

**Ein flexibler synthetischer Zugang zu
pharmakologisch relevanten Analoga des Mumbaistatins
mittels Aren-Cr(CO)₃-Chemie**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von

Sonja Fischer
aus Ludwigshafen

Köln 2006

Berichtersteller:

Prof. Dr. H.-G. Schmalz

Prof. Dr. A. Berkessel

Tag der mündlichen Prüfung:

Mittwoch, 13.12.2006

Für Hendrik

In Erinnerung an meine Mutter und Großmutter.

Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird ein neuartiger, flexibler synthetischer Zugang zu pharmakologisch relevanten Analoga des Mumbaistatins vorgestellt. Fokus für die avisierte Strukturvariation des polyketiden Naturstoffes lag hierbei auf dessen „südlicher“ Struktur, einem hochfunktionalisierten Anthrachinonbaustein. Die zugrundeliegende Strategie basiert auf der Verwendung von Aren-Cr(CO)₃-Komplexen. Diese weisen, durch die charakteristische Aktivierung des Arenliganden, sowohl eine verbesserte Reaktivität, als auch Selektivität gegenüber dem unkomplexierten Liganden auf. Der hier beschriebene Weg zur Variation der „südlichen“ Mumbaistatinstruktur zeichnet sich insbesondere durch dessen große Vielfältigkeit an potentiellen, chemischen Transformationen aus. Herauszustellen ist auch die Effizienz mit der die Strukturvariation erreicht werden kann, da diese erst zum spätestmöglichen Zeitpunkt der Synthesesequenz durchgeführt wird. In Zusammenhang mit einer weiteren Variationsmöglichkeit der potentiellen Mumbaistatinanaloga wurden erstmals Untersuchungen zur ozonolytischen Oxidation an Phthalanen durchgeführt. Diese neuartige chemische Transformation ermöglicht die Synthese von 1,3-Diacylbenzol-Derivaten.

Abstract

This thesis describes a novel, flexible synthetic pathway towards pharmacologically interesting analogs of Mumbaistatin. Main focus for the desired structural variation of this polyketide natural product was laying on its “southern” structure, a highly functionalized anthraquinone building block. The strategy is based on arene-Cr(CO)₃-complexes. These complexes have, by means of a characteristic activation of the arene ligand, an enhanced reactivity as well as selectivity compared to the free arenes. Furthermore the presented strategy for the variation of the “southern” structure of mumbaistatin gives way to an enormous variety of potential chemical transformations. Especially the efficiency with which the structural variation can be achieved stands out as the derivatization is performed in the latest possible synthetic step. In connection with a further way of variation to potential mumbaistatin analogs, studies of the ozonolysis of phthalanes have been carried out. This novel chemical transformation enables the synthesis of 1,3-diacylbenzene-derivatives.

Vorwort

Die Experimente zu dieser Dissertation wurden im Zeitraum von September 2003 bis Juli 2006 am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz angefertigt.

Herrn Prof. Schmalz danke ich insbesondere für die interessante Themenstellung, den mir gewährten Freiraum bei der Gestaltung dieser Arbeit, der Bereitstellung ausgezeichneter Arbeitsbedingungen sowie die wohlwollende Unterstützung.

Herrn Prof. Berkessel danke ich ebenfalls herzlich für die Übernahme des Koreferats.

Mein Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Instituts für ihre zügige Bearbeitung und Hilfestellung bei der Interpretation diverser Ergebnisse. Insbesondere danke ich Frau Kathrin König und Dr. Nils Schlörer für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren. Herrn Dr. Mathias Schäfer und Herrn Michael Neihls danke ich für massenspektrometrische Untersuchungen, Herrn Dipl. Ing. Andreas Adler für die Unterstützung bei HPLC-Untersuchungen, Herrn Christof Schmitz für die Anfertigung der Elementaranalysen, sowie Herrn Dr. Jörg Neudörfl für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen. Darüber hinaus möchte ich allen nicht-wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für die stets freundliche Atmosphäre und Hilfsbereitschaft danken. Herrn Herbert Hartmann (meinem Ozongenerator-Retter) aus der feinmechanischen Werkstatt danke ich für seine Hilfsbereitschaft bei technischen Problemen. Besonderen Dank gilt Herrn Dietmar Rutsch, der uns jederzeit, unkompliziert und schnell bei unserem Kampf mit den alltäglichen technischen Problemen hilfreich zur Seite steht.

Frau Anja Bitners, unserer Chefsekretärin, danke ich für so manche schnelle Hilfe in der Bewältigung von bürokratischen Hürden und der fachkundigen Korrektur englischer Texte.

Darüberhinaus möchte ich Dr. Dirk Blunk, Dr. Tobias Eckhardt und Dariusz Lezanski herzlich dafür danken, dass sie unser „überlebensnotwendiges“ Computernetzwerk pflegten (und besonders für unsere lustigen und erholsamen Essenszeiten).

Mein besonderer Dank gilt allen auch nicht namentlich genannten Mitgliedern des Arbeitskreises Schmalz für die kollegiale Zusammenarbeit und freundschaftliche Atmosphäre.

Besonders sei den Korrekturlesern Anne Becker, Dr. Stefan Boettcher (danke für seine langjährige, treue Unterstützung und Freundschaft!), Kristina Hackelöer, Christoph Hirschhäuser (danke für die immer lustigen Salsa-Tanzstunden nach getaner Laborarbeit), Peter Huy, Stefanie Ritter, Dres. Ursula und Ulrich Schneider, Dr. Janna Velder (danke für ihre stete Fürsorge um mein körperliches und seelisches Wohl) und insbesondere Dr. Hendrik Disteldorf gedankt.

Überdies möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich bei Hendrik für seinen unerschütterlichen Glauben in mich und seine unermüdliche Unterstützung auf dem Weg, den ich mich entschloss zu gehen, bedanken.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Geschichte der Naturstoffe	1
1.2	Diabetes	3
1.2.1	Einführung	3
1.2.2	Derzeitige therapeutische Praxis	5
1.2.3	Identifizierung des Targets - Neueste Forschungsansätze	5
1.2.4	Identifizierung und Optimierung von Leitstrukturen	7
1.2.5	Glucose-6-Phosphatase-T1-Translokase inhibierende Verbindungen	7
2	Hintergrund	9
2.1	Mumbaistatin	9
2.1.1	Struktur	9
2.1.2	Synthesen	11
2.1.2.1	Biosynthese	11
2.1.2.2	Synthese eines Mumbaistatin-Analogons nach <i>F. Kaiser</i> ^[44]	12
2.1.2.3	Synthese eines Mumbaistatin-Analogons nach <i>J. Diederichs</i> ^[45]	14
2.1.2.4	Synthese eines Mumbaistatin-Analogons nach <i>D. Dembkowski</i> und <i>D. Sucunza</i> ^[47]	15
2.1.2.5	Synthese eines Analogons nach <i>S. Zemolka</i> ^[38]	16
2.2	Synthetische Aspekte der Nutzung von Chrom-Aren-Komplexen	18
2.2.1	Einführung	18
2.2.2	Synthesepotential Cr(CO)₃-komplexierter aromatischer Systeme	19
2.2.2.1	Erhöhte Acidität aromatischer (Effekt 7) ^[52] und benzyli- scher (Effekt 4) Protonen, ^[53] Abschirmung der komplexierten Ligand- seite (Effekt 5) und konfigurable Stabilität (Effekt 3)	19

2.2.2.2	Erleichterte Solvolyse in benzyli­cher Position (Effekt 2) ^[58]	20
2.2.2.3	Erhöhte Reaktivität gegenüber oxidativer Pd(0)-Addition (Effekt 6) ^[60] und nucleophilen/radikalischen Angriffen (Effekt 1) am Aren-Liganden ^[61]	21
2.2.2.4	Planare Chiralität.....	22
2.2.3	Synthetischer Nutzen von Phthalan-Cr(CO)₃-Komplexen	23
2.2.3.1	Konformation des Cr(CO) ₃ -Tripods.....	24
2.2.3.2	α-Silyleffekt.....	24
3	Aufgabenstellung	26
3.1	Anforderungen an potentielle Mumbaistatin-Analoga.....	26
3.2	Zielsetzung.....	27
3.2.1	Flexibler Zugang zu Mumbaistatin-Analoga.....	27
3.2.2	Ozonolyse von Phthalanen.....	29
4	Ergebnisse und Diskussion	31
4.1	Syntheseoptimierung am „Nordbaustein“ 44.....	31
4.2	C-C-verknüpfende benzyli­che Arylierung.....	33
4.2.1	Untersuchungen auf breite Anwendbarkeit.....	33
4.2.1.1	Einfach substituierte Phenylbausteine.....	33
4.2.1.2	Zweifach substituierte und kondensierte Phenylbausteine.....	35
4.2.2	Untersuchung auf sterische Limitierung der Arylierungsreaktion.....	37
4.2.2.1	Höher substituierte und mehrfach kondensierte Phenylbausteine.....	37
4.2.2.2	Eignung des einfachen „Nordbausteins“ 41 als Testsystem und mögliche Nebenreaktionen.....	38

4.2.3	Aufbau und Kupplung funktionalisierter und pharmakologisch relevanter „Südbausteine“	40
4.2.3.1	Funktionalisiertes Naphthalingerüst	41
4.2.3.1.1	<i>Synthese</i>	41
4.2.3.1.2	<i>Kupplung</i>	45
4.2.3.2	Einfaches Anthrachinon-Gerüst	46
4.2.3.2.1	<i>Schützung und Grignardierung</i>	46
4.2.3.2.2	<i>Kupplungsversuche</i>	48
4.2.3.3	Weitere pharmazeutisch interessante „Südbausteine	51
4.2.3.3.1	<i>Homo-Trideoxy-Mumbaistatin-Analoga</i>	51
4.2.3.3.2	<i>Pestalon-Baustein</i>	52
4.2.4	Schlussfolgerungen	54
4.3	Ozonolyse	55
4.3.1	Mechanismen der Ozonolyse	55
4.3.1.1	Ozonolytische Oxidation von Olefinen – der <i>Criegee</i> -Mechanismus	55
4.3.1.2	Ozonolytische Oxidation von C-H-Bindungen ^[84]	56
4.3.1.2.1	<i>Mechanismus der Bildung von Alkylhydrotrioxiden</i>	57
4.3.1.2.2	<i>Mechanismus des Zerfalls von Alkylhydrotrioxiden</i>	59
4.3.1.2.3	<i>Ozonolytische Oxidation von Phthalanen – Testsysteme</i>	61
4.3.1.2.4	<i>Ozonolytische Oxidation von Phthalanen – Mechanismus</i>	64
4.4	Zugangsweg zu einem flexibel variierbaren Vorläuferbaustein für Mumbaistatin-Analoga	66
4.4.1	Aufbau eines flexibel variierbaren südlichen Basissystems	66
4.4.2	Selektivitätsuntersuchungen am Basissystem	68
4.4.2.1	Suzuki-Kupplung	68
4.4.2.2	Lithiierung	73
4.4.2.3	Transmetallierung und Kupplung	78
4.4.2.4	Funktionalisierung des Basissystems und anschließende Entschützung	80
4.4.3	Schlussfolgerungen	84

5	Zusammenfassung	85
5.1	C-C-verknüpfende benzyliche Arylierung zur Synthese von Mumbaistatin-Analoga	85
5.2	Ozonolyse von Phthalanen	87
5.3	Synthese eines flexibel variierbaren Mumbaistatin-Basissystems XXVIII	88
5.4	Exemplarische Variation und Entschützung des Mumbaistatin-Basis- systems XXVIII	89
6	Experimente	91
6.1	Vorbemerkungen	91
6.2	Experimente zur Optimierung der Synthese des „Nordbausteins“ 44	96
6.3	Experimente zur C-C-verknüpfenden benzylichen Arylierung	102
6.4	Experimente zur Ozonolyse an Phthalanen	134
6.5	Experimente zur flexiblen Variation von Mumbaistatin	144
6.6	Röntgenstrukturdaten	174
6.6.1	Daten für Verbindung 96	174
6.6.2	Daten für Verbindung 87	178
7	Literaturverzeichnis	183

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	HPLC	Hochleistungsflüssigkeits- chromatographie
Ac	Acetyl	HR-MS	hochaufgelöste MS
Alox	Aluminiumoxid	IR	Infrarotspektroskopie
aq.	wässrig	ISQ	<i>in situ quench</i>
Äq.	Äquivalente	Lsg.	Lösung
ATR	Attenuated Total Internal Reflectance	M	molar
ber.	berechnet	min	Minute
Bu	Butyl	MS	Massenspektroskopie
BuLi	Butyllithium	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
CAN	Cerammoniumnitrat	NMR	Kernresonanzspektroskopie
CH	Cyclohexan	NOE	Nuclear Overhauser Effect
d	Tage	Nuc	Nucleophil
dba	(<i>E</i>),(<i>E</i>)-Dibenzylidenaceton	ÖPV	Ölpumpenvakuum
DC	Dünnschichtchromatographie	Ph	Phenyl
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	ppm	parts per million
DIP	Direct Inlet Procedure	Py	Pyridin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	<i>rac</i>	<i>racemo</i>
DME	1,2-Dimethoxyethan	R _f	Retentionsfaktor
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid	rflx.	Rückfluss
DMPH	<i>N,N'</i> -Dimethylpropylenharnstoff	RT	Raumtemperatur
DMSO	Dimethylsulfoxid	Schmp.	Schmelzpunkt
dppf	1,4-Bis(diphenylphosphin)- ferrocen	Sdp.	Siedepunkt
EI	Elektronenstoßionisation	τ _R	Retentionszeit
<i>ent</i>	<i>enantio</i>	T	Temperatur
ESI	Electron Spray Ionisation	<i>t</i>	<i>tert</i>
EtOAc	Essigsäureethylester	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
FT	Fourier Transformation	THF	Tetrahydrofuran
GC	Gaschromatographie	TMS	Trimethylsilan
gef.	gefunden	V	Volumen
h	Stunde(n)	Zers.	Zersetzung
HMPT	Hexamethylphosphorsäure- triamid		
HOAc	Essigsäure		
HOPr	Propionsäure		

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Naturstoffe¹

Bereits zu Beginn der Menschheitsgeschichte dienten Pflanzen nicht nur als wichtiges Nahrungsmittel, sondern wurden auch als Heilmittel eingesetzt. Erste urzeitliche Beweise können erstaunlicherweise 60000 Jahre zurückdatiert werden und stammen aus einer Neandertalergrabstätte im heutigen Irak, in der Reste von Heilpflanzen gefunden und identifiziert werden konnten.^[2] Viele der jahrtausendealten Kulturen, wie die der Chinesen, Ägypter oder Inder verwendeten bereits Heilkräuter, um auftretende Krankheiten zu kurieren.^[3,4,5] Aus den gesammelten Erfahrungen entstand im Laufe der Zeit die Volksmedizin.

Ayurveda ist das älteste bekannte medizinische System. Verewigt in heiligen Schriften, den *Veden*, beschreibt dieses die Verwendung von Heilkräutern, wobei das genaue Alter dieser indischen Volksmedizin unbekannt ist - man schätzt es heutzutage auf mindestens 3000 bis 5000 Jahre.^[6]

Eine der größten und wohl auch bekanntesten pharmazeutischen Aufzeichnungen über altägyptische Naturmedizin entstammt dem 16. Jahrhundert v. Chr. und ist unter dem Namen *Papyrus Ebers* bekannt. Es ist in 877 magische Formeln und Heilmittel, sowohl pflanzlichen als auch tierischen Ursprungs, unterteilt und beschreibt neben Ingredienzien auch Darreichungsformen (wie z. B. Salben, Infusionen, Umschläge, Pillen und Gurgellösungen).^[7] Nach und nach wurden die Heilpflanzen entmystifiziert und bestimmten Wirkungen zugeordnet.

Die Arzneimittellehre des antiken Griechenlands kann als Wiege der europäischen Medizin angesehen werden. *Pedanos Dioskurides* (1. Jahrhundert), der berühmteste Pharmakologe des Altertums, erfasste bereits in seiner *Materia Medica*, dem ersten europäischen Heilpflanzenbuch, 1016 Arzneimittel (813 pflanzlichen, 101 tierischen, 102 mineralischen Ursprungs) und 4740 medizinische Anwendungen.^[8] Als bedeutendste Figur der griechischen Medizin und Pharmakologie findet *Hippokrates* Einzug in die Geschichte

¹ Historischer Überblick: „The Art and Science of Total Synthesis“, *Nicolaou*^[1]

(ca. 460 v. Chr.). Dessen Arbeit und die seiner Schüler wurde in den 70 Bänden des *Corpus Hippocraticum* zusammengefasst. Die heute noch bekannten *Galenischen* Präparate gehen auf den prominentesten römischen Arzt und Anatomen *Galen* (129-199 n. Chr.) zurück.^[9] Dieser war Autor des *corpus galenicum*, einer pharmazeutischen Zusammenfassung, die aus heutiger Sicht den besten Überblick über das gesamte medizinische Wissen der Antike verschafft.^{II}

Der Verlust dieses unschätzbaren Wissens konnte während des Mittelalters hauptsächlich durch die Gründung zahlreicher Klöster verhindert werden, deren erklärtes Ziel es war, Kranken und Verwundeten zu helfen (→ *Benediktiner Orden*).^[10]

Während früher rankend, schlanker Efeu gegen Fettleibigkeit, phallusförmige Wurzeln als Aphrodisiakum und in feuchter Umgebung wachsende Gewächse (Weide) gegen Fieber eingesetzt wurden, brachte erst vor 200 Jahren die Erkenntnis, dass Inhaltsstoffe von Pflanzen (*Quinta essentia*) für deren heilende Wirkung verantwortlich sind, den historischen Durchbruch.

1826 vermarktete *H. E. Merck*, Apotheker in Darmstadt, das analgetisch wirkende Morphin als ersten, rein isolierten Naturstoff.^[11] Die damals verbreitete Theorie des Vitalismus, wonach organische Substanzen grundsätzlich nur von Lebewesen (durch die sogenannte *vis vitalis*, Lebenskraft) hergestellt werden können, wurde erstmals 1828 von *F. Wöhler* widerlegt. Es war ein Meilenstein der Geschichte und die Geburt der Totalsynthese als er Harnstoff als erste synthetisch hergestellte organische Verbindung durch Reaktion von Kaliumcyanat und Ammoniumsulfat synthetisierte.^[12] Der Begriff „Synthese“ selbst fand allerdings erst 17 Jahre später durch *Kolbes* historische Leistung, der Essigsäuresynthese aus elementarem Kohlenstoff, Einzug in die chemische Literatur.^[13] Nach Harnstoff zählt die Darstellung von (+)-Glucose zu den bahnbrechendsten Totalsynthesen des 19. Jahrhunderts: Erstmals gelang die Totalsynthese eines mit stereochemischen Elementen ausgestatteten, komplexen Moleküls. Auch die beträchtliche stereochemische Kontrolle, von der diese begleitet war, ist beeindruckend, weshalb *E. Fischer* für diese Leistung 1902 den Nobelpreis für Chemie erhielt.^[14]

Um den dramatischen Einfluss der Organischen Synthese auf die Entwicklung des 20. Jahrhunderts kurz zu skizzieren, seien nur Anwendungsbereiche wie Pharmazeutika, High-Tech-Materialien, spezielle Polymere, Pflanzenschutzmittel, Kosmetika, Kleidungs-materialien, etc. genannt, die essentiell von der chemischen Entwicklung profitierten und besonders zur Behandlung und Bekämpfung von Krankheiten oder zur Verbesserung der Ernährung und des Wohlbefindens des Menschen und seiner Umwelt beitragen.

^{II} Galens Glaube an die Heilwirkung von Aderlassen und vergleichbaren Praktiken kostete in späteren Jahrhunderten unzählbare Menschenleben.

Einer der herausragendsten Chemiker dieser Zeit war ohne Zweifel der US-Amerikaner *R. B. Woodward* (1917-1979), der die gesamte organische Chemie, insbesondere die Naturstoffsynthese, zu einer durchschlagenden Wissenschaft und Kunst revolutionierte. 1965 wurde er für seine Leistungen (Totalsynthesen z. B. von Chinin (1944)^[15], Cholesterin und Cortison (1952)^[16], Strychnin (1954)^[17], Colchicin (1965)^[18], sowie Vitamin B₁₂ (1973, mit A. Eschenmoser)^[19]) mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.

In dieser kurzen Zusammenfassung dürfen die Arbeiten von *E. J. Corey* nicht unerwähnt bleiben. Nicht nur, dass es ihm gelang innerhalb einer („Corey-“) Ära von 30 Jahren (1960-1990) hunderte von Naturstoffen zu synthetisieren, er führte auch das heutzutage unverzichtbare Konzept der „Retrosynthese“, der „logischen“ Analyse eines komplexen Zielmoleküls in die Wissenschaft ein.

Wichtiger noch als die laborsynthetische Nachahmung der Natur und somit der Zugang zu größeren Mengen an Wirkstoffen, ist heutzutage die Synthese von Analoga natürlicher Moleküle, die sich durch erhöhte Wirksamkeit und verminderte Nebenwirkungen auszeichnen.^[20] Eines der prominentesten historischen Beispiele ist die Derivatisierung der Salicylsäure zur besser verträglichen Acetylsalicylsäure (Aspirin[®]). Ist die für die erwünschte Wirkung zuständige Leitstruktur, der Pharmakophor, identifiziert, kann mit der gezielten Strukturvariation begonnen werden.^[21] Dafür identifiziert der Synthesechemiker in direkter Zusammenarbeit mit Zellbiologen und Biochemikern biologische Targets und berücksichtigt so detaillierte Kenntnisse über zelluläre Ereignisse wie Zellteilung, Membrantransport und Apoptose.

1.2 Diabetes

1.2.1 Einführung

Das Wort „Diabetes“ kommt vom altgriechischen Wort διαβαίνειν für „hindurchgehen“, „hindurchfließen“. Darunter wurden im Altertum alle Krankheiten bezeichnet, die eine vermehrte Urinausscheidung zur Folge hatten; die Ursache war allerdings noch unbekannt. Heutzutage werden diverse Krankheitsformen unterschieden:

- Diabetes mellitus (s.u.)
- Diabetes insipidus (Fehlen des antidiuretischen Hormons ADH)

- Diabetes renalis (Nierenfunktionsstörung)
- Amindiabetes (Vermehrtes Ausscheiden von Aminen über die Niere)
- Gestationsdiabetes (Schwangerschaftsdiabetes)
- Phosphatdiabetes (Vermehrtes Ausscheiden von Phosphaten über die Niere)

Im Weiteren soll nur auf den Diabetes mellitus näher eingegangen werden.

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Zivilisationskrankheiten der westlichen Industrienationen, wobei weltweit über 200 Millionen davon allein in Deutschland ca. 4 Millionen Menschen betroffen sind. Diese endokrine (hormonbedingte) Krankheit^[22] verursacht dauerhafte Schädigung an Blutgefäßen, Nerven, Nieren, Netzhaut und Gliedmaßen („Diabetisches Fußsyndrom“). Die Wahrscheinlichkeit einen lebensgefährlichen diabetischen Schock, Schlaganfall oder Herzinfarkt zu erleiden, ist dabei drastisch erhöht.^[23]

Der Verdauungsapparat baut die mit der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate zu Glucose ab, welche anschließend über die Darmwand in das Blut gelangt und im ganzen Körper aufgenommen werden kann. Da Glucose in den Zellen (somit auch in allen Organen) zur Energiegewinnung verbraucht wird, muss ein konstanter Blutglucosespiegel gewährleistet sein (3,33-5,55 mmol/l).

Selbst in langen Phasen ohne Nahrungsaufnahme bleibt dieser Spiegel auf normalem Niveau. Dies liegt daran, dass eine permanente Glucoseneubildung stattfindet. Diese **Gluconeogenese** wird durch 2 Hormone des Pankreas (Bauchspeicheldrüse) reguliert:

- Bei einem *zu hohen Blutglucosespiegel (Hyperglykämie)* wird das anabole (aufbauende) Hormon **Insulin** in den Langerhansschen Inseln des Pankreas produziert, dockt an den insulinabhängigen Körperzellen an und ermöglicht dadurch glucoseverbrauchende Prozesse. Desweiteren stimuliert Insulin die Transformation der Glucose zu deren Speicherform, Glycogen.

Bei einem *normalisierten Blutzuckerspiegel* wird die Sekretion von Insulin wieder gesenkt.

- Dessen Antagonist, das **Glucagon**, fördert hingegen bei einem *zu niedrigen Blutglucosespiegel (Hypoglykämie)* die Freisetzung von Glucose ins Blut durch Umwandlung des gespeicherten Glycogens (= **Glycogenolyse**).

Beim Diabetes mellitus kann Glucose nicht in den Zellen aufgenommen und verbraucht werden, sondern sie verbleibt im Blut. Die Glucoseneubildung verläuft daher ungebremst weiter, was zu einem Blutzuckeranstieg führt. Ursächlich hierfür ist entweder:

- ein *Insulinmangel* durch autoimmune Destruktion der insulinproduzierenden Inselzellen (**Typ I**, engl.: Insulin-Dependent Diabetes Mellitus = IDDM) oder

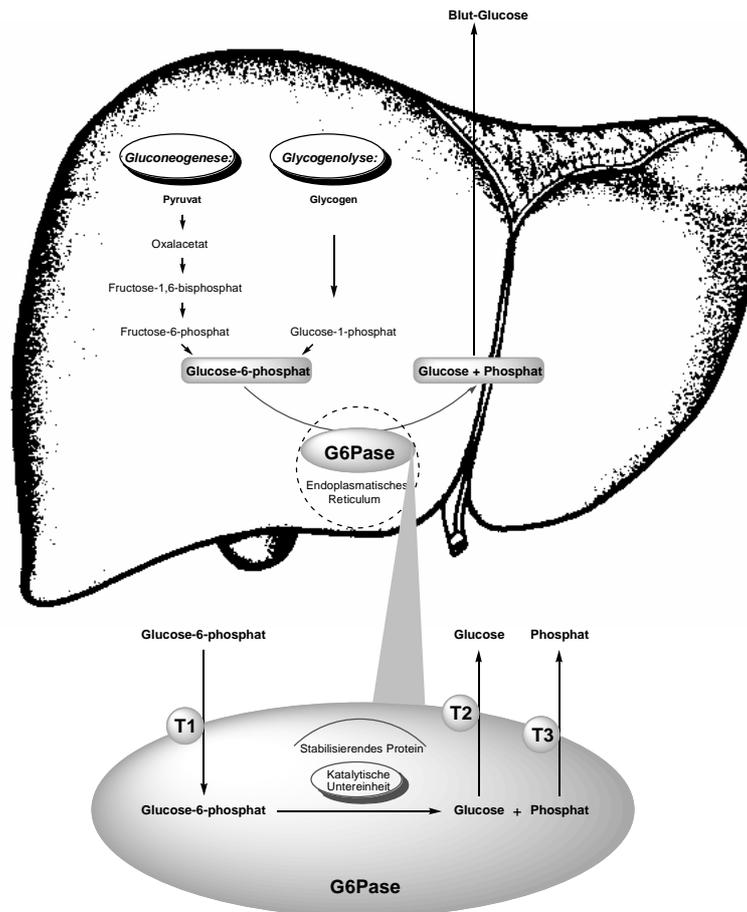
- eine *verminderte Insulinwirkung* bis hin zur *Insulinresistenz*, **Typ II**; dieser nicht-insulin-abhängige Diabetes mellitus (engl.: Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus = NIDDM) ist dabei die häufigste Form (90% der Erkrankten).

1.2.2 Derzeitige therapeutische Praxis

In der Praxis wird Typ I effektiv durch Verabreichung von Insulin behandelt; Typ II hingegen stellt die Wissenschaft aufgrund der vorkommenden Insulinresistenz vor größere Herausforderungen. Es wird derzeit versucht, diese Form durch oral verabreichte Antidiabetika in Kombination mit einer Gewichtsreduktion sowie vermehrter körperlicher Betätigung zu behandeln. Heutige verfügbare Wirkstoffe, wie Sulfonylharnstoffe^[24] oder Insulin-Sensitizer (Thiazolidindione) senken meist die Glucoseabfuhr aus dem Blut. Untersuchungen belegen allerdings, dass der Blutzuckerspiegel durch heutige verfügbare medikamentöse Möglichkeiten häufig nur mangelhaft reguliert wird.^[25] Aufgrund der zusätzlichen zum Teil erheblichen Nebenwirkungen ist deshalb die Suche nach einer neuen, verbesserten Medikation unerlässlich.

1.2.3 Identifizierung des Targets - Neueste Forschungsansätze

Zur Behandlung des Typs II setzen neueste Forschungsansätze am Ort der körpereigenen Glucoseproduktion, der Leber, an und versuchen hierdurch die Glucosezufuhr in das Blut zu inhibieren.^[26] Dabei sind die beiden bereits oben beschriebenen Stoffwechselwege, über die Glucose produziert wird, zu beachten (**Schema 1**): Gluconeogenese (Neubildung von Glucose aus Pyruvat) und Glycogenolyse (Freisetzung von gespeicherter Glucose). Hierbei entscheidend ist bei beiden Wegen der terminale Schlüsselschritt, in dem Glucose-6-phosphat (G6P) in Glucose und Phosphat gespalten wird. Diese Esterspaltung wird durch das Enzym Glucose-6-phosphatase (G6Pase) mit Sitz am direkten Übergang zur Zellkernhülle im endoplasmatischen Retikulum (ER),^[27] katalysiert.



Schema 1. Endogene Glucoseproduktion im Hepatozyt; Vergrößerung: Multienzymkomplex Glucose-6-Phosphatase (**G6Pase**) als Enzymapparat zur Spaltung von Glucose-6-phosphat (**G6P**).

Es handelt sich um einen Multienzymkomplex bestehend aus:

- einem Transportprotein (**T1-Translokase**), das den Eintritt von Glucose-6-Phosphat in das ER unterstützt,
- einer **katalytischen Untereinheit**, die G6P spaltet und
- weiterer Transportproteine (**T2- und T3-Translokasen**), welche die Spaltprodukte, Glucose und Phosphat, zunächst ins Cytoplasma und von dort aus der Leberzelle (Hepatozyte) ins Blutplasma abgeben.

Als potentielle pharmazeutische Zielorte konnten für T2 und T3 bislang keine selektiven Hemmstoffe identifiziert werden. Die katalytische Untereinheit ist zwar inhibierbar, es muss allerdings mit zahlreichen Nebenreaktionen z. B. der Inhibition anderer Phosphatasen gerechnet werden. T1 stellt derzeit den attraktivsten Angriffspunkt dar, was potentielle G6P-T1-Translokase-Inhibitoren zu den vielversprechendsten Zielverbindungen macht.

1.2.4 Identifizierung und Optimierung von Leitstrukturen

Nach Identifizierung der G6P-T1-Translokase als pharmazeutisches Target wäre deren strukturelle Aufklärung essentiell wichtig. Dies könnte hauptsächlich durch eine Röntgenstrukturanalyse erreicht werden, stellt aber bei einem membrangebundenen Protein aufgrund dessen Empfindlichkeit ein Problem dar. Da ein rationales, auf strukturellen Eigenschaften basierendes Design des Inhibitors somit nicht möglich ist, verbleibt alternativ das Screening ganzer Substanzbibliotheken, um potente, selektive Inhibitoren zu finden.

Sobald eine Leitstruktur, d.h. eine vielversprechende, aktive und selektiv wirkende Substanz, identifiziert wird, muss deren vielseitige Derivatisierung angestrebt werden. Nur durch ein gezieltes Screening von unterschiedlichen Derivaten des Pharmakophors können Struktur-Aktivitätsbeziehungen abgeleitet werden, die Aufschluss über die essentiellen Bestandteile der chemischen Struktur geben. Einen synthesechemischen Zugang zu möglichst vielseitigen Derivaten einer vielversprechenden Leitstruktur zu etablieren, war die Zielsetzung und gleichzeitig größte Herausforderung der vorliegenden Arbeit.

1.2.5 Glucose-6-Phosphatase-T1-Translokase inhibierende Verbindungen

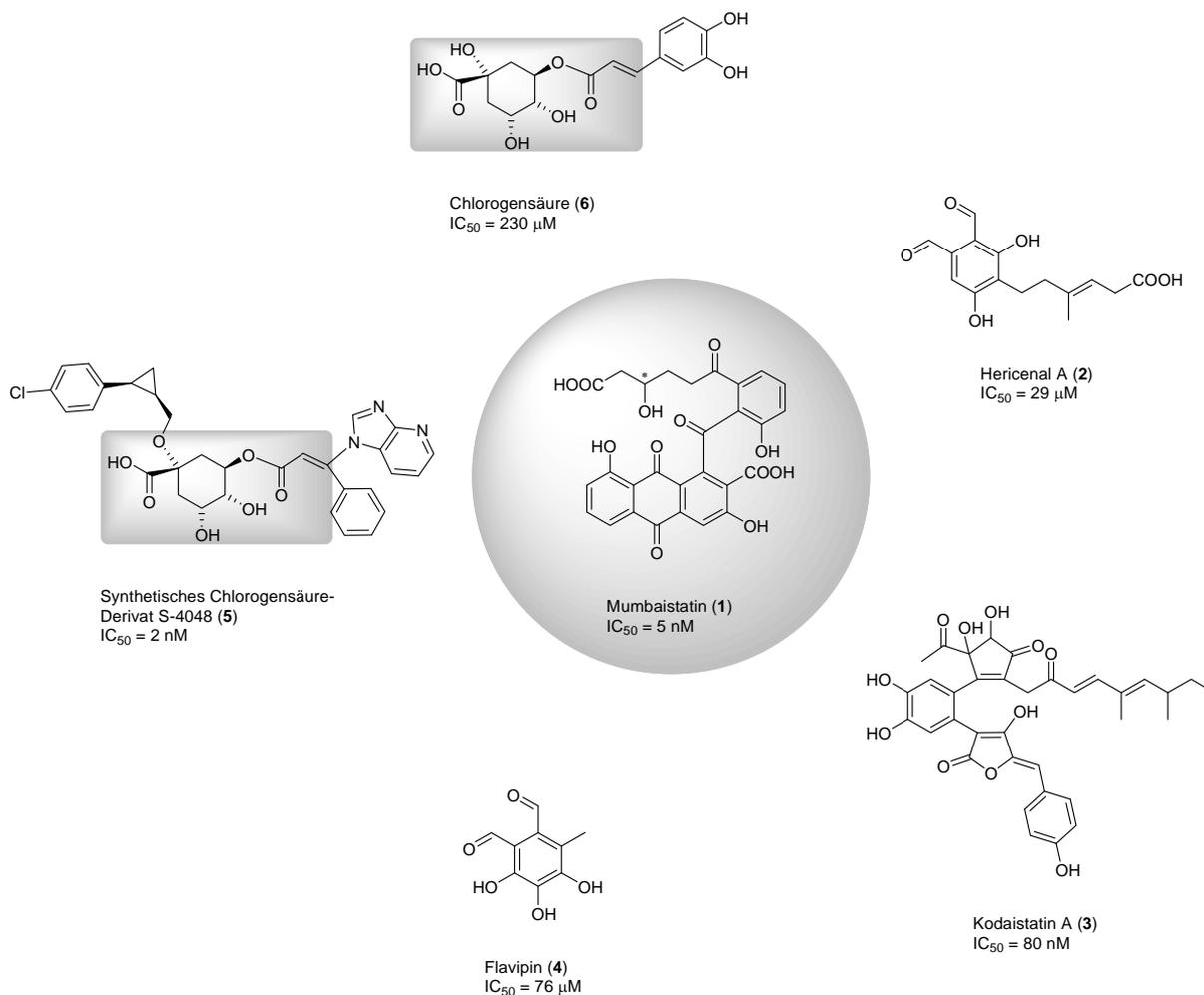
In der Vergangenheit wurden durch Screening-Methoden bereits einige Glucose-6-phosphatase-T1-Translokase-Inhibitoren, überwiegend natürlichen Ursprungs, identifiziert^[28] (**Schema 2**).

In einem Primärscreening fiel Chlorogensäure (**6**)^[29] als schwacher ($IC_{50} = 230 \mu M$), aber selektiver Inhibitor auf. Diese diente daher als Leitstruktur für die Entwicklung synthetischer, hochaktiver Verbindungen wie dem Derivat **5**.^[30] Nennenswerte weitere Inhibitoren sind Kodaistatin A (**3**)^[31] und die Salicylaldehyde Hericenol A (**2**) und Flavipin (**4**). Auffallend ist, dass alle aufgeführten Inhibitoren der G6P-T1-Translokase polyoxygenierte, aromatische Substrukturen aufweisen. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Schema 2. Auswahl selektiver Inhibitoren der Glucose-6-Phosphatase-T1-Translokase.

Der mit Abstand stärkste (IC₅₀ = 5 nM) getestete, natürliche Inhibitor ist Mumbaistatin (1), eine polyhydroxylierte, aromatische Verbindung aus der Klasse der Polyketide.^[32] Die Erarbeitung eines Syntheseweges und, wie das Beispiel der Chlorogensäure (6) zeigt, die Optimierung dieser Leitstruktur durch gezielte Derivatisierung ist daher der vielversprechendste heutige Forschungsansatz auf dem Gebiet der G6P-T1-Translokase-Inhibitoren.

2 Hintergrund

2.1 Mumbaistatin

Das nach seinem indischen Fundort Mumbai (Bombay) benannte Mumbaistatin (**1**) wurde 1997 von Ramakrishna et al.^[32] (HMR - Hoechst Marion Roussel - heute *Sanofi Aventis*) aus einer Fermentation des Bodenbakteriums *Streptomyces Litmocidin* sp. HIL-008003 (DSM 11641) isoliert und wird heute als einer der potentesten Wirkstoffe im Kampf gegen Diabetes Mellitus Typ II angesehen.

2.1.1 Struktur

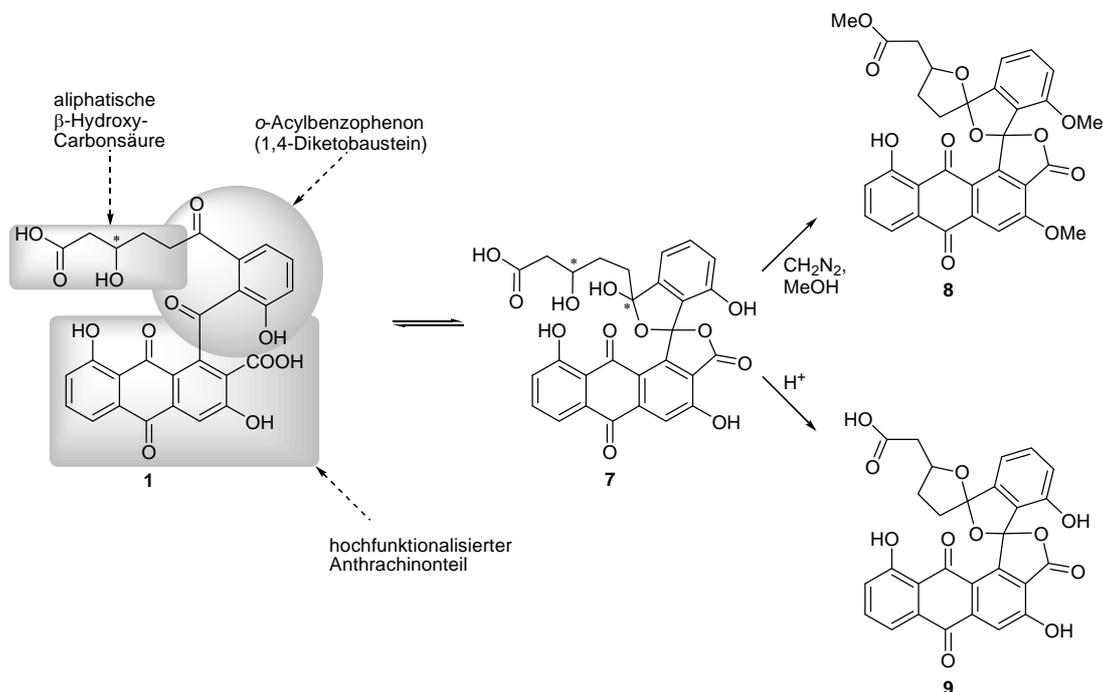
Im Jahre 2001 gelang *Vértesy et al.* die indirekte Strukturaufklärung. Diese wurde allerdings durch die Tatsache, dass Mumbaistatin in Lösung nicht nur in der offenen Form **1**, sondern im Gleichgewicht mit seiner isomeren Form, dem cyclisierten Lacton **7** vorliegt, deutlich erschwert (**Schema 3**). Mittels Ionenaustauschchromatographie, Dehydratisierung, Methylierung und anschließender Reversed-Phase-Chromatographie^[33] wurde das Derivat **8** erhalten, dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden konnte.

Mumbaistatin (**1**) kann in drei strukturelle Untereinheiten gegliedert werden:

- Eine aliphatische β -Hydroxy-Carbonsäure, deren absolute Konfiguration bislang nicht aufgeklärt werden konnte. Durch Vergleich mit den Naphthochinon-Antibiotika der Juglomycin-Familie vermutet man jedoch ein *S*-konfiguriertes Stereozentrum am aliphatischen Alkohol. Diese Vermutung ist nicht unwahrscheinlich, da man davon ausgehen kann, dass diese Verbindungen mit Mumbaistatin teilweise übereinstimmende Biosynthesewege aufweisen, Mumbaistatin vielleicht sogar aus diesen gebildet wird.^[34]
- Ein zentraler 1,4-Diketobaustein, der eine besondere synthetische Herausforderung darstellt, da er eine tetra-*ortho*-substituierte Benzophenon-Substruktur besitzt. Diese

kommt häufig in biosynthetischen Intermediaten aromatischer Polyketide, wie Xanthonen, Spirocoumarinen, etc. vor.

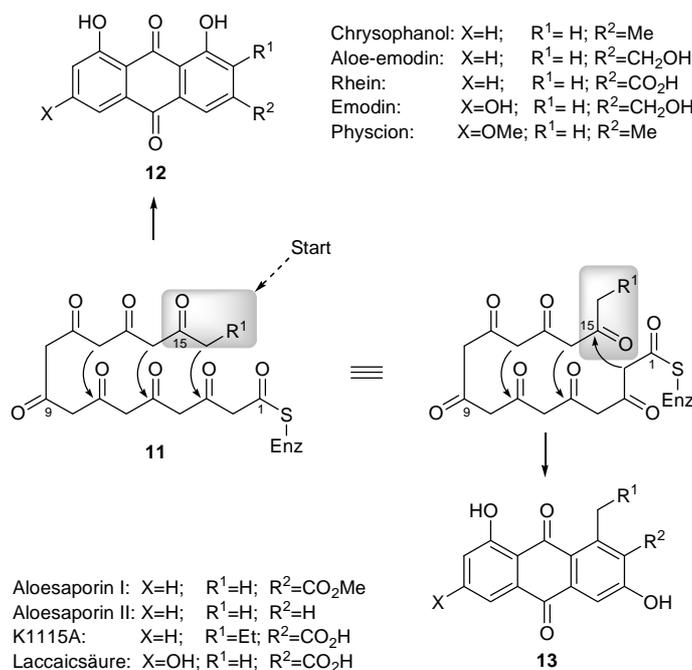
- Ein hochfunktionalisierter Anthrachinonteil mit *o*-Carboxyfunktion - eine aus natürlich vorkommenden Pflanzenfarbstoffen bekannte Substruktur. Diese ist ein häufiger Bestandteil pharmakologisch wirksamer Naturstoffe, wie z. B. der sehr ähnlichen 3,8-Dihydroxy-1-methylantrachinon-2-carbonsäure^[35], Aloesapponarin 1^[36] und K1115A^[37].



Schema 3. Gleichgewicht von Mumbaistatin (**1**) und dem Lacton **7** in Lösung; irreversible Bildung der Struktur **9** im sauren Milieu.

Eine unter synthetischen Gesichtspunkten weitere Herausforderung stellt die Tatsache dar, dass die Pseudosäure **7** mit dem sekundären Alkohol des aliphatischen Seitenarms sehr leicht Spiroketalisierungsprodukte vom Typ **9** ausbildet (**Schema 3**). ■■■■■

die Oxy-Funktionalität an Position 9 des Octaketids **11** gelegentlich entfernt. Die basischen Bedingungen, die für aldolartige Reaktionen benötigt werden, würden in der synthetischen Darstellung Probleme durch Zersetzung oder einfache Reduktion der Chinone zu Hydrochinonen (Elektronentransfer-Mechanismus) verursachen.



Schema 5. Biosynthese verschiedener natürlicher 9,10-Anthrachinon-Hydroxy-Grundgerüste aus einem Octaketid.^[41]

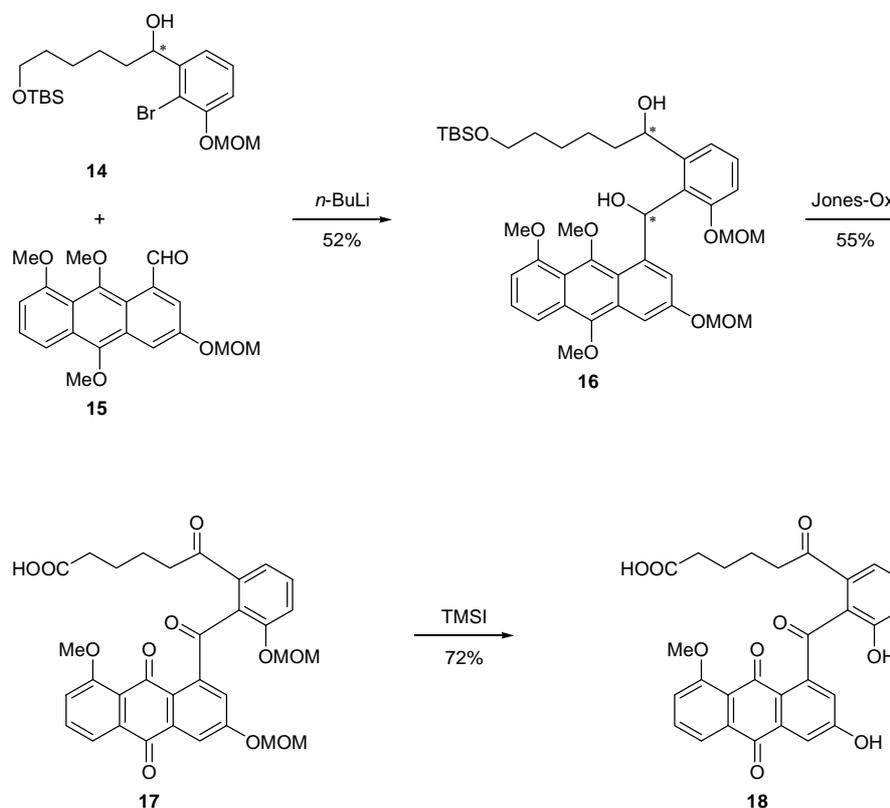
Obwohl biomimetische Synthesen natürlich vorkommender Chinone von *Krohn*, *Yamaguchi*, *Harris* und anderen Autoren^[42] berichtet wurden, verwenden die meisten erfolgreichen Synthesen im Schlüsselschritt zum Aufbau des Chinongerüsts Diels-Alder- oder Friedel-Crafts-Reaktionen.^[43]

2.1.2.2 Synthese eines Mumbaistatin-Analogons nach *F. Kaiser*^[44]

Im Jahre 2002 gelang in unserem Arbeitskreis die Darstellung des Dideoxy-Mumbaistatin-Analogons **18**. Der Anthracen-Baustein **15** wurde mit akzeptablen Ausbeuten durch Arin-Phthalid-Anellierung regioselektiv aufgebaut. Dessen Reaktionspartner **14** wurde durch Addition einer aromatischen Cerverbindung an einen aliphatischen C₆-Aldehyd und

nachfolgende *ortho*-Lithiierung/Bromierung erhalten. Durch nucleophile Addition der aus **14** generierten Lithiumspezies an den aromatischen Aldehyd **15** konnte das Benzhydrol **16** erhalten werden. Die nachfolgende Multioxidation mit dem Jones-Reagenz setzte gleichzeitig das Anthrachinon, die beiden Ketofunktionen und (unter Spaltung des Silylethers) die endständige Carbonsäure frei (**17**). Nachfolgende Entschützung der MOM-Schutzgruppen führte zum Mumbaistatin-Analogen **18**.

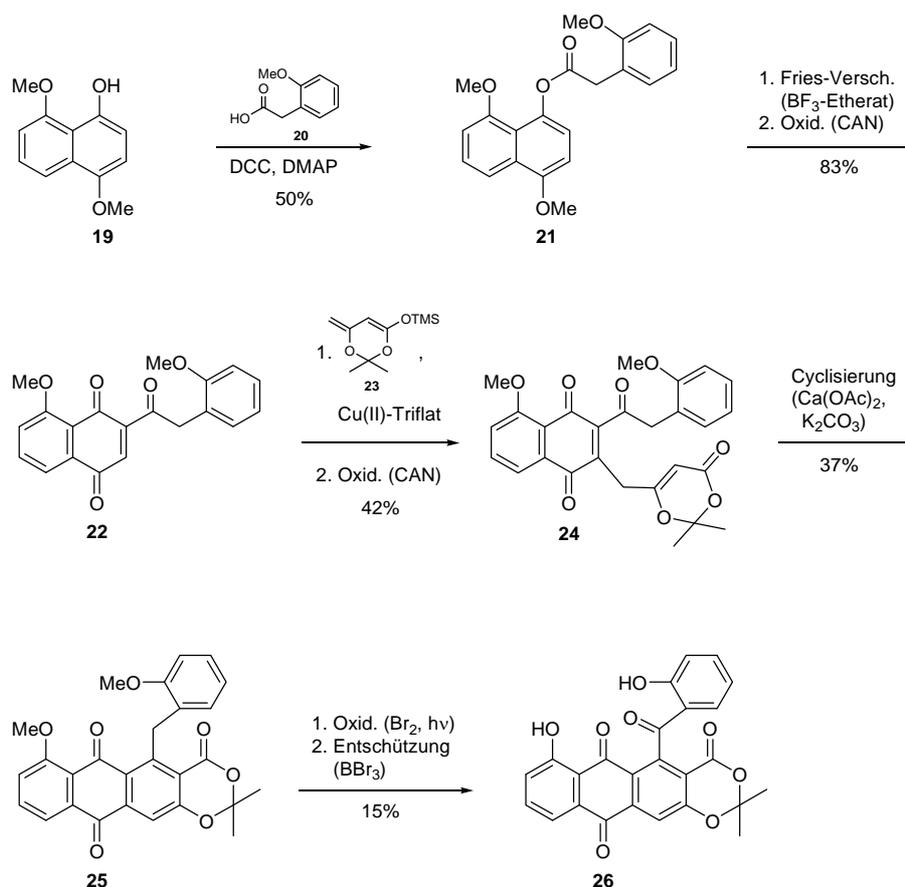
Der Vorteil dieses Synthesewegs liegt in dem flexiblen Zugang zu weiteren Derivaten. Insbesondere die Variation der aliphatischen Seitenkette sollte leicht realisiert werden können.



Schema 6. Synthese des Mumbaistatin-Analogons **18** nach F. Kaiser.^[44]

2.1.2.3 Synthese eines Mumbaistatin-Analogons nach *J. Diederichs*^[45]

Die Darstellung eines Desalkyl-Mumbaistatin-Analogons **26** konnte 2005 in der Arbeitsgruppe von *Krohn et al.* mit Hilfe eines biomimetischen Ansatzes realisiert werden. Das Startmolekül **19** wurde ausgehend von 1,5-Dihydroxynaphthalin in 3 Stufen (Methylierung, Vilsmeier-Formylierung, Baeyer-Villiger-Oxidation) dargestellt. Der Benzylester **21** kann hieraus unter drastischen „neat“-Bedingungen^[46] (höhere Temp., max. Konz.) in moderaten Ausbeuten erhalten werden. Eine Fries-Verschiebung mit anschließender Oxidation durch Cerammoniumnitrat (CAN) liefert das Chinon **22** in guten Ausbeuten. An dieses wird eine „untere“ Seitenkette als transoid fixiertes Dien **23** mit einer Cu(II)-katalysierten Michael-artigen Reaktion addiert.



Schema 7. Synthese des Mumbaistatin-Analogons **26** nach *J. Diederichs*.^[45]

Nach erneuter Oxidation mittels CAN zum Chinon **24** erfolgt eine Cyclisierung unter Deprotonierung der „unteren“ Seitenkette durch K₂CO₃, wobei der Zusatz von

Ca(OAc)₂ den Erhalt der Acetal-Schutzgruppe garantiert. Die radikalisch induzierte Oxidation der sterisch gehinderten Benzylposition erfolgt mit Brom und Spuren von Wasser. Durch anschließende Umsetzung mit BBr₃ wird **26** unter Spaltung der beiden Methylether erhalten.

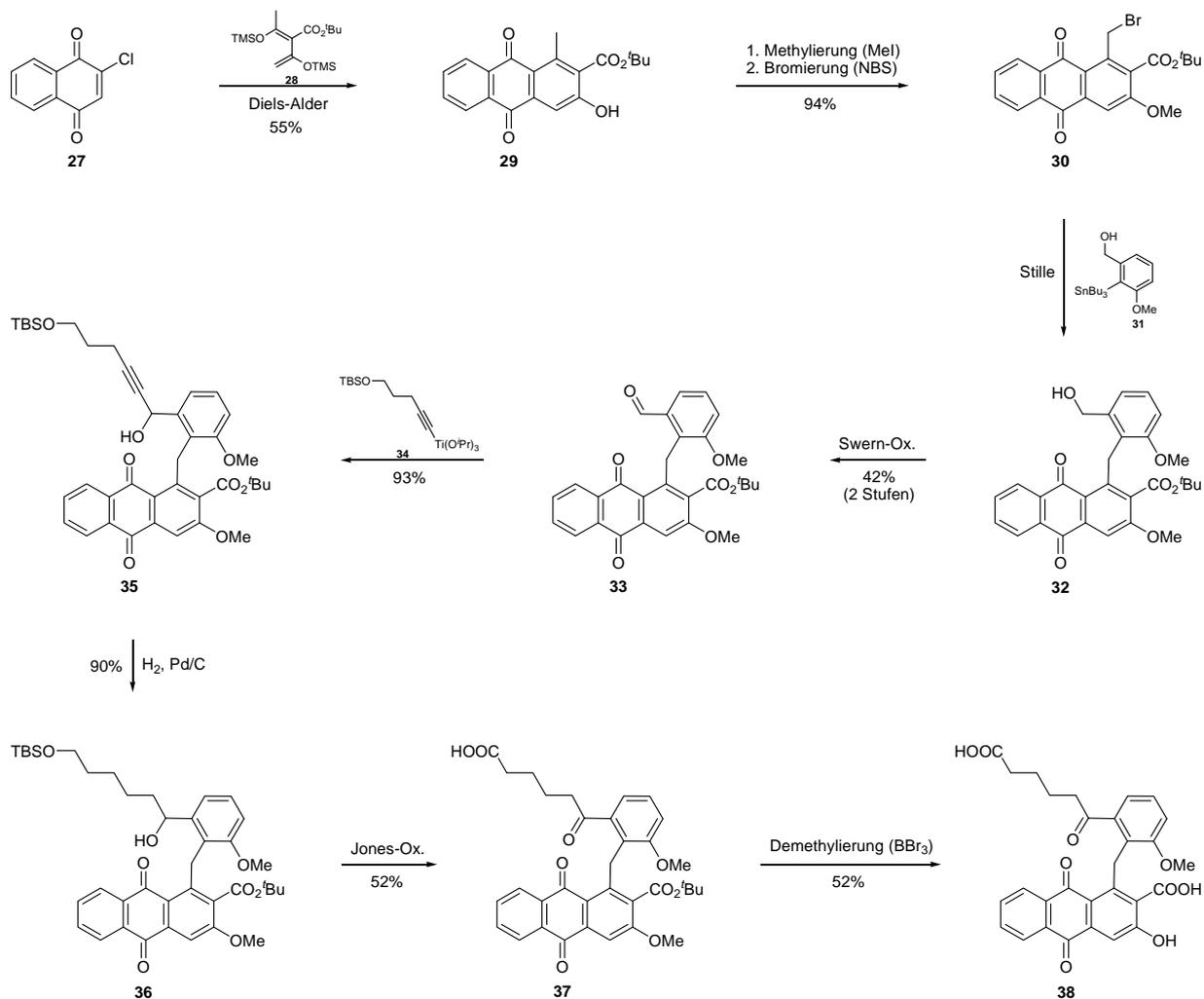
Das Besondere dieses Synthesewegs liegt in der Tatsache, dass es erstmals gelang, am Anthrachinon-Gerüst eine zur „Brücke“ *ortho*-ständige (geschützte) Carboxylfunktion einzuführen. Dies konnte bei der Synthese nach *F. Kaiser* (Kap.2.1.2.2) nicht realisiert werden.

2.1.2.4 Synthese eines Mumbaistatin-Analogons nach *D. Dembkowski* und *D. Sucunza*^[47]

Die in **Schema 8** aufgezeigte Syntheseroute ist zur Zeit Gegenstand der Forschung unseres Arbeitskreises. Ausgehend von dem Naphthochinon **27**^{IV} kann das Anthrachinon-Gerüst **29** nach *D. Dembkowski* in einer Diels-Alder-Reaktion aufgebaut werden. Nach Schützung des salicylischen Alkohols und Seitenkettenbromierung an **29**, konnte in einem entscheidenden Schlüsselschritt durch Stille-Kreuzkupplung dieser benzylich bromierte, südliche Anthrachinonkörper mit dem nördlichen Arylstannan **31** verknüpft werden.

Die sich anschließende, durch *D. Sucunza* optimierte, nucleophile Addition einer aliphatischen 3-Deoxy-Seitenkette **34**, in Form eines Titan-Acetylids an den Aldehyd **33**, führte erstmalig zum Aufbau des vollständigen Mumbaistatin-Kohlenstoffgerüsts mit integrierter 2-Carboxyfunktion (Vergleich mit Kapitel 2.1.2.). Nachfolgende Entschützungs- und Oxidationssequenzen werden derzeit noch erforscht, wobei das monomethylierte Dideoxy-Mumbaistatin-Analogon **38** bereits erfolgreich synthetisiert werden konnte.

