

Intramolekulare Friedel-Crafts-Acylierung von *N*-Phthaloyl-substituierten Aryl- und Homophenylalanylchloriden¹⁾

Franz Effenberger*, Dieter Steegmüller^{2a)}, Volker Null^{2b)} und Thomas Ziegler

Institut für Organische Chemie der Universität Stuttgart,
Pfaffenwaldring 55, D-7000 Stuttgart 80

Eingegangen am 10. Juli 1987

Die intramolekulare Acylierung von *N*-Phthaloyl-geschützten Aryl- und Homophenylalanylchloriden **5** mit zweifach molaren Mengen AlCl_3 oder katalytischen Mengen FeCl_3 führt zu 2-Phthalimido-1-indanonen **6** bzw. -1-tetralon (**6d**). Während die Cycloacylierung zum Tetralon **6d** mit AlCl_3 und mit FeCl_3 racemisierungsfrei mit sehr guten Ausbeuten abläuft, erfolgt die Bildung des Indanons **6a** mit FeCl_3 unter Racemisierung. *N*-Phthaloyl-geschützte α -Aminosäurechloride bilden mit Silber-trifluormethansulfonat gemischte Anhydride (z. B. **11a**), die ohne Verwendung eines Katalysators racemisierungsfrei cyclisieren (s. z. B. **6e**).

Intramolecular Friedel-Crafts Acylation of *N*-Phthaloyl-Substituted Arylalanyl and Homophenylalanyl Chlorides

N-Phthaloyl-protected arylalanyl and homophenylalanyl chlorides **5** are acylated intramolecularly to 2-phthalimido-1-indanones **6** and -1-tetralone (**6d**) with AlCl_3 (two-fold molar amounts) or catalytic amounts of FeCl_3 . The cycloacylation to the tetralone **6d** with AlCl_3 or FeCl_3 proceeds without racemisation in very good yields, whereas the cycloacylation to the indanone **6a** with FeCl_3 gives rise to racemisation. Mixed anhydrides **11** of *N*-phthaloyl- α -amino acids and trifluoromethanesulfonate were prepared from the *N*-phthaloylamino acid chlorides and silver triflate. Acylation of arenes **12** with **11a** as well as cycloaddition of (*S*)-*O*-methyl-*N*-phthaloyltyrosine triflate [(*S*)-**11e**] can be achieved without racemisation and without a catalyst.

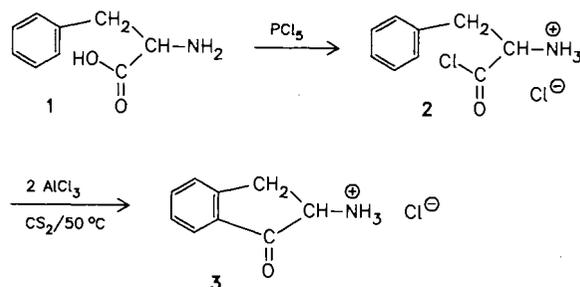
In der vorstehenden Arbeit¹⁾ haben wir über die mit Eisen(III)-Salzen katalysierte Friedel-Crafts-(FC)Acylierung von Aromaten mit *N*-Phthaloyl-geschützten α -Aminosäurechloriden berichtet. Diese Methode ist besonders für die Acylierung von Alkoxy-substituierten Aromaten geeignet, deren AlCl_3 -katalysierte Acylierung gar nicht oder nur mit schlechten Ausbeuten erfolgt³⁾. Es schien uns von allgemeinem Interesse zu untersuchen, inwieweit sich diese Methode auch für intramolekulare Acylierungen, d. h. die Synthese definiert konfigurierter Aminoindanone oder Aminotetralone, eignet.

Über die intramolekulare FC-Acylierung von Phenylalanin-Derivaten zu entsprechenden 2-Aminoindanonen in Gegenwart von AlCl_3 als Katalysator wurde schon vielfältig berichtet⁴⁾. Die Frage nach der Erhaltung des Asymmetriezentrums wurde bei Phenylalanin untersucht; dabei gelang es, unter bestimmten Bedingungen eine intramolekulare Cyclisierung ohne Racemisierung im Aminosäureteil zu erzielen⁵⁾. AlCl_3 -katalysierte Cyclisierungen von Alkoxy-substituierten Phenylalaninen (z. B. Tyrosin-methylether) gelangen jedoch nicht^{5b)}. Auch mit äquimolaren Mengen AlCl_3 , wie sie bei der Cyclisierung von 3-(4-Methoxyphenyl)propionylchlorid mit Erfolg angewendet worden sind⁶⁾, trat im Falle der Aminosäurerivate nicht die gewünschte Cyclisierung ein^{5b)}.

Da die bei diesen Cyclisierungen erhaltenen α -Aminoketone durch nachfolgende Hydrierung zu interessanten Aminoalkoholen führen⁷⁾, haben wir systematisch die Abhängigkeit der Acylierung von der Struktur der Ausgangsverbindungen, der Variation von Schutzgruppe und Katalysator sowie der Konkurrenz zwischen intra- und intermolekularem Verlauf untersucht.

danon bzw. -1-tetralon racemisierungsfrei möglich ist⁵⁾, haben wir zunächst untersucht, ob diese interessante Reaktion auch mit Hydrochloriden der Aminosäurechloride durchführbar ist, was eine große Vereinfachung in der Anwendung bedeuten würde. Die Acylierung von Benzol mit den Hydrochloriden von Glycyl-, Alanyl- und Valylchloriden in Gegenwart von 2 mol AlCl_3 zu (α -Aminoalkyl-aryl-ketonen wurde bereits von Zinner und Brossmann⁸⁾ beschrieben, wobei die besonders einfache Darstellung der Aminosäurechlorid-hydrochloride aus den Aminosäuren mit PCl_5 von Vorteil ist.

Bei der Umsetzung des Hydrochlorids des Phenylalanylchlorids (**2**) mit 2 mol AlCl_3 erhielten wir in CS_2 bei 50°C die erwartete intramolekulare Cycloacylierung zu 2-Amino-1-indanon-hydrochlorid (**3**), dessen Isolierung jedoch infolge seiner Wasserlöslichkeit nur unter Ausbeuteverlusten gelang.

