

**Totalsynthese des Harderoporphyrin-Trimethylesters als
Intermediat der Coprogen III Oxidase**

und

Synthese des C1-C17 Fragments von Angiolam A

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

Doktorin der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Dipl.-Chem. Claudia Noll
geboren am 14.07.1979
in Bad Hersfeld

2009

Hiermit versichere ich an Eides statt, die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine unerlaubte Hilfe in Anspruch genommen zu haben. Die aus fremden Quellen übernommenen Gedanken sind als solche gekennzeichnet.

Diese Arbeit wurde weder zuvor veröffentlicht, als Dissertation, Diplomarbeit oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet noch an einer anderen Fakultät eingereicht.

Hannover, den 23.11.2009

Claudia Noll

Vorschläge zur Referentenbestimmung:

Referent: Prof. Dr. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 20.11.2009

Kurzfassung

Claudia Noll

Totalsynthese des Harderoporphyrin-Trimethylesters als Intermediat für die Coprogen III Oxidase

Schlagworte: Totalsynthese, Coprogen III Oxidase, HemN

Im Rahmen dieser Dissertation wurde Harderoporphyrin-Trimethylester erfolgreich über die [2+2]-MACDONALD-Kondensation synthetisiert. Durch die Abwandlung literaturbekannter Synthesen der Pyrrole wurde ein effizienter Zugang zu größeren Mengen des Nord- und Südfragments eröffnet. Darüber hinaus wurde die freie Carbonsäure des Nordfragments sowie das decarboxylierte Nord-Dipyrrol isoliert und vollständig charakterisiert. Durch die Optimierung der Kupplungsmethode wurde verhindert, dass die Südhälften eine Homokupplung eingehen. Der lichtempfindliche Harderoporphyrin-Trimethylester wurde zum Harderoporphyrinogen umgesetzt, welches in biochemischen Enzym-Aktivitätstest eingesetzt wurde.

In anaeroben HemN-Aktivitätstests wurde das synthetisierte Harderoporphyrinogen von HemN als Intermediat erkannt und durch die Coprogen III Oxidase zu Protoporphyrinogen metabolisiert. Dies zeigt, dass die Decarboxylierung des A-Pyrrolrings durch HemN vor dem B-Pyrrolring stattfindet und über dasselbe Intermediat wie sauerstoffabhängiges HemF verläuft.

Synthese des C1-C17 Fragments von Angiolam A

Schlagworte: Totalsynthese, Angiolam A, Naturstoffe

Angiolam A wurde erstmals 1985 von HÖFLE *et al.* aus *Angiococcus disciformis* Stamm (An d30) isoliert und weist antibiotische Eigenschaften auf. Der Naturstoff besteht aus einem 19-gliedrigen Makrolacton-Lactam-Ring mit acht Stereozentren und langkettiger Seitenkette, die unter anderem ein Diensystem aufweist. Im Rahmen dieser Dissertation wurde eine Synthesestrategie für das C1 bis C17 Fragment von Angiolam A entwickelt. Die hier beschriebene Synthese umfasst 19 lineare Stufen bei einer durchschnittlichen Ausbeute von 79%. Für die Synthese des C1 bis C9 Fragments wurde eine hochdiastereoselektive, intramolekulare Protonierungsreaktion eines Aldehyd-Enolats entwickelt. Dieser Schlüsselschritt ermöglicht einen Zugang zu den *anti*-konfigurierten Substituenten an C5 und C8. Des Weiteren wurde zum Aufbau des Diensystems eine Stille-Kupplung angewendet, welche in Gegenwart eines sekundären Alkohols und einer Aldehydgruppe in hervorragender Ausbeute gelang.

Abstract

Claudia Noll

Total Synthesis of Harderoporphyrin-Trimethylester as a Reaction Intermediate for the Coproporphyrinogen III Oxidase

Keywords: total synthesis, coproporphyrinogen III oxidase, HemN

Harderoporphyrin-trimethylester was synthesised by condensation of the unsymmetrically northern dipyrrole and the southern pyrromethane following a modified [2+2]-MACDONALD approach. Using variations of known procedures, the northern and southern fragments were prepared in good yields and larger quantities. Homocoupling of the southern part could be avoided by modification of the condensation reaction. Light sensitive harderoporphyrin-trimethylester was then converted to harderoporphyrinogen, which was tested in biochemical enzyme assays. With chemically synthesised harderoporphyrinogen as substrate, a formation of protoporphyrinogen IX was observed, in anaerobic HemN activity assays. This proves that harderoporphyrinogen is accepted as intermediate for the coprogen III oxidase. This anaerobic decarboxylation sequence shows analogy between the decarboxylation steps in aerobic HemF catalysis.

Synthesis of the C1-C17 Fragment of Angiolam A

Keywords: total synthesis, angiolam A, natural products

In 1985 HÖFLE and co workers isolated angiolam A from *Angiococcus disciformis* strain (An d30). This natural product shows antibiotic properties and contains a 19-membered macrolactone-lactamring, eight stereocenters and an alkylside chain with a diene system. It was retrosynthetically dissected into a southern C1-C17 and a northern fragment. Our synthetic strategy towards the C1-C17 fragment of angiolam A contains 19 linear steps starting from commercially available methylmalonic acid diethylester. For the synthesis of the C1-C9 fragment a highly diastereoselective intramolecular protonation of an aldehyd-enolate was developed. This key step allows rapid access to the *anti*-configuration of substituents at C5 and C8. The diene system was generated in the presence of a secondary alcohol and an aldehyde in very good yield using the STILLE protocol.



Für meine Familie

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von August 2006 bis September 2009 unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Kalesse am Institut für Organische Chemie der Leibniz Universität Hannover angefertigt.

Für die Überlassung der interessanten Themen, die intensive Betreuung während der Doktorarbeit und die ständige vorhandene Diskussionsbereitschaft möchte ich mich bei Prof. Dr. Markus Kalesse herzlich bedanken.

Prof. Dr. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Meinen Laborkollegen Anastasie Kena Diba und Christine Jahns danke ich für die vielen lustigen Stunden im Labor und für die gute Freundschaft, welche sich entwickelt hat. Dem Labor 237 (Romy Schäckel, Leila Bülow, Nicola Rahn und Dirk Landsberg) möchte ich für die gute Labornachbarschaft danken, denn man konnte sich nicht nur Rat, Laborgeräte und CD's ausleihen, sondern hatte auch privat eine Menge Spaß. Leila Bülow, Michael Richter, Tobias Brodmann und der Laborcrew von 239 danke ich für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit. Beim gesamten Arbeitskreis Kalesse möchte ich mich für die schöne Zeit bedanken.

Den Mitarbeitern der Spektroskopie, Dr. Edgar Hofer, Monika Rettstadt, Dagmar Körtje und Dr. Thomas Hackel danke ich für Ihre Hilfsbereitschaft.

Mein ganz besonderer Dank gilt Lars Schrader für seine Unterstützung und sein Verständnis für die Überstunden und die Wochenenden im Labor und für die vielen leckeren Mahlzeiten, die er mir nach der Arbeit zur Stärkung gezaubert hat.

Meinen Eltern Helmut und Elisabeth möchte ich für die ständige Unterstützung und das Vertrauen in den vergangenen Jahren danken. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Tetrapyrrole	1
1.2 Tetrapyrrol Biosynthese	4
1.3 Oxidative Decarboxylierung von Coproporphyrinogen III.....	8
1.4 Syntheserouten zum Porphyrinogen Grundgerüst.....	10
1.4.1 Bildung des Porphyrinogen-Grundgerüsts aus Monopyrrolen.....	11
1.4.2 Bildung des Porphyrinogen-Grundgerüsts aus Dipyrrromethanen	12
1.4.3 Porphyrinogen-Grundgerüst über die <i>a,c</i> -Biladien Route.....	14
2 Aufgabenstellung	17
3 Synthetischer Teil.....	18
3.1 Retrosynthese von Harderoporphyrinogen.....	18
3.1.1 Retrosynthese der Dipyrrrole.....	18
3.2 Synthese der Nord- und Süd-Dipyrrrole 77 und 76	20
3.3 Kupplung des Nord und Südfragments	26
3.4 HemN Aktivitätsexperimente.....	29
4 Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick.....	33
Synthese des C1-C17 Fragments von Angiolam A.....	35
5. Einleitung	35
5.1 Myxobakterien	35
5.2 Angiolam A	37
6 Aufgabenstellung	39
7 Synthetischer Teil.....	40
7.1 Retrosynthese	40
7.2 Retrosynthese des Südfragments.....	41
7.3 Retrosynthese des Nordfragments.....	43
7.4 Synthese des C3-C9 Fragments.....	46
7.5 Asymmetrische Protonierungen	47
7.6 Asymmetrische intramolekulare Protonierung.....	49
7.7 NMR-Studien zur Bestimmung der relativen Stereochemie.....	53
7.8 Bestimmung der Diastereoselektivität	58
7.9 Abschließende Stufen zum Südfragment von Angiolam A	62

8 Diskussion der Ergebnisse und Ausblick	69
9 Experimenteller Teil.....	72
9.1 Allgemeine Methoden	72
9.2 Instrumentelle Analytik.....	72
9.2.1 ¹ H-NMR-Spektren.....	72
9.2.2 ¹³ C-NMR-Spektren.....	73
9.2.3 Massenspektren	73
9.2.4 Kugelrohrdestillation.....	73
9.2.5 Drehwerte	73
9.3 Chromatographische Methoden	73
9.3.1 Dünnschichtchromatographie (DC)	73
9.4 Säulenchromatographie	74
9.5 Experimenteller Teil der Tetrapyrrolynsynthese.....	75
9.6 Experimenteller Teil Angiolam A.....	94
10 Literaturverzeichnis.....	126
11 Lebenslauf & Spektrenanhang	130

Abkürzungen

Abb	Abbildung	HRMS	hochauflösende
Ac	Acetat		Massenspektrometrie
Ar	Aryl	<i>i</i> Pr	Isopropyl
ber.	Berechnet	Hz	Hertz
Bn	Benzyl	konz.	Konzentriert
^t Bu	<i>tert</i> -Butyl	LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid
BuLi	Butyllithium	LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
c	Konzentration	LS	Lewisäure
CAN	Cerammoniumnitrat	Lsg.	Lösung
d	Tag	M	Molar
dba	Dibenzylidenaceton	Me	Methyl
DBU	1,8-Diaza-	min	Minute
	bicyclo[5.4.0]undec-7-en	MS	Massenspektrometrie
DDQ	Dichlordicyanochinon	MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid	NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
DMAP	4-N,N-Dimethyl-	NAHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
	aminopyridin	NaSO ₄	Natriumsulfat
DMP	DESS-MARTIN-PERIODINAN	NMR	nuclear magnetic resonance
DMSO	Dimethylsulfoxid	NOE	Nuclear-Overhauser-Effekt
ds	Diastereomerenüberschuss	OMe	Methoxy
ee	Enantiomerenüberschuss	OMs	Mesylat
EI	Elektronenstoßionisation	org.	organisch
ESI	Elektronensprayionisation	<i>p</i>	para
Et	Ethyl	Ph	Phenyl
EtOAc	Essigsäureethylester	PE	Petrolether
Et ₂ O	Diethylether	PMB	<i>p</i> Methoxybenzyl
Äq.	Äquivalente	PG	protecting group
gef.	gefunden	Piv	Pivaloyl
ges.	gesättigt	PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
h	Stunde	R _f	Retentionswert für
HOAc	Essigsäure		Dünnschichtchromatographie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeit	RT	Raumtemperatur

	Chromatographie	Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt	Tf	Trifluormethansulfonat
<i>t</i>	Tertiär	TFA	Trifluoressigsäure
TBAF	Tertbutylammoniumfluorid	THF	Tetrahydrofuran
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	TIPS	Triisopropylsilyl
TES	Triethylsilyl	<i>p</i> TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
		ÜZ	Übergangszustand

1 Einleitung

1.1 Tetrapyrrole

Tetrapyrrole sind zyklische Moleküle, die aus vier Pyrrolringen bestehen und essentiell für viele fundamentale Prozesse in lebenden Organismen sind. Die chemische Struktur der Tetrapyrrole wurde das erste Mal 1912 von KÜSTER *et al.* beschrieben und 1929 von FISCHER *et al.* mit der Synthese der ersten Tetrapyrrolstruktur, dem Protohäm, bewiesen.¹ Sie gehören zu den am häufigsten in der Natur auftretenden Pigmenten und Cofaktoren. Zu den bekanntesten Tetrapyrrolen gehören das Magnesium chelatisierende Chlorophyll und die Eisen chelatisierenden Häm Proteine.

Die Tetrapyrrole sind über Methinbrücken zu einem Tetrapyrrolsystem verbunden und bilden ein konjugiertes Ringsystem mit 11 Doppelbindungen, welches als Porphyrin bezeichnet wird. Die Nummerierung und Zuordnung der Positionen folgt den Richtlinien der IUPAC (*International Applied Chemistry*).² Die Ringatome werden von 1 - 24 durchnummeriert, wobei die Positionen 5, 10, 15 und 20 als *meso*-Positionen bezeichnet werden. Die Kohlenstoffatome direkt neben dem Stickstoffatom werden als α -Position bezeichnet und die Kohlenstoffatome 2, 3, 6, 7, 11, 12, 17 und 18 als β -Position.

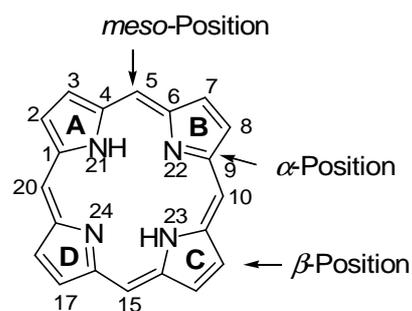


Abbildung 1. IUPAC-Nomenklatur der Porphyrine und Nummerierung der Atome.

Durch unterschiedliche Substitution an den acht außenstehenden Kohlenstoffatomen leiten sich die verschiedenen Porphyrine ab.³ Porphyrine sind in der Lage, mit Metallionen stabile Komplexe zu bilden, welche als Metalloporphyrine bezeichnet werden. Während dies im Pflanzenreich meistens Magnesiumionen (zum Beispiel Chlorophyll) sind, zählen bei Mensch und Tier Eisenionen (Häm) zu den hauptsächlichen Bindungspartnern. Hierbei bindet das Metallion an die inneren Stickstoffatome der vier Pyrrolringe. Das chelatisierende Metall, die Oxidationszahl und die unterschiedlichen Seitenketten geben den Tetrapyrrolen ihre

charakteristischen Farb- und Fluoreszenzeigenschaften. Die Häm-Porphyrine sind in allen β -Positionen vollständig substituiert und besitzen ein vollständig konjugiertes Grundgerüst.

Die vier Pyrrolringe werden mit A, B, C und D bezeichnet (Abb. 1). Die Porphyrine werden nach der chemischen Natur ihrer Substituenten unterteilt, in Ätioporphyrine, Mesoporphyrine, Uroporphyrine, Coproporphyrine und Protoporphyrine. Dabei sind die Protoporphyrine am weitesten verbreitet und kommen ubiquitär im Pflanzen und Tierreich vor. Von den 15 Isomeren des Protoporphyrins kommt in der Natur nur Protoporphyrin IX vor, unter anderem im Hämoglobin, Myoglobin und in den meisten Cytochromen (Abb. 3).³

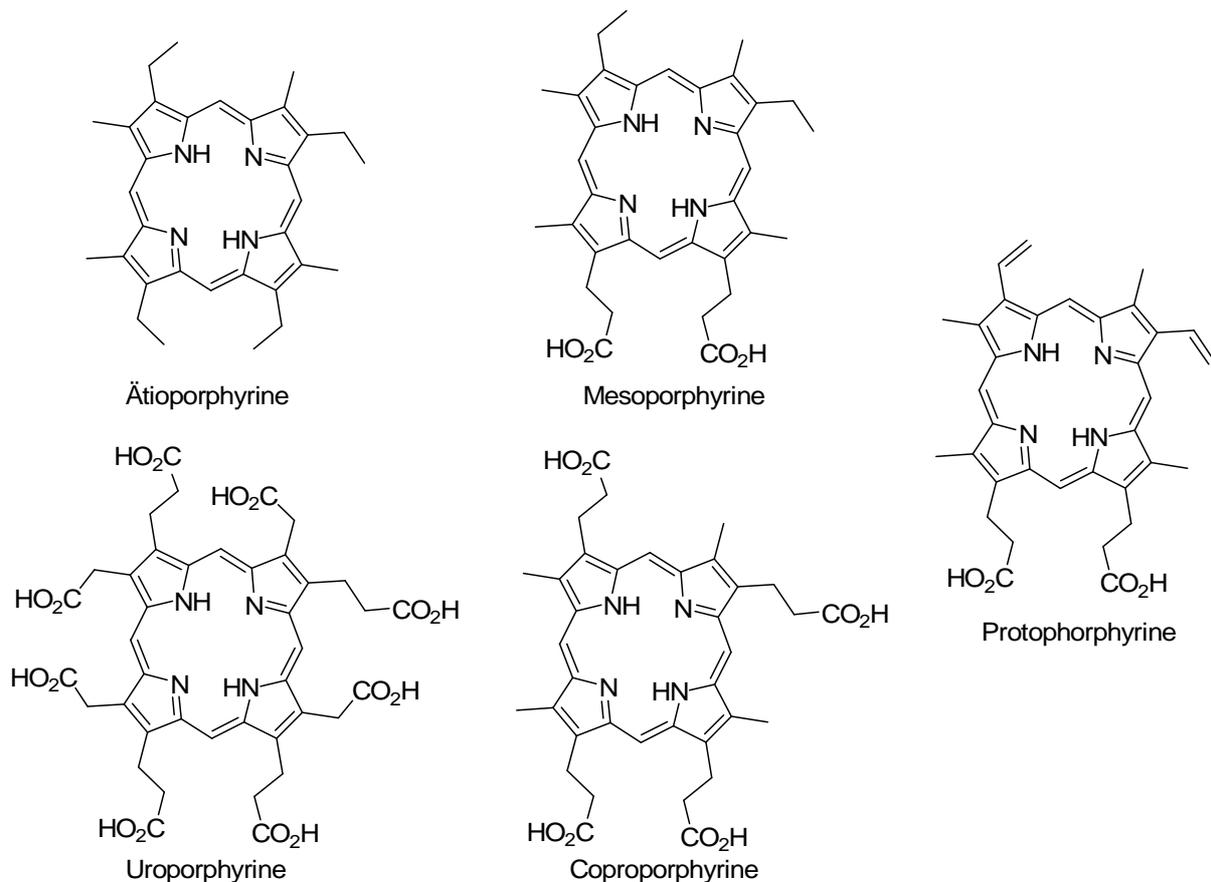


Abbildung 2. Strukturen von Ätio-, Meso-, Uro-, Copro und Protoporphyrin.

Metalloporphyrine und strukturähnliche, verwandte Tetrapyrrole sind in der Biologie lebensnotwendige Stoffe, welche als Vitamin B₁₂, Chlorophyll, oder als Cytochrome vorkommen.

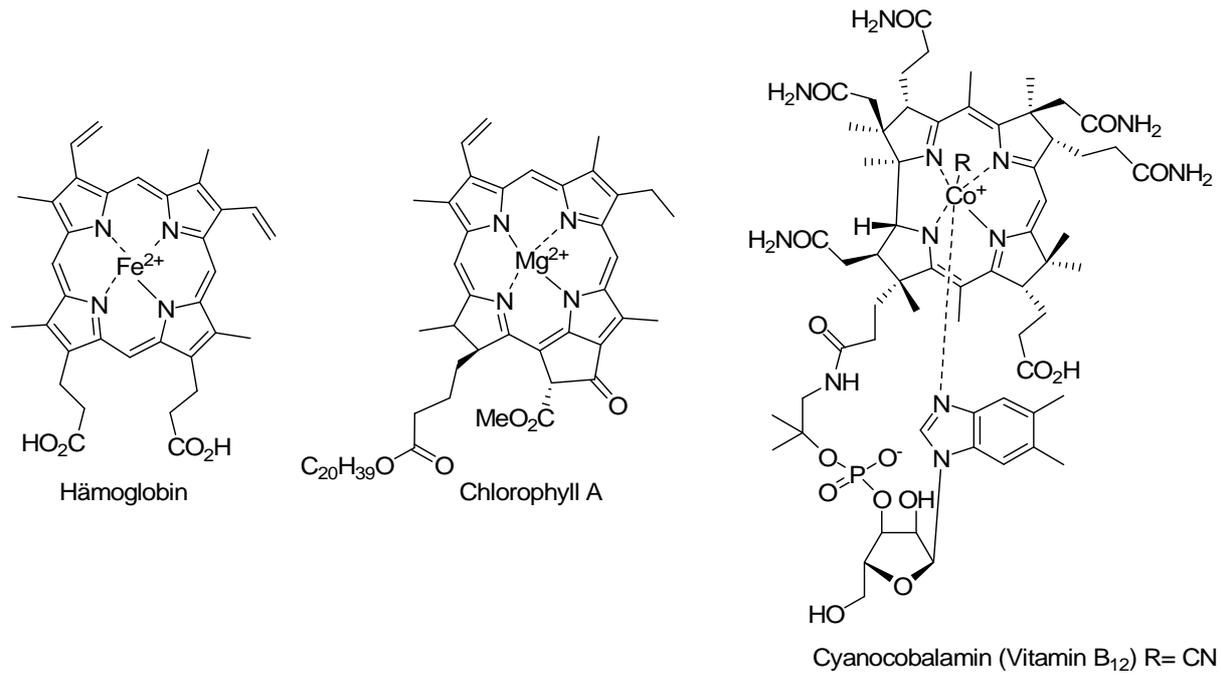


Abbildung 3. Strukturen von natürlich vorkommenden Metallotetrapyrrolen.

Das Grundgerüst enthält 22 π -Elektronen, von denen 18 Elektronen für den aromatischen Ring gebraucht werden. Damit erfüllen sie die $[4n+2]\pi$ -Hückel-Regel.⁴ Durch Reduktion kann Porphyrin zu den entsprechenden Hydroporphyrinen **2** bis **7** umgesetzt werden. Die verschiedenen Tetrapyrrolklassen unterscheiden sich durch die Anzahl der Doppelbindungen im Molekül.

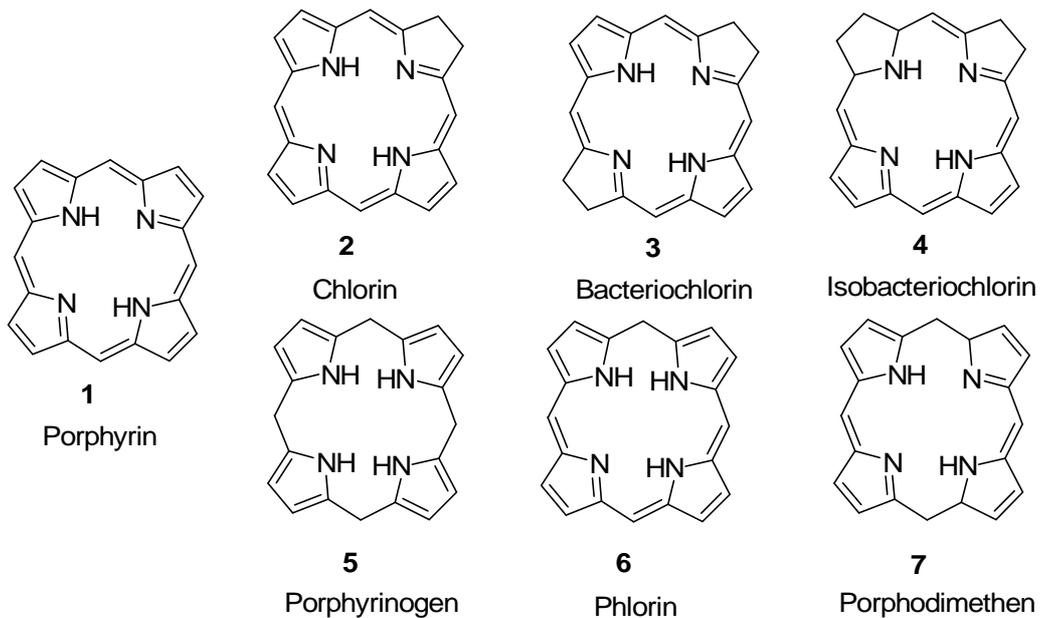


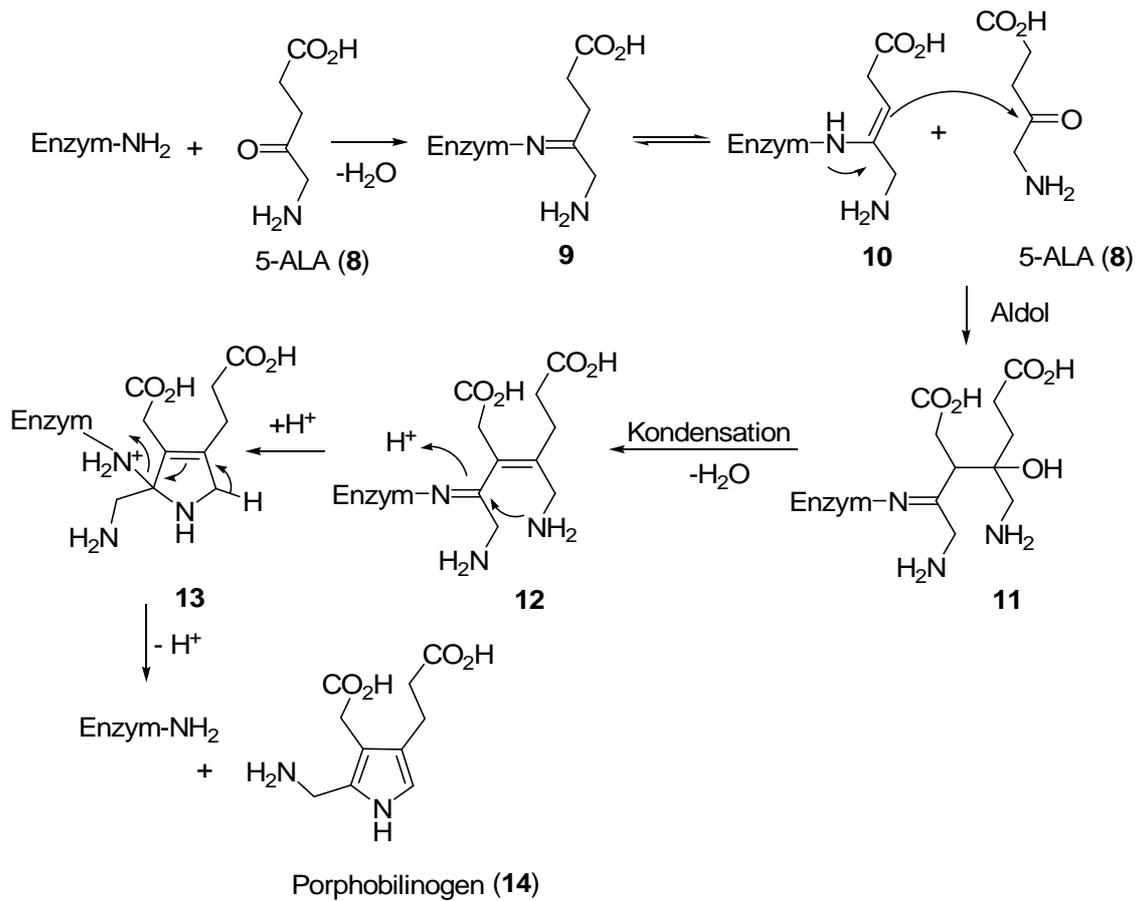
Abbildung 4. Tetrapyrrolklassen.

Die Chlorine **2**, Bacteriochlorine **3** und die Isobacteriochlorine **4** besitzen ein konjugiertes System, während die Porphyrinogene **5**, die Phlorine **6** und die Porphodimethene **7** ihren aromatischen Charakter verloren haben (Abb. **4**).

1.2 Tetrapyrrol Biosynthese

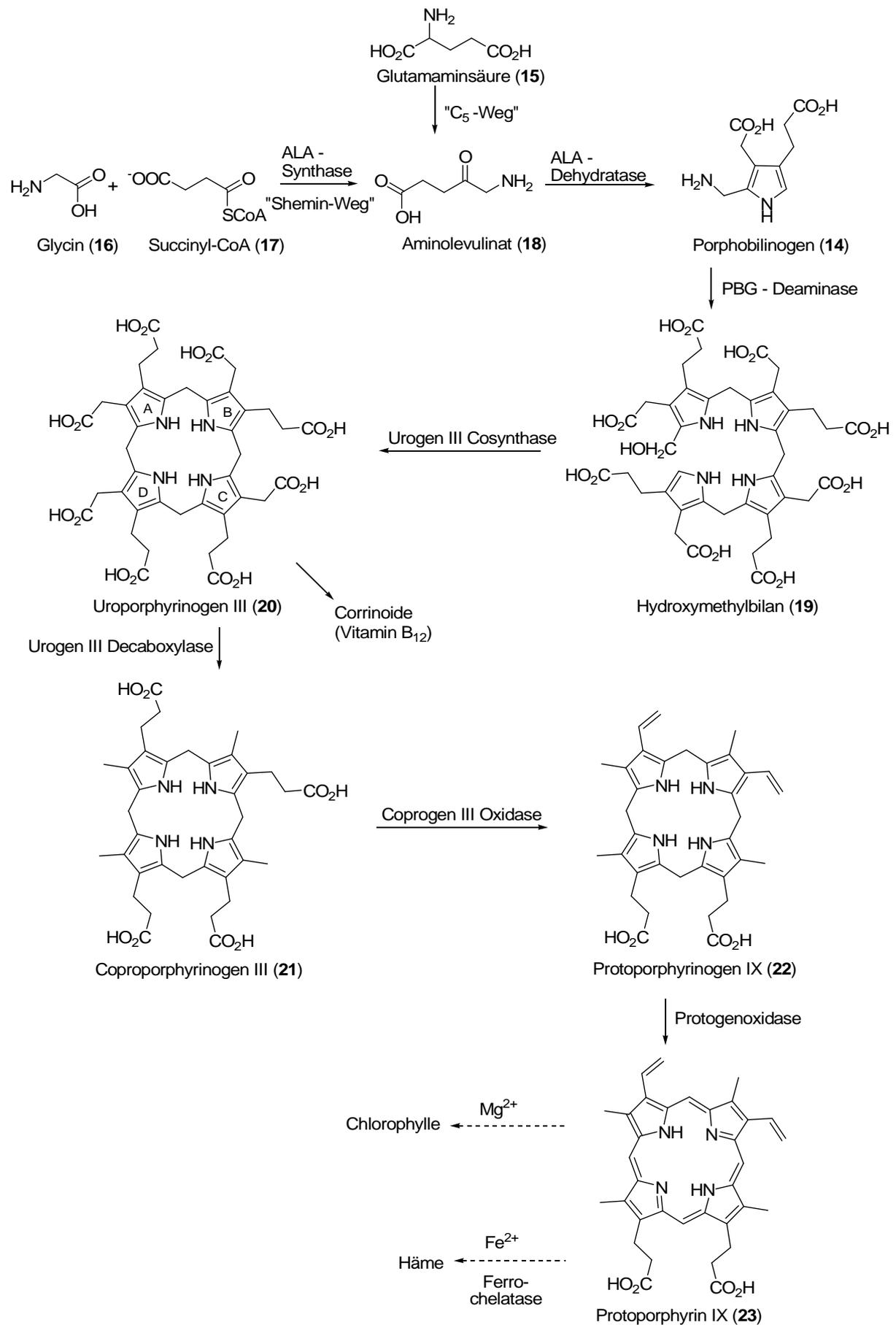
Alle Tetrapyrrole sind auf einen Vorläufer, dem 5-Aminolevulinat (ALA), zurückzuführen. In Pflanzen, Algen und in den meisten Bakterien wird ALA aus Glutaminsäure über den C₅-Biosyntheseweg aufgebaut.⁵ In den Mitochondrien der eukaryontischen Zellen und in Hefezellen wird ALA durch die Kondensation von Glycin und Succinyl-CoA gebildet (Schema **2**), wobei diese Reaktion von dem Pyridoxal-abhängigen Enzym ALA-Synthase katalysiert wird.⁶ Der ALA-Synthase-Weg wurde zuerst in *Rhodospseudomonas sphaeroides* gefunden und dient in Tieren als Biosyntheseweg für Häm. Aufgrund der Pionierarbeit von SHEMIN *et al.* wird er auch als SHEMIN-Weg bezeichnet.⁷ Welcher Biosyntheseweg abläuft kann mit Hilfe radioaktiv markierter Vorstufen aufgeklärt werden.

Die weiteren Biosyntheseschritte sind in allen lebenden Organismen identisch. Es werden 2 ALA-Moleküle (**8**) unter Abspaltung von Wasser zum ersten Pyrrol, dem Porphobilinogen kondensiert (Schema **1**). Diese Reaktion wird von dem Enzym ALA-Dehydratase, auch genannt PBGS (Porphobilinogen-Synthase) katalysiert.⁸ Dabei wird Imin **9** zwischen der Carbonylfunktion des Substrats und einer Aminogruppe des Enzyms ausgebildet. Das Imin-Enamin-Tautomerie-Gleichgewicht reagiert mit einem weiteren Carbonyl-Kohlenstoffatom eines ALA-Moleküls (**8**). Nach einer Aldolkondensation katalysiert das Enzym die Abspaltung von Wasser zwischen der gebildeten Hydroxygruppe und dem benachbarten C-Atom. Ein nucleophiler Angriff der Aminogruppe auf das hochreaktive C-Atom des Imins **11**, führt letztlich zu einer Transaminierung und der Bildung des Porphobilinogen (**14**).⁹



Schema 1. Die Bildung von Porphobilinogen (**14**).

Anschließend werden durch die PBG-Deaminase vier Porphobilinogene (PBG) zum offenkettigen, linearen Hydroxymethylbilan katalysiert (Schema 2). Das instabile Hydroxymethylbilan (**19**) wird dann durch die Urogen III Cosynthase cyclisiert zum Uroporphyrinogen III (**20**) (Urogen-III), dem nicht konjugierten Grundgerüst der Tetrapyrrole. Urogen-III ist ebenfalls der Vorläufer der Corrinnoide, welche verwandt mit den Porphyrinen sind. Das Cobalt-haltige Vitamin B_{12} gehört zum Beispiel zu den Corrin-Ringstrukturen.

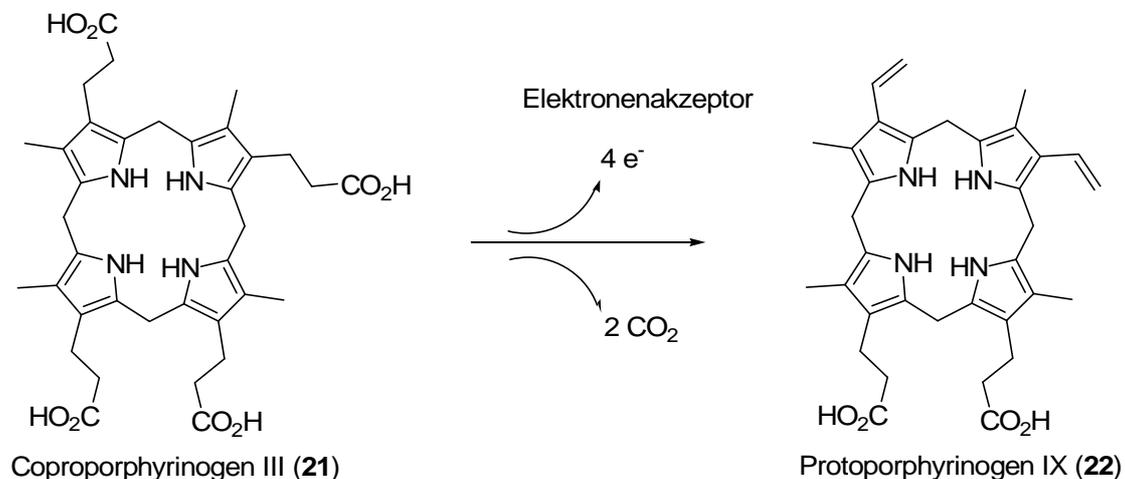


Schema 2. Biosynthese von Tetrapyrrolen.

Durch die Inversion des D-Ringes, welche in der Urogen III Cosynthese geschieht, sind die weiteren entstehenden Tetrapyrrole asymmetrisch. Im nächsten Biosyntheseschritt werden die Acetat-Seitenketten des Uroporphyrinogen III zu Methylgruppen oxidativ decarboxyliert, dies geschieht durch die Urogen III Decarboxylase (Schema 2). Die Umsetzung von Coproporphyrinogen **21** zu Protoporphyrinogen IX (**22**) erfolgt in der Coproporphyrinogen III Oxidase (Coprogen III Oxidase, oder CPO). Dort findet die oxidative Decarboxylierung der Propionat-Seitenketten des A- und B- Ringes zu Vinylgruppen statt. Die Dehydrierung von Protoporphyrinogen **22** zum vollständig konjugierten Protoporphyrin IX (**23**) durch die Protophoxidase ist der letzte gemeinsame Schritt in der Tetrapyrrolsynthese von Häm und Chlorophyll.¹⁰

Defekte in einem der acht Biosyntheseschritte des Häm-Stoffwechsels haben schwerwiegende Krankheiten zur Folge, bekannt als Porphyrrie. Je nachdem, welches Enzym eine eingeschränkte Aktivität zeigt, reichert sich ein anderes Stoffwechselprodukt an und verursacht die spezifischen Krankheitssymptome, welche Leberprobleme, schmerzhafte Lichtempfindlichkeit oder neurologische Ausfälle sein können.

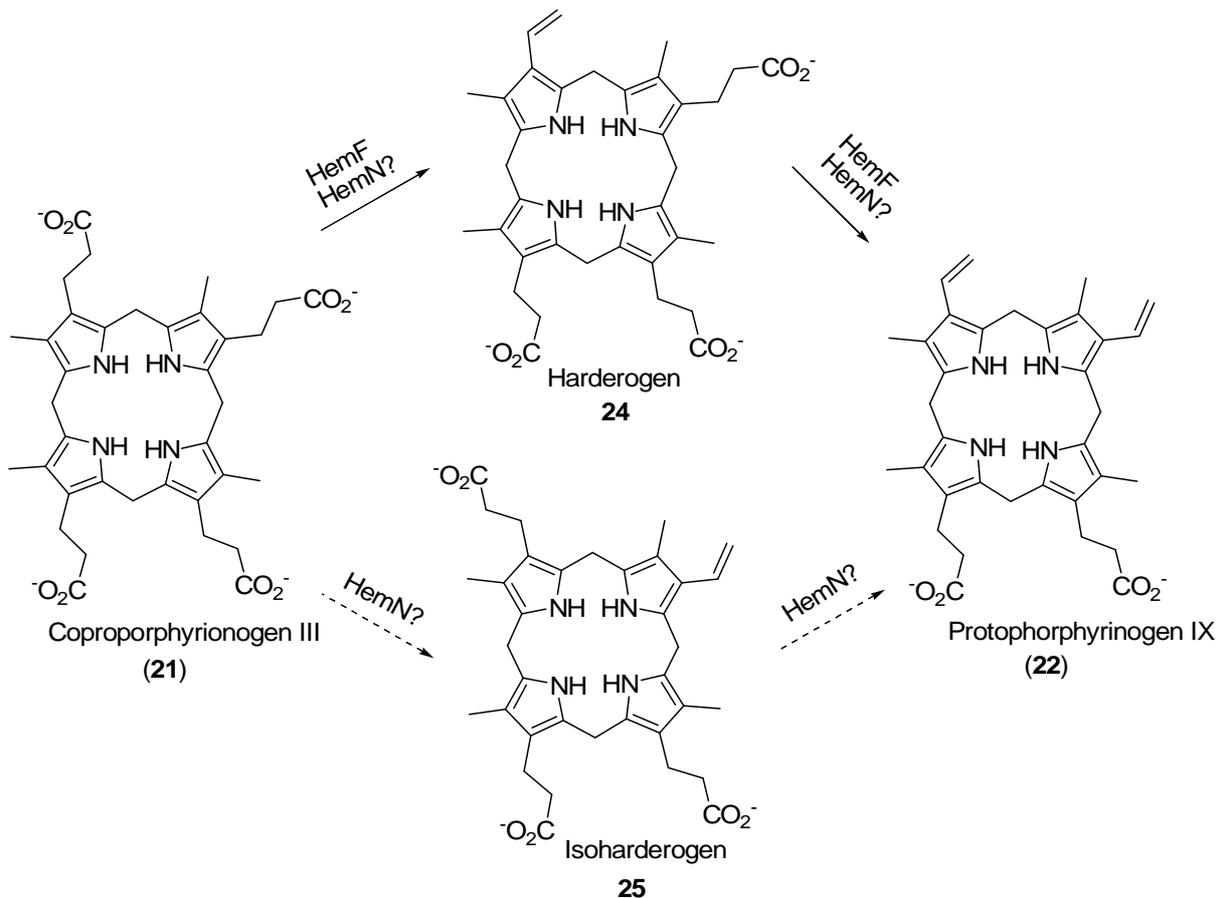
Die meisten Häm-Biosyntheseschritte sind seit 50 Jahren bekannt und mechanistisch aufgeklärt. Eines der wenigen nicht vollständigen aufgeklärten Enzyme, ist die Coprogen III Oxidase, welche die Propionat-Seitenketten des A- und B-Ringes zu Vinylresten umsetzt. Diese Transformation beinhaltet Oxidationen und Decarboxylierungen in Gegenwart der C- und D-Ringe, welche ebenfalls eine Propionatseitenkette tragen. Bei der Umsetzung werden zwei Moleküle Kohlenstoffdioxid abgebaut, des Weiteren wird ein Elektronenakzeptor benötigt, welcher zwei Protonen an den Propionatseitenketten entfernt. Der genaue Mechanismus der Coprogen III Oxidase ist bisher jedoch noch ungeklärt.¹¹



Schema 3. Oxidative Decarboxylierung von Coproporphyrinogen III (**21**).

1.3 Oxidative Decarboxylierung von Coproporphyrinogen III

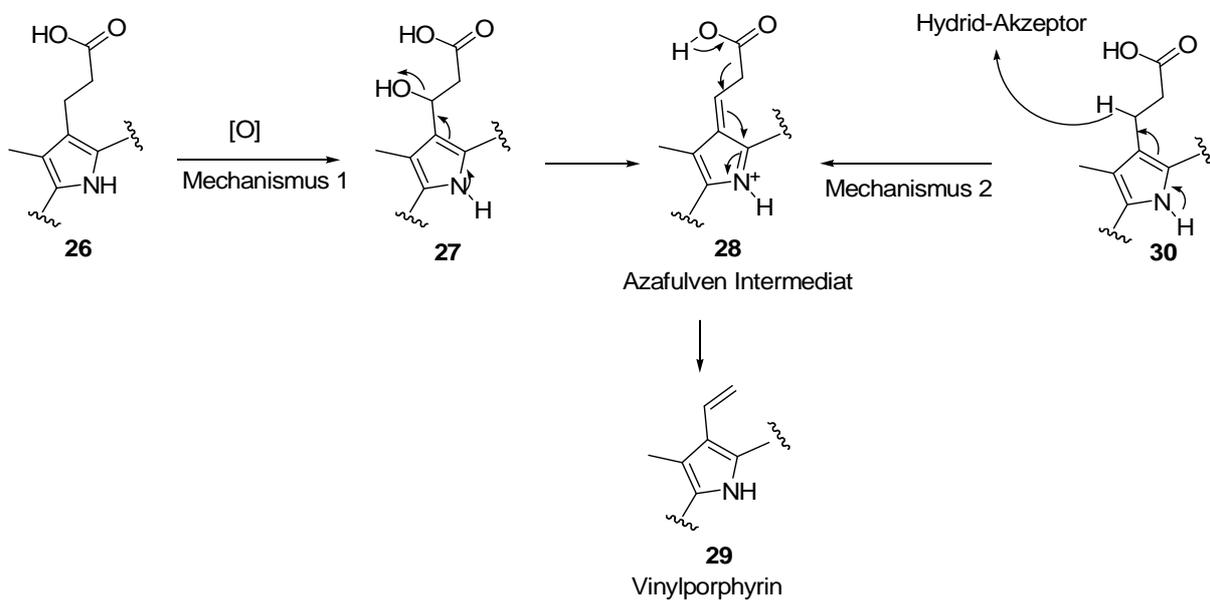
In Eukaryonten und einigen Bakterien wird die Decarboxylierung von Coproporphyrinogen III (**21**) durch die sauerstoffabhängige CPO, auch HemF genannt, katalysiert. In den meisten Bakterien jedoch wird die Oxidation und Decarboxylierung durch das sauerstoffunabhängige CPO-Enzym, auch HemN genannt, katalysiert.¹² HemF benutzt molekularen Sauerstoff als Elektronenakzeptor.¹³ Radioaktiv markierte Substrate haben gezeigt, dass in der sauerstoffabhängigen CPO (HemF) zuerst die Propionatseitenkette am A-Ring oxidativ decarboxyliert wird. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Harderoporphyrinogen (**24**) (Kurzform: Harderogen) als Intermediat in der sauerstoffabhängigen HemF vorliegt (Schema 4). Verschiedene Studien gehen davon aus, dass die Propionatseitenkette des A-Ringes in der sauerstoffunabhängigen HemN ebenfalls zuerst decarboxyliert wird und dass für den Biosyntheseschritt ein spezifischer Elektronenakzeptor eine entscheidende Rolle spielt, der genaue Mechanismus der CPO ist allerdings noch nicht aufgeklärt.



Schema 4. Metabolismus von Coproporphyrinogen III (**21**).

Porphyrine mit Hydroxyresten an der Propionatseitenkette und Acrylat Substituenten wurden bereits aus natürlichen Quellen isoliert.¹⁴ Die Isolation ist dennoch kein eindeutiger Beweis

dafür, dass die Hydroxypropionatporphyrine oder Acrylatporphyrine echte Intermediate sind, da es auch Abbauprodukte oder chemische Artefakte sein könnten. Es ist jedoch ein Indiz für die prinzipiell vorgeschlagenen Mechanismen (Schema 5). Im ersten aeroben Mechanismus wird von SANO *et al.* angenommen, dass zuerst eine Hydroxylierung stattfindet und durch eine anschließende Eliminierung ein Azafulven-Kation **28** entsteht.¹⁵ Das Imin reagiert als Elektronenfänger und initiiert die Decarboxylierung zum Vinylporphyrin **29**. Beim zweiten angenommenen, anaeroben Mechanismus von SANO, AKHTAR und GRANICK wird von einem unspezifischen Hydrid-Akzeptor ausgegangen, welcher direkt zum Imin-Intermediat **28** führt.^{16,11}



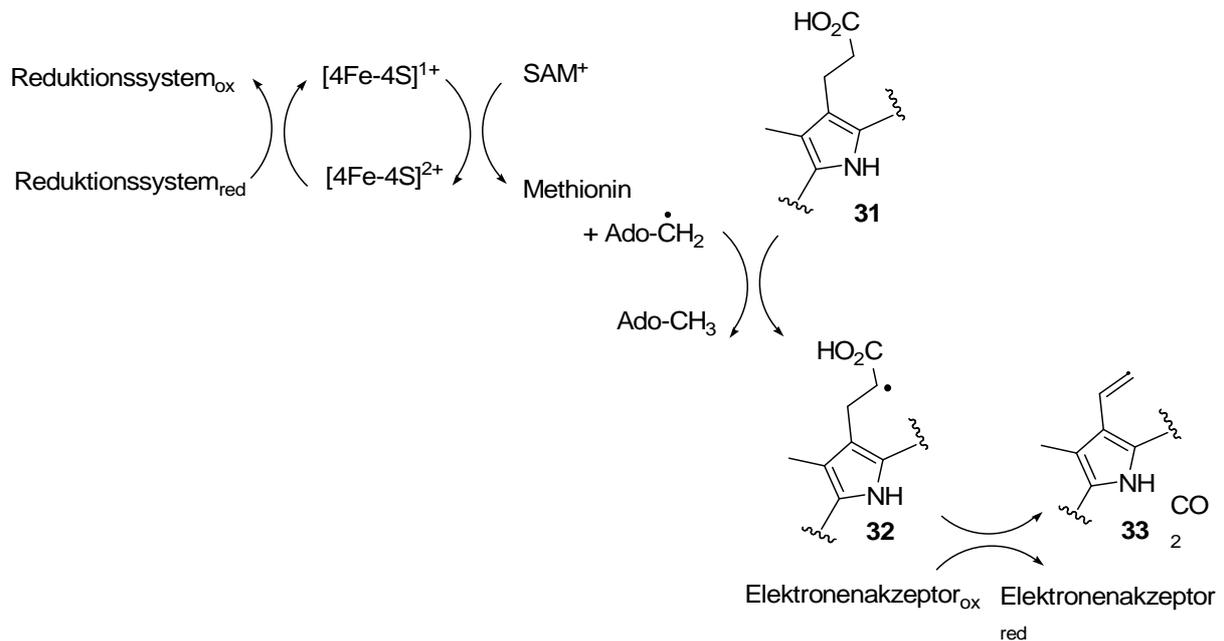
Schema 5. Aerober und anaerober vorgeschlagene Mechanismen für die oxidative Decarboxylierung der Coprogen III Oxidase.

Die sauerstoffunabhängige Coprogen III Oxidase (HemN) gehört zur Familie der Radikal SAM-Enzyme.¹⁷

Radikal SAM-Enzyme haben ihren Namen vom *S*-Adenosyl-*L*-Methionin (kurz SAM), welches sie radikalisch spalten und die dabei gewonnene Energie für ihre enzymatischen Transformationen nutzen. Sie kommen hauptsächlich in Bakterien vor und sind vor allem bei Mikroorganismen verantwortlich für den Aufbau wichtiger Zellbausteine.

In Kristallstruktur-Untersuchungen von HemN wurde gezeigt, dass sich in Nachbarschaft zum Enzym ein [4Fe-4S] Cluster und *S*-Adenosyl-*L*-Methionin befindet.¹⁸ Infolgedessen wurde

von LAYER *et al.* der in Schema 6 angenommene Mechanismus zur Decarboxylierung der Propionatseitenkette vorgeschlagen.



