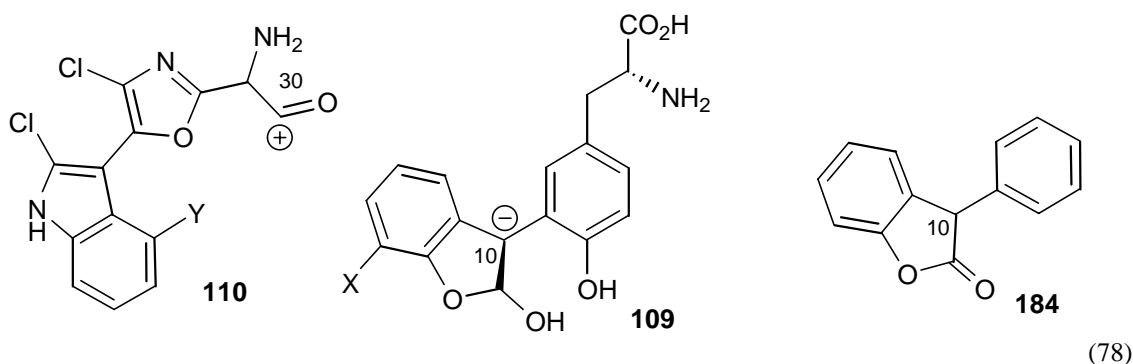


(77)

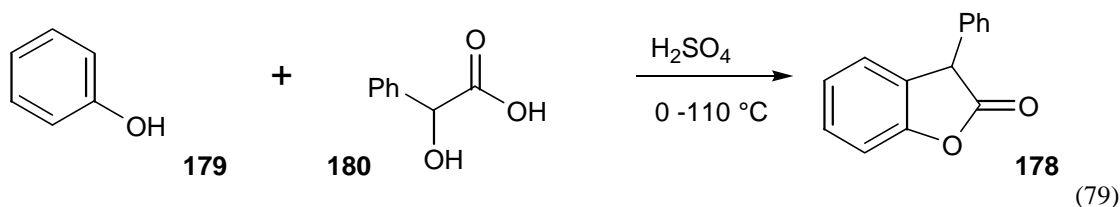
Der Baustein **181** ist weitgehend den Erfordernissen des Synthesekonzepts angenähert. Die Reaktionen, die zu **181** führten, sollen sich auf entsprechende Verbindungen übertragen lassen, bei denen sich in der 4-Position des Indolrings eine Abgangsgruppe für eine spätere Diarylkupplung befindet.

6 Reaktionen von 3-Phenylbenzofuran-2-on mit Elektrophilen

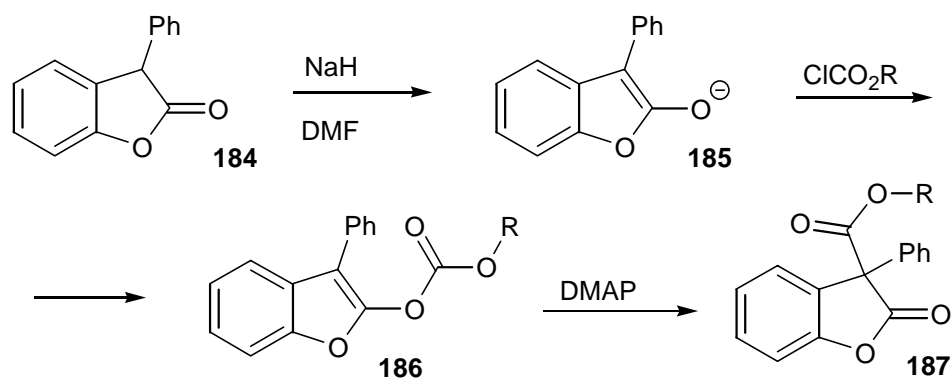
Bei der retrosynthetischen Betrachtung im Kapitel 4 wurden die Synthons **109** und **110** als Bruchstücke zum *Synthesekonzept a)* identifiziert. Für die ersten Untersuchungen zum Aufbau des quartären Zentrums C¹⁰ nach dieser Strategie wurde als Modellverbindung für **109** das 3-Phenylbenzofuran-2-on **184** gewählt. Dabei ist der Tyrosinrest formal durch einen Phenylring ersetzt.



Die Substanz ist gemäß Literaturangaben leicht aus Phenol **182** und Mandelsäure **183** zugänglich.⁸⁰

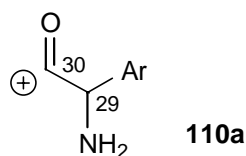


Für die Reaktion von **184** mit Acylierungsmitteln findet sich in der Literatur lediglich eine Reaktion. *Black et al.*⁸¹ deprotonierten das Lacton und ließen das Enolat **185** mit Chlorameisensäureestern reagieren. Dabei entstand zunächst das Carbonat **186**, das durch Zugabe von DMAP zum entsprechenden C-acylierten Produkt **187** umgelagert werden konnte. Ist DMAP bereits bei der Zugabe des Elektrophiles vorhanden, entstand das C-acylierte Produkt **187** unmittelbar.



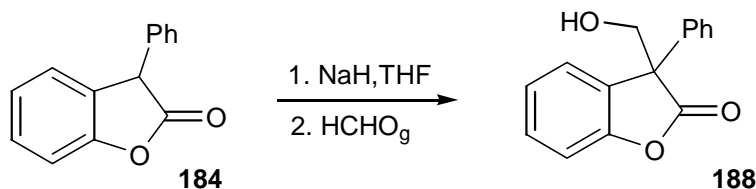
(80)

Diese Reaktion sollte dahingehend untersucht werden, welche Elektrophile für die Bildung einer C,C-Bindung geeignet sind. Erforderlich ist ein Elektrophil, das analog zur C^{10} - C^{30} - C^{29} -Struktur des Diazonamid A (siehe Kapitel 4) ein Sauerstoff-Atom am C^{30} trägt. Dementsprechend wurden für das Synthon **110a** Aldehyde und Säurechloride als Reagenzien vorgesehen. Mit einem N-Atom und einem aromatischen Substituenten am C^{29} wäre man nahe an der Zielstruktur des Elektrophiles.



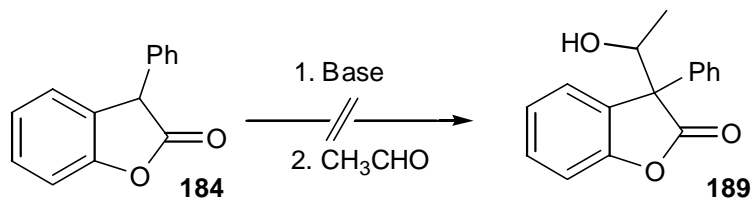
6.1 Umsetzung mit Aldehyden als Elektrophile

Es wurden zunächst die einfachsten Vertreter Formaldehyd und Acetaldehyd eingesetzt. Dabei gelangte man mit gasförmigen Formaldehyd, das durch Pyrolyse von Paraformaldehyd⁸² hergestellt wurde, in 52%-iger Ausbeute zum gewünschten Produkt **188**.



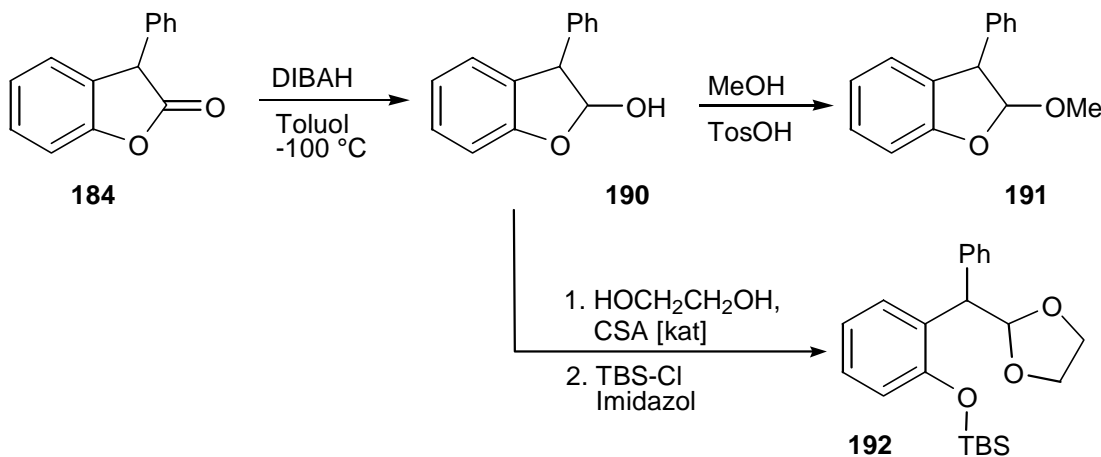
(81)

Die analoge Umsetzung mit Acetaldehyd war jedoch nicht erfolgreich. Die Ursache, daß es nicht zu einer Reaktion kam, lag vermutlich in der geringen Reaktivität des Acetaldehyds.



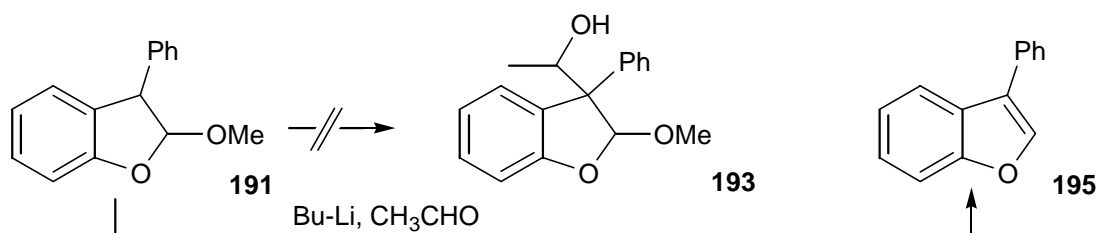
(82)

Aus diesem Grunde wurde versucht, mit Derivaten von **184** zu arbeiten, die eine geringere CH-Acidität aufweisen, in der Hoffnung, die Nukleophilie des korrespondierenden Anions zu erhöhen. Zu diesem Zweck wurden die Verbindungen **191** und **192** synthetisiert,⁸³ deren Carbanionen lediglich durch die beiden aromatischen Reste stabilisiert sind.

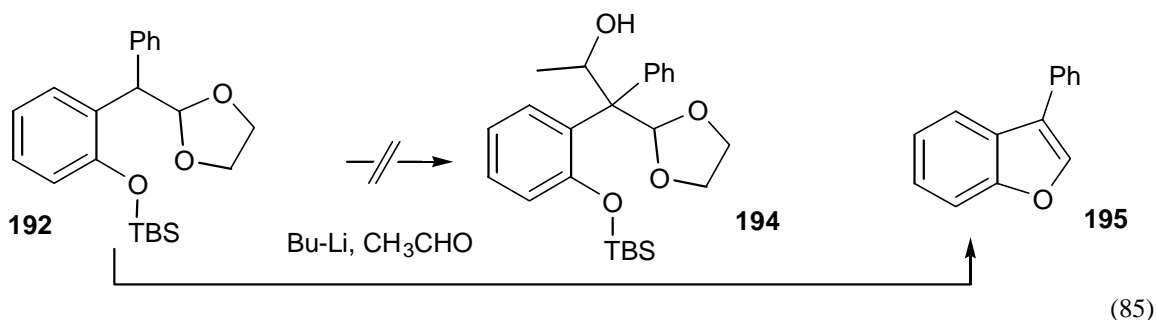


(83)

Zur Deprotonierung wurde *n*-BuLi unter Zusatz von TMEDA⁸⁴ verwendet. Im Reaktionsgemisch konnten jedoch nicht die entsprechenden Produkte **193** und **194** nachgewiesen werden. Statt dessen wurde in beiden Fällen 3-Phenylbenzofuran **195** gefunden, und zwar bei der Umsetzung von **191** in einer Ausbeute von 67%, bei **192** von 50%. Beim Versuch, aus **190** mit *n*-BuLi und TMEDA das Dianion zu generieren und mit Acetaldehyd umzusetzen, konnten nur der Ausgangsstoff detektiert werden.

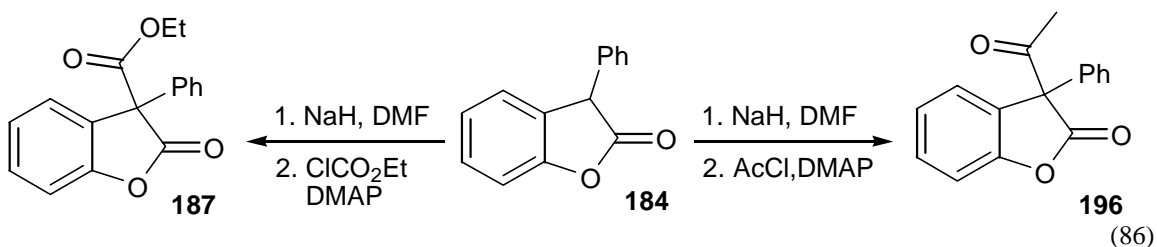


(84)

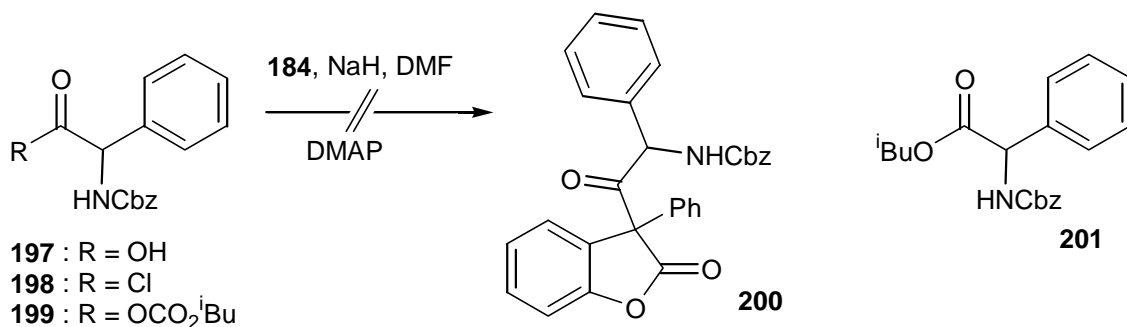


6.2 Umsetzung mit Säurechloriden als Elektrophil

Da sich Aldehyde für eine Umsetzung mit **184** als zu wenig reaktiv zeigten, wurden als stärkere Elektrophile Säurechloride untersucht. Als einzige derartige Reaktion war die Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester beschrieben, die das erwünschte Produkt **187** in 88%-iger Ausbeute lieferte. Wir konnten nun mit Acetylchlorid das Acetylcoumaranon **196** in 98%-iger Ausbeute erhalten.

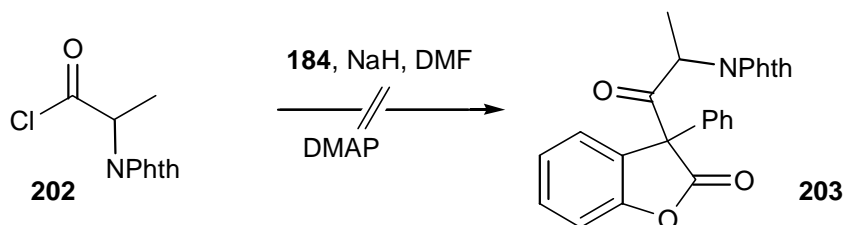


Für Versuche mit α -N-substituierten Säurechloriden wurde Cbz-geschütztes Phenylglycin⁸⁵ **197** mit Oxalylchlorid aktiviert⁸⁶ und wie üblich mit dem Esterenolat von **184** umgesetzt. Es kam jedoch nicht zur Bildung von **200**, stattdessen konnte **197** reisoliert werden. Setzte man an Stelle des Säurechlorids **198** das gemischte Anhydrid **199**⁸⁷ ein, wurde der Isobutylester **201** erhalten (Ausbeute: 66%). Diese Verbindung bildet sich, wenn das aus **199** und DMAP gebildete Acyl-Pyridinium-Ion durch das freigesetzte *iso*-Butanolat angegriffen wird. Damit ist das Alkoholat offensichtlich ein stärkeres Nukleophil als das Esterenolat **185**, denn es reagiert in der Konkurrenzreaktion als einziges mit dem vorhandenen Elektrophil.



(87)

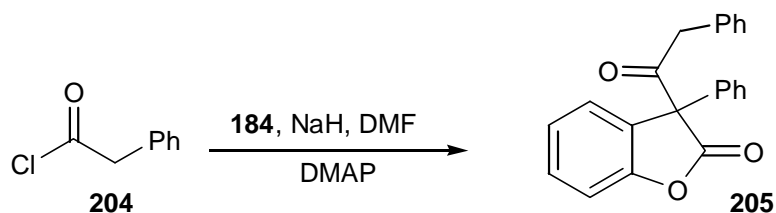
Um auszuschließen, daß die Ursache der mangelnden Reaktionsbereitschaft des Säurechlorids die Gegenwart eines Protons am α -N-Atom gewesen ist, wurde als Elektrophil das Säurechlorid von Phtalimido-geschütztem (Phth) Alanin **202** verwendet. Es zeigte sich jedoch, daß es auch dabei nicht zu einer Umsetzung der Reaktanden kam.



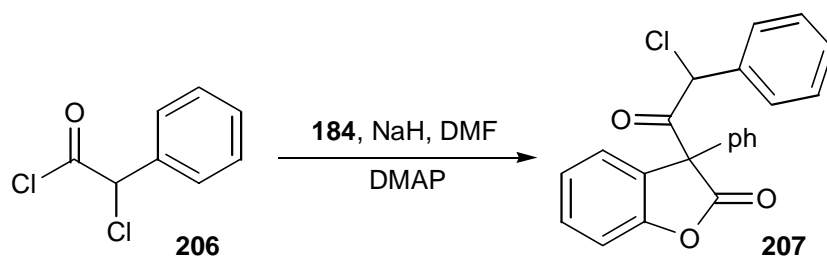
(88)

Da es also nicht möglich war, ein Säurechlorid mit einer α -Aminogruppe zur Reaktion zu bringen, wurden nachfolgend die Verwendung von Phenylacetylchlorid **204** und α -Chlorphenylacetylchlorid **206** untersucht.

Bei den erhaltenen Modellverbindungen **205** und **207** stellt das Fehlen eines Stickstoff-Atoms in α -Position des Elektrophils keinen Widerspruch zum Syntheseziel dar, da Transformationen zu den entsprechenden Aminoketonen bekannt sind. Denkbar ist eine elektrophile Aminierung⁸⁸ bei **205** oder eine nukleophile Substitution durch ein Synthon für eine Aminogruppe⁸⁹ bei **207**. Letzteres ließe sich auch auf **205** anwenden, nachdem die α -Ketoposition halogeniert⁹⁰ worden wäre.



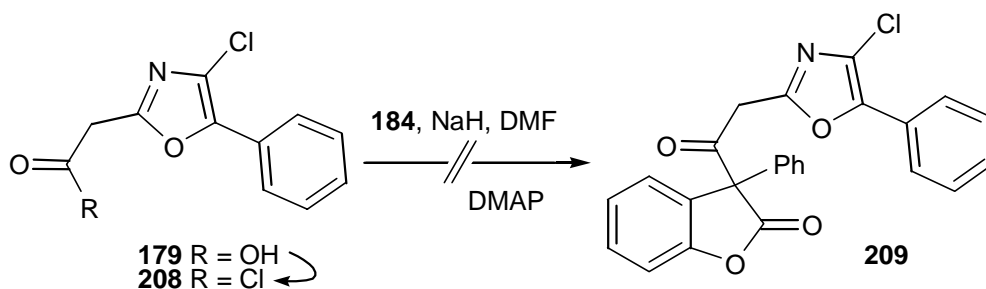
(89)



(90)

Mit beiden Verbindungen war die gewünschte Umsetzung möglich, jedoch ergab sich mit dem sterisch anspruchsvolleren α -Chlorphenylacetylchlorid **206** eine Ausbeute an **207** von lediglich 17% (90). Mit Phenylacetylchlorid **204** erhielt man **205** mit 62% Ausbeute. Die Reinigung mußte mittels MPLC an reversed-phase-Kieselgel mit einer Acetonitril-Wasser-Mischung (2 : 1) erfolgen, da kein Laufmittelgemisch gefunden werden konnte, mit dem Edukt **184** und Produkt **205** an einer üblichen Kieselgel-Säule trennbar waren.

Um das Modell zu verfeinern, mußte der aromatische Substituent angepaßt werden. Gemäß der Zielstruktur sollte das Elektrophil anstelle des Phenylrings in **205** einen 4-Chloroxazol-Rest tragen. An diesem befindet sich in 5-Position ein Indolring, der in der Modelverbindung **179** durch einen Phenylsubstituenten vereinfacht ist. Die Carbonsäure **179** wurde mit Oxalylchlorid als Säurechlorid **208** aktiviert und unter den oben beschriebenen Bedingungen umgesetzt.



(91)

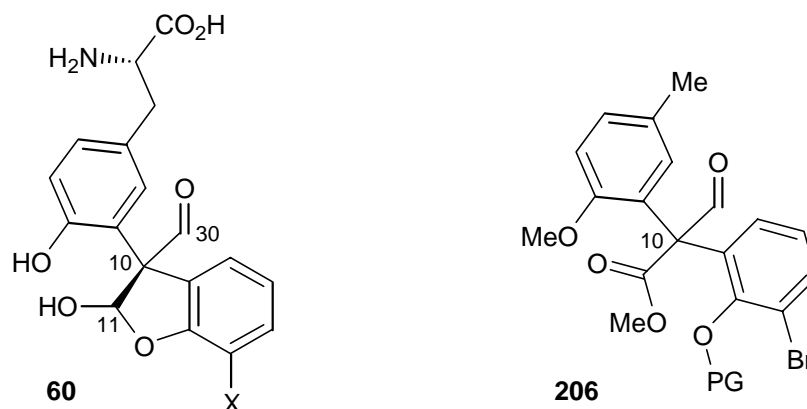
Überraschenderweise konnte **209** mit dem Enolat von **184** trotz umfangreicher Versuche nicht zur Reaktion gebracht werden. Statt dessen wurde nach dem Aufarbeiten lediglich die beiden Ausgangsstoffe **184** und **179** nachgewiesen. Offenbar ist der Einfluß des aromatischen Ringes am Säurechlorid von großer Bedeutung, und der Unterschied zwischen eine Phenyl- und einem Oxalyl-Substituenten entscheidet über das Gelingen der Synthese.

Für die Überlegungen zur Totalsynthese ergab sich als Konsequenz, daß das retrosynthetische *Konzept a)*, das ein Zusammenfügen von Fragmenten **109** und **110** zwischen C¹⁰ und C³⁰ des Diazonamids vorsieht, bereits in den Modellverbindungen zu großen Schwierigkeiten führt. So ist es erstens nicht einfach, ein geeignetes Elektrophil zu synthetisieren (siehe Kapitel 5). Zum zweiten führt die eigentliche C¹⁰-C³⁰-Verknüpfung unter Bildung des quartären Zentrums zum Scheitern, sobald man zu komplexeren Systemen übergeht. Aus diesem Grund scheint es sinnvoll, bei der Synthese der Verbindung **108** auf das *Konzept b)*, d.h. auf die Synthese **111** und **112** zurückzugreifen. Dabei wird das quartäre Zentrum im Benzofuran-Baustein vorgebildet, und die Verknüpfung größerer Bruchstücke erfolgt zwischen den Kohlenstoffatomen C²⁹ und C³⁰.

7 Arylierung von 2-Arylessigsäureestern

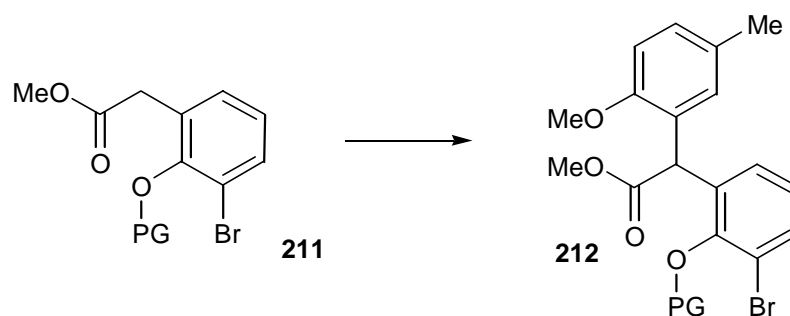
7.1 Syntheseziel

In den Kapiteln 7, 8 und 9 werden die Ergebnisse der Reaktionen beschrieben, die entsprechend der *Konzeption b)* durchgeführt wurden. Ziel war es, die Verbindung **210** als Modell für das Synthon **111** zu synthetisieren.



(92)

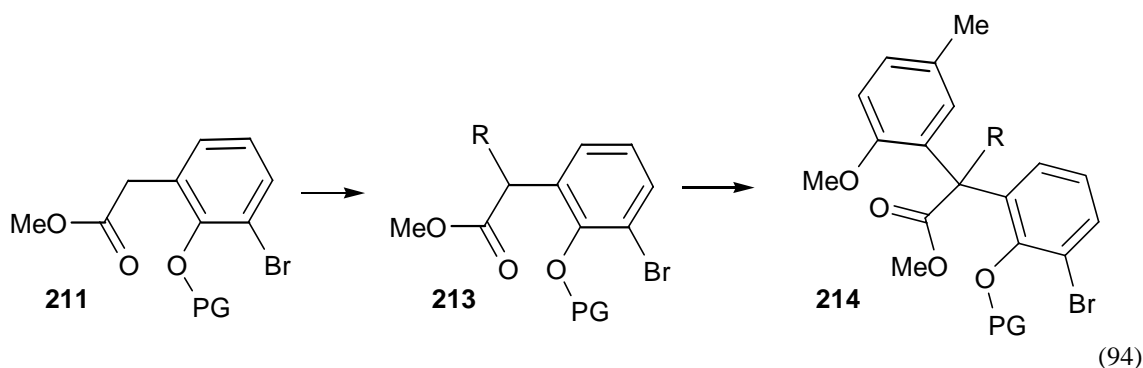
Man erkennt im Vergleich, daß der Lactalring von **111** nun geöffnet und die Carbonylfunktion als Ester vorliegt. Bei Verbindung **210** handelt es sich um einen 2,2-Diaryl-2-formyl-essigsäureester. Entsprechend sollte die Syntheseplanung gestaltet werden. Zunächst wurde versucht, einen 2-Arylessigsäuremethylester **211** zu arylieren (93). Der Zielverbindungstyp **212** entspricht dem Synthon **115** in Reaktion (51). Die Ergebnisse hierzu werden in diesem Kapitel beschrieben.



(93)

Die anschließenden Versuche, einen C1-Baustein am α -C-Atom des Esters **212** einzuführen, finden sich in Kapitel 8.

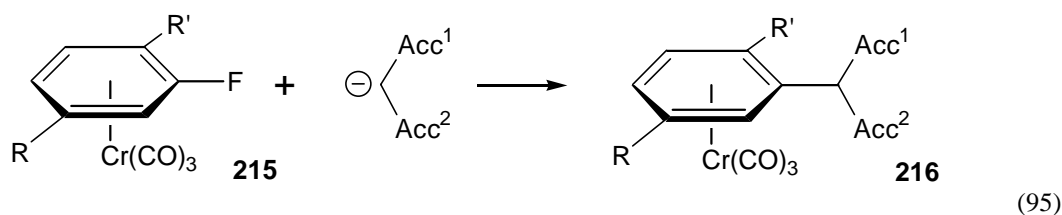
In Kapitel 9 wird erläutert, wie wir versuchten, das quartäre Zentrum aufzubauen, indem der Arylrest erst im zweiten Substitutionsschritt in den Arylessigsäureester **211** eingeführt wird (115).



7.2 Arylierung durch Tricarbonyl- η^6 -aryl-chrom(0)

7.2.1 Übersicht

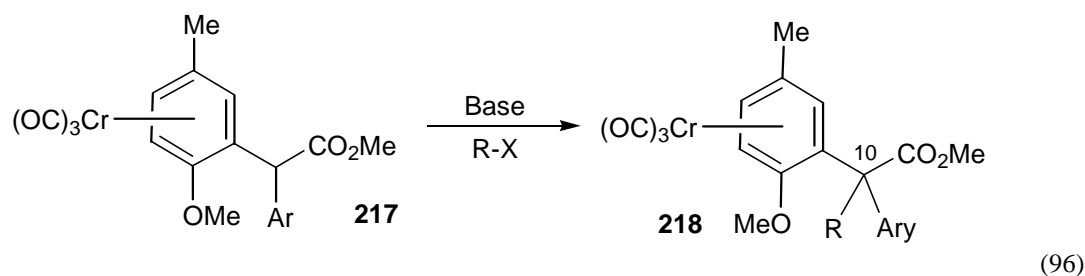
Stabile isolierbare Aren-Komplexe sind von verschiedenen Übergangsmetallen bekannt, darunter Chrom, Molybdän, Ruthenium, Eisen und Mangan,⁹¹ aber nur wenige dieser Komplexe haben Anwendung in der organischen Synthese gefunden. Am eingehendsten untersucht wurden Aren-Chrom-(CO)₃-Komplexe, bei denen es sich um meist luft- und hydrolysestabile, gelb gefärbte kristalline Verbindungen handelt.⁹² Für uns war vor allem die Möglichkeit der nukleophilen aromatischen Substitution an diesen, durch die elektronenziehende Cr(CO)₃-Gruppe aktivierten Systemen interessant. Als Abgangsgruppe ist dabei Fluorid vor anderen Halogeniden zu bevorzugen. In Kapitel 7.2 werden Versuche beschrieben, in denen Enolate von 2-Arylessigsäureestern als weiche C-Nukleophile wirken. Beispiele für ähnliche Umsetzungen finden sich in der Literatur, wobei deprotonierte Malonester, Malonesternitrile und Benzylcyanide⁹³ sowie α -Iminoester und -nitrile⁹⁴ als Nukleophile verwendet wurden.



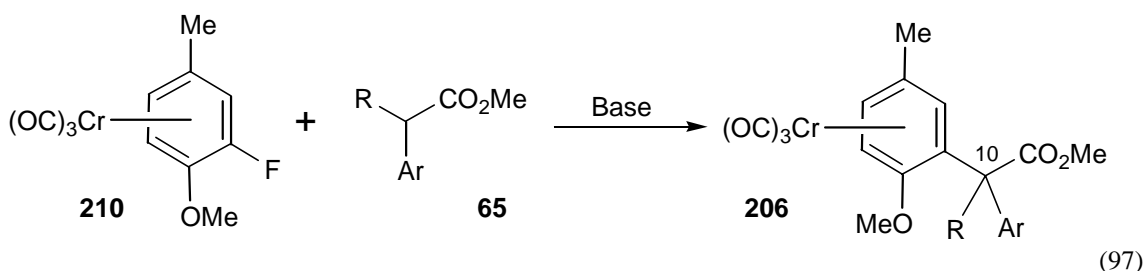
Bei der Verwendung von Chromarenkomplexen sind stereochemische Aspekte zu berücksichtigen. Die Komplexierung eines unsymmetrisch substituierten Aromaten ergibt ein Racemat der planar chiralen Enantiomere. Setzt man einen Aromaten mit einem Stereozentrum im Substituenten ein, so erfolgt die Komplexierung oft diastereoselektiv, und man kann das Produkt falls erforderlich durch Diastereomerentrennung reinigen.

Reaktionen chiraler Chrom-Komplexe verlaufen oft mit hohen Diastereomenüberschüssen, da eine Seite des Aromaten durch das sperrige Chromtricarbonyl-Fragment abgeschirmt wird. Bei der Syntheseplanung zum Diazonamid A wurde dies in die Überlegungen einbezogen. So wäre der Aufbau des quartären Kohlenstoffs C¹⁰ durch Reaktion eines Elektrophils mit dem Enolat des 2,2-Diarylessigsäureesters **217** durch den Chrom-Substituenten stereochemisch differenzierbar (Kapitel 8).

Der stereoselektive Einfluß des Cr(CO)₃-Fragmentes sollte sich bereits bei der Bildung des monosubstituierten 2-Arylessigsäureesters **217** bemerkbar machen (Kapitel 7). Dieses Stereozentrum würde jedoch durch die Bildung des Enolats im abschließenden Schritt wieder zerstört.



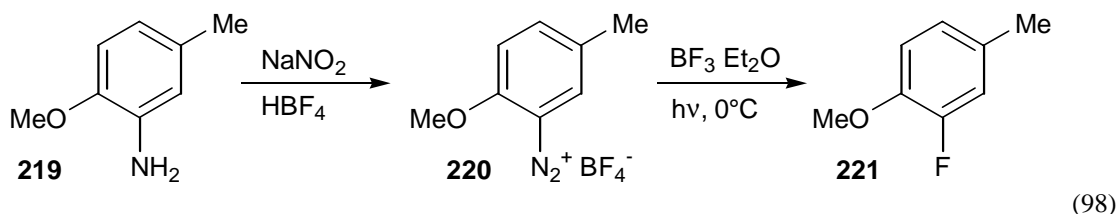
Auch der nukleophile Angriff von deprotonierten 2-Alkyl-2-arylessigsäureestern **213** an die Chromarenkomplexe (Kapitel 9) sollte zu einem stereoselektiven Aufbau des quartären Kohlenstoffatoms führen.



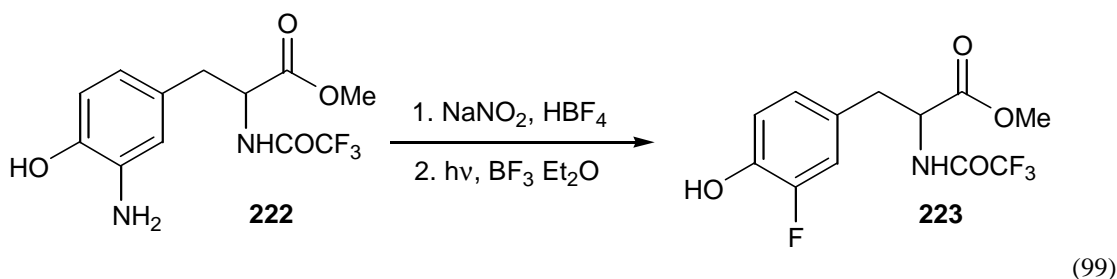
Alle Untersuchungen zu den Chromaren-Komplexen wurden mit der racemischen Verbindung **224** als Modell für geschütztes Tyrosin durchgeführt. Das Hauptaugenmerk lag dabei auf der Verwendbarkeit der Reaktionen zum Aufbau des quartären Kohlenstoffs. Deshalb sollten Aussagen zur Stereoselektivität nur qualitativ gewertet werden.

7.2.2 Synthese des elektrophilen Tricarbonyl- η^6 -aryl-chrom(0)-Komplexes

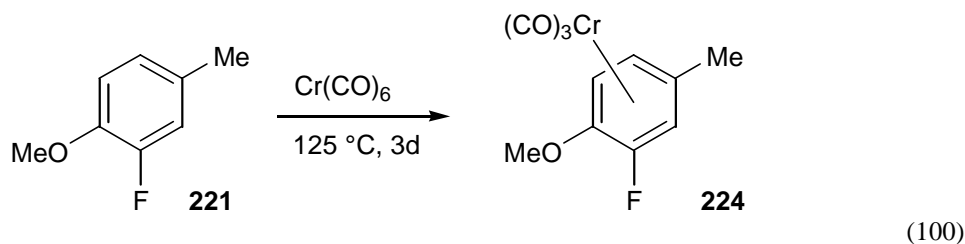
Die Darstellung von Tricarbonyl- η^6 -(2-fluor-1-methoxy-4-methyl-phenyl)-chrom(0) **224** gelingt in 3 Stufen aus dem kommerziell erhältlichen 2-Methoxy-5-methylanilin **219**. Durch Diazotierung des Anilins mit Natriumnitrit und halbkonzentrierter Tetrafluoroborsäure⁹⁵ erhält man das relativ stabile Diazoniumtetrafluoroborat **220** nahezu quantitativ. Die thermische Zersetzung des Diazoniumsalzes (Schiemann-Reaktion) führte entsprechend den Literaturangaben in nur 23% Ausbeute zum gewünschten Fluorid **221**. Eine Verbesserung gelang uns durch Anwendung der Variante nach *Shinhama et al.*,⁹⁶ bei der in Bortrifluorid-Etherat als Lösemittel Diazoniumsalze photochemisch abgebaut werden. Angewandt auf **220** ließ sich damit die Ausbeute an **221** auf 73% steigern.



Auch für die Darstellung von geschütztem Fluortyrosin wurde die photolytische Variante in BF_3 -Etherat untersucht. Es war damit möglich, **223** in 62%-iger Ausbeute zu erhalten, während die in der Literatur beschriebene Methode⁹⁷ nur 35% Ausbeute verspricht.



Die Einführung des 2-Fluor-4-methylanisols **221** in die Koordinationssphäre von Chrom (0) gelingt durch direkten Ligandenaustausch mit Chromhexacarbonyl. Nach 3 d bei 125 °C erhält man Tricarbonyl- η^6 -(2-fluor-1-methoxy-4-methyl-phenyl)-chrom(0) **224** als gelben, lichtempfindlichen Feststoff in einer Ausbeute von 62%.

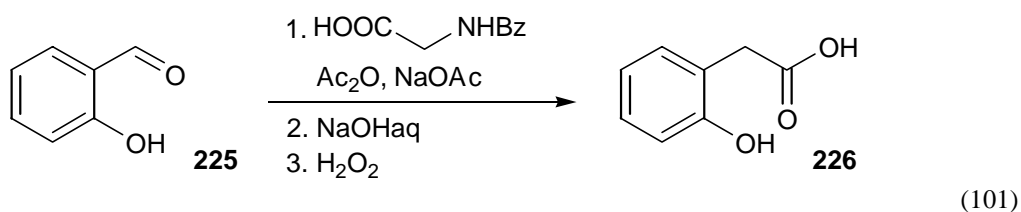


Entscheidend für den Erfolg der Komplexbildung ist das Lösemittelverhältnis von Di-*n*-butylether und THF (5:1) und die Vermeidung von Licht. Auch eine Änderung der Reaktionstemperatur wirkt sich ungünstig auf das Reaktionsverhältnis aus. Während bei 110 °C die Bildung des Komplexes zu langsam abläuft, findet man bei Temperaturen über 140 °C große Mengen an Zersetzungsprodukten. Dies kann man schon während der Reaktion am Entstehen eines graugrünen Schlammes aus Oxiden und hochreaktivem Chrom (0) erkennen. Die Komplexbildung lieferte die Verbindung **224** als Racemat, da von einem Aromaten mit prochiralen Seiten ausgegangen wurde.

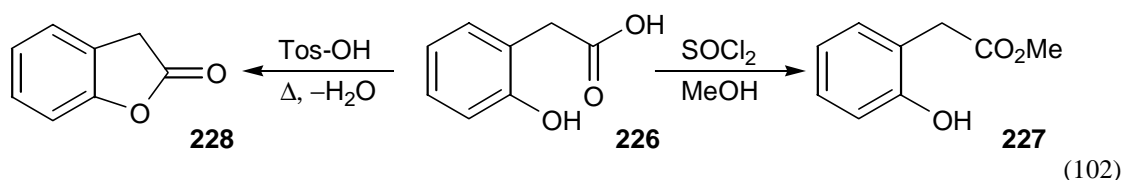
Auf die Synthese des Chromcarbonylkomplexes des Tyrosinderivates **223** wurde vorerst verzichtet, bis die Ergebnisse der Anwendbarkeit der leicht zugänglichen Modellverbindung **224** vorliegen.

7.2.3 Synthese von Hydroxy-phenylessigsäureestern

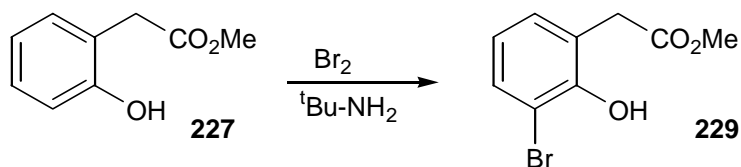
Als C-Nukleophile für den Angriff an Tricarbonyl- η^6 -(2-fluor-1-methoxy-4-methyl-phenyl)-chrom(0) **224** wurden Derivate der *o*-Hydroxy-phenylessigsäure **226** gewählt. Diese ist kommerziell erhältlich, größere Mengen lassen sich aber entsprechend der Literatur über eine Azlactonsynthese in 43% Ausbeute aus Salicylaldehyd **225** darstellen.⁹⁸



Die Veresterung von **226** zu **227** gelingt leicht mit Thionylchlorid in Methanol.⁹⁹ Auch das Lacton **228** ist säurekatalytisch in Ausbeuten von bis zu 92% zugänglich. **228** wird als Coumaranon bezeichnet.

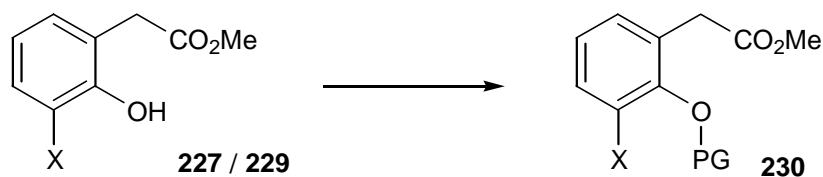


Um eine spätere Verknüpfung mit einem Indolfragment zu ermöglichen, ist es notwendig, die *ortho*-Stellung zur Hydroxygruppe selektiv zu bromieren.¹⁰⁰ Dies war für **227** in guter Ausbeute (81%) möglich, indem man bei -78 °C mit Brom und *tert*-Butylamin arbeitete.



(103)

Für die geplanten Folgereaktionen mußte die phenolische Hydroxygruppe in **226** bzw. **229** geschützt werden. Dazu wurden Acetal- bzw. Benzyl-Gruppen (**231 – 235**) gewählt. Die Verwendung einer Silyether-Schutzgruppe wäre ungünstig, da das Fluorid, das in der folgenden Stufe frei wird, zu einer Entschützung führen würde.



