

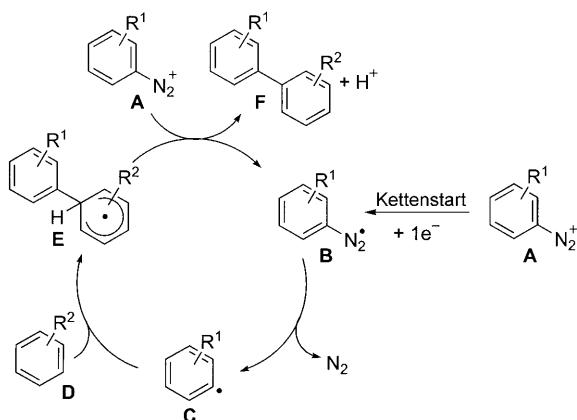
# Synthese von Amino- und Hydroxybiphenylen durch radikalische Kettenreaktion von Aryldiazoniumsalzen\*\*

Alexander Wetzel, Varinia Ehrhardt und Markus R. Heinrich\*

Professor Wolfgang Steglich zum 75. Geburtstag gewidmet

Eine Vielzahl metallorganischer Methoden steht heute zur milden und effizienten Synthese von Biarylverbindungen zur Verfügung.<sup>[1-5]</sup> Verglichen damit sind Additionsreaktionen von Arylradikalen an aromatische Substrate bisher nur selten zum Einsatz gekommen.<sup>[6]</sup> Intermolekulare radikalische Biaryl kupplungen werden dabei vor allem durch die vergleichsweise niedrigen Additions geschwindigkeiten von Arylradikalen an gängige Substrate wie substituierte Benzolderivate erschwert,<sup>[7]</sup> sodass in der Folge Nebenreaktionen begünstigt sind. Erfolgreiche Biarylsynthesen sind häufig an spezielle Bedingungen gebunden, wobei das Substrat als Lösungsmittel eingesetzt<sup>[8]</sup> oder die Reaktion intramolekular durchgeführt wird.<sup>[9]</sup>

Biaryl kupplungen mit Aryldiazoniumsalzen **A** als Radikal vorstufen sind als Gomberg-Bachmann-<sup>[10,11]</sup> oder Pschorr- Reaktionen<sup>[12]</sup> bekannt (Schema 1). In diesen Fällen besteht die Schwierigkeit stets darin, dass zur Erzeugung der Radikale **B** und **C** ein Reduktionsmittel benötigt wird,<sup>[13]</sup> während



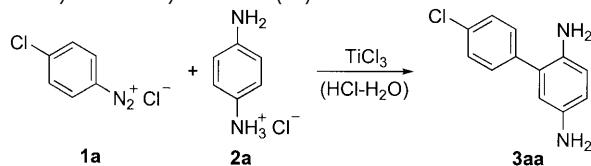
Schema 1. Radikalischer Kettenmechanismus zur Biarylsynthese.

die Rearomatisierung des Cyclohexadienyl-Intermediats **E**<sup>[14,15]</sup> oxidative Bedingungen erfordert. In wenigen Arbeiten wurde bisher der Einsatz von Diazoniumsalzen **A** als Quelle für **C** und als Oxidationsmittel für **E** vorgeschlagen.<sup>[16]</sup>

Da Arylradikale in Wasser weit besser kontrolliert werden können als in den meisten organischen Lösungsmitteln,<sup>[17-18]</sup> begannen wir Untersuchungen zur homolytischen aromatischen Substitution in wässrigen Lösungen. Hier berichten wir über unsere ersten Ergebnisse zur Synthese von Amino- und Hydroxybiphenylen.

Aus Gründen der Löslichkeit und der eindeutigen Regioselektivität wurden für die ersten Versuche 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid (**1a**) und 1,4-Phenyldiaminhydrochlorid (**2a**) gewählt (Tabelle 1). Der Befund, dass bereits

Tabelle 1: Biaryl kupplung von 4-Chlorphenyldiazoniumchlorid (**1a**) mit 1,4-Phenyldiaminhydrochlorid (**2a**).<sup>[a]</sup>



Nr.	Äquiv. $\text{TiCl}_3$ (bzgl. <b>1a</b> )	Zugabe von <b>1a</b> über x min	<b>3aa</b> Ausb. [%] <sup>[b]</sup> / [%] <sup>[c]</sup>
1	2.5	0	56/54
2	2.5	3	59/-
3	2.5	6	65/58
4	2.5	11	54/-
5	2.5	23	50/-
6	1.0	6	65/-
7	0.5	6	70/70
8	0.25	6	71/-
9	0.0	6	66/64
10	0.0 <sup>[d]</sup>	6	59/60

[a] Reaktionsführung nach Methode A, siehe Hintergrundinformationen.