Schema 6. vorgeschlagener Mechanismus für die oxidative Decarboxylierung der Propionatseitenkette durch HemN.

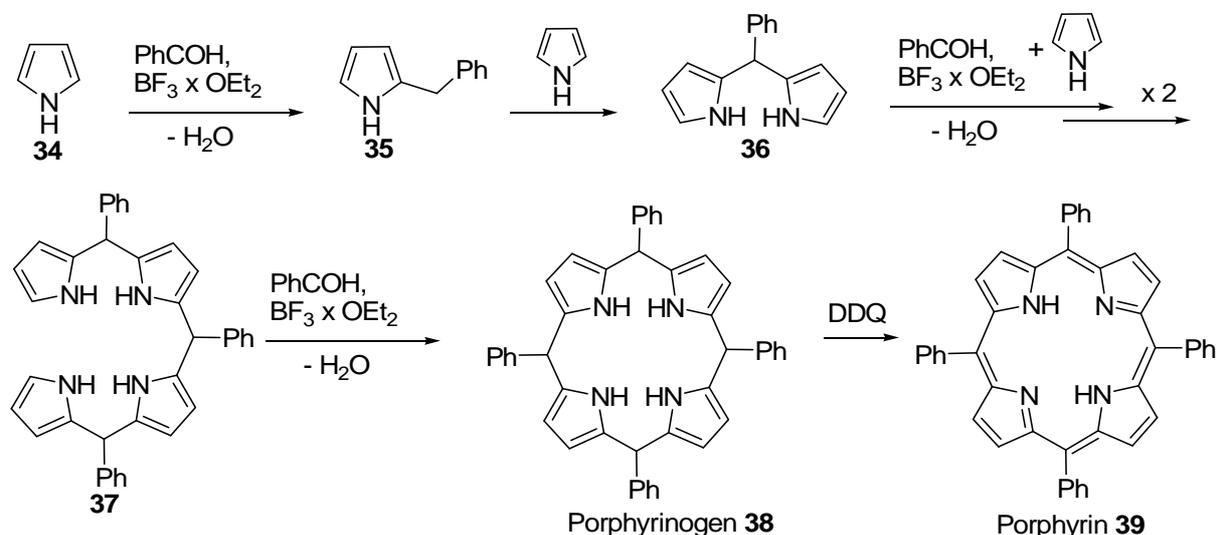
1.4 Syntheserouten zum Porphyrinogen Grundgerüst

Zum Aufbau des unsymmetrischen Porphyrinogen Grundgerüsts gibt es viele verschiedene synthetische Ansätze, jedoch haben sich die [2+2]-MACDONALD-Kondensation¹⁹ und die *a,c*-Biladien Syntheseroute²⁰ als praktikabelste Routen etabliert. Die Synthesen der Porphyrine können näherungsweise in drei Grundtypen eingeteilt werden:

- 1) die Kondensation von vier Monopyrrolen
- 2) die Kondensation von zwei Dipyrromethanen
- 3) die Schrittweise Kondensation eines Dipyrromethans mit zwei Monopyrrolen über ein Biladien

1.4.1 Bildung des Porphyrinogen-Grundgerüsts aus Monopyrrolen

Die einstufige Kondensation von Pyrrolen zum Porphyrin ist die am häufigsten angewandte Synthesemethode für symmetrische Porphyrine.²¹ In den dreißiger Jahren wurde über zwei verschiedene Ansätze zur Synthese von Porphyrinen aus Monopyrrolen berichtet. ROTHEMUND *et al.* setzte Pyrrol mit Formaldehyd in Methanol unter anaeroben Bedingungen um,²² während in den Arbeitsgruppen von H. FISCHER und W. GLEIM die Kondensation von 2-Pyrrolaldehyd in siedender Ameisensäure unter aeroben Bedingungen durchgeführt wurde.²³ Als ein sehr effektives Verfahren um *meso*-substituierte Porphyrine herzustellen, stellte sich die Methode von ADLER und LINDSEY heraus.²⁴ Bei dieser Methode entsteht in einer Lewis-Säure vermittelten Kondensation ($\text{BF}_3 \times \text{OEt}_2$ oder TFA) aus einem Pyrrol (**34**) zuerst das Dipyrrol **36**, welches zum Tripyrrol und zum linearen *meso*-substituierten Tetrapyrrol **37** und anschließend zum Porphyrinogen **38** cyclisiert (Schema 7). Nach Zusatz von Dichlordicyanochinon oder Tetrachlor-*p*-benzochinon als Oxidationsmittels wird das Porphyrin-Grundgerüst **39** erhalten.

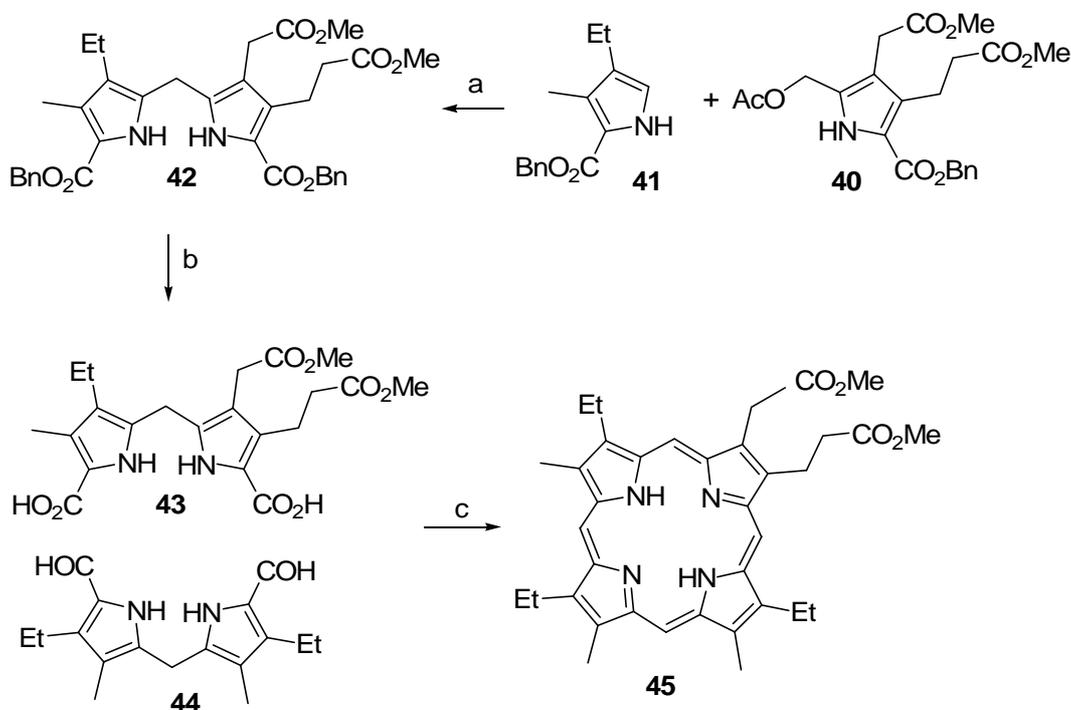


Schema 7. *meso*-substituierte Porphyrinkondensation aus Pyrrol und Benzaldehyd.

1.4.2 Bildung des Porphyrinogen-Grundgerüsts aus Dipyrrromethanen

Die Kondensation von Dipyrrromethanen eignet sich gut für den Aufbau von verschiedenen substituierten Porphyrinen. Die Kupplung zweier Dipyrrrole miteinander werden als die [2+2]-MACDONALD-Kondensation bezeichnet.¹⁹ Mit dieser Methode werden symmetrische und unsymmetrische Porphyrinogen-Grundgerüste aufgebaut, welche jeweils aus zwei Dipyrrolen (Nord- und Südhälfte) synthetisiert und in die stabileren Methylester überführt werden. Ein großer Vorteil der MACDONALD-Route ist, dass die Substitutionsfrequenzen in β -Position frei wählbar sind.

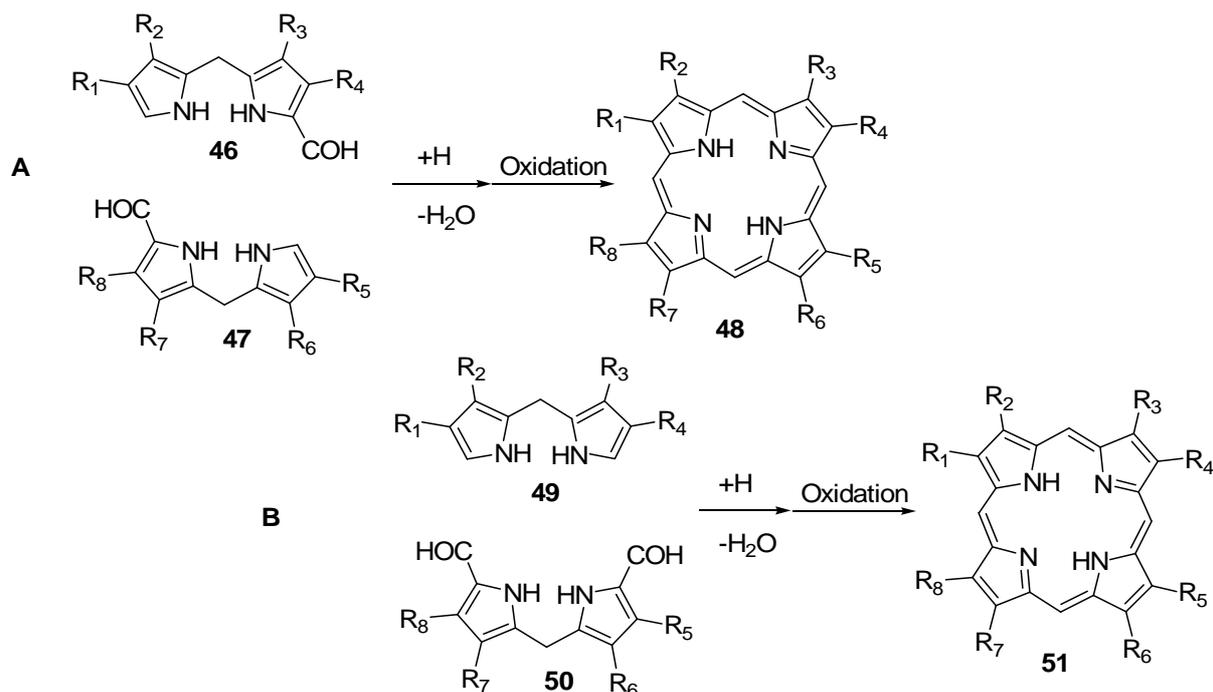
Als Beispiel für eine unsymmetrische Synthese sei hier die Kondensation von Dipyrrromethan **42** über eine Aldehyd-Kupplungsreaktion aufgeführt. Da Porphyrin **45** aus einer symmetrischen und einer unsymmetrischen Dipyrrromethanhälfte aufgebaut wird, müssen nur drei verschiedene Pyrrole synthetisiert werden. 2-H-Pyrrol **41** und Acetoxymethylpyrrol **40** kondensieren in der Anwesenheit von Montmorillonite K10 zum Dipyrrromethan **42**.²⁵ Das entschützte Dipyrrrole **43** und **44** kondensieren in einer MACDONALD-Cyclisierung mit *p*TsOH. Nach Oxidation durch Luftsauerstoff und Insertion von Zink mit anschließender Demetallierung entsteht der Dimethylester des Corallistin B **45**.



Bedingungen: a) K10 clay, CH_2Cl_2 , RT, 24 h, 55%; b) H_2 , Pd/C, THF; c) *p*TsOH, MeOH, CH_2Cl_2 , $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, MeOH, O_2 , TFA.

Schema 8. Synthese von Corallistin B als Dimethylester **45**.

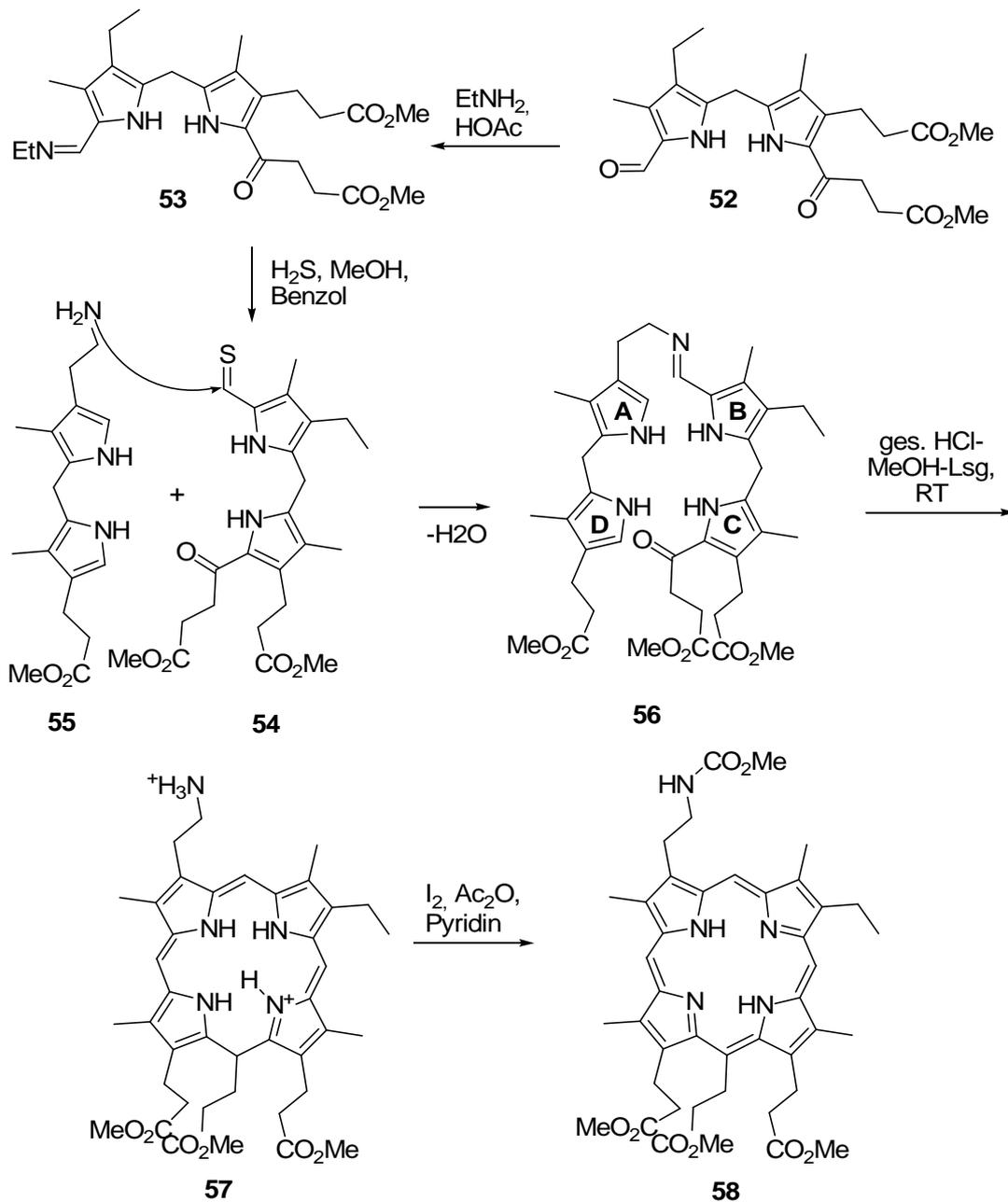
Die Kondensation ist durch eine Aldehydfunktion an C-2 und je ein an C-10 unsubstituiertes Dipyrromethan möglich (**A**, Schema 9), oder durch ein Dipyrrol mit je zwei entzündigen Aldehydfunktionen und einem unsubstituierten Dipyrrol in Position C-2 und C-10 (**B**, Schema 9) Nach säure-katalysierter Kondensation, wird das Tetrapyrrol in beiden Synthesemethoden oxidativ behandelt, um es in die Porphyrinogen **48** und **51** zu überführen. Die Kondensation in das Tetrapyrrol gelingt als Metallkomplex, meist mit Zink(II)- oder Kupfer(II)-Salzen, die *in situ* mit Säure demetalliert werden.



Schema 9. Beispiel für eine Kondensation von funktionalisierten Dipyrromethanen.

Im Fall von Methode **A** kann Isomerisierung auftreten, da auch eine Homokupplung zwischen den Dipyrrolen untereinander erfolgen kann. Dies wird jedoch verhindert, indem durch geeignete Seitenketten der Ringschluss isomerelektiv gesteuert werden kann. Dies ist zum Beispiel bei der Totalsynthese des Chlorophylls **58** (Schema 10) nach WOODWARD *et al.* praktiziert worden. Die Selektivität dieser Kondensation wird durch eine vorangehende Überbrückung der Pyrrolringe A und B durch eine Iminbildung erzeugt.²⁶ Der Aldehyd **52** wird in Thioaldehyd **54** überführt reagiert mit Amin **55** ohne Katalysator quantitativ zu Imin **56**. Das instabile Imin **56** wird mit gesättigter methanolischer Salzsäure behandelt, so dass sich Kation **57** bildet. Kation **57** konnte als Dibromid isoliert und nachgewiesen werden. Kation **57** wird direkt mit Iod zum Porphyrin oxidiert, wobei das freie Amin im Anschluss mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert wird. Die Überführung des acetylierten Produkts **58**

erleichterte die Isolation. Die Gesamtausbeute der fünfstufigen Synthese aus **52** und **55** zum acetylierten Chlorophyll A **58** beträgt 50%.

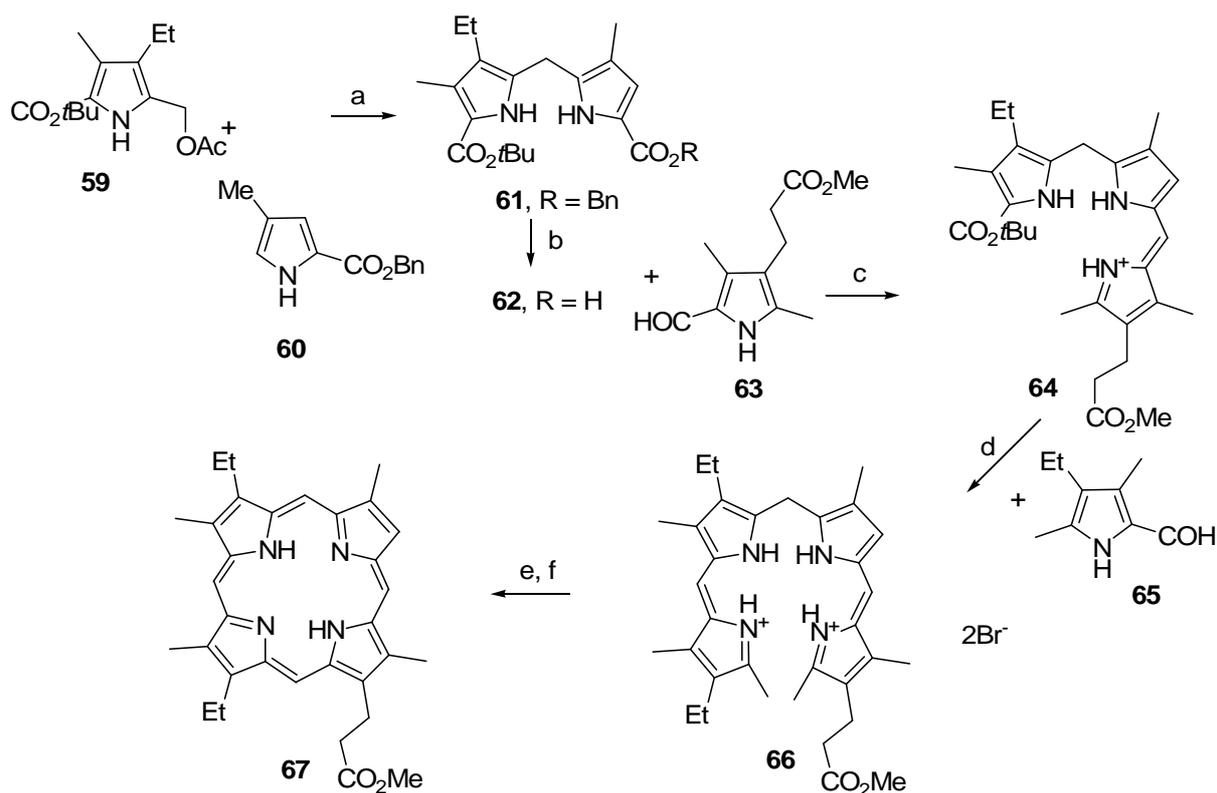


Schema 10. Totalsynthese von Chlorophyll A nach WOODWARD über einen Imin-Linker.

1.4.3 Porphyrinogen-Grundgerüst über die *a,c*-Biladien Route

Die *a,c*-Biladien Route ist eine lineare Synthese, in der die Porphyrinogene zuerst als offenkettiges Tetrapyrrol-Salz aufgebaut werden. Durch die lineare Verknüpfung der Pyrrole

ist es möglich verschiedene β -Substitutionsmuster aufzubauen, dabei ist die Synthese des linearen Tetrapyrrols allerdings vergleichsweise aufwendig. Als Beispiel sollen die Synthese des Methylesters von Corallistin C **67** von SMITH *et al.* und ein weiteres unsymmetrisches Porphyrin gezeigt werden.²⁵ Die Kondensation der Pyrrole **59** und **60** in Dichlormethan mit Montmorillonit K10 ergab Benzyl-Dipyrromethancarboxylat **61**, welches direkt durch Hydrierung in die freie Carboxysäure **62** umgesetzt werden konnte. Die freie Säure wurde mit Formylpyrrol unter sauren Bedingungen umgesetzt und das Tripyrrol **64** konnte als Hydrobromidsalz isoliert werden. Nach der sauren Decarboxylierung mit TFA und weiterer Umsetzung mit Monopyrrol **65** konnte *a,c*-Biladien als Dihydrobromid-Salz **66** generiert werden. In DMF und in Anwesenheit von Kupfer(II)acetat konnte die Makrocyclisierung zum Kupfer-chelatisierten Porphyrin beobachtet werden. Nach der Demetallisierung mit TFA und H_2SO_4 konnte der Methylester des Corallistin **67** in einer Gesamtausbeute von 2% über 6 Stufen isoliert werden.

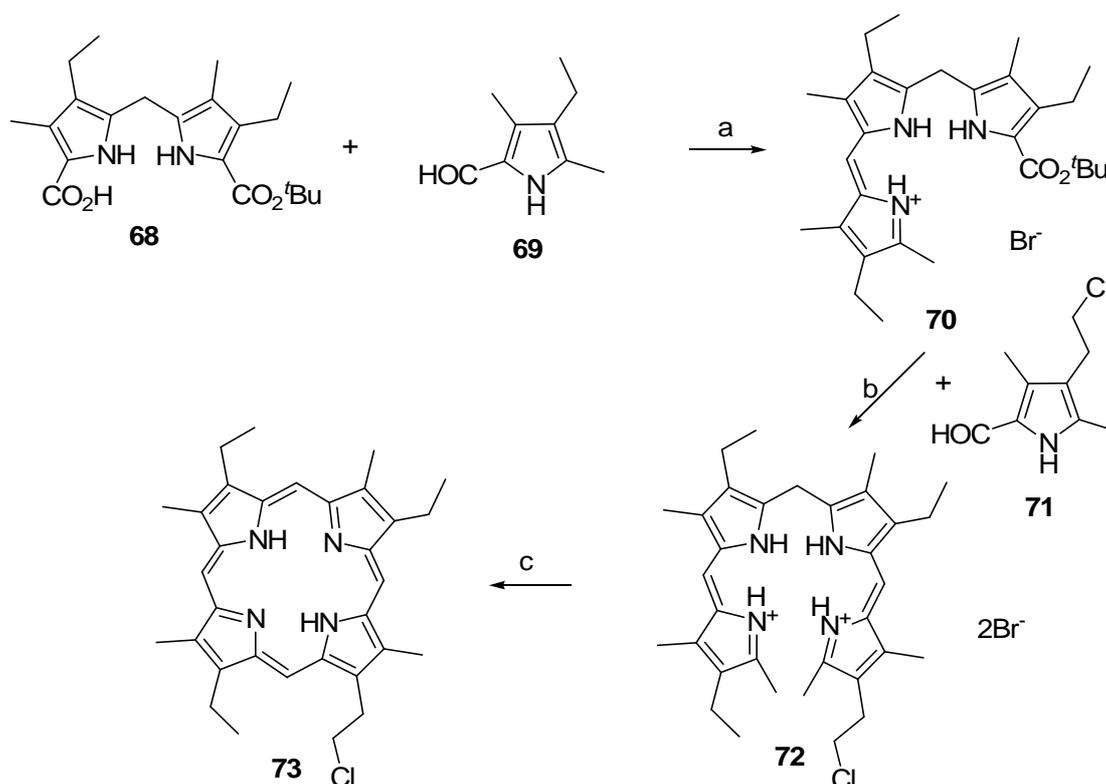


a) Montmorillonit K10, CH_2Cl_2 , 14 h; b) H_2 , Pd / C, THF; c) *p*TsOH, **63**, CH_2Cl_2 , 2 h, $\text{HBr}_{(\text{g})}$, CH_2Cl_2 ; e) TFA, 1.5 h, $\text{HBr}_{(\text{g})}$, CH_2Cl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot x \text{H}_2\text{O}$, DMF; f) 15% $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{TFA}$, 1 h, 2% über 6 Stufen.

Schema 11. Synthese des Corallistin C Methylesters **67** über die *a,c*-Biladien Route.

Ein weiteres Beispiel von SMITH *et al.* ist die *a,c*-Biladien Synthese von 1,3,5,8-Tetramethyl-2,4,7-triethylporphyrin.²⁷ Die Synthese beginnt mit Pyrromethan-*t*-butylester- α -carboxysäure

68, welches unter sauren Bedingungen mit Monopyrrol **69** zur Tripyrrol-Spezies **70** kondensiert wurde. Das Hydrobromid-Salz **70** wurde mit einem weiteren Äquivalent 2-Chloroethylpyrrol **71** umgesetzt und nach Addition entstand das *a,c*-Biladien Dibromid **72**. Das offenkettige Tetrapyrrol wurde im Anschluss mit Kupfer(II)chlorid in DMF cyclisiert. Demetallierung des Kupfer-Komplexes durch Säurebehandlung führte zum Porphyrin **73** in 25%.²⁸



a) HBr, HOAc, MeOH, 92%; b) TFA, 35 °C, HBr, HOAc, MeOH, 82%; c) CuCl₂, DMF, 145 °C, H₂SO₄, TFA, 25%.

Schema 12. unsymmetrische Porphyrinsynthese über die *a,c*-Biladien Route.

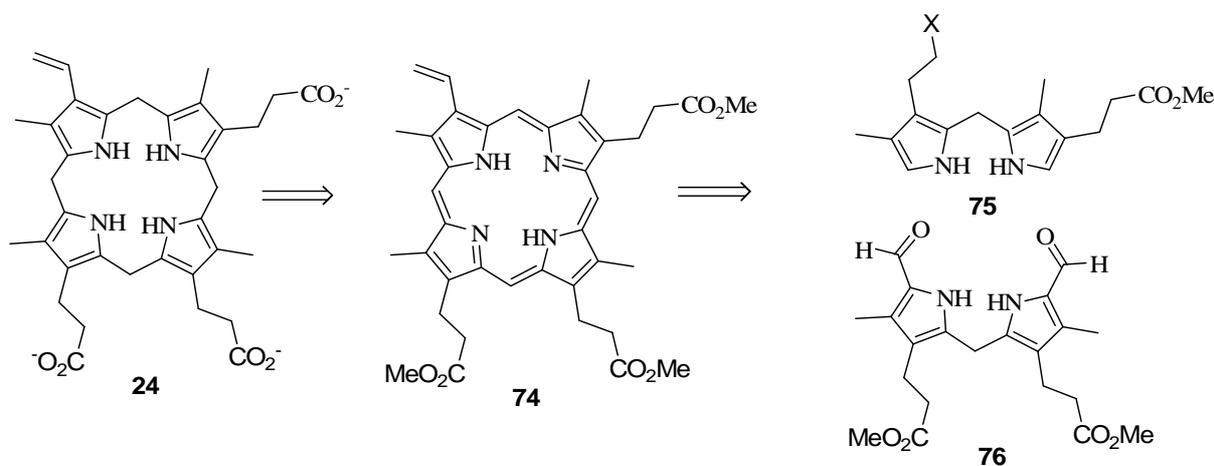
2 Aufgabenstellung

Die Enzyme HemF und HemN katalysieren die oxidative Decarboxylierung von Protoporphyrinogen zu Coproporphyrinogen. Beide Enzyme sind strukturell verschieden und die Mechanismen der Enzyme noch nicht aufgeklärt. In Studien zum sauerstoffabhängigen Enzym HemF wurde Harderoporphyrinogen (**24**) (Kurzform Harderogen) als Intermediat der Coproporphyrinogen III Oxidase nachgewiesen.^{29, 30} In dieser Arbeit sollte ein Intermediat für das sauerstoffunabhängige HemN synthetisiert werden. Basierend auf den bereits gewonnenen Kenntnissen über HemF, wurde Harderogen **24** als mögliches Intermediat angenommen und als Syntheseziel determiniert.

In folgenden biologischen Studien sollte dann gezeigt werden, ob synthetisiertes Harderogen **24** vom Enzym erkannt und durch die entsprechenden enzymatischen Transformationen in das natürliche Protoporphyrinogen III (**22**) metabolisiert wird.

Harderogen **24** wurde nach der literaturbekannten [2+2]-MACDONALD-Kondensation synthetisiert, wobei Porphyrinogen **24** retrosynthetisch in zwei Fragmente unterteilt werden kann (Schema. **13**).^{19,30} Dadurch ergaben sich die symmetrische Südhälfte **76** und das unsymmetrische Nordfragment **75**.

Da Porphyrinogene instabile Moleküle sind, die zu Oxidation und Isomerisierung neigen, wurde als letzter Schritt die Reduktion vom Harderoporphyrin **74** zum Harderogen **24** geplant, um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Zudem sollten die Propionatseitenketten während der Synthese als stabile Methylester geschützt werden.



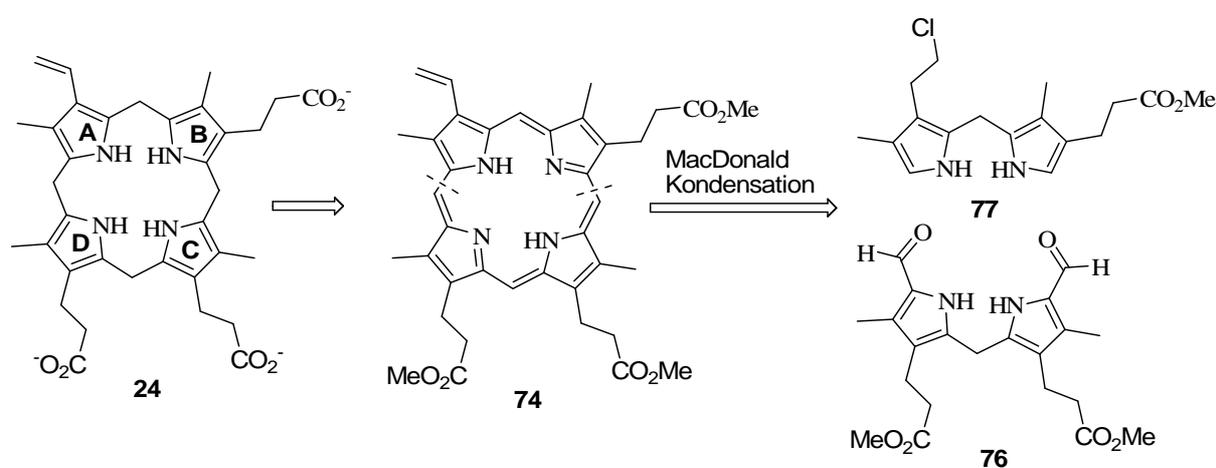
Schema 13. Retrosynthese von Harderogen **24**.

3 Synthetischer Teil

3.1 Retrosynthese von Harderoporphyrinogen

Harderogen **24** gehört zur Familie der Porphyrinogene, welche instabile Moleküle sind und zur Oxidation sowie Isomerisierung neigen. Des Weiteren sind sie sehr licht- und sauerstoffempfindlich. Um das sauerstofffreie Arbeiten mit dem Harderogen **24** zu minimieren, wurde die Reduktion zum instabilen Porphyrinogen-Grundgerüst als letzter Syntheseschritt geplant. Während der Synthese sollen die Propionatseitenketten als stabile Methylester geschützt werden. Erst nach Kupplung und Einführung der Vinylseitenkette am A-Pyrrolring soll die Säurefunktion entschützt werden.

Da bereits eine literaturbekannte Synthese von Vinylporphyrin **74** bekannt war, wurde die Synthese an die bekannte [2+2]-MACDONALD-Kondensation angelehnt.³⁰ Als retrosynthetischen Schnitt wurde Tetrapyrrol **74** in zwei Dipyrrolhälften fragmentiert, wodurch sich die symmetrische Südhälfte **76** und das unsymmetrische Nordfragment **77** ergaben.

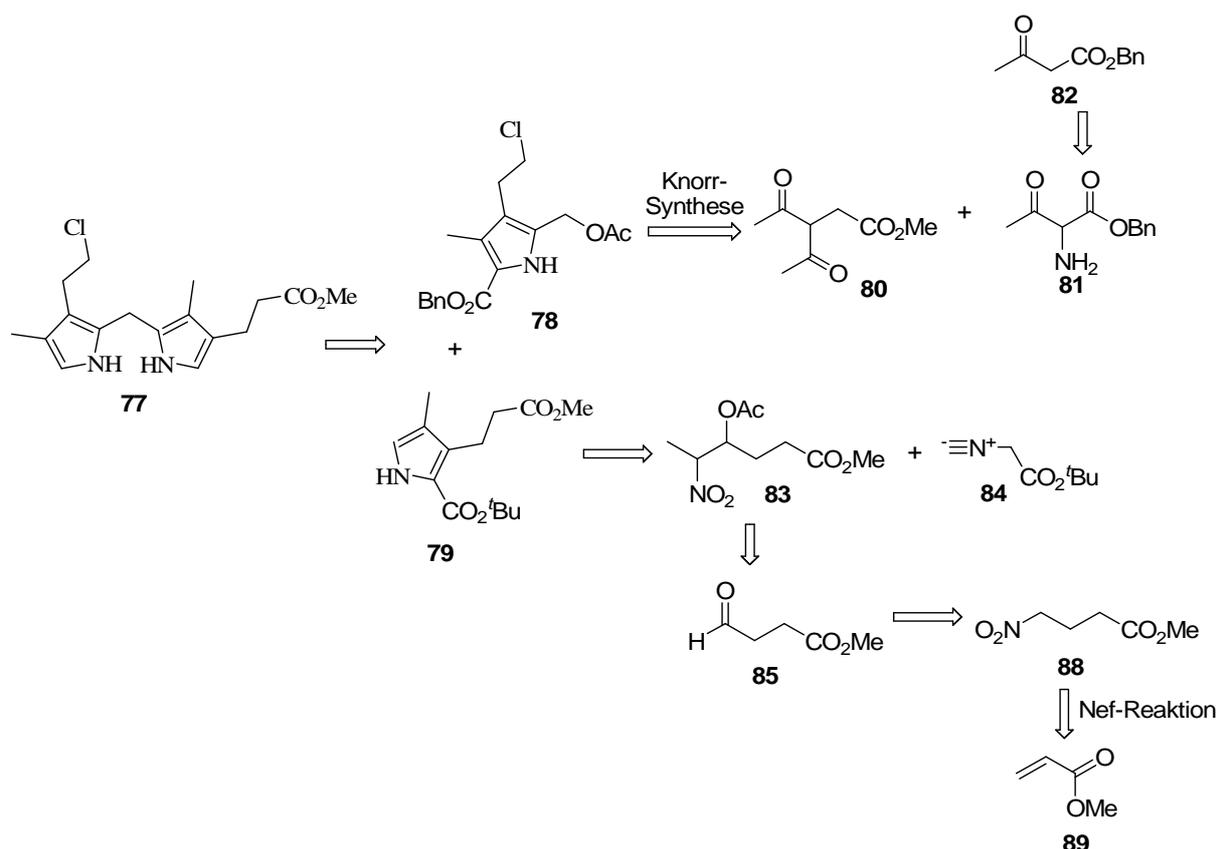


Schema 14. Retrosynthese von Harderogen.

3.1.1 Retrosynthese der Dipyrrole

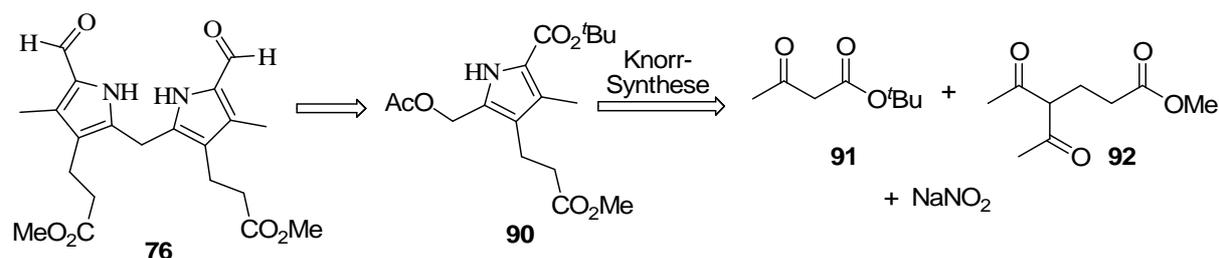
Das unsymmetrische Dipyrrol **77** sollte aus Pyrrol **78** und **79** durch Kondensation erhalten werden. Chlorethylsubstituierte Pyrrol **78** hingegen, welches den A-Ring im Porphyrin **74** generieren soll, sollte über eine KNORR-Pyrrol-Reaktion dargestellt werden (Schema 14). Als Dicarboxylspezies sollten 2-Amin-Benzylacetoacetat **81** und Methoxypentanoat **80** verwendet werden, wobei das Amin **81** aus kommerziell erhältlichem Benzylacetoacetat **82** mit einem Nitritsalz erzeugt werden sollte.

Der nordwestliche B-Pyrrolring **79** des Dipyrrols **77** sollte durch einen nucleophilen Angriff des *tert*-Butylesters **84** auf die Nitroverbindung **83** und einer anschließenden Cyclisierung erhalten werden. Die acetylierte Nitritspezies **83** sollte aus Aldehyd **85** und Nitroethan synthetisiert werden. Aldehyd **85** wiederum kann aus dem Methylbutanoat **88** gewonnen werden, welches in einer NEF-Reaktion mit anschließender Hydrolyse aus dem Methylacrylat **89** generiert werden kann.



Schema 15. Retrosynthese des Nordfragments **77**.

Die symmetrische Südhälfte **76** sollte in einer Kondensationsreaktion aus zwei Äquivalenten des tetrasubstituierten Pyrrols **90** synthetisiert werden (Schema 15). Dies ist der große Vorteil der MACDONALD-Route, da bei symmetrischen Dipyrrolen nur ein Pyrrol synthetisiert werden muss. Anschließend wird durch eine Decarboxylierung gefolgt von einer Formylierung die Aldehydfunktion der Südhälfte generiert.



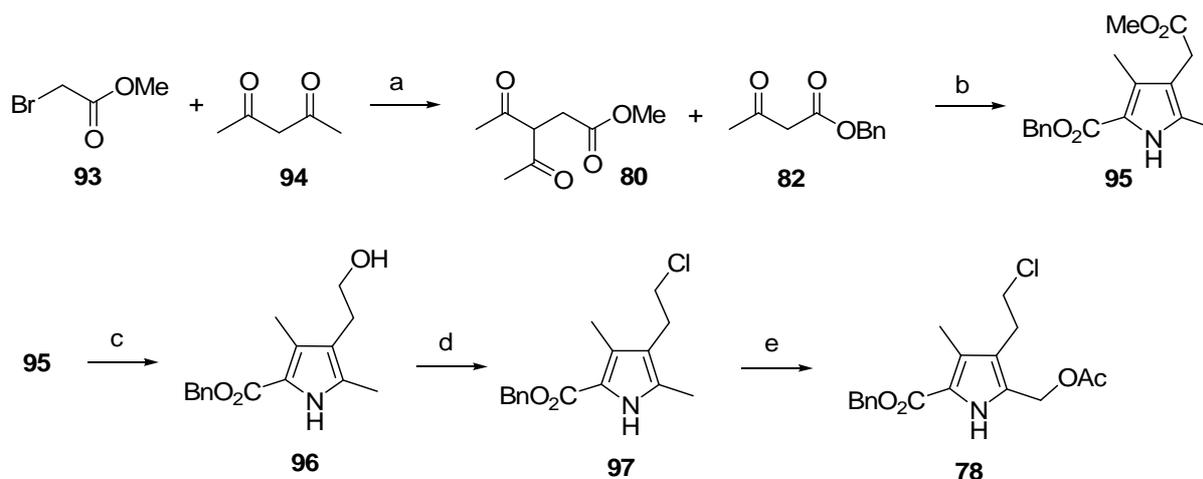
Schema 16. Retrosynthese des Südfragments.

Pyrrol **90** kann analog zu dem A-Pyrrolring **78** über die KNORR'sche Pyrrol-Synthese aus *tert*-Butoxyacetoacetat **91** und Methoxyester **92** mit Natriumnitrit synthetisiert werden.

3.2 Synthese der Nord- und Süd-Dipyrrole **77** und **76**

Die Synthese des Nordblocks **78** begann mit einem nucleophilen Angriff von Acetylaceton **94** an Bromessigsäuremethylester (**93**), wobei Methylpentanoat **80** in guten Ausbeuten erhalten wurde. Kommerziell erhältliches Benzylacetoacetat (**82**) wurde in einer KNORR-Reaktion mit Natriumnitrit und frisch synthetisiertem Pentanoat **80** zum A-Pyrrolring **95** umgesetzt.

Mit *in situ* erzeugten Diboranen wurde Methoxyester **95** zum Alkohol **96** reduziert, die so erzeugte Hydroxygruppe konnte in einer Substitutionsreaktion mit Thionylchlorid substituiert werden. Dementsprechend erhielt man den Di-Methyl substituierten Pyrrolring **97** in guter Ausbeute. Verbindung **97** wurde anschließend mit Bleitetraacetat in konz. Essigsäure selektiv in C-2 Position acetyliert, dies führte zum ersten literaturbekannten Baustein des Nordwestblocks **78**.³¹

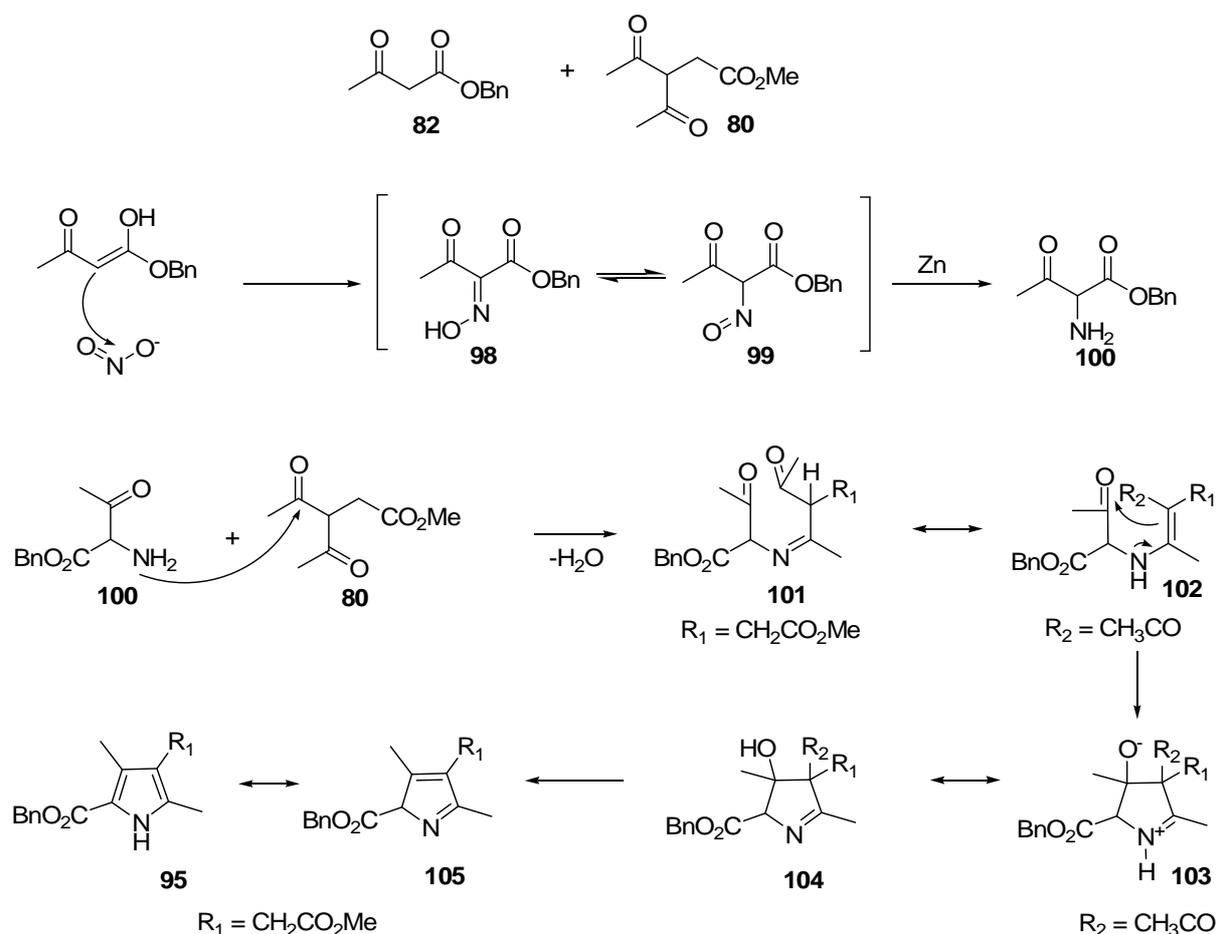


Bedingungen: a) K_2CO_3 , Aceton, 3 h, 70%; b) $NaNO_2$, HOAc, Zn, NaOAc, 1 h, 43%; c) B_2H_6 , THF, 45 min, 89%; d) $SOCl_2$, CH_2Cl_2 , 1 h, 59%; e) $Pb(OAc)_4$, HOAc, 3 h, 84%.

Schema 17. Synthese zum westlichen Pyrrolgrundgerüst **78** der Nordhälfte.

Unter der KNORR-Pyrrolsynthese ist die Kondensation von 1,3-Dicarbonylverbindungen mit α -Aminoketonen oder Ammoniak zu Pyrrolen zu verstehen. α -Aminoketone sind oft sehr instabil und können unter Selbstkondensation zu Pyrazinen reagieren. Um dies zu verhindern, wird das α -Aminoketon **100** *in situ* generiert. Die Reaktion findet sowohl unter basischen als auch unter saueren Bedingungen statt, wobei die Ausbeute im sauren Milieu oft gesteigert werden kann. Zunächst wird das benötigte Amin *in situ* aus Benzylester **82** und einer

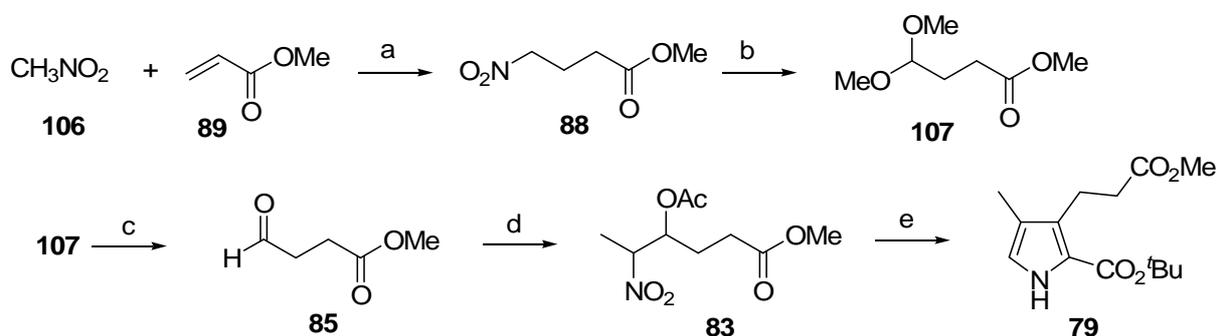
Nitritspezies gebildet. Dies verläuft über ein Tautomerie-Gleichgewicht zwischen Hydroxylamin **98** und der Nitrosoverbindung **99**, welches mit Zink direkt zu Amin **100** reduziert wird. Für den Mechanismus der KNORR-Synthese nimmt man zunächst eine Kondensation zu Imin **101** an, welches zu Enamin **102** tautomerisieren kann. Daraufhin erfolgt ein Ringschluss unter nachfolgender Eliminierung von Essigsäure zum cyclischen Imin **103**, welches danach zum Pyrrol **95** tautomerisiert.³²



Schema 18. Mechanismus der KNORR-Pyrrolsynthese.