(104)

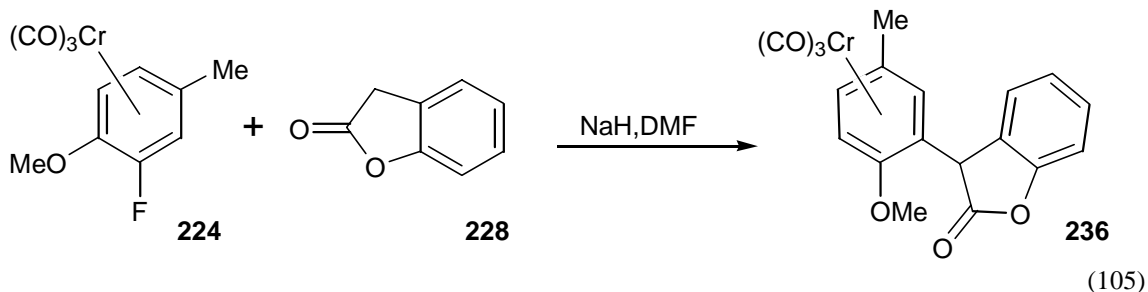
X	PG	Reagenz	Bed.	LM	Prod.	Ausb.
H	EE	CH ₂ =CHOEt	HCl aq (kat), RT	EtOAc	231	70%
Br	EE	CH ₂ =CHOEt	HCl aq (kat), 20 °C – 60 °C	EtOAc	232	0%
Br	EE	CH ₂ =CHOEt	PPTS, RT	-	232	36%
H	MOM	MOM-Cl	NEt ^t Pr ₂ , 0 °C	CH ₂ Cl ₂	233	76%
Br	MOM	MOM-Cl	NEt ^t Pr ₂ , 0 °C	CH ₂ Cl ₂	234	73%
Br	Bn	Bn-Br	K ₂ CO ₃ , NaI (kat)	MeCN	235	67%

Zur Einführung der EE-Schutzgruppe bei der Bildung von **231** und **232** waren mehrere Optimierungsexperimente notwendig, da viele der Standardbedingungen¹⁰¹ zu Zersetzung führten. Die Synthese der MOM-geschützten¹⁰² Phenole **233** und **234** gelang in guter Ausbeute unter Verwendung der Hünig-Base. Um das Benzyl-geschützte Phenol **235** zu erhalten,¹⁰³ wurde in Acetonitril mit K₂CO₃ und einer katalytischen Menge NaI gearbeitet.

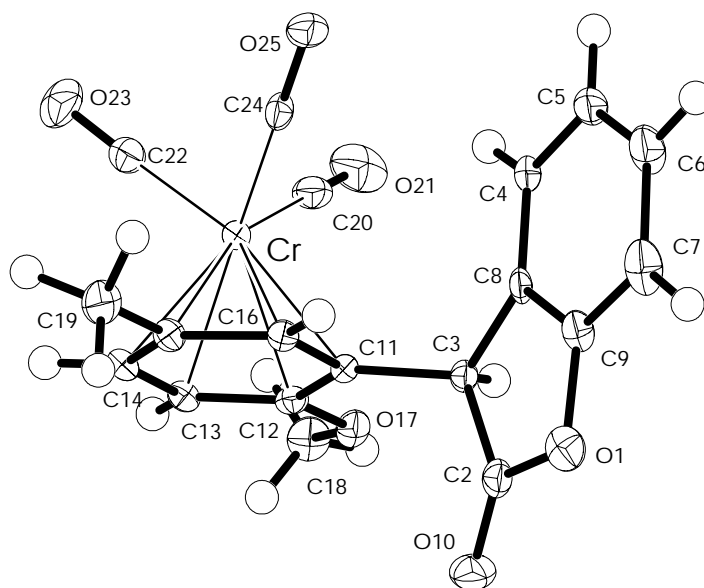
7.2.4 Umsetzung des Chrom(0)-komplex (224) mit geschützten Hydroxyphenyllessigsäureestern

Auf Grund der elektronenziehenden Eigenschaften des Cr(CO)₃-Fragments werden fluorierte Chrom-(0)-aren-Komplexe leicht von stabilisierten Carbanionen unter Substitution angegriffen. So ließ sich auch der Komplex **224** unter basischen Bedingungen mit Coumaranon **228** zur Reaktion bringen. Obwohl verschiedenen Bedingungen

untersucht wurden, konnte nur eine Ausbeute von 45% erzielt werden. Da im Reaktionsgemisch noch **224** nachzuweisen war, ist zu vermuten, daß dies an der mangelnden Reaktivität des deprotonierten Laktons **228** lag. Es war nicht möglich, bei höheren Temperaturen zu arbeiten, da es in Gegenwart des Enolats zur Dekomplexierung kam.



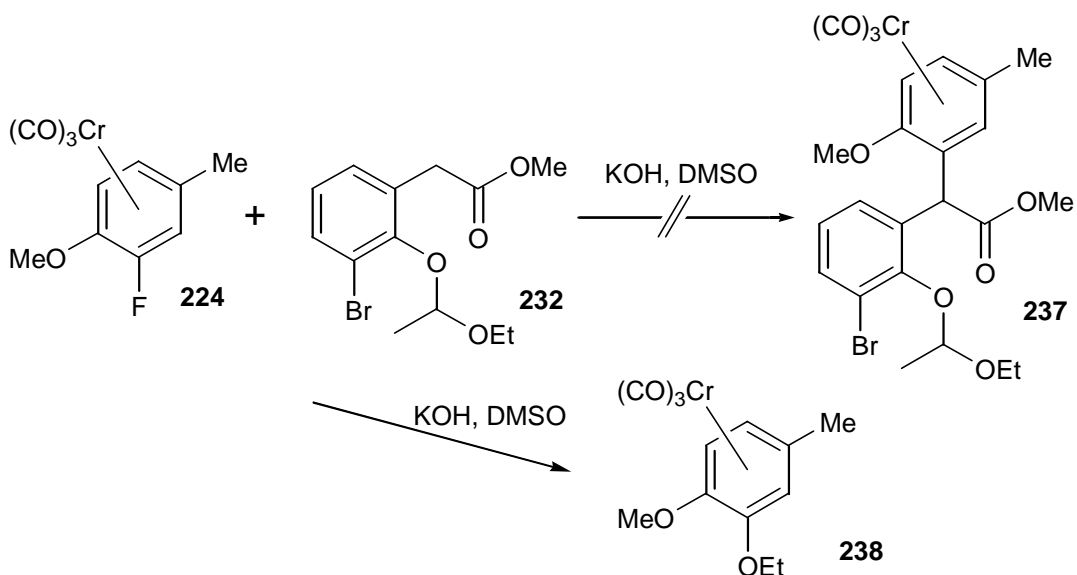
Die beiden Diastereomere von **236** bildeten sich im Verhältnis 85 : 15. Es war möglich, aus dem Hauptdiastereomer aus Hexan / EtOAc Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu gewinnen.



Um mit Esterenolaten höherer Reaktivität zu arbeiten, wurden anstelle des Laktons **228** offenkettige 2-Arylessigsäureester **230** verwendet. Ihr Enolat wird zwar auch durch einen substituierten Phenylring stabilisiert, es ist aber nicht wie beim Coumaranon in ein heteroaromatisches System eingebunden.

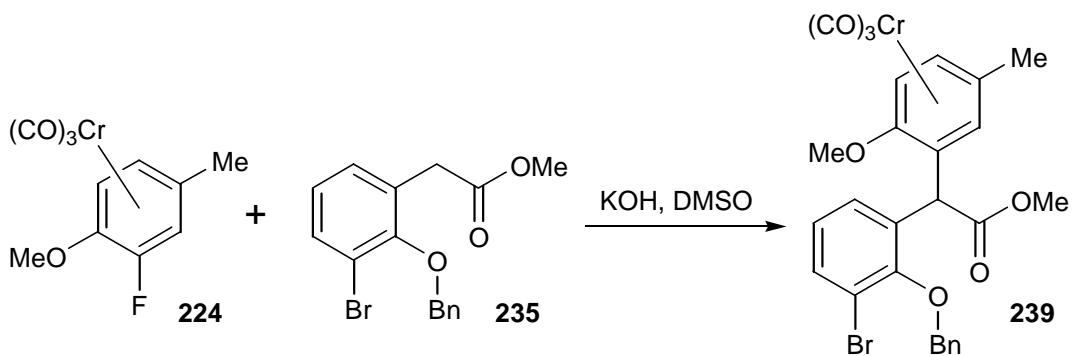
Es zeigte sich, daß das Substitutionsmuster am Aromaten großen Einfluß auf die Reaktion mit dem Chromkomplex **224** hat. Da sich Hydroxygruppen aber nur schwer nachträglich in aromatische Ringe einführen lassen, ist es notwendig, daß **230** in 2-Position die geschützte OH-Funktion trägt.

Bei Versuchen mit dem EE-geschützten Hydroxyphenylessigester **232** konnte jedoch das erwünschte Produkt nicht isoliert werden. Statt dessen wurde mit 17% Ausbeute der Chromcarbonylkomplex **238** gefunden, ohne daß eine C,C-Bindungsknüpfung erfolgt ist. Offensichtlich kam es zu einer Abspaltung der EE-Schutzgruppe, wodurch das Fluorid in **224** durch einen Ethoxyrest ersetzt wurde. Daraus wurde gefolgert, daß die EE-Schutzgruppe unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil war.



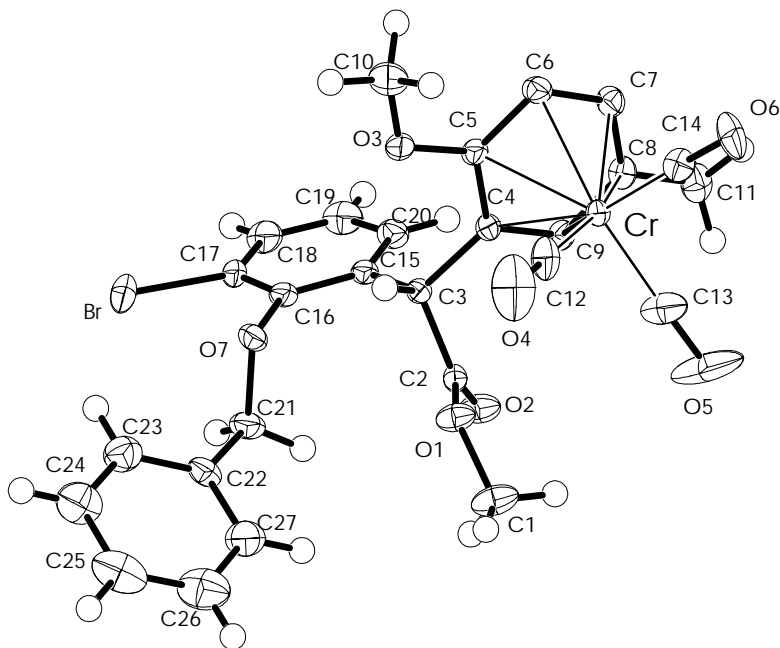
(106)

Um diese Konkurrenzreaktion zu vermeiden, wurde für den Angriff am Aromaten **224** der Benzylether **235** gewählt. In DMSO mit KOH als Base wurde bei Raumtemperatur der 2,2-Diarylessigsäureester **239** mit 61% Ausbeute erhalten. Das Verhältnis der Diastereomere betrug 64 : 36. Mit anderen Lösemittel (z.B. DMF oder THF mit und ohne HMPT) und Basen (LDA, DBU oder NaH) erhielt man schlechtere Ausbeuten.

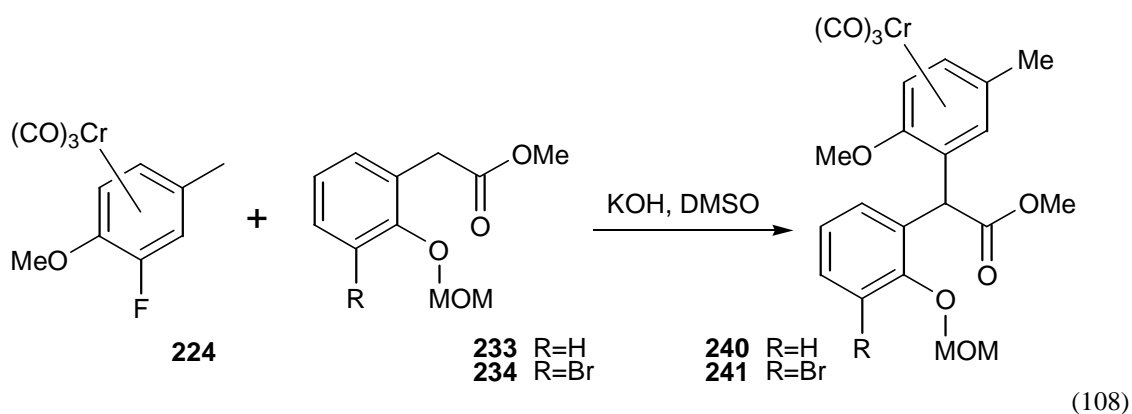


(107)

Auch aus dem Hauptdiastereomer von **239** ließen sich aus Hexan / EtOAc geeignete Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse gewinnen.

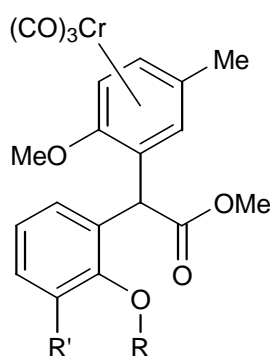


Sterisch weniger anspruchsvolle Schutzgruppen sollten den Angriff des Arylierungsreagenzes **224** an das Esterenolat begünstigen. Aus diesem Grund wurde eine analoge Umsetzung mit den MOM-geschützten Verbindungen **233** und **234** untersucht. Mit **234** gelangten wir in 84% zur erwünschten Diarylverbindung **241** bei einem Verhältnis der Diastereomere von 56 : 44. Mit der unbromierten Arylverbindung **233** war es sogar möglich, Verbindung **240** in nahezu quantitativer Ausbeute (97%, dr = 58 : 42) zugänglich zu machen.



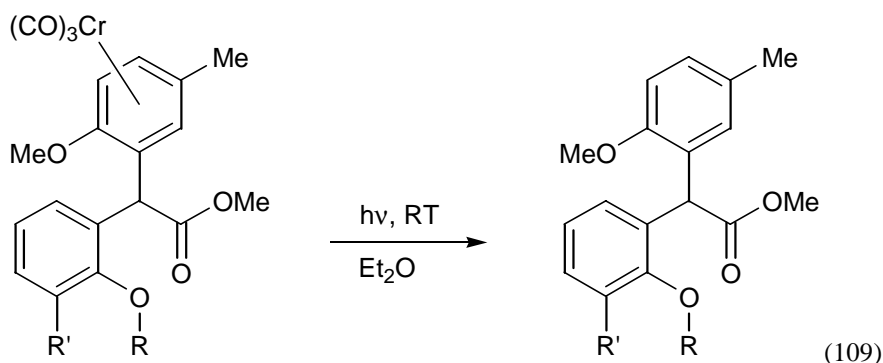
Aus den in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßten Ergebnissen der Umsetzungen der 2-Arylessigsäureester mit **224** ergeben sich als Schlußfolgerungen, daß die nukleophile aromatische Substitution an Arenkomplexen geeignet ist, Arylrest in Esterenolate

einzuführen. Die sterischen Verhältnisse am Esterenolat spielen in Bezug auf die Ausbeute jedoch eine große Rolle. Bei den verwendeten Arylessigsäureestern war es günstig, eine „schlanke“ MOM-Schutzgruppe für die *ortho*-Hydroxy-Funktion zu verwenden. Auch ein *meta*-Brom-Substituent am 2-Arylessigsäureester wirkt sich nachteilig auf die Ausbeute der Reaktion aus (vgl. **240** und **241**). Vermutlich bringt das „große“ Bromatom die Schutzgruppe des phenolischen Hydroxyrestes näher an das Enolat, so daß der Angriff des Elektrophils nicht mehr so leicht erfolgen kann.



	R	R'	Ausbeute	dv
237	EE	Br	Zersetzung	
239	Bn	Br	61%	64 : 36
241	MOM	Br	84%	56 : 44
240	MOM	H	97%	58 : 42

Sobald das Chromtricarbonyl-Fragment seine aktivierende Funktion erfüllt hat, kann es unproblematisch abgespalten werden. Für die Dekomplexierung (109) verwendet man oxidative Bedingungen. Besonders einfach erfolgt sie durch Einwirkung von Luftsauerstoff und Sonnenlicht auf eine etherische Lösung der Chrom-(0)-Komplexe. Beispielsweise ließ sich **241** auf diese Weise nahezu quantitativ in **244** überführen. Analoges gilt für **239** und **240**.



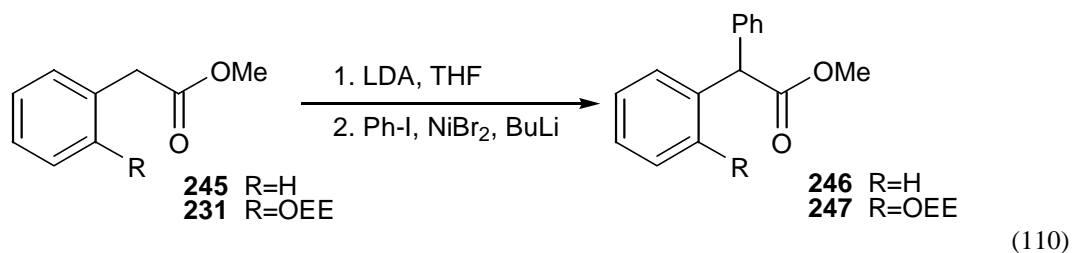
	R	R'
239	Bn	Br
240	MOM	H
241	MOM	Br

	R	R'
242	Bn	Br
243	MOM	H
244	MOM	Br

7.3 Versuche zur Arylierung unter Palladium(0)- und Nickel(0)-Katalyse

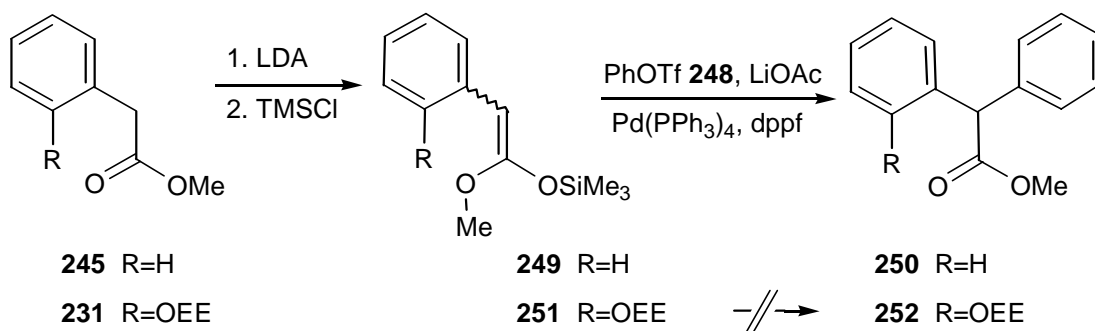
Die nickelkatalysierte Arylierung von Lithiumesterenolaten ist von *Millard et al.*¹⁰⁴ beschrieben worden. Zwar ist der Mechanismus dieser Reaktion¹⁰⁵ nicht vollständig aufgeklärt, es wurden aber unter Verwendung von Nickel-(II)-bromid und 0.2 eq *n*-Butyllithium gute Ergebnisse erzielt. Beispielsweise erhielt man aus Iodbenzol und dem Enolat des Phenyllessigsäureester **245** in 63% das erwünschte Kupplungsprodukt **246**.

Wir versuchten nun, diese Reaktion auf geschützte *o*-Hydroxyphenyllessigsäureester anzuwenden. Dazu wurde zunächst aus **231** mit LDA in THF das Lithiumenolat gebildet. Diese wurde bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ zusammen mit Iodbenzol zum vorgebildeten Katalysator (1 eq NiBr_2 und 0.2 eq BuLi) gegeben. Nach Erwärmen auf RT und Aufarbeitung konnte jedoch kein Kupplungsprodukt **247** gefunden werden. Lediglich der Ausgangsstoff **231** sowie Zersetzungsprodukte ließen sich nachweisen.



Auch zu palladiumkatalysierten Arylierungen sind Literaturbeispiele bekannt. Besonders interessant erschien die Methode von *Carfagna et al.*¹⁰⁶ Dabei wurde beispielsweise das Silaketenacetal¹⁰⁷ **249** mit Phenyltriflat¹⁰⁸ **248** intermolekular gekuppelt. Mechanistisch entspricht dies einer Heck-Reaktion mit einem elektronenreichen Olefin.

Um zu untersuchen, ob die Reaktion auch für substituierte Phenyllessigester geeignet ist, stellten wir aus dem Ester **231** das Silaketenacetal **251** dar. Dazu wurde **231** mit LDA deprotoniert und das entstandene Esterenolat mit Trimethylsilylchlorid abgefangen. Für die Reaktion mit dem Triflat **248** wurde zunächst der aktive Palladium-(0)-Katalysator *in situ* aus Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium und 1,1'-Bis-(diphenylphosphin)-ferrocen (dppf) erzeugt. Nach Zugabe des Trifluormethansulfonsäurephenylesters **248** und 2 eq LiOAc erhitzte man in THF am Rückfluß. Unter den gewählten Bedingungen konnte jedoch keine Umsetzung zu **252** beobachtet werden. Nach Aufarbeitung isolierte man lediglich das Hydrolyseprodukt **231**.

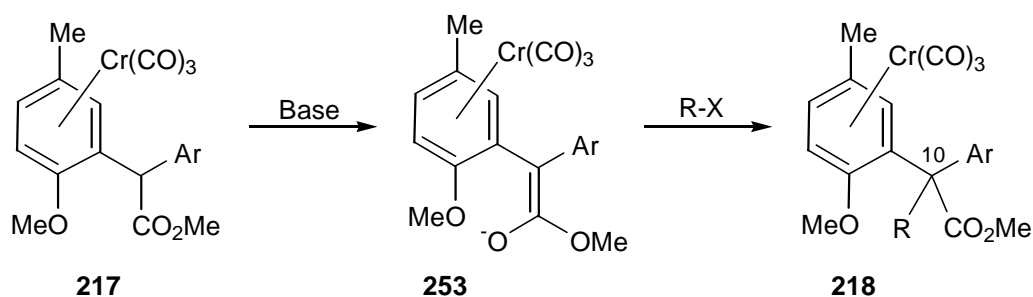


(111)

Als Schlußfolgerung muß festgestellt werden, daß sich die literaturbekannten Methoden nicht auf Fälle übertragen lassen, in denen der Arylrest eine geschützte Hydroxyfunktion in *o*-Position trägt. Diese scheint das Esterenolat so stark abzuschirmen, daß eine Arylierung nicht möglich war.

8 Umsetzung von 2,2-Diarylessigsäureester mit Elektrophilen

Ausgehend von den Chrom-komplexierten 2,2-Diarylessigsäureestern **217** wurde der Aufbau von Verbindung **218** angestrebt, die ein quartäres Kohlenstoffatom enthält analog zum C¹⁰-Atom im Diazonamid. Die Darstellung sollte durch regioselektiven Angriff von Elektrophilen (RX) an die entsprechenden Esterenolate erfolgen. Die Enolate **253** sollten durch Zugabe geeigneter Basen zu Chromcarbonylkomplexen **217** leicht zugänglich sein, da durch die Komplexbildung an das Übergangsmetall das benzyliche Carbanion zusätzlich stabilisiert wird.

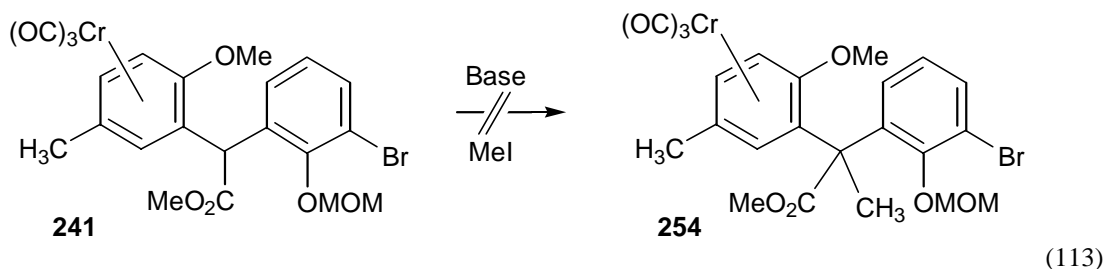


(112)

Aufgrund der abschirmenden Wirkung der Cr(CO)₃-Gruppe sollte die Folgereaktion zu **216** stereoselektiv verlaufen. Geht man dann in der Totalsynthese von einem enantiomerenreinen Chromkomplex aus (als Derivat des L-Tyrosins), sollte das Stereozentrum an C¹⁰ selektiv aufgebaut werden können. Im folgenden werden die Ergebnisse der Studien an der Modellverbindung **241** dargestellt.

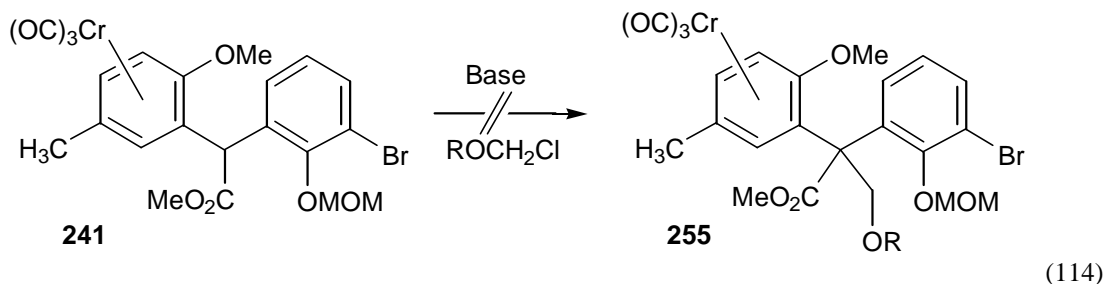
8.1 Versuche zur Alkylierung von Cr(CO)₃-komplexierten 2,2-Diarylessigsäureester

Als kleinstes Kohlenstoff-Elektrophil wurde zunächst Methyljodid gewählt und mit dem Natriumenolat von **241** zur Reaktion gebracht werden. Dazu wurde **241** mit NaH in DMF deprotoniert. Eine Umsetzung mit dem Methylierungsmittel konnte aber auch bei Zugabe von mehreren Äquivalenten MeI nicht beobachtet werden. Statt dessen wurde zum Großteil die Ausgangsverbindung **241** wieder isoliert.



Es ist aber bekannt, daß sich Chrom-komplexierter 2,2-Diphenyllessigsäuremethylester **250** (analog **241** ohne Substituenten an den Aromaten) unter Phasentransferkatalyse methylieren läßt.¹⁰⁹ Dabei wurde wässrige Natronlauge als Base verwendet, CH_2Cl_2 als Lösemittel und Hexadecyl-trimethylammoniumbromid (CTAB) als Katalysator. Auch unter diesen Bedingungen fand bei **241** jedoch keine Methylierung statt, und der Ausgangsstoff konnte wiedergewonnen werden.

Es wurden auch mehrere Versuche mit anderen Alkylierungsmitteln durchgeführt. Insbesondere wurde versucht, Chlormethylether (ROCH_2Cl) zu verwenden, die als besonders starke Alkylierungsmittel bekannt sind.



Für die Reaktion wurden unter anderem Chlormethylmethylether (MOM-Cl, **256**), Chlormethyl-(trimethylsilyl)ether (SEM-Cl, **257**) und Chlormethyl-(*tert*-butyl-dimethylsilyl)-ether (**258**).¹¹⁰

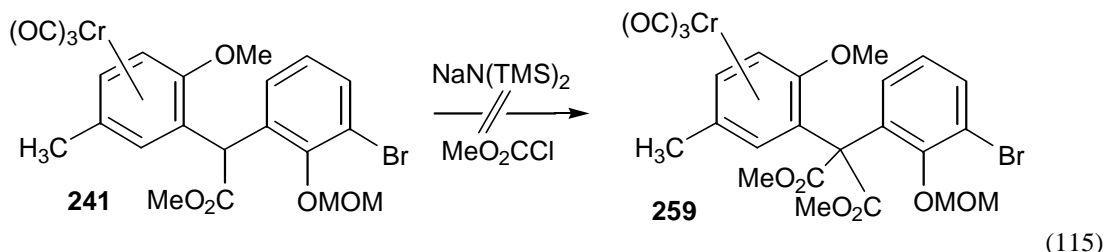


Leider führten auch diese Untersuchungen nicht zum gewünschten Ergebnis. Es gelang in keinem Fall, Verbindungen des Typs **255** zu synthetisieren. Statt dessen wurde **241** isoliert.

Da sich Alkylierungsmittel nicht als geeignete Elektrophile gezeigt haben, sollte nachfolgend untersucht werden, ob sich das Enolat von **241** mit Acylierungsmitteln zur Reaktion bringen läßt.

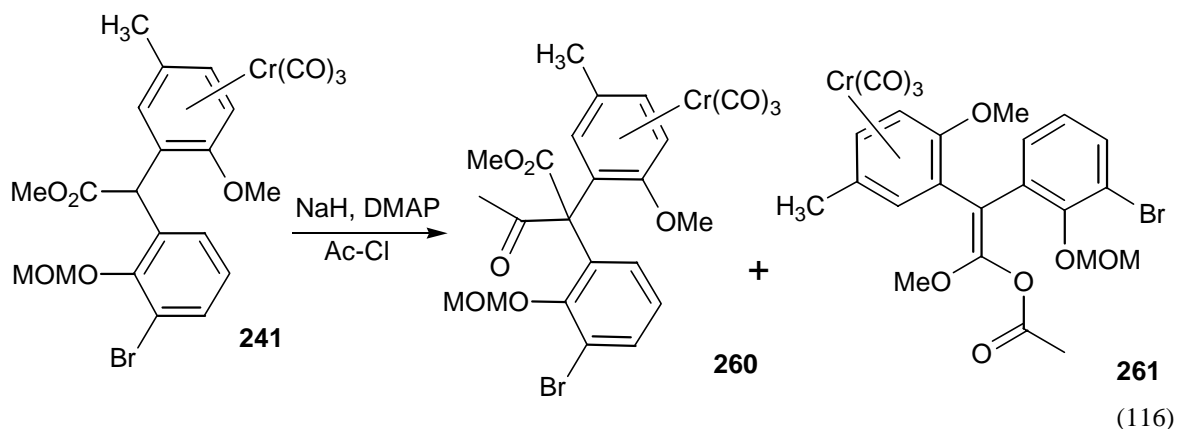
8.2 Versuche zur Acylierung des $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -komplexierten 2,2-Diarylessigsäureesters

Nach den Untersuchungen in Kapitel 6 zur Acylierung von Phenylcumaranon sollte dieses Reaktionsmuster auf den Chromkomplex **241** angewendet werden. Leider konnte auch mit Chlorameisensäuremethylester keine Umsetzung erreicht werden (115).



Neben Natriumhydrid wurde zur Deprotonierung auch Natrium-bis-(trimethylsilyl)-amid verwendet, da sich die Zugabe der Base so leichter dosieren läßt. Außerdem wurde in allen Acylierungsreaktion DMAP zugesetzt, um die Elektrophilie der Acylierungsmittel zu erhöhen.

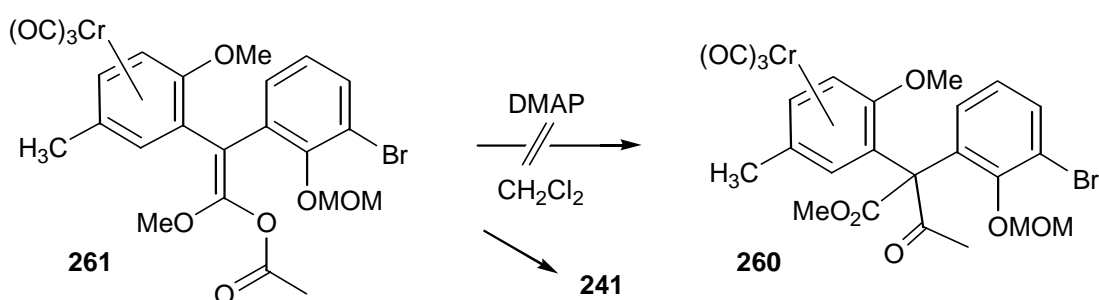
Bei der Verwendung von Acetylchlorid konnte die erwünschte Reaktion endlich beobachtet werden. Es zeigte sich, daß man das Keton **260** in 12% Ausbeute als Ergebnis der Acetylierung des Enolats von **241** erhält. Damit konnte gezeigt werden, daß der Aufbau des quartären C-Atoms zumindest in geringer Ausbeute möglich ist. Eine diastereoselektive Lenkung des Angriffs der Acetylgruppe konnte nicht beobachtet werden. Bei vorsichtiger Aufarbeitung wurde neben dem erwünschten Produkt **260** auch das O-Acylierungsprodukt **261** isoliert. Dieses entsteht beim Angriff des Elektrophils an das Sauerstoffatom des Esterenolats. Die Verbindung **261** konnte in 63% Ausbeute isoliert werden.



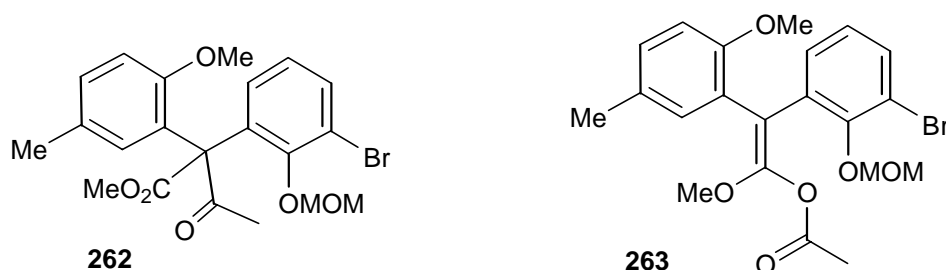
Es wurde auch versucht, die Reaktion (116) durch Zugabe von Lewisäuren zu begünstigen. Der Zusatz von TiCl_4 und $\text{TiCl}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ zum mit LDA in THF gebildeten

Enolat führte nur zu zahlreichen Zersetzungsprodukten. Bei Verwendung von ZnCl_2 wurde hauptsächlich der Ausgangsstoff isoliert.

Um die O-acetylierte Verbindung **261** zu nutzen, wurde versucht, sie in die Verbindung **260** umzulagern. Analog zu Untersuchungen in der Literatur⁷⁹ wurde dazu eine katalytische Menge an DMAP zu einer Lösung von **261** in CH_2Cl_2 gegeben. Durch den nukleophilen Angriff der Base sollte ein reaktives Acetylierungsmittel entstehen, das bevorzugt am Kohlenstoffatom des Enolats angreift. Da man unter salzfreien Bedingungen arbeitet, wäre eine hohe Reaktivität des Enolats zu erwarten. Leider läßt sich jedoch nur die Ausgangsverbindung **241** isolieren.



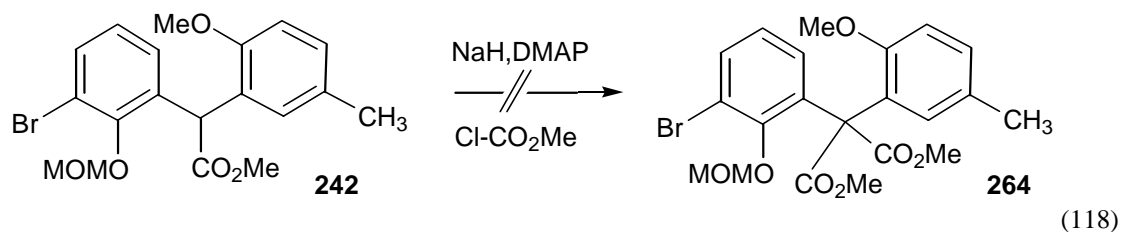
Die beiden Verbindungen **260** und **261** konnten in nahezu quantitativer Ausbeute dekomplexiert werden. Dazu wurden die etherischen Lösungen jeweils unter Luftzutritt im Sonnenlicht gerührt und lieferten die Verbindungen **262** und **263**.



Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß die Versuche zur Umsetzung der Chromkomplexierten 2,2-Diarylessigsäureester mit Elektrophilen nicht zu den erwünschten Ergebnissen geführt haben. Der Aufbau eines quartären C-Atoms war lediglich durch eine Acetylierung (116) in geringer Ausbeute möglich. Als Begründung wird die Abschirmung des Esterenolats durch die funktionellen Gruppen an den beiden Aromaten vorgeschlagen. Außerdem wird die Nukleophilie am Enolatkohlenstoff durch den elektronenziehenden Effekt der $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Gruppe möglicherweise zu stark gesenkt.

8.3 Versuche zur Acetylierung eines unkomplexierten 2,2-Diarylessigsäureesters

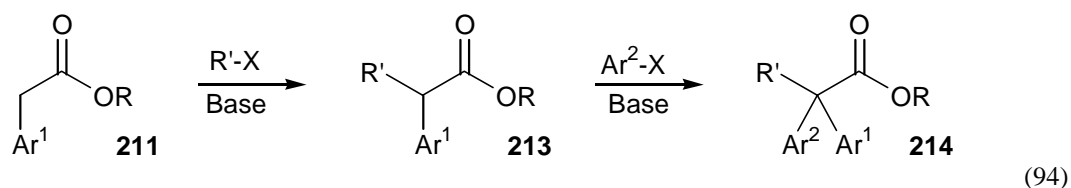
Um den möglicherweise deaktivierenden Einfluß der Chromcarbonyl-Funktion auf die Reaktivität der Enolate von Diarylessigestern auszuschließen, wurde versucht, die Reaktion (118) mit der unkomplexierten Verbindung **242** durchzuführen.



Leider war es auch hier nicht möglich, zur erwünschten Verbindung **264** zu gelangen. Offensichtlich ist die Abschirmung des Enolats so ungünstig, daß man beim Versuch der Acylierung, lediglich das Ausgangsmaterial zurückgewinnen kann.

9 Arylierung von 2-Alkyl- bzw. 2-Carbonyl-2-arylessigsäureestern

Für den Aufbau des quartären C-Atoms erwies sich die Reaktionssequenz von Arylierung und anschließender Alkylierung bzw. Acylierung als ungeeignet, selbst wenn man sich auf relativ kleine C1- oder C2-Bausteine beschränkt (siehe Kapitel 7 und 8). Als Alternative bot sich deshalb eine Synthesestrategie mit umgekehrter Abfolge der Reaktionen an (94). Dabei soll zunächst ein tertiäres C-Atom aufgebaut werden, indem die α -Position eines Arylessigsäureesters **211** substituiert wird. Bei diesem Substituenten R' soll es sich -analog zur Strategie in Kapitel 7- um einen Rest handeln, der sich in eine Carbaldehyd- oder Carboxyl-Funktion überführen läßt. Im anschließenden Schritt soll versucht werden, ebenfalls an der α -Position des Esters einen zweiten Arylsubstituenten einzuführen.



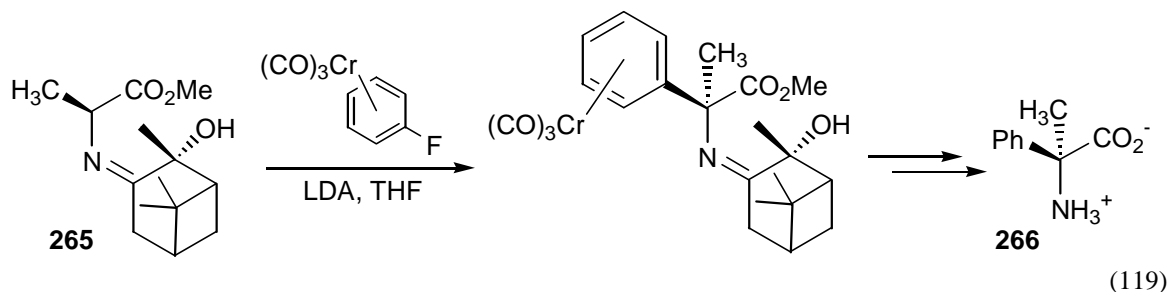
Bei beiden Reaktionsschritten soll das Enolat des Esters als Nukleophil reagieren. Um den Einfluß der Substituenten am Arylring zu untersuchen, wurden sowohl unsubstituierte als auch geeignet substituierte 2-Arylessigsäureester **211** für die Synthesen verwendet. Die Phenyllessigsäureester, die keine Substituenten am aromatischen Ring tragen, dienten lediglich als Modellverbindungen für die Reaktion (94). Ihre Transformation in Derivate mit einem *ortho*-Hydroxy-Substituenten dürfte nur schwer möglich sein.

Als Elektrophil für die Einführung des Ar²-Rests wurde für Kapitel 9.1 der Chromarenkomplex **224** verwendet, der bereits in Kapitel 7 beschrieben wurde.

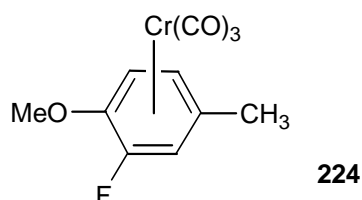
Eine weitere Möglichkeit, um eine Arylgruppe in das System einzuführen, ist die Nutzung von Organobleiverbindungen, wie sie von *J.H. Pinhey*¹¹¹ entwickelt wurde. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in Kapitel 9.2 vorgestellt.

9.1 Arylierung durch Tricarbonyl- η^6 -aryl-chrom-(0)-Komplexe

Die Umsetzung 2,2-disubstituierter Ester mit einem Chrom(0)-Komplex ist bisher nur selten beschrieben worden. *Chaari et al.*¹¹² verwendeten das Alaninderivat **265** um α -Phenylalanin **266** stereoselektiv darzustellen.



