

Synthese von
***spiro*-Benzofuranonen als Inhibitoren für die Peptidyl-Prolyl-**
***cis/ trans*-Isomerasen der hPin1**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Anahita Hessamian-Alinejad
aus Teheran

Düsseldorf 2002

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

1. Gutachter: Prof. Dr. M. Braun
2. Gutachter: Prof. Dr. H.-D. Martin

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.2002

Meinem Doktorvater

Prof. Dr. Manfred Braun

danke ich herzlich für die interessante Aufgabenstellung und
die gewährte Freiheit bei ihrer Durchführung.
Seine stete Diskussionsbereitschaft sowie zahlreiche Anregungen
waren eine wertvolle Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Die vorliegende Arbeit wurde von März 1999 bis April 2002 im Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Herrn *Prof. Dr. M. Braun* angefertigt.

Über den größten Teil der in dieser Dissertation erzielten Resultate liegt der Entwurf einer Patentanmeldung vor.

Meinen Eltern und meinem Verlobten Ralf
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

EINLEITUNG.....	5
1 Naturstoffchemie.....	5
1.1 Allgemeines über Wirkstoffe mit spirocyclischer Struktur.....	5
1.2 Allgemeines über Himbacin.....	7
1.3 Aufgabenstellung.....	8
ALLGEMEINER TEIL.....	10
2 Das Benzofuranon I	10
2.1 Weg 1: Synthese des <i>spiro</i> -Benzofuranons I mittels <i>Negishi-Kupplung</i> und neuartiger Spirocyclisierung.....	11
2.1.1 Darstellung von 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol 3 als erster Synthesebaustein für das <i>spiro</i> -Benzofuranon I	12
2.1.2 Darstellung von Indancarbonsäurechlorid 7 als zweiter Baustein für die Synthese des <i>spiro</i> -Benzofuranons I	12
2.1.3 <i>Negishi-Kupplung</i> der Synthesebausteine 3 und 7 zum Keton 8	13
2.1.4 Versuche zur Spirocyclisierung des Ketons 8 zur Zielverbindung I	16
2.2 Weg 2: Synthese des <i>spiro</i> -Benzofuranons I mittels Williamson's Ethersynthese und Friedel-Crafts-Acylierung.....	19
2.2.1 Synthese von α -Bromindancarbonsäure 18 als erster Baustein für die Synthese des <i>spiro</i> -Benzofuranons I	19
2.2.2 Kupplung der beiden Synthesebausteine: Ethersynthese von 19 nach Williamson.....	21
2.3 Weg 3: Synthese des <i>spiro</i> -Benzofuranons I durch doppelte Friedel-Crafts-Cyclisierung.....	22
2.3.1 Ethersynthese von 26 nach Williamson.....	23
2.3.2 Friedel-Crafts-Acylierung zum Phenylbenzofuranon 27 (1. Cyclisierung).....	23
3 Das Benzofuranon II	25
3.1 Synthese der Molekülstruktur II a	27
3.1.1 Allylierung von 28	27
3.1.2 Ozonolyse.....	28
3.1.3 Thioacetalisierung des Aldehyds 31	29
3.1.4 Thia-Friedel-Crafts-Cyclisierung (2. Cyclisierung).....	30
3.1.5 Entschwefelung mit Raney-Nickel.....	30
3.2 Versuch zur Synthese von <i>spiro</i> -Benzofuranon II b	31
3.3 Die Allylverbindung 30 als vielseitiges Intermediat.....	33
3.3.1 Glycoldarstellung mit Osmiumtetroxid.....	33
3.3.2 Synthese von Benzofuranon II c	34
3.3.3 Gezielte Synthese des <i>spiro</i> -Benzofuranons II c	35
3.3.4 Synthese des Alkohols 49	35
3.3.5 Epoxidierung der Allylverbindung 30	36
3.3.6 Carbonsäuredarstellung durch Oxidation mit Kaliumpermanganat oder Ozonolyse.....	37
4 Das Benzofuranon III b	38
4.1 Weg 1: Synthese des <i>spiro</i> -Pentens III a aus 2-Coumaranon (1. Cyclisierung).....	39
4.1.1 Doppel-Allylierung.....	39
4.1.2 Olefinmetathese.....	39
4.1.3 Versuche zur Synthese von Benzofuranon III b nach Weg 1 durch Cycloadditionsreaktion (2. Cyclisierung).....	41

4.2	Weg 1': Synthese des <i>spiro</i> -Benzofuranons II b durch Doppelbindungverschiebung und anschließender Diels-Alder Reaktion.....	43
4.3	Darstellung des Spirofuranons III b nach Weg 2 durch zweifache Deprotonierung und anschließende Alkylierung mit der Dihalogenverbindung 53	45
5	Das <i>spiro</i> -Benzofuranon IV	46
5.1	Weg 1: Synthese von IV a und IV b durch Diallylierung und Olefinmetathese	47
5.2	Weg 2: Synthese der Spiroverbindungen IV c und IV d durch Zweifach-Deprotonierung und Umsetzung mit der Dihalogenverbindung 53	48
5.3	Versuche zur Synthese des <i>spiro</i> -Benzofuranons IV e	49
6	Inhibition der Peptidyl-Prolyl- <i>cis/trans</i> -Isomerasen durch Wirkstoffe	51
6.1	Allgemeines über Peptidyl-Prolyl- <i>cis/trans</i> -Isomerasen (PPIasen)	51
6.2	Inhibierung des humanen Parvulins hPin1 durch Benzofuranone.....	53
6.3	Cytotoxizitätsmessung der Verbindungen II a , II c und III a	56
7	Das Dihydrofuranon V	58
7.1	Weg 1: Synthese des Dihydrofuranons V mittels Aldol-Reaktion, Eliminierung und Diels-Alder-Reaktion.....	60
7.1.1	Synthese des Cyclohexencarbaldehyds 77	60
7.1.2	Aldol-Reaktion des Aldehyds 77 mit Allylacetat.....	61
7.1.3	Pd-katalysierte β -Eliminierung des Allylcarbonats 83	62
7.1.4	Diels-Alder-Reaktion.....	62
7.2	Weg 2: Synthese des Furanons V durch Domino-Heck-Diels-Alder Reaktion ..	63
7.2.1	Vorstufen für die geplante Domino-Reaktion	63
7.2.2	C-C-Bindungsknüpfung durch Heck Reaktion.....	64
	ZUSAMMENFASSUNG	67
	EXPERIMENTALTEIL	73
8	Allgemeines.....	73
8.1	Lösungsmittel und Reagenzien.....	73
8.2	Geräte.....	75
8.3	Beschreibung des Versuchsaufbaus beim Arbeiten unter inerten Bedingungen ..	76
8.4	Synthese von Inden-1-carbonsäure 4	77
8.5	Synthese von Indan-1-carbonsäure 6	78
8.6	Synthese von Indan-1-carbonsäurechlorid 7	79
8.7	Synthese von 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol 3	79
8.8	Synthese von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)	80
8.9	Synthese von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1'-indan-1'-yl-methanon 8 über <i>Negishi-Kupplung</i> aus 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol 3 und Indancarbonsäurechlorid 7	81
8.10	Synthese von 1-(2,5-Dihydroxyphenyl)-1'-indan-1'-yl-methanon 16	82
8.11	Darstellung einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA).....	84
8.12	Versuch der Synthese von 1-(1'-Bromo-indan-1'-yl)-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-methanon 12 durch Deprotonierung des Ketons 8 mit LDA als Base und anschließender Bromierung	84
8.13	Versuch der Synthese von 1-(1'-Bromo-indan-1'-yl)-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-methanon 12 durch Silylierung des Ketons 8 mit Trimethylsilylchlorid und anschließender Bromierung	85
8.14	Versuch der Synthese des <i>spiro</i> -Benzofuranons I durch Silylierung mit Trimethylsilylchlorid unter Anwendung von Triethylamin als Base	85

8.15	Synthese von [1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1'-indan-1'-yliden-methoxy]-trimethylsilan 11 durch Silylierung des Ketons 8	86
8.16	Versuch der Synthese von 1-(1'-Bromo-indan-1'-yl)-1-(2,5-dimethoxyphenyl)methanon 12 durch Bromierung von [1-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-1'-indan-1'-yliden-methoxy]-trimethylsilan 11	87
8.17	Synthese von 1-Bromcyclopentan-1-carbonsäure 22	87
8.18	Synthese von 1-Brom-1-indancarbonsäure 18	88
8.19	Veretherung nach Williamson (Allgemeine Arbeitsvorschrift (A.A.V. 1))	89
8.19.1	Synthese von α -(4-Methoxyphenoxy)phenylelessigsäure 26	89
8.19.2	Synthese von α -Phenoxyphenylelessigsäure 37	90
8.19.3	Synthese von α -(4-Methoxyphenoxy)-essigsäure 69	91
8.20	Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung mit nachfolgender Umlagerung: 1. Cyclisierung (A.A.V. 2).....	91
8.20.1	Synthese von 5-Methoxy-3-phenyl-2(3 <i>H</i>)-benzofuranon 28	92
8.20.2	Synthese von 3-Phenyl-2(3 <i>H</i>)-benzofuranon 38	92
8.20.3	Synthese von 5-Methoxybenzofuran-3(2 <i>H</i>)-on 66	93
8.21	Allylierung der Benzofurane 28 , 38 , 44 , 66 und 67 (A.A.V.3).....	94
8.21.1	Synthese von 5-Methoxy-3-phenyl-3-propenyl-2-benzofuranon 30	94
8.21.2	Synthese von 3-Propenyl-3-phenyl-2(3 <i>H</i>)-benzofuranon 39	95
8.21.3	Synthese von 3,3-Dipropenyl-2-benzofuranon 54	97
8.21.4	Synthese von 2,2-Dipropenyl-3-benzofuranon 74	98
8.21.5	Synthese von 5-Methoxy-2,2-dipropenyl-3-benzofuranon 73	99
8.22	Ozonolyse der Mono-Allylfuranone 30 und 39 (A.A.V. 4)	100
8.22.1	Synthese von β -(5-Methoxy-2-oxo-benzofuran-3-yl)- β -phenylpropionaldehyd 31	101
8.22.2	Synthese von β -(2-Oxo-benzofuran-3-yl)- β -phenylpropionaldehyd 40	103
8.23	Synthese von 3-(2'-Hydroxyethyl)-5-methoxy-3-phenyl-benzofuran-2-on 49 nach A.A.V. 4 ausgehend vom Mono-Allylfuranon 30	104
8.24	Synthese von 3-(2',3'-Dihydroxypropyl)-5-methoxy-3-phenyl-benzofuran-2-on 47	105
8.25	Versuch der Synthese von β -(5-Methoxy-2-oxo-benzofuran-3-yl)- β -phenylpropionsäure 51 durch Behandlung der Monoallyl-Verbindung 30 mit KMnO_4	106
8.26	Versuch der Synthese von β -(5-Methoxy-2-oxo-benzofuran-3-yl)- β -phenylpropionsäure 51 durch Behandlung des Aldehyds 31 mit Kaliumpermanganat und Benzyltriethylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator (PTK)	107
8.27	Synthese von 1',2',3'-H-Spiro[1'-methyl-inden-3',3-(3 <i>H</i> -5-methoxy-benzofuran-2-on)] II c	107
8.28	Synthese von 5-Methoxy-3-oxiranylmethyl-3-phenyl-benzofuran-2-on 50	109
8.29	Thioacetalisierung der Aldehyde 31 und 40 (A.A.V. 5).....	110
8.29.1	Synthese von 3-[2',2'-Bis(ethylsulfanyl)-ethyl]-5-methoxy-3-phenyl-benzofuran-2-on 33	110
8.29.2	Synthese von 3-[2',2'-Bis(ethylsulfonyl)-ethyl]-3-phenyl-benzofuran-2-on 41	111
8.30	Versuch der Synthese von <i>spiro</i> -[5-Methoxy-benzofuran-2-on-3,3'-1'-thioethyl-indan] 34 durch Cyclisierung mit Silbertetrafluoroborat	111
8.31	Friedel-Crafts-Alkylierung (2. Cyclisierung): Synthese von <i>spiro</i> -[5-Methoxy-benzofuran-2-on-3,3'-1'-thioethyl-indan] 34 und <i>spiro</i> -[Benzofuran-2-on-3,3'-1'-thioethyl-indan] 42 (A.A.V. 6).....	112

8.32	Entschwefelung der Thiospiran-Derivate 34 und 42 mit Raney-Nickel (A.A.V. 7).....	112
8.32.1	Synthese von 1',2',3'-H-Spiro[inden-3',3-(3H-5-methoxy-benzofuran-2-on)] II a	112
8.32.2	Synthese von α -(2'-Hydroxyphenyl)- α -(1-indan-1-yl)-carbonsäuremethyl-ester 35	113
8.33	Synthese von 1-Bromo-2-(2'-iodo-ethyl)-benzol 45	115
8.34	Metathese der Diallylverbindungen 54 , 73 , 74 mit Benzyliden-bis(tricyclohexylphosphin)dichlorruthenium (A.A.V. 8).....	115
8.34.1	Synthese von 1',2',3'-H-Spiro[cyclopenten-3',3-(3H-benzofuran-2-on)] III a	116
8.34.2	Synthese von 1',2',3'-H-Spiro[cyclopenten-3',2-(2H-5-methoxybenzofuran-3-on)] IV a	117
8.34.3	Synthese von 1',2',3'-H-Spiro[cyclopenten-3',2-(2H-benzofuran-3-on)] IV b	118
8.35	Doppelbindungsverschiebung zur Synthese von 64	119
8.36	Synthese der <i>spiro</i> -Benzofuranone III b , IV c und IV d durch Doppelalkylierung (A.A.V. 9).....	119
8.36.1	Synthese von 1',2',3'-H-Spiro[inden-2',3-(3H-benzofuran-2-on)] III b	120
8.36.2	Synthese von 1',2',3'-H-Spiro[inden-2',2-(2H-5-methoxy-benzofuran-3-on)] IV c	121
8.36.3	Synthese der 1',2',3'-H-Spiro[inden-2',2-(2H-benzofuran-3-on)] IV d	122
8.37	Synthese von 2,3-Bis-bromomethylnaphthalin 75	123
8.38	Versuch zur 1,3 dipolaren-Cycloaddition zur Synthese von 61	124
8.39	Synthese von Cyclohexylidenhydrazon 80	124
8.40	Synthese von 1-Iodcyclohexen 81	125
8.41	Synthese von Cyclohexen-1-carbaldehyd 77	125
8.42	Synthese von 3-Cyclohex-1-enyl-3-methoxycarbonyloxy-propansäureallyl-ester 83	126
8.43	Synthese von 3-Cyclohex-1-enyl-acrylsäureallylester 84 durch Pd-katalysierte β -Eliminierung.....	128
8.44	Synthese von <i>trans</i> -1,2-Dibromcyclohexan 89	129
8.45	Synthese von 1-Brom-cyclohexen 90	130
8.46	Synthese von Acrylsäureallylester 92	131
8.47	Synthese von 3-Cyclohex-1-enyl-acrylsäureallylester 84 durch Heck-Reaktion.....	132
	LITERATURVERZEICHNIS	133
	SPEKTRENANHANG	138

Einleitung

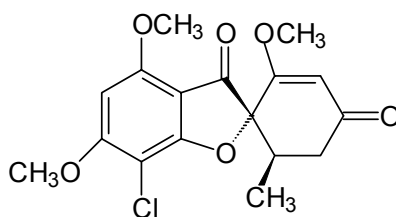
1 Naturstoffchemie

Die Naturstoffchemie beschäftigt sich mit der Isolierung, Strukturaufklärung, Synthese und den biochemischen Eigenschaften der in den Organismen (Mikroorganismen, Pflanzen, Tiere) vorkommenden Verbindungen. Erst mit der Isolierung des Penicillins im Jahr 1940 traten Mikroorganismen als hauptsächliche Lieferanten der Antibiotika in den Mittelpunkt der Forschung. Allgemein lassen sich Naturstoffe nach ihrer Struktur, biogenetischer Herkunft und ihrer Wirkung einteilen. Heute sind etwa 100 Naturstoffe als pharmazeutische Wirkstoffe für den Humanbereich im Handel. Den größten Anteil nehmen hier die Antibiotika mit etwa 30% ein^[1]. Etwa 10% werden als Cytostatika verwendet. Die Entwicklung der Naturstoffchemie wurde in den letzten Jahrzehnten von der Suche nach weiteren pflanzlichen und tierischen Wirkstoffen, insbesondere mariner Herkunft, bestimmt.

1.1 Allgemeines über Wirkstoffe mit spirocyclischer Struktur

In vielen Naturstoffen finden sich spirocyclische Substrukturen, wobei in dieser Arbeit das Hauptaugenmerk Verbindungen gelten soll, die einen Furanon-Ring in einem der beiden Zyklen enthalten.

Griseofulvin gehört zur Familie der Spirofuranone. Es wurde im Jahr 1939 von Oxford entdeckt^[2].



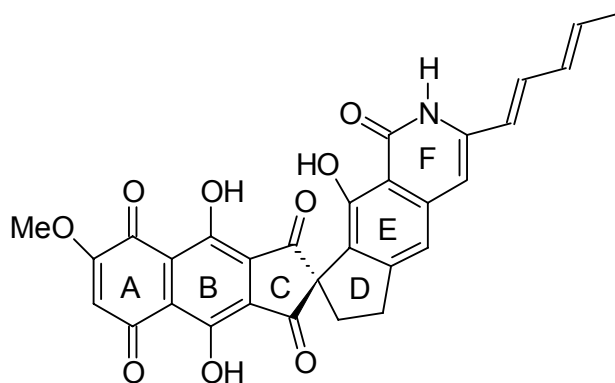
Griseofulvin

Hierbei handelt es sich um ein Stoffwechselprodukt von *Penicillium griseofulvum*. Griseofulvin ist ein Antibiotikum, das gegen pilzbedingte und bakterielle Erkrankungen bei

Pflanzen sowie als Antimykotikum beim Menschen wirksam ist. Im Tierversuch hat sich Griseofulvin allerdings als carcinogen erwiesen^[3].

Die erste Totalsynthese von Griseofulvin gelang Brossi von der Firma Hoffmann-La Roche im Jahr 1960^[4]. Seither wurde eine Vielzahl von Griseofulvin-Derivaten sowie andere Grisane und Coumarone dargestellt und auf ihre Wirkung als Antimykotikum getestet^[5].

Weiterhin stellt Fredericamycin A eine wirksame Spiroverbindung dar. Auf Grund der spirocyclischen Struktur ist sie eng mit Griseofulvin verwandt, allerdings stellt sie kein Furanon, sondern eine Cyclopentadion-Einheit dar.



(S)-Fredericamycin A

Im Jahre 1981 wurde von einer Arbeitsgruppe im *National Cancer Institute* in Frederick, Maryland, unter der Leitung von Pandey ein Bakterienstamm von *Streptomyces griseus* aus einer Bodenprobe erhalten^[6]. Die Fermentationslösung dieses Stammes wies im Screening-Programm *in vitro* eine hohe cytotoxische Aktivität gegen KB- und P388-Tumorzellkulturen und *in vivo* Wirksamkeit gegen P388-Leukämie, B16-Melanom sowie CD8F-Brustkrebs auf^[7].

Aus der Fermentationslösung konnte ein komplexes Gemisch biologisch aktiver Substanzen gewonnen werden, deren Auftrennung zur Isolierung einer Haupt- und zweier NebenkompONENTEN führte. Sie wurden von ihren Entdeckern nach ihrem Entdeckungsort mit Fredericamycin A, B und C benannt.

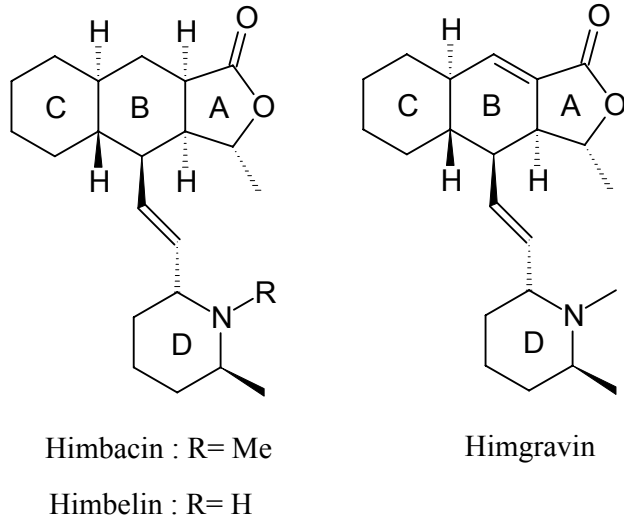
Fredericamycin A ist die wirksamste Substanz, die von einer Bodenbakterie des Stammes *Streptomyces* produziert wird (s. oben, vgl. andere *Streptomyces*-Antibiotika)^[8]. Neuartige Studien stellten auch eine Wirkung gegen Tumore menschlicher Stammzellen fest. Die Cytotoxizität von Fredericamycin A wurde an prokariotischen und eukariotischen Zellen

untersucht: Die Ergebnisse zeigten eine starke Hemmung der RNA- und Proteinbiosynthese, die mit derjenigen von Tetracyclin verglichen werden kann^[9].

Bisher sind sieben verschiedene Totalsynthesen von Fredericamycin A veröffentlicht worden. Die erste Totalsynthese wurde 1986 von Kelly publiziert^[10]. Im Jahre 1992 wurde von Clive^[11] die zweite Totalsynthese vorgestellt. Hierauf folgten die Synthesestrategien von Rao^[12], Julia^[13], Bach^[14], sowie im Jahre 1995 diejenige von Boger^[15], welcher als erster enantiomerenreines Fredericamycin A durch HPLC-Reinigung eines racemischen Intermediats an einer chiralen Säule erhalten konnte. Die siebte Totalsynthese wurde jüngst von Kita^[16] publiziert. Hierbei wurde Fredericamycin A erstmalig asymmetrisch erzeugt, wobei auch die absolute (*S*)-Konfiguration der natürlichen Substanz festgelegt werden konnte.

1.2 Allgemeines über Himbacin

Furanone finden sich jedoch nicht nur in spirocyclischen Naturstoffstrukturen. Die Substrukturen des Himbacins sowie der verwandten Piperidin-Alkaloide Himbelin und Himgravin haben ebenfalls das Interesse zur Synthese in dieser Arbeit geweckt.

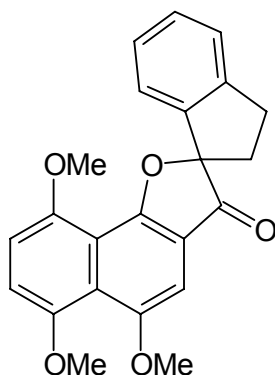


Himbacin, Himbelin und Himgravin wurden im Jahr 1956 aus der Rinde des australischen Kieferbaumes *Galbulimima baccata* isoliert. Himbacin ist ein Muscarin-Rezeptor-Antagonist^[17]. Es gilt als Leitstruktur für Wirkstoffe gegen die Alzheimer'sche Krankheit^[18]. Himbacin besteht aus einem *trans*-verknüpftem Perhydronaphthalin-Ring, der mit einem γ -Lacton (= Tetrahydrofuranon) *cis*-kondensiert ist. Der ABC-Molekülteil ist über eine (*E*)-Doppelbindung mit einem Piperidinring D verknüpft.

Totalsynthesen wurden in den Arbeitsgruppen von Hart/Kozikowski^[19], Chackalamanni^[20] und de Clercq^[21] ausgearbeitet.

1.3 Aufgabenstellung

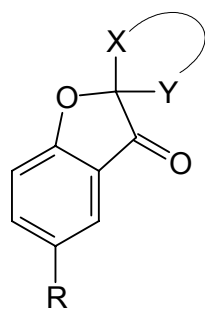
Vor längerer Zeit wurde in unserem Arbeitskreis im Zusammenhang mit Studien zur Synthese von Fredericamycin A das abgebildete spirocyclische Naphthofuranon allerdings unbeabsichtigt zufällig von Mundt synthetisiert^[22]. Die Struktur ähnelt der des Griseofulvins und zeigt auch eine gewisse strukturelle Verwandtschaft mit der Fredericamycin A-Struktur.



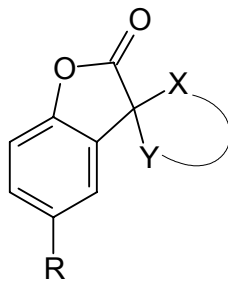
Die Substanz erwies sich überraschend als Inhibitor der PPIase hPin1. PPIasen sind Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen und hPin1 stellt eine spezielle humane PPIase dar. Nähere Erläuterungen zu PPIasen, deren biologischer Funktion sowie deren Inhibierung finden sich in Kapitel 6.

Die überraschende Aktivität wurde am Institut für Enzymologie der Proteinfaltung beobachtet. Es wurde daher eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. G. Fischer (Max-Planck-Forschungsstelle, Halle) begonnen, in der die vorliegende Arbeit den Syntheseteil beinhaltet. Es sollten daher im Rahmen dieser Promotionsarbeit hauptsächlich spirocyclische Wirkstoffe mit dem Grundgerüst des 3-Benzofuranons Typ **A** sowie des 2-Benzofuranons Typ **B** synthetisiert werden (Kapitel 2-5). Von der Arbeitsgruppe von Prof. G. Fischer (Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung, Halle) sollten dann, begleitend zu den Synthesen der *spiro*-Benzofuranone, jeweils die PPIasen-Inhibitor- und die Cytotoxizitäts-Untersuchungen an Tumorzellen untersucht werden (Kapitel 6).

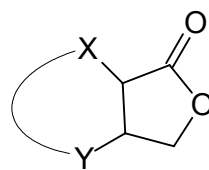
Darüber hinaus soll der Grundbaustein für Himbacin synthetisiert werden, der zum dritt genannten Typ C zählt (Kapitel 7).



Typ A



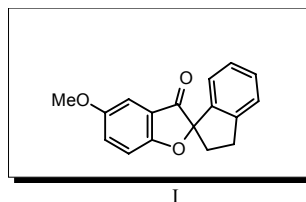
Typ B



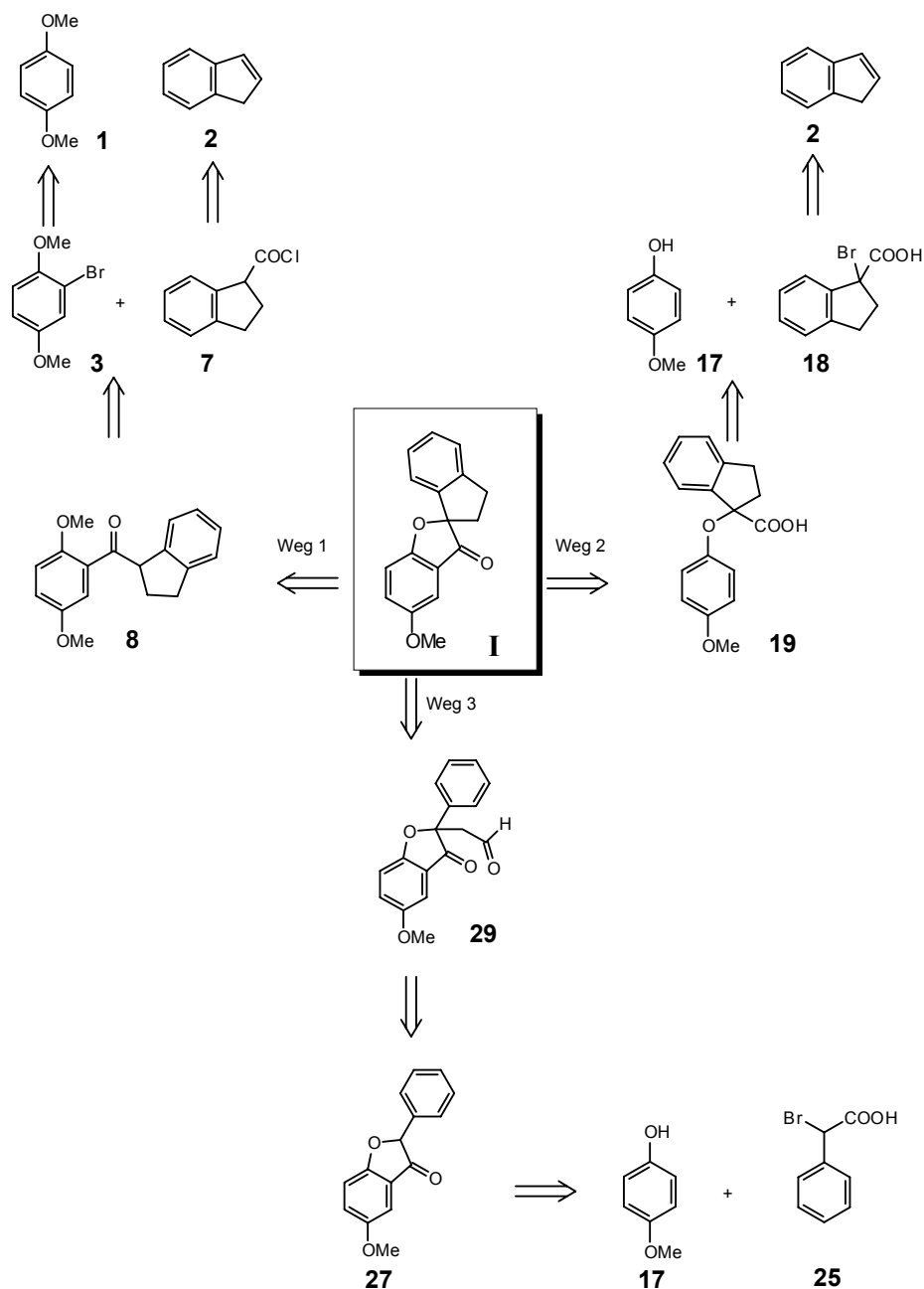
Typ C

Allgemeiner Teil

2 Das Benzofuranon **I**



Für die Synthese von **I** wurden drei Retrosynthese-Konzepte entwickelt, die im Schema (s. nächste Seite) wiedergegeben sind. Weg 1 stellt eine sechsstufige Synthese dar, die eine Cyclisierungsreaktion im letzten Schritt beinhaltet. Hierbei stellte man aus den Bausteinen 1,4-Dimethoxybenzol **1** und Inden **2** durch eine C-C-Verknüpfungsreaktion das Keton **8** her. Dies sollte dann durch eine neuartige Cyclisierungsreaktion zur Zielverbindung **I** umgesetzt werden. Weg 2 beschreibt eine fünfstufige Synthese, die eine intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung als Cyclisierungsreaktion, beinhaltet. Hierbei sollten Inden **2** und 4-Hydroxyanisol **17** als Edukte dienen, die über vier Stufen zur Carbonsäure **19** umgesetzt werden, welche dann einer Friedel-Crafts-Cyclisierung unterworfen werden sollte. Weg 3 stellt eine siebenstufige Synthese dar, die zwei Cyclisierungsreaktionen beinhaltet. Ausgehend von 4-Hydroxyanisol **17** und α -Bromphenylelessigsäure **25** sollte durch Williamson's Ethersynthese und anschließender Friedel-Crafts-Cyclisierung das Benzofuranon **27** erhalten werden. Die folgenden fünf Stufen (Allylierung, Ozonolyse, Thioacetalisierung, Cyclisierung und Entschwefelung) sollten dann zum Aufbau des Carbocyclischen Fünfring in **I** führen.



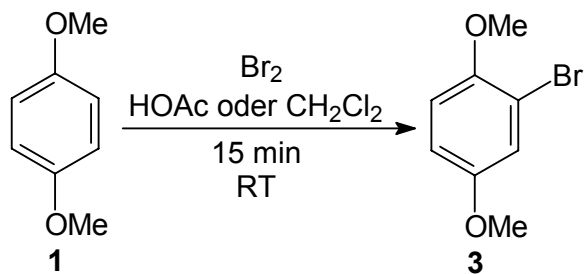
2.1 Weg 1: Synthese des *spiro*-Benzofuranons **I** mittels *Negishi-Kupplung* und neuartiger Spirocyclisierung

Gemäß den Retrosyntheseschema nach Weg 1 sollte die *spiro*-Benzofuranon-Verbindung **I** in einer sechsstufigen Synthese aus den Bausteinen 1,4-Dimethoxybenzol **1** sowie Inden **2** durch nur eine Cyclisierungsreaktion hergestellt werden.

Um die beiden Bausteine miteinander zu verknüpfen, bromierte man 1,4-Dimethoxybenzol **1** und stellte Indan-1-carbonsäurechlorid **7** in einer dreistufigen Synthese aus Inden **2** her. Mit Hilfe der Negishi-Kupplung fand dann eine C-C-Verknüpfung zum Keton **8** statt. Das Keton **8** sollte dann durch eine neuartige Spirocyclisierung zur *spiro*-Verbindung **I** führen.

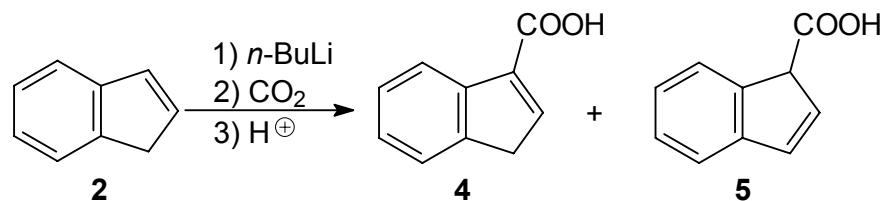
2.1.1 Darstellung von 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol **3** als erster Synthesebaustein für das *spiro*-Benzofuranon **I**

In der ersten Stufe wurde 1,4-Dimethoxybenzol **1** mit Brom in Eisessig oder Dichlormethan zu **3** bromiert. Nach destillativer Reinigung wurde **3** in einer Ausbeute von 43% erhalten^[23].

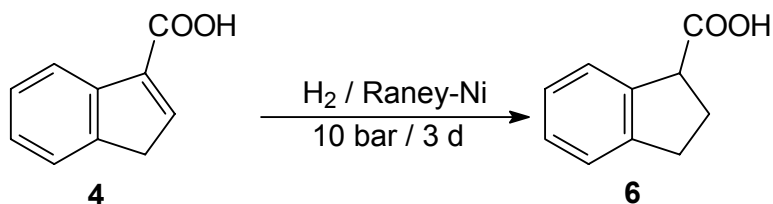


2.1.2 Darstellung von Indancarbonsäurechlorid **7** als zweiter Baustein für die Synthese des *spiro*-Benzofuranons **I**

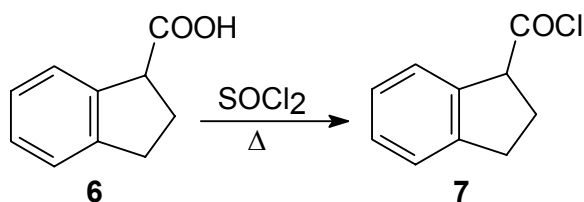
Indancarbonsäurechlorid **7** wurde in einer dreistufigen Synthese aus Inden hergestellt, wobei das Indansystem als zweiter Baustein für die Synthese des *spiro*-Benzofuranons **I** diene. Die Inden-Carbonsäure **4** erhielt man durch Deprotonierung von Inden **2** mit $n\text{-BuLi}$ und anschließender Umsetzung mit Kohlendioxid in einer Ausbeute von 90%^[24]. Die Bildung der regioisomeren 3-Indencarbonsäure **5** wurde nicht beobachtet.



Durch Hydrierung von **4** mit Raney-Nickel als Katalysator erhielt man 1-Indancarbonsäure **6** in einer Ausbeute von 87%^[25].



Im nächsten Schritt wurde **6** mit Thionylchlorid unter Rückfluß erhitzt. Man erhielt 1-Indancarbonsäurechlorid **7** in 82%iger Ausbeute.

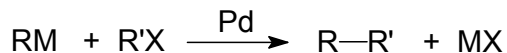


2.1.3 Negishi-Kupplung der Synthesebausteine **3** und **7** zum Keton **8**

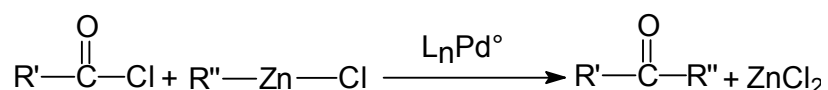
Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen^[26]:

Zahlreiche moderne Synthesen verwenden metallorganische Verbindungen zur C-C-Bindungsknüpfung. Der Erfolg der Elemente der Nebengruppe 8A des Periodensystems, besonders Nickel und Palladium, besteht darin, daß sie die Kupplungsreaktion von Organometall-Verbindungen mit organischen Halogeniden und verwandten Elektrophilen katalysieren. Dabei ist es wünschenswert, daß die Reaktionen relativ einfach ausgeführt werden können, mit geringen Katalysatormengen auskommen und unter Bedingungen ablaufen, in denen zwischenzeitliches Schützen der Reaktanden entfallen kann. Viele Organometall-Verbindungen reagieren jedoch wenig spezifisch, sind nur schwer zugänglich, sind luft- oder feuchtigkeitsempfindlich und können nicht gereinigt und längere Zeit gelagert werden. Der Erfolg von Kupplungsreaktionen mit Organometall-Verbindungen des Typs RM ist demnach sehr unterschiedlich: Mit Lithium- oder Grignard-Verbindungen beobachtet man viele Nebenreaktionen. Im Allgemeinen werden mit Metallen mittleren elektropositiven Charakters (z.B. Zink) höhere Ausbeuten an Kupplungsprodukt und weniger Nebenreaktionen

beobachtet. Die Palladium-katalysierte C-C-Kupplungsreaktion läuft unter milden Bedingungen ab und ermöglicht eine Vielfalt funktioneller Gruppen an jedem der beiden Reaktionspartner. Darüber hinaus verläuft die Reaktion regioselektiv, in hohen Ausbeuten und sie eignet sich für die Synthese komplizierter organischer Verbindungen.

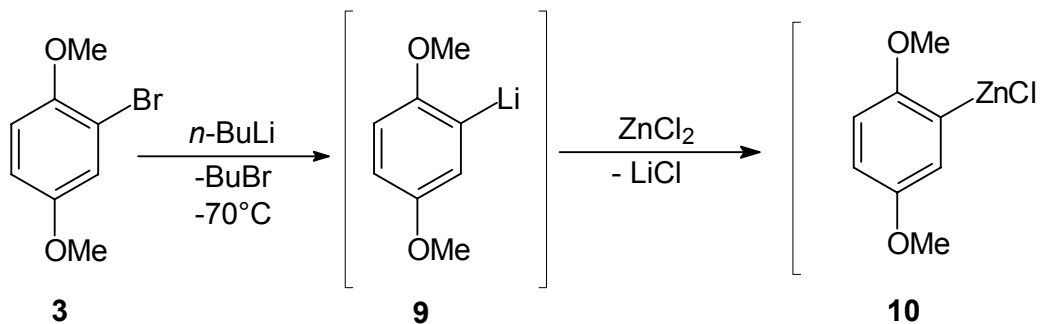


Als eine der vielzähligen Pd-katalysierten Reaktionen wurde in dieser Arbeit die *Negishi-Kupplung* verwendet. Bei der *Negishi-Kupplung* werden insbesondere zinkorganische Verbindungen mit Säurechloriden unter Verwendung eines Pd-Katalysators zum entsprechenden Keton umgesetzt. Für die Synthese von Ketonen aus Säurechloriden gibt es im Allgemeinen keine Einschränkungen bezüglich deren Funktionalität. Es können aromatische, aliphatische oder heterocyclische Säurechloride eingesetzt werden.

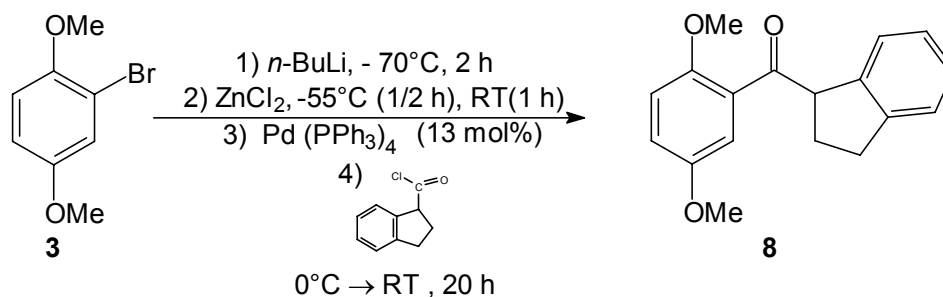


Herstellung des Ketons 8 durch Negishi-Kupplung:

Als Säurechlorid verwendete man das Indancarbonsäurechlorid **7**. Die zweite, zinkorganische Kupplungskomponente wurde wie folgt erzeugt: Das Brombenzolderivat **3** wurde mit *n*-BuLi umgesetzt, um 2-Lithium-1,4-dimethoxybenzol **9** als metallorganische Verbindung herzustellen (*Brom-Lithium-Austausch*). Danach wurde die lithiierte Verbindung mit Zinkdichlorid ummetalliert, und anschließend unter Verwendung eines Pd-Katalysators [Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)]^[27] mit dem Säurechlorid zum Keton **8** umgesetzt.