Um Methyl 4-nitrobutanoat (**88**) für das nordöstliche Pyrrolsystem **21** zu synthetisieren, wurde Nitromethan (**106**) und Acrylsäuremethylester (**89**) mit ethanolischer Kaliumhydroxid-Lösung versetzt. Das auf diesem Weg generierte Nitrobutanoat **88** (Schema 19), wurde anschließend in einer NEF-Reaktion mit 3 M Natriummethanolat-Lösung in MeOH und H_2SO_4 umgesetzt. Das leichtflüchtige Methyl 4,4-dimethoxybutanoat (**107**) wurde nach vorsichtiger Trennung vom Lösungsmittel in guten Ausbeuten isoliert. Butanoat **107** wurde durch saure Hydrolyse in den leichtflüchtigen Aldehyd **85** überführt. Die Umsetzung zu Methyl 5-nitro-4-acetoxyhexanoat (**83**) gelang durch Verwendung von DMAP, Nitroethan und

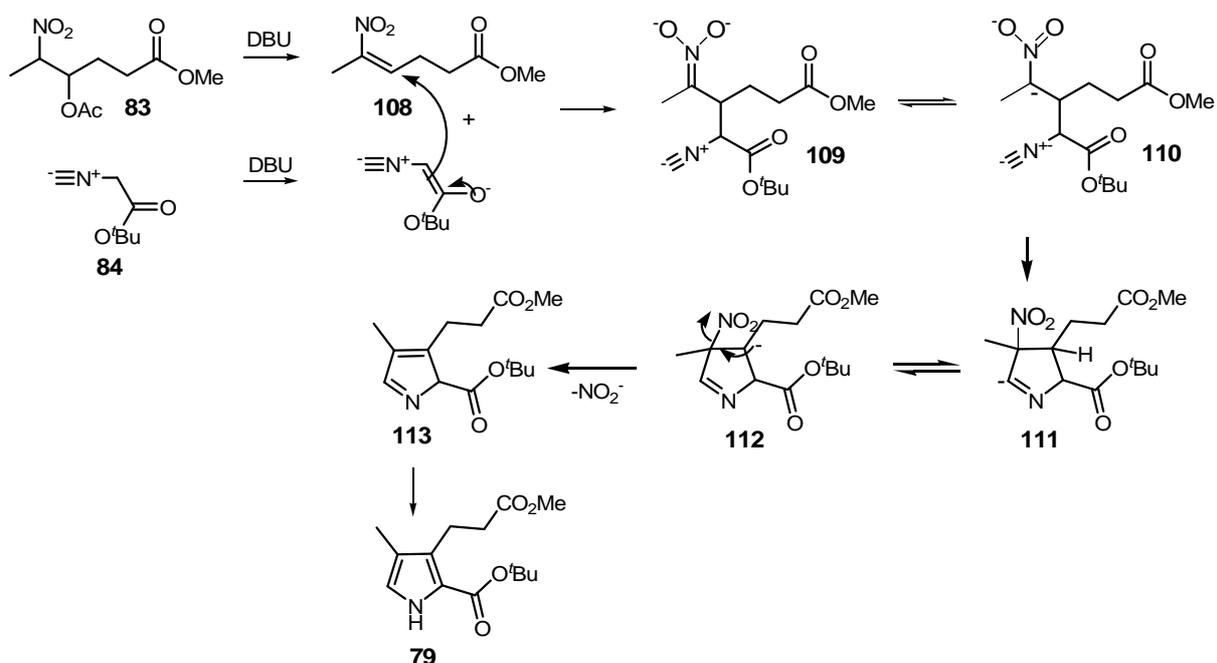
Essigsäureanhydrid. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde eine grüne Lösung isoliert, welche direkt in die Folgestufe eingesetzt wurde.



Bedingungen: a) KOH, Et₂O, 12 h, 35%; b) NaOMe, MeOH, H₂SO₄, 12 h, 83%; c) HCl, Aceton, 2 h, 89%; d) DMAP, C₂H₅NO₂, CH₂Cl₂, (CH₃CO)₂O, 9 h; e) DBU, CNCH₂CO₂tBu (**84**), THF, 18 h, (64% über 2 Stufen).

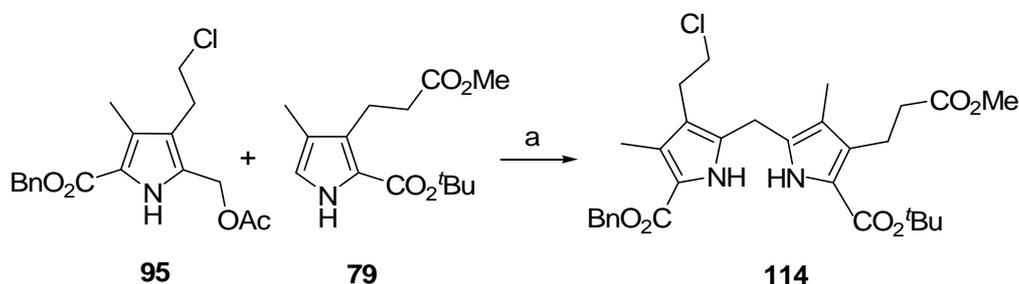
Schema 19. Synthese zum östlichen Pyrrolgrundgerüst **79** des Nordfragments.

Durch Verwendung von einem Äquivalent DBU wurde Acetat aus Hexanoat **83** eliminiert (Schema 20). Mit einem weiteren Äquivalent DBU wurde Isocyanessigsäure-*tert*-butylester **84** in α -Position deprotoniert und war in der Lage die α,β -ungesättigte Nitroverbindung **108** nucleophil anzugreifen. Tautomerisierung der Nitrogruppe leitete die Cyclisierung durch einen nucleophilen, intramolekularen Angriff am Isonitril-Kohlenstoff ein. Das nordöstliche Pyrrolsystem **79** wurde in guter Ausbeute über fünf Stufen synthetisiert.



Schema 20. Angenommener Mechanismus für die Pyrrolcyclisierung.

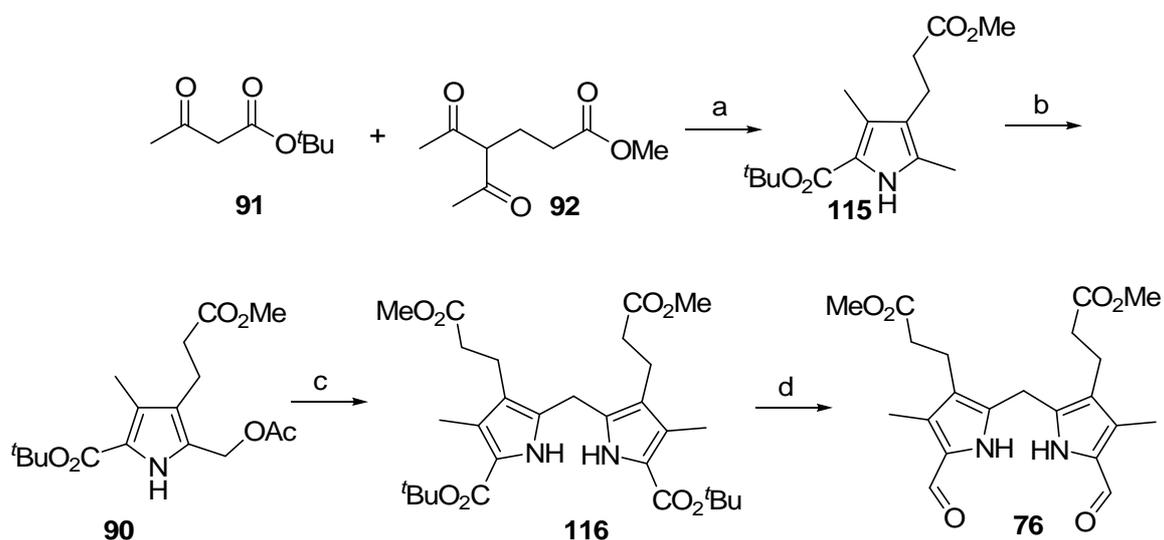
Die synthetisierten Pyrrole **95** und **79** wurden in Dichlormethan mit Montmorillonite K10 kondensiert, Aluminium-Silikat fungierte dabei als Lewisäure und es entstand Dipyrrol **114** in sehr guter Ausbeute.³³



Bedingungen: a) Montmorillonit K10, CH₂Cl₂, 12 h, 98%.

Schema 21. Kupplung zum Nordblock durch Montmorillonite K10.

Die literaturbekannte Synthese der symmetrischen Südhälfte **76** begann ebenso mit einer KNORR-Synthese von Acetessigsäure-*tert*-butylester (**91**) mit Methylester **92** in konzentrierter Essigsäure (Schema 22).³⁴ Das tetrasubstituierte Pyrrol **115** wurde selektiv mit Bleitetraacetat an C-2-Position in sehr guter Ausbeute acetyliert. Es folgte die Kondensation von zwei Äquivalenten des acetylierten Pyrrols **90** zu Dipyrrol **116** mit katalytischer Menge *p*TsOH in hervorragender Ausbeute. Dipyrrol **116** wurde mit TFA an Position C-1 und C-9 zum 1H-Dipyrrol decarboxyliert und *in situ* mit Trimethylorthoformiat zum Aldehyd **76** formyliert.³⁴

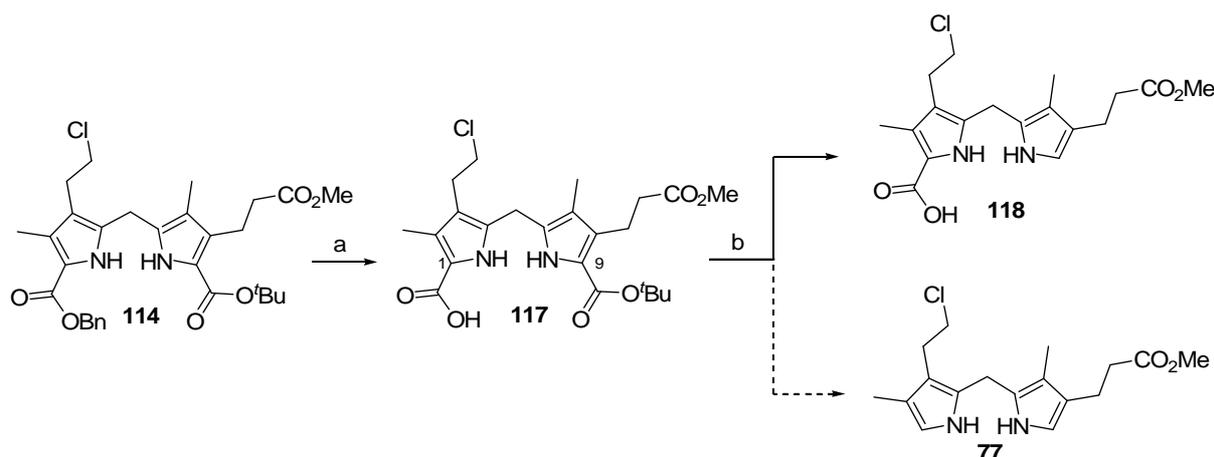


Bedingungen: a) NaNO₂, HOAc, Zn, 2 h, 48%; b) Pb(OAc)₄, HOAc, 5 h, 98%; c) *p*TsOH, 9 h, 98%; d) TFA, 0 °C, (MeO)₃CH, 20 min, 53%.

Schema 22. Synthese zum symmetrischen Südfragment **27**.

Bevor die Kupplung des Nordfragments **77** und Südfragments **76** durchgeführt werden konnte, wurde der Benzylester **114** des nördlichen Dipyrrols durch Hydrierung in die

Carbonsäure **117** überführt (Schema 23).³³ Dicarbonylverbindung **117** sollte nun mit TFA zum Dipyrrol **77** umgesetzt werden.^{30,33} Dieser literaturbekannte Schritt war jedoch nur mit geringer Ausbeute und nicht reproduzierbaren Ergebnissen durchführbar (Tab. 1). Der *tert*-Butyloxyester an C-9 von Verbindung **117** zeigte bei Decarboxylierungsversuchen keinerlei Probleme, was schon bei Decarboxylierungsversuchen des Südfragments **76** gezeigt werden konnte (vergleiche Schema 22). Die Decarboxylierung der freien Säure an C-1 hingegen verlief mit sehr schwankenden, nicht reproduzierbaren Ausbeuten, bis hin zu keiner Umsetzung, wodurch Verbindung **118** generiert wurde.



Bedingungen: a) Pd/C, H₂, MeOH, 20 h, 95%; b) TFA, 0 °C, 3 h.

Schema 23. Decarboxylierungsversuche zum Dipyrrol **77**.

Tabelle 1. Decarboxylierungsversuche zum Dipyrrol **77**.

	Edukt	Bedingungen	TFA	Produkt, 77:118
1	117	0 °C, 1 h	TFA	118 , 38%
2	117	0 °C auf RT, 3 h	TFA	77 , 12%
3	117	0 °C auf RT, 12 h	TFA	118 , 42%
4	117	0 °C auf RT, 10 h	TFA	77 , 60 % nicht reproduzierbar
5	117	RT, 72 h	TFA	118 , 33%
6	117	RT, 12 h	TFA-Charge, frisch geöffnet	118 , 12%
7	117	RT auf 80 °C, 12 h	TFA-Ampulle	77 , 24%

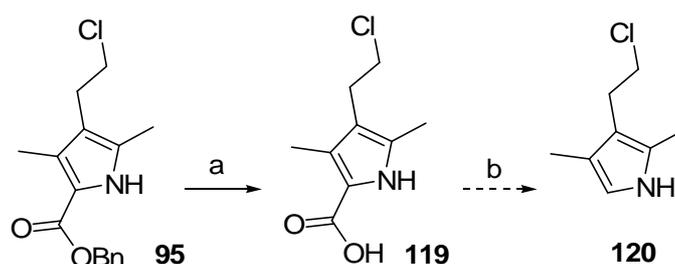
TFA wurde bei den Versuchen als Reagenz und Lösungsmittel verwendet.

Die Decarboxylierung wurde bei 0 °C, Raumtemperatur und bei 80 °C durchgeführt, was aber keine befriedigenden Ergebnisse lieferte. Die erfolgreiche Decarboxylierung konnte nicht reproduziert werden (Eintrag 4). Auch die Verwendung einer frischen TFA-Charge führte nur zum C-9 decarboxylierten System **118**. Erst der Gebrauch von TFA-Ampullen konnte eine

vollständige Decarboxylierung zu **77** bewirken, dies allerdings nur in unzureichenden Ausbeuten.

Bei der Isolation der freien Carbonsäure **118** wurden große Substanzverluste beobachtet, da die Substanz säulenchromatographisch schlecht zu isolieren war.

Um die Decarboxylierung zu optimieren, wurde das Nordwest-Pyrrol **95** zu **119** hydriert und in der Decarboxylierung mit TFA eingesetzt. Jedoch konnten auch hier unter verschiedenen Reaktionstemperaturen und Reaktionszeiten keine befriedigenden Ergebnisse zum 1H-Pyrrol **120** erzielt werden (Tab. 2).



Bedingungen: a) Pd/C, H₂, MeOH, 21 h, 94%; b) Bedingungen siehe Tabelle 2.

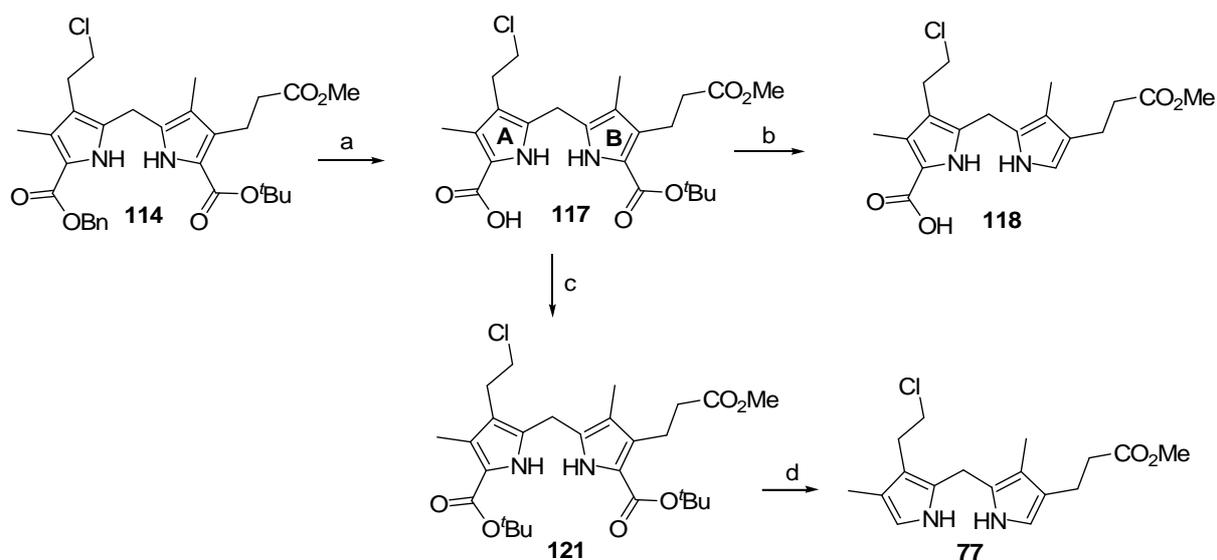
Schema 24. Decarboxylierungsversuche zum 1H-Pyrrol **120**.

Tabelle 2. Decarboxylierungsversuche zum 1H-Monopyrrol **29**.

	Edukt	Bedingungen	Produkt, 120
1	119	TFA, 0 °C, 7 h	kein Umsatz
2	119	TFA, RT, 20 h	kein Umsatz
3	119	TFA, 100 °C, 12 h	kein Umsatz

TFA wurde bei den Versuchen als Reagenz und Lösungsmittel verwendet.

Da sich die Decarboxylierung zum Dipyrrol **77** als nicht reproduzierbar herausstellte und der unvermeidliche Substanzverlust durch die Aufreinigung und die erneute Umsetzung von **118** zu **77** nicht zu optimieren war, wurde die Syntheseroute umgestellt. Der *tert*-Butylester (B-Ring) ließ sich problemlos decarboxylieren, so wurde versucht die freie Säure an C-1 ebenfalls in den *tert*-Butylester zu überführen. Dies gelang mit sechs Äquivalenten *N,N*-Dimethyl-formamid-*tert*-butylacetat in Benzol in moderater Ausbeute.³⁵ Di-*tert*-Butylcarboxylatester **121** wurde anschließend unter Standardbedingungen mit TFA bei Raumtemperatur in fünf Stunden zum Decarboxylierungsprodukt **77** in guten Ausbeuten umgesetzt.

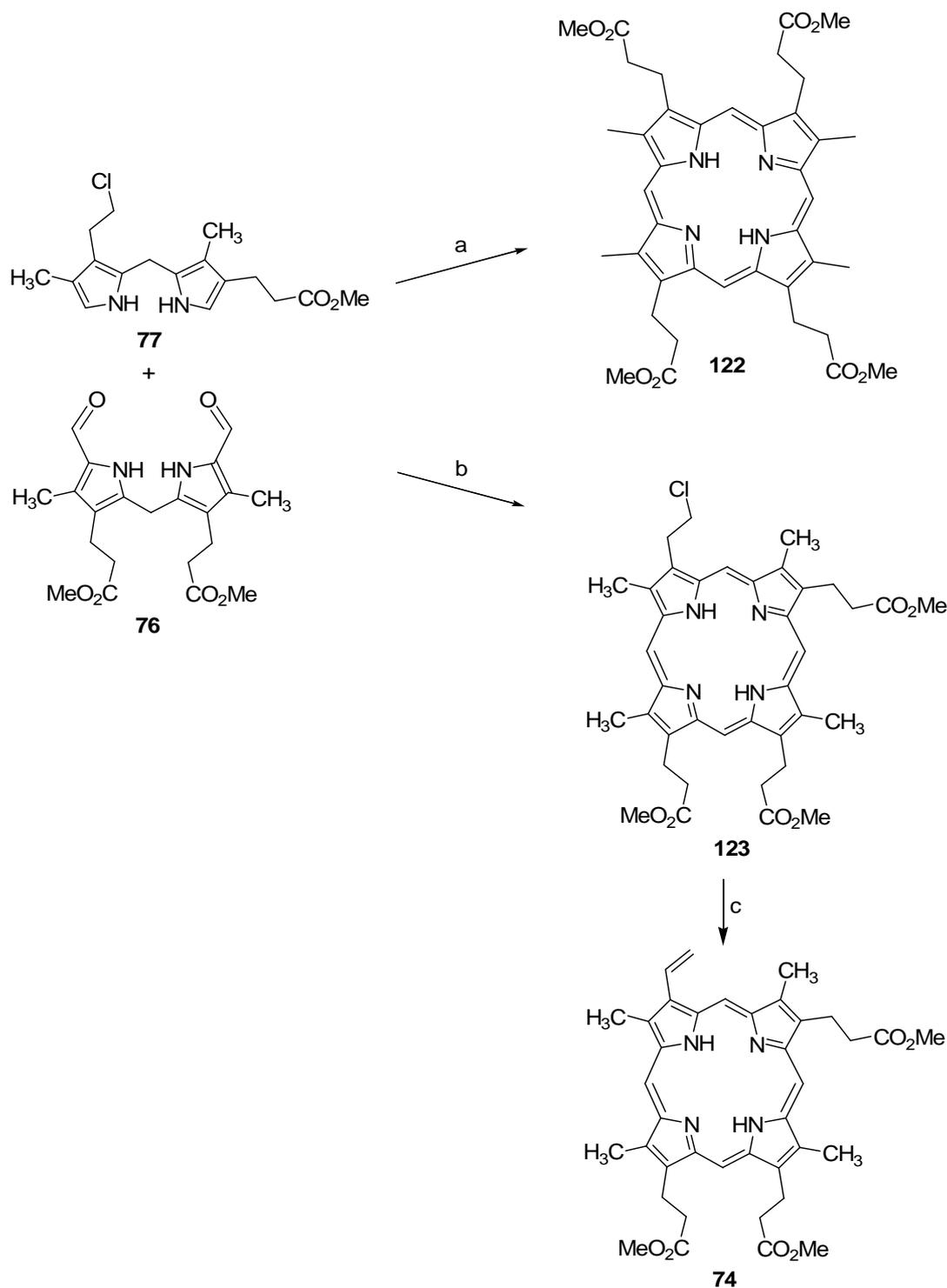


Bedingungen: a) Pd/C, H₂, MeOH, 20 h, 95%; b) TFA, 0 °C, 3 h, 38%; c) (tBuCO₂)₂CN(Me)₂ Benzol, 80 °C, 5 h, 59%, d) TFA, 0 °C auf RT, 5 h, 64%.

Schema 25. Hydrierung und Decarboxylierung der Estergruppen zum Nordfragment **77**.

3.3 Kupplung des Nord und Südfragments

Nach der erfolgreichen Decarboxylierung wurde Nord-Dipyrrol **77** mit dem synthetisierten, symmetrischen Südfragment **76** unter Verwendung von literaturbekannten Bedingungen nach KENNER und SMITH *et al* gekuppelt.³⁰ Hierbei erhielt man jedoch das Homopyrrol **122** in moderater Ausbeute (Schema **26**). Um die Homokupplung zu verhindern, wurde das Südfragment **76** in Dichlormethan gelöst und über einen Zeitraum von 14 h zum Reaktionsgemisch zugegeben. Chlorporphyrin **123** wurde durch die Veränderungen der Kupplungsbedingungen in moderater Ausbeute erhalten. Da das Porphyrin Ring-System lichtempfindlich ist, wurden sowohl die Kupplung zum Tetrapyrrolsystem, als auch die folgenden Stufen unter Lichtausschluss durchgeführt. Abschließend wurde das Vinylsystem am A-Ring des Porphyrins durch Eliminierung des Chloratoms mit NaOH-Lösung bzw. mit KO^tBu-Lösung in *tert*-Butanol generiert.^{33,30} Durch beide Eliminierungsmethoden wurden Ausbeuten zwischen 70% und 80% erreicht, die Eliminierungsvariante mit NaOH-Lösung konnte schon nach kürzerer Reaktionszeit von 20 h abgebrochen werden.

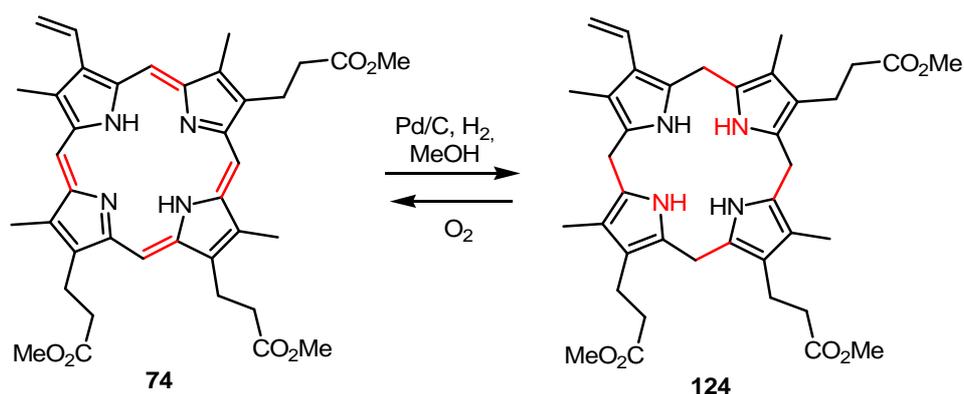


Bedingungen a) **77**, **76**, *p*TsOH, CH₂Cl₂, Zn(OAc)₂, 5% H₂SO₄, MeOH, 12 h, 28%; b) **77**, *p*TsOH, CH₂Cl₂, langsame Zugabe von **76**, Zn(OAc)₂, 5% H₂SO₄, MeOH, 14 h, 36%; c) KO^tBu, *t*BuOH, 5% H₂SO₄, MeOH, 72 h, 78%.

Schema 26. Syntheseroute zum Vinylporphyrin **74**.

Mit dem erfolgreich synthetisierten Vinyltetrapyrrolysystem **74** wurde daraufhin versucht, das Porphyrinogen Grundgerüst, durch Hydrierung mit 10% Palladium auf Aktivkohle **124** zu erhalten (Schema **27**). Da Porphyrin **74** stark UV-aktiv ist, konnte der Reaktionsverlauf durch einen UV-Aktivitätstest verfolgt werden. Hierbei wurde das UV-Licht direkt auf die

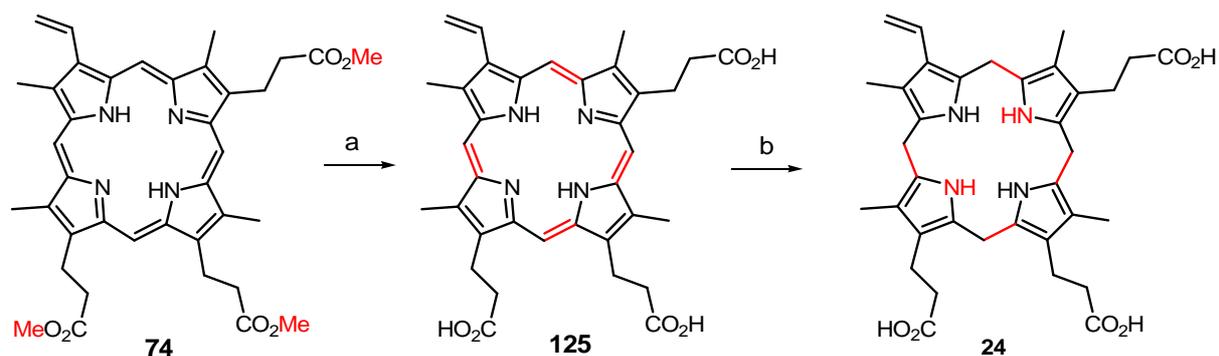
Reaktionsmischung gestrahlt, wenn diese dabei stark aufleuchtete, war in der Reaktionsmischung noch Edukt vorhanden. Die Reaktionslösung ist zu Beginn der Reaktion rot, wie Vinylporphyrin **74** selbst. Nach ca. 2 h unter O₂-Ausschluss und unter H₂-Atmosphäre entfärbte sich die nur noch schwach UV-aktive Reaktionsmischung. Bei der Aufarbeitung welche unter Luftsauerstoffausschluss durchgeführt werden musste, war es nicht möglich das Porphyrinogen Grundgerüst von **124** zu bewahren, da Porphyrinogen **124** bei den kleinsten Mengen Luftsauerstoff zum konjugierten Porphyrin **74** oxidierte.



Schema 27. Versuche zur Porphyrinogen Reduktion.

Da diese Versuche sehr komplex in der Durchführung sind und Harderogen **24**, wegen seiner Sauerstoffempfindlichkeit, direkt in den biologischen Test verwendet werden sollte, wurde die Reduktion und die Überführung in die freie Säure an der Technischen Universität in Braunschweig durchgeführt, wo auch die weiteren biologischen Enzymtests folgten.

In der TU Braunschweig wurde Porphyrin **74** mit 5 M HCl hydrolysiert. Die Lösung wurde mittels HPLC (Anregungs-Wellenlänge 409 nm, Emissions-Wellenlänge 630 nm) analysiert und es wurden zwei Peaks detektiert. Der Hauptpeak bei einer Retentionszeit von 10.8 min und ein Nebenprodukt bei 9 min. Dem Nebenprodukt wurde keine weitere Beachtung geschenkt, da dies in der Literatur schon mehrfach bei der Hydrolyse von vinylgruppentragenden Porphyrinen beobachtet wurde.³⁶ Anschließend wurde **125** mit frisch hergestelltem Natriumamalgam in Harderogen **24** überführt, wobei sich die Reaktionslösung entfärbte und ein neuer HPLC-Peak mit einer Retentionszeit von 6.5 min detektiert wurde.³⁷ Um eine Oxidation von Porphyrinogen **24** zu vermeiden wurde es in einer Pufferlösung (pH 8) bei -20 °C gelagert.

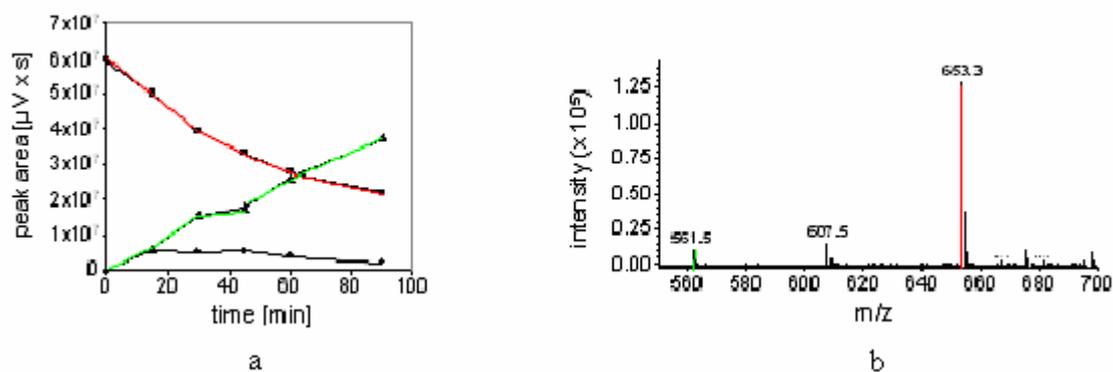


Bedingungen a) 5 M HCl, 6 h, RT, Na(OAc)₂; b) 3 % Na/Hg, 10 mM KOH-Lsg. 80 °C, 5 min.

Schema 28. Endstufen zum Aufbau des Harderogens **24**.

3.4 HemN Aktivitätsexperimente

In HemN Aktivitätsexperimenten, welche an der TU Braunschweig von der Arbeitsgruppe LAYER *et al.* durchgeführt wurden, wurde gezeigt, dass während des Oxidase-Metabolismus von Coproporphyrinogen zu Protoporphyrinogen eine Monovinyl-Tripropionat-Verbindung vorliegt (Schema 29). Die Tests wurden unter anaeroben Bedingungen mit HemN, Coproporphyrinogen und *E. coli*-Zellextrakten durchgeführt (Seite 92f).³⁸ Diese Aktivitätstests wurden durch Zugabe von Wasserstoffperoxid beendet, wodurch die Porphyrinogene (**21**, **22**, **24**) direkt in die entsprechenden Porphyrine (**125-127**) oxidiert wurden (Schema 29). Der Porphyringehalt wurde mittels HPLC (Anregungswellenlänge 409 nm, Emissionswellenlänge 630 nm) nach 15, 30, 45 und 60 Minuten Inkubationszeit detektiert. Die Umsetzung von Coproporphyrinogen zu Protoporphyrinogen und die Bildung einer dritten Verbindung mit nahezu konstant bleibender Konzentration werden in Diagramm 1a gezeigt. Durch ESI-Massenspektrometrie wurde die Masse $[M-H]^-$ dieser Verbindung zu 607.5 bestimmt, was auf ein Monovinyl-Tripropionat-Porphyrin schließen lässt (Diagramm 1b).



rot = Coproporphyrin ESI-HRMS berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_8$ $[M-H]^- = 653.2617$, gef. 653.3;

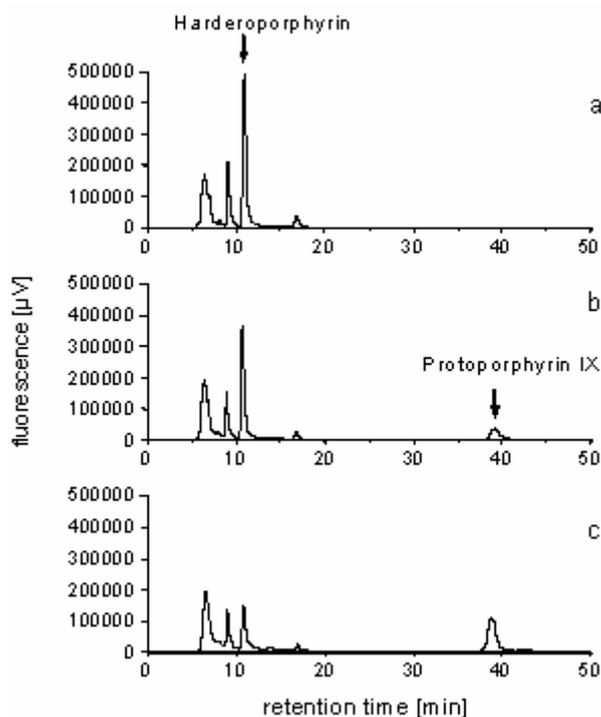
grün = Protoporphyrin berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_5\text{N}_4\text{O}_4$ $[M-H]^- = 561.2507$, gef. 561.5;

schwarz = Monovinyl-Tripropionat-Porphyrinspezies berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6$ $[M-H]^- = 607.2562$, gef. 607.5.

Diagramm 1a, 1b. HemN Aktivitätstest.

In analogen Kontrollexperimenten, welche in Abwesenheit von HemN und *E. coli*-Zellextrakten durchgeführt wurden, konnte weder ein Metabolismus zum Protoporphyrin **127**, noch zu einer weiteren Substanz beobachtet werden. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Propionat-Seitenketten von Ring A und B in der sauerstoffunabhängigen Coprogen III Oxidase HemN sequentiell decarboxyliert werden.

Um die sukzessive Decarboxylierung genauer zu untersuchen, wurde nun synthetisiertes Harderogen **24** in HemN-Aktivitätsexperimenten als Substrat verwendet und zu einer Inkubationslösung, bestehend aus HemN und *E. coli*-Zellextrakten gegeben (Seite 92f). Auch diese Enzym-Experimente wurden durch Wasserstoffperoxid-Oxidation beendet. Der Gehalt an Porphyrin wurde ebenfalls mittels HPLC bestimmt, wobei eine Abnahme der Harderogenkonzentration und eine Zunahme der Protoporphyrinkonzentration beobachtet wurde (Diagramm **2b**). Bei längerer Inkubation wurde eine eindeutige Abnahme der Protoporphyrinkonzentration und ein deutlicher Anstieg der Harderogenkonzentration festgestellt (Diagramm **2c**). In parallelen Kontrollexperimenten, die ohne HemN aber mit derselben Inkubationslösung durchgeführt wurden, war nur ein sehr geringer Konzentrationsanteil an Protoporphyrinogen **22** zu detektieren, dessen Bildung auf aktive Coprogen III Oxidase aus den Zellextrakten von *E. coli* zurückzuführen ist. Wenn die Enzymtests in Abwesenheit von HemN und *E. coli*-Zellextrakten ausgeführt wurden, war keine Protoporphyrin **127** zu determinieren, was zeigt dass die sauerstoffunabhängige Oxidase (HemN) für die Umsetzung von Coprogen zu Protogen ausschlaggebend war.



a → keine Bildung von Protoporphyrin zu Beginn der Inkubation

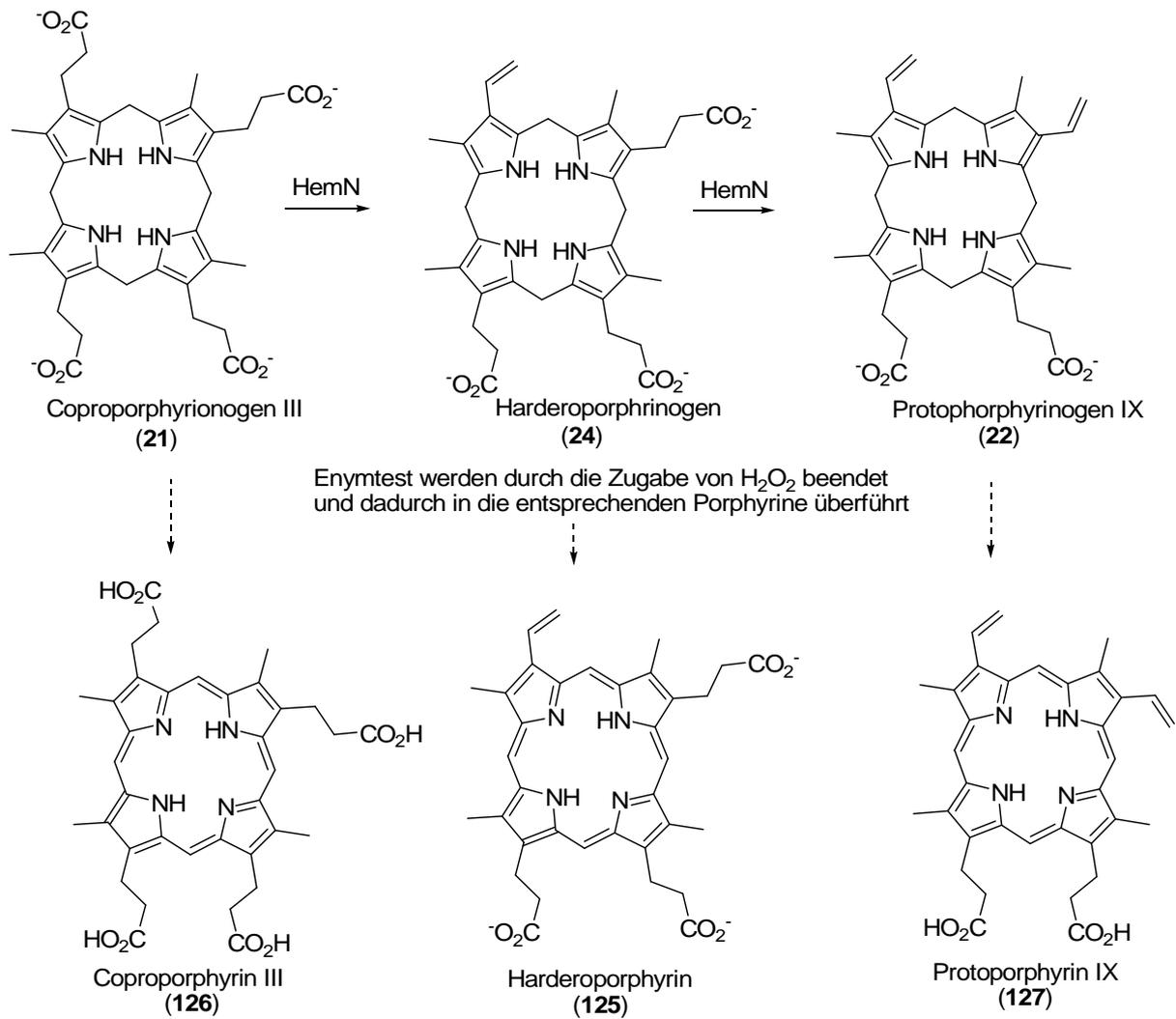
b → Anstieg der Protoporphyrinkonzentration und Abnahme der Harderoporphyrin-konzentration im Verlauf des Enzymtests

c → Abnahme der Harderoporphyrin-konzentration und Anstieg der Protoporphyrinkonzentration am Ende der Inkubation.

Diagramm 2a, 2b, 2c. HPLC-Analyse für HemN Aktivitätstests mit Harderoporphyrinogen **24** als Substrat.

Die Aktivitätstests zeigen, dass Harderogen **24** als Intermediat der Coproporphyrinogen III Oxidase akzeptiert wird. Das Ergebnis zeigt eindeutig, dass HemN fähig ist Harderogen **24** zu erkennen und zu Protoporphyrinogen IX (**22**) zu metabolisieren (Schema **29**).

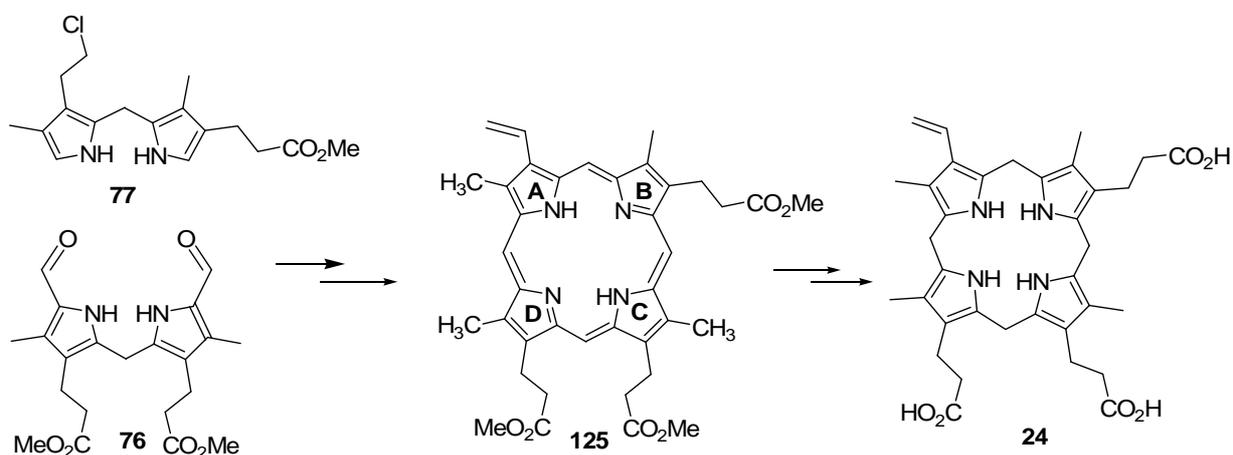
Die Hypothese, dass die Decarboxylierung des A-Pyrrolringes von Coproporphyrinogen III Oxidase durch HemN vor dem B-Pyrrolring stattfindet, ist damit bestätigt.



Schema 29 Metabolismus der sauerstoffunabhängigen Coprogen III Oxidase und Überführung in die Porphyrine durch Zugabe von H₂O₂.

4 Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde Harderoporphyrin-Trimethylester **74** erfolgreich durch eine [2+2]-MACDONALD-Kondensation synthetisiert. Die hier angewandte Porphyrinsynthese umfasst zehn lineare Stufen bei einer Gesamtausbeute von 1.3%. Durch die Veränderungen der literaturbekannten Pyrrolsynthesen ist es gelungen, einen effizienten Zugang zu größeren Mengen des Nord- und Südfragments zu erhalten. Durch die Optimierung der literaturbekannten Kupplungsmethoden zum Porphyrin **74**, wird die Synthese des Homokupplungsprodukts **122** der Südhälften verhindert. Außerdem wurde die freie Carbonsäure **117** des Nordfragments und das decarboxylierte Nord-Dipyrrol **77** isoliert und vollständig charakterisiert.



Schema 30. Kupplung des Nord- **77** und Südfragments **76** und Synthese zu Harderogen **24**.

Unter anaeroben Bedingungen wurde **125** in das instabile Harderoporphyrinogen **24** überführt und in Enzym Aktivitätstests untersucht, mit deren Hilfe die Funktionsweise von Coproporphyrinogen III Oxidase näher untersucht wurde. Durch die HemN-Aktivitätstests wurde herausgefunden, dass Harderogen **24** als Intermediat der Coproporphyrinogen III Oxidase akzeptiert und in Protoporphyrinogen IX metabolisiert wird. Darüber hinaus war es durch biochemische Aktivitätstests möglich zu analysieren, welcher Pyrrolring des Coproporphyrinogens III **21** in der sauerstoffunabhängigen Coprogen III Oxidase zuerst decarboxyliert wird. Durch die Metabolisierung des Harderogens **24** durch HemN wurde dargelegt, dass HemN über ein identisches Intermediat, wie sauerstoffabhängiges HemF verläuft. Aus diesen Gründen lässt sich der Schluss ziehen, dass die Decarboxylierung des A-Pyrrolringes von Coproporphyrinogen III durch HemN vor dem B-Pyrrolring stattfindet.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Isoharderogen **25** auch als Substrat akzeptiert wird, folglich von HemN erkannt und gleichermaßen in Protoporphyrinogen **22** umgesetzt wird.

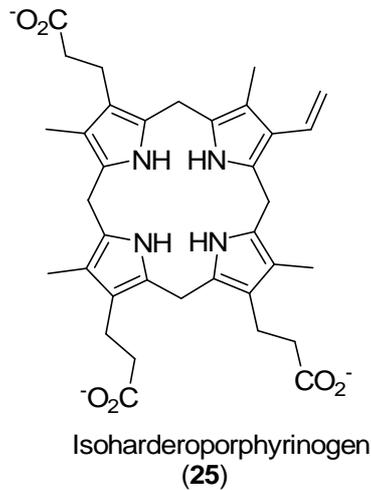


Abbildung 5. Isoharderoporphyinogen (**25**).

Eine Aufklärung dieser Hypothese könnten Cokristallisationen von HemN mit Coproporphyrinogen III geben. Durch eine Röntgenstrukturmessung des Enzyms, welches am Intermediat gebunden ist, kann die Orientierung und Lage des Substrats in der aktiven Tasche des Enzyms herausgefunden werden. Dies würde zeigen, ob der A- oder B-Pyrrolring im aktiven Zentrum sitzt.

Des Weiteren wäre eine Cokristallisation von HemN mit gebundenem Harderogen **24** in der aktiven Tasche des Enzym-Substrat-Komplexes eine interessante Aufgabenstellung, da so der genaue Mechanismus des Enzyms verstanden würde. Mit diesen Resultaten wäre es außerdem möglich Angaben über die Lage des Radikal SAM-Enzyms zu geben, da bisher nur vermutet wird, dass der A-Pyrrolring des Harderogens in der Nähe des [4Fe-4S]-Komplexes liegt.

Um den Funktionsablauf von HemN Enzym vollständig aufzuklären und zu verstehen, werden noch weitere biochemische Untersuchungen vonnöten sein.

Synthese des C1-C17 Fragments von Angiolam A

5. Einleitung

5.1 Myxobakterien

Als Quelle für neue biologisch aktive Verbindungen dienen neben Pflanzen und Tieren vor allem Mikroorganismen.³⁹ Um neue aktive Substanzen zu finden, werden Mikroorganismen kultiviert und auf die Produktion biologischer aktiver Verbindungen getestet. Dabei eignet sich nur eine relativ begrenzte Anzahl an Mikroorganismen zur Produktion von Sekundärmetaboliten. Unter den Bakterien sind das vor allem die Actinomyceten, Cyanobakterien und die Myxobakterien. Myxobakterien sind gram negative Prokaryonten und befinden sich an Orten, welche reich an mikrobischem Leben und organischer Materie sind wie z. B. Baumrinde, Erde, Dung, verrottetem Pflanzenmaterial oder im Meerwasser. Sie existieren in Kolonieschwärmen und bewegen sich durch Gleiten auf glatten Oberflächen fort. Sie können Fruchtkörper (Abb. 6) ausbilden und differenzieren sich durch dieses Sozialverhalten deutlich von anderen Bakterien.⁴⁰ Die Eigenschaft der Fruchtkörperausbildung sichert ihren Fortbestand unter Nahrungsmangelerscheinungen oder anderen Extrembedingungen, wie beispielsweise Trockenheit. Die vegetativen Zellen der Myxobakterien sind mit 0.7 μm Breite und 3 bis 12 μm Länge relativ groß, die Fruchtkörper können eine Größe von 10 bis 1000 μm haben und bestehen aus 10^6 oder mehr Zellen, wobei sie je nach Gattung verschiedene Formen (zum Beispiel kugelförmige, stäbchenförmige oder bäumchenartige Strukturen) und Pigmentierung annehmen.

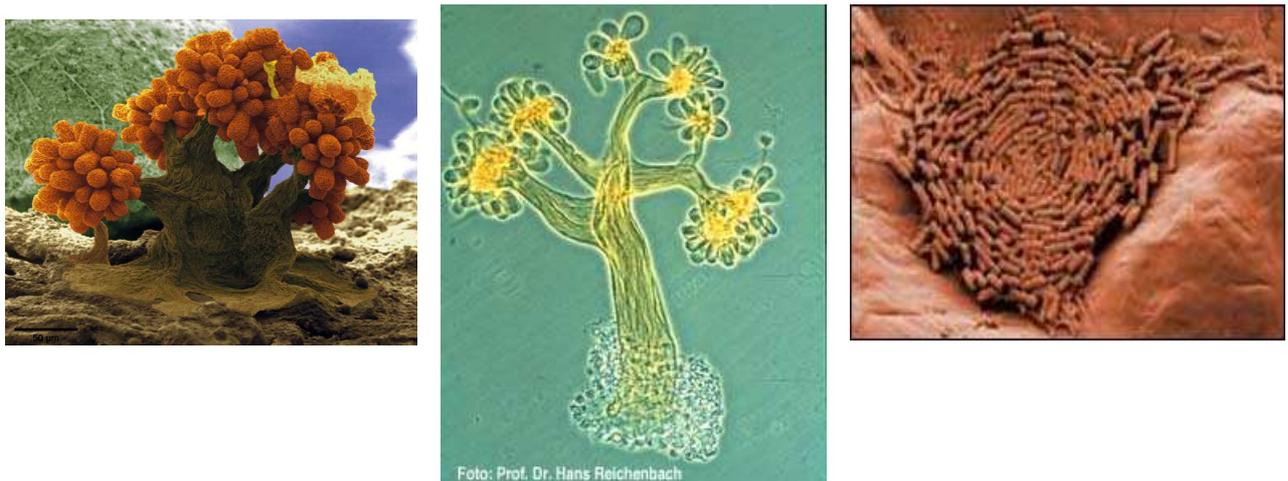


Abbildung 6. 1) *Sorangium cellulosum* Fruchtkörper 2) *Chondromyces crocatus* Fruchtkörper 3) vegetative Zellen von Myxobakterien (Fotos: Heinrich Lünsdorf und Hans Reichenbach, HZI).