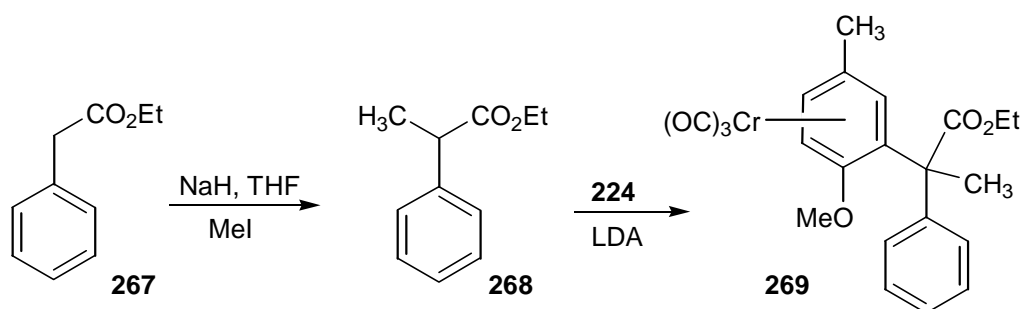
Dieses Syntheseprinzip sollte sich für die Bildung des quartären C-Atoms in den Modellverbindungen zum Diazonamid A nutzen lassen. Im folgenden Kapitel werden Versuche beschrieben, bei denen das Enolat eines 2,2-disubstituierten Esters mit dem elektrophilen Tricarbonyl- η^6 -(2-fluor-1-methoxy-4-methyl-phenyl)-chrom(0) **224** zur Reaktion gebracht wird. Die Synthese der verwendeten 2,2-disubstituierten Essigsäureester **213** ist den Arylierungsreaktionen jeweils vorangestellt. Dabei wurde der Substituent R' nach Deprotonierung von **211** durch Umsetzung mit dem Elektrophil R'-X ins Molekül gebracht. Die Ausbeuten dieser Reaktion wurden zumeist nicht optimiert, da das Gewicht auf die sich anschließende Umsetzung mit dem Chromkomplex **224** gelegt wurde.



9.1.1 Versuche zur Umsetzung mit Phenyllessigsäureester

Als einfachstes Analogon eines α -substituierten 2-Arylessigsäureesters wurde 2-Phenylpropionsäureethylester **268** ausgewählt. Die Darstellung gelang in 62%-iger Ausbeute aus dem 2-Phenyllessigester **267** durch Methylierung mit Methyljodid in THF und NaH (120). Da es bei einem Überschuß an Alkylierungsmittel leicht zur Bildung des zweifach methylierten Produkts kommt, ist darauf zu achten, daß genau ein Äquivalent MeI eingesetzt wird. Der so dargestellte Ester **268** wird mit LDA in THF bei tiefer Temperatur in das Enolat überführt. Nach Zugabe von 1.1 eq des Chromkomplexes **224** sowie 5 eq

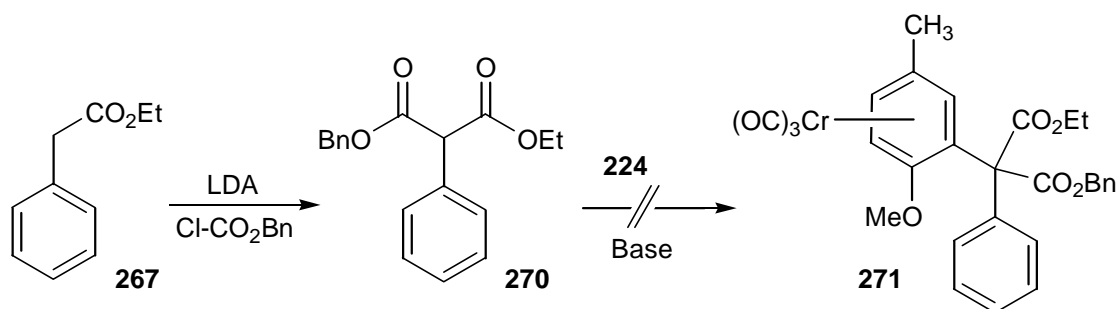
HMPT wurde die gewünschte Verbindung **269** in 54% Ausbeute gebildet. Dabei konnte eine geringe Stereoselektivität festgestellt werden. Die Diastereomere bildeten sich im Verhältnis 58 : 42.



(120)

Da der Methylrest sich nur schwer in ein oxy-substituiertes Derivat überführen läßt, wurde versucht, Verbindungen einzusetzen, die sich von der Malonsäure ableiten. Diese tragen nicht nur das erwünschte 1,3-Dioxy-Substitutionsmuster, sondern stabilisieren auch das Enolat. Dadurch wurde erhofft, bei höherer Temperatur arbeiten zu können.

Die Synthese des 2-Phenylmalonsäureesters **270** gelang durch Umsetzung von **267** mit Chlorameisensäurebenzylester nach Deprotonierung mit LDA. Man erhielt **270** in 52% Ausbeute. Für die Arylierung wurde wie bei (120) mit LDA in THF deprotoniert und HMPT und der Chrom-Komplex **224** zugesetzt. Es konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden. Auch der Wechsel zu Kalium-bis-(dimethylsilyl)-amid als Base führte nicht zum gewünschten Erfolg. Beim Erwärmen auf über 40 °C kam es zur schnellen Zersetzung insbesondere des Chrom(0)-Komplexes **224**.

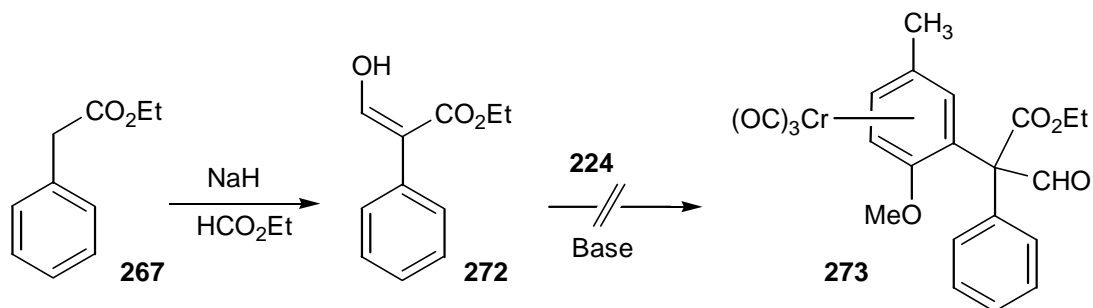


(121)

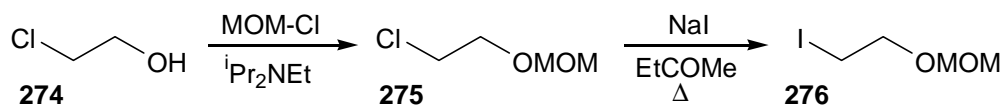
Die direkte Einführung einer Carbaldehydgruppe in die 2-Position des 2-Phenyllessigsäureesters **267** ist durch Umsetzung mit Ameisensäureethylester in Gegenwart einer Base (NaH) möglich.¹¹³ Die in 85% Ausbeute dargestellte Verbindung **272** liegt als Enol vor, wie aus NMR-spektroskopischen Untersuchungen hervorgeht.

Leider war es auch hier nicht möglich, eine Umsetzung des Enolats (KHMDs, NaH oder LDA) mit dem Chrom-Komplex zu erreichen. Offensichtlich ist das Enolat der Verbindung

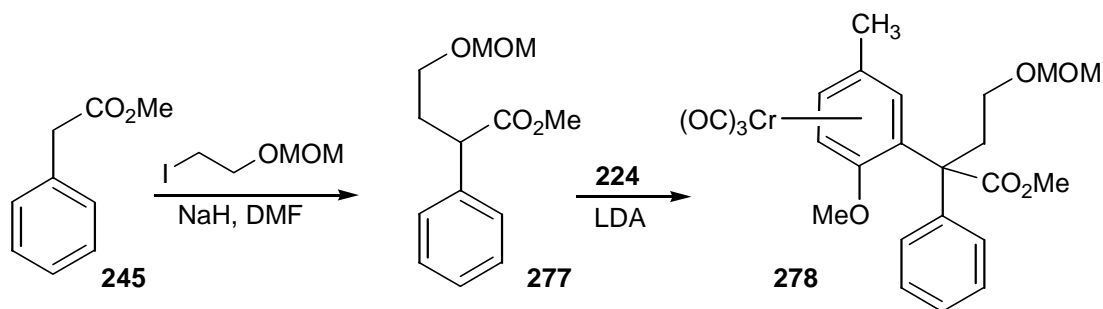
272 so gut stabilisiert, daß die Nucleophilie zu stark herabgesetzt ist, um einen elektrophilen Chromarenkomplex anzugreifen. Dabei wäre **273** in Bezug auf die Totalsynthese des Diazonamid A besonders interessant, da hier bereits eine Formylgruppe am quartären Kohlenstoff sitzt.



Da ein elektronenziehender Rest die Nucleophilie des Esterenolats für die nucleophile aromatische Substitution zu stark herabsetzt, wurde nach einem Alkyl-Rest gesucht, der sich in eine Formylgruppe umwandeln lassen sollte. Aus diesem Grund wurde das literaturbekannte MOM-geschützte 2-Iodethanol **276** synthetisiert. Dazu wurde Ethylenchlorhydrin **274** im Basischen mit Methoxymethylchlorid umgesetzt.¹¹⁴ Durch eine Finkelstein-Reaktion konnte man das MOM-geschützte Chlorid **275** in 46% Ausbeute in das Iodid **276** überführen (123).¹¹⁵



Ohne die Bedingungen zu optimieren, konnte durch Alkylierung¹¹⁶ des Natriumenolats des Phenyllessigsäureesters **245** der bisher unbekannte 2,2-disubstituierte Essigsäureester **277** in 36% Ausbeute erhalten werden. Die anschließende Arylierung lieferte in 93%-iger Ausbeute die Zielverbindung **278**. Bemerkenswert ist außerdem die hohe Diastereoselektivität von über 95 : 5. Im NMR-Spektrum des Rohprodukts ließ sich nur ein Diastereomer nachweisen. Verantwortlich für die hohe Selektivität ist vermutlich eine Chelatisierung des Enolat-Kations durch die MOM-Gruppe.



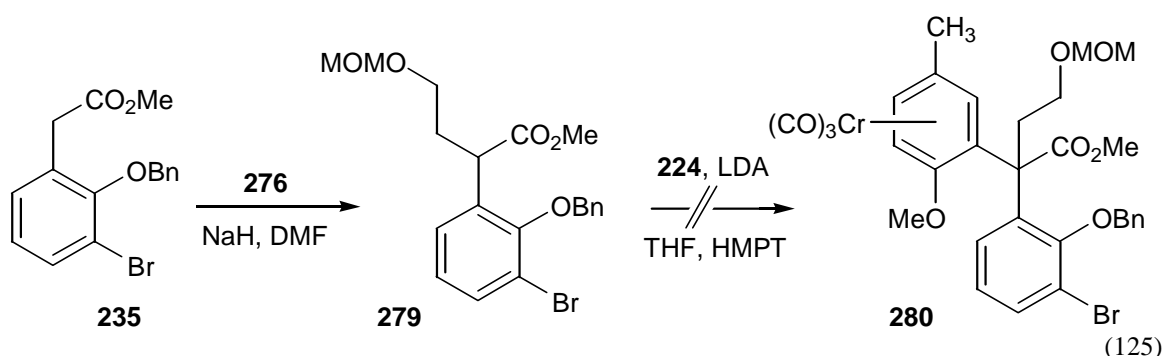
(124)

9.1.2 Versuche zur Umsetzung mit ortho-substituierten Arylessigsäureester

Die guten Erfahrungen mit 2-Alkyl-2-phenyl-essigsäureester sollten nun auf die analogen Verbindungen angewendet werden, deren aromatischer Substituent in *ortho*-Position eine geschützte Hydroxyfunktion trägt. Ein weiterer Halogenrest in *meta*-Position würde die Verknüpfung zum Indol-Fragment des Diazonamid A ermöglichen.

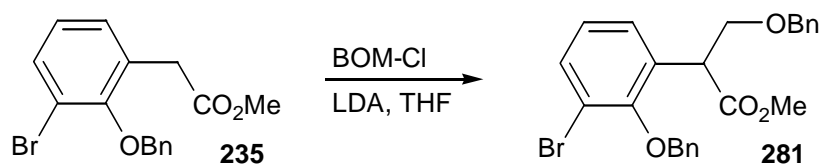
Bereits die Alkylierung des Esters **235** mit 2-Methoxymethoxy-ethyljodid **276** verlief im Vergleich zu **245** mit schlechteren Ausbeuten ab. So wurden neben großen Mengen an Ausgangsstoff lediglich 15% an **279** erhalten. Aufgrund der weiteren Ergebnisse wurde jedoch auf eine Optimierung der Ausbeute verzichtet.

Für die Arylierung wurde wie in (124) bei tiefen Temperaturen mit LDA deprotoniert und anschließend 5 eq HMPT sowie 1.1 eq Chrom(0)-Komplex **224** zugegeben. Nach Auftauen auf Raumtemperatur konnten beide Ausgangsstoffe in etwa 40% Ausbeute wieder isoliert werden. Bei Erhöhung der Temperatur auf über 40 °C wurde Zersetzung beobachtet.



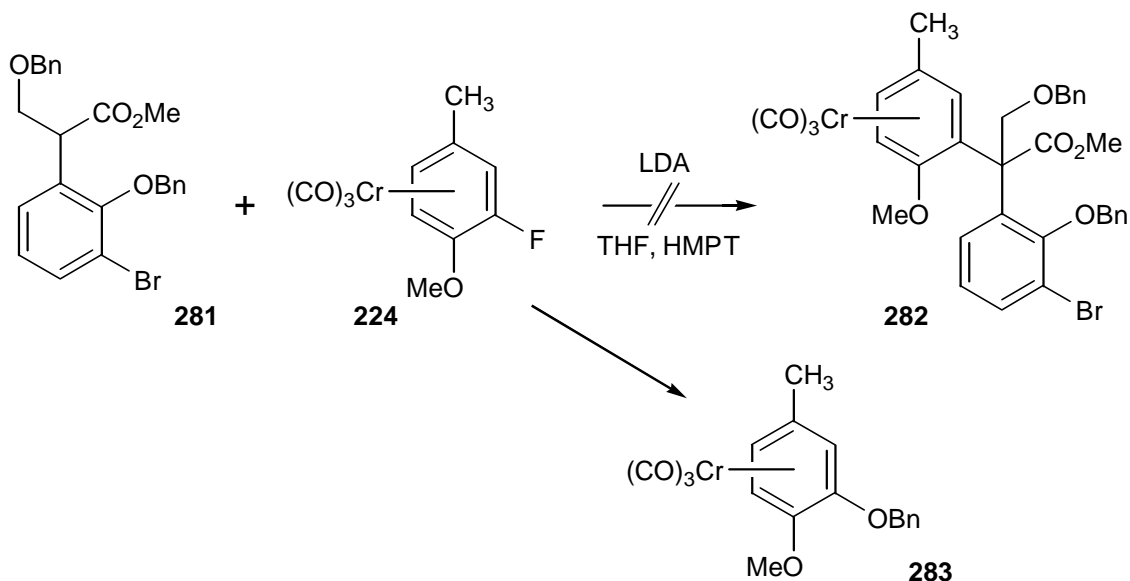
(125)

Anstelle der 2-Methoxymethoxy-ethyl-Seitenkette wurde auch versucht, geschützte Hydroxymethyl-Reste zu verwenden. Dazu wurde das Enolat des 2-Arylessigsäureester **235** mit Benzyl-chlormethyl-ether¹¹⁷ (BOM-Cl) umgesetzt und **281** in 67% Ausbeute erhalten.



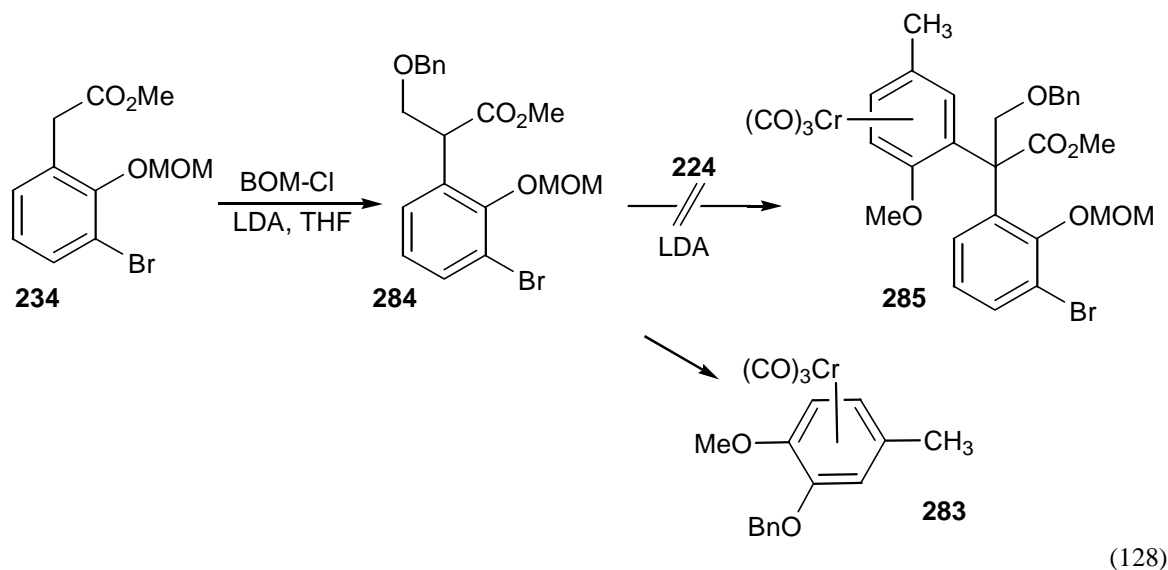
(126)

Die anschließende Reaktion des Enolats von **281** mit dem Chrom(0)-Komplex **224** führte jedoch leider nicht zum erwünschten Produkt **282**. Statt dessen wurde in 42%-iger Ausbeute der benzyloxy-substituierte Komplex **283** isoliert.

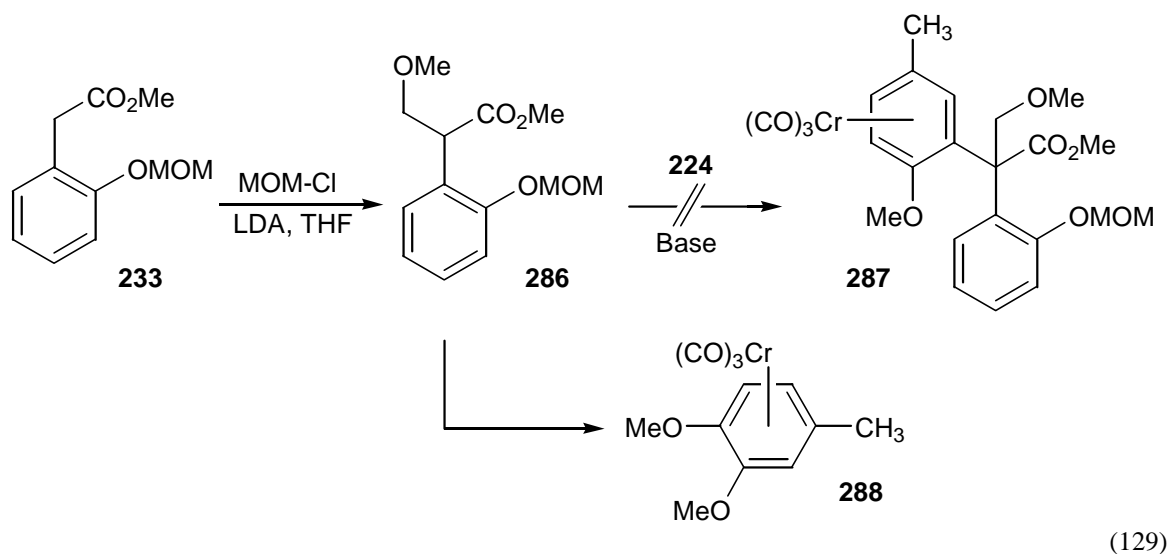


(127)

283 erinnert an das Produkt **238** der Reaktion (106), bei der das Fluorid des Chrom-Komplexes **224** durch einen Ethoxy-Rest substituiert wurde. Letzterer war durch den Zerfall der EE-Schutzgruppe freigesetzt worden. Um festzustellen, wo die Benzyloxy-Schutzgruppe abgespalten worden war, wurde Verbindung **284** mit **224** umgesetzt. Da als Produkt erneut **283** nachgewiesen wurde, steht fest, daß die Benzyloxy-Funktion in β -Position zum Ester als Abgangsgruppe reagiert.



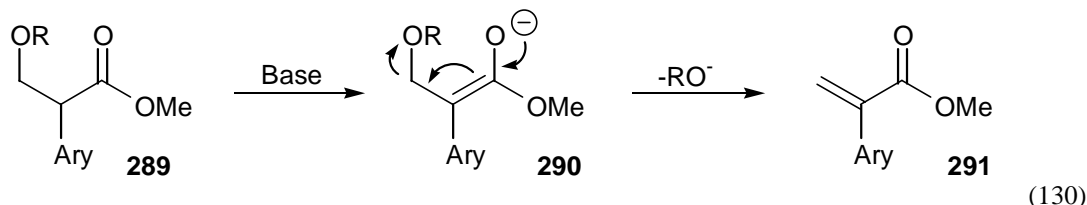
Auch ein Wechsel zur kleineren Methoxy-Gruppe an dieser Position führte nur zum ähnlichen Zersetzungsprodukt **288**. Der in 33% Ausbeute dargestellte Ester **286** reagiert auch mit milderem Basen immer unter Eliminierung. Zu einer Verknüpfung mit dem Chrom-Komplex **224** kam es nicht.



Neben den bereits beschriebenen Bedingungen mit LDA und THF / HMPT bei tiefen Temperaturen wurde versucht, bei Raumtemperatur in DMSO mit KOH, CsF, Bu₄NF und Triethylamin zu arbeiten. Es wurde jedoch immer nur das unerwünschte Produkt **288** erhalten, im Falle von KOH / DMSO sogar in quantitativer Ausbeute.

Aus den isolierten Produkten **283** und **288** wurde gefolgert, daß die Enolate der Ester **281**, **284** und **286** nicht ausreichend stabil sind, sondern leicht die OR⁻-Gruppe abspalten.

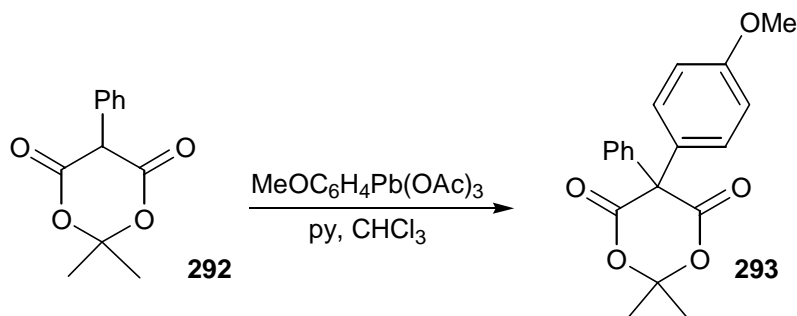
Derartige Spaltungen von Ethern sind in der Literatur bekannt.¹¹⁸ Die erwarteten 2-Aryl-acrylsäureester **291** wurden nicht isoliert. Die entstandenen Alkoholate waren in der Reaktionsmischung die geeignetsten Nucleophile für den Angriff an den Chrom(0)-Komplex.



Zusammenfassend muß festgestellt werden, daß ein Substituent in der 2'-Position von Arylessigestern eine letztendlich entscheidende, sterische Hinderung für den elektrophilen Angriff des Chromkomplexes **224** an das α -Kohlenstoffatom der Esters bewirkt. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen für die Verwendung von Tricarbonyl- η^6 -arylchrom(0)-Komplexen in der Totalsynthese von Diazonamid A nicht fortgeführt.

9.2 Arylierung durch *o*-Methoxyphenyl-blei(IV)-triacetat

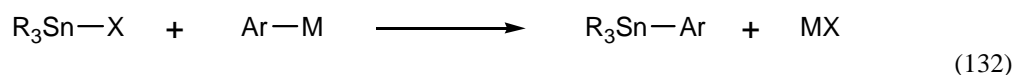
Die Verwendung von Aryl-, Alkenyl- und Alkynyl-blei(IV)-tricarboxylaten als elektrophile Reagenzien zur Einführung entsprechend ungesättigter Reste wurde zu Beginn der 80-iger Jahre hauptsächlich von *Pinhey et al.*¹¹⁹ entwickelt. Von besonderem Interesse sind hierbei Umsetzungen mit weichen Kohlenstoff-Nucleophilen, wie deprotonierten 1,3-Dicarbonylverbindungen, die auch zum Aufbau quartärer Zentren genutzt werden können. Beispielsweise gelingt es, den *p*-Methoxyphenyl-Rest in 90%-iger Ausbeute in **292** einzuführen.¹²⁰



9.2.1 Darstellung von *o*-Methoxyphenyl-blei(IV)triacetat (**296**)

Zur Darstellung von Aryl-blei(IV)-triacetaten werden meist zwei Methoden genutzt, nämlich die direkte Einführung des Pb(OAc)₃-Restes ins Aren durch H-Blei-Austausch sowie der Metall-Blei-Austausch. Die direkte Umsetzung zum Bleiorganyl gelingt in Gegenwart von Bleitetraacetat nur bei elektronenreichen Aromaten. Als günstig hat sich dabei das Arbeiten in Essigsäure als Lösemittel oder eine Hg(II)-Katalyse erwiesen. Setzt man z.B. Anisol als Ausgangsstoff ein, erhält man ausschließlich die *para*-metallierte Verbindung. Die direkte Einführung des Pb(OAc)₃-Restes in die *ortho*-Position des Anisols ist auf diesem Weg nicht möglich.¹²¹

Durch Metall-Metall-Austausch ist regioselektiv eine große Anzahl weiterer bleiorganischer Verbindungen zugänglich, wofür besonders die entsprechenden Zinnverbindungen geeignet sind.¹²² Auch die benötigten Stannane sind durch Metall-Zinn-Austausch zugänglich, wobei jedoch anders als für den Pb(OAc)₃-Rest auch Alkalimetalle verwendet werden können.

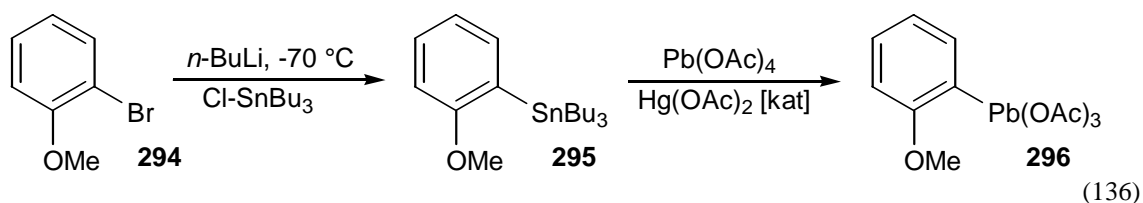


Die korrespondierende Bleiverbindung ist allgemein aus dem Zinnorganyl durch Umsetzung mit Pb(OAc)₄ in Chloroform in Gegenwart einer katalytischen Menge Hg(OAc)₂ darstellbar.

Die Synthese des nachfolgend verwendeten *o*-Methoxyphenyl-blei(IV)-triacetats **296**, ist in der Literatur beschrieben und gelingt in zwei Schritten aus *o*-Bromanisol **294** (136). Die durch Halogen-Metall-Austausch mit *n*-BuLi bei -70 °C hergestellte Organolithiumverbindung wird durch Zugabe von Tributylzinnchlorid quantitativ in *o*-Methoxyphenyl-tributylstannan **295** überführt. Die aufgebaute Aryl-Zinn-Bindung ist sehr viel leichter als eine der Butyl-Zinn-Bindung spaltbar. Dies wird für die Darstellung der Organobleiverbindung **296** genutzt. Eine Lösung von **295** in Chloroform wird mit 1.01 eq Pb(OAc)₄ sowie 0.05 eq Hg(OAc)₂ behandelt. Das Quecksilbersalz erhöht die Transfargeschwindigkeit des Arylrestes, ohne die Spaltung einer Zinn-Alkyl-Bindung zu fördern. *Pinhey et al.* geben für derartige Reaktionen den folgenden Mechanismus an:



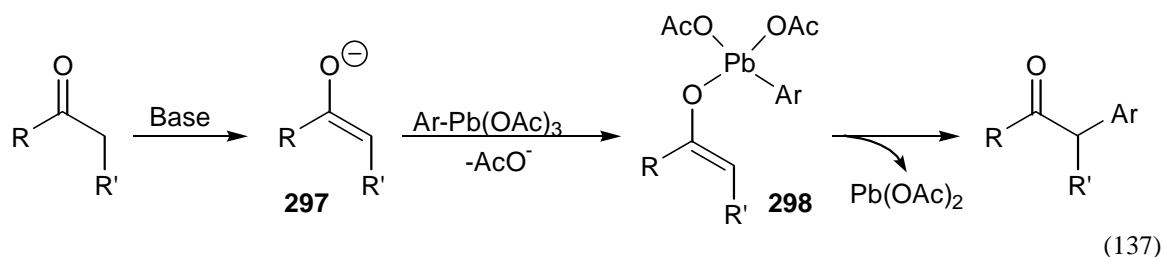
Nach 2 h bei 40 °C konnten 57% *o*-Methoxyphenyl-blei(IV)-triacetat **296** als hellgelber Feststoff isoliert werden. Die Verbindung ist bis zu 4 d bei -20 °C lagerbar.



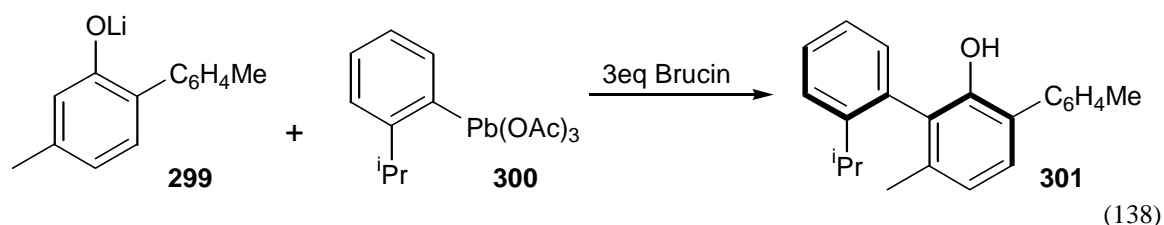
9.2.2 Umsetzung der Arylbleiverbindung mit 2-Acetyl-2-arylessigsäureester

In Aryl-blei(IV)-Verbindungen kann das Metall nukleophil substituiert werden, indem man sie mit stabilisierten Carbanionen zur Reaktion bringt. Besonders gut geeignet für den Angriff am Aromaten sind stark C,H-acide Verbindungen, wie die Enolate von 1,3-Dicarbonylverbindungen. Bei der verwendeten Base ist darauf zu achten, daß diese ans Blei koordinieren kann. Erklärt wird dieser Umstand in der Literatur mit einer Änderung des Oxidationspotentials des Bleiorganyl infolge der Koordination der Base. Experimentelle Untersuchungen ergaben, daß Pyridin und 1,10-Phenanthrolin besonders gute Ergebnisse lieferten. Stärkere Basen wie z.B. Triethylamin verhindern dagegen die Arylierung. Es ist allerdings möglich, durch eine starke Base wie NaH das Enolat von β -Dicarbonylverbindungen vorzubilden und das koordinierende Amin zusammen mit dem Blei-Reagenz zur Reaktionsmischung zu geben.¹²³ Anzeichen für die Bildung von Komplexen mit Pyridin wurden bei ¹H-NMR-spektroskopischen Untersuchungen von Reaktionsgemischen beobachtet.

Nach *D. Barton*¹²⁴ wird die Arylierung (137) von Enolaten **297** durch Aryl-blei(IV)-triacetate am besten durch den Ligand-Kupplungsmechanismus nach *B. Trost*¹²⁵ beschrieben. Intermediate **298**, die diese These unterstützen würden, wurden jedoch noch nicht beobachtet.

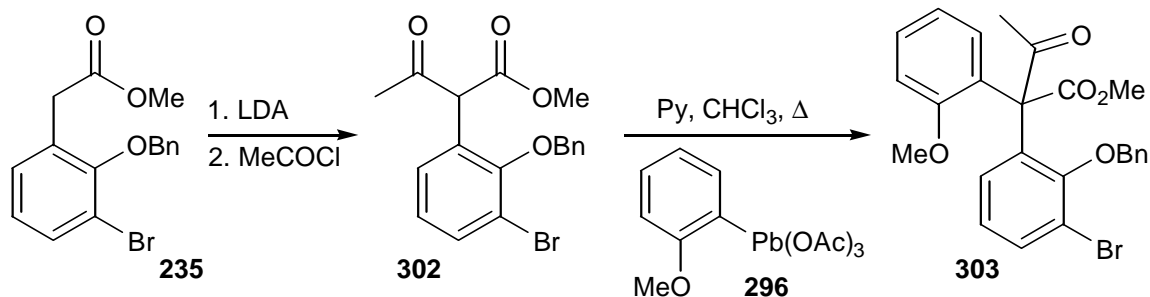


Barton, der vergleichende Studien zwischen Bi(V)- und Pb(IV)-Verbindungen durchführte, schlug diesen Mechanismus aufgrund der Ähnlichkeit der Chemie dieser Verbindungen vor. Im Falle des Bismuts konnten die entsprechenden Intermediate nachgewiesen werden. Dieser Vorschlag zum Mechanismus wird von Experimenten gestützt, durch die sterisch sehr anspruchsvolle Moleküle aufgebaut wurden. Die Verwendung von Aryl-Blei-Verbindungen ist insofern zum Aufbau von quartären C-Atomen günstig, weil zunächst eine Koordination an den sterisch wenig gehinderten Enolat-Sauerstoff erfolgt. Die Knüpfung der C-C-Bindung erfolgt dann durch Wanderung innerhalb des Enolatsystems. Für den Ligand-Kupplungsmechanismus spricht außerdem, daß in einer verwandten Reaktion (138) bei Phenolaten die *ortho*-Position aryliert wird.¹²⁶ Dabei ist es möglich mit Hilfe von Brucin als enantiomerenreiner, koordinierender Base zu optisch aktiven Biarylen **301** zu gelangen (Ausbeute 99%, ee = 85%).¹²⁷



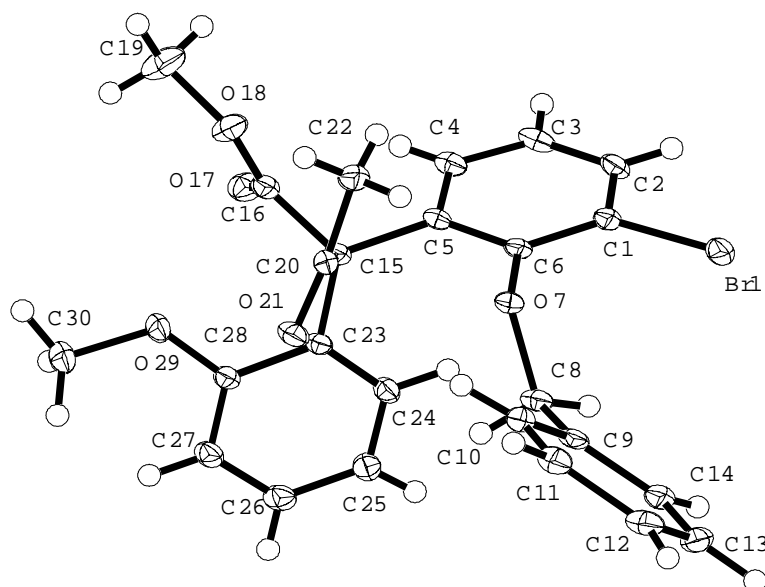
Für die Darstellung unserer Zielverbindung **303** wurde zunächst die β -Dicarbonylverbindung **302** in Anlehnung zur Literatur¹²⁸ für Phenyllessigester synthetisiert. Dazu wurde der 2-Arylessigsäureester **235** mit LDA deprotoniert und mit Acetylchlorid in 46% Ausbeute zu **302** umgesetzt.

Die Arylierung des β -Ketoesters **302** gelingt in Chloroform nach Zugabe von 3 eq Pyridin und 1.05 eq des Bleiorganyls **296**. Nach 23 h bei 40 °C konnten 55% des erwünschten Produkts **303** sowie 36% des nichtumgesetzten β -Ketoesters **302** isoliert werden.



Die Verwendung von 3 eq 1,10-Phenanthrolin anstelle des Pyridins unter ansonst identischen Bedingungen brachte keine Verbesserung der Ausbeute. Außerdem wurde DBU als Base eingesetzt, ohne jedoch die Verbindung **303** zu erhalten. Auch das mit NaH vorgebildete Natriumenolat von **302** ließ sich nicht mit **296** und Pyridin erfolgreich arylieren, obwohl vergleichbare Literaturbeispiele existieren. Es wurde lediglich die Zersetzung des Arylbleitriacetats beobachtet. **302** konnte dabei nach Aufarbeitung zu 67% zurückgewonnen werden.

Um die Geometrie des durch Verwendung von Bleiorganylen gebildeten quartären Zentrums zu untersuchen, wurde versucht, aus **303** geeignete Einkristalle zu erhalten. Dies gelang durch Verwendung von Hexan / EtOAc.



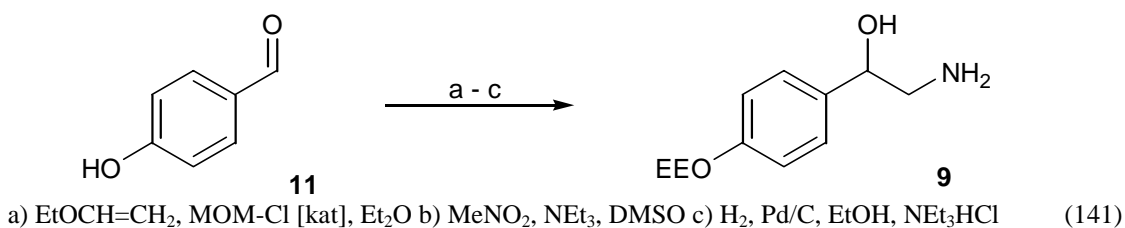
Die Abbildung zeigt das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse von **303**. Die Bindungslängen zwischen dem quartären Kohlenstoffatom $C^{15}(sp^3)$ und den sp^2 -hybridisierten Atomen C^5 , C^{16} , C^{20} und C^{23} sind mit 1.54 Å, 1.55 Å, 1.57 Å und 1.54 Å verlängert im Vergleich zu sterisch unbelasteten $C(sp^3)$ - $C(sp^2)$ -Bindungen (1.50 Å). Auch die Bindungswinkel an C^{15} weichen von denen des idealen Tetraeders ab. Die stärkste Aufweitung ist mit 111.2° zwischen den beiden Arylringen zu beobachten, während sich die beiden acyclischen Seitenketten mit 106.5° relativ nahe sind.

	Bindungswinkel		Bindungswinkel
$C^5-C^{15}-C^{20}$	109.8°	$C^{16}-C^{15}-C^{23}$	106.5°
$C^5-C^{15}-C^{16}$	108.5°	$C^{16}-C^{15}-C^{20}$	109.9°
$C^5-C^{15}-C^{23}$	111.2°	$C^{20}-C^{15}-C^{23}$	111.0°

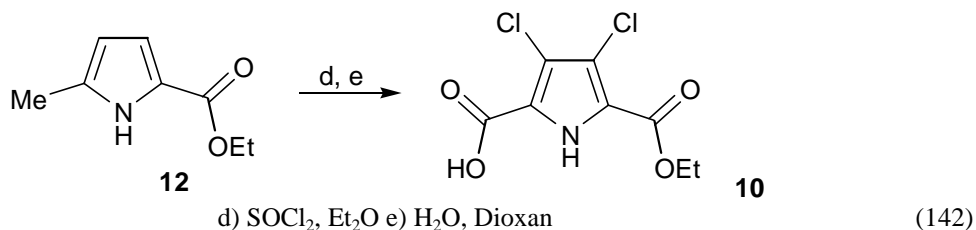
10 Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit waren Untersuchungen zur Totalsynthese der oxazolhaltigen marinen Naturstoffe Diazonamid **1**, Phorbazol A **2a** und C **2c**.

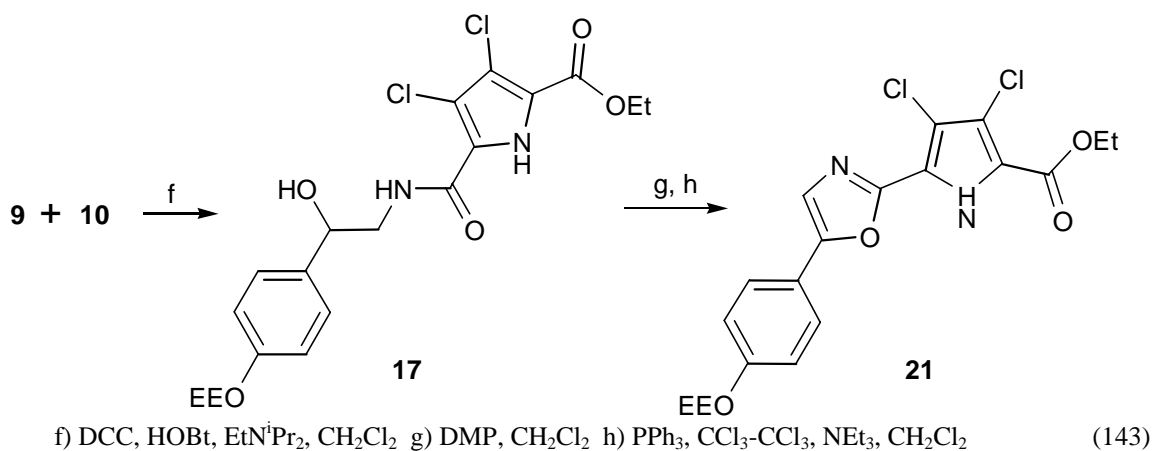
Es gelang, in einer 9-stufigen Reaktionsfolge erstmals Phorbazol C **2c** totalsynthetisch darzustellen. Ausgangsstoff hierfür war *p*-Hydroxybenzaldehyd **11**, aus dem das Amin **9** in 3 Stufen (58% Ausbeute) synthetisiert wurde.



