

Hartwig Peters

Neue metallorganische Synthesen von Heterocyclen
und ihre Anwendung in der Naturstoffsynthese

NEUE METALLOORGANISCHE SYNTHESEN VON
HETEROCYCLLEN UND IHRE ANWENDUNG IN DER
NATURSTOFFSYNTHESE

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

eines Doktors der Naturwissenschaften

an der Universität Dortmund

von

Hartwig Peters aus Solingen

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Fürstner

2. Berichterstatter: Prof. Dr. N. Krause

Tag der mündlichen Prüfung: 28.5.2003

FÜR MEINE ELTERN

DANKSAGUNGEN

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner, für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, für die herausfordernde Aufgabenstellung, für das große Interesse am Fortschritt der Arbeit, für die stetige Diskussionsbereitschaft mit vielen konstruktiven Vorschlägen und für die gewährten wissenschaftlichen Freiheiten.

Herrn Prof. Dr. Norbert Krause, Universität Dortmund, danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Karin Radkowski für die Fortführung der Synthese von Orthocycloprodigosin bedanken.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner danke ich für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima. Den technischen Mitarbeitern sei für die große Hilfsbereitschaft in allen Fragen des Laboralltags gedankt.

Allen Mitarbeitern der Service-Abteilungen danke ich für die Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Herr Dr. Mynott, Frau Wirtz, Frau Gabor und Herr Ettl waren in der NMR-Abteilung wichtige Ansprechpartner bei der Strukturaufklärung. In der MS-Abteilung wurden viele Proben durch Frau Blumenthal, Frau Brennemann, Herrn Klein, Herrn Joppek und Herrn Schmöller bearbeitet. Herrn Deege, Frau Hinrichs, Frau Leichtweiß und Herrn Breitenbruch danke ich für die Durchführung einiger HPLC-Analysen. Frau Ruhte, Herrn Kohler und Frau Rosentreter danke ich für die Durchführung von GC-Messungen.

Für die Durchführung von Kristallstrukturanalysen danke ich Herrn Dr. Lehmann und seinen Mitarbeitern, im Besonderen Frau Dreier und Herrn Rust.

Herrn Dr. Bühl danke ich für die Durchführung von quantenchemischen Rechnungen.

Meinen Kollegen Fabrice Lacombe, Bodo Scheiper, Dr. Frank Stelzer, Dr. Oliver Thiel, Dr. David Voigtländer und den Postdocs Dr. Magnus Besev, Dr. Maria Mendez und Dr. Dave van Staveren danke ich für das entspannte Arbeitsklima im Büro und für zahlreiche Diskussionen.

Für das aufmerksame Korrekturlesen dieser Arbeit bin ich Herrn Dr. Frank Glorius, Frau Dr. Maria Mendez und Herrn Bodo Scheiper dankbar.

Allen bisher nicht genannten Institutsangehörigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, sei gedankt.

Aequam memento rebus in arduis

Servare mentem, non secus in bonis

Ab insolenti temperatam

Laetitia, moriture Delli, [..]

Quintus Horatius Flaccus: Carmina, LIB. II C. III

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung.....	5
1.1	Übersicht über die Strukturen der Substanzklasse der Prodigiosine	5
1.2	Isolierung der Prodigiosine	6
1.3	Pharmakologische Wirkungen der Prodigiosine	8
1.4	Die Struktur von Orthocycloprodigosin	9
1.5	Synthese der Prodigiosine	13
1.6	Aza-HECK-Reaktion nach NARASKA.....	16
2	Ergebnisse und Diskussion.....	22
2.1	Synthesestrategie	22
2.2	Auswahl und Synthese der Modellsubstrate.....	24
2.3	Aza-HECK Reaktion des Pentafluorobenzoyloximesters	26
2.4	Änderung des Modellsubstrats.....	28
2.5	Synthese von Cycloheptadienylaceton	32
2.6	Aza-Heck-Reaktion am Cycloheptadienyl-oximester.....	33
2.7	Synthesestrategie zum Cyclononadienylaceton	35
2.8	Synthese von Cyclononadienon	36
2.9	Synthese von Cyclononadienylaceton	49
2.10	Die Aza-HECK-Reaktion - Schlüsselschritt in der Synthese von Orthocycloprodigosin	53
2.11	Isomerisierung des Dihydropyrrols zum Pyrrolophan	54
2.12	Abschluss der Synthese durch Funktionalisierung des Pyrrolophans	56
3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	67
4	Experimenteller Teil.....	71
4.1	Allgemeine Hinweise	71
4.2	Analytische Methoden.....	71
4.3	Ausgangsmaterialien	72
4.4	Untersuchungen am ersten Modellsystem.....	73
4.5	Untersuchungen am 2. Modellsystem.....	76
4.6	Synthese von Orthocycloprodigosin.....	80
4.7	Ergänzende Analytik	96
5	Literaturverzeichnis.....	105

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung

Abb.	Abbildung
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
ATPase	Adenosintriphosphat abhängiges Enzym
Äq.	Äquivalent
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BOC	<i>tert</i> -Butyl-oxy-carbonyl
DNA	Desoxyribonucleinsäure
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatogramm
DMAP	4-(N,N-Dimethylamino)pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EE	Essigsäureethylester
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
H	Hexan
HOAc	Essigsäure
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IL-2	Interleukin II
MeCN	Acetonitril
Mesyl	Methansulfonyl
MS	Massenspektroskopie
Ms	Methansulfonyl
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -Butylether
NMe ₃	Trimethylamin
NMR	Kernresonanzspektroskopie
¹ H-NMR	Protonen-Kernresonanzspektrum
¹³ C-NMR	Kohlenstoff-Kernresonanzspektrum
<i>o</i> -Tol	ortho-Tolyl
org.	organisch
P	Pentan
PVC	Polyvinylchlorid
py	Pyridin
quant.	quantitativ
RCM	Ring-Closing-Metathesis (Ringschluß-Metathese)
R _f	ratio of fronts
RM	Reaktionsmischung
TEMPO	Tetramethylpiperidin-N-oxid
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Triflat	Trifluormethansulfonyl
Ts	para-Toluolsulfonyl
UV/VIS	Ultraviolett-Sichtbar Spektroskopie

1 Einleitung

Chemiker haben bei der Erforschung und Entwicklung von Arzneimitteln die Aufgabe, neue Substanzen zu synthetisieren und Derivate von bekannten Leitstrukturen herzustellen.¹

In der Naturstoffchemie versucht man u.a., neue natürlich vorkommende Verbindungen zu isolieren und Derivate sowie Analoga davon im Labor synthetisch zu erhalten. Viele Naturstoffe zeigen biologische Eigenschaften, wie antibiotische, schmerzstillende oder immunsuppressive Wirkungen, müssen aber oft synthetisiert werden, da aus natürlichen Ressourcen nur selten ausreichend Material für eine breite biologische Untersuchung verfügbar ist.^{2,3} Aufgrund ungewöhnlicher Strukturmerkmale sind dafür häufig neue oder weiterentwickelte Methoden notwendig.

Im Rahmen dieser Dissertation sollte eine neue Synthesemethode – die Aza-HECK-Reaktion nach NARASAKA^{4,5} – angewendet werden, um den seit 1975 bekannten Naturstoff Butyl-orthocycloprodigiosin (**1**)⁶ erstmals zu synthetisieren.

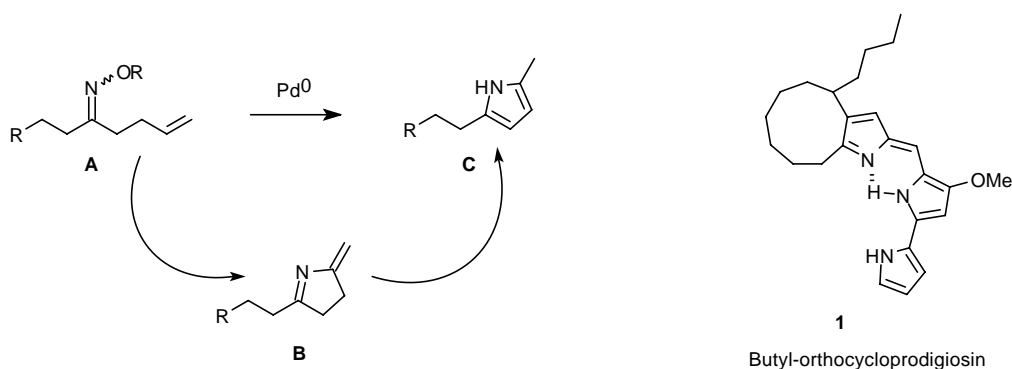


Abb. 1: Angewandte Methode und Zielverbindung.

1.1 Übersicht über die Strukturen der Substanzklasse der Prodigiosine

Prodigiosine sind rote Tripyrrol-Farbstoffe, die von Gram-positiven Bakterien wie *Serratia marcescens* oder *Streptomyces* gebildet werden.⁷ Diese Actinomyceten kommen ubiquitär im aeroben Bereich des Bodens und in den Sedimenten von Süß- oder Meerwasser vor. Verschiedene Actinomyceten können sich auf landwirtschaftlichen Produkten (z.B. Heu, Körner, Baumwolle), in Kompost, oder im Wasser stark vermehren. Actinomyceten haben wegen ihrer Fähigkeit, Sekundärmetabolite zu bilden, in der Naturstoffchemie eine große Bedeutung.

Prodigosin leitet sich vom lateinischen Wort „prodigium“ her. Dieses Wort bedeutet Wunderzeichen oder „unheilverheißende Erscheinung“. 1263 wurden im italienischen Bolsena vermutlich durch Prodigosin produzierende Actinomyceten Hostien rot gefärbt. Man sah in dieser Rotfärbung einen Beweis für die Verwandlung der Hostie in den blutenden Leib Christi. Papst URBAN IV erhob die Erinnerungsfeier an dieses „Wunder von Bolsena“ 1264 zum kirchlichen Fest Fronleichnam.

1.2 Isolierung der Prodigosine

Im Jahr 1929 wurde durch WREDE und HETTICHE aus dem Bakterium *Serratia marcescens* der rote Farbstoff Prodigosin durch Anzüchten des Organismus, Extraktion der aufgeschlossenen Zellen und Kristallisation isoliert.⁸ WASSERMANN und RAPOPORT gaben aufgrund von Partial- und Totalsynthesen in den Jahren 1960 bis 1962 die in Abb. 2 gezeigte Struktur für Prodigosin (**2**) an.^{9,10}

In den folgenden Jahren wurden weitere Prodigosine aus Kulturen unterschiedlicher Bakterien isoliert und strukturell aufgeklärt. Die offenkettigen Prodigosine haben die in Abb. 2 dargestellten Strukturformeln.

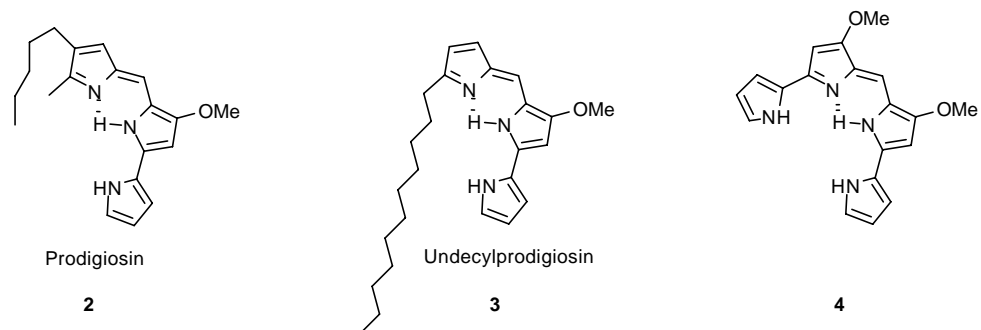


Abb. 2: Offenkettige Prodigosine.

Die cyclischen Prodigiosine besitzen die in Abb. 3 wiedergegebenen Strukturformeln.

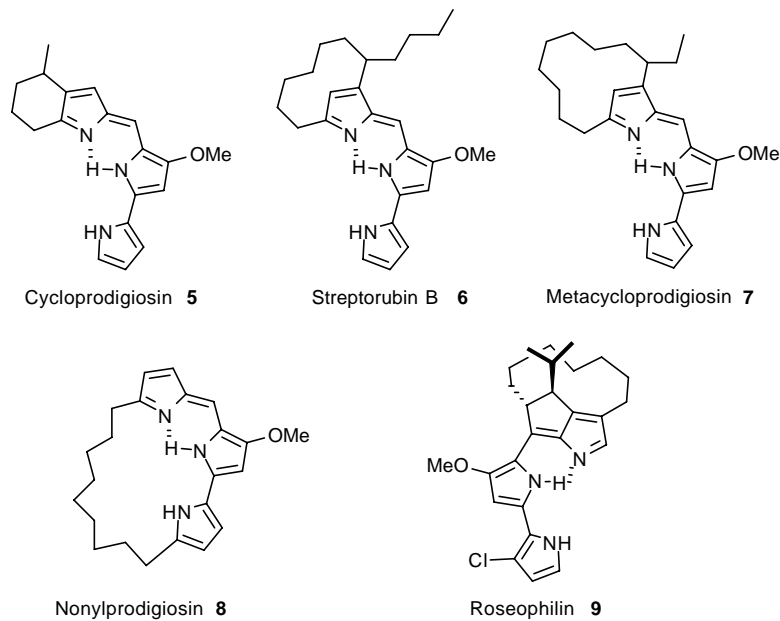


Abb. 3: Cyclische Prodigiosine.

1966 wurde von WASSERMANN *et al.*¹¹ und HARASHIMA *et al.*¹² das offenkettige Undecylprodigiosin (**3**) isoliert und seine Struktur durch Synthese bestätigt. WASSERMANN¹³ konnte 1969 ein komplexeres Begleitpigment, das Metacycloprodigiosin (**7**), strukturell charakterisieren. GERBER berichtete 1975 über die Isolierung eines neuen cyclischen Prodigiosins.⁶ Diesem wurde die Struktur des Butyl-orthocycloprodigiosins (**1**) zugeordnet. Andere cyclische Prodigiosine sind das ansa-Cycloprodigiosin¹⁴ (**5**), das Streptorubin B¹⁵ (**6**), und das Nonylprodigiosin¹⁶⁻¹⁸ (**8**). Ein naher Verwandter der Prodigiosine ist das Roseophilin (**9**), das 1992 durch SETO *et al.*¹⁹ isoliert und von FÜRSTNER und WEINTRITT^{20,21} 1998 zuerst synthetisiert wurde.

1.3 Pharmakologische Wirkungen der Prodigiosine

Alle Prodigiosine haben cytotoxische Wirkung²² und lösen die Apoptose, den programmierten Zelltod,²³ aus. Sie zeigen selektive Cytotoxizität im Bezug auf maligne Melanomzellen²⁴ und das hepatozelluläre Karzinom.²³ Wie von MANDERVILLE²⁵⁻²⁸ und FÜRSTNER²⁹ gezeigt werden konnte, spalten sowohl offenkettige als auch cyclische Prodigiosine DNA-Doppelstränge in Gegenwart von Kupferionen. Ausserdem sind Prodigiosine wirksame pH-Regulatoren³⁰ und entkoppeln die vacuolare H⁺-ATPase durch H⁺/Cl⁻-Symport.^{23,31,32}

Seit 1967 ist die antibiotische Wirkung auf den Erreger der Malaria, *Plasmodium falciparum*,^{6,33} bekannt.

Im nanomolaren Bereich zeigen die Prodigiosine eine immunsuppressive Wirkung.^{34,35} Der Wirkmechanismus ist verschieden von dem der klinisch eingeführten Immunsuppressiva wie Cyclosporin A, FK 506 und Rapamycin.

Prodigiosine unterdrücken nicht die Interleukin II (IL-2) Produktion, sondern unterbrechen die IL-2 Signaltransduktionskaskade. Sie inhibieren die Phosphorylierung und Aktivierung von JAK-3, einer cytoplasmatischen Tyrosinkinase, die an eine Komponente eines Zelloberflächenrezeptors (common γ -chain) gebunden ist. Diese „common γ -chain“ tritt nur bei IL-2 Cytokin-Rezeptoren auf. Eine Blockierung der „common γ -chain“ sollte sich in einer ausgeprägten und spezifischen immunsuppressiven Aktivität des Inhibitors zeigen.³⁴ So sei erwähnt, dass die Prodigiosine die Induktion von Killer T-Zellen und Immunabstoßungsreaktionen unterdrücken, ohne die spezifische Antikörperinduktion zu beeinflussen.³⁵

Insgesamt lässt sich feststellen, dass den Prodigiosinen ein erhebliches pharmakologisches Potential innewohnt. Daher erscheint es sinnvoll, weitere Synthesemöglichkeiten für Prodigiosine, ihre Analoga und Derivate zu entwickeln. Hierzu sollte die Synthese des Orthocycloprodigosins (**1**) unter Anwendung der Aza-HECK-Reaktion dienen.

1.4 Die Struktur von Orthocycloprodigosin

Im Jahr 1975 berichtete GERBER⁶ über die Isolierung eines neuartigen Prodigosinpigmentes aus dem Bakterium *Streptomyces sp.* Y-42, das aus Blatt- und Graskompost isoliert wurde.

Die Pigmentproduktion dieses Stammes war schlecht reproduzierbar. Im Dünnschichtchromatogramm (DC) des isolierten Pigmentgemisches konnte man zwei Komponenten erkennen. Bei der ersten Verbindung mit grösserem R_f -Wert und einem langgezogenen, orange-pinkfarbenen Fleck handelte es sich um Undecylprodigosin (**3**). Alle analytischen Daten stimmten mit denen einer Vergleichsprobe überein.

Die zweite Verbindung stellte ein zu diesem Zeitpunkt noch unbekanntes Prodigosin dar. Im Dünnschichtchromatogramm lief der Fleck etwas hinter Metacycloprodigosin (**7**) und etwas vor Prodigosin (**2**). Das Massenspektrum zeigte einen Molpeak bei $m/z = 391$. Daher war davon auszugehen, dass es sich um ein Prodigosin mit einer Undecylseitenkette handelte.

Die UV-VIS-Spektren waren von denen des Metacycloprodigosins (**7**) deutlich verschieden, aber ähnlich denen des Prodigosins (**2**). Die NMR-spektroskopischen Daten, insbesondere das ¹H-NMR Spektrum, sprachen für eine cyclische Struktur mit einer Alkylseitenkette. Die Autoren gingen daher davon aus, dass wie beim Prodigosin (**2**) eine 2,3-Substitution des Pyrrolrings vorlag.

Um zu bestimmen, welcher Kohlenstoff der Alkylkette mit der 3-Position des Pyrrols verknüpft ist, wurden Abbauxperimente mittels Chromsäureoxidation durchgeführt. Dabei wurden Dicarbonsäuren und Ketosäuren gemäß dem in Abb. 4 dargestellten Muster gebildet.

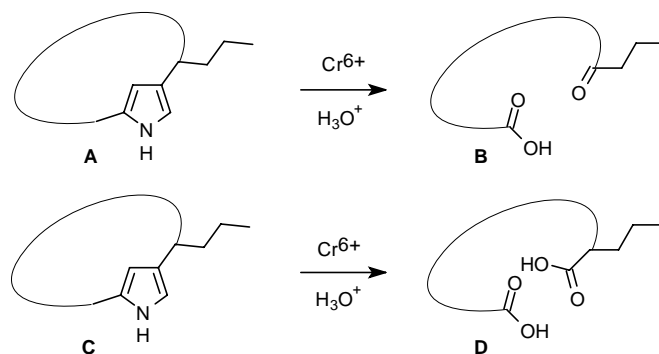


Abb. 4: Chromsäureoxidation.

Die Spaltung der Bindung vom Alkylsubstituenten zum Pyrrol liefert Ketosäuren vom Typ **(B)**. Die Oxidation der beiden C-Atome des Pyrrols, an denen die Alkylkette hängt, liefert Disäuren vom Typ **(D)**. Durch die Chromsäureoxidation von Metacycloprodigosin erhielt man eine Mischung der α -Ethyldicarbonsäure (**10**) und der Ketosäure (**11**), (Abb. 5).

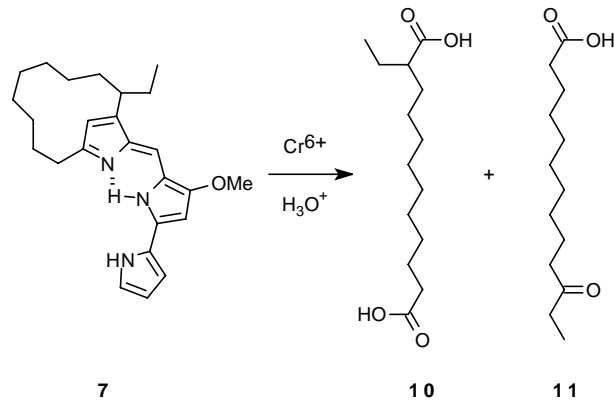


Abb. 5: Chromsäureoxidation von Metacycloprodigosin.

Dieselbe Abbaureaktion ergab bei dem neuartigen Prodigosinpigment eine α -verzweigte Dicarbonsäure mit 12 Kohlenstoffatomen und eine gradkettige Ketosäure mit 11 Kohlenstoffatomen. Durch Massenspektroskopie und Vergleich mit Literaturdaten wurden die Säuren als α -Butylnonandicarbonsäure (**12**) und 10-Oxidodecansäure (**13**) identifiziert. Dies wäre sowohl mit Struktur **(6)** als auch mit Struktur **(1)** vereinbar.

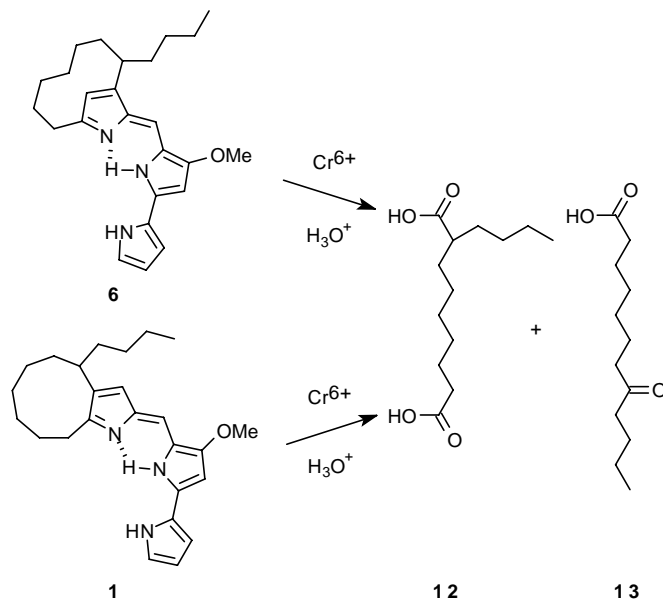


Abb. 6: Chromsäureoxidation des neuartigen cyclischen Prodigosins.

Aufgrund der UV-VIS Spektren ging man von einer (2,3)-Verknüpfung mit dem Pyrrolring aus. Eine alternative (2,4)-Verknüpfung wurde wegen des vom Metacycloprodigosin (**7**) signifikant verschiedenen UV-VIS-Spektrums ebenso wie eine (3,4)-Verknüpfung ausgeschlossen. Im letzteren Fall wären die chemischen Verschiebungen der benzylichen Methylengruppe im $^1\text{H-NMR}$ für das Hydrochlorid und die freie Base nicht so stark voneinander verschieden.

Auf der Basis dieser Befunde wurde die in Abb. 7 dargestellte Strukturformel vorgeschlagen.

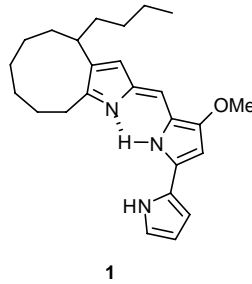


Abb. 7: Struktur von Butyl-orthocycloprodigosin.

GERBER und STAHL³⁶ berichteten später, dass dieses Pigment (**1**) auch von dem Bodenbakterium *Streptoverticillium rubrreticuli* produziert wird, das eine Pinkfärbung des Polyvinylchlorids (PVC) von Gartenmöbeln verursacht. Der in der Untersuchung verwendete Stamm wurde aus pinkgefärbtem PVC isoliert. In der Veröffentlichung ist ein Massenspektrum des vermuteten Butyl-orthocycloprodigosin (**1**) abgebildet.

Trotz dieser vermeintlich eindeutigen Strukturbestimmung weiß GERBER¹⁵ in einer Publikation 1978 darauf hin, dass dem ursprünglich vermuteten Orthoisomer (**1**) tatsächlich die meta-verknüpfte Struktur (**6**) zukomme. Gründe für diese Änderung der Auffassung wurden zunächst nicht genannt. Es wurde jedoch angegeben, dass die Struktur ein Multipllett (2H) bei -1,55 ppm im $^1\text{H-NMR}$ zeigte. Alle anderen spektroskopischen Daten waren identisch mit denen des früheren Orthoisomers (**1**).

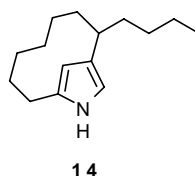


Abb. 8: Meta-Pyrrolophan des Streptorubin B.

FLOSS³⁷ und Mitarbeiter untersuchten 1985 die Stämme *Streptomyces coelicolor* B18 und 2827, Mutanten von *Streptomyces coelicolor* A3(2). Beide produzierten eine Prodigiosin-Mischung aus Undecylprodigiosin (**3**) und einem Prodigiosin, dessen spektroskopische Daten in sehr guter Übereinstimmung mit denen für das Butyl-orthocycloprodigiosin (**1**) waren. Dabei fällt auf, dass keine Signale im Hochfeldbereich bei -1,5 ppm im ¹H-NMR angegeben werden.

WEYLAND und LAATSCH³⁸ untersuchten 1991 ein Prodigiosinpigment, das aus dem Actinomyceetenstamm B4358 isoliert wurde. Dieser wurde von einem Gletscher auf Spitzbergen gewonnen. Nach Strukturaufklärung mittels 500-MHz NMR unter Anwendung von 2D Techniken ordnete man diesem Pigment die schon vorher von GERBER angedeutete meta-(2,4)-verknüpfte [7]-Pyrrolophan (**14**) Struktur zu, die mit der des Streptorubin B (**6**) übereinstimmt.

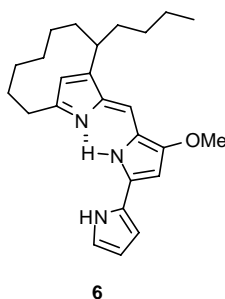


Abb. 9: Struktur des Streptorubin B.

Bei einer Bewertung dieser Befunde ist zunächst zu bemerken, dass GERBER die eigene Strukturzuordnung ohne Angabe von Gründen korrigiert. Auffällig ist, dass die spektroskopischen Daten von Streptorubin B bis auf das Multiplett bei -1,55 ppm im ¹H-NMR-Spektrum sehr gut mit denen des Butyl-orthocycloprodigiosin (**1**) übereinstimmen.

Es könnte also möglich sein, dass GERBER in früheren Arbeiten dieses Multiplett übersah, und dass nach Verbesserung der spektroskopischen Techniken dieser Irrtum erkannt und korrigiert wurde. Interessanterweise geht FLOSS noch lange nach der Korrektur von der ortho-(2,3)-[7]Pyrrolophanstruktur aus und findet insbesondere keine Hochfeldsignale. WEYLAND und LAATSCH wiederum weisen eindeutig die Struktur von Streptorubin B (**6**) nach.

Man sollte jedoch bedenken, dass jeder dieser Untersuchungen zumindest ein anderer Stamm oder sogar eine andere Gattung der Actinomyceten zu Grunde lag. Es ist also davon auszugehen, dass zumindest FLOSS und Mitarbeiter Butyl-orthocycloprodigosin (**1**) isoliert und charakterisiert haben. Es ist unwahrscheinlich, dass zwei unabhängige Arbeitsgruppen das Multipllett bei $-1,5$ ppm im $^1\text{H-NMR}$ übersahen, da dieser Bereich gewöhnlich kaum Signale enthält. Eine Aufklärung der Struktur von Butyl-orthocycloprodigosin (**1**) scheint also nur durch Totalsynthese möglich.

Selbst wenn es sich bei dem Orthoisomer (**1**) um ein rein synthetisches Analogon handeln sollte, stellt die ungewöhnliche Struktur mit dem an einem Neuring annellierten Pyrrol ein sehr interessantes Molekül der Prodigiosin Reihe dar, das bisher noch nicht auf seine biologischen Eigenschaften getestet wurde.

1.5 Synthese der Prodigiosine

1.5.1 Offenkettige Prodigiosine

RAPOPORT und HOLDEN¹⁰ beschrieben 1962 die erste Totalsynthese von Prodigiosin. Dabei wurde der 4-Methoxy-2,2'-bipyrrol-5-carbaldehyd (**16**) im sauren Medium mit 2-Methyl-3-pentylpyrrol (**15**) kondensiert.

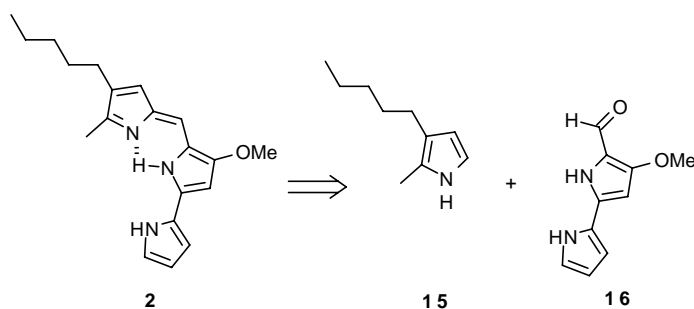


Abb. 10: Retrosynthese des Prodigiosins nach RAPOPORT.

Es sind mehrere Verfahren zur Synthese des Bipyrrolaldehyds (**16**) in der Literatur bekannt.^{10,39-41} Allen ist gemeinsam, dass der letzte Schritt, die Umwandlung des entsprechenden Bipyrrolesters (**24**) in den Aldehyd (**16**), nur mit geringer Ausbeute verläuft. In Abb. 11 ist die beste Synthese von BOGER *et al.*⁴¹ dargestellt.

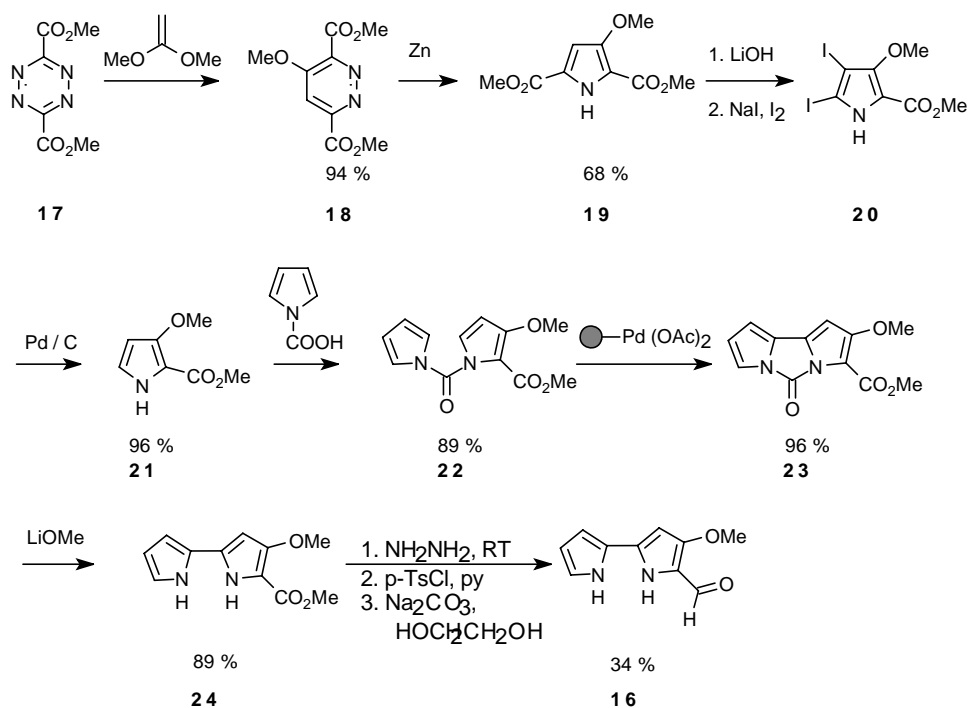


Abb. 11: Synthese des Bipyrrolaldehyds nach BOGER.

D'ALESSIO und RIZZO⁴² publizierten 1996 eine konzeptionell neue Synthese von Undecylprodigiosin (**3**) unter Anwendung der SUZUKI-Reaktion. Ihre Methode, durch Kondensation des Undecylpyrrolaldehyds (**25**) mit 2-Methoxypyrrolinon (**26**) das Pyromethenfragment (**27**) herzustellen, aus dem nach Überführung ins Triflat (**28**) und SUZUKI-Reaktion mit BOC-Pyrrolboronsäure (**29**) das Tripyrrol-Chromophor (**30**) aufgebaut wurde, stellt zur Zeit die flexibelste und beste Synthese dieses Chromophors da.

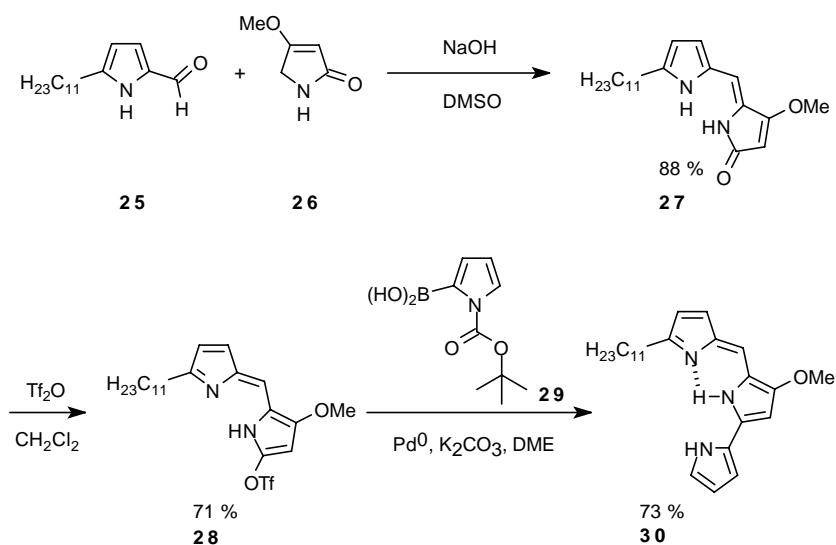


Abb. 12: Prodigiosin-Synthese nach D'ALESSIO.

1.5.2 Cyclische Prodigiosine

WASSERMANN führte als erster die Totalsynthese von Metacycloprodigosin durch.^{13,43} Dabei wurde der Bipyrrrolaldehyd (**16**) mit dem 9-Ethyl-[9]-(2,4)-pyrrolophan (**31**) kondensiert. Letzteres erhielt man in einer vielstufigen, linearen Sequenz durch Funktionalisierung von Cyclododecanon (**32**).⁴⁴

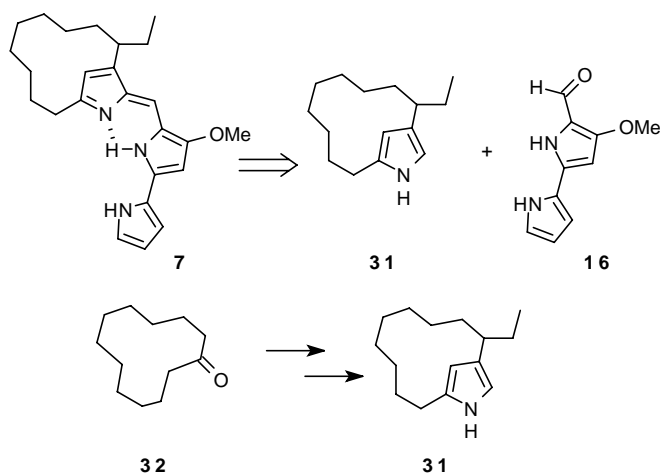


Abb. 13: Metacycloprodigosin-Synthese nach WASSERMAN.

Das den Prodigiosinen verwandte Roseophilin (**9**) konnte 1998 von FÜRSTNER und WEINTRITT^{20,21} zum ersten Mal synthetisch dargestellt werden. Im Anschluss an diese Totalsynthese wurde eine optimierte Synthese der Metapyrrolophaneinheiten von Streptorubin B (**14**) und Metacycloprodigosin (**31**) von FÜRSTNER und SZILLAT⁴⁵ publiziert. Diese auf einer PtCl₂-katalysierten En-In-Metathese beruhenden Synthesen stellen den bis jetzt kürzesten Weg zu diesen Verbindungen dar.

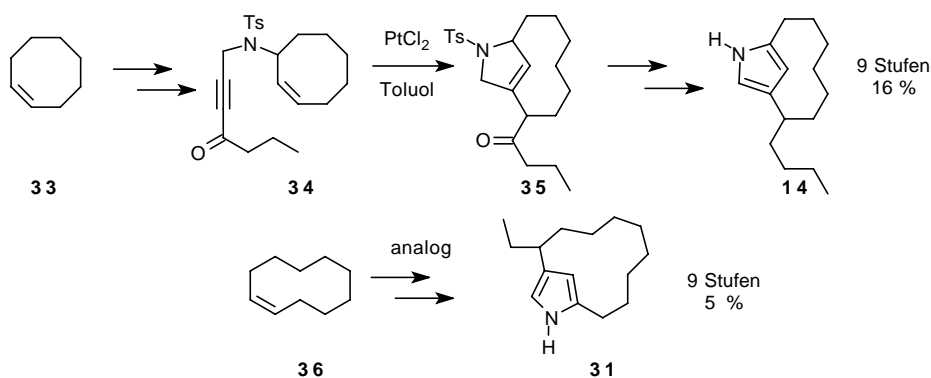


Abb. 14: Metapyrrolophansynthese mittels En-In-Metathese nach FÜRSTNER.

Es konnten durch diese Sequenz jedoch keine funktionalisierten Analoga dieser Pyrrolophane erhalten werden. Aus diesem Grund veröffentlichten FÜRSTNER und KRAUSE⁴⁶ eine auf einem Palladium-katalysierten Ringschluss beruhende Synthese eines gut modifizierbaren Metapyrrolophan-

ketons (**39**), aus dem sich auf einfache Weise über Wittig-Reaktionen einige Analoga darstellen ließen.

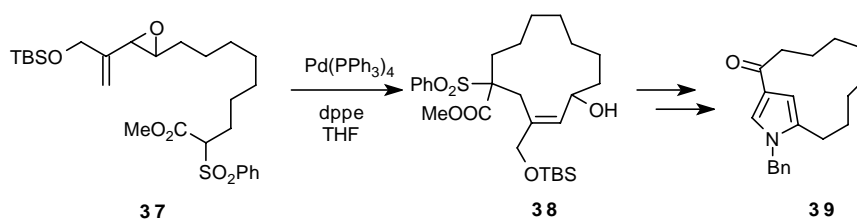


Abb. 15: Metacycloprodigiosin-Synthese nach FÜRSTNER.

FÜRSTNER und GRABOWSKI⁴⁷ veröffentlichten 1999 die erste Totalsynthese des Nonylprodigiosins (**8**). Ausgehend von der Kupplung der funktionalisierten Pyrrolboronsäure (**40**) mit dem Alkenylpyrromethen-Triflat (**41**) erhielt man das für eine Ringschluss-Olefinmetathese (RCM) notwendige Dien (**42**). Die RCM verlief mit guter Ausbeute. Aus dem so erhaltenen Cycloalkenylprodigiosin wurde nach Hydrierung der Naturstoff (**8**) dargestellt.

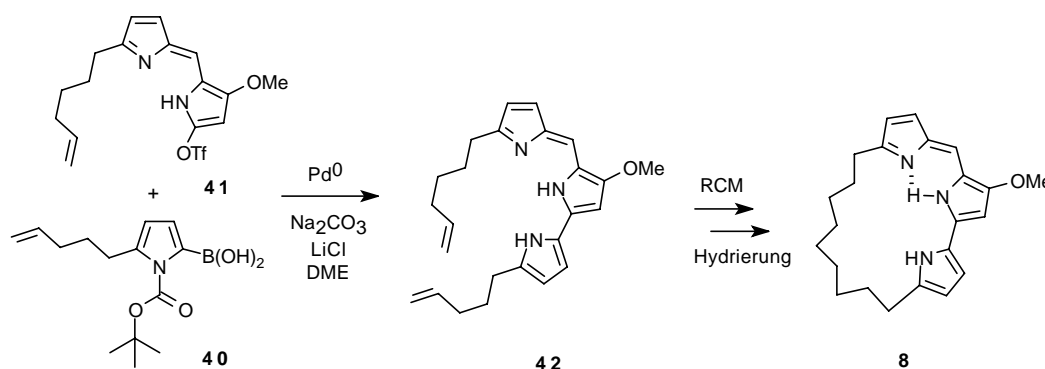


Abb. 16: Nonylprodigiosin-Synthese nach FÜRSTNER.

