

OCH<sub>2</sub>), 7.43, 7.58 (AB, <sup>3</sup>J = 16.7 Hz, 4H, Olefin-H), 6.90, 6.95, 7.21, 7.45, 7.60, 7.76, 7.88 (d,t,t,d,d,s, je 2H, Aren-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.2, 29.8, 30.2, 30.2 (CH<sub>2</sub>), 68.1 (OCH<sub>2</sub>), 125.2, 128.8 (Olefin-CH), 111.7, 120.5, 124.6, 125.4, 127.9, 128.5, 130.2 (Aren-CH), 126.0, 132.5, 134.0, 136.1, 156.9 (Aren-C<sub>q</sub>). **7b:** Schmp. 266 °C; (E,E)-Konfiguration: <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.61 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.87 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.91 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4.03 (t, 4H, OCH<sub>2</sub>), 7.33, 7.74 (AB, <sup>3</sup>J = 16.6 Hz, 4H, Olefin-H), 6.86, 6.96, 7.22, 7.45, 7.64, 7.75, 8.08 (d,t,t,d,d,s, je 2H, Aren-H). Die <sup>13</sup>C-NMR-Daten entsprechen weitgehend denen von **7a**. **7c:** Schmp. 260 °C; reine (E,E)-Konfiguration; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.89 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 2.00 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 4.04 (t, 4H, OCH<sub>2</sub>), 7.14, 8.01 (AB, <sup>3</sup>J = 16.5 Hz, 4H, Olefin-H), 6.91, 6.99, 7.24, 7.37, 7.70, 7.74, 8.29 (d,t,t,d,d,s, je 2H, Aren-H). Die <sup>13</sup>C-NMR-Daten entsprechen weitgehend denen von **7a**.