[b] Ausbeuten bestimmt durch GC (interner Standard: Tetradekan).

[c] Ausbeuten nach Reinigung durch Säulenchromatographie. [d] Versuch mit 10 Äquivalenten **2a** anstelle von 20.

substöchiometrische Mengen von Titan(III)-chlorid für die vollständige Umsetzung des Diazoniumsalzes ausreichen, stützt den vorgeschlagenen Kettenmechanismus (Schema 1). Aufgrund seines Reduktionspotentials kann **2a** die Kettenreaktion sogar selbst starten (Tabelle 1, Versuche Nr. 9 und 10). Vergleichbare Eigenschaften wurden auch bei 1,4-Dimethoxybenzol beobachtet.<sup>[19]</sup> Dass eine optimale Zugabe geschwindigkeit von **1a** zur Reaktionsmischung existiert

[\*] Dipl.-Chem. A. Wetzel, V. Ehrhardt, Dr. M. R. Heinrich  
Organische Chemie 1, Technische Universität München  
Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-289-13329

E-Mail: Markus.Heinrich@ch.tum.de  
Homepage: <http://www.ch.tum.de/oc1/MHeinrich/>

[\*\*] Unsere Forschungsarbeiten werden durch den Fonds der Chemischen Industrie (Liebig-Stipendium) und die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziert. Wir danken Prof. Dr. Thorsten Bach und seiner Arbeitsgruppe für die Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.200803785> zu finden.

(Tabelle 1, Versuche Nr. 1–5), ist ebenfalls in Einklang mit allgemeineren Überlegungen. Während hohe Konzentrationen des Diazoniumsalzes, die bei einer schnellen Zugabe auftreten, zur unerwünschten Homokupplung von Arylradikalen an Diazoniumsalze führen,<sup>[20]</sup> sind geringe Konzentrationen des Diazoniumsalzes nicht in der Lage, die Kettenreaktion wirksam aufrechtzuerhalten (**E**→**F**, Schema 1).

Versuche mit unterschiedlichen Aryldiazoniumsalzen **1a**–**1e** sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Da wegen zu geringer Löslichkeit nicht alle Diazoniumsalze als Chloride in wässriger Lösung eingesetzt werden konnten, wurde die Reaktion mit **1a**–**1e** unter Verwendung von **2a** untersucht (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Biarylreaktionen der Aryldiazoniumsalze **1a**–**1e** mit **2a**.<sup>[a]</sup>

1a–e		2a	3aa–3ea	
1	R	Methode	3	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>
1a	p-Cl	A	3aa	70 <sup>[c]</sup>
		B	3aa	56
		C	3aa	22
1b	p-F	A	3ba	70 <sup>[c]</sup>
		B	3ba	60
		C	3ba	35
1c	o-Cl	B	3ca	39
1d	o-Br	A	3da	45 <sup>[c]</sup>
1e	p-MeO	B	3da	48
		A	3ea	75 <sup>[c]</sup>
		C	3ea	58

[a] Vorschriften zur Reaktionsführung, siehe Hintergrundinformationen.

[b] Ausbeuten nach Reinigung durch Säulenchromatographie. [c] Ausbeute über zwei Schritte basierend auf der Anilinvorstufe des Diazoniumsalzes.

ger Lösung (Methode A) eingesetzt werden können, haben wir in den Reaktionen auch die Diazoniumtetrafluoroborate als Feststoffe (Methode B) oder in Lösung in Acetonitril (Methode C) verwendet. Sollte das gewünschte Diazoniumchlorid in wässriger Lösung herstellbar sein, so ist die Methode A als bevorzugte Vorschrift anzusehen. Andernfalls kann auf Methode B zurückgegriffen werden. Acetonitril als Cosolvens (Methode C) eignet sich nur zur Umsetzung donorsubstituierter Diazoniumsalze. Frühere Synthesen von 2,5-Biaryldiaminen benötigten fünf Reaktionsschritte einschließlich einer Suzuki-Kreuzkupplung von doppelt Benzyldien-geschütztem 2-Iod-1,4-phenyldiamin.<sup>[21]</sup>

