

## Zur Synthese von Tiliacora-Alkaloiden - III:<sup>1,2</sup> Synthese von Biarylen durch Ullmann-Kupplung

Gregor Radau, Ralf Büllesbach, Peter Pachaly \*

Pharmazeutisches Institut der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-53115 Bonn

**Abstract:** Unter Anwendung schonender Reaktionsbedingungen können verschieden substituierte Biaryle (**2**, **13**, **16**, **19**) als Hauptprodukte mit guten Ausbeuten synthetisiert werden.  
Copyright © 1996 Elsevier Science Ltd

### EINLEITUNG

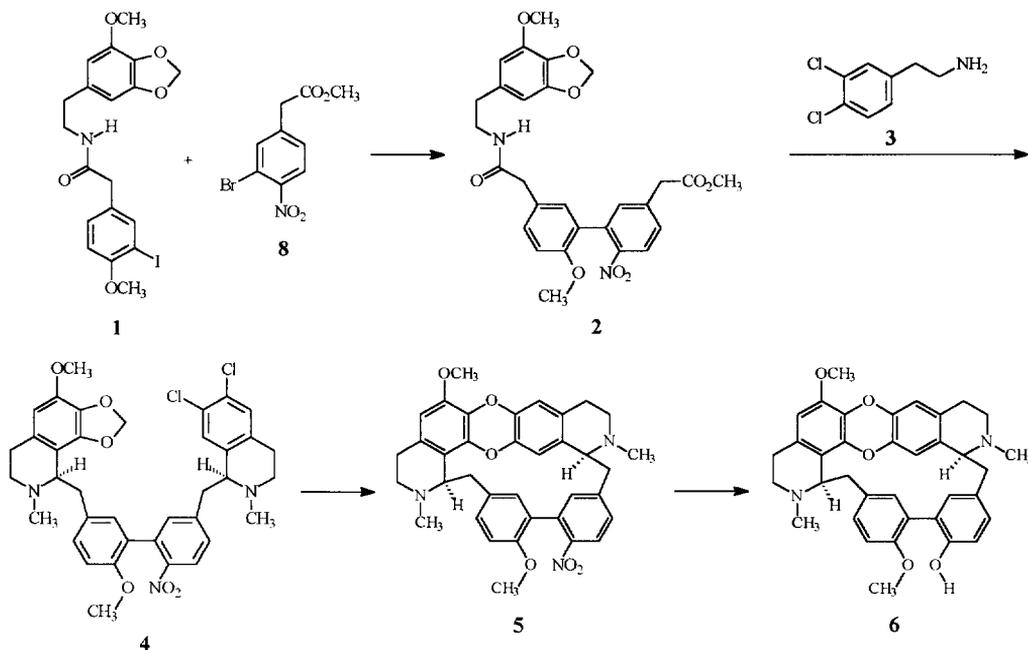
Bisbenzylisochinolin-Alkaloide vom Tiliacorin-Typ (Schema 1, Tiliacorin: **6**) zeichnen sich durch die seltene Verknüpfung der beiden 1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-Einheiten über eine Dibenzo-1,4-dioxin- sowie über eine Biphenyl-Partialstruktur aus.

In der Totalsynthese von Tiliacorin-Alkaloiden gelingen die Verknüpfungen unter Anwendung der Ullmann-Reaktionen (Schema 1). Die verschieden substituierten Produkte werden jedoch aufgrund der drastischen Reaktionsbedingungen (Erhitzen in hochsiedenden Lösemitteln z.T. bis zu 300°C, Cu/CuO-Katalyse) oft nur in unbefriedigenden Ausbeuten erhalten. Im folgenden beschreiben wir eine Möglichkeit zur Herstellung verschieden substituierter Biaryle unter relativ milden Bedingungen.

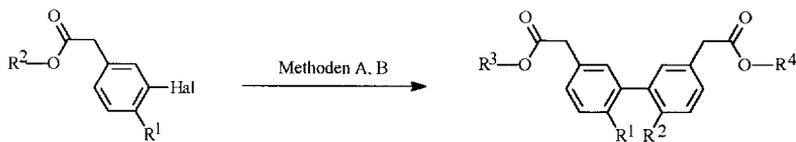
### DISKUSSION

Der Verzicht auf ein Solvens, die für Ullmann-Kupplungen relativ niedrige Reaktionstemperatur von 175°C, die Verwendung von aktiviertem Kupfer-Pulver<sup>3</sup> und das Arbeiten unter einer Stickstoff-Atmosphäre stellen schonende Reaktionsbedingungen dar (Tab. 2, Methode A). Sie liefern bei den Umsetzungen der 3-Halogenphenylelessigsäuremethylester **7** und **8** mit sich selbst zu den gleichartig substituierten Biarylen **11** und **12** bzw. miteinander zum verschieden substituierten Biaryl **13** (Abb. 2) nicht nur gute Ausbeuten, sondern üben auch einen selektiven Einfluß auf die Reaktivität der Edukte **7** und **8** aus. **8** ist zwar aufgrund des aktivierenden Effektes der zum Reaktionszentrum ortho-ständigen Nitrogruppe weitaus reaktiver als **7**,<sup>4</sup> reagiert jedoch schneller mit **7** zum verschieden substituierten Biaryl **13** (Hauptprodukt) als mit einem weiteren Molekül **8** zum gleichartig substituierten Biaryl **12**. Die Entstehung des zweiten gleichartig substituierten Biaryls **11** konnte in der Synthese von **13** nicht nachgewiesen werden.