^{IV} Dies ist in 8 linearen Stufen darstellbar. Alternativ kann auch das dem Mumbaistatin näher verwandte 2-Chlorjuglon (= weitere OH-Gruppe an C8) Verwendung finden.^[46]



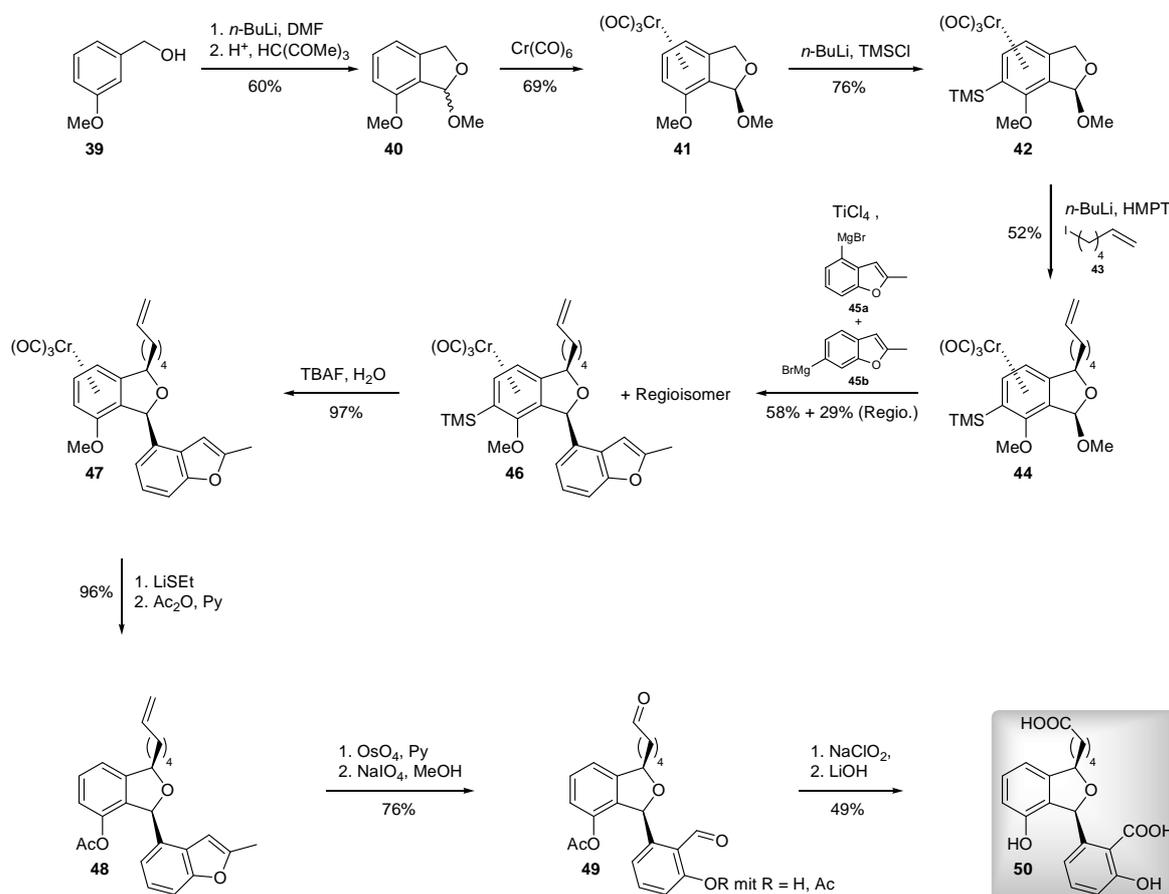
Schema 8. Synthese des Mumbaistatin-Analogons **38** nach *D. Dembkowski* und *D. Sucunza*.^[47]

2.1.2.5 Synthese eines Analogons nach *S. Zemolka*^[38]

Die Syntheseroute nach *S. Zemolka* stellt den Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit zur Strukturvariation von Mumbaistatin (**1**) dar. **Schema 9** zeigt den stereoselektiven Aufbau eines strukturellen „Minimal-Systems“ **50**. Wie bereits in Kapitel 2.1.1 angedeutet, wurde das offene *ortho*-Acyl-Benzophenon-Gerüst des Mumbaistatins (**1**) durch eine Dihydroisobenzofuran-Substruktur () als Schutzgruppe der offenen Struktur () ersetzt.

Ausgehend von dem benzyliischen Alkohol **39** wurde dieses Phthalan-Grundgerüst aufgebaut. Nach Komplexierung mit $\text{Cr}(\text{CO})_6$ konnte das *exo*-Isomer von *rac*-**41** durch Umkristallisation rein erhalten werden. Wesentlich an dieser Syntheseroute ist die Nutzung der in Kapitel 2.2.2 näher beschriebenen chromkomplexierten Phthalane. Diese ermöglichen

eine regioselektive benzyliche Substitution von Verbindung *rac*-**42** zu Verbindung *rac*-**44**. Allerdings ist der Einsatz des hochgiftigen Kosolvens HMPT notwendig.



Schema 9. Stereoselektive Synthese des cyclischen Mumbaistatin-Analogons **50** über 13 Stufen in 3% Gesamtausbeute.

Ein wichtiger synthetischer Schritt in der Arbeit von *S. Zemolka* ist die Verknüpfung des nördlichen Systems *rac*-**44** mit dem funktionalisierten, aromatischen Südbaustein **45a** als nucleophiles Grignardreagenz. Verbindung **45a** war nur im Gemisch mit seinem Regioisomer **45b** verfügbar, doch ließ sich das Produkt *rac*-**46** von seinem regioisomeren Nebenprodukt auf dieser Stufe säulenchromatographisch abtrennen. Weitere ausgearbeitete Entschützungs- und Oxidationssequenzen legen schließlich das Mumbaistatin-Analogon *rac*-**50** mit intakter Phthalan-Substruktur frei. Hierbei wurden zunächst Versuche zur Totaloxidation der olefinischen Einheiten an *rac*-**46** zu Carbonsäuren unternommen, lieferten jedoch keine verwertbaren Ergebnisse. Deshalb musste schrittweise zunächst zum Aldehyd, dann zur Carbonsäure oxidiert werden. Dabei wurde u. a. Ozon als Oxidanz

getestet, welches zwar erfolgreich war, jedoch überraschenderweise von einer Überoxidation des Phthalan-Gerüsts begleitet wurde (siehe Kapitel 3.2.2)

Das synthetisierte Mumbaistatin-Analogon *rac-50* zeigte eine geringe pharmakologische Aktivität ($IC_{50} > 100 \mu M$)

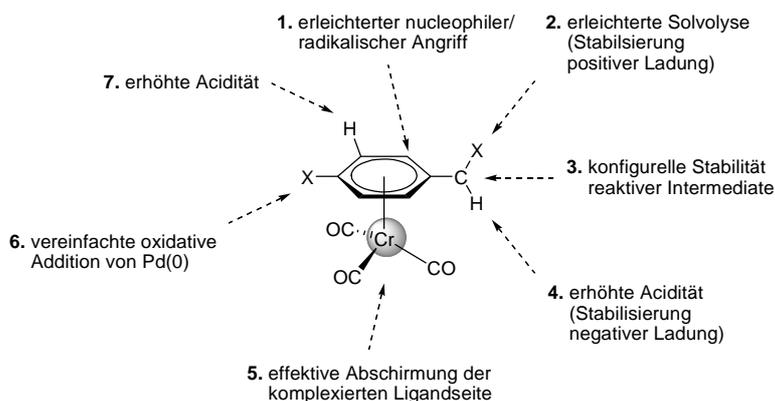
2.2 Synthetische Aspekte der Nutzung von Chrom-Aren-Komplexen

2.2.1 Einführung

Unter den bekannten Übergangsmetall-Aren-Komplexen finden besonders η^6 -Benzol-Cr(CO)₃-Derivate in der organischen Synthese eine breite Anwendung.^[48] Dies lässt sich auf eine Vielzahl besonders vorteilhafter Eigenschaften zurückführen:

- Die Synthese erfolgt üblicherweise in *guten Ausbeuten*, es stehen zwei alternative Wege zur Verfügung:
 1. Das Cr(CO)₃-Fragment wird häufig mit Hilfe von Cr(CO)₆ in einem n-Bu₂O/THF-Lösungsmittelgemisch direkt auf das aromatische Ringsystem übertragen. Das Donor-Solvent THF bildet hierbei durch CO-Verdrängung den labilen Cr(CO)₃(THF)₃-Komplex aus, der das Cr(CO)₃-Fragment auf den stabileren, aromatischen Liganden überträgt (Pauson-Mahaffy-Verfahren).^[49]
 2. Alternativ können auch isolierbare Überträgerreagenzien mit labilen Liganden, wie NH₃, MeCN, Pyridin,^[50] Naphthalin (Kündigs-Reagenz)^[51] zur Übertragung des Cr(CO)₃-Fragments eingesetzt werden.
- Die so erhaltenen Cr-Aren-Komplexe zeichnen sich durch ihre *leichte Handhabbarkeit* aus. In der Regel handelt es sich um gelbe, luftstabile Feststoffe, deren Aufreinigung einfach, durch chromatographische Methoden möglich ist. Weiterhin ermöglicht deren häufig hohe Tendenz zur Kristallisation eine einfache und gesicherte Strukturaufklärung mittels Röntgenstrukturanalyse.
- In Lösung sind die Aren-Cr(CO)₃-Komplexe nur noch bedingt oxidationsstabil. Daraus resultiert eine einfache Möglichkeit zur *schonenden Entfernung* des Cr(CO)₃-Fragmentes mittels Lufoxidation unter Tageslichteinwirkung.

- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ *aktiviert den Liganden* in mehrfacher Hinsicht. Die veränderte elektronische Struktur des Aromaten, die sich unter anderem durch einen signifikanten Hochfeldshift im NMR bemerkbar macht, ermöglicht Transformationen, die an dem freien Liganden nicht oder nur schwierig zu realisieren wären (**Schema 10**).^[48]

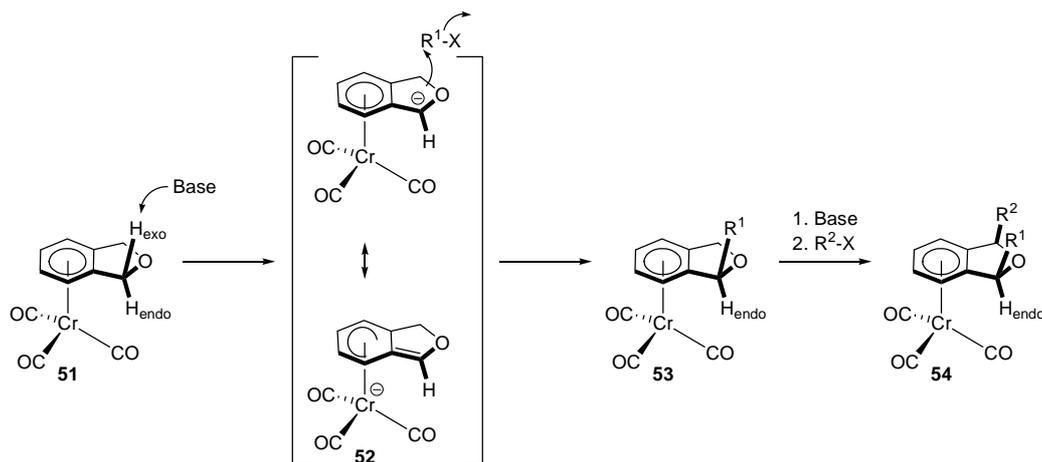


Schema 10. Einfluss der $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Einheit auf komplexierte aromatische Liganden.

2.2.2 Synthesepotential $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -komplexierter aromatischer Systeme

2.2.2.1 Erhöhte Acidität aromatischer (Effekt 7)^[52] und benzylicher (Effekt 4) Protonen,^[53] Abschirmung der komplexierten Ligandseite (Effekt 5) und konfigurale Stabilität (Effekt 3)

Durch die stark elektronenziehenden Eigenschaften des $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Fragments - in etwa vergleichbar mit dem Effekt einer Nitrogruppe - erfolgt eine Erniedrigung der Elektronendichte am komplexierten Aromaten, was eine Deprotonierung deutlich vereinfacht. So weisen komplexierte Aren-Protonen einen um bis zu 7 Einheiten geringeren pK_a -Wert auf als im entsprechenden unkomplexierten Fall.^[54] Eine ähnliche Veränderung des Reaktionsverhaltens ist bei benzylichen Protonen zu beobachten. Das durch Deprotonierung generierte benzyliche Anion wird durch das Chromfragment unter Ausbildung eines η^5 -koordinierten Komplexes stabilisiert.^[55]

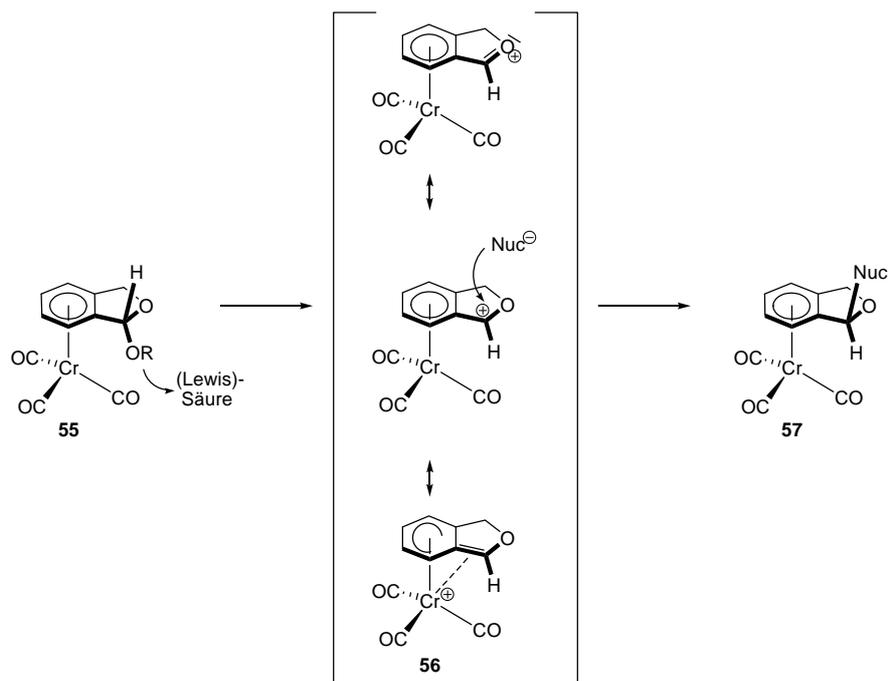


Schema 11. Diastereoselektive benzyliche Funktionalisierung des Phthalan-Cr(CO)₃-Komplexes **51**.

In **Schema 11** ist ein Beispiel der benzylichen Deprotonierung anhand der in dieser Arbeit eingehender behandelten Phthalan-Cr(CO)₃-Komplexe gezeigt. Das Besondere hierbei ist die sterische Abschirmung des *endo*-Halbraums durch das Chromfragment (Effekt **5**), sodass für gewöhnlich Basen selektiv aus dem ungehinderten *exo*-Halbraum angreifen (Effekt **3**).^[56] Nachfolgende Umsetzungen mit Elektrophilen finden ebenfalls an der dem Metall abgewandten Seite statt und resultieren in *exo*-substituierten Produkten **53**. Wird diese Reaktionssequenz wiederholt, kann auch die zweite benzyliche Position exoselektiv substituiert werden, resultierend in 1,3-disubstituierten Derivaten vom Typ **54**.^[57]

2.2.2.2 Erleichterte Solvolyse in benzylicher Position (Effekt **2**)^[58]

In **Schema 12** wird - ebenfalls am Beispiel eines Phthalan-Cr(CO)₃-Komplexes (**55**) - verdeutlicht, dass das Chromfragment nicht nur als elektronenziehende Gruppe fungieren kann, sondern auch positive Ladungen in Benzyllposition zu stabilisieren vermag.



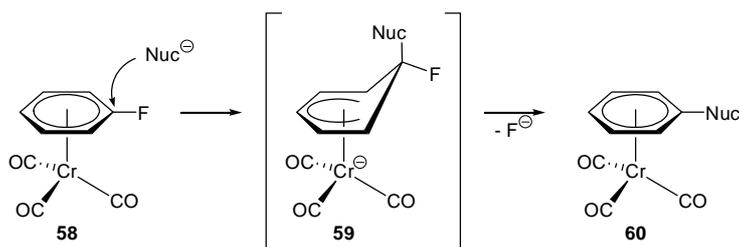
Schema 12. Erleichterte Solvolyse eines Phthalan-Cr(CO)₃-Komplexes vom Typ **55**.

Dies resultiert in einer erleichterten Solvolyse benzyliischer Abgangsgruppen. Das hierbei generierte Kation ist resonanzstabilisiert. In den Grenzstrukturen kann die Ladung sowohl am Sauerstoff (als Oxoniumion), am Kohlenstoffatom (als Carbeniumion) oder am Chromfragment selbst lokalisiert sein. Letztere ist die dominierende Resonanzstruktur, bei der die positive Ladung unter Ausbildung eines η^7 -koordinierten Chromkomplexes **56** stabilisiert wird. Auch in diesem Fall zeigt sich, dass durch sterische Abschirmung des Chromfragments Nucleophile (wie z.B. Grignard-Reagenzien^[59]) stets (diastereo-)selektiv aus dem ungehinderten *exo*-Halbraum angreifen.

2.2.2.3 Erhöhte Reaktivität gegenüber oxidativer Pd(0)-Addition (Effekt **6**)^[60] und nucleophilen/radikalischen Angriffen (Effekt **1**) am Aren-Liganden^[61]

Die Aktivierung von C_{Ar}-X-Bindungen gegenüber Pd(0)-Insertion kann mit bereits beschriebenen Eigenschaften des Chromfragments erklärt werden: Während das Pd(0) unter Elektronenabgabe (oxidativ) addiert, ändert sich die Formalladung am aromatischen Kohlenstoffatom (von +1 zu -1). Die hieraus resultierende erhöhte Elektronendichte am Aromaten kann durch den elektronenziehenden Charakter des Chromfragments gemindert und das Palladium-Additionsprodukt hierdurch stabilisiert werden (Effekt **6**).

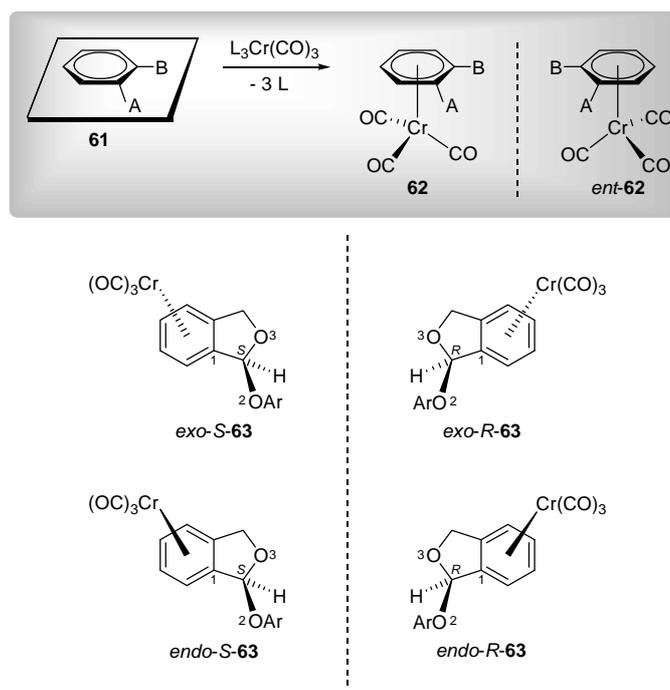
Aus dem gleichen Grund stellen Aren-Cr(CO)₃-Komplexe auch geeignete Substrate für die nucleophile aromatische Substitution (S_NAr) dar (Effekt 1). Insbesondere fluorinierte Liganden eignen sich wegen der guten Abgangsgruppe für Reaktionen mit einem breiten Spektrum von Nucleophilen. Wie **Schema 13** illustriert, kann durch Ausbildung eines η⁵-koordinierten Komplexes die negative Ladung stabilisiert werden, wobei typischerweise die sterische Hinderung des Chromfragments den nucleophilen Angriff selektiv auf den *exo*-Halbraum lenkt.



Schema 13. Der elektronenziehende Effekt des Cr(CO)₃-Fragments erleichtert nucleophile aromatische Substitutionen: Hier am Beispiel einer *ipso*-Substitution am fluorinierten Arenliganden.

2.2.2.4 Planare Chiralität

Ein weiterer wichtiger Effekt, der aus der Komplexierung mit Cr(CO)₃ resultiert, ist die Erniedrigung der Symmetrie des Systems. Nicht-symmetrisch *ortho*- oder *meta*-disubstituierte Aromaten, wie die in **Schema 14** gezeigte Verbindung **61**, besitzen abgesehen von der Identität als einziges Symmetrieelement eine Spiegelebene. Komplexierung führt jedoch zur Seitendifferenzierung des Aromaten **61**, wodurch die Identität als einziges Symmetrieelement verbleibt. Sind keine weiteren chirogenen Struktureinheiten in den Substituenten vorhanden, so werden zwei enantiomere Komplexe **62** und *ent*-**62** erhalten. Da deren Chiralität aus einer Spiegelebene hervorgegangen ist, können diese als planar-chiral bezeichnet werden.



Schema 14. Erzeugung einer planaren Chiralität.

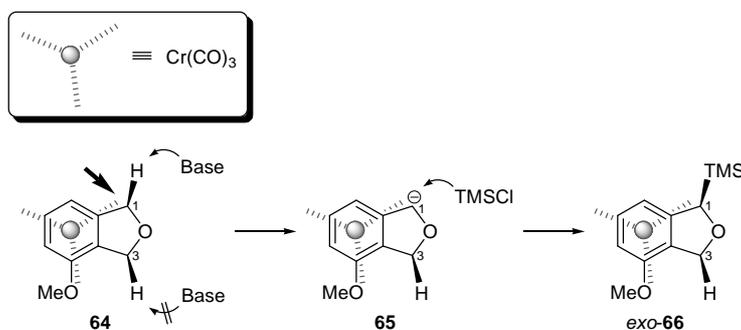
Die in dieser Arbeit beschriebenen Phthalan- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Komplexe vom Typ **63** besitzen jedoch mindestens ein weiteres chirogenes Element, ein chirales Zentrum in benzylicher Position (**Schema 14**), weshalb die Bildung der beiden Enantiomerenpaare *exo-S-63/exo-R-63* bzw. *endo-S-63/endo-R-63* und der beiden Diastereomerenpaare *exo-S-63/endo-S-63* bzw. *exo-R-63/endo-R-63* zu beachten ist.

2.2.3 Synthetischer Nutzen von Phthalan- $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Komplexen

Phthalane weisen zwei benzyliche Zentren auf, deren Reaktivität durch $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Komplexierung, wie in Kapitel 2.2.2 beschrieben, stark gesteigert werden kann. Zusätzlich kommen hier zwei weitere interessante Aspekte zum Tragen, die für synthetische Herausforderungen von großem Nutzen sind.

2.2.3.1 Konformation des $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Tripods

Da sich die elektronenziehenden Eigenschaften des $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Fragments auch auf nicht direkt gebundene, aber räumlich nahe Systeme auswirken können, nimmt der $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Tripod bevorzugt eine ekliptische Konformation relativ zu elektronenreichen, aromatischen Methylether-Substituenten ein (**Schema 15**). Hierdurch befindet sich im Falle von Komplex **64** ein CO-Ligand unterhalb des benzylicischen C1-Atoms.^[38] Die Ladungsdichte an dieser benzylicischen Position wird dadurch verringert. Deshalb ist es erklärbar, dass die benzylicische Deprotonierung von Verbindung **64** regioselektiv an C1 erfolgt, weil dort die entstehende Ladung besser stabilisiert werden kann (**65**).^[62]



Schema 15. Regioselektive *exo*-Silylierung an **64** durch bevorzugte Konformation des $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -Tripods.

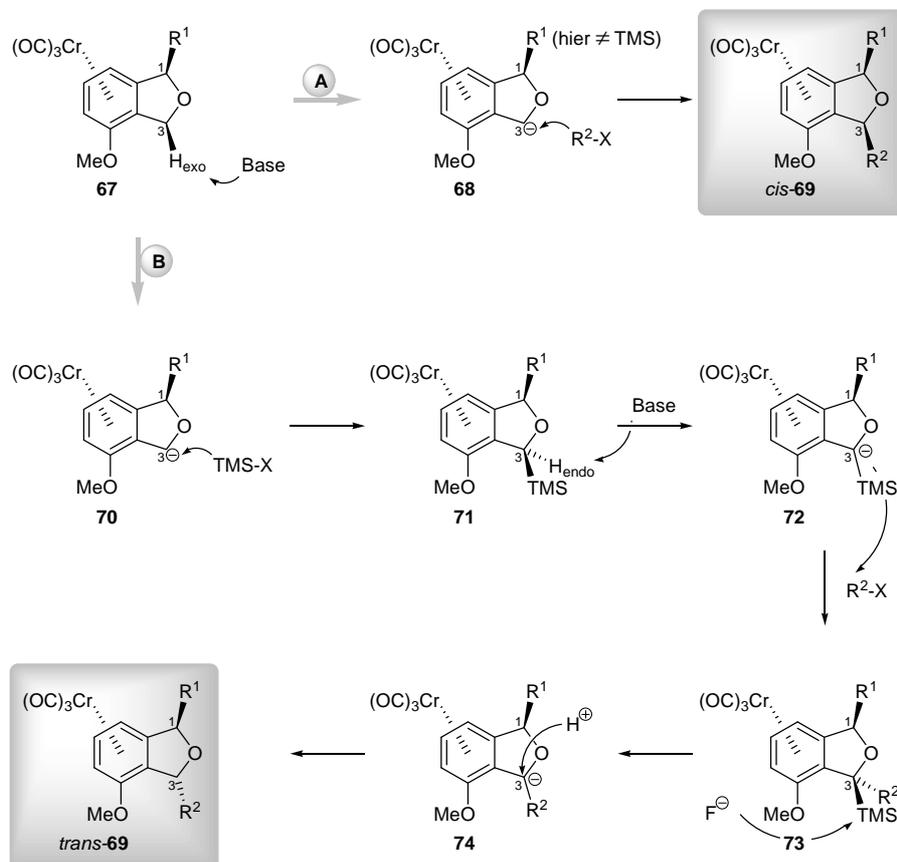
Wird die anionische Spezies **65** dann mit einem Elektrophil wie TMSCl abgefangen, so führt eine regio- und diastereoselektive *exo*-Silylierung zu Komplex *exo*-**66**.

2.2.3.2 α -Silyleffekt

Der sogenannte α -Silyl-Effekt, d. h. die Stabilisierung negativer Ladungen an Silicium-substituierten Zentren, wurde in unserer Arbeitsgruppe^[38] zum stereoselektiven Aufbau von 1,3-disubstituierten Phthalanen des Typs *trans*-**69** genutzt (**Schema 16**).

Wird (Vergleich mit **Schema 11**) die Deprotonierung von Phthalan-Komplexen und anschließende Umsetzung mit Elektrophilen zweifach wiederholt, Weg **A**, resultieren durch die sterische Abschirmung des Chromfragments selektiv, *exo-cis*-1,3-disubstituierte

Phthalane (*cis*-**69**);^V der entsprechende Aufbau von *endo*-disubstituierten Produkten erscheint hingegen aus sterischen Gründen zunächst nicht möglich.



Schema 16. Stereoselektiver Aufbau von 1,3-disubstituierten Phthalanen des Typs *cis*-**69** und *trans*-**69**.

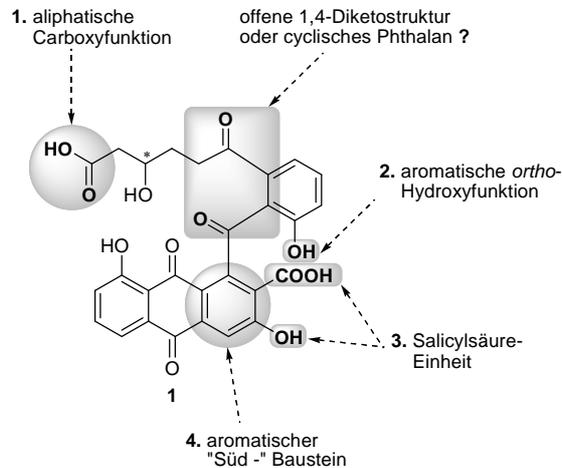
Wird allerdings gemäß Weg **B** vor der Einführung des Restes R^2 zunächst die entsprechende Position mit TMS-X silyliert (**71**) und erst danach Rest R^2 durch eine Deprotonierungs-Alkylierungssequenz eingeführt, findet dessen Einführung *endo*- und *regio*-selektiv an der vorher silylierten Position statt (**73**). Als Ursache für die Regioselektivität ist vermutlich der (an α -Positionen) anionenstabilisierende Effekt des Siliciums **72** anzusehen.^[63] Wird nun fluoridinduziert die Silyl(schutz)gruppe wieder entfernt, resultiert ein planares, anionisches Intermediat **74**, das aus dem ungehinderten *exo*-Halbraum selektiv zu *trans*-**69** protoniert wird.

^V Zu beachten ist lediglich, dass eine Zweitsubstitution, an einem bereits mit einer TMS-Gruppe (einfach) substituierten Phthalan ($R^1 = \text{TMS}$) selektiv zu 1,1- nicht zu 1,3-disubstituierten Phthalanen führt. Dieses Phänomen lässt sich zum selektiven Aufbau von einfach *endo*-alkylierten Phthalanen nutzen.

3 Aufgabenstellung

3.1 Anforderungen an potentielle Mumbaistatin-Analoga

Wie bereits in Kapitel 2.1.1 gezeigt, lässt sich die 1,4-Diketostruktur des Mumbaistatins (**1**) durch ein Phthalan-Grundgerüst ersetzen, was zwei Vorteile birgt: Zum einen kann dieser cyclische Ether als Schutzgruppe dienen, da er unerwünschte Spiroketalisierungsreaktionen verhindert und eine Entschützung mittels Ozonolyse möglich sein sollte (siehe Kapitel 3.2.2).



Schema 17. Mumbaistatin-Analoga.

[REDACTED]

3.2 Zielsetzung

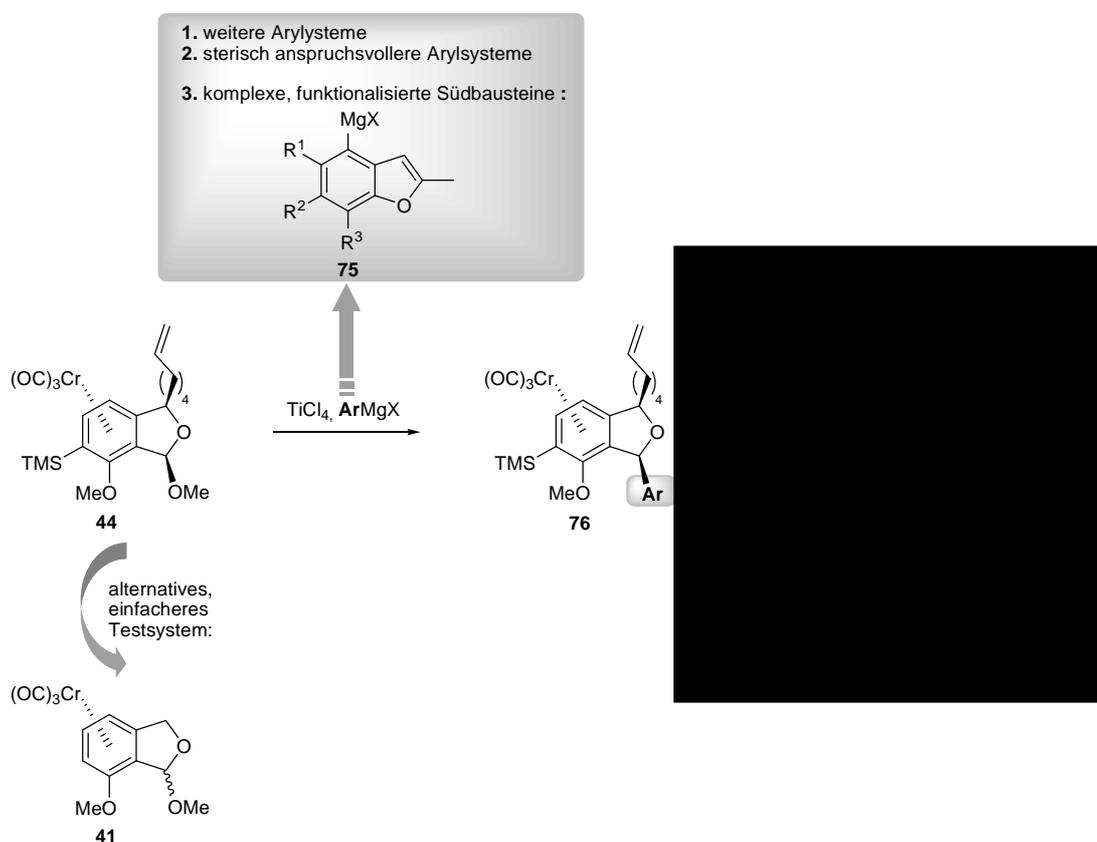
3.2.1 Flexibler Zugang zu Mumbaistatin-Analoga

Als ein wesentliches Ziel dieser Arbeit sollte ein flexibler, allgemein anwendbarer Zugangsweg zu Mumbaistatin-Analoga erarbeitet werden. [REDACTED]

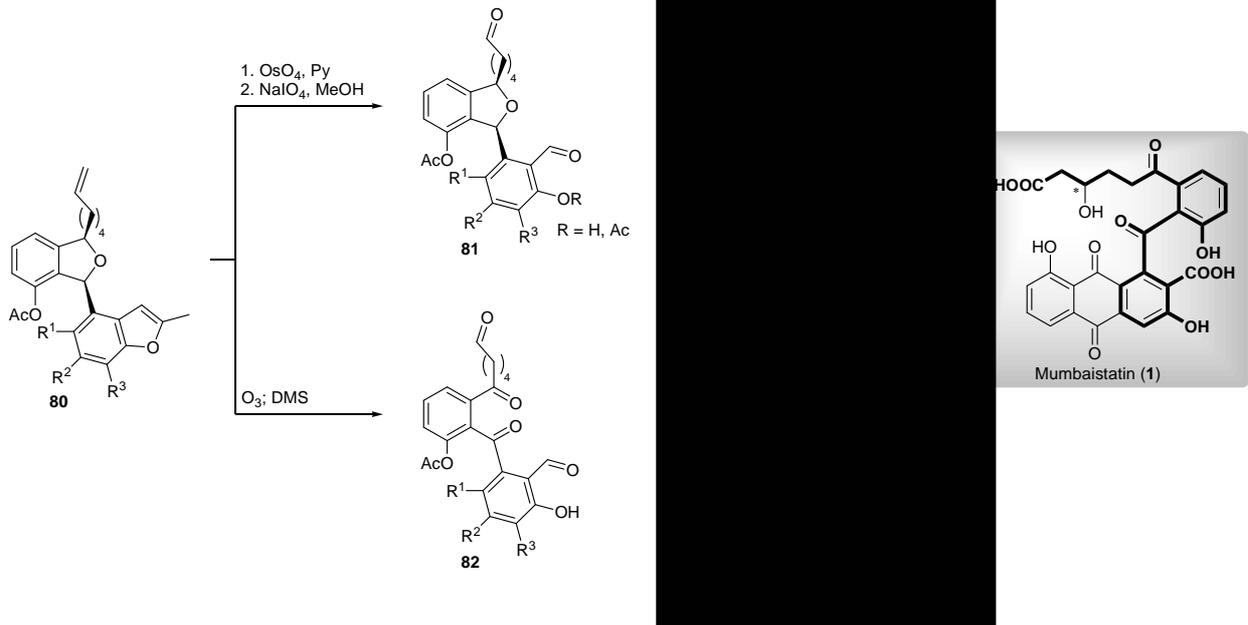
[REDACTED]

Sollte es möglich sein, eine breite Vielfalt aromatischer Systeme **75** in Form von Grignard-Nucleophilen an den Nordbaustein zu koppeln (**Schema 18**), könnte der systematische Zugangsweg zu Strukturanaloga des Typs **77** etabliert werden. Bislang wurden allerdings nur zwei sehr einfache und sterisch wenig anspruchsvolle Systeme (Phenyl- und Salicylsäurereste) mit dem Nordbaustein verknüpft (siehe Kapitel 2.1.2.5). Vor dem aufwändigen Aufbau komplexerer, „südlicher“ Systeme sollte daher die Kupplung (**44** → **76**) als Schlüsselreaktion eingehender untersucht werden:

1. Zunächst sollte überprüft werden, ob die Kupplungsreaktion mit einem breiten Spektrum einfacher Aryl-Grignard-Reagenzien (**75**) durchgeführt werden kann.
2. Wäre dies möglich, müsste im Hinblick auf spätere Südbausteine die Toleranz gegenüber sterischem Anspruch, speziell in *ortho*-Stellung, getestet werden.
3. Wäre auch hierdurch die Reaktion nicht limitiert, könnte mit dem Aufbau komplexerer, aromatischer Systeme **75** (mit geschützter Salicylsäureeinheit) begonnen werden. Diese könnten bei erfolgreicher Kupplung, in entsprechende Mumbaistatin-Analoga vom Typ **77** überführt werden.



Schema 18. Geplanter Einsatz der arylierenden Schlüsselreaktion als systematischer Zugang zu Mumbaistatin-Analoga **77**.



Schema 20. Zwei mögliche Wege um die geschützten, funktionellen Gruppen von Verbindung **80** freizusetzen.

4 Ergebnisse und Diskussion

4.1 Syntheseoptimierung am „Nordbaustein“ **44**

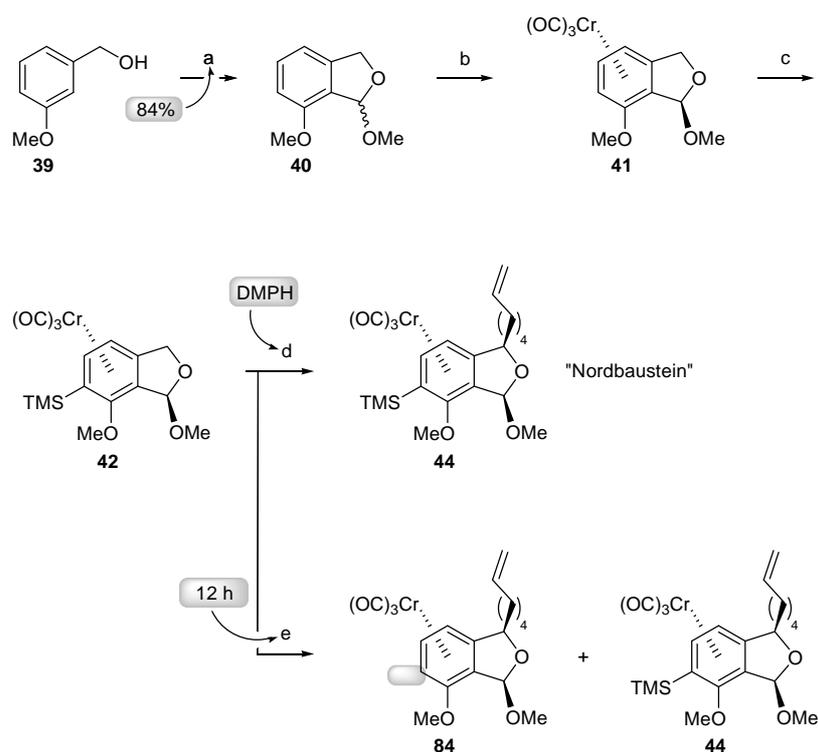
Wie in der Aufgabenstellung (siehe Kapitel 3.2.1) beschrieben, bestand ein Hauptziel dieser Arbeit darin, einen variablen Zugangsweg zu Mumbaistatin- bzw. Dihydroisobenzofuran-Derivaten des Mumbaistatins zu erarbeiten. Daher wurde zunächst, auf Basis der bereits beschriebenen Synthese des „Nordbausteins“ von *S. Zemolka* der (racemische) Phthalankomplex **44** gemäß **Schema 21** synthetisiert.^[38] Hierbei konnten einzelne Schritte der Synthesesequenz optimiert werden.

So ließ sich zum einen die Ausbeute über die ersten beiden Stufen zum Dihydroisobenzofuran **40** auf 84% und somit gegenüber der ursprünglichen Synthesesequenz um 24 Prozentpunkte steigern. Es stellte sich hierbei heraus, dass die Ausbeute stark von der Qualität des eingesetzten Benzylalkohols **39** abhängig ist. Die folgende Komplexierung zu Verbindung **41** und die Silylierung zu **42** verliefen analog der Originalvorschrift.

Zur benzylichen Alkylierung von **42** wurden alternative Vorschriften geprüft, da insbesondere die Verwendung von HMPT (Hexamethylphosphorsäuretriamid), einem hochkanzerogenen Komplexierungsreagenz, vermieden werden sollte. Wie zu erwarten war, stellte sich heraus, dass ohne Zusatz von HMPT keine Umsetzung stattfindet und das Startmaterial **42** zu 100% zurückgewonnen wurde. Daher wurde in Abwandlung der Originalvorschrift das HMPT durch das ungefährlichere, aber häufig auch weniger effiziente, Kosolvenz DMPH (*N,N'*-Dimethylpropylenharnstoff) ersetzt. Die Alkylierung mit 1-Iodhex-5-en verlief zwar erfolgreich, es konnte allerdings bei gleicher Reaktionsdauer von 30 min nur eine Ausbeute an **44** in Höhe von 35% (im Vergleich zu 54% der Originalvorschrift) erreicht werden. Verlängerte man jedoch die Reaktionsdauer der Lithiierung in Gegenwart von DMPH auf 2 h, so ließ sich eine konkurrenzfähige Ausbeute des „Nordbausteins“ **44** von 52% erreichen.

Versuche, die Effizienz der Umsetzung von **42** durch 12-stündiges Rühren während der Lithiierung mit *n*-BuLi weiter zu steigern, ergaben nach darauffolgender Umsetzung mit 1-Iodhex-5-en unerwarteterweise die desilylierte Verbindung **84**. Deren

Ausbeute war zwar mit 36% deutlich schlechter, zusätzlich wurden aber auch 10% des ursprünglich erwarteten Produktes **44** isoliert. Da im weiteren Verlauf der Synthesesequenz (siehe Kapitel 2.1.2.5) ein fluoridinduzierter Desilylierungsschritt stattfindet, bietet sich hier die Möglichkeit diesen vorwegzunehmen. Die Verbindung **84** wurde erst in einer späten Phase dieser Arbeit synthetisiert und identifiziert, so dass dieses Ergebnis nicht weiter untersucht wurde. Fraglich bleibt allerdings, ob durch Verwendung von mehr als einem Äquivalent *n*-BuLi die Ausbeute von **84** gesteigert werden kann.



Schema 21. Optimierte Synthesesequenz zum „Nordbaustein“ **44**. Reagenzien und Bedingungen: **a**) (i) *n*-BuLi (1 Äq.), Hexan, rflx., 4 h, dann -78°C , DMF (3.2 Äq.) \rightarrow RT, 12 h; (ii) Orthoameisensäuremethylester, MeOH, RT, 30 min.; 84% in 2 Stufen; **b**) $\text{Cr}(\text{CO})_6$ (1.1 Äq.), *n*-Bu₂O, THF, 145°C , 3 d, 63%; **c**) *n*-BuLi (1.05 Äq.), THF, -95°C , 1.5 h, dann TMSCl (3.2 Äq.), -95°C , 1h, 80%; **d**) *n*-BuLi (1.1 Äq.), DMPH, THF, -90°C , 2 h, dann 1-Iodhex-5-en (1.5 Äq.), -90°C , 0.5 h, 52%; **e**) *n*-BuLi (1.1 Äq.), DMPH, THF, -90°C , 12 h, dann 1-Iodhex-5-en (1.5 Äq.), -90°C , 3 h, 36% **84**, 10% **44**.

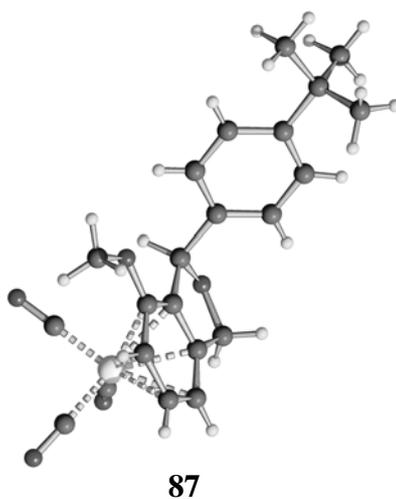
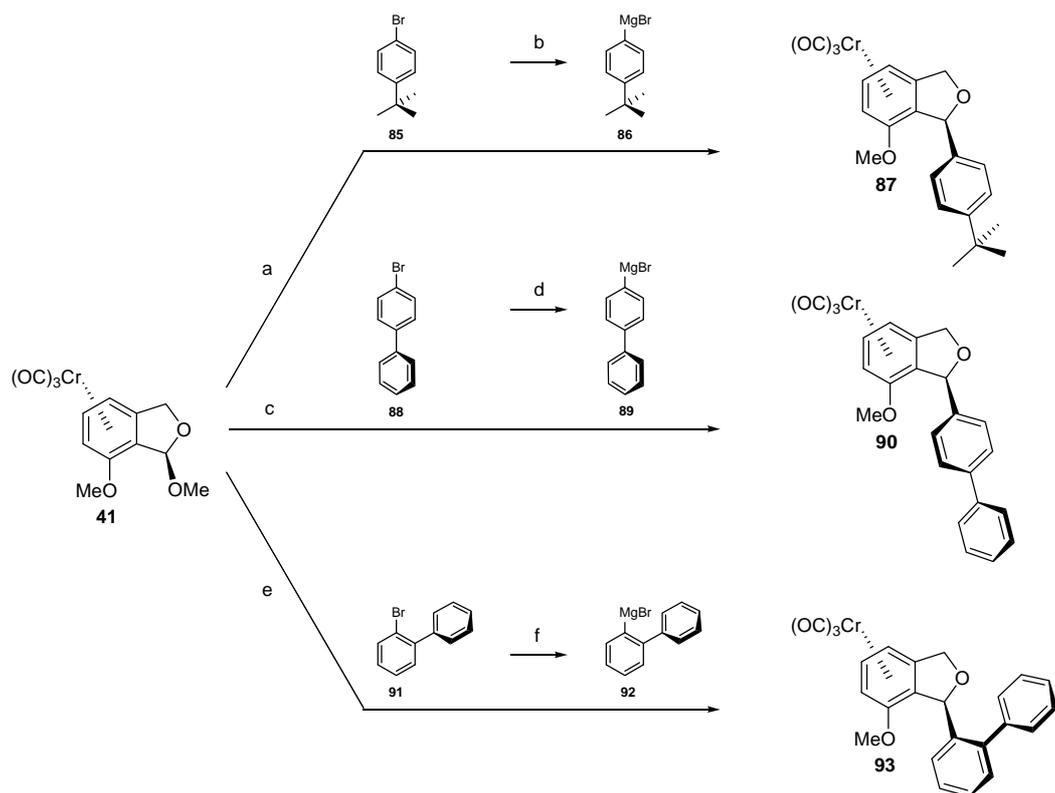
4.2 C-C-verknüpfende benzyliche Arylierung

4.2.1 Untersuchungen auf breite Anwendbarkeit

Am „Nordbaustein“ wurde zunächst die C-C-verknüpfende benzyliche Arylierungsreaktion näher untersucht. Dies ist der entscheidende Schritt beim Zugang zu funktionalisierten Mumbaistatin-/Dihydroisobenzofuran-Analoga, der mit Hilfe der Cr(CO)₃-Aren-Chemie (siehe Kapitel 3.2.1) durchgeführt werden kann. Entsprechend war zunächst die Anwendbarkeit der Chrom-vermittelten Kupplung auf einfache Arylsysteme zu überprüfen. Als Test-„Nordbaustein“ wurde der einfachere Chromkomplex **41** eingesetzt - auf eine Funktionalisierung an der zweiten benzylichen Position mit einer aliphatischen C₆-Seitenkette, wie bei den Komplexen **44** und **84** (Schema 21), wurde zunächst verzichtet.

4.2.1.1 Einfach substituierte Phenylbausteine

Schema 22 zeigt die Ergebnisse erfolgreicher Kupplungen von einfach substituierten Phenylbausteinen an den einfachen „Nordbaustein“ **41**. Bei allen Umsetzungen wurde dieser bei -78°C mit TiCl₄ umgesetzt. Hierbei wurde zunächst ein benzyliches, resonanzstabilisiertes Kation durch Solvolyse der Methoxygruppe erzeugt, welches anschließend bei gleicher Temperatur mit verschiedenen Grignard-Nucleophilen abgefangen (siehe Kapitel 2.2.2.2) werden konnte. Von Verbindung **87** konnte eine Röntgenkristallstruktur erhalten werden, welche die *exo*-Position des Arylsubstituenten belegt. Maßgeblich für die *exo*-Selektivität der Reaktion ist die Abschirmung des *endo*-Halbraums durch das Cr(CO)₃-Fragment (siehe Kapitel 2.2.2.1).

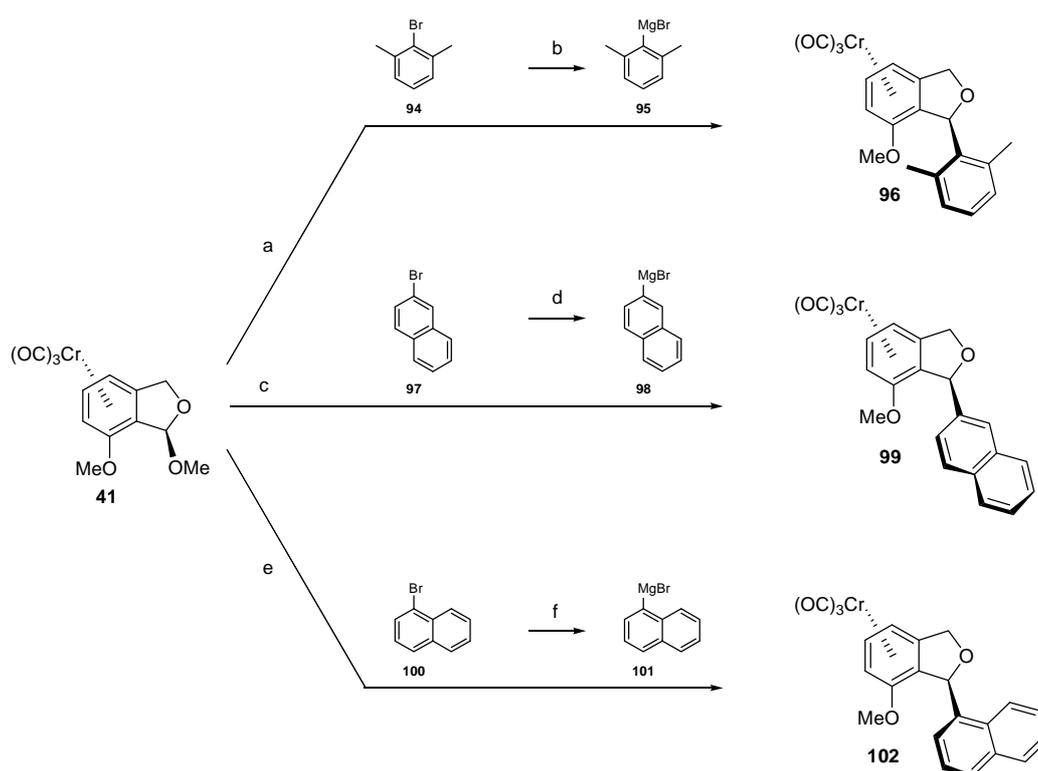


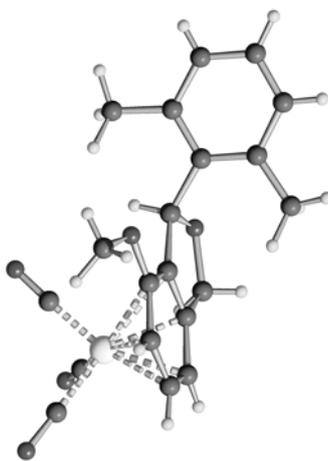
Schema 22. Kupplung von **41** mit einfach substituierten Phenylbausteinen. Röntgenstruktur von **87**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** TiCl_4 (2 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann **86** (3.3 Äq.), -78°C , 2 h, 96%; **b)** Mg (1.1 Äq.), THF, reflux, 12 h, 89%; **c)** TiCl_4 (2 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann **89** (3.8 Äq.), -78°C , 2 h, 61%; **d)** Mg (1.1 Äq.), THF, RT, 1 h, 100%; **e)** TiCl_4 (2 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann **92** (3.4 Äq.), -78°C , 2 h, 12%; **f)** Mg (1.1 Äq.), THF, RT, 12 h, 91%.

Es stellte sich heraus, dass Bausteine mit sterisch aufwändigen Substituenten in *para*-Stellung, wie *tert*-Butyl- oder Phenylresten (**86** und **89**) in guten Ausbeuten umgesetzt werden können. Der in *ortho*-Position phenylsubstituierte Arylbaustein **92** offenbart hingegen das erste Indiz einer Einschränkung der Reaktion hinsichtlich sterischer Toleranz - es konnte lediglich eine Ausbeute von 12% erreicht werden.

4.2.1.2 Zweifach substituierte und kondensierte Phenylbausteine

Schema 23 zeigt weitere erfolgreiche Kupplungen des einfachen „Nordbausteins“ **41**, in diesem Fall mit zweifach substituierten bzw. kondensierten Phenylbausteinen.





96

Schema 23. Kupplung von **41** mit zweifach substituierten, teils kondensierten Phenylbausteinen. Röntgenstruktur von **96**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** TiCl_4 (2.2 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann **95** (3.3 Äq.), -78°C , 1.5 h, 92%; **b)** Mg (1.2 Äq.), THF, *rflx.*, 12 h, 100%; **c)** TiCl_4 (2 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann **98** (3.8 Äq.), -78°C , 2 h, 59%; **d)** Mg (1.1 Äq.), THF, RT, 1 h, 100%; **e)** TiCl_4 (2 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann **101** (3.6 Äq.), -78°C , 2 h, 69%; **f)** Mg (1.1 Äq.), THF, RT, 12 h, 96%.

Wie die Ergebnisse zeigen, ist es möglich, selbst kondensierte aromatische Systeme, wie **98** und **101**, in das nördliche Gerüst mit guten Ausbeuten einzuführen. Hervorzuheben ist hierbei Komplex **102** mit einer Annelierung in *ortho*-Position. Vielversprechend ist auch die Toleranz des zweifach *ortho*-substituierten Arylbausteins **95**. Wie die Röntgenstruktur des Kupplungsproduktes **96** belegt, sind die beiden Methylgruppen derart angeordnet, dass sie einen Winkel von ca. 90° relativ zur Phthalan-Ebene und somit die räumlich günstigste Anordnung einnehmen. Dieses ermutigende Ergebnis gibt bereits Anlass zur Annahme, dass auch komplexere, aromatische Bausteine toleriert werden sollten. Die in vorangegangenen Arbeiten^[38] beschriebene *exo*-Selektivität der benzylichen Arylierungsreaktion konnte an der Verbindung **96** durch Röntgenstrukturanalyse erneut bestätigt werden.

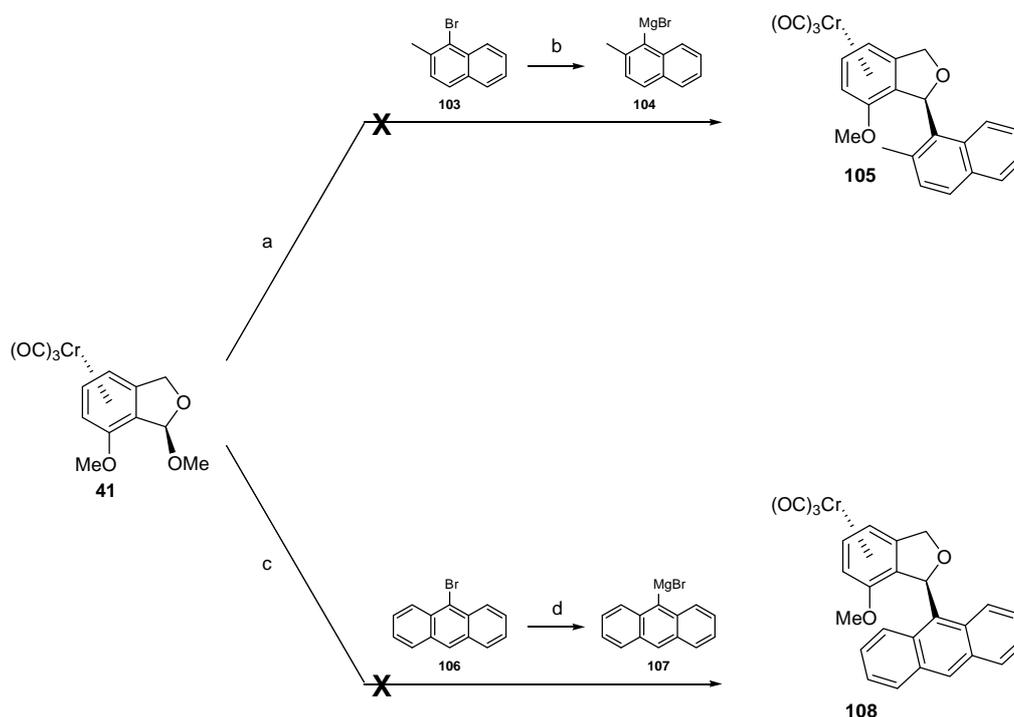
Des weiteren zeigte sich im Laufe der umfangreichen Untersuchungen, dass eine sehr gute Qualität des verwendeten TiCl_4 von entscheidender Bedeutung ist, denn sobald dieses den hohen Anforderungen nicht mehr genügt, fand keine selektive Kupplung mehr statt. Stattdessen wurde ein Produktgemisch detektiert. Die Aufarbeitung und NMR-Analyse einzelner, größerer Fraktionen deutete sowohl auf Hydrolyse-Produkte der ursprünglichen Grignardverbindungen, als auch auf Solvolysen-Produkte des Chromkomplexes **41** hin. Dies lässt zwar auf eine Abspaltung des benzylichen Methoxyethers an **41** schließen, eine

nachfolgende Umsetzung mit dem Grignardreagenz findet jedoch offenbar nicht statt. Es wurden stets mehrere Reaktionen parallel durchgeführt, wobei *eine* erfolgreiche Umsetzung die Einhaltung der hohen Anforderungen an das TiCl_4 belegte.

4.2.2 Untersuchung auf sterische Limitierung der Arylierungsreaktion

4.2.2.1 Höher substituierte und mehrfach kondensierte Phenylbausteine

Wie in Kapitel 4.2.1.2 beschrieben, konnte das zweifach *ortho*-substituierte Xylol **94** erfolgreich mit dem „Nordbaustein“ **41** verknüpft werden. **Schema 24** zeigt, dass es dennoch sterische Limitierungen für die Einführung von höher substituierten Arylbausteinen gibt.



Schema 24. Versuchte Kupplung von **41** mit höher substituierten Phenylbausteinen. Reagenzien und Bedingungen: **a)** TiCl_4 (2 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann **104** (2 Äq.), -78°C , 2 h, keine Umsetzung; **b)** Mg (1.2 Äq.), THF, RT, 12 h, 100%; **c)** TiCl_4 (2 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann **107** (3.8 Äq.), -78°C , 2 h, keine Umsetzung; **d)** Mg (1.1 Äq.), THF, rfx., 12 h, 100%.

