

**Synthese von biologisch aktiven Naturstoffen
durch Metathese**

DISSERTATION

**zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund**

**vorgelegt von
Eric Jarek Grabowski
aus Stettin**

2001

Für Aga, Paty und Frederic

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Fürstner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. N. Krause
Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2001

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Fürstner im Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von Mai 1998 bis April 2001.

Mein ganz besonderer Dank gilt:

-meinem Doktorvater, Herrn *Prof. Dr. A. Fürstner* für die attraktive Themenstellung, die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen, sein stetes Interesse am Fortgang der Arbeit und für seinen wissenschaftlichen Rat;

-dem Direktor des Max-Planck-Institutes für Kohlenforschung, Herrn *Prof. Dr. M. T. Reetz* für die Aufnahme am Institut und die Ermöglichung biologischer Tests im S2 Labor;

-Herrn *Prof. Dr. N. Krause*, Universität Dortmund, für die freundliche Übernahme des Korreferates;

-der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. für die Gewährung eines Promotionsstipendiums;

-Herrn *Prof. K. Nagai* und Herrn *Dr. T. Kataoka*, Tokyo Institute of Technology (Yokohama / Japan), für die Durchführung biologischer Studien mit den von uns synthetisierten Verbindungen;

-den Leitern der analytischen Abteilungen des Max-Planck-Institutes für Kohlenforschung und ihren Mitarbeitern für die Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen;

-Herrn *Dr. C. W. Lehmann* und seinen Mitarbeitern für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen;

-Frau *C. Wirtz* und Herrn *Dr. R. Mynott* für die Anfertigung und Auswertung der umfangreichen 600 MHz NMR-Untersuchungen;

-den Mitgliedern des Arbeitskreises für das angenehme Klima, insbesondere danke ich Frau *K. Radkowski* für die hervorragende Zusammenarbeit und Hilfe bei der Totalsynthese von Sophorolipid;

-allen Institutsangehörigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

INHALTSVERZEICHNIS

1	ALLGEMEINE EINLEITUNG	1
	TOTALSYNTHESE VON CYCLONONYLPRODIGIOSIN	3
2	EINLEITUNG	3
2.1	ALKENMETATHESE	3
2.2	PRODIGIOSINE	7
3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	10
3.1	TOTALSYNTHESE VON CYCLONONYLPRODIGIOSIN	10
3.2	SYNTHESE DER PRODIGIOSINANALOGA	21
3.3	BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	30
	TOTALSYNTHESE VON SOPHOROLIPID	47
4	EINLEITUNG	47
4.1	ALKINMETATHESE	47
4.2	SOPHOROLIPIDE	50
5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	52
5.1	STRATEGIE UND RETROSYNTHETISCHE ANALYSE	52
5.2	TOTALSYNTHESE VON SOPHOROLIPID	54
6	ZUSAMMENFASSUNG	59
7	EXPERIMENTELLER TEIL	63
7.1	ALLGEMEINE HINWEISE	63
7.2	ANALYTISCHE METHODEN	63
7.3	AUSGANGSMATERIALIEN	65
7.4	TOTALSYNTHESE VON CYCLONONYLPRODIGIOSIN	66
7.5	SYNTHESE DER PRODIGIOSINANALOGA	73
7.6	BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN	87
7.7	TOTALSYNTHESE VON SOPHOROLIPID	92
7.8	ERGÄNZENDE ANALYTIK	98
8	LITERATURVERZEICHNIS	116

Abkürzungen

α	Drehwert	h	Stunde
λ	Wellenlänge	HPLC	Hochdruckflüssigkeits- chromatographie
Abb.	Abbildung	HR-MS	high resolution mass
Ac	Acetyl	Hz	Hertz
ADMET	acyclic diene metathesis	I	Infrarotspektroskopie
ber.	berechnet	J	Kopplungskonstante
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	m	Multipllett
bp	Basenpaare (DNA)	min	Minuten
bs	breites Singulet	m/z	Masse/Ladung
Bu	Butyl	M^+	Molekülpeak
δ	chemische Verschiebung	Me	Methyl
Cy	Cyclohexyl	MOPS	3-Morpholino-1- propanosulfonsäure
d	Dublett	MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2- yl)2,5-diphenyltetrazolium- bromid
DC	Dünnschichtchromatographie	MS	Massenspektroskopie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	MTBE	Methyl- <i>tert</i> .-butylether
DDQ	Dichlorodicyanobenzochinon	NMR	nuclear magnetic resonance
DMAP	4-Dimethylaminopyridin	NOE	Nuclear Overhauser Effect
DME	1,2-Dimethoxyethan	PCC	Pyridiniumchlorochromat
DMF	Dimethylformamid	pos	positiv
DMSO	Dimethylsulfoxid	ppm	parts per million
DNA	Desoxyribonucleinsäure	q	Quartett
dppf	1,1'-bis-(Diphenyl- phosphino)ferrocen	RCM	ring closing metathesis
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure	ROMP	ring opening metathesis polymerisation
ee	Enantiomerenüberschuß	RT	Raumtemperatur
EI	Elektronenstoßionisation	s	Singulett
ESI	Elektronensprayionisation		
GC	Gaschromatographie		
gef.	gefunden		
ges.	gesättigt		

Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tris	2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol

1 Allgemeine Einleitung

Die Olefinmetathese, erstmals in der Patentliteratur im Jahre 1955¹ beschrieben, ist eine chemische Reaktion, bei der formal ein wechselseitiger Austausch der Alkyldeneinheiten zweier Alkene in Gegenwart eines Metallcarben-Komplexes stattfindet (Abb. 1).



Abb.1: Das Prinzip der Olefinmetathese.

Auf diesem Prinzip basieren die folgenden wichtigen Anwendungen: Ringschlußmetathese (RCM),² Ringöffnungsmetathese (ROM),² Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (ROMP),³ acyclische Dienmetathese-Polymerisation (ADMET)⁴ und die Kreuzmetathese (CM)⁵ (Abb. 2).

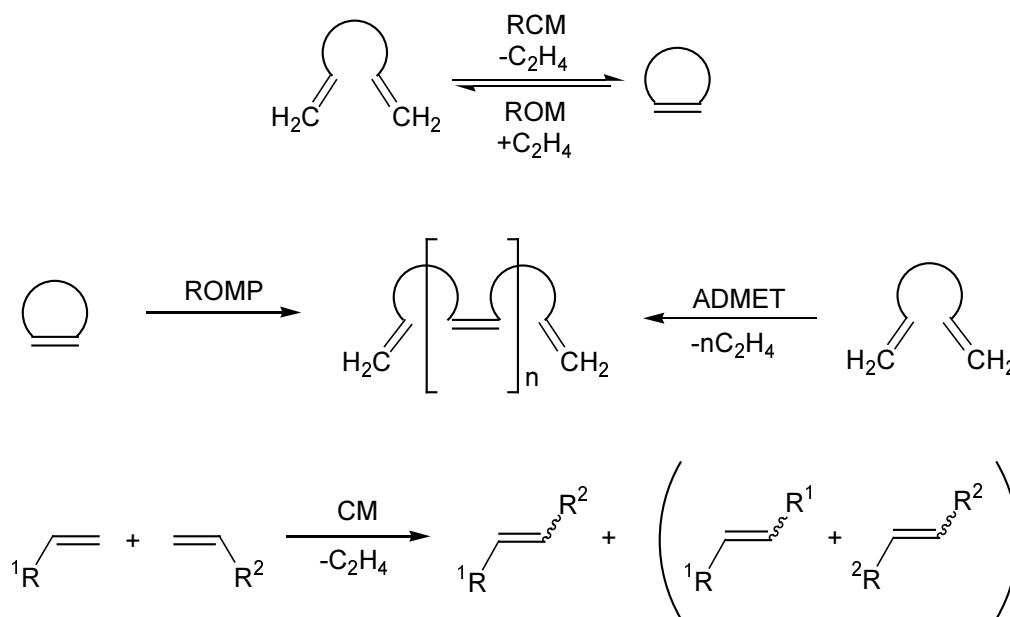
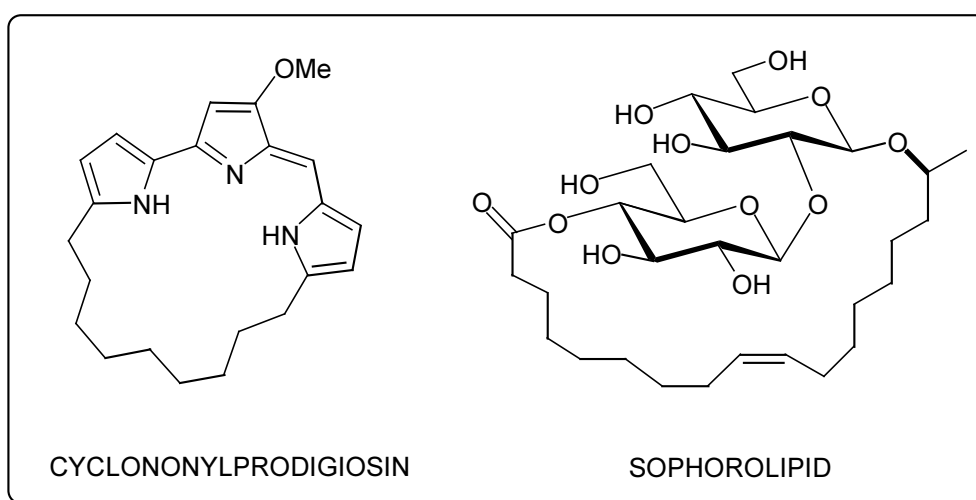


Abb.2: Grundlegende Typen der Metathesereaktion.

Bei den ersten Metathesekatalysatoren handelte es sich um die einfach zugänglichen Chloride und Oxychloride der Übergangsmetalle Molybdän, Rhenium und Wolfram, deren Reaktivität durch Zugabe von Cokatalysatoren (SnR_4 , AlCl_3 , R_3Al) und Promotoren (O_2 , EtOH , PhOH) deutlich gesteigert werden kann.⁶

Die Anwendung dieser klassischen Katalysatoren in der organischen Synthese war lange Zeit wegen ihrer hohen Oxophilie und stark LEWIS-saurer Eigenschaften nicht möglich. Erst die Entdeckung spezieller Metallalkylen-Komplexe^{7,8,9,10,11,12,13} veränderte die Situation grundlegend. Diese neue Generation von definierten Katalysatoren (s. Kap. 2.1, Abb. 5), die sich durch hohe Aktivität, Stabilität und eine ausgezeichnete Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auszeichnen, bewirkte einen nachhaltigen Einfluß auf die Syntheseplanung in der organischen Chemie.²



Der erste Teil dieser Arbeit – Totalsynthese des Alkaloids Cyclononylprodigiosin¹⁴ - stellt ein neues Beispiel für die Erfolgsgeschichte der Alkenmetathese dar. Im zweiten Teil wird jedoch gezeigt, daß die Metathesereaktion keinesfalls auf Alkene als Substrate beschränkt ist. So ist die darin vorgestellte Totalsynthese des Sophorolipid-Macrolactons¹⁵ ein Beweis dafür, daß die Alkinmetathese (s. Kap. 4.1) ebenfalls eine präparativ brauchbare Methode darstellt (Abb. 3).

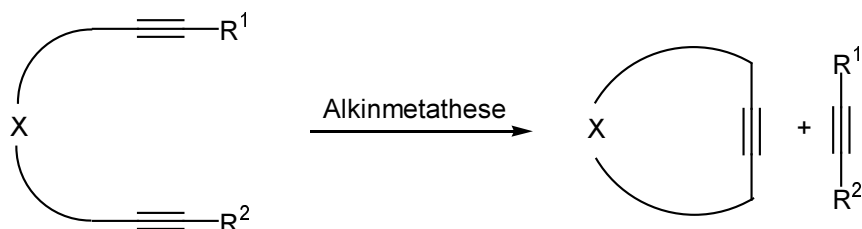


Abb. 3: Das Prinzip der Ringschluß-Alkinmetathese (RCAM).

Totalsynthese von Cyclononylprodigiosin

2 Einleitung

2.1 Alkenmetathese

Die wohl am weitesten verbreitete und entwickelte Anwendung der Metathesereaktion ist die Ringschlußalkenmetathese (RCM).² Diese Reaktion verläuft nach dem allgemein akzeptierten Mechanismus von CHAUVIN,¹⁶ in dem formale [2+2]-Cycloadditions- und Cycloreversionschritte durchlaufen werden (Abb. 4). Der Katalysezyklus ist a priori reversibel; allerdings wird die Reaktion entropisch getrieben (aus einem Substratmolekül entstehen zwei Produktmoleküle), und das Gleichgewicht der Reaktion durch Entzug der leicht flüchtigen Komponente (hier: Ethen) zur Produktseite hin verschoben.

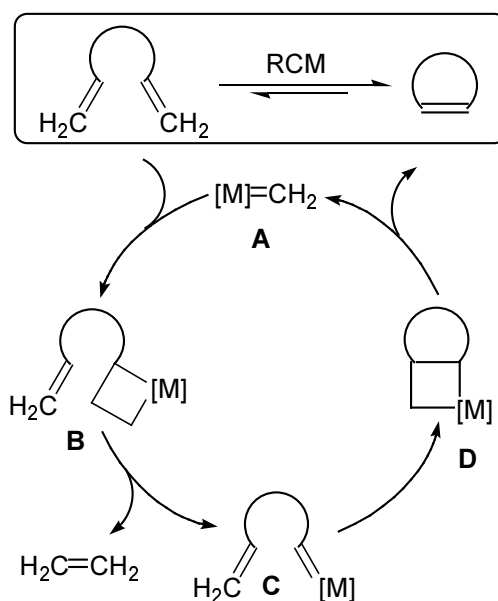


Abb. 4: Katalysezyklus der reversiblen Ringschlußmetathese (RCM).

Durch die Entdeckung definierter Metallalkyliden-Katalysatoren Anfang der neunziger Jahre wurde die RCM zu einer der wichtigsten Reaktionen der metallorganischen Chemie. So ist der von SCHROCK⁸ entwickelte tetrakoordinierte Alkyliden-Komplex **1** (Abb. 5) einer der aktivsten Metathesekatalysatoren, der mit vielen funktionellen Gruppen kompatibel ist und lange Zeit als einziger die Darstellung von tri- und sogar tetrasubstituierten Cyclo-Alkenen ermöglichte. Dieser Komplex ist allerdings sehr empfindlich gegenüber Sauerstoff und

Feuchtigkeit, so daß er nur unter Schutzgas und in getrockneten Lösungsmitteln anwendbar ist. Der kurz danach von GRUBBS synthetisierte Ruthenium-Carben-Komplex **2**⁹ ist deutlich weniger oxophil und zeigt ebenfalls große Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und protischen Reagenzien, ist jedoch nicht so reaktiv wie der SCHROCK-Komplex. Der vor kurzem entwickelte Ruthenium-Phenylindenyliden-Komplex **3**¹⁰ besitzt ähnliche Eigenschaften wie der GRUBBS-Katalysator **2**,⁹ scheint letzterem jedoch in manchen Fällen überlegen zu sein.¹⁷ Komplexe vom Typ **4**^{11,12,13} sind Beispiele für den heutigen Stand der Forschung im Bereich der Metathese. Diese heteroleptischen Ruthenium-Verbindungen vereinen eine mit dem SCHROCK-Molybdän-Katalysator **1** vergleichbare Reaktivität mit der Stabilität des GRUBBS-Katalysators **2** und zeigen hohe Kompatibilität mit vielen funktionellen Gruppen.

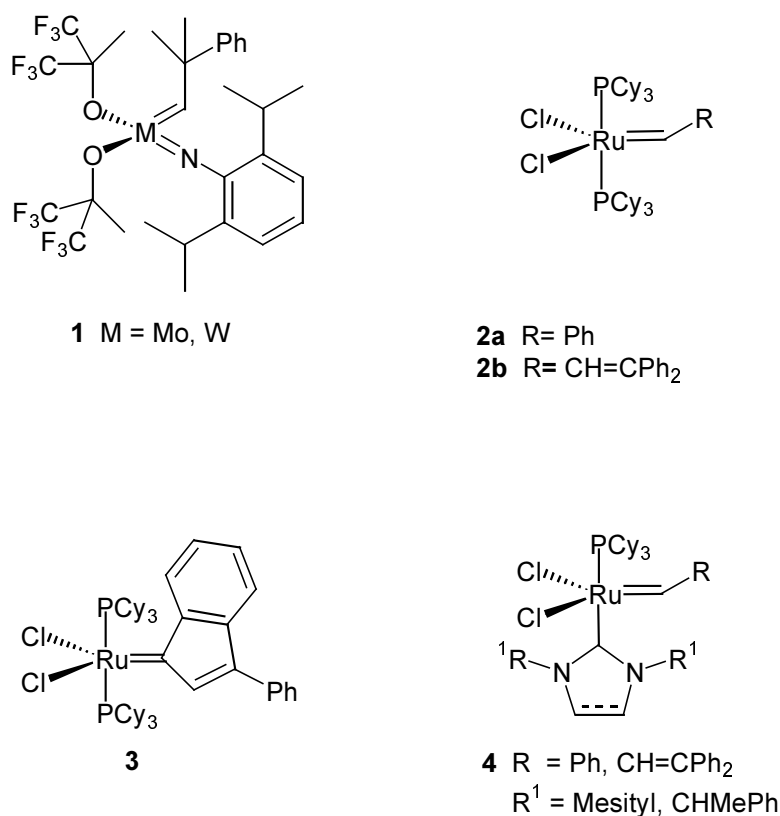


Abb. 5: RCM-Präkatalysatoren.

Die vorteilhaften Eigenschaften dieser Komplexe führten in kürzester Zeit zur Anwendung der RCM in der Synthese vieler Naturstoffe.^{18,19} So wurde der Katalysator **2b** bei der Darstellung des 13-gliedrigen Rings **6** in der Synthese des Alkaloids Roseophilin **7** eingesetzt (Abb. 6).^{18f} Dieser Naturstoff wurde von SETO et al.²⁰ 1992 aus dem Actinomyceten

Streptomyces griseoviridis isoliert. Neben der einzigartigen Struktur besitzt dieser Wirkstoff ausgeprägte Antitumoreigenschaften (IC_{50} 0.88 μ M) gegenüber menschlichen Hautkrebszelllinien²⁰ und wurde erstmals in unserer Arbeitsgruppe synthetisiert.²¹

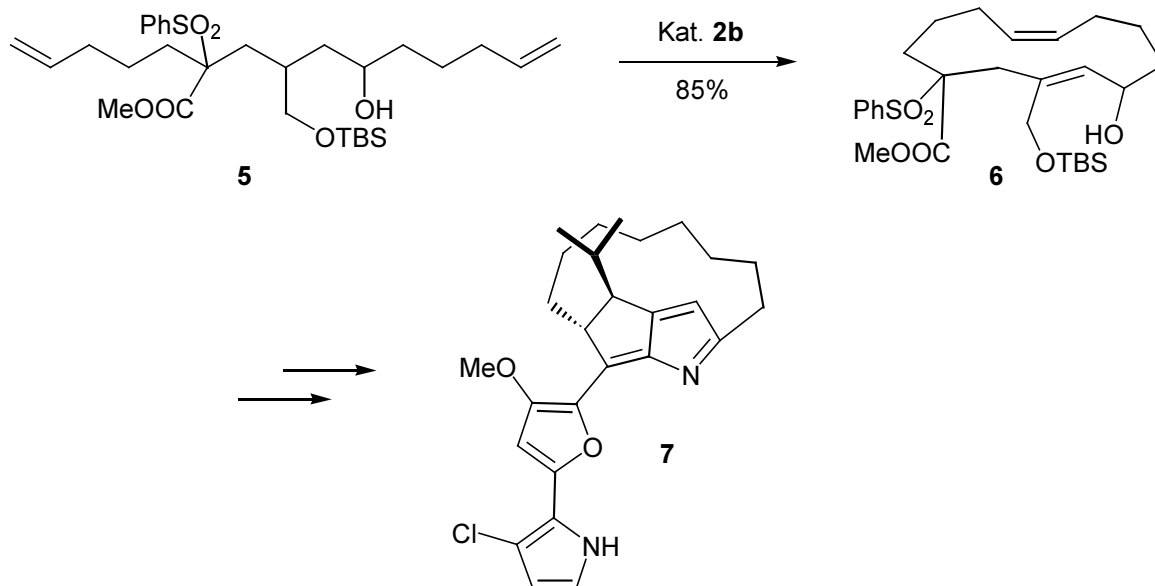


Abb.6: Darstellung des 13-gliedrigen Rings **6** von Roseophilin **7**.

In der Synthese von (-)-Gloeosporon **10**,^{18c} das aus dem Pilz *Colletotrichum gloeosporioides* isoliert wurde,²² konnte mit Erfolg der GRUBBS-Katalysator **2a** eingesetzt werden. Allerdings war der Zusatz des Additivs $Ti(OiPr)_4$ erforderlich, um über eine Komplexierung der Carbonylgruppe in **8** ihre desaktivierende Wirkung (Chelateffekt) auf den Katalysator **2a** zu unterbinden (Abb. 7).

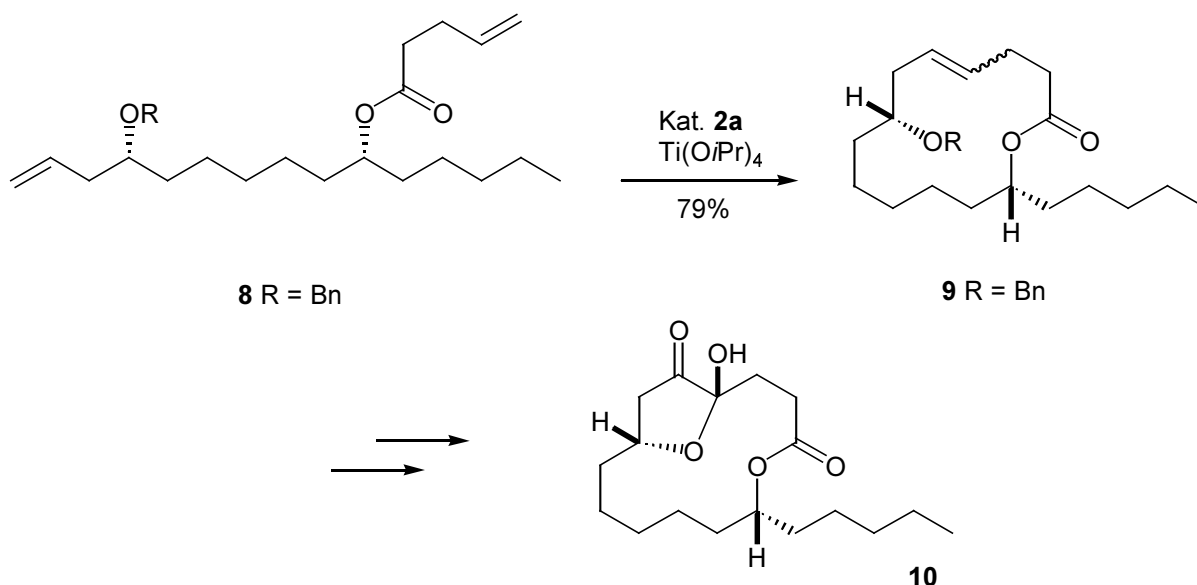


Abb. 7: Synthese von (-)-Gloeosporon **10** durch RCM.

Die höhere Reaktivität des SCHROCK-Katalysators **1** und der Ruthenium-Katalysatoren der „zweiten Generation“ **4** gegenüber dem bisherigen GRUBBS-Carben-Komplex **2** wird in der Synthese von Conduritol F **13** deutlich (Abb. 8).²³ Die Cyclisierung des Diens **11** dauerte mit dem Katalysator **2a** wesentlich länger (60 h) und ergab eine nur mäßige Ausbeute. Die Komplexe **1** (M= Mo) und **4** (R= Ph, R¹= Mesityl, ungesättigte Form des N-Heterocyclus) führten hingegen in kurzer Zeit (1 bzw. 2 h) zu vollständigem Umsatz und zur Bildung von **12** mit sehr guten Ausbeuten.

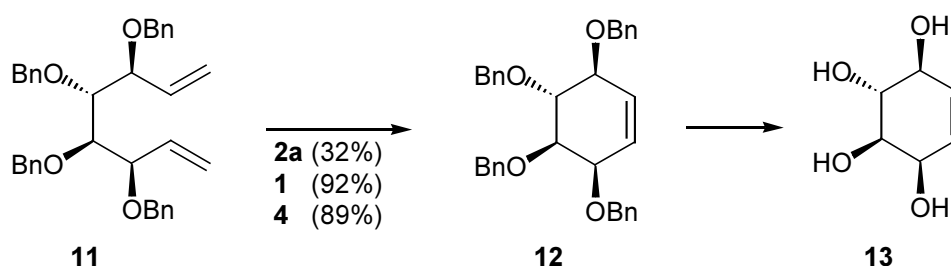


Abb. 8: Synthese von Conduritol F **13**.

Die klare Überlegenheit der Ruthenium-Komplexe **4** mit N-heterocyclischen Liganden gegenüber dem GRUBBS-Komplex **2** wird in der Totalsynthese von (*S*)-(-)-Zearalenon **16** deutlich (Abb. 9).²⁴ Die Umsetzung des Styrols **14** zu dem gewünschten Produkt **15** konnte mit dem Katalysator **2a** nicht erzielt werden, der Einsatz des Komplexes **4** (R= Ph, R¹= Mesityl, ungesättigte Form des N-Heterocyclus) wurde dagegen mit einer exzellenten Ausbeute belohnt.

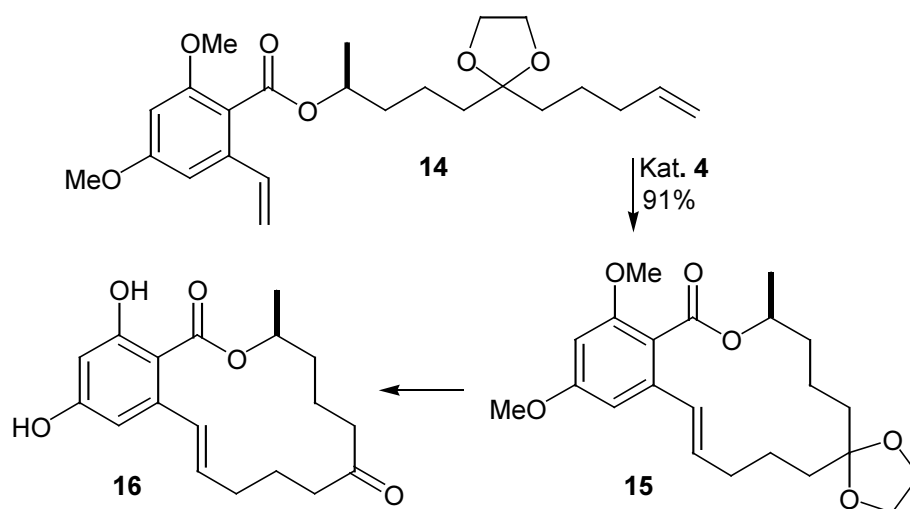
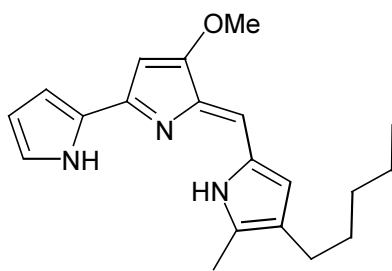


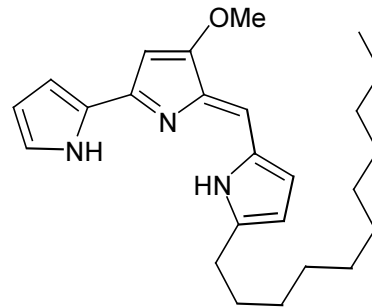
Abb. 9: Totalsynthese von (*S*)-(-)-Zearalenon **16**.

2.2 Prodigiosine

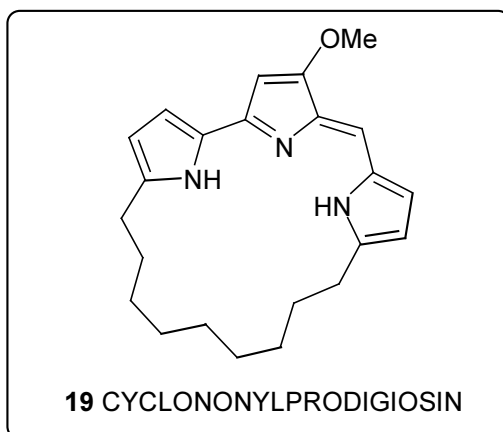
In bestimmten Gruppen der Eubakterien und Actinomyceten wie *Streptomyces* und *Serratia* als Metabolite vorkommende Verbindungen gehören zur Naturstoffklasse der Prodigiosine (Abb. 10). Die tiefrote Farbe der Bakterienkolonien, die im Altertum fälschlicherweise für Blutflecke gehalten wurde,²⁵ stammt von dem Pyrrolpyrromethen-Chromophor, das alle Prodigiosine als gemeinsames Strukturmerkmal besitzen.



17 PRODIGIOSIN

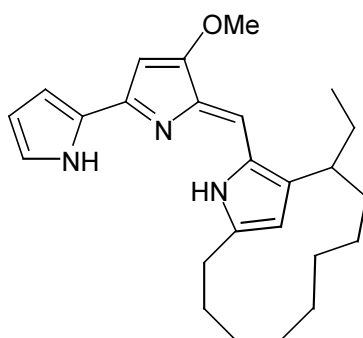


18 UNDECYLPRODIGIOSIN

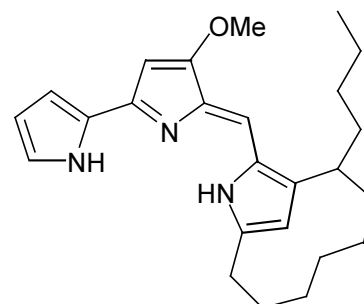


19 CYCLONONYLPRODIGIOSIN

1970 isoliert
aus *Actinomadura madurae*



20 METACYCLOPRODIGIOSIN



21 STREPTORUBIN B

Abb. 10: Vertreter der Prodigiosine.

Neben der seit den 60er Jahren bekannten Anti-Malaria-Wirkung besitzen die Prodigiosine cytotoxische, antibiotische und anticancerogene Eigenschaften.^{26,27,28} Neuerdings wird vielfach beobachtet, daß das Wirkungsfeld dieser Alkaloide auch eine signifikante immunsuppressive Aktivität beinhaltet, die unterhalb der toxischen Dosis liegt.^{29,30}

Neuere Studien zeigen, daß der Wirkmechanismus von Prodigiosinen verschieden ist von dem der bekannten Immunsuppressiva Cyclosporin A, FK-506 (Tsukubaenolid) und Rapamycin.^{30,31} Prodigiosine verhindern nicht die Produktion von Interleukin 2 (IL-2), sondern beeinflussen die Signaltransduktion von IL-2 auf die Rezeptorzellen wie z.B. B- und T-Lymphocyten (B-, T-Zellen), die eine essentielle Rolle im Immunsystem spielen.^{32,33} Diese unterschiedliche Wirkungsweise kann ausgenutzt werden, indem eine Kombination zweier Immunsuppressiva eingesetzt wird, um einen synergetischen Effekt zu erzielen. Dies wurde bereits für das Paar **18** / FK-506 beobachtet und patentiert.³⁴

Obwohl die klinische Anwendung der natürlichen Prodigiosine wegen ihrer hohen Toxizität eingeschränkt ist, stellen sie eine bedeutende Leitstruktur für die Suche nach neuen synthetischen Analoga dar, deren pharmakologische Eigenschaften die geforderten Kriterien besser erfüllen.³⁵ Diese Bemühungen müssen die spezifische Eigenschaft der Prodigiosine zur Existenz in zwei isomeren Formen **I** und **II** berücksichtigen (Abb. 11).

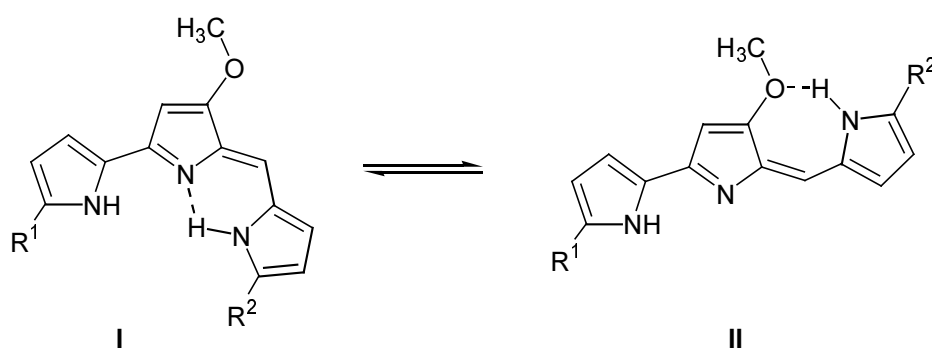


Abb. 11: Konfigurationsisomere von Prodigiosin bedingt durch Ausbildung der intramolekularen Wasserstoffbrücken.

Die Gleichgewichtslage hängt vom pH-Wert des Mediums ab, der das Ausmaß der Protonierung des basischen Stickstoffatoms bestimmt.^{35a} Da die beiden Formen nicht dieselbe Affinität zu dem bis jetzt unbekanntem biologischen Rezeptor besitzen können, sind

Prodigosinderivate mit definierter Konfiguration von großer Bedeutung für biochemische und pharmakologische Forschungen.

Die vielfältigen Eigenschaften der Prodigosine und der vor kurzer Zeit vorgestellte neue Syntheseweg zu Metacycloprodigosin **20** und Streptorubin B **21** durch En-In-Metathese³⁶ gab den Anstoß, die Totalsynthese des Naturstoffs Cyclononylprodigosin **19** zu versuchen. Dieser Wirkstoff wurde 1970 von GERBER et al.¹⁴ aus *Actinomadura madurae* isoliert. In ihm sind alle drei Heterocyclen durch eine Alkylkette verbrückt, was zur Z-Konfiguration der Azafulveneinheit führt, und somit die Konfiguration **I** (Abb. 11) fixiert. Verbindung **19** stellt ein herausforderndes Forschungsziel dar, das weitere Einblicke in die chemische Struktur und biologische Wirkung von Prodigosinen ermöglichen soll.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Totalsynthese von Cyclononylprodigiosin

3.1.1 Retrosynthese

Die bisher bekannten Totalsynthesen von Prodigiosin **17** beruhen auf der Synthese des 2, 2'-Bipyrrolsystems **22**, das anschließend unter sauren Bedingungen mit dem substituierten Pyrrol **23** zu Prodigiosin kondensiert wird.²⁷

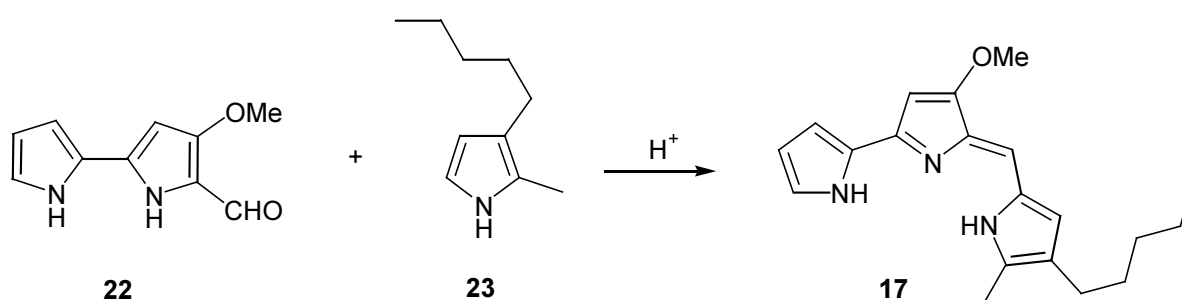


Abb. 12: Frühere Synthesen von Prodigiosin **17**.

Die von uns geplante Synthese orientierte sich hingegen an der vor einigen Jahren von D'ALESSIO et al.³⁷ vorgestellten Route zum acyclischen Undecylprodigiosin **18**. Diese Methode erlaubt einen bequemen Zugang zu Dien **25**, das durch Ringschlußmetathese und anschließende Hydrierung in das Cyclononylprodigiosin **19** überführt werden sollte (Abb. 13). Die Makrocyclisierung via RCM ist wegen des bereits existenten Pyrrolpyrromethen-Chromophors, das stark chelatisierende Eigenschaften besitzt, riskant. Um die Gefahr der Desaktivierung (Komplexierung) des Metathesekatalysators zu reduzieren, wird die Reaktionsstelle möglichst weit entfernt von den polaren Gruppen gewählt. Verbindung **25** soll durch eine SUZUKI-Reaktion³⁸ aus dem Triflat **26** und der Boronsäure **27** gewonnen werden. Verbindung **26** kann durch Behandlung des Bipyrrols **28** mit Tf_2O erhalten werden, das seinerseits durch basisch katalysierte Kondensation des kommerziell erhältlichen Pyrrolinons **29** mit dem Aldehyd **30** zugänglich ist.³⁷ Die Bor-Verbindung **27** wird durch *ortho*-Metallierung des entsprechend alkylierten Pyrrols, Versetzen mit $B(OMe)_3$ und abschließende saure Hydrolyse erhalten.³⁹

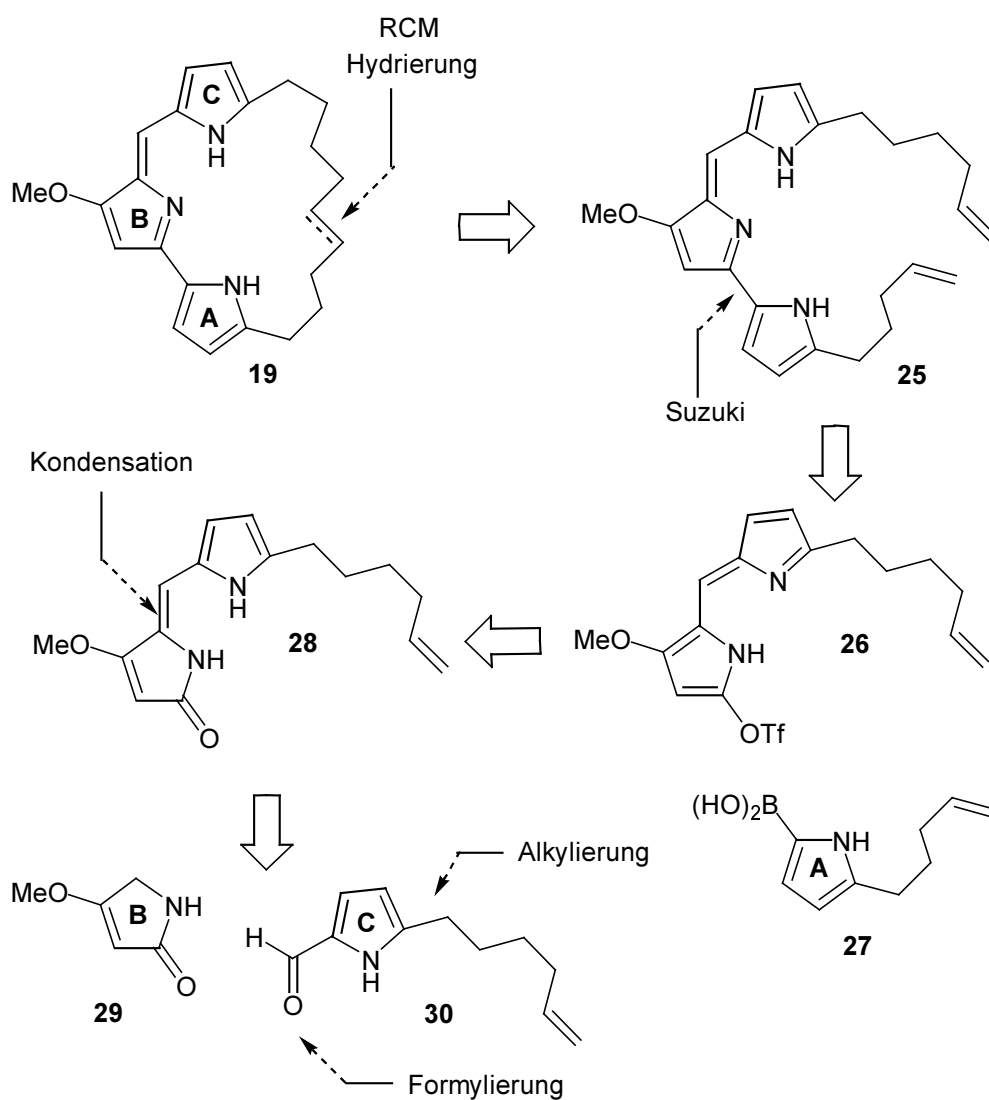


Abb. 13: Retrosynthetische Analyse von Cyclononylprodigiosin **19**.

3.1.2 Synthese der B-C Bipyrrroleinheit

5-Hexensäure **32** wurde ausgehend vom 5-Brom-1-penten **31** durch GRIGNARD-Reaktion und anschließende Umsetzung mit gasförmigem CO₂ erhalten.⁴⁰ Säure **32** konnte dann nach NICOLAOU et al.⁴¹ im Multigramm-Maßstab und mit exzellenter Ausbeute von 97% in das gewünschte Pyrrol **34** überführt werden. Diese regioselektive Acylierung erfolgte über die nicht isolierte Pyridylthioesterstufe **33**, die durch Reaktion mit Pyrrolylmagnesiumchlorid zum gewünschten Produkt **34** reagierte.

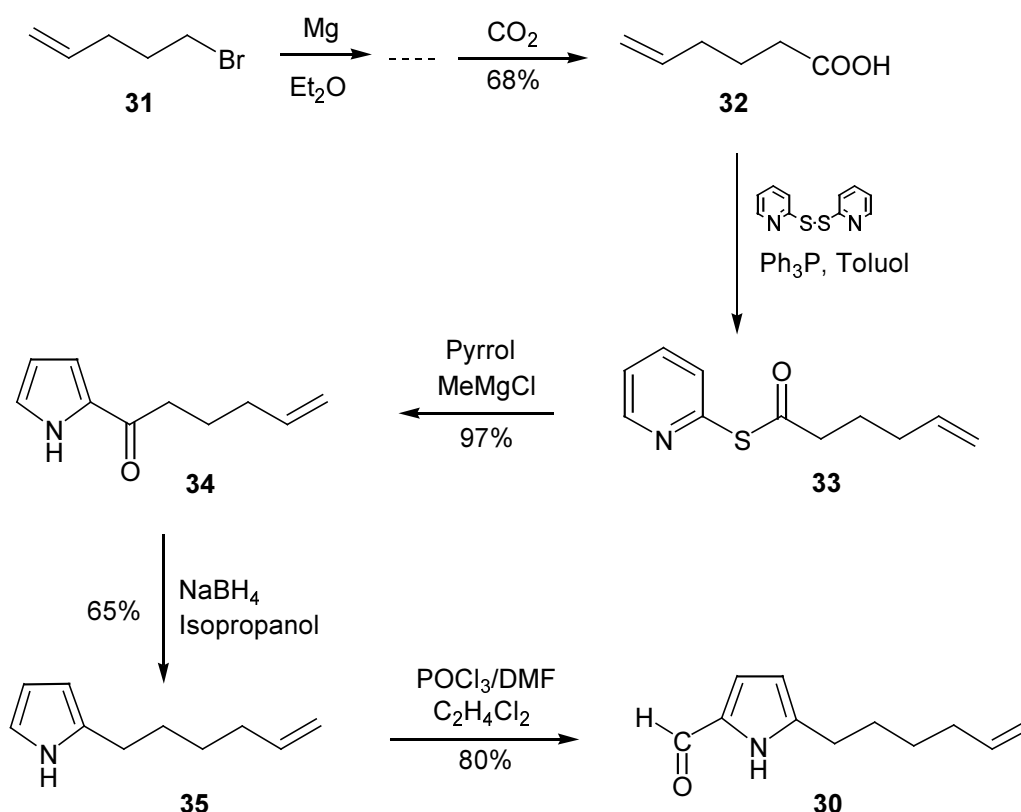


Abb. 14: Synthese des Aldehyds **30**.

Das Keton **34** wurde anschließend durch NaBH₄ in siedendem Isopropanol zum Alkylpyrrol **35** in 65%iger Ausbeute reduziert.⁴² Verbindung **35** wurde nach VILSMEIER-HAACK mit Phosphorylchlorid/DMF in 80%iger Ausbeute zum Aldehyd **30** formyliert.⁴³

Im nächsten Schritt wurde der so erhaltene Aldehyd **30** mit dem kommerziell erhältlichen Pyrrolinon **29** unter basischen Bedingungen in DMSO kondensiert, wobei das Pyrrolylmethylen **28** mit sehr guter Ausbeute (94%) erhalten wurde. In der Folgereaktion wurde Verbindung **28** durch Versetzen mit Tf₂O in das Triflat **26** überführt, wobei sich durch Reorganisation des aromatischen Systems die Azafulveneinheit ausbildete.