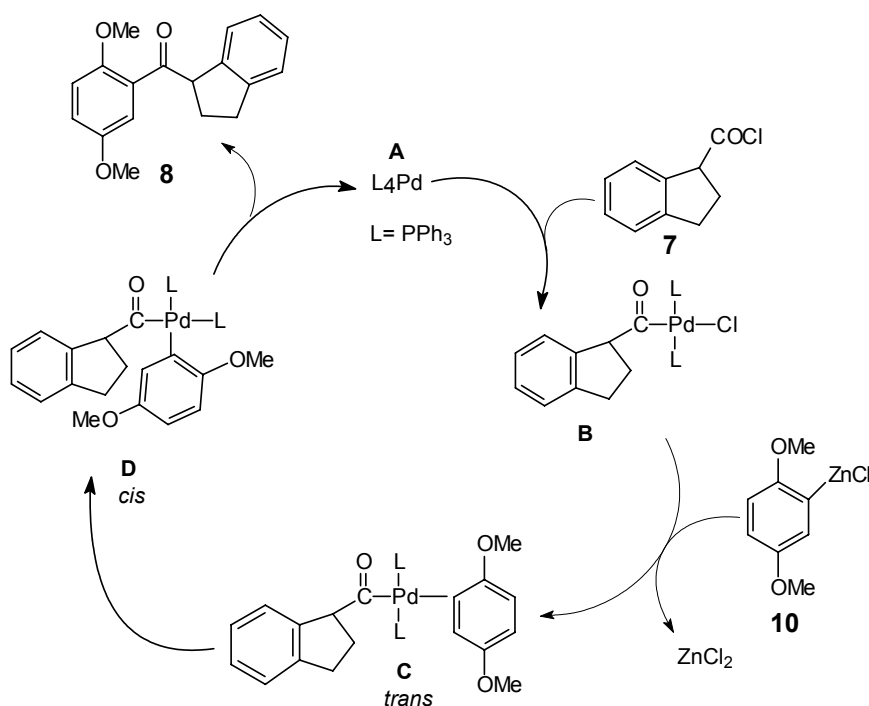


Das Keton **8** wurde mit Hilfe dieser *Negishi*-Kupplung^[26,28] in einer Ausbeute von 40% synthetisiert.



Mechanismus der katalytischen Kupplung von Säurechloriden mit Organozink-Verbindungen:

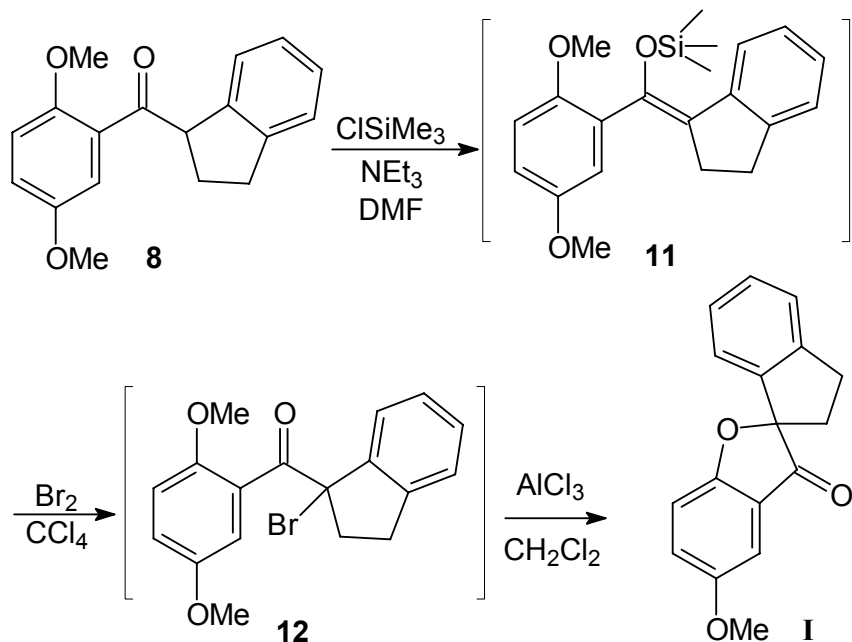
Als Katalysator wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) **A** eingesetzt. Im ersten Schritt erfolgt eine oxidative Addition des Indancarbonsäurechlorids an den Palladium-Katalysator **A**, von dem zwei Liganden L abgespalten werden. Es wird ein Palladium-Komplex **B** gebildet, welcher anschließend einer Transmetallierung unterworfen wird, wobei die Übertragung des Phenylrestes der Organozinkverbindung auf den Palladium-Komplex stattfindet.



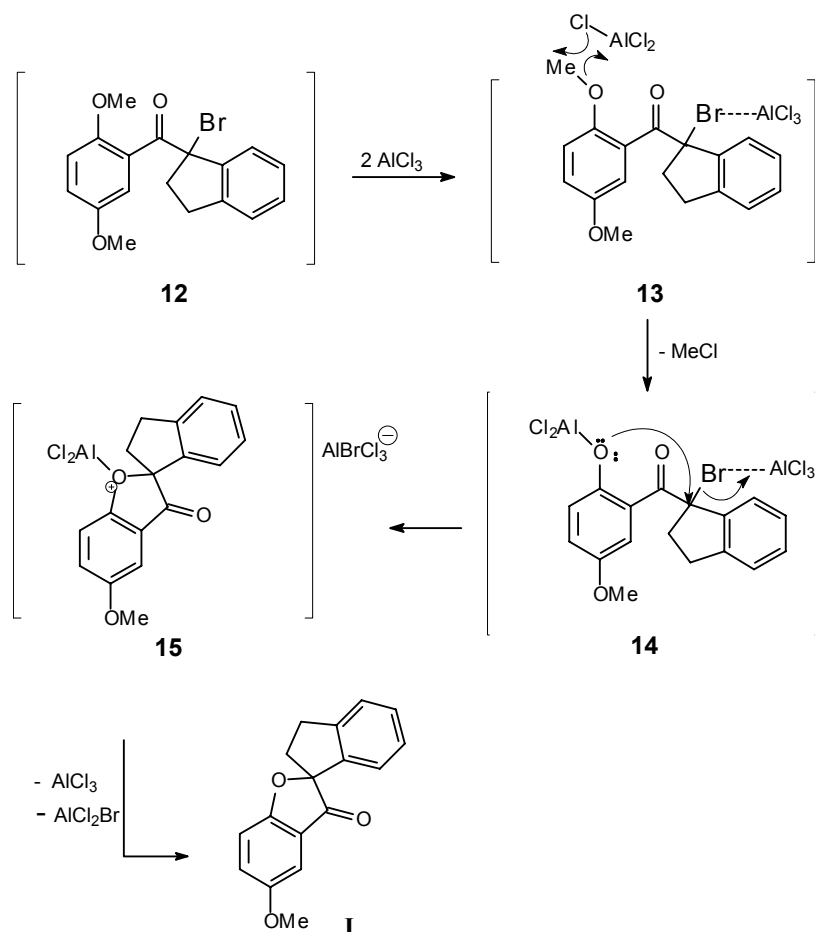
Im quadratisch-planaren Komplex **C** sind beide Kupplungskomponenten *trans*-ständig angeordnet. Das Intermediat **C** isomerisiert zu Komplex **D**, welcher durch reduktive α -Eliminierung unter gleichzeitiger Anlagerung von zwei Liganden L wieder in die katalytisch aktive Verbindung **A** übergeht. Den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt dieses Katalysezyklus stellt die Transmetallierung zu Komplex **C** dar^[26].

2.1.4 Versuche zur Spirocyclisierung des Ketons **8** zur Zielverbindung **I**

Im ersten Schritt wurde das Keton **8** mit Trimethylsilylchlorid in den Silylenolether **11** umgewandelt^[29,30]. Daraufhin sollte die Bromierung in α -Stellung zur Ketofunktion stattfinden^[31]. In Analogie zu Mundt^[22] könnte dieses α -Bromketon **12** mittels Aluminiumtrichlorid spirocyclisieren.

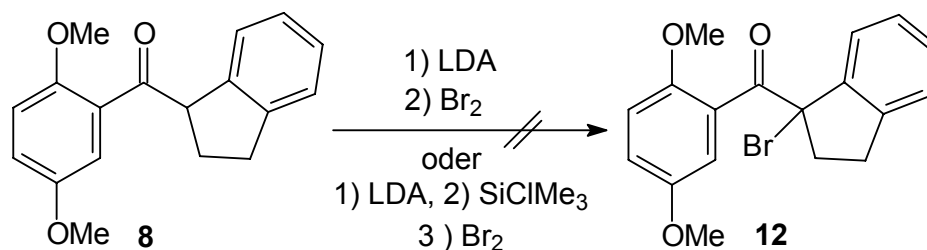


Für die Bildung des *spiro*-Benzofuranons **I** wurde der folgende Reaktionsmechanismus vorgeschlagen:

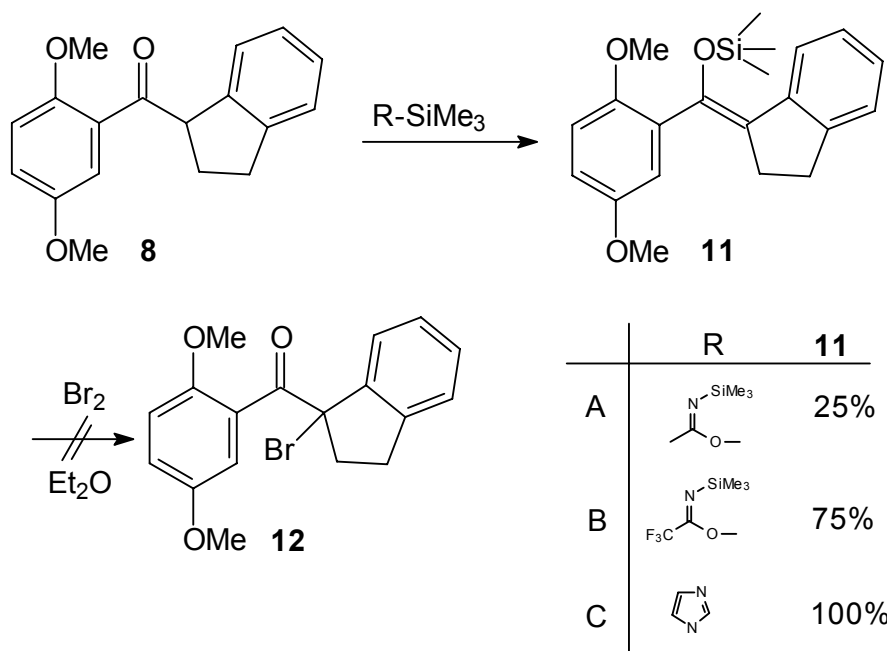


In Analogie zu dem von Mundt^[22] beschriebenen Verfahren wurde keine der Zwischenstufen isoliert: Alle Reaktionsschritte wurden *in situ* durchgeführt. Durch die Umsetzung von **12** mit zwei Äquivalenten Aluminiumtrichlorid als Lewis-Säure könnte sich ein Komplex **13** bilden. Durch Abspaltung von Chlormethan erhielt man als Zwischenstufe die Verbindung **14**, die dann über Verbindung **15** zum *spiro*-Benzofuranon **I** führen könnte.

Obwohl zahlreiche Syntheseveruche durchgeführt wurden, konnte die gewünschte Verbindung nicht erhalten werden. Die Vermutung lag nahe, daß das Keton **8** nicht bromiert wurde. Deswegen wurde zuerst die gezielte Herstellung des α -Bromketons ohne Isolierung des Silylenolethers untersucht.

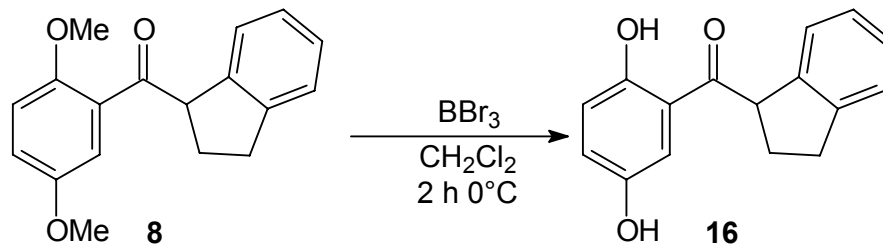


Da die gewünschte Bromverbindung **12** nicht erhalten werden konnte, wurde als nächstes die gezielte Synthese des Silylenolethers **11** untersucht. Bei der Silylierung mit Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) erhielt man 25% Produktumsatz. Ebenfalls konnte man mit Bis(trimethylsilyl)trifluoracetamid (BSTFA) silylieren. Hier betrug der Umsatz 75%. Schließlich erhielt man mit Trimethylsilylimidazol als Silylierungsreagenz eine 100%-ige Umsetzung zum Silylenolether **11**. Letzterer ließ sich jedoch nicht mit Brom zum gewünschten α -Bromketon **12** umsetzen. Man erhielt hier eine Zersetzung.



Die Ergebnisse zeigten, daß die gewünschte Verbindung **I** nicht entstehen konnte, weil sich kein α -Bromketon bildete, das dann mittels Aluminiumtrichlorid spirocyclisieren konnte. Des weiteren stellte sich die Frage, ob Aluminiumtrichlorid tatsächlich in der Lage wäre, das α -Bromketon zu demethylieren um den Ringschluß zu ermöglichen. (Da das α -Bromketon **12**

nicht hergestellt werden konnte, wurde das *Negishi*-Produkt für diese Versuchsreihe herangezogen). Es konnte jedoch zweifelsfrei gezeigt werden, daß das Keton **8** nur durch die Behandlung mit Bortribromid in die Dihydroxyverbindung **16** umgewandelt wurde. Die Ausbeute betrug 77%.

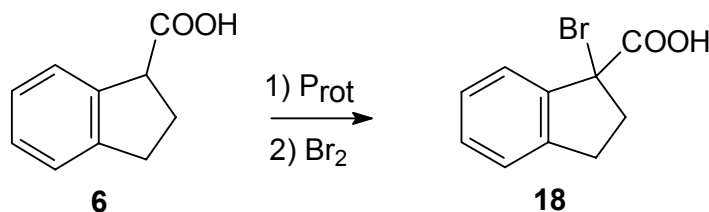


2.2 Weg 2: Synthese des *spiro*-Benzofuranons **I** mittels Williamson's Ethersynthese und Friedel-Crafts-Acylierung

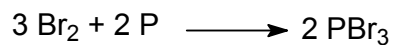
Nachdem die Synthese der *spiro*-Benzofuranon-Verbindung **I** nach Weg 1 nicht erfolgreich war, wurde es versucht, die Verbindung **I** nach Weg 2 in einer fünfstufigen Synthese aus den Bausteinen Inden **2** und 4-Hydroxyanisol **17** herzustellen. Die α -halogenierte Indancarbonsäure **18**, die für die Veretherung nach Williamson notwendig ist, wurde aus Inden **2** in drei Stufen synthetisiert. Die Verbindung **18** wurde dann mit 4-Hydroxyanisol **17** zu **19** verethert. Durch Friedel-Crafts-Acylierung sollte dann Verbindung **I** erhalten werden.

2.2.1 Synthese von α -Bromindancarbonsäure **18** als erster Baustein für die Synthese des *spiro*-Benzofuranons **I**

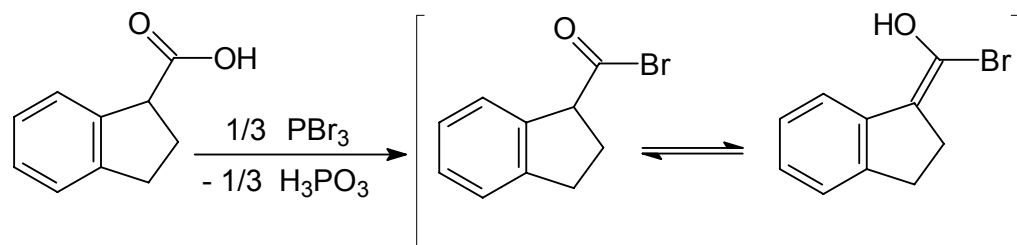
Die Carbonsäure **6** wurde nach Hell-Vollhardt-Zelinski^[32] in α -Stellung in einer Ausbeute von 68% zu **18** bromiert.



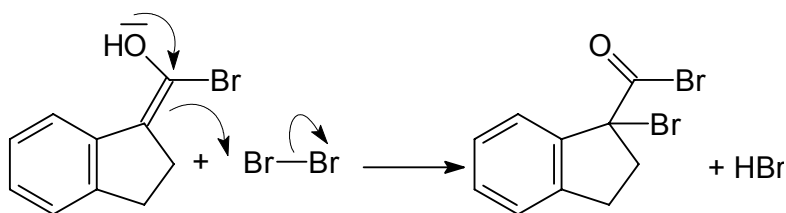
Die α -Halogenierung der Indancarbonsäure **6** erfolgt nach folgendem Mechanismus:



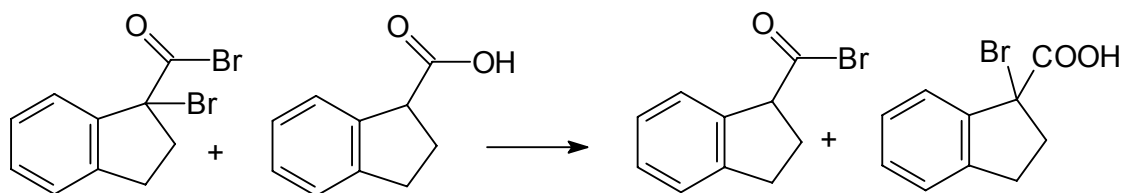
Im ersten Schritt wird die Indancarbonsäure mit Phosphortribromid in das entsprechende Säurebromid überführt:



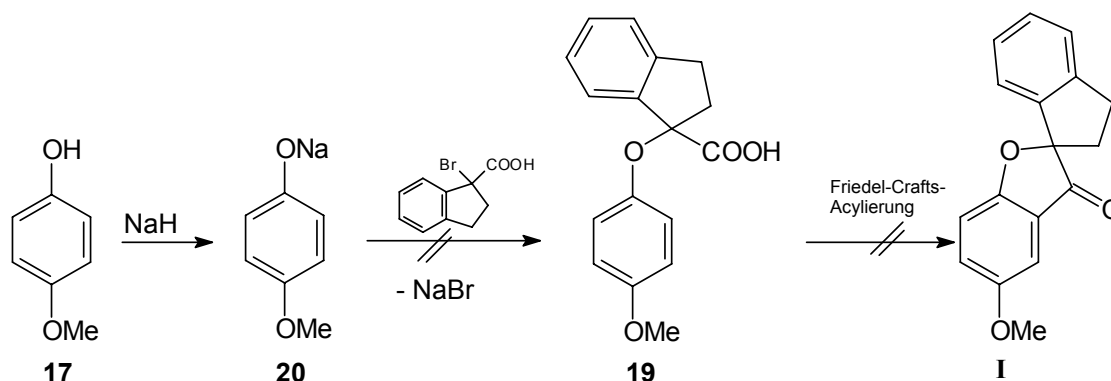
Im zweiten Schritt erfolgt die Brom-Addition an das Enol:



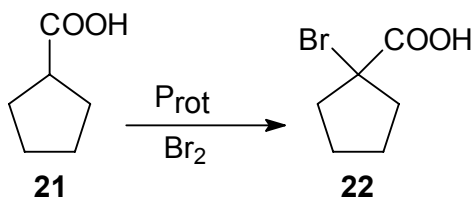
Im dritten Schritt erhält man durch Brom-Hydroxy-Austausch mit überschüssiger Indancarbonsäure α -Bromindancarbonsäure:



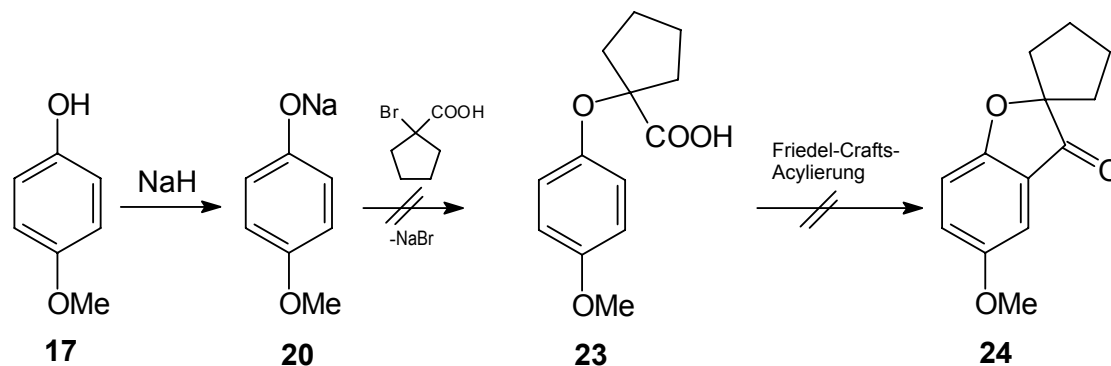
2.2.2 Kupplung der beiden Synthesebausteine: Ethersynthese von **19** nach Williamson



4-Hydroxyanisol **17** wurde mit Natriumhydrid in das Alkoholat **20** überführt. Durch die Umsetzung mit der α -Bromindancarbonsäure **18** konnte das gewünschte Produkt **19** allerdings nicht erhalten werden. Der Ether **19** sollte durch Friedel-Crafts-Acylierung zur Zielverbindung **I** führen. Nun wurde versucht die Veretherung mit der literaturbekanntem 1-Brom-1-cyclopentancarbonsäure **22** durchzuführen^[33].



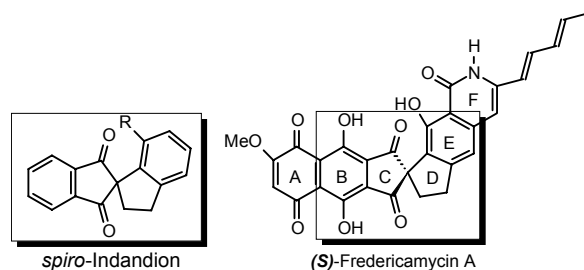
Zuerst wurde Cyclopentancarbonsäure **21** nach Hell-Vollhardt-Zelinsky in α -Stellung in einer Ausbeute von 48% zu **22** bromiert.



Die Verbindung **22** konnte jedoch nicht mit 4-Hydroxyanisol **17** verethert werden.

2.3 Weg 3: Synthese des *spiro*-Benzofuranons **I** durch doppelte Friedel-Crafts-Cyclisierung

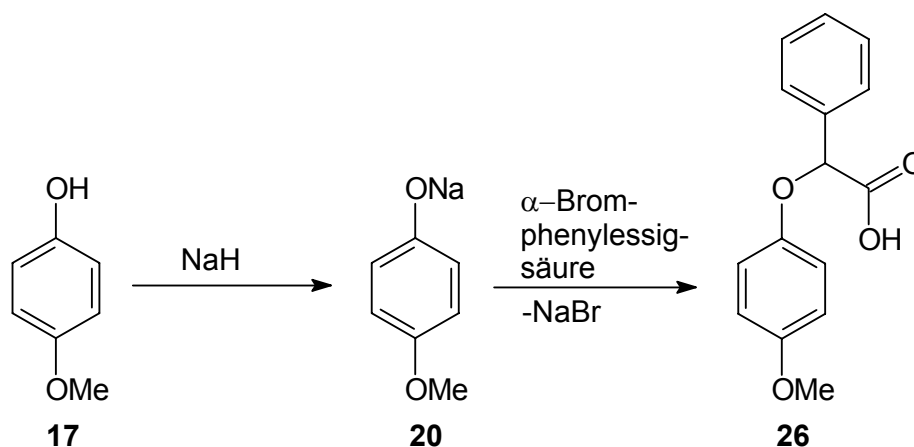
Nachdem Weg 1 und 2 nicht zur gewünschten Verbindung **I** geführt hatten, versuchte man **I** aus den Bausteinen 4-Hydroxyanisol **17** und α -Bromphenylelessigsäure **25** in einer siebenstufigen Synthese herzustellen. Diese Synthese enthielt zwei Cyclisierungen. Zuerst sollten nach Williamson's Ethersynthese die beiden Bausteine miteinander verknüpft werden. Den Benzofuranon-Ring **27** erhielt man dann durch Friedel-Crafts-Acylierung (1. Cyclisierung). Anschließend sollte Verbindung **27** allyliert werden, welche dann in drei weiteren Stufen (Ozonolyse, Friedel-Crafts-Cyclisierung und Entschwefelung) zur gewünschten Verbindung **I** führen sollte (2. Cyclisierung). Diese Synthese lehnte sich an eine in unserem Arbeitskreis entwickelte Methode von Veith^[34] zur Synthese eines spirocyclischen Diketons als Modellbaustein für die Fredericamycin A-Struktur.



Veith synthetisierte *spiro*-Indandion ausgehend von Phenylindanon in einer fünfstufigen Synthese.

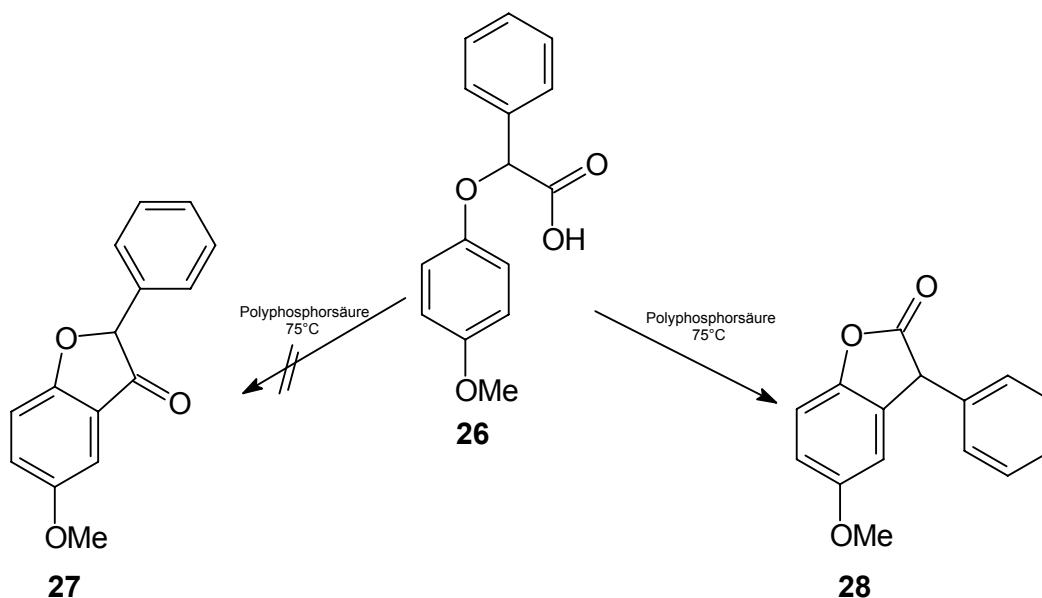
2.3.1 Ethersynthese von **26** nach Williamson

In der ersten Stufe wurde nach Williamson α -(4-Methoxyphenoxy)-phenylelessigsäure **26** aus α -Bromphenylelessigsäure **25** und 4-Hydroxyanisol **17** in einer Ausbeute von 62% erhalten^[35].

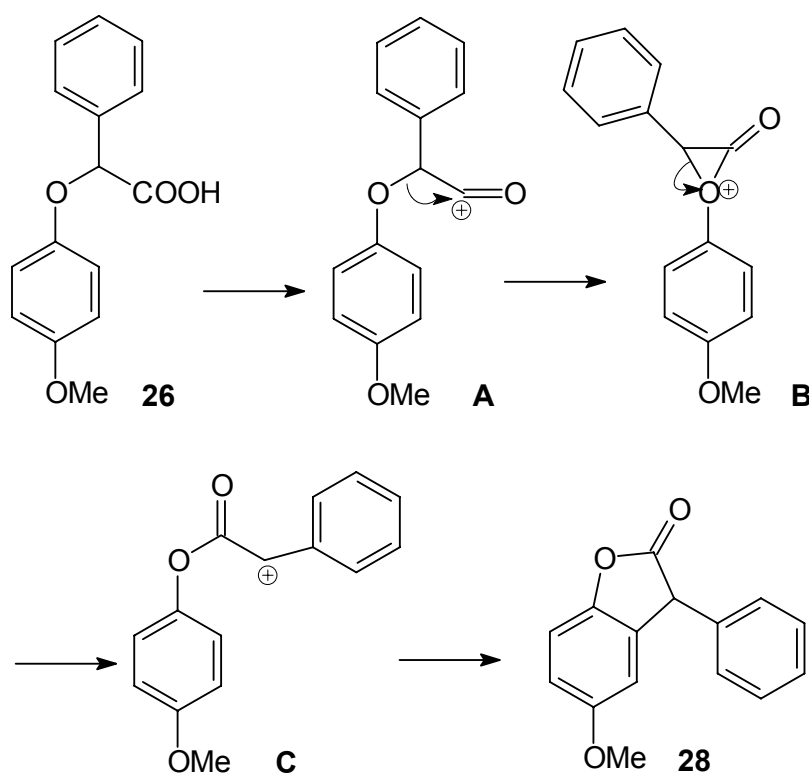


2.3.2 Friedel-Crafts-Acylierung zum Phenylbenzofuranon **27** (1. Cyclisierung)

Um den Benzofuranonring **27** zu erhalten, setzte man die Verbindung **26** mit Polyphosphorsäure um. Die Cyclisierung verlief jedoch nicht wie erwartet. Man erhielt statt des 2-Phenylbenzofuranons **27** das Lacton **28**. Die Ausbeute betrug 39%.



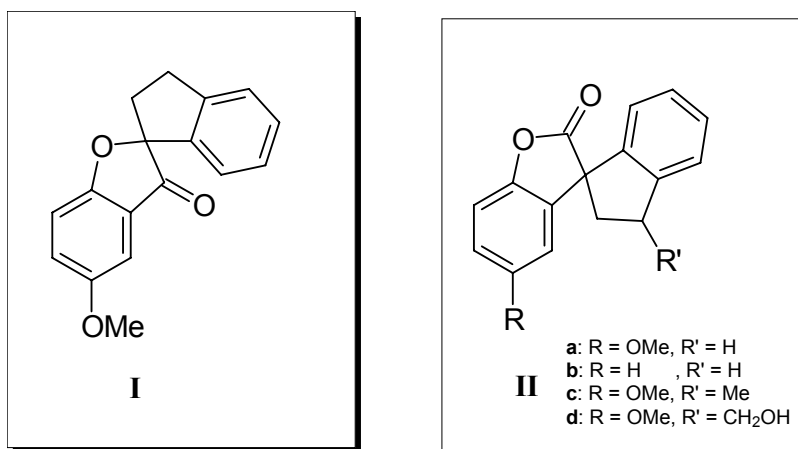
Eine ähnliche Umlagerung wurde auch von Khosla beobachtet^[36]. Er berichtete über die Umlagerung während der Cyclisierung von α -Phenoxy-phenyllessigsäure und *m*-Methoxy- α -phenoxy-phenyllessigsäure bei Verwendung von Polyphosphorsäure, *p*-Toluolsulfonsäure oder Bortrifluorid. In Anlehnung an den von Khosla beschriebenen Mechanismus, könnte sich das Lacton **28** folgendermaßen gebildet haben:



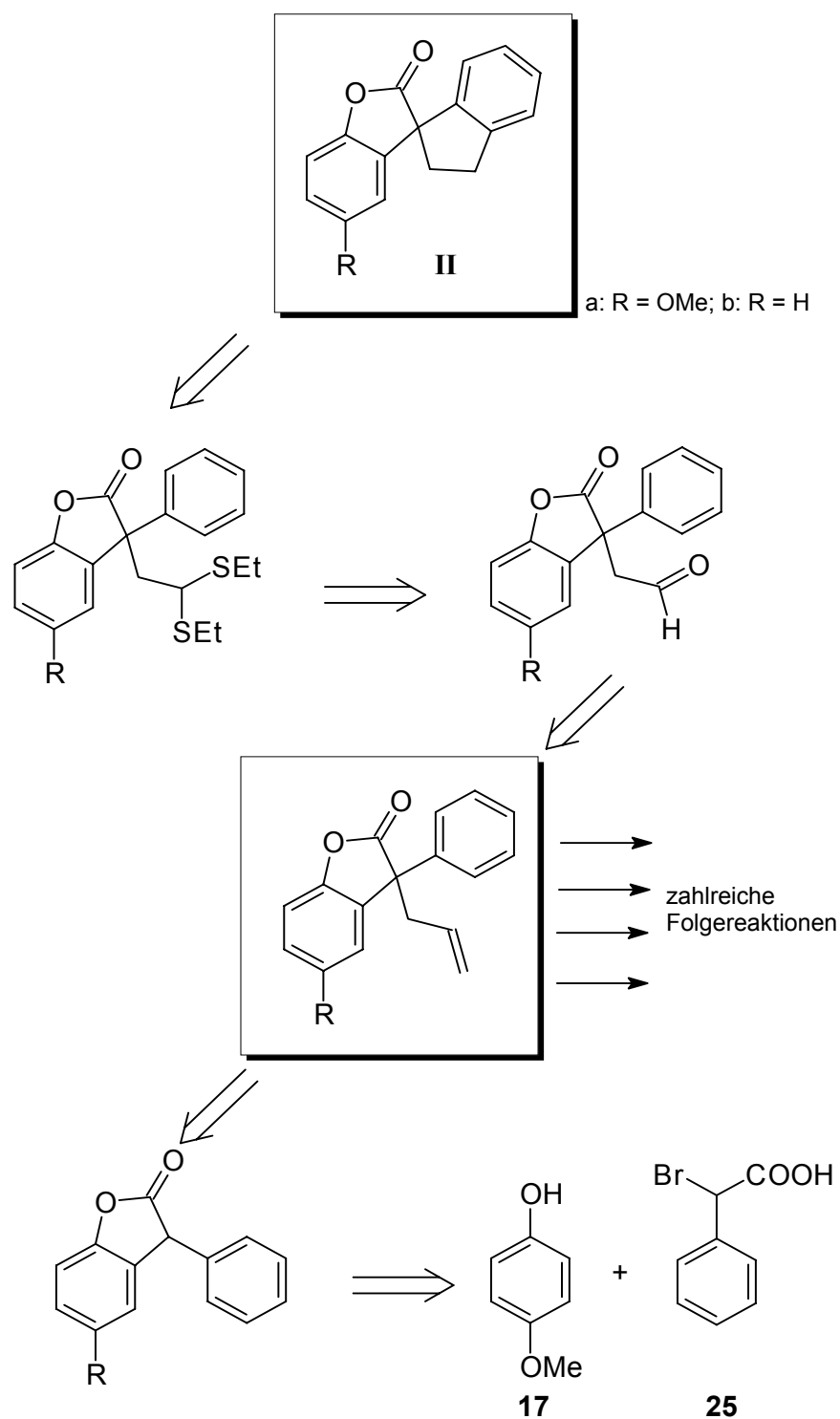
Nach Bildung des Acylium-Ions **A** erfolgt die kationotrope Umlagerung zu **C** über eine Oxiranium-Zwischenstufe **B**. Anschließend erfolgt die elektrophile aromatische Substitution an den Benzolring, welche zum Lacton **28** führt.

3 Das Benzofuranon II

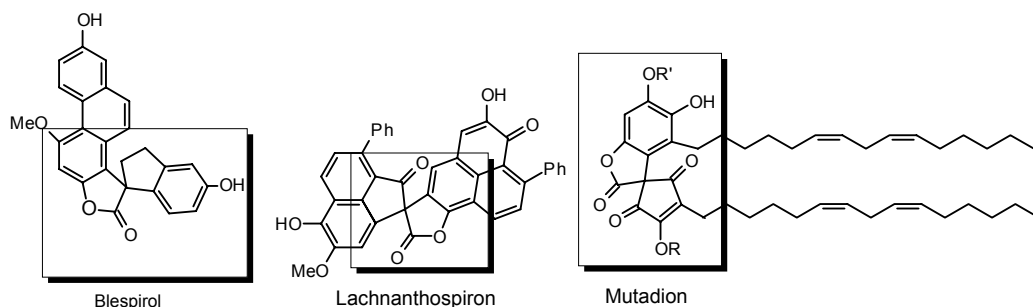
Obwohl eine unerwartete Umlagerung bei der ersten Cyclisierung, welche zum Benzofuranon **27** führen sollte, eingetreten ist, wurde der eingeschlagene Syntheseweg weiter verfolgt. Verbindung **II a** stellt ein mögliches Isomer zu **I** dar.



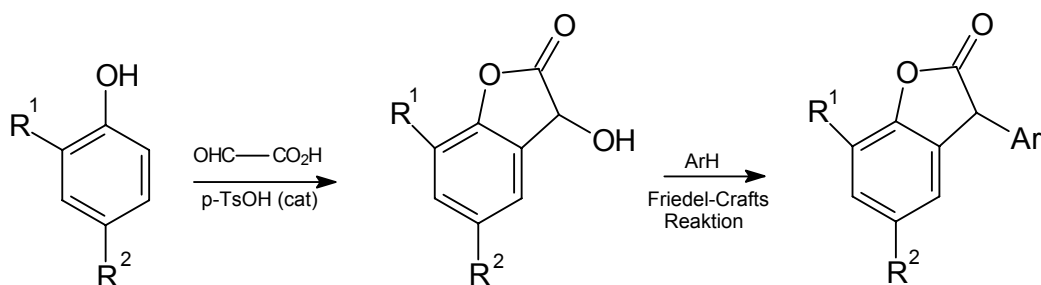
Verbindung **II a** sollte in einer siebenstufigen Synthese aus den Bausteinen 4-Hydroxyanisol **17** und α -Bromphenylelessigsäure **25** synthetisiert werden (s. Schema nächste Seite). Das 3-Phenylbenzofuranon **28** erhielt man aus den Bausteinen **17** und **25** und anschließender Umlagerung-Cyclisierungsreaktion, wie es schon in Kapitel 2.3 beschrieben wurde. Anschließend wurde das Lacton **28** allyliert. Durch nachfolgende Ozonolyse, Thioacetalisierung und Entschwefelung sollte Verbindung **II** synthetisiert werden. Die Allyl-Zwischenstufe stellt ein wichtiges Intermediat dar. Ausgehend von der Allylverbindung konnte man mit geringem Aufwand Derivate der Verbindung **II** synthetisieren. Dies wird später erläutert.



Verbindung **II** findet sich als Strukturelement in Naturstoffen wie Blespirol^[37], Lachnanthospiron^[38] und Mutadion wieder^[39]. Blespirol ist aus der Wurzel von *Bletilla striata* isoliert worden und enthält neben dem *spiro*-Lactonring einen Phenanthrenring. Lachnanthospiron ist ein Pigment, das aus den Samen von *Lachnanthes tinctoria* Ell isoliert worden ist. Mutadion ist ein Metabolit aus *Hapalopilus mutans*.



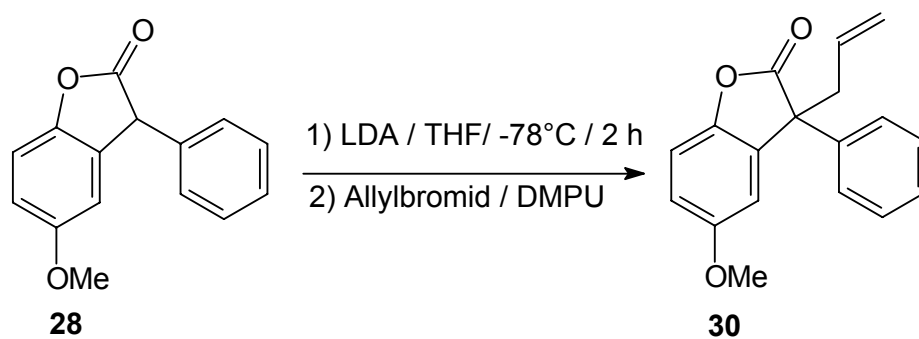
3-Arylbenzofuranone, von denen die Verbindung **28** ein Vertreter ist, besitzen große Bedeutung als äußerst wirksame Hitze-Stabilisierer für Polymere. Durch protonen-katalysierte Cyclokondensation von derivatisierten Phenolen mit Glyoxylsäure erhält man substituierte 3-Hydroxybenzofuran-2-one. Durch die Behandlung dieser Verbindung mit aromatischen oder heteroaromatischen Kohlenwasserstoffen unter Friedel-Crafts-Bedingungen erhält man die gewünschten 3-Arylderivate^[40].



3.1 Synthese der Molekülstruktur II a

3.1.1 Allylierung von **28**

Das Furanon **28**, dessen Synthese in Kapitel 2.3 beschrieben ist, wurde mit LDA deprotoniert und anschließend mit Allylbromid alkyliert.

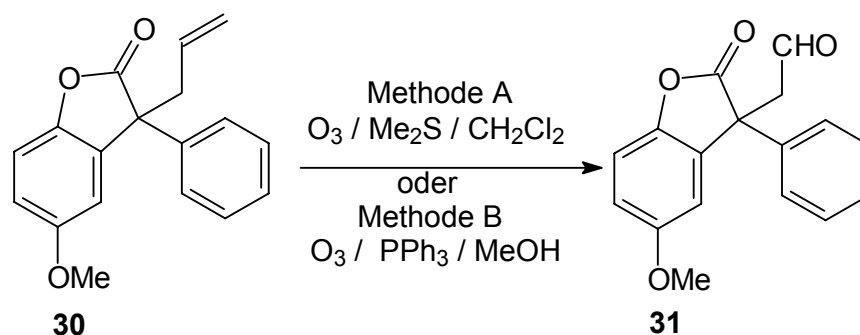


Nr.	Menge des Lithi- ierungsreag. / eq.	Allylbromid / eq	DMPU / eq	Rohausbeute [%]
1	1	1.5	0	33
2	2	2	0	29
3	2	2.5	2	50
4	1.2	1.2	1.2	95

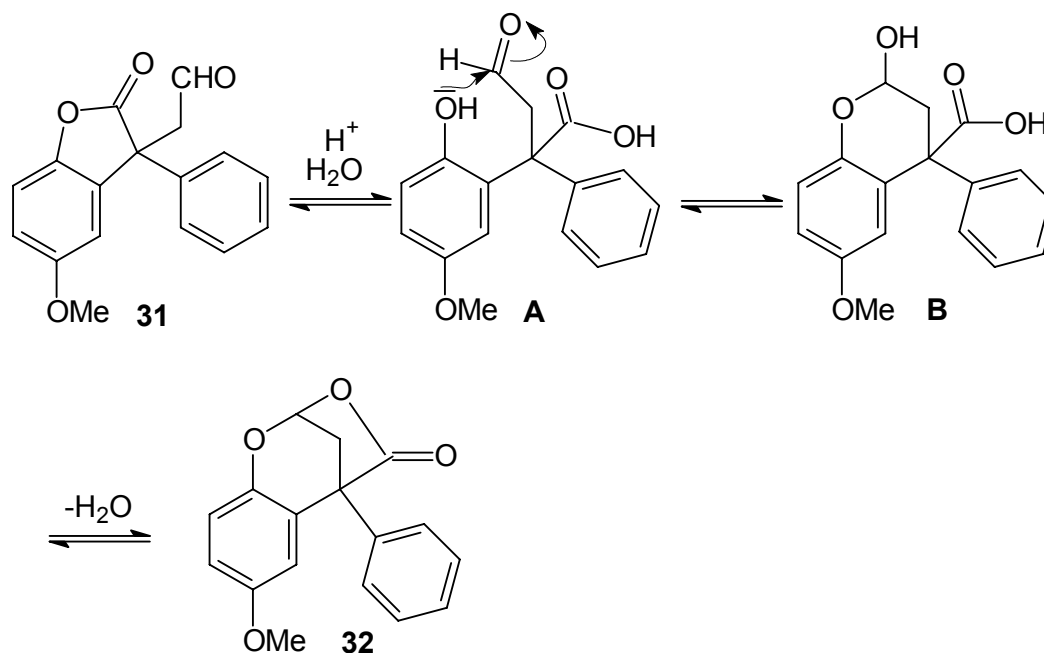
Optimale Ausbeuten wurden bei der Verwendung von 1.2 eq LDA und 1.2 eq DMPU als polar-aprotisches Lösungsmittel erzielt. Nach Aufarbeitung konnte **28** in einer Ausbeute von 89% erhalten werden.