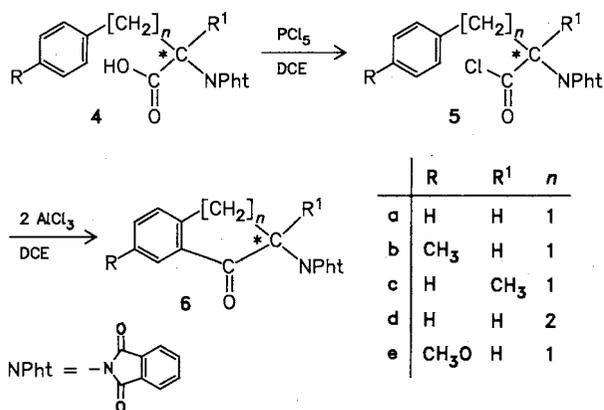


Wir gingen daher bei den weiteren Untersuchungen von den leicht zugänglichen *N*-Phthaloyl-geschützten Aminosäuren aus. Auf diese Weise gelang uns die AlCl_3 -katalysierte intramolekulare Acylierung der *N*-Phthaloyl-arylalanine und -homophenylalanine **4** zu 2-Phthalimido-1-indanonen

AlCl_3 -katalysierte Cycloacylierung *N*-geschützter Arylalanyl- und Homophenylalanylchloride

Nachdem eine intramolekulare FC-Acylierung der *N*-Methoxycarbonyl-geschützten Phenylalanyl- und Homophenylalanylchloride zum entsprechenden 2-Amino-1-in-

6a–c und zu 2-Phthalimido-1-tetralon (**6d**) in einer „Eintopfreaktion“ über die Aminosäurechloride **5** und deren Umsetzung mit 2 mol AlCl_3 in 1,2-Dichlorethan (DCE) bei Raumtemperatur. Mit *O*-Methyl-*N*-phthaloyltyrosin (**4e**) wird unter diesen Bedingungen erwartungsgemäß kein Cycloisierungsprodukt erhalten.



Tab. 1. Vergleichende intramolekulare Cycloacylierung von *N*-Phthaloylphenylalanylchloriden in Gegenwart von AlCl_3 bzw. FeCl_3

| Eingesetztes ... <i>N</i> -phthaloylalanin | | Produkt | Ausb. % mit | |
|--|--|---|-----------------|--------------------|
| | | | AlCl_3 | FeCl_3 |
| 4a | Phenyl- | 6a 2-Phthalimido-1-indanon | 83 | 21 |
| (<i>S</i>)- 4a | | (<i>S</i>)- 6a | 83 | 21 |
| 4b | 4-Methylphenyl- | 6b 6-Methyl-2-phthalimido-1-indanon | 70 | 24 |
| 4c | α -Methylphenyl- | 6c 2-Methyl-1-phthalimido-1-indanon | 84 | nicht durchgeführt |
| 4d | Homophenyl- | 6d 2-Phthalimido-1-tetralon | 90 | 84 |
| 4e | <i>O</i> -Methyl- <i>N</i> -phthaloyltyrosin | 6e 6-Methoxy-2-phthalimido-1-indanon | — | 20 |

Ausgehend von enantiomerenreinem (*S*)-*N*-Phthaloylphenylalanin [(*S*)-**4a**] erhielten wir racemisierungsfrei das literaturbekannte (*S*)-**6a**. Durch Vermessen der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **6a** (Racemat) und (*S*)-**6a** haben wir — wie in der vorstehenden Mitteilung¹⁾ beschrieben — über die Verschiebung der CH_2 -Signale im Alanin-Teil in Gegenwart des chiralen Shiftreagenzes $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ die Enantiomerenreinheit von (*S*)-**6a** mit $\geq 97\%$ bestimmt.

FeCl_3 -katalysierte Acylierungen mit *N*-Phthaloyl-geschützten Phenylalanyl-, Homophenylalanyl- und Tyrosylchloriden

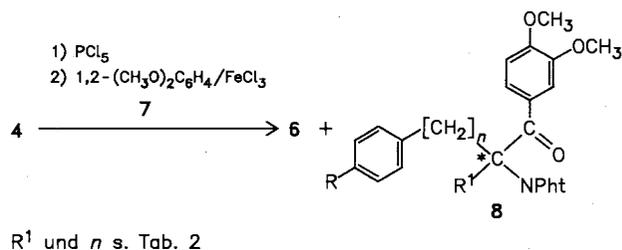
In Anlehnung an die früheren Umsetzungen¹⁾ haben wir auch FeCl_3 als Katalysator bei der Cycloacylierung eingesetzt und die Konkurrenz von intra- und intermolekularer Acylierung in Gegenwart von reaktiven Aromaten unter-

sucht. Vergleichende Umsetzungen mit FeCl_3 anstelle von AlCl_3 als Katalysator ergaben schlechtere Ausbeuten an 2-Phthalimido-1-indanon **6a,c** und praktisch dieselben Ausbeuten an Tetralon **6d**. Im Gegensatz zur AlCl_3 -katalysierten Umsetzung erfolgt mit FeCl_3 auch eine Cycloacylierung von *O*-Methyl-*N*-phthaloyltyrosin (**4e**) zum Indanon-Derivat **6e**.

Die FeCl_3 -katalysierten Cycloacylierungen der reinen Enantiomeren (*S*)-**4a** und (*S*)-**4e** verliefen bei Raumtemperatur unter vollständiger Racemisierung, während bei 0°C aus (*S*)-**4a** ein 4:1-Gemisch aus (*S*)-**6a** und (*R*)-**6a** entstand, dessen Zusammensetzung wir $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch ermittelten.

Diese durch FeCl_3 bewirkte Racemisierung beobachteten wir auch nach eintägigem Behandeln des optisch reinen Indanons (*S*)-**6a** mit 10 mol-% FeCl_3 in DCE bei Raumtemperatur, wobei nurmehr racemisches **6a** isoliert werden konnte.

Bei der FeCl_3 -katalysierten Acylierung in Gegenwart von Veratrol (**7**) als elektronenreichem Konkurrenzaromat erfolgte ausgehend von *N*-Phthaloylhomophenylalanin (**4d**) bevorzugt intramolekulare Reaktion zu **6d**, ausgehend von den *N*-Phthaloylaminosäuren **4a,c** und **e** überwiegend intermolekulare Acylierung von **7** zu **8**. Diese Ergebnisse belegen die leichtere Bildung eines Sechsrings gegenüber der eines Fünfrings.