1.6 Aza-HECK-Reaktion nach NARASKA

Bei Untersuchungen zur oxidativen Addition von nucleophilen Übergangsmetallkomplexen an Oximester beobachteten NARASKA und Mitarbeiter 1999,^{4,5} dass bei der Reaktion des Benzophenonoximesters (**43**) mit Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium(0) [Pd(PPh₃)₄] in Tetrahydrofuran (THF) bei Raumtemperatur nach wässriger Aufarbeitung das entsprechende Imin (**45**) erhalten wurde.

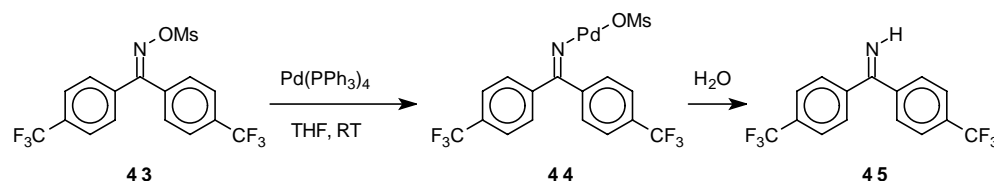


Abb. 17: Entdeckung der Aza-HECK-Reaktion.

Man ging davon aus, dass dabei eine oxidative Addition stattfand. Die Methode wurde konsequenterweise anschließend auf eine HECK-Typ Reaktion angewandt.⁴

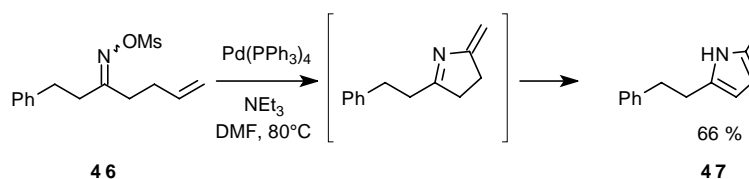


Abb. 18: Aza-HECK-Rektion mit Mesyl-oximestern.

Da die Reaktion auch in Gegenwart von Radikal-Fängern wie TEMPO gut ablief, schlossen die Autoren einen radikalischen Mechanismus aus.⁴⁸ Man nahm vielmehr an, dass die Reaktion über eine Alkyldenaminopalladium(II)spezies vom Typ (48) verläuft.

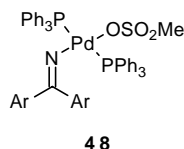


Abb. 19: Ein Alkyldenaminopalladium(II)komplex.

Allerdings hat es bisher keine eindeutigen Beweise gegeben, dass eine solche Zwischenstufe tatsächlich auftritt. DEEMING und Mitarbeiter konnten jedoch schon 1990 das Produkt einer oxidativen Addition eines Oxims an einen Osmium-Carbonylkomplex isolieren.⁴⁹ Ausserdem charakterisierten POMBEIRO *et al.* (1998) das Produkt einer oxidativen Addition eines Rhenium(II)komplexes an Aceton-Oxim.⁵⁰ UEMURA *et al.* postulieren ebenfalls solche Intermediate bei der Ringspaltung von Cyclobutanonoximen mit Pd(0).⁵¹

Beim Versuch diese intramolekulare Aza-HECK-Reaktion mit Methansulfonyloximestern wie (49) auszuführen, tritt jedoch BECKMANN-Umlagerung zum Benzoazepin (51) als Hauptreaktion auf.⁵

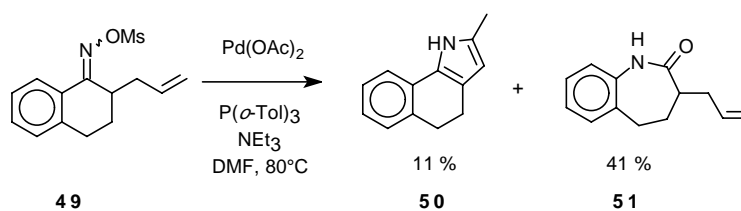


Abb. 20: Beckmann-Umlagerung von Mesyloximestern.

Mit Pentafluorobenzoyloximestern wie (**52**) wird das hingegen nur im geringen Ausmaß beobachtet.⁴ Hierbei tritt das Keton (**53**) als Nebenprodukt auf.

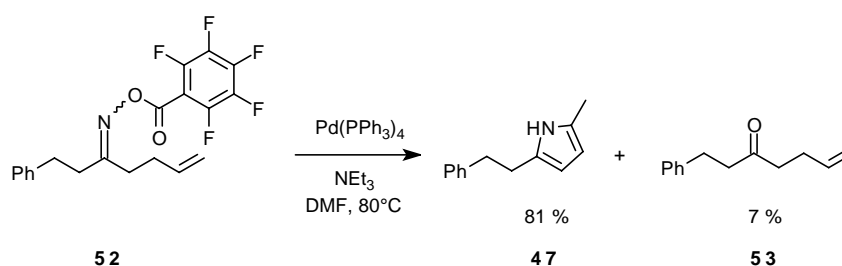


Abb. 21: Nebenprodukte der Aza-HECK-Reaktion.

Durch Palladium vermittelte Isomerisierung bilden sich in dieser Reaktion direkt die entsprechenden Pyrrole wie z. B. (**47**). In der Reaktion von Phenyl- und Ethoxycarbonylketonoximestern wie (**54**) oder (**55**) konnte man dagegen nur das primär entstehende Dihydropyrrol (**56**) isolieren. Dieses musste im Anschluss daran gesondert zum entsprechenden Pyrrol (**57**) bzw. (**58**) mit Trimethylsilylchlorid (Me_3SiCl) in Dichlormethan (CH_2Cl_2) isomerisiert werden. Im Fall des Vinyldihydropyrrols (**59**) versagte das Verfahren jedoch.⁴

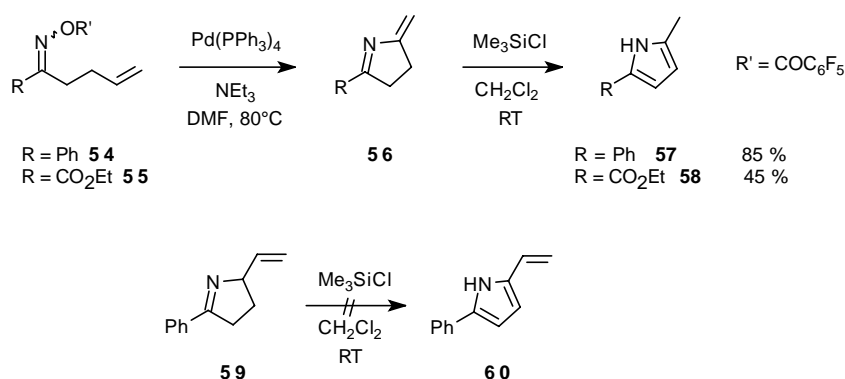


Abb. 22: Isomerisierung von Dihydropyrrolen nach NARASAKA.

Ähnlich wie die HECK-Reaktion, ergibt die Methode mit elektronenarmen Olefinen bessere Ausbeuten.⁵

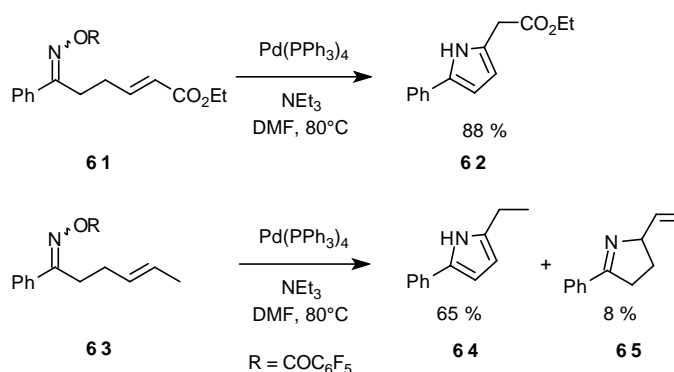


Abb. 23: Aza-HECK-Reaktion mit elektronenarmen Olefinen.

Neben Pyrrolen wurden im Jahr 2000 auch Azaspiro-nonansysteme wie (**69**) und (**70**) durch Aza-HECK-Reaktion gebildet.⁵² Dabei war die Zugabe von Molekularsieb 4 Å wichtig, um die Bildung des jeweiligen Ketons als Nebenprodukt zu unterdrücken. Die Reaktion kann auch als „Zipper-Reaktion“ durchgeführt werden.

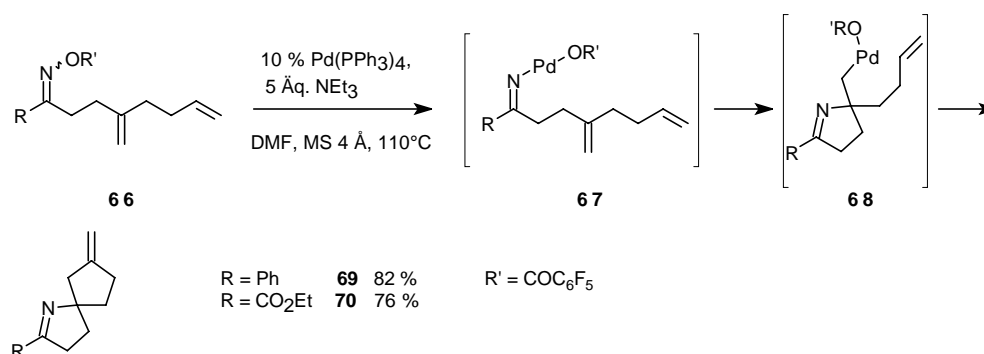


Abb. 24: Bildung von Aza-spiro-nonansystemen mittels Aza-HECK-Reaktion.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Umsetzungen von Ketoximestern beobachtet man jedoch bei Aldoximestern wie (**71**) ausschließlich β -Eliminierung zum Nitril (**72**).

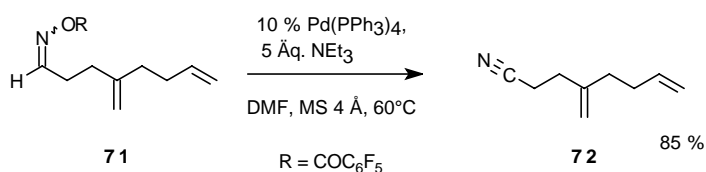


Abb. 25: Fragmentierung von Aldoximestern zum Nitril.

Beim Versuch substituierte Pyrrole zu synthetisieren wurden einige Besonderheiten entdeckt.⁵³ Es bildeten sich dabei Pyridine wie (**75**) als Nebenprodukte durch Eliminierung von Methanol. Pyridine oder Isochinoline lassen sich als Hauptprodukte gewinnen, wenn Tetrabutylammoniumchlorid als Additiv zugesetzt wird.

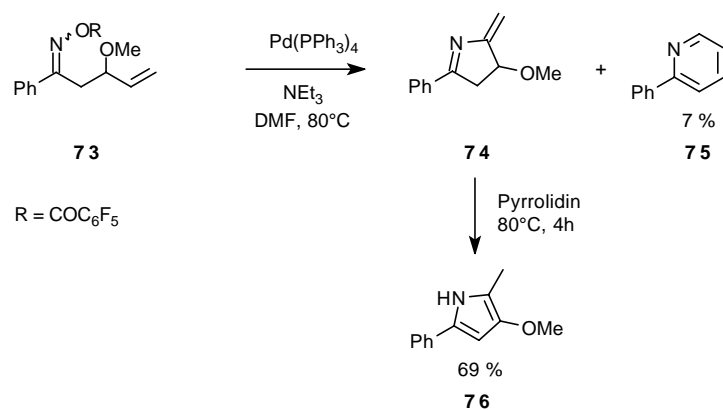


Abb. 26: Bildung von Methoxypyrrolen und Pyridinen mittels Aza-HECK-Reaktion.

In der 2002 veröffentlichten Synthese von Azaazulenen⁵⁴ ergaben sich nur mit α -Phenyl-substituierten Substraten gute Ausbeuten nach oxidativer Aromatisierung.

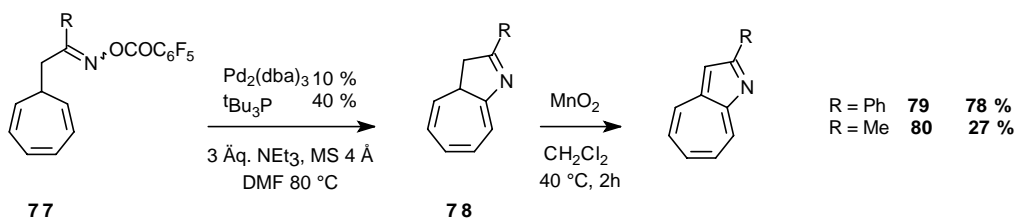


Abb. 27: Bildung von Azaazulenen durch Aza-HECK-Reaktion.

Mit dem Alkynylketonoxim (**81**) hingegen beobachtete man Fragmentierung zu Nitril (**82**), Pentafluortolan (**83**) und CO_2 .

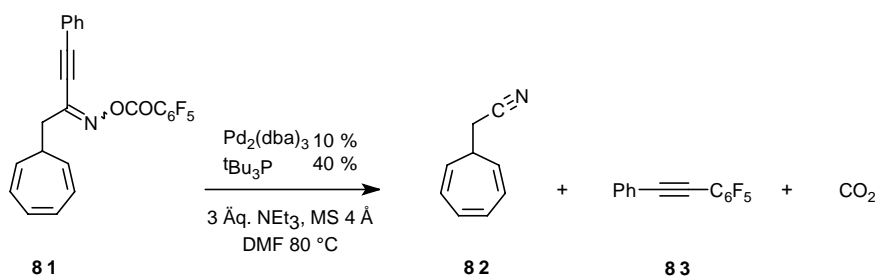


Abb. 28: Fragmentierung von Alkynylloximestern.

Die Reaktion des α -Ethoxycarboxyloximesters (**84**) ergab ein komplexes Gemisch.

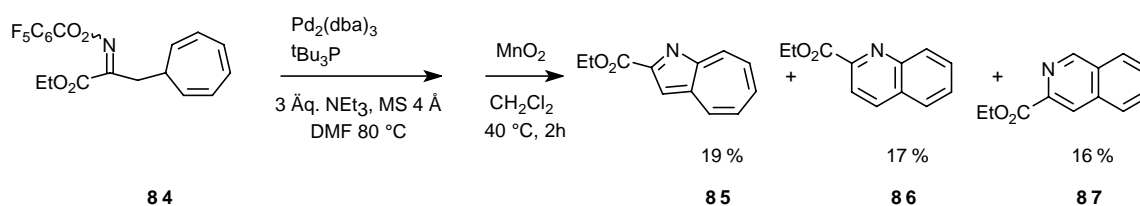


Abb. 29: Aza-HECK-Reaktion von α -Ethoxycarboxyloximesters.

Neben dieser Palladium-vermittelten Reaktion von Oximestern gibt es auch Varianten, die mit Cu(I) durchgeführt wurden.^{55,56} Daneben ist die Reaktion von O-Acetyloximen mit 2 Äquivalenten Chrom(II)chlorid bekannt.⁵⁷ Von ZARD und Mitarbeiter wurden γ,δ -ungesättigte-O-Acetyloxime durch den Einsatz eines Überschusses an Nickelpulver radikalisch cyclisiert.⁴⁸

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Aza-HECK-Reaktion eine neuartige und interessante Methode zur C-N-Verknüpfung darstellt. In der Aza-HECK-Reaktion wird im Gegensatz zur Titan-vermittelten Hydroaminierung⁵⁸ und der Hartwig-Buchwald-Reaktion^{59,60} die Metall-Stickstoff-Bindung in der reaktiven Zwischenstufe durch oxidative Addition gebildet. Damit ist zumindest formal eine Analogie zu den bekannten Namensreaktionen der Organopalladiumchemie gegeben, in denen nach oxidativer Addition entweder Insertion eines Alkens (HECK-Reaktion) oder Transmetallierung (SUZUKI, NEGISHI oder KUMADA-Reaktion) stattfinden.

Man erkennt an der oben dargestellten Übersicht allerdings auch, dass die Aza-HECK-Reaktion nach NARASAKA bis jetzt keine universell anwendbare Methode ist. Geringfügige strukturelle Unterschiede im Substrat führen zu unterschiedlichen Ergebnissen und für jede Anwendung müssen die Reaktionsbedingungen gesondert optimiert werden. Für einen Einsatz auf unbekannte Substrate ist daher noch erhebliche Forschungsarbeit zu leisten.

2 Ergebnisse und Diskussion

2.1 Synthesestrategie

In der Literatur gibt es keine veröffentlichte Synthese des Butyl-orthocycloprodigosins (**1**).

Der Bipyrrrolaldehyd (**16**), der in den Synthesen anderer Prodigiosinpigmente von WASSERMANN³⁹ und BOGER⁴¹ verwendet wurde, ermöglicht einen konvergenten Zugang zum Tripyrrrolchromophor dieser Substanzklasse. Allerdings verläuft auch die optimierte Synthese⁴¹ dieses wichtigen Bausteins im letzten Schritt nur mit 34 %. Dieser Zugang bietet keine Möglichkeit, Analoga durch Austausch des dritten Pyrrolrings gegen andere aromatische oder heteroaromatische Ringe zu erzeugen. Im Hinblick auf eine möglichst flexible Synthese wurde daher der von D'ALESSIO⁴² ausgearbeitete Weg gewählt, um das Tripyrrrolchromophor aufzubauen. Die Hauptaufgabe der Synthese besteht daher darin, den dargestellten Pyrrolophanaldehyd (**89**) zu synthetisieren, der sich seinerseits von einem Pyrrolophan (**90 a**) oder (**90 b**) herleiten lässt.

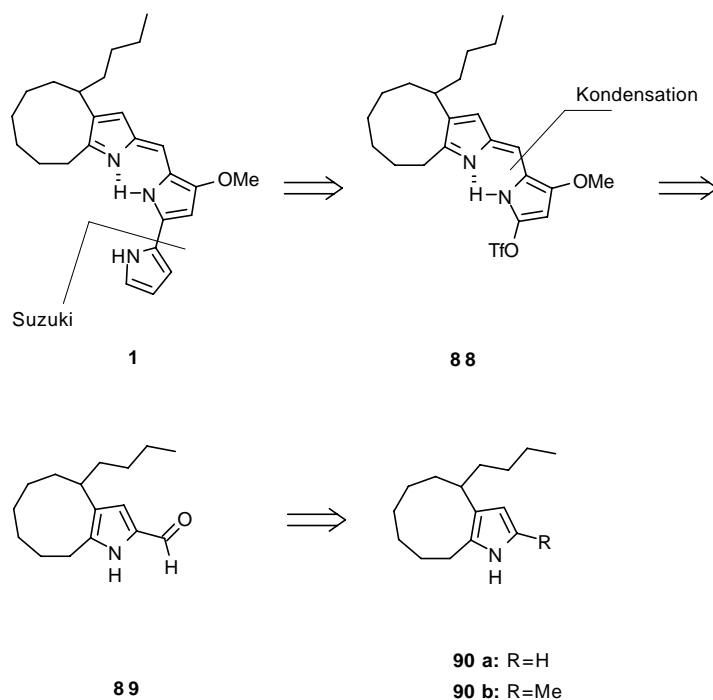


Abb. 30: Retrosynthese vom Butyl-orthocycloprodigosin.

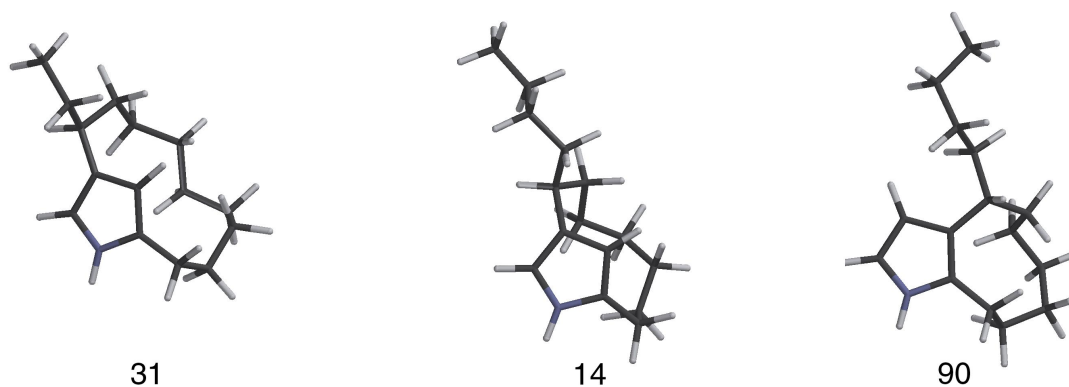


Abb. 31: Räumliche Darstellung der Pyrrolophansubstrukturen cyclischer Prodigiosine.

Betrachtet man die dreidimensionale Struktur der Moleküle, so wird deutlich, dass die Hauptkonformation und Molekülgestalt des Orthocyclopyrrolophans (**90 a**) keinesfalls mit der der meta-verbrückten Pyrrolophane (**31**) oder (**14**) vergleichbar ist.

Ferner besteht ein wesentlicher Unterschied in der Ringspannung. Der Zwölfring ist weniger stark gespannt als der Neunring, der das Maximum an Ringspannung der mittleren Ringe besitzt.⁶¹ Mit hin wurde die Synthese so angelegt, dass der Neunring am Anfang der Synthese aufgebaut werden sollte.⁶² Stellte sich nämlich heraus, dass zu einem späteren Zeitpunkt im Syntheseverlauf der Ringchluss eines weit entwickelten Intermediats nur mit geringer Ausbeute verläuft, wäre die gesamte Synthesestrategie in Frage gestellt.⁶³

Um die ungewöhnliche Orthocyclopyrrolophan-Struktur (**90 a**) oder (**90 b**) aufzubauen, wurde folgende Strategie angewandt: Der Neunring sollte so früh wie möglich gebildet werden; nach geeigneter Funktionalisierung sollte dann der kinetisch begünstigte Fünfring des Pyrrols im entscheidenden Schritt der Synthese geschlossen werden. Dazu wurde die Aza-HECK-Reaktion nach NARASAKA als Schlüsselschritt eingeplant. Somit ergibt sich die in Abb. 32 dargestellte Strategie.

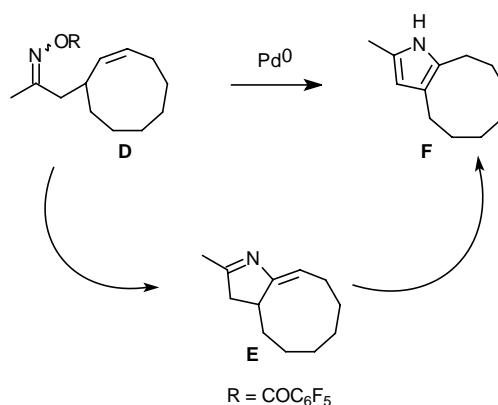


Abb. 32: Syntheseprinzip des Pyrrolophans vom Butyl-orthocycloprodigiosin.

Aufgrund der schwierigen Synthese und der hohen Spannungsverhältnisse im Neuring sollte dieses Konzept zunächst an einfach zugänglichen Modellsubstraten studiert werden.

2.2 Auswahl und Synthese der Modellsubstrate

Als Modellsubstrat wurde das Cycloheptenylaceton (**93**) ausgewählt. Aus diesem Molekül kann durch Bildung des Oxims (**94**) und Überführung in den Oximester (**95**) ein geeignetes Substrat für die Aza-HECK-Reaktion erhalten werden.

Es kam zunächst darauf an, eine effiziente Route zum Cycloheptenylaceton (**93**) zu finden. Ein kurzer Zugang zu dieser Struktur wäre eine Palladium-katalysierte Allylierungsreaktion (TSUJI-TROST-Reaktion)⁶⁴⁻⁶⁶ zwischen dem entsprechenden allylischen Acetat (**91**) und dem Anion des Acetessigesters mit anschließender Decarboxylierung.

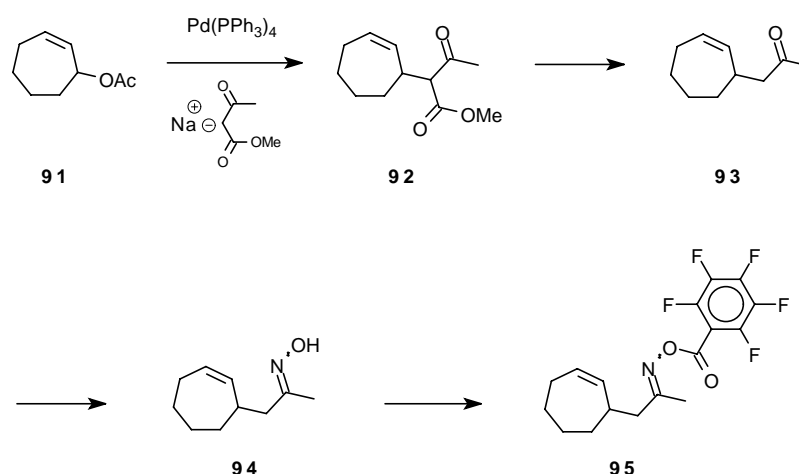


Abb. 33: Anvisierter Syntheseweg des Modellsubstrats.

Cycloheptenylacetat (**91**) ist in einem Schritt aus kommerziell erhältlichem Cyclohepten (**96**) zugänglich.⁶⁷

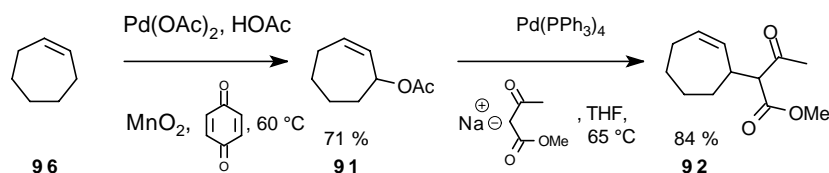


Abb. 34: Synthese des Cycloheptenylacetoacetats.

Das Cycloheptenylacetat (**91**) ließ sich dann mittels einer TSUJI-TROST-Reaktion glatt zum Cycloheptenylacetoacetat (**92**) umsetzen. Durch Destillation im Hochvakuum erhielt man die Verbindung analytisch rein.

Cycloheptenylaceton (**93**) konnte aus dem Cycloheptenylacetoacetat (**92**) durch Decarboxylierung nach KRAPCHO^{68,69} mit äquimolaren Mengen Wasser in DMSO bei 180 °C hergestellt werden. Es stellt die Grundstruktur des Modellsubstrats dar.

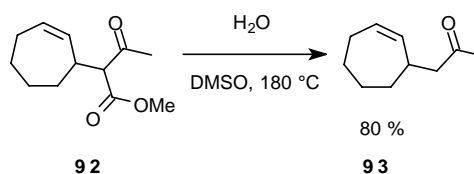


Abb. 35: Synthese des Cycloheptenylacetons.

Anschliessend musste das Cycloheptenylaceton (**93**) in das entsprechende Oxim (**94**) umgewandelt werden. Dies gelang nach bekannten Verfahren^{70,71} mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat bei 100 °C in einem Lösungsmittelgemisch aus Wasser mit 10 % Ethanol, um eine bessere Mischbarkeit zu erreichen. Man erhielt eine Mischung der *E/Z*-Isomere des Oxims in einem schwankenden Verhältnis.

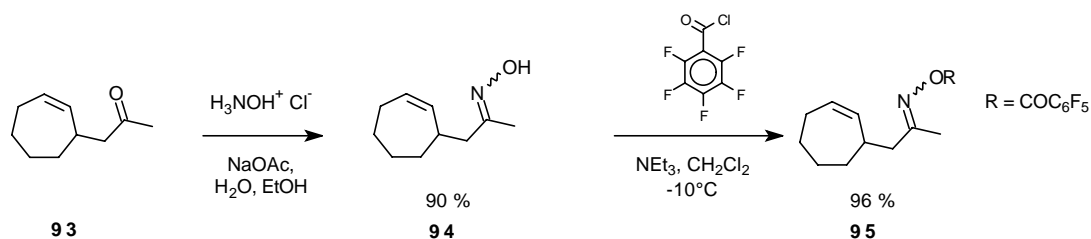


Abb. 36: Synthese des Pentafluorobenzoyloximesters (95).

Der Pentafluorobenzoyloxime (**95**) konnte am besten aus dem Oxim (**94**) mit Pentafluorobenzoylchlorid und Triethylamin in trockenem Diethylether dargestellt werden.⁷²

Man gibt bei tiefer Temperatur (-60°C) das Säurechlorid zu einer Lösung aus Oxim und Triethylamin in Diethylether. Durch Abfiltrieren des Triethylammoniumchlorids vermeidet man eine wässrige Aufarbeitung und kann so eine Kontamination mit Wasser verhindern, die in der darauffolgenden Aza-HECK-Reaktion zu einer Verminderung der Ausbeute durch Hydrolyse der Zwischenstufen führt.

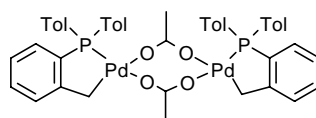
2.3 Aza-HECK Reaktion des Pentafluorobenzoyloximesters

Der Pentafluorobenzoyloximester (**95**) des Cycloheptenylacetons wurde dann unter den ursprünglich von NARASAKA veröffentlichten Bedingungen umgesetzt.⁴ Mit Pd(PPh₃)₄ und Triethylamin in Dimethylformamid (DMF) bei 80 °C ergab sich jedoch keine nachweisbare Reaktion.

Eine Veränderung der Reaktionsbedingungen zeigte, dass für diesen Modus der Aza-HECK-Reaktion eine 1:1 Mischung aus Palladium(II)acetat Pd(OAc)₂ und Tri(orthotolyl)phosphan [P(*o*-Tol)₃] in DMF bei 120 °C und Triethylamin als Base den Oximester (**95**) in Cyclisierungsprodukte umsetzt. Diese Produkte stellten jedoch nicht das erwartete Pyrrolophan dar. Stattdessen erhielt man 75 % eines Diastereomeren-Gemisches aus dem *trans*- (**97**) und *cis*-Isomer (**98**) eines Dihydropyrrols im Verhältnis 7:3.

Tabelle 1: Optimierung der Aza-HECK-Reaktion am Cycloheptenylsystem.

Nr	Katalysator	Lösungsmittel / Base	Temperatur	Ergebnis
1	Pd(PPh ₃) ₄	DMF / NEt ₃	80°C	Keine Reaktion
2	Pd(PPh ₃) ₄	DMF / NEt ₃	120°C	Komplexes Gemisch
3	Pd(OAc) ₂ / P(<i>o</i> -Tol) ₃ 10 %	DMF / NEt ₃	120°C	55 – 75 %
4	Pd-Cyclus (96) ⁷³ 1 %	DMF / NEt ₃	120°C-140°C	Komplexes Gemisch
5	Pd(OAc) ₂ / PCy ₃	MeCN / NEt ₃	80°C	Spuren des Produkts
6	Pd(PPh ₃) ₄ / LiCl	Toluol/ NEt ₃	100°C	Komplexes Gemisch
7	Pd(PPh ₃) ₄ / Bu ₄ NCl	THF/K ₂ CO ₃	65°C	Komplexes Gemisch



96

Abb. 37: Der „HERMANN-BELLER“-Katalysator⁷³.

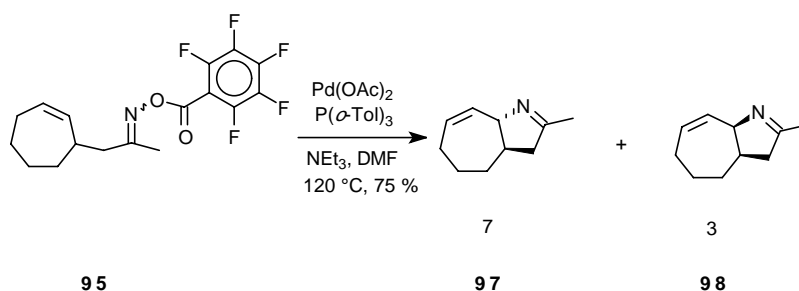


Abb. 38: Bildung der diastereomeren Dihydropyrrole.

Im Gegensatz zum erwarteten Pyrrolophan war das Dihydropyrrolgemisch aus (**97**) und (**98**) sehr polar und daher schwer durch Säulenchromatographie zu reinigen. Die Strukturen konnten aber durch NMR-Spektroskopie eindeutig bestimmt werden.

Offenbar konnte das gebildete Dihydropyrrolgemisch vom Palladiumkatalysator nicht zum Pyrrolophan *in situ* isomerisiert werden. Es wurde daraufhin versucht, mit literaturbekannten Methoden⁷⁴ das Dihydropyrrolgemisch (**99**) zum Pyrrolophan (**100**) umzusetzen. Allerdings blieb nach Schützung des empfindlichen Pyrrols die beste erzielbare Ausbeute an (**101**) bei knapp 27%.

Tabelle 2: Versuche zur Isomerisierung der Dihydropyrrole zum Pyrrolophan.

Nr	Reagenz	Bedingungen	Ausbeute
1	Pd/C 5%	<i>p</i> -Xylol, 21 h, 140 °C	< 9 %
2	Pd/C 5%	<i>p</i> -Xylol, 80 h, 160 °C	Komplexes Gemisch
3	Pd Schwarz	<i>p</i> -Xylol, 26,5 h, 160 °C	Zersetzung
4	Pd/C 10%	<i>p</i> -Xylol, 86 h, 160 °C	27 %
5	DDQ	Toluol, 30 min, 120 °C	Zersetzung
6	RuCl ₃	EtOH, 4 d, 78 °C	Keine Reaktion
7	RhCl ₃	EtOH, 7 h, 100 °C	Zersetzung
8	(Ph ₃ P) ₃ RhCl	<i>p</i> -Xylol, 2 d, 140 °C	Keine Reaktion

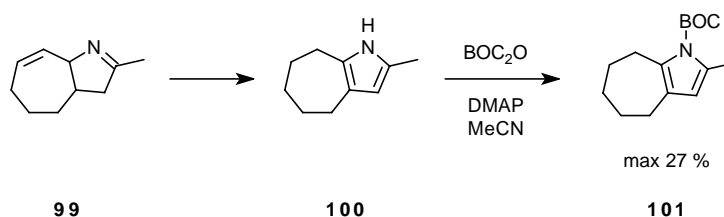


Abb. 39: Isomerisierung des Dihydropyrrols zum Pyrrolophan.

2.4 Änderung des Modellsubstrats

Die hier angewandte Isomerisierung ist genau genommen eine Kombination einer Dehydrierungs- und Hydrierungsreaktion an einem (heterogenen) Edelmetallkatalysator. In der Dehydrierungsreaktion bildet sich wahrscheinlich das Alkenylpyrrolophan (**B**), das sich dann in das Pyrrolophan (**C**) umlagert. Die Hydrierung der carbocyclischen Doppelbindung ergibt dann das Pyrrolophan (**D**). Es handelt sich bei der Dehydrierung um eine Oberflächenreaktion am Katalysator deren Mechanismus wie der der Hydrierung nicht vollständig geklärt ist.^{75,76}

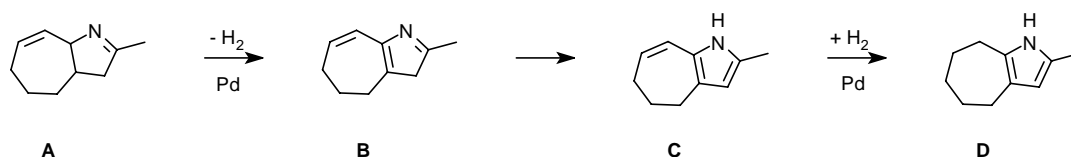


Abb. 40: Wahrscheinlicher Verlauf der Pd/C-vermittelten Isomerisierung.

Die geringe Ausbeute der Isomerisierungsreaktion ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass nur das *cis*-Isomer (**98**) in den Dehydrierungsreaktionen reaktiv ist. Da eine metall-induzierte Dehydrierung (wie eine Hydrierung) konzertiert *syn* abläuft, kann das *trans*-Isomer (**97**) durch diese Methode nicht umgesetzt werden. Weil das *cis:trans*-Verhältnis durch Änderung der Reaktionsbedingungen nicht zu beeinflussen war, musste eine Änderung am Substrat vorgenommen werden. Die Aza-HECK-Reaktion des Oximesters (**95**) vom Cycloheptenylaceton (**93**) ergibt eine Mischung zweier Diastereomere (*cis:trans* = 3:7). Das liegt daran, dass nach der oxidativen Addition das Palladium auf zwei verschiedene Arten an die Doppelbindung im Ring koordinieren kann.

Da die Insertion der Alken-Doppelbindung in die Palladium-Stickstoffbindung *syn* abläuft,^{77,78} bilden sich folglich das *cis*- (**98**) oder das *trans*-Isomer (**97**).

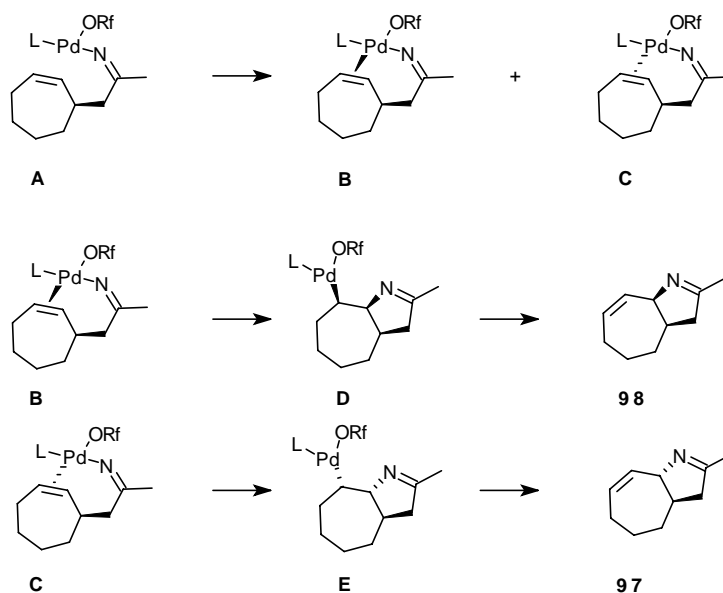


Abb. 41: Mögliche Wege zur Bildung der Diastereomere (97) und (98).

Die Koordination des Palladium an die Doppelbindung ist jedoch nicht einfach zu beeinflussen. So führte die Änderung von Parametern wie Lösungsmittel, Base, Temperatur, Additiven und der Austausch des Palladium-Katalysators zu keiner Verbesserung.⁷⁷ Weil für die Koordination des Palladiums an die Doppelbindung sterische Verhältnisse den Ausschlag geben, wurde vermutet, dass sehr sperrige, zweizählige Liganden die Verhältnisse ändern könnten. Daher fiel die Wahl auf R-BINAP (**102**).⁷⁹

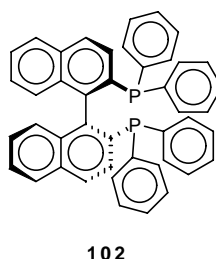


Abb. 42: R-BINAP.

Hierbei ergab sich allerdings ebenfalls keine Beeinflussung des Verhältnisses der Diastereomeren, wohl aber wurde das Produkt mit hoher Enantiomerenreinheit erhalten.

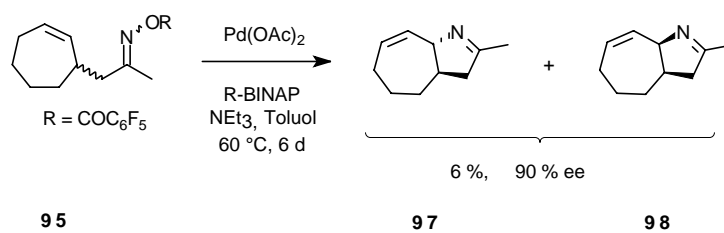


Abb. 43: Asymmetrische Aza-HECK-Reaktion.