Myxobakterien lassen sich in zwei Gruppen unterteilen. Der größte Teil der Bakterien weist einen bakteriolytischen Stoffwechsel auf, das heißt, sie können unter Exkretion von Coenzymen Zellen, wie zum Beispiel Hefe oder Bakterienzellen, lysieren. Dadurch decken sie ihren eigenen Bedarf an Kohlenstoff und Stickstoff. Die zweite Gruppe der Myxobakterien des Stammes *sorangium cellulosum* ist in der Lage, Cellulose abzubauen und zu verstoffwechseln, was cellulolytischer Stoffwechsel genannt wird.

Im Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig wurden bis heute über 500 Naturstoffe aus nur 40 Arten von Myxobakterien isoliert und charakterisiert, mit 80 verschiedenen Grundstrukturen und über 450 strukturellen Varianten. In diesem so genannten Naturstoff-Screening wurden unter anderem die Verbindungen der Chondramide, Chivosazole, Epothilone, Ratjadone und die Myxopyronine isoliert und charakterisiert. Die myxobakteriellen Naturstoffe gehören den verschiedensten chemischen Verbindungsklassen an, wie zum Beispiel Peptide, Polyketide, Terpene, Steroide und Makrolide. Die myxobakteriellen Naturstoffgruppen können ein sehr unterschiedliches Wirkspektrum auf eukaryontischen Zellen besitzen. Das aus *Sorangium cellulosum* So ce90 isolierte Epothilon zum Beispiel stabilisiert die Mikrotubuli, dies führt zur Stagnation des Zellzyklus und letztlich zur Apoptose.⁴¹

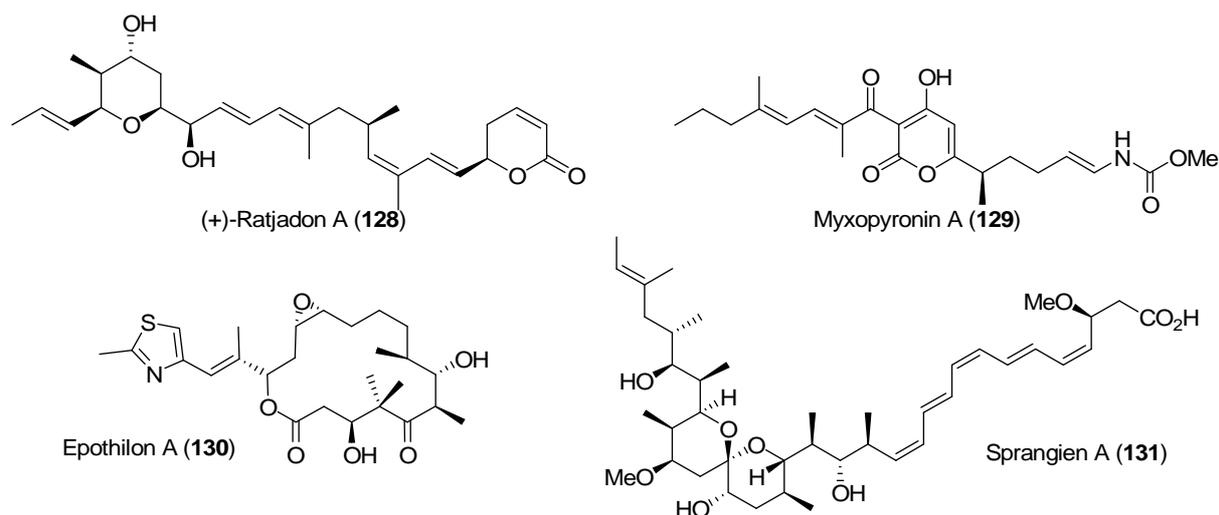


Abbildung 7. Chemische Strukturen verschiedener Sekundärmetabolite von Mycobakterien.

5.2 Angiolam A

Bei der Suche nach antibiotisch wirksamen Verbindungen in Gleitenden Bakterien fielen Extrakte aus dem bereits bekannten Mycobakterium *Angiococcus disciformis*, Stamm An d30, durch ihre Hemmwirkungen gegen membrangeschädigte *Escherichia-coli*-Mutanten, *Bacillus subtilis* und *Candida albicans* auf.⁴²

Diese wirksame Verbindung wurde Angiolam A (**132**) genannt und wurde am Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig genauer untersucht. Angiolam A wurde 1985 zum ersten Mal erfolgreich isoliert.

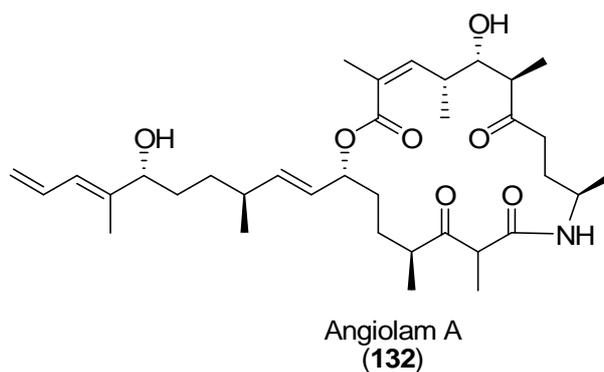


Abbildung 8. Angiolam A.

Die Summenformel $C_{34}H_{53}NO_7$ wurde durch EI-Massenspektren, FAB-Ionisierung und Elementaranalyse bestimmt. Die Konstitution und die relative Konfiguration der Substituenten wurden mit Hilfe von zweidimensionalen NMR-Methoden und Röntgenstrukturanalyse bestimmt.

Die Lage der Sauerstoff-Funktionen und Methylgruppen in Angiolam A (**132**) lässt auf eine Biosynthese aus Acetat und Propionat-Einheiten schließen, welche durch ^{13}C -markierte Fütterungsexperimente bewiesen werden konnte.⁴²

An dem Aufbau von Angiolam A (**132**) und der Lage der Sauerstoff-Funktionen und der Methylgruppen im Molekül ist eine Polyketid-Biosynthese anzunehmen. Zum Beweis dieser Hypothese wurden Fütterungsversuche mit ^{14}C markierten Propionat, Acetat und Methionin unternommen. In den Biogeneseversuchen wurde herausgefunden, dass Acetat und Propionat sehr gut eingebaut wurden, die Methylgruppe aus Methionin jedoch erheblich schlechter.

Durch Fütterungsexperimente mit ^{14}C markiertem-L-Alanin konnte auch die Herkunft des Stickstoffatoms im Makrozyklus geklärt werden.

Die Biogeneseversuche bestätigten eine Polyketid-Biosynthese mit gegebenenfalls sekundären Methylierungsschritten.⁴²

Damit ergibt sich für Angiolam A (**132**) ein sehr ähnliches Biogenesemuster wie für die ebenfalls aus Gleitenden Bakterien isolierten Antibiotika Myxopyronin A (Abb. 7).

Dies entsteht ebenfalls aus Propionat- und Acetatbausteinen, enthält aber abweichend von Angiolam A (**132**) auch noch Methylgruppen aus Methionin. Der Stickstofflieferant ist bei Myxopyronin A Glycin, anstelle Alanins bei der Biogenese von Angiolam A.

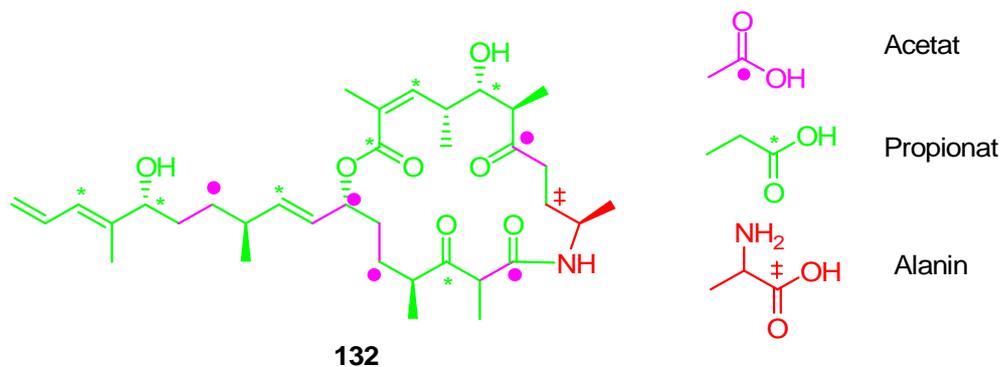


Abbildung 9. Schematische Darstellung der Biogenese von Angiolam A.

6 Aufgabenstellung

Schon kurze Zeit nachdem Antibiotika in der Klinik eingesetzt wurden (ca. 1945) entdeckte man resistente *Staphylococcus aureus* Stämme deren Resistenz mit steigender Antibiotikagabe in der Medizin und Tierzucht zunahm. Im Jahr 2005 infizierten sich rund drei Millionen Europäer mit Bakterien, die gegen bekannte Antibiotika resistent sind, weswegen die Gesellschaft auf die Entwicklung neuer Antibiotika angewiesen ist.

Eine Quelle für derartige Antibiotika bietet die Natur selbst. Ein konkretes Beispiel für eine derartige Verbindung ist Angiolam A (**132**). Angiolam A wurde 1985 von HÖFLE *et al.* am HZI in Braunschweig aus dem Myxobakterium *Angiococcus disciformis* isoliert.⁴² Der Sekundärmetabolit besteht aus einem 19-gliedrigen Makrolacton-Lactam-Ring mit langkettiger Seitenkette, die unter anderem ein Diensystem beinhaltet. In ersten biologischen Tests wies Angiolam A (**132**) antibiotische Aktivität gegen membrangeschädigte *Escherichia coli*-Mutanten, *Bacillus subtilis* und *Candida albicans* auf.⁴²

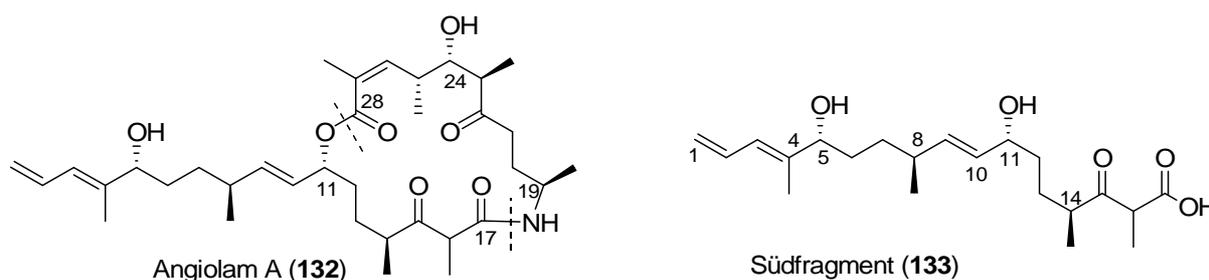


Abbildung 10. Angiolam A **132** und das Südfragment **133**.

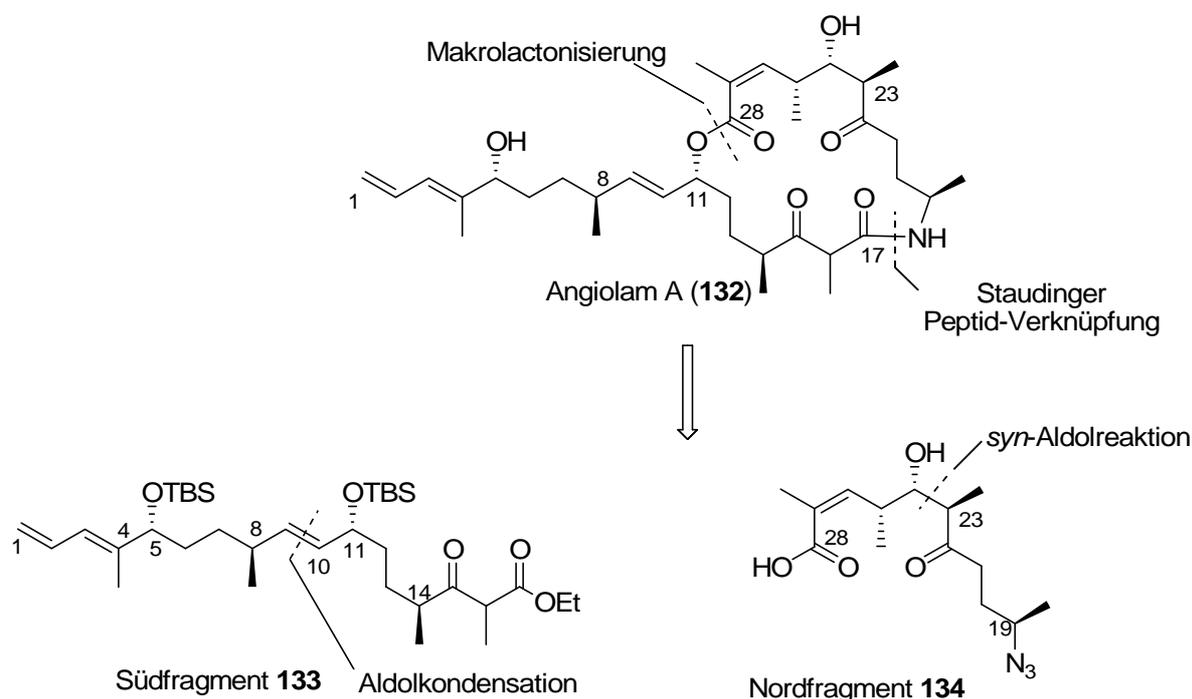
Aufgrund seiner antibiotischen Wirkung und der strukturellen Komplexität stellt Angiolam A (**132**) ein interessantes Synthesziel dar, weswegen es Ziel dieser Arbeit war, einen synthetischen Zugang zum Südfragment **133** von Angiolam A (**132**) zu entwickeln.

7 Synthetischer Teil

7.1 Retrosynthese

Angiolam A (**132**) besteht aus einem 19-gliedrigen Makrolacton-Lactamzyklus mit sechs Stereozentren und einer langkettigen Seitenkette, welche zwei weitere Stereozentren und ein Diensystem beinhaltet. Der Naturstoff wird retrosynthetisch in zwei Fragmente geschnitten, welche durch eine Makrolactonisierung zwischen der Säuregruppe C-28 und der Alkoholfunktion an C-11 zum 19-gliedrigen Lacton-Lactamzyklus geschlossen werden sollen. Die beiden Fragmente sollen über eine Staudinger Reaktion zwischen dem Azid N-18 und dem Carbonyl C-17 gekuppelt werden.

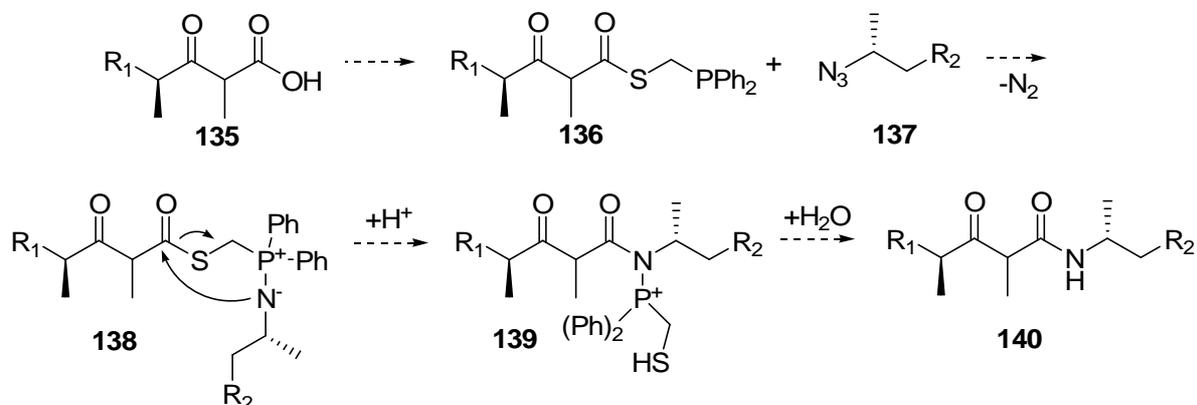
Das Südfragment soll durch eine Aldolkondensation mit anschließender Reduktion der Carbonylfunktion an C-11 aufgebaut werden. Das Nordfragment soll durch eine *syn*-gesteuerte Aldolreaktion synthetisiert werden (Schema **31**).



Schema 31. Retrosynthese von Angiolam A (**132**).

Eine interessante Anwendung der Amidknüpfung wurde von RAINES *et al.* und MAARSEVEEN *et al.* entwickelt.⁴³ Sie generieren Peptidbindungen über die Staudinger-Peptidverknüpfung. Auf das hier vorliegende System übertragen, würde die Carbonsäure **135** in den Thioester **136** transformiert werden. Der nucleophile Charakter des Phosphoratoms soll daraufhin mit dem

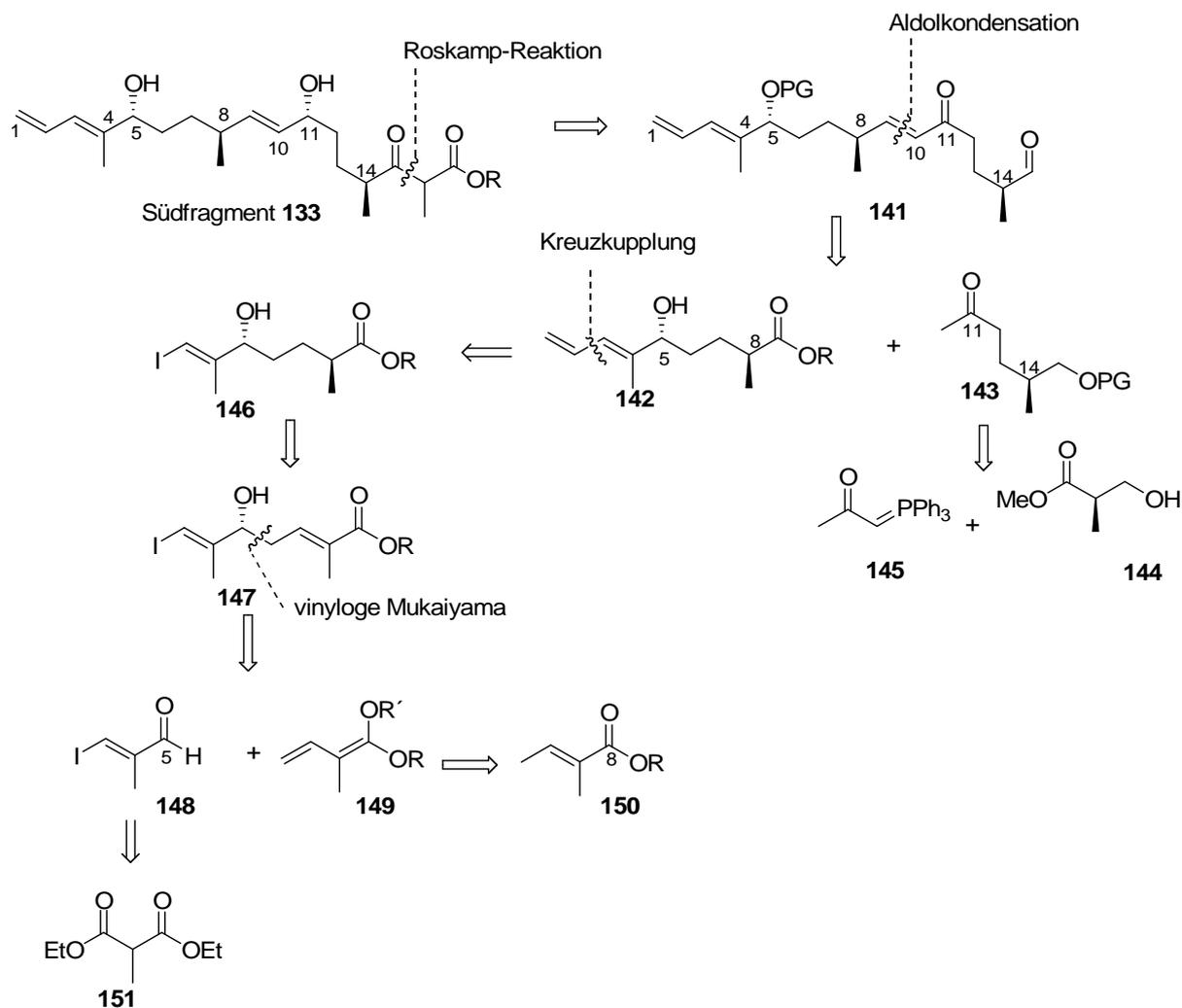
Azid **137** unter Bildung des Aza-Ylids **138** reagieren. Elektrophiles Abfangen des Ylids durch die Thioesterseinheit soll dann ohne Racemisierung zur Amidbindung führen und durch anschließende Hydrolyse das Peptid **140** liefern.



Schema 32. Peptidbildung durch die Staudinger-Peptidverknüpfung.

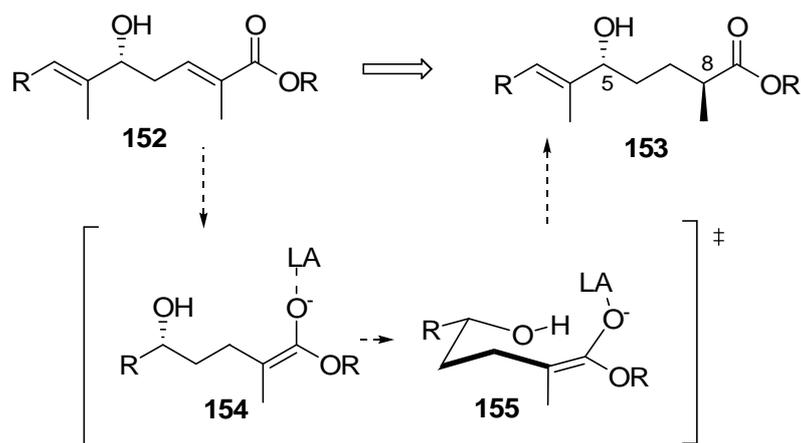
7.2 Retrosynthese des Südfragments

Das Südfragment **133** beinhaltet eine Dieneinheit und besitzt vier Stereozentren mit einem Dicarboxylsystem, welches zum Ende der Synthese in einer Lewis-Säure katalysierten ROSKAMP-Reaktion aufgebaut werden soll. Die α,β -ungesättigte Carbonylfunktion an Position C-9 und C-11 im Vorläufer **141**, soll durch eine Aldolkondensation eingeführt werden, was zu den Fragmenten **142** und **143** führt. Das Stereozentrum des Methylketons **143** wird über kommerziell erhältlichen D-Roche-Ester **144** eingeführt. Nach einigen Schutzgruppentransformationen, Oxidation und Reduktionen am D-Roche-Ester **144**, soll in einer WITTIG-Reaktion mit kommerziell erhältlichem Ylid **145** und anschließender Hydrierung das Methylketon **143** generiert werden.



Schema 33. Retrosynthese des Südfragments **133**.

Der Schlüsselschritt der Synthese soll der Aufbau des Chiralitätszentrums an C-8 sein. Dies soll durch eine intramolekulare, asymmetrische Protonierung erreicht werden. Zuerst soll ein Enolat generiert werden, welches durch die Hydroxygruppe intramolekular protoniert werden soll. Das Proton des freien Alkohols besitzt einen 1,6-Abstand vom Enolat und soll von einer Seite in das Enolat einfallen, so dass die Stereochemie der Methylgruppe selektiv eingestellt werden kann und eine *anti*-Konfiguration der Stereozentren an C-5 und C-8 resultiert (Schema 34).

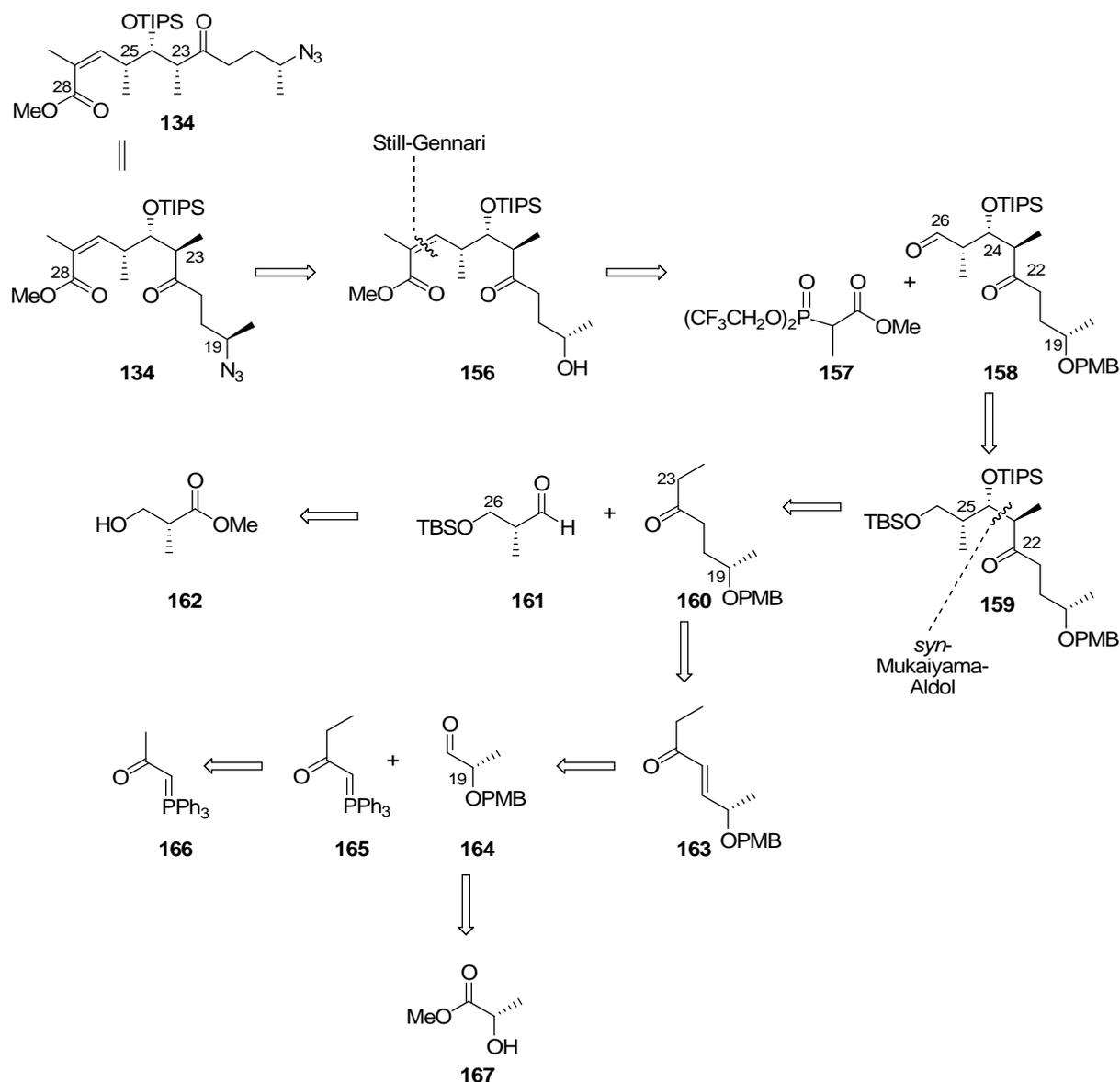


Schema 34. Retrosynthese der asymmetrischen intramolekularen Protonierung.

Das Diensystem C-1 bis C-4 soll mittels einer Kreuzkupplungsreaktion generiert werden (Schema 33). Für die Darstellung des α,β -ungesättigten Esters **147** sollte in einer vinylogenen MUKAIYAMA-Reaktion das Ketenacetal **149** mit dem Allyliodid **148** verknüpft werden, wobei das Iodid **148** aus kommerziell erhältlichem Dicarboxylester **151** aufgebaut werden soll.⁵⁶

7.3 Retrosynthese des Nordfragments

Das Nordfragment **134** enthält vier Stereozentren und eine *Z*-Doppelbindung. Das Stereozentrum am Kohlenstoffatom C-19 soll durch invertierende Azidierung mit $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ nach THOMPSON *et al.* an der Hydroxyfunktion von **156** realisiert werden.⁴⁴ Die *Z*-Doppelbindung des α,β -ungesättigten Esters **156** soll über eine STILL-GENNARI-Reaktion zwischen Aldehyd **158** und dem STILL-GENNARI-Phosphonat **157** aufgebaut werden. Aldehyd **158** soll durch Schutzgruppentransformation und SWERN-Oxidation aus **159** hervorgehen, wobei der 1,3 Funktionsgruppenabstand in Verbindung **159** eine *syn*-Aldolreaktion für den Aufbau von C-22 bis C-24 nahe legt.



Schema 35. Retrosynthese des Nordfragments **134**.

Zum Aufbau der Methylgruppe an C-23 und der *syn*-ständigen Hydroxyfunktion an C-24 von **159** soll die MUKAIYAMA-Aldolreaktion genutzt werden. In diesem Fall kann das FELKIN-ANH-Modell für α -substituierte Aldehyde und die Vorhersage des nucleophilen Angriffs auf die Carbonylgruppe herangezogen werden. (Abb. 11).

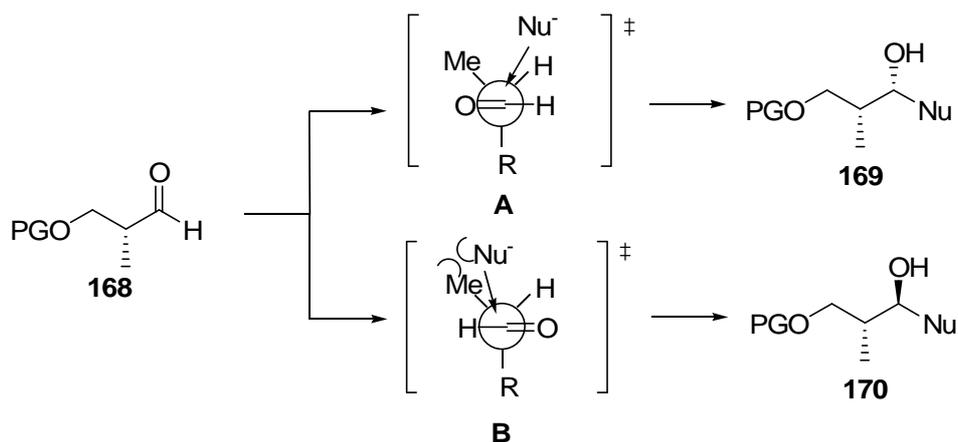
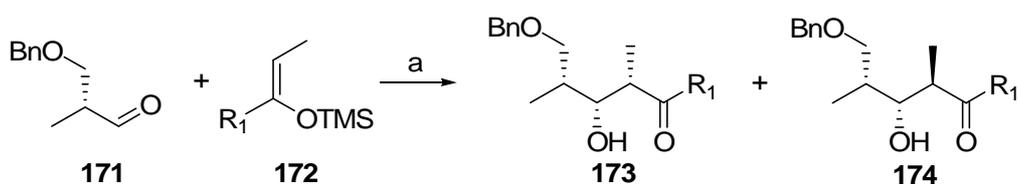


Abbildung 11. *syn*-FELKIN-ANH Modell.

Im Übergangszustand **A** ist die sterische Wechselwirkung zwischen der Methylgruppe und der Bürgi-Dünitz Trajektorie eines angreifenden Nucleophils minimiert, so dass das *syn*-Produkt als Hauptprodukt gebildet wird. Beim Übergangszustand **B** hingegen ist durch die sterische Hinderung der Methylgruppe der Angriff des Nucleophils gehindert.

Aus Studien von α -chiralen Aldehyden mit *Z*-Enolaten wurde in Lewis-Säure chelatisierenden Aldolreaktionen mit TiCl_4 das all-*syn*-Produkt erhalten. Hierbei wurde festgestellt, dass je sperriger der Rest R_1 ist, desto besser waren die erzielten *syn*-Selektivitäten.⁴⁵



Bedingungen a) TiCl_4 , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h.

Schema 36. *syn*-Aldolreaktion.

Tabelle 3. Reaktionsbedingungen der Aldolreaktion.

	R_1	<i>E/Z</i>	Lewis-Säure	173 : 174
1	Ph	0/100	TiCl_4	91 : 9
2	Et	0/100	TiCl_4	50 : 50

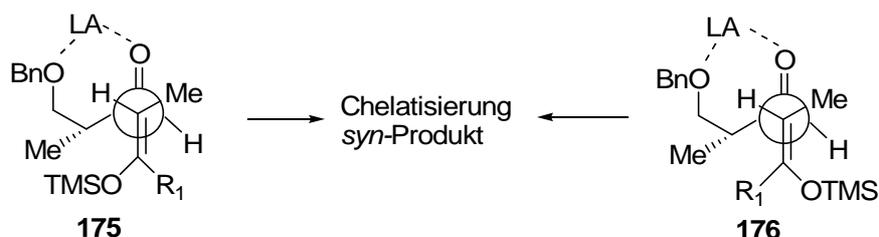
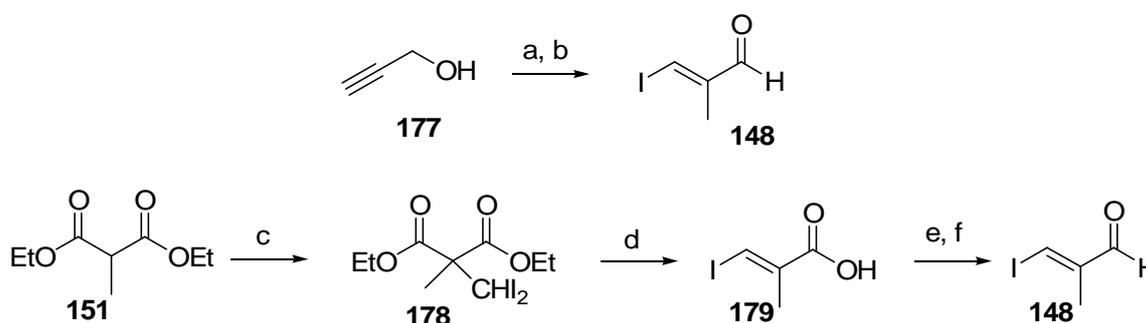


Abbildung 12. *all-syn* Aldol ÜZ und Chelatisierung mit Lewis-Säure.

Das Stereozentrum des Aldehyds **161** soll aus D-Roche-Ester **162** aufgebaut werden und ist somit kommerziell erhältlich (Schema **35**). Das Ethylketon **160** soll über eine Hydrierung des α,β -ungesättigten Ketons **163** generiert werden, welches aus (*S*)-Methylactat (**167**) in einer WITTIG-Reaktion und einigen Schutzgruppentransformationen, Oxidation und Reduktion erhalten werden kann.

7.4 Synthese des C3-C9 Fragments

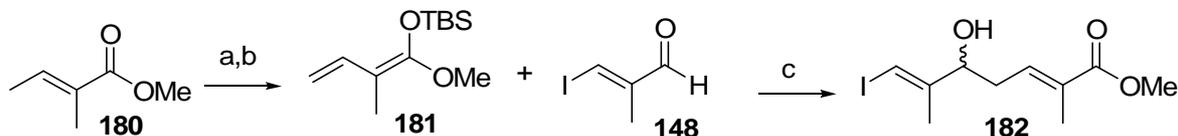
Ausgehend von Diethylmethylmalonat (**151**) oder von Propargylalkohol (**177**) wurde der α,β -ungesättigte Aldehyd **148** synthetisiert.⁴⁶ Die zirkoniumkatalysierte Route ist durch die kurze zweistufige Synthese sehr effizient, jedoch durch die teureren Reagenzien Trimethylaluminium und dem Zirkonium-Katalysator (Cp_2ZrCl_2) im großen Maßstab nicht ökonomisch. Der längere Syntheseweg ausgehend vom Diethylmalonat ist zeitaufwendiger allerdings kostengünstiger, um Aldehyd **148** in großen Mengen zu synthetisieren.



Bedingungen a) Cp_2ZrCl_2 , Me_3Al , I_2 , 60%; b) MnO_2 , 89%; c) NaH , CHI_3 , Et_2O , 2.5 h, 50 °C, 77%; d) KOH , EtOH , H_2O , Rückfluss, 24 h, 83%; e) LiAlH_4 , RT, 3 h, 69%; f) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 42 h, RT, 93%.

Schema 37. Synthese des Allyliodids **148**.

Mit dem α,β -ungesättigten Aldehyd **148** und dem Ketenacetal **18**, welches aus Tiglinsäuremethylester **17** auf literaturbekanntem Wege mit LDA, DMPU und TBSCl synthetisiert werden konnte, wurde eine vinyloge MUKAIYAMA-Reaktion durchgeführt werden und man erhielt ausschließlich das γ -Produkt **19** in guten Ausbeuten.



Bedingungen a) DMPU, LDA, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15 min; b) TBSCl, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1.5 h, 90% über 2 Stufen; c) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 3 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 80%.

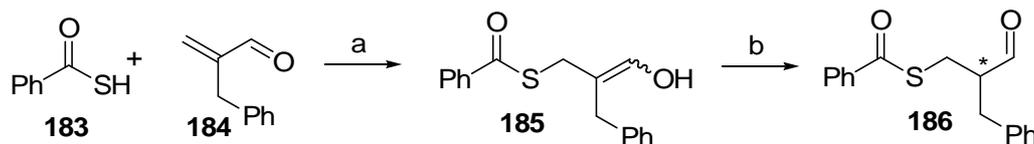
Schema 38. Synthese des VMAR- α,β -ungesättigten Esters **182**.

7.5 Asymmetrische Protonierungen

Die intramolekulare asymmetrische Protonierung, wie in Schema **34** gezeigt, ist eine interessante Reaktion um eine 1,4-*anti*-Konfiguration aufzubauen. In der Literatur sind derzeit nur wenige enantioselektive Protonierungen von Aldehyd-Enolaten bekannt.⁴⁷

Die enantio- oder diastereoselektive α -Alkylierung von Estern ist eine gebräuchliche Reaktion in der organischen Synthese. Die Einführung von α -chiralen Alkylgruppen ist, über chirale Metallene, chirale Oxazoline sowie asymmetrische Hydrierung und sigmatrope Umlagerungen (Claisen- und Ireland-Claisen-Umlagerung) in verschiedenen Reaktionstypen zu erzielen. Jedoch sind enantioselektive Protonierungen von α,β -ungesättigten Aldehyden, die zu α -chiralen Alkylgruppen führen, weit seltener bekannt. In der Literatur sind nur wenige intermolekulare Protonierungen von α,β -ungesättigten Enal-Derivaten beschrieben worden. Hier sollen nur zwei Beispiele von DUHAMEL *et al.* gezeigt werden.⁴⁸

DUHAMEL entwickelte eine effiziente Route für die Synthese von metastabilen Enolen mit anschließender Protonierung. Der α,β -ungesättigte Aldehyd **184** wird in einer 1,4-Addition von Thiobenzoesäure **183** angegriffen und es bildet sich das Enol **185**. Die enantioselektive Tautomerisierung, die zum chiralen Aldehyd **186** führt, kann dann durch zwei verschiedene chirale Protonenquellen generiert werden. Als Protonenquelle werden Aminoalkohole, wie (–)-*N*-Methylphedrin (**A**) oder (–)-Cinchonidin (**B**) verwendet, wobei die besten Selektivitäten mit **B** erzielt werden.

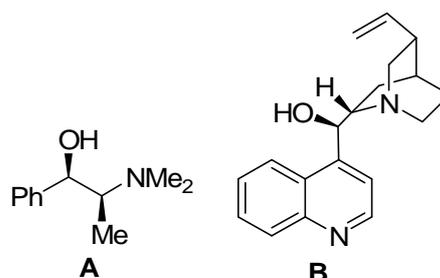


Bedingungen a) CH_2Cl_2 , $-18\text{ }^\circ\text{C}$, 7 Tage, Z/E > 95/5; b) 1 Eq. chirale Protonierungsreagenzien siehe Tabelle 4, 48 h, $-70\text{ }^\circ\text{C}$.

Schema 39. enantioselektive, intermolekulare Protonierung.

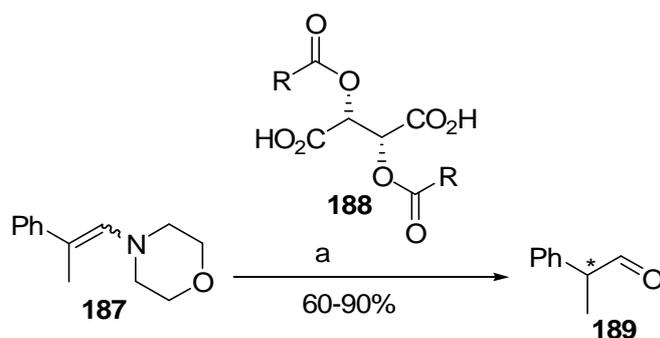
Tabelle 4. verwendete Protonierungsreagenzien.

	chirale Protonierungsreagenzien	ee
b	(-)-N-methylephedrin A	58% (<i>S</i>)
b	(-)-Cinchonidine B	71% (<i>S</i>)



In weiteren Arbeiten von DUHAMEL *et al.* konnten Enamine wie **187** in α -chirale Aldehyde **189** überführt werden. Als chirale Protonenquelle dienen hierbei Weinsäure-Derivate, wobei die Konfiguration durch die *E/Z*-Selektivität des Enamins gesteuert wird. In beiden gezeigten Beispielen werden jedoch nur geringe bis moderate Enantioselektivitäten erreicht.

Tabelle 5. verwendete Protonierungsreagenzien.



<i>E/Z</i> Enol 187	R	ee (%)
<i>E</i>	<i>t</i> -Bu	13 (<i>S</i>)
<i>E</i>	CH_2t -Bu	6 (<i>S</i>)
<i>E</i>	Ph	20 (<i>S</i>)
<i>E</i>	2-Tol	25 (<i>S</i>)
<i>Z</i>	<i>t</i> -Bu	14 (<i>R</i>)
<i>Z</i>	CH_2t -Bu	25 (<i>R</i>)
<i>Z</i>	Ph	4 (<i>R</i>)
<i>Z</i>	2-Tol	3 (<i>R</i>)

Bedingungen a) 4 Eq. des Protonierungsreagenz, Et_2O , -30 bis $-50\text{ }^\circ\text{C}$.

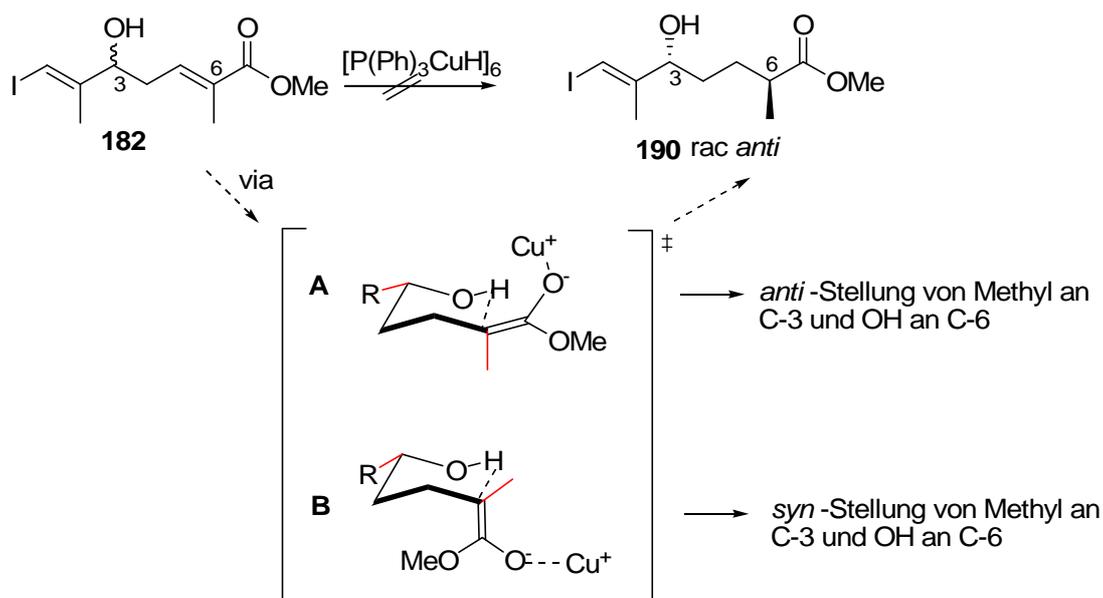
Schema 40. Enantioselektive Protonierung von metastabilen Enolen.

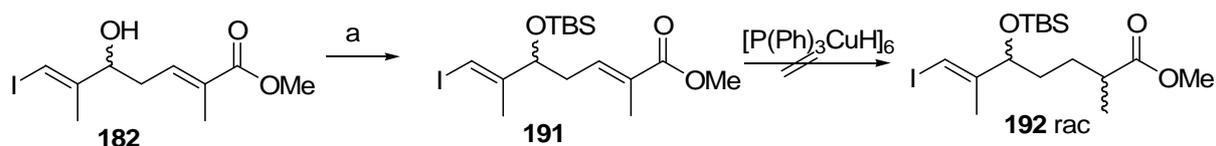
7.6 Asymmetrische intramolekulare Protonierung

Der sekundäre Alkohol **182** sollte durch eine asymmetrische intramolekulare Protonierung in den α,β -ungesättigten Methylesters **190** überführt werden (Schema **41**). Die Diastereoselektivität sollte dabei durch eine Enolatbildung, welche mit Hilfe des STRYKER'S Reagenz $[P(Ph)_3CuH]_6$ erzeugt werden sollte, und anschließender intramolekularer Protonierung durch den freien Alkohol erzielt werden. Die α -chirale Methylgruppe an C-6 und der Alkohol an C-3 sollten im Produkt *anti* zueinander stehen. Die relative Konfiguration der Hydroxygruppe und der Methylgruppe lässt sich mit Hilfe eines sesselförmigen Übergangszustands gut voraussagen (Schema **41**). Das generierte Kupfer-Enolat sollte durch den freien Alkohol protoniert werden, wobei zwei Übergangszustände möglich wären. Übergangszustand **A**, der zum gewünschten *anti*-konfigurierten Diastereomergemisch führt, scheint durch die Alkoxid-Stabilisierung durch das Kupfer-Kation und die equatoriale Stellung des Enolats plausibler.

Bei dieser Reaktion konnte jedoch auch nach Veränderung der Reaktionsvariablen (Tabelle **5**) kein Umsatz festgestellt werden. Um zu untersuchen, ob die Protonierung durch eine externe Protonenquelle herbeizuführen ist, wurde Wasser als Additiv hinzugegeben. Dies verlief jedoch auch ohne Produktumsatz.

Auch der TBS-geschützte Alkohol **191** konnte nicht in das gewünschte intermolekulare Protonierungsprodukt **192** überführt werden.





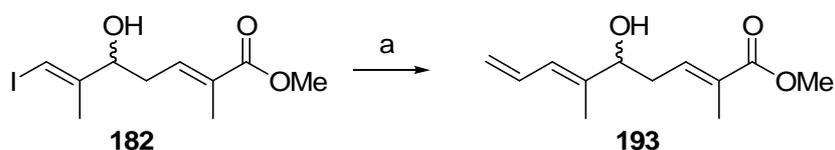
Bedingungen: a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 96%; asymmetrische Protonierung siehe Tabelle 6.

Schema 41. Versuche zur asymmetrischen Protonierung mit STRYKER'S Reagenz, und geplanter Sessel-Übergangszustände der intramolekularen Protonierung.

Tabelle 6. Reaktionsbedingungen der geplanten Protonierung.

Nr.	Edukt	[P(Ph) ₃ CuH] ₆	Reaktionsbedingungen	Produkt
1	182	0.5 Äq.	Benzol, RT, 4 h	Edukt 182
2	182	0.5 Äq.	Benzol, 3 Eq. H ₂ O, RT, 12 h	Edukt 182
3	182	0.9 Äq.	Benzol, RT, 30 h	Edukt 182
4	191	0.4 Äq.	Benzol, RT, 30 h	Edukt 191
5	191	0.4 Äq.	Benzol, 3 Eq. H ₂ O, RT, 10 h	Edukt 191

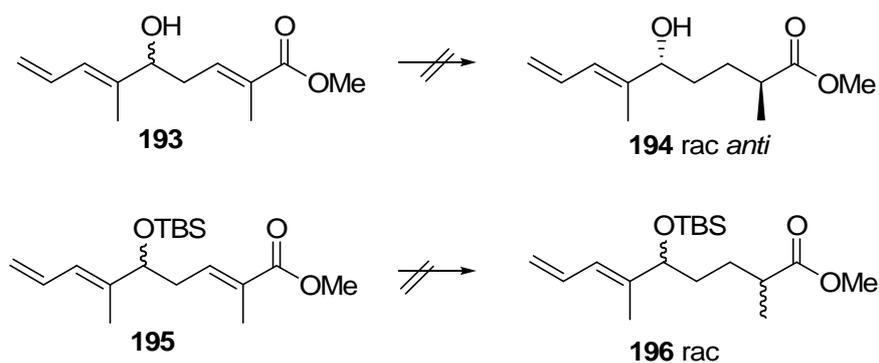
Da auch die intermolekulare, selektive Hydrid vermittelte Reduktion der α,β -ungesättigten Carbonylfunktion mit der TBS geschützten Verbindung **191** nicht zum gewünschten Produkt führte, wurden Variationen des α,β -ungesättigten Eduktsystems geplant. Das Kupferion könnte durch das Iodid in **182** und **191** koordinativ gebunden werden, wodurch die Enolatbildung verhindert werden würde. Deswegen wurde das Allyliodid **182** in einer STILLE-Reaktion mit Vinyltributylstannan und Pd₂(dba)₃ zum Diensystem **193** umgesetzt. Die STILLE-Reaktion ist wegen ihrer milden Reaktionsbedingungen tolerant gegenüber der freien Hydroxygruppe und lieferte **193** in sehr guter Ausbeute.



Bedingungen a) Vinyltributylstannan, PPh₃, Pd₂(dba)₃, THF, 12h, 50 °C, 98%.

Schema 42. STILLE-Reaktion.

Anschließend wurde das STILLE-Produkt **193** in der asymmetrischen Protonierung mit dem STRYKER'S Reagenz umgesetzt. Doch auch mit den variierten Substraten **193** und dem TBS-geschützten **195** war nach Veränderung der Reaktionsvariablen (Tabelle 7) kein Umsatz feststellbar.