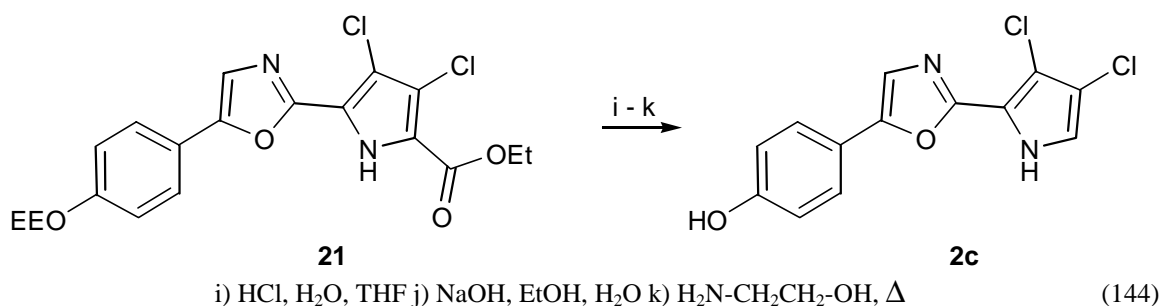
Als zweite Komponente der konvergenten Synthesestrategie wurde die Carbonsäure **10** aus dem literaturbekannten Pyrrol **12** dargestellt (47% Ausbeute).



Die Verbindungen **9** und **10** wurden zum Hydroxyamid **17** verknüpft und nach Oxidation durch Cyclodehydratisierung ins Oxazol **21** überführt (3 Stufen, 52% Ausbeute).

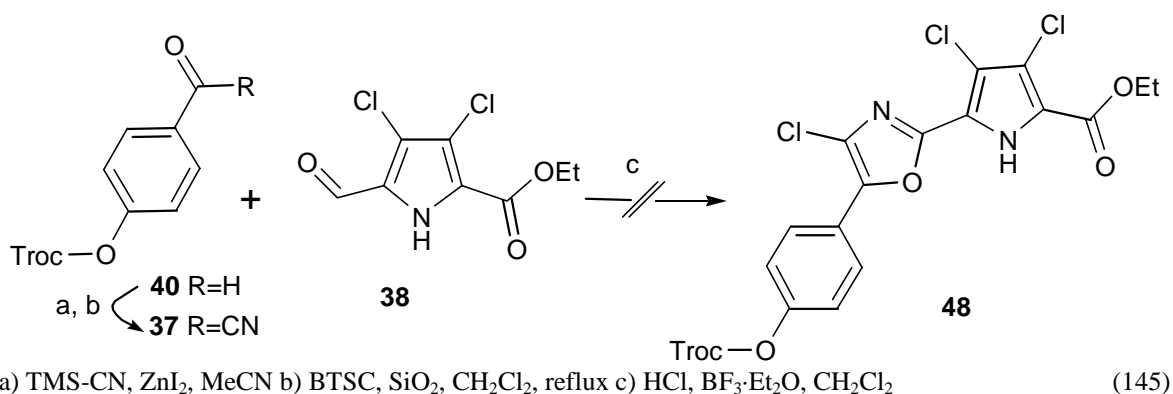


Die Abspaltung der Schutzgruppen gelang in 3 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 57%.

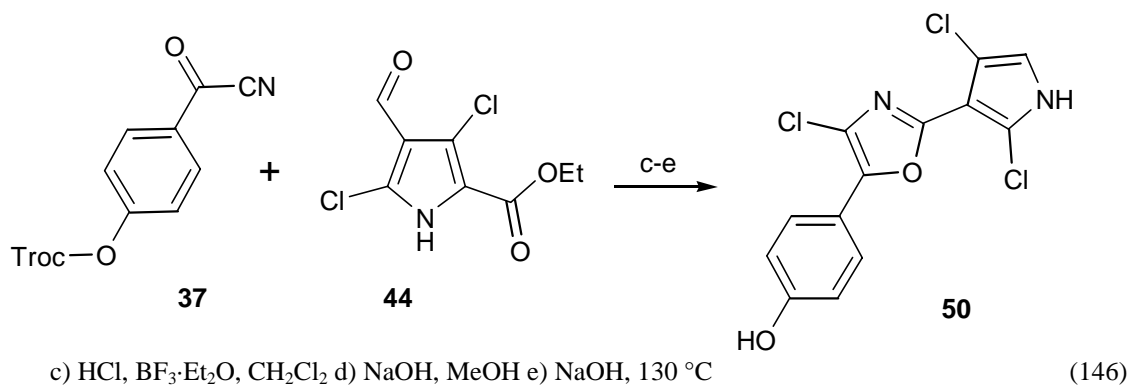


Die Totalsynthese von Phorbazol C **2c** gelang somit ausgehend von **13** mit einer Gesamtausbeute von 17%.

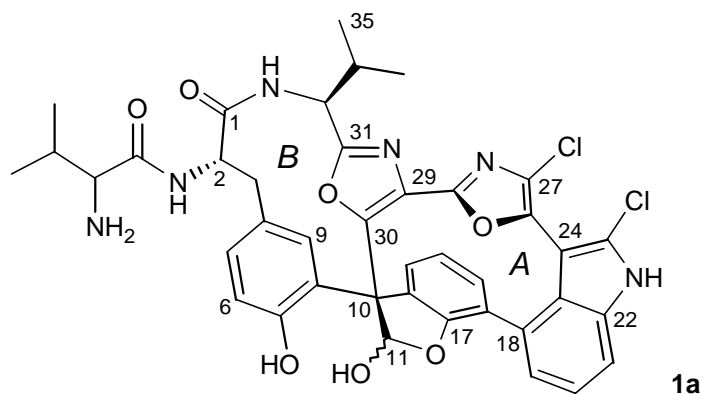
Bei den Versuchen zur Totalsynthese des Phorbazol A **2a** konnten zwar die erwünschten Ausgangsstoffe synthetisiert werden, indem das geschützte *p*-Hydroxybenzaldehyd **40** in das Acylecyanid **37** überführt wurde. Leider war es aber nicht möglich, aus den Verbindungen **37** und **38** durch Reaktion mit Chlorwasserstoff das Chloroxazol **48** zu erhalten.



Mit dem zu **38** isomeren Pyrrolaldehyd **44** konnte die Reaktion zum 4-Chloroxazol jedoch erfolgreich durchgeführt werden (21% Ausbeute). Nach Abspaltung der Schutzgruppe (72% Ausbeute) erhielten wir die zum Phorbazol A isomere Verbindung **50**.

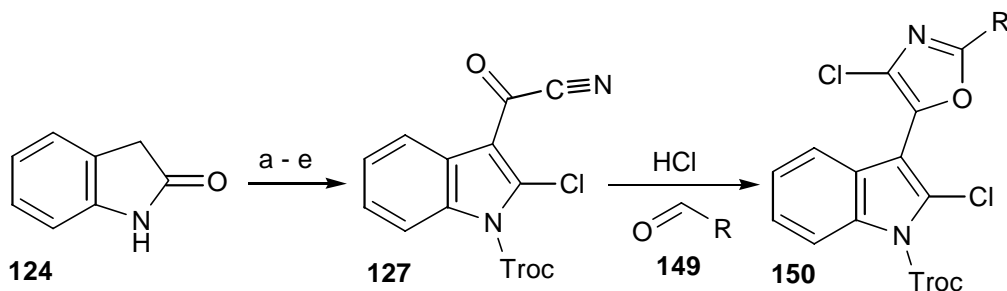


Das Diazonamid **A** wurde zwar erstmalig 1991 in der Literatur beschrieben, trotzdem ist noch keine Totalsynthese bekannt.

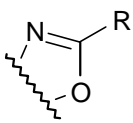
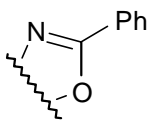
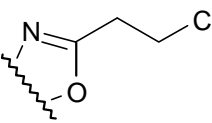
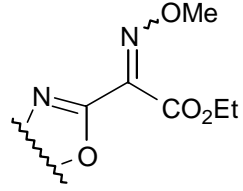
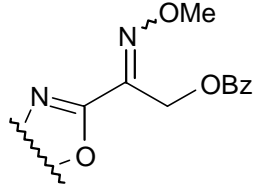
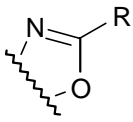
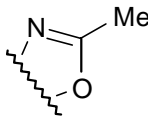
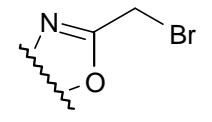
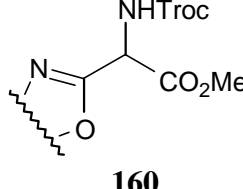
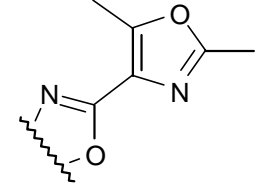


In der retrosynthetischen Analyse zum Diazonamid **A** wurden zwei leicht unterschiedliche Synthesekonzepte entwickelt. Im *Konzept a)* sollten die Bausteine verbunden werden, indem man die C-Atome C¹⁰ und C³⁰ verknüpft. Dabei würde diesem Schritt auch das quartäre Zentrum an C¹⁰ aufgebaut werden. Im *Konzept b)* sollte dieses bereits in einem vorhergehenden Schritt stereoselektiv synthetisiert werden. Die größeren Bausteine würden dann durch Bildung der C³⁰-C²⁹-Bindung verknüpft.


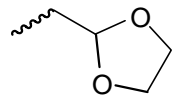

Für beide *Konzepte* wurde zunächst ein Methode entwickelt, mit der es möglich ist, 4-Chlor-5-indolyl-oxazole zu synthetisieren. Dazu wurde aus Indolinon **124** das Acylcyanid **127** dargestellt. **127** ließ sich mit verschiedenen Aldehyden und Chlorwasserstoff zum 4-Chloroxazol **150** umsetzen. Die Reste R an der 2-Position des Oxazols stammen dabei aus dem Aldehyd **149**. Bei komplexeren Aldehyden, z.B. mit N-Substituenten in α -Position, sanken die Ausbeuten der Reaktion zur Oxazolringbildung, bzw. es findet keine Reaktion mehr statt. Es zeigte sich, daß Oxazole mit einem C1-Rest am Oxazol (gemäß dem *Konzeption b)* in guten Ausbeuten zugänglich sind.



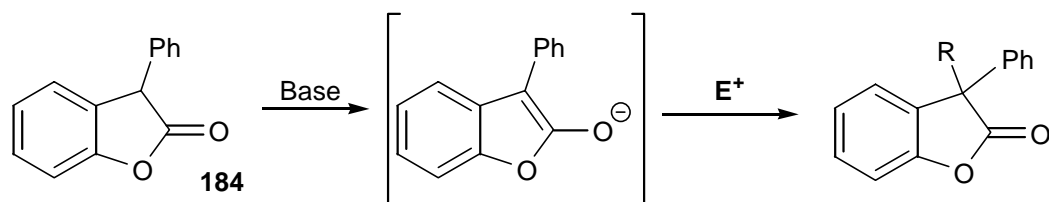
a) POCl₃, DMF b) Troc-Cl, DMAP, THF c) NaClO₂ d) (COCl)₂, DMF [kat] e) TMS-CN, SnCl₄, CH₂Cl₂ (147)

 150	 153	 154	 155	 156
Ausbeute	48%	74%	36%	-/-
 150	 158	 159	 160	 161
Ausbeute	77%	43%	-/-	-/-

Für spätere Verknüpfungsreaktionen wurde untersucht, in wie weit sich der Rest R in **150** modifizieren läßt. Aus nachfolgender Tabelle erkennt man, daß ein Ethylenrest zwar leicht zugänglich ist, sich jedoch nur ungenügend für weitere Reaktionen eignet. Erfolgreich waren wir dagegen bei der Synthese eines Nitromethylrestes, wie er nach *Konzeption b* erforderlich ist.

Prod	\sim R	synth aus	Ausb.	Prod	\sim R	synth aus	Ausb.
180	$-\text{CH}_2\text{-NO}_2$	159	52%	172		154	89%
175		172	-/-	177		172	27%

Um die Tragfähigkeit des *Synthesekonzepts a)* zu untersuchen, wurde als Modellsystem das 3-Phenylbenzofuran-2-on **184** ausgewählt. Dieses wurde im Basischen mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt. Es zeigte sich jedoch, daß nur einfache und sehr reaktive Elektrophile wie Acetylchlorid gute Ergebnisse liefern. Selbst für den Fall, daß sich mit einem solch einfachen Substituenten die Totalsynthese fortführen ließe, wäre eine enantioselektive Synthese nur schwer möglich.

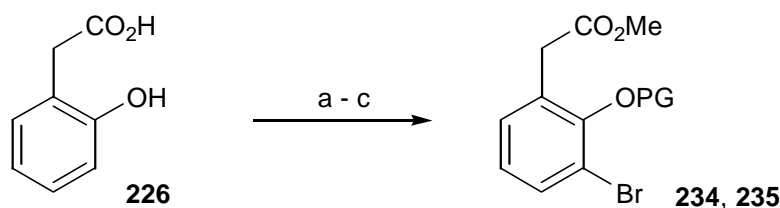


(148)

E^+		R	Ausb.
$H_2C=O$	188	$-CH_2OH$	52%
$MeCH=O$	189	$-CH(OH)Me$	-/-
	196		98%
	205		62%
	200		-/-
	207		23%
	209		-/-

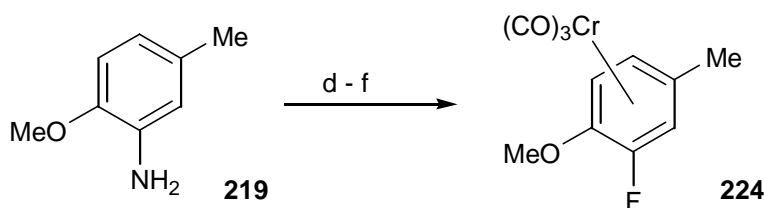
Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die *Konzeption a)* nicht weiter verfolgt. Statt dessen wurde nach einer Möglichkeit gesucht, Modellverbindungen für die Tyrosin-Benzofuranol-Untereinheit C^1 - C^{16} des Diazonamid A zu synthetisieren, die am quartären Kohlenstoff C^{10} einen Carbaldehyd-Rest tragen. Diese Vorgehensweise entspricht dem *Konzept b)*.

Ziel war es, das quartäre Zentrum aufzubauen, indem man in die α -Position eines Arylessigesters einen zweiten Arylrest einführt sowie einen Substituenten, der sich in einen Aldehyd umwandeln läßt. Die Darstellung von Arylessigestern mit dem erforderlichen Substitutionsmuster am aromatischen Ring gelang in drei Schritten in einer Gesamtausbeute von 48% für PG = MOM (**224**) bzw. 44% für PG = Bn (**225**) mit X = Br bezogen auf **217**.



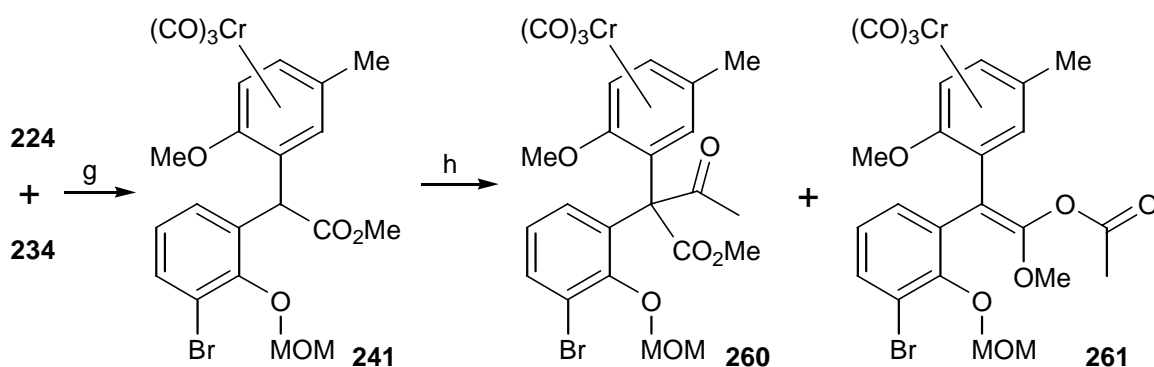
a) SOCl_2 , MeOH b) Br_2 , $^t\text{BuNH}_2$, MeC_6H_5 c) **225** : BnBr , K_2CO_3 ; **224** : MOM-Cl, EtN^iPr_2 (149)

Als elektrophiles Arylierungsreagenz wurde der Chromtricarbonyl-Komplex des 2-Fluor-4-methylanisols **224** verwendet, der in 3 Schritten in einer Ausbeute von insgesamt 43% zugänglich war.



d) NaNO_2 , HBF_4 e) $h\nu$, $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ f) $\text{Cr}(\text{CO})_6$, Bu_2O , THF, Δ (150)

Die Arylierung gelang sowohl für die Arylessigester **234** als auch für **235** in guten Ausbeuten (84% bzw. 61%). Die Einführung eines weiteren Substituenten in die 2-Position der Diarylverbindung **249** erwies sich aber als schwierig. Als Grund ist einerseits die sterische Abschirmung und andererseits die durch Resonanzstabilisierung verringerte Nukleophilie dieses Kohlenstoffatoms zu nennen. Lediglich mit Acetylchlorid gelang die Umsetzung des Natriumenolats in Gegenwart einer katalytischen Menge DMAP zu **260** in 12% Ausbeute. Als Hauptprodukt entstand die O-acylierte Verbindung **261** (63% Ausbeute).

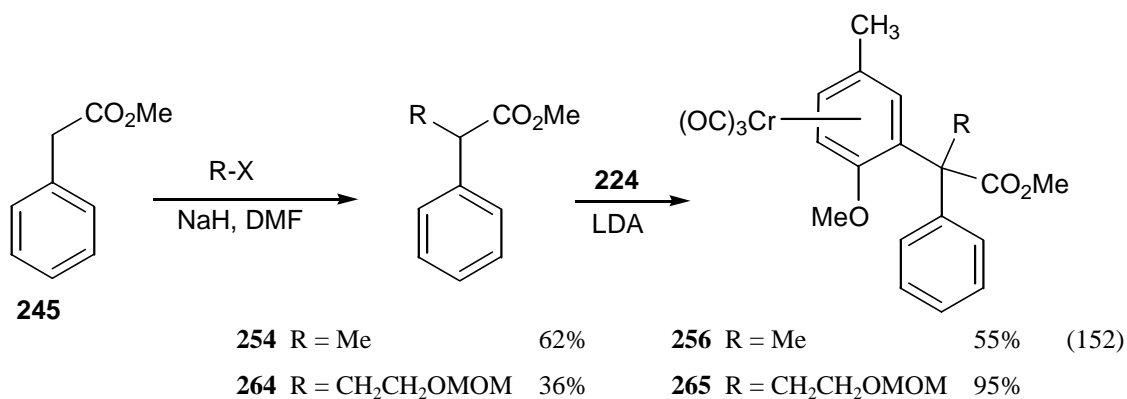


g) KOH , DMSO, RT h) Ac-Cl , NaH , DMAP, DMF, RT (151)

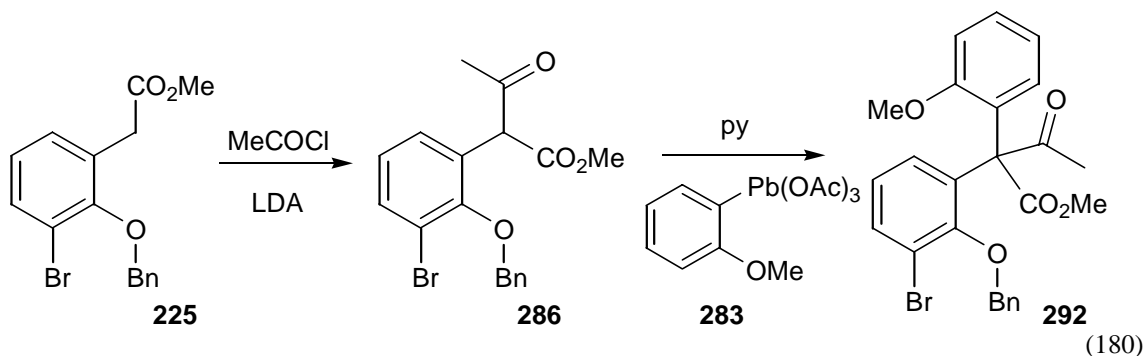
Auf Grund dieser Ergebnisse wurde untersucht, ob es möglich ist, den Arylsubstituenten als letztes an die α -Position der Arylessigester einzuführen. Um den Einfluß der Substituenten am Arylrest zu untersuchen, wurde neben geschützten 2-Hydroxyphenyl-

essigester auch die Phenylessigester **268** und **277** eingesetzt. Aus diesen konnten die Diarylverbindungen **269** und **278** in guten Ausbeuten durch Umsetzung mit dem Chromkomplex **224** erhalten werden (**269**: 55%, dr = 58 : 42; **278**: 93%, dv > 95 : 5).

Für die Arylierung von *ortho*-substituierten Arylessigestern konnten jedoch keine geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden werden, was jedoch für die Totalsynthese entscheidend wäre.



Um die Arylierungsreaktion dennoch zu ermöglichen, wurde statt eines Chrom-Aryl-Komplexes die Arylbleiverbindung **296** verwendet. Durch Umsetzung mit dem α -Arylacetessigester **302** konnte das quartäre C-Atom in 55% Ausbeute aufgebaut werden. Diese Reaktionssequenz erlaubte die Verwendung von *ortho*-substituierten 2-Aryl-essigsäureestern.



Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Überlegungen zu einer Totalsynthese von Diazonamid A durch die vorgestellten Reaktionen experimentell überprüft und erweitert werden konnten. Für die Chlorindolyl-4-chloroxazole wurde ein geeigneter Syntheseweg entwickelt, so daß diese Bausteine nun in guten Ausbeuten zur Verfügung stehen. Das Problem der Bildung des quartären Zentrums an C¹⁰ konnte durch die Verwendung von

Chromaryl-Komplexen leider nicht in erhoffter Weise gelöst werden. Es zeigte sich, daß geschützte Hydroxy-Substituenten in der *ortho*-Position des Aromaten am C¹⁰ eine Reaktion verhindern. Diese Erfahrung mußte auch mit Palladium- und Nickel-katalysierten Reaktionen gemacht werden. Lediglich mit einer Aryl-Blei-Verbindung konnte man zu einem vierfach substituierten Kohlenstoff gelangen.

11 Experimenteller Teil

Die Aufnahme der analytischen Daten erfolgte mit den folgenden Geräten:

¹ H-NMR-Spektren:	DPX 300 (Bruker) bei 300 MHz AC 300 (Bruker) bei 300 MHz
¹³ C-NMR-Spektren:	DPX 300 (Bruker) bei 75 MHz AC 300 (Bruker) bei 75 MHz
EI-Massenspektren:	HP 5995 A (Hewlett Packard) bei 70 eV
HR-Massenspektren:	MAT 711 (Varian) bei 70 eV
Elementaranalysen:	CHNS-932 (Leco)
Schmelzpunkte:	Heiztisch Boetius, nicht korrigiert
Röntgenstrukturanalyse:	STOE Ipds Diffractometer STOE Stadi4 Diffractometer

Zur Beschreibung der NMR-Spektren dienen folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, br = breites Signal, ph = Phenyl, ar = Aryl, in = Indolyl, py = Pyrrolyl, ox = Oxazolyl. Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten gegen TMS angegeben, die Kopplungskonstanten in Hz.

Die Zuordnung der Multiplizität der ¹³C-NMR-Spektren erfolgte über entsprechende DEPT-Experimente.

Für die experimentellen Verfahren wurden folgende Geräte verwendet:

Säulenchromatographie:	Kieselgel (0.040-0.063 mm Korngröße) der Firma MERCK
Dünnschichtchromatogr.:	Kieselgelbeschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (MERCK: 60 F ₂₅₄), Detektion: UV-Licht, Anfärbereagenzien (Molybdätophosphorsäure-Cer(IV)-sulfat-Reagenz oder ethanolische Ninhydrin-Lösung)
Ozonolyse:	Fischer-Ozongenerator OZ 502, Betriebsdruck 0.5 bar, (O ₂ -Strom: 150 l/h, 3 A)
Bestrahlungsapparatur:	Tauchreaktor mit Hg-Hochdrucklampe (HERAEUS Noblelight, 150 W, undotiert)
Hydrierapparatur:	Laborautoklav (ROTH GmbH, max. 200 bar)

Alle Reaktionen mit feuchtigkeits- oder sauerstoffempfindlichen Verbindungen wurden in ausgeheizten Apparaturen unter Argonatmosphäre in wasserfreien Lösemitteln durchgeführt. Die verwendeten Lösemittel wurden nach Standardverfahren getrocknet.¹²⁹ Dabei wurden als Trockenmittel verwendet: Natriumdraht für Diethylether, THF, Dioxan und Hexan, Calciumhydrid für Dichlormethan und Dichlorethan, sowie Magnesium für Ethanol und Methanol. Alle anderen Chemikalien wurden aus dem Chemikalienfachhandel bezogen (ALDRICH, MERCK, FLUKA, LANCASTER).

11.1 Synthese des Phorbazol C

4-(1-Ethoxy-ethoxy)-benzaldehyd (13)

Zu einer Suspension von 12.21 g (100 mmol) *p*-Hydroxybenzaldehyd **3** in 50 ml Diethylether und 11.5 ml (8.65 g, 120 mmol) Ethylvinylether gibt man eine katalytische Menge (0.1 ml) Chlormethylmethylether und kocht für 48 h am Rückfluß. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wäscht man die klare Lösung zweimal mit 50 ml 1N NaOH, um noch vorhandenen Ausgangsstoff zu entfernen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Ether reextrahiert, die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach der Destillation im Hochvakuum ($2 \cdot 10^{-2}$ mbar, 91 – 96 °C) erhält man 15.21 g (78 mmol, 78 %) an **11**.

farbloses Öl, $R_f = 0.32$ (Hexan / EtOAc = 8 : 2)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.12 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 1.47 (d, 3 H, 5.3 Hz, CH₃CHO₂), 3.47 (dq, 1 H, 9.3 Hz, 7.1 Hz, CH₃CHH'O), 3.68 (dq, 1 H, 9.3 Hz, 7.1 Hz, CH₃CHH'O), 5.45 (q, 1 H, 5.3 Hz, CH₃CHO₂), 7.02 (d, 2 H, 8.7 Hz, O^{ph}C^{ph}CH), 7.75 (d, 2 H, 8.7 Hz, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 9.81 (s, 1 H, HC=O)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 15.1 (q, CH₃CH₂O), 19.9 (q, CH₃CHO₂), 61.1 (t, CH₃CH₂O), 99.1 (d, CH₃CHO₂), 116.8 (d, O^{ph}C^{ph}CH), 130.4 (s, ^{ph}CCH=O), 131.8 (d, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 162.1 (s, O^{ph}C), 190.8 (d, HC=O)

1-[4-(1-Ethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-nitroethanol (14)

Zu einer Lösung von 3.885 g (20.0 mmol) **11** und 3.2 ml (3.664 g, 60.0 mmol) Nitromethan in 15 ml trockenem DMSO werden 2.79 ml (2.023 g, 20.0 mmol) Triethylamin gegeben. Nach einer Reaktionsdauer von 14 h bei RT gießt man das Reaktionsgemisch in 150 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung, stellt mit 0.1 M Salzsäure auf pH = 7 ein und extrahiert mit Ether. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man reinigt durch Säulen-

chromatographie, wobei zunächst mit Hexan / EtOAc = 9 : 1 der Ausgangsstoff (**11**, 349 mg, 1.8 mmol, 9 %) eluiert wird. Nach einem Wechsel zu Hexan / EtOAc = 8 : 2 isoliert man 4.288 g (16.8 mmol, 84 %) **14**.

gelbes Öl, $R_f = 0.25$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.18 (t, 3 H, 7.1 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.48 (d, 3 H, 5.3 Hz, CH_3CHO_2), 2.93 (br s, 1 H, OH), 3.54 (dq, 1 H, 9.3 Hz, 7.1 Hz, $\text{CH}_3\text{CHH}'\text{O}$), 3.75 (dq, 1 H, 9.3 Hz, 7.1 Hz, $\text{CH}_3\text{CHH}'\text{O}$), 4.46 (dd, 1 H, 13.6 Hz, 3.2 Hz, $\text{CHH}'\text{NO}_2$), 4.58 (dd, 1 H, 13.5 Hz, 9.5 Hz, $\text{CHH}'\text{NO}_2$), 5.35-5.42 (m, 2 H, CHOH , CH_3CHO_2), 7.00 (d, 2 H, 8.7 Hz, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\text{CH}$), 7.29 (d, 2 H, 8.6 Hz, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\text{CH}^{\text{ph}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 15.5 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20.5 (q, CH_3CHO_2), 61.7 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 71.0 (d, HOCH), 81.6 (t, NO_2CH_2), 99.8 (d, CH_3CHO_2), 118.1 (d, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\text{CH}$), 127.7 (d, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\text{CH}^{\text{ph}}\text{CH}$), 131.7 (s, $^{\text{ph}}\text{CCHOH}$), 157.8 (s, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}$)

2-Amino-1-[4-(1-ethoxy-ethoxy)-phenyl]-ethanol (**9**)

Für die katalytische Hydrierung wird eine Lösung aus 5.105 g (20.0 mmol) **14**, 2.753 g (20.0 mmol) Triethylammoniumhydrochlorid und 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10 %ig) in 70 ml Ethanol und 7 ml H_2O in einen Laborautoklaven (Glaseinsatz) gegeben. Nachdem die Apparatur dreimal mit Wasserstoff gespült wurde, läßt man die Reaktionsmischung für 5 h unter einer Wasserstoffatmosphäre von 20 bar rühren. Da durch den Verbrauch an Wasserstoff der Druck je nach Autoklavenvolumen abfallen kann, muss während der Reaktion eventuell erneut Wasserstoff aufgedrückt werden.

Nach Beenden der Reduktion filtriert man das Gemisch, spült mit Ethanol nach und verdünnt mit 100 ml gesättigter K_2CO_3 -Lösung. Der Großteil des Ethanols wird entfernt, indem man am Rotationsverdampfer etwa auf die Hälfte konzentriert. Anschließend extrahiert man mehrmals mit EtOAc, trocknet die organische Phase mit MgSO_4 und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Den Rückstand reinigt man durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} / \text{NEt}_3 = 9 / 1 / 0.5$) und erhält 3.965 g (17.6 mmol, 88%) an **9**.

blaßgelbes Öl, $R_f = 0.25$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{MeOH} : \text{NEt}_3 = 9 : 1 : 0.5$)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.19 (t, 3 H, 7.1 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1.47 (d, 3 H, 5.3 Hz, CH_3CHO_2), 2.74 (dd, 1 H, 12.8 Hz, 7.6 Hz, $\text{CHH}'\text{NH}_2$), 2.82 (dd, 1 H, 12.8 Hz, 4.2 Hz, $\text{CHH}'\text{NH}_2$), 3.03 (br s, 3 H, OH, NH_2), 3.54 (dq, 1 H, 9.3 Hz, 7.1 Hz, $\text{CH}_3\text{CHH}'\text{O}$), 3.77 (dq, 1 H, 9.3 Hz, 7.1 Hz, $\text{CH}_3\text{CHH}'\text{O}$), 4.54 (dd, 1 H, 7.6 Hz, 4.2 Hz, CHOH), 5.35 (q, 1 H, 5.3 Hz, CH_3CHO_2), 6.95 (d, 2 H, 8.6 Hz, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\text{CH}$), 7.22 (d, 2 H, 8.6 Hz, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\text{CH}^{\text{ph}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 15.1 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20.2 (q, CH_3CHO_2), 49.2 (t, NH_2CH_2), 61.3 (t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 73.7 (d, HOCH), 99.6 (d, CH_3CHO_2), 117.2 (d, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\text{CH}$), 127.0 (d, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\text{CH}^{\text{ph}}\text{CH}$), 136.2 (s, $^{\text{ph}}\text{CCHOH}$), 156.2 (s, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}$)

5-Methylpyrrol-2-carbonsäureethylester (12)

In einem 2-Liter Dreihalskolben, versehen mit KPG-Rührer, 250 ml Tropftrichter und Innenthermometer, löst man 130.2 g (1.0 mol) Acetessigsäureethylester **15** in 350 ml Essigsäure. Dazu tropft man unter Eisbadkühlung langsam eine Lösung aus 82.8 g (1.2 mol) Natriumnitrit in 125 ml Wasser, so daß die Innentemperatur 10 °C nicht übersteigt. Nach 12 h bei Raumtemperatur gibt man 132.3 g (1.0 mol) 4,4-Dimethoxy-2-butanon **16** zu. Dann werden 142.6 g (2.2 mol) Zinkstaub portionsweise unter starkem Rühren so schnell zugefügt, wie das Schäumen der Mischung es zuläßt. Man ersetzt den Tropftrichter durch einen Rückflußkühler und erhitzt für 10 Minuten auf 120 °C. Nachdem die Reaktionsmischung auf unter 50 °C abgekühlt ist, gießt man sie in 1 l Eiswasser und rührt eine Stunde bei 0 °C.

Der sich abscheidende, orangefarbene Feststoff wird abfiltriert, gründlich mit Eiswasser gewaschen und über CaCl₂ im Exsikkator getrocknet. Zur Reinigung destilliert man über einen kurzen Luftkühler im Hochvakuum (0.7·10⁻¹ mbar, 110° - 120°C). Das Destillat wird aus Hexan umkristallisiert, die Ausbeute beträgt 33.7 g (220 mmol, 22 %).

farblose Kristalle, F_p = 98-100 °C, R_f = 0.67 (Hexan / EtOAc = 9 : 1)

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1.23 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 2.18 (s, 3 H, CH₃^{py}C), 4.16 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 5.83 (m, 1 H, H^{py}C), 6.63 (m, 1 H, H^{py}C), 11.53 (br s, 1 H, NH)

¹³C-NMR δ (DMSO-d₆): 12.7 (q, CH₃^{py}C), 14.5 (q, CH₃CH₂O), 59.2 (t, CH₃CH₂O), 108.3 (d, H^{py}C), 115.7 (d, H^{py}C), 120.6 (s, ^{py}CC=O), 134.3 (s, ^{py}CCH₃), 160.4 (s, C=O)

3,4-Dichlor-5-ethoxycarbonylpyrrol-2-carbonsäure (10)

Zu einer Lösung von 7.66 g (50.0 mmol) 5-Methylpyrrol-2-carbonsäureethylester **12** in 250 ml trockenem Diethylether werden unter Eisbadkühlung 40.55 g (300 mmol) Sulfurylchlorid getropft. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur entfernt man alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum und nimmt den Rückstand in 130 ml Dioxan und 20 ml Wasser auf. Dieses Reaktionsgemisch wird für 2 h auf 90-95 °C erhitzt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Zur Reinigung wird aus Essigsäure umkristallisiert. Man erhält 5.92 g (23.5 mmol, 47 %) der heterocyclischen Carbonsäure.

blasgelbe Kristalle, F_p = 180 °C (u.Z.)

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1.30 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 4.27 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 13.11 (br s, 1 H, NH)

¹³C-NMR δ (DMSO-d₆): 14.1 (q, CH₃CH₂O), 61.0 (t, CH₃CH₂O), 116.4 (s, ^{py}CCl), 117.2 (s, ^{py}CCl), 120.6 (s, ^{py}CCO₂), 122.0 (s, ^{py}CCO₂), 158.3 (s, ^{py}CCO₂), 159.7 (s, ^{py}CCO₂)

3,4-Dichlor-5-{2-[4-(1-ethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-hydroxy-ethylcarbamoyl}-1H-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (17)

Zu einer Lösung von 1.239 g (5.5 mmol) **10** in 30 ml trockenem CH₂Cl₂ gibt man 768 mg (5.5 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 646 mg (5.5 mmol) Diisopropyl-ethyl-amin

und 1.260 g (5.0 mmol) **9** zu und rührt bis man eine klare Lösung erhält. Es wird 1.032 g Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) zugefügt und man läßt 4 h bei Raumtemperatur rühren. Man kühlt das Reaktionsgemisch auf 0 °C ab, filtriert vom ausgefallenen Harnstoff und verdünnt mit 30 ml CH₂Cl₂. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter NH₄Cl-, zweimal mit halbkonzentrierter K₂CO₃-Lösung und mit Phosphatpuffer pH = 7 gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nachdem das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, reinigt man säulenchromatographisch mit CHCl₃ / Methanol (98 : 2) als Eluent. Man erhält 1.493 g (3.25 mmol, 65%) an **17**.

weißer Feststoff, R_f = 0.30 (CH₂Cl₂ : Aceton = 9 : 1)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.12 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OCHO), 1.30 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OC=O), 1.41 (d, 3 H, 5.3 Hz, CH₃CHO₂), 3.40-3.48 (m, 2 H, CHH'NH, CH₃CHH'OCHO), 3.68 (dq, 1 H, 9.3 Hz, 7.1 Hz, CH₃CHH'OCHO), 3.81 (m, 1 H, CHH'NH), 3.97 (br s, 1 H, OH), 4.29 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OC=O), 4.80 (m, 1 H, CHOH), 5.29 (q, 1 H, 5.3 Hz, CH₃CHO₂), 6.90 (d, 2 H, 8.6 Hz, O^{ph}C^{ph}CH), 7.23 (d, 2 H, 8.6 Hz, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 7.27 (br s, 1 H, NHC=O), 10.62 (br s, 1 H, ^{py}NH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 14.2 (q, CH₃CH₂O), 15.1 (q, CH₃CH₂O), 20.2 (q, CH₃CHO₂), 47.0 (t, NHCH₂), 61.3 (t, CH₃CH₂O), 61.5 (t, CH₃CH₂O), 72.1 (d, HOCH), 99.5 (d, CH₃CHO₂), 112.8 (s, ^{py}CCl), 117.4 (d, O^{ph}C^{ph}CH), 117.7 (s, ^{py}CCl), 119.8 (s, ^{py}CC=O), 123.4 (s, ^{py}CC=O), 127.1 (d, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 134.9 (s, ^{ph}CCHOH), 156.7 (s, O^{ph}C), 158.5 (s, ^{py}CC=O), 158.9 (s, ^{py}CC=O)

3,4-Dichlor-5-{2-[4-(1-ethoxy-ethoxy)-phenyl]-2-oxo-ethylcarbamoyl}-1H-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (**8**)

Man löst 459 mg (1.00 mmol) **17** in 15 ml trockenem CH₂Cl₂, gibt bei RT 509 mg (1.11 mmol) *Dess-Martin-Periodinan* zu und rührt 45 min bis der Ausgangsstoff vollständig umgesetzt ist.

Man beendet die Reaktion, indem man 30 ml Quenchlösung (25 g Natriumthiosulfat gelöst in 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung) zugibt und das heterogene Gemisch 5 min intensiv rührt, um alle iodhaltigen Verbindungen als Natriumsalz der *o*-Iod-benzoesäure zu entfernen. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigten NaHCO₃- und NaCl-Lösungen gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Ethanol um und erhält so 420 mg (0.98 mmol, 98%) an **8**.

Weißer Kristalle, F_p: 199-200 °C, R_f = 0.6 (CH₂Cl₂ : Aceton = 9 : 1)

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1.09 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OCHO), 1.31 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OC=O), 1.43 (d, 3 H, 5.1 Hz, CH₃CHO₂), 3.49 (dq, 1 H, 9.3 Hz, 7.1 Hz, CH₃CHH'OCHO), 3.66 (dq, 1 H, 9.4 Hz, 7.1 Hz, CH₃CHH'OCHO), 4.32 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OC=O), 4.79 (d, 1 H, 5.2 Hz, CHH'NH), 5.65 (q, 1 H, 5.1 Hz, CH₃CHO₂), 7.13 (d, 2 H, 8.7 Hz, O^{ph}C^{ph}CH), 7.99 (d, 2 H, 8.7 Hz, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 8.54 (t, 1 H, 5.2 Hz, NHC=O), 12.97 (br s, 1 H, ^{py}NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 14.2 (q, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$), 15.2 (q, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{O}$), 20.1 (q, $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CHO}_2$), 46.0 (t, NHCH_2), 61.0 (t, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 61.2 (t, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 98.8 (d, $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{HO}_2$), 113.9 (s, $^{\text{PY}}\underline{\text{C}}\text{Cl}$), 116.3 (s, $^{\text{PY}}\underline{\text{C}}\text{Cl}$), 116.4 (d, $\text{O}^{\text{Ph}}\underline{\text{C}}^{\text{Ph}}\underline{\text{C}}\text{H}$), 119.2 (s, $^{\text{PY}}\underline{\text{C}}\text{C}=\text{O}$), 124.4 (s, $^{\text{PY}}\underline{\text{C}}\text{C}=\text{O}$), 128.3 (s, $^{\text{Ph}}\underline{\text{C}}\text{C}=\text{O}$), 130.3 (d, $\text{O}^{\text{Ph}}\underline{\text{C}}^{\text{Ph}}\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{Ph}}\underline{\text{C}}\text{H}$), 157.9 (s, $\text{O}^{\text{Ph}}\underline{\text{C}}$), 158.5 (s, $^{\text{PY}}\underline{\text{C}}\text{C}=\text{O}$), 161.2 (s, $^{\text{PY}}\underline{\text{C}}\text{C}=\text{O}$), 193.1 (s, $\text{O}=\underline{\text{C}}\text{CH}_2$)

EA: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6$ (457.31) ber. C 52.53 H 4.85 N 6.13 Cl 15.51 exp. C 52.20 H 4.83 N 6.12 Cl 15.65

1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-on-1-oxid (19)

Ein 1000 ml-Dreihalskolben mit Innenthermometer und KPG-Rührer beschickt man mit 650 ml 0.73 M Schwefelsäure, fügt unter Rühren 75.0 g (302 mmol) 2-Iod-benzoesäure **18** zu und erwärmt mit einem thermostatisierbaren Ölbad auf 50 °C. Dazu gibt man innerhalb 30 – 40 min portionsweise 67.0 g (396 mmol) KBrO_3 so zu, daß die Innentemperatur 55 °C nicht überschreitet. Vorsicht: durch entstehende Bromdämpfe ist mit Schaumentwicklung zu rechnen. Nach Ende der Zugabe wird die Badtemperatur auf 70 °C erhöht und man rührt 3 h bei dieser Temperatur. Nach dieser Zeit sollte die Brom-Farbe und der Schaum verschwunden sein und man erhält eine feinkörnige Suspension. Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad auf unter 10 °C gekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Dieser wird viermal mit je 200 ml Eiswasser, zweimal mit je 50 ml Ethanol und zweimal mit je 50 ml Et_2O gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 76.3 g (272 mmol, 90 %) an **19**, das man trocken lagert und bei Bedarf zu *Dess-Martin-Periodinan* umsetzt.
weiße Kristalle, F_p : 230 °C (u.Z.; Lit. 232-233 °C u.Z.)