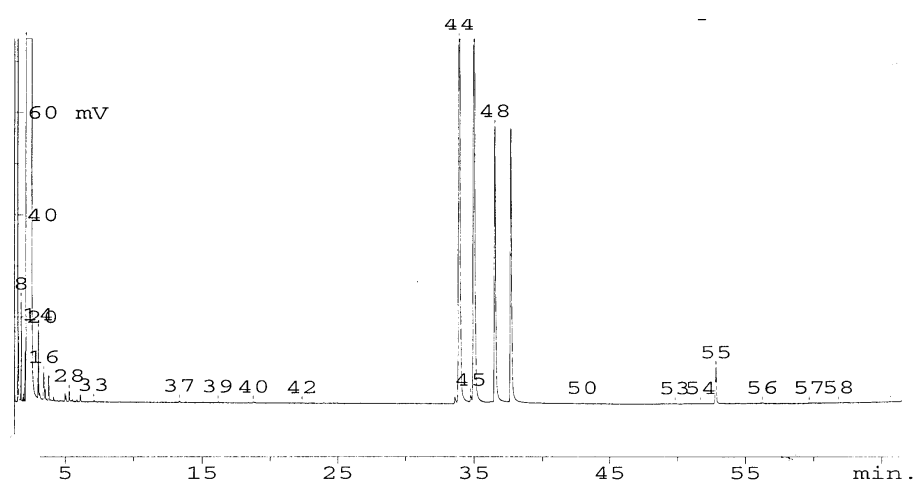


Abb. 44: GC-Chromatogramm des racemischen Gemisches aus (97) und (98).

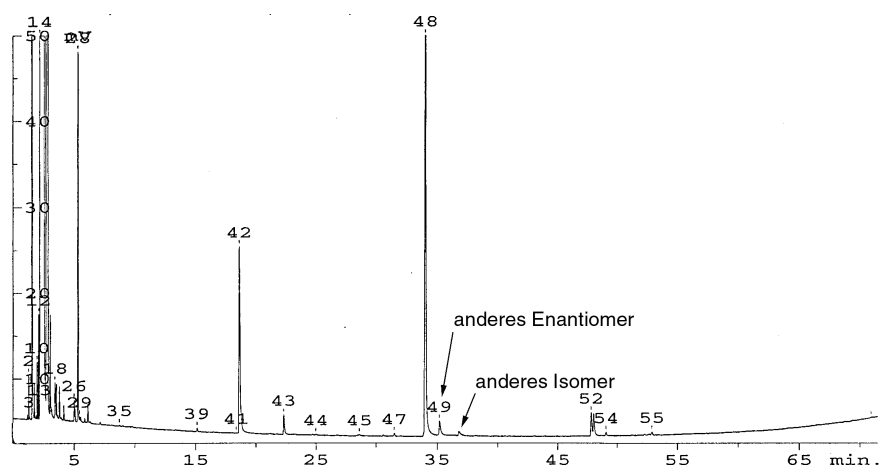


Abb. 45: GC-Chromatogramm des Produkts der asymmetrische Aza-HECK-Reaktion.

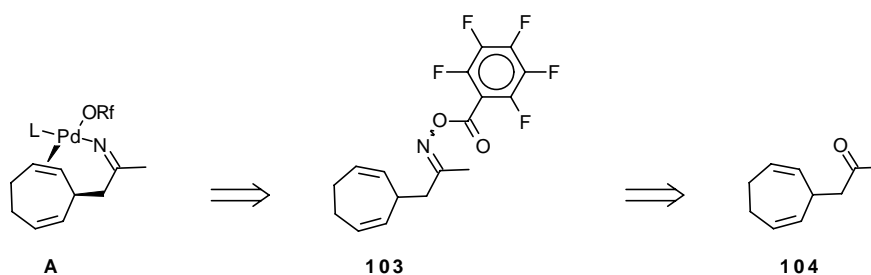
Es ist also möglich, die Aza-HECK-Reaktion asymmetrisch durchzuführen.⁸⁰⁻⁸² Versuche, die Ausbeute der Reaktion zu optimieren, führten jedoch im besten Fall [siehe Tabelle 3 (Nr. 2)] zu 33 % Ausbeute bei 80 % Enantiomerenüberschuss (*ee*).

Tabelle 3: Optimierungsversuche zur asymmetrischen Aza-HECK-Reaktion.

Nr	Lösungsmittel	Reaktionsdauer	Temp.	Ausbeute	<i>ee-trans</i>	<i>ee-cis</i>
1	Toluol	12 h	100 °C	52 %	0 %	0 %
2	Toluol	37 h	90 °C	33 %	13 %	80 %
3	Toluol	6 d	60 °C	6 %	90 %	99 %
4	THF	16 h	70 °C	27 %	9 %	26 %
5	MeCN	13 h	70 °C	61 %	0 %	0 %

Bei einer Erhöhung der Temperatur auf 100 °C (Nr. 1) ergab sich zwar eine zufriedenstellende Ausbeute, jedoch wurde kein Enantiomerenüberschuss (*ee*) mehr gefunden. Offenbar lieferte die Reaktion bei Temperaturen von 60 und 90 °C (Nr. 3, Nr. 2) gute *ee*-Werte, aber schlechte Ausbeuten. Der Einsatz von R-BINAP führte jedoch zu keiner Veränderung des *cis:trans*-Verhältnisses. Um dieses Problem zu lösen, wurden folgende Überlegungen angestellt:

Da weder eine Veränderung der Reaktionsbedingungen noch des Katalysators signifikante Verbesserungen des Diastereomerenverhältnisses brachten, wurde als letzte Möglichkeit eine Modifikation des Substrats durchgeführt. Man nahm dabei an, dass sich die Einführung einer zweiten Doppelbindung günstig auswirken würde. Diese sollte eine planare Konformation des Ringes erzwingen und damit die Bildung eines Diastereomers bevorzugen. Dies könnte ferner die Aromatisierung zum Pyrrol erleichtern. Durch Einführung einer zusätzlichen Doppelbindung in den Ring erzeugt man C_{2v} -Symmetrie. Das Substrat (**103**) für diese Reaktion leitete sich also vom Cycloheptadienylaceton (**104**) ab.

**Abb. 46: Retrosynthese des symmetrischen Cycloheptadienylmodells.**

2.5 Synthese von Cycloheptadienylaceton

Es stellte sich nun die Aufgabe, das Cycloheptadienylaceton (**104**) herzustellen. Die Synthese dieser Verbindung folgte der von MAYR et al.⁸³ publizierten Route.

Als Ansatz wählten die Autoren die Tatsache, dass Cycloheptatrien (**105**) mit Kalium in flüssigem Ammoniak in das Cycloheptadienylanion (**106**) umgewandelt werden kann. Dieses reagiert mit Elektrophilen zu einer Mischung aus den substituierten 1,4- (**107**) und 1,3-Cycloheptadienen (**108**), wobei das 1,4-Isomer überwiegt.⁸⁴

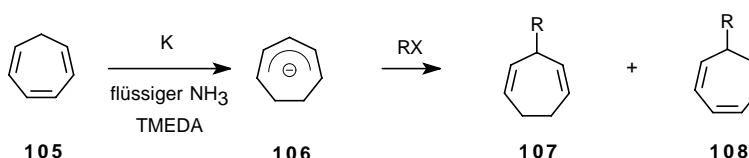


Abb. 47: Reaktionen des Cycloheptadienylanions.

Das kationische Gegenstück (**109**) zum Cycloheptadienylanion (**106**) ist das Cycloheptadienylkation. Es hat seinen grössten Orbitalkoeffizienten am mittleren Kohlenstoff - siehe (**110**) - und reagiert mit C-Nucleophilen ebenfalls hauptsächlich unter Bildung des substituierten 1,4-Diens (**107**).⁸³

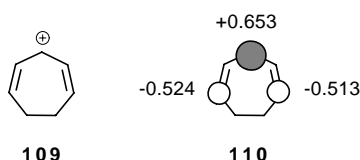


Abb. 48: Orbitalkoeffizienten des Cycloheptadienylkations.

Cycloheptatrien (**105**) wird dazu im ersten Schritt mit gasförmigen Chlorwasserstoff in Essigsäure bei 0 °C zu einem Gemisch von 5-Chlor-cyclohepta-1,3-dien (**111**) und 6-Chlor-cyclohepta-1,3-dien (**112**) umgesetzt. Diese Verbindungen lassen sich mit normalen Laborapparaturen destillativ nicht trennen.

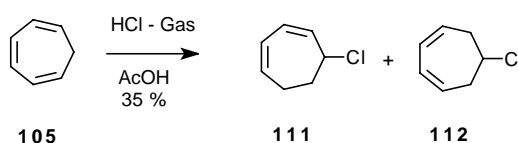


Abb. 49: Synthese der Chlorcycloheptadiene.

Im zweiten Schritt wird dieses Gemisch mit trockenem Zinkchlorid und Diethylether in CH_2Cl_2 bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ aktiviert. Hierbei reagiert nur das 5-Chlor-cyclohepta-1,3-dien (**111**). In die Mischung wird dann bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ der Aceton-TMS-Enolether (**113**)⁸⁵ getropft.

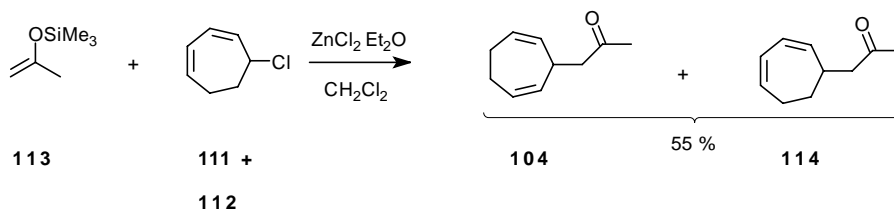


Abb. 50: Synthese der Cycloheptadienylacetone-Mischung.

In dieser von REETZ und Mitarbeitern^{86,87} entwickelten Reaktion bildet sich durch Angriff des Carbokations (**109**) am unsubstituierten Ende der elektronenreichen Doppelbindung von (**113**) und nachfolgender Abspaltung der TMS-Gruppe eine Mischung aus den Isomeren (**104**) + (**114**) des Cycloheptadienylacetons im Verhältnis 60:40.

Das unerwünschte Cyclohepta-2,4-dienyl-aceton (**114**) wird durch eine DIELS-ALDER-Reaktion mit Phenyltriazolindion (PTAD)⁸⁸ (**115**) in das dargestellte Addukt (**116**) überführt und mittels Chromatographie vom unreaktiven Cyclohepta-2,6-dienyl-aceton (**104**) abgetrennt. Man erhält so das Cyclohepta-2,4-dienylacetone (**104**) in 80 % Ausbeute.

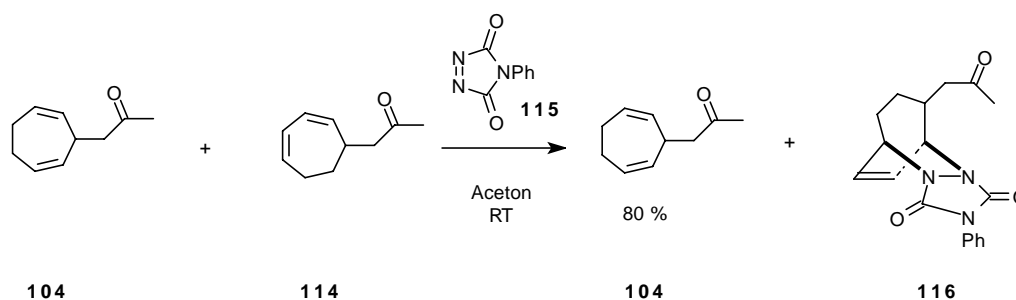


Abb. 51: Synthese des isomerenreinen 1,4-Cycloheptadienylacetons.

2.6 Aza-Heck-Reaktion am Cycloheptadienyl-oximester

Das Cyclohepta-2,4-dienylacetone (**104**) ließ sich nach dem schon beschriebenen Verfahren in den entsprechenden Oximester (**103**) überführen.

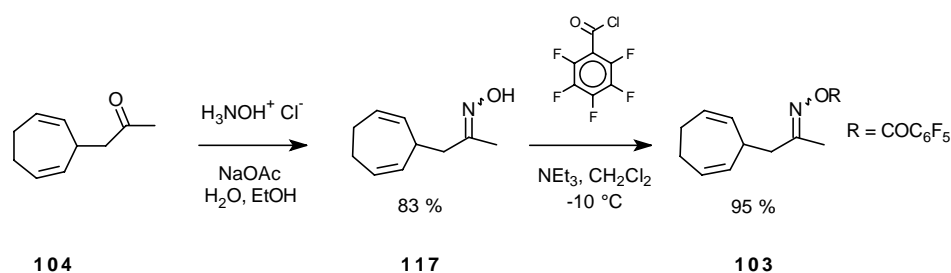


Abb. 52: Darstellung des Oximesters.

Wird mit diesem Oximester (**103**) die Aza-HECK-Reaktion mit Palladiumacetat, Tri(orthotolyl)phosphan und Triethylamin in Acetonitril unter Rückfluss durchgeführt, erhält man das Dihydropyrrol (**118**) in 70 % Ausbeute.

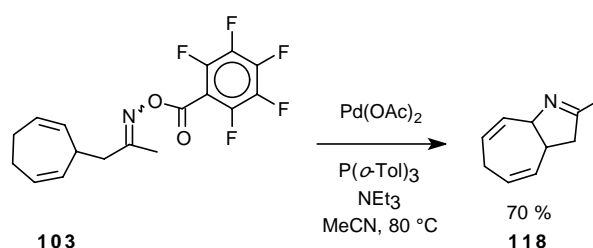


Abb. 53: Aza-HECK-Reaktion des Cycloheptadienylsystems bei 80 °C.

Wird dieselbe Reaktion allerdings mit Palladiumacetat, Tri(orthotolyl)phosphan und Triethylamin in DMF bei 120 °C durchgeführt, erhält man direkt eine Mischung aus dem Pyrrolophan (**119**) und dem Ausgangsketon (**104**) in 52 % Gesamtausbeute im Verhältnis 9:1.

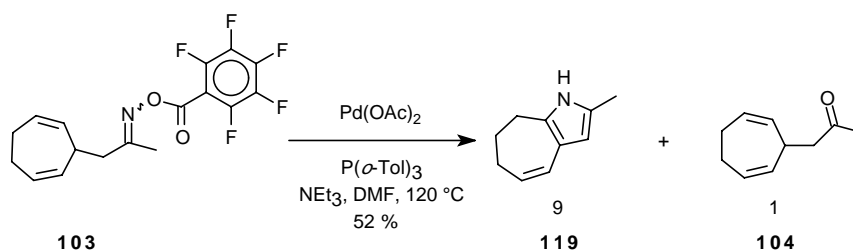


Abb. 54: Aza-HECK-Reaktion des Cycloheptadienylsystems bei 120 °C.

Durch Verwendung eines symmetrischen Substrats konnte die Reaktion so gesteuert werden, dass ein Produkt bevorzugt gebildet wird. Überraschend war jedoch, dass bei höherer Temperatur sofort eine Isomerisierung erfolgte. Interessant war darüberhinaus die Tatsache, dass sich ein Pyrrolophan (**119**) gebildet hatte, dessen verbliebene Doppelbindung für eine weitere Funktionalisierung zur Einführung des Alkylsubstituenten im Naturstoff optimal positioniert erschien.

Bei diesem Substrat war mithin eine Palladiumhydrid-vermittelte Isomerisierung möglich.⁷⁸ Es ist zu vermuten, dass die zweite Doppelbindung die Konformation des Rings so beeinflusst, dass bei höherer Temperatur durch eine β -Hydrid-Eliminierung oder einen Allylmechanismus die Zwischenstufe (**B**) in Abb. 55 gebildet wird. Daraus bildet sich nach erneuter Palladiumhydridaddition zu Struktur (**C**) und β -Hydrid-Eliminierung das Pyrrol (**119**). Die interessante Regioselektivität könnte durch einen dirigierenden Effekt des Stickstoffs bedingt sein, dessen freies Elektronenpaar zusätzlich an die Palladiumhydridspezies koordinieren und so die selektive Isomerisierung der benachbarten Doppelbindung steuern könnte.

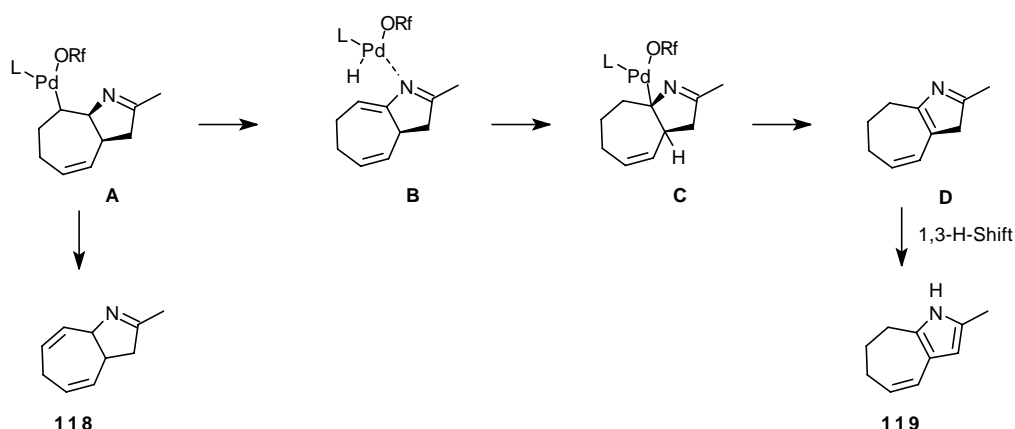
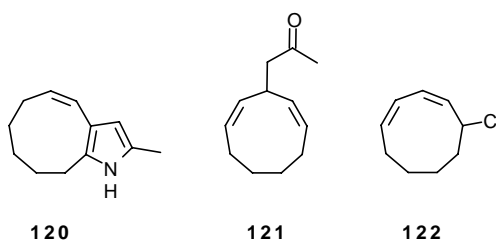


Abb. 55: Möglicher Mechanismus der PdH-vermittelten Isomerisierung.

Das Ergebnis der Modellstudie zeigte, dass der Grundkörper für das Butyl-orthocycloprodiginosin (**1**) auf diesem Wege darstellbar sein müsste.

2.7 Synthesestrategie zum Cyclononadienylaceton

Um eine Synthese des entsprechenden Neunringpyrrolophans (**120**) durch die Aza-HECK-Reaktion analog dem oben vorgestellten Verfahren auszuführen, musste zunächst ein Weg zum Cyclononadienylaceton (**121**) gefunden werden.



Diese Verbindung ist bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Auch ist nichts über eine Synthese eines 5-Chlorcyclonona-1,3-diens (**122**) bekannt, welches möglicherweise analog der oben dargestellten Methode umgesetzt werden könnte. Somit war ein neuer Syntheseweg auszuarbeiten.

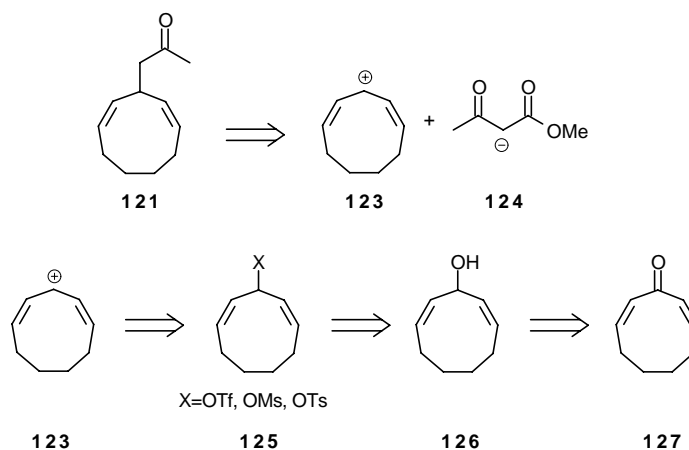


Abb. 56: Retrosynthese des Cyclononadienylacetons.

Dieser beruht auf der am Cycloheptadienylkation beobachteten Regioselektivität der Addition von Kohlenstoffnucleophilen.⁸³ Da zu vermuten war, dass ein Cyclononadienylkation (**123**) analog reagieren würde, stellte sich die Aufgabe, einen Vorläufer für diese reaktive Zwischenstufe herzustellen. Hierfür schien das Cyclononadienol (**126**) geeignet. Mit entsprechenden C-Nucleophilen – idealerweise mit dem Anion der Acetessigesters (**124**) – könnte man dann in Analogie zu den Modellstudien zum Cyclononadienylacetone (**121**) gelangen.

In der Literatur fanden sich Hinweise, dass Cyclononadienol (**126**) aus dem entsprechenden Cyclononadienon (**127**) zugänglich ist.⁸⁹⁻⁹¹ Es wurde daher das symmetrische *Z,Z*-Cyclononadienon (**127**) als Schlüsselsynthesebaustein ausgewählt.

2.8 Synthese von Cyclononadienon

Cycloalkadienone wurden zuerst von GARBISCH 1965 eingehend untersucht.⁹² Seine Arbeiten befassten sich mit der Synthese von Cyclohexadienon und Cycloheptadienon und einigen Derivaten dieser Grundkörper. Dabei wurde das jeweilige Cycloalkanon zum entsprechenden Ethylenketal umgesetzt und symmetrisch in α,α' -Stellung bromiert. Durch anschließende Eliminierung wurde das Ethylenketal des Cycloalkadienons gebildet, aus dem das Zielmolekül durch Entschützung freigesetzt wurde. Zur Eliminierung wendete GARBISCH NaOH in Methanol an. Stärker basische Systeme wie Kaliumtertbutylat in DMSO führten hingegen zu Gemischen. 1979 wurden die bei der

Eliminierung mit NaOH in MeOH gebildeten Nebenprodukte im Fall des Cyclooctadienons von KRABBENHOFT genauer untersucht.⁹³

Dieser gibt eine Vorschrift zur Darstellung von Cyclooctadienon im Multigrammaßstab an. Die hierbei ebenfalls in gut isolierbaren Mengen gebildeten Nebenprodukte wurden mittels NMR und unabhängigen Synthesen eindeutig charakterisiert. Es zeigte sich, dass die meisten Nebenprodukte nur über Mechanismen gebildet werden, bei denen selbst unter diesen sehr basischen Bedingungen Carbokationen beteiligt sind. Schon relativ kurz nach der Veröffentlichung der Ergebnisse von GARBISCH gab NOYORI 1971 in einer Mitteilung⁸⁹ die Synthese des Cyclononadienon (**127**) bekannt, allerdings ohne eine detaillierte Vorschrift anzugeben. Er wies lediglich darauf hin, dass die Synthese analog der GARBISCH-Methode erfolgte.

Das Molekül wurde anhand des UV und ¹H-NMR Spektrums charakterisiert und photochemisch das gebildete *Z,Z*-Isomer (**127**) in das *Z,E*-Isomer umgewandelt. In einer nachfolgenden Publikation untersuchten NOYORI und Mitarbeiter die Photochemie vom *Z,Z*-Cyclononadienon (**127**) im sauren Milieu.⁹¹

2000 publizierten NICOLAOU und Mitarbeiter eine gänzlich neue Methode zur Synthese von Cycloalkadienonen.⁹⁴ Diese Arbeitsgruppe fand, dass sich Cycloalkanone mit IBX (**130**)⁹⁵ unter geeigneten Bedingungen direkt zu Cycloalkadienonen umsetzen lassen.

Dieser Ansatz erschien aufgrund seiner Eleganz so reizvoll, dass dieses Verfahren als erstes zur Anwendung kam.

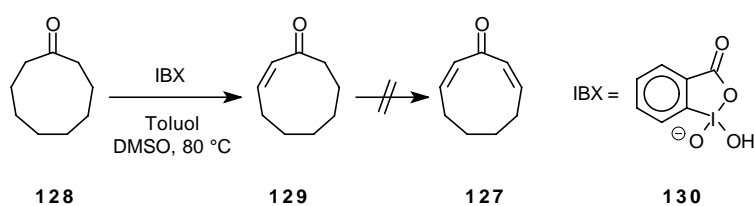


Abb. 57: Versuch zur Synthese von Cyclononadienon mittels IBX.

Aus der Reaktionsmischung konnte jedoch selbst nach einer Optimierung nur Cyclononenon (**129**) neben dem nicht umgesetzten Ausgangsmaterial isoliert werden. Dieser Weg wurde daher aufgegeben und als nächstes die mehrstufige Synthese nach GARBISCH angewandt.⁹²

2.8.1 Synthese des Cyclononanondibromketals

Dazu wurde Cyclooctanon (**131**) bei 0 °C in CH₂Cl₂ mit Ethyldiazoacetat unter Vermittlung von Triäthylxoniumtetrafluorborat umgesetzt.^{96,97} Nach Aufarbeitung ließ sich das Produkt (**132**) von nicht umgesetzten Cyclooctanon (**131**) und von höheren Homologen durch Vakuumdestillation trennen. Das gelang aber nur, wenn das CH₂Cl₂ vorher über Calciumhydrid (CaH₂) und nicht über Phosphorpentoxid (P₄O₁₀) getrocknet wurde.

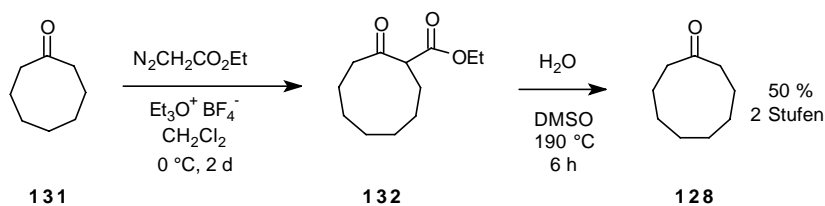


Abb. 58: Synthese von Cyclononanon im Multigrammaßstab.

Der so erhaltene β-Ketoester (**132**) ließ sich in guter Ausbeute nach KRAPCHO^{68,69} zum Cyclononanon (**128**) decarboxylieren. Auf diesem Weg erhielt man Cyclononanon (**128**) im Multigrammaßstab.

Aus Cyclononanon wurde dann das Ethylenketal (**133**) durch Reaktion mit Ethylenglycol und Pyridinium-para-toluolsulfonat (PPTS) als Katalysator in Benzol am Wasserabscheider hergestellt und anschliessend bromiert.

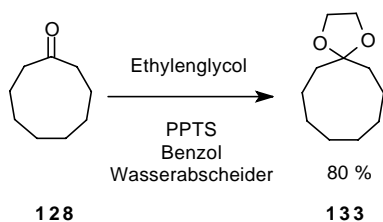


Abb. 59: Synthese des Cyclononanonethylenketals.

Verbindung (**133**) wurde dafür in trockenem Diethylether mit Brom zum Dibromethylenketal (**134**) umgesetzt.⁹² Die Reaktion ist etwas exotherm und verläuft am besten bei 20 °C.

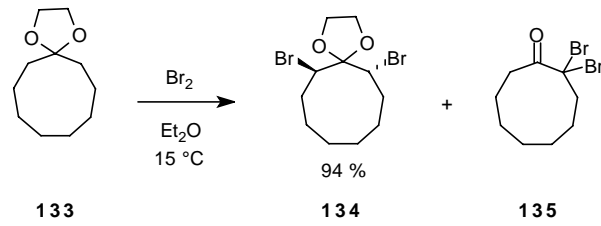


Abb. 60 Symmetrische Bromierung des Ethylenketals

Von diesem Produkt (**134**) sowie von einem Nebenprodukt (**135**) konnten Kristalle erhalten werden, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. In der abgebildeten Struktur des Dibromketals (**134**) sieht man, wie stark der Neunring im Kristall durch die Bromatome neben dem Dioxolanring verdreht wird.

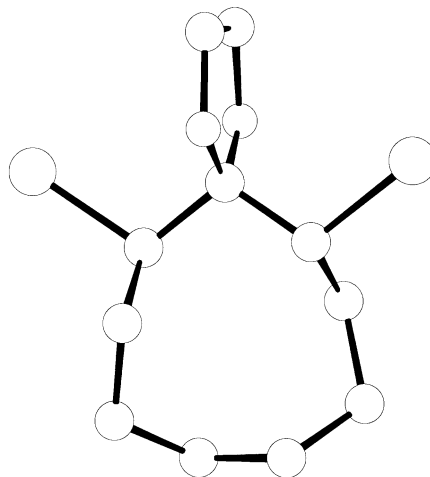


Abb. 61: Kristallstruktur des Dibromketals (134).

Das als Nebenprodukt gebildete 1,1-Dibromcyclononanon (**135**) konnte mittels Röntgenstrukturanalyse (Abb. 62) eindeutig charakterisiert werden.

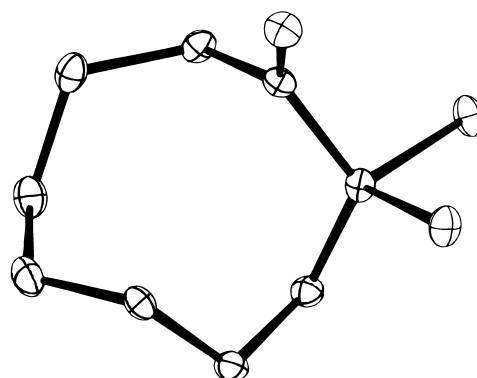


Abb. 62: Kristallstruktur des α,α -Dibromcyclononanon (135).

Versuche die Verbindung (135) durch Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation vom Hauptprodukt (134) abzutrennen, schlugen fehl.

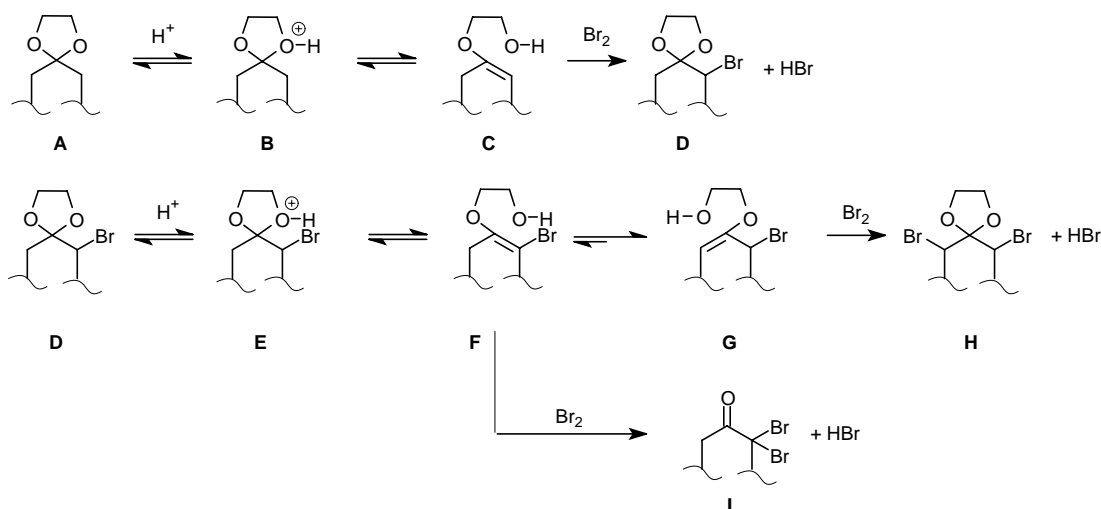


Abb. 63: Mechanismus der Ketalbromierung.

Mechanistisch läuft die Dibromierung so ab,⁹² dass das Ethylenketal (**A**) durch Spuren von Säure im Brom protoniert wird (**B**) und dann in einem Gleichgewicht mit dem Enolether (**C**) vorliegt. Die Bromierung dieses Enolethers liefert das Monobromketal (**D**). Dieses liegt wiederum nach Protonierung zu (**E**) in einem Gleichgewicht mit dem entsprechenden Bromenolether (**F**) vor. Das Gleichgewicht der isomeren Bromenolether (**F**) und (**G**) bestimmt die Regioselektivität der Dibromierung. Aufgrund stereoelektronischer Effekte liegt das Gleichgewicht bei cyclischen Ethylenketalen in Diethylether auf der Seite des Isomers (**G**). Im Isomer (**G**) sind die sterischen Abstossun-

gen minimal. Eine Stabilisierung des Isomers (**F**) durch das Brom findet nicht statt. Man erhält so bevorzugt das α,α' -Dibromketal (**H**). Die Bildung des 1,1'-Dibromcyclononanon (**135**) lässt sich dadurch erklären, dass das zu einem geringen Anteil im Gleichgewicht vorliegende Isomer (**F**) bromiert und dann gleichzeitig das Ketal hydrolysiert wird, wodurch das 1,1'-Dibrom-keton (**I**) gebildet wird.

2.8.2 Untersuchungen zur Synthese von Cyclononadienon

Die im Anschluss daran analog zur Literatur mit NaOH in MeOH^{89,92} durchgeführte Eliminierung von HBr aus dem Dibromketal (**134**) lieferte nur undefinierte Produkte und nicht umgesetztes Ausgangsmaterial.

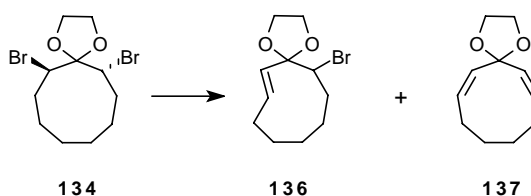


Abb. 64: Versuche zur Synthese des Cyclononadienylketal.

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen der Eliminierung.

Nr.	Reagenz	Temperatur	Ergebnis
1	NaOH / MeOH	60 °C	Kein Umsatz
2	KOH / Toluol	110 °C	49 % 137
3	KOH / Toluol	110 °C	64 % 136
4	KOH / p-Xylol	138 °C	18 % 136

Durch Anwendung von KOH in siedendem Toluol⁹⁸ konnte das *Z,Z*-Cyclononadienonketal (**137**) nur im Milligrammaßstab erhalten werden. Die Übertragung in den präparativen Maßstab misslang. Statt des gewünschten Produkts wurden nur das Monobromid (**136**) und nicht näher charakterisierbare Nebenprodukte isoliert.

Vom Monobromid (**136**) konnten Kristalle gezüchtet werden, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Die Struktur ist in Abb. 65 abgebildet.

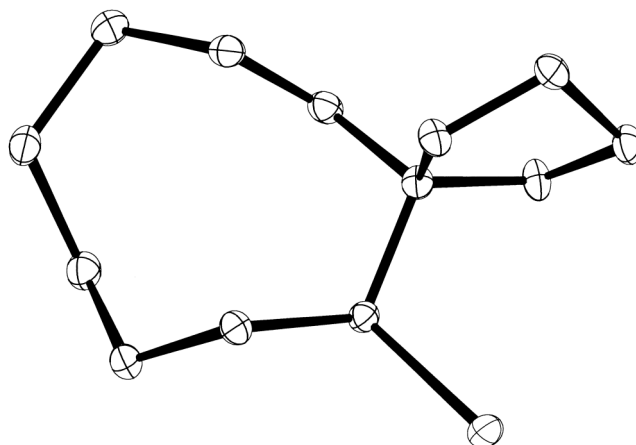


Abb. 65: Kristallstruktur des Monobromids (136).

Bemerkenswert ist, dass in diesem Molekül die Doppelbindung in einer *E*-Konfiguration vorliegt. Offenbar lässt sich diese Konfiguration gut mit einer Konformation des Neunrings vereinbaren und das entstehende Isomer besitzt im Gegensatz zum sehr energiereichen *trans*-Cycloocten⁶² keine hohe Ringspannungsenergie.

Anschließend wurde ein Screening der Reaktionsbedingungen durchgeführt, um einen Zugang zum Ketal (**137**) im Maßstab von mehreren Gramm zu finden. Der Einsatz eines Überschusses der starken, sterisch gehinderten Base LDA in THF ergab keinen erkennbaren Umsatz, auch nicht beim Aufwärmen des Reaktionsgemisches auf Raumtemperatur. Daher wurden parallel das flüssige, stark basische Amin DBU und das Alkoholat KO^tBu untersucht. Als Reaktionstemperatur wurde zunächst 80 °C gewählt. Die Verwendung von DBU führte zu keiner erkennbaren Eliminierung, aber beim KO^tBu zeigte sich das gewünschte Ergebnis. Der Erfolg dieser Methode kann damit erklärt werden, dass die Kombination von KO^tBu und DMSO zu einer stark basischen und homogenen Mischung führt, in der sich das Substrat gut löst und die sich bei Bedarf leicht auf höhere Temperaturen aufheizen lässt.

Tabelle 5: Optimierung der Synthese des *Z,Z*-Cyclononadienylketal.

Nr	Reagenz	Bedingungen	Ergebnis
1	DBU	DMSO 80 °C	Keine Reaktion
2	LDA 4 Äq.	THF (-30 °C nach RT)	Keine Reaktion
3	KO ^t Bu 2 Äq.	DMSO 85 °C	80 % 137

Die beste Methode für den präperativ interessanten Bereich ist, das Dibromketal (**134**) zusammen mit Kaliumtertbutylat in trockenem DMSO auf 85 °C zu erhitzen. Um das gewünschte *Z,Z*-Cyclononadienonketal (**137**) zu erhalten, war es entscheidend, exakt 2.0 Äquivalente der Base einzusetzen, das Substrat nicht durch Umkristallisieren, sondern nur durch Säulenchromatographie zu reinigen, und das Gemisch nicht länger als 4 h bei 85 °C zu erhitzen. Abweichungen von diesem Protokoll führten zur vermehrten oder ausschliesslichen Bildung von Nebenprodukten. Mit dieser Reaktionsführung ließ sich jedoch das Produkt in bis zu 80 % Ausbeute im 15 g Maßstab erhalten.

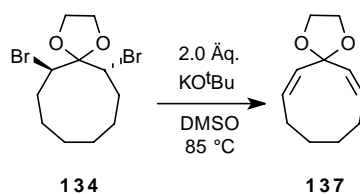


Abb. 66: Synthese des *Z,Z*-Cyclononadienylketals.

Wurde jedoch von diesen Vorgaben abgewichen, erhielt man auch das *Z,E*-Isomer (**138**) und ein bicyclisches Produkt (**139**).

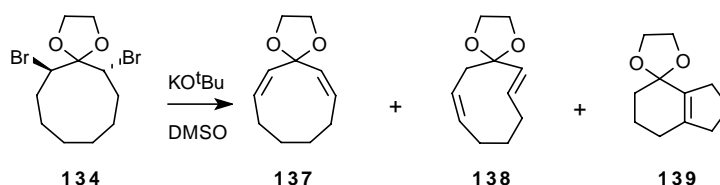


Abb. 67: Bildung von Nebenprodukten während der Eliminierung.

Bei einem Überschuss an Base (> 2.1 Äquivalente) ergab sich ausschliesslich eine Mischung aus dem *Z,E*-Cyclononadienonketal (**138**) und dem Indenonketal (**139**). Das *Z,E*-Cyclononadienonketal (**138**) konnte chromatographisch vom Indenonketal (**139**) abgetrennt werden.

Tabelle 6: Produktverteilung in Abhängigkeit von der Menge der verwendeten Base KO^tBu.

Nr.	Eq. Base	Temp.	Produkt Verhältnis
1	2.35	80 °C	60 % 138 + 30 % 139
2	2.8	75 °C	91 % 138
3	3.6	80 °C	30 % 138 + 5 % 139
4	2.0	80 °C	74 % 137
5	2.0	87 °C	51 % 137

In den in Abb. 68 und Abb. 69 dargestellten NMR Spektren des *Z,Z*- (**137**) und des *Z,E*-Cyclononadienylketal (**138**) lassen sich die beiden Strukturen leicht unterscheiden. Das *Z,Z*-Cyclononadienylketal (**137**) hat ein sehr einfaches NMR Spektrum, das man für die symmetrische Verbindung erwartet. Die Kopplungskonstante der Doppelbindungsprotonen ist mit $J=12$ Hz typisch für eine *Z*-Konfiguration.