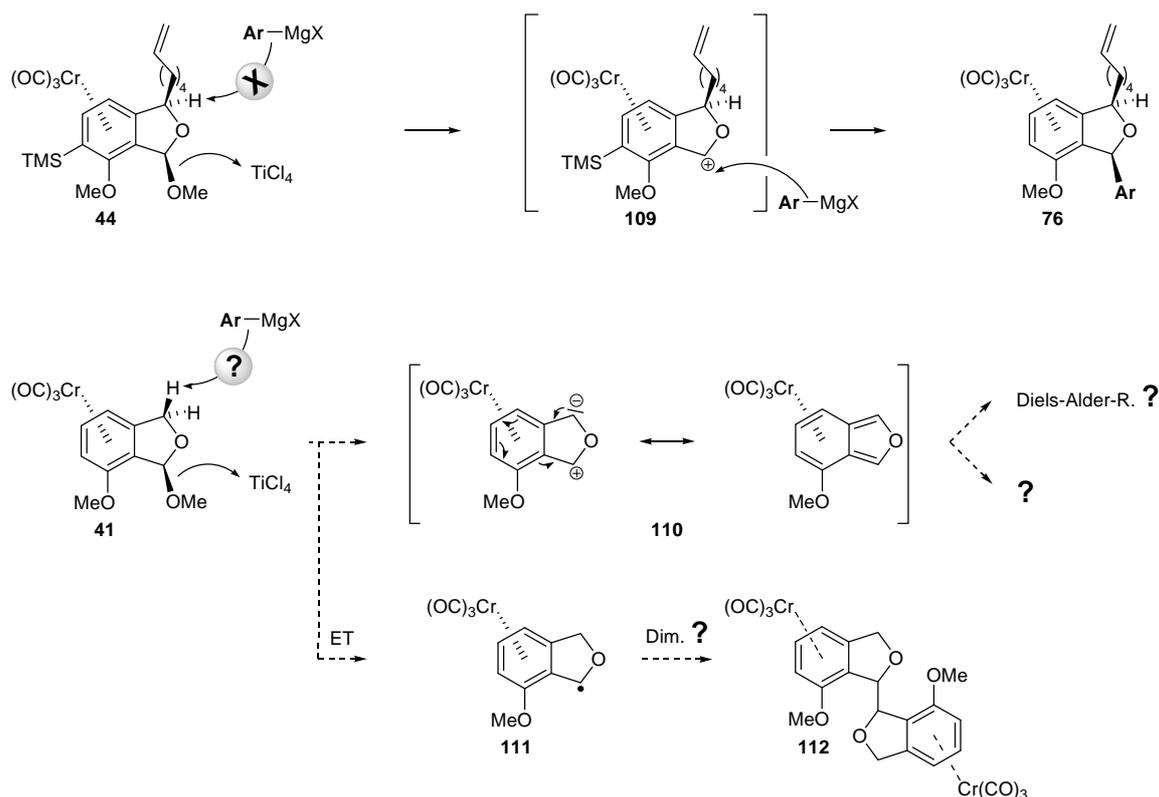
Im Gegensatz zum unsubstituierten Naphthalin **101** lässt sich das *ortho*-methylsubstituierte Naphthalin **104** nicht nach der verwendeten Methodik mit dem „Nordbaustein“ **41** verknüpfen. Gleiches gilt für das Anthracensystem **107**. Als Ursache hierfür liegen sterische Gründe nahe.

4.2.2.2 Eignung des einfachen „Nordbausteins“ **41** als Testsystem und mögliche Nebenreaktionen

Wie in Kapitel 4.2.2.1 beschrieben, war zunächst der einfache „Nordbaustein“ **41** als Testsubstrat für benzyliche Arylierungsreaktionen gewählt worden. Da erste gescheiterte Arylierungen zu verzeichnen waren, sollten mögliche Limitierungen von **41** als Testsubstrat für den „Nordbaustein“ **44** eingehender überprüft werden. In **Schema 25** ist kurz der Mechanismus der Arylierungsreaktion an **44** skizziert. Die Grignardverbindung (Ar-MgX) fungiert hierbei als Nucleophil und fängt das generierte Kation **109** ab. Eine theoretisch konkurrierende Abstraktion des benzylichen Protons durch die Grignardverbindung findet nicht statt.

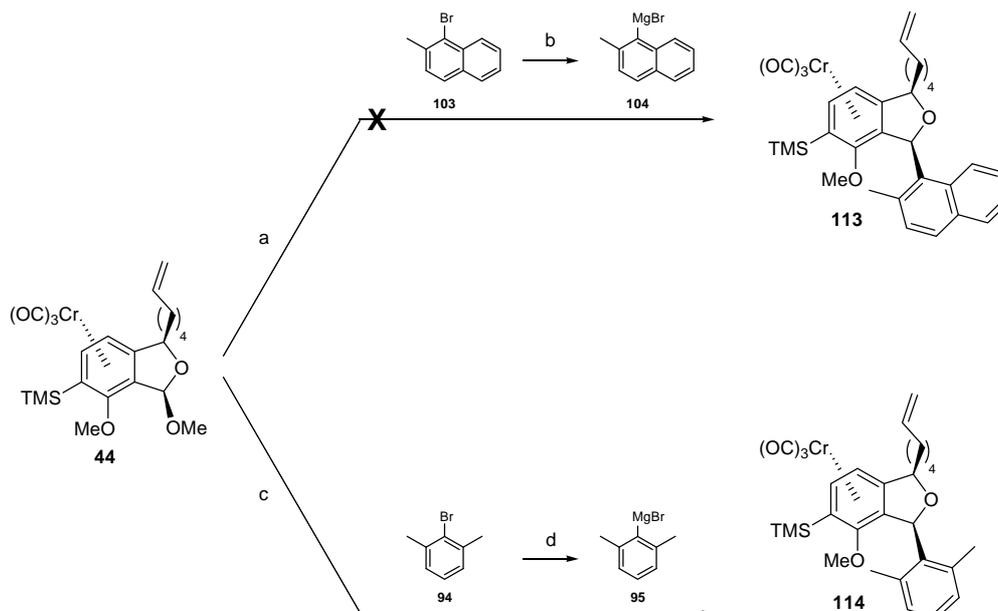
Vergleicht man den in den Reaktionsstudien verwendeten „einfachen Nordbaustein“ **41** mit **44**, so fällt auf, dass bei **44** durch dessen *exo*-alkylierte, benzyliche Position (mit C6-Seitenkette) nur noch im *endo*-Halbraum benzyliche Protonen für einen potentiellen Basenangriff des Grignards zur Verfügung stehen. Dieser ist jedoch sterisch durch das Chromfragment abgeschirmt (**Schema 25**). Im Gegensatz hierzu besitzt die verwendete Verbindung **41** ein zur *exo*-Seite gerichtetes, benzyliches Proton, welches demnach leichter durch einen Angriff des Grignards abstrahiert werden könnte. Im folgenden Schritt wären zahlreiche Nebenreaktionen an der resultierenden, dipolaren Verbindung **110** denkbar, wie z. B. eine durch die Lewisäure TiCl₄ katalysierte^[65] Diels-Alder-Reaktion.

Als Hinweis auf weitere mögliche Nebenreaktionen zeigten *Top* und *Jaouen* in ihren Arbeiten,^[59] dass Grignardreagenzien mit Aren-Cr(CO)₃-Carbeniumionen auf zwei mechanistisch konkurrierende Weisen reagieren können: Neben dem nucleophilen Angriff zu alkylierten/arylierten Produkten (was der hier gewünschten Reaktion entspricht), sind auch Elektronentransferreaktionen (ET) möglich. In diesem Fall würde das benzyliche Radikal **111** entstehen, das dann zu Dimeren des Typs **112** reagieren könnte.



Schema 25. Vergleich des „einfachen Nordbausteins“ **41** mit dem eigentlichen „Nordbaustein“ **44**. Mögliche Nebenreaktionen an **41** sind Elektronentransferreaktionen (ET) zu **111** bzw. **112** oder Generierung dipolarer Zwischenstufen **110**.

Um diese möglichen Nebenreaktionen als Ursache für die erfolglosen Kupplungsversuche in Kapitel 4.2.2.1 auszuschließen und ein analoges Reaktionsverhalten der Komplexe **41** und **44** belegen zu können, wurde **44** mit verschiedenen Grignard-Reagenzien umgesetzt; und zwar sowohl mit solchen, die vormals erfolgreich (**95**), als auch erfolglos (**104**) in Kupplungsreaktionen mit **41** eingesetzt wurden.



Schema 26. Arylierungsversuche an Komplex **44**. Reagenzien und Bedingungen: **a**) TiCl₄ (2 Äq.), CH₂Cl₂, -78°C, 2 h, dann **104** (2 Äq.), -78°C, 2 h, keine Umsetzung; **b**) Mg (1.2 Äq.), THF, RT, 12 h, 100%; **c**) TiCl₄ (2 Äq.), CH₂Cl₂, -78°C, 2 h, dann **95** (2 Äq.), -78°C, 2 h, 47%; **d**) Mg (1.2 Äq.), THF, rfl., 12 h, 100%.

Wie **Schema 26** zeigt, hat, wie ursprünglich angenommen, die zweite benzyliche Position keinen Einfluß auf den Verlauf der Arylierung - **44** liefert bei der Kupplung nahezu identische Ergebnisse wie **41**.

Auch veränderte Reaktionsbedingungen, wie längere Reaktionszeiten oder höhere Reaktionstemperaturen hatten keinen positiven Einfluss auf die mit **104** durchgeführten Arylierungen. Die bisherigen Ergebnissen legen nahe, dass in erster Linie sterische Faktoren den Erfolg der Kupplungen beeinflussen.

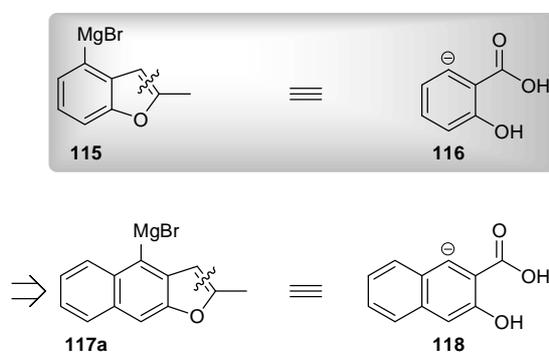
4.2.3 Aufbau und Kupplung funktionalisierter und pharmakologisch relevanter „Südbausteine“

Die bisherigen Resultate zeigen, dass, trotz gewisser (sterischer) Limitierungen, dennoch eine Vielzahl aromatischer Systeme bei der Einführung akzeptiert werden. Im nächsten Schritt sollte überprüft werden, ob auch komplexere, funktionalisierte „Südbausteine“ mit dem „Nordsystem“ gekuppelt werden können. Hierzu wurden einige pharmakologisch interessante Bausteine aufgebaut und hinsichtlich der Verknüpfungsreaktion an den „Nordbaustein“ getestet.

4.2.3.1 Funktionalisiertes Naphthalingerüst

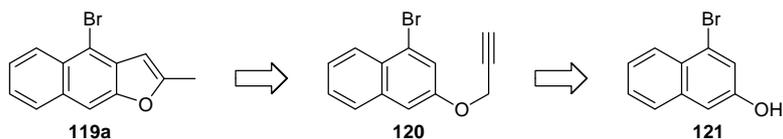
4.2.3.1.1 Synthese

Da die Zusammenführung von „Nord-“ und „Südbaustein“ durch eine Grignardreaktion erfolgen sollte, musste die Naphthosalicylsäure-Struktur in geschützter Form eingesetzt werden. In der Vergangenheit hatte sich bereits *Kotsukis* Benzofuranyl-Grignard **115** als nucleophiles Salicylsäure-Synthon **116** bewährt (**Schema 27**).^[66] Durch oxidative Spaltung des Furanrings kann die maskierte Salicylsäure freigesetzt werden. Diese bereits bewährte Methodik^[38] sollte für die Schätzung der Naphthosalicylsäure-Struktur in Verbindung **117a** genutzt werden.



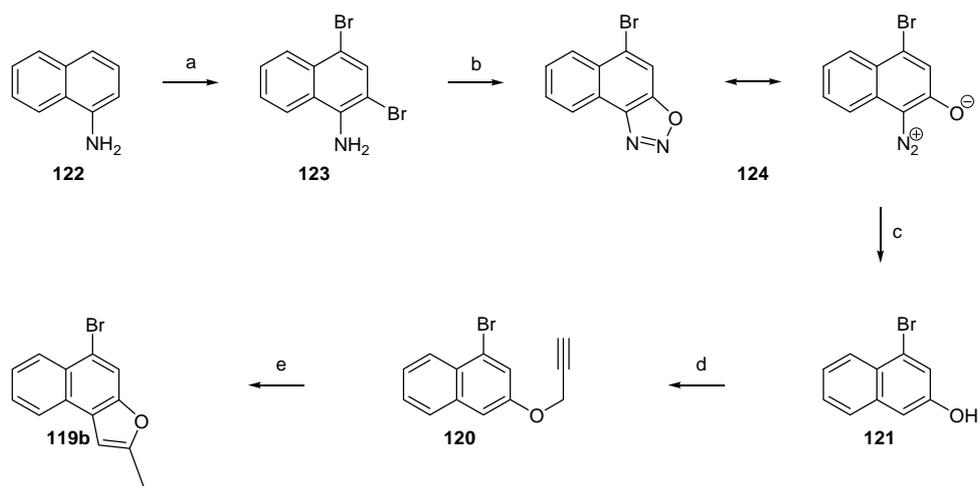
Schema 27. 2-Methylbenzofuranyl-MgBr **115** als nucleophiles (maskiertes) Salicylsäuresynthon **116** und geplante Übertragung auf das Naphthalin-Gerüst (Verbindung **117a**).

Das Retrosynthese-Schema **28** zeigt den geplanten Aufbau des südlichen Bausteins **119a**. Das Bromnaphthol **121** ist ausgehend von 1-Naphthylamin (**122**) nach der Methode von *Newman* zugänglich.^[67] Die anschließende Veretherung sollte den Propargylether **120** liefern. Fraglich war vor allem, ob die von (substituierten) Phenyl-Propargylethern bekannte Claisen-Umlagerung zu Benzofuranen^[68] auf den Naphtho-Propargylether **120** (zum Naphthofuran **119a**) übertragen werden kann.



Schema 28. Ausgehend vom literaturbekannten Bromnaphthol **121** sollte eine geplante Veretherung zu **120** und die anschließende Claisen-Umlagerung zum „Südbaustein“ **119a** führen.

Schema 27 zeigt die versuchte Herstellung des „Südbausteins“ **119a**, wobei allerdings nur die regioisomere Verbindung entstand. Der erste Schritt, die Bromierung von 1-Naphthylamin **122** zum Dibromnaphthylamin **123** erfolgte literaturgemäß,^[67] wobei eine um 27 Prozentpunkte verbesserte Ausbeute erreicht werden konnte. Durch anschließende Diazotierung wurde das Diazooxid **124** erhalten, das eine heterocyclische Oxadiazol-Grenzstruktur **124** aufweist.^[67] Obwohl diese Diazoverbindung in der Literatur als stabil beschrieben wird, wurde dennoch auf eine Isolierung verzichtet und stets umgehend zum Bromnaphthol **121** weiter umgesetzt. Die beschriebene Ausbeute an **121** in Höhe von 72% konnte nicht reproduziert werden. Selbst durch Variation der Menge des Reduktionsmittels NaBH_4 oder dem Einsatz alternativer Reduktionsmittel konnte keine Optimierung erzielt werden. NaBH_4 wurde hierbei mit 1, 0.33 und 0.25 Äquivalenten eingesetzt, und alternativ wurde der Einsatz von Zn-Pulver getestet.



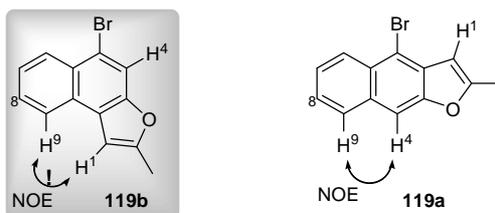
Schema 29. Synthese des „Südbausteins“ **119b**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** Br_2 (2.2 Äq.), HOAc , 0-5°C, dann 15 min auf 60°C, 87%; **b)** NaNO_2 (1.1 Äq.), HOAc , HOPr , 8-10°C, 10 min, ca. 54%; **c)** NaBH_4 (0.33 Äq.), EtOH , RT, 3 h, 16% in 2 Stufen mit b); **d)** Propargylbromid (1.2 Äq.), K_2CO_3 (1.6 Äq.), Aceton, *rflx.*, 5 h, 100%; **e)** CsF (1.3 Äq.), Diethylanilin, 220°C, 22 h, 89%.

Die Veretherung von **121** mit Propargylbromid verlief quantitativ zu **120**. Die, von Phenyl-Propargylethern bekannte, anschließende Claisen-Umlagerung wurde optimiert und eingehender untersucht: Zunächst konnten nur unbefriedigende Ausbeuten erreicht werden. Es stellte sich heraus, dass bei dieser Umlagerungsreaktion, sowohl die optimale Reaktionstemperatur (220°C), als auch -dauer (22 Stunden) von entscheidender Bedeutung sind. So führte eine Veränderung dieser optimalen Bedingungen, wie eine Reaktionszeitverkürzung oder auch -verlängerung um mehr als 2 Stunden zu deutlichen Ausbeuteverlusten. Weiterhin war es möglich, die Ausbeute durch Variation der Aufarbeitung zu verbessern: Ursprünglich wurde das extrem hoch siedende Lösungsmittel Diethylanilin durch mehrmaliges saures Ausschütteln abgetrennt. Wurde die Reaktion jedoch in sehr geringen Mengen (10 g/5 ml) an Lösungsmittel durchgeführt, konnte auf das Ausschütteln verzichtet werden und das Lösungsmittel in der anschließenden säulenchromatographischen Aufarbeitung abgetrennt werden.

Durch ein- und zweidimensionale ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopische Untersuchungen konnte kein Aufschluss über die Regiochemie der Claisen-Umlagerung erhalten werden. Für die H^4 - mit H^9 - Protonen des gewünschten Regioisomeren **119a** (Schema 30) wäre eine $^4J_{\text{H,H}}$ -Kopplung zu erwarten, die im ^1H -Spektrum nicht beobachtet wurde – es wurde lediglich ein Singulett gefunden. Daher musste überprüft werden, ob die Umlagerungsreaktion stattdessen zum unerwünschten Regioisomeren **119b** geführt hat.

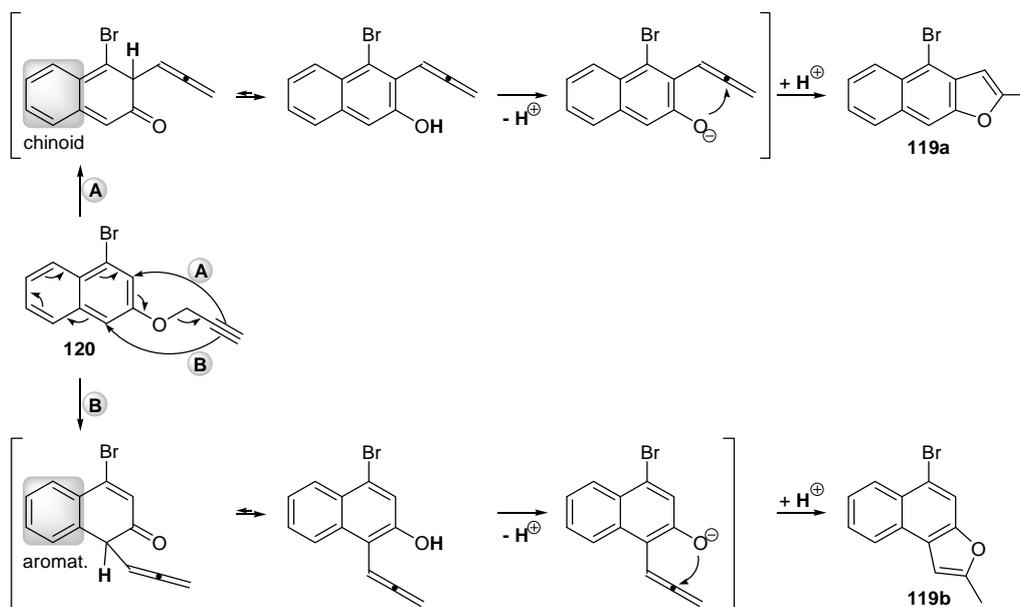
Schema 30 zeigt die Grundlage für eine eindeutige Unterscheidung der beiden möglichen Regioisomere durch unterschiedliche Kern-Overhauser-Effekte (NOE) in Doppelresonanz-Experimenten¹. Hierdurch ist eine eindeutige Aussage möglich, da in **119b** H^9 zu H^1 und in **119a** H^9 zu H^4 räumlich benachbart sind: Die selektive Anregung von H^9 wirkte sich nur auf die Relaxation des H^1 -Protons (und eines weiteren benachbarten Protons an C8) nicht jedoch auf die des H^4 -Protons aus. Hierdurch konnte das Umlagerungsprodukt sicher als das (unerwünschte) Regioisomer **119b** identifiziert werden.

¹ Wird in den Frequenzbereich eines Protons (allg. Kerns) eingestrahlt, so bewirkt dies einen Eingriff in die Relaxation der räumlich benachbarten Protonen (allg. Kerne).



Schema 30. Unterschiedlich zu erwartende Kern-Overhauser-Effekte (NOE) in den Verbindungen **119a** und **119b**.

Bedenkt man die Tatsache, dass in vorangegangenen Arbeiten (am Benzofuran-System) Regioisomeren-Mischungen (mit dem zu **119a** analogen Isomer als Hauptprodukt) auftraten,^[38] so erstaunt es zunächst, dass hier selektiv das Isomer **119b** gebildet wird. Zieht man jedoch den in **Schema 31** aufgezeigten Reaktionsmechanismus in Betracht, so kann dieses Resultat erklärt werden.



Schema 31. Reaktionsmechanismus der Claisen-Umlagerung zu Isomer **119a** und Vergleich mit dem Reaktionsmechanismus zum tatsächlich erhaltenen Isomer **119b**.

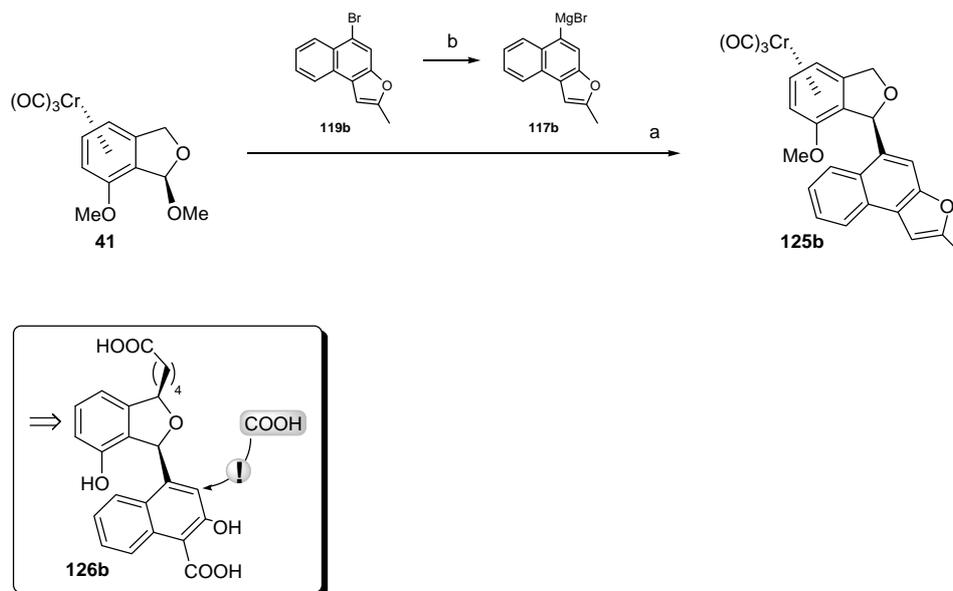
Vermutlich ist bereits der erste Schritt, die 3,3-sigmatrope Umlagerung an **120** zu einem Allen selektivitätsentscheidend. Bei der Bildung des erhaltenen Isomers **119b** bleibt die Aromatizität des zweiten Rings erhalten, wohingegen bei der Bildung von **119a** eine

instabilere, chinoide Zwischenstufe durchlaufen werden muss. Daher wird die selektive Bildung von **119b** begünstigt.

Um dennoch die Bildung des erwünschten Regioisomers **119a** zu ermöglichen, wurde die Diazoniumverbindung **124** einer Sandmeyer-Reaktion^[69] unterzogen, womit eine spätere Blockierung der unerwünschten *para*-Position (zum Bromsubstituenten an **120**) erreicht werden sollte. Hierfür wurden sowohl Cyanide, als auch Chloride in Form von frisch hergestellten Kupfersalzen^[70] getestet. Die mittels DC-Kontrolle beobachtete Umsetzung zeigte in allen Fällen ein Produktgemisch. Die Fraktionen, die nach säulenchromatographischer Aufarbeitung isoliert und analysiert (NMR) wurden, enthielten nicht das (pseudo-)halogenierte Produkt. Ausschlaggebend für das Scheitern der Sandmeyer-Reaktion ist sehr wahrscheinlich, dass es sich bei **124** nicht um eine „klassische“ Diazoniumverbindung, sondern um ein (als Heterozyklus resonanzstabilisiertes) Diazooxid handelt.

4.2.3.1.2 Kupplung

Dennoch wurde die Kupplungsreaktion von **119b** mit dem einfachen „Nordbaustein“ **41** getestet, da es sich um den bislang größten und zudem auch funktionalisierten Baustein handelte und somit weitere wichtige Informationen über die Möglichkeiten und Grenzen der Kupplungsreaktion zu erwarten waren. Wie **Schema 32** zeigt, konnte die Kupplung erfolgreich mit einer sehr guten Ausbeute von 96% durchgeführt werden. Nach diesem vielversprechenden Ergebnis sollten weitere potentielle „Südbausteine“ synthetisiert und getestet werden.



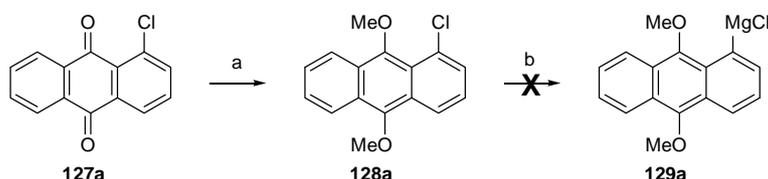
Schema 32. Kupplung des aromatischen, funktionalisierten „Südbausteins“ **119b**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** **41**, TiCl_4 (2 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann **117b** (3.8 Äq.), -78°C , 1 h, 96%; **b)** Mg (1.1 Äq.), THF, reflux., 2 h, 100%.

4.2.3.2 Einfaches Anthrachinon-Gerüst

4.2.3.2.1 Schützung und Grignardierung

Als Testsystem sollte zunächst das einfache, unfunktionalisierte 1-Chlor-anthrachinon-Gerüst **127a** dienen. Bevor dieses grignardiert und in der etablierten Kupplungsreaktion eingesetzt werden konnte, mussten die freien Carbonylfunktionen des Anthrachinons **127a** geschützt werden. Dies erfolgte unter Verwendung der reduktiven Methylierungs-Methode zum Anthracen **128a** nach Kraus.^[71] Dabei wurden $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ als Reduktionsmittel, KOH als Base, Dimethylsulfat als Alkylierungsreagenz und Bu_4NBr als Phasentransferkatalysator in einem THF/Wasser-Gemisch mit einer 100%igen Ausbeute eingesetzt (**Schema 33**). Anschließende Versuche, **128a** direkt mit metallischem Magnesium

in THF als Lösungsmittel zum gewünschten Grignardreagenz umzusetzen, schlugen fehl, trotz Versuche zur Aktivierung durch Zuführen von Wärme bzw. durch Anätzen der Oberfläche mit Dibromethan oder CCl_4 .



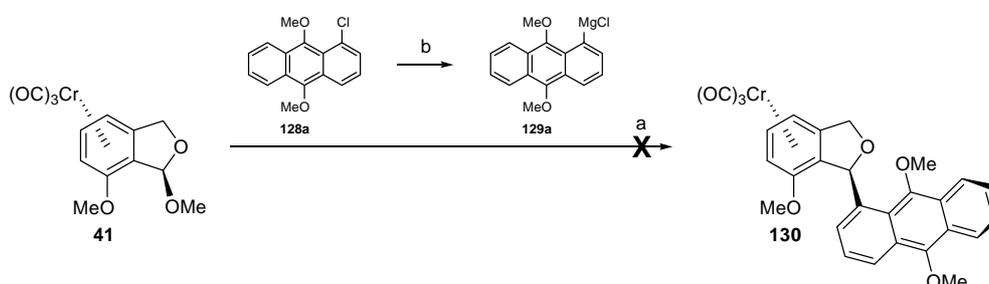
Schema 33. Schützung des Anthrachinons **127a** als Anthracen **128a** durch reduktive Methylierung. Reagenzien und Bedingungen: **a)** Bu_4NBr , $\text{THF}/\text{H}_2\text{O} = 1/1$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (6 Äq.), 0°C , 10 min, dann KOH (23 Äq.), 0°C , 15 min, dann Me_2SO_4 (21 Äq.), RT, 4h, 100%; **b)** Mg (1.1 Äq.), THF, RT \rightarrow rflx., 5 d, keine Umsetzung.

Da nur die chlorhalogenierte Verbindung **127a** kommerziell erhältlich ist und Chloraromaten häufig nur schwer Grignardreaktionen eingehen, sollte eine Umhalogenierung zur reaktiveren Bromspezies erfolgen. Die literaturbekannte Methode mit KBr , $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ in Phosphorsäure (85%) und Nitrobenzol als Lösungsmittel^[72] führte allerdings nicht zum gewünschten Erfolg. Gleiches galt für eine Vorschrift nach *W. Bruck*, in der HBr -Gas als Bromierungsreagenz in Gegenwart von CuCl und Nitrobenzol eingesetzt wird.^[73] Das HBr -Gas wurde nach gängigen Methoden entwickelt.^[70] Leider führte auch diese Methode nicht zum gewünschten Erfolg - die GC/MS-Analyse deutete auf Mehrfachsubstitution hin.

Die Verwendung von CuCl anstelle von CuCl_2 in Verbindung mit KBr als Bromierungsreagenz und einem Nitrobenzol/ H_3PO_4 -Gemisch als Lösungsmittel führte schließlich zum Erfolg.^[73] Diesmal konnte eine GC/MS-Analyse die Bildung des gewünschten, bromierten Produktes **127b** belegen, allerdings wurden zusätzlich 38% Startmaterial erhalten, welches im Folgenden nicht vom Produkt abgetrennt werden konnte(Schema 34).^{II}

^{II} Sämtliche Aufreinigungsversuche mittels Säulenchromatographie oder Umkristallisation (aus diversen Lösungsmitteln aus der Kälte und unter Rückfluss) konnten keine Trennung herbeiführen.

Mumbaistatins via Chromarenkomplexe. Unter den etablierten Bedingungen fand jedoch keine Umsetzung mit dem „Nordbaustein“ **41** zur angestrebten Verbindung **130** statt (**Schema 35**),^{IV} woraufhin eingehendere Untersuchungen vorgenommen wurden.



Schema 35. Erfolgreiche Grignardierung von **128a** und anschließender Kupplungsversuch. Reagenzien und Bedingungen: **a)** **41**, TiCl₄ (2 Äq.), CH₂Cl₂, -78°C, 3 h, dann **129a** (3.8 Äq.), -78°C, 5.5 h, keine Umsetzung; **b)** Mg (2.3 Äq.), Dibromethan (1 Äq.), THF, reflux., 7 h, 100%.

Zunächst wurde der Einfluss der Halogenid-Gegenionen der Grignardverbindungen auf die Kupplung überprüft, da bislang nur Magnesiumbromide und -iodide eingesetzt wurden. Aber auch eine Verwendung des Chlor-/Bromanthrachinon-Gemischs **128a/b** lieferte in der Mg-vermittelten Kupplung nicht das gewünschte Produkt. Das Halogenid-Gegenion des Grignard-Reagenzes hat offenbar keinen wesentlichen Einfluss auf dessen Reaktivität.

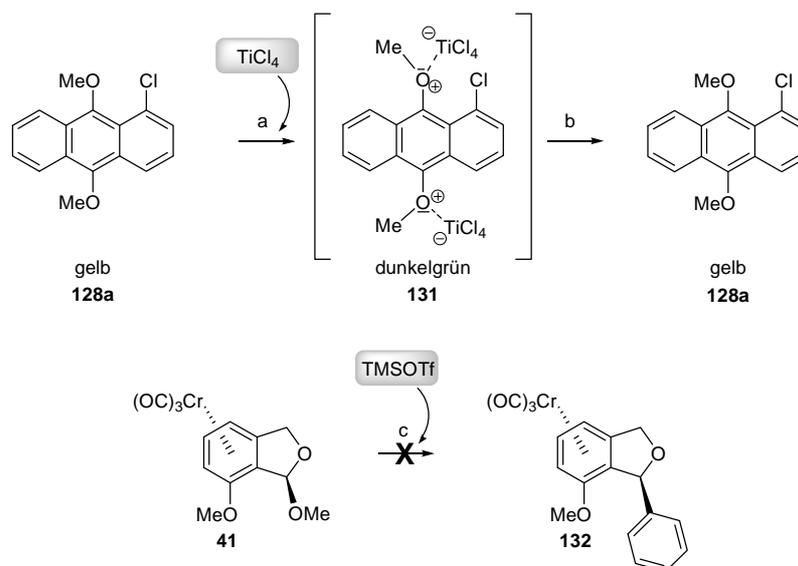
Bei der weiteren Problemsuche wurde überprüft, ob TiCl₄ die Reaktion in diesem speziellen Fall behindern könnte. Diese Lewisäure könnte in zweifacher Hinsicht Probleme verursachen: Einerseits ist bekannt, dass TiCl₄ in der Lage ist, aliphatische und aromatische Ether zu spalten,^[75] was bei der Kupplung des „Nordbausteins“ gezielt ausgenutzt wird. Dies könnte an den beiden aromatischen Methoxyethern der Verbindung **129a** zu Nebenreaktionen führen, zumal bislang auch noch keine Ether am „Südbaustein“ in der Kupplungsreaktion eingesetzt wurden. Andererseits könnte TiCl₄ diese Reaktion auch durch Koordination der Methoxyetherfunktionen am geschützten Anthrachinon **128a** behindern. Dieser Behinderung könnten sowohl elektronische Effekte durch die Lewisäure-Lewisbase-Reaktion, als auch sterische Effekte durch Abschirmung der benachbarten Kupplungsposition zugrunde liegen.

Eine Etherspaltung als potentielle Nebenreaktion konnte ausgeschlossen werden, indem das geschützte Anthrachinon **128a** alleine, bei den gleichen Reaktionsbedingungen wie

^{IV} Durch säulenchromatographische Aufreinigung konnten zahlreiche Fraktionen erhalten werden, die jedoch nach NMR-analytischen Untersuchungen kein Produkt **130** enthalten.

bei der Kupplungsreaktion, mit TiCl_4 versetzt wurde. Nach Aufarbeitung konnte das unveränderte Startmaterial **128a** zu 100% wiedergewonnen werden.

Allerdings wurde bei Zugabe des TiCl_4 ein Farbumschlag des ursprünglich hellgelben Reaktionsgemischs nach dunkelgrün beobachtet (nach Quenchen wurde die Lösung wieder gelb). Dies ist ein deutliches Indiz für die Koordination des TiCl_4 (**Schema 36**). Wie oben erwähnt könnte dies auch eine Ursache für das Scheitern der Kupplungsreaktion sein. Daher wurde an einer einfachen Kupplung mit Phenyl-MgCl^V die alternative Verwendung einer nicht-koordinierenden Lewisäure getestet - als solche wurde Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) ausgewählt. Die sonst zuverlässige Kupplungsreaktion des Phenyl-Grignardreagenzes an den „Nordbaustein“ **41** führte allerdings nicht zum angestrebten Produkt **132**.



Schema 36. Ursachenforschung für die erfolglose Kupplung des Bausteins **128a**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** TiCl_4 (1.1 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 5 h, und auch: TiCl_4 (2.0 Äq.), CH_2Cl_2 , -50°C , 4 h; **b)** NaHCO_3 , 100% (GC/MS); **c)** TMSOTf (1 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 2 h, dann PhMgCl (2 Äq.), -78°C , 2 h, keine Umsetzung.

Es bleibt festzuhalten, dass die Darstellung von Mumbaistatin (**1**) über die Chrom-vermittelte Syntheseroute offenbar nicht möglich ist.

^V Der Phenylrest, als einfachster Südbaustein, wurde bereits in der Vergangenheit als zuverlässiger Kupplungspartner eingesetzt.

4.2.3.3 Weitere pharmazeutisch interessante „Südbausteine“

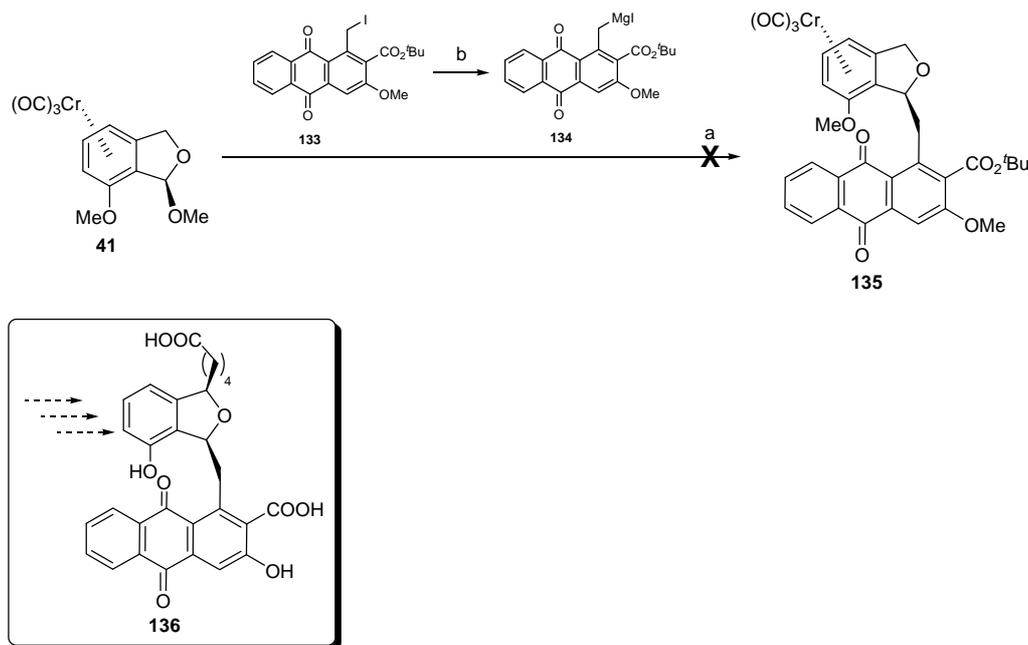
4.2.3.3.1 *Homo-Trideoxy-Mumbaistatin-Analoga*

Ein letzter Versuch zur Kupplung von Anthrachinon-Körpern an den „Nordbaustein“ sollte mit einem aus unserer Arbeitsgruppe bereitgestellten,^{VI} funktionalisierten *Homo*-Anthrachinon-Baustein **133** erfolgen.^{VII} Aufgrund der benzylichen statt aromatischen Kupplungsposition liegen deutlich günstigere sterische Bedingungen vor, sodass trotz der vorangegangenen negativen Resultate mit dem Baustein **129a**, hier eine Chance zur Darstellung von *Homo*-Mumbaistatin-Analoga **136** bestehen sollte (**Schema 37**). Vor der Grignardierung von **133** müssten zunächst, nach der bereits beschriebenen Vorgehensweise (Kapitel 4.2.3.2.1), die Carbonylfunktionen als Dimethoxyanthracen geschützt werden.

Alternativ zu der bisher angewandten Methodik (Schützung der Carbonylfunktion als Methoxygruppe) bot sich hier die Möglichkeit nach *Knochel* vorzugehen an: Dieser beschreibt die Transmetallierung mit *i*-PrMgCl an leicht umsetzbaren Iodiden trotz freier Carbonylfunktionen.^[76] Um unerwünschten Reaktionen vorzubeugen, wurde die Zugabe von *i*-PrMgCl zunächst bei -80°C begonnen. Nach Entnahme einer Probe und Quenchen mit H₂O, zeigte das NMR-Spektrum jedoch keine Umsetzung. Deshalb wurde die Reaktionsmischung sukzessive auf Raumtemperatur erwärmt und bei -60°C, -20°C und RT weitere Proben entnommen, die jedoch ebenfalls keine Umsetzung zeigten.

^{VI} Ich möchte Herrn Dr. David Sucunza danken, der diese Verbindung zur Verfügung stellte.

^{VII} Iod-Analogon zu der bereits in **Kapitel 2.1.2.4** beschriebenen Bromverbindung **30**. **133** ist ebenfalls aus **29** darstellbar - durch Umsetzung von NIS (statt mit NBS).



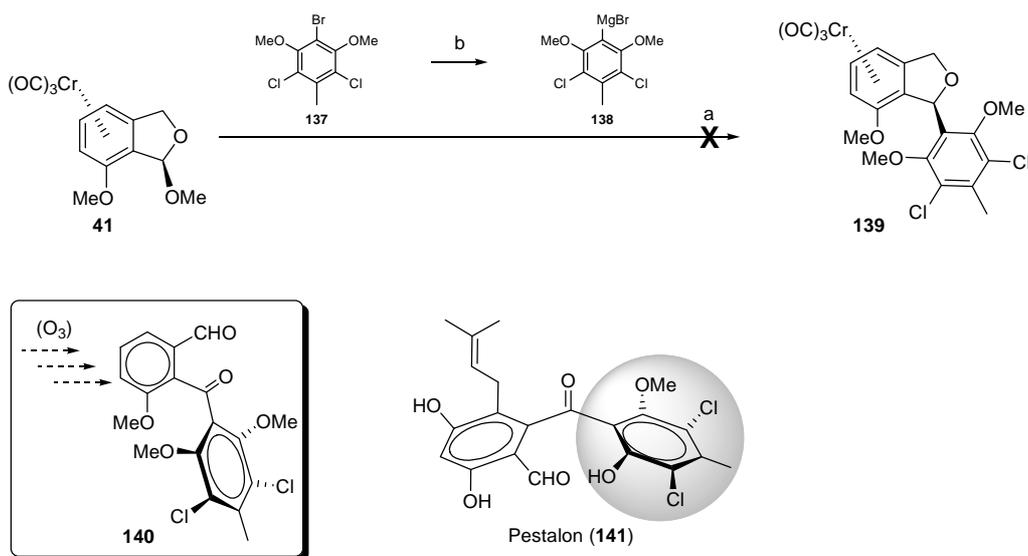
Schema 37. Darstellung des Grignards **134**. Geplante Kupplung zum *Homo*-Mumbaistatin-Analogon **135** bzw. **136**. Reagenzien und Bedingungen: **a**) Mg (1 Äq.), THF, 55°C, 4 h, 100%; **b**) **41**, TiCl₄ (2 Äq.), CH₂Cl₂, -78°C, 1.5 h, dann **134** (1.1 Äq.), -78°C, 100 min, keine Umsetzung.

Da anthrachinoide Carbonylfunktionen reaktionsträger gegenüber Grignardverbindungen sind als herkömmliche aliphatische Carbonyle, wurde daraufhin versucht, das Grignardreagenz durch direkte Umsetzung mit metallischem Mg herzustellen. Die Umsetzung zu Verbindung **134** gelang unter überraschend harschen Bedingungen (4 h, 55°C, THF) und konnte NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Anschließend wurde die Kupplung mit dem „Nordbaustein“ **41** bei den etablierten Bedingungen (Kapitel 4.2.1) vorgenommen. Es konnte allerdings erneut keine Umsetzung zu dem angestrebten Kupplungsprodukt **135** festgestellt werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnten lediglich die protonierte Grignardverbindung zusammen mit dem Solvolysprodukt des „Nordbausteins“ **41** erhalten werden.

4.2.3.3.2 Pestalon-Baustein

Mit dem Molekül **137** sollte ein letzter aufwändiger Baustein in einer Kupplungsreaktion mit dem „Nordbaustein“ **41** getestet werden: Dieser fand bei der angestrebten Synthese des stark antibakteriell wirksamen Pestalons^[77] (**141**) in unserem

Arbeitskreis Verwendung^[78] und wurde für die Testkupplung zur Verfügung gestellt.^{VIII} Dieser Baustein entspricht dem sogenannten „Ost“-Teil des Naturstoffes **141**, wobei hier eine einfachere, noch voll symmetrische, d.h. zweifach *ortho*-methoxysubstituierte Vorstufe **137** als Testsubstrat eingesetzt wurde. Es gelang erwartungsgemäß, an dem dreifach halogenierten Molekül **137** nur das reaktivere Bromid selektiv mit metallischem Magnesium umzusetzen. Die anschließende Kupplung, wie in **Schema 38** gezeigt, misslang jedoch.



Schema 38. Darstellung des Grignard-Reagenzes **138**. Geplante Kupplung zum Pestalon-Analogon **140**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** **41**, TiCl_4 (1.5 Äq.), CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h, dann **138** (1.2 Äq.), -78°C , 2 h, keine Umsetzung; **b)** Mg (1.2 Äq.), THF, rflx., 12 h, 100%.

Es resultierte eine Produktmischung aus der einzelne Fraktionen isoliert und NMR-spektroskopisch untersucht wurden. Dabei konnten nur die abreagierten Reaktanden, d.h. die protonierte Grignardverbindung und das Solvolysprodukt des „Nordbausteins“ **41** zugeordnet werden. Ein Hinweis auf die Bildung von **139** konnte nicht gefunden werden.

^{VIII} Ich möchte Frau Dipl. Chem. Anne Becker danken, die diese Verbindung zur Verfügung stellte.

4.2.4 Schlussfolgerungen

In den vorangegangenen Kapiteln konnte gezeigt werden, dass zahlreiche aromatische Bausteine erfolgreich in der Kupplungsreaktion mit dem „Nordbaustein“ zu Mumbaistatin-Analoga umgesetzt werden können. Selbst größere aromatische und funktionalisierte Systeme, wie das des Naphthofurans **119b**, limitierten diesen vielversprechenden Ansatz zunächst nicht.

Fraglich bleibt, welche Gründe dazu führten, dass trotzdem eine ganze Reihe an pharmazeutisch interessanten „Südbausteinen“ nicht umgesetzt werden konnten: Vergleicht man z. B. den Pestalonbaustein **137** mit den vorigen gescheiterten Bausteinen, wie z. B. dem Dimethoxyanthracen **128a**, besteht der Verdacht, dass die Methoxyfunktionalitäten die Kupplung durch Koordination des TiCl_4 beeinträchtigt haben könnten. Aber auch in anderen Fällen wie z. B. dem Methylnaphthalin **103** fand die Kupplung nicht statt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine erfolgreiche Kupplung nicht sicher vorhergesagt werden kann, die Erfolgswahrscheinlichkeit aber zunimmt, je kleiner und weniger funktionalisiert der einzuführende „Südbaustein“ ist.

Daraus folgt, dass eine zukünftige Variation von Mumbaistatin-Analoga erst nach erfolgter Kupplung eines geeigneten, flexibel variierbaren, einfachen Vorläufermoleküls angestrebt werden sollte.

4.3 Ozonolyse

Die Ozonolyse, d.h. die Oxidation organischer Verbindungen mit Ozon, findet seit vielen Jahrzehnten sowohl in der Forschung als auch in der industriellen Chemie eine breite Anwendung. *Bailey* veröffentlichte einen umfassenden Artikel zu diesem Thema bereits vor 50 Jahren^[79] - der jüngste Review wurde in diesem Jahr von *Pariza* publiziert.^[80] Obwohl dem modernen Synthesechemiker eine große Bandbreite an alternativen Oxidationsverfahren zur Verfügung stehen, erfreut sich die Ozonolyse nach wie vor großer Beliebtheit. Dies lässt sich vor allem auf die vielfältige Anwendbarkeit, geringe Nebenproduktbildung und hohe Effektivität dieser Oxidationsmethode zurückführen.

4.3.1 Mechanismen der Ozonolyse

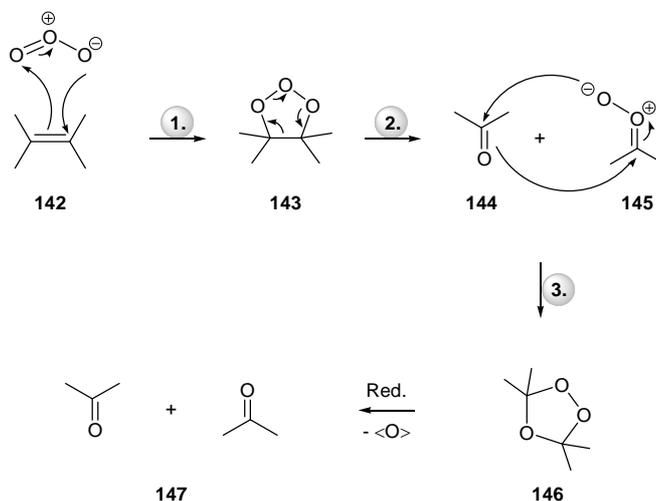
4.3.1.1 Ozonolytische Oxidation von Olefinen – der *Criegee*-Mechanismus

Während die Oxidation von Olefinen mit kalter KMnO_4 -Lösung oder OsO_4 nur zur Spaltung der π -Bindung führt, ermöglicht die Ozonolyse auch den Bruch der σ -Bindung. Sie ist die am breitesten angewendete und mildeste Methode, Alkene unter Spaltung der CC-Doppelbindung in Carbonylverbindungen zu überführen.

Durch intensive Studien konnte *Criegee* den Mechanismus der ozonolytischen Spaltung von olefinischen Einheiten aufklären.^[81] Er arbeitete an einer großen Bandbreite von ungesättigten Verbindungen und untersuchte dabei die peroxidischen (Zwischen-) Produkte. **Schema 39** zeigt den heute allgemein anerkannten „*Criegee*-Mechanismus“.

Die Reaktion verläuft in drei Schritten, bei denen es sich nach *Huisgen* um 1,3-dipolare [2+3]-Cycloadditionen bzw. -reversionen handelt.^[82] Zunächst erfolgt die Bildung des sogenannten „Primärozonids“ **143**. Dieses Addukt zerfällt im folgenden Schritt in zwei Bruchstücke, einer Carbonylverbindung **144** und einem „Carbonyloxid“ **145**. Der 1,3-Dipol **145**, als zentrales Zwischenprodukt, reagiert mit der Carbonylverbindung **144** in einer dritten 1,3-dipolaren Reaktion zu dem sogenannten „Sekundärozonid“ **146**. Als Nebenreaktionen werden u.a. die Di-, Poly-, Isomerisierung von **145** oder Reaktionen mit dem Solvens

beobachtet. Durch anschließende reduktive Aufarbeitung mit gängigen Reagenzien, wie Me_2S oder Ph_3P werden zwei Carbonylverbindungen **147** erhalten.^{IX}



Schema 39. Criegee-Mechanismus der ozonolytischen Spaltung von Doppelbindungen.

Eingehendere kinetische Studien wurden 1983 durch *Pryor* durchgeführt. Er konnte zeigen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit sehr stark von den elektronischen Eigenschaften der Olefine abhängt. So zeigten elektronenreiche Alkene eine um ein Vielfaches schnellere Umsetzung als elektronenärmere.^[83]

4.3.1.2 Ozonolytische Oxidation von C-H-Bindungen^[84]

Die Spaltung von CC-Doppelbindungen ist die bis heute bekannteste und am weitesten verbreitete Anwendung der ozonolytischen Oxidationen.^[85] Erst seit den 60er Jahren wird die Oxidation von C-H-Bindungen mit Ozon intensiv erforscht^X und gerät zur Zeit wieder verstärkt, auch durch die immer größer werdende Relevanz der Wirkung von Ozon auf den menschlichen Körper, in den Fokus des Interesses.^[86] Dabei können neben einfachen Paraffinen,^[87] insbesondere zahlreiche Substrate mit aktivierten C-H-Bindungen, wie Acetale,^[88] Aldehyde,^[89] Alkohole,^[90] Amine,^[91] Ether^[92], benzyliche Ether^[93], Hydrazine^[94] und Silane/Germane^[95] oxidiert werden.

^{IX} Die oxidative Aufarbeitung zu den entsprechenden Carbonsäure-Derivaten mittels H_2O_2 , $\text{Ag}_2\text{O-NaOH}$, $\text{O}_2\text{-O}_3$, etc. ist ebenfalls möglich.

^X Obwohl Diethylether die erste ozonolytierte organische Substanz war.^[98]

4.3.1.2.1 Mechanismus der Bildung von Alkylhydrotrioxiden

Der Mechanismus der ozonolytischen Oxidation von C-H-Bindungen wird seit vielen Jahrzehnten diskutiert und ist bis heute noch nicht vollends aufgeklärt. Anhand von Tieftemperatur-NMR-Spektroskopie wurden Alkylhydrotrioxide, ROOOH, als wichtige Schlüsselintermediate nachgewiesen (stabil bei $< -40^{\circ}\text{C}$, Zersetzung bei höheren Temperaturen).^[96] Bei der Reaktion von Ozon mit C-H-Bindungen wurden folgende interessante Effekte beobachtet:

- Retention der Konfiguration,^[87a,92b]
- deutlicher kinetischer Isotopeneffekt,^[97]
- Reaktivität der C-H-Bindung abnehmend in der Reihe tert.>sek.>prim., sowohl für Ether^[92b] als auch für Paraffine,^[87c]
- Reaktivität von aromatischen Aldehyden abnehmend in der Reihe *p*-OMe>*p*-H>*p*-NO₂.^[89c]

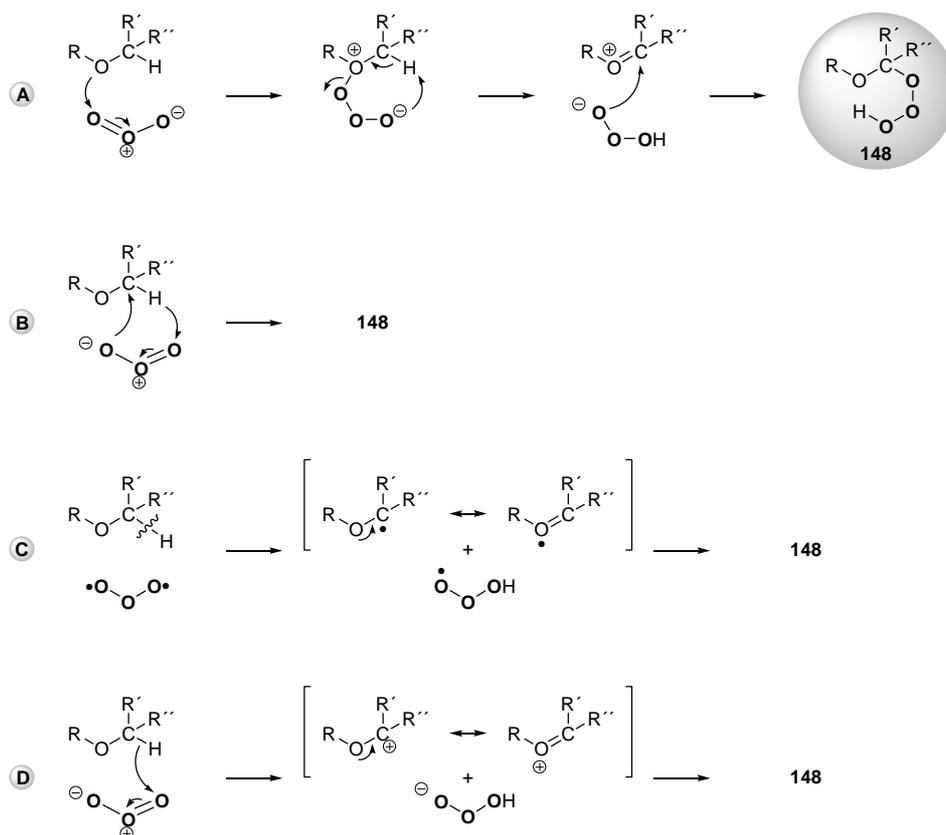
Schema 40 zeigt am Beispiel von Ethern die vier am häufigsten diskutierten Mechanismen:

Weg **A** beginnt mit einem Angriff des Ozons am Ether-Sauerstoffatom.^[92c] Ein Vergleich von Reaktionsparametern, wie z. B. der Aktivierungsenergien der Oxidation von heteroatomfreien Paraffinen mit den von Ethern, zeigt jedoch nur geringe Unterschiede und deutet daher auf einen gemeinsamen Mechanismus hin, was gegen den Mechanismus über Weg **A** spricht.

Bailey schlug eine 1,3-dipolare Insertion des Ozons in aktivierte C-H-Bindungen vor (Weg **B**).^[92c,89a] Dieser Mechanismus wird bis in die Gegenwart diskutiert. So beschrieb 1996 *Denisov* nach kinetischen Untersuchungen, dass die erhaltenen Daten für eine konzertierte Insertion (und auch Hydrid-Abstraktion) sprechen.^[99]

Eine weitere Alternative stellt der radikalische Mechanismus **C** dar. Demnach erfolgt zunächst eine H-Abstraktion. Das resultierende, durch die Nachbarschaft zum Sauerstoff resonanzstabilisierte, Alkylradikal R· und ·OOH, können dann zu ROOOH rekombinieren.^[90,100] Dieser Mechanismus wird auch in Verbindung mit beobachteten Nebenreaktionen diskutiert.^[101]

1979 postulierten *Nangia* und *Benson* den Mechanismus **D**,^[102,103] der mit einer polaren Hydrid-Abstraktion durch Ozon beginnt. Die dabei entstehende positive Ladung am Kohlenstoffatom ist als Oxonium ebenfalls resonanzstabilisiert. Diese Möglichkeit zählt zu den mittlerweile am häufigsten diskutierten Mechanismen.^[104,101]



Schema 40. Mechanismen der ozonolytischen Oxidation von C-H-Bindungen, die zur Bildung von Alkylhydrotrioxiden **148** führen: **A** = Angriff am Heteroatom, **B** = 1,3-dipolare Insertion, **C** = Abspaltung eines H-Radikals, **D** = Abspaltung eines Hydrids.

Keiner der vier Mechanismen kann hinreichend sämtliche experimentellen Beobachtungen erklären. 2003 belegte *Plesničar* anhand der Ozonolyse von Alkoholen, dass der Mechanismus in der Gasphase (\rightarrow Inhalation) sich von demjenigen in der Flüssigphase eklatant unterscheidet. So sind in der Gasphase radikalische Intermediate dominant, wohingegen der Flüssigphasen-Mechanismus durch einen Hydrid-Transfer, mit intermediären HOOO^- Anionen, bestimmt wird. Desweiteren spielen im flüssigen Aggregatzustand Faktoren, wie z. B. die Polarität des Lösungsmittels, eine Rolle, weshalb auch dort radikalische (Neben-) Reaktionen nie ganz auszuschließen sind.^[96b]

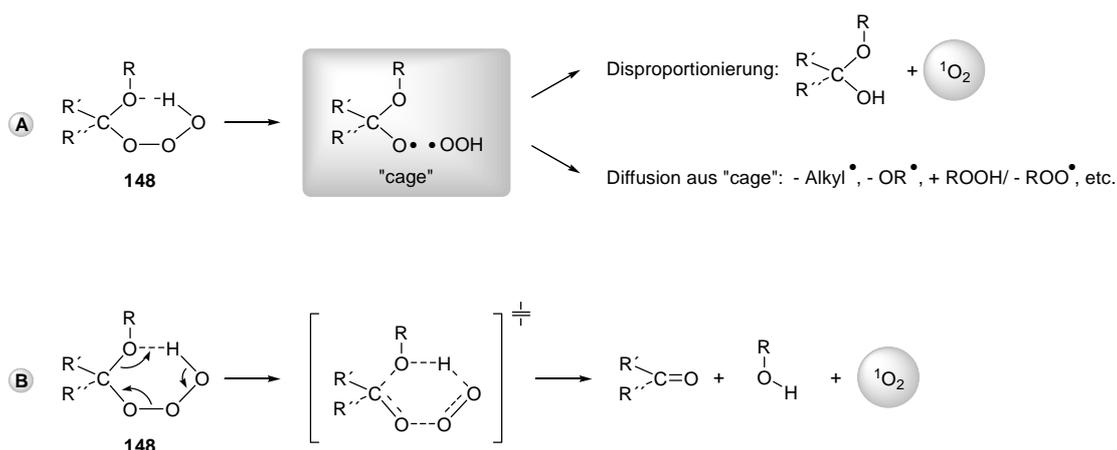
4.3.1.2.2 Mechanismus des Zerfalls von Alkylhydrotrioxiden

Die zweite zentrale Frage bezüglich des Mechanismus der ozonolytischen Oxidation von C-H-Bindungen, welche für die vorliegende Arbeit von besonderer Relevanz ist, betrifft den Zerfall der mittlerweile als nachgewiesen geltenden intermediären Alkylhydrotrioxide, ROOOH, in die letztendlich erhaltenen Produkte.