1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (20)

Dess-Martin-Periodinan (DMP)

Zu 100 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid und 125 mg Toluolsulfonsäure gibt man in einem 500 ml Schlenkkolben unter Argonatmosphäre und unter intensivem Rühren 25.0 g (89 mmol) **19** zu und erwärmt in einem Ölbad auf 90 °C (Badtemp.). Nach 30 - 60 min geht das Hydroxyiodinanoxid in Lösung; wenig später beginnt das Produkt auszufallen. Nach einer Reaktionszeit von 2 h wird die Mischung im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Der entstandene Kristallbrei wird mit 100 - 200 ml trockenem Ether verdünnt und unter Argon abfiltriert. Man wäscht zweimal mit wenig wasserfreiem Et_2O und trocknet im Vakuum. Das erhaltene DMP (28.2 g, 67 mmol, 75 %) kann man unter Schutzgas im Kühlschrank für mindestens 6 Wochen aufbewahren.
farblose Kristalle, F_p : 131 – 133 °C (Lit. 133 – 134 °C)

3,4-Dichlor-5-{5-[4-(1-ethoxy-ethoxy)-phenyl]-oxazol-2-yl}-1H-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (21)

Man löst 787 mg (3.00 mmol) Triphenylphosphin in 15 ml trockenem CH₂Cl₂, gibt bei 0°C 592 mg (2.50 mmol) Hexachlorethan, 607 mg (6.0 mmol) Triethylamin und eine Lösung von 457 mg (1.00 mmol) **8** in 5 ml CH₂Cl₂ zu und läßt bei Raumtemperatur 2 Stunden rühren. Nachdem der Ausgangsstoff verbraucht ist, wäscht man die klare Reaktionslösung mit NH₄Cl-Lösung, anschließend mit NaHCO₃-Lösung und Wasser und trocknet über MgSO₄. Nachdem das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde, reinigt man durch Säulenchromatographie (Hexan / EtOAc = 6 : 4). Man erhält 356 mg (0.81 mmol, 81%) **21**.

Alternativ kann man polymer gebundenes Triphenylphosphin (3 mmol pro Gramm, Fluka) einsetzen. Für obige Vorschrift läßt man 1000 mg (3 mmol) Triphenylphosphin auf Polymer 15 min in 25 ml trockenem CH₂Cl₂ quellen. Gibt dann bei 0°C Hexachlormethan, Triethylamin und **8** gelöst in Dichlormethan zu (Mengenangaben siehe oben) und rührt ca. 2 h bei Raumtemperatur (Dünnschichtkontrolle). Am Ende der Reaktion wird das Polymer abfiltriert, gründlich mit CH₂Cl₂ nachgewaschen und wie oben aufgearbeitet. Durch die vereinfachte Reinigung erzielt man eine Ausbeute von bis zu 382 mg (87 mmol, 87 %).

weißer Feststoff, F_p: 199 – 200 °C, R_f = 0.2 (Hexan / EtOAc = 6 : 4)

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1.10 (t, 3 H, 7.0 Hz, CH₃CH₂OCHO), 1.33 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OC=O), 1.42 (d, 3 H, 5.1 Hz, CH₃CHO₂), 3.50 (dq, 1 H, 9.4 Hz, 7.0 Hz, CH₃CHH'OCHO), 3.67 (dq, 1 H, 9.4 Hz, 7.0 Hz, CH₃CHH'OCHO), 4.34 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OC=O), 5.55 (q, 1 H, 5.1 Hz, CH₃CHO₂), 7.12 (d, 2 H, 8.8 Hz, O^{ph}C^{ph}CH), 7.75 (s, 1 H, ^{ox}CH), 7.83 (d, 2 H, 8.7 Hz, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 13.51 (br s, 1 H, ^{py}NH)

¹³C-NMR δ (DMSO-d₆): 14.2 (q, CH₃CH₂O), 15.2 (q, CH₃CH₂O), 20.2 (q, CH₃CHO₂), 61.0 (t, CH₃CH₂O), 61.1 (t, CH₃CH₂O), 98.9 (d, CH₃CHO₂), 112.3 (s, ^{py}CCl), 117.1 (s, ^{py}CCl), 117.4 (d, O^{ph}C^{ph}CH), 119.7, 119.8, 120.6 (3 s, ^{py}CC=O, ^{py}C^{ox}C, ^{ph}C^{ox}C), 122.6 (d, ^{ox}CH), 126.1 (d, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 150.7, 151.4 (2 s, O^{ox}C, O^{ox}CN), 157.3 (s, O^{ph}C), 158.6 (s, ^{py}CC=O)

3,4-Dichlor-5[5-(4-hydroxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (23)

Zu einer Lösung von 439 mg (1.00 mmol) **21** in 7 ml THF gibt man 2 ml Ethanol und 1 ml 1M Salzsäure und rührt bei Raumtemperatur 5 h bis mittels DC kein Ausgangsstoff mehr nachgewiesen werden kann. Man verdünnt mit 10 ml gesättigter Kochsalz-Lösung, neutralisiert mit festem NaHCO₃ und extrahiert dreimal mit EtOAc. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum von Lösemittel befreit. Nach Reinigung durch Chromatographie (Hexan / EtOAc = 1 : 1) erhält man 282 mg (0.77 mmol, 77%) **23**.

weißer Feststoff, F_p: 227 – 229 °C, R_f: 0.19 (Hexan / EtOAc = 1 : 1)

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 1.33 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OC=O), 4.34 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂OC=O), 6.87 (d, 2 H, 8.8 Hz, O^{ph}C^{ph}CH), 7.66 (s, 1 H, ^{ox}CH), 7.72 (d, 2 H,

8.8 Hz, $O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH$), 9.87 (s, 1 H, $HO^{ph}C$), 13.47 (br s, 1 H, ^{py}NH)
 ^{13}C -NMR δ (DMSO- d_6): 14.3 (q, CH_3CH_2O), 61.0 (t, CH_3CH_2O), 112.2 (s, ^{py}CCl), 115.9 (d, $O^{ph}C^{ph}CH$), 117.0 (s, ^{py}CCl), 118.3, 119.6, 119.8 (3 s, $^{py}CC=O$, $^{py}C^{ox}C$, $^{ph}C^{ox}C$), 121.7 (d, ^{ox}CH), 126.2 (d, $O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH$), 151.0, 151.3 (2 s, $O^{ox}C^{ox}CH, O^{ox}CN$), 158.3 (s, $O^{ph}C$), 158.7 (s, $^{py}CC=O$)

3,4-Dichlor-5-[5-(4-hydroxy-phenyl)-oxazol-2-yl]-1H-pyrrol-2-carbonsäure (24)

Man löst 352 mg (1.00 mmol) **23** in einem Gemisch aus 8 ml Ethanol und 2 ml 2 N NaOH und erhitzt für 2 h am Rückfluß bis man keinen Ester mittels DC nachweisen kann. Man entfernt den Großteil des Lösemittels im Vakuum, neutralisiert vorsichtig mit 0.5 M Salzsäure und verdünnt mit 50 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung. Die wäßrige Mischung wird 5 mal mit je 15 ml THF extrahiert. Dieses polare Extraktionsmittel ist notwendig, da die heterocyclische Carbonsäure sich nur sehr mäßig in CH_2Cl_2 oder Ethylacetat löst und auch nicht als Feststoff abgetrennt werden kann. Die vereinten THF-Phasen werden mit gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Man isoliert 295 mg (0.87 mmol, 87%) **24**, das für den nachfolgenden Schritt nicht weiter gereinigt werden muß.

weißer Feststoff, Fp: 180 °C (u.Z.), R_f : 0.15 (CH_2Cl_2 / EtOH = 7 : 3)

1H -NMR δ (DMSO- d_6): 6.87 (d, 2 H, 8.7 Hz, $O^{ph}C^{ph}CH$), 7.62 (s, 1 H, ^{ox}CH), 7.72 (d, 2 H, 8.7 Hz, $O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH$)

^{13}C -NMR δ (DMSO- d_6): 112.0 (s, ^{py}CCl), 115.9 (d, $O^{ph}C^{ph}CH$), 116.7 (s, ^{py}CCl), 118.3, 119.2, 120.6 (3 s, $^{py}CC=O$, $^{py}C^{ox}C$, $^{ph}C^{ox}C$), 121.6 (d, ^{ox}CH), 126.2 (d, $O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH$), 151.1 (s, $O^{ox}C^{ox}CH$), 158.3 (s, $O^{ox}CN$), 160.0 (s, $O^{ph}C$), 172.1 (s, $^{py}CC=O$)

Phorbazol C; 4-[2-(3,4-Dichlor-1H-pyrrol-2-yl)-oxazol-5-yl]-phenol (2c)

Man löst 339 mg (1.00 mmol) **24** in 6 ml 2-Aminoethanol und entfernt den Sauerstoff, indem man mehrmals Vakuum anlegt und jeweils mit Argon belüftet. Das Reaktionsgemisch wird für 40 min am Rückfluß erhitzt. Nachdem die Mischung auf etwa 50 °C abgekühlt ist, gießt man sie in 60 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung, stellt die wäßrige Lösung mit 1 M HCl auf pH = 4 - 5 und extrahiert mit EtOAc. Die vereinten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter $NaCl$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt reinigt man chromatographisch (Hexan : EtOAc = 6 : 4) und erhält 248 mg (0.84 mmol, 84%) **2c**. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.

weißer Feststoff, Fp: 238-239 ° (Lit.: 240 °C, R_f : 0.28 (Hexan : EtOAc = 6 : 4))

1H -NMR δ (DMSO- d_6): 6.87 (d, 2 H, 8.7 Hz, $O^{ph}C^{ph}CH$), 7.27 (d, 1 H, 3.2 Hz, $^{py}NH^{py}CH$), 7.56 (s, 1 H, ^{ox}CH), 7.61 (d, 2 H, 8.7 Hz, $O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH$), 9.83 (br s, 1 H, $HO^{ph}C$), 12.51 (br s, 1 H, ^{py}NH)

¹H-NMR Literaturangaben δ (DMSO- d_6): 6.85 (d, 8.0 Hz, O^{ph}C^{ph}CH), 7.21 (s, ^{py}NH^{py}CH), 7.52 (s, ^{ox}CH), 7.62 (d, 8.0 Hz, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH)

¹³C-NMR δ (DMSO- d_6): 110.0 (s, ^{py}CCl^{py}CCl^{py}CH), 111.1 (s, ^{py}CCl^{py}CCl^{py}CH), 116.0 (d, O^{ph}C^{ph}CH), 116.3 (s, ^{py}C^{ox}C), 118.5 (s, ^{ph}C^{ox}C), 119.1 (d, ^{py}CH), 121.1 (d, ^{ox}CH), 125.7 (d, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 150.2 (s, O^{ox}C^{ph}C), 152.4 (s, O^{ox}CN), 158.0 (s, O^{ph}C)

¹³C-NMR Literaturangaben δ (DMSO- d_6): 111.1 (s, ^{py}CCl^{py}CCl^{py}CH), 111.7 (s, ^{py}CCl^{py}CCl^{py}CH), 115.8 (d, O^{ph}C^{ph}CH), 115.2 (s, ^{py}C^{ox}C), 118.3 (s, ^{ph}C^{ox}C), 118.7 (d, ^{py}CH), 120.7 (d, ^{ox}CH), 125.5 (d, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 150.0 (s, O^{ox}C^{ph}C), 151.8 (s, O^{ox}CN), 157.8 (s, O^{ph}C)

MS (CI): 294

MS (EI): 294 (M⁺, ³⁵Cl₂, 100%), 296 (M⁺, ³⁵Cl³⁷Cl, 63 %); Lit: 294 (M⁺, ³⁵Cl₂, 100%), 296 (M⁺, ³⁵Cl³⁷Cl, 62 %)

HRMS: ber.: 293.99628, gef.: 293.9963

11.2 Zur Synthese von Phorbazol A

Trichlorethyl-(4-formyl-phenyl)-carbonat (40)

Zu einer Suspension von 2.441 g (20 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd **11** in 100 ml Diethylether gibt man langsam 4.236 g (2.7 ml, 20 mmol) Chlorameisensäuretrichlorethylester zu und tropft dazu 2.024 g (2.8 ml, 20 mmol) Triethylamin. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur filtriert man das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid ab und wäscht gründlich mit Ether nach. Das Filtrat wird mit 1 N HCl-Lösung und zweimal mit Phosphatpuffer pH7 gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Konzentration im Vakuum isoliert man 5.831 g (19.6 mmol, 98%) analysenreines Produkt.

weißer Feststoff, F_p: 41 – 43 °C, R_f = 0.48 (Hexan / EtOAc = 1 / 1)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 4.83 (s, 2 H, CH₂CCl₃), 7.36 (d, 2 H, 8.5 Hz, ^{ph}CH^{ph}CHCO), 7.90 (d, 2 H, 8.5 Hz, ^{ph}CH^{ph}CHCO), 9.95 (s, 1 H, CH=O).

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 76.6 (t, CH₂CCl₃), 95.2 (s, CH₂CCl₃), 121.5 (d, ^{ph}CH^{ph}CO), 131.5 (d, ^{ph}CH^{ph}CHCO), 134.4 (s, ^{ph}CCHO), 152.0 (s, OCO₂), 154.9 (s, ^{ph}CO), 190.7 (d, ^{ph}CCHO).

EA: C₁₀H₇Cl₃O₄ (2.97.52) ber. C 40.37 H 2.37 Cl 35.75 gef. C 39.96 H 2.26 Cl 35.40

4-(2,2,2-Trichlorethoxycarbonyloxy)-phenyl-trimethylsiloxy-acetonitril (41)

Unter Argonatmosphäre gibt man zu 2.975 g (10 mmol) des Aldehyds **40** gelöst in 75 ml trockenem Acetonitril 50 mg trockenes ZnI₂ und tropft dann 1.88 ml (1.488 g, 15 mmol) destilliertes Trimethylsilylcyanid zu. Man erhitzt für 3.5 h unter Rühren am Rückfluß und entfernt alle flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat engt man im Vakuum ein und erhält so 3.809 g (9.6 mmol, 96%) des

erwünschten Produkts. Dieses ist ausreichend rein für die nachfolgende Umsetzung

blaßgelber Feststoff, R_f : 0.74 (Hexan / EtOAc = 1 : 1), F_p : 48 – 49 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0.10 (s, 9 H, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 4.81 (s, 2 H, CH_2CCl_3), 5.44 (s, 1 H, CHCN), 7.23 (d, 2 H, 8.7 Hz, $^{\text{ph}}\text{CH}^{\text{ph}}\underline{\text{C}}\text{HCO}$), 7.46 (d, 2 H, 8.7 Hz, $^{\text{ph}}\text{CH}^{\text{ph}}\underline{\text{C}}\text{HCO}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 0.0 (s, $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 62.9 (d, $\underline{\text{C}}\text{HCN}$), 76.5 (t, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCl}_3$), 94.0 (s, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{Cl}_3$), 118.8 (s, CN), 121.4 (d, $^{\text{ph}}\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{ph}}\text{CO}$), 127.8 (d, $^{\text{ph}}\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{ph}}\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{ph}}\text{CO}$), 134.5 (s, $^{\text{ph}}\underline{\text{C}}\text{CHCN}$), 151.5 (s, OCO_2), 152.3 (s, $^{\text{ph}}\text{CO}$).

Bis-(trimethylsilyl)-chromat (BTSC) auf Kieselgel

Zu einer Lösung von 21.4 ml (0.1 mol) Hexamethyldisiloxan in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff gibt man 10 g (0.1 mol) Chrom-VI-oxid. Die Reaktionsmischung wird 5 h in einem Ölbad von 50 °C gerührt bis sich eine homogene, dunkelrote Lösung gebildet hat. Dazu gibt man 43 g Kieselgel, das man über Nacht bei 120 °C aktiviert hat, und rührt weitere 5 Stunden. Die flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung werden im Vakuum sorgfältig abdestilliert, so daß man 64 g des gewünschten Oxidationsmittels erhält. Die berechnete Menge von 1.54 mmol pro Gramm Reagenz kann als effektive Konzentration an Chrom betrachtet werden.

Im Gegensatz zur Literatur ist ein Nachlassen der Reaktivität des BTSC nach ca. 2-3 Wochen zu beobachten. Dies ist der Fall, obwohl das Reagenz im Dunkeln unter einer Argonatmosphäre gelagert wurde.

4-[[Trichlorethoxy]carbonyloxy]-benzoylcyanid (37)

Zu einer Lösung von 2.381 g (6.0 mmol) des geschützten Cyanhydrins **41** in 40 ml trockenem CH_2Cl_2 gibt man 8.57 g (13.2 mmol) BTSC auf Kieselgel und erhitzt für 4 h unter intensivem Rühren am Rückfluß. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, filtriert man durch eine kurze Säule Celite und spült gründlich mit Dichlormethan nach. Anschließend entfernt man das Lösemittel im Vakuum und isoliert 1.804 g (5.6 mmol, 93%) des gewünschten Acylcyanids.

farbloses Öl,

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 4.84 (s, 2 H, CH_2CCl_3), 7.45 (d, 2 H, 8.9 Hz, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\text{CH}$), 8.17 (d, 2 H, 8.8 Hz, $^{\text{ph}}\text{CH}^{\text{ph}}\text{C}=\text{O}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 77.8 (t, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CCl}_3$), 94.1 (s, CCl_3), 112.9 (s, CN), 122.4 (d, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}^{\text{ph}}\underline{\text{C}}\text{H}$), 131.7 (s, $^{\text{ph}}\underline{\text{C}}-\text{C}=\text{O}$), 132.8 (d, $^{\text{ph}}\underline{\text{C}}\text{H}^{\text{ph}}\underline{\text{C}}\text{C}=\text{O}$), 151.7 (s, OCO_2), 157.2 (s, $\text{O}^{\text{ph}}\text{C}$), 166.8 (s, $\underline{\text{C}}\text{O}-\text{CN}$)

***tert*-Butylhypochlorid**

In einem 500 ml Rund- oder Erlenmeyerkolben verdünnt man 125 ml 12%-ige NaOCl-Lösung (200 mmol) mit 100 ml H₂O und kühlt die Lösung auf 0 °C ab. Im folgenden sollte nur unter schwachem Licht gearbeitet werden, da sich das entstehende *tert*-Butylhypochlorid unter Lichteinwirkung explosiv zersetzen kann. Man gibt dann unter intensivem Rühren im Eisbad zuerst 14.82 g (200 mmol) *tert*-Butyl-alkohol zu, dann 12.61 g (210 mmol) Eisessig. Dabei steigt die Temperatur auf ca. 10-12 °C an. Nach 5 min intensiven Rührens wird das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt und die untere, wäßrige Phase abgetrennt. Die zurückbleibende, organische Phase wäscht man mit je 25 ml 10%-iger Na₂CO₃-Lösung und H₂O. Anschließend trocknet man über Calciumchlorid. Nach Filtration erhält man 13.47 g (124 mmol, 62%) *tert*-Butylhypochlorid, das ausreichend rein ist für weitere Umsetzungen. Eine Destillation empfiehlt sich nicht, da die Gefahr einer explosionsartigen Zersetzung zu groß ist. Man kann das Reagenz über 4 Wochen bei 0 °C im Dunklen über Molsieb 3Å aufbewahren.

3,5-Dichlor-4-formylpyrrol-2-carbonsäureethylester (44)

Man löst 1.672 g (10 mmol) 5-Formylpyrrol-2-carbonsäureethylester **42** in 35 ml Tetrachlormethan und gibt 2.388 g (22 mmol) *tert*-Butylhypochlorid zu und rührt das Reaktionsgemisch für 72 h bei Raumtemperatur. Anschließend verdünnt man mit 50 ml Dichlormethan wäscht zweimal mit Wasser und reextrahiert die Waschlösung mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit konzentrierter Natriumthiosulfat-lösung und gesättigter NaHCO₃ gewaschen. Nachdem man über Na₂SO₄ getrocknet hat, zieht man das Lösemittel im Vakuum ab. Man isoliert 1.73 g Rohprodukt, das man durch Säulenchromatographie mit Dichlormethan / Aceton (95 : 5) reinigt. Man erhält 1.139 g (4.8 mmol, 48%) an **44**.

weißer Feststoff, R_f = 0.5 (CH₂Cl₂ / Aceton = 95 : 5) Fp 147 – 150 °C (unter Subl.)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.36 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 4.37 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 9.89 (s, 1 H, CHO), 10.84 (br s, 1 H, NH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 14.6 (q, CH₃CH₂O), 62.5 (t, CH₃CH₂O), 118.6 (s, ^{py}C), 119.6 (s, ^{py}C), 121.0 (s, ^{py}C), 126.4 (s, ^{py}C), 160.2 (s, ^{py}CCO₂), 183.8 (d, CHO)

3,4-Dichlor-5-formylpyrrol-2-carbonsäureethylester (38)

Zu einer Lösung von 766 mg (5.00 mmol) 5-Methyl-pyrrol-2-carbonsäureethylester **12** in 20 ml trockenem Ether tropft man langsam 2.834 g (21 mmol) Sulfurylchlorid gelöst in 5 ml Ether zu. Die Reaktionsmischung beginnt dabei zu sieden. Nachdem man für eine weitere Stunde am Rückfluß erhitzt hat, läßt man für 4 h bei RT rühren. Dann entfernt man alle flüchtigen Bestandteile des Gemisches im Vakuum und nimmt den Rückstand in 50 ml Dioxan und 10 ml Wasser auf. Diese Reaktionsgemisch wird für 2 h auf 90-95 °C erhitzt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in

Dichlormethan aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Zur Reinigung wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 732 mg (3.1 mmol, 62 %) an **38**.

weißer Feststoff, R_f = 0.2 (Hexan / CH₂Cl₂ = 1 : 1), F_p: 154 – 155 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.34 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 4.37 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 9.73 (s, 1 H, CHO), 10.09 (br s, 1 H, NH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 14.2 (q, CH₃CH₂O), 62.2 (t, CH₃CH₂O), 118.0 (s, ^{py}C), 122.1 (s, ^{py}C), 123.1 (s, ^{py}C), 127.7 (s, ^{py}C), 158.8 (s, ^{py}CCO₂), 178.2 (d, CHO)

3,5-Dichlor-4-[4-chlor-5-(4-[(2,2,2-trichlorethoxy)carbonyl]oxy}phenyl)-1,3-oxazol-2-yl]-1H-pyrrol-2-carbonsäure-ethylester (**49**)

Zu einer Lösung von 472 mg (2.0 mmol) 3,5-Dichlor-4-formylpyrrol-2-carbonsäure-ethylester **44** in 30 ml trockenem CH₂Cl₂ gibt man 968 mg (3.0 mmol) 4-[(Trichlorethoxy)carbonyl]oxy-benzoylcyanid **37**, fügt 284 mg (2.0 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat und 10 ml trockenen Diethylether zu und sättigt die Lösung mit trockenem Chlorwasserstoff bei 0 °C. Nach 24 h Rühren, während dem das Reaktionsgemisch auf RT auftauft, gießt man in 150 ml Eiswasser und extrahiert mit CH₂Cl₂. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Nach Reinigung durch Chromatographie (CHCl₃ : Aceton = 97 : 3) erhält man 242 mg (0.43 mmol, 21%) an **49**.

hellgelbe Kristalle, R_f = 0.45 (Hexan / EtOAc = 1 : 1), F_p: 223 – 224 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.34 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 4.32 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 4.83 (s, 2 H, CH₂CCl₃), 7.28 (d, 2 H, 8.9 Hz, O^{ph}C^{ph}CH), 7.91 (d, 2 H, 8.9 Hz, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 12.15 (br s, 1 H, ^{py}NH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 14.1 (q, CH₃CH₂O), 60.9 (t, CH₃CH₂O), 76.9 (t, CH₂CCl₃), 93.8 (s, CCl₃), 108.2 (s, ^{py}CCl), 117.2 (s, ^{ox}CCl), 119.4 (s, ^{ar}C), 121.3 (d, O^{ph}C^{ph}CH), 121.2 (s, ^{ar}C), 125.2, 125.9 (2 s, ^{py}CC=O, ^{py}CCl), 126.2 (d, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 141.8 (s, NH^{py}CCl), 150.3 (s, O^{ph}C), 152.2, 152.9 (2 s, ^{py}CC=O, O=CO₂), 159.3 (s, O^{ox}CN).

4-[4-Chlor-2-(3,4-dichlor-1H-pyrrol-2-yl)-1,3-oxazol-5-yl]phenol (**52**)

weißer Feststoff, F_p: 157-159 °C

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 6.92 (d, 2 H, 8.8 Hz, O^{ph}C^{ph}CH), 7.14 (d, 1 H, 2.9 Hz, ^{ox}CH), 7.68 (d, 2 H, 8.8 Hz, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 9.97 (br s, 1 H, OH), 12.64 (br s, 1 H, ^{py}NH)

¹³C-NMR δ (DMSO-d₆): 104.8 (s, ^{py}CCl), 109.4 (s, ^{ox}CCl), 115.7 (s, ^{ar}C), 116.1 (d, O^{ph}C^{ph}CH), 117.1 (s, ^{ar}C), 117.6 (d, NH^{py}CH), 122.3 (s, ^{ar}C), 126.3 (d, O^{ph}C^{ph}CH^{ph}CH), 142.4 (s, NH^{py}CCl), 152.2 (s, O^{ph}C), 158.1 (s, O^{ox}CN).

11.3 Synthese von substituierten 4-Chloroxazolen

2-Chlor-3-formyl-indol (79)

Zu einem Gemisch aus 10 ml (127 mmol) DMF und 10 ml trockenem CH₂Cl₂ tropft man unter Argonatmosphäre bei 5 °C langsam 10 ml (109 mmol) POCl₃. Nach 10 min Rühren wird langsam eine Lösung von 3.187 g (23.7 mmol) 2-Indolinon **124** und 5 ml Pyridin in 25 ml CH₂Cl₂ zugetropft und 48 h bei RT gerührt. Man gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser, extrahiert zweimal mit Chloroform und läßt die wässrige Phase 12 h im Eisbad rühren. Die abgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit Eiswasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 2.856 g (15.9 mmol, 67%) an **79**.

weiße Kristalle, F_p: 232-235 °C

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 7.38-7.61 (m, 1 H, ⁱⁿCH), 8.22-8.25 (m, 1 H, ⁱⁿCH), 10.16 (s, 1 H, CHO), 12.63 (br s, 1 H, ⁱⁿNH)

¹³C-NMR δ (DMSO-d₆): 114.5 (d, ⁱⁿCH), 114.7 (s, ⁱⁿCCO), 122.7, 125.5, 126.6 (d, ⁱⁿCH), 127.1, 137.4, 135.5 (s, ⁱⁿC), 186.0 (CHO)

2-Chlor-3-formyl-indol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlorethylester (125)

539 mg (3.0 mmol) 2-Chlor-3-formyl-indol **79** werden in 20 ml trockenem THF gelöst, mit 403 mg (3.3 mmol) DMAP versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Dazu tropft man 699 mg (3.3 mmol) Chlorameisensäure-2,2,2-trichlorethylester und rührt bei 0 °C für 15 min. Der abgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen, die organischen Phasen vereint und mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum kann mit dem Rohprodukt weitergearbeitet werden. Für die Analyse reinigt man durch Chromatographie (Hexan / EtOAc = 7 : 3) und isoliert 1.033 g (2.9 mmol, 97%) an **125**.

farblose Kristalle, R_f = 0.73 (Hexan / EtOAc = 1 : 1), F_p: 143–144 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 5.14 (s, 2 H, CH₂), 7.39-7.42 (m, 2 H, ⁱⁿCH), 8.02-8.27 (m, 2 H, ⁱⁿCH), 10.28 (s, 1 H, CHO)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 76.7 (t, CH₂), 92.8 (s, CCl₃), 115.2 (d, ⁱⁿCH), 118.7 (s, ⁱⁿCCO), 121.4 (d, ⁱⁿCH), 124.8 (s, ⁱⁿC), 125.7, 126.6 (d, ⁱⁿCH), 134.4, 135.2 (s, ⁱⁿC), 148.7 (s, NCO₂), 185.6 (CHO)

MS: 353, 355, 357 (18.9%, 24.8%, 13.5%, M⁺), 178 (100%, M⁺-Troc-Cl)

EA: C₁₂H₇NO₃Cl₄ (355.00) ber. C 40.60 H 1.99 N 3.95 Cl 39.95 gef. C 40.55 H 1.86 N 4.10 Cl 39.65

2-Chlor-3-{cyano[(trimethylsilyloxy)methyl]-indol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlor-ethylester (126)}

Unter Argonatmosphäre gibt man in einen ausgeheizten Kolben 2.840 g (8.00 mmol) **125**, 40 mg ZnI_2 und 60 ml trockenes Acetonitril. Bei RT tropft man 992 mg (10.00 mmol) Trimethylsilylcyanid zu und erhitzt 1 h unter Rühren am Rückfluß. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung erfolgt an einer Kieselgelsäule (Hexan / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 6 : 4$) und liefert 3.561 g (7.84 mmol, 98%) an **126**.

farblose Kristalle, $R_f = 0.51$ (Hexan / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 1$), Fp: 65–68 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0.00 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 4.90 (s, 2 H, CH_2CCl_3), 5.59 (s, 1 H, CHCN), 7.18–7.21 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 7.68–8.03 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 0.0 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 56.6 (d, CH-CN), 76.8 (t, CH_2), 94.2 (s, CCl_3), 116.1 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 116.8 (s, $^{\text{in}}\text{CCHCN}$), 118.2 (s, CH-CN), 120.2 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 123.5 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 125.0 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 125.9 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 126.5 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 135.7 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 149.3 (s, NCO_2)

MS: 452, 454, 456 (15.3%, 20.3%, 10.6%, M^+); 188, 189 (23.2%, 23.4%, M^+ -Troc- OSiMe_3); 95, 97 (60.9%, 34.9, $[\text{CH}_2\text{CCl}_2]^+$)

EA: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_4\text{Si}$ (454.21) ber. C 42.31 H 3.55 N 6.17 Cl 31.22 gef. C 42.28 H 3.94 N 6.23 Cl 30.91

2-Chlor-1-[(2,2,2-trichlorethoxy)carbonyl]-indol-3-carbonsäure (129)

Zu einer Lösung von 3.550 g (10.0 mmol) des Indolylaldehyds **125** in 40 ml Dioxan gibt man eine Lösung von 1.679 g (14.0 mmol) NaH_2PO_4 und 1.361 g (12.0 mmol, 30%-ig in H_2O) H_2O_2 in 20 ml H_2O und kühlt auf 10 °C ab. Anschließend tropft man unter starkem Rühren eine Lösung von 1.085 g (12.0 mmol) NaClO_2 in 5 ml H_2O zu und läßt für 1.5 h bei RT rühren. Überschüssiges Oxidationsmittel wird durch vorsichtige Zugabe von ca. 0.4 ml NaHSO_3 -Lösung (10%-ig) vernichtet (Kontrolle mit Iodstärkepapier). Die Reaktionsmischung wird mit 2N Salzsäure auf pH=3 angesäuert und das ausgefallene Produkt abfiltriert. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf etwa die Hälfte eingengt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wäscht man mit gesättigter NaCl -Lösung, trocknet über MgSO_4 und entfernt alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum. Die vereinten Rohprodukte reinigt man durch Umkristallisation aus Aceton. Man erhält 3.302g (8.9 mmol, 89%) der Carbonsäure **129**.

weißer Feststoff, $R_f = 0.53$ (CH_2Cl_2 / EtOH = 7 : 3), Fp: 218–219 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d_6): 5.35 (s, 2 H, CH_2), 7.36–7.46 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 8.08–8.14 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 13.23 (br s, 1 H, CO_2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (DMSO-d_6): 76.5 (t, CH_2), 94.4 (s, CCl_3), 112.3 (s, $^{\text{in}}\text{CCO}_2\text{H}$), 115.3, 121.6, 125.0, 125.9 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 126.3, 130.2, 134.6 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 148.4 (s, NCO_2), 163.9 (s, CO_2H)

EA: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_4\text{Cl}_4$ (371.00) ber. C 38.85 H 1.90 N 3.78 Cl 38.22 ber. C 38.91 H 2.16 N 3.85 Cl 38.12

2-Chlor-3-cyanocarbonyl-indol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlorethylester (127)

Eine Lösung von 1.484 g (4.0 mmol) der Carbonsäure **129** in 30 ml trockenem CH₂Cl₂ wird unter Argonatmosphäre langsam mit 0.634 g (5.0 mmol) Oxalylchlorid versetzt. Nach Zugabe von zwei Tropfen DMF rührt man ca. eine Stunde bei RT bis zum Ende der Gasentwicklung. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Ölpumpenvakuum entfernt, der Rückstand in trockenem Toluol aufgenommen und erneut zur Trockene eingeeengt. Man erhält 1.556 g (4.0 mmol) an rohem **130**.

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 1.556 mg (4.0 mmol) des Säurechlorids **130** und 416 mg (4.2 mmol) TMS-CN in 40 ml trockenem CH₂Cl₂ gibt man 0.2 ml (0.2 mmol) einer Lösung von Zinntetrachlorid (1 M in CH₂Cl₂) und rührt für 2 h im Eisbad. Die Reaktionsmischung wird in 80 ml Eiswasser gegossen, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinten Extrakte mit Eiswasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und durch eine kurze Celite-Säule gesaugt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, die Reinigung des erhaltenen Rohprodukts (1.292 g, 3.4 mmol, 85%) ist schwierig, da es sich leicht zersetzt, insbesondere beim Reinigen an einer Kieselgelsäule. Möglich ist aber, es aus Cyclohexan umzukristallisieren. Das Rohprodukt kann für die Synthese der 4-Chloroxazole verwendet werden.

127: weißer Feststoff, R_f = 0.61 (Hexan / CH₂Cl₂ = 1 : 1), Fp: 146–150 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 4.97 (s, 2 H, CH₂), 7.23-7.28 (m, 2 H, ⁱⁿCH), 7.98-8.07 (m, 2 H, ⁱⁿCH)
¹³C-NMR δ (CDCl₃): 77.1 (t, CH₂), 93.2 (s, CCl₃), 113.4 (s, ⁱⁿC=CO), 115.1 (d, ⁱⁿCH), 116.9 (s, CO-CN), 121.4 (d, ⁱⁿCH), 124.7 (s, ⁱⁿC), 126.4, 127.5 (d, ⁱⁿCH), 134.6, 135.8 (s, ⁱⁿC), 148.2 (s, NCO₂), 160.3 (CO-CN)

MS: 382 (15%, M⁺+4), 380 (31%, M⁺+2), 378 (24%, M⁺), 178 (26%, M⁺-[Troc]-[Cl]-[CN]), 97 / 95 (69%, 100%, [CH₂CCl₂]⁺)

EA: C₁₃H₆N₂O₃Cl₄ (380.01) ber. C 41.09 H 1.59 N 7.37 Cl 37.32 gef. C 41.08 H 1.58 N 7.37 Cl 37.21

128 (Nebenprodukt bis zu 12% bei der Methode nach *Jochims et al.*):

¹H-NMR δ (CDCl₃): 5.04 (s, 2 H, CH₂), 5.05 (s, 2H, CH₂), 7.04 (s, 1 H, CHCN), 7.22-7.39 (m, 4 H, ⁱⁿCH), 7.88-8.21 (m, 4 H, ⁱⁿCH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 55.1 (d, CHCN), 76.5 (t, CH₂CCl₃), 76.9 (t, CH₂CCl₃), 93.4 (s, CCl₃), 93.6 (s, CCl₃), 110.1 (s, ⁱⁿCCHO), 112.0 (s, ⁱⁿCCHO), 114.8 (s, CHO-CN), 115.3, 115.9, 119.0, 121.2, 125.0 (d, ⁱⁿCH), 125.3, 125.4 (s, ⁱⁿC), 125.5, 126.2, 126.5 (d, ⁱⁿCH), 127.3, 132.6, 134.2 (s, ⁱⁿC), 148.5, 148.7 (s, NCO₂), 160.5 (ⁱⁿC-CO₂)

3-Oxo-2-[[2,2,2-trichlorethoxy]carbonylamino]-propionsäuremethylester (133)

508 mg (4.0 mmol) Oxalylchlorid werden in 10 ml trockenem CH₂Cl₂ unter Argonatmosphäre gelöst, auf -78 °C (BT) abgekühlt und mit 625 mg (8.0 mmol) DMSO versetzt. Nach 10 min Rühren bei -78 °C tropft man eine Lösung von 884 mg (3.0 mmol) Troc-

geschütztem Serinmethylester **132** in 4 ml trockenem CH_2Cl_2 zu und läßt über 40 min auf $-45\text{ }^\circ\text{C}$ (BT) auftauen. Es werden 911 mg (9 mmol) Triethylamin zugegeben und nach Entfernen des Kühlbads 15 min gerührt. Die Reaktionsmischung gießt man in 40 ml HCl-Lösung (0.5 M), wäscht mit pH7-Puffer, trocknet über MgSO_4 und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Man erhält 695 mg (2.4 mmol, 58%) an **133**.

gelbliches Öl, R_f : 0.36 (Hexan / EtOAc = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.74 (s, 3 H, CH_3), 4.68 (s, 2 H, CH_2CCl_3), 5.25 (d, 2 H, 3.8 Hz, CH-CHO), 6.10 (s, 1 H, NHCO_2) 9.96 (d, 1 H, 3.8 Hz, CHCHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 54.3 (q, CH_3), 63.2 (d, CHNH), 75.2 (t, CH_2CCl_3), 95.1 (s, CCl_3), 153.1 (s, CO_2Me), 169.6 (s, HNCO_2), 191.9 (d, CHO)

2-(Hydroxyimino)-3-oxopropionsäureethylester (135)

Eine Lösung von 3.801 (20 mmol) 3,3-Diethoxy-propionsäureethylester **134** in 20 ml CH_2Cl_2 wird mit 4 ml H_2O und 5 ml Trifluoressigsäure überschichtet und bei RT 3 h heftig gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in 10 ml Essigsäure und 3 ml H_2O gelöst und auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Dazu tropft man eine Lösung von 1.518 g (22 mmol) NaNO_3 in 7 ml H_2O so langsam zu, daß die Innentemperatur $5\text{ }^\circ\text{C}$ nicht übersteigt und läßt für 24 h rühren. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig mit NaHCO_3 neutralisiert und mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit pH7-Puffer gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach chromatographischer Reinigung (Hexan / EtOAc = 7 : 3) erhält man 537 mg (3.7 mmol, 18%) an **135**.

gelbes Öl, R_f = 0.62 (Hexan / EtOAc = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.30 (t, 3 H, 7.0 Hz, CH_3), 4.29 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH_2), 9.71 (s, 1 H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 14.1 (q, CH_3), 60.4 (t, CH_2), 155.2 (s, C=NOMe), 160.1 (s, CO_2), 185.8 (d, CHO)

2-(Methoxyimino)-3-oxopropionsäureethylester (136)

435 mg (3.0 mmol) **135** löst man in 20 ml trockenem Aceton, gibt 1.277 g (9.0 mol) Methyljodid zu sowie 695 mg (3.0 mmol) Silberoxid und rührt für 30 min. Nach Filtration durch eine kurze Celitesäule werden alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Den Rückstand reinigt man chromatographisch (Hexan / EtOAc = 8 : 2) und erhält 304 mg (1.9 mmol, 63%) an **136**.

gelbes Öl, R_f = 0.54 (Hexan / EtOAc = 7 : 3)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.31 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH_3), 4.10 (s, 3 H, NO-CH_3), 4.34 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH_2), 9.63 (s, 1 H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 14.3 (q, CH_3), 61.6 (t, CH_2), 64.9 (q, NOCH_3), 153.2 (s, $\text{C}=\text{NOMe}$), 160.3 (s, CO_2), 186.2 (d, CHO)

3-Hydroxy-2-(methoxyimino)-propyl-benzoat (139)

971 mg (5 mmol) 3-Hydroxy-2-oxopropyl-benzoat **138** werden in 15 ml Methanol gelöst und 460 mg (5.5 mmol) O-Methylhydroxylamin-hydrochlorid und 820 mg (10 mmol) Natriumacetat zugegeben und 2 h bei RT gerührt. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt, der Rückstand in 40 ml EtOAc aufgenommen und von unlöslichen Bestandteilen abfiltriert. Die wässrige Phase wird mit pH7-Puffer gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Man erhält 1.112 g (5 mmol, 100%) NMR-reines Produkt in Form eines E/Z-Isomenengemisches im Verhältnis 10 : 7.

hellgelbes Öl, $R_f = 0.67, 0.74$ (Hexan / EtOAc = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.85, 3.86 (2xs, 3 H, NO-CH_3), 4.31, 4.42 (2xs, 2 H, CH_2OH), 4.92, 5.13 (2xs, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OBz}$), 7.37-7.99 (m, 5 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 57.3, 58.8 (2xt, CH_2OH), 61.0, 62.2 (2xq, NOCH_3), 62.4, 62.5 (2xq, CH_2OBn), 128.1 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 129.2 (s, $^{\text{ph}}\text{C}$), 129.8, 133.5 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 154.0, 155.6 (2xs, $\text{C}=\text{NOMe}$), 166.1, 166.7 (2xs, CO_2)