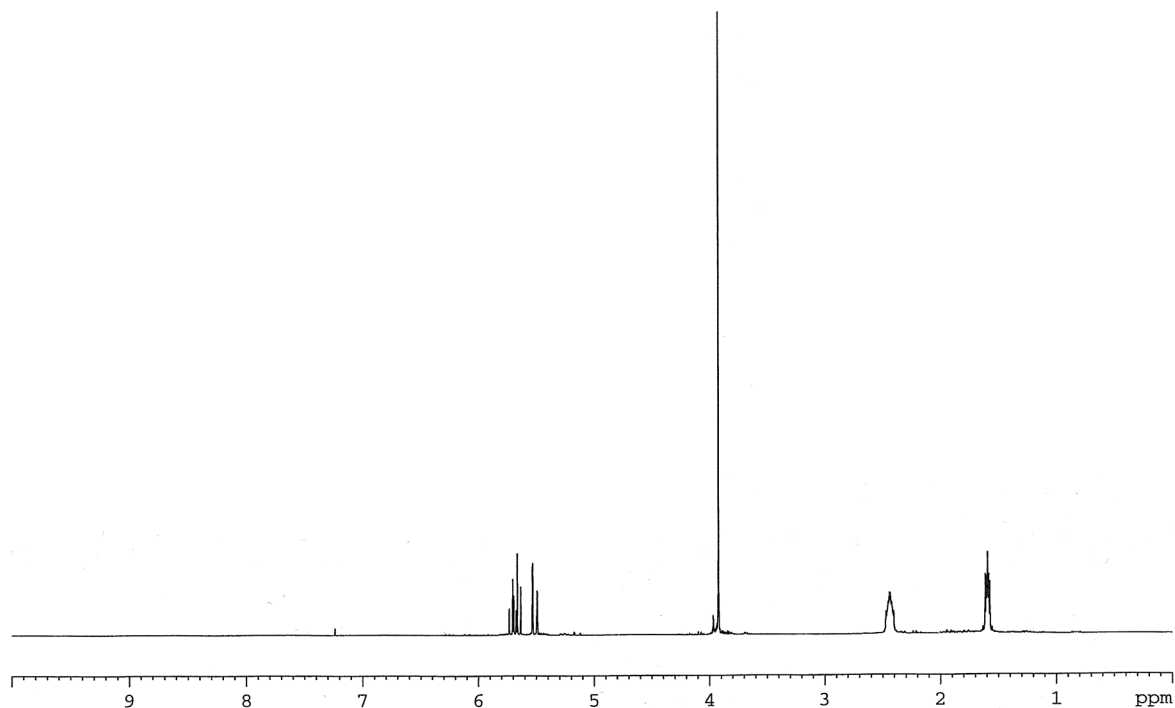


Abb. 68: ^1H -NMR Spektrum des *Z,Z*-Cyclononadienylketal

Beim *Z,E*-Isomer (**138**) ist die Symmetrie aufgehoben. Die Signalgruppen besitzen zwar ähnliche chemische Verschiebung, aber eine zum Teil sehr komplizierte Multipllettstruktur. Die Kopplungskonstante der Protonen an der *Trans*-Doppelbindung beträgt $J=16$ Hz. Das ist ebenfalls typisch für diese Doppelbindungskonfiguration.

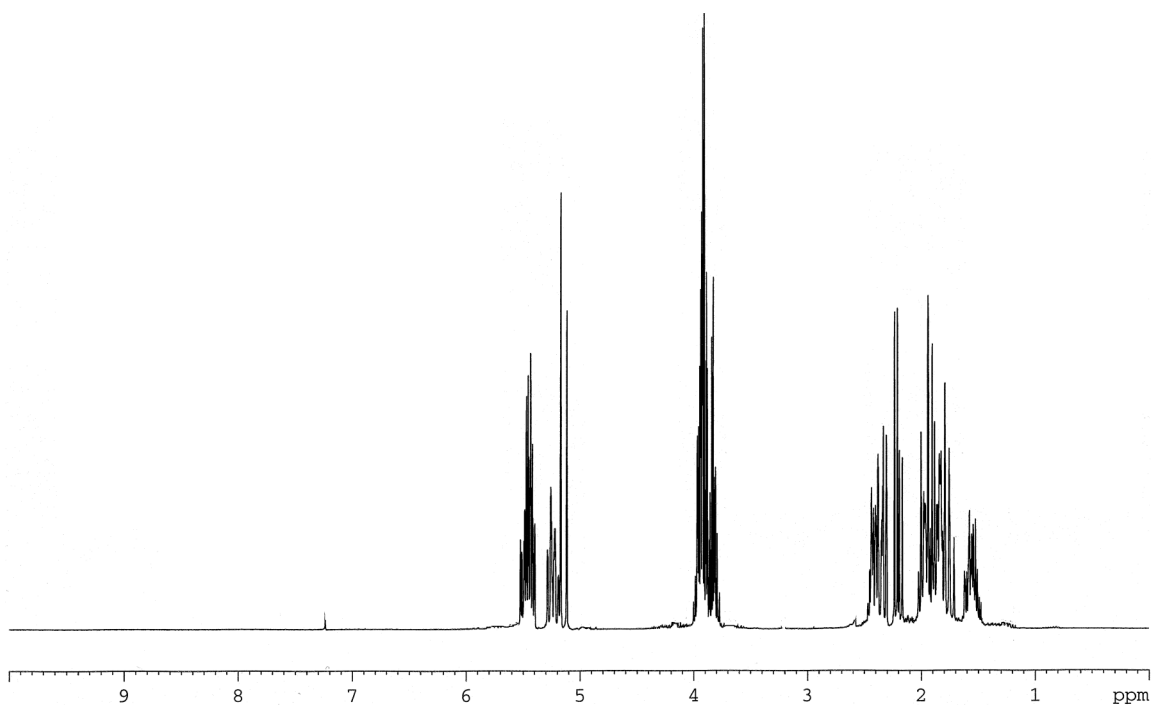


Abb. 69: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des *Z,E*-Cyclononadienonketal

Bei einem Überschuss an Base findet man auch ein Nebenprodukt mit einer bicyclischen Hexahydroindenonstruktur (**139**). Dieses konnte durch präparative HPLC vom *Z,E*-Cyclononadienonketal (**138**) abgetrennt werden. Es entsteht wahrscheinlich durch Bildung des Carbens (**140**) und transannulare Insertion in die gegenüberliegende CH-Bindung, wodurch (**141**) gebildet wird. Vermutlich wird nach Eliminierung des zweiten Bromids die Doppelbindung unter den basischen Reaktionsbedingungen von (**142**) in die thermodynamisch stabilere Position (**139**) verschoben.

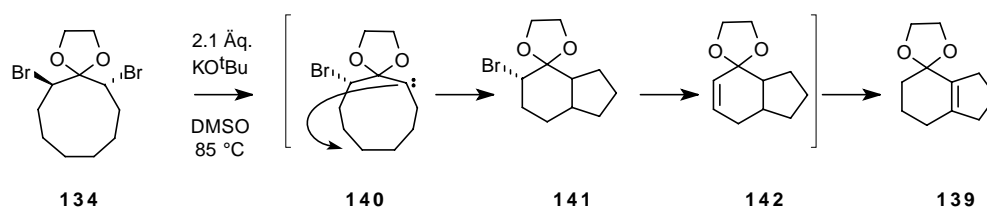


Abb. 70: Mechanismus der Bildung des Hexahydroindenonketal.

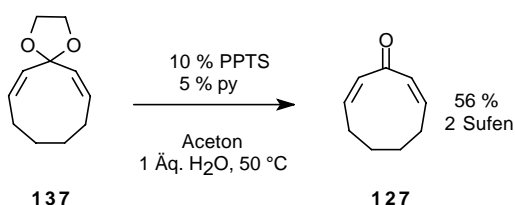
Wie oben schon erwähnt, war die Entschützung des Ketals (**137**) nicht unproblematisch. Das in der Literatur von GARBISCH⁹² und KRABBENHOFT⁹³ angewandte Verfahren mit 3%-iger Schwefelsäure (H_2SO_4) in Diethylether führte im grösseren Maßstab zu keinem brauchbaren Ergebniss. Lediglich im Milligrammaßstab konnte das Ketal (**137**) zum Cyclononadienon (**127**) entschützt werden. Es war daher eine systematische Untersuchung der Reaktionsbedingungen erforderlich.

Tabelle 7: Optimierung der Entschützung des *Z,Z*-Cyclononadienylketal.

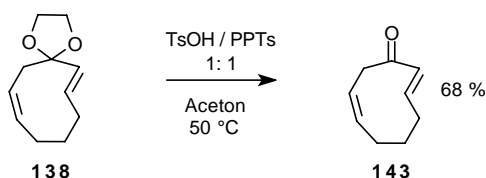
Nr	Reagenz	Lösungsmittel	Temp.	Ergebnis
1	TsOH	Aceton	50 °C	Gemisch
2	PdCl ₂	Aceton	RT	Gemisch
3	Ph ₃ CBF ₄	CH ₂ Cl ₂	RT	Gemisch
4	PPTs	Aceton	RT	10 %
5	PPTs/Py 1:1	Aceton	50 °C	60 %

Dabei zeigte sich, dass für die Entschützung des *Z,Z*- (**137**) und des *Z,E*-Ketal (**138**) unterschiedliche Bedingungen notwendig waren. Das für die Synthese wichtige *Z,Z*-Ketal (**137**) wird am besten sofort ohne wesentliche Reinigungsoperationen weiter umgesetzt. Zur Entschützung muss eine Mischung von PPTS und Pyridin (1:1 insgesamt 10%) in feuchtem Aceton bei 50 °C benutzt werden. Andere Methoden, insbesondere solche mit starken Brönstedt oder Lewissäuren (wie TsOH oder PdCl₂), führen zur Zersetzung des Ketal.

Nach vollständiger Entschützung lassen sich die Nebenprodukte der beiden vorhergehenden Stufen durch Säulenchromatographie vom eigentlichen Produkt, dem Cyclononadienon (**127**), abtrennen. Auf diese Weise lässt sich Verbindung (**127**) in Ausbeuten von ca. 60 % im grösseren Maßstab (> 5 g) herstellen.

**Abb. 71: Darstellung von *Z,Z*-Cyclononadienon.**

Das *Z,E*-Ketal (**138**) wird dagegen erst mit einer Mischung aus Toluolsulfonsäure und PPTS in feuchtem Aceton vollständig zum *Z,E*-Cyclononadienon (**143**) umgesetzt.

**Abb. 72: Darstellung von *Z,E*-Cyclononadienon.**

Damit war eine reproduzierbare Synthese des *Z,Z*- Cyclononadienons (**127**) und des *Z,E*-Cyclononadienons (**143**) gefunden worden. Ihre ¹H-NMR-Spektren sind in Abb. 73 und Abb. 74

dargestellt und die ^{13}C -NMR-Spektren sind in Abb. 75 und Abb. 76 wiedergegeben. Es ist besonders zu beachten, dass der Wert für die chemische Verschiebung im ^{13}C -NMR der Carbonylgruppe mit 196 ppm beim *Z,Z*-Isomer erheblich niedriger liegt als der Wert von 204 ppm, den man für das *Z,E*-Isomer findet.

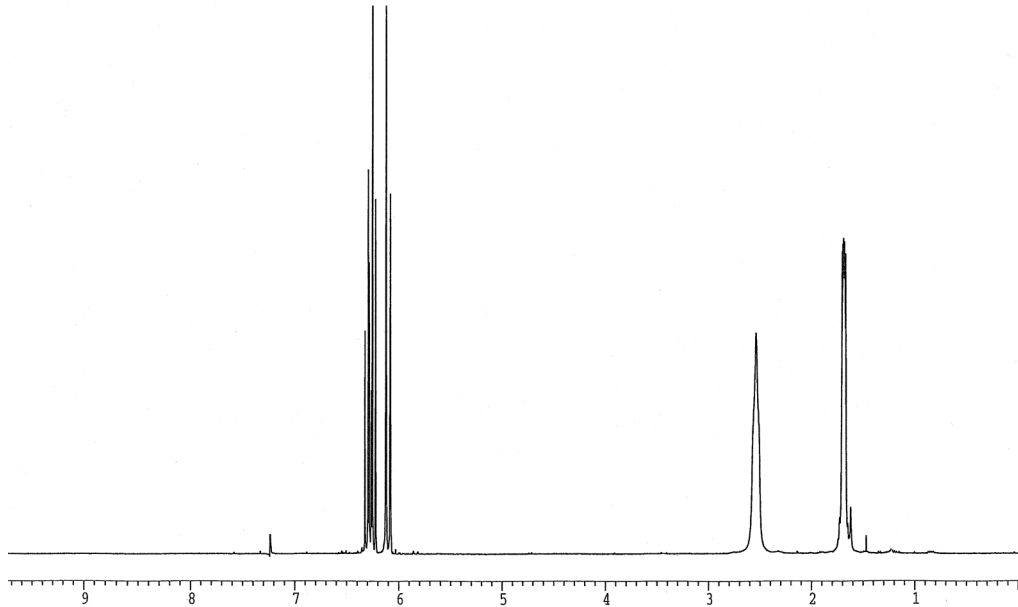


Abb. 73: ^1H -NMR-Spektrum des *Z,Z*-Cyclononadienon (127).

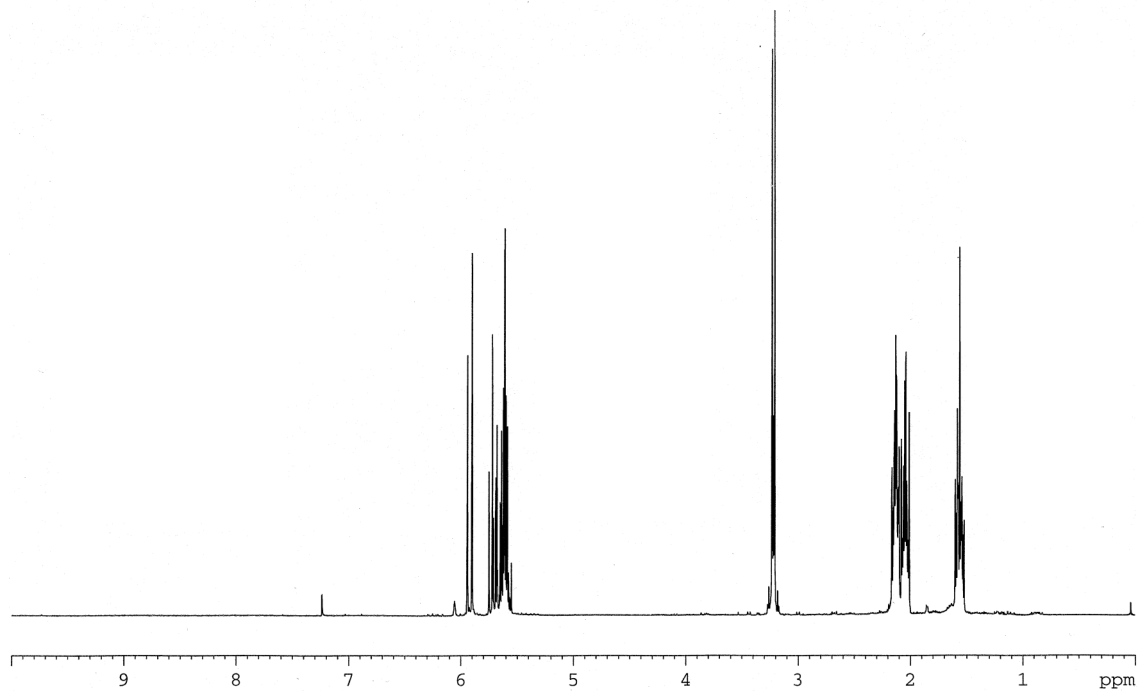


Abb. 74: ^1H -NMR-Spektrum des *Z,E*-Cyclononadienon (143).

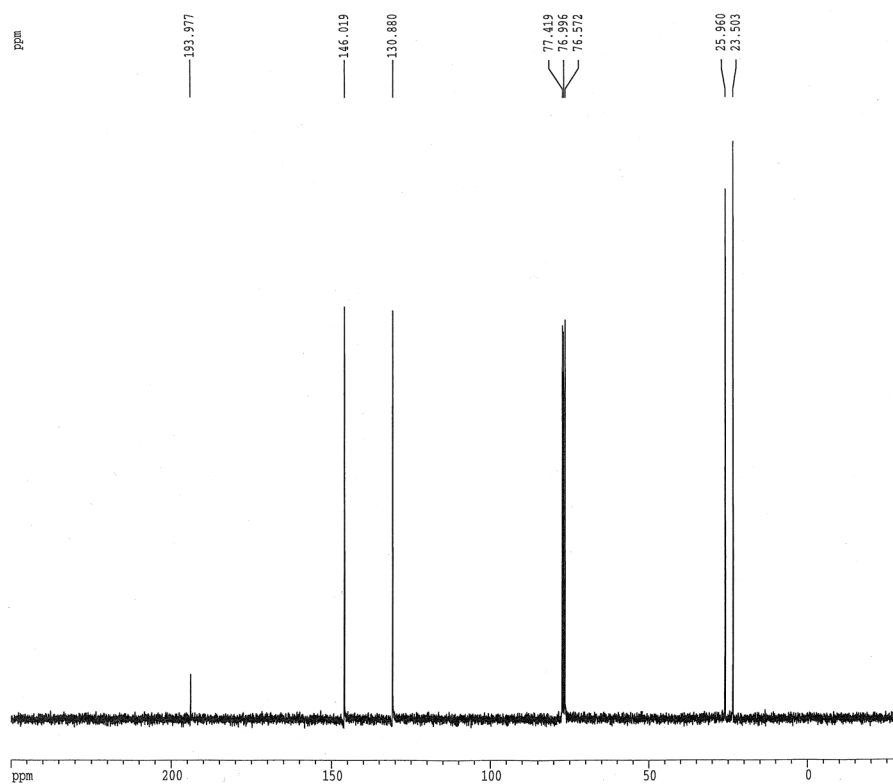


Abb. 75: ^{13}C -NMR-Spektrum des *Z,Z*-Cyclononadienon (127).

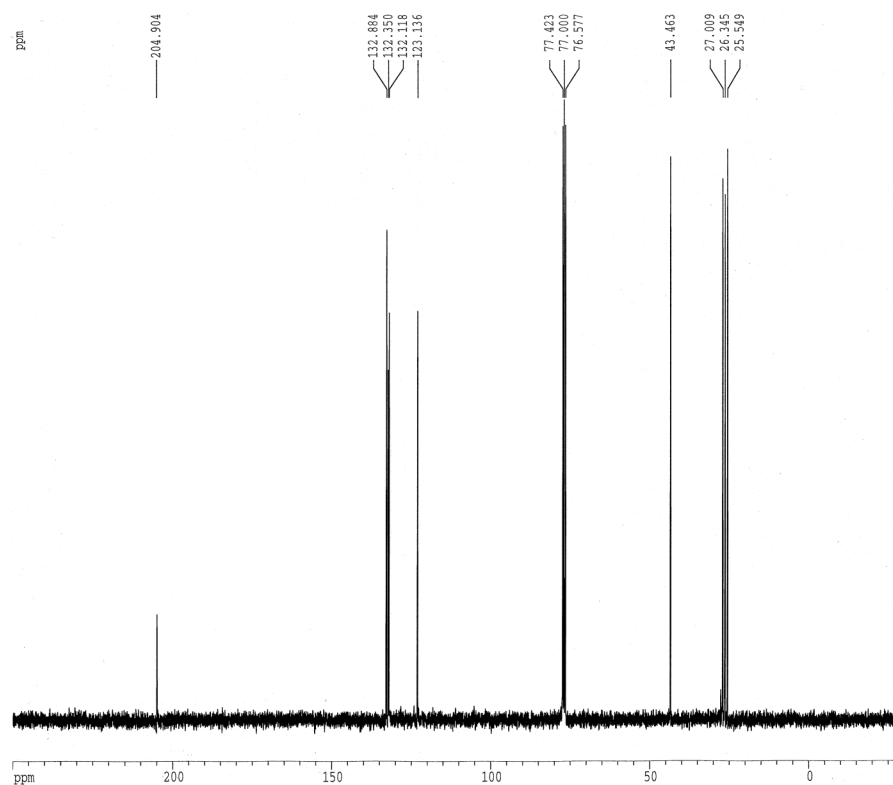


Abb. 76: ^{13}C -NMR-Spektrum des *Z,E*-Cyclononadienon (143).

2.9 Synthese von Cyclononadienylaceton

Die weitere Synthese erforderte die Überführung von Cyclononadienon (**127**) in Cyclononadienylaceton (**121**). In der Literatur ist keine Synthese des Cyclononadienylacetons (**121**) bekannt. In Anlehnung an die Cycloheptadienylacetonsynthese von MAYR *et al.*⁸³ wurde eine Reaktion eines diallylischen Kations mit dem Anion des Acetessigesters zum symmetrischen Cycloheptadienylacetessigester für möglich gehalten. Dazu sollte eine Palladium-katalysierte Allylierungsreaktion eingesetzt werden.^{64,65}

Wie TSUJI⁶⁴ und TROST⁶⁵ zeigten, werden aus allylischen Substraten und Pd(0)-Komplexen durch oxidative Insertion Palladium- π -Allylkomplexe gebildet, die mit Nucleophilen zu den entsprechend alkylierten Allylderivaten reagieren. TROST und HUNG⁹⁹ untersuchten die Reaktivität von acyclischen Pentadienyl-Übergangsmetallkomplexen. Aus den vorliegenden Daten wurde abgeleitet, dass bei Reaktionen von Pentadienylpalladium-Komplexen hauptsächlich sterische Faktoren eine Rolle spielen sollten. Das Nucleophil greift hier meist das sterisch weniger gehinderte Ende des Komplexes an, wodurch die Produkte (**145**) und (**147**) erhalten wurden.

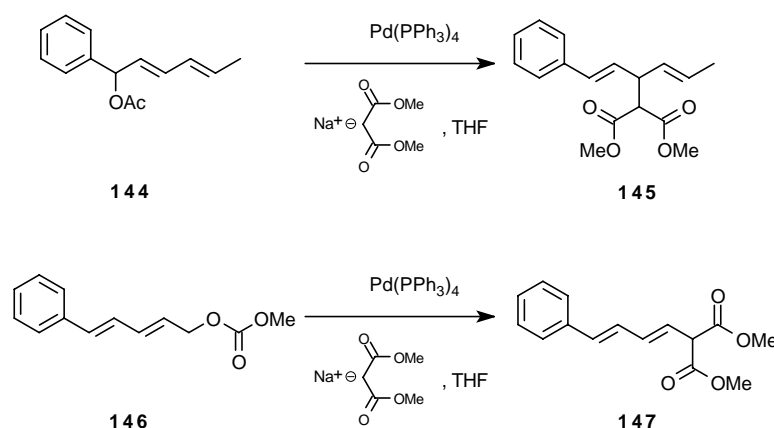


Abb. 77: Untersuchungen von TROST zur Reaktivität von Pentadienyl-Pd- π -Allylkomplexen.

Die Anwendung einer TSUJI-TROST-Reaktion könnte also einen direkten Zugang zum Cyclononadienylacetessigester (**149**) darstellen. Dazu wurde Cyclononadienon (**127**) mit Diisobutylaluminiumhydrid¹⁰⁰ in Toluol bei 0 °C zum entsprechenden Nonadienol (**126**) reduziert. Verbindung (**126**) wiederum lässt sich mit Acetanhydrid und Triethylamin unter DMAP-Katalyse in CH_2Cl_2 quantitativ zum entsprechenden Acetat (**148**) umsetzen.

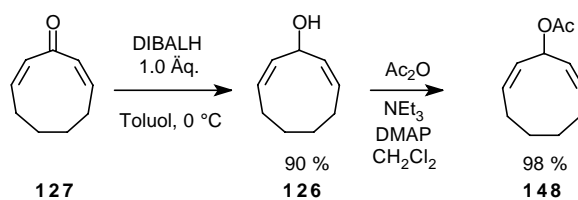


Abb. 78: Darstellung vom *Z,Z*-Cyclononadienylacetat.

Vom *Z,Z*-Cyclononadienol (**126**) konnten nach Umkristallisation aus Pentan Kristalle gewonnen werden, die für eine Röntgenstrukturanalyse geeignet waren. Diese zeigte die symmetrische Anordnung der Doppelbindungen.

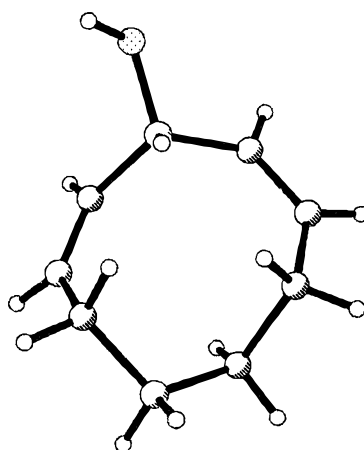


Abb. 79: Kristallstruktur des *Z,Z*-Cyclononadienol.

Das Acetat reagierte unter Bedingungen der Palladium-katalysierten TSUJI-TROST-Reaktion hauptsächlich zum entsprechenden symmetrischen 2-Cyclononadienylacetessigester. Daneben entstanden noch ungefähr 10 % des 1,3-Cyclononadienylacetoacetats. Dieses Nebenprodukt konnte auf dieser Stufe nicht durch Chromatographie abgetrennt werden. Es stört aber die weitere Synthese nicht und wurde nach der Aza-HECK-Reaktion nicht mehr wiedergefunden.

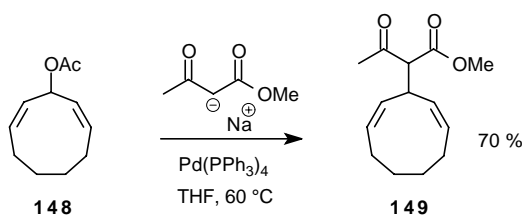


Abb. 80: TSUJI-TROST-Reaktion des Cyclononadienylacetats.

Die Struktur des Hauptprodukts (**149**) wurde röntgenstrukturanalytisch bestätigt.

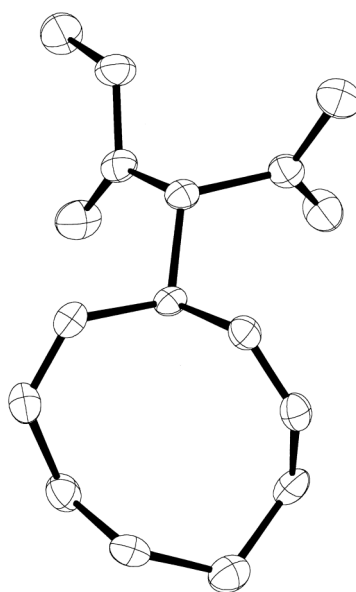


Abb. 81: Kristallstruktur des Cyclononadienylacetoacetats

Im Gegensatz zu (**148**) erwies sich das auf gleichem Weg erhältliche *Z,E*-Cyclononadienylacetat (**151**) gegenüber einer Palladium- π -Allylalkylierung als vollkommen unreaktiv.

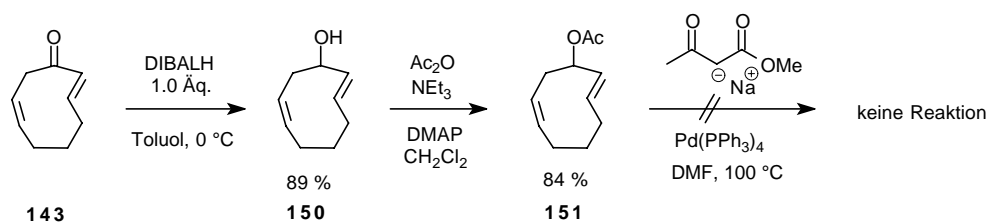


Abb. 82: Darstellung des *Z,E*-Cyclononadienylacetats

Wie oben diskutiert liefert der Cyclononadienylpalladium-Komplex in der Reaktion mit C-Nucleophilen bevorzugt das symmetrische Produkt im Verhältnis 9:1. Ob hierfür in erster Linie sterische oder elektronische Gründe verantwortlich sind, kann nicht gesagt werden. Es ist zu vermuten, dass beide Gründe eine Rolle spielen.

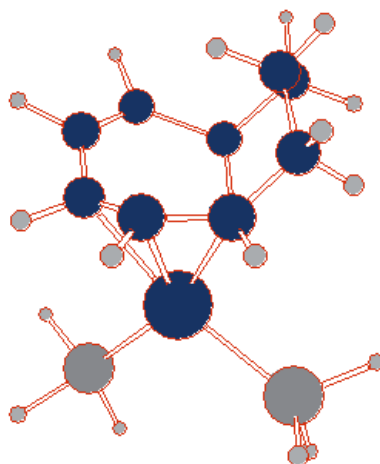


Abb. 83: Geometrie-optimierte Struktur des π -Allyl-intermediats erhalten aus Dichtefunktionalrechnungen.

Modellrechnungen, durchgeführt von Herrn Dr. Bühl in der Arbeitsgruppe von Prof. Thiel, haben ergeben, dass der in Abb. 83 dargestellte π -Allylkomplex die stabilste Zwischenstufe dieser Reaktion darstellt. Eine Beteiligung eines σ -Komplexes kommt nicht in Frage, da dieser energetisch 21,4 kcal/mol über dem π -Allylkomplex liegt. Sowohl die Partialladungen, als auch die Orbitalkoeffizienten dieses Komplexes (Abb. 84) sind an den entscheidenden Kohlenstoffatomen fast gleich groß.

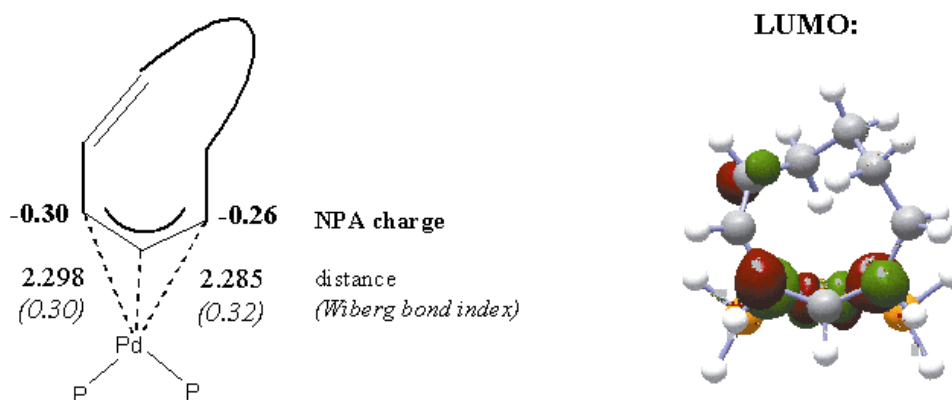


Abb. 84: Partialladungen und Orbitalkoeffizienten des π -Allylintermediats

Daher muss man davon ausgehen, dass hauptsächlich sterische Effekte den Übergangszustand der Reaktion so beeinflussen, dass das beobachtete symmetrische Produkt gebildet wird. Betrachtet man die geometrieoptimierte Struktur des π -Allylkomplexes (Abb. 83), so lässt sich vermuten, dass die Position zwischen den beiden Doppelbindungen für ein ankommendes Nucleophil am leichtesten zugänglich ist. Am anderen Ende schirmen die angrenzenden Methylengruppen der Alkylkette eine mögliche Angriffstrajektorie ab. Diese Überlegungen wären allerdings nur durch sehr aufwendige Berechnungen der möglichen Übergangszustände zu untermauern. Solche Berechnungen sind an Palladium- π -Allylkomplexen bisher nur an sehr viel einfacheren Systemen durchgeführt worden.^{101,102}

Der Cyclononadienylacetessigester (**149**) ließ sich mit äquimolaren Mengen Wasser in DMSO bei 180 °C in guter Ausbeute zum Cyclononadienylaceton (**121**) decarboxylieren.

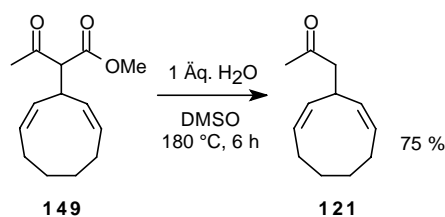


Abb. 85: Darstellung des Cyclononadienylacetons

Damit konnte ein neuer und kurzer Weg zum bisher noch unbekanntem Cyclononadienylaceton (**121**) gefunden werden. Da dieses ein Homologes des Cycloheptadienylacetons (**104**) ist, wurde vermutet, dass die am zweiten Modellsubstrat gesammelten Erfahrungen zur Durchführung der Aza-HECK-Reaktion darauf übertragbar sind.

2.10 Die Aza-HECK-Reaktion — Schlüsselschritt in der Synthese von Orthocycloprodigosin

Das Cyclononadienylaceton (**121**) ließ sich ohne Probleme mit Hydroxylaminhydrochlorid nach den bekannten Verfahren in das entsprechende Oxim (**153**) überführen. Dieses reagierte anschließend mit Pentafluorbenzoylchlorid und Triethylamin in Diethylether zum Pentafluorbenzoyloximester (**154**).

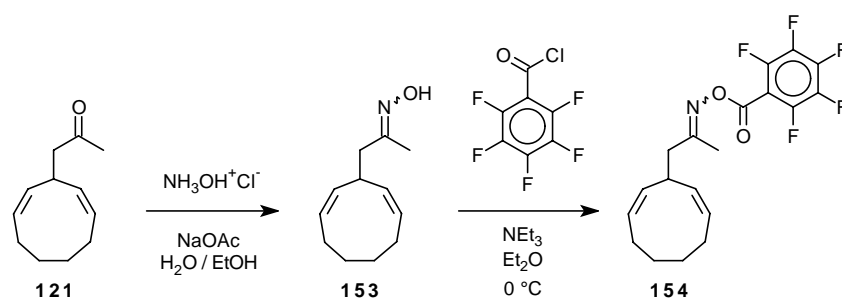


Abb. 86: Synthese des Cyclononadienyloximers.

Der Oximester (**154**) wurde gemäß dem vorher beschriebenen optimierten Verfahren der Aza-HECK-Reaktion zum Dihydropyrrol (**155**) umgesetzt. Die Ausbeute betrug dabei etwa 50 %, was nur zum Teil an der Reaktionsführung liegt. Das entstehende Produkt ist sehr flüchtig und luftempfindlich, wodurch seine Isolierung erschwert wird. Insbesondere das Abtrennen des DMF ist schwierig, weil dieses hochsiedende und polare Lösungsmittel weder durch Chromatographie noch durch Destillation entfernt werden kann, ohne die Ausbeute zu beeinträchtigen. Verbindung (**158**) ließ sich aber in Mengen von ca. 2 g reproduzierbar herstellen.

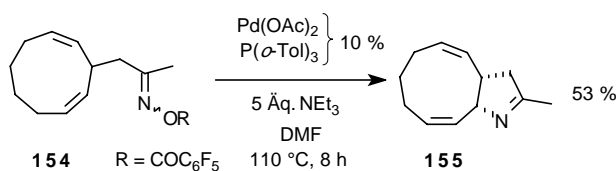


Abb. 87: Aza-Heck-Reaktion des Cyclononadienyloximers.

Dieses Ergebnis zeigte, dass die in den Modellstudien gewonnenen Erfahrungen auf die Synthese des Schlüsselbausteins von Orthocycloprodigosin (**1**) übertragbar waren. Eine direkte Isomerisierung zum gewünschten Pyrrolophan trat hier allerdings nicht ein, sodass für diesen Schritt eine gesonderte Lösung gefunden werden musste.

2.11 Isomerisierung des Dihydropyrrols zum Pyrrolophan

Man sollte annehmen, dass unter den möglichen Isomeren des Dihydropyrrols (**155**) das Pyrrolophan das stabilste Isomer ist, da es als einziges einen aromatischen Ring enthält. Die dazu notwendige Isomerisierung wurde mit dem KAPA/APA-System erreicht.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Das Dihydropyrrol wurde in frisch getrocknetem Diaminopropan (APA) zur KAPA-Lösung (Kaliumsalz des Diaminopropananions) bei RT gegeben. Die Reaktionsmischung färbte sich augenblicklich dunkelrot. Nach 24 h Rühren bei RT hatte sich das Dihydropyrrol (**155**) vollständig zum gewünschten Pyrrol (**156**) umgesetzt. Die isolierten Ausbeuten lagen bei dieser Reaktion allerdings nur bei 50 %, weil auch hier das Produkt sehr luftempfindlich und flüchtig ist. Es ist hier ähnlich schwierig wie bereits bei der Synthese des Dihydropyrrols (**156**) das Produkt vom Lösungsmittel zu trennen.

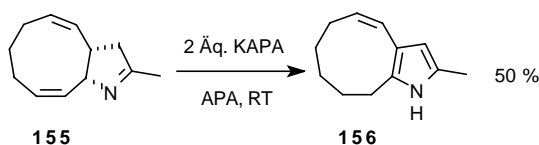


Abb. 88: Isomerisierung des Dihydropyrrols mittels KAPA/APA.

Solche basenkatalysierten Isomerisierungen¹⁰⁶ wurden in dieser Form bisher noch nicht in der Literatur zur Pyrrolchemie beschrieben. Es sind nur zwei Arbeiten bekannt, in denen ähnliche Isomerisierungen behandelt werden.^{45,107} Besonders bemerkenswert ist, dass nur die Doppelbindung in Allylstellung zum Stickstoff durch die Reaktion verschoben wird. Die verbliebene Doppelbindung ist strategisch ideal positioniert, um den Butylsubstituenten des Naturstoffs einzuführen.

Die Selektivität der Isomerisierung rührt wahrscheinlich daher, dass das eingezeichnete Wasserstoffatom in Verbindung (**155**) dasjenige mit der höchsten CH-Acidität im Molekül ist, weil sich nach Deprotonierung ein sehr stabiles Aza-Pentadienylanion (**D**) bildet. Dieses wird dann an der sterisch am besten zugänglichen Stelle durch das Lösungsmittel zu (**A**) reprotoniert. Nach erneuter Deprotonierung/Reprotonierung wird eine Verschiebung der Doppelbindung zu (**B**) in den Heterocyclus bewirkt.

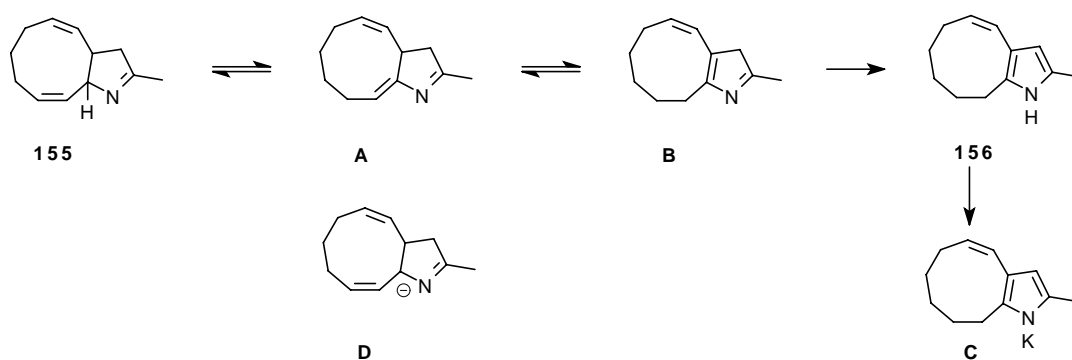


Abb. 89: Möglicher Mechanismus der Isomerisierung.

Durch 1,3-H-Shift entsteht daraus der aromatische Pyrrolring (**156**). Dieser wird durch die Superbase KAPA zum Pyrrolidanium (**C**) deprotoniert und so dem Gleichgewicht entzogen. Insgesamt wird die Reaktion auf diese Weise zum thermodynamisch stabilsten Isomer (**156**) voran getrieben. Damit ist die Synthese des Grundgerüsts von Butyl-orthocycloprodigosin (**1**) abgeschlossen.

Es hat sich gezeigt, dass die in den Modellstudien gewonnenen Erkenntnisse die Synthese dieses Bausteins in einer direkten und einer für dieses Molekül relativ kurzen Sequenz ermöglicht haben. Dabei konnte ausgehend von einer erstmalig für den präparativen Maßstab optimierten Synthese von Cyclononadienon (**126**) mit der Palladium-katalysierten Umsetzung des Cyclononadienylacetats (**148**) ein äußerst effizienter Weg zum Cyclononadienylaceton (**121**) gefunden werden. Der sich aus dem Cyclononadienylaceton ergebende Oximester (**157**) konnte durch eine Aza-HECK-Reaktion und anschließende Isomerisierung zum benötigten Pyrrolphan (**156**) umgesetzt werden.

2.12 Abschluss der Synthese durch Funktionalisierung des Pyrrolphans

Im Anschluss an die Schützung¹⁰⁸ des Pyrrols (**156**) musste die verbliebene Doppelbindung durch eine MARKOWNIKOW-Addition von Wasser und Oxidation in das entsprechende Pyrrolphanketon überführt werden. Nach einer WITTIG-Reaktion und Hydrierung würde dann eine α -Methyloxidation zum Aldehyd die Synthese formal beenden. Dieser Syntheseweg ist, mit Ausnahme der WITTIG-Funktionalisierung,⁴⁶ an Pyrrolphanen in der Literatur unbekannt. Zunächst wurde das Pyrrolphan (**156**) geschützt. Die beste Methode hierfür war die Überführung ins BOC-Derivat¹⁰⁸ (**157**), die mit 80 % Ausbeute erreicht wurde. Dabei musste unter strengstem Ausschluss von Wasser gearbeitet werden.

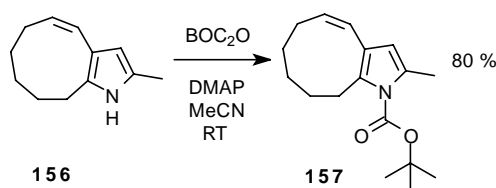


Abb. 90: Schützung des Pyrrolophans.

2.12.1 Synthese des Pyrrolophanketons

Nach der Einführung der Schutzgruppe war es notwendig, eine geeignete Methode zu finden, um die verbliebene Doppelbindung im Neuring regioselektiv in α -Stellung zum Pyrrol in eine Keto-Gruppe umzuwandeln.