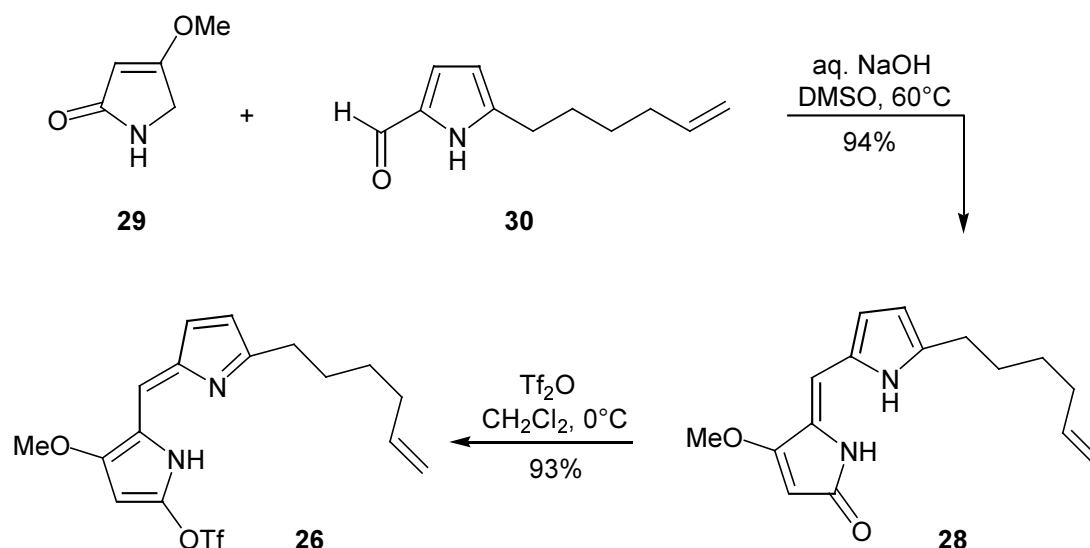


Abb. 15: Synthese des Triflats **26**.

3.1.3 Synthese des Bausteins A

Die Synthese des N-Boc-geschützten Pyrrols **40** wurde auf ähnlichem Weg wie der Zugang zu dem bereits beschriebenen Pyrrol **35** durchgeführt. Ausgehend von kommerziell erhältlicher Pentensäure **36** über die Thioesterstufe **37** wurde das acylierte Pyrrol **38** erhalten. Die anschließende Reduktion mit NaBH₄ führte zum Alkylpyrrol **39**, das für die anstehende Aktivierung zur C-C Verknüpfung in das N-Boc-Pyrrol **40** überführt wurde.⁴⁴

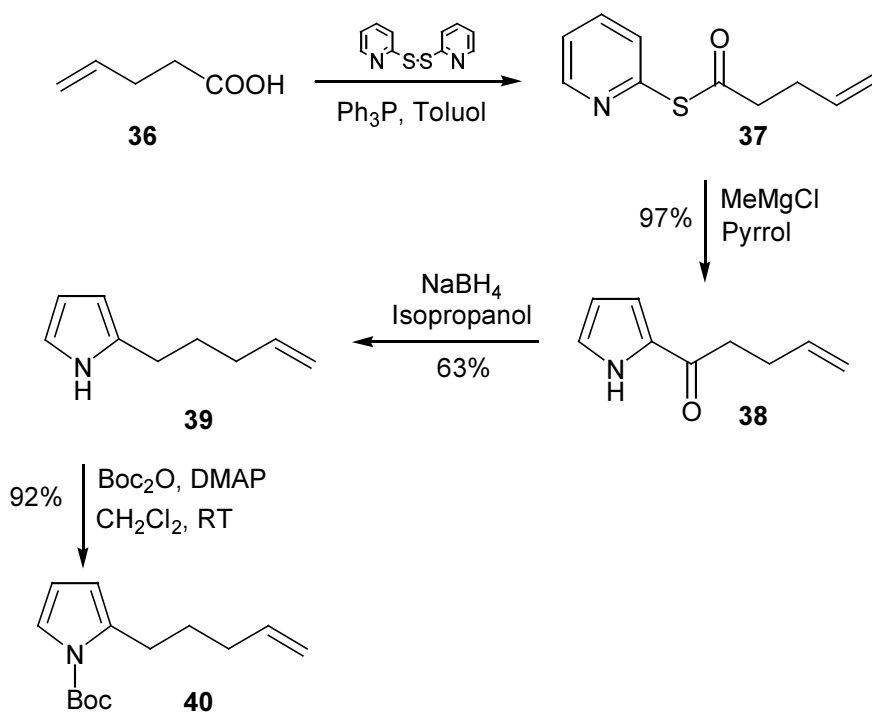


Abb. 16: Synthese des geschützten Pyrrols **40**.

3.1.4 Kupplungsreaktionen

Die Synthese des Diens **25** erwies sich als problematisch. Für die Kupplung des Triflats **26** mußte das Pyrrol **40** aktiviert werden. Dafür wurde die Verbindung **40** in drei verschiedenen Varianten nach STILLE⁴⁵, SUZUKI³⁸ und NEGISHI⁴⁶ in die entsprechenden Derivate **41**, **42** und **43** überführt (Abb. 17). Das Zinn- **41** bzw. Boronsäure-Derivat **42** wurde durch *ortho*-Metallierung des N-Boc-geschützten Pyrrols **40** mit Lithiumtetramethylpiperidinid als Base und Abfangen der so gebildeten Organolithium-Verbindungen mit Me₃SnCl bzw. B(OMe)₃ erhalten. Die Organozink-Verbindung **43** wurde mit *n*-BuLi als Base und Ummetallierung mit ZnCl₂ erzeugt. Weder die Organozinn-Verbindung **41** noch der Boronsäureester **42** noch die Organozink-Verbindung **43** (alle *in situ* erzeugt) konnten durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplung mit dem Triflat **26** zum gewünschten Produkt **25** umgesetzt werden. Durch Hydrolyse von **42** konnte eine weitere geeignete Verbindung für die Kupplung dargestellt werden. Die so erhaltene Boronsäure **27** erwies sich jedoch als instabil und mußte sofort weiter eingesetzt werden. Erst mit Hilfe dieser Verbindung wurde das gewünschte Dien **25** erhalten. Die Ausbeute von 57% stellt dabei ein optimiertes Ergebnis dar, das mit dem klassischen Pd(PPh₃)₄-Katalysator im Zweiphasensystem (DME / aq. Na₂CO₃) und LiCl als Zusatz erzielt wurde. Sowohl der Einsatz des Pd(dppf)Cl₂-Katalysators, die Änderung des Lösungsmittels (Dioxan, THF, Toluol/Aceton/Wasser-Gemisch), als auch die Verwendung von unterschiedlichen Basen (K₃PO₄, K₂CO₃) bzw. Additiven (LiBr) brachte keine Verbesserung der Ausbeute.

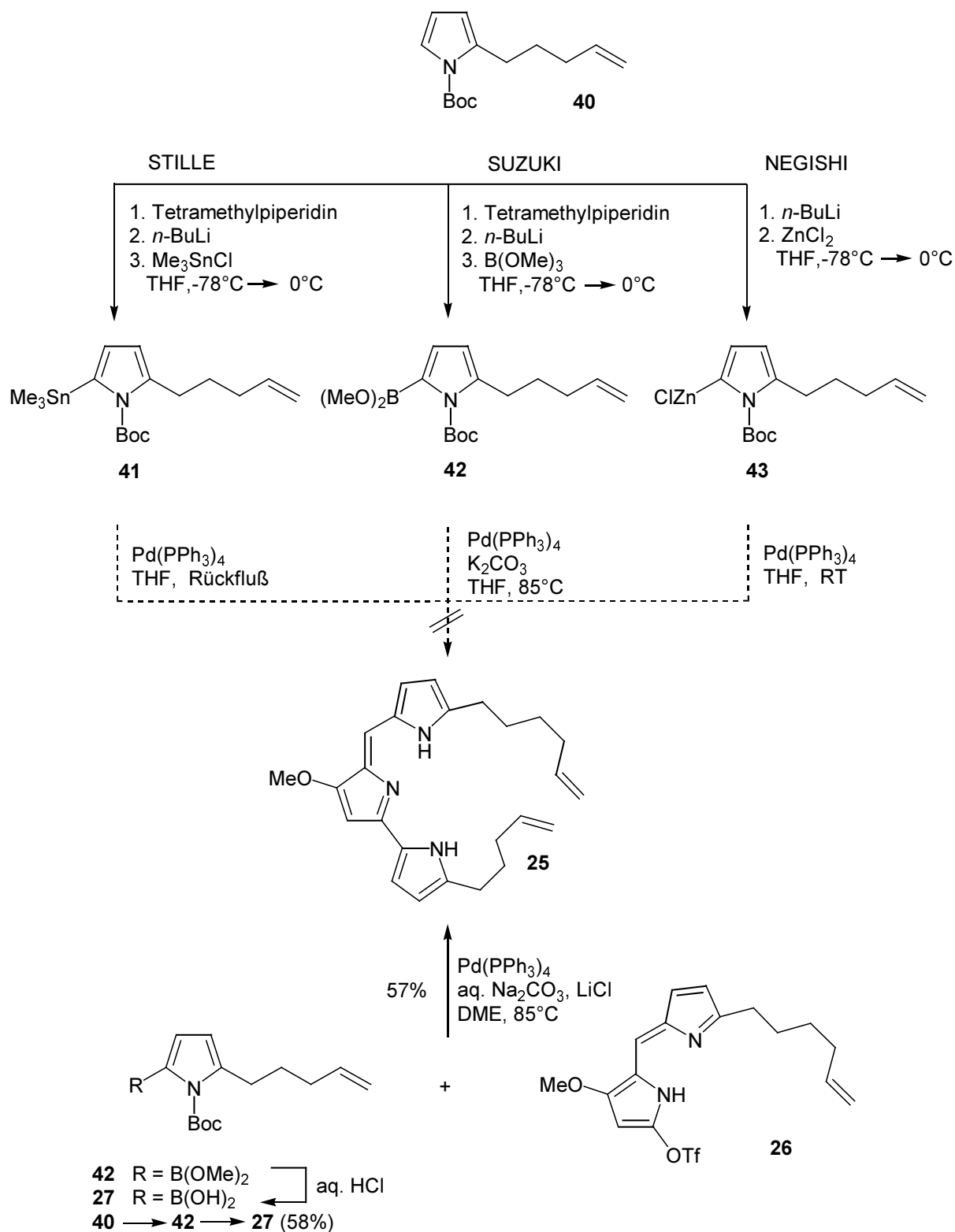


Abb. 17: Kupplungsreaktionen.

3.1.5 Metathesereaktion

Aufgrund der Inkompatibilität der Ruthenium-Katalysatoren vom GRUBBS-Typ **2**² mit Aminen wurde das Dien **25** in das entsprechende Hydrochloridsalz überführt. Dabei entsteht durch die Protonierung des Pyrrolylpyrromethen-Derivats am mittleren Ring bevorzugt die Form **IV**, die durch Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem N-Atom des A-Rings und der Methoxygruppe am B-Ring stabilisiert ist.^{35a} Obwohl dieses Isomer **IV** selbst zur Cyclisierung nicht befähigt ist, erfolgt ein produktiver Ringschluß über das weniger favorisierte Isomer **III**, das im Gleichgewicht aus der Form **IV** nachgebildet wird (Abb. 18).

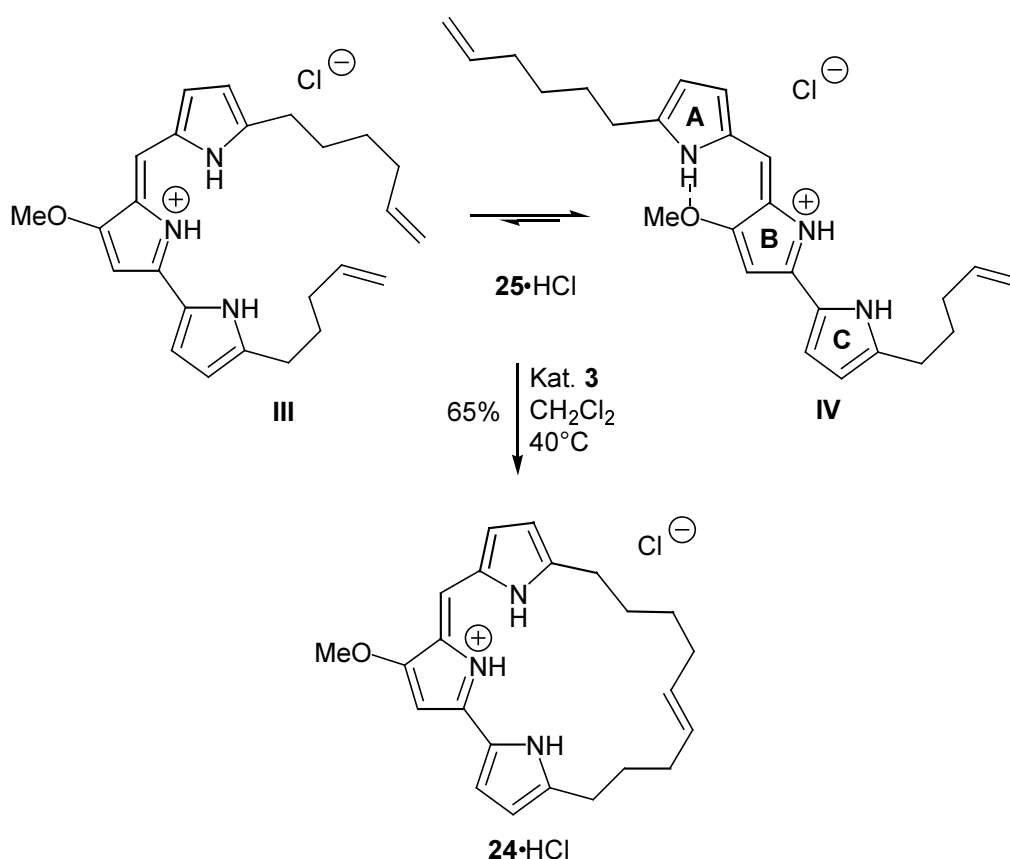


Abb. 18: Ringschlußmetathese.

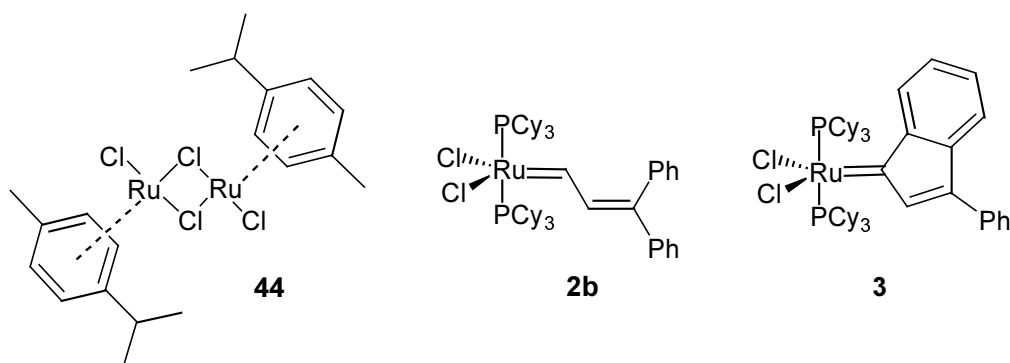


Abb. 19: Metathese (Prä-)Katalysatoren.

In der Tat konnte das Dien **25**·HCl durch Einsatz katalytischer Mengen von Komplex **2b**⁹ in den Makrocyclus **24**·HCl mit einer Ausbeute von 42% überführt werden (Tab. 1).

Tab. 1: Ringschlußmetathese

Nr.	Katalysator	Katalysatormenge[Mol%]	Ausbeute[%]
1	44	5 ^[a]	0
2	2b	10	42
3	3	10	65

^[a] in Gegenwart von 11 Mol% PCy₃

Dieses Resultat wurde durch Anwendung des Ruthenium-Phenylindenyliden-Katalysators **3**,¹⁰ der aus (PPh₃)₃RuCl₂ **45** und Diphenylpropargylalkohol **46** und anschließendem Ligandenaustausch in **48** von PPh₃ gegen PCy₃ zugänglich ist (Abb. 20), noch deutlich verbessert. Damit konnte das gewünschte Cyclisierungsprodukt **24**·HCl mit einer Ausbeute von 65% (*E:Z* ≥ 10:1) erhalten werden. Der Präkatalysator **44**⁴⁷ zeigte sich dagegen als völlig inaktiv, hier konnte nur das eingesetzte Dien **25** reisoliert werden (Tab. 1).

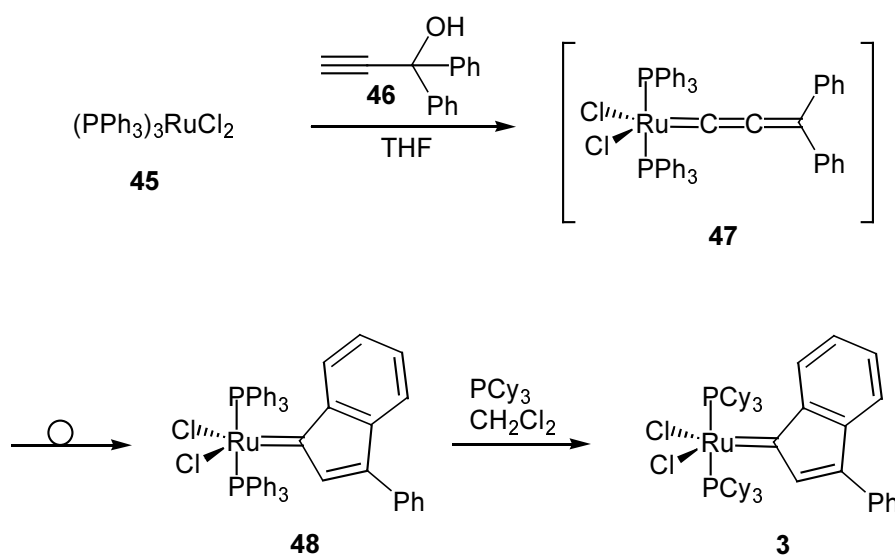


Abb. 20: Darstellung des Ruthenium-Phenylindenyliden-Katalysators **3**.

Vom Metatheseprodukt **24**·HCl konnte eine Kristallstrukturanalyse erhalten werden (Abb. 21).

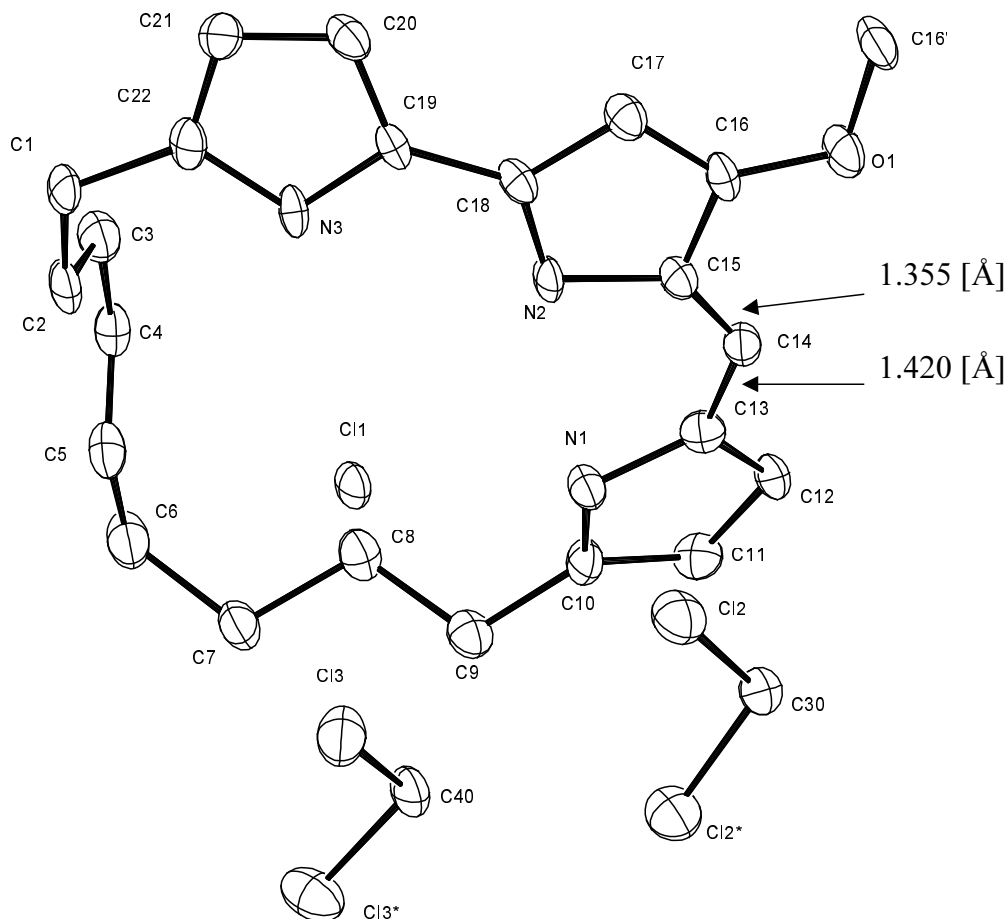


Abb. 21: Kristallstruktur vom Makrocyclus (*E*)-**24**·HCl·CH₂Cl₂. Ausgewählte Bindungslängen (Å): C4-C5 1.329(7), N1-C10 1.362(7), C10-C11 1.388(7), C11-C12 1.396(7), C12-C13 1.401(7), C13-N1 1.402(7), C13-C14 1.420(7), C14-C15 1.355(7), C15-N2 1.429(6), C15-C16 1.435(7), C16-C17 1.369(7), C17-C18 1.414(7), C18-N2 1.363(7), C18-C19 1.429(7), C19-N3 1.396(6), C19-C20 1.384(7), C20-C21 1.397(7), C21-C22 1.383(7), C22-N3 1.375(7).

Die Resultate geben wichtige Informationen zur Aufklärung der tatsächlichen Struktur der Prodigiosine. NMR-Studien zeigen,^{27e} daß eine Protonierung des N-Atoms am C-Ring stattfinden soll, was die tautomere Form **B** als dominante Form in Lösung favorisiert (Abb. 22). In älteren Arbeiten wurde allerdings das Tautomer **A** bevorzugt, in dem die basische N-Funktion am mittleren Ring (B-Ring) positioniert wird.¹⁴ Theoretische Berechnungen an

Pyrrolylpyrromethen-Systemen ohne OMe-Gruppe in Position-4 des B-Rings zeigen, daß die Energiedifferenz zwischen den beiden tautomeren Formen nur gering ist, was keine eindeutige Zuordnung erlaubte.⁴⁸ Da erstmals von einem derartigen heterocyclischen System eine Kristallstruktur erzielt wurde, kann der Sachverhalt zumindest im Festkörper geklärt werden. Die Struktur der Verbindung **25**·HCl zeigt nach Analyse der relevanten Bindungslängen, daß sie am besten durch die tautomere Form **A** wiedergegeben wird, in der die Azafulvenfunktion am B-Ring lokalisiert vorliegt.

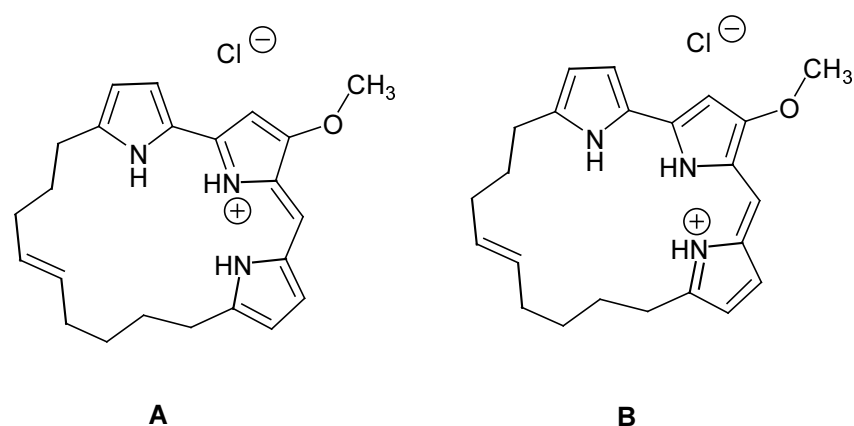


Abb. 22: Tautomere der Verbindung **25**·HCl.

3.1.6 Hydrierung

Im letzten Schritt der Synthese mußte die Doppelbindung in der Alkylkette des Makrocyclus **24** reduziert werden. Die ersten Hydrierungsversuche mit Pd/C führten jedoch zur Zersetzung des Produkts. Hingegen war die Reduktion mit RhCl(PPh₃)₃ (WILKINSON-Katalysator) erfolgreich. Die in EtOH ausgeführte Hydrierung mit relativ hoher Katalysatormenge (0.5 Äq.) lieferte das Zielmolekül Cyclononylprodigiosin **19** in exzellenter Ausbeute (Abb. 23).

Mit diesem Schritt wurde die erste Totalsynthese des biologisch interessanten Alkaloids **19** erreicht, die einmal mehr die hervorragende Eignung der Metathese zur Synthese komplexer Naturstoffe unterstreicht.

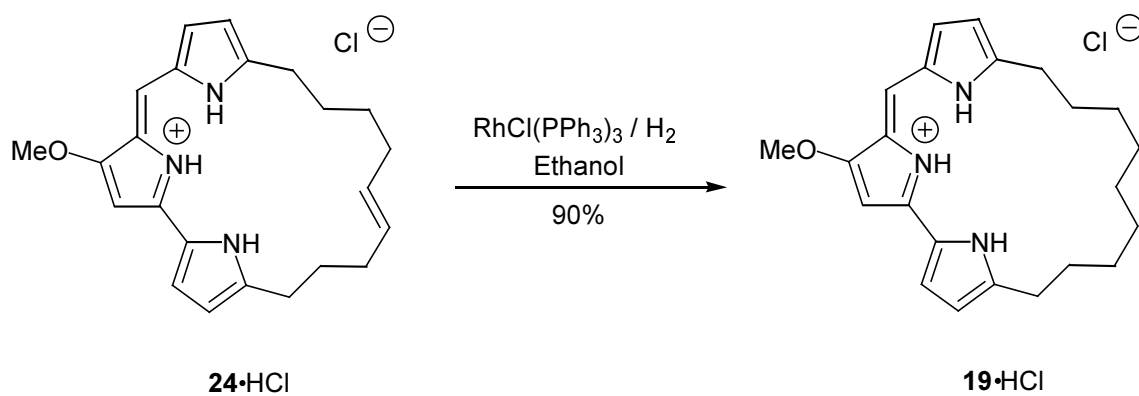


Abb. 23: Hydrierung des Makrocyclus **24·HCl**.

3.2 Synthese der Prodigiosinanaloga

3.2.1 Synthese der Prodigiosinanaloga durch Ersatz des A-Pyrrolrings

Die Totalsynthese von Cyclononylprodigiosin **19** hat gezeigt, daß die RCM-Methode einen guten Zugang zu cyclischen Prodigiosinen ermöglicht. Daher sollte sie zur Synthese von Analoga dieser Verbindung angewandt werden.

Die B-C-Pyrrolylpyrromethen-Einheit stellt hierfür eine günstige Ausgangsstufe zur Synthese von Analoga dar, die sich von den natürlichen Prodigiosinen durch Ersatz des A-Pyrrolrings gegen einen anderen aromatischen Cyclus (Furan, Thiophen, Benzol) unterscheiden. Derartige Analoga sind leicht zugänglich, indem die entsprechend aktivierten A-Ringe über SUZUKI-Reaktion mit der bipyrrrolischen B-C Einheit verknüpft werden. Sind die neu eingebauten A-Cyclen zusätzlich mit einem Alkenylrest ausgestattet, so können die resultierenden Diene anschließend durch RCM in makrocyclische Systeme überführt werden (Abb. 24).

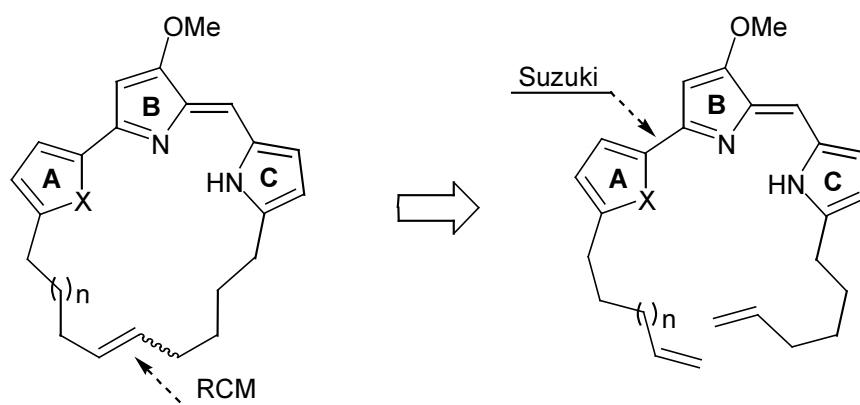


Abb. 24: Synthese der Analoga, X = O, S, CH=CH.

Dieses Prinzip wurde zunächst beim Aufbau eines tripyrrrolischen Systems angewandt. Ausgehend von der relativ stabilen Boronsäure **50**³⁹ (Abb. 25) läßt sich über die Palladium-katalysierte SUZUKI-Reaktion mit dem Triflat **26** die Verbindung **51** gewinnen (Abb. 26). Dieses Derivat unterscheidet sich von Undecylprodigiosin **18** lediglich in der Länge der Alkylkette und dem Auftreten einer terminalen Doppelbindung, die allerdings für weitere Funktionalisierung nutzbar ist.

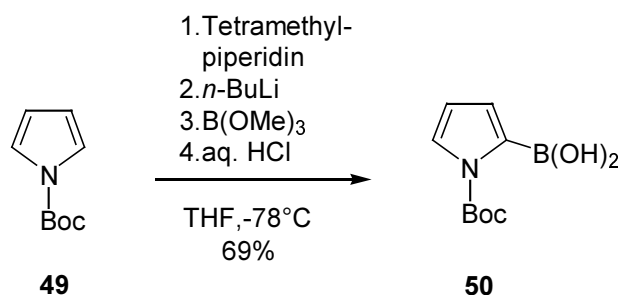


Abb. 25: Darstellung der Boronsäure **50**.

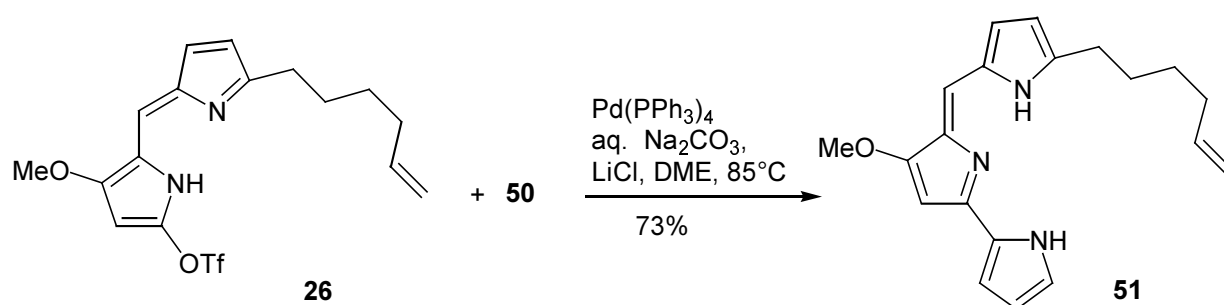


Abb. 26: Darstellung der Verbindung **51**.

Auf ähnlichem Weg konnten Analoga mit einem anderen Heterocyclus anstelle des A-Pyrrolrings dargestellt werden. Hierzu wurden zunächst durch Alkylierung von Furan⁴⁹ bzw. Thiophen⁵⁰ die substituierten Derivate **54**, **55** und **56** hergestellt (Abb. 27).

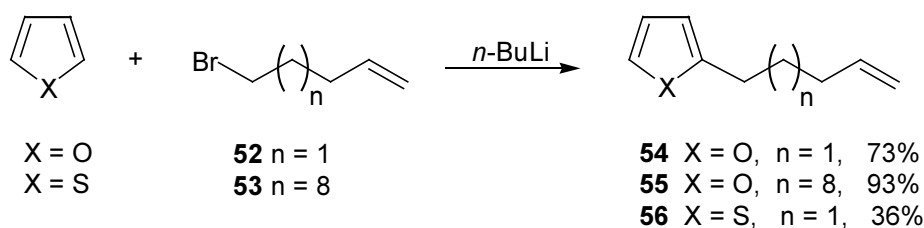


Abb. 27: Darstellung alkylierter Furane **54**, **55** und des Thiophenderivats **56**.

Die daraus erhältlichen Furan- bzw. Thiophen-Boronsäuren erwiesen sich als sehr instabil (schnelle Deborylierung) und konnten nicht in reiner Form isoliert werden. Dieses Problem konnte jedoch auf einfache Weise umgangen werden. So konnten durch *in situ* Erzeugen der borylierten Heterocyclen und anschließende Palladium-katalysierte C–C-Knüpfungsreaktion die Verbindungen **57**, **58** und **59** in guten Ausbeuten erhalten werden (Abb. 28).^{38c,51}

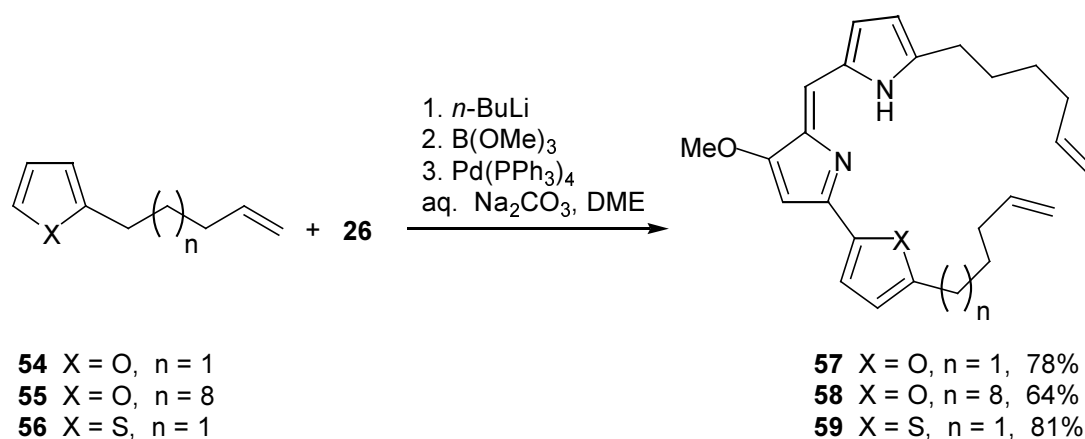


Abb. 28: SUZUKI-Kupplungen.

Ein weiteres Analogon wurde durch formalen Ersatz der A-Pyrroleinheit durch einen Benzolring erhalten. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Bromphenylethanol **60**, der zunächst in das Iodid **61** überführt wurde,⁵² konnte regioselektiv durch Li₂CuCl₄-katalysierte GRIGNARD-Kreuzkupplung⁵³ mit Allylmagnesiumchlorid das Bromopentenylbenzol **62** erhalten werden (Abb. 29).

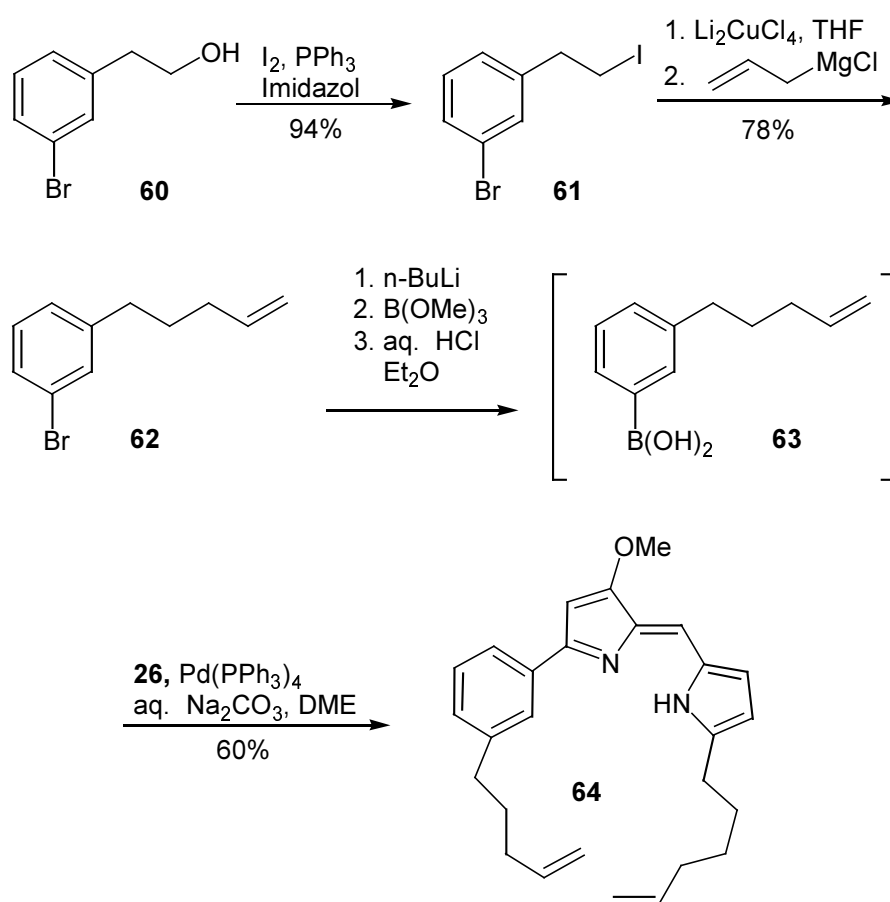


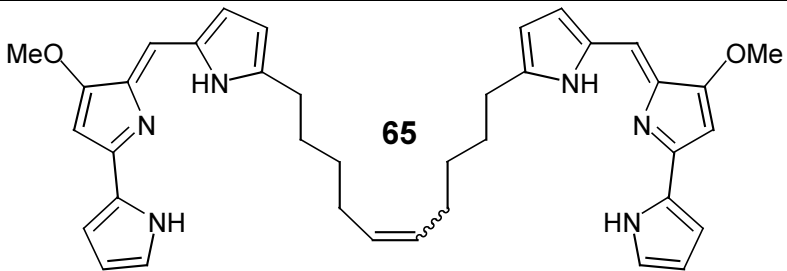
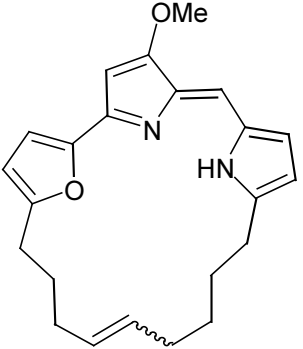
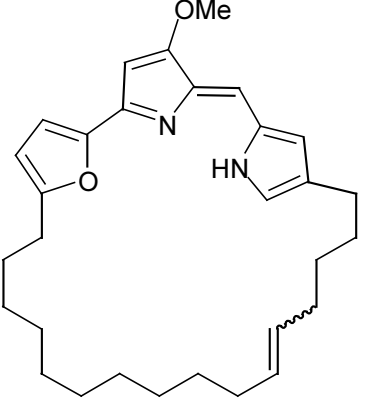
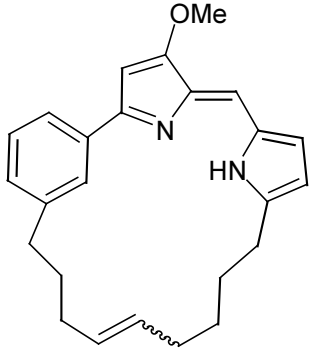
Abb. 29: Darstellung des Benzolanalogons **64**.

Die im nächsten Schritt durch Metallierung, anschließendes Versetzen mit $B(OMe)_3$ und Hydrolyse erhaltene Boronsäure **63** wurde nicht isoliert, sondern direkt einer SUZUKI-Kupplung mit dem Triflat **26** unterworfen. Diese im Zweiphasensystem durchgeführte Palladium-katalysierte Reaktion lieferte das gewünschte Dien **64** in guter Ausbeute.

Die so dargestellten Diene wurden durch RCM mit dem Phenylindenyliden-Komplex **3**¹⁰ als Katalysator in makrocyclische Prodigiosin-Derivate umgewandelt. Die N-heterocyclische Verbindung **51** mit einer terminalen Doppelbindung wurde durch die Metathese-Reaktion⁵⁴ in hoher Ausbeute in das Dimer **65**, das zwei über eine Alkylkette verbrückte Azafulven-einheiten beinhaltet, überführt (Tab. 2). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß die Dimerisierung des immunsuppressiven Wirkstoffs FK-506 ebenfalls durch Metathese erzielt wurde,⁵⁵ um seine potentielle Aktivität bei der Signalübertragung auf den T-Zellen-Rezeptor zu erhöhen.

Die Ringschluß-Alkenmetathesen wurden in Anlehnung an die bisherigen RCM-basierten Makrocyclisierungen in hoher Verdünnung und ausgehend von Hydrochlorid-Salzen der Diene ausgeführt.^{2,18,19} So führten die Reaktionen der Furan-Derivate **57**, **58** und des Benzolanalogons **64** zu den entsprechenden Makrocyclen **66**, **67** und **68** in guten bis sehr guten Ausbeuten. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß alle Produkte als *E* : *Z*-Gemische erhalten wurden, wobei stets die *E*-Konfiguration als die thermodynamisch stabilere Form überwog (Tab. 2). Das Thiophen-Analogon **59**⁵⁶ konnte dagegen als einziges Substrat nicht in das entsprechende Cyclisierungsprodukt umgewandelt werden. Dies ist nicht überraschend, da schwefelhaltige Substrate mit den Metathese-Katalysatoren kaum kompatibel sind.⁵⁷

Tab. 2: Metathesereaktionen.

Substrat	Produkt	Ausbeute [%]	E:Z
51		93	2.7:1
57		64	4:1
58		57	2.4:1
64		86	10:1

Auch von Verbindung **68** (freie Base) konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (Abb.30). Diese zeigt, daß der Austausch des A-Rings im Prodigiosin-System durch einen Benzol-Ring die elektronische Eigenschaften des heterocyclischen π -Systems nicht beeinflußt. Die Analyse der relevanten Bindungslängen führte zu demselben Ergebnis wie bei dem Cyclononylprodigiosin-Metatheseprodukt **24**·HCl. Demnach ist auch hier die Azafulven-Funktion im mittleren Ring positioniert, was dem Tautomer **C** (Abb. 31) am besten entspricht.

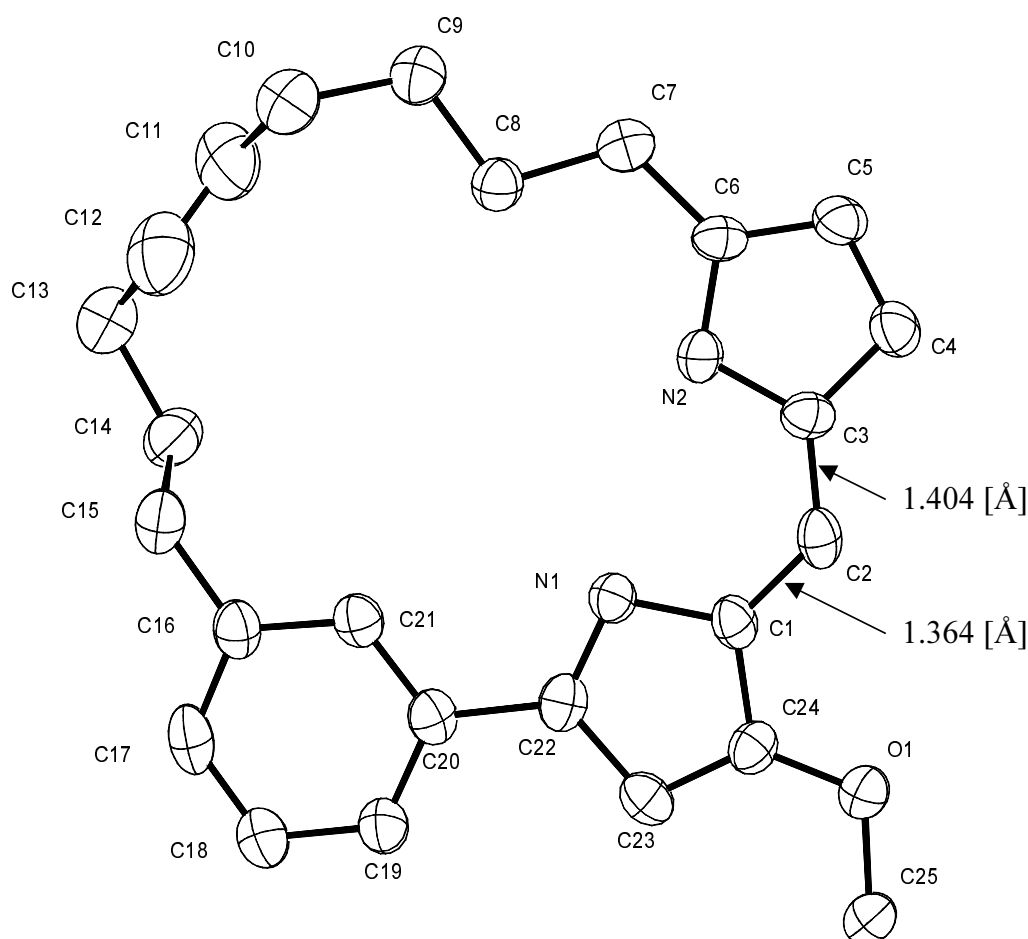


Abb. 30: Röntgenstruktur der Verbindung **68**. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und Bindungswinkel [°]: N1-C1 1.407(4), C1-C24 1.450(5), C24-C23 1.340(4), C23-C22 1.448(5), C22-N1 1.325(4), C1-C2 1.364(4), C2-C3 1.404(5), N2-C6 1.353(4), C6-C5 1.379(4), C5-C4 1.383(5), C4-C3 1.394(5), C3-N2 1.392(4), C6-C7 1.495(4), C10-C11 1.481(5), C11-C12 1.296(6), C12-C13 1.467(5), C20-C22 1.491(4), C11-C10- C9 113.2(3), C12-C11- C10 127.3(4), C11-C12- C13 128.9(5), C12-C13- C14 109.7(3).