2-(Methoxyimino)-3-oxopropyl-benzoat (140)

Eine Lösung von 171 mg (1.4 mmol) Oxalylchlorid in 2 ml trockenem CH_2Cl_2 kühlt man unter Argonatmosphäre auf -78°C ab und tropft langsam 210 mg (2.7 mmol) DMSO zu. Nach 15 min Rühren bei -60°C tropft man eine Lösung von 200 mg (0.9 mmol) **139** in 1 ml CH_2Cl_2 zu und läßt bei -45°C für 30 min rühren. Anschließend wird 697 mg (5.4 mmol) Diisopropylethylamin zugegeben, das Kühlbad entfernt und bei 0°C 10 min gerührt. Zum Beenden Reaktion gießt man die Reaktionsmischung in 5 ml Salzsäure (1.0 M) und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit pH7-Puffer gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt reinigt man chromatographisch (CH_2Cl_2 / Aceton = 99 : 1) und erhält 184 mg (0.83, 92%) an **140**.

hellgelbes Öl, $R_f = 0.67$ (CH_2Cl_2 / Aceton = 95 : 5)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 4.09 (s, 3 H, NO-CH_3), 5.02 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OBz}$), 7.31-7.93 (m, 5 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 9.45 (s, 1 H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 53.1 (t, CH_2OBn), 64.8 (q, NOCH_3), 128.6 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 129.7 (s, $^{\text{ph}}\text{C}$), 130.0, 133.5 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 153.7 (s, $\text{C}=\text{NOMe}$), 166.3 (s, CO_2), 188.9 (d, CHO)

2,5-Dimethyl-1,3-oxazol-4-carbaldehyd (144)

1.692 g (10.0 mmol) 2,5-Dimethyl-1,3-oxazol-4-carbonsäureethylester **142** werden in 20 ml trockenem Ether gelöst und unter Argonatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Dazu tropft man langsam 11 ml (11 mmol) DIBAH-Lösung (1 M in Hexan) und rührt für weitere 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Die Umsetzung wird beendet, indem man vorsichtig 1 ml Methanol zugibt. Anschließend läßt man auf RT auftauen, gibt 1 ml Natronlauge (2 M) zu und rührt bis sich das abgeschiedene Aluminiumhydroxid verfestigt hat. Der Niederschlag wird abgesaugt und gründlich mit Ether gespült. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und durch Destillation im Membranpumpenvakuum gereinigt. Man erhält 659 mg (5.2 mmol, 52%) an **144**.

farbloses Öl, $R_f = 0.41$ (Hexan / EtOAc = 1 : 1), K_p : $62\text{--}66\text{ }^{\circ}\text{C}$ (15-20 mbar)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.39 (s, 3 H, NOC- CH_3), 2.52 (s, 3 H, $\text{O}^{\text{ox}}\text{C-CH}_3$), 9.35 (s, 1 H, CHO)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 11.8 (q, CH_3), 13.9 (q, CH_3), 135.3 (s, $\text{O}^{\text{ox}}\text{CCHO}$), 156.7 (s, $\text{O}^{\text{ox}}\text{C}$), 160.6 (s, $\text{O}^{\text{ox}}\text{C}$), 185.4 (d, CHO)

Bromacetaldehyd (146)

Eine Lösung von 8.59 g (40 mmol) *trans*-1,4-Dibrom-2-buten **145** in 70 ml trockenem Methylenchlorid wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und bis zur dauerhaften Blaufärbung ozonolysiert (O_2 -Strom: 150 l/h, 3 A, ca. 40 min). Nach dem Austreiben des überschüssigen Ozons mit Stickstoff wird eine Lösung von 10.49 mg (40 mmol) Triphenylphosphin in 30 ml Methylenchlorid zugetropft und langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 1 h Rühren bei dieser Temperatur wird das überschüssige Lösemittel bei 120-130 mbar / $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgezogen. Den Rückstand destilliert man bei 0.7 mbar in einen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Vorlagekolben von RT bis $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nach der Destillation erhält man 11.26 g einer klaren Lösung von $\text{OHC-CH}_2\text{Br}$ in CH_2Cl_2 (ca. 40%-ige, Ausbeute: 45 mmol, 56%).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.88 (d, 2 H, 2.6 Hz, $\text{BrCH}_2\text{-CHO}$), 5.32 (s, „3.1 H“, CH_2Cl_2), 9.53 (t, 1 H, 2.5 Hz, $\text{BrCH}_2\text{-CHO}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 34.8 (t, CH_2Br), 53.5 (t, CH_2Cl_2), 191.9 (d, CHO)

Acetoxyacetaldehyd (148)

Eine Lösung von 6.887 g (40 mmol) 1,4-Bisacetoxy-2-buten in 50 ml trockenem CH_2Cl_2 wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis zur Blaufärbung mit Ozon behandelt. Nach Entfernen des überschüssigen Ozons mit Stickstoff wird langsam eine Lösung von 10.492 g (40 mmol) PPh_3 in 20 ml CH_2Cl_2 zugetropft und nach Erwärmen auf RT für 1 h gerührt. Der Hauptteil des Lösemittels wird im Membranpumpenvakuum unter Eisbadkühlung entfernt, das Produkt wird destillativ gereinigt und geht bei 0.2 bar, $36\text{--}40\text{ }^{\circ}\text{C}$ über. Man erhält 10.024 g einer klaren Lösung ($\text{OHC-CH}_2\text{OAc} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 1$; 54 mmol, 67%).

farbloses Öl,

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.12 (s, 3 H, CH_3), 4.60 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{-CHO}$), 5.32 (s, „0.97 H“, CH_2Cl_2), 9.54 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{-CHO}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.7 (q, CH_3), 69.1 (t, CH_2OAc), 53.5 (t, CH_2Cl_2), 196.1 (d, CHO)

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von Aldehyden mit dem Acylcyanid (127)

Man löst 380 mg (1.0 mmol) Acylcyanid **127** in 40 ml trockenem CH_2Cl_2 und gibt 1.2 mmol an Aldehyd sowie 170 mg (1.2 mmol) $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ zu. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und mit Chlorwasserstoffgas gesättigt, indem man für ca. 15 min vorsichtig HCl -Gas einleitet. Anschließend rührt man für 24-48 h. Dabei kann sie auf RT auftauen. Man gießt das Gemisch auf 100 ml Eiswasser und extrahiert mehrmals mit CH_2Cl_2 . Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 , H_2O und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch mit einem Hexan / CH_2Cl_2 -Gemisch.

Bei längeren Reaktionszeiten (ab ca. 4 d) läßt sich 2-Chlor-3-(2-oxoaminoacetyl)-indol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlorethylester **162** als Hydrolyseprodukt des Acylcyanid **123** nachweisen.

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO-d_6): 5.38 (s, 2 H, CH_2), 7.43-7.52 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 7.98 (s, 1 H, NHH'), 8.06-8.19 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 8.36 (s, 1H, NHH')

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (DMSO-d_6): 76.6 (t, CH_2), 94.3 (s, CCl_3), 115.5 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 115.6 (s, $^{\text{in}}\text{CCO}$), 120.9, 125.6 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 125.7 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 126.5 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 131.7, 134.8 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 148.3 (s, NCO_2), 167.5 (COCONH_2), 187.5 (CONH_2)

3-(2-Methyl-4-chlor-1,3-oxazol-5-yl)-2-chlorindol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlorethylester (158)

158: farblose Kristalle (341 mg, 0.8 mmol, 77%), $R_f = 0.59$ (CH_2Cl_2), Fp: 127–129 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.48 (s, 3 H, CH_3), 5.06 (s, 2 H, CH_2CCl_3), 7.18-7.48 (m, 3 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 8.17-8.20 (m, 1 H, $^{\text{in}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 14.4 (q, CH_3), 76.4 (t, CH_2CCl_3), 93.8 (s, CCl_3), 109.0 (s, $^{\text{in}}\text{C}^{\text{ox}}\text{C}$), 115.7, 119.7, 124.5 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 124.7 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 125.9 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 126.6, 127.8 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 135.0, 137.1 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 148.8 (s, NCO_2), 161.7 ($\text{O}^{\text{ox}}\text{CN}$)

EA: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_5\text{N}_2\text{O}_3$ (442.51) ber. C 40.71 H 2.05 N 6.33 Cl 40.06 gef. C 40.49 H 1.94 N 6.42 Cl 39.68

163 (Nebenprodukt): farblose Kristalle 8%, $R_f = 0.66$ (CH_2Cl_2), Fp: 83-85 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.59 (d, 3 H, 6.4 Hz, CHCl-CH_3), 3.21 (m, 2 H, CHCl-CH_2), 4.48 (m, 1 H, CHCl-CH_3), 5.03 (s, 2 H, CH_2CCl_3), 7.22-7.51 (m, 3 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 8.14-8.20 (m, 1 H, $^{\text{in}}\text{CH}$)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 24.4 (q, CH₃), 39.5 (t, CH(Cl)-CH₂), 53.9 (d, CH(Cl)-CH₂), 76.7 (t, CH₂CCl₃), 93.8 (s, CCl₃), 108.8 (s, ⁱⁿC^{ox}C), 115.7, 119.5, 124.6 (d, ⁱⁿCH), 125.0 (s, ⁱⁿC), 126.1 (d, ⁱⁿCH), 126.6, 129.0 (s, ^{ox}C), 135.1, 138.1 (s, ⁱⁿC), 148.9 (s, NCO₂), 161.3 (O^{ox}CN)

3-[2-(2-Chlorethyl)-4-chlor-1,3-oxazol-5-yl]-2-chlor-indol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlorethylester (154)

farblose Kristalle (363 mg, 0.7 mmol, 74%), R_f = 0.43 (CH₂Cl₂), Fp: 107–108 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 3.36 (t, 2 H, 6.8 Hz, CH₂CH₂Cl), 3.98 (t, 2 H, 6.8 Hz, CH₂CH₂Cl), 5.16 (s, 2 H, CH₂CCl₃), 7.35-7.58 (m, 3 H, ⁱⁿCH), 8.27-8.29 (m, 1 H, ⁱⁿCH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 32.0 (t, CH₂CH₂Cl), 40.1 (t, CH₂CH₂Cl), 76.5 (t, CH₂CCl₃), 93.7 (s, CCl₃), 108.4 (s, ⁱⁿC^{ox}C), 115.7, 119.6, 124.6 (d, ⁱⁿCH), 124.9 (s, ⁱⁿC), 126.0 (d, ⁱⁿCH), 126.6 (s, ^{ox}C), 129.1 (s, ^{ox}C), 135.2, 138.2 (s, ⁱⁿC), 148.9 (s, NCO₂), 161.3 (O^{ox}CN)

MS: 488 (4%, M⁺), 490 (7%, M⁺+2), 313 (30%, M⁺-Troc), 315 (28%, M⁺+2-Troc)

EA: C₁₆H₁₀Cl₆N₂O₃ (490.98) ber. C 39.14 H 2.05 N 5.71 Cl 43.32 gef. C 39.14 H 2.26 N 5.29 Cl 43.15

2-Chlor-3-[4-chlor-2-(ethoxycarbonyl-methoxyiminomethyl)-1,3-oxazol-5-yl]-indol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlorethylester (155)

weißer Feststoff (201 mg, 36%), R_f = 0.53 (CH₂Cl₂), Fp: 120–122 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.38 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 4.23 (s, 3 H, OCH₃), 4.42 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₃CH₂O), 5.12 (s, 2 H, CH₂CCl₃), 7.29-7.60 (m, 3 H, ⁱⁿCH), 8.22-8.25 (m, 1 H, ⁱⁿCH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 14.1 (q, CH₃CH₂O), 63.1 (t, CH₃CH₂O), 65.3 (q, CH₃O), 76.5 (t, CH₂CCl₃), 93.8 (s, CCl₃), 108.4 (s, ⁱⁿC^{ox}C), 115.8, 119.8, 124.7 (d, ⁱⁿCH), 125.4 (s, ⁱⁿC), 126.2 (d, ⁱⁿCH), 126.4 (s, ^{ox}C), 129.9 (s, ^{ox}C), 135.1, 136.7 (s, ⁱⁿC), 138.9 (s, C=NOMe), 148.8 (s, NCO₂), 150.7 (s, CO₂Et), 160.7 (O^{ox}CN)

EA: C₁₉H₁₄Cl₅N₃O₆ (557.60) ber. C 40.93 H 2.53 N 7.54 Cl 31.79 gef. C 40.72 H 2.52 N 7.45 Cl 31.46

3-(2-Brommethyl-4-chlor-1,3-oxazol-5-yl)-2-chlor-indol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlorethylester (159)

farblose Kristalle (224 mg, 43%) R_f = 0.37 (Hexan / CH₂Cl₂ = 2 : 8), Fp: 138–139 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 4.44 (s, 2 H, CH₂Br), 5.07 (s, 2 H, CH₂CCl₃), 7.32-7.49 (m, 2 H, ⁱⁿCH), 8.18-8.21 (m, 2 H, ⁱⁿCH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 19.9 (t, CH₂Br), 76.5 (t, CH₂CCl₃), 93.8 (s, CCl₃), 108.5 (s, ⁱⁿC^{ox}C), 115.8, 119.6, 124.7 (d, ⁱⁿCH), 125.2 (s, ⁱⁿC), 126.1 (d, ⁱⁿCH), 126.4, 129.6 (s, ^{ox}C), 135.1, 139.0 (s, ⁱⁿC), 148.8 (s, NCO₂), 159.0 (O^{ox}CN)

EA: C₁₅H₈N₂O₃Cl₅Br (521.41) ber. C 34.55 H 1.55 N 5.37 gef. C 34.67 H 1.64 N 5.29

Allgemeine Vorschrift für die Umsetzung von Aldehyden mit Benzoylcyanid 164

Zu einer Lösung von 656 mg (5.0 mmol) Benzoylcyanid **164** in 20 ml trockenem CH_2Cl_2 gibt man 5.5 mmol des Aldehyds und 710 mg (5.0 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Durch diese Lösung wird bei 0 °C Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wird für 24 h gerührt und dann auf 50 ml Eiswasser gegossen. Nach mehrmaliger Extraktion der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 wäscht man die vereinten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser, trocknet über MgSO_4 und zieht das Lösemittel im Vakuum ab. Das erhaltene Öl wird durch Säulenchromatographie gereinigt.

4-Chlor-2-methyl-5-phenyloxazol (167)

167: hellgelbe Kristalle (Ausbeute 44%), $R_f = 0.52$ (CH_2Cl_2), Fp: 42 – 45 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.75 (s, 3 H, CH_3), 7.61-8.08 (m, 5 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 14.6 (q, CH_3), 125.0 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 125.1 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 127.4 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 128.8, 129.1 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 144.2 (s, $^{\text{ph}}\text{C}$), 159.8 (s, $^{\text{ox}}\text{C-Me}$)

MS : 195 (13%, $\text{M}^+ + 2$), 193 (37%, M^+), 124 (42%, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CCl}]^+$), 105 (44%, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$)

167b (2-(2-Chlorpropyl)-4-chlor-5-phenyloxazol, Nebenprodukt): gelbes Öl (Ausbeute 10%), $R_f = 0.6$ (CH_2Cl_2)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.56 (d, 3 H, 6.6 Hz, $\text{H}_3\text{C-CH}(\text{Cl})$), 3.15 (m, 1 H, $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{Cl})\text{-CHH}'$), 4.37 (dd, 1 H, 13.8 Hz, 6.8 Hz, $\text{Me-CClH-CHH}'$), 4.43 (dd, 1 H, 13.8 Hz, 6.7 Hz, $\text{Me-CH}(\text{Cl})\text{-CHH}'$), 7.29-7.76 (m, 5 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 25.3 (q, CH_3), 39.5 (t, $\text{CH}(\text{Cl})\text{-CH}_2$), 54.1 (d, $\text{CH}(\text{Cl})\text{-CH}_2$), 125.2 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 125.3 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 127.1 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 129.1, 129.2 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 144.5 (s, $^{\text{ph}}\text{C}$), 159.3 (s, $^{\text{ox}}\text{C-Me}$)

MS : 257 / 255 (10% / 15%, $\text{M}^+ + 2$ / M^+), 194 / 192 (15% / 44%, $\text{M}^+ - [\text{MeCHCl}]$), 103 (100%, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}]^+$)

4-Chlor-2-(2-chlorethyl)-5-phenyloxazol (169)

gelbes Öl (Ausbeute 20%), $R_f = 0.26$ (Hexan / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 2$)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.20 (t, 2 H, 7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 3.83 (t, 2 H, 7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 7.20-7.82 (m, 5 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 31.8 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 39.9 (t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), 124.9 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 126.6 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 127.1 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 128.7, 129.0 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 144.3 (s, $^{\text{ph}}\text{C}$), 158.9 (s, $^{\text{ox}}\text{C-Me}$)

MS : 243 (11%, $\text{M}^+ + 2$), 241 (17%, M^+), 192 (23%, $\text{M}^+ - [\text{CH}_2\text{Cl}]$), 105 (47%, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$)

2-Brommethyl-4-chlor-5-phenyloxazol (168)

weiße Kristalle (Ausbeute 55%), $R_f = 0.35$ (Hexan / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2 : 1$), Fp: 76 – 77 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 4.40 (s, 2 H, CH_2Br), 7.30-7.43 (m, 3 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 7.80-7.83 (m, 2 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 19.9 (t, CH_2Br), 125.4 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 126.3 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 128.9, 129.2 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$),

145.6 (s, ^{ph}C), 156.7 (s, ^{ox}C-CH₂)

MS: 273 (37%, M⁺+2), 271 (28%, M⁺), 192 (41%, M⁺-Br)]

EA: C₁₀H₇BrClNO (272.53): ber. C 44.07 H 2.59 N 5.14 gef. C 44.40 H 2.83 N 5.14

2-Acetoxymethyl-4-chlor-5-phenyloxazol (170)

farblose Kristalle (Ausbeute 65%), R_f = 0.24 (CH₂Cl₂), Fp: 54 – 55 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2.09 (s, 3 H, CH₃), 5.10 (s, 2 H, CH₂OAc), 7.26-7.42 (m, 3 H, ^{ph}CH), 7.76-7.79 (m, 2 H, ^{ph}CH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 20.6 (t, CH₃), 57.6 (q, CH₂OAc), 125.1 (s, ^{ox}C), 126.4 (s, ^{ox}C), 128.8, 129.5 (d, ^{ph}CH), 145.2 (s, ^{ph}C), 156.3 (s, ^{ox}C-CH₂), 169.9 (s, OC=O)

MS: 251 (28%, M⁺)

EA: C₁₂H₁₀ClNO₃ (251.67): ber. C 57.27 H 4.01 N 5.57 gef. C 57.20 H 4.41 N 5.53

2-Chlor-3-(4-chlor-2-methyl-1,3-oxazol-5-yl)-indol (171)

Man gibt 487 mg (1.1 mmol) 3-(2-Methyl-4-chlor-1,3-oxazol-5-yl)-2-chlor-indol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlorethylester **158** zu einer Lösung von 40 mg (10.0 mmol) NaOH in 50 ml Methanol und rührt für 20 min bei RT bis sich der Feststoff vollständig gelöst hat. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum auf die Hälfte eingengt, mit 30 ml Wasser verdünnt und nach Neutralisation mit 10%-iger Zitronensäure mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wäscht man mit Wasser, trocknet über MgSO₄ und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Chloroform und liefert 276 mg (1.0 mmol, 94%) an **171**.

farblose Kristalle, R_f = 0.21 (Hexan / CH₂Cl₂ = 2 : 8), Fp: 214-215 °C

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 2.50 (s, 3 H, CH₃), 7.11-7.25 (m, 2 H, ⁱⁿCH), 7.40-7.52 (m, 2 H, ⁱⁿCH), 12.56 (br s, 1 H, ⁱⁿNH)

¹³C-NMR δ (DMSO-d₆): 11.8 (q, CH₃), 95.8 (s, ⁱⁿC^{ox}C), 109.3, 116.6, 118.7, 120.7 (d, ⁱⁿCH), 121.4 (s, ⁱⁿC), 123.1 (s, ^{ox}C), 123.5 (s, ^{ox}C), 132.4, 136.3 (s, ⁱⁿC), 158.9 (O^{ox}CN)

EA: C₁₂H₈Cl₆N₂O (267.11) ber. C 53.96 H 3.02 N 10.49 Cl 26.55 gef. C 53.63 H 2.97 N 10.41 Cl 26.45

2-Chlor-3-(4-chlor-2-vinyl-1,3-oxazol-5-yl)-indol (172)

Man löst 60 mg (15 mmol) festes NaOH in 40 ml Methanol, gibt 491 mg (1.0 mmol) an **154** zu und rührt die Suspension für 30 min bei RT bis sich eine klare gelbe Lösung bildet. Diese wird im Vakuum zur Hälfte eingengt, mit 50 ml H₂O verdünnt und mit Salzsäure (1 M) neutralisiert. Das Produkt wird mit EtOAc extrahiert, die Extrakte mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Nach Umkristallisation aus CHCl₃ erhält man 257 mg (0.9 mmol, 92%) **172**.

weißer Feststoff, $R_f = 0.31$ (CH_2Cl_2), Fp: 205-207 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 5.57 (d, 1 H, 11.2 Hz, $\text{CH}=\text{CHH}'$), 5.99 (d, 1 H, 17.6 Hz, $\text{CH}=\text{CHH}'$), 6.47 (dd, 1 H, 17.6 Hz, 11.2 Hz, $\text{CH}=\text{CHH}'$), 6.91-7.04 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 7.19-7.33 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 12.43 (br s, 1 H, $^{\text{in}}\text{NH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 98.1 (s, $^{\text{in}}\text{C}^{\text{ox}}\text{C}$), 111.9, 119.1, 121.4, 122.9 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 123.3 (d, CHCH_2), 123.9 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 124.4 (d, CHCH_2), 125.8 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 126.9 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 134.9, 139.4 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 159.5 ($\text{O}^{\text{ox}}\text{CN}$)

EA: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (279.12) ber. H 2.89 N 10.04 Cl 25.40 gef. H 3.05 N 10.89 Cl 25.68

2-Chlor-3-(4-chlor-2-formyl-1,3-oxazol-5-yl)-indol (177)

Eine Lösung von 558 mg (2.0 mmol) 2-Chlor-3-(4-chlor-2-vinyl-1,3-oxazol-5-yl)-indol **172** in 25 ml trockenem CH_2Cl_2 und 25 ml trockenem MeOH wird auf -78 °C abgekühlt und 5 min mit Ozon behandelt bis sie sich dauerhaft blaugrün färbt. Nach 15 min Spülen der Lösung mit Inertgas gibt man 621 mg (10 mmol) Dimethylsulfid zu und läßt über Nacht langsam auf RT auftauen. Alle flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch (Hexan / EtOAc = 1 : 1) gereinigt. Man isoliert 202 mg (0.72 mmol, 36%) an **177**.

hellgelbes Öl, $R_f = 0.35$ (Hexan / EtOAc = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 6.95-7.09 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 7.21-7.42 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 9.46 (s, 1 H, CHO), 12.66 (br s, 1 H, $^{\text{in}}\text{NH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 98.0 (s, $^{\text{in}}\text{C}^{\text{ox}}\text{C}$), 112.7, 119.9, 122.3, 124.2 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 126.0 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 126.3 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 128.3 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 135.7, 144.2 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 156.6 ($\text{O}^{\text{ox}}\text{CN}$), 178.4 (d, CHO)

3-[2-(Nitromethyl)-4-chlor-1,3-oxazol-5-yl]-2-chlor-indol-1-carbonsäure-2,2,2-trichlorethylester (181)

Man löst 60 mg (0.87 mmol) Natriumnitrit in 15 ml trockenem DMSO, gibt 100 mg (0.19 mmol) **159** zu und rührt für 2 h bei RT, bis sich dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr nachweisen läßt. Zur Aufarbeitung gießt man in gesättigte NH_4Cl -Lösung und extrahiert mit CH_2Cl_2 . Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit NH_4Cl - und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde durch Chromatographie (Hexan / EtOAc = 1 : 1) gereinigt, wodurch man 40 mg (0.08 mg, 43%) **181** erhält.

farblose Kristalle, $R_f = 0.38$ (Hexan / EtOAc = 1 : 1), Fp: 126-127 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 4.78 (s, 2 H, CH_2CCl_3), 5.06 (s, 2 H, CH_2NO_2), 7.23-7.50 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$), 8.15-8.22 (m, 2 H, $^{\text{in}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 57.6 (t, CH_2NO_2), 76.5 (t, CH_2CCl_3), 93.7 (s, CCl_3), 108.2 (s, $^{\text{in}}\text{C}^{\text{ox}}\text{C}$), 115.7, 119.7, 124.6 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 125.2 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 126.0 (d, $^{\text{in}}\text{CH}$), 126.5 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 129.0, 134.9 (s, $^{\text{in}}\text{C}$), 138.1 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 148.8 (s, NCO_2), 163.3 ($\text{O}^{\text{ox}}\text{CN}$)

4-Chlor-2-nitromethyl-5-phenyl-oxazol (180)

Eine Lösung aus 450 mg (6.5 mmol) NaNO₂ und 299 mg (1.1 mmol) 2-Brommethyl-4-chlor-5-phenyloxazol **168** in 30 ml trockenem DMSO wird für 3 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 30 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung extrahiert man mit CH₂Cl₂ und wäscht die vereinten organischen Extrakte mit NH₄Cl-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen aller flüchtigen Bestandteile im Vakuum, chromatographiert (Hexan / EtOAc = 1 / 1) man das Rohprodukt und erhält 130 mg (0.54 mmol, 50%) an **180**.

farblose Kristalle, R_f = 0.40 (Hexan / EtOAc = 1 : 1), Fp: 95–96 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 4.72 (s, 2 H, CH₂NO₂), 7.25-7.41 (m, 3 H, ^{ph}CH), 7.73-7.80 (m, 2 H, ^{ph}CH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 57.4 (t, CH₂NO₂), 124.5 (s, ^{ox}C), 125.0 (d, ^{ph}C), 126.5 (s, ^{ox}C), 128.9 (d, ^{ph}CH), 144.6 (s, ^{ph}C), 161.0 (s, ^{ox}C-CH₂)

(4-Chlor-5-phenyloxazol-2-yl)-essigsäuremethylester (178)

In einem Schlenkkolben bereitet man eine LDA-Lösung unter Argonatmosphäre, indem man zu 222 mg (2.23 mmol) Diisopropylamin in 2 ml trockenem THF bei –30 °C 1.4 ml (2.24 mmol) *n*-BuLi (1.6 M in Hexan) zutropft. Nach 30 min Rühren bei dieser Temperatur gibt man 394 mg (2.25 mmol) trockenes HMPT zu und kühlt auf –78 °C ab. Dann wird eine Lösung von 387 mg (2.00 mmol) 4-Chlor-2-methyl-5-phenyl-oxazol **167** in 4 ml THF zugetropft und man läßt für eine Stunde bei –78 °C deprotonieren. Nach Zugabe von 227 mg (2.4 mmol) Chlorameisensäuremethylester wird das Reaktionsgemisch für 12 h gerührt, wobei es langsam bis auf RT auftaut. Zur Aufarbeitung gießt man in gesättigte NH₄Cl-Lösung, die man mehrmals mit Ether extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückbleibende Öl wird durch Säulenchromatographie (Pentan / CH₂Cl₂ = 1 : 1) gereinigt und man erhält 220 mg (0.88 mmol, 44%) an **178**.

gelber Feststoff, R_f = 0.2 (CH₂Cl₂), Fp: 48 – 50 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 2 H, CH₂CO₂), 7.29-7.78 (m, 5 H, ^{ph}CH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 35.0 (t, CH₂-CO₂), 53.2 (q, OCH₃), 125.3 (s, ^{ox}C), 125.3 (d, ^{ph}CH), 127.0 (s, ^{ox}C), 129.1, 129.2 (d, ^{ph}CH), 145.7 (s, ^{ph}C), 155.5 (s, ^{ox}C-CH₂), 167.7 (CO₂CH₃)

MS: 253 (5%, M⁺+2), 251 (14%, M⁺), 192 (19%, M⁺-[CO₂CH₃]), 105 (66%, [C₆H₅CO]⁺)

(4-Chlor-5-phenyloxazol-2-yl)-essigsäure (179)

135 mg (0.54 mmol) (4-Chlor-5-phenyloxazol-2-yl)-essigsäuremethylester **178** werden in 1.5 ml Dioxan gelöst und bei RT mit 60 mg (1.1 mmol) KOH in 1.5 ml H₂O versetzt. Nach 1 h Rühren gibt man 3 ml Salzsäure (1 M) zu, verdünnt mit 10 ml Wasser und extrahiert

mit Diethylether. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeengt. Der zurückbleibende Feststoff wird durch Umkristallisation (CHCl_3 / Aceton = 9 : 1) gereinigt (Ausbeute: 122 g, 0.51 mmol, 96%).

gelbe Kristalle, $R_f = 0.7$ (CH_2Cl_2 : MeOH = 1 : 1), F_p : 150 °C (u.Z.)

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 3.78 (s, 2 H, CH_2CO_2), 7.24-7.58 (m, 5 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 13.20 (br s, 1 H, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (DMSO- d_6): 34.8 (t, $\text{CH}_2\text{-CO}_2$), 124.2 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 125.0 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 126.3 (s, $^{\text{ox}}\text{C}$), 129.4, 129.5 (d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 144.1 (s, $^{\text{ph}}\text{C}$), 157.4 (s, $^{\text{ox}}\text{C-CH}_2$), 169.0 (CO_2H)

EA: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{NO}_3\text{Cl}$ (237.64) ber. C 55.60 H 3.39 N 5.89 gef. C 55.44 H 4.20 N 5.94

11.4 Reaktionen von Phenylbenzofuran-2-on mit Elektrophilen

3-Phenylbenzofuran-2-on (184)

Ein Mischung aus 26.52 g (0.282 mol) pulverisiertem Phenol und 30.45 g (0.200 mol) Mandelsäure **183** wird bei 0 °C vorsichtig mit 80 ml 70%-iger Schwefelsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei 0 °C und für 45 min bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT gießt man auf 400 ml Eiswasser und extrahiert fünfmal mit CH_2Cl_2 . Die vereinten organischen Phasen wäscht man mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird gereinigt, indem man es zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 11.24 g (53 mmol, 27%) an **184**.

weißer Feststoff, $R_f = 0.7$ (Hexan / EtOAc = 1 : 1), F_p : 112 – 114 °C

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 4.85 (s, 1 H, CH-CO_2), 7.13-7.36 (m, 9 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 50.1 (d, CH-CO_2), 111.3, 124.9, 125.8 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 127.5 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 128.6-129.8 (5 d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 135.5 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 154.4 (s, $^{\text{ar}}\text{C-O}$), 175.5 (s, CO_2)

3-Hydroxymethyl-3-phenylbenzofuran-2-on (188)

Zu einer Suspension 29 mg (1.2 mmol) Natriumhydrid in 2 ml trockenem THF gibt man bei 0 °C langsam 210 mg (1.0 mmol) 3-Phenylbenzofuran-2-on **184** und rührt für 15 min. In die entstandene klare Lösung leitet man bei 0 °C über ein Gaseinleitungsrohr gasförmigen Formaldehyd ein, den man durch Pyrrolyse von 150 mg (5.0 mmol) Paraformaldehyd gewinnt. Man läßt 1 h bei 0 °C rühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte NH_4Cl -Lösung. Nach Ansäuern mit einigen Tropfen Salzsäure (1 M) auf pH = 3 wird mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung erfolgt chromatographisch (CH_2Cl_2) und liefert 125 mg (0.5 mmol, 52%) an **188**.

weißer Feststoff, $R_f = 0.2$ (CH_2Cl_2), $\text{Fp} = 90\text{-}92\text{ }^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.98 (br s, 1 H, OH), 4.14 (d, 1 H, 10.9 Hz, $\text{CHH}'\text{-OH}$), 4.34 (d, 1 H, 10.9 Hz, $\text{CHH}'\text{-OH}$), 7.11-7.38 (m, 9 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 58.6 (s, $\text{C-CH}_2\text{OH}$), 68.4 (t, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 111.6, 124.9, 125.7, 127.4 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 128.4 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 128.8-130.0 (5 \times d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 135.6 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 154.2 (s, $^{\text{ar}}\text{C-O}$), 177.2 (s, $\text{CO}_2^{\text{ar}}\text{C}$)

MS : 210 (10%, $\text{M}^+[\text{CH}_2\text{O}]$), 181 (15%, $\text{M}^+[\text{CH}_2\text{O}][\text{CO}]$)

EA : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$ (240.26): ber. C 74.99 H 5.03 gef. C 74.97 H 5.29

3-Phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-ol (190)

Zu einer Lösung von 3.154 g (15.0 mmol) 3-Phenylbenzofuran-2-on **184** in 80 ml trockenem Toluol werden bei $-95\text{ }^\circ\text{C}$ unter Argonatmosphäre 15.5 ml (15.5 mmol, 1M-Lösung in Hexan) DIBAH über 20 min zugetropft. Nach 45 min Rühren bei $-95\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Umsetzung durch Zugabe von 5 ml Methanol beendet. Nach Auftauen auf RT gibt man 200 ml 30%-ige Zitronensäure zu und extrahiert mit Ether. Die vereinten organischen Phasen wäscht man mit NaHCO_3 -Lösung, trocknet über MgSO_4 und destilliert die Lösemittel ab. Aus dem erhaltenen Öl isoliert man durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 200 : 1$) 2.025 g (9.6 mmol, 64%) an **190**. Außerdem erhält man 441 mg (2.1 mmol, 14%) des Ausgangsstoffs **184**, sowie 255 mg (1.2 mmol, 8%) an 2-(2-Hydroxy-1-phenylethyl)-phenol durch Überreduktion.

weißer Feststoff, $R_f = 0.6$ (Hexan / EtOAc = 1 : 1), Fp : 132 – 133 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.48 (s, 1 H, CH-CHOH), 4.31 (d, 1 H, 4.8 Hz, CH-CHOH), 5.75 (d, 1 H, 4.8 Hz, CH-CHOH), 6.82-7.31 (m, 9 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 56.8 (d, CH-CHOH), 108.2 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 110.5 (CH-CHOH), 122.1-129.3 (8 d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 129.4, 140.9 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 158.3 (s, $^{\text{ar}}\text{C-O}$)

2-Methoxy-3-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran (191)

Man löst 265 mg (1.3 mmol) 3-Phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-ol **190** und 48 mg (0.3 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure in 4 ml trockenem Methanol und rührt bei RT ca. 6 h bis zur Beendigung der Umsetzung (DC-Kontrolle). Man entfernt das Lösemittel im Vakuum gibt 20 ml Dichlormethan zu und wäscht mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Abziehen der flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck reinigt man den Rückstand säulenchromatographisch (Hexan / EtOAc = 9 : 1) und erhält 246 mg (1.1 mmol, 87%) Produkt.

farblose Kristalle, $R_f = 0.7$ (Hexan / EtOAc = 1 : 1), Fp : 80– 82 $^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.64 (s, 3 H, OCH_3), 4.48 (br s, 1 H, CH-CHOMe), 5.52 (d, 1 H, 2.4 Hz, CH-CHOMe), 6.97-7.42 (m, 9 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 55.6 (q, OCH_3), 56.6 (d, CH-CHOMe), 110.5 (CH-CHOH), 114.5 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 121.8-129.2 (8 d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 129.6, 141.1 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 158.6 (s, $^{\text{ar}}\text{C-O}$)

2-([1,3]Dioxolan-2-yl-phenylmethyl)-phenol (190a)

Zu einer Lösung von 265 mg (1.3 mmol) 3-Phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-2-ol **190** in 5 ml trockenem Acetonitril gibt man 52 mg (0.2 mmol) Camphersulfonsäure und einige Körnchen Molekularsieb. Nach Zugabe von 1.288 g (21 mmol) Ethylenglycol rührt man bei RT für 48 h. Das Reaktionsgemisch wird mit 20 ml Wasser und CH₂Cl₂ verdünnt, filtriert und die wässrige Phase mehrmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wäscht man mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und H₂O, trocknet sie über Na₂SO₄ und entfernt das Lösemittel im Vakuum. Das zurückbleibende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Pentan / CH₂Cl₂ / Aceton = 30 : 9 : 1 → 5 : 9 : 1) und man erhält 240 mg (0.9 mmol, 72%) an **190a**.

farblose Kristalle, R_f = 0.27 (CH₂Cl₂ / Aceton = 95 : 5), Fp: 64–65 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2.21 (s, 1 H, OH), 3.70-3.88 (m, 4 H, 2× OCH₂), 4.36 (d, 1 H, 2.1 Hz, CH-CHO₂), 5.49 (d, 1 H, 2.1 Hz, CH-CHO₂), 6.85-7.26 (m, 9 H, ^{ar}CH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 55.6 (d, CH-CHO₂), 62.2 (t, OCH₂CH₂O), 71.4 (t, OCH₂CH₂O), 110.5 (d, CH-CHO₂), 113.9 (d, ^{ar}CH), 122.0-129.3 (8 d, ^{ar}CH), 129.7, 140.9 (s, ^{ar}C), 158.3 (s, ^{ar}C-O)

MS: 256 (0.8%, M⁺), 194 (16%, M⁺-[HOC₂H₄OH]), 183 (15%, M⁺-[CHO₂C₂H₄]), 73 (100%, CHO₂C₂H₄⁺)

tert-Butyl-[2-([1,3]dioxolan-2-yl-phenylmethyl)-phenoxy]-dimethylsilan (192)

Es werden unter Argonatmosphäre 247 mg (1.1 mmol) 2-([1,3]Dioxolan-2-yl-phenylmethyl)-phenol **190a** in 4 ml trockenem DMF gelöst und 242 mg (1.6 mmol) *tert*-Butyldimethylchlorosilan und 218 mg (3.2 mmol) Imidazol zugegeben. Die klare Lösung wird für 12 h bei RT gerührt, anschließend in Wasser gegossen und mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen. Nach Reinigung an einer Kieselgelsäule isoliert man 372 mg (1.0 mmol, 94%) an **192**.

farblose Flüssigkeit, R_f = 0.8 (CH₂Cl₂ / Aceton = 95 : 5)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 0.00 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.82 (s, 9 H, Si-C(CH₃)₃), 3.67-3.89 (m, 4 H, 2× OCH₂), 4.38 (d, 1 H, 2.1 Hz, CH-CHO₂), 5.56 (d, 1 H, 2.1 Hz, CH-CHO₂), 6.88-7.26 (m, 9 H, ^{ar}CH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): -4.9 (q, Si(CH₃)₂), 18.7 (s, Si-C(CH₃)₃), 26.3 (q, Si-C(CH₃)₃), 55.6 (d, CH-CHO₂), 62.9 (t, OCH₂CH₂O), 70.6 (t, OCH₂CH₂O), 110.4 (d, CH-CHO₂), 113.8 (d, ^{ar}CH), 121.7-129.2 (8 d, ^{ar}CH), 129.8, 141.2 (s, ^{ar}C), 158.7 (s, ^{ar}C-O)

2-Oxo-3-phenyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-carbonsäureethylester (187)

Zu einer Suspension von 164 mg (6.5 mmol) Natriumhydrid (95%ig) in 5 ml trockenem DMF unter Argonatmosphäre gibt man bei 0 °C portionsweise 1.052 g (5.0 mmol) 3-

Phenylbenzofuran-2-on **184**. Nach 20 minütigem Rühren bei RT wird die graugrüne Lösung mit einer Spatelspitze DMAP versetzt und anschließend 0.604 g (5.5 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach 12 h Rühren wird die Reaktionsmischung in 50 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung gegossen und mit Ether extrahiert. Nach Waschen der organischen Phase und Trocknen über MgSO₄ wird das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan / EtOAc = 7 : 3). Man erhält 1.142 g (4.1 mmol, 81%) des erwünschten Produkts.

gelbes Öl, R_f = 0.61 (Hexan / EtOAc = 1 : 1)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.25 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH₃), 4.27 (q, 2 H, 7.1 Hz, CH₂), 7.12-7.55 (m, 9 H, ^{ar}CH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 14.2 (q, CH₃), 63.4 (t, CH₂), 111.7 (d, ^{ar}CH), 122.7 (s, ^{ar}C), 125.1, 126.7 (d, ^{ar}CH), 128.0-130.5 (6 d, ^{ar}CH), 135.0 (s, ^{ar}C), 154.1 (s, ^{ar}C-O), 168.0 (s, CO₂Et), 175.5 (s, CO₂^{ar}C)

3-Acetyl-3-phenylbenzofuran-2-on (196)

Man deprotoniert 526 mg (2.5 mmol) 3-Phenylbenzofuran-2-on **184**, indem man den Feststoff portionsweise bei 0 °C in eine Suspension von 78 mg (3.0 mmol) Natriumhydrid in 3 ml trockenem DMF einträgt und 20 min bei RT rühren läßt. Nach Zugabe von 12 mg (0.1 mmol) DMAP tropft man 215 mg (2.8 mmol) Acetylchlorid zu. Nach 12 h Rühren bei RT wird die Reaktion durch Zugabe von 25 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung abgebrochen. Extraktion mit Ether, Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über MgSO₄ und Abziehen des Lösemittels im Vakuum ergaben 610 mg (2.4 mmol, 97%) NMR-reines Produkt. Für die EA wurde an einer kurzen Säule (Hexan : EtOAc = 7 : 3) gereinigt.

gelbes Öl, R_f = 0.6 (Hexan / EtOAc = 1 : 1)

¹H-NMR δ (CDCl₃): 2.22 (s, 3 H, CH₃), 7.12-7.41 (m, 9 H, ^{ar}CH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 26.9 (q, CH₃), 70.4 (s, C-COMe), 111.9, 125.0 (d, ^{ar}CH), 125.4 (s, ^{ar}C), 126.6 (d, ^{ar}CH), 127.8-130.7 (6 d, ^{ar}CH), 134.9 (s, ^{ar}C), 153.9 (s, ^{ar}C-O), 172.5 (s, CO₂^{ar}C), 199.2 (s, COMe)

MS: 253 (4.9%, [M+1]⁺), 210 (100%, M⁺-[MeCO]), 181 (85%, M⁺-[MeCO]-[CHO])

EA C₁₆H₁₂O₃ (252.27): ber. C 76.18 H 4.79 gef. C 76.47 H 5.07

3-Phenyl-3-phenylacetylbenzofuran-2-on (205)

Bei 0 °C suspendiert man 78 mg (3.0 mmol) Natriumhydrid in 3 ml trockenem DMF unter Argonatmosphäre und gibt bei dieser Temperatur 526 mg (2.5 mmol) **184** zu. Nach 20 min Rühren bei RT fügt man eine katalytische Menge (ca. 0.1 mmol) DMAP zu und tropft dann 464 mg (3.0 mmol) Phenylacetylchlorid **204** gelöst in 2 ml DMF zu. Durch Zugabe von 25 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung wird die Reaktion nach 12 h Rühren bei RT beendet und das Produkt durch Extraktion mit CH₂Cl₂ in die organische Phase überführt. Diese wird mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und die flüchtigen Bestandteile

werden im Vakuum entfernt. Nach Reinigung an einer reversed phase Kieselgelsäule (RP 18, MeCN / H₂O = 2 : 1) erhält man 505 mg (1.6 mmol, 64%).

farblose Plättchen, $R_f = 0.8$ (CH₂Cl₂/ Aceton = 9 : 1), Fp: 63– 64 °C

¹H-NMR δ (CDCl₃): 3.87 (s, 2 H, CH₂), 6.89-7.41 (m, 14 H, ^{ar}CH)

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 45.9 (t, CH₂), 70.0 (s, C-CO), 111.8, 125.0 (d, ^{ar}CH), 125.5 (s, ^{ar}C), 126.8 (d, ^{ar}CH), 127.6-130.7 (10 d, ^{ar}CH), 133.0, 134.9 (s, ^{ar}C), 153.8 (s, ^{ar}C-O), 172.9 (s, CO₂^{ar}C), 199.0 (s, COMe)

MS: 328 (0.3%, M⁺), 210 (66%, M⁺-[phCH₂CO]), 181 (22%, M⁺-[phCH₂CO]-[CHO])

11.5 Arylierung von 2-Arylessigsäureestern

2-Hydroxy-phenylelessigsäure (226)

Zu einem Gemisch aus 17.92 g (100 mmol) *N*-Benzoylglycin und 8.20 g (100 mmol) Natriumacetat in 30.63 g (300 mmol) Essigsäureanhydrid gibt man 12.21 g (100 mmol) Salicylaldehyd **225**. Es wird für 25 min auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten der gelben Lösung wird der abgeschiedene Feststoff abfiltriert und mit Methanol und Wasser gewaschen. Nach Lösen in 200 ml 10%-iger Natronlauge wird für 8 h zum Sieden erhitzt. Anschließend verdünnt man mit 800 ml Wasser und gibt 13.61 ml (120 mmol) einer 30%-igen Wasserstoffperoxid-Lösung zu. Nach 2 h bei Raumtemperatur wird mit konzentrierter HCl auf pH = 3 angesäuert und der entstandene Niederschlag abfiltriert und verworfen. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether ausgeschüttelt und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert. Man erhält 6.53 g (43 mmol, 43%) an **226**.

weißer Feststoff, Fp: 142-143 °C (Lit. 145-147 °C)

¹H-NMR δ (DMSO-d₆): 3.46 (s, 2 H, CH₂), 6.70-7.10 (m, 4 H, ^{ar}CH), 9.39 (br s, 1 H, ^{ar}COH), 12.08 (br s, 1 H, COOH)

(2-Hydroxy-phenyl)-essigsäuremethylester (227)

100 ml trockenes Methanol werden bei -10 °C tropfenweise mit 21.41 g (0.18 mol) Thionylchlorid versetzt. Nach Zugabe von 9.13 g (60 mmol) 2-Hydroxyphenyl-essigsäure **226** wird für 12 h bei RT gerührt. Die flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung werden im Vakuum entfernt und der bräunliche Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 85% (8.48 g, 51 mmol).

weißer Feststoff, Fp: 68-69 °C (Lit. 68-70 °C), R_f : 0.54 (CH_2Cl_2 / Aceton = 95 : 5)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.61 (s, 2 H, CH_2), 3.67 (s, 3 H, CO_2CH_3), 6.78-7.11 (m, 4 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 7.26 (br s, 1 H, $^{\text{ar}}\text{COH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 37.9 (t, CH_2), 53.1 (q, CO_2CH_3), 117.8 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 121.0 (s, $^{\text{ar}}\text{COH}$), 121.2, 129.6, 131.4 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 155.4 (s, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_2$), 174.7 (s, CO_2CH_3)

[2-(1-Ethoxy-ethoxy)-phenyl]-essigsäuremethylester (231)

3.66 g (22 mmol) (2-Hydroxy-phenyl)-essigsäuremethylester **227** werden in 90 ml Ethylvinylether gelöst. Nach Zugabe von ca. 0.1 ml konz. HCl wird über Nacht bei RT gerührt. Es wird durch Celite / Kieselgel filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Hexan / EtOAc = 9 : 1) gereinigt. Es konnten 3.45 g (15 mmol; 70 %) **231** isoliert werden.