Nach gescheiterten Versuchen, diese Funktionalisierung über Oxymymercurierung-Demercurierung¹⁰⁹ oder durch Palladium-katalysierte „WACKER-Oxidation“¹¹⁰ zu erreichen wurde eine Rhodium-katalysierte Hydroborierung ins Auge gefasst.¹¹¹⁻¹¹⁶ Von dieser Reaktion ist bekannt, dass sie an Styrol und Inden die gewünschte Regioselektivität zeigt.

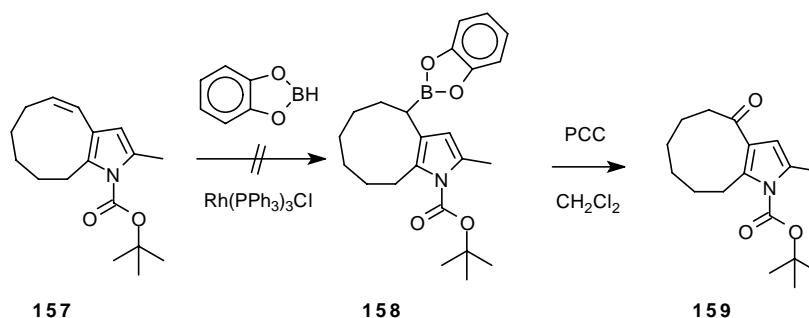


Abb. 91: Versuch der Synthese des Ketopyrrols.

Anschließend an die Oxidation des gebildeten Borans (**158**) mit Pyridiniumchlorochromat wäre das Pyrrolophanketon (**159**) erreicht. Allerdings scheiterte diese Route schon beim Schritt der Hydroborierung. Es zeigte sich, dass das BOC-Pyrrolophan (**157**) unter den Bedingungen der katalytischen Hydroborierung nicht reagierte.

Da vermutet wurde, dass hierfür sterische Gründe ausschlaggebend sein könnten, wurde eine Test-Reaktion mit Diboran in THF – also eine klassische Hydroborierung^{117,118} – unternommen, um festzustellen, ob das Substrat (**157**) sich überhaupt hydroborieren lässt.

Hauptprodukt dieser Reaktion war überraschenderweise der gewünschte MARKOWNIKOW-Alkohol (**160**). Um jedoch Ausbeuteverluste bei Hydrolyse des Borans durch die Natronlauge zu vermeiden, war es notwendig, vor der Oxidation eine Lösung von Trimethylamin in THF zuzugeben. Es ist bekannt,¹¹⁹ dass allylische Borane so effektiv vor einer Hydrolyse geschützt werden können. Wird kein Trimethylamin zugesetzt, erhält man in erheblichen Mengen das entsprechend reduzierte Alkylpyrrolophan anstatt Verbindung (**160**). Dieser Alkohol lässt mit dem DESS-MARTIN Perio-dinan¹²⁰⁻¹²³ (**161**) zum Keton (**159**) oxidieren. Diese Reaktionssequenz läuft über 2 Stufen mit 50 % Ausbeute ab. Das in geringer Menge gleichfalls gebildete Anti-MARKOWNIKOW-Isomer lässt sich durch Säulenchromatographie abtrennen.

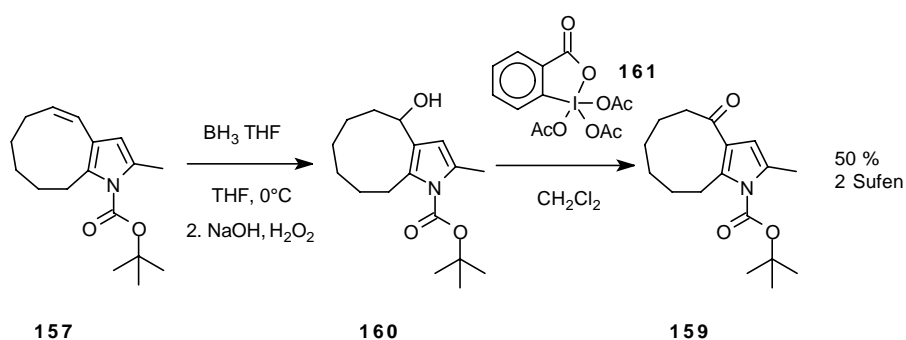


Abb. 92: Synthese des Ketopyrrols.

Der Grund, warum diese Hydroborierung so selektiv zum MARKOWNIKOW-Produkt verläuft, wird deutlich, wenn man die Struktur vom BOC-Pyrrolophan (**157**) betrachtet, die durch Molecular-Modeling mit PC-Spartan 02 berechnet wurde. In Abb. 93 ist die AM1-geometrieoptimierte energieärmste Konformation des Moleküls im Vakuum dargestellt, einmal in der Frontalansicht, und einmal in einer Seitenansicht, bei der man entlang des Pyrrolrings auf die Alkylkette blickt.

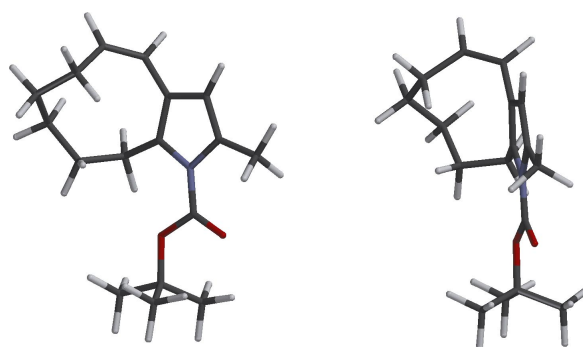


Abb. 93: Molekülmodell des BOC-Pyrrolophans.

Man erkennt, dass die Doppelbindung des Pyrrolophans aus der Konjugation mit dem Pyrrolring herausgedreht ist. Tatsächlich scheinen die beiden π -Systeme fast senkrecht aufeinander zu stehen. Daher verhält sich das Molekül nicht wie ein Styrolderivat sondern wie ein sterisch gehindertes „isoliertes“ Alken.^{118,119}

2.12.2 Anknüpfung der Butylseitenkette durch die WITTIG-Reaktion

In der Synthese von Metacycloprodigosin war die Einführung der Alkylseitenkette durch eine WITTIG-Reaktion ohne nennenswerte Probleme abgelaufen.⁴⁶ Nach dem dort verwendeten Verfahren war jedoch die Synthese des gesuchten Butenylpyrrolophans nicht durchzuführen, weil es sofort zur Entschützung und Zerstörung des Substrats kam.

Die Schutzgruppe wurde offensichtlich durch das WITTIG-Reagenz schneller angegriffen als die Carbonylfunktion. Es ist allgemein bekannt, dass Pyrrolophanketone eher wie vinyloge Amide reagieren, d.h. die Elektrophilie der Carbonylfunktion deutlich herabgesetzt ist.¹²⁴

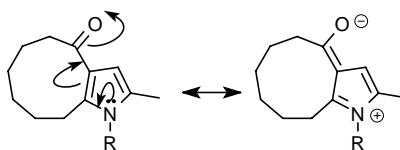


Abb. 94: Resonanz bei Ketopyrrolen.

Offenbar hat beim Metacycloprodigosin die Konformation des Zwölfrings eine Konjugation der Ketogruppe mit dem Pyrrolsystem verhindert und so eine glatte Reaktion ermöglicht. Nach Durchsicht der in der Literatur¹²⁵⁻¹²⁸ beschriebenen Bedingungen zur Umsetzung von wenig reaktiven Substraten in der WITTIG-Reaktion konnte eine Lösung gefunden werden.

Das erhaltene Pyrrolketon (**159**) ließ sich mit einem 4-fachen Überschuss an Butyltriphenylphosphoran¹²⁹ in Toluol bei 110 °C in das Butenyl-pyrrolophan (**162**) umwandeln. Das Triphenylphosphin, das bei diesen Reaktionsbedingungen in erheblichen Umfang gebildet wurde, war zunächst nicht vom Produkt zu trennen. Erst nach Behandeln des Rohprodukts mit einer Mischung aus CBr_4 und Zinkpulver, ließ sich das daraus gebildete „COREY-FUCHS-Reagenz“¹³⁰ $\text{Ph}_3\text{PCBr}_2^+\text{Br}^-$ chromatographisch vom Produkt abtrennen.

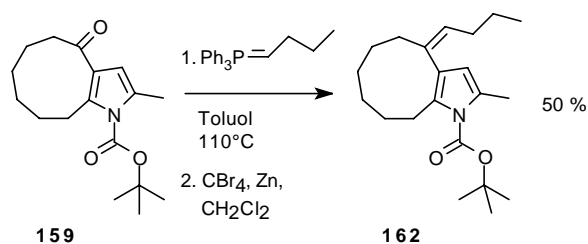


Abb. 95: Anknüpfung des Butylsubstituenten durch WITTIG-Reaktion.

Eine parallel versuchte Funktionalisierung von Keton (**159**) mittels JULIA-KOCIENSKI-Olefinierung war nicht erfolgreich.¹³¹

2.12.3 Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung

Das Butenyl-pyrrolophan (**162**) lässt sich unter Verwendung des CRABTREE-Katalysators¹³²⁻¹³⁵ (**163**) mit Wasserstoff bei Raumtemperatur zum Butyl-pyrrolophan (**164**) hydrieren. Man sollte hier allerdings bedenken, dass es zur Verwendung des CRABTREE-Katalysators (**163**) fast keine Alternative gibt, da bei Verwendung von heterogenen Katalysatoren wie Pd/C die Gefahr einer Hydrierung des Pyrrolkerns besteht, während der WILKINSON-Katalysator $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ dreifach substituierte Doppelbindungen nur schlecht umsetzt.

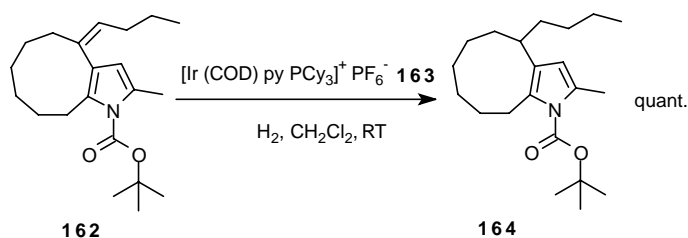


Abb. 96: Hydrierung des Butenylpyrrolophans.

Zum Abschluss einer formalen Totalsynthese des Butyl-orthocycloprodigosins (**1**), war es dann notwendig, die α -Methylgruppe am Pyrrolring von (**164**) selektiv zum Aldehyd zu oxidieren. In der Literatur ist hierzu noch keine Methode beschrieben worden.

2.12.4 Selektive Oxidation von α -Methylgruppen einfacher Alkylpyrrole

Es ist bekannt, dass Sulfurylchlorid mit Dimethylpyrrol (**165**) nach Hydrolyse des primären Reaktionsprodukts den Dichlorpyrroldicarbaldehyd (**166**) liefert.¹³⁶ Mit substituierten Pyrrolcarbonsäureestern wie (**168**) oder (**172**) lassen sich auf diese Weise Aldehyde in 60-80 % Aubeute darstellen, sodass diese Methode auch Eingang in die Synthese komplexer, pyrrolbasierter Naturstoffe fand.¹³⁷ Bei am Pyrrolkern unsubstituierten Estern wie (**170**) tritt allerdings mit diesem Reagenz gleichzeitig eine elektrophile Chlorierung des aromatischen Ringes ein.

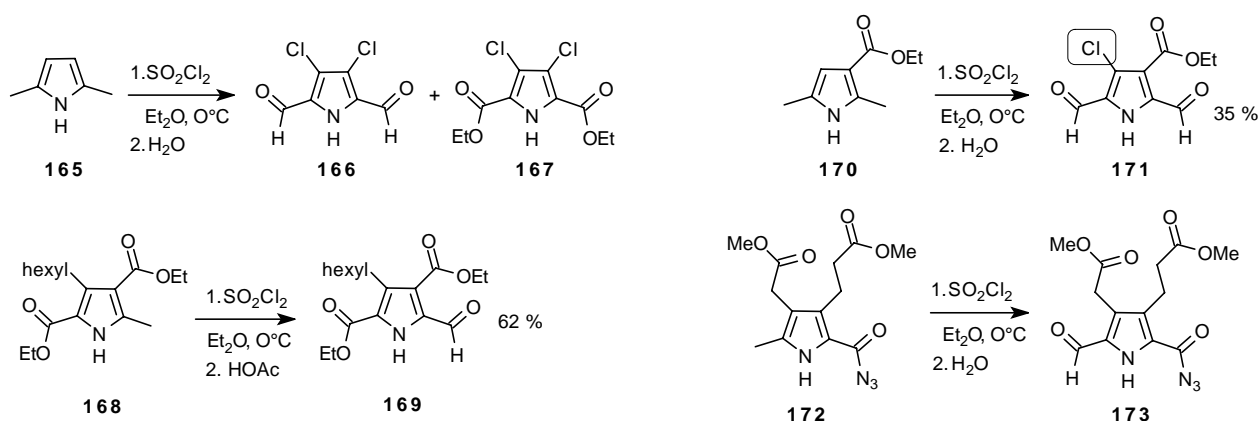


Abb. 97: Klassische Methoden zur Pyrrol- α -methyloxydation.

Dieses Problem lässt sich durch Verwendung von $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ (Bleitetraacetat),¹³⁸⁻¹⁴⁰ CAN (Cer(IV)ammoniumnitrat)¹⁴¹ oder $\text{Ce}(\text{OTf})_4$ (Cer(IV)triflat)¹⁴² umgehen.

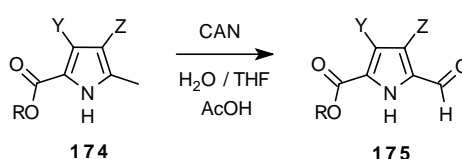


Abb. 98: Oxidation mittels Cer(IV)-ammoniumnitrat.

Neben diesen Methoden gibt es neuere Entwicklungen unter Nutzung von DDQ (Dichlordicyanobenzochinon),¹⁴³ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$, $\text{NBS}/h\nu$, $\text{O}_2/\text{KOH}/\text{DMSO}$, $\text{BuOOH}/\text{CrO}_3$,¹⁴⁴ MnO_2 ,¹⁴⁵ KMnO_4 , Thallium(III)-¹⁴⁶ oder Organoselenreagenzien^{147,148} mit denen man selektiv Aldehyde erhält. Es sind allerdings nur sehr wenige Beispiele von Oxidationen an Pyrrolen bekannt, die keine Carbonsäureesterfunktion in 2-Position besitzen, wie z.B. die Oxidation (**176**) zu (**177**) oder (**178**) zu (**179**).¹⁴⁵ In allen Fällen verlaufen die Reaktionen mit Ausbeuten deutlich unter 50 %.

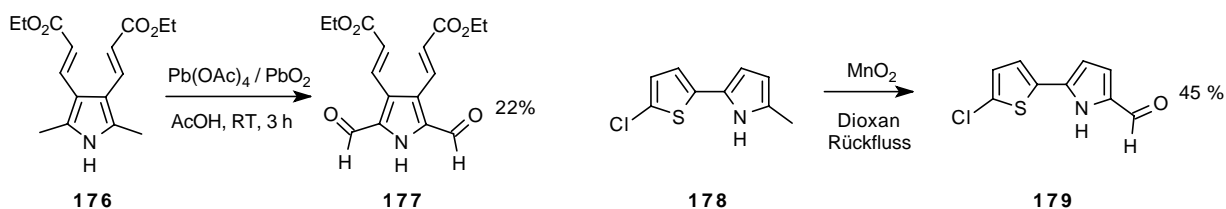


Abb. 99: Oxidation von α -Methylgruppen an Pyrrolen ohne Carbonsäuresubstituenten.

Obwohl es schon seit langem Hinweise auf eine Beeinflussung der Reaktivität durch Substituenten am Stickstoff gibt,¹⁴⁹ und auch Hinweise auf eine Veränderung der chemischen Eigenschaften einer α -Methylgruppe durch entsprechende Schutzgruppen am Pyrrolstickstoff existieren,¹⁵⁰ sind zur Zeit keine Methoden in der Literatur bekannt, mit denen α -Methylgruppen an Pyrrolen, die keine elektronenziehende Substituenten wie Estergruppen tragen, selektiv und in hohen Ausbeuten in Aldehyde überführt werden können.

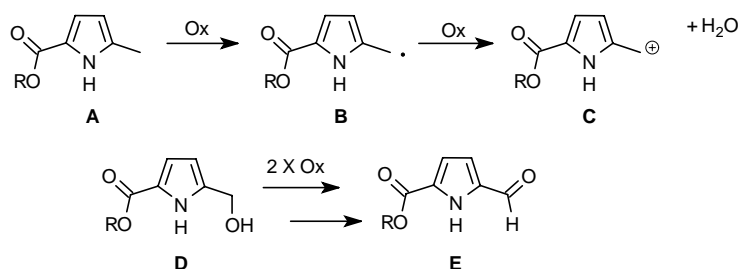


Abb. 100: Mechanismus der α -Methyloxylation.

Es wird davon ausgegangen, dass α -Methyloxylationen mit Cer(IV)reagenzien als Einelektronenübertragungen ablaufen, bei denen sich nacheinander ein benzyliches Radikal (**B**), ein benzyliches Carbokation (**C**) und nach Abfangen durch H_2O ein Benzylalkohol (**D**) bilden.¹⁴² Im Fall von Oxidationen von Toluolderivaten sind diese Benzylalkohole sogar isoliert worden.¹⁵¹ Dieser Alkohol (**D**) wird dann in zwei weiteren Oxidationsschritten zum entsprechenden Aldehyd (**E**) umgewandelt. Es sind daher insgesamt 4 Äquivalente des Einelektronenoxidationsmittels CAN notwendig.

Klassischerweise wurden diese Reaktionen im sauren bis stark sauren Milieu durchgeführt, weil dort das Oxidationspotential von Ce(IV) besonders hoch ist. Allerdings sind auch Reaktionen im neutralen Medium bekannt.¹⁵²

Ein Weg, die starken Oxidationseigenschaften von CAN zu mildern, besteht darin, das Reagenz auf SiO_2 aufzuziehen¹⁵³ und so die tatsächliche Konzentration an verfügbarem CAN während der Oxi-

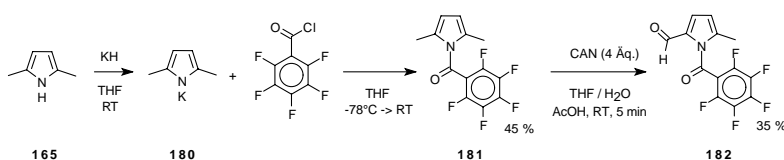
dation gering zu halten. Auf diese Weise sind insbesondere Methylgruppen an Toluolderivaten sehr erfolgreich umgesetzt worden.^{154,155} Die Methode wurde auch erfolgreich auf Pyrrolcarbonsäureester übertragen.¹⁴¹ Hingegen waren Versuche, das Verfahren auf einfache Alkylpyrrole wie Dimethylpyrrol anzuwenden, ohne Erfolg.¹⁵⁶

Ein Ansatz zur Lösung des Problems besteht darin, die Elektronendichte im sehr elektronenreichen Pyrrolring herabzusetzen, um so Einelektronenoxidationen des π -Systems mit nachfolgender Kernoxidation zu verhindern. Bei den Pyrrolcarbonsäureestern erfolgt das durch die stark elektronenziehende Estergruppe.

Bei Alkylpyrrolen wurden schon Nitro- und Alkylaminosulfonylgruppen am Pyrrolkern benutzt, um denselben Effekt zu erzielen. Die Autoren hatten allerdings nur Erfolg bei den entsprechenden N-Methyl-pyrrolderivaten.¹⁴⁴ Trotz einer ausführlichen Untersuchung zur deaktivierenden Wirkung von Schutzgruppen bei α -Methylpyrrolen¹⁵⁰ sind keine Oxidationen mit geschützten Alkylpyrrolen bekannt. Die Autoren der erwähnten Publikation stellten eine qualitative Abstufung der deaktivierenden Eigenschaften von Pyrrolschutzgruppen vor. Man fand, dass mit Hinsicht auf die Schutzgruppe gilt: Triflyl > Mesyl > BOC \approx Acetyl.[‡]

Zur Anwendung in der Naturstoffchemie wäre eine Reaktion ideal, bei der eine Standardschutzgruppe verwandt wird. Daher wurde untersucht, ob nicht N-BOC-geschützte Pyrrole in der Reaktion eingesetzt werden können. Als Modellsubstrat wurde Dimethylpyrrol (**165**) gewählt. Dieses ist das einfachste, kommerziell erhältliche 2-Methylpyrrol. An dieser Verbindung ließe sich der Einfluss unterschiedlicher Schutzgruppen auf den Verlauf der α -Methyloxidation gut untersuchen.

[‡] Die Reaktion des Kaliumsalzes vom Dimethylpyrrol (**165**) mit Pentafluorbenzoylchlorid lieferte in THF bei Raumtemperatur das N-Pentafluorbenzoyl-Derivat (**181**) nach Kugelrohrdestillation. Pentafluorbenzoylschutzgruppen sind in der Pyrrolchemie noch unbekannt. Sie werden allerdings mit Erfolg zur Derivatisierung in der analytischen Chemie eingesetzt. Die so geschützte Verbindung liess sich selektiv zum Monoaldehyd (**182**) oxidieren, wenn die Reaktion schon nach maximal 3 Minuten abgebrochen wurde. Wie man an diesem Ergebnis sieht, kann eine stark elektronenziehende Schutzgruppe am Stickstoff den Pyrrolkern für eine Oxidation deaktivieren.



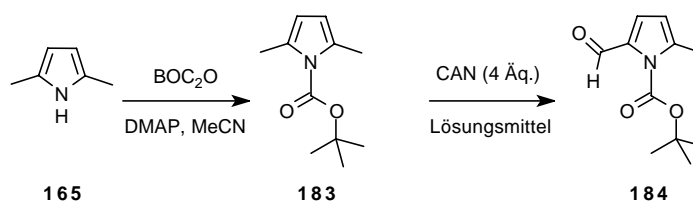


Abb. 101: Oxidation vom BOC-Dimethylpyrrol.

Tabelle 8 Optimierung der Pyrrol- α -Methyloxidation

Nr	Lösungsmittel / Temperatur	Ergebnis
1	THF / H ₂ O / AcOH, RT	Zersetzung
2	THF / H ₂ O, RT	Zersetzung
3	CHCl ₃ / H ₂ O / AcOH, RT	Zersetzung
4	CHCl ₃ / H ₂ O, RT	Zersetzung
5	CHCl ₃ / H ₂ O, 0°C	Unselektiv
6	CHCl ₃ / H ₂ O, RT hoch verdünnt	Kaum Reaktion
7	CHCl ₃ / H ₂ O / DME, RT hoch verdünnt	68 %

Die ersten Versuche zur Oxidation von Verbindung (**183**) (Nr. 1) zeigten aber eine totale Zersetzung des Ausgangsmaterials, wenn dieselben Bedingungen wie bei den Pentafluorbenzoyl-Derivaten angewandt wurden. Eine Erniedrigung der Reaktionstemperatur (Nr. 5) brachte keine Verbesserung.

Danach wurde die Essigsäure in der Lösungsmittelmischung weggelassen (Nr. 2, Nr. 4), weil zu vermuten war, dass durch das saure Milieu zumindest teilweise eine Entschützung und infolgedessen auch Zersetzung des Pyrrols eintrat.

Auch ein Austausch von THF gegen Chloroform zeigte zuerst keine deutlichen Vorteile, weil immer noch Nebenprodukte im grossen Umfang gebildet wurden. Chloroform wurde gewählt, weil es bereits Berichte über deutliche Verbesserungen von Oxidationen an Pyrrolcarbonsäureestern mit Bleitetraacetat in diesem Lösungsmittel gab.¹⁵⁷ Zur Vermeidung von Nebenreaktionen wie Rekombinationen der radikalischen Zwischenstufen wurde eine relativ hohe Verdünnung gewählt. Die Reaktion lief sehr langsam ab. Die geringe Reaktivität rührte jedoch von der offensichtlich schlechten Mischbarkeit der wässrigen Phase (enthält CAN) und der organischen Phase (enthält das

Substrat) her. Um dies zu umgehen, wurde mit Dimethoxyethan (DME) ein Lösungsvermittler zugesetzt. Jetzt zeigte sich ein stetiger, am DC gut zu verfolgender Reaktionsverlauf mit selektiver Bildung eines Produktes, ohne dass Nebenprodukte zu beobachten waren. Im ersten Versuch ergab sich eine Ausbeute von 68 %. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde die Reaktion als nächstes an dem für die Naturstoffsynthese wichtigen BOC-Pyrrol (**164**) durchgeführt.

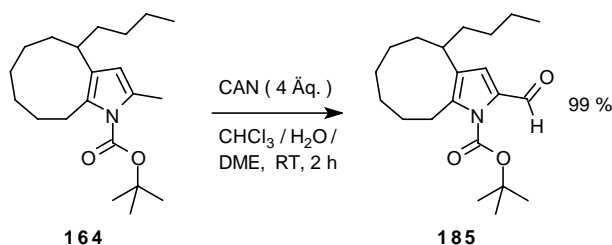


Abb. 102: α -Methyloxydation am Butylpyrrolophan (164**).**

Hier erhielt man eine saubere Umsetzung zum gewünschten Aldehyd (**185**) in annähernd quantitativer Ausbeute. Es ist somit erstmals möglich, einfache Alkylpyrrole unter Verwendung einer Standardschutzgruppe selektiv zum entsprechenden Aldehyd zu oxidieren.

Die Abspaltung der BOC-Schutzgruppe, und damit die Freisetzung des Pyrrolaldehyds (**186**) gelang am Modellsystem mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid in quantitativer Ausbeute. Man erhielt so den auch in der Natur vorkommenden 5-Methyl-Pyrrolaldehyd (**186**).¹⁵⁸

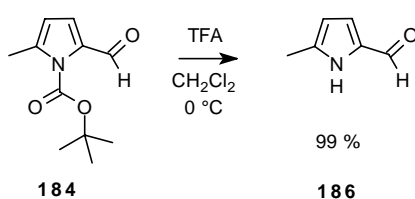


Abb. 103: Entschützung des N-BOC-Methylpyrrolaldehyds.

Mit der Darstellung von Verbindung (**185**) ist die Synthese von Orthocycloprodigosin formal abgeschlossen. Es ist zu bemerken, dass während der gesamten Synthesesequenz nur eine Schutzgruppe eingeführt wurde, die die Reaktivität des Moleküls so modifiziert, dass die am Ende entscheidende α -Methyloxydation möglich wird.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Pyrrolophanaldehyds (**185**) (Abb. 104) zeigt keine Signale im Hochfeldbereich jenseits von 0 ppm. Da man bei einer Umsetzung des Pyrrolophanaldehyds zum Orthocycloprodigosin (**1**) keine wesentliche Veränderung der Signallage im ^1H -NMR Spektrum erwarten würde, lässt sich Struktur (**1**) nicht mit einem ^1H -NMR-Spektrum vereinbaren, das Signale unterhalb 0 ppm enthält. Daher dürfte es sich bei dieser Verbindung um den zentralen Baustein des Butyl-orthocycloprodigosin (**1**) handeln. Dieser ist grundsätzlich vom Streptorubin B (**6**) mit meta-Verknüpfung zu unterscheiden.

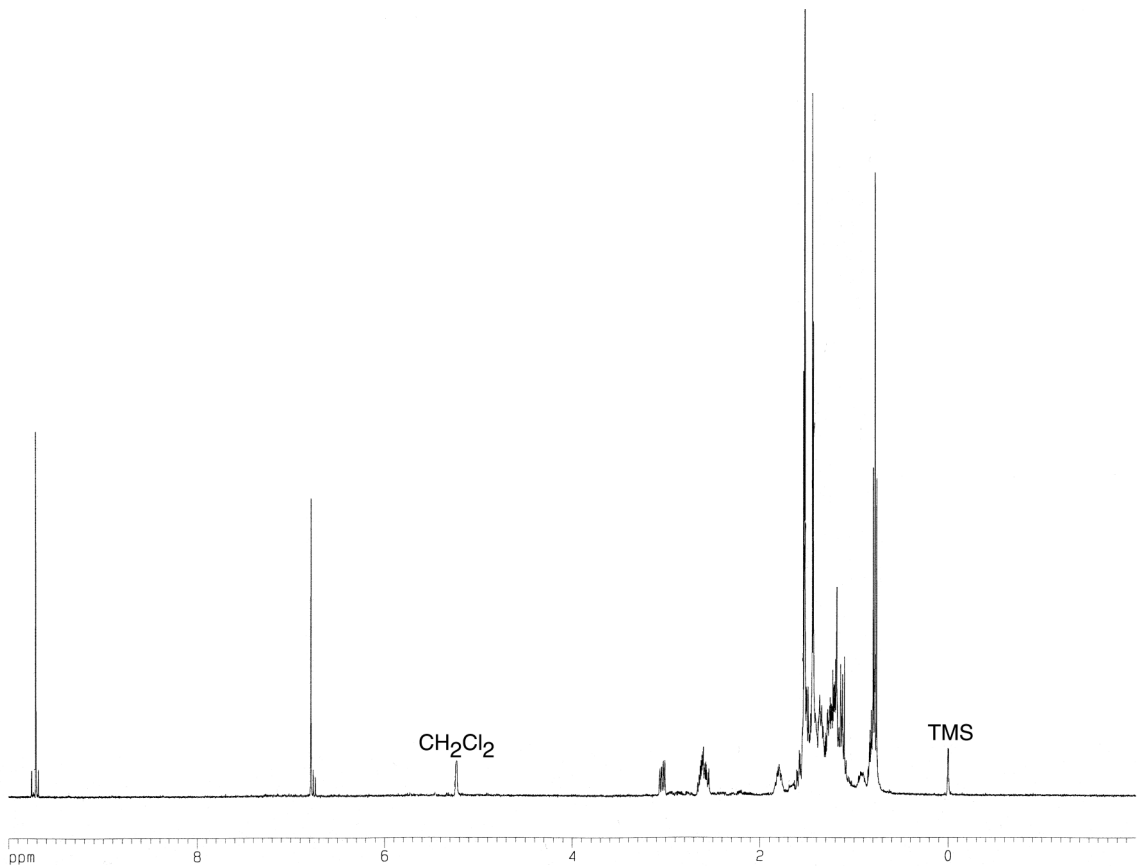
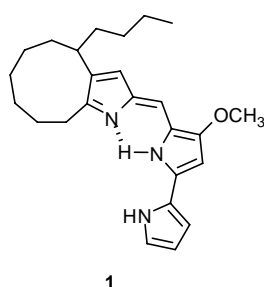


Abb. 104: ^1H -NMR des BOC-Pyrrolophanaldehyds (**185**).

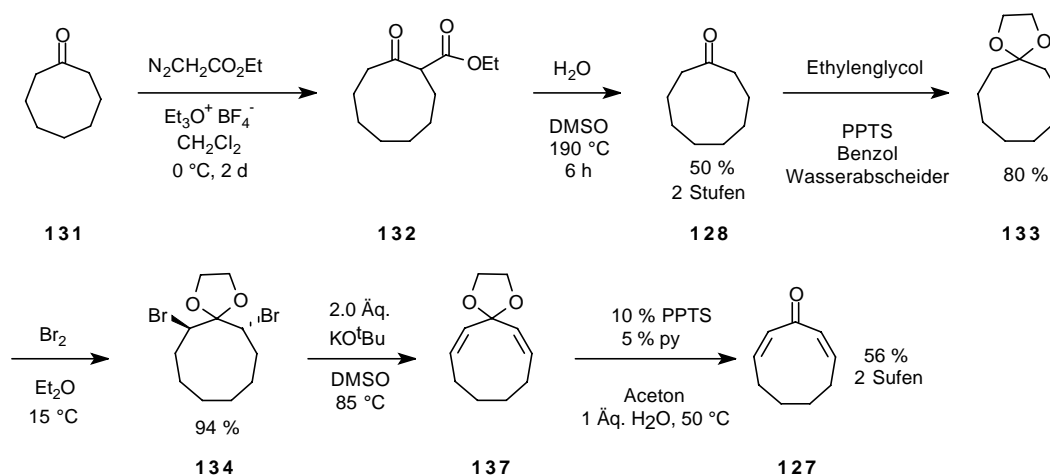
3 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal die von NARASAKA entwickelte Aza-Heck-Reaktion in einer Naturstoffsynthese verwendet. Mithilfe dieser Reaktion wurde eine formale Totalsynthese von Butyl-orthocycloprodigosin (**1**) durchgeführt.

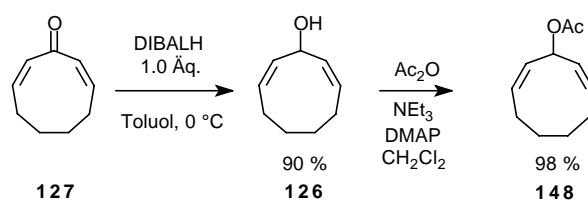
Butyl-orthocycloprodigosin (**1**) gehört einer Naturstoffklasse mit cytotoxischen und ausgeprägten immunsuppressiven Eigenschaften an. Es ist seit 1975 bekannt, bis heute wurde jedoch keine Totalsynthese veröffentlicht.



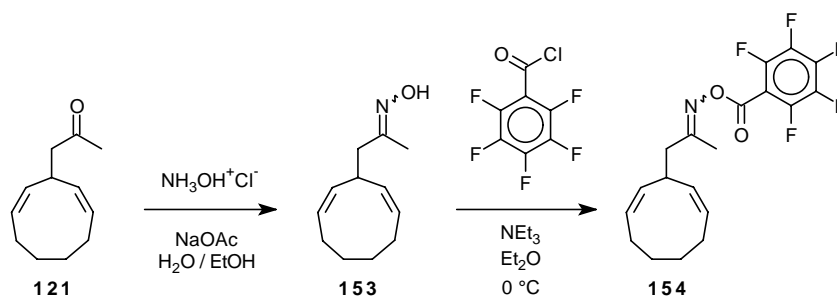
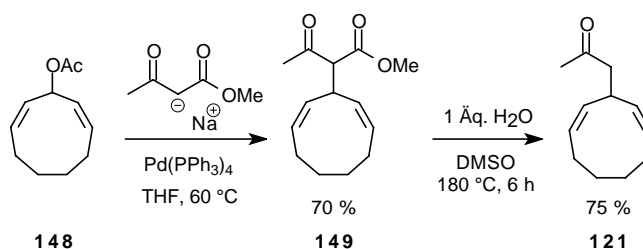
Die hier entwickelte Synthese des Butyl-Orthocycloprodigosins (**1**) beginnt mit der Darstellung von Cyclononadienon (**127**) im präparativen Maßstab. Obwohl diese Verbindung in der Literatur beschrieben wurde, gab es bisher keine verlässliche und detaillierte Methode für ihre Synthese.



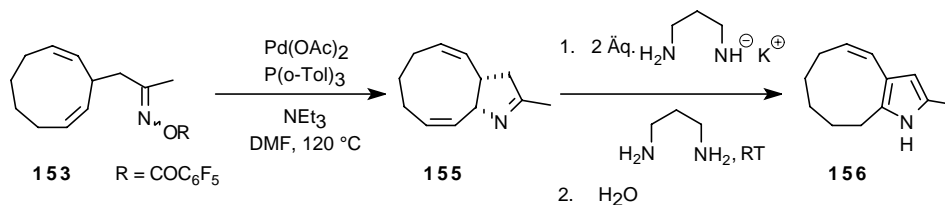
Das Cyclononadienon (**127**) wird durch Reduktion zum Cyclononadienol und Acetylierung in das Cyclononadienylacetat (**148**) überführt.



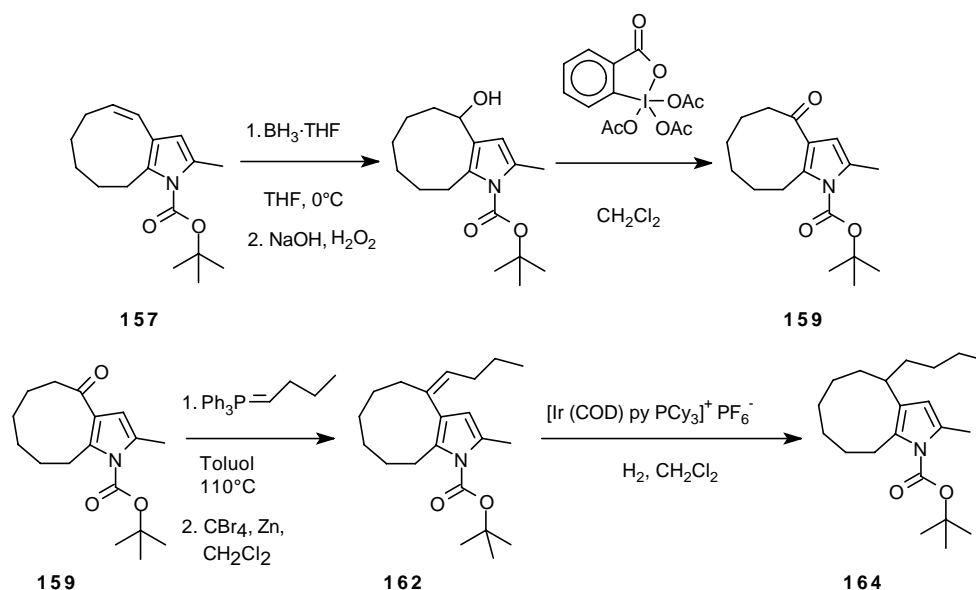
Das Acetat ergibt durch eine neuartige Variante der Pd- π -Allyl-Alkylierung den *Z,Z*-Cyclononadienyl-Acetessigester (**149**). Nach Decarboxylierung erh\u00e4lt man das Cyclononadienyl-aceton, das in zwei Stufen in den Oximester (**154**) \u00fcberf\u00fchrt wird.



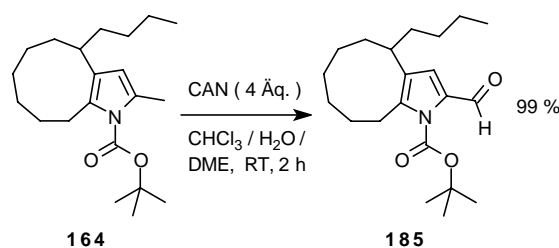
Die Aza-HECK-Reaktion des Oximesters ergibt das Dihydropyrrol (**155**), das sich unter basischen Bedingungen selektiv zum Pyrrolophan (**156**) isomerisieren l\u00e4sst. Dabei wandert selektiv nur die Doppelbindung in allylischer Stellung zum Stickstoff.



Das gesch\u00fctzte Pyrrolophan kann dann, beg\u00fcnstigt durch stereoelektronische Effekte, selektiv in das Pyrrolketon \u00fcberf\u00fchrt werden, das durch WITTIG-Reaktion und Hydrierung das Butylpyrrolophan ergibt.

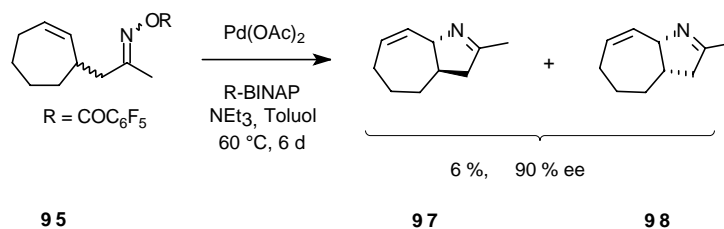


Dabei ist besonders der unerwartete Verlauf der Hydrierung zu beachten. Dieser wird durch stereoelektronische Effekte beeinflusst. Die Doppelbindung ist durch die Konformation des Neunrings nicht mit dem Pyrrolring konjugiert. Daher reagiert das Substrat nicht wie Styrol sondern wie ein sterisch gehindert Alken. In Verbindung mit Bedingungen für WITTIG-Reaktionen von besonders reaktionsträgen Substraten konnte ein direkter Weg zur Einführung des Butylsubstituenten gefunden werden. Zur weiteren Funktionalisierung des Butylpyrrolophans zum entsprechenden Pyrrolophanaldehyd musste eine neue Methode entwickelt werden, mit der BOC-geschützte- α -Methylpyrrole selektiv zum Aldehyd oxidiert werden können.



Erst durch Entwicklung dieser vielleicht sogar allgemein anwendbaren Methode konnte die formale Totalsynthese von Butyl-orthocycloprodigosin (**1**) abgeschlossen werden.

Bei Modellstudien zur Synthese wurde ausserdem eine asymmetrische Variante der Aza-Heck-Reaktion gefunden. Zwar sind die Ausbeuten gering und bedürfen weiterer Optimierung, doch erweist sich der erhaltene Enantiomerenüberschuß als äußerst vielversprechend.