## Schema 1



## Schema 2



- 7 Hal = I R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
 8 Hal = Br R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub> R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>  
 9 Hal = I R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 10 Hal = Br R<sup>1</sup> = OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>

gleichartig substituierte Biaryle

- 11 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>  
 12 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>  
 14 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>

verschieden substituierte Biaryle

- 13 R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub> R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>  
 16 R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>2</sup> = OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>

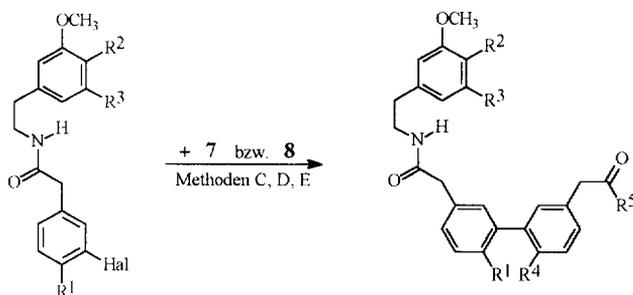
Tab. 1: Ausbeuten der Biaryle 11 - 16

Verbdg	Methode	Produkte	Ausbeuten (%)
7 + 7	A	11	17
8 + 8	A	12	38
7 + 8	A	13 (+ 12)	43 (13)
9 + 9	B	14	75
10 + 10	B	15	48
9 + 10	B	16 (+ 14)	25 (25)

Methode A: Cu, N<sub>2</sub>, 175°C, 2 h    Methode B: Cu, N<sub>2</sub>, 200-230°C, 3 h

Entsprechende Effekte sind bei den Umsetzungen von 9 und 10 mit sich selbst und miteinander unter etwas drastischeren Bedingungen (Methode B, Schema 2) nicht zu beobachten. Die Synthese des verschieden substituierten Biaryls 16 (aus 9 mit 10) verläuft mit 25 % Ausbeute schlechter als die Synthese von 13 (43 %). Zudem ist 16 hier kein Hauptprodukt, da das einzige nachweisbare gleichartig substituierte Biaryl 14 (aus 9) mit der gleichen Ausbeute entstanden ist (Tab. 1).

Schema 3



1 Hal = H R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>2,3</sup> = OCH<sub>2</sub>O

17 Hal = H R<sup>1,2</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup> = H

18 Hal = Br R<sup>1</sup> = NO<sub>2</sub> R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup> = H

2 R<sup>1,5</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>2,3</sup> = OCH<sub>2</sub>O R<sup>4</sup> = NO<sub>2</sub>

19 R<sup>1,2,5</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup> = H R<sup>4</sup> = NO<sub>2</sub>

20 R<sup>1,4,5</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup> = H R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>

21 R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub> R<sup>3</sup> = H R<sup>1,4</sup> = NO<sub>2</sub>

R<sup>5</sup> = NH-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)ethyl]

Tab. 2: Ausbeuten der Biaryle 2, und 19 - 21

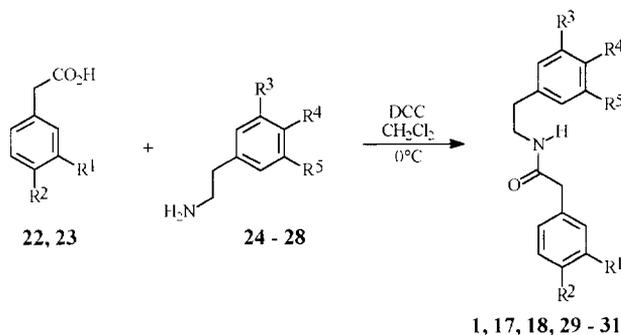
Verbdg	Methode	Produkte	Ausbeuten (%)
1 + 8	C	2 / 12	16 / 14
1 + 8	D	2 / 12	9 / 7
1 + 8	E	2 / 12	3 / 2
17 + 8	C	19 / 12	12 / 7
18 + 7	C	20 / 21	0 / 46
18 + 7	D	20 / 21	0 / 15

Meth. C: 6 eq. Cu, N<sub>2</sub>, 175°C, 4 h    Meth. D: 3 eq. Cu, N<sub>2</sub>, 175°C, 4 h    Meth. E: 6 eq. Cu, N<sub>2</sub>, 175°C, 20 h

Die Reaktionen der Methylester **7** und **8** mit den 3-Halogen-phenylacetamiden **1**, **17** und **18** zu den entsprechenden Biarylen **2**, **19** und **20** führen zwar nicht zu guten Ausbeuten, doch auch hier üben die gewählten Reaktionsbedingungen (Methoden C, D und E, Schema 3) einen selektiven Einfluß auf die Produktbildung aus. Bei jeder Umsetzung ist nur eines der beiden möglichen gleichartig substituierten Nebenprodukte entstanden (**12** bzw. **21**) und das gewünschte, verschieden substituierte Biaryl **2** bzw. **19** ist jeweils als Hauptprodukt gebildet worden. Lediglich die Umsetzung von **18** mit **7** führte nicht zum erwarteten verschieden substituierten Produkt **20**, sondern nur zu **21** (Ausbeute: 46,3 %). Diese Beobachtung kann nicht durch elektronische Effekte erklärt werden, denn diese sollten nach den Erfahrungen aus der Umsetzung von **7** mit **8** die Bildung von **20** als Hauptprodukt begünstigen. Es ist durchaus möglich, daß sterische Einflüsse der Molekülperipherie auf die Reaktionszentren das Entstehen der gewünschten Verbindung verhindern.