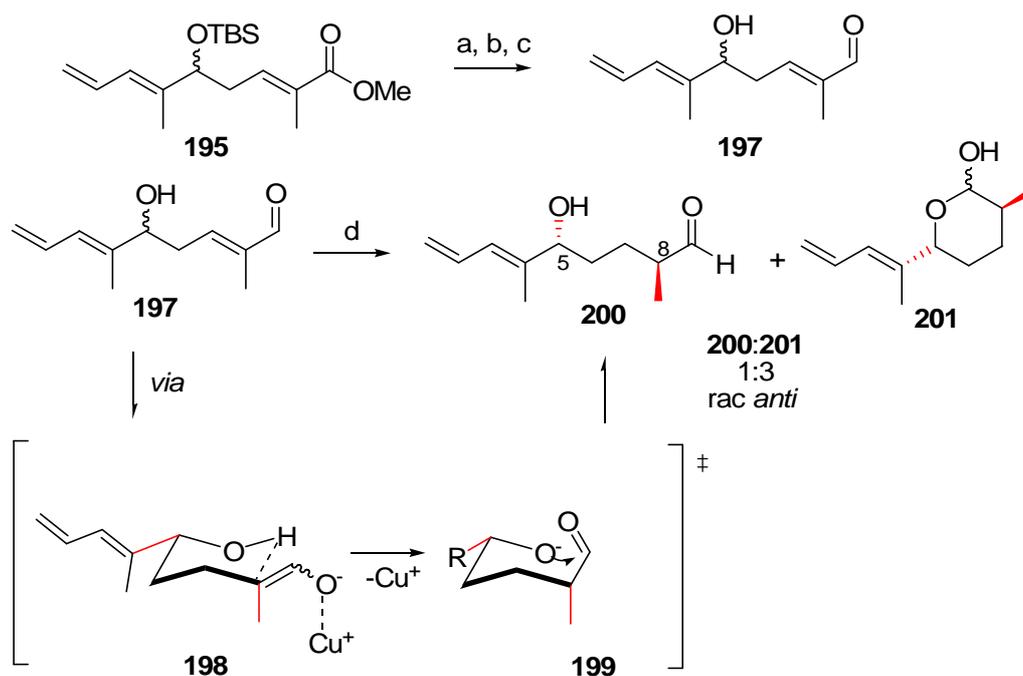


Schema 43. Versuche zur asymmetrischen Protonierung mit STRYKER'S Reagenz und Diensystem.

Tabelle 7. Reaktionsbedingungen der asymmetrischen Protonierung mit STRYKER'S Reagenz und Diensystem.

Nr.	Edukt	$[\text{P}(\text{Ph})_3\text{CuH}]_6$	Reaktionsbedingungen	Produkt
1	193	0.5 Äq.	Benzol, RT, 48 h	Edukt 193
2	193	1.0 Äq.	Benzol, RT, 72 h	Edukt 193
3	195	0.9 Äq.	Benzol, RT, 30h	Edukt 195

Da die Esterfunktion, sowohl in **193** und in **195**, vermutlich zu unreaktiv für die geplante asymmetrische Protonierung ist, sollte das Edukt für die Enolatbildung aktiviert werden. Der geschützte Methylester **196** wurde mit DiBAL-H reduziert und durch SWERN-Oxidation in den elektrophileren Aldehyd **197** überführt. Dieser wurde nach dem STRYKER Protokoll umgesetzt und es wurde eine Mischung des protonierten Lactols **201** und des offenkettigen Aldehyds **200** in einem Verhältnis von 3:1 erhalten (Schema 44). Das Alkoxid-Ion **29**, welches nach der Protonierung vorliegt, generiert ein Halbacetal und verhindert so die Racemisierung des α -chiralen Aldehyds **30**.



Bedingungen a) DiBAL-H, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, CH_2Cl_2 , 1.5 h, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 97%; b) SWERN-Oxidation, 71%; c) HFxPyridin, Pyridin, THF, RT, 6 h, 69%; d) siehe Tabelle 8.

Schema 44. Asymmetrische Protonierung zum Lactol und Aldehyd mit vorgeschlagenem ÜZ.

Tabelle 8. Optimierung der STRYKER Protonierung.

Nr.	Edukt	$[\text{P}(\text{Ph})_3\text{CuH}]_6$	Reaktionsbedingungen	Produkt, %
1	197	0.2 Äq.	Benzol, RT, 10 h	200:201, 42%
2	197	0.2 Äq.	Benzol, RT, 5 h	200:201, 69%
3	197	0.4 Äq.	Benzol, RT, 5 h	200:201, 80%
4	197	0.5 Äq.	Benzol, RT, 10 h	200:201, 31%
5	197	0.6 Äq.	Benzol, RT, 11 h	200:201, 30%
6	197	1.0 Äq.	Benzol, RT, 12 h	200:201, 31%

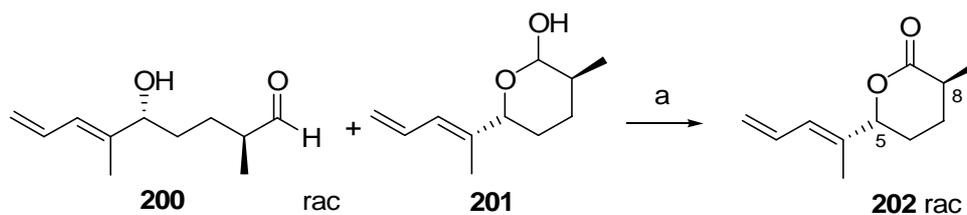
In spektroskopischen Messungen konnte nur ein Signalsatz für das Lactol-Aldehyd-Gemisch von **200** und **201** identifiziert werden. Dies würde aussagen, dass nur ein Diastereomer vorliegt, diese Annahme ist jedoch in weiteren Untersuchungen zu prüfen. Nach Optimierung der Protonierungsreaktion (Tabelle 8, Eintrag 3) lässt sich erkennen, dass eine hervorragende Ausbeute der Hydrid-vermittelten Reduktion der α,β -ungesättigten Carbonylfunktion mit 0.4 Äquivalenten des Kupfer-Hexamers zu erreichen war. Die Reaktion war nach ca. 5 Stunden beendet und die Ausbeute wurde durch längere Reaktionszeiten eher vermindert, was man am Vergleich zwischen Eintrag 1 und 2 erkennen kann.

7.7 NMR-Studien zur Bestimmung der relativen Stereochemie

Um die relative Stereochemie von Verbindung **201** aufzuklären, wurde das Gemisch des Lactols **201** und die offenkettige Verbindung **200** durch DMP-Oxidation ins Lacton **202** überführt. Die chemischen Verschiebungen und Multiplizitäten der Protonen an C-5 und C-8 von Verbindung **202** wurden mit literaturbekannten *syn*- bzw. *anti*-Lactonen verglichen und weisen auf eine *anti* Stellung hin (4.71 ppm, dd für das Proton an C-5, bzw. 2.47 ppm, dquin für das Proton an C-8).⁴⁹

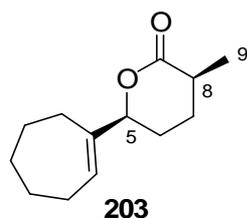
In NOE-Studien von YANG *et al.* wurde an Lacton **203** und **204** die chemischen Verschiebungen für das *anti*- bzw. *syn*-Diastereomer gemessen und diskutiert (Abb. 13).⁵⁰ Es wurde herausgefunden, dass das Proton an C-8 für das *syn*-Lacton ca. 0.2 ppm ins Tieffeld verschoben ist, im Vergleich zum *anti*-Lacton. Die Methylgruppenprotonen an C-9 in α -Stellung zur Carbonylfunktion resonieren bei 1.22-1.24 ppm als Dublett. Dieses Signal ist im Vergleich zum *anti*-Lacton **204** leicht zum Hochfeld verschoben. Beim *anti*-Lacton resonieren die C-9 Protonen als Dublett von Dublett bei 1.29-1.31 ppm. Die Protonen an C-5 sind für das *anti*- und *syn*-Lacton kaum zu differenzieren und liegen bei 4.65 als Dublett von Dublett.

Die chemischen Verschiebungen der Protonen an C-5, C-8 und C-9 des synthetisierten Lactons **202**, welches über die asymmetrisch intramolekulare Protonierung hergestellt wurde, deuten im Vergleich zu den veröffentlichten Verschiebungen von YANG *et al.* auf eine *anti*-Konfiguration von C-5 und C-8 hin.



Bedingungen a) DMP, CH₂Cl₂, 1h, RT, 45%.

Schema 45. Oxidation zum Lacton **32**.

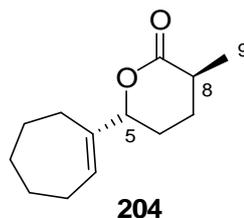


syn-Stellung:

H-5 = 4.64-4.67 (dd, $^3J_{5,6} = 9.2, 4.4$ Hz, 1H)

H-8 = 2.60-2.62 (m, 1H)

9-CH₃ = 1.22-1.24 (d, $^3J_{9,8} = 6.8$ Hz, 3H)

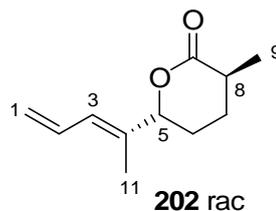


anti-Stellung:

H-5 = 4.62-4.67 (dd, $^3J_{5,6} = 10.8, 3.6$ Hz, 1H)

H-8 = 2.40-2.50 (m, 1H)

9-CH₃ = 1.29-1.31 (d, $^3J_{9,8} = 6.9$ Hz, 3H)



anti-Stellung

H-5 = 4.67-4.74 (dd, $^3J_{5,6} = 11.3, 3.4$ Hz, 1H)

H-8 = 2.43-2.53 (dqin, $J = 11.9, 6.1$ Hz, 1H)

9-CH₃ = 1.29-1.32 (dd, $^3J_{9,8} = 7.2$ Hz, 3H)

Abbildung 13. Literaturbekannte Verbindungen als ¹H-NMR Referenzen, im Vergleich zu Lacton **202** (chemische Verschiebungen [ppm]).⁴⁹

In einer NOE-Messung im Sechsring sind die Protonenkontakte, zwischen den Wasserstoffatomen, untereinander zu sehen. Im *anti*-ständigen Konformer wäre durch die axial bzw. equatorial stehenden Protonen an C-5 und C-8, kein NOE-Kontakt zu messen. Im *syn*-ständigen racemischen Gemisch, wäre durch die Position der Protonen an C-5 und C-8 ein NOE-Kontakt zu messen, da beide Protonen jeweils auf der gleichen Seite des Sessels stehen würden.

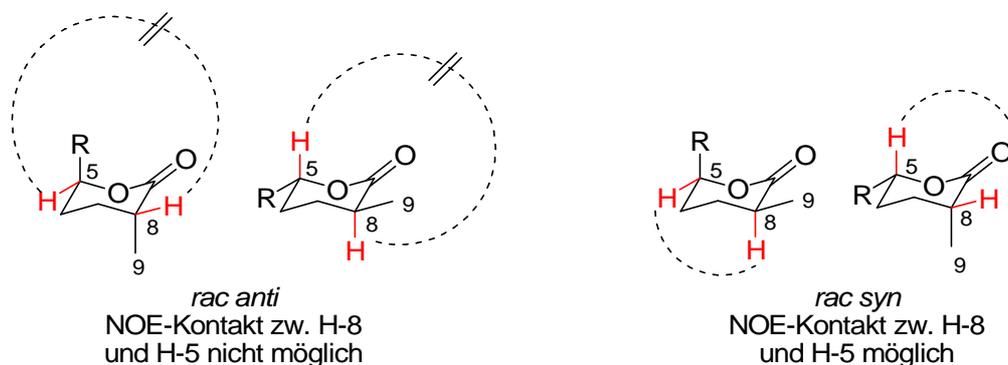
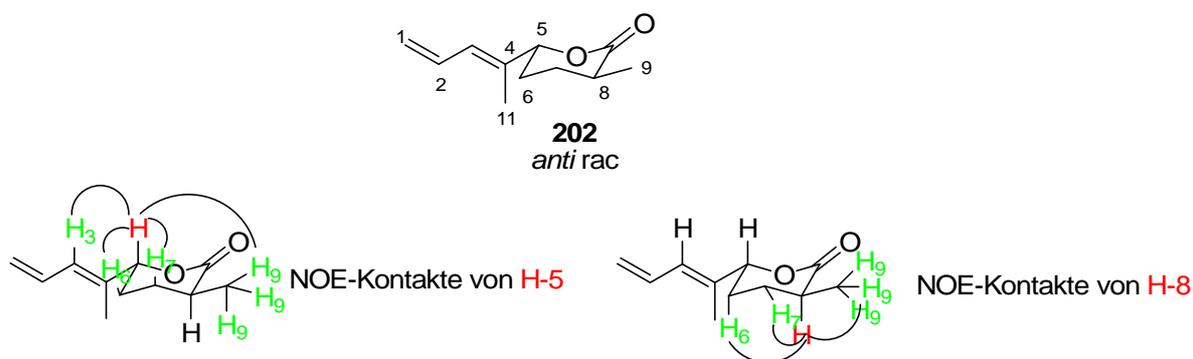


Abbildung 14. Sechsring Konformation für mögliche NOE Kontakte für das *anti*- und *syn*-Lacton.

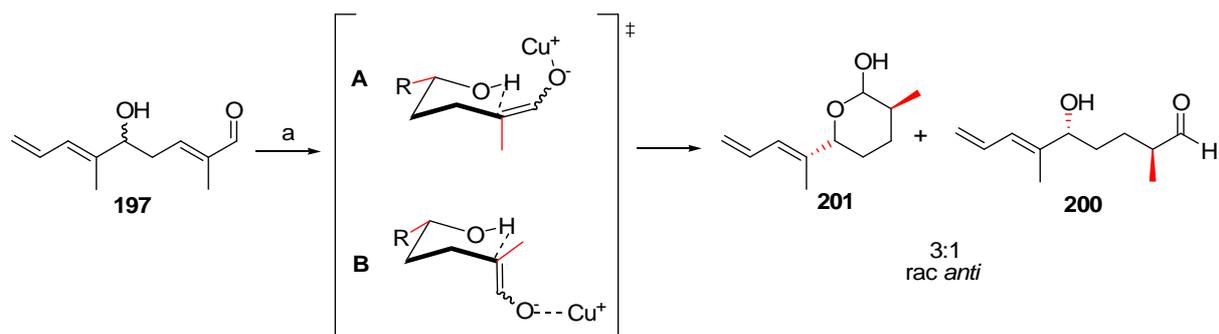
In einer NOE-Messung des synthetisierten Lactons **202** ergaben sich für das Proton an C-5 ein NOE-Kontakt an dem Doppelbindungsproton von C-3 sowie ein Kontakt an C-6 und C-7. Diese werden durch das axial stehende Proton an C-7 und durch das equatorial stehende Proton an C-6 der CH₂-Gruppen hervorgerufen. Des Weiteren ist ein Kontakt mit den Protonen der Methylgruppe an C-9 messbar. Für die NOE-Einstrahlung des Protons an C-8, resonieren die Methylprotonen an C-9 und das equatoriale Proton an C-7 sowie ein schwacher Kontakt für das axiale Proton an der CH₂-Gruppe von C-6. Jedoch ist bei beiden Messungen kein Kontakt zwischen den Protonen C-5 und C-8 zu erkennen.



Rot markiert ist das eingestrahelte Proton, grün markiert sind die dazu resonierenden Protonen.

Abbildung 15. NOE Messung des synthetisierten Lactons **202**.

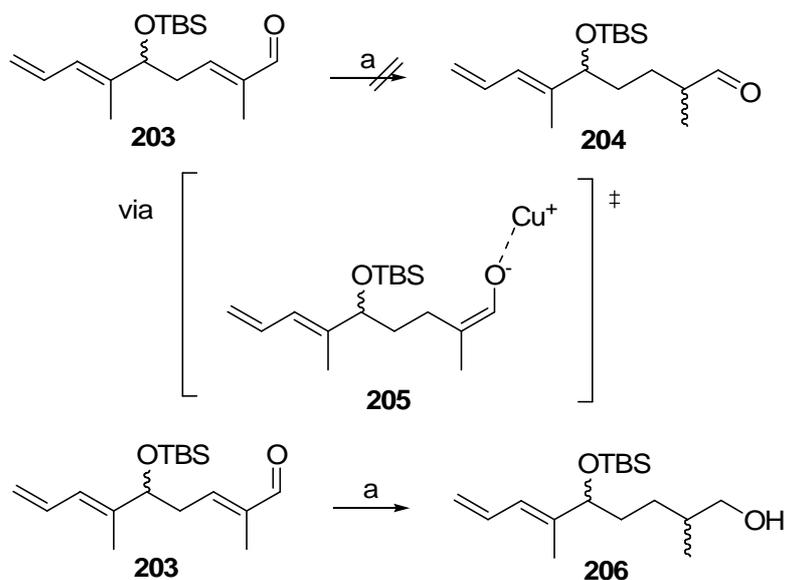
Die NOE-Ergebnisse zusammen mit den typischen NMR-Verschiebungen für das Lacton **202** weisen auf ein *anti*-konfiguriertes Lacton hin. Dies bedeutet, dass die Protonierung intramolekular und selektiv über das Proton des freien, sekundären Alkohols verläuft (Schema **46**). Es wird von den möglichen Übergangszuständen **A** und **B** ausgegangen, wobei anzunehmen ist, dass die Reaktion über den Übergangszustand **A** verläuft und das resultierende Alkoxid-Ion das Halbacetal **201** generiert. Verbindung **201** und **200** liegen in einem Verhältnis von ca. 3:1 vor, was sich im ¹H-NMR-Spektrum erkennen lässt. Durch die Stabilisierung als Halbacetal **201** wird die Racemisierung des α-chiralen Zentrums verhindert.



Bedingungen a) $[P(Ph)_3CuH]_6$, Benzol, RT, 5 h, 80%.

Schema 46. Mögliche Übergangszustände der intramolekularen Protonierung.

Um den Diastereomenüberschuß der intramolekularen Protonierung zu ermitteln, wurde geplant, eine NMR-spektroskopische-Messung der intramolekularen und intermolekularen Protonierungsprodukte zu vergleichen. Deshalb wurde ebenfalls der TBS-geschützte Alkohol **203** mit den bereits erfolgreich angewandten Protonierungsbedingungen (Schema 47) umgesetzt und man erhielt nicht, wie erwartet, Aldehyd **204**, sondern den überreduzierten TBS-geschützten, primären Alkohol **206** in moderater Ausbeute.

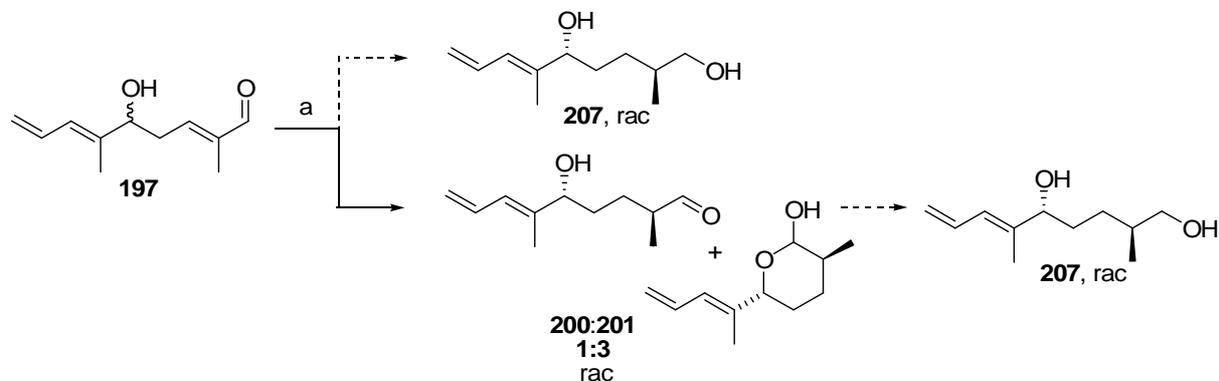


Bedingungen a) $[P(Ph)_3HCu]_6$, Benzol, 8 h, 32%.

Schema 47. Protonierung zum Alkohol **206** mit Kupfer-Enolat-Übergangszustand.

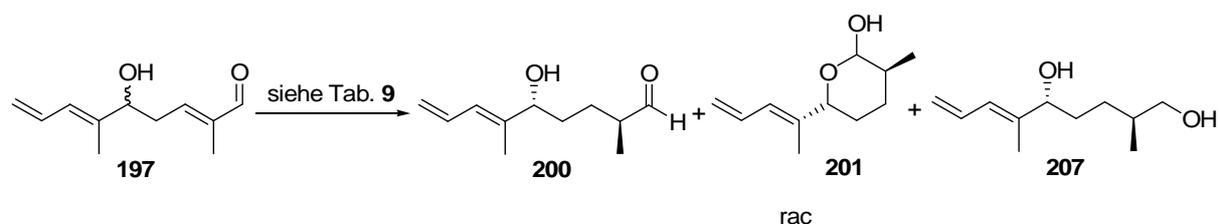
Bei der intramolekularen Protonierung ist bei längerer Reaktionszeit ein geringerer Umsatz feststellbar gewesen. Diese Beobachtung ist anschaulich in Tabelle 8 (Seite 52) beim Vergleich von Eintrag 1 und 2 zu erkennen. Die Überreduktion der TBS-geschützten Verbindung **203** zum primären Alkohol **206** könnte auch den oben erwähnten Ausbeuteverlust bei längerer Reaktionszeit erklären. Das heißt, dass bei längerer

Reaktionszeit direkt das Diol **207** entstehen könnte (Schema **48**). Dieser Vermutung ist nachzugehen, da durch diese mögliche Reaktionssequenz die darauf folgende, geplante, reduktive Lactolöffnung wegfallen würde und die Synthese um eine Stufe verkürzt werden könnte.



Bedingungen a) 0.4 eq. $[P(Ph)_3CuH]_6$, Benzol, 5 h, RT, 80%.

Schema 48. STRYKER Protonierung und anschließende geplante Reduktion zu **207**.



Schema 49. Versuche zur Überreduktion zum Diol **207**.

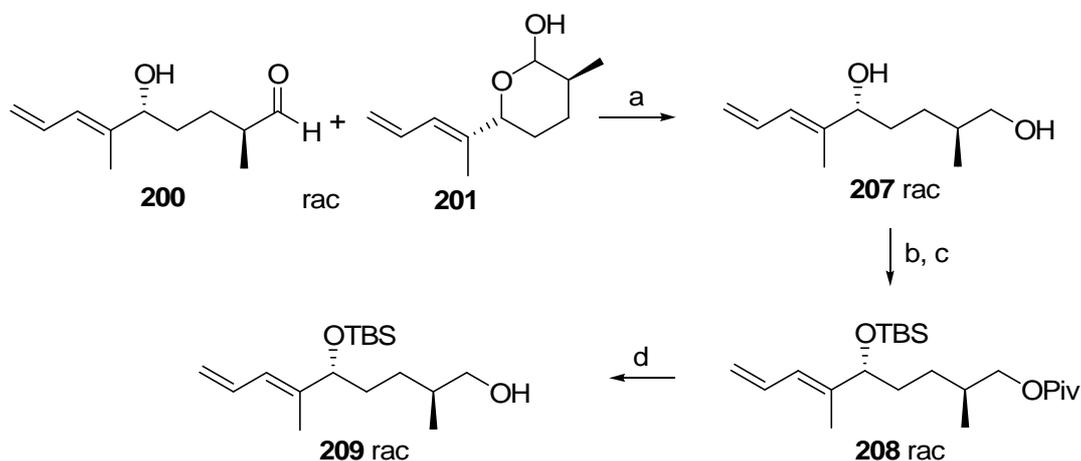
Tabelle 9. Verlängerung der Reaktionszeit der Protonierungsreaktion.

Nr.	Edukt	$[P(Ph)_3CuH]_6$	Reaktionsbedingungen	Produkt, %
1	197	0.4 Äq	Benzol, RT, 5 h	200:201 , 80%
2	197	0.4 Äq.	Benzol, RT, 12 h	200:201 , 61%
3	197	0.4 Äq.	Benzol, RT, 18 h	200:201 , 64%

Nach Verlängerung der Reaktionszeit der optimierten Protonierungsbedingungen konnte kein Diol **207** isoliert werden, auch durch Dünnschichtchromatographie ist kein weiterer polarer Spot zu identifizieren. Bei der säulenchromatographischen Aufreinigung können keine Fragmente des Produkts, Edukts oder Nebenprodukte isoliert werden. Aus diesem Grund kann die Annahme, dass Substanzverluste durch Überreduktion auftreten können, nicht bestätigt werden, weswegen eine reduktive Lactolöffnung zu **207** nicht umgangen werden kann.

7.8 Bestimmung der Diastereoselektivität

Um die Diastereoselektivität zu bestimmen wurde das Lactol-Aldehyd Gemisch aus **201** und **200** mit NaBH₄ umgesetzt. Die Lactolöffnung verläuft nur in moderater Ausbeute, welche jedoch auch bei der Verwendung von DiBAI-H als Reduktionsmittel nicht zu steigern war. Der primäre Alkohol **207** wurde Pivalat geschützt und durch sekundäre TBS-Schätzung in **208** überführt. Nach reduktiver, primärer Piv-Entschätzung erhielt man den primären Alkohol **209** in guter Ausbeute. Das racemische *anti*-Gemisch **209**, welches über die intramolekulare asymmetrische Protonierung synthetisiert wurde und das racemische *syn*-, *anti*-Gemisch **206**, welches durch intermolekulare Protonierung (Schema 47) aufgebaut wurde, sollte nun genutzt werden um die Diastereoselektivität von **209** zu bestimmen.



Bedingungen a) NaBH₄, MeOH, 13 h, 52%; b) PivCl, CH₂Cl₂, Pyridin, 0 °C, 70%; c) TBSOTf, CH₂Cl₂, -78 °C, 90%; d) DiBAI-H, CH₂Cl₂, 88%.

Schema 50. Ringöffnung und Schutzgruppentransformationen zum TBS-geschützten Alkohol **209**.

Die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses (*dv*) und des (*de* = diastereomeric excess in %) einer diastereoselektiven Synthese erfolgt über die Integralintensitäten in den ¹H-NMR-Spektren. Diastereomere führen zu anisochronen Resonanzen, daher kann man sie im NMR-Spektrum unterscheiden.

$$dv = \frac{ID_1}{ID_2} \qquad de[\%] = \frac{m^+(D) - m^-(D)}{m^+(D) + m^-(D)} \times 100$$

Formel 1. zur Berechnung des dv und de .

ID_1 , ID_2 : Integralintensitäten charakteristischer Signale der Diastereomere bestimmt aus dem $^1\text{H-NMR}$

m^+ , m^- : Masse des Überschuss bzw. des Unterschussdiastereomers

In unserem Beispiel sollen die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **209** und **206** verglichen werden.

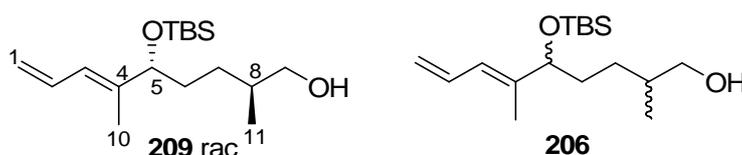


Abbildung 17. Vergleichssubstanzen.

Die Protonen der Methylgruppe an C-11 resonieren im Spektrum der diastereomerenreinen Verbindung **209** als Dublett bei 0.89 ppm mit einer Kopplungskonstante von 6.8 Hz. Des Weiteren ist im $^1\text{H-NMR}$ -Ausschnitt das Singulett bei 0.87 ppm zu sehen, welches von der *tert*-Butylgruppe des TBS geschützten Alkohols an C-5 stammt (Abb. 17). Bei Verbindung **206**, welche durch die intermolekulare Route synthetisiert wurde, resonieren die Protonen der Methylgruppe als Diastereomerenpaar in zwei Dubletts bei 0.90 und 0.89 ppm mit einer Kopplungskonstante von 6.8 Hz. Im Spektrum des Alkohols **206** ist ein Verhältnis der diastereomeren Alkohole von 1:0.8 zugunsten des *anti*-konfigurierten Diastereomers festzustellen.

Das Diastereomerenverhältnis sollte anhand einer Mischungsreihe der Verbindungen **209** zu **206** festgestellt werden. Es wurden NMR-Spektren aufgenommen, von den Mischungsverhältnissen **209:206** mit den Konzentrationen 100:1, 50:1, 20:1, 10:1 und 5:1.

In dem Spektrum des Mischungsverhältnisses, in denen die Konzentration von **209** größer als 20 war, sind keine Unterschiede zum Spektrum von **209** festzustellen. Im Spektrum mit dem Verhältnis der Alkohole 20:1 von **209:206** ist eine leichte Schulter im Peak von 0.89 ppm zu erkennen, dies kann man in der Lorentz-Gauss-enhance-Transformation noch deutlicher erkennen (Abb. 18).

Im Spektrum von **209:206**, welches aus einem Mischungsverhältnis von 5:1 resultiert, ist eine eindeutige Schulter für den 0.89 ppm Peak festzustellen, welche ebenfalls von den Protonen der Methylgruppe des *syn*-konfigurierten Diastereomers an C11 resultiert. Anhand des Protonenspektrums der 20:1 Mischung von **209** zu **206** wurde die Diastereomerenselektivität

bestimmt, da in diesem Spektrum das *syn*-Diastereomer zum ersten Mal spektroskopisch nachzuweisen war. Das Spektrum von **206** weist eine Diastereoselektivität von 1.0:0.8 (*anti:syn*) auf. Daraus resultiert für das 20:1 Mischungsverhältnis ein wahres Verhältnis von 20.8 und 0.2. Für die Diastereoselektivität der intramolekularen Protonierung besagt dass, eine Selektivität von >98% *ds*. Das bedeutet, dass die bereits oben erwähnte Annahme (Seite 49-50) bestätigt wird und die intramolekulare Protonierung über den Übergangszustand A verläuft (Schema **41**).

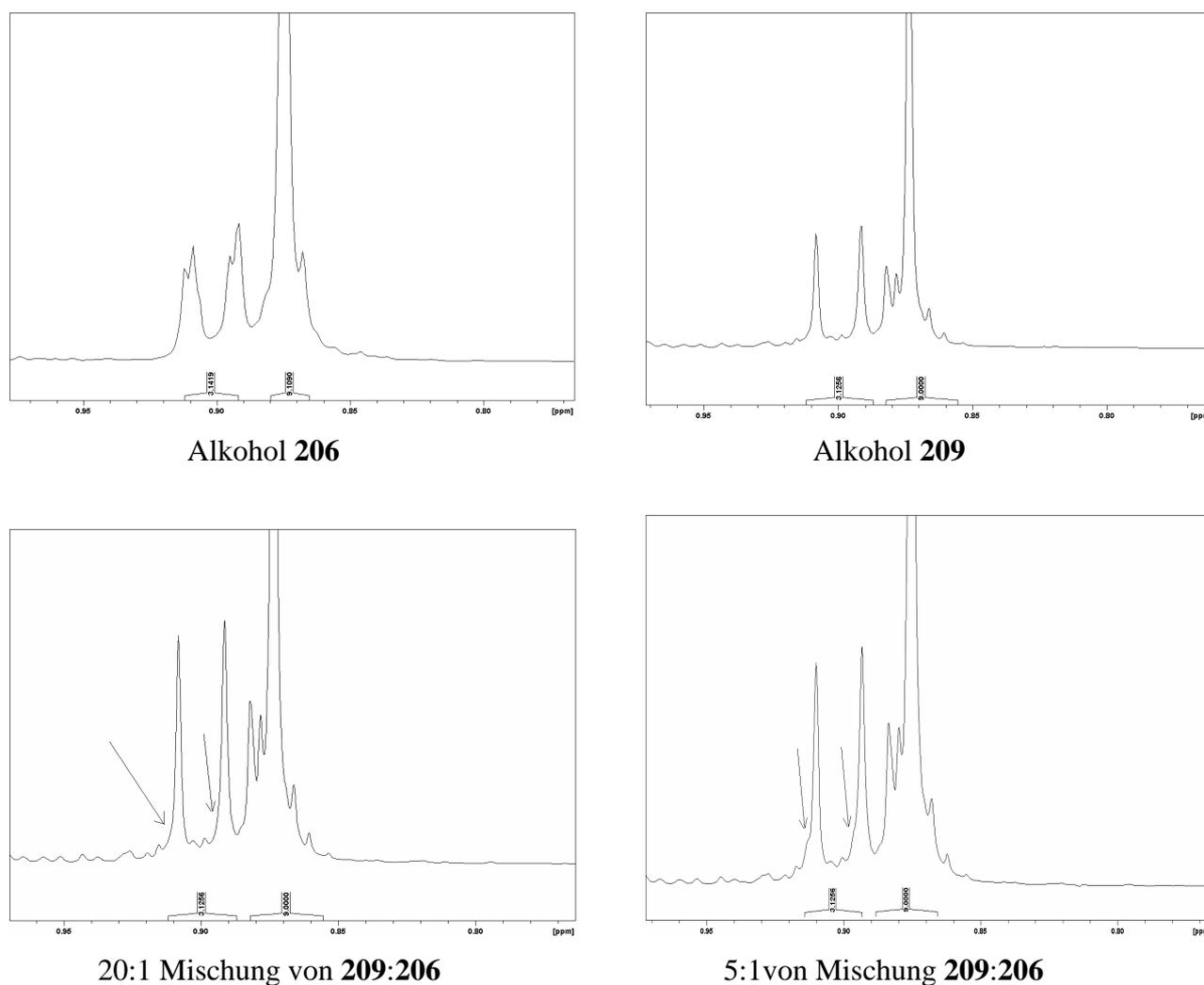


Abbildung 18. Ausschnitte der ¹H-NMR Spektren von Verbindung **206** (über intermolekulare Protonierung synthetisiert, rechts oben) und Verbindung **209** (über intramolekulare Protonierung synthetisiert, links oben) und einer 20:1 Mischung von **209:206** (links unten) und eine 5:1 Mischung von **209:206** (rechts unten).

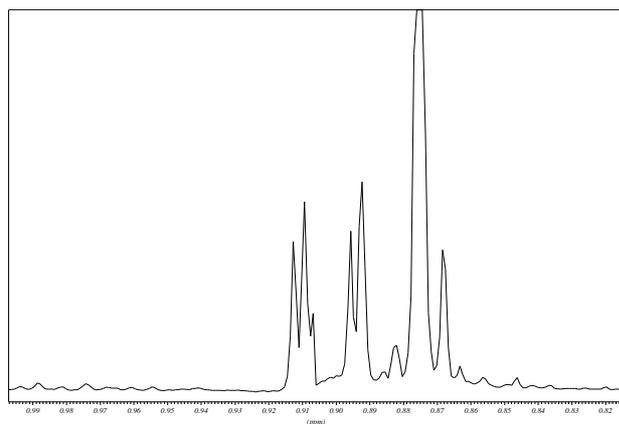
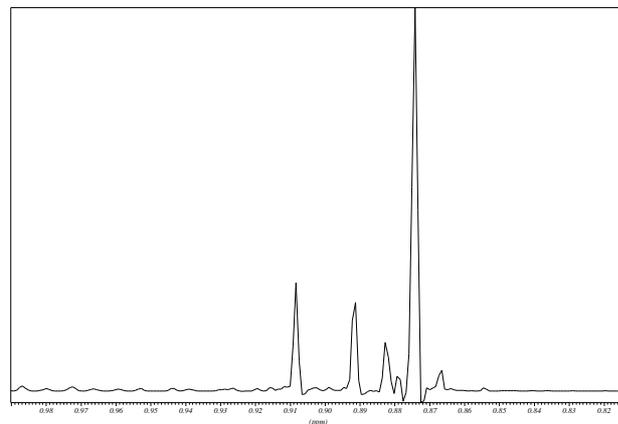
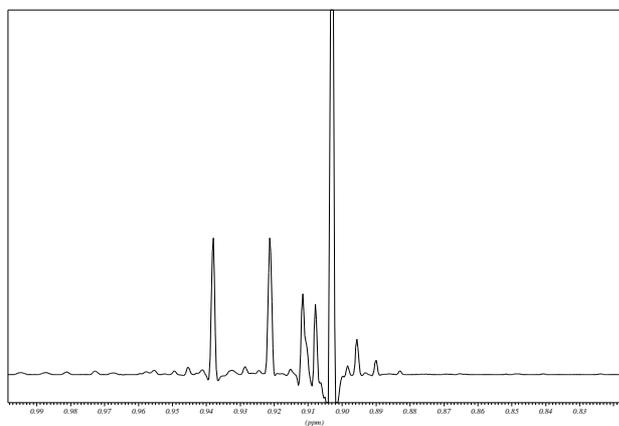
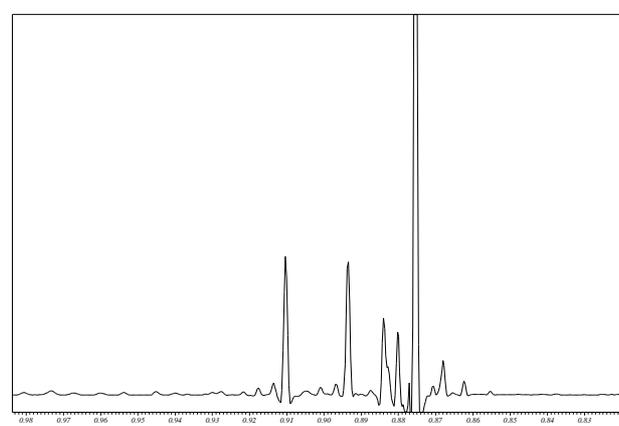
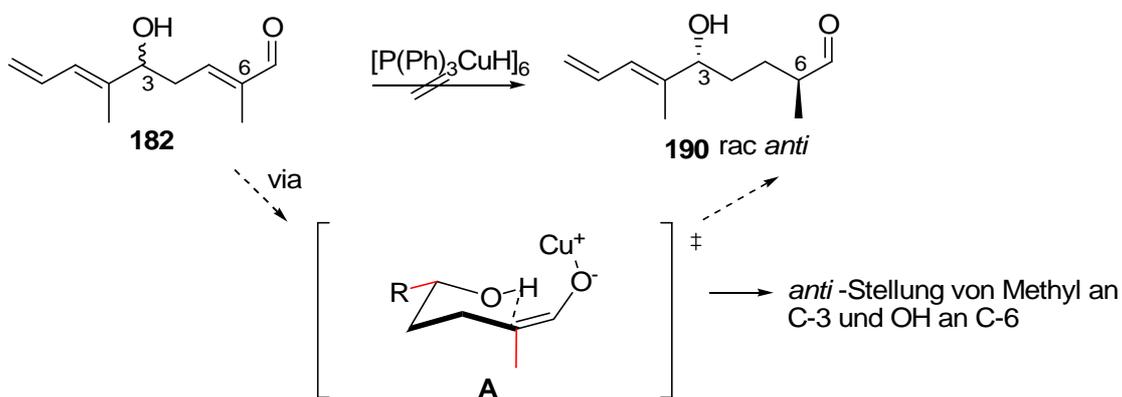
Alkohol **206**Alkohol **209**20:1 Mischung von **209:206**5:1 Mischung von **209:206**

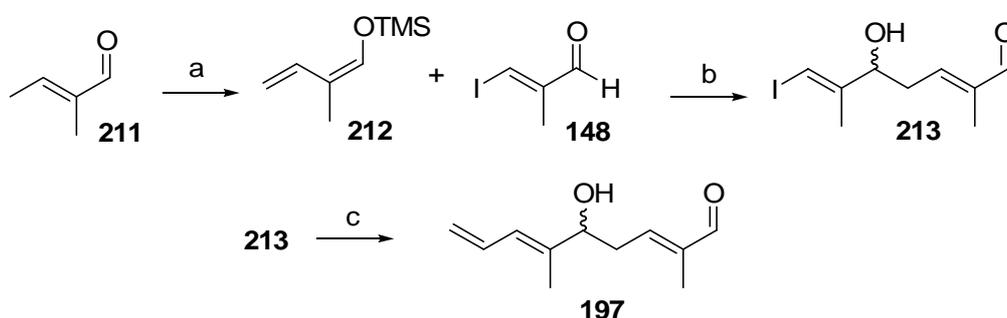
Abbildung 19. Ausschnitt der Lorentz-Gauss-enhance-Transformation Spektren von Verbindung **206** (über intermolekulare Protonierung synthetisiert, rechts oben) und Verbindung **209** (über intramolekulare Protonierung synthetisiert, links oben) und einer 20:1 Mischung von **209:206** (links unten).



Schema 51. Intramolekulare asymmetrische Protonierung mit Übergangszustand.

7.9 Abschließende Stufen zum Südfragment von Angiolam A

Die Synthese des Aldehyds **197** sollte durch die Verwendung des TMS-Butadienals **212** verkürzt werden. Als VMAR-Edukt wurde nun TMS-Butadienal **212** eingesetzt, welches aus Tiglinaldehyd **211** auf literaturbekanntem Weg mit ZnCl_2 , NEt_3 und TMSCl synthetisiert wurde.⁵¹ In der vinylogen MUKAIYAMA-Reaktion wurde durch diese Veränderung der α,β -ungesättigte Aldehyd **213** direkt aufgebaut, welcher für die asymmetrische Protonierung benötigt wurde.⁵² Allyliodid **213** wird dann in einer STILLE-Reaktion mit Vinyltributylstannan und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ in hervorragender Ausbeute zum Diensystem **197** umgesetzt.⁵³



Bedingungen: a) ZnCl_2 , NEt_3 , TMSCl , Toluol, 35 °C, 18 h, 69%; b) BF_3OEt_2 , CH_2Cl_2 , 3 h, -78 °C, 70%; c) Vinyltributylstannan, PPh_3 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, THF, 12 h, 50 °C, 98%.

Schema 52. verkürzte Synthese zum α,β -ungesättigten Aldehyd **197**.

Die Verwendung des vinylogenen TMS-Diens **212** bringt eine Syntheseverkürzung von vier Stufen mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 79% mit sich. Die vorherige Synthese zu **197** bestand aus sieben Stufen (Ketenacetalbildung, VMAR, STILLE, TBS-Schützung, *Di*BAL-H-Reduktion, SWERN-Oxidation, TBS-Entschützung) (Schema **38**, Seite 47).

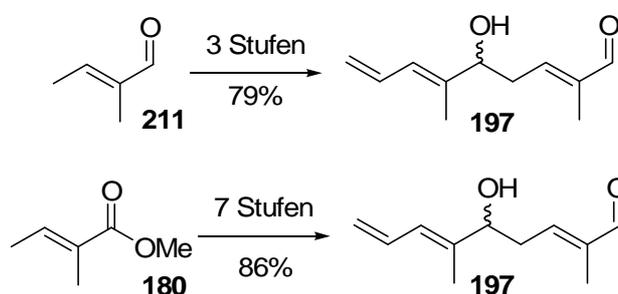
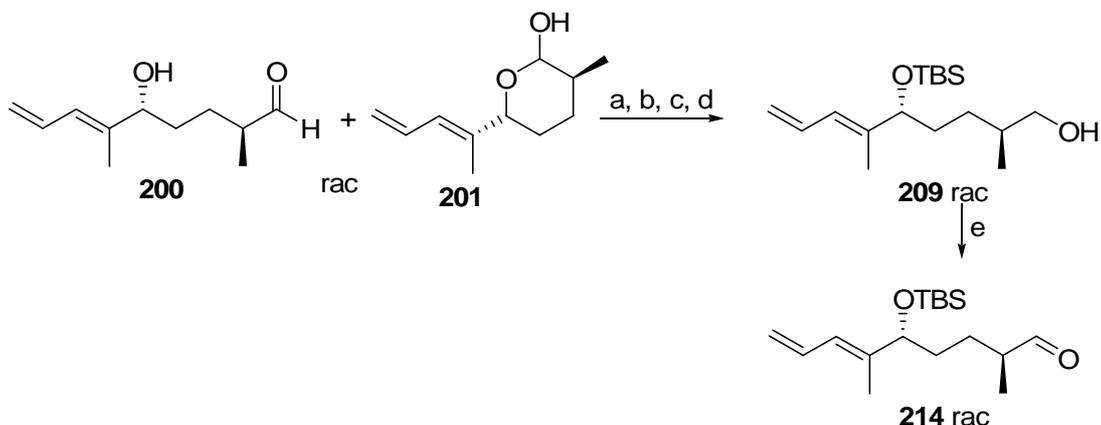


Abbildung 20. verkürzte Synthese zum Aldehyd **197** (oben) im Vergleich zur bisherigen Route (unten).

Nach intramolekularer, diastereoselektiver Protonierung und Lactolöffnung mit NaBH_4 erhält man das Diol **209** (Schema **53**).⁵⁴ Die Lactolöffnung verläuft nur in moderater Ausbeute,

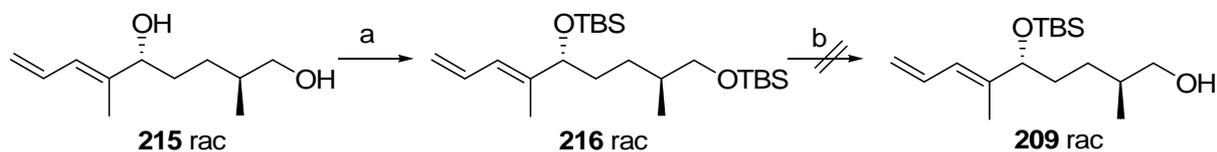
welche jedoch auch bei der Verwendung von DiBAL-H als Reduktionsmittel nicht zu steigern war. Der primäre Alkohol **209** wurde, wie schon in Schema **50** gezeigt wurde, zum primären Alkohol **209** umgesetzt. Nach erfolgreicher SWERN-Oxidation zum Aldehyd **214** konnte das Aldolkupplungsprodukt mit einer Durchschnittsausbeute von 77% über fünf Stufen synthetisiert werden.



Bedingungen: a) NaBH₄, MeOH, 13h, 52%; b) PivCl, Pyridin, CH₂Cl₂, 0 °C auf RT, 10 h, 70%; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h, 90%; d) DiBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h, 87%; e) SWERN-Oxidation, 88%.

Schema 53. Ringöffnung und Schutzgruppentransformationen zum Aldehyd **214**.

Des Weiteren wurde an eine eleganteren Stufenabfolge einer doppelten TBS-Schätzung des Diols **215** gearbeitet, gefolgt von der selektiven primären Entschätzung, die Verbindung **209** generieren sollte (Schema **54**). Durch diese Stufenabfolge wurde die Synthese um eine Stufe verkürzt werden. Mit verschiedenen Entschätzungsmethoden konnte jedoch keine befriedigende Ausbeute für den primären Alkohol **209** erzielt werden (Tabelle **10**). Ein Grund dafür ist die aktivierte Allylstellung des sekundären TBS-geschützten Alkohols.



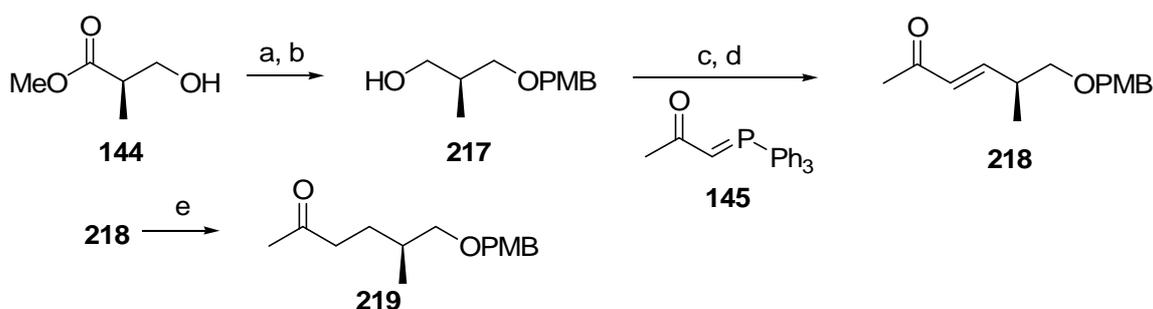
Bedingungen: a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h, 96%; b) siehe Tabelle **10** (Seite 63).

Schema 54. TBS-Schätzung des Diols und Versuche zur selektiven, primären Entschätzung.

Tabelle 10. Versuche zur selektiven, primären Entschützung.

	Edukt	Bedingungen	Produkt
1	216	HCl/CHCl ₃ , MeOH, RT, 4 h	215 , Diol
2	216	THF, HOAc, RT, 12 h,	216
3	216	CAN, <i>i</i> PrOH, RT, 24 h	216
4	216	PPTS, MeOH, RT, 5h	215:216 , 1:1
5	216	CSA, MeOH, -30 °C, 50 min	215:216 , 1:1

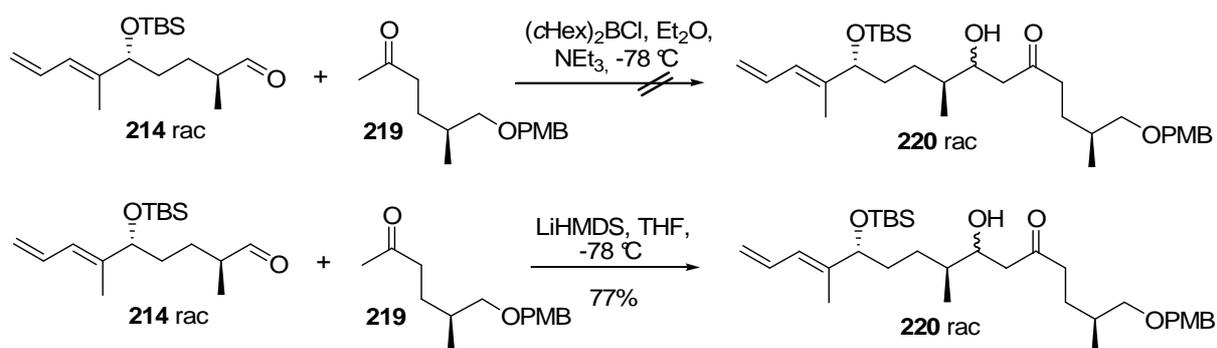
Das Methylketon **219** welches für die Aldolkondensation benötigt wurde, konnte aus (*R*)-ROCHE-Ester (**217**) auf literaturbekanntem Weg durch eine WITTIG-Olefinierungsreaktion mit kommerziell erhältlichem Ylid **145** und einer anschließende Hydrierung in 71% Durchschnittsausbeute über fünf Stufen synthetisiert werden.⁵⁵



Bedingungen: a) PMBacetimidat **232**, CH₂Cl₂, 16 h, 97%; b) DiBAL-H, CH₂Cl₂, 1.5 h, 98%; c) Swern-Oxidation; d) Wittig-Olefinierung, 76% (über 2 Stufen); e) Pd/C, H₂, MeOH, 16 h, 86%.

