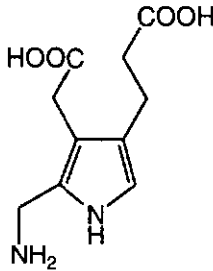


1322

UNIVERSITE DE NEUCHATEL  
FACULTE DES SCIENCES

**EINE KURZE SYNTHESE VON  
PORPHOBILINOGEN (PBG) -  
BASIEREND AUF EINEM BIOMIMETISCHEN  
KONZEPT**



Thèse  
présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Neuchâtel  
pour l'obtention du grade de docteur ès Science  
par

**ANDRE CHAPERON**

de St. Gingolph VS  
Chimiste diplômé de l'Université de Zurich

Mars 1996

# IMPRIMATUR POUR LA THÈSE

Une nouvelle synthèse de la porphobilinogène basée sur  
un concept biomimétique.

de M. André Chaperon

---

UNIVERSITÉ DE NEUCHÂTEL  
FACULTÉ DES SCIENCES

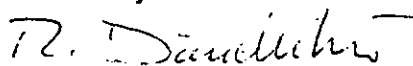
La Faculté des sciences de l'Université de  
Neuchâtel sur le rapport des membres du jury,

Messieurs R. Neier R. Tabacchi  
et Ch. Leumann (Berne)

autorise l'impression de la présente thèse.

Neuchâtel, le 2 mai 1996

Le doyen:



R. Dändliker

Für meine Eltern -  
in Dankbarkeit

... und allen,  
die auf ihre Weise  
zum Gelingen dieser  
Arbeit beigetragen haben.

Diese Arbeit entstand in der Zeit von April 1992 bis März 1996 am Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Reinhard Neier.

Ich danke meinem verehrten Lehrer, Reinhard Neier, für seine volle Unterstützung und die vielen interessanten und auch lehrreichen Diskussionen. Sein entgegengebrachtes Vertrauen, die grossen Freiheiten und das angenehme Arbeitsklima werden mich diese Zeit in Neuchâtel nicht vergessen lassen.

Ich danke den Mitgliedern der Prüfungskommission, Herrn Prof. Dr. Christian Leumann (Universität Bern) und Herrn Prof. Dr. Raffaele Tabacchi (Université de Neuchâtel) für ihre Bereitschaft, diese Arbeit zu begutachten.

Vielen Dank gebührt auch Frau Dr. Cécile Pasquier, meiner Oberassistentin und Labomachbarin, für ihre Hilfsbereitschaft und ihr grosses Verständnis für meine nicht immer ganz konforme Arbeitsweise.

Einen ganz besondern Dank gilt meinen Arbeitskollegen und Freunden, Maurus Marty, Matthias Hertz, Alain Greppi, Jörg Velker, Thomas Engeloch, Thomas Thyran, Pavel Bobal, Caroline Jarret, Pierre-Yves Musard, Nicolas Burki, Bernhard Orsat, Martin Schweissgut, George Skoroumounis, Andreas Franz, Joseph Schoepfer, Anton Aeby und Dominique Aebi.

Ich danke meinen Studenten (Ulrich Scholten, Bertrand Huguelet, Maria-Theresa Vilches und Damien Reymond) für ihre Mitarbeit anlässlich ihres Fortgeschrittenenpraktikums in unserer Gruppe. Vielen Dank auch an Maria Fernandez für die Bearbeitung der einstufigen Nitrilsynthese während ihrer Diplomarbeit.

Für die Ausführung der analytischen Arbeiten danke ich Dr. Saturnin Claude, Frau Dr. Meilliko Dai-Meier, Heinz Bursian, Frau Dr. Christane Bobillier, Dr. Yves Carraux, Frau Mafalda Rama und Prof. Raffaele Tabacchi.

Ich danke Frau Prof. Helen Stöckli-Evans, Dr. Gerd Reinwald und Frau Dr. Antonia Neels für das Ausführen der Röntgenstrukturanalysen.

Ebenfalls möchte ich mich bei den Damen und Herren des Mikroanalytelabors der Firma Ciba-Geigy in CH-1723 Marly für die Ausführung der Elementaranalysen bedanken.

Besten Dank dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* und dem *Stipendienfonds der Basler chemischen Industrie* für die gewährte finanzielle Unterstützung.

## Abkürzungen

active site	katalytisch aktive Enzymregion
ALA	$\delta$ -Aminolävulinsäure
ALAD	$\delta$ -Aminolävulinsäuredehydratase
APT	Attached Proton Test
A-side	Essigsäureseitenkette
atm	Atmosphären
Bn	Benzyl
5-CLA	5-Chlorlävulinsäure
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	Direct Chemical Ionisation
DMAP	Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Elementaranalyse
EI	Electronical Ionisation
Enz	Enzym
eq.	Moläquivalent
EtOH	Ethanol
FC	Flash Chromatographie
GC	Gaschromatographie
h	Stunden
HETCOR	Heteronuclear Shift Correlated 2D-NMR
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HMDS	Hexamethyldisilazan
Hept	Heptan
Hex	Hexan
IR	Infrarotspektroskopie
LM	Lösungsmittel
MeOH	Methanol
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhouse Effect
PBG	Porphobilinogen
PBGS	Prophobilinogensynthase

PSC	Präparative Säulenchromatographie
P-side	Propionseitenkette
pTsOH	para-Toluolsulphonsäure
rac	Racemisches Gemisch
RT	Raumtemperatur
TfO	Trifluoromethansulphonat (Triflat)
THP	Tetrahydropyran
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TEA	Triethylamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSI	Trimethylsilyliodid
<i>tert.</i> -BDMS	<i>tert.</i> Butyldimethylsilyl
X-RAY	Röntgenstrukturanalyse

1.	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	1
	1.1 Summary (english).....	1
	1.2 Résumé (français).....	3
	1.3 Zusammenfassung (deutsch) .....	5
	1.4 Strukturen von wichtigen Molekülen .....	8
2.	<b>EINLEITUNG</b> .....	13
	2.1 Natürliches Vorkommen von Monopyrrolen .....	13
	2.2 Porphobilinogen als zentrales Zwischenprodukt der Tetra- pyrrole.....	14
	2.3 Aktueller Wissensstand über die Porphobilinogensynthetase (PBGs).....	17
	2.3.1 Allgemeines.....	17
	2.3.2 Mechanistische Studien .....	18
	2.4 Die Mechanismen von <i>Jordan</i> und <i>Shemin</i> im Vergleich .....	21
	2.4.1 Natürliche Reaktivität der ALA .....	21
	2.4.2 C-C Verknüpfungsmechanismus nach <i>Shemin</i> .....	22
	2.4.3 C-N Verknüpfungsmechanismus nach <i>Jordan</i> .....	23
	2.5 Biomimetik .....	25
	2.5.1 Versuch einer Definition .....	25
	2.5.2 Eigenschaften von Enzymen .....	25
	2.6 Eine neue Pyrrolsynthese - Gruppeninterne Arbeiten .....	26
	2.7 Bekannte PBG-Synthesen im Vergleich .....	28
	2.7.1 PBG-Synthese nach <i>MacDonald</i> .....	29
	2.7.2 PBG-Synthese nach <i>Plieninger</i> und <i>Evans</i> .....	30
	2.7.3 PBG-Synthese nach <i>Anderson</i> .....	31
	2.7.4 PBG-Synthese nach <i>Frydman</i> und <i>Rapoport</i> .....	32
	2.7.5 PBG-Synthese nach <i>Adamczyk</i> und <i>Reddy</i> .....	33
3.	<b>PROBLEMSTELLUNG</b> .....	34
	3.1 Im Allgemeinen .....	34
	3.2 Im Speziellen .....	36
	3.2.1 Regioselektive Synthese von Silylenolethern .....	36
	3.2.2 Aufgabenstellung dieser Dissertation .....	37
4.	<b>THEORETISCHE GRUNDLAGEN</b> .....	38
	4.1 Methoden in der Pyrrolsynthese .....	38

## Inhaltsverzeichnis

4.1.1	Allgemeine Uebersicht .....	38
4.1.2	Die <i>Hantz'sche</i> Pyrrolsynthese .....	39
4.1.3	Die <i>Knorr'sche</i> Pyrrolsynthese .....	40
4.2	Methoden der (C-C)-Verknüpfung .....	42
4.2.1	C(3)-C(4)-Verknüpfung als erster Schritt in Pyrrolsynthesen .....	42
4.2.2	Die gerichtete, gekreuzte Aldolkondensation (Crossaldol) .....	46
4.2.3	Die <i>Mukaiyama</i> -Reaktion .....	48
4.2.4	Die Katalyse mit TMSOTf und nichtmetallischen Lewissäuren .....	50
4.3	Einführung und Reduktion von Aminoschutzgruppen .....	51
4.3.1	Synthese und Reduktion von Aziden .....	51
4.3.2	Synthese und Reduktion von Cyanhydrinen .....	51
4.3.3	Synthese und Reduktion von $\alpha$ -Ketoximen .....	55
4.4	Reaktivität von Pyrrolen .....	58
4.4.1	Reaktivität des Pyrrolrings im Ueberblick .....	58
4.4.2	Reaktivität des Porphobilinogens .....	59
4.4.3	Entschützen von PBG-Derivaten .....	63
5.	<b>DISKUSSION DER RESULTATE</b> .....	66
5.1	Synthese von Silylenolethern und Carbonylkomponenten .....	66
5.1.1	Synthese der Enolkomponenten .....	66
5.1.2	Synthese der Carbonylkomponenten .....	71
5.2	Modellkopplungen und Modellpyrrole .....	75
5.2.1	Aldolreaktionen mit dem Phthalimidosilylenolether <b>122</b> .....	75
5.2.2	Reduktion von Aldolkopplungsprodukten .....	79
5.3	Die Limiten des Anfangsprojektes .....	86
5.3.1	Die Grenzen der Kopplungsversuche - ein Ueberblick .....	86
5.3.2	TiCl <sub>4</sub> als Lewissäure im Tieftemperaturversuch .....	94
5.3.3	Ein Deutungsversuch anhand von Zersetzungsprodukten .....	97
5.4	Ketone und Acylcyanid als Kopplungspartner .....	100
5.4.1	Abkehr von den ursprünglich verwendeten Carbonylkomponenten .....	100
5.4.2	Die erfolgreiche Acylcyanid-Variante .....	103
5.4.3	Synthese des PBG-analogen Pyrazols .....	107
5.5.	Katalytische Hydrierungen zum PBG-Derivat <b>26</b> .....	112

5.5.1	Transformation des freien Cyanhydrins <i>rac</i> -177 .....	112
5.5.2	Reduktion des geschützten Cyanhydrins <i>rac</i> -178 .....	115
5.5.3	Alternative Entschützungsversuche zum freien PBG (7) .....	117
5.6	Eine noch nicht ausgereifte Oximvariante .....	119
5.6.1	Modellkopplungen .....	119
5.6.2	Synthese von ALA-Substratanalogen .....	124
5.6.3	Erste Entwicklungsversuche einer PBG-Oximvariante .....	126
6.	<b>RESULTATE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN</b> .....	<b>128</b>
7.	<b>EXPERIMENTELLER TEIL</b> .....	<b>131</b>
7.1	Analytische Methoden und Geräte .....	131
7.2	Lösungsmittel .....	134
7.3	Chemikalien und Gase .....	135
8.	<b>SYNTHESEN</b> .....	<b>137</b>
8.1	Synthese der Enolkomponenten .....	137
	44, <i>E/Z</i> -45, 121, 122, <i>E/Z</i> -123, <i>E/Z</i> -124, <i>E/Z</i> -130.	
8.2	Synthese der Carbonylkomponenten .....	145
	97, 105, 106, 132, 133, 136, 137, 141, 142, 143, 144.	
8.3	Modellkopplungen und deren Umsetzung .....	157
	145, 146, 147, <i>rac</i> -148, <i>E/Z</i> -149, <i>rac</i> -150, <i>rac</i> -151, <i>rac</i> -152, <i>E/Z</i> -153, 155, 158, 159, 160, 162, <i>rac</i> -164, <i>rac</i> -165, <i>rac</i> -172.	
8.4	PBG-Synthesen .....	179
	26, <i>rac</i> -173, <i>rac</i> -177, <i>rac</i> -178, 183, 184.	
8.5	Synthese des PBG-analogen Pyrazols .....	189
	<i>rac</i> -176, 180, 181, 182.	
8.6	Kopplungsprodukte der Oximvariante .....	196
	<i>rac</i> -187, <i>rac</i> -189, <i>rac</i> -190, <i>rac</i> -191, <i>rac</i> -192, <i>rac</i> -193.	
8.7	Synthese von PBGS-Eduktanalogen .....	205
	108, 109, 110, 111, 112, 114, 139.	
9.	<b>WEITERE ARBEITEN</b> .....	<b>214</b>
9.1	Eine Eintopfsynthese: Direkte Transformation von Säurechloriden in Nitrile .....	214
9.1.1	Entstehungsgeschichte .....	214
9.1.2	Silylierte Amide und Nitrilsynthesen in der Literatur .....	215
9.1.3	Mechanistische NMR-Studien von silylierten Amiden .....	216

## Inhaltsverzeichnis

---

9.2	Resultate und Schlussfolgerungen der Diplomarbeit von <i>Maria Fernandez</i> .....	217
9.3	Resultate der Schlussarbeit von <i>Maria-Theresa Vilches</i> .....	220
9.4	Synthese des 4-Nitrilbutansäuremethylesters (196) .....	221
10.	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>222</b>
11.	<b>ANHANG</b> .....	<b>231</b>

# 1. ZUSAMMENFASSUNG

## 1.1 summary (english)

A new and short synthesis of Porphobilinogen (PBG (7)) is described based on the postulated enzyme mechanism proposed by *Shemin* in 1968. The enzyme, porphobilinogene synthetase (PBGs), condenses two molecules of  $\delta$ -amino-levulinic acid (ALA (9)) by a (C-C)-bond formation as the central step toward the PBG.

The aim of the project was to develop a biomimetic synthesis starting from fully functionalised ALA derivatives. In a cross aldol reaction of the *Mukaiyama* type, the enol and carbonyl component should be condensed to analogs of the postulated intermediate 98 (figure a).

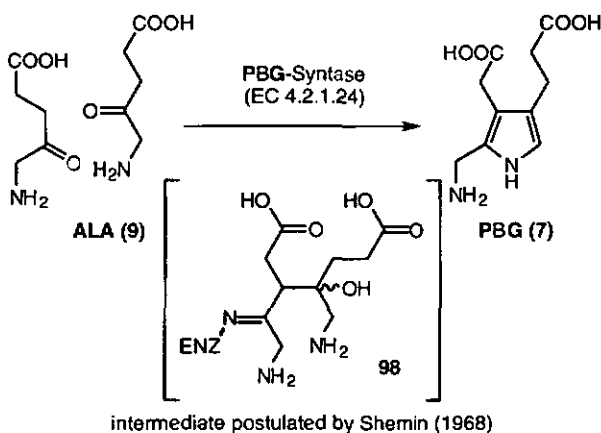


figure a: Postulated intermediate 98 of the PBGS enzyme mechanism proposed by *Shemin* (1968).

The model coupling between the silyl enol ether of phthalimidoacetone (122) and the 5-Azido-4,4-dimethoxy methyl levulinate (14) in a cross aldol reaction of the *Mukaiyama* type was successful. The coupled product *rac*-151 could be transformed into the model pyrrole 155; an identical reaction with the ALA analog silyl enol ether *E/Z*-45 did not work at all.

Only the use of the more electrophilic carbonyl component 97 was successful. The yield of condensation product *rac*-177 could be raised to 87% (<sup>1</sup>H-NMR

spectroscopy). Transacetalisation of the cyanohydrine *rac*-177 with acetone enolacetate/*p*TsOH gave the cyanoacetate *rac*-178 which could be transformed directly to the PBG derivative **26** by hydrogenolysis on Raney-Nickel.

Kenner *et al.* [1] deprotected **26** in two steps to the free PBG (**7**) in a total yield of 44% (figure b).

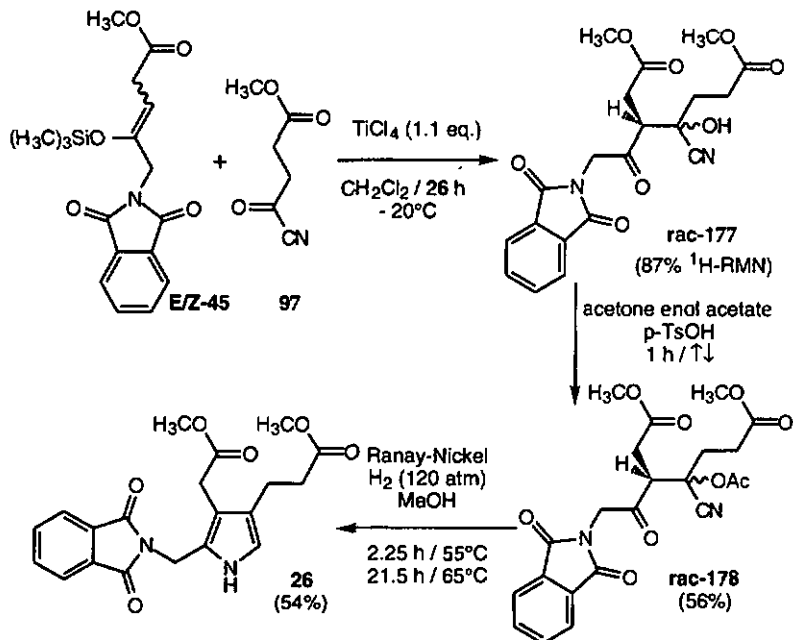


figure b: Synthesis of the protected PBG derivative **26** - starting from the silyl enol ether *E/Z*-45 and the acyl cyanide **97**.

Beside the development of a new synthetic approach to PBG (**7**) the obtained results help to elucidate the enzyme mechanism of PBGS:

- The spontaneous aromatisation of the reduced intermediates *rac*-173, *rac*-177 and *rac*-178 to the protected PBG derivative **26** shows, that from a chemical point of view the aromatisation to PBG has not to be catalysed by the enzyme.

- This result supports *Shemin's* hypothesis, that the PBGS could be a simple aldolase, forming an aldol product, which condenses spontaneously to the corresponding pyrrole.
- Starting from the model compounds *rac*-151 and *rac*-152 cyclic imines could be detected by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy as relatively stable intermediates of the catalytic hydrogenolysis to the corresponding pyrroles 155 and 162. The loss of  $\text{H}_2\text{O}$  and methanol respectively seems to be the rate determining step in product formation.

On the other hand the unsaturated azides *E*- und *Z*-153 react quickly to the pyrrole 162.

## 1.2 Résumé (français)

Une nouvelle synthèse du Porphobilinogène (PBG (7)), basée sur le mécanisme enzymatique de *Shemin* publié en 1968, a été réalisée. Ce mécanisme implique la formation initiale de la liaison C-C à partir de deux molécules d'acide  $\delta$ -Aminolévulinique (ALA (9)) par la Porphobilinogène Synthétase (PBGS) pour obtenir le Porphobilinogène (figure a).

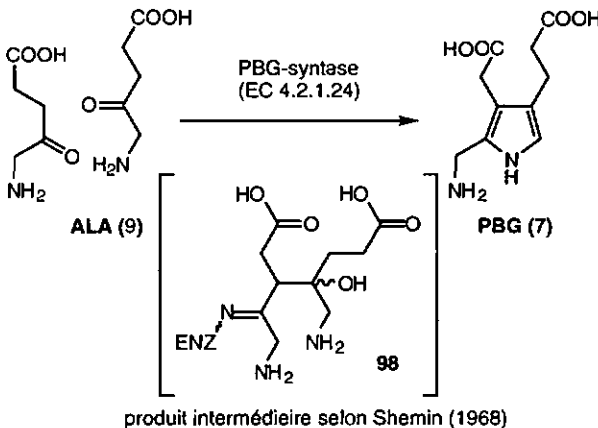


figure a: Mécanisme enzymatique proposé par *Shemin* (1968).

Afin de suivre un concept fondé sur les principes biomimétiques, on a utilisé des dérivés d'ALA fonctionnalisés (composé énol et carbonylé) dans des réactions aldol orientées du type *Mukaiyama* afin d'obtenir des produits analogues à l'intermédiaire 98.

A partir d'essais préliminaires concluants basés sur le modèle d'une réaction *Mukaiyama* entre le silylénolether du phthalimidoacétone (122) avec le 5-Azido-4,4-diméthoxylévulinate de méthyle (14), on pouvait obtenir l'intermédiaire *rac*-151, qui pouvait être transformé par la suite en pyrrole 155. Ceci ne fut cependant pas le cas pour la réaction faisant intervenir le silylénolether *E/Z*-45.

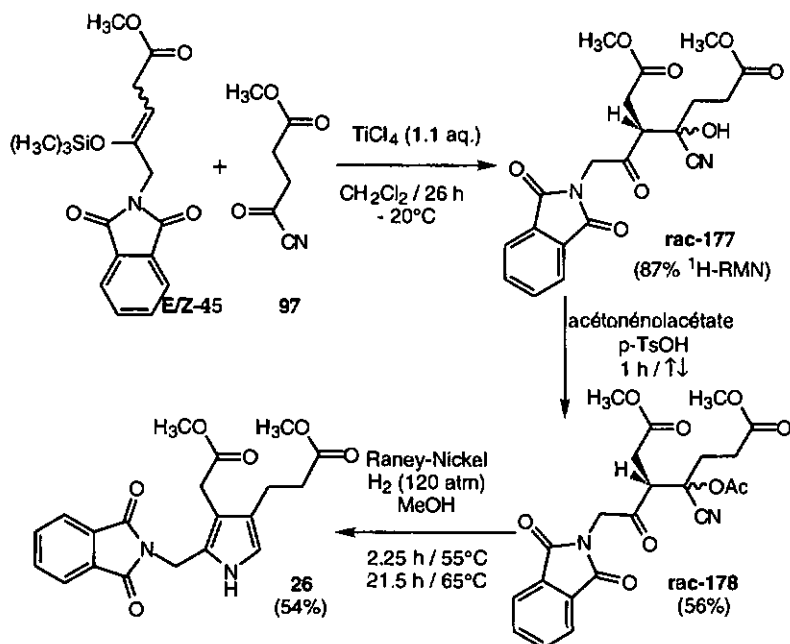


figure b: Synthèse du dérivé PBG 26 à partir du silylénolether *E/Z*-45 et du cyanure d'acyle 97.

L'utilisation du composé carbonylé 97, plus électrophile, a permis d'obtenir de bons résultats. En effet, le rendement en produit de couplage *rac*-177 a pu être amené à 87% (mesuré par  $^1\text{H-NMR}$ ). La transacétylisation de la cyanhydrine *rac*-177 en présence de l'acétonénoylacétate en milieu acide (*p*-TsOH) a conduit à la formation du cyanoacétate *rac*-178, ce composé pouvant être ensuite directement hydrogéné en dérivée du PBG 26 ( $\text{H}_2$  en présence de Ni-Raney).

*Kenner et al.* [1] ont déprotégé 26 en Porphobilinogène (7) en deux étapes avec un rendement de 44% (figure b).

En plus des travaux portant sur la synthèse du PBG, on a pu apporter quelques informations supplémentaires quant à l'élucidation du mécanisme enzymatique du PBGS:

- L'aromatisation spontanée des composés intermédiaires réduits *rac*-173, *rac*-177 et *rac*-178 en dérivé protégé 26 montre que du point de vue chimique l'aromatisation du composé intermédiaire 98 en PBG n'est pas nécessairement catalysée par l'enzyme.
- Ce résultat confirme l'hypothèse de *Shemin*, selon laquelle, la PBGS pourrait faire partie des aldolases, la réaction aldol étant suivie immédiatement par la cyclisation du produit.
- A partir des modèles des produits de couplage *rac*-151 et *rac*-152, des imines cycliques relativement stables peuvent être détectés par  $^1\text{H}$ -RMN. Ces imines correspondent aux composés formés par hydrogénation catalytique qui ensuite se stabilisent par aromatisation en pyrrole 155 et 162. La perte d'eau ou de méthanol semble être l'étape déterminant la vitesse de la réaction. Au contraire, les azotures insaturés E- und Z-153 se transforment rapidement en pyrrole 162.

### 1.3 Zusammenfassung (Deutsch)

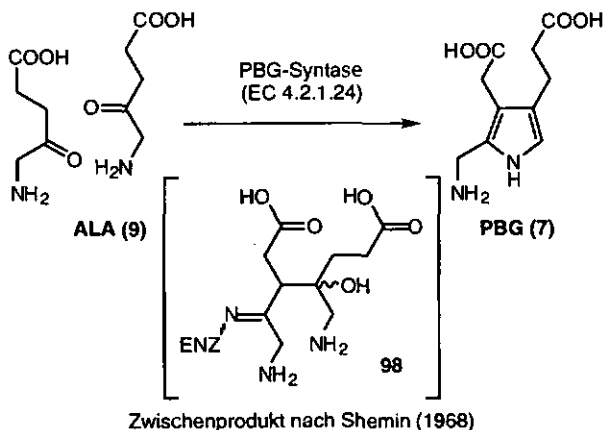


Abbildung a: Postuliertes Zwischenprodukt 98 des PBGS-Enzymmechanismus nach *Shemin* (1968).

Es wird eine neue, kurze Synthese von Porphobilinogen (PBG (7)) beschrieben, basierend auf einem von *Shemin* 1968 postulierten Enzymmechanismus. Das Enzym, die Porphobilinogen Synthetase (PBGs), kondensiert zwei Moleküle  $\delta$ -Aminolävulinsäure (ALA (9)), über eine (C-C)-Verknüpfung als zentralen Schritt, zum Porphobilinogen.

Um dieses biomimetische Grundkonzept zu realisieren, wurden vollständig funktionalisierte ALA-Derivate (Enol- und Carbonylkomponente) in einer gerichteten Aldolreaktion vom Typ *Mukaiyama* umgesetzt und zu Zwischenproduktanalogen von **98** kondensiert (vergl. Abbildung a).

Während in Modellversuchen der Silylenolether von Phthalimidoaceton (**122**) mit dem 5-Azido-4,4-dimethoxymethyläevulinat (**14**) in einer *Mukaiyama*-Reaktion zu *rac*-**151** gekoppelt und weiter zum Modellpyrrol **155** umgesetzt werden konnte, war dies mit dem ALA-analogen Silylenolether *E/Z*-**45** unmöglich.

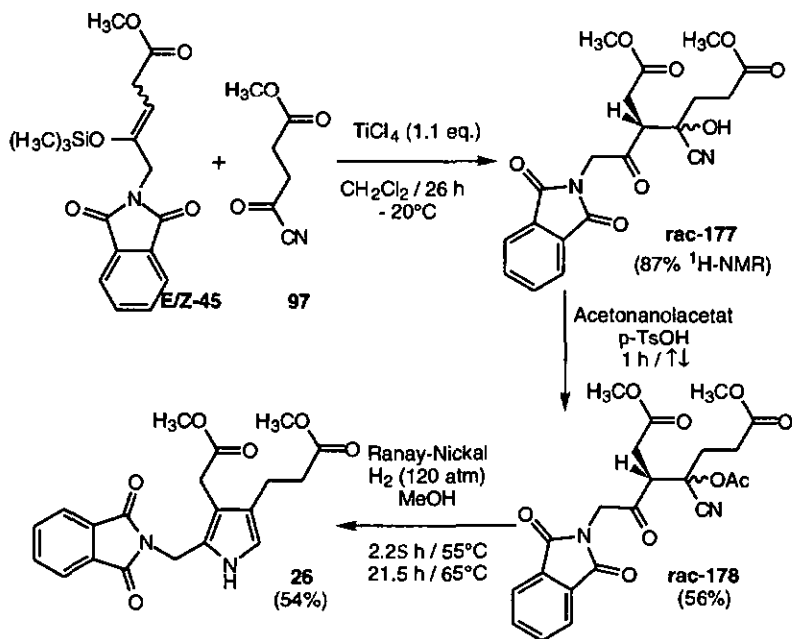


Abbildung b: Synthese des geschützten PBG-Derivats **26** ausgehend vom Silylenolether *E/Z*-**45** und dem Acylcyanid **97**.

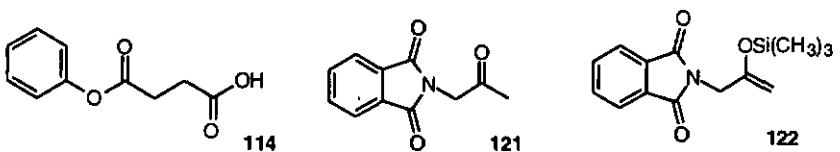
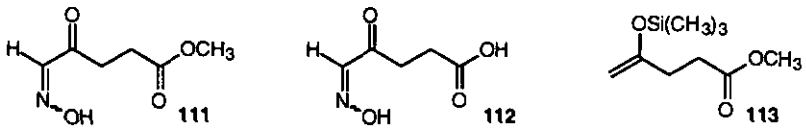
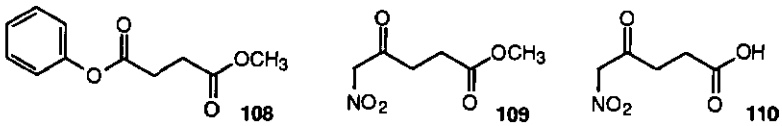
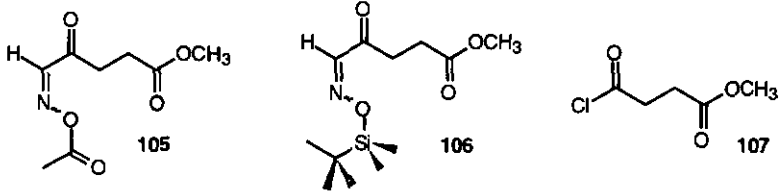
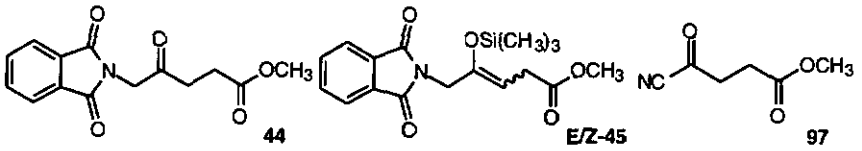
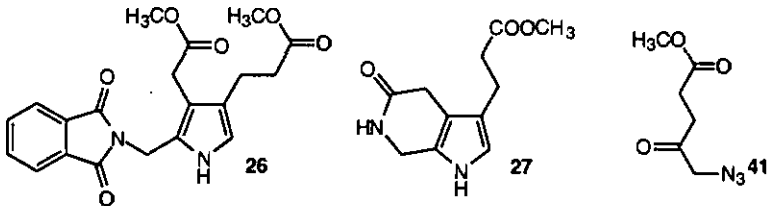
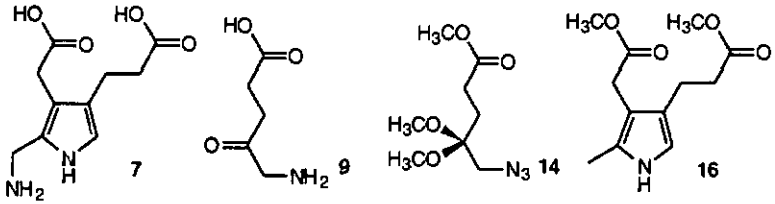
Erst die Verwendung der elektrophileren Carbonylkomponente **97** brachte den erwünschten Erfolg. Aus synthetischer Sicht konnten damit die Ausbeuten an Kopplungsprodukt **rac-177** auf 87% (gemäss  $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle) erhöht werden. Transacetylierung des Cyanhydrins **rac-177** mittels Acetonenolacetat/ $p\text{TsOH}$  lieferte das Cyanacetat **rac-178**. Dieses wurde hydrogenolytisch (Raney-Nickel) direkt ins PBG-Derivat **26** überführt (vergl. Abbildung b).

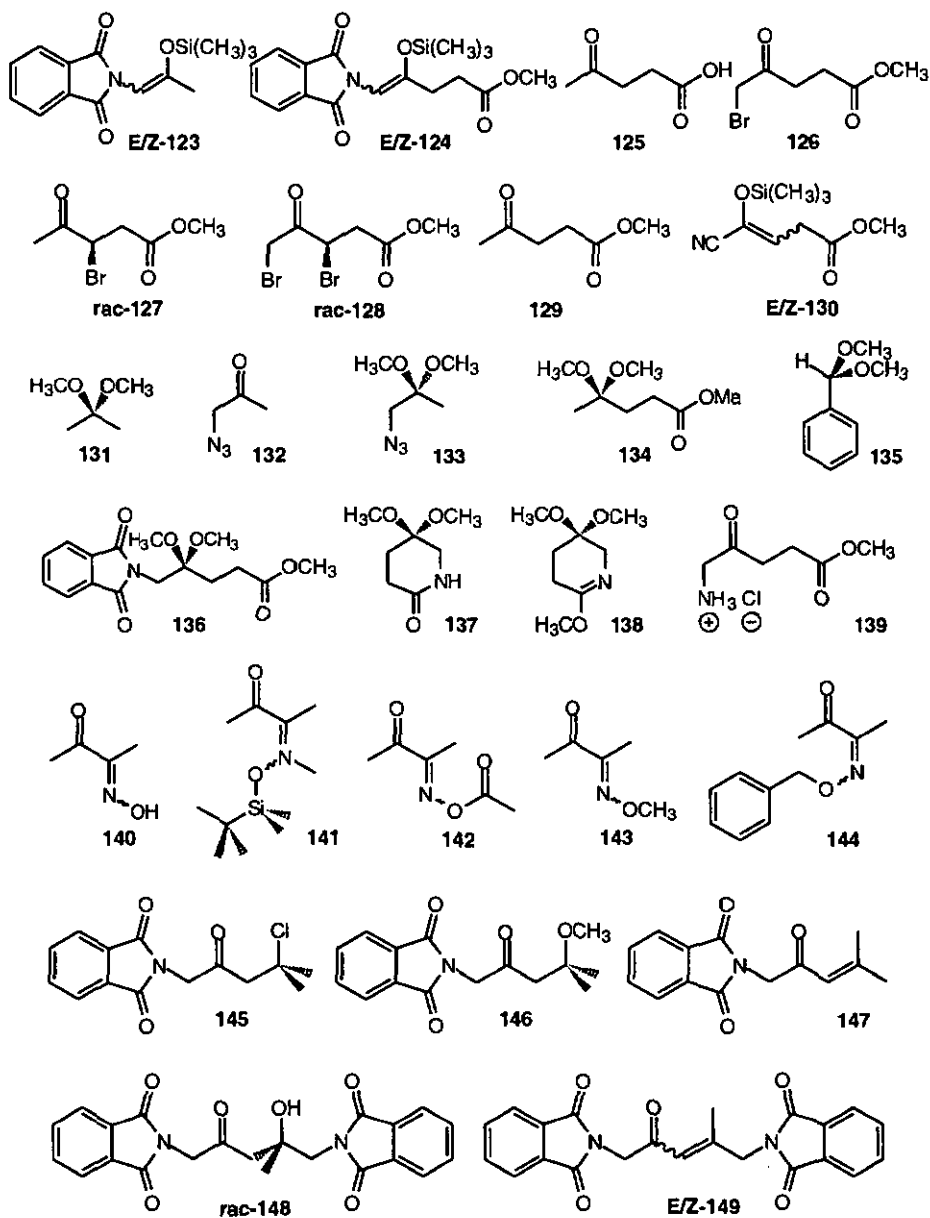
*Kenner et al.* [1] entschützten **26** über zwei Stufen zum freien PBG (**7**) in einer Ausbeute von 44%.

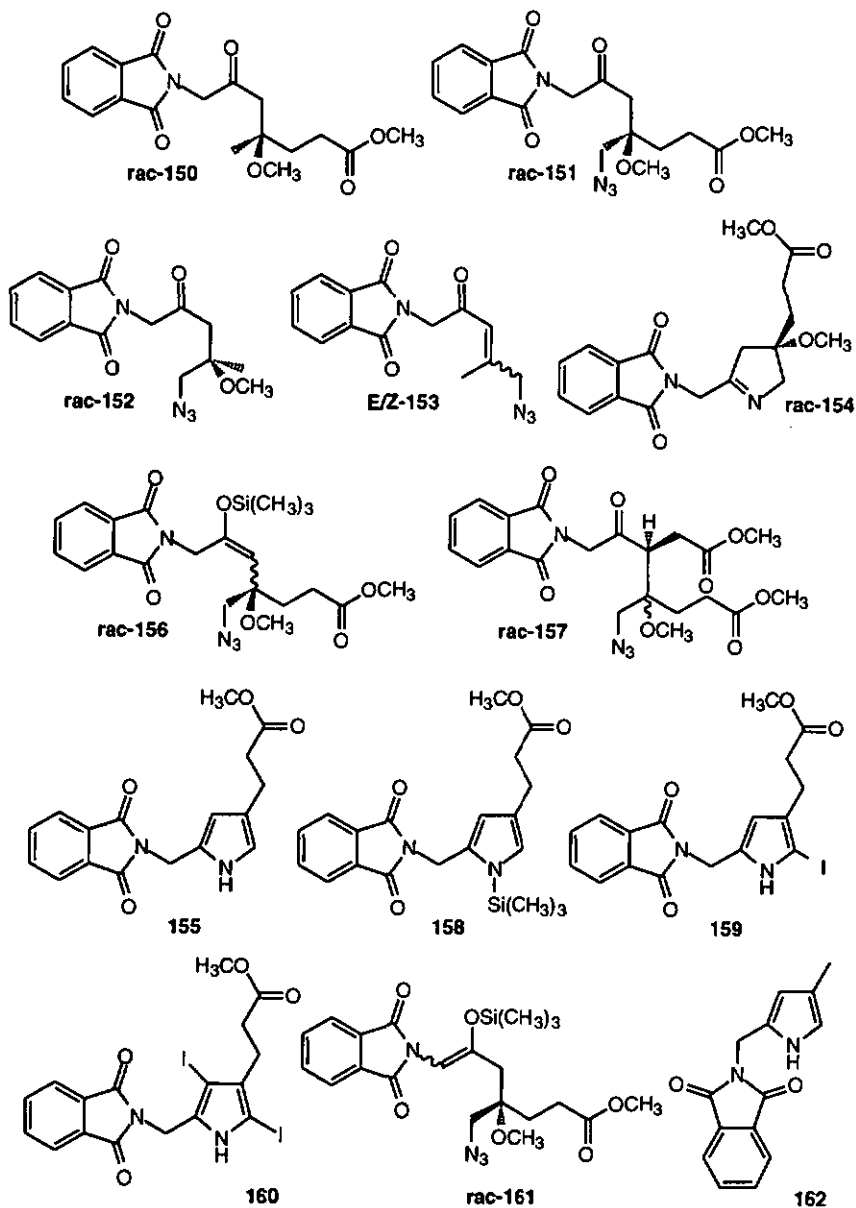
Neben der Erarbeitung eines neuen synthetischen Zugangs zum PBG konnte auch ein Beitrag zur Aufklärung des PBGS-Enzymmechanismus geleistet werden:

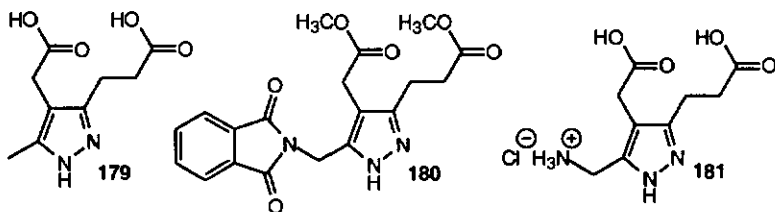
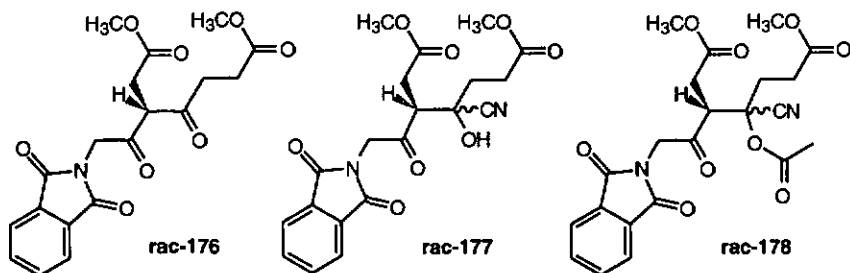
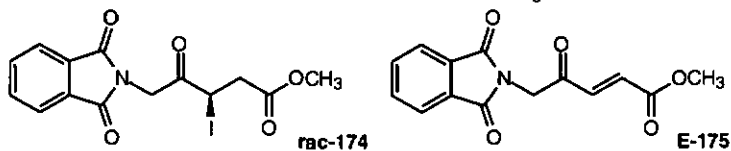
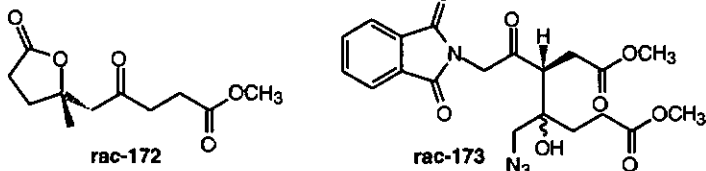
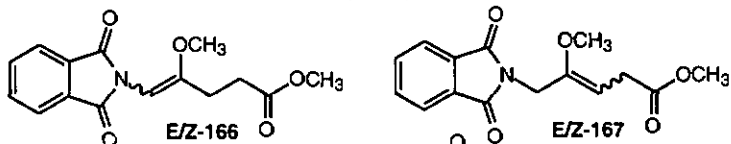
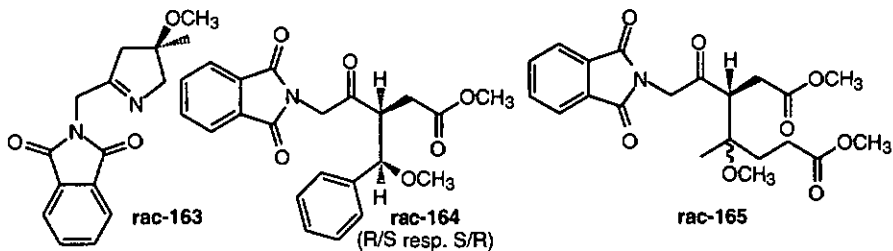
- Durch die spontane Aromatisierung der selektiv reduzierten Zwischenproduktanaloga **rac-177**, **rac-178** und **rac-173** zum geschützten PBG-Derivat **26** wurde gezeigt, dass zumindest aus chemischer Sicht die Aromatisierung zum PBG, ausgehend vom postulierten Zwischenprodukt **198**, nicht zwingend enzymkatalysiert sein muss.
- Dieses Resultat stützt *Shemin's* Hypothese, dass es sich bei der PBGS um eine reine Aldolase handeln könnte, deren Reaktionsprodukt jedoch spontan cyclisiert.
- Ausgehend von den Modellkopplungsprodukten **rac-151** und **rac-152** konnten cyclische Imine als relativ langlebige Reduktionszwischenprodukte während der katalytischen Hydrierung zu den entsprechenden Pyrrolen **155** und **162** detektiert ( $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch) werden. Die Abspaltung von  $\text{H}_2\text{O}$  resp. Methanol scheint hier geschwindigkeitsbestimmend zu sein. Im Gegensatz dazu wandeln sich die ungesättigten Azide **E- und Z-153** in wenigen Minuten zum Pyrrol **162** um.

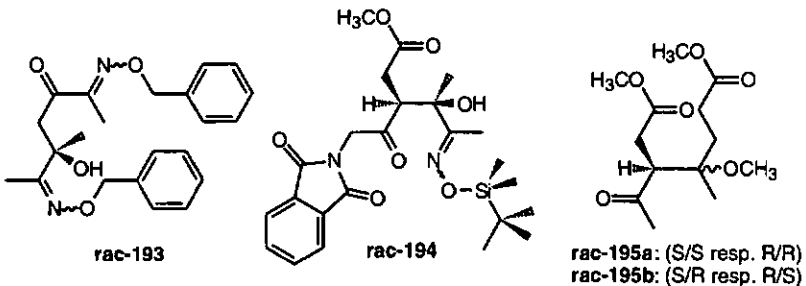
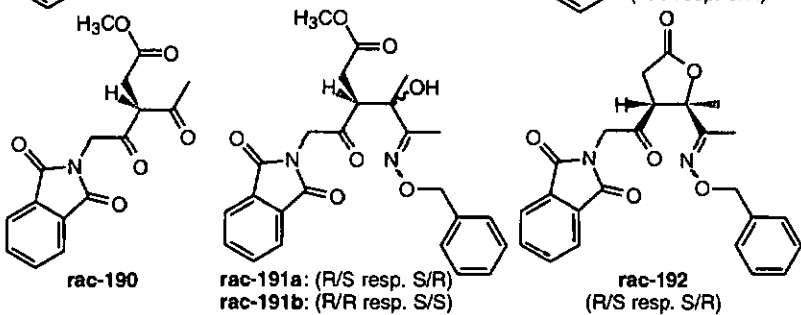
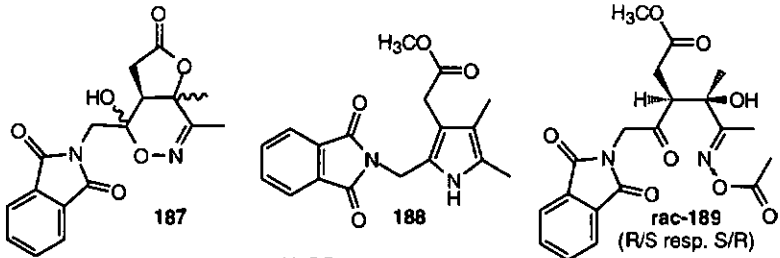
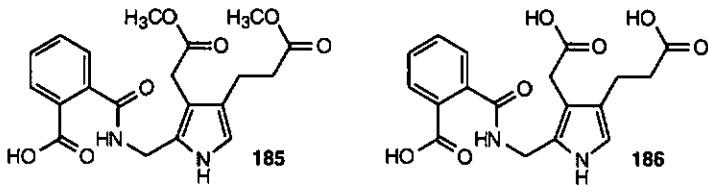
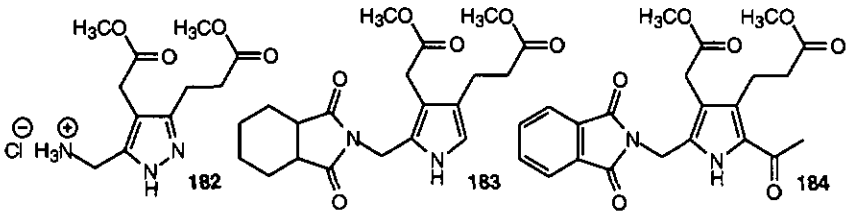
1.4 Strukturen von wichtigen Molekülen











## 2. EINLEITUNG

### 2.1 Natürliches Vorkommen von Monopyrrolen

Pyrrrol als chemische Verbindung wurde 1834 erstmals von *Runge* isoliert und wenige Jahre später von *Schwanert* synthetisiert, lange bevor die molekulare Struktur bekannt war. Erst um die Jahrhundertwende bestätigten verschiedene Forschungsarbeiten über die Reaktivität des Pyrrols und seiner Derivate die Richtigkeit der 1870 von *Hemmerling* und *Bayer* vorgeschlagenen Konstitutionsformel [2,3].

Obwohl das Pyrrol zu den strukturell einfachen Heterocyclen gehört, existieren in natürlichen Systemen relativ wenige pyrrolische Metabolite. Ihr Vorkommen ist so verschieden wie ihre Wirkungsweise (Abbildung 1).

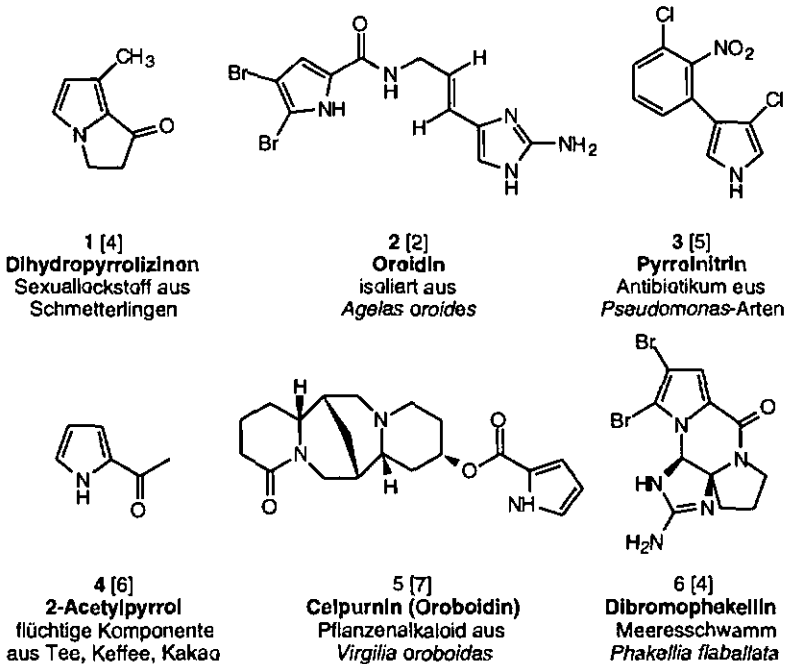


Abbildung 1: Einige monopyrrolische Naturstoffe - Vorkommen und Wirkungsweise [2,4-7].

Obwohl strukturell sehr verschieden, besitzen alle aufgeführten Verbindungen chemisch doch eine Gemeinsamkeit, den elektronenreichen, aromatischen Pyrrolring, der durch elektronenziehende Gruppen wie Ketone, Carboxylderivate oder aromatische Systeme stabilisiert wird.

In markantem Gegensatz dazu steht das Porphobilinogen (7) - allgemein abgekürzt als PBG (vergl. Abbildung 2). Dieses äusserst reaktionsfreudige, "nicht-stabilisierte" Trialkylpyrrol reagiert schon im leicht sauren Milieu augenblicklich mit allen verfügbaren Elektrophilen, das heisst auch mit sich selbst. Durch nachfolgende Oxidation an der Luft entsteht so das sogenannte "Pyrrolschwarz" [2,8].

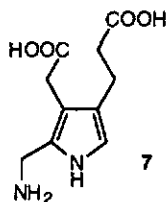


Abbildung 2: Porphobilinogen (7) - ein hochreaktives Pyrrol.

## 2.2 Porphobilinogen als zentrales Zwischenprodukt der Tetrapyrrole

Es ist eine bekannte Tatsache, dass das Vorhandensein von grösseren Konzentrationen reaktiver Metabolite in biologischen Systemen zu Störungen des Stoffwechsels führt. Dies trifft auch auf die bei Menschen relativ selten auftretende Krankheit *Porphyria* [9,10] zu. In diesem konkreten Fall wird durch ein fehlendes Enzym (PBG-Deaminase) des menschlichen Stoffwechsels das Zwischenprodukt 7 angereichert, was zu schweren Nebenwirkungen führt. Westall gelang es 1952 das PBG aus dem Urin von an *Porphyria* erkrankten Patienten zu isolieren und zu kristallisieren [11].

Ein Jahr später wurde von Cookson und Rimington [12,13] und ebenso von Kennard [14] die wesentlichen Strukturmerkmale des erstmals 1931 von Sachs [15] erwähnten Pyrrols beschrieben.

In den 50er Jahren wurde parallel dazu mit grossem Interesse an der Aufklärung der Biogenese der omnipräsenten Tetrapyrrole gearbeitet. Sie sind in der ganzen belebten Natur anzutreffen und werden deshalb auch oft als "*Pigments of Life*" bezeichnet [16,17]. Der bedeutendste Vertreter dieser Stoffklasse stellt

zweifelloos das Chlorophyll dar (Absorption von Licht und dessen Umwandlung in Redox-Energie), das wegen seiner geschätzten jährlichen Weltproduktion von mehr als  $10^{10}$  Tonnen [18,19] sicher eine Sonderstellung einnimmt. Tetrapyrrole sind zum Beispiel weiter als Cofaktor für den Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid (Hämoglobin) verantwortlich und spielen eine Rolle in der Produktion von Methan, der Reduktion von Nitraten und Sulfaten. Ebenfalls können sie Methylierungen und Umlagerungsreaktionen katalysieren [20,21].

Von Anbeginn an spielten in der Aufklärung der Tetrapyrrol-Biosynthese Isotope eine entscheidende Rolle. 1946 publizierte *Shemin* ein an sich selbst durchgeführtes Inkubationsexperiment mit  $^{15}\text{N}$ -markiertem Glycin in Zusammenarbeit mit *Rittenberg* [22]. Sie zeigten, dass Stickstoffatome dieser Aminosäure teilweise in das Protoporphyrin IX (**8**) eingebaut werden, welches aus Blutzellen isolierbar ist.

Innerhalb weniger Jahre wurde die Herkunft aller Atome von **8** durch verschiedene Isotopenmarkierungsversuche aufgeklärt. In einem späteren Versuch mit Vogelzellen konnte gezeigt werden, dass **8** aus 8 Einheiten Glycin und 8 Einheiten einer C(4)-Einheit gebildet wird [23,24] (Abbildung 3).

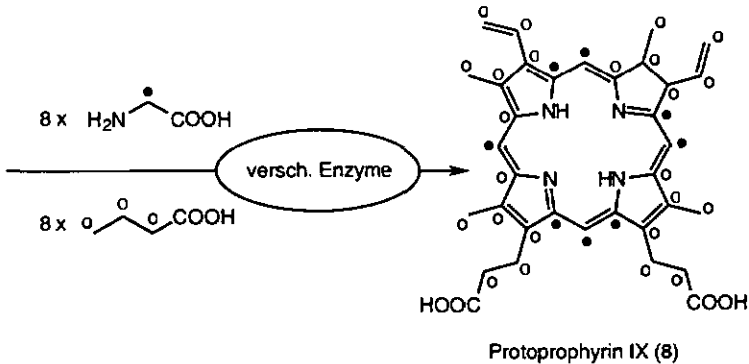
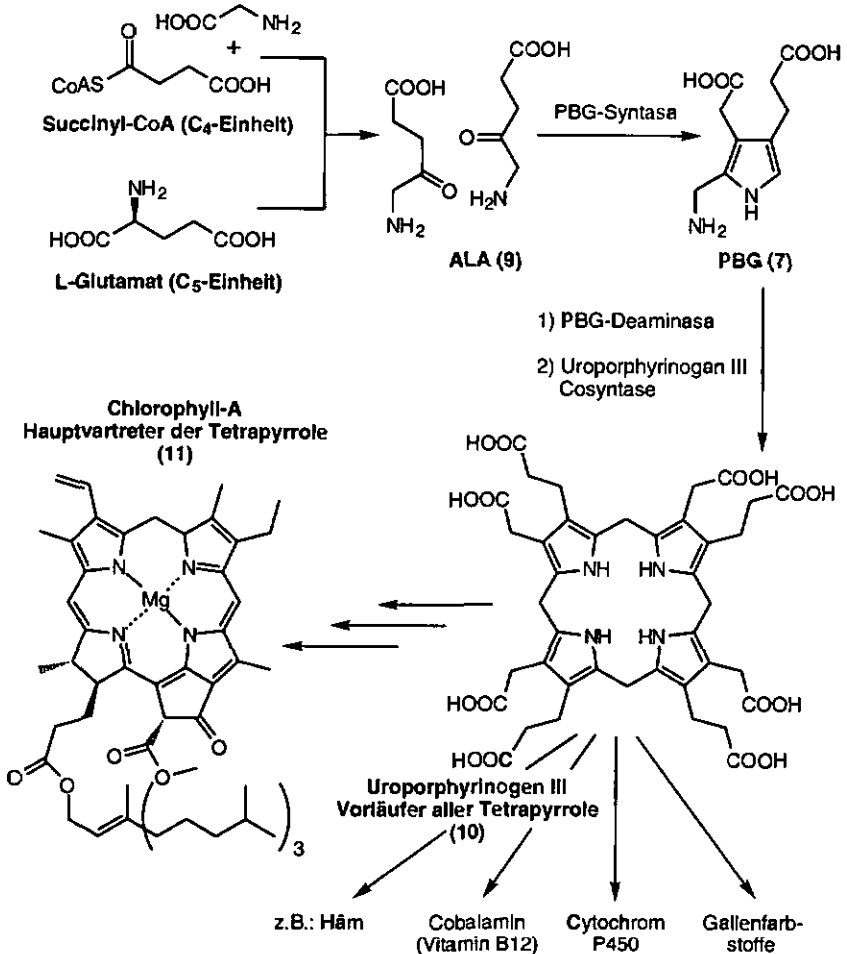


Abbildung 3: Biosynthese von Protoporphyrin IX (**8**).

Ein Meilenstein in der Aufklärung des Biosyntheseweges der Tetrapyrrole stellte die Hypothese von *Turner* aus dem Jahre 1945 dar. Darin wurde die Meinung vertreten, dass **8** aus vier identischen, pyrrolischen Vorläufermolekülen entsteht [25].

1953 wurde von mehreren Arbeitsgruppen bewiesen, dass das PBG der allgemeine Vorläufer aller Tetrapyrrole darstellt [26-28]. Gleichzeitig konnte auch gezeigt werden, dass 7 seinerseits aus 2 Molekülen  $\delta$ -Aminolävulinsäure (9), abgekürzt ALA, entsteht (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Biosynthese von Uroporphyrinogen III (10) - allgemeiner Vorläufer der Tetrapyrrole wie Chlorophyll-A (11), Häm, Cytochrom P450, Cobalamin, etc.

Noch im selben Jahr gelang es *Dresel* und *Falk* [29] ein Enzym zu isolieren, das ALA (9) in PBG (7) umwandeln konnte. Dieses Enzym wurde  $\delta$ -Aminolävulin säuredehydratase (ALAD) und später auch Porphobilinogensynthase (PBGGS) benannt (EC 4.2.1.24).

## 2.3 Aktueller Wissensstand über die Porphobilinogensynthetase (PBGGS)

### 2.3.1 Allgemeines

Die PBGGS ist ein in der Natur sehr weit verbreitetes Enzym und kann aus Tieren, Pflanzen und auch aus Bakterien isoliert werden [30-32]. Die Masse des Enzyms beträgt normalerweise ca. 280 kDa. Es besteht aus acht identischen, kubisch angeordneten Untereinheiten von ca. 37 kDa [33]. Vergleiche der Proteinsequenz der PBGGS verschiedenster Herkunft (Sequenzierung der DNA) zeigen grosse Ähnlichkeit zwischen den verschiedenen, untersuchten Enzymen [4]; besonders ein Lysin in der active site ist den meisten untersuchten Enzymen erhalten. Eine einzelne Untereinheit ist katalytisch nicht aktiv - im Gegensatz zum Dimer, Tetramer und natürlich dem Octamer [34,35]. Aus Pflanzen isolierte PBGGS können auch als Hexamere existieren [36].

Aus tierischen Zellen, Hefe und *E. Coli* isolierte PBGGS benötigen für maximale Aktivität wie übliche Aldolasen  $Zn^{2+}$ -Ionen [37]. In aus Pflanzen isolierten Enzymen können diese teilweise durch  $Mg^{2+}$  oder  $Mn^{2+}$  ersetzt sein [38-40]. Ein Teil der bekannten Enzyme verliert durch Zugabe von EDTA die katalytischen Eigenschaften [41]; dies lässt auf eine Anwesenheit von  $Zn^{2+}$  in der katalytisch aktiven Zone, dem sogenannten Zinkfinger [37], schliessen. Dieser ist bei aus Pflanzen isolierten PBGGS nicht vorhanden [42].

Die PBGGS katalysiert die Kondensation von zwei ALA-Molekülen zum Porphobilinogen (7). Es ist anzunehmen, dass ähnlich einer *Knorr'schen* Pyrrolsynthese neben der zweifachen Substraterkennung folgende chemische Schritte im Enzym stattfinden dürften:

- Iminbildung (C-N Verknüpfung)
- Aldolreaktion (C-C Verknüpfung)
- Abspaltung von  $H_2O$
- Aromatisierung (Deprotonierung)

Aus mechanistischer Sicht interessiert die exakte Reihenfolge der ablaufenden Reaktionsschritte. Darin muss auch die Folge der Substraterkennung (A- oder P-Seitenkette) eingeschlossen werden. Gleichzeitig darf die Frage gestellt werden, welche Reaktionsschritte wirklich enzymkatalysiert sein müssen?

### 2.3.2 Mechanistische Studien

Obwohl schon viel zur Aufklärung des PBGS-Enzymmechanismus beigetragen wurde, konnte bis jetzt noch keine Reaktionssequenz experimentell restlos bestätigt (resp. widerlegt) werden. Vermutlich wird erst eine Röntgenstruktur des "aktiven" Enzyms die letzte Gewissheit bringen können. Dieses Unterfangen erwies sich bis heute aber als vergeblich, denn Kristalle der PBGS scheinen im Synchrotronstrahl nicht genügend stabil zu sein, und die Kristallisation von Metallderivaten führte zu wesentlichen Strukturveränderungen [43] (Abbildung 5).

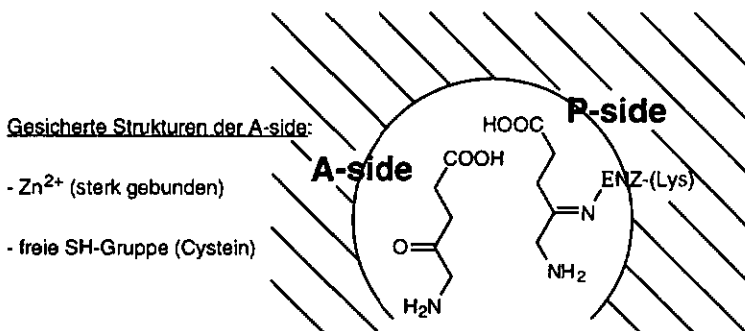


Abbildung 5: Schematische Darstellung der active site der PBGS .

Viele Experimente führten zu wichtigen Hinweisen über die active site der PBGS:

- *Shemin* zeigte, dass ALA (9) über eine Schiff'sche Base an die PBGS gebunden wird. Radioaktives Substrat desaktivierte in Gegenwart von  $NaBH_4$  das Enzym; 9 wurde dabei irreversibel an der PBGS fixiert [44,45].
- *Jordan* [46] bewies durch puls-labelling Experimente (100 ms) einwandfrei, dass das erste Substratmolekül an der P-side als Schiff'sche Base gebunden wird. Je nach Vorbehandlung mit  $^{14}C(S)$ -ALA oder normalem Substrat wur-

de die Radioaktivität überwiegend an der Aminomethyl-Seitenkette (A-side) oder an C(2) des Pyrrolrings (P-side) eingebaut.

- Für ein aktives Enzym sind freie Thiolgruppen notwendig. Bei der Zugabe von Iodacetat oder Iodacetamid (1 eq. pro Untereinheit) [47] verliert das ganze Enzym seine katalytische Aktivität. Die Fähigkeit,  $Zn^{2+}$  zu binden, scheint direkt von freien Thiolgruppen abhängig zu sein [48].
- 5-Chlorlävulinsäure (5-CLA) ist ein guter Suizidinhibitor und wird in der A-side gebunden [49]. *Jaffe* bewies dies indirekt dadurch, dass sie und ihre Mitarbeiter noch 4 eq. ALA am modifizierten Enzym binden, und durch Reduktion mit  $NaBH_4$  (P-side) irreversibel fixieren, konnten [50].
- *Jaffe* untersuchte die verschiedenen  $Zn^{2+}$ -Affinitäten der PBGS (zwei Dissoziationskonstanten:  $K_1 \leq 0.1 \mu M$ ;  $K_2 = 5.1 \mu M$ ) [50,51].  
Für eine katalytische Aktivität benötigt die PBGS theoretisch nur das stark gebundene  $Zn^{2+}$ . Dieses scheint in der A-side zu liegen, denn die katalytisch inaktive, mit 5-CLA modifizierte PBGS besitzt nur ein  $K = 5.0 \mu M$ . Damit ist in der A-side fast zwangsläufig ein stark gebundenes  $Zn^{2+}$ -Ion für die Katalyse vorhanden [50]!
- Durch Behandeln der PBGS mit Methanthiosulfonat gelang es, das Enzym vor der irreversiblen Alkylierung mit 5-CLA zu schützen. Dies impliziert, dass sowohl Methanthiosulphonat (bindet an die A-side) als auch 5-CLA mit demselben Cystein der active site reagieren [50].
- Modifiziertes PBGS (S-CLA) wurde mit [ $^{13}C$ (4)]- resp. [ $^{15}N$ ]-ALA umgesetzt (Abbildung 6).

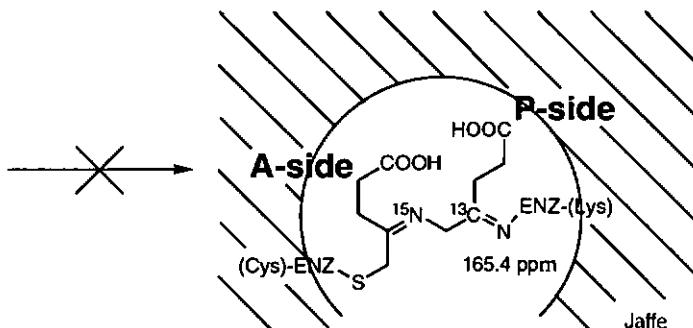


Abbildung 6: Cross linking-Versuch von *Jaffe* [50].

Die gemessenen NMR-Spektren zeigten wohl ein Signal bei 165.4 ppm (bekannte Iminbildung mit PBGS - Linienbreite 100 Hz), doch Anzeichen für

eine weitere Schiff'sche Base zwischen 5-CLA (A-side) und dem gebundenen Substratmolekül (P-side) wurde nicht gefunden (-353 ppm = R-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) [50].

Die Elektrophorese der mit 5-CLA modifizierten PBGS, zu welcher zusätzlich ALA (9) als Substrat in Gegenwart von NaBH<sub>4</sub> gegeben worden war, konnte ebenfalls keinen Hinweis auf ein kovalentes cross linking zwischen 5-CLA (A-side) und ALA (P-side) liefern (vergl. Abbildung 6).

- Die Abstraktion des (pro-R)-Protons im letzten Reaktionsschritt, der Aromatisierung zum Porphobilinogen (7), geschieht vermutlich enzymkatalysiert. *Akhtar* und *Abbud* konnten, ausgehend von [<sup>3</sup>H<sub>2</sub>]-markiertem Glycin, enzymatisch synthetisierte [5S-<sup>3</sup>H]-ALA erhalten [52]. Diese wurde durch die PBGS in ein zweifach mit Tritium markiertes PBG überführt (Abbildung 7).

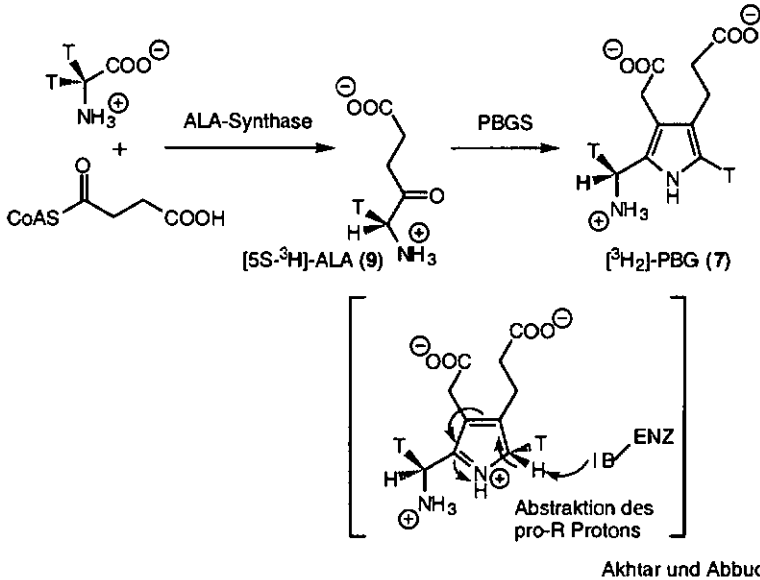


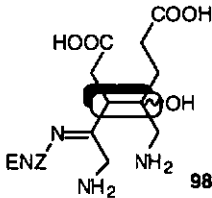
Abbildung 7: Aromatisierung zum PBG (7) durch Deprotonierung des pro-R Protons.

Ausgehend von radioaktiv markiertem Glycin konnte somit im Produkt die Hälfte der anfänglich eingesetzten Radioaktivität zurückisoliert werden [52-54].

2.4 Die Mechanismen von Jordan und Shemin im Vergleich

Seit der Entdeckung der PBGS im Jahr 1953 [29] werden zwei mechanistische Vorschläge in der Literatur diskutiert: der Vorschlag von *Shemin* (1968) [44] und derjenige von *Jordan* (1980) [55]. Beide formulieren verschiedene Zwischenprodukte und unterscheiden sich in der Reihenfolge der (C-C)- resp. der (C-N)-Bindungsknüpfung (Abbildung 8).

*Shemin*: (C-C)-Verknüpfung:



*Jordan*: (C-N)-Verknüpfung:

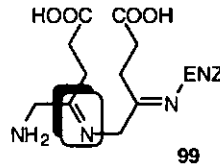
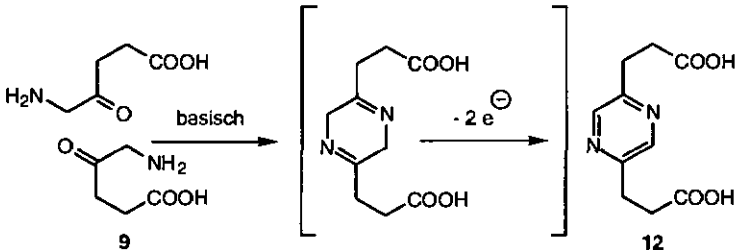


Abbildung 8: Zwischenprodukte nach *Shemin* und *Jordan* - erste Bindungsknüpfung.

2.4.1 Natürliche Reaktivität der ALA



Frank und Stratmann

Abbildung 9: Dimerisierung von ALA (9) unter basischen Bedingungen [56].

Im Gegensatz zur enzymatischen Kondensation von zwei Molekülen ALA (9) durch die PBGS entsteht unter chemischen Bedingungen im basischen Bereich als Hauptprodukt (nach Oxidation mittels Luftsauerstoff) das 2,5-Dipropion-säurepyrazin 12 [56] (vergl. Abbildung 9).

Die Reaktivität der ALA (9) scheint durch die Azidität der Protonen an C(3) resp. C(5) in wässriger Lösung vorgegeben zu sein. Einen guten Einblick in die

Enolisierbarkeit der Carbonylfunktion (Selektivität) von **9** liefern die Deuterierungsexperimente von *Jaffe* [57] (Abbildung 10).

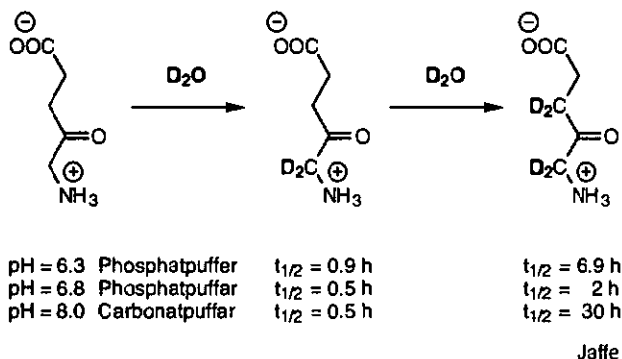


Abbildung 10: <sup>1</sup>H-NMR-Austauschversuche von ALA (**9**) in D<sub>2</sub>O [57].

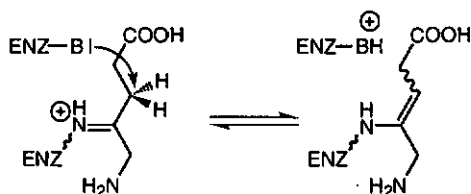
Aus diesen NMR-Versuchen wird ersichtlich, dass die PBGS zwangsläufig durch eine in der A-side vorhandene funktionelle Gruppe eine selektive Enaminbildung an C(3) der "A-side-ALA" katalysieren muss. Dies steht im Gegensatz zur "natürlichen" Regioselektivität der Enaminbildung.

#### 2.4.2 C-C Verknüpfungsmechanismus nach *Shemin*

*Shemin* postulierte auf Grund von bekannten Aldolase-Mechanismen und der von ihm selbst vorgeschlagenen Struktur des mixed-Pyrrols (**16** - vergl. Kapitel 2.6) (durch die Dissertationen von *R.Lüönd* [58] und *H.Bertschy* [6] aus unserer Forschungsgruppe widerlegt [4]) die Ausbildung einer Schiff'schen Base des Substrats in der A-side der PBGS [44].

In einem vorgelagerten Gleichgewicht wird regioselektiv - vermutlich durch eine nahe bei C(3) positionierte Base - das "chemisch unvorteilhaftere" Enamin gebildet. Dieses kondensiert mit der Ketogruppe des zweiten Substratmoleküls (P-side) in einer Aldolreaktion zum Zwischenprodukt **98**. Nach der (C-C)-Verknüpfung erfolgt die H<sub>2</sub>O-Abspaltung zum ungesättigten Ketimin. Durch intramolekulare Bildung eines Amins mit der Schiff'schen Base der A-side wird der 5-Ring geschlossen und führt zur Freisetzung des Enzyms. Als letzter Schritt erfolgt die Aromatisierung zum Porphobilinogen (Abbildung 11).

Vorgelagerte, selektive Enaminbildung:



Aldolkopplung, Cyclisierung zum Imin und Aromatisierung:

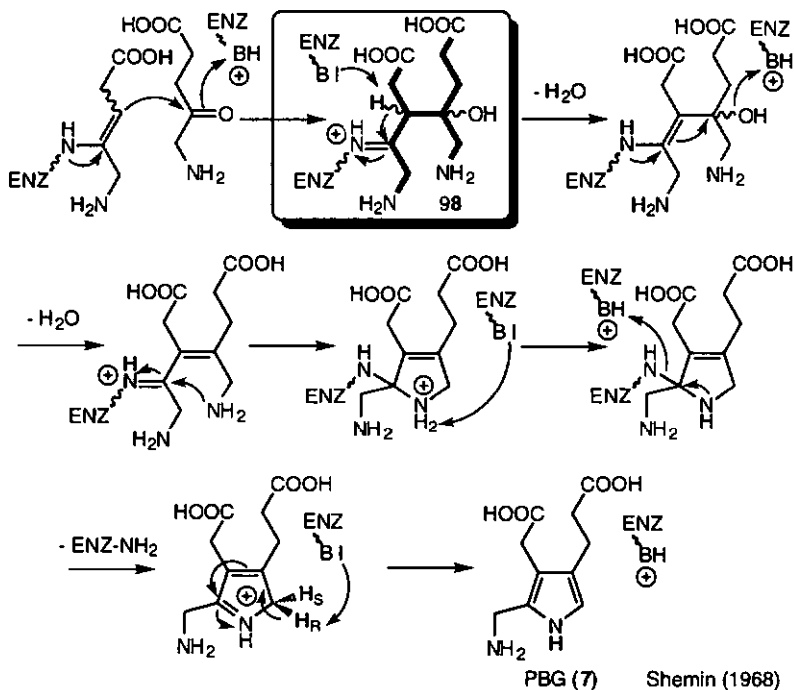
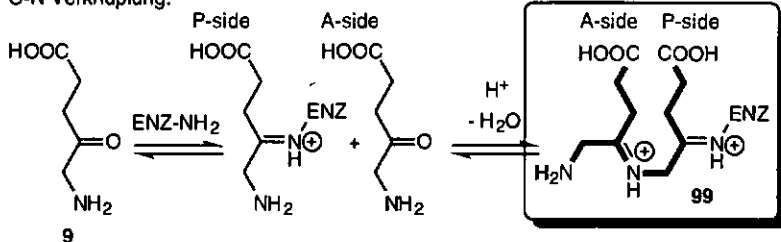


Abbildung 11: Postulierter PBGS-Mechanismus nach *Shemin* [44].

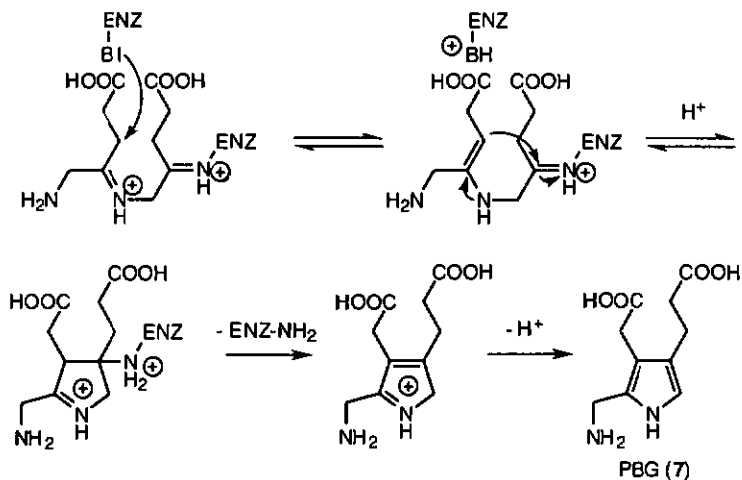
### 2.4.3 C-N Verknüpfungsmechanismus nach *Jordan*

Als Folge von seiner im Jahre 1980 durchgeführten  $^{14}\text{C}$ -single-turnover Experimente postulierte *Jordan* [46,59] den nach ihm benannten, mechanistischen Weg (Abbildung 12).

C-N Verknüpfung:



Aldolreaktion und Aromatisierung zum PBG (7):



Jordan (1980)

Abbildung 12: Postulierter PBGS-Mechanismus nach Jordan (1980).

Als erster wirklich gesicherter Reaktionsschritt findet nach Jordan die Fixierung eines Substratmoleküls durch eine Schiff'sche Base an der P-side statt (puls labelling Experiment) [46]. Die freie Aminofunktion des Michaelis-Komplexes verknüpft, durch Ausbildung einer zweiten Schiff'schen Base, die beiden Substratmoleküle zum zentralen Zwischenprodukt 99 ((C-N)-Verknüpfung). Die nachfolgende intramolekulare Aldolkopplung zwischen dem selektiv gebildeten Enamin (A-side) und der protonierten Schiff'schen Base (P-side) führt zur Bildung der (C-C)-Bindung.