Tab. 2. FeCl_3 -katalysierte Acylierung mit *N*-Phthaloyl-geschützten Phenylalanyl- bzw. *O*-Methyltyrosylchloriden (**4**) in Gegenwart von Veratrol (**7**)

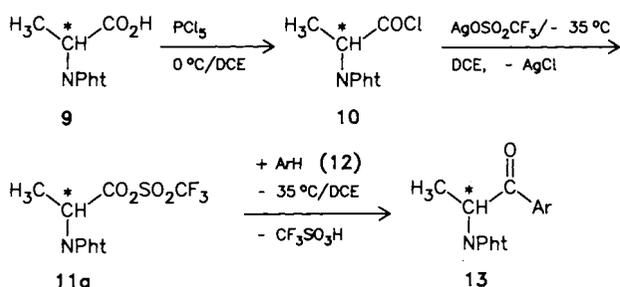
| Eingesetzte <i>N</i> -Phthaloyl- aminosäure | R | R ¹ | n | Produkte (Ausb. %) | | (3,4-Dimethoxy- phenyl)- |
|---|-------------------|-----------------|---|-----------------------|-----------------------------------|--|
| | | | | 6 | 8 | |
| 4a | H | H | 1 | 6a (12) | + 8a (57) | -(2-phenyl-1-phthalimidoethyl)-keton |
| (<i>S</i>)- 4a | H | H | 1 | 6a (9) | + (<i>S</i>)- 8a (59) | |
| 4c | H | CH ₃ | 1 | 6c (10) | + 8c (23) | -(1-methyl-2-phenyl-1-phthalimidoethyl)-keton |
| 4d | H | H | 2 | 6d (88) | + 8d (2) | -(3-phenyl-1-phthalimidopropyl)-keton |
| (<i>S</i>)- 4e | CH ₃ O | H | 1 | 6e (14) | + (<i>S</i>)- 8e (43) | -(<i>S</i>)-[2-(4-methoxyphenyl)-1-phthalimidoethyl]-keton |

Beim Einsatz der optisch reinen Verbindungen (*S*)-**4a** und (*S*)-**4e** erhielten wir neben den racemischen Indanon-Derivaten **6a** und **6e** die optisch aktiven Acylierungsprodukte

des Veratrols (*S*)-**8a** und (*S*)-**8e**, wobei (*S*)-**8a** einen höheren Drehwert aufweist als das bereits von Knabe und Ecker⁹⁾ beschriebene Produkt; leider gelang bei einer mit **8a** und (*S*)-**8a** durchgeführten ¹H-NMR-Shiftanalyse die Zuordnung der Signale in Gegenwart des Shiftreagenzes nicht.

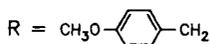
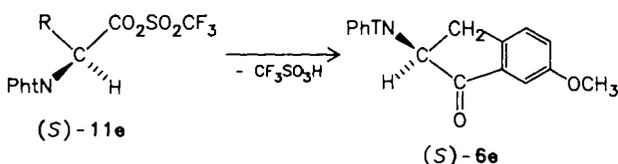
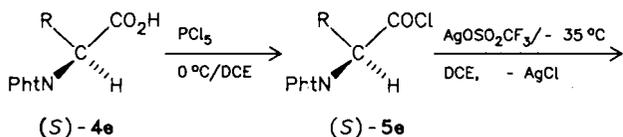
Aromatenacylierungen mit Aminosäure-trifluormethansulfonaten

Gemischte Anhydride aus Carbonsäuren und Trifluormethansulfonsäure haben sich als äußerst reaktive Acylierungsagenzien erwiesen, die auch ohne Katalysator unter milden Bedingungen Aromaten acylieren¹⁰⁾. Wir haben nun untersucht, ob gemischte Anhydride aus *N*-Phthaloyl-geschützten Aminosäuren und Trifluormethansulfonsäure darstellbar und als Acylierungsmittel anwendbar sind. Die Cycloacylierung Alkoxy-substituierter Phenylalanine, die sich mit AlCl₃ nicht cyclisieren lassen und die mit FeCl₃ racemisieren, war dabei von besonderem Interesse.



ArH s. Tab. 3

Wir stellten zunächst nach Lit.¹⁾ aus *N*-Phthaloylalanin (**9**) mit PCl₅ das Chlorid **10** dar, überführten es in situ mit Silber-trifluormethansulfonat bei -35°C in *N*-Phthaloylalanin-trifluormethansulfonsäure-anhydrid (**11a**) und setzten dieses sofort mit den Aromaten **12** bei -35°C um. Wir erhielten in noch besseren Ausbeuten als bei der FeCl₃-katalysierten Acylierung¹⁾ die Aryl-(1-phthalimidoethyl)-ketone **13** (Tab. 3). Ein Vergleich der Drehwerte der ausgehend von den enantiomerenreinen (*S*)- oder (*R*)-*N*-Phthaloylalaninen erhaltenen Produkte **13** mit denen nach Lit.¹⁾ dargestellten Verbindungen zeigt, daß die Aromatenacylierung mit dem gemischten Anhydrid **11a** racemisierungsfrei abläuft.



Mittels der „Triflat-Anhydrid-Methode“ können auch Cycloacylierungen racemisierungsfrei durchgeführt werden. So konnten wir (*S*)-*O*-Methyl-*N*-phthaloyltyrosin [(*S*)-**4e**] über das Chlorid (*S*)-**5e** mit Silber-trifluormethansulfonat bei -35°C zu dem gemischten Anhydrid (*S*)-**11e** umsetzen und dieses racemisierungsfrei zu (*S*)-**6e** cycloacylieren. Die Ausbeute bei dieser über mehrere Stufen verlaufenden „Eintopfreaktion“ beträgt 47%.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* sowie der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Methoden und Geräte waren wie vorstehend¹⁾.

2-Amino-1-indanon-hydrochlorid (**3**)

a) *Phenylalanylchlorid-hydrochlorid* (**2**) nach Lit.⁸⁾: Aus 1.24 g (7.5 mmol) Phenylalanin (**1**), 2.0 g (9.6 mmol) PCl₅ und 10 ml Acetylchlorid Ausb. 1.0 g (61%) **2**, das nach 1 h Trocknen i. Vak. sofort weiter umgesetzt wird.

b) 8.00 g (60.0 mmol) AlCl₃ werden in 100 ml absol. CS₂ unter Feuchtigkeitsausschluß auf 50°C erwärmt. Hierzu gibt man innerhalb von 90 min 6.60 g (30.0 mmol) **2** in vier Portionen, rührt 4 h bei 50°C, kühlt dann auf 0°C ab und gießt auf ein Gemisch aus 100 g Eis, 50 ml Wasser und 10 ml konz. HCl. Nachdem sich der zähe AlCl₃-Keton-Komplex gelöst hat, wird die wäßrige Phase abgetrennt, bei 40°C (Badtemp.) eingengt und der farblose Rückstand mit 40 ml konz. HCl gut vermischt. Vom Unlöslichen wird abfiltriert, das Filtrat i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausb. 4.14 g (75%) **3**, Schmp. 235°C (Zers.) (Lit.¹¹⁾ 220°C).

N-Phthaloylphenylalanine **4**: Die entsprechenden Aminosäuren (Fluka und Degussa AG) wurden nach Lit.¹²⁾ mit Phthalsäureanhydrid 30 min bei 140°C zusammengeschmolzen.