In der nachfolgenden Reaktionsreihe wurden verschiedenartig *para*-substituierte Aniline mit 4-Chlorphenyldiazoniumsalzen **1a** umgesetzt (Tabelle 3). Die besten Ergebnisse wurden mit den donorsubstituierten Anilinen Anisidin (**2b**) und 4-Aminophenol (**2c**) erzielt, was den Schluss nahelegt, dass der Reaktionsmechanismus auch als  $S_{RN}1$ <sup>[22]</sup> beschrieben werden kann. Die Reaktionen mit weniger elektronenreichen Anilinen **2d**–**2g** wurden demgegenüber stark durch Homokupplung gestört,<sup>[20]</sup> was auf einen zu langsam Additions-Schritt des Arylradikals (**C**→**E**, Schema 1) hindeutet. Damit

**Tabelle 3:** Biarylreaktionen von **1a** mit Aniliniumhydrochloriden **2b**–**2g**.<sup>[a]</sup>

2	R	Methode	3	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	Selektivität
					ortho/meta
<b>2b</b>	OMe	A (45 °C)	<b>3ab</b>	64	15:85
		A (0 °C)	<b>3ab</b>	66	16:84
		B	<b>3ab</b>	57	37:63
<b>2c</b>	OH	A (45 °C)	<b>3ac</b>	75	15:85
		A (0 °C)	<b>3ac</b>	64	13:87
		B	<b>3ac</b>	50	21:79
<b>2d</b>	F	A	<b>3ad</b>	18	>95:5 <sup>[c]</sup>
		B	<b>3ad</b>	23	>95:5 <sup>[c]</sup>
<b>2e</b>	Cl	A	<b>3ae</b>	22	80:20
		B	<b>3ae</b>	19	78:22
<b>2f</b>	CO <sub>2</sub> Me	A	<b>3af</b>	10	>95:5 <sup>[c]</sup>
		B	<b>3af</b>	28	>95:5 <sup>[c]</sup>
<b>2g</b>	COMe	B	<b>3ag</b>	35	>95:5 <sup>[c]</sup>

[a] Vorschriften zur Reaktionsführung, siehe *Experimentelles*. [b] Ausbeuten nach Reinigung durch Säulenchromatographie. [c] Das *meta*-Isomer konnte mit GC-MS und NMR-Spektroskopie nicht nachgewiesen werden.

diese Reaktionen effizienter ablaufen können, muss das Anilin in mehr als fünffachem Überschuss eingesetzt werden.

Die vorherrschende *meta*-Selektivität in den Reaktionen mit **2b** und **2c** deutet auf einen bevorzugten Angriff des Arylradikals an die *ortho*-Positionen des stärker elektronenschiebenden Substituenten hin. Versuche zur Erhöhung der Selektivität durch eine Reaktionsführung bei 0 °C oder 45 °C schlugen fehl. Die scheinbar perfekte *ortho*-Selektivität in den Reaktionen mit **2d**, **2f** und **2g** kann durch die erschwerte Rearomatisierung (**E**→**F**, Schema 1) des Cyclohexadienyl-Intermediats erklärt werden, das aus dem *meta*-Angriff hervorgeht.

Beispiele für die Anwendbarkeit der Methode zur Synthese polyhydroxylierter Biarylverbindungen sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Methode A, in der substöchiometrische Mengen an Titan(III)-chlorid eingesetzt werden, lieferte in diesen Fällen schlechtere Ergebnisse als die Methode B, bei der Titan im Überschuss verwendet wird. Anders als 1,4-Phenyldiamin können die Hydrochinone **4** die Kettenreaktion nicht selbst starten.<sup>[19,23]</sup> 4'-Chlorbiphenyl-2,3-diol (**5ab**), das man als Hauptprodukt aus der Arylierung von *ortho*-Hydrochinon (**4b**) erhält, musste bisher durch eine wesentlich aufwändigere, vierstufige Reaktionsfolge aus 1,2-Dimethoxybenzol und 4-Chloriodbenzol hergestellt werden.<sup>[24]</sup> Photochemisch initiierte  $S_{RN}1$ -Reaktionen von Phenolaten mit Azosulfiden in Dimethylsulfoxid wurden von Petrillo et al. beschrieben.<sup>[25]</sup>