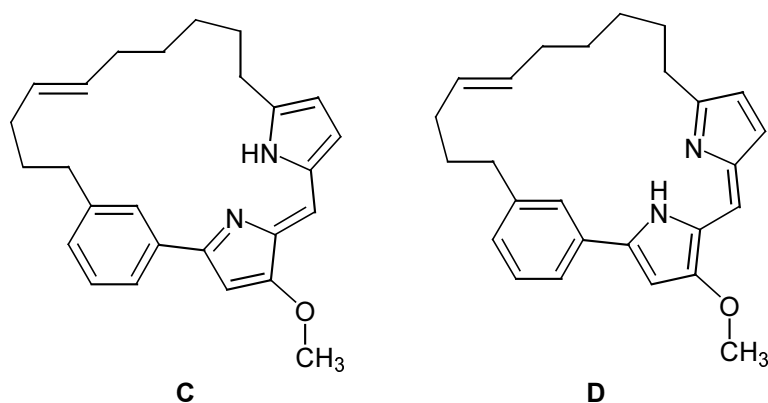


Abb. 31: Tautomere der Verbindung **68**.

Die Seitenansicht der Verbindung **68** zeigt die planare Anordnung der beiden Pyrrolringe und des Phenylrings (Abb.32). Die Alkylkette ragt aus dieser Ebene um lediglich 1.28 Å heraus. Das ist in erster Linie auf den Torsionswinkel C14-C15-C16-C17 (-106.7°) zurückzuführen, der die Alkylkette aus der planaren Ebene des aromatischen Systems ausweichen läßt. In der Struktur sind außerdem zwei Gauche-Konformationen vorhanden, die an C9-C10 und C13-C14 lokalisiert sind. Die C=C-Doppelbindung bildet einen dihedralen Winkel von 18° mit der Ringebene, der hauptsächlich durch die beiden Bindungsrotationen um C10-C11 und C12-C13 bedingt ist, die um 47.8° bzw. 74.3° von der anti-periplanaren Konformation abweichen.

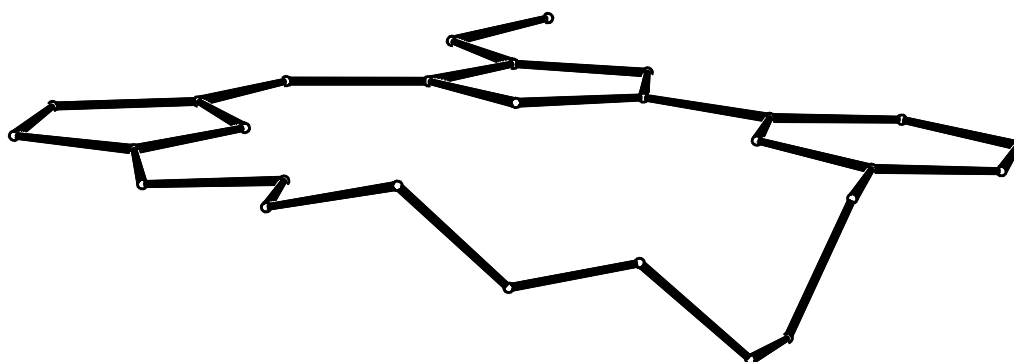


Abb. 32: Seitenansicht auf die planare Anordnung des heterocyclischen Perimeters in Verbindung **68**.

3.2.2 Synthese tripyrrolischer Analoga mit Modifizierung am C-Pyrrolring

Im Hinblick auf die biologischen Untersuchungen (s. Kap. 3.3.3) war es von großem Interesse, weitere Prodigiosin-Derivate darzustellen, die in ihrem aromatischen System ausschließlich pyrrolische Heterocyclen aufweisen. So wurden zwei weitere Prodigiosin-Analoga synthetisiert, die sich von Verbindung **51** nur durch die Länge der Alkylkette am C-Ring unterscheiden. Dazu mußten allerdings zwei neue B-C-Pyrroleinheiten generiert werden, die bereits in den entsprechenden Vorstufen benötigte Modifikationen aufweisen. So ließen sich in nur wenigen Schritten (3 bzw. 4) zwei weitere wertvolle Prodigiosine aufbauen (Abb. 33).

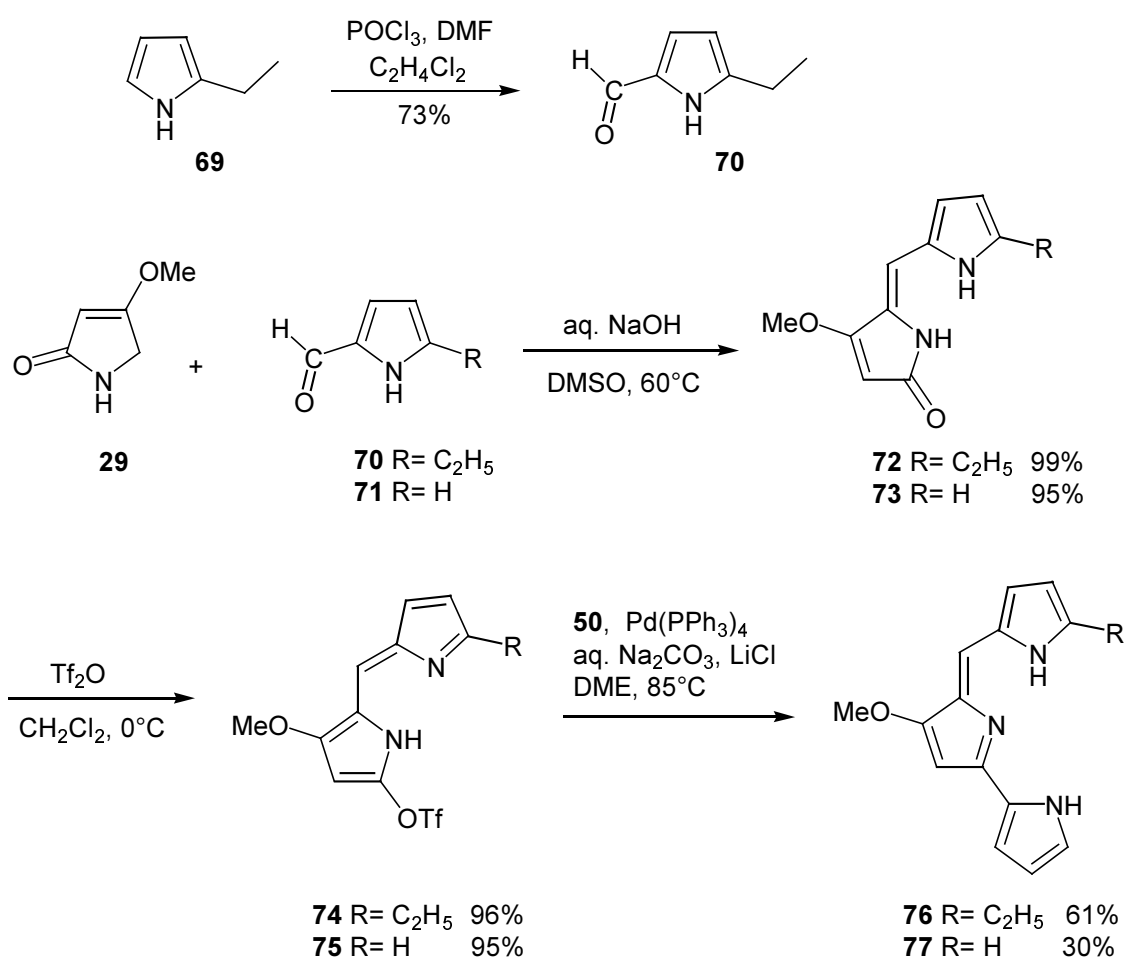


Abb. 33: Synthese weiterer Prodigiosinanaloga.

Die Synthese ging vom kommerziell erhältlichen Pyrrolcarbaldehyd **71** und dem 5-Ethylpyrrol-2-carbaldehyd **70** aus, der durch VILSMEIER-HAACK-Formylierung⁴³ aus

Ethylpyrrol **69** gewonnen wurde. Anschließend wurden durch Kondensation der beiden Aldehyde mit dem Pyrrolinon **29** mit aq. NaOH als Base die entsprechenden Lactame **72** und **73** in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten. Durch Behandeln von **72** und **73** mit Tf₂O bei 0°C wurden die Pyrrolpyromethene **74** und **75** erzeugt. Im letzten Schritt, einer Palladium-katalysierten SUZUKI-Kupplung,³⁸ wurden die Triflate **74** und **75** mit der Boronsäure **50** umgesetzt, was zu den gewünschten Prodigiosin-Derivaten **76** und **77** führte.

3.3 Biologische Untersuchungen

Die von uns dargestellten Prodigiosin-Derivate wurden anschließend drei unterschiedlichen biologischen Tests unterzogen.

- A. Einfluß auf die durch Lipopolysaccharid (LPS) und Concanavalin A induzierte Proliferation der B- und T-Zellen in Mäuse-Milz.
- B. Einwirkung auf die vakuolare Acidifizierung in BHK-Zellen (BHK = *baby hamster kidney*).
- C. Strangspaltungsaktivität gegenüber doppelsträngiger Plasmid-DNA (Φ X174 RF1 DNA).

Die ersten beiden Untersuchungen wurden in Kooperation mit Prof. K. Nagai und Dr. T. Kataoka, Tokyo Institute of Technology (Yokohama / Japan), ausgeführt. Der dritte Test wurde am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim/Ruhr vorgenommen.

3.3.1 Einfluß der Prodigiosin-Derivate auf die durch LPS und Concanavalin A induzierte Proliferation der B- und T-Zellen in Mäuse-Milz

Die Immunität umfaßt spezifische Abwehrmechanismen, die auf der Fähigkeit des Organismus beruht, körpereigene von körperfremden Substanzen zu unterscheiden. Sie ist spezifisch, d. h. auf einen ganz bestimmten Erreger ausgerichtet und durch das Immunsystem gewährleistet. Dieses läßt sich in zwei funktionell verschiedene Zellfamilien untergliedern: die B- und T-Zellen. Die B-Zellen sind für die antikörpervermittelte Immunität zuständig. Ihre Wirkung beruht auf den von ihnen produzierten Antikörpern, die vom kaskadenartig aktivierbaren Komplementsystem unterstützt werden. Die T-Zellen sind für die zelluläre Immunität zuständig. Ihre Effektivität verdanken sie den von ihnen und anderen Leukozyten gebildeten Zytokinen sowie bestimmten Zellen aus den eigenen Reihen mit Killerpotential. Die B- und T-Zellen sind auf eine Kooperation unter sich und mit Makrophagen angewiesen. Dazu steht ihnen eine Reihe von Kommunikations- und Signalmolekülen zur Verfügung, welche die im gesamten Organismus verteilten immunkompetenten Zellen zu einem System (Immunsystem) verbinden. Die B- und T-Zellen können durch bestimmte Substanzen künstlich zur Immunreaktion angeregt werden, was nach der Erkennungsphase zu deren verstärkter Proliferation führt.⁵⁸

In dem von uns durchgeführten Test wird die Proliferation der B-Zellen durch Lipopolysaccharid (LPS) bzw. die Proliferation der T-Zellen durch Concanavalin A induziert. Die Zellen wurden gleichzeitig mit unterschiedlichen Konzentrationen von Prodigiosin-Derivaten-Lösungen behandelt (Abb. 34). Nach drei Tagen wurde die Proliferation anhand des MTT-Tests (s. Kap. 7.6.1) abgeschätzt.

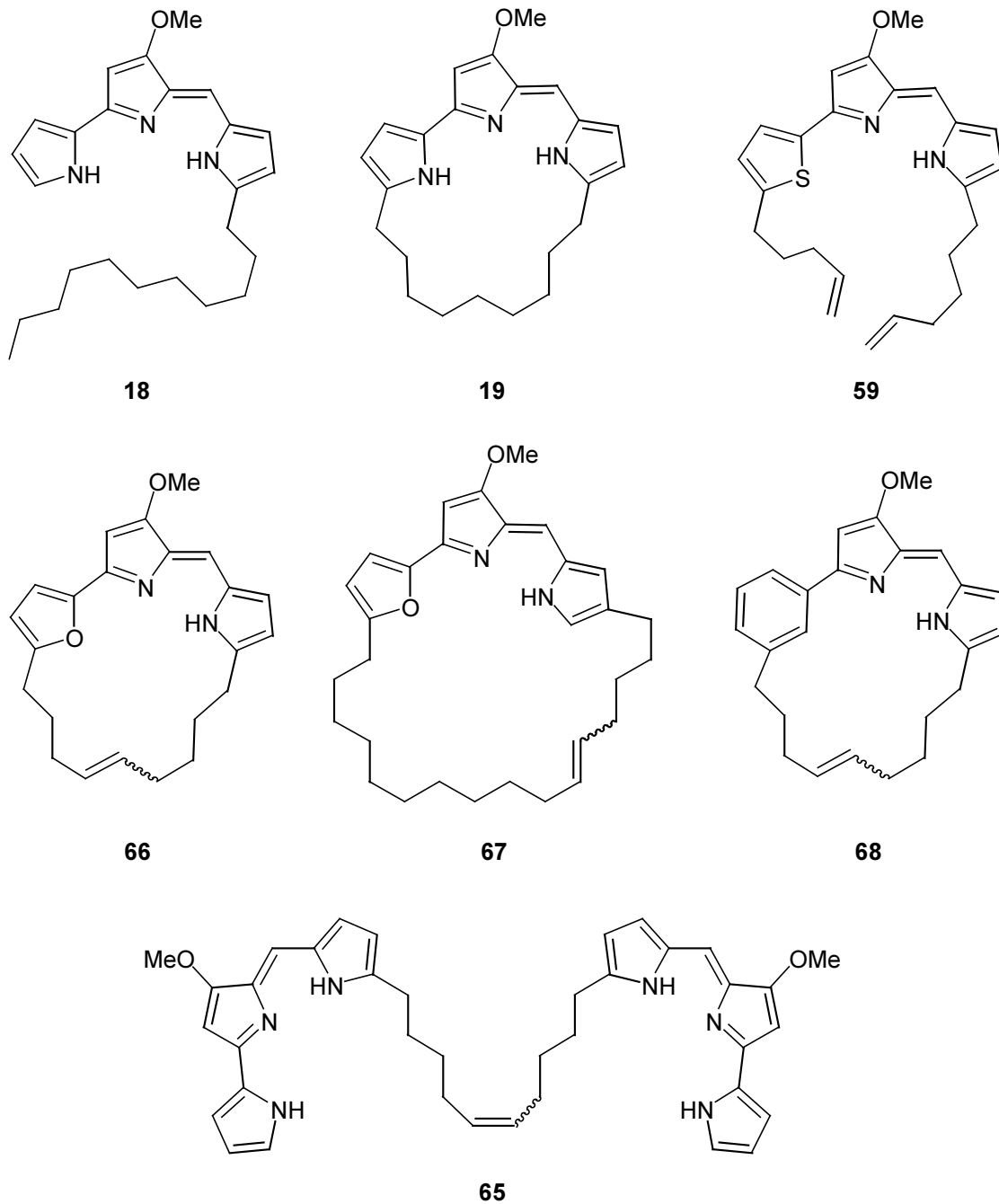


Abb. 34: Prodigiosin-Derivate.

Der IC_{50} -Wert für die T-Zellen-Proliferation liegt für Undecylprodigiosin **18** bei 0.6 nM. Die Inhibierung der Vermehrung von LPS-induzierten B-Zellen war dagegen deutlich schwächer, hier liegt der IC_{50} -Wert bei 15 nM. Obwohl die Aktivität der anderen Prodigosine evident schwächer war, konnte bei dem Nonylprodigiosin **19** und dem Thiophen-Derivat **59** eine ähnliche selektive Wirkung beobachtet werden, die sich durch spezifische Unterdrückung der Con A-induzierten T-Zellen-Proliferation und deutlich schwächere Suppression der LPS-stimulierten B-Zellen-Proliferation auszeichnet (Abb. 35, Tab. 3). Diese geringere Aktivität von Prodigosin **19** mag durch kleinere Strukturflexibilität im Vergleich zum acyclischen Derivat **18** bedingt sein. Ein anderer Grund für die hohe suppressive Wirkung der Verbindung **18** kann in der freien Alkylkette liegen, die möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Insertion des Wirkstoffs in Zellmembranen spielt.

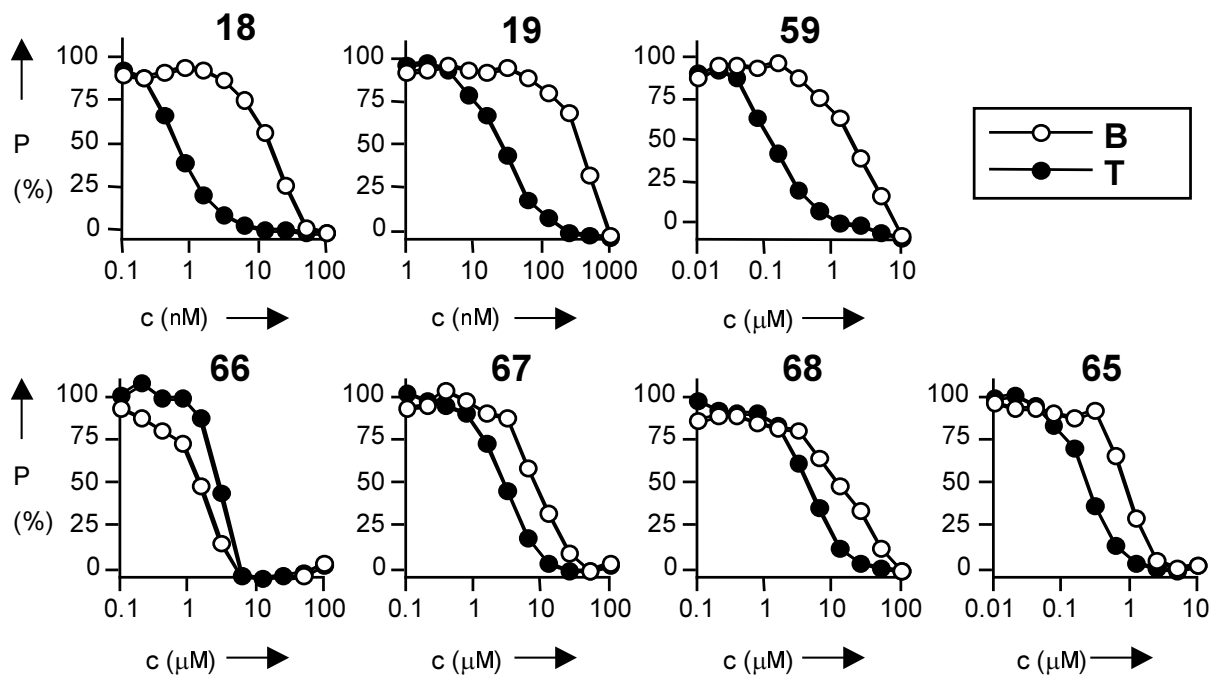


Abb. 35: Biologische Aktivität der Prodigosin-Derivate auf Proliferation der B- und T-Zellen in Mäuse-Milz. Die B-Zellen (hohle Kreise) wurden durch LPS und die T-Zellen (gefüllte Kreise) durch Concanavalin A stimuliert.

Tab. 3: Zusammenfassung biologischer Aktivität der Prodigiosin-Derivate auf Proliferation der B- und T- Zellen in Mäuse-Milz.^[a]

Verbindung	B-Zellen	T-Zellen	IC ₅₀ Verhältnis (B-Zellen/T-Zellen)
	Proliferation	Proliferation	
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	
18	15	0.6	24
19	360	26	14
59	1900	130	15
66	1500	2900	0.5
67	7900	2800	2.8
68	12000	4300	2.7
65	850	240	3.6

^[a] IC₅₀ Werte der LPS-induzierten B-Zellen-Proliferation und Con A-induzierten T-Zellen-Proliferation wurde gemessen. Das Verhältnis der IC₅₀-Werte (B-Zellen-Proliferation versus T-Zellen-Proliferation) wurde berechnet.

3.3.2 Einwirkung der Prodigiosin-Derivate auf die vakuolare Acidifizierung in BHK-Zellen

In einer weiteren Studie wurde der Einfluß von Prodigiosin-Derivaten auf die vakuolare Acidifizierung untersucht. Die in vielen Zellen des tierischen Gewebes (Leber, Nieren, Darm etc.) existierenden Lysosome gelten als wichtigste Zellorganellen der intrazellulären Verdauung von endogenen oder durch Endozytose einverleibten Makromolekülen (Fremdstoffen). Unter dem Elektronenmikroskop erscheinen sie als stark polymorphe, kugelige oder sackförmige Gebilde, die von einer Elementarmembran umgeben sind. In ihrem Inneren beinhalten sie eine Vielzahl hydrolytisch wirksamer Enzyme (Esterasen, Glycosidasen, Proteasen etc.). Biochemisch charakterisieren sie sich durch einen relativ niedrigen pH-Wert, der zwischen 5-6 liegt. Die hohe Acidifizierung dieser Zellorganellen im Vergleich zum Cytoplasma (pH-Wert ≥ 7) wird durch ATP-getriebene Protonenpumpen in der Lysosomenmembran bewirkt. Bei zu hohem pH-Wert im Inneren der Lysosome wird die Aktivität der Enzyme stark beeinträchtigt oder gar nicht entfaltet.

Prodigiosine gehören zu einer Wirkstoffgruppe, die den Protonentransfer zwischen dem Inneren der Lysosome und dem Cytoplasma beeinflussen.^{29,59} KATAOKA et al.^{29g} konnten zeigen, daß Undecylprodigiosin **18** den H^+ -Transfer durch die Lysosomenmembran inhibiert, indem es zur Entkopplung der H^+ -ATPase (V-ATPase)-Aktivität kommt. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Prodigiosine selbst als H^+/Cl^- Symporter wirken. Dadurch wird die von der V-ATPase bedingte Acidifizierung von Lysosomen umgangen.⁶⁰

Die von uns dargestellten Prodigiosine wurden auf ihre biologische Aktivität in BHK-Zellen untersucht, deren Lysosome mit Fluoreszenzfarbstoff (Acridinorange) angefärbt wurden. Die orangen Bereiche auf den Fluoreszenzmikroskopbildern repräsentieren acide Organellen (Lysosome) vor dem grünen Untergrund von Cytoplasma und Nucleus (Abb. 36). Die Verbindung **18**, **19** und **65** bewirkten eine signifikante Veränderung der vakuolaren Acidifizierung, die durch eine deutliche Abnahme der orangen Bereiche (bzw. Zunahme der grünen Bereiche) auf den Bildern zu erkennen ist. Die übrigen Prodigiosin-Derivate zeigten entweder keine oder nur marginale Aktivität. Diese Ergebnisse lassen feststellen, daß das tripyrrolische Pharmakophor-Gerüst eine essentielle Rolle in der Inhibierung der vakuolaren Acidifizierung spielt.

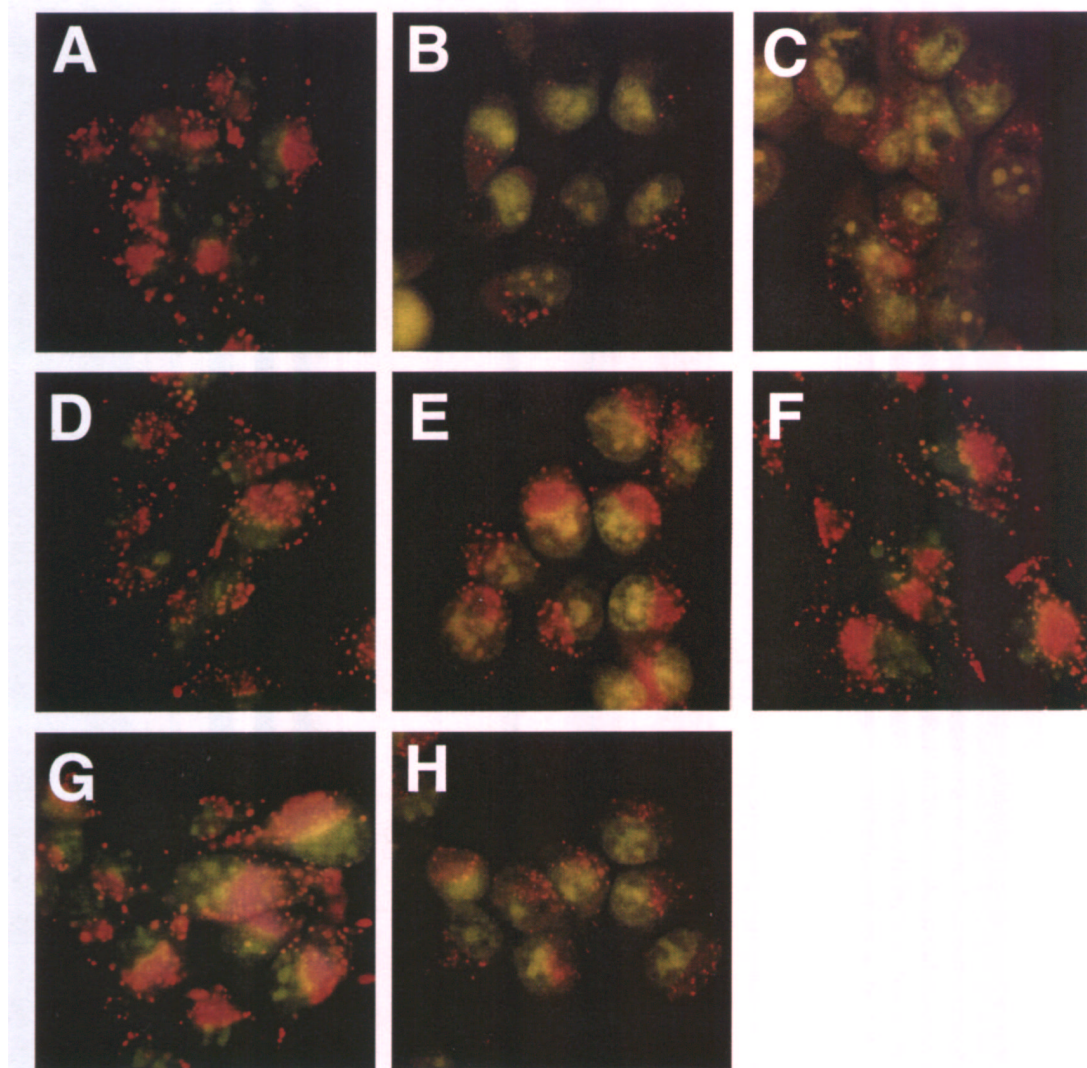


Bild	Verbindung	Konzentration (μM)					MIC ^[a]
		0.1	1	10	100		
B	18	–	+	+			1
C	19		±	+			1-10
D	59				–		>100
E	66				±		>100
F	67				–		>100
G	68				–		>100
H	65		–	+			10

Abb. 36: Einfluß verschiedener Prodigiosin-Derivate auf vakuolare Acidifizierung. BHK-Zellen wurden 30 min mit verschiedenen Konzentrationen der Prodigiosin-Analoga-Lösungen behandelt und anschließend mit 5 $\mu\text{g/ml}$ Acridinorange 30 min lang inkubiert. A) Blindprobe; B) **18** 10 μM ; C) **19** 10 μM ; D) **59** 100 μM ; E) **66** 100 μM ; F) **67** 100 μM ; G) **68** 100 μM ; H) **65** 100 μM . ^[a] minimale Inhibierungskonzentration.

Andere Inhibitoren der vakuolaren Acidifizierung wie Bafilomycin⁶¹ und Concanamycin A und B⁶² sind spezifisch gegenüber der V-ATPase. Die Concanamycine zeigen eine ähnliche *in vitro* und *in vivo* immunsuppressive Aktivität wie die Prodigiosine, die sich in einer inhibierenden Wirkung auf die Vermehrung der Concanavalin A induzierten T-Zellen auszeichnet.^{29,59} Es wird angenommen, daß der inhibierende Effekt dieser Wirkstoffe auf einer strukturellen Veränderung der Con A-Rezeptoren auf der Zelloberfläche beruht. Diese werden durch Beeinflussung der Acidifizierung im Golgi-Apparat hervorgerufen, welche die Glykoproteinprozessierung stört.

In den von uns durchgeführten Studien zeigten zwei Prodigiosin-Derivate **59** und **65** eine spezifische Aktivität jeweils in einem der beiden biologischen Tests. Verbindung **59** wirkte immunsuppressiv auf Con A-induzierte T-Zellen-Proliferation und hatte keinen signifikanten Einfluß auf die vakuolare Acidifizierung. Die Wirkweise der Verbindung **65** war dagegen komplementär. Dieser Befund macht deutlich, daß die immunsuppressive Aktivität der Prodigiosine nicht auf die Inhibierung der vakuolaren Acidifizierung zurückgeführt werden kann. Die hier präsentierten Wirkstoffe können daher als wertvolle Hilfe in der Suche nach dem spezifischen Rezeptor für T-Zellen-Funktionen dienen.

3.3.3 Strangspaltungsaktivität der Prodigiosin-Derivate gegenüber Plasmid-DNA

Kürzlich konnte durch UV-Absorptions- und Fluoreszenz-Spektroskopie nachgewiesen werden, daß natürliche Systeme mit 4-Methoxy-2,2'-bipyrrol-Chromophor eine DNA-Bindungsaffinität aufweisen.⁶³ Aufgrund der elektrostatischen Wechselwirkungen und theoretischen Berechnungen wird angenommen, daß die Interkalation bevorzugt an der AT-Sequenz von DNA stattfindet.⁶³ Andere Verbindungen wie Furamidin⁶⁴ und das Bithiazol von Bleomycin,⁶⁵ die bekanntlich DNA-Affinität besitzen, interkalieren hingegen bevorzugt an der GC-Sequenz.

Weitere DNA-Studien an Prodigiosinen zeigten, daß diese Wirkstoffe zur Spaltung der doppelsträngigen DNA führen. Diese Aktivität findet in Gegenwart von Cu(II) ohne Anwesenheit externer Reduktionsmittel statt. Die Bildung vom reduzierten Cu(I) wird durch die Oxidation der Prodigiosine zum π -Radikalkation induziert, welches dann durch eine Wasserstoff-Abspaltung von der Desoxyribose zur oxidativen DNA-Spaltung führt.⁶⁶

Die von uns durchgeführten Untersuchungen sollten zeigen, inwieweit sich die eingebrachten Modifizierungen am Prodigiosin-Gerüst auf die biologische Aktivität auswirken. Für diese Studie wurde eine doppelsträngige Plasmid-DNA des Bakteriophagen Φ X174 gewählt, deren Sequenz (5 386 bp) als erste von allen DNA-Molekülen bereits im Jahre 1977 von SANGER et al. ermittelt wurde.⁶⁷

Plasmide sind eigenständige, ringförmige DNA-Moleküle der Bakterienzelle (Abb. 37). Sie beinhalten Gene, die für eine bestimmte Eigenschaft der betreffenden Bakterienzelle verantwortlich sind. Zu den wichtigsten gehören die Antibiotikaresistenzen, die im Labor als selektierbare Marker dienen, um bestimmte Bakterienkolonien in einer antibiotikahaltigen Kultur zu isolieren.⁶⁸

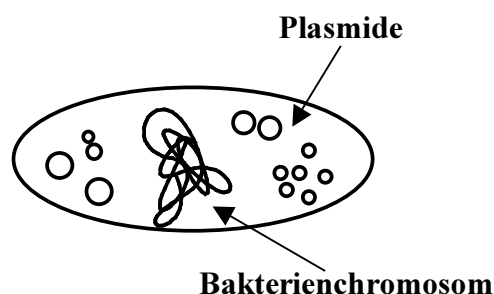


Abb. 37: Bakterienzelle.

Da die Elektrophorese-Technik bei dieser DNA-Untersuchung eine wichtige Rolle spielt, wird dieser Begriff an dieser Stelle etwas näher erläutert.

Die Elektrophorese ist ein analytisches Verfahren, das geladene Teilchen wie Proteine oder DNA-Moleküle voneinander zu trennen erlaubt und vielfach in der Biochemie, Biologie und Medizin angewendet wird. Da DNA-Moleküle negative Ladung tragen, wandern sie im elektrischen Feld in Richtung des positiven Pols (Anaphorese). Die Wanderungsgeschwindigkeit eines Moleküls hängt in erster Linie von seiner elektrischen Ladung und seiner Größe ab, aber auch von seiner Gestalt. In einem Gel, das gewöhnlich aus Agarose (Agargel-Elektrophorese) oder Polyacrylamid (Polyacrylamidgelelektrophorese PAGE) besteht, ist ein kompliziertes Porensystem enthalten, das die DNA-Moleküle passieren müssen. Je kleiner die DNA-Fragmente sind, desto schneller können sie durch das Gel wandern. Aufgrund dieses elektrokinetischen Effekts können DNA-Moleküle nach ihrer unterschiedlichen Größe aufgetrennt werden.

Die Plasmid-DNA (Φ X174 RF1 DNA) kommt in drei verschiedenen Formen vor, die im Elektropherogramm (Abb. 38) charakteristische Banden bilden:

- supercoiled DNA (**I**), wo die ringförmige Doppelhelix zusätzliche Twistungen in der Struktur aufweist
- nicked DNA (**II**), bei der ein Strang der Doppelhelix getrennt ist
- und concatemere DNA (**III**), welche durch DNA-Oligomerisation zustande kommt.

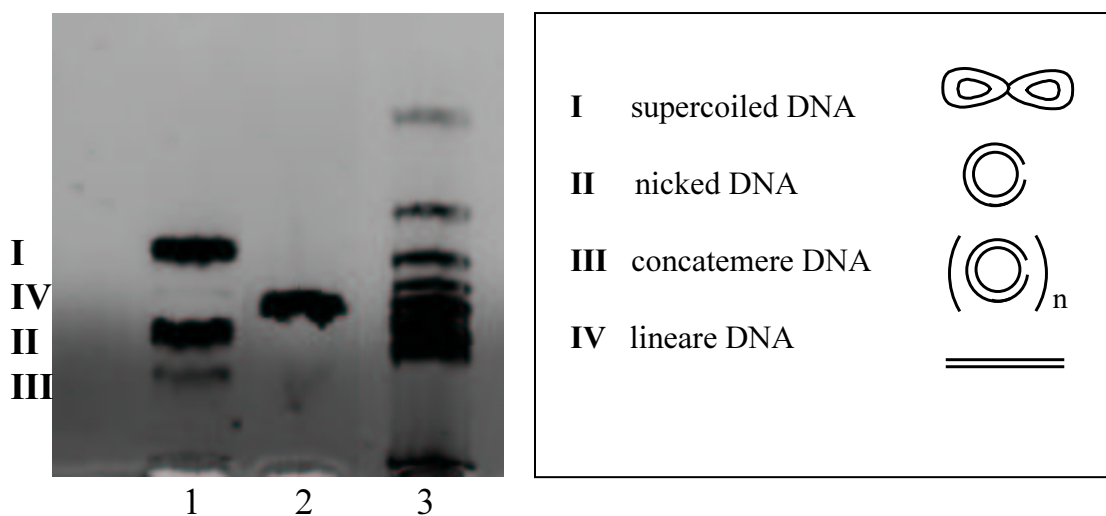


Abb. 38: Elektropherogramm. Position: (1): Plasmid-DNA, (2): lineare DNA, (3): Molekularmarker (1000bp).

Neben den drei Banden der Plasmid-DNA in Position 1 des in Abb. 38 gezeigten Elektropherogramms ist außerdem die Bande der linearen DNA (IV) in Position 2 sichtbar. Diese wurde aus dem Plasmid gewonnen, indem mit Hilfe eines DNA-spaltenden Enzyms (Restriktionsendonuclease, hier: Xho I) ein einziger Schnitt in der ringförmigen Plasmid-DNA erzeugt wurde (Abb. 39).

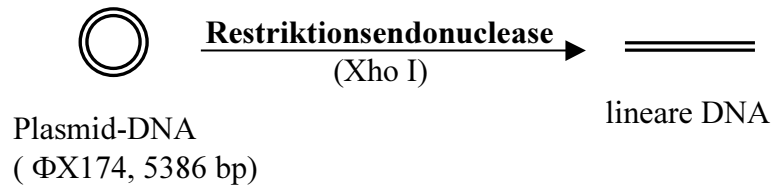


Abb. 39: Restriktion von Plasmid-DNA.

Dies ist nur dann möglich, wenn die Erkennungssequenz des Restriktionsenzym nur einmal im DNA-Fragment vorhanden ist. Für die Xho I-Nuclease lautet die Erkennungssequenz:







wobei die Pfeile die Schnittstelle in beiden Strängen anzeigen. Das Xho I -Enzym spaltet demnach die doppelsträngige DNA (dsDNA) um zwei Nucleotide versetzt, was zu den sogenannten klebrigen Enden (sticky ends) der dsDNA-Fragmente führt.

In Position 3 befinden sich die Banden eines Molekularmarkers (Abb. 38). Der Molekularmarker ist eine wichtige Orientierungshilfe beim Bestimmen der Größe von linearen DNA-Fragmenten. Dieser hier verwendete Marker zeigt (beginnend von oben) ein DNA-Bruchstück von 1000bp (Basenpaare) und weiter unten liegende Fragmente, die jeweils um 1000bp größer sind. So kann dem Elektropherogramm entnommen werden, daß die Bande des linearen DNA-Fragments in der Spalte 2 zwischen der 5000bp- und der 6000bp-Bande des Markers liegt und in etwa dem erwarteten 5386bp großen DNA-Bruchstück entspricht.

DNA-Spaltungsversuche:

Einfluß von Cyclononylprodigiosin 19 und Analoga/Cu(II)-Komplexe auf die Plasmid-DNA.

- I supercoiled DNA 
- II nicked DNA 
- III concatemere DNA 
- IV lineare DNA 

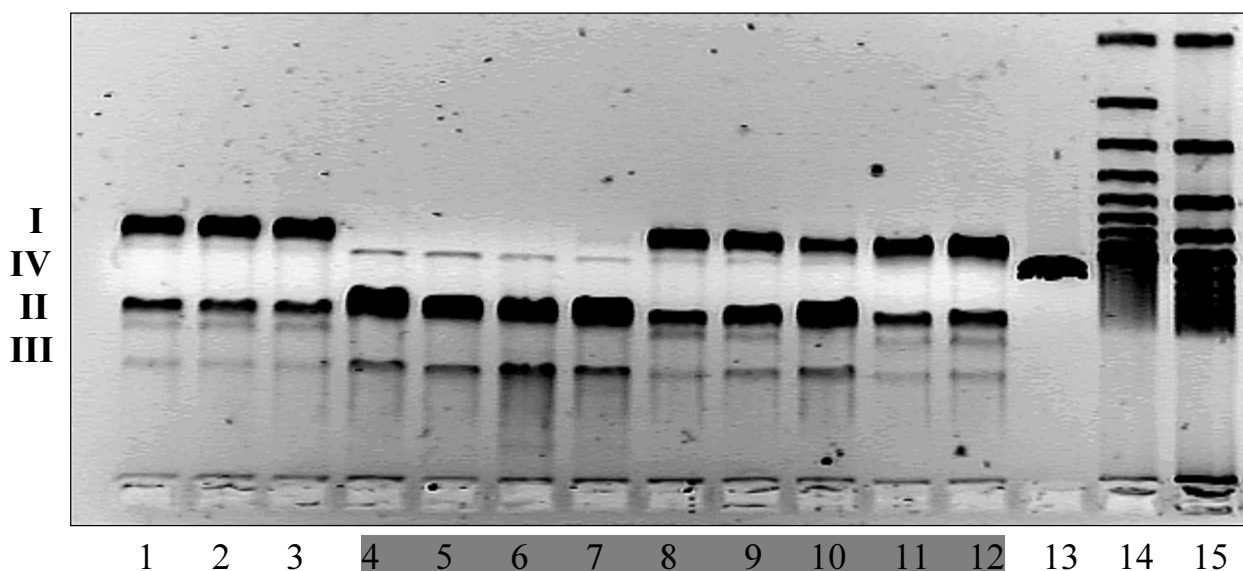


Abb. 40: Elektropherogramm. Position: (1): Blindprobe (nur DNA), (2): + Verb. **51** (3): + Cu(II), (4): +Verb. **51** + Cu(II), (5): + Verb. **76** + Cu(II), (6): + Verb. **77** + Cu(OAc)₂-Lsg., (7): + Verb. **19** + Cu(II), (8): + Verb. **67** + Cu(II), (9): + Verb. **66** + Cu(II), (10): + Verb. **65** + Cu(II), (11): + Verb. **68** + Cu(II), (12): DNA + Verb. **59** + Cu(II), (13): lineare DNA, (14): DNA-Marker (500 bp), (15): DNA-Marker (1000 bp). Reaktionsmischung (20 µl Gesamtvolumen) : supercoiled Plasmid-DNA (ca. 300 ng), 10 mM MOPS Puffer (pH 7.4), 75 mM NaCl-Lsg., 10% CH₃CN, 30 µM Prodigosinderivat-Lsg. und 30 µM Cu(OAc)₂-Lsg. Inkubation: 1h bei 37°C.

Im oben abgebildeten Elektropherogramm (Abb. 40) wird die Aktivität von Cyclononylprodigiosin **19** und Analoga/Cu(II)-Komplexe gegenüber Plasmid-DNA dargestellt. Nach 1 h Inkubationszeit bei 37°C wird die supercoiled DNA-Bande (I) durch

Einwirkung von 4 aus 9 Prodigiosinderivaten (Abb. 41) vollständig abgebaut (Abb. 40, Position 4-7). Die Bande der nicked Form (II), die durch Spalten eines Stranges der Doppelhelix zustande kommt, nimmt stark an Intensität zu. In den Spalten 4-7 kommt außerdem eine neue Bande zum Vorschein, die über der nicked Form (II) liegt. Diese zusätzliche Bande (IV) kann anhand der Referenz in Position 13 der linearen DNA-Form zugeordnet werden. Diese Zuordnung wird durch die Molekular-Marker in den Positionen 14 und 15 unterstützt. Die übrigen Prodigiosin-Derivate mit Ausnahme der Verbindung **65** (Position 10), wo die Zunahme der nicked Form (II) noch beobachtbar ist, zeigen keine signifikante Aktivität. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Spaltung der supercoiled Plasmid-DNA nur bei Derivaten mit tripyrrolischem System und in Gegenwart von Cu(II) möglich ist (s. Position 2 und 3).