N-Phthaloylphenylalanin (**4a**): Aus 29.7 g (0.18 mol) Phenylalanin (**1a**) und 26.9 g (0.18 mol) Phthalsäureanhydrid. Ausb. 42.7 g (79%), Schmp. 183°C (Lit.¹²⁾ 183–185°C).

(*S*)-*N*-Phthaloylphenylalanin [(*S*)-**4a**]: Aus 19.8 g (0.12 mol) (*S*)-**1a** und 17.9 g (0.12 mol) Phthalsäureanhydrid. Ausb. 22.4 g (64%), Schmp. 185°C (Lit.¹²⁾ 183–185°C). [α]_D²⁰ = -214 (c = 2, Ethanol) (Lit.¹²⁾ [α]_D²⁰ = -212, (c = 2, Ethanol).

4-Methyl-*N*-phthaloylphenylalanin (**4b**): Aus 4.2 g (23.4 mmol) 4-Methylphenylalanin (**1b**)¹³⁾ und 3.5 g (23.6 mmol) Phthalsäureanhydrid. Ausb. 6.26 g (86%), Schmp. 200°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.15–2.40 (m, 3H, CH₃), 3.50–3.60 (d, 2H, CH₂), 5.15–5.25 (t, 1H, CH), 6.95–7.30 (m, 4H, Ph), 7.64–7.85 (m, 4H, Phthaloyl), 10.3 (s, 1H, OH).

C₁₈H₁₅NO₄ (309.3) Ber. C 69.89 H 4.88 N 4.52
Gef. C 70.09 H 4.94 N 4.50

α-Methyl-*N*-phthaloylphenylalanin (**4c**): Aus 3.58 g (20.0 mmol) α-Methylphenylalanin (**1c**) und 2.96 g (20.0 mmol) Phthalsäureanhydrid. Ausb. 4.66 g (75%), Schmp. 171–172°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.97 (s, 3H, CH₃), 3.03–4.00 (m, 2H, CH₂), 7.00–7.37 (m, 5H, Ph), 7.63–7.90 (m, 4H, Phthaloyl), 9.2 (s, 1H, OH).

C₁₈H₁₅NO₄ (309.3) Ber. C 69.89 H 4.88 N 4.52
Gef. C 70.01 H 4.84 N 4.63

N-Phthaloylhomophenylalanin (**4d**): Aus 8.96 g (50.0 mmol) Homophenylalanin (**1d**) und 7.41 g (50.0 mmol) Phthalsäureanhydrid.

Tab. 3. Aromatenacylierung mit *N*-Phthaloylalanin-trifluormethansulfonsäure-anhydrid (11) — ausgehend von *N*-Phthaloylalanin (9) — zu Aryl-(1-phthalimidoethyl)-ketonen 13

| 9 | Aromat | (-1-phthalimidoethyl)-keton | Ausb. % (Lit.) ^{a)} | $[\alpha]_D^{20}$ (in CHCl ₃) ^{a)} | | | |
|----------------|--------|-----------------------------|------------------------------|---|--------------------|------------------|------------------|
| 9 | 12a | Mesitylen | 13a | Mesityl- | 95 (80) | | |
| (<i>R</i>)-9 | 12a | | (<i>R</i>)-13a | | 86 (60) | -52.6 (c = 2.1) | -51.4 (c = 2.0) |
| (<i>S</i>)-9 | 12a | | (<i>S</i>)-13a | | ^{b)} (70) | | +52.8 (c = 2.0) |
| (<i>S</i>)-9 | 12b | <i>p</i> -Xylol | (<i>S</i>)-13b | 2,5-Dimethylphenyl- | 54 | -60.9 (c = 2.2) | |
| (<i>R</i>)-9 | 12c | Hydrochinon-diethylether | (<i>R</i>)-13c | 2,5-Diethoxyphenyl- | 68 | -25.3 (c = 2.0) | |
| (<i>S</i>)-9 | 12c | | (<i>S</i>)-13c | | ^{b)} (73) | | +25.9 (c = 2.0) |
| (<i>R</i>)-9 | 12d | Brenzcatechindimethylether | (<i>R</i>)-13d | 3,4-Dimethoxyphenyl- | 67 (44) | +152.7 (c = 0.3) | +154.9 (c = 1.8) |
| (<i>S</i>)-9 | 12d | | (<i>S</i>)-13d | | ^{b)} (55) | | -152.5 (c = 1.2) |
| (<i>S</i>)-9 | 12e | Brenzcatechindiethylether | (<i>S</i>)-13e | 3,4-Diethoxyphenyl- | 62 (56) | -120.8 (c = 0.1) | -119.9 (c = 1.0) |

^{a)} Nach Lit.¹⁾ durch FeCl₃-katalysierte Aromatenacylierung mit *N*-Phthaloylalaninylchlorid. — ^{b)} Nicht durchgeführt.

Ausb. 13.63 g (88%), Schmp. 145–146 °C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.50–2.80 (m, 4H, [CH₂]₂), 4.80–5.13 (m, 1H, CH), 7.18 (s, 5H, Ph), 7.63–8.00 (m, 4H, Phthaloyl), 10.4 (s, 1H, OH).

C₁₈H₁₅NO₄ (309.3) Ber. C 69.89 H 4.88 N 4.52
Gef. C 69.87 H 4.99 N 4.71

(*S*)-*O*-Methyl-*N*-phthaloyltyrosin [(*S*)-4e]: Aus 5.0 g (25.6 mmol) (*S*)-*O*-Methyltyrosin [(*S*)-1e] und 3.8 g (25.6 mmol) Phthalsäureanhydrid. Ausb. 4.0 g (48%), Schmp. 128 °C (Lit.¹³⁾ 127–129 °C). $[\alpha]_D^{20} = -210.2$ (c = 1, CH₂Cl₂) (Lit.¹⁴), Monohydrat: Schmp. 113–114 °C, $[\alpha]_D^{20} = -210.8$, c = 4, Ethanol).