Die Synthese der eingesetzten Phenylacetamide **1**, **17** und **18** gelingt unter Anwendung von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) ausgehend von den entsprechenden Phenylessigsäuren **22** und **23** und  $\beta$ -Phenyl-ethyl-aminen **24** und **25** (Schema 4).<sup>5</sup>

Schema 4



Tab. 3: Ausbeuten der Phenylacetamide **1**, **17**, **18** und **29 - 31**

Verbdg	Produkt	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Ausbeute (%)
<b>22 + 24</b>	<b>1</b>	I	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> O		71
<b>22 + 25</b>	<b>17</b>	I	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	75
<b>23 + 25</b>	<b>18</b>	Br	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	48
<b>23 + 26</b>	<b>29</b>	Br	NO <sub>2</sub>	Cl	Cl	H	44
<b>23 + 27</b>	<b>30</b>	Br	NO <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> O		H	74
<b>22 + 28</b>	<b>31</b>	I	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	69

Zusammenfassend kann man feststellen, daß die beschriebenen Reaktionsbedingungen (Methoden A und C) aus folgenden Gründen sehr gut für die Synthese unsymmetrisch substituierter Biaryle geeignet sind:

Alle Umsetzungen verlaufen unter guten Ausbeuten, lassen nur die Entstehung eines der zwei möglichen Nebenprodukte zu und liefern stets - bis auf eine Ausnahme - das gewünschte Biaryl als Hauptprodukt. Die Reaktionsbedingungen erweisen sich als sehr materialschonend, was sich in einer großen Wiedergewinnungsrate nichtumgesetzter Edukte und im Ausbleiben der sonst üblichen Zersetzung der beteiligten Edukte und gerade entstandenen Produkte widerspiegelt. Eine deutliche Verlängerung der Reaktionszeit (Methode E) sowie eine Erhöhung der Reaktionstemperatur um 50°C (hier nicht beschrieben) führte dagegen zur zunehmenden Zersetzung des Reaktionsgemisches und zur starken Abnahme der Ausbeute.

### EXPERIMENTELLER TEIL

Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert. IR-Spektrometer PE 298, Perkin-Elmer; NMR-Spektrometer XL300 (300 MHz), Varian (auf die Angabe der gemessenen <sup>13</sup>C-NMR-Daten wurde verzichtet); Massenspektrometer MAT 8430 (EI, 70 eV); Elementaranalysen Elementar vario EL. Die säulenchromatographischen Trennungen erfolgten mit hydrostatischen Säulen, Kieselgel 60 (0,063-0,20 mm), Fa. Merck. Die Fraktionierungen erfolgten durch DC-Kontrolle.

**N-{2-(3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-phenyl)-ethyl}-(3-iod-4-methoxy-phenyl)-acetamid (1).** 1.50 g (5.14 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenylethylsäure (22) werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 1.17 g (5.67 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) in 100 ml Methylenchlorid versetzt. Eine halbe Stunde nach Beendigung der DCC-Zugabe wird eine Lösung aus 1.10 g (5.63 mmol) 3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-phenylethylamin (24) in 100 ml Methylenchlorid - ebenfalls unter Eiskühlung - zugetropft. Anschließend wird die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert und der Rückstand (N,N'-Dicyclohexylharnstoff) mit Methylenchlorid ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate werden auf das halbe Volumen eingeeengt und für eine Stunde in den Kühlschrank gestellt; dabei fällt weiterer N,N'-Dicyclohexylharnstoff aus, der ebenfalls abfiltriert wird. Das Filtrat wird mit je 100 ml 2 N HCl, gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert (1.70 g = 71 %). Weiße Kristalle, Fp.: 139-141°C, C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>5</sub>, (M = 469.28). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 469 (M<sup>+</sup>, 8), 178 (100). CHN: ber.: C 48.63 H 4.29 N 2.98 gef.: C 49.94 H 4.59 N 3.39. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3280, 2920, 1630, 1550, 1510, 1250, 1190, 1130, 1090, 1040, 825. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H, aromatisch), 7.11 (dd, J = 8.4 und 2.1 Hz, 1H, aromatisch), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H, aromatisch), 6.22 (s, 2H, aromatisch), 5.93 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 5.45 (t, J = 6.8 Hz, 1H, NH), 3.87 + 3.84 (s, 2 × 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.41 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Aryl), 3.42 (q, J = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl), 2.65 (t, J = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl).

**2-Methoxy-5-{N-[2-(3-methoxy-4,5-methylenedioxy-phenyl)-ethyl]-amido}-methyl-5'-(methyloxycarbonyl)-methyl-2'-nitro-biphenyl (2).** 3.65 g (7.78 mmol) N-{2-(3-Methoxy-4,5-methylenedioxy-phenyl)-ethyl}-(3-iod-4-methoxy-phenyl)-acetamid (1) werden in einen 100 ml 3-Halskolben vorgelegt, mit 2.13 g (7.78 mmol) 3-Brom-4-nitro-phenylethylsäuremethylester (8) versetzt und zunächst in ein auf 150°C vorgeheiztes Ölbad getaucht. Bei dieser Temperatur wird solange unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt bis das Phenylacetamid vollständig geschmolzen ist und sich mit dem flüssigen Ester gut vermischt hat. Anschließend wird der Kolben aus dem Ölbad genommen, das nun auf 175°C erhitzt wird. Nachdem unmittelbar zuvor aktiviertes (s. Vorschrift zur Synthese von 11) Kupfer-Pulver (2.95 g = 46.4 mmol) dem Reaktionsgemisch addiert worden ist, wird der Kolben in das Ölbad getaucht und 4 h bei 175°C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des schwarzen Rückstandes (Kieselgel 60, 30 × 5 cm, CHCl<sub>3</sub>:Methylformiat:Petrolether = 3:1:1) liefert neben 2 (R<sub>f</sub> = 0.22) auch 12 (R<sub>f</sub> = 0.56). Braunes Öl (0,66 g = 16 %), C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (M = 536.53). V<sub>c</sub> = 2700-2900 ml. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 536 (M<sup>+</sup>, 6), 178 (100). CHN: ber.: C 62.68 H 5.26 N 5.22 gef.: C 61.31 H 5.15 N 5.20. IR (KBr / Film, cm<sup>-1</sup>): 3400, 2940, 1735, 1640, 1525, 1430, 1350,