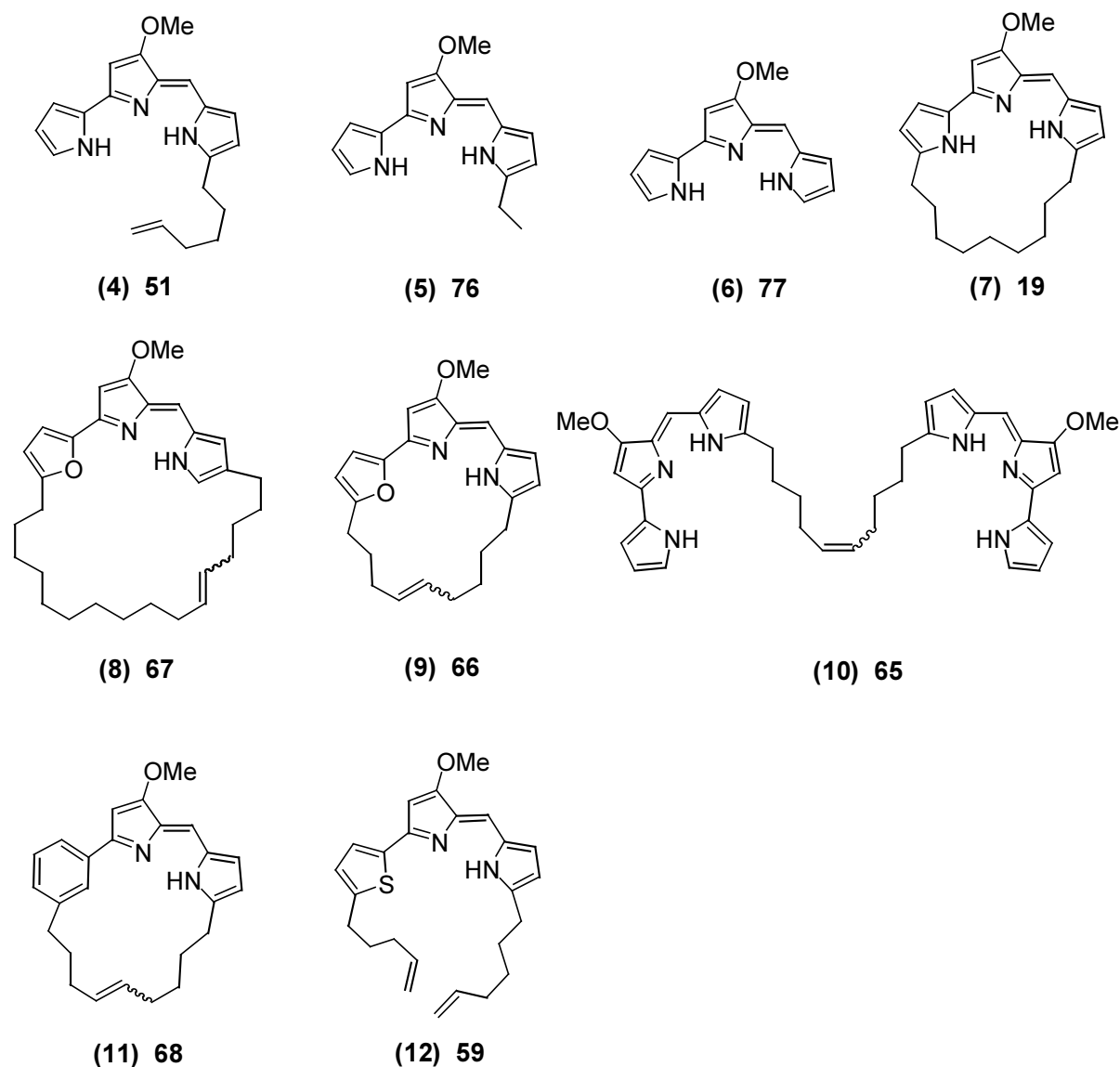
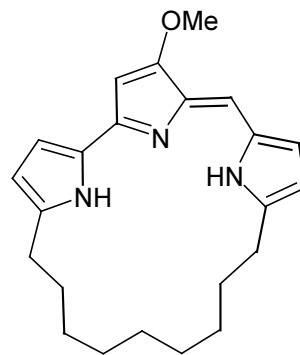






Abb. 41: Prodigiosin-Derivate. Die Zahl in der Klammer bezieht sich auf die Position im Elektropherogramm (Abb. 40). Die andere Zahl ist die Nummer der Verbindung.

Einwirkung von Cyclononylprodigiosin 19/Cu(II)-Komplex auf die Plasmid-DNA.**Kinetik.**

In diesem Versuch wurde die Zeitabhängigkeit des Effekts von Cyclononylprodigiosin **19**/Cu(II)-Komplex auf Plasmid-DNA gemessen. Die Plasmid-DNA wurde mit 30 μM **19**/Cu(II)-Gemisch behandelt und die Wirkung durch Quenchen mit „loading buffer“ (s. Kap. 7.6.3) nach bestimmter Zeit abgebrochen (s. Abb. 43; die relevanten Positionen 4-13 sind grau hervorgehoben, unterhalb Zeitangabe in [min]). Im Laufe der Zeit nimmt die Intensität der supercoiled Bande (**I**) konstant ab und die der nicked DNA (**II**) entsprechend zu. Nach 1 h Reaktionszeit ist die supercoiled Form (**I**) fast vollständig abgebaut und am Ende des Experiments nach 90 bzw. 120 min nicht mehr existent. Zur gleichen Zeit erscheint eine neue Bande, die im Elektropherogramm auf der selben Höhe wie die in Position 14 aufgetragene lineare DNA liegt. Diese Evidenz wird durch die beiden Molekularmarker (Position 15 und 16) bekräftigt. Wird die Plasmid-DNA über die gesamte Dauer des Experiments nur mit einer der Komponenten von **19**/Cu(II)-Komplex behandelt, so kann keine Wirkung festgestellt werden (s. Position 2 und 3).

**19****Abb. 42:** Cyclononylprodigiosin **19**.

- I supercoiled DNA 
- II nicked DNA 
- III concatemere DNA 
- IV lineare DNA 

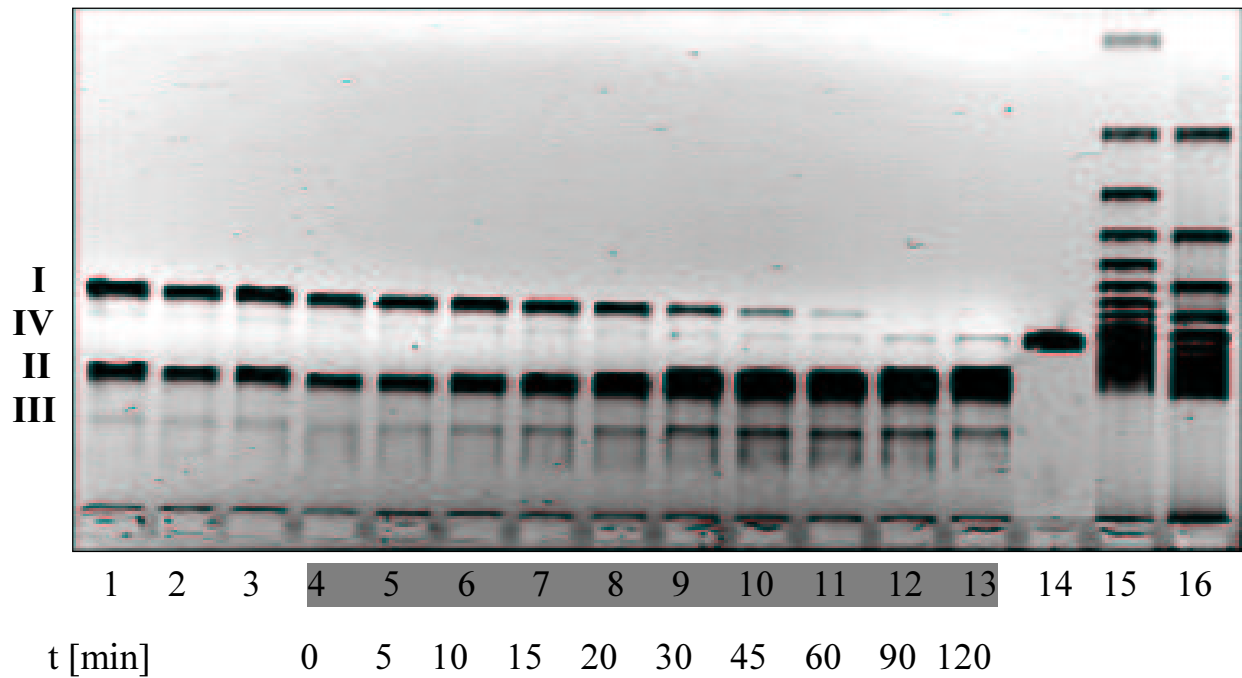


Abb. 43: Elektropherogramm. Position: (1): Blindprobe (nur DNA), (2): + Verb. **19**, (3): DNA + Cu(II), (4)-(13): + Verb. **19** + Cu(II), Inkubationszeit s. Elektropherogramm, (14): lineare DNA, (15): DNA-Marker (500 bp), (16): DNA-Marker (1000 bp). Reaktionsmischung (20 μ l Gesamtvolumen) : supercoiled Plasmid-DNA (ca. 300 ng), 10 mM MOPS Puffer (pH 7.4), 75 mM NaCl-Lsg., 10% CH₃CN, 30 μ M Cyclononylprodigiosin **19**-Lsg. und 30 μ M Cu(OAc)₂-Lsg. Inkubation bei 37°C. Inkubationszeit für (1)-(3): 120 min; für (4)-(13): s. Elektropherogramm.

Einwirkung von Roseophilin 7 und Analoga/Cu(II)-Komplexe auf die Plasmid-DNA.

Im letzten Spaltungsversuch wurde eine Reihe von Roseophilin-Derivaten,^{18f,21} die mit den bisher untersuchten Prodigiosinen strukturell nah verwandt sind, untersucht (Abb. 44). Der Naturstoff Roseophilin 7 (s. auch Kapitel 2.1) besteht ebenfalls aus einem heterocyclischen konjugierten System, wobei hier die mittlere Pyrrol-Einheit durch ein Methoxyfuran ausgetauscht ist. Ferner ist die Azafulven-Einheit über eine 8-C-gliedrige Alkylkette *ansa*-verbrückt. Einer der Pyrrol-Ringe (A-Ring bei Prodigiosinen) trägt zusätzlich eine Chlorfunktion.

Wegen der pharmakologischen Bedeutung war es interessant auch diese Verbindungen in die DNA-Spaltungsversuche einzubeziehen.

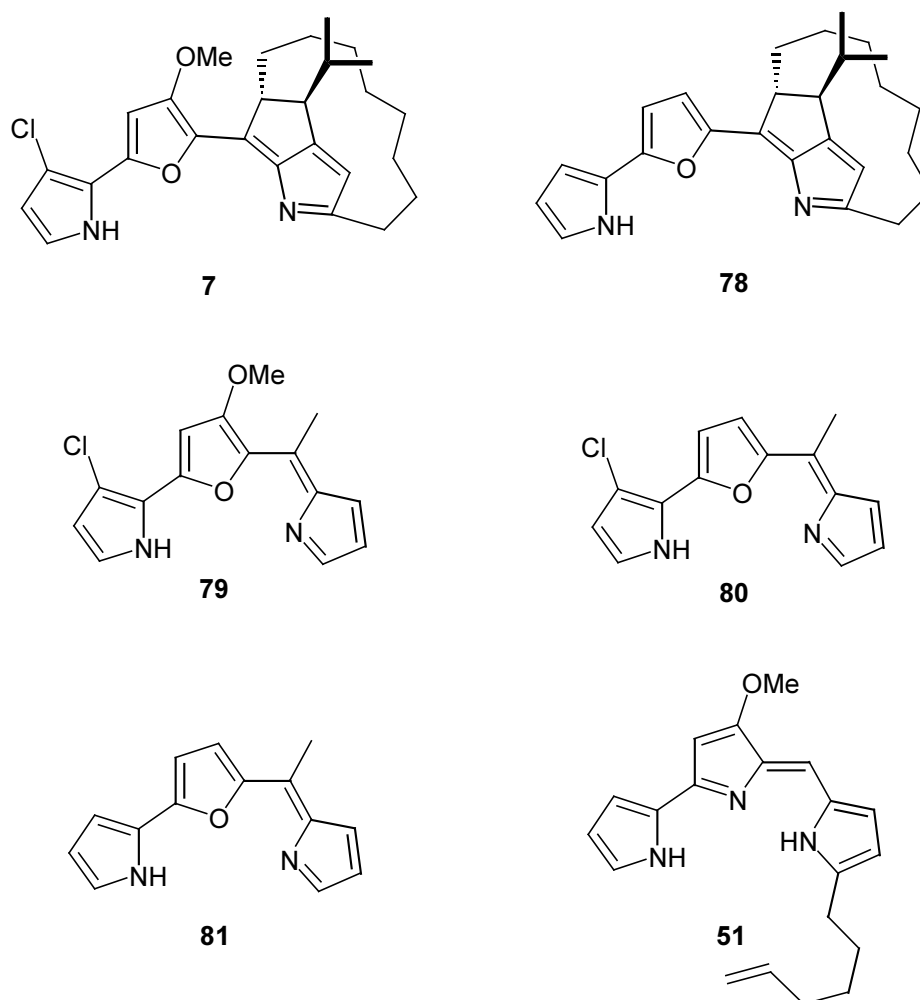






Abb. 44: Roseophilin 7 und ihre Analoga.

Die Durchführung erfolgte unter denselben Bedingungen wie im Versuch mit den Prodigiosinen (Abb. 45). Die Plasmid-DNA wird 1 h bei 37°C mit 30 μM des betreffenden Roseophilin-Derivats und Cu(II) behandelt. Als einzige aktive Spezies erwies sich, neben der als Referenz eingesetzten Prodigiosin-Verbindung **51**, der einfachste Vertreter der Roseophilin-Reihe – die Verbindung **81**. Alle übrigen Derivate waren inaktiv. Dieses Resultat spiegelt das Ergebnis der Prodigiosin-Reihe wider, wo die Rolle des triheterocyclischen Systems für die Aktivität entscheidend war. Der Effekt bleibt aus, gleichgültig ob der mittlere B- oder äußere A-Pyrrol-Ring durch einen anderen Heterocyclus ausgetauscht wird.

- I supercoiled DNA 
- II nicked DNA 
- III concatemere DNA 
- IV lineare DNA 

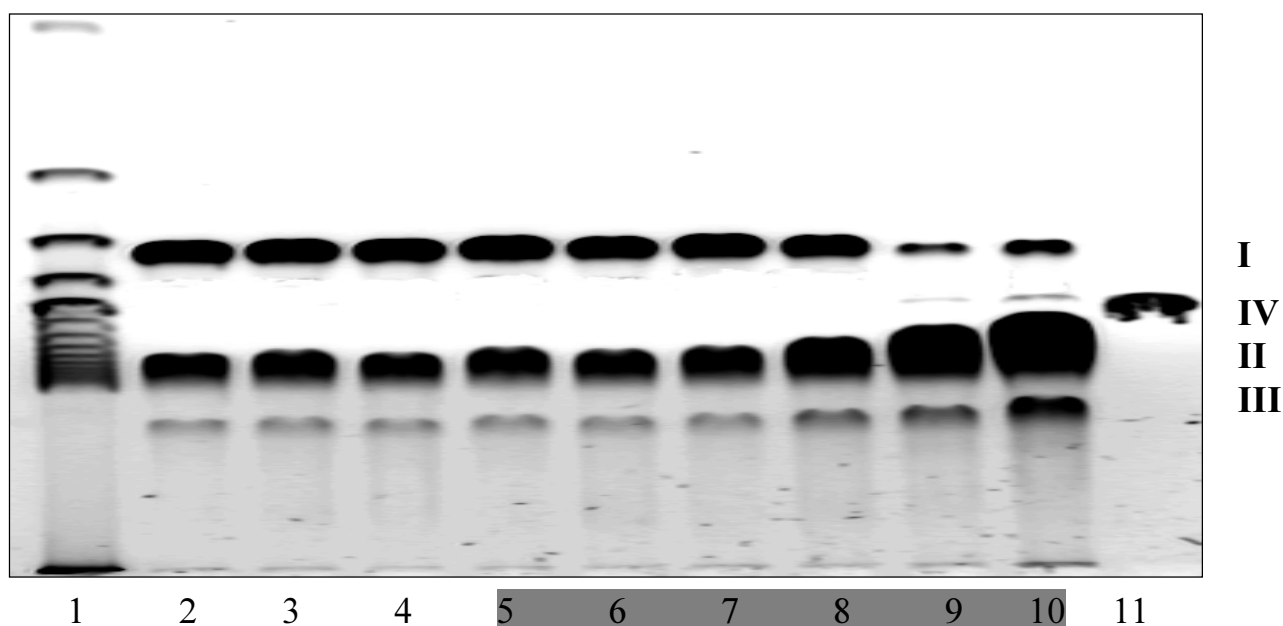


Abb. 45: Elektropherogramm. Position: (1): DNA-Marker (1000 bp), (2): Blindprobe (nur DNA), (3): + Verb. **7**, (4): + Cu(II), (5): + Verb. **7** + Cu(II), (6): + Verb. **78** + Cu(II), (7): + Verb. **79** + Cu(II), (8): + Verb. **80** + Cu(II), (9): + Verb. **81** + Cu(II), (10): + Verb. **51** + Cu(II), (11): lineare DNA. Reaktionsmischung (20 μl Gesamtvolumen) : supercoiled Plasmid-DNA (ca. 300 ng), 10 mM MOPS Puffer (pH 7.4), 75 mM NaCl-Lsg., 10% CH_3CN , 30 μM Roseophilinderivat-Lsg. und 30 μM $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -Lsg. Inkubation: 1 h bei 37°C.

In allen drei Tests, d. h. (i) Einfluß auf B- und T-Zellen-Proliferation (immunsuppressive Wirkung), (ii) Einwirkung auf die vakuolare Acidifizierung und (iii) Effekt auf die Plasmid-DNA zeigt sich eine unverkennbare Tendenz: die tripyrrolischen Systeme spielen eine essentielle Rolle für die biologische Aktivität. Ein Einfluß der festgelegten Konformation von Cyclononylprodigiosin ist nicht ausgeprägt.

Totalsynthese von Sophorolipid

4 Einleitung

4.1 Alkinmetathese

Die Alkinmetathese war bis vor kurzem eine wenig bekannte Methode in der organischen Synthese. Die bisherigen Anwendungen beschränkten sich auf die Kreuzmetathese einfacher Acetylderivate⁶⁹ und auf die Darstellung bestimmter Polymere.⁷⁰ Bei den ersten Synthesen von großen Ringen via Alkinmetathese^{17,71} 1998 wurde der von SCHROCK et al.⁷² entwickelte Wolfram-Alkylidin-Komplex [(tBuO)₃W≡CCMe₃] **82** verwendet. Dieser strukturell wohl definierte Katalysator besitzt eine hohe Aktivität und ist bereits mechanistisch gut untersucht.⁷² Er reagiert auf einem Reaktionsweg, der zu dem von CHAUVIN¹⁶ für die Metathese von Alkenen vorgeschlagenen analog ist. Dieser besteht aus einer Abfolge formaler [2+2]-Cycloadditions- und Cycloreversionsschritte, wobei hier Metallalkylidin- und Metallacyclobutadienstufen durchlaufen werden (Abb. 46).⁷³

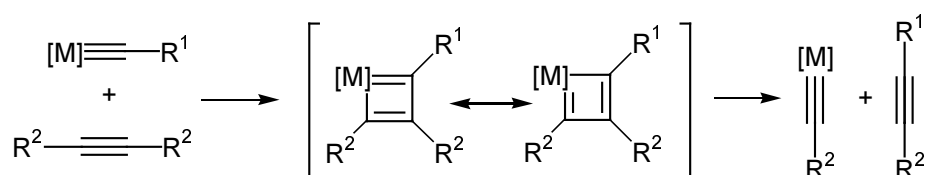


Abb. 46: Mechanismus der Alkinmetathese.

Ein weiterer strukturell definierter Alkinmetathese-(Prä)Katalysator, der *in situ* aus dem Trisamidomolybdän-Komplex **83**⁷⁴ und Halogenquellen wie CH₂Cl₂ oder TMSCl entsteht, ist der in unserem Arbeitskreis entwickelte Molybdän-Komplex **84**⁷⁵ (Abb. 47). Diese Verbindung besitzt sowohl eine sehr hohe Effizienz als auch eine ausgezeichnete Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen, die zum Teil die Kompatibilität des Wolfram-Katalysators **82** übertrifft.^{75,76}

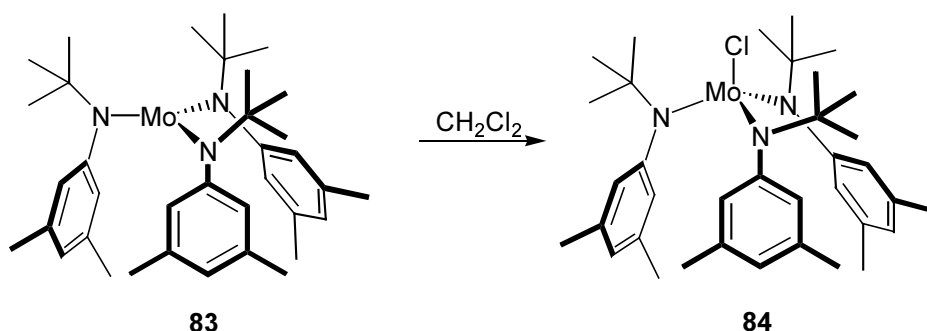


Abb. 47: Darstellung des aktivierten Molybdän-Katalysators **84** durch Initiierung mit CH_2Cl_2 .

Obwohl sowohl die Ringschluß-Alkinmetathese (RCAM) als auch die Ringschluß-Alkenmetathese (RCM), einen sehr guten Zugang zu Makrocyclen erlauben,² unterscheiden sie sich voneinander in einem entscheidenden Punkt. Der Unterschied wird deutlich, wenn die Cyclisierungsprodukte der beiden Reaktionen genauer betrachtet werden. Die in der RCM-Methode entstehenden Alkene sind in der Regel Gemische aus den (*E*)- und (*Z*)-Isomeren, wobei der Gehalt an ersterem in den meisten Fällen dominiert.^{18,19,24} Das Fehlen der Kontrolle über die Geometrie der Makrocyclisierungsprodukte ist ein nicht zu unterschätzender Nachteil der RCM. In vielen Naturstoffen kommen stereochemisch definierte Doppelbindungen vor, die auf diesem Weg nur schlecht oder überhaupt nicht zugänglich sind. Eine mögliche Lösung des bei der RCM auftauchenden Problems bietet die Ringschluß-Alkinmetathese.^{17,76,77,78,79} Hier kann das Makrocyclisierungsprodukt – ein Cycloalkin – durch anschließende partielle Hydrierung in eine stereoisomerenreine Cycloalken-Verbindung umgewandelt werden (Abb. 48).

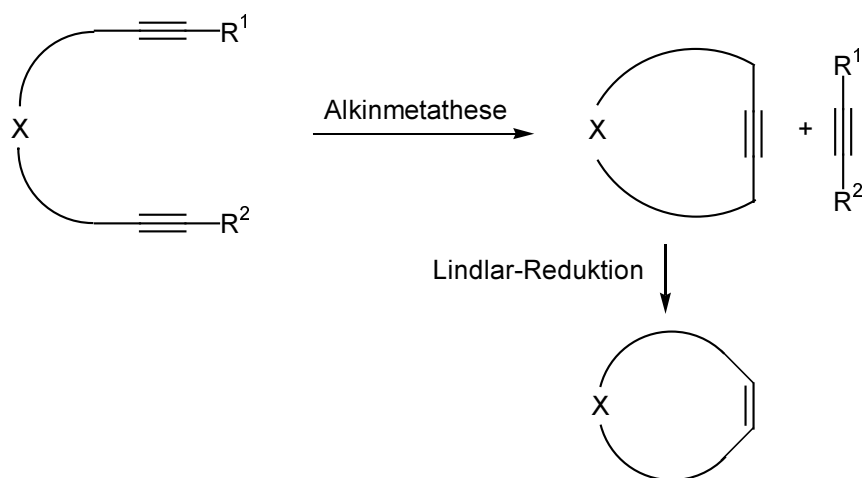


Abb. 48: Makrocyclisierung via Ringschluß-Alkinmetathese und anschließende LINDLAR-Reduktion.

Ein repräsentatives Beispiel für eine derartige Strategie ist die Synthese des zur Insektenabwehr dienenden Azamakrolids Homoepilachnen **87** (Abb. 49).¹⁷ Die Makrocyclisierung des Dialkins **85** und anschließende LINDLAR-Reduktion des Makrocyclus **86** führt zur diastereomerenreinen Verbindung **87**.

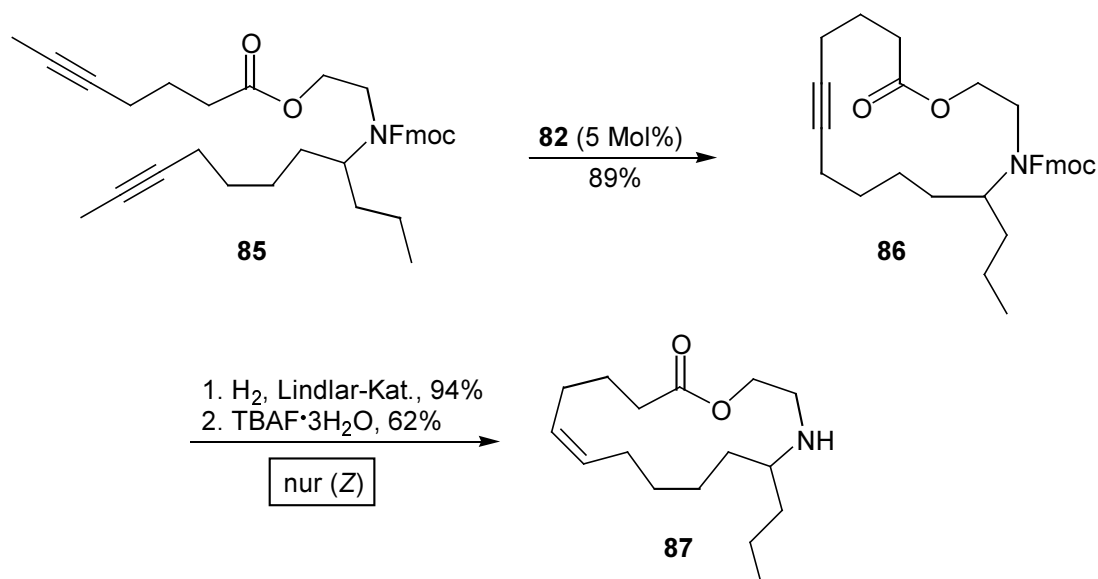


Abb. 49: Synthese von Homoepilachnen **87** durch RCAM/LINDLAR-Strategie.

Auf dem konventionellen RCM-Weg mit GRUBBS-Komplex **2b** als Katalysator wird dagegen ausgehend vom Dialken **88** ein Diastereomergemisch **89** erhalten, wobei das *E*-Isomer als Hauptkomponente vorliegt (Abb. 50).⁸⁰ Dieses und viele andere Beispiele zeigen die Notwendigkeit einer weiteren Entwicklung der RCM-Katalysatoren, um die Cyclisierungen stereoselektiv zu gestalten.

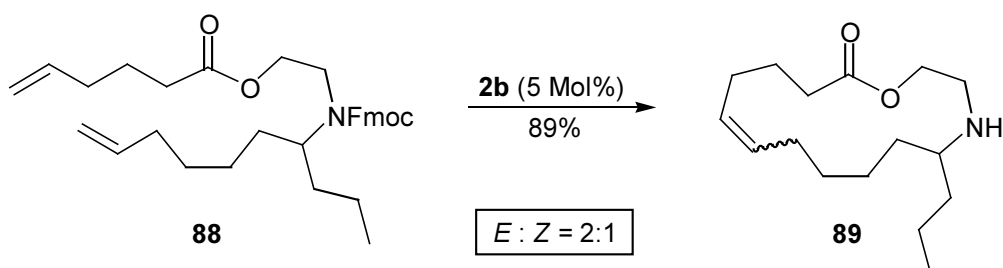


Abb. 50: Synthese von Homoepilachnen **89** durch konventionelle RCM.

4.2 Sophorolipide

Die Sophorolipide (SL) gehören zur Substanzklasse der Glykolipide und wurden zuerst von GORIN et al.¹⁵ 1961 aus der Fermentationsbrühe der Hefe *Torulopsis bombicola* isoliert. Diese gedeiht, wenn ausreichende Mengen von Zuckern, Kohlenhydraten, pflanzlichen Ölen oder deren Gemischen zur Verfügung stehen. Ihre amphiphilen Metabolite - Sophorolipide – sind von großem kommerziellen Interesse wegen ihrer ausgeprägten Emulgator-Eigenschaften mit einer niedrigen kritischen Micell-Konzentration (KMK). Moderne Fermentationsmethoden erlauben heute die Gewinnung dieser nicht ionischen Tenside mit Ausbeuten bis zu 700g/L der Fermentationsbrühe.⁸¹

Aufgrund ihrer Eigenschaften können diese Biosurfactants (*surface active agents*) eine potentielle Anwendung in der Kosmetik-Industrie, Pharmazie, Futterproduktion und für spezielle Zwecke als Bekämpfungsmittel bei Ölverschmutzung des Meerwassers finden.^{82,83}

Genauere Untersuchungen zeigten, daß die Sophorolipide aus einer Mischung von bis zu 14 Komponenten bestehen.⁸⁴ Die Zusammensetzung des Gemisches hängt von den Fermentationsbedingungen und der Kohlenstoffquelle im Kulturmedium ab. Die Hauptbestandteile dieser Gemische sind das Sophorose-Glycosid **90**⁸⁵ und dessen 1',4'-Lacton **91** (Abb. 51).⁸⁶ Alle andere Komponenten unterscheiden sich von ihnen nur im Acylierungsmuster der Hydroxylgruppen.

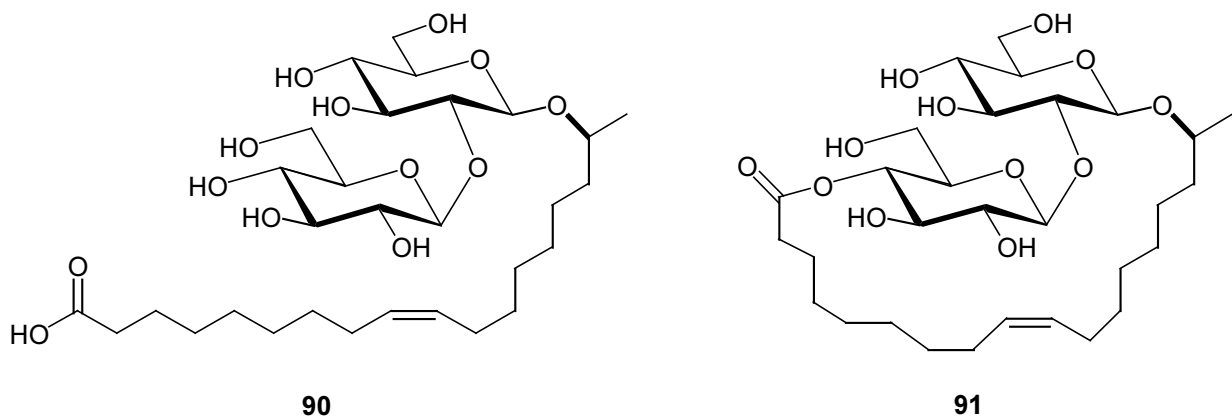


Abb. 51: Hauptvertreter der Sophorolipide.

Über die chemischen und insbesondere über die biologischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten wie **90** und **91** ist in der Literatur wenig bekannt, obwohl diese für künftige Anwendungen von Bedeutung wären. Das natürliche Sophorolipid-Gemisch wird als nicht

toxisches Biotensid angesehen.^{83e} Die gereinigten einzelnen Komponenten zeigen dagegen eine signifikante cytotoxische Wirkung (LC_{50} 15 mg/L), welche die der natürlichen SL-Mischung übersteigt.^{83b} Desweiteren fungiert SL als Inhibitor der Phospholipid- und Ca^{+} -abhängigen Proteinkinase und kann die Zell-Differenzierung der menschlichen Leukämiezellen HL 60 in Monocyten induzieren.⁸⁷ Obwohl die Glykolipide in den letzten Jahren zunehmend mehr an Beachtung gefunden haben und Träger spezifischer Informationen für die Zell-Zell-Wechselwirkung und ähnliche Erkennungsprozesse in biologischen Systemen sind, wurde dieser Aspekt bisher wenig untersucht.⁸⁸ Studien mit dem Ziel das biologische Profil der Hauptbestandteile des natürlichen SL-Produkts aufzuklären, könnten von Bedeutung für weitere potentielle Anwendungen in Lebensmittel-, Kosmetik- oder Pharmazeutikaproduktion sein. Da die Gewinnung analytisch reiner Produkte durch konventionelle Isolierungsmethoden äußerst problematisch ist, beschlossen wir das Sophorolipid-Lacton **91**, aus dem die freie Säure **90** durch Hydrolyse zugänglich ist, auf präparativem Weg darzustellen.

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Strategie und retrosynthetische Analyse

Die Synthese des SL-Naturstoffs **91** sollte nicht auf dem konservativen Weg über Macrolactonisierung stattfinden,⁸⁹ sondern viel mehr auf einer neuen und bis jetzt noch nicht angewandten Methode zur Darstellung von Kohlenhydraten basieren. In einer vor kurzem veröffentlichten Totalsynthese des biochemisch aktiven Harzglycosids Tricolorin A konnte auf eindrucksvolle Weise das Potential der Ruthenium-katalysierten Ringschluß-Alkenmetathese (RCM) gezeigt werden.^{18a,b} Auf dem Weg zum Zielprodukt bildete das disaccharidische Lacton **93** eine Schlüsselverbindung (Abb. 52). Obwohl diese Verbindung eine nicht zu verkennende Ähnlichkeit mit Sophorolipid **91** aufweist, läßt eine nähere Betrachtung des Produkts **93** eine Anwendung dieser RCM-basierenden Strategie auf **91** wenig aussichtsreich erscheinen. Unabhängig von den verwendeten Metathese-Katalysatoren wurde durch Cyclisierung des Diens **92** stets ein Gemisch der Stereoisomeren erhalten, wobei das (*E*)-konfigurierte Alken überwog. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Mehrzahl anderer auf RCM-basierender Makrocyclisierungen.^{18,19,24} Aufgrund der benötigten (*Z*)-Konfiguration in der Alkylkette des Glykolipids **91** schien der Syntheseweg über RCM daher wenig geeignet. Im Gegensatz dazu bot die angesprochene Alkinmetathese/LINDLAR-Reduktion-Strategie (s. Kap. 4.1) eine mögliche Lösung des Problems aufgrund der hier vorhandenen Kontrolle über die Geometrie der Doppelbindung.⁷¹

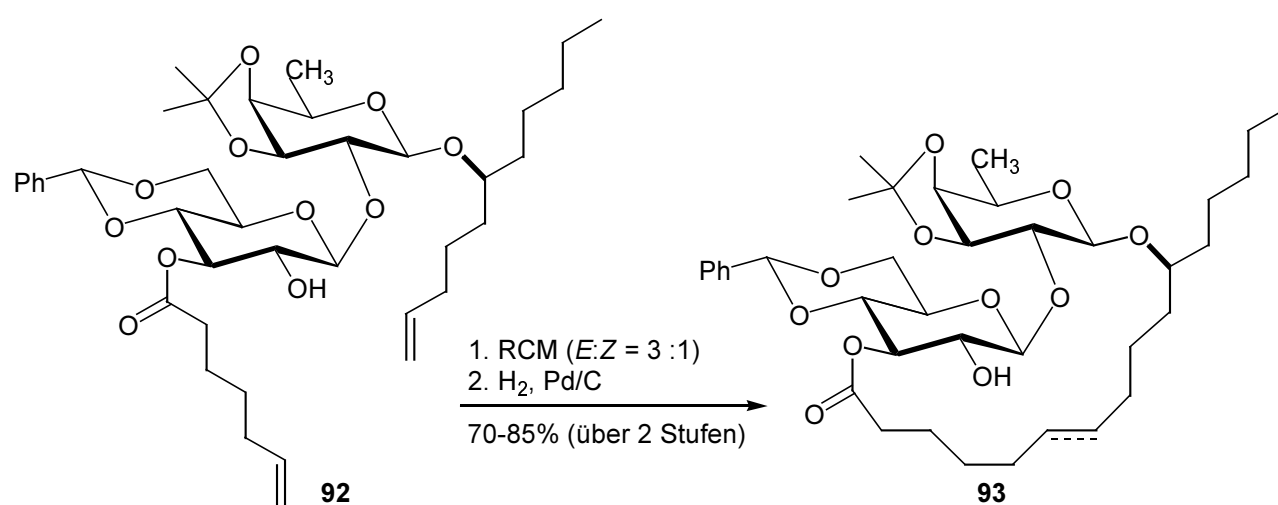


Abb. 52: Darstellung des Disaccharid-Lactons **93** via Ringschluß-Alkenmetathese in der Totalsynthese von Tricolorin A.^{18a,b}

Im Schlüsselschritt der Synthese, der Makrocyclisierung, soll wegen seiner ausgezeichneten Eigenschaften (s. Kap. 4.1) der Molybdän-Katalysator **84** angewandt werden. Die übrigen relevanten Schritte bei der Darstellung des Makrolactons **91** sind die beiden Glycosylierungen, die unter anderem stereoselektiv zur $\beta(1\rightarrow2)$ -glycosidischen Verknüpfung der beiden Glucose-Einheiten führen sollen, und die regioselektive Veresterung am C-4'-OH-Akzeptor, die ihrerseits durch geeignete Schutztechnik gewährleistet werden muß (Abb. 53).

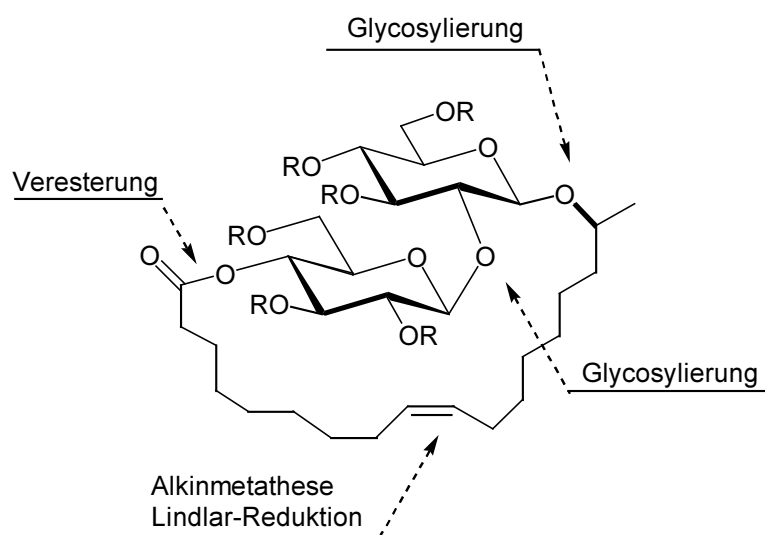


Abb. 53: Synthesestrategie bei Darstellung des Sophorolipid-Lactons **91**.

Die entsprechende Wahl der Schutzgruppen ist in dieser Synthese von großer Bedeutung. Die reaktiven Hydroxyl-Funktionen müssen im Verlauf der Synthese stets geschützt bleiben, im letzten Schritt jedoch allesamt ohne Beeinträchtigung des ungesättigten Macrolactons **91** entfernt werden können. Seine Sensibilität gegenüber basischen (Verseifung) als auch sauren Bedingungen (Acyl-Wanderung) und nicht zuletzt die Inkompatibilität der Alken-Funktion mit reductiver Schutzgruppen-Abspaltung, ließ nur eine Entfernungsmethode, nämlich die oxidative Abspaltung, zu. Diese Anforderungen werden am besten durch die *p*-Methoxybenzylether (PMB) als die alleinige Schutzgruppe im letzten Schritt der Synthese erfüllt.⁹⁰

5.2 Totalsynthese von Sophorolipid

Der für die erste Glycosylierung benötigte Alkohol **96** wurde in enantiomerenreiner Form ($ee \geq 99.5$) durch Cu(I)-katalysierte Ringöffnung von (*S*)-Propenoxid **95**⁹¹ mit dem GRIGNARD-Reagenz **94**, das aus dem 1-Bromo-6-octin zugänglich ist, erhalten (Abb.54).

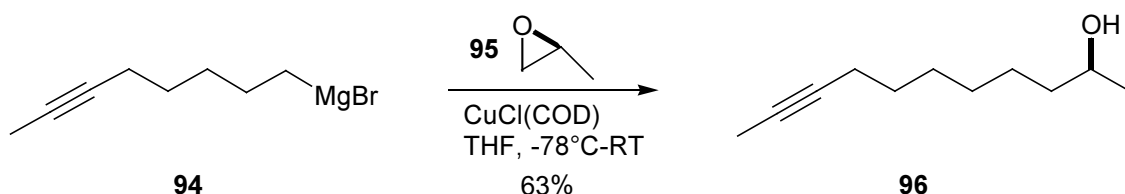


Abb. 54: Darstellung des (*S*)-Alkohols **96**.

Ein weiteres Ausgangsmaterial, das kommerziell erhältliche D-Glucal **97**, wurde mit NaH als Base und (*n*-Bu)₄NI als Katalysator in den Tri-*O*-PMB-Ether **98** überführt (Abb. 55). Im folgenden Schritt wurden die beiden Verbindungen **100** und **96** nach der Glycal-Epoxid-Methode von DANISHEFSKY glycosyliert.⁹² Das geschützte Glucal **98** wurde dabei bei -25°C in CH₂Cl₂ mit einem Überschuß an Dimethyldioxiran **99** versetzt.⁹³ Nach anschließendem Entfernen leichtflüchtiger Bestandteile im Vakuum wurde das so erhaltene Epoxid **100** in Gegenwart von ZnCl₂ als Promotor in THF mit Alkohol **96** umgesetzt.

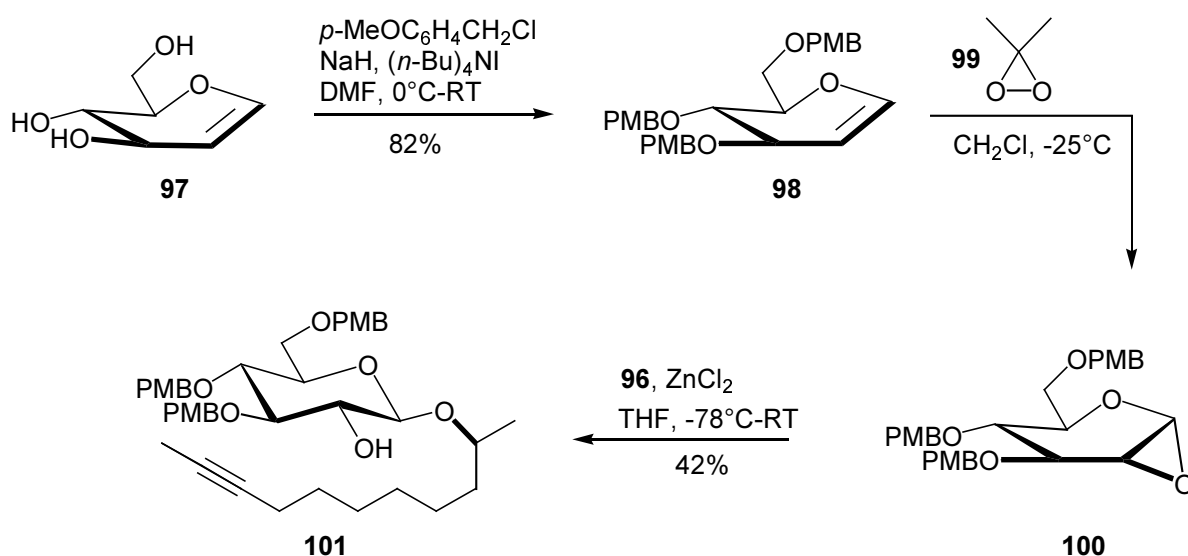


Abb. 55: Glycosylierung nach der Glycal-Epoxid-Methode von DANISHEFSKY.

Obwohl die Ausbeute des β -konfigurierten Glycosids **101** nur 42% betrug, sind andere Zugangswege weniger effizient und erfordern mehrere Schritte. Zum Beispiel kann ein alternativer Weg zum Erhalt eines C-2 Akzeptors über einen Orthoester führen, verlangt jedoch eine 6-stufige Synthese, die insgesamt weniger effizient ist.⁹⁴

Die Synthese des zweiten Saccharid-Bausteins ging von D-Glucose aus, die in Multigramm-Maßstab mit *p*-Methoxybenzaldehyd-dimethylacetal und *p*-TsOH als Katalysator in die 4, 6-*O*-*p*-methoxybenzyliden-geschützte Verbindung **102** überführt wurde (Abb. 56).⁹⁵ Anschließend wurde das Acetal **102** unter konventionellen Bedingungen peracetyliert und durch Behandeln der Verbindung **103** mit Benzylamin in THF selektiv am anomeren Zentrum geschützt, was die Glucopyranose **104** lieferte. Die sensitive Acetal-Verbindung **104** konnte dann unter neutralen Bedingungen mit Br₂ unter Aktivierung mit P(OPh)₃ in CH₂Cl₂ in das Glycosylbromid **105** überführt werden.⁹⁶ Eine alternative Methode zur Darstellung eines α -Halogenids unter neutralen Bedingungen durch Einsetzen des GHOSEZ-Reagenzes⁹⁷ erwies sich als weniger effizient. Das Produkt **105** war stabil genug, um chromatographisch gereinigt und unter Argon bei -18°C aufbewahrt zu werden.