Cycloacylierung von *N*-Phthaloylphenylalaninylchloriden 5 in Gegenwart von AlCl₃ oder FeCl₃ als Katalysator: Die auf 0 °C abgekühlte Lösung von 4 in DCE wird mit 110 mol-% PCl₅ versetzt, 30 min bei 0 °C gerührt und nach Erwärmen auf Raumtemp. 16 h gerührt. Diese Lösung tropft man innerhalb von 1 h zu der Suspension von 200–300 mol-% AlCl₃ in DCE, oder man gibt zu der Lösung 10 mol-% FeCl₃ in DCE, rührt dann 24 h bei Raumtemp., kühlt auf 0 °C ab und trägt langsam in eine Mischung aus Eis/Wasser/Salzsäure (8:4:1) ein. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, dann mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

2-Phthalimido-1-indanon (6a)

a) Aus 5.90 g (20.0 mmol) 4a und 4.58 g (22.0 mmol) PCl₅ in 50 ml absol. DCE und 5.33 g (40.0 mmol) AlCl₃ in 50 ml absol. DCE. Ausb. 4.63 g (83%), Schmp. 215 °C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.38–3.68 (m, 2H, CH₂), 5.07 (t, 1H, CH), 7.12–7.97 (m, 8H, Ph und Phthaloyl).

C₁₇H₁₁NO₃ (277.3) Ber. C 73.64 H 3.99 N 5.05
Gef. C 73.49 H 3.99 N 5.09

b) Aus 1.475 g (5.0 mmol) 4a und 1.15 g (5.5 mmol) PCl₅ in 40 ml DCE und 80.0 mg (4.9 mmol) FeCl₃ in 40 ml DCE. Ausb. 0.29 g (21%) 6a, Schmp. 201 °C.

c) Aus 5.90 g (20.0 mmol) (*S*)-4a und 4.58 g (22.0 mmol) PCl₅ in 50 ml DCE und 5.33 g (40.0 mmol) AlCl₃ in 50 ml DCE. Ausb. 4.63 g (83%) (*S*)-6a, Schmp. 215 °C, $[\alpha]_D^{20} = -23.5$ (c = 1.0, CHCl₃) (Lit.¹⁵) Schmp. 203–204 °C, $[\alpha]_D^{20} = -22.5$, c = 4, CHCl₃). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.39 (dd, ³J = 16.49, ⁴J = 5.81 Hz, 1H, CH₂), 3.60 (dd, ³J = 16.44, ⁴J = 8.63 Hz, 1H, CH₂), 5.09 (dd, ⁴J = 8.57, ⁴J = 5.82 Hz, 1H, CHN), 7.43–7.90 (m, 8H, Ph und Phthaloyl).

¹H-NMR-Shiftanalyse mit 0.2 Äquivalenten Eu(hfbc)₃:

6a ohne Eu(hfbc)₃: δ = 3.38–3.68 (m, 2H, CH₂)

mit Eu(hfbc)₃: δ = 3.43 (dd, ³J = 16.52, ⁴J = 8.5 Hz) Σ 1H, CH₂
3.72 (dd, ³J = 16.46, ⁴J = 8.50 Hz)
3.87 (dd, ³J = 17.03, ⁴J = 5.45 Hz) Σ 1H, CH₂
3.93 (dd, ³J = 16.96, ⁴J = 5.48 Hz)

(*S*)-6a ohne Eu(hfbc)₃: δ = 3.39 (dd, ³J = 16.49, ⁴J = 5.81 Hz, 1H, CH₂)
3.60 (dd, ³J = 16.44, ⁴J = 8.63 Hz, 1H, CH₂)

mit Eu(hfbc)₃: δ = 3.42 (dd, ³J = 16.53, ⁴J = 8.51 Hz, 1H, CH₂)
3.89 (dd, ³J = 16.52, ⁴J = 5.51 Hz, 1H, CH₂)

d) Aus 1.55 g (5.0 mmol) (*S*)-4a und 1.15 g (5.5 mmol) PCl₅ in 40 ml DCE und 80.0 mg (0.5 mmol) FeCl₃ in 40 ml DCE. Ausb. 0.29 g (21%) 6a (Racemat), Schmp. 201 °C.

e) Wie unter d), jedoch nach 24 h Rühren bei 0 °C. Ausb. 190.0 mg (14%) (*S*)-6a + (*R*)-6a (4:1), Schmp. 200–201 °C, $[\alpha]_D^{20} = -16.7$ (c = 0.5, CHCl₃).

¹H-NMR-Shiftanalyse mit 0.2 Äquivalenten Eu(hfbc)₃:

(*S*)-6a: = 3.25–3.37 (dd, 1H, CH₂)
(*R*)-6a: = 3.75–3.85 (dd, 1H, CH₂) Integralverhältnis 4:1

6-Methyl-2-phthalimido-1-indanon (6b)

a) Aus 1.55 g (5.0 mmol) 4b und 2.3 g (11.0 mmol) PCl₅ in 60 ml DCE und 1.34 g (10.0 mmol) AlCl₃ in 40 ml DCE. Ausb. 1.0 g

(68%), Schmp. 210–211°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.30–3.43 und 3.50–3.65 (jeweils dd, 1H, CH₂), 5.08 (dd, 1H, CHN), 7.3–7.9 (m, 7H, 3H Ph und 4H Phthaloyl).

C₁₈H₁₃NO₃ (291.3) Ber. C 74.22 H 4.49 N 4.81
Gef. C 74.31 H 4.46 N 4.75

b) Aus 1.55 g (5.0 mmol) **4b** und 1.15 g (5.5 mmol) PCl₅ in 40 ml DCE und 80.0 mg (4.9 mmol) FeCl₃ in 40 ml DCE. Ausb. 0.35 g (24%) **6b**, Schmp. 210–211°C.

2-Methyl-2-phthalimido-1-indanon (6c): Aus 1.55 g (5.0 mmol) **4c** und 1.15 g (5.5 mmol) PCl₅ in 20 ml DCE und 2.00 g (15.0 mmol) AlCl₃ in 30 ml DCE. Ausb. nach Umkristallisieren des Rohprodukts aus Toluol 1.22 g (84%), Schmp. 177–178°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.95 (s, 3H, CH₃), 3.43 (s, 2H, CH₂), 7.37–8.07 (m, 7H, 3H Ph und 4H Phthaloyl).

C₁₈H₁₃NO₃ (291.3) Ber. C 74.22 H 4.49 N 4.81
Gef. C 74.09 H 4.63 N 4.59

2-Phthalimido-1-tetralon (6d)

a) Aus 3.09 g (10.0 mmol) **4d** und 2.3 g (11.0 mmol) PCl₅ in 40 ml DCE und 4.00 g (30.0 mmol) AlCl₃ in 60 ml DCE. Ausb. nach Umkristallisieren des Rohprodukts aus Toluol 2.61 g (90%), Schmp. 182–183°C (Lit.¹⁶ 180°C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.10–3.40 (m, 4H, [CH₂]₂), 4.93–5.40 (m, 1H, CH), 7.13–8.23 (m, 8H, 4H Ph und 4H Phthaloyl).