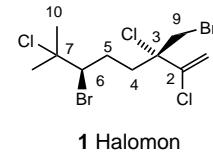
- [10] L. Liu, B. Yang, T. J. Katz, M. K. Pointdexter, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769–3775.  
[11] **8a:** Schmp. 252 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.41 (m, 12H, CH<sub>2</sub>), 1.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.33, 4.50 (2m, je 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.48 (t, 2H, 2-H), 6.64 (d, 2H, 3-H), 6.90 (d, 2H, 1-H), 7.85 (d, 2H, 6-H), 7.92 (d, 2H, 7-H), 7.97 (d, 2H, 8-H), 8.32 (d, 2H, 5-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 25.0, 28.9, 29.0, 29.1 (CH<sub>2</sub>), 67.0 (OCH<sub>2</sub>), 107.2 (C-3), 120.7 (C-1), 121.5 (C-5), 123.8 (C-4a), 123.9 (C-2), 124.5 (C-16c), 124.8 (C-6), 126.4 (C-8), 126.6 (C-7), 127.7 (C-16b), 130.8 (C-16a), 131.9 (C-6a), 132.6 (C-8a), 153.9 (C-4); FD-MS: m/z (%) = 498 (100) [M<sup>+</sup>]. **8b:** Schmp. 243 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.12 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.23, 4.56 (2m, je 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.48 (t, 2H, 2-H), 6.70 (m, 4H, 1-H, 3-H), 7.82 (d, 2H, 6-H), 7.90 (d, 2H, 7-H), 7.95 (d, 2H, 8-H), 8.20 (d, 2H, 5-H). Die <sup>13</sup>C-NMR-Daten entsprechen weitgehend denen von **8a**. FD-MS: m/z (%) = 470 (100) [M<sup>+</sup>].  
[12] **9d:** Schmp. 225 °C; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, 12H, CH<sub>3</sub>), 1.29–2.16 (m, 9H, CH<sub>2</sub>), 3.69, 3.77 (2t, je 8H, OCH<sub>2</sub>), 4.96, 5.24 (AA'BB', 8H, Vierring-CH), 6.21, 6.64, 6.82, 7.06, 7.31, 7.80 (s,d,t,t,d,s, je 4H, Aren-H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.2–32.0 (CH<sub>2</sub>), 68.1, 68.2 (OCH<sub>2</sub>), 37.5, 41.5 (Vierring-CH), 103.6, 110.7, 119.5, 126.5, 128.0, 130.1 (Aren-CH), 124.4, 126.4, 130.7, 133.1, 155.7, 157.0 (Aren-C<sub>q</sub>); FD-MS: m/z (%) = 1630 (33) [M<sup>+</sup>], 815 (100) [M<sup>2+</sup>]. Die schwerer lösliche Verbindung **9e** liefert entsprechende <sup>1</sup>H-NMR- und MS-Daten.  
[13] F. Mikeš, G. Boshart, E. Gil-Av, *J. Chromatog.* **1997**, *122*, 205–221, zit. Lit.  
[14] In Naphthalin wurden die Parameter  $\Delta G^\ddagger = 154.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ,  $\Delta S^\ddagger = -28.0 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$  und  $\Delta H^\ddagger = 141.3 \text{ kJ mol}^{-1}$  ( $T = 205^\circ\text{C}$ ) bestimmt.<sup>[15]</sup>  
[15] R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3707–3708; R. H. Martin, M. J. Marchant, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 347–349.  
[16] M. Schwertel, Dissertation, Universität Mainz, **1997**.  
[17] Kristallstrukturanalyse von **8b**: Enraf-Nonius CAD 4 Diffraktometer, Cu $K_\alpha$ -Strahlung:  $\lambda = 154 \text{ pm}$ ,  $T = 22^\circ\text{C}$ , Scan-Modus  $\omega/2\theta$ , Meßbereich  $1.5 \leq \theta \leq 75.0^\circ$ ,  $0 \leq h \leq 22$ ,  $0 \leq k \leq 15$ ,  $0 \leq l \leq 13$ , Reflexe: gemessen 4962, unabhängig 4962 ( $R_{\text{sigma}} = 0.0178$ ), beobachtet 4855 [ $|F|/\sigma(F) > 4.0$ ], Lorentz und Polarisationskorrektur, Programm: SIR-92, Verfeinerung: SHELLXL-93, 348 verfeinerte Parameter  $\omega = 1/(\sigma^2 F_0^2 + (0.0860 P)^2 + 0.32 P)$  mit  $P = (\text{Max}(F_0^2, 0) + 2F_0^2)/3$ , Wasserstoffatome aus Differenzfouriersynthesen lokalisiert und reitend isotrop verfeinert, übrige Atome anisotrop verfeinert; Diskrepanzfaktor  $\omega R_2 = 0.1229$  ( $R^1 = 0.0423$  für beobachtete Reflexe, 0.0431 für alle Reflexe), Fitgüte  $S = 1.032$ , Extinktion  $g = 0.0050(4)$ , größter Peak in diff. Fouriersynthese –0.18, 0.33 e Å<sup>-3</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>,  $M_r = 470.58$ , orthorhomatisch, Raumgruppe *Pna2*<sub>1</sub>,  $a = 18.1447(4)$ ,  $b = 12.3799(3)$ ,  $c = 10.8228(3)$  Å,  $V = 2431.1(1)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $F(000) = 1000$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.286 \text{ g cm}^{-3}$ , Kristallabmessungen:  $0.320 \times 0.512 \times 0.512 \text{ mm}^3$ . Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, D-76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Fax: (+49) 7247-808-666; E-mail: crysdata@fiz-karlsruhe.de), unter der Hinterlegungsnummer CSD-408279 angefordert werden.  
[18] C. de Rango, G. Tsoucaris, J. P. Declerq, G. Germain, J. P. Putzeys, *Cryst. Struct. Commun.* **1973**, *2*, 189–192; J. Navaza, G. Tsoucaris, G. Le Bas, A. Navaza, C. de Rango, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1979**, *88*, 863–870.  
[19] S. Grimme, S. D. Peyerimhoff, *Chem. Phys.* **1996**, *204*, 411–417.  
[20] R. H. Janke, G. Haufe, E.-U. Würthwein, J. H. Borkent, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6031–6035.  
[21] Die Kraftfeldrechnungen (PC-Model 4.0, Serena Software)<sup>[16]</sup> dazu sind im Einklang mit Modellbetrachtungen.