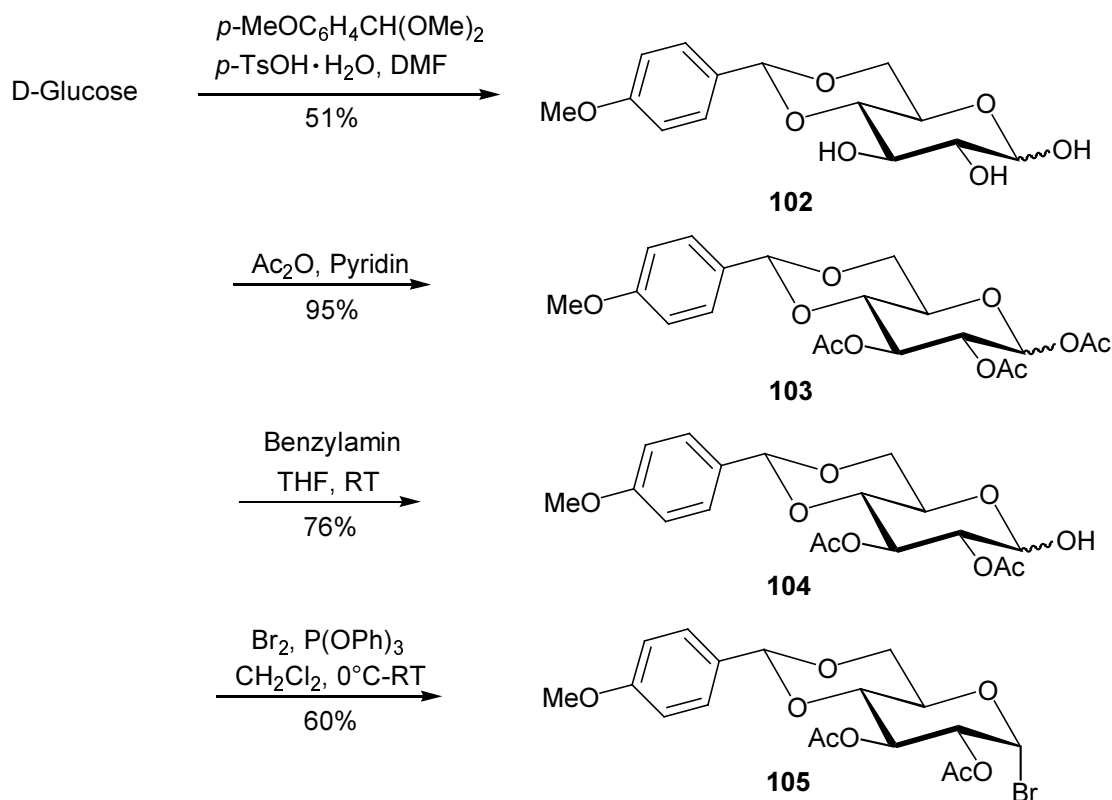


Abb. 56: Synthese des α -Glycosylbromids **105**.

Die beiden Zuckereinheiten **101** und **105** wurden danach in einer leicht modifizierten KOENIGS-KNORR-Reaktion⁹⁸ unter Ausnutzung des Nachbargruppeneffekts⁹⁹ in das β -konfigurierte Sophorose-Glycosid **106** überführt. Diese Reaktion konnte in Gegenwart von AgOTf (1.8 Äq.)¹⁰⁰ als Promotor und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (3.2 Äq.) in CH₂Cl₂ bei -5°C mit einer Ausbeute von 89% durchgeführt werden (Abb. 57). Die Glykosylierung in Gegenwart von Ag₂CO₃ oder VAN BOECKEL-Katalysator¹⁰¹ (AgNO₃ auf Silicium/Aluminium-Träger) führten dagegen zu sehr niedrigen Umsätzen. Nach Entschützen der Verbindung **106** wurde das Diol **107** in das geschützte Disaccharid **108** umgewandelt. Im nächsten Schritt wurde eine reduktive Spaltung der 4,6-*O-p*-Methoxybenzyliden-Gruppe in **108** durch NaBH₃CN und F₃CCOOH induziert, die regioselektiv zu dem Disaccharid **109** mit freier OH-Gruppe in 4''-Position führte.¹⁰² Das ungewünschte Regioisomer mit freier 6''-OH-Gruppe wurde nur in geringer Form gebildet (< 5%) und konnte chromatographisch abgetrennt werden.

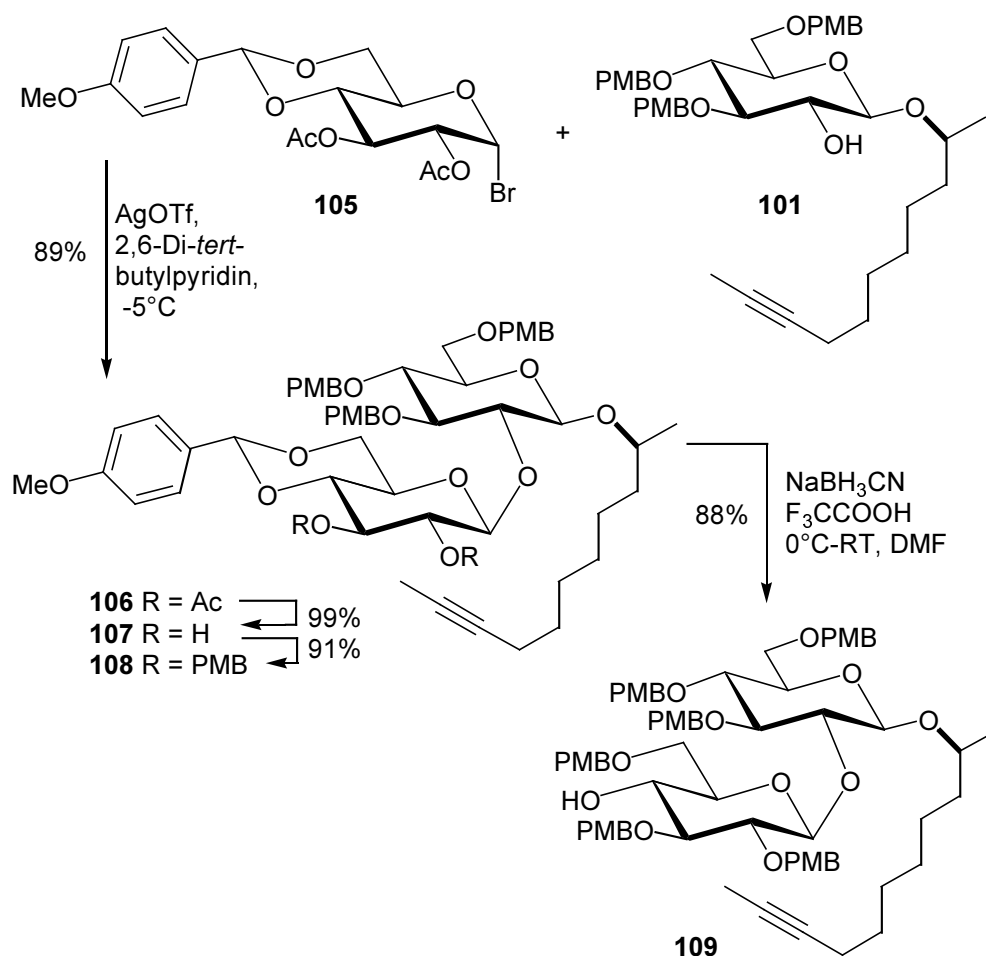


Abb. 57: Synthese von Disaccharid **109**.

Die DMAP-katalysierte Veresterung der Verbindung **109** mit 9-Undecinsäure **110**¹⁷ in Gegenwart von DCC lieferte das Diin **111** (Abb. 58). Im Schlüsselschritt der Synthese fand durch den *in situ* erzeugten Molybdän-Komplex **84**⁷⁵ (s. Abb. 47) in Toluol bei 80°C die katalysierte Cyclisierung von **111** statt, die das Cycloalkin **112** in 78%iger Ausbeute ergab. Diese Ringschluß-Reaktion via Alkinmetathese zeigt die Effizienz und Toleranz dieser neuartigen Methode. Es wurden weder die PMB-Schutzgruppen noch die glycosidischen Verknüpfungen angegriffen, obwohl die Reaktion durch einen LEWIS-sauren Metallkomplex katalysiert wurde. Das hier gezeigte Profil der RCAM beweist, daß dieser Reaktionstyp auch im Fall anspruchsvoller Naturstoffe eine zuverlässige und effiziente Methode darstellt.

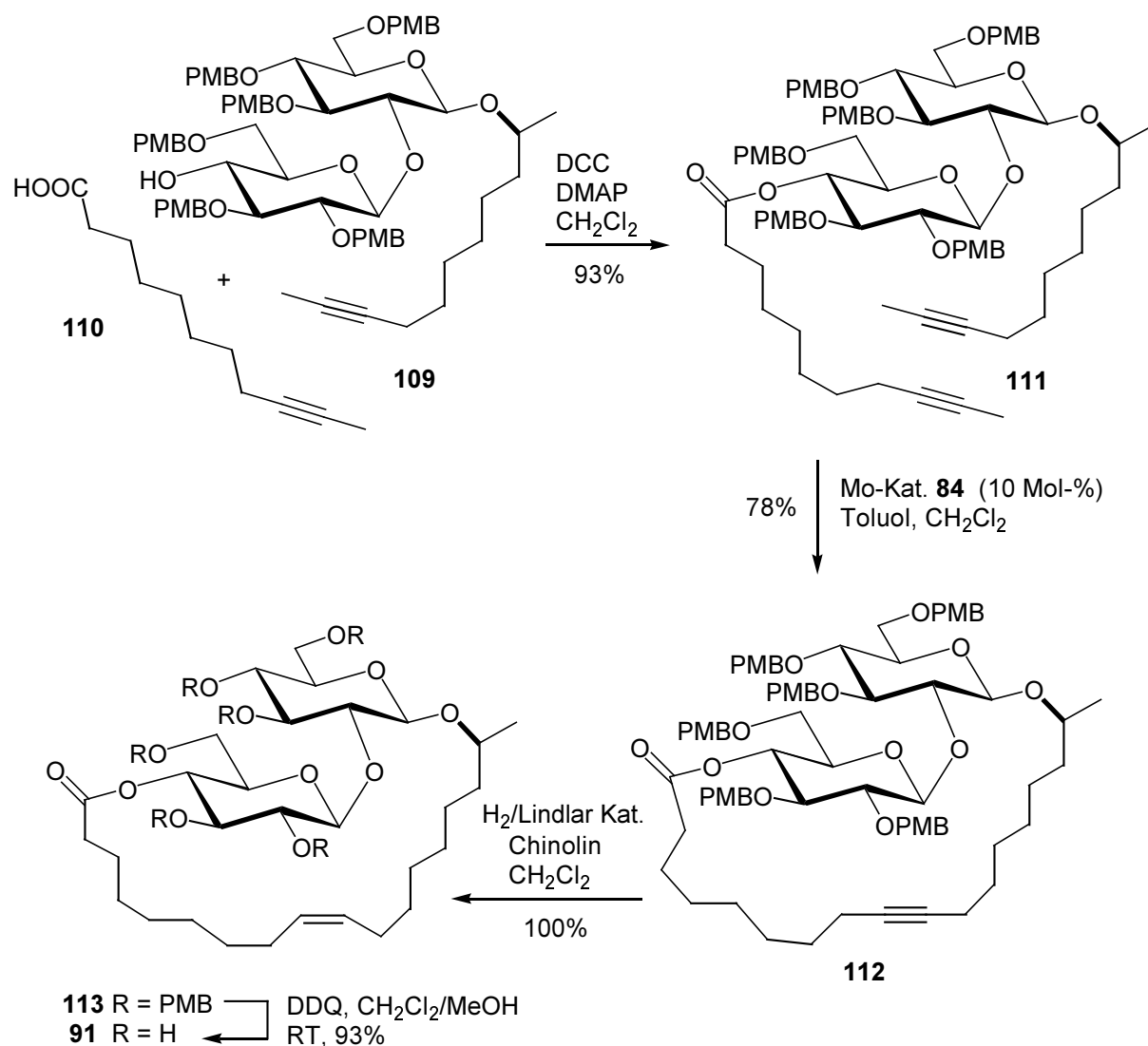


Abb. 58: Synthese von Sophorolipid-Makrolacton **91** durch Ringschluß-Alkinmetathese/
LINDLAR-Reduktion.

Im NMR-Spektrum zeigte das Cycloalkin **112** einen doppelten Signalsatz. Ausführliche Untersuchungen ergaben, daß die Verknüpfungsarten in diesen Molekülen identisch sind. Dieses Phänomen muß daher dem Entstehen von Rotameren zugeschrieben werden, die sich während der Ringschluß-Alkinmetathese bilden. Eine identische Situation im NMR-Spektrum liegt auch im LINDLAR-Hydrierungsprodukt **113** vor. Erst das Spektrum des entschützten Sophorolipid-Lactons **91** zeigt einen einfachen Signalsatz. Die Zuordnung aller Resonanzen zu jedem einzelnen Rotamer wurde durch umfangreiche 1D und 2D Korrelationspektren erreicht und die entsprechenden Datensätze sind im Kapitel 7.8 (Ergänzende Analytik) zu finden.

Das Cycloalkin **112** wurde anschließend mit Hilfe eines LINDLAR-Katalysators in CH_2Cl_2 partiell zum (*Z*)-konfigurierten Cycloalken **113** reduziert (Abb. 58). Im letzten Schritt der Synthese wurden sämtliche PMB-Schutzgruppen oxidativ mit DDQ in $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{H}_2\text{O}$ (18:1) entfernt, was das Sophorolipid **91** als Zielmolekül lieferte. Aufgrund des amphiphilen Charakters der Verbindung war die Isolierung des Produkts erschwert. Trotzdem konnte die Verbindung auf konventionelle Weise durch Chromatographie weitgehend gereinigt werden (93%). Aufgrund der nicht korrekten Elementaranalyse wurde jedoch die Verbindung anschließend durch präparative HPLC gereinigt. Diese Maßnahme lieferte analytisch reines Makrolacton **91**, das alle erforderlichen Reinheitskriterien erfüllte.

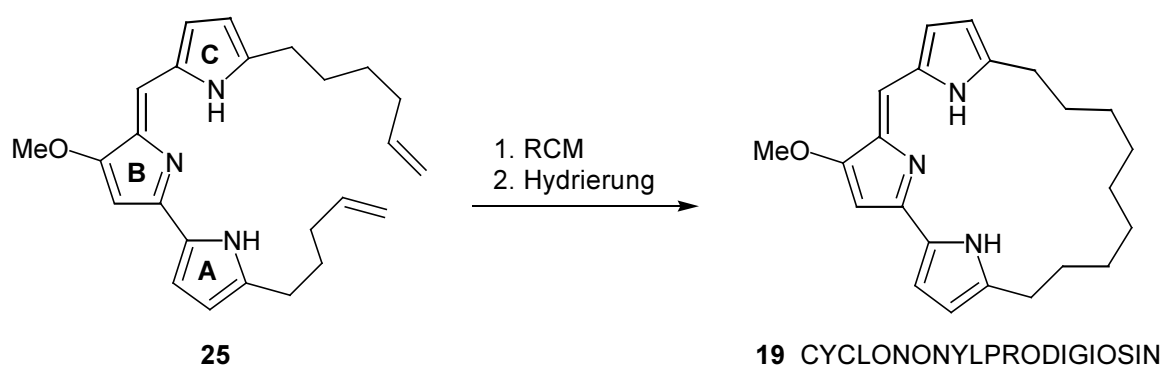
Damit gelang erstmals die Totalsynthese des Hauptbestandteils von natürlichem Sophorolipid durch die zuvor in der Kohlenhydrat-Chemie nicht angewandte Ringschluß-Alkinmetathese.

6 Zusammenfassung

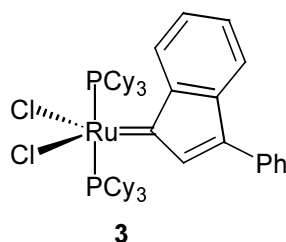
In der vorliegenden Arbeit werden zwei Totalsynthesen von biologisch aktiven Naturstoffen durch ringschließende Metathese beschrieben.

Im ersten Teil wird die Synthese des Alkaloids Cyclononylprodigiosin vorgestellt, das 1970 aus *Actinomadura madurae* von GERBER et al.¹⁴ isoliert wurde. Die Naturstoffklasse der Prodigiosine besitzt ein breites Wirkspektrum und ist deshalb von großem pharmakologischen Interesse. Diese triheterocyclischen Wirkstoffe besitzen neben cytotoxischen, antibiotischen und anticancerogenen Eigenschaften eine ausgeprägte immunsuppressive Aktivität.^{28,29}

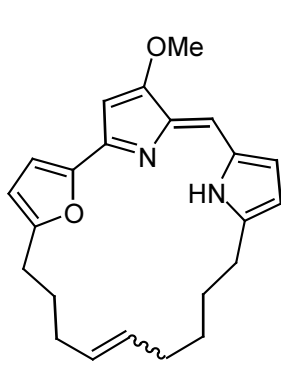
Die Makrocyclisierung des heterocyclischen Gerüsts erfolgte durch eine Ringschluß-Alkenmetathese (RCM),²



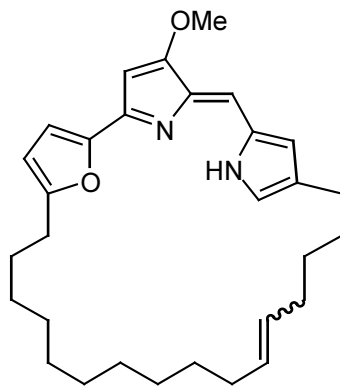
unter Anwendung des Ruthenium-Phenylindenyliden-Komplexes **3**¹⁰ als Katalysator, der sich durch eine sehr hohe Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen auszeichnet.



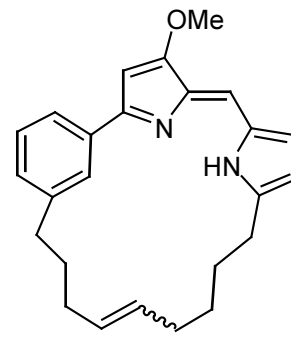
Des weiteren konnte auf analogem Wege eine Reihe von Prodigiosinderivaten dargestellt werden, die sich durch den Austausch des pyrrolischen A-Rings gegen andere aromatische Systeme oder durch eine variierte Alkylkette am C-Ring des tripyrrolischen Gerüsts von den natürlichen Prodigiosinen unterscheiden. Die Kupplung des jeweiligen A-Rings mit dem bipyrrrolischen B-C System erfolgte über Palladium-katalysierte SUZUKI-Reaktionen,³⁸ die gute bis sehr gute Ausbeuten lieferten.



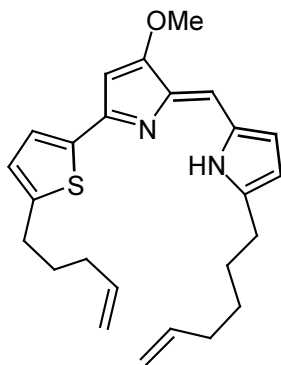
66



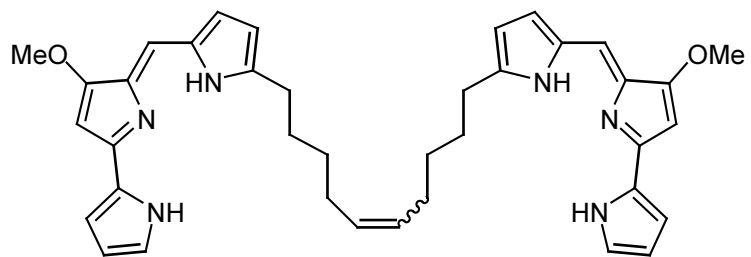
67



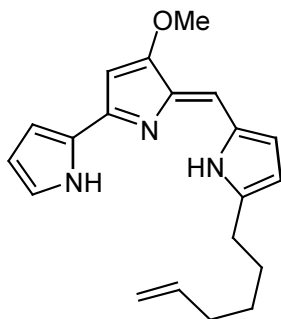
68



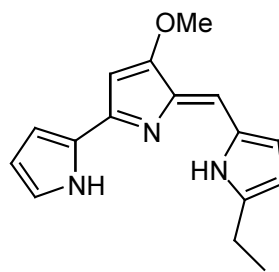
59



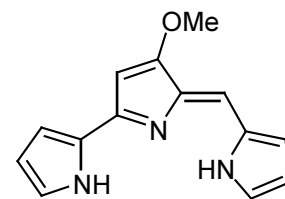
65



51



76



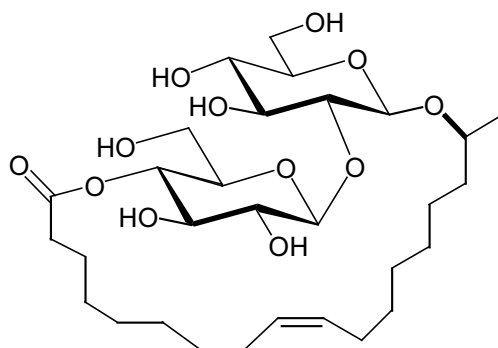
77

Diese modifizierten Analoga wurden anschließend drei unterschiedlichen biologischen Tests unterzogen:

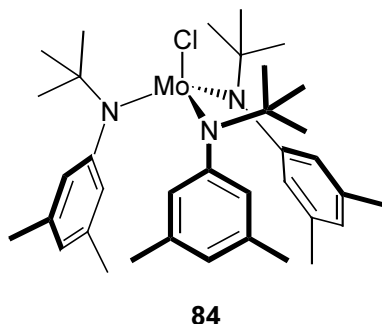
- A. Einfluß auf die durch Lipopolysaccharid (LPS) und Concanavalin A induzierte Proliferation der B- und T-Zellen in Mäuse-Milz,
- B. Einwirkung auf die vakuolare Acidifizierung in BHK-Zellen (BHK = *baby hamster kidney*),
- C. Strangspaltungsaktivität gegenüber doppelsträngiger Plasmid-DNA (Φ X174 RF1 DNA).

Von den im Test (A) untersuchten Substanzen (**18**, **19**, **59**, **65**, **66**, **67** und **68**) zeigten nur Nonylprodigiosin **18** (als Referenz) und Cyclononylprodigiosin **19** eine signifikante immunsuppressive Wirkung, die sich durch eine spezifische Inhibierung der Con A-induzierten T-Zellen-Proliferation auszeichnet. Im zweiten Test (B) konnte gezeigt werden, daß die Prodigosine **18**, **19** und **65** die vakuolare Acidifizierung der Lysosome in BHK-Zellen beeinflussen, indem sie den relativ niedrigen pH-Wert dieser Zellorganellen erhöhen. Im letzten Test (C) wurde der Einfluß von allen dargestellten Analoga (**19**, **51**, **59**, **65**, **66**, **67**, **68**, **76** und **77**) auf die Aktivität gegenüber supercoiled Plasmid-DNA untersucht, wobei die Verbindungen **19**, **51**, **76** und **77** in Gegenwart von Cu(II) zur Spaltung der doppelsträngigen DNA führten. Bei allen Tests zeichnete sich eine unverkennbare Tendenz ab, daß die tripyrrolische Einheit, die allen natürlichen Prodigosinen gemeinsam ist, eine essentielle Rolle für die biologische Aktivität spielt.

Im zweiten Teil der Arbeit gelang erstmals die Totalsynthese des aus der Hefe *Torulopsis bombicola* 1961 von GORIN et al.¹⁵ isolierten glykolipidischen Makrolactons Sophorolipid **91**. Dieser amphiphile Naturstoff mit starken Emulgator-Eigenschaften konnte durch eine neuartige Methode – die Ringschluß-Alkinmetathese (RCAM)⁷² – dargestellt werden, die hier ihre erste Anwendung in der Kohlenhydrat-Chemie fand. Die Kombination der RCAM mit der LINDLAR-Hydrierung ermöglichte die stereoselektive Bildung der (Z)-konfigurierten Alken-Funktion im Lipidteil.

**91**

Die Makrocyclisierung erfolgte mit dem kürzlich entwickelten Molybdänkatalysator **84**^{74,75} der sich sowohl durch eine hohe Effizienz als auch durch eine hervorragende Kompatibilität gegenüber dem hochfunktionalisierten System auszeichnet.



Die im Zuge dieser Doktorarbeit angewendeten Ringschluß-Alkenmetathese (RCM) sowie die Ringschluß-Alkinmetathese (RCAM) haben sich als hervorragende und komplementäre Methoden bei der Darstellung von makrocyclischen Naturstoffen erwiesen, die durch ihre Effizienz, Flexibilität und nicht zuletzt ihre ausgezeichnete Kompatibilität gegenüber funktionellen Gruppen zu weiteren Anwendungen in der Synthese von strukturell anspruchsvollen Verbindungen verleiten.

Teile der vorliegenden Arbeit sind in mehreren Publikationen zusammengefaßt worden.^{103,104,105}

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Hinweise

Feuchtigkeits- und oxidationsempfindliche Reaktionen wurden unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Die dabei verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über folgenden Reagenzien getrocknet und unter Argon aufbewahrt: THF, Et₂O (Mg-Anthracen), EtOH, MeOH (Mg); CH₂Cl₂, CHCl₃ (P₄O₁₀); DMF (Desmodur[®],¹⁰⁶ Dibutylzinndilaurat); Pyridin, Triethylamin (erst KOH, dann CaH₂); Pentan, Hexan, Toluol (Na/K Legierung), DMSO, Aceton (erst 3 Å MS, dann CaH₂).

Die Reaktionen wurden, soweit in der jeweiligen Versuchsvorschrift nicht anders vermerkt, bis zum vollständigen Umsatz der Ausgangsverbindungen durchgeführt. Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels Fertigfolien für die DC (Polygram SIL G/UV oder Polygram Alox N/UV der Firma Macherey & Nagel) mit Hexan/Ethylacetat oder Hexan/MTBE in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen. Die Detektion wurde über UV 254 bzw. 366 nm oder durch Ansprühen mit Molybdätophosphorsäure – Cer(IV)sulfat¹⁰⁷ vorgenommen.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden mit leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie)¹⁰⁸ an Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh) oder Aluminiumoxid (neutral, 70 – 250 mesh, Firma Macherey & Nagel) durchgeführt. Als Elutionsmittel wurden üblicherweise Mischungen aus *n*-Hexan und Ethylacetat in den jeweils angegebenen Verhältnissen verwendet.

7.2 Analytische Methoden

7.2.1 NMR-Spektroskopie

NMR-spektroskopische Untersuchungen wurden in 5 mm NMR Röhren an folgenden Bruker-Geräten mit dazugehörigen Meßfrequenzen vorgenommen: AC 200: 200.1 MHz (¹H), 50.3 MHz (¹³C); AMX 300 und DPX 300: 300.1 MHz (¹H), 75.5 MHz (¹³C); AMX 400: 400.1 MHz (¹H), 100.6 MHz (¹³C); DMX 600: 600.2 MHz (¹H), 150.9 MHz (¹³C). Die chemischen Verschiebungen (δ) wurden in ppm relativ zu Tetramethylsilan (¹H-Spektren) bzw. zum Solvens (¹³C-Spektren) und die Kopplungskonstanten (J) in Hertz angegeben. Die Spektren wurden nach den Regeln für Spektren „erster Ordnung“ ausgewertet.

7.2.2 Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektren wurden an einem Nicolet FT-7199 aufgenommen. Charakteristische und besonders starke Absorptionsbanden wurden in Wellenzahlen [cm^{-1}] angegeben.

7.2.3 Massenspektroskopie

Zur Aufnahme von Massenspektren wurde ein Varian CH-5 (70 eV) verwendet. Die hochauflösende Massenspektroskopie erfolgte an einem Finnigan MAT 95 (70 eV). ESI-Messungen erfolgten an einem Hewlett Packard HP 5989. GC/MS Kopplungen wurden mit einem Finnigan MAT SSQ 7000 (70 eV) gemessen.

7.2.4 Analytische Gaschromatographie

Zur quantitativen Analyse der Reaktionsmischungen wurde die analytische Gaschromatographie an den Geräten Siemens Sichromat 1 und Hewlett Packard 5890 (Serie II) unter Verwendung einer „fused silica“-Säule mit Polysiloxananfüllung ($l = 15 \text{ m}$, $\text{Ø} = 0.25 \text{ mm}$) verwendet. Der quantitativen Auswertung lag die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung von Responsefaktoren zugrunde.

7.2.5 Drehwertbestimmungen

Die optischen Rotationen wurden an dem Polarimeter 343 plus der Firma Perkin Elmer bei $\lambda = 589 \text{ nm}$ (Natrium-D-Linie) und 20 °C in einer 10 cm Küvette gemessen.

7.2.6 Schmelzpunktbestimmungen

Die Schmelzpunkte wurden an einem Gallenkamp Melting Point Apparat bestimmt und sind nicht korrigiert.

7.2.7 Kristallstrukturanalysen

Röntgenstrukturanalysen der Verbindungen **24** und **68** wurden im Arbeitskreis von Herrn Dr. Lehmann durchgeführt.

7.2.8 Elektrophorese

Bei den Reaktionsdurchführungen wurden folgende Geräte benutzt: Thermomixer comfort der Firma Eppendorf, Biofuge pico der Firma Heraeus und ein Minishaker MS1 der Firma K IKA[®] Works. Inc. Zur DNA Konzentrierung wurde außerdem ein Vakuumkonzentrator Christ Alpha RVC und eine Gefriertrocknungsanlage Christ Alpha 1-4 der Firma Christ verwendet. Für die Gel-Elektrophoresen wurde das komplette System Powerpac 300 der Firma BioRad[®] benutzt. Die Dokumentation der Gel-Elektrophoresen erfolgte mit dem Bio Doc IITM System der Firma Biometra[®].

7.3 Ausgangsmaterialien

7.3.1 Kommerziell erhältliche Chemikalien

5-Brom-1-penten, 4-Pentensäure, Triphenylphosphin, MeMgCl, Dipyridil-2-disulfid, NaBH₄, KH, Phosphoroxychlorid, Trifluoromethansulfonsäureanhydrid, 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), Di-*tert*-butyldicarbonat, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, Trimethylborat, *n*-Butyllithium, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0), Pd(dppf)Cl₂, Trimethylzinnchlorid, Diethanolamin, Triethylamin, Ruthenium-Carben-Komplexe **2a** und **2b**, [Chlorotris (triphenylphosphin) rhodium(I)], [{(η⁶-Cumol)RuCl₂}₂], Tricyclohexylphosphin (PCy), Methylmagnesiumiodid, Lithiumdiisopropylamid, 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on, 2-(*m*-Bromphenyl)-ethanol, Lithiumbromid, Lithiumchlorid, Imidazol, Allylmagnesiumchlorid, Li₂CuCl₄, Zinkchlorid, Silbercarbonat, Dicyclohexylcarbodiimid, Pyridiniumchlorochromat, Triphenylphosphit, D-Glucose, Anisaldehyd-dimethylacetal, Natriumcyanoborhydrid, Chlorameisensäuretrichlormethylester (Diphosgen), Benzylamin, LINDLAR-Katalysator (Pd-CaCO₃-PbO), Chinolin, 4,5-Dichlor-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitril (DDQ), Kupfer(II)diacetat, 3,8-Diamino-5-ethyl-6-phenylphenanthridiniumbromid (Ethidiumbromid).

7.3.2 Arbeitskreis-interne Chemikalien

Ruthenium-Phenylindenyliden-Komplex **3**,¹⁰ 12-Brom-1-dodecen, 9-Undecinol, Mo[N(*t*-Bu)(3,5-dimethylphenyl)]₃ **84**^{74,75}, Silberaluminiumsilikat (VAN BOECKEL-Katalysator).¹⁰¹

7.3.3 Nach Literaturvorschrift synthetisierte Chemikalien

1-*tert*-Butoxycarbonylpyrrol **49**,⁴⁴ GHOSEZ-Reagenz.⁹⁷

7.4 Totalsynthese von Cyclononylprodigiosin

7.4.1 Hex-5-en-säure (**32**)

Zu einer Suspension von Mg-Spänen (3.43 g, 141 mmol) in Et₂O (60 ml) wird 5-Bromo-1-penten **31** (19.84 g, 133 mmol) in Et₂O (60 ml) bei RT zugetropft und die Mischung 6 h bei 34°C gerührt. Die restlichen Mg-Späne werden abfiltriert und das Filtrat wird bei -20°C innerhalb 2 h zu einer mit CO₂-gesättigten Et₂O-Lösung zugetropft, wobei ein CO₂-Strom durch die Lösung geleitet wird. Die Mischung wird auf RT erwärmt und mit einer wässrigen HCl-Lösung (v/v, 1:1, konz. HCl/Wasser; 100 ml) versetzt. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt destilliert (Sdp.: 51-52°C/10⁻² mbar), wobei Verbindung **32**¹⁰⁹ (10.32 g, 68%) als klare Flüssigkeit erhalten wird. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.57 (bs, 1H), 5.75 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.04-4.95 (m, 2H), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H). ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 180.3, 137.4, 115.5, 33.3, 32.9, 23.7.

7.4.2 1-(1*H*-Pyrrol-2-yl)-hex-5-en-1-on (**34**)

Eine Lösung von Hex-5-en-säure **32** (4.78 g, 41.87 mmol), 2,2'-Dipyridyldisulfid (12.00 g, 54.47 mmol) und Triphenylphosphin (14.28 g, 54.47 mmol) in Toluol (60 ml) wird 4 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf -78°C gekühlt und eine Lösung von Pyrrolylmagnesiumchlorid [wurde erhalten durch Deprotonierung von Pyrrol (11.7 ml, 168.46 mmol) mit Methylmagnesiumchlorid (3M in THF, 42 ml, 126.0 mmol) in Toluol (270 ml) bei -40°C] zugetropft. Nach 1 h Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung bei -78°C abgebrochen. Nach Abtrennen der wässrigen Phase wird diese mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%-iger K₂CO₃-Lösung, Wasser und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 6:1) wird Verbindung **34** (6.67 g, 97.5%) als farbloses Öl erhalten. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.89 (bs, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.27-6.23 (m, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.07-4.94 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 190.9, 138.0, 132.1, 124.6, 116.2, 115.2, 110.5, 37.1, 33.3, 24.3. IR (Film): 3285, 3078, 2932, 1638, 1546, 1428, 1405, 1301, 1136, 1114, 1044, 994, 912, 842, 749, 606 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität)

163 ($[M^+]$, 21), 109 (100), 94 (66), 80 (8), 67 (12), 66 (22), 39 (21). $C_{10}H_{13}NO$ (163.22): ber.: C 73.59, H 8.03, N 8.58; gef.: C 73.34, H 7.95, N 8.62.

7.4.3 1-(1*H*-Pyrrol-2-yl)-pent-4-en-1-on (38)

Verbindung **38** (5.93 g, 95%) wird auf dieselbe Weise wie 1-(1*H*-Pyrrol-2-yl) hex-5-en-1-on **34**, ausgehend von Pent-4-en-säure **36** (4.20 g, 41.9 mmol), als farbloses Öl erhalten. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.71 (bs, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 5.86 (ddt, $J = 17.0, 10.3, 6.5$ Hz, 1H), 5.10-4.95 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 190.0, 137.3, 131.9, 124.6, 116.2, 115.2, 110.6, 37.0, 28.9. IR (Film): 3286, 3080, 2978, 2919, 1639, 1546, 1428, 1405, 1136, 1114, 1051, 999, 925, 837, 750, 606 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative Intensität) 149 ($[M^+]$, 21), 94 (100), 80 (6), 67 (10), 66 (19), 39 (18). $C_9H_{11}NO$ (149.19): ber.: C 72.46, H 7.43, N 9.39; gef.: C 72.43, H 7.47, N 9.31.

7.4.4 2-Hex-5-enyl-1*H*-pyrrol (35)

Zu einer Suspension von $NaBH_4$ (2.95 g, 78.0 mmol) in 2-Propanol (100 ml) wird eine Lösung von Pyrrol **34** in 2-Propanol (150 ml) zugetropft und 24 h unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und die wäßrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (neutr. Al_2O_3 , Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt, wobei Verbindung **35** (2.73 g, 65%) als farbloses Öl anfällt. 1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.97 (bs, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 6.07 (dd, $J = 5.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.92-5.78 (m, 2H), 5.07-4.95 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.69-1.41 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 139.0, 132.6, 115.9, 114.2, 108.1, 104.9, 33.6, 29.3, 28.7, 27.5. IR (Film): 3386, 3076, 2976, 2931, 2856, 1640, 1568, 1439, 1117, 1094, 1024, 993, 911, 787, 714, 637, 560 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative Intensität) 149 ($[M^+]$, 19), 106 (14), 94 (10), 81 (24), 80 (100), 67 (5), 53 (11). $C_{10}H_{15}N$ (149.24): ber.: C 80.48, H 10.13, N 9.39; gef.: C 80.29, H 10.06, N 9.42.

7.4.5 2-Pent-4-enyl-1*H*-pyrrol (39)

Verbindung **39** (3.43 g, 63%) wird auf dieselbe Weise wie 2-Hex-5-enyl-1*H*-pyrrol **35**, ausgehend von 1-(1*H*-Pyrrol-2-yl)-pent-4-en-1-on **38** (5.95 g, 39.9 mmol), als farbloses Öl

erhalten. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.98 (bs, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.93-5.79 (m, 2H), 5.08-4.97 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 138.6, 132.3, 116.0, 114.6, 108.1, 105.0, 33.4, 29.1, 27.0. IR (Film): 3386, 3077, 2932, 2858, 1640, 1568, 1439, 1117, 1095, 1025, 992, 912, 884, 787, 714 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative Intensität) 135 ($[\text{M}^+]$, 15), 93 (16), 81 (21), 80 (100), 53 (15), 39 (10). $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}$ (135.21): ber.: C 79.95, H 9.69, N 10.36; gef.: C 79.73, H 9.62, N 10.40.

7.4.6 5-Hex-5-enyl-1*H*-pyrrol-2-carbaldehyd (30)

Phosphorylchlorid (2.91 g, 19.0 mmol) wird zu DMF (1.39 g, 19.0 mmol) tropfenweise bei 0°C zugegeben. Die Mischung wird mit 1,2-Dichlorethan (5 ml) verdünnt und mit einer Lösung von Pyrrol **35** in 1,2-Dichlorethan (10 ml) innerhalb von 30 min bei 0°C versetzt. Anschließend wird die Lösung 20 min unter Rückfluß gerührt und nach Abkühlen auf RT mit NaOAc (8.20 g, 100.0 mmol) in Wasser (25 ml) versetzt. Die Mischung wird weitere 15 min unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2CO_3 getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Hexan/Ethylacetat 6:1) wird Verbindung **30** als farbloser Feststoff erhalten (2.45 g, 80%). Smp.: $37\text{-}38^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 10.61 (bs, 1H), 9.36 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.12-6.10 (m, 1H), 5.81 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H), 5.04-4.92 (m, 2H), 2.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.50-1.39 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 178.2, 144.1, 138.8, 132.0, 123.2, 114.4, 109.5, 33.5, 28.6, 28.5, 27.6. IR (KBr): 3250, 3126, 2934, 2854, 2810, 1631, 1560, 1499, 1424, 1411, 1347, 1189, 1046, 997, 921, 805, 773 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative Intensität) 177 ($[\text{M}^+]$, 31), 148 (8), 134 (13), 121 (13), 109 (51), 108 (100), 94 (11), 80 (44), 53 (16). $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$ (177.25): ber.: C 74.54, H 8.53, N 7.90; gef.: C 74.51, H 8.48, N 7.85.

7.4.7 5-(5-Hex-5-enyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethylen)-4-methoxy-1,5-dihydro-pyrrol-2-on (28)

Eine Lösung von Aldehyd **30** (2.03 g, 11.4 mmol) und 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on **29** (2.59 g, 22.8 mmol) in DMSO (40 ml) wird mit NaOH-Lösung (2N, 32 ml) versetzt und 24 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (140 ml) verdünnt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen,

über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Waschen des Rückstands mit Hexan und Abtrennen des Feststoffs durch Filtration wird Verbindung **28** (2.92 g, 94%) als gelber kristalliner Feststoff erhalten. Smp.: 139-140°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.99 (bs, 1H), 10.43 (bs, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.96-5.95 (m, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.02-4.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 168.0, 140.7, 138.2, 125.5, 122.7, 117.7, 114.4, 107.7, 102.9, 89.9, 58.1, 33.6, 29.2, 28.7, 28.0. IR (KBr): 3346, 2935, 1675, 1651, 1594, 1578, 1488, 1432, 1357, 1222, 1179, 1044, 1008, 872, 786, 770, 681 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 272 ([M⁺], 70), 229 (5), 204 (14), 203 (100), 162 (7), 119 (11). C₁₆H₂₀N₂O₂ (272.35): ber.: C 70.56, H 7.40, N 10.29; gef.: C 70.66, H 7.43, N 10.19.

7.4.8 1,1,1-Trifluoro-methansulfonsäure 5-(5-hex-5-enyl-pyrrol-2-ylidenmethyl)-4-methoxy-1*H*-pyrrol-2-yl ester (**26**)

Eine Lösung von Lactam **28** (700 mg, 2.57 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) wird tropfenweise mit Trifluoromethansulfonsäureanhydrid (0.50 ml, 3.05 mmol) bei 0°C versetzt und 1 h bei 0°C weiter gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf eine 2%-ige NaHCO₃-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 6:1) wird Verbindung **26** als gelber Feststoff erhalten (972 mg, 93%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.87 (bs, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.79 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.03-4.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.9, 160.9, 145.3, 138.4, 128.4, 123.1, 122.0, 118.6 (q), 114.7, 110.3, 110.2, 87.1, 58.7, 33.4, 28.4, 28.2, 28.2. IR (Film): 3343, 3080, 2975, 2935, 2859, 1630, 1568, 1550, 1485, 1421, 1238, 1216, 1174, 1135, 1085, 1040, 973, 913, 885, 828, 765, 603 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 404 ([M⁺], 22), 272 (19), 271 (100), 203 (21), 119 (14), 69 (24), 41 (16). C₁₇H₁₉F₃N₂O₄S (404.41): ber.: C 50.49, H 4.74, N 6.93; gef.: C 50.26, H 4.73, N 7.06.

7.4.9 2-Pent-4-enyl-pyrrol-1-carboxylsäure *tert*-butyl ester (**40**)

Zu einer Lösung von Pyrrol **39** (546 mg, 4.04 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) wird DMAP (50 mg, 0.40 mmol) und Boc₂O (1.057 g, 4.84 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) bei RT zugegeben. Die

Mischung wird 4 h gerührt und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO₂, Hexan/MTBE 50:1) liefert Verbindung **40** als farbloses Öl (875 mg, 92%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.06 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.95-5.93 (m, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6, 1H), 5.06-4.94 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.6, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H), 1.79-1.65 (m, 2H), 1.58 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 149.5, 138.6, 136.0, 120.8, 114.6, 110.9, 109.8, 83.2, 33.4, 28.3, 28.1, 28.0. IR (Film): 3467, 3077, 2979, 2934, 2864, 1741, 1641, 1571, 1495, 1478, 1458, 1408, 1332, 1167, 1128, 1064, 1100, 993, 911, 719 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 235 ([M⁺], 2), 179 (34), 137 (14), 125 (12), 124 (10), 93 (12), 81 (23), 80 (37), 57 (100), 41 (16). C₁₄H₂₁NO₂ (235.33): ber.: C 71.46, H 8.99, N 5.95; gef.: C 71.26, H 9.12, N 6.02.