Durch Brechen der kovalenten Bindung zwischen dem Enzym und dem PBG-Vorläufer entsteht ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Imin. Dieses aromatisiert durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms zum PBG (7).

## 2.5 Biomimetik

### 2.5.1 Versuch einer Definition

In einem interessanten Artikel aus dem Jahr 1972 definierte Breslow [60] den Begriff der biomimetischen Chemie wie folgt:

*Biomimetic chemistry is the branch of organic chemistry which attempts to imitate natural reactions and enzymatic processes as way to improve the power of organic chemistry. Thus, it is not so much concerned with enzyme models as aids in understanding enzymes as it is with the possibility that the imitation of natural chemistry may lead to useful new synthetic processes. While chemists have worked for many years in imitating natural pathways, as in "biogenetic" syntheses, only recently have there been serious attempts at imitating the style of enzyme-catalysed processes in an effort to achieve some of the advantages which Nature has realized by the use of enzymes.*

Im Jahr 1980 lieferte Breslow [61] eine weitere Definition von Biomimetik:

*Thus we decided to mimic this geometric control by using reagent-substrate complexes in which a relatively rigid reagent would direct attack into a particular region of the substrate. We called such systems "biomimetic". The term "biomimetic" has since come into wide use, generally referring to any aspect in which a chemical process imitates a biochemical reaction.*

### 2.5.2 Eigenschaften von Enzymen

Breslow entwickelte mehrere dieser "Molekül-Substrat-Komplexe" und wandte sie mit Erfolg auf die Lösung gewisser Selektivitätsprobleme in der organischen Chemie an. Bei der Auswahl eines solchen Systems trug er den Eigenschaften von Enzymen Rechnung:

- Biochemische Reaktionen verwenden Enzyme, um die Substrate zu fixieren und richtig zu orientieren. Biochemische Selektivität beruht normalerweise auf einer günstigen Anordnung (richtige Geometrie und Distanz) in der active site.

- Jede Selektivität ist das Resultat einer ausgewählten Reaktivität gewisser Substratregionen und/oder einer sterischen Hinderung, welche gewisse Angriffe verunmöglicht oder verschlechtert.

## 2.6 Eine neue Pyrrolsynthese - Gruppeninterne Arbeiten

Unsere Forschungsgruppe beschäftigt sich seit einiger Zeit mit der Entwicklung einer möglichst kurzen Synthese des Porphobilinogens (7). Es soll ein Syntheseweg ähnlich demjenigen der Biosynthese der "Pigments of Life" beschriftet werden. Dies geschieht in der Ueberzeugung, dass es sich hier um den "*kürzesten und auch potentesten*" Zugang zu PBG und den Tetrapyrrolen handelt.

Eine kritische Betrachtung der postulierten Reaktionsmechanismen (*Jordan* [59] und *Shemin* [44]) führt dazu, die Abfolge der Reaktionsschritte (vergl. Kapitel 2.3.1) einzeln, für sich abgetrennt, zu betrachten und zu bewerten. Sie lassen sich in "normalerweise" spontan ablaufende ( $H_2O$ -Abspaltung, Aromatisierung zum Pyrrol) und aus chemischer Sicht ungünstige Reaktionsschritte (regioselektive Enaminbildung und Aldolreaktion) einteilen, die es zu katalysieren gilt.

Aus dieser Warte betrachtet erhält das Postulat von *Shemin* für uns plötzlich mehr Plausibilität, denn dieser Mechanismus setzt die durch die PBGS zu katalysierenden Reaktionschritte an den Anfang. Die PBGS könnte also als eine spezielle Aldolase bezeichnet werden, deren Aldolprodukt sich ohne weitere Katalyse zum PBG (7) transformiert, nachdem erst einmal die (C-C)-Bindung zum Zwischenprodukt geknüpft ist.

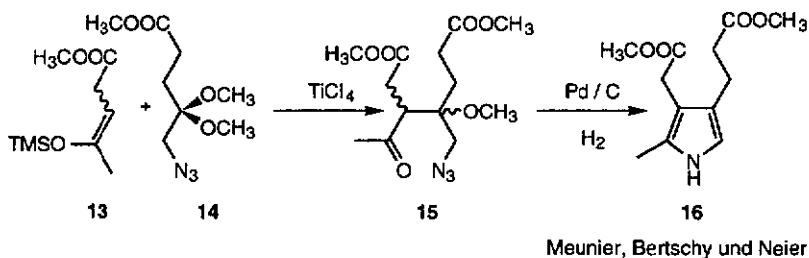
Reaktionssequenz nach *Shemin* [44]:

- |                                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| - Bildung von einer Schiff'schen Base | - Beladen des Enzyms        |
| - regioselektive Enaminbildung        | - zwingend enzymkatalysiert |
| - Aldolreaktion ((C-C)-Verknüpfung)   | - zwingend enzymkatalysiert |
| - Abspaltung von $H_2O$               | - rein chemisch möglich (?) |
| - Aromatisierung                      | - rein chemisch möglich (?) |

In einer ersten Phase der Entwicklung einer "biomimetischen" PBG-Synthese geht es um das Entwerfen und Optimieren der zwei enzymkatalysierten Reaktionsschritte. Hier haben *A.Meunier* [62] und *H.Bertschy* [6] in ihren Dissertationen sehr gute Arbeit geleistet. Ihre Ergebnisse erwiesen sich als vielversprechend:

- Die beiden Substrate werden in chemisch sinnvoll funktionalisierte Enol- und Carbonylkomponenten aufgeteilt [62].
- Als Carbonylkomponente empfiehlt sich das 5-Azido-4,4-dimethoxy-methylävinolat (14) [6].
- Es ist möglich,  $\alpha$ -nichtfunktionalisierte, regioselektive Enolkomponenten zum Beispiel in Form des Silylenolethers 13 zu synthetisieren [6].
- Es gelingt durch eine gekreuzte Aldolreaktion nach *Mukaiyama* die beiden Komponenten regioselektiv zu verknüpfen [6] (vergl. 15).
- Die erhaltenen Kopplungsprodukte können durch Reduktion des Azids (Aminoschutzgruppe) mittels katalytischer Hydrierung (Pd/C, H<sub>2</sub>) [6] oder einer *Staudinger*-Reaktion (P(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>) [62] reduziert werden. Die Aromatisierung zum Pyrrol läuft normalerweise in situ der Reaktionslösung ab.

Die in unserer Forschungsgruppe erarbeitete Pyrrolsynthese [63] ist in der nachfolgenden Synthesesequenz dargestellt. *H. Bertschy* [6] gelang damit die Synthese des von *Shemin* 1968 postulierten mixed pyrrols (16) (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** In unserer Gruppe entwickelte Alkylpyrrolsynthese [63] - Synthese des von *Shemin* postulierten mixed pyrrols 16 [6,44].

Als nächster Schritt wurde die Synthese des Porphobilinogens in Angriff genommen. Die Synthese von selektiven,  $\alpha$ -funktionalisierten Enolkomponenten erwies sich als schwierig, denn die Regioselektivität wurde durch die Funktionalisierung von C(5) beeinflusst. Der induktive Effekt dieser Heterosubstituenten führt zu azideren Protonen und somit zu einer bevorzugten Deprotonierung an C(5). *Jaffe* untermauerte diese Tatsache durch ihre D<sub>2</sub>O-Austauschversuche mit ALA (9) (vergl. Abbildung 10).

Enolkomponenten ohne saure  $\alpha$ -Protonen wie das bissilylierte  $\alpha$ -Oximoketon 17 [6] konnten zwar in den gewünschten Silylenolether überführt werden. Sie erwiesen sie sich jedoch für die nachfolgende Aldolreaktion - z.B. mit der Carbonylkomponente 14 - als zu schwache Nucleophile (Abbildung 14).

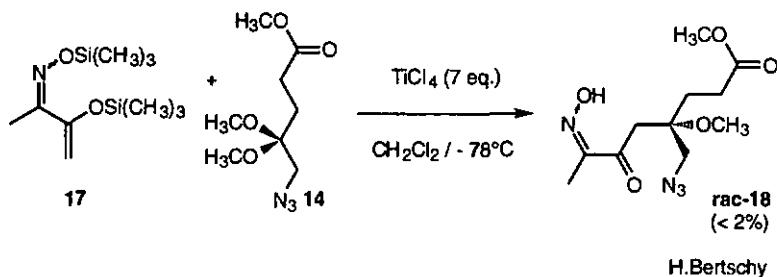


Abbildung 14: Ungenügende nukleophile Eigenschaften der Enolkomponente 17 in der Aldolkopplung mit der Carbonylkomponente 14 [6].

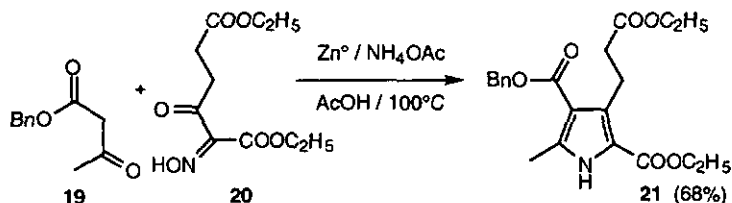
## 2.7 Bekannte PBG-Synthesen im Vergleich

Das in unserer Gruppe entwickelte Synthesekonzept unterscheidet sich grundsätzlich von den übrigen publizierten PBG-Zugängen. In unserem Projekt geht es neben der Erarbeitung einer kurzen Synthese aber auch um einen Beitrag zur Aufklärung des PBGS-Enzymmechanismus. Diese Überlegungen führten dazu, dass das PBG, ausgehend von zwei vollständig funktionalisierten C(5)-Untereinheiten, synthetisiert werden muss. Schon alle Strukturmerkmale des späteren Produkts müssen in den Edukten vorhanden sein. Nach der Aromatisierung des Pyrrolrings sollte nur das Entfernen der Schutzgruppen von 7 erfolgen.

Ein ganz anderes Bild bieten die in der Literatur bestehenden Synthesen. Hier geht es allein um den synthetischen Zugang zum Porphobilinogen. Obwohl es nahezu  $10^3$  mal teurer als Gold ist, existieren nur einige wenige synthetische Zugänge, und seit dem Reviewartikel von *Frydman* aus dem Jahre 1979 [64] sind nur wenige neue Resultate hinzugekommen. Es sind vier fundamental verschiedene Synthesewege bekannt, die sich in den gewählten Strategien unterscheiden.

2.7.1 PBG-Synthese nach MacDonald

Bei dieser ältesten Strategie [65,66] handelt es sich um eine *Knorr'sche* Pyrrolsynthese im klassischen Sinn. Als erster Reaktionsschritt wird der Pyrrolring aus zwei dafür geeigneten C(2)-Untereinheiten kondensiert (Abbildung 15).



MacDonald

Abbildung 15: *Knorr'sche* Pyrrolsynthese des PBG-Vorläufers 21 nach MacDonald [65,66].

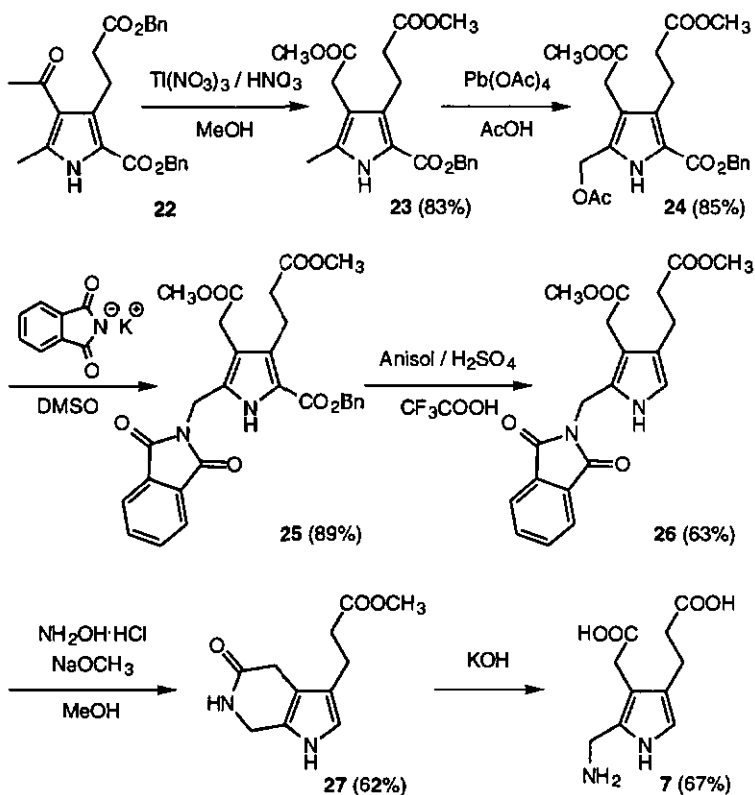
MacDonald kondensierte ausgehend vom  $\alpha$ -Oximo- $\beta$ -keto-adipinsäurediethylester (20) und Benzylacetylacetat (19) unter reduktiven Bedingungen ( $Zn^0$ /AcOH) das tetrasubstituierte Pyrrol 21 in einer Ausbeute von 68%. Anschließend wurden über mehrere Stufen die schon vorhandenen Seitenketten modifiziert oder durch aufwendige Reaktionsschritte eliminiert.

Eine erste Abwandlung dieser Route beschrieben Treibs und Ott [67]. Einen besser reproduzierbaren Zugang zum Porphobilinogen erarbeitete Kenner [68,69], dessen Variante von MacDonald's Synthese, normalerweise mit wenigen Modifikationen, bis heute seine Anwendung findet.

Anstelle von 19 verwendete Kenner das reaktivere, symmetrische Acetonacetat für die Kondensation des Pyrrols 22. Dieser Vorläufer besitzt schon das vollständige Kohlenstoffgerüst des Porphobilinogens (7).

Die durch Thallium(III) katalysierte, oxidative Umlagerung ergab das Zwischenprodukt 23 mit vollständig funktionalisierten A- und P-Seitenketten. Oxidation durch Bleitetraacetat, gefolgt von einer nukleophilen Substitution, führte zum Zwischenprodukt 25. Als heikle Reaktionsstufe darf die Entfernung der Benzylesterschutzgruppe bezeichnet werden. Anisol wurde als Lösungsmittel verwendet, um das intermediär entstehende Benzylkation abzufangen; ansonsten reagiert dieses Elektrophil augenblicklich mit dem  $\alpha$ -unfunktionalisierten, noch geschützten PBG-Derivat (26). Das Entfernen der Phthalimidoschutz-

gruppe erfolgte mit Hydroxylamin. Unter Zugabe von Base wurde das relativ stabile PBG-Lactam (27) erhalten; dieses konnte in wässriger KOH zum Porphobilinogen (7) hydrolysiert werden (Abbildung 16).



MacDonald / Kenner

Abbildung 16: PBG-Synthese nach *MacDonald* [65,66] - modifiziert nach *Kenner* [68,69].

### 2.7.2 PBG-Synthese nach *Plieninger* und *Evans*

*Plieninger* [70] und *Evans* [71] verwendeten beide ein ähnliches Konzept zum Aufbauen der pyrrolischen Grundstruktur. Der Pyrrolring wird aus einer C(3)- und einer (C-N)-Einheit kondensiert und enthält in beiden Varianten schon die vollständig funktionalisierten Essigsäure- und Propionsäure-Seitenketten. Für

die letzten Transformationen wird die von *MacDonald* erarbeitete Methodik der funktionellen Gruppenumwandlung benutzt (Abbildung 17).

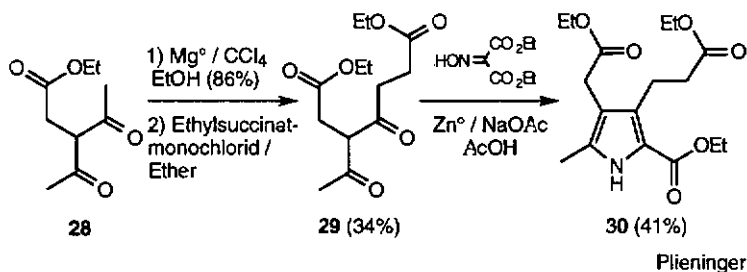


Abbildung 17: Schlüsselschritte der PBG-Synthese nach *Plieninger* [70].

Ausgehend von Acetylaceton synthetisierte *Plieninger* in drei Stufen das zentrale Zwischenprodukt **29**. Dieses wurde durch die sog. *Kleinspehn*-Version der *Knorr'schen* Pyrrolsynthese in mässigen Ausbeuten zum PBG-Vorläufer **30** kondensiert. Zu einem späteren Zeitpunkt konnte **19** viel einfacher und in besseren Ausbeuten durch Einführen der Acetylseitenkette (Verwendung eines Silylenolethers) erhalten werden [72].

### 2.7.3 PBG-Synthese nach *Anderson*

*Anderson et al.* [73] verwendeten das unsubstituierte Pyrrol (**31**) als Ausgangsmaterial. Mittels *Friedel-Crafts*-Alkylierung gefolgt von einer *Vilsmeier-Haak*-Reaktion und selektiver Iod-Substitution wird das unsubstituierte Pyrrol zum zentralen Zwischenprodukt **32** umfunktionalisiert. In weiteren fünf Stufen mit durchaus guten Ausbeuten erhielten sie das PBG-Lactam (**27**) (Abbildung 18).

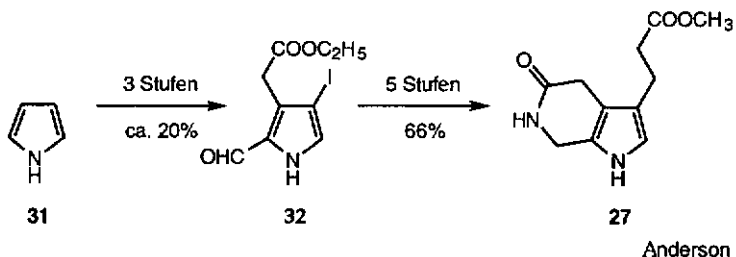


Abbildung 18: Schematischer Ueberblick über die PBG-Synthese nach *Anderson et al.* [73].

2.7.4 PBG-Synthese nach Frydman und Rapoport

Einen ganz anderen Weg schlugen *Frydman* und *Rapoport* [74] ein. Als zentrales Zwischenprodukt für ihre Synthese wählten sie ein Azaindol aus, ähnlich 36, welches unverkennbar eine strukturelle Verwandtschaft mit dem PBG-Lactam 27 aufweist (Abbildung 19).

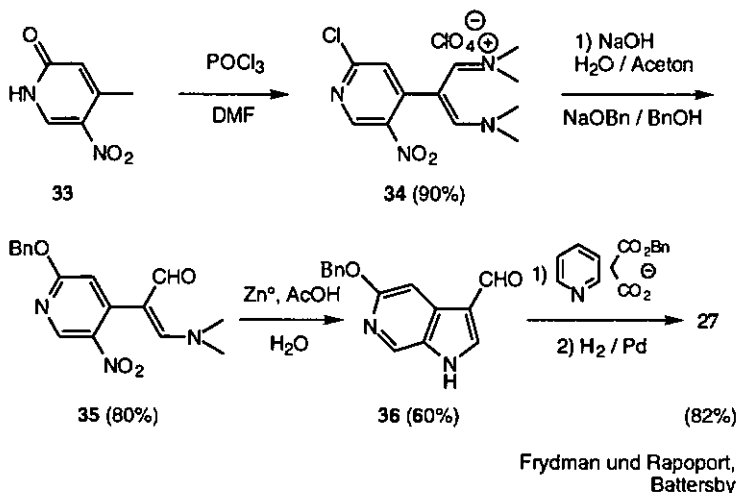
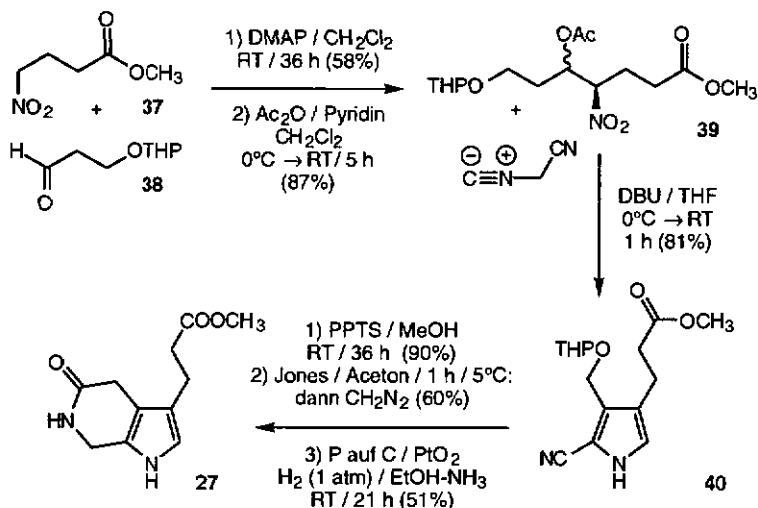


Abbildung 19: Modifizierte PBG-Synthese von *Frydman* und *Rapoport* [74] nach *Battersby et al.* [75,76].

Eine modifizierte, effizientere Variante publizierte *Battersby* 1973 [75,76]. Als Startmaterial diente ihm das substituierte Pyridon 33. Mittels  $\text{POCl}_3 / \text{DMF}$  (*Vilsmeier-Haak*) wurden zwei C-Atome des späteren Pyrrolrings eingeführt; gleichzeitig wurde der Pyridonring chloriert. Die schrittweise Hydrolyse des Immoniumsalzes 34 durch  $\text{NaOH}$  in  $\text{H}_2\text{O} / \text{Aceton}$  und das Umsetzen in Natriumbenzylloxid/Benzylalkohol führte zum Vorläufer 35. Die Reduktion mittels  $\text{Zn}^\circ$  in Essigsäure ergab das zentrale Zwischenprodukt, das Azaindol 36. Die Indolseitenkette wurde durch eine *Knoevenagel* Kondensation von 36 mit Malonsäuremonobenzylester um zwei C-Atome verlängert. Im letzten Reaktionsschritt erfolgte die hydrogenolytische Entfernung der beiden Benzylschutzgruppen (Pd auf Kohle). Gleichzeitig wurde der aromatische Ring reduziert und es entstand in 82% Ausbeute das Porphobilinogenlactam 27.

2.7.5 PBG-Synthese nach *Adamczyk und Reddy*

Ein 1995 von *Adamczyk und Reddy* [77] beschriebener Zugang benützt als Schlüsselschritt eine 1,3-dipolare Cycloaddition (Abbildung 20).



*Adamczyk und Reddy*

**Abbildung 20:** Neuster publizierter Zugang zum Porphobilinogen über eine dipolare Cycloaddition als Schlüsselschritt nach *Adamczyk und Reddy* [77].

Ausgehend von der  $\alpha$ -Acetoxynitro-Verbindung 39, die durch eine *Henry*-Reaktion aus dem  $\gamma$ -Nitroester 37 und dem geschützten Hydroxyaldehyd 38 zugänglich ist, wurde in Gegenwart von DBU bei RT das pyrrolische Zwischenprodukt 40 gebildet. Dieses konnte in drei Stufen ins PBG-Lactam 27 überführt werden. Zuerst wurde durch Pyridinium-4-toluolsulfonat (PPTS) die Tetrahydropyranschutzgruppe (THP) entfernt, anschliessend mit *Jones*-Reagens zur freien Säure oxidiert und in situ mit Diazomethan verestert. Unter basischen Bedingungen gelang danach die katalytische Reduktion der aromatischen Cyanofunktion zum Amin, welches in situ zu 27 cyclisierte.

Dieser Vorläufer wurde nach *Kenner* [1] zum freien Porphobilinogen umgesetzt. Gemäss *Adamczyk und Reddy* [77] gelang es 7 durch Reinigung mittels HPLC in 55% Ausbeute (ausgehend von 27) zu erhalten.

### 3. PROBLEMSTELLUNG

#### 3.1 Im Allgemeinen

Ein Teil der Forschungsarbeit in unserer Gruppe richtet sich auf die Erarbeitung einer allgemein anwendbaren Synthese von Alkylpyrrolen. Die Ausgangsbasis dieser Arbeiten bildet der von *Shemin* 1968 postulierte Enzymmechanismus der PBGS [44]. Die Umsetzung dieser biogenetischen Idee ermöglichte in guten Ausbeuten die Synthese von schwerzugänglichen, elektronenreichen tri- und tetraalkylsubstituierten Pyrrolen [6,58,63,78].

*Shemin's* postulierter Mechanismus [44] soll in einem zweiten Schritt auf die Entwicklung einer neuen Synthese des Porphobilinogens angewandt werden. Es besteht jedoch nicht nur das Ziel der Ausarbeitung eines kürzeren PBG-Zugangs - ebenso wollen wir einen Beitrag zur Aufklärung des PBGS-Enzymmechanismus leisten.

Die von uns angestrebte chemische Synthese soll möglichst dem von *Shemin* postulierten PBGS-Enzymmechanismus folgen. Dies bedeutet, dass dieselben enzymkatalysierten Reaktionen und das zentrale Zwischenprodukt (vergl. Abbildung 21) in unserer Synthese verwendet werden müssen. Sie kann in vier synthetische Teilschritte gegliedert werden:

#### 1) Synthese der Enol- und Carbonylkomponenten:

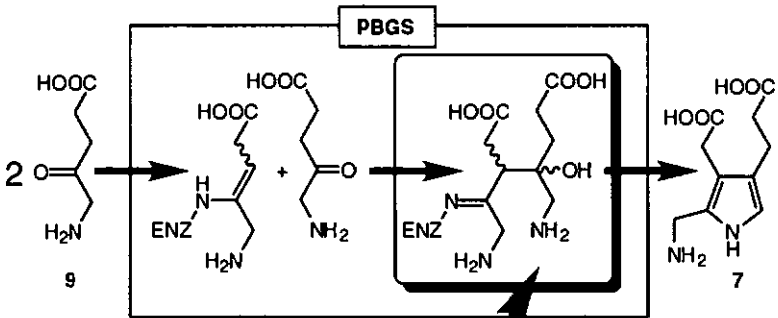
Als Ausgangsverbindungen müssen Substratmolekülanaloga verwendet werden, die die vollständige Funktionalität der ALA (9) besitzen. Geeignete Schutzgruppen für die Amino-, Keto- und Säurefunktionen werden den chemischen Bedürfnissen angepasst.

Die erste Klippe stellt die regioselektive Synthese des Silylenolethers dar (vergl. Abbildung 9 und 10).

#### 2) (C-C)-Verknüpfung der beiden ALA-Substrate durch eine gerichtete Aldolreaktion vom Typ *Mukaiyama*:

Die Enol- und die Carbonylkomponente werden in einer gerichteten Aldolreaktion zum Zwischenproduktanalogon verknüpft (vergl. Mechanismus von *Shemin* und Synthesekonzept in Abbildung 21).

**PBGS-Mechanismus nach Shemin:**



**Konzept der geplanten PBG-Synthese:**

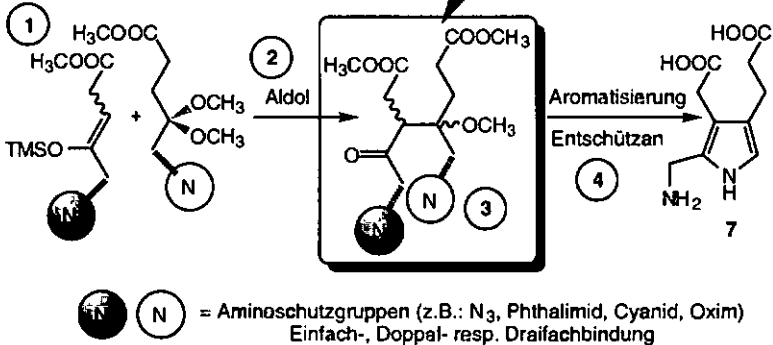


Abbildung 21: Analogie zwischen *Shemin's* Mechanismus und der geplanten, "biogenetischen" Synthese.

**3) Selektive Freisetzung der Aminoschutzgruppe auf der P-Side:**

Das chemisch synthetisierte "Aldolkopplungsprodukt" sollte sich durch selektives Freisetzen (Entschützen resp. Reduktion der Aminofunktion auf der P-side in situ in das entsprechend geschützte PBG umwandeln).

Damit könnte gezeigt werden, dass aus chemischer Sicht die Abspaltung von Wasser und die Aromatisierung zum Pyrrol nicht zwingend enzymkatalysiert sein müssen (vergl. Kapitel 2.3.2).

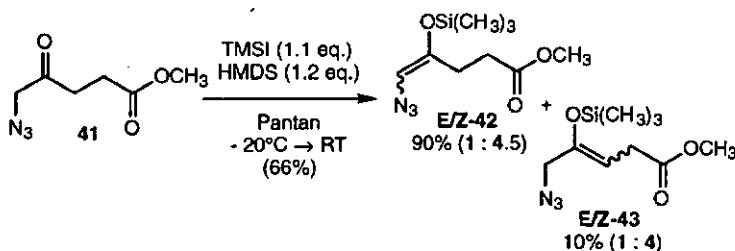
4) Schonende Entfernung der Schutzgruppen:

Als letzter Schritt gilt es die aus "chemischer Notwendigkeit" benutzten Schutzgruppen zu entfernen. Hier kann auf Wissen von anderen Forschungsgruppen (*MacDonald* [65], *Kenner* [68,69]) zurückgegriffen werden.

3.2 Im Speziellen

3.2.1 Regioselektive Synthese von Silylenolethern

- *H.Bertschy* [6] zeigte, dass Silylenolether von  $\alpha$ -Oximo-Ketonen in das gewünschte Enolat überführt werden können. Sie sind aber wegen ihren offensichtlich schwachen nukleophilen Eigenschaften für die anschließende Aldolkopplung ungeeignet. Versuchskopplungen dieser Art lieferten im besten Fall Ausbeuten von wenigen Prozenten (vergl. Abbildung 14 in Kapitel 2.6).
- *H.Bertschy* [6] konnte durch reduktive Silylierung gezielt regioselektiv Silylenolether herstellen und diese erfolgreich mit Carbonylkomponenten in gerichteten Aldolreaktionen vom Typ *Mukaiyama* umsetzen. Versuche, dieses Konzept auch auf die Synthese von regioselektiven Silylenolethern mit C(5)-Heterosubstituenten zu übertragen, schlugen fehl.
- Enolkomponenten mit C(5)-Heterosubstituenten (z.B. 41) ergeben normalerweise - bedingt durch die erhöhte Azidität der Methylenprotonen an C(5) - als Hauptprodukt die endständigen Silylenolether (*E/Z*-42) neben dem Isomerenpaar *E/Z*-43 (Abbildung 22).



Dissertation H.Bertschy

Abbildung 22: Uebliche Produktverteilung der Synthese von an C(5)-heterosubstituierten Enolkomponenten unter thermodynamischen Reaktionsbedingungen.

- Eine Ausnahme bildet das 5-Phthalimidomethylävinolat (**44**). In seiner Dissertation gelang es *H.Bertschy* [6] jedoch nicht, den Silylenolether **E/Z-45** mit dem 5-Azidomethylävinolacetal (**14**) zu koppeln (Abbildung 23).

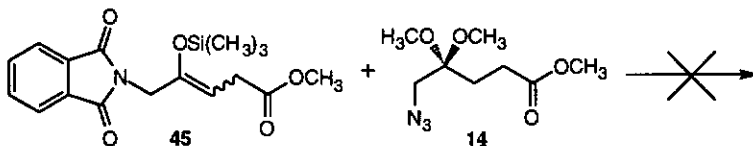


Abbildung 23: Erfolgreicher Kopplungsversuch zwischen dem Silylenolether **E/Z-45** und der Carbonylkomponente **14** [6].

### 3.2.2 Aufgabenstellung dieser Dissertation

Anhand eines sterisch weniger anspruchsvollen Modells sollten die nukleophilen Eigenschaften der Enolkomponente **E/Z-45** neu beurteilt werden.

- Es galt die Reaktionsbedingungen (Regioselektivität, Ausbeute, Aufarbeitung, etc.) zur Herstellung des Silylenolethers **E/Z-45** zu optimieren.
- Verschiedene Lewisäuren wie BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, TMSI, TMSOTf, TMSB(TfO)<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, etc. sollten auf ihre katalytischen Eigenschaften in einer Crossaldolreaktion vom Typ *Mukaiyama* getestet werden.
- Mit den erarbeiteten Verbesserungen und den gemachten Erfahrungen sollte erneut versucht werden, die Enolkomponente **E/Z-45** mit der Carbonylkomponente **14** zu koppeln.

## 4. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

### 4.1 Methoden in der Pyrrolsynthese

#### 4.1.1 Allgemeine Uebersicht

In seiner Monographie bemerkt *Gossauer*[2], dass zahlreiche Methoden zum Herstellen von Pyrrolen bekannt sind. Es existieren jedoch praktisch keine allgemein anwendbaren synthetischen Zugänge, durch welche beliebig substituierte Pyrrolderivate hergestellt werden könnten. Aus diesem Grund wird die Mehrzahl der Pyrrole durch eine Kombination von Ringsynthese, gefolgt von einem Umwandeln der Substituenten, hergestellt.

*Gossauer* [2] verwendet eine rein formale Klassifizierung für den Aufbau von Pyrrolringen (Abbildung 24).

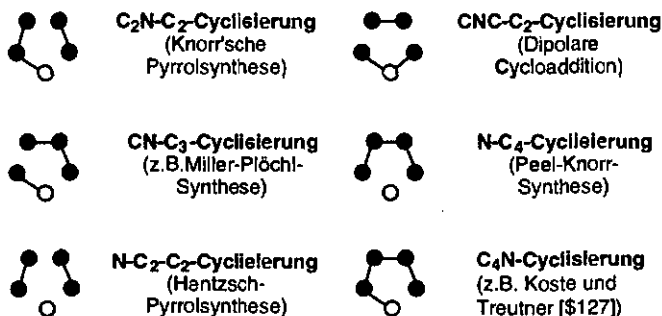


Abbildung 24: Klassifizierung von Pyrrolringsynthesen nach *Gossauer* [2].

Einen allgemeinen Ueberblick über die verschiedenen Pyrrolringsynthesen bieten Monographien wie *Gossauer* [2], *Bean* [79], *Sundberg* [80] und *Jones und Bean* [81], ebenso wie verschiedene Reviewartikel [82-86].

Wir richten unser Interesse vor allem auf Beispiele, in denen die C(3)-C(4)-Bindung geknüpft wird. So waren für uns vor allem die *Knorr'sche* und die *Hantz'sche* Pyrrolsynthese von Bedeutung (vergl. Abbildung 24). Es soll hier exemplarisch auf die Probleme wie Reaktivität und Regioselektivität, die bei diesen Reaktionen auftauchen, eingegangen werden.

4.1.2 Die *Hantz'sche* Pyrrolsynthese

In der *Hantz'schen* Pyrrolsynthese, als Vertreter der (N-C<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>)-Variante, wird in wässrigem Ammoniak oder in Gegenwart eines primären Amins das  $\alpha$ -Haloketon **46** mit dem  $\beta$ -Ketoester **47** zum Pyrrol **50** kondensiert. Es lassen sich damit tri-, resp. dialkylierte Pyrrole herstellen; diese sind aber mindestens durch einen elektronenziehenden Substituenten stabilisiert (vergl. Abbildung 25).

Im ersten Schritt greift das deprotonierte Enolat des Diketons **47** in einer nukleophilen Substitution das Halogenid **46** an. Das resultierende 1,4-Diketon **48** erfährt anschliessend einen *Paal-Knorr*-Typ Ringschluss zum Pyrrol **50**. Für diesen Mechanismus spricht, dass als Zwischenprodukt eindeutig ein von *Korschun* [87] vorgeschlagenes Enaminketon **49** als entsprechender Pyrrolvorläufer isoliert und charakterisiert werden konnte [88].

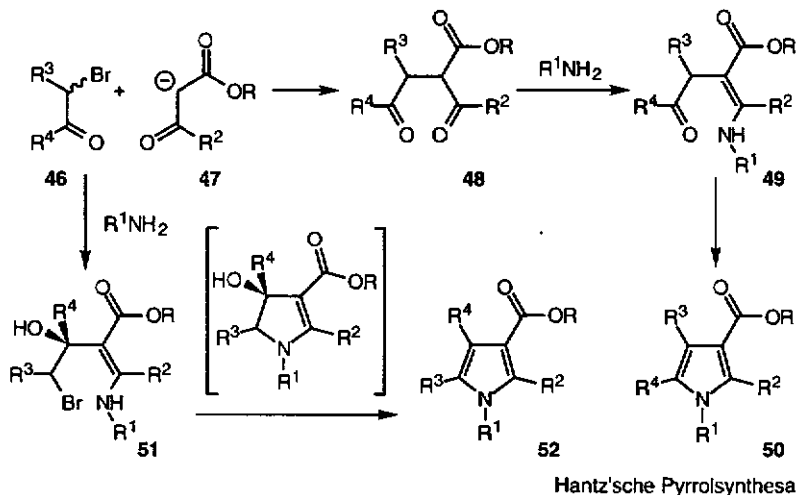


Abbildung 25: Beispiel einer *Hantz'schen* Pyrrolsynthese.

Manchmal kann ein partielles Vertauschen der Substituenten R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zum Produkt **52** beobachtet werden. Dies deutet auf eine Addition des  $\beta$ -Enolats an die Carbonylgruppe des Haloketons zum Zwischenprodukt **51** hin [89].

## 4.1.3 Die Knorr'sche Pyrrolsynthese

Die Knorr'sche Pyrrolsynthese gilt allgemein als variationsfähigstes Verfahren. Es wird oft in der Naturstoffsynthese von Pyrrolen eingesetzt [2].

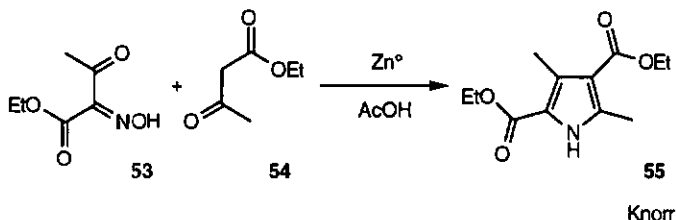


Abbildung 26: Synthese des "Knorr'schen Pyrrols".

Bei der ursprünglichen Variante der Knorr'schen Pyrrolsynthese [90] wird die Kondensation eines  $\alpha$ -Aminoketons (z.B. in situ hergestellt aus dem Oxim 53) und einer 1,3-Dicarbonylverbindung (z.B. 54) in Eisessig bei 60 - 80°C eingesetzt. Da  $\alpha$ -Aminoketone zur Selbstkondensation neigen (vergl. Abbildung 9), wird die Aminoketonkomponente normalerweise in situ hergestellt (Zinkstaub als Reduktionsmittel). Das bekannteste Beispiel stellt die Synthese des sogenannten "Knorr'schen Pyrrols" 55 [91] dar (vergl. Abbildung 26).

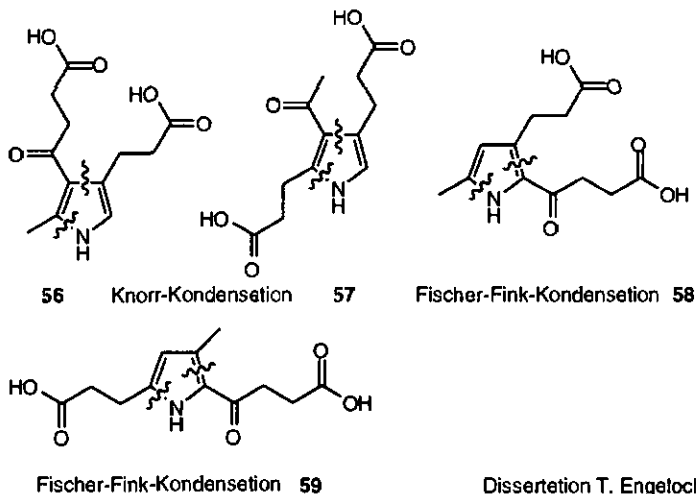


Abbildung 27: Isolierte pyrrolische Kondensationsprodukte von T.Engeloch [94].

Trotzdem können aber auch direkt  $\alpha$ -Aminoketon-Salze mit Diketonen in Pyrrolsynthesen eingesetzt werden [92,93]. Diese Methode wird von *T.Engeloch* [94] in unserer Forschungsgruppe benutzt, um ALA-Hydrochlorid (9) in Gegenwart eines AcOH/NaOAc-Puffers mit der 4,6-Dioxoheptansäure (60) zu kondensieren. Es konnten die vier Pyrrole 56 - 59 isoliert werden (vergl. Abbildung 27).

Da verschiedene Pyrroltypen entstehen, gilt es zwischen unterschiedlichen Reaktionsmechanismen zu unterscheiden. Die Pyrrole 56 und 57 stellen formal die erwarteten "klassischen" *Knorr'schen* Kondensationsprodukte dar. Als Mechanismus wird der im Anschluss beschriebene Reaktionsweg angenommen (vergl. Abbildung 28).

#### Reaktionsmechanismus der *Knorr'schen* Pyrrole (vergl. Abbildung 28):

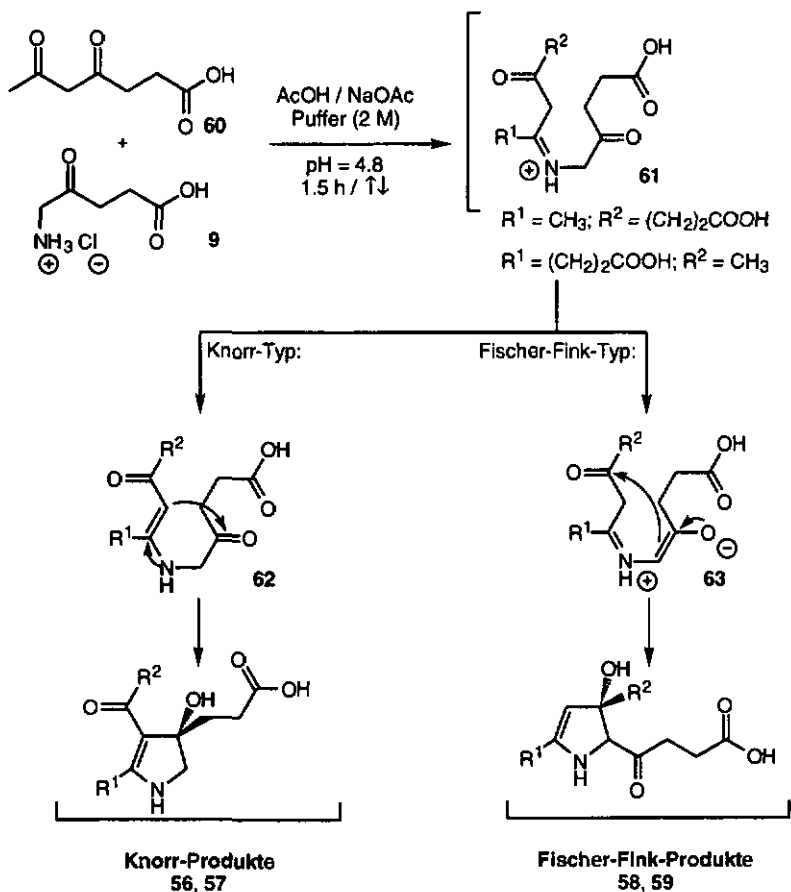
- Bildung des Imins 61.
- Einstellen des tautomeren Gleichgewichts Imin-Enamin auf der Seite des leicht enolisierbaren Diketons 61/62.
- Intramolekulare Cyclisierung des Enamins 62 und H<sub>2</sub>O-Abspaltung zu den pyrrolischen Produkten 56/57.

#### Reaktionsmechanismus der *Fischer-Fink'schen* Pyrrole (vergl. Abbildung 28):

- Bildung des Imins 61.
- Enolisierung auf der ALA-Seite zum Zwischenprodukt 63 und intramolekulare Aldolreaktion.
- H<sub>2</sub>O-Abspaltung zu den pyrrolischen Produkten 58/59.

Derselbe Mechanismus wird von *Kleinspehn* [95] in seiner Pyrrolsynthese (Kondensation von  $\beta$ -Diketonen mit Aminomalonsäureestern) benutzt, um die Bildung seiner Produkte vom Typ *Fischer-Fink* zu rationalisieren (vergl. *Gossauer*, S. 210ff [2]). Aus dieser Synthese resultieren nur selten Nebenprodukte, die gemäss dem "normalen" Verlauf der *Knorr'schen* Pyrrolsynthese gebildet werden [96].

Meistens stehen aber beide Produkte in direkter Konkurrenz, und je nach Reaktionsbedingungen kann der eine oder andere Reaktionspfad vorherrschen. Im allgemeinen zeigen jedoch meso-unsubstituierte 1,3-Dicarbonyl-Verbindungen grössere Tendenz zum "normalen" Ringschluss, während Derivate mit einem Substituenten in der  $\alpha$ -Position zu beiden Carbonylgruppen eher zur Bildung des *Fischer-Fink*-Produktes neigen ([2] S. 210ff).



Dissertation T. Engeloch

Abbildung 28: Pyrrolbildung nach Knorr und Fischer-Fink (Kleinspehn [95]).

## 4.2 Methoden der (C-C)-Verknüpfung

### 4.2.1 C(3)-C(4)-Verknüpfung als erster Schritt in Pyrrolsynthesen

Die von unserer Forschungsgruppe benützte Strategie (Postulat von Shemin - 1968) wurde auch von anderen Forschungsgruppen verwendet, um Pyrrole,

teilweise auch Alkylpyrrole, herzustellen. Wir können verschiedene Arten von (C-C)-Bindungsknüpfung unterscheiden:

Alkylierung:

Montfort *et al.* [97] synthetisieren Pyrrole ausgehend von Malonsäuredimethylester (65). Dieser wurde mit  $\alpha$ -Bromoacetone (64) in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  zum ungesättigten Kondensationsprodukt 66 alkyliert. Der spätere Pyrrolstickstoff wurde durch eine nukleophile Substitution des allylischen Bromids eingeführt. Der Ringschluss zum Pyrrol 68 erfolgte durch eine *Aza-Wittig*, gefolgt von einer intramolekularen *Staudinger*-Reaktion (Abbildung 29).

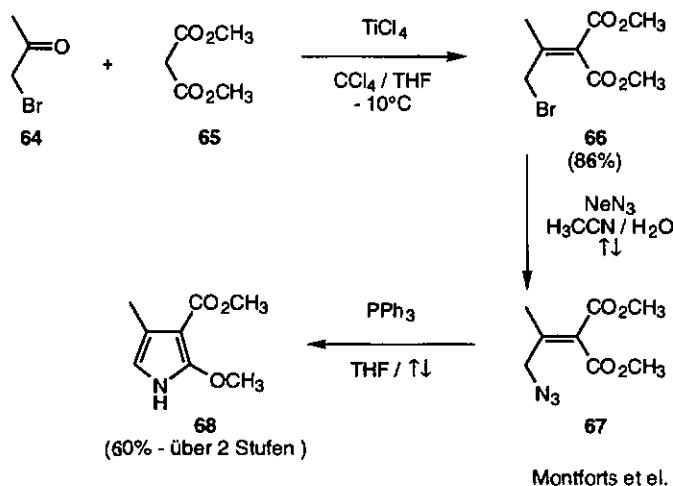


Abbildung 29: Methode von Montforts *et al.* [97] zur Synthese von durch (C-C)-Verknüpfung synthetisierten Pyrrolen.

Michael-Addition:

Yoshikoshi *et al.* [98] realisierten die C(3)-C(4)-Bindungsknüpfung durch die Kondensation des Litumenolats 69 mit dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Nitroalken 70; dieses wurde nicht isoliert sondern direkt mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  zum Zwischenprodukt 71 umgesetzt.

Mit dieser Methode können rein alkylsubstituierte Pyrrole hergestellt werden. Auf die, für unsere Belange interessante, selektive Enolatbildung wurde jedoch vom Autor nicht weiter eingegangen. Zudem benötigte die Reduktion des

Nitronsäureanhydrids **71** zum intermediären Amin, welches intramolekular zum Pyrrol **72** aromatisierte, relativ drastische Reduktionsbedingungen und hohe Temperaturen (Abbildung 30).

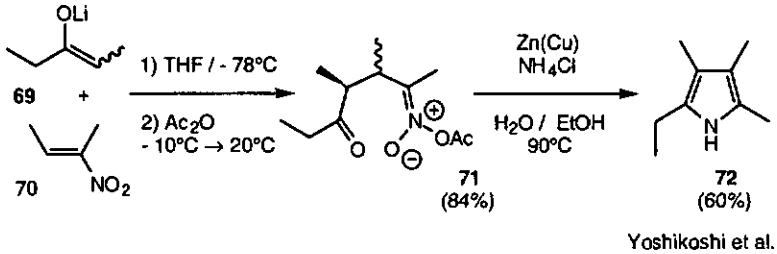


Abbildung 30: Synthese des Alkylpyrrols **72** nach Yoshikoshi et al. [98].

Aldolreaktion:

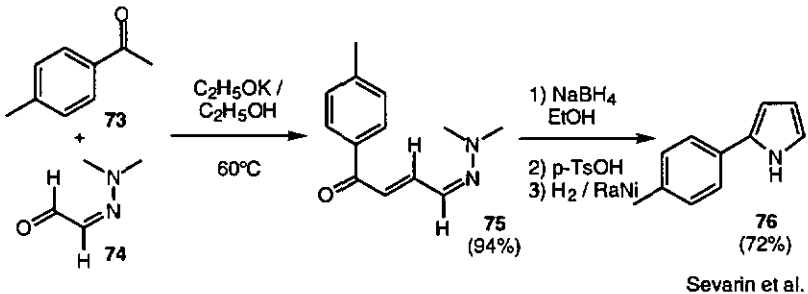


Abbildung 31: Pyrrolsynthese nach Severin et al. [99].

Severin et al. [99] stellten eine Reihe von durch Aromaten stabilisierte Pyrrole her. Zum Beispiel wurde Acetophenon (**73**) mit dem Glyoxalhydrazone **74** in Gegenwart von Kaliummethanolat in EtOH zum Kopplungsprodukt **75** umgesetzt. Dieses Zwischenprodukt konnte in befriedigenden Ausbeuten ins Pyrrol **76** umgesetzt werden (vergl. Abbildung 31).

Von rein alkylsubstituierten Kopplungsprodukten gelangen keine selektiven Reduktionen des Hydrazons. In diesen Fällen wurde bevorzugt die (C-C)-Doppelbindung reduziert.

Aldolreaktion mit Enaminen:

In unserer Forschungsgruppe wurde zu Beginn versucht, Pyrrole über Enamine zu synthetisieren [62]. *Zav'yalov et al.* [100,101] entwickelten eine Synthese des Pyrrols **79** durch Dimerisierung von Acetamidoacetone (**77**) in Gegenwart von Morpholin (**78**). Dieses Pyrrol besitzt eine grosse Aehnlichkeit mit dem PBG (**7**) und konnte in guten Ausbeuten synthetisiert werden (Abbildung 32).

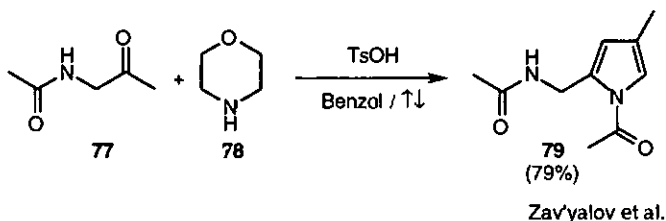


Abbildung 32: Synthese des Pyrrols **79** nach *Zav'yalov et al.* mit dem Titel: "Simplest chemical model of PBG-Synthesis".

Von diesen Ergebnissen ermutigt, versuchte *A.Meunier* in ihrer Dissertation [62] in analoger Weise dem PBG ähnliche Modelle wie **79** oder **81** herzustellen. Doch die Reaktivität des um eine CH<sub>3</sub>-Gruppe verlängerten Acetamins **80** als Ausgangsverbindung für die geplante Dimerisierung waren aber enttäuschend (Abbildung 33).

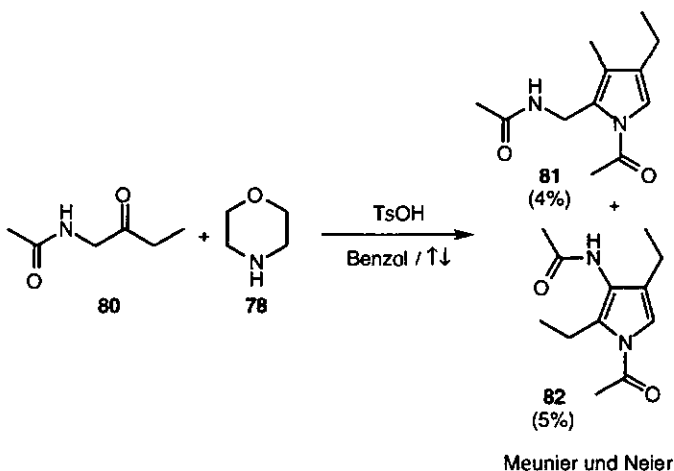


Abbildung 33: Enttäuschende Kopplungsergebnisse von *A.Meunier* [62].

Nicht nur waren die Ausbeuten bei drastischeren Reaktionsbedingungen bis auf Spuren zusammengeschmolzen, vielmehr war auch die beobachtete Regioselektivität verloren gegangen, und die zwei isomeren Pyrrole **81** und **82** gebildet worden (vergl. Abbildung 33).

Das Ende dieser "biomimetischen" Enamin-Variante ergab ein Selbstkoppelungsversuch eines Lävulinsäureesters unter sauren Bedingungen in Gegenwart von Morpholin (**78**). Hier konnte in Ausbeuten von 85% dasjenige Koppelungsprodukt isoliert werden, welches vom weniger hoch substituierten Enamin ausgehend kondensiert worden war. Unter thermodynamischen Reaktionsbedingungen wurde hingegen das höher substituierte Enamin als Hauptprodukt gebildet. Dies bedeutet, dass unter Bedingungen, die für die Knüpfung von (C-C)-Bindungen nötig sind, das reaktivere Enamin die Regioselektivität bestimmt [102].

#### 4.2.2 Die gerichtete, gekreuzte Aldol-Kondensation (*Cross aldol*)

Die Aldolreaktion ist eine der wichtigsten Methoden für die Knüpfung von (C-C)-Bindungen. Dabei wird ein C-Atom in  $\alpha$ -Stellung zu einem Aldehyd oder einem Keton mit einer Carbonylverbindung kondensiert; es entsteht ein  $\beta$ -Hydroxycarbonyl (**rac-87**), das je nach Reaktionsbedingungen  $H_2O$  abspalten kann. Als Folgereaktion ist auch Polykondensation dieser Michaelakzeptoren denkbar.

Die Aldolreaktion ist ein erstklassiges, synthetisches Werkzeug, wenn es gilt, zwei identische Aldehyde, symmetrisch substituierte Ketone oder ein Keton mit einem Aldehyd zu koppeln. Sollen, wie für unsere geplante PBG-Synthese notwendig, zwei identische, verschieden substituierte Ketone durch eine Aldolreaktion (Beispiel einer gekreuzten Aldolreaktion) selektiv verknüpft werden, so entsteht in den meisten Fällen ein unbrauchbares Produktgemisch. Zudem stellt die Reversibilität der Aldolreaktion unter protischen Reaktionsbedingungen einen grossen synthetischen Nachteil dar.

Erst als es gelang, durch irreversible Reaktionsbedingungen (aprotisch) die Reaktionen auf die Produktseite zu verschieben, wurde diese Methode präparativ viel breiter anwendbar und dadurch interessant. Unter diesen, als gerichtete Aldolreaktionen bezeichneten Reaktionsbedingungen, werden regioselektiv vorgebildete Enolate (**84**) oder Enamine mit Carbonylverbindungen (**85**) oder deren Derivaten umgesetzt (vergl. Abbildung 34).

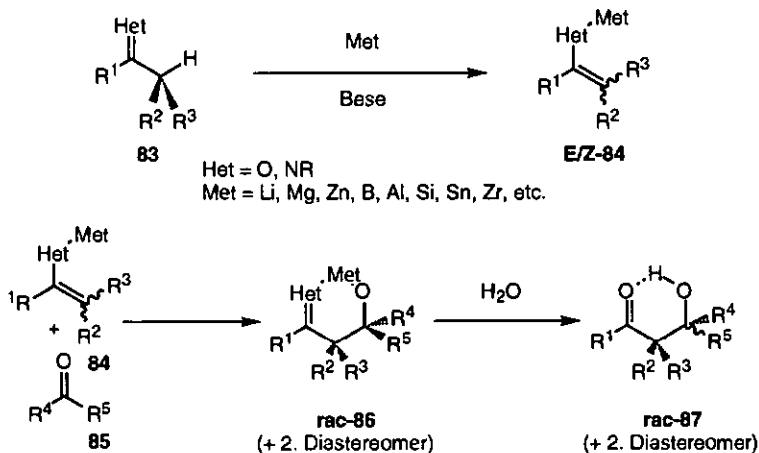


Abbildung 34: Schematische Übersicht über Aldolreaktionen [103].

Das Gemisch der diastereomeren  $\beta$ -Hydroxyketone **rac-87** wird über einen vermutlich sechsgliedrigen Ubergangszustand (**rac-86**) gebildet. Die Produktzusammensetzung widerspiegelt das E/Z-Isomerenverhältnis der Enolkomponente **E/Z-84** [103]. Die resultierende Diastereoselektivität ist für unsere Arbeit von zweitrangigem Interesse, denn das Porphobilinogen als Endprodukt ist prochiral, und eine allenfalls erhaltene Diastereoselektivität der Aldolkopplung geht bei der Aromatisierung zum pyrrolischen Endprodukt wieder verloren. Dennoch soll nicht unerwähnt bleiben, dass viele Arbeiten sich mit der Abhängigkeit der Geometrie des Enolates und dem Einfluss der verwendeten Lewisäuren auf die stereochemische Kontrolle der Reaktion auseinandersetzen. Vor allem die leicht zugänglichen, chiralen Borenolate werden für die diastereo-, resp. enantioselektive Aldolkondensationen verwendet [104-107]. Die verschiedenen Bezeichnungen der gebildeten Diastereomere haben in der Vergangenheit grosse Konfusion ausgelöst, und die Notation *erythro*/*threo* wird von *Seebach* und *Prelog* [108] abgelehnt; sie schlagen eine CIP-konforme Notation mit *like* (*lk*) und *unlike* (*ul*) (relative Topizität) resp. *like* (*l*) und *unlike* (*u*) (relative Konfiguration) vor (vergl. Abbildung 35).

Es gibt viele Metalle, die katalytisch aktiv sind, und in der Tat ist eine Fülle von Literatur darüber vorhanden. 1982 [103] und 1990 [105] wurde sie von *Mukaiyama* übersichtlich in Buchkapiteln zusammengefasst. Sie geben einen guten Einblick über unzählige Varianten und verwendete Reaktionsbedingungen.

Der erste der beiden Reviewartikel besitzt zusätzlich Uebersichtstabellen mit verschiedenen "Klassen" von Aldolreaktionen. Für unser Projekt von Interesse sind vor allem Kopplungen zwischen zwei Ketonen oder auch ihren Derivaten.

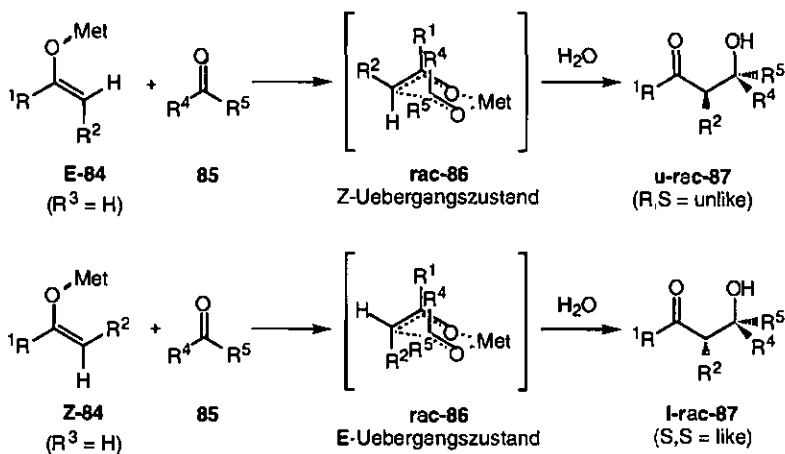


Abbildung 35: Diastereomere Uebergangszustände von metallkatalysierten Aldolreaktionen.

Die vorhandene Literatur widerspiegelt das grosse Interesse an gerichteten, gekreuzten Aldolreaktionen. Neben Lithium [109-111], Bor [105-107,112-114], Aluminium [115,116], Magnesium [117], Zinn [105,118-121], Zink [122,123], Zirkon [124], Titan [104,125,126], Rhodium [127-129], Ruthenium [129] und Bismuthenolaten [130-132] kamen auch Lithiumsalze von Enaminen, Hydrazonen und Oximen als Enolkomponenten zum Einsatz [104].

#### 4.2.3 Die Mukaiyama-Reaktion

Die starke Aktivierung von Carbonylgruppen durch TiCl<sub>4</sub> und die Affinität dieses Metalls zum Element Sauerstoff liessen *Mukaiyama et al.* [133] in den frühen 80er Jahren vermuten, Silylenolether könnten in Gegenwart von TiCl<sub>4</sub> mit Carbonylverbindungen zu TMSCl und dem Titansalz eines allfälligen aldolartigen Kopplungsprodukts reagieren.

Schon bei Temperaturen von - 78°C lassen sich Aldehyde in Gegenwart von äquimolaren Mengen TiCl<sub>4</sub> in guten Ausbeuten mit Silylenolethern kondensieren [133]. Orthoester [134] und Ketale [133] reagieren ebenso bei diesen Tem-

peraturen. Theoretisch können an Stelle von Silylenolethern auch gewöhnliche Enolether unter analogen Bedingungen, aber bei etwas höheren Temperaturen, verwendet werden [135]. Aldolreaktionen von Silylenolethern mit Ketonen hingegen benötigen Temperaturen von mindestens 0°C (Abbildung 36).

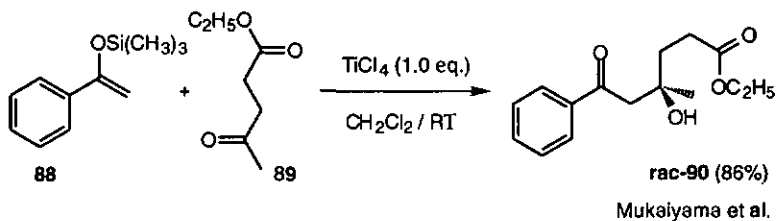


Abbildung 36: Typische Aldolkopplung nach *Mukaiyama* zwischen dem Silylenolether von Methylphenylketon (88) und dem Lävulinsäureethylester (89) [136].

Optimierungsversuche von *Mukaiyama et al.* führten mit äquimolaren Mengen  $\text{TiCl}_4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei tiefen Temperaturen zu den besten Resultaten [137]. Natürlich wurden ebenfalls andere Lewisäuren wie  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$  und Bortrifluoretherat als Promotoren verwendet. Doch keiner der genannten Katalysatoren zeigte vergleichbare Eigenschaften in punkto Ausbeuten und Reaktivität.

In der Literatur werden laufend neue, mildere Katalysatorsysteme für Aldolreaktionen publiziert: Die Tendenz geht von äquimolaren Mengen Lewisäure in Richtung auf die Verwendung von einigen Molprozenten Katalysator. Für Standardumsetzungen existieren Systeme wie an Styrol gebundenes Tritylperchlorat [138], heterogener *Clay-Montmorillonite* [139,140] oder auch katalytische Mengen (5 mol%)  $\text{BiCl}_3$  (manchmal zusammen mit NaI) [130-132]. Dies bietet vor allem Vorteile gegenüber der Hydrolyse von stark sauer reagierenden Lewisäuren, wie zum Beispiel  $\text{TiCl}_4$ . Ebenfalls gibt es Anstrengungen, die klassischen, meistens äusserst hydrolyseempfindlichen Katalysatoren zu ersetzen und Systeme zu entwickeln, die auf Spuren von  $\text{H}_2\text{O}$  relativ unempfindlich reagieren [129].

Die Reaktionslimiten der klassischen *Mukaiyama*-Aldolreaktion sind längstens bekannt [119]. Vor allem die Kopplung von nicht aktivierten, aliphatischen Ketonen stellt ein synthetisches Problem dar. Schon bald setzte die Suche nach "reaktiveren" Systemen ein. Von *Mukaiyama*, *Iwasawa* und *Stevens* [120,121,141] wurden die als nukleophiler eingestuft Zinnenolate für die (C-C)-Ver-

knüpfung entwickelt. Damit gelang es teilweise, aliphatische Ketone in guten Ausbeuten zu kondensieren (Abbildung 37).

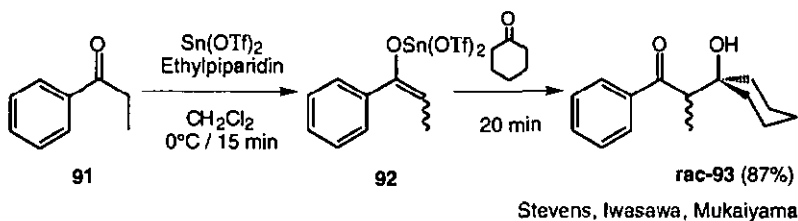


Abbildung 37:  $\text{Sn(OTf)}_2$ -katalysierte Crossaldol von Ketonen nach *Mukaiyama et al.* [119].

#### 4.2.4 Die Katalyse mit TMSOTf und nichtmetallischen Lewisäuren

Als interessante Alternative zur metallkatalysierten Aldolreaktion (Beispiel *Mukaiyama* - Kapitel 4.2.3) sind reaktive Trimethylsilylgruppen enthaltende Lewisäuren wie Trimethylsilyltriflat (TMSOTf) [142,143], Trimethylsilyltrimethylsilyl (TMSI) [144], Tris-(diethylamino)-sulphoniumdifluorotrimethylsilikonat ( $\text{TAS}^+ \text{Si}(\text{CH}_3)_3\text{F}_2^-$ ) [145] oder auch das als "Superlewisäure" angepriesene Trimethylsilylbortetratrilat ( $\text{TMSB(OTf)}_4$ ) [146] in Betracht zu ziehen.

Die Wirkungsweise dieser "Trimethylsilyl"-aktiven Katalysatoren ist nicht restlos bewiesen, doch es wird allgemein angenommen, dass sie bei Carbonylverbindungen die C=O-Doppelbindung silylieren. Als aktive Spezies bei Acetalen vermutet *Noyori* [142] die Bildung eines Methyloxoniumions als elektrophile Spezies (vergl. Abbildung 76 - Kapitel 5.3.1).

Diese Lewisäuren sind alle katalytisch wirksam und setzen laufend neue Trimethylsilyl-Spezies frei; normalerweise genügen für eine erfolgreiche Reaktionsführung weniger als 10 mol% des jeweiligen Katalysators.

Im Jahre 1994 berichteten *Carreira* und *Singer* [147] über die aktiven Spezies von metall- und trimethylsilylkatalysierten Aldolreaktionen. Nach eingehender Analyse verschiedener Aldolkopplungen kommen die Autoren zum Schluss, dass es sich bei der katalytisch aktiven Spezies in metallkatalysierten Aldolreaktionen auch um nicht näher bestimmte Trimethylsilyl-Verbindungen handeln kann. Durch Kreuzexperimente konnten sie eine intramolekulare Uebertragung der Trimethylsilylgruppe im kondensierten Produkt ausschliessen.

### 4.3 Einführung und Reduktion von Aminoschutzgruppen

#### 4.3.1 Synthese und Reduktion von Aziden

Einen guten Ueberblick über die Chemie der Azide vermittelt der Reviewartikel von *Skriver* und *Turnbull* [148].

Normalerweise wird die Azidogruppe durch nukleophile Substitution eines Halogens in einem polaren Lösungsmittel mittels Natriumazid eingeführt. Diese Methode wurde zur Synthese der von uns verwendeten Azide **41** und **132** benützt. Als Vorlage dienten die von *H.Bertschy* [6] in seiner Dissertation beschriebenen Reaktionsbedingungen.

Für die Reduktion der Azidogruppe sind praktisch alle gängigen Reduktionsmittel anwendbar. Auch hier gibt der oben genannte Reviewartikel [148] einen guten Ueberblick.

In den von uns ausgeführten Synthesen wurde die Azidogruppe normalerweise hydrogenolytisch mittels Pd auf Aktivkohle reduziert [6]. Für qualitative Versuche zur Bildung des Pyrrols **162** wurden ungesättigte Azide in einer Reaktion vom Typ *Aza-Wittig* mittels Trialkylphosphinen umgesetzt. Als Vorlage dienten die von *A.Meunier* [62] in ihrer Dissertation erarbeiteten Reaktionsbedingungen.

#### 4.3.2 Synthese und Reduktion von Cyanhydrinen

Auf die Synthese von Cyanhydrinen soll nicht erschöpfend eingegangen werden, dennoch sei auf folgende Methoden zur Einführung dieser Funktionalität hingewiesen. Der bekannteste Zugang stellt zweifellos die Addition von HCN an eine Carbonylfunktion dar. Weiter können Cyanhydrine über das Hydrogensulfidaddukt gebildet und anschliessend mit NaCN zum Produkt umgesetzt werden [149].

Für uns von Interesse ist die "aldolartige" Addition von Silylenolethern an Acylcyanide, die auf der Stufe der Cyanhydrine stehenbleibt [150,151]. Hingegen sollen bei der Verwendung von Metallenolaten die entsprechenden  $\beta$ -Diketone [150] entstehen. Da Acylcyanide gute Elektrophile darstellen, lag es nahe, sie auf ihre Eignung als Carbonylkomponenten in Aldolreaktionen vom Typ *Mukaiyama* mit der von uns benutzten Enolkomponente **45** zu testen.

Als experimentelle Vorlage diente die von *Kraus* und *Shimagaki* [151] durchgeführte Kopplung des sterisch anspruchsvollen Silylenolethers **94** mit dem Acetylcyanid **95**. In excellenten Ausbeuten von 94% konnte das  $\beta$ -Ketocyanhydrin **96** erhalten werden (Abbildung 38).

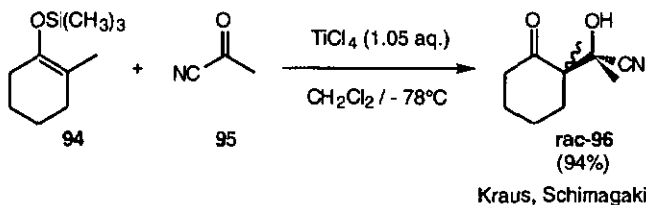


Abbildung 38: Erfolgreiche Aldolkopplung von Silylenolethern mit Acylcyaniden [151].

Eine allgemeine Uebersicht über die Verwendung und die Synthese von Acylcyaniden gewährt der Artikel von *Hünig* und *Schaller* [150]. Die Herstellung ist vielmals einfach, und aus den entsprechenden Säurechloriden sind die Acylcyanide in guten Ausbeuten isolierbar [152,153]. Ebenfalls können Säureiodide [154] oder Trimethylsilylcyanide (TMS-CN) [155] zur Synthese verwendet werden. Arylacylcyanide sind ebenfalls über die entsprechenden Arylglyoxale in Acylcyanide überführbar [156].

Gelingt die geplante Aldolkopplung zwischen dem Silylenolether **45** und dem ALA-analogen Acylcyanid **97**, so stellt sich das Problem der selektiven Reduktion des Cyanhydrins **rac-98** in das entsprechende  $\alpha$ -Hydroxyamin **99** (vergl. Abbildung 39). Dieses Zwischenprodukt sollte gemäss unserer Hypothese (vergl. Kapitel 3) spontan unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Abspaltung zum entsprechenden PBG-Derivat **26** aromatisieren. An diese Reduktion stellen sich folgende Anforderungen und Limitierungen:

- Metallhydride können wegen der Gegenwart von Carbonyl- und Esterfunktionen nicht verwendet werden.
- Es gilt selektiv das Cyanhydrin auf die Stufe des  $\alpha$ -Hydroxyamins zu reduzieren.
- Basische Reduktionsbedingungen sind nur bei der Verwendung von geschützten Cyanhydrinen anwendbar; ansonsten dürfte Elimination von HCN zum  $\beta$ -Diketon **rac-176** (vergl. Kapitel 5.4) auftreten.

- Die Verwendung von Elektrophilen als Lösungsmittel oder Reagenzien ist wegen der zu erwartenden C(2)-Alkylierung des Porphobilinogens zu vermeiden.
- starke Säuren sind unbrauchbar, da unter aziden Reaktionsbedingungen Azafulvene und nachfolgende Polymerisierung auftreten dürften.
- Die gewählten Reduktionsbedingungen dürfen das gebildete PBG-Derivat 26 nicht weiter zu Pyrrolidinderivaten reduzieren [157].

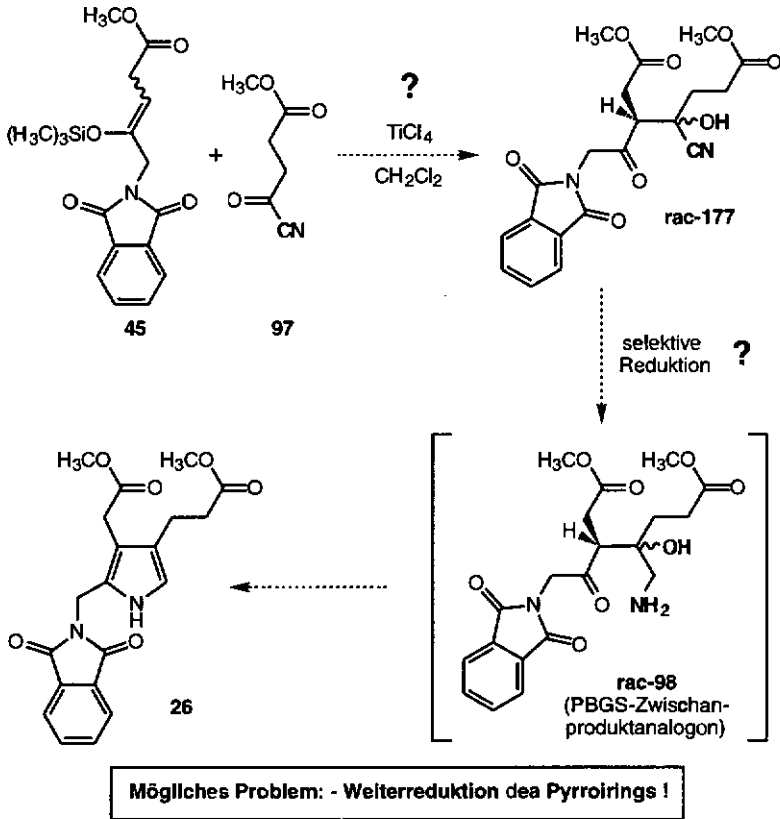


Abbildung 39: Mögliche synthetische Probleme einer Cyanhydrinvariante.

Aus der Literatur konnte wenig über die Reduktion von "polyfunktionalisier-ten" Cyanhydrinen in Erfahrung gebracht werden. Aus den gängigen Nach-

schlagewerken [81,158,159] war nur eine magere Ausbeute an spezifischer und brauchbarer Information zu erhalten:

Die klassischste Methode der Reduktion von Cyanhydrinen stellt zweifellos die Verwendung von  $\text{PtO}_2/\text{H}_2$  (1 atm) (Adamskatalysator) in AcOH als Lösungsmittel dar. Diese Reaktionsbedingungen wurden mit Erfolg zur Reduktion von Steroidcyanhydrinen verwendet [160,161]. Bei der Verwendung von Adamskatalysator für die von uns geplante Reduktion ist mit Folgeprodukten des weiter reduzierten PBG-Derivates **26** zu rechnen. Dies wurde auch von *Wagner-Jauregg* und *Roth* [157] bestätigt.

Das Nachschlagewerk *Houben-Weyl* [162,163] liefert ebenfalls keinen grossen Beitrag zur Reduktion von Cyanhydrinen. Die meisten Reduktionsmittel werden für den geplanten Zweck als unbrauchbar beschrieben; nur  $\text{LiAlH}_4$  und metallisches Platin in AcOH werden als anwendbare Methoden hervorgehoben.

Als interessante Anmerkung wird jedoch angeführt, dass durch Abwandeln der Hydroxygruppe das Molekül meistens soweit stabilisiert werden kann, damit die Hydrierung an Raney-Nickel [164] durchführbar wird. *Plieninger* und *Kurze* [165] reduzieren so den durch eine Tetrahydrofurylschutzgruppe (THF) stabilisierten  $\beta$ -Cyanhydrinester **100** zum Vorläufer **101** eines Pyrollons; diese Verbindungsklasse wurde früher auch als Hydroxypyrrrol bezeichnet (Abbildung 40).

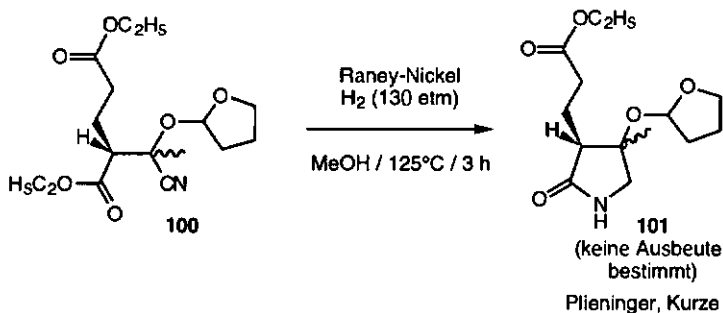


Abbildung 40: Reduktion des THF-geschützten Cyanhydrins **100** mittels Raney-Nickel.

*Plieninger* und *Kurze* [165] verwendeten ebenfalls das rohe Cyanhydrin, doch hier gelang die Reduktion mit Raney-Nickel ohne die Elimination von HCN nur in Gegenwart von  $\text{Ac}_2\text{O}$  als Lösungsmittel.