## Totalsynthese von (±)-Halomon über eine Johnson-Claisen-Umlagerung\*\*

Thierry Schlama, Rachid Baati, Véronique Gouverneur, Alain Valleix, John R. Falck und Charles Mioskowski\*

Der Antitumorwirkstoff Halomon **1** hat aufgrund seiner einzigartigen Wirkungsweise, die eine unterschiedliche Cytotoxizität gegenüber verschiedenen Tumorzelllinien ermöglicht, großes Interesse hervorgerufen.<sup>[1]</sup> Details über seine Entdeckung und Strukturaufklärung sind bekannt,<sup>[2]</sup> doch wurde die weitere Aufklärung seiner atypischen biologischen Aktivität erschwert durch die begrenzte Menge an natürlich vorkommendem, aus den Rotalgen *Portieria hornemannii* isoliertem Halomon und die Schwierigkeit, eine solche polyhalogenierte Verbindung zu synthetisieren. Eine Totalsynthese zur Herstellung einer großen Vielzahl von Analoga erscheint somit erforderlich, um Struktur-Wirkungs-Beziehungen bei dieser neuen Klasse von Cytostatika untersuchen zu können. Die offensichtlichste Herausforderung bei der Totalsynthese von **1** ist der Aufbau des chlorierten, tertiären Kohlenstoffzentrums C<sub>3</sub>, an das eine α-Chlorvinylgruppe gebunden ist. Eine weitere Schwierigkeit ist die Regiospezifität bei der Einführung der Brom- und Chloratome an C<sub>6</sub> bzw. C<sub>7</sub>. Wir berichten hier über die erste Totalsynthese von Halomon. Die Schlüsselschritte sind dabei zwei neue Reaktionen, mit denen die genannten Syntheseprobleme gelöst werden.

Gängige Methoden zur Bildung tertiärer chlorierter Kohlenstoffzentren sind die β-Eliminierung einer polyhalogenierten Verbindung<sup>[3]</sup> und die Chlorierung des entsprechenden Allens.<sup>[4]</sup> Leider gehen diese beiden Verfahren von Vorstufen aus, die schwer zugänglich sind, und es fehlt ihnen an Selektivität und guten Ausbeuten. Bei unserer Retrosynthese (Schema 1) gingen wir davon aus, daß ein tertiäres chloriertes Kohlenstoffzentrum wie C<sub>3</sub> durch eine [2,3]- oder [3,3]sigmatrope Umlagerung eines dichlorierten Alkens aufgebaut werden kann. Dieses Verfahren ist zugleich eine

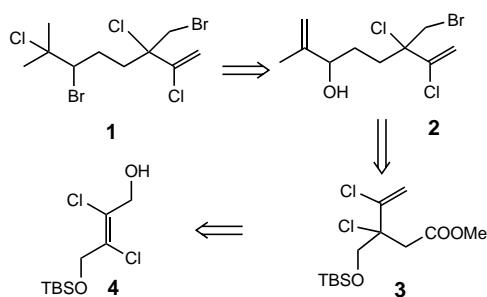


[\*] Dr. C. Mioskowski, T. Schlama, R. Baati, Dr. V. Gouverneur Laboratoire de Synthèse Bioorganique associé au CNRS Faculté de Pharmacie, Université Louis Pasteur 74, route du Rhin, BP-24, F-67401 Illkirch (Frankreich) Fax: (+33) 3-88-67-88-91  
E-mail: mioskow@aspirine.u-strasbg.fr

A. Valleix  
CEA Saclay, Service des Molécules Marquées, Bat. 547  
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire  
F-91191 Gif-sur-Yvette (Frankreich)