Auch hier werden verschiedene mechanistische Möglichkeiten seit Jahrzehnten untersucht und einander gegenübergestellt. Dabei wurden folgende interessante Effekte während der Zersetzung der intermediären Hydrotrioxide beobachtet:

- Radikalfänger (BHT) haben nur einen geringen Einfluss auf die Zerfallsgeschwindigkeit,^[105]
- Elektronenziehende Substituenten erhöhen, elektronenschiebende Substituenten erniedrigen die Zerfallsgeschwindigkeit (bei Acetal-Hydrotrioxiden),^[106]
- häufig nur geringe Lösungsmittelleffekte,^[93a,106]
- deutlicher kinetischer Isotopeneffekt.^[97b]

In **Schema 41** sind die beiden am häufigsten diskutierten Zerfallswege der für die vorliegende Arbeit besonders relevanten 1-Alkoxyhydrotrioxide skizziert. Weg **A** ist ein radikalischer Mechanismus über „Cage“-Radikale.^[102] Weg **B** verläuft nach einem konzertierten, pericyclischen Reaktionstyp.^[96d]



Schema 41. Zwei mögliche Mechanismen des Zerfalls von Alkylhydrotrioxiden **148**: **A** = Bildung von „Cage“-Radikalen, **B** = über sechsgliedrige Übergangszustände.

Aus vorangegangenen Untersuchungen an Alkylhydrotrioxiden (**148**) ist bekannt,^[103] dass bei homolytischen Bindungsbrüchen bevorzugt die Radikale RO· und ·OOH gebildet werden.^{XI} Basierend auf dieser Tatsache wurde Weg **A** als radikalische Variante des Zerfalls von Alkylhydrotrioxiden bei der ozonolytischen Oxidation postuliert.^[93a] Das entstandene Radikalpaar kann innerhalb des „Cages“ disproportionieren, oder aus dem „Lösungsmittelkäfig“ herausdiffundieren und mit vorhandenen Radikalen kombinieren.

Mit Weg **B** formuliert *Murray* eine konzertierte Umsetzung, bei der ein durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierter, sechsgliedriger Übergangszustand durchlaufen wird. Da in den erwähnten Arbeit ein gewisser Einfluss der Polarität auf den Zersetzungsprozess der Alkylhydrotrioxide festgestellt werden konnte (Verringerung der Aktivierungsenergie), wurde von einer Ladungstrennung entlang der Reaktionskoordinate ausgegangen und daher dem Zersetzungsprozess ionische Merkmale zugewiesen. Auch in den Arbeiten von *Plesničar* werden ionische Mechanismen und die Bildung von sogenannten „Cage“-Ionenpaaren (einem acetalischen Carbeniumion und einem Hydrotrioxid-Anion) vorgeschlagen.^[104]

Des weiteren beschrieben mehrere Autoren, dass unter Erwärmung der ozonisierten Lösung auf Raumtemperatur, eine exotherme Reaktion unter Entwicklung eines Gases beobachtet wurde.^[92b,89a,96d] Dieses Gas konnte durch seine Reaktion mit typischen Singulett-Sauerstoff-Akzeptoren^{XII} als Singulett-Sauerstoff charakterisiert werden.^[96d]

Insgesamt scheinen mehr Argumente für einen radikalischen als für einen ionischen Weg (Produktbildung, häufig nur geringe Lösungsmittelleffekte, etc.) zu sprechen, weshalb die überwiegende Mehrheit der Autoren, vor allem in jüngster Zeit, sich für einen radikalischen Mechanismus ausspricht.^[107,97b,94]

2004 warf *Plesničar* anhand der Ozonolyse an Acetalen in einem umfassenden Artikel ein komplett neues Licht auf den mechanistischen Zersetzungsprozess, indem er erstmals eine katalytische Wirkung von Wasser vorschlug.^[104] Dies ist ein vollständig neuer mechanistischer Ansatz, der zeigt, dass einerseits der mechanistische Verlauf des Zerfalls der Alkylhydrotrioxide bislang noch viele Fragen aufwirft, andererseits das Interesse an diesem Mechanismus bis in die jüngste Zeit andauert.

^{XI} Die Spaltung dieser Bindung ist sowohl energetisch, als auch kinetisch begünstigt.

^{XII} Der Singulett-Sauerstoff-Akzeptor 1,3-Diphenylisobenzofuran wird zu *ortho*-Dibenzoylbenzol oxidiert.

4.3.1.2.3 Ozonolytische Oxidation von Phthalanen - Testsysteme

In der hier vorliegenden Arbeit wurde aufbauend auf vorangegangene Beobachtungen in unserem Arbeitskreis,^[38] erstmals die Ozonolyse an 1,3-Dihydroisobenzofuranen, auch Phthalane genannt, eingehend untersucht. Wie in Kapitel 4.3.1.2 erläutert, wurden in der Vergangenheit insbesondere *aktivierte* C-H-Bindungen ozonolytisch oxidiert. Bei den hier untersuchten Phthalanen liegen C-H-Bindungen vor, die in zweifacher Hinsicht - als Ether und durch ihre benzyliche Position - aktiviert sind.

Bei allen durchgeführten ozonolytischen Oxidationen wurde zur Reduktion der entstandenen Ozonide bzw. Hydrotrioxide Dimethylsulfid eingesetzt. Der Vorteil dieses Reagenz liegt darin, dass nur geringe Mengen an Nebenprodukten gebildet werden, wobei sowohl überschüssiges DMS, als auch das, bei dessen Oxidation entstandene DMSO einfach im Vakuum entfernt werden können.^{XIII} Standardbedingungen der Ozonolyseexperimente waren eine Reaktionstemperatur von -78°C und CH₂Cl₂ als Lösungsmittel.

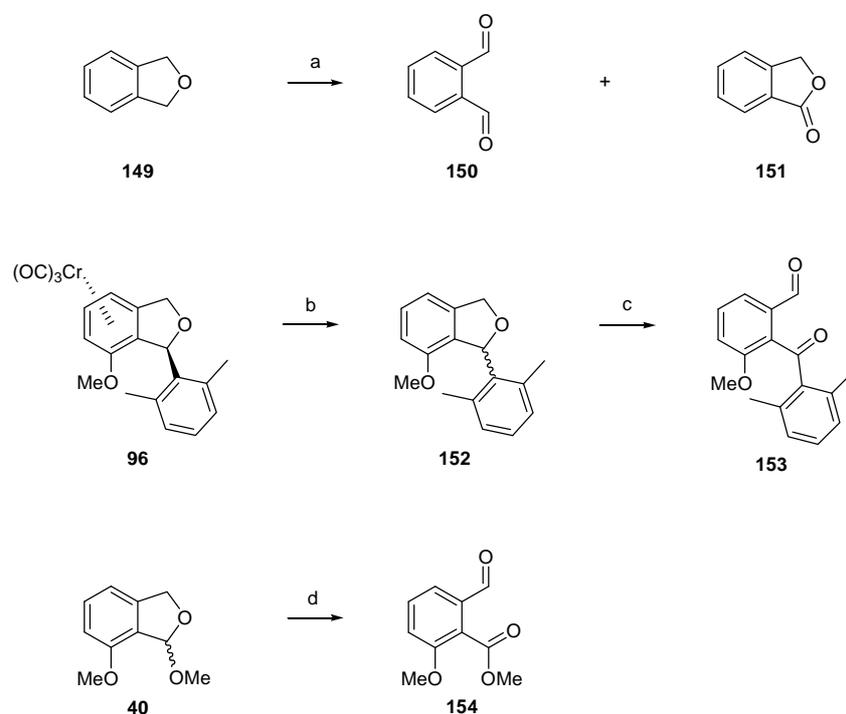
Schema 42 zeigt die Ergebnisse der ozonolytischen Oxidation verschiedenartiger 1,3-Dihydroisobenzofuran-Systeme. Das einfache Phthalan **149** reagierte hierbei zu 83% zum Dialdehyd **150** und zu 15% zum Phthalid (**151**). Dieses Ergebnis zeigte bereits, dass das Phthalan-System sowohl unter Ringöffnung, als auch unter Erhaltung des Furanrings mit Ozon reagieren kann. Die Ringöffnung liefert, bei an den benzylichen Positionen unsubstituierten Systemen, wie **149**, zwei Aldehydfunktionen.

Wie Phthalane, deren benzyliche Position einfach substituiert ist, sich in einer Ozonolyse verhalten zeigt die Umsetzung von **152**. Hierzu wurde zunächst der bereits in Kapitel 4.2.1.2 beschriebene Komplex **96** durch Licht- und Luftexposition zu **152** dekomplexiert. Dieses einfach-, benzylich-substituierte Phthalan reagierte ebenfalls unter Ringöffnung, wobei eine Aldehydgruppe und ein Keton entstehen (**153**). Diese ersten Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass das Phthalangerüst als Schutzgruppe für aromatische Aldehyde und Ketone genutzt werden kann.

Anhand des gemischten Acetals **40** (eines Alkoxy-substituenten) sollte die Übertragbarkeit dieses Prinzips auf Estergruppen untersucht werden. GC/MS-analytische Untersuchung des Rohproduktes zeigte eine Mischung, deren Hauptsignal (ca. 60%) mit der Masse des erwarteten Esters **154** übereinstimmte. Die Aufreinigung des Rohproduktes stellte sich jedoch als schwierig heraus, durch Säulenchromatographie konnte wahrscheinlich

^{XIII} Um sicher zu gehen, dass sämtliche explosiven Ozonide durch DMS reduziert worden sind, wurde vorher eine kleine Probe zu einer KI-Lösung gegeben. Waren noch Ozonide vorhanden, so oxidierten sie das Iodid zu Iod - sichtbar durch eine Braunfärbung der Lösung.

aufgrund von einer Hydrolyse der Estergruppe (oder sonstige Zersetzungsprozesse) kein Produkt isoliert werden. Mittels Kugelrohrdestillation gelang es dennoch, das zuvor detektierte Hauptprodukt aufzureinigen und $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch zu untersuchen. Die Spektren ließen auf die Struktur von **154** schließen. Dieses Beispiel zeigt, dass die Ozonolyse prinzipiell auch auf benzyliche Ether (**40**) anwendbar ist, was die Verwendung von Phthalanen als Schutzgruppe für benzyliche Carbonyl- und Carboxyfunktionen erweitert. Demzufolge können diese ebenfalls unter Ringöffnung des Phthalans reagieren und eine Ester- und Aldehyd-Funktion freisetzen.

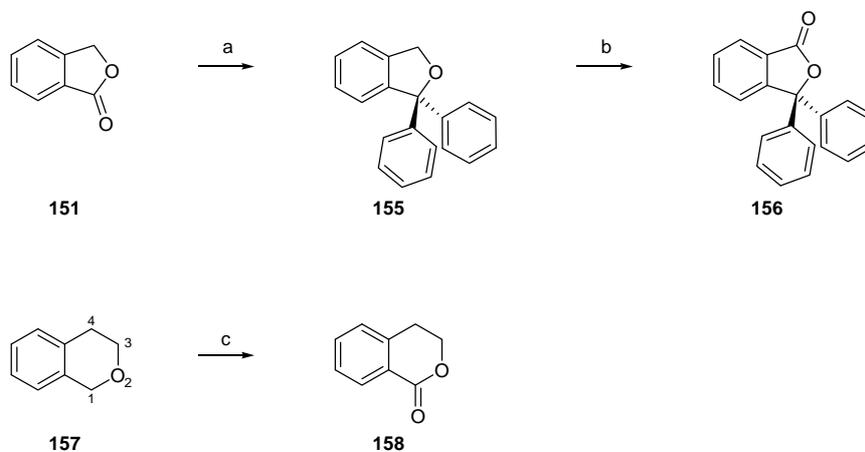


Schema 42. Ozonolytische Oxidation an Phthalanen ohne benzyliche Substitution (**149**), mit einfacher Substitution (**152**) und Alkoxy-Substitution (**40**). Reagenzien und Bedingungen: **a)** O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 5 min, 83% **150**, 15% **151**; **b)** $h\nu$, EtOAc, RT, 7 d, 98%; **c)** O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 5 min, 60%; **d)** O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , 3 h, 20%.

Es stellte sich nun die Frage, wie sich Phthalane verhalten, bei denen durch zweifache Substitution in Benzylposition eine Ringöffnung nach dem bisherigen Schema verhindert ist. Hierzu wurde das 1,1-diphenylsubstituierte Phthalan **155** ausgehend von Phthalid (**151**) synthetisiert. Die ozonolytische Oxidation unter Standardbedingungen, d.h. bei -78°C , zeigte keine Umsetzung. Wurde die Reaktionstemperatur jedoch auf -30°C erhöht, konnte der cyclische Ester **156** in quantitativer Ausbeute isoliert werden. Es findet

demzufolge eine selektive Oxidation an der freien benzylichen Position ohne Öffnung des Phthalan-Gerüsts statt.^{XIV}

Abschließend wurde Isochroman (**157**) einer ozonolytischen Oxidation unterzogen. Dieses System stellt drei verschiedene aktivierte aliphatische C-H-Bindungen zur Verfügung, die durch das Ozon angegriffen werden könnten: Eine benzyliche (4), eine Ether- (3) und eine benzyliche Etherposition (1). An diesem System sollte es demnach möglich sein, die genauen strukturellen Voraussetzungen für eine Oxidation bestimmen zu können. Es zeigte sich, dass **157** in einer Ausbeute von 84% selektiv zum Lacton **158** oxidiert wird. Auch hier bleibt das Grundgerüst des Isochromans erhalten. Dieses Ergebnis zeigt, dass sowohl die etherische, als auch die benzyliche Aktivierung für eine erfolgreiche Oxidation bei den gewählten Bedingungen notwendig sind. Das Beispiel zeigt ebenfalls, dass eine Ringöffnung nur am Phthalansystem erfolgen kann, da nur hier beide benzyliche Positionen angegriffen werden. Als weitere Voraussetzung für eine Ringöffnung konnte gezeigt werden, dass die Benzylstellung maximal einfach substituiert sein darf.

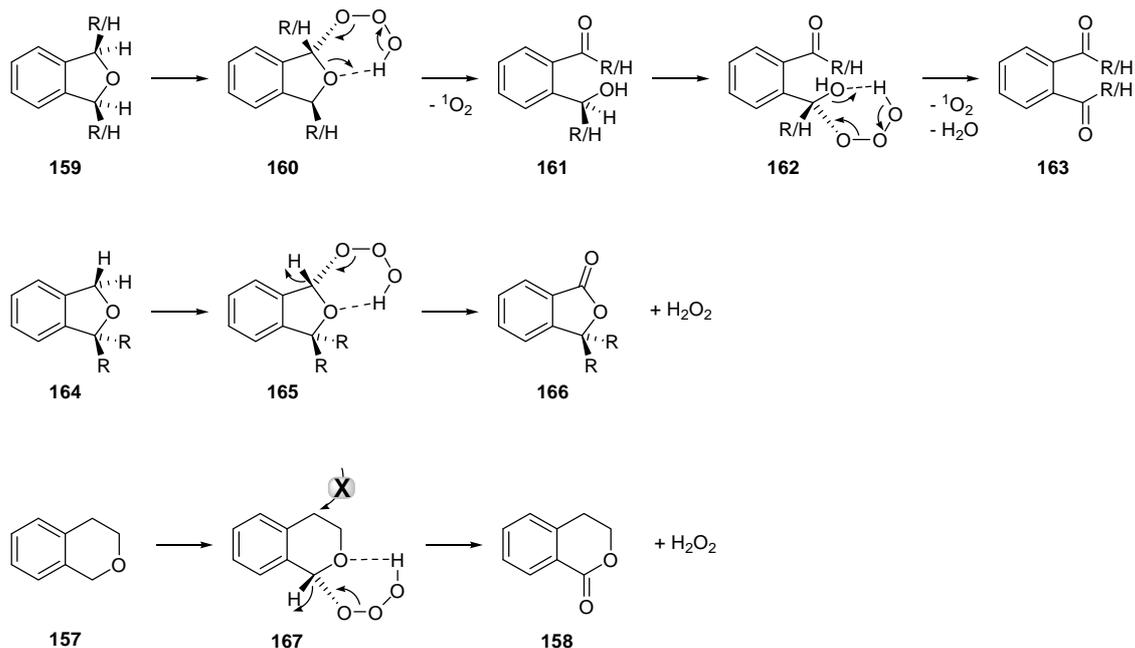


Schema 43. Ozonolytische Oxidation von Phthalan **155** und Isochroman (**157**). Reagenzien und Bedingungen: **a)** PhMgCl (2.5 Äq.), THF, RT, 48 h, 61%; **b)** O₃, CH₂Cl₂, -30°C, 2 h, 99%; **c)** O₃, CH₂Cl₂, -78°C, 1 h, 84%.

^{XIV} Diese Reaktion wurde auch mit Zusatz eines Äquivalentes des Radikalfängers BHT durchgeführt und lieferte dabei, im Vergleich zur Reaktion ohne Radikalfängerzugabe, identische Resultate.

4.3.1.2.4 Ozonolytische Oxidation von Phthalanen - Mechanismus

Der Mechanismus der ozonolytischen Oxidation von C-H-Einfachbindungen konnte bislang noch nicht eindeutig aufgeklärt werden (siehe Kapitel 4.3.1.2). Daher ist es auch nicht möglich, definitive Aussagen zum Mechanismus der hier untersuchten ozonolytischen Oxidation von Phthalanen zu treffen. Dennoch können mit Hilfe bisheriger Forschungsergebnisse an C-H-Einfachbindungen wahrscheinliche Mechanismen für das Phthalan-System diskutiert werden. Die Bildung von Alkylhydrotrioxiden ist mittlerweile bewiesen und anerkannt (siehe Kapitel 4.3.1.2) und kann sicherlich auch auf die Phthalan- und Isochroman-Systeme (**159**, **164**, **157**) übertragen werden. Da diese in Nachbarschaft zur Etherfunktion entstehen, kann von einem stabilisierenden Effekt des Ether-Sauerstoffs, wie z. B. durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken, ausgegangen werden.



Schema 44. Mechanismus zur Ozonolyse an den Phthalanen **159**, **164** und Isochroman **157**.

Ein Mechanismus des Zerfalls der Alkylhydrotrioxide unter Öffnung des Furanrings, bei maximal einfach-substituierten benzylicen Positionen (**159**), wird in **Schema 44** vorgeschlagen. In Anlehnung zum Kapitel 4.3.1.2.2 wurde der Mechanismus über, durch Wasserstoffbrücken stabilisierte, sechsgliedrige Übergangszustände formuliert. Hierbei wird unter Öffnung des Furanrings und Abspaltung eines Äquivalentes

Singulett-Sauerstoffs zunächst der benzyliche Alkohol **161** gebildet. Dessen zweifach aktiviertes benzyliches Proton wird dann in einem zweiten Schritt durch ein weiteres Äquivalent Ozon angegriffen. Aus der resultierenden Alkylhydrotrioxid-Spezies **162** wird letztlich durch Abspaltung eines Äquivalentes Singulett-Sauerstoffs und Wassers das Diacylsystem **163** gebildet.

Ein Zerfall der Alkylhydrotrioxide unter Erhalt des Furanrings kann bei 1,1-disubstituierten Verbindungen des Typs **164** beobachtet werden. Ein möglicher Mechanismus könnte die Abstraktion eines Hydrids in benzylicher Position involvieren: Ein hierbei entstehendes Intermediat wäre sowohl durch Konjugation mit dem Phenylsystem, als auch durch die direkte Nachbarschaft zweier Sauerstoffatome ausreichend resonanzstabilisiert. Weiterhin könnte das entstandene Hydrid sofort mit dem Alkylhydrotrioxid unter Ausbildung der Carbonylfunktion (**166**) zu Wasserstoffperoxid weiterreagieren. Dieses würde bei der anschließenden Reduktion mit DMS zu H₂O reduziert werden. Für den Erhalt des Isochroman-Gerüsts **157** unter Ausbildung des Isochromanons **158** ließe sich der gleiche Zerfallsmechanismus formulieren.

Auch radikalische Mechanismen können für den Zerfall der bei der Ozonolyse von Phthalanen entstehenden Zwischenstufen nicht ausgeschlossen werden. Auf jeden Fall eröffnet die Ozonolyse von 1-substituierten oder 1,3-disubstituierten Phthalanen einen potentiell sehr wertvollen Zugang zu 1,2-Diacylbenzolderivaten.

4.4 Zugangsweg zu einem flexibel variierbaren Vorläuferbaustein für Mumbaistatin-Analoga

Der ursprünglich avisierte Weg der Verknüpfung des sogenannten „Nordbausteins“ mit strukturell variierten „Südbausteinen“ stellte sich nach den ersten Ergebnissen dieser Arbeit (siehe Kapitel 4.2) jedoch als limitiert heraus. Können neuartige, vielversprechende „Südbausteine“ aufwändig synthetisiert und funktionalisiert werden, bleibt eine anschließende erfolgreiche Verknüpfung mit dem „Nordbaustein“ aufgrund schwer voraussagbarer Limitationen der Kupplung fraglich.

4.4.1 Aufbau eines flexibel variierbaren südlichen Basissystems

Die oben beschriebenen Anforderungen an ein südliches Basissystem werden durch den Benzofuranbaustein **170** erfüllt. Die Verbindung enthält die geschützte Salicylsäurefunktion und ist über die 6-Brom-Funktion flexibel variierbar. Ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Dibromphenol **168** erfolgt zunächst die Veretherung der phenolischen Hydroxyfunktion zum Propargylether **169**. Dieser wird anschließend in einer Claisen-Umlagerung zum Benzofuran **170** umgesetzt. Hierbei wurden die bereits für das Naphthofuransystem (Kapitel 4.2.3.1.1) optimierten Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen angewendet, wodurch eine für diesen Reaktionstyp gute Ausbeute von 78% erreicht werden konnte. Sowohl die Wahl von **170** als Zielstruktur, als auch die Synthese selbst weisen wesentliche Vorteile auf:

1. In der Vergangenheit tauchte das Problem der Regioisomeren-Bildung bei der Claisen-Umlagerung von Propargylethern auf (Kapitel 4.2.3.1.1). Dies ist jedoch bei Verbindung **169** ausgeschlossen: Beide möglichen *ortho*-Positionen sind durch die Symmetrie

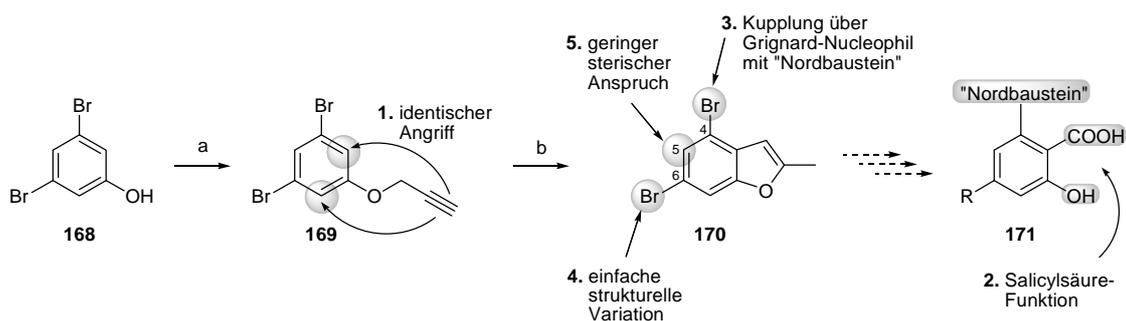
der Struktur identisch, weshalb der Angriff an beiden Positionen zum gleichen Benzofuran **170** führt.

2. Die Furan-Substruktur fungiert als maskierte Salicylsäurefunktion. ██████████

3. Der Bromsubstituent in Position 4 ermöglicht (als Grignard-Nucleophil) die Verknüpfung mit dem „Nordbaustein“.

4. Strukturelle Variationen können an der bromierten Position 6 leicht vorgenommen werden. Der Bromsubstituent bietet eine große Bandbreite an möglichen Transformationen, wie z. B. Metallierungs- und Kupplungsreaktionen.

5. Position 5 bleibt unsubstituiert, wodurch die anschließende, empfindliche Kupplungsreaktion mit dem „Nordbaustein“ einer möglichst geringen „sterischen Beanspruchung“ ausgesetzt wird (vgl. Kapitel 4.2.4).



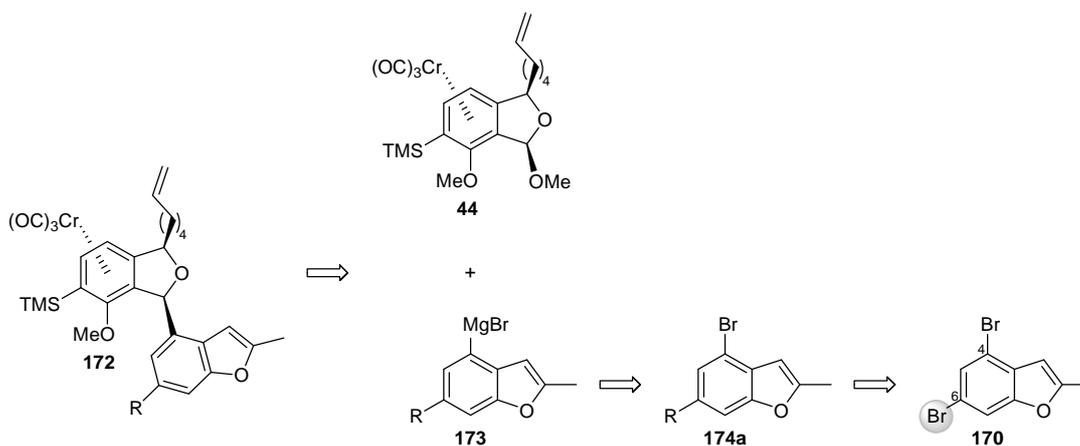
Schema 45. Synthese der funktionalisierten Grundstruktur **170**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** Propargylbromid (1.2 Äq.), K_2CO_3 (1.6 Äq.), Aceton, rflx., 3 h, 99%; **b)** CsF (1.3 Äq.), Diethylanilin, 220°C, 22 h, 78%.

Neben den beschriebenen beträchtlichen Vorteilen, die das Basissystem **170** durch eine „ökonomischere“ Synthese von Strukturanaloga bietet, muss allerdings überprüft werden, ob und wie sich die beiden bromierten Positionen bezüglich ihrer Reaktivität unterscheiden lassen und **170** somit selektiv umgesetzt werden kann.

4.4.2 Selektivitätsuntersuchungen am Basissystem

4.4.2.1 Suzuki-Kupplung

Zunächst sollte untersucht werden, ob es möglich ist, den dibromierten Baustein **170** an der 6-Position durch eine Kreuz-Kupplungsreaktion regioselektiv zu arylieren (**174a**). Würde dies gelingen, könnte anschließend das verbleibende Bromid an 4-Position problemlos zur Grignardverbindung **173** umgesetzt werden. Anschließend könnte dann die bekannte Verknüpfung mit dem „Nordbaustein“ **44** zum Mumbaistatin-Analogen **172** stattfinden.

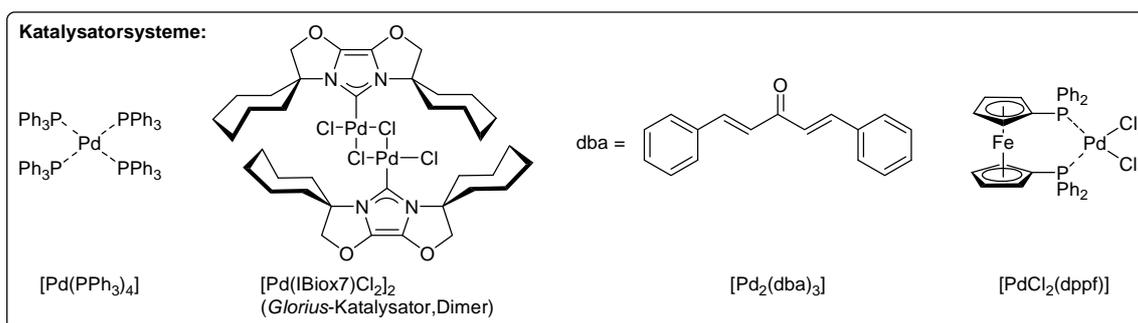
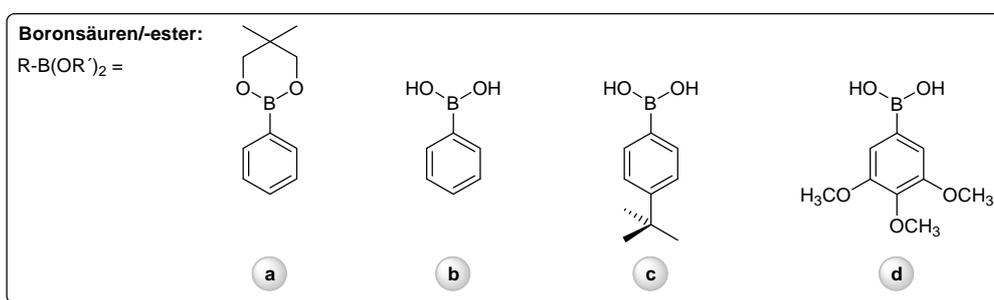
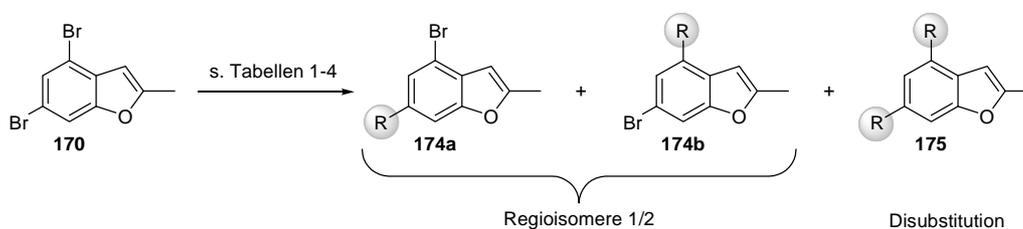


Schema 46. Geplante regioselektive Kupplung an dem Dibromid **170** zu **174a**.

Die Wahl der Kreuzkupplungsreaktion fiel, bedingt auch durch die geringe Toxizität der Reagenzien, auf eine Suzuki-Miyaura-Kupplung.^[108] Die Regioselektivität der Suzuki-Kupplungsreaktion wird von mehreren Faktoren beeinflusst. Daher müssen die Reaktionsbedingungen zunächst optimiert werden; dies schließt sowohl die Wahl der Arylkomponente R, des Katalysatorsystems, der Reaktionstemperatur als auch des Lösungsmittels ein. Bei der Variation der Arylkomponente R wurde stets ein Äquivalent in Form eines Boronsäurederivates eingesetzt. Dabei wurden sowohl freie Boronsäuren, als auch deren Ester getestet. Als weitere Variation wurden Boronsäurederivate mit unterschiedlichem sterischen Anspruch verwendet.

Die Untersuchung der Umsetzung erfolgte durch GC/MS-Analyse. Sowohl die angegebenen Ausbeuten und Selektivitätsverhältnisse der beiden möglichen regioisomeren

Produkte **174a** und **174b**, als auch der disubstituierten Verbindungen **175** und weiterer Nebenprodukte basieren auf diesen Daten. Eine Zuordnung der Regioisomere von **174a** und **174b** zu den einfach substituierten Produkten ist auf Grundlage dieser Daten nicht möglich.



Schema 47. Selektivitätsuntersuchungen zur Suzuki-Kupplung an **170** mit verschiedenen Boronsäuren/-estern und Katalysatorsystemen.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der Umsetzungen mit dem in Kupplungsreaktionen häufig verwendeten Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0). Die Einträge **2** und **3** ermöglichen einen direkten Vergleich des Phenylboronsäureesters (**a**) mit der freien Phenylboronsäure (**b**) unter sonst identischen Bedingungen: Sowohl im Umsatz des Eduktes, in der Regioisomeren선택ivity, als auch der Bildung des disubstituierten Nebenproduktes ist der Boronsäureester (**a**) das überlegene Substrat. Weiterhin zeigt ein direkter Vergleich der Einträge **1** und **2**, dass unter sonst gleichen Bedingungen eine niedrigere Reaktionstemperatur (Eintrag **1** = 50°C, Eintrag **2** = RT) sowohl zu einem verbesserten Regioisomerenverhältnis, als auch zu einer geringeren Nebenproduktbildung durch

Disubstitution führt. Boronsäuren mit sterisch aufwändigen Substituenten wie dem *tert*-butylphenyl-Rest (**c**) oder die Boronsäure (**d**) mit dreifacher Methoxysubstitution führten zu keiner verbesserten Regioselektivität der einfach substituierten Produkte. Interessant ist, dass bei (**d**) jedoch keine Disubstitution mehr beobachtet wird. Durch die Sterik des eingeführten Restes R der Boronsäure konnte die Regioselektivität somit nicht gezielt gesteuert werden.

Tabelle 1: Versuche zur Optimierung der Suzuki-Kupplung gemäß **Schema 47**.ⁱ

Nr.	R-B(OR') ₂	Temperatur [°C]	Dauer [h]	Edukt [%]	Regioiso.1 [%]	Regioiso.2 [%]	Disubstitution [%]	Nebenprodukte [%]
1	a	50	19	I	38	14	46	0
2	a	RT	7 d	5	47	I2	36	0
3	b	RT	7 d	8	37	14	40	0
4	c	RT	7 d	8	30	28	34	0
5	d	RT	22	21	52	27	0	0

ⁱ Katalysator: [Pd(PPh₃)₄] (4 mol%), Base: Ba(OH)₂ × 8 H₂O, LM: DME, H₂O

In **Tabelle 2** wurden die Ergebnisse des sterisch sehr aufwändigen *Glorius*-Katalysators, [Pd(Ibiox7)Cl₂]₂, gezeigt. Dieser mit N-heterocyclischen Carben-Liganden ausgestattete Katalysator hatte sich in der Vergangenheit besonders bei Kupplungen zu sterisch gehinderten tetra-*ortho*-substituierten Biarylsystemen bewährt.^[109]

Es wurden sowohl die originären *Glorius*-Bedingungen (Base: K₃PO₄, LM: Toluol), als auch die zuvor verwendeten Standardbedingungen (Base: Ba(OH)₂ × 8 H₂O, LM: DME, H₂O) getestet. Dabei zeigte sich, dass die Standardbedingungen zwar minimal überlegen waren, jedoch gegenüber den zuvor beschriebenen Resultaten in **Tabelle 1** insgesamt deutlich schlechtere Ergebnisse erzielt wurden. Nur für ein getestetes Boronsäuresystem konnten unter Verwendung der Standardbedingungen überhaupt geringe Anteile an monosubstituierten Produkten erhalten werden. In allen anderen Umsetzungen wurden neben großen Anteilen an Edukt, Nebenproduktbildung bzw. Disubstitution beobachtet.

Tabelle 2: Versuche zur Optimierung der Suzuki-Kupplung gemäß **Schema 47**.ⁱⁱ

Nr.	R-B(OR') ₂	Temperatur [°C]	Dauer [h]	Edukt [%]	Regioiso.1 [%]	Regioiso.2 [%]	Disubstitution [%]	Nebenprodukte [%]
Base: K₃PO₄, LM: Toluol								
1	d	RT	24	100	0	0	0	0
2	d	50	24	75	0	0	0	25 (M=334)
Base: Ba(OH)₂ × 8 H₂O, LM: DME, H₂O								
3	d	RT	10 d	76	0	0	0	24 (M=334)
4	d	40	2 d	66	0	0	0	34 (M=334)
5	a	RT	10 d	53	0	0	47	0
6	c	RT	24	38	4	4	55	0

ⁱⁱ Katalysator: [Pd(Ibiox7)Cl₂]₂ (2 mol%)

Da der Katalysator offenbar großen Einfluss auf die Selektivität der Reaktion ausübt, entschieden wir uns weitere Systeme zu testen. Die Wahl fiel auf den sterisch anspruchsvollen Dibenzylidenaceton-Palladium-Katalysator, [Pd₂(dba)₃]. Dieser wurde in der Vergangenheit von *G. C. Fu* unter Zusatz geringer Ligandmengen an P^tBu₃, bzw. PCy₃ verwendet. Dieses Katalysatorsystem ermöglicht Kupplungsreaktionen unter besonders milden Bedingungen (häufig bei Raumtemperatur).^[110]

Aus **Tabelle 3** geht jedoch hervor, dass dieses Katalysatorsystem, zusammen mit KF als Base und THF als Lösungsmittel für die Kupplung des Bromids **170** ungeeignet ist. Mit dem Boronsäureester (**a**) findet selbst bei erhöhten Temperaturen fast keine Umsetzung statt und mit der freien Boronsäure (**b**) werden ausschließlich Nebenprodukte bzw. Disubstitution erhalten.

Tabelle 3: Versuche zur Optimierung der Suzuki-Kupplung gemäß **Schema 47**.ⁱⁱⁱ

Nr.	R-B(OR') ₂	Temperatur [°C]	Dauer [h]	Edukt [%]	Regioiso.1 [%]	Regioiso.2 [%]	Disubstitution [%]	Nebenprodukte [%]
1	a	70	7	98	0	0	0	2
2	b	RT	15	76	0	0	9	15 (M=312)
3	b	50	4.5	73	0	0	19	8 (M=312)

ⁱⁱⁱ Katalysator: [Pd₂(dba)₃] (1.5 mol%), PCy₃ (4.5 mol%), Base: KF, LM: THF

Im Folgenden wurde eine weitere Art von Palladiumkatalysatoren getestet: Der zweizählige *bis*-Phosphin-Ferrocen-Ligand des [PdCl₂(dppf)]-Katalysators hat durch seine chelatisierende Koordination an das Palladium-Metallzentrum eine stabilisierende Wirkung

auf intermediär gebildete Substrat-Metall-Komplexe. Mit diesem Katalysator entschieden wir uns auch verschiedene Basen- und Lösungsmittelsysteme zu testen.

Aus **Tabelle 4** geht hervor, dass KF als Base in Kombination mit THF als Lösungsmittel als nicht geeignet erscheint; es findet keine Umsetzung statt. Mit K_3PO_4 /Toluol können im Vergleich zu $Ba(OH)_2 \times 8 H_2O$ /DME/ H_2O zwar die besten Ergebnisse erreicht werden, es werden jedoch 31% disubstituierte Produkte erhalten.

Tabelle 4: Versuche zur Optimierung der Suzuki-Kupplung gemäß **Schema 47**.^{iv}

Nr.	R-B(OR') ₂	Temperatur [°C]	Dauer [h]	Edukt [%]	Regioiso.1 [%]	Regioiso.2 [%]	Disubstitution [%]	Nebenprodukte [%]
Base: Ba(OH)₂ × 8 H₂O, LM: DME, H₂O								
1	a	RT	17	7	18	5	71	0
Base: KF, LM: THF								
2	a	70	2	100	0	0	0	0
Base: K₃PO₄, LM: Toluol								
3	a	70	9	10	39	20	31	0

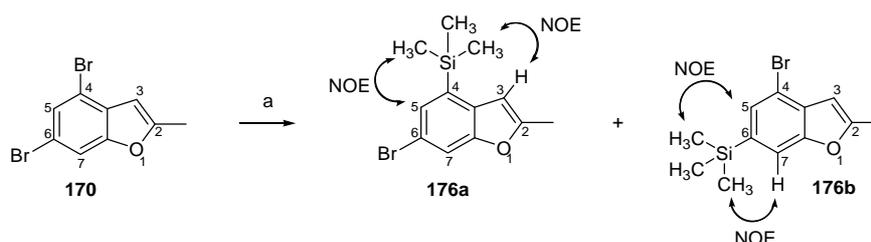
^{iv} Katalysator: $[PdCl_2(dppf)]$ (4 mol%)

Zusammenfassend konnten unter Verwendung des $[Pd(PPh_3)_4]$ -Systems (**Tabelle 1**) die besten Ergebnisse erzielt werden. Boronsäureester waren hierbei den freien Boronsäuren vorzuziehen. Unter Verwendung des Phenylboronsäureesters (**a**) in **Tabelle 1** (**Eintrag 2**) konnte insgesamt die beste regioselektive Produktbildung, mit einem Regioisomerenverhältnis von ca. 4:1 erhalten werden. Bei der Einführung sterisch aufwändiger Substituenten wurden deutlich schlechtere Selektivitäten erreicht. Dieses Ergebnis war für die Zielsetzung dieser Arbeit nicht ausreichend, zumal der Versuch einer säulenchromatographischen Trennung der gebildeten, phenylsubstituierten Regioisomere **174a** und **174b** fehlschlug.

Für die hier untersuchte Suzuki-Kupplung stünden sicherlich noch eine ganze Reihe weiterer Katalysatorsysteme und Reaktionsbedingungen zur Verfügung; durch die bereits erhaltenen Ergebnisse, erscheint es jedoch fraglich, ob auf diesem Weg der Baustein **170** mit ausreichender Regioselektivität umgesetzt werden kann. Deshalb entschieden wir uns zunächst weitere Möglichkeiten zur Kontrolle der Regiochemie in Betracht zu ziehen und zu testen.

4.4.2.2 Lithiierung

Ein weiterer vielversprechender Ansatz zur selektiven Funktionalisierung des Dibromids **170** ist die Generierung einer Lithiumspezies, welche dann mit geeigneten Elektrophilen abgefangen werden könnte. Auch hier war die Bildung von Regioisomeren zu befürchten. Deshalb bot sich an, zunächst ein Elektrophil zu verwenden, das eine eventuell notwendige Trennung von Regioisomerenmischungen erleichtern würde. Hierdurch sollte ein Weg gefunden werden, auf dem eine Regioisomerentrennung vor einer weiteren Funktionalisierung stattfinden kann, sodass die aufwändige Trennung nicht für jedes funktionalisierte Basissystem durchgeführt werden muss. Die Wahl des Elektrophils fiel auf TMSCl, da silylierte Arene in säulenchromatographischen Aufarbeitungen wünschenswerte Eigenschaften wie eine hohe Stabilität und häufig sehr gute Trennbarkeit aufweisen. Des Weiteren kann die TMS-Gruppe nach erfolgter Regioisomerentrennung unter Verwendung von Iodmonochlorid in ein Iodid überführt werden. Hierdurch ist eine Diskriminierung der ursprünglich gleichermaßen Bromid-substituierten Positionen gewährleistet und eine regioselektive Funktionalisierung des Basissystems möglich. ICl fungiert hierbei als Quelle für ein elektrophiles Iodid. Dieses Reagenz vermag sämtliche Kohlenstoff-Metall-Bindungen (außer C-Fe, C-Co) zu spalten^[111] und somit auch die hier vorliegende Kohlenstoff-Silicium-Bindung.



Schema 48 Silylierung von **170**. Reagenzien und Bedingungen: **a**) *n*-BuLi (1.0 Äq.), TMSCl (2.0 Äq.), THF, -78°C, 95% (**176a**:**176b** = 83:17).

Schema 48 zeigt das Ergebnis der Lithiierung/Silylierung des Dibrombenzofurans **170** zu den regioisomeren Verbindungen **176a** und **176b**. Tatsächlich konnten beide Isomere durch säulenchromatographische Aufarbeitung voneinander getrennt werden. Die konstitutionelle Zuordnung der beiden isolierten Regioisomere konnte NMR-spektroskopisch, durch unterschiedliche Kern-Overhauser-Effekte (NOE) getroffen werden. Eine eindeutige

Unterscheidung erfolgte durch selektive Anregung der Trimethylsilyl-Protonen. Während eine Einstrahlung auf die TMS-Gruppe in Verbindung **176a** sich auf die Relaxation des räumlich benachbarten H³-Protons (am Furanring) auswirkt, ist bei Verbindung **176b** kein Kern-Overhauser-Effekt mit dem Proton des Furanrings beobachtbar.

Der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die Selektivität des einleitenden Reaktionsschritts, der Lithiierung, und somit der Regioisomerenbildung wurde eingehender untersucht:

1. Es zeigte sich, dass die **Zutropfgeschwindigkeit** des *n*-Butyllithiums entscheidend für eine regioselektive Produktbildung ist. Eine zu starke Abweichung von der optimalen Zugabegeschwindigkeit führte zu einer verschlechterten Selektivität zu Ungunsten der bevorzugten Bildung von **176a**.
2. Die Lithiierung wurde bei verschiedenen **Reaktionstemperaturen** (-60°C, -50°C, -40°C, -30°C) unter sonst identischen Bedingungen durchgeführt und die Selektivität, nach Abfangen der lithiierten Spezies mit TMSCl, GC/MS-analytisch untersucht. Dabei zeigte sich (**Tabelle 5**), dass mit zunehmender Temperatur die Selektivität zu Gunsten von **176a** steigt. Allerdings steigt der Anteil an gebildeten Nebenprodukten ebenfalls stark an, was den gewonnenen Selektivitätsgewinn nicht rechtfertigt.
3. Eine Reaktionsführung unter „In-situ-Quench-Bedingungen“ (**ISQ**)^{XV} begünstigte die Bildung des Produktes **176b**. Dieses konnte sogar im leichten Überschuss, mit einer Selektivität von **176a** : **176b** = 48 : 52 (Reaktionstemperatur -50°C) erhalten werden.

Tabelle 5: Versuche zur selektiven Lithiierung des Dibromids **170** gemäß **Schema 48**.^v

Nr.	Temp. [°C]	Selektivität 176a : 176b	Nebenprodukte [%]
1	-60	81 : 19	17
2	-50	84 : 16	26
3	-40	87 : 13	38
4	-30	88 : 12	51

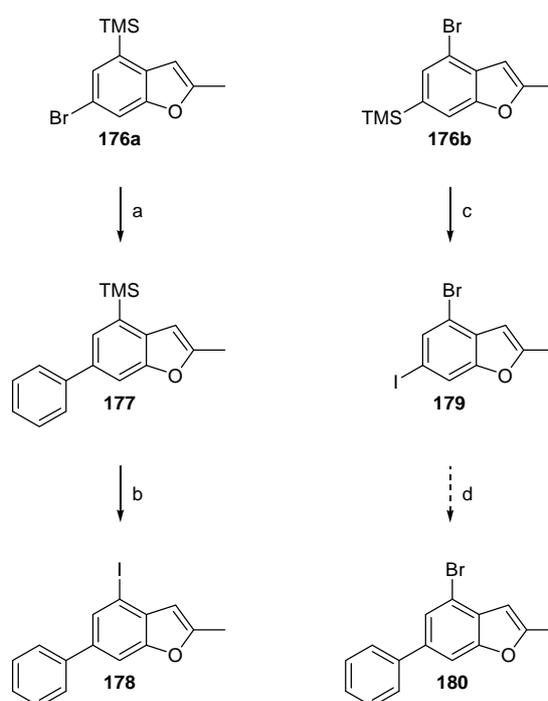
^v *n*-BuLi (1.0 Äq.), TMSCl (2.0 Äq.), THF.

Insbesondere die Ergebnisse **2.** und **3.** sprechen für eine thermodynamische Bevorzugung der Lithiierung in 4-Position, während die Lithiierung der 6-Position scheinbar kinetisch bevorzugt ist.

^{XV} Das Elektrophil wird zusammen mit der umzusetzenden Verbindung vorgelegt, erst danach wird die Lithiumbase zugegeben. Dadurch wird die generierte Lithiumspezies direkt durch das Elektrophil abgefangen.^[113]

Aufgrund der vorangegangenen Optimierungsexperimente, wurde im Folgenden die Lithiierung stets bei -78°C durchgeführt um Nebenprodukte zu vermeiden. Erst nach beendeter Zugabe wurde mit TMSCl gequencht (keine ISQ-Bedingungen). Durch Optimierung der Zutropfgeschwindigkeit (ca. 20 Tropfen/Minute einer 1.6 M *n*-BuLi-Lösung) konnten die beiden Produkte in einem Verhältnis von **176a** : **176b** = 83 : 17 ohne Bildung von Nebenprodukten reproduzierbar erhalten und voneinander abgetrennt werden.

Nach diesen ermutigenden Ergebnissen konnten die in reiner Form isolierten TMS-substituierten Produkte nun weiter umgesetzt werden. Dabei wählten wir weiterhin die phenylsubstituierten Verbindungen als einfache Aryl-Testsubstrate. Aus **Schema 49** geht hervor, dass sowohl das Hauptisomer **176a**, als auch das Nebenprodukt **176b** in einen funktionalisierten „Südbaustein“ (**178**, **180**) überführt werden können.



Schema 49 Synthese der „Südbausteine“ **178** und **180** aus den silylierten Verbindungen **176a** und **176b**.
Reagenzien und Bedingungen: **a**) 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan (2.0 Äq.), Pd(PPh₃)₄ (4 mol%), Ba(OH)₂ × 8 H₂O (3.0 Äq.), DME:H₂O = 10:1, 50°C, 21 h, 97%; **b**) ICl (1.1 Äq.), CCl₄, RT, 24 h, 51%; **c**) ICl (1.1 Äq.), CCl₄, RT, 17 h, 86%.

Das Hauptisomer **176a** konnte im ersten Schritt in einer Suzuki-Kupplung quantitativ zu **177** aryliert werden. Dabei konnte auf das in vorgegangenen Untersuchungen beste (bzgl. Umsatz) Katalysator/Lösungsmittel/Basensystem zurückgegriffen werden

(Kapitel 4.4.2.1, **Tabelle 1**, **Eintrag 1**). Bei der nachfolgenden, elektrophilen Substitution des Silylrestes durch ein Iodid zu Verbindung **178** konnte zunächst nur eine unbefriedigende Ausbeute erzielt werden. Um diese zu optimieren, wurden gemäß **Tabelle 6** verschiedene, literaturbekannte Reaktionsbedingungen^[112a-c] getestet und die Ergebnisse GC-MS-analytisch untersucht. Dabei wurden neben nicht umgesetztem Edukt **177** und dem Produkt **178** auch Nebenprodukte beobachtet. Diese entstehen vermutlich durch die Bildung von Halogenradikalen aus dem Iodmonochlorid, weshalb auch der Zusatz des Radikalfängers BHT getestet wurde.

Tabelle 6: Versuche zur Optimierung der Iodierung von Verbindung **177** gemäß **Schema 49**.

Nr.	Lsg.mittel	Dauer	Temp. [°C]	Äq. ICl + weitere Zusätze	Edukt [%]	Produkt [%]	Nebenprod. [%]
1	CH ₂ Cl ₂	3 d	RT	1.1	0	53	47
2	CH ₂ Cl ₂	18 h	RT	4	0	0	100
3	CCl ₄	5 d	RT	1.1	52	35	13
4	CCl ₄	1 d	60	1.1	50	36	14
5	CCl ₄	0.5 h	0	2	3	46	51
6	MeOH	40 min	0	2.1 + AgCF ₃ COO	0	0	100
7	CH ₂ Cl ₂	1 h	50	1.0 + 0.1 mol% BHT	18	71	11
8	CH ₂ Cl ₂	1 h	50	2 + 1 mol% BHT	0	57	43
9	CH ₂ Cl ₂	10 h	50	1.5 + 1 Äq. BHT	0	61	39
10	CCl ₄	40 h	50	1.5 + 1 Äq. BHT	37	44	19

Aus diesen Experimenten folgt, dass die vollständigste und selektivste Umsetzung mit **1.** CH₂Cl₂ als Lösungsmittel, **2.** genau einem Äquivalent ICl (mehr ICl führt zu einer drastisch verstärkten Nebenproduktbildung bis hin zu 100% wie in **Eintrag 2**), **3.** einem Zusatz des Radikalfängers BHT und **4.** bei einer erhöhten Reaktionstemperatur (50°C) erreicht werden kann (**Eintrag 7**). Bei der Verwendung von BHT ist allerdings zu beachten, dass dessen Abtrennung vom Produkt **178** schwierig ist.

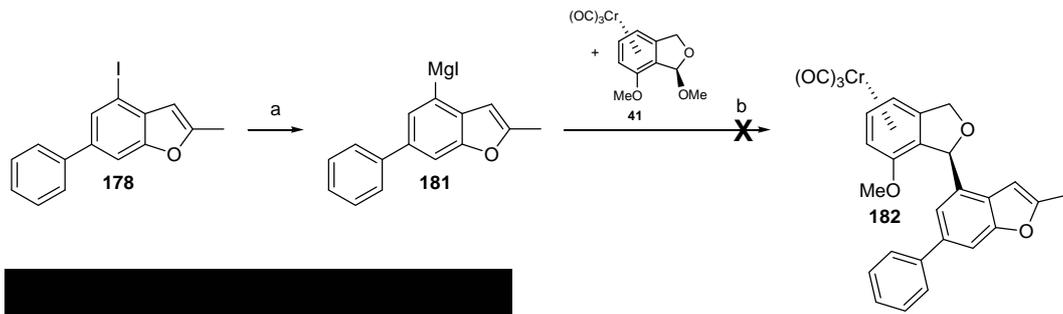
Der erfolgreich regioselektiv synthetisierte „Südbaustein“ **178** konnte nun als Testsystem hinsichtlich einer folgenden Umsetzung zu Mumbaistatinderivaten (**183**) dienen (**Schema 50**). Deshalb sollte dieser Baustein in einer aus Kapitel 4.2 bekannten C-C-verknüpfenden benzylichen Arylierung mit einem „Nordbaustein“ umgesetzt werden. Dazu überführten wir zunächst die Iodidfunktion in **178** in das entsprechende Magnesiumorganyl. Die Grignardierung konnte allerdings nur unter für Iodide ungewöhnlich drastischen

Bedingungen erreicht werden (Erwärmung, Aktivierung der Reaktionslösung mit Dibromethan oder CCl_4 , mehrmaliges Überführen zu frisch angeätztem Magnesium). Die anschließende Kupplungsreaktion zu Verbindung **182** verlief erfolglos. Es konnten lediglich die hydrolysierte Grignardverbindung und der solvolysierte Chromkomplex isoliert werden.

Daraufhin wurde überprüft, ob noch vorhandene Spuren des nur schwer abtrennbaren BHT für die problematische Grignardierung und erfolglose Kupplung verantwortlich waren, weshalb die Synthese von **178** ohne Verwendung eines Radikalfängers wiederholt wurde. Das Resultat war identisch; es konnte keine erfolgreiche Kupplung erreicht werden. Später wurde zusätzlich folgende interessante Beobachtung gemacht: Ersetzt man das Lösungsmittel der Grignardierung, Diethylether, durch THF, erfolgte die Metallierung zwar problemlos, allerdings führte auch dies nicht zu einer erfolgreichen Kupplung zu Verbindung **182**.

Auch eine weitere Methode zur Herstellung des Magnesiumorganyls, eine Umgrignardierung nach *Knochel* mittels *i*-PrMgCl, wurde getestet. Dabei erfolgte die Umsetzung zur Magnesiumverbindung wieder erfolgreich, die anschließende Kupplungsreaktion blieb jedoch ebenfalls ohne Erfolg. Dieses überraschende, negative Resultat lässt sich durch rein sterische Effekte nicht erklären.

Die in **Schema 49** dargestellte Iodierung der silylierten Verbindung **176b** mittels ICl konnte in CCl_4 bei Raumtemperatur in einer sehr guten (isolierten) Ausbeute von 86% durchgeführt werden. Die weitere Umsetzung von Verbindung **179** in einer chemoselektiven Suzuki-Kupplung sollte problemlos möglich sein. Eine selektive Kupplung der reaktiveren Iodidsubstituenten unter Anwesenheit von Bromidsubstituenten ist literaturbekannt.^[110] Aufgrund der gescheiterten Umsetzung von **181** mit dem „Nordbaustein“ **41** wurde die Synthese von **180** allerdings nicht mehr weiter verfolgt.

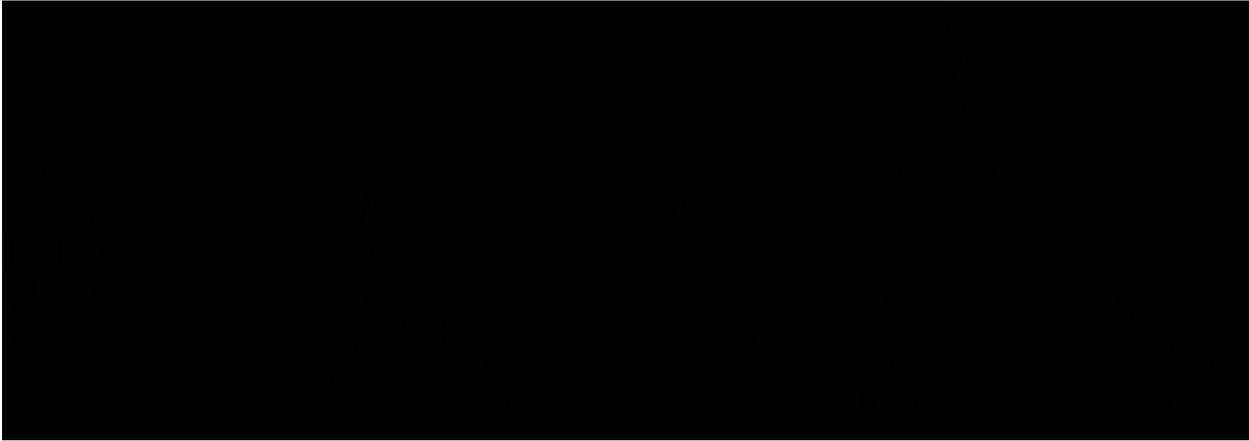


4.4.2.3 Transmetallierung und Kupplung

Aufgrund der bereits in Kapitel 4.4.1 beschriebenen Möglichkeit zur regioselektiven Funktionalisierung (Lithiierung) des Benzofuranbausteins **170**, wurde diese Verbindung als Edukt zum Aufbau von Mumbaistatinanaloga in Betracht gezogen: Gelänge es, den dibromierten Baustein **170** regioselektiv in 4-Position direkt an den „Nordbaustein“ zu koppeln, wäre mit dem Produkt **186** eine fortgeschrittene Mumbaistatinvorstufe bereitgestellt.

[Redacted text]

[Redacted text]





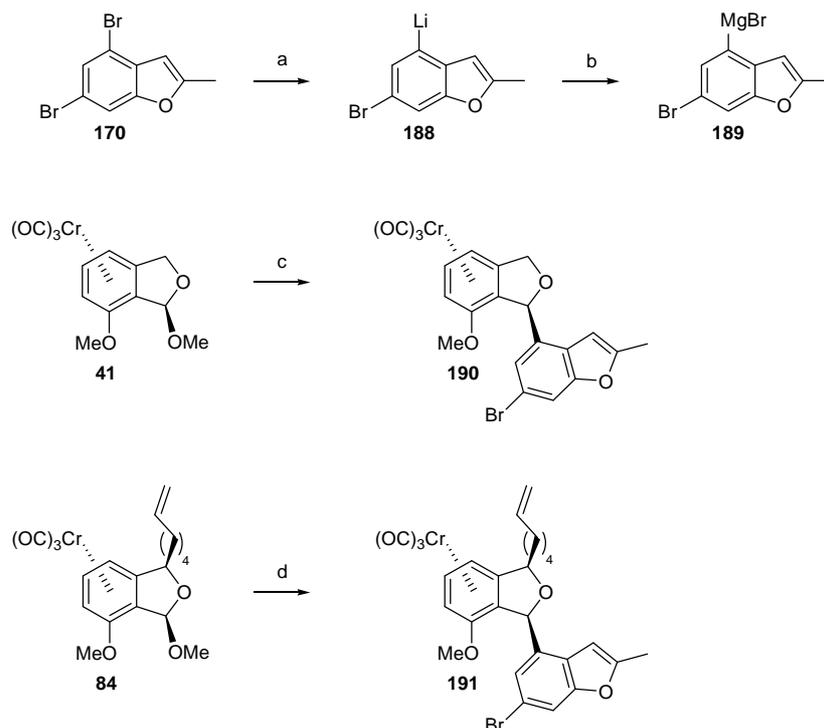


Außerdem würde die sehr anfällige Kupplung unterschiedlicher „Südbausteine“ an den „Nordbaustein“ entfallen, da die Variation erst nach der Kupplungsreaktion erfolgen würde. Allerdings hatte sich in der Vergangenheit bereits gezeigt, dass die Verknüpfung mit dem „Nordbaustein“ metallspezifisch, nur unter Verwendung von Magnesiumorganylanen, nicht aber Lithiumorganylanen, abläuft.