Auch *Zymalkowsky* [166] berichtet, dass durch Veresterung oder Veretherung die Cyanhydrinderivate soweit stabilisiert werden können, um sie einer Reduktion an Nickel in basischem Milieu zugänglich zu machen. Ebenfalls konnte so 2-Benzoxypropylamin aus dem entsprechenden Nitril durch Raney-Nickel in methanolischer Lösung hergestellt werden [167].

Cyanhydrine können unter basischen (Pyridin/ $\text{Ac}_2\text{O}$  [161]), aber auch sauren Bedingungen, z.B. mit Isopropylidenacetat [168], transacetyliert werden.

*Korte* und *Trautner* [169] reduzierten das  $\beta$ -Cyanoketone **102** und konnten damit je nach Reaktionsbedingungen (Temperatur/Druck) das Pyrrol **103** oder auch das Pyrrolidinderivat **104** erhalten. Bei Reaktionsbedingungen von  $20^\circ\text{C}/100\text{ atm H}_2$  wurde ausschliesslich **103** gebildet;  $100^\circ\text{C}$  und  $250\text{ atm H}_2$  führten zu einem Verhältnis von **103** : **104** von 4 : 1 (Abbildung 41).

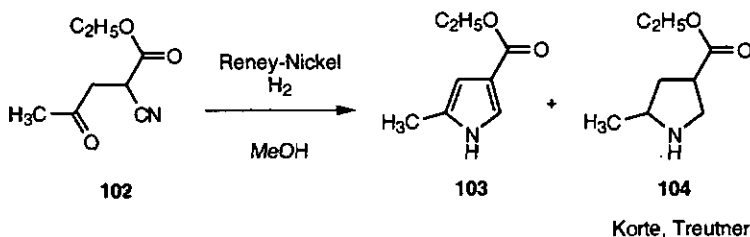


Abbildung 41: Reduktion von **102** zum Pyrrol **103** und Pyrrolidin **104** nach *Korte* und *Trautner* [169].

Reaktionsbedingungen	<b>103</b>	<b>104</b>
$20^\circ\text{C}/100\text{ atm H}_2/32\text{ h}$	16% (neben 20% Edukt)	—
$90^\circ\text{C}/95\text{ atm H}_2/4\text{ h}$	41%	15%
$100^\circ\text{C}/250\text{ atm H}_2/8\text{ h}$	14%	57%

Tabelle 1: Produktverteilung von **103** und **104** nach *Korte* und *Trautner* [169].

#### 4.3.3 Synthese und Reduktion von $\alpha$ -Ketoximen

*H. Bertschy* [6] hat in seiner Dissertation ausführlich gezeigt, dass Silylenolether von  $\alpha$ -Ketoximen als Enolkomponenten zu wenig gute Nucleophile darstellen (vergl. Abbildung 14).

Auf der anderen Seite brachten uns die Schwierigkeiten bei der Reduktion von Cyanhydrinen (vergl. Kapitel 4.3.2) auf die Idee,  $\alpha$ -Oximoketone, wie z. B. Verbindung **105**, als potentielle Carbonylkomponenten in Aldolkopplungen mit dem Silylenolether **45** in Betracht zu ziehen. Die Kopplungsprodukte vom Typ **106** sollten sich unter viel mildereren und neutralen Bedingungen ins Amin- und so in situ in geschützte Porphobilinogen **26** überführen lassen (Abbildung 42).

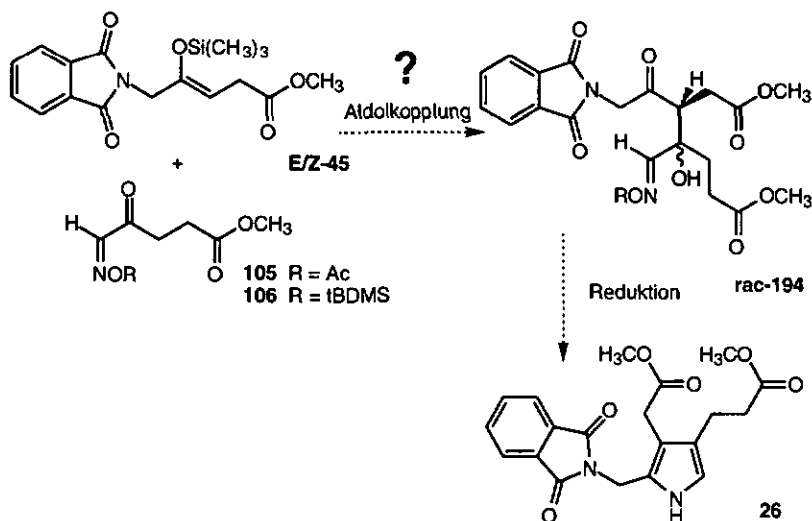


Abbildung 42: Eine mögliche  $\alpha$ -Ketoaldoxim-Variante zur Synthese des Porphobilinogens.

Die gebräuchlichste Art  $\alpha$ -Ketoxime herzustellen, besteht in der Umsetzung von Enolethern (vergl. **113**), resp. Enolaten mit Nitrosylchlorid (NOCl) [170], Alkylnitriten [171] oder NaNO<sub>2</sub> [172] unter sauren, resp. basischen Reaktionsbedingungen. Diese Methode wird dann mit Erfolg angewendet, falls eine Enolisierung strukturbedingt nur auf eine Carbonylseite möglich ist. Bei asymmetrischen Ketonen hat man mit der Bildung von Regioisomeren zu rechnen. Das Problem kann über regioselektive Silylenolether gelöst werden [170], welche durch reduktive Silylierung erhalten werden können [6]. Hingegen ergibt im normalen Laborbetrieb die Herstellung grösserer Mengen NOCl [173,174] Sicherheitsprobleme.

Neben den Nachschlagewerken wie *Houben-Weyl* [175] oder auch *Larock* [176] wurden weitere Referenzen verwendet, um geschützte Oximderivate herzu-

stellen: Methylierung [177], Acetylierung [178], Benzylierung [179,180] oder auch Silylierung [6,181].

Eine andere Möglichkeit, selektive  $\alpha$ -Ketoaldoxime wie das 5-Oximomethyl-lävulinat (111) zu synthetisieren, liegt auf dem Weg über das entsprechende  $\alpha$ -Nitroketon 109 (Übersichtartikel [182]). Dieses wiederum könnte aus dem Säurechlorid 107 über den Phenylester [183] oder das Acylimidazol [184] und Nitromethan in polaren Lösungsmitteln hergestellt werden.

Aus der Literatur sind eine Vielzahl von Reduktionsmitteln wie  $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{As}_2\text{O}_3$ ,  $\text{HI}$  bekannt, um Nitrogruppen mild und selektiv in Oxime überzuführen. Auch die photochemische Transformation wurde verwendet [185]. Für unsere geplante Reduktion fassten wir die nachfolgenden Referenzen ins Auge ( $\text{CS}_2$ : [186],  $\text{CrCl}_2$ : [187-189]). Von katalytischer Hydrierung wird im allgemeinen abgeraten, da Metalle wie Pd, Pt oder Raney-Nickel die Nitrogruppe direkt zum Amin oder zumindest zum Hydroxylamin reduzieren [175].

Den Weg über das Nitroderivat 109 bietet den Vorteil, billige Ausgangsmaterialien wie das käufliche Bernsteinsäuremonochlorid 107 verwenden zu können. Ueber diesen Zugang würden gleichzeitig neue Verbindungen hergestellt, die als mögliche Substratanaloge in Inhibitionstests für die Aufklärung des PBGS-Enzymmechanismus herangezogen werden könnten (Abbildung 43).

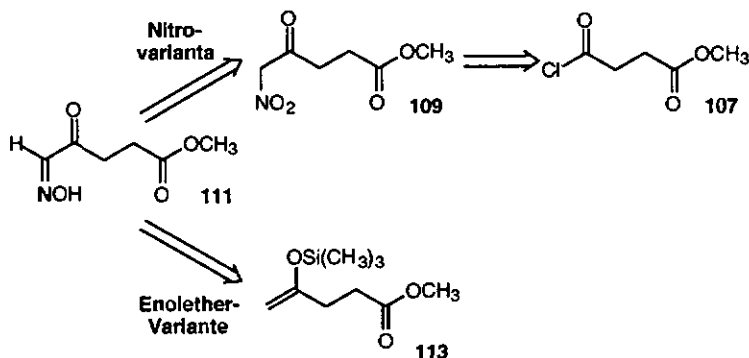


Abbildung 43: Retrosynthetische Betrachtung zur Herstellung von  $\alpha$ -Ketoaldoximen.

Für Reduktionen von Oximderivaten sind eine grosse und vielfältige Palette von Reaktionsmöglichkeiten dokumentiert. Larock [176] liefert viele gebräuchliche Reduktionsmittel für die Synthese von Aminen, ausgehend vom Oxim oder von verschiedenen Oximderivaten.

Einen Einblick liefert ebenfalls das Nachschlagewerk *Houben-Weyl* [190]. Gebräuchliche Reduktionsmittel sind Natrium- und Aluminumamalgam, Zinkstaub in AcOH [157],  $\text{LiAlH}_4$ , salzsaure Sn-Salze, Natriumdithionit und katalytische Hydrierung. Für die Reduktion von Oximacetaten wird die Verwendung von Pd auf  $\text{BaSO}_4$  [191] in AcOH als Lösungsmittel mit der Anmerkung empfohlen, dass bessere Ausbeuten als bei der Reduktion des ungeschützten Oxims erhalten werden. Für die Reduktion von benzylierten Oximen wird als Katalysator Pt oder Pd aufgeführt [192]. Pd auf Aktivkohle kann auch zur Ringöffnung von Isoxazolinderivaten in MeOH verwendet werden [193].

Eine Referenz aus *Seyden-Penne* [194] verdient spezielle Erwähnung: *Leeds* und *Kirst* [195] reduzieren ein Oxim selektiv mittels  $\text{TiCl}_3/\text{NaBH}_3\text{CN}$  in Gegenwart von Estern und Ketonen, in Ausbeuten zwischen 50 - 60% zum entsprechenden Amin.

Spezifische Informationen für die Reduktion von Oximen wurden von *Rylander* [159] zusammengetragen. Neben Pd auf Aktivkohle wird auch Rh als geeigneter Katalysator zur Reduktion von Methyl- oder auch Benzylloximen angeführt. In einem besonderen Unterkapitel wird auf die Hydrogenolyse von  $\alpha$ -Ketoximen eingegangen. Als vielversprechend ist die Hydrierung in ethanolischem Natriumhydroxid beschrieben. Auch Rh auf Aluminiumoxid wird als möglicher Katalysator bezeichnet. Die klassische Methode zur Reduktion von  $\alpha$ -Ketoximen stellt aber die Reduktion in salzsaurem Ethanol und Pd auf Aktivkohle als Hydrierungskatalysator dar [171].

In einer persönlichen Mitteilung von Herrn *H. Steiner* [196] der Abteilung Katalyse (Zentrale Forschungseinheit, CIBA GEIGY AG, Basel) wird die Verwendung von Pd auf Aktivkohle in saurer Lösung, wie z. B. HCl in Ethanol oder auch Dioxan bei niederen Drucken von < 5 bar, empfohlen. Bei grösseren Drucken sei mit der Reduktion des Pyrrolrings zu rechnen.

#### 4.4 Reaktivität von Pyrrolen

##### 4.4.1 Reaktivität des Pyrrolrings im Ueberblick

Pyrrole sind typische  $\pi$ -Ueberschussheterocyklen. Elektrophile, aromatische Substitutionsreaktionen am Pyrrolring stellen daher den am häufigsten auftretenden Reaktionstyp dar. Folgendes Verhalten der Pyrrole ist charakteristisch [2]:

- Die meisten Substitutionsreaktionen sind säurekatalysiert.
- Substituenteneffekte sind wichtig ( $\alpha$  oder  $\beta$ -dirigierend).
- Die  $\alpha$ -Position ist normalerweise viel reaktiver. Durch N-Methylierung, Benzilylierung oder auch Silylierung nimmt der Anteil an  $\beta$ -Substitution zu.
- Eine elektrophile Substitution ausschliesslich an der  $\beta$ -Position tritt nur dann auf, wenn beide  $\alpha$ -Positionen schon besetzt sind, oder in gewissen Fällen, wenn eine  $\alpha$ -ständige, elektronenziehende Funktion vorhanden ist, oder grosse sterische Hinderung vorliegt.

Die erhöhte Neigung für eine elektrophile Substitution an der  $\alpha$ -Position wird durch mesomere Grenzstrukturen plausibel gemacht und kann durch eine bessere Stabilisierung des nicht aromatischen Zwischenprodukts erklärt werden (Abbildung 44).

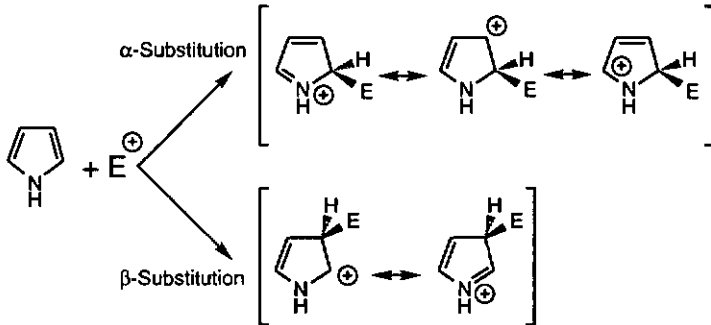


Abbildung 44: Mesomere Grenzstrukturen des Zwischenprodukts - gebildet nach dem Angriff des Elektrophils an das Pyrrol.

#### 4.4.2 Reaktivität des Porphobilinogens

Die Luftempfindlichkeit des Pyrrols und insbesondere seiner  $\alpha$ -unsubstituierter Alkylderivate - zu denen natürlich auch das Porphobilinogen (7) gehört - ist wohlbekannt [197]. Besonders in Gegenwart von starken Basen findet rasche Oxidation mit molekularem Sauerstoff statt. Es bilden sich dunkelfarbige Oxidationsprodukte [8], das sogenannte Pyrrolschwarz [2].

Die Schwierigkeiten bei den PBG-Synthesen und der nachfolgenden Isolierung des Endprodukts werden durch die grosse Reaktivität von 7 mit allen möglichen Elektrophilen verursacht. Sobald der Pyrrolring gebildet oder die elek-

tronenziehende Schutzgruppe an der  $\alpha$ -Position entfernt ist (vergl. PBG-Synthese von *MacDonald* [65], resp. *Kenner* [68,69]), wird das PBG empfänglich für jedes noch so schwache Elektrophil.

Aus strategischen, resp. taktischen Gründen wird deshalb diese für die Ringsynthese notwendige funktionelle Gruppe (vergl. *Knorr'sche* Pyrrolsynthese) in den PBG-Totalsynthesen möglichst spät entfernt. Der Pyrrolring wird dadurch lange gegen unerwünschte  $\alpha$ -Substitution geschützt und die Elektronendichte im Pyrrolring durch den elektronenziehenden Substituenten erniedrigt. Zur Entfernung und Decarboxylierung des  $\alpha$ -Benzylesters in *Kenners* PBG-Synthese (vergl. Abbildung 16 - Kapitel 2.7.1) sind unübliche Reaktionsbedingungen (Anisol/ $H_2SO_4$ / $CF_3COOH$ ) notwendig, um das intermediär anfallende Benzylkation abzufangen. Unter anderen Reaktionsbedingungen wird partielle Benzylierung an der Position 2 des Pyrrolrings beobachtet.

Diese Anfälligkeit der Pyrrolringposition 2 auf elektrophile Substitutionen wurde von uns selbst beobachtet. Bei der Reduktion des Cyanhydrins *rac-177* (vergl. Kapitel 5) wurde unter reduktiven Bedingungen (Raney-Nickel/ $H_2$  (110 atm)/ $Ac_2O$ ) zuerst das erwartete, geschützte Porphobilinogen **26** gebildet. Doch in Gegenwart des Elektrophils  $Ac_2O$  und gebildetem  $AcOH$  trat vollständige Substitution der freien  $\alpha$ -Position ein. Es konnte das entsprechend acetylierte PBG-Derivat **114** in 21% Ausbeute direkt durch Kristallisation erhalten werden (Abbildung 45).

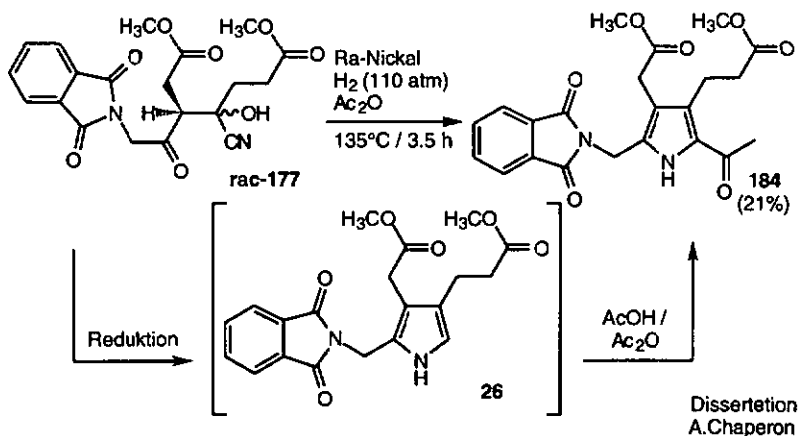


Abbildung 45: Folgereaktion der Hydrogenolyse des PBG-Vorläufers *rac-98*.

Unter leicht sauren Bedingungen kondensiert das Porphobilinogen (7) unter Ausschluss von anderen Elektrophilen mit sich selbst und bildet Uroporphyrinogen (I - IV) als Vorläufer der Tetrapyrrole [198].

Als elektrophile Spezies tritt dabei ein intermediär gebildete Azavulven 115 auf, welches durch ein zweites PBG zum Dipyrrylmethan 116 abgefangen wird. Durch Addition von zwei weiteren PBG-Molekülen entsteht ein Tetramer, welches intramolekular zum Uroporphyrinogen I (117) cyclisieren kann. In der interessanten Abhandlung von *Ott* und *Treibs* [198] wird systematisch auf die Tatsache eingegangen, dass in der Natur ein Gemisch von vier isomeren Tetrapyrrolen gebildet wird (Abbildung 46).

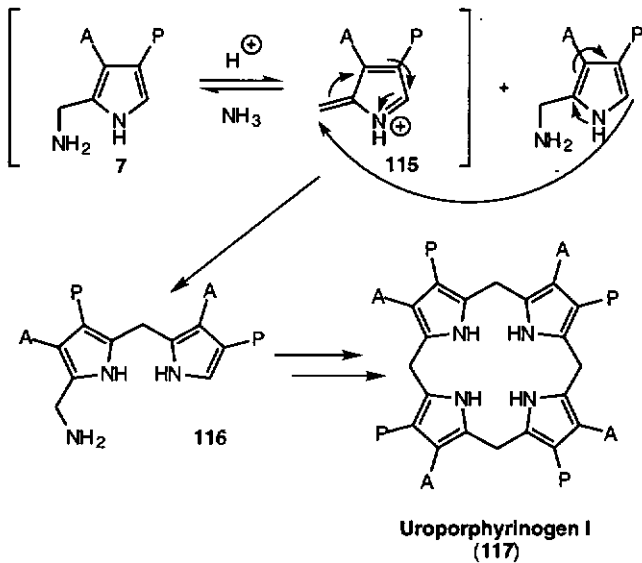


Abbildung 46: Chemische Tetrameroidisierung von PBG (7) zum Uroporphyrinogen I (117).

Eine andere Möglichkeit, der unerwünschten Polymerisierung vorzubeugen, besteht darin, die Elektronendichte am Pyrrolring durch die Verwendung von elektronegativen Schutzgruppen wie N-Sulfonsäure- oder N-Benzoylderivate zu verringern. Dies wurde von *Anderson et al.* [73,199] und auch *Battersby* [200] in PBG-Synthesen zur "Stabilisierung" des Pyrrolrings benutzt. Mit dem N-benzoylierten PBG-Derivat 118 gelang *Anderson* [73] in Ac<sub>2</sub>O als Lösungsmittel die Hydrierung der α-Cyanogruppe zum entsprechenden Acetamid 119. Gleichzeitig berichtete er jedoch, dass es nicht gelungen sei, die Reaktion bis zur

quantitativen Umsetzung des Edukts zu führen, da Zersetzungsprodukte entstanden seien (Abbildung 47).

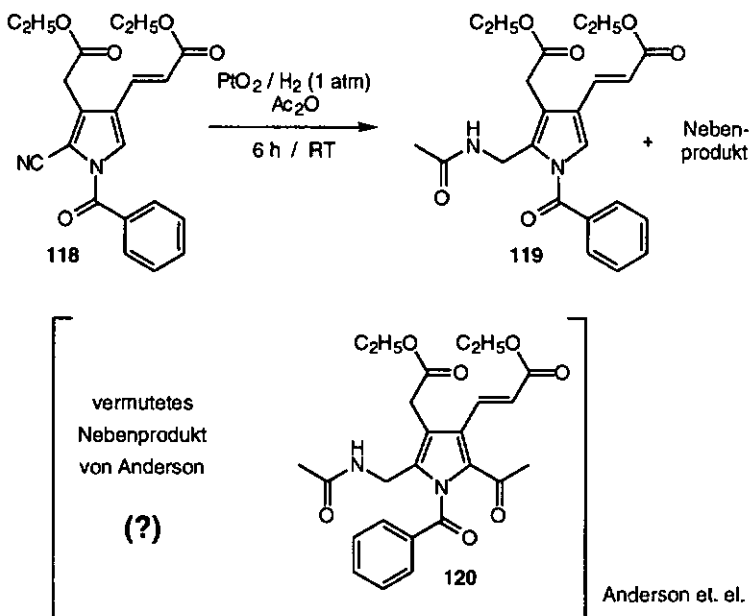


Abbildung 47: Reduktion des PBG-Derivats 118 mit Adamskatalysator [73].

Zudem wurde über ein nicht näher bestimmtes Nebenprodukt berichtet: nach unserer Meinung könnte es sich um ein  $\alpha$ -acetyliertes PBG-Derivat wie Verbindung 120 handeln (vergl. auch Abbildung 45). Die N-Benzoylschutzgruppe des PBG-Pyrrolderivats kann offensichtlich den Pyrrolring stabilisieren (vergl. Abbildung 47).

Die Einführung von N-Sulfonsäureschutzgruppen wird normalerweise mit Alkalimetallsalzen von Pyrrolen erreicht. *Papadopoulos* [201] verwendete  $\text{K}^{\ominus}$  in THF, um unsubstituiertes Pyrrol zu deprotonieren. Anschliessend konnte dieses Kaliumsalz mit verschiedenen Arylsulfonsäurechloriden umgesetzt werden. Die Ausbeuten betragen normalerweise über 80%. *Jones* [202] empfahl die Verwendung von Thallium(I)salzen und bemerkte, dass der Radius des Alkalimetallkations einen Einfluss auf die Regioselektivität ausübt. Zudem sollen Pyrrolthalliumsalze bessere Ausbeuten als ihre Kaliumanalogen liefern.

Battersby [200] verwendete als elektronenziehende Pyrrolschutzgruppe 2-Tri-methylsilylethansulphonylchlorid, das unter milden Reaktionsbedingungen mit TBAF entfernt werden konnte (Abbildung 48).

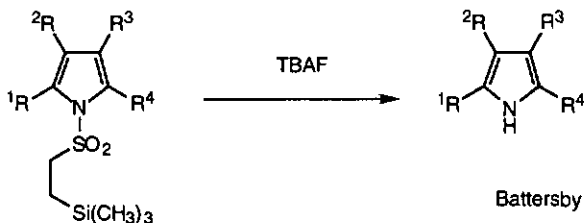
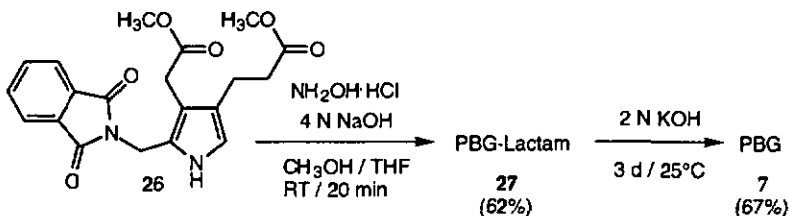


Abbildung 48: Mildes Entschützen von Pyrrol-N-sulfonaten mittels TBAF [200].

#### 4.4.3 Entschützen von PBG-Derivaten

Bedingt durch den ionischen Charakter seiner Seitenketten ist das ungeschützte Porphobilinogen (7) sehr gut wasserlöslich und unlöslich in organischen Lösungsmitteln. Für den organischen Chemiker gilt es deshalb, eine ungewohnte Chemie in wässriger Lösung anzuwenden. Es empfiehlt sich, in konzentrierten Lösungen zu arbeiten und das entschützte Produkt auszufällen, resp. zu kristallisieren. So kann das PBG an seinem isoelektrischen Punkt bei pH = 4.3 durch Hg(II)-Ionen als Quecksilbersalz quantitativ ausgefällt und anschliessend mit Schwefelwasserstoff wieder freigesetzt werden [13].

Die in der Literatur existierenden PBG-Synthesen (vergl. Kapitel 2.7) wählen mehr oder weniger alle den Weg über das PBG-Lactam (27), welches sich unter basischen Bedingungen zum Endprodukt öffnen lässt [1,66]. Gemäss einer Bewertung von Gossauer [2] stellt 27 die Schlüsselverbindung für eine PBG-Totalsynthese dar, denn 27 besitzt eine geringe Neigung zur Polymerisation.



MacDonald / Kenner

Abbildung 49: Entschützen des Phthalimido-PBG (26) nach Kenner [1].

Für unser Projekt von grossem Interesse ist die PBG-Synthese von *Kenner* [1]. Unsere geplante Synthese erzeugt dasselbe vollständig geschützte Phthalimido-PBG 26, welches von *Kenner* [1] erfolgreich über zwei Stufen in total 42% ins Porphobilinogen überführt werden konnte (vergl. Abbildung 49).

*Kenner* [1] verwendete für die Entfernung der Phthalimidenschutzgruppe neben Hydroxylamin auch N-Methylhydrazin/Tributylamin in Methanol unter Rückfluss. Unter diesen Reaktionsbedingungen erhielt er nach Kristallisation des PBG-Lactams aus Methanol eine ähnliche Ausbeute von 65%. Gemäss den Angaben von *Kenner* gab er, vorallem bei kleineren Ansätzen, einer von ihm ebenfalls verwendeten Hydroxylaminvariante den Vorzug. Dies wurde mit der einfacheren Methodik begründet, obwohl beide Varianten dieselben Ausbeuten lieferten.

In der *Gabrielsynthese* werden Phthalimidsalze als Mittel zur Einführung von primären Aminen verwendet. Dieser Zugang wurde von uns ebenfalls gewählt, um die  $\alpha$ -Aminofunktion der Enoletherkomponente **E/Z-45** (geschütztes ALA-Derivat) einzuführen. Phthalimidoverbindungen besitzen normalerweise den Vorteil, stabile, kristalline Verbindungen zu bilden [203]. Das Entschützen gilt als einfach, und es kann auf verschiedene Arten erfolgen. Es sind saure [204], basische [205-209 (und darin zitierte Referenzen)] und hydrazinolytische [203, 210-214] Methoden bekannt.

Aus Gründen der Säurelabilität von PBG-Derivaten kommt die Verwendung der sauren Hydrolyse nicht in Frage. In einem Reviewartikel von *Gibson* und *Bradshaw* [208] wird teilweise auch eine zweistufige Hydrolyse beschrieben. Bei dieser Arbeitsweise wird die Phthalimidogruppe zunächst alkalisch rasch zur Phthalminsäure hydrolysiert. Aus eigener Erfahrung (vergl. Kapitel 5.5.3) und in Einklang mit der Literatur verläuft dieser Schritt schnell [215]. Für die Freisetzung zum Amin werden anschliessend jedoch meistens relativ starke Mineralsäuren verwendet [208]. Damit wird die Attraktivität dieser Entschützungsvariante vermindert, denn ansonsten könnten so gleichzeitig alle Schutzgruppen, d. h. auch die beiden Methylester der Essigsäure- und Propionsäureseitenketten des PBG-Derivats **26** in einem Reaktionsschritt entfernt werden. *Putochin* [206,208] berichtete dazu jedoch das Gegenteil. Gemäss ihm gelingt das vollständige Entfernen der Phthalimidenschutzgruppe in konzentrierter KOH-Lösung unter Rückfluss. Die entschützten Amine werden destillativ entfernt und liefern gemäss *Putochin* reinere Reaktionsprodukte als die im allgemeinen häufig verwendete "saure" Variante. Vollständiges Entfernen der Phthalsäure gelang *Kremer* [216] ebenfalls mit KOH; *Slotta und Tschesche* [207] verwendeten  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .

Als letzte Variante stellt vermutlich die Hydrazinolyse die Methode der Wahl dar. Wird Hydrazin (als Hydrat erhältlich) als Reagens verwendet, so muss die Reaktionslösung anschließend in wässriger Säure rückflusiert werden [211,213]. Unter Verwendung von Methylhydrazin [210] resp. auch Phenylhydrazin [203], fällt diese zweite, saure Behandlungsstufe weg, denn das entstehende Phthalhydrazid bildet keinen Komplex mit dem entschützten Amin.

## 5. DISKUSSION DER RESULTATE

### 5.1 Synthese von Silylenolethern und Carbonylkomponenten

#### 5.1.1 Synthese der Enolkomponenten

Ausgehend von käuflichem Kaliumphthalimid und Chloraceton wurde durch nukleophile Substitution in DMF das Phthalimidoaceton **121** erhalten. Durch mehrmalige Extraktion mit Ether gegen H<sub>2</sub>O konnte das schwerflüchtige Lösungsmittel fast vollständig entfernt werden. Kristallisation des Rohprodukts aus CHCl<sub>3</sub>/Hexan lieferte in 64% Ausbeute farblose, feine Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 121 - 123°C. Wegen der leichten Verfügbarkeit des Edukts wurde auf eine Kristallisation der Mutterlauge verzichtet (Abbildung 50).

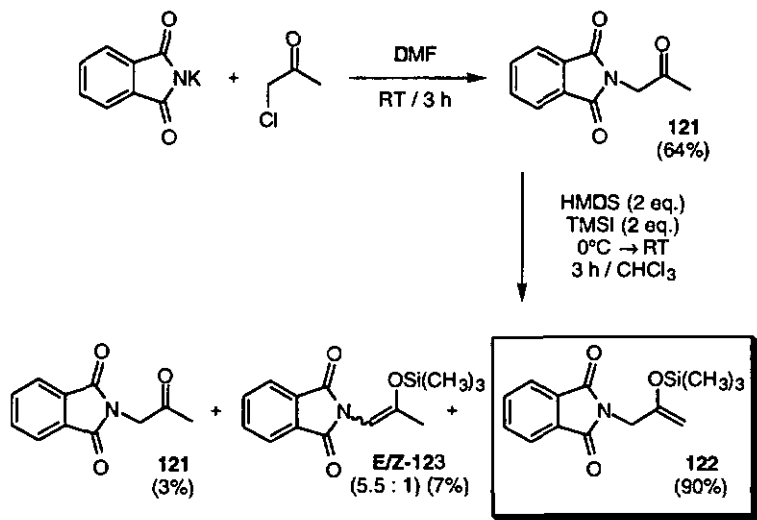


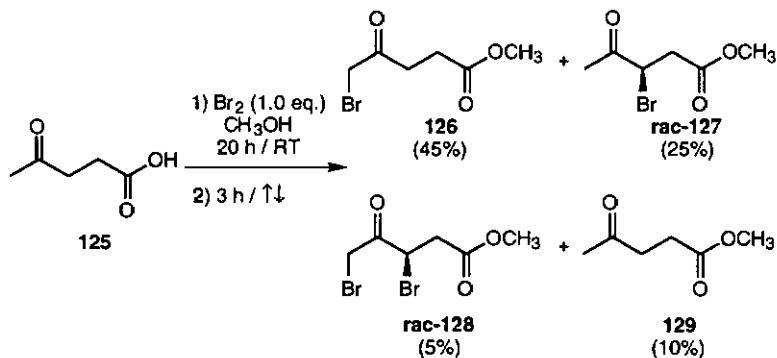
Abbildung 50: Synthese des Modellsilylenolethers **122**.

Für die Synthese des Modellsilylenolethers **122** verwendeten wir die von *H.Bertschy* [6] in seiner Dissertation beschriebenen, thermodynamischen Silylierungsbedingungen mit Trimethylsilyliodid (TMSI) und Hexamethyldisilazan (HMDS) in CHCl<sub>3</sub> als Lösungsmittel.

Das Verhältnis der Reaktionsprodukte wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie im aufgearbeiteten Reaktionsgemisch bestimmt. Das günstigste Isomerenverhältnis lieferten relativ kurze Reaktionszeiten in Gegenwart eines grösseren Ueberschusses von beiden Silylierungsreagenzien. Ein  $^1\text{H-NMR}$ -Langzeitversuch hatte gezeigt, dass unter thermodynamischen Bedingungen zu Beginn überwiegend der Silylenolether **122** gebildet wird. In einem Zeitraum von drei Tagen entstand jedoch ein (63 : 37)-Produktgemisch der beiden Regioisomeren **122** und **123** (E/Z-Verhältnis von 5.5 : 1); ebenfalls konnten noch Spuren von 6% Edukt (**121**) detektiert werden (vergl. Abbildung 50).

Die von *A.Greppi* im Praktikum des letzten Studienjahres [217] entwickelte wasserfreie Aufarbeitung von Silylenolethern erwies sich als Methode der Wahl für die Isolierung aller von und synthetisierter Silylenolether (Aufkonzentrieren der Reaktionslösung und Fällung des Hexamethyldisilazonium Iodids durch Zugabe von Hexan).

Gemäss dem von *H.Bertschy* [6], *A.Greppi* [217] und *Benedikt* und *Köst* [218] ausgearbeiteten Zugang zum 5-Phthalimidomethyläevulinat (**44**) konnten beliebige Mengen der Enolkomponente **45** als Ausgangsprodukt für die geplante PBG-Synthese erhalten werden (Abbildung 51 und 52).



Bertschy, Greppi

Abbildung 51: Bromierung von Lävulinsäure (**125**) - Produktzusammensetzung [6,217].

Ausgehend von käuflicher Lävulinsäure wurde durch Bromierung ( $\text{Br}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{RT}$ ) und anschliessender Veresterung ein Isomerengemisch aus 3-resp. 5-Brommethyläevulinat (**126/rac-127**) erhalten. Als Nebenprodukte traten

das 3,5-dibromierte (*rac*-128) und das unbromierte Methylävalülinat (129) in kleineren Mengen auf. In Ausbeuten (nach Destillation) von bis zu 40% wurde das 5-Bromid 126 nach vorsichtiger Destillation über eine Widmerkolonne isoliert. Die Umsetzung zu 45 erfolgte durch eine nukleophile Substitution von 126 mit Kaliumphthalimid in DMF bei RT [218].

Das Reaktionsprodukt war durch Kristallisation aus  $\text{CHCl}_3$ /Hexan einfach zu reinigen und lieferte Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 96 - 97°C. Von der Kristallisation aus  $\text{CHCl}_3$ /Heptan muss abgeraten werden; hier war oft ein Ausölen zu beobachten und es mussten mehrere Kristallisationsanläufe unternommen werden (Abbildung 52).

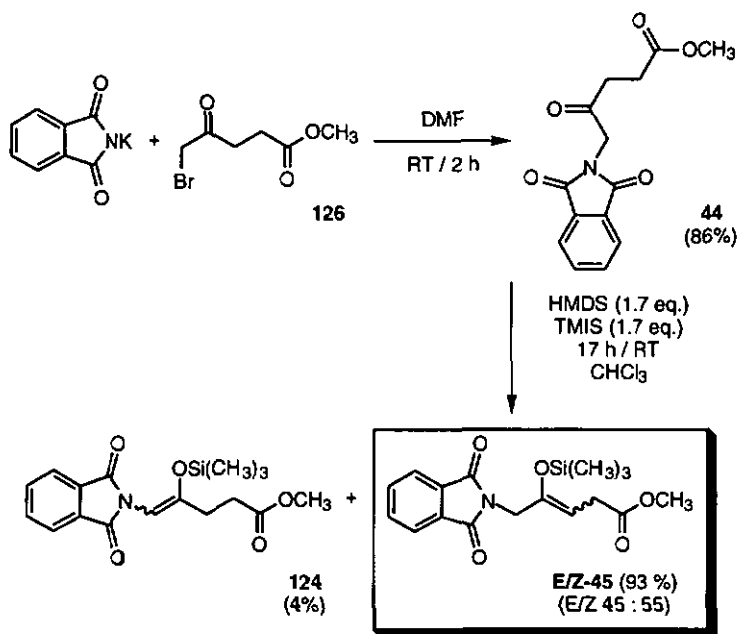


Abbildung 52: Synthese des ALA-analogen Silylenolethers E/Z-45 [6,217,218].

Die Silylierung von 44 präsentiert sich etwas anders als im Falle von 121. Während beim  $^1\text{H}$ -NMR-Röhrchenversuch des Modellsilylenolethers 122 eine Isomerisierung zum unerwünschten Regioisomer E/Z-123 zu beobachten war, konnte hier eine gegenteilige Tendenz festgestellt werden. Im Verlauf der ganzen Reaktionszeit blieb die Bildung des unerwünschten Isomeren E/Z-124 vernachlässigbar klein. Die Reaktionszeit spielte hier eine geringe Rolle, und es

musste kein grosser Ueberschuss an Reagenzien zugegeben werden. Für einen vollständigen Umsatz erwiesen sich jedoch je 1.4 Äquivalente TMSI und HMDS als notwendig. Die erwünschte Regioselektivität liegt in diesem Fall noch günstiger, nämlich bei ca. 93% (vergl. Abbildung 52). Sie wurde ebenfalls  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nach nichtwässriger Aufarbeitung [217] bestimmt. Es konnten nur Spuren eines der beiden Isomeren von *E/Z*-124 (vermutlich das *E*-Isomer in Analogie zu *E/Z*-123 [6]) und etwas Edukt 44 (3% - vermutlich hydrolysiertes Produkt) im Protonenspektrum nachgewiesen werden.

Die Aufarbeitung der Reaktion, d. h. die Entfernung der gebildeten Salze und überschüssigen Reaktanden, erfolgte auch hier durch Fällen mit trockenem Hexan. In mehreren Ansätzen zeigte sich, dass durch diese Methode gut angereichertes Produkt 45 erhalten werden konnte (HMDS und TMSI wurden zu einem guten Teil entfernt). Dieses Ausgangsmaterial für die nachfolgenden Aldolkopplungen war während mehreren Monaten bei  $-20^\circ\text{C}$  im Kühlfach lagerbar, ohne dass spektroskopisch eine Zersetzung oder Veränderung des Produkts feststellbar gewesen wäre.

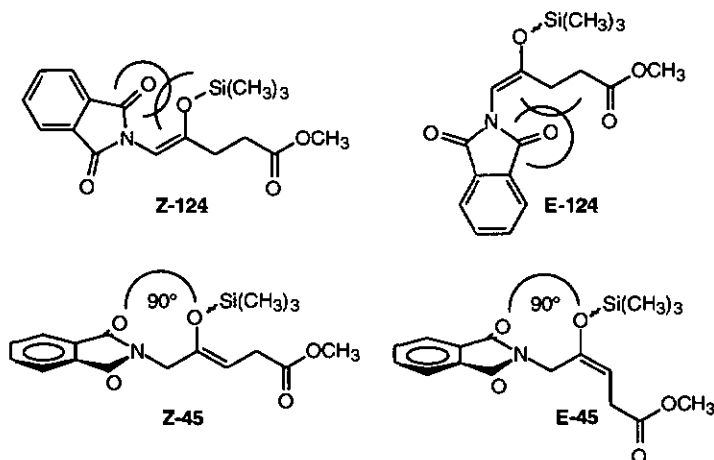


Abbildung 53: Vergleich der vermuteten sterischen Wechselwirkungen der Silylenoether *E/Z*-124 und *E/Z*-45.

Die vorgefundene Regioselektivität der Bildung von *E/Z*-45 (und auch von 122) ist nicht leicht zu begründen. Es ist auf den ersten Blick erstaunlich, dass 44, nicht wie die anderen an C(5) funktionalisierten ALA-Analogen, mehrheitlich den 5-Silylenoether *E/Z*-124 ausbildet [6]. Auch hier sind die Protonen von

C(5) (im Vergleich zu C(3)) viel azider, was sich in der chemischen Verschiebung des Methylensingulets von 4.56 ppm (resp. 2.85 ppm) manifestiert.

Die Ursache für diesen erstaunlichen Effekt dürfte in der Geometrie des sterisch anspruchsvollen Phthalimidorestes begründet sein. Wird ein Proton an C(5) durch eine Base entfernt, so entsteht ein quasi durchkonjugiertes System zwischen den Imidsauerstoffatomen und der Ketogruppe an C(4). Diese Anordnung führt vermutlich sowohl im *cis*- als auch im *trans*-Derivat zu sterischen und elektrostatischen Wechselwirkungen (vergl. Abbildung 53).

Diese Behauptung wird unterstützt durch die Röntgenstruktur des Edukts 44. Die orthogonale Stellung der Phthalimidogruppe gegenüber der Ketogruppe an C(4) könnte auf diese sterische Wechselwirkung zurückgeführt werden (Abbildung 54).

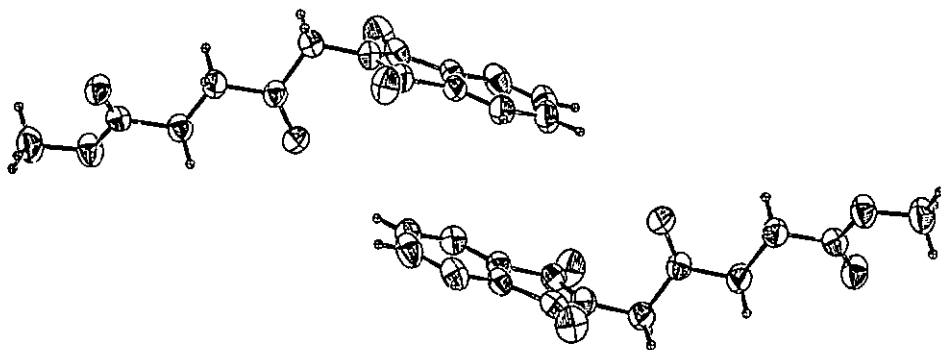


Abbildung 54: Röntgenstruktur von 44.

Diese orthogonale Konformation wurde noch in den Röntgenstrukturen der Kopplungsprodukte *rac*-164, *rac*-189, *rac*-191 und *E*-153 angetroffen.

Eine ähnliche Beeinflussung des Isomerenverhältnisses (Bildung des weniger hoch substituierten Enolats/Enamins) konnte auch bei sterisch anspruchsvollen,  $\alpha$ -funktionalisierten Enaminen festgestellt werden [219].

Da diese Silylierung unter thermodynamischen Reaktionsbedingungen erfolgte, nehmen wir an, dass es sich bei *E/Z*-45 um das thermodynamisch stabilere

Isomerenpaar handelt. Die Verwendung dieser sterisch anspruchsvollen Aminschutzgruppe ermöglicht eine Art Umkehrung der Reaktivität. Die Deprotonierung der theoretisch weniger aziden Protonen wird so begünstigt.

Ein von *A. Greppi* in unserer Forschungsgruppe durchgeführter  $^1\text{H-NMR}$ -Röhrchenversuch zeigte, dass an **45** bevorzugt zuerst ein saureres Proton an C(S) entfernt und der entsprechende Silylenolether gebildet wurde. In der Folge trat aber unter den thermodynamischen Reaktionsbedingungen eine fortlaufende Isomerisierung zum stabileren C(3)-Silylenolether **45** auf [217].

Unter analogen Reaktionsbedingungen wurde auch das Acylcyanid **97** in die entsprechenden Silylenolether *E/Z*-**130** überführt. Das *E/Z*-Verhältnis von 2 : 5 wurde  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch bestimmt. Die Reaktionszeit für die vollständige Silylierung war hier mit mindestens 24 h etwas länger als im Falle von *E/Z*-**45** (Abbildung 55).

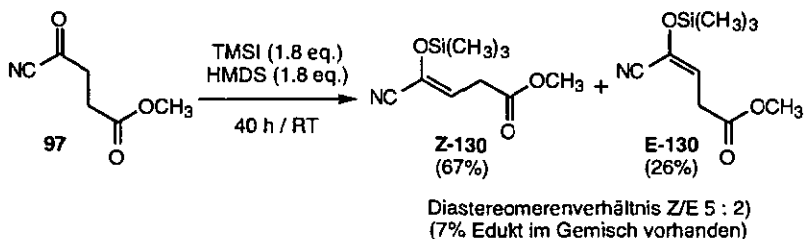


Abbildung 55: Synthese des Silylenolethers *E/Z*-**130** mit TMSI/HMDS.

In einer als Kontrollreaktion durchgeführten Aldolkopplung erwies sich *E/Z*-**130** als relativ inert gegenüber  $\text{TiCl}_4$  (wenig Zersetzung während mehreren Stunden in der Reaktionslösung bei über  $0^\circ\text{C}$ ). Die nukleophilen Eigenschaften hingegen waren wie erwartet durch die Konjugation des Silylenolethers mit der Cyanogruppe ungenügend. Es konnten keine Kopplungsprodukte isoliert werden.

### S.1.2 Synthese der Carbonylkomponenten

Die für die Kopplungsreaktionen hergestellten Acetale wurden, gemäss den von *H. Bertschy* [6] in seiner Dissertation beschriebenen Acetalisierungsbedingungen, synthetisiert (Abbildung S6).

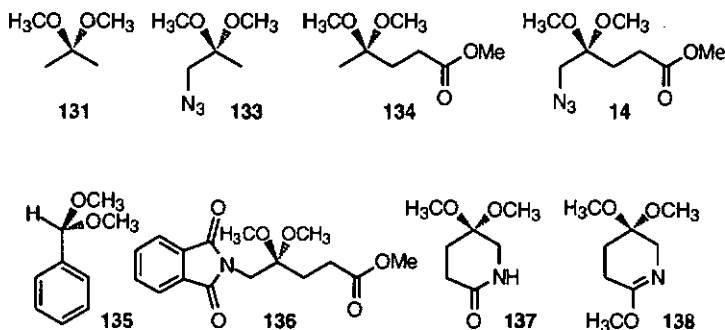


Abbildung 56: Verwendete Acetale für Aldolreaktionen vom Typ *Mukaiyama*.

Die Verbindung **131** ist käuflich, und die Moleküle **134** und **135** konnten in einer Stufe aus den kommerziellen Ketonen gemäss [6] hergestellt werden. Das Phthalimidoacetal **136** war ebenfalls unter analogen Reaktionsbedingungen aus dem Phthalimidomethylävalin (**44**) in guten Ausbeuten von 87% kristallin erhältlich (vergl. Kapitel S.1.1).

Das funktionalisierte ALA-Derivat **14** konnte, ausgehend vom S-Bromomethylävalin (**126** - vergl. Abbildung S1), über das Azidoketon **41** in sehr guten Ausbeuten synthetisiert werden.

Das Azido-2,2-dimethoxypropan (**133**) wurde in Analogie zu **14** gemäss [6] ausgehend von käuflichem Chloraceton, welches in einer nukleophilen Substitution in das Azidoaceton (**132**) (80%) überführt worden war, hergestellt. Unter Standardbedingungen wurde dieses Zwischenprodukt ins Azidoacetal **133** umgesetzt; die Ausbeute betrug nach Destillation 70%.

Aus **14** sind die ALA-Derivate **137**, **138** und **139** leicht zugänglich. Das Lactamacetal **137** wurde durch Reduktion der Azidogruppe von **14** (Pd auf Kohle (10%)/H<sub>2</sub> (1 atm) in 84% Ausbeute isoliert und konnte durch Methylierung (1.0 eq. (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Toluol/50°C/3 h) in den entsprechenden Iminoester **138** [220,221] überführt werden.

Das Hydrochlorid des  $\delta$ -Aminolävulinsäuremethylesters (**139**) konnte leider nicht als Aminoacetal isoliert werden. Die Vermutung liegt nahe, dass Spuren von H<sub>2</sub>O die Spaltung der Acetalfunktion verursachten (Abbildung S7).

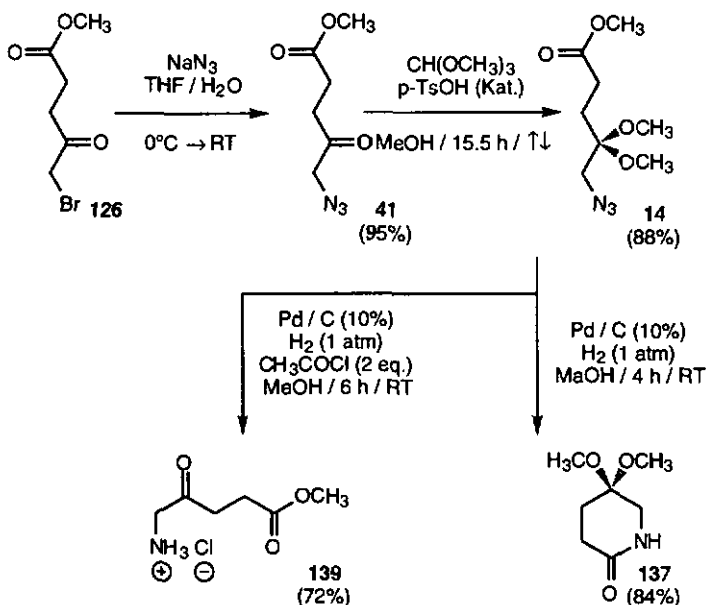


Abbildung 57: Synthese der ALA-Derivate 14, 41, 137 und 139.

Eine Uebersicht über die Synthese von Acylcyaniden bietet das Kapitel über Cyanhydrine (4.3.2). Als Methode der Wahl zur Synthese des Acylcyanids 97 erwies sich die Methode von *Normant* und *Piechucki* [152] (Abbildung 58).

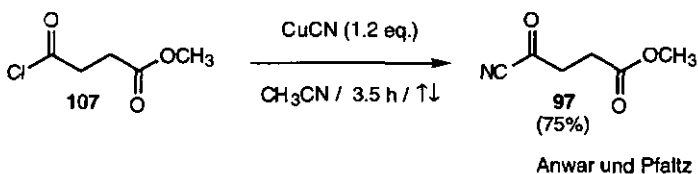
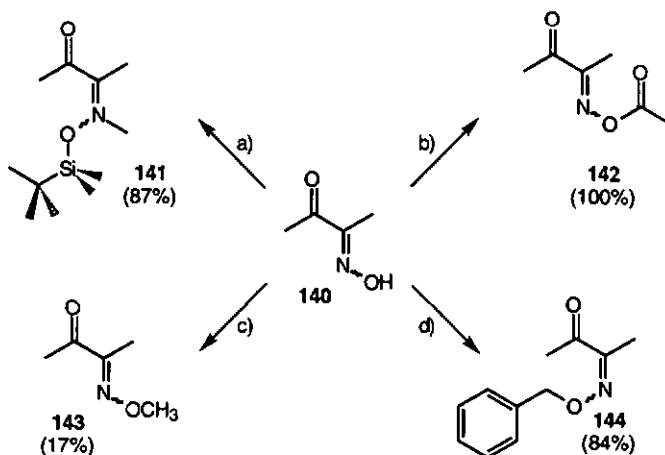


Abbildung 58: Synthese des ALA-analogen Acylcyanids 97 nach *Pfaltz* und *Anwar* [153].

*Pfaltz* und *Anwar* [153] hatten damit 1984 97 und weitere Acylcyanide synthetisiert. Ausgehend vom käuflichen Bernstein säuremonochloridmethylester (107) und CuCN in Acetonitril unter Rückfluss erhielten wir in gleichen Ausbeuten von 70 - 80% das gewünschte Produkt nach Destillation.

Um die Verwendung von  $\alpha$ -Oximketonen auf ihre Eignung in Aldolreaktionen vom Typ *Mukaiyama* zu testen, wurden verschieden geschützte Oximderivate des 2,3-Butandionmonoxims (**140**) synthetisiert (Abbildung 59).



a) *tert*-BDMSCl (1.1 eq.), DMAP (0.04 eq.), TEA (1.1 eq.)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1.5 h/RT. b) Ac<sub>2</sub>O (1.0 eq.)/Dioxan/4.5 h/RT. c) CH<sub>3</sub>I (1.5 eq.), NaOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (1.05eq.)/EtOH/25 h/RT. d) BnBr (1.1 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 eq.)/DME/21 h/RT.

Abbildung 59: Synthese von verschieden geschützten  $\alpha$ -Ketoximen als Modellverbindungen für eine Aldolreaktion vom Typ *Mukaiyama*.

Die Derivate **143** [177] und **141** [6] erwiesen sich als sehr flüchtig. So gestaltete sich die Reinigung als kompliziert, und die teilweise schlechten Ausbeuten waren auf Verdampfungsverluste zurückzuführen. Als Schutzgruppen schienen sich das Acetat **142** [178] oder der Benzylether **144** [179] am ehesten zu eignen.

## 5.2 Modellkopplungen und Modellpyrrole

### 5.2.1 Aldolreaktionen mit dem Phthalimidosilylenolether 122

Unter den von *H. Bertschy* [6] in seiner Dissertation beschriebenen Kopplungsbedingungen (8 eq.  $\text{TiCl}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/-78^\circ\text{C}$ ) für die Aldolkondensationen vom Typ *Mukaiyama* [105] konnte der Silylenolether 122 auf Antrieb mit dem Acetonacetal (131) verknüpft werden. Die Ausbeuten an isolierten Kopplungsprodukten 145 resp. 146 betragen gut 30% und wurden nicht weiter optimiert. Interessanterweise wurden auch Spuren des Selbstkopplungsprodukts *rac*-148 isoliert. Dieses kann durch eine Aldolreaktion zwischen dem Silylenolether 122 und dem partiell durch Hydrolyse aus 122 zurückgebildeten Phthalimidoaceton (121) erklärt werden (vergl. Abbildung 60 und 61).

Durch langsames Erwärmen des Reaktionsgemisches von 122 mit 131 über Nacht auf Raumtemperatur, bildete sich das  $\beta$ -Chloroketon 145 und sein  $\alpha,\beta$ -Eliminationsprodukt 147 in einem Verhältnis von ca. 10 : 1. Weitere Nebenprodukte waren das bereits aufgeführte Selbstkopplungsprodukt *rac*-148 und das entsprechende Eliminationsprodukt *E/Z*-149 in einem Isomerenverhältnis von 3.7 : 1.

Es ist generell vorteilhaft, die Aldolkopplungen bei niedrigen Temperaturen zu führen. Sonst ist mit der Elimination von  $\text{H}_2\text{O}$  und der Addition von  $\text{HCl}$ , das in grossen Mengen bei der Hydrolyse von  $\text{TiCl}_4$  durch die wässrige Aufarbeitung gebildet wird, zu rechnen.

Der Modellsilylenolether 122 konnte ebenfalls mit dem Methyllävulinat-acetal (134) unter identischen Reaktionsbedingungen (vergl. Synthese von 146) gekoppelt werden. In ähnlichen Ausbeuten von etwas mehr als 30% wurde das Aldolprodukt 150 erhalten.

Es liess sich vermuten, dass die Länge der "späteren" P-Seitenkette einen nicht allzu grossen Einfluss auf die Ausbeuten in der Aldolreaktion haben würde. Auch in dieser Reaktion konnte das Selbstkopplungsprodukt *rac*-148 in Spuren von 3% isoliert werden (vergl. Abbildung 61).

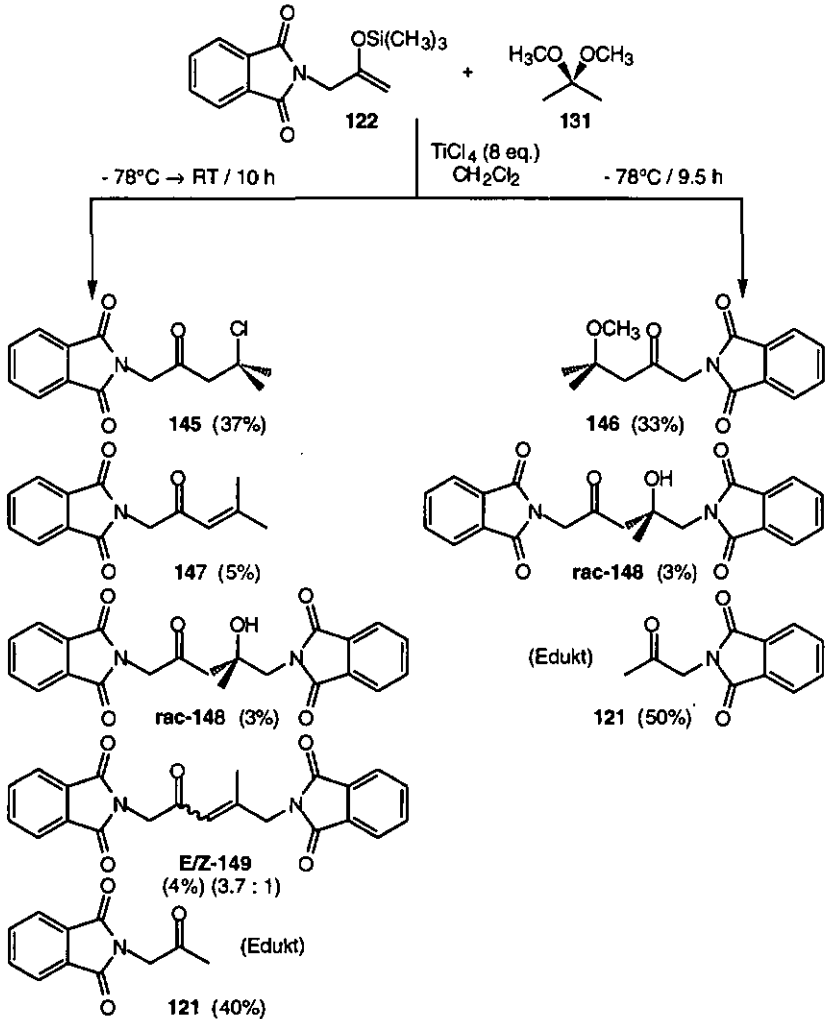


Abbildung 60: Kopplung von **122** mit dem Acetal **131** bei verschiedenen Reaktionstemperaturen - isolierte Kopplungsprodukte.

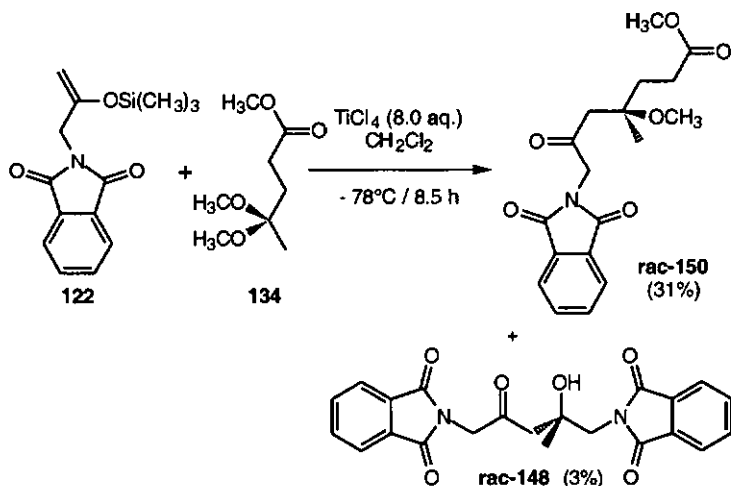
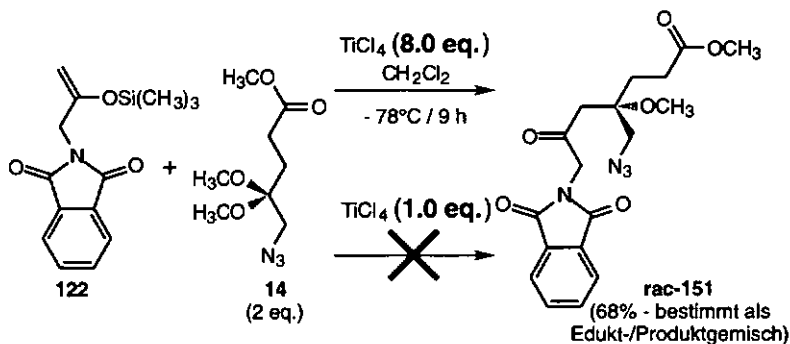


Abbildung 61: Kopplung von **122** mit **134** unter Standardbedingungen zum Aldolprodukt **rac-150** [6].

Der Modellsilylenolether **122** kondensierte ebenfalls unter den von *H. Bertschy* [6] ausgearbeiteten Standardbedingungen mit dem ALA-analogen 5-Azidomethylävinylacetat (**14**). Das Kopplungsprodukt **rac-151** wurde in einer Ausbeute von 68% isoliert (Abbildung 62).



### Wieviele Äquivalente $\text{TiCl}_4$ sind nötig ?

Abbildung 62: Kopplungsreaktionen von **122** mit **14** - Wieviele Äquivalente  $\text{TiCl}_4$  sind wirklich notwendig?

Die Ausbeute wurde  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch (Reaktionsgemisch mit **121**) bestimmt. Eine parallel mit identischen Edukten ausgeführte Kontrollreaktion mit nur 1.0 eq.  $\text{TiCl}_4$  als Lewisäure zeigte keinerlei Umsatz (vergl. Abbildung 62).

Im Verlaufe der Dissertation wurde von uns der Modellsilylenolether **122** mit dem Azidoacetanacetal (**133**), unter Verwendung von nur 1.1 eq.  $\text{TiCl}_4$ , erfolgreich zum Kopplungsprodukt *rac*-**152** umgesetzt (vergl. Abbildung 63). Dies warf erneut die Frage nach der für eine erfolgreiche Aldolreaktion notwendigen Quantität Lewisäure (Äquivalente) auf. Für eine eingehendere Diskussion sei auf das Kapitel 5.3.2 verwiesen.

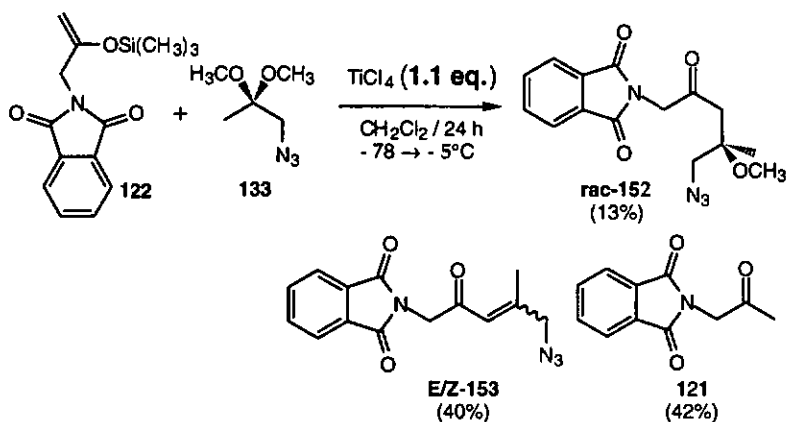


Abbildung 63: Gegenüberstellung (Vergleich mit Abbildung 62) der Kopplungsreaktionen von **122** mit **133** - Wieviele Äquivalente  $\text{TiCl}_4$  sind wirklich notwendig.

Reaktionskontrolle mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie belegte die bevorzugte Bildung von **152** bei Temperaturen von  $< -40^\circ\text{C}$ . Durch mangelhafte Kühlung erwärmte sich das Reaktionsgemisch jedoch über Nacht auf  $-5^\circ\text{C}$ . Nach wässriger Aufarbeitung konnte nun überwiegend das Eliminationsprodukt *E/Z*-**153** isoliert werden. Die zwei Isomere wurden chromatographisch getrennt und anschliessend kristallisiert. Die Zuordnung erfolgte durch NOE-Experimente, und vom *E*-Isomeren konnte zusätzlich eine Röntgenstruktur erhalten werden (vergl. Anhang). Die Konformation im Festkörper und in Lösung ( $\text{CDCl}_3$ ) stimmen miteinander überein, wobei Carbonyl- und Doppelbindung *cis* zueinander stehen. Die Ausbeute aller Kopplungsprodukte betrug 53%.

5.2.2 Reduktion von Aldol-Kopplungsprodukten

Die Aromatisierung des Kopplungsprodukts **rac-151** gelang nach Anleitung [6] mittels Pd auf Aktivkohle (10%)/H<sub>2</sub> (1 atm); doch die Ausbeute von 41% war unerwartet gering. Gemäss DC (R<sub>f</sub> = 0.25 (AcOEt)) wurde zusätzlich ein weit-aus polarerer, intensiver Fleck detektiert. Dieser wurde jedoch nicht isoliert. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts deutet darauf hin, dass es sich dabei um das chirale Imin **154** (Zwischenprodukt in der Pyrrolbildung) in einer Ausbeute von ungefähr 13% handeln musste. Daneben wurden das erwartete Pyrrol **155** und das Phthalimidoacetone (**121**) im Gemisch nachgewiesen (Abbildung 64).

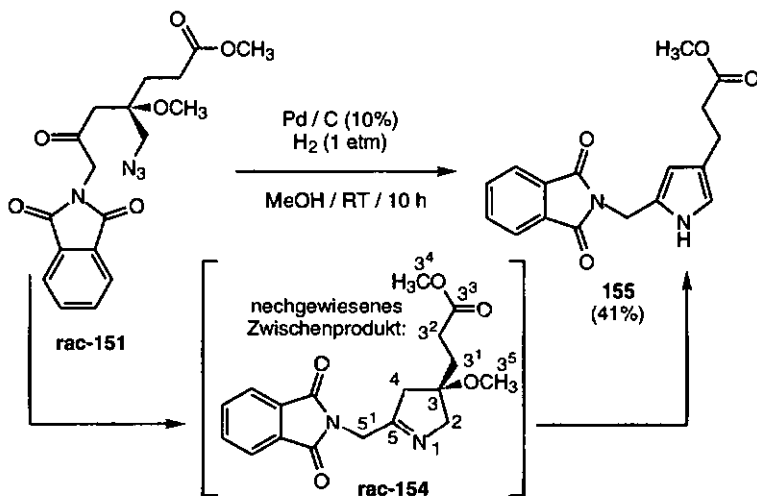


Abbildung 64: Reduktion des Aldolkopplungsprodukts **rac-151** zum Modellpyrrol **155**.

154	C(2)	C(3)	C(3 <sup>1</sup> )	C(3 <sup>2</sup> )	C(3 <sup>3</sup> )	C(3 <sup>4</sup> )	C(3 <sup>5</sup> )	C(4)	C(5)	C(5 <sup>1</sup> )
<sup>1</sup> H	1)	—	2.03 (t)	2.38 (t)	—	3.67 (s)	3.08 (s)	3.95(d) 3.60(d) 2)	—	4.50 (s)

1) nicht mit Sicherheit bestimmbar. 2) AB-System - Kopplungskonstante nicht bestimmt.

Tabelle 2: <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **rac-154**.

Das Pyrrol **155** kristallisierte aus drei nacheinanderfolgenden Produktfraktionen spontan als lange, leicht gelbliche Nadeln aus. Eine Röntgenstrukturanalyse zeigte die relativ parallele Anordnung zwischen Pyrrolring und Phthalimidenschutzgruppe; sie liegen mehr oder weniger auf einer Zylindermanteloberfläche. Die Methyleneinheiten an C(5<sup>1</sup>) sind dabei so angeordnet, dass sie möglichst weit von den nahen Protonen des Pyrrolrings (NH resp. HC(4)) entfernt liegen (Abbildung 65).

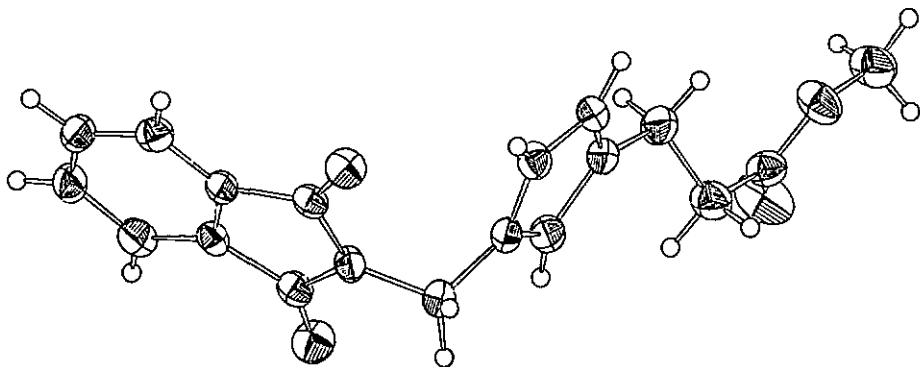


Abbildung 65: Röntgenstruktur des Modellpyrrols **155**.

Das kristallisierte, geschützte Dialkylpyrrol **155** liess sich während Monaten bei  $-20^{\circ}\text{C}$  ohne sichtbare Zersetzungserscheinungen lagern.

Da die Modellkopplung des Silylenolethers **122** und der Carbonylkomponente **14** in befriedigenden Ausbeuten von mehr als 60% gelang, lag die Idee nahe, ausgehend vom Kopplungsprodukt **151** durch Einführung einer zusätzlichen Methylcarboxymethylseitenkette an C(5), direkt den PBG-Vorläufer *rac*-**157** zu synthetisieren.

Als erste Klippe galt es die erneute selektive Silylenoletherbildung zum Derivat *rac*-**156** zu bewältigen, denn Nebenreaktionen, wie die Bildung vom  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton durch Elimination von MeOH oder auch die Bildung des unerwünschten Silylenolethers, waren als Reaktionsmöglichkeiten in Betracht zu ziehen. Da mit TMSI und HMDS in  $\text{CHCl}_3$  bei RT erfolgreich in fast spezifi-

scher Selektivität der 3-Silylenolether *E/Z*-45 gebildet worden war, wollten wir dieselben Reaktionsbedingungen im ersten Ansatz ausprobieren. Anschließend wäre der Silylenolether *rac*-156 mit Bromessigsäuremethylester zum vollständig funktionalisierten Zwischenproduktanalogon *rac*-157 der PBGS (vergl. Postulat von *Shemin* [44]) zu koppeln und durch Pd auf Kohle ins geschützte PBG-Derivat 26 zu überführen.

Einen Makel würde jedoch dieser Synthesevariante anhaften - unsere Zielsetzung, eine möglichst biomimetische Synthese des Porphobilinogens auszuarbeiten (ausgehend von zwei vollständig funktionalisierten ALA-Derivaten), würde damit verletzt werden (Abbildung 66).

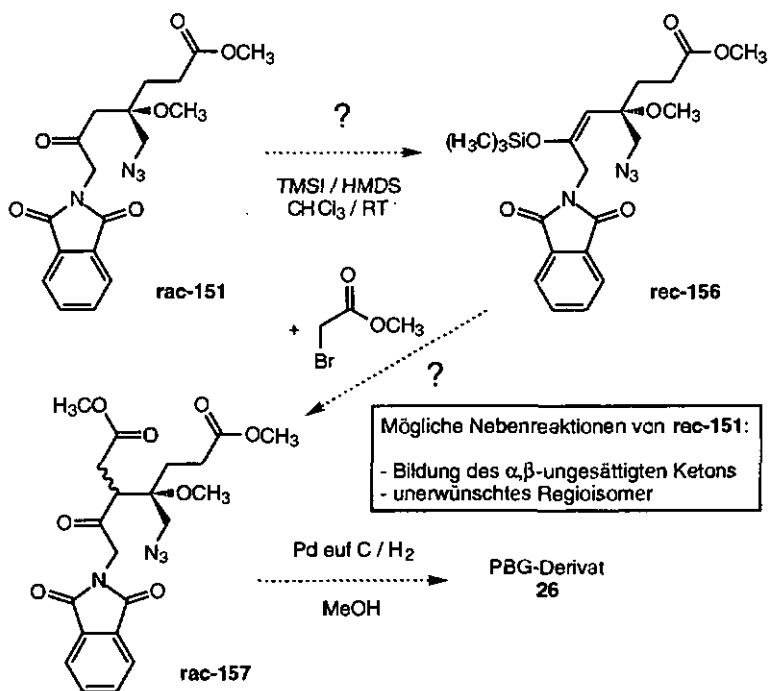


Abbildung 66: Möglicher Zugang zum PBG-Derivat 26 über das Koppelungsprodukt *rac*-151.

Die Zugabe von TMSI zum Reaktionsgemisch von *rac*-151 in  $\text{CHCl}_3$  in Gegenwart von HMDS bei  $0^\circ\text{C}$  führte zu einer explosionsartigen Gasentwicklung von  $\text{N}_2$  in der Reaktionslösung (Produktverlust). Die Ueberreste des Reaktionsgemisches wurden während 30 min weiter bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt; die DC-Kontrolle

zeigte die Bildung von mindestens vier Produkten an, die chromatographisch teilweise aufgetrennt und analysiert werden konnten. Es handelte sich dabei um Reste des Edukts *rac*-151 (6%), um das Modellpyrrol 155 und um sein N-silyliertes Derivat 158. Weiter konnten als 1 : 1-Hauptproduktgemisch die Mono- und Diiodo-Derivate 159 und 160 isoliert werden. Lange Zeit war ihre Struktur nicht klar. Ein Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten mit einer von *T. Thyran* [222] in seiner Dissertation hergestellten  $\alpha$ -Iodoverbindung (72.6 ppm - aromatisches Signal - durch das Iodid stark Hochfeld verschoben) konnte die drei vorhandenen Singulets im Bereich von 68 ppm erklären (Abbildung 67).

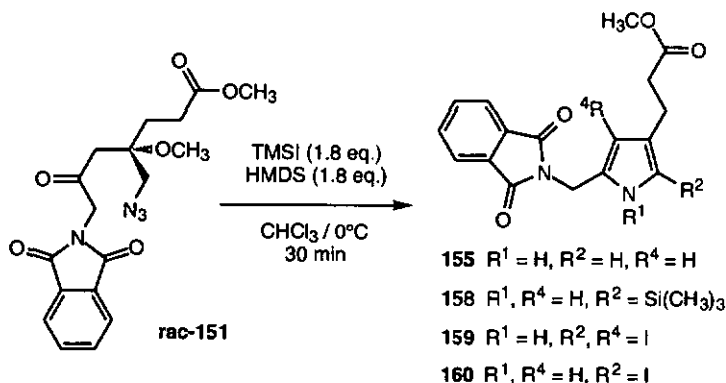


Abbildung 67: Reduktion der Azidoverbindung *rac*-151 mit TMSI - Entstehung verschiedener interessanter Pyrrollderivate.

Die Bildung der Pyrrollderivate 155 und 158 ist durch eine Art *Aza-Wittig*-Reaktion mit Iodid anstelle eines Phosphins (Quelle TMSI) plausibel erklärbar. Bei der Aromatisierung zum Pyrrolring entsteht elementares  $\text{I}_2$ . Dieses reagiert in Übereinstimmung mit der Literatur [2,104] unter milden Bedingungen mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -unsubstituierten Pyrrolderivaten in einer elektrophilen, aromatischen Substitutionsreaktion: es entstehen die beiden Iodderivate 159 und 160.

Nach dem Fehlschlag mit TMSI/HMDS versuchten wir den geplanten Silylenolether *rac*-151 mittels TMSCl/TEA in  $\text{CH}_3\text{CN}$  unter thermodynamischen Bedingungen zu synthetisieren. Dieses Mal konnte ein Silylenolether isoliert und charakterisiert werden. Leider handelte es sich um das unerwünschte *E*-161 Isomer, welches im Gemisch mit dem Edukt in einem Verhältnis von 63 : 37 (*E*-161/151) erhalten werden konnte. Anstrengungen, die Ausbeute zu verbessern, wurden auf Grund der unerwünschten Regioselektivität nicht

unternommen. Spuren des *Z*-Isomers wurden ebenfalls gefunden. Die Zuordnung erfolgte in Analogie zu *E/Z*-123 und beruht auf NOE-Messungen aus der Dissertation von *H.Bertschy* [6] (Abbildung 68).

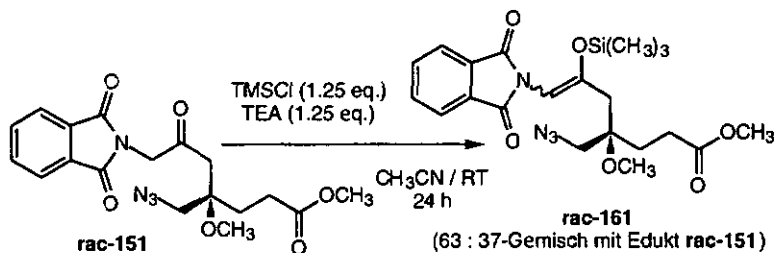


Abbildung 68: Bildung des unerwünschten Silylolethers *E/Z*-161 mittels TMSCl/TEA.

Auch das Reaktionsgemisch aus *rac*-152 und *E/Z*-153 (vergl. Kapitel 5.2.1) wurde in Gegenwart von Pd auf Aktivkohle bei 1 atm  $\text{H}_2$  reduziert. Das Pyrrol 162 konnte nach Säulenchromatographie in analogen Ausbeuten wie 155 erhalten werden. Beim Kristallisationsversuch aus  $\text{CHCl}_3$ /Heptan bei  $-20^\circ\text{C}$  wurden zu Beginn farblose Kristalle erhalten. Diese zersetzten sich jedoch über Nacht zu einem braunen Öl (Abbildung 69).