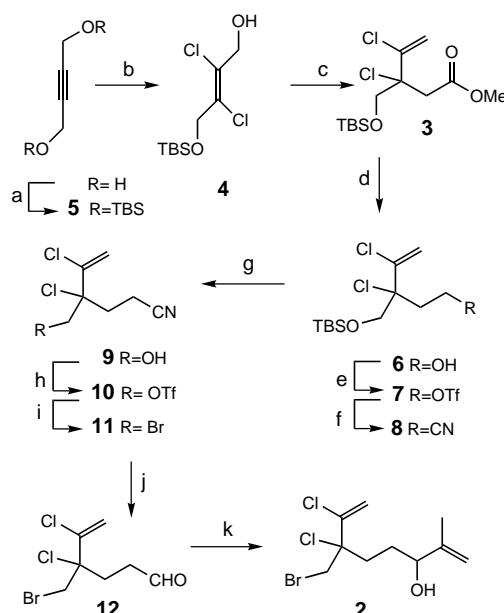
J. R. Falck  
Department of Biochemistry  
Southwestern Medical Center, University of Texas  
5323 Harry Hines Blvd., Dallas, TX 75235–9038 (USA)

[\*\*] Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt von Rhône-Poulenc (Forschungsstipendium für T.S.), den National Institutes of Health (J.R.F., Förder-Nr. NIHGM.31278) sowie von der NATO (C.M., Förder-Nr. CRG.971096). Wir danken Dr. M. Boyd vom National Cancer Institute für die freundliche Überlassung einer Probe von natürlichem Halomon.

Schema 1. Retrosynthese von Halomon 1. TBS = *t*BuMe<sub>2</sub>Si.

allgemeine Methode zur Herstellung unterschiedlich halogenierter Analoga ausgehend von unterschiedlich substituierten Alkenen. Als Zwischenstufen bei der Totalsynthese von Halomon strebten wir die Verbindungen **2** und **3** an.

Zu Beginn der Synthese wurde das leicht erhältliche But-2-in-1,4-diol quantitativ zu **5** silyliert und anschließend unter gleichzeitiger Monodesilylierung chloriert. Dabei wurde ein Äquivalent an Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sub>3</sub><sup>-</sup> eingesetzt, eine neuere, in unserem Labor entwickeltes Reagens,<sup>[5]</sup> und man erhielt das *trans*-dichlorierte Alken **4** (Schema 2). Es wurden ausgiebige



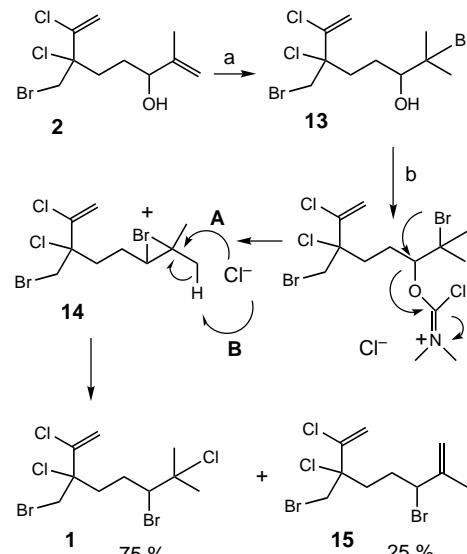
Schema 2. a) 2 Äquiv. TBSCl, Imidazol, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 100%; b) 1 Äquiv. Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sub>3</sub><sup>-</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 59%; c) CH<sub>3</sub>C(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, TsOH, 170 °C, 55%; d) 4 Äquiv. LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C, 93%; e) Tf<sub>2</sub>O, 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, keine Aufarbeitung; f) 10 Äquiv. Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>CN<sup>-</sup>, 95%; g) TsOH, MeOH, Rückfluß, 7 h, 95%; h) Tf<sub>2</sub>O, 2,6-Di-*tert*-butylpyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 89%; i) 10 Äquiv. Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, 0 °C, 98%; j) DIBAL-H, THF, -78 °C, 90%; k) 3 Äquiv. Isopropenylmagnesiumbromid, 3 Äquiv. Hexaethylguanidiniumchlorid, THF, 0 °C, 87%. TsOH = *p*-Toluolsulfonsäure, Tf<sub>2</sub>O = Trifluormethansulfonsäureanhydrid, DIBAL-H = Diisobutylaluminiumhydrid.