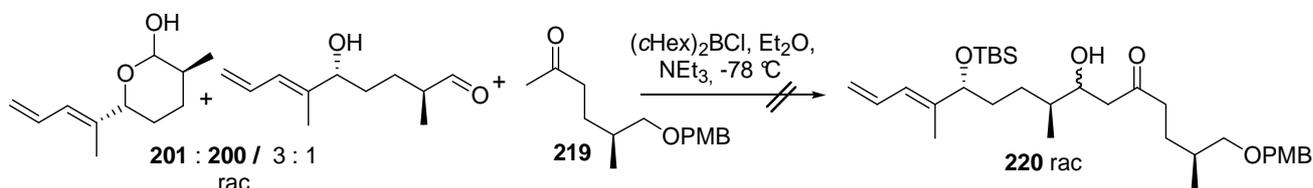
Schema 55. Synthese des Methylketons **219**.

Die Aldolkondensation wurde zuerst mit (*c*-Hex)₂BCl und NEt₃ durchgeführt, wobei jedoch kein Produkt gebildet wurde.⁵⁶ Erst die Umsetzung mit 1 M LiHMDS-Lösung bei -78 °C führte zum 1,3-Hydroxyketon **220** in sehr guter Ausbeute.⁵⁷



Schema 56. Synthese des Aldolprodukts **220**.

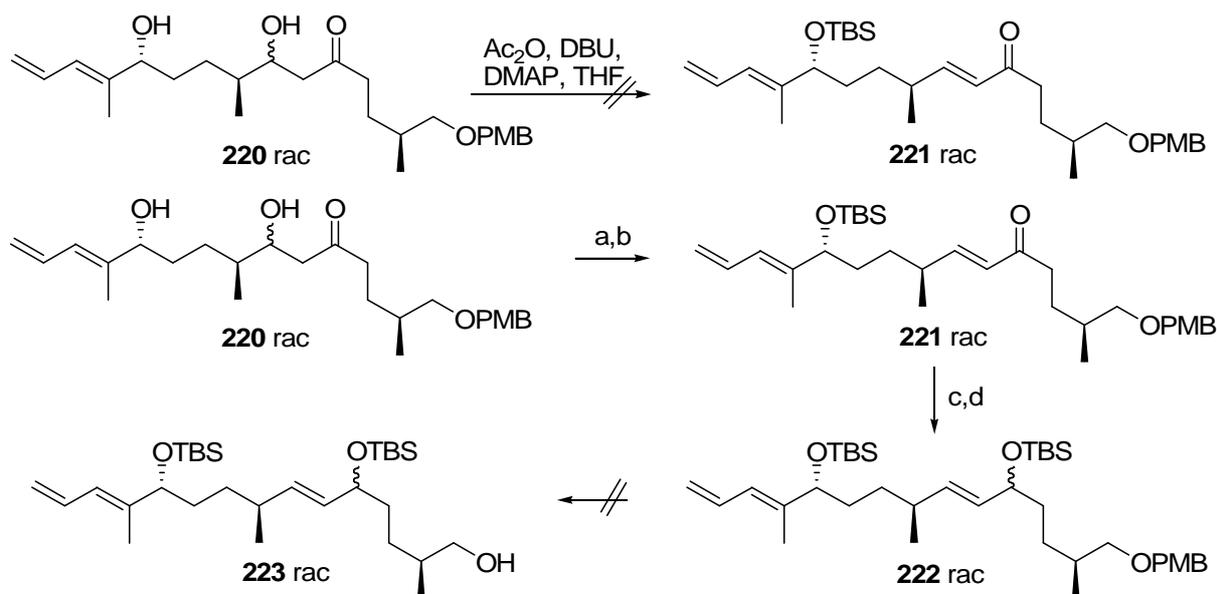
Auch die direkte Aldolreaktion mit dem im Gleichgewicht liegenden **200** und **201** wurde mit $(cHex)_2BCl$ in Et_2O versucht. Dabei sollte der im Unterschuss liegende offenkettige Aldehyd **200** aus dem Gleichgewicht gezogen werden und mit dem deprotonierten Methylketon **219** reagieren. Allerdings konnte bei dieser eleganten Methode der Aldolreaktion nur Methylketon **219** reisoliert werden.



Schema 57. Versuche zur direkten Aldolreaktion.

Die Kondensation des 1,3-Hydroxyketons **220** zum α,β -ungesättigten System **221** wurde mit Ac_2O , DBU und DMAP in THF durchgeführt (Schema **58**). Da jedoch kein Produkt isoliert werden konnte, wurde die Hydroxyfunktion ins Mesylat überführt.

Mit der besseren Abgangsgruppe und anschließender basischer Behandlung mit DBU wurde das Kondensationsprodukt **220** in moderater Ausbeute erhalten. Die anschließende LUCHE-Reduktion und TBS-Schützung der freien Hydroxygruppe erwies sich ebenfalls als problemlos, jedoch war es nicht möglich die folgende primäre PMB-Entschützung zu erzielen. Auch nach Veränderung der Reaktionsbedingungen und unter Anwendung von diversen literaturbekannten Entschützungsverfahren (siehe Tabelle **11**) konnte kein Produkt isoliert werden.



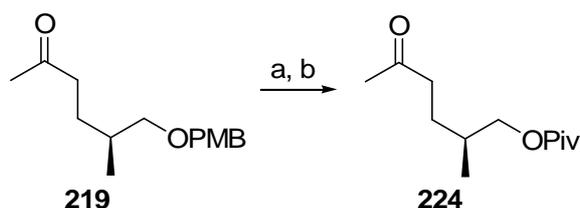
Bedingungen: a) $MsCl$, Pyridin, CH_2Cl_2 , 12 h; b) DBU, CH_3CN , $50\text{ }^\circ C$, 8 h, 66% (über 2 Stufen); c) LUCHE-Reduktion, 50 min, 73%; d) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ C$, 3 h, 98%; PMB-Entschützung siehe Tabelle **11** nächste Seite.

Schema 58. Aldolkondensation und Folgeschritte.

Tabelle 11. PMB-Entschützungsversuche.

Edukt	Reaktionsbedingungen	Produkt
222	DDQ, CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (7:1), RT	Zersetzung
222	DDQ, CH ₃ CN:H ₂ O (9:1), RT	Zersetzung
222	DDQ, CH ₃ CN, RT	Zersetzung
222	DDQ, CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (7:1), 0 °C	Zersetzung
222	TMSCl, Anisol, SnCl ₂ , RT	222
222	TESOTf, CH ₂ Cl ₂ , RT	222
222	BF ₃ ·OEt ₂ , 0 °C, 5min	Zersetzung
222	CAN, CH ₂ Cl ₂ , 30 min	Zersetzung
222	TMSI, CH ₂ Cl ₂ , RT	222

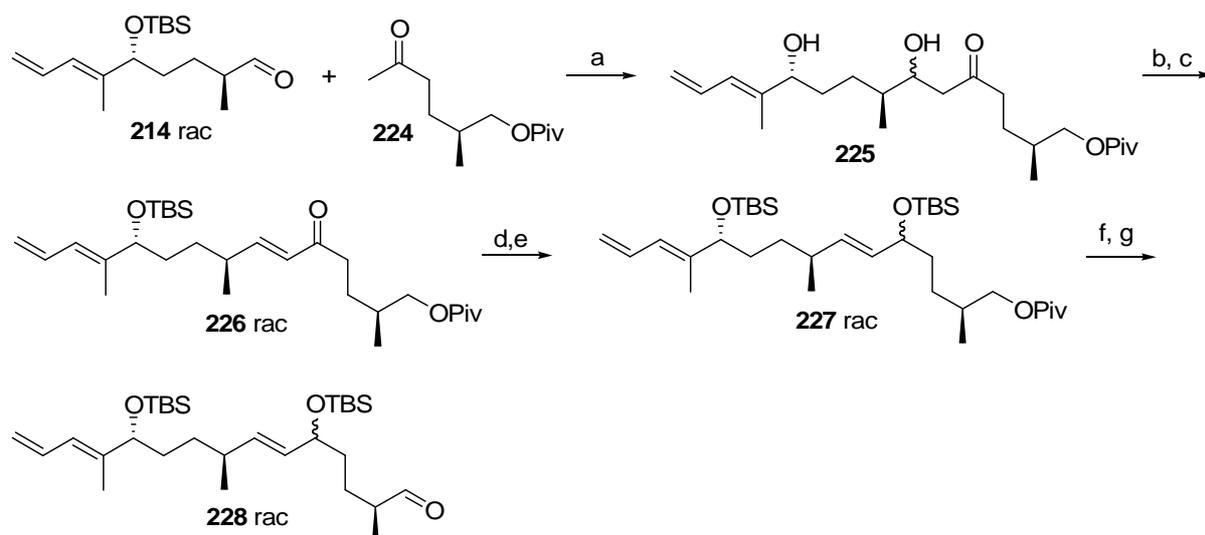
Da der PMB-Alkohol **222** mit den obengenannten Bedingungen nicht in den primären Alkohol **223** zu überführen war, wurde eine Schutzgruppentransformation am Methylketon **219** vorgenommen. Nach erfolgreicher PMB-Entschützung des Methylketons **219** mit DDQ und Umsetzung zum Pivaloyl ester mit Pyridin erhielt man das umgeschützte Aldoledukt **224**.



Bedingungen a) DDQ, CH₂Cl₂, 60 min ; b) PivCl, Pyridin, CH₂Cl₂, 14 h, 69% über 2 Stufen.

Schema 59. Umschützung des Methylketons **219** zu **224**.

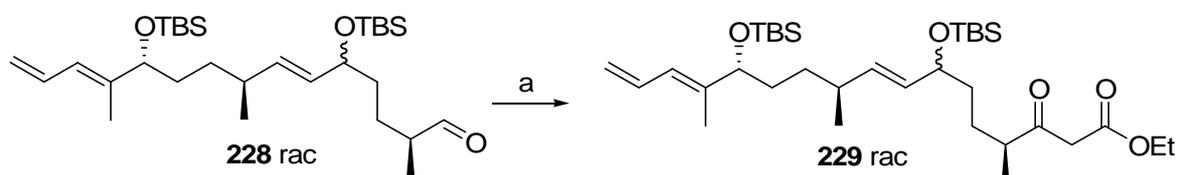
Aldehyd **214** und das umgeschützte Methylketon **224** wurden in die bereits bekannte Synthesesequenz aus Aldolkondensation, LUCHE-Reduktion und TBS-Schützung (Schema **59**) eingesetzt. Diese Stufenabfolge erbrachte mit veränderter Schutzgruppe über fünf Stufen eine sehr gute Gesamtausbeute von 58%. Nach reduktiver Piv-Entschützung zum primären Alkohol und anschließender SWERN-Oxidation wurde Aldehyd **228** in sehr guter Ausbeute erhalten.



Bedingungen: a) LiHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 72%; b) MsCl, Pyridin, 12 h, CH_2Cl_2 ; c) DBU, CH_2Cl_2 , $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 h, 46% (über 2 Stufen); d) CeCl_3 , NaBH_4 , MeOH, CH_2Cl_2 , 73%. e) TBSOTf, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h, 98%; f) DiBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, 73%; g) SWERN-Oxidation, 98%.

Schema 60. Aldolkondensation und Umsetzung zum Aldehyd **228**.

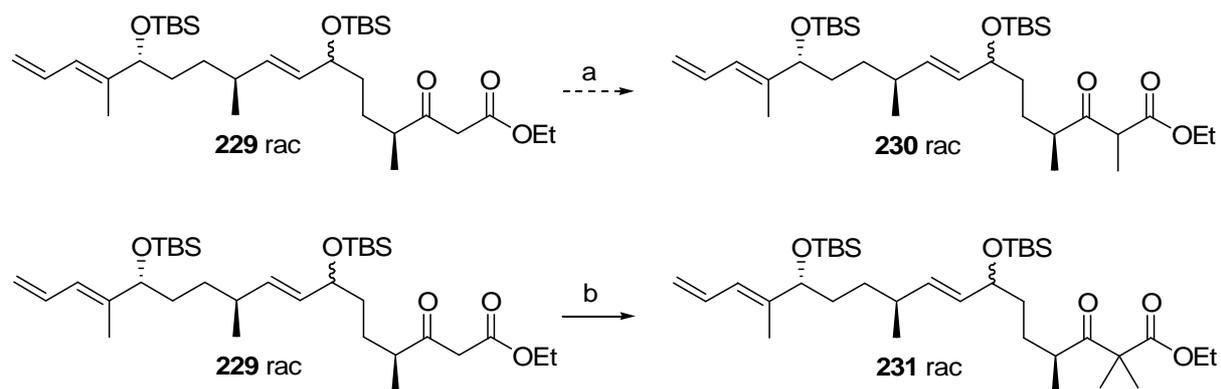
Das Dicarbonsystem sollte über eine Lewis-Säure vermittelte ROSKAMP-Reaktion eingeführt werden.⁵⁸ Ein Gemisch aus katalytischer Menge SnCl_2 und 0.5 Äquivalenten TiCl_4 -Lösung führte schließlich zum erfolgreichen Aufbau des Dicarbonsystems **229**.



Bedingungen: a) SnCl_2 , 1 M TiCl_4 -Lsg., $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , 35 min, 79%.

Schema 61. ROSKAMP-Reaktion.

Als letzter Syntheseschritt zum Südfragment von Angiolam A, war eine Methylierung des Dicarbonsystems mit NaH und Methyljodid geplant.⁵⁹ Leider verliefen die bisherigen Bemühungen ohne Produktumsatz. Bei der Verwendung von 60%igem NaH als Deprotonierungsreagenz und MeI als Elektrophil wurde entweder Edukt **229** (Tabelle 12) oder das doppelt methylierte Produkt **231** isoliert.



Bedingungen: a und b) siehe Tabelle 12.

Schema 62. Methylierungsversuche der CH₂-Gruppe des Dicarbonsystems.

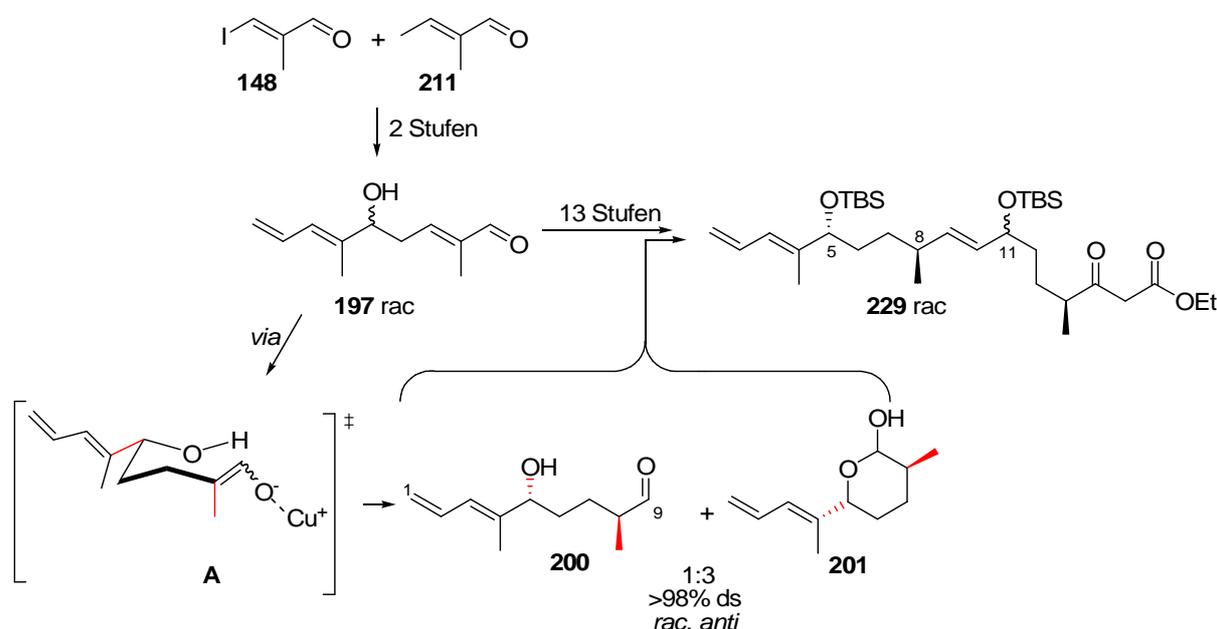
Tabelle 12. Methylierungsversuche.

Rkt	Bedingungen	Produkt, %
a	1.1 Äq. NaH, 1.1 Äq. MeI, THF, 0 °C auf RT	229 , 77%
a	1.5 Äq. NaH, 1.0 Äq. MeI, THF, 0 °C auf RT	229 , 81%
a	1.1 Äq. 2 m NaHMDS-Lsg, 1.0 Äq. MeI, THF 0 °C auf RT	229 , 75%
b	1.5 Äq. NaH, 1.0 Äq. MeI, THF, 0 °C auf RT	231 , 17%

Verwendung von 1 Äq. **229**, 60%iges NaH.

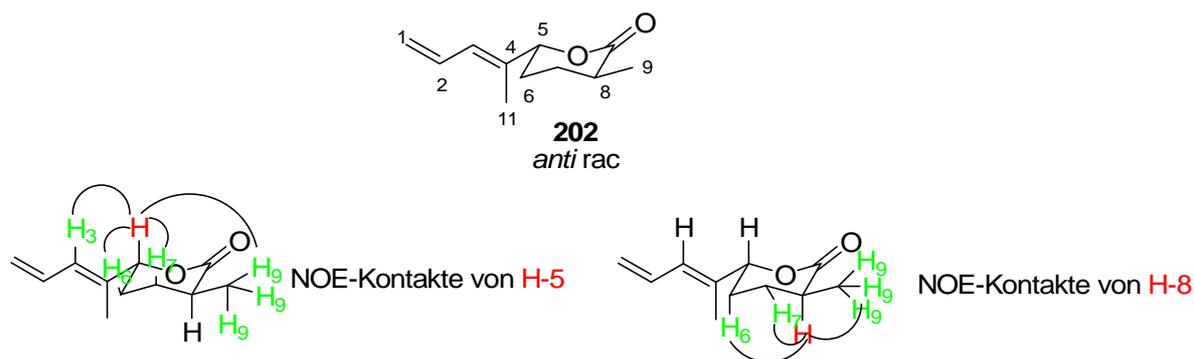
8 Diskussion der Ergebnisse und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine erfolgreiche Syntheseroute zum Aufbau des Südfragments **229** von Angiolam A entwickelt. Die Synthese von Dicarbonsystem **229** umfasst 19 lineare Stufen bei einer durchschnittlichen Ausbeute von 79%. Die entwickelte Strategie erlaubt es, Aldehyd **197** in großen Mengen zu synthetisieren. Dies ist mit Hilfe einer vinylogenen MUKAIYAMA-Reaktion gefolgt von einer STILLE-Reaktion möglich, die in Gegenwart des reaktiven Aldehyds und der freien Hydroxygruppe durchgeführt wird. Dien **197** wird in sehr guter Ausbeute von 84%, ausgehend von Tiglinaldehyd **211** und Allyliodid **148** über zwei Stufen synthetisiert.



Schema 63. Synthese des Südfragments von Angiolam A in 15 Stufen ausgehend vom Aldehyd **148**.

Für den Aufbau der 1,4-*anti*-Konfiguration zwischen der Hydroxyfunktion an C-5 und der Methylgruppe an C-8 wurde eine hochdiastereoselektive, intramolekulare asymmetrische Protonierung mit Triphenylphosphin-Kupfer(I)-Hydrid-Hexamere entwickelt. Die relative Konformation der Reste an C-5 und an C-8 von Lacton **202** wurde durch NOE-Experimente bestimmt. Die Diastereoselektivität der asymmetrischen Protonierung, welche auch den Schlüsselschritt in der Synthese des Südfragments ausmacht, verläuft mit einer exzellenten Selektivität von >98% ds.



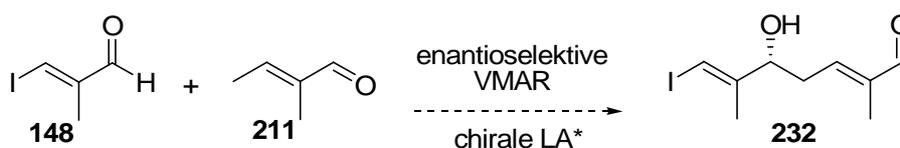
Rot markiert ist das eingestrahelte Proton, grün markiert sind die dazu resonierenden Protonen.

Abbildung 21. NOE-Messung des Lactons **202** zur Bestimmung der *anti*-Konfiguration.

Das α,β -ungesättigte Hydroxysystem von C-9 bis C-11 wurde über eine Aldolreaktion mit anschließender Kondensation aufgebaut. Der Aufbau des Dicarboxylsystems wurde durch eine ROSKAMP-Reaktion mit N_2CHCO_2Et mit einer Ausbeute von 79% ermöglicht.

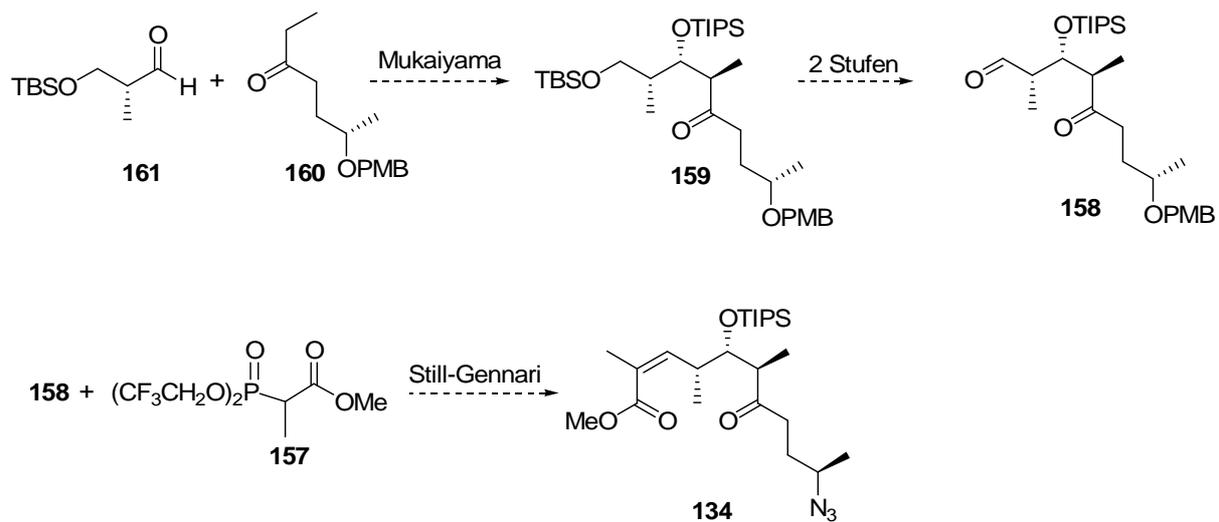
Die asymmetrische Protonierung, der Schlüsselschritt des Südfragments, und die Aldolreaktion zum Aufbau des 1,3 Funktionsgruppenabstands von C-9 bis C-11 sind bereits gut ausgearbeitet. Die Lactolöffnung, die Folgestufe der intramolekularen diastereoselektiven Protonierung, benötigt noch Optimierungsbedarf bezogen auf die Ausbeute.

Für den enantioselektiven Aufbau des Südfragments, kann eine enantioselektive vinyloge MUKAIYAMA-Reaktion angewendet werden. Dies wäre über eine chirale Lewissäure vermittelte MUKAIYAMA-Aldolreaktion, welche bereits in der Arbeitsgruppe von KALESSE erfolgreich angewandt wurde, zu erzielen.⁶⁰



Schema 64. Enantioselektive VMAR durch Verwendung einer chiralen Lewissäure.

Nach der erfolgreichen Syntheseroute des Südfragments **229** liegt nun das Augenmerk auf der Synthese des Nordfragments **134**. Der Syntheseplan beinhaltet als Schlüsselschritt eine *all-syn* gesteuerte MUKAIYAMA-Aldolreaktion, durch die anschließende *Z*-selektive STILL-GENNARI-Reaktion soll das Nordfragment generiert werden. Die kurze Syntheseroute zum Nordfragment **134** und der ausgearbeitete Syntheseplan zum Südfragment **229** ermöglichen einen schnellen Zugang zur Totalsynthese von Angiolam A (**132**).



Schema 65. Syntheseplan für das Nordfragment **134**.

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeine Methoden

Alle Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter einer sauerstofffreien, trockenen Inertgasatmosphäre (Stickstoff) durchgeführt. Die Lösungsmittel wurden entsprechend den üblichen Laboratoriumsmethoden getrocknet und destilliert oder sie wurden dem Lösungsmittelschrank MB SPS der Firma Braun entnommen, wobei Filter- und Trocknungsmaterialien den von Braun angegebenen Spezifikationen entsprechen.⁶¹ Kommerziell, erhältliche Chemikalien wurden, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Wenn Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde, wurde dies mittels eines Rotationsverdampfers durchgeführt, dessen Wasserbadtemperatur (20–40 °C) dem jeweiligen Lösungsmittel sowie der Empfindlichkeit der Substanz angepasst wurde. Die Reaktionsführung bei -78 °C – -20 °C erfolgte unter Verwendung von Aceton-Trockeneis Kühlmischungen.

9.2 Instrumentelle Analytik

9.2.1 ¹H-NMR-Spektren

Die ¹H-NMR-Spektren der in deuterierten Solventien gelösten Proben wurden mit den Geräten DPX-200, DPX-400 der Firma *Bruker* gemessen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala (ppm) angegeben. Tetramethylsilan ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00$ ppm) oder Deuteriochloroform ($\delta_{\text{CDCl}_3} = 7.26$ ppm) diente als interner Standard. Zur Kennzeichnung der jeweiligen Multiplizitäten der Signale wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quin = Quintett, okt = Oktett, m = Multipllett, m_c = zentriertes Multipllett und br = breites Signal. Die Spektren wurden den Regeln für Spektren erster Ordnung entsprechend interpretiert. Die Kopplungskonstanten *J* sind in Hertz (Hz) angegeben.

9.2.2 ^{13}C -NMR-Spektren

Die ^{13}C -NMR-Spektren der in deuterierten Solventien gelösten Proben wurden mit den Geräten AVS-400 der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind in Einheiten der δ -Skala (ppm) angegeben; als interner Standard diente Tetramethylsilan ($\delta_{\text{TMS}} = 0.00$ ppm) oder Deuteriochloroform ($\delta_{\text{CDCl}_3} = 77.17$ ppm).

9.2.3 Massenspektren

Die Messung der hochaufgelösten Spektren (HRMS) wurden mit den Geräten Finnigan MAT 312, MAT 711, oder Autospec von VG bei einem Ionisierungspotential von 70 eV aufgenommen. Die Elektrospray-Massenspektren (ESI) wurden mit dem Micromass LCT-Gerät der Firma *Waters* mit Lock-Spray-Einheit aufgenommen. Die Injektion erfolgte im Loop-Modus in einer HPLC-Anlage der Firma *Waters* (Alliance 2695).

9.2.4 Kugelrohrdestillation

Kugelrohrdestillation erfolgte mit einem *Büchi* GKR 50-Kugelrohrföfen, die angegebenen Temperaturen beziehen sich auf das Luftbad.

9.2.5 Drehwerte

Die Drehwerte wurden an einem Polarimeter 341 der Firma *Perkin Elmer* gemessen. Dazu wurde Chloroform zur Spektroskopie der Firma *Merck* (Uvasol[®]) verwendet. Die Drehwerte wurden bei RT (23 °C) bei einer Wellenlänge von 589.3 nm (Natriumlampe) bestimmt. Die verwendete Quarzglaszelle hatte ein Volumen von 1 mL. Die Konzentrationen c sind in ($\text{g} \cdot 100 \text{ mL}^{-1}$) und die Drehwerte α in ($\text{mL} \times \text{g}^{-1} \times \text{dm}^{-1}$) angegeben.

9.3 Chromatographische Methoden

9.3.1 Dünnschichtchromatographie (DC)

Zur dünn-schichtchromatographischen Reaktionskontrolle wurden DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ der Firma *Merck* (Schichtdicke 0.2 mm Kieselgel) verwendet. Angegeben sind die R_F-Werte (Laufhöhe Substanz/Laufhöhe Lösungsmittelfront). Als Abkürzungen für die

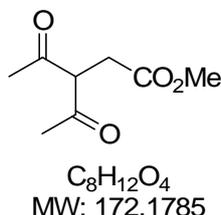
verwendeten Lösungsmittel wurden benutzt: EtOAc (Ethylacetat) und PE (Petrolether). Neben der UV-Detektion ($\lambda = 254$ nm) diente eine Cersulfat-Lösung (10 g Cer(IV)sulfat, 25 g Phosphormolybdänsäure, 80 mL H₂SO₄, mit dest. H₂O auf 1000 mL auffüllen) als Anfärbe-reagenzien.

9.4 Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden mit Kieselgel 60 (Korngröße: 0.040 – 0.060 mm) der Firma *Merck* unter leichtem Überdruck (Flashchromatographie) durchgeführt.

9.5 Experimenteller Teil der Tetrapyrrolsynthese

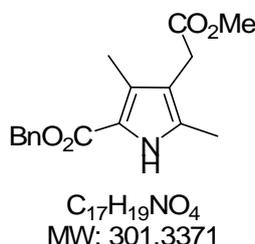
Methyl-3-acetyl-4-oxopentanoat (**80**)



Methylbromoacetat (45.9 g, 300 mmol) wird zu einer Lösung von Acetylaceton (30.8 mL, 300 mmol) und wasserfreiem K_2CO_3 (37.3 g, 270 mmol) in trockenem Aceton (34.2 mL) gegeben, wobei die Reaktionsmischung zu sieden beginnt. Nach Beendigung des Siedevorgangs wird die Mischung für eine weitere Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wird die Flüssigkeit abfiltriert und durch Destillation (132-137 °C, 0.3 bar) gereinigt. Man erhält die Zielverbindung (**80**) als hellgelbe Flüssigkeit (36.2 g, 210 mmol, 70%).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Ketoform δ 4.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.27 (s, 6H): Enolform δ 3.70 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) Keto-Enolform $\delta = 203.1, 202.6, 191.7, 171.6, 104.1, 100.4, 63.1, 52.0, 36.5, 32.9, 32.2, 29.5, 26.0, 23.2$; HRMS (EI): berechnet für $C_8H_{12}O_4 [M]^+$: 172.0736, gefunden: 173.0735.

Benzyl-4-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethylpyrrol-2-carboxylat (**95**)



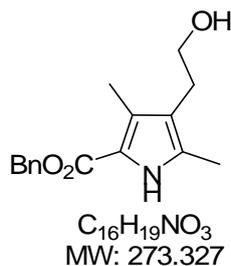
$NaNO_2$ (690 mg, 10 mmol) wird in Wasser (2.4 mL) gelöst und zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Benzylacetoacetat (**82**) (1.72 mL, 10 mmol) in konz. Essigsäure (3 mL) gegeben. Nach 2 h Rühren bei 0 °C wird die Mischung zu einer Lösung des Methyl-3-acetyl-4-

oxopentanoats (**80**) (1.72 g, 10 mmol) in konz. Essigsäure (2 mL) gegeben. Nacheinander werden Zinkstaub (1.77 g, 27 mmol) und NaOAc (1.80 g, 22 mmol) schnell zu der Reaktionsmischung addiert. Anschließend wird die Lösung für 1 h unter Rückfluss erhitzt und auf RT abgekühlt. Die Mischung wird in kaltes Wasser (10 mL) gegeben, wobei sich ein Niederschlag bildet, welcher abfiltriert und aus MeOH umkristallisiert wird. Es entsteht Pyrrol **95** als orangegelber Feststoff (1.29 g, 4.3 mmol, 43%).

Smp: 93-94 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, NH), 7.41–7.33 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 161.1, 131.1, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 126.9, 114.5, 65.5, 51.8, 29.8, 11.5, 10.6; **HRMS (EI):** berechnet für C₁₇H₁₉NO₂ [*M*]⁺: 301.1314, gefunden: 301.1313.

Benzyl-4-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethylpyrrol-2-carboxylat (**96**)



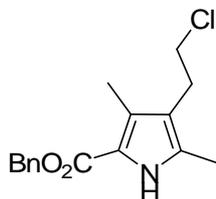
Borontrifluoridether (20.69 g, 146 mmol) wird tropfenweise zu einer Lösung NaBH₄ (4.60 g, 122 mmol) in Dimethylglykoether (9.2 mL) gegeben. Die so erzeugten Diborane werden innerhalb 45 min mit einem N₂-Strom in die vorgelegte Benzyl-4-methoxycarbonylmethyl-3,5-dimethylpyrrol-2-carboxylat-Lösung (**95**) (3.66 g, 12 mmol) in THF (18.3 mL) geleitet. Im Anschluss wird zu der schwarzen Reaktionsmischung MeOH (20 mL) getropft, bis die Gasentwicklung aufhört. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (20 mL) gelöst und mit 2 M HCl-Lsg. (5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel entfernt. Man erhält das Produkt **96** als hellgelben Feststoff (2.92 g, 10.7 mmol, 89%).

Smp: 120-122 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (br s, NH), 7.41–7.34 (m, 5H), 4.69 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.66–2.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 140.8, 136.4, 131.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.5, 126.9, 117.6, 116.7, 65.4,

62.5, 27.4, 11.4, 10.7; **HRMS (EI)**: berechnet für $C_{16}H_{19}NO_3$ $[M]^+$: 273.1365, gefunden: 273.1363; **ESI-MS**: berechnet für $C_{16}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$: 274.1443, gefunden: 274.1443.

Benzyl-4-(2-chloroethyl)-3,5-dimethylpyrrol-2-carboxylat (**97**)

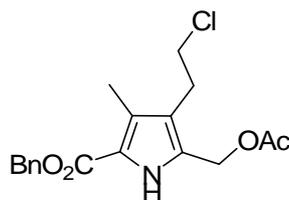


$C_{16}H_{18}ClNO_2$
MW: 291.7726

Zu Benzyl-4-(2-hydroxyethyl)-3,5-dimethylpyrrol-2-carboxylat (**96**) (8.19 g, 30 mmol) in CH_2Cl_2 /DMF (30 mL/2.4 mL) wird $SOCl_2$ (2.47 mL, 30 mmol) bei 50 °C langsam zugetropft. Anschließend wird für 30 min N_2 eingeleitet und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 2 M HCl (3×20 mL), ges. wässrige $NaHCO_3$ -Lsg. (3×20 mL) und H_2O (3×20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über $MgSO_4$ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt. Man erhält die Zielverbindung **97** als einen weißen Feststoff (5.16 g, 18 mmol, 59%).

Smp: 123-124 °C.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, NH), 7.42–7.33 (m, 5H), 5.29 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 160.9, 136.4, 130.6, 128.4, 128.0, 127.9, 117.9, 116.7, 108.9, 65.4, 44.2, 27.8, 11.5, 10.5; **HRMS (EI)**: berechnet für $[M]^+$: $C_{16}H_{18}ClNO_2$ 291.1026, gefunden: 291.1025.

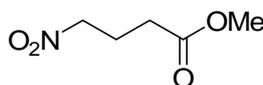
Benzyl-5-acetoxymethyl-4-(2-chloroethyl)-3,5-dimethylpyrrol-2-carboxylat (78)

$C_{18}H_{20}ClNO_4$
MW: 349.8087

Verbindung **97** (2.92 g, 10.00 mmol) wird in konz. Essigsäure (270 mL) gelöst. Zu dieser gelbgefärbten Lösung wird innerhalb von 30 min $Pb(OAc)_4$ (3.54 g, 10.02 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 4 h bei RT gerührt. Die Essigsäure wird unter vermindertem Druck entfernt, das erhaltene Öl wird in CH_2Cl_2 (70 mL) gelöst und mit H_2O (25 mL), ges. wässrige $NaHCO_3$ -Lsg. (2×25 mL) und mit ges. wässrige $NaCl$ -Lsg. (1×25 mL) gewaschen. Nach der Trocknung über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (CH_2Cl_2) erhält man das Produkt **78** (2.94 g, 8.40 mmol, 84%) als weißen Feststoff.

Smp: 165-169 °C.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (br s, 1H), 7.33–7.44 (m, 5H), 5.31 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 3.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 171.6, 161.1, 136.3, 128.7, 128.4, 128.3, 128.2, 126.9, 120.9, 119.4, 66.0, 56.9, 44.6, 27.7, 21.0, 10.6; **HRMS (ESI):** berechnet für $[M]^+$: $C_{18}H_{20}ClNO_4$ 349.1018, gefunden: 349.1078.

Methyl-4-nitrobutanoat (88)

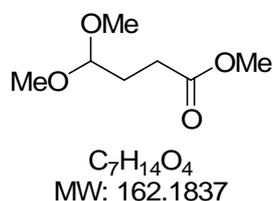
$C_5H_9NO_4$
MW: 147.1293

In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler wird Diethylether (25 mL) vorgelegt und Nitromethan (**106**) (34.6 mL, 39.18 g, 642 mmol) sowie Acrylsäuremethylester (**89**) (27.02 mL, 25.83 g, 300 mmol) hinzugegeben. Diese Mischung wird auf 0 °C gekühlt und KOH (6.90 g, 123 mmol) in H_2O (50 mL) hinzugegeben. Anschließend wird die gelbe Mischung für 10 h gerührt, wobei auf RT erwärmt wird. Die organische Phase wird

abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel entfernt. Der braune Rückstand wird destilliert (87-88 °C, 0.04 bar) und man erhält das Nitrobutanoat **88** (15.52 g, 106 mmol, 35%) als hellgelbe Flüssigkeit.

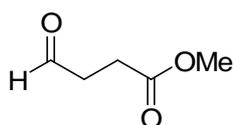
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.32 (quin, $J = 6.8$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 74.5, 52.1, 30.4, 22.5; **HRMS (EI)**: berechnet für $[\text{M-OMe}]^+$: $\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}_3$ 116.0348, gefunden: 116.0347.

Methyl-4,4-dimethoxybutanoat (**107**)



Nitrobutanoatmethylester (**88**) (6.99 g, 47.5 mmol) wird in MeOH (25 mL) gelöst, zu einer 3 M NaOMe-Lsg. (19 mL) gegeben und 2 h bei RT gerührt. In einem separaten Kolben wird MeOH (32 mL) auf -35 °C gekühlt und mit konz. H_2SO_4 (12.7 mL) versetzt. Zu dieser gekühlten Lösung wird die Mischung mit dem Nitroester sehr langsam hinzutropft. Es wird für 10 h gerührt, wobei die Temperatur langsam auf RT erwärmt wird. Die Lösung wird auf eine CH_2Cl_2 /Eiswasser Mischung (100 mL/24 mL) gegeben. Die Phasen werden abgetrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2×25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer 1 M wässrigen NaOH-Lsg. (80 mL) gewaschen und über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer (Vorsicht! leichtflüchtig, 20 °C / 200 mbar) teilweise entfernt. Der Rest des Lösungsmittels wird mit Hilfe der Kugelrohrdestillationsapparatur entfernt. Das Rohprodukt wird im Luftkühler auf 50 °C bei einem Druck von 180 mbar erhitzt, wobei das restliche Lösungsmittel in die gekühlte Kugelvorlage kondensiert. Man erhält Verbindung **107** (6.39 g, 39.4 mmol, 83%) als hellgelbe Flüssigkeit.

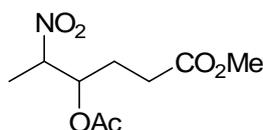
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 4.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (s, 6H), 2.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.90 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.9, 103.7, 53.3, 51.8, 29.2, 28.0.

Methyl-4-oxobutanoat (85)

C₅H₈O₃
MW: 116.1152

Zu einer Lösung des Dimethoxybutanoats **107** (3.90 g, 24.1 mmol) in Aceton (21 mL) wird konz. HCl (1.1 mL) in H₂O (43 mL) hinzugegeben. Diese Mischung wird für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit NaCl gesättigt und mit CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit K₂CO₃-Lsg. (1.1 g in 27 mL H₂O) gewaschen und die wässrige Phase erneut mit CH₂Cl₂ (1 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ abfiltriert. Das Lösungsmittel wird teilweise am Rotationsverdampfer (Vorsicht! Leichtflüchtig 20 °C, 300 mbar) entfernt. Der Rest des Lösungsmittels wird mit Hilfe der Kugelrohrdestillationsapparatur entfernt. Das Rohprodukt wird im Luftkühler auf 50 °C bei einem Druck von 180 mbar erhitzt, wobei das restliche Lösungsmittel in die gekühlte Kugelvorgabe kondensiert. Man erhält das Produkt **85** (2.49 g, 21.5 mmol, 89%) als hellgelbes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.1 Hz 2H), 2.56 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.9, 172.5, 51.6, 38.2, 26.1

Methyl-5-nitro-4-acetoxyhexanoat (83)

C₉H₁₅NO₆
MW: 233.2185

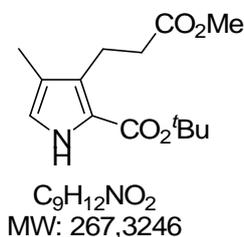
Zu einer Lösung des Methyl-4-oxobutanoats (**85**) (2.99 g, 25.71 mmol) und DMAP (629 mg, 5.06 mmol) in CH₂Cl₂ (14 mL) wird Nitroethan (5.55 mL, 102.85 mmol) zugetropft. Die gelbe Mischung wird 30 h bei RT gerührt. Danach wird Essigsäureanhydrid (7.14 mL, 78.56 mmol) in CH₂Cl₂ (14 mL) hinzugegetropft und die Reaktionsmischung für weitere 9 h gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird MeOH (5 mL) hinzugegeben, um das Anhydrid zu zerstören. Die Lösung wird mit K₂CO₃-Lsg. (2.5 g) in H₂O (33 mL) neutralisiert und die organische Phase wird unter vermindertem Druck entfernt. Die wässrige Phase wird mit

CH₂Cl₂ (1 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden vom Lösungsmittel entfernt (Vorsicht! Heizbad des Rotationsverdampfers nicht über 24 °C). Der Rest Nitroethan wird an der Hochvakuumpumpe entfernt. Es erfolgt eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (MTBE:*n*-Hexan, 10:1), man erhält die Zielverbindung **83** als grüne Flüssigkeit (3.83 g, 16.45 mmol, 64%), welche direkt in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

R_f = 0.54 (MTBE:PE / 10:1).

HRMS (EI): berechnet für [*M*-CH₃CNO₂]⁺: C₆H₁₀NO₄ 160.0610, gefunden: 160.0608.

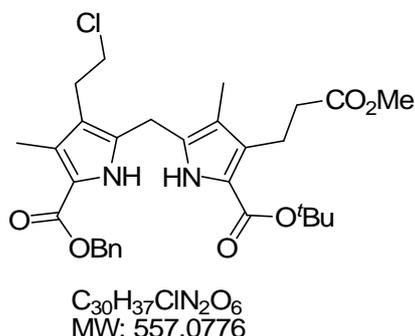
***tert*-Butyl-3-(2-Methoxycarbonyl)ethyl-4-methylpyrrol-2-carboxylat (79)**



Zu Isocyanessigsäure-*tert*-butylester (**84**) (1.50 mL, 10.28 mmol) und DBU (2.87 g, 18.85 mmol) in THF (5.9 mL) wird Hexanoat **83** (2.00 g, 8.57 mmol) tropfenweise hinzugegeben, wobei die Temperatur mit einem Wasserbad bei RT gehalten wird. Nach kompletter Zugabe wird die Mischung für weitere 20 h bei RT gerührt. Die schwarze Reaktionsmischung wird mit CH₂Cl₂ (21 mL) verdünnt und mit 10%iger HCl-Lsg. (2 x 17 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 9 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der schwarze Rückstand wird säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂:EtOAc, 20:1) gereinigt, man erhält die Zielverbindung **79** (1.37 g, 5.14 mmol, 63%) als oranges Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (br s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 2.9, 0.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.05–2.96 (m, 2H), 2.57–2.48 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 160.9, 128.2, 120.6, 120.2, 119.8, 80.92, 51.6, 35.2, 29.8, 28.6, 20.7, 9.9;

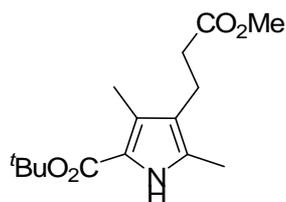
HRMS (EI): berechnet für [*M*]⁺: C₉H₁₂NO₂ 267.1471, gefunden: 267.1472.

***tert*-Butyl-5'-(benzyloxycarbonyl)-3',4-bis(2-methoxycarbonylethyl)-3,4'-dimethyl-2,2'-dipyrrylmethan-5-carboxylat (114)**

tert-Butyl-3-(2-Methoxycarbonylethyl)-4-methylpyrrol-2-carboxylat (**79**) (1.15 g, 4.30 mmol) und Benzyl-5-acetoxymethyl-4-(2-chloroethyl)-3,5-dimethylpyrrol-2-carboxylat (**95**) (1.30 g, 3.71 mmol) werden in CH_2Cl_2 (48 mL) gelöst. Bei RT wird zu dieser Mischung Montmorillonit Katalysator K10 (4.53 g) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 12 h gerührt. Von der rot gewordenen Suspension wird der Katalysator abgenutscht und mit CH_2Cl_2 und MeOH gespült. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH_2Cl_2 :EtOAc, 10:1) gereinigt. Man erhält Dipyrrol **114** als roten Feststoff (2.03 g, 3.64 mmol, 98%).

Smp: 134-136 °C.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.33–7.29 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.98 (m_c, 2H), 2.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.51 (m_c, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.8, 161.9, 161.1, 136.3, 131.6, 129.0, 128.6, 128.5, 128.2, 128.0, 127.9, 119.4, 118.5, 118.0, 116.9, 80.9, 66.0, 53.6, 44.4, 35.2, 28.5, 27.9, 23.2, 21.0, 10.9, 8.8; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$: $C_{30}H_{37}N_2O_6$ 556.2340, gefunden: 556.2343.

***tert*-Butyl-4-(2-methoxycarbonylethyl)-3,5-dimethylpyrrol-2-carboxylat (115)**

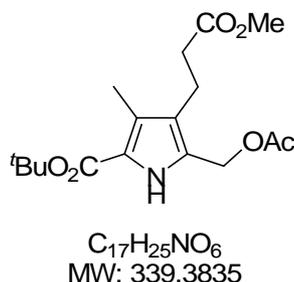
C₁₅H₂₃NO₄
MW: 281.3474

NaNO₂ (3.14 g, 45.51 mmol) in H₂O (7 mL) wird zu einer Lösung von Acetessigsäure-*tert*-butylester (**91**) (6.29 mL, 37.93 mmol) in konz. HOAc (7 mL) zugetropft, wobei die Temperatur bei 10-12 °C gehalten wird. Nach 4 h Rühren bei 0 °C, lässt man die Mischung auf RT erwärmen und 12 h Rühren. Der Reaktionslösung wird Acetyl-5-oxohexansäuremethylester (**92**) (6.63 mL, 37.93 mmol) in konz. HOAc (2 mL) zugegeben, gefolgt von Zinkstaub (4.85 g, 74.26 mmol). Dabei sollte die Temperatur bei 80-85 °C gehalten werden. Anschließend wird 30 min bei dieser Temperatur weitergerührt. Die Mischung wird für weitere 2 h auf 100 °C erhitzt. Die noch heiße Lösung wird unter Rühren in kaltes H₂O (100 mL) gegossen. Der ausgefallenen Niederschlag wird abfiltriert und säulenchromatographisch an Kieselgel (MTBE:PE, 5:1) gereinigt. Man erhält die Zielverbindung **115** als gelben Feststoff (5.12 g, 18.21 mmol, 48%).

Smp: 99-100 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.55 (s, 9H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 161.3, 129.0, 126.1, 120.0, 118.4, 80.3, 51.7, 35.1, 28.7, 19.8, 11.6, 10.7; **HRMS (ESI):** berechnet für [*M*]⁺: C₁₅H₂₃NO₄ 281.1627, gefunden: 281.1628.

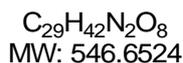
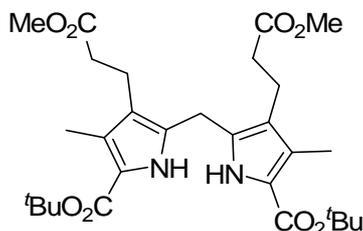
***tert*-Butyl-5-acetoxymethyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methylpyrrol-2-carboxylat
(90)**



Verbindung **115** (1.87 g, 6.66 mmol) wird in konz. HOAc (179 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird innerhalb von 30 min $Pb(OAc)_4$ (3.04 g, 6.86 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 5 h bei RT gerührt. Im Anschluss wird unter vermindertem Druck die HOAc entfernt, das erhaltene orange Öl wird in CH_2Cl_2 (80 mL) gelöst, mit H_2O (1 x 40 mL), ges. wässrige $NaHCO_3$ -Lsg. (1 x 40 mL) und mit ges. wässriger $NaCl$ -Lsg. (1 x 40 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (MTBE:PE, 5:1) erhält man das Produkt **90** (2.22 g, 6.52 mmol, 98%) als gelbes Öl.

Smp: 78-80 °C.

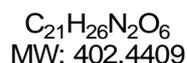
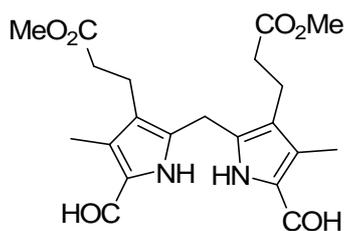
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (br s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.55 (s, 9H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.5, 171.9, 160.9, 126.7, 125.2, 122.9, 120.9, 81.0, 57.1, 51.8, 35.4, 28.6, 21.1, 19.4, 10.5; **HRMS (ESI):** berechnet für $[M]^+$: $C_{17}H_{25}N_1O_6$ 339.1682, gefunden: 339.1681.