3.1.2 Ozonolyse

In der folgenden vierten Stufe wurde das Alken **30** durch Behandlung mit Ozon in Dichlormethan und anschließender reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid (Methode A) in den Aldehyd **31** überführt. Die Ozonolyse konnte auch in Methanol mit anschließender reduktiver Aufarbeitung mit Triphenylphosphin nach Methode B durchgeführt werden. Man erhielt den Aldehyd **31** nach Methode A in einer Ausbeute von 52%. Nach Methode B betrug die Ausbeute 36%.



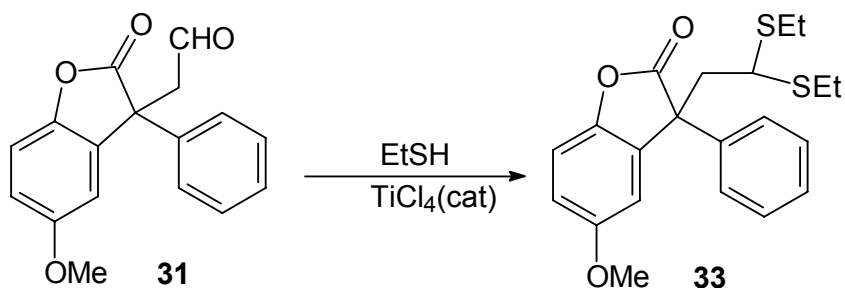
Gemäß NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurde vermutet, daß bei längerem Lagern des Aldehyds **31** (6 Wochen) dieser sich z. T. in **32** umwandelt.



Zuerst erfolgt durch die Anwesenheit von Wasser eine säurekatalysierte Öffnung des Lactonrings, was zu **A** führt. Aus den Aldehyd **A** entsteht das Halbacetal **B**, welches sich dann in Verbindung **32** umwandelt.

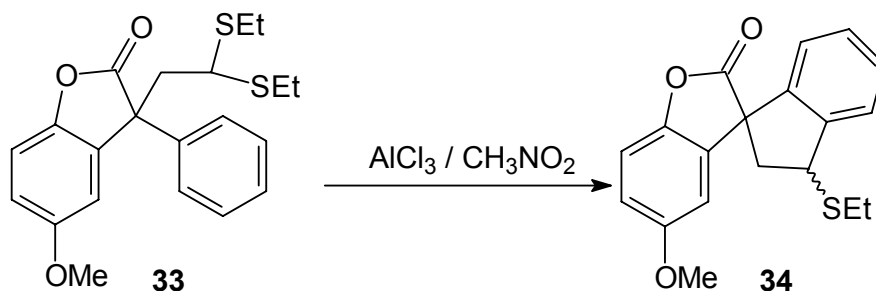
3.1.3 Thioacetalisierung des Aldehyds **31**

Die Überführung des Aldehyds **31** in das Thioacetal **33** gelang leicht durch Behandlung mit Ethanthiol in Chloroform unter Zusatz von Titan-tetrachlorid als Katalysator^[41]. Alternativ konnte die Reaktion auch durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas anstatt der Verwendung von Titan-tetrachlorid durchgeführt werden. Das Thioacetal **33** wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.



3.1.4 Thia-Friedel-Crafts-Cyclisierung (2. Cyclisierung)

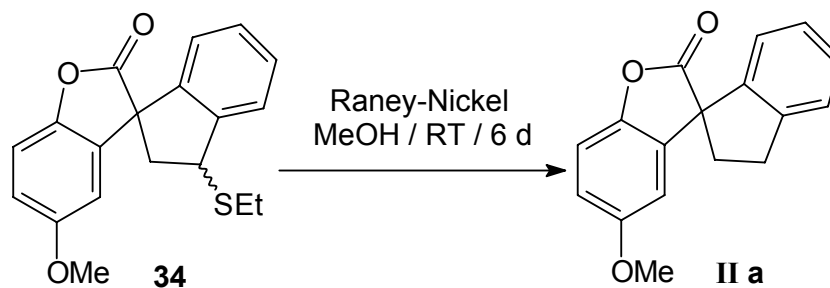
In der sechsten Stufe wurde das Thioacetal **33** in einer Thia-Friedel-Crafts-Cyclisierung durch die Behandlung mit Aluminiumtrichlorid in die *spiro*-Verbindung **34** überführt. Man erhielt die Verbindung **34** in einer Ausbeute von 92%. Die Verbindung **34** wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.



Eine Cyclisierung mit Silbertetrafluoroborat an Stelle von Aluminiumtrichlorid war nicht möglich.

3.1.5 Entschwefelung mit Raney-Nickel

Durch Entschwefelung von **34** mit Raney-Nickel wurde schließlich die Verbindung **II a** in einer Ausbeute von 12% erhalten.

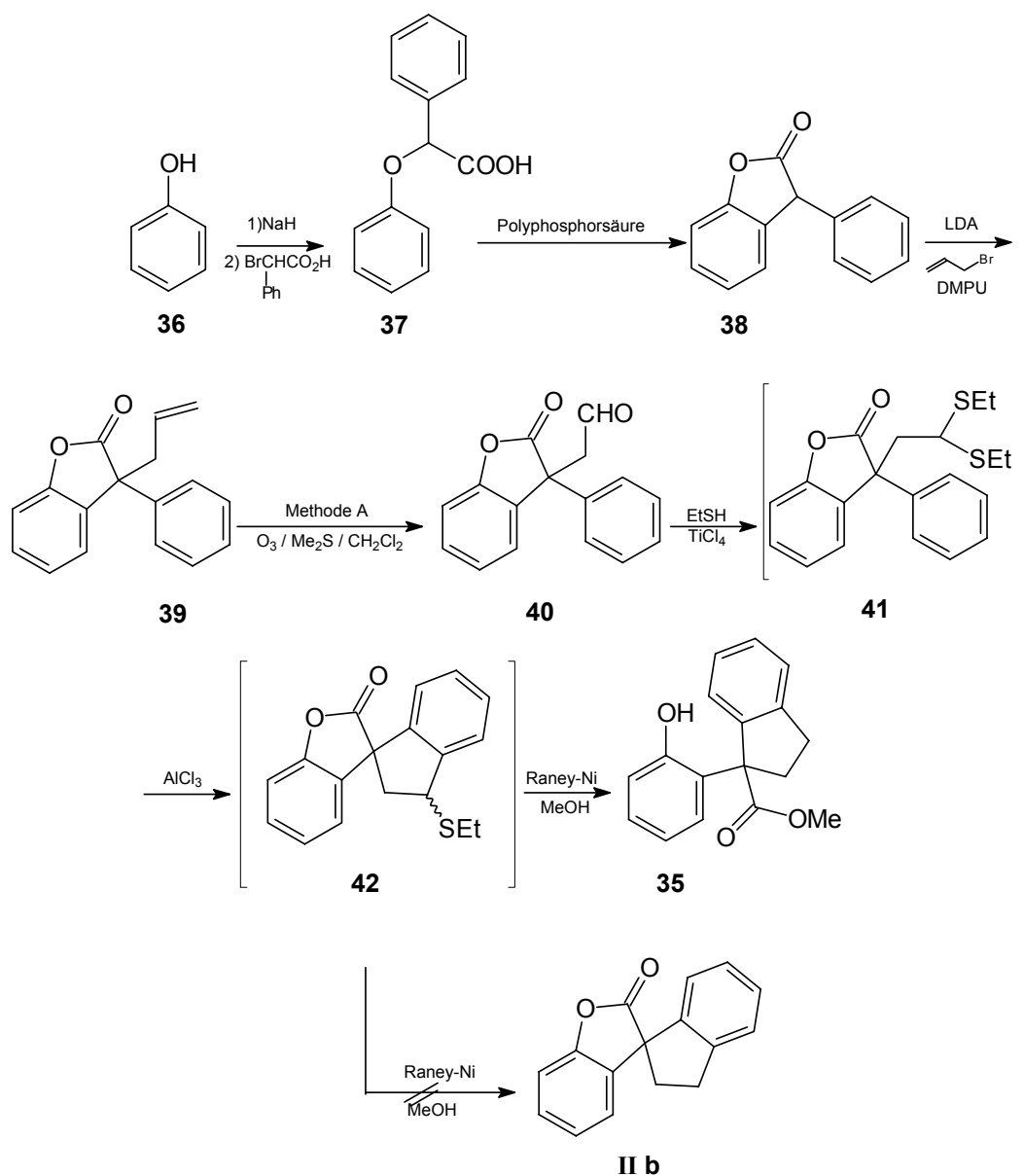


Als erste der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen wurde das Lacton **II a** am Max-Planck-Institut für „Enzymologie der Proteinfaltung“ auf seine biologische Aktivität als PPIase-Inhibitor getestet. Sie zeigte einen IC_{50} -Wert (Die Inhibitorkonzentration, welche die PPIase-vermittelte Katalyse 50% inhibiert, wird als IC_{50} -Wert bezeichnet) von 6 μM . Nähere Erläuterungen finden sich in Kapitel 6. Nun sollte die Abhängigkeit des IC_{50} -Wertes durch Veränderung der Molekülstruktur näher untersucht werden. Als erstes sollten der Einfluß von Substituenten und Molekülgeometrie getestet werden. Die Messung des IC_{50} -

Wertes wurde in DMSO als Lösungsmittel durchgeführt, worin die Verbindung **II a** allerdings eine schlechte Löslichkeit besaß. Deshalb sollte weiterhin die Löslichkeit bzw. die Hydrophilie optimiert werden.

3.2 Versuch zur Synthese von *spiro*-Benzofuranon **II b**

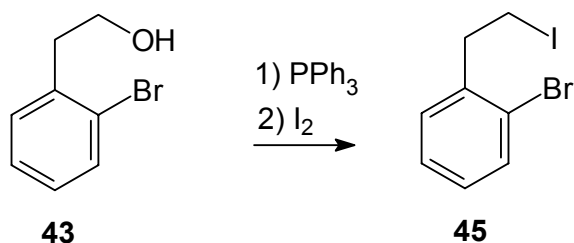
Zuerst wurde der Einfluß der Methoxygruppe untersucht. Bei der Synthese von **II b** (**R = H**) erhielt man allerdings nicht die *spiro*-Verbindung **II b**, sondern den Ester **35**. Offenbar öffnete sich hier der Lactonring durch die Anwesenheit von Methanol als Lösungsmittel bei der Entschwefelung.



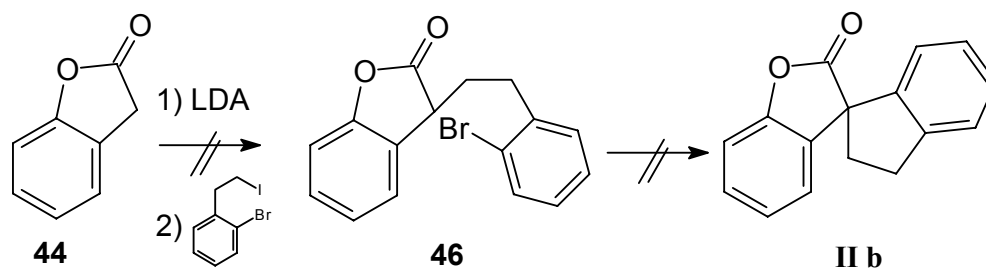
Nachdem die Synthese von **II b** auf diesem Weg nicht erfolgreich war, wurde es versucht diese Verbindung durch eine andere Synthesemethode herzustellen.

Bei diesem Weg versuchte man die *spiro*-Benzofuranon-Verbindung **II b** in einer dreistufigen Synthese aus 2-(*o*-Bromphenyl)ethanol **43** und 2-Coumaranon **44** nach Buchwald^[42] herzustellen.

Zuerst wurde 1-Bromo-2-(2-iodo-ethyl)benzol **45** als Arylkomponente durch die Iodierung von **43** in einer Ausbeute von 92% erhalten^[43].

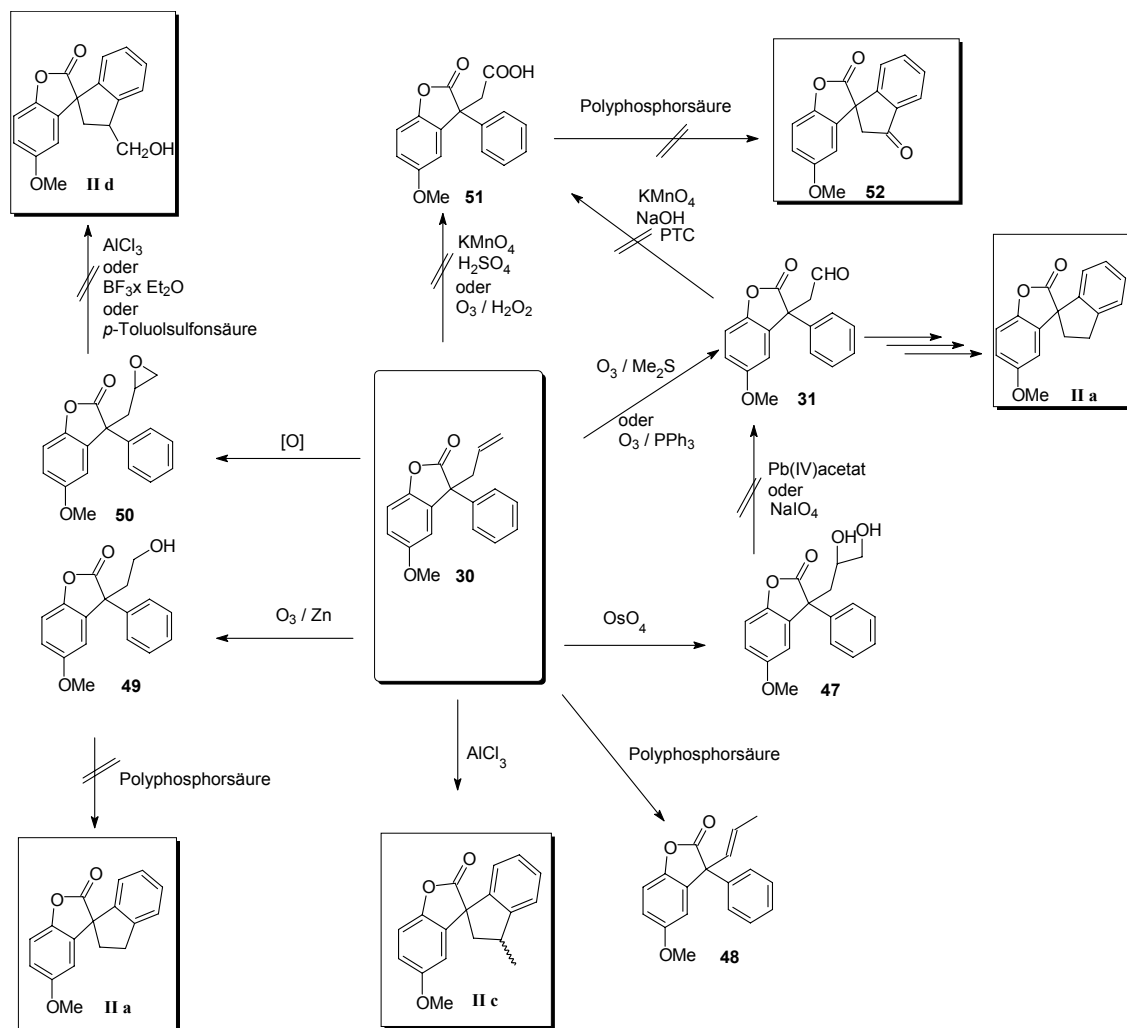


Durch die Deprotonierung von 2-Coumaranon **44** mit LDA und anschließender Alkylierung mit **45** konnte das Zwischenprodukt für die Synthese von **II b** erforderliche Lacton **46** nicht erhalten werden.



3.3 Die Allylverbindung **30** als vielseitiges Intermediat

Die Allylverbindung **30** erwies sich als eine wichtige Zwischenstufe, aus der verschiedene Derivate des Spirocyclus Typ B mit potentieller PPIase-inhibierender Aktivität zugänglich sein sollten.

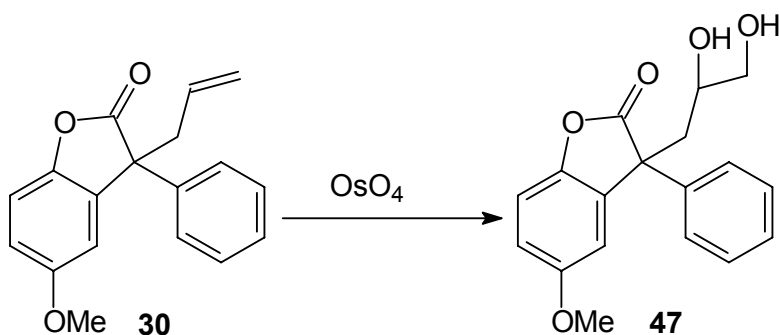


3.3.1 Glycoldarstellung mit Osmiumtetroxid

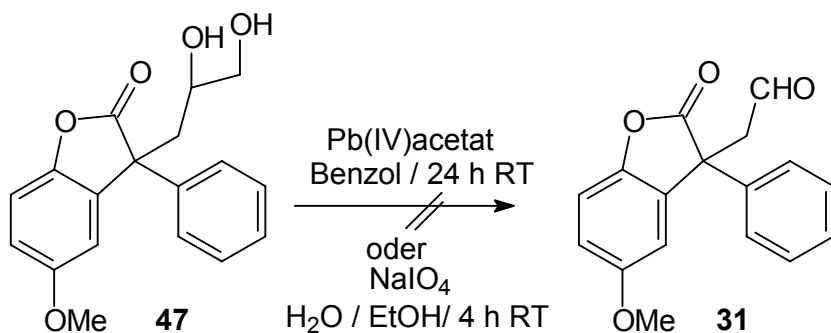
Wie es bereits in Kapitel 3.1.1 beschrieben wurde, konnte man ausgehend von **30** durch die Ozonolyse und anschließender Reduktion mit Dimethylsulfid oder Triphenylphosphin den Aldehyd **31** erhalten.

Um die bisherige Ausbeute des Aldehyds **31** (52% durch Ozonolyse) zu erhöhen, wurde versucht den Aldehyd durch eine andere Synthesemethode herzustellen. Als alternativer

Syntheseweg bot sich die *cis*-Dihydroxylierung mit anschließender Diolabspaltung an. *cis*-Glycole können durch die Reaktion von Alkenen mit Osmiumtetroxid erhalten werden. Osmiumtetroxid bildet dabei zunächst cyclische Osmiumsäure-Ester, die zum entsprechenden 1,2-Diole hydrolysiert werden können. Die Toxizität und der hohe Preis von Osmiumtetroxid schließt die Verwendung in größerem Maßstab aus. Bei Verwendung von H₂O₂ reichen jedoch katalytische Mengen Osmiumtetroxid aus. Durch die Umsetzung von **30** mit Osmiumtetroxid erhielt man das Diastereomerengemisch (d.r. = 50 : 50) aus dem *cis*-Diol **47** in einer Ausbeute von 78%.



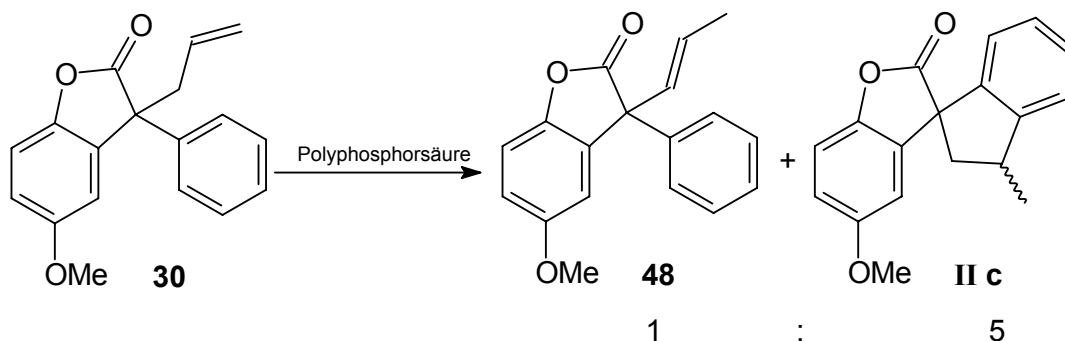
Die Darstellung des Aldehyds **31** durch Diolspaltung von **47** mit Bleitetraacetat oder Natriummetaperiodat als Oxidationsmittel war nicht möglich.



3.3.2 Synthese von Benzofuranon II c

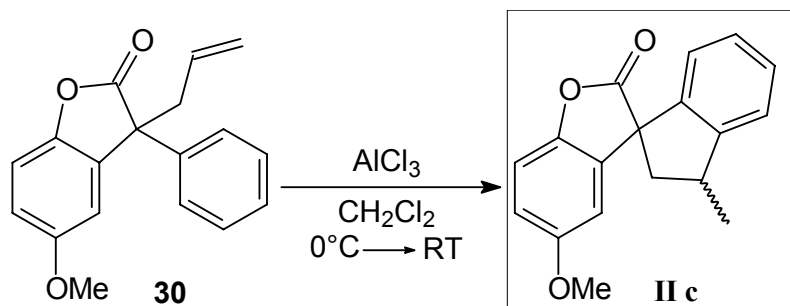
Hierbei wurde es untersucht, ob eine Substitution am Indanring einen Einfluß auf die PPIase-Inhibierung hat. Um **II c** (**R** = **OMe**, **R'** = **CH₃**) herzustellen, versuchte man die Allylverbindung **30** zuerst mit Polyphosphorsäure zu cyclisieren. Man erhielt ein 5:1 Gemisch

aus dem gewünschten Produkt **II c** sowie **48**, welches durch Doppelbindungsverschiebung entstanden war. Aus diesem Gemisch wurde das gewünschte Produkt nicht isoliert.



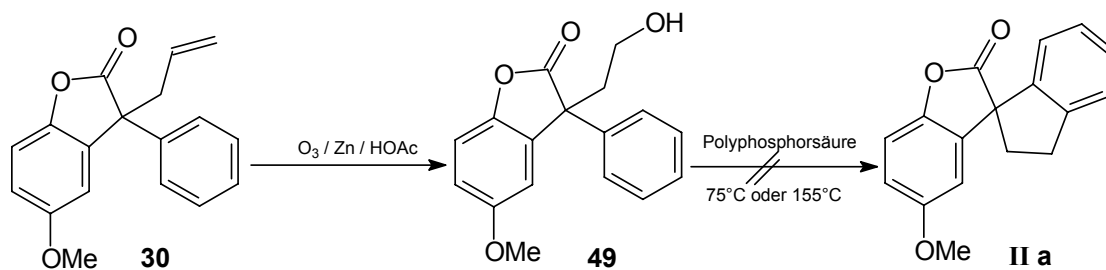
3.3.3 Gezielte Synthese des *spiro*-Benzofuranons **II c**

Da man bei der Verwendung von Polyphosphorsäure als Katalysator ein Nebenprodukt erhielt, das sich von dem Produkt nicht trennen ließ, führte man die Friedel-Crafts-Alkylierung mit Aluminiumtrichlorid durch. Man erhielt hierbei das Diastereomerengemisch aus **II c** (d.r. = 48:52) in 24%-iger Ausbeute.



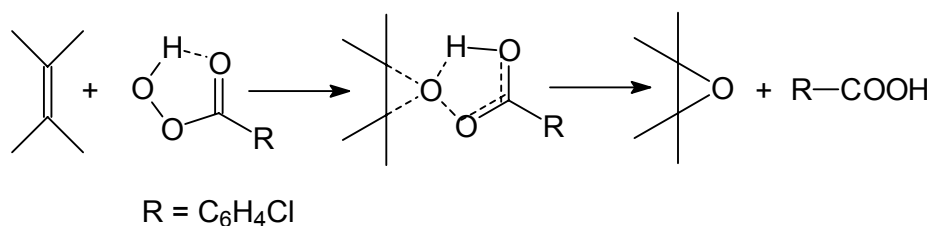
3.3.4 Synthese des Alkohols **49**

Da der siebenstufige Syntheseweg zu **II a** (wie in Kapitel 3.1 beschrieben) sehr schwierig, zeitaufwändig und wenig ergiebig erschien, wurde eine Vereinfachung der Synthese durch eine direkte Cyclisierung des Alkohols **49** versucht, welcher durch die Ozonolyse der Allylverbindung leicht zugänglich war. Durch Ozonolyse von **30** und anschließender Reduktion mit Zinkstaub in Eisessig erhielt man den Alkohol **49** in einer Ausbeute von 30%. Durch Erhitzen des Alkohols **49** mit Polyphosphorsäure^[44] konnte man das *spiro*-Benzofuranon **II a** allerdings nicht erhalten.



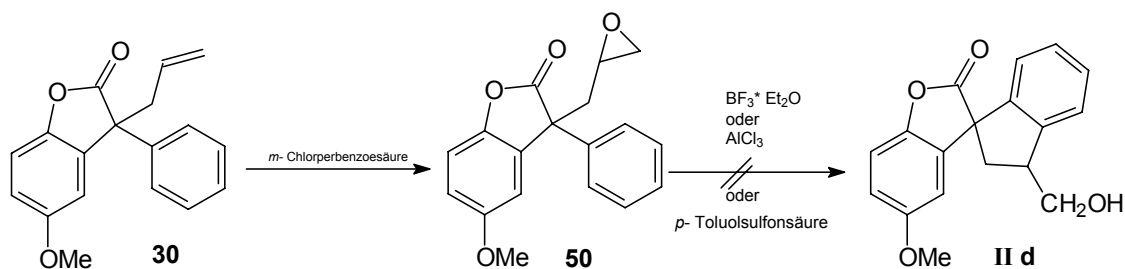
3.3.5 Epoxidierung der Allylverbindung 30

Oxirane können als cyclische Ether aufgefaßt werden. Sie sind wegen ihrer Ringspannung sehr reaktionsfähig^[45]. Weiterhin werden sie häufig in der synthetischen organischen Chemie eingesetzt, weil das Ringsystem sowohl leicht dargestellt als auch leicht gespalten werden kann. Ein wichtiges Verfahren zur Synthese von Oxiranen im Labor ist die Umsetzung mit Percarbonsäuren. Die Reaktion stellt eine elektrophile Addition von [O] dar und wird von elektronenschiebenden Gruppen an der Doppelbindung und elektronenziehenden Gruppen in der Percarbonsäure begünstigt. 3-Chlorperbenzoesäure ist eine der am häufigsten eingesetzten Percarbonsäuren, da sie ein lagerbarer Feststoff ist.



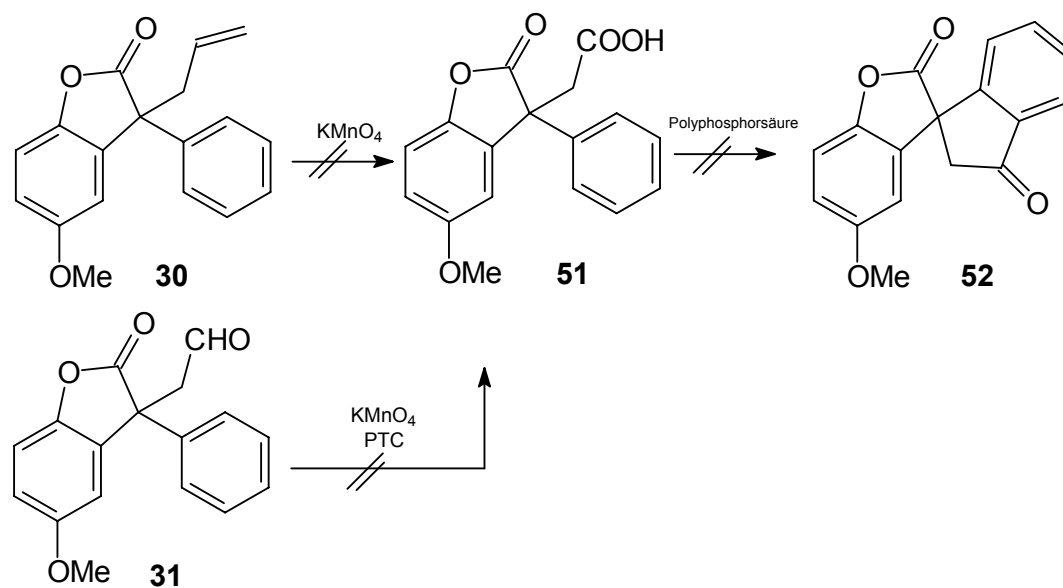
Bei der Epoxidierung der Allylverbindung **30** mit *m*-Chlorperbenzoesäure^[46] erhielt man das Produkt **50** in 99%-iger Ausbeute.

Alle Versuche zur Öffnung des Epoxidrings mit Bortrifluorid-Etherat, Aluminiumtrichlorid oder *p*-Toluolsulfonsäure und anschließender Cyclisierung zu **II d** waren nicht erfolgreich.



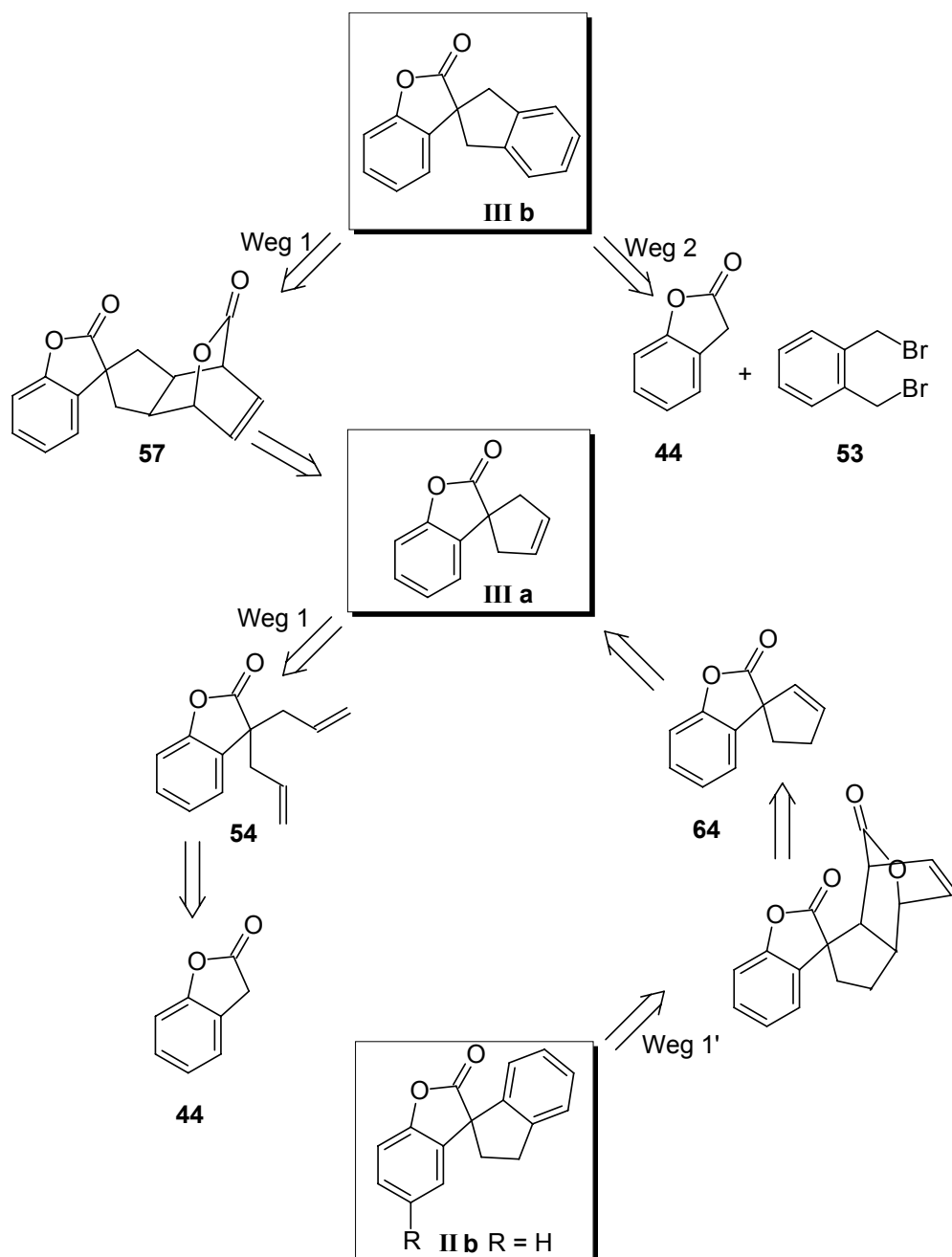
3.3.6 Carbonsäuredarstellung durch Oxidation mit Kaliumpermanganat oder Ozonolyse

Als weitere Möglichkeit bot sich an, die Carbonsäure **51** entweder aus dem Aldehyd **31** mit Kaliumpermanganat und Benzyltriethylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator (PTC)^[47] oder direkt aus der Allylverbindung **30** durch Oxidation mit Kaliumpermanganat^[49] bzw. durch oxidative Ozonolyse^[48] zu synthetisieren, um dann durch die nachfolgende Friedel-Crafts-Acylierung mit Polyphosphorsäure das Diketon **52** zu erhalten. Keiner der drei Versuche führten zum gewünschten Ergebnis.



4 Das Benzofuranon III b

Gegenstand weiterer Untersuchungen war die Frage, ob das Vorhandensein des Phenylrings und die lineare oder anguläre Anellierung des Phenylrests im Indanteil einen Einfluß auf das Ausmaß der Inhibierung der PPIase nimmt. Die Verbindung **III b** ist isomer zum Furanon **II b**. Nach Weg 1 könnte Verbindung **III b** in einer fünfstufigen Synthese, die eine Cycloaddition und eine Cycloreversion beinhaltet, synthetisiert werden:



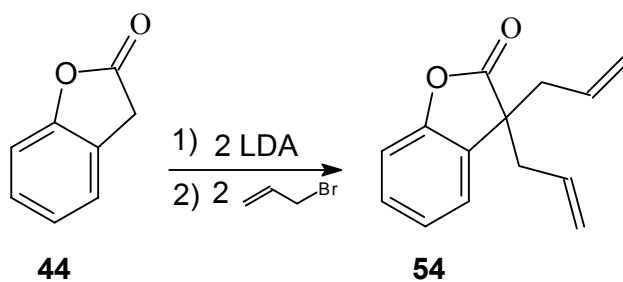
Ausgehend von 2-Coumaranon **44** sollte man durch Doppel-Allylierung gefolgt von einer Metathese das Zwischenprodukt **III a** erhalten. Dieses könnte nach Weg 1 durch Diels-Alder Reaktion mit α -Pyron gefolgt von Decarboxylierung und Dehydrierung in das Benzofuranon **III b** umgewandelt werden. Nach Weg 1' würde man ausgehend vom Metathese-Produkt **III a** (wie in Weg 1 beschrieben) durch Doppelbindung-Verschiebung und anschließender Diels-Alder-Reaktion gefolgt von Decarboxylierung und Dehydrierung Verbindung **II b** (**R** = **H**) erhalten. Weg 2 stellt eine einstufige Cyclisierungsreaktion dar. Dabei sollte 2-Coumaranon **44** durch sukzessive Deprotonierung zum Enolat und durch S_N2 -Reaktion mit α,α' -Dibrom-*o*-xylol **53** direkt in Verbindung **III b** überführt werden.

4.1 Weg 1: Synthese des *spiro*-Pentens **III a** aus 2-Coumaranon (1. Cyclisierung)

Die Verbindung **III a** erhielt man aus dem Furanon **44** durch zweifache Allylierung und Olefinmetathese mit Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)-dichlorruthenium.

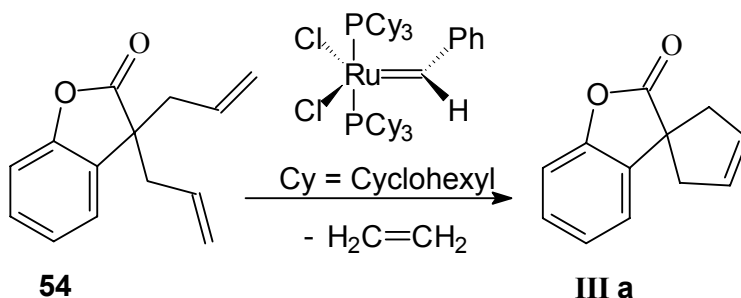
4.1.1 Doppel-Allylierung

Das Benzofuranon **44** wurde mit LDA deprotoniert, und lieferte anschließend mit Allylbromid die Diallylverbindung **54** in 66%iger Ausbeute.



4.1.2 Olefinmetathese

Das Dien **54** wurde mit dem Grubb'schen Ruthenium-Katalysator^[50] zu Verbindung **III a** in einer Ausbeute von 85% cyclisiert. Ähnliche Metathesen sind mit Diketonen als Bausteine für Fredericamycin A von Kotha^[51] beschrieben worden.

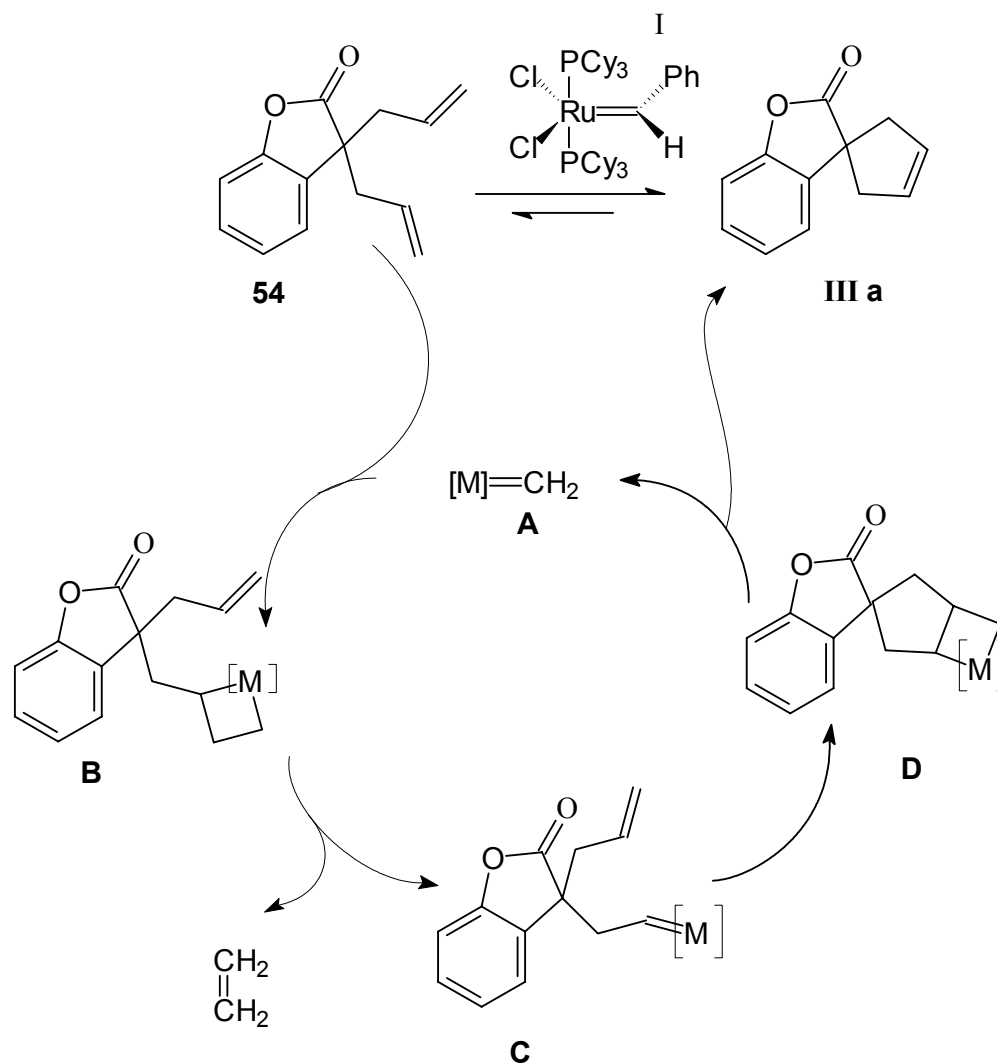


Außer heterogenen Metathese-Katalysatoren, die Übergangsmetalle in Form von Oxiden, Sulfiden und Carbonylen auf Aluminiumoxid, Siliciumoxid, Aluminiumsilicaten und -phosphaten sowie ähnlichen Trägern enthalten, wurden auch homogene, u.a. in Kohlenwasserstoffen lösliche Katalysatoren entdeckt. Metathese-Katalysatoren entstehen durch Reduktion von Übergangsmetallverbindungen mit metallorganischen Verbindungen, Hydriden oder Metallen. Dabei bilden die Metalle der 5. bis 8. Nebengruppe des Periodensystems, in erster Linie Molybdän, Wolfram, Rhenium und Ruthenium, wirksame Katalysatoren. Ruthenium-Katalysatoren sind nicht nur bemerkenswert aktiv in der ringöffnenden Metathese-Polymerisation (ROMP) und in der Ringschluß-Metathese-Reaktion (RCM), sondern sind auch ein ausgezeichnete Katalysator für acyclische Olefine^[52].