Untersuchungen für die nachfolgende Umlagerung von **4** vorgenommen. Sämtliche Versuche, eine Cope-, Stevens-, Claisen- oder Ireland-Claisen-Umlagerung durchzuführen, verließen erfolglos.<sup>[6]</sup> Dagegen gelang die Umlagerung im sauren Milieu unter den Johnson-Claisen-Bedingungen.<sup>[7]</sup> Wurde die Reaktion über 5 d in Gegenwart von Trimethylor-

thoacetat oder Propionsäure in Toluol (Rückfluß) durchgeführt, so konnte die gewünschte umgelagerte Verbindung in 30 % Ausbeute erhalten werden. Ohne Lösungsmittel und bei Verwendung von *p*-Toluolsulfonsäure statt Propionsäure war die Ausbeute besser (55%) und die Reaktionszeit kürzer (<24 h).<sup>[8]</sup>

Das Umlagerungsprodukt **3** wurde anschließend über eine achtstufige Synthese in das Zwischenprodukt **2** überführt. Die Methoxycarbonylgruppe von **3** wurde mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert,<sup>[9]</sup> und der resultierende primäre Alkohol **6** wurde unter Verwendung von Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>CN<sup>-</sup> über das Triflat **7**<sup>[10]</sup> mit einer Gesamtausbeute von 88% in das Nitril **8** überführt.<sup>[11]</sup> Dieses wurde über das Triflat **10** in das Bromid **11** umgewandelt.<sup>[12]</sup> Der Aldehyd **12** wurde daraus durch eine kontrollierte Reduktion der Cyangruppe mit DIBAL-H bei -78 °C erhalten. Nach eingehender Untersuchung verschiedener Vorgehensweisen stellten wir fest, daß die Reaktion des empfindlichen Aldehyds **12** mit drei Äquivalenten Isopropenylmagnesiumbromid und drei Äquivalenten Hexaethylguanidiniumchlorid geradewegs zum Allylalkohol **2** führt (87% Ausbeute nach Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel). Ohne Guanidiniumsalz wurde bei der Grignard-Reaktion nie eine Ausbeute >20% erreicht.<sup>[13]</sup>

Der Abschluß der Synthese ist in Schema 3 dargestellt. Die Addition von Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>HBr<sub>2</sub><sup>-</sup> an den Allylalkohol **2** führte zu einer regioselektiven Hydrobromierung der nichtchlorierten



Schema 3. a) Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>HBr<sub>2</sub><sup>-</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 97%; b) Cl<sub>2</sub>C=NMe<sub>2</sub>Cl<sup>-</sup>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C.

Doppelbindung, wobei das erwünschte Bromhydrin **13** in fast quantitativer Ausbeute (97%) entstand.<sup>[14]</sup> Überraschenderweise lieferte die Behandlung von **13** mit einem Äquivalent Dimethylphosgeniminiumchlorid (Viehe-Salz)<sup>[15]</sup> direkt Halomon<sup>[16]</sup> in 75% Ausbeute neben dem Allylbromid **15** (25%). Bei dieser ungewöhnlichen Reaktion, die über das dreigliedrige bromierte Zwischenprodukt **14** verläuft, spielt wahrscheinlich ein Nachbargruppeneffekt eine Rolle. Chlorid als Gegenion könnte entweder als Nucleophil reagieren, wobei Halomon entsteht (Weg A), oder als eine schwache Base, was