7.4.10 (5-pent-4-en-1-*tert*-butoxycarbonylpyrrol-2-yl) boronsäure (**27**)

Eine Lösung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (434 µl, 2.57 mmol) in THF (10 ml) wird tropfenweise mit *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 1.84 ml, 2.95 mmol) versetzt, so daß die Temperatur stets unterhalb von -65° bleibt. Nach weiteren 15 min Rühren wird die Temperatur innerhalb von 30 min auf 0°C erhöht. Anschließend wird wieder auf -78°C gekühlt und eine Lösung von N-Boc-Pyrrol **40** (561 mg, 2.38 mmol) in THF (10 ml) zugegeben, so daß die Reaktionstemperatur nicht über -65°C steigt. Nach 2 h Rühren bei -78°C wird Trimethylborat (1.24 g, 11.9 mmol) in THF (10 ml) zugetropft und die Temperatur über Nacht auf RT erhöht. Die Mischung wird dann mit aq. HCl (0.25 N, 15 ml, 3.75 mmol) versetzt und die organische Phase im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Et₂O extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wird die Lösung langsam konzentriert, so daß das Rohprodukt teilweise ausfällt. Nach anschließendem Abkühlen auf 0°C wird das feste Produkt abfiltriert und mit kaltem Et₂O gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird Verbindung **27** als heller beige gefärbter Feststoff erhalten (386 mg, 58 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.79 (bs, 2H), 6.03 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.87-5.73 (m, 1H), 5.05-4.92 (m, 2H), 2.85-2.76 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.61 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 153.2, 142.0, 138.2, 127.3, 115.0, 112.6, 85.8, 33.4, 30.1, 28.3, 28.0. ¹¹B NMR (64 MHz, CDCl₃): δ 26.0.

7.4.11 5'-(5-Hex-5-enyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-4'-methoxy-5-pent-4-enyl-1*H*, 5'*H*-[2,2'] bipyrrölyl-Hydrochlorid (25·HCl)

Eine Lösung von Triflat **26** (268 mg, 0.66 mmol), LiCl (85 mg, 1.98 mmol), Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0.033 mmol), Boronsäure **27** (370 mg, 1.32 mmol) in DME (20 ml) wird mit 2M aq. Na₂CO₃ (2N in Wasser, 1.3 ml, 2.6 mmol) versetzt und 15 h unter Argon bei 85°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl- und Na₂CO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die säulenchromatographische Reinigung (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 15:1→2:1) liefert Verbindung **25**, die nach Behandlung mit HCl in Et₂O und Entfernen des Lösungsmittels das Hydrochlorid **25**·HCl (159 mg, 56%) als roten Feststoff ergibt. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 12.81 (bs, 1H), 12.70 (bs, 2H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.20 (dd, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 6.16 (dd, *J* = 3.9, 2.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.94-5.77 (m, 2H), 5.10-4.91 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.18-2.07 (m, 4H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.56-1.46 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 166.4, 151.0, 148.9, 145.0, 139.0, 138.3, 127.7, 125.9, 122.2, 121.0, 119.6, 114.9, 114.7, 114.2, 111.8, 111.0, 92.9, 59.0, 33.6, 33.3, 28.9, 28.6, 28.2, 28.1, 27.6. IR (KBr): 3160, 3121, 2975, 2929, 2858, 1633, 1608, 1552, 1536, 1409, 1372, 1280, 1264, 1181, 1041, 972, 911, 776 cm⁻¹. UV (CH₂Cl₂): λ_{max} = 539, 392, 374, 297 nm. MS (ESI pos.): *m/z* (relative Intensität) 390 [(M-Cl)⁺], 100. C₂₅H₃₁N₃O·HCl (426.01): ber.: C 70.49, H 7.57, N 9.86 gef.: C 70.28, H 7.69, N 9.95.

7.4.12 Verbindung 24·HCl

Eine Lösung von Dien **25**·HCl (58 mg, 0.136 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) wird tropfenweise zum Ruthenium-Phenylindenyliden-Komplex **3** (13.4 mg, 0.014 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) gegeben und 16 h bei 40°C unter Ar gerührt. Die Mischung wird mit ges. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 6:1) wird Verbindung **24** erhalten, die nach Einengen mit HCl in Et₂O versetzt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Hydrochlorid **24**·HCl (35 mg, 65%) als roter Feststoff erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 12.85 (bs, 1H), 12.70 (bs, 1H), 12.58 (bs, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.75 (dd, *J* = 3.6, 2.6 Hz, 1H), 6.15-6.12 (m, 2H), 6.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.57 (dt, *J* = 15.3, 5.6 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 15.3, 6.5 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.96-2.80 (m, 4H), 2.25-2.03 (m, 4H), 1.93-1.77 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz,

CD₂Cl₂): δ 167.2, 150.9, 149.5, 144.8, 131.2, 129.1, 127.2, 126.6, 123.1, 121.1, 119.8, 115.3, 112.1, 111.6, 92.7, 59.1, 32.1, 30.5, 29.6, 28.9, 28.3, 26.7, 25.9. IR (KBr): 3435, 3160, 3105, 3059, 2926, 2851, 1605, 1546, 1534, 1375, 1279, 1244, 1178, 1036, 971, 780 cm⁻¹. MS (GC-EI): m/z (relative Intensität) 361 ([M-HCl]⁺), 100), 346 (12), 318 (14), 266 (13), 104 (28). HR-MS (C₂₃H₂₇N₃O): ber.: 361.215412; gef.: 361.217201.

7.4.13 Cyclononylprodigiosin-Hydrochlorid (19·HCl)

Eine Lösung von Makrocyclus **24**·HCl (81 mg, 0.203 mmol) und WILKINSON-Katalysator [(RhCl(PPh₃)₃)] (97 mg, 0.105 mmol) in EtOH (30 ml) wird bei RT unter H₂-Atmosphäre (1 atm) 6 h gerührt. Die Mischung wird mit ges. Na₂CO₃-Lösung gewaschen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 10:1→6:1). Die vereinigten Fraktionen werden eingeengt und mit HCl in Et₂O versetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei das Produkt **19**·HCl (73 mg, 90%) als roter Feststoff anfällt. ¹H NMR(300 MHz, CD₂Cl₂): δ 12.85 (bs, 1H), 12.65 (bs, 2H), 6.96-6.94 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 3.8, 2.3 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.55-1.13 (m, 10 H). ¹³C NMR(75 MHz, CD₂Cl₂): δ 167.1, 151.3, 149.4, 145.2, 127.1, 126.7, 123.0, 121.0, 119.7, 115.2, 111.9, 111.2, 92.7, 59.1, 30.2, 29.5, 28.3, 28.2, 27.9, 27.8, 27.7, 27.3, 26.6. MS (EI): m/z (relative Intensität) 363 ([M-HCl]⁺), 100), 348 (11), 278 (5), 104 (11). HR-MS (C₂₃H₂₉N₃O): ber.: 363.231062; gef.: 363.229082.

7.5 Synthese der Prodigiosinanaloga

7.5.1 (1-*tert*-Butoxycarbonylpyrrol-2-yl)boronsäure (**50**)

Zu einer Lösung von 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin (765 mg, 5.41 mmol) in THF (11 ml) wird langsam *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 3.90 ml, 6.24 mmol) bei -78°C unter Ar zugegeben. Nach 10 min Rühren bei -78°C wird die Temperatur auf 0°C innerhalb von 30 min erhöht. Anschließend wird wieder auf -78°C abgekühlt und eine Lösung von N-Boc-pyrrol **49** (830 mg, 4.96 mmol) in THF (20 ml) so zugetropft, daß die Temperatur unterhalb -65°C bleibt. Nach 2 h Rühren bei -78°C wird zu diesem Reaktionsgemisch eine Lösung von Trimethylborat (1.54 g, 14.82 mmol) in THF (40 ml) gegeben. Anschließend wird die Temperatur über Nacht auf RT gebracht und die Reaktionsmischung mit aq. HCl (0.25 M, 14 ml, 3.5 mmol) versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Et₂O (3 x 15 ml) extrahiert, mit Wasser (2 x 6 ml) gewaschen, und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird konzentriert, so daß das Produkt auszukristallisieren beginnt. Nach anschließendem Abkühlen auf 0°C wird der Feststoff abfiltriert und mit kaltem Et₂O gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wird die Boronsäure **50** (660 mg, 63%)^{39a} als farbloser Feststoff erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (dd, 1H, *J*= 3.2, 1.6 Hz), 7.28 (bs, 2H), 7.08 (dd, *J*=3.3, 1.7 Hz, 1H), 6.24 (t, *J*= 3.3 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 152.2, 128.7, 127.0, 112.0, 85.5, 27.9. ¹¹B NMR (64 MHz, CDCl₃): δ 26.2. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 211 ([M⁺], 10), 155 (19), 138 (9), 111 (62), 110 (15), 93 (11), 57 (100), 41 (25), 29 (13).

7.5.2 5'-(5-Hex-5-enyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-4'-methoxy-1*H*,5'*H*[2,2'] bipyrrölyl (**51**)

Eine Lösung von Triflat **26** (243 mg, 0.60 mmol), Boronsäure **50** (380 mg, 1.80mmol), Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0.03 mmol), LiCl (76 mg, 1.80mmol) und Na₂CO₃ (381 mg, 3.60 mmol) in DME (12 ml) wird auf 80°C erhitzt, mit 1.80 ml Wasser versetzt, und 21 h bei 80°C unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl- und Na₂CO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 6:1→2:1) fällt Verbindung **51** (141 mg, 73%) als roter Feststoff an. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 6.88 (s, 1H), 6.73 (dd, *J*= 3.6, 1.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, *J*= 2.5, 1.3

Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 3.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.79 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.02-4.91 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.11 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 169.5, 160.6, 144.4, 139.0, 138.8, 128.4, 128.3, 122.8, 121.3, 116.0, 114.1, 113.2, 110.4, 108.8, 95.9, 58.6, 33.5, 28.9, 28.9, 27.1. IR (KBr): 3430, 3152, 3101, 2963, 2926, 2853, 1722, 1634, 1604, 1549, 1512, 1461, 1408, 1371, 1262, 1181, 1135, 1100, 1037, 958, 800, 746 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative Intensität) 321 ($[\text{M}^+]$, 100), 306 (12), 266 (10), 253 (31), 252 (69), 238 (26), 221 (7), 118 (11), 91 (33). HR-MS ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$): ber.: 321.184112; gef.: 321.184020.

7.5.3 Verbindung 65·2HCl

Eine Lösung von **51**·HCl (28 mg, 0.078 mmol) [erhalten durch Versetzen der Verbindung **51** mit einer Lösung von HCl in Et_2O und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum] und Ruthenium-Phenylindenyliden-Komplex **3** (3.6 mg, 0.004 mmol) in CH_2Cl_2 (4 ml) wird 30 h bei 40°C unter Ar gerührt. Die Mischung wird mit ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (neutr. Al_2O_3 , Hexan/Ethylacetat 4:1→1:1) wird das eingeeengte Produkt **65** mit HCl in Et_2O versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum fällt Verbindung **65**·2HCl (25 mg, 93%) als dunkelroter Feststoff an. Isomerenverhältnis $E:Z = 2.7:1$; ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 12.92 (bs, 2H), 12.72 (bs, 2H), 12.69 (bs, 2H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.93-6.92 (m, 2H), 6.81-6.79 (m, 2H), 6.32-6.29 (m, 2H), 6.15 (dd, $J = 3.8, 1.8$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 5.39-5.36 (m, 2H), 3.93 (s, 6 H), 2.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.05-1.97 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.43-1.33 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) (E)-Isomer: δ 166.6, 152.7, 149.0, 130.3, 129.2, 127.3, 126.0, 122.3 121.6, 117.9, 116.3, 112.5, 112.0, 93.2, 59.0, 32.3, 29.2, 28.7, 28.1 ; (Z)-Isomer (ausgewählte Signale): δ 132.0, 129.8, 110.3, 29.4, 28.8, 28.2, 27.0. HR-MS ($\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_2$): ber.: 615.344748; gef.: 615.343202.

7.5.4 2-Pent-4-enyl-furan (**54**)

Zu n -BuLi (1.6 N in Hexan, 28.0 ml, 44.8 mmol) in THF (18 ml) wird Furan (3.07 ml, 42.27 mmol) bei -15°C zugetropft. Anschließend wird die Temperatur innerhalb von 1 h auf RT erhöht und 24 h gerührt. Danach wird 5-Bromo-1-penten **52** (6.30 g, 42.27 mmol) in THF (10 ml) zugegeben und weitere 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Et_2O extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Konzentrierung im

Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , CH_2Cl_2) gereinigt, wobei Verbindung **54** (2.73 g, 65%)⁴⁹ als farblose Flüssigkeit anfällt. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 3.3, 0.7$ Hz, 1H), 5.81 (ddt, $J = 16.9, 10.3, 6.6$ Hz, 1H), 5.27-4.95 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 156.1, 140.7, 138.2, 114.9, 110.0, 104.8, 33.1, 27.3, 27.2. IR (Film): 3115, 3078, 2978, 2935, 2862, 1641, 1597, 1508, 1438, 1384, 1345, 1237, 1175, 1147, 1077, 1007, 914, 885, 798, 729, 599 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative Intensität) 136 ($[\text{M}^+]$, 19), 107 (7), 94 (76), 92 (13), 82 (20), 81 (100), 53 (29), 39 (17), 27 (15).

7.5.5 5-(5-Hex-5-enyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-4-methoxy-2-(5-pent-4-enyl-furan-2-yl)-5H-pyrrol-Hydrochlorid (57·HCl)

Eine Lösung von Furan **54** (170 mg, 1.25 mmol) in THF (3 ml) wird mit *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.78 ml, 1.25 mmol) bei -78°C unter Ar versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf -78°C abgekühlt und Trimethylborat (167 μl , 1.50 mmol) eingespritzt. Danach wird die Temperatur auf 0°C erhöht und weitere 2 h gerührt. In einem separaten Kolben werden Triflat **26** (104 mg, 0.27 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (25 mg, 0.022 mmol) in DME (5 ml) gelöst. Diese Reaktionslösung wird mit der zuvor hergestellten Reaktionsmischung des Borats bei 40°C versetzt. Anschließend wird aq. Na_2CO_3 (2 M, 1.10 ml, 2.20 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 3 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (neutr. Al_2O_3 , Hexan/Ethylacetat 50:1→6:1) und Einengen wird Verbindung **57** mit HCl in Et_2O versetzt. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum liefert das Hydrochlorid **57**·HCl (86 mg, 78%) als roten Feststoff. ^1H NMR (200 MHz, CD_2Cl_2): δ 14.20 (bs, 1H), 13.73 (bs, 1H), 8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.34 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.33-6.27 (m, 2H), 5.92-5.75 (m, 2H), 5.10-4.91 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 4H), 1.79-1.68 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 2H). ^{13}C NMR (50 MHz, CD_2Cl_2): δ 166.6, 162.2, 155.7, 146.0, 143.6, 138.8, 138.0, 131.5, 127.0, 121.3, 120.3, 118.9, 115.1, 114.3, 113.9, 110.1, 93.3, 59.1, 33.5, 33.1, 28.6 (2x), 28.2, 27.8, 27.0. IR (KBr): 3423, 3088, 2927, 2856, 1640, 1611, 1547, 1411, 1286, 1233, 1184, 1136, 1047, 989, 964, 909, 783 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative

Intensität) 390 ($[(M-HCl)^+]$, 100), 375 (14), 335 (25), 322 (24), 321 (32), 307 (15), 140 (9), 118 (15), 105 (16), 41 (14). HR-MS ($C_{25}H_{30}N_2O_2$): ber.: 390.230727; gef.: 390.229664.

7.5.6 Verbindung 66·HCl

Eine Lösung von Dien **57**·HCl (26 mg, 0.06 mmol) in CH_2Cl_2 (25 ml) wird langsam zu einer Lösung von Ruthenium-Carben-Komplex **3** (5 mg, 0.006 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml) zugetropft und 40 h bei 40°C unter Ar gerührt. Die Mischung wird mit ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (neutr. Al_2O_3 , Hexan/Ethylacetat 20:1→6:1) und Einengen wird Verbindung **66** mit HCl in Et_2O versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Hydrochlorid **66**·HCl (15.5 mg, 64%) als roter Feststoff erhalten. Isomerenverhältnis *E*:*Z* = 4:1; 1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 14.14 (bs, 1H), 13.22 (bs, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.27-6.22 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.93-5.84 (m, 1H), 5.57-5.48 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.18-1.77 (m, 8H), 1.50-1.40 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) (*E*)-Isomer: δ 167.2, 163.0, 155.5, 145.7, 142.7, 130.9, 130.7, 129.7, 128.1, 122.1, 119.6, 118.5, 114.4, 109.8, 92.8, 59.4, 31.7, 31.2, 29.3, 28.3, 28.2, 27.3, 26.9; (*Z*)-Isomer (ausgewählte Signale): δ 131.1, 130.1, 130.0, 127.7, 119.7, 117.7, 109.7, 92.7, 59.3, 28.8, 28.7, 28.1 (2C), 27.6, 27.5, 27.4. IR (KBr): 3423, 3071, 2923, 2851, 1616, 1540, 1501, 1415, 1345, 1247, 1237, 1177, 1130, 1032, 968, 884, 799, 781, 703, 667 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative Intensität) 362 ($[(M-HCl)^+]$, 100), 347 (15), 280 (11), 105 (8). HR-MS ($C_{23}H_{26}N_2O_2$): ber.: 362.199427; gef.: 362. 200162.

7.5.7 2-Dodec-11-enyl-furan (**55**)

Zu *n*-BuLi (1.6 N in Hexan, 5.53 ml, 8.85 mmol) in THF (4 ml) wird Furan (643 μ l, 8.85 mmol) bei -15°C zugetropft. Anschließend wird die Temperatur innerhalb von 1 h auf RT erhöht und weitere 20 h gerührt. Danach wird eine Lösung von Alken **53** (2.187g, 8.85 mmol) in THF (3 ml) zugegeben und 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Et_2O extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Konzentrierung im Vakuum wird der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan) gereinigt, wobei Verbindung **55** (1.954 g, 93%) als farbloses Öl anfällt. 1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.29 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.99-5.97 (m, 1H), 5.83 (ddt, $J = 16.9, 13.3, 6.7$ Hz, 1H), 5.03-4.90 (m, 2H), 2.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.44-1.29 (m, 14H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 156.9, 140.7, 139.4, 113.9,

110.1, 104.6, 33.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 29.1, 28.2, 28.0. IR (Film): 3115, 3077, 2926, 2854, 1641, 1597, 1507, 1465, 1440, 1147, 1007, 994, 910, 885, 795, 726 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative Intensität) 234 ($[\text{M}^+]$, 16), 123 (10), 95 (44), 94 (16), 82 (35), 81 (100), 67 (10), 55 (17), 41 (24). HR-MS ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$): ber.: 234.198365; gef.: 234.198907.

7.5.8 5-(5-Hex-5-enyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-4-methoxy-2-(5-dodec-11-enyl-furan-2-yl)-5H-pyrrol-Hydrochlorid (**58**·HCl)

Eine Lösung von Furan **55** (465 mg, 1.98 mmol) in THF (5 ml) wird mit *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 1.24 ml, 1.98 mmol) bei -78°C unter Ar versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf -78°C abgekühlt und Trimethylborat (264 μl , 2.38 mmol) eingespritzt. Danach wird die Temperatur auf 0°C erhöht und 2 h gerührt. In einem separaten Kolben werden Triflat **26** (192 mg, 0.47 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52 mg, 0.045 mmol) in DME (15 ml) gelöst. Diese Reaktionslösung wird mit der zuvor hergestellten Reaktionsmischung des Borats bei 40°C versetzt. Anschließend wird aq. Na_2CO_3 (2.2 M, 1.80 ml, 3.96 mmol) zugegeben und das resultierende Gemisch 3 h bei 80°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit ges. Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (neutr. Al_2O_3 , Hexan/Ethylacetat 50:1→6:1) und Konzentrierung wird Verbindung **58** mit HCl in Et_2O versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum fällt das Hydrochlorid **58**·HCl (158 mg, 64%) als roter Feststoff an. ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 14.03 (bs, 1H), 13.58 (bs, 1H), 8.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.30-6.27 (m, 2H), 5.90-5.75 (m, 2H), 5.05-4.90 (m, 4H), 4.04 (s, 3H), 2.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.67-1.29 (m, 16H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 166.6, 162.8, 155.7, 146.2, 143.5, 139.4, 138.9, 131.4, 126.0, 121.3, 120.5, 118.9, 114.3, 113.9, 113.9, 110.0, 93.2, 59.1, 33.9, 33.5, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2 (2x), 29.0, 28.6 (2x), 28.4, 28.2, 27.8. IR (KBr): 3439, 3081, 2996, 2927, 2854, 1631, 1611, 1554, 1544, 1495, 1441, 1360, 1288, 1226, 1181, 1039, 978, 969, 906, 781 cm^{-1} . HR-MS (FAB pos.) ($\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2$): ber.: 489.348102; gef.: 489.347792.

7.5.9 Verbindung **67**·HCl

Eine Lösung von Dien **58**·HCl (131 mg, 0.249 mmol) in CH_2Cl_2 (100 ml) wird langsam zu einer Lösung von Ruthenium-Phenylindenyliden-Komplex **3** (5 mg, 0.006 mmol) in CH_2Cl_2

(50 ml) gegeben und 22 h bei 40°C unter Ar gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Lösung mit ges. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 30:1→6:1) liefert das Produkt **67**, das mit HCl in Et₂O versetzt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Hydrochlorid **67**·HCl (71 mg, 57%) als roter Feststoff erhalten. Isomerenverhältnis *E*:*Z* = 2.4:1; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 13.98 (bs, 1H), 13.47 (bs, 1H), 8.15 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.22 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.19-6.07 (m, 2H), 5.39-5.19 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.74-2.69 (m, 2H), 2.06-1.69 (m, 8H), 1.41-1.03 (m, 16H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (*E*)-Isomer: δ 166.2, 162.4, 156.2, 145.6, 143.2, 131.3, 130.7, 129.4, 126.9, 121.1, 120.1, 118.9, 114.2, 110.7, 92.8, 58.9, 32.9, 31.7, 29.6, 29.2, 28.9, 28.8, 28.7, 28.5, 28.3, 28.2, 28.1, 28.0, 27.8, 26.9; (*Z*)-Isomer (ausgewählte Signale): δ 166.0, 162.9, 156.1, 145.1, 143.1, 131.4, 130.3, 126.9, 120.8, 119.3, 114.0, 110.1, 92.7, 28.9, 28.6, 27.9, 27.0, 26.7. IR (KBr): 34325, 3111, 2923, 2851, 1626, 1547, 1506, 1451, 1384, 1352, 1278, 1244, 1181, 1129, 1043, 966, 884, 838, 793, 776 cm⁻¹. HR-MS (C₃₀H₄₀N₂O₂): ber.: 460.308977; gef.: 460.307802.

7.5.10 2-Pent-4-enyl-thiophen (**56**)

Zu einer Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 21.13 ml, 33.81 mmol) in Et₂O (20 ml) wird Thiophen (2.84 g, 33.81 mmol) in Et₂O (20 ml) bei 0°C zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf RT erwärmt und 90 min gerührt. Anschließend wird auf -15°C gekühlt und eine Lösung von 5-Bromo-1-penten **52** (4.00 ml, 33.81 mmol) in Et₂O (20 ml) zugetropft. Nach 30 h Rühren bei 35°C wird die Reaktionslösung auf RT gekühlt und auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Das Rohprodukt wird durch Destillation (Sdp.: 80-81°C/20 mbar) gereinigt, wobei Verbindung **56** (1.84 g, 36%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird. ¹H NMR (200 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.85 (ddt, *J* = 17.1, 10.4, 6.6 Hz, 1H), 5.08-4.95 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.84-1.69 (m, 2H). ¹³C NMR (50 MHz, CD₂Cl₂): δ 145.5, 138.4, 126.7, 124.2, 122.9, 114.7, 33.1, 31.1, 29.3. IR (Film): 3076, 2976, 2933, 2856, 1641, 1535, 1440, 1240, 1076, 991, 912, 851, 819, 693 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 152 ([M⁺], 14), 123 (7), 110 (67), 98 (29), 97 (100), 53 (10), 45 (14), 39 (12). C₉H₁₂S (152.26): ber.: C 71.00, H 7.94; gef.: C 70.92, H 8.06.

7.5.11 5-(5-Hex-5-enyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-4-methoxy-2-(5-pent-4-enyl-thiophen-2-yl)-5*H*-pyrrol-Hydrochlorid (**59**·HCl)

Zu einer Lösung von *n*-BuLi (1.6 M, 625 μ l, 1.00 mmol) in Et₂O (5 ml) wird Thiophen **56** (152 mg, 1.00 mmol) bei 0°C unter Ar gegeben. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und 90 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird auf -15°C abgekühlt und Trimethylborat (139 μ l, 1.25 mmol) eingespritzt. Danach wird die Temperatur auf 0°C erhöht und 1 h bei dieser Temperatur und anschließend 30 min bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird konzentriert und zu einer Lösung von Triflat **26** (62 mg, 0.15 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (18 mg, 0.156 mmol) in DME (5 ml) gegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wird mit aq. Na₂CO₃ (2 M, 1.00 ml, 2.00 mmol) versetzt und 3 h bei 80°C gerührt. Die Mischung wird mit ges. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 30:1→6:1) wird das Dien **59** erhalten, das mit HCl in Et₂O versetzt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum fällt das Hydrochlorid **59**·HCl (55 mg, 81%) als roter Feststoff an. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 14.19 (bs, 1H), 13.52 (bs, 1H), 8.83 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.29 (dd, *J* = 3.9, 1.5 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.91-5.77 (m, 2H), 5.10-4.92 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.19-2.08 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 166.7, 156.0, 153.8, 150.1, 138.8, 137.9, 134.1, 131.8, 129.42, 127.5, 126.9, 121.1, 119.0, 115.1, 114.3, 114.0, 94.6, 59.1, 33.5, 33.0, 30.6, 29.8, 28.6, 28.5, 28.2. IR (KBr): 3413, 3169, 3052, 2926, 2856, 1723, 1639, 1583, 1548, 1505, 1447, 1409, 1383, 1286, 1185, 1045, 989, 906, 807, 771 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 406 ([*(M-HCl)*⁺], 100), 351 (18), 337 (33), 192 (5), 148 (8), 121 (17). HR-MS (C₂₅H₃₀N₂OS): ber.: 406.207885; gef.: 406.208770.

7.5.12 1-Bromo-3-(2-iodo-ethyl)-benzol (**61**)

Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (5.475 g, 20.89 mmol) und Imidazol (1.422 g, 20.89 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) wird Iod (5.300g, 20.89 mmol) innerhalb von 30 min und Alkohol **60** (3.146 g, 5.65 mmol) innerhalb von 5 min bei 0°C zugegeben. Nach 20 min Rühren bei dieser Temperatur wird eine Lösung von Na₂SO₃ (3.00 g, 18.97 mmol) in Wasser (15 ml) zugegeben und danach weitere 10 min gerührt. Die wäßrige Phase wird getrennt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die säulenchromato-

graphische Reinigung des Rückstandes (SiO₂, Hexan) liefert Verbindung **61** als farblose Flüssigkeit (4.59 g, 94%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41-7.35 (m, 2H), 7.26-7.11 (m, 2H), 3.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 142.7, 131.4, 130.2, 130.0, 127.0, 122.6, 39.7, 4.7. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 312 ([M⁺(⁸¹Br)], 6), 310 (6), 185 (74), 183 (72), 105 (9), 104 (100), 103 (30), 78 (14), 77 (31), 76 (8), 75 (9), 51 (16), 50 (12). IR (Film): 3056, 3013, 2957, 2857, 1597, 1568, 1473, 1427, 1305, 1235, 1199, 1071, 997, 883, 845, 783, 773, 731, 698, 689, 666, 629, 515 cm⁻¹. C₈H₈BrI (310.96): ber.: C 30.90, H 2.59 gef.: C 30.78, H 2.64.

7.5.13 1-Bromo-3-pent-4-enyl-benzol (62)

Zu einer Lösung von Iodid **61** (4.45 g, 14.31 mmol) in THF (30 mL) und Li₂CuCl₄ (0.1 M in THF, 7.10 mL, 0.71 mmol) wird Allylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 7.16 mL, 14.32 mmol) bei 0°C zugetropft. Danach wird das Gemisch auf RT erwärmt und 18 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (SiO₂, Hexan) des Rückstandes fällt Verbindung **62** (2.516 g, 78%) als farblose Flüssigkeit an. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.37-7.31 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 5.85 (ddt, *J* = 17.0, 10.3 Hz, 6.6 Hz, 1H), 5.33-4.97 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 145.2, 138.5, 131.5, 130.0, 128.8, 127.3, 122.3, 114.7, 35.0, 33.2, 30.5. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 226 ([M⁺(⁸¹Br)], 6), 224 (7), 184 (92), 182 (99), 172 (21), 171(45), 170 (22), 169 (43), 145 (36), 104 (39), 103 (27), 91(100), 90 (37), 89 (30), 77 (26), 63 (15), 55 (39), 39 (24). IR (Film): 3444, 3076, 2976, 2931, 2857, 1641, 1596, 1568, 1473, 1437, 1425, 1071, 1017, 996, 912, 881, 778, 692, 669 cm⁻¹. C₁₁H₁₃Br (225.13): ber.: C 58.69, H 5.82 gef.: C 58.88, H 5.88.

7.5.14 3-Pent-4-enyl-phenylboronsäure (63)

Zu einer Lösung von Verbindung **62** (901 mg, 4.00 mmol) in Et₂O (10 ml) wird *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 5.00 ml, 8.00 mmol) bei 0°C gegeben. Nach 90 min Rühren bei 0°C wird die Temperatur auf RT erhöht und weitere 3 h gerührt. Nach Abkühlen auf -78°C wird zu diesem Gemisch eine Lösung von Trimethylborat (831 mg, 8.00 mmol) in Et₂O (2 ml) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf 0°C erwärmt und mit aq. HCl versetzt. Das Gemisch wird mit Et₂O

extrahiert. Anschließend wird die organische Phase mit 10%-iger NaOH-Lösung (3x) extrahiert und die gesamten alkalischen Phasen mit 10%-iger HCl-Lösung angesäuert (pH \approx 1-2). Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und die wäßrige Phase mit Et₂O extrahiert. Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösungsmittels liefert eine zweite Charge des Rohproduktes. Das so erhaltene Produkt **63** (195 mg) wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

7.5.15 5-(5-Hex-5-enyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-4-methoxy-2-(3-pent-4-enyl-phenyl)-5*H*-pyrrol-Hydrochlorid (**64**·HCl)

Eine Lösung von Triflat **26** (110 mg, 0.27 mmol), Pd(PPh₃)₄ (31 mg, 0.027 mmol) und Boronsäure **63** (195 mg des Rohprodukts) in DME (15 ml) wird mit aq. Na₂CO₃ (2.2 M, 0.9 ml, 1.98 mmol) versetzt und 2.5 h bei 85°C gerührt. Die Mischung wird mit ges. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 50:1→10:1) wird Verbindung **64** erhalten, die anschließend mit HCl in Et₂O versetzt wird. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum fällt das Hydrochlorid **64**·HCl (71 mg, 60%) als roter Feststoff an. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 14.58 (bs, 1H), 13.47 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.34-6.32 (m, 2H), 5.95-5.77 (m, 2H), 5.09-4.92 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.17-2.09 (m, 4H), 1.91-1.76 (m, 4H), 1.56-1.46 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 166.8, 157.7, 156.6, 143.6, 138.8, 138.7, 133.3, 132.1, 128.9, 128.8, 128.5, 127.2, 126.3, 120.9, 120.8, 114.7, 114.5, 114.3, 94.7, 59.1, 35.1, 33.5, 33.4, 30.5, 28.6, 28.5, 28.3. IR (KBr): 3396, 3334, 3073, 2996, 2927, 2856, 2752, 1622, 1572, 1545, 1525, 1484, 1459, 1362, 1269, 1239, 1183, 1133, 1048, 982, 949, 911, 815, 778, 694 cm⁻¹. HR-MS (FAB pos.) (C₂₇H₃₂N₂O): ber.: 401.259288; gef.: 401.258099.

7.5.16 Verbindung **68**·HCl

Eine Lösung von Dien **64**·HCl (67 mg, 0.153 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) wird tropfenweise zu einer Lösung von Ruthenium-Carben-Komplex **3** (14 mg, 0.015 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) zugegeben und 24 h bei 40°C unter Ar gerührt. Die Mischung wird mit ges. Na₂CO₃-Lösung gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 20:1)

wird das Lösungsmittel eingeengt und mit HCl in Et₂O versetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Hydrochlorid **68**·HCl (49 mg, 86%) als roter Feststoff erhalten. Isomerenverhältnis *E*:*Z* = 10:1; ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 8.16 (s, 1H), 7.55 (dd, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.52-5.49 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 4H), 2.19-2.15 (m, 2H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) (*E*)-Isomer : δ 168.5, 165.4, 143.3, 142.9, 141.1, 134.5, 130.7, 130.7, 130.3, 130.0, 128.6, 126.6, 125.0, 119.9, 117.7, 110.2, 94.6, 58.4, 33.2, 32.3, 30.0, 29.6, 29.4, 28.6, 28.2; (*Z*)-Isomer (ausgewählte Signale): δ 130.5, 130.1, 128.4, 125.8, 120.5, 117.9, 110.1, 94.8, 35.0, 31.0, 28.3, 28.0, 27.3, 26.7, 26.2. IR (KBr): 3453, 3092, 3040, 3008, 2925, 2848, 1629, 1583, 1566, 1547, 1492, 1453, 1359, 1227, 1189, 1157, 1113, 1042, 939, 902, 776, 761, 695, 676, 654 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 372 ([*(M-HCl)*⁺], 100), 357 (22), 329 (7), 290 (18), 275 (5), 186 (3), 165 (3), 118 (7). HR-MS (C₂₅H₂₈N₂O): ber.: 372.220163; gef.: 372.221209.

7.5.17 5-Ethyl-1*H*-pyrrol-2-carbaldehyd (**70**)

Phosphorylchlorid (965 mg, 6.29 mmol) wird tropfenweise zu DMF (456 mg, 6.24 mmol) bei 0°C gegeben. Die Mischung wird mit 1,2-Dichlorethan (2.80 ml) verdünnt und mit einer Lösung von Pyrrol **69** in 1,2-Dichlorethan (1.40 ml) innerhalb 30 min bei 0°C versetzt. Anschließend wird die Lösung 20 min bei 83°C gerührt und nach Abkühlen auf RT mit NaOAc (2.75 g, 33.50 mmol) in Wasser (8 ml) versetzt. Die Mischung wird weitere 15 min bei 83°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂CO₃ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 6:1) wird Verbindung **70** als farbloser Feststoff erhalten (505 mg, 73%). Smp.: 41-42°C. ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 9.99 (bs, 1H), 9.36 (s, 1H), 6.91 (dd, *J* = 3.8, 2.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 3.8, 2.8 Hz, 1H), 2.71 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 178.1, 144.8, 132.0, 122.6, 108.7, 21.1, 13.0. IR (KBr): 3422, 3172, 3142, 3105, 2967, 1635, 1569, 1501, 1431, 1386, 1358, 1335, 1247, 1188, 1048, 817, 778, 769, 644 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 123 ([*M*⁺], 84), 108(100), 94(13), 80(28), 65(9), 53(20), 52(10), 41(11), 39(20). C₇H₉NO (123.15): ber.: C 68.27, H 7.37, N 11.37; gef.: C 68.25, H 7.39, N 11.35.

7.5.18 5-(5-Ethyl-1*H*-pyrrol-2-ylmethyl)-4-methoxy-1,5-dihydro-pyrrol-2-on (72)

Eine Lösung von Aldehyd **70** (437 mg, 3.55 mmol) und 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on **29** (803 mg, 7.10 mmol) in DMSO (15 ml) wird mit NaOH-Lösung (2N, 10 ml) versetzt und 21 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (40 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Waschen des Rückstandes mit Hexan und nach Abtrennen des Feststoffes durch Filtration wird Verbindung **72** (762 mg, 99%) als gelber kristalliner Feststoff erhalten. Smp.: 197-198°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.96 (bs, 1H), 10.41 (bs, 1H), 6.35 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H),) 5.07 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 168.0, 142.2, 125.6, 122.8, 117.6, 106.9, 102.8, 90.0, 58.2, 21.3, 13.7. IR (KBr): 3347, 3182, 3152, 2972, 2935, 1680, 1652, 1592, 1580, 1488, 1438, 1383, 1354, 1332, 1223, 1178, 1037, 1013, 1003, 975, 870, 788, 764, 690, 640 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 218 ([M⁺], 100), 204(12), 203(97), 175(7), 171(7), 133(6), 119(15), 69(8). C₁₂H₁₄N₂O₂ (218.25): ber.: C 66.04, H 6.47, N 12.84; gef.: C 65.80, H 6.40, N 12.65.

7.5.19 1,1,1-Trifluoro-methansulfonsäure 5 - (5- ethyl – pyrrol – 2 - ylidemethyl)-4-methoxy -1*H*-pyrrol-2-yl ester (74)

Eine Lösung von Lactam **72** (273 mg, 1.25 mmol) in CH₂Cl₂ (25 ml) wird tropfenweise mit Trifluoromethansulfonsäureanhydrid (260 µl, 1.54 mmol) bei 0°C versetzt und 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf eine 2%-ige NaHCO₃-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 6:1) fällt Verbindung **74** als gelber Feststoff an (422 mg, 96%). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 10.82 (bs, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H),) 5.44 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 168.2, 161.2, 147.0, 132.3, 128.5, 123.4, 122.1, 118.8 (q), 109.8, 87.2, 59.0, 21.6, 12.6. IR (Film): 3348, 3145, 2976, 2944, 2822, 1625, 1566, 1547, 1486, 1422, 1372, 1328, 1274, 1240, 1222, 1200, 1169, 1134, 1043, 1011, 998, 974, 833, 837, 764, 676, 595 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 350 ([M⁺], 20), 217(100), 202(9), 187(6), 133(7), 118(7), 69(7). C₁₃H₁₃F₃N₂O₄S (350.31): ber.: C 44.57, H 3.74, N 8.00; gef.: C 44.62, H 3.67, N 7.88.

7.5.20 5'-(5-Ethyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-4'-methoxy-1H,5'H-[2,2']bipyrrolyl-Hydrochlorid (76·HCl)

Eine Lösung von Triflat **74** (175 mg, 0.50 mmol), LiCl (63 mg, 1.50 mmol), Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0.028 mmol), Boronsäure **50** (316 mg, 1.50 mmol) in DME (10 ml) und Na₂CO₃ (318 mg, 3.00 mmol) in DME (10 ml) wird mit Wasser (1.5 ml) bei 60°C versetzt und anschließend 21 h unter Argon bei 85°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl- und Na₂CO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 15:1→2:1) und Versetzen mit HCl in Et₂O wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, wobei das Hydrochlorid **76·HCl** (94 mg, 61%) als roter Feststoff anfällt. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.82 (bs, 1H), 12.66 (bs, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.34-6.31 (m, 1H), 6.19 (dd, *J* = 3.7, 1.6 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.96 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.3, 154.0, 148.9, 129.2, 127.6, 126.0, 122.1, 121.5, 117.9, 116.4, 112.0, 111.8, 93.1, 58.8, 21.7, 13.3. IR (KBr): 3100, 2963, 2925, 2849, 1637, 1609, 1575, 1548, 1514, 1458, 1410, 1338, 1289, 1254, 1232, 1184, 1146, 1138, 1042, 959, 815, 747, 718, 595 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 267 ([M-HCl]⁺, 100), 253(12), 252(69), 133(7), 118(13), 91(26). HR-MS (C₁₆H₁₇N₃O): ber.: 267.137162; gef.: 267.137041.

7.5.21 4-Methoxy-5-(1H-pyrrol-2-ylmethyl)-1,5-dihydro-pyrrol-2-on (73)

Eine Lösung von Aldehyd **71** (221 mg, 2.32 mmol) und 4-Methoxy-3-pyrrolin-2-on **29** (526 mg, 4.65 mmol) in DMSO (10 ml) wird mit NaOH-Lösung (2N, 6.5 ml) versetzt und 16 h bei 60°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (30 ml) verdünnt und mit CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 4:1→EE) wird Verbindung **73** (346 mg, 78%) als gelber Feststoff erhalten. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.66 (bs, 1H), 10.49 (bs, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.26-6.24 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 168.1, 126.7, 124.3, 123.8, 116.4, 110.0, 102.3, 90.7, 58.2. IR (KBr): 3340, 3184, 3119, 3017, 2935, 1684, 1665, 1591, 1561, 1432, 1419, 1383, 1356, 1220, 1133, 1006, 976, 869, 727, 684 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 190 ([M⁺], 100), 175(12), 147(12), 133(12), 119(11), 107(13),

106(13) 80(12), 79(12), 69(16), 52(11). C₁₀H₁₀N₂O₂ (190.20): ber.: C 63.15, H 5.30, N 14.73; gef.: C 62.97, H 5.22, N 14.48

7.5.22 1,1,1-Trifluoro-methansulfonsäure 5-(pyrrol-2-ylidenmethyl)-4-methoxy-1H-pyrrol-2-yl ester (75)

Eine Lösung von Lactam **73** (316 mg, 1.67 mmol) in CH₂Cl₂ (25 ml) wird tropfenweise mit Trifluoromethansulfonsäureanhydrid (345 µl, 2.04 mmol) bei 0°C versetzt und 45 min bei 0°C weiter gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf eine 2%ige NaHCO₃-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 10:1) fällt Verbindung **75** als gelber Feststoff an (509 mg, 95%). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 10.88 (bs, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 6.33-6.30 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 168.9, 162.6, 134.1, 129.3, 128.1, 122.2, 121.6, 118.7 (q), 111.7, 87.8, 59.1. IR (Film): 3368, 2977, 2938, 1636, 1570, 1542, 1487, 1430, 1420, 1372, 1339, 1288, 1228, 1134, 1111, 1085, 1037, 1007, 971, 882, 838, 767, 743, 706, 692, 665, 595 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (relative Intensität) 322 ([M⁺], 29), 190(11), 189(100), 174(10), 134(15), 105(11), 69(24). C₁₁H₉F₃N₂O₄S (322.26): ber.: C 41.00, H 2.81, N 8.69; gef.: C 41.00, H 2.76, N 8.62.

7.5.23 4'-Methoxy-5'-(1H-pyrrol-2-ylmethylen)-1H,5'H-[2,2'] bipyrrölyl-Hydrochlorid (77·HCl)

Eine Lösung von Triflat **75** (133 mg, 0.41 mmol), LiCl (53 mg, 1.24 mmol), Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0.021 mmol), Boronsäure **50** (262 mg, 1.24 mmol) und Na₂CO₃ (263 mg, 2.48 mmol) in DME (8 ml) wird mit Wasser (1.3 ml) bei 60°C versetzt und anschließend 15 h unter Argon bei 85°C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl und Na₂CO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (neutr. Al₂O₃, Hexan/Ethylacetat 6:1→1:1) wird Verbindung **77** erhalten, die nach Behandlung mit HCl in Et₂O und Entfernen des Lösungsmittels das Hydrochlorid **77**·HCl (35 mg, 30%) als roten Feststoff liefert. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.88 (bs, 1H), 12.82 (bs, 1H), 12.70 (bs, 1H), 7.51- 7.48 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.39-6.34 (m, 2H), 6.08 (d, , *J* = 1.7 Hz, 1H),

4.01 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.1, 150.8, 132.9, 128.9, 127.0, 126.4, 123.2, 121.8, 119.6, 116.5, 112.9, 112.6, 93.5, 59.0. IR (KBr): 3156, 3100, 3076, 3007, 2962, 2927, 2855, 1632, 1605, 1552, 1511, 1409, 1372, 1292, 1255, 1136, 1032, 954, 771, 746 cm^{-1} . MS (EI): m/z (relative Intensität) 239 ($[(\text{M}-\text{HCl})^+]$,100), 224(29), 196(8), 157(11), 105(18), 91(23). HR-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$): ber.: 239.105862; gef.: 239.105927.

7.6 Biologische Untersuchungen

7.6.1 Proliferation der B- und T- Zellen in Mäuse-Milz

Mäuse-Milz-Zellen von C57BL/6 Mäusen^{29,59} (weiblich, 6-10 Wochen alt) wurden mit $10 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ Lipopolysaccharid (LPS) bzw. $2 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ Concanavalin A induziert und 3 Tage lang unterschiedlichen Konzentrationen von Prodigiosin-Derivaten-Lösungen ausgesetzt (s. Kap. 3.3.1). Anschließend wurden die Zellen mit $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) 8 h lang behandelt. Nach Lösen des Farbstoffes in Natriumdodecylsulfat (SDS) wurde die Absorption bei $\lambda = 595 \text{ nm}$ gemessen.

Diese Experimente wurden in Kooperation mit Prof. K. Nagai und Dr. T. Kataoka, Tokyo Institute of Technology (Yokohama / Japan), durchgeführt.

7.6.2 Vakuolare Acidifizierung in BHK-Zellen

BHK-Zellen (BHK = *baby hamster kidney*) wurden 30 min lang mit unterschiedlichen Konzentrationen von Prodigiosin-Derivaten-Lösungen behandelt und anschließend mit $5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ Acridinorange versetzt. Nach 30 min wurden die gefärbten Zellen mit einer phosphatgepufferten Salzlösung gewaschen und fluoreszenzmikroskopisch untersucht.