Schema 52 zeigt, dass die regioselektiv generierte Lithiumspezies **188** (mit 12% Regioisomerenverunreinigung) durch Transmetallierung mit frisch hergestelltem MgBr_2 in das entsprechende Magnesiumorganyl **189** überführt werden konnte (beobachtbar durch langsame Entfärbung der Reaktionslösung). Nun musste geprüft werden, ob dieses Produkt **189** in der nachfolgenden sehr sensitiven Kupplungsreaktion erfolgreich eingesetzt werden kann.

Die Kupplungsreaktion wurde zunächst an dem einfacheren „Nordbaustein“ **41** getestet und führte zum gewünschten Produkt **190**. Auch die Übertragung auf den funktionalisierten „Nordbaustein“ **84** war erfolgreich, wodurch erstmals regioselektiv ein weit fortgeschrittenes, über den Bromid-Substituenten weiterhin funktionalisierbares Mumbaistatin-Basissystem (**191**) bereitgestellt werden konnte.^{XVI}

^{XVI} Geringe Mengen an unerwünschtem Regioisomer konnte direkt auf dieser Stufe durch Säulenchromatographie entfernt werden.



Schema 52 Synthese von **191**. Reagenzien und Bedingungen: **a)** *n*-BuLi (1.0 Äq.), -78°C, 88% (GC/MS); **b)** MgBr₂ (1.2 Äq.) in Et₂O, RT, 3 h; **c)** TiCl₄ (2.0 Äq.), CH₂Cl₂, -78°C, 3 h, dann **189** (1.2 Äq.), -78°C, 2 h, 47%; **d)** TiCl₄ (2.0 Äq.), CH₂Cl₂, -78°C, 1 h, dann **189** (1.5 Äq.), -78°C, 2 h, 67%.

4.4.2.4 Funktionalisierung des Basissystems und anschließende Entschützung

Um mit Hilfe eines Test-Arylsystems die Funktionalisierung von **191** und die anschließende Entschütungssequenz auszuloten und auf mögliche problematische Schritte zu überprüfen, wurde zunächst das Phenyl-substituierte Derivat **194** avisiert.

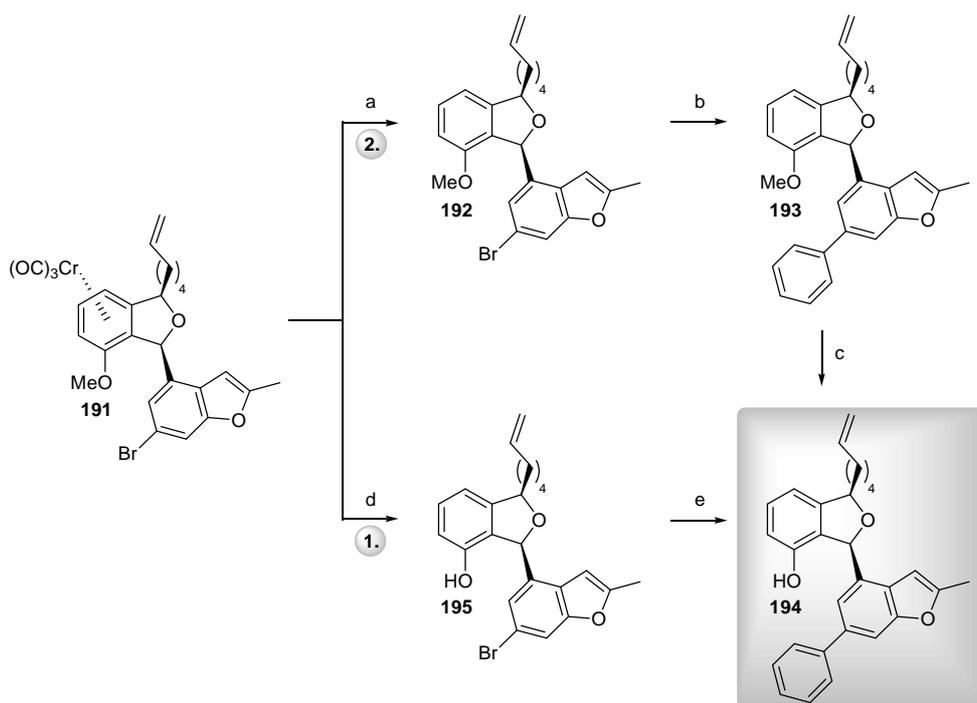
Wie in **Schema 53** gezeigt, können zur weiteren Funktionalisierung von **191** zwei verschiedene Wege beschriftet werden:

1. Der Methoxyether in Verbindung **191** kann im ersten Schritt durch das Demethylierungsreagenz LiSEt, welches sich bereits in der Vergangenheit bewährt hat,^[38] entschützt werden; zusätzlich bewirkt dieses Reagenz eine Dekomplexierung, wodurch in einem Schritt Verbindung **195** erhalten wird. Nachteilig an dieser Synthesesequenz ist allerdings, dass die Lithiumbase LiSEt auch in geringem Umfang den Bromsubstituenten am Benzofurangerüst angreift, wodurch als Nebenprodukt die debromierte Form der Verbindung **195** erhalten wurde, welche durch einmalige säulenchromatographische Aufarbeitung nicht abgetrennt werden konnte. Die nachfolgende Umsetzung von **195** in

einer Suzuki-Miyaura-Kupplung mit einem Phenylboronsäureester erfolgte jedoch problemlos zum geschützten Mumbaistain-Analogon **194**.

- Alternativ ist es möglich, den Chromkomplex **191** durch Sonnenlichtexposition zunächst zu dekomplexieren und die Kupplungsreaktion an **192** mit geschütztem Methylether durchzuführen. Vorteil ist hierbei, dass keine Nebenproduktbildung wie bei Weg 1. zu verzeichnen ist. Nachteilig ist der zusätzlich benötigte - wenn auch schnell und einfach durchführbare - Syntheseschritt der Dekomplexierung. Die Spaltung des Methoxyethers kann dann *nach* erfolgter Substitution des Broms erfolgen (Schritt c). Dies stellt im Falle eines einfachen Phenylsubstituenten kein Problem dar, will man hingegen funktionalisierte Bausteine am Brom einführen, ist auf deren Toleranz gegenüber LiSEt zu achten.

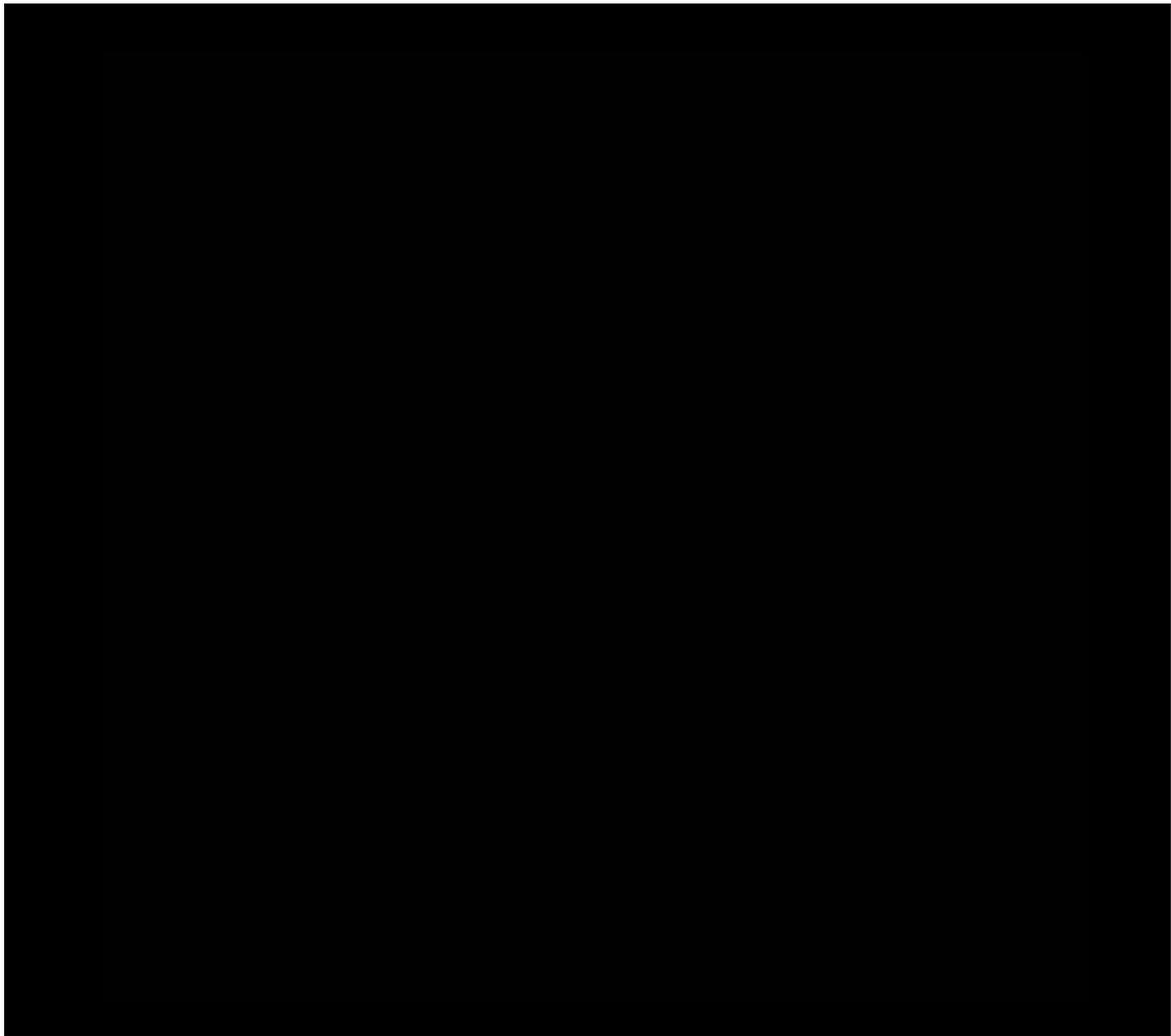
Zur Herstellung der Phenyl-substituierten Verbindung **194** liegt die Ausbeute beim **2.** Weg bei 85% über 3 Stufen und beim **1.** Weg bei 74% über 2 Stufen. Der **2.** Weg ist daher überlegen, zumal auch keine schwierige Abtrennung des debromierten Nebenproduktes vorgenommen werden muss.



Schema 53 Synthese von **194**. Reagenzien und Bedingungen: **a**) hv, MTBE, RT, 5 h, 100%; **b**) 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan (2.0 Äq.), Pd(PPh₃)₄ (4 mol%), Ba(OH)₂ × 8 H₂O (3.0 Äq.), DME:H₂O = 5:1, 90°C, 13 h, 85%; **c**) LiSEt (5.0 Äq.), DMF, rflx., 3 h, 100%; **d**) LiSEt (5.0 Äq.), DMF, rflx., 3 h, 86%; **e**) 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan (2.0 Äq.), Pd(PPh₃)₄ (4 mol%), Ba(OH)₂ × 8 H₂O (3.0 Äq.), DME:H₂O = 5:1, 60-80°C, 10.5 h, 86%.

Wie bereits in Kapitel 3.2.2 (Zielsetzung) beschrieben, stehen für die abschließende Entschützung der synthetisierten Mumbaistatin-Analoga (hier Test-Verbindung **194**) zwei prinzipiell unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung

1. Die olefinischen Einheiten des geschützten Mumbaistatin-Analogons können auf die bereits etablierte Weise,^[38] unter **Erhalt des Dihydroisobenzofuran-Gerüsts**, zu den freien Carbonsäuren oxidiert werden.
2. Die olefinischen Einheiten können durch eine Ozonolysereaktion oxidiert werden. Dabei sollte zusätzlich das **Phthalan-Gerüst oxidativ zur 1,4-Diketostruktur geöffnet** werden, wie die Ergebnisse aus Kapitel 4.3 zeigen.

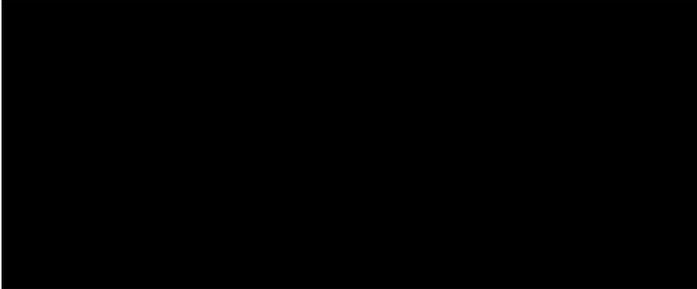


[Redacted text block consisting of five horizontal black bars]

[Redacted text block consisting of four horizontal black bars]

[Redacted text block consisting of five horizontal black bars]

[Redacted text block]

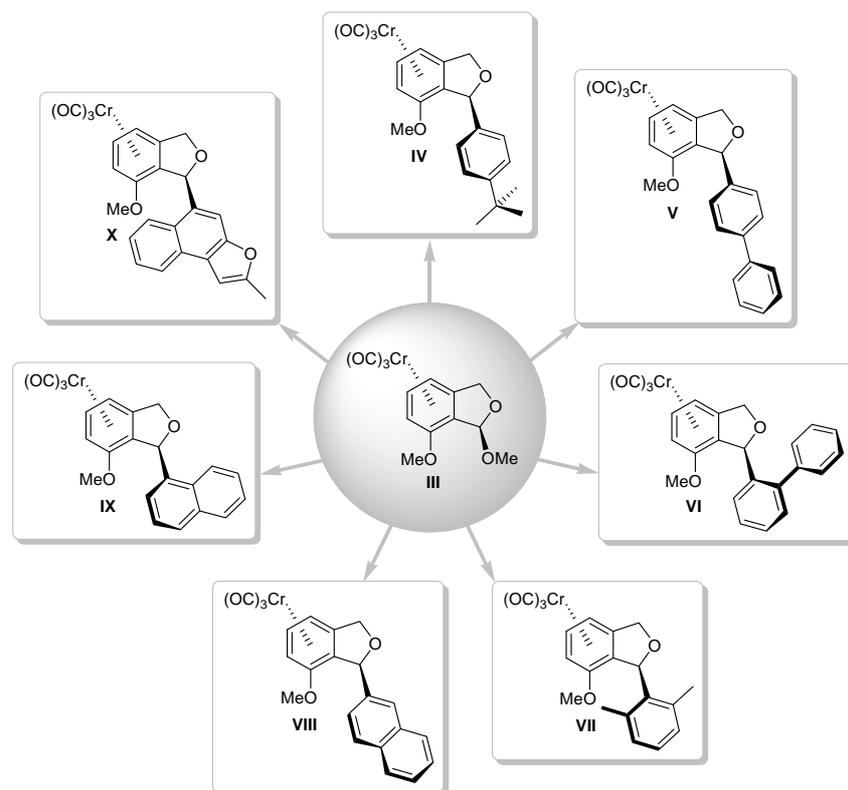


[Redacted text block]

Diketostruktur des Mumbaistatins (**I**) wird hierbei durch ein Phthalan-Gerüst ersetzt (**Schema A**).

Der für diese Arbeit entscheidende Syntheseschritt, eine TiCl_4 -vermittelte benzyliche Arylierung an einem $\text{Cr}(\text{CO})_3$ -komplexierten Phthalan, ermöglicht die Verknüpfung des „nördlichen“ Phthalan-Molekülteils mit dem „südlichen“ Aryl-Baustein.

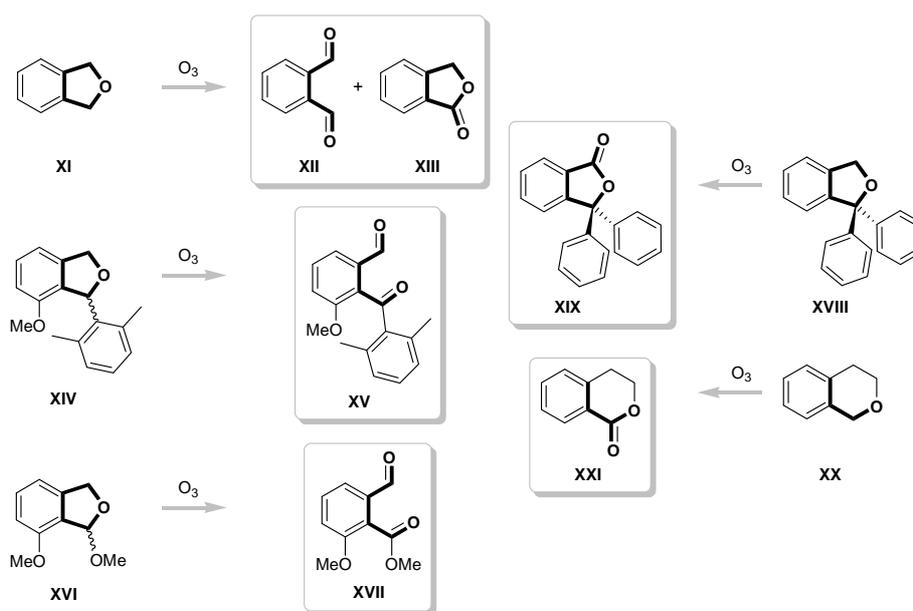
Dieser Schlüsselschritt wurde auf breite Anwendbarkeit hinsichtlich sterisch anspruchsvollen, funktionalisierten, komplexen „Südbausteinen“ untersucht. Wie **Schema B** zeigt, konnten zahlreiche aromatische Bausteine in Form von Grignard-Reagenzien erfolgreich in der Kupplungsreaktion mit dem „einfachen Nordbaustein“ **III** zu den Verbindungen **IV-X** umgesetzt werden. Jedoch sind insbesondere Kupplungsversuche mit komplexeren Südbausteinen fehlgeschlagen. Eine erfolgreiche Kupplung konnte daher nicht sicher vorhergesagt werden; die Ergebnisse legten nahe, dass in erster Linie sterische Faktoren den Erfolg der Kupplung beeinflussten.



Schema B Erfolgreiche Kupplungsreaktionen.

5.2 Ozonolyse von Phthalanen

Weiterhin wurde in der hier vorliegenden Arbeit erstmals die Ozonolyse an 1,3-Dihydroisobenzofuranen, den sogenannten Phthalanen, untersucht. Bei der ozonolytischen Oxidation konnten Phthalane, die maximal einfach substituierte Benzylpositionen aufweisen, zu 1,2-Diacylbenzol-Derivaten oxidativ geöffnet werden. Die Beispiele in **Schema C** zeigen, dass diese Reaktion allgemein anwendbar ist. Je nach Ausgangsstruktur können sowohl Aldehyd-, Keton- als auch Ester-Funktionen erhalten werden. Ist eine Ringöffnung aufgrund einer zweifach substituierten, benzylicischen Position nicht möglich, wie z. B. bei Verbindung **XIX**, findet dennoch eine Oxidation der unsubstituierten Benzyletherfunktion zum entsprechenden Lacton **XIX** statt.

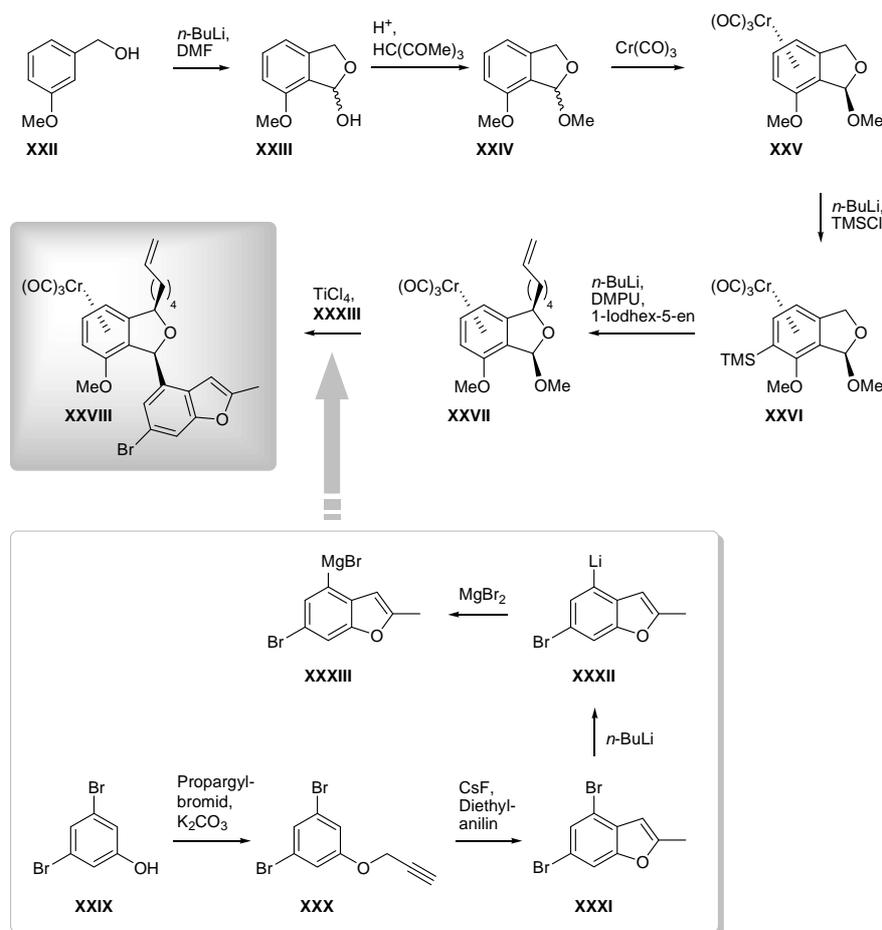


Schema C Erfolgreiche ozonolytische Oxidation verschiedener Phthalan- und Isochroman-Systeme.

Dieser Reaktionstyp stellt einen Spezialfall für die bereits bekannte ozonolytische Oxidation an aktivierten C-H-Einfachbindungen dar. Der dabei ablaufende Mechanismus wird seit Jahrzehnten und bis heute intensiv erforscht. Somit können auch keine definitiven Aussagen zum Mechanismus der hier untersuchten ozonolytischen Oxidation an Phthalanen getroffen werden. Dennoch wurden in dieser Arbeit, mit Hilfe der bisherigen Forschungsergebnisse, wahrscheinliche mechanistische Abläufe für das Phthalan-System vorgeschlagen.

5.3 Synthese eines flexibel variierbaren Mumbaistatin-Basissystems **XXVIII**

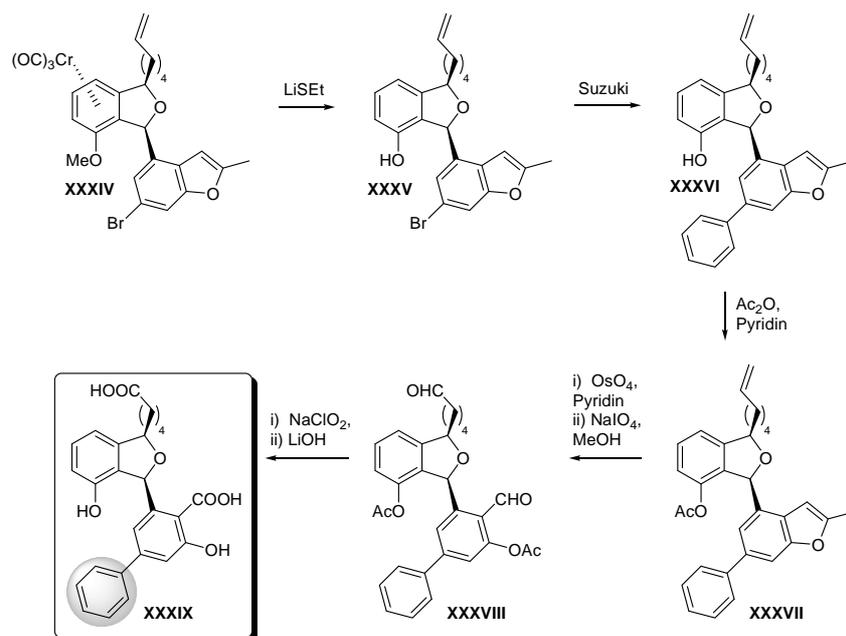
Die Synthese des nördlichen Molekülteils **XXVII** des Mumbaistatins wurde bereits in der Vergangenheit beschrieben und konnte in dieser Arbeit weiter optimiert werden. Der neu etablierte, südliche Molekülteil konnte durch regioselektive Lithierung des Dibromids **XXXI**, gefolgt von einer Transmetallierung zum entsprechenden Grignardreagenz **XXXIII**, mit dem Nordbaustein erfolgreich verknüpft werden. Die hierdurch erhaltene Basisstruktur **XXVIII** kann nun durch den Bromidsubstituenten auf vielfältige Weise funktionalisiert werden und stellt somit eine optimale Basis für einen flexiblen Zugang zu Mumbaistatin-Analoga dar.



Schema D Synthese der Basisstruktur **XXVIII**.

5.4 Exemplarische Variation und Entschützung des Mumbaistatin-Basissystems XXVIII

Mit Hilfe eines Phenylsubstituenten als Test-Arylsystem, wurde die Variations- und anschließende Entschütungssequenz der Basisstruktur zum Mumbaistatinanalogon **XXXIX** exemplarisch durchlaufen und auf problematische Syntheseschritte überprüft. Die Funktionalisierung des Bromids **XXXV** wurde hierbei mittels einer Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplungsreaktion zu Verbindung **XXXVI** durchgeführt. Die bereits etablierte^[38] Oxidations- und Entschütungssequenz kann, wie **Schema E** zeigt, problemlos auch auf arylierte Mumbaistatinanaloga angewendet werden. Somit werden Analoga mit intaktem Dihydroisobenzofuran-Gerüst erhalten.



Schema E Exemplarische Derivatisierung und Entschützung zum Mumbaistatin-Analogon **XXXIX**.

6 Experimente

6.1 Vorbemerkungen

Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre

Bei allen sauerstoff- oder feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden die Glasgeräte an einer Ölpumpenvakuum-Argon-Doppelhahnanlage mit Hilfe einer Bunsenbrennerflamme im Vakuum ausgeheizt und die Apparatur nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit Argon geflutet. Die Zugabe von flüssigen Reagenzien oder Lösungen erfolgte über Spritzen oder Transfernadeln durch Gummisepta. Die Spritzen und Kanülen wurden in einem Trockenschrank bei 72°C getrocknet und vor Gebrauch mit Argon gespült. Lösungsmitteln, die nicht unter Argon destilliert worden waren, wurde durch 10-minütiges durchleiten von Argon Sauerstoff entzogen, leicht flüchtige Lösungsmittel wurden dabei gekühlt. Feste Reagenzien wurden im schwachen Argon-Gegenstrom in die Apparatur eingefüllt.

Zum Entfernen der Lösungsmittel im Vakuum wurde ein Rotationsverdampfer *Büchi* Rotavapor R-114 mit einer Vacuubrand Membran-Vakuumpumpe verwendet, wobei die Wasserbadtemperatur generell 40°C betrug.

Bei dem Umgang mit Chrom-Aren-Komplexen wurde generell die direkte Lichtexposition durch Abdeckung der entsprechenden Behältnisse mit Aluminiumfolie minimiert.

Lösungsmittel und Reagenzien

Bei den verwendeten Feinchemikalien handelte es sich, soweit nicht anders vermerkt, um kommerziell erhältliche Substanzen (Bezugsfirmen: *Acros*, *Merck*, *Sigma-Aldrich*, *Strem*, *Fluka*, *Lancaster*). Diese wurden, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Metallorganische Reagenzien stammten von der Firma *Chemetall*.

Sämtliche Lösungsmittel für Extraktions- oder Reinigungsschritte wurden vor Gebrauch destilliert. Folgende Lösungsmittel und Reagenzien wurden vor Gebrauch absolutiert:

$\text{Cr}(\text{CO})_6$ wurde im ÖPV bei $T = 110^\circ\text{C}$ sublimiert.

THF, **Et₂O**, **n-Hexan** und **Toluol** wurden über Natrium und Benzophenon refluxiert und anschließend unter Argon destilliert.

Dioxan und **n-Bu₂O** wurden durch basisches Alox B (*ICN* Aluminiumoxid, Grade 1) filtriert und mit Argon gesättigt.

CCl₄, **CH₂Cl₂** und **DMF** wurden unter Argon von CaH₂ destilliert und über Molsieb 4Å gelagert.

TMSCl wurde unter Argon von CaH₂ destilliert und über Mg-Späne gelagert.

Gehaltsbestimmung metallorganischer Reagenzien

Der Gehalt von Grignard- und Organolithium-Lösungen wurde vor Gebrauch nach der Methode von Paquette^[114] durch Titration bestimmt. Hierfür wurde eine definierte Menge (ca. 200-250 mg) von (-)-Menthol (*Aldrich*) zusammen mit 1,10-Phenanthrolin als Indikator (max. 0.5 mg) in einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon in THF (ca. 1.5 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Die zu analysierende metallorganische Lösung wurde dann tropfenweise über eine gasdichte Spritze zugegeben und das verbrauchte Volumen abgelesen. Der Endpunkt der Titration wurde durch einen Farbumschlag (von gelblich nach bräunlich), der mindestens 20 Sekunden bestehen blieb, angezeigt.

Chromatographie

Flash-Säulenchromatographische Trennungen wurden in Anlehnung an die von W. C. Still entwickelte Methode^[115] mit Druckluft, bei luftempfindlichen Verbindungen mit Argon, an *Merck* Kieselgel 60 (230-400 mesh) durchgeführt. Die Auftragung der Substanz erfolgte bevorzugt durch Lösen in wenig chromatographischem Eluent (= flüssige Auftragung), oder alternativ, durch Lösen in einem geeigneten Lösungsmittel, Zugabe einer geringen Menge Kieselgel und anschließender Entfernung des Lösungsmittels (= Auftragung als Adsorbat).

Für die Rotationschromatographie wurden mit gipshaltigem Kieselgel (PT 60 F₂₅₄, Firma *Merck*) beschichtete Glasplatten (Schichtdicke 1-4mm) und Chromatotrone (No. 7924 T) der Firma *Harrison Research* verwendet.

Zur Reaktionskontrolle durch analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden DC-Glas-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck* eingesetzt. Die Auswertung der Chromatogramme erfolgte im UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) und durch Anfärben mit einem Cerreagenz (2g Molydophosphorsäure, 1g Ce(SO)₄ in 10 ml H₂SO₄ (konz.) und 90 ml H₂O) und nachträglichem Erhitzen mit einem Heißluftgebläse.

Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

HPLC-Messungen wurden an einem Gerät von *Merck-Hitachi* bestehend aus den Komponenten L-4000 A UV-Detektor, D-6000 Interface, LC-Organizer, D-6200A Intelligent Pump und Differential Refractometer Ri 71 durchgeführt. Die Retentionszeiten (t_R) sind in Minuten angegeben.

Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor (GC-MS)

Gaschromatographische Messungen wurden an einem *Agilent* HP6890 System mit Flammenionisationsdetektor (FID) und Massendetektor (MSD) 5937 N durchgeführt. Als Trägergas wurde Wasserstoff mit einem Strom von 30 ml/min verwendet, als Kapillarsäule kam eine Optima 1 MS (*Macherey-Nagel*) 30 m × 0.25 mm zum Einsatz. Die Einlass- und Detektortemperatur betrug 300°C.

Schmelzpunktbestimmung (Schmp.)

Schmelzpunkte (Schmp.) wurden in offenen Kapillaren an einem *Büchi* B-545 ermittelt und sind nicht korrigiert.

Infrarot-Spektroskopie (IR)

IR-Spektren wurden an einem FT-IR Paragon 1000 der Firma *Perkin-Elmer* bei Raumtemperatur als ATR (Attenuated Total Internal Reflectance) aufgenommen. Die Absorptionsbanden wurden in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] angegeben und mit den Prädikaten w = schwach, m = mittel, s = stark, ss = sehr stark und gegebenenfalls mit br = breit, wie allgemein üblich subjektiv^[116], charakterisiert.

Magnetische Kernresonanzspektroskopie (NMR)

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden an den Geräten AC 250, AC 300, DPX 300 und DRX 500 der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Frequenz [MHz], das Lösungsmittel und die Temperatur, bei denen die Spektren aufgenommen wurden sind jeweils in Klammern vermerkt. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm relativ zum Restprotonengehalt bzw. zur Resonanz des Lösungsmittels (CHCl_3 , $\delta = 7.24$ ppm bzw. 77.0 ppm; C_6H_6 , $\delta = 7.15$ ppm bzw. 128.0 ppm; Aceton- δ_6 , $\delta = 2.04$ ppm bzw. 29.8 ppm/206.3 ppm; DMSO- δ_6 , $\delta = 2.50$ ppm bzw. 39.5 ppm), als internen Standard, angegeben.

Die Multiplizität der Signale wird wie folgt indiziert:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett, ddd = dublettiertes Doppeldublett (usw.), m = Multipllett, m_c = zentriertes Multipllett, ggf. ψ = pseudo und br = breit als Vorsatz.

^1H -NMR-Spektroskopie: Die H,H-Kopplungskonstanten J [Hz] wurden Lorentz-Gauss transformierten Spektren entnommen und ohne Berücksichtigung des Vorzeichens mit einer Genauigkeit von 0.1 Hz angegeben. Die Daten wurden folgendermaßen dargestellt:

Chemische Verschiebung [ppm] (Multiplizität, Kopplungskonstante J [Hz], Integration, Zuordnung).

^{13}C -NMR-Spektroskopie: Die heteronuklearen ^{13}C -Resonanzen wurden durch ^1H -entkoppelte ^{13}C -NMR-Spektroskopie verbunden mit Multiplizitätsselektion durch ^1H -entkoppelte DEPT(*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*)-Spektroskopie aufgenommen ($^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -DEPT-NMR), wobei CH_3 -/CH-Signale von CH_2 -Signalen durch inverse Phasen unterschieden werden konnten. Quarternäre Kohlenstoffatome treten hingegen im DEPT-Experiment nicht in Erscheinung. Alternativ konnte auch die Signaldetektion direkt mit der Multiplizitätsselektion durch APT(*Attached Proton Test*)-Spektroskopie verbunden werden (^{13}C -APT-NMR). Auch hier unterschieden sich CH_3 -/CH-Signale (positive Amplitude) von CH_2 -/C(!)-Signalen (negative Amplitude) durch inverse Phasen, wobei die negative Phase eindeutig, durch Orientierung an den quarternären C-Signalen der deuterierten Lösungsmittel, bestimmt wurde. In beiden Fällen wurden die Daten folgendermaßen dargestellt:

Chemische Verschiebung [ppm] (Zuordnung).

Nichttriviale Zuordnungen erfolgten durch Auswertung geeigneter:

- eindimensionaler (H) NOE (*Nuclear Overhauser Effect*)-,
- zweidimensionaler homonuklearer (H,H)-korrelierter COSY (*Correlated Spectroscopy*)-,
- zweidimensionaler homonuklearer (H,H)-korrelierter NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*)-,
- zweidimensionaler heteronuklearer (H,C)-korrelierter HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*)- und
- zweidimensionaler heteronuklearer (H,C)-korrelierter HMBC (*Heteronuclear Multiple-Bond Correlation*)-NMR-Experimente.

Massenspektrometrie (MS)

Massenspektren wurden an den Geräten MAT Incos 50 Galaxy System (EI) und MAT 900 (ESI) der Firma *Finnigan* durchgeführt. Die Ionisierungsmethode sowie die Ionisierungsenergie sind jeweils in Klammern angegeben. Die Intensitäten der Verhältnisse m/z sind relativ zum Basispeak (100%) angegeben.

Hochaufgelöste Massenspektren (HR-MS) wurden an den Geräten MAT 900 und HSQ-30 der Firma *Finnigan* aufgenommen. Die Massenfeinbestimmungen erfolgten durch peak matching und wurden in Übereinkunft mit einer Empfehlung der *American Society of Mass Spectrometry* mit drei Nachkommastellen angegeben.

Elementaranalysen (CHN)

Elementaranalysen wurden mit einem Elementar Vario EL durchgeführt. Dabei konnte die massenprozentuale Zusammensetzung des Analyten nach den Elementen C, H und N bestimmt werden.

Röntgen-Kristallstrukturanalysen (X-ray)

Röntgendiffraktogramme wurden an einem Nonius Kappa CCD-Diffraktometer durchgeführt. Detailliertere Angaben zu den einzelnen Messungen sind jeweils bei den Verbindungen aufgeführt.

Ozonolyse

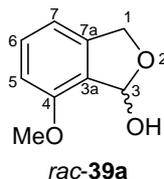
Ozon wurde mit einem Ozon-Generator (Modell 500) der Firma *Fischer* generiert. Das Gas wurde über ein Plastikröhrchen mit ausreichend großem Durchmesser in die Reaktionslösung eingebracht.

Nomenklatur

Die Benennung der Verbindungen erfolgte nach den Richtlinien der IUPAC. In manchen Fällen wurde von dieser Nomenklatur geringfügig abgewichen und angelehnte Namen verwendet, um im Verlauf der Synthese das Kohlenstoff-Grundgerüst und die damit verbundene Nummerierung der Atome einheitlich benennen zu können. Die Benennung der absoluten Stereochemie wurde nach Cahn-Ingold-Prelog^[117] durchgeführt. Die Kohlenstoffatome des komplexierten Aromaten wurden dabei so behandelt, als besäßen diese anstelle der C-C-Doppelbindung als vierte Koordination eine Metall-Kohlenstoff-Einfachbindung^[118].

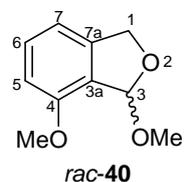
6.2 Experimente zur Optimierung der Synthese des „Nordbausteins“ 44

4-Methoxy-1,3-dihydroisobenzofuran-1-ol (*rac*-39a)



In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurde unter Argon bei Raumtemperatur 15 ml 3-Methoxybenzylalkohol (**39**) (120.72 mmol; $M = 138.17 \text{ g/mol}$, $\rho = 1.11 \text{ g/ml}$) in Hexan (500 ml) mit 166 ml *n*-BuLi (265.59 mmol, 2.2 Äq.; 1.6 M in Hexan) versetzt. Es bildete sich eine weiße Suspension, die sich allmählich braun verfärbte. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 4 Stunden refluxiert, anschließend auf -78°C gekühlt und mit einer Lösung von 30 ml DMF (387.47 mmol, 3.2 Äq.; $M = 73.09 \text{ g/mol}$, $\rho = 0.94 \text{ g/ml}$) in 100 ml THF_{abs.} versetzt. Die Suspension wurde über einen Zeitraum von 12 Stunden im Kältebad auf Raumtemperatur erwärmt und mit 100 ml H₂O_{dest.} versetzt. Es bildete sich ein dunkler Niederschlag. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×) extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Rückextraktion der wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 1/1, *Auftragung*: flüssig) gereinigt. Es wurden 17.492 g *rac*-**39a** (105.27 mmol, 87%; $M = 166.17 \text{ g/mol}$) in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

→ Analytische Daten: siehe Lit. [38]

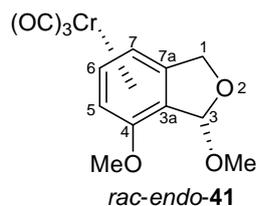
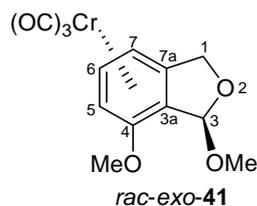
(1*RS*)-3,4-Dimethoxy-1,3-dihydroisobenzofuran (*rac*-40)

Eine Lösung aus 17.492 g (105.27 mmol; $M = 166.17$ g/mol) des Lactols *rac*-39a in 150 ml MeOH wurde mit 15 Spatelspitzen Amberlyst 15 und 33 ml Orthoameisensäuremethylester (266.39 mmol, 2.5 Äq.; $M = 106.12$ g/mol, $\rho = 0.86$ g/ml) für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, dann über Celite abfiltriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknung am Ölpumpenvakuum resultierten 18.241 g *rac*-40 (101.23 mmol, 96%; $M = 180.20$ g/mol) in Form eines farblosen Öls.

→ Analytische Daten: siehe Lit. [38]

**(1*RS*, 3a*SR*)-Tricarbonyl-[η^6 -3,4-dimethoxy-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0)
(*rac*-*exo*-41)**

und

**(1*SR*, 3a*SR*)-Tricarbonyl-[η^6 -3,4-dimethoxy-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0)
(*rac*-*endo*-41)**

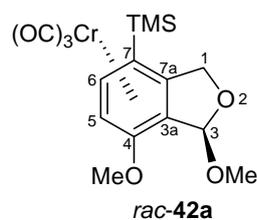
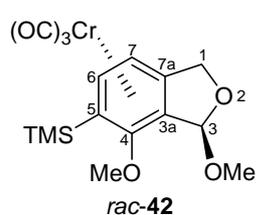
In einem ausgeheizten Weithalsschlenkkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden unter Argon der 1 g des Liganden *rac*-**40** (5.61 mmol; M = 180.20 g/mol) in 100 ml *n*-Bu₂O und 10 ml THF_{abs.} gelöst, mit 1.364 g Cr(CO)₆ (6.25 mmol, 1.1 Äq.; M = 220.06 g/mol) versetzt und die Mischung entgast. Es wurde unter permanentem, leichten Argonstrom und Lichtausschluß (!) unter Rückfluss (145°C Ölbadtemperatur) 3 Tage erhitzt. Sich am Kühler abscheidendes Cr(CO)₆ wurde dabei durch vorsichtiges Klopfen dem Reaktionsgemisch wieder zugeführt. Sobald sich erste Anzeichen einer Dekomplexierung - in Form von grünlichen Dekomplexierungsprodukten - zeigten, wurde die Reaktion abgebrochen, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, über Kieselgel filtriert und mit EtOAc nachgespült. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Umkristallisation aus EtOAc/Cyclohexan (1/1) gereinigt. Es wurden nach der 1. Umkristallisation 630 mg *rac-exo*-**41** (1.99 mmol, 36%; M = 316.23 g/mol) und nach der 2. Umkristallisation 483 mg *rac-exo*-**41** (1.53 mmol, 27%; M = 316.23 g/mol) in Form von gelben Kristallen erhalten.

→ Analytische Daten: siehe Lit. [38]

(1*RS*, 3*aSR*)-Tricarbonyl- $[\eta^6$ -3,4-dimethoxy-5-trimethylsilanyl-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-42**)**

und

(1*RS*, 3*aSR*)-Tricarbonyl- $[\eta^6$ -3,4-dimethoxy-7-trimethylsilanyl-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-42a**)**

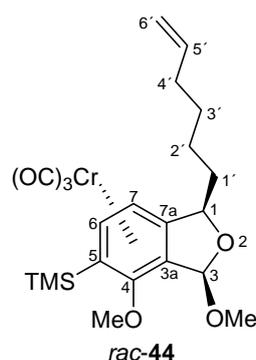


In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon wurden 530 mg *rac-exo*-**41** (1.69 mmol; M = 316.23 g/mol) in 50 ml THF bei -95°C mit 1.11 ml *n*-BuLi (1.76 mmol, 1.05 Äq.; 1.6 M in

Hexan) deprotoniert und nach 1.5 Stunden mit 0.26 ml TMSCl (2.01 mmol, 1.2 Äq.; $M = 108.64 \text{ g/mol}$, $\rho = 0.84 \text{ g/ml}$) umgesetzt. Die tiefrote Lösung wurde 1 Stunde lang bei -95°C gerührt, mit 10 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt, das Kältebad entfernt, und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration über Kieselgel wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 40 \times 3 cm, *Eluent*: Hexan/EtOAc = 5/1, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt. Es konnten 522 mg *rac*-**42** (1.35 mmol, 80%; $M = 388.41 \text{ g/mol}$) in Form eines gelben Öls erhalten werden. Daneben wurden 74 mg des Regioisomers *rac*-**42a** (0.19 mmol, 11%; $M = 388.41 \text{ g/mol}$) isoliert.

→ Analytische Daten: siehe Lit. [38]

(1*RS*, 3*RS*, 3*aSR*)-Tricarbonyl- $[\eta^6$ -1-(1'-hex-5'-enyl)-3,4-dimethoxy-5-trimethylsilyl-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-44**)**



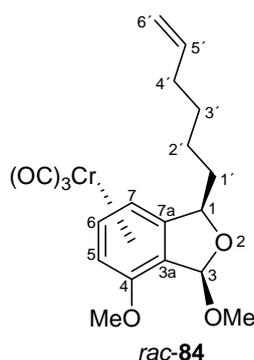
In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurden unter Argon 2.914 g *rac*-**42** (7.54 mmol; $M = 388.41 \text{ g/mol}$) in einer Mischung aus 100 ml THF_{abs} und 10 ml DMPH^1 gelöst und auf -90°C gekühlt. Es wurden 5.25 ml *n*-BuLi (8.30 mmol, 1.1 Äq.; 1.58 M in Hexan) tropfenweise zugegeben und die tiefrote Lösung nach 2 Stunden bei dieser Temperatur mit 1.7 ml 1-Iod-

¹ In Abwandlung zur Originalvorschrift^[38] kam als Komplexierungsreagenz nicht HMPT (Hexamethylphosphorsäuretriamid), sondern DMPH (N,N'-Dimethylpropylenharnstoff) zum Einsatz.

hex-5-en^{II} (11.31 mmol, 1.5 Äq.; M = 210.06 g/mol, ρ = 1.40 g/ml) zügig versetzt. Zur resultierenden gelbbraunlichen Lösung wurde nach 0.5 Stunden MeOH gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Der Reaktionsansatz wurde mit 10 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt, das Kältebad entfernt, und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration über Kieselgel wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (Trägermaterial: Kieselgel, Größe: 31×3.1 cm, Eluent: Hexan/EtOAc = 10/1, Auftragung: flüssig) aufgereinigt. Es wurden 1.544 g *rac*-**44** (3.30 mmol, 44%; M = 334.53 g/mol) in Form eines gelben Öls erhalten, das nach längerer Aufbewahrung im Tiefkühlschrank zu einem Feststoff erstarrte.

→ Analytische Daten: siehe Lit. [38]

(1*RS*, 3*RS*, 3*aSR*)-Tricarbonyl- $[\eta^6$ -1-(1'-hex-5'-enyl)-3,4-dimethoxy-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-84**)**



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 8.709 g *rac*-**42** (22.42 mmol; M = 388.41 g/mol) in einer Mischung aus 150 ml THF und 15 ml DMPH gelöst und auf -90°C gekühlt. Es wurden 14.09 ml *n*-BuLi (22.54 mmol, 1.0 Äq.; 1.6 M in Hexan) tropfenweise

^{II} Die Darstellung erfolgte in 2 Stufen (Gesamtausbeute \approx 66%) gemäß Lit. [38].

zugegeben und die tiefrote Lösung nach 12 Stunden bei dieser - durch einen Kryostaten konstant gehaltenen - Temperatur mit 4.73 ml 1-Iod-hex-5-en^{III} (33.81 mmol, 1.5 Äq.; M = 210.06 g/mol, $\rho = 1.40$ g/ml) zügig versetzt. Zur resultierenden gelbbraunlichen Lösung wurde nach 3 Stunden MeOH gegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Der Reaktionsansatz wurde mit 10 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt, das Kältebad entfernt, und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen wurden im Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration über Kieselgel wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 26×7.6 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 20/1, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt. Es wurden 3.223 g *rac*-**84** (8.09 mmol, 36%; M = 398.37 g/mol) in Form eines gelben Feststoffes erhalten. Außerdem konnten 770 mg *rac*-**44** (2.30 mmol, 10%; M = 334.53 g/mol) und 388 mg unumgesetztes Startmaterial *rac*-**42** (1.00 mmol, 4%; M = 388.41 g/mol) isoliert werden.

R_f (SiO₂, Hexan/EtOAc = 5/1) = 0.12.

Schmp.: 98°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2932 (m), 1953 (ss), 1859 (ss), 1638 (w), 1529 (s), 1460 (s), 1430 (s), 1402 (w), 1352 (w), 1299 (m), 1265 (s), 1217 (w), 1187 (m), 1077 (s), 992 (s), 959 (m), 911 (m), 828 (w), 712 (w), 661 (s), 623 (s).

¹H-NMR (250 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 1.21-1.68 (m, 6H, H-C1', H-C2', H-C3'), 1.90-1.98 (m, 2H, H-C4'), 2.97 (s, 3H, OCH₃ an C4), 3.22 (s, 3H, OCH₃ an C3), 3.89 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, H-C5), 4.10 (d, ³J = 6.1 Hz, 1H, H-C7), 4.67 (ψt, ³J = 6.4 Hz, 1H, H-C6), 4.94-5.06 (m, 3H, H-C1, H-C6'), 5.66-5.82 (m, 1H, H-C5'), 5.86 (s, 1H, H-C3).

¹³C-APT-NMR (75 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 25.5 (C2'), 28.8 (C3'), 33.7 (C4'), 38.8 (C1'), 55.26 (OCH₃ an C4), 55.34 (OCH₃ an C3), 72.9 (C5), 78.5 (C7), 83.2 (C1), 94.5 (C6), 95.5 (C3a), 104.9 (C3), 114.6 (C6'), 116.6 (C7a), 138.5 (C5'), 139.9 (C4), 233.0 (CO).

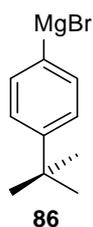
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 398 (10, [M]⁺), 367 (5), 314 (20, [M-3CO]⁺), 282 (15), 252 (5), 245 (15), 228 (10), 218 (15), 215 (15), 199 (10), 188 (40), 173 (15), 161 (15), 147 (15), 121 (19), 103 (5), 91 (25), 77 (10), 69 (10), 52 (100, [Cr]⁺).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₁₉H₂₂⁵²Cr¹⁶O₆): 398.082, gef.: 398.082.

^{III} Die Darstellung erfolgte in 2 Stufen (Gesamtausbeute ≈ 66%) gemäß Lit. [38].

6.3 Experimente zur C-C-verknüpfenden benzylichen Arylierung

4-*tert*-Butyl-phen-1-ylmagnesiumbromid (**86**)



In einem ausgeheizten Schlenkcolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden unter Argon 65 mg Mg-Späne (2.66 mmol, 1.1 Äq.; $M = 24.31$ g/mol) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 15 ml THF_{abs.} zugegeben und anschließend 0.41 ml 1-Brom-4-*tert*-butylbenzol (**85**) (2.41 mmol; $M = 213.12$ g/mol, $\rho = 1.25$ g/ml) langsam zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt bis die Mg-Späne beinahe verschwunden waren und eine farblose Lösung resultierte.

Titration der Grignard-Lösung:

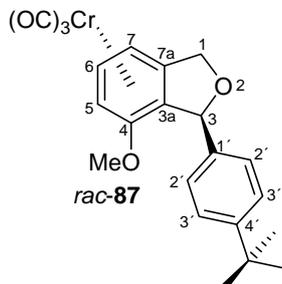
Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H₂O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an 1-*tert*-Butylbenzol gaschromatographisch untersucht (89% Umsetzung):

1-*tert*-Butylbenzol:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 4.11$ min;

ber. für [M]⁺ (¹²C₁₀H₁₄): 134.110; m/z (%) = 134 (20, [M]⁺), 119 (100), 103 (5), 91 (80), 77 (10), 41 (10).

(3*SR*, 3*aSR*)-Tricarbonyl- $[\eta^6$ -3-(4'-*tert*-butylphen-1'-yl)-4-methoxy-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-87)



In einem ausgeheizten Schlenk Kolben unter Argon wurden 200 mg *rac-exo-41* (0.64 mmol; M = 316.23 g/mol) in CH₂Cl₂ (30 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 1.27 ml TiCl₄ (1.27 mmol, 2.0 Äq.; 1.0 M in CH₂Cl₂) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 2 Stunden bei -78°C wurde die Grignardlösung **86** (2.14 mmol, 3.3 Äq.) langsam zugetropft, wobei sich die Lösung wieder gelblich verfärbte, 2 Stunden bei der gleichen Temperatur weiter gerührt und gesättigte NaHCO₃-Lösung zugesetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde der graue Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl_{aq.} gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 35×3.3 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 3/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) aufgereinigt. Es wurden 219 mg sauberes (Analytik) und 36 mg leicht verunreinigtes *rac-87* (0.61 mmol, 96%; M = 418.41 g/mol) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 3/1) = 0.53.

Schmp.: 145°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2957 (m), 1950 (s), 1857 (s,br), 1524 (m), 1457 (s), 1428 (s), 1365 (w), 1333 (w), 1266 (s), 1225 (m), 1185 (w), 1154 (w), 1106 (w), 1074 (m), 1034 (s), 932 (w), 883 (w), 818 (s), 783 (w), 694 (w), 671 (s), 648 (s), 621 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = 1.15 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.81 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (d, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, H-C5), 4.12 (d, $^3J = 4.5$ Hz, 1H, H-C7), 4.67-4.69 (m, 1H, H-C6), 4.69-4.74 (m, 1H, H-C1), 4.83-4.87 (m, 1H, H-C1), 6.19 (s, 1H, H-C3), 7.13-7.19 (m, 4H, H-C2', H-C3').

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.4 (OCH_3), 71.4 (C1), 72.9 (C5), 78.8 (C7), 83.9 (C3), 94.1 (C6), 101.0 (C3a), 112.7 (C7a), 125.7 (C2'), 127.0 (C3'), 137.8 (C1'), 138.9 (C4'), 151.3 (C4), 233.3 (CO).

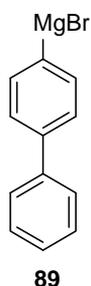
MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 418 (10, $[\text{M}]^+$), 334 (75, $[\text{M}-3\text{CO}]^+$), 291 (25), 225 (50), 186 (10), 161 (35), 149 (35), 119 (10), 105 (10), 91 (30), 77 (10), 57 (15), 52 (100, $[\text{Cr}]^+$).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{22}\text{H}_{22}^{52}\text{Cr}^{16}\text{O}_5$): 418.087, gef.: 418.088.

EA (CHN): ber. [%]: C: 63.15 H: 5.30

gef. [%]: C: 62.76 H: 5.40

Biphen-4-ylmagnesiumbromid (89)



In einem ausgeheizten Schlenk Kolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden unter Argon 65 mg Mg-Späne (2.66 mmol, 1.1 Äq.; $M = 24.31$ g/mol) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 50 ml THF zugegeben und anschließend 563 mg 4-Brombiphenyl (**88**) (2.41 mmol; $M = 233.11$ g/mol) als Lösung in THF langsam zugetropft. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt (gelegentlich mit einem Heißluftgebläse kurz angefönt) bis die gesamten Mg-Späne verschwunden waren und eine hellrot, klare Lösung resultierte.

Titration der Grignard-Lösung:

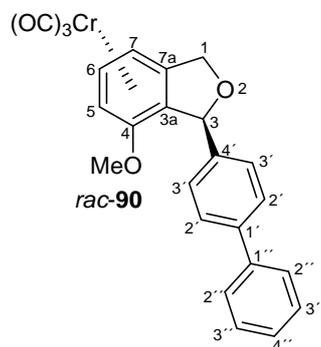
Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H₂O gequench, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an Biphenyl gaschromatographisch untersucht (100% Umsetzung):

Biphenyl:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 6.70$ min;

ber. für [M]⁺ (¹²C₁₂H₁₀): 154.078; m/z (%) = 154 (100, [M]⁺), 76 (5).

(3*SR*, 3*aSR*)-Tricarbonyl-[η^6 -3-(biphen-4'-yl)-4-methoxy-1,3-dihydro-isobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-90)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon wurden 200 mg *rac-exo*-**41** (0.64 mmol; M = 316.23 g/mol) in CH₂Cl₂ (30 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 1.27 ml TiCl₄ (1.27 mmol, 2.0 Äq.; 1.0 M in CH₂Cl₂) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 2 Stunden bei -78°C wurde die Grignardlösung **89** (2.41 mmol, 3.8 Äq.) langsam zugetropft, wobei sich die Lösung hellorange verfärbte, 2 Stunden bei der gleichen Temperatur weiter gerührt und gesättigte NaHCO₃-Lösung zugesetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde der graue Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE

(3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 35×3.3 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 10/1→5/1, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt. Es wurden 171 mg *rac*-**90** (0.39 mmol, 61%; M = 438.40 g/mol) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 5/1) = 0.16.

Schmp.: >170°C (Zersetzung).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2917 (m), 1955 (s), 1866 (s,br), 1708 (w), 1597 (w), 1526 (m), 1485 (m), 1458 (m), 1428 (m), 1332 (w), 1268 (m), 1224 (w), 1074 (m), 1028 (m), 820 (m), 763 (m), 737 (w), 697 (w), 671 (m), 654 (m), 624 (m), 608 (w).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 2.82 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, H-C5), 4.11 (d, ³J = 6.1 Hz, 1H, H-C7), 4.63 (ψt, ³J = 6.4 Hz, 1H, H-C6), 4.71 (dd, ⁴J = 1.9 Hz, ²J_{AB} = 12.5 Hz, 1H, H_{endo}-C1), 4.87 (d, ²J_{AB} = 12.6 Hz, 1H, H_{exo}-C1), 6.20 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H_{endo}-C3), 7.10-7.20 (m, 5H, H-C3', H-C3'', H-C4''), 7.37-7.40 (m, 4H, H-C2', H-C2'').

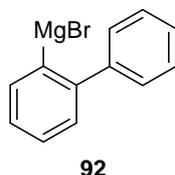
¹³C-APT-NMR (75 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 55.4 (OCH₃), 71.6 (C1), 72.9 (C5), 78.8 (C7), 84.0 (C3), 94.0 (C6), 100.7 (C3a), 112.6 (C7a), 127.4 (C2'', C4''), 127.5 (C2'), 129.1 (C3', C3''), 138.9 (C1'), 139.8 (C1''), 141.1 (C4'), 141.8 (C4), 233.2 (CO).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 438 (10, [M]⁺), 354 (100, [M-3CO]⁺), 339 (5), 324 (5), 311 (30), 302 (25), 270 (5), 257 (5), 241 (15), 225 (10), 202 (5), 187 (10), 181 (25), 165 (10), 149 (15), 52 (5, [Cr]⁺).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₂₄H₁₈⁵²Cr¹⁶O₅): 438.056, gef.: 438.056.

EA (CHN): ber. [%]: C: 65.75 H: 4.14

gef. [%]: C: 65.47 H: 6.49

Biphen-2-ylmagnesiumbromid (92)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 65 mg Mg-Späne (2.66 mmol, 1.1 Äq.; $M = 24.31 \text{ g/mol}$) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 15 ml THF_{abs.} zugegeben und anschließend 0.42 ml 2-Brombiphenyl (**91**) (2.41 mmol; $M = 233.11 \text{ g/mol}$, $\rho = 1.35 \text{ g/ml}$) langsam zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt bis die Mg-Späne beinahe verschwunden waren und eine weiße, leicht trübe Lösung resultierte.

Titration der Grignard-Lösung:

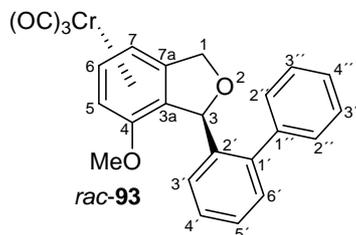
Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H₂O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an Biphenyl gaschromatographisch untersucht (91% Umsetzung):

Biphenyl:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25 \text{ °C/min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 6.70 \text{ min}$;

ber. für $[M]^+$ ($^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{10}$): 154.078; m/z (%) = 154 (100, $[M]^+$), 76 (5).