1250, 1200, 1130, 1090, 1045, 930, 810, 755. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, aromatisch), 7.39 (dd, *J* = 8.3 und 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 7.16 (dd, *J* = 8.3 und 2.3 Hz, 1H, aromatisch), 7.12 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, aromatisch), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, aromatisch), 6.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, aromatisch), 6.23 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, aromatisch), 5.83 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 5.57 (t, verbr., 1H, NH), 3.67 + 3.79 (s, 2 x 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.72 (s, 2H, Aryl-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.51 (s, 2H, Aryl-CH<sub>2</sub>-CONH), 3.41 (q, verbr., 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl), 2.65 (t, verbr., 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl).

**3-Iod-4-methoxy-phenylelessigsäuremethylester (7).** 19.9 g (0.12 mol) 4-Methoxy-phenylelessigsäure werden in 120 ml Eisessig gelöst, auf 100°C erhitzt und innerhalb von 20 min mit einer Lösung von 21.5 g (0.13 mol) Iodmonochlorid in 30 ml Eisessig versetzt. Anschließend wird 3 h bei gleicher Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird das violette Reaktionsgemisch zur Vernichtung des überschüssigen Iodmonochlorids mit konzentrierter, wässriger NaHSO<sub>3</sub>-Lösung bis zur Entfärbung (gelb-orange) versetzt, mit 600 ml Wasser verdünnt und mit insgesamt 800 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit 3 x 100 ml Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Umkristallisation des Rückstandes aus Wasser liefert 3-Iod-4-methoxy-phenylelessigsäure. Weiße, voluminöse Kristalle (28.5 g = 81 %).

1.00 g (3.42 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenylelessigsäure, 0.33 g (10.3 mmol) Methanol und 0.1 ml konz. Schwefelsäure werden in 10 ml Chloroform gelöst und 16 h unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die wässrige Phase abgetrennt und die Chloroformphase mit H<sub>2</sub>O, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zurück bleibt eine gelbliche, dc-reine (CHCl<sub>3</sub> : n-Hexan = 2:1, R<sub>f</sub>-Wert = 0.19) Flüssigkeit, die destilliert wird (0.97 g = 93 %). Gelbliches Öl, Kp.: 132°C / 0.09 mbar Lit.<sup>2</sup>: 124°C / 0.05 mbar, C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>3</sub>, (M = 306.10). IR (KBr / Film, cm<sup>-1</sup>): 2830, 2940, 1735, 1600, 1490, 1435, 1280, 1250, 1150, 1045, 1015, 810, 760, 725, 660. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, aromatisch), 7.22 (dd, *J* = 8.5 und 2.2 Hz, 1H, aromatisch), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, aromatisch), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 2H, Aryl-CH<sub>2</sub>).

**3-Brom-4-nitro-phenylelessigsäuremethylester (8).** 21.0 g (0.11 mol) 3-Brom-benzylcyanid werden innerhalb von 15 min bei 5-10°C in eine Lösung aus 35 ml konz. HNO<sub>3</sub> und 35 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getropft und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird in 400 ml Wasser gegossen und mit insgesamt 400 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden 4x mit 75 ml Wasser ausgeschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand enthält alle drei möglichen Nitrierungsprodukte, die säulenchromatographisch voneinander getrennt werden (Kieselgel 60, 30 x 5 cm, Petrolether:Ethylacetat = 4:1).

3-Brom-4-nitro-benzylcyanid: 11.95 g (= 46 %) R<sub>f</sub> = 0.11 Fp: 68°C

5-Brom-2-nitro-benzylcyanid: 9.28 g (= 36 %) R<sub>f</sub> = 0.31 Fp: 106°C

3-Brom-2-nitro-benzylcyanid: 1.00 g (= 4 %) R<sub>f</sub> = 0.21 Fp: 75°C

jeweils schwach-gelbe Kristalle, fast amorph.

9.00 g (37.3 mmol) 3-Brom-4-nitro-benzylcyanid werden in einem Gemisch aus 100 ml Eisessig und 500 ml konz. Salzsäure gelöst und 2 h unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht in den Kühlschrank gestellt, das ausgefallene Rohprodukt abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Umkristallisation aus Wasser liefert 3-Brom-4-nitro-phenylelessigsäure. Weiße, voluminöse Kristalle (8.66 g = 89 %), Kp.: 117°C.

5.00 g (19.2 mmol) 3-Brom-4-nitro-phenylelessigsäure, 1.85 g (57.8 mmol) Methanol und 0.1 ml konz. Schwefelsäure werden in 40 ml Chloroform gelöst und 16 h unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird die wässrige Phase abgetrennt und die Chloroformphase mit H<sub>2</sub>O, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und erneut mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Zurück bleibt eine gelbliche, dc-reine (CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1:1, R<sub>f</sub> = 0.38) Flüssigkeit **8** (5.19 g = 99 %). C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>4</sub>, (M = 274.07). IR (KBr / Film, cm<sup>-1</sup>): 2950, 1735, 1580, 1530, 1340, 1250, 1220, 1160, 1040, 1005, 835, 820, 740, 725. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, aromatisch), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, aromatisch), 7.37 (dd, *J* = 8.4 und 1.6 Hz, 1H, aromatisch), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 2H, Aryl-CH<sub>2</sub>).