C₁₈H₁₃NO₃ (291.3) Ber. C 74.22 H 4.49 N 4.81
Gef. C 74.25 H 4.68 N 4.70

b) Aus 1.55 g (5.0 mmol) **4d** und 1.15 g (5.5 mmol) PCl₅ in 40 ml DCE und 80.0 mg (4.9 mmol) FeCl₃ in 40 ml DCE. Ausb. 1.22 g (84%) **6d**, Schmp. 180–182°C.

6-Methoxy-2-phthalimido-1-indanon (6e)

a) Aus 1.62 g (5.0 mmol) *O*-Methyl-*N*-phthaloyltyrosin (**4e**) und 1.15 g (5.5 mmol) PCl₅ in 40 ml DCE und 2.0 g (15.0 mmol) AlCl₃ in 40 ml DCE konnte nach üblicher Umsetzung und Aufarbeitung kein **6e** isoliert werden.

b) Aus 1.62 g (5.0 mmol) **4e** und 1.15 g (5.5 mmol) PCl₅ in 40 ml DCE und 80.0 mg (4.9 mmol) FeCl₃ in 40 ml DCE. Ausb. 0.30 g (20%) **6e**, Schmp. 200–202°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.33–3.70 (m, 2H, CH₂), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 5.00–5.27 (m, 1H, CH), 7.10–8.00 (m, 7H, 3H Ph und 4H Phthaloyl).

C₁₈H₁₃NO₄ (307.3) Ber. C 70.35 H 4.26 N 4.56
Gef. C 70.12 H 4.33 N 4.37

c) Aus 1.62 g (5.0 mmol) (*S*)-**4e** und 1.15 g (5.5 mmol) PCl₅ in 40 ml DCE und 80.0 mg (4.9 mmol) FeCl₃ in 40 ml DCE. Ausb. 0.30 g (20%) **6e**, Schmp. 200–202°C.

FeCl₃-katalysierte Racemisierung von (S)-2-Phthalimido-1-indanon [(S)-6a]: 350 mg (1.26 mmol) (*S*)-**6a** mit [α]_D²⁰ = –23.5 (c = 1, CHCl₃) wurden mit 20.0 mg (0.123 mmol) FeCl₃ in 10 ml DCE 24 h bei Raumtemp. gerührt. Wie vorstehend beschrieben wurde aufgearbeitet. Ausb. 0.30 g (86%) **6a**, Schmp. 202°C, [α]_D²⁰ = 0 (c = 0.5, CHCl₃).

Intra- und intermolekulare Acylierung mit N-Phthaloylphenylalanylchloriden 4 und Brenzcatechin-dimethylether (7): In die auf 0°C gekühlte Lösung der *N*-Phthaloylaminosäure **1** in DCE gibt man unter Rühren (Magnetrührer) 110 mol-% PCl₅, rührt 30 min bei 0°C und 16 h bei Raumtemp., verdünnt anschließend mit DCE auf das doppelte Volumen und tropft 1/10 des Volumens zu der magnetisch gerührten Lösung von **7** und FeCl₃ in DCE. Das Gemisch wird auf 50°C erwärmt, die restliche Lösung des Säurechlorids **4** kontinuierlich unter Rühren innerhalb von 12 h zugetropft und noch weitere 12 h bei 50°C gerührt. Während der Zugabe von **4**

und des Nachrührens wird trockener Stickstoff durch das Gemisch geleitet. Das hellbraune Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und in 100 ml auf 0°C gekühlte 1 N HCl filtriert. Nach 24 h kräftigem Rühren bei Raumtemp. wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 150 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung 24 h kräftig gerührt, die organische Phase wird abgetrennt, mit 100 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingengt und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert.

Umsetzung von 7 mit N-Phthaloylphenylalanylchlorid (5a) ausgehend von 4a: Aus 2.95 g (10.0 mmol) **4a** und 2.29 g (11.0 mmol) PCl₅ in insgesamt 100 ml DCE sowie 1.38 g (10.0 mmol) **7** und 162.2 mg (10 mol-%) FeCl₃ in 70 ml DCE. Ausb. 0.33 g (12%) **6a**, Schmp. 197°C, und 2.36 g (57%) (*3,4*-Dimethoxyphenyl)-(*2*-phenyl-1-phthalimidoethyl)-keton (**8a**), Schmp. 134°C (Lit.⁹ 143°C). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.54–3.59 (m, 2H, CH₂), 3.88 (s, 6H, 2 OCH₃), 5.77–5.82 (m, 1H, CH), 6.82 (d, *J*_{5,6} = 8.43 Hz, 1H, 5-H), 7.13–7.23 (m, 5H, Ph), 7.45 (d, *J*_{2,6} = 2.02 Hz, 1H, 2-H), 7.51 (dd, *J*_{5,6} = 8.41, *J*_{2,6} = 2.01 Hz, 1H, 6-H), 7.64–7.75 (m, 4H, Phthaloyl).

C₂₅H₂₁NO₅ (415.4) Ber. C 72.28 H 5.10 N 3.37
Gef. C 72.06 H 5.11 N 3.59

Umsetzung von 7 mit (S)-N-Phthaloylphenylalanylchlorid [(S)-5a] ausgehend von (S)-4a: Ansatz wie vorstehend, jedoch mit 2.95 g (10.0 mmol) (*S*)-**4a**. Ausb. 0.25 g (9%) **6a** (Racemat), Schmp. 198–199°C, und 2.45 g (59%) (*S*)-**8a** als Öl. [α]_D²⁰ = –245 (c = 1.0, CHCl₃) (Lit.⁹ [α]_D²⁰ = –195.5, c = 1.8, CHCl₃). — ¹H-NMR-Spektrum von 28.5 mg (6.9 · 10⁻⁵ M) (*S*)-**8a** und 17.0 mg (1.4 · 10⁻⁵ M) Eu(hfbc)₃ in 0.5 ml CDCl₃: keine Zuordnung der Signale möglich.

Umsetzung von 7 mit α-Methyl-N-phthaloylphenylalanylchlorid (5c) ausgehend von 4c: Aus 1.55 g (5.0 mmol) **4c** und 1.15 g (5.5 mmol) PCl₅ in insgesamt 50 ml DCE sowie 0.69 g (5.0 mmol) **7** und 80.0 mg (4.9 mol-%) FeCl₃ in 40 ml DCE. Ausb. 0.15 g (10%) **6b**, Schmp. 180°C, und 0.49 g (23%) (*3,4*-Dimethoxyphenyl)-(*1*-methyl-2-phenyl-1-phthalimidoethyl)-keton (**8c**), Schmp. 159–161°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.17 (s, 3H, CH₃), 3.17–3.67 (m, 2H, CH₂), 3.80 (6H, 2 OCH₃), 6.60–7.83 (m, 12H, 3H, (CH₃O)₂C₆H₃, 5H, Ph und 4H, Phthaloyl).