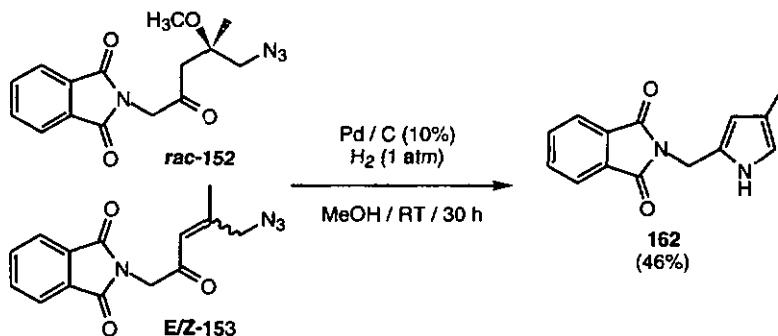


Abbildung 69: Hydrogenolyse der Kopplungsprodukte *rac*-152 und *E/Z*-153 ins Pyrrol 162.

Interessante Resultate ergaben die von uns durchgeführten  $^1\text{H}$ -NMR-Röhrchenversuche mit den reinen Kopplungsprodukten *E*- und *Z*-153, resp. *rac*-152:

Wie in Abbildung 69 beschrieben, dauerte die Umsetzung von *rac*-152 gemäss DC-Kontrolle zum Pyrrol 162 ungefähr einen Tag. Bei einer Reaktionskontrolle ( $^1\text{H-NMR}$  - Abdampfen des MeOH; Aufnahme in  $\text{CDCl}_3$ ) wurde festgestellt, dass die Reduktion der Azidogruppe schon nach 2.75 h vollständig abgelaufen war. Es hatte sich das cyclische Imin *rac*-163 als intermediäres Hauptprodukt gebildet. Erneute Kontrolle der Reaktionslösung nach 23 h zeigte die vollständige Umsetzung ins Pyrrol 162. Ein identisches Verhalten zeigte auch die für die Reaktionskontrolle nach 2.75 h hergestellte NMR-Probe (Abbildung 70).

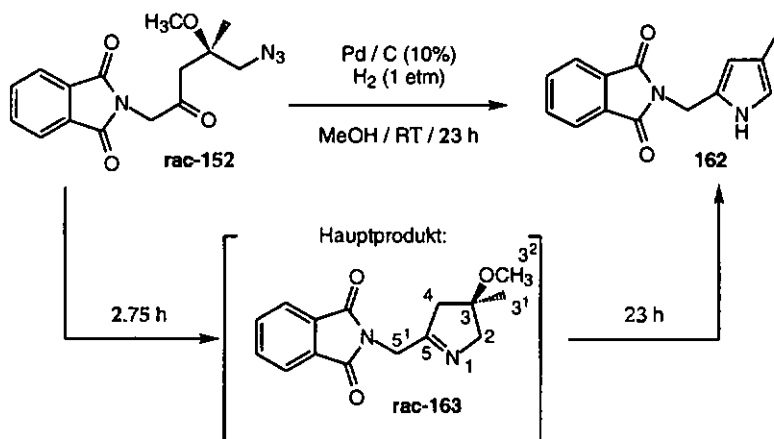


Abbildung 70: Intermediäres Zwischenprodukt *rac*-163 während der Aromatisierung von *rac*-152 ins Pyrrol 162.

<i>rac</i> -163	C(2)	C(3)	C(3 <sup>1</sup> )	C(3 <sup>2</sup> )	C(4)	C(5)	C(5 <sup>1</sup> )
$^1\text{H}$	2.75 / 2.44 a)	—	1.32	3.09	3.89 / 3.53 b)	—	4.45 c)
$^{13}\text{C}$	39.6	83.0	23.4	50.9	70.6	170.5	47.2

a)  $2 \times d$ ,  $^2J = 17.9$ , 2H; b)  $2 \times d$ ,  $^2J = 16.4$ , 2H; c) s (ev. AB-System, verdeckt durch 121).

Tabelle 3: gemessene NMR-Daten ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) des Zwischenproduktes *rac*-163.

Als Kontrollexperiment wurden darauf die beiden isomeren Eliminationsprodukte *E*-153 und *Z*-153 in einer *Aza-Wittig*-Reaktion zum Pyrrol 162 umge-

setzt. Zu den Lösungen (Z-Isomer: 12.4 mg in 0.5 ml über Alox filtriertem  $\text{CDCl}_3$ /E-Isomer: 28.6 mg) wurde per *Eppendorf*-Pipette 1.0 Moläquivalent einer molaren Lösung von  $\text{P}(\text{CH}_3)_3$  in Toluol zugegeben.

In beiden Reaktionsgemischen trat augenblicklich eine Farbänderung nach braun auf. Unmittelbar nach der Zugabe des Phosphins (nach 4 resp. 13 min) wurden die Reaktionen  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch untersucht (Abbildung 71).

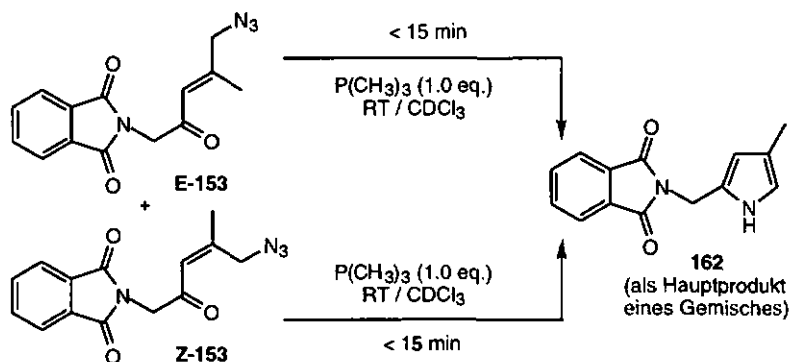


Abbildung 71:  $^1\text{H-NMR}$ -Röhrchenversuche zur Bildung von 162 ausgehend von den eliminierten Aldolkopplungsprodukten E/Z-153.

In beiden Fällen hatte sich das Pyrrol 162 schon als Hauptprodukt gebildet; weitere Produkte waren auszumachen. Es schien auch eine gewisse Edukt-epimerisierung aufzutreten. Von den Reaktionslösungen wurden nach 2 h resp. 18 h erneut Spektren aufgenommen; der Unterschied im Vergleich zur ersten Messung war relativ gering. Die Langzeitmessung zeigte, dass die Edukte vollständig umgesetzt oder zersetzt worden waren.

### 5.3 Die Limiten des Anfangsprojektes

#### 5.3.1 Die Grenzen der Kopplungsversuche - ein Ueberblick

Nachdem Aldolkopplungen mit dem Modellsilylenolether **122** und verschiedenen Carbonylkomponenten erfolgreich verliefen, versuchten wir, auch den Silylenolether **E/Z-45** in gerichteten Aldolreaktionen mit denselben Acetalen (vergl. Kapitel 5.1.2) zu verknüpfen.

In der Literatur wurden viele gerichtete Aldolreaktionen mit Benzaldehydderivaten beschrieben. *A.Schrumpf* [223] gelang es in ihrer Diplomarbeit (Standardbedingungen: 8 eq.  $\text{TiCl}_4$  / -78°C /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 15.5 h) das Kopplungsprodukt **rac-164** in einer Ausbeute von 45% zu isolieren.

Dieselbe Kopplung gelang später ebenfalls in Gegenwart von nur 1.1 eq.  $\text{TiCl}_4$  als Lewisäure. Nach einer Reaktionszeit von nur 3.25 h wurde gemäss DC keine weitere Produktumsetzung mehr beobachtet. Die Reaktionslösung wurde hydrolysiert und das Rohprodukt aus  $\text{CHCl}_3$  / Hexan umkristallisiert. In einer ersten Kristallisation wurden 63% mässig reines Produkt erhalten.

Die gewählten Reaktionsbedingungen stellen die Hypothese von *H.Bertschy* [6] in Frage, dass mehrfach funktionalisierte Edukte in einer *Mukaiyama*-Aldolkopplung durch mindestens gleich viele Äquivalente  $\text{TiCl}_4$  aktiviert werden müssen (Abbildung 72).

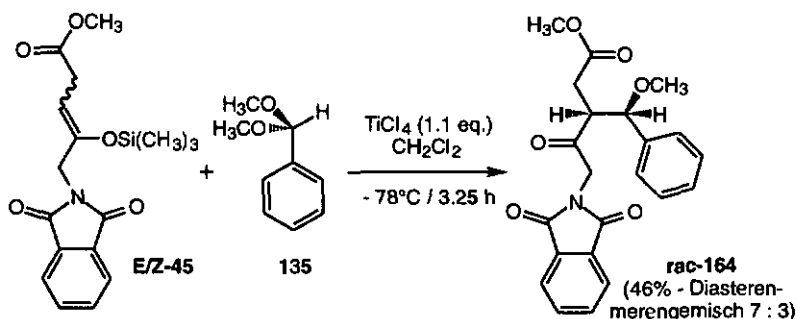


Abbildung 72: Kopplungsprodukt **rac-164** aus dem Silylenolether **E/Z-45** und dem Acetal **135**.

Nach Rekrystallisation konnten noch 46% Produkt erhalten werden. Durch Aufnahme von **rac-164** in einem Gemisch aus  $\text{CHCl}_3$  / Hexan (langsameres Ver-

dampfen des leichtflüchtigeren  $\text{CHCl}_3$ ) gelang es, Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse zu erhalten. Die relative Konfiguration der chiralen Zentren des Hauptdiastereoisomers wurde als unlike (*R/S*- resp. *S/R*-Gemisch) bestimmt (Abbildung 73).

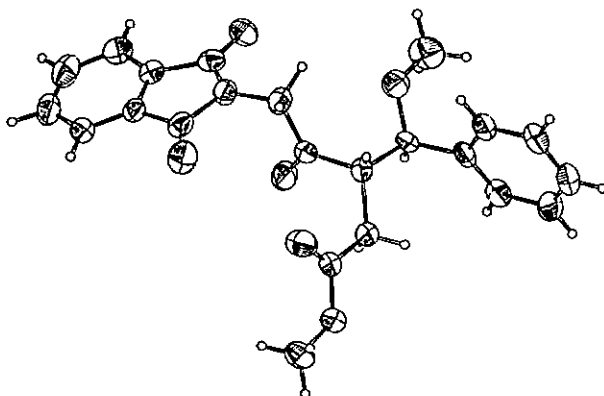
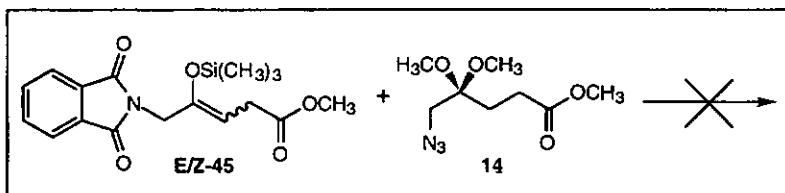


Abbildung 73: Röntgenstruktur des Kopplungsproduktes rac-164 - *R/S*- resp. *S/R*-Konfiguration des Hauptdiastereoisomers.

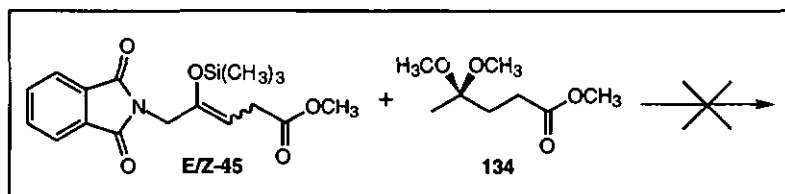
Für alle weiteren Aldolkopplungen erwies sich  $\text{TiCl}_4$  hingegen als zu schwache Lewisäure. Trotz grosser Variation der Reaktionsparameter (Temperatur, Aequivalente  $\text{TiCl}_4$ ) konnten keine weiteren Kopplungsprodukte zwischen der Enolkomponente *E/Z*-45 und den Acetalkomponenten 134 und 14 isoliert werden. Auch Kopplungsversuche mit dem Acetal 136 und dem Iminoether 138 ergaben keine positiven Resultate. Die meisten der negativen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Uebersichtstabelle 4 aufgeführt.



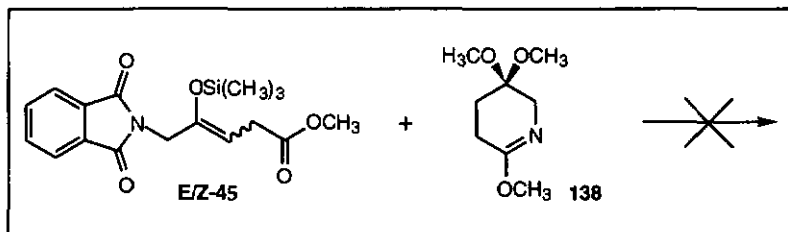
Lewisäure	Eq.	Temp.	Zeit	Bemerkungen
$\text{TiCl}_4$	8	-70°C	10 h	hydrol. Edukte zurückisoliert - keine Zersetzung von 14 (64%)

## Theoretischer Teil

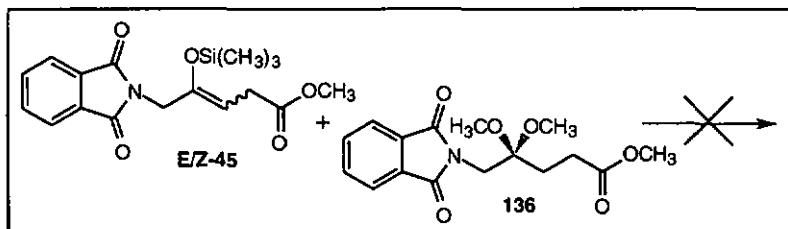
TiCl <sub>4</sub>	8	- 60°C	10 h	hydrol. Edukte zurückisoliert - keine Zersetzung von 14 (63%)
TiCl <sub>4</sub>	8	- 40°C	8 h	Zersetzung von 14 (5% isoliert) - ev. Spuren von Kopplungsprodukten
TiCl <sub>4</sub>	8	- 20°C → RT	7.5 h (11.5 h)	Zersetzung von 14 (10% isoliert) - ev. Spuren von Kopplungsprodukten
TiCl <sub>4</sub>	1	0°C	1.25 h	Zersetzung von 14 (100%) - Silylenolether E/Z-45 noch vorhanden
TMSOTf	0.55	- 78°C → RT	10 h (23 h)	Katalysator zersetzt 14 bei RT vollständig
TMSOTf	0.15	- 60°C → - 20°C	100 h	allgem. sehr langsame Zersetzung der Reaktionsprodukte
B(OTf) <sub>4</sub> TMS	0.1	- 78°C → RT	40 h	keine Kopplungsreaktion sichtbar - Edukte 45 und 14 rel. stabil
TMSI	1	- 78°C → RT	6 h (30 h)	keine Kopplungsprodukte sichtbar - 14 zersetzt sich bei - 78°C - Zersetzungsprodukte isoliert.
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	5	- 78°C → - 20°C	6.5 h (20 h)	Silylenolether 45 zerstört - 11 vermutlich zu Enolether zerstört



Lewisäure	Eq.	Temp.	Zeit	Bemerkungen
TiCl <sub>4</sub>	12	0°C	10 h	hydrol. Edukte zurückisoliert - 44 (88%); 125 (70%)
TiCl <sub>4</sub>	1	- 78°C → - 30°C	13.5 h	keine gezielte Umsetzung - Produkte nicht zurückisoliert
B(OTf) <sub>4</sub> TMS	0.04	RT	0.5 h (7.25 h)	Silylenolether 45 und Acetal 134 sofort zerstört
TMSI	1	RT	2 h	Spuren von TMSI (0.04 eq.) bewirken keine Zersetzung



Lewisäure	Eq.	Temp.	Zeit	Bemerkungen
TMSOTf	0.36	-78°C → RT	7 h (22 h)	Silynolether <i>E/Z</i> -45 rel. stabil; Iminoester 138 vollständig zerstört



Lewisäure	Eq.	Temp.	Zeit	Bemerkungen
TiCl <sub>4</sub>	10	-78°C → RT	5 h (22 h)	wenig Zersetzungsprodukte - hauptsächlich 44
TMSOTf	0.1	-60°C → RT	8 h (24 h)	versch. isolierte Zersetzungs- produkte - (vergl. Kapitel. 5.3.3)

Übersichtstabelle 4: Reaktionsbedingungen erfolgloser Aldolkopplungen.

Die durchgeführten Aldolkopplungen zeigen keine lückenlose Abdeckung aller möglicher Reaktionsbedingungen. Es ging uns vielmehr darum, durch breite Variation der Reaktionsbedingungen auf gangbare Reaktionsbedingungen für die geplante Aldolkopplung zu stossen.

Schon zu Beginn dieser Arbeit war klar, dass die ungünstigen Ergebnisse aus der Dissertation von *H. Bertschy* [6] unser eigentliches Ziel, die Crossaldol-Kopplung zwischen der Enolkomponente *E/Z*-45 und der Carbonylkomponente 14 zu realisieren, schwierig oder gar unerreichbar bleiben könnte.

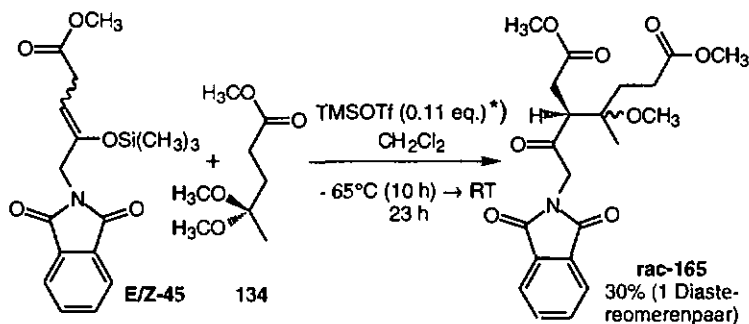
Dennoch konnten wir aus diesen erfolglosen Kopplungsreaktionen Erkenntnisse gewinnen. Die aus den verschiedenen Experimenten gezogenen Schlussfolgerungen erlaubten es, die Reaktionsbedingungen so zu verbessern, dass die Kopplungsreaktion am Ende mit Erfolg durchgeführt werden konnte. Vor allem die Isolierung von eindeutigen Zersetzungsprodukten brachte uns auf den richtigen Weg. Folgende Reaktionstendenzen wurden festgestellt:

- Die Lewisäure  $\text{TiCl}_4$  ist für unsere Aldolkopplung vom Typ *Mukaiyama* zwischen dem Silylenolether **E/Z-45** und den Azidoacetal **14** ungeeignet.
- Reaktionstemperaturen von  $< -60^\circ\text{C}$  scheinen für die angestrebten Aldolkopplungen zu tief zu sein, während Temperaturen gegen  $0^\circ\text{C}$  zur schnellen Zerstörung der Kopplungspartner in Gegenwart von allen verwendeten Lewisäuren führen. Eine Reaktionsführung ausserhalb dieses Temperaturbereichs scheidet aus.
- $\text{TiCl}_4$  zersetzt die Reaktionspartner bei Temperaturen  $< -40^\circ\text{C}$  nur sehr langsam.
- TMSI ist der reaktivste und auch aggressivste potentielle Katalysator. Er zerstört Silylenolether und Acetale sehr schnell. Hingegen sind TMSOTf und das als "Super-Lewisäure" angepriesene  $\text{B}(\text{OTf})_4\text{TMS}$  [146] milder und weniger aggressiv. Diese zwei Lewisäuren konnten erfolgreich bei tiefen Temperaturen die Aldolreaktion zwischen **E/Z-45** und **134** katalysieren. Die Uebertragung dieser Reaktionsbedingungen auf andere Systeme gelang leider nicht.

Mit katalytischen Mengen TMSOTf als Lewisäure gelang die gerichtete Aldolreaktion zwischen **E/Z-45** und **134** schon im ersten Ansatz. In Anlehnung an die von *Noyori et al.* [142] beschriebenen Reaktionsbedingungen führten wir die Kopplung mit katalytischen Mengen TMSOTf (0.11 Moläquivalente) bei  $-65^\circ\text{C}$  durch (vergl. Abbildung 74).

Das Aldolkopplungsprodukt **rac-165** (4.88 und 4.64 ppm;  $^2J = 18.0$  Hz) stellt ein einziges Diastereoisomerenpaar dar. Da der Reaktionsverlauf mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verfolgt wurde, stellten wir fest, dass das E-Isomer der Enolkomponente **E/Z-45** mit der Zeit bevorzugt umgesetzt wurde, während das Z-Isomer in der Reaktionslösung mehr oder weniger unversehrt zurückzubleiben schien. Es wurde zwar ein zweites chirales Produkt im Gemisch isoliert, doch die Aufklärung dieser Struktur gelang nur unvollständig. Als Charakteristikum wurde einzig ein AB-System bei 4.28 und 3.93 ppm mit einer

$^2J$ -Kopplungskonstante von 14.6 Hz bestimmt. Dieses chirale Produkt schien sich stark vom Hauptdiastereomeren *rac*-165 zu unterscheiden.



<sup>\*</sup>) TMSB(OTf)<sub>4</sub> [105] als Katalysator ebenfalls erfolgreich (Ausbeute: 20% *rac*-165) (6% Katalysator / Spatelspitze NaI / -70°C; 6 h → RT / total 24.5 h.

Abbildung 74: Aldolkopplung von *E/Z*-45 mit 134 mittels TMSOTf resp. TMSB(OTf)<sub>4</sub> zum Derivat *rac*-165.

Das erhaltene Kopplungsprodukt *rac*-165 war nicht leicht zu reinigen. Es gelang zwar nach Säulenchromatographie eine Produkt-/Eduktfraktion zu erhalten, die durch fraktionierte Kristallisation an *rac*-165 angereichert werden konnte, doch Spuren der hydrolysierten Enolkomponente **44** blieben immer noch vorhanden. Zur Charakterisierung von *rac*-165 war eine weitere Reinigung durch präparative DC notwendig.

Der Vergleich des Protonenspektrums mit einer Referenz von *H. Bertschy* [6] (Diastereomerenpaar *rac*-195a/b - Analogon von *rac*-165, jedoch ohne Phthalimidrest) brachte keine weiteren Aufschlüsse über die relative Konfiguration. Die Kopplungskonstanten der beiden Diastereomeren von *rac*-195a/b stimmen gut mit *rac*-165 überein.

Die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren der beiden Diastereomere unterscheiden sich hingegen deutlicher. Die von uns erhaltenen Daten für *rac*-165 sind mehr oder weniger identisch mit denjenigen des like-Diastereomers *rac*-195a (R/R resp. S/S) (Abbildung 75).

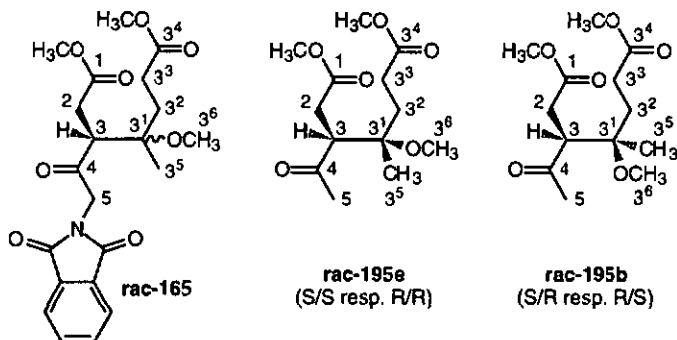


Abbildung 75: Zuordnungsversuch von *rac-165* anhand von  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten - im Vergleich mit dem Diastereomerenpaar *rac-195a/b* [6].

Verb	C(1)	C(2)	C(3)	C(3 <sup>1</sup> )	C(3 <sup>2</sup> )	C(3 <sup>3</sup> )	C(3 <sup>4</sup> )	C(3 <sup>5</sup> )	C(3 <sup>6</sup> )	C(4)	C(5)
165	171.9	32.3	49.6	77.5	29.8	27.8	173.6	18.7	49.1	203.9	49.4
195a	172.7*	32.5	51.9	77.4	29.8	27.8	173.7*	19.0	48.8	210.8	33.4
195b	173.1*	32.4	52.9	76.4	31.0	28.1	173.6*	19.7	48.9	209.5	32.8

\*) Zuordnung nicht gesichert.

Tabelle 5:  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten von *rac-165* und *rac-195a/b* [6].

Zur Ueberprüfung der relativen Konfiguration dürfte vermutlich eine Hydrolyse der beiden Methylester von *rac-165* notwendig sein. Dadurch liesse sich vielleicht ein kristallines Derivat für die Röntgenstrukturanalyse erhalten (vgl. Dissertation von *H.Bertschy* [6], S. 153 und 200).

*Noyori et al.* [142] beschreiben ebenfalls eine Diastereoselektivität für ihre Crossaldolreaktion zwischen Silylenolethern und Acetalen in der Grössenordnung von 90 : 10 von erythro- zu threo-Diastereomeren. Sie erklären diese Diastereoselektivität einzig auf Grund von sterischen Wechselwirkungen der verschiedenen Substituenten im Uebergangszustand (minimale elektrostatische Abstossung). Nach den Autoren spielt die Konfiguration von E- resp. Z-Silylenolethern bei der Produktbildung keine Rolle, da unter beiden Bedingungen die erythro-Diastereomere energetisch tiefere Uebergangszustände besitzen. Wird diese Hypothese auf die Bildung von *rac-165* angewendet, so sehen wir einen energetisch bevorzugten Uebergangszustand des E-Silylenolethers 45, der zum



sowohl katalytisch als auch äquimolar keine Wirkung zeigte, war das in der Literatur als "Superlewisäure" beschriebene  $\text{TMSB}(\text{OTf})_4$  [146], (6 Molprozent Katalysator/-78°C/Spatelspitze NaI), erfolgreicher. Es gelang hier gemäss Reaktionskontrolle ( $^1\text{H-NMR-Spektroskopie}$ ) ebenfalls das Produkt **rac-165** im Bereich von 20% in der hydrolisierten Reaktionslösung nachzuweisen. Auf eine Isolierung von **rac-165** wurde hingegen verzichtet. Auch in dieser Kopplungsreaktion wurde eine ähnliche, selektive Abnahme des Silylenolethers **E-45** in der Reaktionslösung festgestellt (vergl. Abbildung 74).

### 5.3.2 $\text{TiCl}_4$ als Lewisäure im Tieftemperaturversuch

Die Aussage von *H. Bertschy* [6], dass für erfolgreiche Aldolkopplungen von polyfunktionalisierten Molekülen äquimolare Mengen von  $\text{TiCl}_4$  zur Komplexierung aller funktioneller Gruppen notwendig seien, konnten wir nicht generell bestätigen. Wir stellten fest, dass es zwischen verschiedenen Kopplungsreaktionen zu unterscheiden gilt.

- *Mukaiyama* [133] erwähnt mit keinem Wort die Notwendigkeit von mehreren Äquivalenten  $\text{TiCl}_4$  für eine erfolgreiche Kopplung zwischen Silylenolethern und dem Lävulinsäuremethylester (**125**).
- In einem Parallelversuch (1.0 resp. 8.0 eq.  $\text{TiCl}_4$ ) der Modellkopplung zwischen dem Silylenolether **122** und dem 5-Azidomethylävulinat-acetal (**14**) bei -78°C erwiesen sich die 8 Äquivalente  $\text{TiCl}_4$  als notwendig. Die identische Variante mit nur 1 eq.  $\text{TiCl}_4$  zeigte keinerlei Reaktivität (vergl. Kapitel 5.2).
- Die Aldolkopplung des Silylenolethers **E/Z-45** mit dem Benzaldehyd-acetal (**135**) ist sowohl mit nur einem, als auch mehreren Äquivalenten  $\text{TiCl}_4$ , realisierbar. Mit weniger Lewisäure wurden hier sogar grössere Ausbeuten erzielt (63% gegenüber 41% Ausbeute). Die Ursache liegt vermutlich bei einer geringeren Zersetzung der Reaktionspartner und einer einfacheren und schonenderen Anarbeitung (vergl. Kapitel 5.3.1).
- Als Folge dieser gemachten Erfahrungen versuchten wir, alle Reaktionen mit möglichst wenig Lewisäure auszuführen, um die Zersetzung der Edukte bzw. Produkte durch die Lewisäure zu minimieren.

So wurden in der Folge praktisch alle Kopplungsreaktionen mit nur einem Äquivalent  $\text{TiCl}_4$  durchgeführt. Meistens konnten unter diesen Reaktionsbedingungen befriedigende Ausbeuten erzielt werden.

Neben dieser rein empirischen Deutung wollten wir aber eine möglichst grosse Klarheit über die eigentliche Wirkungsweise von  $\text{TiCl}_4$  als Promotor in Crössaldolreaktionen erhalten. Wir untersuchten ( $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch) deshalb die Komplexbildungseigenschaften dieser Lewissäure bei tiefen Temperaturen. Die Unterschiede der chemischen Verschiebungen (shifts) können als Mass für eine  $\text{Ti}^{4+}$ -Komplexbildung der einzelnen funktionellen Gruppen von **14** gedeutet werden (Tabelle 6).

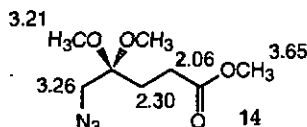


Abbildung 77: Chemische Verschiebungen von **14** bei RT - ohne  $\text{TiCl}_4$  [6].

$^{\circ}\text{C} / \text{TiCl}_4$	0 eq.	4.0 eq.	1.0 eq.	0.5 eq.
RT	3.65	4.86	—	—
	3.26	4.17/4.14/4.11	—	—
	3.21	3.66	—	—
	2.30	—	—	—
	2.06	—	—	—
0 $^{\circ}\text{C}$	—	4.86	—	—
	—	4.21	—	—
	—	3.62	—	—
	—	3.06	—	—
	—	2.71	—	—
- 20 $^{\circ}\text{C}$	3.63	4.92/4.89/4.82	4.87/4.79 (br)	5.32/4.83
	3.24	4.20/4.15	4.17	3.80 (br)
	3.17	3.71	3.55	3.69 (br)/3.46
	2.27	3.10	3.02	3.35 (br)/3.18
	1.98	2.74	2.68	2.45/2.10
- 40 $^{\circ}\text{C}$	3.61	5.33	4.85/4.80 (br)	5.32
	3.23	4.91/4.87	4.16	4.83
	3.16	4.19/4.12/4.08	3.54	3.67 (br)
	2.25	3.89 (br)	3.02	3.45
	1.96	3.09	2.68	3.16
		2.78		2.5 - 2.0 (br)

- 60°C	—	5.33	4.83/4.78/4.76	5.32/4.82
	—	4.93/4.88/4.85	4.15	3.62 (br)/3.44
	—	4.15/4.11/4.07	3.53	3.23/3.13
	—	3.10	3.02	2.51/2.25
	—	2.81	2.68	1.96
- 78°C	3.57	sehr br. Signale:	4.81/4.77/4.76	5.32/4.82
	3.21	5.32	4.17	3.59/3.42
	3.11	4.08	3.54	3.21/3.11
	2.22	4.04	3.05	2.48/2.22
	1.91	(stabil während 20 min)	2.61	1.93
			(20 min)	(25 min)

Tabelle 6: Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebungen von **14** - in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  ( $^1\text{H-NMR}$ -Daten).

In einem NMR-Röhrchen wurde eine Lösung von **14** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  bei tiefen Temperaturen ( $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ) mit unterschiedlichen Mengen  $\text{TiCl}_4$  versetzt. Bei einem und vier Äquivalenten  $\text{TiCl}_4$  trat sofort eine massive Verschiebung aller Proto-nensignale von 0,5 bis 1 ppm nach tieferem Feld auf. Wir deuteten dies damit, dass  $\text{TiCl}_4$  die Carbonylkomponente **14** "unspezifisch" aktiviert.

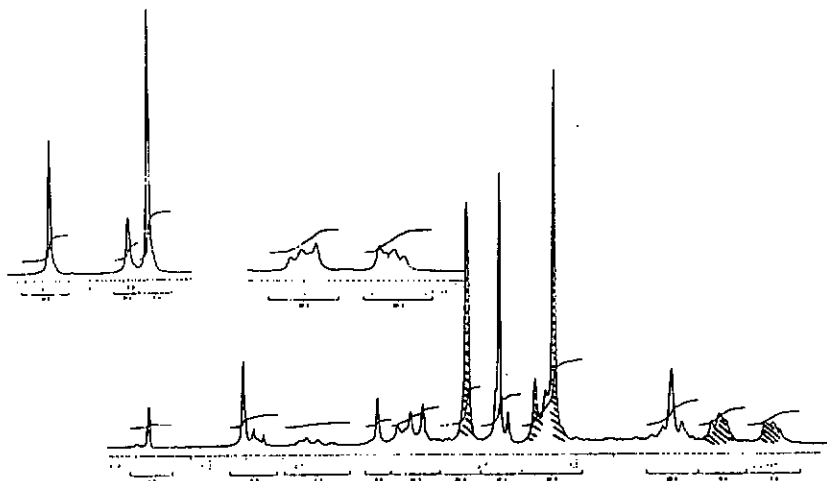


Abbildung 78: Tieftemperaturvergleich ( $-78^\circ\text{C}$ ) von **14** - ohne und komplexiert mit 0,5 eq.  $\text{TiCl}_4$ .

Mit nur 0.5 Äquivalenten Lewissäure blieb hingegen 50% des Acetals über längere Zeit unverändert in der Reaktionslösung vorhanden. Gleichzeitig bildete sich in ähnlicher Konzentration eine Spezies, die eine nach tieferem Feld verschobene Methoxyfunktion (Verschiebung von 3.11 ppm nach 3.45 ppm) besass. Ob es sich dabei um ein aktiviertes, das heisst mit  $\text{TiCl}_4$  komplexiertes Acetal oder um die Bildung des unreaktiven Enolethers handelte, konnte nicht geklärt werden. Ein von *H. Bertschy* [6] in seiner Dissertation synthetisierte (4Z)-5-Azido-4-(trimethylsilyloxy)-4-pentensäuremethylester besitzt ein olefinisches Proton bei 5.34 ppm (vergl. Tabelle 6).

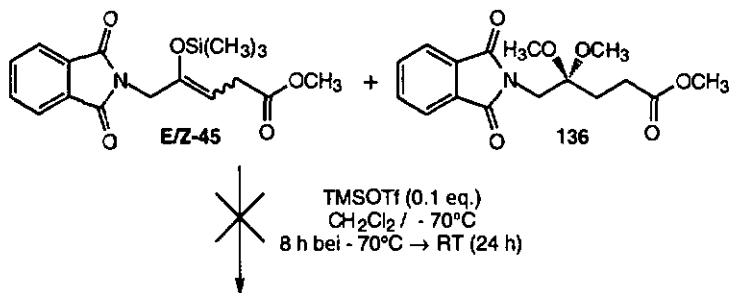
Während die Spektren von -78°C resp. -60°C grosse Ähnlichkeit aufwiesen, begannen bei höheren Temperaturen sich immer mehr kleine Peaks zu bilden, was wir als Zeichen der beginnenden Zersetzung deuten.

### 5.3.3 Ein Deutungsversuch anhand von Zersetzungsprodukten

Meistens konnten aus missglückten Kopplungsansätzen nur die eingesetzten Edukte zurückisoliert und bestimmt werden. Häufig resultierten üble Gemische, deren gebildete Reaktionsprodukte in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht mit Sicherheit analysiert werden konnten. Bei dieser spektroskopischen Reaktionskontrolle ging es aber weniger um die Charakterisierung von Nebenprodukten, sondern vielmehr versuchten wir chirale Kopplungsprodukte mit einem charakteristischen AB-System in der Region von 4 - 5 ppm aufzuspüren. Diese sollten, wenn immer möglich, anschliessend isoliert werden.

Im Verlauf der Zeit war bei verschiedenen Aldolkopplungen vermehrt der Verdacht entstanden, es könnten unter Einfluss der Lewissäuren durch die Abspaltung von Methanolat "unreaktive" Enolether entstehen. Bei einem Ansatz der Enolkomponente E/Z-45 mit der Carbonylkomponente 136 (Katalysator: TMSOTf) gelang zum ersten Mal die Isolierung eines Gemisches von verschiedenen Enolethern. Diese Zersetzungsprodukte konnten gemäss  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie einwandfrei bestimmt werden.

Als Hauptprodukt wurde der Enolether Z-166 im Gemisch neben 167, 44 und 136 isoliert (vergl. Abbildung 79). Dies ist nicht erstaunlich und bestätigt etablierte Reaktionsmechanismen von Crossaldolreaktionen (vergl. *Noyori et al.* [142]). Wie beabsichtigt, wurde das Acetal durch die Lewissäure aktiviert, in diesem Falle TMSOTf. Als Folge davon dürfte sich ein Methoxoniumion vom Typ 169 resp. 170 als elektrophile Spezies ausbilden. Durch die beschränkten nukleophilen Eigenschaften der Enolkomponente (Silylenolether) ist die Aldolreaktion an diese aktivierte Carbonylkomponente zu langsam (Abbildung 79).



Keine Kopplungsprodukte - 44 und 136 wurden partiell zurückisoliert;  
 Entdeckung der Enolether *E/Z*-166 und *E/Z*-167 (Zersetzung von 136):

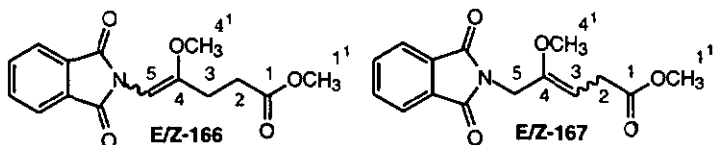


Abbildung 79: Isolierte Zersetzungsprodukte der Carbonylkomponente 136.

	C(1)	C(1')	C(2)	C(3)	C(4)	C(4')	C(5)
<b>Z-166</b>	—/173.3	3.74/51.7	2.58/30.9	2.39/25.9	—/161.4	3.62/55.8	5.29/91.5
<b>E-166</b>	—	unsicher	unsicher	unsicher	—	unsicher	5.39
<b>E-167</b>	—/173.0	3.71/51.9	3.36/31.8	4.76/92.7	—/152.7	3.49/54.8	4.38/36.7
<b>Z-167</b>	—	unsicher	3.14	4.77	—	unsicher	—

(Die Zuordnung der *E/Z*-Isomeren erfolge auf Grund von NOE-Messungen - Dissertation von *H.Bertschy* [6]).

Tabelle 7: Spektroskopische  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Daten der Enolether *E/Z*-166 und *E/Z*-167.

Als Folge davon kann als Konkurrenzreaktion zur Bildung des Aldolprodukts 171 die Stabilisierung des Methoxoniumions 170 (resp. 169) durch Deprotonierung eines Protons in  $\alpha$ -Stellung der aktivierten Carbonylgruppe auftreten. Durch den elektronegativen Substituenten an C(5) ist diese Abspaltung des azideren Protons an der C(5)-Stelle bevorzugt, und es entsteht als Hauptzersetzungsprodukt das Isomerenpaar *E/Z*-166 (vergl. Abbildung 79 und 80).

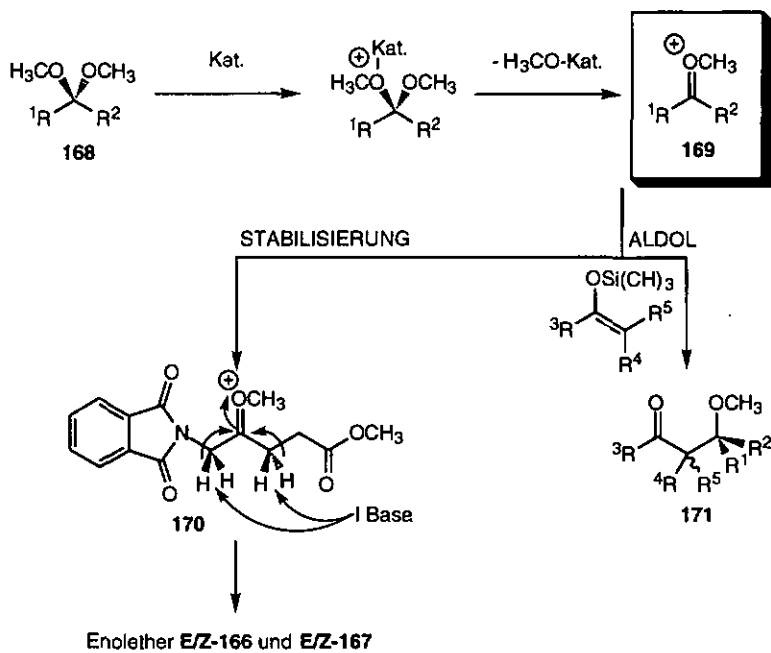


Abbildung 80: Bildung der Enolether E/Z-166 und E/Z-167 als Zersetzungsprodukte.

5.4 Ketone und Acylcyanid als Kopplungspartner5.4.1 Abkehr von den ursprünglich verwendeten Carbonylkomponenten

Da es nach eingehenden Versuchen nicht gelungen war, Aldolkopplungen zwischen dem Silylenolether **E/Z-45** und dem Acetal **14** oder ähnlich funktionalisierten ALA-Derivaten zu erhalten, suchten wir nach möglichen Alternativen.

Nach den von *H. Bertschy* [6] gemachten Erfahrungen war ein nukleophilerer Ersatz für den Silylenolether **E/Z-45** nicht einfach zu finden. Deshalb richteten wir unser Augenmerk auf die Veränderung der Carbonylkomponente. Als Alternative zu den verwendeten Acetalen kamen als erste mögliche Modifikation die reaktionsträgeren Ketone in Frage. Trotz viel geringerer Reaktivität und der Gefahr, anschliessend an die Aldolkopplung lactonisierte Produkte zu isolieren, besitzen diese Carbonylverbindungen den grossen Vorteil, dass sie nicht irreversibel wie die entsprechenden Acetale durch Lewisäuren desaktiviert werden können.

Als erstes wurde die von *Mukaiyama et al.* [119-121] entwickelte Zinnolotvariante getestet. Damit gelang in befriedigenden, bis ausgezeichneten Ausbeuten die Kopplung zwischen zwei Ketonen (Abbildung 81).

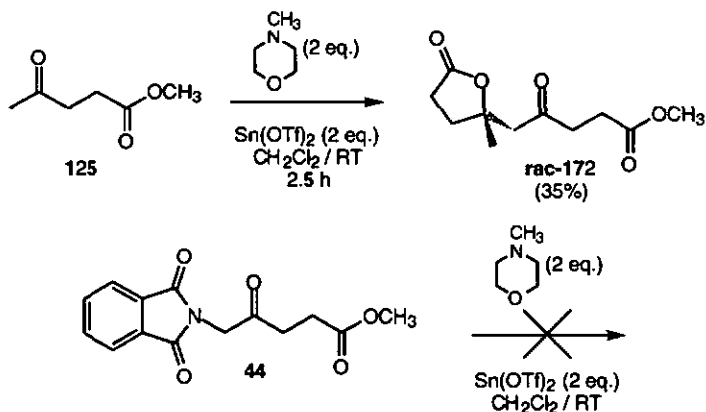


Abbildung 81: Aldolkopplung von Ketonen über Sn-Enolate nach *Mukaiyama et al.* [119].

Wir wollten diese Methode auch auf unser synthetisches Problem anwenden. In einem Parallelversuch wurden sowohl käufliches Methylävalinat (**125**) als

auch das 5-Phthalimidomethylälvulinat (**44**) eingesetzt. Das Methylketon **125** dimerisierte problemlos und cyclisierte anschliessend zum Lacton **rac-172**. Das höher substituierte Phthalimidoderivat **44** hingegen zeigte keinerlei Reaktivität. Auch ein Ansatz mit 4 eq. Methylmorpholin in Gegenwart von 10 eq.  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  führte im Langzeitversuch nicht zum Erfolg (vergl. Abbildung 81).

In Anlehnung an die Anleitung von *Tanabe* und *Ohno* [116] wurde ebenfalls vergeblich versucht, den Silylenolether **E/Z-45** mit dem 5-Azidomethylälvulinat (**41**) in Gegenwart von  $\text{AlCl}_3$  als Lewisäure zu koppeln.

Erst ein Kopplungsversuch unter *Mukaiyama*-Bedingungen zwischen dem Silylenolether **E/Z-45** und dem Keton **41** führte zu einem partiellen Erfolg. Es gelang, Spuren eines der beiden diastereomeren Kopplungsprodukte **rac-173** zu isolieren (Abbildung 82).

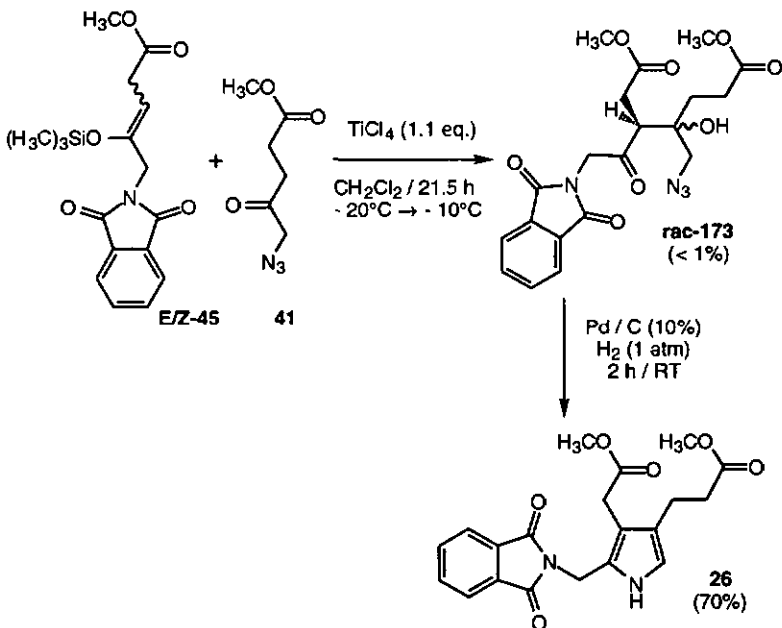


Abbildung 82: Erfolgreiche Synthese des PBC-Vorläufers **26** - Verwirklichung der "Azido-Variante" aus der Dissertation von *H. Bertschy* [6].

Durch Reaktionskontrolle (nach 14.5 h Reaktionsführung bei  $-20^{\circ}\text{C}$ ; Kontrolle mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie) gelang es, erste Spuren eines "chiralen" AB-Systems bei 4.9 ppm zu detektieren. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung möglichst schonend mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  hydrolysiert und gegen  $\text{H}_2\text{O}$  ausgeschüttelt.

Durch Chromatographie konnten verschiedene Reaktionsprodukte isoliert werden. In einer Mischfraktion wurden als Spuren die Strukturen des an Position C(3) iodierten Phthalimidderivats *rac*-174 und seines Eliminationsprodukts E-175 entdeckt (Abbildung 83).

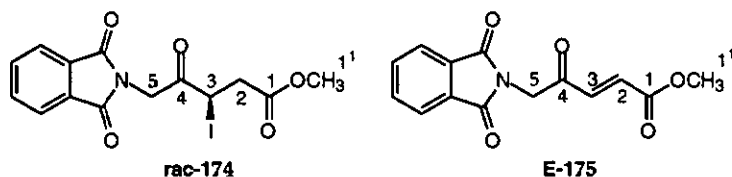


Abbildung 83: Isolierte Nebenprodukte aus der Aldolkopplung von E/Z-45 mit 41 unter Mukaiyama-Bedingungen.

$^1\text{H} / ^{13}\text{C}$	C(1')	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)
<b>rac-174</b>	3.71 52.4	— 165.3	3.41/2.99 <sup>a)</sup> 132.4 <sup>d)</sup>	4.96 <sup>b)</sup> 136.0 <sup>d)</sup>	— 196.8	5.10/4.69 <sup>b)</sup> 43.2
<b>E-175</b>	3.83 52.6	— 170.6	6.84 <sup>e)</sup> 39.9	7.19 <sup>e)</sup> 16.4	— 190.8	4.73 46.0

- a) 3.41 (dd,  $^2J = 17.5$ ,  $^3J = 9.2$ , 1H); 2.99 (dd,  $^2J = 17.5$ ,  $^3J = 5.8$ , 1H); b) 4.96 (dd,  $^3J = 9.2$ , 5.8, 1H); c) 5.10 und 4.60 (2 x d,  $^2J = 17.7$ , je 1H, Ha resp. HbC(5)); d) Zuordnung nicht gesichert; e) Zuordnung nicht gesichert,  $^3J = 16.0$ .

Tabelle 8:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der Nebenprodukte *rac*-174 und E-175.

Als Hauptfraktion wurde ein Gemisch aus einem weiteren Kopplungsprodukt und dem Edukt 44 isoliert. Das während der Reaktionsführung detektierte chirale Produkt konnte hingegen nicht mehr aufgefunden werden. Es besteht der Verdacht, dass es sich bei den beiden Kopplungsprodukten (AB-System bei 4.9 ppm) um die zwei Diastereomeren handeln könnte. Es wäre denkbar, dass sich diese unter basischen Bedingungen oder durch chromatographische Reinigung auf Silikagel ineinander umgewandelt haben. Eine identische Epimerisierung wurde bei der Synthese des Cyanhydrins *rac*-177 eindeutig nachgewiesen (vergl. Kapitel 5.4.2).

Das Kopplungsprodukt **rac-173** konnte im Produktgemisch durch fraktionierte Kristallisation von **44** in der Mutterlauge angereichert werden. Durch chromatographische Trennung auf einer C<sub>18</sub>-Reversed Phase gelang es, 30 mg des reinen **rac-173** zu isolieren. Die einwandfreie Charakterisierung erfolgte durch gängige spektroskopische Methoden (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, IR, MS). Alle NMR-Signale wurden durch HETCOR-Experimente (long und short range) einwandfrei den verschiedenen Kohlenstoffatomen zugeordnet. Ueber die relative Konfiguration an den beiden chiralen Zentren kann nichts Genaueres ausgesagt werden (vergl. Abbildung 82).

Nach erfolgter Charakterisierung versuchten wir, das aufgereinigte Kopplungsprodukt **rac-173** unter den von *H. Bertschy* in seiner Dissertation [6] beschriebenen Hydrierungsbedingungen ins geschützte Porphobilinogenderivat **26** überzuführen (vergl. Abbildung 82). Alles verfügbare Kopplungsprodukt wurde in einem Ansatz umgesetzt. Die Reaktion wurde mittels DC überwacht; schon nach wenigen Minuten war ein purpurroter Produktfleck (Sprühreagens Ehrlich) als eindeutiges Anzeichen für die Bildung von  $\alpha$ -unsubstituierten Pyrrolen auszumachen.

Das Pyrrol **26** wurde chromatographisch gereinigt und charakterisiert (<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, IR, MS). Durch HETCOR-Experimente (long und short range) wurden alle Peaks eindeutig zugeordnet.

Obwohl über diese hier beschriebene Synthesesequenz das PBG-Derivat **26** nur in Spuren erhalten werden konnte, gelang es uns damit, einen Beitrag zur Aufklärung des Enzymmechanismus der Porphobilinogensynthetase (PBGs) zu leisten.

#### 5.4.2 Die erfolgreiche Acylcyanid-Variante

Eine weitere Möglichkeit, eine präparative Aldolkopplung zwischen dem Silylenolether **E/Z-45** und Carboylkomponenten zu erhalten, lag in der Verwendung von stärkeren Elektrophilen, wie zum Beispiel Acylcyaniden. Diese konnten gemäss *Kraus* und *Shimagaki* [151] erfolgreich mit Silylenolethern verknüpft werden. Sie bleiben auf der Stufe der jeweiligen Aldolprodukte stehen, während Litiumenolate acylierte Kopplungsprodukte bilden [150].

Unter *Mukaiyama*-Reaktionsbedingungen wurde der erste Kopplungsversuch von **E/Z-45** und **97** in Gegenwart von 1.1 eq. TiCl<sub>4</sub> bei -78°C → RT unternommen. Reaktionskontrolle nach 17.25 h bei RT mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie

zeigte die Bildung eines chiralen Kopplungsproduktes an, welches aber vollständig bei der wässrigen Aufarbeitung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  gegen  $\text{CHCl}_3$  verschwunden war. Chromatographisch konnten als Hauptprodukte das Phthalimidomethylävalinat **44** und das Diketon *rac*-176 in 10% Ausbeute aufgetrennt werden (Abbildung 84).

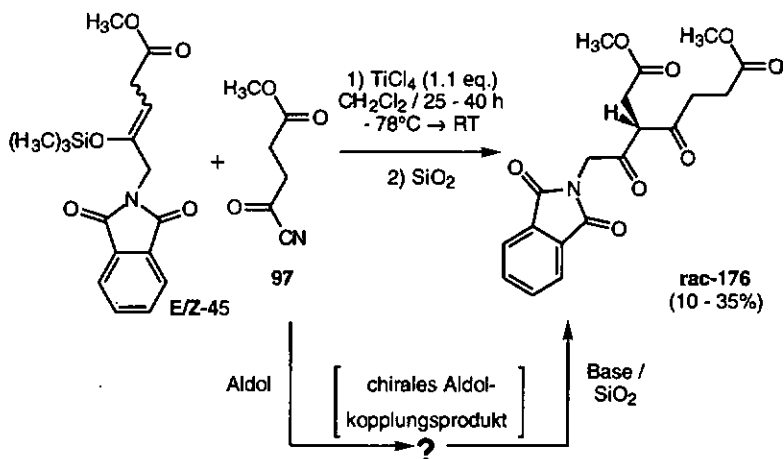


Abbildung 84: Synthese des Aldolprodukts *rac*-176 unter *Mukaiyama*-Bedingungen.

In verschiedenen Ansätzen wurde versucht, durch Variation der Reaktionsbedingungen bessere Kopplungsausbeuten zu erzielen. Als ideale Reaktions-temperatur erwies sich der Bereich um  $-20^\circ\text{C}$ . Das beim ersten Mal detektierte Kopplungsprodukt wurde in verschiedenen Ansätzen in immer grösseren Anteilen (bis ca. 50%) im aufgearbeiteten Rohprodukt nachgewiesen. Nach stark basischer Extraktion ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) oder Chromatographie auf Kieselgel wurde wiederum, jedoch in geringeren Ausbeuten (teilweise Zersetzung auf  $\text{SiO}_2$ ), das Diketon *rac*-176 isoliert.

Der Beweis, dass es sich beim chiralen Kopplungsprodukt aber um das Cyanhydrin *rac*-177 handelte, konnte zu diesem Zeitpunkt noch nicht schlüssig erbracht werden. Es wurde zwar ein bei 5.6 ppm positioniertes, breites und austauschbares Proton gefunden, doch eine im IR-Spektrum charakteristische Nitrilbande um  $2200 \text{ cm}^{-1}$  trat nicht auf. Auch ein  $^{13}\text{C}$ -NMR-5pektrum des Rohproduktgemisches mit **44** lieferte nur einen zweifelhaften Hinweis (kleiner Peak bei 117.9 ppm) auf das Vorhandensein einer möglichen Cyanhydrinfunktion.

Den grossen Erfolg brachte ein Grossansatz. Ausgehend von 50 mmol Silyl-*E/Z*-45 (17.5 g) und einem Ueberschuss Acylcyanid 97 (1.2 eq.) konnte nach einer Reaktionsdauer von 25.5 h bei -20°C gemäss <sup>1</sup>H-NMR-Kontrollspektrum 87% Kopplungsprodukt erhalten werden (Abbildung 85).

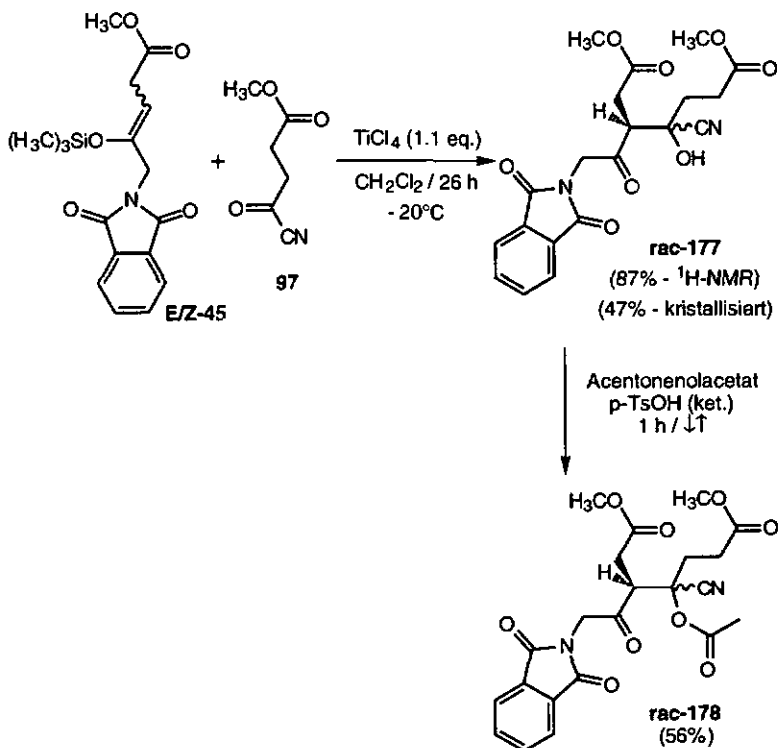


Abbildung 85: Erfolgreiche Aldolkopplung unter *Mukaiyama*-Bedingungen zum Cyanhydrin **rac-177** ausgehend von **E/Z-45** und **97**. Synthese des Cyanhydrinacetats **rac-178** durch Transacetylierung nach *Swaminatan* und *Newman* [168].

Es gelang schliesslich durch aufwendige Kristallisationsprozeduren (Verwerfen einer polaren, ausgeölten Fraktion - Behandlung der ethanolischen Lösung mit Aktivkohle und Abzentrifugieren von feinteiligem  $\text{TiO}_2$ -Niederschlag) das Cyanhydrin **rac-177** durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol (später auch aus Hexan/ $\text{CHCl}_3$ ) als weisse, feine Nadeln zu erhalten. Total konnten über eine längere Zeitdauer 9.8 g Cyanhydrin **rac-177** (47%) in verschiedenen Kristallisationsansätzen gewonnen werden.

Lange Zeit glaubten wir, dass es sich bei der Bildung von *rac*-177 um eine diastereoselektive Aldolreaktion nach dem Vorbild von *Noyori et al.* [142] handeln könnte, an der nicht Uebergangsmetalle, sondern eine Trimethylsilylverbindung die katalytisch aktive Spezies darstellt. *T.Engeloch* konnte jedoch in seiner Dissertation [94] durch Identifikation des zweiten Diastereomers zeigen, dass diese Annahme nicht zutrifft und beide Kopplungsprodukte gebildet werden. Das instabilere Diastereomer, in seinem Erscheinungsbild ( $^1\text{H-NMR}$ ) achiral, wandelt sich jedoch in Gegenwart von Base, die in Form von nicht entferntem HMDS aus der vorangehenden Silylenolethersynthese im Reaktionsgemisch vorhanden ist, in das stabilere Diastereomer von *rac*-177 um. Da keiner der von uns angesetzten Kristallisationsversuche für eine Strukturbestimmung brauchbare Kristalle lieferte (kleine, farblose Kristallnester), können wir keine Angaben über die relative Konfiguration der beiden chiralen Zentren machen.

Diese Feststellung wurde durch einen weiteren Reaktionsansatz bestätigt, der nach chromatographischer Reinigung mehr Diketon *rac*-176 lieferte, als dass "chirale" Spezies im Rohprodukt nachgewiesen worden war. Des Rätsels Lösung lag im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des zweiten diastereomeren *rac*-177 begründet, welches bei 4.87 ppm auf dem 200 MHz NMR-Gerät (alle Reaktionskontrollen wurden auf diesem Gerät durchgeführt) ein Singulett zeigte. Wurde jedoch dasselbe Spektrum auf dem 400 MHz-Gerät gemessen, so war eindeutig ein leicht aufgespaltenes AB-System erkennbar (vergl. Dissertation *T.Engeloch* [94]). Dieses "Singulett" haben wir irrtümlicherweise als mögliches zweites Diastereomer von *rac*-177 von Beginn weg ausgeschlossen.

Ein weiteres Problem stellte die Reproduzierbarkeit dieser Aldolkopplungsreaktion dar. Während grosse Ansätze exzellente Kopplungsausbeuten von über 80% lieferten, waren bei kleineren Mengen die Ausbeuten markant tiefer (10 - 40%).

*T.Engeloch* [94] konnte zeigen, dass Spuren von TMSI in Gegenwart von HMDS, wie sie in grossen Ansätzen (50 mmol) zwangsläufig nach der Aufarbeitung des Silylenolethers *E/Z*-45 noch im Produkt vorhanden sind, die Enolkomponente nicht zerstören. Wird aber zum Reaktionsgemisch in Abwesenheit einer Base (z.B HMDS) TMSI zugegeben, so tritt schnelle Zersetzung der Enoletherkomponente auf.

Die Kristallisation von *rac*-177 erwies sich als problematisch und war nicht reproduzierbar. Da auf diese Weise nur ungefähr die Hälfte des Cyanhydrins gewonnen werden konnte, entschlossen wir uns, *rac*-177 durch eine Schutz-

gruppe soweit zu stabilisieren, um sie über Kieselgel reinigen zu können. Zudem trat bei der nachfolgenden Reaktion, der Hydrogenolyse des Cyanhydrins rac-177, immer wieder Elimination von HCN auf (vergl. Kapitel 5.5). In der Literatur sind 1,2-Dihydrofuran [165], Acetate [161] oder auch Benzoate [167] als Schutzgruppen, resp. "Stabilisatoren" von Cyanhydrinen für Hydrierungen benützt worden. Ein unter basischen Bedingungen durchgeführter Vorversuch von  $\text{Ac}_2\text{O}$  in Gegenwart von Pyridin lieferte zwar das gewünschte acetylierte Cyanhydrin rac-178, doch gleichzeitig wurde das Diketon rac-176 als Eliminationsprodukt isoliert.

Wir entschlossen uns deshalb für eine saure Variante, der Transacetylierung [168] mittels Acetonenolacetat in Gegenwart von p-TsOH. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde das geschützte Cyanacetat rac-178 nach chromatographischer Reinigung über Kieselgel in 56% Ausbeute erhalten (vergl. Abbildung 85).

#### S.4.3 Synthese des PBG-analogen Pyrazols

R.Lüönd [58,72] hatte in seiner Dissertation das Modellpyrazol 179 synthetisiert. Wir wollten das Diketon rac-176 als Ausgangsverbindung zur Synthese eines weiteren potentiellen PBGS-Inhibitors, des PBG-analogen Pyrazols 181, verwenden (Abbildung 86).

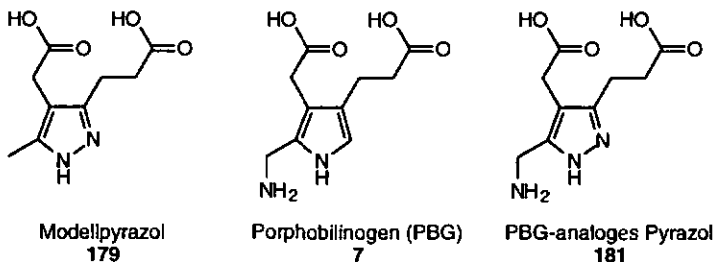


Abbildung 86: PBG-analoge Pyrazole als mögliche Produktinhibitoren der PBGS.

Die fast identische und isoelektronische Struktur von 181 mit dem PBG liess eine gute Erkennung durch das Enzym erwarten. Durch die Einführung eines zweiten Stickstoffs im Heterocyclus wird diese Verbindung jedoch unreaktiv gegenüber Elektrophilen. Dieser Inhibitor wäre sowohl als Produktanalogon der PBGS als auch als Substratanalogon für die Porphobilinogendeaminase, (nachfolgendes Enzym in der Biosynthese der Tetrapyrrole) einsetzbar (vergl. Abbildung 86).

Um mehr vom Diketon **rac-176** für die anschliessende Pyrazolsynthese zur Verfügung zu haben, versuchten wir, die von *Lüönd, Walker* und *Neier* [72] entwickelte Synthese von **179** auf die geplante Kopplung zwischen dem Silylenolether **E/Z-45** und dem käuflichen Monochloromethylsuccinat (**107**) anzuwenden.

Die von *B.Huguelet* im Praktikum (viertes Jahr) mehrmals ausgeführte direkte Kopplung des Silylenolethers **E/Z-45** mit dem Säurechlorid **107** lieferte in Ausbeuten von ca. 35% das Diketon **rac-176**. In ähnlichen Ausbeuten konnte diese Verbindung auch über die Kopplung von **E/Z-45** mit dem Acylcyanid **97** unter Elimination von HCN erhalten werden (vergl. Kapitel 5.4.2). Ein Versuch, die Lewisäure  $\text{ZnCl}_2$  durch  $\text{AlCl}_3$  zu ersetzen, schlug fehl; es konnte kein Kopplungsprodukt isoliert werden.

Die Umsetzung von **rac-176** mit Hydrazinhydrat zum geschützten Pyrazol **180** bot keine Probleme. In Anlehnung an die Vorschrift von *Lüönd et al.* [72] wurde in Ausbeuten von 83% das Pyrazol erhalten. Das Entfernen aller Schutzgruppen von **180** gelang in einer Stufe (1 N HCl unter Rückfluss / 24 h).

Lange Zeit war es uns unmöglich das Pyrazol **181** zu reinigen, denn die Entfernung der Phthalsäure durch Kristallisation gelang meistens nur unvollständig oder gar nicht. Kristallisationsversuche aus verschiedensten Lösungsmitteln schlugen fehl. Auf einen Rat von *G.Skoroumounis* und *N.Bürki* [224] filterten wir die wässrige Lösung über eine kurze Säule von Amberlite XAD-2. Während die Fraktion mit dem entschützten Produkt eluiert werden konnte, wurde die Phthalsäure praktisch vollständig am Polymer adsorbiert. Das Pyrazol **181** kristallisierte anschliessend spontan beim Einengen der wässrigen Elutionslösung. Für die Elementaranalyse wurde eine Probe aus Aceton/ $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert (vergl. Abbildung 87).

In einem identischen Versuch wollten wir erneut das Pyrazol **181** freisetzen. Indessen wurde aber nach Kristallisation aus MeOH/Ether in 41% der Diester **182** isoliert. Wir können nicht mit Sicherheit beantworten, ob das unter den sauren Hydrolysebedingungen erhaltene **182** je vollständig entschützt worden war, oder ob es beim Umkristallisieren erneut verestert wurde (Abbildung 87).

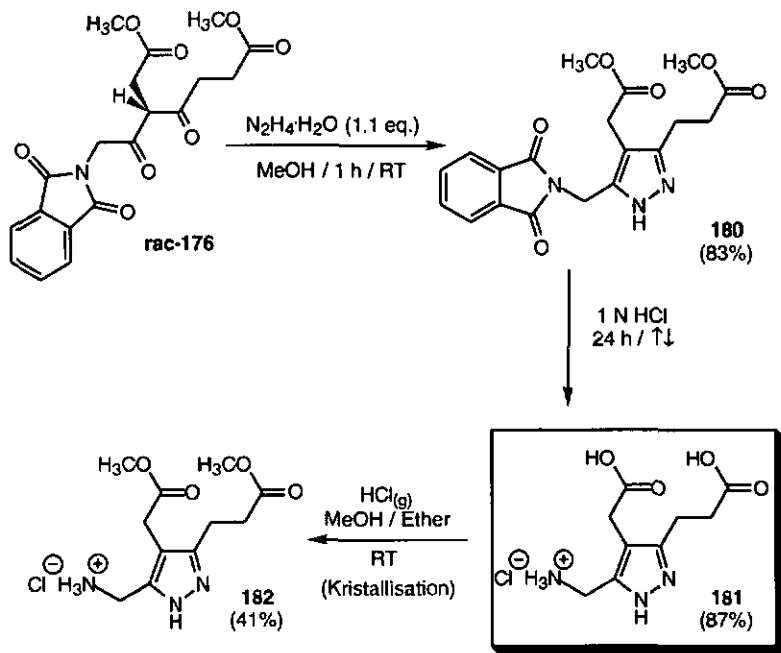


Abbildung 87: Synthese des PBG-analogen Pyrazols **181** - ein potentieller Inhibitor der PBGS.

Das freie Pyrazol **181** zeigte als Produktanaloges in ersten Enzymtests nur eine schwache Inhibition der PBGS. Auch in einer Zusammenarbeit mit *A.Hädener* und *A.Leibundgut* [225] von der Universität Basel wurde **181** als Substratanalogon im nachfolgenden enzymatischen Schritt, der Tetramerisierung durch die Porphobilinogendeaminase, eingesetzt. Das Testresultat war enttäuschend; es konnte keine eindeutige Inhibition festgestellt werden! Warum dieses PBG-Analoge nicht als Substrat erkannt wurde, ist ungeklärt.

Ein ähnliches Resultat zeigen auch die PBGS-Inhibitionstests der von *R.Lüönd* in seiner Dissertation [58] synthetisierten Modellverbindung **179** (vergl. Abbildung 86). Auch dieses Pyrazol wurde als Produktanalogon kaum erkannt, obwohl ausser der Aminogruppe alle wesentlichen Strukturmerkmale des Porphobilinogens vorhanden sind.

Ein Antwort gibt vielleicht die Röntgenstruktur des geschützten Pyrazols **180**. Gemäss den Beugungsdaten dürfte der Pyrazolring an der Position N(2) protoniert sein. Dies ergäbe ein PBG-Analogon mit vollständig anderem Substitutionsmuster (Abbildung 88).

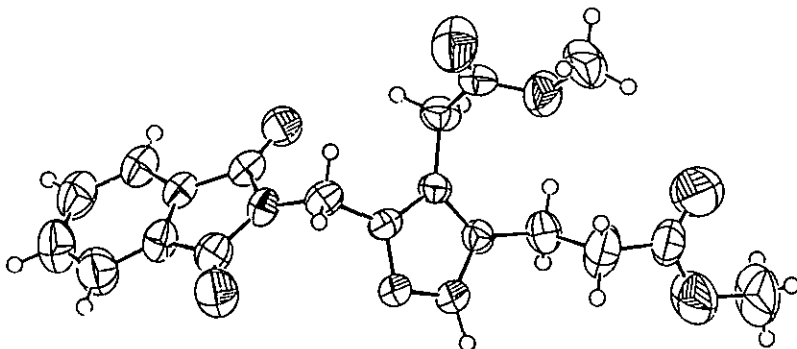
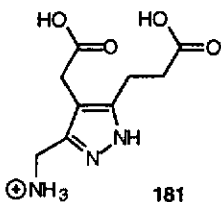


Abbildung 88: Röntgenstruktur des Pyrazols 180.

Geeignete Kristalle von **181** für die Röntgenstrukturbestimmung konnten bis jetzt nicht erhalten werden. Um Aufschlüsse über die Konformation von **181** in Lösung und über den Ort der Ringprotonierung in wässriger Lösung zu erhalten, wurde eine HMQC-Messung ( $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -Korrelationsspektrum - optimiert für 2 Hz-Kopplungen - Referenz  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ) durchgeführt [226]. Drei Kreuzpeaks wurden detektiert: bei - 347.7, - 170.7 und - 109.6 ppm. In Übereinstimmung mit Literaturwerten wurde der Peak bei - 347.7 ppm dem  $\text{sp}^3$ -hybridisierten Ammoniumrest an C(5<sup>1</sup>) zugeordnet. Der Kreuzpeak bei - 170.7 ppm koppelt mit den Methylenprotonen an C(3<sup>1</sup>) und scheint protoniert zu sein [226], während der nicht protonierte bei - 109.6 ppm mit den Methylenprotonen von C(5<sup>1</sup>) in Wechselwirkung steht (vergl. Abbildung 89 und 90).

Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum zeigt zwei fast identische Signale für die Ringkohlenstoffe C(3) und C(5) (146.3 und 145.1 ppm). Dies deutet dagegen eher auf eine dynamische Protonierung des Aromaten hin.

Abbildung 89: Vermutete Protonierung des PBG-analogen Pyrazols **180** in  $\text{D}_2\text{O}$ .

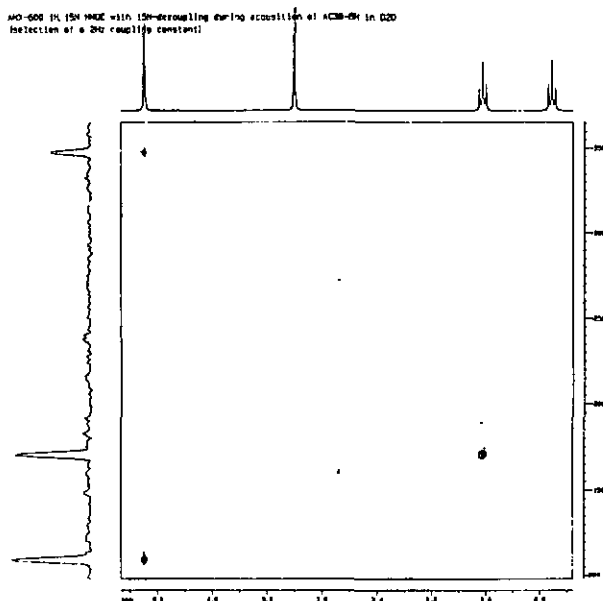


Abbildung 90: Vermutete Protonierung des Pyrazolrings von 181 gemäss eines  $^{15}\text{N}, ^1\text{H}$ -Korrelationspektrums (HMQC-Experiment).

Damit dürfte die Ringprotonierung der Röntgenstruktur von 180 und die der von 181 in Lösung identisch sein.

Ursprüngliche Überlegungen, dass 181 ein schlechter Inhibitor der Porphobilinogenaminase sein könnte, da eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen dem Pyrazolstickstoff und der Carboxylgruppe der Propionseitenkette besteht, konnten nicht bestätigt werden.

Im IR-Spektrum existiert nur eine Carbonylbande bei  $1697\text{ cm}^{-1}$ ; diese kann theoretisch von einer assoziierten Dicarbonsäure oder auch von einer an einen Aromaten assoziierten Carbonylgruppe herrühren [227].

5.5. Katalytische Hydrierungen zum PBG-Derivat 265.5.1 Transformation des freien Cyanhydrins rac-177

Ausgehend vom freien Cyanhydrin **rac-177** versuchten wir, durch katalytische Hydrierung oder Reduktion mittels Hydriden zum geschützten PBG-Derivat **26** zu gelangen. Für diese Transformation wurden verschiedene Reduktionssysteme auf ihre Eignung hin getestet.

$\alpha$ -Unsubstituierte Pyrrole wie **26** reagieren mit 4-Dimethylaminobenzaldehyd in Gegenwart von Säure zu stark absorbierenden, purpurroten Farbstoffen (Ehrlichreagens [2,58,228]). Somit eignete sich diese empfindliche Farbreaktion zur Detektion von minimsten Spuren von gebildeten Pyrrolen (Abbildung 91).

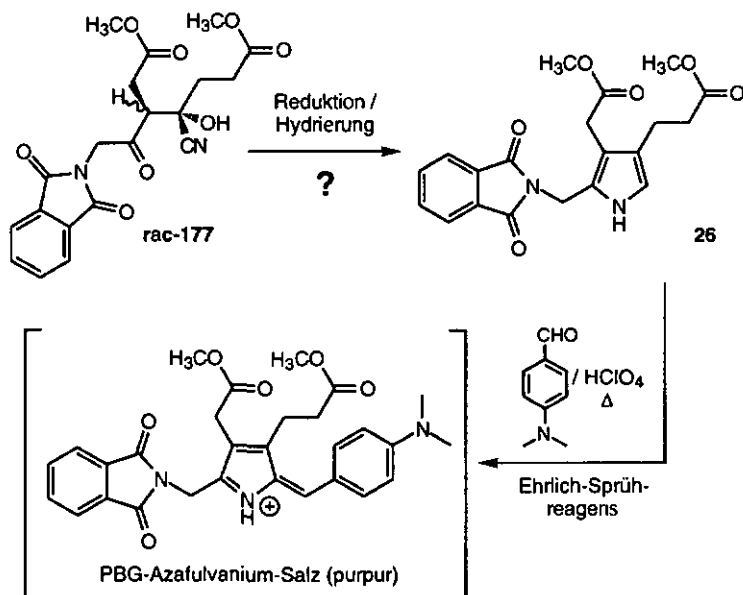


Abbildung 91: Nachweisreaktion der Transformation des Cyanhydrins **rac-177** ins geschützte Porphobilinogen **26**.

Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen gelang es mittels DC-Kontrolle, die Bildung von pyrrolischen Produkten zu belegen (Azafulveniumsalz). Hingegen waren die isolierten Mengen in aufgearbeiteten Proben (<sup>1</sup>H-NMR) so gering, dass oft keine PBG-Signale gefunden werden konnten (Tabelle 9).

Katalysator/LM	p (atm)	Temp.	Zeit	Bemerkungen
Zn <sup>0</sup> /AcOH [150]	—	40°C	3 h	Bildung von vier Produkten - nicht aktiv mit Ehrlich
PtO <sub>2</sub> /AcOH [160]	1	RT	7 h	basische Aufarbeitung - 2 Produkt- flecken - 20% Ausbeute an 183 (2 Versuche) - anschl. beschrieben
PtO <sub>2</sub> MeOH/CHCl <sub>3</sub> [229]	1	RT	24 h	keine Aktivität mit Ehrlich - rückgewonnenes Produkt hatte HCN eliminiert → rac-176
PtO <sub>2</sub> /AcOH [160]	5	RT	3.5 h	Bildung von zwei Pyrrolen - Reaktionen unvollständig
PtO <sub>2</sub> /AcOH [160]	50 - 65	RT	1 h (3 h)	Bildung von 26 und 183 - kein gezielter Reaktionsumsatz; viel Zersetzungsprodukte
Pd/C (10%) MeOH [6]	1 bis 3	RT	20 h	keine Spuren mit Ehrlich
Pd/C (10%) AcOH	1	RT	30 h	langsame, ungezielte Reaktion - Spuren mit Ehrlich
Pd/BaSO <sub>4</sub> (10%)/MeOH	1	RT	8h	Spuren mit Ehrlich - zu langsame Umsetzungsrate
Rh/Alox (5%) MeOH [231]	1	RT	4 h	vollständige Elimination zu rac-176 ( <sup>1</sup> H-NMR-Kontrolle)
Rh/C (5%) MeOH [231]	1	RT	6 h (70 h)	Spuren von Produkt mit Ehrlich- Reagens - nach 70 h mehr Produkt; Reaktion jedoch langsam
LiBH <sub>4</sub> /CoCl <sub>2</sub> MeOH [230]	—	RT	1 h (23 h)	zuerst keine Ehrlich-Aktivität; Zugabe von NaBH <sub>4</sub> - ev. leichte Ehrlichreaktion
Raney-Nickel MeOH	110	130°C	3.75 h	vollständige Ueberreduktion, auch des Phthalimidrests - keine Ehrlich- Aktivität
Raney-Nickel MeOH	50	50°C	4.5 h	teilweise Ueberreduktion - schwache Ehrlich-Aktivität

Tabelle 8: Erfolgreiche Reduktionsversuche von rac-177.