Diese Experimente wurden in Kooperation mit Prof. K. Nagai und Dr. T. Kataoka, Tokyo Institute of Technology (Yokohama / Japan), durchgeführt.

7.6.3 DNA-Untersuchungen

Diese biologischen Untersuchungen wurden am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim/Ruhr durchgeführt.

Allgemeines:

Für alle wäßrigen Lösungen wurde destilliertes, deionisiertes und sterilisiertes Wasser verwendet. Gel-Elektrophoresen wurden in Tris/Borsäure-Puffer (89 mmol Tris, 89 mmol Borsäure, 2 mmol EDTA, pH 8.3; BIORAD Laboratories) ausgeführt. Zum Quenchen der

Reaktionsgemische wurde „loading buffer“ mit folgender Zusammensetzung benutzt: 25% Glycerin, 50 mM Tris/HCl pH 8.0, 5 mM EDTA 0.2% Bromphenolblau, 0.2% Xylencyanol FF (BIORAD Laboratories).

Herstellung von Agarose-Gel:

In einem Kolben mit Tris/Borsäure-Puffer (100 ml) wird Agarose (0.8-1.0 g) unter Rühren gegeben. Die Lösung wird erhitzt und solange gerührt bis sie ganz klar wird. Die Lösung wird langsam gekühlt und bei ca. 60°C Ethidiumbromid-Lösung [1 µl (Ethidiumbromid-Lösung) / 10 ml (Tris/Borsäure-Puffer); c (Ethidiumbromid-Lösung) = 10 mg/ml] zugegeben. Danach wird das Gel auf eine Elektrophorese-Platte mit eingesetzten Kämmen gegossen. Nach ca. 1 h werden die Kämmen entfernt und das Gel mit Tris/Borsäure-Puffer überdeckt.

DNA –Reinigung:

ΦX174 RF1 DNA-Lösung (100 µl, c = 500 µg/ml; MBI Fermentas GmbH) in Tris-HCl-Puffer (10 mmol) und EDTA-Lösung (2 mmol) werden mittels des Qiaex II Gel Extraction Kit's nach Qiaex II Protokoll für Entsalzen und Konzentrierung von DNA-Lösungen gereinigt:

1. 90 µl der ΦX174 RF1 DNA-Lösung wird auf 9 Proben je 10 µl verteilt und zu jeder Probe 30 µl QX1 Puffer und 20 µl Wasser gegeben.
2. Zu jeder Probe wird 11 µl homogenisierter (30 s lang in Minishaker gemischt) QX2 Lösung gegeben und 10 min bei RT inkubiert, wobei jede Probe alle 2 min kurz gemischt wird.
3. Zu jeder Probe wird 500 µl PE Puffer gegeben und kurz gemischt. Nach Zentrifugieren (1 min, 13 000 rpm) wird die überstehende Flüssigkeit vollständig abpipettiert. Der Waschvorgang wird insgesamt 2x ausgeführt.
4. Die Proben werden an der Luft getrocknet (Das Pellet sollte schneeweiß werden).
5. Zu jeder Probe wird 20 µl Wasser gegeben und kurz gemischt. Nach Zentrifugieren (1 min, 13 000 rpm) werden die wäßrigen Phasen abpipettiert (ohne feste Phase) und vereinigt.
6. Die wäßrige DNA-Lösung wird anschließend in einem Vakuumkonzentrator auf 100 µl (50 mbar, 25°C) eingeengt.

Die auf diese Weise erhaltene wäßrige DNA-Lösung wird mit der originalen DNA im Elektrophorese-Test verglichen und die Konzentration visuell abgeschätzt.

Elektrophorese-Bedingungen: 85 V, 1 h, 0.8%iges Agarose-Gel.

Elektrophorese-Gel:

Position: (1): 0.1 µl original DNA-Lösung, 4.9 µl Wasser, 5 µl „loading buffer“, (2): 0.1 µl gereinigte DNA-Lösung, 4.9 µl Wasser, 5 µl „loading buffer“.

Die behandelte DNA-Lösung besitzt eine Konzentration von ca. 300 µg/ml.

In allen weiteren Versuchen wird die gereinigte DNA eingesetzt.

Darstellung von linearer DNA mit einer Restriktionsendonuclease (Xho I)

Ansatz 1: 1 µl DNA-Lösung und 9 µl Wasser werden kurz gemischt und 90 min bei 37°C inkubiert. Danach wird die Reaktionslösung mit 5 µl „loading buffer“ gequencht.

Ansatz 2: 1 µl DNA-Lösung, 1 µl Restriktionsendonuclease-Puffer, 0.25 µl Xho I (10 u) und 7.75 µl Wasser werden kurz gemischt und 90 min bei 37°C inkubiert. Danach wird die Reaktionslösung mit 5 µl „loading buffer“ gequencht.

Elektrophorese-Bedingungen: 85 V, 1 h, 0.8%iges Agarose-Gel.

Elektrophorese-Gel:

Position: (1): 5 µl DNA-Lösung aus dem Ansatz 1, (2): 5 µl DNA-Lösung aus dem Ansatz 2, (3): 2.5 µl DNA-Marker (1000bp).

Elektropherogramm, s. Abb. 38

Einfluß von Cyclononylprodigiosin 19 und Analoga/Cu(II)-Komplexe auf die Plasmid-DNA

Reaktionsbedingungen:

Reaktionsgemische (totales Volumen 20 µl): supercoiled Plasmid-DNA (ca. 300 ng), 10 mM MOPS Puffer (pH 7.4), 75 mM NaCl-Lsg., 10% CH₃CN, verschiedene 30 µM Prodigosinderivaten-Lsg. (s. unten) und 30 µM Cu(OAc)₂-Lsg. werden bei 37°C 1h inkubiert. Anschließend werden die Gemische mit 5 µl „loading buffer“ gequencht und auf Agarose-Gel geladen.

Elektrophorese-Bedingungen: 85 V, 1 h, 0.8%iges Agarose-Gel.

Elektrophorese-Gel:

Position: (1): Blindprobe, reine DNA ohne Zusatz von Prodigosinderivat/Cu(II)-Lösung, (2): DNA + Verb. **51** (3): DNA + Cu(OAc)₂-Lsg., (4): DNA + Verb. **51** + Cu(OAc)₂-Lsg., (5): DNA + Verb. **76** + Cu(OAc)₂-Lsg., (6): DNA + Verb. **77** + Cu(OAc)₂-Lsg., (7): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., (8): DNA + Verb. **67** + Cu(OAc)₂-Lsg., (9): DNA + Verb. **66** + Cu(OAc)₂-Lsg., (10): DNA + Verb. **65** + Cu(OAc)₂-Lsg., (11): DNA + Verb. **68** + Cu(OAc)₂-Lsg., (12): DNA + Verb. **59** + Cu(OAc)₂-Lsg., (13): lineare DNA, (14): DNA-Marker (500 bp), (15): DNA-Marker (1000 bp).

Elektropherogramm, s. Abb. 40

Einwirkung von Cyclononylprodigiosin 19/Cu (II) – Komplex auf die Plasmid-DNA.

Kinetik.

Reaktionsbedingungen:

Reaktionsgemische (totales Volumen 20 µl): supercoiled Plasmid-DNA (ca. 300 ng), 10 mM MOPS Puffer (pH 7.4), 75 mM NaCl-Lsg., 10% CH₃CN, 30 µM Cyclononylprodigiosin **19**-Lsg. und 30 µM Cu(OAc)₂-Lsg. werden bei 37°C inkubiert. Anschließend werden die Gemische nach angegebener Zeit (s. unten) mit 5 µl „loading buffer“ gequencht und auf Agarose-Gel geladen.

Elektrophorese-Bedingungen: 85 V, 1 h, 0.8%iges Agarose-Gel.

Elektrophorese-Gel:

Position: (1): Blindprobe, reine DNA ohne Zusatz von Cyclononylprodigiosin **19**/Cu(II)-Lösung, 120 min, (2): DNA + Verb. **19**, 120 min, (3): DNA + Cu(OAc)₂-Lsg., 120 min, (4): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 0 min, (5): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 5 min, (6): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 10 min, (7): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 15 min, (8): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 20 min, (9): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 30 min, (10): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 45 min, (11): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 60 min, (12): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 90 min, (13): DNA + Verb. **19** + Cu(OAc)₂-Lsg., 120 min, (14): lineare DNA, (15): DNA-Marker (500 bp), (16): DNA-Marker (1000 bp).

Elektropherogramm, s. Abb. 43

Einwirkung von Roseophilin 7 und Analoga/Cu(II)-Komplexe auf die Plasmid-DNA

Reaktionsbedingungen:

Reaktionsgemische (totales Volumen 20 µl): supercoiled Plasmid-DNA (ca. 300 ng), 10 mM MOPS Puffer (pH 7.4), 75 mM NaCl-Lsg., 10% CH₃CN, verschiedene 30 µM Roseophilinderivaten-Lsg. und 30 µM Cu(OAc)₂-Lsg. werden bei 37°C 1h inkubiert. Anschließend werden die Gemische mit 5 µl „loading buffer“ gequench und auf Agarose-Gel geladen.

Elektrophorese-Bedingungen: 85 V, 1 h, 0.8%iges Agarose-Gel.

Elektrophorese-Gel:

Position: (1): DNA-Marker (1000 bp), (2): Blindprobe, reine DNA ohne Zusatz von Roseophilinderivat/Cu(II)-Lösung, (3): DNA + Verb. **7**, (4): DNA + Cu(OAc)₂-Lsg., (5): DNA + Verb. **7** + Cu(OAc)₂-Lsg., (6): DNA + Verb. **78** + Cu(OAc)₂-Lsg., (7): DNA + Verb. **79** + Cu(OAc)₂-Lsg., (8): DNA + Verb. **80** + Cu(OAc)₂-Lsg., (9): DNA + Verb. **81** + Cu(OAc)₂-Lsg., (10): DNA + Verb. **51** + Cu(OAc)₂-Lsg., (11): lineare DNA.

Elektropherogramm, s. Abb. 45

7.7 Totalsynthese von Sophorolipid

7.7.1 4,6-*O*-(*p*-Methoxybenzyliden)-*D*-glucopyranose (**102**)

Eine Lösung von *D*-Glucose (5.0 g, 27.75 mmol), *p*-Methoxybenzaldehyd-dimethylacetal (5.2 ml, 30.54 mmol) und *p*-TsOH·H₂O (4.4 mg, 0.023 mmol) in DMF (20 ml) wird 30 min bei 60 °C im Vakuum (ca. 250 mbar) bei ständigem Einleiten von Argon zum Entfernen von entstehendem Methanol gerührt. Die Mischung wird mit Et₃N (0.15 ml) versetzt und die leichtflüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO₂, Ethylacetat mit 0.1%-igem Zusatz von Et₃N) gereinigt, wobei Verbindung **102** als farbloser Feststoff (4.25 g, 51%) anfällt. IR (KBr): 3431, 2935, 2866, 2838, 1657, 1616, 1590, 1519, 1465, 1383, 1305, 1254, 1177, 1145, 1083, 1032, 984, 821 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (relative Intensität) 298 (20), 209 (16), 137 (100), 136 (29), 135 (50), 109 (12). C₁₄H₁₈O₇ (298.30) ber.: C 56.37, H 6.08; gef.: 56.18, H 5.96. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

7.7.2 1,2,3-Tri-*O*-acetyl-4,6-*O*-(*p*-methoxybenzyliden)- α,β -*D*-glucopyranose (**103**)

Zu einer Suspension der Verbindung **102** (4.20 g, 14.1 mmol) in Pyridin (10 ml) wird Ac₂O (5 ml) gegeben und die Mischung 19 h bei RT gerührt. Anschließend werden flüchtige Bestandteile im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Et₂O (2 x 25 ml) und Pentan (10 ml) vorsichtig gespült. Nach Trocknen im Vakuum wird Verbindung **103** (5.70 g, 95%) in analytisch reiner Form als farbloser Feststoff erhalten. IR (KBr): 2940, 2873, 2842, 1758, 1746, 1616, 1519, 1441, 1374, 1248, 1223, 1101, 1082, 1070, 1056, 1033, 971, 935, 835, 822 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (relative Intensität) 424 ([M⁺], 37), 423 (20), 245 (13), 179 (17), 137 (52), 136 (59), 135 (62), 115 (19), 43 (100). C₂₀H₂₄O₁₀ (424.42) ber.: C 56.60, H 5.70; gef.: C 56.75, H 5.72. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

7.7.3 2,3-Di-*O*-acetyl-4,6-*O*-(*p*-methoxybenzyliden)- α,β -*D*-glucopyranose (**104**)

Eine Lösung der geschützten Glucose **103** (1045 mg, 2.46 mmol) in THF (10 ml) wird mit Benzylamin (392 mg, 3.66 mmol) versetzt und 22 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit einer verdünnten HCl-Lösung (0.25 N, 5 ml) versetzt und die organische Phase

sofort getrennt, anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 2:1→1.5:1) gereinigt, wobei das Produkt **104** (720 mg, 76 %) als farbloser Feststoff anfällt. Smp.: 196-197°C. IR (KBr): 3504, 2967, 2942, 2875, 2844, 1745, 1616, 1521, 1437, 1374, 1315, 1250, 1222, 1173, 1096, 1063, 1031, 988, 934, 834, 821 cm⁻¹. MS (EI): *m/z* (rel. Intensität): 382 ([M⁺], 30), 381 (15), 203 (8), 152 (4), 137 (100), 136 (47), 135 (65), 43 (96). C₁₈H₂₂O₉ (382.38) ber.: C 56.54, H 5.80; gef.: C 56.43, H 5.89. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

7.7.4 2,3-Di-*O*-acetyl-4,6-*O*-(*p*-methoxybenzyliden)- α -D-glucopyranosylbromid (**105**)

Zu einer Lösung von Br₂ (180 mg, 1.13 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml) wird (PhO)₃P (327 mg, 1.05 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 ml) bei 0°C gegeben und 25 min bei RT gerührt. Anschließend wird eine Lösung der Verbindung **104** (310 mg, 0.81 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 ml) und Pyridin (0.1 ml) zugegeben und 1.5 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (8 ml) versetzt und die wäßrige Phase mit Ethylacetat (50 ml, in mehreren Portionen) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung (SiO₂, Pentan/Ethylacetat 3:1) wird das Bromid **105** (216 mg, 60%) als farbloser Feststoff erhalten, und unter Ar bei -18°C aufbewahrt. $[\alpha]_D^{20} = +157.9^\circ$ (c 0.57, CH₂Cl₂). ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.27 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.81 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 6.55 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz), 5.50 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz), 5.40 (s, 1H), 4.77 dd, 1H, *J* = 9.7, 4.1 Hz), 4.19-4.25 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.73 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 170.2, 169.9, 160.7, 129.6, 127.9, 114.0, 102.2, 88.1, 78.4, 71.8, 69.1, 68.2, 67.5, 55.7, 20.9, 20.8. IR (KBr): 2964, 2936, 2858, 1750, 1617, 1518, 1372, 1304, 1240, 1222, 1124, 1098, 1074, 1035, 1008, 971, 821, 646, 604, 548 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (relative Intensität) 446/444 ([M⁺], 21), 445 (16), 443 (12), 263 (13), 179 (12), 137 (30), 136 (100), 135 (61), 43 (72). C₁₈H₂₁BrO₈ (445.26) ber.: C 48.56, H 4.75; gef.: C 48.73, H 4.70.

7.7.5 [2,3-Di-*O*-acetyl-4,6-*O*-(*p*-methoxymethylbenzyliden)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-(1*S*)-1-methyl-dec-8-ynyl-3,4,6-tri-*O*-*p*-methoxybenzyl- β -D-glucopyranosid (106)

Zu einer gekühlten Suspension (-5°C) von Bromid **105** (102 mg, 0.229 mmol), gepulvertem Molekularsieb (4Å, 300 mg), Verbindung **101** (106 mg, 0.153 mmol) und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin (0.11 ml, 0.49 mmol) in CH₂Cl₂ (4.6 ml) wird AgOTf (70 mg, 0.27 mmol) gegeben. Nach 3 h Rühren bei -5°C wird mittels Dünnschichtchromatographie der vollständige Umsatz festgestellt. Die Reaktionslösung wird durch ein Kieselgelbett filtriert und mit getrocknetem Ethylacetat (30 ml) nachgespült. Die vereinigten organischen Phasen werden an Celite[®] adsorbiert und das Rohprodukt durch Flashchromatographie (SiO₂, Pentan/Ethylacetat 3:1 mit 0.1%-igem Zusatz von Et₃N) gereinigt, wobei Verbindung **106** als farbloser Sirup anfällt (144 mg, 89%). $[\alpha]_D^{20} = -38.1^\circ$ (c 0.53, CH₂Cl₂). IR (KBr): 2997, 2920, 2859, 1752, 1615, 1586, 1515, 1465, 1442, 1383, 1303, 1240, 1171, 1094, 1021, 933, 904, 884, 824 cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (relative Intensität) 933 (1), 765 (2), 365 (10), 229 (2), 169 (4), 135 (3), 121 (100). C₅₉H₇₄O₁₇ (1055.25) ber.: C 67.16, H 7.07; gef.: C 67.04, H 6.89. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

7.7.6 [2,3-Di-*O*-*p*-methoxybenzyl-4,6-*O*-(*p*-methoxymethylbenzyliden)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]-(1*S*)-1-methyl-dec-8-ynyl-3,4,6-tri-*O*-*p*-methoxybenzyl- β -D-glucopyranosid (108)

Eine Lösung von Disaccharid **106** (175 mg, 0.166 mmol) in MeOH (15 ml) wird mit NaOMe (11 mg, 0.204 mmol) bei RT versetzt und mittels Dünnschichtchromatographie ein vollständiger Umsatz nach 20 h festgestellt. Anschließend werden alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt. Zum Entfernen von Methanolresten wird das Rohprodukt zuerst in Ethylacetat (10 ml), dann in Et₂O (2 x 10 ml) aufgenommen, und das Lösungsmittel jeweils im Vakuum abdestilliert. Das auf diese Weise erhaltene Produkt **107** (160 mg, 99%) wird ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Zu einer Lösung der Verbindung **107** (101 mg, 0.104 mmol) in DMF (1.6 ml) wird NaH (60%ige Dispersion in Mineralöl, 20.7 mg, 0.518 mmol) bei 0°C zugegeben und die resultierende Mischung 30 min gerührt. Anschließend wird *p*-Methoxybenzylchlorid (70 μ l, 0.516 mmol) und (*n*-Bu)₄NI (4.0 mg, 0.011 mmol) gegeben und die Reaktionslösung 22 h bei RT gerührt. Nach Standardaufarbeitung und Flashchromatographie (SiO₂, Pentan/Ethylacetat

4:1→ 2:1 mit 0.1%-igem Zusatz von Et₃N) wird Verbindung **108** als farbloser Sirup erhalten, der nach Stehen erstarrt (115 mg, 91%). Das Produkt wird unter Ar bei -18°C aufbewahrt. $[\alpha]_D^{20} = -4.7^\circ$ (c 1.11, CH₂Cl₂). IR (KBr): 2999, 2962, 2927, 2856, 1631, 1614, 1586, 1515, 1463, 1369, 1302, 1254, 1173, 1089, 1033, 962, 819. MS (ESI-pos.) *m/z* (relative Intensität) 1233 ([M+Na⁺], 100). C₇₁H₈₆O₁₇ (1211.5) ber.: C 70.39, H 7.16; gef.: C 70.24, H 7.08. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

7.7.7 [2,3,6-Tri-*O-p*-methoxybenzyl-β-D-glucopyranosyl-(1→2)]-(1*S*)-1-methyl-dec-8-inyl-3,4,6-tri-*O-p*-methoxybenzyl-β-D-glucopyranosid (**109**)

Zu einer Suspension von Verbindung **108** (340 mg, 0.28 mmol), NaBH₃CN (176 mg, 2.8 mmol) und gepulvertem Molekularsieb (4Å, 1.05 g) in DMF (6 ml) wird tropfenweise eine Lösung von Trifluoroessigsäure (0.55 mL, 7.1 mmol) in DMF (1.5 ml) gegeben. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird die Lösung über ein kurzes Kieselgelbett filtriert und mit Ethylacetat (100 ml) nachgespült. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lösung (3 x 30 ml) und ges. NaCl-Lösung (2 x 20 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum konzentriert. Nach Flashchromatographie (SiO₂, Pentan/Ethylacetat 2:1 mit 0.1%-igem Zusatz von Et₃N) fällt Verbindung **109** als farbloser Sirup (300 mg, 88%) an. $[\alpha]_D^{20} = -10.3^\circ$ (c 0.7, CH₂Cl₂). IR (Film): 3438, 3000, 2931, 2857, 1613, 1514, 1465, 1359, 1303, 1249, 1174, 1066, 1035, 820 cm⁻¹. MS (ESI-pos.) *m/z* (relative Intensität) 1235 ([M+Na⁺], 100). C₇₁H₈₈O₁₇ (1213.5) ber.: C 70.28, H 7.31; gef.: C 70.38, H 7.34. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

7.7.8 [2,3,6-Tri-*O-p*-methoxybenzyl-4-*O*-oxo-undec-9-inyl-β-D-glucopyranosyl-(1→2)]-(1*S*)-1-methyl-dec-8-inyl-3,4,6-tri-*O-p*-methoxybenzyl-β-D-glucopyranosid (**111**)

Zu einer Lösung von Disaccharid **109** (85 mg, 0.070 mmol), DMAP (4.8 mg, 0.039 mmol) und DCC (17.2 mg, 0.083 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 ml) wird nach vollständiger Lösung des DCC (ca. 5 min) 9-Undecinsäure **110** (14.8 mg, 0.081 mmol) zugetropft und 3 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird über ein kurzes Kieselgelbett filtriert, mit CH₂Cl₂ (5 ml) gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird

säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Essigester 4:1→3:1) gereinigt, wobei Verbindung **111** als farbloser Sirup erhalten wird (90 mg, 93 %). $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$ (c 1.58, CH₂Cl₂). IR (Film): 3439, 2997, 2930, 2857, 1744, 1612, 1586, 1514, 1464, 1358, 1302, 1248, 1173, 1065, 1035, 820, 760 cm⁻¹. MS (MALDI-pos.) *m/z* (relative Intensität) (C₈₂H₁₀₄O₁₈+Na) ber.: 1399.7115; gef.: 1399.7101. C₈₂H₁₀₄O₁₈ (1377.75) ber.: C 71.49, H 7.61; gef.: C 71.56, H 7.73. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

7.7.9 (17S)-17-[[2,3,6-Tri-*O*-*p*-methoxybenzyl-β-D-glucopyranosyl-(1→2)]-3,4,6-tri-*O*-*p*-methoxybenzyl-β-D-glucopyranosyl]oxy]-intramol.-1,4“-octadec-9-in-säure-ester (112)

Zu einer Lösung von Molybdän-Komplex **84** (2 mg, 0.003 mmol) in Toluol (3 ml) wird CH₂Cl₂ (100 µl) und dann eine Lösung der Verbindung **111** (51 mg, 0.037 mmol) in Toluol (1 ml) gegeben. Die resultierende Lösung wird 24 h bei 80°C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/Ethylacetat 3:1) gereinigt, wobei Verbindung **112** als farbloser Sirup anfällt (38 mg, 78%). $[\alpha]_D^{20} = +4.5^\circ$ (c 0.75, CH₂Cl₂). IR (Film): 2998, 2929, 2856, 1743, 1612, 1586, 1513, 1463, 1442, 1359, 1302, 1249, 1173, 1076, 1035, 819, 760 cm⁻¹. MS (ESI pos): *m/z* (rel intensity) 1345 ([M+Na⁺], 100). C₇₈H₉₈O₁₈ (1323.65) ber.: C 70.78, H 7.46; gef.: C 70.84, H 7.38. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

7.7.10 (17S)-17-[[2,3,6-Tri-*O*-*p*-methoxybenzyl-β-D-glucopyranosyl-(1→2)]-3,4,6-tri-*O*-*p*-methoxybenzyl-β-D-glucopyranosyl]oxy]-intramol.-1,4“-octadec-9-(*Z*)-en-säureester (113)

Eine Suspension von Cycloalkin **112** (64 mg, 0.048 mmol), Chinolin (0.15 ml, 57 mg Chinolin in 10 ml Hexan) und LINDLAR-Katalysator (33.5 mg, 5 % Pd/Pb auf CaCO₃) in CH₂Cl₂ (10 ml) wird unter H₂-Atmosphäre (1 atm) 5.5 h bei RT gerührt. Die Lösung wird über ein kurzes Kieselgelbett filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die auf diese Weise analytisch reine Verbindung **113** (64 mg, quant.) wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

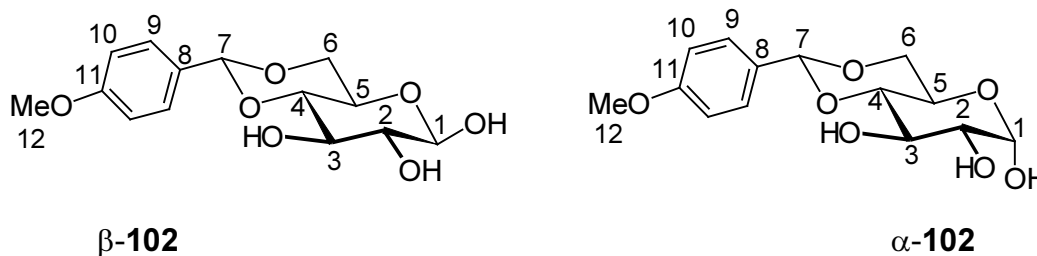
7.7.11 Sophorolipid (91): (17S)-17-[[β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- β -D-glucopyranosyl]oxy]-intramol.-1,4'-octadec-9-(Z)-en-säureester (91)

Eine Lösung der Verbindung **113** (64 mg, 0.048 mmol), DDQ (67.3 mg, 0.30 mmol) in Wasser (0.2 ml) und CH₂Cl₂ (3.6 ml) wird bei RT gerührt und mittels Dünnschichtchromatographie ein vollständiger Umsatz nach 8 h festgestellt. Die Lösung wird in Ethylacetat aufgenommen und über ein Celite[®]-Polster filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Ethylacetat, dann Ethylacetat/Methanol 20:1) gereinigt, wobei das Sophorolipid **91** als farbloser Sirup anfällt (27 mg, 93%). Die analytisch reine Verbindung **91** wird nach präparativer HPLC-Reinigung (Shimadzu LC-8A; 250 mm x 20 mm BIAX-Säule, mobile Phase: MeCN/H₂O 7:3) als wachsartiger Feststoff (64%) erhalten. IR (Film): 3422, 3004, 2927, 2856, 1741, 1636, 1457, 1404, 1377, 1347, 1241, 1198, 1167, 1081, 1041 cm⁻¹. MS (ESI pos): *m/z* (relative Intensität) 627 ([M+Na⁺], 100). C₃₀H₅₂O₁₂ (604.73) ber.: C 59.58 H 8.67; gef.: C 59.54, H 8.73. Eine Zusammenstellung und eindeutige Zuweisung der NMR-Daten befinden sich in Kap. 7.8 (Ergänzende Analytik).

7.8 Ergänzende Analytik

 ^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung **102**

Alle vorgenommenen Zuordnungen sind eindeutig und stützen sich auf COSY, NOESY und ^{13}C , ^1H - δ -korrelierte NMR-Spektren (letztere für $^1J(\text{C},\text{H})$ und $^nJ(\text{C},\text{H})$ optimiert).

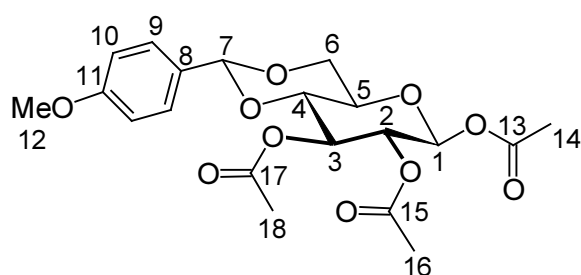
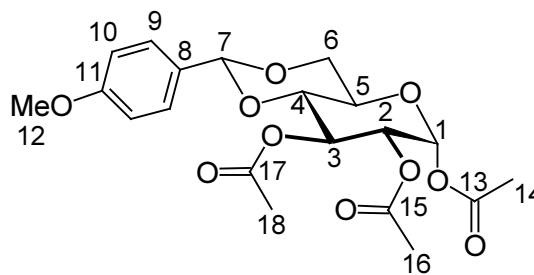


Solvens: DMSO- d_6 . Anomerenverhältnis, α : $\beta \approx 40$: 60.

Position	β -Anomer		α -Anomer	
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
1	97.57	4.44 (7.9 Hz)	93.13	4.97 (3.2 Hz)
2	75.75	3.01	72.85	3.25
3	72.90	3.38	69.63	3.61
4	80.84	3.31	81.67	3.29
5	65.74	3.31	61.95	3.76
6	67.98	3.63, 4.13	68.35	3.62, 4.06
7	100.59	5.49	100.74	5.48
8	130.23		130.29	
9	127.62	7.35	127.66	7.35
10	113.25	6.90	113.25	6.90
11	159.47		159.47	
12	55.08	3.74	55.08	3.74

^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung **103**

Alle vorgenommenen Zuordnungen sind mit Ausnahme der durch *, °, ^ gekennzeichneten Einträge eindeutig, und stützen sich auf COSY, NOESY und ^{13}C , ^1H - δ -korrelierte NMR-Spektren (letztere für $^1J(\text{C},\text{H})$ und $^nJ(\text{C},\text{H})$ optimiert).

 β -**103** α -**103**

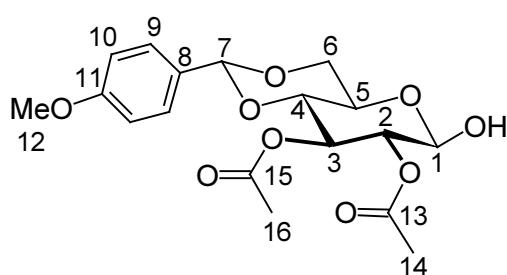
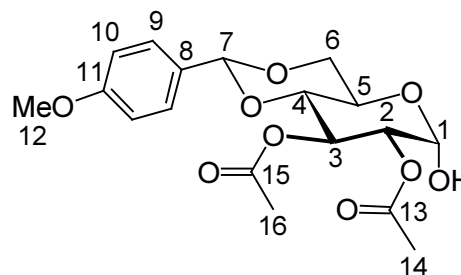
Solvens: CD_2Cl_2 . Anomerenverhältnis, α : $\beta \approx 50$: 50.

Position	β -Anomer		α -Anomer	
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
1	92.60	5.79 (8.1 Hz)	89.91	6.28 (3.9 Hz)
2	71.48	5.10	70.32	5.08
3	72.03	5.33	69.09	5.53
4	78.44	3.74	79.02	3.72
5	67.42	3.67	65.29	4.03
6	68.61	4.34, 3.75	68.82	4.28, 3.73
7	101.96	5.47	102.01	5.48
8	129.82*		129.75*	
9	127.87	7.35*	127.82	7.36*
10	113.89°	6.89°	113.88°	6.88°
11	160.67^		160.65^	
12	55.62	3.80^	55.62	3.79^
13	169.17		169.48	
14	20.93	2.09	21.07	2.17
15	169.69		170.19	
16	20.74	2.03	20.67	2.02
17	170.20		170.20	
18	20.88	2.03	20.93	2.05

Signale gekennzeichnet mit *, °, ^ sind nicht eindeutig einem der beiden Anomere zugeordnet und können untereinander paarweise vertauscht sein.

¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindung 104

Alle vorgenommenen Zuordnungen sind mit Ausnahme der durch * gekennzeichneten Einträge eindeutig, und stützen sich auf COSY, NOESY und ¹³C, ¹H- δ-korrelierte NMR-Spektren (letztere für ¹J(C,H) und ⁿJ(C,H) optimiert).

**β-104****α-104**

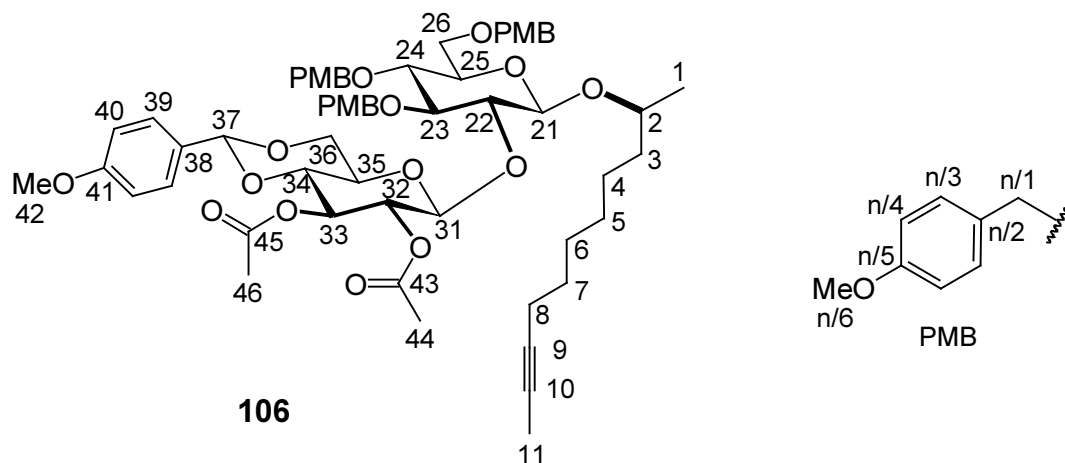
Solvens: DMSO-d₆. Anomerenverhältnis, α : β ≈ 50 : 50.

Position	β-Anomer		α-Anomer	
	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm)	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm)
1	94.56	4.88 (7.7 Hz)	89.96	5.23 (3.6 Hz)
2	73.45	4.71	71.66	4.73
3	71.63	5.23	68.48	5.37
4	77.73	3.74	78.14	3.77
5	65.32	3.64	62.00	3.92
6	67.60	4.19, 3.72	67.85	4.14, 3.72
7	100.33	5.56	100.52	5.56
8	129.65*		129.67*	
9	127.44	7.29	127.48	7.30
10	113.40	6.90	113.40	6.90
11	159.59		159.56	
12	55.08	3.74	55.08	3.74
13	169.12		169.83	
14	20.51	2.01	20.44	1.98
15	169.55		169.57	
16	20.46	1.96	20.47	1.99
1-OH		7.28		7.18

Signale gekennzeichnet mit * sind nicht eindeutig einem der beiden Anomere zugeordnet und können untereinander paarweise vertauscht sein.

^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung 106

Alle vorgenommenen Zuordnungen sind eindeutig und stützen sich auf COSY, NOESY und ^{13}C , ^1H - δ -korrelierte NMR-Spektren (letztere für $^1J(\text{C},\text{H})$ und $^nJ(\text{C},\text{H})$ optimiert).

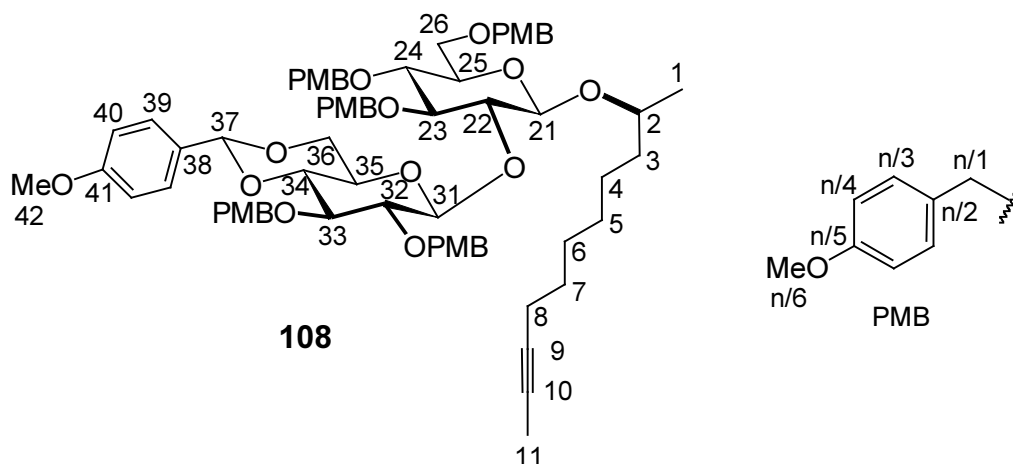


Solvens: CD_2Cl_2 .

Position	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Position	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
1	21.69	1.24	38	130.01	
2	77.21	3.73	39	127.87	7.36
3	37.05	1.60, 1.42	40	113.85	6.89
4	25.50	1.42	41	160.61	
5	29.83	1.36	42	55.62	3.80
6	29.47	1.44	43	169.72	
7	29.63	1.51	44	21.00	1.99
8	19.06	2.15	45	170.39	
9	79.60		46	20.94	2.02
10	75.56		23/1	75.35	4.75, 4.71
11	3.49	1.75	23/2	131.00	
21	101.7	4.37 (7.5 Hz)	23/3	129.94	7.33
22	79.49	3.62	23/4	114.10	6.90
23	85.06	3.53	23/5	159.71	
24	78.51	3.52	24/1	74.68	4.68, 4.48
25	75.04	3.37	24/2	130.82	
26	69.01	3.65, 3.64	24/3	129.79	7.10
31	100.59	5.15 (7.9 Hz)	24/4	113.99	6.82
32	73.66	4.95	24/5	159.70	
33	72.58	5.23	26/1	73.33	4.53, 4.46
34	78.85	3.72	26/2	130.81	
35	66.74	3.43	26/3	129.73	7.27
36	68.98	4.33, 3.77	26/4	114.03	6.87
37	101.86	5.48	26/5	159.66	
			n/6	55.58, 55.56, 55.55	3.80, 3.78(2)

¹H- und ¹³C-NMR-Daten der Verbindung 108

Alle vorgenommenen Zuordnungen sind eindeutig und stützen sich auf COSY, NOESY und ¹³C, ¹H- δ -korrelierte NMR-Spektren (letztere für ¹J(C,H) und ⁿJ(C,H) optimiert).

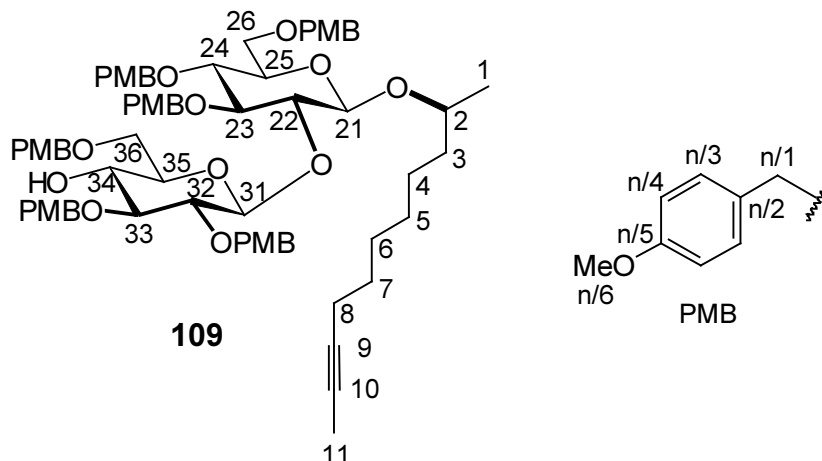


Solvens: CD₂Cl₂.

Position	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm)	Position	δ ¹³ C (ppm)	δ ¹ H (ppm)
1	21.84	1.24	23/1	75.15	4.75, 4.71
2	77.52	3.72	23/2	131.15	
3	37.21	1.59, 1.43	23/3	130.00	7.24
4	25.43	1.50, 1.41	23/4	113.98	6.79
5	29.84	1.33	23/5	159.58	
6	29.46	1.42	24/1	74.76	4.74, 4.51
7	29.67	1.49	24/2	130.90	
8	19.07	2.12	24/3	129.85	7.14
9	79.56		24/4	114.02	6.83
10	75.58		24/5	159.71	
11	3.49	1.73	26/1	73.32	4.55, 4.47
21	102.13	4.38 (7.5 Hz)	26/2	130.92	
22	78.02	3.70	26/3	129.69	7.28
23	86.02	3.60	26/4	114.02	6.88
24	78.25	3.52	26/5	159.64	
25	75.20	3,43	32/1	75.20	4.84, 4.72
26	69.20	3.69, 3.65	32/2	131.25	
31	102.52	5.03 (7.5 Hz)	32/3	130.09	7.27
32	89.95	3.35	32/4	113.83	6.82
33	81.04	3.64	32/5	159.56	
34	82.10	3.64	33/1	74.61	4.82, 4.74
35	66.25	3.25	33/2	131.38	
36	69.20	4.28, 3.73	33/3	129.91	7.27
37	101.38	5.53	33/4	113.89	6.83
38	130.60		33/5	159.58	
39	127.73	7.41	n/6	55.57	3.79(3),
40	113.78	6.91		55.55(2),	3.77(2)
41	160.41			55.52(2)	
42	55.61	3.82			

^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung 109

Alle vorgenommenen Zuordnungen sind eindeutig und stützen sich auf COSY, NOESY und ^{13}C , ^1H - δ -korrelierte NMR-Spektren (letztere für $^1J(\text{C},\text{H})$ und $^nJ(\text{C},\text{H})$ optimiert).



Solvens: CD_2Cl_2 .

Position	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Position	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
1	21.89	1.21	35	74.54	3.23
2	77.49	3.71	36	70.34	3.67
3	37.17	1.55, 1.39	34-OH		2.55
4	25.44	1.47, 1.38	23/1	75.10	4.76, 4.72
5	29.76	1.26	23/2	131.21	
6	29.43	1.35	23/3	129.98	7.26
7	29.66	1.45	24/1	74.74	4.73, 4.50
8	19.03	2.08	24/2	130.92	
9	79.59		24/3	129.85	7.13
10	75.50		26/1	73.31	4.55, 4.47
11	3.49	1.73	26/2	130.92	
21	102.16	4.40 (7.5 Hz)	26/3	129.70	7.28
22	77.55	3.71	32/1	74.81	4.91, 4.70
23	86.32	3.63	32/2	131.33	
24	78.50	3.52	32/3	130.08	7.30
25	75.18	3.43	33/1	74.88	4.85, 4.69
26	69.23	3.68, 3.64	33/2	131.49	
31	102.35	4.91 (7.5 Hz)	33/3	129.88	7.25
32	82.57	3.29	36/1	73.75	4.53
33	84.08	3.31	36/2	130.81	
34	72.36	3.52	36/3	129.81	7.28

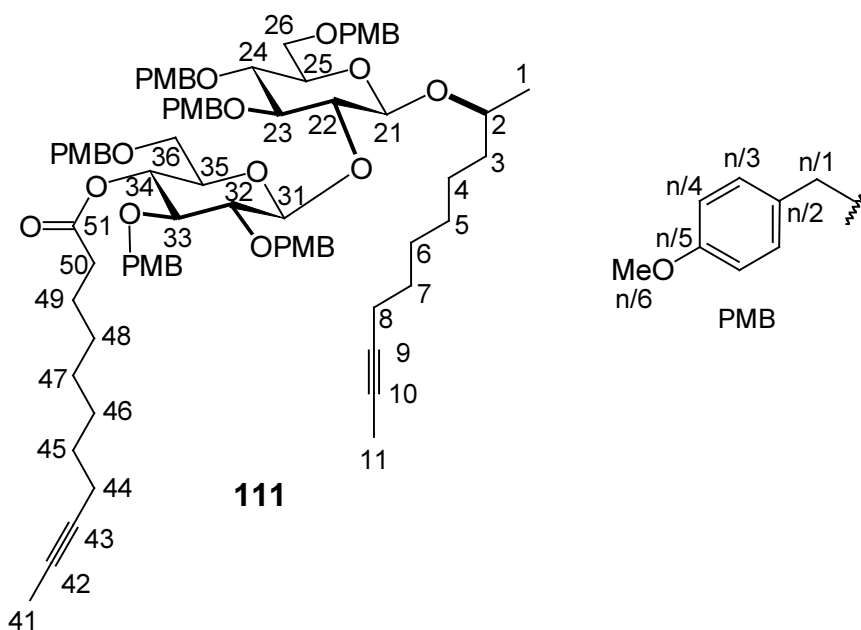
Signale der **n/4** Position von PMB: ^{13}C NMR: 114.07, 114.05, 114.02(2), 113.97, 113.89; ^1H NMR: 6.87(2), 6.86, 6.83(2), 6.81

Signale der **n/5** Position von PMB: ^{13}C NMR: 159.70, 159.66, 159.65, 159.63, 159.56(2)

Signale der **n/6** Position von PMB: ^{13}C NMR: 55.57, 55.56, 55.55(2), 55.54, 55.53; ^1H NMR: 3.79(2), 3.78(3), 3.76.