zu **15** führt (Weg **B**). Nach unserer Kenntnis gibt es bisher kein Beispiel für eine solche vollständige 1,2-Verschiebung des Bromatoms im Bromhydrin in Gegenwart eines Chlorierungsreagens.<sup>[17]</sup> Die Umwandlung kann vermutlich als eine allgemeine Methode zur Umlagerung von Bromhydrinen betrachtet werden. Die vier Stereoisomere von **1** wurden durch HPLC getrennt (siehe *Experimentelles*); die (6*R*,3*S*)- und (6*S*,3*R*)-Enantiomere wurden durch HPLC an chiraler stationärer Phase getrennt. Durch Vergleich mit natürlichem Halomon konnten wir die beiden HPLC-Peaks den Enantiomeren eindeutig zuordnen. Alle vier Stereoisomere werden hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht werden.

Wir haben hiermit die erste Totalsynthese von Halomon **1** in 13 Stufen ausgehend von But-2-in-1,4-diol mit einer Gesamtausbeute von 13 % beschrieben. Folgende neue Reaktionen wurden dabei angewendet: 1. Die [3,3]sigmatrope Johnson-Claisen-Umlagerung eines dichlorierten Alkens unter Aufbau eines tertiären chlorierten Kohlenstoffzentrums,<sup>[18]</sup> 2. die Hexaethylguanidiniumchlorid-vermittelte Addition von Grignard-Reagentien an empfindliche Aldehyde, 3. eine neue Umlagerung eines Bromhydrins zur regiospezifischen Einführung eines Brom- und eines Chloratoms an C<sub>6</sub> bzw. C<sub>7</sub>. Die hier entwickelten, vielseitigen Methoden können auf die Herstellung von enantiomerenreinem Halomon<sup>[19]</sup> und einer Vielzahl von Analoga angewendet werden, um so das Potential dieses neuen Cytostatikums erforschen zu können.

## Experimentelles

**3:** Eine Lösung von 147 mg **5**, 1 mL Trimethylorthoacetat und 7 mg *p*-Toluolsulfonsäure wird in einem verschlossenen Röhrchen erhitzt bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts. Nach Verdünnung des Gemisches mit Dichlormethan wird es nacheinander mit Wasser, 5proz. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt. Das ölige Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan/Ethylacetat 95/5) gereinigt, wobei 93 mg (55%) **3** erhalten werden.

**1:** Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0.1 mmol **13** in 3 mL wasserfreiem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden in einer Portion 0.11 mmol Dimethylphosgenimiumbromid zugegeben. Nach 6 h Röhren bei 0°C und weiteren 10 h bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und das erhaltene ölige Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO<sub>2</sub>, Hexan) gereinigt. Ausbeute: 75 % Halomon **1** und 25 % **15**. HPLC (Zorbax-SBC18-Säule, Methanol/Wasser 75/25): Die (6*R*,3*S*)- und (6*S*,3*S*)-Diastereomere wurden vor den (6*R*,3*R*)- und (6*S*,3*R*)-Diastereomeren eluiert. Trennung der (6*R*,3*S*)- und (6*S*,3*R*)-Enantiomere: OJ-R-Säule, Acetonitril/Wasser 55/45.

Eingegangen am 28. Januar 1998 [Z11415]