(3*SR*, 3*aSR*)-Tricarbonyl-[η^6 -3-(biphen-2'-yl)-4-methoxy-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-93**)**



In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon wurden 200 mg *rac*-**exo-41** (0.64 mmol; $M = 316.23$ g/mol) in CH_2Cl_2 (30 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 1.27 ml TiCl_4 (1.27 mmol, 2.0 Äq.; 1.0 M in CH_2Cl_2) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 2 Stunden bei -78°C wurde die Grignardlösung **92** (2.19 mmol, 3.4 Äq.) langsam zugetropft, wobei sich die Lösung wieder gelblich verfärbte, 2 Stunden bei der gleichen Temperatur weiter gerührt und gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugesetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde der graue Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (Trägermaterial: Kieselgel, Größe: 25 \times 3.3 cm, Eluent: Cyclohexan/EtOAc = 3/1, Auftragung: flüssig) aufgereinigt. Es wurden 32 mg *rac*-**93** (0.07 mmol, 12%; $M = 438.40$ g/mol) als gelbes Öl erhalten.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 3/1) = 0.40.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2938 (m), 2357 (m), 1954 (s), 1865 (s,br), 1654 (w), 1596 (m), 1527 (m), 1481 (m), 1460 (m), 1429 (m), 1317 (w), 1268 (s), 1073 (m), 1025 (s), 1008 (m), 942 (w), 758 (m), 703 (s), 668 (s), 657 (m), 626 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6 , RT): δ [ppm] = 3.69 (s, 3H, OCH_3), 4.99 (d, $^2J_{\text{AB}} = 12.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{exo-C1}}$), 5.24 (dd, $^4J = 2.1$ Hz, $^2J_{\text{AB}} = 12.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{endo-C1}}$), 5.44 (d, $^3J = 6.8$ Hz, 1H,

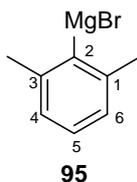
H-C5), 5.50 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 1H, H-C7), 5.88 (ψ t, $^3J = 6.5$ Hz, 1H, H-C6), 6.21 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, H_{endo}-C3), 7.18-7.49 (m, 9H, H-C3', H-C4', H-C5', H-C6', H-C2'', H-C3'', H-C4'').

^{13}C -APT-NMR (75 MHz, Aceton- d_6 , RT): δ [ppm] = 54.9 (OCH₃), 70.7 (C1), 72.3 (C5), 78.4 (C7), 81.3 (C3), 92.9 (C6), 127.0, 127.3, 129.8, 129.7, 130.2 (C3', C4', C5', C6', C2'', C3'', C4''), quaternäre Kohlenstoffatome nicht sichtbar.

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 438 (5, [M]⁺), 354 (100, [M-3CO]⁺), 309 (10), 239 (5), 218 (5), 187 (5), 165 (5), 91 (5), 58 (30), 52 (100, [Cr]⁺).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ ($^{12}\text{C}_{24}\text{H}_{18}^{52}\text{Cr}^{16}\text{O}_5$): 438.056, gef.: 438.056.

1,3-Dimethylphen-2-ylmagnesiumbromid (95)



In einem ausgeheizten Schlenk Kolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden unter Argon 42 mg Mg-Späne (1.73 mmol, 1.2 Äq.; M = 24.31 g/mol) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzen konnte, wurden 10 ml THF zugegeben und anschließend 0.19 ml 2-Brom-1,3-dimethylbenzol (**94**) (1.42 mmol; M = 185.06 g/mol, $\rho = 1.38$ g/ml) langsam zugetropft. Die Mischung wurde über 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt bis die gesamten Mg-Späne verschwunden waren und eine farblose, klare Lösung resultierte.

Titration der Grignard-Lösung:

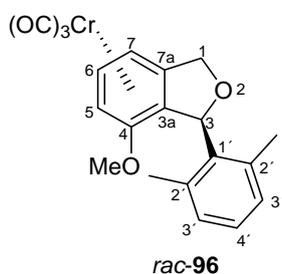
Es wurde ein Aliquot entnommen und in eine im Überschuß Iod enthaltende THF-Lösung gegeben. Nach Zugabe einer gesättigten Na₂S₂O₃-Lösung und Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an 2-Iod-1,3-dimethylbenzol gaschromatographisch untersucht (100% Umsetzung):

2-Iod-1,3-dimethylbenzol:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C/min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 6.07$ min;

ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_8\text{H}_9\text{ }^{127}\text{I}$): 231.975; m/z (%) = 232 (100, $[\text{M}]^+$), 127 (30), 105 (50), 77 (20), 63 (5), 51 (5), 39 (5).

(3*SR*, 3*aSR*)-Tricarbonyl- $[\eta^6$ -3-(2',2'-dimethyl-phen-1'-yl)-4-methoxy-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-96**)**



In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wurden 150 mg *rac-exo*-**41** (0.48 mmol; $M = 316.23$ g/mol) in CH_2Cl_2 (10 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 1.05 ml TiCl_4 (1.05 mmol, 2.2 Äq.; 1.0 M in CH_2Cl_2) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 2 Stunden bei -78°C wurde die Grignardlösung **95** (1.44 mmol, 3.0 Äq.) langsam zugetropft, wobei sich die Lösung wieder gelb verfärbte, 1.5 Stunden bei der gleichen Temperatur weiter gerührt und gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugesetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde der graue Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl_{aq} gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Rotationschromatographie (*Plattendicke*: 3 mm, *Eluent*: Hexan/EtOAc = 10:1) gereinigt. Es wurden 171 mg *rac*-**96** (0.44 mmol, 92%; $M = 390.36$ g/mol) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

R_f (SiO_2 , Hexan/EtOAc = 2/1) = 0.49.

Schmp.: >170°C (Zersetzung).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2928 (w), 1952 (s), 1868 (s), 1525 (m), 1459 (m), 1427 (m), 1338 (w), 1267 (m), 1222 (w), 1071 (w), 1030 (m), 937 (w), 815 (w), 774 (m), 740 (w), 715 (w), 673 (m), 652 (m), 633 (m), 615 (m).

¹H-NMR (250 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 2.01 (s, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.64 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, H-C5), 4.11 (d, ³J = 6.1 Hz, 1H, H-C7), 4.52 (ψt, ³J = 6.4 Hz, 1H, H-C6), 4.78 (dd, ⁴J = 2.7 Hz, ²J_{AB} = 12.6 Hz, 1H, H_{exo}-C1), 5.17 (dd, ⁴J = 1.8 Hz, ²J_{AB} = 12.6 Hz, 1H, H_{endo}-C1), 6.84 (m, 2H, H-C3'), 6.93 (s, 1H, H-C3), 6.94-6.99 (m, 1H, H-C4').

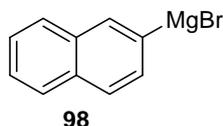
¹³C{¹H}-/DEPT-NMR (60 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 20.3 (CH₃), 20.7 (CH₃), 55.4 (OCH₃), 72.7 (C1), 73.3 (C5), 78.9 (C7), 82.0 (C3), 94.1 (C6), 101.9 (C3a), 109.4 (C1'), 114.0 (C7a), 128.9 (C4'), 130.3 (C3'), 135.5 (C2'), 138.7 (C4), 233.4 (CO).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 390 (10, [M]⁺), 306 (25, [M-3CO]⁺), 304 (50, [M-3CO-2]⁺), 261 (10), 235 (30), 205 (5), 178 (5), 165 (5), 153 (5), 149 (15), 133 (10), 105 (5), 91 (10), 77 (5), 52 (100, [Cr]⁺).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₂₀H₁₈⁵²Cr¹⁶O₅): 390.056, gef.: 390.057.

EA (CHN): ber. [%]: C: 61.54 H: 4.65
gef. [%]: C: 61.22 H: 4.89

Naphth-2-ylmagnesiumbromid (98)



In einem ausgeheizten Schlenk Kolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden unter Argon 65 mg Mg-Späne (2.66 mmol, 1.1 Äq.; M = 24.31 g/mol) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 50 ml THF zugegeben und anschließend 500 mg 2-Bromnaphthalin (**97**) (2.41 mmol; M = 207.08 g/mol) als Lösung in THF langsam

zutropft. Die Mischung wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt (gelegentlich mit einem Heißluftgebläse kurz angefönt) bis die gesamten Mg-Späne verschwunden waren und eine weiße, leicht trübe Lösung resultierte.

Titration der Grignard-Lösung:

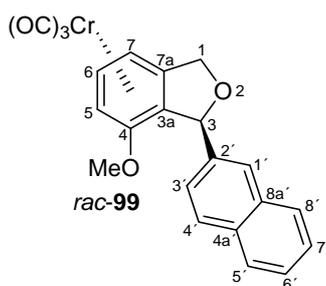
Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H₂O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an Naphthalin gaschromatographisch untersucht (100% Umsetzung):

Naphthalin:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 5.55$ min;

ber. für [M]⁺ (¹²C₁₀H₈): 128.063; m/z (%) = 128 (100, [M]⁺), 102 (10), 75 (5), 63 (5), 51 (5), 39 (5).

(3*SR*, 3*aSR*)-Tricarbonyl-[η^6 -4-methoxy-3-(naphth-2'-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-99)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon wurden 200 mg *rac-exo*-**41** (0.64 mmol; M = 316.23 g/mol) in CH₂Cl₂ (30 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 1.27 ml TiCl₄ (1.27 mmol, 2.0 Äq.; 1.0 M in CH₂Cl₂) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 2 Stunden bei -78°C wurde die Grignardlösung **98** (2.41 mmol, 3.8 Äq.) langsam zutropft, wobei sich die Lösung orange verfärbte, 2 Stunden bei der gleichen Temperatur weiter gerührt und gesättigte NaHCO₃-Lösung zugesetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde der graue

Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 35×2.8 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 10/1→5/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) aufgereinigt. Es wurden 156 mg *rac*-**99** (0.38 mmol, 59%; M = 412.37 g/mol) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 5/1) = 0.19.

Schmp.: >170°C (Zersetzung).

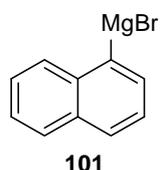
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2920 (m), 1953 (s), 1865 (ss,br), 1723 (m), 1599 (m), 1527 (m), 1483 (m), 1459 (s), 1428 (m), 1375 (w), 1336 (w), 1269 (s), 1224 (w), 1183 (w), 1074 (s), 1021 (s), 957 (m), 857 (w), 817 (m), 789 (w), 770 (w), 672 (s), 656 (s), 625 (s), 619 (s).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆, RT): δ [ppm] = 3.74 (s, 3H, OCH₃), 5.12 (d, ²J_{AB} = 12.7 Hz, 1H, H_{exo}-C1), 5.39 (dd, ⁴J = 1.9 Hz, ²J_{AB} = 12.8 Hz, 1H, H_{endo}-C1), 5.47 (d, ³J = 6.7 Hz, 1H, H-C5), 5.53 (d, ³J = 6.2 Hz, 1H, H-C7), 5.89 (ψt, ³J = 6.5 Hz, 1H, H-C6), 6.26 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, H_{endo}-C3), 7.50-7.53 (m, 3H, H-C3', H-C6', H-C7'), 7.88-7.92 (m, 4H, H-C1', H-C4', H-C5', H-C8').

¹³C-APT-NMR (75 MHz, Aceton-d₆, RT): δ [ppm] = 57.7 (OCH₃), 73.6 (C1), 76.7 (C5), 82.5 (C7), 85.9 (C3), 98.0 (C6), 103.1 (C3a), 115.7 (C7a), 126.7, 127.8, 128.1, 128.2, 129.5, 130.0, 130.1 (C1', C3', C4', C5', C6', C7', C8'), 135.16 (C8a'), 135.23 (C4a'), 139.8 (C2'), 141.7 (C4), 235.4 (CO).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 412 (15, [M]⁺), 328 (100, [M-3CO]⁺), 285 (30), 276 (25), 243 (5), 231 (10), 215 (25), 202 (15), 187 (15), 164 (5), 157 (10), 155 (15), 149 (15), 127 (5), 52 (5, [Cr]⁺).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₂₂H₁₆⁵²Cr¹⁶O₅): 412.040, gef.: 412.040.

Naphth-1-ylmagnesiumbromid (101)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 65 mg Mg-Späne (2.66 mmol, 1.1 Äq.; $M = 24.31 \text{ g/mol}$) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 15 ml THF zugegeben und anschließend 0.34 ml 1-Bromnaphthalin (**100**) (2.41 mmol; $M = 207.08 \text{ g/mol}$, $\rho = 1.49 \text{ g/ml}$) langsam zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt bis die Mg-Späne fast verschwunden waren und eine weiße, leicht trübe Lösung resultierte.

Titration der Grignard-Lösung:

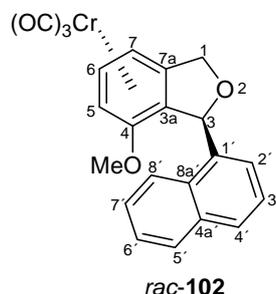
Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H_2O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an Naphthalin gaschromatographisch untersucht (96% Umsetzung):

Naphthalin:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 5.55 \text{ min}$;

ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{10}\text{H}_8$): 128.063; m/z (%) = 128 (100, $[\text{M}]^+$), 102 (10), 75 (5), 63 (5), 51 (5), 39 (5).

(3*SR*, 3*aSR*)-Tricarbonyl-[η^6 -4-methoxy-3-(naphth-1'-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-102)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon wurden 200 mg *rac-exo*-**41** (0.64 mmol; $M = 316.23$ g/mol) in CH_2Cl_2 (30 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 1.27 ml TiCl_4 (1.27 mmol, 2.0 Äq.; 1.0 M in CH_2Cl_2) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 2 Stunden bei -78°C wurde die Grignardlösung **101** (2.31 mmol, 3.6 Äq.) langsam zugetropft, wobei sich die Lösung orange verfärbte, 2 Stunden bei der gleichen Temperatur weiter gerührt und gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugesetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde der graue Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 15 \times 2.2 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 3/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) aufgereinigt. Es wurden 180 mg *rac*-**102** (0.44 mmol, 69%; $M = 412.37$ g/mol) in Form eines gelben, schwer löslichen Feststoffes erhalten.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 3/1) = 0.33.

Schmp.: $>200^\circ\text{C}$ (Zersetzung).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 1955 (s), 1864 (s,br), 1460 (w), 1269 (w), 1026 (w), 775 (w), 673 (w), 618 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , RT): δ [ppm] = 3.63 (s, 3H, OCH_3), 4.91 (s, 2H, H-C1), 5.66 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-C5), 5.69 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H, H-C7), 6.07 (vt, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-C6),

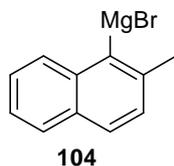
6.76 (s, 1H, H-C3), 7.07 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1H, H-C2'), 7.42 (sept, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-C3'), 7.56-7.66 (m, 2H, H-C6', H-C7'), 7.93 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, H-C4'), 7.98 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-C5'), 8.30 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, H-C8').

^{13}C -APT-NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , RT): δ [ppm] = 56.3 (OCH₃), 70.1 (C1), 75.7 (C7), 79.1 (C3), 81.7 (C5), 97.1 (C6), 99.9 (C3a), 115.0 (C7a), 123.7 (C8'), 123.8 (C2'), 125.0 (C3'), 126.0 (C6'), 126.5 (C7'), 128.4 (C5'), 129.1 (C4'), 131.0 (8a'), 133.3 (C1'), 133.4 (C4a'), 140.1 (C4), 248.8 (CO).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 412 (10, [M]⁺), 328 (50, [M-3CO]⁺), 285 (15), 276 (25), 259 (5), 245 (5), 231 (5), 215 (20), 202 (15), 187 (10), 155 (25), 149 (40), 127 (20), 115 (5), 101 (10), 91 (15), 77 (10), 52 (100, [Cr]⁺).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ ($^{12}\text{C}_{22}\text{H}_{16}^{52}\text{Cr}^{16}\text{O}_5$): 412.040, gef.: 412.041.

1-(2-Methylnaphthyl)magnesiumbromid (104)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 37 mg Mg-Späne (1.53 mmol, 1.2 Äq.; $M = 24.31$ g/mol) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 30 ml THF zugegeben und anschließend 0.20 ml 1-Brom-2-methylnaphthalin (**103**) (1.27 mmol; Qualität: 90-95%, $M = 221.10$ g/mol, $\rho = 1.41$ g/mol) langsam zugetropft. Der Mischung wurden 1-2 Tropfen 1,2-Dibromethan beigelegt und über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen bis die Mg-Späne verschwunden waren und eine bräunliche, klare Lösung resultierte.

Titration der Grignard-Lösung:

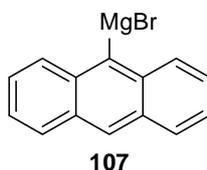
Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H₂O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach

Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an 2-Methylnaphthalin gaschromatographisch untersucht (100% Umsetzung):

2-Methylnaphthalin:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, $50^{\circ}\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^{\circ}\text{C}/\text{min}}$ $300^{\circ}\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 6.11 \text{ min}$;
ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{11}\text{H}_{10}$): 142.078; m/z (%) = 142 (100, $[\text{M}]^+$), 115 (35).

9-Anthrylmagnesiumbromid (107)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden unter Argon 65 mg Mg-Späne (2.66 mmol, 1.1 Äq.; $M = 24.31 \text{ g/mol}$) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 20 ml THF zugegeben und anschließend 621 mg 9-Bromanthracen (**106**) (2.41 mmol; $M = 257.13 \text{ g/mol}$) als Lösung in THF langsam zugetropft. Die Mischung wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt bis die Mg-Späne verschwunden waren.

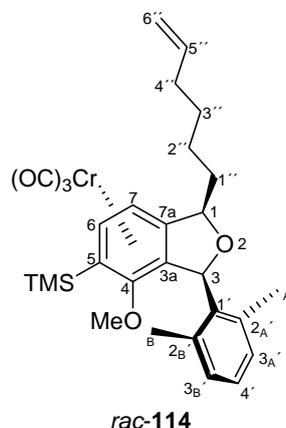
Titration der Grignard-Lösung:

Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H_2O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an Anthracen gaschromatographisch untersucht (100% Umsetzung):

Anthracen:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, $50^{\circ}\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^{\circ}\text{C}/\text{min}}$ $300^{\circ}\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 8.10 \text{ min}$;
ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{14}\text{H}_{10}$): 178.078; m/z (%) = 178 (100, $[\text{M}]^+$), 152 (5), 89 (5), 67 (5), 41 (5).

(1*RS*, 3*SR*, 3*aSR*)-Tricarbonyl- $[\eta^6$ -3-(2',2'-dimethyl-phen-1'-yl)-1-(1''-hex-5''-enyl)-4-methoxy-5-trimethylsilylanyl-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-114)



In einem ausgeheizten Schlenk Kolben unter Argon wurden 200 mg *rac*-**44** (0.43 mmol; $M = 468.54$ g/mol) in CH_2Cl_2 (30 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 0.85 ml TiCl_4 (0.85 mmol, 2.0 Äq.; 1.0 M in CH_2Cl_2) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 1 Stunde bei -78°C wurde die Grignardlösung **95** (0.85 mmol, 2.0 Äq.) langsam zugetropft, wobei sich die Lösung wieder gelb verfärbte, 50 min bei der gleichen Temperatur weiter gerührt und gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugesetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde der graue Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl_{aq} gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 27 \times 2.2 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 50/1, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt. Da das Produkt immernoch kleinere Mengen an Verunreinigungen (NMR) enthielt, wurde das Produkt einer zweiten Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 27 \times 2.2 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 1/0 \rightarrow 300/1, *Auftragung*: flüssig) unterworfen. Es wurden 108 mg *rac*-**114** (0.20 mmol, 47%; $M = 542.67$ g/mol) als gelbes Öl erhalten.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 10/1) = 0.55.

Schmp.: < RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2933 (w), 1956 (ss), 1877 (s), 1448 (w), 1388 (w), 1337 (w), 1247 (w), 1030 (w), 913 (w), 841 (m), 771 (w), 666 (w), 628 (w).

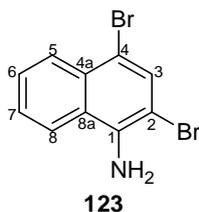
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = 0.24 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.24-1.64 (m, 6H, H-C1'', H-C2'', H-C3''), 1.86-1.91 (m, 2H, H-C4''), 1.96 (s, 3H, CH_3), 2.21 (s, 3H, CH_3), 3.12 (s, 3H, OCH_3), 4.55 (d, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, H-C7), 4.93-4.96 (m, 2H, H-C6''), 5.02 (d, $^3J = 6.0$ Hz, 1H, H-C6), 5.28 (m, 1H, H-C1), 5.63-5.77 (tdd, $^3J_t = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.2$ Hz, $^3J_{\text{trans}} = 17.0$ Hz, 1H, H-C5''), 6.69 (s, 1H, H-C3), 6.75-6.77 (m, 2H, H-C3'), 6.88-6.94 (m, 1H, H-C4').

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = -0.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 20.5 ($\text{CH}_{3\text{A}}$), 21.3 ($\text{CH}_{3\text{B}}$), 25.6 ($\text{C}2''$), 29.2 ($\text{C}3''$), 33.9 ($\text{C}4''$), 35.4 ($\text{C}1''$), 61.6 (OCH_3), 79.9 ($\text{C}3$), 81.5 ($\text{C}1$), 82.0 ($\text{C}7$), 94.1 ($\text{C}5$), 99.3 ($\text{C}6$), 103.7 ($\text{C}3\text{a}$), 114.8 ($\text{C}6''$), 118.9 ($\text{C}7\text{a}$), 129.06 ($\text{C}3\text{B}'$), 129.12 ($\text{C}4'$), 130.5 ($\text{C}3\text{A}'$), 134.2 ($\text{C}1'$), 138.1 ($\text{C}2'$), 138.7 ($\text{C}5''$), 142.6 ($\text{C}4$), 233.9 (CO).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 544 (5, $[\text{M}]^+$), 460 (20, $[\text{M}-3\text{CO}]^+$), 376 (5), 350 (5), 317 (5), 303 (5), 230 (5), 133 (10), 126 (10), 89 (15), 80 (25), 73 (60), 59 (15), 55 (25), 52 (100, $[\text{Cr}]^+$).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{29}\text{H}_{36}^{52}\text{Cr}^{16}\text{O}_5\text{Si}$): 544.174, gef.: 544.174.

2,4-Dibromnaphth-1-ylamin (123)



In einem Dreihalskolben mit Innenthermometer, Rückflusskühler und Tropftrichter wurde eine Lösung aus 7.9 ml Br_2 (154.22 mmol, 2.2 Äq.; $M = 159.82$ g/mol, $\rho = 3.12$ g/ml) in 150 ml HOAc auf 0-5° C gekühlt. Unter kräftigem Rühren wurde eine Lösung aus 10 g 1-Naphthylamin (69.84 mmol; $M = 143.19$ g/mol) in 50 ml HOAc sehr langsam zugetropft, wobei die Innentemperatur 5°C nicht überschreiten sollte. Die resultierende nur noch schwer rührbare grüne Suspension wurde mit weiteren 100 ml HOAc verdünnt und 15 min auf 60°C

erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension über eine Nutsche (mit grossem Durchmesser) abfiltriert und mit wenig HOAc nachgewaschen. Der so erhaltene schlammartige Feststoff wurde in 1 Liter 0.2 M NaOH suspendiert. Die nun grauviolette Suspension wurde abfiltriert und der Feststoff mit wenig Wasser nachgewaschen. Das Rohprodukt wurde aus 200 ml EtOH im Gefrierfach umkristallisiert und 16.5 g **123** (54.82 mmol, 78%; M = 300.98 g/mol) in Form eines violetten Feststoffes erhalten. Nach Einengen der Kristallisationslösung konnten durch Nachfällen weitere 1.49 g (4.95 mmol, 7%) von **123** erhalten werden. Das immernoch leicht verunreinigte Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Umsetzungen eingesetzt. Eine analytische Probe konnte mittels Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc = 2/1) zu einem weißen Feststoff aufgereinigt werden.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 2/1) = 0.77.

Schmp.: 114°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3424 (m), 3305 (m), 1620 (s), 1573 (s), 1503 (m), 1445 (m), 1415 (m), 1380 (s), 1364 (s), 1318 (m), 1264 (m), 1196 (m), 1041 (m), 917 (m), 866 (m), 820 (m), 766 (m), 747 (s), 666 (m), 615 (m), 611 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 4.62 (brs, 2H, NH₂), 7.47-7.59 (m, 2H, H-C6, H-C7), 7.73-7.77 (m, 1H, H-C8), 7.77 (s, 1H, H-C3), 8.13 (dd, ⁴J = 1.1 Hz, ³J = 8.6 Hz, 1H, H-C5).

¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃ RT): δ [ppm] = 103.3 (C2), 110.8 (C4), 121.3 (C8), 124.3 (C8a), 126.4 (C7), 127.2, 127.9 (C5, C6), 131.3 (C4a), 132.6 (C3), 139.6 (C1).

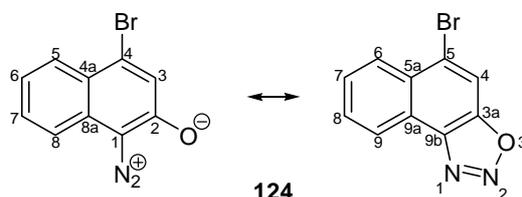
GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C/min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 9.67 min.

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 303 (50, [M(⁸¹Br)]⁺), 301 (100, [M(⁸¹Br/⁷⁹Br)]⁺), 299 (50, [M(⁷⁹Br)]⁺), 273 (5), 220 (5), 193 (15), 150 (10), 140 (75), 113 (35), 88 (10), 70 (70), 63 (20), 57 (10).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₁₀H₇⁷⁹Br₂¹⁴N): 298.894, gef.: 298.894.

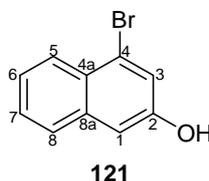
EA (CHN): ber. [%]: C: 39.91 H: 2.34
gef. [%]: C: 39.92 H: 2.56

5-Bromnaphtho[1,2-*d*][3,1,2]oxadiazol (**124**)



Zu einer im Eisbad auf 8-10°C gekühlten Lösung aus 5.607 g 2,4-Dibromnaphth-1-ylamin (**123**) (18.63 mmol; M = 300.98 g/mol) in 85 ml HOAc und 20 ml Propionsäure (um Gefrieren zu vermeiden) wurden innerhalb einer Minute 1.486 g NaNO₂ (21.54 mmol, 1.15 Äq.; M = 69.00 g/mol) zugegeben. Die nunmehr braune Lösung wurde für weitere 10 min bei 8-10°C nachgerührt und anschließend in 110 ml Eiswasser gegossen. Die resultierende Mischung wurde (zügig) abgenutscht um das braune teerartige Nebenprodukt zu entfernen und das Filtrat anschließend in 1.7 Liter H₂O_{dest.} gegossen. Nach 30 min Stehzeit wurde die Suspension abfiltriert und die so erhaltene (noch nasse) gelborangene Diazoverbindung **124** ohne weitere Aufreinigung umgehend weiter umgesetzt.^{IV}

4-Bromnaphth-2-ol (**121**)



^{IV} Laut Literatur^[67] ist die Diazoverbindung **124** zwar handhabbar stabil, aus Sicherheitsgründen wurde den-noch nur einmal exemplarisch eine kleinere Menge des Produktes fast komplett getrocknet um die Rohausbeute (ca. 2.5 g, 10.04 mmol, 47%; M = 249.06 g/mol) für nachfolgende Umsetzungen bestimmen zu können.

Zu einer im Eisbad auf 5-10°C gekühlten Suspension aus 2.5 g **124** (10.04 mmol; M = 249.06 g/mol) in 240 ml EtOH wurden portionsweise 126 mg NaBH₄ (3.33 mmol, 0.33 Äq.; M = 37.83 g/mol) zugegeben und ca. 3 h bei Raumtemperatur nachgerührt bis keine N₂-Entwicklung mehr sichtbar war. Die Lösung wurde anschließend in 240 ml H₂O_{dest.} (versetzt mit 24 ml konzentrierter HCl) gegossen. Nachdem die Lösung mit 10%iger NaOH basisch gemacht wurde, konnten die neutralen Nebenprodukte mit CH₂Cl₂ extraktiv entfernt werden. Wieder Ansäuern der wässrigen Lösung mit halbkonzentrierter HCl ermöglichte die Extraktion des rötlichen Rohproduktes durch CH₂Cl₂ (3×). Anschließend wurde CH₂Cl₂ am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 27×6 cm, *Eluent*: Hexan/MTBE = 1/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) zu 0.632 g **121** (2.83 mmol, 28%; M = 223.07 g/mol) in Form eines hellvioletten Feststoffes aufgereinigt.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/MTBE = 1/1) = 0.66.

Schmp.: 118°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3266 (br), 1628 (m), 1599 (m), 1563 (m), 1505 (m), 1434 (m), 1373 (m), 1346 (w), 1279 (m), 1226 (m), 1170 (m), 1124 (m), 983 (w), 915 (s), 840 (m), 823 (w), 758 (m), 737 (s), 632 (w), 616 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 5.24 (brs, 1H, OH), 7.12 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, H-C1), 7.38-7.48 (m, 3H, H-C3, H-C6, H-C7), 7.64 (dd, ⁴J = 1.9 Hz, ³J = 7.3 Hz, 1H, H-C8), 8.12 (dd, ⁴J = 1.8 Hz, ³J = 7.5 Hz 1H, H-C5).

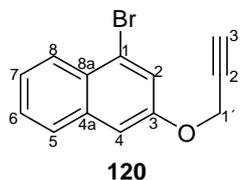
¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 109.7 (C1), 121.8 (C3), 123.6 (C4), 125.0 (C6), 126.8 (C8), 127.0 (C5), 127.3 (C7), 127.6 (C4a).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 8.58 min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 224 (95, [M(⁸¹Br)]⁺), 222 (100, [M(⁷⁹Br)]⁺), 195 (5), 193 (5), 143 (5), 115 (60), 89 (5), 74 (5), 63 (5), 57 (5), 50 (5).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₁₀H₇⁷⁹Br¹⁶O): 221.968, gef.: 221.968.

EA (CHN): ber. [%]: C: 53.84 H: 3.16
gef. [%]: C: 53.82 H: 3.46

1-Brom-3-prop-2-inyloxynaphthalin (120)

2.338 g 4-Bromnaphth-2-ol (**121**) (10.48 mmol; $M = 223.07$ g/mol), 0.95 ml Propargylbromid (12.62 mmol, 1.2 Äq.; $M = 118.97$ g/mol, $\rho = 1.58$ g/ml) und 2.318 g K_2CO_3 (16.77 mmol, 1.6 Äq.; $M = 138.21$ g/mol) in 50 ml Aceton wurden für 5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und 2 Tage bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Filtration wurde die organische Phase mit 5 N NaOH (5 ml) und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 , Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Filtration über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc = 15/1; 150 ml) wurden 2.730 g **120** (10.46 mmol, 100%; $M = 261.11$ g/mol) als zinnoberroter, leicht verunreinigter Feststoff erhalten, der ohne weitere Aufreinigung in den nachfolgenden Umsetzungen eingesetzt werden konnte. Eine analytische Probe wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 3/1, *Auftragung*: flüssig) zu einem hellroten Feststoff weiter aufgereinigt.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 3/1) = 0.59.

Schmp.: 55°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3291 (m), 3064 (w), 2919 (w), 2353 (w), 2121 (w), 1622 (s), 1596 (s), 1566 (m), 1501 (m), 1454 (m), 1429 (m), 1387 (m), 1370 (m), 1338 (s), 1258 (s), 1220 (s), 1202 (m), 1166 (s), 1123 (s), 1036 (s), 1021 (s), 969 (m), 927 (m), 895 (w), 857 (s), 823 (s), 762 (s), 743 (s), 676 (m), 639 (s), 609 (w).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, RT): δ [ppm] = 2.55 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, H-C3'), 4.78 (d, 2H, $^4J = 2.4$ Hz, H-C1'), 7.22 (d, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, H-C4), 7.42-7.51 (m, 2H, H-C6, H-C7), 7.53 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, H-C2), 7.72 (dd, $^4J = 2.1$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-C5), 8.13 (dd, $^4J = 2.2$ Hz, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-C8).

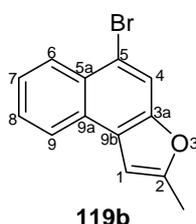
^{13}C -APT-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, RT): δ [ppm] = 56.0 (C1'), 76.0 (C3'), 78.0 (C2'), 107.7 (C4), 122.7 (C2), 123.5 (C1), 125.3 (C7), 126.9 (C8), 127.25 (C6), 127.34 (C5), 128.0 (C8a), 134.8 (C4a), 154.9 (C3).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ °C/min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 9.07$ min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 261 (65, [M+1]⁺), 181 (25), 152 (100), 126 (15), 110 (5), 98 (5), 90 (25), 76 (50), 63 (25), 50 (10).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₁₃H₉⁷⁹Br¹⁶O): 259.984, gef.: 259.984.

5-Brom-2-methylnaphtho[2,1-*b*]furan (119b)



In einem Schlenkcolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden 650 mg **120** (2.49 mmol; $M = 261.11$ g/mol) und 491 mg Cäsiumfluorid (3.23 mmol, 1.3 Äq.; $M = 151.90$ g/mol) in 3 ml Diethylanilin suspendiert, die Mischung entgast und bei einer Badtemperatur von 220°C (Metallbad, Woodsche Legierung) für 22 Stunden^V refluxiert^{VI}. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und der feste Rückstand mit MTBE über Kieselgel abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 2 N HCl (5×) gewaschen um das Diethylanilin zu entfernen, die wässrige Phase mit MTBE rückextrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über MgSO₄ und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der braune, ölige Rückstand mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Eluent*: Cyclohexan/Aceton = 80/1, *Auftragung*: flüssig) gereinigt. Es wurden 574 mg **119b** (2.20 mmol, 88%; $M = 261.11$ g/mol) in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/Aceton = 1/80) = 0.56.

Schmp.: 45°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

^V Die Reaktionszeit darf nicht stark (>2h) abweichen sonst treten Ausbeuteverluste auf.

^{VI} Achtung! Gut gesicherte Apparatur notwendig, da es zu stärkeren Verpuffungen kommen kann.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3078 (m), 2915 (m), 2353 (w), 1683 (w), 1624 (w), 1596 (m), 1573 (s), 1518 (m), 1445 (m), 1428 (m), 1352 (s), 1324 (m), 1293 (m), 1252 (m), 1148 (m), 1090 (m), 1032 (w), 1006 (m), 981 (w), 941 (s), 907 (m), 847 (m), 799 (m), 783 (m), 751 (s), 696 (m), 661 (s), 634 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 2.51 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 6.81 (s, 1H, H-C1), 7.51-7.60 (m, 2H, H-C7, H-C8), 7.92 (s, 1H, H-C4), 8.02 (dd, $^4J = 2.2$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 1H, H-C9), 8.31 (dd, $^4J = 2.3$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H, H-C6).

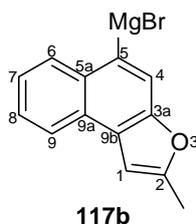
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 14.2 (CH_3), 101.7 (C1), 116.3 (C4), 117.3 (C5), 123.8 (C9), 125.4, 126.7 (C7, C8), 127.9 (C6), 151.1 (C2), 155.3 (3a), 124.3, 127.6, 128.4 (C5a, C9a, C9b).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 9.33$ min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 262 (100, $[\text{M}(^{81}\text{Br})]^+$), 260 (100, $[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$), 181 (20, $[\text{M}-\text{Br}]^+$), 152 (90), 138 (5), 126 (10), 98 (5), 90 (15), 76 (40), 63 (20), 51 (5).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{13}\text{H}_9^{79}\text{Br}^{16}\text{O}$): 259.984, gef.: 259.984.

2-Methylnaphtho[2,1-*b*]furan-5-ylmagnesiumbromid (**117b**)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden unter Argon 65 mg Mg-Späne (2.67 mmol, 1.1 Äq.; $M = 24.31$ g/mol) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur eine halbe Stunde nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 630 mg **119b** (in 3 ml $\text{THF}_{\text{abs.}}$) (2.41 mmol; $M = 261.11$ g/mol) langsam zugetropft. Die Mischung wurde über 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt bis die gesamten Mg-Späne verschwunden waren und eine orangegelbe Lösung resultierte..

Titration der Grignard-Lösung:

Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H₂O (später auch mit D₂O zum Nachweis des intakten Grignards) gequencht, wobei eine spontane Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an 2-Methylnaphtho[2,1-*b*]furan gaschromatographisch untersucht (100% Umsetzung):

2-Methylnaphtho[2,1-*b*]furan:

R_f (SiO₂, Cyclohexan) = 0.34.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 2.56 (s, 3H, CH₃), 6.86 (m, 1H, H-C1), 7.44-7.67 (m, 4H, H-C4, H-C5, H-C7, H-C8), 7.93 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-C6 oder H-C9), 8.07 (d mit Feinstruktur, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-C6 oder H-C9).

¹³C{¹H}-/DEPT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 14.2 (CH₃), 101.7 (C1), 112.0 (C4), 123.4, 124.1, 125.9, 128.6 (C6, C7, C8, C9), 123.7 (C5), 124.2, 127.4, 130.2 (C5a, C9a, C9b), 151.9 (C2), 154.6 (C3a).

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 8.28 min;

ber. für [M]⁺ (¹²C₁₃H₁₀¹⁶O): 182.073; m/z (%) = 182 (100, [M]⁺), 152 (40).

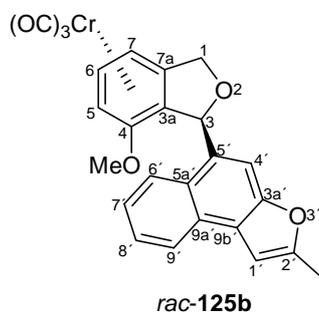
5-Deutero-2-methylnaphtho[2,1-*b*]furan:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 2.56 (d, ⁴J = 1.0 Hz, 3H, CH₃), 6.86 (m, 1H, H-C1), 7.42-7.61 (m, 3H, H-C4, H-C7, H-C8), 7.93 (d mit Feinstruktur, ³J = 8.0 Hz, 1H, H-C6 oder H-C9), 8.07 (d mit Feinstruktur, ³J = 8.0 Hz, 1H, H-C6 oder H-C9).

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 14.2 (CH₃), 101.7 (C1), 111.9 (C4), 123.4, 124.1, 125.9, 128.6 (C6, C7, C8, C9), 123.7 (C5), 124.1, 128.6^{VII}, 130.2 (C5a, C9a, C9b), 151.9 (C2), 154.6 (C3a).

^{VII} Kann vermutlich C5a zugeordnet werden, da es im Vergleich zur protonierten Verbindung die stärkste Änderung der chemischen Verschiebung aufweist.

(3*SR*, 3*aSR*)-Tricarbonyl-[η^6 -4-methoxy-3-(2'-methylnaphtho[2,1-*b*]furan-5'-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-125b)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon wurden 200 mg *rac-exo-41* (0.63 mmol; $M = 316.23$ g/mol) in CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 1.27 ml TiCl_4 (1.27 mmol, 2.0 Äq.; 1.0 M in CH_2Cl_2) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 2 Stunden bei -78°C wurde die Grignardlösung **117b** (2.41 mmol, 3.8 Äq.) langsam zugetropft, wobei sich die Lösung gelbbraun verfärbte, 1 Stunde bei der gleichen Temperatur gerührt und gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugesetzt. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde der graue Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl_{aq} gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 35×2.8 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 10/1, *Auftragung*: flüssig) gereinigt. Es wurden 283 mg *rac-125b* (0.61 mmol, 97%; $M = 466.41$ g/mol) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 1/1) = 0.4.

Schmp.: 204°C , nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2921 (w), 1953 (s), 1860 (s), 1699 (m), 1574 (m), 1521 (m), 1457 (m), 1428 (m), 1371 (w), 1342 (w), 1267 (m), 1187 (w), 1073 (m), 1021 (m), 938 (w), 890 (w), 807 (w), 756 (m), 672 (m), 643 (m), 621 (m).

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆, RT): δ [ppm] = 2.52 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 1H, OCH₃), 5.00 (s, 2H, H-C1), 5.56 (d, ³J = 6.1 Hz, 1H, H-C5 oder H-C7), 5.58 (d, ³J = 6.6 Hz, 1H, H-C5 oder H-C7), 5.99 (ψt, ³J = 6.5 Hz, 1H, H-C6), 6.93 (s, 1H, H-C3), 7.10 (s, 1H, H-C1'), 7.26 (s, 1H, H-C4'), 7.59-7.63 (m, 1H, H-C7'), 7.63-7.68 (m, 1H, H-C8'), 8.22-8.25 (m, 1H, H-C9'), 8.44-8.47 (m, 1H, H-C6').

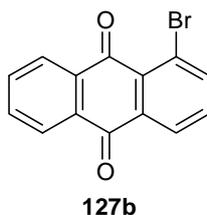
¹³C-APT-NMR (75 MHz, Aceton-d₆, RT): δ [ppm] = 15.1 (CH₃), 57.7 (OCH₃), 72.1 (C1), 76.5 (C5 oder C7), 81.9 (C3), 82.7 (C5 oder C7), 98.2 (C6), 101.8 (C3a), 103.8 (C1'), 112.1 (C4'), 116.8 (C7a), 125.9 (C9'), 126.7 (C7' oder C8'), 127.0 (C9b'), 127.2 (C6'), 128.1 (C7' oder C8'), 129.9 (C9a'), 130.7 (C5'), 132.0 (C5a'), 142.3 (C4), 152.6 (C3a'), 157.7 (C2'), 235.4 (CO).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 466 (10, [M]⁺), 382 (50, [M-3 CO]⁺), 339 (15), 299 (10), 269 (10), 187 (10), 149 (10), 91 (5), 80 (5), 58 (30), 52 (100, [Cr]⁺).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₂₅H₁₈⁵²Cr¹⁶O₆): 466.051, gef.: 466.051.

EA (CHN): ber. [%]: C: 64.38 H: 3.89
gef. [%]: C: 64.49 H: 4.31

1-Brom-2,4,6-tri-*tert*-butylbenzol (127b)



Eine Lösung aus 10 g 1-Chloranthrachinon (**127a**) (41.21 mmol; M = 242.66 g/mol), 11.279 g KBr (94.78 mmol, 2.3 Äq.; M = 119.00 g/mol), 204 mg CuCl (2.06 mmol, 5 mol%; M = 99.00 g/mol) in 20 ml Nitrobenzol und 20 ml H₃PO₄ wurde 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt (Badtemperatur 200°C). Nachdem die Reaktionslösung abgenutscht, mit Toluol und wenig MeOH gewaschen wurde, resultierte ein gelbes Rohprodukt. Mittels Flash-Säulenchromatographie (Trägermaterial: Kieselgel, Größe: 35×2.9 cm, Eluent:

Aceton/Ethylacetat = 1/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) konnte dieses weiter aufgereinigt werden und lieferte in :

- Fraktion 1: 2.164g **127b** (gaschromatograph. Verunreinig. durch Edukt = 45%)
- Fraktion 2: 4.078g **127b** (gaschromatograph. Verunreinig. durch Edukt = 38%)

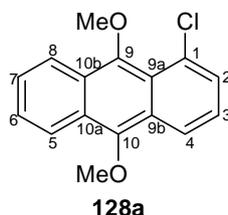
jeweils als gelbe Feststoffe. Durch Umkristallisation aus CH₂Cl₂ (Rflx. → RT) konnte Fraktion 1 etwas weiter aufgereinigt werden (gaschromatograph. Verunreinig. durch Edukt = 38%).

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 3/1) = 0.61.

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 9.93 min;

ber. für [M]⁺ (¹²C₁₄H₇⁷⁹Br¹⁶O₂): 285.963; m/z (%) = 288 (100, [M(⁸¹Br)]⁺), 286 (100, [M(⁷⁹Br)]⁺), 260 (40, [M(⁸¹Br-CO)]⁺), 258 (40, [M(⁷⁹Br-CO)]⁺), 232 (30, [M(⁸¹Br-2CO)]⁺), 230 (30, [M(⁷⁹Br-2CO)]⁺), 208 (40, [M-Br]⁺), 194 (15), 180 (40), 165 (15), 151 (90), 75 (40).

1-Chlor-9,10-dimethoxyanthracen (**128a**)



Eine Lösung aus 1 g 1-Chloranthrachinon (**127a**) (4.12 mmol; M = 242.66 g/mol), 200 mg Bu₄NBr (0.62 mmol; M = 322.40 g/mol) in 75 ml THF und 75 ml H₂O wurde auf ca. 0°C abgekühlt, 4.305 g Na₂S₂O₄ (24.73 mmol, 6.0 Äq.; M = 174.11 g/mol) zügig zugegeben und 10 min bei 0°C gerührt. Die ursprünglich gelbe Lösung färbte sich kurzzeitig rot. Nachdem 5.319 g KOH (94.78 mmol, 23.0 Äq.; M = 56.11 g/mol) zugegeben wurden, rührte die Reaktionsmischung weitere 15 min bei 0°C, wobei sich die Farbe wieder zu dunkelrot änderte. Bei unveränderter Temperatur wurden anschließend 8.21 ml Me₂SO₄ (86.54 mmol, 21.0 Äq.; M = 126.13 g/mol, ρ = 1.33 g/ml) zugetropft, die Mischung auf Raumtemperatur kommen gelassen und 4 Stunden bei gleicher Temperatur nachgerührt. Nach Zugabe von

gesättigter NH_4Cl -Lösung, wurde das Produkt mit EtOAc extrahiert (3×), die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erfolgte die Aufarbeitung mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 14×6 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 3/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel). Es wurden 1.120 g **128a** (4.11 mmol, 100%; M = 272.73 g/mol) in Form eines gelben Feststoffes erhalten.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 3/1) = 0.75.

Schmp.: 132°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930 (w), 2359 (m), 1451 (m), 1362 (s), 1346 (s), 1192 (w), 1079 (s), 1062 (m), 982 (m), 810 (w), 773 (m), 692 (m), 667 (w), 617 (w), 612 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, Aceton- d_6 , RT): δ [ppm] = 4.01 (s, 3H, CH_3), 4.09 (s, 3H, CH_3), 7.41 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 0.5H, H-C3), 7.44 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 0.5H, H-C3), 7.58-7.64 (m, 3H, H-C2, H-C6, H-C7), 8.27-8.33 (m, 2H, H-C5, H-C8), 8.35-8.41 (m, 1H, H-C4).

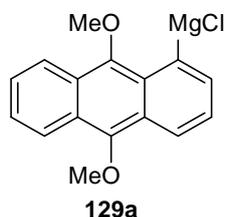
$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (75 MHz, Aceton- d_6 , RT): δ [ppm] = 64.6 (OCH_3), 65.5 (OCH_3), 124.0, 124.2 (C5, C8), 125.0 (C4), 126.6 (C3), 128.2, 128.4, 130.7 (C2, C6, C7), 130.6 (C1), 100.3, 117.4, 127.3, 128.7 (C9a, C9b, C10a, C10b), 150.6, 150.8 (C9, C10).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C $_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C $_{5\text{min}}$): $\tau_R = 10.73$ min.

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (35, $[\text{M}]^+$), 257 (100, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$), 221 (5), 214 (10), 207 (10), 194 (5), 188 (10), 186 (25), 179 (10), 163 (45), 151 (60), 137 (5), 125 (5), 111 (10), 99 (10), 87 (10), 75 (30), 63 (10), 50 (15).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{13}^{35}\text{Cl}^{16}\text{O}_2$): 272.060, gef.: 272.061.

1-(9,10-Dimethoxyanthryl)magnesiumchlorid (129a)



In einen ausgeheizten Dreihalskolben mit Argonanschluß, Septum und Rückflusskühler mit Rückschlagventil nach Stutz wurden unter Argon 88 mg Mg-Späne (3.63 mmol, 2.3 Äq.; $M = 24.31 \text{ g/mol}$), 430 mg **128a** (1.58 mmol, 1.0 Äq.; $M = 272.73 \text{ g/mol}$) und 10 ml THF gegeben. Während die Reaktionsmischung 30 min zum Rückfluss erhitze, wurde in einem ausgeheizten Schlenkkolben eine Lösung aus 0.12 ml 1,2-Dibromethan (1.58 mmol, 1.0 Äq.; $M = 187.89 \text{ g/mol}$, $\rho = 2.18 \text{ g/ml}$) in 19 ml THF bereitgestellt. Diese Lösung wurde in eine 20 ml-Plastik-Spritze aufgezogen und mit Hilfe einer Dosierpumpe (*Einstellung*: 0.15 mm/min) über 7 h kontinuierlich, langsam zugetropft^{VIII} bis die Mg-Späne beinahe verschwunden waren und eine klare, orangene Lösung resultierte.

Titration der Grignard-Lösung:

Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H_2O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an 9,10-Dimethoxyanthracen gaschromatographisch untersucht (100% Umsetzung):

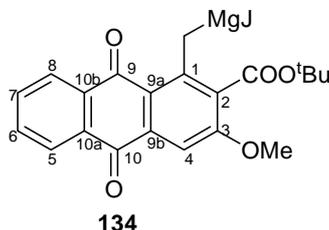
9,10-Dimethoxyanthracen:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 9.33 \text{ min}$;

ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{16}\text{O}_2$): 238.099; m/z (%) = 238 (30, $[\text{M}]^+$), 223 (100), 207 (5), 180 (10), 165 (30), 152 (60), 76 (10), 63 (5), 51 (5), 39 (10).

^{VIII} Garantiert eine permanente Anätzung der Mg-Oberfläche. Achtung! Entwicklung von Ethylen-Gas.

(2-*tert*-Butoxycarbonyl-3-methoxy-1-anthrachinon-1-yl)-methyl-magnesiumiodid
(134)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 5 mg Mg (0.21 mmol, 1.0 Äq.; $M = 24.31 \text{ g/mol}$) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 10 ml THF zugegeben und anschließend 100 mg *tert*-Butansäure-[1-iodmethyl-3-methoxyanthrachinon-2-yl]-ester^{IX} (**133**) (0.21 mmol; $M = 478.28 \text{ g/mol}$) als Lösung in THF langsam zugetropft und bei Raumtemperatur gerührt. Da nach 12 Stunden noch keine Umsetzung zu erkennen war, wurde die Mischung 4 Stunden auf 55°C erwärmt und gelegentlich einzelne Tropfen 1,2-Dibromethan zugetropft. Die Magnesiumspäne verschwanden und die ursprünglich gelbe Lösung färbte sich dunkelgrün.

Titration der Grignard-Lösung:

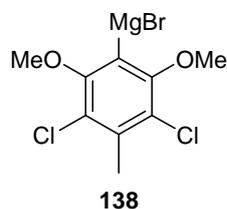
Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H₂O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde das Lösungsmittel der organischen Phase entfernt und die Umsetzung durch NMR-Analyse untersucht (100% Umsetzung):

***tert*-Butansäure-[3-methoxy-1-methylanthrachinon-2-yl]-ester:**

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 1.60 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.76 (s, 3H, CH₃), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 7.68-7.80 (m, 3H, H-C4, H-C6, H-C7), 8.20-8.25 (m, 2H, H-C5, H-C8).^X

^{IX} Darstellung gemäß Lit. [47].

^X Das Signal des Jodmethyl-Substituenten von **133** bei 2.09 ppm (s, 2H, CH₂) ist nicht mehr zu sehen.

(3,5-Dichlor-2,6-dimethoxy-4-methylphen-1-yl)magnesiumbromid (138)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben mit Rückflusskühler wurden unter Argon 5 mg Mg (0.23 mmol, 1.2 Äq.; $M = 24.31 \text{ g/mol}$) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, damit die gesamte Mg-Oberfläche anätzte, wurden 5 ml THF zugegeben und anschließend 57 mg 1-Brom-3,5-dichlor-2,6-dimethoxy-4-methylbenzol (**137**)^{XI} (0.19 mmol; $M = 299.98 \text{ g/mol}$) als Lösung in THF langsam zugetropft und 12 Stunden zum Rückfluss erhitzt.

Titration der Grignard-Lösung:

Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H_2O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an 2,4-Dichlor-1,5-dimethoxy-3-methylbenzol gaschromatographisch untersucht (100% Umsetzung):

2,4-Dichlor-1,5-dimethoxy-3-methylbenzol:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 7.97 \text{ min}$;

ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_9\text{H}_{10}^{35}\text{Cl}_2^{16}\text{O}_2$): 220.006; m/z (%) = 220 (100, $[\text{M}]^+$), 205 (5, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$), 190 (5, $[\text{M}-2\text{CH}_3]^+$), 177 (50), 142 (20), 91 (5), 77 (10).

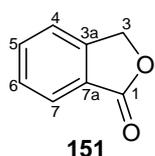
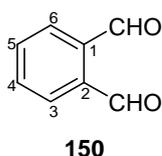
^{XI} Darstellung gemäß Lit. [78].

6.4 Experimente zur Ozonolyse an Phthalanen

Benzol-1,2-dicarbaldehyd (**150**)

und

3H-Isobenzofuran-1-on (**151**)



Ein Dreihalskolben wurde mit einem Septum, das von einem inerten Plastikröhrchen (es muss auf einen genügend großen Durchmesser, ca. 0.5 cm, geachtet werden um Zugefrieren zu vermeiden) durchstochen wurde, versehen. Außerdem wurde ein weiteres Septum und ein Absaugstück mit Schlauch, der direkt in den Abzug führte (Giftigkeit von O₃!) angebracht. In diesen Dreihalskolben wurden 0.46 ml Phthalan (**149**) (4.16 mmol; M = 120.15 g/mol, ρ = 1.09 g/ml) und 30 ml CH₂Cl₂ gegeben und bei -78°C für ca. 5 min (je nach Leistung des Gerätes) O₃ (20 l/h) in die Lösung über das Plastikröhrchen eingeleitet bis sich eine Blaufärbung der Lösung (Sättigung an O₃) einstellte. Das überschüssige O₃ wurde mit einem kräftigen O₂-Strom entfernt, 1 ml DMS hinzugefügt und das gelbliche Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur kommen gelassen. Durch einen negativen (= farblos; positiv = jodfarben) KI-Test für Peroxide kann die komplette Zerstörung der Ozonide überprüft werden. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das so erhaltene Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 24×2.3 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 5/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) aufgereinigt. Es wurden 466 mg **150** (3.47 mmol, 83%; M = 134.13 g/mol) als weißer Feststoff und 83 mg **151** (0.62 mmol, 15%; M = 134.13 g/mol) in Form von farblosen Kristallen isoliert.

→ Charakterisierung der Verbindung **150**:

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 5/1) = 0.14.

Schmp.: 54°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3347 (w), 2859 (w), 2758 (w), 1766 (m), 1683 (s), 1591 (m), 1573 (m), 1478 (w), 1448 (w), 1403 (w), 1361 (m), 1306 (m), 1269 (m), 1221 (w), 1187 (s), 996 (w), 857 (s), 807 (m), 757 (s), 709 (w), 653 (w), 620 (s).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 7.70-7.74 (m, 2H, H-C4, H-C5), 7.89-7.93 (m, 2H, H-C3, H-C6), 10.46 (s, 2H, CHO).

¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 130.9 (C3, C6), 133.6 (C4, C5), 136.3 (C1, C2), 192.2 (CHO).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 5.75 min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 134 (30, [M]⁺), 106 (35), 105 (100), 77 (80), 63 (5), 51 (40).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₈H₆¹⁶O₂): 134.037, gef.: 134.037.

→ Charakterisierung der Verbindung **151**:

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 5/1) = 0.13.

Schmp.: 71°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2920 (w), 1762 (s), 1616 (w), 1465 (w), 1449 (w), 1364 (w), 1314 (w), 1287 (w), 1218 (w), 1054 (m), 1015 (w), 998 (w), 801 (w), 735 (m), 679 (w), 612 (w).

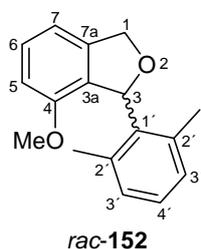
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 5.31 (s, 2H, H-C3), 7.46-7.55 (m, 2H, H-C4, H-C6), 7.67 (d_{vt}, ⁴J = 1.1 Hz, ³J = 7.5 Hz, 1H, H-C5), 7.91 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, H-C7).

¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 66.6 (C3), 122.1, 125.8, 134.0, 140.1 (C4, C5, C6, C7), 136.5 (C7a), 141.1 (C3a), quarternäres C1 nicht eindeutig zuordenbar (dünne Probe).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 6.36 min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 134 (40, [M]⁺), 105 (100), 89 (5), 77 (50), 63 (10), 51 (25), 50 (25).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₈H₆¹⁶O₂): 134.037, gef.: 134.036.

3-(2',2'-Dimethyl-phen-1'-yl)-4-methoxy-1,3-dihydroisobenzofuran (*rac*-152)

171 mg des Komplexes *rac*-**96** (0.44 mmol; $M = 390.36 \text{ g/mol}$) wurden in 100 ml EtOAc gelöst, der Kolben mit einem Wattebausch lose bedeckt und die Lösung bei Raumtemperatur für 7 Tage unter Tageslichteinwirkung gerührt bis die gelbe Lösung sich entfärbte. Die durch angefallenes Cr-Oxid resultierende grünliche Suspension wurde mit MTBE über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es resultierten 109 mg *rac*-**152** (0.43 mmol, 98%; $M = 254.33 \text{ g/mol}$) eines farblosen Öls, das nach längerer Zeit am Hochvakuum zu einem weißen Feststoff erstarrte.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 5/1) = 0.54.

IR (ATR): $\tilde{\nu} [\text{cm}^{-1}] = 2925 \text{ (m)}, 1595 \text{ (m)}, 1481 \text{ (s)}, 1316 \text{ (m)}, 1269 \text{ (s)}, 1083 \text{ (m)}, 1028 \text{ (s)}, 948 \text{ (m)}, 821 \text{ (w)}, 766 \text{ (s)}, 743 \text{ (w)}, 683 \text{ (m)}, 644 \text{ (w)}$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): $\delta [\text{ppm}] = 1.94 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{)}, 2.53 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{)}, 3.53 \text{ (s, 3H, OCH}_3\text{)}, 5.20 \text{ (dd, } ^4J = 2.7 \text{ Hz, } ^2J = 12.3 \text{ Hz, 1H, H-C1)}, 5.31 \text{ (dd, } ^4J = 3.1 \text{ Hz, } ^2J = 12.3 \text{ Hz, 1H, H-C1)}, 6.67 \text{ (d, } ^3J = 8.1 \text{ Hz, 1H, H-C5)}, 6.73 \text{ (t, } ^4J = 2.7 \text{ Hz, 1H, H-C3)}, 6.83 \text{ (d, } ^3J = 7.4 \text{ Hz, 1H, H-C7)}, 6.88\text{--}7.04 \text{ (m, 2H, H-C3')}, 6.95\text{--}7.07 \text{ (m, 1H, H-C4')}, 7.24 \text{ (}\psi\text{t, } ^3J = 8.3 \text{ Hz, 1H, H-C6)}$.

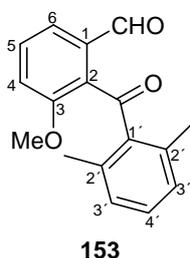
¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): $\delta [\text{ppm}] = 19.4 \text{ (CH}_3\text{)}, 20.8 \text{ (CH}_3\text{)}, 55.4 \text{ (OCH}_3\text{)}, 73.5 \text{ (C1)}, 81.7 \text{ (C3)}, 109.7 \text{ (C5)}, 112.9 \text{ (C7)}, 127.4 \text{ (C4')}, 128.0 \text{ (C3')}, 128.8 \text{ (C3a)}, 129.4 \text{ (C6)}, 129.9 \text{ (C3')}, 136.3 \text{ (C1')}, 137.3 \text{ (C2')}, 137.8 \text{ (C2')}, 141.7 \text{ (C7a)}, 154.7 \text{ (C4)}$.

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C/min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 9.65 \text{ min}$.