Um das präparative Potenzial der Methode zu veranschaulichen, wurden die Biarylamine **3aa** und **3ac** weiter zum Fungizid Boscalid<sup>[26,27]</sup> (industrielle Produktion > 1000

**Tabelle 4:** Biaryl kupplungen von **1a-c,f** mit Hydrochinonen **4a,b**.<sup>[a]</sup>

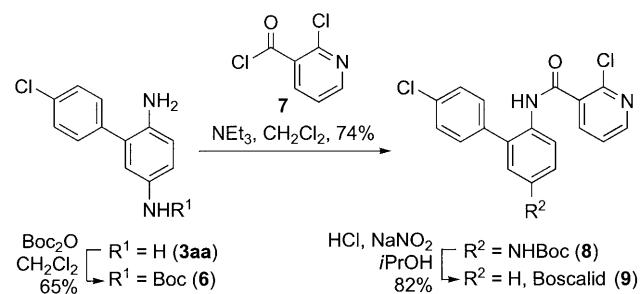
<b>1a-c,f</b>		<b>4a,b</b>	<b>5</b>				
<b>1</b>	<b>R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup></b>	<b>4</b>	<b>R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup></b>	Methode	<b>5</b>	Ausb. [%] <sup>[b]</sup>	Selektivität <i>ortho/meta</i>
<b>1a</b>	<i>p</i> -Cl, H	<b>4a</b>	OH, H	A	<b>5aa</b>	60	–
				B	<b>5aa</b>	79	–
<b>1b</b>	<i>p</i> -F, H	<b>4a</b>	OH, H	B	<b>5ba</b>	85	–
				B	<b>5ca</b>	81	–
<b>1f</b>	<i>p</i> -Cl, <i>m</i> -Cl	<b>4a</b>	OH, H	B	<b>5fa</b>	80	–
				A	<b>5ab</b>	54	70:30
<b>1a</b>	<i>p</i> -Cl, H	<b>4b</b>	H, OH	A	<b>5ab</b>	54	70:30
				B	<b>5ab</b>	63	75:25

[a] Vorschriften zur Reaktionsführung, siehe Hintergrundinformationen.

[b] Ausbeuten nach Reinigung durch Säulenchromatographie.

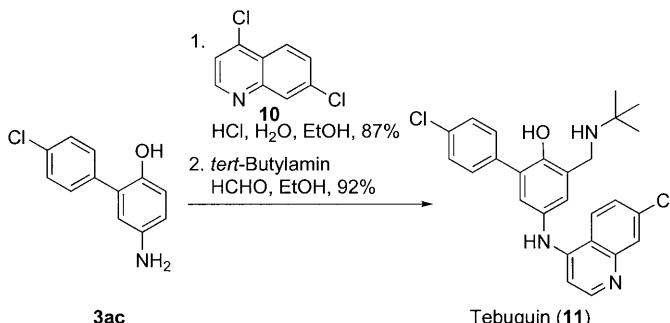
Tonnen pro Jahr) und zum Antimalaria-Wirkstoff Tebuquin<sup>[28]</sup> umgesetzt.

Die einfache Schützung des Diamins **3aa** mit Di-*tert*-butylpyrocarbonat (Boc<sub>2</sub>O) führte zu **6**, welches nach Umsetzung mit 2-Chlornicotinsäurechlorid (**7**) das Amid **8** ergab (Schema 2). Boscalid (**9**) konnte dann in einer Eintopfreaktion bestehend aus Entschützung, Diazotierung und Reduktion erhalten werden.



**Schema 2.** Dreistufige Synthese des Fungizids Boscalid (**9**) aus 4'-Chlorbiphenyl-2,5-diamin (**3aa**).

Ausgehend vom Aminophenol **3ac** wurde Tebuquin (**11**) in einer einfachen Sequenz hergestellt (Schema 3). Die nucleophile aromatische Substitution von 4,7-Dichlorchinolin **10** an **3ac** ergab **11**.



**Schema 3.** Zweistufige Umsetzung von 5-Amino-4'-chlorbiphenyl-2-ol (**3ac**) zum Antimalaria-Wirkstoff Tebuquin (**11**).