4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Hinweise

Feuchtigkeits- und oxidationsempfindliche Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über folgenden Reagentien getrocknet und unter Ar aufbewahrt: MeCN, CH₂Cl₂ (CaH₂); Ethylacetat, DMF, Aceton (P₂O₅); Diethylether, THF, Toluol, Pentan, Triethylamin (Na/K-Legierung).

Die Reaktionskontrolle erfolgte üblicherweise durch Dünnschichtchromatographie. Eingesetzt wurden Fertigfolien (Polygram SIL/UV und Polygram Alox N/UV der Firma Macherey & Nagel, Düren) und Hexan/Ethylacetat in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen als Laufmittel. Detektion der Substanzen: UV (254 bzw. 366 nm); schwefelsaures Cer(IV)nitrat/Ammoniummolybdat oder basisches Kaliumpermanganat.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden bei leicht erhöhtem Druck (0.5 bar; Flashchromatographie) mit Kieselgel als stationäre Phase durchgeführt (Merck Darmstadt, Typ 9385, 230-400 mesh, 60 Å Porendurchmesser).

Die Kontrolle der Reinheit isolierter Verbindungen erfolgte mit Hilfe von Dünnschicht-, Gas-, und Flüssigkeitschromatographie, sowie der NMR-Spektroskopie.

4.2 Analytische Methoden

4.2.1 NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte an FT-NMR Geräten von Bruker der Typen: AC200 (¹H-NMR 200.1 MHz; ¹³C-NMR 50.3 MHz); DPX300 (¹H-NMR 300.1 MHz; ¹³C-NMR 75.5 MHz); AMX300 (¹H-NMR 300.1 MHz; ¹³C-NMR 75.5 MHz, ¹⁹F-NMR: 282.4 MHz), AV400 (¹H-NMR 400.1 MHz; ¹³C-NMR 100.5 MHz), DMX600 (¹H-NMR 600.2 MHz; ¹³C-NMR 150.9 MHz). Die chemischen Verschiebungen (δ) in ppm sind relativ zu Tetramethylsilan und die Kopplungskonstanten (J) in Hertz angegeben.

4.2.2 Infrarotspektroskopie

Für die Aufnahme der Infrarotspektren wurde ein Nicolet FT7199-Spektrometer verwendet. Charakteristische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm⁻¹) angegeben.

4.2.3 Massenspektroskopie

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte an einem Finnigan MAT 8200 und Finnigan MAT 8400 Spektrometer. Für ESI-Messungen wurde ein Hewlett Packard HP 5989 B MS-Engine verwendet. Die hochauflösenden Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 95 aufgenommen. Die GC-MS-Kopplungen wurden an einem Hewlett-Packard HP 5890 Gerät mit Finnigan MAT SSQ 7000 Detektor durchgeführt.

4.2.4 Analytische Gaschromatographie

Zur quantitativen Analyse der Reaktionsmischungen wurde die analytische Gaschromatographie mit Gaschromatographen der Firma Hewlett-Packard (Agilent) vom Typ HP 5890, HP 6890, HP 6890 mit MS-Detektor HP 5973 unter Verwendung von „fused silica“-Säulen mit Polysiloxanfüllung ($\ell=15$ m, $\varnothing=0.25$ mm) Typ HP5-MS und 10 % permethyliertes β -Cyclodextrin in Polysiloxanfüllung ($\ell=30$ m, $\varnothing=0.25$ mm) Typ Cyclodex-B eingesetzt. Der quantitativen Auswertung lag die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung von Responsefaktoren zugrunde.

4.2.5 Schmelzpunktbestimmungen

Die Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktbestimmungsgerät der Fa. Büchi Typ B-540 durchgeführt und sind nicht korrigiert.

4.2.6 Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden vom mikroanalytischen Labor H. Kolbe Mülheim a. d. Ruhr durchgeführt.

4.2.7 Kristallstrukturanalysen

Die Kristallstrukturanalysen wurden im Arbeitskreis von Dr. Lehmann am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung Mülheim a. d. Ruhr durchgeführt.

4.3 Ausgangsmaterialien

4.3.1 Arbeitskreis interne Chemikalien

Palladiumtetrakis(triphenylphosphan), Natriumhydrid in Substanz, Diboran in THF, Zink-Staub

4.3.2 Nach Literaturvorschrift hergestellte Chemikalien

Cycloheptenylacetat,⁶⁷ Trimethylsiloxypropen,⁸⁵ Phenyltriazolindion,⁸⁸ Triphenylbutylidenphosphoran,¹²⁹ tert-Butylhypochlorit¹⁵⁹

Alle anderen Chemikalien waren kommerziell erhältlich und wurden, wenn nicht anders erwähnt, ohne weitere Reinigung eingesetzt.

4.4 Untersuchungen am ersten Modellsystem

4.4.1 2-Cyclohept-2-enyl-3-oxo-butansäuremethylester (**92**)

Zu einer gut gerührten Suspension von NaH (1.53 g, 64 mmol, 2 Äq.) in THF (100 ml) wird Acetessigester (7.43 g, 64 mmol, 2 Äq.) bei RT unter Ar zugetropft. Nach beendeter Gasentwicklung wird Cycloheptenylacetat (5 g, 32.4 mmol) in Tetrahydrofuran (THF) (10 ml) schnell (5 ml/min.) zugetropft. Nach Zugabe von Pd(PPh₃)₄ (76 mg, 0.66 mmol, 20 %) wird 13 h am Rückfluss erhitzt. Bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die abgekühlte Reaktionsmischung mit H₂O (100 ml) versetzt und die wässrige Phase mit MTBE (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit verd. HCl (2N, 100 ml), H₂O (100 ml), ges. NaCl-Lsg. (100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Man erhält 7.06 g Rohprodukt (leicht bräunliche Flüssigkeit), die durch Vakuumdestillation (Sdp.=82 °C, T_{Bad}=120 °C, 0.03 mbar) gereinigt wird. Man erhält (**92**) (5.77 g, 85 %) als farblose Flüssigkeit: R_f 0.58 (H/EE=2:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.77 (2 m, 1H), 5.44 (2 dd, 1H, J=11.1; 4.6 Hz), 3.68 (2 s, 3H), 3.51 (d, 1H), 3.05 (m br, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.30 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 202.80; 169.49; 169.41; 133.18; 132.88; 132.83; 132.76; 65.01; 64.86; 52.25; 52.20; 39.40; 39.31; 31.04; 30.89; 30.02; 29.94; 29.33; 29.19; 28.28; 26.27 IR (Film) ν 3019, 2923, 2852, 1742, 1715, 1649, 1435, 1358, 1247, 991, 695; MS (EI) m/z (%) 210 (M⁺, 35), 178 (4), 168 (22), 167 (100), 151 (28), 150 (44), 135 (85), 121 (44), 107 (28), 95 (38), 94 (57), 85 (22), 79 (70), 43 (94); HRMS (EI) ber. für C₁₂H₁₈O₃ (M⁺) 210.125 gef.: 210.126 C₁₂H₁₈O₃ ber.: C, 68.54, H 8.63 gef. C, 68.51, H 8.55

4.4.2 1-Cyclohept-2-enyl-propan-2-on (**93**)

Eine Lösung von 2-Cyclohept-2-enyl-3-oxo-butansäuremethylester (**92**) (2.50 g, 11.88 mmol) in DMSO (125 ml) wird mit H₂O (0.50 ml, 24 mmol, 2 Äq.) 8 h auf 180 °C erhitzt. Bei vollständigem Umsatz wird die abgekühlte RM in H₂O (250 ml) gegeben und diese Mischung mit Pentan (4×125 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (3×100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und vorsichtig (Badtemperatur=25 °C, 400 mbar) eingengt. Man erhält 3.07 g Rohprodukt (fast farblose Flüssigkeit), das durch Vakuumdestillation (Sdp.=95 °C, T_{Bad}=130°C, 10-12 mbar) gereinigt wird. Man erhält (**93**) (1.45 g, 80 %) als farblose Flüssigkeit: R_f 0.65 (H/EE=2:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.71 (m, 1H), 5.39 (dd, 1H, J=11.03; 3.8 Hz), 2.73 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.09 (s+m, 3H+2H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.26 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 208.2; 136.1; 131.9; 50.7; 35.5; 33.4; 30.3; 30.1; 28.6; 26.7 IR (Film) ν 3014, 2919, 2851, 1717, 1650, 1444, 1360, 1163, 691; MS (EI) m/z (%) 152 (M⁺, 3.5), 137 (6), 134 (3), 119 (1,7), 109 (23), 94 (72), 81 (11), 79 (46), 67 (49), 55 (16), 43 (100); HRMS (EI) ber. für C₁₀H₁₆O (M⁺) 152.12011 gef.: 152.12010 C₁₀H₁₆O ber.: C, 78.90, H 10.59 gef. C, 78.77, H 10.49

4.4.3 1-Cyclohept-2-enyl-propan-2-on oxim (**94**)

Zu einer Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (0.70 g, 10 mmol, 3 Äq.) und Natriumacetat (0.82 g, 10 mmol, 3 Äq.) in H₂O (10 ml) wird 1-Cyclohept-2-enyl-propan-2-on (**93**) (0.51 g, 3.37 mmol) in EtOH (1 ml) gegeben. Nach Entgasen (2 × Evakuieren und Belüften mit Ar) und 2.5 h Rückflusserhitzen wird bei vollständigem Umsatz die abgekühlte RM mit Et₂O (4×75 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (3×50 ml) und ges. NaCl-Lsg. (2×100 ml) geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Man erhält 431 mg Rohprodukt (leicht gelbliches Öl), das durch Flashchromatographie (9 g SiO₂, 150 ml H/EE 2:1) gereinigt wird. Man erhält (**94**) (342 mg, 61%) als farbloses Öl: R_f 0,5+0,39 (H/EE=2:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.00 (s br, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.22 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.85 (s, 3 H), 1.58 (m, 2H), 1.27 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 157.6; 136.3; 131.8; 42.7; 36.6; 33.3; 30.4; 28.7; 26.8; 13.4; IR (Film) ν 3239, 3114, 3015, 2919, 2849, 1661, 1652, 1445, 1368, 956, 692; MS (EI) m/z (%) 167 (M⁺, 39), 150 (39,5), 134 (3), 124 (36), 109 (64), 95 (100), 93 (39), 79 (30), 73 (66), 67 (89), 55 (33), 41 (49); HRMS (EI) ber. für C₁₀H₁₇NO (M⁺) 167.1310 gef.: 167.1305 C₁₂H₁₈O₃ ber.: C, 71.81, H, 10.25, N, 8.37 gef. C, 71.68, H, 10.28, N, 8.45

4.4.4 1-Cyclohept-2-enyl-propan-2-on oxim pentafluorbenzoyl ester (**95**)

Zur Lösung des 1-Cyclohept-2-enyl-propan-2-on oxims (**94**) (2 g, 11.95 mmol) in Et₂O (150 ml) werden bei -60 °C unter Ar nacheinander Pentafluorbenzoylchlorid (1.89 ml, 13.15 mmol, 1.1 Äq.) und NEt₃ (1.83 ml, 13.15 mmol, 1,1 Äq.) durch ein Septum zugespritzt. Danach wird auf RT während 12 h aufgetaut und anschließend die RM unter Ar über SiO₂ (2 g) filtriert. Der Filtrerrückstand wird mit Et₂O (2×100 ml) gewaschen. Einengen der Filtrate liefert 4.56 g Rohprodukt (farbloses Öl), das durch Flashchromatographie (20 g SiO₂, 500 ml Pentan/Et₂O 2:1) gereinigt wird. Man erhält (**95**) (4.25 g, 98 %) als farbloses Öl: R_f 0.63 (H/EE=2:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.79 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 2.49 (m, 3H), 2.01 (m+s, 6H), 1.60 (m, 3H), 1.31 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 168.6; 168.2; 156.6; 147.1; 145.0; 141.6; 139.4; 135.0; 134.8; 132.9; 132.5; 42.7; 37.5; 36.9; 36.5; 30.3; 30.2; 28.6; 26.5; 20.0; 15.8; ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 282.4 MHz) δ -137.6; -148.5; -160.;2; IR (Film) ν 3018, 2924, 2853, 1762, 1652, 1505, 1446, 1326, 1198, 1148, 1003, 860, 695; MS (EI) *m/z* (%) 361 (M⁺, 7), 333 (5), 267 (6), 212 (3), 195 (89), 168 (6), 167 (25), 166 (10), 150 (16), 149 (8), 148 (11), 121 (9), 120 (9), 117 (13), 108 (93), 99 (3), 98 (2), 95 (80), 93 (87), 91 (17), 82 (5), 80 (28), 79 (67), 78 (8), 77 (20), 67 (100), 55 (60), 54 (10), 44 (4), 42 (42), 41 (65), 39 (24); C₁₇H₁₆F₅NO₂ ber.: C, 56.51, H, 4.46, N, 3.88 gef. C, 56.34, H, 4.36 N, 3.96

4.4.5 2-Methyl-3,3a,4,5,6,8a-hexahydro-cyclohepta[b]pyrrol (**97**)+(98)

Palladium(II)acetat (169 mg, 0.75 mmol, 5 %) und Tri(orthotolyl)phosphan (229 mg, 0.75 mmol, 5 %) werden unter Ar in einem 10 ml-Fingerschlenkgefäß in DMF (10 ml, frisch getrocknet) gelöst und es wird 5 min lang Ar durch die Lösung geblubbert. Danach wird diese Katalysator-Lösung in die Reaktionsapparatur überführt und nach Zugabe des Oximesters (**95**) (5.4 g, 15 mmol) und von NEt₃ (10 ml, 75 mmol, 5 Äq.) wird mit DMF (450 ml) aufgefüllt. Nach 4.5 h Rühren bei 120 °C unter Ar wird bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) die abgekühlte RM mit ges. NaCl-Lsg. (500 ml) versetzt und diese Mischung mit MTBE (5×200 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (3×100 ml) geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird per Flashchromatographie (120 g SiO₂, 2 l MTBE) gereinigt. Man erhält eine 7:3 Mischung der Diastereomeren (**97**) und (**98**) (1.18 g, 52 %) als leicht bräunliches Öl: R_f 0.25 (Et₂O); ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 6.10 (ddd, 1H, *J*=10.7; 3.7; 2.2), 5.66 (dddd, 1H, *J*=10.7; 7.2; 5.4; 2.8 Hz), 5.59 (ddd, 1H', *J*=10.9; 3.3; 2.1), 5.45 (dddd, 1H', *J*=10.9; 6.4; 6.4; 3.0), 4.72 (d, 1H', *J*=7.0), 4.07 (d, 1H, *J*=9.9), 2.65 (dd, 1H, *J*=17.4; 9.5), 2.45 (dd, 1H, *J*=16.2; 7.8), 2.30 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.07 (m, 1H'), 2.05 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.91 (m, 1H'), 1.89 (dd, 1H, *J*=2.4; 0.6), 1.88 (dd, 1H, *J*=2.0; 0.6), 1.83 (dddd, 1H, *J*=7.8; 11.5; 3.6; 11.6; 9.9), 1.62 (dddd, 1H, *J*=13.7; 4.1; 2.0; 6.1; 7.8), 1.45 (dddd, 1H, *J*=13.3; 11.6; 4.1; 10.0), 1.40 (m,

4H), 1.26 (dddd, 1H, $J=13.7$; 10.0; 4.0; 2.0); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150.9MHz) δ 175.2, 172.7; 135.9; 131.1; 129.6; 125.5; 76.0; 74.3; 47.7; 46.6; 46.1; 38.3; 33.2; 29.2; 27.6; 25.9; 25.6; 22.5; 20.0; 19.4; IR (Film) ν 3027, 2918, 2850, 1648, 1633, 1441, 1376, 1275, 828, 684; MS (EI) m/z (%) 149 (M^+ , 74), 148 (49), 134 (61,5), 121 (54), 120 (66,5), 108 (45), 107 (25), 93 (93,5), 79 (100), 67 (57), 53 (49), 41 (74), 39 (64); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (M^+) 149.1204 gef.: 149.1202 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$ ber.: C, 80.48, H, 10.13, N, 9.39 gef. C, 80.36, H, 10.00 N, 9.52

4.4.6 N-BOC-2-Methyl-1,4,5,6,7,8-hexahydro-cyclohepta[b]pyrrol (**101**)

2-Methyl-3,3a,4,5,6,8a-hexahydro-cyclohepta[b]pyrrol (Gemisch der Diastereomeren) (425 mg, 2.84 mmol) wird mit Pd/C (10%) (478 mg) in para-Xylol (20 ml) 86 h unter Ar auf 160 °C erhitzt. Die abgekühlte RM wird über SiO_2 (8 g) filtriert und der Filtrückstand wird mit para-Xylol (8×1 ml) gewaschen. Das Filtrat wird mit MeCN (10 ml, frisch über CaH_2 getrocknet) versetzt und es werden BOC_2O (655 mg, 3 mmol) und DMAP (60 mg) unter Ar zugegeben. Nach 48 h Rühren bei RT unter Ar wird bei vollständigem Umsatz die Lösung im Vakuum eingengt (Ölpumpe, Kühlfalle). Man erhält 486 mg Rohprodukt (hellbraunes Öl), das durch Flashchromatographie (40 g SiO_2 , 500 ml $\text{Et}_2\text{O}/\text{P}$ 60:1) gereinigt wird. Man erhält (**101**) (196 mg, 27 %) als farbloses Öl: R_f 0.19 (H/EE=60:1); ^1H -NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 5.64 (s, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.7 (m, 6 H), 1.57 (s, 9H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50.3 MHz) δ 149.6; 131.6; 127.3; 124.4; 111.9; 82.0; 29.9; 27.1; 26.8; 26.7; 26.1; 25.9; 14.9; IR (Film) ν 2977, 2922, 2847, 1734, 1543, 1476, 1456, 1327, 1307, 1122, 853, 800, 774; MS (EI) m/z (%) 249 (M^+ , 26), 193 (100), 178 (4), 164 (5), 148 (37), 139 (9), 120 (15), 107 (12), 95 (7), 79 (3), 65 (2), 57 (85); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (M^+) 249.17287 gef.: 249.17283

4.5 Untersuchungen am 2. Modellsystem

4.5.1 Chloro-cyclohepta-1,3-dien (Mischung von (**111**) bzw. (**112**))⁸⁴

In eine entgaste Lösung von Cycloheptatrien (145 ml, 1.40 mol) in AcOH (400 ml) wird unter Ar HCl-Gas (49.50 g, 1.34 mol) während 1.5 h bei 4 °C eingeleitet. Nach 36 h Rühren bei RT unter Ar wird Eis (430 g) zugesetzt und 30 min. gerührt. Die erhaltene Mischung wird mit Et_2O (4×100 ml) extrahiert und die vereinigten, organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_3 -Lsg. (8×50 ml) geschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Man erhält 98 g Rohprodukt, das durch zweifache Vakuumdestillation (Sdp. 58-62 °C, $T_{\text{Bad}}=90$ °C, $p=10$ -12 mbar, 10 cm Vigreux-Kolonnen) gereinigt wird. Man erhält ein Gemisch aus (**111**) und (**112**) (13.4 g, 7 %) als farblose Flüssigkeit (1:4 Mischung der 6- bzw 5-Positionsisomere)

5-Chloro-cyclohepta-1,3-dien: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.69 (m, 4H), 4.81 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.05 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 131.7; 126.5; 124.3; 136.35; 60.2; 33.6; 25.5;⁸⁴

6-Chloro-cyclohepta-1,3-dien: $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 128.3 ; 126.6 ; 58.8; 41.0;

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.⁸⁴

4.5.2 1-Cyclohepta-2,6-dienyl-propan-2-on und 1-Cyclohepta-2,4-dienyl-propan-2-on (**104**)+(b114)⁸³

ZnCl_2 (wasserfrei, 24 h bei 100 °C im HV getrocknet, 2.07 g, 18 mmol) wird in einem ausgeheizten 100 ml-Dreihalsrundkolben mit Tropftrichter, Ar-Überleitung und Septum unter Ar mit Et_2O (2.5 ml) versetzt. Nach vollständigem Lösen des Salzes wird CH_2Cl_2 (20 ml) zugetropft und die Mischung auf -78 °C abgekühlt. Dann wird die Mischung der Chloro-cyclohepta-1,3-diene (**111**)+(b112) (1.6 g, 10 mmol) zugespritzt. Im Anschluss daran wird Trimethylsiloxypyropen (2.35 g, 18 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) bei -78 °C zugetropft. Nach 2.5 h Rühren bei -78 °C wird bei vollständigem Umsatz die noch kalte RM mit ges. NH_4Cl -Lsg. (50 ml) versetzt und die organische Phase wird nach Ausschütteln mit H_2O (30 ml) gewaschen, getrocknet (CaCl_2) und vorsichtig eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Vakuumdestillation ($\text{Sdp.}=38$ °C, $T_{\text{Bad}}=80$ °C, $p\leq 0.02$ mbar) gereinigt. Man erhält (**104**)+(b114) (827 mg, 55 %) als farbloses Öl (Mischung der Positionsisomere 1-Cyclohepta-2,6-dienyl-propan-2-on (**104**) und 1-Cyclohepta-2,4-dienyl-propan-2-on (**114**)): R_f 0.54 (H/EE=2:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 5.70 (m), 5.39 (m), 3.65 (m), 2.96 (m), 2.78 (m), 2.59 (d $J=7.4$ Hz), 2.50 (m), 2.31 (m), 2.12 (m+s), 1.69 (m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 207.7; 207.6; 136.5; 134.2; 132.7; 130.6; 124.6; 124.5; 50.1; 49.3; 36.7; 34.1; 30.6; 30.4; 30.3; 29.0; 26.3; IR (Film) ν 3015, 2918, 2855, 1716, 1656, 1612, 1429, 1359, 1157, 687;

1-Cyclohepta-2,4-dienyl-propan-2-on (**114**): MS (GC-MS, EI) m/z (%) 150 (M^+ , 11), 117 (2), 107 (5), 92 (100), 91 (55), 79 (24), 77 (18), 67 (3), 59 (2), 43 (50)

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.⁸⁴

4.5.3 1-Cyclohepta-2,6-dienyl-propan-2-on (**104**)⁸³

Die Mischung der Positionsisomeren 1-Cyclohepta-2,6-dienyl-propan-2-on (**104**) und 1-Cyclohepta-2,4-dienyl-propan-2-on (**114**) (700 mg, 4.68 mmol) wird in Aceton (dest., 1 ml) gelöst und bei RT mit einer Lösung von Phenyltriazolindion (PTAD) (875 mg in 2.6 ml Aceton) unter Ar tropfenweise versetzt, bis die rote Farbe nicht mehr verschwindet. Einengen der Lösung ergibt

1.53 g Rohprodukt (leicht rötliches Öl), das durch Flashchromatographie (45 g SiO₂, 1 l Pentan/Et₂O 10:1) gereinigt wird. Man erhält (**104**) (503 mg, 71 %) als farblose Flüssigkeit. *R_f* 0,54 (H/EE=2:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,70 (m, 2H), 5,41 (dd, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,59 (d, 2H; *J*=7.3 Hz), 2,31 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 207.6; 132.7; 130.7; 50.2; 34.1; 30.4; 26.3; IR (Film) ν 3012, 2907, 2850, 1716, 1654, 1359, 1156, 734; MS (EI) *m/z* (%) 150 (M⁺, 10), 135 (6), 117 (3), 107 (45), 93 (20), 92 (36), 91 (61), 79 (47), 77 (31), 65 (12), 58 (8), 43 (100);

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.⁸⁴

4.5.4 1-Cyclohepta-2,6-dienyl-propan-2-on oxim (**117**)

Zu einer entgasteten Lösung von Hydroxylaminhydrochlorid (417 mg, 6 mmol) und NaOAc (492 mg, 6 mmol) in H₂O (50 ml) 1-Cyclohepta-2,6-dienyl-propan-2-on (**104**) (472 mg, 3,14 mmol) in EtOH (2 ml) gegeben. Nach 16 h Erhitzen auf 100 °C wird die abgekühlte RM mit MTBE (4×30 ml) extrahiert, die vereinigten, organischen Phasen werden mit H₂O (20 ml), ges. NaCl-Lsg. (20 ml) geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Man erhält 437 mg Rohprodukt, das durch Flashchromatographie (40 g SiO₂, 500 ml H/EE 2:1) gereinigt wird. Man erhält (**117**) (436 mg, 84 %) als farbloses Öl: *R_f* (0.49+0.39) (H/EE=2:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,00 (br, 1H), 5,72 (m, 2H), 5,46 (ddd, 2H, *J*=11.0; 3.5 Hz), 3,5 (m, 1H); 2,31 (m+d, 4H, *J*=7,8 Hz), 2,09 (m, 2H), 1,85 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 157.2; 132.9; 130.5; 42.2; 34.8; 26.3; 13.6; IR (Film) ν 3230, 3118, 3013, 2908, 2850, 1656, 1449, 1430, 1368, 1025, 960, 679; MS (EI) *m/z* (%) 165 (M⁺, 18), 148 (28), 132 (4), 120 (3), 107 (37), 93 (98), 91 (100), 79 (42), 77 (72), 73 (27), 65 (18,5), 42 (29), 41 (34), 39 (26); HRMS (EI) ber. für C₁₀H₁₅NO (M⁺) 165.1153 gef.: 165.1152 C₁₀H₁₅NO ber.: C, 72.69, H, 9.15, N, 8.48 gef. C, 72.54, H, 9.12, N, 8.62

4.5.5 1-Cyclohepta-2,6-dienyl-propan-2-on oxim pentafluorbenzoyl-ester (**103**)

Zur Lösung des Oxims (**117**) (200 mg, 1,95 mmol) in Et₂O (30 ml) werden unter Ar bei -60 °C nacheinander Pentafluorbenzoylchlorid (302 μ l, 2 mmol) und NEt₃ (293 μ l, 2 mmol) zugespritzt. Nach Auftauen unter Rühren wird die RM unter Ar über SiO₂ (0,5 g) filtriert. Das Filtrat wird eingeeengt und das erhaltene Rohprodukt durch Flashchromatographie (9 g SiO₂, 500 ml P/Et₂O 2:1) gereinigt. Man erhält (**103**) (445 mg, 99%) als ganz leicht gelbliches Öl: *R_f* 0,66 (H/EE=2:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,78 (m, 2H), 5,50 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,68 (d, 1H, *J*=8 Hz); 2,54 (d, 2H, *J*=8 Hz), 2,32 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,04 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 168.6; 168.2; 156.9; 147.5; 144.2; 142.0; 136.6; 132.4; 132.0; 131.8; 131.4; 42.2; 37.3; 36.0; 35.5; 26.7; 26.6; 20.4; 16.2; IR (Film) ν 3015, 2912, 2852, 1763, 1652, 1524, 1506, 1421, 1326, 1198, 1092, 1003, 872, 811

cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 359 (M^+ , 5), 331 (2), 280 (7), 267 (2), 195 (46), 167 (14), 164 (2,36), 148 (15), 146 (5), 132 (4), 117 (9), 108 (4), 106 (47), 95 (3), 93 (87), 91 (100), 80 (27), 78 (37), 68 (10), 67 (8), 52 (3), 42 (18), 41 (21), 39 (16); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_2$ (M^+) 359.0944 gef.: 359.0947 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_2$ ber.: C, 56.83, H, 3.93, N, 3.90 gef. C, 56,97, H, 4,05, N, 3,76

4.5.6 2-Methyl-3,3a,6,8a-tetrahydro-cyclohepta[*d*]pyrrol (**118**)

In einem 10 ml Fingerschlenkgefäß werden $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (31 mg, 0,14 mmol, 5%) und $\text{P}(\textit{o}\text{-Tol})_3$ (42 mg, 0,14 mmol, 5%) in MeCN (10 ml) unter Ar gelöst und nach Durchleiten von Ar für 5 min. durch die Lösung in einen 250 ml Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler und Ar-Überleitung überführt. Dann wird NEt_3 (1,94 ml) zugespritzt und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (171 mg, 0,14 mmol, 5%) unter Ar zugegeben. Zu dieser gelben Lösung wird der Oximester (**103**) (1 g, 2,78 mmol) in MeCN (10 ml) unter Ar zugegeben und die Mischung mit MeCN (auf 150 ml) aufgefüllt. Die orange Lösung wird 26 h unter Rückfluss erhitzt. Bei vollständigem Umsatz wird die abgekühlte RM mit H_2O (150 ml) versetzt und mit Et_2O (4×100 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit H_2O (100 ml) und ges. NaCl-Lsg. (100 ml) geschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (9 g SiO_2 , 500 ml Et_2O) gereinigt. Man erhält (**118**) (180 mg, 43 %) als braunes Öl: R_f 0,11 (H/EE=2:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.25 (d, 1H, $J=11$ Hz), 5.78 (d, 1H, $J=10$ Hz), 5.59 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.69 (dd, 1H, $J=16$, 8 Hz), 2.33 (m, 1H), 2.00 (d, 3H, $J=2.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 175.5; 133.5; 129.7; 128.4; 125.3; 74.5; 46.9; 45.1; 30.7; 20.3; MS (EI) m/z (%) 147 (M^+ , 45), 146 (100), 144 (10), 131 (16), 130 (10), 117 (16), 115 (3), 106 (27), 91 (69), 80 (11), 79 (31), 78 (43), 68 (8), 62 (2), 52 (10), 51 (19), 50 (6), 41 (24), 39 (41);

4.5.7 2-Methyl-1,6,7,8-tetrahydro-cyclohepta[*b*]pyrrol (**119**)

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (19 mg, 0,08 mmol) und $\text{P}(\textit{o}\text{-Tol})_3$ (25 mg, 0,08 mmol) werden unter Ar in ein 10 ml-Fingerschlenkgefäß eingewogen und in einen ausgeheizten 250 ml Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler und Ar-Überleitung überführt. Nach Zugabe von NEt_3 (1,16 ml) wird 15 min. bei RT unter Ar gerührt und dann $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (96 mg, 0,084 mmol) zugegeben. In die jetzt rote Lösung wird der Oximester (**102**) (600 mg, 1,67 mmol) in DMF (10 ml) gegeben und dann wird mit DMF (auf 100 ml) aufgefüllt. Nach 13 h Erhitzen auf 120 °C ist viel Pd-Schwarz ausgefallen und es hat sich hauptsächlich Dihydropyrrol (**118**) gebildet. Es werden dann nochmal $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20 mg) und $\text{P}(\textit{o}\text{-Tol})_3$ (26 mg) gelöst in DMF (10 ml) zur RM gegeben und weitere 9 h auf 80 °C erhitzt. Nach dieser Zeit hat sich fast alles Dihydropyrrol (**118**) in Pyrrol (**119**) umgewandelt. Die abgekühlte RM wird dann mit ges. NaCl-Lsg. (80 ml) versetzt und mit Et_2O (4×100 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (2×100 ml) geschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und

eingengt. Man erhält 951 mg Rohprodukt (schwarzes Öl), das durch Flashchromatographie (90 g SiO₂, 1 l P/Et₂O 10:1) gereinigt wird. Man erhält (**119**) (129 mg, 52 %) als ganz leicht bräunliches Öl: R_f 0.29 (H/EE=10:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.14 (s br, 1H), 5.96 (d, 1H, J=11 Hz), 5.62 (s, 1H), 5.40 (dt, 1H, J=11; 5.3 Hz), 2.68 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 126.6; 124.7; 123.1; 119.6; 108.9; 31.3; 28.7; 24.5; 12.8 IR (Film) ν 3368, 3014, 2923, 2830, 1707, 1644, 1525, 1464, 1392, 1151, 788, 637; MS (EI) m/z (%) 147 (M⁺, 96), 146 (100), 132 (61), 131 (21), 130 (18), 118 (11), 117 (21), 103 (6), 91 (8), 77 (12), 65 (9), 51 (8), 39 (11); HRMS (EI) ber. für C₁₀H₁₃N (M⁺) 147.10479 gef.: 147.10472

4.6 Synthese von Orthocycloprodigosin

4.6.1 2-Oxo-cyclononancarbonsäure-ethylester (**132**)⁹⁶

In einem 500 ml–Dreihalskolben (2×NS 14,5; 1×NS 29) mit Kühlmantel wird Cyclooctanon (18.96 g, 150 mmol) in CH₂Cl₂ (450 ml, frisch über CaH₂ getrocknet) unter Ar bei 0 °C gelöst. Direkt im Anschluss daran wird Et₃O⁺ BF₄⁻ („Meerweinsalz“) (50 g, 263 mmol) durch den mittleren NS 29 Schliff über einen Pulvertrichter zugegeben. Sobald alles Et₃O⁺ BF₄⁻ gelöst ist, wird Ethyldiazoacetat (27.42 ml, 263 mmol) bei 0 °C unter Ar innerhalb 15–20 min. zugetropft. (Vorsicht lebhaft Gasentwicklung!) Nach 24 h Rühren bei 0 °C (GC-Kontrolle) ist das meiste Cyclooctanon umgesetzt, ohne dass sich grössere Mengen an schwerflüchtigen Nebenprodukten gebildet haben. Die Reaktionsmischung wird dann mit ges. NaHCO₃-Lsg. (600 ml) 30 min. bei RT gerührt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×50 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine Inertgas-Fritte mit SiO₂ (100 g in H/EE 4:1) filtriert. Das SiO₂ wird mit H/EE (4:1, 3 l) gespült, das Filtrat wird im Vakuum eingengt und durch Destillation im Hochvakuum gereinigt. (Ölpumpe, p≤0.03 mbar, Sdp. 75–95 °C, T_{Bad} = 100–110 °C) Nicht umgesetztes Cyclooctanon geht vorher bei 40–80 °C über. Man erhält (**132**) (17.5 g, 55 %) als fast farblose Flüssigkeit. R_f 0.48 (H/EE=4:1), ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.14 (2 q, 2H), 3.59 (2 d, 1H, J=6.5 Hz), 2.45 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.49 (m, 6H), 1.24 (2 t, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 211.8; 173.4; 61.2; 58.8; 42.3; 31.4; 27.0; 25.8; 24.9; 24.4; 24.3; 23.9; MS (GC-MS, EI) m/z (%) 212 (M⁺, 5), 183 (4), 170 (4), 167 (21), 166 (16), 148 (7), 138 (46), 137 (7), 130 (5), 129 (14), 128 (3), 127 (6), 121 (14), 120 (8), 110 (27), 109 (15), 101 (33), 99 (10), 97 (25), 94 (7), 93 (7), 91 (3), 88 (19), 86 (3), 84 (64), 80 (9), 79 (10), 77 (2), 73 (50), 68 (21), 67 (20), 61 (6), 60 (7), 55 (100), 41 (58), 29 (45);

4.6.2 Cyclononanon (**128**)

In einem 500 ml-Zweihalsrundkolben (2×NS 14.5) mit Rückflusskühler wird 2-Oxocyclonanoncarbonsäure-ethylester (**131**) (17.5 g, 82.43 mmol) in DMSO (250 ml, Bulk-Qualität, nicht getrocknet) gelöst. Nach Zugabe von H₂O (0.74 ml, 41 mmol, 0.5 Eq) und Entgasen der Mischung bei RT (3×Anlegen von Membranpumpenvakuum und Belüften mit Ar) wird 5 h auf 190 °C unter Ar erhitzt. Bei vollständigem Umsatz (GC-Kontrolle) wird die abgekühlte Reaktionsmischung mit H₂O (100 ml) versetzt und diese mit Et₂O (4×100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O (100 ml) und ges. NaCl-Lsg. (100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Reinigung: Vakuumdestillation (Ölpumpe) (p≤0.03 mbar, Sdp. 41–43 °C, T_{Bad}=60–65 °C) Man erhält (**128**) (8,6 g, 75%) als farblose Flüssigkeit: ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.41 (m, 4H), 1.83 (m, 4H), 1.54 (m, 4H), 1.35 (m, 4H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 218.1; 43.3; 26.7; 24.7; 24.0; MS (EI) *m/z* (%) 140 (M⁺ 16), 111 (26), 98 (93), 97 (31), 96 (8), 93 (6), 82 (14), 81 (11), 80 (5), 79 (5), 77 (2), 71 (10), 67 (12), 59 (3), 58 (12), 55 (100), 54 (15), 51 (3), 43 (38), 42 (61), 41 (92), 39 (40), 38 (2), 29 (29);

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.⁹⁷

4.6.3 1,4-Dioxo-spiro[4,8]tridecan (Cyclonanonketal) (**133**)

In einem 500 ml-Zweihalsrundkolben (2×NS 14,5) mit Wasserabscheider wird Cyclonanon (**128**) (13.90 g, 99 mmol) in Benzol (400 ml, Bulk-Qualität, nicht getrocknet) gelöst. Nach Zugabe von PPTS (Pyridinium-para-toluolsulfonat) (2.48 g, 9,9 mmol) und Ethylenglycol (50 ml) wird die Mischung entgast und 48 h am Rückfluss erhitzt. Bei vollständigem Umsatz (GC-Kontrolle) wird die abgekühlte Reaktionsmischung mit ges. NaHCO₃-Lsg. (100 ml) versetzt und mit MTBE (4×100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Reinigung: Flashchromatographie (500 g SiO₂, 2 l H/EE 15:1) Man erhält (**133**) (14.92 g, 82 %) als farblosen Feststoff: Schmp.: 35–36 °C; R_f 0.45 (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.88 (s, 4H), 1.76 (t, 4H, J=5.5 Hz), 1.52 (m, 12 H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 113.3; 64.3; 32.1; 27.1; 23.6; 20.8; IR (Film) ν 2929, 2897, 2877, 2844, 2678, 1485, 1450, 1329, 1176, 1114, 1093, 972, 838, 751, 705, 514; MS (EI) *m/z* (%) 184 (M⁺, 3), 155 (11), 141 (14), 127 (2), 113 (7), 100 (9), 99 (100), 86 (26), 81 (2), 69 (3), 67 (2,5), 55 (20), 41 (17); HRMS (EI) ber. für C₁₁H₂₀O₂ (M⁺) 185.1541 gef.: 185.1542 C₁₁H₂₀O₂ ber.: C, 71.70, H, 10.94 gef. C, 71.62, H, 11.06

4.6.4 6,13-Dibrom-1,4-dioxa-spiro[4,8]tridecan (**134**)

In einem 1 l-Dreihalsrundkolben (2×NS 14.5; 1×NS 29) mit Rückflusskühler und Tropftrichter wird unter Ar das Cyclononanonketal (**133**) (7.46 g, 40.48 mmol) in Et₂O (450 ml, trocken, unter Ar) gelöst. Dann wird bei 20 °C (Bad mit kaltem Wasser) Br₂ (4.16 ml, 80.97 mmol) unter starkem Rühren innerhalb 10 min. zutropft. Dabei sollte eine evtl. Eintrübung der Lösung kurz nach dem Zutropfen wieder verschwinden. Ist dies nicht der Fall, wird erst weiter zutropft, wenn die Lösung klar ist. Ist am Ende der Zugabe noch Ausgangsmaterial nachweisbar, wird Br₂ nachgegeben bis alles Ausgangsmaterial umgesetzt ist. Nach 16 h Rühren bei RT wird der Ansatz mit festem Na₂CO₃ (5 g, fein gepulvert) versetzt und es wird bei RT gerührt bis die Lösung völlig farblos ist (ca. 1 – 3 h). Nach Abfiltrieren des Feststoffs, werden die Filtrate zweier gleich grosser Ansätze im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird mit H₂O (150 ml) und Et₂O (150 ml) aufgenommen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Et₂O (4×100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaHCO₃-Lsg. (50 ml) und H₂O (50 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Reinigung: Flashchromatographie (500 g SiO₂, 1,5 l H/EE 10:1) Man erhält (**134**) (26 g, 94%) als farblosen Feststoff; Schmp.: 80–81 °C; R_f 0.59 (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.59 (dd, 2H, J=5.9; 4.3 Hz); 4.33 (s, 4H); 2.27 (m, 4H); 1.69 (m, 4H), 1.49 (m, 2H), 1.27 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 112.4; 68.5; 56.5; 33.8; 26.3; 23.1; IR (Film) ν 2959, 2927, 2873, 2850, 1477, 1453, 1440, 1377, 1188, 1056, 959, 778, 725, 572; MS (EI) m/z (%) 344 (1), 342 (M⁺, 1), 340 (1), 301 (2), 299 (4), 297 (2), 263 (18), 261 (18), 235 (6), 233 (6), 221 (8), 219 (8), 179 (10), 177 (10), 166 (7), 164 (7), 155 (8), 113 (7), 99 (100), 86 (8), 67 (4), 55 (26), 41 (11); HRMS (EI) ber. für C₁₁H₁₈Br₂O₂ (M⁺) 339.9673 gef.: 339.9674 C₁₁H₁₈Br₂O₂ ber.: C, 38.62, H, 5.30 gef. C, 38.72, H, 5.42