MS (DIP-EI, 70 eV): $m/z \text{ (\%)} = 254 \text{ (30, [M]^+)}, 239 \text{ (10)}, 223 \text{ (5)}, 178 \text{ (5)}, 149 \text{ (100)}, 133 \text{ (70)}, 105 \text{ (10)}, 91 \text{ (10)}$.

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+ \text{ (}^{12}\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ }^{16}\text{O}_2\text{)}$: 254.131, gef.: 254.131.

2-(2',2'-Dimethylbenzoyl)-3-methoxybenzaldehyd (**153**)



Ein Dreihalskolben wurde mit einem Septum, das von einem inerten Plastikröhrchen (es muss auf einen genügend großen Durchmesser, ca. 0.5 cm, geachtet werden um Zugefrieren zu vermeiden) durchstochen wurde, versehen. Außerdem wurde ein weiteres Septum und ein Absaugstück mit Schlauch, der direkt in den Abzug führte (Giftigkeit von O₃!), angebracht. In diesen Dreihalskolben wurden nun 97 mg *rac*-**152** (0.38 mmol; M = 254.33 g/mol) und 30 ml CH₂Cl₂ gegeben und bei -78°C für ca. 5 min (je nach Leistung des Gerätes) O₃ (20 l/h) in die Lösung über das Plastikröhrchen eingeleitet bis sich eine Blaufärbung der Lösung (Sättigung an O₃) einstellte. Das überschüssige O₃ wurde mit einem kräftigen O₂-Strom entfernt, 1 ml DMS hinzugesetzt und das gelbliche Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur kommen gelassen. Durch einen negativen (= farblos; positiv = jodfarben) KI-Test für Peroxide kann die komplette Zerstörung der Ozonide überprüft werden. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das so erhaltene Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 10×2.2 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 5/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) aufgereinigt. Es wurden 60 mg **153** (0.22 mmol, 60%; M = 268.31 g/mol) als weißer Feststoff isoliert.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 5/1) = 0.24.

Schmp.: 125°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955 (br), 2358 (m), 2339 (m), 1767 (w), 1693 (m), 1655 (s), 1584 (m), 1469 (m), 1277 (s), 1260 (s), 1243 (m), 1166 (w), 1147 (w), 1063 (m), 933 (w), 906 (m), 800 (w), 771 (m), 745 (w), 700 (w), 675 (w), 667 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 2.17 (s, 6H, CH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 6.98 (s, 1H, H-C3'), 7.01 (s, 1H, H-C3'), 7.09-7.12 (m, 1H, H-C4), 7.31-7.18 (m, 1H, H-C4'), 7.53 (s, 1H, H-C5), 7.55 (s, 1H, H-C6), 10.13 (s, 1H, CHO).

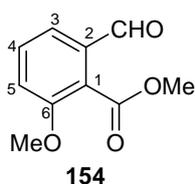
^{13}C -APT-NMR (75 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 20.3 (CH_3), 56.2 (OCH_3), 116.9 (C4), 120.9 (C6), 128.2 (C3'), 129.3 (C4'), 132.3 (C2), 132.7 (C5), 135.0 (C2'), 137.9 (C1), 141.2 (C1'), 158.4 (C3), 191.3 (CHO), 199.2 (C=O).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 10.30$ min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 268 (35, $[\text{M}]^+$), 253 (100), 238 (10), 225 (15), 210 (15), 194 (5), 178 (10), 165 (20), 152 (10), 133 (15), 119 (10), 105 (20), 92 (10), 77 (25), 63 (5), 51 (5).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{17}\text{H}_{16}^{16}\text{O}_3$): 268.110, gef.: 268.110.

2-Formyl-6-methoxybenzoesäuremethylester (**154**)



Ein Dreihalskolben wurde mit einem Septum, das von einem inerten Plastikröhrchen (es muss auf einen genügend großen Durchmesser, ca. 0.5 cm, geachtet werden um Zufrieren zu vermeiden) durchstochen wurde, versehen. Außerdem wurde ein weiteres Septum und ein Absaugstück mit Schlauch, der direkt in den Abzug führte (Giftigkeit von O_3 !), angebracht. In diesen Dreihalskolben wurden nun 500 mg **40** (2.77 mmol; $M = 180.20$ g/mol) und 50 ml CH_2Cl_2 gegeben und bei -78°C für ca. 3 Stunden O_3 (60 l/h) in die Lösung über das Plastikröhrchen eingeleitet bis sich eine Blaufärbung der Lösung (Sättigung an O_3) einstellte. Das überschüssige O_3 wurde mit einem kräftigen O_2 -Strom entfernt, 1 ml DMS hinzugesetzt und das gelbliche Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Durch einen negativen (= farblos; positiv = jodfarben) KI-Test für Peroxide kann die komplette Zerstörung der Ozonide überprüft werden. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das säulenchromatographisch instabile Rohprodukt mittels Kugelrohrdestillation am Hochvakuum weiter aufgereinigt. Eine 1. Fraktion konnte bei 60°C erhalten werden und konnte mit Hilfe gaschromatographischer Untersuchung hauptsächlich dem Edukt zugeordnet werden. Nach Erwärmung auf 125°C wurde eine 2. Fraktion aufgefangen, die 103 mg verunreinigtes **154** (0.53 mmol, 20%; $M = 194.19$ g/mol) in Form eines weißen, wachsartigen

Feststoffs enthält. Die Rohproduktmischung verfärbte sich während der Kugelrohrdestillation immer brauner, weshalb auf weitere Aufreinigung verzichtet wurde. Die analytischen Daten mussten der verunreinigten 2. Fraktion entnommen werden.

R_f (SiO₂) = Zersetzung.

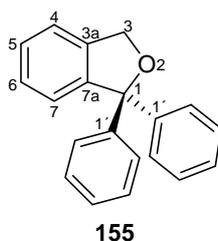
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2923 (w), 1769 (m), 1731 (m), 1692 (m), 1613 (m), 1487 (m), 1469 (m), 1454 (m), 1384 (w), 1267 (m,br), 1204 (w), 1094 (m), 1067 (m), 1038 (m), 940 (m), 886 (m), 789 (m), 749 (m), 687 (w), 656 (w), 621 (w), 613 (w).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 3.12 (s, 3H, OCH₃), 3.14 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.32 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H-C5), 6.89 (ψt, ³J = 7.9 Hz, 1H, H-C4), 7.33 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, H-C3), 9.72 (s, 1H, CHO).

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 194 (25, [M]⁺), 163 (100), 150 (10), 135 (20), 119 (25), 107 (10), 91 (25), 77 (25), 63 (10), 50 (5).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₁₀H₁₀¹⁶O₄): 194.058, gef.: 194.058.

1,1-Diphenyl-1,3-dihydroisobenzofuran (155)



In einem ausgeheizten Schlenkcolben wurde unter Argon eine Lösung aus 1 g Phthalid (**151**) (7.46 mmol; M = 134.13 g/mol) in 5 ml THF hergestellt. In einem zweiten ausgeheizten Schlenkcolben (unter Argon) wurden 9.81 ml PhMgCl (18.64 mmol, 2.5 Äq.; 25 Gew.% in THF) mit 5 ml THF verdünnt und langsam unter kräftigem Rühren die Phthalid-Lösung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 48 h bei Raumtemperatur nachgerührt wobei sich eine klare, dunkelgrüne Färbung einstellte. Nach Abkühlen im Eisbad wurde 1 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung langsam zugetropft und der gebildete weiße Niederschlag anschließend

abfiltriert und mit MTBE ausgewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es resultierte ein weißer Feststoff der in einen Rundkolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz überführt, in 10 ml 50%iger H_3PO_4 suspendiert und unter Rückfluss (unter Argon, Ölbadtemperatur: 110°C) 4 Stunden erhitzt wurde. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit MTBE (3 \times) extrahiert, mit H_2O und gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer konnten 1.90g (6.98 mmol, 94%) eines hellgelben Rohprodukts erhalten werden. Die Aufreinigung erfolgte mittels Umkristallisation aus EtOH im Gefrierfach und ergab 1.222 g **155** (4.49 mmol, 61%; $M = 272.34$ g/mol) eines weißen, kristallinen Feststoffes.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 5/1) = 0.66.

Schmp.: 99°C , nach Umkristallisation aus EtOH.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3024 (m), 2848 (m), 1596 (m), 1489 (m), 1445 (s), 1027 (s), 963 (w), 902 (w), 755 (ss), 722 (m), 697 (ss), 678 (w), 634 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 5.05 (s, 2H, H-C3), 7.08-7.26 (m, 14H, $\text{H}_{\text{arom.}}$).

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 71.39 (C3), 93.0 (C1), 121.0, 123.8, 127.2, 127.3, 127.6, 127.9 ($\text{C}_{\text{arom.}}$), 139.5, 144.0 (C3a, C7a), 144.6 (C1').

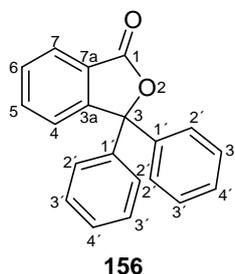
GC (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 9.60$ min.

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (5, $[\text{M}]^+$), 239 (5), 195 (100), 177 (10), 165 (25), 152 (10), 77 (5), 51 (5).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{20}\text{H}_{16}^{16}\text{O}$): 272.120, gef.: 272.119.

EA (CHN): ber. [%]: C: 88.20 H: 5.92

gef. [%]: C: 88.02 H: 6.17

3,3-Diphenylisobenzofuran-1-on (156)

Ein Dreihalskolben wurde mit einem Septum, das von einem inerten Plastikröhrchen (es muss auf einen genügend großen Durchmesser, ca. 0.5 cm, geachtet werden um Zugefrieren zu vermeiden) durchstochen wurde, versehen. Außerdem wurde ein weiteres Septum und ein Absaugstück mit Schlauch, der direkt in den Abzug führte (Giftigkeit von O₃!), angebracht. In diesen Dreihalskolben wurden nun 200 mg **155** (0.73 mmol; M = 272.34 g/mol) und 30 ml CH₂Cl₂ gegeben und bei -30°C für ca. 2 Stunden (je nach Leistung des Gerätes) O₃ (20 l/h) in die Lösung über das Plastikröhrchen eingeleitet (bei dieser Temperatur stellte sich nur eine leichte Blaufärbung ein). Das überschüssige O₃ wurde mit einem kräftigen O₂-Strom entfernt, 1 ml DMS hinzugesetzt und das gelbliche Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Durch einen negativen (= farblos; positiv = jodfarben) KI-Test für Peroxide kann die komplette Zerstörung der Ozonide überprüft werden. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das so erhaltene bräunliche, ölige Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 30×2.3 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 5/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) aufgereinigt. Es wurden 208 mg **156** (0.73 mmol, 99%; M = 286.33 g/mol) in Form eines weißen Feststoffs isoliert.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 5/1) = 0.28.

Schmp.: 120°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3058 (w), 1758 (ss), 1609 (w), 1596 (w), 1491 (m), 1464 (s), 1446 (s), 1329 (w), 1285 (s), 1250 (s), 1221 (m), 1184 (w), 1163 (w), 1105 (s), 1088 (m), 1073 (s), 1031 (w), 1014 (w), 968 (s), 944 (s), 933 (m), 908 (w), 814 (w), 751 (s), 697 (s), 674 (m), 654 (w), 632 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 7.29-7.36 (m, 10H, H-C2', H-C3', H-C4'), 7.50-7.56 (m, 1H, H-C4), 7.55-7.59 (m, 1H, H-C6), 7.65-7.71 (m, 1H, H-C5), 7.93 (d, $^3J = 7.6$ Hz, 1H, H-C7).

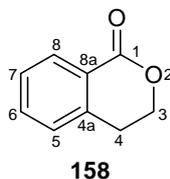
$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 91.6 (C3), 124.1 (C6), 125.5 (C7a), 125.9 (C7), 127.0 (C2'), 128.4 (C3'), 128.5 (C4'), 129.3 (C4), 134.1 (C5), 140.8 (C1'), 151.9 (C3a), 169.6 (C1).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 10.52$ min.

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 286 (30, $[\text{M}]^+$), 242 (35), 209 (100), 181 (30), 165 (10), 152 (35), 119 (5), 105 (15), 77 (40), 51 (20).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{20}\text{H}_{14}^{16}\text{O}_2$): 286.099, gef.: 286.099.

3,4-Dihydroisochromen-1-on (**158**)



Ein Dreihalskolben wurde mit einem Septum, das von einem inerten Plastikröhrchen (es muss auf einen genügend großen Durchmesser, ca. 0.5 cm, geachtet werden um Zugefrieren zu vermeiden) durchstochen wurde, versehen. Außerdem wurde ein weiteres Septum und ein Absaugstück mit Schlauch, der direkt in den Abzug führte (Giftigkeit von O_3 !), angebracht. In diesen Dreihalskolben wurden nun 0.19 ml 3,4-Dihydro-1*H*-isochromen (**157**) (1.49 mmol; $M = 134.18$ g/mol, $\rho = 1.06$ g/ml) und 50 ml CH_2Cl_2 gegeben und bei -78°C für ca. 1 Stunden (je nach Leistung des Gerätes) O_3 (60 l/h) in die Lösung über das Plastikröhrchen eingeleitet bis sich eine Blaufärbung der Lösung (Sättigung an O_3) einstellte. Das überschüssige O_3 wurde mit einem kräftigen O_2 -Strom entfernt, 1 ml DMS hinzugesetzt und das gelbliche Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Durch einen negativen (= farblos; positiv = jodfarben) KI-Test für Peroxide kann die komplette Zerstörung der Ozonide überprüft werden. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das so erhaltene gelbliche, ölige Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*:

Kieselgel, Größe: 26×2.3 cm, Eluent: Cyclohexan/EtOAc = 5/1, Auftragung: flüssig) aufgereinigt. Es wurden 185 mg **158** (1.25 mmol, 84%; M = 148.16 g/mol) in Form eines farblosen Öls isoliert.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 2/1) = 0.30.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2916 (m), 1718 (s,br), 1605 (m), 1457 (m), 1391 (m), 1292 (s), 1241 (s), 1119 (s), 1089 (m), 1060 (m), 1027 (m), 949 (w), 905 (w), 799 (w), 744 (m), 694 (m), 638 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 3.00 (t, ³J = 6.0 Hz, 2H, H-C4), 4.47 (t, ³J = 5.8 Hz, 2H, H-C3), 7.21 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H, H-C5), 7.32 (ψ t, ³J = 7.4 Hz, 1H, H-C7), 7.48 (ψ t, ³J = 7.5 Hz, 1H, H-C6), 8.01 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-C8).

¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 27.6 (C4), 67.2 (C3), 125.0 (C8a), 127.1 (C7), 127.5 (C5), 130.1 (C8), 133.5 (C6), 139.4 (C4a), 165.0 (C=O).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 6.93 min.

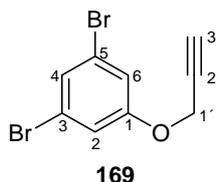
MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 148 (60, [M]⁺), 118 (100), 90 (75), 77 (5), 74 (5), 65 (5), 63 (15), 51 (10).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₉H₈¹⁶O₂): 148.052, gef.: 148.052.

EA (CHN): ber. [%]: C: 72.96 H: 5.44
gef. [%]: C: 71.76 H: 5.58

6.5 Experimente zur flexiblen Variation von Mumbaistatin

3,5-Dibrom-1-(prop-2'-inyloxy)benzol (**169**)



1.284 g 3,5-Dibromphenol (**168**) (5.10 mmol; $M = 251.90$ g/mol), 0.68 ml Propargylbromid (6.12 mmol, 1.2 Äq.; 80% in Toluol, $M = 118.97$ g/mol, $\rho = 1.33$ g/ml) und 1.127 g K_2CO_3 (8.16 mmol, 1.6 Äq.; $M = 138.21$ g/mol) in 30 ml Aceton wurden für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt und 4 Tage bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Filtration wurde die organische Phase mit 5 N NaOH und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 , Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer (gelbweißes, zweiphasiges Öl) und Filtration über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc = 4/1; 150ml) wurden 1.455 g **169** (5.02 mmol, 99%; $M = 289.95$ g/mol) eines weißen, reinen Feststoffes erhalten.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 2/1) = 0.78.

Schmp.: 50°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3292 (m), 2924 (w), 1582 (ss), 1558 (s), 1436 (s), 1298 (m), 1222 (m), 1031 (s), 831(m), 745 (s), 666 (m).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$, RT): δ [ppm] = 2.55 (t, $^4J = 2.4$ Hz, 1H, H-C3'), 4.64 (d, $^4J = 2.4$ Hz, 2H, H-C1'), 7.05 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 2H, H-C2, H-C6), 7.27 (ψ t, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, H-C4).

^{13}C -APT-NMR (75 MHz, $CDCl_3$, RT): δ [ppm] = 56.2 (C1'), 76.5 (C3'), 77.3 (C2'), 117.3 (C2, C6), 123.0 (C3, C5), 127.3 (C4), 158.5 (C1).

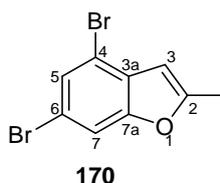
GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ C/min}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 7.68$ min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 289 (45, $[M]^+$), 223 (20), 211 (80, $[M-Br]^+$), 181 (10), 170 (5), 143 (5), 130 (5), 117 (5), 102 (100), 91 (15), 75 (15), 63 (65), 50 (5).

HR-MS (EI): ber. für $[M]^+$ ($^{12}C_9H_6^{79}Br_2^{16}O$): 289.877, gef.: 289.877.

EA (CHN): ber. [%]: C: 37.28 H: 2.09
 gef. [%]: C: 37.28 H: 2.23

4,6-Dibrom-2-methylbenzofuran (170)



In einem Schlenkkolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden 11.456 g **169** (39.51 mmol; $M = 289.95$ g/mol) und 7.803 g Cäsiumfluorid (51.36 mmol, 1.3 Äq.; $M = 151.90$ g/mol) in 10-15 ml Diethylanilin suspendiert, die Mischung entgast und bei einer Badtemperatur von 220°C (Metallbad, Woodsche Legierung) für 22 Stunden^{XII} refluxiert.^{XIII} Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, der feste Rückstand mit MTBE über Kieselgel abfiltriert und MTBE am Rotationsverdampfer entfernt. Das immernoch in Diethylanilin gelöste Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 53×6.3 cm, *Eluent*: Cyclohexan pur, *Auftragung*: flüssig in Diethylanilin) gereinigt. Es wurden 8.840 g **170** (30.45 mmol, 78%; $M = 289.95$ g/mol) in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

R_f (SiO₂, Cyclohexan) = 0.59.

Schmp.: 68°C, nach Umkristallisation aus Cyclohexan.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2918 (w), 1742 (w), 1601 (m), 1568 (m), 1452 (m), 1392 (s), 1284 (m), 1246 (m), 1159(m), 1144 (w), 1063 (w), 942 (m), 920 (s), 843 (ss), 794 (s), 731 (m).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 2.41 (d, 3H, ⁴ $J = 1.0$ Hz, CH₃), 6.34 (vp, 1H, $J = 1.0$ Hz, H-C3), 7.44-7.46 (m, 2H, H-C5, H-C7).

¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 14.0 (CH₃), 102.8 (C3), 113.16 (C4), 113.21 (C7), 116.0 (C6), 128.0 (C5), 129.8 (C3a), 154.3 (C2), 156.9 (C7a).

^{XII} Die Reaktionszeit darf nicht stark (>2h) abweichen sonst treten Ausbeuteverluste auf.

^{XIII} Achtung! Gut gesicherte Apparatur notwendig, da es zu stärkeren Verpuffungen kommen kann.

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 7.85$ min.

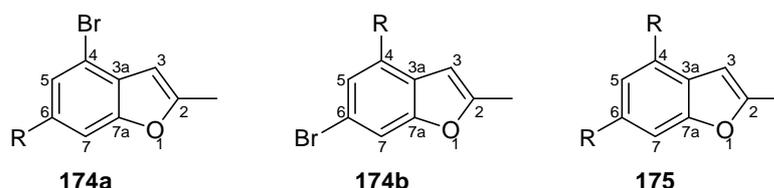
MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 290 (100, [M]⁺), 211 (15, [M-⁷⁹Br]⁺), 209 (15, [M-⁸¹Br]⁺), 181 (5), 130 (15), 102 (35), 87 (10), 75 (15), 62 (5), 50 (10).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₉H₆⁷⁹Br₂¹⁶O): 289.877, gef.: 289.877.

EA (CHN): ber. [%]: C: 37.28 H: 2.09

gef. [%]: C: 37.33 H: 2.07

Allgemeine Synthesevorschrift zu Suzuki-Kupplungen am Baustein **170** – Regioselektivitätsbestimmung



In einen Schlenk Kolben wurden unter Argon **170** (M = 289.95 g/mol), 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan (1.0 Äq.; M = 190.05 g/mol) oder Phenylboronsäure^{XIV} (1.0 Äq.; M = 121.93 g/mol), Pd-Katalysator (1.5-4.5 mol%), basisches Salz (3.0 Äq.) und Lösungsmittel gegeben, die resultierende Suspension immer entgast und bei angegebener Temperatur/Dauer gerührt. Nach Entfernung der festen Bestandteile durch Filtration über Kieselgel mit EtOAc wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Regioisomeren-Verhältnis der Produkte (**174a/174b**) und die Bildung des disubstituierten Nebenproduktes **175** mittels GC/MS-Analyse bestimmt:

174a:^{XV}

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 10.00$ min;

ber. für [M]⁺ (¹²C₁₅H₁₁⁷⁹Br¹⁶O): 285.999; m/z (%) = 288 (100, [M(⁸¹Br)]⁺), 286 (100, [M(⁷⁹Br)]⁺), 207 (10, [M-Br]⁺), 178 (10), 163 (5), 152 (5).

174b:^{XVII}

^{XIV} Wurden andere Substituenten (statt Phenyl) getestet, kam der entsprechende Boronsäureester zum Einsatz.

^{XV} Zuordnung der Peaks durch Vergleich mit **178** vermutlich möglich.

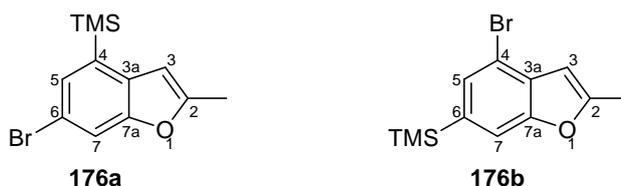
GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C/min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 9.85$ min;
 ber. für $[M]^+$ ($^{12}\text{C}_{15}\text{H}_{11}^{79}\text{Br}^{16}\text{O}$): 285.999; m/z (%) = 288 (100, $[M(^{81}\text{Br})]^+$), 286 (100, $[M(^{79}\text{Br})]^+$), 207 (10, $[M-\text{Br}]^+$), 178 (10), 163 (5), 152 (5).

175:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C/min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 11.56$ min;
 ber. für $[M]^+$ ($^{12}\text{C}_{21}\text{H}_{16}^{16}\text{O}$): 284.120; m/z (%) = 284 (100, $[M]^+$), 252 (5), 239 (10).

(6-Brom-2-methylbenzofuran-4-yl)trimethylsilan (176a)

und

(4-Brom-2-methylbenzofuran-6-yl)trimethylsilan (176b)

In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 2 g **170** (6.90 mmol; $M = 289.95$ g/mol) in 35 ml THF gelöst und auf -78°C heruntergekühlt. Zu dieser Lösung wurden nun 3.44 ml *n*-BuLi (6.90 mmol, 1.0 Äq.; 2.01 M in *n*-Hexan) langsam (ca. 1 Tropfen pro 3 Sekunden)^{XVI} zugetropft, wobei sich die farblose Lösung rötlich verfärbte. Nach 30-minütigem Rühren bei -78°C wurden 1.76 ml TMSCl (13.80 mmol, 2.0 Äq.; $M = 108.64$ g/mol, $\rho = 0.85$ g/ml) zügig zugetropft und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von 5 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung, wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine gaschromatographische (mit Massendetektor) Untersuchung des Rohproduktes zeigte mit einer >99%igen Reinheit die beiden Produkte in einem Verhältnis **176a:176b** = 83:17. Mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 54 \times 6.1 cm, *Eluent*:

^{XVI} Stark veränderte Zutropfgeschwindigkeit führt zu einer negativen Beeinflussung der regioselektiven Produktbildung!

Cyclohexan = pur, *Auftragung*: flüssig) konnte dieses weiter aufgereinigt werden und lieferte in:

- Fraktion 1: 248 mg **176b** (0.88 mmol, 13%; gaschromatographische Reinheit >99%)
- Fraktion 2: 455 mg **176b/176a** (1.61 mmol, 24%; gaschromatographische Mischung)
- Fraktion 3: 394 mg **176a** (1.39 mmol, 21%; gaschromatographische Reinheit >90%)
- Fraktion 4: 757 mg **176a** (2.67 mmol, 39%; gaschromatographische Reinheit >99%)

jeweils als farblose Öle mit einer isolierten Gesamtausbeute von 1.854 g (6.55 mmol, 95%; M = 283.24 g/mol) mit **176a** als Hauptprodukt.

→ Charakterisierung der Verbindung **176a**:

R_f (SiO₂, Cyclohexan) = 0.54.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952 (w), 1606 (w), 1452 (w), 1372 (m), 1282 (m), 1249 (m), 1166 (w), 1066 (w), 957 (s), 859 (m), 837 (s), 798 (w), 755 (w), 743 (w), 693 (w), 625 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 0.35 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.44 (d, ⁴J = 1.1 Hz, 3H, CH₃), 6.43 (ψp, J = 1.0 Hz, 1H, H-C3), 7.38 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H-C5), 7.55 (dd, ⁴J = 1.7 Hz, ⁵J = 1.0 Hz, 1H, H-C7).

¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = -0.8 (Si(CH₃)₃), 14.1 (CH₃), 103.4 (C3), 114.6 (C7), 116.4 (C6), 130.6 (C5), 132.1 (C3a), 134.1 (C4), 154.2 (C2), 156.1 (C7a).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 8.13 min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (50, [M(⁸¹Br)]⁺), 282 (50, [M(⁷⁹Br)]⁺), 269 (100, [M(⁸¹Br-CH₃)]⁺), 267 (95, [M(⁷⁹Br-CH₃)]⁺), 187 (5), 173 (10), 145 (35), 134 (25), 115 (20), 107 (5), 91 (5), 73 (15), 53 (5).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₁₂H₁₅⁷⁹Br¹⁶O²⁸Si): 282.008, gef.: 282.007.

→ Charakterisierung der Verbindung **176b**:

R_f (SiO₂, Cyclohexan) = 0.54.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952 (m), 1598 (m), 1552 (m), 1441 (w), 1385 (s), 1317 (w), 1280 (s), 1247 (s), 1164(s), 1080 (m), 1035 (w), 999 (m), 955 (w), 924 (s), 861 (s), 831 (ss), 793 (s), 753 (s), 739 (s), 692 (m), 674 (m), 622 (s).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 0.30 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 2.45 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 3H, CH_3), 6.40 (ψp , $J = 1.0$ Hz, 1H, H-C3), 7.45 (s, 1H, H-C5), 7.46 (s, 1H, H-C7).

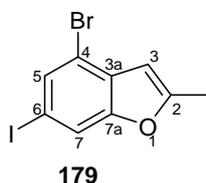
$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = -0.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.1 (CH_3), 102.8 (C3), 113.3 (C4), 114.0 (C7), 129.6 (C5), 131.1 (C3a), 136.9 (C6), 154.5 (C7a), 156.3 (C2).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 8.09$ min.

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 284 (30, $[\text{M}(^{81}\text{Br})]^+$), 282 (20, $[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$), 269 (100, $[\text{M}(^{81}\text{Br}-\text{CH}_3)]^+$), 267 (100, $[\text{M}(^{79}\text{Br}-\text{CH}_3)]^+$), 187 (5), 173 (10), 145 (20), 128 (15), 115 (15), 102 (5), 91 (5), 73 (15), 51 (5).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{12}\text{H}_{15}^{79}\text{Br}^{16}\text{O}^{28}\text{Si}$): 282.008, gef.: 282.007.

4-Brom-6-iod-2-methylbenzofuran (179)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 50 mg **176b** (0.18 mmol; $M = 283.24$ g/mol) in 5 ml CCl_4 gelöst und 0.01 ml ICl (0.19 mmol, 1.1 Äq.; $M = 162.36$ g/mol, $\rho = 3.24$ g/ml) zugetropft. Nach 17 h bei Raumtemperatur wurde die tief jodfarbene Lösung, die sich mit der Zeit etwas aufhellte, mit 3 ml gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung ausgeschüttelt, mit H_2O (3 \times) gewaschen, aus den wässrigen Phasen mit CCl_4 rückextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 24 \times 2.2 cm, *Eluent*: Cyclohexan, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) aufgereinigt und 51 mg **179** (0.15 mmol, 86%; $M = 336.95$ g/mol) in Form eines weißen Feststoffes erhalten.

R_f (SiO₂, Cyclohexan) = 0.48.

Schmp.: 59°C, nach säulenchromatographischer Aufreinigung.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951 (w), 1597 (m), 1562 (m), 1446 (m), 1391 (m), 1283 (w), 1247 (w), 1160 (m), 1064 (w), 999 (w), 940 (m), 918 (m), 839 (m), 795 (w), 755 (w), 717 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 2.42 (d, ⁴*J* = 1.0 Hz, 3H, CH₃), 6.36 (ψp, *J* = 0.9 Hz, 1H, H-C3), 7.55 (ψt, *J* = 1.0 Hz, H-C7), 7.62 (d, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, H-C5).

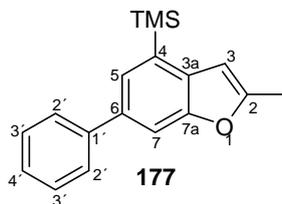
¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 14.0 (CH₃), 85.6 (C6), 102.9 (C3), 113.5 (C4), 119.0 (C7), 130.5 (C3a), 133.4 (C5), 154.6 (C2), 156.7 (C7a).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 8.34 min.

MS (GC-EI, 70 eV): *m/z* (%) = 338 (85, [M(⁸¹Br)]⁺), 336 (85, [M(⁷⁹Br)]⁺), 257 (5, [M-Br]⁺), 211 (20, [M(⁸¹Br)-I]⁺), 209 (20, [M(⁷⁹Br)-I]⁺), 181 (5), 168 (5), 130 (65, [M-Br-I]⁺), 102 (100), 87 (20), 75 (45), 62 (15), 51 (30).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₉H₆⁷⁹Br¹²⁷I¹⁶O): 335.865, gef.: 335.865.

2-Methyl-6-phenylbenzofuran-4-yl)trimethylsilan (177)



In einen Schlenkkolben wurden unter Argon 1.940 g **176a** (6.85 mmol; *M* = 283.24 g/mol), 2.603 g 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan (13.70 mmol, 2.0 Äq.; *M* = 190.05 g/mol), 317 mg Pd(PPh₃)₄ (0.27 mmol, 4 mol%; *M* = 1155.56 g/mol), 6.483 g Ba(OH)₂ × 8 H₂O (20.55 mmol, 3.0 Äq.; *M* = 315.48 g/mol), 100 ml entgastes DME und 10 ml entgastes H₂O gegeben und die gelblichweiße Suspension 21 Stunden auf 50°C erwärmt. Nach Filtration über Kieselgel mit EtOAc wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 47×3.8 cm, *Eluent*: Cyclohexan, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt. Es wurden 1.862 g **177**

(6.64 mmol, 97%; $M = 280.44$ g/mol) in Form eines zunächst farblosen Öls erhalten, welches nach längerer Zeit am Hochvakuum zu einem weißen Feststoff erstarrte.

R_f (SiO₂, Cyclohexan) = 0.33.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3024 (w), 2951 (m), 1600 (m), 1498 (w), 1468 (m), 1442 (m), 1380 (m), 1310 (m), 1281 (m), 1248(s), 1160 (w), 1074 (w), 1001 (w), 963 (s), 871 (s), 835 (s), 796 (m), 761 (s), 696 (s), 635 (w), 622 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 0.41 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 2.50 (d, ⁴ $J = 0.9$ Hz, 3H, CH₃), 6.51 (m, 1H, H-C3), 7.35 (sept, ⁴ $J = 1.2$ Hz, ³ $J = 7.4$ Hz, 1H, H-C4'), 7.46 (m, 2H, H-C3'), 7.56 (d, ⁴ $J = 1.6$, 1H, H-C5), 7.63 (s, 1H, H-C7), 7.63-7.66 (m, 2H, H-C2').

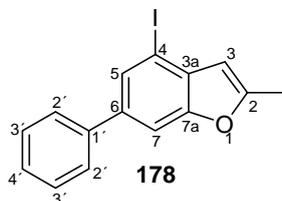
¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = -0.6 (Si(CH₃)₃), 14.2 (CH₃), 103.4 (C3), 110.0 (C7), 126.8 (C4'), 127.4 (C2'), 127.5 (C5), 128.7 (C3'), 132.2 (C4), 132.5 (C3a), 136.2 (C6), 141.9 (C1'), 154.5 (C7a), 156.0 (C2).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 9.85$ min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 280 (65, [M]⁺), 265 (100, [M-CH₃]⁺), 249 (20), 221 (5), 189 (10), 178 (10), 165 (10), 152 (5), 133 (10), 132 (10), 73 (10), 59 (5).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₁₈H₂₀¹⁶O²⁸Si): 280.128, gef.: 280.128.

4-Iod-2-methyl-6-phenylbenzofuran (178)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 1.862 g **177** (6.64 mmol; $M = 280.44$ g/mol) in 40 ml CCl₄ gelöst und 7.3 ml ICl (7.30 mmol, 1.1 Äq.; 1.0 M in CH₂Cl₂) langsam zugetropft. Nach 24 h bei Raumtemperatur wurde die tief jodfarbene Lösung, die sich mit der Zeit etwas aufhellte, mit 5 ml gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung ausgeschüttelt, mit EtOAc extrahiert (3×), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 27×5.8 cm, *Eluent*: Cyclohexan, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt und 1.129 g **178** (3.38 mmol, 51%; M = 334.15 g/mol) als farbloses Öl erhalten.

R_f (SiO₂, Cyclohexan) = 0.27.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3056 (m), 3025 (m), 2915 (m), 1733 (w), 1596 (s), 1555 (s), 1498 (w), 1464 (s), 1443 (s), 1394 (s), 1298(s), 1286 (s), 1231 (m), 1204 (m), 1140 (s), 1074 (m), 1026 (w), 998 (m), 944 (s), 914 (s), 859 (s), 792 (s), 757 (ss), 694 (s), 641 (m), 628 (m), 614 (m).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 2.48 (s, 3H, CH₃), 6.34 (m, 1H, H-C3), 7.35-7.40 (m, 1H, H-C4'), 7.44-7.49 (m, 2H, H-C3'), 7.59 (s, 1H, H-C7), 7.59-7.62 (m, 2H, H-C2'), 7.85 (d, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, H-C5).

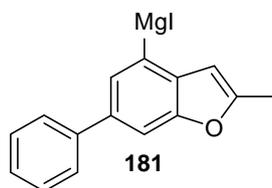
¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 14.2 (CH₃), 84.9 (C4), 105.6 (C3), 109.1 (C7), 127.1 (C2') 127.3 (C4'), 128.8 (C3'), 131.0 (C5), 133.7 (C3a), 138.4 (C6), 139.9 (C1'), 153.4 (C7a), 156.3 (C2).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 10.27 min.

MS (GC-EI, 70 eV): m/z (%) = 334 (100, [M]⁺), 207 (15, [M-I]⁺), 178 (40), 167 (20), 152 (15), 139 (5), 127 (5), 103 (10), 89 (25), 76 (30), 63 (10), 51 (15).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₁₅H₁₁¹²⁷I¹⁶O): 333.985, gef.: 333.985.

2-Methyl-6-phenylbenzofuran-4-ylmagnesiumiodid (**181**)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 18 mg Mg-Späne (0.72 mmol, 1.2 Äq.; M = 24.31 g/mol) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem

Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, sodass die gesamte Mg-Oberfläche anätzen konnte, wurden 5 ml THF zugegeben, anschließend 200 mg **178** (0.60 mmol; M = 334.15 g/mol) als Lösung in THF langsam zugetropft und bei Raumtemperatur weitergerührt. Zunächst tritt keine Umsetzung auf; erst nach Zugabe von 4 Tropfen Dibromethan und 5 stündigem Erwärmen auf 50°C trübte sich die zunächst klargelbe Mischung leicht und die Mg-Späne waren fast verschwunden.

Titration der Grignard-Lösung:

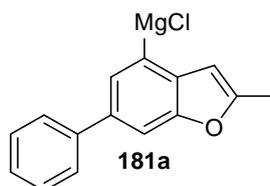
Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H₂O gequencht, wobei eine spontane, starke Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an 2-Methyl-6-phenylbenzofuran gaschromatographisch untersucht (83% Umsetzung):

2-Methyl-6-phenylbenzofuran:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): $\tau_R = 8.75$ min;

ber. für [M]⁺ (¹²C₁₅H₁₂¹⁶O): 208.089; m/z (%) = 208 (100, [M]⁺), 178 (15).

2-Methyl-6-phenylbenzofuran-4-ylmagnesiumchlorid (**181a**)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 202 mg **178** (0.60 mmol; M = 334.15 g/mol) und 27 mg LiCl (0.63 mmol, 1.05 Äq.; M = 42.39 g/mol) als Lösung in 15 ml THF vorgelegt und langsam 0.32 ml *i*-PrMgCl (0.63 mmol, 1.05 Äq.; 2.0 M) bei Raumtemperatur zugetropft. Die zunächst klare, farblose Lösung wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und färbte sich zu einer klaren, leicht gelblichen Lösung.

Titration der Grignard-Lösung:

Es wurde ein Aliquot entnommen und mit H₂O gequench, wobei eine spontane Trübung der Lösung durch ausgefallene Mg-Salze beobachtet werden konnte. Nach Extraktion mit EtOAc wurde der Gehalt an 2-Methyl-6-phenylbenzofuran gaschromatographisch untersucht (68% Umsetzung).

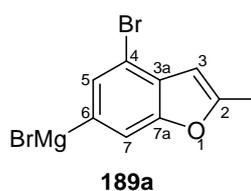
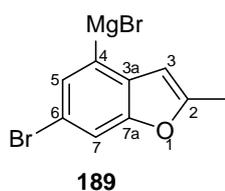
2-Methyl-6-phenylbenzofuran:

Analyse des Gehaltes: siehe **181**.

6-Brom-2-methylbenzofuran-4-ylmagnesiumbromid (**189**)

und

4-Brom-2-methylbenzofuran-6-ylmagnesiumbromid (**189a**)



▪ Herstellung des wasserfreien MgBr₂: In einem ausgeheizten Schlenk Kolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurden unter Argon 203 mg Mg-Späne (8.35 mmol, 1.2 Äq.; M = 24.31 g/mol) mit einem Körnchen Iod versetzt und unter Rühren mit einem Heißluftgebläse kurz erwärmt, sodass Iod in den Gasraum sublimierte. Nachdem bei Raumtemperatur 10 min nachgerührt wurde, sodass die gesamte Mg-Oberfläche anätzen konnte, wurden 10 ml Et₂O zugegeben (gelbklare Lösung) und sehr langsam^{XVII} bei Raumtemperatur 0.60 ml 1,2-Dibromethan (6.96 mmol; M = 187.89 g/mol, ρ = 2.18 g/ml) zugetropft. Die Mischung wurde ca. 3 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt bis die gesamten Mg-Späne fast verschwunden waren und eine weiß-klare, zweiphasige MgBr₂-Lösung resultierte.

^{XVII} Vorsicht! Automatischer Rückfluss und Entwicklung von Ethylen-Gas setzen ein.

▪ Lithiierung der Verbindung **170**: In einem ausgeheizten Schlenkkolben wurden unter Argon 1.681 g **170** (5.80 mmol; $M = 289.95 \text{ g/mol}$) in 20 ml THF gelöst und auf -78°C heruntergekühlt. Zu dieser Lösung wurden nun 3.63 ml *n*-BuLi (5.80 mmol, 1.0 Äq.; 1.6 M in *n*-Hexan) langsam (ca. 1 Tropfen pro 3 Sekunden)^{XVIII} zugetropft, wobei sich die farblose Lösung orangerot färbte. Nach Rühren weiterer 10 min bei -78°C wurde wie folgt analysiert.

Titration der lithiierten Verbindungen:

Es wurde eine Aliquot entnommen, mit H_2O gequencht, mit EtOAc extrahiert und gaschromatographisch untersucht (88% Protonierung an C4, 12% Protonierung an C6; 100% Umsetzung).^{XIX} Die Lithiierung fand für nachfolgende Umsetzungen in ausreichender Regioselektivität statt.

6-Brombenzofuran:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C/min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 6.45 \text{ min}$;

4-Brombenzofuran:

GC-MS (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C/min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 6.32 \text{ min}$;

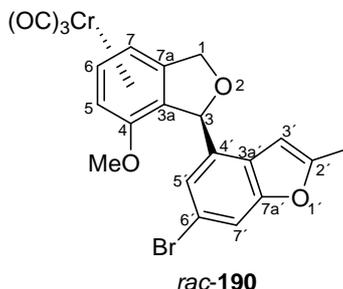
ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_9\text{H}_7^{79}\text{Br}^{16}\text{O}$): 209.968; m/z (%) = 212 (100, $[\text{M}(^{81}\text{Br})]^+$), 210 (100, $[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$), 131 (100, $[\text{M}-\text{Br}]^+$), 103 (40), 77 (40), 51 (35).

▪ Transmetallierung: Während die lithiierte Verbindung weiterhin bei -78°C gehalten wurde, wurde die frisch hergestellte MgBr_2 -Lösung mit Hilfe einer Transfernadel von den Mg-Spänen abdekantiert und direkt zur Lithiumverbindung überführt. Die Entstehung der Grignardverbindung **189** konnte durch langsame Entfärbung der orangeroten Lösung beobachtet werden und war nach ca. 5 Stunden bei -78°C abgeschlossen.

^{XVIII} Stark veränderte Zutropfgeschwindigkeit führt zu einer negativen Beeinflussung der regioselektiven Produktbildung!

^{XIX} Die Zuordnung erfolgte durch Vergleich mit den Ergebnissen aus den Umsetzungen mit TMSCl zu den Verbindungen **176a** und **176b**.

(3*SR*, 3*aSR*)-Tricarbonyl- $[\eta^6$ -3-(6'-brom-2'-methylbenzofuran-4'-yl)-4-methoxy-1,3-dihydroisobenzofuran]-chrom(0) (*rac*-190)



In einem ausgeheizten Schlenkkolben unter Argon wurden 150 mg *rac-exo*-**41** (0.48 mmol; $M = 316.23$ g/mol) in CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 0.95 ml TiCl_4 (0.95 mmol, 2.0 Äq.; 1.0 M in CH_2Cl_2) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 3 Stunden Rühren bei -78°C wurde eine frische, ebenfalls auf -78°C gehaltene Lösung mit der Grignardverbindung **189** (0.57 mmol, 1.2 Äq.) durch eine abgekühlte^{XX} Transfernadel in die Cr-Komplex-Lösung überführt, wobei sich die Lösung augenblicklich gelb färbte. Nachdem die Mischung für weitere 2 Stunden bei der gleichen Temperatur rührte, wurde gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugesetzt und die Mischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Der graue Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, wurde durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3 \times) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 60 \times 2.2 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 1/0 \rightarrow 20/1, *Auftragung*: Adsorbat an Kieselgel) aufgereinigt. Es konnten 109 mg (mit Regioisomer verunreinigtem) *rac*-**190** (0.22 mmol, 47%; $M = 495.25$ g/mol) als gelbes Öl erhalten werden. Die Analytik wurde an den frühen, reineren säulenchromatographischen Fraktionen vorgenommen (Verunreinigungen an Regioisomer <10%).

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 1/1) = 0.77.

^{XX} Die Transfernadel durch das Septum in den „Luftraum“ der auf -78°C gekühlten, unter Argon-Überdruck stehenden Lösung stechen und leicht durchspülen.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3093 (w), 2916 (w), 1955 (s), 1867 (s,br), 1602 (m), 1526 (m), 1482 (w), 1459 (s), 1428 (m), 1411 (m), 1328 (w), 1266 (s), 1223 (w), 1183 (w), 1154 (w), 1075 (m), 1021 (m), 938 (m), 907 (w), 873 (w), 847 (w), 824 (w), 705 (w), 671 (s), 645 (s), 628 (s), 610 (w).

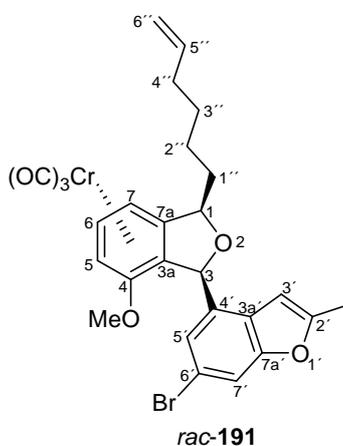
$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = 1.86 (d, $^4J = 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 2.73 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-C5), 4.01 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, H-C7), 4.52 (dd, $^4J = 1.9$ Hz, $^2J_{\text{AB}} = 12.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{endo-C1}}$), 4.57 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-C6), 4.77 (d, $^2J_{\text{AB}} = 12.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{exo-C1}}$), 6.02 (m, 1H, H-C3'), 6.40 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H, H-C1), 7.10 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, H-C5'), 7.40 (m, 1H, H-C7').

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = 13.5 (CH_3), 55.4 (OCH_3), 71.3 (C1), 72.6 (C5), 78.6 (C7), 81.4 (C3), 94.2 (C6), 99.0 (C3a), 101.9 (C3'), 113.0 (C7a), 114.6 (C7'), 123.6 (C5'), 127.8 (C3a'), 133.3 (C4'), 138.9 (C4), 152.7 (C7a'), 156.8 (C2'), 233.1 (CO).^{XXI}

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 496 (5, $[\text{M}^{(81}\text{Br})]^+$), 494 (5, $[\text{M}^{(79}\text{Br})]^+$), 412 (10, $[\text{M}^{(81}\text{Br})-3\text{CO}]^+$), 410 (10, $[\text{M}^{(79}\text{Br})-3\text{CO}]^+$), 380 (5), 330 (5), 279 (10), 263 (55), 249 (80), 232 (15), 219 (25), 189 (10), 149 (25), 130 (5), 105 (5), 91 (20), 80 (15), 63 (5), 52 (100, $[\text{Cr}]^+$).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{21}\text{H}_{15}^{81}\text{Br}^{52}\text{Cr}^{16}\text{O}_6$): 495.944, gef.: 495.944.

(1RS, 3SR, 3aSR)-Tricarbonyl- $[\eta^6\text{-}3\text{-}(6'\text{-brom-}2'\text{-methylbenzofuran-}4'\text{-yl)-1-(1''\text{-hex-}5''\text{-enyl)-4-methoxy-1,3-dihydroisobenzofuran}]$ -chrom(0) (*rac*-191)



^{XXI} Das Signal von C6' kann nicht eindeutig zugeordnet werden.

In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wurden 1.034 g *rac*-**84** (2.60 mmol; $M = 398.38$ g/mol) in CH_2Cl_2 (20 ml) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die Lösung wurde unter Rühren tropfenweise mit 5.19 ml TiCl_4 (5.19 mmol, 2.0 Äq.; 1.0 M in CH_2Cl_2) versetzt, wobei die Farbe der Lösung von gelb auf dunkelrot umschlug. Nach 1 Stunde Rühren bei -78°C wurde eine frische, ebenfalls auf -78°C gehaltene Lösung mit Grignardverbindung **189** (3.89 mmol, 1.5 Äq.) durch eine abgekühlte^{xxii} Transfernadel in die Cr-Komplex-Lösung überführt, wobei sich die Lösung augenblicklich gelb färbte. Nachdem die Mischung für weitere 2 Stunden bei der gleichen Temperatur rührte, wurden 10 ml gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugesetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Der graue Niederschlag, der sich in der wässrigen Phase gebildet hatte, wurde durch vorsichtige Zugabe (Schaum und Gasentwicklung!) von 2 M HCl gelöst. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (3×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 26×5.8 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 50/1→10/1, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt. Es wurde in:

- Fraktion 1: 661 mg *rac*-**191** (1.15 mmol, 45%; ohne Regioisomerenverunreinigung)
 - Fraktion 2: 332 mg *rac*-**191** (0.58 mmol, 23%; mit Regioisomerenverunreinigung)
- einer isolierten Gesamtmenge von 993 mg *rac*-**191** (1.72 mmol, 67%; $M = 577.40$ g/mol) in Form eines gelben Öls erhalten.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 3/1) = 0.44.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2935 (w), 1956 (s), 1867 (s,br), 1603 (w), 1525 (w), 1458 (m), 1428 (m), 1411 (w), 1263 (m), 1040 (w), 938 (w), 912 (w), 845 (w), 668 (m), 647 (w), 629 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = 1.05-1.46 (m, 6H, H-C1'', H-C2'', H-C3''), 1.71-1.80 (m, 2H, H-C4''), 1.88 (s, 3H, CH_3), 2.77 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (d, $^3J = 6.6$ Hz, 1H, H-C5), 4.21 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, H-C7), 4.67 (ψt, $^3J = 6.4$ Hz, 1H, H-C6), 4.88-4.95 (m, 2H, H-C6''), 5.22-5.27 (m, 1H, H-C1), 5.52-5.69 (m, 1H, H-C5''), 6.12 (s, 1H, H-C3'), 6.48 (s, 1H, H-C3), 7.19 (d, $^4J = 1.3$ Hz, 1H, H-C5'), 7.40 (s, 1H, H-C7').

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = 13.6 (CH_3), 25.5 (C2''), 28.8 (C3''), 33.7 (C4''), 38.0 (C1''), 55.5 (OCH_3), 73.3 (C5), 79.3 (C7), 83.3 (C3), 84.1 (C1), 94.7 (C6), 99.5 (C3a), 102.0 (C3'), 114.3 (C7'), 114.7 (C6''), 116.2 (C6'), 117.3 (C7a), 123.7 (C5'), 128.1

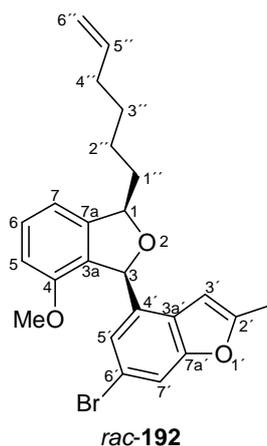
^{xxii} Die Transfernadel durch das Septum in den „Luftraum“ der auf -78°C gekühlten, unter Argon-Überdruck stehenden Lösung stechen und leicht durchspülen.

(C3a', unterhalb des Lösungsmittelsignals), 134.3 (C4'), 138.6 (C5''), 139.4 (C4), 155.5 (C7a'), 156.7 (C2'), 233.30 (CO).

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 578 (5, $[M(^{81}\text{Br})]^+$), 576 (5, $[M(^{79}\text{Br})]^+$), 494 (20, $[M(^{81}\text{Br})-3\text{CO}]^+$), 492 (20, $[M(^{79}\text{Br})-3\text{CO}]^+$), 412 (15), 382 (15), 357 (15), 345 (30), 330 (15), 314 (10), 302 (10), 285 (10), 278 (35), 275 (40), 263 (100), 250 (70), 219 (85), 189 (25), 173 (25), 145 (40), 115 (15), 91 (10), 80 (20), 52 (100, $[\text{Cr}]^+$).

HR-MS (EI): ber. für $[M]^+$ ($^{12}\text{C}_{27}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}^{52}\text{Cr}^{16}\text{O}_6$): 576.024, gef.: 576.025.

(1*RS*, 3*SR*)-3-(6'-brom-2'-methylbenzofuran-4'-yl)-1-(1''-hex-5''-enyl)-4-methoxy-1,3-dihydroisobenzofuran (*rac*-192)



370 mg des Komplexes *rac*-191 (0.64 mmol; $M = 390.36$ g/mol) wurden in 50 ml MTBE gelöst, der Kolben mit einem Wattebausch lose bedeckt und die Lösung bei Raumtemperatur für 5 Stunden^{XXIII} unter Tageslichteinwirkung gerührt bis die gelbe Lösung sich entfärbte. Die durch angefallenes Cr-Oxid resultierende grünliche Suspension wurde mit MTBE über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es resultierten 281 mg *rac*-192 (0.64 mmol, 100%; $M = 441.36$ g/mol) eines leicht gelblichen Öls.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 2/1) = 0.75.

^{XXIII} Starke Sonneneinstrahlung (CO-Entwicklung sichtbar). Eventuell muss die Reaktionszeit entsprechend verlängert werden.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2924 (m), 2854 (m), 1596 (s), 1557 (w), 1539 (w), 1505 (w), 1481 (s), 1455 (m), 1410 (m), 1265 (ss), 1046 (s), 994 (m), 938 (s), 907 (s), 873 (w), 843 (m), 769 (m), 732 (s), 683 (w), 647 (w), 605 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = 1.23-1.32 (m, 2H, H-C3''), 1.42-1.57 (m, 2H, H-C2''), 1.77-1.90 (m, 4H, H-C1'', H-C4''), 1.88 (s, 3H, CH_3), 3.02 (s, 3H, OCH_3), 4.89-4.96 (m, 2H, H-C6''), 5.21 (m, 1H, H-C1), 5.60-5.74 (m, 1H, H-C5''), 6.16 (s, 1H, H-C3'), 6.38 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, H-C5), 6.45 (s, 1H, H-C3), 6.71 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, H-C7), 7.13-7.18 (m, 1H, H-C6, unterhalb des Lösungsmittelsignals), 7.46 (s, 1H, H-C7'), 7.47 (s, 1H, H-C5').

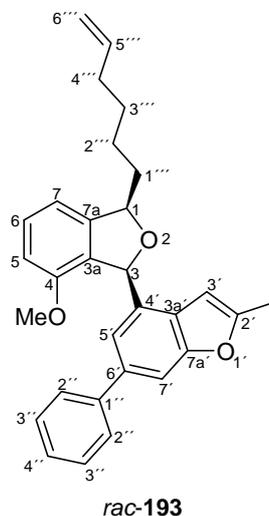
$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6 , RT): δ [ppm] = 13.6 (CH_3), 25.8 (C2''), 29.2 (C3''), 34.0 (C4''), 37.0 (C1''), 54.8 (OCH_3), 82.4 (C3), 84.4 (C1), 102.1 (C3'), 109.8 (C5), 113.7 (C7), 113.9 (C7'), 114.5 (C6''), 116.5 (C6'), 125.6 (C5'), 128.1 (C3a'), 128.8 (C3a), 130.3 (C6), 135.8 (C4'), 139.0 (C5''), 146.0 (C7a), 155.3 (C4), 155.8 (C2'), 155.9 (C7a').

GC (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 12.36$ min.

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 442 (10, $[\text{M}(^{81}\text{Br})]^+$), 440 (10, $[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$), 385 (5), 372 (15), 359 (55), 357 (55), 293 (10), 278 (75), 263 (35), 249 (10), 239 (15), 235 (30), 223 (20), 207 (10), 189 (15), 179 (20), 163 (30), 149 (20), 139 (65), 125 (20), 111 (35), 97 (40), 83 (50), 69 (70), 57 (100), 55 (100).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{24}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}^{16}\text{O}_3$): 440.099, gef.: 440.099.

(1*RS*, 3*SR*)-1-(1''''-hex-5''''-enyl)-4-methoxy-3-(2'-methyl-6'-phenylbenzofuran-4'-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran (*rac*-193)



In einen Schlenk Kolben wurden unter Argon 281 mg *rac*-**192** (0.64 mmol; $M = 441.36$ g/mol), 241 mg 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan (1.27 mmol, 2.0 Äq.; $M = 190.05$ g/mol), 30 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.03 mmol, 4 mol%; $M = 1155.56$ g/mol), 600 mg $\text{Ba}(\text{OH})_2 \times 8 \text{H}_2\text{O}$ (1.90 mmol, 3.0 Äq.; $M = 315.48$ g/mol), 5 ml entgastes DME und 1 ml entgastes H_2O gegeben und die resultierende gelbrübe Suspension 13 Stunden bei 90°C gerührt, wobei keine farblichen Veränderungen auftraten. Nach Filtration über Kieselgel mit EtOAc wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 18×4.1 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 100/1, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt. Es wurden 234 mg *rac*-**193** (0.53 mmol, 85%; $M = 438.56$ g/mol) in Form eines zitronengelben Öls erhalten.

R_f (SiO_2 , Cyclohexan/EtOAc = 2/1) = 0.75.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2919 (m), 1597 (m), 1481 (m), 1315 (m), 1266 (m), 1133 (w), 1048 (w), 909 (w), 762 (m), 698 (m), 645 (w), 604 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 1.26-1.37 (m, 2H, H-C3'''), 1.40-1.50 (m, 2H, H-C2'''), 1.69-1.86 (m, 2H, H-C1'''), 1.86-1.95 (m, 2H, H-C4'''), 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 4.77-4.87 (m, 2H, H-C6'''), 5.20 (m, 1H, H-C1), 5.66 (tdd, $^3J_t = 6.7$ Hz, $^3J_{\text{cis}} =$

10.2 Hz, $^3J_{\text{trans}} = 17.0$ Hz, 1H, H-C5'''), 6.12 (s, 1H, H-C3'), 6.37 (d, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H-C3), 6.65 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, H-C5), 6.77 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-C7), 7.18-7.21 (m, 2H, H-C4''), 7.23-7.26 (m, 2H, H-C6, H-C5'), 7.29-7.34 (m, 2H, H-C3''), 7.48 (s, 1H, H-C7'), 7.48-7.51 (m, 2H, H-C2'').

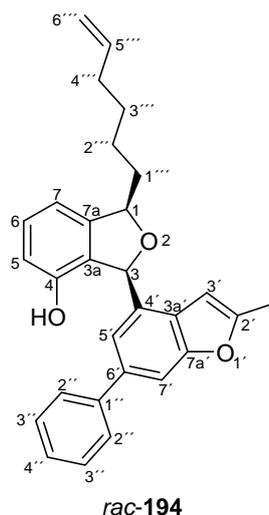
^{13}C -APT-NMR (75 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 14.2 (CH_3), 25.2 ($\text{C2}''''$), 29.0 ($\text{C3}''''$), 33.6 ($\text{C4}''''$), 36.3 ($\text{C1}''''$), 55.3 (OCH_3), 82.7 (C3), 83.9 (C1), 101.5 ($\text{C3}'$), 108.6 ($\text{C7}'$), 109.7 (C5), 113.3 (C7), 114.2 ($\text{C6}''''$), 121.5 ($\text{C5}'$), 126.7 ($\text{C4}''$), 127.2 ($\text{C3}''$), 128.6 ($\text{C2}''$), 128.8 (C3a), 129.8 (C6), 133.4 ($\text{C3a}'$), 136.2 ($\text{C6}', \text{C4}'$), 138.9 ($\text{C5}''''$), 141.7 ($\text{C1}''$), 145.2 (C7a), 155.0 (C4), 155.4 ($\text{C2}'$), 155.6 ($\text{C7a}'$).

GC (Optima 1 MS, 10 psi, $50^\circ\text{C}_{2\text{min}}$ $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ $300^\circ\text{C}_{5\text{min}}$): $\tau_{\text{R}} = 14.02$ min.

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 438 (45, $[\text{M}]^+$), 355 (100), 340 (10), 324 (10), 311 (5), 297 (5), 281 (5), 252 (5), 239 (5), 235 (15), 221 (15), 208 (5), 191 (10), 178 (25), 161 (15), 147 (5), 134 (5), 120 (5), 91 (5), 77 (5), 67 (5), 55 (15).

HR-MS (EI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{30}\text{H}_{30}^{16}\text{O}_3$): 438.219, gef.: 438.219.