Reaktionsmechanismus der Olefinmetathese:

Die Alken-Metathese ist mechanistisch sehr interessant, da sie die erste homogenkatalytische Reaktion darstellt, für die Carben-Zwischenstufen nachgewiesen wurden^[53].

Die Metathese der Olefine verläuft über eine Komplexbildung der Olefine mit Übergangsmetallen und ist eine katalytische Gleichgewichtsreaktion. Nach Chauvin^[54] läuft die Metathese als Kettenreaktion ab. Die katalytisch aktive Spezies ist dabei der Grubb'sche Carbenkomplex **A**. Hierbei wird ein Olefinmolekül an das carben-substituierte Metallatom komplexiert, wobei sich eine Metallacyclobutan-Zwischenstufe **B** bildet. Diese besitzt zwei Möglichkeiten der Ringöffnung. Öffnet sich der Ring in einer Weise, die von der Rückreaktion verschieden ist, so ist das Resultat eine Metathese^[55].



4.1.3 Versuche zur Synthese von Benzofuranon **III b** nach Weg 1 durch Cycloadditionsreaktion (2. Cyclisierung)

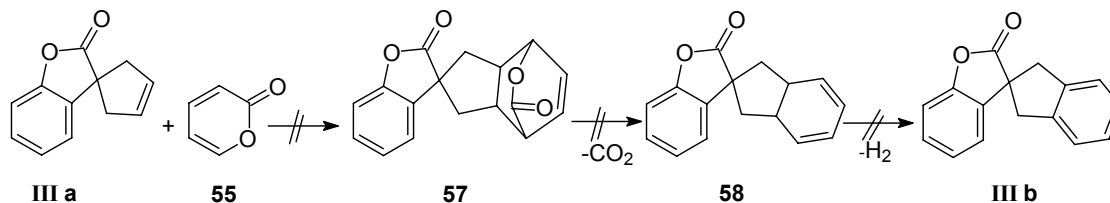
Von den zahlreichen Reaktionstypen der Cycloadditionsreaktionen, sollten hier zwei angewandt werden^[45]:

- Diels-Alder-Reaktion
- 1,3-Dipolare Cycloaddition

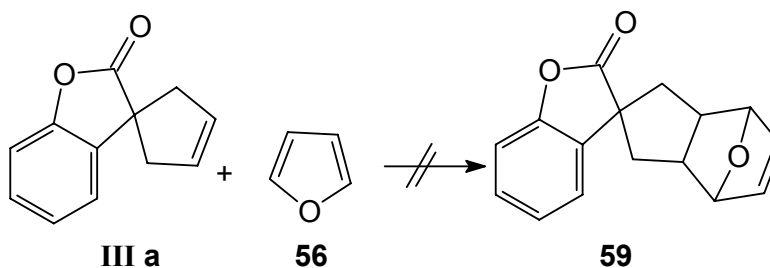
Die Diels-Alder-Reaktion ist eine außerordentlich wertvolle Methode zum Aufbau von sechsgliedrigen carbocyclischen Verbindungen. Die $[4+2]$ -Addition ist nach den

verschiedenen Theorien der pericyclischen Reaktionen thermisch erlaubt. Als Diene sollten α -Pyrone **55** und Furan **57** eingesetzt werden. α -Pyrone ist ein gebräuchliches Dien bei Diels-Alder-Reaktionen. Es kann sowohl an elektronenreiche als auch elektronenarme Dienophile in guten Ausbeuten addiert werden^[45].

Durch Diensynthese von **III a** mit α -Pyrone^[56] als Dien sollte Verbindung **III b** in einer dreistufigen Synthese hergestellt werden. Die Reaktion führte jedoch nicht zum gewünschten Ergebnis, es konnten lediglich die Edukte zurückgewonnen werden.

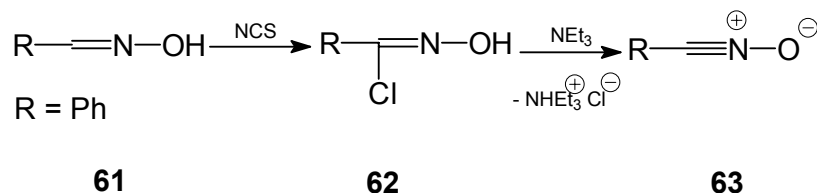


Alternativ bot sich eine Diels-Alder-Reaktion mit Furan an. Furan ist ein elektronenreicher Heterocyclus, der bei Diels-Alder-Reaktionen als Dien eingesetzt wird. Auch die Reaktion von **III a** mit Furan **56** ergab nicht das gewünschte Produkt **59**. Offenbar ist die Reaktivität des Dienophils **III a** nicht ausreichend.

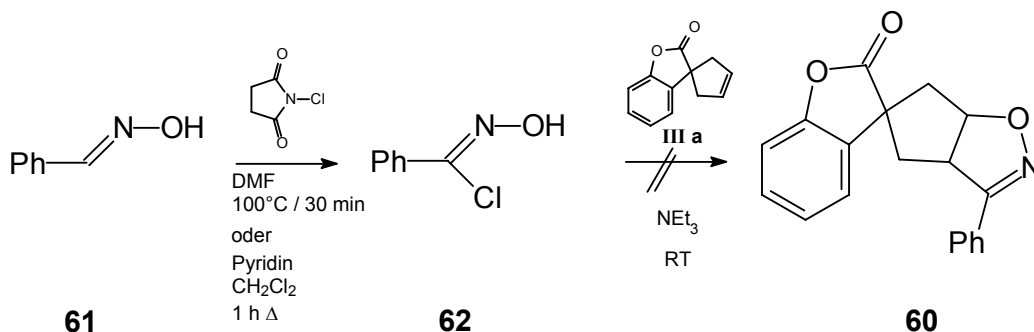


Es wurde daraufhin geprüft, ob das Alken **III a** in einer 1,3-dipolare Cycloaddition zur Reaktion gebracht werden kann.

1,3-Dipolare Cycloadditionen stellen eine hervorragende Methode zur Synthese von stickstoffhaltigen Fünfring-Heterocyclen dar. Ein 1,3-Dipol ist ein dreiatomiges π -Elektronensystem mit vier π -Elektronen, die über alle drei Atome delokalisiert sind. 1,3-Dipole enthalten ein Heteroatom als Zentralatom. Dieses kann formal sp - oder sp^2 -hybridisiert sein. Verbindungen, die mit Dipolen in Cycloadditionsreaktionen reagieren, werden als Dipolarophile bezeichnet. Diese enthalten ungesättigte funktionelle Gruppen. Durch die 1,3-dipolare Cycloaddition von **III a** mit Nitriloxid^[57] sollte das Isoxazol **60** synthetisiert werden. Nitriloxide werden in der Regel *in situ* hergestellt und abgefangen. Als Ausgangsverbindung diente hier das Aldoxim **61**, das mit N-Chlorsuccinimid in α -Stellung chloriert wurde. α -Chloroxim **62** lieferte bei Behandlung mit einer Base (hier Triethylamin) Nitriloxid **63**.



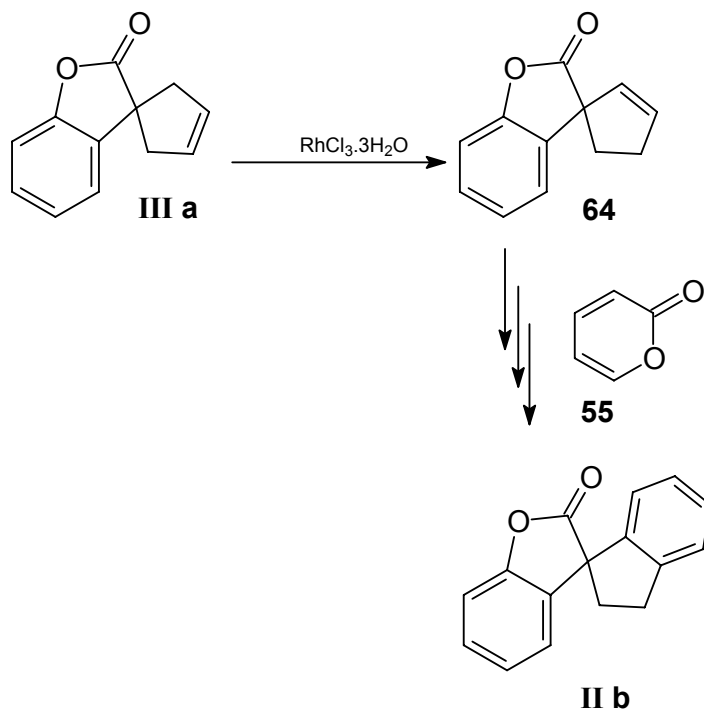
Dies wurde dann mit dem Dipolarophil **III a** umgesetzt.



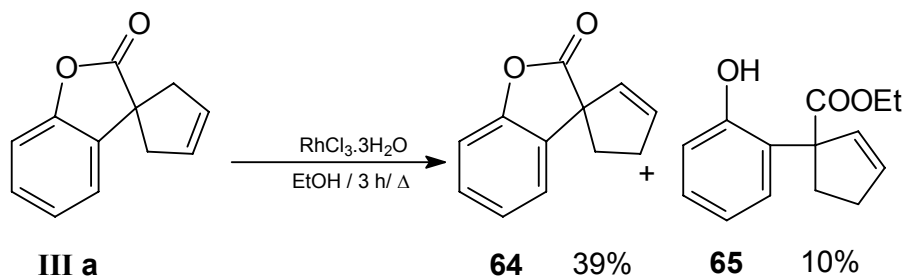
Leider konnte das gewünschte Isoxazol **60** nicht erhalten werden, es wurde keinerlei Cycloadditionsprodukt isoliert.

4.2 Weg 1': Synthese des *spiro*-Benzofuranons **II b** durch Doppelbindungsverschiebung und anschließender Diels-Alder Reaktion

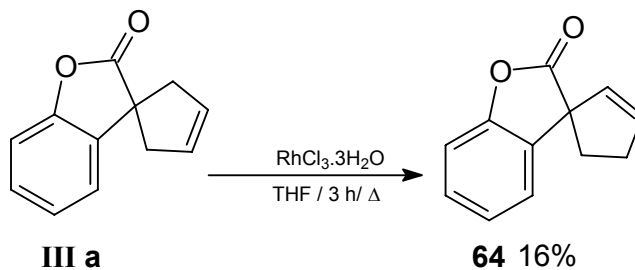
Um die Verbindung **II b** auf einem anderen Weg, als den in Kapitel 3 beschrieben, zu erhalten, sollte zunächst das Metathese-Produkt **III a**, wie in Kapitel 4.1 beschrieben, synthetisiert werden. Für die Synthese des *spiro*-Benzofuranons **II b** sollte zuerst eine Doppelbindungsverschiebung des Moleküls **III a** mittels Rhodium(III)chlorid^[58] durchgeführt werden, um anschließend durch Umsetzung mit α -Pyrone via Cycloaddition, Cycloreversion und Aromatisierung zum gewünschten Produkt **II b** zu gelangen.



Rhodium(III)chlorid katalysiert die Isomerisierung von Alkenen^[58]. Bei der Umsetzung von **III a** in Ethanol als Lösungsmittel erhielt man ein Gemisch aus Edukt **III a**, dem Produkt **64** und dem Nebenprodukt **65**, das offenbar aus einer Umesterung des Lactons mit Ethanol resultierte.

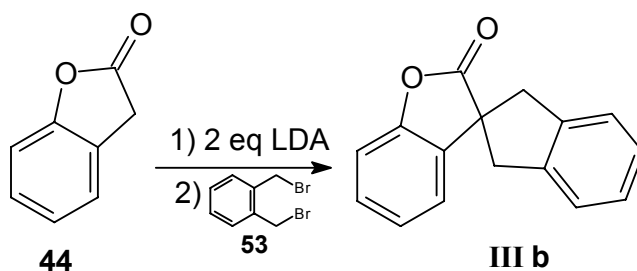


Die Durchführung der Reaktion in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel ergab ein Gemisch (84:16) aus Edukt **III a** und Produkt **64**, die sich nicht voneinander trennen ließen.



Aus diesem Grund wurde auf eine Diels-Alder Umsetzung mit α -Pyron verzichtet.

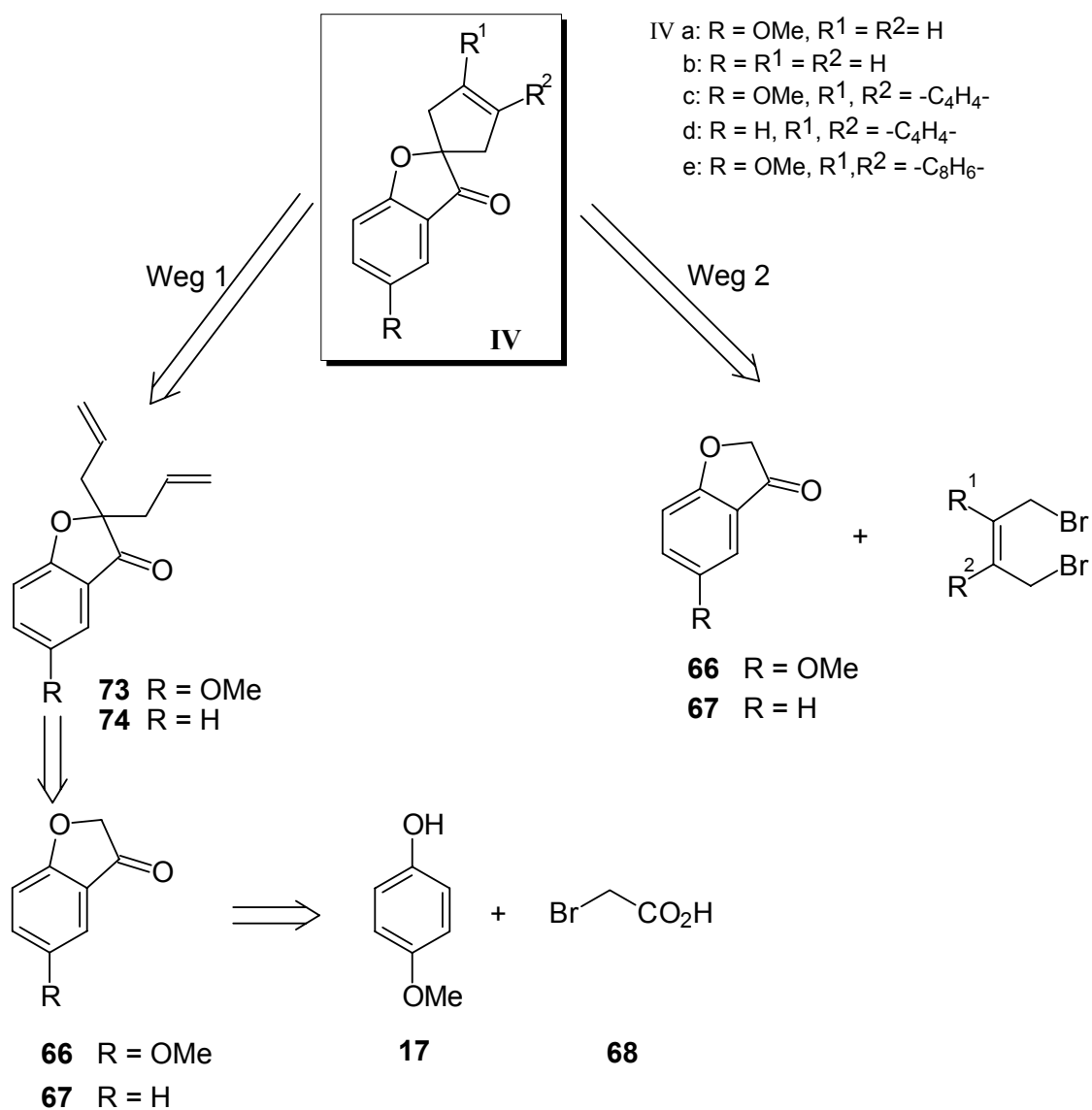
4.3 Darstellung des Spirofuranons **III b** nach Weg 2 durch zweifache Deprotonierung und anschließende Alkylierung mit der Dihalogenverbindung **53**



Durch zweifache Alkylierung des Furanons **44** mit α,α' -Dibrom-*o*-xylol **53** erhielt man das *spiro*-Benzofuranon **III b** zwar nur in einer Ausbeute von 6%, allerdings auf diese sehr einfache Methode, in einer einstufigen Synthese. In Zukunft werden Verbesserungen dieses Reaktionstyps in unserem Arbeitskreis näher untersucht.

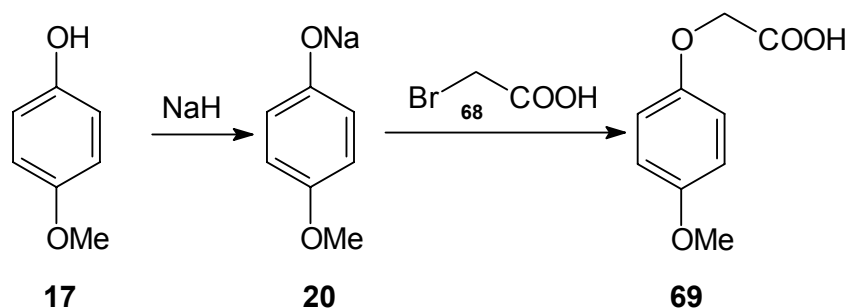
5 Das *spiro*-Benzofuranon IV

Verbindung **IV c** stellt die isomere Verbindung zum Benzofuranon **I** dar. Nach Weg 1 sollten in einer vierstufigen Synthese die Benzofuranone **IV a** und **IV b** durch zwei Cyclisierungsreaktionen erhalten werden: Ausgehend von 4-Hydroxyanisol **17** könnte man durch Williamson's Ethersynthese und anschließende Friedel-Crafts-Acylierung das Furanon **66** erhalten, welches dann zweifach allyliert und mittels Grubb'schem Katalysator cyclisieren werden könnte. (Das Furanon **67** ist im Handel erhältlich). Nach Weg 2 sollte man die Verbindungen **IV c-e** durch eine Cyclisierungsreaktion ausgehend von den beiden Coumaranon **66** bzw. **67** mittels doppelter S_N2 -Reaktion erhalten.

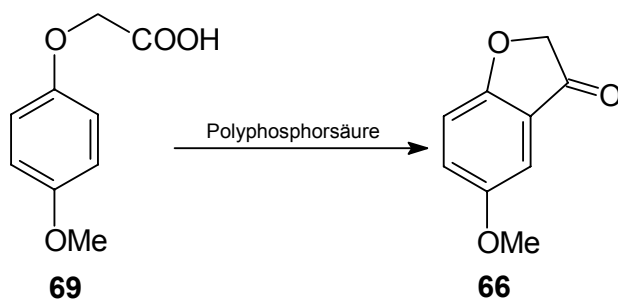


5.1 Weg 1: Synthese von IV a und IV b durch Diallylierung und Olefinmetathese

Ausgehend von 4-Hydroxyanisol **17** erhielt man durch Williamson's Ethersynthese mit α -Bromessigsäure **68** 4-Methoxy-phenoxyessigsäure **69** in 66%iger Ausbeute^[59].

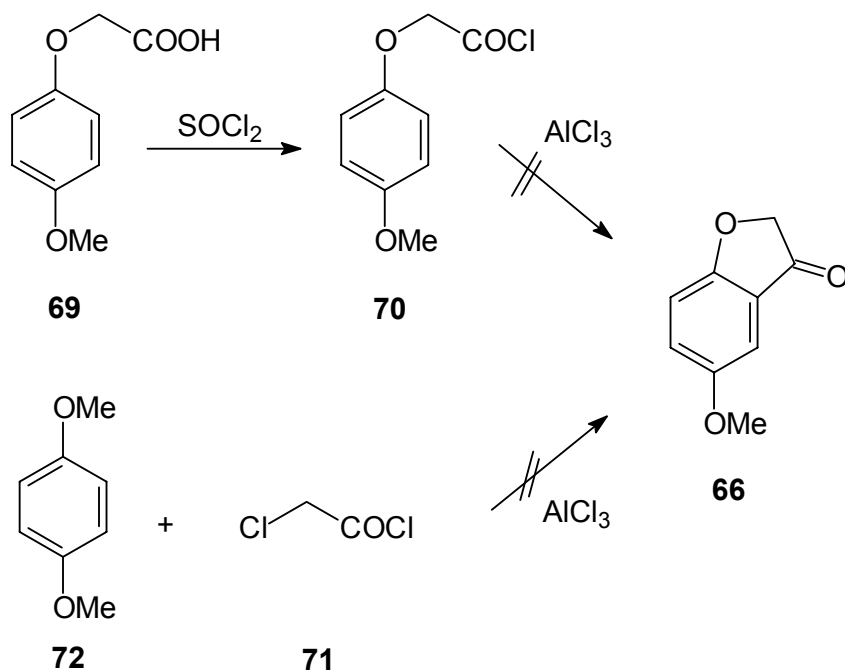


Dieses wurde in einer Friedel-Crafts-Acylierung zum Furanon **66** umgesetzt.

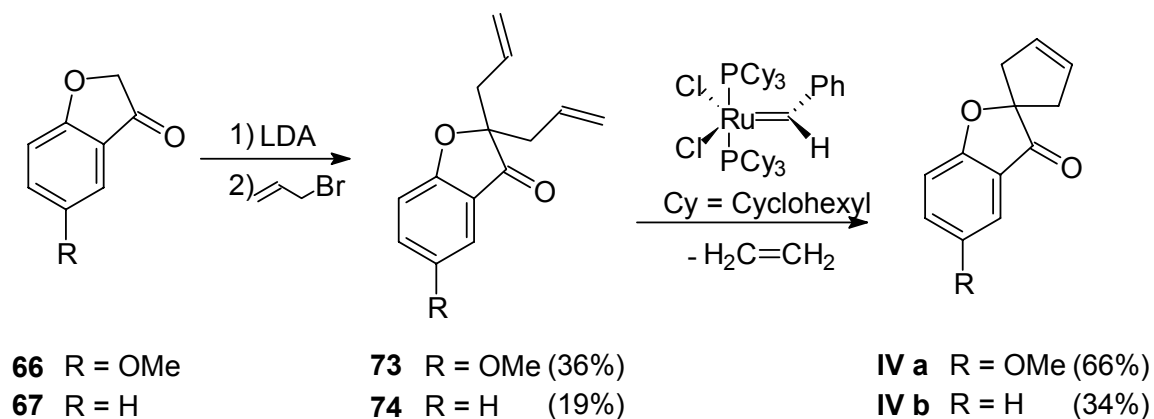


Die höchste Rohausbeute (20%) erhielt man bei einer Temperatur von 75°C und 40 Minuten Reaktionszeit.

Da die Ausbeute nicht weiter gesteigert werden konnte, wurde versucht das mittels Thionylchlorid hergestellte Säurechlorid **70** in der Friedel-Crafts-Acylierung umzusetzen oder eine Umsetzung mittels α -Chloracetylchlorid **71**^[60] mit 1,4-Dimethoxybenzol **72** durchzuführen. Beide Methoden waren nicht erfolgreich.

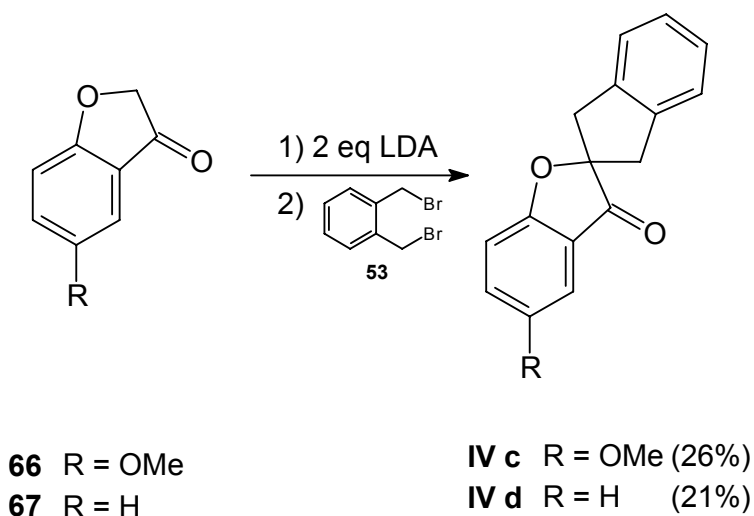


Die Verbindungen **IV a** und **IV b** erhielt man aus den Furanonen **66** und **67** durch zweifache Allylierung und Olefinmetathese mit dem käuflichen Grubb'schen Katalysator wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben.



5.2 Weg 2: Synthese der Spiroverbindungen **IV c** und **IV d** durch Zweifach-Deprotonierung und Umsetzung mit der Dihalogenverbindung **53**

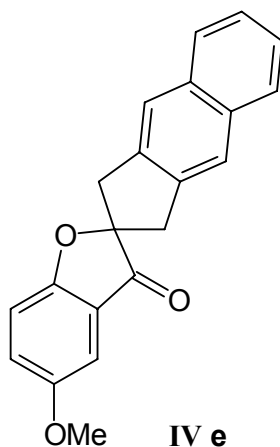
Durch zweifache Alkylierung der Furanone **66** und **67** mit α, α' -Dibrom-o-xylol **53** erhielt man die *spiro*-Benzofuranone **IV c** (R = OMe) und **IV d** (R = H).



Obwohl auch hier die Ausbeuten noch verbesserungsbedürftig sind, wird diese Reaktion wegen ihrer Effizienz (nur eine Stufe) in unserem Arbeitskreis weiter verfolgt werden.

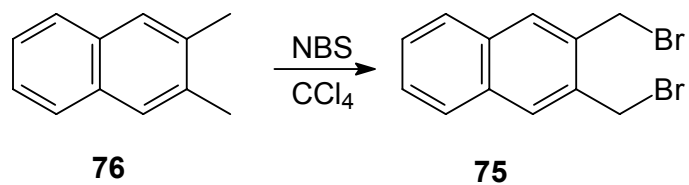
5.3 Versuche zur Synthese des *spiro*-Benzofuranons IV e

Die Verbindung **IV e** (R = OMe, R¹,R² = -C₈H₆-) enthält an Stelle des Benzolringes einen Naphthalinring. Sie zeigt eine gewisse Strukturähnlichkeit mit Fredericamycin A.

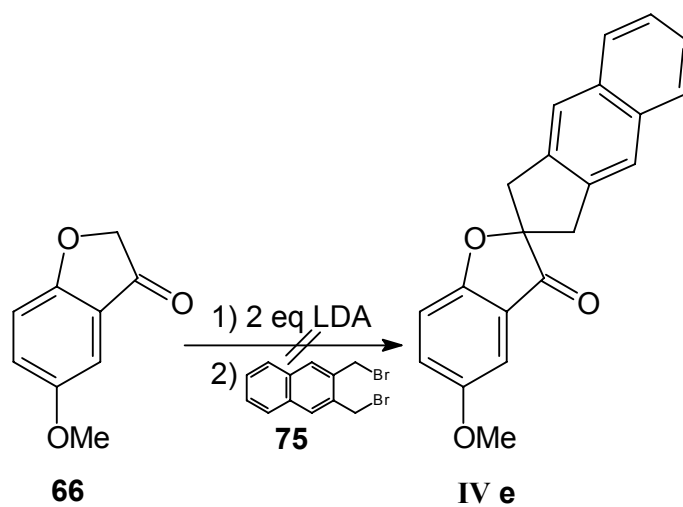


Die analoge Vorstufe, 2,3-Di-(brommethyl)-naphthalin **75**, wurde durch radikalische Bromierung mit N-Bromsuccinimid^[61] aus Dimethylnaphthalin **76** erhalten.

Auf dem geplanten Syntheseweg zu **IV e** wurde zunächst 2,3-Dimethylnaphthalin **76** in Tetrachlorkohlenstoff mit NBS bromiert, unter Verwendung von Dibenzoylperoxid als Radikalstarter^[62]. Man erhielt das Dibromid **75** in einer Ausbeute von 38%.



Die bromierte Verbindung wurde dann mit Furanon **66** in Gegenwart von zwei Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid-Lösung umgesetzt. Das gewünschte Produkt **IV e** konnte dabei nicht erhalten werden.

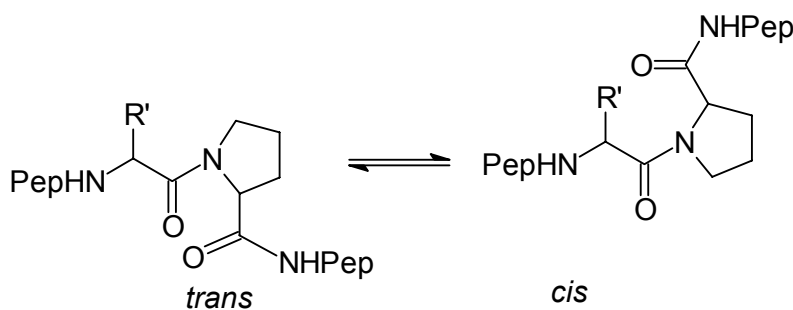


6 Inhibition der Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen durch Wirkstoffe

6.1 Allgemeines über Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPIasen)

Verfolgt man die Umstrukturierung von Polypeptidketten (z.B. Denaturierung/Naturierung), so kann man oft langsame Teilreaktionen (bis in den Stundenbereich) beobachten, wenn Prolin am Kettenaufbau beteiligt ist. Solche Faltungsvorgänge laufen *in vivo* bei der ribosomalen Proteinsynthese, beim Transport von Polypeptiden durch Membranen, bei der Beseitigung funktionsgestörter Proteine sowie bei der Bindung von Liganden ab^[63].

Peptidyl-Prolyl-*cis/trans*-Isomerasen (PPIasen) sind Enzyme, die die Isomerisierung der Peptidbindung vor einem Prolin-Rest katalysieren^[63]. Die Aktivierungsenergie für diese Konformationsänderung beträgt ungefähr 85 kJ/mol. PPIasen werden gelegentlich auch als Rotamasen bezeichnet.



cis / *trans*-Isomerisierung der Peptidbindung
N-terminal zum Prolin

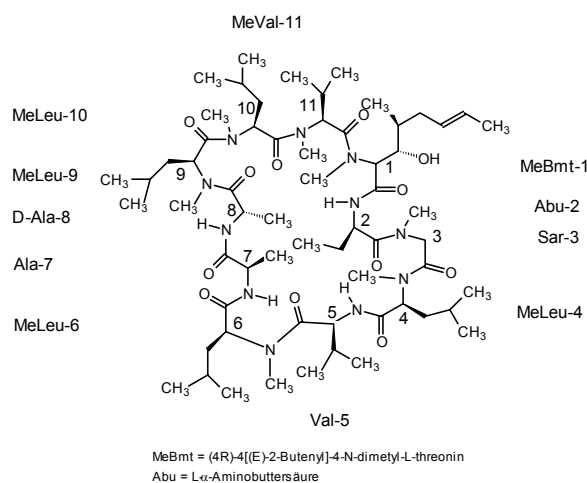
Die PPIasen können die Isomerisierung sowohl von Oligopeptiden als auch von nativen Zuständen und von Faltungsintermediaten der Proteine katalysieren. Sie sind die ersten bekannten Enzyme, die auf die Katalyse von Konformationsänderungen spezialisiert sind.

Es gibt drei Familien der PPIasen:

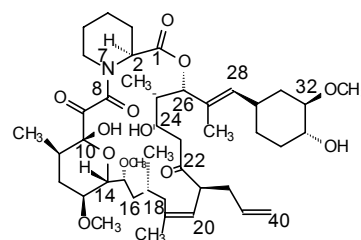
- 1) die Cyclophiline
- 2) die FK 506-bindenden Proteine (FKBP, Fujiphiline)
- 3) die Parvuline

Hochwirksame Inhibitoren der PPIasen sind die Verbindungen Cyclosporin A und FK 506. Cyclosporin A ist ein cyclisches Peptid, welches aus 11, zum Teil N-methylierten Aminosäuren besteht. Es wurde 1972 von Sandoz aus niederen Pilzen (*fungi imperfecti*)

isoliert. Cyclosporin A hat bemerkenswerte biologische Eigenschaften: So ist es ein wertvolles Immunsuppressivum, das in der Immuntherapie bei Knochenmarks- und Organtransplantationen verwendet wird^[64]. Es verhindert die Abstoßung des Fremdorgans durch das körpereigene Immunsystem. Ein eindeutiger Zusammenhang mit der Inhibierung der Cyclophiline konnte bislang jedoch nicht bewiesen werden. Das Makrolid FK506, welches auch als Tsukubaenolid bekannt ist, ist ein weiteres aus *Streptomyces* isoliertes Immunsuppressivum.

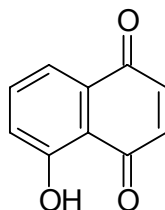


Cyclosporin A



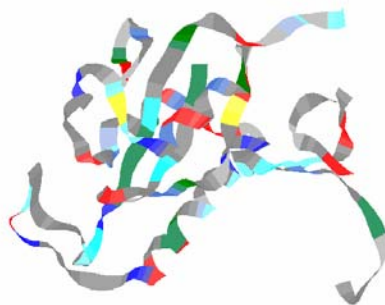
FK 506

Parvulin, das kleinste Mitglied aus der Familie der PPIasen, ist ein Protein das aus nur 92 Aminosäuren besteht. (Parvulin kommt aus dem lateinischen Wort “parvulus“ und heißt sehr klein)^[65]. Gegenüber PPIasen der Subfamilie der Parvuline sind Cyclosporin A und FK 506 allerdings ohne Wirkung.



Juglon

Eine irreversible Inhibierung für Parvuline konnte durch den Naturstoff Juglon (5-Hydroxy-1,4-naphthochinon) hervorgerufen werden. Juglon ist ein aus der Walnuß isolierter Naturstoff mit sowohl fungiziden als auch cytotoxischen Eigenschaften gegenüber eukaryotischen Zellen^[66].



Dreidimensionales Modell von hPin1 auf Basis einer Kristallstruktur^[67]

Das humane Pin1 (hPin1) ist ein Vertreter der Parvuline. Es ist an der Regulation des eukaryotischen Zellzyklus, insbesondere der Mitose beteiligt. Eine Überexpression von hPin1 in HeLa-Zellen führt zur Blockierung des Zellzyklus. Das hPin1 liegt in verschiedenen Brustkrebszelllinien überexprimiert vor. Wegen der Fähigkeit zur Unterdrückung der antigen- und mitogenstimulierten klonalen Expansion der T-Zellen und zur spezifischen Blockierung des Zellzyklus sind Inhibitoren des hPin1-Enzyms von hohem Interesse^[68].

6.2 Inhibierung des humanen Parvulins hPin1 durch Benzofuranone

Die nachfolgenden Tabellen beinhalten die Inhibierungskonzentrationen (IC_{50}) der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen. Die Messungen wurden an der Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung (Halle) durchgeführt.

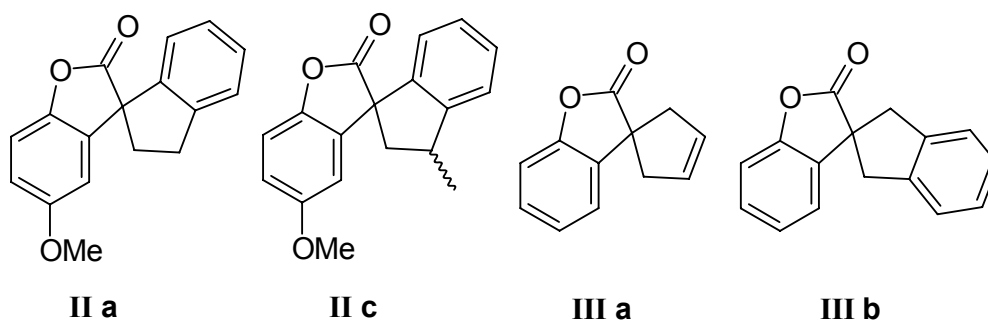
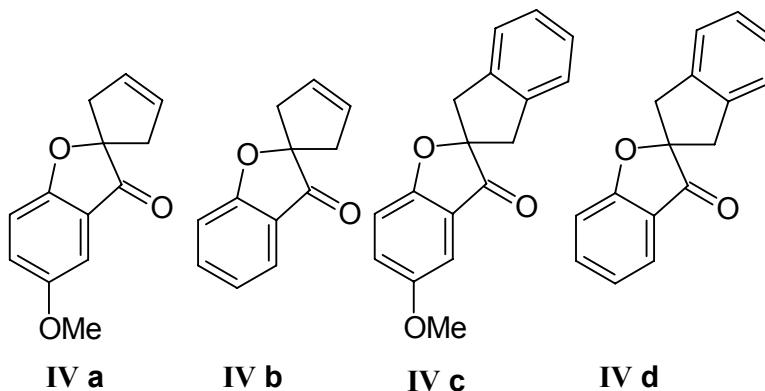


Tabelle 1: Inhibierende Wirkung der obigen Verbindungen auf hPin1:

Verbindung	hPin1-Inhibierung IC ₅₀ [μM]
II a	6
II c	18
III a	165
III b	9

Der IC₅₀-Wert für die Verbindung **II a** betrug 6 μM. Die Verbindung **III a** zeigte eine um den Faktor 28 geringeres Inhibierungsvermögen als Verbindung **II a**, was darauf schließen ließ, daß das Vorhandensein des Benzolringes notwendig sei. Die Verbindung **III b** zeigte eine nahe ebenso starke Inhibierung wie das Regioisomer **II a**. Es ist bemerkenswert, daß die unterschiedliche Art der Ringanellierung im Indanteil, nämlich angular (II a) gegenüber linear (**III b**) keinen wesentlichen Einfluß auf die hPin1-Inhibierung hat. Das Diastereomergemisch der Verbindungen **II c** nahm bezüglich der Inhibierung einen mittleren Wert ein und zeigte, daß sich eine Substitution am Indanfünftring auf die Inhibierung eher negativ auswirkt.

Tabelle 2: Inhibierende Wirkung der Verbindungstypen **IV a-d** auf hPin1:

Verbindung	hPin1-Inhibierung IC ₅₀ [μM]
IV a	70
IV b	1000
IV c	122
IV d	-

Die Verbindung **IV a** zeigte gegenüber der Verbindungen **IV b** (und **III a**), daß das Vorhandensein der Methoxygruppe für die Inhibierung ebenfalls eine große Rolle spielt. Die Verbindung **IV d**, ebenfalls ohne Methoxy-Gruppe, zeigte keine Inhibierung. Die Verbindung **IV c** zeigte im Gegensatz zu **IV d** eine Inhibierung von 122 μM . Weiterhin wurden die inhibierende Wirkung der offenkettigen Verbindungen **8** und **35** gemessen.

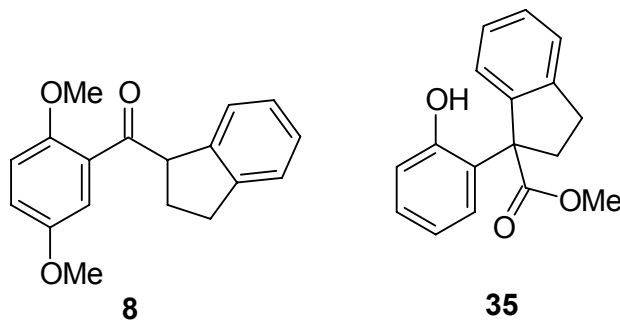


Tabelle 3: Inhibierende Wirkung der Verbindungen **8** und **35** auf hPin1:

Verbindung	hPin1-Inhibierung IC_{50} [μM]
8	57
35	37

Abbildung 1 zeigt die Inhibierungskinetik der *spiro*-Verbindung **II a**.