**Stichwörter:** Cytostatica • Halomon • Naturstoffe • Totalsynthesen • Umlagerungen

- [5] T. Schlama, K. Gabriel, V. Gouverneur, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2440; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2342; das Monosiloxyalken **4** war mit 20 % des zweifach geschützten Alkens verunreinigt, das quantitativ durch Säulenchromatographie abgetrennt werden konnte.
- [6] Die Oxy-Cope-Umlagerung wurde an 5,6-trans-Dichlornona-1,5-dien-3-ol als Modellverbindung getestet. Umlagerungen von 2,3-trans-Dichlordec-2-enylacetat unter basischen Bedingungen sind zu Testzwecken hier ungeeignet; eine spontan verlaufende Decarboxylierung bei gleichzeitiger Dehydrochlorierung des ursprünglichen Umlagerungsproduktes führte zum entsprechenden 2-Chlor-1,3-dien. Zur Zersetzung der β-Chlorcarbonsäuredervate unter basischen Bedingungen siehe: J. L. Belletire, D. R. Walley, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1475; W. R. Vaughan, W. F. Cartwright, B. Henzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4978.
- [7] W. S. Johnson, L. Werthermann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741; G. W. Daub, J. P. Edwards, C. R. Okada, J. W. Allen, C. T. Maxey, M. S. Wells, A. S. Goldstein, M. J. Dibley, C. J. Wang, D. P. Ostercamp, S. Chung, P. S. Cunningham, M. A. Berliner, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1976.
- [8] Die Ausbeute überschritt nicht 55 %, da unter den Reaktionsbedingungen beim Produkt eine langsame Eliminierungsreaktion stattfand.
- [9] Die Verwendung von 3 Äquivalenten ermöglichte die selektive Reduktion der Methoxycarbonylgruppe ohne gleichzeitige Substitution der Halogenatome.
- [10] A. P. Kosikowski, J. Lee, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 863.
- [11] Bei der Verwendung von 2 statt 10 Äquivalenten Et<sub>4</sub>N<sup>+</sup>CN<sup>-</sup> wurde das cyclisierte 3-Chlor-3-(chlorvinyl)tetrahydrofuran als einziges Produkt in 98 % Ausbeute erhalten.
- [12] Versuche, die Siloxygruppe direkt durch ein Bromatom zu substituieren, verließen erfolglos.
- [13] Die Verwendung von Guanidiniumsalzen als Additive wurde durch Chastrette et al. angeregt. Sie beschrieben, daß Ammoniumsalze wirkungsvolle Additive bei der Addition eines Organomagnesiumhalogenids an eine Carbonylgruppe sind: M. Chastrette, R. Amouroux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1970**, 4348. In unserem Fall war die Zugabe von Ammoniumsalzen weniger erfolgreich als die von Hexaethylguanidiniumchlorid.
- [14] J. Cousseau, *Synthesis* **1980**, 805.
- [15] H. G. Viehe, Z. Janousek, *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 837; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 806; H. G. Viehe, Z. Janousek in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 3 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**; S. 17019–17210.
- [16] Den <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR-, IR- und Massenspektren sowie dem Vergleich durch DC und HPLC nach war die synthetische Verbindung mit natürlichem Halomon identisch.
- [17] T. Schlama, R. Baati, V. Gouverneur, C. Mioskowski, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [18] Während unserer Untersuchungen wurde die [2,3]sigmatrope Umlagerung eines Carbens als Schlüsselschritt für die Synthese eines polyhalogenierten Diens der Halomonklasse beschrieben: M. E. Jung, M. H. Parker, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7094.
- [19] Neue asymmetrische [3,3]sigmatrope Umlagerungen werden derzeit in unserem Labor entwickelt.

- 
- [1] B. J. Burreson, F. X. Woolard, R. E. Moore, *Chem. Lett.* **1975**, 1111; N. Ichikawa, Y. Naya, S. Enomoto, *Chem. Lett.* **1974**, 133.
  - [2] R. W. Fuller, J. H. Cardellina II; Y. Kato, L. S. Brinen, J. Clardy, K. M. Snader, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3007; R. W. Fuller, J. H. Cardellina, J. Jurek, P. J. Scheuer, B. Alvarado-Lindner, M. McGuire, G. N. Gray, J. R. Steiner, J. Clardy, E. Menez, R. H. Shoemaker, D. J. Newman, K. M. Snader, M. R. Boyd, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4407.
  - [3] E. G. E. Hawkins, M. D. Philpot, *J. Chem. Soc.* **1962**, 3204.
  - [4] J. E. Bäckvall, C. Jonasson, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 291; M. Poustma, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 4080; W. Smadja, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 263; M.-C. Lasne, A. Thuillier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 249.