(1*RS*, 3*SR*)-1-(1''''-hex-5''''-enyl)-4-hydroxy-3-(2'-methyl-6'-phenyl-benzofuran-4'-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran (*rac*-194)



In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurde unter Argon eine Lösung von 145 mg *rac*-**193** (0.33 mmol; $M = 438.56$ g/mol) in DMF (5 ml) mit 113 mg LiSEt (1.65 mmol, 5.0 Äq.; $M = 68.07$ g/mol) versetzt (hellgelbe Lösung). Das Gemisch wurde 3 Stunden unter Rückfluss (Ölbadtemperatur: 160°C) erhitzt. Anschließend wurde die braune Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 M HCl (2 ml) versetzt, wobei sich die Lösung orange färbte. Nach Trennung der Phasen wurde die grüne wässrige Phase mit MTBE (4×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration über Kieselgel, Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und ohne weitere Aufreinigung konnten 140 mg *rac*-**194** (0.33 mmol, 100%; $M = 424.54$ g/mol) in Form eines gelben Öls erhalten werden.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 2/1) = 0.58.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3296 (br), 2924 (m), 2852 (m), 1597 (m), 1468 (m), 1432 (m), 1284 (m), 967 (m), 909 (w), 762 (m), 697 (w), 613 (w).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 1.46-1.54 (m, 2H, H-C3'''), 1.56-1.66 (m, 2H, H-C2'''), 1.87-1.99 (m, 2H, H-C1'''), 2.05-2.12 (m, 2H, H-C4'''), 2.45 (s, 3H, CH₃), 4.94-5.04 (m, 2H, H-C6'''), 5.33 (m, 1H, H-C1), 5.83 (tdd, ³J_t = 6.7 Hz, ³J_{cis} = 10.2 Hz, ³J_{trans} = 17.0 Hz, 1H, H-C5'''), 6.21 (s, 1H, H-C3'), 6.42 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, H-C3), 6.72 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H-C5), 6.89 (d, ³J = 7.4 Hz, 1H, H-C7), 7.29 (q, ³J = 7.7 Hz, 1H, H-C4''), 7.35-7.39 (m, 1H, H-C6), 7.44-7.49 (m, 2H, H-C3''), 7.52 (d, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, H-C5'), 7.63-7.65 (m, 2H, H-C2''), 7.69 (s, 1H, H-C7').^{XXIV}

¹³C-APT-NMR (75 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 14.1 (CH₃), 25.1 (C2'''), 28.9 (C3'''), 33.6 (C4'''), 35.8 (C1'''), 82.0 (C3), 83.8 (C1), 101.0 (C3'), 109.7 (C7'), 113.1 (C7), 114.3 (C6'''), 114.9 (C5), 121.9 (C5'), 126.9 (C3a), 127.0 (C4''), 127.2 (C2''), 127.4 (C4'), 128.7 (C3'), 129.9 (C6) 131.4 (C6'), 136.9 (C3a'), 138.8 (C5'''), 141.0 (C1''), 145.1 (C7a), 151.0 (C4), 155.9 (C7a'), 156.3 (C2').

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 424 (50, [M]⁺), 354 (10), 341 (100), 325 (10), 298 (10), 281 (5), 269(5), 265 (10), 252 (5), 239 (10), 235 (15), 221 (10), 208 (20), 189 (5), 178 (10), 171 (20), 147 (20), 135 (10), 107 (10), 91 (10), 77 (10), 67 (5), 55 (20).

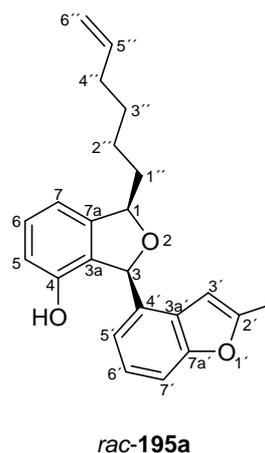
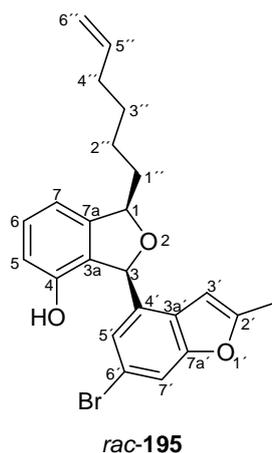
HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₂₉H₂₈¹⁶O₃): 424.204, gef.: 424.203.

^{XXIV} Das Signal von OH kann nicht eindeutig zugeordnet werden.

(1*RS*, 3*SR*)-3-(6'-brom-2'-methylbenzofuran-4'-yl)-1-(1''-hex-5''-enyl)-4-hydroxy-1,3-dihydroisobenzofuran (*rac*-195)

und

(1*RS*, 3*SR*)-1-(1''-hex-5''-enyl)-4-hydroxy-3-(2'-methylbenzofuran-4'-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran (*rac*-195a)



In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Rückschlagventil nach Stutz wurde unter Argon eine Lösung von 160 mg des Cr-Komplexes *rac*-**191** (0.28 mmol; M = 577.40 g/mol) in DMF (5 ml) mit 94 mg LiSEt (1.39 mmol, 5.0 Äq.; M = 68.07 g/mol) versetzt (gelbe Lösung). Das Gemisch wurde 3 Stunden unter Rückfluss (Ölbadtemperatur: 160°C) erhitzt. Anschließend wurde die rotbraune Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 1 M HCl (2 ml) versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die grüne wässrige Phase (gelbe DMF-Phase) mit MTBE (4×) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration über Kieselgel und Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 27×4 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 2/1, *Auftragung*: flüssig) weiter aufgereinigt.

Es wurden in:

- Fraktion 1: 28 mg *rac*-**195** (0.07 mmol, 27%; leichte Verunreinigung)
- Fraktion 2: 62 mg *rac*-**195** (0.15 mmol, 54%; Verunreinigung mit **195a** ≈ 5%)
- Fraktion 3: 11 mg *rac*-**195** (0.03 mmol, 11%; Verunreinigung mit **195a** ≈ 20%)

einer isolierten Gesamtmenge von 101 mg *rac*-**195** (0.24 mmol, 86%; M = 427.34 g/mol) in Form eines farblosen Öls erhalten.

→ Charakterisierung der Verbindung *rac*-**195**:

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 2/1) = 0.55.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3270 (br), 2930 (m), 1598 (s), 1468 (s), 1412 (m), 1282 (s), 994 (m), 939 (m), 909 (w), 846 (w), 774 (w), 619 (w).

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 1.22-1.32 (m, 2H, H-C3''), 1.39-1.53 (m, 2H, H-C2''), 1.74-1.90 (m, 4H, H-C1'', H-C4''), 1.83 (s, 3H, CH₃), 4.37 (s, 1H, OH), 4.90-4.97 (m, 2H, H-C6''), 5.14 (m, 1H, H-C1), 5.68 (tdd, ³J_t = 6.7 Hz, ³J_{cis} = 10.2 Hz, ³J_{trans} = 16.9 Hz, 1H, H-C5''), 6.09 (s, 1H, H-C3'), 6.24 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H-C3), 6.28 (d, ³J = 7.8 Hz, 1H, H-C5), 6.62 (d, ³J = 7.4 Hz, 1H, H-C7), 7.02 (ψt, ³J = 7.7 Hz, 1H, H-C6), 7.45 (s, 2H, H-C5', H-C7').

¹³C-APT-NMR (75 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 13.6 (CH₃), 25.6 (C2''), 29.2 (C3''), 34.0 (C4''), 36.6 (C1''), 81.7 (C3), 84.2 (C1), 101.8 (C3'), 113.5 (C7), 114.5 (C7'), 114.6 (C6''), 115.0 (C5), 116.7 (C6'), 125.7 (C5'), 127.1 (C3a), 127.9 (C3a', unterhalb des Lösungsmittelsignals), 130.2 (C6), 134.4 (C4'), 139.0 (C5''), 146.2 (C7a), 151.5 (C4), 155.9 (C2'), 156.4 (C7a').

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 12.55 min.

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 428 (10, [M(⁸¹Br)]⁺), 426 (10, [M(⁷⁹Br)]⁺), 371 (5), 356 (10), 345 (50), 343 (50), 328 (5), 278 (10), 265 (90), 264 (100), 249 (10), 235 (20), 221 (20), 207 (5), 178 (10), 165 (15), 147 (10), 132 (10), 115 (5), 103 (5), 91 (5), 77 (5), 69 (5), 55 (10).

HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₂₃H₂₃⁷⁹Br¹⁶O₃): 426.083, gef.: 426.083.

→ Charakterisierung der Verbindung *rac*-**195a**:

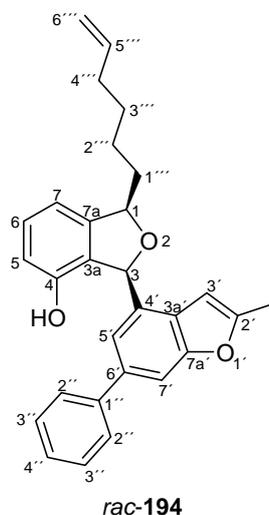
R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 2/1) = 0.55.

GC (Optima 1 MS, 10 psi, 50°C_{2min} $\xrightarrow{25^\circ\text{C}/\text{min}}$ 300°C_{5min}): τ_R = 11.63 min.

Ber. für [M]⁺ (¹²C₂₃H₂₄¹⁶O₃): 348.173:

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 348 (15, $[M]^+$), 278 (15), 265 (100), 250 (5), 237 (10), 221 (5), 178 (5), 159 (10), 147 (5), 131 (5), 77 (5), 55 (5).

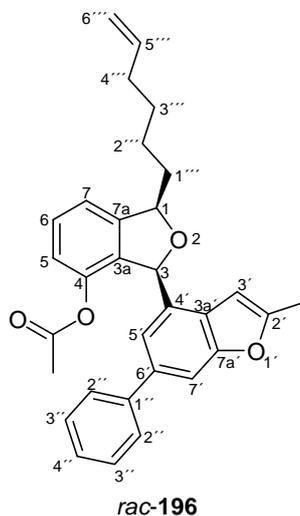
(1*RS*, 3*SR*)-1-(1''''-hex-5''''-enyl)-4-hydroxy-3-(2'-methyl-6'-phenyl-benzofuran-4'-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran (*rac*-194)



In einen Schlenk Kolben wurden unter Argon 220 mg *rac*-**195** (0.51 mmol; $M = 427.34$ g/mol), 196 mg 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1,3,2-dioxaborinan (1.03 mmol, 2.0 Äq.; $M = 190.05$ g/mol), 24 mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.02 mmol, 4 mol%; $M = 1155.56$ g/mol), 487 mg $\text{Ba}(\text{OH})_2 \times 8 \text{H}_2\text{O}$ (1.54 mmol, 3.0 Äq.; $M = 315.48$ g/mol), 5 ml entgastes DME und 1 ml entgastes H_2O gegeben und die gelbtrübe Suspension 3.5 Stunden bei 60°C und 7 Stunden bei 80°C gerührt, wobei keine farblichen Veränderungen auftraten. Nach Filtration über Kieselgel mit EtOAc wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt mittels Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 25×2.3 cm, *Eluent*: Cyclohexan/EtOAc = 100/1 \rightarrow 10/1, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt. Es wurden 186 mg *rac*-**194** (0.44 mmol, 86%; $M = 424.54$ g/mol) in Form eines zitronengelben Öls erhalten.

\rightarrow Charakterisierung der Verbindung *rac*-**194**: siehe Seite 162f

Essigsäure-[(1*RS*, 3*SR*)-1-(1''''-hex-5''''-enyl)-3-(2'-methyl-6'-phenyl-benzofuran-4'-yl)-1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl]-ester (*rac*-196)



Unter Argon wurde eine Lösung von 140 mg *rac*-**194** (0.33 mmol; M = 424.54 g/mol) in Pyridin (5 ml) mit 0.12 ml Ac₂O (1.32 mmol, 4.0 Äq.; M = 102.09 g/mol, ρ = 1.08 g/ml) versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei die orangefarbene Lösung optische keine Veränderung aufwies. Das Gemisch wurde unter Eisbadkühlung zunächst mit gesättigter NH₄Cl-Lösung und anschließend mit 2M HCl versetzt, wonach die wässrige Phase mit CHCl₃ (4×) extrahiert wurde. Nach Trocknung über MgSO₄ und Filtration über Kieselgel wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde im Ölpumpenvakuum getrocknet und 152 mg *rac*-**196** (0.33 mmol, 100%; M = 466.58 g/mol) in Form eines gelblichen Öls erhalten. Auf eine chromatographische Aufreinigung konnte verzichtet werden.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 2/1) = 0.73.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2926 (m), 2853 (m), 2356 (w), 1759 (s), 1591 (m), 1468 (m), 1432 (m), 1365 (m), 1200 (s), 1170 (s), 1011 (m), 941 (w), 905 (w), 860 (w), 781 (m), 762 (m), 697 (m).
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, RT): δ [ppm] = 1.44-1.55 (m, 2H, H-C3'''), 1.48 (s, 3H, CH₃COO), 1.55-1.65 (m, 2H, H-C2'''), 1.87-1.99 (m, 2H, H-C1'''), 2.02-2.09 (m, 2H, H-C4'''), 2.37 (s, 3H, CH₃ an C2'), 4.88-4.99 (m, 2H, H-C6''), 5.29-5.32 (m, 1H, H-C1), 5.78

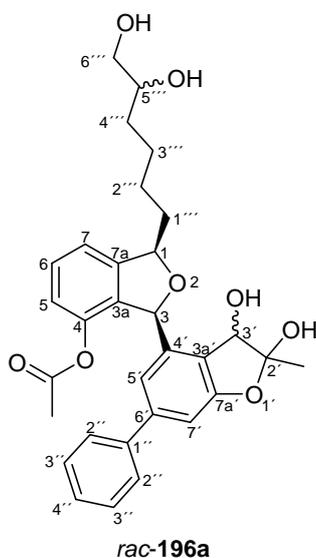
(tdd, $^3J_t = 6.7$ Hz, $^3J_{cis} = 10.2$ Hz, $^3J_{trans} = 17.0$ Hz, 1H, H-C5''), 6.04 (s, 1H, H-C3'), 6.25 (d, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, H-C3), 6.90 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H-C5), 7.15 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H, H-C7), 7.27-7.35 (m, 2H, H-C4'', H-C6), 7.38-7.43 (m, 3H, H-C3'', H-C5'), 7.58-7.61 (m, 2H, H-C2''), 7.61 (s, 1H, H-C7').

^{13}C -APT-NMR (75 MHz, CDCl_3 , RT): δ [ppm] = 13.9 (CH_3 an C2'), 19.5 (H_3CCOO), 24.9 (C2''), 28.8 (C3''), 33.5 (C4''), 35.2 (C1''), 82.6 (C3), 82.8 (C1), 101.0 (C3'), 109.1 (C7'), 114.2 (C6''), 118.4 (C7), 120.7 (C5), 122.4 (C5'), 126.6 (C4'), 126.9 (C2''), 127.4 (C3a'), 128.6 (C3''), 129.4 (C6), 130.8 (C4'), 133.6 (C3a), 136.3 (C6'), 138.5 (C5''), 140.8 (1'), 145.0 (C4), 145.5 (C7a), 155.6 (C7a'), 155.9 (C2'), 167.8 (CH_3COO).

MS (DIP-El, 70 eV): m/z (%) = 466 (50, $[\text{M}]^+$), 423 (15), 407 (65, $[\text{M}-\text{CH}_3\text{COO}]^+$), 383 (15), 353 (5), 341 (100), 325 (15), 311 (10), 297 (10), 281 (10), 269 (5), 263 (15), 239 (15), 235 (30), 221 (15), 208 (20), 189 (5), 178 (20), 165 (5), 152 (5), 147 (10), 131 (5), 107 (5), 91 (10), 67 (10), 55 (30).

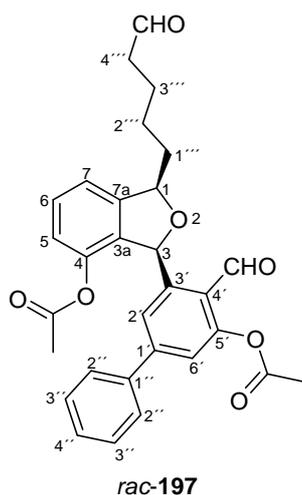
HR-MS (ESI): ber. für $[\text{M}]^+$ ($^{12}\text{C}_{31}\text{H}_{30}^{16}\text{O}_4$): 466.214, gef.: 466.214.

Essigsäure-[(1*RS*, 3*SR*)-1-(5''',6'''-dihydroxyhexyl)-3-(2',3'-dihydroxy-2'-methyl-6'-phenyl-2',3'-dihydrobenzofuran-4'-yl)-1,3-dihydroiso-benzofuran-4-yl]-ester
(*rac*-196a)



In einem ausgeheizten Schlenkcolben unter Argon wurden 152 mg *rac*-**196** (0.33 mmol; $M = 466.58$ g/mol) in 2 ml Pyridin gelöst und mit 199 mg OsO_4 (0.78 mmol, 2.4 Äq.; $M = 254.20$ g/mol) versetzt. Die schwarzbraune Reaktionslösung wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 298 mg NaHSO_3 (2.87 mmol, 8.8 Äq.; $M = 104.06$ g/mol) in H_2O (3 ml) und Pyridin (2 ml) wurde langsam zugesetzt und die Mischung für weitere 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ gegossen, die wässrige Phase mit EtOAc (3 \times) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter CuSO_4 -Lösung (2 \times), mit $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$ (1 \times) und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die CuSO_4 -Phase wurde mit EtOAc (1 \times) rückextrahiert und die organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Trocknung im Ölpumpenvakuum wurde das Rohprodukt *rac*-**196a** als grünliches Öl erhalten und ohne weitere chromatographische Aufarbeitung in der nachfolgenden Periodatspaltung eingesetzt (siehe *rac*-**197**).

Essigsäure-[(1*RS*, 3*SR*)-3-(5'-acetoxy-4'-formylbiphenyl-3'-yl)-1-(5'''-oxopentyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-4-yl]-ester (*rac*-197**)**



Das Rohprodukt *rac*-**196a** wurde in 3 ml THF und 1 ml H_2O gelöst (grüngelbe Lösung) und portionsweise mit 209 mg NaIO_4 (0.98 mmol, 3.0 Äq.; $M = 213.89$ g/mol) versetzt. Die hellbraune Suspension wurde für 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Gemisch

anschließend in H₂O gegossen und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (4×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet (hellbraune Lösung), das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit MTBE über Kieselgel abfiltriert um das braune, feste Nebenprodukt zu entfernen (hellgelbes Filtrat). Es wurden 139 mg *rac*-**197** (0.28 mmol, 85% in 2 Stufen; M = 500.54 g/mol) in Form eines gelben Öls erhalten, wobei auf eine chromatographische Aufreinigung verzichtet werden konnte.

R_f (SiO₂, Cyclohexan/EtOAc = 1/1) = 0.23.

Schmp.: <RT.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2921 (w), 1767 (m), 1717 (m), 1691 (m), 1610 (m), 1366 (m), 1200 (s,br), 1012 (m), 764 (m).

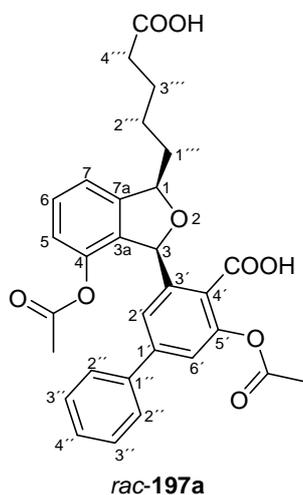
¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 1.34-1.47 (m, 4H, H-C2''', H-C3'''), 1.73 (s, 3H, CH₃COO an C4), 1.75-1.87 (m, 4H, H-C1''', H-C4'''), 2.09 (s, 3H, CH₃COO an C5'), 5.04-5.07 (m, 1H, H-C1), 6.85 (d, ³J = 7.5 Hz, 1H, H-C7), 6.98 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H-C5), 7.01 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, H-C3), 7.14-7.19 (m, 2H, H-C4'', H-C6), 7.14-7.27 (m, 2H, H-C3''), 7.27 (s, 1H, H-C6'), 7.40-7.45 (m, 2H, H-C2''), 7.67 (d, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H-C2'), 9.35 (t, ³J = 1.4 Hz, 1H, CHO an C4'''), 10.60 (s, 1H, CHO an C4').

¹³C-APT-NMR (75 MHz, C₆D₆, RT): δ [ppm] = 19.9 (H₃CCOO an C4), 20.5 (H₃CCOO an C5'), 22.1 (C3'''), 25.3 (C2'''), 35.6 (C1'''), 43.7 (C4'''), 79.1 (C3), 83.4 (C1), 118.7 (C7), 122.1 (C5), 122.5 (C6'), 126.4 (C2' und C4'), 127.4 (C2''), 128.8 (C4''), 129.2 (C3''), 130.0 (C6), 133.9 (C3a), 138.9 (C1'''), 144.3 (C3'), 145.89 (C4), 145.93 (C7a), 147.2 (C1'), 151.9 (C5'), 168.21 (CH₃COO an C4), 168.22 (CH₃COO an C5'), 188.9 (CHO an C4'), 201.0 (CHO an C4''').

MS (DIP-EI, 70 eV): m/z (%) = 500 (10, [M]⁺), 458 (20), 415 (5), 398 (10), 387 (15), 351 (15), 344 (20), 317 (20), 313 (25), 302 (100), 286 (15), 273 (15), 257 (15), 239 (15), 225 (45), 115 (25), 197 (20), 181 (15), 152 (15), 149 (20), 141 (20), 115 (40), 85 (35), 71 (30), 55 (65).

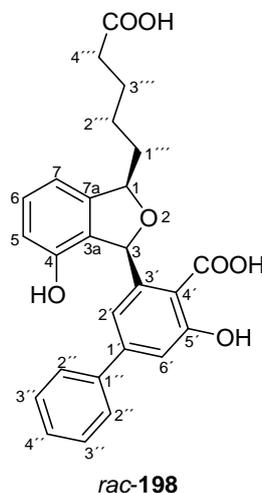
HR-MS (EI): ber. für [M]⁺ (¹²C₃₀H₂₈¹⁶O₇): 500.183, gef.: 500.182.

(1*RS*, 3*SR*)-3'-[1-(4'''-Carboxybutyl)-4-acetoxy-1,3-dihydroisobenzo-furan-3-yl]-5'-acetoxy-biphenyl-4'-carbonsäure (*rac*-197a)



Eine Lösung aus 139 mg *rac*-**197** (0.28 mmol; M = 500.54 g/mol) in 21 ml Dioxan und 5 ml H₂O wurde unter kräftigem Rühren mit 81 mg NH₂SO₃H (0.83 mmol, 3.0 Äq.; M = 97.09 g/mol) versetzt (gelbe Lösung). Nun wurde eine wässrige Lösung (2 ml) von 79 mg NaClO₂ (0.69 mmol, 2.5 Äq.; M = 90.44 g/mol, 80%ig) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit EtOAc (1×) extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2 M HCl angesäuert (pH = 2) und mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O gewaschen, über wasserfreiem Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration über Kieselgel wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das hellgelbe ölige Rohprodukt *rac*-**197a** wurde ohne weitere chromatographische Aufarbeitung in der nachfolgenden Esterhydrolyse eingesetzt (siehe *rac*-**198**).

(1*RS*, 3*SR*)-3'-[1-(4'''-Carboxybutyl)-4-hydroxy-1,3-dihydroisobenzofuran-3-yl]-5'-hydroxy-biphenyl-4'-carbonsäure (*rac*-198)



Das Rohprodukt *rac*-**197a** wurde in 2.5 ml Dioxan gelöst und mit 54 mg LiOH (2.22 mmol, 8.0 Äq.; M = 23.95 g/mol) versetzt. Die hellgelbe Lösung verfärbte sich sofort orange und wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Daraufhin wurde das Dioxan am Rotationsverdampfer weitestgehend entfernt, der Rückstand in H₂O gelöst und die Lösung unter Eisbadkühlung tropfenweise mit 2 N HCl angesäuert (pH = 3). Es bildete sich ein weißer Niederschlag der bei Zugabe von EtOAc wieder in Lösung ging. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit 2 N HCl auf pH = 1 angesäuert und erneut mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Rohprodukt nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer durch Flash-Säulenchromatographie (*Trägermaterial*: Kieselgel, *Größe*: 19×2.3 cm, *Eluent*: EtOAc + 1% HOAc, *Auftragung*: flüssig) aufgereinigt. Es wurden 115 mg *rac*-**198** (0.26 mmol, 93% in 2 Stufen; M = 448.46 g/mol) in Form eines hellgelben Feststoffs erhalten.

R_f (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH = 4/1) = 0.24.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2925 (w), 1717 (m), 1616 (m), 1569 (m), 1503 (w), 1464 (m), 1409 (m), 1367 (m), 1275 (m), 1204 (w), 977 (w), 762 (m), 696 (m).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, RT): δ [ppm] = 1.53-1.65 (m, 4H, H-C2''', H-C3'''), 1.77-1.87 (m, 1H, H-C1'''), 2.03-2.15 (m, 1H, H-C1'''), 2.26-2.29 (m, 2H, H-C4'''), 3.38 (brs, 2H, OH), 5.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-C1), 6.52 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H-C5), 6.69 (d, ³*J* = 7.4

Hz, 1H, H-C7), 6.84 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H, H-C3), 6.94 (d, $^4J = 1.7$ Hz, 1H, H-C6'), 6.98 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, H-C2'), 7.10 (ψt, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H-C6), 7.32-7.34 (m, 1H, H-C4''), 7.38-7.43 (m, 2H, H-C3''), 7.47-7.50 (m, 2H, C2''), 12.21 (brs, 2H, COOH an C4', COOH an C4'').

^{13}C -APT-NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , RT): δ [ppm] = 24.7 (C3''), 25.2 (C2''), 33.7 (C4''), 36.1 (C1''), 80.5 (C3), 82.5 (C1), 110.9 (C7), 112.3 (C6'), 115.1 (C5), 116.8 (C2'), 119.4 (C4'), 126.3 (C2''), 127.7 (C4''), 128.4 (C3a), 128.9 (C3''), 129.3 (C6), 139.7 (C1''), 141.9 (C1'), 143.6 (C7a), 143.8 (C3'), 152.7 (C4), 160.5 (C5'), 170.1 (COOH an C4'), 174.4 (COOH an C4'').

MS (DIP-EI, 70 eV): $m/z(\%) = 430$ (10, $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$), 404 (5), 386 (5), 344 (5), 329 (10), 315 (15), 303 (35), 279 (10), 226 (10), 215 (10), 202 (10), 197 (10), 167 (35), 149 (100), 121 (5), 113 (15), 71 (25), 57 (40).

MS (negativ ESI): $m/z(\%) = 447$ (100, $[\text{M}-\text{H}]^-$).

HR-MS (ESI): ber. für $[\text{M} + ^{23}\text{Na}]^+$ ($^{12}\text{C}_{26}\text{H}_{24}^{16}\text{O}_7 + ^{23}\text{Na}$): 471.142, gef.: 471.142.

6.6 Röntgenstrukturdaten

6.6.1 Daten für Verbindung 96

Table 1. Crystal data and structure refinement for **96**.

Identification code	sf34	
Empirical formula	C ₂₆ H ₁₈ Cr D ₆ O ₅	
Formula weight	474.49	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21/c	
Unit cell dimensions	a = 7.9006(2) Å	α = 90°.
	b = 12.4729(4) Å	β = 91.919(3)°.
	c = 22.4760(5) Å	γ = 90°.
Volume	2213.62(10) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.424 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.552 mm ⁻¹	
F(000)	976	
Crystal size	.3 x .3 x .3 mm ³	
Theta range for data collection	1.81 to 30.00°.	
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 10, -17 ≤ k ≤ 15, -31 ≤ l ≤ 25	
Reflections collected	13502	
Independent reflections	5872 [R(int) = 0.0303]	
Completeness to theta = 30.00°	91.0 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5872 / 0 / 361	
Goodness-of-fit on F ²	1.050	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0442, wR2 = 0.1214	
R indices (all data)	R1 = 0.0629, wR2 = 0.1291	
Largest diff. peak and hole	0.512 and -0.712 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **96**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cr(1)	8788(1)	2787(1)	2057(1)	14(1)
O(1)	7984(2)	2290(1)	627(1)	18(1)
O(3)	3706(2)	2166(1)	1410(1)	23(1)
O(7)	12468(2)	3504(1)	2742(1)	32(1)
O(8)	8304(2)	4789(1)	1330(1)	34(1)
O(9)	7464(2)	4056(1)	2915(1)	35(1)
C(12)	8522(3)	4018(2)	1613(1)	19(1)
C(16)	8146(3)	1903(2)	1176(1)	16(1)
C(18)	11059(3)	3220(2)	2480(1)	22(1)
C(19)	3365(3)	816(2)	325(1)	19(1)
C(20)	4763(3)	2373(2)	1013(1)	16(1)
C(22)	2590(3)	2181(2)	-659(1)	22(1)
C(25)	3503(3)	2586(2)	-97(1)	18(1)
C(29)	7963(3)	3542(2)	2588(1)	21(1)
C(31)	6598(3)	1597(2)	1916(1)	18(1)
C(32)	6578(3)	1958(1)	1354(1)	14(1)
C(33)	3726(3)	17(2)	832(1)	26(1)
C(35)	9691(3)	1476(2)	1575(1)	19(1)
C(36)	4768(3)	1748(2)	1976(1)	23(1)
C(37)	4091(3)	3742(2)	-50(1)	26(1)
C(45)	2055(3)	1125(2)	-734(1)	25(1)
C(48)	3875(2)	1898(2)	402(1)	15(1)
C(49)	2463(3)	448(2)	-245(1)	25(1)
C(50)	9671(3)	1105(2)	2143(1)	19(1)
C(56)	8144(3)	1166(2)	2323(1)	20(1)
C(59)	9608(3)	2429(2)	472(1)	25(1)
C(91)	2269(3)	7005(2)	1112(1)	25(1)
D(91)	1710	7628	990	31
C(92)	4076(3)	7087(2)	1392(1)	25(1)
D(92)	4566	7764	1427	30
C(94)	1446(3)	6009(2)	1037(1)	27(1)
D(94)	366	5941	863	33
C(97)	5061(3)	6169(2)	1606(1)	26(1)

D(97)	6148	6236	1773	31
C(910)	2434(3)	5097(2)	1254(1)	30(1)
D(910)	1947	4420	1220	36
C(911)	4241(3)	5177(2)	1540(1)	29(1)
D(911)	4792	4557	1669	35

Table 3. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **96**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [h^2 a^* 2 U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cr(1)	18(1)	12(1)	13(1)	0(1)	8(1)	0(1)
O(1)	18(1)	24(1)	13(1)	0(1)	12(1)	-1(1)
O(3)	20(1)	32(1)	17(1)	2(1)	16(1)	0(1)
O(7)	24(1)	28(1)	43(1)	-5(1)	3(1)	-1(1)
O(8)	36(1)	25(1)	40(1)	15(1)	24(1)	7(1)
O(9)	51(1)	25(1)	31(1)	-6(1)	30(1)	0(1)
C(12)	19(1)	20(1)	19(1)	-1(1)	11(1)	1(1)
C(16)	21(1)	13(1)	14(1)	-4(1)	10(1)	-2(1)
C(18)	29(1)	15(1)	22(1)	1(1)	7(1)	3(1)
C(19)	19(1)	16(1)	22(1)	1(1)	11(1)	1(1)
C(20)	17(1)	16(1)	16(1)	0(1)	11(1)	-1(1)
C(22)	25(1)	25(1)	16(1)	2(1)	8(1)	2(1)
C(25)	19(1)	16(1)	20(1)	1(1)	10(1)	1(1)
C(29)	25(1)	18(1)	22(1)	4(1)	10(1)	-3(1)
C(31)	24(1)	14(1)	17(1)	1(1)	10(1)	-4(1)
C(32)	18(1)	12(1)	13(1)	-1(1)	7(1)	-2(1)
C(33)	36(1)	16(1)	27(1)	2(1)	15(1)	-4(1)
C(35)	19(1)	16(1)	22(1)	-4(1)	9(1)	1(1)
C(36)	24(1)	28(1)	17(1)	0(1)	12(1)	-4(1)
C(37)	38(1)	17(1)	22(1)	4(1)	9(1)	-2(1)
C(45)	29(1)	27(1)	19(1)	-7(1)	7(1)	-2(1)
C(48)	14(1)	16(1)	15(1)	-1(1)	9(1)	1(1)
C(49)	31(1)	17(1)	28(1)	-7(1)	14(1)	-6(1)
C(50)	22(1)	14(1)	20(1)	0(1)	3(1)	2(1)

C(56)	27(1)	16(1)	18(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
C(59)	19(1)	35(1)	23(1)	-2(1)	14(1)	-5(1)
C(91)	31(1)	25(1)	21(1)	3(1)	9(1)	1(1)
C(92)	32(1)	23(1)	22(1)	-2(1)	12(1)	-4(1)
C(94)	24(1)	34(1)	23(1)	-2(1)	11(1)	-4(1)
C(97)	25(1)	34(1)	20(1)	-7(1)	9(1)	3(1)
C(910)	40(2)	22(1)	30(1)	-6(1)	20(1)	-6(1)
C(911)	38(1)	25(1)	24(1)	-3(1)	16(1)	9(1)

Table 4. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **96**.

	x	y	z	U(eq)
H(1)	10140(40)	1770(20)	390(11)	38(7)
H(2)	5460(40)	3780(20)	164(10)	42(7)
H(4)	9280(30)	2844(18)	133(11)	26(6)
H(5)	10520(30)	2804(18)	778(10)	20(6)
H(6)	4870(30)	3121(16)	983(8)	7(5)
H(7)	10670(30)	1440(20)	1487(10)	25(6)
H(10)	4200(30)	1066(19)	2015(8)	17(5)
H(11)	4860(30)	2240(20)	2281(11)	33(7)
H(12)	2360(30)	2590(20)	-980(11)	31(7)
H(13)	2050(30)	-290(20)	-299(9)	26(6)
H(15)	8180(30)	944(16)	2715(8)	12(5)
H(17)	1390(30)	884(17)	-1124(9)	12(5)
H(18)	3520(30)	4180(20)	177(11)	31(6)
H(20)	10750(30)	874(17)	2403(8)	16(5)
H(21)	4890(30)	120(18)	1135(9)	18(6)
H(23)	3470(30)	-700(20)	687(10)	36(7)
H(26)	2950(40)	80(20)	1024(11)	34(7)
H(27)	3710(30)	4090(20)	-468(10)	37(7)

6.6.2 Daten für Verbindung 87

Table 1. Crystal data and structure refinement for **87**.

Identification code	sf165	
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₂ Cr O ₅	
Formula weight	418.40	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21/c	
Unit cell dimensions	a = 11.7240(3) Å	α = 90°.
	b = 11.9875(3) Å	β = 90°.
	c = 13.7913(4) Å	γ = 90°.
Volume	1938.25(9) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.434 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.621 mm ⁻¹	
F(000)	872	
Crystal size	.1 x .1 x .05 mm ³	
Theta range for data collection	1.74 to 26.99°.	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 13, -15 ≤ k ≤ 15, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	13706	
Independent reflections	3744 [R(int) = 0.1213]	
Completeness to theta = 26.99°	88.4 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3744 / 0 / 332	
Goodness-of-fit on F ²	1.028	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0603, wR2 = 0.1119	
R indices (all data)	R1 = 0.1249, wR2 = 0.1367	
Largest diff. peak and hole	0.422 and -0.618 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **87**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cr(1)	4222(1)	4949(1)	2543(1)	18(1)
O(1)	3401(2)	3256(2)	4333(2)	23(1)
O(3)	1882(2)	6473(2)	3775(2)	21(1)
O(6)	5792(3)	4393(3)	899(2)	32(1)
O(8)	3158(2)	6553(3)	1162(2)	32(1)
O(25)	2707(3)	3135(3)	1815(2)	41(1)
C(11)	3959(3)	4178(3)	4049(3)	18(1)
C(13)	1334(4)	5936(4)	6767(3)	24(1)
C(16)	3832(3)	6163(3)	3703(3)	19(1)
C(21)	1659(3)	6096(4)	5805(3)	22(1)
C(22)	3313(3)	5160(3)	3953(3)	15(1)
C(24)	5211(4)	4602(3)	1557(3)	22(1)
C(27)	2042(3)	5349(3)	4120(3)	18(1)
C(30)	4023(4)	2224(4)	4380(4)	29(1)
C(31)	978(4)	4030(4)	6442(3)	26(1)
C(33)	2945(4)	7054(3)	3712(3)	21(1)
C(34)	1305(3)	4181(4)	5490(3)	22(1)
C(35)	1673(3)	5212(3)	5162(3)	19(1)
C(36)	3551(3)	5917(4)	1702(3)	22(1)
C(38)	5141(4)	4213(4)	3821(3)	22(1)
C(39)	986(3)	4906(4)	7109(3)	22(1)
C(40)	5648(4)	5239(4)	3549(3)	24(1)
C(42)	634(4)	4714(3)	8166(3)	24(1)
C(44)	3291(4)	3848(4)	2099(3)	26(1)
C(45)	5006(4)	6227(4)	3503(3)	23(1)
C(1A)	-498(17)	5350(19)	8293(11)	88(8)
C(1AA)	-561(7)	4326(12)	8240(7)	56(3)
C(2A)	360(20)	3485(12)	8354(13)	98(8)
C(2AA)	1448(12)	3863(15)	8610(8)	91(5)
C(3A)	1539(17)	5100(20)	8781(11)	87(8)
C(3AA)	759(15)	5778(11)	8788(8)	91(6)

Table 3. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **87**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2\pi^2 [h^2 a^* 2U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cr(1)	16(1)	22(1)	16(1)	1(1)	1(1)	1(1)
O(1)	24(2)	21(2)	24(2)	4(1)	6(1)	4(1)
O(3)	19(2)	21(2)	24(2)	3(1)	0(1)	4(1)
O(6)	34(2)	35(2)	28(2)	-4(2)	10(2)	6(2)
O(8)	34(2)	37(2)	27(2)	7(2)	2(2)	11(2)
O(25)	37(2)	40(2)	48(2)	-6(2)	-3(2)	-10(2)
C(11)	19(2)	25(2)	10(2)	2(2)	0(2)	-1(2)
C(13)	26(3)	24(3)	22(2)	-6(2)	3(2)	-5(2)
C(16)	18(2)	24(2)	14(2)	-6(2)	1(2)	-2(2)
C(21)	22(2)	21(2)	22(2)	-1(2)	-1(2)	-3(2)
C(22)	20(2)	12(2)	13(2)	2(2)	0(2)	2(2)
C(24)	24(3)	17(2)	25(2)	1(2)	-6(2)	1(2)
C(27)	19(2)	16(2)	18(2)	0(2)	-1(2)	4(2)
C(30)	35(3)	23(3)	28(3)	6(2)	3(2)	10(2)
C(31)	22(3)	20(3)	35(3)	1(2)	7(2)	1(2)
C(33)	27(3)	18(2)	19(2)	1(2)	2(2)	-4(2)
C(34)	17(2)	20(2)	28(3)	-7(2)	6(2)	-1(2)
C(35)	10(2)	24(2)	23(2)	1(2)	3(2)	1(2)
C(36)	20(2)	27(3)	20(2)	-6(2)	7(2)	0(2)
C(38)	22(3)	34(3)	11(2)	1(2)	-1(2)	8(2)
C(39)	13(2)	31(3)	22(2)	4(2)	2(2)	2(2)
C(40)	13(2)	43(3)	16(2)	1(2)	-1(2)	-3(2)
C(42)	22(2)	27(3)	24(2)	4(2)	3(2)	-5(2)
C(44)	20(2)	32(3)	25(2)	1(2)	3(2)	0(2)
C(45)	25(3)	29(3)	15(2)	-1(2)	-1(2)	-6(2)
C(1A)	91(15)	143(19)	30(9)	26(11)	52(10)	69(15)
C(1AA)	24(5)	117(10)	26(5)	12(7)	10(4)	-17(6)
C(2A)	200(20)	34(9)	60(12)	4(8)	101(15)	-16(13)
C(2AA)	83(9)	154(14)	35(6)	55(8)	19(7)	71(10)
C(3A)	85(15)	160(30)	16(8)	45(14)	-14(9)	-55(15)
C(3AA)	174(16)	69(9)	29(6)	-32(6)	41(9)	-72(9)

Table 4. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **87**.

	x	y	z	U(eq)
H(1A1)	-1071	5042	7850	132
H(1A2)	-379	6141	8147	132
H(1A3)	-764	5271	8963	132
H(1A4)	-849	4143	7593	84
H(1A5)	-1031	4918	8525	84
H(1A6)	-595	3662	8653	84
H(2A1)	-256	3245	7921	148
H(2A2)	119	3390	9029	148
H(2A3)	1041	3032	8232	148
H(2A4)	1231	3112	8400	137
H(2A5)	1407	3908	9319	137
H(2A6)	2229	4023	8398	137
H(3A1)	2207	5282	8385	130
H(3A2)	1738	4515	9247	130
H(3A3)	1288	5768	9131	130
H(3A4)	71	6237	8722	136
H(3A5)	1423	6205	8567	136
H(3A6)	862	5570	9469	136
H(1)	1570(30)	4810(30)	3700(30)	26(11)
H(2)	6420(40)	5250(30)	3370(30)	18(11)
H(3)	3040(30)	7520(30)	4290(30)	16(10)
H(4)	4670(30)	2290(30)	4840(30)	28(12)
H(5)	2980(30)	7510(30)	3140(30)	24(11)
H(6)	5330(30)	6960(30)	3290(30)	18(10)
H(7)	4280(40)	1990(40)	3710(40)	55(15)
H(8)	1300(30)	3610(40)	5060(30)	33(13)
H(9)	1880(30)	6810(30)	5590(30)	18(11)
H(10)	720(40)	3350(40)	6640(30)	32(13)
H(11)	1400(30)	6540(30)	7190(30)	21(11)
H(12)	5580(40)	3550(40)	3790(30)	37(13)
H(13)	3510(40)	1690(40)	4720(30)	35(13)

7 Literaturverzeichnis

- [1] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.
- [2] B. Wolters, *Zur Entwicklung der altsteinzeitlichen Phytotherapie im westlichen Eurasien und der indianischen Medizin in Sibirien und Nordamerika*, Düsseldorf Institut für amerikanische Völkerkunde e.V., Düsseldorf **2000**, 4.
- [3] G. Graichen, *Heilwissen versunkener Kulturen*, Econ, Berlin **2004**.
- [4] V. Hellwig, *Chemie in unserer Zeit* **2002**, *36*(1), 22.
- [5] P. Nuhn, *Naturstoffchemie*, 3. Ausgabe, Hirzel, Stuttgart **1997**.
- [6] *History of Traditional Indian Medicine*, Karolinska Institutet (medizinische Universität, Schweden), auf: <http://www.mic.ki.se/India.html>
- [7] R. Scholl, *Der Papyrus Ebers: Die größte Buchrolle zur Heilkunde Altägyptens*, Univ.-Bibliothek, Leipzig **2002**.
- [8] J. Berendes, *Dioskurides Materia Medica*, deutsche Volltextversion auf: <http://www.tiscalinet.ch/materiamedica/Volltext/index.htm>.
- [9] Biographie Galens (in Englisch) auf: <http://www.iep.utm.edu/g/galen.htm>.
- [10] K. P. Jankrift, *Krankheit und Heilkunde im Mittelalter*, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, **2003**.
- [11] G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie*, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, **1992**.
- [12] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, *12*, 253.
- [13] H. Kolbe, *Ann. Chem. Pharm* **1845**, *54*, 145.
- [14] E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 799.
- [15] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849.
- [16] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4223.
- [17] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749.
- [18] R. B. Woodward, *The Harvey Lectures, Vol. 31*, Academic Press, New York **1965**.
- [19] a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145.
b) A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* **1974**, *61*, 513.

- [20] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, 287, 1964.
- [21] H. Kubinyi, H.-J. Böhm, G. Klebe, *Wirkstoffdesign* 1. Auflage, Spektrum, Heidelberg **1966**.
- [22] H. Glombik, G. Seipke, *Nachr. Chem.* **2001**, 49, 1028.
- [23] Informationsbroschüre: *Die Fakten-Drug Innovation & Approval*, Aventis Pharma in Deutschland, **2002**.
- [24] H. Glombik, *Fortschr. Arzneimittelforsch.* **1986**, 30, 281.
- [25] R. Turner, C. Cull, R. Holmann, *Ann. Intern. Med.* **1996**, 124, 136.
- [26] R. Kurukulasuriya, J. T. Link, D. J. Madar, Z. Pei, S. J. Richards, J. J. Rohde, A. J. Souers, B. G. Szczepankiewicz, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 99.
- [27] a) G. T. Cori, C. F. Cori, *J. Biol. Chem.* **1952**, 199, 661; b) J. Ashmore, G. Weber, *Vitam. Horm. (San Diego)* **1959**, 17, 91; c) A. Burchell, I. D. Waddell, *Biophys. Acta* **1991**, 1092, 129.
- [28] a) P. Madsen, N. Westergaard, *Expert. Opin. Ther. Patents* **2001**, 11, 1429; b) J. Parker, *Drugs Fut.* **2001**, 26, 7, 687.
- [29] a) W. J. Arion, W. K. Canfield, P. W. Schindler, *Diabetologica* **1994**, 37 (suppl. 1), A134; b) P. W. Schindler, P. Below, H. Hemmerle, *Drug Dev. Res.* **1998**, 44, 34.
- [30] a) H. Hemmerle, H.-J. Burger, P. Below, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 137; b) W. J. Arion, W. K. Canfield, F. Ramos, *Arch. Biochem. Biophys.* **1998**, 351, 279.
- [31] a) L. Vertesy, H.-J. Burger, I. Kenja, *J. Antibiot.* **2000**, 53, 677; b) H.-J. Burger, W. Arion, A. Herling, *Diabetes* **1999**, 48 (suppl. 1), A260.
- [32] N. V. S. Ramakrishna, K. H. S. Swamy, E. K. S. V. Kumar, M. M. S. Kushwaha, S. Kota, M. Raman, S. D. Tare, S. K. Deshmukh, D. Schummer, M. Kurz, H. Kogler, Mumbaistatin, a process for its production and its use as a pharmaceutical. (Hoechst Marion Roussel) PCT/EP99/04127 oder WO 99-67408 A1.
- [33] L. Vértesy, M. Kurz, E. F. Paulus, D. Schummer, P. Hammann, *J. Antibiot.* **2001**, 54, 354.
- [34] H. Lessmann, J. Krupa, K. Lackner, *Z. Naturforsch.* **1989**, 44b, 653.
- [35] J. Krupa, H. Lessmann, H. Lackner, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 699.
- [36] Isolierung: a) A. Yagi, K. Makino, I. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 1159; b) W. Mammo, E. Dagne, W. Steglich, *Phytochemistry* **1992**, 31, 3577; ausgewählte Synthesen: c) G. Roberge, P. Brassard, *Synthesis* **1979**, 148; D. W. Cameron, D. J. Deutscher, G. I. Feutrill, P. G. Griffith, *Austr. J. Chem.* **1981**, 34, 2401.
- [37] M. Goto, M. Masegi, T. Yamauchi, K. Chiba, Y. Kobui, *J. Antibiot.* **1998**, 51, 5539.

- [38] S. Zemolka, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2002**.
- [39] a) E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 2345; b) G. Jones, *Org. React.* **1967**, *15*, 204.
- [40] a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, *36*, 113; b) E. D. Bergmann, D. Gunsburg, R. Rappo, *Org. React.* **1959**, *10*, 179.
- [41] H. Uno, A. Masumoto, E. Honda, Y. Nagamachi, Y. Yamaoka, N. Ono, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3189.
- [42] a) K. Krohn, N. Böker, U. Flörke, C. Freund, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2350; b) M. Yamaguchi, T. Okuma, A. Horiguchi, C. Ikeura, T. Minami, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1647; c) T. M. Harris, C. M. Harris, T. A. Oster, L. E. Brown (Jr.), J. Y.-C. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6180; d) H. Uno, Y. Naruta, K. Maruyama, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4725; S. Mahalingam, P. C. Kuzuma, J. Y.-C. Lee, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7760; e) T. M. Harris, A. D. Webb, C. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6065.
- [43] R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones: Recent Advances*, Blackie Academic & Professional, London, 4th edn. **1997**.
- [44] F. Kaiser, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2002**.
- [45] J. Diederichs, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2005**.
- [46] E. R. T. Elago, C. W. McClelland, N. Williams, C. Imrie, *Green Chemistry* **2002**, *4*, 159.
- [47] D. Dembkowski, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2006**.
- [48] a) H.-G. Schmalz, S. Siegel, in *Transition Metals for Organic Synthesis* (Hrsg.: M. Beller, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim **1998**, *1*, 550; b) L. S. Hegedus, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim **1995**, 275; c) M. J. Morris, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon Press, New York **1995**, *8*, 505; d) M. Uemura, *Tricarbonyl(η^6 -Arene)Chromium Complexes in Organic Synthesis in Advances in Metal Organic Chemistry*, (Hrsg.: L. S. Liebeskind), Jai Press, London **1991**, *2*, 195.
- [49] a) C. A. L. Mahaffy, P. Pauson, *Inorg. Chem.* **1990**, *28*, 137; b) C. A. L. Mahaffy, P. Pauson, *Inorg. Synth.* **1979**, *19*, 154.
- [50] K. Öfele, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 1752.
- [51] a) E. P. Kündig, C. Perret, S. Spichiger, G. Bernadelli, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *286*, 183; b) E. P. Kündig, Y. Desorby, C. Grivet, B. Rudolph, S. Spichiger, *Organometallics* **1987**, *6*, 1173.

- [52] M. F. Semmelhack, in *Transition Metal Arene Complexes: Ring Lithiation in Comprehensive Organometallic Chemistry II*, (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon Press, New York **1995**, 12, 1017.
- [53] S. G. Davies, S. J. Coote, C. L. Goodfellow, in *Advances in Metal-Organic Chemistry*, (Hrsg.: L. S. Liebeskind), JAI press, Greenwich, CT, **1991**, 2, 1.
- [54] R. R. Fraser, T. S. Mansour, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 310, C60.
- [55] a) A. Pfletschinger, T. K. Dargel, H.-G. Schmalz, W. Koch, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 537; b) C. A. Merlic, B. N. Hiertbrink, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6738.
- [56] a) T. Volk, D. Bernicke, H.-G. Schmalz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1883; b) J. Blagg, S. J. Coote, S. G. Davies, B. E. Mobbs, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1986**, 2257.
- [57] S. J. Coote, S. G. Davies, D. Middlemiss, A. Naylor, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 379, 81.
- [58] a) S. G. Davies, T. J. Donohoe, *Synlett* **1993**, 323; b) S. G. Davies, T. D. McCarthy, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon Press, New York **1995**, 12, 1039.
- [59] S. Top, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* **1987**, 336, 143.
- [60] J. F. Carpentier, F. Petit, A. Motreux, V. Dufand, J. M. Basset, J. Thivolle-Cazat, *J. Mol. Cat.* **1993**, 81, 1.
- [61] M. F. Semmelhack, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, (Hrsg.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon Press, New York **1995**, 12, 979.
- [62] a) T. Volk, D. Bernicke, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1883; b) A. Pfletschinger, T. K. Dargel, J. W. Bats, H.-G. Schmalz, W. Koch, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 537.
- [63] D. J. Peterson, *Organomet. Chem. Rev. Sect. A* **1972**, 7, 295.
- [64] Dr. L. Schwink, *Sanofi Aventis Deutschland*, mündliche Mitteilung.
- [65] W. Carruthers, in *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford **1990**, 1.
- [66] a) H. Kotsuki, T. Araki, A. Miyazaki, P. K. Datta, *Org. Lett.* **1999**, 1, 499; b) A. Lewis, I. Stefanuti, S. A. Swain, S. A. Smith, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5549.
- [67] M. S. Newman, V. Sankaran, D. R. Olson, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3237.
- [68] a) T. Ishikawa, K. Nagai, N. Ohkubo, H. Ishii, *Heterocycles* **1994**, 39, 371; b) T. Ishikawa, A. Mizutani, C. Miwa, Y. Oku, N. Komano, A. Takami, T. Watanabe, *Heterocycles* **1997**, 45, 2261.

- [69] a) T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633; b) H. H. Hodgson, *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251.
- [70] *Organikum*, VEB, Berlin **1976**, 15. Auflage.
- [71] G. A. Kraus, T. On Man, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1037.
- [72] M.-J. Brienne, J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. France* **1973**, 190.
- [73] *Houben-Weyl (Anthrachinone, Anthrone)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Band 7, Teil 3c, 62.
- [74] Magnesium-Anthracen: a) B. Bogdanović, N. Janke, H.-G. Kinzelmann, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1507; b) P. K. Freeman, L. L. Hutchinson, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 879; Review zu Mg-Aktivierungsmethoden: Y.-H. Lai, *Synthesis* **1981**, 585.
- [75] a) R. H. Schlessinger, R. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1116; b) C. Agami, M. Cases, F. Couty, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7937; c) M. Ishizaki, K. Ozaki, A. Kanematsu, T. Isoda, O. Hoshino, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3877.
- [76] a) A. Boudier, L. O. Bromm, M. Lotz, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4584; b) F. F. Kneisel, P. Knochel, *Synlett* **2002**, *11*, 1799.
- [77] M. Cueto, P. R. Jensen, C. Kaufmann, E. Lobkovsky, J. Clardy, W. Fenical, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1444.
- [78] J. Cvengros, *Dissertation*, Universität zu Köln, **2006**.
- [79] P. S. Bailey, *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 925.
- [80] S. G. Van Ornum, R. M. Champeau, R. Pariza, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990.
- [81] a) R. Criegee, *Chimia* **1968**, *22*, 392; b) R. Criegee, *Angew. Chem.* **1975**, *21*, 765.
- [82] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604.
- [83] W. A. Pryor, D. Giamalva, D. F. Church, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6858.
- [84] D. H. Giamalva, D. F. Church, W. A. Pryor, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7678 und darin zitierte Literatur.
- [85] P. S. Bailey, in *Ozonation in Organic Chemistry*, Academic, New York **1978**, Vol.1.
- [86] a) P. T. Nyffeler, N. A. Boyle, L. Eltepu, C.-H. Wong, A. Eschenmoser, R. A. Lerner, P. (Jr.) Wentworth *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4656; b) K. Suma, Y. Sumiyoshi, Y. Endo, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14998.
- [87] a) T. M. Hellman, G. A. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1530 und darin zitierte Literatur; b) D. H. Giamalva, D. F. Church, W. A. Pryor, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3429; c) Untersuchung der Reaktionsraten: D. G. Williamson, R. J. Cvetanović, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2949.

- [88] a) P. Deslongchamps, C. Moreau, D. Fréhel, P. Atlani, *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3402; b) R. J. Taillefer, S. E. Thomas, Y. Nadeau, S. Fliszár, H. Henry, *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1138.
- [89] a) H. M. White, P. S. Bailey, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3037; b) A. A. Syrov, V. K. Tsyskovskii, *Zh. Org. Khim.* **1970**, *6*, 1392; c) R. E. Erickson, D. Bakalik, C. Richards, M. Scanlon, G. Huddleston *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 461.
- [90] M. C. Whiting, A. J. N. Bolt, J. H. Parrish, *Advan. Chem.* **1968**, *77*, 4.
- [91] P. S. Bailey, J. E. Keller, T. P. Carter, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2777 und darin zitierte Literatur.
- [92] a) C. C. Price, A. L. Tumolo, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4691; b) R. E. Erickson, R. T. Hansen, J. Harkins, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6777; c) P. S. Bailey, D. A. Lerdal, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5820.
- [93] a) B. Plesničar, F. Kovač, M. Schara, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 214; b) M. Hirama, M. Shimizu, *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 781.
- [94] B. Plesničar, T. Tuttle, J. Cerkovnik, J. Koller, D. Cremer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11553.
- [95] J. Cerkovnik, T. Tuttle, Elfi Kraka, N. Lendero, B. Plesničar, D. Cremer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4090.
- [96] a) Review über HOOOH: B. Plesničar, *Acta Chim. Slov.* **2005**, *52*, 1.; b) A. Wu, D. Cremer, B. Plesničar, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9395 und darin zitierte Literatur; c) B. Plesničar, J. Cerkovnik, T. Tekavec, J. Koller, *Chem. Eur. J.* **2000**, *5*, 809; d) F. E. Stary, D. E. Emge, R. W. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1880.
- [97] a) M. Zarth, A. de Meijere, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2429; b) T. M. Lesko, A. J. Colussi, M. R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4432.
- [98] C. F. Schönbein, *J. Prakt. Chem.* **1855**, *66*, 273.
- [99] E. T. Denisov, T. G. Denisova, *Kinet. Katal.* **1996**, *37*, 51.
- [100] B. Plesničar, J. Cerkovnik, T. Tekavec, J. Koller, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8005.
- [101] W. A. Pryor, D. G. Prier, D. F. Church, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2883.
- [102] P. S. Nangia, S. W. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3105.
- [103] P. S. Nangia, S. W. Benson, *J. Phys. Chem.* **1979**, *83*, 1138.
- [104] T. Tuttle, J. Cerkovnik, B. Plesničar, D. Cremer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16093.
- [105] W. A. Pryor, N. Ohto, D. F. Church, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3614.
- [106] F. Kovač, B. Plesničar, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2677.
- [107] E. Eržen, J. Cerkovnik, B. Plesničar, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9129.

- [108] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- [109] G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3818.
- [110] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- [111] L. A. Paquette, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2811.
- [112] a) R. L. Hillard III, K. P. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4058; b) J. Wu, M. D. Watson, N. Tchebotareva, Z. Wang, K. Müllen, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8194; c) L. A. Jacob, B.-L. Chen, D. Stec, *Synthesis* **1993**, 611.
- [113] S. El Sheikh, H.-G. Schmalz, *Drug Discovery and Development* **2004**, *7*, 882.
- [114] H. S. Lin, L. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.
- [115] W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [116] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1991**, 4. Auflage, 39.
- [117] R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413.
- [118] A. Solladié-Cavollo, *Advances in Metal-Organic Chemistry* (Hrsg. L.S. Liebeskind), JAI press, Greenwich, CT, **1989**, Vol. 1, 99.

Erklärung

Ich versichere, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie noch nicht veröffentlicht worden ist, sowie, dass ich eine Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Prof. Dr. H.-G. Schmalz betreut worden.

(Sonja Fischer)

curriculum vitae

- 09/03 - 07/06 Anfertigung der Dissertation, Prof. Dr. H.-G. Schmalz, Universität zu Köln
- 12.08.2003 Diplom-Chemiker Hauptprüfung
- 11/02 - 08/03 Externe Diplomarbeit: „New Building Blocks Containing Carboranes or Water-Soluble Phosphines in Self-Assembly“, Prof. Dr. P. J. Stang, University of Utah, Salt Lake City, USA
- 10/99 - 08/03 Hauptstudium, Diplom Chemie, Universität Kaiserslautern
- 03/01 - 07/01 Externes Biochemisches Vertiefungspraktikum: „An Enzymatic Membrane Reactor in Organic Media: Influence of Solvent Polarity and Water Content“, Prof. Dr. P. Lozano, Universidad de Murcia, Murcia, Spanien
- 20.10.1999 Diplom-Chemiker Vorprüfung
- 10/96 - 09/99 Grundstudium, Diplom Chemie, Universität Kaiserslautern
- 10/95 - 09/96 Grundstudium, Lehramt Chemie und Mathematik für Gymnasien, Universität Kaiserslautern
- 24.06.1995 Abitur
- 08/86 - 06/95 Albert-Einstein-Gymnasium, Frankenthal
- 08/82 - 07/86 Friedrich-Ebert-Grundschule, Frankenthal