C₂₆H₂₃NO₅ (429.5) Ber. C 72.71 H 5.40 N 3.26
Gef. C 72.83 H 5.49 N 3.21

Umsetzung von 7 mit N-Phthaloylhomophenylalanylchlorid (5d) ausgehend von 4d: Aus 3.09 g (10.0 mmol) **4d** und 2.29 g (11.0 mmol) PCl₅ in insgesamt 100 ml DCE sowie 1.38 g (10.0 mmol) **7** und 162.2 mg (10 mol-%) FeCl₃ in 70 ml DCE. Ausb. 2.55 g (88%) **6d**, Schmp. 181–182°C, und 0.080 g (2%) (*3,4*-Dimethoxyphenyl)-(*3*-phenyl-1-phthalimidopropyl)-keton (**8d**) als Öl. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.60–2.83 (m, 4H, [CH₂]₂), 3.83 und 3.90 (2s, 6H, 2 OCH₃), 5.40–5.73 (m, 1H, CH), 6.70–7.93 (m, 12H, 3H (CH₃O)₂C₆H₃, 5H, Ph und 4H, Phthaloyl).

C₂₆H₂₃NO₅ (429.5) Ber. C 72.71 H 5.40 N 3.26
Gef. C 72.75 H 5.52 N 3.21

Umsetzung von 7 mit (S)-O-Methyl-N-phthaloyltyrosylchlorid [(S)-5e] ausgehend von (S)-4e: Aus 3.25 g (10.0 mmol) (*S*)-*O*-Methyl-*N*-phthaloyltyrosin [(*S*)-**4e**] und 2.29 g (11.0 mmol) PCl₅ in insgesamt 100 ml DCE sowie 1.38 g (10.0 mmol) **7** und 162.2 g (10 mol-%) FeCl₃ in 70 ml DCE. Ausb. 0.42 g (14%) *6-Methoxy-2-phthalimido-1-indanon (6e)* (Racemat), Schmp. 197–199°C, und 1.93 g (43%) (*S*)-(*3,4*-Dimethoxyphenyl)-[2-(4-methoxyphenyl)-1-phthalimidoethyl]-keton [(*S*)-**8e**] als Öl. [α]_D²⁰ = –245.2 (c = 1, CHCl₃). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.47–3.55 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, 4'-OCH₃), 3.88 (s, 6H, 2 OCH₃), 5.75 (dd, *J* = 0.43, *J* =

6.15 Hz, 1H, CH), 6.73 (d, $J_{2,3} = 8.71$ Hz, 2H, 3',5'-H), 6.82 (d, $J_{5,6} = 8.45$ Hz, 1H, 5-H), 7.12 (d, $J_{2,3} = 8.70$ Hz, 2',6'-H), 7.45 ($d_{2,6} = 2.00$ Hz, 1H, 2-H), 7.51 (dd, $J_{5,6} = 8.41$, $J_{2,6} = 2.09$ Hz, 1H, 6-H), 7.65–7.69 und 7.71–7.77 (m, 4H, Phthaloyl).

$C_{26}H_{23}NO_6$ (445.5) Ber. C 70.10 H 5.20 N 3.14
Gef. C 70.17 H 5.34 N 3.10

Aromatenacylierung mit *N*-Phthaloylalanin-trifluormethansulfonsäure-anhydrid (11): Man gibt zu der Lösung von 2.20 g (10.0 mmol) *N*-Phthaloylalanin (9) in 30 ml absol. DCE bei 0°C 2.29 g (11.0 mmol) PCl_5 , rührt 30 min bei 0°C, dann 24 h bei Raumtemp. und engt anschließend i. Vak. ein (Badtemp. maximal 40°C). Zur Entfernung von nicht umgesetztem PCl_5 und von gebildetem HCl wird der Rückstand in 40 ml DCE gelöst, die Lösung i. Vak. eingedampft und dieser Vorgang nochmals wiederholt. Das zurückbleibende *N*-Phthaloylalaninylchlorid (10) wird in 10 ml DCE gelöst, die Lösung innerhalb 1 h bei –35°C zu einer Suspension von 2.83 g (11.0 mmol) Silber-trifluormethansulfonat in DCE getropft und 16 h bei –35°C gerührt. Anschließend tropft man bei –35°C den Aromat 12 (feste Aromaten in 5 ml DCE gelöst), zu, rührt 16 h bei –35°C und gibt dann schnell 5 ml gesättigte methanolische NaCl-Lösung zu. Nach Abfiltrieren von ausgefallenem Silberchlorid wird das Filtrat mit 30 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit 30 ml Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel i. Vak. befreit und der Rückstand über Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat (7:3) chromatographiert.

Tab. 4. Aryl-(1-phthalimidoethyl)-ketone 13 ausgehend von *N*-Phthaloylalanin (9) (zu Tab. 3)

| 9 | 12 (ml) | 13 | Ausb. g ^{a)} | Schmp. °C (Lit.) |
|----------------|------------|-----------------------|--------------------------|------------------------------------|
| 9 (Racemat) | 12a (5) | 13a | 3.05 | 134 (137) ¹⁾ |
| (R)-9 | 12a (5) | (R)-13a | 2.76 | 141–142 (142–143) ¹⁾ |
| (S)-9 | 12b (5) | (S)-13b ^{b)} | 1.67 | 92 |

| 9 | 12 g (mmol) | 13 | Ausb. g ^{a)} | Schmp. °C (Lit.) |
|-------|-------------------|---------|--------------------------|---|
| (R)-9 | 12c 3.0 (18.0) | (R)-13c | 2.50 | 91 (92–93) ^{1)c)} |
| (R)-9 | 12d 3.0 (22.0) | (R)-13d | 2.25 | 127 (124–125) ¹⁾ |
| (S)-9 | 12e 3.0 (18.0) | (S)-13e | 2.26 | 78 ^{d)} (79–80) ¹⁾ |

^{a)} Ausbeuten und Drehwerte s. Tab. 3. — ^{b)} ¹H-NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.70$ (d, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 2.27 und 2.46 (2 s, 6H, 2 CH_3 (Xylol)), 5.60 (q, $J = 7$ Hz, 1H, CH), 7.10–7.40 (m, 3H, $(CH_2)_2C_6H_5$), 7.60–8.10 (m, 4H, Phthaloyl). — ^{c)} (S)-Verbindung. — ^{d)} Aus Ethylacetat/Hexan umkristallisiert.