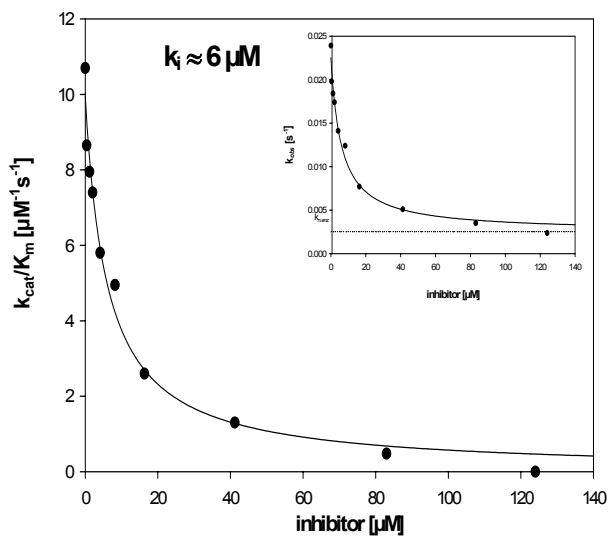


Abbildung 1

6.3 Cytotoxizitätsmessung der Verbindungen **II a**, **II c** und **III a**

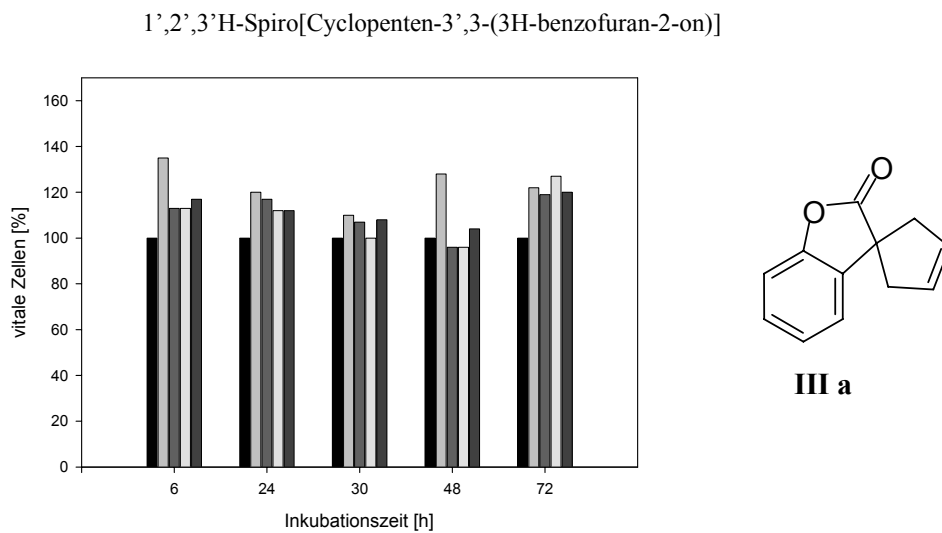
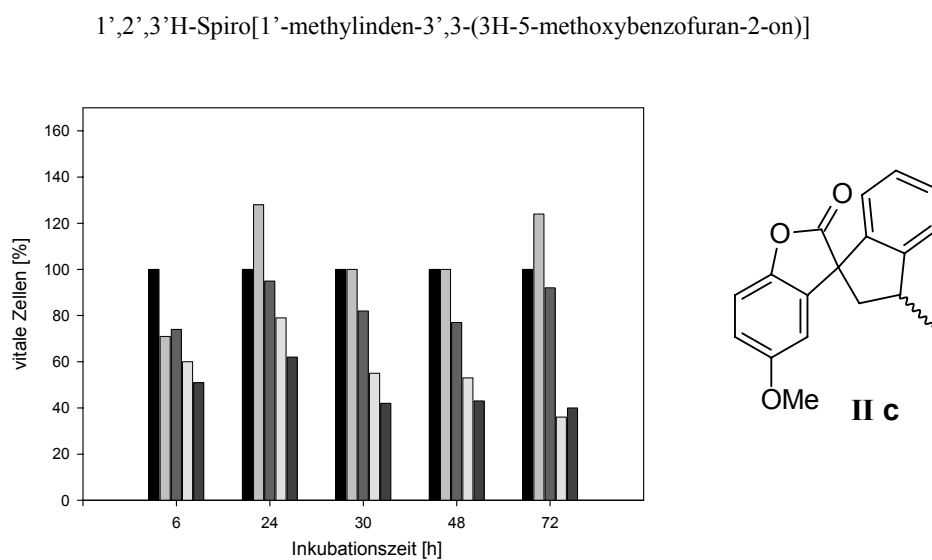
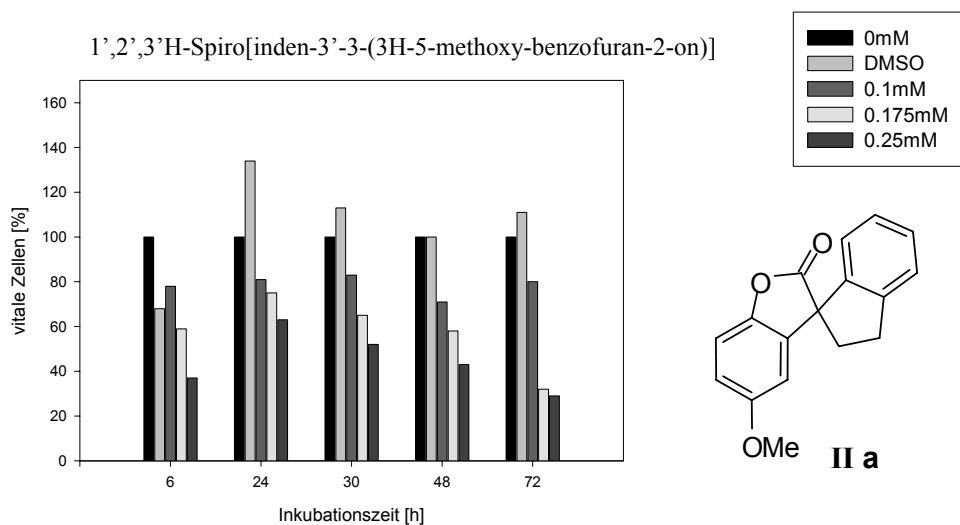
Die Bestimmung der Cytotoxizität erfolgte mittels MTT-Test nach Mosmann^[68].

Die Verbindungen wurden in DMSO gelöst. Die Verbindung MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazoliumbromid) wurde von den Zellen aus dem Medium aufgenommen und in den Mitochondrien lebender Zellen in ein tiefblaues Formazan-Produkt gespalten. Dieses wurde anschließend mit DMSO aus den Zellen herausgelöst und spektrometrisch vermessen. Bei der Auswertung wurden die Zellwerte, die weder mit Inhibitor noch mit DMSO behandelt wurden, gleich 100% gesetzt. Hierbei konnte es beim Aussäen der Zellen zu sehr geringen Ungenauigkeiten durch Pipettieren kommen, die sich dann allerdings mit der mehrfachen Teilung der Zellen in einer meßbaren Größe äußern können. Weiterhin scheint es, daß DMSO allein in den hier angewandten Konzentrationen (0.25%) einen zellteilungsfördernden Effekt auf den Zellen hat.

Diskussion zur Cytotoxizität :

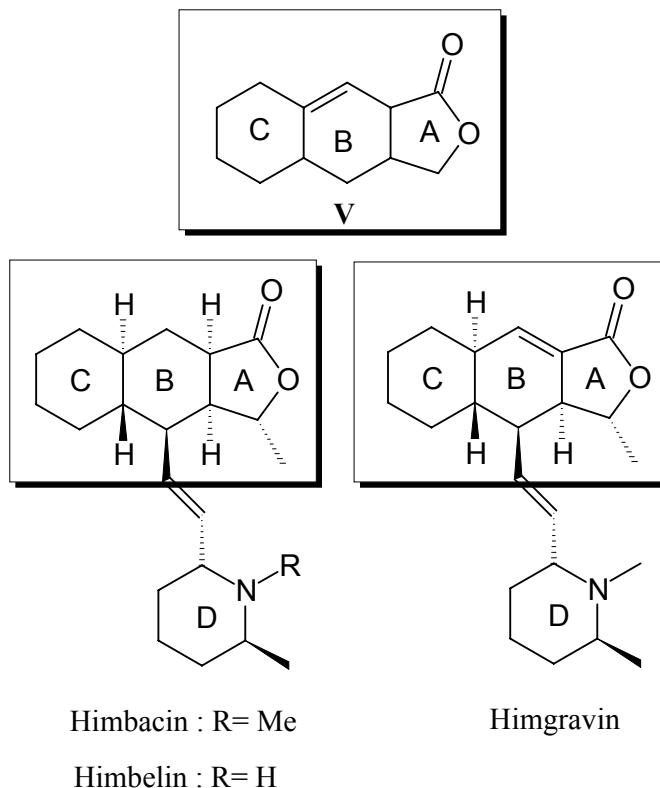
Die Cytotoxizität der Spiroverbindungen **II a**, **II c** und **III a** gegenüber HeLa-Zellen wurden bei verschiedenen Konzentrationen bestimmt. Dabei zeigten die beiden benzanellierten Furanone **II a** und **II c** eine deutliche Reduzierung der Krebszellen.

Es ist überraschend, daß Pin1-Inhibierung nicht wie man ursprünglich aufgrund der Verwandtschaft zu Fredericamycin A vermutet hat, an die spirocyclische Struktur gebunden ist, denn offensichtlich sind auch die „offenkettigen“ Verbindungen **8** und **35** aktiv. Es lag daher nahe zu vermuten, ob unter den Bedingungen der biologischen Tests (Pin1-Inhibierung und Einwirkung auf HeLa-Zellen) eine Ringöffnung der Lactone erfolgte. Es ist gut vorstellbar, daß eine solche Ringöffnung im Lösungsmittelsystem DMSO / Wasser möglich sei. In einem Fall bei Verbindung **III b** konnte durch HPLC, tatsächlich nachgewiesen werden, daß nicht das Lacton selbst, sondern die hydrolysierte Form die biologisch aktive Komponente ist. Die Furanone scheinen also lediglich eine Pro-Form der eigentlichen Pin1-Inhibitoren darzustellen. Weitergehenden Untersuchungen sollen in eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. G. Fischer (Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung) durchgeführt werden.

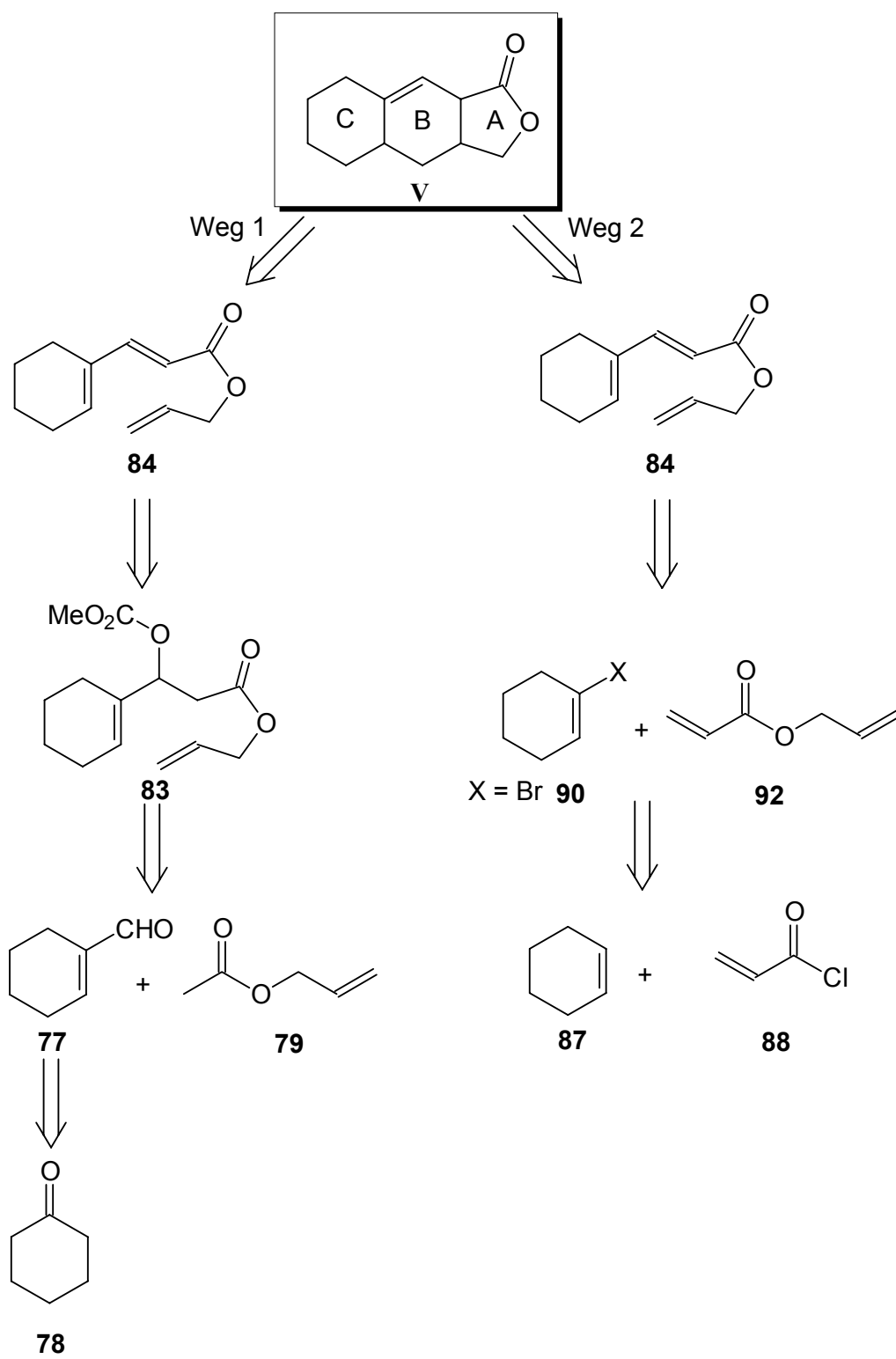


7 Das Dihydrofuranon V

Die Verbindung **V** findet sich als Strukturelement in Himbacin und Himgravin wieder. Himbacin ist ein Piperidin-Alkaloid. Es ist beobachtet worden, daß Himbacin sich wie ein Muscarin-Rezeptor-Antagonist verhält^[17]. Es liefert eine wichtige Leitstruktur für Medikamente gegen die Alzheimer'sche Krankheit^[18]. Totalsynthesen sind von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht und ausgearbeitet worden^[19-21]. Zum Aufbau der Lacton- bzw. der Perhydronaphthalin-Einheit **V** als Baustein für Himbacin bzw. Himgravin erscheint die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion als besonders gut geeignet. In dieser Arbeit sind folgende Retrosynthesekonzepte zum Aufbau der Lacton- bzw. der Perhydronaphthalin-Baustein **V** entwickelt worden.



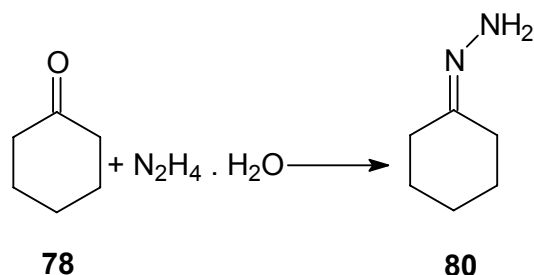
Nach Weg 1 sollte man in einer sechsstufigen Synthese mittels Aldol-Reaktion, Pd-katalysierter β -Eliminierung nach Schwarz^[69] und intramolekularer Diels-Alder-Reaktion die Verbindung **V** erhalten. Weg 2 beschreibt eine fünfstufige Synthese zur Zielverbindung **V**. Hier sollte Verbindung **V** mittels einer Domino-Heck-Diels-Alder-Reaktion synthetisiert werden.



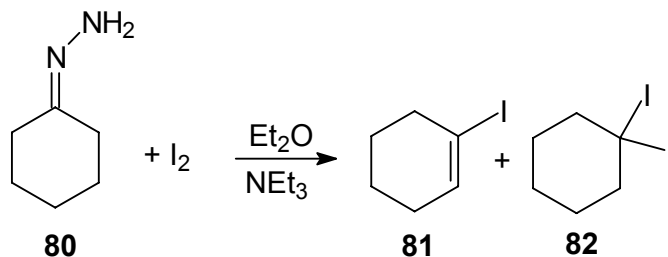
7.1 Weg 1: Synthese des Dihydrofuranons **V** mittels Aldol-Reaktion, Eliminierung und Diels-Alder-Reaktion

7.1.1 Synthese des Cyclohexencarbaldehyds **77**

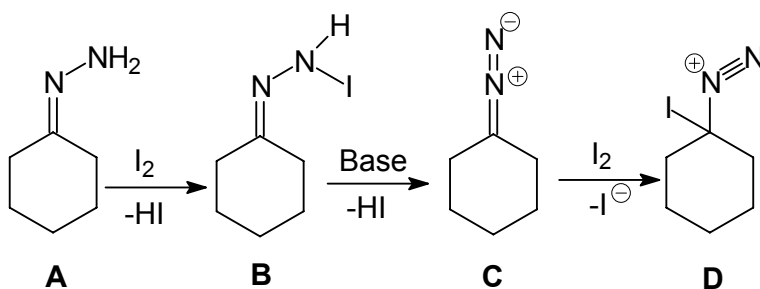
Die Verbindung **V** sollte in einer sechsstufigen Synthese aus den Bausteinen Cyclohexanon **78** und Allylacetat **79** hergestellt werden. Um beide Bausteine miteinander zu verknüpfen, stellte man Cyclohexencarbaldehyd **77** in einer dreistufigen Synthese aus Cyclohexanon **78** her. Hierzu wurde Cyclohexanon **78** zunächst mit Hydrazinhydrat in das Cyclohexylidenhydrazon **80** in einer Ausbeute von 93% umgewandelt^[70].



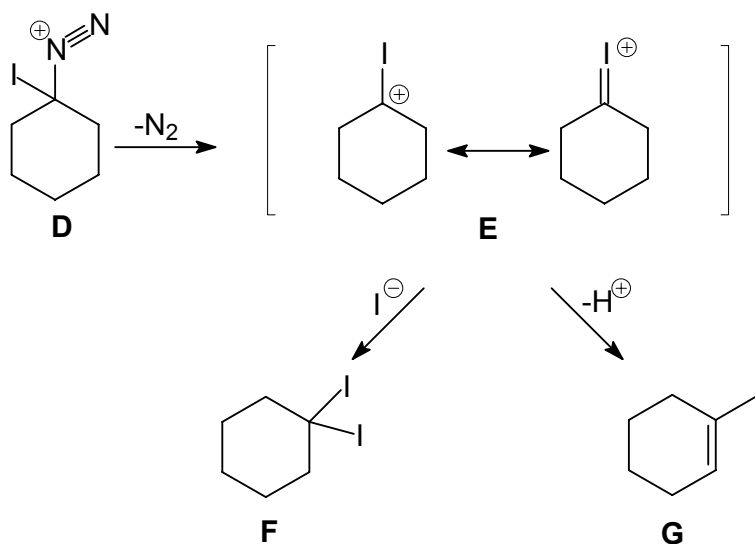
Durch die Umsetzung von **80** mit Iod erhielt man 1-Iodcyclohexen **81** in 18%iger Ausbeute. Als signifikantes Nebenprodukt erhielt man die Diiodoverbindung **82**.



Betrachtung der Mechanismus^[70]:

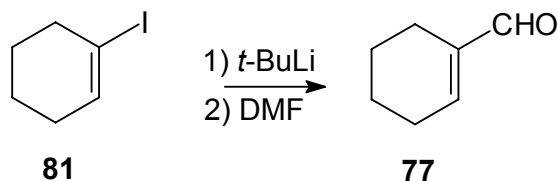


Das Hydrazon **A** wird möglicherweise über das N-Iododerivat **B** zur aliphatischen Diazokomponente **C** oxidiert. Iod wirkt als Elektrophil und wandelt die Diazokomponente **C** wahrscheinlich in die intermediäre Iododiazokomponente **D** um.



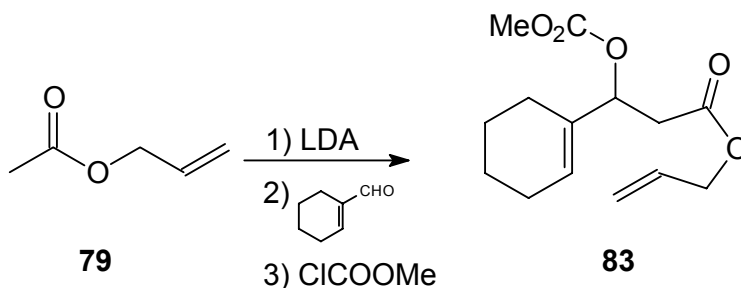
Nach Abspaltung von Stickstoff erhält man das Carboniumion **E**, welches durch den Angriff des Iodid-Ions in Verbindung **F** oder durch Eliminierung in Verbindung **G** übergeht.

Nach Iod-Lithium-Austausch mit *tert.*-BuLi und anschließender Umsetzung mit Dimethylformamid wurde Cyclohexencarbaldehyd **77** in 44%iger Ausbeute synthetisiert^[71].



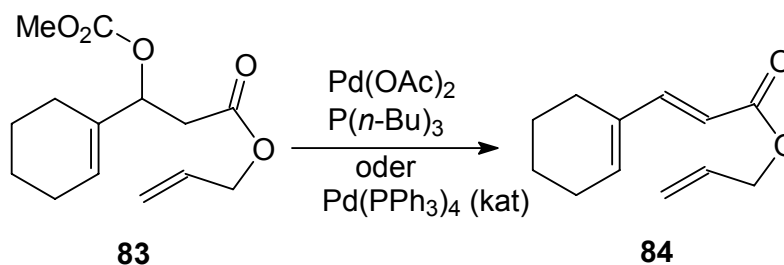
7.1.2 Aldol-Reaktion des Aldehyds **77** mit Allylacetat

Einen allgemeinen Zugang zu Allylcarbonaten mit Sauerstofffunktionalität in 1,3-Stellung bietet die Aldol-Reaktion. Zunächst wurde mittels LDA das Allylacetat **79** (als CH-acide Komponente) in das entsprechende Lithiumenolat überführt. Dieses wurde bei -78°C mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **77** umgesetzt. Durch anschließende Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester bei -78°C und langsames Aufwärmen auf Raumtemperatur ließ sich das Allylcarbonat **83** *in situ* herstellen.



7.1.3 Pd-katalysierte β -Eliminierung des Allylcarbonats **83**

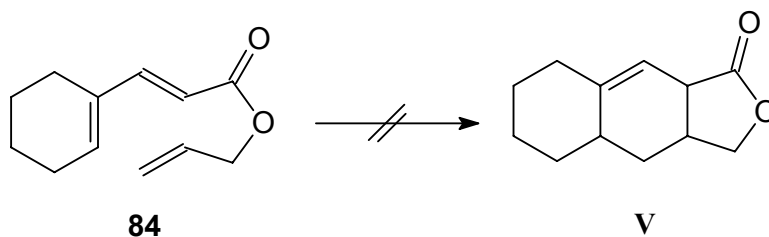
Anfang der 90er Jahre gelang es Tsuji durch die Einführung von Allylcarbonaten und neuen Katalysator-Systemen vom Typ Pd(0)/P(n-Bu)_3 bzw. Pd(II)/P(n-Bu)_3 , die Eliminierungsbedingungen weitaus milder als bis dahin bekannt zu gestalten^[72]. Die Eliminierungen wurden zum Teil bereits bei Raumtemperatur beobachtet. Als aktivster Katalysator erwies sich die Mischung von Palladium(II)-acetat und einem Äquivalent Tributylphosphin^[72]. Allylcarbonate haben eine große Bedeutung, da sie die Bildung von π -Allylpalladium-Komplexen unter milden Bedingungen erlauben. Weiterhin haben sie den Vorteil, daß das frei werdende Anion des Kohlensäuremonomethylesters instabil ist und in Kohlendioxid und Methanolat zerfällt. Damit ist die Rückreaktion zum Allylcarbonat ausgeschlossen. Durch die Pd-katalysierte β -Eliminierung nach Schwarz^[69, 73] mit $\text{Pd(PPh}_3)_4$ oder Palladiumacetat und Tributylphosphin erhielt man das Trien **84** in einer Ausbeute von 10%.



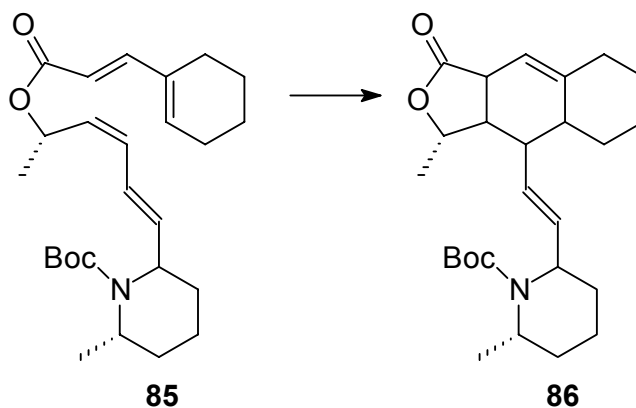
7.1.4 Diels-Alder-Reaktion

Im folgenden wurde versucht das Trien **84** mittels einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion zu cyclisieren. Als Lösungsmittel wurden Toluol oder Mesitylen oder auch kein Lösungsmittel verwendet. Die Reaktionen wurden bei 185°C (teilweise im Druckrohr) durchgeführt, allerdings blieben alle Versuche zur intramolekularen Diels-Alder-Reaktion

erfolgslos. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Chackalamanni^[74], und könnte von Substituenteneffekten abhängen.



Chackalamanni^[20] beschreibt eine intramolekulare Cyclisierung des Triens **85** zur Verbindung **86**.

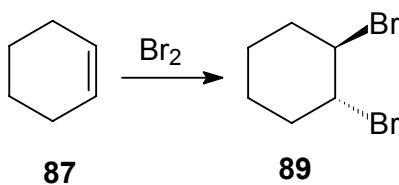


7.2 Weg 2: Synthese des Furanons **V** durch Domino-Heck-Diels-Alder Reaktion

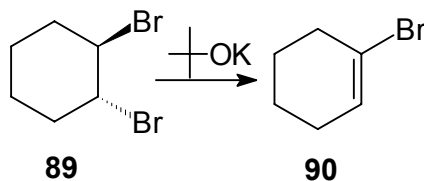
7.2.1 Vorstufen für die geplante Domino-Reaktion

Gemäß dem zuvor präsentierten Retrosynthese-Schema sollte Verbindung **V** nach Weg 2 in einer fünfstufigen Synthese aus den Bausteinen Cyclohexen **87** und Acrylsäurechlorid **88** hergestellt werden.

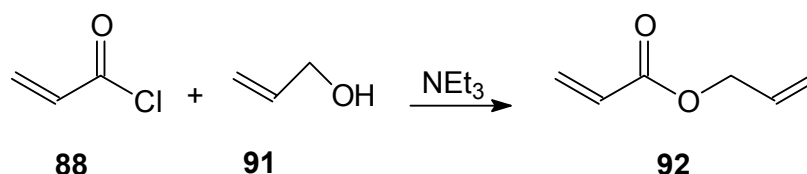
In der ersten Stufe wurde Cyclohexen **87** bromiert: *trans*-Dibromcyclohexen **89** wurde in einer Ausbeute von 78% erhalten^[75].



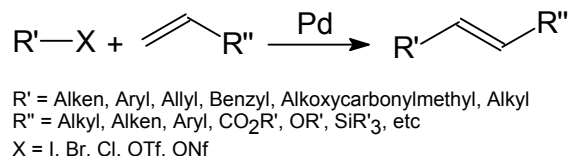
Durch Behandlung von **89** mit Kalium-*tert.*-butanolat erhielt man 1-Bromcyclohexen **90** in einer Ausbeute von 6% als ersten Baustein für die Heck-Reaktion^[77].



Durch Veresterung des Allylkohols **91** mit Acrylsäurechlorid **88** erhielt man Acrylsäureallylester **92**^[76] in einer Ausbeute von 43% als zweiten Baustein für die Heck-Reaktion.

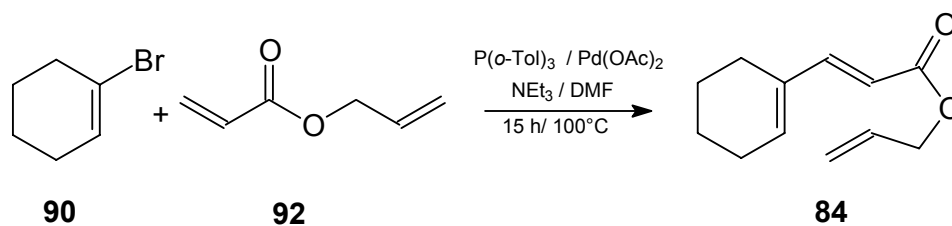


7.2.2 C-C-Bindungsknüpfung durch Heck Reaktion



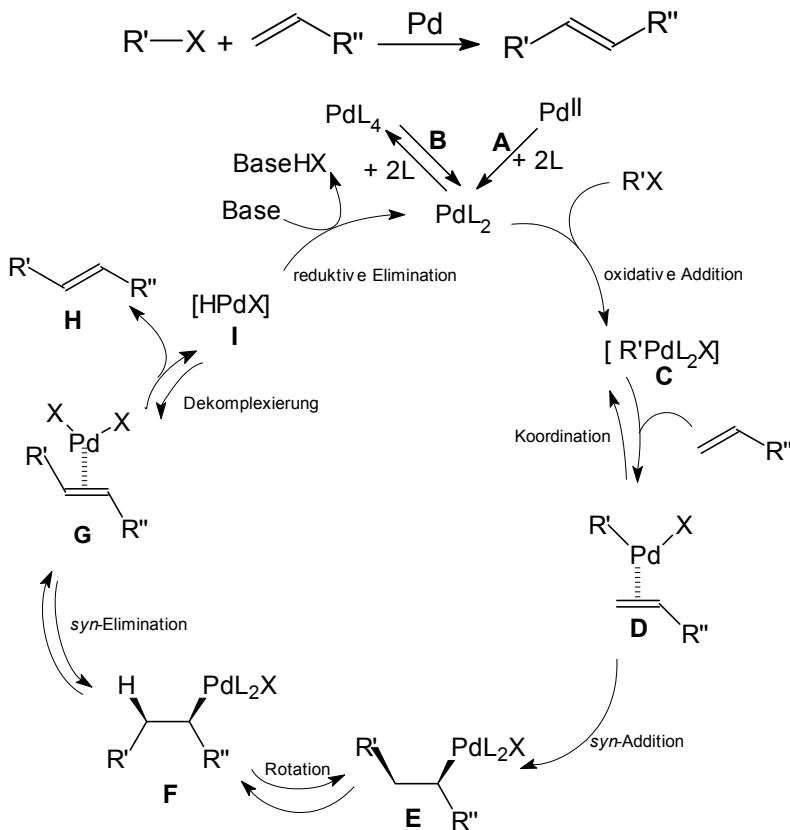
Die Pd-katalysierte Arylierung und Alkylierung von Alkenen wird im Allgemeinen Heck-Reaktion genannt. Dieser Reaktionstyp ist unabhängig voneinander von Mitzoroki in Japan und von Heck in den USA um 1970 entdeckt worden^[78]. Bei der Heck-Reaktion ist die Reaktivität der Aryl und Alkenylchloride geringer als die der Bromide und Iodide. Durch Anwendung von hohen Drucken kann man die Reaktionsrate der Heck-Reaktion steigern^[79]. Unter einer Domino-Reaktion^[80], die häufig auch als Tandem oder Kaskaden-Reaktion bezeichnet wird, versteht man zwei oder mehrere nacheinander ablaufende Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolgt. Bei der überwiegenden Anzahl von Domino-Reaktionen verlaufen zudem die zweiten und nachfolgenden Schritte intramolekular. Domino Heck-Diels-Alder-Reaktionen liefern interessante bicyclische und tetracyclische Systeme.

Beim Versuch zur geplanten Domino-Reaktion durch die Umsetzung von 1-Bromcyclohexen **90** mit Acrylsäureallylester **92** in Anwesenheit von Palladiumacetat und Tri-*ortho*-toluolphosphin erhielt man das Heck-Produkt. Das Produkt ist identisch mit dem bei der Pd-katalysierten Eliminierung nach Weg 1 entstandenen Trien **84**. Unter diesen Bedingungen reagierte das Trien nicht weiter zum Zielprodukt **V**.



Auch hier konnte keine Domino-Reaktion zum Zielverbindung **V** beobachtet werden.

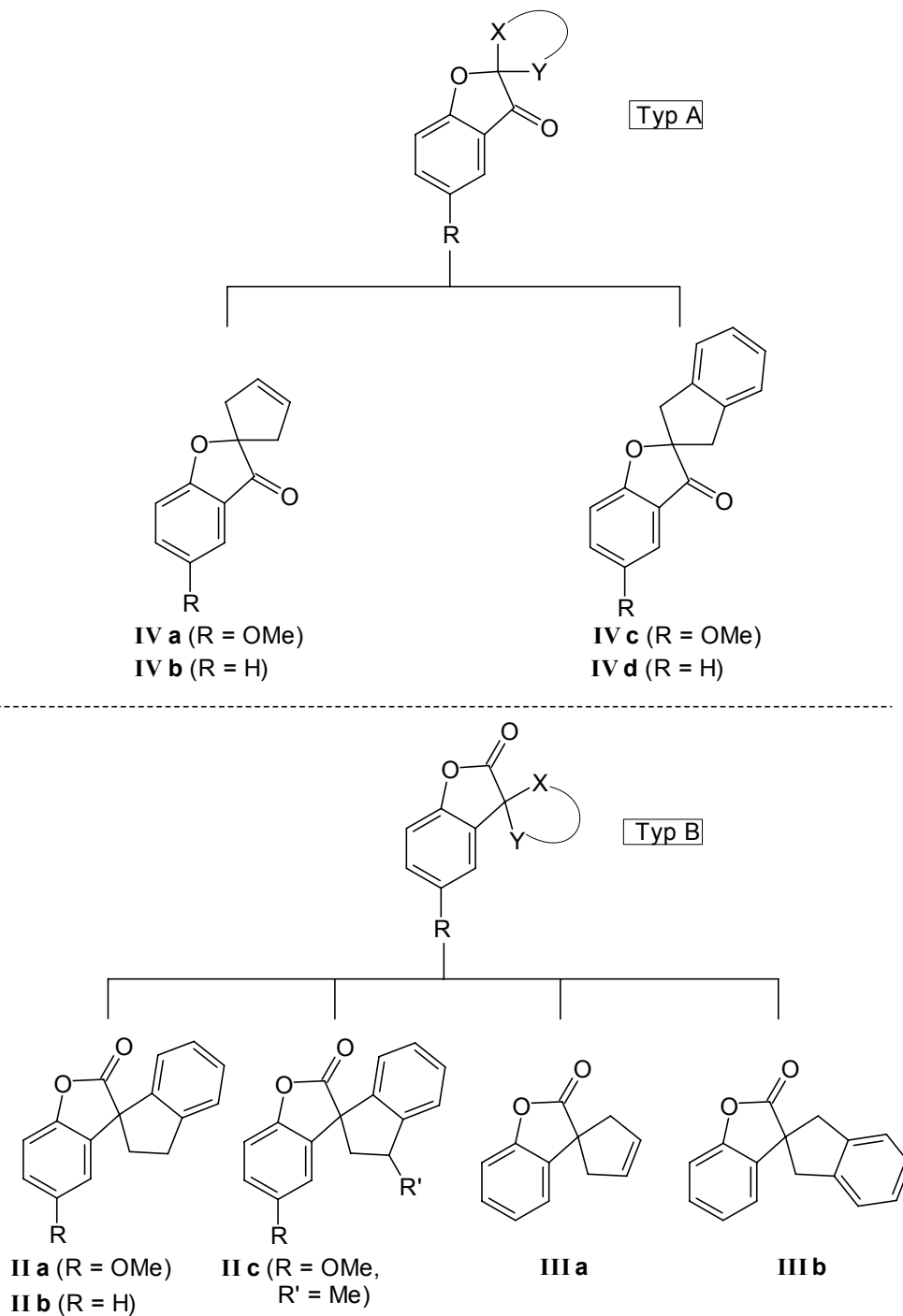
Mechanismus zur Heck-Reaktion:



Wie der obigen Abbildung entnehmen kann, ist die katalytisch aktive Spezies eine Pd(0)-Verbindung, welche *in situ* aus Pd(II) entwickelt wird. Die Reaktion beginnt mit einer oxidativen Addition, die zur Pd-Zwischenstufe **C** führt. Es folgt eine Komplexierung des Alkens zur Zwischenstufe **D**. Im entscheidenden Schritt wird eine neue C-C-Bindung geknüpft (Zwischenstufe **E**). Durch rasche *syn*-Elimination und Dekomplexierung entsteht das Produkt **H**. Daneben entsteht die Pd-Verbindung **I**. Die Verbindung **I** bildet mit Triethylamin in einer reduktiven Eliminierung den Pd(0)-Katalysator zurück. Damit sich kein metallisches Palladium abscheidet, werden Triarylphosphine als Liganden zugefügt. Stöchiometrisch zu verwendendes Triethylamin wirkt als HX-Fänger und als Katalysator der β -Eliminierung^[54].

Zusammenfassung

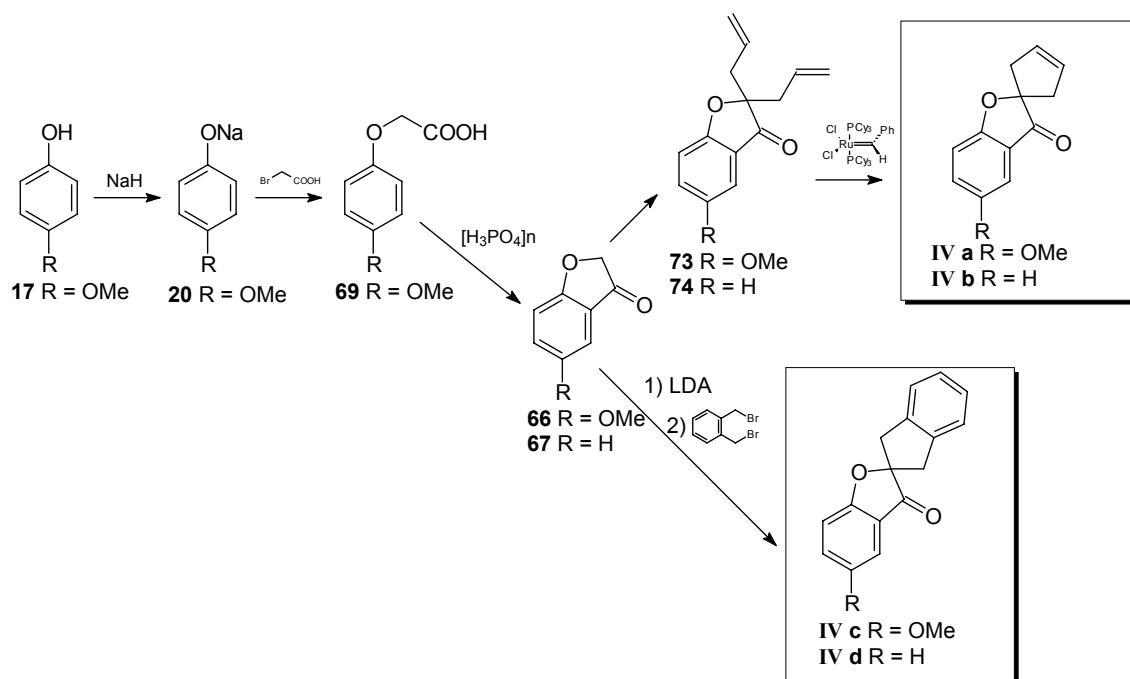
In der vorliegenden Arbeit wurden neuartige *spiro*-Benzofuranone mit dem Grundgerüst des 3-Benzofuranons (Typ A) sowie des 2-Benzofuranons (Typ B) synthetisiert.



Im Rahmen einer Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. G. Fischer (Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung) sind begleitend zu den Synthesen biologische Studien durchgeführt worden, in denen die Zielverbindungen bezüglich ihrer Aktivität in der Inhibition des humanen Parvulins hPin1 sowie ihrer Cytotoxizität untersucht wurden. Die Struktur der *spiro*-Benzofuranone wurde durch verschiedene Substituenten sowie durch eine unterschiedliche Molekülgeometrie verändert, und der Einfluß auf die Inhibierungskonzentration, den sogenannten IC₅₀-Wert, wurde bestimmt.

Verbindungen des Typs A:

Zur fünfstufigen Synthese des *spiro*-Benzofuranons **IV a** wurde 4-Hydroxyanisol **17** zunächst mit α -Bromessigsäure **68** verethert. Der Glycolsäurephenylether **69** wurde durch Behandlung mit Polyphosphorsäure zum Benzofuranon **66** umgesetzt. Nach Deprotonierung des Benzofuranons **66** mit LDA und Umsetzung mit Allylbromid konnte die diallylierte Verbindung **73** erhalten werden, welche man weiter mit dem Grubb'schen Metathese-Katalysator umsetzen konnte, um das gewünschte Benzofuranon **IV a** zu erhalten. Analog wurde für das *spiro*-Benzofuranon **IV b** verfahren, wobei in diesem Fall das Benzofuranon **67** käuflich zu erwerben war, so daß **IV b** in nur zwei Synthesestufen zugänglich wurde.

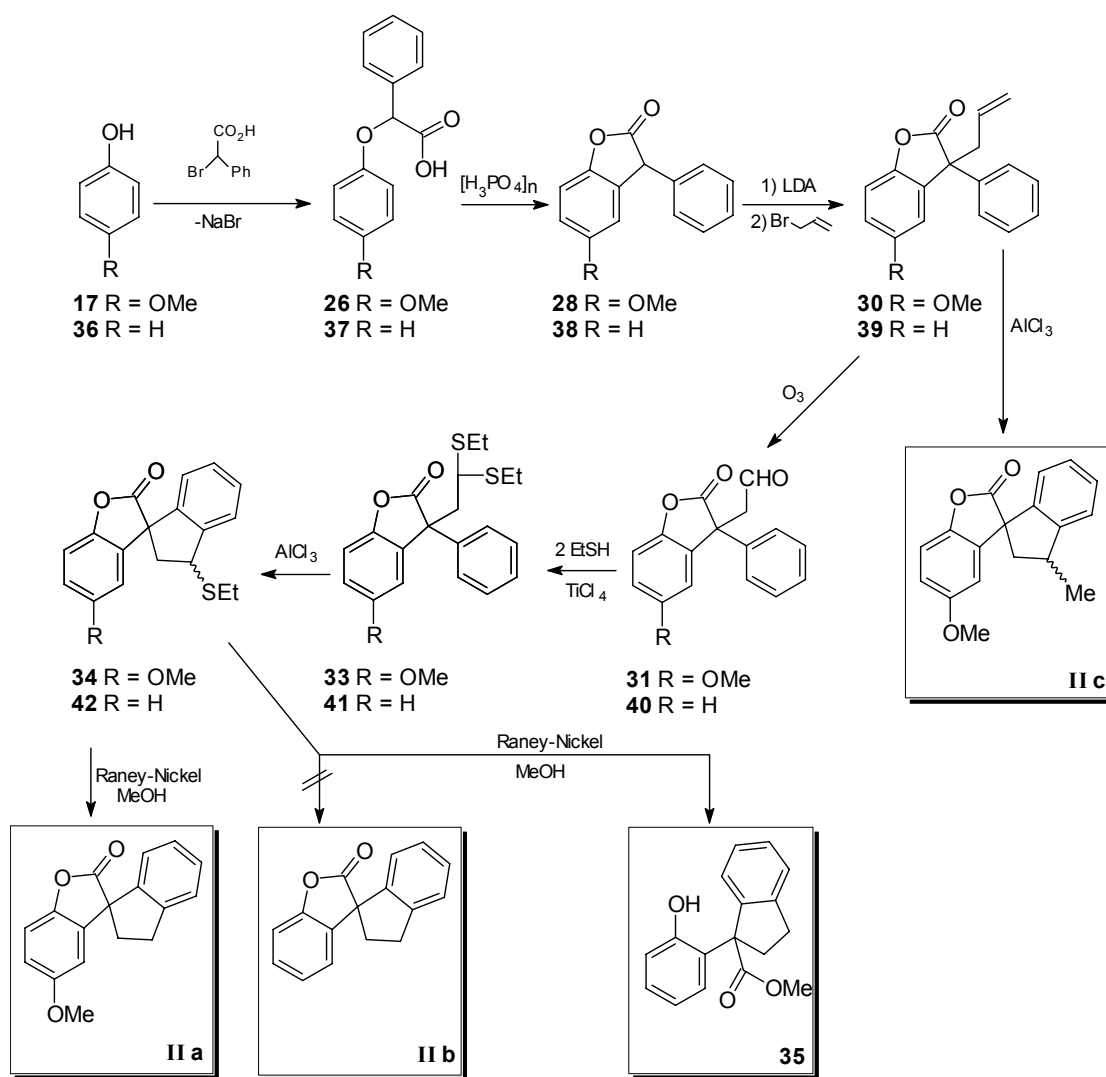


Die *spiro*-Benzofuranone **IV c** und **IV d** konnten in einer sehr einfachen, einstufigen Synthese zugänglich gemacht werden. Nach zweifacher Deprotonierung der jeweiligen 3-Coumaranone

66 und **67** und anschließender Umsetzung mit α,α' -Dibrom-*o*-xylol **53** konnten **IV c** und **IV d** in akzeptabler Ausbeute isoliert werden. Weitere Untersuchungen zu diesem Reaktionstyp werden in Zukunft in unserem Arbeitskreis erarbeitet werden, so daß in Kürze eine Vielzahl neuer *spiro*-Verbindungen mit unterschiedlichsten Substitutionsmerkmalen erwartet werden kann.