4.6.5 Z,Z1,4-Dioxa-spiro[4,8]trideca-6,12-dien (Cyclononadienylketal) (**137**)

In einem 2 l-Zweihalsrundkolben (2×NS 14.5; 1×NS 29) mit Rückflusskühler wird das Dibromketal (**135**) (28.40 g, 83 mmol) unter Ar in DMSO (800 ml, frisch über CaH₂ getrocknet) gelöst. Nach Zugabe von KO^tBu (18.63 g, 166 mmol, 2.0 Äq., frisch im HV bei RT getrocknet) wird 1 h auf 85 °C erhitzt und weitere 72 h bei RT gerührt. Ist alles Startmaterial umgesetzt (GC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung mit H₂O (1 l) versetzt und mit CH₂Cl₂ (8×100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O (100 ml), ges. NaCl-Lsg. (100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Zum Entfernen des restlichen DMSO wird der Rückstand mit H₂O (300 ml) aufgenommen und diese Mischung mit CH₂Cl₂ (5×100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O (100 ml) und ges. NaCl-Lsg (2×100 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Man erhält (**137**) (15 g, 99%) als farbloses Öl. Für die weitere Synthese wird das Rohprodukt ohne Reinigung eingesetzt. R_f 0.37 (H/EE=10:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.69 (dt, 2H,

$J=11.9$ Hz, 8.8 Hz), 5.42 (d, 2H, $J=11.9$ Hz), 3.97 (s, 4H), 2.44 (m, 4H), 1.59 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 134.9; 130.8; 63.8; 26.6; 23.5; IR (Film) ν 3016, 2928, 2884, 1643, 1619, 1450, 1406, 1340, 1195, 1161, 1108, 1026, 948, 715;

4.6.6 *Z,Z*-Cyclonona-2,8-dienon (**127**)

Das erhaltene Rohprodukt von (**137**) (15 g) wird unter Ar in Aceton (300 ml, Bulk-Qualität, nicht getrocknet) gelöst. Es werden PPTS (2.08 g, 8.27 mmol), Pyridin (334 μl , 4.13 mmol) und H_2O (2.4 ml) zugegeben. Nach Entgasen (2 \times Evakuieren und Belüften mit Argon) der Mischung wird anschliessend 12 h bei 60 °C unter Ar gerührt. Ist alles Startmaterial umgesetzt (GC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung mit H_2O (600 ml) versetzt und über Nacht mit Et_2O perforiert. Die erhaltene org. Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. (150 ml) versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Et_2O (4 \times 100 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und vorsichtig eingeeengt. Reinigung: Flashchromatographie (90 g SiO_2 , 1 l Pentan/ Et_2O 3:1) Man erhält (**127**) (6.28 g, 56 %) als leicht gelbliches Öl. R_f 0.33 (H/EE=4:1); UV ($c=2 \cdot 10^{-2}$ mol/l; 1 cm n-Hexan) $\lambda = 350$ nm ($\epsilon=1.83$), 362 nm ($\epsilon=1.95$), 379 nm ($\epsilon=1.80$), 397 nm ($\epsilon=1.62$); ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.28 (dt, 2H, $J=12.4$; 9.1 Hz), 6.11 (d, 2H, $J=12.4$ Hz), 2.55 (m, 4H), 1.69 (m, 4H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 194.0; 146.0; 130.9; 26.0; 23.5; IR (Film) ν 3015, 2929, 2864, 1642, 1616, 1454, 1405, 1227, 840; MS (EI) m/z (%) 136 (M^+ , 25), 135 (11), 121 (11), 108 (41), 107 (79), 95 (32), 94 (27), 93 (36), 91 (24), 82 (32), 81 (77), 80 (46), 79 (100), 77 (34), 68 (74), 67 (58), 66 (34), 55 (33), 53 (68), 51 (17), 41 (48), 40 (20), 39 (81); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$ (M^+) 136.0888 gef.: 136.0889 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$ ber.: C, 79.37, H, 8.88 gef. C, 79.30, H, 8.87

4.6.7 *E*-13-Brom-1,4-dioxa-spiro[4,8]tridec-6-en (**136**)

Als Nebenfraktion der säulenchromatographischen Reinigung von (**127**) konnte das Monobromid (**136**) (736 mg, 3.4 %) als farbloser Feststoff erhalten werden. R_f 0.29 (H/EE=20:1); ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.91 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, $J=16$ Hz), 4.10 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 2.35-1.03 (m, 10H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 136.2; 126.7; 108.7; 66.0, 65.7; 58.5; 34.4; 32.6; 31.2; 26.3; 23.2; IR (Film) ν 2931, 2859, 2690, 1707, 1660, 1472, 1450, 1234, 1176, 1057, 966, 771, 739, 616; MS (EI) m/z (%) 262 (M^+ , 0,95), 260 (M^+ , 0,86), 181 (74), 137 (2), 125 (100), 112 (9), 99 (23), 91 (3), 86 (7), 81 (14), 79 (4), 77 (3), 68 (8), 66 (2), 55 (16), 51 (2), 41 (12), 39 (9); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$ (M^+) 260.0412 gef.: 260.0410;

4.6.8 *Z,Z*-Cyclonona-2,8-dienol (**126**)

In einem ausgeheizten 500 ml-Zweihalsrundkolben (2×NS 14,5) mit Ar-Überleitung und Septum wird unter Ar Cyclononadienon (5,5 g, 40,4 mmol) in trockenem Toluol (250 ml) gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C wird DIBAH-Lösung (1 M in Toluol, 40,4 ml, 40,4 mmol) zügig unter starkem Rühren zugespritzt. Die Lösung färbt sich zunächst orange bis rot wird aber gegen Ende der Zugabe vollkommen farblos. Nach 2,5 h Rühren ist alles Ausgangsmaterial umgesetzt (DC-Kontrolle). Dann wird bei 0 °C MeOH (10 ml) injiziert und diese Mischung nach 10 min. Rühren bei RT in Et₂O (300 ml) gegeben. Die erhaltene Lösung wird zügig mit ges. NaCl-Lösung (300 ml) ausgeschüttelt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Et₂O (4×150 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (3×100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Man erhält 6.71 g Rohprodukt, das durch Flashchromatographie (45 g SiO₂, 1 l Pentan/Et₂O 1:1) gereinigt wird. Man erhält (**126**) (5 g, 90%) als farbloses Öl, das nach einiger Zeit auskristallisiert. Schmp.: 59-60 °C *R_f* 0.33 (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.67 (m, 1H), 5.49 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.60 (s br, 1H), 1.46 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 133.6; 129.3; 65.8; 27.9; 22.9; IR (Film) ν 3407, 3015, 2935, 2911, 2864, 2852, 1651, 1466, 1299, 1255, 1028, 1020, 817, 760, 725; MS (EI) *m/z* (%) 138 (M⁺, 13), 123 (6), 120 (20), 109 (20), 107 (14), 105 (18), 96 (18), 95 (100), 94 (10), 91 (41), 83 (25), 81 (29), 79 (83), 70 (25), 67 (55), 55 (51), 53 (24), 51 (11), 43 (19), 41 (59), 39 (50); HRMS (EI) ber. für C₉H₁₄O (M⁺) 138.1044 gef.: 138.1043 C₉H₁₄O ber.: C, 78.21, H, 10.21 gef. C, 78.35, H, 10.16

4.6.9 Essigsäure-*Z,Z*-cyclonona-2,8-dienyl-ester (**148**)

In einem ausgeheizten 250 ml-Zweihalsrundkolben (2×NS 14.5) mit Ar-Überleitung und Septum wird Cyclononadienol (**125**) (5.58 g, 40.4 mmol) in CH₂Cl₂ (150 ml, trocken) gelöst. Unter Ar werden nacheinander DMAP (10 mg), NEt₃ (5.58 ml, 40.4 mmol trocken) und Ac₂O (3.78 ml, 40.4 mmol) zugegeben. Nach 2 h Rühren bei RT unter Ar ist kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird mit Et₂O (300 ml) verdünnt und mit KHSO₄-Lsg. (10 %, 50 ml), NaHCO₃-Lsg (5 %, 50 ml), H₂O (50 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeengt. Man erhält 7.27 g Rohprodukt (99 %) Reinigung: Kugelrohrdestillation (Ölpumpe) (p≤0,03 mbar, Sdp. 60 °C) Man erhält (**148**) (6.54 g, 90 %) als farblose Flüssigkeit: *R_f* 0.56 (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.57 (t, 1H, J=7.5 Hz); 5.54 (tdd, 2H, J=10.7; 7; 1.3 Hz); 5.45 (dd, 2H, J=10.7; 7.5 Hz); 2.63 (m, 2H); 2.02 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.71 (m, 2H); 1.46 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 170.3; 130.5; 129.5; 68.7; 27.7; 22.9; 21.1; IR (Film) ν 3022, 2938, 2869, 2854, 1740, 1652, 1471, 1370, 1243, 1026, 970, 819, 753, 712, 606; MS (EI) *m/z* (%) 180 (M⁺, 5), 138 (23), 120 (44), 109 (6), 105 (22), 95 (18), 93 (14), 92 (71), 91 (58), 79 (47), 78 (14),

77 (17), 67 (22), 55 (14), 43 (100), 41 (23), 39 (20); HRMS (EI) ber. für $C_{11}H_{16}O_2$ (M^+) 180.11502 gef.: 180.11506 $C_{11}H_{16}O_2$ ber.: C, 73.30, H, 8.95 gef. C, 73.39, H, 9.06

4.6.10 *Z,Z*-2-Cyclonona-2,8-dienyl-acetoacetat (**149**)

In je zwei 1 l-Zweihalsrundkolben (2×NS 14,5; 1×NS 29) mit Rückflusskühler und Tropftrichter wird NaH (1.16 g, 48.40 mmol, 1.2 eq) vorgelegt und unter Ar in THF (400 ml, frisch getrocknet) suspendiert. Anschliessend wird Methylacetoacetat (5.22 ml, 48.40 mmol, 1.2 eq) in THF (10 ml) innerhalb 10 min. zugetropft. Die Mischung wird bis zum **völligen** Auflösen vom NaH bei RT unter Ar gerührt. Dann wird $Pd(PPh_3)_4$ (2.30 g, 2 mmol, 5 %) unter Ar zugegeben und das Cyclononadienylacetat (**148**) (7.27 g, 40.40 mmol) in THF (10 ml) innerhalb 5 min. bei RT zugetropft. Anschliessend wird 6 h auf 60 °C (Temperaturregelung mittels elektronischem Kontaktthermometer) erhitzt. Nach Abkühlen wird mit H_2O (300 ml) versetzt, nach Schütteln und Phasentrennung wird die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (4×100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Reinigung: Flashchromatographie (90 g SiO_2 , 1.5 l Pentan/ Et_2O 4:1) Man erhält (**149**) (7.92 g, 83 %) als gelbliches Öl, das nach einiger Zeit auskristallisiert: R_f 0.29 (H/EE=4:1); 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 5.49 (m, 2H), 5.18 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 2.67 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.42 (m, 2H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ 202.3; 169.0; 131.4; 129.7; 64.8; 52.2; 36.0; 28.7; 28.0; 22.4; IR (Film) ν 3008, 2935, 2866, 1742, 1714, 1636, 1471, 1435, 1357, 1155, 1025, 984, 818, 751, 715; 562; MS (EI) m/z (%) 236 (M^+ , 1,8), 194 (19), 193 (43), 177 (21), 161 (19), 151 (8), 133 (18), 121 (36), 120 (60), 105 (20), 100 (4), 95 (9), 93 (21), 92 (31), 91 (64), 79 (41), 78 (12), 77 (22), 67 (22), 65 (12), 55 (15), 43 (100); HRMS (EI) ber. für $C_{14}H_{21}O_3$ (M^+) 237.1490 gef.: 237.1488 $C_{14}H_{21}O_3$ ber.: C, 71.16, H, 8.53 gef. C, 71.04, H, 8.46

4.6.11 *E,Z*-Dioxa-spiro[4,8]trideca-6,11-diene (**138**)

In einem ausgeheizten 1 l-Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler und Ar-Überleitung wird das Dibromketal (**134**) (19.70 g, 57.59 mmol) in DMSO (500 ml, frisch von CaH_2 destilliert) gelöst und mit KO^tBu (14.08 g, 125.47 mmol, 2.18 Äq., frisch im HV getrocknet) bei RT unter Ar versetzt. Die Mischung wird entgast und auf 85 °C erhitzt. Nach 8 h sind zwei Hauptprodukte im GC/MS nachweisbar. Die abgekühlte RM wird mit H_2O (500 ml) versetzt und mit CH_2Cl_2 (5×100 ml) extrahiert. Die vereinigten, org. Phasen werden mit H_2O (3×100 ml), ges. $NaCl$ -Lsg (2×100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Man erhält 13.60 g Rohprodukt (bräunliche Flüssigkeit), das durch Flashchromatographie (500g SiO_2 , 2 l H / EE 10:1) gereinigt wird. Man erhält zwei Hauptfraktionen: (**138**) (6.57 g, 63%) als farblose Flüssigkeit und (**139**) (Hexahydroindenon-ketal) (1.86 g, 18%) farblose Flüssigkeit: R_f 0.54 (H/EE=4:1); 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.45 (m,

2H), 5.24 (m, 1H), 5.14 (d, 1H, $J=16$ Hz), 3.90 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 2.20 (dd, 1H, $J=12.7$; 7.7 Hz), 1.88 (m, 3H), 1.23 (m, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 137.3; 134.5; 128.6; 120.8; 109.3; 64.3; 64.0; 37.4; 33.9; 31.6; 26.4; IR (Film) ν 3012, 2930, 2888, 2858, 1661, 1643, 1445, 1258, 1175, 1147, 1034, 979, 746 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%) 180 (M^+ , 2), 165 (3), 151 (4), 137 (15), 126 (15), 125 (100), 112 (69), 99 (37), 81 (31), 68 (16), 53 (17), 39 (20); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4(\text{M}^+)$ 180.1150 gef.: 180.1151

4.6.12 1,2,3,5,6,7-Hexahydro-inden-4-on-ethylenketal (**139**)

R_f 0,42 (H/EE=4:1); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.93 (s, 4H), 2.26-1.71 (m, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 134.0; 64.7; 36.9; 36.1; 35.6; 31.9; 24.5; 22.9 IR (Film) ν 2948, 2927, 2892, 2841, 1661, 1445, 1363, 1300, 1258, 1173, 1108, 1069, 1055, 1041, 995, 979, 946, 928, 892, 833, 746; MS (EI) m/z (%) 180 (M^+ 57), 165 (24), 152 (3), 137 (4), 136 (2), 135 (2), 125 (17), 118 (3), 112 (11), 108 (5), 99 (16), 92 (6), 91 (14), 87 (19), 86 (100), 82 (3), 81 (6), 79 (19), 78 (4), 77 (13), 68 (4), 55 (8), 54 (4), 52 (3), 51 (4), 45 (3), 43 (9), 42 (14), 39 (13); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4(\text{M}^+)$ 180.1150 gef.: 180.1152

4.6.13 *Z,E*-Cyclonona-2,7-dienon (**143**)

Das Ketal (**138**) (3 g, 16.64 mmol) wird in Aceton (150 ml, Bulk-Qualität) gelöst und nach Versetzen mit H_2O (600 μl), PPTS (836 mg, 3.33 mol, 20 %) und TsOH (800 mg, 4.20 mmol, 25 %) 7 h unter Ar bei 50 °C gerührt. Bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die abgekühlte RM in verd. NaHCO_3 -Lsg. (150 ml) gegeben und mit MTBE (3 \times 100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Man erhält 3.16 g Rohprodukt, das per Flashchromatographie (500 g SiO_2 , 1.5 l H/EE 10:1) gereinigt wird. Man erhält (**143**) (1.27 g, 56 %) als farblose Flüssigkeit: R_f 0.42 (H/EE=4:1); UV ($c=2 \cdot 10^{-2}$ mol/l; 1 cm n-Hexan) $\lambda_{\text{max}}=310$ nm, $\epsilon=1.80$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.92 (d, 1H, $J=12$ Hz), 5.67 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 1.57 (m, 2H) $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ 204.9; 132.9; 132.4; 132.1; 123.1; 43.5; 27.0; 26.3; 25.5; IR (Film) ν 3018, 2927, 2857, 1699, 1651, 1455, 1384, 1267, 1100, 798, 737; MS (EI) m/z (%) 136 (M^+ , 8), 118 (7), 108 (28), 92 (57), 91 (18), 81 (88), 80 (67), 79 (100), 77 (21), 70 (4), 68 (83), 62 (2), 51 (16), 41 (46), 39 (96), 38 (5), 29 (5), 27 (43);

4.6.14 *Z,E*-Cyclonona-2,7-dienol (**150**)

In einem 100 ml-Zweihalsrundkolben wird das Dienon (**143**) (1.12 g, 8.22 mmol) unter Ar in Toluol (10 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. In diese Lösung wird bei 0 °C DIBAH (1 M in Toluol,

12.32 mmol) zugespritzt. Nach 2.5 h Rühren bei 0 °C (DC-Kontrolle) wird bei vollständigem Umsatz Methanol (5 ml) injiziert und diese Mischung nach 10 min Rühren bei 0 °C in Et₂O (200 ml) geschüttelt. Die Mischung wird mit ges. NaCl-Lsg. (100 ml) ausgeschüttelt, die wässrige Phase mit Et₂O (8×50 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (4×30 ml) geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Man erhält 1.46 g Rohprodukt (farbloses Öl), das per Flashchromatographie (90 g SiO₂, 2 l P/Et₂O) gereinigt wird. Man erhält **(150)** (1.01 g, 89 %) als farbloses Öl: *R_f* 0.25 (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.73 (m, 1H), 5.59 (dd, 1H, *J*=11.1; 6.3 Hz), 5.43 (tdd, 1H, *J*=11.0; 5.8; 1.4), 5.30 (m, 1H), 4.23 (t, 1H, 8 Hz), 2.45 (dt, 1H, 13.2; 8.9 Hz), 2.14 (dd, 1H, *J*=13.2; 8.6 Hz), 1.92 (m, 4H), 1.69 (s br, 1H), 1.48 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 136.4; 131.7; 127.5; 126.3; 70.0; 37.9; 27.4; 25.3; 24.2; IR (Film) ν 3344, 3008, 2921, 2859, 1656, 1454, 1090, 1033, 800, 743, 575; MS (EI) *m/z* (%) 138 (M⁺, 0.5), 137 (1), 120 (11), 109 (14), 107 (6), 105 (9), 96 (23), 95 (25), 94 (36), 92 (15), 91 (22), 84 (11), 83 (100), 81 (26), 79 (67), 78 (17), 70 (98), 69 (35), 67 (48), 66 (15), 57 (23), 55 (69), 54 (11), 53 (25), 51 (10), 41 (60), 39 (54); HRMS (EI) ber. für C₉H₁₄O (M⁺) 138.1044 gef.: 138.1043 C₉H₁₂O ber.: C, 78.21, H, 10.21 gef. C, 78.18, H, 10.28

4.6.15 Essigsäure-*E,Z*-cyclonona-2,8-dienyl-ester (**151**)

Analog Vorschrift für Essigsäure-*Z,Z*-cyclonona-2,8-dienyl-ester werden das Dienol **(150)** (677 mg, 4.90 mmol), Ac₂O (555 µl, 5.88 mmol, 1.2 Äq.), NEt₃ (819 µl, 5.88 mmol, 1.2 Äq.) und DMAP (20 mg, 0.16 mmol, 3%) in CH₂Cl₂ (50 ml) umgesetzt. Man erhält 983 mg Rohprodukt, das durch Kugelrohrdestillation (T=70 °C, p≤0,03 mbar) gereinigt wird. Man erhält **(151)** (744 mg, 84 %) als farblose Flüssigkeit: *R_f* 0.56 (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.75 (m, 1H), 5.56 (dd, 1H, *J*=11.2; 6.6 Hz), 5.48 (td, 1H, *J*=11.0; 5.8; 1.2 Hz), 5.37 (m, 1H), 5.1 (t, 1H, *J*=8 Hz), 2.41 (dt, 1H, *J*=13.2; 9.0), 2.1 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.9 (m, 4H), 1.5 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 170.4; 131.7; 131.4; 128.0; 125.4; 72.0; 34.8; 27.0; 24.9; 24.0; 21.0; IR (Film) ν 3015, 2940, 2860, 1739, 1657, 1455, 1370, 1238, 1024, 801, 747, 662; MS (EI) *m/z* (%) 180 (M⁺, 2), 152 (7), 138 (5), 137 (6), 134 (7), 120 (20), 119 (4), 109 (7), 94 (19), 92 (12), 91 (14), 83 (23), 79 (19), 78 (8), 70 (36), 67 (15), 55 (10), 43 (100), 41 (17), 39 (14); HRMS (EI) ber. für C₁₁H₁₆O₂ (M⁺) 180.1150 gef.: 180.115 C₉H₁₂O ber.: C, 73.30, H, 8.95 gef. C, 73.38, H, 8.99

4.6.16 1-Cyclonona-2,8-dienylacetone (**121**)

In einem 500 ml-Zweihalsrundkolben (2×NS 14.5) mit Rückflusskühler wird Cyclononadienylacetone (**153**) (7.9 g, 33.46 mmol) in DMSO (250 ml, Bulk-Qualität, nicht getrocknet) gelöst. Nach Zugabe von H₂O (0.6 ml) und Entgasen der Mischung bei RT (3× Anlegen von Membranpumpenvakuum und Belüften mit Ar) wird 5 h auf 190 °C unter Ar erhitzt. Bei vollständigem Umsatz (GC-

Kontrolle) wird die abgekühlte Reaktionsmischung mit H₂O (500 ml) versetzt und diese mit Et₂O (4×100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Reinigung: Flashchromatographie (90 g SiO₂, 1 l Pentan/Et₂O 15:1). Man erhält **121** (5.37 g, 75 %) als leicht gelbliches Öl: R_f 0.34 (H/EE=10:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.44 (tdd, 2H, J=10.5; 6.9; 1.3 Hz), 5.18 (t, 2H, J=9.7 Hz), 4.11 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.50 (d, 2H, 7.1), 2.10 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 207.9; 132.5; 129.9; 49.3; 31.6; 30.2; 28.0; 22.6; IR (Film) ν 3004, 2931, 2866, 1713, 1636, 1470, 13559, 1231, 1155, 819, 751, 713, 563 ; MS (EI) m/z (%) 178 (M⁺, 4,5), 163 (4,5), 135 (11), 121 (24), 120 (100), 107 (9), 105 (12), 95 (4), 93 (32), 92 (30), 91 (37), 81 (14), 79 (39), 77 (17), 67 (24), 65 (7), 55 (10), 43 (83), 41 (16), 39 (11); HRMS (EI) ber. für C₁₂H₁₈O (M⁺) 178.13576 gef.: 178.13572 C₁₂H₁₈O ber.: C, 80.85, H, 10.18 gef. C, 80.78, H, 10.12

4.6.17 1-Cyclonona-2,8-dienylacetonoxim (**153**)

In einem 500 ml-Zweihalsrundkolben (2×NS 14.5) mit Rückflusskühler werden Hydroxylaminhydrochlorid (NH₃OHCl) (2.51 g, 36.00 mmol) und NaOAc (2.95 g, 36.00 mmol) in H₂O (dest., 400 ml) gelöst. Dann wird das Cyclononadienylaceton (**121**) (5.37 g, 30.10) in EtOH (40 ml) zugegeben, die Lösung (2 × Evakuieren und Belüften mit Ar) und 3h auf 100 °C erhitzt. Danach ist alles Ausgangsmaterial umgesetzt (DC-Kontrolle). Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit ges. NaCl-Lsg. (200 ml) versetzt und mit MTBE (4×100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Reinigung: Flashchromatographie (90 g SiO₂, 2 l H/EE 4:1). Man erhält (**151**) (5.80 g, 99 %) als leicht gelbliches Öl: R_f (0.38+0.32) (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.20 (s br, 1H), 5.45 (tdd, 2H, J=11.0; 5.2; 1.2 Hz), 5.23 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.32 (d, 7.6 Hz), 1.88 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.44 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 159.1; 132.3; 129.9; 40.6; 30.8; 27.8; 22.4; 13.9; IR (Film) ν 3297, 3005, 2931, 2866, 1664, 1636, 1469, 1444, 1367, 1062, 957, 752, 714, 650; MS (EI) m/z (%) 193 (M⁺, 16), 177 (13), 176 (85), 165 (5), 150 (13), 148 (15), 136 (10), 135 (34), 134 (30), 121 (48), 120 (23), 119 (28), 111 (14), 110 (17), 107 (22), 105 (25), 98 (19), 93 (76), 91 (83), 79 (100), 77 (45), 73 (22), 68 (10), 67 (67), 65 (19), 55 (30), 41 (53); HRMS (EI) ber. für C₁₂H₁₉NO (M⁺) 193.14666 gef.: 193.14659 C₁₂H₁₈O ber.: C, 74.57, H, 9.91, N 7.25 gef. C, 74.43, H, 9.98, N 7.20

4.6.18 1-Cyclonona-2,8-dienylacetonoxim pentafluorbenzoyl ester (**154**)

In einem ausgeheizten 500 ml-Zweihalsrundkolben (2×NS 14.5) mit Ar-Überleitung und Septum wird das Cyclononadienylacetonoxim (**153**) (5,88 g, 30,0 mmol) in Et₂O (400 ml, trocken) unter Ar gelöst und die Lösung auf -78 °C abgekühlt. Dann werden nacheinander Pentafluorbenzoylchlorid (4.46 ml, 31 mmol, 1.03 Äq.) und NEt₃ (4.32 ml, 31 mmol, 1.03 Äq.) zugespritzt. Nach Auftauen auf RT wird weitere 4 h gerührt. Danach werden unter Ar das ausgefallene NEt₃HCl abfiltriert und nach Spülen (Et₂O) des Filtrerrückstands das Filtrat eingengt. Reinigung: Flashchromatographie (120 g SiO₂ (über Nacht im Hochvakuum bei 100 °C getrocknet), 2 l Pentan/Et₂O 1:1 (beide Lösungsmittel getrocknet)) Handhabung unter Feuchtigkeits- und Luftausschluss. Man erhält (**154**) (11.66 g, 99 %) als leicht gelbliches Öl: R_f (0.58+0.42) (P/Et₂O=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.49 (td, 2H, J=10.5; 7.0 Hz) 5.24 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.45 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 167.8; 132.1; 130.3; 40.6; 32.7; 28.0; 22.6; 15.7; IR (Film) ν 3009, 2934, 2868, 1762, 1652, 1524, 1505, 1420, 1326, 1197, 1148, 1093, 1052, 1004, 869, 755, 715; MS (EI) m/z (%) 387 (M⁺, 7), 278 (6), 195 (89), 192 (4), 176 (100), 167 (16), 135 (39), 134 (20), 121 (25), 119 (30), 117 (14), 107 (19), 105 (24), 94 (23), 93 (69), 91 (83), 79 (81), 77 (37), 67 (79), 65 (13), 55 (34), 41 (51); HRMS (EI) ber. für C₁₉H₁₈F₅NO₂ (M⁺) 387.1257 gef.: 387.1256 C₁₉H₁₈F₅NO₂ ber.: C, 58.91, H, 4.68, N 3.62 gef. C, 59.04, H, 4.62, N 3.56

4.6.19 2-Methyl-3,3a,6,7,8,10a-hexahydro-cyclonona[b]pyrrol (**155**)

Pd(OAc)₂ (Palladium(II)acetat) (337 mg, 1.50 mmol, 10 %) und P(*o*-Tol)₃ (457 mg, 1.50 mmol, 10 %) werden in einem ausgeheizten 20 ml-Schlenkgefäß unter Ar eingewogen und in DMF (frisch über P₄O₁₀ getrocknet, 10 ml) gelöst. Dann wird 15 min. Ar durch die Lösung geleitet. Diese Katalysator-Lösung wird in einem 1 l-Zweihalsrundkolben mit Rückflusskühler zu Molsieb 3 Å (frisch aktiviert, ca. 500 mg) gegeben. Nach Zugabe von NEt₃ (10.45 ml) wird 45 min. unter Ar bei RT gerührt. Dann wird der Oximester (5.83 g, 15.04 mmol) zugegeben und mit DMF (frisch getrocknet, 400 ml) aufgefüllt (die Lösung sollte jetzt gelb sein). Dann wird 8 h unter Ar auf 110 °C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird in H₂O (600 ml) gegeben und diese Mischung mit CH₂Cl₂ (4×200 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O (2×200 ml) und ges. NaCl-Lsg. (2×200 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Der Rückstand zweier gleich grosser Ansätze wird vereinigt und im Hochvakuum (Ölpumpe) bei RT vom restlichen DMF befreit. Reinigung: Flashchromatographie (90 g SiO₂, 1.5 l Et₂O, 1 l Et₂O/CH₂Cl₂ 1:1) Man erhält (**155**) (2.7 g, 51 %) als braunes Öl: R_f 0.24 (Et₂O); ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) 5.99 (dd, 1H, J=10.8; 7.2 Hz), 5.36 (m, 2H), 5.34 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.33 (dd, 1H, J=17.0; 9.9 Hz), 2.01 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.36 (m, 1H);

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 172.7; 136.0; 134.4; 130.2; 127.8; 78.2; 47.0; 45.6; 28.7; 25.4; 25.3; 19.4; IR (Film) ν 3004, 2936, 2915, 2855, 1657, 1641, 1431, 1374, 1263, 1199, 809, 742, 698, 571; MS (EI) m/z (%) 175 (M^+ , 74,5), 174 (100), 160 (44), 146 (16), 132 (35), 119 (10), 117 (7), 108 (15), 106 (10), 94 (44), 91 (31), 79 (29), 67 (25), 53 (37), 41 (40), 39 (28); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$ (M^+) 175,13609 gef.: 175,13602 $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$ ber.: C, 82.23, H, 9.78, N 7.99 gef. C, 82.30, H, 9.65, N 8.06

4.6.20 2-Methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclonona[b]pyrrol (**156**)

In einem ausgeheizten 250 ml-Zweihalsrundkolben (2xNS 14.5) mit Ar-Überleitung wird KH (1.24 g, 30,8 mmol) unter Ar vorgelegt und mit 1,3-Diaminopropan (APA) (50 ml, frisch über CaH_2 getrocknet) versetzt. Nach beendetem Aufschäumen und Gasentwicklung wird so lange bei RT gerührt bis sich eine klare Lösung ergibt (KAPA-Lsg.). Dann wird das Dihydropyrrol (**155**) (2.7 g, 15.4 mmol) in einem ausgeheizten 250 ml-Schlenkgefäß unter Ar in APA (150 ml, frisch getrocknet) gelöst und unter gutem Rühren zur KAPA-Lösung gegeben. Danach wird die jetzt dunkelrote Lösung 20 h bei RT gerührt, bis alles Ausgangsmaterial umgesetzt ist (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C abgekühlt und unter gutem Rühren und strengstem Luftausschluss zu einer Pufferlösung pH 7 (200 ml, vorher entgast) bei -5 °C gegeben. Die erhaltene Mischung wird zügig und möglichst unter Ar mit CH_2Cl_2 (5x100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4) und eingengt. Reinigung: Flashchromatographie (500 g SiO_2 , 2 l Pentan/ Et_2O 10:1) Man erhält (**156**) (1.06 g, 40 %) als gelbliches, luftempfindliches Öl: R_f 0.33 (H/EE=30:1); ^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.52 (s br, 1H), 6.25 (d, 1H, $J=11.4$ Hz), 5.62 (d, 1H, 0.5 Hz), 5.34 (dt, 1H, $J=11.4, 8.5$ Hz), 2.82 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.61 (m, 2H); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150.9 MHz) δ 127.8; 127.0; 126.2; 124.6; 118.3; 110.7; 30.4; 30.0; 29.1; 28.7; 24.3; 12.6; IR (Film) ν 3460, 3370, 3004, 2923, 2849, 1640, 1592, 1504, 1475, 1452, 1388, 1267, 1116, 910, 805, 735, 646; MS (EI) m/z (%) 175 (M^+ , 100), 174 (23), 160 (31), 148 (10), 147 (16), 146 (41), 144 (14), 132 (56), 120 (20), 117 (17), 107 (20), 94 (20), 77 (9), 65 (6), 51 (4), 42 (8); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$ (M^+) 175.13609 gef.: 175.13602

4.6.21 N-BOC-2-methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclonona[b]pyrrol (**157**)

In einem ausgeheizten 250 ml-Schlenkgefäß werden unter Ar Molsieb 3 Å (ca. 0.5 g, frisch aktiviert), BOC_2O (1.59 g, 7.27 mmol, 1.2 Äq.) und DMAP (76 mg, 0.6 mmol, 10 %) eingewogen. Nach Zugabe des Pyrrols (**156**) (1.06 g, 6.07 mmol) wird Acetonitril (200 ml) direkt von CaH_2 zur Mischung der Reagenzien hinzudestilliert. Diese Mischung wird 72 h bei RT gerührt. Danach ist alles Ausgangsmaterial umgesetzt (DC-Kontrolle). Die RM wird dann mit H_2O (200 ml) aufge-

nommen und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Reinigung: Flashchromatographie (45 g SiO₂, 1 l H/EE 30:1) Man erhält (**157**) (937 mg, 56 %) als leicht gelbliches Öl: R_f 0.75 (H/EE=30:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.11 (d, 1H, J=10.7 Hz), 5.67 (dt, 1H, J=10.7; 8.1 Hz), 5.55 (d, 1H, J=1.0 Hz) 2.63 (m, 2H), 2.25 (d, 3H, J=1.0 Hz), 1.98 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.53 (m, 2H), 1.42 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100,6 MHz) δ 134.9; 132.7; 130.6; 121.7; 111.6; 83.6; 29.9; 28.4; 28.3; 28.2; 28.0; 27.3; 16.3; IR (Film) ν 3008, 2977, 2927, 2854, 1736, 1640, 1538, 1454, 1369, 1310, 1256, 1175, 1125, 1097, 852, 808, 772, 746; MS (EI) m/z (%) 275 (M⁺, 23), 220 (11), 219 (76), 204 (7), 202 (3), 191 (6), 175 (13), 174 (13), 165 (13), 160 (11), 146 (11), 132 (15), 120 (5), 107 (8), 94 (7), 77 (3,5), 65 (3), 57 (100), 41 (18); HRMS (EI) ber. für C₁₇H₂₅NO₂ (M⁺) 275.1885 gef.: 275,1886

4.6.22 N-BOC-2-methyl-4-oxo-5,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-cyclonona[b]pyrrol (**159**)

In einem 25 ml Schlenkgefäß wird N-BOC-Pyrrol (**157**) (48 mg, 0.17 mmol) unter Ar in frisch getrocknetem THF (2 ml) gelöst. Nach Abkühlen der Lösung auf 0 °C wird eine Lösung von BH₃ in THF (1 M, 350 µl, 0.35 mmol, 2 Äq.) zugespritzt. Nach 3 h Rühren bei 0 °C wird nochmal BH₃ in THF (1 M, 100 µl, 0.1 mmol) nachgegeben. Nach weiteren 30 min. Rühren werden bei 0 °C unter Ar nacheinander und in dieser Reihenfolge NMe₃ in THF (3 M, 500 µl, 1.5 mmol), NaOH (3 M, 600 µl, 1.8 mmol) und H₂O₂ (30%-ig, 600 µl) zugespritzt. Nach 10 min. Rühren bei 0 °C werden die flüchtigen Bestandteile mit einer Ölpumpe bei RT während ca. 1.5 h in eine Kühlfalle gezogen. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ (10 ml) gelöst und die Lösung mit Na₂SO₄ (ca. 1 g) getrocknet. Nach Filtrieren unter Ar wird die Lösung mit Dess-Martin-Periodinan (110 mg, 0.26 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Nach 15 min. Rühren bei RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit EtOAc/Et₂O (1:1, 30 ml) aufgenommen. Die Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc/Et₂O (1:1, 10 ml) gewaschen und das Filtrat eingeeengt. Reinigung: Flashchromatographie (5 g SiO₂, 100ml H/EE 4:1) (vor dem Rohprodukt werden ca. 0.2 ml Pyridin auf die Säule aufgetragen) Man erhält (**159**) (34 mg, 67%) als farblosen Feststoff: R_f 0.39 (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6.26 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.61 (s, 9H), 1.79 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.43 (m, 2H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) δ 199.8; 138.9; 130.8; 127.1; 110.6; 85.3; 40.9; 30.9; 29.5; 28.0; 27.1; 25.3; 24.0; 15.7; IR (Film) ν 3122, 2975, 2937, 2859, 1744, 1640, 1525, 1469, 1410, 1388, 1371, 1290, 1161, 1134, 1096, 843, 816, 583; MS (EI) m/z (%) 291 (M⁺, 18), 235 (26), 207 (5), 191 (16), 179 (15), 163 (4), 148 (5), 134 (6), 120 (5), 107 (7), 94 (7), 77 (2), 65 (3), 57 (100), 41 (14); HRMS (EI) ber. für C₁₇H₂₅NO₃ (M⁺) 291.1834 gef.: 291.1838

4.6.23 N-BOC-4-Butyliden-2-methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-cyclonona[b]pyrrol (162)

Das Pyrrolketon (**159**) (45 mg, 0.16 mmol) wird unter Ar in einem Mikroreaktionsgefäß mit Septumverschluss in Toluol (150 μ l, frisch getrocknet) gelöst und in die auf 110 °C erhitzte Lösung wird unter Ar das Butylphosphoran (197 mg, 0,62 mmol, 4 Äq.) in Toluol (100 μ l) zugespritzt. Nach 1 h Rühren bei 110 °C ist kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Die abgekühlte RM wird unter Ar über SiO₂ (200 mg) filtriert, der Filtrerrückstand wird mit CH₂Cl₂ (frisch getrocknet, 3×250 μ l) gewaschen. Das Filtrat wird mit CH₂Cl₂ (5 ml) verdünnt und mit CBr₄ (170 mg) und Zn-Staub (ca. 20 mg) 30 min unter Ar gerührt. Danach wird die Lösung unter Ar über SiO₂ (250 mg) filtriert und eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (5 g SiO₂, 30 ml Hexan, 50 ml H/EE 4:1) gereinigt. Man erhält (**162**) (26 mg, 50%) als farbloses Öl: R_f 0.44 (H/EE=30:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5.67 (d, 1H, J=1.0 Hz); 5.55 (d, 1H, J=1.05 Hz); 5.41 (t, 1H, J=7.11 Hz); 5.33 (t, 1H, J=7.15 Hz); 2.96 (t, 2H, J=6 Hz); 2.79 (t, 2H, J=6 Hz); 2.32 (s, 3H, J=6 Hz); 2.19 (t, 2H, J=6 Hz); 2.07 (q, 2H, J=7.3 Hz); 1.56 (m, 9H), 1.41 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.92 (t, 3H), 0.83 (t, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 150.6; 135.8; 130.3; 127.9; 124.7; 113.0; 111.8; 82.9; 36.7; 31.2; 29.2; 28.2; 28.1; 27.4; 26.5; 24.7; 24.3; 24.1; 23.7; 22.8; 14.0; IR (Film) ν 3090, 2957, 2928, 2857, 1737, 1540, 1456, 1385, 1369, 1326, 1306, 1258, 1173, 1124, 852, 805; MS (EI) *m/z* (%) 331 (M⁺, 40), 275 (80), 246 (28), 232 (20), 218 (18), 202 (24), 178 (18), 174 (21), 159 (20), 134 (10), 94 (9), 79 (4), 57 (100); HRMS (EI) ber. für C₂₁H₃₃NO₂ (M⁺) 331.2511 gef.: 331.2513