5,5'-Bis(*tert*-butoxycarbonyl)-4,4'-dimethyl-3,3'-bis(methoxycarbonyl-ethyl)-2,2'-dipyrrylmethan (116)

tert-Butyl-5-acetoxymethyl-4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3-methylpyrrol-2-carboxylat (**90**) (3.56 g, 10.4 mmol) wird in 80%iger HOAc (62 mL) gelöst. Bei RT wird *p*TsOH (200 mg, 1.05 mmol) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 9 h gerührt. Anschließend werden CH₂Cl₂ (80 mL) und H₂O (40 mL) hinzugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 10%iger NH₃-Lsg. (1 × 70 mL), mit H₂O (2 × 80 mL) und mit ges. wässriger NaCl-Lsg. (1 × 80 mL) gewaschen. Nach der Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wird durch Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂:EtOAc, 15:1) gereinigt. Das Dipyrrol **116** erhält man als orange-braunen Feststoff (2.79 g, 5.1 mmol, 98%).

Smp: 132-134 °C.

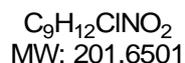
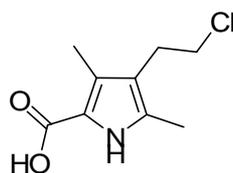
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (br s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.53 (s, 18H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 173.9, 161.3, 129.4, 125.7, 120.1, 119.8, 80.4, 51.9, 34.8, 28.6, 22.7, 19.4, 10.7; **HRMS (ESI):** berechnet für [*M*]⁺: C₂₉H₄₂N₂O₈ 546.2941, gefunden: 546.2946.

5,5'-Diformyl-4,4'-dimethyl-3,3'-bis(methoxycarbonyl)ethyl-2,2'-dipyrromethan (76)

Verbindung **116** (2.37 g, 4.33 mmol) wird in TFA (13 mL) gelöst und 30 min bei 0 °C gerührt. Zu dieser Mischung wird Trimethylorthoformiat (4.27 mL, 38.98 mmol) hinzugegeben und weitere 20 min bei 0 °C gerührt. Dann wird die Mischung in Eiswasser (60 mL) gegeben und mit 30%iger NH₃-Lsg. auf pH 8 eingestellt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (5 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und mit dem ausgefallenem Rückstand vereinigt. Das schwarze Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt. Man erhält die Zielverbindung **76** (528 mg, 1.30 mmol, 53%) als braunen Feststoff.

Smp: 179-180 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.01 (br s, 2NH), 9.48 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.80 (t, *J* = 7.05 Hz, 4H), 2.55 (t, *J* = 7.05 Hz, 4H), 2.29 (s, 6H); **¹³C-NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 174.0, 138.1, 135.0, 129.2, 121.2, 52.2, 34.3, 22.6, 19.1, 9.1; **HRMS (ESI):** berechnet für [*M*]⁺: C₂₁H₂₆N₂O₆ 402.1791, gefunden: 402.1788.

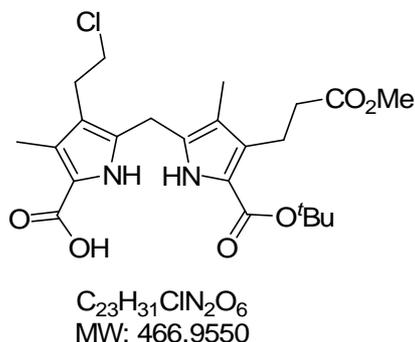
4-(2-Chloroethyl)-3,5-dimethylpyrrol-2-carboxysäure (119)

Eine Lösung des Benzylcarboxylats **95** (350 mg, 1.20 mmol) in MeOH (8 mL) wird mit 10% Pd auf Aktivkohle (35 mg) unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 21 h wird mit MeOH

(150 mL) über Celite abfiltriert und im Vakuum eingengt. Man erhält die Zielverbindung **119** als farbloses Öl (227 mg, 1.12 mmol, 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 10.70 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 3.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); **HRMS (EI)**: berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{Cl}$ [$M-\text{CO}_2$] $^+$: 157.0642, gefunden: 157.0642.

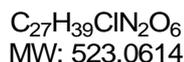
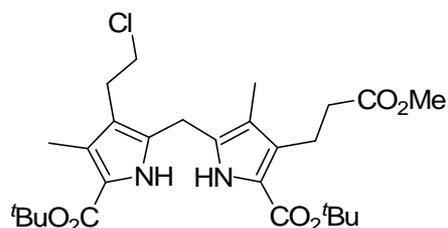
tert-Butyl-5'-(carboxysäure)-3',4-bis(2-methoxycarbonyl-ethyl)-3,4'-dimethyl-2,2'-dipyrrolylmethan-5-carboxylat (117)



Eine Lösung des Dipyrrols **114** (749 mg, 1.35 mmol) in MeOH (80 mL) wird mit 10% Pd auf Aktivkohle (75 mg) unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 21 h wird mit MeOH (350 mL) über Celite abfiltriert und im Vakuum eingengt. Man erhält die Zielverbindung **117** als rote Nadeln (599 mg, 1.28 mmol, 95%).

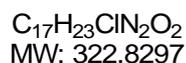
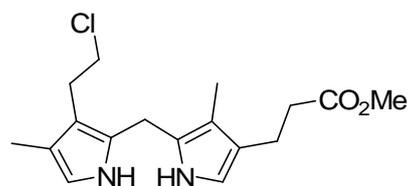
Smp: 145-148 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.54 (br s, 1H), 10.76 (br s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.38–3.27 (m, 2H), 3.02–2.81 (m, 4H), 2.55–2.40 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 173.8, 166.1, 163.3, 133.5, 131.3, 129.7, 128.7, 119.2, 118.2, 118.0, 116.3, 82.4, 51.7, 43.9, 35.3, 28.6, 28.5, 22.8, 21.5, 10.9, 9.1; **HRMS (EI)**: berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$ [$M-\text{CO}_2$] $^+$: 422.1972, gefunden: 422.1975.

***tert*-Butyl-5,5'-3',4-bis(2-methoxycarbonyl)ethyl-3,4'-dimethyl-2,2'-dipyrrylmethan-5-dicarboxylat (121)**

Zu einer Lösung der freien Säure **117** (465 mg, 0.99 mmol) in Benzol (6.7 mL) wird *N,N*-Dimethyl-formamid-*tert*-butylacetat (1.83 mL, 5.97 mmol) sehr langsam zugetropft und bei 80 °C für 5 h refluxiert. Im Anschluss wird die Reaktionsmischung mit MTBE (6 mL) verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. wässriger NaHCO₃-Lsg. (1 x 9 mL) und ges. wässriger NaCl-Lsg. (1 x 8 mL) gewaschen. Nach der Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand wird durch Flashchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂:EtOAc, 10:1) gereinigt und man erhält die Zielverbindung **121** als rotes Öl (305 mg, 0.58 mmol, 59%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (br s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.95 (t, *J* = 8.10 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.49 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.49 (s, 9H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 171.3, 129.7, 129.0, 128.4, 126.1, 119.8, 119.4, 118.2, 117.1, 80.9, 80.8, 60.5, 51.6, 44.6, 35.2, 28.6, 23.3, 21.0, 14.3, 10.7, 8.8; HRMS (EI): berechnet für C₂₇H₃₉N₂O₆Cl [*M*]⁺: 523.2575, gefunden: 523.2581.

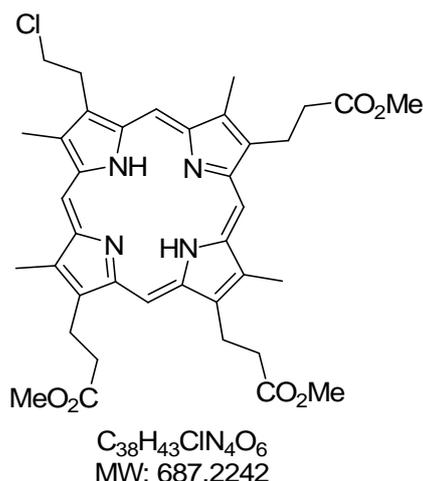
1*H*-Dipyrrol (77)

Zu einer Lösung der Verbindung **121** (264 mg, 566 μmol) wird bei 0 °C frische TFA (11 mL) hinzugegeben und die Reaktionsmischung wird für 5 h bei RT gerührt. Dann wird das

Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 (20 mL) gelöst. Der Rückstand wird jeweils mit H_2O (1 x 17 mL), ges. wässriger NaHCO_3 (1 x 17 mL) und erneut mit H_2O (1 x 15 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2 :EtOAc, 10:1) gereinigt. Man erhält das zweifach, decarboxylierte Produkt **77** als dunkelroten Feststoff (117 mg, 362 μmol , 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (br s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 6.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.33 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 174.0, 126.5, 124.7, 122.0, 118.3, 116.0, 115.1, 114.3, 113.4, 51.6, 45.1, 34.9, 28.2, 23.0, 21.2, 10.4, 8.9; **HRMS (EI)**: berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ $[M]^+$: 322.1448, gefunden: 322.1450.

2-Chlorethylporphyrin (123)



In einem mit Alufolie umwickeltem Zweihalskolben wird Verbindung **77** (31.3 mg, 97.0 μmol) in CH_2Cl_2 (32 mL) gelöst und mit *p*TsOH (92.2 mg, 484.8 μmol) versetzt. Zu dieser Reaktionslösung wird das Südfragment **76** (38.6 mg, 95.9 μmol) innerhalb 14 h bei RT hinzugegeben. Diese Reaktionsmischung wird 2 h gerührt, bevor eine gesättigte $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ -Lsg. in MeOH (1.5 mL) dazugegeben wird. Diese Mischung wird nun für weitere 10 h stehen gelassen. Danach wird der entstandene Zink-Chelat-Komplex mit H_2O (1 x 25 mL), ges. wässriger NaHCO_3 (1 x 25 mL) und H_2O (1 x 25 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand wird unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt und mit 5%iger H_2SO_4 in MeOH (28 mL) bei RT für 14 h verestert. Das methylierte Rohprodukt wird mit ges. wässriger $\text{Na}(\text{OAc})_2$ -Lsg. (25 mL), ges. wässriger NaHCO_3 -Lsg. (1 x 25 mL)

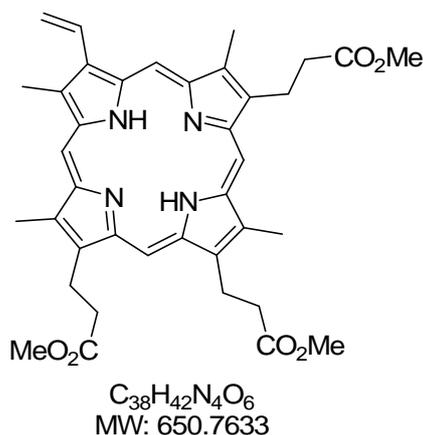
und H₂O (1 x 25 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc:CH₂Cl₂, 1:6) gereinigt. Man erhält die Zielverbindung **123** als dunkelroten Feststoff (23.7 mg, 32.4 μmol, 36%).

R_f = 0.55 (CH₂Cl₂/EtOAc, 6:1).

Smp: 173-174 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 3H), 10.02 (s, 1H), 4.56-4.24 (m, 6H, 3xCH₂), 3.64 (s, 9H, 3xOMe), 3.31-3.14 (m, 4H, 2xCH₂), 2.67-2.49 (m, 2H, CH₂), 2.43-2.18 (m, 4H, 2xCH₂), 1.20 (m, 12H, 4xCH₃), -3.79 (br s, 2NH); **HRMS (ESI):** berechnet für C₃₈H₄₃N₄O₆Cl [M]⁺: 687.2849, gefunden: 687.2946.

Harderoporphyrin-Trimethylester (**74**)



Chlorporphyrin **123** (11.8 mg, 17.2 μmol) wird in CH₂Cl₂ (4.9 mL) gelöst und mit ges. methanolischer Zn(OAc)₂-Lsg. (1 mL) in einem abgedunkelten Kolben versetzt. Nach 2 h wird der entstandene Zink-Chelat-Komplex mit H₂O (3 mL) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (2 x 7 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit H₂O (1 x 9 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Chelat-Komplex im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wird in THF (2.1 mL) gelöst und mit 1 M KO^tBu-Lsg. in *t*BuOH (4.5 mL) im Dunkeln für 72 h gerührt. Der Reaktionsmischung werden Pyridin (1.9 mL), EtOAc (0.9 mL) und CHCl₃ (10 mL) hinzugegeben. Die organische Phase wird mit H₂O (1 x 9 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der braune Rückstand wird mit 5%iger H₂SO₄ in MeOH (15.7 mL) bei RT für 14 h verestert. Das methylierte Rohprodukt wird mit ges. wässriger Na(OAc)₂-Lsg. (1 x 15 mL), ges. wässriger

NaHCO₃-Lsg. (1 x 15 mL) und H₂O (1 x 10 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit CH₂Cl₂ gereinigt. Man erhält die Zielverbindung **74** als dunkelroten Feststoff (8.7 mg, 13.4 μmol, 78%).

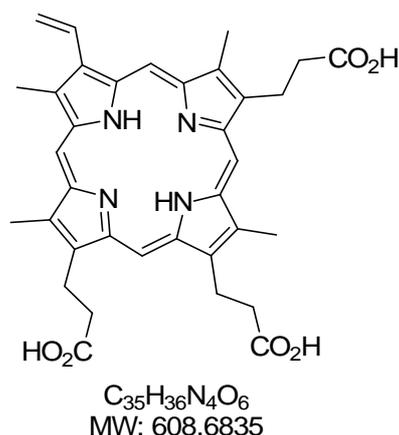
$R_f = 0.50$ (CH₂Cl₂).

Smp: 217-219 °C.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.29 (dd, $J = 17.8, 11.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.47-4.36 (m, 4H, 2xCH₂), 3.78-3.58 (m, 9H, 3xOMe), 3.31-3.22 (m, 4H, 2xCH₂), 2.39-2.24 (m, 4H, 2xCH₂), 1.50-1.40 (m, 12H, 4xMe), -3.68 (s, 2NH); **HRMS (ESI):** berechnet für C₃₈H₄₃N₄O₆ [M]⁺: 651.3183, gefunden: 651.3182

Die folgenden beiden Versuche wurden an der Technischen Universität in Braunschweig von G. LAYER durchgeführt. Die Porphyrine wurden dort fluorimetrisch mittels HPLC-Retentionszeiten bei einer Anregungs-Wellenlänge von 409 nm und einer Emissions-Wellenlänge von 630 nm detektiert.

Darstellung von Harderoporphyrin (125)

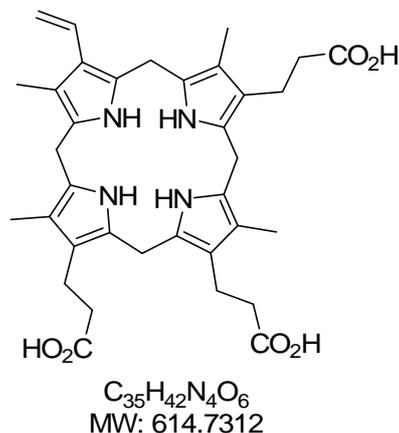


Harderoporphyrin-Trimethylester (**74**) (4.1 mg, 6.3 μmol) wird für 6 h mit 6 M wässriger HCl-Lsg (1 mL) bei RT umgesetzt. Der pH-Wert der Lösung wird mit ges. wässriger Na(OAc)₂-Lsg. auf pH 4 eingestellt. Dabei fällt Porphyrin als Niederschlag aus, dieser wird zentrifugiert und mit H₂O (600 μL) gewaschen. Der Niederschlag wird in Et₂O (5 mL) gelöst

und Harderoporphyrin (**125**) wird mit 0.15 M HCl-Lsg. extrahiert. Die erhaltene Lösung wird bei -20 °C eingefroren und aufbewahrt.

HRMS (ESI): berechnet für $C_{35}H_{35}N_4O_6$ $[M]^-$: 607.32562, gefunden: 607.5.

Darstellung von Harderoporphyrinogen (**24**)



Harderoporphyrin (**125**) wird in 10 mM wässriger KOH-Lsg. (3 mL) gelöst und auf 80 °C erhitzt. Frisch hergestelltes Natriumamalgam (0.6 g) wird zur heißen Reaktionsmischung hinzugegeben und die Reaktionslösung wird für 5 min im Dunkeln unter Sauerstoff-Ausschluss gerührt. Die dunkelrote Reaktionslösung wird dabei farblos. Die Reaktionsmischung wird über Glaswolle abfiltriert und mit Pufferlösung. (550 μ L, 1 M Tris-HCl, pH 7.5, 5.0 mM DTT) versetzt. Der pH-Wert der Lösung wird mit 5 M HCl-Lsg. auf pH 8.0 eingestellt. Die Harderoporphyrinogenlösung wird bei -20 °C gelagert.³⁸

HemN Aktivitätsexperimente

Die HemN Aktivitätsexperimente werden unter anaeroben Bedingungen in der Glovebox (Coy Laboratories, *Grass Lake MI*) durchgeführt.³⁸ Die Standardprobelösung beinhaltet ein Gesamtvolumen von 100 μ L bestehend aus 0.3% (v/v) Triton-X100, 500 μ M NADH, 500 μ M SAM, 15 μ L *E. coli* Zellextrakt (435 μ g des Proteins), 3 mM DTT, 300 mM NaCl und 20 mM Coproporphyrinogen III in 100 mM Bis-Tris, pH 7.0. Bei Versuchen mit Coproporphyrinogen III wurde eine Konzentration von 1.5 μ M HemN verwendet. Bei Versuchen mit synthetisiertem Harderogen wurde mit einer Konzentration von 15 μ M HemN gearbeitet. Die Inkubationstemperatur betrug 37 °C. Die Enzymtests wurden durch die

Zugabe von H_2O_2 (30%ig, 5 μL) beendet, in die Phorphyrine überführt, Schock gefroren und bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert.

Coproporphyrinogen III wurde durch literaturbekannte Bedingungen in einer Natrium-Amalgam Reduktion aus kommerziell erhältlichem Coproporphyrin III gewonnen.

9.6 Experimenteller Teil Angiolam A

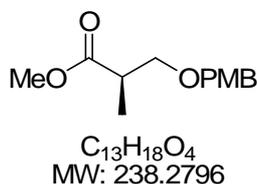
Darstellung von *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat **232**⁶²



NaH (60% in Mineralöl, 106 mg, 4.42 mmol) wird zunächst mit *n*-Hexan gewaschen, im Vakuum getrocknet und dann in Et₂O (6 mL) suspendiert. Zu der vorliegenden Suspension wird bei RT unter kräftigem Rühren PMBOH (3.3 mL, 26.54 mmol) hinzugegeben. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Trichloracetimidat (2.7 mL, 26.54 mmol) tropfenweise dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 17 h bei RT gerührt. Durch Zugabe von MeOH (0.3 mL) wird die Reaktion beendet, wobei ein leichter Niederschlag entsteht. Dieser wird über eine kurze Kieselgelsäule abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das Produkt **232** (5.40 g, 19.10 mmol, 72%) als gelbes Öl.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (br. s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2 H); 5.27 (s, 2 H); 3.81 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.6, 159.7, 129.7, 127.5, 113.9, 91.5, 70.7, 55.2, 27.0.

Darstellung von Methyl-ROCHE-ester **233**

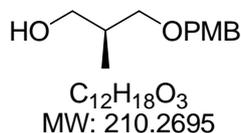


Zu einer Mischung des *D*-(-)-β-Hydroxyisobuttersäuremethylesters (**144**) (7 g, 59.32 mmol) und *para*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (**232**) (25.13 g, 88.90 mmol) in CH₂Cl₂ (170 mL) wird Camphersulfonsäure (1.38 g, 5.90 mmol) gegeben und 16 h lang gerührt. Danach wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, das Filtrat mit ges. wässriger NaHCO₃-Lsg. (1 x 100 mL) gewaschen und mit MTBE (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel

im Vakuum entfernt. Danach wird *n*-Hexan zugegeben, sodass sich erneut ein Niederschlag bildet. Dieser wird abermals abgesaugt, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 8:1) erhält man das gewünschte Produkt **233** (13.7 g, 35.43 mmol, 97%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.3, 159.2, 130.2, 129.2, 113.7, 72.7, 71.6, 55.2, 51.6, 40.2, 13.9; **HRMS (EI)**: berechnet für [*M*]⁺: C₁₃H₁₈O₄: 238.1205, gefunden 238.1204.

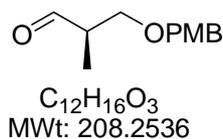
Darstellung von Alkohol 217



Zum PMB-geschützten Methylester **233** (9 g, 35.43 mmol) gelöst in CH₂Cl₂ (100 mL) wird bei -78 °C tropfenweise DiBAL-H (100 mL, 1 M Lösung in CH₂Cl₂, 100 mmol) gegeben. Anschließend wird für 1.5 h bei -78 °C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit MTBE (100 mL) versetzt und auf RT erwärmt. Nach 1 h Rühren wird langsam Wasser (10 mL) zugetropft. Dabei entsteht nach ca. 5 min ein weißes Gel, welches durch Auflockern mit einem Spatel wieder zum Rühren gebracht werden kann. Es wird eine Mischung von 1 M Natronlauge (6.7 mL) und Wasser (3.3 mL) addiert, das Reaktionsgemisch wird gerührt, bis ein weißer Feststoff entsteht. Nach Zugabe von MgSO₄ wird der gesamte Feststoff abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 8:1) erhält man das gewünschte Produkt **217** (7.30 g, 34.72 mmol, 98%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.54 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 3.4 (dd, *J* = 9.0, 8.2 Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.3, 130.2, 129.3, 113.9, 75.2, 73.1, 67.9, 55.3, 35.6, 13.6; **HRMS (EI)**: berechnet für [*M*]⁺: C₁₂H₁₈O₃: 210.1256, gefunden 210.1257.

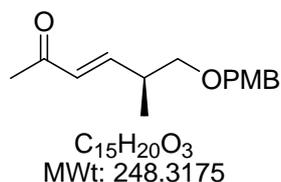
Darstellung des Aldehyds 234



Zu einer Lösung des Alkohols **217** (7.8 g, 37.11 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) wird bei RT DESS-MARTIN-Periodinan (18.06 g, 42.70 mmol, 97%ig) hinzugegeben und das Gemisch für 1 h gerührt. Anschließend gibt man $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (58.9 g) gelöst in ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lsg. (118 mL) hinzu. Es wird eine leichte Gasentwicklung beobachtet, die Reaktionslösung wird für ca. 20-30 min gerührt, bis die Lösung wieder klar ist. Danach werden die zwei Phasen getrennt, wobei man die wässrige mit CH_2Cl_2 (2 x 130 mL) extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit ges. wässriger $NaCl$ -Lsg. (1 x 120 mL) gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) erhält man den PMB-geschützten Aldehyd **234** (7.42 g, 35.63 mmol, 96%) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (d, $J = 1.70$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 2H), 2.73-2.60 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 203.9, 159.3, 129.9, 129.2, 113.8, 72.9, 69.8, 55.3, 46.8, 10.7; HRMS (EI): berechnet für $[M]^+$: $C_{12}H_{16}O_3$: 208.1099, gefunden 208.1099. Der Aldehyd wird sofort in die nächste Stufe eingebracht.

Darstellung des α,β -ungesättigten Methylketons **218**

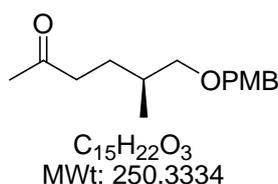


Zu einer Lösung des Aldehyds **234** (1.98 g, 9.51 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) wird 1-(Triphenylphosphoraniliden)-2-propanon (**145**) (6.10 g, 19.16 mmol) gegeben und das Gemisch für 13 h bei +30 °C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (PE/EtOAc, 10:1). Man erhält das α,β -ungesättigte Methylketon **218** (1.79 g, 7.22 mmol, 76%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_D^{20}$ -20.2 (c 1.0, $CHCl_3$).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.80 (dd, $J = 16.4, 7.3$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.68 (d, $J = 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 198.9, 159.3, 150.5, 130.7, 130.3, 129.3, 113.9, 73.7, 72.8, 55.3, 37.0, 26.9, 16.2; **HRMS (EI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Na}$: 271.1310, gefunden 271.1299.

Darstellung des Methylketons **219**

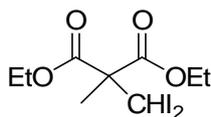


Zu einer Lösung des α,β -ungesättigten Ketons **218** (349 mg, 1.41 mmol) in MeOH (8 mL) wird 10%iges Palladium auf Aktivkohle (35 mg, 10%ig) gegeben und unter Atmosphärendruck für 14 h hydriert. Der Katalysator wird über eine kurze Celite-Säule mit MeOH und CH_2Cl_2 abfiltriert. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und man erhält Methylketon **219** (302 mg, 1.21 mmol, 86%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -17.5$ (c 1.0, CHCl_3).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 6.1, 2.1$ Hz, 2H), 2.53-2.37 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 209.2, 159.1, 130.7, 129.2, 113.8, 75.2, 72.7, 55.3, 41.4, 33.1, 29.9, 27.8, 17.0; **HRMS (EI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$: 273.1467, gefunden 273.1489.

Darstellung der 1,3 Dicarbonylverbindung **178**

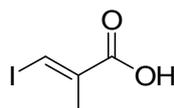


$C_9H_{14}I_2O_4$
MW: 440.0140

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (80%ig, 6.95 g, 232 mmol) in Et₂O (280 mL) wird langsam (ca. 1 h) Diethylmethylmalonat (**151**) (40.0 g, 229 mmol) zugegeben und für 2.5 h bei 50 °C refluxiert. Dieser Mischung wird portionsweise Iodoform (101.4 g, 255 mmol) zugegeben und für weitere 23 h refluxiert. Nachdem das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt ist, wird 10%ige HCl-Lsg. (70 mL) hinzugegeben und für weitere 10 min gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird in PE (70 mL) gelöst und der Niederschlag abfiltriert. Die organische Lösung wird unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt und durch Destillation (6 mbar, 130 °C) gereinigt. Man erhält das Produkt **178** (77.6 g, 176 mmol, 77%) als dunkelrotes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.73 (s, 1H), 4.18 (dq, *J* = 6.7, 1.3 Hz, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 62.9, 62.3, 20.5, 14.1, -25.8; HRMS (EI): berechnet für [*M*]⁺ C₉H₁₄O₄I₂: 439.8981, gefunden 439.8983.

Darstellung von Allyliodidsäure **179**

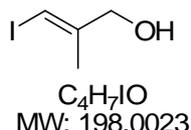


$C_4H_5IO_2$
MW: 211.9858

Zu Diethyl-iodmethyl-methylmalonat **178** (73.0 g, 165 mmol) in EtOH/H₂O (235 mL, 3:1) wird KOH (27.9 g, 498 mmol) hinzugegeben und für 24 h refluxiert. Nachdem die Lösung wieder auf RT abgekühlt ist, wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt und mit 10%iger K₂CO₃-Lsg. (130 mL) versetzt. Das Gemisch wird mit CH₂Cl₂ (2 x 80 mL) extrahiert, die wässrige Phase wird mit 12 M HCl-Lsg. angesäuert und erneut mit CH₂Cl₂ (5 x 80 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Nach Umkristallisation aus PE erhält man die Säure **179** als gelb-braunen Feststoff (29.34 g, 138.4 mmol, 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 12.26 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 139.2, 101.9, 19.9; **HRMS (EI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2\text{I}$: 211.9334, gefunden 211.9335.

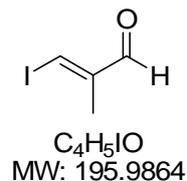
Darstellung des Allylalkohols 235



Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung aus (*E*)-3-Iodo-2-methylprop-2-ensäure (**179**) (15.50 g, 73.09 mmol) in THF (119 mL) wird portionsweise über 2 h LiAlH_4 (2.77 g, 73.09 mmol) zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird erneut auf 0 °C gekühlt und vorsichtig mit ges. wässriger Na_2SO_4 -Lsg. (66 mL), MTBE (60 mL) und 2 M H_2SO_4 (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird 2x mit CH_2Cl_2 (80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden teilweise vom Lösungsmittel entfernt und erneut mit 10%iger K_2CO_3 -Lsg. (50 mL) gewaschen, die basische, wässrige Phase wird ein weiteres Mal mit CH_2Cl_2 (40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Vakuum (9 mbar, 110 °C) destilliert. Man erhält den Allylalkohol **235** (10.03 g, 50.67 mmol, 69%) als braune Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.15 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.72 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 147.3, 77.5, 67.2, 21.5.

Darstellung des Allylaldehyds 148

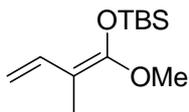


Allylalkohol **235** (1.90 g, 9.56 mmol) wird in CH_2Cl_2 (37 mL) gelöst und mit Braunstein (6.65 g, 76.5 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 42 h bei RT gerührt und

anschließend über Celite abfiltriert. Man erhält Aldehyd **148** (1.74 g, 8.93 mmol, 93%) als orange Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 7.79 (q, $J = 1.1$ Hz, 1H), 1.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 189.4, 150.8, 109.5, 16.5.

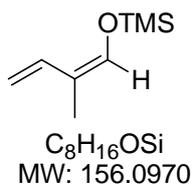
Darstellung des Ketenacetals **181**



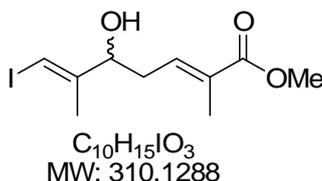
$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$
MW: 228.4033

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Diisopropylamin (3.57 mL, 25.54 mmol) in THF (50 mL) wird *n*-BuLi (2.5 M in Hexan, 10.22 mL, 25.54 mmol) addiert. Die Mischung wird auf -78 °C gekühlt, und in jeweils 15 min Abstand werden tropfenweise DMPU (4.19 mL, 34.83 mmol) Tiglinsäuremethylester (**180**) (2.64 g, 23.14 mmol) und TBS-Chlorid (5.23 g, 34.71 mmol) in THF (10 mL) hinzugefügt. Nach 30 min wird auf RT erwärmt. Die Reaktion wird nach 1.5 h durch Zugabe von ges. wässriger NaHCO_3 -Lsg. (40 mL) beendet. Die Mischung wird mit PE (2 x 100 mL) extrahiert, mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lsg. (3 x 70 mL) und ges. wässriger NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Durch Destillation erhält man ein 1,2-*Z/E*-Gemisch (5:1) des gereinigten Produkts **181** (5.25 g, 22.97 mmol, 90%) als farbloses Öl (Sdp. 53-55°C / 0.3 mbar) Hauptprodukt (1,2-*Z*-**181**).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (tq-artig, $J = 10.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.03 (ddq, $J = 10.8, 6.8, 1.0$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 10.8, 1.0$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 1.64 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.17 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 159.6, 125.5, 116.9, 76.7, 55.3, 26.1, 19.0, 13.2, -4.1.

Darstellung des Butadiens 212

Zu einer Suspension von ZnCl_2 (1.0 g, 0.13 mol) in Triethylamin (13 mL) wird Tiglinaldehyd **211** (8.40 g, 0.1 mol) in Toluol (60 mL) zugetropft. Innerhalb 1 h wird TMSCl (13 g, 0.12 mol) langsam zugetropft und für 18 h bei 35 °C gerührt. Nach Zugabe von Et_2O (100 mL) wird der entstandene Feststoff abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wird mit PE (100 mL) gelöst und der entstehende Feststoff wird erneut abfiltriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, das Rohprodukt durch Destillation (Sdp. 48°C / 11 mbar) gereinigt. Man erhält Butadien **212** (10.77 g, 69.00 mmol, 69%) als farblose Flüssigkeit $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.40 (s, 1H), 6.30 (dd, $J = 10.6, 10.6$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 18.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J = 10.7, 1.5$ Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 0.21 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.4, 137.1, 119.0, 108.4, 8.8, -0.33.

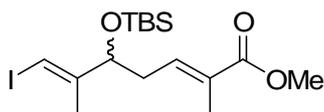
Darstellung von VMAR-Aldol Esters 182

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung des Aldehyds **148** (1.0 g, 5.10 mmol) und des Ketenacetals **181** (1.40 g, 6.12 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (9:1, 62 mL) wird langsam mit einer Spritze $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (840 μL , 6.63 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 3 h bei -78 °C gerührt und mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lsg. (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Nach der Reinigung durch Flashchromatographie (PE:EtOAc, 3:1) erhält man den Hydroxyester **182** (1.27 g, 4.08 mmol, 80%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.73 (tq-artig, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H), 6.36 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.32 (sex, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.85 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 149.2, 137.0, 130.3, 79.28, 75.61, 52.01, 34.70, 20.17, 12.89;
HRMS (ESI): berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{INa}$: 333.0116, gefunden 332.9961.

Darstellung von TBS geschütztem Alkohol **191**

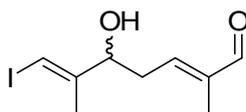


$\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{IO}_3\text{Si}$
 MW: 424.3896

Zu einer Lösung des VMAR-Aldoladduktes **182** (36.0 mg, 116.2 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) bei 0 °C werden nacheinander 2,6-Lutidin (28 μg , 255.7 μmol) und TBS-Triflat (29.3 μg , 127.8 μmol) zugetropft. Nach 1.5 h wird die Reaktionsmischung mit wässriger ges. wässriger NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Nach der Trocknung über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch (5:1, PE:EtOAc) gereinigt. Man erhält die gewünschte Zielverbindung **191** (47.3 mg, 111.6 μmol , 96%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.22 (dd, $J = 7.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.46-2.29 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 149.8, 138.0, 129.4, 78.20, 76.46, 51.87, 36.06, 25.82, 19.81, 12.78, -4.80, -5.05; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{SiINa}$: 447.0828, gefunden 447.0839.

Darstellung des VMAR-Aldol Aldehyds **213**



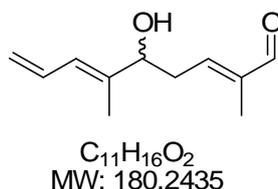
$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{I}$
 MW: 279.1028

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung des Aldehyds **148** (3.67 g, 18.7 mmol) und des Ketenacetals **212** (3.26 g, 20.8 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (9:1, 156 mL) wird langsam $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

(2.94 g, 20.8 mmol) zugegeben. Die Lösung wird für 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lsg. (100 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Nach der Reinigung über Flashchromatographie (PE:EtOAc, 3:1) erhält man die Hydroxyverbindung **213** (3.65 g, 13.1 mmol, 70%) als farbloses Öl.

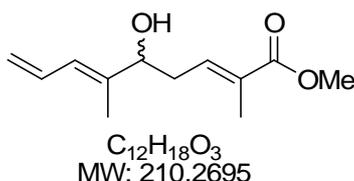
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.38 (s, 1H), 6.49 (dt, $J = 6.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.74 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.2, 149.1, 141.2, 79.4, 75.2, 34.6, 30.4, 20.1, 9.6.

Darstellung des Stille-Diens **197**



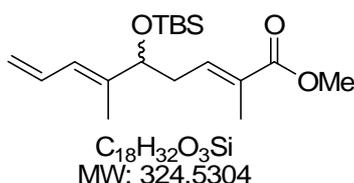
Zu einer Lösung von **213** (2.38 mg, 8.51 mmol) in entgastem THF (120 mL) werden Vinylstannan (2.75 mL, 9.36 mmol), Triphenylphosphin (870 mg, 3.32 mmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.46 g, 1.60 mmol) hinzugegeben. Die braune Reaktionslösung wird für 14 h bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nachdem die Mischung auf RT abgekühlt ist, wird H_2O (50 mL) hinzugegeben und die wässrige Phase mit PE:MTBE (1:1, 2 x 50 mL) extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck (Vorsicht! leichtflüchtig 280 mbar, $35\text{ }^{\circ}\text{C}$) entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (4:1, PE:Aceton) erhält man die Zielverbindung **197** (1.50 g, 8.34 mmol, 98%) als oranges Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.39, (s, 1H), 6.57 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.55-6.47 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 16.8, 1.7$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.3, 150.1, 141.0, 139.2, 132.3, 126.7, 118.4, 76.0, 34.7, 12.5, 9.6.

Darstellung des Stille-Dienesters 193

Zu einer Lösung von **182** (101 mg, 326 μmol) in entgastem THF (5.8 mL) werden Vinylstannan (134 mg, 424 μmol), Triphenylphosphin (222 mg, 848 μmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56 mg, 62 μmol) hinzugegeben. Die braune Reaktionsmischung wird für 19 h bei 50 °C gerührt. Nachdem die Mischung auf RT abgekühlt ist, gibt man H_2O (5 mL) hinzu und extrahiert die wässrige Phase mit PE:MTBE (1:1, 2 x 22 mL). Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (30:1, PE:EtOAc) erhält man das Produkt **195** (67 mg, 319 μmol , 98%) als oranges Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.77 (t, $J = 7.5, 0.5$ Hz, 1H), 6.56 (dt, $J = 17.1, 10.4$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.78 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 139.5, 138.1, 132.5, 129.8, 126.5, 118.0, 76.28, 51.94, 34.78, 12.87, 12.55; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $C_{12}H_{18}O_3\text{Na}$: 233.1154, gefunden 233.1153.

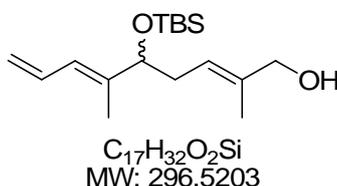
Darstellung des Stille-Dienesters 195

Zu einer Lösung von **191** (80.5 mg, 189 μmol) in entgastem THF (3.8 mL) werden Vinylstannan (76 mg, 240 μmol), Triphenylphosphin (127.6 mg, 486 μmol) und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32.7 mg, 36 μmol) hinzugegeben. Die braune Reaktionsmischung wird für 21 h bei 50 °C gerührt. Nachdem die Mischung auf RT abgekühlt ist, gibt man H_2O (3 mL) hinzu und extrahiert die wässrige Phase mit PE:MTBE (1:1, 2 x 18 mL). Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel entfernt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (30:1, PE:EtOAc) erhält man das Produkt **195** (60 mg, 185 μmol , 98%) als oranges Öl.

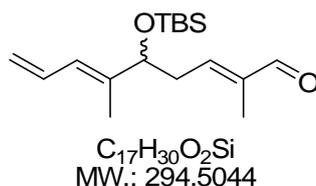
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.75 (t, $J = 7.5, 0.5$ Hz, 1H), 6.56 (dt, $J = 17.1, 10.4$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 7.8, 5.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.46-2.28 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 140.4, 139.1, 132.9, 132.4, 128.8, 126.0, 117.1, 51.87, 36.29, 25.93, 18.37, 12.81, 12.24, -4.59, -4.94; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$: 347.2018, gefunden 347.2015.

Darstellung des Allylalkohols **236**



Dien **195** (1.33 g, 4.09 mmol) wird in CH_2Cl_2 (9 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Zu dieser Mischung wird tropfenweise DiBAL-H (8.2 mL, 1 M Lösung in CH_2Cl_2) hinzugegeben. Anschließend wird für 1.5 h bei -78 °C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit MTBE (5 mL) versetzt und auf 0 °C erwärmt. Dann wird langsam Wasser (1 mL) zugetropft. Dabei entsteht nach ca. 5 min ein weißes Gel. Man addiert eine Mischung von 2 M Natronlauge (3 mL) und lässt das Reaktionsgemisch rühren, bis ein weißer Feststoff entsteht. Nach Zugabe von MgSO_4 wird der gesamte Feststoff abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **236** (873.2 mg, 2.95 mmol, 97%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.56 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.52 (dt, $J = 16.4, 10.4$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.18 (dt $J = 7.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.13 (dd $J = 16.7, 2.0$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.32-2.15 (m_c , 2H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.21-1.26 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), -0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 140.8, 136.2, 132.8, 125.6, 122.7, 116.4, 77.78, 69.07, 34.88, 25.80, 18.23, 13.91, 12.04, -4.75, -4.99; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{SiNa}$: 319.2069, gefunden 319.2073.

Darstellung des Allylaldehyds 237

Zu einer Lösung des Alkohols **236** (856.9 mg, 2.89 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) wird bei 0 °C DESS-MARTIN-Periodinan (1.41 g, 3.33 mmol, 97%ig) gegeben und das Gemisch für 1 h gerührt. Dann gibt man $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (2 g) gelöst in ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lsg. (1 x 10 mL) hinzu. Man beobachtet eine leichte Gasentwicklung und lässt ca. 20-30 min rühren, bis die Lösung wieder klar ist. Danach werden die zwei Phasen getrennt, wobei man die wässrige mit CH_2Cl_2 (2 x 17 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wässriger $NaCl$ -Lsg. gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 10:1) erhält man den Aldehyd **237** (604.3 mg, 2.05 mmol, 71%) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.36, (s, 1H), 6.58-6.44 (m, 2H), 6.00 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 16.7, 2.0$ Hz, 1H), 5.09 (dd $J = 10.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.16 (dd $J = 6.8, 5.1$ Hz, 1H), 2.64-2.44 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.4, 151.2, 140.6, 139.8, 132.7, 126.4, 117.5, 76.79, 36.37, 25.96, 18.40, 12.35, 9.65, -4.52, -4.87.

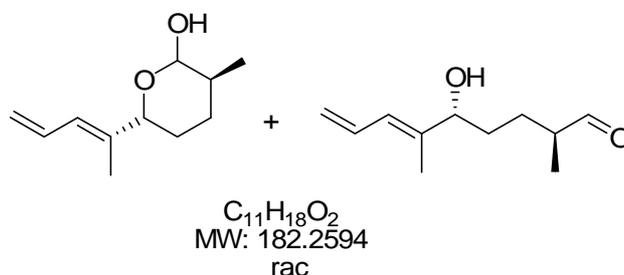
Darstellung des sek. Alkohols 197

Zu einer Lösung des Aldehyds **237** (898 mg, 3.05 mmol) in THF (35 mL) wird bei 0 °C langsam Pyridin (32 mL) und HfPyridin (23 mL) zugegeben. Die Lösung wird für 6 h gerührt, wobei sie langsam auf RT erwärmt. Nach Kühlung auf 0 °C wird die Reaktion mit ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lsg versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) extrahiert und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 8:1) erhält man die Titelverbindung **197** (379 mg, 2.10 mmol, 69%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.39, (s, 1H), 6.57 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.55-6.47 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.63-2.58 (m, 2H), 1.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 150.1, 141.0, 139.2, 132.3, 126.7, 118.4, 76.0, 34.7, 12.5, 9.6.

Darstellung des Lactols und des offenkettigen Aldehyds **201** & **200**

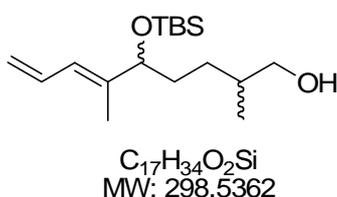


Zu Triphenylphosphin-Kupfer(I)-hydrid Hexamer (311 mg, 158 μmol) wird entgastes Benzol (4 mL) hinzugegeben und das Gemisch für 5 min gerührt. Dazu wird Aldehyd **197** (142 mg, 792 μmol) gelöst in Benzol (4 mL) hinzugegeben. Das blutrote Reaktionsgemisch wird für 5 h gerührt, wobei sich das Gemisch braun färbt. Die Reaktion wird mit ges. wässriger NH₄Cl-Lsg. (5 mL) beendet und für 1 h offen stehen gelassen, wobei sich die wässrige Phase blau färbt. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige mit CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 8:1) erhält man die Lactolform **201** und den offenkettigen Aldehyd **200** (3:1) (115.5 mg, 634 μmol, 80%) als gelbes Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ Lactol 6.54 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.14-6.04 (m, 1H), 5.16 (ddd, *J* = 17.0, 4.8, 1.7, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.39 (dd *J* = 8.2, 6.1 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.84-1.20 (m, 5H), 1.73 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 0.91 (dd, 18.1, 6.5 Hz, 3H), offenkettiger Aldehyd 9.43 (s, 1H), 6.57 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.16 (ddd, *J* = 17.0, 4.8, 1.7, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 3.07 (d *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 3.4, 1.4 Hz, 1H), 1.84-1.20 (m, 4H), 1.73 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 0.91 (dd, 18.1, 6.5 Hz, 3H), **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ

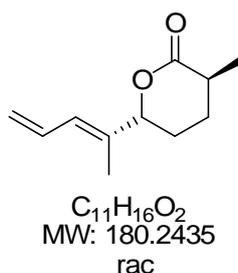
138.9, 138.0, 132.9, 132.8, 125.7, 125.6, 117.3, 117.0, 101.6, 95.5, 81.1, 72.9, 37.44, 34.6, 31.3, 30.4, 30.2, 25.8, 17.1, 16.8, 13.5, 13.4.

Darstellung des überreduzierten Alkohols **206** (unselektive Route)



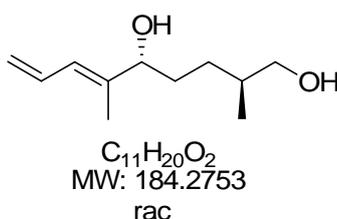
Zu Triphenylphosphin-Kupfer(I)-hydrid Hexamer (1.46 g, 744 μ mol) wird entgastes Benzol (11 mL) hinzugegeben und das Gemisch für 5 min gerührt. Zur blutroten Lösung wird Aldehyd **203** (397 mg, 1.35 μ mol) gelöst in Benzol (8 mL) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 7 h gerührt, wobei sich das Gemisch braun färbt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. wässriger NH_4Cl -Lsg. (14 mL) beendet und für 1 h offen stehen gelassen, wobei sich die wässrige Phase blau färbt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wässrige mit CH_2Cl_2 (2 x 18 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc = 8:1) erhält man den offenkettigen Alkohol **206** (130 mg, 432 μ mol, 32%) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *anti*-Diastereomer δ 6.56 (dt, $J = 17.0, 10.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.6, 6.5$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.65-1.21 (m, 5H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); *syn*-Diastereomer δ 6.56 (dt, $J = 17.0, 10.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 9.9, 2.4$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.6, 6.5$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.65-1.21 (m, 5H), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 141.0, 140.9, 132.8, 132.7, 125.6, 125.4, 116.4, 116.2, 78.2, 78.1, 68.3, 68.2, 35.6, 35.5, 33.5, 33.4, 28.9, 25.8, 18.2, 16.6, 11.9, 11.8, -4.7, -5.1; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $C_{17}H_{34}O_2SiNa$: 321.2226, gefunden 321.2229.

Darstellung des Lactons 202

Zu einer Lösung des Lactols **201** und Aldehyds **200** (8.9 mg, 49 μ mol) in CH_2Cl_2 (2 mL) wird bei 0 °C DESS-MARTIN Periodinan (64 mg, 146 μ mol, 97%ig) gegeben und das Gemisch für 1 h gerührt. Anschließend gibt man $Na_2S_2O_3 \cdot 5H_2O$ (20 mg) gelöst in ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lsg. (2 mL) hinzu. Man beobachtet eine leichte Gasentwicklung und lässt ca. 20-30 min rühren, bis die Lösung wieder klar ist. Danach werden die zwei Phasen getrennt, wobei man die wässrige mit CH_2Cl_2 (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. wässriger $NaCl$ -Lsg. gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 8:1) erhält man das Lacton **202** (4 mg, 22 μ mol, 45%) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.60 (dt, $J = 17.1, 10.5$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.66-1.55 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 174.2, 135.6, 132.3, 127.4, 118.7, 85.9, 36.2, 28.5, 28.1, 17.5, 12.6; **HRMS (EI)**: berechnet für $[M]^+$ $C_{11}H_{16}O_2$: 180.1150, gefunden 180.1150.

Darstellung des Diols 207 (diastereoselektive Route)

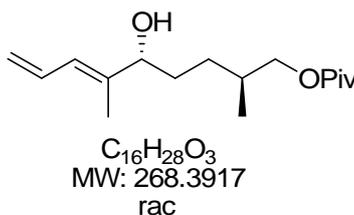
Zu einer Lösung des Lactols **201** und des Aldehyds **200** (44.2 mg, 241 μ mol) in MeOH (2 mL) wird bei 0 °C $NaBH_4$ (46 mg, 1.21 mmol) hinzugegeben und das Gemisch für 13 h

gerührt, während es auf RT erwärmt. Anschließend wird die Reaktion mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lsg. (1.5 mL) beendet und die Phasen getrennt, wobei man die wässrige mit CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 1:1) erhält man das Diol **207** (23 mg, 125 μmol , 52%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.59 (dt, $J = 17.4, 10.9$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.46 (sept, $J = 5.3$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.70-1.43 (m, 4H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

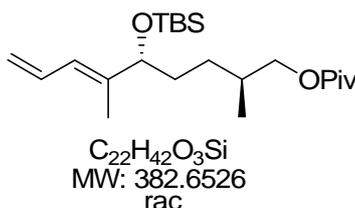
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 140.5, 132.8, 126.3, 117.3, 77.9, 68.1, 35.9, 32.4, 29.3, 16.8, 12.1; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$: 207.1361, gefunden 207.1365.

Darstellung des Pivalat geschützten Alkohols **238**



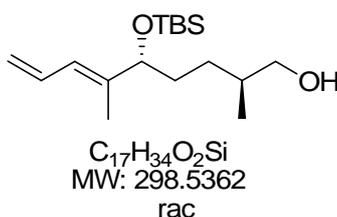
Zu einer Lösung des Diols **207** (101 mg, 548 μmol) in CH_2Cl_2 (0.7 mL) wird bei 0 °C Pyridin (0.7 mL) und Pivaloinsäurechlorid (86.2 mg, 715 μmol) hinzu gegeben und das Gemisch für 14 h gerührt, während es auf RT erwärmt. Danach wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 8:1) isoliert. Man erhält den Alkohol **238** (103 mg, 384 μmol , 70%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.57 (dt, $J = 16.9, 10.5$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.20 (dd, $J = 16.8, 1.8$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.89 (m_c , 2H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.68-1.38. (m, 4H), 1.83 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3) δ 178.7, 140.3, 132.7, 126.4, 117.4, 69.0, 38.9, 32.7, 32.1, 29.4, 27.3, 16.9, 12.1; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Na}$: 291.1936, gefunden 291.1946.

