

**Saskia Zemolka: Neuartige Methoden zur benzylichen Funktionalisierung von Phthalan-Cr(CO)<sub>3</sub>-Komplexen und deren Anwendung in der stereoselektiven Synthese von cis- und trans-1,3-disubstituierten Dihydroisobenzofuranen. 2003**

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Entwicklung zweier neuartiger Methoden für die stereoselektive Synthese benzylichs funktionalisierter Dihydroisobenzofurane. Die entwickelten Konzepte basieren auf der Chrom- Aren-Chemie und konnten erfolgreich in der Synthese von vier Analoga des Mumbaistatins, eines Naturstoffes mit starker Glucose-6-Phosphat- Translokase inhibierender Wirkung, angewendet werden.

Die zentralen Synthesebausteine dieser Arbeit bilden Dihydroisobenzofuran- Cr(CO)<sub>3</sub>-Komplexe, deren spezielle chemischen und stereochemischen Eigenschaften im Verlauf einer konvergenten Synthese zum sukzessiven und diastereoselektiven Einführung der benzylichsen Substituenten gleich mehrfach dienlich waren.

Zu Testzwecken wurde zunächst an dem literaturbekannten Dihydroisobenzofuran-Cr(CO)<sub>3</sub>-Komplex der Aufbau des ersten benzylichsen Stereozentrums durch eine Deprotonierungs-/ Alkylierungssequenz untersucht. In methodischen Studien gelang es, durch temporäre Silylierung dieses Komplexes einen neuartigen stereoselektiven Zugang zu trans-1,3- disubstituierten Dihydroisobenzofuranen zu entwickeln. Das neue Verfahren nutzt die erhöhte Acidität von Protonen in (-Position zu einer Silylgruppe, die in unerwarteter Weise trotz sterischer Abschirmung durch das Cr(CO)<sub>3</sub>- Fragment endo-selektiv abstrahiert werden. Nach exo-selektiver Alkylierung des benzylichsen Anions mit einem Elektrophil und anschließender Desilylierung konnten so erstmalig endo-substituierte und als Konsequenz daraus auch trans-1,3-disubstituierte Komplexe erzeugt werden. Diese Methodik ließ sich auf weitere benzylichs-silylierte Komplexe (z.B. Isochroman-Cr(CO)<sub>3</sub>-Komplexe) übertragen.

Auch an einem exo-3,4-Dimethoxy-dihydroisobenzofuran-Cr(CO)<sub>3</sub>-Komplex (einem Acetal), der schließlich als zentraler Schlüsselkomplex für die Synthese ausgewählt wurde, konnte dieses Konzept erfolgreich angewendet werden. Zum selektiven Aufbau des zweiten benzylichsen Stereozentrums an diesem Komplex wurde eine Methode entwickelt, die die Einführung eines aromatischen Substituenten ermöglichte. Hierzu wurde durch eine lewissaure (TiCl<sub>4</sub>) Solvolyse der Acetalfunktion ein stabilisiertes benzylichses Kation erzeugt, das in einer neuartigen Arylierungsreaktion mit aromatischen Grignardreagenzien diastereoselektiv (zu exo-Produkten) umgesetzt werden konnte. Durch Kombination der ausgearbeiteten Methoden gelang es, vier hochfunktionalisierte cis- und trans-1,3-disubstituierte Dihydroisobenzofurane in diastereomerenreiner Form herzustellen, die interessante neuartige Analoga des Mumbaistatins darstellen.

---

This thesis describes the development of two novel methodologies for the stereoselective synthesis of 1,3-disubstituted dihydroisobenzofurans. The innovative concepts are based on arene chromium chemistry and were successfully applied in the synthesis of four analogs of mumbaistatin, a natural product with strong glucose-6-phosphate-translocase inhibiting properties.

Dihydroisobenzofuran-Cr(CO)<sub>3</sub> complexes were used as the central synthetic building blocks. Their unique chemical and stereochemical properties were employed in the consecutive and highly diastereoselective introduction of the benzylic substituents.

Probing the assembly of the first stereogenic centre via a (even enantioselective) deprotonation-/alkylation sequence on the known dihydroisobenzofuran-Cr(CO)<sub>3</sub> complex, it was found that temporary silylation of this complex gave access to trans-1,3-disubstituted dihydroisobenzofurans for the first time. This new method exploits the enhanced acidity of a proton in (-position to a silyl-group, which - in a for arene-Cr(CO)<sub>3</sub> complexes extremely rarely observed and therefore unexpected manner- is removed from the sterically hindered endo-face. After exo-selective alkylation of the benzylic anion with an electrophile and subsequent desilylation, endo-substituted and - as a consequence - trans- 1,3-disubstituted complexes could be obtained with complete

stereoselectivity. The method was also applicable to a variety of other silylated complexes, (e.g. an isochromane-Cr(CO)<sub>3</sub> complex) and proved to be a powerful synthetic tool in the case of *exo*-3,4-dimethoxy-dihydroisobenzofuran-Cr(CO)<sub>3</sub> complex (an acetal), which was chosen as the key intermediate for the further synthesis.

In addition, a method for the stereoselective introduction of an aromatic residue in the second benzylic position was elaborated. Therefore, the acetal functionality was cleaved under Lewis-acidic conditions (TiCl<sub>4</sub>) affording a stabilized benzylic cation which could be trapped diastereoselectively with aromatic Grignard-reagents furnishing *exo*-arylated products exclusively. The combination of both transformations allowed the synthesis of four highly functionalized *cis*- and *trans*-1,3-disubstituted dihydroisobenzofurans in diastereomerically pure form which represent interesting new analogs of mumbaistatin.