Verbindungen des Typs B:

Das *spiro*-Benzofuranon **II a** (**R** = **OMe**) wurde in einer siebenstufigen Synthese ausgehend von 4-Hydroxyanisol **17** und α -Bromphenylelessigsäure **25** durch zwei Cyclisierungsreaktionen synthetisiert.

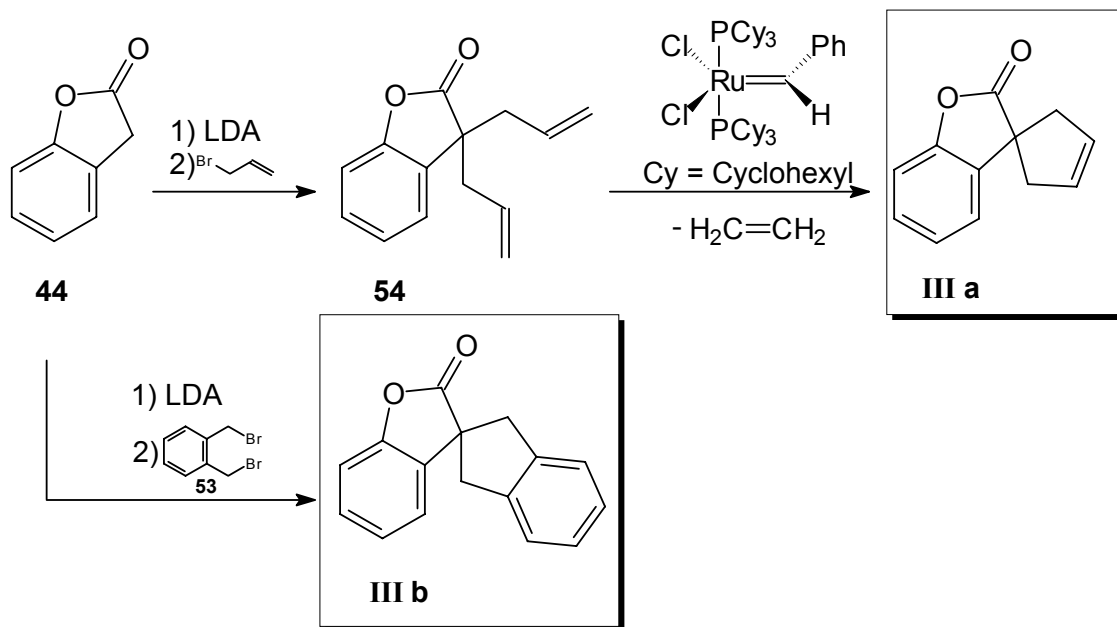


In der ersten Stufe wurde die Verbindung **26** durch Williamson's Ethersynthese erhalten. Durch Behandlung des Mandelsäurephenylethers **26** unter Friedel-Crafts-Bedingungen erhielt

man das Furanon **28**. Mit dieser Reaktion geht eine Umlagerung einher, bei der der Phenylring migrierte, so daß als Resultat ein Lacton, **28**, gebildet wurde. Dieses wurde durch die Umsetzung mit LDA und Allylbromid zur Verbindung **30** umgesetzt. Die Allylverbindung **30** ist ein wichtiges Intermediat. Einerseits konnte man aus ihr durch nachfolgende Ozonolyse, Thioacetalisierung, Thia-Friedel-Crafts-Cyclisierung und Entschwefelung die Verbindung **II a** erhalten, andererseits wurde durch Behandlung von **30** mit Aluminiumtrichlorid Verbindung **II c** synthetisiert.

Beim Versuch der Synthese von Verbindung **II b** kam es in Folge der Verwendung von Methanol als Lösungsmittel bei der Entschwefelung mit Raney-Nickel zur Öffnung des Lactonrings.

Das *spiro*-Benzofuranon **III a** konnte ausgehend von 2-Coumaranon **44** in einer zweistufigen Synthese durch doppelte Allylierung und Olefinmetathese erhalten werden. Das zu **II b** regioisomere *spiro*-Benzofuranon **III b** konnte (wie Verbindungen **IV c** und **IV d**) in nur einem Reaktionsschritt nach zweifacher Deprotonierung des Coumaranons **44** durch Umsetzung mit Dibrom-*o*-xylol **53** erhalten werden, obschon mit nur geringer Ausbeute.



Inhibition der humanen PPIase hPin1:

Die nachfolgende Tabelle beinhaltet die Inhibierungskonzentrationen IC_{50} der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen.

Tabelle 3: Inhibierende Wirkung der *spiro*-Benzofurane **II**, **III** und **IV** auf hPin1:

Verbindung	IC_{50} [μ M]
II a	6
II c	18
III a	165
III b	9
IV a	70
IV b	~1000
IV c	122
IV d	-

Die spirocyclischen Benzofuranone des Strukturtyps B zeigen – in Anbetracht ihrer relativ einfachen Struktur – bemerkenswerte biologische Eigenschaften:

- signifikante Inhibierung der humanen PPIase hPin1, wobei Verbindungen **II a** und **III b** die beste Inhibition hervorzurufen vermögen.
- erhebliche *in-vivo* cytotoxische Aktivität gegenüber HeLa-Zellen (siehe unten).

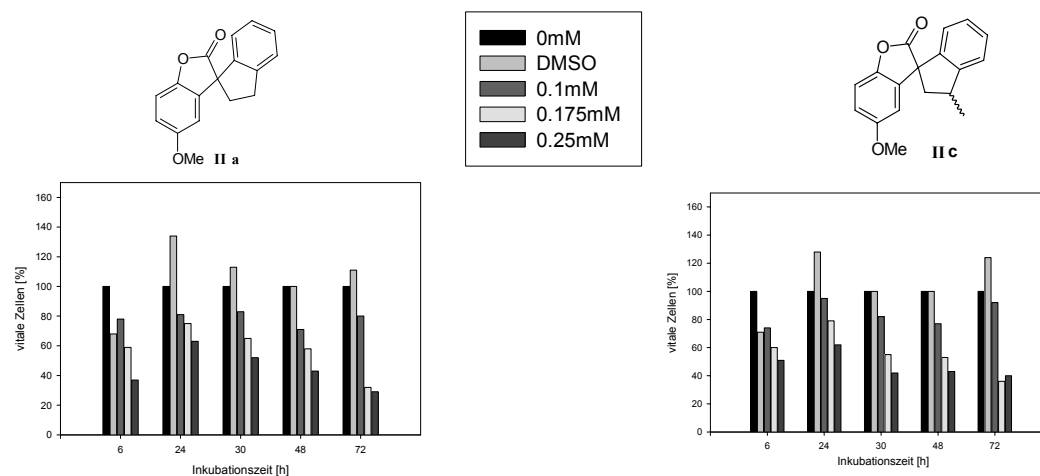
Der beträchtliche Unterschied in der Inhibierung von hPin1, der zwischen den Verbindungen **II a** und **III a** auftritt, führt die Notwendigkeit der Indaneinheit deutlich vor Augen. Das Diastereomerengemisch der Benzofuranone **II c** nimmt bezüglich der Aktivität eine mittlere Position ein. Dies könnte bedeuten, daß sich grundsätzlich eine Substitution am Fünfring des Indans eher negativ auf die Aktivität des Wirkstoffs auswirkt. Im Vergleich mit Typ B zeigen Verbindungen des Typs A eine deutlich geringere Inhibierung. Im direkten Vergleich

zwischen Verbindungen mit oder ohne Methoxy-Gruppe zeigt sich jedoch, daß das Vorhandensein einer Methoxy-Gruppe für die biologische Aktivität von Vorteil ist.

*Cytotoxizität der spiro-Benzofuranone **II a**, **II c** und **III a**:*

Die Cytotoxizität der Spiroverbindungen **II a**, **II c** und **III a** gegenüber HeLa-Zellen wurden bei verschiedenen Konzentrationen bestimmt. Dabei zeigten die beiden benzanellierten Furanone **II a** und **II c** eine deutliche Reduzierung der Krebszellen. Die Verbindung **III a** erwies sich als nicht aktiv.

Es ist überraschend, daß Pin1-Inhibierung nicht wie man ursprünglich aufgrund der Verwandtschaft zu Fredericamycin A vermutet hat, an die spirocyclische Struktur gebunden sei, denn offensichtlich sind auch die „offenkettigen“ Verbindungen **8** und **35** aktiv. Es lag daher nahe zu vermuten, ob unter den Bedingungen der biologischen Tests (Pin1-Inhibierung und Einwirkung auf HeLa-Zellen) eine Ringöffnung der Lactone erfolgt. Es ist gut vorstellbar, das eine solche Ringöffnung im Lösungsmittelsystem DMSO / Wasser möglich ist. In einem Fall, bei Verbindung **III b**, konnte durch HPLC tatsächlich nachgewiesen werden, daß nicht das Lacton selbst, sondern die hydrolysierte Form die biologisch aktive Komponente ist. Die Furanone scheinen also lediglich eine Pro-Form der eigentlichen Pin1-Inhibitoren darzustellen. Weitergehenden Untersuchungen sollen in eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. G. Fischer (Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung) durchgeführt werden.



Experimentaltteil

Für die NMR-spektroskopische Messung zahlreicher Substanzen möchte ich mich sehr herzlich bei Frau M. Beuer, Herrn P. Behm sowie beim Serviceteam des Bruker DRX500 bedanken.

Mein Dank gilt auch den Herren Dr. U. Matthiesen, Dr. P. Tommes und R. Bürgel für die Erstellung von Massenspektren.

Frau I. Menzel danke ich für die Aufnahme von IR Spektren.

Für die Arbeit des Korrekturlesens danke ich Herrn Dr. R. Fleischer, Herrn A. Hohmann und Herrn A. Hessamian. Bei Herrn E. Schönstein und den Mitarbeitern der Glasbläserei bedanke ich mich für die ständige Hilfsbereitschaft in technischen Fragen.

Abschließend danke ich meiner Familie und meinem Verlobten Ralf Fleischer für die Hilfe und Unterstützung.

8 Allgemeines

8.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Die verwendeten Lösungsmittel werden folgendermaßen gereinigt und absolutiert:

Diethylether und **Tetrahydrofuran** werden zur Vortrocknung 12 Stunden über Kaliumhydroxid unter Rückfluß erhitzt und abdestilliert. Nach Einpressen von Natriumdraht und Zusatz von Benzophenon wird das Lösungsmittel bis zur positiven Ketylprobe unter Rückfluß erhitzt und für jeden Versuch in einem Dephlegmator frisch abdestilliert.

Methanol wird in einem Kolben mit Rückflußkühler mit 5 g Magnesium pro Liter versetzt. Erst nach Abklingen der Reaktion wird das Lösungsmittel drei Stunden zum Sieden erhitzt, abdestilliert und über Molekülsieb 3 Å gelagert.

Thionylchlorid, **Benzaldehyd**, **Trimethylchlorsilan** und **Titantetrachlorid** werden vor der entsprechenden Reaktion frisch destilliert.

Nitrobenzol und **Tetrachlormethan** werden fünf Stunden unter Rückfluß über P_2O_5 erhitzt und abdestilliert.

Dichlormethan wird acht Stunden über P_2O_5 zum Sieden erhitzt und abdestilliert.

n-Hexan wird sechs Stunden über Natriumdraht unter Rückfluß erhitzt und abdestilliert.

Aceton wird eine Stunde über P_2O_5 stehengelassen, wobei man von Zeit zu Zeit frisches Trockenmittel zusetzt. Anschließend wird destilliert und über Molekülsieb 3 Å gelagert.

Dimethylformamid wird getrocknet, indem man es über Calciumhydrid für sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann über eine Kolonne unter Inertgasatmosphäre destilliert. Die Aufbewahrung sollte unter Inertgas und Lichtschutz erfolgen.

Acetonitril wird so oft über P_2O_5 unter Rückfluß erhitzt, bis das Nitril farblos bleibt. Dann wird abdestilliert, über Kaliumpermanganat unter Rückfluss erhitzt und zum Schluß über eine Kolonne fraktioniert destilliert.

1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon wird über Calciumhydrid getrocknet und destilliert.

Nitromethan wird über Calciumchlorid zum Rückfluß erhitzt und destilliert.

Toluol wird über Natrium zum Rückfluß erhitzt und abdestilliert.

tert.-Butanol wird über Calciumchlorid zum Rückfluß erhitzt und abdestilliert.

Es wurden folgende, kommerziell erhältliche Verbindungen verwendet:

Aluminiumtrichlorid: wasserfrei, sublimiert, gepulvert, zur Synthese, Merck.

Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)-dichlorruthenium: Reinheit >97% (GC), Fluka.

***n*-Butyllithium:** 1.6 M (15%ige) Lösung in *n*-Hexan, Merck.

***sek*-Butyllithium:** 1.3 M Lösung in Cyclohexan, Fluka.

***tert.*- Butyllithium:** 15%ige Lösung in *n*-Pentan, zur Synthese, Merck.

Dimethylsulfid: zur Synthese, Merck.

Ethanthiol: zur Synthese, Merck.

NaH: 60%ige Suspension in Paraffinöl, Fluka.

Polyphosphorsäure: 84% min, Acros Organics.

Raney-Nickel: 10%ige Lösung in Wasser, Fluka.

Zink: zur Analyse, gepulvert, Korngröße < 60 μm , Merck.

8.2 Geräte

Dünnschichtchromatographie: Aluminiumfolien, beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm, Merck. Aluminiumfolien, beschichtet mit Aluminiumoxid 150 F₂₅₄, neutral, Typ T, Schichtdicke 0.2 mm, Merck.

Säulenchromatographie: Kieselgel 60, Korngröße 40-63 µm, Merck.
Aluminiumoxid Type 507, neutral (100-125 mesh), Fluka.

¹H-NMR: Bruker DRX 500 und DRX 200 (500 bzw. 200 MHz); Varian VXR 300 und EM 390 (300 bzw. 90 MHz); chemische Verschiebungen in δ-Werten [ppm] bezüglich Tetramethylsilan als internem Standard (δ = 0); Kopplungskonstanten J in Hz (s = Singulett, d = Duplett, dd = Duplett vom Duplett, t = Triplett, q = Quartett, sept = Septett, m = Multiplett, br = breites Signal).

¹³C-NMR: Bruker DRX 500 (125 MHz), Protonen-Breitbandentkopplung. Die Zuordnung der ¹³C Resonanzen erfolgt mit Hilfe von DEPT-Spektren und/oder durch ¹³C, ¹H-korrelierte 2D-COSY-Aufnahmen.

Elementaranalysen: Perkin-Elmer CHNS/O-Analyzer 2400, Institut für Pharmazeutische Chemie (Universität Düsseldorf).

IR: Bruker Vector 22; Perkin-Elmer 1420. Die Angabe der signifikantesten Absorptionen erfolgt in Wellenzahlen (cm⁻¹).

EI-MS: Varian MAT 311A (70 eV).

CI-MS: Finnigan MAT Incos 50.

FAB-MS: Varian MAT 8200; Matrix: 3-Nitrobenzylalkohol (NBA).

Ozon-Generator: Fischer Technology 502.

8.3 Beschreibung des Versuchsaufbaus beim Arbeiten unter inerten Bedingungen

Die Durchführung von Reaktionen unter Sauerstoff- und Feuchtigkeitsausschluß erfolgt am einfachsten durch Verwendung einer kombinierten Vakuum/Argonlinie. Die Linie ist mit Dreiwegehähnen ausgestattet, welche eine wahlweise Benutzung des Hochvakuums (~ 0.05 mbar) oder der Argon-Atmosphäre ermöglichen. Vor Beginn jeder Reaktion wird das Reaktionsgefäß sekuriert, d.h. die Apparatur wird evakuiert, mit einem Heißluftfön zur Entfernung von anhaftendem Wasser ausgeheizt und durch Umlegen des Dreiwegehahns mit Argon gefüllt. In der Regel wird jeder Reaktionskolben dreimal sekuriert. Das über ein Reduzierventil aus einer Stahlbombe entnommene Argongas wird vor Eintritt in die Vakuum/Argonlinie durch einen mit Silikonöl gefüllten Blasenähler und einen mit Sicapent (P_2O_5 auf SiO_2) beschickten Trockenturm in die Vakuum/Argonlinie geleitet. Ein Quecksilbersperrventil verhindert das Eindringen von Wasser und Sauerstoff in die Apparatur, gewährleistet einen konstanten Überdruck und ermöglicht eine Kontrolle des Unterdrucks.

Die bei sauerstoff- und hydrolyseempfindlichen Reaktionen verwendeten Glasgeräte, Spritzen und Edelstahlkanülen werden vor Gebrauch mindestens drei Stunden bei $80^\circ C$ im Trockenschrank getrocknet. Die Glasgeräte werden erst kurz vor ihrem Einsatz an die Vakuum/Argonlinie angeschlossen. Spritzen und Kanülen werden zum Abkühlen bis zur Verwendung im Exsikkator über Sicapent aufbewahrt. Feststoffe und hochviskose Flüssigkeiten werden vor der Sekurierung eingewogen und im Hochvakuum mit der Apparatur ausgeheizt. Lösungsmittel, flüssige Reagenzien oder Lösungen werden mittels Spritzen oder Kanülen durch eine auf dem Normalschliff des Kolbens angebrachte Serumkappe nach dem Sekurieren zugegeben. Die Serumkappen werden mit Parafilm (American Can Company) abgedichtet. Die Überführung einer Flüssigkeit von einem Kolben in einem anderen mittels Kanüle erfolgt folgendermaßen: In dem Gefäß, aus dem die Lösung überführt werden soll, wird ein Argon-Überdruck, in dem anderen ein schwacher Unterdruck erzeugt.

Zum Messen der Innentemperatur wird ein Pt-Widerstandsthermometer (Ebro) mit Einsteckfühler verwendet.

Um Reaktionen bei 0°C oder darunter durchführen zu können, werden folgende Kältebäder in Dewargefäßen benutzt.

0°C: Eis / Na₂CO₃

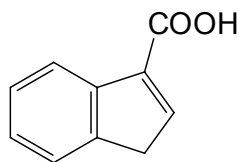
-20°C: Eis / NaCl

-78°C: Aceton / Trockeneis. Durch dosierte Zugabe von Aceton können bei letzterem auch Temperaturen zwischen -78°C und -20°C eingestellt werden.

8.4 Synthese von Inden-1-carbonsäure 4

In einem sekurierten 1 l-Einhalskolben mit Innenthermometer werden 34.2 g (294 mmol) frisch destilliertes Inden **2** vorgelegt und in 300 ml abs. THF gelöst. Die Lösung wird auf -78°C abgekühlt und dann langsam mit 202 ml (324 mmol) einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung versetzt, so daß die Innentemperatur nicht über -70°C ansteigt. Es wird noch eine halbe Stunde bei -78°C gerührt, dann wird das Kältebad gegen ein Eisbad ausgetauscht. Nach einstündigem Rühren bei 0°C wird die erneut auf -78°C abgekühlte Lösung des Indenlithiums langsam in einen auf -78°C gekühlten 2 l-Erlenmeyerkolben gegeben, in dem sich ca. 250 g zerstoßenes Trockeneis befinden. Nach vollständiger Zugabe wird das Kältebad unter dem Erlenmeyerkolben entfernt. Nachdem die Lösung Raumtemperatur erreicht hat, wird vorsichtig mit 10%iger Salzsäure bis auf pH = 1 angesäuert. Anschließend wird die wäßrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 4%iger Natronlauge extrahiert, um das Produkt abzutrennen. Nach erneutem vorsichtigen Ansäuern der vereinigten alkalischen Phasen mit 10%iger Salzsäure wird wieder dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden zunächst mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man ein gelbes Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann^[24].

Ausbeute: 41.4 g (90%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS) von **4**:

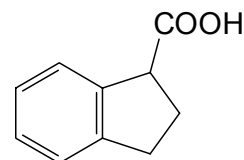
δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	^3J / Hz
3.58	s	2 H	CH_2	
7.28-7.64	m	4 H	Ar- <u>H</u>	
8.09	d	1 H	$\text{CH}=\text{COOH}$	7.6

8.5 Synthese von Indan-1-carbonsäure **6**

Es werden 25.8 g (160.8 mmol) des Gemisches aus Inden-1-carbonsäure **4** und Inden-3-carbonsäure **5** in 90 ml 10%iger Natronlauge gelöst und mit 100 ml einer 10%igen Raney-Nickel-Suspension in Wasser versetzt. Zur Hydrierung wird das Gemisch vier Tage bei einem Wasserstoffdruck von 10 bar im Autoklaven gerührt. Die Mischung wird filtriert, mit 10%iger Salzsäure auf pH 1 gebracht und anschließend dreimal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch eine Feststoffdestillation gereinigt (0.03 mbar/110°C).

Ausbeute: 22.7 g (87%)

Lit. [25] : 85%



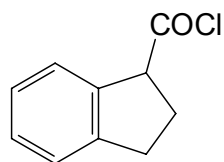
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ /ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	^3J /Hz
2.29-2.47	m	2 H	2- <u>H</u>	
2.88-2.94	m	1 H	3- <u>H</u>	
3.06-3.13	m	1 H	3- <u>H</u>	
4.06	dd	1 H	1- <u>H</u>	5.7 cis, 8.2 trans
7.18-7.42	m	4 H	Ar- <u>H</u>	
11.36	br. s	1 H	- <u>COOH</u>	

8.6 Synthese von Indan-1-carbonsäurechlorid **7**

In einem sekurierten 50 ml-Zweihalskolben mit Serumkappe und Rückflußkühler werden 5.15 g (31.8 mmol) Indan-1-carbonsäure **6** vorgelegt. Nach Sekurieren der Apparatur werden 13 ml (0.18 mol) frisch destilliertes Thionylchlorid zugegeben, und es wird sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Heizbades wird noch weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend überschüssiges Thionylchlorid am Rotationsverdampfer entfernt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch fraktionierte Destillation über eine 30 cm Vigreuxkolonne gereinigt (0.06 mbar/53°C).

Ausbeute: 4.7 g (82%)

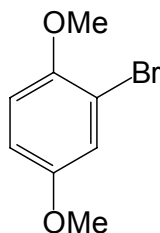


$^1\text{H-NMR}$ (500MHz/ CDCl_3 /TMS):

δ/ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	$^3\text{J}/\text{Hz}$
2.38-2.56	m	2 H	2- <u>H</u>	
2.91-2.97	m	1 H	3- <u>H</u>	
3.10-3.17	m	1 H	3- <u>H</u>	
4.44	dd	1 H	1- <u>H</u>	5.1 cis, 8.2 trans
7.21-7.27	m	3 H	Ar- <u>H</u>	
7.45	d	1 H	4- <u>H</u> oder 7- <u>H</u>	7.5

8.7 Synthese von 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol **3**

In einem 250 ml-Zweihalskolben mit Tropftrichter (mit Druckausgleich) werden 10 g (72.4 mmol) 1,4-Dimethoxybenzol **1** in 15 ml Eisessig gelöst. Es werden 3.7 ml (72.4 mmol) Brom in 20 ml Eisessig langsam hinzuge tropft und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird in *n*-Hexan aufgenommen. Die organische Phase wird zuerst mit Wasser, dann mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird im Vakuum fraktioniert destilliert (133°C / 27 mbar)^[23].



Ausbeute: 6.65 g (43%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	^4J / Hz
3.74	s	3 H	-OCH $\underline{\text{H}}$ ₃	
3.83	s	3 H	-OCH $\underline{\text{H}}$ ₃	
6.82-6.86	m	2 H	5- $\underline{\text{H}}$, 6- $\underline{\text{H}}$	
7.12	d	1 H	3- $\underline{\text{H}}$	2.0

8.8 Synthese von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)

In einem 250 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Innenthermometer und seitlicher Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 1 g (6 mmol) Palladium(II)chlorid und 7.34 g (30 mmol) Triphenylphosphin vorgelegt und das Reaktionsgefäß sekuriert. Die Feststoffe werden mit 70 ml abs. Dimethylsulfoxid überschichtet, und die Suspension wird auf 140°C erhitzt. Anschließend wird das Heizbad entfernt und für weitere 15 min gerührt. Dann werden 1.1 ml (23 mmol) Hydrazinhydrat mit einer Spritze innerhalb von einer Minute zugetropft, und die Lösung wird anschließend für einige Sekunden mit einem Wasserbad gekühlt. Die Suspension wird noch 4.5 Stunden gerührt und inert über ein Schlenk-Rohr abfiltriert. Der erhaltene Feststoff wird je zweimal mit 20 ml-Portionen abs. Isopropanol und abs. Diethylether gewaschen und im Argonstrom getrocknet. Das erhaltene, zitronengelbe Pulver wird unter Argon im Tiefkühlschrank gelagert^[27].

8.9 Synthese von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1'-indan-1'-yl-methanon **8** über *Negishi-Kupplung* aus 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol **3** und Indancarbonsäurechlorid **7**

Es werden 405.5 mg (1.87 mmol) 2-Brom-1,4-dimethoxybenzol **3** in 4 ml abs. THF gelöst und auf -70°C abgekühlt. Dann werden 1.4 ml (2.24 mmol) einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung tropfenweise durch eine Kanüle derart hinzugegeben, daß die Innentemperatur nicht über -65°C ansteigt. Anschließend rührt man die Reaktionsmischung noch zwei Stunden bei -65°C. 381 mg (2.80 mmol) Zink(II)-chlorid werden unter Hochvakuum flammgetrocknet und in 4 ml abs. THF gelöst. Die frisch zubereitete Zinkchlorid-Lösung wird auf 0°C abgekühlt und tropfenweise zu der auf -65°C kalten, ersten Lösung durch eine Doppelkanüle hinzugegeben, so daß die Temperatur -55°C nicht übersteigt. Die Mischung wird dann 30 Minuten bei dieser Temperatur und dann weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer Stunde wird die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt und 280 mg (0.24 mmol, 13 mol%) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) im Argongegenstrom hinzugegeben. Anschließend gibt man tropfenweise eine Lösung von 303.5 mg (1.68 mmol) Indancarbonsäurechlorid **7** in 10 ml abs. THF hinzu und läßt die Mischung für 20 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Nach Abschluß der Reaktion gibt man eine 2:1 Mischung aus gesättigter NaHCO₃-Lösung und Essigester hinzu und extrahiert dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: Chloroform; R_F = 0.3).

Ausbeute: 309 mg (40%)

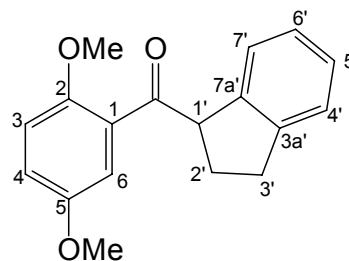
¹H-NMR (500 MHz/ CDCl₃/ TMS):

δ/ ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
2.29-2.37	m	1 H	2'- <u>H</u>	
2.42-2.47	m	1 H	2'- <u>H</u>	
2.85-2.91	m	1 H	3'- <u>H</u>	
3.02-3.09	m	1 H	3'- <u>H</u>	
3.67	s	3 H	-OCH ₃	

3.77	s	3 H	-OCH ₃	
5.10-5.13	m	1 H	1'-H	
6.87	d	1 H	3-H	³ J = 8.8
6.97	dd	1 H	4-H	³ J = 8.8 ⁴ J = 3.2
7.03-7.20	m	4 H	Ar'-H	
7.09	d	1 H	6-H	⁴ J = 3.2

¹³C-NMR (125 MHz/ CDCl₃/ TMS):

δ/ ppm	Bezeichnung
29.54	C-2'
32.45	C-3'
56.90	OCH ₃
57.47	OCH ₃
58.59	C-1'
113.57	C-6
115.10	C-3
119.74	C-4
125.14, 125.59, 126.64, 127.55	C _{Ar'}
129.57, 142.57, 145.12	ipso-C-1, C-3a', C-7a'
152.96, 154.05	ipso-C-2, C-5
203.85	C=O



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2940 cm⁻¹, 1675, 1495, 1465, 1410, 1280, 1225, 815, 755.

GC-MS (EI); m/z (%): 282 (4) [M⁺], 165 (100), 150 (6), 122 (7), 115 (10), 92 (6), 77 (10), 63 (10), 44 (2).

8.10 Synthese von 1-(2,5-Dihydroxyphenyl)-1'-indan-1'-yl-methanon 16

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Magnetrührer, Serumkappe und Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 25 mg (0.089 mmol) **8** in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und

auf 0°C abgekühlt. Durch die Serumkappe tropft man langsam 0.01 ml (0.089 mmol) Bortribromid hinzu und rührt zwei Stunden bei 0°C. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das entstandene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Toluol / Essigester (5:3:2), $R_f = 0.33$).

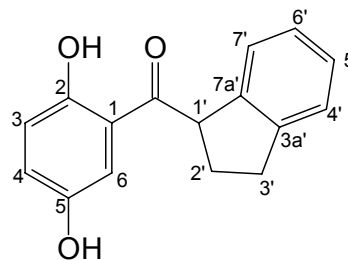
Ausbeute: 17.2 mg (76%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
2.45-2.50	m	1 H	2'- <u>H</u>	
2.70-2.72	m	1 H	2'- <u>H</u>	
2.98-3.04	m	1 H	3'- <u>H</u>	
3.12-3.18	m	1 H	3'- <u>H</u>	
4.95-4.98	br. s	1 H	5-O <u>H</u>	
6.92	d	1 H	3- <u>H</u>	$^3J = 8.8$
7.08	dd	1 H	4- <u>H</u>	$^3J = 8.8$ $^4J = 3.2$
7.11-7.15	m	2 H	Ar'- <u>H</u>	
7.21-7.25	m	2 H	Ar'- <u>H</u>	
7.41	d	1 H	6- <u>H</u>	$^4J = 3.2$
11.97	br. s	1 H	2-O <u>H</u>	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
30.15	C-2'
31.98	C-3'
52.09	C-1'
115.40	C-6



118.84	C-4
119.56	C-3
123.87, 124.92	ipso-C _{Ar}
125.04, 125.17, 126.50, 127.67	C _{Ar}
140.84, 144.70	ipso-C-2, C-5
262.24	C=O

GC-MS (EI); m/z (%): 254 (16) [M⁺], 235 (1), 178 (1), 152 (1), 137 (100), 117 (32), 109 (9), 91 (10), 69 (5), 53 (8), 44 (2).

8.11 Darstellung einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (LDA)

In einem sekurierten 10 ml Rundkolben mit Innenthermometer und seitlicher Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 0.07 ml (0.5 mmol) frisch destilliertes Diisopropylamin in 2 ml abs. THF vorgelegt. Man kühlt auf -78°C ab und spritzt 0.33 ml (0.53 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan so zu, daß die Innentemperatur bei der Zugabe -70°C nicht übersteigt. Man rührt noch 30 Minuten bei 0°C. Diese Lösung ist ungefähr 0.25 M.

8.12 Versuch der Synthese von 1-(1'-Bromo-indan-1'-yl)-1-(2,5-dimethoxyphenyl) methanon **12** durch Deprotonierung des Ketons **8** mit LDA als Base und anschließender Bromierung

In einem 50 ml Rundkolben werden 50 mg (0.18 mmol) des Ketons **8** in 1 ml abs. THF bei -78°C vorgelegt. Mittels einer Doppelkanüle wird eine aus 0.03 ml (0.18 mmol) Diisopropylamin und 0.12 ml (0.19 mmol) *n*-BuLi in 2 ml abs. THF nach Verfahren 4.11 dargestellte LDA-Lösung langsam zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei -78°C wird das Gemisch innerhalb von zwei Stunden bis auf -30°C erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt, und der erhaltene Rückstand wird in 7 ml abs. Chloroform gelöst. Nun werden innerhalb von zehn Minuten 3 ml einer 0.06 M Bromlösung in Chloroform (0.18 mmol Brom) bei 0°C unter Argonatmosphäre hinzuge tropft. Nach weiteren fünf Minuten wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

8.13 Versuch der Synthese von 1-(1'-Bromo-indan-1'-yl)-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-methanon **12** durch Silylierung des Ketons **8** mit Trimethylsilylchlorid und anschließender Bromierung

In einem 50 ml Rundkolben werden 40 mg (0.14 mmol) des Ketons **8** in 2 ml abs. THF bei -78°C vorgelegt. Mittels einer Doppelkanüle werden 0.6 ml (0.15 mmol) einer nach Verfahren 4.11 frisch hergestellten 0.25 M LDA-Lösung langsam zugetropft.

Die Reaktionsmischung wird eine Stunde bei -70°C gerührt. Danach tropft man 0.02 ml (0.14 mmol) frisch destilliertes Trimethylsilylchlorid hinzu und rührt eine Stunde bei 0°C. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird in 10 ml abs. Chloroform gelöst und auf 0°C abgekühlt. Man tropft dann 2.3 ml einer 0.06 M Bromlösung in Chloroform (0.14 mmol Brom) hinzu und rührt 15 Minuten bei 0°C.

Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

8.14 Versuch der Synthese des *spiro*-Benzofuranons **I** durch Silylierung mit Trimethylsilylchlorid unter Anwendung von Triethylamin als Base

In einem 50 ml-Dreihalskolben mit Magnetrührer, Serumkappe und Rückflußkühler (mit Verbindung zur Vakuum/Argonlinie) werden 0.05 ml (0.4 mmol) Triethylamin in 2 ml abs. DMF gelöst und auf 90°C Ölbadtemperatur erwärmt. Innerhalb von 30 Minuten werden zunächst 100 mg (0.35 mmol) des Ketons **8** in 2 ml abs. DMF und dann 0.05 ml (0.4 mmol) Trimethylsilylchlorid in 2 ml abs. DMF hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird 14 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Die organische Phase wird in *n*-Pentan aufgenommen, man setzt eiskalte 5%ige NaHCO₃-Lösung hinzu und extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit *n*-Pentan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält ~40 mg des Silylenolethers **11**. Diesen löst man in 5 ml abs. CCl₄ und tropft bei Raumtemperatur 1.57 ml einer 0.07 M Brom-Lösung in CCl₄ hinzu und rührt die Reaktionsmischung eine Stunde bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst und über eine Doppelkanüle in eine 0°C kalte Suspension von 100 mg (0.75 mmol) Aluminiumtrichlorid in 10 ml abs. Dichlormethan geleitet. Nach

Erwärmen auf Raumtemperatur innerhalb von 12 Stunden wird die Reaktionsmischung auf 50 ml Eiswasser gegeben, und die Phasen werden anschließend im Scheidetrichter getrennt. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit insgesamt 100 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 372 mg (3.79 mmol) Kaliumacetat in 16 ml (H₂O / Aceton 1:1) für 3.5 Stunden unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die Lösung wird mit 1 N HCl angesäuert, die wäßrige Phase mit Ether extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden. Der Versuch wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Mundt ^[22] durchgeführt.

8.15 Synthese von [1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-1'-indan-1'-yliden-methoxy]-trimethylsilan 11 durch Silylierung des Ketons 8

In einem 50 ml-Rundkolben werden 107 mg (0.37 mmol) des Ketons **8** in 0.05 ml abs. Pyridin gelöst. Man tropft 0.14 ml (0.56 mmol) N,O-Bis-(trimethylsilylacetamid) (BSA) hinzu und rührt die Reaktionsmischung zwei Stunden bei Raumtemperatur. Das erhaltene Rohprodukt wird GC-massenspektrometrisch untersucht.

Ausbeute: 25 % Produktumsatz

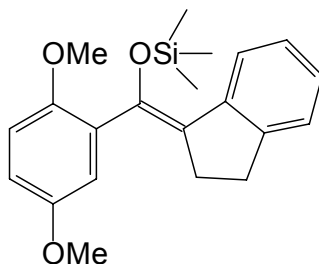
Der Silylenolether konnte unter sehr ähnlichen Reaktionsbedingungen ebenfalls mit Bis-(trimethylsilyl) trifluoracetamid (BSTFA) silyliert werden. Hier betrug der Umsatz 75%.

Mit Trimethylsilylimidazol als Silylierungsreagenz konnte nach folgender Vorschrift sogar ein quantitativer Umsatz erzielt werden:

100 mg (0.35 mmol) des Ketons **8** werden in 1.2 ml abs. Toluol und 0.04 ml abs. Pyridin gelöst. Man tropft 1 ml (0.007 mmol) Trimethylsilylimidazol hinzu und rührt die Reaktionsmischung vier Tage bei Raumtemperatur. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 100 % Produktumsatz

Der erhaltene Silylenolether **11** wird GC-massenspektroskopisch untersucht.



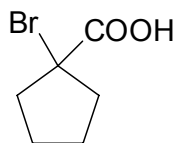
GC-MS (EI); m/z (%): 354 (100) [M^+], 339 (4), 324 (21), 311 (4), 293 (5), 263 (6), 249 (13), 237 (9), 209 (14), 165 (15), 149 (13), 128 (3), 115 (8), 73 (33).

8.16 Versuch der Synthese von 1-(1'-Bromo-indan-1'-yl)-1-(2,5-dimethoxyphenyl) methanon **12** durch Bromierung von [1-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-1'-indan-1'-yliden-methoxy]-trimethylsilan **11**

In einem sekurierten 100 ml Rundkolben mit Innenthermometer und seitlicher Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 123.9 mg (0.35 mmol) des Silylenolethers **11** in 2 ml abs. Ether vorgelegt. Man kühlt auf -78°C ab und spritzt 2.18 ml einer 0.16 M Bromlösung in Diethylether (0.35 mmol Brom) hinzu. Nach einer Stunde Rühren bei -78°C wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

8.17 Synthese von 1-Bromcyclopentan-1-carbonsäure **22**

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Thermometer und Tropftrichter werden 2.5 g (21.9 mmol) Cyclopentancarbonsäure **21** mit 24 mg rotem Phosphor vermischt und auf 100°C erhitzt. Man tropft innerhalb von zwei Stunden 2.5 ml (48.2 mmol) Brom hinzu, und die Reaktionsmischung wird noch weitere sieben Stunden bei 100°C gerührt. Überschüssiges Brom wird im Vakuum entfernt. Der braune Rückstand wird bei 210°C Ölbadtemperatur im Hochvakuum sublimiert (7.1×10^{-2} mbar).



Ausbeute: 2.0 g (48%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz/ CDCl_3 / TMS):

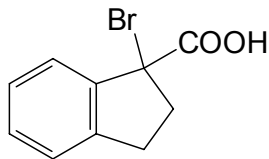
δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
1.79-1.85	m	2 H	$\text{CHHC}(\text{Br})\text{CHH}$
1.97-2.05	m	2 H	$\text{CHHC}(\text{Br})\text{CHH}$
2.31-2.40	m	4 H	3- <u>H</u> , 4- <u>H</u>
11.66	br. s	1 H	COOH

GC-MS (EI); m/z (%): 193 (27) $[\text{MH}]^+$, 180 (14), 175 (8), 165 (18), 152 (12), 149 (11), 138 (12), 128 (7), 113 (31), 107 (26), 95 (24), 89 (40), 77 (46), 67 (100), 50 (39).

8.18 Synthese von 1-Brom-1-indancarbonsäure 18

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Thermometer und Tropftrichter werden zu einer Mischung aus 811 mg (5 mmol) Indancarbonsäure **6** und 46.5 mg (1.5 mmol) rotem Phosphor unter Rühren 0.26 ml (5 mmol) Brom in 1 ml abs. Chloroform bei Raumtemperatur in einer solchen Geschwindigkeit zugetropft, daß im Kühler keine Bromdämpfe sichtbar werden. Die Reaktionstemperatur soll dabei 50°C nicht übersteigen. Nach Zugabe des Broms läßt man nochmals 0.26 ml (5 mmol) Brom, gelöst in 1 ml Chloroform, schnell einlaufen und erhitzt anschließend unter Rühren 48 Stunden im Wasserbad auf 40°C. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser versetzt, fünf bis zehn Minuten auf 120°C bis 140°C unter Rückfluß erhitzt und anschließend direkt im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Essigester (1:1); R_f = 0.76).

Ausbeute: 815 mg (68%)



GC-MS (EI); m/z (%): 242 (45) [M^+], 240 (40), 197 (84), 195 (85), 161 (5), 143 (1), 133 (7), 116 (100), 115 (87), 89 (15), 73 (10), 63 (15), 58 (20), 51 (8), 45 (5).

8.19 Veretherung nach Williamson (Allgemeine Arbeitsvorschrift (A.A.V. 1))

In einem 1 l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Verbindung zur Vakuum/Argonlinie und einem Septum werden 4.64 g 194 mmol Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) eingewogen. Anschließend wird der Kolben dreimal sekuriert. Das NaH wird dann zweimal mit ca. 10 ml abs. *n*-Pentan vom Öl befreit. Das verbrauchte *n*-Pentan zieht man mit einer Spritze aus dem Reaktionskolben ab, so daß das vom Paraffinöl befreite NaH an der Pumpe mit Hilfe eines Heißluftföns getrocknet werden kann. Nachdem das NaH vollkommen trocken ist, wird es in 200 ml abs. THF suspendiert. Daraufhin wird diese Suspension auf 0°C abgekühlt. Es werden 46.5 mmol des entsprechenden Phenolderivats in 60 ml abs. THF so zugetropft, daß die Innentemperatur nicht über 5°C ansteigt. Nach beendeter Zugabe erhitzt man die Reaktionsmischung eine Stunde unter Rückfluß und rührt die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur. Die Mischung wird wieder auf 0°C abgekühlt, und es werden 46.5 mmol der entsprechenden α -Halogencarbonsäure in 35 ml abs. THF hinzugetropft, so daß die Innentemperatur nicht über 5°C ansteigt. Die Reaktionsmischung wird dann sechs Stunden bei 60°C erwärmt und danach auf 1.5 l Eis gegossen. Die Lösung wird mit 1N HCl-Lösung angesäuert. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer.