^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung **111**

Alle vorgenommenen Zuordnungen sind eindeutig und stützen sich auf COSY, NOESY und ^{13}C , ^1H - δ -korrelierte NMR-Spektren (letztere für $^1J(\text{C},\text{H})$ und $^nJ(\text{C},\text{H})$ optimiert).



Solvens: CD_2Cl_2 .

Position	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	Position	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
1	21.89	1.21	47	29.22	1.25
2	77.44	3.72	48	29.46	1.25
3	37.15	1.57, 1.39	49	25.08	1.5
4	25.46	1.48, 1.38	50	34.54	2.11
5	29.75	1.28	51	172.62	
6	29.44	1.37	23/1	75.14	4.77, 4.74
7	29.67	1.46	23/2	131.30	
8	19.01	2.08	23/3	129.97	7.27
9	79.66		23/4	114.03	6.83
10	75.43		24/1	74.74	4.74, 4.51
11	3.50	1.73	24/2	130.93	
21	102.08	4.42 (7.6 Hz)	24/3	129.86	7.14
22	77.86	3.72	24/4	113.95	6.83
23	86.29	3.64	26/1	73.32	4.56, 4.48
24	78.54	3.53	26/2	130.93	
25	75.19	3.43	26/3	129.70	7.29
26	69.22	3.69, 3.65	26/4	114.03	6.87
31	102.26	4.92	32/1	74.93	4.9, 4.69
32	82.72	3.35	32/2	131.18	

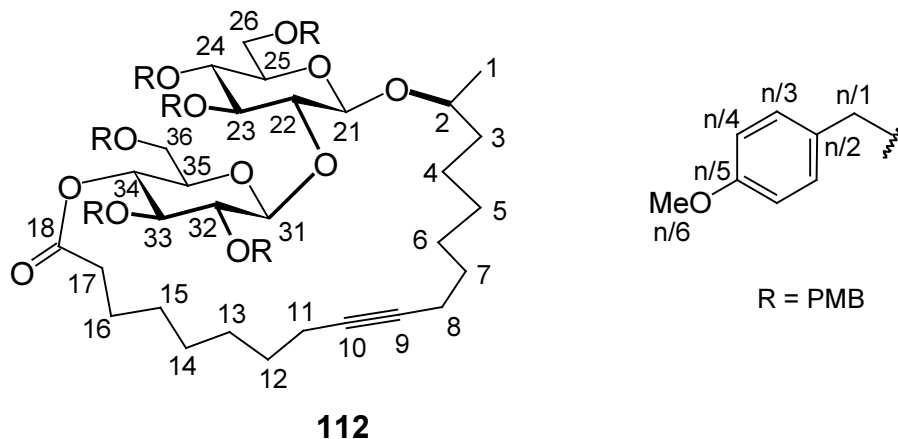
33	81.97	3.46	32/3	130.16	7.29
34	71.07	4.91	32/4	113.90	6.82
35	74.03	3.34	33/1	74.83	4.73, 4.54
36	69.59	3.50, 3.45	33/2	131.17	
41	3.50	1.75	33/3	129.68	7.15
42	75.52		33/4	113.93	6.84
43	79.49		36/1	73.75	4.51, 4.45
44	18.97	2.09	36/2	130.99	
45	29.47	1.44	36/3	129.84	7.27
46	29.08	1.33	36/4	113.95	6.85

Signale der **n/5** Position von PMB: ^{13}C NMR: 159.71, 159.64, 159.60, 159.58, 159.56(2).

Signale der **n/6** Position von PMB: ^{13}C NMR: 55.56, 55.54, 55.53, 55.52, 55.5; ^1H NMR: 3.79(3), 3.78, 3.77(2).

^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung **112**

Alle vorgenommenen Zuordnungen sind eindeutig und stützen sich auf COSY, NOESY und ^{13}C , ^1H - δ -korrelierte NMR-Spektren (letztere für $^1J(\text{C},\text{H})$ und $^nJ(\text{C},\text{H})$ optimiert).



^1H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2).

Position	Rotamer A	Rotamer B
1	1.25	1.24
2	3.84	3.67
8	2.10-2.16	
17	2.19	2.23
21	4.34 (7.6 Hz)	4.70 (7.0 Hz)
22	3.72	3.77
23	3.61	3.78
24	3.50	3.54
25	3.44	3.41
26	3.70, 3.65	3.65, 3.62
31	4.92 (7.5 Hz)	4.99 (7.7 Hz)
32	3.29	3.41
33	3.54	3.57
34	4.85	5.05
35	3.45	3.53
36	3.54, 3.52	3.56, 3.47
n/1	4.91-4.42	
n/3	7.29-7.12	
n/4	6.88-6.77	
n/6	3.81-3.74	

¹³C NMR (150 MHz, CD₂Cl₂).

Position	Rotamer A	Rotamer B	Position	Rotamer A	Rotamer B
1	21.99	21.46	32	82.73	83.23
2	79.54	76.99	33	81.49	82.52
3	38.20	37.20	34	71.88	70.33
4	25.85	25.08	35	73.82	73.65
8	19.30*	18.81*	36	70.45	69.21
9	81.47°	80.85°	23/1	75.16	75.53
10	80.34°	80.01°	23/2	131.29	131.49
11	18.90*	18.69*	24/1	74.75	74.73
16	23.81	25.11	24/2	130.93	131.06
17	33.74	35.19	26/1	73.30	73.30
18	172.95	172.52	26/2	130.95	130.90
21	103.20	101.59	32/1	74.83	74.37
22	77.64	81.34	32/2	130.99	131.37
23	86.43	84.84	33/1	74.80	75.00
24	78.51	78.17	33/2	131.19	131.15
25	75.23	74.90	36/1	73.72	73.65
26	69.29	69.36	36/2	131.15	130.50
31	102.14	101.19			

Signale der C-Atome **5, 6, 7, 12, 13, 14, 15** sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 30.71, 30.49, 30.07, 29.79, 29.64, 29.47, 29.35, 28.91, 28.76, 28.72, 28.49, 28.35, 27.61, 27.51.

Signale der **n/3** Position von PMB sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 130.30, 130.10, 129.98, 129.93, 129.88(2), 129.71, 129.69, 129.67(2) 129.64, 129.54.

Signale der **n/4** Position von PMB sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 114.02(5), 113.98, 113.94(3), 113.88, 113.85, 113.77.

Signale der **n/5** Position von PMB sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 159.72, 159.68, 159.65, 159.64, 159.62(2), 159.58, 159.57, 159.55, 159.51, 159.48, 159.41.

Signale der **n/6** Position von PMB sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 55.56, 55.54, 55.53, 55.51, 55.49.

23/1	4.74, 4.70	4.78
24/1	4.72, 4.50	4.73, 4.48
26/1	4.55, 4.48	4.51, 4.44
32/1	4.87, 4.74	4.79, 4.43
33/1	4.74, 4.59	4.68, 4.50
36/1	4.56, 4.40	4.43, 4.38
n/3	7.27-7.08	
n/4	6.86-6.77	
n/6	3.79, 3.78, 3.77, 3.76, 3.75, 3.71	

Signale gekennzeichnet mit *, °, ^ sind nicht eindeutig einem der beiden Rotamere zugeordnet und können untereinander paarweise vertauscht sein.

¹³C NMR (150 MHz, CD₂Cl₂).

Position	Rotamer A	Rotamer B	Position	Rotamer A	Rotamer B
1	21.98	21.38	25	75.29	74.93
2	79.32	77.46	26	69.26	69.32
3	38.19	37.35	31	102.18	101.31
4	25.86*	25.94*	32	82.66	83.35
8	27.86^	27.34^	33	81.45	82.70
9	130.98°	130.43°	34	71.68	70.05
10	129.79°	130.01°	35	73.92	73.66
11	27.15^	26.94^	36	70.24	69.04
16	23.95*	25.07*	23/1	75.21	75.72
17	33.50	34.91	24/1	74.77	74.74
18	172.85	172.39	26/1	73.28	73.31
21	103.04	102.17	32/1	74.93	74.32
22	77.16	81.42	33/1	74.79	74.93
23	86.58	84.76	36/1	73.72	73.65
24	78.54	78.12			

Signale gekennzeichnet mit *, °, ^ sind nicht eindeutig einem der beiden Rotamere zugeordnet und können untereinander paarweise vertauscht sein.

Signale der C-Atome **5, 6, 7, 12, 13, 14, 15** sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 31.36, 31.24, 30.49, 30.28, 30.08, 29.96, 29.25, 28.91, 28.56, 28.37, 28.31, 28.10, 27.58, 27.51.

Signale der **n/2** Position von PMB sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 131.43, 131.38, 131.25, 131.24, 131.12, 131.11, 131.05, 130.99, 130.98, 130.97, 130.92, 130.90,

Signale der **n/3** Position von PMB sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 130.08, 129.97, 129.93, 129.84, 129.86, 129.70, 129.68, 129.65, 129.86, 129.70, 129.68, 129.65, 129.60, 129.58.

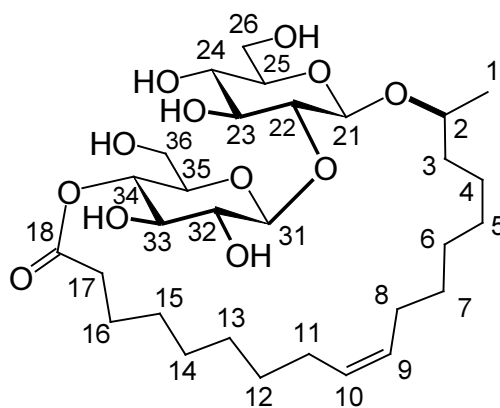
Signale der **n/4** Position von PMB sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 114.01(4), 113.99(2), 113.96, 113.95, 113.92, 113.89, 113.83, 113,75.

Signale der **n/5** Position von PMB sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 159.72, 159.71, 159.66, 159.65, 159.62, 159.61(2), 159.59, 159.50(2), 159.43, 159.38.

Signale der **n/6** Position von PMB sind nicht eindeutig einem der Rotamere zugeordnet: 55.58(2), 55.55(7), 55.52, 55.51, 55.49.

^1H - und ^{13}C -NMR-Daten der Verbindung **91**

Alle vorgenommenen Zuordnungen sind eindeutig und stützen sich auf COSY, NOESY und ^{13}C , ^1H - δ -korrelierte NMR-Spektren (letztere für $^1J(\text{C},\text{H})$ und $^nJ(\text{C},\text{H})$ optimiert).



91

Spektrometer: Bruker DMX-600; Solvens: Pyridin-d₅ bzw. MeOH-d₄.

Position	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)		Position	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	
	Pyridin-d ₅	MeOH-d ₄		Pyridin-d ₅	MeOH-d ₄
1	21.51	21.77	1	1.34	1.25
2	78.59	80.32	2	3.85	3.79
3	37.87	28.60	3	1.82, 1.63	1.55, 1.47
4	25.60	26.40	4	1.43	1.54, 1.36
8	27.56*	27.88*	8	2.10°	2.06*
9	130.62°	131.25°	9	5.49*	5.33
10	130.03°	130.59°	10	5.44*	5.33
11	27.36*	28.34*	11	2.16°	2.02*
16	25.21	25.43	16	1.74, 1.58	1.68, 1.62
17	34.63	34.74	17	2.43, 2.35	2.39
18	173.02	174.76	18		
21	103.73	103.59	21	4.88 (7.7 Hz)	4.43 (7.7 Hz)
22	84.23	82.32	22	4.16	3.46
23	77.75	78.11	23	4.30	3.55
24	71.50	71.52	24	4.19	3.28
25	78.03	77.68	25	3.85	3.27
26	62.60	62.77	26	4.48, 4.32	3.84, 3.64
31	106.11	104.71	31	5.27 (7.7Hz)	4.67 (7.7)
32	77.57	76.57	32	4.09	3.29
33	75.12	75.22	33	4.30	3.57
34	71.81	72.23	34	5.82	4.80
35	76.39	76.32	35	3.93	3.43
36	61.61	62.53	36	4.23, 4.05	3.59, 3.52

Signale gekennzeichnet mit *, °, ^ sind nicht eindeutig zugeordnet und können untereinander paarweise vertauscht sein.

Signale der C-Atome **5, 6, 7, 12, 13, 14, 15** sind nicht eindeutig einem der genannten C-Atome zugeordnet: ¹³C NMR (Pyridin-d₅): 30.65, 30.45, 29.91, 29.33, 28.92, 28.68, 28.55. ¹³C NMR (MeOH-d₄): 31.64, 31.54, 31.13, 29.84, 29.39, 29.16, 28.93. ¹H NMR (Pyridin-d₅): 1.4-1.2; ¹H NMR (MeOH-d₄): 1.47-1.32.

Kristallstruktur von (E)-24·HCl**Kristalldaten:**

Formel:	C ₂₄ H ₃₀ Cl ₃ N ₃ O	
Molmasse:	482.86 g · mol ⁻¹	
Kristallgröße:	0.67 x 0.21 x 0.08 mm	
Raumgruppe:	C2/c (no. 15)	
Z	8	
Kristallsystem:	monoklin	
Gitterkonstanten:	a = 26.091(5) Å	α = 90°
	b = 8.3912(17) Å	β = 104.99(3)
	c = 22.571(5) Å	γ = 90°
Volumen:	4773.4(17) Å ³	
Dichte (berechnet):	1.344 Mg · m ⁻³	

Meßbedingungen:

Wellenlänge:	0.71073 Å
Temperatur:	100 K

Auswertung:

Gemessene Reflexe:	21146	
Unabhängige Reflexe:	5173	
R-Werte:	R ₁ = 0.2004	wR ² = 0.2337

Bindungslängen (angegeben in Å):

CL(2) - C(30)	1.773(1)	CL(3) - C(40)	1.768(2)
O(1) - C(16)	1.340(6)	O(1) - C(16')	1.443(7)
N(1) - C(10)	1.362(7)	N(1) - C(13)	1.402(7)
N(2) - C(15)	1.429(6)	N(2) - C(18)	1.363(7)
N(3) - C(19)	1.396(6)	N(3) - C(22)	1.375(7)
C(1) - C(2)	1.516(8)	C(1) - C(22)	1.499(7)
C(2) - C(3)	1.518(8)	C(3) - C(4)	1.507(8)
C(4) - C(5)	1.329(8)	C(5) - C(6)	1.476(8)

C(6) - C(7)	1.547(8)	C(7) - C(8)	1.523(7)
C(8) - C(9)	1.527(8)	C(9) - C(10)	1.505(7)
C(10) - C(11)	1.388(7)	C(11) - C(12)	1.396(7)
C(12) - C(13)	1.401(7)	C(13) - C(14)	1.420(7)
C(14) - C(5)	1.355(7)	C(15) - C(16)	1.435(7)
C(16) - C(17)	1.369(7)	C(17) - C(18)	1.414(7)
C(18) - C(19)	1.429(7)	C(19) - C(20)	1.384(7)
C(20) - C(21)	1.397(7)	C(21) - C(22)	1.383(7)

Bindungswinkel (angegeben in °):

C(16') - O(1) - C(16)	115.2(4)	C(13) - N(1) - C(10)	108.7(4)
C(18) - N(2) - C(15)	108.6(4)	C(22) - N(3) - C(19)	108.7(4)
C(22) - C(1) - C(2)	115.3(4)	C(3) - C(2) - C(1)	113.3(4)
C(4) - C(3) - C(2)	116.0(5)	C(5) - C(4) - C(3)	127.7(5)
C(6) - C(5) - C(4)	126.7(5)	C(7) - C(6) - C(5)	113.7(5)
C(8) - C(7) - C(6)	112.0(4)	C(9) - C(8) - C(7)	113.3(4)
C(10) - C(9) - C(8)	113.5(4)	C(11) - C(10) - C(9)	131.8(5)
C(11) - C(10) - N(1)	108.9(4)	C(9) - C(10) - N(1)	119.3(4)
C(12) - C(11) - C(10)	107.6(5)	C(13) - C(12) - C(11)	107.8(5)
C(14) - C(13) - C(12)	126.1(5)	C(14) - C(13) - N(1)	126.9(5)
C(12) - C(13) - N(1)	107.0(4)	C(15) - C(14) - C(13)	131.3(5)
C(16) - C(15) - C(14)	127.3(5)	C(16) - C(15) - N(2)	104.9(4)
C(14) - C(15) - N(2)	126.9(5)	C(17) - C(16) - C(15)	109.8(4)
C(17) - C(16) - O(1)	130.6(5)	C(15) - C(16) - O(1)	119.5(4)
C(18) - C(17) - C(16)	106.9(5)	C(19) - C(18) - C(17)	127.0(5)
C(19) - C(18) - N(2)	123.0(4)	C(17) - C(18) - N(2)	109.7(4)
C(20) - C(19) - C(18)	129.3(5)	C(20) - C(19) - N(3)	107.5(4)
C(18) - C(19) - N(3)	121.9(4)	C(21) - C(20) - C(19)	107.7(5)
C(22) - C(21) - C(20)	108.3(5)	C(21) - C(22) - C(1)	130.2(5)
C(21) - C(22) - N(3)	107.8(4)	C(1) - C(22) - C(3)	122.0(5)
CL(2)* - C(30) - CL(2)	110.6(4)	CL(3)* - C(40) - CL(3)	112.0(4)

Kristallstruktur der Verbindung **68****Kristalldaten:**

Formel:	$C_{25}H_{28}N_2O$	
Molmasse:	$372.49 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Kristallgröße:	0.12 x 0.08 x 0.08 mm	
Raumgruppe:	P2₁/n (no. 14)	
Z	4	
Kristallsystem:	monoklin	
Gitterkonstanten:	$a = 5.6390(7) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 41.094(4) \text{ \AA}$	$\beta = 107.811(4)$
	$c = 9.1933(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volumen:	$2028.2(4) \text{ \AA}^3$	
Dichte (berechnet):	$1.220 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	

Meßbedingungen:

Wellenlänge:	0.71073 \AA
Temperatur:	100 K

Auswertung:

Gemessene Reflexe:	5375	
Unabhängige Reflexe:	3036	
R-Werte:	$R_1 = 0.1824$	$wR^2 = 0.1426$

Bindungslängen (angegeben in \AA):

O(1) - C(24)	1.355(4)	O(1) - C(25)	1.439(4)
N(1) - C(1)	1.408(4)	N(1) - C(22)	1.325(5)
N(2) - C(3)	1.393(5)	N(2) - C(6)	1.353(5)
C(1) - C(2)	1.364(5)	C(1) - C(24)	1.451(6)
C(2) - C(3)	1.405(6)	C(3) - C(4)	1.395(5)
C(4) - C(5)	1.383(6)	C(5) - C(6)	1.379(5)
C(6) - C(7)	1.496(5)	C(7) - C(8)	1.521(5)
C(8) - C(9)	1.531(5)	C(9) - C(10)	1.529(5)

C(10) - C(11)	1.482(6)	C(11) - C(12)	1.297(8)
C(12) - C(13)	1.467(6)	C(13) - C(14)	1.536(6)
C(14) - C(15)	1.516(5)	C(15) - C(16)	1.504(6)
C(16) - C(17)	1.381(6)	C(16) - C(21)	1.392(5)
C(17) - C(18)	1.385(6)	C(18) - C(19)	1.383(5)
C(19) - C(20)	1.383(5)	C(20) - C(21)	1.384(5)
C(20) - C(22)	1.492(5)	C(22) - C(23)	1.448(5)
C(23) - C(24)	1.341(5)		

Bindungswinkel (angegeben in °):

C(25) - O(1) - C(24)	114.6(3)	C(22) - N(1) - C(1)	104.1(3)
C(6) - N(2) - C(3)	109.5(3)	C(24) - C(1) - C(2)	126.7(3)
C(24) - C(1) - N(1)	109.2(3)	C(2) - C(1) - N(1)	124.0(4)
C(3) - C(2) - C(1)	129.5(3)	C(4) - C(3) - C(2)	129.4(3)
C(4) - C(3) - N(2)	106.2(3)	C(2) - C(3) - N(2)	124.3(3)
C(5) - C(4) - C(3)	108.0(3)	C(6) - C(5) - C(4)	108.1(3)
C(7) - C(6) - C(5)	126.6(3)	C(7) - C(6) - N(2)	125.3(3)
C(5) - C(6) - N(2)	108.1(3)	C(8) - C(7) - C(6)	118.5(3)
C(9) - C(8) - C(7)	109.5(3)	C(10) - C(9) - C(8)	115.1(3)
C(11) - C(10) - C(9)	113.2(4)	C(12) - C(11) - C(10)	127.3(5)
C(13) - C(12) - C(11)	128.9(5)	C(14) - C(13) - C(12)	109.7(3)
C(15) - C(14) - C(13)	113.4(3)	C(16) - C(15) - C(14)	113.8(3)
C(21) - C(16) - C(17)	117.6(4)	C(21) - C(16) - C(15)	120.3(3)
C(17) - C(16) - C(15)	122.1(3)	C(18) - C(17) - C(16)	121.6(3)
C(19) - C(18) - C(17)	119.3(4)	C(20) - C(19) - C(18)	120.7(4)
C(22) - C(20) - C(21)	120.6(3)	C(22) - C(20) - C(19)	120.7(3)
C(21) - C(20) - C(19)	118.7(3)	C(20) - C(21) - C(16)	122.0(3)
C(23) - C(22) - C(20)	124.2(3)	C(23) - C(22) - N(1)	113.9(3)
C(20) - C(22) - N(1)	121.9(3)	C(24) - C(23) - C(22)	104.9(3)
C(23) - C(24) - C(1)	107.8(3)	C(23) - C(24) - O(1)	132.1(4)
C(1) - C(24) - O(1)	120.1(3)		

8 Literaturverzeichnis

- [1] Anderson, A. W.; Merckling, M. G. (du Pont de Nemours & Co.), US-A 2.721.189, **1995**. CA: **1995**, 50, 3008i.
- [2] (a) Fürstner, A. *Alkene Metathesis in Organic Synthesis*, Springer, Heidelberg, **1998**. (b) Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, **1997**. Reviews zur Olefinmetathese: (c) Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 446. (d) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4413. (e) Koert, U. *Nachr. Chem. Techn. Lab.* **1995**, 43, 809. (f) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2124. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2036. (g) Fürstner, A. *Top. Catal.* **1997**, 4, 285. (h) Fürstner, A. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, 1, 37. (i) Fürstner, A. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3140. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012.
- [3] (a) Grubbs, R. H.; Tumas, W. *Science*, **1989**, 243, 907. (b) Schrock, R. R. *Ring Opening Polymerization* (Hrsg: Brunelle, D. J.), Hanser, München, **1993**, 129-156. (c) Schrock, R. R. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1447.
- [⁴] (a) Lindmark-Hamberg, M.; Wagener, K. B. *Macromolecules* **1987**, 20, 2949. (b) Forbes, M. D. E.; Patton, J. T.; Myers, T. L.; Smith, Jr., D. W.; Schulz, G. R.; Wagener, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10978. (c) Konzelman, J.; Wagener, K. B. *Macromolecules* **1996**, 29, 7657.
- [5] Fox, H. H.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1994**, 13, 635.
- [6] Ref.: 2b, Seiten 1-49.
- [7] Schrock, R. R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 98.
- [8] (a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875. (b) Oskam, J. H.; Fox, H. H.; Yap, K. B.; McConville, D. H.; O'Dell, R.; Lichtenstein, B. J.; Schrock, R. R. *J. Organomet. Chem.* **1993**, 459, 185. (c) Feldman, J.; Murdzek, J. S.; Davis, W. M.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1989**, 8, 2260.
- [9] (a) Nguyen, S.-T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3974. (b) Nguyen, S.-T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9858. (c) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2179. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 107, 2039. (d) Schwab, P.; Grubbs, R. H.;

- Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100. (e) Belderrain, T. R.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1997**, *16*, 4001.
- [10] Für die Synthese, siehe: (a) Harlow, K. J.; Hill, A. F.; Wilton-Ely, J. D. E. T. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 285. (b) Jafarpour, L.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5416. Für die Anwendung in der RCM, siehe: (c) Fürstner, A.; Hill, A. F.; Liebl, M.; Wilton-Ely, J. D. E. T. *Chem. Commun.* **1999**, 601. (d) Fürstner, A.; Thiel, O. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1738. (e) Fürstner, A.; Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 1315. (f) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787.
- [11] (a) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674. (b) Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375.
- [12] (a) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247. (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (c) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1751. (d) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783.
- [13] (a) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2204. (b) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2573. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *111*, 2416. (c) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *582*, 362.
- [14] (a) Gerber, N. N. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 809. (b) Gerber, N. N. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 636. (c) Gerber, N. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 925.
- [15] (a) Gorin, P. A. J.; Spencer, J. F. T.; Tulloch, A. P. *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 846. (b) Tulloch, A. P.; Spencer, J. F. T.; Gorin, P. A. J. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 1326.
- [16] Herisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.
- [17] Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *21*, 11108.
- [18] Synthesen von Naturstoffen durch RCM in unserem Arbeitskreis, siehe: (a) Fürstner, A.; Müller, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7814. (b) Fürstner, A.; Müller, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 424. (c) Fürstner, A.; Seidel, G.; Kindler, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8215 (d) Fürstner, A.; Kindler, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7005 (e) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130. (f) Fürstner, A.;

- Gastner, T.; Weintritt, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361. (g) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8746. (h) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942. (i) Fürstner, A.; Müller, T. *Synlett* **1997**, 1010.
- [19] Ausgewählte Totalsynthesen von Naturstoffen durch RCM in anderen Gruppen, siehe: (a) Nicolaou, K. C.; King, N. B.; He, Y. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 73. (b) Hoveyda, A. H. *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 105. (c) Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9606. (d) Bertinato, P.; Sorensen, E. J.; Meng, D.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8000. (e) Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hillier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866. (f) Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 837. (g) Kim, S. H.; Figueroa, I.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2601. (h) Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hillier, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 866. (i) Irie, O.; Samizu, K.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 587. (j) Arakawa, K.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4741. (k) May, S. A.; Grieco, P. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1597.
- [20] Hayakawa, Y.; Kawakami, K.; Seto, H.; Furihata, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2701.
- [21] (a) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817. (b) Weintritt, H. Dissertation Max-Planck-Institut für Kohlenforschung 1998.
- [22] Lax, A. R.; Templeton, G. E.; Meyer, W. L. *Phytopathology* **1982**, *74*, 503.
- [23] Ackermann, L.; El Tom, D.; Fürstner, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2195.
- [24] Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Kindler, N.; Bartkowska, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990.
- [25] Gaughran, E. R. L. *Trans. N. Y. Acad. Sci. Ser. II*, **1969**, *31*, 3.
- [26] (a) Castro, A. J. *Nature* **1967**, *213*, 903. (b) Gerber, N. N. *Crit. Rev. Microbiol.* **1974**, *3*, 469.
- [27] Für die Synthesen von Prodigiosinen, siehe: (a) Hearn, W. R.; Elson, M. K.; Williams, R. H.; Medina-Castro, J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 142. (b) Wasserman, H. H.; Lombardo, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 1725. (c) Rapoport, H.; Holden, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 635. (d) Boger, D. L.; Patel, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2499. (e) Boger, D. L.; Patel, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405. (f) Wasserman, H. H.; Rodgers, G. C.; Keith, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1263. (g) Wasserman, H. H.; Keith, D. D.; Nadelson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1264. (h)

- Wasserman, H. H.; Keith, D. D.; Rodgers, G. C.. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1855. (i) Wasserman, H. H.; Gosselink, E.; Keith, D. D.; Nadelson, J.; Sykes, R. J. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1863. (j) Wasserman, H. H.; Keith, D. D.; Nadelson, J. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1867.
- [28] Synthese und Bestimmung der biologischen Aktivität von Prodigiosin-Analoga, siehe: (a) Brown, D.; Griffiths, D.; Rider, M. E.; Smith, R. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 455. (b) Blake, A. J.; Hunter, G. A.; McNab, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 734. (c) Berner, H.; Schulz, G.; Reinshagen, H. *Monatsh. Chem.* **1977**, *108*, 233. (d) Berner, H.; Schulz, G.; Reinshagen, H. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 137. (e) Berner, H.; Schulz, G.; Reinshagen, H. *Monatsh. Chem.* **1977**, *108*, 285. (f) Berner, H.; Schulz, G.; Fischer, G.; Reinshagen, H. *Monatsh. Chem.* **1978**, *109*, 557. (g) Castro, A. J.; Gale, G. R.; Means, G. E.; Tertzakian, G. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 29. (h) D'Auria, M.; De Luca, E.; Mauriello, G.; Racioppi, R. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 35.
- [29] (a) Lin, J. *Immunology Today* **1993**, *14*, 290; (b) Nakamura, A.; Nagai, K.; Ando, K.; Tamura, G. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1155. (c) Tsuji, R. F.; Yamamoto, M.; Nakamura, A.; Kataoka, T.; Magae, J.; Nagai, K.; Yamasaki, M. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1293. (d) Kataoka, T.; Magae, J.; Nariuchi, H.; Yamasaki, M.; Nagai, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1303. (e) Tsuji, R. F.; Magae, J.; Yamashita, M.; Nagai, K.; Yamasaki, M. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1295. (f) Kataoka, T.; Magae, J.; Kasamo, K.; Yamanishi, H.; Endo, A.; Yamasaki, M.; Nagai, K. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1618. (g) Kataoka, T.; Muroi, M.; Ohkuma, S.; Waritani, T.; Magae, J.; Takatsuki, A.; Kondo, S.; Yamasaki, M.; Nagai, K. *FEBS Lett.* **1995**, *359*, 53. (h) Lee, M-H; Yamashita, M.; Tsuji, R. F.; Yamasaki, M.; Kataoka, T.; Magae, J.; Nagai, K. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 92. (i) Han, S. B.; Kim, H. M.; Kim, Y. H.; Lee, C. W.; Jang, E.-S.; Son, K. H.; Kim, S. U.; Kim, Y. K. *Int. J. Immunopharmacology* **1998**, *20*, 1. (j) Togashi, K.; Kataoka, T.; Nagai, K. *Immunol. Lett.* **1997**, *55*, 139. (k) Nakamura, A.; Magae, J.; Tsuji, R. F., Yamasaki, M.; Nagai, K. *Transplantation* **1989**, *47*, 1013. (l) Nakamura, A.; Nagai, K.; Ando, K.; Tamura, G. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1155. (m) Lee, M-H.; Kataoka, T.; Magae, J.; Nagai, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1995**, *59*, 1417. (n) Lee, M-H.; Kataoka, T.; Honjo, N.; Magae, J.; Nagai, K. *Immunol.* **2000**, *99*, 243.
- [30] Songia, S.; Mortellaro, A.; Taverna, S.; Fornasiero, C.; Schreiber, E. A.; Erba, E.; Colotta, F.; Mantovani, A.; Isetta, A.-M.; Golay, J. *J. Immunol.* **1997**, *158*, 3987.

- [31] Rosen, M. K.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 413. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 384.
- [32] D'Alessio, R.; Bargiotti, A.; Carlini, O.; Colotta, F.; Ferrari, M.; Gnocchi, P.; Isetta, A.; Mongelli, N.; Motta, P.; Rossi, A.; Rossi, M.; Tiboll, M.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2557.
- [33] Sudbeck, E. A.; Uckun, F. M. *IDrugs*, **1999**, *2*, 1026.
- [34] Ferrari, M.; Gnocchi, P.; Fornasiero, M. C.; Colotta, F.; D'Alessio, R.; Isetta, A. M. (Pharmacia & Upjohn), WO 98/11894 A1 (1998).
- [35] (a) Rizzo, V.; Morelli, A.; Pinciroli, V.; Sciangula, D.; D'Alessio, R. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 73. (b) Mortellaro, A.; Songia, S.; Gnocchi, P.; Ferrari, M.; Fornasiero, C.; D'Alessio, R.; Isetta, A.; Colotta, F.; Golay, J. *J. Immunol.* **1999**, *162*, 7102.
- [36] Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305.
- [37] D'Alessio, R.; Rossi, A. *Synlett* **1996**, 513.
- [38] Review, siehe: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. Für Anwendung in unserem Arbeitskreis, siehe: (b) Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165. (c) Fürstner, A.; Nikolakis, K. *Liebigs Ann.* **1996**, 2107.
- [39] Für die Borylierung von N-Boc-Pyrrolen, siehe: (a) Martina, S.; Enkelmann, V., Wegner, G.; Schlüter, A.-D. *Synthesis* **1991**, 613. Für die Pd(0)-katalysierte Kreuzkupplung-Reaktionen von (N-Boc-pyrrol-2-yl)-Boronsäuren, siehe: (b) Johnson, C. N.; Stemp, G.; Anand, N., Stephen, S. C.; Gallagher, T. *Synlett* **1998**, 1025.
- [40] Bowen, D. M. *Org. Synth.* **1955**, *II*, 553.
- [41] Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Papahatjis, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4647.
- [42] Greenhouse, R.; Ramirez, C.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2961.
- [43] Silverstein, R. M.; Ryskiewicz, R. R.; Willard, C. *Org. Synth.* **1956**, *36*, 74.
- [44] Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 291. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 296.
- [45] Review, siehe: (a) Stille, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. Für Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen von Triflaten mit Organozinn-Verbindungen, siehe: (b) Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478. (c) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033. (d) Farina, V.; Roth, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4243.

- [46] (a) Negishi, E-i., King, A. O. Okukado, N. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1821. (b) Minato, A.; Tamao, K.; Hayashi, T.; Suzuki, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5319. (c) Filippini, L.; Gusmeroli, M.; Riva, R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1755.
- [47] Fürstner, A.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **1999**, 95.
- [48] Falk, H.; Streßler, G.; Müller, N. *Monatsh. Chem.* **1988**, *119*, 505.
- [49] McKeown, N. B.; Chambrier, I.; Cook, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1990**, 1169-1177.
- [50] Ramanathan, V.; Levine, R. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 1667.
- [51] (a) Christofoli, W. A.; Keay, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5881. (b) Maddaford, S. P.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6501 (c) Kobayashi, Y.; Ikeda, E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1789.
- [52] Baldwin, J. E.; Bischoff, L.; Claridge, T. D. W.; Heupel, F. A.; Spring, D. R.; Whitehead, R.C. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2271.
- [53] Nunomoto, S.; Kawakami, Y.; Yamashita, Y. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1912.
- [54] Für die Reaktionsbedingungen, siehe: Brümmer, O.; Rückert, A.; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441.
- [55] Diver, S. T.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5106.
- [56] Für andere Thiophen-beinhaltende Prodigiosinanaloge, siehe: (a) Blake, A. J.; Hunter, G. A.; McNab, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 734. (b) D'Auria, M.; De Luca, E.; Mauriello, G.; Racioppi, R. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 35.
- [57] (a) Shon, Y.-S.; Lee, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1283. (b) Armstrong, S. K.; Christie, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9373.
- [58] Riede, U-N.; Schaefer, H-E. *Allgemeine und spezielle Pathologie*, Thieme, Stuttgart, **1999**.
- [59] (a) Kataoka, T.; Takaku, K.; Magae, J.; Shinohara, N.; Takayama, H.; Kondo, S.; Nagai, K. *J. Immunol.* **1994**, *153*, 3938. (b) Kataoka, T.; Shinohara, N.; Takayama, H.; Takaku, K.; Kondo, S.; Yonehara, S.; Nagai, K. *J. Immunol.* **1996**, *156*, 3678. (c) Kataoka, T.; Sato, M.; Kondo, S.; Nagai, K. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1996**, *60*, 1729. (d) Kataoka, T.; Togashi, K.; Takayama, H.; Takaku, K.; Nagai, K. *Immunol.* **1997**, *91*, 493. (e) Togashi, K.; Kataoka, T.; Nagai, K. *Cytotechnol.* **1997**, *25*, 127.
- [60] (a) Sato, T.; Konno, H.; Tanaka, Y.; Kataoka, T.; Nagai, K.; Wasserman, H. H.; Ohkuma, S. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 21455. (b) Ohkuma, S.; Sato, T.; Okamoto, M.; Matsuya, H.; Arai, K.; Kataoka, T.; Nagai, K. *Biochem. J.* **1998**, *334*, 731.

- [61] Bowman, E. J.; Siebers, A.; Altendorf, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 7972.
- [62] Dröse, S.; Bindseil, K. U.; Bowman, E. J.; Siebers, A.; Zeeck, A.; Altendorf, K. *Biochemistry*. **1993**, *32*, 3902.
- [63] Melvin, M. S.; Ferguson, D. C.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *334*, 731.
- [64] Wilson, W. D.; Tanious, F. A.; Ding, D.; Kumar, A.; Boykin, D.; Colson, P.; Houssier, C.; Bailly, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10310.
- [65] (a) Manderville, R. A.; Ellena, J. F.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7891. (b) Wu, W.; Vanderwall, D. E.; Liu, S. M.; Tang, X.-J.; Turner, C. J.; Kozarich, J. W.; Stubbe, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10843. (c) Sucheck, S. J.; Ellena, J. F.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7450. (d) Cortes, J. C.; Sugiyama, H.; Ikudome, K.; Saito, I.; Wang, A. H.-J. *Biochemistry* **1997**, *36*, 9995.
- [66] Melvin, M. S.; Tomlinson, J. T.; Saluta, G. R.; Kucera, G. L.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6333.
- [67] (a) Sanger, F.; Air, G. M.; Barrell, B. G.; Brown, N. L.; Coulson, A. R.; Fiddes, C. A.; Hutchinson, C. A.; Slocombe, P. M.; Smith, M. *Nature* **1977**, *265*, 687. (b) Sanger, F.; Coulson, A. R.; Friedmann, T.; Air, G. M.; Barrell, B. G.; Brown, N. L.; Fiddes, C. A.; Hutchinson, C. A. III.; Slocombe, P. M.; Smith, M. *J. Mol. Biol.* **1978**, *125*, 225.
- [68] Hardy, K. *Bacterial Plasmids*, Van Nostrand Reinhold, 2. Aufl., Wokingham, **1986**.
- [69] (a) Villemin, D.; Cadiot, P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5139. (b) Kaneka, N.; Hikichi, K.; Asaka, S. I.; Uemura, M.; Mori, M. *Chem. Lett.* **1995**, 1055. (c) Pschirer, N. G.; Bunz, U. H. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2481.
- [70] (a) Krouse, S. A.; Schrock, R. R. *Macromolecules* **1989**, *22*, 2569. (b) Zhang, X.-P.; Bazan, G. C. *Macromolecules* **1994**, *27*, 4627. (c) Weiss, K.; Michel, A.; Auth, E.-M.; Bunz, U. H. F.; Mangel, T.; Müllen, K. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 522. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 506.
- [71] Fürstner, A.; Seidel, G. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1758. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734.
- [72] (a) Schrock, R. R.; Clark, D. N.; Sancho, J.; Wengrovius, J. H.; Rocklage, S. M.; Pedersen, S. F. *Organometallics* **1982**, *1*, 1645. (b) Freudenberger, J. H.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; Rheingold, A. L.; Ziller, J. W. *Organometallics* **1984**, *3*, 1563. (c) Schrock, R. R. *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177.

- [73] (a) Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592. (b) Wengrovius, J. H.; Sancho, J.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932.
- [74] Zur Synthese von **83**, siehe: (a) Laplaza, C. E.; Odom, A. L.; Davis, W. M.; Cummins, C. C.; Protasiewicz, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4999. (b) Cummins, C. C. *Chem. Commun.* **1988**, 1777.
- [75] Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453.
- [76] (a) Fürstner, A.; Grela, K. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1292. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1234. (b) Fürstner, A.; Grela, K.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799.
- [77] Fürstner, A.; Seidel, G. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 75.
- [78] Fürstner, A.; Rumbo, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608.
- [79] Fürstner, A.; Dierkes, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2463.
- [80] Fürstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* **1997**, 792.
- [81] Marchal, R.; Lemal, J.; Sulzer, C. U.S. Patent 5,616,479, 1997.
- [82] Review, siehe: Karanth, N. G. K.; Deo, P.G.; Veenanadig, N. K. *Curr. Sci.* **1999**, *77*, 116.
- [83] (a) Asmer, H-J.; Lang, S.; Wagner, F.; Wray, V. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1988**, *65*, 1460. (b) Otto, R. T.; Daniel, H.-J.; Pekin, G.; Müller-Decker, K.; Fürstenberger, G.; Reuss, M.; Syldatk, C. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, *52*, 495. (c) Zhou, Q-H.; Kosaric, N. *J. Am. Oil. Chem. Soc.* **1995**, *72*, 67. (d) Daniel, H.-J.; Otto, R. T.; Binder, M.; Reuss, M.; Syldatk, C. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1999**, *51*, 40. (e) Inoue, S.; Ito, S. *Biotechnol. Lett.* **1982**, *4*, 3. (f) Krivobok, S.; Guiraud, P.; Seigle-Murandi, F.; Steiman, R. *J. Agric. Food Chem.* **1994**, *42*, 1247. (g) Cooper, D. G.; Paddock, D. A. *Appl. Environ. Microbiol.* **1984**, *47*, 173.
- [84] (a) Davilla, A. M.; Marchal, R.; Monin, N.; Vandecasteele, J. P. *J. Chromatogr.* **1993**, *648*, 139. (b) de Koster, C. G.; Heerma, W.; Pepermans, H. A. M.; Groenewegen, A.; Peters, H.; Haverkamp, J. *Anal. Biochem.* **1995**, *230*, 135.
- [85] Sophorose ist ein Trivialname für das Disaccharid 2-O-(β -D-Glucopyranosyl)-D-glucopyranose.
- [86] Für NMR-Studien, siehe: Tulloch, A. P.; Hill, A.; Spencer, J. F. T. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3337.
- [87] Isoda, H.; Kitamoto, D.; Shinmoto, H.; Matsumara, M.; Nakahara, T. *Biosci. Biotechn. Biochem.* **1997**, *61*, 609.

- [88] Li, Y.-T.; Li, S.-C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1982**, *40*, 235.
- [89] Versuchte Enzym-katalysierte Makrolatonisierung von Säure **90** führt nicht zum gewünschten Lacton **91**, siehe: Bisht, K. S.; Gross, R. A.; Kaplan, D. L. *J.Org. Chem.* **1999**, *64*, 780.
- [90] Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1991**.
- [91] (a) Tokunaga, M.; Larrow, J. F.; Kakiuchi, F.; Jacobsen, E. N. *Science* **1997**, *277*, 936. (b) Furrow, M. E.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J.Org. Chem.* **1998**, *63*, 6776.
- [92] (a) Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6661. Review, siehe: (b) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1482. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380.
- [93] Adam, W.; Bialas, J.; Hadjiarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- [94] Für eine Sequenz via Orthoester in der Synthese von Caloporosid, siehe: (a) Fürstner, A.; Konetzki, I. *J.Org. Chem.* **1998**, *63*, 3072. (b) Fürstner, A.; Konetzki, I. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15071.
- [95] Barili, P. L.; Berti, G.; Catelani, G.; Cini, C.; D'Andrea, F.; Mastroilli, E. *Carbohydr. Res.* **1955**, *278*, 43.
- [96] (a) Mani, N. S.; Kanakamma, P.P. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2175. (b) Spencer, R. P.; Cavallaro, C. L.; Schwartz, J. *J.Org. Chem.* **1999**, *64*, 3987.
- [97] Darstellung des Reagenzes, siehe: (a) Haveaux, B.; Dekoker, A.; Rens, M.; Sidani, A. R.; Toye, J.; Ghosez, L. *Org. Synth.* **1979**, *59*, 26. Für Anwendung, siehe: (b) Ernst, B.; Winkler, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3081.
- [98] (a) Koenigs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957. Reviews, siehe: (b) Paulsen, H. *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 184. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155. (c) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503. (d) Paulsen, H. *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 851. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *102*, 823. (e) Sinay, P. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 539.
- [99] Capon, B.; McManus, S. P. *Neighbouring Group Participation*, Plenum Press, New York, **1976**.
- [100] Hannessian, S.; Banoub, J. *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, C13.
- [101] Beetz, T.; Kock-van Dalen, A. C.; van Bekkum, H.; van Boeckel, C. A. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1987**, *106*, 596.

- [102] (a) Johanson, R.; Samuelson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2371. (b) Garreg, P. J. In *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Hanessian, S., Ed.: Marcel Dekker, New York, **1997**; S. 53.
- [103] Totalsynthese von Cyclononylprodigiosin, siehe: Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275.
- [104] Synthese von Prodigiosinanaloga und biologische Untersuchungen, siehe: Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W.; Kataoka, T.; Nagai, K. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 60.
- [105] Totalsynthese von Sophorolipid, siehe: Fürstner, A.; Radkowski, K.; Grabowski, J.; Wirtz, C.; Mynott, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758.
- [106] Desmodur[®] ist ein Naphthyldiisocyanat der BAYER AG.
- [107] Jork, H.; Funk, W.; Fischer, W.; Wimmer, H. *Dünnschicht-Chromatographie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1989**.
- [108] Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [109] (a) Juaristi, E.; Jimenez-Vazquez, H. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1623. (b) Giesbaum, K.; Krieger-Beck, P.; Beck, J. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 391.