Die katalytische Hydrierung nach *Adams* stellt die einzige Methode dar, mit welcher isolierbare Mengen von pyrrolischen Produkten erhalten werden konnten. Hier wurde ein Gemisch aus zwei Pyrrolen isoliert. Als Hauptprodukt entstand das geschützte PBG-Derivat **183** (reduzierte Phthalimidoschutzgruppe) und als Nebenprodukt wurde das erwartete PBG-Derivat **26** gemäss  $^1\text{H-NMR}$ -Daten und übereinstimmendem  $R_f$ -Wert (Reduktion von *rac-173* zu **26** - Kapitel 5.4.1) isoliert. Weiter nehmen wir an, dass es sich bei den polaren, nicht *Ehrlich*-reaktiven DC-Produktenflecken um Zersetzungs- resp. Ueberreduktionsprodukte handeln dürfte (Abbildung 92).

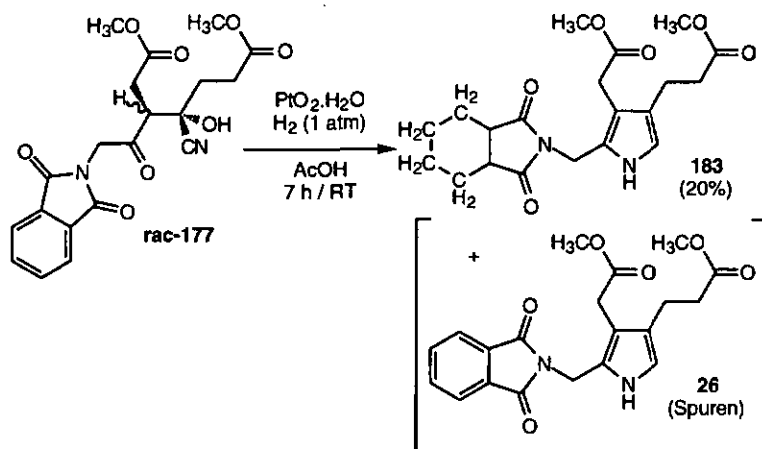


Abbildung 92: Reduktion von *rac-177* mit *Adams*-Katalysator zu den PBG-Derivaten **26** und **183**.

Eine Möglichkeit, freie Cyanhydrine in Gegenwart von  $\text{Ac}_2\text{O}$  mittels Raney-Nickel zu reduzieren, wurde von *Plieninger* und *Kurze* [165] zur Synthese von Pyrrolonen beschrieben. Eine unter ähnlichen Reduktionsbedingungen durchgeführte Hydrierung führte bei uns ebenfalls zum Erfolg. Leider konnte nur ein Folgeprodukt, das an Position C(2) acetylierte PBG-Derivat **184** erhalten werden (vergl. Abbildung 93).

Die Charakterisierung von **184** erfolgte mittels  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR, IR und MS. Einzelne Peaks des  $^{13}\text{C}$ -Spektrums wurden durch ein HETCOR-Experiment (short range) zugeordnet. Das MS (DCI) zeigt als Basispeak die Masse  $[\text{M}+1]^+$ ; weiter wurde ein Peak bei 383u (73%) beobachtet, welcher keiner Substruktur von **184** plausibel zugeordnet werden konnte. Dies trifft auch auf den schwer-

sten, detektierten Peak der Masse 441u zu. Da sich auch die Elementaranalyse nicht ganz im Bereich der 0.3% Fehler bewegte, dürften die nicht erkläraren Signale von einer unbekanntenen Verunreinigung stammen (Abbildung 93).

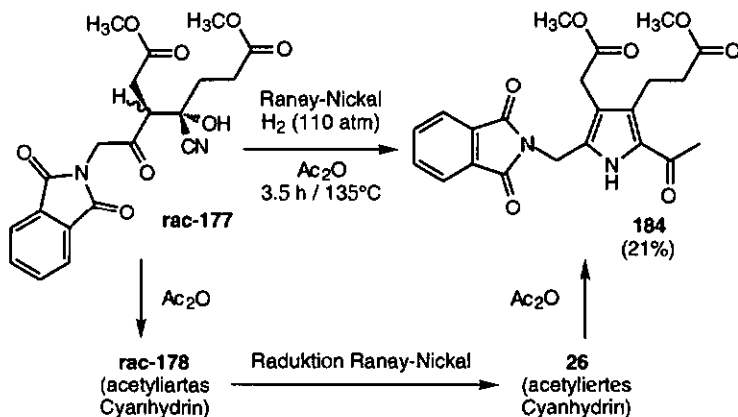


Abbildung 93: Folgeprodukt der Reduktion von **rac-177** in Gegenwart von Raney-Nickel /  $\text{Ac}_2\text{O}$ .

### 5.5.2 Reduktion des geschützten Cyanhydrins **rac-178**

Ausgehend vom acetylierten Cyanhydrin **rac-178** (beschrieben in Kapitel 5.4.2) versuchten wir, die Hydrierung mit Raney-Nickel zum geschützten PBG **26** zu optimieren. Diese Reduktionsbedingungen schienen uns am geeignetsten, säurelabile Pyrrole hydrogenolytisch herzustellen. *Korte* und *Trautner* [169] hatten ausgehend von einem  $\beta$ -Cyanoketon, in Gegenwart von Raney-Nickel (100 atm  $\text{H}_2$ /20°C), ausschliesslich das pyrrolische Reaktionsprodukt erhalten; bei höheren Drucken waren durch "Ueberreduktion" auch Pyrrolindinderivate entstanden.

Unter den von *Korte* und *Trautner* [169] beschriebenen Reaktionsbedingungen wurde keine Produktbildung, aber auch kaum Zersetzung von **rac-178** beobachtet. Die Verwendung von 130 atm  $\text{H}_2$  bei 100°C hingegen führte zur Bildung von überreduzierten (**183**) resp. polymerisierten, pyrrolischen Produkten (orange Farbe mit Ehrlich - vermutlich ein dipyrrolisches System [58]). Es konnte in 33% Ausbeute ein 1 : 2-Gemisch aus **183** und **26** isoliert werden. In Gegenwart von 100 atm  $\text{H}_2$  bei 65°C wurde erstmals eine gezielte Bildung (ge-

mäss DC - AcOEt/Hept. 2 : 1) des PBG-Derivats 26 beobachtet. Nach verschiedenen Reinigungsversuchen gelang es, 26 als einen amorphen, schmutzigweissen Festkörper zu erhalten. Bei der Verwendung von 120 atm H<sub>2</sub> bei denselben Temperaturen war die Umsetzung ähnlich selektiv. Nach chromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>) auf Kieselgel wurde hier das geschützte PBG in 15% Ausbeuten als leicht gelblicher Festkörper erhalten.

Die bis heute besten Ausbeuten lieferte der folgende Reaktionsansatz: Zuerst wurde 2.25 h bei 100 atm H<sub>2</sub> (55°C) hydriert. Die Umsetzung war gezielt, jedoch relativ langsam (kaum Bildung von Zersetzungsprodukten). Anschliessend wurde während 21.5 h bei 65°C (tatsächlich gemessene Temperatur im Innern des Autoklaven) und 120 atm H<sub>2</sub> weiter hydriert (Abbildung 94).

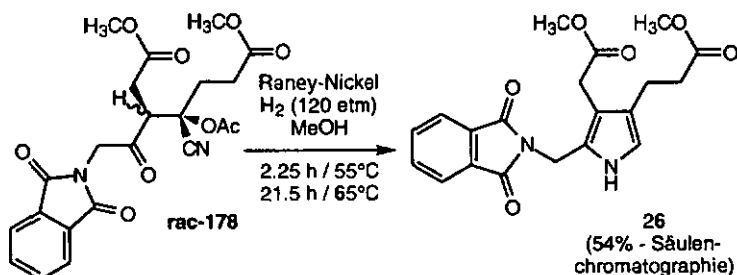


Abbildung 94: Teilweise optimierte Reaktionsbedingungen zur Hydrierung von rac-178 zum PBG-Derivat 26.

Die Reaktionskontrolle mittels DC bestätigte die selektive Bildung des Phthalimido-PBG 26 (ein einziger Fleck mit Ehrlich). Daneben entstanden aber verschiedene, teilweise polare Zersetzungsprodukte; der DC-Fleck von 26 war aber immer noch als Hauptprodukt auszumachen (KMnO<sub>4</sub>). Säulenchromatographie lieferte in 54% Ausbeute das gewünschte Produkt in ansprechender Reinheit (<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie). Durch Kristallisation konnte aber leider nur ein Drittel der Ausbeute in Form von weissen Nadeln erhalten werden.

Die Anwendung dieser "optimierten" Reaktionsbedingungen auf grössere Ansätze erwies sich als schwierig und schwer reproduzierbar. Es traten immer wieder unerwartete Probleme auf. Ueber die möglichen Ursachen ist noch nichts Genaueres bekannt, dennoch gibt es gewisse Indizien, die auf folgende Ursachen hindeuten:

- Der Raney-Nickel-Katalysator wurde möglichst unter reproduzierbaren Bedingungen [232], aktiviert. Dennoch dürften Unterschiede in Reaktivität und Menge bestehen, da der gebildete feinteilige Nickelschwamm nur als Aufschlämmung in MeOH zum Reaktionsgemisch zu-gegeben werden konnte.
- Die Al-Ni-Legierung wurde durch grosse Mengen starker Base (NaOH) aktiviert. Spuren von Base könnten einen starken Einfluss auf die Produktbildung ausüben und für die Stabilität von 26 in der Reaktionslösung verantwortlich sein.
- Reduktionsversuche in Gegenwart eines Ueberschusses an Base wurden bis jetzt nicht unternommen. Es wird angenommen, dass die Base gebildete AcOH abfängt und damit eine Polymerisierung von 26 verhindert. Welchen Einfluss der pH auf die Produktbildung ausübt ist noch unklar.

### 5.5.3 Alternative Entschützungsversuche zum freien Porphobilinogen (7)

Wie schon erwähnt, scheint das PBG-Lactam 27 wegen seiner geringen Neigung zur Polymerisierung, der ideale Vorläufer zur Synthese des freien Porphobilinogens (7) zu sein [2]. Auch *Kenner et al.* [1] benützten diesen Weg, um das von ihnen hergestellte Phthalimidoderivat 26 durch Hydrazinolyse oder Zugabe von Hydroxylamin ins Lactam 27 umzuwandeln. Anschliessend wurde unter wässrigen, basischen Bedingungen die Propionseitenkette verseift und das Lactam geöffnet. Die Gesamtausbeute des Entschützungsprozesses betrug, ausgehend vom Phthalimido-PBG 26 ganze 44% [1].

Da gemäss *Putochin* [206,208] auch eine rein basische Entfernung der Phthalimidenschutzgruppen möglich sein sollte, versuchten wir in Langzeitanätzen entschütztes Porphobilinogen direkt in einer Stufe zu erhalten. Es zeigte sich jedoch bald, dass wir nicht bis zum Ende vorstossen konnten. Dennoch gelang es, wertvolle Erkenntnisse für eine einstufige, basische Entfernung der Schutzgruppen zu gewinnen.

Das Phthalimido-PBG 26 wurde in MeOH vorgelegt. Dazu wurde 10 eq. NaOH einer 2.5 M NaOH-Stammlösung (MeOH/H<sub>2</sub>O 17 : 3) per Eppendorf-Pipette zugegeben. Dieses Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Dunkeln bei RT gerührt und der Verlauf der Reaktion mittels DC-Kontrolle (Ehrlich-Reagens) verfolgt.

Ausgehend vom Derivat 26 ( $R_f = 0.72/LM$ : AcOEt/MeOH 1 : 1) wurde nach nur gut 30 min Reaktionsdauer die Phthalimidenschutzgruppe quantitativ halb-

seitig geöffnet und das Phthalamsäurederivat **185** gebildet. Ein  $^1\text{H-NMR}$ -Probe zeigte eine erstaunliche Reinheit des entstandenen Zwischenproduktes (Abbildung 95).

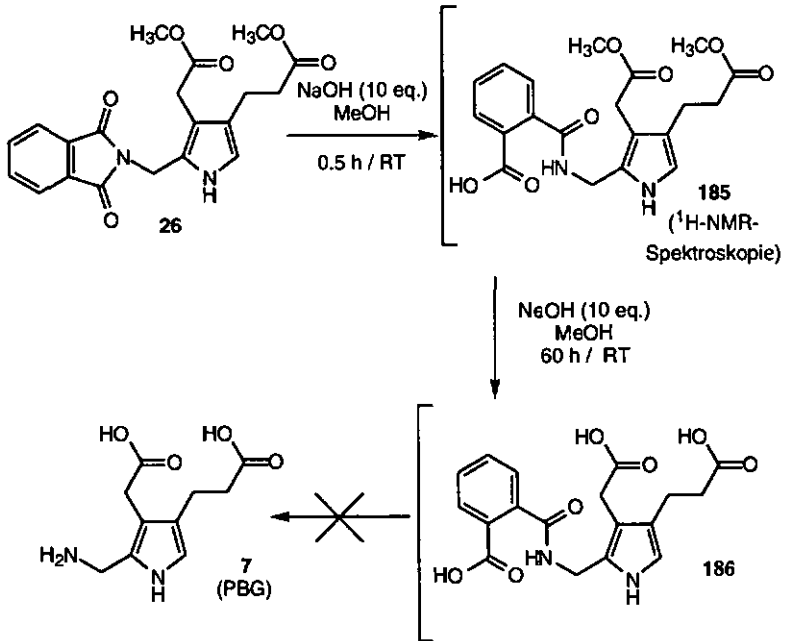


Abbildung 95: Einstufiger Entschützungsversuch von **26** zum Porphobilinogen (**7**).

Viel langsamer verlief hingegen die Verseifung zu **186**. Erst nach 60 h war **185** vollständig zur Dicarbonsäure **186** verseift worden (LM: AcOEt/MeOH 1 : 3/ $R_f = 0.50 - 0.21$ ). Auch dieses Derivat erwies sich nach Reinigung über Kieselgel in wässriger Lösung als erstaunlich stabil und zeigte nach 24 h keinerlei Zersetzung in  $\text{D}_2\text{O}$ . Interessanterweise wurde das pyrrolische Proton an C(2) relativ schnell und vollständig ausgetauscht (Halbwertszeit < 1 h).

## 5.6 Eine noch nicht ausgereifte Oximvariante

### 5.6.1 Modellkopplungen

Es schien eine lange Zeit problematisch, wenn nicht gar unmöglich, brauchbare Hydrogenolysebedingungen für die Reduktion der Cyanhydrine *rac*-177 resp. *rac*-178 zu finden. Wir versuchten deshalb, parallel die Kopplung von anderen  $\alpha$ -funktionalisierten Carbonylverbindungen in gerichteten Aldolkopplungen vom Typ *Mukaiyama* voranzutreiben. In erster Linie sollte die Aminoschutzgruppe unter milderen Bedingungen zum freien Amin reduziert werden können. Als ideale Kopplungspartner schienen uns  $\alpha$ -Oximoketone geeignet. In einem ersten Anlauf galt es leicht zugängliche, geschützte Derivate für Modellkopplungen herzustellen. Wir wählten dafür das käufliche Butandionmonoxim und transformierten die freie Oximgruppe in verschiedene, geschützte Derivate (*tert.*-Butyldimethylsilyl: **141**, Acetyl: **142**, Methyl: **143** und Benzyl: **144** - vergl. Kapitel 5.1.2).

Da sich das Derivat **143** als sehr flüchtig erwies, und die destillative Reinigung schlechte Ausbeuten lieferte, verzichteten wir in diesem Fall auf Kopplungsversuche.

Die erste Aldolkopplung wurde zwischen dem Silylenolether **E/Z-45** und dem silylierten Butandionmonoxim **141** unternommen. Gleich im ersten Ansatz gelang es, ein chirales Kopplungsprodukt in ca. 35% Ausbeute im Rohprodukt nachzuweisen. Nach chromatographischer Reinigung war dieses jedoch nicht mehr auffindbar, und wir nahmen dessen Zersetzung auf SiO<sub>2</sub> an. In einem weiteren Ansatz konnten sogar drei chirale, jedoch nicht näher charakterisierte Kopplungsprodukte durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden (Vermutung: beide silylierten Diastereoisomeren und das racemisierte Produkt *rac*-187). Die wässrige Aufarbeitung förderte aber anschliessend als Rohprodukt ein Edukt-/Kopplungsgemisch von 37 : 63% zu Tage. Anhand von <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren wurde die bicyclische Struktur von *rac*-187 vorgeschlagen (vergl. Abbildung 96).

Da wir glaubten, *rac*-187 würde sich chromatographisch zersetzen, versuchten wir das vermeindliche Kopplungsprodukt zu kristallisieren. Nach mehreren Ansätzen gelang es, kleine orangefarbene Kristallkörper zu erhalten, welche nun eindeutig der vorgeschlagenen Struktur von *rac*-187 zugeordnet werden konnten. Eine weitergehende Reinigung durch Kristallisation konnte auf diesem Weg nicht mehr erzielt werden.

Die vorgeschlagene Struktur begründen wir unter anderem durch den erhaltenen  $[M+1]^+$ -Peak (15% der Intensität des Basispeaks - grösste detektierte Masse) des Massenspektrums. Das Protonenspektrum zeigt eindeutig das charakteristische Aufspaltungsmuster von an C(3)-substituierten Phthalimidolävulinsäurederivaten. Durch die Bildung des Hemiacetals wird jedoch die Methylengruppe von C(5) um 0.5 ppm nach höherem Feld verschoben. Das  $^{13}\text{C}$ -Spektrum weist zwei weitere, charakteristische Eigenheiten auf: die Carbonylgruppe von C(4) fehlt, dafür ist bei 98.5 ppm im Bereich der Acetale ein breites Signal vorhanden, welches wir als dynamisches Mittel einer offenen und cyclischen Form des freien Oxims mit der Ketogruppe von C(4) interpretieren. Versuche, das Kopplungsprodukt *rac*-187 als Produktgemisch in Gegenwart von Pd resp.  $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  und  $\text{H}_2$  (1atm) zum gewünschten Tetraalkylpyrrol 188 zu reduzieren, verliefen negativ (Abbildung 96).

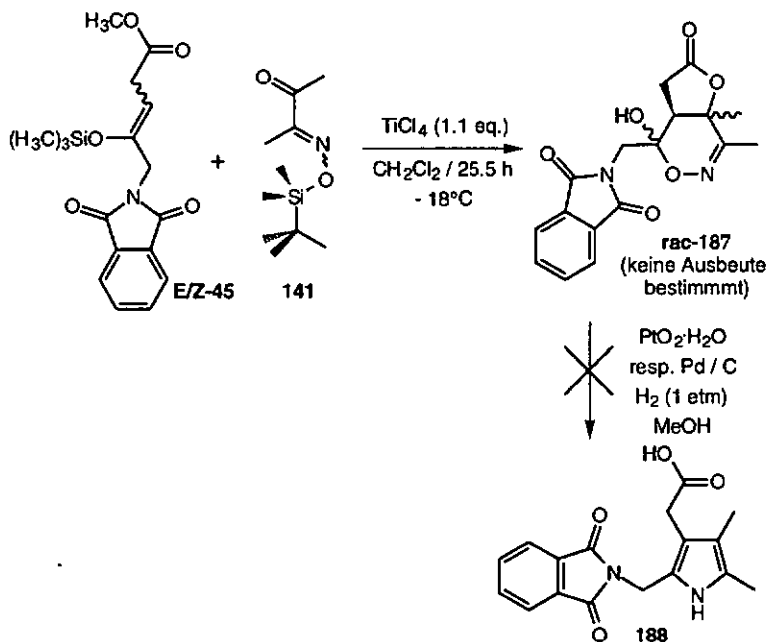


Abbildung 96: Kopplung des Silylenolethers *E/Z*-45 und der Carbonylkomponente 141 zum Hemiacetal *rac*-187.

Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen wurde die Aldolkopplung zwischen der Enolkomponente *E/Z*-45 und dem acetylierten Modelloxim 142 durchgeführt. Auch hier wurde auf Anhiob ein Kopplungsprodukt gefunden und chromatographisch gereinigt. Bei diesem Produkt handelte es sich um das geschützte, gekoppelte Acetyloxim *rac*-189, welches aus  $\text{CHCl}_3$ /Heptan kristallisiert werden konnte. Eine Röntgenstrukturanalyse ergab eine relative Konfiguration der chiralen Zentren von *R/S* resp. *S/R* (Abbildung 97 und 98).

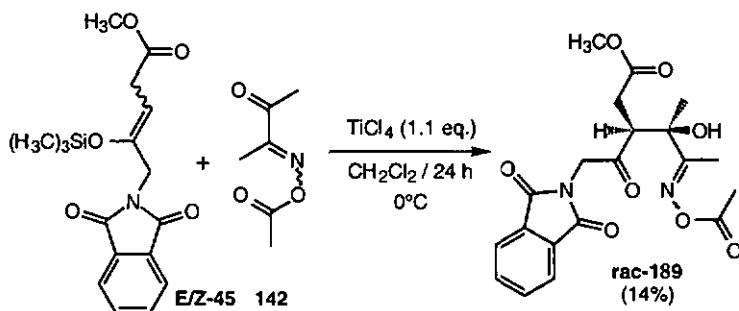


Abbildung 97: Aldolkopplungsbedingungen für *rac*-189.

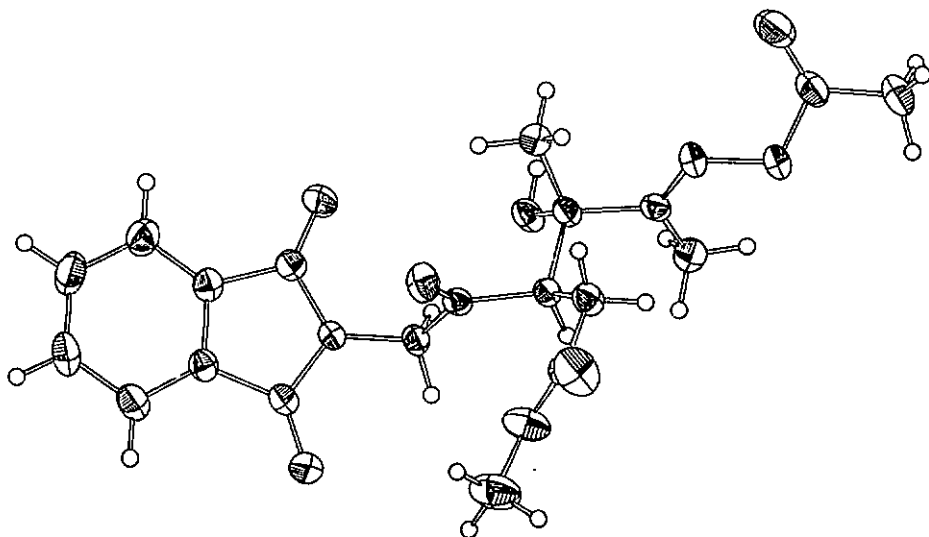


Abbildung 98: Röntgenstruktur von *rac*-189.

Auch hier führte die geplante Reduktion der Acetyloximogruppe nicht zur erhofften, spontanen Aromatisierung zum Tetraalkylpyrrol **188**. In Gegenwart von  $\text{Zn}^0/\text{AcOH}$  resp.  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  (10%) in MeOH konnten nur Zersetzungsprodukte isoliert werden. Die Hydrogenolyse von *rac*-**189** in Gegenwart von  $\text{Pd}/\text{BaSO}_4$  (10%) als Katalysator in AcOH lieferte hingegen als Hauptprodukt das chirale Diketon *rac*-**190**. Dieses Fragmentierungsprodukt bestätigt die von *Olah et al.* [233] publizierten Arbeiten über Fragmentierungen von mit Lewis-säuren aktivierten  $\alpha$ -Hydroxyoximen (Abbildung 99).

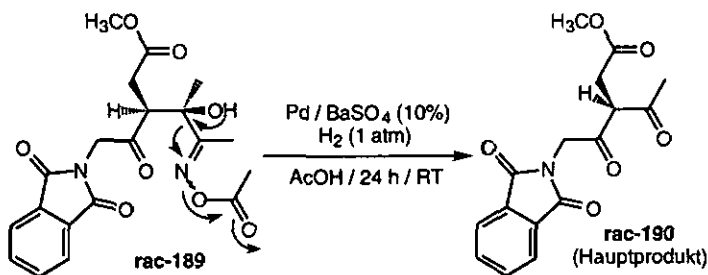
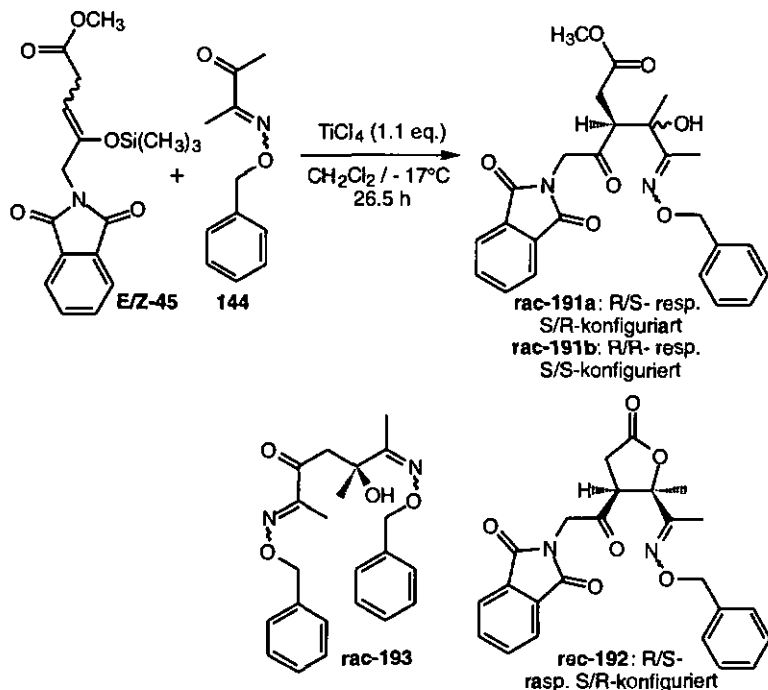


Abbildung 99: Fragmentierung von *rac*-**189** in Gegenwart von Pd auf  $\text{BaSO}_4$ .

Als letzte Modellkopplung führten wir unter *Mukaiyama*-Bedingungen die Aldolreaktion zwischen dem Silylenolether *E/Z*-**45** und dem benzylierten Butandionmonoxim **144** durch. Hier konnten auf Antrieb als Gemisch drei Kopplungsprodukte isoliert werden: die beiden Diastereomeren *rac*-**191a** (Hauptprodukt) und *rac*-**191b** und das Lacton *rac*-**192** in einer geschätzten Ausbeute von total 45%. Weiter wurde auch die selbstgekoppelte Carbonylkomponente *rac*-**193** als Mischfraktion in 17% Ausbeute isoliert (vergl. Abbildung 100).

Die Strukturaufklärung der einzelnen Produkte erfolgte vor allem durch  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie; alle Signale wurden durch HETCOR-Experimente eindeutig den molekularen Strukturen zugeordnet. Die relative Konfiguration von *rac*-**191a** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen; es handelt sich dabei um das unlike-Derivat (*R/S*- resp. *S/R*). Der verwendete Einkristall wurde nach der Verdampfungsmethode aus  $\text{CHCl}_3$ /Heptan gewonnen. Folglich wurde dem zweiten Diastereoisomer *rac*-**191b** die relative Konfiguration like (*R/R* resp. *S/S*) zugewiesen (Abbildung 100).



**Abbildung 100:** Isolierte Kopplungsprodukte der Aldolkopplung zwischen **E/Z-45** und **144** (*Mukaiyama*-Bedingungen).

Welche relative Konfiguration das Lacton **rac-192** besitzt, konnte nicht mit Sicherheit bestimmt werden. Unter basischen Bedingungen wurde eine Lösung aus den drei Aldolkopplungsprodukten in  $\text{CHCl}_3$  bei RT in Gegenwart von TEA während 3.5 Tagen langsam ins Lacton **rac-192** umgewandelt. Dabei wurde eindeutig das Derivat **rac-191a** umgesetzt, während das zweite Diastereomer **rac-191b** mehr oder weniger in der Reaktionslösung zurückzubleiben schien. Es dürfte daher mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass das unlike-Diastereomer der direkte Vorläufer des Lactons **rac-192** darstellt.

Eine ebenfalls in einem Langzeitversuch unter Rückfluss gehaltene Lösung von **rac-191a** und **rac-192** in  $\text{CHCl}_3/\text{TEA}$  zeigte jedoch ein anderes Verhalten: hier wurde statt der erwarteten Lactonisierung des offenkettigen Kopplungsprodukts eine Retroaldol beobachtet. Das Hauptprodukt **rac-191a** wurde vollständig in die vormaligen Kopplungspartner **44** und **144** zerlegt.

Weitere Versuche, das Kopplungsprodukt **rac-191a** zum Tetraalkylpyrrol **188** umzusetzen, verliefen auch hier negativ. Entweder wurde das Edukt unselektiv zerstört, oder es trat die von *Olah et al.* [233] beschriebene Fragmentierung zum Diketon **rac-190** auf.

### 5.6.2 Synthese von ALA-Substratanalogen

Für die Aldolvariante vom Typ *Mukaiyama* mit  $\alpha$ -Oximoketonen als Enolkomponente musste eine Synthese des ALA-analogen 5-Oximomethylävalinats (**111**) entwickelt werden. Zwei Zugänge erschienen sinnvoll: erstens der über die Addition eines regioselektiv hergestellten Silylenolethers an Nitrosylchlorid oder zweitens über die Addition von Nitromethan an aktivierte Säurederivate (vergl. Kapitel 4.3.3). Wir gaben der zweiten Variante aus Sicherheitsgründen den Vorzug; zudem konnten über die Nitro-Variante gleichzeitig mehrere Substratanaloga für PBGS-Enzymtests erhalten werden (vergl. Abbildung 101).

Ausgehend von käuflichem Monomethylchlorsuccinat (**107**) wurde unter Standardbedingungen irreversibel der Phenylester **108** hergestellt. Der Umweg über den Phenylester [183] oder andere aktivierte Säurederivate [182,184] musste gewählt werden, da Säurechloride in Gegenwart von Basen Ketene bilden. Der gemischte Ester **108** wurde ungereinigt weiter zum Nitroderivat **109** umgesetzt. Die Kristallisation bereitete anfänglich Probleme; erst durch Schockgefrieren konnten ockerfarbene Kristalle in einer Ausbeute von 66% erhalten werden, die die Reinheitskriterien für eine Elementaranalyse erfüllten. Unter sauren Bedingungen wurde der Methylester hydrolysiert und die 5-Nitrolävulinsäure (**110**) in Ausbeuten von 78% isoliert. **110** stellt ein potentieller Substratinhibitor der Porphobilinogensynthase (PBGS) dar.

Das eigentliche Zielmolekül dieser Synthese, das 5-Oximomethylävalinats (**111**) wollten wir zuerst nach einer Vorschrift von *Barton et al.* [186] durch  $\text{CS}_2$  in Gegenwart von Base reduzieren, doch dieser Versuch misslang. Die Reduktion mittels  $\text{Cr}^{2+}$ -Ionen in saurer Lösung (in Abwesenheit von Sauerstoff) war hingegen erfolgreich. Das Oxim **111** wurde durch Zusammengiessen einer HCl-sauren,  $\text{O}_2$ -freien Lösung von  $\text{CrCl}_2$  und einer ebenfalls entgasteten Lösung von 5-Nitromethylävalinats (**110**) in Aceton in situ reduziert. Chromatographie über  $\text{SiO}_2$  lieferte in 53% Ausbeute das gewünschte Produkt, neben ca. 30% Startmaterial. Kristallisation aus  $\text{CHCl}_3$ /Heptan ergab in 46% Ausbeute den Oxim-ester **111** als farblose Kristalle. Die basische Verseifung in MeOH wurde

nach einer Anleitung von *M. Marty* [43] durchgeführt; es konnten in einer Ausbeute von 64% bräunliche Nadeln isoliert werden, die als das ALA-Substratanaloge **112** identifiziert wurden (Abbildung 101).

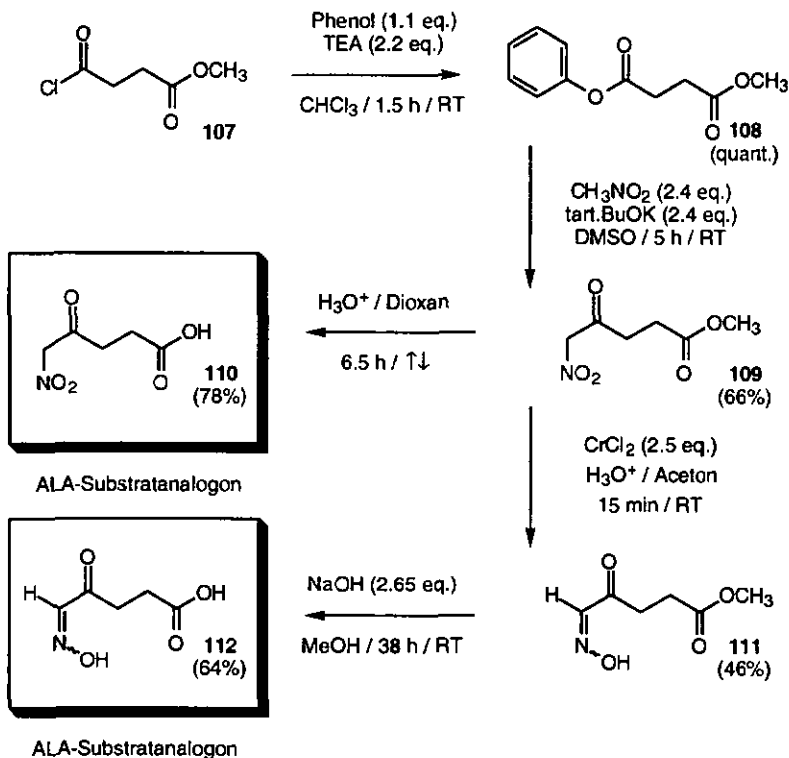


Abbildung 101: Synthese der ALA-Substratanaloga **110** und **112** - Synthese der Carbonylkomponente (Oximvariante).

Ein Versuch, einen kürzeren Zugang zum ALA-Substratanalogon **110** ausgehend vom Bernsteinsäureanhydrid zu entwickeln, war wenig erfolgreich. Es gelang zwar, in einer ersten Stufe unter basischen Bedingungen den Monophenylester **114**, ausgehend vom Anhydrid in Gegenwart von Phenol und Pyridin, kristallin in 49% zu erhalten. Die zweite Stufe, die Einführung des Nitromethans, erwies sich hingegen als nicht realisierbar. Gemäss Reaktionskontrolle mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie wurde die 5-Nitrolävulinsäure (**110**) zwar gebildet, doch deren Extraktion aus der Reaktionslösung erwies sich als

unmöglich. Es wurde angenommen, dass das Produkt **110** in Gegenwart von DMSO durch seine zwei polaren Gruppen zu stark wasserlöslich ist und daher nicht extrahiert werden konnte. Weitere Optimierungen wurden nicht unternommen (Abbildung 102).

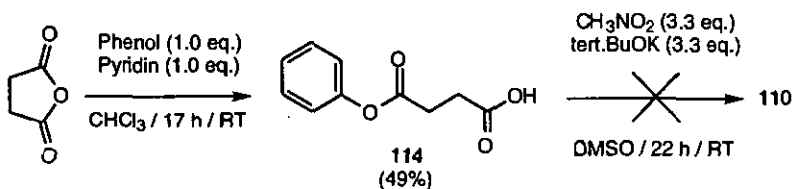


Abbildung 102: Erfolgreicher, direkter Zugang zur ALA-analogen 5-Nitrolävulinsäure (**110**).

### 5.6.3 Erste Entwicklungsversuche einer PBG-Oximvariante

Ausgehend vom 5-Oximomethylävalin (**111**) wurden die beiden geschützten Derivate **105** und **106** hergestellt (Abbildung 103).

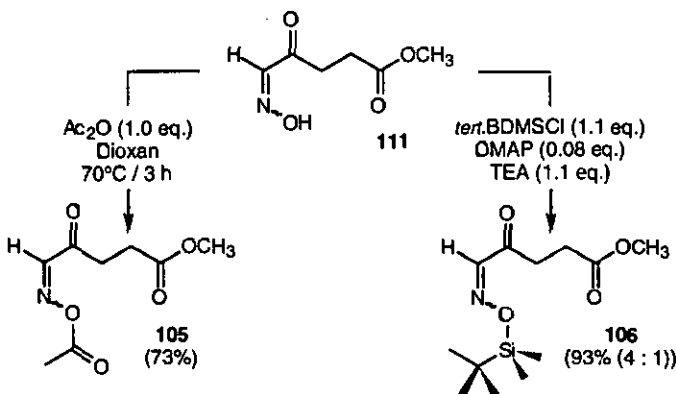


Abbildung 103: Synthese der geschützten Derivate **105** und **106** für eine Oximvariante.

Nach den in Kapitel 5.6.1 gemachten Erfahrungen (Fragmentierung nach *Olah et al.* [233]) entschieden wir uns für die silylierte Carbonylkomponente **106** als potentiellen Kopplungspartner für den Silylenolether *E/Z*-45. Es gelang jedoch unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht, ein Kopplungsprodukt

vom Typ *rac*-194 oder auch ein analoges Hemiacetal wie *rac*-187 zu isolieren. Weitere Versuche wurden nicht unternommen (Abbildung 104).

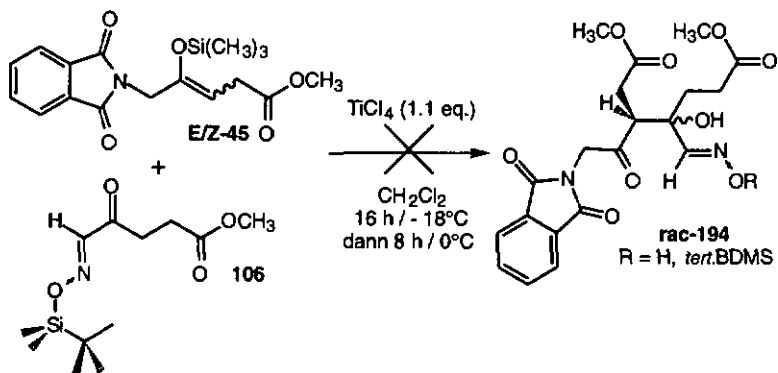


Abbildung 104: Erfolgreicher Vorversuch einer Aldolkopplung zwischen der Enolkomponente *E/Z*-45 und der Carbonylkomponente 106 unter *Mukaiyama*-Bedingungen.

## 6. RESULTATE UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Es wurde eine neue, kurze Synthese des Porphobilinogens (7) entwickelt. Als Grundidee diente der von *Shemin* 1968 postulierte PBGS-Enzymmechanismus. Diese Synthese umfasst sechs Reaktionsstufen, ausgehend von den vollständig funktionalisierten ALA-Analogen 44 und 97. Die theoretische Gesamtausbeute beträgt 12% und ist noch verbesserungsfähig.
2. Die Aromatisierung ausgehend vom postulierten Zwischenprodukt 98 der PBGS braucht nicht zwingend enzymkatalysiert zu sein. Es gelang uns zu zeigen, dass sich die Zwischenproduktanaloga *rac*-157, *rac*-177 und *rac*-178 auf rein chemischem Weg durch selektive Reduktion der Aminoschutzgruppe (P-side) spontan ins PBG-Derivat 26 umwandeln.
3. *Shemin*'s Idee, dass es sich bei der PBGS um eine reine Aldolase handeln könnte, wird mit unseren Resultaten unterstützt.
4. Das Problem der regioselektiven Synthese von  $\alpha$ -funktionalisierten Enolkomponenten konnte durch die Verwendung von Phthalimid als Aminoschutzgruppe gelöst werden. Die Ausbeuten und Regioselektivitäten liegen über 90%. Der Grund für diese unerwartete Selektivität liegt in der orthogonalen Stellung des Phthalimidorestes gegenüber der Ketogruppe an C(4) begründet. Diese spezielle Konformation zeigen alle von uns erhaltenen Röntgenstrukturen.
5. Die geplante Aldolkopplung mit  $\alpha$ -Azidoketalen als Carbonylkomponenten erwies sich nur mit dem Modellsilylenolether 122 als durchführbar. Hier konnte das gewünschte Kopplungsprodukt 151 in 68% Ausbeute isoliert werden. Warum die analoge Transformation mit dem Silylenolether *E/Z*-45 trotz ähnlicher nukleophiler Eigenschaften nicht gelang ist nicht verstanden. Es muss eine zu grosse sterische Hinderung angenommen werden.
6. Der Hypothese von *A.Meunier* [62] und *H.Bertschy* [6] kann teilweise widersprochen werden. Sie behauptet, dass Aldolkopplungen zwischen polyfunktionalisierten Enol- und Carbonylkomponenten durch mehrere Äquivalente  $\text{TiCl}_4$  katalysiert werden müssen.
7. Die Aldolkopplung zwischen *E/Z*-45 und 134 mittels TMSOTf als Katalysator scheint bei uns diastereoselektiv zu sein. *H.Bertschy* [6] erhält in seiner Dissertation hingegen ein Diastereomerenmisch. Die relative Konfiguration nach dem postulierten Reaktionsmechanismus von *Noyori et al.* [142] scheint unlike zu sein; unsere spektroskopischen Daten hingegen stimmen in guter Analogie mit den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten des like-Diastereomerenpaars von *H.Bertschy* überein.

8. Die Lewisäure  $\text{TiCl}_4$  ist genügend reaktiv für Aldolkopplungen vom Typ *Mukaiyama*.  $\alpha$ -Funktionalisierte Acetale können bei zu wenig nukleophilen Carbonylkomponenten irreversibel zu unreaktiven Enolethern deaktiviert werden.
9. Obwohl das Keton **41** viel weniger reaktiv als das analoge Acetal **14** ist, konnte das Kopplungsprodukt *rac*-**173** dennoch in Spuren isoliert werden (< 1%).
10. Elektrophilere Carbonylkomponenten können eine beschränkte Nukleophilie der Enolkomponente kompensieren wie die erfolgreiche Aldolkopplung zwischen *E/Z*-**45** und **97** eindrücklich belegt (87% Ausbeute gemäss  $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle).  
Obwohl diese Reaktion auf den ersten Blick diastereoselektiv zu sein scheint, ist dies nicht der Fall. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen, resp. der Aufarbeitung, wandelt sich eines der beiden Diastereomeren vollständig ins andere um.
11. Das freie Cyanhydrin *rac*-**177** ist für die katalytische Hydrierung unter neutralen Reaktionsbedingungen zu labil. Nur die Reduktion in AcOH in Gegenwart von Adamskatalysator ergibt isolierbare Ausbeuten des PBG-Derivats **183** in der Grössenordnung von 20%.  
*Rac*-**177** könnte eventuell erfolgreich in Gegenwart von Acetonenolacetat unter milden Bedingungen (Raney-Nickel) hydriert werden. In Gegenwart von  $\text{Ac}_2\text{O}$  entsteht hingegen als Reaktionsfolgeprodukt das an Position C(2) acetylierte PBG-Derivat **184**.  
Das acetylierte Cyanhydrin *rac*-**178** ist dagegen hinreichend stabilisiert und kann in Gegenwart von MeOH/Raney-Nickel erfolgreich hydriert werden (54%).
12. Versuche *E/Z*-**45** mit  $\alpha$ -Oximoketonen zu koppeln waren erfolgreich. Die Röntgenstrukturen der Kopplungsprodukte *rac*-**189** und *rac*-**191** (beide unlike) zeigen an beiden chiralen Zentren eine antiperiplanare Anordnung der kleinsten Substituenten. Die  $^1\text{H-NMR}$ -Daten bestätigen diese Konformation auch in Lösung.  
Die Transformation zum entsprechenden Modellpyrrol war hingegen noch nicht erfolgreich.
13. Es wurden auch ALA-Substrat- und Produktanaloge für Inhibitionstests der PBGS hergestellt. Die 5-Oximolävulinsäure (**112**) ist ein mässiger, kompetitiver Inhibitor, die 5-Nitrolävulinsäure (**110**) hingegen ein äusserst starker.  
Das PBG-analoge Pyrazol **181** ist ein mässiger Produktinhibitor. Wir führen dies auf die überwiegende, selektive Protonierung des zweiten Ringstickstoffatoms zurück. Dies bestätigt  $^{15}\text{N}/^1\text{H}$ -HETCOR-Messungen von **181** und die

Röntgenstruktur des geschützten Derivats **180**. Eventuell könnte die Frage der selektiven Ringprotonierung durch Synthese des entsprechenden Oxazolinderivats gelöst werden.

14. Unter neutralen Reaktionsbedingungen tritt die Aromatisierung (Abspaltung von MeOH) der reduzierten Modellkopplungsprodukte *rac*-**151** und *rac*-**152** zu den entsprechenden Modellpyrrolen **155** und **162** sehr langsam auf.

Verläuft der PBGS-Enzymmechanismus nach dem Postulat von *Shemin*, dürfen wir annehmen, dass die Abspaltung des Enzyms katalysiert sein sollte, um die Aromatisierung zum PBG (**7**) zu beschleunigen.

15. Ausgehend von den ungesättigten Azidoketonen *E/Z*-**153** findet die Aromatisierung zum Modellpyrrol hingegen schnell statt.

## 7. EXPERIMENTELLER TEIL

### 7.1 Analytische Methoden und Geräte

#### 7.1.1 Chromatographie

Herstellung der Lösungsmittelgemische: Zuerst das polarere Lösungsmittel abmessen und mit dem apolareren auf das gewünschte Volumen auffüllen.

##### - Analytische Dünnschichtchromatographie (DC):

DC-Alufolien, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, (Schichtdicke 0.2 mm) mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck, D-Darmstadt, oder DC-Alufolien, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, (Schichtdicke 0.25 mm) mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey-Nagel D-Düren. Als Sprühreagentien dienten Lösungen von KMnO<sub>4</sub>, Vanillin, Ninhydrin, Molybdänsäure oder das Ehrlich-Reagens. In Klammer ist die jeweils beobachtete Farbe des besprühten Produktes angegeben. Die durchschnittliche Laufweite der Lösungsmittelfront betrug ca. 8 cm.

##### - Säulenchromatographie - flash chromatography (FC):

Die in Klammer stehenden Angaben bedeuten: eingewogene Trockenmasse Kieselgel 60, Korngrösse 0.040 - 0.063 mm (230 - 400 mesh ASTM) für die Flash-Chromatographie der Firma Merck, D-Darmstadt. Die verwendeten Säulen entsprechen den üblichen Dimensionen von ca. 10 : 1 (Säulenhöhe/Durchmesser). Das Laufmittel ist im benutzten Verhältnis angeführt. Alle Säulenchromatographien wurden bei erhöhtem Druck ( $p = 0.5 - 0.9 \text{ atm}$ ) durchgeführt.

##### - Präparative Schichtchromatographie (PSC):

PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, 20 x 20 cm Glasplatten der Firma Merck, D-Darmstadt. Die verwendete Schichtdicke ist jeweils in Klammer angegeben.

#### 7.1.2 Infrarot-Spektroskopie (IR)

Die Infrarot-Spektren wurden auf einem Gerät des Typs Perkin Elmer FT-IR Spektrometer 1720 X aufgenommen. Die Auflösung beträgt 10 cm<sup>-1</sup> zwischen 4000 und 2000 cm<sup>-1</sup> und 4 cm<sup>-1</sup> zwischen 2000 und 600 cm<sup>-1</sup>. Von kristallinen Substanzen wurden KBr-Pillen hergestellt, von Flüssigkeiten wurden Filme verwendet. Die Absorptionsbanden sind durch die Abkürzungen vs (sehr stark),

s (stark), m (mittel), w (schwach), vw (sehr schwach), br (breit) und sh (Schulter) charakterisiert und in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben.

### 7.1.3 NMR-Spektroskopie

Kernresonanz-Messungen (NMR) erfolgten auf einem Varian XL-200-Gemini [ $^1\text{H}$  (200 MHz) resp.  $^{13}\text{C}$  (50MHz)] oder einem Bruker AMX-400 [ $^1\text{H}$  (400 MHz) resp.  $^{13}\text{C}$  (100 MHz)].

In Klammer stehen jeweils die Messfrequenz und das verwendete Lösungsmittel (meistens  $\text{CDCl}_3$  99.8% (Deuterierungsgrad) der Firma CIL, Andover, USA). Spezielle Experimente wie COSY, APT, HETCOR usw., falls sie für eine eindeutige Zuweisung von Signalen nötig waren, sind angeführt.

Die Angaben der chemischen Verschiebungen erfolgt in ppm bezüglich Tetramethylsilan und die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hz angegeben. Als interner Standard dient im  $^1\text{H}$ -NMR  $\text{CHCl}_3$  (7.26 ppm) und im  $^{13}\text{C}$ -NMR  $\text{CDCl}_3$  (77.0 ppm).  $^{13}\text{C}$  Experimente wurden immer Breitband entkoppelt. Die Multiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, sx = Sextett, m = Multipllett und br = breit.

Die Resultate von NOE-Experimenten sind in Tabellen aufgelistet. Die Zunahme der Signalintensitäten entsprechen den Intensitätsdifferenzen zwischen eingestrahlem und normalem Spektrum.

### 7.1.4 Massenspektroskopie (MS)

Es wurde ein Gerät der Marke Nermag RC 30-10 (EI: 70 eV; CI:  $\text{NH}_4^+$ ) verwendet. In Klammern sind die einzelnen Intensitäten angegeben. Der protonierte Molekülpeak ist zusätzlich mit  $[\text{M} + 1]^+$  resp.  $[\text{M} + 18]^+$  gekennzeichnet. Die Signale werden in  $m/e$  und in Prozenten zum Basispeak (100%) angegeben. FAB-Spektren (fast atom bombardment) wurden auf einem Gerät der Marke Vacuum Generators Micromass 7070 E an der Universität Fribourg gemessen (6 kV Beschleunigungsspannung; Argon (8 kv, 1 mA), Matrix: o-Nitrobenzylalkohol (NBA)).

### 7.1.5 Elementaranalysen (EA)

Die CHN-Analysen führte die Firma Ciba-Geigy SA (Abteilung Kunststoffe und Additive) in CH-1723 Marly durch.

### 7.1.6 Schmelzpunkte (Smp)

Gemessen mit einem Gerät der Marke Gallenkamp MFB-595.

### 7.1.7 Röntgenstrukturaufnahmen (X-RAY)

Für die Röntgenstrukturanalysen diente ein Gerät des Typs Stoe AED2 4-Kreis-Diffraktometer (MoK $\alpha$  Graphit-Monochromator). Die Strukturen wurden mittels direkter Methoden mit Hilfe des Programms SHELXS-86 [234] gelöst. Alle weiteren Berechnungen erfolgten mit Hilfe des SHELXL-Programmpaketes [235].

Die Wasserstoffatome wurden aus Differenzkarten lokalisiert und isotropisch verfeinert. Alle übrigen Atome wurden anisotropisch mittels dem Programm SHELXL-93 [235] durch die Methode der kleinsten Fehlerquadrate verfeinert. Die vollständigen Datensätze der Kristallstrukturen sind vom *Cambridge Crystallographic Data Centre*, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ zu beziehen.

### 7.1.8 Glasapparaturen, Kühl- und Heizsysteme

Apparaturen für Reaktionen unter N<sub>2</sub>-Gas oder H<sub>2</sub>O-Ausschluss wurden im Ofen über Nacht während mehreren Stunden bei mindestens 120°C ausgeheizt, heiss zusammengebaut und im N<sub>2</sub>-Gasstrom auf RT abgekühlt.

Tiefemperaturreaktionen (< - 40°C) wurden in einem Kühlbad aus Aceton/CO<sub>2</sub> (s) durchgeführt. Für Reaktionstemperaturen > - 40°C wurde ein Kryostat der Marke HAAKE F3 (Temperaturbereich - 40°C bis + 80°C) verwendet.

Reaktionen bei Temperaturen bis 150°C wurden in einem Ölbad (magnetisches Rührwerk) mit Kontaktthermometer durchgeführt.

### 7.1.9 Hockdruckhydrierungen

Hydrierungen unter grossen Drucken erfolgten in einem 100 ml-Stahlautoklaven mit zylindrischen Glaseinsätzen. Die Temperatur wurde durch einen Laborboy mit Mantelheizung und magnetischem Rührwerk gewährleistet. Die in Klammer stehenden Werte geben die Anfangsbedingungen an; die Temperatur entspricht dem im Innern des Autoklaven gemessenen physikalischen Wert.

## 7.2 Lösungsmittel

### 7.2.1 Standardlösungsmittel

Standardlösungsmittel wurden für die Reaktionsaufarbeitung, Extraktion, sowie für die chromatographische Reinigung (DC, Säulen oder PSC) verwendet.

Lösungsmittel	im Text	Destillation über:
Aceton	Aceton	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
Chloroform	CHCl <sub>3</sub>	CaCl <sub>2</sub>
Dichlormethan	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CaCl <sub>2</sub>
Diethylether	Ether	CaCl <sub>2</sub>
Essigsäureethylester	EtOAc	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>
Ethanol	EtOH	CaO
Heptan	Hept	CaCl <sub>2</sub>
Hexan	Hex	CaCl <sub>2</sub>
Isopropanol	Isopropanol	CaO
Methanol	MeOH	CaO

### 7.2.2 Trockene Lösungsmittel

Für alle Reaktionen unter Schutzgas wurden trockene Lösungsmittel verwendet. Standardlösungsmittel wurden dazu unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre erneut über das angegebene Trocknungsmittel destilliert.

Lösungsmittel	im Text	Trocknungsmittel
Acetonitril	CH <sub>3</sub> CN	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
Chloroform	CHCl <sub>3</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> oder CaH <sub>2</sub>
Dichlormethan	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> oder CaH <sub>2</sub>
Diethylether	Ether	LiAlH <sub>4</sub>
Dimethylformamid	DMF	Phthalsäureanhydrid
Heptan	Hept	Natrium
Hexan	Hex	Natrium
Methanol	MeOH	Magnesium
Tetrahydrofuran	THF	Kalium (Benzophenon)
Toluol	Toluol	Natrium

7.3 Chemikalien und Gase

Chemikalien	Abkürzung	Qualität
Aktivkohle		Merck, zur Analyse
Amberlith XAD-2		Fluka, 20 - 50 mesh, unpolar, Polystyrol
Ammoniumchlorid	NH <sub>4</sub> Cl	Prochemie, techn.
Bernsteinsäuremethylesterchlorid		Fluka, purum (~98%)
<i>tert.</i> -Butyldimethylsilylchlorid	<i>t</i> BDMSCl	Fluka, purum (~97%)
Celite 535		Fluka, (10 - 40 µm) Kieselgur
Chloraceton		Fluka, purum (~95%)
Chromdichlorid	CrCl <sub>2</sub>	Fluka, pract. (~95%)
<i>p</i> -Dimethylaminopyridin	DMAP	Fluka, purum (~98%)
Dimethylformamid	DMF	Fluka, purum (~99%)
Dimethoxyethan	DME	Fluka, purum (~99%)
2,2-Dimethoxypropan		Fluka, purum (~98%)
Essigsäureanhydrid	Ac <sub>2</sub> O	Fluka, puriss p.a. ACS/ Merck, p.a. (~99%)
Essigsäurechlorid	AcCl	Fluka, puriss p.a.
1-Ethylpiperidin		Fluka, purum (~98%)
Kalium <i>tert.</i> -Butanolat	<i>t</i> BuOK	Fluka, pract. (~97%)
Kaliumphthalimid		Fluka, purum (~99%)
Hexamethyldisilazan	HMDS	Fluka, puriss (~99%)
Hydrazinhydrat		Fluka, puriss p.a. (~95%)
Kalium-bis-(trimethylsilyl)-amid		Fluka, pract. (~80%)
Lävulinsäuremethylester		Fluka, pract. (~98%)
Magnesium (Späne)	Mg <sup>°</sup>	Fluka, purum (Späne)
Magnesiumsulfat (Dihydrat)	MgSO <sub>4</sub>	Siegfried, Ph. Helv. VI
Methyliodid	CH <sub>3</sub> I	Fluka, purum (~99%)
4-Methylmorpholin		Fluka, purum (~98%)
Natriumazid	NaN <sub>3</sub>	Fluka, purum p.a. (~99%)
Natriumcarbonat	NaCO <sub>3</sub>	Prochimie, techn.
Natriumethylat	NaOEt	Fluka, pract. (95%)
Natriumhydrid	NaH	Fluka, pract. (55 - 60%)
Natriumhydroxid Plättchen	NaOH	Fluka, puriss p.a. ACS
Natriumhydrogencarbonat	NaHCO <sub>3</sub>	Prochimie, Ph. Helv. VII

Experimenteller Teil

Nitromethan		Fluka, puriss
Pd/BaSO <sub>4</sub> (10%)		Fluka, puriss
Pd/C (10%)		Fluka, puriss
Phenol		Fluka, puriss p.a. ACS
Platinoxid Hydrat	PtO <sub>2</sub>	Fluka, puriss (~81%)
Pyridin		Fluka, purum (~99%)
Raney-Nickel (Ni/Al 1 : 1)		Fluka, purum (50%)
Rh/C (10%)		Fluka, puriss
Schwefelsäure	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Merck, p.a. (konz.; 97%)
Stickstoff	N <sub>2</sub>	Carbagas, techn.
Titantetrachlorid	TiCl <sub>4</sub>	Fluka, pract. (~98%)
p-Toluolsulfonsäure Monohydrat	p-TsOH	Fluka, puriss (~99%)
Triethylamin	TEA	Fluka, purum (~98%)
Trifluormethansulfonsäure	TfOH	Fluka, purum (~98%)
Trimethylorthoformiat		Fluka, purum (~98%)
Trimethyliodsilan	TMSI	Fluka, purum (~95%)
Trimethylsilyltriflat	TMSOTf	Fluka, purum (~98%)
Triphenylphosphin	PPh <sub>3</sub>	Fluka, puriss (~99%)
Wasser	H <sub>2</sub> O	bidest.
Wasserstoff	H <sub>2</sub>	Carbagas, techn.
Zinkchlorid	ZnCl <sub>2</sub>	Fluka, purum p.a. (~98%)
Zinn(II)chlorid wasserfrei	SnCl <sub>2</sub>	Fluka, purum (~98%)
Zinn(II)trifluormethansulphonat	SnOTf <sub>2</sub>	hergestellt gemäss [120]



als Phthalimid identifiziert wurde). Trocknen am HV ergab 39.83 g (86%) hellgelbes, kristallines 44.

**Anmerkung:** In späteren Ansätzen wurde bei der Aufarbeitung mit Ether gegen H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt. Dies hat den Vorteil, dass das DMF fast vollständig in der wässrigen Phase zurückbleibt. Für eine vollständige Extraktion sind aber viel grössere Mengen von Ether (relativ geringe Produktlöslichkeit) notwendig. Zudem scheinen die Ausbeuten an 44 nach der Kristallisation um ca. 15% vermindert zu sein. Auch der gemessene Schmelzpunkt des so erhaltenen Produktes war teilweise bis 3°C tiefer.

**R<sub>f</sub>** (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.51; **R<sub>f</sub>** (Hex / AcOEt 5 : 2): 0.31 (UV<sub>254</sub>-aktiv, gelblich-braun, KMnO<sub>4</sub>).

**Smp.:** 96.0 - 97.0°C.

**IR (KBr):** 3473vw, 3049vw, 3029vw, 2957w, 1776m, 1741s, 1730vs, 1718vs, 1615w, 1468m, 1447m, 1417s, 1388m, 1354m, 1314s, 1269m, 1200s, 1179m, 1103s, 1056w, 1017m, 993m, 972w, 925w, 906m, 796vw, 746m, 713s, 689vw, 605w.

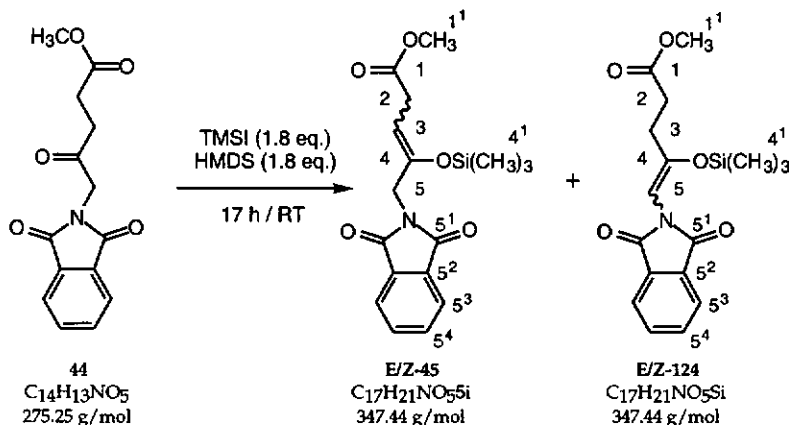
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.85 - 7.82 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 7.72 - 7.68 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 4.53 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)); 3.65 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 2.83 (t, <sup>3</sup>J = 6.7, 2H, H<sub>2</sub>C(3)); 2.63 (t, <sup>3</sup>J = 6.7, 2H, H<sub>2</sub>C(2)).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 201.4 (s, C(4)); 173.2 (s, C(1)); 168.2 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 134.8 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.6 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 124.1 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 52.5 (q, C(1<sup>1</sup>)); 47.1 (t, C(5)); 35.1 (t, C(3)); 28.2 (t, C(2)).

**MS (EI):** 275 (0.6, [M]<sup>+</sup>), 244 (5, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 216 (11), 160 (36), 115 (100), 104 (10), 77 (15), 76 (13), 55 (20).

**MS (DCI):** 293 (Spuren, [M + 18]<sup>+</sup>), 276 (5, [M + 1]<sup>+</sup>), 244 (34, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 216 (26), 160 (19), 115 (100, [M - Phth=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 87 (13).

**C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub> (275.25):** ber.: C 61.09, H 4.76, N 5.09;  
gef.: C 60.88, H 4.62, N 5.06.

8.1.2 (E/Z)-5-N-phthalimido-4-trimethylsilyloxy-pent-3-ensäuremethylester (**E/Z-45**) und 5-N-phthalimido-4-trimethylsilyloxy-pent-4-ensäuremethylester (**E/Z-124**)


Unter  $N_2$  wurde in einem vorgetrockneten 250 ml Kolben eine Lösung von 13.76 g **44** (48.1 mmol) in 140 ml trockenem  $CHCl_3$  vorgelegt. Per Spritze wurde unter kräftigem Rühren bei RT 18.9 ml HMDS (14.62 g, 91 mmol, 1.8 eq.) und anschließend langsam 12.3 ml TMSI (18.08 g, 90 mmol, 1.8 eq.) zugegeben. Nach 17 h Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung am RV unter  $N_2$ -Atmosphäre auf etwa 50 ml eingengt und mit 125 ml trockenem Hexan versetzt. Der gebildete weisse Niederschlag wurde unter Schutzgas über Celite abfiltriert, mit 2 x 25 ml Hexan gewaschen und das Filtrat erneut am RV eingengt. Trocknen am HV während 2 h ergab 18.02 g (108% theor. Gewicht) eines hellbraunen, zähflüssigen Oels. Dieses wurde ohne zusätzliche Reinigung für Aldolkopplungen eingesetzt.

Das  $^1H$ -NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte neben geringen Spuren der Reaktanden und des Lösungsmittels (HMDS, TMSI, Hexan, etc.), die Gegenwart des unerwünschten Regioisomerenpaares **E/Z-124** (Singlett bei 5.46 ppm) und Spuren des Edukts **44**. Das Produktverhältnis **44** : **E/Z-45** : **E/Z-124** betrug 3 : 93 : 4 (%). Der Silylenolether **E/Z-45** wurde dabei in einem E/Z-Verhältnis von 45 : 55 gebildet. Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von NOE-Experimenten (Dissertation von *H. Bertschy* [6]).

Anmerkung: Ähnlich gute Resultate konnten auch mit 1.4 eq. TMSI und 1.4 eq. HMDS erhalten werden.

(E/Z)-5-N-phthalimido-4-trimethylsilyloxy-3-pentensäuremethylester (E/Z-45):

**R<sub>f</sub>** (Hex / AcDEt 1 : 1): 0.65 (UV<sub>254</sub>-aktiv; hellgelb - reagiert augenblicklich beim Besprühen mit KMnO<sub>4</sub> - zersetzt sich mehrheitlich auf SiO<sub>2</sub>).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** E-Isomer: 7.87 - 7.82 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 7.73 - 7.70 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 4.96 (t, <sup>3</sup>J = 7.7, 1H, HC(3)); 4.28 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)); 3.71 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.29 (d, <sup>3</sup>J = 7.7, H<sub>2</sub>C(2)); 0.09 (s, 9H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>)). Z-Isomer: 7.87 - 7.82 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 7.73 - 7.70 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 4.90 (t, <sup>3</sup>J = 7.0, 1H, HC(3)); 4.20 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)); 3.64 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.05 (d, <sup>3</sup>J = 7.0, H<sub>2</sub>C(2)); 0.23 (s, 9H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>)).

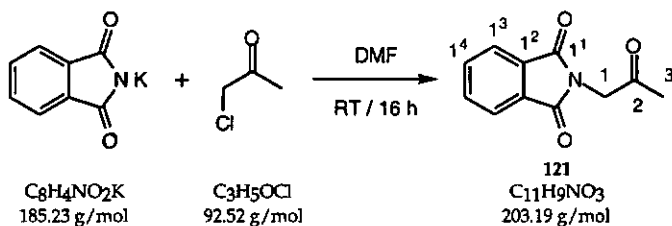
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** E-Isomer: 172.8 (s, C(1)); 168.5 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)); 148.3 (s, C(4)); 134.6 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 132.8 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 123.9 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 102.8 (d, C(3)); 52.4 (q, C(1<sup>1</sup>)); 42.4 (t, C(5)); 32.6 (t, C(2)); 1.2 (q, C(4<sup>1</sup>)). Z-Isomer: 173.1 (s, C(1)); 168.3 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)); 147.3 (s, C(4)); 134.7 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 132.7 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 124.0 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 103.2 (d, C(3)); 52.6 (q, C(1<sup>1</sup>)); 38.3 (t, C(5)); 31.6 (t, C(2)); 0.6 (q, C(4<sup>1</sup>)).

**MS (DCI):** 420 (1.5, [M + Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 365 (1.5, [M + 18]<sup>+</sup>), 349 (23), 348 (100, [M + 1]<sup>+</sup>), 316 (13), 315 (41), 288 (21), 90 (31), 73 (13).

5-N-phthalimido-4-trimethylsilyloxy-4-pentensäuremethylester (E oder Z-124):

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.87 - 7.82 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 7.73 - 7.70 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 5.47 (s, 1H, HC(5)); 3.63 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>), tentativ); 2.54 (t, <sup>3</sup>J = 8.0, H<sub>2</sub>C(2)); 2.32 (t, <sup>3</sup>J = 8.0, H<sub>2</sub>C(3)).

### 8.1.3 N-Acetylphthalimid (121)



Zu einer Suspension von 23.15 g (125 mmol) Kaliumphthalimid in 150 ml trockenem DMF wurde langsam während 15 min bei 0°C unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss 10.0 ml (11.57 g, 125 mmol) Chloraceton zugetropft. Anschliessend wurde das Eisbad entfernt und 16 h bei RT gerührt.

Die Extraktion der Reaktionslösung erfolgte durch Ausschütteln mit 6 x 100 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl, danach mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am RV zu einem weissen Festkörper eingeengt. Umkristallisation aus Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ergab 16.21 g **121** (79.8 mmol, 64%) als farblose Kristalle.

**R<sub>f</sub>** (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.33 (braun, KMnO<sub>4</sub>).

**Smp.:** 121.5 - 123.0°C.

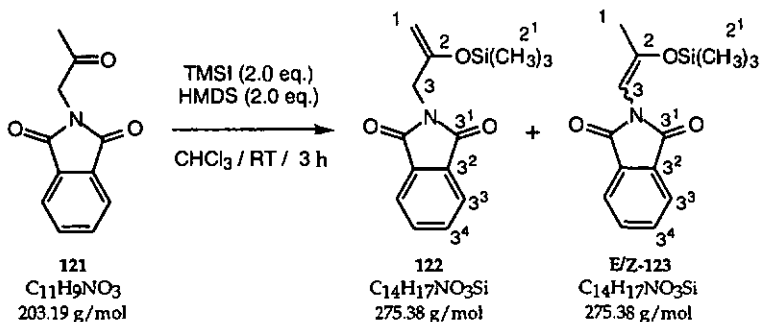
**IR (KBr):** 3467vw, 2970w, 2938w, 1771s, 1729vs (sh), 1717vs, 1615w, 1468m, 1419s, 1392s, 1370s, 1310s, 1191m, 1180m, 1162w, 1129m, 1088w, 1021s, 1000m, 965vw, 895w, 888m, 822vw, 793w, 725s, 710s, 653w.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.88 - 7.84 (m, 2H, HC(1<sup>3</sup>, 1<sup>3'</sup>)); 7.75 - 7.71 (m, 2H, HC(1<sup>4</sup>, 1<sup>4'</sup>)); 4.49 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(1)); 2.25 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3)).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 200.3 (s, C(2)); 168.2 (s, C(1<sup>1</sup>, 1<sup>1'</sup>)); 134.7 (d, C(1<sup>4</sup>, 1<sup>4'</sup>)); 132.6 (s, C(1<sup>2</sup>, 1<sup>2'</sup>)); 124.1 (d, C(1<sup>3</sup>, 1<sup>3'</sup>)); 47.7 (t, C(1)); 27.5 (q, C(3)).

**MS (EI):** 204 (6, [M + 1]<sup>+</sup>), 203 (11, [M]<sup>+</sup>), 161 (74), 160 (100), 133 (18), 105 (10), 104 (23), 77 (34), 76 (34), 51 (10), 50 (12), 43 (17).

**EA (C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>, 203.19):** ber.: C 65.02, H 4.46, N 6.90;  
gef.: C 65.05, H 4.51, N 6.77.

8.1.4 3-N-Phthalimido-2-trimethylsilyloxy-propen (**122**) und (E/Z)-3-N-Phthalimido-2-trimethylsilyloxy-prop-2-en (**E/Z-123**)


Unter  $\text{N}_2$  wurde in einem vorgetrockneten Kolben kristallines **121** (2.03 g, 10 mmol) in 50 ml trockenem  $\text{CHCl}_3$  vorgelegt. Unter kräftigem Rühren wurden bei  $0^\circ\text{C}$  4.2 ml HMDS (3.23 g, 20 mmol, 2 eq.) und anschließend langsam 2.7 ml TMSI (4.0 g, 20 mmol, 2 eq.) per Spritze zugetropft. Nach 3 h Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung am RV ( $\text{N}_2$ -Atmosphäre) auf etwa 15 ml eingengt und 100 ml trockenes Hexan (dest. über  $\text{Na}^+$ ) zugegeben. Der entstandene, weisse Niederschlag wurde unter Schutzgas über Celite (getrocknet bei  $120^\circ\text{C}$ ) abfiltriert und das Filtrat wieder am RV eingengt. Trocknen am HV (1 h) ergab 2.94 g (107% theor. Gewicht) eines hellbraunen, zähflüssigen Oels. Dieses wurde ohne zusätzliche Reinigung für die Aldolkopplungen verwendet.

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts zeigte neben geringen Spuren der Reaktanden (HMDS, TMSI, Hexan, etc.) die Gegenwart der Verbindungen **121**, **122** und **E/Z-123** im molaren Verhältnis von 3.5 : 90.0 : 6.5 (%).

**3-N-Phthalimido-2-trimethylsilyloxy-propen (**122**):**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.88 - 7.84 (m, 2H, HC( $3^3$ ,  $3^3$ )), 7.73 - 7.69 (m, 2H, HC( $3^4$ ,  $3^4$ )), 4.21 (s (br), 4H,  $\text{H}_2\text{C}(1)$  und  $(3)$ ); 0.17 (s, 9H,  $\text{H}_3\text{C}(2^1)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 168.5 (s, C( $3^1$ ,  $3^1$ )); 153.2 (s, C( $2$ )); 134.7 (d, C( $3^4$ ,  $3^4$ )); 132.8 (s, C( $3^2$ ,  $3^2$ )); 124.0 (d, C( $3^3$ ,  $3^3$ )); 91.9 (t, C( $1$ )); 42.3 (t, C( $3$ )); 0.6 (q, C( $2^1$ )).

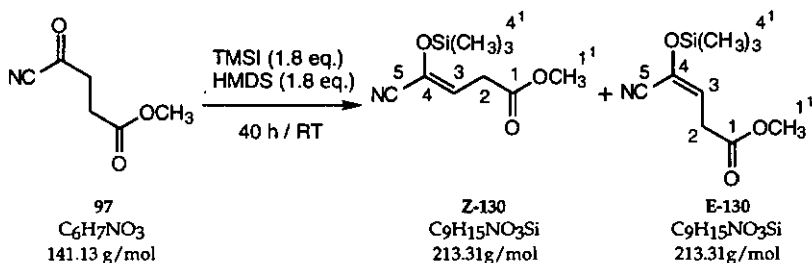
MS (DCI): 277 (20), 276 (100,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 275 (19), 260 (23), 90 (29).

(E/Z)-3-N-Phthalimido-2-trimethylsilyloxy-prop-2-en (E/Z-123)

Die Zuordnung der Isomeren erfolgte auf Grund von NOE-Experimenten [6]:

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): E-Isomer:** 7.85 - 7.82 (m, 2H, HC(3<sup>3</sup>, 3<sup>3'</sup>)), 7.73 - 7.68 (m, 2H, HC(3<sup>4</sup>, 3<sup>4'</sup>)), 5.37 (s, 1H, HC(3)), 1.95 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1)). **Z-Isomer:** 7.85 - 7.82 (m, 2H, HC(3<sup>3</sup>, 3<sup>3'</sup>)), 7.73 - 7.68 (m, 2H, HC(3<sup>4</sup>, 3<sup>4'</sup>)), 5.51 (s, 1H, HC(3)), 1.71 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1)).

8.1.5 (E/Z)-4-Cyano-4-trimethylsilyloxy-but-3-ensäuremethylester (E/Z-130)



Unter Schutzgas wurde in einem vorgetrockneten 100 ml Kolben mit Septum und Magnetfisch eine Lösung von 2.82 g **97** (20 mmol) in 50 ml trockenem CHCl<sub>3</sub> vorgelegt. Unter kräftigem Rühren wurde per Spritze bei RT 7.5 ml HMDS (5.81 g, 36 mmol, 1.8 eq.) und anschliessend langsam 4.9 ml TMSI (7.20 g, 36 mmol, 1.8 eq.) zugegeben. Es waren eine langsame Braunverfärbung und eine leicht exotherme Reaktion (ca. 35°C) zu beobachten. Analog zur Synthese von **E/Z-45** wurde nach 16.75 h die Reaktionsgeschwindigkeit <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch kontrolliert (ca. 60% umgesetzt).

Nach 40.5 h Rühren bei RT wurde die Reaktionslösung am RV unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre auf etwa 20 ml eingengt und 50 ml trockenes Hexan zugegeben. Der entstandene, weisse Niederschlag wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre über Celite abfiltriert, mit 2 x 25 ml Hexan gewaschen und das Filtrat wieder am RV eingengt. Trocknen am HV ergab 4.33 g (101% theor. Ausbeute) eines hellbraunen, zähflüssigen Oels.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohproduktes zeigte neben Spuren der Reaktanden (HMDS, TMSI, Hexan, etc.) und Zersetzungsprodukten das Edukt **97**. Das Produktverhältnis **97** : **E-130** : **Z-130** betrug 7.5 : 26 : 66.5 (Molprozent). Der Silylenolether **E/Z-130** entstand in einem molaren E/Z-Verhältnis von 2 : 5.

Die Zuordnung der Signale erfolgte anhand von Additivitätsregeln gemäss *Pretsch et al.* [227].

**R<sub>f</sub>**: Zersetzt sich vollständig auf SiO<sub>2</sub>.

**IR (Film)**: 3074vw, 3025w, 2958m, 2905vw, 2849vw, 2222w (Nitril), 1744vs, 1650m, 1439m, 1416w, 1362s, 1317m, 1258vs, 1200s, 1169s, 1090vw, 995m (sh), 982m, 876s (sh), 851vs, 759s, 667m.

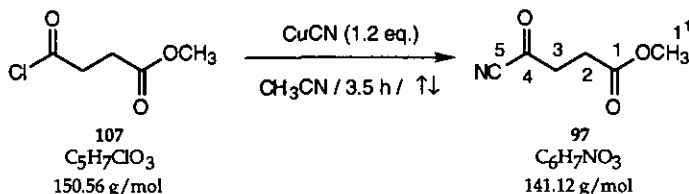
**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: **Z-Isomer**: 5.77 (t, <sup>3</sup>J = 7.9, 1H, HC(3)); 3.71 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.27 (d, <sup>3</sup>J = 7.9, H<sub>2</sub>C(2)); 0.28 oder 0.05 (s, 9H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>)). **E-Isomer**: 5.71 (t, <sup>3</sup>J = 7.2, 1H, HC(3)); 3.70 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.20 (d, <sup>3</sup>J = 7.2, H<sub>2</sub>C(2)); 0.30 (s, 9H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>)). Zuordnung der Isomeren erfolgte gemäss *Pretsch et al.* [227].