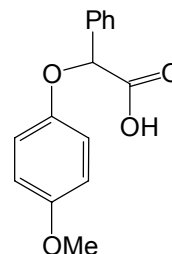
8.19.1 Synthese von α -(4-Methoxyphenoxy)phenylelessigsäure 26

Nach A.A.V. 1 werden 5.77 g (46.5 mmol) 4-Hydroxyanisol **17** mit 10 g (46.5 mmol) α -Bromphenylelessigsäure **25** umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus *n*-Hexan / Ethylacetat (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 7.5 g

(62%)

Lit.[35] : 78 %



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
3.73	s	3 H	OCH_3	
5.54	s	1 H	OCHPh	
6.78	dd	2 H	Ar-H (Phenolring)	$^3\text{J} = 9.2, ^4\text{J} = 2.2$
6.85	dd	2 H	Ar-H (Phenolring)	$^3\text{J} = 9.2, ^4\text{J} = 2.2$
7.36- 7.38	m	3 H	Ph-H	
7.51- 7.54	m	2 H	Ph-H	
10.47	br. s	1 H	COOH	

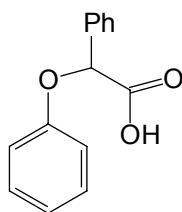
8.19.2 Synthese von α -Phenoxyphenylelessigsäure **37**

Nach A.A.V. 1 werden 4.37 g (46.5 mmol) Phenol **36** mit 10 g (46.5 mmol) α -Bromphenylelessigsäure **25** umgesetzt.

Das Rohprodukt wird aus Petrolether (40/60) / Essigester (1:1) umkristallisiert.

Ausbeute: 8.12 g (77%)

Lit. [80]: 78 %



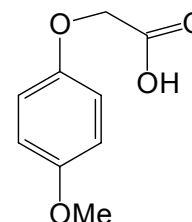
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
5.64	s	1 H	OCHPh	
6.93- 7.0	m	3 H	Ar-H	
7.24- 7.30	m	2 H	Ar-H	
7.36- 7.40	m	3 H	Ar-H	
7.57	dd	2 H	o-Ar-H	$^3\text{J} = 7.6, ^4\text{J} = 1.3$
10.16	br. s	1 H	COOH	

8.19.3 Synthese von α -(4-Methoxyphenoxy)-essigsäure 69

Nach A.A.V.1 werden 5.77 g (46.5 mmol) 4-Hydroxyanisol **17** mit 6.46 g (46.5 mmol) Bromessigsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 5.6 g (66%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
3.77	s	3 H	OCH_3
4.63	s	2 H	CH_2
6.83-6.89	m	4 H	Ar-H
10.06	br. s	1 H	COOH

8.20 Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung mit nachfolgender Umlagerung: 1. Cyclisierung (A.A.V. 2)

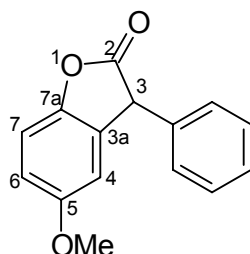
In einem 1 l-Dreihalskolben mit Trockenrohr, KPG-Rührer und Glasstopfen werden 310 g Polyphosphorsäure eingewogen und auf 75°C Ölbadtemperatur erhitzt. Man gibt innerhalb von 10 min 47.15 mmol der entsprechenden α -Phenoxycarbonsäure hinzu und läßt 40 min bei 75°C rühren. Danach wird die abgekühlte Lösung auf 1.5 l Eis gegossen, die Mischung wird zwei Stunden gerührt und anschließend dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, 10%iger K_2CO_3 -Lösung, nochmals mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

8.20.1 Synthese von 5-Methoxy-3-phenyl-2(3*H*)-benzofuranon **28**

Nach A.A.V. 2 werden 12.2 g (47.15 mmol) α -(4-Methoxyphenoxy)phenyllessigsäure **26** mit 310 g Polyphosphorsäure miteinander umgesetzt. Die Substanz wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: Chloroform; R_f = 0.65).

Ausbeute: 4.1 g (40%)

Lit. [36]:90%



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
3.72	s	3 H	OCH_3	
4.84	s	1 H	3- <u>H</u>	
6.73	d	1 H	4- <u>H</u>	$^4J = 2.5$
6.87	dd	1 H	6- <u>H</u>	$^4J = 2.5, ^3J = 8.8$
7.07	d	1 H	7- <u>H</u>	$^3J = 8.8$
7.19-7.21	m	2 H	Ph- <u>H</u>	
7.30-7.36	m	3 H	Ph- <u>H</u>	

EI-MS (70 eV); m/z (%): 240 (70) $[\text{M}^+]$, 211 (100), 197 (19), 181 (9), 169 (12), 152 (14), 141 (20), 115 (40), 106 (6), 89 (6), 77 (6), 63 (13), 58 (5), 51 (9).

8.20.2 Synthese von 3-Phenyl-2(3*H*)-benzofuranon **38**

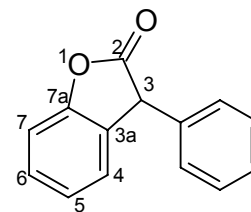
Nach A.A.V. 2 werden 7.95 g (34.84 mmol) α -Phenoxyphenyllessigsäure **37** mit 230 g Polyphosphorsäure umgesetzt. Die Verbindung wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Chloroform; R_f = 0.73).

Ausbeute: 4.11 g (56%)

Lit. [81]: 26%

 ^1H -NMR (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
4.88	s	1 H	3- <u>H</u>
7.14- 7.37	m	9 H	Ar- <u>H</u>

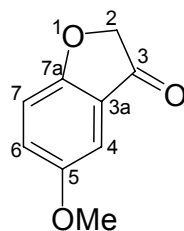


8.20.3 Synthese von 5-Methoxybenzofuran-3(2H)-on 66

Es werden 600 mg (3.29 mmol) α -(4-Methoxyphenoxy)-essigsäure **69** mit 15 g Polyphosphorsäure nach A.A.V. 2 miteinander umgesetzt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: Essigester R_f = 0.91).

Ausbeute: 46.4 mg (10%)

Lit. [82] : 31 %

 ^1H -NMR (300 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
3.74	s	3 H	OCH ₃	
4.58	s	2 H	CH ₂	
6.99	d	1 H	7- <u>H</u>	$^3J = 8.0$
7.02	d	1 H	4- <u>H</u>	$^4J = 2.2$
7.19	dd	1 H	6- <u>H</u>	$^4J = 2.2, ^3J = 8.0$

EI-MS (70 eV); m/z (%): 164 (100) [M^+], 149 (37), 135 (38), 123 (1), 107 (14), 92 (4), 79 (6), 77 (10), 63 (27), 51 (8), 39 (9).

8.21 Allylierung der Benzofurane 28, 38, 44, 66 und 67 (A.A.V.3)

In einem sekurierten 250 ml-Rundkolben mit Innenthermometer und Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 2.07 ml (14.7 mmol) Diisopropylamin in 52 ml abs. THF vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Es werden 9.75 ml (15.6 mmol) einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung zugetropft, so daß die Innentemperatur -70°C nicht übersteigt. Die Lösung wird noch 30 min bei 0°C gerührt.

In einem sekurierten 50 ml-Rundkolben mit Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 12.3 mmol des gewünschten Benzofuranons in 20 ml abs. THF vorgelegt. Diese Lösung wird über eine Doppelkanüle tropfenweise zu der auf -78°C abgekühlten LDA-Lösung gegeben, so daß die Temperatur -70°C nicht übersteigt. Anschließend wird für weitere zwei Stunden bei -78°C gerührt.

Es werden 1.24 ml (14.7 mmol) frisch destilliertes Allylbromid und 1.78 ml (14.7 mmol) 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon gleichzeitig zur Enolatlösung zugetropft und innerhalb von vier Tagen auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

8.21.1 Synthese von 5-Methoxy-3-phenyl-3-propenyl-2-benzofuranon 30

Nach A.A.V. 3 werden 2.95 g (12.29 mmol) 5-Methoxy-3-phenyl-2(3*H*)-benzofuranon **28** mit 1.25 ml (14.7 mmol) Allylbromid umgesetzt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Toluol / Essigester (5:3:2) ; $R_f = 0.79$).

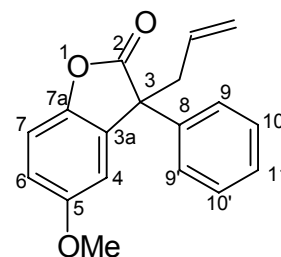
Ausbeute: 3.08g (89%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
3.00-3.10	m	2 H	CH_2	
3.76	s	3 H	$-\text{OCH}_3$	
5.01	dd	1 H	$\text{CH}=\text{CHH}$	$^2J = 1.0, ^3J_{\text{cis}} = 10.1$
5.09	dd	1 H	$\text{CH}=\text{CHH}$	$^2J = 1.0, ^3J_{\text{trans}} = 17.0$
5.40-5.48	m	1 H	$\text{CH}=\text{CH}_2$	
6.82-7.40	m	8 H	Ar-H	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
42.62	CH_2
55.74	OCH_3
56.30	C-3
111.27, 111.41, 113.92	C_{Ar}
120.38	$\text{CH}=\text{CH}_2$
126.78, 127.94, 128.83	C_{Ar}
130.71	ipso- C_{Ar}
131.34	$\text{CH}=\text{CH}_2$
138.23, 146.93, 156.68	ipso- C_{Ar}
177.7	$\text{C}=\text{O}$



IR (Film): $\tilde{\nu} = 1795 \text{ cm}^{-1}$, 1485, 1265, 1225, 1205, 1140, 1030, 820, 745, 700.

GC-MS (EI); m/z (%): 280 (35) $[\text{M}^+]$, 239 (100), 211 (20), 183 (8), 168 (15), 152 (5), 77 (2).

$\text{C}_{18}\text{O}_3\text{H}_{16}$ (280.323): berechnet C 77.11%, H 5.76%; gefunden C 77.05%, H 5.96%.

8.21.2 Synthese von 3-Propenyl-3-phenyl-2(3H)-benzofuranon **39**

Nach A.A.V. 3 werden 3.32 g (15.8 mmol) 3-Phenyl-2(3H)-benzofuranon **38** mit 1.6 ml (18.95 mmol) Allylbromid umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Toluol / Essigester (5:3:2), $R_f = 0.84$).

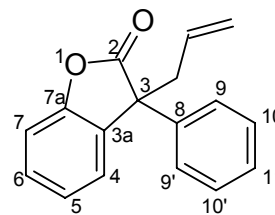
Ausbeute: 3.78 g (96%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
3.01-3.11	m	2 H	CH_2	
4.99	dd	1 H	$\text{CH}=\text{CHH}$	$^2J = 1.0, ^3J_{\text{cis}} = 10.1$
5.07	dd	1 H	$\text{CH}=\text{CHH}$	$^2J = 1.0, ^3J_{\text{trans}} = 17.0$
5.38-5.46	m	1 H	$\text{CH}=\text{CH}_2$	
7.12-7.39	m	9 H	Ar- H	

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
42.92	CH_2
55.62	C-3
110.87	ipso- C_{Ar}
110.94	C_{Ar}
120.46	$\text{CH}=\text{CH}_2$
124.25, 125.43, 126.81,	C_{Ar}
127.96, 128.83, 129.14	
131.27	$\text{CH}=\text{CH}_2$
138.143, 158.12	ipso- C_{Ar}
177.43	$\text{C}=\text{O}$



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3065 \text{ cm}^{-1}$, 1795, 1640, 1595, 1460, 1285, 1220, 1140, 1115, 1055, 760, 730, 690.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 250 (18) $[\text{M}^+]$, 209 (100), 181 (8), 165 (7), 152 (38), 127 (6), 115 (8), 91 (12), 77 (10), 65 (4), 39 (8), 32 (32).

$\text{C}_{17}\text{O}_2\text{H}_{14}$ (250.297): berechnet C 81.58%, H 5.64%; gefunden C 80.80%, H 5.77%.

8.21.3 Synthese von 3,3-Dipropenyl-2-benzofuranon **54**

Nach A.A.V. 3 werden 178.4 mg (1.33 mmol) 2-Coumaranon **44** mit 0.14 ml (1.6 mmol) Allylbromid umgesetzt. Die erhaltene Verbindung **54** wird mit Hilfe einer Kieselgelsäule gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Toluol / Essigester (5:3:2), $R_f = 0.88$).

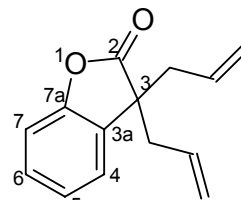
Ausbeute: 187.2 mg (66%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
2.58-2.67	m	4 H	CH_2	
4.99	dd	2 H	$\text{CH}=\text{CH}\underline{\text{H}}$	$^2J = 1.6$, $^3J_{\text{cis}} = 10.1$
5.04	dd	2 H	$\text{CH}=\text{CH}\underline{\text{H}}$	$^2J = 1.6$, $^3J_{\text{trans}} = 17.0$
5.43-5.49	m	2 H	$\text{CH}=\text{CH}_2$	
7.06-7.28	m	4 H	Ar- $\underline{\text{H}}$	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz / CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
42.12	CH_2
52.74	C-3
120.41	$\text{CH}=\underline{\text{CH}}_2$
111.04, 124.07, 124.51, 128.62	C-4, C-5, C-6, C-7
131.59	$\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_2$
138.23, 153.38	ipso- C_{Ar}
178.92	$\text{C}=\text{O}$



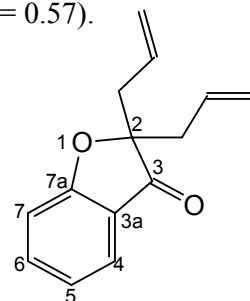
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3080 \text{ cm}^{-1}$, 2915, 1805, 1640, 1620, 1480, 1465, 1300, 1230, 1155, 1120, 1050, 995, 925, 880, 755.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 214 (58) [M^+], 173 (97), 152 (1), 145 (20), 128 (100), 115 (23), 91 (13), 77 (8), 65 (6), 51 (5), 32 (16).

8.21.4 Synthese von 2,2-Dipropenyl-3-benzofuranon **74**

Nach A.A.V. 3 werden 100 mg (0.75 mmol) 3-Coumaranon **67** mit 0.26 ml (2.98 mmol) Allylbromid umgesetzt. Die erhaltene Verbindung wird mit Hilfe einer Kieselgelsäule gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Essigester (10:1), $R_f = 0.57$).

Ausbeute: 30 mg (19%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
2.53-2.63	m	4 H	CH_2	
5.02	dd	2 H	$\text{CH}=\text{CH}\text{H}$	$^2\text{J} = 1.6, ^3\text{J}_{\text{cis}} = 10.1$
5.13	dd	2 H	$\text{CH}=\text{CH}\text{H}$	$^2\text{J} = 1.6, ^3\text{J}_{\text{trans}} = 17.3$
5.59-5.67	m	2 H	$\text{CH}=\text{CH}_2$	
7.03-7.26	m	2 H	Ar- H	
7.58-7.60	m	2 H	Ar- H	

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
39.93	CH_2
91.28	C-2
113.22	C_{Ar}
119.77	$\text{CH}=\text{CH}_2$
121.38	ipso- C_{Ar}
121.67, 124.22	C_{Ar}
130.53	$\text{CH}=\text{CH}_2$
138.11	C_{Ar}

171.76	ipso-C _{Ar}
203.20	C=O

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3070 cm⁻¹, 2910, 1720, 1615, 1480, 1460, 1435, 1325, 1300, 1235, 1145, 1100, 990, 925, 760, 655.

GC-MS (EI); m/z (%): 214 (28) [M⁺], 199 (6), 185 (6), 172 (100), 147 (12), 145 (40), 128 (56), 115 (32), 91 (28), 76 (27), 65 (36), 55 (42), 41 (40).

8.21.5 Synthese von 5-Methoxy-2,2-dipropenyl-3-benzofuranon 73

Nach A.A.V. 3 werden 56.4 mg (0.34 mmol) 5-Methoxy-3(2*H*)-benzofuranon **66** mit 0.04 ml (0.41 mmol) Allylbromid umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: Essigester; R_f = 0.93).

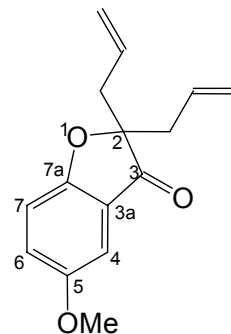
Ausbeute: 30 mg (36%)

¹H-NMR (500 MHz/ CDCl₃/ TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
2.52-2.61	m	4 H	CH ₂	
3.79	s	3 H	OCH ₃	
5.02	dd	2 H	CH=CH $\underline{\underline{H}}$	² J = 1.0, ³ J _{cis} = 8.5
5.12	dd	2 H	CH=CH $\underline{\underline{H}}$	² J = 1.0, ³ J _{trans} = 17.0
5.58-5.63	m	2 H	CH=CH ₂	
7.00-7.01	m	2 H	4-H, 7-H	
7.24	dd	1 H	6-H	³ J = 9.1, ⁴ J = 2.8

¹³C-NMR (125 MHz/ CDCl₃/ TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
40.02	CH ₂
55.83	OCH ₃
92.01	C-2



103.80, 114.12	C _{Ar}
119.68	CH= <u>C</u> H ₂
121.17	ipso-C _{Ar}
128.32	C _{Ar}
130.62	<u>C</u> H=CH ₂
154.75, 167.18,	ipso-C _{Ar}
203.51	C=O

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1710 cm⁻¹, 1490, 1435, 1340, 1275, 1245, 1215, 1140, 1030, 825, 775.

EI-MS (70 eV); m/z (%); 244 (100) [M⁺], 217 (13), 203 (88), 177 (4), 175 (21), 150 (32), 124 (12), 123 (19), 91 (15), 79 (18), 55 (27), 41 (36).

8.22 Ozonolyse der Mono-Allylfuranone **30** und **39** (A.A.V. 4)

Methode A

In einer Lösung von 10.1 mmol des entsprechenden Mono-Allylfuranons **30** oder **39** in 30 ml abs. Dichlormethan wird bei -78°C solange Ozon eingeleitet, bis eine leichte Blaufärbung konstant bestehen bleibt. Bei gleicher Temperatur wird überschüssiges Ozon zunächst mit Sauerstoff und dann mit einem Stickstoffstrom ausgetrieben. Nach Zugabe von 50 mmol Dimethylsulfid läßt man im Verlauf von zwei Stunden auf Raumtemperatur erwärmen, wäscht dreimal mit Wasser und trocknet die organische Phase mit Na₂SO₄. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das erhaltene Produkt säulenchromatographisch gereinigt.

Methode B

100 mg (0.36 mmol) der Allylverbindung **30** werden in 30 ml abs. Methanol gelöst und bei -78°C gemäß Methode A ozonolysiert. Die Reaktionsmischung wird dann auf Raumtemperatur erwärmt, mit 105.2 mg (0.39 mmol) Triphenylphosphin versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Methode C

50 mg (0.18 mmol) der Allylverbindung **30** werden in 50 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei -78°C gemäß Methode A ozonolysiert. Die Reaktionsmischung wird dann auf Raumtemperatur erwärmt und zu einer Suspension aus 2.5 g Zink Pulver in 50 ml eines 1:1 Lösungsmittelgemisches aus Eisessig und dest. Wasser gegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Die Mischung wird daraufhin filtriert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Methode D

116 mg (0.41 mmol) der Allylverbindung **30** werden in 30 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei -78°C gemäß Methode A ozonolysiert. Nach Zugabe von 10 ml dest. Wasser und 2 ml 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung wird die Reaktionsmischung im Dampfbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit FeSO_4 in 0.1 N HCl gewaschen, um die Peroxide zu zerstören. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

8.22.1 Synthese von β -(5-Methoxy-2-oxo-benzofuran-3-yl)- β -phenylpropionaldehyd **31**

Nach Methode A:

Kieselgel 60; Laufmittel: Essigester, $R_f = 0.9$

Ausbeute: 1.48 g (52%)

Nach Methode B:

Kieselgel 60; Laufmittel: Essigester, $R_f = 0.95$

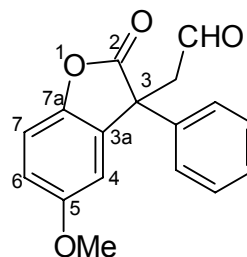
Ausbeute: 36.7 mg (36%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS): Aldehyd **31**

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
3.53-3.65	m	2 H	CH_2	
3.79	s	3 H	OCH_3	
6.79	d	1 H	4- H	$^4\text{J} = 2.5$
6.88	dd	1 H	6- H	$^3\text{J} = 8.8, ^4\text{J} = 2.5$
7.13	d	1 H	7- H	$^3\text{J} = 8.8$
7.28-7.36	m	5 H	Ar- H	
9.60	s	1 H	CHO	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
49.85	CH_2
54.12	OCH_3
94.43	C-3
109.11, 109.94, 112.27	C_{Ar}
124.66, 126.59, 127.39	
116.09, 135.62, 145.71	ipso- C_{Ar}
154.98	ipso-C-5
175.84	$\text{C}=\text{O}$
195.35	CHO



Bei längerem Lagern des Aldehyds **31** (6 Wochen), wandelt sich dieser zum Teil in **32** um.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ $\text{DMSO}-d_6$ / TMS): Verbindung **32**

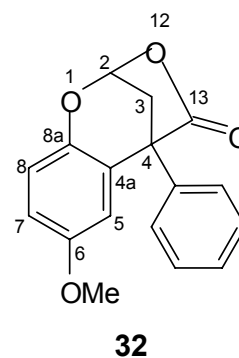
δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
2.62-2.69	m	2 H	CH_2	
3.31	s	3 H	OCH_3	
5.90	d	1 H	5- H	$^4\text{J} = 2.8$
6.25	d	1 H	OCH_2OCH_2	$^3\text{J} = 3.2$

6.69	dd	1 H	7- <u>H</u>	$^3J = 8.8, ^4J = 2.8$
6.76	d	1 H	8- <u>H</u>	$^3J = 8.8$
7.23-7.30	m	3 H	Ar- <u>H</u>	
7.54-7.56	br. d	2 H	Ar- <u>H</u>	$J = 6.9$

^{13}C -NMR (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm Bezeichnung

35.80	CH_2
47.93	C-4
55.67	OCH_3
96.81	C-2
112.34, 115.24, 118.11	C_{Ar}
126.48	ipso-C
128.46, 128.53, 128.90	C_{Ar}
134.55, 144.07, 154.47	ipso- C_{Ar}
173.33	C=O



IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955 \text{ cm}^{-1}$, 1790, 1490, 1450, 1300, 1275, 1245, 1210, 1105, 1040, 980, 925, 840, 820, 750, 700.

FAB-MS (NBA); m/z (%): 282 (100) $[\text{M}^+]$, 256 (15), 255 (77), 253 (13), 237 (45), 211 (15), 194 (9), 165 (26), 107 (26), 89 (37), 77 (53), 51 (34).

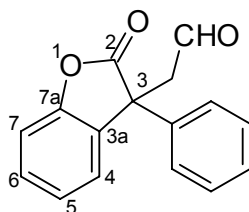
EI-MS (70 eV); m/z (%): 282(33) $[\text{M}^+]$, 239 (35), 225 (45), 177 (7), 165 (17), 129 (13), 115 (26), 83 (100), 47 (28).

8.22.2 Synthese von β -(2-Oxo-benzofuran-3-yl)- β -phenylpropionaldehyd 40

Nach A.A.V. 4 (Methode A) werden 829.2 mg (3.31 mmol) des Mono-Allylfuranons **39** ozonolysiert.

Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Chloroform (1:5), $R_f = 0.7$

Ausbeute: 660 mg (79%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
2.73	s	2 H	CH_2
6.19	s	1 H	Ar- $\underline{\text{H}}$
6.74-7.46	m	8 H	Ar- $\underline{\text{H}}$
7.77	br. s	1 H	CHO

EI-MS (70 eV); m/z (%): 252 (9) $[\text{M}^+]$, 223 (9), 208 (100), 181 (30), 165 (28), 152 (25), 131 (50), 115 (8), 103 (10), 77 (16), 57 (25), 43 (26), 32 (43).

8.23 Synthese von 3-(2'-Hydroxyethyl)-5-methoxy-3-phenyl-benzofuran-2-on **49** nach A.A.V. 4 ausgehend vom Mono-Allylfuranon **30**

Nach Methode C^[83].

Kieselgel 60; Laufmittel: Essigester; R_f = 0.89

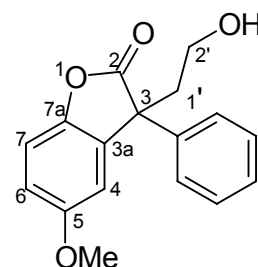
Ausbeute: 15.1 mg (30%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
2.70-2.75	m	1 H	CHHCH_2OH
3.19-3.23	m	1 H	CHHCH_2OH
3.60	s	1 H	OH
3.77	s	3 H	OCH_3
4.31-4.36	m	1 H	CH_2CHHOH
4.47-4.51	m	1 H	CH_2CHHOH
6.79-7.40	m	8 H	Ar- $\underline{\text{H}}$

^{13}C -NMR (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
37.35	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
55.81	OCH_3
60.42	C-3
66.65	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$
113.71, 114.53	C_{Ar}
117.83	ipso- C_{Ar}
120.10, 126.84, 127.89, 128.91	C_{Ar}
138.93, 148.97, 153.44	ipso- C_{Ar}
180.39	C=O



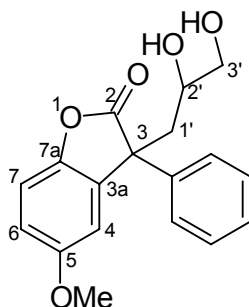
IR (Film): $\tilde{\nu} = 3390 \text{ cm}^{-1}$, 3060 3015, 2940, 2835, 1745, 1490, 1430, 1375, 1280, 1210, 1030, 760, 700.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 284 (31) $[\text{M}^+]$, 268 (22), 240 (62), 211 (100), 197 (10), 165 (17), 149 (26), 115 (28), 105 (29), 83 (41), 73 (24), 61 (49), 57 (75).

8.24 Synthese von 3-(2',3'-Dihydroxypropyl)-5-methoxy-3-phenyl-benzofuran-2-on 47

In einem 50 ml-Rundkolben werden 100 mg (0.36 mmol) der Allylverbindung **30** in 3 ml 1,4-Dioxan unter Rühren gelöst, und mit einem Kriställchen Osmiumtetroxid sowie 45.4 mg Natriumchlorat, gelöst in 2 ml Wasser, versetzt. Es wird sechs Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 20 ml Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben 136.8 mg eines Öls. Das entstandene Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60 ; Laufmittel: Essigester: $R_f = 0.73$).

Ausbeute: 87.9 mg (78%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS): (für Überschußdiastereomer)

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
2.71-2.76	m	1 H	$-\text{CH}\underline{\text{H}}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$
3.09-3.13	m	1 H	$-\text{CH}\underline{\text{H}}\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$
3.69-3.73	m	1 H	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}\underline{\text{H}}\text{OH}$
3.79	s	3 H	$-\text{OCH}_3$
3.96-3.99	m	1 H	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}\underline{\text{H}}\text{OH}$
4.72-4.77	m	1 H	$-\text{CH}_2\text{CH}\underline{\text{H}}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$
6.85-7.38	m	8 H	Ar- <u>H</u>

FAB-MS (NBA); m/z (%): 314 (61) $[\text{M}^+]$, 307 (9), 289 (10), 251 (9), 239 (23), 211 (12), 191 (7), 165 (15), 154 (96), 136 (95), 107 (45), 77 (100), 51 (39).

8.25 Versuch der Synthese von β -(5-Methoxy-2-oxo-benzofuran-3-yl)- β -phenylpropionsäure **51** durch Behandlung der Monoallyl-Verbindung **30** mit KMnO_4

In einem 100 ml-Rundkolben werden 110 mg (0.39 mmol) der Allylverbindung **30** in 2 ml abs. Toluol gelöst. Man gibt 0.1 ml 4 N H_2SO_4 hinzu. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C abgekühlt. Es werden 185 mg (1.17 mmol) KMnO_4 unter Rühren portionsweise so hinzugegeben, daß die Innentemperatur 10°C nicht übersteigt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man die Mischung 2 Stunden bei Raumtemperatur. Ausgefallener Braunstein wird durch Filtration über Kieselgel getrennt. Das Filtrat wird mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

8.26 Versuch der Synthese von β -(5-Methoxy-2-oxo-benzofuran-3-yl)- β -phenylpropionsäure **51 durch Behandlung des Aldehyds **31** mit Kaliumpermanganat und Benzyltriethylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator (PTK)**

In einem 50 ml-Rundkolben werden 100 mg (0.35 mmol) des durch Ozonolyse erhaltenen Aldehyds **31** in 4 ml Dichlormethan gelöst. Man gibt 1 ml 40%iger NaOH-Lösung sowie 9 mg Benzyltriethylammoniumchlorid hinzu und rührt bei 0°C. Es werden 144 mg (0.91 mmol) KMnO_4 innerhalb einer Stunde portionsweise hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht im Eisbad gerührt. Der ausgefallene Braunstein wird abfiltriert, und das Filtrat wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

8.27 Synthese von 1',2',3'-H-Spiro[1'-methyl-inden-3',3-(3H-5-methoxy-benzofuran-2-on)] II c

Zu einer unter Argonatmosphäre bei 0°C gerührten Lösung von 36 mg (0.27 mmol) Aluminiumtrichlorid in 5 ml abs. Dichlormethan wird eine Lösung von 50 mg (0.18 mmol) 3-Propenyl-5-methoxy-3-phenylbenzofuran-2-on **30** in 5 ml abs. Dichlormethan getropft. Man läßt über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Zugabe von 2 ml 1 N Salzsäure wird das Gemisch in 100 ml Chloroform aufgenommen, im Scheidetrichter zweimal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; *n*-Hexan / Chloroform (1:5): $R_f = 0.49$). Das Diastereomerenverhältnis beträgt (d.r. = 48:52).

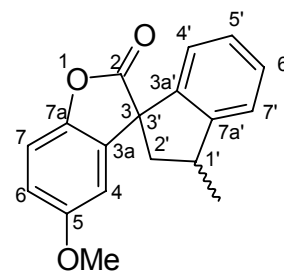
Ausbeute: 11.8 mg (24 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS): (für Überschußdiastereomer)

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
1.50	d	3 H	CH_3	$^3J = 6.2$
2.42	dd	1 H	CHHCH	$^2J = 2.9, ^3J_{\text{trans}} = 10.1$
2.65	dd	1 H	CHHCH	$^2J = 2.9, ^3J_{\text{cis}} = 7.9$
3.71	s	3 H	OCH_3	
3.64-3.70	m	1 H	CHCH_3	
6.53	d	1 H	4-H	$^4J = 2.8$
6.80-7.32	m	6 H	Ar-H	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):(beide Diastereomere):

δ / ppm	Bezeichnung
19.46, 20.43	CH_3
37.54, 38.75	C-2'
47.02, 48.15	C-1'
55.81, 55.87	OCH_3
58.70	<i>spiro-C</i>
109.39, 109.50, 111.09,	C_{Ar}
111.23, 113.72, 114.47,	
123.61, 124.00	
126.34	ipso- C_{Ar}
127.23, 127.68, 128.67, 128.80	C_{Ar}
128.96, 134.10, 142.39, 142.90	ipso- C_{Ar}
146.21, 147.56, 148.42, 149.35	
156.91, 157.10	
179.73	C=O



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3020 \text{ cm}^{-1}$, 2960, 2930, 2870, 2840, 1800, 1605, 1485, 1275, 1140, 810, 760.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 280 (29) $[\text{M}^+]$, 252 (100), 237 (28), 221 (8), 194 (9), 165 (35), 152 (10), 128 (13), 115 (10), 91 (5), 77 (6), 32 (43).

8.28 Synthese von 5-Methoxy-3-oxiranylmethyl-3-phenyl-benzofuran-2-on 50

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Septum werden 281 mg (1 mmol) der Allylverbindung **30** in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Es werden 212 mg (1.22 mmol) 77%iger *m*-Chlorperbenzoesäure hinzugegeben und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann gibt man nochmals 212 mg (1.22 mmol) Persäure hinzu und erhitzt für weitere zwei Stunden. Zum Abschluß fügt man 424.5 mg (2.46 mmol) Persäure hinzu und erhitzt abermals für zwei Stunden unter Rückfluß.

Überschüssige Persäure wird mit 10%iger Na₂SO₃-Lösung zerstört. Die organische Phase wird im Scheidetrichter mit 5%iger NaHCO₃-Lösung, dann mit Wasser und zum Schluß mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Das erhaltene Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Essigester (2:1); R_f = 0.58).

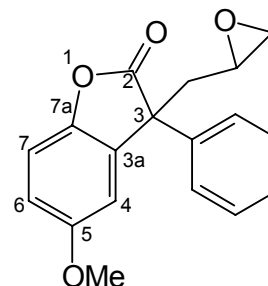
Ausbeute: 294 mg (99%)

¹H-NMR (500 MHz/ CDCl₃/ TMS):

δ/ ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
2.41-2.78	m	5 H	-CH ₂ CH(O)CH ₂	
3.81	s	3 H	OCH ₃	
6.92-6.95	m	2 H	Ar-H	
7.13	d	1 H	Ar-H	8.8
7.29-7.40	m	5 H	Ar-H	

¹³C-NMR (125 MHz/ CDCl₃/ TMS):

δ/ ppm	Bezeichnung
41.05	-CH ₂ CH(O)CH ₂
46.97	-CH ₂ CH(O)CH ₂
48.33	-CH ₂ CH(O)CH ₂
54.54	C-3
55.92	OCH ₃
111.38, 111.69, 114.45, 126.49	C _{Ar}



126.71, 128.23, 128.98, 129.00

130.23, 138.00, 147.12, 156.73 ipso-C_{Ar}

177.91 C=O

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1800 cm⁻¹, 1485, 1465, 1315, 1290, 1270, 1230, 1205, 1060, 1025, 990, 825, 755, 700.

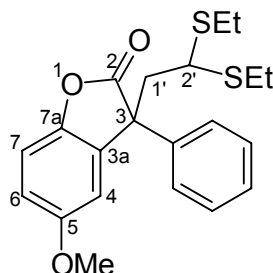
EI-MS (70 eV); m/z (%): 296 (78) [M⁺], 239 (42), 238 (19), 237 (100), 211 (4), 194 (3), 168 (8), 149 (7), 139 (10), 105 (21), 83 (19), 77 (12), 43 (37), 41 (12).

8.29 Thioacetalisierung der Aldehyde **31** und **40** (A.A.V. 5)

In einem 100 ml-Dreihalskolben mit seitlicher Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 0.7 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung **31** und **40** sowie 1.75 mmol Ethanthiol in 5 ml abs. Chloroform gelöst und auf -15°C abgekühlt. Unter Rühren werden 0.01 ml (0.09 mmol) frisch destilliertes Titantetrachlorid hinzuge tropft. Innerhalb weniger Minuten wird die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur gebracht. Die Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion versetzt man die Lösung mit Wasser. Die organische Phase wird getrennt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

8.29.1 Synthese von 3-[2',2'-Bis(ethylsulfanyl)-ethyl]-5-methoxy-3-phenyl-benzofuran-2-on **33**

Nach A.A.V. 5 werden 198.4 mg (0.7 mmol) des Aldehyds **31** mit 0.13 ml (1.75mmol) Ethanthiol umgesetzt.

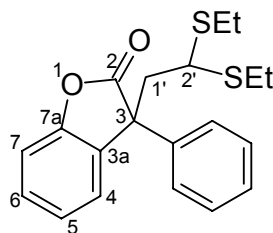


EI-MS (70 eV); m/z (%): 388 (8) [M^+], 356 (34), 327 (4), 311 (5), 283 (52), 239 (100), 211 (11), 194 (6), 161 (14), 135 (38), 121 (15), 75 (13), 61 (5), 45 (8).

8.29.2 Synthese von 3-[2',2'-Bis(ethylsulfonyl)-ethyl]-3-phenyl-benzofuran-2-on 41

Nach A.A.V. 5 werden 660 mg (2.62 mmol) des Aldehyds **40** und 0.48 ml (6.54 mmol) Ethanthiol in 50 ml abs. Chloroform mit 0.04 ml (0.33 mmol) $TiCl_4$ umgesetzt.

Ausbeute: 660 mg Rohprodukt (70%)



EI-MS (70 eV); m/z (%): 358 (1)[M^+], 334 (1), 309 (1), 296 (1), 281 (3), 252(10), 223 (10), 208 (98), 181 (25), 152 (20), 131 (44), 97 (9), 83 (100), 57 (34), 47 (54).

8.30 Versuch der Synthese von *spiro*-[5-Methoxy-benzofuran-2-on-3,3'-1'-thioethyl-indan] **34** durch Cyclisierung mit Silbertetrafluoroborat

In einem sekurierten 100 ml-Schlenk Kolben mit Verbindung zur Vakuum/Argonlinie, Septum und Innenthermometer werden 124.4 mg (0.64 mmol) Silbertetrafluoroborat in 2.5 ml abs. Nitromethan gelöst und auf 0°C abgekühlt. Man tropft eine Lösung von 855.6 mg (0.22 mmol) des Thioacetals **33** in 2.5 ml abs. Nitromethan hinzu und läßt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

8.31 Friedel-Crafts-Alkylierung (2. Cyclisierung): Synthese von *spiro*-[5-Methoxy-benzofuran-2-on-3,3'-1'-thioethyl-indan] **34 und *spiro*-[Benzofuran-2-on-3,3'-1'-thioethyl-indan] **42** (A.A.V. 6)**

Zu einer unter Inertgasatmosphäre bei 0°C gerührten Lösung von 544.5 mg (0.41 mmol) Aluminiumtrichlorid in 5 ml abs. Nitromethan tropft man eine Lösung des entsprechenden Thioacetals [1.42 mmol (550 mg **33**, 509 mg **41**)] in 5 ml abs. Nitromethan hinzu. Man läßt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird mit wenig verd. HCl zersetzt, und der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, im Scheidetrichter zweimal mit Wasser gewaschen und nach Phasentrennung über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute **34**: 425 mg (92%)

Ausbeute **42**: 382 mg (91%)

8.32 Entschwefelung der Thiospiran-Derivate **34 und **42** mit Raney-Nickel (A.A.V. 7)**

In einem 100 ml-Einhalskolben werden 0.57 mmol der entsprechenden Thiospiran-Verbindung mit 4.3 g Raney-Nickel in 20 ml abs. Methanol sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird abfiltriert, der Rückstand in Methanol suspendiert und über eine kleine mit Kieselgel gefüllte (trockene) Säule filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

8.32.1 Synthese von 1',2',3'H-Spiro[inden-3',3-(3H-5-methoxy-benzofuran-2-on)] II a

Nach A.A.V. 7 werden 185 mg (0.57 mmol) Thiospiran **34** mit 4.3 g Raney-Nickel umgesetzt.

Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Essigester (2: 1) ; R_F = 0.73

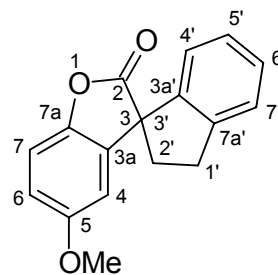
Ausbeute: 18.1 mg (12%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
2.45-2.51	m	1 H	2'- <u>H</u>	
2.76-2.79	m	1 H	2'- <u>H</u>	
3.17-3.23	m	1 H	1'- <u>H</u>	
3.43-3.49	m	1 H	1'- <u>H</u>	
3.74	s	3 H	<u>OCH</u> ₃	
6.63	d	1 H	4- <u>H</u>	2.8
6.78	d	1 H	7- <u>H</u>	7.6
6.85	dd	1 H	6- <u>H</u>	2.8, 7. 6
7.09-7.37	m	4 H	Ar- <u>H</u>	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
31.77	C-1'
39.46	C-2'
56.24	OCH_3
70.97	<i>spiro-C</i>
109.88, 111.54, 114.60, 124.08	C_{Ar}
125.55, 127.63, 129.02	
133.46, 145.00, 157.44, 173.28	ipso- C_{Ar}
180.33	C=O



IR (Film): $\tilde{\nu} = 2930 \text{ cm}^{-1}$, 2855, 1790, 1730, 1485, 1435, 1220, 1025, 805, 735.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 266 (32) [M^+], 238 (100), 223 (10), 211 (7), 178 (12), 165 (26), 152 (18), 141 (10), 115 (26), 105 (22), 84 (25), 57 (15), 43 (21), 32 (40).

8.32.2 Synthese von α -(2'-Hydroxyphenyl)- α -(1-indan-1-yl)-carbonsäuremethylester 35

Nach A.A.V. 7 werden 600 mg (2.02 mmol) des Thiospirans **42** mit 6 g Raney-Nickel umgesetzt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Essigester (2:1) ; $R_f = 0.46$). Der Lactonring

wurde geöffnet, und es kam zur Umesterung mit Methanol. Das spiro-Benzofuranon **II b** konnte nicht hergestellt werden.