**3-Iod-4-methoxy-phenylessigsäurebenzylester (9).** 1.00 g (3.40 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenylessigsäure werden in 3.5 ml *N,N*-Dimethylformamid (wasserfrei) gelöst und mit 30 mg *N,N*-Dimethylaminopyridin und 0.40 g (3.70 mmol) Benzylalkohol versetzt. Nach dem Abkühlen auf 0°C werden 0.75 g (3.60 mmol) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) dem Gemisch beigelegt, anschließend wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit 5 %iger Natronlauge und zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Petrolether:Ethylacetat = 2:1,  $R_f$  = 0.46). Farbloses Öl (0.70 g = 54 %),  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IO}_3$ , ( $M$  = 382.08). CH: ber.: C 50.28 H 3.96 gef.: C 50.97 H 4.03. IR (KBr/Film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3080, 2960, 1760, 1600, 1580, 1520, 1280, 1170, 1040, 1010, 820, 780, 700.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 60 MHz):  $\delta$  = 7.63 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 7.27 (s, 5H, aromatisch), 7.17 (dd,  $J$  = 8.0 und 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 6.68 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, aromatisch), 5.07 (s, 2H, Aryl- $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.50 (s, 2H, Aryl- $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{R}$ ).

**3-Brom-4-methansulfonyloxy-phenylessigsäuremethylester (10).** 0.50 g (0.20 mmol) 3-Brom-4-hydroxy-phenylessigsäuremethylester werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst, mit 0.30 g Triethylamin (frisch destilliert) sowie unter Eiskühlung tropfenweise mit 0.30 g Methansulfonsäurechlorid (2.60 mmol) in 2 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 15-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch mit Methylenchlorid verdünnt, mit 0.5 N Salzsäure, 0.5 N Natronlauge und Wasser ausgeschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält ein farbloses Öl, das langsam auskristallisiert. (0.50 g = 76 %), Fp.: 43–44°C,  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_5\text{S}$ , ( $M$  = 323.06). IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3020, 2960, 1710, 1460, 1340, 1210, 1140, 1020, 970, 840, 780, 660.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.58 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 7.43 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, aromatisch), 7.28 (dd,  $J$  = 8.0 und 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 3.72 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.61 (s, 2H, Aryl- $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{R}$ ), 3.25 (s, 3H,  $\text{O-SO}_2\text{-CH}_3$ ).

**5,5'-Bis-((methyloxy-carbonyl)-methyl)-2,2'-dimethoxy-biphenyl (11).** Aktivierung des Kupfer-Pulvers: 1.25 g (19.7 mmol) Kupfer-Pulver werden in 125 ml einer 0.02 M  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ -Lösung (Dinatriumsalz der Ethylendiamin-tetraessigsäure) 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung filtriert und das Kupfer-Pulver getrocknet. Kupplung: 2.00 g (6.54 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenylessigsäuremethylester (7) werden mit dem unmittelbar zuvor aktivierten Kupfer-Pulver (1.25 g = 19.7 mmol) versetzt und 2 h bei 175°C unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des schwarzen Rückstandes (Kieselgel 60, 30 x 5 cm, Petrolether: Ethylacetat = 2:1) liefert 11 ( $R_f$  = 0.34) als gelborange-farbenes Öl (0.20 g = 17 %),  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$ , ( $M$  = 358.39).  $V_e$  = 1100–1200 ml. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 358 ( $M^+$ , 64), 299 (100). IR (KBr / Film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2840, 2950, 1725, 1605, 1500, 1460, 1435, 1265, 1240, 1140, 1025, 905, 810, 750, 660.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.26 (dd,  $J$  = 8.3 und 2.1 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 7.17 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 6.94 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 3.77 (s, 2 x 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.70 (s, 2 x 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (s, 2 x 2H, Aryl- $\text{CH}_2$ ).

**5,5'-Bis-((methyloxy-carbonyl)-methyl)-2,2'-dinitro-biphenyl (12).** 2.00 g (7.30 mmol) 3-Brom-4-nitro-phenylessigsäuremethylester (8) werden mit dem unmittelbar zuvor aktivierten Kupfer-Pulver (1.41 g = 21.9 mmol) versetzt und 2 h bei 175°C unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des schwarzen Rückstandes (Kieselgel 60, 30 x 5 cm, Petrolether:Ethylacetat = 2:1) liefert 12 ( $R_f$  = 0.22) als orange-braunes Öl (0.54 g = 38 %),  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$ , ( $M$  = 388.3).  $V_e$  = 1600–1800 ml. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 314 (100). CHN: ber.: C 55.67 H 4.15 N 7.214 gef.: C 55.69 H 4.87 N 5.73. IR (KBr / Film,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3550 ( $\text{H}_2\text{O}$ ), 3020, 2950, 1725, 1605, 1585, 1510, 1430, 1345–1150, 1005, 905, 835, 750, 660.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.19 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 7.51 (dd,  $J$  = 8.3 und 2.0 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 7.23 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 3.74 (s, 2 x 2H, Aryl- $\text{CH}_2$ ), 3.72 (s, 2 x 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

**5,5'-Bis-((methyloxy-carbonyl)-methyl)-2-methoxy-2'-nitro-biphenyl (13).** 2.00 g (6.54 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenylessigsäuremethylester (7) und 1.79 g (6.54 mmol) 3-Brom-4-nitro-phenylessigsäure-methylester (8) werden mit dem unmittelbar zuvor aktivierten Kupfer-Pulver (2.53 g = 39.2 mmol) versetzt, gut vermischt und 2 h bei 175°C unter  $\text{N}_2$ -

Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Die säulenchromato-graphische Reinigung des schwarzen Rückstandes (Kieselgel 60, 30 x 5 cm, Petrolether:Ethylacetat = 2:1) liefert neben **13** ( $R_f = 0.31$ ) auch **12** ( $R_f = 0.22$ ). Gelbe Kristalle (1.1 g = 44 %), Fp.: 100°C,  $C_{19}H_{19}NO_7$  ( $M = 373.36$ ).  $V_e = 1200 - 1500$  ml. MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 373 ( $M^+$ , 56), 314 (100). CHN: ber.: C 61.12 H 5.13 N 3.75 gef.: C 60.93 H 5.17 N 3.74. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3005, 2840, 2950, 1730, 1605, 1585, 1525, 1500, 1460, 1430, 1360, 1345, 1250, 1210, 1175, 1150, 1020, 1010, 910, 840, 810, 725, 620.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.90$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, aromatisch), 7.39 (dd,  $J = 8.3$  und 2.1 Hz, 1H, aromatisch), 7.32 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, aromatisch), 7.28 (dd,  $J = 8.4$  und 2.1 Hz, 1H, aromatisch), 7.24 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, aromatisch), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, aromatisch), 3.64 + 3.72 (s, 2 x 2H, Aryl- $CH_2$ ), 3.72 (s, 2 x 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.67 (s, 3H,  $OCH_3$ ).

**5,5'-Bis-((benzyloxycarbonyl)-methyl)-2,2'-dimethoxy-biphenyl (14)**. 0.12 g (0.30 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenyl-essigsäurebenzylester (**9**) werden mit 0.06 g aktiviertem Kupfer-Pulver 3 Stunden bei 200-220°C unter Stickstoffbegasung gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Diethylether verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Petrolether:Ethylacetat = 2:1). Neben **14** ( $R_f = 0.20$ ) erhält man 60 mg nichtumgesetztes **9** ( $R_f = 0.45$ ). Farbloses Öl (33 mg = 75 %),  $C_{32}H_{30}O_6$  ( $M = 510.27$ ). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 510 ( $M^+$ , 50), 91 (100). CH: ber.: C 75.28 H 5.92 gef.: C 75.36 H 5.41. IR ( $CCl_4$ ,  $cm^{-1}$ ): 3020, 2940, 2800, 1700, 1460, 1430, 1210, 1110, 1000, 660.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.35$  (m, 2 x 5H, aromatisch), 7.27 (dd,  $J = 8.5$  und 2.5 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 7.16 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2 x 1H, aromatisch), 6.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 x 1H, aromatisch), 5.15 (s, 2 x 2H, Aryl- $CH_2$ -O), 3.76 (s, 2 x 3H,  $OCH_3$ ), 3.55 (s, 2 x 2H, Aryl- $CH_2$ - $CO_2R$ ).

**2,2'-Bis-(methansulfonyloxy)-5,5'-bis-(methoxycarbonylmethyl)-biphenyl (15)**. 0.13 g (0.40 mmol) 3-Brom-4-methansulfonyloxy-phenylessigsäuremethylester (**10**) werden mit 75 mg aktiviertem Kupfer-Pulver 3 h bei 230°C unter Stickstoffbegasung gerührt und nach dem in der Synthese von **14** beschriebenen Verfahren aufgearbeitet (Kieselgel 60). Neben **15** ( $R_f = 0.11$ , Petrolether:Ethylacetat = 2:1) erhält man 80 mg Edukt (**10**,  $R_f = 0.15$ ). Weiße Kristalle (46 mg = 48 %), Fp.: 112-114°C.  $C_{20}H_{22}O_{10}S_2$  ( $M = 486.31$ ). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 486 ( $M^+$ , 30), 347 (100). CH: ber.: C 49.38 H 4.56 gef.: C 49.40 H 4.81. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3020, 2960, 1760, 1550, 1400, 1300, 1190, 1170, 1140, 1010, 890, 820, 730.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.44$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2 x 1H, aromatisch), 7.39 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2 x 1H, aromatisch), 7.34 (dd,  $J = 8.5$  und 2.5 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 3.70 (s, 2 x 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.67 (s, 2 x 2H, Aryl- $CH_2$ - $CO_2R$ ), 2.78 (s, 2 x 3H,  $O-SO_2-CH_3$ ).

**5'-(Benzyloxycarbonyl-methyl)-2-methansulfonyloxy-2'-methoxy-5-(methoxycarbonyl-methyl)-biphenyl (16)**. 0.12 g (0.30 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenylessigsäurebenzylester (**9**) werden mit 0.13 g (0.40 mmol) 3-Brom-4-methansulfonyloxyphenylessigsäuremethylester (**10**) und 0.14 g aktiviertem Kupfer-Pulver gemischt und 3 h bei 200°C unter Stickstoff-Begasung gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch mit Diethylether verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Petrolether:Ethylacetat = 2:1). Neben **16** ( $R_f = 0.17$ ) erhält man neben den Edukten nur ein weiteres Produkt (**14**,  $R_f = 0.20$ , 22 mg = 25 %). 45 mg = 25 %.  $C_{26}H_{26}O_8S$  ( $M = 498.55$ ). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 498 ( $M^+$ , 40), 363 (100).