Intramolekulare Acylierung von (S)-O-Methyl-N-phthaloyltyrosin [(S)-4e]: Wie vorstehend bei der Aromatenacylierung mit 11 beschrieben, mit folgenden Änderungen: Ansatz: 1.63 g (5.0 mmol) (S)-4e in 20 ml absol. DCE und 1.10 g (5.3 mmol) PCl_5 . Das gebildete Chlorid (S)-5e wird in 15 ml DCE gelöst, die Lösung innerhalb 1 h bei –35°C zu 1.42 g (5.5 mmol) Silber-trifluormethansulfonat getropft und 40 h bei –35°C gerührt. Anschließend wird wie oben beschrieben mit 5 ml gesättigter methanolischer NaCl-Lösung auf-

gearbeitet. Die chromatographische Reinigung über Kieselgel erfolgte mit Petrolether/Ethylacetat (1:1). Ausb. 0.77 g (47%) (S)-6e, Schmp. 200°C, $[\alpha]_D^{20} = +13.7$ ($c = 1$, $CHCl_3$), $[\alpha]_{236}^{20} = -76.7$ ($c = 1$, $CHCl_3$).

¹H-NMR-Shifftanalyse mit 0.2 Äquivalenten Eu(hfbc)₃:

6e ohne Eu(hfbc)₃: $\delta = 3.33$ –3.70 (m, 2H, CH_2), 3.90 (s, 3H, OCH_3)
6e mit Eu(hfbc)₃: $\delta = 3.70$ (mc)
3.46 (dd, $J = 8.28$, 16.11 Hz) Σ 2H, CH_2
3.87 und 3.88 (2s) Σ 3H, OCH_3
(S)-6e mit Eu(hfbc)₃: $\delta = 3.59$ (dd, $J = 8.21$, 16.11 Hz) Σ 2H, CH_2
3.49 (dd, $J = 8.22$, 16.14 Hz)
3.87 (s, 3H, OCH_3)
3.88 (s, 3H, OCH_3) lediglich als Spur!

CAS-Registry-Nummern

1: 150-30-1 / (S)-1a: 63-91-2 / 1b: 4599-47-7 / 1c: 1132-26-9 / 1d: 1012-05-1 / (S)-1e: 6230-11-1 / 2: 40350-94-5 / 3: 74013-00-6 / 4a: 3588-64-5 / (S)-4a: 5123-55-7 / 4b: 111210-65-2 / 4c: 21878-65-9 / 4d: 111210-66-3 / 4e: 111319-36-9 / (S)-4e: 52913-16-3 / 5a: 56271-33-1 / (S)-5a: 32150-91-7 / 5c: 111210-67-4 / 5d: 111210-68-5 / (S)-5e: 111210-69-6 / 6a: 74036-09-2 / (S)-6a: 29365-68-2 / (R)-6a: 32150-94-0 / 6b: 111210-70-9 / 6c: 111210-71-0 / 6d: 111210-72-1 / 6e: 111320-47-9 / (S)-6e: 111210-73-2 / 7: 91-16-7 / 8a: 111319-37-0 / (S)-8a: 70591-14-9 / 8c: 111210-74-3 / 8d: 111210-75-4 / (S)-8e: 111210-76-5 / 9: 21860-84-4 / (R)-9: 29588-83-8 / (S)-9: 4192-28-3 / 12a: 108-67-8 / 12b: 106-42-3 / 12c: 122-95-2 / 12d: 91-16-7 / 12e: 2050-46-6 / 13a: 111187-52-1 / (R)-13a: 111114-02-4 / (S)-13b: 59146-01-9 / (R)-13c: 111320-48-0 / (R)-13d: 2743-80-8 / (S)-13e: 111114-07-9 / Phthalsäureanhydrid: 85-44-9

¹⁾ 34. Mitteilung: Zur elektrophilen Aromatensubstitution; 33. Mitteilung: F. Effenberger, D. Steegmüller, *Chem. Ber.* **121** (1988) 117, vorstehend.

^{2a)} D. Steegmüller, Teil der *Dissertation*, Univ. Stuttgart, 1986. — ^{2b)} V. Null, *Forschungspraktikum*, Univ. Stuttgart, 1987.

^{3a)} T. F. Buckley III, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 6157. — ^{3b)} J. E. Nordlander, M. J. Payne, F. G. Njoroge, M. A. Balk, G. D. Laikos, V. M. Vishwanath, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 4107. — ^{3c)} J. E. Nordlander, F. G. Njoroge, M. J. Payne, D. Warman, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3481. — ^{3d)} J. E. Nordlander, M. J. Payne, F. G. Njoroge, V. M. Vishwanath, G. R. Han, G. D. Laikos, M. A. Balk, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 3619.

^{4a)} E. Pfahler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **46** (1913) 1701. — ^{4b)} E. Cioranescu, L. Buchen-Barladeanu, R. Shternberg, *Izvst. Akad. Nauk S.S.S.R., Otdel. Khim. Nauk* **1961**, 144 [*Chem. Abstr.* **55** (1961) 18653 b]. — ^{4c)} S. Takemura, Y. Matsumoto, H. Terauchi, Y. Miki, *Yakugaku Zasshi* **99** (1979) 1111 [*Chem. Abstr.* **93** (1980) 26140 f].

^{5a)} D. E. McClure, B. H. Arison, J. H. Jones, J. J. Baldwin, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 2431. — ^{5b)} D. E. McClure, P. K. Lumma, B. H. Arison, J. H. Jones, J. J. Baldwin, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 2675.

⁶⁾ H. O. House, C. B. Hudson, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 647.

⁷⁾ M. Tramontini, *Synthesis* **1982**, 605.

⁸⁾ H. Zinner, G. Brossmann, *J. Prakt. Chem.* **5** (1957) 91.

⁹⁾ J. Knabe, A. Ecker, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **312** (1979) 723.

¹⁰⁾ ^{10a)} F. Effenberger, *Angew. Chem.* **92** (1980) 147; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 151. — ^{10b)} F. Effenberger, E. Sohn, G. Epple, *Chem. Ber.* **116** (1983) 1195.

¹¹⁾ N. Levin, B. E. Graham, H. G. Kolloff, *J. Org. Chem.* **9** (1944) 380.

¹²⁾ J. C. Sheehan, D. W. Chapman, R. W. Roth, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 3822.

¹³⁾ G. H. Cleland, *J. Org. Chem.* **34** (1969) 744.

¹⁴⁾ V. Thaller, L. Filipovic, K. Balenovic, *Ark. Kemi* **20** (1948) 68 [*Chem. Abstr.* **44** (1950) 6830 e].

¹⁵⁾ E. Dornhege, *Liebigs Ann. Chem.* **743** (1971) 42.

¹⁶⁾ W. G. Reifenrath, D. J. Bertelli, M. J. Micklus, D. S. Fries, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1959.

[197/87]