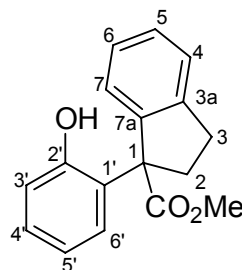
Ausbeute: 59.4 mg (11%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
2.24-2.29	m	1 H	2- <u>H</u>
2.78-2.84	m	1 H	2- <u>H</u>
3.00-3.06	m	1 H	3- <u>H</u>
3.24-3.30	m	1 H	3- <u>H</u>
3.71	s	3 H	OCH_3
6.1	s	1 H	OH
6.59-7.43	m	8 H	Ar- <u>H</u>

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
29.58	C-2
35.82	C-3
51.61	OCH_3
60.81	C-1
114.71, 119.08, 124.61, 125.13	C_{Ar}
125.56, 126.79, 127.15	
129.96, 141.11, 144.27, 152.18	ipso- C_{Ar}
175.07	$\text{C}=\text{O}$



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3390 \text{ cm}^{-1}$, 2950, 1710, 1590, 1475, 1450, 1240, 1105, 1070, 825, 755.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 268 (22) $[\text{M}^+]$, 236 (12), 209 (100), 189 (11), 178 (16), 165 (16), 152 (7), 131 (14), 115 (30), 83 (31), 77 (4), 47 (14), 43 (22), 32 (9).

8.33 Synthese von 1-Bromo-2-(2'-iodo-ethyl)-benzol **45**

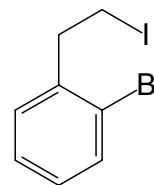
In einer auf 0°C abgekühlte Lösung von 2.38 g (9.08 mmol) Triphenylphosphin und 0.61 g (9 mmol) Imidazol in 50 ml Diethylether/Acetonitril (3:1-Mischung) werden 2.24 g (8.85 mmol) Iod innerhalb von 40 min zugegeben und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird wieder auf 0°C abgekühlt, und es werden 0.27 ml (1.99 mmol) 2-(*o*-Bromphenyl)ethanol **43** in 16 ml Et₂O / CH₃CN (3:1) zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das erhaltene Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Essigester (2:1); R_f = 0.86).

Ausbeute: 571.2 mg (92%)

Lit. [43]: 74%

¹H-NMR (500 MHz/ CDCl₃/ TMS):

δ/ ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
3.27-3.33	m	4 H	CH ₂
7.10-7.70	m	4 H	Ar-H



EI-MS (70 eV); m/z (%): 310 (5) [M⁺], 183 (85), 104 (100), 77 (76), 51 (34).

8.34 Metathese der Diallylverbindungen **54**, **73**, **74** mit Benzyliden-bis(tricyclohexylphosphin)dichlorruthenium (A.A.V. 8)

In einem 100 ml-Dreihalskolben werden 844 mg (3.94 mmol) der entsprechenden Diallyl-Verbindung unter Inertgasatmosphäre in 6 ml abs. Dichlormethan gelöst und bei 20°C zu einer Lösung aus 20 mg (0.02 mmol) Benzyliden-bis(tricyclohexylphosphin)dichlorruthenium in 50 ml abs. Dichlormethan hinzugegeben. Die Mischung wird 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, und anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der entsprechende Reaktionsansatz wird säulenchromatographisch aufgearbeitet.

8.34.1 Synthese von 1',2',3'H-Spiro[cyclopenten-3',3-(3H-benzofuran-2-on)] III a

Nach A.A.V 8 werden 844 mg (3.94 mmol) Diallylverbindung **54** mit 20 mg (0.02 mmol) Katalysator umgesetzt.

Kieselgel 60; Laufmittel: Chloroform; $R_f = 0.81$

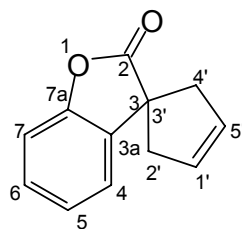
Ausbeute: 619 mg (85%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	2J / Hz
2.73	d	2 H	$-\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}-$	14.8
3.12	d	2 H	$-\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}-$	14.8
5.84	s	2 H	$-\text{CH}=\text{CH}-$	
7.10-7.14	m	2 H	Ar-H	
7.24-7.30	m	2 H	Ar-H	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
46.38	C-2', C-4'
50.34	spiro-C
110.54, 122.15, 124.67,	C_{Ar}
128.58	
128.45	C-1'/C-5'
134.79, 152.16	ipso- C_{Ar}
181.54	C=O



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3060 \text{ cm}^{-1}$, 2910, 2850., 1800, 1620, 1600, 1480, 1460, 1290, 1230, 1125, 1070, 1030, 970, 880, 750, 675.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 186 (100) [M^+], 171 (18), 158 (79), 145 (15), 131 (57), 115 (30), 89 (12), 77 (29), 63 (15), 51 (18), 32 (133).

$\text{C}_{12}\text{O}_2\text{H}_{10}$ (186.21): berechnet C 77.40 %, H 5.41 %; gefunden C 76.71 %, H 5.44 %.

8.34.2 Synthese von 1',2',3'H-Spiro[cyclopenten-3',2-(2H-5-methoxybenzofuran-3-on)] IV a

Nach A.A.V. 8 werden 30 mg (0.12 mmol) der Diallylverbindung **73** mit 10 mg (0.012 mmol) Benzyliden-bis(tricyclohexylphosphin)dichlorruthenium umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: Chloroform: $R_f = 0.71$).

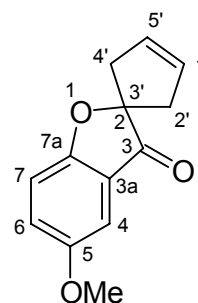
Ausbeute: 17.5 mg (66%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
2.68	d	2 H	$-\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}$	$^2J = 16.8$
2.94	d	2 H	$-\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}$	$^2J = 16.8$
3.80	s	3 H	OCH_3	
5.80	s	2 H	$-\text{CH}=\text{CH}-$	
7.10	d	1 H	7- <u>H</u>	$^3J = 9.1$
7.08	d	1 H	4- <u>H</u>	$^4J = 2.8$
7.26	dd	1 H	6- <u>H</u>	$^4J = 2.8, ^3J = 9.1$

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
44.14	C-2', C-4'
55.94	OCH_3
96.08	spiro-C
104.10, 114.32	C_{Ar}
120.36	ipso- C_{Ar}
127.79	C-1', C-5'
128.24	C_{Ar}
154.95, 166.85	ipso- C_{Ar}
204.02	C=O



IR (Film): $\tilde{\nu} = 3070 \text{ cm}^{-1}$, 2940, 2835, 1985, 1705, 1600, 1490, 1440, 1275, 1235, 1205, 1130, 1030, 875, 825, 755.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 216 (61) $[M^+]$, 204 (10), 177 (2), 164 (4), 151 (100), 150 (57), 135 (7), 107 (10), 95 (4), 79 (11), 65 (10), 39 (6).

8.34.3 Synthese von 1',2',3'-H-Spiro[cyclopenten-3',2-(2H-benzofuran-3-on)] IV b

Nach A.A.V. 8 werden 30 mg (0.14 mmol) der Diallylverbindung **74** mit 10 mg (0.012 mmol) Benzyliden-bis(tricyclohexylphosphin)dichlorruthenium umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: Chloroform; $R_f = 0.43$).

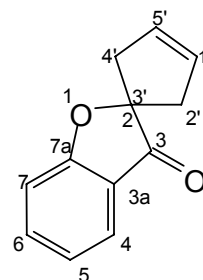
Ausbeute: 8.8 mg (34%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	2J / Hz
2.69	d	2 H	$\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}$	17.0
2.95	d	2 H	$\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}$	17.0
5.81	s	2 H	$-\text{CH}=\text{CH}-$	
7.07-7.10	m	2 H	Ar-H	
7.60-7.64	m	2 H	Ar-H	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
44.08	C-2', C-4'
95.35	spiro-C
113.43	C_{Ar}
120.58	ipso- C_{Ar}
121.79, 124.45	C_{Ar}
127.77	C-1', C-5'
138.07	C_{Ar}
171.42	ipso- C_{Ar}
203.79	C=O



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1710 cm^{-1} , 1615, 1460, 1325, 1270, 1205, 1135, 1035, 945, 920, 845, 760, 680.

GC-MS (EI); m/z (%): 186 (100) [M^+], 171 (46), 158 (5), 157 (12), 139 (4), 129 (12), 121 (96), 104 (12), 92 (36), 76 (24), 65 (40), 63 (28), 50 (20).

8.35 Doppelbindungsverschiebung zur Synthese von 64

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Septum und Rückflußkühler werden 25 mg der Spiroverbindung **III a** (0.13 mmol) in 3 ml entgastem Tetrahydrofuran gelöst. Man gibt eine Spatelspitze Rhodiumtrichloridtrihydrat hinzu und erhitzt drei Stunden unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält ein nicht trennbares Gemisch aus Edukt und Produkt. Bei der Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel erhält man zusätzlich eine Ringöffnung mittels einer Umesterung.

8.36 Synthese der *spiro*-Benzofuranone **III b**, **IV c** und **IV d** durch Doppelalkylierung (A.A.V. 9)

In einem sekurierten 100 ml-Rundkolben mit Innenthermometer und Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 0.21 ml (1.5 mmol) Diisopropylamin in 10 ml abs. THF vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Es werden 0.99 ml (1.59 mmol) einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung zugetropft, so daß die Innentemperatur -70°C nicht übersteigt. Die Lösung wird noch 30 min bei 0°C gerührt.

In einem sekurierten 50 ml-Rundkolben mit Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 0.75 mmol des gewünschten Benzofuranons in 20 ml abs. THF vorgelegt. Diese Lösung wird über eine Doppelkanüle tropfenweise zu der auf -78°C abgekühlten LDA-Lösung gegeben, so daß die Temperatur -70°C nicht übersteigt. Anschließend wird für weitere zwei Stunden bei -78°C gerührt.

Es werden 198 mg (0.75 mmol) α,α' -Dibrom-*o*-xylol gelöst in 20 ml abs. THF und 0.09 ml (0.75 mmol) 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon gleichzeitig zur Enolatlösung

zugetropft und innerhalb von vier Tagen auf Raumtemperatur erwärmt. Die organische Phase wird mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

8.36.1 Synthese von 1',2',3'H-Spiro[inden-2',3-(3H-benzofuran-2-on)] III b

Wie in A.A.V. 9 beschrieben, werden 100 mg (0.75 mmol) Benzofuran-2-on mit 198 mg (0.75 mmol) α,α' -Dibrom-*o*-xylol und 0.09 ml (0.75 mmol) DMPU miteinander umgesetzt. Das erhaltene Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Toluol / Essigester (5:3:2); $R_f = 0.79$).

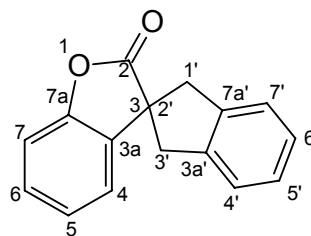
Ausbeute: 11.4 mg (6%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
3.24	d	2 H	$-\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}$	$^2J = 15.5$
3.71	d	2 H	$-\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}$	$^2J = 15.5$
6.86-7.29	m	8 H	Ar-H	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
45.65	CH_2
52.67	<i>spiro-C</i>
91.31	ipso- C_{Ar}
111.09, 122.40, 124.95, 127.79	C_{Ar}
129.24	
134.19, 140.41, 152.57	ipso- C_{Ar}
180.53	$\text{C}=\text{O}$



IR (Film): $\tilde{\nu} = 2925 \text{ cm}^{-1}$, 1800, 1480, 1460, 1295, 1230, 1180, 1130, 880, 750.

EI-MS (70 eV); m/z (%): 236 (100) [M^+], 219 (3), 208 (49), 207 (59), 178 (22), 165 (8), 152 (6), 131 (6), 115 (12), 89 (6), 77 (3), 58 (2), 39 (2).

8.36.2 Synthese von 1',2',3'H-Spiro[inden-2',2-(2H-5-methoxy-benzofuran-3-on)] IV c

Es werden 71.9 mg (0.44 mmol) 5-Methoxy-3(2H)-benzofuranon, 0.12 ml (0.88 mmol) Diisopropylamin, 0.58 ml (0.93 mmol) *n*-BuLi Lösung, 120.3 mg (0.44 mmol) α,α' -Dibrom-*o*-xylol und 0.05 ml (0.44 mmol) DMPU nach A.A.V. 9 miteinander umgesetzt. Das erhaltene Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Essigester (2:1); R_f = 0.73).

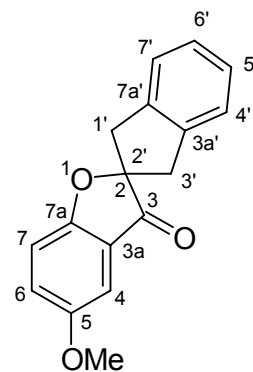
Ausbeute: 30 mg (26%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
3.18	d	2 H	$-\text{CH}\underline{\text{H}}\text{C}_{\text{spiro}}\underline{\text{CH}}\text{H}$	$^2J = 16.7$
3.55	d	2 H	$-\text{CH}\underline{\text{H}}\text{C}_{\text{spiro}}\underline{\text{CH}}\text{H}$	$^2J = 16.7$
3.82	s	3 H	OCH_3	
7.00	d	1 H	Ar- $\underline{\text{H}}$	$^3J = 9.1$
7.11	d	1 H	4- $\underline{\text{H}}$	$^4J = 2.8$
7.24-7.28	m	5 H	Ar- $\underline{\text{H}}$	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
43.71	CH_2
55.96	OCH_3
97.52	<i>spiro</i> -C
104.21, 114.50	C_{Ar}
120.45	ipso- C_{Ar}
124.59, 127.30, 128.43	C_{Ar}
139.67, 155.04, 166.82	ipso- C_{Ar}
202.54	$\text{C}=\text{O}$



IR (Film) $\tilde{\nu}$ = 2940 cm^{-1} , 1700, 1490, 1350, 1280, 1230, 1195, 1125, 1025, 840, 740.

EI-MS (70 eV); m/z (%); 266 (19) [M^+], 238 (2), 207 (22), 205 (96), 183 (59), 152 (11), 140 (54), 105 (100), 103 (31), 78 (37), 58 (31), 40 (16).

8.36.3 Synthese der 1',2',3'-H-Spiro[inden-2',2-(2H-benzofuran-3-on)] IV d

Wie in A.A.V. 9 beschrieben, werden 200 mg (1.44 mmol) Benzofuran-3-on mit 0.4 ml (2.88 mmol) Diisopropylamin, 1.91 ml (3.05 mmol) *n*-BuLi Lösung, 395.3 mg (1.44 mmol) α,α' -Dibrom-*o*-xylol und 0.17 ml (1.44 mmol) DMPU miteinander umgesetzt. Das erhaltene Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieslgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan / Essigester (10:1); R_f = 0.43).

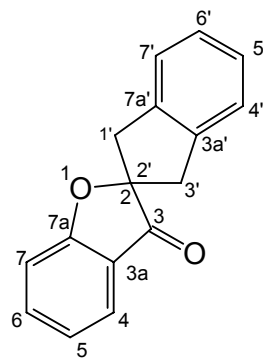
Ausbeute: 71 mg (21%)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
3.18	d	2 H	$\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}$	$^2J = 17.0$
3.55	d	2 H	$\text{CHHC}_{\text{spiro}}\text{CHH}$	$^2J = 17.0$
7.05-7.73	m	8 H	Ar-H	

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
44.03	CH_2
97.19	spiro-C
114.00	C_{Ar}
121.04	ipso- C_{Ar}
122.34, 124.99, 127.72,	C_{Ar}
138.65, 140.02, 171.79	ipso- C_{Ar}
202.72	C=O



IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1710 cm^{-1} , 1615, 1460, 1330, 1285, 1195, 1020, 915, 740, 685.

GC-MS (EI); m/z (%): 236 (88) [M^+], 219 (11), 189 (2), 178 (6), 165 (2), 152 (2), 121 (100), 115 (41), 92 (11), 76 (14), 63 (14), 41 (2).

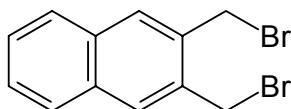
$C_{17}O_2H_{12}$ (236.27): berechnet C 81.34%, H 5.12%; gefunden C 80.34%, H 5.13%.

8.37 Synthese von 2,3-Bis-bromomethylnaphthalin 75

Eine Mischung aus 500 mg (3.2 mmol) 2,3-Bismethylnaphthalin **76**, 570 mg (3.2 mmol) N-Bromsuccinimid und 42 mg (0.17 mmol) Benzoylperoxid in 5 ml abs. Tetrachlorkohlenstoff wird 20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wird dann heiß filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: Chloroform; $R_f = 0.93$).

Ausbeute: 384 mg (38%)

Lit.[62]:63%



EI-MS (70 eV); m/z (%): 314 (4) [M^+], 234 (10), 190 (1), 165 (1), 155 (100), 141 (25), 115 (12), 89 (2), 77 (13), 51 (4), 32 (21).

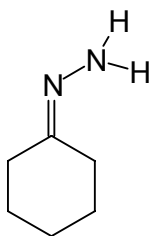
8.38 Versuch zur 1,3 dipolaren-Cycloaddition zur Synthese von 61

In einem 50 ml-Zweihalskolben mit Septum und Rückflußkühler werden 35.9 mg (0.27 mmol) N-Chlorsuccinimid in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Man tropft 0.02 ml Pyridin und 0.03 ml (0.27 mmol) Aldoxim **62** hinzu. Die Reaktionsmischung wird für eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Eine Lösung aus dem Alken (0.27 mmol) **54** in 2 ml abs. Dichlormethan wird hinzuge tropft. Anschließend tropft man 0.03 ml abs. Triethylamin hinzu und erhitzt für eine weitere Stunde unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wäscht man die organische Phase mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden.

8.39 Synthese von Cyclohexylidenhydrazon 80

In einem 250 ml-Zweihalskolben werden 10.5 ml (0.1 mol) Cyclohexanon **78** langsam zu 19.4 ml (0.40 mol) Hydrazinhydrat unter starkem Rühren bei Raumtemperatur hinzuge tropft. Die Mischung wird eine Stunde auf einem Dampfbad erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Ausbeute: 41.68 g (93%)



¹H-NMR (500 MHz/ CDCl₃/ TMS):

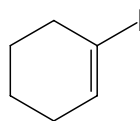
δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
1.61-1.73	m	4 H	2- <u>H</u> , 6- <u>H</u>
2.19-2.38	m	6 H	3- <u>H</u> , 4- <u>H</u> , 5- <u>H</u>

8.40 Synthese von 1-Iodcyclohexen **81**

Es werden 8.14 g (0.07 mmol) des Cyclohexylhydrazons **80** in 25 ml Diethylether gelöst und mit 57 ml Triethylamin versetzt. Man tropft bei Raumtemperatur eine gesättigte Iod / Ether-Lösung hinzu. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung zuerst mit 200 ml Ether, dann mit 5%iger Natriumthiosulfat und schließlich mit ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird destillativ gereinigt (32-36°C / 0.6 mbar).

Ausbeute: 2.79 g (18%)

Lit. [70]: 40°C / 0.5 mbar



1H -NMR (500 MHz/ $CDCl_3$ / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
1.65-1.68	m	4 H	4- <u>H</u> , 5- <u>H</u>
2.10-2.17	m	2 H	3- <u>H</u>
2.50-2.51	m	2 H	6- <u>H</u>
6.33-6.34	m	1 H	<u>CH</u> =CI

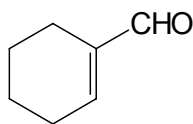
8.41 Synthese von Cyclohexen-1-carbaldehyd **77**

In einem sekurierten 50 ml-Rundkolben mit Serumkappe und Innenthermometer werden 4.16 g (20 mmol) 1-Iodcyclohexen **81** in 15 ml abs. THF bei -78°C vorgelegt. Man gibt 23.5 ml (40 mmol) einer 1.7 M *t*-BuLi Lösung in *n*-Pentan tropfenweise hinzu und rührt eine Stunde bei -78°C. Man tropft dann 6.15 ml (80 mmol) abs. DMF hinzu und läßt auf Raumtemperatur aufwärmen. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch mit 4.6 g halbkonz. HCl in 20 ml Eiswasser geschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4

getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und das Rohprodukt wird durch Destillation gereinigt (50°C / 8.2 mbar).

Ausbeute: 0.98 g (44%)

Lit. [71]: 36°C / 16 mbar, 66 %



¹H-NMR (500 MHz/ CDCl₃/ TMS):

<u>δ/ ppm</u>	<u>Multiplizität</u>	<u>Anzahl</u>	<u>Bezeichnung</u>
1.63-1.72	m	8 H	CH ₂
6.80-6.82	m	1 H	CH=CCHO
9.40	s	1 H	CHO

8.42 Synthese von 3-Cyclohex-1-enyl-3-methoxycarbonyloxy-propansäureallylester **83**

In einem sekurierten 100 ml-Rundkolben mit Innenthermometer und Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 0.62 ml (4.38 mmol) Diisopropylamin in 2 ml abs. THF vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Es werden 2.94 ml (4.71 mmol) einer 1.6 M *n*-BuLi zugetropft, so daß die Innentemperatur -70°C nicht übersteigt. Anschließend wird die Lösung weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt.

Darstellung des (*E*)-Enolats:

In einem sekurierten 50 ml-Rundkolben mit Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 0.47 ml (4.38 mmol) Allylacetat **79** in 4 ml abs. THF vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Die Mischung wird über eine Kanüle tropfenweise zu der auf -78°C abgekühlten LDA-Lösung, so zugetropft daß die Temperatur -70°C nicht übersteigt. Daraufhin wird für weitere 30 Minuten bei -78°C gerührt.

Darstellung des Carbonats **83**:

Es werden 531 mg (4.82 mmol) des Aldehyds **77** zur Enolatlösung zugetropft, so daß die Innentemperatur -70°C nicht übersteigt und für weitere 30 Minuten bei -78°C gerührt.

Nun werden 0.74 ml (9.64 mmol) Chlorameisensäuremethylester zugegeben, und die Lösung wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Mischung wird mit 20 ml ges. NH_4Cl -Lösung versetzt, und die wäßrige Phase wird zweimal mit 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Die Vorschrift wurde angelehnt an Schwarz^[69].

(Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan/ Essigester (6:1); $R_f = 0.39$).

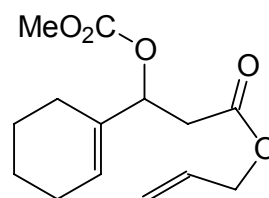
Ausbeute: 0.66 mg (56%)

^1H -NMR (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
1.49-1.70	m	4 H	4- <u>H</u> , 5- <u>H</u>	
1.99-2.03	m	4 H	3- <u>H</u> , 6- <u>H</u>	
2.61	dd	1 H	OCHCH <u>H</u> C=O	$^2J = 15.8, ^3J = 5.4$
2.80	dd	1 H	OCHCH <u>H</u> C=O	$^2J = 15.8, ^3J = 8.8$
3.76	s	3H	OCH ₃	
4.57-4.62	m	2 H	<u>CH</u> ₂ O	
5.27	m	2 H	<u>CH</u> ₂ =CH	
5.40-5.43	dd	1 H	OCH <u>CH</u> ₂ C=O	$^2J_{\text{cis}} = 5.4, ^3J_{\text{trans}} = 8.8$
5.83-5.93	m	2 H	<u>CH</u> =C _{Ring} , CH ₂ = <u>CH</u>	

^{13}C -NMR (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
22.10, 22.28, 23.68, 24.87	C-3, C-4, C-5, C-6
38.31	<u>CH</u> ₂ C=O
54.70	COO <u>CH</u> ₃
78.31	<u>CH</u> OCH ₂
65.43	<u>CH</u> ₂ O
118.43	<u>CH</u> ₂ =CH



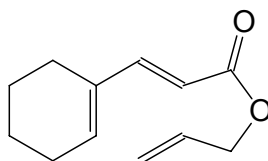
126.81	$\text{CH}_2=\underline{\text{C}}\text{H}$
131.94	C-2
134.28	ipso-C
154.89	$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$
169.72	C=O

8.43 Synthese von 3-Cyclohex-1-enyl-acrylsäureallylester **84** durch Pd-katalysierte β -Eliminierung

In einem sekurierten 10 ml Rundkolben mit Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 27.8 mg (0.12 mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ zusammen mit 0.12 ml (0.49 mmol) $\text{P}(n\text{-Bu})_3$ vorgelegt und in 4 ml abs. THF gelöst. In einem sekurierten 10 ml-Rundkolben mit Verbindung zur Vakuum/Argonlinie werden 166.6 mg (0.62 mmol) des Carbonats **83** in 1 ml abs. THF gelöst, und diese Lösung wird über eine Kanüle zum Katalysator gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: *n*-Hexan/ Essigester (6:1); $R_f = 0.8$).

Die Eliminierung kann auch mit 20 mol % Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator durchgeführt werden.

Ausbeute: 4.8 mg (10%)



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
1.60-1.71	m	4 H	$\underline{\text{C}}\text{H}_2$	
2.13-2.22	m	4 H	$\underline{\text{C}}\text{H}_2$	
4.65	d	2 H	$\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$	$^3\text{J} = 6.9$
5.24	dt	1 H	$\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{CH}$	$^2\text{J} = 1.3, ^3\text{J} = 10.4$

5.34	dt	1 H	$\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}$	$^2J = 1.3, ^3J = 17.0$
5.78	d	1 H	$\underline{\text{CH}}=\text{CHCO}$	$^3J = 15.8$
5.93-6.00	m	1 H	$\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}$	
6.17-6.19	m	1 H	$\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{CO}$	
7.31	d	1 H	$\underline{\text{CH}}=\text{C}_{\text{Ring}}$	$^3J = 15.8$

^{13}C -NMR (125 MHz/ CDCl_3 / TMS):

δ / ppm	Bezeichnung
22.01, 22.05, 24.11, 26.47	C-3, C-4, C-5, C-6
64.89	CH_2O
114.19	$=\text{CH}$
117.98	$\underline{\text{CH}}_2=\text{CH}$
132.53	$\underline{\text{CH}}=\text{CHCO}$
134.94	$=\underline{\text{CH}}\text{CH}_2\text{O}$
139.09	ipso-C
148.55	CH
167.32	C=O

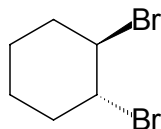
GC-MS (EI); m/z (%): 192 (60) $[\text{M}^+]$, 151 (100), 147 (8), 135 (44), 123 (12), 117 (9), 105 (30), 95 (14), 91 (28), 79 (27), 67 (39), 55 (30), 41 (75).

8.44 Synthese von *trans*-1,2-Dibromcyclohexan **89**

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Innenthermometer werden 11 ml Cyclohexen **87** in 30 ml abs. Chloroform auf 0°C abgekühlt. Bei -5°C tropft man 5 ml (0.09 mmol) Brom in 10 ml abs. Chloroform unter starkem Rühren so zu, daß die Temperatur in den angegebenen Grenzen gehalten wird und keine größere Konzentration unverbrauchten Broms auftritt. Das Rohprodukt wird mit 1/3 seines Volumens mit 20%iger alkoholischer Kalilauge fünf Minuten geschüttelt, mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, alkalifrei gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand wird durch Destillation gereinigt (96°C / 15 mbar).

Ausbeute: 20 g (78%)

Lit. [76]: 95 %

 ^1H -NMR (500 MHz/ CDCl_3 / TMS):

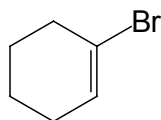
δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
1.50-1.52	m	2 H	CHHCHBrCBrHCHH
1.79-1.90	m	4 H	4- <u>H</u> , 5- <u>H</u>
2.44-2.46	m	2 H	CHHCHBrCBrHCHH
4.45	m	2 H	1- <u>H</u> , 2- <u>H</u>

8.45 Synthese von 1-Brom-cyclohexen **90**

Eine Lösung von 1.79 g (16 mmol) Kalium *tert.*-butanolat in 7 ml abs. THF wird auf -40°C abgekühlt. Man tropft dann eine Lösung von 1 g (4 mmol) *trans*-Dibromcyclohexan **89** in 3.6 ml abs. THF hinzu und rührt eine Stunde bei -40°C und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur. Die ausgefallenen Salze werden filtriert, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether extrahiert, mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Destillation gereinigt (48°C / 18 mbar).

Ausbeute: 180 mg (6%)

Lit. [77]: 63 %



¹H-NMR (500 MHz/ CDCl₃/ TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung
1.61-1.73	m	4 H	4- <u>H</u> , 5- <u>H</u>
2.06-2.07	m	2 H	3- <u>H</u>
2.41-2.42	m	2 H	6- <u>H</u>
6.03-6.04	m	1 H	<u>CH</u> =CBr

8.46 Synthese von Acrylsäureallylester **92**

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 5 ml (62 mmol) Acrylsäurechlorid **88** in 5 ml Ether gelöst und auf 0°C abgekühlt. Man tropft dann eine Lösung aus 3.5 ml (52 mmol) Allylalkohol **91** und 11.5 ml (83 mmol) Triethylamin in 50 ml Ether hinzu und rührt vier Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird unter Zusatz von Hydrochinon im Vakuum destilliert (44°C / 61 mbar).

Ausbeute: 3 g (43%)

Lit.[78]: 60 %

¹H-NMR (500 MHz/ CDCl₃/ TMS):

δ / ppm	Multiplizität	Anzahl	Bezeichnung	J/ Hz
4.67	dt	2 H	<u>CH</u> ₂ O	5.7
5.24-5.36	m	2 H	= <u>CH</u> ₂	
5.85	dd	1 H	<u>CH</u> =CHCO	(E) = 10.1
5.93-5.96	m	1 H	= <u>CH</u> CH ₂ O	
6.15	dd	1 H	= <u>CH</u> CO	17.7
6.45	dd	1 H	<u>CH</u> =CHCO	(Z) = 17.0

8.47 Synthese von 3-Cyclohex-1-enyl-acrylsäureallylester 84 durch Heck-Reaktion

Eine Mischung aus 180 mg (1.12 mmol) 1-Bromcyclohexen **90**, 156 mg (1.31 mmol) Acrylsäureallylester **92**, 0.46 ml (3.35 mmol) Triethylamin, 2.5 mg (0.011 mmol) P(OAc)₂, 6.2 mg (0.02 mmol) P(*o*-tol)₃ in 5 ml abs. DMF wird 15 Stunden bei 100°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion gibt man 20 ml dest. *n*-Hexan hinzu und wäscht die organische Phase mit 3%iger NaHCO₃-Lösung. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60; Laufmittel: Chloroform; R_f = 0.8).

Ausbeute: 88 mg (48%)

Literaturverzeichnis

- [1] G. Habermehl, E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer-Verlag **1992**.
- [2] H. Rieth, *Pharmazie in unserer Zeit* **1980**, 1, 1.
- [3] Römpp Chemie Lexikon, 9. erweiterte und neu bearbeitete Auflage **1990**, Band 2, 1549.
- [4] A. Brossi, M. Baumann, M. Gerecke, E. Kyburz, *Helv. Chim. Acta* **1960**, 253, 2071.
- [5] R. G. Crounse, *J. Pharm. Sci.* **1969**, 58, 1022.
- [6] R. C. Pandey, M. W. Taussaint, R. M. Stroshare, C. C. Kalita, A. A. Aszalos, A. L. Garretson, T. T. Wie, K. M. Byrne, R. F. Geoghegan, R. J. White, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 1389.
- [7] J. A. Wendt, P. J. Gauvreau, R. D. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9921.
- [8] R. Rawls, *Chem. Ind.* **1982**, 27.
- [9] J. Warnick-Pickle, K. M. Byrne, R. C. Pandey, R. J. White, *J. Antibiot.* **1981**, 34, 1402.
- [10] T. R. Kelly, N. Ohashi, R. J. Armstrong-Chong, S. H. Bell, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7100. T. R. Kelly, S. H. Bell, N. Ohashi, R. J. Armstrong-Chong, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6471.
- [11] D. L. J. Clive, Y. Tao, A. Khodabocus, Y.-J. Wu, A. G. Angoh, S. M. Bennet, C. N. Boddy, L. Bordeleau, D. Kellner, G. Kleiner, D. S. Middleton, C. J. Nichols, S. R. Richardson, P. G. Vernon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1489.
- [12] A. V. Rama Rao, A. K. Singh, B. V. Rao, K. M. Reddy, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 2665. A. V. Rama Rao, A. K. Singh, B. V. Rao, K. M. Reddy, *Heterocycles* **1994**, 37, 1893.
- [13] M. Julia, C. Rolando, E. Vincent, J. Z. Xu, *Heterocycles* **1989**, 28, 71. L. Saint-Jalmes, C. Lila, J. Z. Xu, L. Moreau, B. Pfeiffer, G. Ech, L. Pelsez, C. Rolando, M. Julia, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1993**, 130, 447.
- [14] J. A. Wendt, P. J. Gauvreau, R. D. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9921. R. D. Bach, J. C. Evans, R. C. Klix, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5519.
- [15] D. L. Boger, O. Hüter, K. Mbiya, M. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11839. D. L. Boger, I. C. Jacobson, *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 2037. D. L. Boger, I. C.

- Jacobson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1919. D. L. Boger, I. C. Jacobson, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2115. D. L. Boger, M. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3974.
- [16] Y. Kita, K. Higuchi, Y. Yoshida, K. Iio, S. Kitagaki, S. Akai, H. Fujioka, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 731. Y. Kita, K. Iio, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3897.
- [17] M. Takadoi, T. Katoh, A. Ishiwata, S. Terashima, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3399. S. M. Weinreb, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 16. J. E. Baldwin, R. Chesworth, J. S. Parker, A. T. Russel, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 9551.
- [18] J. H. Miller, P. J. Aagaard, V. A. Gibson M. Mc Kinney, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, *263*, 663.
- [19] D. J. Hart, W.-L. Wu, A. P. Kozikowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9369. D.J. Hart, J. Li, W.-L. Wu, A. P. Kozikowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5023. M. J. Malaska, A. H. Fauq, A. P. Kozikowski, P. J. Aagaard, M. Mc Kinney, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Lett.*, **1995**, *5*, 61.
- [20] S. Chackalamannil, R. J. Davies, T. Asberom, D. Doller, D. Leone, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9812.
- [21] G. De Baecke, P. J. De Clercq, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 7515. S. Hofman, G. De Baecke, B. Kenda, P. J. De Clercq, *Syntheseis* **1998**, 479.
- [22] S. Mundt, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1998**.
- [23] C. Walling, C. Zhao, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1105. H. Konishi, K. Aritomi, T. Okano, J. Kiji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 591. J. Bloomer, W. Zheng, *Synthetic Comm.* **1998**, *28*, 2087.
- [24] N. H. Cromwell, D. B. Capps, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4448.
- [25] E. Nagy, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1993**.
- [26] E.-I. Negishi, V. Bagheri, S. Chatterjee, F.-T. Luo, J. A. Miller, A. T. Stoll, *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 5181. J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504.
- [27] R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Chemistry*, Academic Press, London, **1985**, 2.
- [28] P. A. Evans, T. A. Brandt, *Tetrahedron Letters* **1996**, 1367.
- [29] C. H. Heathcock, C. T. Buse, W. A. Kleschick, M. C. Pirrung, J. E. Sohn, J. Lampe, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066.
- [30] Organic Synthesis, Bd.58,163.
- [31] M. E. Jung, C. A. McCombs, *Tetrahedron Letters* **1976**, *34*, 2935.
- [32] Autorenkollektiv, *Organikum*, 19. bearbeitete und erweiterte Auflage, Dt. Verlag der Wiss. **1993**, 541.

-
- [33] E. R. H. Jones, F. A. Robinson, M. N. Strachan, *J. Chem. Soc.* **1946**, 91.
- [34] M. Braun, R. Veith, *Tetrahedron Letters* **1986**, 27, 179.
- [35] P. Camps, F. Perez, N. Soldevilla, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 1877.
- [36] M. C. Khosla, N. Anand, *Indian J. Chem.* **1965**, 3, 232.
- [37] M. Yamaki, L. Bai, T. Kato, K. Inoue, S. Takagi, Y. Yamagata, K. I. Tomita, *Phytochemistry* **1993**, 33, 1497.
- [38] J. M. Edwards, M. Mangion, J. B. Anderson, M. Rapposch, G. Hite, *Tetrahedron Letters* **1979**, 46, 4453.
- [39] B. Sontag, J. Dasenbrock, N. Arnold, W. Steglich, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1051.
- [40] P. Nesvadba, L. Bugnon, P. Dubs, S. Evans, *Synlett* **1999**, 863.
- [41] V. Kumar, S. Dev, *Tetrahedron Letters* **1983**, 24, 1289.
- [42] S. L. Buchwald, A. Chieffi, X. Huang, J. M. Fox, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1360.
- [43] P. H. Dussault, T. A. Anderson, M. R. Hayden, K. J. Köller, Q. J. Niu, *Tetrahedron* **1996**, 52, 12381. P. A. Wender, A. W. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2218.
- [44] R. M. Roberts, A. A. Khalaf, *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry: A century of Discovery*, Marcel Dekker INC, New York. Basel **1984**.
- [45] T. L. Gilchrist, *Heterocyclenchemie*, Weinheim, VCH, **1995**.
- [46] L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for organic Synthesis*, John Wiley and Sons INC, New York. London. Sydney **1967**.
- [47] C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 195.
- [48] H. B. Wood, Jr and E. C. Horning, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 5511.
- [49] H. Schick, S. Ballschuh, H. P. Welzel, *J. prakt. Chem.* **1991**, 333, 749.
- [50] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9130.
- [51] S. Kotha, E. Manivannan, T. Ganesh, N. Sreenivasachary, A. Deb, *Synlett* **1999**, 10, 1618.
- [52] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179.
- [53] A. F. Holleman, E. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganische Chemie*, 91.-100. verbesserte und stark erweiterte Auflage, Walter de Gruyter Verlag, **1985**, 1177.
- [54] C. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallchemie*, Teubner Stuttgart **1988**.
- [55] H. Weber, *Chemie in unserer Zeit* **1977**, 11, 22.
- [56] L. F. Fieser, M. J. Haddadin, *Canadian J. Chem.* **1965**, 43, 1599.
- [57] J. N. Kim, K. S. Jung, H. J. Lee, J. S. Son, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 1597. A. Nagarajan, M. K. Pillay, *Indian J. Chem.* **1993**, 32B, 471.

- [58] M. Ando, N. Kataoka, M. Yasunami, K. Takase, N. Hirata, Y. Yanagi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1429. R.C. Larock, *Comprehensive organic Transformation* **1989**, 113. VCH.
- [59] D. Villemin, M. Hammadi, *Synthetic Communications* **1996**, *26*, 4337.
- [60] A. Murai, S. Sato, T. Masamune, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2286. R. Röhrkasten, M. Konrad in Houben-Weyl Methoden der organische Chemie, Bd E6 b1, Hrsg.: R. P. Kreher, P. Behnisch, R. Behnisch, D. Döpp, H. Döpp, M. Eggenweiler, J. Engel, W. Friedrichsen, B. Gerling, H. J. Geyer, K. J. Herd, U. Langer, R. Mayer, G. Oepen, T. Wallenhart, Georg Thieme Verlag Stuttgart, **1994**, 72.
- [61] Y. M. Man, T. C. W. Mak, H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3214. P. Kus, *Polish J. Chem.* **1986**, *60*, 315.
- [62] H. S. Brown, C. P. Münchhausen, L. R. Sousa, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1682.
- [63] G. Fischer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1479.
- [64] Römp Chemie Lexikon 9. erweiterte und neubearbeitete Auflage Thieme Verlag, Band 6 und Band 2, **1995**.
- [65] C. Scholz, J. Rahefeld, G. Fischer, FX. Schmidt, *J. Molec. Biol.* **1997**, *273*, 752.
- [66] L. Hennig, C. Christner, M. Kipping, B. Schelbert, K. P. Rucknagel, S. Grabley, G. Kullertz, G. Fischer, *Biochem.* **1998**, *37*, 5953.
- [67] K. P. Lu, S. D. Hanes, T. Hunter, *Nature* **1996**, *380*, 544.
- [68] Privatmitteilung von G. S. Fischer, Halle. T. Mosmann, *Journal of Immunol. Methods.* **1983**, *65*, 55.
- [69] I. Schwarz, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1999**.
- [70] A. Pross, S. Sternhell, *Australian J. Chem.* **1970**, *23*, 989.
- [71] H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1974**, *107*, 847 und **1978**, *111*, 2785. M. Braun in Houben Weyl Band *E 19 d*, Hrsg.: M. Hanach, J. Backes, L. Brandsma, C. Lambert, A. Märcker, R. W. Saalfrank, P. von R. Schleyer, L. R. Sub Ramanian, Georg Thieme Verlag Stuttgart **1993**, 204. *Preparative polar organometallic Chemistry 1*, Springer Verlag, **1987**, 51.
- [72] J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, T. Sugiura, K. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1523. T. Mandai, T. Matsumoto, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2513.
- [73] M. Braun, S. Mroß, I. Schwarz, *Synthesis* **1998**, 83; I. Schwarz, M. Braun, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2300.
- [74] S. Chackalamannil, R. J. Davies, Y. Wang, T. Asberom et al, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1932.

-
- [75] G. W. Kabalka, K. Yang, N. K. Reddy, C. Narayana, *Synthetic Comm.*, **1998**, 28 (5), 925.
- [76] W. E. Billups, G. A. Lee, B. E. Arney, Jr. and K. H. Whitemire, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7981.
- [77] A. C. Serra, C. M. M. da Silva Correa, M. L. C. do Vale, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9463.
- [78] R. F. Heck, B. A. Patel, J. I. Kim, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1067.
- [79] A. de Meijere, S. Bräse, *J. Organometallic Chem.* **1999**, 578, 88.
- [80] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
- [81] T. C. Asthana, S. K. Gupta, M. C. Khosla, N. Anana, *Indian J. Chem.* **1970**, 8, 1086. A. Padwa, D. Dehm, T. Oine, G. A. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97:7, 1837. D. M. Heathcote, G. A. De Boos, J. H. Atherton, M. I. Page, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1998**, 535. D. C. Harraowven, J. C. Hannam, M. C. Lucas, N. A. Newman, P. D. Howes, *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 9345.
- [82] L. M. Hammond et al , *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 908. Y. Izawa, Y. Watch, H. Tomioka, *Chemistry Letters* **1984**, 33.
- [83] A. L. Henne, P. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 752.

Spektrenanhang