**N-{2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl}-(3-iod-4-methoxy-phenyl)-acetamid (17)**. 5.00 g (17.1 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenylessigsäure (**22**) werden analog des in der Synthese von **1** beschriebenen Verfahrens mit 3.33 g (18.40 mmol) Homoveratrylamin (**25**) umgesetzt. Weißes Pulver (5.82 g = 75 %), Fp.: 130°C,  $C_{19}H_{22}INO_4$  ( $M = 455.29$ ). MS (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 455 ( $M^+$ , 10), 164 (100). CHN: ber.: C 50.12 H 4.86 N 3.07 gef.: C 50.58 H 5.01 N 3.28. IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3300, 3070, 2920, 2840, 1630, 1590, 1550, 1510, 1485, 1460, 1435, 1335, 1295, 1260, 1245, 1230, 1190, 1160, 1135, 1050, 1025, 900, 850, 810, 780, 765, 730, 635.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.59$  (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, aromatisch), 7.10 (dd,  $J = 8.4$  und 2.1 Hz, 1H, aromatisch), 6.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, aromatisch), 6.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, aromatisch), 6.60 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, aromatisch), 6.54 (dd,  $J = 8.1$  und 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 5.49 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, NH), 3.81 + 3.85 (s, 3 x 3H,  $OCH_3$ ), 3.40 (s, 2H,  $CO-CH_2$ -Aryl), 3.43 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $NH-CH_2-CH_2$ -Aryl), 2.68 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H,  $NH-CH_2-CH_2$ -Aryl).

**N-{2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl}-(3-brom-4-nitro-phenyl)-acetamid (18).** 7.00 g (26.9 mmol) 3-Brom-4-nitro-phenylessigsäure (**23**) werden analog des in der Synthese von **1** beschriebenen Verfahrens mit 5.24 g (28.9 mmol) Homoveratrylamin (**25**) umgesetzt. Rosafarbenes Pulver (5.50 g = 48 %), Fp.: 109-111°C, C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (M = 423.26). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 423 (M<sup>+</sup>, 6), 164 (100). CHN: ber.: C 51.08 H 4.52 N 6.62 gef.: C 52.02 H 4.84 N 7.03. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3290, 3070, 2840, 2930, 1630, 1545, 1510, 1460, 1345, 1265, 1235, 1145, 1020, 850, 825, 790, 760, 730, 630. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H, aromatisch), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H, aromatisch), 7.30 (dd, J = 8.2 und 1.8 Hz, 1H, aromatisch), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H, aromatisch), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 6.59 (dd, J = 8.1 und 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 5.74 (t, J = 6.9 Hz, 1H, NH), 3.82 + 3.84 (s, 2 x 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Aryl), 3.49 (q, J = 6.9 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl).

**5-[N-{2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl}-amido]-methyl-2-methoxy-5'-(methyloxycarbonyl)-methyl-2'-nitro-biphenyl (19).** 2.74 g (6.02 mmol) N-{2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl}-(3-iod-4-methoxy-phenyl)-acetamid (**17**) werden in einen 100 ml 3-Halskolben vorgelegt, mit 1.65 g (6.02 mmol) 3-Brom-4-nitro-phenyl-essigsäuremethylester (**8**) versetzt und zunächst in ein auf 150°C vorgeheiztes Ölbad getaucht. Bei dieser Temperatur wird solange unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt bis das Phenylacetamid vollständig geschmolzen ist und sich mit dem flüssigen Ester gut vermischt hat. Anschließend wird der Kolben aus dem Ölbad genommen, das nun auf 175°C erhitzt wird. Nachdem unvermittelbar zuvor aktiviertes (s. Vorschrift zur Synthese von **11**) Kupfer-Pulver (2.28 g = 35.9 mmol) dem Reaktionsgemisch addiert worden ist, wird der Kolben in das Ölbad getaucht und 4 h bei 175°C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung des schwarzen Rückstandes (Kieselgel 60, 30 x 5 cm, CHCl<sub>3</sub>:Methylformiat: Petrolether = 3:1:1) liefert neben **19** (R<sub>f</sub> = 0.14) auch **12** (R<sub>f</sub> = 0.56). Braunes Öl (0.39 g = 12 %), C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, (M = 522.55). V<sub>e</sub> = 3300-3500 ml. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 522 (M<sup>+</sup>, 7), 164 (100). CHN: ber.: C 64.35 H 5.78 N 5.36 gef.: C 61.98 H 5.47 N 5.24. IR (CHCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3420, 2840, 2910, 1730, 1655, 1605, 1585, 1500, 1460, 1350, 1260, 1140, 1005, 830. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H, aromatisch), 7.40 (dd, J = 8.4 und 1.9 Hz, 1H, aromatisch), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H, aromatisch), 7.14 (dd, J = 8.3 und 2.3 Hz, 1H, aromatisch), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H, aromatisch), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H, aromatisch), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H, aromatisch), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 6.58 (dd, J = 8.1 und 2.0 Hz, 1H, aromatisch), 5.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H, NH), 3.68 + 3.76 + 3.81 (s, 3 x 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 2H, Aryl-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 (s, 2H, Aryl-CH<sub>2</sub>-CONH), 3.46 (q, J = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl), 2.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl).