4.6.24 N-BOC-4-Butyl-2-methyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-cyclonona[b]pyrrol (164)

In einen 10 ml-Fingerschlenkgefäß wird unter Ar Ir(COD)(py)(PCy)₃⁺ PF₆⁻ (16 mg) und Molsieb 3 Å (ca. 150 mg) eingewogen. Das Substrat (**162**) (16 mg, 0.048 mmol) wird unter Ar in frisch getrocknetem CH₂Cl₂ (5 ml) gelöst und unter Ar zum Katalysator zugegeben, wobei sich eine tiefrote Lösung ergibt. Diese Lösung wird in einen 10-ml Zweihalsrundkolben mit Ar-Überleitung überführt und auf -78 °C abgekühlt. Die Apparatur wird zweimal bei -78 °C evakuiert und wieder mit H₂ belüftet. Nach Auftauen auf RT lässt man 4 h bei RT unter H₂-Atmosphäre rühren. Nach dieser Zeit ist kein Ausgangsmaterial im GC/MS mehr nachweisbar. Die Reaktionsmischung wird dann eingengt und der Rückstand durch Flashchromatographie (5 g SiO₂, 30 ml Hexan, 120 ml Hexan/EE 20:1) gereinigt. Man erhält (**164**) (17 mg, quant.) als farbloses Öl: R_f 0.59 (H/EE=20:1); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 5.65 (s, 1H), 3.17 (ddd, 1H, J=14.8; 6.8; 2.4 Hz), 2.58 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.57-1.23 (m, 16H) 0.85 (t, 3H, J=7 Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 150.7; 131.5; 130.6; 126.8; 109.1; 82.8; 36.1; 35.1; 30.4; 28.2; 27.5; 26.8; 25.3; 24.4; 23.2; 22.9; 22.0; 16.6; 14.0; IR (Film) ν 2955, 2927, 2855, 1735, 1543, 1457, 1369, 1322, 1257, 1174, 1126, 853, 804, 772;

MS (EI) m/z (%) 333 (M^+ , 22), 278 (26), 277 (100), 233 (12), 221 (8), 220 (11), 208 (9), 193 (28), 178 (28), 176 (22), 164 (8), 134 (16), 120 (11), 108 (9), 94 (6), 79 (3), 57 (76), 41 (15); HRMS (EI) ber. für $C_{21}H_{35}NO_2$ (M^+) 333.2667 gef.: 333.2663

4.6.25 N-BOC-4-Butyl-2-formyl-5,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-cyclonona[b]pyrrol (**185**)

Das Pyrrolophan (**164**) (17 mg, 0.042 mmol) in $CHCl_3$ (1.5 ml) und DME (1.5 ml) wird mit einer Lösung von Cer(IV)ammoniumnitrat (CAN) (92 mg, 0.168 mmol) in H_2O (1.5 ml) versetzt und 18 h kräftig bei RT gerührt. Nach dieser Zeit wird nochmals CAN (23 mg, 0.042 mmol) in die Mischung gegeben und 2 h bei RT gerührt um den Umsatz zu vervollständigen. Die Reaktionsmischung wird mit Et_2O (3×3 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (9 g SiO_2 , 100 ml Hexan/EE 15:1) gereinigt. Man erhält (**185**) (18 mg, 99 %) als farbloses Öl: R_f 0.4 (H/EE=15:1); 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 9.81 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.12 (ddd, 1H, $J=14.2$; 6.6; 2.3), 2.69 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.61 (s, 9H), 1.60-1.18 (m, 14 H), 0.87 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 150.9 MHz) δ 180.1; 149.8; 141.4; 134.2; 129.3; 120.0; 27.3; 27.1; 26.1; 24.9; 24.0; 23.1; 14.2; IR (Film) ν 2958, 2926, 2856, 2705, 1748, 1667, 1572, 1480, 1394, 1370, 1306, 1166, 848, 739; MS (EI) m/z (%) 347 (M^+ , 8), 291 (2), 274 (8), 247 (55), 218 (11), 204 (9), 190 (69), 162 (16), 148 (9), 134 (8), 122 (7), 94 (6), 79 (4), 57 (100); HRMS (EI) ber. für $C_{21}H_{33}NO_3$ (M^+) 347.2460 gef.: 347.2466

4.6.26 N-Pentafluorbenzoyl-dimethylpyrrol (**181**)

KH (336 mg, 8.37 mmol, 2 Äq.) wird unter Ar in THF (8 ml, frisch über Na/K-Legierung getrocknet) suspendiert und bei RT mit Dimethylpyrrol (427 μ l, 4.20 mmol) versetzt. Nach 18 h Rühren bei RT unter Ar wird die farblose Suspension auf -78 °C abgekühlt und das Pentafluorbenzoylchlorid (620 μ l, 4.30 mmol, 1 Äq.) zugespritzt. Die jetzt rotbraune Mischung wird innerhalb 7 h aufgetaut und mit Pentan (100 ml) verdünnt. Diese Mischung wird über Al_2O_3 (neutral, ca. 1 g) unter Ar filtriert. Der Rückstand wird mit Pentan (50 ml) gewaschen und das so erhaltene Filtrat unter Ar eingengt. Man erhält 1.15 g Rohprodukt (rötliches Öl), das durch Kugelrohrdestillation ($T=115$ - 120 °C, $p\leq 0.03$ mbar) gereinigt wird. Man erhält (**181**) (681 mg, 56%) als gelbes Öl: R_f 0.75 (P/ Et_2O =4:1); 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 5.89 (s, 2H), 2.13 (s, 6H); ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ 157.9, 145.6; 142.3; 141.3; 136.0; 113.1; 15.3; IR (Film) ν 3095, 2966, 2928, 1702, 1654, 1604, 1551, 1522, 1506, 1366, 1290, 1125, 999, 801; MS (EI) m/z (%) 289 (M^+ , 37), 270 (1.5), 195 (100), 167 (15), 117 (3), 94 (2.5), 93 (2), 53 (3), 52 (2); HRMS (EI) ber. für $C_{13}H_8F_5NO$ (M^+) 289.0526 gef.: 289.0527 Elem. Ana. für $C_{13}H_8F_5NO$ ber.: C, 53.99, H, 2.79, N 4.84 gef. C, 54.03, H, 2.71, N 4.82

4.6.27 N-Pentafluorbenzoyl-methyl-pyrrol-carbaldehyd (**182**)

Das N-Pentafluorbenzoyldimethylpyrrol (**179**) (300 mg, 1.04 mmol) wird in THF (10 ml) gelöst und bei RT unter Rühren mit einer Lösung von CAN (2.27 g, 4.14 mmol) in AcOH (12 ml) und H₂O (10 ml) versetzt. Nach 5 min. Rühren bei RT wird die Mischung in H₂O (300 ml) gegeben und diese Mischung mit CH₂Cl₂ (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (30 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Man erhält 375 mg Rohprodukt, das durch Flashchromatographie (20 g SiO₂, 400 ml P/Et₂O) gereinigt wird. Man erhält (**182**) (107 mg, 35 %) als farbloses Öl: R_f 0.38 (P/Et₂O=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.25 (s, 1H), 7.08 (d, 1H, J=3.8 Hz), 6.26 (dq, 1H, J=3.8; 0.9 Hz), 2.46 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 176.6; 139.1; 132.3; 127.6; 112.3; 13.0; IR (Film) ν 3428, 3130, 2970, 2929, 2875, 2850, 1724, 1655, 1523, 1506, 1423, 1402, 1378, 1370, 1331, 1281, 1207, 1132, 1060, 1036, 1003, 986, 968, 823, 810, 793, 785, 736, 694, 650, 615, 605, 582; MS (EI) m/z (%) 303 (M⁺, 29), 195 (100), 167 (26), 148 (2), 117 (8), 108 (3), 93 (2), 53 (2), 52 (2), 27 (2); HRMS (EI) ber. für C₁₃H₆F₅NO₂ (M⁺) 303.031 gef.: 303.032 C₁₃H₆F₅NO₂ ber.: C, 51.50, H, 1.99, N 4.62 gef. C, 51.38, H, 1.88, N 4.55

4.6.28 N-BOC-5-Methyl-pyrrol-2-carbaldehyd (**184**)

N-BOC-Dimethylpyrrol (74 mg, 0.37 mmol) wird in CHCl₃/DME (je 10 ml) gelöst und bei RT mit einer Lösung von CAN (828 mg) in H₂O versetzt. Die zweiphasige Mischung wird 45 min kräftig bei RT gerührt (keine Ar-Atmosphäre notwendig) dann wird nochmals festes CAN (207 mg, 0.38 mmol) in die Mischung gegeben und weitere 15 min bei RT gerührt. Bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird die RM in H₂O (100 ml) gegeben und mit CH₂Cl₂ (20 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Das Rohprodukt wird per Flashchromatographie gereinigt (5g SiO₂, 150 ml H/EE 4:1). Man erhält 182 (53 mg, 68 %) als farbloses Öl. R_f 0.53 (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 300 MHz) δ 9.91 (s, 1H), 9.98 (d, 1H, J=3.7 Hz), 6.04 (d, 1 H, J=3.7 Hz), 2.44 (s, 1H), 1.62 (s, 9H); ¹³C-NMR (CD₂Cl₂, 75.5 MHz) δ 180.6; 149.7; 139.9; 135.3; 121.4; 112.5; 86.0; 28.0; 15.7; IR (Film) ν 2981, 2934, 1748, 1665, 1564, 1486, 1459, 1417, 1396, 1371, 1333, 1302, 1261, 1216, 1169, 1125, 1031, 1015, 977, 862, 847, 799, 778, 752; MS (EI) m/z (%) 209 (M⁺, 12), 136 (20), 109 (75), 108 (34), 80 (8), 65 (2), 57 (100), 53 (11), 52 (3), 51 (2), 41 (25), 29 (12); HRMS (EI) ber. für C₁₁H₁₅NO₃ (M⁺) 209.1051 gef.: 209.1054

4.6.29 5-Methylpyrrol-2-carbaldehyd (**186**)

Zum N-BOC-Methylpyrrolcarbaldehyd (265 mg, 1.26 mmol) in frisch getrocknetem (CaH₂) CH₂Cl₂ (15 ml) wird bei 0 °C Trifluoressigsäure (TFA)(107 µl, 1.38 mmol, 1.1 eq) gegeben und bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden nach je 2 h weitere 1.1 Äquivalente TFA zugegeben, bis nach Zugabe von insgesamt 5.5 Äquivalenten vollständiger Umsatz erreicht ist (DC-Kontrolle). Die

RM wird mit H₂O verdünnt und diese Mischung mit CH₂Cl₂ (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit NaHCO₃-Lsg. (2%-ig, 2×30 ml), H₂O (30 ml) ausgeschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingengt. Man erhält (**184**) (172 mg, quant.) als Rohprodukt (leicht bräunlicher Feststoff) NMR analytisch sauber *R_f* 0.25 (H/EE=4:1); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 10.00 (s br, 1H), 9.34 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H, *J*=3.6; 2.7 Hz), 6.07 (m, 1H), 2.35 (s, 3H); ¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 178.3; 139.1; 132.5; 123.1; 110.6; 13.3

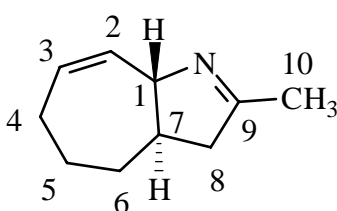
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹⁵⁸

4.7 Ergänzende Analytik

1.1.1 ^1H -, ^{13}C -NMR Daten vom Trans-2-Methyl-3,3a,4,5,6,8a-hexahydro-cyclohepta[b]pyrrol (**97**)

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

Lösungsmittel: CDCl_3 , Spektrometer: Bruker DMX 600

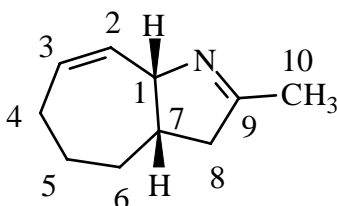


Position	δC	δH
1	75.96 (d)	4.07 (m, $J_{1,7}=9.9$ Hz)
2	135.92 (d)	6.10 (ddd, $J=10.7; 3.7; 2.2$ Hz)
3	129.58 (d)	5.66 (dddd, $J=10.7; 7.2; 5.4; 2.8$ Hz)
4	27.65 (t)	4a 2.08 (m) 4b 2.01 (m)
5	25.60 (t)	5a 1.62 (dddd, $J=13.7; 4.1; 2.0; 6.1; 7.8$ Hz) 5b 1.26 (dddd, $J=13.7, 10.0; 4.0; 2.0$ Hz)
6	33.15 (t)	6a 2.01 (m) 6b 1.45 (dddd, $J=13.3; 11.6; 4.1; 10.0$ Hz)
7	46.59 (d)	1.83 (dddd, $J=7.8; 11.5; 3.6; 11.6; 9.9$ Hz)
8	46.15 (t)	8a 2.45 (dd, $J=16.2; 7.8$ Hz) 8b 2.05 (m)
9	175.19 (s)	
10	20.02 (q)	1.89 (d, $J=2.4$ Hz)

4.7.2 ^1H -, ^{13}C -NMR Daten vom Cis-2-Methyl-3,3a,4,5,6,8a-hexahydro-cyclohepta[b]pyrrol (**98**)

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

Lösungsmittel: CDCl_3 , Spektrometer: Bruker DMX 600

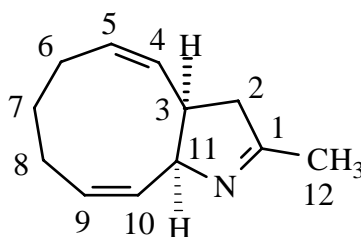


Position	δC	δH
1	74.29 (d)	4.72 (m, $J_{1,7} = 7.0$ Hz)
2	131.05 (d)	5.59 (ddd, $J = 10.9; 3.3; 2.1$ Hz)
3	125.51 (d)	5.45 (dddd, $J = 10.9; 6.4; 6.4; 3.0$ Hz)
4	25.89 (t)	4a 2.08 (m) 4b 1.91 (m)
5	22.47 (t)	1.40 (m)
6	29.18 (t)	1.40 (m)
7	38.32 (d)	2.30 (m)
8	47.71 (t)	8a 2.65 (dd, $J = 17.4; 9.5$ Hz) 8b 2.06 (m)
9	172.66 (s)	
10	19.43 (q)	1.88 (d, $J = 2.0$ Hz)

4.7.3 ^1H -, ^{13}C -NMR Daten vom 2-Methyl-3,3a,6,7,8,10a-hexahydro-cyclonona[b]pyrrol (**155**)

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

Lösungsmittel: C_6D_6 , Spektrometer: Bruker DMX 600

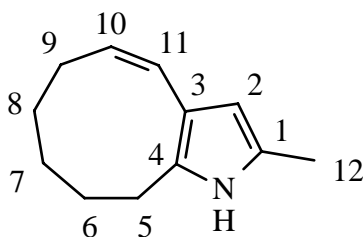


Position	δC	δH
1	172.66 (s)	
2	46.99 (t)	2a 2.33 (dd, $J=17.0; 9.9$ Hz) 2b 1.93 (dd, $J=17.0; 9.5$ Hz)
3	45.61 (d)	2.68 (m)
4	134.40 (d)	5.36 (m)
5	130.18 (d)	5.34 (m)
6	25.40 (t)	6a 2.00 (m) 6b 1.78 (m)
7	28.74 (t)	7a 1.37 (m) 7b 1.36 (m)
8	25.32 (t)	8a 2.01 (m) 8b 1.81 (m)
9	127.81 (d)	5.36 (m)
10	136.02 (d)	5.99 (dd, $J=10.8; 7.2$ Hz)
11	78.22 (d)	4.46 (m)
12	19.42 (q)	1.73 (d, $J=2.1$ Hz)

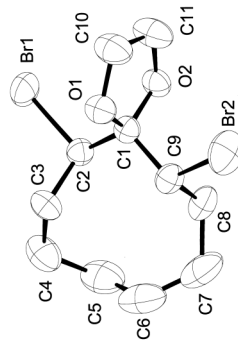
4.7.4 ^1H -, ^{13}C -NMR Daten vom 2-Methyl-1,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclonona[b]pyrrol (156)

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

Lösungsmittel: CD_2Cl_2 , Spektrometer: Bruker DMX 600

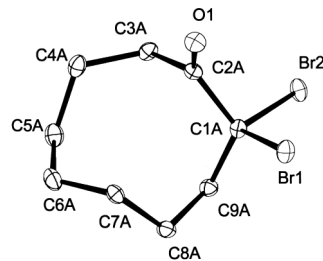


Position	δC	δH
1	124.57 (s)	
2	110.66 (d)	5.62 (d, $J= 2,6$ Hz)
3	118.34 (s)	
4	127.01 (s)	
5	30.03 (t)	2.82 (m)
6	30.42 (t)	1.71 (m)
7	24.27 (t)	1.63 (m)
8	29.06 (t)	1.61 (m)
9	28.68 (t)	2.33 (m)
10	126.18 (d)	5.34 (dt, $J= 11.4; 8.5$)
11	127.83 (d)	6.25 (d, $J= 11.4$)
12	12.6 (q)	2.16 (s)
NH		7.52

4.7.5 Kristallstruktur vom 6,13-Dibrom-1,4-dioxa-spiro[4,8]tridecan (**134**)

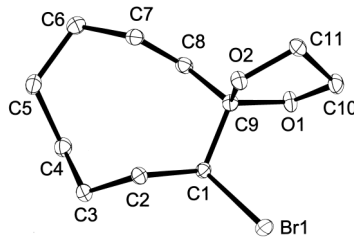
Formel:	$C_{11}H_{18}Br_2O_2$	
Farbe:	farblos	
Molmasse:	$342.07 \text{ g mol}^{-1}$	
Temperatur:	100 K	
Wellenlänge:	0.71073 \AA	
Kristallsystem:	Monoklin	
Raumgruppe:	P2/c, (Nr. 15)	
Gitterkonstanten:	$a=31.4053(4) \text{ \AA}$	$\alpha=90^\circ$
	$b=5.78380(10) \text{ \AA}$	$\beta=118.9740(10)^\circ$
	$c=16.5219(3) \text{ \AA}$	$\gamma=90^\circ$
Berechnete Dichte:	1.731 Mg m^{-3}	
Absorptionskoeffizient:	6.156 mm^{-1}	
F(000):	1360 e	
Kristallgröße:	$0.20 \times 0.12 \times 0.03 \text{ mm}^3$	
Θ -Grenzen für Datensammlung:	2.47 bis 33.03°	
Index Grenzen:	$-33 \leq h \leq 48, -8 \leq k \leq 8, -25 \leq l \leq 24$	
Aufgenommene Reflexe:	9492	
Unabhängige Reflexe:	4716 [$R_{\text{int}}=0.0685$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$:	2865	
Vollständigkeit zu $\Theta=33.03^\circ$:	95.0 %	
Absorptionskorrektur:	Gaussian	
Verfeinerungsmethode:	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F^2	
Daten/Einschränkungen/Parameter:	4716/0/136	
<i>Goodness-of-fit</i> auf F^2 :	1.393	
R [$I > 2\sigma(I)$]:	$R_1=0.0700$	$wR^2=0.1968$
R_w (alle Daten):	$R_1=0.1230$	$wR^2=0.2523$
Restelektronendichte:	$0.985 / -1.353 \text{ e\AA}^{-3}$	

4.7.6 Kristallstruktur vom 2,2-Dibromcyclononanon (135)



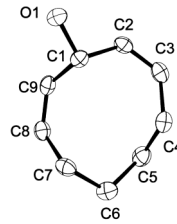
Formel:	$C_9H_{14}Br_2O$	
Farbe:	farblos	
Molmasse:	$298.02 \text{ g mol}^{-1}$	
Temperatur:	100 K	
Wellenlänge:	0.71073 \AA	
Kristallsystem:	Monoklin	
Raumgruppe:	$P2_1/c$, (Nr. 14)	
Gitterkonstanten:	$a=13.9266(2) \text{ \AA}$	$\alpha=90^\circ$
	$b=14.3408(2) \text{ \AA}$	$\beta=111.1370(10)^\circ$
	$c=10.9892(2) \text{ \AA}$	$\gamma=90^\circ\text{C}$
Berechnete Dichte:	1.934 Mg m^{-3}	
Absorptionskoeffizient:	7.873 mm^{-1}	
$F(000)$:	1168 e	
Kristallgröße:	$0.32 \times 0.05 \times 0.04 \text{ mm}^3$	
Θ -Grenzen für Datensammlung:	2.12 bis 33.12°	
Index Grenzen:	$-21 \leq h \leq 21, -22 \leq k \leq 21, -12 \leq l \leq 16$	
Aufgenommene Reflexe:	23199	
Unabhängige Reflexe:	7753 [$R_{\text{int}}=0.1072$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$:	6197	
Vollständigkeit zu $\Theta=33.03^\circ$:	99.9 %	
Absorptionskorrektur:	Gaussian	
Verfeinerungsmethode:	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F^2	
Daten/Einschränkungen/Parameter:	7753/0/217	
<i>Goodness-of-fit</i> auf F^2 :	1.101	
$R [I > 2\sigma(I)]$:	$R_1=0.0473$	$wR^2=0.1222$
R_w (alle Daten):	$R_1=0.0654$	$wR^2=0.1670$
Restelektronendichte:	$1.339 / -3.184 \text{ e \AA}^{-3}$	

4.7.7 Kristallstruktur vom E-13-Brom-1,4-dioxa-spiro[4,8]tridec-6-en (136)

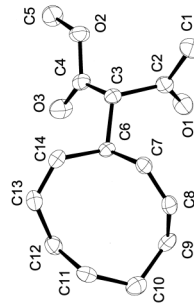


Formel:	$C_{11}H_{17}BrO_2$	
Farbe:	farblos	
Molmasse:	$261.16 \text{ g mol}^{-1}$	
Temperatur:	100 K	
Wellenlänge:	0.71073 \AA	
Kristallsystem:	Monoklin	
Raumgruppe:	$P2_1/c$, (Nr. 14)	
Gitterkonstanten:	$a=7.14430(10) \text{ \AA}$	$\alpha=90^\circ$
	$b=13.4880(2) \text{ \AA}$	$\beta=96.7760(10)^\circ$
	$c=11.3576(2) \text{ \AA}$	$\gamma=90^\circ$
Berechnete Dichte:	1.596 Mg m^{-3}	
Absorptionskoeffizient:	3.755 mm^{-1}	
F(000):	536 e	
Kristallgröße:	$0.20 \times 0.20 \times 0.10 \text{ mm}^3$	
Θ -Grenzen für Datensammlung:	$2.35 \text{ bis } 33.17^\circ$	
Index Grenzen:	$-10 \leq h \leq 8, -20 \leq k \leq 20, -17 \leq l \leq 17$	
Aufgenommene Reflexe:	11821	
Unabhängige Reflexe:	4126 [$R_{\text{int}}=0.0737$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$:	3359	
Vollständigkeit zu $\Theta=33.03^\circ$:	99.6%	
Absorptionskorrektur:	Gaussian	
Verfeinerungsmethode:	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F^2	
Daten/Einschränkungen/Parameter:	4126/0/127	
<i>Goodness-of-fit</i> auf F^2 :	1.025	
R [$I > 2\sigma(I)$]:	$R_1=0.0353$	$wR^2=0.0834$
R_w (alle Daten):	$R_1=0.0483$	$wR^2=0.0891$
Restelektronendichte:	$0.610 / -0.994 \text{ e\AA}^{-3}$	

4.7.8 Kristallstruktur vom Z,Z-Cyclonona-2,8-dienol (126)



Formel	$C_9H_{14}O$
Farbe	farblos
Molmasse	$138.20 \text{ g mol}^{-1}$
Temperatur	100 K
Wellenlänge	0.71073 \AA
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$, (Nr. 14)
Gitterkonstanten	$a=5.1770(3) \text{ \AA}$ $\alpha=90^\circ$ $b=23.7974(7) \text{ \AA}$ $\beta=90.638(2)^\circ$ $c=12.8564(7) \text{ \AA}$ $\gamma=90^\circ$
Volumen	$1583.80(15) \text{ \AA}^3$
Teilchen pro Elementarzelle	8
Brechnete Dichte	1.159 Mg m^{-3}
Absorptionskoeffizient	0.073 mm^{-1}
F(000)	608 e
Kristallgröße	$0.32 \times 0.20 \times 0.02 \text{ mm}^3$
Θ -Grenzen für Datensammlung	2.33 bis 22.49°
Index Grenzen	$-4 \leq h \leq 5, -25 \leq k \leq 25, -13 \leq l \leq 13$
Aufgenommene Reflexe	9672
Unabhängige Reflexe	2068 [$R_{\text{int}}=0.0782$]
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	1512
Vollständigkeit zu $\Theta=22.49^\circ$	99.8%
Absorptionskorrektur	Gaussian
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix kleinste Fehlerquadrate auf F^2
Daten/Einschränkungen/Parameter	2068/0/189
<i>Goodness-of-fit</i> auf F^2	1.101
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1=0.0458$ $wR^2=0.0937$
R_w (alle Daten)	$R_1=0.0743$ $wR^2=0.1058$
Restelektronendichte	$0.177 / -0.170 \text{ e \AA}^{-3}$

4.7.9 Kristallstruktur vom Z,Z-2-Cyclonona-2,8-dienyl-acetoacetat (**149**)

Formel	$C_{14}H_{20}O_3$
Farbe	farblos
Molmasse	236.30 g mol ⁻¹
Temperatur	100 K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	C2/c, (Nr. 15)
Gitterkonstanten	a=30.7682(8) Å $\alpha=90^\circ$ b=5.1307(2) Å $\beta=119.021(2)^\circ$ c=19.1813(9) Å $\gamma=90^\circ$
Volumen	2647.81(18) Å ³
Teilchen pro Elementarzelle	8
Berechnete Dichte	1.186 Mg m ⁻³
Absorptionskoeffizient	0.082 mm ⁻¹
F(000)	1024 e
Kristallgröße	0.28 × 0.07 × 0.01 mm ³
Θ -Grenzen für Datensammlung	1.51 bis 23.81°
Index Grenzen	-34 ≤ h ≤ 34, -5 ≤ k ≤ 4, -21 ≤ l ≤ 21
Aufgenommene Reflexe	4473
Unabhängige Reflexe	2004 [R _{int} =0.1587]
Reflexe mit I > 2σ(I)	1378
Vollständigkeit zu $\Theta=23.81^\circ$	98.7%
Absorptionskorrektur	keine
Verfeinerungsmethode	Voll-matrix, kleinste Fehlerquadrate auf F ²
Daten/Einschränkungen/Parameter	2004/0/154
Goodness-of-fit auf F ²	1.103
R [I > 2σ(I)]	R ₁ =0.0636 wR ² =0.1642
Rw (alle Daten)	R ₁ =0.1248 wR ² =0.2221
Restelektronendichte	0.624 / -0.841 eÅ ⁻³

5 Literaturverzeichnis

- (1) Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Wissinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46-126.
- (2) Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J. *Classics in Total Synthesis*; VCH: Weinheim, 1996.
- (3) Habermehl, G.; Hammann, P. *Naturstoffchemie*; Springer: Heidelberg, 1992.
- (4) Tsutsui, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1999**, 45-46.
- (5) Tsutsui, H.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 1451-1460.
- (6) Gerber, N. N. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 194-199.
- (7) Steglich, W.; Fugmann, B.; Lang-Fugmann, S. *Naturstoffe*; Thieme: Stuttgart, 1997.
- (8) Wrede, F.; Hettche, O. *Chem. Ber.* **1929**, *62*, 2678.
- (9) Wasserman, H. H.; McKeon, J. E.; Smith, L.; Forgione, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 506.
- (10) Rapoport, H.; Holden, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 635.
- (11) Wasserman, H. H.; Rodgers, G. C.; Keith, D. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 825.
- (12) Harashima, K.; Tsuchida, N.; Nagatsu, J. *Agr. Biol. Chem.* **1966**, *31*, 481.
- (13) Wasserman, H. H.; Keith, D. D.; Nadelson, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1264-1265.
- (14) Wasserman, H. H.; Fukuyama, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1387.
- (15) Gerber, N. N.; McInnes, G. A.; Smith, D. G.; Walter, J. A.; Wright, J. L. C.; Vining, L. C. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1155-1163.
- (16) Gerber, N. N. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 809.
- (17) Gerber, N. N. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 636.
- (18) Gerber, N. N. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 925.
- (19) Hayakawa, Y.; Kawakami, K.; Seto, H.; Furihata, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2701.
- (20) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2944.
- (21) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817.
- (22) Manderville, R. A. *Current Medicinal Chemistry - Anticancer Agents* **2001**, *1*, 195-218.
- (23) Yamamoto, C.; Takemoto, H.; Kuno, H. K.; Yamamoto, D.; Tsubura, A.; Kamata, K.; Hirata, H.; Yamamoto, A.; Kano, H.; Seki, T.; Inoue, K. *Hepatology* **1999**, *30*, 894.
- (24) Boyd, R. R. In *Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials and Approval*; Teicher, B., Ed.; Humana Press Inc.: Totowa, NJ, 1987, S. 23.
- (25) Borah, S.; Melvin, M. S.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4557-4562.
- (26) Melvin, M. S.; Calcutt, M. W.; Nofle, R. E.; Manderville, R. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 742-748.
- (27) Melvin, M. S.; Tomlinson, J. T.; Saluta, G. R.; Kucera, G. L.; Lindquist, N.; Manderville, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6333-6334.
- (28) Park, G.; Tomlinson, J. T.; Melvin, M. S.; Wright, M. W.; Day, C. S.; Manderville, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 113-116.
- (29) Fürstner, A.; Grabowski, E. J. *ChemBioChem.* **2001**, *9*, 706-709.
- (30) Melvin, M. S.; Tomlinson, J. T.; Park, G.; Day, C. S.; Saluta, G. R.; Kucera, G. L.; Manderville, R. A. *Chem. Res. Toxicol.* **2002**, *15*, 734-741.
- (31) Kataoka, T.; Muroi, M.; Ohkuma, S.; Waritani, T.; Magae, J.; Takatsuki, A.; Kondo, S.; Yamasaki, M.; Nagai, K. *FEBS Lett.* **1995**, *359*, 53-59.
- (32) Sato, T.; Konno, H.; Tanaka, Y.; Kataoka, T.; Nagai, K.; Wasserman, H. H.; Ohkuma, S. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 21455-21462.
- (33) Castro, A. J. *Nature (London)* **1967**, *213*, 903-904.
- (34) D'Alessio, R.; Bargiotti, A.; Carlini, O.; Colotta, F.; Ferrari, M.; Gnocchi, P.; Isetta, A.; Mongelli, N.; Motta, P.; Rossi, A.; Rossi, M.; Tibolla, M.; Vanotti, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2557-2565.
- (35) Lee, M.-H.; Yamashita, M.; Tsuji, R. F.; Yamasaki, M.; Kataoka, T.; Magae, J.; Nagai, K. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 92-94.

- (36) Gerber, N. N.; Stahly, D. P. *Applied Microbiology* **1975**, *30*, 807-810.
- (37) Tsao, S.-W.; Rudd, B. A. M.; He, X.-G.; Chang, C.-J.; Floss, H. G. *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 128-131.
- (38) Laatsch, H.; Kellner, M.; Weyland, H. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 187-191.
- (39) Wasserman, H. H.; Lombardo, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1725-1728.
- (40) Boger, D. L.; Patel, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2499-2502.
- (41) Boger, D. L.; Patel, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1405-1415.
- (42) D'Alessio, R.; Rossi, A. *Synlett* **1996**, 513-514.
- (43) Wasserman, H. H.; Keith, D. D.; Nadelson, J. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1867-1871.
- (44) Wasserman, H. H.; Gosselink, E.; Keith, D. D.; Nadelson, J.; Sykes, R. J. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1863-1886.
- (45) Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8305-8314.
- (46) Fürstner, A.; Krause, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8281-8286.
- (47) Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275-8280.
- (48) Zard, S. Z. *Synlett* **1996**, 1148-1154.
- (49) Deeming, A. J.; Owen, D. W.; Powell, N. I. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *398*, 299-310.
- (50) Ferreira, C. M.; Guedes da Silva, M. F. C.; Kukushkin, V. Y.; Frausto da Silva, J. J. R.; Pombeiro, A. J. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 325-326.
- (51) Nishimura, T.; Uemura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12049.
- (52) Kitamura, M.; Zaman, S.; Narasaka, K. *Synlett* **2001**, 974-976.
- (53) Tsutsui, H.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2001**, 526-527.
- (54) Kitamura, M.; Chiba, S.; Saku, O.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 606-607.
- (55) Koganemaru, Y.; Kitamura, M.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **2002**, 784-785.
- (56) Göttlich, R. *Synthesis* **2000**, 1561-1564.
- (57) Takai, K.; Katsura, N.; Kunisada, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 1724.
- (58) Nobis, M.; Drießen-Hölscher, B. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4105.
- (59) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818.
- (60) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852-860.
- (61) Galli, C.; Mandolini, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117-3125.
- (62) Zuccarello, F.; Buemi, G.; Favini, G. *J. Mol. Struct.* **1971**, *8*, 459-470.
- (63) Kürzlich wurde die erste Synthese eines neungliedrigen Carbocyclus mittels RCM beschrieben: Clark, J. S.; Marlin, F.; Nay, B.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 89-92.
- (64) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley: New York, 1995.
- (65) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 385.
- (66) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.
- (67) Heumann, A.; Åkermark, A.; Hansson, S.; Rein, T. In *Org. Synth.*; White, J. D., Ed.; John Wiley: New York, 1990; Vol. 68, S. 109-115.
- (68) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 805.
- (69) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 893.
- (70) Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2098-2115.
- (71) Metzger, H. In *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*; Müller, E., Ed.; Thieme: Stuttgart, 1968; Vol. X/4, S. 56-60.
- (72) Blau, K. In *Handbook of Derivatives for Chromatography*; Blau, K., King, G. S., Eds.; Heyden: London, 1977, S. 132-133
- (73) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C. P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23-41.
- (74) Gossauer, A. In *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*; Kreher, R. R., Ed.; Thieme: Stuttgart, 1994; Vol. E6a, S. 556-798.
- (75) Fu, P. P.; Harvey, R. G. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 317.
- (76) Schwetlick, K. *Organikum*, 20 ed.; Barth: Leipzig, 1996.
- (77) Bräse, S.; de Meijere, A. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Stang, P. J., Ed.; Wiley-VCH: New-York, 1998, S. 99.
- (78) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.
- (79) Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts*; Wiley: New York, 2000.

Zur Entwicklung und Anwendung der asymmetrischen Heck-Reaktion beachte man u. a. die drei folgenden Veröffentlichungen:

- (80) Kagechika, K.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4093-4094.
- (81) Shibasaki, M.; Boden, C. D. J.; Kojima, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371-7395.
- (82) Shibasaki, M.; Vogl, E. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 1-15.
- (83) Mayr, H.; Heilmann, W.; Lammers, R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6663-6668.
- (84) Mayr, H.; Heilmann, W. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6657-6662.
- (85) Cazeau, F.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2089-2100.
- (86) Reetz, M. T.; Maier, W. F.; Chatzicosifidis, I.; Giannis, A.; Heimbach, H.; Löwe, U. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3741.
- (87) Reetz, M. T.; Maier, W. F.; Heimbach, H.; Giannis, A.; Anastassious, G. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 3734.
- (88) Cookson, R. C.; Gupte, S. S. In *Org. Synth.*; John Wiley: 1971; Vol. 51, p 121-128.
- (89) Noyori, R.; Ohnishi, Y.; Kato, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *19*, 1515-1518.
- (90) Noyori, R.; Ohnishi, Y.; Kato, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *97*, 928-929.
- (91) Noyori, R.; Ohnishi, Y.; Kato, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 2881-2883.
- (92) Garbisch, E. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2109-2120.
- (93) Krabbenhoft, H. O. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4285-4294.
- (94) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596-7597.
- (95) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- (96) Mock, W. L.; Hartman, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5767-5768.
- (97) Eistert, B.; Regitz, M. In *Methoden der Organischen Chemie*; Müller, E., Ed.; Georg Thieme: Stuttgart, 1976; Vol. VII/2b, S. 1867.
- (98) Dauben, W. G.; Wiseman, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3545-3549.
- (99) Trost, B. M.; Hung, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6837-6839.
- (100) Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617.
- (101) Szabo, K. J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 136-143.
- (102) Dedieu, A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 543-600.
- (103) Brown, C. A. *Synthesis* **1978**, 754-755.
- (104) Brown, C. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 222-223.
- (105) Brown, C. A.; Jadhav, P. V. *Org. Synth.* **1987**, *65*, 224.
- (106) Devaprabhakara, D.; Cardenas, C. G.; Gardner, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1553-1554.
- (107) Terry, W. G.; Jackson, A. H.; Kenner, G. W.; Kornis, G. J. *Chem. Soc.* **1965**, 4389.
- (108) Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 291-292.
- (109) Chatt, J. *Chem. Rev.* **1951**, *51*, 7-43.
- (110) Tsuji, J. *Synthesis* **1983**, 369-384.
- (111) Manning, D.; Nöth, H. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 854-855.
- (112) Burgess, K.; Ohlmeyer, M. J. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1179-1191.
- (113) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.
- (114) Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 601-612.
- (115) Doucet, H.; Fernandez, E.; Layzell, T. P.; Brown, J. M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1320-1330.
- (116) Kono, H.; Ito, K.; Nagai, Y. *Chem. Lett.* **1975**, 1095-1096.
- (117) Brown, H. C. *Hydroboration*; Benjamin/Cummings: Reading, MA, 1980.
- (118) Smith, K. In *Organometallics in Synthesis*; Schlosser, M., Ed.; John Wiley: New York, 1996, S. 461.
- (119) Zaidlewicz, M. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *293*, 139-146.
- (120) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277-7287.
- (121) Speicher, A.; Bomm, V.; T., E. *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 588-590.
- (122) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1038-1042.
- (123) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035-1038.
- (124) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*; 4 ed.; Blackwell Science Ltd: Oxford, 2000.

- (125) Vedejs, E.; Peterson, M. J. In *Top. Stereochem.*; Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; John Wiley: New York, 1994; Vol. 21, S. 1-157.
- (126) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- (127) Smith, A. B. I.; Jerris, P. J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1845-1855.
- (128) Fitjer, L.; Quabeck, U. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 855-864.
- (129) Köster, R.; Simic, D.; Grassberger, M. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *739*, 211-219.
- (130) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.
- (131) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
- (132) Crabtree, R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331-338.
- (133) Stork, G.; Kahne, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1072-1073.
- (134) Wender, P. A.; Badham, N. F.; Conway, S. P.; Floreancig, P. E.; Glass, T. E.; Gränicher, C.; Houze, J. B.; Jänichen, J.; Lee, D.; Marquess, D. G.; McGrane, P. L.; Meng, W.; Mucciari, T. P.; Mühlebach, M.; Natchus, M. G.; Paulsen, H.; Rawlins, D. B.; Satkofsky, J.; Shuker, A. J.; Sutton, J. C.; Taylor, R. E.; Tomooka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755-2756.
- (135) Zur potentiellen asymmetrischen Hydrierung der exocyclischen Doppelbindung mit einem "chiralen CRABTREE-Katalysator" siehe: Lightfoot, A.; Schnider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3047-3050.
- (136) Colaccici, A. *Atti R. Accad. dei Linc. Rom [5]* **1910**, *19*, 645-48.
- (137) Fischer, H.; Sturm, E.; Friederich, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *461*, 244-277.
- (138) Momenteau, M.; Boudif, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1235-1242.
- (139) Montforts, F.-P.; Schwartz, U. M. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 767-768.
- (140) Montforts, F.-P.; Schwartz, U. M. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 709-725.
- (141) Lightner, D. A.; Thyran, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4345-4348.
- (142) Lightner, D. A.; Thyran, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 315-318.
- (143) Bobal, P.; Lightner, D. A. *Synthesis* **2000**, 1835-1838.
- (144) Moranta, C.; Pujol, M. D.; Molins-Pujol, A. M.; Bonal, J. *Synthesis* **1999**, 447-452.
- (145) Berner, H.; Schulz, G.; Reinshagen, H. *Monatsh. Chem.* **1977**, *108*, 285-297.
- (146) Cassidy, M. A.; Crockett, N.; Leeper, F. J.; Battersby, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2079-2090.
- (147) Lynn, D. G.; Jaffe, K.; Cornwall, M.; Tramontano, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5858-5859.
- (148) Barton, D. H. R.; Hui, R. A. H.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2179-2185.
- (149) Anderson, H. J.; Griffiths, S. J. *Can. J. Chem.* **1967**, *45*, 2227-2234.
- (150) Abell, A. D.; Nabbs, B. K.; Battersby, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1741-1746.
- (151) Trahanovsky, W. S.; Young, L. B. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2033-2035.
- (152) Cherif, M.; Cotelte, P.; Catteau, J.-P. *Heterocycles* **1992**, *34*, 1749-1758.
- (153) Cotelte, P.; Catteau, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3855-3858.
- (154) Badea, I.; Cotelte, P.; Catteau, J.-P. *Synthetic Communications* **1994**, *24*, 2011-2016.
- (155) Syper, L. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *37*, 4493-4498.
- (156) Moreno-Vargas, A. J.; Robina, I.; Fernandez-Bolanos, J. G.; Fuentes, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9271-9274.
- (157) Montforts, F.-P.; Schwartz, U. M. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2301-2303.
- (158) Stierle, D. B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4980-4982.
- (159) Teeter, H. M.; Bell, E. W. In *Org. Synth.*; Coll. ed. 1963; Vol. 4, S. 125-128.