(**10**) gefolgt von einer Mannich-Aminomethylierung ergab das gewünschte Zielmolekül **11** nach saurer Aufarbeitung. Tebuquin (**11**) zeigte subnanomolare Aktivitäten gegen Chloroquin-resistente Stämme von *Plasmodium falciparum* und stellt eine Leitstruktur für die Entwicklung neuer Antimalaria-Wirkstoffe dar.<sup>[28–30]</sup>

Zusammenfassend haben wir einen bisher unbekannten Zugang zu funktionalisierten Biarylaminen und -alkoholen entwickelt. Elektronenreiche Phenole und Aniline sind die am besten geeigneten Substrate dieser Radikalreaktion. Die beschriebene Methode ist von besonderem Wert, weil sie kostengünstig ist und konventionelle metallorganische Kreuzkupplungen mit elektronenreichen Aromaten schwierig durchzuführen sind. Über die Ergebnisse weiterer Untersuchungen zur Regioselektivität in Reaktionen von *para*-substituierten Aniliniumsalzen wird demnächst berichtet.

## Experimentelles

Methode A zur radikalischen Arylierung von Anilinen (Tabelle 3):  
a) Herstellung des Aryldiazoniumchlorids: Eine eisgekühlte entgaste Lösung des Anilins (20.0 mmol) in 10-proz. Salzsäure (20 mL) und Wasser (20 mL) wurde über einen Zeitraum von 10 min tropfenweise mit einer entgasten Lösung von Natriumnitrit (1.38 g, 20.0 mmol) in Wasser (10 mL) versetzt. Nach 20 min Rühren bei 0°C wurde die Lösung in der Biaryl kupplung verwendet. b) Biaryl kupplung: Eine Suspension oder Lösung des Anilins **2** (10.0 mmol) in entgastem Wasser (16 mL) und Titan(III)-chlorid (4 mL, ca. 1M Lösung in 10-proz. Salzsäure) wurde tropfenweise mittels einer Spritzenpumpe über einen Zeitraum von 5 min mit dem Diazoniumchlorid (5 mL, ca. 2.00 mmol) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde 15 min gerührt und mit einer Lösung von Natriumhydroxid (2.0 g) und Natriumsulfit (2.0 g) in Wasser (20 mL) versetzt. Die wässrige Lösung des Rohprodukts wurde dreimal mit Diethylether (3 × 30 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (30 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum und Reinigung mittels Säulenchromatographie erhielt man die Biarylamine **3**.

Eingegangen am 1. August 2008

Online veröffentlicht am 21. Oktober 2008

**Stichwörter:** Aromatische Substitutionen · Biaryle · C-C-Kupplungen · Radikalreaktionen · Titan

- [1] M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [3] Neueste Entwicklungen: a) T. Dohi, M. Ito, K. Morimoto, M. Iwata, Y. Kita, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1321–1324; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1301–1304; b) M. Amatore, C. Gossmini, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2119–2122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2089–2092; c) L. J. Gooßen, N. Rodríguez, K. Gooßen, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 3144–3164; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100–3120.
- [4] a) G. Dyker, *Handbook of C-H Transformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) L. Ackermann, *Top. Organomet. Chem.* **2008**, *24*, 35–60.
- [5] Kürzlich erschienene Berichte über die C-H-Aktivierung zur Biaryl kupplung: a) T. Vogler, A. Studer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 129–131; b) L. Ackermann, R. Vicente, A. Althammer, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2299–2302.