Farbloses Öl; R_f = 0.68 (CH_2Cl_2 / Aceton = 95 : 5)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.06 (t, 3 H, 7.1 Hz, CH_2CH_3), 1.35 (d, 3 H, 5.2 Hz, CHCH_3), 3.42 (q, 2 H, 7.2 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.54 (s, 3 H, COOCH_3), 3.57 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$), 5.29 (q, 1 H, 5.2 Hz, CHCH_3), 6.85 - 7.40 (m, 4 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 15.2 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 21.2 (q, CH-CH_3), 36.1 (t, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$), 51.9 (q, COOCH_3), 65.3 (t, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 103.9 (d, O-CH-O), 117.2 (s, $^{\text{ar}}\text{C-Br}$), 125.3, 130.2 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 131.4 (s, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_2$), 132.6 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 152.3 (s, $^{\text{ar}}\text{C-O}$), 171.9 (COOCH_3).

2-Fluor-4-methyl-anisol (221)

In 190 ml 20 %iger HBF_4 werden 31.21 g (230 mmol) 2-Methoxy-5-methylanilin **219** gelöst. Bei -10 °C tropft man langsam unter kräftigem Rühren mit einem KPG-Rührer 15.80 g (230 mmol) Natriumnitrit in 25 ml Wasser so zu, daß die Temperatur des Gemisches 0 °C nicht übersteigt. Die entstandene braune Suspension wird 10 min bei -5 °C gerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit 40 ml kaltem Wasser, 40 ml kaltem Methanol sowie mehrmals mit Diethylether gewaschen. Man erhält 51.76 g (0.22 mol, 96%) 2-Methoxy-5-methyl-phenyl-diazoniumtetrafluoroborat **220** als violetten Feststoff, den man ohne weitere Reinigung weiter umsetzt.

Dazu werden 8.99 g (38 mmol) **220** in 120 ml Bortrifluorid-Etherat gelöst und bei 0 °C mit einer Hg-Lampe (150 Watt, Pyrex-Filter) belichtet. Die Reaktion wird beendet, sobald keine Gasentwicklung mehr sichtbar ist. Nachdem die Reaktionsmischung mit 100 ml Diethylether verdünnt wurde, gießt man auf 400 ml Eiswasser. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 10 %iger wäßriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ein rotes Öl, das durch Destillation im Vakuum gereinigt wird (Ausbeute: 3.90 g, 28 mmol, 74%)

Farbloses Flüssigkeit, $K_p = 74-82\text{ °C}$ (15 Torr), $R_f = 0.57$ (Hexan / EtOAc = 1 : 1)

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3): 2.31 (s, 3 H, CCH_3), 3.89 (s, 3 H, OCH_3), 6.87-6.95 (m, 3 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR } \delta$ (CDCl_3): 20.4 (q, CCH_3), 56.4 (q, OCH_3), 113.4 (dd, $\text{CH-C}(\text{OCH}_3)$, $^3\text{J} = 2\text{ Hz}$), 116.8 (dd, CF-CH , $^2\text{J} = 18\text{ Hz}$); 124.4 (dd, $\text{CH-CH-C}(\text{CH}_3)$, $^4\text{J} = 4\text{ Hz}$), 131.0 (d, $\text{C}(\text{CH}_3)$, $^3\text{J} = 7\text{ Hz}$), 145.3 (d, $\text{C}(\text{OCH}_3)$, $^2\text{J} = 11\text{ Hz}$), 152.2 (d, CF , $^1\text{J} = 245\text{ Hz}$).

Tricarbonyl- η^6 -(2-fluor-4-methyl-anisyl)-chrom(0) (224)

In einen ausgeheizten 500 ml-Kolben, ausgestattet mit Intensivkühler und einem Rückschlagventil nach Stutz, werden unter Schutzgasatmosphäre 3.761 g (26.8 mmol) 2-Fluor-4-methyl-anisol **221**, 7.090 g (32.2 mmol) Chromhexacarbonyl und 150 ml Di-*n*-butylether sowie 30 ml trockenes THF gegeben. Unter Lichtausschluß wird für 3 d auf 125 °C (Badtemperatur) erhitzt. Die gelb-grüne Suspension wird durch Celite / Kieselgel filtriert, die gelbe Lösung im Vakuum eingengt und durch Säulenchromatographie (Hexan / EtOAc = 8 : 2) gereinigt. Man erhält 4.609 g (16.7 mmol, 62 %) eines gelben, lichtempfindlichen Feststoffes.

Gelber Feststoff, $F_p = 67-68\text{ °C}$, $R_f = 0.3$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3).

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3): 2.00 (s, 3 H, $\text{CH}_3^{\text{cr}}\text{C}$), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 4.67-5.28 (m, 3 H, $^{\text{cr}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR } \delta$ (CDCl_3): 20.2 (q, CCH_3), 58.6 (q, OCH_3), 79.6 (dd, $\text{CH-C}(\text{OCH}_3)$, $^3\text{J} = 2\text{ Hz}$), 82.8 (dd, CF-CH , $^2\text{J} = 18\text{ Hz}$), 87.8 (d, $\text{CH-CH-C}(\text{CH}_3)$), 103.8 (d, $\text{C}(\text{CH}_3)$, $^3\text{J} = 5\text{ Hz}$), 129.1 (d, $\text{C}(\text{OCH}_3)$, $^2\text{J} = 10\text{ Hz}$), 138.4 (d, CF , $^1\text{J} = 266\text{ Hz}$).

[3-Bromo-2-hydroxy-phenyl]-essigsäuremethylester (229)

8.78 g (120 mmol) *tert*-Butylamin werden unter Argonatmosphäre in 150 ml trockenem Toluol gelöst. Bei -30 °C werden 9.59 g (60 mol) Brom zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei dieser Temperatur gehalten und anschließend auf -78 °C abgekühlt. Eine Lösung von 9.97 g (60 mol) **227** in 20 ml Methylenchlorid wird tropfenweise zugegeben. Die Mischung wird langsam auf RT gebracht und über Nacht gerührt. Nachdem mit 100 ml EtOAc verdünnt wurde, wird zweimal mit 1 M HCl und einmal mit gesättigter, wäßriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel entfernt. Nach Reinigung durch Säulenchromatographie (Hexan / EtOAc = 9 : 1) erhält man 11.86 g (48 mmol, 81%) **229**.

Weißer Feststoff, $F_p = 48-49\text{ °C}$, $R_f = 0.5$ (Hexan / EtOAc = 8 : 2).

$^1\text{H-NMR } \delta$ (CDCl_3): 3.63 (s, 2 H, CH_2), 3.65 (s, 3 H, CH_3), 6.28 (s, 1 H, OH), 6.70 (dd, 1 H, 7.8 Hz, 7.7 Hz, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 7.03 (d, 1 H, 7.8 Hz, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 7.33 (d, 1 H, 7.8 Hz, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR } \delta$ (CDCl_3): 37.0 (t, CH_2), 52.8 (q, CH_3), 111.4 (s, C-Br), 122.5 (s, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_2$), 121.9, 130.9, 131.9 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 151.3 (s, C-OH), 172.7 (s, COOCH_3)

[2-Benzyloxy-3-brom-phenyl]-essigsäuremethylester (235)

Man löst in 20 ml trockenem Acetonitril 0.983 g (4.0 mmol) [3-Brom-2-hydroxy-phenyl]-essigsäuremethylester **229**. Nach Zugabe von 2.76 g (20 mol) Kaliumcarbonat, 0.201 g (1.3 mmol) Natriumiodid und 0.889 g (5.2 mmol) Benzylbromid läßt man 30 min bei RT rühren und kocht dann 1.5 h am Rückfluß. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und unlösliche Bestandteile werden abfiltriert. Nach Abdestillieren des Diethylethers und säulenchromatographischer Reinigung (Hexan / EtOAc = 95 : 5) isoliert man 0.892 g (2.7 mmol, 67%) an **235**.

farbloses Öl, $R_f = 0.74$ (Hexan / EtOAc = 8 : 2)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.58 (s, 3 H, CH_3), 3.59 (s, 2 H, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_2$), 4.93 (s, 2 H, OCH_2), 6.89-7.46 (m, 8 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 35.8 (t, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$), 52.1 (q, COOCH_3), 75.1 (t, O-CH_2), 117.7 (s, C-Br), 125.6, 127.2-128.3, 130.4, 133.0 (d, 8 C, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 130.2 (s, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_2$), 136.7 (s, OCH_2C), 154.2 (s, $^{\text{ar}}\text{C-O}$), 171.7 (s, CO_2Me).

2-(2-Benzyloxy-3-brom-phenyl)-2-[tricarboxyl- η^6 -(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-chrom(0)]-essigsäuremethylester (239)

Bei RT werden 0.723 g (10.9 mmol) KOH in 7.5 ml DMSO suspendiert. Es werden 1.00 g (3.6 mmol) **235** und 1.29 g (4.4 mmol) **224** zugegeben. Nach 20 min wird gesättigte NH_4Cl -Lösung zugesetzt. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen mehrmals mit gesättigter wäßriger NH_4Cl -Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Durch Umkristallisieren aus Hexan / EtOAc (7 : 3) erhält man 1.322 g (62%; 2.2 mmol) des festen Produkts **239**.

Gelbe Kristalle, $dv = 64 : 36$, $R_f = 0.72, 0.65$ (Hexan / EtOAc = 1 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.11 (s, 3 H, $^{\text{C}}\text{C-CH}_3$), 3.57 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 4.95 (d, 1 H, 6.6 Hz, $^{\text{C}}\text{CH-}^{\text{C}}\text{COMe}$), 5.06 (s, 2 H, CH_2), 5.49 (d, 1 H, $^{\text{C}}\text{CH}^{\text{C}}\text{CH-COMe}$, 6.6 Hz), 5.61 (s, 1 H, $\text{CH-CO}_2\text{Me}$), 5.99 (s, 1 H, $^{\text{C}}\text{CH-CCH}_3$), 6.98-7.66 (m, 8 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.0 (q, $^{\text{C}}\text{C-CH}_3$), 43.4 (d, $\text{CH-CO}_2\text{Me}$), 52.6 (q, CO_2CH_3), 55.9 (q, OCH_3), 72.7 (d, $^{\text{C}}\text{CH-COMe}$), 74.9 (t, CH_2), 94.7, 96.7 (d, 2 C, $^{\text{C}}\text{CH-CMe}$), 95.8, 99.7 (s, $^{\text{C}}\text{C}$), 117.6 (s, $^{\text{ar}}\text{C-Br}$), 125.4-133.2 (8 d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 133.7 (s, $^{\text{ar}}\text{C-}^{\text{ar}}\text{COBn}$), 136.4 (s, $\text{CH}_2\text{-}^{\text{ar}}\text{C}$), 140.2 (s, $^{\text{C}}\text{C-OMe}$), 153.7 (s, $^{\text{ar}}\text{C-OBn}$), 171.4 (CO_2Me), 232.7 (s, $\text{C}\equiv\text{O}$).

(2-Methoxymethoxy-phenyl)-essigsäuremethylester (233)

Zu einer Lösung von 3.723 g (22.4 mmol) **227** in 30 ml Methylenchlorid werden bei 0 °C 7.347 g (58.2 mmol) Ethyldiisopropylamin und 3.961 g (49.3 mmol) MOM-Cl zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Methylenchlorid

extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter, wäßriger NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan / EtOAc = 9 : 1) erhält man 3.602 g (17.1 mmol, 76 %) des Produkts.

farbloses Öl, $R_f = 0.70$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.38 (s, 3 H, $\text{CH}_2\text{O-CH}_3$), 3.59 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$), 3.61 (s, 3 H, CO_2CH_3), 5.11 (s, 2 H, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.89-7.18 (m, 4 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 36.0 (t, $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$), 51.9 (q, COOCH_3), 56.0 (q, O- CH_3), 94.3 (t, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 113.9 (d, $^{\text{ar}}\text{CH-COMOM}$), 121.7 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 123.6 (s, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_2$), 128.6 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 131.0 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 155.2 (s, COMOM), 172.1 (s, CO_2Me)

MS: 210 (12.9%, M^+), 134 (44.4%), 45 (100%)

(3-Brom-2-methoxymethoxy-phenyl)-essigsäuremethylester (234)

Gelöst in 20 ml Methylenchlorid werden 4.383 g (17.9 mmol) **229** auf 0 °C gekühlt. Es werden 5.870 g (46.5 mmol) Ethyldiisopropylamin und 3.314 g (41.1 mmol) MOM-Cl zugesetzt. Über Nacht rührt man das Reaktionsgemisch bei RT. Nach Zugabe von gesättigter wäßriger NaHCO_3 -Lösung werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan / EtOAc = 9 : 1) erhält man 3.776 g (13.1 mmol, 73%) **234**.

farbloses Öl, $R_f = 0.61$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.54 (s, 3 H, $\text{CH}_2\text{O-CH}_3$), 3.63 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.70 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{Me}$), 5.02 (s, 2 H, O- $\text{CH}_2\text{-O}$) 6.88-7.43 (m, 3 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 36.2 (t, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 52.1 (q, CO_2CH_3), 57.8 (q, $\text{CH}_2\text{O-CH}_3$), 100.2 (t, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 117.4 (s, C-Br), 125.7 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 130.3 (s, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_2$), 130.5, 132.7 (d, 2 C, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 153.5 (s, C-OMOM), 171.6 (CO_2Me)

MS: 290, 288 (0.2 %, 0.2 %; M^+), 214, 212 (6 %, 6 %; $\text{M}^+\text{-H-CO}_2\text{CH}_3$), 45 (100 %).

2-(2-Methoxymethoxy-phenyl)-2-[tricarboxyl- η^6 -(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-chrom(0)]-essigsäuremethylester (240)

Bei RT werden 0.720 g (10.9 mmol) gepulvertes KOH in 13.6 ml trockenem DMSO suspendiert. Es werden 0.814 g (3.8 mmol) **233** und 1.000 g (3.6 mmol) **224** zugegeben. Nach 20 min wird gesättigte wäßrige NH_4Cl -Lösung zugesetzt. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen mehrmals mit gesättigter, wäßriger NH_4Cl -Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (Hexan / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 2$) erhält man **240** in 97%iger Ausbeute (1.641 g, 3.5 mmol).

gelber Feststoff, $F_p = 94\text{ }^\circ\text{C}$ (u.Z.), $d_v = 42 : 58$, $R_f = 0.20, 0.28$ (Hexan / EtOAc = 1 : 2)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.04 (s, 3 H, $^{\text{cr}}\text{C-CH}_3$), 3.40 (s, 3 H, $\text{OCH}_2\text{O-CH}_3$), 3.55 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.78 (s, 3 H, $^{\text{cr}}\text{COCH}_3$), 4.89 (d, 1 H, 6.7 Hz, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{COMe}$), 5.15 (s, 2 H, OCH_2OCH_3), 5.38 (s, 1 H, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 5.43 (d, 1 H, 6.6 Hz, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 5.91 (s, 1 H, $\text{CH-CO}_2\text{Me}$), 6.83-7.19 (m, 4 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.0 (q, $^{\text{cr}}\text{C-CH}_3$), 43.0 (d, CHCO_2Me), 52.3 (q, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 56.0 (q, $^{\text{cr}}\text{COCH}_3$), 56.1 (q, OCH_2OCH_3), 72.8 (d, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{COMe}$), 94.3 (t, OCH_2OCH_3), 94.9 (d, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 96.2 (s, $^{\text{cr}}\text{C}^{\text{cr}}\text{C(OMe)}$), 97.4 (d, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 113.7 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{COMOM}$), 121.5 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 127.4 (s, $^{\text{ar}}\text{C-CH}$), 128.4 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 128.8 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 140.5 (s, $^{\text{cr}}\text{C-OMe}$), 154.6 (s, $^{\text{ar}}\text{C-OMOM}$), 172.2 (s, CO_2Me) 233.0 (s, $\text{C}\equiv\text{O}$).

MS : 466 (0.3 %, M^+), 410 (1.0 %, M^+-2CO), 382 (6.2 %, M^+-3CO), 45 (100 %).

2-(3-Brom-2-methoxymethoxyphenyl)-2-[tricarbonyl- η^6 -(2-methoxy-5-methylphenyl)-chrom(0)]-essigsäuremethylester (241)

Zu einer Suspension von 0.761 g (11.5 mmol) feingepulvertem KOH in 15 ml trockenem DMSO werden bei RT 1.114 g (3.8 mmol) **234** und 1.000 g (3.6 mmol) **224** gegeben. Nach 20 min werden 50 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung zugesetzt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Durch Reinigung mittels Säulenchromatographie (Hexan / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 2 : 1$) erhält man 1.543 g (3.0 mmol, 84 %) Produkt.

Gelber Feststoff, $d_v = 56 : 44$, $R_f = 0.8, 0.7$ (Hexan / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 2$)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.07 (s, 3 H, $^{\text{cr}}\text{C-CH}_3$), 3.28 (s, 3 H, $\text{OCH}_2\text{O-CH}_3$), 3.61 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.77 (s, 3 H, $^{\text{cr}}\text{COCH}_3$), 4.89 (d, 1 H, 6.7 Hz, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{COMe}$), 5.15 (s, 2 H, OCH_2OCH_3), 5.40 (s, 1 H, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 5.42 (d, 1 H, 6.7 Hz, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 5.93 (s, 1 H, $\text{CH-CO}_2\text{Me}$), 6.54-7.09 (m, 3 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.3 (q, $^{\text{cr}}\text{C-CH}_3$), 42.4 (d, CHCO_2Me), 52.3 (q, $\text{CO}_2\text{-CH}_3$), 56.7 (q, $^{\text{cr}}\text{COCH}_3$), 56.9 (q, OCH_2OCH_3), 72.2 (d, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{COMe}$), 94.3 (t, OCH_2OCH_3), 95.6 (d, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 96.6 (s, $^{\text{cr}}\text{C}^{\text{cr}}\text{C(OMe)}$), 97.5 (d, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 115.4 (s, $^{\text{ar}}\text{CBr}$), 122.5 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 126.9 (s, $^{\text{ar}}\text{C-CH}$), 128.9 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 140.5 (s, $^{\text{cr}}\text{C-OMe}$), 154.6 (s, $^{\text{ar}}\text{C-OMOM}$), 172.2 (s, CO_2Me) 233.0 (s, $\text{C}\equiv\text{O}$).

MS : 546, 544 (1.0 %, 1.1 %, M^+), 490, 488 (2.7 %, 2.8 %, M^+-2CO), 462, 460 (17.7 %, 17.2 %, M^+-3CO), 135 (64.8 %, $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)\text{-OCH}_3$), 45 (100 %).

EA : $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_8\text{BrCr}$ (545.3): ber. C 48.46 H 3.88 Br 14.65 gef. C 48.47 H 4.20 Br 14.65

Allgemeine Vorschrift zur Abspalten der Chromtricarboxylfunktion

0.50 mmol Chromarylkomplex werden in in 5 ml THF / Diethylether gelöst und ca. 40 min in möglichst intensivem Sonnenlicht stark gerührt. Der entstandene grüne Niederschlag wird durch eine Schicht Kieselgel filtriert und man erhält nach Abdestillieren des Lösemittels die chromfreie Verbindung in Form eines farblosen Feststoffs (in Ausbeute über 95%).

2-(3-Brom-2-methoxymethoxy-phenyl)-2-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-essigsäuremethylester (242)

Weißer Feststoff, $F_p = 86\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0.58$ (Hexan / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 2$).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.09 (s, 3 H, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_3$), 3.53 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.64 (s, 3 H, OCH_3), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 5.09 (d, 1 H, 5.6 Hz, $\text{OCHH}'\text{O}$), 5.12 (d, 1 H, 5.7 Hz, $\text{OCHH}'\text{O}$), 5.69 (s, 1 H, $\text{CH-CO}_2\text{Me}$), 6.70-7.42 (m, 6 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.6 (q, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_3$), 45.5 (d, $\text{CH-CO}_2\text{Me}$), 52.3 (q, CO_2CH_3), 55.6 (q, OCH_3), 57.8 (q, OCH_3), 99.9 (t, OCH_2O), 117.5 (s, $^{\text{ar}}\text{CBr}$), 110.8, 125.6 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 126.3, 129.1 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 129.8, 129.9, 132.6 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 134.2 (s, $^{\text{ar}}\text{CCH}_3$), 152.9 (s, $^{\text{ar}}\text{C-OCH}_3$), 154.8 (s, $^{\text{ar}}\text{COMOM}$), 173.3 (s, CO_2CH_3).

MS : 411 (2.2%, $\text{MH}^+ + 2$), 409 (2.4%, MH^+), 366 (3.4%, $\text{MH}^+ + 2\text{-MOM}$), 364 (3.6%, $\text{MH}^+ \text{-MOM}$), 135 (13.1%, $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2)\text{-OCH}_3^+$), 45 (100%).

EA : $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{Br}$ (409.28): ber. C 55.76 H 5.17 Br 19.52 gef. C 55.85 H 5.35 Br 19.71

2-(2-Benzyloxy-3-brom-phenyl)-2-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-essigsäuremethylester (243)

farbloses Öl, $R_f = 0.57$ (Hexan / $\text{EtOAc} = 7 : 3$)

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.18 (s, 3 H, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_3$), 3.59 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.65 (s, 3 H, OCH_3), 4.84 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.68 (s, 1 H, $\text{CH-CO}_2\text{CH}_3$), 6.80-7.51 (m, 11 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.6 (q, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_3$), 45.0 (d, $\text{CH-CO}_2\text{Me}$), 52.2 (q, CO_2CH_3), 55.5 (q, OCH_3), 74.8 (t, CH_2), 110.6 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 117.6 (s, $^{\text{ar}}\text{C-Br}$), 125.4 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 126.1 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 128.1, 128.2, 128.4 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 129.1 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 129.2, 129.8, 129.9, 132.7 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 134.1 (s, $^{\text{ar}}\text{CCH}_3$), 136.8 (s, $^{\text{ph}}\text{C-CH}_2$), 153.9 (s, $^{\text{ar}}\text{COBn}$), 154.8 (s, $^{\text{ar}}\text{C-OCH}_3$), 173.3 (s, CO_2CH_3).

2-(2-Methoxymethoxyphenyl)-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-essigsäuremethylester (244)

weißer Feststoff, $F_p = 79\text{-}80\text{ }^\circ\text{C}$, $R_f = 0.51$ (Aceton / $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1 : 100$).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.15 (s, 3 H, $^{\text{ar}}\text{C-CH}_3$), 3.33 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 3.68 (s, 3 H, OCH_3), 5.09 (d, 1 H, 6.6 Hz, $\text{OCHH}'\text{O}$), 5.11 (d, 1 H, 6.6 Hz, $\text{OCHH}'\text{O}$), 5.56 (s, 1 H, CHCO_2Me), 6.70-7.16 (m, 7 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.6 (q, $^{\text{ar}}\text{CCH}_3$), 44.8 (d, CHCO_2Me), 52.1 (q, COOCH_3), 55.7 (q, CH_2OCH_3), 55.9 (q, OCH_3), 94.3 (t, OCH_2O), 110.7, 113.9, 121.7 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 126.2, 127.5

(s, ^{ar}C), 128.3, 128.8, 129.4, 130.0 (d, ^{ar}CH), 129.7 (s, ^{ar}C), 154.8 (s, $^{ar}C=OCH_3$), 155.1 (s, $^{ar}COMOM$), 173.8 ($COOCH_3$).

MS: 331 (9.6%, MH^+), 285 (10.4%, M^+-MOM), 195 (50.9%), 121 (13.9%, $CH_3-C_6H_3-OCH_3^+$), 45 (100 %).

EA: $C_{19}H_{22}O_5$ (330.39) ber. C 69.07 H 6.71 gef. C 68.88 H 6.78

Versuch zu Acetylierung von 2-(3-Brom-2-methoxymethoxyphenyl)-2-[tricarbonyl- η^6 -(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-chrom(0)]-essigsäuremethylester (**241**)

Bei 0 °C werden unter Argonatmosphäre 5 mg NaH in 2 ml trockenem DMF suspendiert, 103 mg (0.18 mmol) **241** zugefügt und man läßt 1 h bei RT rühren. Danach wird eine Spatelspitze DMAP zugegeben, sowie 22 mg (0.28 mmol, 1.5 eq) Acetylchlorid. Nach 1 h wird die Lösung mit EtOAc verdünnt, und mehrmals mit wäßriger Puffer-Lösung (pH = 7) gewaschen. Nach Trocknung und Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhält man 200 mg eines gelben Öls, das man chromatographisch reinigt (Hexan : EtOAc = 8 : 2). Die Ausbeute beträgt 63 % an **261** (68 mg 0.115 mmol, gelber Feststoff; $F_p = 142$ °C) sowie 40 mg (0.068 mmol, 12 %) des gelben Öls **260**. Da beide Verbindungen wenig stabil sind, werden sie nach obiger, allgemeiner Vorschrift dekomplexiert.

2-(3-Brom-2-methoxyphenyl)-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-2-acetylessigsäuremethylester (**262**)

farbloses Öl, $R_f = 0.26$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3)

1H -NMR δ ($CDCl_3$): 2.15 (s, 3 H, $C(=O)CH_3$), 2.23 (s, 3 H, $^{ar}CCH_3$), 3.40 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.59 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.72 (s, 3 H, $^{ar}COCH_3$), 4.90 (d, 1 H, 4.5 Hz, $OCHH'O$), 5.13 (d, 1 H, 4.50 Hz, $OCHH'O$), 6.50-7.66 (m, 6 H, ^{ar}CH).

^{13}C -NMR δ ($CDCl_3$): 20.5 (q, $^{ar}CCH_3$), 28.6 ($C(=O)CH_3$), 52.3 (q, CO_2CH_3), 55.5 (q, $^{ar}COCH_3$), 57.2 (q, CH_2OCH_3), 70.0 (q, $C-CO_2Me$), 98.9 (t, OCH_2O), 112.5 (d, ^{ar}CH), 115.0 (s, $^{ar}C-Br$), 124.5 (d, ^{ar}CH), 125.0 (s, ^{ar}C), 129.1, 130.0, 130.5, 133.4 (d, ^{ar}CH), 134.0, 138.5 (s, ^{ar}C), 153.0 (s, $^{ar}COMOM$), 155.4 (s, C-OMe), 170.4 (s, CO_2CH_3), 200.0 ($C(=O)CH_3$).

1-Acetoxy-2-[3-brom-2-(methoxymethoxy)phenyl]-1-methoxy-2-(2-methoxy-5-methylphenyl)-ethen (**263**)

farbloses Öl, $R_f = 0.32$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3)

1H -NMR δ ($CDCl_3$): 1.97 (s, 3 H, $OC=OCH_3$), 2.17 (s, 3 H, $^{ar}CCH_3$), 3.50 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.55 (s, 3 H, $=COCH_3$), 3.62 (s, 3 H, $^{ar}COCH_3$), 5.08 (s, 2 H, OCH_2O), 6.70-7.36 (m, 6 H, ^{ar}CH).

^{13}C -NMR δ ($CDCl_3$): 20.5, 20.6 (q, $C=OCH_3$, $^{ar}CCH_3$), 55.4 (q, $=COCH_3$), 57.4 (q, OCH_3), 58.1 (q, OCH_3), 99.3 (t, OCH_2O), 102.4 (q, $C=COO$), 110.7 (d, ^{ar}CH), 118.0 (s, C-Br), 124.6 (d, ^{ar}CH), 125.5 (s, ^{ar}C), 128.8 (d, ^{ar}CH), 129.1 (s, ^{ar}C), 130.6, 131.9, 132.2, 133.4 (d, ^{ar}CH), 134.0 (s, ^{ar}C), 150.4 (s, $C=OCH_3$), 152.1 (s, $^{ar}C-O$), 155.0 (s, $^{ar}C-O$), 168.4 (s, $C=COO$).

11.6 Arylierung von 2-Alkyl- bzw. 2-Carbonyl-2-arylessigsäureestern

2-Phenylpropionsäureethylester (268)

In 4 ml THF werden 352 mg (2.1 mmol) 2-Phenylpropionsäureethylester **267** gelöst. Die Mischung wird mit einem Eisbad gekühlt und es werden 58 mg (2.3 mmol; 1.1 eq) Natriumhydrid zugesetzt. Ist keine Gasentwicklung mehr zu beobachten, werden 303 mg (2.1 mmol) Methyljodid zugetropft. Es wird bei RT über Nacht gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von Wasser wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und die organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung über K_2CO_3 wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es lassen sich nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan : EtOAc = 30 : 1) 233 mg (1.2 mmol, 62%) der erwünschten Produkts isolieren.

farbloses Öl, $R_f = 0.61$ (Hexan : EtOAc = 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.12 (t, 3 H, 7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.41 (d, 3 H, 7.2 Hz, CH-CH_3), 3.62 (q, 1 H, 7.1 Hz, CH-CH_3); 4.04 (q, 2 H, 7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7.14-7.27 (m, 5 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$).

$^{12}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 14.1 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 18.6 (q, CH-CH_3), 45.6 (d, CH-CH_3), 60.7 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 127.0-128.6 (3 d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 140.7 (s, $^{\text{ph}}\text{C}$), 174.5 (s, CO_2CH_3).

2-[Tricarbonyl- η^6 -(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-chrom(0)]-2-phenylpropionsäureethylester (269)

Unter Argonatmosphäre werden zu 22 mg (0.22 mmol) Diisopropylamin in 0.5 ml trockenem THF bei -25°C 0.14 ml (0.22 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung (in Hexan) zugegeben. Nach 30 min wird auf -70°C abgekühlt und 36 mg (0.20 mmol) 2-Phenylpropionsäureethylester **268** in 0.80 ml THF hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 45 min bei dieser Temperatur belassen. Es werden 179 mg (1.00 mmol, 5 eq) HMPT sowie 61 mg (0.22 mmol) Tricarbonyl- η^6 -(2-fluor-1-methoxy-4-methyl-phenyl)-chrom(0) **224** in 3 ml THF zugesetzt. Man läßt langsam auf RT auftauen. Es wird gesättigte NH_4Cl -Lösung zugegeben und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält nach Entfernung der Lösemittel im Vakuum 150 mg Rohprodukt, das nach Säulenchromatographie (Hexan : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3 : 1$) 46 mg (0.11 mmol; 54 %) an **269** liefert.

gelbes Öl, $R_f = 0.76$ (Hexan : EtOAc = 8 : 2), $d_v = 58 : 42$.

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.15, 1.22 (t, 3 H, 7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.77, 1.82 (s, 3 H, $^{\text{cr}}\text{C-CH}_3$), 1.84, 2.06 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CCO}_2\text{Me}$), 3.59, 3.71 (s, 3 H, $^{\text{cr}}\text{COCH}_3$), 4.14, 4.29 (m, 2 H, CH_2CH_3), 4.78-5.48 (m, 3 H, $^{\text{cr}}\text{CH}$), 7.28-7.72 (m, 5 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 14.0 (q, CH_2CH_3), 19.9 (q, $^{\text{cr}}\text{CCH}_3$), 25.8, 28.3 (q, $\text{CH}_3\text{-CCO}_2\text{Me}$), 51.9, 53.3 (s, CCO_2Me), 55.8 (q, $^{\text{cr}}\text{COCH}_3$), 61.4, 61.5 (t, CH_2CH_3), 72.2, 72.6 (d, $^{\text{cr}}\text{CH}$), 107.9, 108.2 (s, $^{\text{cr}}\text{CCH}_3$), 127.7-128.9 (5d, $^{\text{ph}}\text{CH}$), 138.9, 139.7, 140.1, 141.5 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$),

172.7, 173.9 (COOCH_3), 233.5, 233.6 (3s, $\text{C}\equiv\text{O}$).

MS: 435 (0.74%, MH^+), 379 (4.0%, MH^+-2CO), 351 (27.2%, MH^+-3CO), 299 (11.1%, $\text{M}^+-\text{Cr}(\text{CO})_3$), 121 (16.3%, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_3-\text{OCH}_3^+$), 91 (100%, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2^+$).

EA: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Cr}$ (434.40): ber. C 60.83 H 5.10 gef. C 60.23 H 5.24

2-Phenylmalonsäurebenzylester-methylester (270)

In einem 50 ml-Kolben werden unter Argon 811 mg (8.0 mmol) Diisopropylamin in 10 ml trockenem THF vorgelegt. Bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ werden 5 ml *n*-Butyllithium (8.0 mmol; 1.6 M in Hexan) zugegeben und die Reaktionsmischung 25 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 1.00 g (6.7 mmol) 2-Phenylelessigsäureethylester **267** dazugegeben. Die gelbe Lösung wird 15 min bei $-40\text{ }^\circ\text{C}$ belassen. Danach werden bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 1164 mg (6.8 mmol) Benzylchloroformiat zugesetzt. Nach 10 min wird das Kältebad entfernt und man läßt die Reaktionsmischung auf RT auftauen. Man versetzt mit gesättigter NH_4Cl -Lösung, extrahiert mit EtOAc und trocknet über Magnesiumsulfat. Nachdem das Lösemittel im Vakuum abgezogen wurde, wird säulenchromatographisch gereinigt (Hexan / EtOAc = 7 : 3). Man erhält 982 mg (3.4 mmol, 52 %) an **270**.

farbloses Öl; $R_f = 0.19$ (Hexan / EtOAc = 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.59 (s, 3 H, CH_3), 4.57 (s, 1 H, CH), 5.04 (s, 2 H, CH_2Ph), 7.12-7.29 (m, 5H, $^{\text{ph}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 52.8 (q, CO_2OCH_3), 57.7 (t, OCH_2Ph), 67.4 (d, CHCO_2Me), 128.1-129.3 (10 d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 132.5, 135.3 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 167.9, 168.5 (2C, COO).

3-Hydroxy-2-phenylacrylsäureethylester (272)

Eine Lösung von 1.000 g (6.7 mmol) 2-Phenylelessigsäureethylester **267** in 9.85 g (133 mmol; 20 eq) Ameisensäureethylester wird bei RT langsam mit 650 mg (26.6 mmol) NaH versetzt. Man läßt über Nacht bei RT rühren. Die Lösung wird mit 10%-iger Salzsäure auf pH = 3 angesäuert und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan : EtOAc = 95 : 5) erhält man 1.099 g (5.7 mmol, 85 %) an **272**.

farbloses Öl; $R_f = 0.60$ (Hexan : EtOAc = 1 : 2).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 1.20 (t, 3 H, 6.8 Hz, CH_2-CH_3), 4.20 (q, 2 H, 6.8 Hz, CH_2-CH_3), 7.15-7.28 (m, 6 H, $^{\text{ph}}\text{CH}$, $=\text{CHOH}$), 12.04 (d, 1 H, $^2\text{J} = 12.66$ Hz, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 14.1 (q, CH_2CH_3), 60.9 (t, CH_2CH_3), 108.6 (s, $\text{C}=\text{CHOH}$), 126.9-129.41 (5 d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 134.1 (s, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 163.4 (d, $\text{C}=\text{CHOH}$), 171.6 (COOEt).

1-Iod-2-methoxymethoxyethan (276)

Eine Lösung von 4.22 g (34 mmol) 1-Chlor-2-methoxymethoxyethan **275** in 50 ml trockenem Ethylmethylketon wird mit 25.00 g (167 mmol) NaI versetzt und 36 h am Rückfluß erhitzt. Die bräunliche Lösung wird mit Diethylether verdünnt und einmal mit kalter wäßriger Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt. Nach destillativer Reinigung konnten 3.36 g (16 mmol; 47%) an **263** gewonnen werden.

gelbliche Flüssigkeit, $K_p = 90-96$ °C (15 mbar).

¹H-NMR δ (CDCl₃): 3.39 (m, 2 H, CH₂I), 3.48 (s, 3 H, OCH₃), 3.90 (m, 2 H, CH₂O), 4.76 (s, 2H, O-CH₂-O).

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 55.6 (q, OCH₃), 63.4 (t, CH₂-I), 68.6 (t, CH₂-O), 96.3 (t, O-CH₂-O).

4-Methoxymethoxy-2-phenylbuttersäuremethylester (277)

Bei RT werden unter Argonatmosphäre zu einer Suspension von 33 mg (1.30 mmol) NaH in 2.5 ml trockenem DMF 150 mg (1.00 mmol) **245** und nach 1 h 259 mg (1.20 mmol) **276** zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ und Entfernen des Lösemittels im Vakuum reinigt man säulenchromatographisch (Hexan : EtOAc = 9 : 1). Man erhält 85 mg (0.36 mmol, 36%) an **277**.

farbloses Öl; $R_f = 0.23$ (Hexan : EtOAc = 9 : 1).

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.92-1.98 (m, 1 H, CHH'-CH₂O), 2.00-2.36 (m, 1 H, CHH'-CH₂O), 3.25 (s, 3 H, CH₂OCH₃), 3.30-3.51 (m, 2 H, CH₂-CH₂O), 3.57 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.73 (t, 1H, 7.6 Hz, CHCO₂Me), 4.48 (d, 1 H, 6.5 Hz, OCHH'O), 4.50 (d, 1 H, 6.5 Hz, OCHH'O), 7.15-7.24 (m, 5 H, ^{ph}CH).