**<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: **Z-Isomer**: 170.4 (s, C(1)); 127.4 (s, C(4)); 119.2 (d, C(3)); 114.5 (s, C(5)); 52.3 (q, C(1<sup>1</sup>)); 33.0 (t, C(2)); 2.0 oder - 0.2 (q, C(4<sup>1</sup>)). **E-Isomer**: 170.2 (s, C(1)); 125.6 (s, C(4)); 119.1 (d, C(3)); 116.1 (d, C(5)); 52.2 (q, C(1<sup>1</sup>)); 30.8 (t, C(2)); 0.0 (q, C(4<sup>1</sup>)).

**MS (DCI)**: 263 (17), 232 (17), 231 (100, [M + 18]<sup>+</sup>), 214 (11, [M + 1]<sup>+</sup>), 205 (35), 198 (30), 190 (10), 149 (10), 132 (29), 115 (16), 100 (17), 90 (45), 73 (13), 55 (25).

8.2 Synthese der Carbonylkomponenten

8.2.1 4-Cyano-4-oxo-butansäuremethylester (97) [153]



Nach *Pfaltz* und *Anwar* [153] wurde in einem 1000 ml vorgetrockneten 2-Halskolben mit Thermometer unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss 32.24 g (360 mmol, 1.2 eq.) CuCN in 700 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  vorgelegt. Zur entstandenen Suspension wurde unter starkem Rühren bei RT das käufliche Säurechlorid **107** zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch während 3.5 h rückflüssiert (Oelbadtemperatur:  $110^\circ\text{C}$ ).

Folgende Beobachtungen wurden gemacht: nach 30 min bildete sich eine leicht trübe, grünliche Lösung. Nach 90 min waren 85% Edukts umgesetzt und nach 3.5 h waren nur noch Spuren von **97** vorhanden ( $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie).

Die erkaltete Reaktionslösung wurde am RV auf ca. 50 ml eingengt und mit 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt; es bildete sich eine graue Suspension. Die überstehende Lösung wurde abdekantiert und dieser Prozess mit  $3 \times 100$  ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wiederholt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und am RV eingengt (54.5 g). Kugelrohrdestillation ( $104^\circ\text{C}/3 \cdot 10^{-2}$  torr) ergab 2 Fraktionen mit total 31.92 g (226 mmol, 75%) **97**, die nur Spuren von Nebenprodukten aufwiesen.

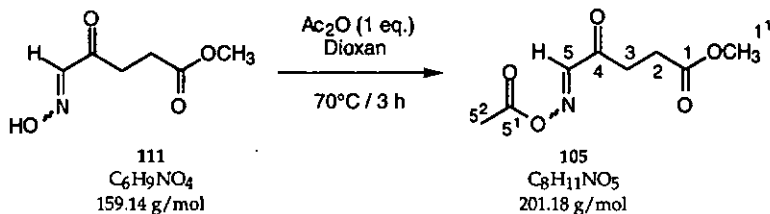
**IR (Film):** 3007vw, 2958w, 2915vw, 2225m (Nitril), 1788m, 1734vs, 1441m, 1415w, 1365m, 1322w, 1267m (sh), 1242m, 1212s, 1180m, 1087m, 1041w, 989w, 960vw, 911vw, 845w, 760vw, 667vw.

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 3.71 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1')$ ); 3.05 (triplettoid,  $^3J = 6.4$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ); 2.73 (triplettoid,  $^3J = 6.4$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 175.9 (s, C(4)); 172.0 (s, C(1)); 113.7 (s, C(5)); 53.0 (q, C(1')); 40.5 (t, C(3)); 27.7 (t, C(2)).

MS (EI): 115 (12, [M - CN]<sup>+</sup>), 110 (51), 91 (26), 68 (11), 59 (30), 56 (16), 55 (53), 54 (100), 42 (22).

### 8.2.2 5-O-Acetyloxim-4-oxo-pentansäuremethylester (105)



Eine Lösung aus 250 mg (1.6 mmol) 5-Oximomethylävalin **111** in 20 ml Dioxan wurde in einem vorgetrockneten Kolben unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss vorgelegt. Unter Eiskühlung wurde 160 mg (1.6 mmol, 1.0 eq.) Ac<sub>2</sub>O zugetropft. Anschliessend wurde das Kühlbad entfernt und im Wasserbad auf 70°C erwärmt. Nach 2.25 h war alles **111** umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde auf RT abgekühlt und am RV zu einem Öl eingengt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte mittels Kugelrohrdestillation und lieferte 230 mg (1.14 mmol, 73%) mässig reines **105** (82% Reinheit - bestimmt aus der Summe aller Methylesterprotonen des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums).

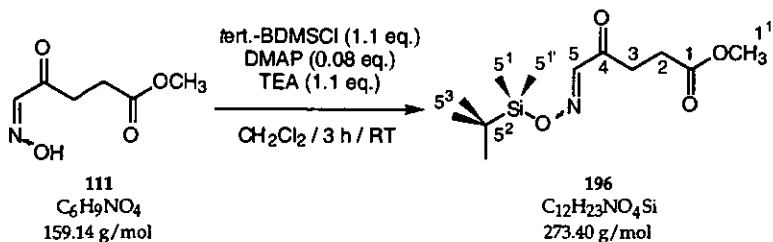
R<sub>f</sub> (AcOEt / Hept. 1: 1): 0.35 (braun, KMnO<sub>4</sub>).

IR (KBr): 3286m (br), 3006m, 2957s, 1787vs, 1737vs, 1708vs, 1609w, 1440s, 1413s, 1369s, 1337m, 1265s (sh), 1206vs, 1158vs, 1079w, 1044w, 1001s, 929s, 841m, 781w, 759w, 666m.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT): 7.66 (s, 1H, HC(5)); 3.64 (s, 3H, HC(1<sup>1</sup>)); 3.19 (triplettoid, <sup>3</sup>J = 6.5, 2H, H<sub>2</sub>C(3)); 2.65 (triplettoid, <sup>3</sup>J = 6.5, 2H, H<sub>2</sub>C(2)); 2.22 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(5<sup>2</sup>)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 196.1 (s, C(4)); 172.8 (s, C(1)); 167.6 (s, C(5<sup>1</sup>)); 152.2 (d, C(5)); 51.9 (q, C(1<sup>1</sup>)); 33.4 (t, C(3)); 27.2 (t, C(2)); 19.3 (q, C(5<sup>2</sup>)).

MS (DCI): 219 (1, [M + 18]<sup>+</sup>), 202 (1, [M + 1]<sup>+</sup>), 159 (13, [M + 1 - Ac]), 128 (18), 127 (36), 116 (10), 115 (100), 100 (16), 87 (21), 83 (12).

8.2.3 5-O-*tert.*-Butyldimethylsilyloxim)-4-oxo-pentensäuremethylester (106)


In einem trockenen Kolben wurde unter  $H_2O$ -Ausschluss eine Lösung von 796 mg (5 mmol) 111, 829 mg (5.5 mmol, 1.1 eq.) *tert.*-BDMSCl und 49 mg (0.4 mmol, 0.08 eq.) DMAP in 10 ml trockenem  $CH_2Cl_2$  vorgelegt. Dazu wurde langsam 770  $\mu$ l (557 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq.) TEA zugetropft. Augenblicklich trat eine Braunverfärbung der Reaktionslösung auf. Noch während der Zugabe des TEA begann Triethylammoniumchlorid auszufallen.

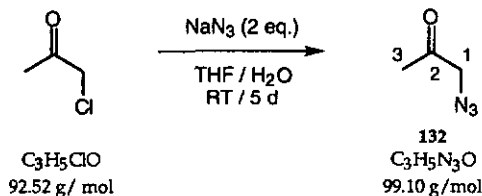
Nach 3 h wurde die Reaktionslösung mit 50 ml 1N  $NaHCO_3$  versetzt und mit 3 x 50 ml  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Trocknen über  $MgSO_4$ , Filtrieren und Einengen am RV ergab 1.57 g Rohprodukt (115% theor. Ausbeute von 106). Kugelrohrdestillation (151°C,  $p = 2$  mbar) ergab 1.55 g eines bräunlichen Oels. Durch Filtration über  $SiO_2$  (LM: AcOEt/Hex. 1 : 4) wurde ein weiterer Reinigungseffekt erzielt. Die Ausbeute an 106 betrug 1.27 g (4.7 mmol, 93%) als Isomerenmisch (4 : 1).

$R_f$  (AcOEt / Hex. 1: 1): 0.77 (braun,  $KMnO_4$ ).

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 1. Diastereomer: 7.59 (s, 1H, HC(5)); 3.67 (s, 3H,  $H_3C(1^1)$ ); 3.09 (t,  $^3J = 6.7$ ,  $H_2C(3)$ ); 2.63 (t,  $^3J = 6.7$ ,  $H_2C(2)$ ); 0.94 (s, 9H,  $H_3C(5^3)$ ); 0.22 (s, 6H,  $H_3C(5^1)$ ). 2. Diastereomer: 7.53 (s, 1H, HC(5)); 3.67 (s, 3H,  $H_3C(1^1)$ ); 2.67 - 2.58 (m, 4H,  $H_2C(2)$  und C(3)); 0.91 (s, 9H,  $H_3C(5^3)$ ); 0.24 (s, 6H,  $H_3C(5^1)$ ).

$^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ , APT): 1. Diastereomer: 196.9 (s, C(4)); 173.1 (s, C(1)); 152.4 (d, C(5)); 51.9 (q, C(1<sup>1</sup>)); 32.9 (t, C(3)); 27.4 (t, C(2)); 25.9 (q, C(5<sup>3</sup>)); 18.2 (s, C(5<sup>2</sup>)); - 5.3 (q, C(5<sup>1</sup>)). 2. Diastereomer: 196.7 (s, C(4)); 172.6 (s, C(1)); 148.8 (d, C(5)); 51.9 (q, C(1<sup>1</sup>)); 30.8 (t, C(3)); 29.2 (t, C(2)); 25.5 (q, C(5<sup>3</sup>)); 17.6 (s, C(5<sup>2</sup>)); - 4.8 (q, C(5<sup>1</sup>)).

8.2.4 Azidopropan-2-on (132)



Wie in der Dissertation von *H. Bertschy* [6] beschrieben, wurde zu einer Lösung von 26.0 g (400 mmol, 2.0 eq.)  $\text{NaN}_3$  in 50 ml  $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest}}$  eine Lösung von käuflichem Chloroacetone (18.5 g, 200 mmol), gelöst in 50 ml THF, zugegeben. Dieses Gemisch wurde während 5 Tagen bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt; die Extraktion erfolgte mit 2 x 100 ml AcOEt. Die organischen Phasen wurden über eine kurze  $\text{SiO}_2$ -Säule filtriert und am RV eingeeengt. Es konnten 18.28 g Azidoacetone 132 erhalten werden. Gemäss eines  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums enthielt das Rohprodukt noch 13% AcOEt; die Ausbeute an 132 betrug somit 15.9 g (160 mmol, 80%).

$R_f$  (AcOEt / Heptan 1 : 2): 0.38 (braun,  $\text{KMnO}_4$ ).

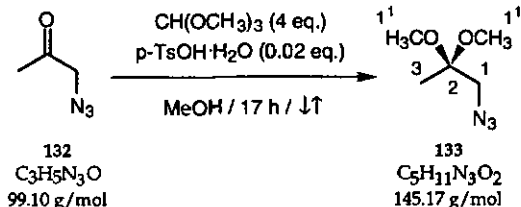
**IR** (Film): 3583w, 3435m (sh), 3373m, 2994m, 2902m, 2555vw, 2215s, 2150s (sh), 2109vs, 1729vs, 1530vw, 1421s, 1361s, 1341s (sh), 1285vs, 1231m (sh), 1171vs, 1058vw, 987vw, 934m, 847w, 808vw, 693m, 666m.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.93 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(1)$ ); 2.14 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 202.2 (s, C(2)); 57.9 (t, C(1)); 27.1 (q, C(3)).

**MS** (EI): 99 (6,  $[\text{M}]^+$ ), 43 (100), 42 (12), 28 (22), 27 (11).

8.2.5 Azido-2,2-dimethoxypropan (133)



Nach einer von *H. Bertschy* [6] in seiner Dissertation beschriebenen Anleitung wurde zu einer Lösung von 18.28 g (Gehalt 87%, 160 mmol) Azidoacetone (132) in 100 ml MeOH, 70 ml Trimethylorthoformiat (67.92 g, 640 mmol, 4 eq.) und 690 mg *p*-TsOH · H<sub>2</sub>O gegeben. Während 17 h wurde anschliessend unter N<sub>2</sub> rückflusiert.

Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf RT und der Zugabe von 5.5 g NaHCO<sub>3</sub> wurde die entstandene Suspension am RV eingeeengt (22.3 g). Gemäss eines <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums war das Rohprodukt 133 noch mit 18% Trimethylorthoformiat verunreinigt. Erneutes schonendes Einrotieren am RV (30 mbar, 35°C Wasserbad) lieferte noch 17.52 g braunes, dünnflüssiges Produkt; die Reinheit wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmt und betrug nun 93% (Verunreinigung 7% Orthoformiat). Ausbeute: 70%.

R<sub>f</sub> (AcOEt / Heptan 1 : 2): 0.66 (Vanillin, ocker-orange).

IR (Film): 2996s, 2946s, 2835m, 2104vs, 1461m, 1380s, 1298s, 1268m (sh), 1230s, 1177s, 1152s, 1116s, 1052vs, 950w, 919vw, 851s, 749w, 677w, 666m.

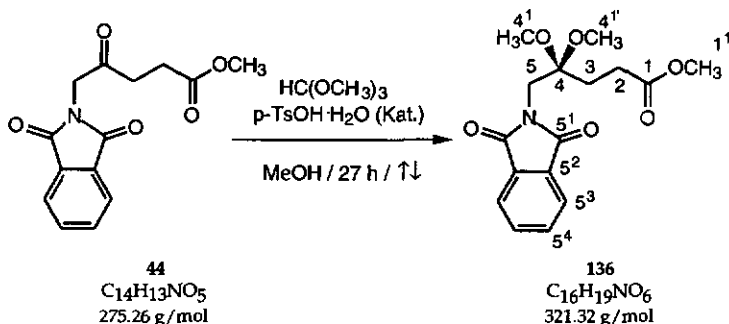
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3.24 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(1)); 3.20 (s, 6H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>, 2<sup>1'</sup>)); 1.32 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3)).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 100.5 (s, C(2)); 54.3 (q, C(2<sup>1</sup>, 2<sup>1'</sup>)); 48.5 (t, C(1)); 20.2 (q, C(3)).

MS (EI): kein Produktpeak beobachtet.

MS (DCI): kein Produktpeak beobachtet.

#### 8.2.6 4,4-Dimethoxy-5-N-phthalimido-pentansäuremethylester (136)



Gemäss den in der Dissertation von *H.Bertschy* [6] beschriebenen Acetalisierungsbedingungen wurden zu einer Lösung von 13.76 g (50 mmol) Phthalimidolävulinsäuremethylester (44) in 120 ml Methanol 27.2 g Orthoformiat (250 mmol, 5 eq.) und 380 mg p-TsOH·H<sub>2</sub>O gegeben. Es wurde während 27 h unter N<sub>2</sub> rückflusiert.

Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung auf RT und der Zugabe von 3 g NaHCO<sub>3</sub> wurde das Gemisch am RV eingeeengt, der Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und filtriert. Kristallisation aus CHCl<sub>3</sub>/Hexan ergab 10.94 g 136 (34 mmol, 68%) als farblose Kristalle. Eine Probe davon wurde für die Elementaranalyse verwendet. Eine weitere Kristallisation der Mutterlauge ergab zusätzliche 3.10 g (9.6 mmol, 19%) Produkt. Die Totalausbeute der Reaktion beträgt 87%.

R<sub>f</sub> (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.40 (UV<sub>254</sub> - reagiert nicht mit KMnO<sub>4</sub>, resp. Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>).

Smp.: 94.5 - 95.0°C.

IR (KBr): 3473vw, 3106w, 3051w, 3028w, 2995w (sh), 2975m, 2950m, 2843w, 1780m, 1732vs, 1713vs, 1613w, 1470m, 1441m, 1427m, 1414m, 1395s, 1360m, 1331s, 1289m, 1258w, 1207m, 1195m, 1171s, 1123m, 1098s, 1074m, 1050vs, 1016m, 1004m, 974m, 928w, 896m, 885m, 831w, 778m, 726s (scharf), 700w, 636w, 615vw.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.84 - 7.80 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 7.72 - 7.68 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 3.75 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)); 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.30 (s, 6H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>, 4<sup>1</sup>)); 2.69 - 2.65 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)); 1.92 - 1.88 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(3)).

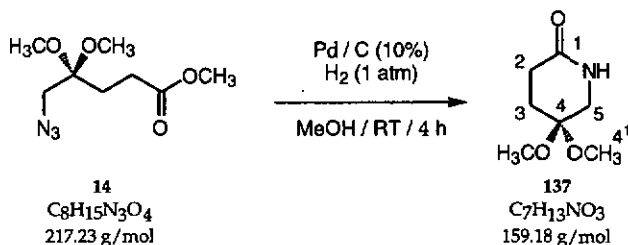
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 174.4 (s, C(1)); 168.9 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 134.7 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.5 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 124.0 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 101.9 (s, C(4)); 52.3 (q, C(1<sup>1</sup>)); 49.4 (q, C(4<sup>1</sup>, 4<sup>1</sup>)); 39.2 (t, C(5)); 29.0 und 28.5 (2 x t, C(2) und C(3)).

MS (EI): 290 (9, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 258 (13), 230 (21), 161 (100), 101 (40), 59 (12), 55 (21), 49 (11).

MS (DCI): 307 (13, [M + NH<sub>3</sub> - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 291 (15), 290 (100, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 161 (49), 101 (14).

EA (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>, 321.32): ber.: C 59.80, H 5.96, N 4.36;  
gef.: C 59.67, H 5.96, N 4.34.

## 8.2.7 4,4-Dimethoxy-1,5-pentylactam (137)



In einem 50 ml Rundkolben wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 100 mg Pd/C (10%) und 1.32 g (6.1 mmol) Azidomethylävinolactacetal (14) in 20 ml trockenem Hexan vorgelegt. Unter starkem Rühren wurde die N<sub>2</sub>-Atmosphäre durch Wasserstoffgas ersetzt. Anschliessend wurde während 4 h unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Ballon) gerührt. Nach 4 h (DC-Kontrolle) wurde die Hydrierung abgebrochen und 20 ml CHCl<sub>3</sub> zugegeben (das schwerlösliche Produkt klumpt mit der Aktivkohle zusammen). Die Reaktionslösung wurde anschliessend unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre über Celite (P3-Fritte) filtriert. Das grünliche Filtrat wurde am RV eingengt, worauf 820 mg (5.2 mmol, 84%) schmutzigweisse Kristalle ausfielen, die als Lactam 137 charakterisiert wurden. Eine abgegebene Elementaranalyse erfüllte die üblichen Reinheitsbedingungen nicht ganz.

**R<sub>f</sub> (AcOEt):** 0.13 (blau; Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>).

**Smp.:** 90.0 - 92.0°C.

**IR (KBr):** 3435m (br), 3309m, 3195m, 3057m, 2953m, 2832m, 1690s, 1656vs, 1506m, 1464m, 1410s, 1370m, 1333m, 1283m, 1269m, 1222m, 1204m, 1170m, 1132s, 1115s, 1077s, 1056vs, 1020m, 969m, 939w, 862s, 834m (sh), 749m, 705m.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 6.19 (s (br), 1H, HNCO); 3.35 (s (br), 2H, H<sub>2</sub>C(5)); 3.24 (s, 6H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>, 4<sup>1'</sup>)); 2.42 (t, <sup>3</sup>J = 7.1, 2H, H<sub>2</sub>C(2)); 2.00 (t, <sup>3</sup>J = 7.0, 2H, H<sub>2</sub>C(3)).

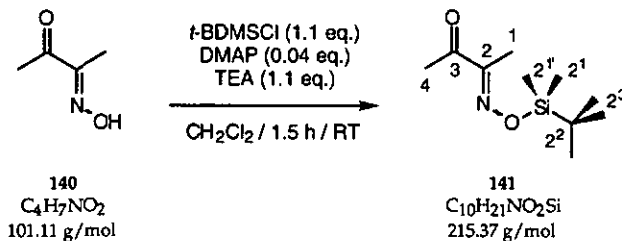
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 172.7 (s, C(1)); 97.4 (s, C(4)); 49.0 (q, C(4<sup>1</sup>, 4<sup>1'</sup>)); 47.8 (t, C(5)); 28.9 und 28.1 (2 x t, C(2) und C(3)).

**MS (EI):** 160 (44, [M + 1]<sup>+</sup>), 159 (20, [M]<sup>+</sup>), 144 (11), 128 (38, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 102 (27), 101 (100), 96 (13), 88 (22), 74 (13), 59 (11), 57 (27), 55 (42), 43 (11).

## Experimenteller Teil

EA (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>, 159.18): ber.: C 52.81, H 8.23, N 8.80;  
gef.: C 52.54, H 8.37, N 8.39.

### 8.2.8 2,3-Butandion-O-*tert.*-butyldimethylsilyl-monoxim (141)



In einem vorgetrockneten Kolben wurde unter Feuchtigkeitsausschluss eine Lösung aus 5.06 g (50 mmol) käuflichem Monoxim 140, 8.29 g (55 mmol, 1.1 eq.) *tert.*-BDMSCl und 244 mg (2 mmol, 0.04 eq.) DMAP in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt. Langsam wurde während 15 min 7.7 ml (5.57 g, 55 mmol, 1.1 eq.) TEA zugetropft. Augenblicklich trat eine Farbänderung der Reaktionslösung von orange trüb nach rosa klar auf. Im Laufe der TEA-Zugabe entstand erneut ein weisser Festkörper (Triethylammoniumchlorid).

Nach 1.5 h wurde die viskös gewordene Reaktionslösung über Celite filtriert, mit 100 ml 1N NaHCO<sub>3</sub> versetzt und mit 3 x 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Trocknen über MgSO<sub>4</sub>, Filtrieren und Einengen am RV ergab 11.28 g Rohprodukt (105% theoretische Ausbeute von 141 - ein Teil des Produktes scheint beim Abdestillieren des Lösungsmittels am RV gleichzeitig mitzuverdampfen).

Kugelrohrdestillation über eine 10 cm Vigreux-Kolonne (100 - 116°C, p ≈ 1 torr) ergab 9.41 g 141 (44 mmol, 87%) als farbloses Oel.

**IR (Film):** 2958s, 2932s, 2888m, 2860s, 1699vs, 1607m, 1473m, 1464m, 1423w, 1392w, 1360s, 1305m, 1254s, 1124m, 1021s, 971s, 935m, 862s, 839s, 801s, 785s, 726m, 675m, 667m.

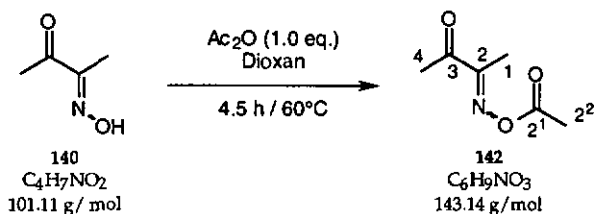
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 2.36 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4)); 1.93 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1)); 0.95 (s, 9H, H<sub>3</sub>C(2<sup>3</sup>)); 0.23 (s, 6H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>, 2<sup>1'</sup>)).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Die Zuordnung der Peaks erfolgte auf Grund eines APT-Spektrums der Verbindung **196**. 198.2 (s, C(3)); 161.1 (s, C(2)); 26.6 (q, C(2<sup>3</sup>)); 25.8 (q, C(4)); 18.8 (s, C(2<sup>2</sup>)); 9.1 (q, C(1)); - 4.6 (q, C(2<sup>1</sup>, 2<sup>1'</sup>)).

MS (EI): 158 (46, [M - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 75 (56), 43 (100).

MS (DCI): 233 (2, [M + 18]<sup>+</sup>), 216 (40, [M + 1]<sup>+</sup>), 158 (15, [M - C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 123 (100), 122 (11).

### 8.2.9 2,3-Butandion-O-acetyl-monoxim (**142**)



In einem vorgetrockneten Kolben wurde unter Feuchtigkeitsausschluss eine Lösung von 3.03 g (30 mmol) käuflichem Monoxim **140** in 10 ml Dioxan vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde ins Eiswasser gestellt. Darauf wurde während 5 min eine Lösung von 3.06 g (30 mmol, 1.0 eq.)  $\text{Ac}_2\text{O}$  in 10 ml Dioxan zugetropft. Anschliessend wurde das Kühlbad entfernt und im Wasserbad auf 60°C erwärmt.

Nach 4.5 h waren nur noch Spuren des Edukts **140** vorhanden. Die Reaktionslösung wurde am RV zu einem Oel eingeeengt und Spuren eines entstandenen Festkörpers wurden abfiltriert. Die Ausbeute betrug 4.40 g eines gelblichen Oels (102% der Theorie).

Das 2,3-Butandionmonoximacetat (**142**) wurde ohne weitere Reinigung für die Aldolkopplung mit dem Silylenolether *E/Z*-**45** eingesetzt.

$R_f$  (AcOEt : Heptan 1 : 1): 0.50 (UV,  $\text{KMnO}_4$  - wird im Gegensatz zum Edukt ( $R_f = 0.54$ ) nicht unmittelbar beim besprühen oxidiert).

IR (Film): 3012w, 2938w, 1785vs, 1708vs, 1629m, 1423m, 1365s, 1305w, 1185vs, 1128s, 1045w, 995s, 950s, 928s (sh), 919s, 752m.

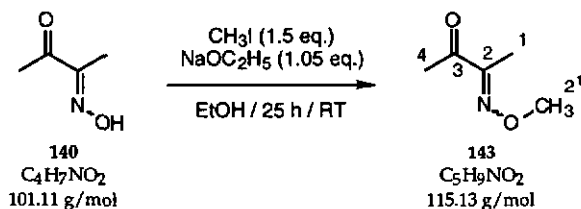
**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 2.45 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(4)$ ); 2.24 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(2^2)$ ); 2.03 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1)$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 196.2 (s, C(3)); 167.9 (s, C(2<sup>1</sup>)); 160.7 (s, C(2)); 25.7 (q, C(4)); 19.6 (q, C(2<sup>2</sup>)); 10.2 (q, C(1)).

**MS (EI):** kein Molekülpeak, 101 (42), 43 (100).

**MS (DCI):** 161 (100,  $[\text{M} + 18]^+$ ), 144 (7,  $[\text{M} + 1]^+$ ).

### 8.2.10 2,3-Butandion-O-methyl-monoxim (143)



Eine Lösung von 2.02 g (20 mmol) käuflichem Monoxim 140 und von 1.43 g (21 mmol, 1.05 eq.) käuflichem Natriumethanolat in 50 ml MeOH wurde in einem vorgetrockneten Kolben unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss vorgelegt. Dazu wurde bei RT 4.26 g (30 mmol, 1.5 eq.) Methyljodid zugetropft. Anschliessend wurde 25 h bei RT gerührt.

Obwohl gemäss  $^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle noch Edukt vorhanden war, wurde die Reaktion abgebrochen. Die Extraktion erfolgte mit 3 x 80 ml  $\text{CHCl}_3$  gegen 100 ml 1N  $\text{NaHCO}_3$ . Trocknen über  $\text{MgSO}_4$  und Einengen am RV ergab 510 mg (3.37 mmol, 17%) Rohprodukt.

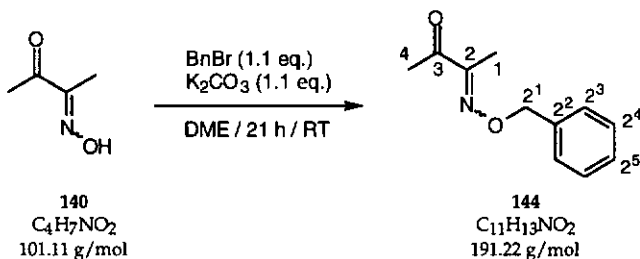
Die Reinheit des Produktes wurde  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mit 76% (neben 24% 140) bestimmt (Das Methylmonoxim 143 scheint viel zu flüchtig zu sein und beim Abdestillieren des Lösungsmittels wurde ebenfalls Produkt entfernt).

**R<sub>f</sub>:** nicht detektierbar, da zu flüchtig.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 3.97 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(2^1)$ ); 2.28 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(4)$ ); 1.81 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1)$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 196.9 (s, C(3)); 155.4 (s, C(2)); 63.0 (q, C(2<sup>1</sup>)); 24.8 (q, C(4)); 8.3 (q, C(1)).

8.2.11 2,3-Butandion-O-benzyl-monoxim (144)



Es wurde unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss eine Lösung von 2.02 g (20 mmol) käuflichem Monoxim 140 in 10 ml Dimethoxyethan (DME) vorgelegt. Die Lösung wurde ins Eiswasser gestellt, worauf eine leichte Trübung eintrat. Bei  $0^\circ\text{C}$  wurde 2.6 ml (3.76 g, 22 mmol, 1.1 eq.) Benzylbromid, gefolgt von 3.04 g (22 mmol, 1.1 eq.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  zugegeben. Darauf wurde das Kühlbad entfernt.

Nach 17 h Rühren (über Nacht) waren nur noch 5spuren des Edukts und überschüssiges Benzylbromid vorhanden. Vier Stunden später wurde zur Reaktionslösung 150 ml  $\text{H}_2\text{O}_{\text{dest.}}$  zugegeben und mit 3 x 100 ml AcOEt extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 ml gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, gefolgt von 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem Oel (5.05 g) eingengt.

Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation ( $1.5 \cdot 10^{-1}$  atm,  $165 - 200^\circ\text{C}$ ); es wurde eine Fraktion von 3.36 g (96% Reinheit ( $^1\text{H-NMR}$ ); 16.9 mmol, 84%) 144 erhalten.

$R_f$  (AcOEt : Heptan 1 : 2): 0.58 (UV,  $\text{KMnO}_4$ ).

IR (Film): 3090vw, 3066vw, 3034w, 2934w, 2882vw, 1696vs, 1609m, 1497w, 1455m, 1424m (br), 1361s, 1310m, 1211w, 1127m, 1081vw, 1024s, 1000s, 939m, 918m, 785w, 747m, 699m, 666w, 617m.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.42 - 7.34 (m, 5H,  $\text{HC}_{\text{arom.}}$ ); 5.29 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2')$ ); 2.38 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(4)$ ); 1.96 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1)$ ).

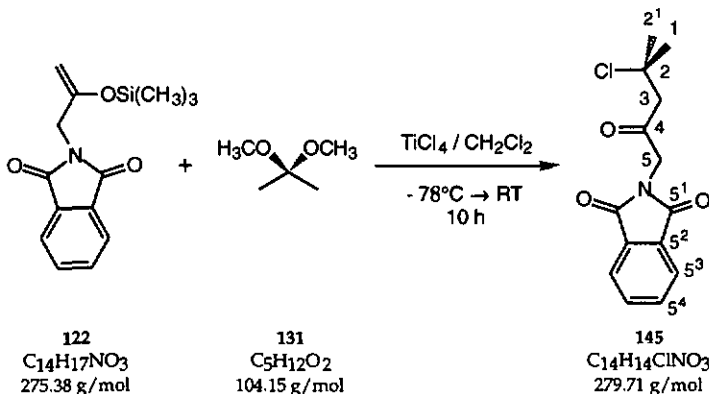
$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): Die Zuordnung der aromatischen Signale erfolgte nach *Pretsch et al.* [227]. 196.7 (s, C(3)); 155.9 (s, C(2)); 137.0 (s, C(2')); 128.6

(d, C(2<sup>3</sup>, 2<sup>3</sup>)); 128.4 (d, C(2<sup>4</sup>, 2<sup>4</sup>)); 128.3 (d, C(2<sup>5</sup>)); 77.6 (t, C(2<sup>1</sup>)); 25.1 (q, C(4)); 8.9 (q, C(1)).

**MS (EI):** 372 (4, [M + 2 x Tropylium (91)]<sup>+</sup>), 282 (100, [M + 91]<sup>+</sup>), 192 (100, [M + 1]<sup>+</sup>), 181 (50), 105 (16), 91 (100), 77 (30), 51 (12), 43 (75).

8.3 Modellkopplungen und deren Umsetzung

## 8.3.1 2-Chloro-2-methyl-5-N-phthalimido-pentan-4-on (145)



In einem vorgetrockneten 3-Halskolben wurde unter Feuchtigkeitsausschluss bei  $-78^\circ\text{C}$  40 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und langsam unter starkem Rühren eine Lösung von 8.8 ml (15.18 g, 8 eq.)  $\text{TiCl}_4$  in 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben. Beim Zutropfen ( $T < -70^\circ\text{C}$ ) einer Lösung aus 122 (3.14 g, 114% der Theorie, 1 eq.) und Acetonacetal (131) (1.04 g, 10 mmol, 1eq.) in weiteren 30 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  trat sofort eine starke braune Färbung der Reaktionslösung auf. Ohne weitere Kühlung erwärmte sich das Reaktionsgemisch anschließend langsam im Zeitraum von 10 h auf RT.

Unter starkem Rühren wurde die Reaktionslösung mit einer eisgekühlten Lösung aus 200 ml  $\text{Na}_2\text{CO}_3_{\text{ges}}$  und 100 ml  $\text{NaHCO}_3_{\text{ges}}$  hydrolysiert ( $\text{pH} > 7$ ). Es wurde mit 4 x 100 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am RV zu einem braunen, zähflüssigen Oel (4.06 g) eingeeengt.

FC (100 g  $\text{SiO}_2$ ; LM: AcOEt/Hexan 2 : 5 (1000 ml); 1 : 1 (800 ml)) lieferte sieben verschiedene Fraktionen. Es gelang, fünf Produkte zu isolieren: 145 (1.18 g, 4.2 mmol, 42%; verunreinigt durch 5% Eliminationsprodukt 147), das Edukt 121 (820 mg, 4.0 mmol, 40%) und die Selbstkopplungsprodukte 149 (150 mg, 0.4 mmol, 4% - Isomere im Verhältnis 1 : 3.7/Z : E) und rac-148 (120 mg, 0.3 mmol, 3%).

Der feste Rückstand von 145 wurde für die Elementaranalyse zweimal aus  $\text{CHCl}_3$ /Hexan umkristallisiert. Erhalten wurden 660 mg (24%) feine, farblose Plättchen.

**Allgemeine Anmerkung:** In verschiedenen Versuchen stellte sich heraus, dass sich der pH-Wert der Hydrolysierung auf die Produktzusammensetzung auswirkt. Das  $\text{TiCl}_4$  muss im basischen Bereich neutralisiert werden, ansonsten tritt Elimination auf, und es entsteht partiell das Olefin 147 mit ähnlichen Elutionseigenschaften wie 145.

**2-Chloro-2-methyl-5-N-phthalimido-pentan-4-on (145):**

**R<sub>f</sub>** (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.55 (braun,  $\text{KMnO}_4$ ).

**Smp.:** 114.5 - 115.0°C.

**IR (KBr):** 3474vw, 3008vw, 2975m, 2936w, 1784m, 1733s (sh), 1708vs (teilw. Feinaufspaltung), 1610w, 1468m, 1417s, 1398s, 1369m, 1352m, 1330m, 1264w, 1226w, 1193m, 1180w, 1131w, 1087s, 1067m, 1017vw, 993w, 979m, 960vw, 938m, 874w, 842vw, 797vw, 741m, 714m, 624w.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 7.89 - 7.85 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 7.76 - 7.72 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 4.58 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)); 3.03 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(3)); 1.73 (s, 6H, H<sub>3</sub>C(1) und (2<sup>1</sup>)).

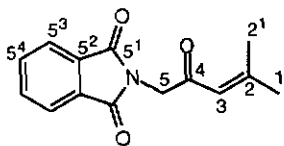
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ /HETCOR S.R.):** 199.5 (s, C(4)); 168.2 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 134.8 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.7 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 124.2 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 66.8 (s, C(2)), 54.7 (t, C(3)); 48.6 (t, C(5)); 33.1 (q, C(1) und C(2<sup>1</sup>)).

**MS (EI):** 279 (0.5, [M]<sup>+</sup>), 244 (1.3, [M - Cl]<sup>+</sup>), 215 (14), 161 (22), 160 (100), 119 (22), 104 (13), 91 (21), 83 (93), 77 (30), 76 (17), 55 (20).

**MS (DCI):** 299 (35, [M (<sup>37</sup>Cl) + 18]<sup>+</sup>), 298 (16), 297 (100, [M (<sup>35</sup>Cl) + 18]<sup>+</sup>), 282 (13, [M (<sup>37</sup>Cl) + 1]<sup>+</sup>), 280 (38, [M (<sup>35</sup>Cl) + 1]<sup>+</sup>), 261 (16), 244 (40, [M - Cl]<sup>+</sup>), 83 (29).

**EA (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>Cl, 279.71):** ber.: C 60.12, H 5.04, N 5.01, Cl 12.67;  
gef.: C 60.01, H 5.13, N 4.89, Cl 12.43.

2-Methyl-5-N-phthalimido-2-penten-4-on (147):

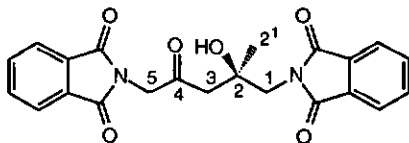


**147**  
 $C_{14}H_{13}NO_3$   
 243.25 g/mol

$R_f$  (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.55 (braun,  $KMnO_4$  - bestimmt aus einem Gemisch mit 145).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): Die Methylprotonen wurden gemäss der Dissertation von *H.Bertschy* [6] zugeordnet. 7.89 - 7.85 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 7.77 - 7.72 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 6.15 (m, 1H, HC(3)); 4.50 (s, 2H,  $H_2C(5)$ ); 2.17 (d,  $^4J = 0.8$ , 3H,  $H_3C(2^1)$ ); 1.96 (d,  $^4J = 1.0$ , 3H,  $H_3C(1)$ ).

2-Hydroxy-2-methyl-1,5-di-N-phthalimido-pentan-2-on (rac-148):

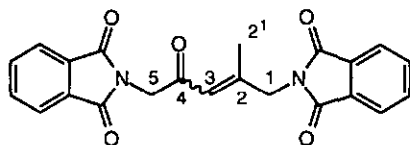


**rac-148**  
 $C_{22}H_{18}N_2O_6$   
 406.38 g/mol

$R_f$  (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.19 (braun,  $KMnO_4$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.83 - 7.78 (m, 4H,  $HC_{arom.}$ ); 7.70 - 7.67 (m, 4H,  $HC_{arom.}$ ); 4.68 und 4.50 (2 x d,  $^2J = 18.1$ , je 1H,  $H_a$  und  $H_bC(5)$ ); 3.84 (s, 1H,  $HO-C(2)$ ); 3.82 und 3.80 (2 x d,  $^2J = 14.5$ , je 1H,  $H_a$  und  $H_bC(3)$ ); 2.83 und 2.70 (2 x d,  $^2J = 15.9$ , je 1H,  $H_a$  und  $H_bC(1)$ ); 1.28 (s, 3H,  $H_3C(2^1)$ ).

(E/Z)-2-methyl-1,5-di-N-phthalimido-2-penten-4-on (E/Z-149):



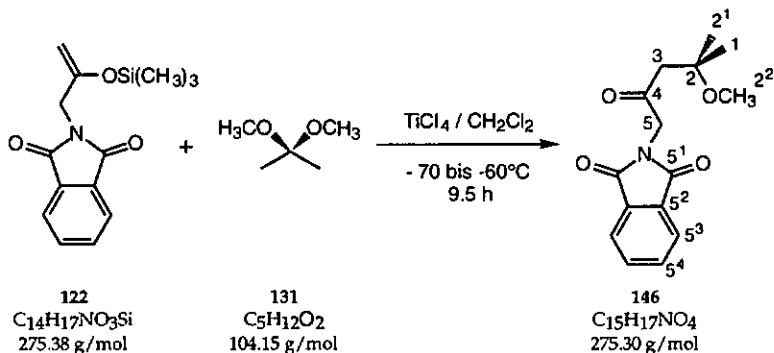
**E- und Z-149**  
 $C_{22}H_{16}N_2O_5$   
 388.37 g/mol

Die Signale sind den E/Z-Isomeren gemäss der Dissertation von *H. Bertschy* [6] einzeln zugeordnet; das interne Verhältnis beträgt 1 : 3.7 (Z : E).

$R_f$  (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.35 (braun,  $KMnO_4$ ).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) Z-Isomer: 7.91 - 7.68 (m, 8H,  $HC_{arom.}$ ); 6.34 (d,  $^4J = 1.5$ , 1H,  $HC(3)$ ); 4.94 (s (br), 2H,  $H_2C(1)$ ); 4.60 (s, 2H,  $H_2C(5)$ ); 1.83 (s (br), 3H,  $H_3C(2')$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) E-Isomer: 7.91 - 7.68 (m, 8H,  $HC_{arom.}$ ); 6.12 (d,  $^4J = 1.1$ , 1H,  $HC(3)$ ); 4.48 (s, 2H,  $H_2C(5)$ ); 4.34 (s (br), 2H,  $H_2C(1)$ ); 2.19 (s, 3H,  $H_3C(2')$ ).

8.3.2 2-Methoxy-2-methyl-5-N-phthalimido-pentan-4-on (146)



Unter denselben Reaktionsbedingungen wie für die Synthese von 145 konnte auch 146 erhalten werden:

122 (3.56 g, ca. 9.6 mmol, 74% Gehalt), 131 (1.00 g, 9.6 mmol, 1eq.) und  $TiCl_4$  (8.8 ml, 8eq.) wurden in 100 ml  $CH_2Cl_2$  bei  $-78^\circ C$  zur Reaktion gebracht.

Während 9.5 h wurde die Temperatur zwischen  $-60$  und  $-70^\circ C$  gehalten und anschliessend die Reaktionslösung mit einem Carbonatpuffer, bestehend aus je

100 ml gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  resp.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, hydrolysiert. Es wurde mit 4 x 100 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am RV zu einem braunen, zähflüssigen Oel (2.61 g) eingengt. Mit FC (100 g  $\text{SiO}_2$ ; LM:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99.5 : 0.5 (1000 ml); 90 : 10 (500 ml)) wurden neben einer Mischfraktion von 121 : 146 (970 mg, mol. Verhältnis 1 : 2) folgende Reaktionsprodukte rein gewonnen: 121 (730 mg, 3.7 mmol, 39%), 146 (170 mg, 0.6 mmol, 6%) und das Selbstkopplungsprodukt rac-148 (100 mg, 0.25 mmol, 2.5%). Die Gesamtausbeute von 146 wurde aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der einzelnen Produktfraktionen mit 33% (3.2 mmol) berechnet. Die reine Produktfraktion von 146 wurde für die Elementaranalyse aus  $\text{CHCl}_3/\text{Hexan}$  umkristallisiert und ergab 140 mg (5%) feine, farblose Kristalle.

$R_f$  (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.29 (braun,  $\text{KMnO}_4$ ).

Smp.: 81.5 - 83.0°C.

IR (KBr): 3056vw, 2971m, 2934w, 2840vw, 1775m, 1724vs, 1616w, 1473m, 1408s, 1391s, 1362m, 1318m, 1299w, 1272w, 1231m, 1195s, 1175m, 1105s, 1091w, 1078m, 1061s, 1007vw, 960w, 942m, 922vw, 861w, 835w, 794w, 741m, 726m, 714s, 698vw, 603vw.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.87 - 7.83 (m, 2H,  $\text{HC}(5^3, 5^3)$ ); 7.74 - 7.71 (m, 2H,  $\text{HC}(5^4, 5^4)$ ); 4.61 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ); 3.29 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(2^2)$ ); 2.66 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ); 1.28 (s, 6H,  $\text{H}_3\text{C}(1, 2^1)$ ).

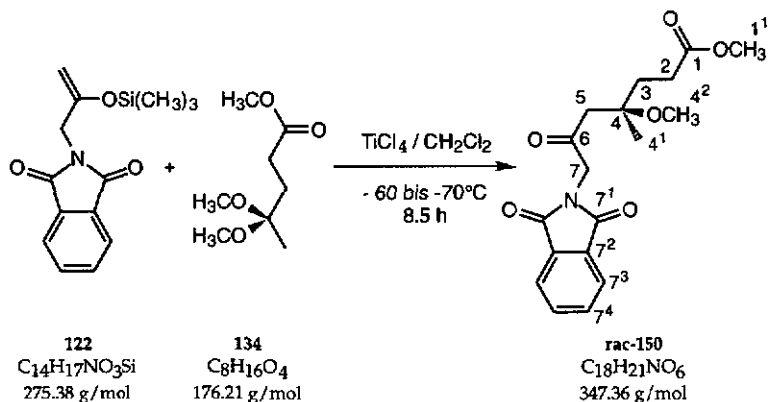
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 201.8 (s, C(4)); 168.5 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 134.7 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.9 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 124.1 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 74.9 (s, C(2)); 52.2 (t, C(3)); 50.1 (q, C(2<sup>2</sup>)); 48.9 (t, C(5)); 25.3 (q, C(1, 2<sup>1</sup>)). Die Zuordnung von C(3) und C(5) erfolgte in Analogie zu 145.

MS (EI): 275 (Spuren,  $[\text{M}]^+$ ), 260 (2,  $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$ ), 244 (5,  $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$ ), 161 (43), 160 (55), 115 (15), 104 (11), 83 (14), 77 (11), 76 (11), 73 (96), 58 (43), 43 (100).

EA ( $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , 275.30): ber.: C 65.44, H 6.22, N 5.09;

gef.: C 65.20, H 6.34, N 4.92

## 8.3.3 4-Methoxy-4-methyl-6-oxo-7-N-phthalimido-heptansäuremethylester (rac-150)



Unter denselben Reaktionsbedingungen zur Herstellung von 145 konnte auch rac-150 erhalten werden:

122 (3.86 g, ca. 10.4 mmol, 74%, 1 eq.), 4,4-Dimethoxy-pentansäuremethylester (134) (1.85 g, 10.4 mmol, 1 eq., hergestellt gemäss [6]) und  $\text{TiCl}_4$  (8.8 ml, 8 eq.) wurden in 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei -78°C zur Reaktion gebracht.

Während 8.5 h wurde die Temperatur zwischen -60 und -70°C gehalten. Anschliessend wurde mit einem Carbonatpuffer (je 100 ml gesättigte  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und  $\text{NaHCO}_3$ ) die Reaktionslösung hydrolysiert. Die Extraktion erfolgte mit 4 x 80 ml  $\text{CHCl}_3$ . Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am RV zu einem braunen, zähflüssigen Oel (3.91 g) eingengt. Mittels FC (100 g  $\text{SiO}_2$ ; LM: AcOEt/Hex 1 : 2 (1000 ml); 1 : 1 (600 ml)) konnten neben verschiedenen Mischfraktionen folgende Reaktionsprodukte rein gewonnen werden: rac-150 (900 mg, 2.6 mmol, 25%) und das Selbstkopplungsprodukt rac-148 (80 mg, 0.2 mmol, 2%). Aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aller Fraktionen wurde die Ausbeute von rac-150 mit 31% (3.2 mmol) berechnet.

Der feste Rückstand rac-150 wurde für die Elementaranalyse aus  $\text{CHCl}_3$ /Hexan umkristallisiert; 680 mg (19%) feine, farblose Plättchen wurden erhalten.

$R_f$  (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.36 (braun,  $\text{KMnO}_4$ ).

Smp.: 84.5 - 85.0°C.

IR (KBr): 2989vw, 2970vw, 2951w, 2832vw, 1777m, 1743s, 1723vs, 1616vw, 1470w, 1456w, 1438m, 1407s, 1386m, 1356m, 1316m, 1298m, 1238w, 1198m,

1171m, 1137w, 1106m, 1085w, 1065m, 1042vw, 992vw, 946w, 897vw, 865w, 845vw, 802vw, 728m, 716m, 695vw, 667vw.

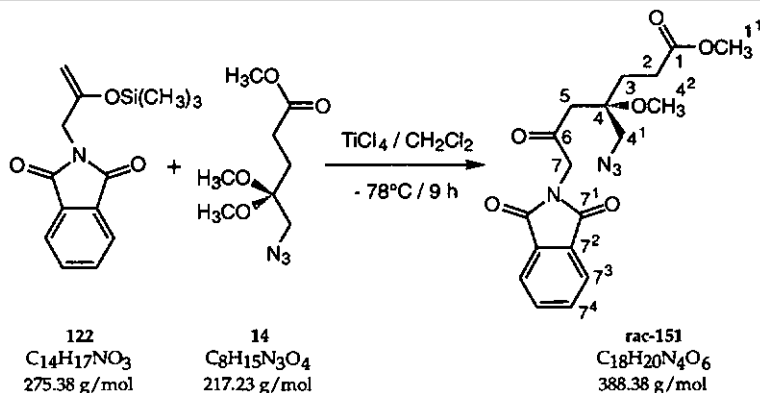
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.87 - 7.83 (m, 2H, HC(7<sup>3</sup>, 7<sup>3'</sup>)); 7.74 - 7.71 (m, 2H, HC(7<sup>4</sup>, 7<sup>4'</sup>)); 4.65 und 4.50 (2 x d, <sup>2</sup>J = 18.1, je 1H, H<sub>a</sub> und H<sub>b</sub>C(7)); 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.24 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>2</sup>)); 2.77 und 2.50 (2 x d, <sup>2</sup>J = 13.7, je 1H, H<sub>a</sub> und H<sub>b</sub>C(5)); 2.40 (ddd, J = 15.9, 9.8, 6.2, 1H, H<sub>2</sub>C(2)); 2.33 (ddd, J = 15.9, 9.6, 6.2, 1H, H<sub>b</sub>C(2)); 2.01 (ddd, J = 14.5, 9.6, 6.3, 1H, H<sub>2</sub>C(3)); 1.90 (ddd, J = 14.5, 9.8, 6.2, 1H, H<sub>b</sub>C(3)); 1.27 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT): 201.5 (s, C(6)); 174.5 (s, C(1)); 168.4 (s, C(7<sup>1</sup>, 7<sup>1'</sup>)); 134.7 (d, C(7<sup>4</sup>, 7<sup>4'</sup>)); 132.8 (s, C(7<sup>2</sup>, 7<sup>2'</sup>)); 124.1 (d, C(7<sup>3</sup>, 7<sup>3'</sup>)); 76.0 (s, C(4)), 52.4 (q, C(1<sup>1</sup>)); 50.0 (q, C(4<sup>2</sup>)); 49.4 und 48.8 (2 x t, C(5) und C(7)), 33.0 und 29.2 (2 x t, C(2) und C(3)); 22.9 (q, C(4<sup>1</sup>)).

MS (EI): 347 (Spuren, [M]<sup>+</sup>), 316 (1, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 260 (22), 187 (35), 161 (20), 160 (98), 156 (10), 155 (100), 145 (20), 127 (45), 123 (12), 113 (17), 104 (13), 95 (85), 85 (84), 77 (23), 76 (16), 55 (13).

EA (C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 347.36): ber.: C 62.24, H 6.09, N 4.03;  
gef.: C 61.41, H 6.14, N 3.88.

### 8.3.4 4-Azidomethyl-4-methoxy-6-oxo-7-N-phthalimido-heptansäuremethylester (rac-151)



20 ml trockenes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde in einem 3-Halskolben unter  $\text{N}_2$  bei  $-78^\circ\text{C}$  vorgelegt. Dazu wurde eine Lösung von  $\text{TiCl}_4$  (80 mmol, 8.8 ml, 8 eq.) in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  so zugegeben, dass sich eine feinteilige Suspension bildete. Nacheinander wurden langsam eine Lösung von **121** (10 mmol, 2.75 g, 1 eq.) und **14** (10 mmol, 2.17 g, 1 eq., hergestellt, gemäss [6]) in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft ( $T < -70^\circ\text{C}$ ). Nach 4 h wurde weiteres **14** (2.17 g, 10 mmol, 1 eq.) in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben (gemäss Reaktionskontrolle mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie war nach 80 min kein **14** mehr vorhanden). Anschliessend wurden weitere 5 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt.

Die Hydrolyse der Reaktionslösung erfolgte mittels 200 ml eisgekühlter 2 N NaOH, anschliessend wurde dreimal mit 150 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ges.}}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am RV zu einem braunen Oel eingengt. Ein  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohprodukts (2.97 g) zeigte ein Gemisch von **rac-151/121** (4 : 1); die Bildung von weiteren Produkten wurde nur in Spuren beobachtet. Die Ausbeute von **rac-151** wurde mit 68% bestimmt.

Später gelang es in einem weiteren Ansatz ein Gemisch von **rac-151** und **121** (10 g) durch FC (220 g  $\text{SiO}_2$ ; LM:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000 ml); AcOEt/Hex 1 : 1 (1000 ml); AcOEt (500 ml)) sauber zu trennen. Die Ausbeute von **rac-151** als braunes Oel betrug 59% (ausgehend von **121**).

$R_f$  (Hex / AcOEt 1 : 1): 0.33 (braun,  $\text{KMnO}_4$ ).

IR (Film): 2952w, 2837vw, 2107s (scharf), 1776m, 1719vs (teilw. Feinaufspaltung), 1615vw, 1468m, 1418s, 1395m, 1369m (sh), 1311m, 1195m, 1176m, 1127w, 1086m, 1072m, 1018w, 989vw, 945w, 893vw, 858vw, 794vw, 729m, 715m (scharf), 666vw.

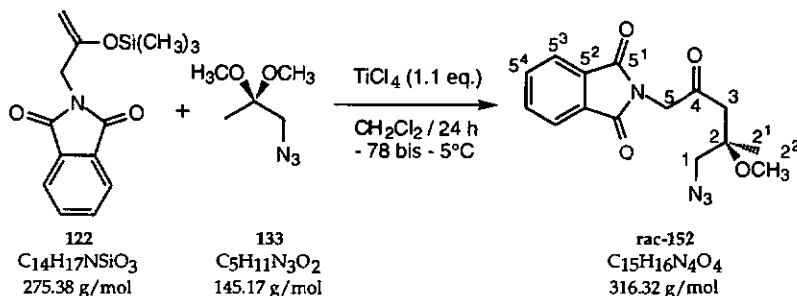
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.88 - 7.84 (m, 2H, HC( $7^3$ ,  $7^3$ )); 7.76 - 7.71 (m, 2H, HC( $7^4$ ,  $7^4$ )); 4.62 und 4.52 (2 x d,  $^2J = 18.0$ , je 1H,  $\text{H}_a$  und  $\text{H}_b$  C(7)); 3.68 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1^1)$ ); 3.58 und 3.36 (2 x d,  $^2J = 13.1$ , je 1H,  $\text{H}_a$  und  $\text{H}_b$  C(5)); 3.26 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(4^2)$ ); 2.90 und 2.66 (2 x d,  $^2J = 15.4$ , je 1H,  $\text{H}_a$  und  $\text{H}_b$  C(4 $^1$ )); 2.36 (triplettoid,  $^3J = 7.0$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ); 2.01 (triplettoid,  $^3J = 7.0$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{HETCOR S.R.}$ ): 200.7 (s, C(6)); 173.9 (s, C(1)); 168.1 (s, C( $7^1$ ,  $7^1$ )); 134.7 (d, C( $7^4$ ,  $7^4$ )); 132.6 (s, C( $7^2$ ,  $7^2$ )); 124.1 (d, C( $7^3$ ,  $7^3$ ));

78.2 (s, C(4)), 54.5 (t, C(5)); 52.4 (q, C(1<sup>1</sup>)); 50.0 (q, C(4<sup>2</sup>)); 48.5 (t, C(7)); 43.9 (t, C(4<sup>1</sup>)), 28.21 (t, C(3)); 28.16 (t, C(2)).

MS (DCI): 407 (28), 406 (100, [M + 18]<sup>+</sup>), 389 (28, [M + 1]<sup>+</sup>), 361 (44, [M + 1 - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 332 (38), 329 (41), 300 (10), 204 (10), 182 (37), 160 (56), 85 (12).

### 8.3.5 Azido-2-methoxy-2-methyl-5-N-phthalimido-pentan-4-on (rac-152)



Bei RT wurde in einem 2-Halskolben unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss eine Lösung von TiCl<sub>4</sub> (1.21 ml, 11 mmol, 1.1 eq.) in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und auf -78°C (CO<sub>2</sub>(s)/Aceton) abgekühlt. Dazu wurde langsam eine Lösung von 122 (3.0 g, ca. 10 mmol, 1 eq.) in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, gefolgt von einer Lösung von 133 (2.18 g, 15 mmol, 1.5 eq.) in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, zugetropft (T < -70°C). Nach 4.75 h Rühren bei -78°C wurde der Reaktionsumsatz mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie kontrolliert. Es wurde eine selektive Bildung von rac-152 festgestellt (ca. 20% Umsatz - Eliminationsprodukte wurden keine beobachtet). Die Reaktionstemperatur wurde in Folge auf -65°C erhöht und 3 h bei dieser Temperatur gehalten (ca. 35% - selektiver Umsatz). Ohne Kühlung erwärmte sich das Reaktionsgefäß langsam über Nacht auf -5°C. Reaktionskontrolle nach 20 h (<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum) zeigte folgende Produkte (Integrale): 121 (37%), rac-152 (13%) und E/Z-153 (50%).

Nach 24 h wurde die Reaktion durch Zugabe von 200 ml H<sub>2</sub>O gestoppt. Die wässrige Phase wurde mit 4 x 150 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV zu einem braunen Oel (3.46 g) eingeeengt. Die spektroskopische Kontrolle des Rohprodukts ergab eine ähnliche Produktverteilung wie die Reaktionskontrolle nach 20 h.

FC (100 g SiO<sub>2</sub>; LM: Hept/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt 10 : 9 : 1; p = 0.85 atm) lieferte verschiedene Fraktionen. Total wurden 1.24 g E/Z-153 (4.4 mmol, 40%), 940 mg 121 (4.6 mmol, 42%) und 490 mg rac-152 (1.6 mmol, 14%) isoliert.

Zwei relativ reine Fraktionen von E-153 und Z-153 wurden aus CHCl<sub>3</sub>/Heptan umkristallisiert und für die Charakterisierung verwendet. Es gelang durch langsame Kristallisation (Verdampfungsmethode aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heptan/AcOEt) von E-153 lange, farblose Kristallplättchen für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten.

Auf eine weitere Reinigung von rac-152 (verunreinigt durch 121) wurde verzichtet. Das Gemisch wurde direkt in einer katalytischen Hydrierung weiter zum Pyrrol 155 umgesetzt. Auf dieser Stufe konnte 121 problemlos durch FC abgetrennt werden.

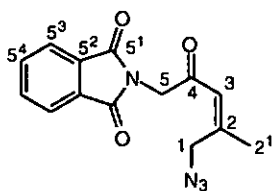
bestimmt aus einem Gemisch mit Phthalimidoacetone (121):

R<sub>f</sub> (AcOEt / Hept 1 : 1): 0.38 R<sub>f</sub> (AcOEt / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Heptan 1 : 9 : 10): 0.25 (braun, KMnO<sub>4</sub>).

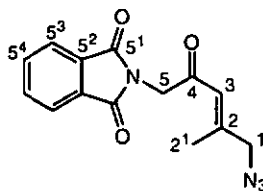
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.88 - 7.81 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 7.76 - 7.70 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 4.59 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)); 3.50 und 3.23 (2 x d, <sup>2</sup>J = 12.9, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(3)); 3.30 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>2</sup>)); 2.82 und 2.69 (2 x d, <sup>2</sup>J = 14.3, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(2<sup>1</sup>)); 1.28 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1)).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 200.6 (s, C(4)); 167.7 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)); 134.2 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 132.1 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 123.6 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 77.3 (s, C(2)); 56.0 (t, C(3)); 49.8 (q, C(2<sup>2</sup>)); 48.2 (t, C(5)); 46.5 (t, C(2<sup>1</sup>)); 20.1 (q, C(1)).

MS (DCI): 335 (13), 334 (100, [M + 18]<sup>+</sup>), 317 (15, [M + 1]<sup>+</sup>), 289 (48, [M + 1 - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 260 (32, [M - CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 160 (11).



Z-153  
C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
284.28 g/mol



E-153  
C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>  
284.28 g/mol

(Z)-Azido-5-N-phthalimido-2-penten-4-on (Z-153):

R<sub>f</sub> (AcOEt / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Heptan 1 : 9 : 10): 0.54 (braun, KMnO<sub>4</sub>).

Smp.: 81.5 - 82.5°C.

IR (KBr): 3094vw, 2960vw, 2921vw, 2103s (scharf), 1772m, 1723vs, 1699s, 1617m, 1470m, 1439m, 1417s, 1392m, 1381m (sh), 1352w, 1314m, 1300m, 1231vw, 1196m, 1115m, 1089m, 1044vw, 1027vw, 1011vw, 949s (scharf), 924w, 889vw, 816vw, 798vw, 751m, 712s (scharf), 619w.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.89 - 7.85 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 7.76 - 7.71 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 6.28 (sx (tq), <sup>4</sup>J = 1.4, 1H, HC(3)); 4.53 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)); 4.42 (s (br), 2H, H<sub>2</sub>C(1)); 2.04 (d, <sup>4</sup>J = 1.4, 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>1</sup>)).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 191.1 (s, C(4)); 167.8 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 155.5 (s, C(2)); 134.2 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.1 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 123.6 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 121.8 (d, C(3)); 52.4 (t, C(1)); 47.5 (t, C(5)); 23.2 (q, C(2<sup>1</sup>)).

MS (DCI): 303 (13), 302 (100, [M + 18]<sup>+</sup>), 285 (37, [M + 1]<sup>+</sup>), 257 (33, [M + 1 - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 160 (21), 110 (30).

MS (EI): kein [M + 1]<sup>+</sup>-Peak detektierbar; 160 (100, [Phth-CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>).

NOE (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Einstrahlung auf HC(3) bei 6.28 ppm.

4.59: + 5.9%, 4.42: ~ 0%, 2.04: + 6.1%.

EA (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 284.28): ber.: C 59.15, H 4.26, N 19.71;

gef.: C 59.17, H 4.55, N 19.07.

(E)-Azido-5-N-phthalimido-2-penten-4-on (E-153):

R<sub>f</sub> (AcOEt / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Heptan 1 : 9 : 10): 0.49 (braun, KMnO<sub>4</sub>).

Smp.: 99.5 - 101.0°C.

IR (KBr): 3062vw, 2962vw, 2925w, 2195vw, 2103vs (scharf), 1770m, 1717vs, 1633s, 1469m, 1418vs, 1384m, 1376m, 1354m, 1316m, 1279m, 1231w, 1194m (scharf), 1107s (scharf), 1091m, 1005vw, 948s (scharf), 922w, 803w, 755m (scharf), 714s (scharf), 672vw, 617m.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.90 - 7.86 (m, 2H, HC( $5^3$ ,  $5^3$ )); 7.77 - 7.71 (m, 2H, HC( $5^4$ ,  $5^4$ )); 6.38 (sx (tq),  $^4J = 1.4$ , 1H, HC(3)); 4.57 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ); 3.93 (d,  $^4J = 0.7$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(1)$ ); 2.14 (d,  $^4J = 1.3$ , 3H,  $\text{H}_3\text{C}(2^1)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 191.3 (s, C(4)); 167.8 (s, C( $5^1$ ,  $5^1$ )); 154.0 (s, C(2)); 134.2 (d, C( $5^4$ ,  $5^4$ )); 132.1 (s, C( $5^2$ ,  $5^2$ )); 123.5 (d, C( $5^3$ ,  $5^3$ )); 119.3 (d, C(3)); 57.5 (t, C(1)); 47.8 (t, C(5)); 17.8 (q, C( $2^1$ )).

**MS (DCI):** 302 (45,  $[\text{M} + 18]^+$ ), 286 (16), 285 (100,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 257 (8,  $[\text{M} + 1 - \text{N}_2]^+$ ).

**MS (EI):** 285 (0.8,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 200 (12), 161 (12), 160 (100), 133 (15), 124 (47), 105 (13), 104 (26), 82 (10), 77 (24), 76 (22), 69 (61), 50 (11), 41 (36), 39 (30), 28 (23).

**NOE (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** Einstrahlung auf HC(3) bei 6.38 ppm.

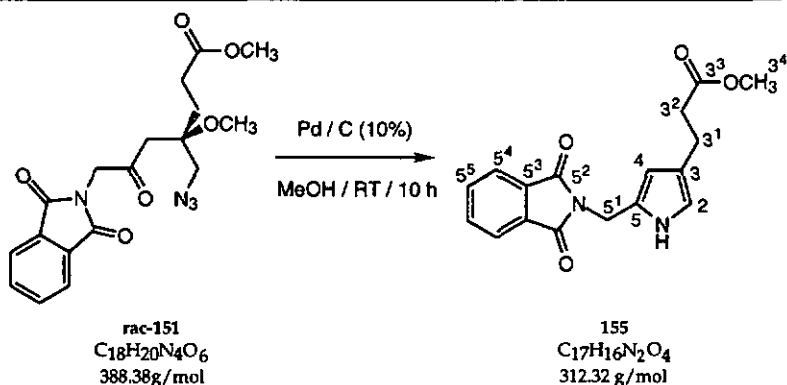
4.57: + 8.2%, 3.93: + 3.9%, 2.04: ~ 0%.

**X-RAY:** cis-konfigurierte Anordnung der (C-C) und der (C-O)-Doppelbindung in Uebereinstimmung mit der NOE-Messung.

**EA ( $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ , 284.28):** ber.: C 59.15, H 4.26, N 19.71;

gef.: C 59.02, H 4.30, N 19.62.

### 8.3.6 3-(2-Methoxycarbonylethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrrol (155)



In einem 100 ml Rundkolben wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 300 mg Pd auf C (10%) und 2.64 g eines Substanzgemisches aus rac-151/121 (4 : 1) in 50 ml MeOH vorgelegt. Unter starkem Rühren wurde durch mehrmaliges Spülen des Reaktionskolbens mit H<sub>2</sub> die Reduktion der Azidogruppe eingeleitet. Der Verlauf der Hydrierung wurde mittels DC verfolgt; nach 10 h war alles Edukt umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre über Celite filtriert, das grünliche Filtrat am RV eingeeengt und über Nacht am HV getrocknet.

Die Reinigung erfolgte mittels FC (100 g SiO<sub>2</sub>; LM: AcOEt/Hex 1 : 2) und ergab 870 mg 155 verschiedener Reinheit (2.8 mmol, 41%). Aus einzelnen Elutionsfraktionen kristallisierten spontan 170 mg hellgelbe, feine Nadeln (0.5 mmol, 5%). Diese wurden für die Elementar- und Röntgenstrukturanalyse verwendet.

R<sub>f</sub> (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.58 (orange, rosa; Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> resp. violett; Ehrlich).

Smp.: 135.5 - 137.0°C.

IR (KBr): 3406s, 3094vw, 3060vw, 2996w, 2956m, 2936m, 2864vw, 1769s, 1761s, 1733vs, 1708vs, 1610m, 1585m, 1466m (scharf), 1431s, 1396s, 1348s, 1337s, 1297m, 1256s, 1198m, 1183m, 1152m, 1086s, 1030m, 1001m, 986w, 972w, 954vw, 929m (scharf), 895vw, 857w, 837vw, 812m, 786w, 758m, 743m, 714s, 695m, 687m, 638w.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.60 (s (br), 1H, NH); 7.84 - 7.82 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 7.71 - 7.69 (m, 2H, HC(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 6.52 (s (br), 1H, HC(2)); 6.07 (s (br), 1H, HC(4)); 4.76 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)); 3.66 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 2.75 (triplettoid, <sup>3</sup>J ≈ 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)); 2.54 (triplettoid, <sup>3</sup>J ≈ 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)). Die Zuordnung von H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>) und (3<sup>2</sup>) erfolgte in Analogie zur Dissertation *H.Bertschy* [6].

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR S. R.): 174.5 (s, C(3<sup>3</sup>)); 169.0 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 134.7 (d, C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 132.8 (s, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 127.2 (s, C(5)); 124.0 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 123.1 (s, C(3)); 116.5 (d, C(2)); 109.2 (d, C(4)); 52.2 (q, C(3<sup>4</sup>)); 36.2 (t, C(3<sup>2</sup>)); 35.1 (t, C(5<sup>1</sup>)); 23.0 (t, C(3<sup>1</sup>)). Die Zuordnung von C(3) und C(5) erfolgte in Analogie zur Dissertation *H.Bertschy* [6].

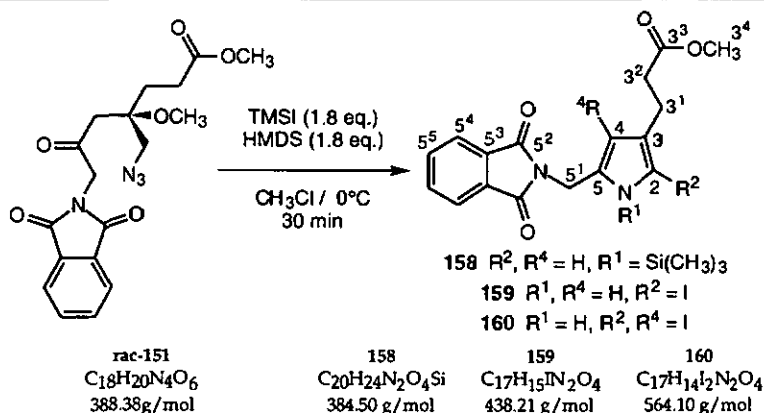
MS (EI): 313 (19, [M + 1]<sup>+</sup>), 312 (94, [M]<sup>+</sup>), 281 (17), 253 (15), 252 (30), 251 (15), 240 (13), 239 (86), 226 (11), 225 (72), 166 (23), 165 (11), 160 (17), 152 (17), 134 (12),

130 (14), 110 (17), 107 (12), 106 (100), 105 (30), 104 (24), 93 (20), 92 (47), 86 (11), 84 (19), 79 (14), 77 (39), 76 (23), 65 (53), 51 (16), 49 (26).

EA (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 312.32): ber.: C 65.37, H 5.16, N 8.97;

gef.: C 65.36, H 5.12, N 8.78.

8.3.7 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-5-N-phthalimidomethyl-N-trimethylsilyl-pyrrol (158); 2-Iodo-4-(2-methoxycarbonylethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrrol (159); 2,4-Diiodo-4-(2-methoxycarbonylethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrrol (160)



In einem 100 ml Rundkolben wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 2.64 g rac-151 (10 mmol) in 30 ml trockenem CHCl<sub>3</sub> vorgelegt. Dazu wurden bei 0°C per Spritze 2.90 g HMDS (18 mmol, 1.8 eq.) zugetropft. Bei der Zugabe von TMSI (3.89 g, 18 mmol, 1.8 eq.) war eine starke, explosionsartige Gasentwicklung zu beobachten. Es entstanden dadurch beträchtliche Produktverluste. Die Ueberreste der schwarzen Reaktionslösung wurden während 30 min weiter bei 0°C gerührt, anschließend wurde mit 100 ml 1N NaHCO<sub>3</sub> hydrolisiert und mit 3 x 100 ml CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am RV eingeeengt (4.5 g Rohprodukt).

Die Reinigung erfolgte mittels FC (120 g SiO<sub>2</sub>; LM: AcOEt/Hex 1 : 2); es wurden 5 Produkte isoliert. Als apolarste Verbindung konnte das N-silylierte Pyrrol 158 in einer Ausbeute von 500 mg (13 mmol, 13%) isoliert werden. In einer 1 : 1-Mischfraktion (900 mg, 0.9 mmol, je 9%) wurden die beiden iodierten Pyrrole 159 und 160 erhalten. Weiter wurde das Pyrrol 155 (ca. 150 mg,

0.5 mmol, 5%) teilweise als Mischfraktion zusammen mit dem Edukt *rac*-151 (ca. 200 mg, 0.5 mmol, 5%) isoliert.

4-(2-Methoxycarbonylethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrrol (155):

$R_f$  (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.37 (braun;  $KMnO_4$ ) (vergl. Kapitel 8.3.6).

4-(2-Methoxycarbonylethyl)-5-N-phthalimidomethyl-N-trimethylsilyl-pyrrol (158):

$R_f$  (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.52 (braun;  $KMnO_4$ ).

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.90 - 7.86 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 7.76 - 7.71 (m, 2H, HC(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)); 6.45 (d (s (br)), 4f = 1.5, 1H, HC(2)); 5.92 (s (br), 1H, HC(4)); 4.86 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)); 3.63 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 2.70 (m (triplettoid), 2H, HC(3<sup>1</sup>)); 2.49 (m (triplettoid), 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)) 0.54 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)).

$^{13}C$ -NMR (50 MHz,  $CDCl_3$ ): 173.9 (s, C(3<sup>3</sup>)); 167.9 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 134.1 (d, C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)); 132.4 (s, C(5)); 132.2 (s, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 124.3 (s, C(3)); 123.4 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 121.0 (d, C(2)); 111.0 (d, C(4)); 51.4 (q, C(3<sup>4</sup>)); 36.1 (t, C(3<sup>2</sup>)); 35.5 (t, C(5<sup>1</sup>)); 22.4 (t, C(3<sup>1</sup>)); 0.9 (q, C(1<sup>1</sup>

2-Iodo-4-(2-methoxycarbonylethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrrol (159) und 2,4-Diiodo-4-(2-methoxycarbonylethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrrol (160):

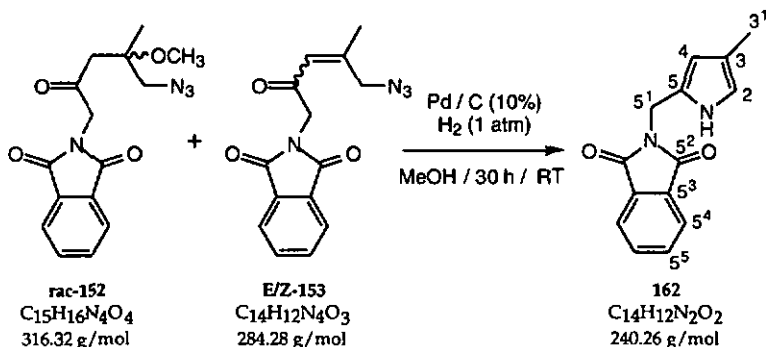
$R_f$  (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.45 (braun;  $KMnO_4$ ).

$^1H$ -NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ ): bestimmt aus einem 1 : 1-Gemisch von 159 und 160 - Daten von 159: 9.10 (s (br), 1H, NH); 7.90 - 7.81 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 7.80 - 7.69 (m, 2H, HC(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)); 6.06 (d, 4f = 2.9, 1H, HC(4)); 4.85 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1\*</sup>)); 3.69 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 2.66 (triplettoid, 2H, HC(3<sup>1</sup>)); 2.50 (triplettoid, 2H, HC(3<sup>2</sup>)).

Daten von 160: 8.85 (s (br), 1H, NH); 7.90 - 7.81 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 7.80 - 7.69 (m, 2H, HC(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)); 4.74 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1\*</sup>)); 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 2.66 (triplettoid, 2H, HC(3<sup>1</sup>)); 2.50 (triplettoid, 2H, HC(3<sup>2</sup>)). \*) Die Zuordnung der beiden H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>) ist nicht gesichert.

$^{13}\text{C}$ -NMR (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{APT}$ ): Daten von 159: 173.1 (s, C(3<sup>3</sup>)); 168.2 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 134.3 (d, C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 131.9 (s, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 128.4 (s, C(5<sup>\*</sup>)); 127.5 (s, C(3<sup>\*</sup>)); 123.6 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 109.8 (d, C(4<sup>\*</sup>)); 64.8 (s, C(2<sup>\*</sup>)); 51.7 (q, C(3<sup>4</sup>)); 35.2 (t, C(3<sup>2\*</sup>)); 34.1 (t, C(5<sup>1\*</sup>)); 25.3 (t, C(3<sup>1</sup>)). Daten von 160: 173.4 (s, C(3<sup>3</sup>)); 168.2 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 134.2 (d, C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 133.3 (s, C(5<sup>\*</sup>)); 132.0 (s, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 130.9 (s, C(3<sup>\*</sup>)); 123.5 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 67.3 (s, C(2<sup>\*</sup>)); 65.1 (s, C(4<sup>\*</sup>)); 51.6 (q, C(3<sup>4</sup>)); 34.9 (t, C(3<sup>2\*</sup>)); 34.3 (t, C(5<sup>1\*</sup>)); 23.8 (t, C(3<sup>1</sup>)). \*) Zuordnung der pyrrolischen Signale nicht gesichert; ebenso zwischen C(3<sup>2</sup>) und C(5<sup>1</sup>).

### 8.3.8 4-Methyl-2-N-phthalimidomethyl-pyrrol (162)



Unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre wurden bei Normaldruck 100 mg Pd auf C (10%) und 940 mg eines Substanzgemisches (460 mg = 1.45 mmol rac-152; 0.47 mmol = 130 mg E/Z-153; 1.71 mmol = 350 mg 121 (unreaktiv) - total 1.92 mmol) in 10 ml MeOH vorgelegt. Unter starkem Rühren wurde der Kolben mehrmals mit  $\text{H}_2$  gespült.

Der Verlauf der Hydrierung wurde mittels DC und  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie verfolgt. Nach 2.75 h ( $^1\text{H}$ -NMR) war alles Edukt umgesetzt. Das Pyrrol 162 (DC: purpurviolett) hatte sich aber erst in geringen Mengen gebildet. Die Reaktionslösung wurde unter  $\text{H}_2$ -Atmosphäre während total 30 h gerührt, danach über Celite filtriert und am RV eingeeengt.

FC (25 g  $\text{SiO}_2$ ; LM: AcOEt/Heptan 1 : 1 (400 ml); p = 0.75 atm) ergab 210 mg 162 verschiedener Reinheit (0.87 mmol, 46%); ebenfalls konnten 350 mg (1.71 mmol, 100%) 121 zurückisoliert werden.

Kristallisation aus  $\text{CHCl}_3$ /Heptan lieferte farblose Kristalle (in Lösung). Ueber Nacht zersetzten sich diese jedoch, und es resultierte ein braunes Oel.