- [6] Übersichtsartikel: a) A. Studer, M. Brossart in *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, S. 62–80; b) W. R. Bowman, J. M. D. Storey, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1803–1822; c) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley, Chichester, **1995**, S. 167–180.
- [7] J. C. Scaiano, L. C. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 3609–3614.
- [8] Kürzlich beschriebene Beispiele: a) A. Nunez, A. Sanchez, C. Burgos, J. Alvarez-Builla, *Tetrahedron* **2004**, 60, 6217–6224; b) P. T. F. McLoughlin, M. A. Clyne, F. Aldabbagh, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8065–8071.
- [9] Ein kürzlich beschriebenes Beispiel: M. L. Bennasar, T. Roca, F. Ferrando, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5605–5609.
- [10] M. Gomberg, W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 2339–2343.
- [11] Zur Phasentransfer-Variante der Gomberg-Bachmann-Reaktion (PTGB): J. R. Beadle, S. H. Korzeniowski, D. E. Rosenberg, B. J. Garcia-Slanga, G. W. Gokel, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1594–1603.
- [12] R. Pschorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, 29, 496–501.
- [13] C. Galli, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765–792.
- [14] Ein kürzlich erschienener Bericht über die oxidative Rearomatisierung mit Sauerstoff: D. P. Curran, A. I. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13706–13707.
- [15] Alternative Methoden zur oxidativen Rearomatisierung: a) M. Menes-Arzate, R. Martinez, R. Cruz-Almanza, J. M. Muchowski, Y. M. Osornio, L. D. Miranda, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4001–4004; b) D. Crich, M. Patel, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3625–3628; c) A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, W. R. Bowman, E. Mann, J. Parr, J. M. D. Storey, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 97–100; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 95–98; d) M. L. Bennasar, T. Roca, F. Ferrando, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9077–9080.
- [16] Frühere Arbeiten zur Biarylkuuplung durch Kettenreaktionen: a) D. Kosynkin, T. M. Bockman, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4846–4855; b) R. Bolton, G. H. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **1986**, 15, 261–289.
- [17] S. J. Garden, D. V. Avila, A. L. J. Beckwith, V. W. Bowry, K. U. Ingold, J. Lusztyk, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 805–809.
- [18] a) M. R. Heinrich, A. Wetzel, M. Kirschstein, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3833–3835; b) M. R. Heinrich, O. Blank, S. Wölfel, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3323–3325; c) M. R. Heinrich, O. Blank, D. Ullrich, M. Kirschstein, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9609–9616; d) M. R. Heinrich, O. Blank, A. Wetzel, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 476–484.
- [19] 1,4-Dimethoxybenzol reduziert Pentafluorphenyldiazoniumsalze zu Diazenylradikalen. Siehe Lit. [16a].
- [20] F. Minisci, F. Coppa, F. Fontana, G. Pianese, L. Zhao, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3929–3933.
- [21] A. E. Jensen, P. Knochel, *J. Organomet. Chem.* **2002**, 653, 122–128.
- [22] Übersichten über  $S_{RN}1$ -Reaktionen: a) R. A. Rossi in *Synthetic Organic Photochemistry*, Vol. 12 (Hrsg.: A. Griesbeck, J. Mattay), Marcel Dekker, New York, **2005**, S. 495–527; b) R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. B. Peñéñory, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71–167; c) R. A. Rossi, A. B. Pierini, A. N. Santiago in *Organic Reactions* (Hrsg.: L. A. Paquette, R. Bittman), Wiley, New York, **1999**, S. 1–272.
- [23] Zur Synthese von 2-Phenyl-1,4-hydrochinon unter  $S_{RN}1$ -Bedingungen: P. W. Wojtkowski (E.I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington), US4960957, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, 114, 101343].
- [24] S. Nerdinger, C. Kendall, R. Marchart, P. Riebel, M. R. Johnson, C.-F. Yin, L. D. Eltis, V. Snieckus, *Chem. Commun.* **1999**, 2259–2260.
- [25] G. Petrillo, M. Novi, C. Dell'Erba, C. Tavani, *Tetrahedron* **1991**, 47, 9297–9304.
- [26] a) K. Eicken, M. Rack, F. Wetterich, E. Ammermann, G. Lorenz, S. Strathmann (BASF AG, Ludwigshafen), DE 19735224, **1999** [*Chem. Abstr.* **1999**, 130, 182464]; b) K. Eicken, H. Rang, A. Harreus, N. Goetz, E. Ammermann, G. Lorenz, S. Strathmann (BASF AG, Ludwigshafen), DE19531813, **1997** [*Chem. Abstr.* **1997**, 126, 264007].
- [27] Eine kürzlich beschriebene Synthese von Boscalid: A. C. Spivey, C.-C. Tseng, J. P. Hannah, C. J. G. Gripton, P. de Fraine, N. J. Parr, J. J. Scicinski, *Chem. Commun.* **2007**, 2926–2928.
- [28] P. M. O'Neill, D. J. Willock, S. R. Hawley, P. G. Bray, R. C. Storr, S. A. Ward, B. K. Park, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 437–448.
- [29] a) G. A. Biagini, P. M. O'Neill, A. Nzila, S. A. Ward, P. G. Bray, *Trends Parasitol.* **2003**, 19, 479–487; b) O. V. Miroshnikova, T. H. Hudson, L. Gerena, D. E. Kyle, A. J. Lin, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 889–896.
- [30] Wegen unerwünschter Nebenwirkungen kann Tebuquin selbst nicht in der Klinik eingesetzt werden.