**5'-[N-{2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl}-amido]-methyl-2'-nitro-5-(methyloxycarbonyl)-methyl-2-methoxy-biphenyl (20).** 2.10 g (5.00 mmol) N-{2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl}-(3-brom-4-nitro-phenyl)-acetamid (**18**) werden in einen 100 ml 3-Halskolben vorgelegt, mit 1.50 g (5.00 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenyl-essigsäuremethylester (**7**) versetzt und analog dem für die Synthese von **2** beschriebenen Verfahren zusammen mit 1.90 g (30.0 mmol) Kupferpulver (zuvor aktiviert) zur Reaktion gebracht. **20** konnte nach der säulenchromatographischen Trennung (Kieselgel 60, 30 x 5 cm, CHCl<sub>3</sub>: Methylformiat = 1:1) des Reaktionsgemisches nicht nachgewiesen werden, wohl aber **21** (R<sub>f</sub> = 0.12) als braunes Öl (0.79 g = 46 %). **21**: C<sub>36</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, (M = 686.72). V<sub>e</sub> = 500-600 ml. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 686 (M<sup>+</sup>, 0.75), 164 (100). CHN: ber.: C 62.96 H 5.57 N 8.16 gef.: C 61.93 H 5.53 N 7.88. IR (KBr / Film, cm<sup>-1</sup>): 3300, 2840, 2930, 1650, 1600, 1585, 1510, 1460, 1340, 1260, 1235, 1150, 1140, 1025, 910, 850, 835, 800, 760, 730, 645. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 7.43 (dd, J = 8.4 und 1.7 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 6.65 (d, J = 1.9 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 6.58 (dd, J = 8.0 und 1.9 Hz, 2 x 1H, aromatisch), 5.97 (t, verbr., 2 x 1H, NH), 3.52 (s, 2 x 2H, Aryl-CH<sub>2</sub>-CO), 3.45 (q, verbr., 2 x 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl), 2.70 (t, verbr., 2 x 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl).

**N-{2-(3,4-Dichlor-phenyl)-ethyl}-(3-brom-4-nitro-phenyl)-acetamid (29).** 0.64 g (2.45 mmol) 3-Brom-4-nitro-phenylessigsäure (**23**) werden analog des in der Synthese von **1** beschriebenen Verfahrens mit 0.50 g (2.63 mmol) 3,4-Dichlor-phenylethylamin (**26**) umgesetzt. Orange-farbene Kristalle (0.47 g = 44 %), Fp.: 111-112°C, C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, (M = 432.10). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 432 (M<sup>+</sup>, 10), 172 (100). CHN: ber.: C 44.47 H 3.03 N 6.48 gef.: C 45.62 H 3.43 N 6.52. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3260, 3080, 2920, 1625, 1550, 1515, 1345, 1470, 1125, 1025, 875, 820. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, aromatisch), 7.61 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, aromatisch), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H, aromatisch), 7.30 (dd,  $J$  = 8.3 und 1.9 Hz, 1H, aromatisch), 7.20 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, aromatisch), 6.94 (dd,  $J$  = 8.1 und 1.9 Hz, 1H, aromatisch), 5.80 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, NH), 3.51 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Aryl), 3.47 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl), 2.76 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl).

**N-{2-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-ethyl}-(3-brom-4-nitro-phenyl)-acetamid (30).** 2.27 g (8.73 mmol) 3-Brom-4-nitro-phenylethylamin (**23**) werden analog des in der Synthese von **1** beschriebenen Verfahrens mit 1.55 g (9.39 mmol) 3,4-Methylenedioxy-phenylethylamin (**27**) umgesetzt. Gelbliches Pulver (2.63 g = 74 %), Fp.: 149-150°C, C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, (M = 407.22). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 407 (M<sup>+</sup>, 8), 148 (100). CHN: ber.: C 50.14 H 3.71 N 6.88 gef.: C 53.63 H 4.96 N 7.85. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3280, 3070, 2850, 2920, 1625, 1550, 1510, 1500, 1440, 1345, 1280, 1245, 1190, 1100, 1040, 1030, 925, 880, 850, 820, 800, 740, 720. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 7.94 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, aromatisch), 7.73 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H, aromatisch), 7.41 (dd,  $J$  = 8.4 und 1.7 Hz, 1H, aromatisch), 6.76 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, aromatisch), 6.72 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H, aromatisch), 6.58 (dd,  $J$  = 7.9 und 1.6 Hz, 1H, aromatisch), 5.93 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 5.55 (s, 1H, NH), 3.50 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Aryl), 3.24 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl), 2.61 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl).

**N-{2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl}-(3-iod-4-methoxy-phenyl)-acetamid (31).** 4.03 g (13.8 mmol) 3-Iod-4-methoxy-phenylethylamin (**22**) werden analog des in der Synthese von **1** beschriebenen Verfahrens mit 3.13 g (14,8 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenylethylamin (**28**) umgesetzt. Weißes Pulver (4.59 g = 69 %), Fp.: 134-135°C, C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>IINO<sub>3</sub>, (M = 485.32). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 485 (M<sup>+</sup>, 18), 194 (100). CHN: ber.: C 49.49 H 4.98 N 2.88 gef.: C 50.29 H 5.24 N 3.23. IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3280, 3070, 2840, 2930, 1640, 1590, 1545, 1510, 1490, 1460, 1420, 1335, 1280, 1260, 1240, 1185, 1135, 1050, 1000, 820, 780, 680, 620. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.98 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H, NH), 7.64 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H, aromatisch), 7.18 (dd,  $J$  = 8.2 und 2.2 Hz, 1H, aromatisch), 6.89 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, aromatisch), 6.46 (s, 2H, aromatisch), 3.61 + 3.71 + 3.78 (s, 4 x 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Aryl), 3.29 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl), 2.63 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Aryl).

## LITERATUR

1. Pachaly, P; Schäfer, M.; *Arch. Pharm.* **1989**, 322, 477-482.
2. Pachaly, P; Schäfer, M.; *Arch. Pharm.* **1989**, 322, 483-488.
3. Lewin, A.H.; Zovko, M.J.; Rosewater, W.H.; Cohen, T.; *Chem. Comm.* **1967**, 80.
4. Fanta, P.; *Chem. Rev.* **1964**, 64, 613; Fanta, P.; *Synthesis* **1974**, 9.
5. Archer, S.; Okaniwa, K.; Schepis, D.J.; Moharir, Y.E.; Klinowski, C.W.; *J. Heterocycl. Chem.* **1981**, 18, 357.

(Received in Germany 2 July 1996; revised 27 September 1996; accepted 8 October 1996)