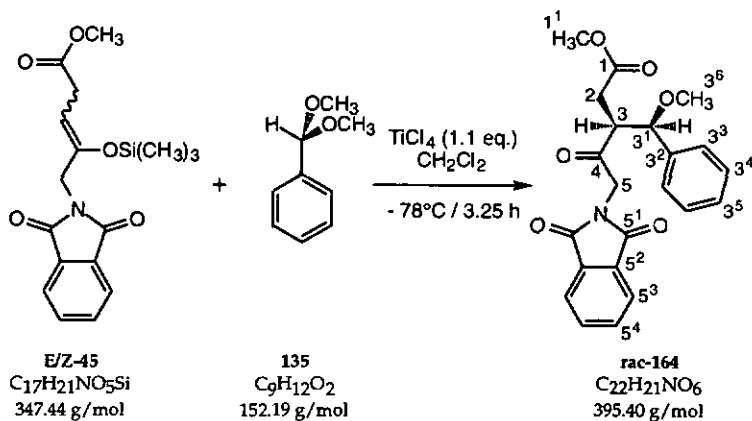
$R_f$  (AcOEt / Heptan 1 : 1): 0.52 (purpurviolett, Ehrlich).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.61 (s (br), 1H, NH); 7.82 - 7.77 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 7.70 - 7.65 (m, 2H, HC(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)); 6.49 (s (br), 1H, HC(2)); 6.07 (d,  $^3J = 1.8$ , 1H, HC(4)); 4.77 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5^1)$ ); 2.06 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3^1)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ /HETCOR S.R.): 168.9 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 134.6 (d, C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)); 132.7 (s, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 127.0 (s, C(5)); 123.9 (s, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 119.3 (s, C(3)); 116.9 (d, C(2)); 110.5 (d, C(4)); 35.0 (t, C(5<sup>1</sup>)); 12.3 (q, C(3<sup>1</sup>)).

MS (DCI): 242 (16), 241 (100,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 240 (16,  $[\text{M}]^+$ ).

8.3.9 (3S,3<sup>1</sup>RS)-3-(1'-Methoxy-1'-phenyl-methyl)-4-oxo-5-N-phthalimido-pentansäuremethylester (rac-164)



Unter  $\text{N}_2$  wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  25 ml trockenes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  in einem 3-Halskolben vorgelegt. Dazu wurde per Spritze frisch destilliertes  $\text{TiCl}_4$  (10 mmol, 1.1 ml, 1.1 eq.) zugegeben, so dass sich eine feinteilige Suspension bildete. Anschliessend wurde langsam eine Lösung von **E/Z-45** (3.13 g, 9.0 mmol) zugetropft. Auf dieselbe Weise wurde eine zweite Lösung von 1.37 g **135** (9.0 mmol, 1 eq., hergestellt gemäss [6]) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $T < -70^\circ\text{C}$ ) zugegeben. Die Reaktion

wurde bei - 78°C gehalten, der Reaktionsverlauf mittels DC kontrolliert. Nach 3.25 h wurde aufgearbeitet (keine weitere visuelle Veränderung gemäss DC).

Mittels 200 ml eisgekühlter 2 N NaOH wurde die Reaktionslösung hydrolysiert und diese mit 4 x 150 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit NH<sub>4</sub>Cl<sub>ges.</sub> gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am RV zu einem braunen Oel (3.7 g) eingengt. Umkristallisation aus CHCl<sub>3</sub>/Hexan lieferte 2.24 g (5.7 mmol, 63%) mässig reines rac-164. Durch wiederholte Kristallisation aus CHCl<sub>3</sub>/Hexan wurden schliesslich 1.64 g (46%) reines Produkt als Diastereomergemisch (7: 3) erhalten.

Durch die Verdampfungsmethode (CHCl<sub>3</sub>/Hexan) konnten Kristalle des Hauptproduktes für die Röntgenstrukturanalyse gewonnen werden.

**R<sub>f</sub> (AcOEt / Hex 1 : 1):** 0.54 (braun, KMnO<sub>4</sub>).

**Smp.:** 160 - 163°C.

**IR (KBr):** 3065w, 3026w, 2996w, 2949m, 2866w, 2829w, 1772m, 1736vs (sh), 1714vs, 1612m, 1494m, 1466m, 1456m, 1442m, 1418s, 1386s, 1363m, 1337m, 1302m, 1284m, 1263m, 1238m, 1210s, 1193m, 1170s, 1097s, 1075s, 1048m, 997m, 978m, 958m, 941m, 929m, 890m, 856w, 837vw, 822vw, 798m (scharf), 772m (scharf), 735s, 716m, 707s, 697m, 617m.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Diastereomer A (unlike): 7.90 - 7.85 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 7.75 - 7.70 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 7.45 - 7.28 (m, 5H, HC<sub>arom.</sub>); 5.00 und 4.84 (2 x d, <sup>2</sup>J = 17.9, je 1H, H<sub>a</sub> und H<sub>b</sub>C(5)); 4.06 (d, <sup>3</sup>J = 10.3, 1H, HC(3<sup>1</sup>)); 3.62 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.40 (ddd, <sup>3</sup>J = 11.6, 10.0, 3.4, 1H, HC(3)); 3.18 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>6</sup>)); 2.73 (dd, J = 17.3, 11.6, 1H, H<sub>a</sub>C(2)); 1.96 (dd, J = 17.3, 3.4, 1H, H<sub>b</sub>C(2)).

**Diastereomer B (like):** 7.82 - 7.80 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 7.71 - 7.68 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 7.45 - 7.28 (m, 5H, HC<sub>arom.</sub>); 4.57 und 4.03 (2 x d, <sup>2</sup>J = 18.0, je 1H, H<sub>a</sub> und H<sub>b</sub>C(5)); 4.30 (d, <sup>3</sup>J = 7.6, 1H, HC(3<sup>1</sup>)); 3.68 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.50 (ddd, <sup>3</sup>J = 9.6, 7.6, 4.8, 1H, HC(3)); 3.24 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>6</sup>)); 2.85 (dd, J = 17.3, 9.5, 1H, H<sub>a</sub>C(2)); 2.79 (dd, J = 17.4, 4.8, 1H, H<sub>b</sub>C(2)).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT/HETCOR S. und L.R.):** Diastereomer A (unlike): 205.4 (s, C(4)); 172.0 (s, C(1)); 168.1 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)); 138.9 (s, C(3<sup>2</sup>)); 134.5 (d,

C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>); 132.8 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 129.34 und 128.0 (2 x d, C(3<sup>3</sup>, 3<sup>3'</sup>), resp. C(3<sup>4</sup>, 3<sup>4'</sup>)); 129.32 (d, C(3<sup>5</sup>)); 123.9 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 86.0 (d, C(3<sup>1</sup>)); 57.5 (q, C(3<sup>6</sup>)); 52.6 (q, C(1<sup>1</sup>)); 51.4 (d, C(3)); 50.0 (t, C(5)); 34.0 (t, C(2)). **Diastereomer B** (like): 203.0 (s, C(4)); 172.7 (s, C(1)); 167.9 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)); 138.5 (s, C(3<sup>2</sup>)); 134.5 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 132.6 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 129.5 und 127.7 (2 x d, C(3<sup>3</sup>, 3<sup>3'</sup>), resp. C(3<sup>4</sup>, 3<sup>4'</sup>)); 129.1 (d, C(3<sup>5</sup>)); 123.9 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 83.5 (d, C(1<sup>1</sup>)); 57.5 (q, C(3<sup>6</sup>)); 53.1 (d, C(3)); 52.5 (q, C(1<sup>1</sup>)); 48.4 (t, C(5)); 33.4 (t, C(2)).

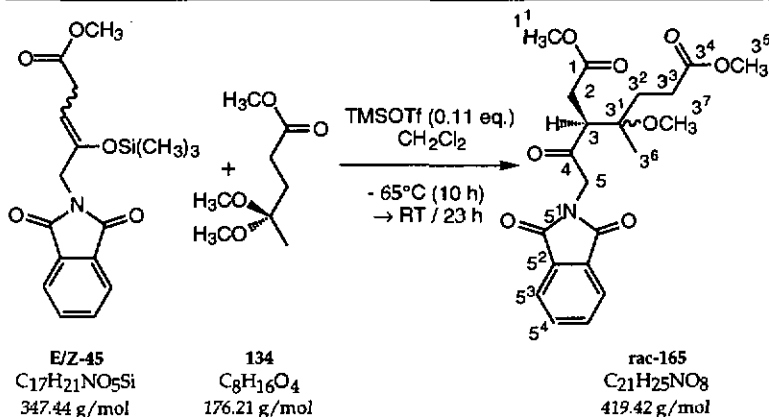
**MS (DCI):** 414 (18), 413 (74, [M + 18]<sup>+</sup>), 397 (11), 396 (46, [M + 1]<sup>+</sup>), 365 (23), 364 (97), 235 (29), 203 (23), 188 (10), 122 (9), 121 (100).

**MS (EI):** Kein Molekülpeak sichtbar; starke Zersetzung.

**EA (C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>, 395.40):** ber.: C 66.82, H 5.35, N 3.54;  
gef.: C 66.36, H 5.50, N 3.34.

**X-RAY:** rel. Konfiguration an den Zentren C(3) und C(3<sup>1</sup>) des Hauptproduktes als R/5 resp. S/R-Diastereomer bestimmt.

8.3.10 4-Methoxy-4-methyl-5-(methoxycarbonylmethyl)-6-oxo-7-N-phthalimido-heptensäuremethylester (rac-165)



Unter N<sub>2</sub> bei RT wurde in einem 50 ml 3-Halskolben eine Lösung von 3.47 g **E/Z-45** (10 mmol, 1 eq.) und 1.76 g **134** (10 mmol, 1 eq.) in 30 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde mittels einer Kühlmischung aus

CO<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub> auf - 65°C abgekühlt. Anschliessend wurden 200 µl TMSOTf (245 mg, 1.1 mmol, 0.11 eq.) langsam zugegeben.

Der Ablauf der Reaktion wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie (Proben wässrig aufgearbeitet: 2N NaOH/CHCl<sub>3</sub>/MgSO<sub>4</sub>) verfolgt. Die Reaktionslösung wurde zuerst 10 h bei - 65°C gehalten; ohne weitere Kühlung erwärmte sie sich langsam über Nacht auf RT.

Mittels 200 ml eisgekühlter 2 N NaOH wurde die Reaktionslösung hydrolysiert und mit 3 x 150 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am RV zu einem braunen Öl eingengt. Durch FC (100 g SiO<sub>2</sub>; LM: AcOEt/Hex 1 : 2 (1500 ml); AcOEt (300 ml)) konnten 2.98 g eines Edukt- (44)/Produktgemisches (rac-165) (68 : 32) erhalten werden. Es gelang durch fraktionierte Kristallisation von 44 (CHCl<sub>3</sub>/Hexan) das Produkt rac-165 anzureichern. So konnte 1.68 g eines Gemisches aus rac-165, (ca. 75%), 44 (20%) und Spuren eines weiteren chiralen Produkts, erhalten werden (ca.5%). Die Gesamtausbeute von rac-165 wurde mit 30% berechnet (<sup>1</sup>H-NMR-Spektren).

**Anmerkung:** In einem weiteren Ansatz wurden 2.5 g eines ähnlichen Gemisches durch eine zweite FC (200 g SiO<sub>2</sub>; LM: AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 : 97 (1500 ml)) angereichert. Es wurde 1.34 g rac-165 (Reinheit ca. 90%) isoliert.

Wiederum 180 mg dieses Gemisches wurden durch präparative DC (Dicke: 1 mm, LM: AcOEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 : 97) weiter aufgereinigt. Für die Charakterisierung wurde davon die reinste Fraktion (50 mg) verwendet.

R<sub>f</sub> (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.36 (braun, KMnO<sub>4</sub>).

IR (Film): 3018m, 2978m, 2953m, 2834w, 1776m, 1735s (sh), 1719vs, 1616w, 1468m, 1438m, 1417s, 1391m, 1352m, 1309m, 1252m, 1195m, 1173m, 1109m, 1086m, 1068m, 1042m, 1012m, 991m, 947m, 888w, 794vw, 756m, 734m, 715m, 667w.

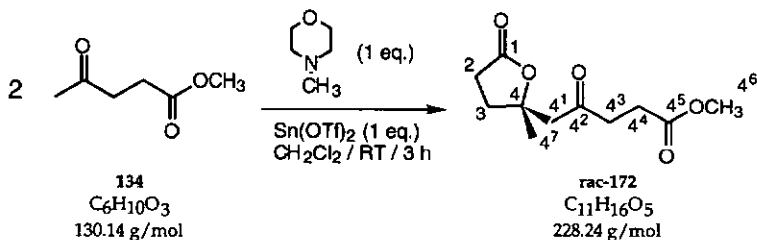
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR S. und L.R.): 7.84 - 7.80 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 7.71 - 7.67 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 4.88 und 4.64 (2 x d, <sup>2</sup>J = 18.0, je 1H, H<sub>a</sub> und H<sub>b</sub>C(5)); 3.68 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>5</sup>)); 3.32 (dd, <sup>3</sup>J = 11.9, 2.7, 1H, HC(3)); 3.21 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>7</sup>)); 2.84 (dd, J = 17.0, 11.9, 1H, H<sub>a</sub>C(2)); 2.42 (ddd, J = 16.0, 9.6, 6.1, 1H, H<sub>a</sub>C(3<sup>3</sup>)); 2.35 (m (ddd, teilw. verdeckt durch H<sub>b</sub>C(2)),

$J = 16.0, 9.5, 6.2, 1\text{H}, \text{H}_b\text{C}(3^3)$ ;  $2.34$  (dd,  $J = 17.1, 2.8, 1\text{H}, \text{H}_b\text{C}(2)$ );  $2.02$  (ddd,  $J = 15.4, 9.5, 6.0, 1\text{H}, \text{H}_a\text{C}(3^2)$ );  $1.68$  (ddd,  $J = 15.4, 9.5, 6.1, 1\text{H}, \text{H}_b\text{C}(3^2)$ );  $1.12$  (s,  $3\text{H}, \text{H}_3\text{C}(3^6)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{HETCOR S. und L. R.}$ ):  $203.9$  (s,  $\text{C}(4)$ );  $173.6$  (s,  $\text{C}(3^4)$ );  $171.9$  (s,  $\text{C}(1)$ );  $167.6$  (s,  $\text{C}(5^1, 5^1)$ );  $133.8$  (d,  $\text{C}(5^4, 5^4)$ );  $132.2$  (s,  $\text{C}(5^2, 5^2)$ );  $123.2$  (d,  $\text{C}(5^3, 5^3)$ );  $77.5$  (s,  $\text{C}(3^1)$ );  $52.0$  (q,  $\text{C}(1^1)$ );  $51.7$  (q,  $\text{C}(3^5)$ );  $49.6$  (d,  $\text{C}(3)$ );  $49.4$  (t,  $\text{C}(5)$ );  $49.1$  (q,  $\text{C}(3^7)$ );  $32.3$  (t,  $\text{C}(2)$ );  $29.8$  (t,  $\text{C}(3^2)$ );  $27.8$  (t,  $\text{C}(3^3)$ );  $18.7$  (t,  $\text{C}(3^6)$ ).

$\text{MS (DCI)}$ :  $437$  (6,  $[\text{M} + 18]^+$ ),  $420$  (5,  $[\text{M} + 1]^+$ ),  $389$  (11),  $388$  (48,  $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$ ),  $356$  (18),  $259$  (35),  $244$  (13),  $243$  (10),  $227$  (54),  $199$  (13),  $195$  (44),  $188$  (11),  $167$  (21),  $160$  (31),  $145$  (100),  $113$  (12),  $85$  (41).

8.3.11 4-Methyl-4-(4'-methoxycarbonyl-2'-oxo-butyl)-1,4-butyllacton (rac-172)



Gemäss *Mukaiyama et al.* [119,236] wurde in einem vorgetrockneten Kolben mit Septum eine Lösung von käuflichem Methyllävulinat (134) (650 mg, 5.0 mmol) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt. Dazu wurde mit einer Spritze 550  $\mu\text{l}$  Methylmorpholin (5.0 mmol, 506 mg, 1 eq.) zugegeben und 5 min bei RT gerührt. Während der Zugabe von 2.08 g  $5\text{n}(\text{OTf})_2$  (5.0 mmol, 1 eq., hergestellt gemäss [120]) trat ein Farbumschlag der Reaktionslösung nach hellgelb auf.

Nach 3 h wurde die Reaktionslösung mit 50 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ges}}$  hydrolysiert. Die Extraktion erfolgte mit  $\text{CHCl}_3$ . Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am RV zu einem Öl (500 mg) eingengt. FC (15 g  $\text{SiO}_2$ ; LM:  $\text{AcOEt}/\text{Hex } 1 : 2$ ) ergab 200 mg (0.8 mmol, 32%) rac-172 als Hauptprodukt neben 5 Spuren weiterer, nicht charakterisierter Nebenprodukte.

**R<sub>f</sub>** (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.16 (braun; KMnO<sub>4</sub>).

**IR (Film):** 2975w (sh), 2955w, 1772vs, 1737s, 1718s, 1439m, 1417w, 1364m, 1279m, 1260m, 1202m, 1169m, 1094m, 1076m, 1023w, 940m, 904vw, 735w, 700vw (sh).

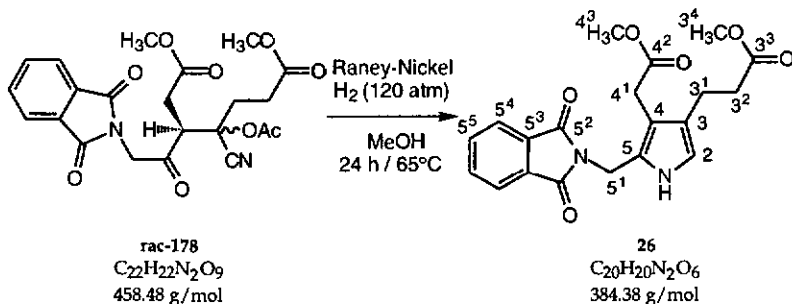
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 3.62 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>6</sup>)); 2.87 (s (Ansätze eines AB-Systems mit  $^2J \approx 17.1$ ), 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)); 2.73 - 2.69 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(2)); 2.61 - 2.53 (m, 4H, H<sub>2</sub>C(4<sup>3</sup>) und (4<sup>4</sup>)); 2.30 - 2.23 (m, 1H, H<sub>a</sub>C(3)); 2.12 - 2.05 (m, 1H, H<sub>b</sub>C(3)); 1.42 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>7</sup>)).

**<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT/HETCOR S.R.):** 205.6 (s, C(4<sup>2</sup>)); 176.3 (s, C(1)); 173.0 (s, C(4<sup>5</sup>)); 84.0 (s, C(4)); 52.2 (t, C(4<sup>1</sup>)); 51.8 (q, C(4<sup>6</sup>)); 38.4 (t, C(2)); 32.6 (t, C(3)); 28.8 und 27.6 (2 x t, C(4<sup>3</sup>) und C(4<sup>4</sup>)); 26.6 (q, C(4<sup>7</sup>)).

**MS (DCI):** 246 (45, [M + 18]<sup>+</sup>), 230 (12), 229 (100, [M + 1]<sup>+</sup>), 211 (13), 197 (26), 169 (12), 115 (52), 100 (25), 99 (47).

8.4 PBG-Synthesen

8.4.1 3-(2-Methoxycarbonyl-ethyl)-4-(methoxycarbonylmethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrrol (26)



1 g Raney-Nickel-Legierung (Ni-Al 1 : 1) wurde nach Vorschrift [232] mit NaOH aktiviert und je dreimal mit H<sub>2</sub>O und MeOH gewaschen.

530 mg (1.16 mmol) des Aldolkopplungsproduktes rac-178 wurden in 10 ml MeOH im Hydriereinsatz aus Glas vorgelegt. Dazu wurde das aktivierte Raney-Nickel in weiteren 15 ml MeOH als Aufschlammung beigelegt.

Während 2.25 h wurde bei 55°C/100 atm H<sub>2</sub> hydriert (gemäss DC-Kontrolle relativ geringer Umsatz). Erneutes Hydrieren während 2.5 h (65°C/120 atm H<sub>2</sub>) führte zu einem Produkt/Eduktgemisch im Verhältnis von ungefähr 1 : 1. Es wurde darauf während weiteren 19 h unter denselben Bedingungen (65°C/120 atm H<sub>2</sub>) hydriert. Anschliessend wurde der Katalysator abfiltriert und das MeOH sorgfältig (< 35°C Wasserbad) am RV abgezogen.

FC (20 g SiO<sub>2</sub>; LM: AcOEt/Hept 3 : 2; p = 0.8 atm - Rohprodukt in wenig MeOH auf die Säule aufgebracht) ergab 240 mg (0.62 mmol, 54%). Umkristallisation aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Heptan lieferte in einem ersten Ansatz 80 mg hellrosafarbene Kristalle, die für die Elementaranalyse verwendet wurden.

R<sub>f</sub> (AcOEt / Hept 2 : 1): 0.48; R<sub>f</sub> (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.33 (violett, Ehrlich).

Smp.: 139 - 142°C.

IR (KBr): 3423m, 3104vw, 3035vw, 2999vw, 2951m, 1764m, 1731vs, 1698vs, 1615w, 1589vw, 1469m, 1436s, 1421m, 1397s, 1348s, 1305m, 1263m, 1232w,

1194s, 1178s, 1111w, 1076m, 1038w, 1003m, 983w, 931m, 846w, 765w, 722m, 716m, 685m.

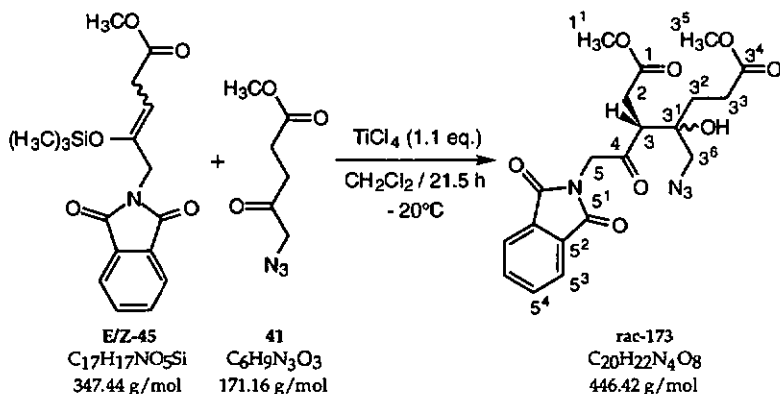
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR S. und L.R.): 8.56 (s (br), 1H, NH); 7.83 - 7.76 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 7.73 - 7.67 (m, 2H, HC(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)); 6.49 (d, <sup>3</sup>J = 2.7, 1H, HC(2)); 4.80 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)); 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 3.65 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>3</sup>)); 3.64 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)); 2.72 (triplettoid, <sup>3</sup>J = 7.6, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)); 2.53 (triplettoid, <sup>3</sup>J ≈ 7.3, 1H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR S. und L.R.): 174.4 (s, C(3<sup>3</sup>)); 173.1 (s, C(4<sup>2</sup>)); 169.0 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 134.7 (d, C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5'</sup>)); 132.7 (s, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 125.3 (s, C(5)); 124.0 (s, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 122.2 (s, C(4)); 116.0 (d, C(2)); 113.7 (s, C(3)); 52.6 (q, C(3<sup>4</sup>)); 52.1 (q, C(4<sup>3</sup>)); 35.3 (t, C(3<sup>2</sup>)); 33.0 (t, C(5<sup>1</sup>)); 30.3 (t, C(4<sup>1</sup>)); 21.2 (t, C(3<sup>1</sup>)).

MS (DCI): 385 (68, [M + 1]<sup>+</sup>), 384 (33, [M]<sup>+</sup>), 352 (43, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 326 (18), 325 (67), 324 (13), 312 (20), 311 (67), 265 (16), 251 (30), 239 (11), 238 (100, [M - Phthalimid]<sup>+</sup>), 237 (21), 178 (19), 146 (13), 77 (16), 76 (19), 59 (20), 58 (20).

EA (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 384.38): ber.: C 62.49, H 5.25, N 7.29;  
gef.: C 62.32, H 5.38, N 7.23.

8.4.2 4-Azidomethyl-4-hydroxy-5-(methoxycarbonylmethyl)-6-oxo-7-N-phthalimido-heptansäuremethylester (rac-173)



In einem vorgetrockneten 100 ml Zweihalskolben mit Tieftemperaturthermometer wurde unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss eine Lösung von 1.21 ml (2.09 g, 11 mmol, 1.1 eq.) TiCl<sub>4</sub> in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und mit N<sub>2</sub> (l) auf ca. - 40°C abgekühlt. Dazu wurde langsam eine Lösung von E/Z-45 (3.5 g, ca. 10 mmol, Gehalt an E/Z-45 89%) in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugetropft. Anschliessend wurde in gleicher Weise eine Lösung von 41 (1.72 g, 10 mmol, 1.0 eq., hergestellt gemäss [6]) in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (T < - 20°C) zugegeben. Während 14.5 h wurde die Reaktion bei - 20°C gehalten, danach wurde noch 7 h bei - 10°C weitergerührt.

Die Extraktion erfolgte mit 3 x 150 ml CHCl<sub>3</sub> gegen NaHCO<sub>3</sub> ges. (starke Emulsionsbildung). Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV zu einem braunen Oel (3.20 g) eingeeengt.

Durch FC (110 g SiO<sub>2</sub>; LM: AcOEt/Hex 1 : 1 (1500 ml); p = 0.8 atm) konnte neben verschiedenen Nebenprodukten eine Hauptfraktion von 1.17 g eines Gemisches aus 44 und rac-173 erhalten werden.

Durch Kristallisation aus CHCl<sub>3</sub>/Hexan gelang es, eine grössere Menge von 44 (890 mg) abzutrennen. Die Mutterlauge (280 mg, Gemisch aus 44/rac-173 im Verhältnis von ca. 5 : 1) wurde wieder eingeeengt und erneut chromatographiert (Reversphase 5 g (C<sub>18</sub>); LM: MeOH/H<sub>2</sub>O 1 : 1; p = 0.8 atm). Es gelang, 30 mg rac-173 (0.7 mmol, < 1%) rein zu isolieren.

Diese 30 mg Kopplungsprodukt wurden für die Charakterisierung von rac-173 herangezogen und anschliessend vollständig zu 26 umgesetzt.

R<sub>f</sub> (AcOEt / Hex 1 : 1 / SiO<sub>2</sub>): 0.32 (braun, KMnO<sub>4</sub>).

R<sub>f</sub> (MeOH / H<sub>2</sub>O 2 : 1 / RP-C<sub>18</sub>): 0.29 (braun, KMnO<sub>4</sub>).

IR (KBr): 3474m (br), 2955m, 2927m, 2852w, 2110vs (N<sub>3</sub>), 1777s, 1742vs (sh), 1719vs, 1616w, 1469m, 1439s, 1418vs, 1392s, 1366m (sh), 1308s, 1264s, 1196s, 1177s, 1139m, 1105m, 1089m, 1075m (sh), 1048m, 1015w, 992w, 946m, 891vw, 855vw, 796vw, 732m, 716s.

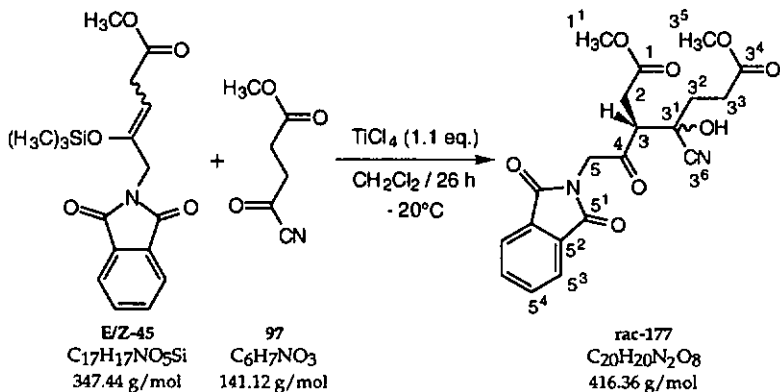
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR 5. und L.R.): 7.87 - 7.84 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 7.74 - 7.72 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 4.95 und 4.82 (2 x d, <sup>2</sup>J = 18.4, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(5)); 3.77 (s, 1H, HOC(3<sup>1</sup>)); 3.71 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.70 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>5</sup>)); 3.54 (dd, <sup>3</sup>J = 11.5, 3.2, 1H, HC(3)); 3.45 und 3.32 (2 x d, <sup>2</sup>J = 12.9, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(3<sup>6</sup>)); 2.86 (dd, J = 17.0, 11.5, 1H, H<sub>a</sub>C(2)); 2.58 (dd, J = 17.3, 3.3, 1H, H<sub>b</sub>C(2));

2.53 - 2.41 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>3</sup>)); 2.02 - 1.93 (m, 1H, H<sub>a</sub>C(3<sup>2</sup>)); 1.83 - 1.77 (m, 1H, H<sub>b</sub>C(3<sup>2</sup>)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR 5. und L.R.): 207.1 (s, C(4)); 175.0 (s, C(3<sup>4</sup>)); 172.7 (s, C(1)); 168.5 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 134.9 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.7 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 124.2 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 75.1 (s, C(3<sup>1</sup>)); 56.9 (t, C(3<sup>6</sup>)); 53.0 (q, C(1<sup>1</sup>)); 52.8 (q, C(3<sup>5</sup>)); 50.2 (d, C(3)); 49.8 (t, C(5)); 33.0 (t, C(2)); 29.7 (t, C(3<sup>2</sup>)); 28.5 (t, C(2<sup>3</sup>)).

MS (DCI): 464 (0.4, [M + 18]<sup>+</sup>), 447 (0.3, [M + 1]<sup>+</sup>), 429 (0.7, [M + 1 - N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 160 (37), 115 (100), 100 (35), 87 (12).

#### 8.4.3 4-Cyano-4-hydroxy-5-(methoxycarbonylmethyl)-6-oxo-7-N-phthalimido-heptansäuremethylester (rac-177)



In einem trockenen 500 ml Zweihalskolben mit Tieftemperaturthermometer wurde unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss eine Lösung von 10.44 g (55 mmol, 1.1 eq.) TiCl<sub>4</sub> in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und auf ca. - 50°C abgekühlt. Dazu wurde langsam eine Lösung von E/Z-45 (17.37 g, 50 mmol, 1.0 eq.) in 80 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugetropft, anschliessend wurde in gleicher Weise eine Lösung von 97 (8.47 g, 60 mmol, 1.2 eq.) in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (T < - 20°C) zugefügt. Während 25.5 h wurde bei - 20°C gerührt und der Reaktionsverlauf <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch verfolgt (Auftreten der H<sub>2</sub>C(5)-Signale der Aldolprodukte bei 4.94/4.71 (AB-System) und bei 4.87 ppm (singulettartig 200 MHz)).

Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 300 ml H<sub>2</sub>O gestoppt. Die Extraktion erfolgte mit 3 × 200 ml CHCl<sub>3</sub>. Die vereinigten organischen Phasen wurden

über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem rötlichbraunen Öl (25.9 g) eingengt, welches über Nacht im Kühlschrank erstarrt.

Nach mehreren vergeblichen Versuchen gelang es, durch Behandeln mit Aktivkohle in EtOH und fraktionierter Kristallisation aus Ethanol einen Teil des Cyanhydrins rac-177 als weissliche, klebrige Masse zu isolieren. Diese wurde ein zweites Mal aus Ethanol umkristallisiert (4.69 g, 11.3 mmol, 23 %) und für verschiedene Hydrierungsversuche und auch für die Elementaranalyse verwendet.

Alle Kristallisationsversuche, um Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse zu erhalten, schlugen fehl (farblose, feine Kristallnester). Aus weiteren Kristallisationsversuchen (Ethanol resp.  $\text{CHCl}_3$ /Heptan) konnten über eine längere Zeit noch 5.07 g rac-177 verschiedener Reinheit gewonnen werden. Die Totalausbeute betrug 9.76 g (47%).

$\text{R}_f$  zersetzt sich auf  $\text{SiO}_2$  unter HCN-Abspaltung zu rac-176.

Smp.: 124.8 - 126.5°C.

IR (KBr): 3363m, 2945w, 1775s, 1738s (sh), 1723vs, 1698vs, 1616vw, 1471w, 1438s (sh), 1422s, 1399s, 1375m, 1360m, 1338w, 1313m, 1307m (sh), 1287w, 1271w, 1217m, 1196s, 1177m, 1130m, 1090s, 1074w, 1052w (br), 1018vw, 994w, 975m, 959vw, 942m, 903w, 891w, 862vw, 791w, 727m, 717w, 703vw, 623w.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ /HETCOR S. und L.R.): 7.88 - 7.86 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>)); 7.75 - 7.73 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 5.63 (s, 1H, HOC(3<sup>1</sup>)); 4.94 und 4.71 (2 x d,  $^2J = 18.1$ , je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(5)); 3.744 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>5</sup>)); 3.737 (s, 3H, H<sub>2</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.47 (dd,  $^3J = 11.3, 2.9$ , 1H, HC(3)); 3.16 (dd,  $J = 17.4, 11.3$ , 1H, H<sub>2</sub>C(2)); 2.86 (dt,  $J = 17.6, 7.6$ , 1H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)); 2.76 (dd,  $J = 17.4, 2.9$ , 1H, H<sub>b</sub>C(2)); 2.73 (m, 1H, H<sub>b</sub>C(3<sup>2</sup>)); 2.20 (t,  $^3J = 6.9$ , 1H, H<sub>2</sub>C(3<sup>3</sup>)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ /HETCOR S. und L.R.): 202.6 (s, C(4)); 174.8 (s, C(3<sup>4</sup>)); 171.8 (s, C(1)); 168.4 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)); 135.0 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 132.6 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 124.3 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 118.5 (s, C(3<sup>6</sup>)); 72.9 (s, C(3<sup>1</sup>)); 53.2 (q, C(1<sup>1</sup>?)); 53.1 (q, C(3<sup>5</sup>?)); 53.1 (d, C(3)); 49.5 (t, C(5)); 34.1 (t, C(3<sup>3</sup>)); 33.7 (t, C(2)); 29.9 (t, C(3<sup>2</sup>)).

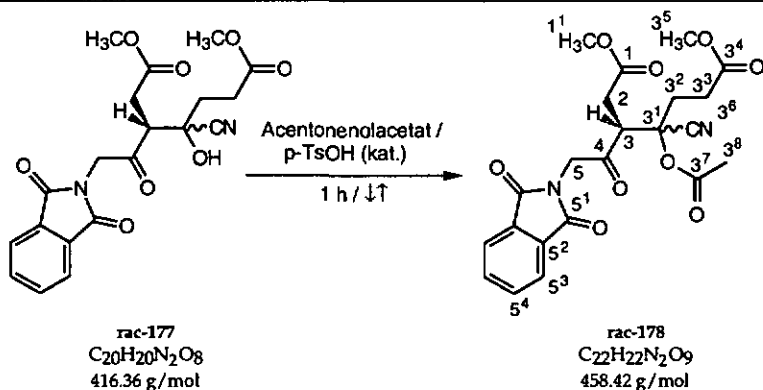
MS (EI): 229 (28), 197 (35), 169 (15), 160 (63), 115 (100, [P-Seitenkette]<sup>+</sup>), 104 (29), 87 (26), 77 (32), 59 (24), 55 (48).

MS (DCI): 408 (100, [M + 18 - CN]<sup>+</sup>), 391 (28, [M + 1 - CN]<sup>+</sup>), 246 (48), 229 (72), 214 (18), 197 (38), 160 (19), 115 (60), 100 (71).

MS (FAB): 439 (47, [M + Na]<sup>+</sup>), 417 (100, [M + 1]<sup>+</sup>), 412 (13), 399 (15), 390 (42, [M + 1 - CN]<sup>+</sup>), 385 (37), 367 (11), 358 (47), 353 (30), 326 (32), 298 (11), 244 (18), 216 (28).

EA (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub><sup>1/4</sup>CHCl<sub>3</sub>, 446.22): ber.: C 54.50, H 4.57, N 6.28, Cl 5.96;  
gef.: C 54.39, H 4.69, N 6.20, Cl 4.59.

8.4.4 4-O-Acetyl-4-cyano-5-(methoxycarbonylmethyl)-6-oxo-7-N-phthalimido-heptansäuremethylester (rac-178)



In einem 100 ml Kolben mit Rückflusskühler wurde eine Lösung von 11.23 g rac-178 (62% Gehalt an Cyanhydrin, ca. 8.0 g, 19.2 mmol, 1.0 eq.) und 220 mg p-TsOH·H<sub>2</sub>O (1.2 mmol, ca. 0.06 eq.) in 35 ml Acetonolacetat (32.2 g, 320 mmol, 16 eq.) vorgelegt. Darauf wurde während 1 h rückflüssiert (Verfärbung der Reaktionslösung nach Grau).

Die Extraktion erfolgte mit 3 x 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegen 250 ml 1N NaHCO<sub>3</sub>. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV zu einem braunen Oel (14.34 g) eingeeengt.

FC (180 g SiO<sub>2</sub>; LM: AcOEt/Hept 1 : 1 (1000 ml), 3 : 2 (500 ml), 4 : 1 (500 ml); p = 0.8 atm) ergab neben 44 und Spuren weiterer, nicht charakterisierter Nebenprodukte, 4.94 g rac-178 (10.78 mmol, 56%) verschiedener Reinheit.

Für die Charakterisierung wurden 250 mg Rohprodukt in 20 ml MeOH aufgenommen, mit Aktivkohle behandelt und über Celite filtriert.

$R_f$  (AcOEt / Heptan 2 : 1): 0.32 (braun,  $KMnO_4$ ).

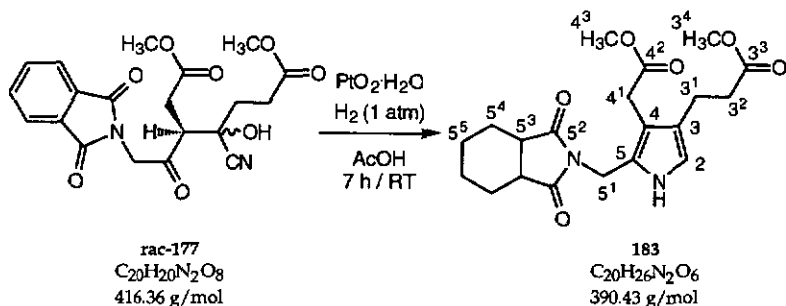
IR (KBr): 3615w (sh), 3550w (sh), 3480w, 3005w, 2957m, 1778s (sh), 1735vs (sh), 1719vs, 1615w, 1469m, 1439s 1417s, 1391s, 1371s, 1312m, 1266m, 1211s, 1179s (sh), 1132m, 1086m, 1049m, 1016m, 990w, 940m, 898w, 795vw, 724m (sh), 716s, 618vw.

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ /HETCOR S. und L.R.): 7.82 - 7.79 (m, 2H,  $HC(5^3, 5^3)$ ); 7.73 - 7.68 (m, 2H,  $HC(5^4, 5^4)$ ); 4.89 und 4.75 (2 x d,  $^2J = 18.3$ , je 1H,  $H_a$  resp.  $H_bC(5)$ ); 3.87 (dd,  $^3J = 11.3, 3.2$ , 1H,  $HC(3)$ ); 3.71 (s, 3H,  $H_3C(1^1)$ ); 3.67 (s, 3H,  $H_3C(3^5)$ ); 3.10 (dd,  $J = 17.3, 11.3$ , 1H,  $H_aC(2)$ ); 2.65 (dd,  $J = 17.3, 3.1$ , 1H,  $H_aC(2)$ ); 2.62 (m, 1H,  $H_aC(3^2)$ ); 2.55 (triplettoid,  $J = 7.3$ , 2H,  $H_2C(3^3)$ ); 2.33 (m, 1H,  $H_bC(3^2)$ ); 2.22 (s, 3H,  $H_3C(4^3)$ ).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ /HETCOR S. und L.R.): 200.4 (s, C(4)); 172.4 (s, C(3<sup>4</sup>)); 171.2 (s, C(1)); 168.9 (s, C(3<sup>7</sup>)); 167.9 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 134.8 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.6 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 124.1 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 115.6 (s, C(3<sup>6</sup>)); 74.7 (s, C(3<sup>1</sup>)); 53.2 (q, C(1<sup>1</sup>)); 52.7 (q, C(3<sup>5</sup>)); 49.5 (t, C(5)); 48.1 (d, C(3)); 33.0 (t, C(2)); 30.5 (t, C(3<sup>2</sup>)); 28.9 (t, C(3<sup>3</sup>)); 21.4 (q, C(3<sup>8</sup>)).

MS (DCI): 477 (18), 476 (100,  $[M + 18]^+$ ), 459 (10,  $[M + 1]^+$ ), 417 (17), 416 (43), 400 (21), 399 (68), 367 (12), 255 (17), 238 (13), 83 (16).

8.4.5 5-N-Hexahydrophthalimidomethyl-3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-(methoxycarbonylmethyl)-pyrrol (183)



50 mg  $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  wurden unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre in 7 ml AcOH vorgelegt. Dazu wurden 210 mg kristallines Cyanhydrin rac-177 (0.5 mmol) gelöst in 5 ml AcOH gegeben. Unter kräftigem Rühren wurde anschliessend das Reaktionsgefäss ausgiebig mit  $\text{H}_2$  gespült. Während 7 h wurde bei Normaldruck hydriert (laufende DC-Kontrolle; LM: AcOEt/Hex 1 : 1 - Ehrlich).

Die Reaktionslösung wurde mit 100 ml 1N  $\text{NaHCO}_3$  hydrolysiert und danach mit  $3 \times 30$  ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem braunen Oel eingengt.

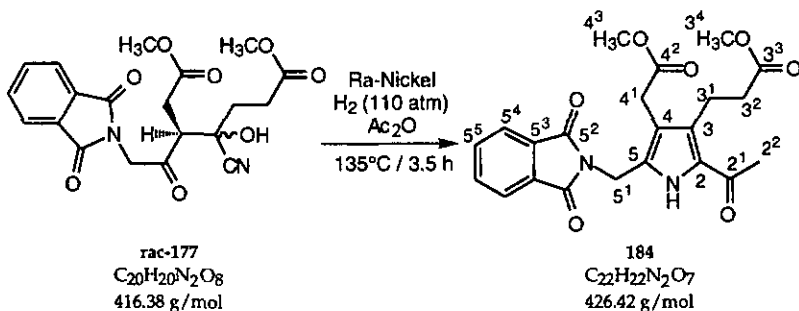
FC (10 g  $\text{SiO}_2$ ; LM: AcOEt/Hex 1 : 1;  $p = 0.5$  atm) ergab 40 mg (0.1 mmol, 20%) des PBG-Derivats 183. Weiter wurden Spuren von 26 und viele polare, nicht näher untersuchte Zersetzungsprodukte detektiert (DC).

$R_f$  (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.23 (purpurviolett, Ehrlich).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.58 (s (br), 1H, NH); 6.46 (d,  $^3J = 2.6$ , 1H, HC(2)); 4.57 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5^1)$ ); 3.67 und 3.64 (2 x s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(4^3)$  und  $\text{H}_3\text{C}(3^4)$ ); 3.58 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4^1)$ ); 2.83 (m, 2H, HC( $5^3$ ,  $5^3$ )); 2.67 (triplettoid 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3^1)$ ); 2.53 (triplettoid, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3^2)$ ); 1.94 - 1.58 (m, 4H,  $\text{H}_2\text{C}(5^4$ ,  $5^4)$ ); 1.61 - 1.42 (m, 4H,  $\text{H}_2\text{C}(5^5$ ,  $5^5)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): (Die Zuordnung erfolgte in Analogie zu 26). 180.0 (s, C( $5^2$ ,  $5^2$ )); 173.8 und 172.6 (2 x s, C( $3^3$ ) und C( $4^2$ )); 124.6 (s, C(5)); 121.4 (s, C(4)); 115.3 (d, C(2)); 113.1 (s, C(3)); 52.0 und 51.6 (2 x q, C( $3^4$ ) und C( $4^3$ )); 39.8 (d, C( $5^3$ ,  $5^3$ )); 34.7 (t, C( $3^2$ )); 33.0 (t, C( $5^1$ )); 29.6 (t, C( $4^1$ )); 23.6 und 21.5 (2 x t, C( $5^4$ ,  $5^4$ ) und C( $5^5$ ,  $5^5$ )); 20.6 (t, C( $3^1$ )).

8.4.6 2-Acetyl-3-(2-methoxycarbonylethyl)-4-(methoxycarbonylmethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrrol (184)



500 mg Raney-Nickel-Legierung (Ni/Al 1 : 1) wurden gemäss [232] mit NaOH aktiviert und dreimal mit  $\text{H}_2\text{O}$ , dreimal mit AcOH und einmal mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  konditioniert.

1.26 g (3.03 mmol) des Cyanhydrins rac-177 wurde in 50 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  in einem Hydriereinsatz aus Glas vorgelegt. Das aktivierte Raney-Nickel wurde in weiteren 20 ml  $\text{Ac}_2\text{O}$  als Aufschlammung zugefügt.

Während 3.5 h wurde bei  $135^\circ\text{C}/110 \text{ atm H}_2$  hydriert. Es konnte ein Druckanstieg auf 120 atm  $\text{H}_2$  beobachtet werden; danach fiel dieser stetig bis auf 30 atm  $\text{H}_2$  ab. Die Reaktionslösung wurde vom Katalysator abpipettiert und der feste Rückstand mit MeOH gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden sorgfältig am RV zu einem grünen, klaren Oel (1.37 g) eingengt.

Das Rohprodukt wurde in  $\text{CHCl}_3$  aufgenommen und dreimal über eine kurze  $\text{SiO}_2$ -Säule filtriert. Die nun hellgrüne Lösung wurde aus  $\text{CHCl}_3$ /Ether umkristallisiert und lieferte 270 mg **184** (21%) als hellgelbe Kristallmasse.

Umkristallisation aus  $\text{CHCl}_3$ /Ether brachte keine Verbesserung der Reinheit; es wurde Cokristallisation eines unbekanntes Nebenproduktes beobachtet.

Smp.: 179.5 - 180.8°C

IR (KBr): 3343s (scharf), 2998vw, 2975vw, 2953w, 1766m, 1737s, 1728s, 1713vs, 1650s (scharf), 1582vw, 1494w, 1442m, 1427s, 1400s, 1370m, 1349s, 1310m, 1269m, 1206s, 1175s, 1137vw, 1105w, 1088vw, 1027w, 995vw, 969vw, 941m, 926vw, 901vw, 848vw, 750w, 714m, 697w, 674vw, 634vw, 611vw.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 9.47 (s (br), 1H, NH); 7.86 - 7.83 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 7.75 - 7.71 (m, 2H, HC(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 4.82 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)); 3.67 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)); 3.67 und 3.65 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>) und (4<sup>3</sup>)); 3.03 - 2.99 (m (triplettoid), 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)); 2.54 - 2.50 (m (triplettoid), 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)); 2.44 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(2<sup>2</sup>)). Zusätzliche Signale bei 4.14 ppm (q) und 1.26 ppm (t).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):** 11.73 (s (br), 1H, NH); 8.00 - 7.92 (m, 4H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>) und HC(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 4.89 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)); 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup> resp. 4<sup>3</sup>)); 3.60 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)); 3.34 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup> resp. 4<sup>3</sup>)); 2.97 - 2.93 (m (triplettoid), 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)); 2.55 - 2.51 (m (triplettoid), 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)); 2.50 (s, 3H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO/HETCOR S.R.):** 187.2 (s, C(2<sup>1</sup>)); 172.9 und 171.5 (2 x s, C(3<sup>3</sup>) und C(4<sup>2</sup>)); 167.6 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 134.5 (d, C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 131.8 (s, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 123.1 (s, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 130.2, 129.5, 127.3 und 115.2 (4 x s, C(2), C(3), C(4) und C(5)); 51.4 und 51.2 (2 x q, C(3<sup>4</sup>) und C(4<sup>3</sup>)); 33.9 (t, C(3<sup>2</sup>)); 33.0 (t, C(5<sup>1</sup>)); 28.6 (t, C(4<sup>1</sup>)); 27.4 (q, C(2<sup>2</sup>)); 20.4 (t, C(3<sup>1</sup>)).

**<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** Die Zuordnung der Signale erfolgte in Analogie zum in d<sub>6</sub>-DMSO gemessenen Spektrum). 187.1 (s, C(2<sup>1</sup>)); 173.2 und 172.1 (2 x s, C(3<sup>3</sup>) und C(4<sup>2</sup>)); 168.1 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 134.3 (d, C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 131.9 (s, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 123.7 (s, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 129.7, 128.8, 128.7 und 116.6 (4 x s, C(2), C(3), C(4) und C(5)); 52.2 und 51.7 (2 x q, C(3<sup>4</sup>) und C(4<sup>3</sup>)); 34.8 (t, C(3<sup>2</sup>)); 32.2 (t, C(5<sup>1</sup>)); 29.3 (t, C(4<sup>1</sup>)); 27.3 (q, C(2<sup>2</sup>)); 20.9 (t, C(3<sup>1</sup>)).

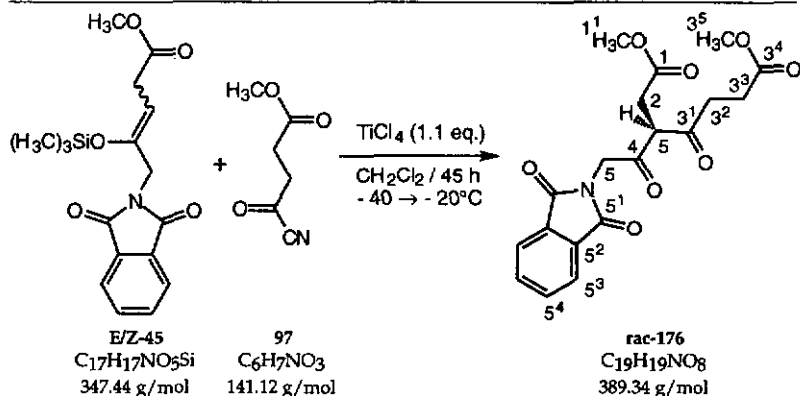
**MS (DCI):** 441 (20, ?), 428 (36), 427 (100, [M + 1]<sup>+</sup>), 426 (15), 397 (15), 396 (14), 395 (38, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 384 (31), 383 (73, [M - COCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 367 (14), 353 (21), 351 (22), 323 (15), 293 (21), 160 (10).

**EA (C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 426.42):** ber.: C 61.96, H 5.35, N 6.57;

gef.: C 61.84, H 5.38, N 6.40.

8.5 **Synthese des PBG-analogen Pyrazols**

## 8.5.1 5-(Methoxycarbonylmethyl)-4,6-dioxo-7-N-phthalimido-heptensäuremethyl-ester (rac-176)

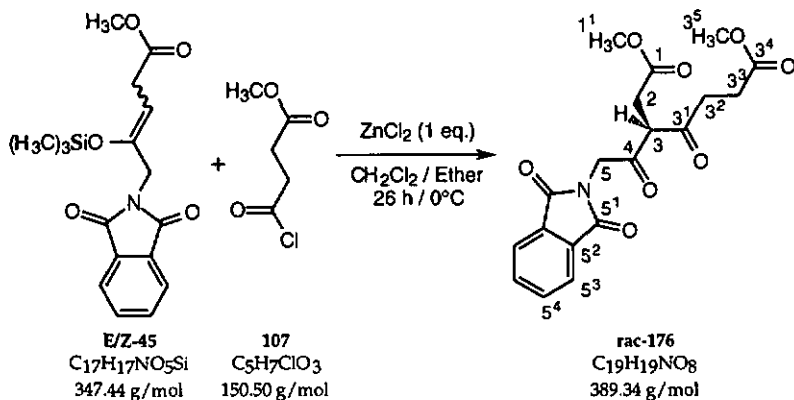


In einem vorgetrockneten 50 ml Zweihalskolben wurde unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss eine Lösung von 1.04 g (5.5 mmol, 1.1 eq.)  $\text{TiCl}_4$  in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und auf  $-40^\circ\text{C}$  abgekühlt. Per Spritze wurde anschliessend langsam eine Lösung von **E/Z-45** (1.74 g, ca. 5.0 mmol) in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft; auf dieselbe Weise wurde eine Lösung von **97** (710 mg, 5.0 mmol, 1.0 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $T = -40^\circ\text{C}$ ) zugefügt. Während 19 h wurde die Reaktionslösung bei  $-35^\circ\text{C}$  gehalten, danach wurde die Temperatur auf  $-20^\circ\text{C}$  erhöht und weitere 26 h gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgte durch direkte Zugabe von  $\text{NaHCO}_3$  ges ins Reaktionsgefäss bei  $-20^\circ\text{C}$ . Extrahiert wurde mit  $\text{CHCl}_3$ , anschliessend wurden die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am RV zu einem braunen Oel eingengt (1.37 g). FC (50 g  $\text{SiO}_2$ ; LM:  $\text{AcOEt}/\text{Hex}$  2 : 5 (700 ml);  $p = 0.8$  atm) ergab neben Spuren verschiedener Nebenprodukte 410 mg (1.5 mmol, 30%) Edukt und 330 mg **rac-176** (0.85 mmol, 17%). Umkristallisation aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$  lieferte weisse Nadeln für die Elementaranalyse.

In weiteren Ansätzen konnte Ausbeuten von über 30% (nach FC und Kristallisation) erzielt werden.

**Anmerkung:** Das Kopplungsprodukt **rac-176** konnte direkt durch die Aldolreaktion von **E/Z-45** mit käuflichem **107** erhalten werden. Dieser Reaktionsweg erwies sich als einfacher:



In einem 100 ml Zweihalskolben wurde unter  $H_2O$ -Ausschluss  $ZnCl_2$  (1.36 g, 10.0 mmol, 1 eq.) vorgelegt. Dazu wurde ein Lösungsmittelgemisch aus 5 ml trockenem Ether und 15 ml trockenem  $CH_2Cl_2$  gegeben und auf  $0^\circ C$  abgekühlt. Per Spritze wurde anschliessend **E/Z-45** (3.36 g, 9.7 mmol), gefolgt von **107** (1.50 g, 10 mmol, 1.0 eq.), zugetropft.

Während 26 h wurde bei  $0^\circ C$  gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Hydrolyse mit 150 ml  $H_2O$ . Die Lösung wurde mit 3 x 100 ml  $CHCl_3$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 2 x 100 ml  $H_2O$  gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem orangen, viskosen Oel eingengt (3.87 g).

FC (100 g  $SiO_2$ ; LM:  $AcOEt/Hex$  2 : 3 (1000 ml), 3 : 2 (1000 ml);  $p = 0.8$  atm) ergab neben zurückisoliertem **44** einen weissen Festkörper (1.97 g, 52%), der dieselben spektroskopischen Daten wie das Diketon **rac-176** besass. Umkristallisation aus  $CHCl_3/Hexan$  ergab 1.40 g (37%) weisse Kristalle.

**R<sub>f</sub>** ( $AcOEt / Hex$  2 : 5): 0.22 (braun,  $KMnO_4$ ).

**Smp.:** 102.2 - 104.2°C.

**IR (KBr):** 2957w, 2927vw, 1773w, 1748s (sh), 1729vs, 1718vs, 1615vw, 1468w, 1438w, 1416m, 1408m (sh), 1385m, 1357m, 1317w, 1127w, 1248vw, 1205m, 1168w, 1106m, 1090vw, 1057w, 1026vw, 931w, 757w, 718m.

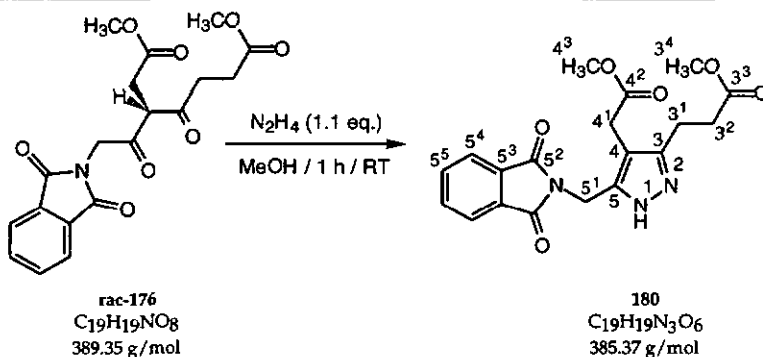
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.88 - 7.86 (m, 2H,  $HC(5^3, 5^3)$ ); 7.76 - 7.73 (m, 2H,  $HC(5^4, 5^4)$ ); 4.75 und 4.70 (2 x d,  $^2J = 18.1$ , je 1H,  $H_a$  resp.  $H_bC(5)$ ); 4.31 (t,

$^3J = 7.2$ , 1H, HC(3)); 3.71 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.69 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>5</sup>)); 3.01 (d,  $^3J = 7.2$ , 2H, H<sub>2</sub>C(2)); 2.95 - 2.88 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)); 2.68 (triplettoid,  $^3J \approx 6.3$ , 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>3</sup>)).  
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR S. und L.R.): 202.5 (s, C(3<sup>1</sup>)); 198.2 (s, C(4)); 173.4 (s, C(3<sup>4</sup>)); 172.0 (s, C(1)); 168.1 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 134.9 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.7 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 124.3 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 60.4 (d, C(3)); 53.0 (q, C(1<sup>1</sup>)); 52.6 (q, C(3<sup>5</sup>)); 47.3 (t, C(5)); 37.5 (t, C(3<sup>2</sup>)); 33.1 (t, C(2)); 28.5 (t, C(3<sup>3</sup>)).

MS (EI): 390 (1, [M + 1]<sup>+</sup>), 358 (2, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 229 (46, [M - PhthCH<sub>2</sub> (160)]<sup>+</sup>), 201 (13), 197 (54), 169 (50), 160 (100, [PhthCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 141 (17), 133 (11), 115 (99, [P-Seitenkette]<sup>+</sup>), 104 (13), 77 (13), 59 (11), 55 (20).

EA (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>8</sub>, 389.34): ber.: C 58.61, H 4.92, N 3.60;  
 gef.: C 58.41, H 4.99, N 3.40.

8.5.2 3-(2-methoxycarbonylethyl)-4-(methoxycarbonylmethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrazol (180)



In einem 25 ml Kolben wurde rac-176 (183 mg, 0.47 mmol) in 3 ml MeOH vorgelegt. Um das Edukt vollständig in Lösung zu bringen, musste das Reaktionsgefäß leicht erwärmt werden. Darauf wurde die Lösung ins Eisbad gestellt und unter Rühren per *Eppendorf*-Pipette 25.1 µl N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (25.9 mg, 0.52 mmol, 1.1 eq.) zugegeben.

Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (LM: 100% AcOEt) verfolgt. Nach 1 h wurde der MeOH am RV abgezogen, der Rückstand in 5 ml CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und über eine kurze SiO<sub>2</sub>-Säule von 2 cm (Pasteurpipette) filtriert.

Um letzte Spuren des Hydrazins zu entfernen, wurde der Rückstand in ca. 30 ml 2N HCl aufgenommen und mit 3 x 30 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 1N NaHCO<sub>3</sub> gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am RV eingeengt. Ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Rohprodukts (150 mg, 0.39 mmol, 83%) zeigte praktisch keine Verunreinigungen. Für die Charakterisierung wurde ein Teil dieser Probe aus CHCl<sub>3</sub>/Hexan umkristallisiert.

**R<sub>f</sub> (AcOEt):** 0.40.

**Smp.:** 119 - 120°C.

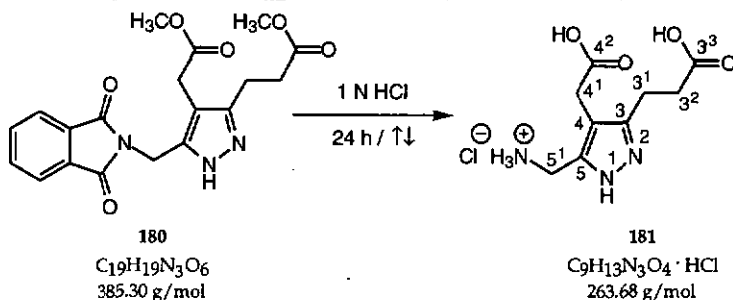
**IR (KBr):** 3187w, 3139w, 3079vw, 3035vw, 2957w, 2922vw, 1770w, 1730s, 1713vs, 1616vw, 1586vw, 1512vw, 1467w, 1440w, 1426m, 1397m, 1350m, 1313w, 1300m, 1281w, 1239vw, 1197m, 1168w, 1140vw, 1096m, 1073vw, 1059vw, 1032vw, 1006w, 945vw, 927vw, 846vw, 770vw, 715m.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.85 - 7.82 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 7.73 - 7.70 (m, 2H, HC(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 4.86 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)); 3.67 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 3.61 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>3</sup>)); 3.59 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)); 2.89 - 2.85 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)); 2.67 - 2.63 (m, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)).

**<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR S. und L.R.):** 173.6 (s, C(3<sup>3</sup>)); 171.8 (s, C(4<sup>2</sup>)); 168.0 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 145.1 (s, C(3)); 142.0 (s, C(5)); 134.0 (d, C(5<sup>5</sup>, 5<sup>5</sup>)); 132.0 (s, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 123.4 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 109.1 (s, C(4)); 52.0 (q, C(4<sup>3</sup>)); 51.8 (q, C(3<sup>4</sup>)); 32.9 (t, C(3<sup>2</sup>)); 32.5 (t, C(5<sup>1</sup>)); 28.5 (t, C(4<sup>1</sup>)); 20.3 (t, C(3<sup>1</sup>)).

**MS (EI):** 386 (60, [M + 1]<sup>+</sup>), 385 (20, [M]<sup>+</sup>), 354 (48, [M - OCH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 353 (100, [M - CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup>), 326 (46), 321 (43), 309 (11), 293 (66), 266 (63), 252 (12), 160 (37), 147 (10), 130 (10), 119 (21), 104 (10), 77 (23), 65 (10).

**EA (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>, 385.37):** ber.: C 59.21, H 4.97, N 10.91;  
gef.: C 59.06, H 4.93, N 10.94.

8.5.3 3-(2-Carboxyethyl)-4-(carboxymethyl)-5-methylamino-pyrazol Hydrochlorid (**181**)


In einem 10 ml Kolben mit Rückflusskühler wurde eine Lösung von 400 mg kristallinem **180** (1.04 mmol) in 5 ml 1N HCl vorgelegt. Gemäss DC-Kontrolle war nach 24 h Rückflussieren (Oelbadtemperatur 120°C) alles Edukt **180** umgesetzt.

Die Reaktionslösung wurde im Gefrierfach auf -20°C abgekühlt, worauf ein schmutzigweisser Festkörper ausfiel. Dieser wurde über Watte filtriert und mit mehreren kleinen Portionen H<sub>2</sub>O gewaschen. Das Filtrat wurde am RV eingengt und durch Codestillieren mit Toluol vollständig getrocknet (270 mg). Der Rückstand wurde in wenig H<sub>2</sub>O aufgenommen und auf eine mit Amberlith XAD-2 ([H<sup>+</sup>]-Form) gefüllte Säule gebracht und mit H<sub>2</sub>O<sub>bidest.</sub> eluiert. Das Eluat wurde seinerseits am RV zur Trockene eingengt; **181** verfestigte sich im Kolben spontan zu einem kristallinen Festkörper (240 mg, 0.91 mmol, 87%).

<sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zeigte nur noch Spuren der Phthalimidoschutzgruppe. Für die Charakterisierung wurde ein Teil von **181** bei 0°C aus Aceton/H<sub>2</sub>O umkristallisiert.

**Smp.:** ab 190.8°C leichtes Zusammenfallen; 191.5 - 192.5°C Zersetzung (Blasen).

**IR (KBr):** 3400m (br), 3171s, 3132s, 3084s, 3020s (sh), 2975s, 2917s, 2616w, 1697vs, 1605w, 1532m, 1448w, 1416m, 1267m, 1237s, 1205m, 1151w, 1092vw, 1063vw, 943m, 808vw, 787w, 759vw, 659vw.

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 12.55 (s(br), 2H, 2 x COOH); 8.45 (s (br), 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 4.04 (q, <sup>3</sup>J = 5.4, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)); 3.57 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)); 2.89 (triplettoid, J ≈ 7.9, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)); 2.64 (triplettoid, <sup>3</sup>J = 7.9, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 4.12 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5<sup>1</sup>)); 3.58 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(4<sup>1</sup>)); 2.89 (t, <sup>3</sup>J = 7.1, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>1</sup>)); 2.63 (t, <sup>3</sup>J = 7.1, 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>2</sup>)). Der Lösungsmittelpeak bei 4.7 ppm wurde elektronisch unterdrückt.

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/HETCOR 5. und L.R.): 173.4 (s, C(3<sup>3</sup>)); 172.9 (s, C(4<sup>2</sup>)); 142.6 und 142.1 (2 x s, C(3) und (5)); 108.9 (s, C(4)); 34.6 (t, C(5<sup>1</sup>)); 33.2 (t, C(3<sup>2</sup>)); 28.3 (t, C(4<sup>1</sup>)); 19.5 (t, C(3<sup>1</sup>)).

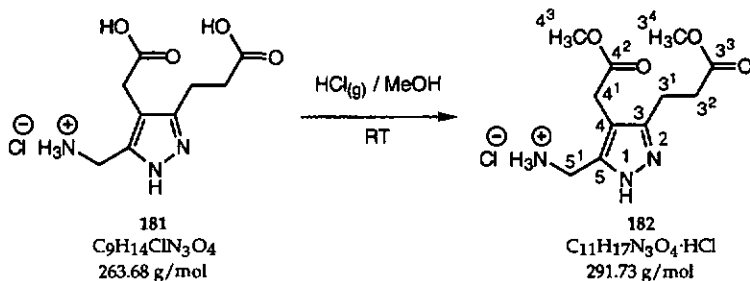
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O, Referenz DSS): 179.3 und 178.6 (2 x s, C(3<sup>3</sup>) und (4<sup>2</sup>)); 146.3 und 145.1 (2 x s, C(3) und (5)); 112.6 (s, C(4)); 37.1 (t, C(5<sup>1</sup>)); 35.6 (t, C(3<sup>2</sup>)); 30.6 (t, C(4<sup>1</sup>)); 21.8 (t, C(3<sup>1</sup>)). Die Signale wurden in Analogie zum DMSO-d<sub>6</sub>-Spektrum zugeordnet.

<sup>15</sup>N/<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O/HMQC): Es wurden drei Kreuzpeaks erhalten:  
- 109.56/4.25; - 170.70/3.01; - 347.66/4.25.

MS (DCI): 228 (56, [M + 1]<sup>+</sup>), 211 (19), 210 (100, [M - NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 209 (21), 166 (22, [M - CO<sub>2</sub> - NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>), 85 (39).

EA (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 263.68): ber.: C 40.99, H 5.35, N 15.94, Cl 13.44;  
gef.: C 40.95, H 5.30, N 15.74, Cl 13.46.

#### 8.5.4 3-(2-Methoxycarbonyl)ethyl-4-(methoxycarbonylmethyl)-5-methylamino-pyrazol Hydrochlorid (182)



385 mg (1 mmol) **180** wurden (vergl. Kapitel 8.5.3) in 15 ml 1N HCl während 15.5 h rückflusiert (Ölbadtemperatur 120°C).

Die kalte, klare Lösung wurde mit 3 x 30 ml AcOEt extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml 1N HCl gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt und am RV eingengt. Trocknen am HV lieferte 340 mg eines schwach gelben Festkörpers.

Die Analyse des Rohprodukts mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigte erstaunlicherweise die Bildung des Diesters **182**. Kristallisation aus Ether/MeOH ergab 120 mg (0.41 mmol, 41%) farblose, feine Nadeln. Das kristallisierte Produkt erwies sich als hygroskopisch.

**Anmerkung:** Zur Bildung von **182** muss man annehmen, dass während der Aufarbeitung unwissentlich MeOH zugegeben worden war (AcOEt?).

**IR (KBr):** 3274s, 3160s, 2959vs, 2890s, 2722s, 2585s, 2358m, 2095vw, 2045vw, 1755s, 1732vs, 1716vs, 1599m, 1514w, 1478m (sh), 1467m, 1438s, 1368s, 1339s, 1266s, 1247m, 1206vs, 1173s, 1131m, 1083s, 1052m, 1010w, 988s, 967m (sh), 919w, 894w, 879m, 832m, 815w, 802m, 756w, 715m, 700m, 669w.

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** 4.12 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5^1)$ ); 3.68 und 3.58 (2 x s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3^4)$  und  $(4^3)$ ); 3.61 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4^1)$ ); 2.90 (t,  $^3J = 7.0$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3^1)$ ); 2.65 (t,  $J = 6.7$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3^2)$ ).

**$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $d_6$ -DMSO):** 8.45 (s (br), 3H,  $\text{H}_3\text{N}^+$ ); 8.03 (s (br), 1H,  $\text{HN}_{\text{arom.}}$ ); 3.93 (q,  $^3J = 5.5$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5^1)$ ); 3.61 und 3.59 (2 x s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(3^4)$  und  $(4^3)$ ) und darunter verdeckt: (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(4^1)$ ); 2.82 (t,  $^3J = 7.1$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3^1)$ ); 2.64 (t,  $^3J = 7.1$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3^2)$ ).

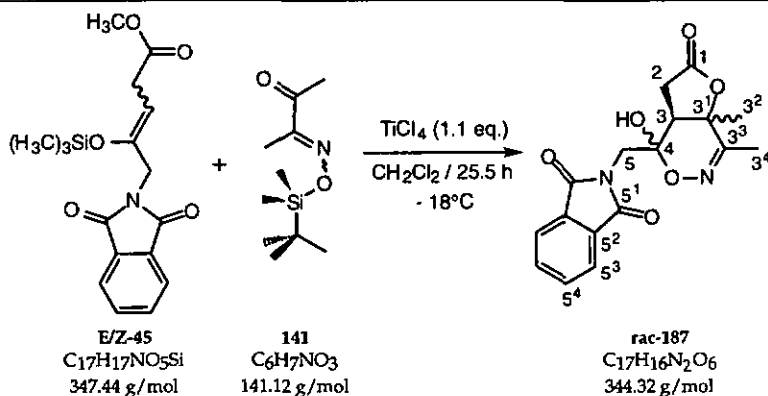
**$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $d_6$ -DMSO):** 172.3 und 171.7 (2 x s,  $\text{C}(3^3)$  und  $(4^2)$ ); 142.32 und 142.26 (2 x s,  $\text{C}(3)$  und  $(5)$ ); 108.6 (s,  $\text{C}(4)$ ); 51.8 und 51.5 (2 x q,  $\text{C}(3^4)$  und  $(4^3)$ ); 34.3 (t,  $\text{C}(5^1)$ ); 32.7 (t,  $\text{C}(3^2)$ ); 27.8 (t,  $\text{C}(4^1)$ ); 19.4 (t,  $\text{C}(3^1)$ ). Die Zuordnung der Peaks erfolgte in Analogie zu **182**.

**MS (EI):** 256 (44,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 255 (54,  $[\text{M}]^+$ ), 239 (36), 224 (20), 207 (35), 195 (33), 182 (100), 163 (44), 150 (66), 135 (30), 119 (30), 107 (37), 91 (26), 80 (30), 65 (22).

**MS (DCI):** 256 (100,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 239 (19), 182 (16).

8.6 Kopplungsprodukte der Oximvariante

8.6.1 Hemioximoketal von 4-Methyl-4-(1'-oximoethyl)-3-(1'-oxo-2'-N-phthalimidoethyl)-1,4-butyrolacton (rac-187)



In einem Zweihalskolben mit Tieftemperaturthermometer wurde unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss eine Lösung von 1.21 ml (2.09 g, 11 mmol, 1.1 eq.)  $\text{TiCl}_4$  in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und auf  $-50^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dazu wurde langsam eine Lösung von **E/Z-45** (3.78 g, 10 mmol) in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft. Identisch wurde mit einer Lösung von **141** (2.15 g, 10 mmol, 1.0 eq.) in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verfahren. Anschliessend wurde während 25.5 h bei  $-18^\circ\text{C}$  gerührt und der Reaktionsverlauf mehrmals  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt.

Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 200 ml 1N  $\text{NaHCO}_3$  hydrolysiert. Die Extraktion mit  $\text{CHCl}_3$  schlug fehl, und auch die Zugabe von beträchtlichen Mengen  $\text{NaCl}$  brachte keine Phasentrennung. Erst beim Ansäuern der Lösung auf  $\text{pH} \approx 3$  entstand ein Zweiphasensystem. Extraktion mit  $3 \times 200$  ml  $\text{CHCl}_3$ , gefolgt von Trocknen der organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  und Filtration ergab nach Einengen am RV ein braunes, trübes Oel (4.62 g). Durch Filtration über Celite konnte eine klare Lösung erhalten werden. Einrotieren am RV ergab 4.39 g Rohprodukt. Direkte Kristallisationsversuche schlugen fehl.

Mehrere Monaten später gelang es durch fraktionierte Kristallisation ( $\text{AcOEt}$ /Heptan - Verwerfen des ersten kleberigen Niederschlages) kleberige, orange Kristalle zu erhalten. Diese wurden erneut aus  $\text{CHCl}_3$ /Heptan umkristallisiert. Es resultierten kleine, orangefarbene Kriställchen, deren physikalische Daten die Struktur des Hemiacetals **rac-187** belegen.

$R_f$  (AcOEt): 0.19;  $R_f$  (AcOEt / Hept 4 : 1): 0.11;  $R_f$  (AcOEt / Hept 1 : 1): 0.03.

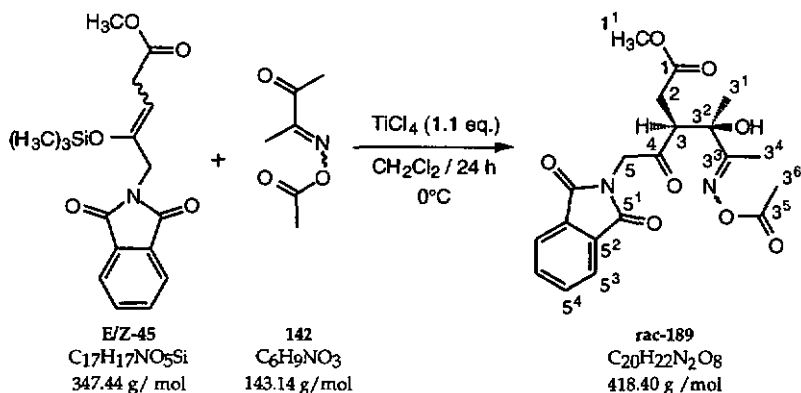
IR (KBr): 3267m (br), 3078w, 3060w, 3002w, 2945w, 1788vs, 1724vs, 1611m, 1470w, 1418s, 1392s, 1364m, 1347m, 1304m, 1275w, 1218s, 1155m, 1099s, 1085s, 1055w, 1013m, 956m, 924w, 894vw, 875vw, 843vw, 825vw, 801vw, 754m, 719s, 701m, 662vw.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.89 - 7.85 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 7.78 - 7.74 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 6.80 - 4.80 (s (br), 1H, HOC(4)); 4.50 und 3.91 (2 x d,  $^2J = 14.5$ , je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(5)); 3.36 (dd,  $^3J = 10.9, 5.9$ , 1H, HC(3)); 3.09 (dd,  $J = 19.1, 5.9$ , 1H, H<sub>a</sub>C(2)); 2.64 (dd,  $J = 19.1, 10.9$ , 1H, H<sub>b</sub>C(2)); 2.10 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 1.74 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>2</sup>)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HETCOR S.R.): 175.0 (s, C(1)); 169.1 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1'</sup>)); 144.6 (s, C(3<sup>3</sup>)); 135.3 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4'</sup>)); 132.2 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>)); 124.5 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 99.0 (s, C(4)); 88.5 (s, C(3<sup>1</sup>)); 46.1 (d, C(3)); 45.0 (t, C(5)); 29.9 (t, C(2)); 23.8 (q, C(3<sup>2</sup>)); 10.0 (q, C(3<sup>4</sup>)).

MS (DCI): 345 (9, [M + 1]<sup>+</sup>), 329 (6), 216 (8), 185 (11), 184 (100, [M - Phth=CH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 160 (11), 77 (9), 55 (9).

8.6.2 (3SR,1'RS)-3-(2'-Acetyloximo-1'-hydroxy-1'-methyl-propyl)-4-oxo-5-N-phthalimido-pentansäuremethylester (rac-189)



In einem 100 ml Zweihalskolben mit Tieftemperaturthermometer wurde unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vorgelegt und mittels eines Kryostates auf -20°C abgekühlt. Dazu wurde 1.21 ml (2.09 g, 11 mmol, 1.1 eq.) TiCl<sub>4</sub> zugegeben. Nach 15 min Rühren wurde eine Lösung von 142 (1.43 g, 10 mmol, 1.0 eq.) in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (T ≈ -20°C) zugefügt. Dasselbe wurde mit einer Lösung von E/Z-45 (3.47 g, ca. 10 mmol) in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wiederholt (T ≈ -20°C). Die Reaktionslösung wurde auf 0°C erwärmt. Während 24 h wurde bei Eisbadtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch verfolgt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 200 ml H<sub>2</sub>O hydrolysiert und mit 4 x 150 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am RV zu einem braunen Oel (4.15 g) eingengt. FC (110 g SiO<sub>2</sub>; LM: AcOEt/Hept 1 : 1 (1000 ml), 2 : 1 (300 ml); p = 0.75 atm) ergab neben zurückisoliertem Edukt 44 (1.1 g, 4 mmol, 40%) total 580 mg rac-189 (1.39 mmol, 14%, unterschiedliche Reinheit). Für die Charakterisierung wurde das chromatographierte rac-189 aus CHCl<sub>3</sub>/Heptan umkristallisiert. Für die Elementaranalyse und Röntgenstrukturanalyse wurde ein identischer Versuch angesetzt; er lieferte glasklare, flache Prismen von bis zu 3 mm Länge.

R<sub>f</sub> (AcOEt): 0.19; R<sub>f</sub> (AcOEt / Hept): 0.11.