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 33.4 (t, CH₂CH₂O), 48.0 (d, CHCO₂Me), 51.9 (q, CO₂CH₃), 55.2 (q, CH₂OCH₃), 65.1 (t, CH₂-CH₂O), 96.4 (t, OCH₂O), 127.3-128.7 (5 d, ^{ph}CH), 138.6 (s, ^{ph}C), 174.2 (s, CO₂CH₃).

4-Methoxymethoxy-2-[tricarbonyl- η^6 -(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-chrom(0)]-2-phenyl-buttersäuremethylester (278)

Zu 20 mg (0.20 mmol) Diisopropylamin in 3 ml trockenem THF tropft man 0.13 ml (0.20 mmol, 1.6 M in Hexan) *n*-Butyllithium bei -20 °C zu, läßt 20 min Rühren und kühlt das Gemisch auf -60 °C ab. Dazu tropft man 43 mg (0.18 mmol) **277**, gelöst in 2 ml THF, 0.16 ml (0.88 mmol) HMPT und 54 mg (0.19 mmol) **224**, gelöst in 1 ml THF. Innerhalb von 1.5 h wird die Reaktionslösung auf -20 °C erwärmt. Es wird gesättigte NH₄Cl-Lösung zugesetzt und die wäßrige Phase nach Phasentrennung mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und mit Wasser

gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung (Säulenchromatographie, Hexan : EtOAc = 7 : 3) lassen sich 84 mg (0.17 mmol, 93%) an **278** isolieren.

gelbes Öl, $R_f = 0.12$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3), $dv > 95 : 5$

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.93 (s, 3 H, ^{cr}CCH₃), 2.68-2.87 (m, 2 H, CH₂-CH₂O), 3.33 (s, 3 H, CH₂OCH₃), 3.53-3.64 (m, 1 H, CH₂-CHH'O), 3.72 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3.77 (s, 3 H, ^{cr}COCH₃), 4.22-4.25 (m, 1 H, CH₂-CHH'-O), 4.50 (s, 2 H, O-CH₂-O), 4.91 (d, 1 H, 6.72 Hz, ^{cr}CH-^{cr}CH-COCH₃), 5.06 (d, 1H, ⁴J = 1.53 Hz, ^{cr}C-^{cr}CH-^{cr}C), 5.54 (dd, 1 H, 6.72 Hz, ⁴J = 1.53 Hz, ^{cr}CH-CH-CCH₃), 7.34-7.90 (m, 5 H, ^{ph}CH).

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 19.9 (q, ^{cr}C-CH₃), 35.8 (t, CH₂-CH₂O), 52.3 (q, CO₂CH₃), 53.8 (s, CCO₂Me), 55.2, 56.1 (q, O-CH₃), 64.7 (t, CH₂-CH₂O), 71.4 (d, ^{cr}CH-^{cr}CH-^{cr}COCH₃), 96.1 (d, ^{cr}CH-^{cr}CH-^{cr}CCH₃), 96.4 (t, OCH₂O), 97.8 (s, ^{cr}CH-^{cr}C-^{cr}COCH₃), 98.6 (d, ^{cr}C-^{cr}CH-C), 105.5 (s, ^{cr}C-CH₃); 128.1-130.8 (3 d, ^{ph}CH), 132.4, 136.9, 140.2 (s, ^{ar}C), 172.5 (CO₂CH₃), 233.2 (s, C=O).

4-Methoxymethoxy-2-(2-benzyloxy-3-bromo-phenyl)-buttersäuremethylester (**279**)

Bei RT werden zu einer Suspension von 66 mg (2.60 mmol) NaH in 5 ml trockenem DMF 150 mg (2.00 mmol) **235** und nach 1 h 518 mg (2.40 mmol) **276** zugegeben. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit EtOAc verdünnt, mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan : EtOAc = 9 : 1) erhält man 128 mg (0.30 mmol, 15 %) an **279**.

farbloses Öl, $R_f = 0.58$ (Hexan / EtOAc = 9 : 1).

¹H-NMR δ (CDCl₃): 1.82-1.89 (m, 2H, CH₂CH₂O), 3.19 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3.32-3.43 (m, 2 H, CH₂-CH₂O), 3.58 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.31 (t, 1H, 6.9 Hz, CHCO₂Me), 4.60 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.95 (s, 2 H, OCH₂O), 6.91-7.53 (m, 8 H, ^{ar}CH).

¹³C-NMR δ (CDCl₃): 33.6 (t, CH₂-CH₂O), 41.0 (d, CHCO₂Me), 52.1 (q, CO₂CH₃), 55.1 (q, CH₂OCH₃), 65.1 (t, CH₂-CH₂O), 75.4 (t, OCH₂Ph), 96.4 (t, OCH₂O), 118.0 (s, ^{ar}C-Br), 125.9-128.5 (7 d, ^{ar}CH), 132.7, 134.8, 136.8 (s, ^{ar}C), 153.6 (^{ar}C-OBn), 174.0 (CO₂CH₃).

3-Benzyloxy-2-(2-benzyloxy-3-bromphenyl)-propionsäuremethylester (**281**)

Bei -20 °C werden zu einer Lösung von 130 mg (1.29 mmol) Diisopropylamin in 5 ml trockenem THF unter Argonatmosphäre 0.81 ml *n*-Butyllithium (1.29 mmol, 1.6 M in Hexan) zugegeben und 30 min gerührt. Nachdem auf -70 °C gekühlt wurde, werden 144 mg (0.43 mmol) **235** in 2 ml trockenem THF und nach 15 min 201 mg (1.29 mmol) BOM-Cl zugetropft. Die Reaktionsmischung wird langsam auf -20 °C erwärmt. Durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung wird die Reaktion beendet und nach Phasentrennung die wäßrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über

Kaliumcarbonat und Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird durch Säulenchromatographie (Hexan / EtOAc = 30 : 1) gereinigt. Man erhält 262 mg (0.29 mmol, 67 %) an **281**.

farbloses Öl, $R_f = 0.65$ (Hexan / EtOAc = 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.56 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.87 (t, 1 H, 8.9 Hz, CHCO_2Me) 3.57-4.54 (m, 4 H, CH_2), 4.79-4.97 (m, 2 H, CH_2), 6.85-7.47 (m, 13 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 44.9 (d, CHCO_2Me), 52.3 (CO_2CH_3), 71.3, 73.2, 75.7 (3 t, CH_2), 117.9 (s, CBr), 125.8-133.1 (9 d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 132.0, 136.7, 138.0 (3 s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 153.8 (s, COBn), 172.6 (CO_2CH_3).

Tricarbonyl- η^6 -(2-benzoxy-1-methoxy-4-methyl-phenyl)-chrom(0) (**283**)

Zu 0.11 mmol LDA, dargestellt aus 11 mg (0.11 mmol) Diisopropylamin und 0.07 ml (0.11 mmol, 1.6 M in Hexan) *n*-Butyllithium bei -20°C in trockenem THF, werden bei -60°C 43 mg (0.10 mmol) **281**, gelöst in 0.5 ml THF, 0.1 ml (0.50 mmol) HMPT und 31 mg (0.11 mmol) **224**, gelöst in 1 ml THF gegeben. Innerhalb von 1.5 h wird die Reaktionslösung auf -20°C erwärmt. Es wird gesättigte NH_4Cl -Lösung zugesetzt und die wäßrige Phase nach Phasentrennung mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden dreimal mit gesättigter NH_4Cl -Lösung und mit Wasser gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung (Säulenchromatographie, Hexan / EtOAc = 7 : 3) lassen sich 30 mg (0.04 mmol; 42 %) eines gelben Öles isolieren.

gelbes Öl, $R_f = 0.38$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.06 (s, 3 H, $^{\text{cr}}\text{C-CH}_3$), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 4.80 (dd, 1 H, 6.6 Hz, $^4\text{J} = 1.3$ Hz, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 4.93 (s, 2 H, OCH_2Bn), 5.08 (d, 1 H, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{COBn}$, $^4\text{J} = 1.4$ Hz), 5.28 (d, 1 H, 6.6 Hz, $^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CH}^{\text{cr}}\text{CMe}$), 6.89-7.32 (m, 5 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.3 (q, $^{\text{cr}}\text{CCH}_3$), 56.7 (q, OCH_3), 78.9, 79.8, 86.0 (d, $^{\text{cr}}\text{CH}$), 104.0 (s, C-CH_3), 126.3-130.1 (3 d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 130.2, 134.5 ($^{\text{cr}}\text{C-O}$), 137.7 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 233.7 (s, $\text{C}\equiv\text{O}$).

3-Benzyloxy-2-(3-brom-2-methoxyphenyl)-propionsäuremethylester (**284**)

Bei -20°C werden zu einer Lösung von 1.058 g (10.4 mmol) Diisopropylamin unter Argonatmosphäre in 15 ml trockenem THF 6.48 ml (10.4 mmol, 1.6 M in Hexan) *n*-Butyllithium gegeben und 30 min gerührt. Nachdem auf -70°C gekühlt wurde, werden 1.000 g (3.52 mmol) **234** und nach 15 min 4.882 g (31.1 mmol) BOM-Cl zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird langsam auf -20°C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung wird die Reaktion beendet und nach Phasentrennung die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknen über K_2CO_3 und Entfernen des Lösemittels im Vakuum, wird durch Säulenchromatographie (Hexan / EtOAc = 9 : 1) gereinigt. Man erhält 262 mg (0.87 mmol, 25 %) an **284**.

farbloses Öl, $R_f = 0.86$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.56 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.62 (s, 3 H, OCH_3), 3.87 (t, 1 H, 7.05 Hz, CHCO_2Me), 4.42-4.53 (m, 4 H, OCH_2), 5.04 (s, 2 H, OCH_2O), 6.87-7.43 (m, 8 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 44.9 (d, CHCO_2Me), 52.2 (q, CO_2CH_3), 58.0 (q, CH_2OCH_3), 71.3, 73.2 (2 t, OCH_2), 100.3 (t, OCH_2O) 117.6 (s, CBr) 125.8-128.3 (5 d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 131.9 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 132.9 (d, CH), 138.0 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 152.7 (s, $^{\text{ar}}\text{COMOM}$), 172.7 (s, CO_2Me).

3-Methoxy-2-(2-methoxyphenyl)-propionsäuremethylester (286)

In 12 ml trockenem THF werden zu 723 g (7.13 mmol) Diisopropylamin 4.46 ml (1.6 M in Hexan, 7.13 mmol) *n*-Butyllithium bei -25°C zugetropft. Nach 30 min werden zu dieser Lösung bei -60°C 507 g (2.36 mmol) **233** gelöst in 8 ml THF gegeben. Nach weiteren 15 min werden 572 g (7.13 mmol) MOM-Cl zugefügt und die Lösung langsam auf -20°C erwärmt. Es wird mit Diethylether verdünnt, mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan / EtOAc = 8 : 2) erhält man 200 mg (0.79 mmol, 33 %) an **286**.

farbloses Öl, $R_f = 0.48$ (Hexan / EtOAc = 8 : 2).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 3.29 (s, 3 H, $\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$), 3.41 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.51 (m, 1H, CHCHH'), 3.61 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.88 (t, 1 H, CHCH_2 , 8.6 Hz), 4.31 (m, 1H, CHCHH'), 5.13 (s, 2 H, OCH_2O), 6.88-7.23 (m, 4 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 44.9 (d, CHCH_2), 52.2 (q, CO_2CH_3), 58.0 (q, OCH_2OCH_3), 71.3 (t, CHCH_2O), 100.3 (t, OCH_2O), 117.6 (s, CBr); 125.8, 127.9, 128.3 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 131.9 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 132.9 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}$), 138.0 (s, $^{\text{ar}}\text{C}$), 152.7 ($^{\text{ar}}\text{COMOM}$), 172.7 (CO_2CH_3).

MS: 254 (0.8%, M^+), 223 (5.4%, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$), 178 (19.8%, $\text{M}^+ - \text{MOM} - \text{OCH}_3$), 119 (22.8%, $\text{M}^+ - \text{MOM} - \text{OCH}_3 - \text{CO}_2\text{CH}_3$), 45 (100%, $\text{CH}_3\text{OCH}_2^+$).

Tricarbonyl- η^6 -(1,2-dimethoxy-4-methylphenyl)-chrom(0) (288)

Bei RT werden zu einer Suspension aus 40 mg (0.60 mmol) KOH in 1 ml trockenem DMSO 56 mg (0.22 mmol) **286** und 55 mg (0.20 mmol) **224** gegeben. Nach 20 min wird gesättigte NH_4Cl -Lösung zugesetzt. Die wäßrige Phase wird mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen mehrmals mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Durch Reinigung mittels Säulenchromatographie (Hexan / CH_2Cl_2 = 1 : 2) erhält man 56 mg (0.19 mmol, 97%) an **288**.

gelbe Kristalle, $F_p = 71-73^\circ\text{C}$, $R_f = 0.75$ (Hexan / EtOAc = 9 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.09 (s, 3 H, $^{\text{cr}}\text{CCH}_3$), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 4.75 (s, 3 H, OCH_3), 4.76-5.29 (m, 3 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.3 (q, $^{\text{cr}}\text{CCH}_3$), 56.7, 57.7 (2 q, OCH_3), 78.9, 79.8, 86.0 (d, $^{\text{cr}}\text{CH}$),

104.0 (s, $^{13}\text{CCH}_3$), 130.2, 134.5 (2 s, $^{13}\text{COCH}_3$), 233.7 (s, $\text{C}\equiv\text{O}$).

(*o*-Methoxyphenyl)-tributylstannan (**295**)

In 10 ml THF werden 3.21 g (16.0 mmol) 2-Bromanisol **294** vorgelegt. Bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ werden 4.77 ml *n*-Butyllithium (17.6 mol, 1.6 M in Hexan) zugegeben. Die Mischung wird 30 min bei dieser Temperatur belassen und anschließend werden ebenfalls bei $-70\text{ }^\circ\text{C}$ 6.43 g (20 mmol) Tributylzinnchlorid zugesetzt. Nach 20 min wird das Kältebad entfernt. Es wird gesättigte NH_4Cl -Lösung und Diethylether zugegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase dreimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösemittel werden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation (0.2 mbar, $55\text{--}62\text{ }^\circ\text{C}$) gereinigt und man erhält 6.352 g (15.9 mmol, 99%) an **295**.

farbloses Öl, $R_f = 0.78$ (Hexan / EtOAc = 7 : 3).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 0.80 (m, 3 H, CH_3), 0.83-1.24 (m, 6 H, 3CH_2), 3.69 (s, 3 H, O-CH_3), 6.71-7.30 (m, 4 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 9.7 (t, Sn-CH_2 , $^1\text{J}(^{117}\text{Sn}) = 167.1\text{ Hz}$, $^1\text{J}(^{119}\text{Sn}) = 175.1\text{ Hz}$), 13.7 (q, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 27.4 (t, $\text{Sn-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$, $^2\text{J}(^{117}, ^{119}\text{Sn}) = 30.5\text{ Hz}$), 29.2 (t, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $^3\text{J}(^{117}, ^{119}\text{Sn}) = 9.5\text{ Hz}$), 55.0 (q, OCH_3), 108.9 (d, $^{\text{ar}}\text{CH-COMe}$), 120.9 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{CSn}$); 129.6 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{COMe}$), 130.3 (s, $^{\text{ar}}\text{CSnBu}_3$), 136.9 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{CSn}$), 163.8 ($^{\text{ar}}\text{COMe}$).

o-Methoxyphenyl-blei(IV)-triacetat (**296**)

Eine Lösung von 2.014 g (5.1 mmol) (*o*-Methoxyphenyl)-tributylstannan **295** in 17 ml trockenem CHCl_3 wird bei RT mit 2.263 g (5.6 mmol) Bleitetraacetat sowie 80 mg (5 mol %, 0.25 mmol) Quecksilber(II)acetat versetzt. Das Bleitetraacetat wurde zuvor für 24 h im Vakuum über NaOH gelagert. Man rührt für 2 h bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ und filtriert die entstandene Suspension durch Celite. Die gelbe Lösung wird im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Feststoff aus Chloroform / Hexan (1 : 1) umkristallisiert. Man erhält 1.424 g (2.9 mmol, 57%) an **296**, das einige Tage bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ lagerbar ist.

hellgelber Feststoff, $F_p = 147\text{--}149\text{ }^\circ\text{C}$ (Lit. $148\text{--}151\text{ }^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3): 2.37 (s, 9 H, $3\text{CO}_2\text{CH}_3$), 4.18 (s, 3 H, $^{\text{ar}}\text{COCH}_3$), 7.32-8.05 (m, 4 H, $^{\text{ar}}\text{CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (CDCl_3): 20.3 (q, CO_2CH_3), 56.5 (q, $^{\text{ar}}\text{COCH}_3$), 112.7 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{COMe}$), 123.5 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{CPb}$), 131.7 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{COMe}$), 133.2 (d, $^{\text{ar}}\text{CH}^{\text{ar}}\text{CPb}$), 150.4 (s, $^{\text{ar}}\text{CPbOAc}_3$), 157.7 (s, $^{\text{ar}}\text{COMe}$), 179.9 (s, CO_2Me).

MS: 434, 433, 432, 431 (2.5%, 20.0%, 8.7%, 8.9%, $\text{M}^+\text{-OAc}$), 316, 315, 314, 313 (8.6%, 8.9%, 6.0%, 2.2%, $\text{M}^+\text{-3OAc}$), 124 (100 %), 108 (23.6%, $\text{MH}^+\text{-Pb(OAc)}_3$), 77 (98.8%, C_6H_5^+).

2-Acetyl-2-(2-benzyloxy-3-brom-phenyl)-essigsäuremethylester (302)

In 5 ml THF werden 1.10 mmol (1.1 eq) Diisopropylamin gelöst und auf -25 °C gekühlt. 1.00 mmol *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1 eq) werden zugegeben. Nach 20 min wird auf -65 °C gekühlt und 335 mg (1.00 mmol) **235** gelöst in 1 ml THF zugesetzt. Nach weiteren 5 min wird die Reaktionsmischung auf -78 °C gebracht und mit 0.071 ml (1.00 mmol; 1 eq) Acetylchlorid in 1 ml THF gequenchet. Nach Erwärmung auf RT wird mit wäßriger Ammoniumchloridlösung und EtOAc zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der braune, ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel; Hexan / Diethylether, 9 / 1) gereinigt. Ausbeute 46 % (0.46 mmol; 157 mg).

Farbloses Öl, $R_f = 0.48$ (Hexan / EtOAc = 9 : 1)

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.76$ (s, 3H, =C-CH₃); 3.57 (s, 3H, COOCH₃); 4.72 (dd, 2H, CH₂, $^2J = 10.86$ Hz); 6.91-7.50 (m, 8H, Aromaten); 12.99 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 19.9$ (=COH-CH₃); 51.9 (COOCH₃); 75.0 (CH₂); 99.4 (=C-COOCH₃); 117.9 (C_{arom.}-Br); 125.2 (CH-CH-CH-CBr); 128.2, 128.2, 128.5 (5CH, Phenyl); 131.0 (C_{arom.}-C=COH); 132.4 (CH-CH-CC=); 133.1 (CH-CH-CBr); 136.7 (CH₂-C_{arom.}); 154.6 (C_{arom.}-O); 172.6 (COOCH₃); 175.0 (=C(OH)CH₃).

2-(2-Benzoyloxy-3-brom-phenyl)-2-(2-methoxy-phenyl)-2-acetyl-essigsäuremethylester (303)

0.62 g (1.64 mmol) **296**, 0.89 g (1.80 mmol) **302** und 0.39 g (4.91 mmol) trockenem Pyridin werden in Chloroform bei 40 °C gerührt. Nach 23 h wird die Reaktionsmischung mit Chloroform verdünnt und mit Wasser, mit 10 %iger wäßriger Schwefelsäure und erneut mit Wasser gewaschen. Die Chloroform-Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Hexan / EtOAc, 9 / 1) gereinigt. Ausbeute: 55 % (0.90 mmol; 0.44 g)

Weißer Feststoff, $F_p = 141$ °C, $R_f = 0.35$ (Hexan / EtOAc, 8 / 2).

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.15$ (s, 3H, C(O)-CH₃); 3.47 (s, 3H, COOCH₃); 3.66 (s, 3H, O-CH₃); 5.05 (dd, 2H, CH₂, $^2J = 10.86$ Hz); 6.68-7.50 (m, 12H, Aromaten).

$^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 29.0$ (C(O)-CH₃); 52.3 (COOCH₃); 55.2 (OCH₃); 70.5 (C_q); 74.1 (CH₂); 111.5 (CH-CH-COCH₃); 116.6 (C-Br); 121.2, 124.4 (2CH, Aromat); 126.8 (C, Aromat); 127.6, 128.0, 128.1, 129.2, 129.5, 129.9 (6CH, Aromat); 133.4 (C, Aromat); 137.3 (CH₂-C_{arom.}); 154.8 (C_{arom.}-OBn); 157.7 (C_{arom.}-OCH₃); 170.6 (COOCH₃); 201.1 (C(O)CH₃).

MS: 442, 440 (1.5 %, 1.5 %; MH⁺-C(O)CH₃); 410, 408 (1.2 %, 1.3 %; M⁺-COOCH₃-CH₃); 394, 392 (0.8 %, 0.9 %; MH⁺-Bn); 393, 391 (4.4 %, 4.2 %; M⁺-Bn); 351, 349 (7.0 %, 7.1 %; M⁺-C(O)CH₃-Bn); 182 (12.4 %); 181 (12.5 %); 167, 165 (11.6 %, 16.7 %); 149 (21.2 %); 121 (16.4 %); 91 (100 %, Bn).

EA: C₂₅H₂₃O₅Br (483.363): ber. C 62.12, H 4.80, Br 16.53; gef. C 62.05, H 5.07, Br 16.35

12 Anhang

Am 31. Januar 1997 erschien im *San Francisco Chronicle* ein populär-wissenschaftlicher Artikel von *Charles Petit*, der sich mit der Isolierung und potentiellen Bedeutung von Diazonamid A beschäftigt.¹³⁰ Obwohl einige Sachverhalte stark vereinfacht dargestellt sind, ist dieser Bericht nachfolgend zitiert, um zeigen, wie diese Substanzklasse außerhalb von Fachpublikationen ihren Niederschlag gefunden hat.

Patch in the Pacific Holds Hard-to-Find Medicinal Marvel

Somewhere stuck to rocks in the western Pacific Ocean are strange sea creatures like blobs of stiff jelly, their tissues rich in a chemical unlike anything known to science - a substance that has killed colon cancer cells in laboratory tests.

Unfortunately, the people who found them cannot find any more.

The frustrating story starts with William Fenical, a chemist at the Scripps Institution of Oceanography in San Diego. He led an expedition in 1991 to the Philippines, prospecting for marine creatures that might produce medically useful compounds. In a cavern 100 feet under the sea near the remote island of Siquijor, he and other researchers scraped about two pounds of living material from a rock.

Testing extracts of the tissues of this cave-dwelling invertebrate, they isolated from its tissues a bizarre chemical that kills colon cancer cells.

It was a perfect setup for further study, with eventual testing in animals and then people --if its initial promise holds. But the thimbleful of the mystery substance has long since been used up.

A subsequent expedition could find no trace of the sea creatures, said Fenical. "Obviously, there are more of them out there. Chances are, it is abundant in many places. The question is, where? If you don't see it where you saw it before, it becomes like the needle in a haystack. The ocean is so vast."

To him, the episode illustrates both the potential payoffs of chemicals produced in the sea and the challenge of finding them.

Now, the main hope for studying the intriguing compound comes from a laboratory at

the University of California at Santa Cruz, where chemists using a blueprint of its structure are trying to make it artificially.

"MOST CHALLENGING PROBLEM"

Even if it does not cure cancer, the material is impossible to resist, said Santa Cruz organic chemist Joseph Konopelski. "This is the most challenging problem I have even been associated with as a professional chemist -- 13 years here as a professor, and before that as a graduate student."

Only further testing can demonstrate whether the compound, called diazonomide A, will be useful medically. But already, Konopelski said, it is clearly very odd. Standard chemical rules suggest that it should not even exist. When Konopelski tries to put together a model of it using plastic balls and other shapes to represent atoms, it won't work. "The pieces don't fit, you have to jam them in," he said.

And the resulting molecule is so rigid that it may have unique biological properties. Most proteins, enzymes and other organic molecules can bend easily. "This thing is like a board," he said.

The molecule consists of 99 atoms, including 40 carbons, 45 hydrogens, six nitrogens, six oxygens, and most important, two chlorines. The chlorines are shoved unnaturally closely together, pinned by rings of carbon. They stiffen the whole structure.

So far, Konopelski and two graduate students have synthesized about six components of the molecule, and they think they may be able to assemble them into a duplicate of the original in a year or so. Then, if they can make enough of it, medical testing can continue. The American Cancer Society has paid more than \$500,000 to back the effort.

And Fenical expects to resume the search for the animal, which has been seen before and has the scientific name *Diazona chinensis*.

PLANTLIKE ANIMAL

Although its adult form is stuck to a rock like a plant, it is an animal. It is an ascidian, a member of a group of animals called tunicates that includes things like sea squirts -- resembling anemones. The creatures live in colonies, embedded in a tough, semitransparent tissue. The single colony found in 1991 resembled a translucent cow pie, about six inches across and two inches thick.

"It's kind of pretty when you look at it close up," Fenical said. "You can see the little animals inside. They are slightly orange tinted, all lined up in rows. Because such animals

seem so vulnerable to predators," he said, "they often depend on chemical defenses that make them poisonous to other creatures -- and which often offer novel medical properties."

After discovering the potential anti-cancer properties in the animals' tissues in laboratory tests, Fenical and colleagues at Cornell University bombarded the material with X-rays and subjected it to other tests to determine its molecular structure.

Konopelski at Santa Cruz said that trying to make the chemical "is not like building a television or something, where you know how to put it together. It is more like climbing a mountain for the first time. You plan your route, but when you actually start up, you find yourself going up blind chutes and have to turn around and try something different."

In the end, synthesizing the compound may be the scientists' only choice if further tests show that it has medical value. Although the creatures, if found, would be a boon to initial testing, Fenical said harvesting them would not yield enough of the material for widespread medical use.

©1999 San Francisco Chronicle

13 Literatur

- ¹ J.R. Lewis, *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 435-457; *ibid.* **1995**, *12*, 135-163
- ² D.R. Williams, D.A. Books, M.A. Berliner, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4924-4925
- ³ a) D.J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 355-394; *ibid.* **1995**, *12*, 223-269;
ibid. **1996**, *13*, 75-125; *ibid.* **1997**, *14*, 259-302
- b) J. Kobayashi, M. Ishibashi, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1753
- ⁴ J. A. Roesener, P.J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 846-847
- ⁵ a) T. Ichiba, W. Yoshida, P.J. Scheuer, T. Higa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3173-3174
- b) T. Higa, J. Tanaka, A. Kitamura, T. Koyama, M. Takahashi, T. Ushida, *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 2227
- ⁶ M. Adamczeski, E. Quiñoá, P. Crews, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 647
- ⁷ D.G.I. Kingston, M.X. Kolpak, J.W. LeFevre, I. Borup-Grochtmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5106
- ⁸ M.B. Purvis, D.G.I. Kingston, N. Fujii, H.G. Floss, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 302-303
- ⁹ G.W. Gribble, Naturally Occurring Organohalogen Compounds, W. Herz [Hrsg] *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, **1996**, Springer, Wien, 1-497
- ¹⁰ A. Butler, J.V. Walker, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937-1944
- ¹¹ W. Wiesner, K.H. VanPée, F. Lingens, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 13725
- ¹² D.B. Harper, *Nature* **1985**, *315*, 55-58
- ¹³ N. Lindquist, W. Fenical, G.D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2303-2304
- ¹⁴ A. Rudi, Z. Stein, S. Green, I. Goldberg, Y. Kashman, Y. Benayahu, M. Schleyer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2589-2592
- ¹⁵ S. Hünig, H. Schweeberg, H. Schwarz, *Liebigs Ann.* **1954**, 587, 132-144

- 16 R. J. Motekaitis, D.H. Heinert, A.E. Martell, *J. Org. Chem.* **1970**, 2504-2511
- 17 H.-D. Becker, A. Björk, E. Adler, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1596-1600
- 18 R. Robinson, *J. Org. Chem.* **1909**, 95, 2167
- 19 P. Wipf, C.P. Miller, *J. Org. Chem.* **1993**, 58,3604-3606
- 20 R. Appel, *Angew. Chem.* **1975**, 87, 863-874
- 21 M.A. Tius, A.H. Faug, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1035-1039
- 22 W.A. Loughlin, I.W. Muderawan, M.A. McCleary, K.E. Volter, M.D. King, *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 231-234
- 23 a) B.S. Drach, *Zh.Org. Khim.* **1973**, 9, 2368-2372
- b) K. Van Aken, G. Hoornaert, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1992**, 12, 895-896
- c) N. De Zaug, *J.Org. Chem.* **1971**, 36, 1937-1946
- 24 a) S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 324-332
- b) B. Bal, W.E. Childers, H.W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096
- 25 J. Thesing, D. Witzel, A. Brehm, *Angew.Chem.* **1956**, 68, 425
- 26 H. Härle, J.C. Jochims, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 1400-1412
- 27 J.G. Lee, J.A. Lee, S.Y. Sohn, *Synth. Comm.* **1996**, 26, 543-549
- 28 T. Thyran, D.A. Lightner, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4345-4338
- 29 D.M. Wallace, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7245-7257
- 30 M. Matsui, K. Okada, *Agric. Biol. Chem.* **1970**, 34, 648
- 31 D.A. Lindsay, J. Lusztyk, K.U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 7087
- 32 P. Hodge, R.W. Rickards, *J. Chem. Soc.* **1965**, 30, 459-470
- 33 B.S. Davidson, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1771-1791
- 34 V.J. Paul, *Ecological Roles of Marine Natural Products*, **1992**, Cornell University Press, New York, 171-175
- 35 D.R. Williams, Indiana University, Bloomington, 47405 Indiana, pers. Mitteilung
- 36 S.L. Schreiber, <http://www.schreiber.chem.harvard.edu/home/dissertchrono.html>
- 37 D.A. Barda, J. Wang, E. Vedejs, 217th ACS National Meeting, March 25-29, **1999**,
ORGN 510
- 38 C.J. Moody, K.J. Doyle, M. C. Elliot, T.J. Mowlew, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66,
2107-2110
- 39 R.D. Connell, M. Tebbe, A.R. Gangloff, P. Helquist, B. Åckermark, *Tetrahedron*
1993,

- 49, 5445-5456
- 40 C.J. Moody, K.J. Doyle, M. C. Elliot, T.J. Mowlew, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2413-2419
- 41 R.L. Danheiser, R.F. Miller, R.G. Brisbois, S.Z. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1959-
- 42 P. Wipf, F. Yokokawa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2223-2226
- 43 Y. Oikawa, T. Yoshida, K. Mohri, O. Yonemitsu, *Heterocycles* **1979**, *12*, 1457
- 44 M. Somei, F. Yamada, M. Kunimoto, C. Kaneko, *Heterocycles* **1984**, *22*, 797
- 45 S. Takuma, Y. Hamada, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3147
- 46 a) J.I. Levin, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6211
b) L.S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905
- 47 a) R. Anacardio, A. Arcadi, G. D'Annibale, F. Marinelli, *Synthesis* **1995**, 831
b) M. Shibasaki, C.D. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371
- 48 a) J.P. Konopelski, J.M. Hottenroth, H. Monzó Oltra, Z. Yang, *Synlett* **1996**, 609-611
b) H. C. Hang, E. Dortleff, G.I. Elliott, J.P. Konopelski, *Synthesis* **1999**, 389-400
- 49 J. Setsune, T. Ueda, K. Shikata, K. Matsukawa, T. Iida, T. Kitao, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2647-2656
- 50 J.T. Pinhey, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1353-1382
- 51 P. Magnus, J.D. Kreisberg, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 451-454
- 52 A. Boto, M. Ling, G. Meek, G. Pattenden, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8167-8170
- 53 G. Theilig, *Chem. Ber.* **1953**, *86*, 96
- 54 X. Chen, L. Esser, P.G. Harran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 967-970
- 55 J. Lee, T.J. Emge, J.G. Brennan, *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5064-5068
- 56 a) D.E. Ames, A. Opalko, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919-1927
b) J.E. Rice, Z.W. Cai, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1415-1417
- 57 S. Adams, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 259-278
- 58 Th. Wirth, *Org. Synthesis Highlights III*, J. Mulzer, H. Waldmann [Hrsg.], Wiley-VCH, Weinheim, New York 1998, 113-118
- 59 M. Davis, R. Lakhan, B. Ternai, *J. Heterocyclic Chem.* **1977**, *14*, 317-318
- 60 E. Fischer, *Chem. Ber.* **1896**, *29*, 205-218
- 61 J.W. Cornforth, *Heterocyclic Compounds*, R.C. Elderfield [Hrsg.], Vol.5, **1957**,

- Wiley, New York, 309-311
- 62 A. Andreani, D. Bonazzi, M. Rambaldi, A. Guarnieri, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1344-1346
- 63 E. Dalcanale, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569
- 64 H.D. Showalter, A.D. Sercel, B.M. Leja, D. Craig, L.A. Ambrose, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 413-426
- 65 G.A. Olah, M. Arranaghi, G. K. Prakash, *Synthesis* **1983**, 636-637
- 66 K. Dillon, M. Hodgson, D. Parker, *Synth. Comm.* **1985**, *15*, 849-854
- 67 A. Takashi, T. Kawate, J. Yamawaki, *Synthesis* **1983**, 637-638
- 68 F. Aragozzini, E. Maconi, D. Potenza, C. Scolastico, *Synthesis* **1989**, 225-227
- 69 E. Dequeker, F. Compennolle, S. Toppet, G. Hoornaert, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5877-5890
- 70 A. Dondoni, D. Perrone, *Synthesis* **1997**, 527-529
- 71 H. Treibs, S. Sutter, *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 96-99
- 72 T.C. Bourton, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2111-2112
- 73 H.J. Bestmann, P. Ermann, W. Sperling, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *178*, 479-498
- 74 S. Yanagida, M. Okahara, *Adv. in Org. Chem., Methods and Results*, E.C. Taylor [Hrsg.], *Vol. 9 II, Iminium Salts in Org. Chem.* **1981**, Wiley, New York, 527-554
- 75 I. Ambats, R.E. Marsh, *Acta Cryst.* **1965**, *19*, 942-948
- 76 D.J. Chatwik, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A.R. Katritzky, C.W. Rees [Hrsg.], *Vol. 4*, **1984**, Pergamon Press, Oxford, 155-164
- 77 A. Bondi, *J. Phys. Chem.* **1964**, *68*, 441-451
- 78 G. Li, H.H. Angert, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2837-2838
- 79 N. Kornblum, R.A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1497-1499
- 80 A. Padwa, D. Dehm, T. Oine, G.A. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1837-1845
- 81 T.H. Black, S.M. Arrivo, J.S. Schumm, J.M. Knobloch, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5425-5430
- 82 a) A. Chalderón, P. de March, M. el Arrad, J. Font, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4201-4214
- b) L.A. Paquette, G.D. Maynard, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5054-5063
- 83 a) C. R. Noe, M. Knollmüller, E. Jang, G. Steinbauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 645-650

- b) A.P. Kozikowski, J. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 863-870
- c) J. Bujons, F. Sanchez-Bseza, A. Messeguer, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7597-7610
- d) Y. Kita, T. Takeda, M. Ibaraki, M. Gyoten, S. Mihara, S. Fujita, H. Tohma, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 223-227
- 84 P. Yates, D.A. Schwartz, *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 509-518
- 85 R. Jones, I. Turner, K.J. Howard, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6329-6332
- 86 R.G. Sherill, E.E. Sugg, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 730-734
- 87 M.W. Bredenkamp, C.W. Holzapfel, W.J. van Zyl, *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 2235-2249
- 88 C. Greck, J.P. Genêt, *Synlett* **1997**, 741-748
- 89 a) D. Landini, M. Penso, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 420-423
- b) Y. Takeuchi, M. Nabetani, K. Takagi, T. Hagi, T. Koizumi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1991**, 49-53
- c) C.T. Clarke, J.D. Elliot, J.H. Jones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1991**, 49-53
- 90 R.H. Reuss, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1785-1787
- 91 a) R.C. Cambie, R.J. Jannssen, R.S. Rutledge, P.D. Woodgate, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *420*, 387
- b) R.M. Moriarty, Y-Y. Ku, L. Guo, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1988**, 1621
- c) A. J. Pearson, P.R. Bruhn, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1744
- d) W.H. Miles, H.R. Brinkmann, *Tetrahedron. Lett.* **1992**, *33*, 589
- e) R. G. Sutherland, R.L. Chowdhury, A. Piorko, C.C. Lee, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4618
- 92 a) S.G. Davis, S.J. Coote, C.L Goodfellow, *Adv. Organomet. Chem.* **1991**, *2*, 1-57
- b) M. Uemura, *Adv. Organomet. Chem.* **1991**, *2*, 195-245
- c) J.P. Collman, L.S. Hegedus, R.S. Norton, R.G. Fink, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, **1987**
- d) F.J. McQuilin, D.G. Parker, G.R. Stephenson, *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis*, Cambridge University press, **1991**
- 93 C. Baldoli, P. Buttero, E. Licandro, S. Maiorana, *Gazz. Chim. Ital.* **1988**, *118*, 409-413
- 94 F. Rose-Munch, K. Aniss, E. Rose, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *385*, C1-C3

- ⁹⁵ R.W. Hartmann, G. Kranzfelder, E. v. Angerer, H. Schönenberger, *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 841-848
- ⁹⁶ K. Shinhama, S. Aki, T. Furuta, J. Minamikawa, *Synth. Comm.* **1993**, *23*, 1577-1582
- ⁹⁷ K.L. Kirk, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2015-2016
- ⁹⁸ a) E. Erlenmeyer, W. Stadlin, *Anal. Chem.* **1905**, *337*, 283-293
b) H. Offe, R. Jatzkewitz, *Chem. Ber.* **1946**, *6*, 462-478
- ⁹⁹ a) A. Padwa, G.A. Lee, W. Owens, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3555-3564
b) S. Guttmann, R.A. Boissonnas, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1852
- ¹⁰⁰ a) D.E. Pearson, R.D. Wysong, C.V. Breder, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2358-2360
b) E. Schmitz, I. Pagenkopf, *J. Prakt. Chem.* **1985**, *327*, 998-1006
- ¹⁰¹ R. Ballini, F. Bigi, S. Carloni, F. Maggi, G. Sartori, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4169-4172
- ¹⁰² a) G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *98*, 1275
b) D. Askin, R.P. Volante, R.A. Reamer, K.M. Ryan, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 277-281
- ¹⁰³ T.M. Willson, P. Kocienski, K. Jarowicki, K. Issac, P.M. Hitchcock, A. Faller, S.F. Campbell, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1767-1772
- ¹⁰⁴ A.A. Millard, M.W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *98*, 4833-4835
- ¹⁰⁵ D.D. Hennings, S. Iwasa, V.H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2-3
- ¹⁰⁶ C. Carfangna, A. Musco, G. Sallese, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 261-263
- ¹⁰⁷ a) J. Corset, F. Froment, M. Lautié, N. Ratovelomana, J. Seyden-Penne, J. Strzalko, M.Roux-Schmitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1684-1694
b) C. Ainsworth, F. Chen, Y. Kuo, *J. Organometal. Chem.* **1972**, *46*, 59-71
- ¹⁰⁸ K. Hirota, Y. Isobe, Y. Maki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1989**, 2513-2514
- ¹⁰⁹ a) H. des Abbayes, M. Boudeville, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4104-4108
b) A. Jenhi, J. Lavergne, P. Viallefont, *J. Organometal. Chem.* **1991**, *401*, C14-C16
- ¹¹⁰ L.L. Gundersen, T. Bbennecke, K. Undheim, *Acta Chem. Scand.* **1989**, *43*, 706-709
- ¹¹¹ J.H. Pinhey, *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1353-1382
- ¹¹² M. Chaari, A. Jenhi, J.P. Lavergne, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *401*, C10-14
- ¹¹³ L. Eyrolles, E. Kawachi, H. Kagechika, Y. Hashimoto, K. Shudo, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2575-2581

- 114 T.M. Willson, P. Kocienski, K. Jarowicki, K. Issac, P.M. Hitchcock, A. Faller, S.F. Campbell, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1767
- 115 E. Piers, J.S.M. Wai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1245-1247
- 116 M. Toyota, T. Wada, Y. Nishikawa, K. Yanai, K. Fukumoto, C. Kabuto, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6927-6940
- 117 S. Tori, H. Tanaka, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3473
- 118 S. Raucher, J.E. Macdonald, R.F. Lawrence, *Tetrahedron* **1980**, *45*, 4335-4338
- 119 J.H. Pinhey, B.A. Rowe, *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 113-120
- 120 J.T. Pinhey, B.A. Rowe, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 965-968
- 121 R.P. Kozyrod, J.H. Pinhey, *Org. Synth.* **1984**, *62*, 24
- 122 a) R.P. Kozyrod, J.H. Pinhey, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1301-1302
b) R.P. Kozyrod, J. Morgan, J.H. Pinhey, *Org. Synth.* **1984**, *62*,
- 123 R.P. Kopinski, J.T. Pinhey, B.A. Rowe, *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1245-1254
- 124 D.H.R. Barton, J. Finet, J. Giannotti, F. Halley, *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 241
- 125 a) B.M. Trost, R.W. LaRochelle, R.C. Atkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2175
b) B.M. Trost, H.C. Arndt, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5288
- 126 J.T. Pinhey, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 819
- 127 S. Saito, T. Kano, H. Muto, M. Nakadai, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8943-8944
- 128 D.F. Taber, P.B. Decker, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2968-2971
- 129 D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford **1988**
- 130 <http://www.sfgate.com/cgi-bin/article.cgi?file=/chronicle/archive/1997/01/31/MN23114.DTL>