Darstellung des TBS geschützten Alkohols 208

Zu einer Lösung des sekundären Alkohols **238** (31.2 mg, 116 μ mol) in CH_2Cl_2 (1 mL) bei 0 °C werden nacheinander 2,6-Lutidin (28 mg, 256 μ mol) und TBS-Triflat (33.6 mg, 127 μ mol) zugetropft. Nach 1.5 h wird die Reaktionsmischung mit ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lsg. (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert. Nach der Trocknung über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch (18:1, PE:EtOAc) gereinigt. Man erhält die Titelverbindung **208** (39.9 mg, 104 μ mol, 90%) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.55 (dt, $J = 17.0, 10.4$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 16.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.86 (okt, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.80-1.64 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.59-1.33 (m, 4H), 1.18 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 178.7, 141.0, 132.9, 125.7, 116.4, 78.3, 69.2, 38.9, 33.6, 32.7, 29.4, 27.3, 25.9, 18.3, 17.0, 11.9, -4.6, -4.9; **HRMS** berechnet für $[M]^+$ $C_{22}H_{42}O_3SiNa$: 405.2801, gefunden 405.2801.

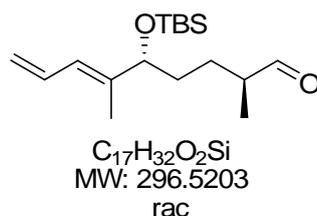
Darstellung des primären Alkohols 209

Zum Pivaloylester **208** (30 mg, 78.4 μ mol) gelöst in CH_2Cl_2 (1 mL) wird bei -78 °C tropfenweise *D**i*BAL-H (157 μ L, 1M Lösung in CH_2Cl_2 , 157 μ mol) gegeben. Anschließend wird für 1.5 h bei -78 °C gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit MTBE (1 mL) versetzt und auf RT erwärmt. Nach 1 h Rühren wird langsam Wasser (0.2 mL) zugetropft. Dabei entsteht nach ca. 5 min ein weißes Gel, welches durch Auflockern mit einem Spatel wieder zum Rühren gebracht werden kann. Man addiert eine Mischung von 1 M Natronlauge

(0.2 mL) und lässt das Reaktionsgemisch rühren, bis ein weißer Feststoff entsteht. Nach Zugabe von MgSO_4 wird der gesamte Feststoff abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 12:1) erhält man das gewünschte Produkt **209** (20.6 mg, 70.0 μmol , 88%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.58 (dt, $J = 17.1, 10.6$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 16.7, 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 9.9, 2.0$ Hz, 1H), 3.96 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.43 (m_c , 2H), 1.69 (s, 3H), 1.66-1.34 (m, 4H), 1.34 (br s, 1H), 1.04-0.92 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 141.1, 133.0, 125.8, 116.4, 78.4, 68.4, 35.9, 33.7, 29.1, 25.9, 18.4, 16.8, 11.9, -4.5, -4.8; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{SiNa}$: 321.2226, gefunden 321.2229.

Darstellung des Aldehyds **214**

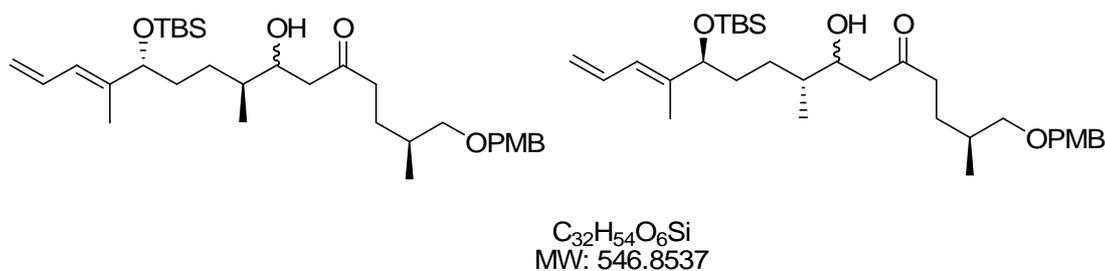


Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (13 μL , 147.3 μmol) in CH_2Cl_2 (0.34 mL) wird bei -78°C DMSO (16 μL , 221.0 μmol) gegeben. 30 min später wird der Alkohol **209** (22.0 mg, 73.7 μmol) in CH_2Cl_2 (0.1 mL) hinzugefügt. Nach 15 min erwärmt man auf -45°C und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur, bevor man Et_3N (72 μL , 515.57 μmol) zugibt und dann auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf eine Mischung aus MTBE (2 mL) und ges. wässriger NH_4Cl -Lsg. (1 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Anschließend wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lsg. (1 x 1 mL) und NaCl -Lsg. (1 x 1 mL) und trocknet diese über MgSO_4 . Der Feststoff wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 12:1) erhält man die Zielverbindung **214** (19.2 mg, 64.9 μmol , 88%) als hellgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.56 (dt, $J = 17.0, 10.6$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 10.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.15 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,

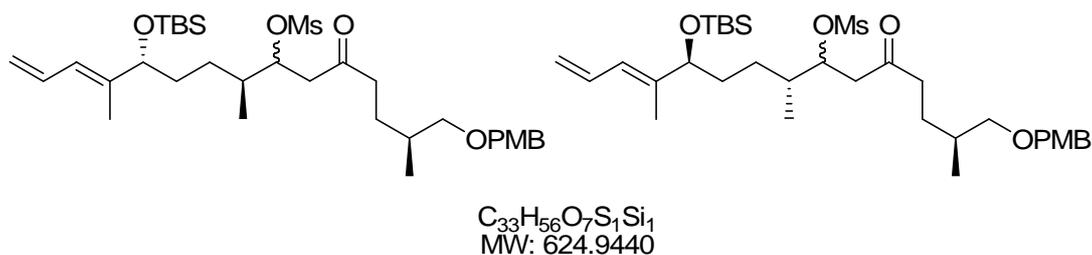
CDCl_3) δ 205.0, 140.4, 132.7, 125.7, 116.5, 77.6, 46.1, 33.4, 26.3, 25.8, 18.2, 13.3, 11.9, -4.8, -5.1.

Darstellung des Aldolproduktes 220



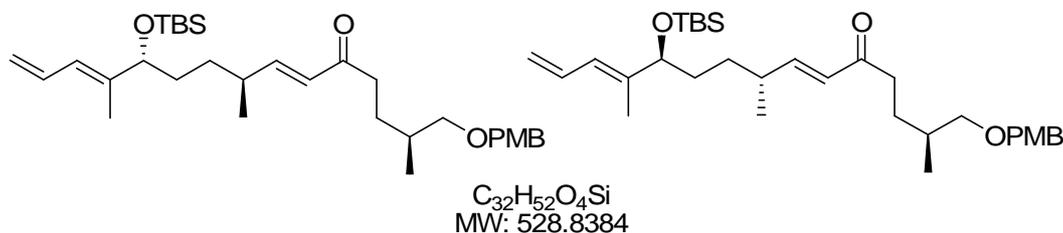
Zu einer Lösung des Ketons **219** (17.6 mg, 70.3 μmol) in THF (0.5 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ LiHMDS (77.3 μL , 1 M in Hexan) zugetropft. Nach 1 h wird der Aldehyd **214** (25 mg, 84.3 μmol) gelöst in THF (0.5 mL) langsam hinzugegeben. Nach einer weiteren Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. wässriger NH_4Cl -Lsg. beendet. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und mit MTBE (2 x 5 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 6:1) erhält man das Aldolprodukt **220** (29.6 μg , 54.1 μmol , 77%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) *syn*-Diastereomer δ 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.54 (dt, $J = 17.1, 10.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.76-1.01 (m, 8H), 0.87 (s, 15H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); *anti*-Diastereomer δ 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.54 (dt, $J = 17.1, 10.5$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.76-1.01 (m, 8H), 0.87 (s, 15H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) Diastereomergemisch δ 159.3, 159.2, 141.0, 133.0, 130.8, 130.7, 129.3, 125.8, 125.7, 116.4, 113.9, 113.8, 78.4, 78.3, 75.4, 75.2, 72.9, 72.8, 70.9, 55.4, 41.5, 38.1, 38.0, 33.2, 33.1, 29.9, 27.9, 26.0, 25.9, 18.4, 17.1, 14.6, 11.9, -4.5, -4.9; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{SiNa}$: 569.3638, gefunden 569.3640.

Darstellung des Mesylats **239**

Zu einer Lösung des Aldolproduktes **220** (38.6 mg, 70.6 μ mol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) und Pyridin (1.5 mL) wird bei 0 °C Methansulfonylchlorid (8.9 mg, 77.6 μ mol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 12 h gerührt wobei sie auf RT erwärmt wird. Zur Reaktionslösung wird 2 M HCl-Lsg. (2 mL) hinzugegeben und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **239** wird sofort in die nächste Stufe eingesetzt.

HRMS (ESI): berechnet für $[M]^+$ $C_{33}H_{56}O_7SiNaS$: 647.3414, gefunden 647.3424.

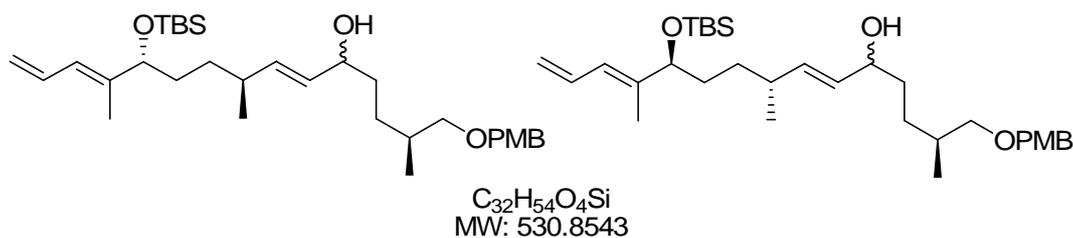
Darstellung des α,β -ungesättigten Ketons **221**

Das Rohprodukt **239** (70.6 μ mol) wird in Acetonitril (2 mL) gelöst und mit DBU (21.4 mg, 141.6 μ mol) versetzt. Das Gemisch wird auf 60 °C erhitzt und für 12 h gerührt. Zur Reaktionslösung wird 2 M HCl-Lsg. (2 mL) hinzugegeben und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 6 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 6:1) erhält man die α,β -ungesättigte Verbindung **221** (24.6 mg, 46.6 μ mol, 66% über 2 Stufen) als gelbes Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) Diastereomer A δ 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.66 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.54 (dt, $J = 17.0, 10.6$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.41 (s,

2H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.53-1.22 (m, 5H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); Diastereomer B δ 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.66 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.54 (dt, $J = 17.0, 10.6$ Hz, 1H), 5.94 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.38-5.29 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 17.1, 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.44 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.31-3.22 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.53-1.22 (m, 5H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H) $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) *ds*-Gemisch δ 201.0, 159.3, 152.3, 140.9, 132.9, 130.9, 129.3, 128.7, 125.8, 116.5, 113.9, 77.9, 75.5, 72.8, 55.4, 42.2, 41.7, 38.1, 37.9, 36.7, 33.9, 33.3, 32.0, 28.3, 26.1, 26.0, 25.9, 19.6, 18.4, 18.3, 18.2, 17.2, 12.1, -4.2, -4.3, -4.5, -4.9; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{SiNa}$: 551.3533, gefunden 551.3541.

Darstellung des sekundären Alkohols **240**

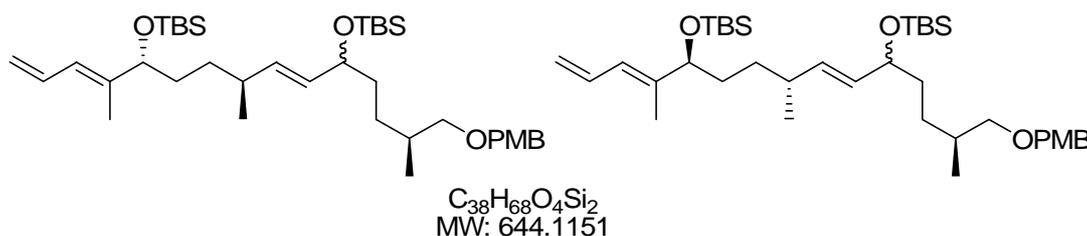


Zu einer Lösung der α,β -ungesättigten Verbindung **221** (32.4 mg, 61.3 μmol) in einer Mischung aus THF (0.7 mL) und MeOH (1.4 mL) wird $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (36.5 mg, 98.0 μmol) bei 0 °C hinzugegeben. Zu dieser Reaktionslösung tropft man langsam eine Lösung aus NaBH_4 (2.5 mg, 67.4 μmol) in THF (0.2 mL) hinzu. Nach 50 min wird die Reaktion durch die Zugabe von H_2O (1 mL) und EtOAc (5 mL) beendet. Die organische Phase wird mit EtOAc (2 x 6 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 6:1) erhält man den sekundären Alkohol **240** (29.3 mg, 55.2 μmol , 90%) als hellgelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.54 (dt, $J = 17.0, 10.4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.51-5.32 (m, 2H), 5.12 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.32-3.17 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.56-1.11 (m, 7H), 0.96 (d, $J = 3.07$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz,

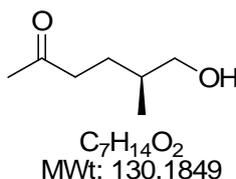
CDCl₃) *ds*-Gemisch δ 159.2, 141.3, 141.2, 137.9, 137.7, 133.1, 131.1, 131.0, 129.3, 129.2, 125.5, 113.9, 78.1, 75.7, 75.6, 73.7, 73.6, 73.5, 73.4, 72.8, 72.7, 55.4, 36.3, 35.0, 34.9, 34.8, 34.1, 34.0, 33.6, 33.5, 33.4, 32.8, 32.7, 32.6, 29.7, 29.6, 26.0, 20.7, 20.6, 20.5, 18.4, 18.3, 18.2, 17.3, 12.1, -4.5, -4.8; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ C₃₂H₅₄O₄SiNa: 553.3689, gefunden 553.3682.

Darstellung des TBS-geschützten Alkohols **222**

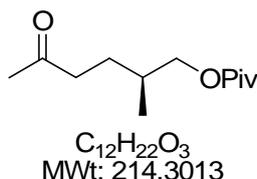


Zu einer Lösung des freien sekundären Alkohols **240** (29.5 mg, 55.5 μ mol) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) werden bei -78 °C nacheinander 2,6-Lutidin (10.1 mg, 94.4 μ mol) und TBS-Triflat (24.9 mg, 94.4 μ mol) zugetropft. Nach 1.5 h wird die Reaktionsmischung mit ges. wässriger NaHCO₃-Lsg. (4 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3x 5 mL) extrahiert. Nach der Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (12:1, PE:EtOAc) gereinigt. Man erhält die Zielverbindung **222** (35.0 mg, 54.4 μ mol, 98%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 (dt, J = 17.1, 10.6 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 5.40-5.26 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.52-1.08 (m, 9H), 0.87 (s, 24H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) *ds*-Gemisch δ 159.1, 141.4, 136.3, 136.2, 136.1, 133.0, 132.2, 132.1, 132.0, 131.1, 129.2, 125.4, 125.3, 116.1, 113.8, 78.2, 75.8, 75.7, 74.2, 72.7, 55.3, 36.0, 34.2, 33.5, 32.0, 29.8, 29.7, 29.5, 25.9, 22.8, 20.7, 18.4, 17.3, 14.2, 12.1, 12.0, -4.5, -4.6, -4.9; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ C₃₈H₆₈O₄Si₂Na: 667.4554, gefunden 667.4583.

Darstellung des Alkohols 241

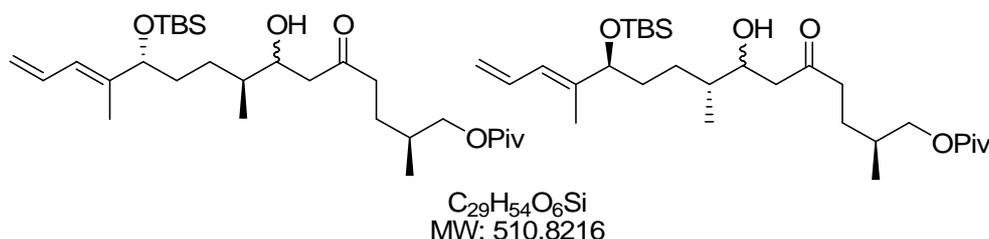
Zu einer Lösung des PMB-geschützten Alkohols **219** (207 mg, 826 μ mol) in CH_2Cl_2/H_2O (2:1 23 mL) wird DDQ (234 mg, 1.03 mmol) hinzugegeben und für 60 min gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lsg. beendet. Dann werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (12 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (300 mbar, 30 °C) entfernt und man erhält das Rohprodukt **241** als farbloses Öl, welches direkt in die Piv-Schätzung eingesetzt wird.

Darstellung des Piv-geschützten Alkohols 224

Zu einer Lösung des Rohprodukts **241** (108 mg, 826 μ mol) in CH_2Cl_2 (1.4 mL) wird bei 0 °C Pyridin (1.4 mL) und Pivaloinsäurechlorid (132 μ g, 1.07 mmol) hinzu gegeben und das Gemisch für 14 h gerührt, während es auf RT erwärmt. Dann wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit, das Rohprodukt wird durch säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc = 3:1) isoliert. Man erhält den Piv-geschützten Alkohol **224** (122 mg, 569 μ mol, 69% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

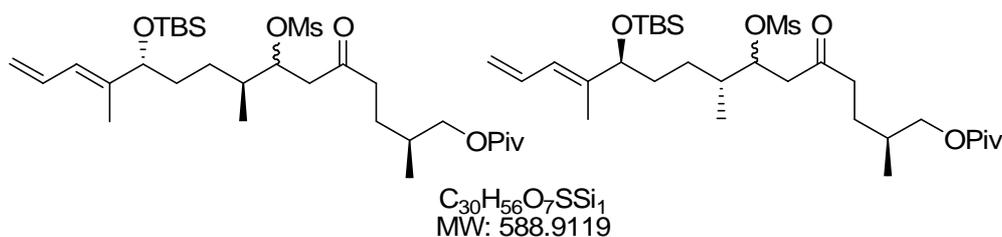
$[\alpha]_D^{20}$ -32.5 (*c* 1.0, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.82 (dq, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 2H), 2.54 (*m_c*, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.18 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 208.6, 178.6, 68.6, 41.1, 38.9, 32.3, 29.9, 27.3, 27.2, 16.8.

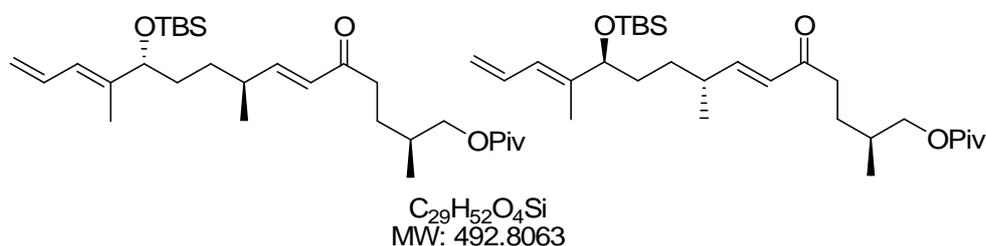
Darstellung des Aldolproduktes 225

Zu einer Lösung des Ketons **224** (34.8 mg, 162.4 μmol) in THF (0.9 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ LiHMDS (162 μL , 1 M in Hexan) zugetropft. Nach 1 h wird der Aldehyd **214** (53 mg, 178.7 μmol) gelöst in THF (1.2 mL) langsam hinzugegeben. Nach einer weiteren Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion durch die Zugabe von ges. wässriger NH_4Cl -Lsg. (1 mL) beendet. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und mit MTBE (2 x 6 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 9:1) erhält man das Aldolprodukt **225** (59.7 μg , 116.9 μmol , 72%) als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) *syn*-Diastereomer δ 6.54 (dt, $J = 17.5, 10.4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 10.2, 1.0$ Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 4H), 2.90 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.53-2.44 (m, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.78 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.56-1.36 (m, 6H), 1.19 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (s, 12H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); *anti*-Diastereomer δ 6.54 (dt, $J = 17.5, 10.4$ Hz, 1H), 5.93 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 17.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 10.2, 1.0$ Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 4H), 2.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 2.53-2.44 (m, 3H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.78 (sept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.56-1.36 (m, 6H), 1.19 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (s, 12H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) *ds*-Gemisch δ 212.2, 212.0, 178.6, 140.9, 140.8, 132.9, 125.8, 125.7, 116.3, 78.3, 78.2, 71.3, 71.2, 70.9, 70.8, 68.5, 46.6, 46.5, 45.6, 41.1, 41.0, 38.9, 38.1, 38.0, 34.0, 33.7, 32.3, 28.8, 28.2, 27.3, 26.9, 25.9, 18.3, 16.8, 16.7, 15.2, 14.5, 11.9, -4.6, -4.9; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{SiNa}$: 533.3638, gefunden 533.3648.

Darstellung des Mesylats 242

Zu einer Lösung des Aldolproduktes **225** (70 mg, 137 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) und Pyridin (0.6 mL) wird bei 0 °C Methansulfonylchlorid (18 μ L, 233 μ mol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 12 h gerührt wobei sie auf RT erwärmt wird. Zur Reaktionslösung wird 2 M HCl-Lsg. (2 mL) hinzugegeben und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt **242** wird sofort in die nächste Stufe eingesetzt.

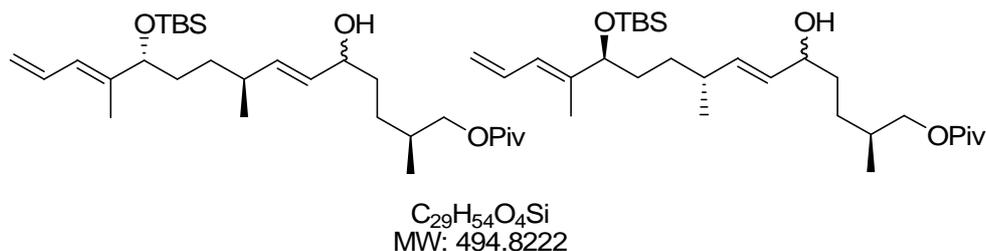
Darstellung des α,β -ungesättigten Ketons 226

Das Rohprodukt **242** (137 μ mol) wird in Acetonitril (3 mL) gelöst und mit DBU (62.6 mg, 411 μ mol) versetzt. Das Gemisch wird auf 60 °C erhitzt und für 6 h gerührt. Zur Reaktionslösung wird 2 M HCl-Lsg. (2 mL) hinzu gegeben und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 6 mL) extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc, 9:1) erhält man die α,β -ungesättigte Verbindung **226** (31 mg, 63 μ mol, 46% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89-6.34 (m, 2H), 6.07-5.91 (m, 1H), 5.40-5.22 (m, 1H), 5.14 (dd, $J = 16.7, 1.7$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.98-3.85 (m, 2H), 3.09 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.08-1.24 (m, 8H), 1.74-1.63 (m, 6H), 1.19 (s, 9H), 0.90-0.89 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); ^{13}C -NMR (100

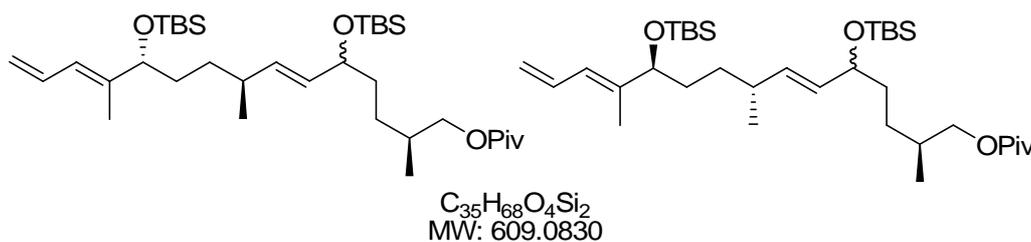
MHz, CDCl₃) *ds*-Gemisch δ 200.1, 178.3, 152.2, 150.4, 140.5, 132.5, 128.2, 125.4, 116.2, 77.5, 68.7, 68.4, 38.6, 37.3, 37.2, 36.4, 33.5, 32.5, 32.4, 32.1, 31.6, 27.3, 27.0, 25.7, 25.6, 25.5, 19.2, 17.9, 17.8, 16.6, 11.8, 11.7, -4.9, -5.3; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ C₂₉H₅₂O₄SiNa: 515.3533, gefunden 515.3546.

Darstellung des sekundären Alkohols **243**



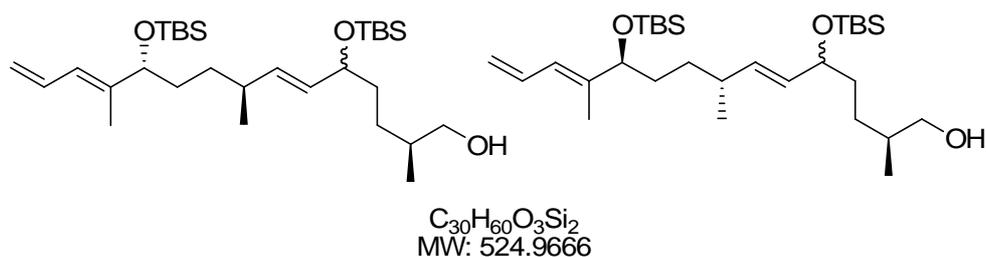
Zu einer Lösung der α,β -ungesättigten Verbindung **226** (32.6 mg, 66.2 μ mol) in einer Mischung aus THF (1.1 mL) und MeOH (2.2 mL) wird CeCl₃ x 7 H₂O (39.4 mg, 105.8 μ mol) bei 0 °C hinzu gegeben. Zu dieser Reaktionslösung tropft man langsam eine Lösung von NaBH₄ (2.6 mg, 72.7 μ mol) in THF (0.2 mL) hinzu. Nach 15 min wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O (1.5 mL) und EtOAc (5 mL) beendet. Die organische Phase wird mit EtOAc (2 x 6 mL) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 10:1) erhält man den sekundären Alkohol **243** (23.9 mg, 48.3 μ mol, 73%) als farbloses Öl.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.54 (dt, J = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.37-5.24 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 16.9, 1.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 4.04-3.73 (m, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 1H), 1.72-1.12 (m, 8H), 1.66 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.88-0.94 (m, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃) *ds*-Gemisch δ 178.6, 141.2, 141.1, 139.8, 139.7, 139.2, 133.0, 132.9, 132.4, 125.6, 125.5, 116.3, 78.2, 71.1, 70.8, 69.2, 68.9, 39.0, 34.1, 33.5, 32.5, 32.4, 32.3, 32.1, 31.9, 31.8, 27.4, 25.9, 23.1, 23.0, 21.3, 21.2, 21.1, 18.4, 17.4, 16.9, 12.1, -4.5, -4.9; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ C₂₉H₅₄O₄SiNa: 517.3689, gefunden 517.3682.

Darstellung des TBS-Alkohols 227

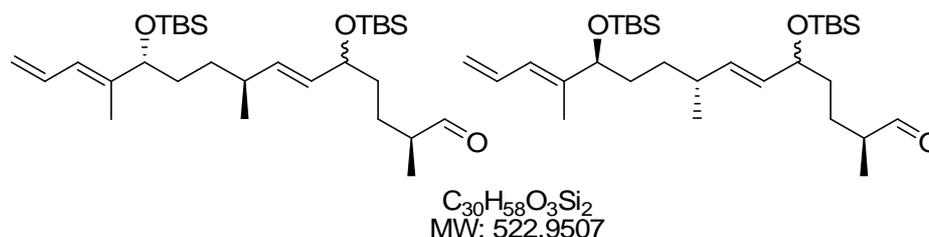
Zu einer Lösung des sekundären Alkohols **243** (24 mg, 48 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.6 mL) bei -78 °C werden nacheinander 2,6-Lutidin (9.6 μ L, 82.5 μ mol) und TBS-Triflat (13.4 μ L, 58.3 μ mol) zugetropft. Nach 1.5 h wird die Reaktionsmischung mit ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lsg. (1 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3x 5 mL) extrahiert. Nach der Trocknung über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch (40:1, PE:EtOAc) gereinigt. Man erhält die Titelverbindung **227** (28.7 mg, 47 μ mol, 98%) als farbloses Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.55 (dt, $J = 16.9, 10.6$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.41-5.20 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.72-1.08 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.20 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.04-0.00 (m, 12H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *ds*-Gemisch δ 178.6, 178.5, 141.5, 141.4, 141.3, 138.9, 138.8, 133.0, 132.3, 125.4, 116.2, 116.1, 72.6, 72.2, 71.3, 69.3, 68.9, 38.9, 34.4, 34.3, 33.6, 33.5, 32.2, 32.0, 31.8, 31.7, 31.5, 29.8, 27.4, 27.3, 26.0, 25.9, 25.8, 24.5, 24.4, 22.8, 21.4, 21.3, 18.4, 18.3, 17.5, 16.6, 11.9, -4.6, -4.5, -4.8, -4.9; **HRMS für (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $C_{35}H_{68}O_4Si_2Na$: 631.4554, gefunden 631.4549.

Darstellung des primären Alkohols 244

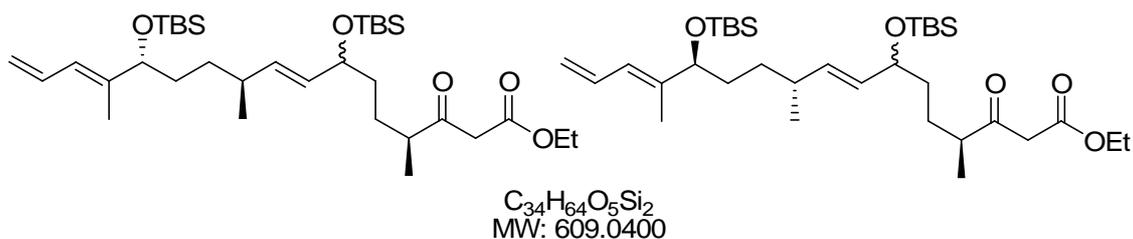
Zum Pivaloyl-ester **227** (22 mg, 36.9 μ mol) gelöst in CH_2Cl_2 (0.8 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ C$ tropfenweise *Di*BAl-H (74 μ L, 1 M Lösung in CH_2Cl_2 , 74 μ mol) gegeben. Anschließend wird für 1.5 h bei $-78\text{ }^\circ C$ gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit MTBE (1 mL) versetzt und auf RT erwärmt. Nach 1 h Rühren wird langsam Wasser (0.2 mL) zugetropft. Dabei entsteht nach ca. 5 min ein weißes Gel, welches durch Auflockern mit einem Spatel wieder zum Rühren gebracht werden kann. Man addiert 1 M Natronlauge (0.2 mL) und lässt das Reaktionsgemisch rühren, bis ein weißer Feststoff entsteht. Nach Zugabe von $MgSO_4$ wird der gesamte Feststoff abfiltriert. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **244** (14.1 mg, 26.9 μ mol, 73%) als gelbes Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *syn*-Diastereomer δ 6.61-6.50 (m, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.42-5.27 (m, 1H), 5.25-5.02 (m, 3H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.17-1.94 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.56-1.02 (m, 7H), 0.92-0.88 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.07- -0.04 (s, 12H); *anti*-Diastereomer δ 6.61-6.50 (m, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.42-5.27 (m, 1H), 5.25-5.02 (m, 3H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 2.17-1.94 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.56-1.02 (m, 7H), 0.92-0.88 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.07- -0.04 (m, 12H); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) *ds*-Gemisch δ 141.1, 136.5, 133.0, 125.5, 120.7, 116.2, 77.9, 77.8, 72.8, 68.4, 68.3, 36.0, 35.9, 35.8, 35.7, 34.9, 34.8, 34.1, 29.7, 28.7, 28.6, 28.4, 25.9, 25.8, 23.6, 18.3, 18.2, 16.7, 16.6, 11.9, -4.3, -4.5, -4.6, -5.0; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $C_{30}H_{60}O_3Si_2Na$: 547.3979, gefunden 547.3978.

Darstellung des Aldehyds 228

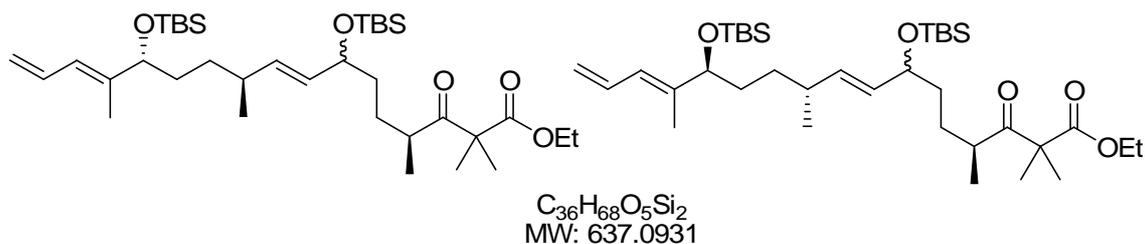
Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (4.6 μ L, 52.6 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.4 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ C$ DMSO (5.6 μ L, 78.9 μ mol) gegeben. 30 min später wird der Alkohol **244** (13.8 mg, 26.3 μ mol) in CH_2Cl_2 (0.8 mL) hinzugefügt. Nach 15 min erwärmt man auf $-45\text{ }^\circ C$ und rührt eine Stunde bei dieser Temperatur, bevor man Et_3N (26 μ L, 184 μ mol) zugibt und dann auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf eine Mischung aus MTBE (3 mL) und ges. wässriger NH_4Cl -Lsg. (1 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Dann wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit ges. wässriger $NaHCO_3$ -Lsg. und $NaCl$ -Lsg. und trocknet diese über $MgSO_4$. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 20:1) erhält man die Zielverbindung **228** (27.0 mg, 51.5 μ mol, 98%) als hellgelbes Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *syn*-Diastereomer δ 9.59 (s, 1H), 6.61-6.49 (m, 1H), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.43-5.21 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 3H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.52-1.27 (m, 8H), 1.68 (s, 3H), 1.07 (dt, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04- -0.04 (m, 12H); *anti*-Diastereomer δ 9.59 (s, 1H), 6.61-6.49 (m, 1H), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.43-5.21 (m, 1H), 5.18-5.02 (m, 3H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.52-1.27 (m, 8H), 1.71 (s, 3H), 1.07 (dt, $J = 6.8, 1.5$ Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.04- -0.04 (m, 12H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *ds*-Gemisch δ 205.2, 141.1, 136.9, 136.7, 133.0, 125.6, 120.4, 116.3, 116.2, 77.9, 73.6, 72.4, 72.3, 46.5, 35.9, 29.8, 26.3, 26.0, 23.7, 18.3, 16.5, 13.5, 13.4, 12.0, -4.6, -4.9.

Darstellung der Dicarbonylverbindung 229

Zu $SnCl_2$ (341 μ g, 1.8 μ mol) und $TiCl_4$ (9.1 μ L, 1 M Lösung in CH_2Cl_2) wird bei RT eine Lösung aus CH_2Cl_2 (1.0 mL) und Ethyldiazoacetat (2.0 μ L, 19.1 μ mol) gegeben. Dieser gelben Mischung wird langsam Aldehyd **228** (9.5 mg, 18.2 μ mol) in CH_2Cl_2 (1.0 mL) hinzugegeben. Nach 35 min wird die Reaktion mit ges. wässriger NH_4Cl -Lsg. (1 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (PE/EtOAc, 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **229** (8.8 mg, 14.4 μ mol, 79%) als hellgelbes Öl.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *syn*-Diastereomer δ 12.08 (s, 1H), 6.69-6.47 (m, 1H), 5.97-5.87 (m, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 5.16-5.00 (m, 3H), 4.92 (s, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.75-1.03 (m, 8H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.01- -0.01 (m, 12H); *anti*-Diastereomer δ 12.08 (s, 1H), 6.69-6.47 (m, 1H), 5.97-5.87 (m, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 5.16-5.00 (m, 3H), 4.92 (s, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.16-1.97 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.75-1.03 (m, 8H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.01- -0.01 (m, 12H); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$) *ds*-Gemisch δ 206.5, 206.4, 167.4, 141.1, 136.8, 136.7, 133.0, 128.8, 125.5, 120.3, 116.2, 87.9, 77.9, 61.3, 47.6, 47.5, 46.8, 38.7, 36.0, 35.9, 35.8, 34.8, 34.1, 29.7, 28.4, 28.2, 25.9, 25.8, 23.7, 23.6, 23.0, 22.7, 18.3, 18.1, 16.5, 15.9, 14.3, 14.1, 11.9, 10.9, -4.3, -4.4, -4.5, -4.6, -4.7, -5.0; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $C_{34}H_{64}O_5Si_2Na$: 631.4190, gefunden 631.4217.

Darstellung der doppelt-methylierten Dicarbonylverbindung 231

Zum ROSKAMP-Produkt **229** (7.2 mg, 11.8 μ mol) in THF (1 mL) wird bei RT eine Lösung aus NaH (0.7 mg, 17.7 μ mol, 60%ig) in THF (0.1 mL) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 15 min gerührt und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Mischung wird langsam eine Lösung aus MeI (0.8 μ L, 12.6 μ mol) in THF (0.2 mL) hinzugegeben. Die Reaktion wird für 3 h gerührt, wobei sie auf RT erwärmt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von ges. wässriger NH_4Cl -Lsg. (0.9 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc = 30:1) erhält man das doppelt-methylierte Produkt **231** (1.3 mg, 2.0 μ mol, 17%) als farbloses Öl.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) *syn*-Diastereomer δ 6.57 (dt, $J = 16.7, 10.8$ Hz, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 5.44-5.24 (m, 1H), 5.21-5.02 (m, 3H), 4.21-4.13 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.54-1.14 (m, 8H), 1.26-1.24 (m, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06- -0.03 (m, 12H); *anti*-Diastereomer δ 6.57 (dt, $J = 16.7, 10.8$ Hz, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 5.44-5.24 (m, 1H), 5.21-5.02 (m, 3H), 4.21-4.13 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.54-1.14 (m, 8H), 1.26-1.24 (m, 3H), 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06- -0.03 (m, 12H); **^{13}C -NMR** (125 MHz, $CDCl_3$) *ds*-Gemisch δ 212.4, 212.3, 173.6, 141.1, 136.7, 132.9, 132.8, 131.6, 125.7, 125.5, 125.4, 120.4, 116.3, 116.2, 61.3, 56.1, 42.2, 42.2, 36.2, 35.9, 34.9, 34.8, 34.7, 34.4, 32.0, 31.5, 30.2, 30.1, 29.7, 29.4, 28.4, 25.9, 23.6, 22.0, 21.9, 18.3, 18.2, 18.1, 16.4, 14.1, 11.9, -4.4, -4.5, -4.7, -5.0; **HRMS (ESI)**: berechnet für $[M]^+$ $C_{36}H_{68}O_5Si_2Na$: 659.4503, gefunden 659.4508.

10 Literaturverzeichnis

- ¹ a) W. Küster, Beiträge zur Kenntnis des Bilirubins und Hämins, In: *Physiol. Chem.* **1912**, 82, 463-483; b) H. Fischer, K. Zeile, *Liebigs. Ann.* **1929**, , 98-116.
- ² a) H. B. F. Dixon, A. Cornish-Bowden, C. Liebecq, K. L. Loening, G. P. Moss, J. Reedijk, S. F. Velick, P. Venetianer, J. F. G. Vliegenthart, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 779-832; b) G. P. Moss, *Eur. J. Biochem.* **1988**, 178, 277-328.
- ³ L:G. Hernandez, M. Puhvel, *J. Invest. Dermatol.* **1978**, 71, 330-333.
- ⁴ a) E. Hückel, *Z. Phys.* **1931**, 70, 204-286; b) M. K. Cyranski, T.M. Krygowski, M. Wisiorowski, N. J. R. van Eikema Hommes, P. v. Ragué Schleyer, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 187-190..
- ⁵ J. Lapointe, D. Söll, *J. Biol. Chem.* **1972**, 247, 4966-4974.
- ⁶ P. M. Jordan, D. Shemin, *The Enzymes*, Academic Press, **1972**, 7, 339-356.
- ⁷ a) D. Shemin, D. Rittenberg, *J. Biol. Chem.* **1945**, 159, 567-568; b) D. Shemin, C. S. Russel, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4873-4874; c) D. Shemin, G. Kikuchi, A. T. Kumar, P. Talmage, *J. Biol. Chem.* **1958**, 233, 1214-1219.
- ⁸ a) S. Granick, *Science*, **1954**, 120, 1105-1106; b) N. Frankenberg, P. T. Erskine, J. B. Cooper, P. M. Shoolingin, D. Jahn, D. W. Heinz, *J. Mol. Biol.* **1999**, 289, 591-602; c) N. Frankenberg, J. Moser, D. Jahn, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 63, 115-127; d) F. Frère, W. D. Schubert, F. Stauffer, F. Frankenberg, R. Neier, D. Jahn, D. W. Heinz, *J. Mol. Biol.* **2002**, 320, 237-247.
- ⁹ M. O. Senge, *Chemie in unsere Zeit*, **1992**, 26, 86-93.
- ¹⁰ S. Sano, S. Granick, *J. Biol. Chem.* **1961**, 236, 1173-1180.
- ¹¹ M. Akhtar, *The Biosynthesis of Tetrapyrrolic Pigments*, Chichester, **1994**, 130-155.
- ¹² I. U. Heinemann, M. Jahn, D. Jahn, The biochemistry of heme biosynthesis, *Arch. Biochem. Biophys.* **2008**, 474, 238-251.
- ¹³ D. Breckau, E. Mahlitz, A. Sauerwald, G. Layer, D. Jahn, *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 46625-46631.
- ¹⁴ a) G. H. Elder, J. R. Chapman, *Biochim. Biophys. Acta*, **1970**, 208, 535; b) J. M. French, D. C. Nicholson, C. Rimington, *Biochem J.* **1970**, 120, 393; P. W. Couch, D. E. Games, A. H. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 2492.
- ¹⁵ S. Sano, *J. Biol. Chem.* **1966**, 241, 5276-5283.
- ¹⁶ S. Sano, S. Granick, *J. Biol. Chem.* **1961**, 236, 1173.

- ¹⁷ H. J. Sofia, G. Chen, B. G. Hetzler, J. F. Reyes-Spindola, N. E. Miller, *Nucleic Acids Res.* **2001**, *29*, 1097-1106.
- ¹⁸ G. Layer, D. W. Heinz, D. Jahn, W. D. Schubert, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *5*, 468-476.
- ¹⁹ G. P. Arsenault, E. Bullock, S. F. MacDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4384-4389.
- ²⁰ A. W. Johnson in "The Porphyrins" D. Dolphin academic Press, New York, **1978**, *1*, 235.
- ²¹ J. B. Kim, A. D. Adler, F. R. Longo, *The Porphyrins*, Bd. 1, Kap. 3, D. Dolphin (Hrsg), Academic Press, New York, **1978**.
- ²² P. Rothmund, *J. Am. Chem. Soc.* **1935** *57*, 2010.
- ²³ H. Fischer, W. Gleim, *Liebigs Ann. Chem.*, **1936**, *521*, 157.
- ²⁴ a) A. D. Adler, F. R. Longo, W. Shergalis, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3145-3149; b) A. D. Adler, F. R. Longo, J. D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 476; J. S. Lindsey, I. C. Schreinemann, H. C. Hsu, P. C. Kearney, A. M. Marguerettaz, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 827.
- ²⁵ R. K. Pandey, S. H. Leung, K. M. Smith, *ARKIVOC*, **2002**, (vi), 264-278.
- ²⁶ a) R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 651-662; b) R. B. Woodward, G. L. Closs, E. Le Goff, W. A. Ayer, H. Dutler, W. Leimgruber, J. M. Beaton, J. Hannah, W. Lwowski, F. Bickelhaupt, F. P. Hauck, J. Sauer, R. Bonnet, S. Ito, Z. Valenta, P. Buchschacher, A. Langemann, H. Volz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3800.
- ²⁷ K. M. Smith, F. Eivazi, K. C. Langry, J. A. P. Baptista de Almeida, G. W. Kenner, *Bioorg. Chem.* **1979**, *8*, 485.
- ²⁸ P. J. Clewlow, A. H. Jackson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 1925-1936.
- ²⁹ a) S. Sano, S. Garnick, *J. Biol. Chem.* **1961**, *236*, 1173-1180; b) J. A. S. Cavaleiro, G. W. Kenner, K. M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, **1973**, 183-184; c) G. H. Elder, J. O. Evans, J. R. Jackson, A. H. Jackson, *Biochem. J.* **1978**, *169*, 215-223; d) D. E. Games, A. H. Jackson, J. R. Jackson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 187-188.
- ³⁰ J. A. S. Cavaleiro, G. W. Kenner, K. M. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1974**, *10*, 1188-1194.
- ³¹ R. P. Carr, A. H. Jackson, G. W. Kenner, G. S. Sach, *J. Chem. Soc.* **1971**, 477-502.
- ³² L. Kürti, B. Czako, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Inc. **2005**, 244-245.
- ³³ T. D. Lash U. N. Mani, M. A. Drinan, C. Zhen,
- ³⁴ Q. Chen, M. T. Huggins, D. A. Lightner, W. Norona, A. F. McDonagh, *J. Amer. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9253-9264.

- ³⁵ J. Ludwig, M. Lehr, *Synthetic Communications*, **2004**, *34*, 3691-3695.
- ³⁶ J. E. Falk, E. I. Desel, A. Benson, B. C. Knight, *Biochem. J.* **1956**, *63*, 87-94.
- ³⁷ B. Grandchamp, Y. Nordmann, *Enzyme*, **1928**, *28*, 196-205.
- ³⁸ G. Layer, K. Verfürth, E. Mahlitz, D. Jahn, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 34136-34142.
- ³⁹ A. Limberg, D. Schinzer, *Magdeburger Wissenschaftsjournal*, **2000**, *1*, 23.
- ⁴⁰ a) B. Frank, Dissertation, Saarbrücken, **2007**; b) J. M. Knauber, Dissertation, Braunschweig, **2005**; c) J. Niggemann, N. Bedorf, U. Flörke, H. Steinmetz, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5013; d) H. Reichenbach, „*Myxobacteria* a most peculiar group of social procaryotes” in *Myxobacteria, Development and Cell Interaction*, Springer Verlag, New York, **1984**, *1*; e) Y. A. Elnakady, Dissertation, Braunschweig, **2001**; f) A. Flemming, *Brit. J. Exp. Pathol.*, **1929**; g) G. Höfle, N. Bedorf, K. Gerth, H. Reichenbach, Patent DE 42 11 056 C1, **1995**; h) G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567; i) R. Müller, H. B. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6828; j) D. J. Newman, G. M. Gragg, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
- ⁴¹ M. Daniel, D. Bollag, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325-2333.
- ⁴⁰ W. Kohl, B. Witte, B. Kunze, V. Wray, D. Schomburg, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2088-2097
- ⁴³ a) O. David, W. J. N. Meester, H. Bieräugel, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4509-4511; b) B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1939-1941; c) B. L. Nilsson, L. L. Kiessling, R. T. Raines, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 9-12; d) M. B. Soellner, B. L. Nilsson, R. T. Raines, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4993-4996; e) M. Köhn, R. Breinbauer, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3168-3178.
- ⁴⁴ A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. DeMarco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886-5888.
- ⁴⁵ a) M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 556; b) R. Mahrwald, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095-1120.
- ⁴⁶ a) R. Baker, J. L. Castro, *J. Chem. Perkin Trans. I*, **1990**, 47-65; b) J. D. White, P. R. Blakemore, N. J. Green, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7750-7760.
- ⁴⁷ M. Kalesse, *Science of Synthesis*, Synthesis of Aldehydes by Protonation, Band 25 „Aldehydes“, **2007**, *25.1.6*, 147-150.
- ⁴⁸ a) L. Duhamel, P. Duhamel, J. C. Plaquevent, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3653; b) R. Henze, L. Duhamel, M.-C. Lasne, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3363; c) L. Duhamel, J.C. Plaquevent, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2285.

-
- ⁴⁹ J.-H. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 665-668.
- ⁵⁰ Y.-D. Zhang, W.-W. Ren, Y. Lan, Q. Xiao, K. Wang, J. Xu, J.-H. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 665-668.
- ⁵¹ K. Krohn, K. Tolkiehn, V. Lehne, H. W. Schmale, H.-F. Grützmaier, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1311-1328.
- ⁵² I. Patterson, J. D. Smith, R. A. Ward, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 9413-9436.
- ⁵³ F. Caussanel, K. Wang, S. A. Ramachandran, P. Deslongchamps, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7370-7377.
- ⁵⁴ R. Schäfer, H. S. Isabell, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *81*, 2178-2183
- ⁵⁵ S. Frattini, M. Quai, E. Cereda, *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 6827-6829.
- ⁵⁶ D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100-6101.
- ⁵⁷ Hassfeld, J. Dissertation, Universität Hannover, **2005**, 199.
- ⁵⁸ C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260.
- ⁵⁹ M. P. Cooke, *J. Org. Chem.* **1982**, *25*, 4963-4968.
- ⁶⁰ a) S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637-5639, b) M. Christmann, Dissertation, **2001**, 12-17.
- ⁶¹ D. D. Perrin, W. L. F. Arnarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.
- ⁶² A. Dahan, M. Portnoy, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6480-6482.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Claudia Noll

geb. am 14.07.1979 in Bad Hersfeld

deutsch, ledig

Hochschulausbildung

Aug. 2006 – Okt. 2009 Leibniz Universität Hannover, Institut für Organische Chemie, Promotion bei Prof. Dr. M. Kalesse.

Nov. 2005 – Jul. 2006 Diplomstudentin am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie, Abschluss: Diplom Chemikerin.

Apr. 2002 – Nov. 2005 Studium an der Georg August Universität in Göttingen,

Berufsausbildung

Aug. 1999 – Jan. 2002 Berufsausbildung als Chemielaborantin bei der Phywe Systeme GmbH & Co KG in Göttingen mit der Gesamtnote „sehr gut“.

Schulbildung

1999 – 2002 Berufsbildende Schule in Göttingen.

1996 – 1999 Gymnasiale Oberstufe der Jakob-Grimm-Schule in Rotenburg a. d. F. Abitur.

1990 – 1996 Gymnasialzweig der Brüder-Grimm-Schule in Bebra.

1986 – 1990 Grundschule Weiterode (Hessen).

Wissenschaftliche Veröffentlichung

C. Noll, L. F. Tietze, N. Tölle. „Highly Efficient Domino Reaction for the Synthesis of the Erythrina and B-Homoerythrina Alkaloid Skeleton“, *Synlett*, **2008**, 4, 525-528.

11 Spektrenanhang