Smp.: 149.4 - 151.1°C.

IR (KBr): 3504s, 3063vw, 3018vw, 2989w, 2946w, 1754s, 1736s (sh), 1703vs, 1642w, 1611vw, 1471m, 1427s, 1398s, 1374s, 1308m, 1293w, 1267s, 1246m, 1207s, 1151m, 1105m, 1078w, 1041w, 1016m, 982m, 962m, 894w, 871m, 856m, 796w, 765vw, 734m, 716m, 690vw, 658vw, 621w.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.83 - 7.77 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 7.72 - 7.65 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 5.32 und 4.81 (2 x d, <sup>2</sup>J = 18.6, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(5)); 4.14 (s (br), 1H, HOC(3<sup>2</sup>)); 3.93 (dd, <sup>3</sup>J = 8.5, 4.9, 1H, HC(3)); 3.76 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 2.83 (dd, J = 17.3, 4.9, 1H, H<sub>a</sub>C(2)); 2.74 (dd, J = 17.3, 8.5, 1H, H<sub>b</sub>C(2)); 2.20 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>6</sup>)); 2.02 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 1.30 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR L.R.): 210.8 (s, C(4)); 172.8 (s, C(1)); 169.2 (s, C(3<sup>3</sup>)); 168.7 (s, C(3<sup>5</sup>)); 168.3 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 134.6 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.7 (s,

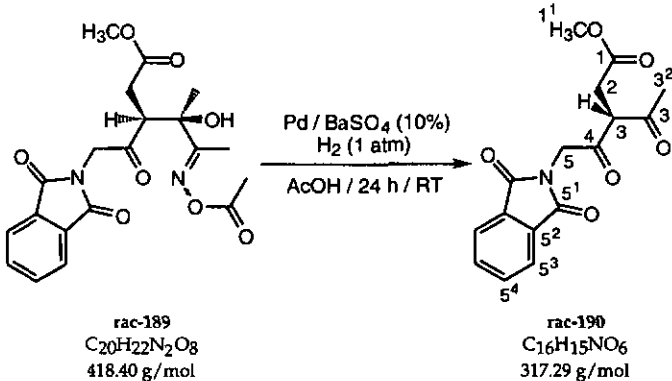
C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2'</sup>); 124.0 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3'</sup>)); 77.6 (s, C(3<sup>2</sup>)); 53.0 (q, C(1<sup>1</sup>)); 49.4 (t, C(5)); 48.9 (d, C(3)); 32.4 (t, C(2)); 24.3 (q, C(3<sup>1</sup>)); 20.2 (q, C(3<sup>6</sup>)); 12.1 (q, C(3<sup>4</sup>)).

MS (DCI): 436 (3, [M + 18]<sup>+</sup>), 420 (21), 419 (53, [M + 1]<sup>+</sup>), 318 (54), 286 (68), 276 (57), 258 (25), 244 (100), 216 (39), 161 (20), 160 (29), 129 (15), 115 (51), 100 (28).

X-RAY: rel. Konfiguration an den Zentren C(3) und C(3<sup>1</sup>) als R/S resp. S/R-Enantiomerenpaar bestimmt.

EA (C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, 418.40): ber.: C 57.41, H 5.30, N 6.70;  
gef.: C 57.35, H 5.26, N 6.53.

### 8.6.3 3-Acetyl-4-oxo-5-N-phthalimido-pentansäuremethylester (rac-190)



In einem vorgetrockneten Einhalskolben wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 110 mg (0.26 mmol) rac-189 und 50 mg Katalysator für die Hydrierung (Pd/BaSO<sub>4</sub> (10%)) in 5 ml AcOH vorgelegt. Unter starkem Rühren wurde die Reaktionslösung mehrmals mit H<sub>2</sub>-Gas gesättigt und bei Normaldruck hydriert. Ein Reaktionskontrolle mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zeigte nach 2.5 h die Bildung eines "chiralen" Produktes (ca. 50% Umsatz) an. Total wurde während 24 h bei Normaldruck hydriert; anschliessend wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat am RV eingeeengt (110 mg).

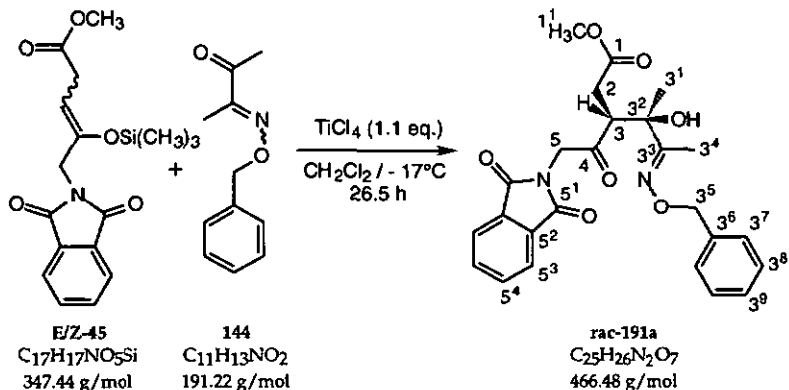
FC (5 g SiO<sub>2</sub>; LM: AcOEt/Hept 2 : 1; p = 0.8 atm) lieferte als Hauptprodukt das Diketon rac-190 (Ausbeute nicht bestimmt).

$R_f$  (AcOEt / Hept 2 : 1): 0.45 (braun,  $\text{KMnO}_4$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.91 - 7.83 (m, 2H, HC( $5^3$ ,  $5^3$ )); 7.79 - 7.71 (m, 2H, HC( $5^4$ ,  $5^4$ )); 4.75 und 4.66 (2 x d,  $^2J = 18.0$ , je 1H,  $\text{H}_a$  resp.  $\text{H}_b\text{C}(5)$ ); 4.25 (t,  $^3J = 7.2$ , 1H, HC(3)); 3.71 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1^1)$ ); 3.01 (dd,  $J = 18.0$ , 7.0, 1H,  $\text{H}_a\text{C}(2)$ ); 2.94 (dd,  $J = 18.0$ , 7.5, 1H,  $\text{H}_b\text{C}(2)$ ); 2.33 (s, 1H,  $\text{H}_3\text{C}(3^2)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 200.6 (s, C( $3^1$ )); 197.2 (s, C(4)); 171.3 (s, C(1)); 167.4 (s, C( $5^1$ ,  $5^1$ )); 134.3 (d, C( $5^4$ ,  $5^4$ )); 132.0 (s, C( $5^2$ ,  $5^2$ )); 123.7 (d, C( $5^3$ ,  $5^3$ )); 60.4 (d, C(3)); 52.4 (q, C( $1^1$ )); 46.7 (t, C(5)); 32.4 (t, C(2)); 29.3 (q, C( $3^2$ )). Die Zuordnung erfolgte in Analogie zu rac-176 (Kapitel 8.5.1).

8.6.4 (3SR,1'RS)-3-(2'-Benzyloximo-1'-hydroxy-1'-methyl-propyl)-4-oxo-5-N-phthalimido-pentansäuremethylester (rac-191a)



In einem 100 ml Zweihalskolben mit Tieftemperaturthermometer, Septum und Magnetschiff wurde unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss bei  $-20^\circ\text{C}$  25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt. Dazu wurde 1.21 ml (2.09 g, 11 mmol, 1.1 eq.)  $\text{TiCl}_4$  zugegeben.

Für die Zugabe der Reaktanden wurde das Reaktionsgefäß mittels  $\text{N}_2$  (1) kurzfristig auf ca.  $-50^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zuerst wurde eine Lösung von 144 (1.91 g, 10 mmol, 1.0 eq.) in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugetropft. Dasselbe wurde mit einer Lösung von E/Z-45 (3.80 g, 109% theor. Gewicht, ca. 10 mmol, 1.0 eq.) in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wiederholt. Ohne zusätzliche Kühlung erwärmte sich das Reaktionsgefäß

langsam auf die vorgesehene Kryostattemperatur von  $-17^{\circ}\text{C}$ . Der Reaktionsverlauf wurde mehrmals  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch verfolgt.

Nach 26.5 h wurde zum Reaktionsgemisch 150 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gegeben und dieses mit  $3 \times 100$  ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert (starke Emulsionsbildung). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über viel  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am RV zu einem ockerfarbenen Oel (5.26 g) eingeeengt.

Es gelang durch FC (140 g  $\text{SiO}_2$ ; LM: AcOEt/Hept 4 : 7 (1100 ml); 1 : 1 (900 ml);  $p = 0.8$  atm) sechs verschiedene Produkte abzutrennen und deren Struktur zu bestimmen: die Edukte **44** (680 mg, 2.5 mmol, 25%) und **144** (175 mg, 0.9 mmol, 9%, Mischfraktion), weiter das Benzyloxim-Selbstkopplungsprodukt **rac-193** (645 mg, 1.7 mmol, 17%, Mischfraktion). In zwei grösseren Mischfraktionen (total 2.09 g) konnten die beiden Diastereomere **rac-191a** und **rac-191b** und das aus **rac-191a** entstandene Lacton **rac-192** erhalten werden.

Aus der ersten dieser Mischfraktionen (1.05 g) konnte nach erfolgter FC direkt 560 mg **rac-191a** (0.12 mmol, 12%) kristallin abgetrennt werden; Spuren von reinem **rac-192** wurden erfolgreich aus der Mutterlauge kristallisiert ( $\text{CHCl}_3/\text{Hept}$ ).

Aus der zweiten Mischfraktion (1.04 g) konnte durch FC (40 g  $\text{SiO}_2$ ; LM: AcOEt/Hept 1 : 2 (1150 ml);  $p = 0.65$  atm) 190 mg **rac-191b** (0.41 mmol, 4%) gewonnen werden. Bei einem anschliessenden Kristallisationsversuch trat jedoch totale Zersetzung auf.

Für die Elementaranalyse und Röntgenstrukturanalyse des Hauptdiastereomers **rac-191a** wurden die voran beschriebenen Kristalle erneut aus  $\text{CHCl}_3/\text{Heptan}$  (Verdampfungsmethode) umkristallisiert; es konnten leicht gelbliche Kristallstäbchen, meistens als Kristallnester verklumpt, erhalten werden.

$R_f$  (AcOEt / Hept 1 : 1): 0.46 (UV,  $\text{KMnO}_4$ ).

Smp.: 145.2 - 146.7°C.

IR (KBr): 3492m (scharf), 2979vw, 2957vw, 2885vw, 1772m, 1744s, 1718vs, 1615vw, 1464w, 1442vw, 1408s, 1385m, 1367m, 1328w, 1299w, 1281vw, 1233m, 1188w (sh), 1176m, 1101m, 1081m, 1023m, 938m, 925m, 868vw, 767w, 714m, 705w, 667vw, 618vw.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.87 - 7.84 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 7.75 - 7.71 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 7.41 - 7.28 (m, 5H, HC<sub>benzyl</sub>.); 5.25 und 5.22 (2 x d,  $^2J = 12.1$ , je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(3<sup>5</sup>)); 4.85 und 4.69 (2 x d,  $^2J = 18.3$ , je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(5)); 3.82

s (br, 1H, HOC(3<sup>2</sup>)); 3.74 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.70 (dd, <sup>3</sup>J = 7.9, 5.2, 1H, HC(3)); 2.76 (dd, J = 17.6, 5.1, 1H, H<sub>a</sub>C(2)); 2.70 (dd, J = 17.6, 8.0, 1H, H<sub>b</sub>C(2)); 1.94 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 1.26 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DEPT-135°): 207.6 (s, C(4)); 172.6 (s, C(1)); 167.7 (s, C(5<sup>1</sup>, 5<sup>1</sup>)); 160.5 (s, C(3<sup>3</sup>)); 137.9 (s, C(3<sup>6</sup>)); 134.2 (d, C(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 132.1 (s, C(5<sup>2</sup>, 5<sup>2</sup>)); 128.4 und 128.2 (2 x d, C(3<sup>7</sup>, 3<sup>7</sup>) und C(3<sup>8</sup>, 3<sup>8</sup>)); 127.8 (d, C(3<sup>9</sup>)); 123.5 (d, C(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 76.1 (s, C(3<sup>2</sup>)); 75.9 (t, C(3<sup>5</sup>)); 52.3 (q, C(1<sup>1</sup>)); 49.2 (d, C(3)); 48.3 (t, C(5)); 31.7 (t, C(2)); 23.4 (q, C(3<sup>1</sup>)); 10.5 (q, C(3<sup>4</sup>)).

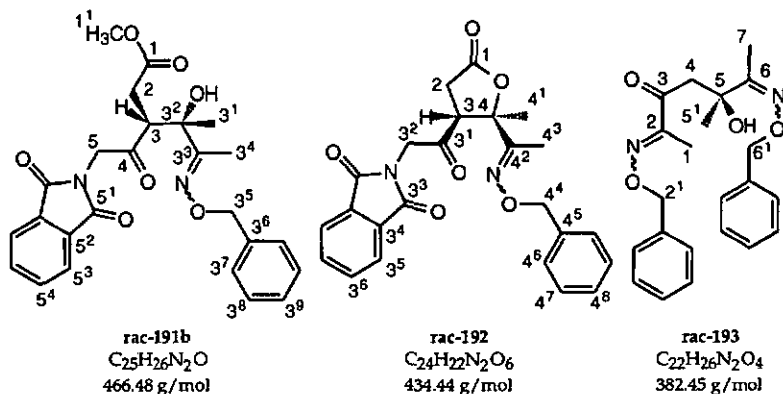
MS (EI): kein Molekülpeak, starke Zersetzung.

MS (DCI): 467 (26, [M + 1]<sup>+</sup>), 294 (15), 293 (100), 276 (32), 209 (80), 193 (14), 192 (93), 108 (39), 91 (45).

X-RAY: Racemat, rel. Konfiguration der Zentren C(3) und C(3<sup>2</sup>) bestimmt als R/5 resp. S/R-Diastereomer.

EA (C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, 466.48): ber.: C 64.37, H 5.62, N 6.01;

gef.: C 64.29, H 5.58, N 5.81.



(3R,1'S)-3-(2'-Benzoyloximo-1'-hydroxy-1'-methyl-propyl)-4-oxo-5-N-phthalimido-pentensäuremethylester (rac-191b)

R<sub>f</sub> (AcOEt / Hept 1 : 1): 0.40 (UV-aktiv, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.90 - 7.81 (m, 2H, HC(5<sup>3</sup>, 5<sup>3</sup>)); 7.78 - 7.70 (m, 2H, HC(5<sup>4</sup>, 5<sup>4</sup>)); 7.37 - 7.23 (m, 5H, HC<sub>benzyl</sub>); 5.15 (s (Ansätze eines AB-Systems), 2H, H<sub>2</sub>C(3<sup>5</sup>)); 4.92 und 4.66 (2 x d, <sup>2</sup>J = 18.3, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(5)); 3.71 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1<sup>1</sup>)); 3.44 (dd, <sup>3</sup>J = 10.5, 3.9, 1H, HC(3)); 2.85 (dd, J = 17.3, 10.6, 1H, H<sub>a</sub>C(2)); 2.48 (dd, J = 17.3, 4.0, 1H, H<sub>b</sub>C(2)); 1.91 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>4</sup>)); 1.46 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(3<sup>1</sup>)).

Die Hydroxygruppe ist auf dem Spektrum nicht sichtbar. Die spektroskopischen Daten wurden aus einem Gemisch (verschiedene kleinere Verunreinigungen) bestimmt.

(3RS,4SR)-4-(1'-Benzyloximoethyl)-4-methyl-3-(1'-oxo-2'-N-phthalimidoethyl)-1,4-butyrolacton (rac-192)

R<sub>f</sub> (AcOEt / Hept 1 : 1): 0.45 (UV, KMnO<sub>4</sub>).

IR (KBr): 3473w, 3204vw, 3058w, 3028w, 2988w, 2956w, 2936w, 2886w, 1772m, 1777vs, 1714vs, 1470m, 1454m, 1412s, 1390m, 1366s, 1322w, 1304m, 1289w, 1263m, 1231s, 1195m, 1171m, 1125m, 1080m, 1063m, 1022s, 974m, 952m, 927s, 875w, 855vw, 842vw, 801vw, 765w, 730m, 719s, 709m, 684w, 664w.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.88 - 7.84 (m, 2H, HC(3<sup>5</sup>, 3<sup>5</sup>)); 7.77 - 7.74 (m, 2H, HC(3<sup>6</sup>, 3<sup>6</sup>)); 7.36 - 7.34 (m, 2H, HC(4<sup>6</sup>, 4<sup>6</sup>)); 7.27 - 7.23 (m, 2H, HC(4<sup>7</sup>, 4<sup>7</sup>)); 7.09 - 7.05 (m, 1H, HC(4<sup>8</sup>)); 5.24 und 5.16 (2 x d, <sup>2</sup>J = 12.6, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(4<sup>4</sup>)); 4.32 und 4.04 (2 x d, <sup>2</sup>J = 18.8, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(3<sup>2</sup>)); 4.23 (dd, <sup>3</sup>J = 11.0, 8.9, 1H, HC(3)); 3.23 (dd, J = 18.2, 11.0, 1H, H<sub>a</sub>C(2)); 2.51 (dd, J = 18.2, 8.9, 1H, H<sub>b</sub>C(2)); 2.09 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>3</sup>)); 1.43 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(4<sup>1</sup>)).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/HETCOR S.R.): 199.1 (s, C(3<sup>1</sup>)); 173.7 (s, C(1)); 168.0 (s, C(3<sup>3</sup>, 3<sup>3</sup>)); 157.9 (s, C(4<sup>2</sup>)); 138.7 (s, C(4<sup>5</sup>)); 134.9 (d, C(3<sup>6</sup>, 3<sup>6</sup>)); 132.6 (s, C(3<sup>4</sup>, 3<sup>4</sup>)); 129.1 (d, C(4<sup>7</sup>, 4<sup>7</sup>)); 128.7 (d, C(4<sup>6</sup>, 4<sup>6</sup>)); 128.4 (d, C(4<sup>8</sup>)); 124.2 (d, C(3<sup>5</sup>, 3<sup>5</sup>)); 86.5 (s, C(4)); 76.8 (t, C(4<sup>4</sup>)); 49.6 (d, C(3)); 47.8 (t, C(3<sup>2</sup>)); 30.9 (t, C(2)); 21.7 (q, C(4<sup>1</sup>)); 11.8 (q, C(4<sup>3</sup>)).

MS (DCI): 452 (10, [M + 18]<sup>+</sup>), 436 (30, [M + 2]<sup>+</sup>), 435 (100, [M + 1]<sup>+</sup>), 104 (15), 93 (11), 91 (34).

2,6-Dibenzylximo-5-hydroxy-5-methyl-heptan-3-on (rac-193)

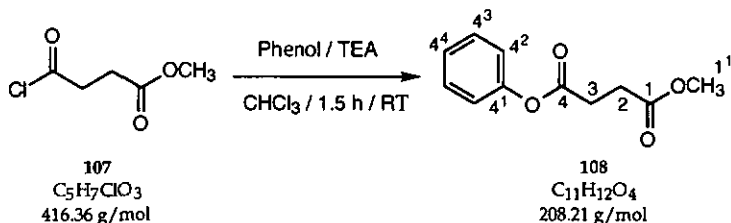
**R<sub>f</sub>** (AcOEt / Hept 1 : 1): 0.68 (UV-aktiv; braun, KMnO<sub>4</sub>).

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.39 - 7.19 (m, 10H, HC<sub>benzyl</sub>.); 5.29 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(2<sup>1</sup>)); 4.92 und 4.87 (2 x d, <sup>2</sup>J = 12.5, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(6<sup>1</sup>)); 3.84 und 2.60 (2 x d, <sup>2</sup>J = 16.8, je 1H, H<sub>a</sub> resp. H<sub>b</sub>C(4)); 1.93 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(1)); 1.80 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(7)); 1.33 (s, 3H, H<sub>3</sub>C(5<sup>1</sup>)). Die Hydroxygruppe an C(5) ist nicht sichtbar.

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>/APT): 199.9 (s, C(3)); 160.4 (s, C(6)); 155.7 (s, C(2)); 138.3 und 136.9 (2 x s, C(2<sup>2</sup>) und C(6<sup>2</sup>)); 129.9 bis 127.1 (versch. d, C<sub>benzyl</sub>.); 77.7, 75.6 und 74.6 (1 x s und 2 x t, C(5), C(2<sup>1</sup>) und C(6<sup>1</sup>)); 44.2 (t, C(4)); 27.1 (q, C(5<sup>1</sup>)); 10.1 (q, C(1)); 8.7 (q, C(7)).

8.7 Synthese von PBGS-Eduktanalogen

8.7.1 Bernsteinsäuremonomethyl-monophenylester (108)



Unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss wurde bei RT in einem 500 ml 2-Halskolben 20.71 g (220 mmol, 1.1 eq.) Phenol in 120 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt. Dazu wurde per Spritze 30.7 ml TEA (22.29 g, 220 mmol) zugegeben. 15 min später wurde unter starkem Rühren vorsichtig eine Lösung von 31.12 g **107** (25.3 ml, 200 mmol, 1.0 eq.) zugetropft. Noch während der Addition von **107** (leicht exotherm, ca.  $35^\circ\text{C}$ ) begann nach ca. 10 min Triethylammoniumchlorid auszufallen.

Nach 1.5 h wurde die Reaktionslösung mit 300 ml  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ges. hydrolysiert ( $\text{pH} \approx 9$ ) und mit 3 x 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 x 100 ml 1N HCl, gefolgt von 100 ml 1M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  und 2 x 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$ , gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem braunen Öl eingengt (44.53 g, 107%).

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes zeigte neben überschüssigem Phenol (5%) auch ein Nebenprodukt (5%) mit einem Methylester (vermutlich das Monomethylsuccinat). Auf eine Reinigung von **108** wurde verzichtet.

Für die Charakterisierung wurde 1 g Rohprodukt abgezweigt und das beschriebene Reinigungsprozedere wiederholt. Zurückisoliert wurde 850 mg eines gelblichen Öls.

$R_f$  (AcOEt / Hex 1 : 4): 0.29 ( $\text{UV}_{254}$ ).

IR (KBr): 2954w, 1762vs, 1741vs, 1593m, 1494s, 1457w, 1439m, 1413m, 1361s, 1319m, 1240m (sh), 1197vs, 1164vs, 1141vs, 1071w, 1025w, 996w, 977w, 947w, 917w, 873w, 847m, 817w, 757m, 693m, 666m.

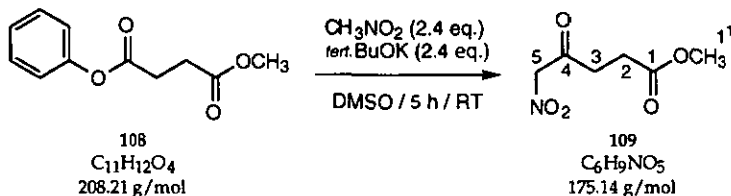
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.39 - 7.35 (m, 2H,  $\text{HC}(4^3, 4^3)$ ); 7.24 - 7.20 (m, 1H,  $\text{HC}(4^4)$ ); 7.10 - 7.08 (m, 2H,  $\text{HC}(4^2, 4^2)$ ); 3.72 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1^1)$ ); 2.88 (triplettoid,  $^3J \approx 6.7$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ); 2.74 (triplettoid,  $^3J \approx 6.7$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173.2\* (s, C(1)); 171.53 (s, C(4)); 151.3 (s, C(4<sup>1</sup>)); 130.0 (d, C(4<sup>3</sup>, 4<sup>3</sup>)); 126.5 (d, C(4<sup>4</sup>)); 122.1 (d, C(4<sup>2</sup>, 4<sup>2</sup>)); 52.6 (q, C(1<sup>1</sup>)); 29.9 und 29.5 (2 x t, C(2) und C(3)). \*) Die Zuordnung der Signale erfolgte gemäss *Pretsch et al.* [227].

MS (EI): 208 (2,  $[\text{M}]^+$ ), 177 (11,  $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$ ), 115 (100,  $[\text{M} - \text{OPh}]^+$ ), 94 (27), 87 (11).

MS (DCI): 226 (37,  $[\text{M} + 18]^+$ ), 210 (11), 209 (100,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 177 (8), 132 (28), 115 (81,  $[\text{M} - \text{OPh}]^+$ ), 100 (33).

### 8.7.2 5-Nitrolävulinsäuremethylester (109)



Bei 10°C wurde in einem 500 ml Kolben unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss eine Lösung von 49.38 g Kalium-*tert.*-butanolat (440 mmol, 2.4 eq.) in 150 ml trockenem DMSO vorgelegt. Dazu wurde während 20 min unter Eiskühlung 23.8 ml Nitromethan (26.86 g, 440 mmol) zugegeben. Anschliessend wurde eine Lösung aus 43.37 g 108 (ca. 90 % Gehalt, 180 mmol) in 50 ml DMSO zugetropft. Das Kühlbad wurde entfernt und 5 h bei RT gerührt. Kontrolle mittels DC zeigte nur noch Spuren des Eduktes 108; zur vollständigen Umsetzung wurde über Nacht weiter bei RT gerührt.

Nach 19 h wurde die Reaktionslösung zuerst mit 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt, nachträglich wurde 200 ml  $\text{NaHCO}_3$ <sub>ges.</sub> zugegeben und mit 3 x 150 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{HCl}$ <sub>conc.</sub> auf pH 1 angesäuert und mit 5 x 200 ml Ether extrahiert. Trocknen über  $\text{MgSO}_4$ , Fil-

trieren und Einengen am RV ergab 31.37 g eines braunen Oels. Der Gehalt des Rohproduktes an 109 wurde mit 67% bestimmt ( $^1\text{H-NMR}$ -5pektroskopie).

Kristallisation aus AcOEt/Hexan führte erst nach Schockgefrieren mit  $\text{N}_2$  (l) und schnellem Wiederauftauen, gefolgt von Kristallisation bei  $-20^\circ\text{C}$  zum Erfolg; es konnten 17.66 g (101 mmol, 56%) ockerfarbene Kristalle gewonnen werden. Durch erneute Kristallisation der Mutterlauge wurden weitere 3.03 g 109 (17 mmol, 9.5%) kristallin erhalten. Die Ausbeute wurde mit 66% (20.69 g, 118 mmol) berechnet.

$R_f$  (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.36 (braun,  $\text{KMnO}_4$ ).

Smp.:  $43.2 - 44.4^\circ\text{C}$ .

IR (KBr): 3453m, 3018m, 2963m, 2934m, 2923m, 2853w, 1746vs, 1733vs, 1567vs, 1558vs, 1440s, 1414s (sh), 1402s, 1378s, 1363s, 1307m, 1252m, 1200vs, 1176s, 1162s, 1090s, 1040m, 1006m, 984m, 958m, 887w, 860w, 804m, 741m, 686m, 649m.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.38 (s, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ); 3.68 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1^1)$ ); 2.83 - 2.80 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ); 2.73 - 2.70 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{APT}$ ): 195.2 (s, C(4)); 172.4 (s, C(1)); 83.3 (t, C(5)); 52.2 (q, C(1<sup>1</sup>)); 34.9 (t, C(3)); 27.7 (t, C(2)).

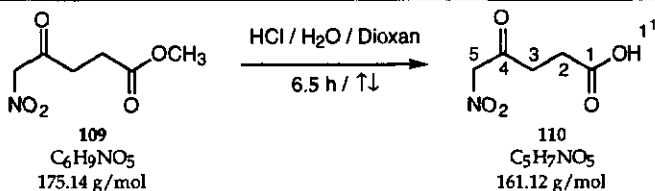
MS (EI): 176 (6,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 144 (24,  $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$ ), 116 (11), 115 (100,  $[\text{M} - \text{CH}_2\text{NO}_2]^+$ ), 98 (14), 87 (15), 42 (17).

MS (DCI): 193 (100,  $[\text{M} + 18]^+$ ), 176 (4,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 115 (13), 100 (11).

EA ( $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_5$ , 175.14): ber.: C 41.14, H 5.18, N 8.00;

gef.: C 41.21, H 5.29, N 7.96.

### 8.7.3 5-Nitrolävilinsäure (110)



In einem Kolben mit Rückflusskühler wurde eine Lösung von 3.50 g 5-Nitrolävulinsäuremethylester (**109**) (20 mmol) in 30 ml Dioxan vorgelegt. Dazu wurde 10 ml H<sub>2</sub>O und 1 ml HCl<sub>conc.</sub> gegeben; anschliessend wurde 6.5 h rückflusiert.

Ein Kristallisationsversuch aus dem Lösungsmittelgemisch bei -20°C war nicht erfolgreich. Das Lösungsmittel wurde am RV abgezogen (4.45 g) und aus wenig Aceton/Ether bei -20°C kristallisiert. In einem ersten Ansatz konnten 2.23 g (13.8 mmol, 69%) schmutzigweisse Plättchen gewonnen werden, die die Reinheitskriterien einer Elementaranalyse (Fehler < 0.3%) erfüllten.

Kristallisation der Mutterlauge ergab weitere 300 mg **110** (1.9 mmol, 9.3%). Die Gesamtausbeute wurde mit 78% (2.52 g, 15.7 mmol) berechnet.

R<sub>f</sub> (AcOEt / Hex 2 : 1): 0.05 - 0.43; R<sub>f</sub> (MeOH / AcOEt / Hept 2 : 3 : 5): 0.0 - 0.35.

Smp.: 116.5 - 119°C.

IR (KBr): 3400 - 2400m (br, Säure; dazwischen 3024s, 2967s, 2933s, 2778m, 2686m, 2607m, 2570m, 1732vs, 1708vs (br), 1567vs, 1552vs, 1438s, 1406vs, 1392vs, 1372s, 1351s, 1314s, 1279s, 1260s, 1241s, 1227m, 1205m, 1164s, 1088s, 1047w, 1000m, 971m, 910m, 894m, 861w, 804m, 740m, 675s, 652m.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): 10.1(s (br), 1H, COOH); 5.76 (s, 2H, H<sub>2</sub>C(5)); 2.92 (triplettoid, 2H, H<sub>2</sub>C(3)); 2.67(triplettoid, 2H, H<sub>2</sub>C(2)).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): 197.7 (s, C(4)); 173.8 (s, C(1)); 84.7 (t), (t, C(5)); 35.7 (t, C(3)); 28.0 (t, C(2)). ( <sup>2</sup>) mehrere kleine Peaks; ev. Nitroautomere).

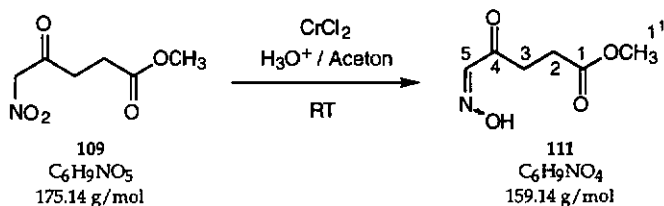
MS (EI): 162 (0.6, [M + 1]<sup>+</sup>), 144 (2.1, [M - OH]<sup>+</sup>), 101 (100, [M - CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 73 (17), 55 (20), 45 (17), 42 (13).

MS (DCI) : 179 (30, [M + 18]<sup>+</sup>), 163 (79, [M + 2]<sup>+</sup>), 147 (16), 146 (12), 136 (15), 134 (100, [M + 18 + H - NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>), 132 (47), 130 (47), 117 (17), 116 (11).

EA (C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>5</sub>, 161.12): ber.: C 37.27, H 4.38, N 8.70;

gef.: C 37.08, H 4.48, N 8.50.

## 8.7.4 5-Oximolävulinsäuremethylester (111)



Eine Lösung aus 20 ml  $HCl_{conc.}$  und 200 ml  $H_2O$  wurden während 30 min mit  $N_2(g)$  gesättigt. Dazu wurde 5.32 g (43.3 mmol) käufliches  $CrCl_2$  gegeben; es entstand in einer exothermen Reaktion eine dunkelgrüne Lösung. Analog dazu wurde in einem 1000 ml Scheidetrichter eine Lösung von 3.03 g (17.3 mmol) 5-Nitrolävulinsäure (109) in 200 ml Aceton gelöst und ebenso während 30 min mit  $N_2(g)$  begast.

Beide Lösungen wurden anschliessend zusammengewaschen und gut durchgemischt. Unmittelbar danach erfolgte die Extraktion mit 3 x 250 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und am RV eingedunstet (2.04 g). Erneute Extraktion mit 3 x 150 ml  $CH_2Cl_2$  lieferte nur 130 mg weiteres Rohprodukt.

FC (85 g  $SiO_2$ ; LM: AcOEt/Hex 1 : 1 (1000 ml); p = 0.85 atm) ergab 1.47 g (9.2 mmol, 53%) 111 als farbloses Öl. Durch Kristallisation aus  $CHCl_3$ /Hexan konnten 1.27 g (8.0 mmol, 46%) farblose Kristalle isoliert werden.

$R_f$  (AcOEt / Hex 1: 1): 0.46 (braun,  $KMnO_4$ ).

Smp.: ab 46°C Zersetzung - 50.0°C.

IR (KBr): 3253s, 3215s, 3068s, 2995s, 2966m, 2914m, 2877m, 2796w, 2729m, 2624vw, 2009vw, 1861vw, 1738vs, 1702s, 1678vs (sh), 1666vs, 1619m, 1471s, 1453s, 1440s, 1411s, 1391m (sh), 1337s, 1274s, 1224s, 1170vs, 1081w, 1029vs, 1012s, 985s, 930m, 910w, 851m, 789m, 754m, 735m, 648m.

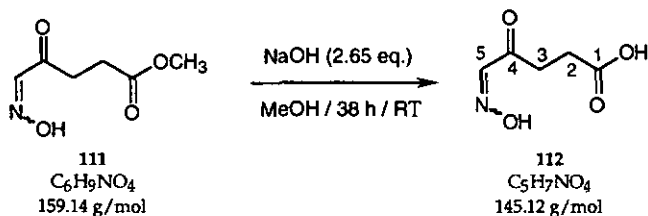
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 10.12 (s (br), 1H, HONC(5)); 7.53 (s, 1H, HC(5)); 3.67 (s, 3H,  $H_3C(1^1)$ ); 3.11 (t,  $^3J = 6.7$ , 2H,  $H_2C(3)$ ); 2.65 (t,  $^3J = 6.7$ , 2H,  $H_2C(2)$ ).

$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 197.4 (s, C(4)); 174.4 (s, C(1)); 148.8 (s, C(5)); 52.3 (q, C(1<sup>1</sup>)); 32.7 (t, C(3)); 27.4 (t, C(2)).

MS (DCI): 177 (90, [M + 18]<sup>+</sup>), 160 (100, [M + 1]<sup>+</sup>), 145 (19), 128 (59), 115 (15), 100 (18).

EA (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>, 159.14): ber.: C 45.28, H 5.70, N 8.80;  
gef.: C 45.22, H 5.65, N 8.79.

8.7.5 5-Oximolävulinsäure (112)



In einem Kolben wurde eine Lösung von 500 mg 5-Oximomethylävalinat (111) (3.14 mmol) in 2.5 ml MeOH vorgelegt. Dazu wurden per Eppendorfpipette bei RT 1.32 ml (3.30 mmol, 1.05 eq.) einer 2.5 M Lösung von NaOH in MeOH/H<sub>2</sub>O (17 : 3) zugegeben. Augenblicklich verfärbte sich die Reaktionslösung nach Dunkelbraun.

Nach 2 h wurde ein erstes Mal weitere NaOH (640 µl, 0.525 eq.) zugegeben. Dieser Vorgang wurde nach 22.5 h wiederholt (1.32 ml, 1.05 eq.).

Nach 38 h wurden je 50 ml H<sub>2</sub>O und AcOEt zugegeben darauf mittels HCl<sub>conc</sub> auf pH 1 angesäuert. Die Extraktion erfolgte mit 2 × 50 ml AcOEt und ergab nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Einengen am RV 430 mg (2.96 mmol, 94%) eines braunen Oels.

Die Kristallisation erfolgte aus Isopropanol/Heptan und lieferte in einem ersten Ansatz 290 mg (2.0 mmol, 64 %) 112 als feine, bräunliche Nadeln. Weitere Reinigungsversuche durch Kristallisation schlugen fehl.

Für die Charakterisierung wurde 112 wiederum in Isopropanol aufgenommen und über eine kurze Säule mit Aktivkohle filtriert. Es resultierte eine farblose Lösung, die sich beim Eindampfen am RV in eine feinkristallinen Festkörper umwandelte.

R<sub>f</sub> (AcOEt / MeOH 4 : 1): 0.13 - 0.45.

Smp.: ab 120 - 121°C Zersetzung.

**IR (KBr):** 3251s (br - darunter teilweise verdeckt versch. kleine Peaks zwischen 3050 und 2600: 3055m, 2931m, 2852w, 2772w), 1701vs, 1679vs, 1612m, 1446s, 1428s, 1400s, 1341m, 1287m (sh), 1264m, 1222vs (scharf), 1174s (scharf), 1020s, 1004vs (scharf), 976m, 949m, 919m, 908m (sh), 843m, 798m (sh), 783m, 705w, 654m.

**<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):** 12.57 (s (br), 1H, HOOC(1)); 12.16 (s (br), 1H, HONC(5)); 7.53 (s, 1H, HC(5)); 2.96 (triplettoid, <sup>3</sup>J ≈ 6.4, 2H, H<sub>2</sub>C(3)); 2.50 (triplettoid, <sup>3</sup>J ≈ 6.4, 2H, H<sub>2</sub>C(2)).

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):** 7.57 (s, 1H, HC(5)); 3.06 (t, <sup>3</sup>J ≈ 6.4, 2H, H<sub>2</sub>C(3)); 2.62 (t, <sup>3</sup>J ≈ 6.4, 2H, H<sub>2</sub>C(2)).

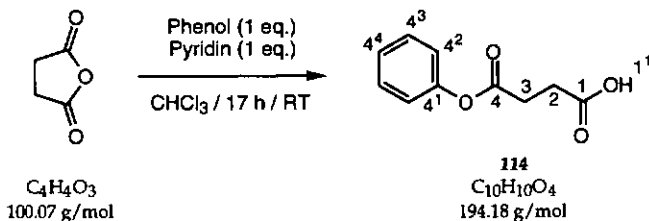
**<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):** 197.2 (s, C(4)); 173.6 (s, C(1)); 148.0 (s, C(5)); 32.4 (t, C(3)); 27.3 (t, C(2)).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O):** 202.6 (s, C(4)); 179.9 (s, C(1)); 151.4 (s, C(5)); 35.5 (t, C(3)); 30.0 (t, C(2)).

**MS (DCI):** 163 (3, [M + 18]<sup>+</sup>), 146 (9, [M + 1]<sup>+</sup>), 128 (33), 127 (33), 101 (14), 99 (13), 85 (91), 84 (78), 79 (100), 78 (68), 66 (15), 63 (10), 55(24).

**EA (C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>, 145.12):** ber.: C 41.38, H 4.86, N 9.65;  
gef.: C 41.20, H 4.97, N 9.46.

### 8.7.6 Bernsteinsäuremonophenylester (114)



Unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss wurde bei RT in einem vorgetrockneten Kolben 2.00 g (50 mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 4.71 g (50 mmol, 1.0 eq.) Phenol in 200 ml trockenem CHCl<sub>3</sub> als Suspension vorgelegt. Dazu wurde 4.0 ml Pyridin

(3.96 g, 50 mmol, 1.0 eq.) zugegeben (leicht exotherm), worauf das Anhydrid im Zeitraum von 1 h in Lösung ging.

Ueber Nacht wurde die Reaktionslösung bei RT gerührt und nach 17 h aufgearbeitet. Zuerst wurde 250 ml einer 1N  $\text{KHCO}_3$ -Lösung zugegeben und mit  $2 \times 100$  ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die wässrige Phase wurde darauf mit 2N HCl auf pH 1 angesäuert und  $3 \times$  mit 150 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingeeengt (5.10 g, 53%).

Kristallisation aus  $\text{CHCl}_3$ /Hexan lieferte 4.80 g kristallines 114 (24.7 mmol, 49%).

$R_f$  (AcOEt / MeOH 19 : 1): 0.34 - 0.50;  $R_f$  (Hept / AcOEt / MeOH 5 : 3 : 2): 0.18 - 0.47.

Smp.: 87 - 91°C.

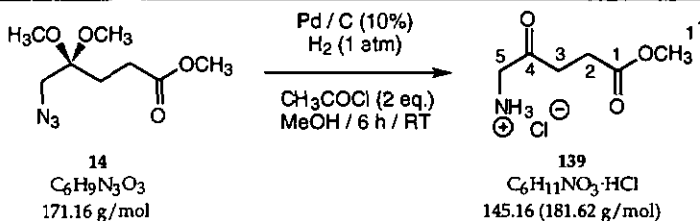
IR (KBr): 3400 - 2400m (br, Säure; dazwischen 3056m, 2942m, 2732w, 2668w, 2627w, 2581w, 2532w), 1758vs, 1699vs, 1590m, 1496m, 1457m, 1422s, 1368m, 1320vs, 1281m, 1227m, 1192s, 1167s, 1142vs, 1071m, 1025m, 1006w, 950m, 919s, 848vw, 809m, 769m, 724m, 690m, 656m.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10.0 - 8.0 (s (br), 1H, COOH); 7.43 - 7.33 (m, 2H, HC(4<sup>3</sup>, 4<sup>3</sup>)); 7.28 - 7.19 (m, 1H, HC(4<sup>4</sup>)); 7.12 - 7.07 (m, 2H, HC(4<sup>2</sup>, 4<sup>2</sup>)); 2.94 - 2.77 (m, 4H, H<sub>2</sub>C(2) und (3)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 178.1 (s, C(1)); 170.8 (s, C(4)); 150.6 (s, C(4<sup>1</sup>)); 129.5 (d, C(4<sup>3</sup>, 4<sup>3</sup>)); 126.0 (d, C(4<sup>4</sup>)); 121.5 (d, C(4<sup>2</sup>, 4<sup>2</sup>)); 29.1 und 28.9 (2 x t, C(2) und C(3)).

MS (EI) : 195 (1, [M + 1]<sup>+</sup>), 177 (3, [M - OH]<sup>+</sup>), 101 (23, [M - OPh]<sup>+</sup>), 95 (14), 94 (100), 66 (12), 65 (13), 55 (12), 45 (11), 39 (12).

MS (DCI) : 212 (100, [M + 18]<sup>+</sup>), 195 (29, [M + 1]<sup>+</sup>), 94 (29).

8.7.7  $\delta$ -Aminolävulinsäuremethylester Hydrochlorid (139)


Unter  $\text{N}_2$  wurde in einem geschlossenen Reaktionsgefäß der Pd-Katalysator (50 mg) in 4 ml MeOH vorgelegt. Zu dieser Suspension gab man 273  $\mu\text{l}$  (314 mg, 4 mmol, 2 eq.) Essigsäurechlorid gefolgt von 434 mg 14 (2 mmol, hergestellt gemäss [6]). Unter kräftigem Rühren wurde das Reaktionsgefäß mehrmals mit  $\text{H}_2$  (g) gespült; danach wurde die Reaktionslösung während 6 h bei RT hydriert, über Celite filtriert und am RV zu einem zähen Öl eingengt. Die Kristallisation des Rohproduktes 139 erfolgte aus MeOH/Ether und lieferte 170 mg farblose Plättchen. Aus der Mutterlauge konnten weitere 90 mg 139 gewonnen werden. Die Totalausbeute betrug 72%.

Smp.: 116 - 118.5°C.

IR (KBr): 3438w, 3190m (sh), 3100m (sh), 2955s, 2888s, 2690w, 2618w, 1723vs, 1592w, 1475s, 1450w, 1433s, 1381m, 1325s, 1281m, 1201s, 1181m, 1143s, 1103m, 1061w, 1013vw, 997w, 978m, 916w, 855s, 739vw, 714vw, 640w.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $d_6$ -DMSO): 8.47 (s (br), 3H,  $\text{NH}_3^+$ ); 3.94 (s (br), 2H,  $\text{H}_2\text{C}(5)$ ); 3.59 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1^1)$ ); 2.83 (triplettoid,  $^3J = 6.3$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(3)$ ); 2.55 (triplettoid,  $^3J = 6.5$ , 2H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $d_6$ -DMSO): 202.6 (s, C(4)); 172.5 (s, C(1)); 51.6 (q, C( $1^1$ )); 46.5 (t, C(5)); 34.4 (t, C(3)); 27.0 (t, C(2)).

MS (EI): 146 (5,  $[\text{M}]^+$ ), 117 (9), 114 (17), 113 (11), 55 (18), 36 (13), 30 (100).

MS (DCI): 163 (8,  $[\text{M} + 17]^+$ ), 146 (100,  $[\text{M}]^+$ ).

EA ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ , 181.62): ber.: C 39.68, H 6.66, N 7.71, Cl 19.52;

gef.: C 39.41, H 6.64, N 7.66, Cl 19.47.

## 9. WEITERE ARBEITEN

### 9.1 Eine Eintopfsynthese: Direkte Transformation von Säurechloriden in Nitrile

#### 9.1.1 Entstehungsgeschichte

Wegen der beschränkten nukleophilen Eigenschaften des Silylenolethers *E/Z*-45 in Aldolkopplungen vom Typ *Mukaiyama* suchten wir nach möglichen Alternativen. Da HMDS als Base nicht genügend stark war, um **44** auch nur in messbaren Mengen in  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H-NMR}$ -Röhrchenversuch) zu deprotonieren, hatten wir die Idee, käufliches Säurechlorid **107** eventuell in einer regioselektiven Art und Weise silylieren zu können.

Ueberraschenderweise wurde jedoch in einem Vorversuch weder die Bildung eines Ketens noch einer silylierten Spezies festgestellt. Hingegen gelang es uns, in Ausbeuten von ungefähr 30%, das Nitril **196** als Hauptprodukt zu isolieren (Abbildung 105).

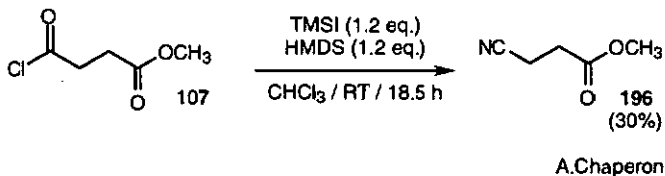


Abbildung 105: Unerwartete Transformation von **97** in **196** in Gegenwart von TMSI/HMDS.

Vor allem die milden Reaktionsbedingungen der Produktbildung erschienen uns genügend interessant, Zeit in die Optimierung dieser Reaktion zu investieren. Diese Transformation wies folgende drei positive Aspekte auf:

- Einstufige und methodisch einfache Transformtion von Säurechloriden in Nitrile.
- Reaktionsführung bei Raumtemperatur.
- Kompatibilität mit anderen funktionellen Gruppen (z.B. Estern).

9.1.2 Silylierte Amide und Nitrilsynthesen in der Literatur

Es existiert eine grosse Anzahl von Literatur über die Synthese von Nitrilen [149]. Meistens wird der Weg über die entsprechenden Amide gewählt, die mit einer Vielzahl von verschiedenen Reagentien (z.B. DCC, POCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub>, Tosylchlorid, TiCl<sub>4</sub> etc.) entwässert werden können. Einstufige Transformationen sind selten und verlangen meistens ausgefallene Reagenzien wie Sulfonamide [237] oder PNCI<sub>2</sub> [238] bei hohen Reaktionstemperaturen.

Krüger, Rochow und Wannagat [239] berichten, dass Benzoylchlorid (197) mit Natriumhexamethyldisilazid zum bissilylierten Amid 198/199 reagiert; dieses disproportioniert bei Reaktionstemperaturen von 200°C zum Benzonitril (200) und Hexamethyldisiloxan (Abbildung 106).

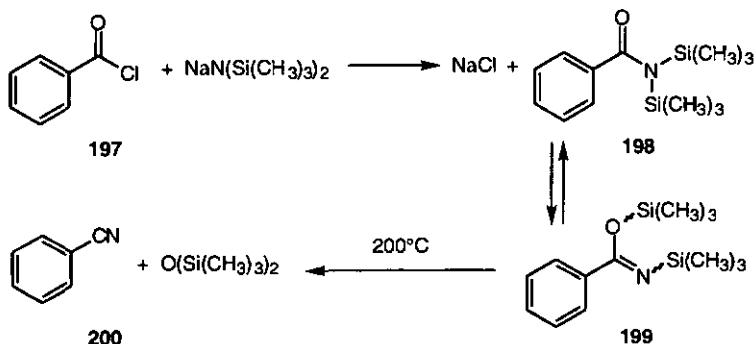


Abbildung 106: Synthese von Benzonitril nach Krüger et al. [239].

Pump und Wannagat [240,241] berichten weiter, dass ausgehend von HMDS und einem Säurechlorid hingegen eine monosilylierte Spezies und TMSCl entsteht (Abbildung 107).

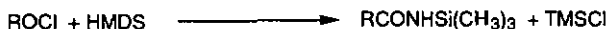


Abbildung 107: Bildung eines monosilylierten Amids nach Pump und Wannagat [239,240].

Schmidt, Russ und Grosse [242] bemerken, dass Säurechloride in Gegenwart von TMSI oder HMDS/NaI keine silylierten Produkte bilden; es entsteht ausschliesslich das Säureiodid und TMSCl.

9.1.3 Mechanistische NMR-Studien von silylierten Amiden

Da die von *M. Fernandez* in ihrer Diplomarbeit [149] getesteten Reaktionsbedingungen nur teilweise befriedigende Resultate lieferten, beschlossen wir, den Reaktionsmechanismus dieser Transformation eingehender zu studieren.

Die geeignetste Methode, den Reaktionsmechanismus näher beleuchten zu können, schienen uns  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{29}\text{Si}$ -NMR-Studien der silylierten Reaktionsprodukte zu sein:

- Zuerst wurden die verschiedenen Spektren von HMDS aufgenommen ( $^1\text{H}$ : 0.07 ppm;  $^{13}\text{C}$ : 2.48 ppm;  $^{29}\text{Si}$ : 2.35 ppm).
- Bei der Zugabe von Phenylacetylchlorid (**201**) entstanden augenblicklich neue Reaktionspeaks neben nicht verbrauchtem HMDS (2 eq.). Eine zeitliche Veränderung der Spektren wurde nicht beobachtet (Tabelle 9).

NMR	gemessen (ppm)	Literatur (ppm)
$^1\text{H}$	5.0 (br)/0.43/0.20	TMSCl: 0.23
$^{13}\text{C}$	176.7/- 0.8	Iminoether 138: 163
$^{29}\text{Si}$	2.32/6.2/30.7	TMSCl: 30.21

Tabelle 9:  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - und  $^{29}\text{Si}$ -Daten des silylierten Zwischenprodukts.

Die Bildung von TMSCl konnte durch Addition von käuflichem Silylierungsreagens eindeutig bestätigt werden. Aus den weiteren, vorliegenden Daten [243] scheint eine N-monosilylierte Spezies (**202** resp. **203**) mit einer Carbonylgruppe im Reaktionsgemisch vorzuliegen (Abbildung 108).

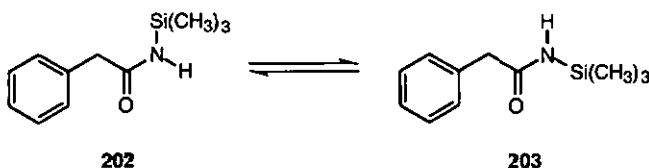


Abbildung 108: Vermutete Struktur des silylierten Zwischenprodukts.

9.2 Resultate und Schlussfolgerungen der Diplomarbeit von Maria Fernandez

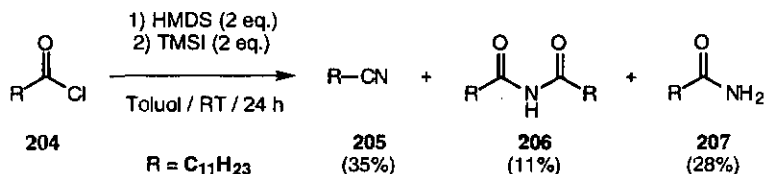
Es war bald absehbar, dass die verwendeten Reaktionsbedingungen zur Synthese von 196 nur unbefriedigende Ausbeuten lieferten. Wir versuchten deshalb, die Reaktion durch Verändern der folgenden Parameter auf die Seite der Nitrile zu verschieben:

- Wechseln des Lösungsmittels
- Veränderung der Dehydratisierungsmittel
- Reaktionsmittelzugabe (Reihenfolge)
- Reaktionstemperatur

Lösungsmittel:

Das ursprüngliche Lösungsmittel  $\text{CHCl}_3$  wurde durch Toluol ersetzt (höherer Siedepunkt, apolar).

Die Transformation des aliphatischen Lauroylchlorids (204) ergab unter den Anfangsbedingungen drei Reaktionsprodukte: das Nitril 205, das Imid 206 und das Amid 207. Bei aromatischen Säurechloriden, wie den Verbindungen 197 oder 201, war gar nur die Bildung der entsprechenden Imide und Amide zu beobachten (Abbildung 109).

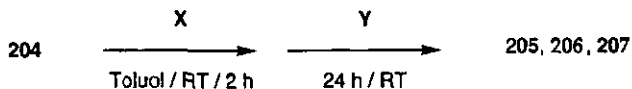


M.Fernandez

Abbildung 109: Erste Reaktionsversuche von Lauroylchlorid (204) mit TMSI/HMDS.

Dehydratisierungsmittel:

Verschiedene Dehydratisierungsmittel wurden getestet, um das Lauroylchlorid (204) in das entsprechende Nitril 205 überzuführen. Die Resultate waren enttäuschend und überstiegen in keinem Falle 35% Ausbeute (gaschromatographisch bestimmt) (Tabelle 10).



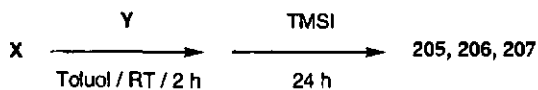
M.Fernandez

X	Y	205 (%)	206 (%)	207 (%)
HMDS	TMSI	26	27	46
HMDS	<i>p</i> -TsCl	30	20	35
HMDS	CS <sub>2</sub>	34	12	39
HMDS	TMSOTf	30	9	58
KMDS	TMSI	26	46	28

Tabelle 10: Eignung von verschiedenen milden Dehydratisierungsmitteln.

Reaktionsmittelzugabe:

Es konnte gezeigt werden, dass die Reihenfolge der Reaktionsmittel einen Einfluss auf die Produktzusammensetzung ausübt. Wird das HMDS zum Säurechlorid gegeben, entsteht mehr Imid. Bei umgekehrter Zugabe kann diese unerwünschte Dimersierung partiell zurückgedrängt werden (Tabelle 11).



R = C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>

M.Fernandez

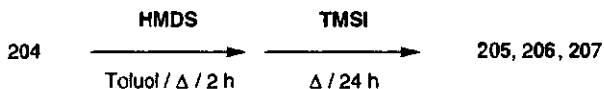
X	Y	205 (%)	206 (%)	207 (%)
ROCl (204)	HMDS	22	20	58
HMDS	ROCl (204)	18	13	69

Tabelle 11: Imidbildung in Abhängigkeit der Zugabe der Reaktanden (Bestimmung der Ausbeuten gaschromatographisch).

Reaktionstemperatur:

Die Erhöhung der Reaktionstemperatur erbrachte die besten Ergebnisse. Die Transformation des Lauroylchlorids (204) ins Nitril 205 wurde in Abhängigkeit der Temperatur untersucht. Temperaturen ab ca. 80°C scheinen für diese Art von Umsetzung notwendig zu sein (Tabelle 12).

## Experimenteller Teil

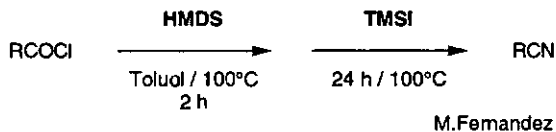


M.Fernandez

T (°C)	205 (%)	206 (%)	207 (%)
RT	26	27	46
60	20	11	69
70	37	5	58
100	82	15	3

Tabelle 12: Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Bildung des Nitrils 205.

Bei einer Reaktionstemperatur von 100°C war eine zufriedenstellende Nitrilbildung zu beobachten. Diese optimierten Reaktionsbedingungen wurden auf ihre Eignung hin, Säurechloride in Nitrile zu transformieren, getestet (Tabelle 13).

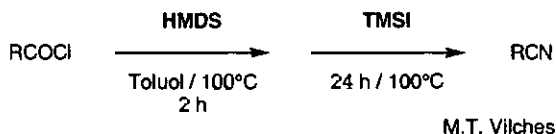


R	Nitril (%)	Imid (%)	Amid (%)
C <sub>11</sub> H <sub>23</sub> (204)	82	15	3
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> (201)	78	0	16
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (197)	83	1	8
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> (208)	59	17	0
p-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (209)	43	5	52
p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (210)	34	1	65

Tabelle 13: Nitrilausbeuten - Test der optimierten Reaktionsbedingungen (Ausbeuten mit GC bestimmt).

9.3 Resultate der Schlussarbeit von Maria-Theresa Vilches

Die von *M.Fernandez* in ihrer Diplomarbeit beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden verwendet, um den Einfluss von Donor- und Akzeptorsubstituenten aromatischer Benzolderivate abzuschätzen. Ebenfalls wurde der Einfluss des Substitutionsmusters auf die Produktbildung untersucht (Tabelle 14).



R	T (°C)	Nitril (GC) %	Amid (GC) %
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (197)	100	18 (57)	20 (42)
p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (211)	100	63 (78)	20 (21)
p-(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> (212)	60	76	—
p-O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (213)	110	38 (40)	35 (58)
p-H <sub>3</sub> CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (214)	100	35 (87)	5 (6)
o-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (215)	100	16 (48)	31 (49)
m-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (216)	100	25 (47)	25 (50)
p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (209)	100	18 (55)	11 (38)
p-H <sub>3</sub> COCO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (217)	100	17 (48)	19 (52)

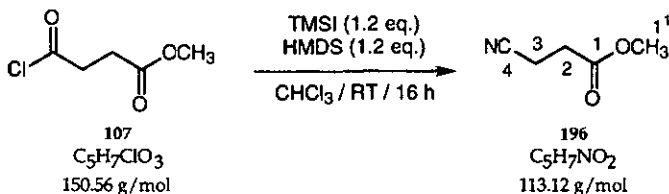
Tabelle 14: Zusammenfassung der experimentellen Resultate von Maria-Theresa Vilches.

Allgemein zeigt sich, dass Donorsubstituenten die Nitrilausbeuten erhöhen, Akzeptorsubstituenten führen wie erwartet zur Isolierung von mehr Amidprodukt. Das Substitutionsmuster scheint keinen oder zumindest nur einen unwesentlichen Einfluss auf die isolierten Ausbeuten zu haben.

Es treten beträchtliche Produktverluste durch die erfolgte säulenchromatographische Reinigung auf.

Versuche, TMSI durch ein System TMSCl/I<sup>-</sup> in Acetonitril zu ersetzen, waren nicht erfolgreich. Wurde NaI als I<sup>-</sup>-Quelle verwendet, konnte 2% Nitril neben 98% Amid erhalten werden. Bei der Verwendung von TBAI wurde die Ausbeute des Nitrils nur wenig gesteigert (10%).

9.4 Synthese des 4-Nitrilbutansäuremethylesters (196)



In einem trockenen 100 ml Kolben wurde unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Ausschluss 1.51 (10 mmol, 1.0 eq.) 107 in 25 ml trockenem  $\text{CHCl}_3$  vorgelegt. Anschliessend wurde bei RT zuerst 2.5 ml HMDS (1.94 g, 1.2 eq.), danach langsam 1.63 ml TMSI (2.40 g, 1.2 eq.) zugetropft. Während 16 h wurde die Reaktionslösung bei RT gerührt. Die Hydrolyse erfolgte mit  $\text{H}_2\text{O}$ ; anschliessend wurde mit drei Protonen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am RV zu 510 mg Rohprodukt eingengt (durch Fehlmanipulation Produktverlust). Die Reinigung erfolgte mittels FC (20 g  $\text{SiO}_2$ ; LM: AcOEt/Hex 1 : 2) und ergab als Hauptfraktion 170 mg eines bräunlichen Oels.

Mittels verschiedener spektroskopischer Methoden konnte dieses Produkt als 196 charakterisiert werden. Die Ausbeute betrug 15%; auf die Isolation von Nebenprodukten wurde verzichtet. In zwei weiteren Versuchen gelang es, die Ausbeute auf 30% anzuheben.

$R_f$  (AcOEt / Hex 1 : 1): 0.37 (braun,  $\text{KMnO}_4$ ).

IR (Film): 3000m (sh), 2958m, 2854w, 2252m (Nitril), 1737vs, 1632w, 1440s, 1422s (sh), 1372s, 1291s (sh), 1255s, 1210s, 1179s, 1058w, 1024w, 1001w, 981m, 947vw, 878vw, 838m, 785vw.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.70 (s, 3H,  $\text{H}_3\text{C}(1^1)$ ); 2.66 - 2.62 (m, 4H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$  und (3)).

$^{13}\text{C-NMR}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 170.5 (s, C(1)); 118.5 (s, C(4)); 52.3 (q, C(1<sup>1</sup>)); 29.8 (t, C(2)); 12.9 (t, C(3)).

MS (EI): 114 (6,  $[\text{M} + 1]^+$ ), 83 (10), 82 (100,  $[\text{M} - \text{OCH}_3]^+$ ), 68 (38), 59 (28), 55 (16), 54 (73), 52 (10), 42 (11).

## 10. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. W. Kenner, J. Rimmer, K. M. Smith, J. F. Unsworth, *J. Chem. Soc., Perkin I* 1977, 332.
- [2] A. Gossauer, 'Die Chemie der Pyrrole', Springer Verlag, Berlin . Heidelberg . New York, 1974.
- [3] H. J. Anderson, *J. Chem. Ed.* 1995, 72 (10), 875.
- [4] R. Neier, *Advances in Nitrogen Heterocycles* 1996, II, in press.
- [5] H. Imanaka, M. Kousaka, G. Tamura, K. Arima, *J. Antibiot. (Tokyo) Ser. A* 1965, 18, 207.
- [6] H. Bertschy, Dissertation: 'Pyrrole über die gekreuzte Aldolreaktion', Institut für Organische Chemie der Universität Fribourg (CH), Fribourg, 1991.
- [7] G. C. Gerrans, J. Harley-Mason, *J. Chem. Soc.* 1964, 2202.
- [8] W. Bartok, D. D. Rosenfeld, A. Schriesheim, *J. Org. Chem.* 1963, 28, 410.
- [9] L. Eales, 'The Porphyrins Volume VI, Part A', Ed. Academic Press, New York, 1979. p. 665.
- [10] S. Granick, S. Beale, in 'Advances in Enzymology', Ed. A. E. Meister, Wiley, New York, 1976, p. 37.
- [11] R. G. Westall, *Nature* 1952, 170, 614.
- [12] G. H. Cookson, C. Rimington, *Nature* 1953, 171, 875.
- [13] S. Granick, L. Bogorad, *J. Am. Chem. Soc.* 1953, 75, 3610.
- [14] O. Kennard, *Nature* 1953, 171, 876.
- [15] P. Sachs, *Klin. Wochenschr.* 1931, 10, 1123.
- [16] A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham, E. McDonald, *Nature* 1980, 285, 17.
- [17] A. R. Battersby, *Natural Product Reports* 1987, 4, 77.
- [18] G. A. F. Hendry, J. D. Houghton, S. B. Bronw, *New Phytol.* 1987, 107, 255.
- [19] P. Matile, *Chimia* 1987, 41, 376.
- [20] B. Kräutler, *Chimia* 1987, 41, 277.
- [21] C. Walsh, 'Enzymatic Reaction Mechanisms', Freeman, San Francisco, 1979.
- [22] D. Shemin, D. Rittenberg, *J. biol. Chem.* 1946, 166, 627.
- [23] D. Shemin, in 'From Cyclotrons to Cytochromes. Essay in Molecular Biology and Chemistry', Eds. N. O. Kaplan, A. Robinson, Academic Press, New York, 1982, p. 117.
- [24] D. Shemin, *Bio Essays* 1989, 10 (1), 30.

- [25] W. J. Turner, *J. Lab. Clin. Med.* **1940**, 26, 323.
- [26] J. E. Falk, E. I. B. Dresel, E. Rimington, *Nature* **1953**, 172, 292.
- [27] D. Shemin, C. S. Russell, T. Abramsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4870.
- [28] A. Neuberger, J. J. Scott, *Nature* **1953**, 172, 1093.
- [29] E. I. B. Dresel, J. E. Falk, *Nature* **1953**, 172, 1185.
- [30] S. Granick, *Science* **1954**, 120, 1105.
- [31] R. Schmidt, D. Shemin, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 506.
- [32] M. P. Schulman, *Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* **1955**, 14, 277.
- [33] P. M. Jordan, J. S. Seehra, in 'Methods in Enzymology - Volume 123 - Vitamins and Coenzymes Part H', Eds. F. Chytil, D. B. McCormick, Academic Press, Orlando, **1986**, p. 375.
- [34] D. Gurme, J. Chen, D. Shemin, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1977**, 74, 1383.
- [35] D. Shemin, *J. Biochem. (Tokyo)* **1976**, 79, 37.
- [36] S. van Heyningen, D. Shemin, *Biochem.* **1971**, 10 (25), 4676.
- [37] J. M. Berg, *Science* **1986**, 232, 485.
- [38] Y. Shioi, M. Doi, *Plant Cell Physiol.* **1988**, 29 (5), 843.
- [39] W. Liedgens, C. Lutz, H. A. W. Schneider, *Eur. J. Biochem.* **1983**, 135, 75.
- [40] W. Liedgens, R. Grützmann, H. A. W. Schneider, *Z. Naturforsch.* **1980**, 35, 958.
- [41] W. S. Rutter, *Federation Proc.* **1964**, 23, 1240.
- [42] Q. F. Boese, A. J. Spano, J. Li, M. P. Timko, *J. biol. Chem.* **1991**, 266, 17060.
- [43] M. Marty, Dissertation: 'Synthese von enantiomerenreinen Analoga eines möglichen Zwischenproduktes der PBG-Biosynthese', Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, Neuchâtel, **1995**.
- [44] D. L. Nandi, D. Shemin, *J. biol. Chem.* **1968**, 243, 1236.
- [45] D. Shemin, *Vitamins and Hormones* **1968**, 26, 357.
- [46] P. M. Jordan, P. N. B. Bibbs, *Biochem. J.* **1985**, 227, 1015.
- [47] G. F. Barnard, R. Itoh, L. Hohberger, D. Shemin, *J. biol. Chem.* **1977**, 252, 8965.
- [48] D. R. Bevan, P. Bodlaender, D. Shemin, *J. biol. Chem.* **1980**, 255 (5), 2030.
- [49] J. S. Seehra, P. M. Jordan, *Eur. J. Biochem.* **1981**, 113, 435.
- [50] E. K. Jaffe, W. K. Abrams, H. X. Kaempfen, K. A. Harris Jr., *Biochemistry* **1992**, 31, 2113.
- [51] A. J. Dent, D. Beyersmann, C. Block, S. S. Hasnain, *Biochemistry* **1990**, 29, 7822.
- [52] M. M. Abboud, M. Akhtar, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 1007.
- [53] M. M. Abboud, P. M. Jordan, M. Akhtar, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1974**, 643.

- [54] M. Akhtar, M. M. Abboud, G. Barnard, P. M. Jordan, *Phil. Trans. B* **1976**, 273, 117.
- [55] P. M. Jordan, in 'Biosynthesis of Tetrapyrrols', Ed. P. M. Jordan, Elsevier, Amsterdam, 1991.
- [56] B. Franck, H. Stratmann, *Heterocycles* **1981**, 15, 919.
- [57] E. K. Jaffe, J. S. Rajagopalan, *Bioorg. Chem.* **1990**, 18, 381.
- [58] R. Lüönd, Dissertation: 'Untersuchungen zum Enzymmechanismus der  $\delta$ -Lävulinsäure-Dehydratase aus *Rhodospseudomonas Spheroides*', Institut für Organische Chemie der Universität Fribourg (CH), Fribourg, 1991.
- [59] P. M. Jordan, J. S. Seehra, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 240.
- [60] R. Breslow, *Chem. Soc. Rev.* **1972**, 1, 553.
- [61] R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 170.
- [62] A. Meunier, Dissertation: 'Développement d'une nouvelle méthode de synthèse des pyrroles par condensation aldol, suivie par Aza-Wittig en vue de synthétiser le porphobilinogène', Institut für Organische Chemie der Universität Fribourg (CH), Fribourg, 1989.
- [63] H. Bertschy, A. Meunier, R. Neier, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 828.
- [64] R. B. Frydman, B. Frydman, A. Valasinas, in 'The Porphyrins Vol VI', Ed. D. Dolphin, Academic Press, New York, 1979.
- [65] S. F. MacDonald, *J. Chem. Soc.* **1952**, 4176.
- [66] A. H. Jackson, S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.* **1957**, 35, 715.
- [67] A. Treibs, W. Ott, *Ann. Chem.* **1958**, 615, 137.
- [68] G. W. Kenner, J. Rimmer, K. M. Smith, J. F. Unsworth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 332.
- [69] G. W. Kenner, K. M. Smith, J. F. Unsworth, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1973**, 43.
- [70] H. Plieninger, P. Hess, J. Ruppert, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 240.
- [71] M. Jones, D. A. Evans, C. Froussios, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 472.
- [72] R. Lüönd, J. Walker, R. W. Neier, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5005.
- [73] B. J. Demopoulous, H. J. Anderson, C. E. Loader, K. Faber, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 2415.
- [74] B. Frydman, S. Reil, M. E. Despuy, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 2338.
- [75] A. R. Battersby, E. McDonald, H. K. W. Wurziger, K. J. James, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1975**, 493.
- [76] A. R. Battersby, D. A. Evans, K. H. Gibson, E. McDonald, L. Nixon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 1546.

- [77] M. Adamczyk, R. E. Reddy, *Tett. Lett.* **1995**, 36 (50), 9121.
- [78] A. Meunier, R. Neier, *Synthesis* **1988**, S, 381.
- [79] G. P. Bean, 'Pyroles; Part One; The Synthesis and the Physical and Chemical Aspects of the Pyrrol Ring', John Wiley & Sons, New York, **1995**, p. 105 ff.
- [80] R. J. Sundberg, 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', 4th Ed., Pergamon Press, Oxford, **1977**.
- [81] R. A. Jones, G. P. Bean, 'The Chemistry of Pyrroles', Academic Press, London . New York . San Francisco, **1995**. p. 90 ff.
- [82] B. A. Trofimov, *Russ. Chem. Rev.* **1989**, 58 (10), 967.
- [83] J. M. Patterson, *Synthesis* **1976**, 281.
- [84] B. A. Trofimov, A. I. Mikhleva, *Heterocycles* **1994**, 37 (2), 1193.
- [85] B. A. Trofimov, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1990**, 51, 177.
- [86] M. P. Sammes, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, 48 (1), 549.
- [87] G. Korschun, C. Roll, *Chem. Ber.* **1905**, 38, 1125.
- [88] M. Strell, F. Kreis, *Chem. Ber.* **1954**, 87, 1011.
- [89] H. Kondo, D. Ohno, S. Irie, *J. pharm. Soc. Japan* **1937**, 57, 504.
- [90] L. Knorr, H. Lange, *Chem. Ber.* **1902**, 35, 2998.
- [91] H. Fischer, *Org. Synth.* **1937**, 1S, 17.
- [92] O. Piloty, P. Hirsch, *Liebigs Ann. Chem.* **1913**, 46, 1597.
- [93] R. A. Butler, S. D. George, *Tetrahedron* **1993**, 49 (32), 7017.
- [94] T. Engeloch, 'Dissertation', **1997**, persönliche Mitteilung.
- [95] G. G. Kleinspehn, *J. Am. Chem Soc.* **1955**, 77, 1546.
- [96] S. Umio, K. Karivone, K. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)* **1969**, 17, 576.
- [97] F. P. Monforts, U. M. Schwartz, P. Maib, G. Mai, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 1037.
- [98] A. Yoshikoshi, B. Z. E. Awen, M. Migashita, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1989**, 841.
- [99] T. Severin, H. Poehlmann, *Chem. Ber.* **1977**, 110, 491.
- [100] S. I. Zav'yalov, N. I. Aranova, *Isv. Akad. Nauk. SSSR, Sr. Khim.* **1973**, 2091.
- [101] S. I. Zav'yalov, N. I. Aranova, *Chem. Abstr.* **1974**, 80, 32768 (Abstract).
- [102] P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, 38, 197S.
- [103] T. Mukaiyama, *Org. React.* **1982**, 28, 203.
- [104] A. Treibs, H. G. Holm, *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 614, 176.
- [105] T. Mukaiyama, 'Challenges in Synthetic Organic Chemistry', Clarendon Press, Oxford, **1990**, p. 177 ff.
- [106] I. Paterson, *Chemistry and Industrie* **1988**, 390.

- [107] D. A. Evans, H. P. Ng, J. S. Clark, D. L. Rieger, *Tetrahedron* **1992**, *48* (11), 2127.
- [108] D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 696.
- [109] C. J. Kowalski, K. W. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1777.
- [110] F. Gaudemar-Bardonne, M. Gaudemar, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *104*, 281.
- [111] G. Stork, G. A. Kraus, G. A. Garcia, *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (23), 3459.
- [112] T. Inoue, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 174.
- [113] C. Gennari, L. Colombo, G. Poli, *Tett. Lett.* **1984**, *25*, 2279.
- [114] M. Braun, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24.
- [115] M. B. Power, A. W. Apblett, S. G. Bott, J. L. Atwood, A. R. Barron, *Organometallics* **1990**, *9*, 2529.
- [116] Y. Tanabe, N. Ohno, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1560.
- [117] P. Fellmann, J. E. Dubois, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1349.
- [118] T. Mukaiyama, T. Yura, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1985**, 809.
- [119] R. M. Stevens, N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1982**, 1459.
- [120] R. J. Batschelor, J. N. R. Ruddick, J. R. Sams, F. Aubke, *Inorganic Chemistry* **1977**, *16*, 1414.
- [121] T. Mukaiyama, R. W. Stevens, N. Iwasawa, *Chem. Lett.* **1982**, 353.
- [122] R. A. Auerbach, D. S. Crumrine, D. L. Ellison, H. O. House, *Org. Synth.* **1974**, *54*, 49.
- [123] T. A. Spencer, R. W. Britton, D. S. Watt, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, S727.
- [124] D. A. Evans, L. R. McGea, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2876.
- [125] M. T. Reetz, R. Peter, *Tett. Lett.* **1981**, *22*, 4691.
- [126] D. A. Evans, D. L. Rieger, M. T. Bilodeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1047.
- [127] S. Sato, I. Matsuda, Y. Izumi, *J. of Organomet. Chemistry* **1988**, *352*, 223.
- [128] T. Mukaiyama, T. Soga, H. Takenoshita, *Chem. Lett.* **1989**, 1273.
- [129] T. K. Hollis, W. Odenkirk, N. P. Robinson, J. Whelan, B. Bosnich, *Tetrahedron* **1993**, *49* (25), 5415.
- [130] H. Ohki, M. Wada, K. Akiba, *Tetrahedron* **1988**, *29* (37), 4719.
- [131] C. Le Roux, H. G. Iloughmane, J. Dubac, J. Jaud, P. Vignaux, *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (7), 1835.
- [132] C. Le Roux, M. Marval, H. Gaspard-Iloughmane, M. E. Borredon, J. Dubac, *Tett. Lett.* **1992**, *33* (8), 1053.
- [133] T. Mukaiyama, *Angew. Chem.* **1977**, *89*, 858.
- [134] T. Mukaiyama, M. Hayash, *Chem. Lett.* **1974**, 15.
- [135] T. Mukaiyama, T. Izawa, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1974**, 323.

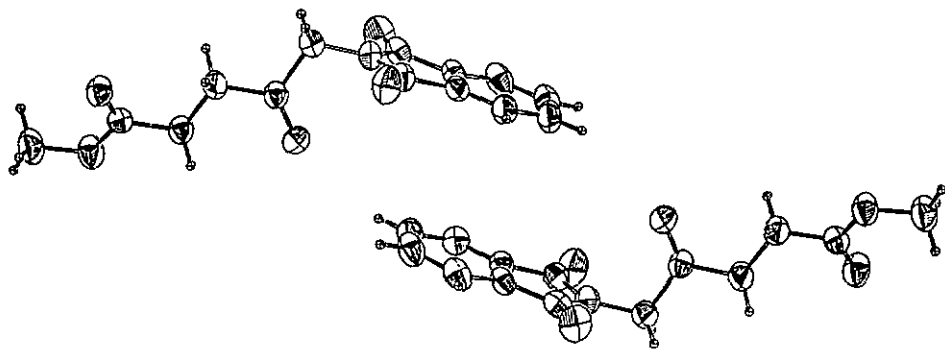
- [136] K. Banno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 2284.
- [137] T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (24), 7503.
- [138] T. Mukaiyama, H. Iwakiri, *Chem. Lett.* **1985**, 1363.
- [139] M. Kawai, M. Onaka, Y. Izumi, *Chem. Lett.* **1986**, 1581.
- [140] M. Kawai, M. Onaka, Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1237.
- [141] T. Mukaiyama, N. Jwasawa, R. W. Stewens, T. Haga, *Tetrahedron* **1984**, *40* (8), 1381.
- [142] S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248.
- [143] C. Mukai, S. Hashizume, K. Nagami, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38* (6), 1509.
- [144] H. Sakurai, K. Sasaki, A. Hosomi, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1983**, *56*, 3195.
- [145] R. Noyori, I. Nishida, J. Sakata, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2106.
- [146] A. P. Davis, M. Jaspars, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 475.
- [147] E. M. Carreira, R. A. Singer, *Tett. Lett.* **1994**, *35* (25), 4323.
- [148] E. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297.
- [149] M. Fernandez, Travail de Diplôme: 'Synthèse des Nitriles à partir des Chlorures d'Acide dans une Etape', Institut de Chimie de l'Université de Neuchâtel, Neuchâtel, **1995**.
- [150] S. Hünig, R. Schaller, *Angew. Chem.* **1982**, *94* (1), 1.
- [151] G. A. Kraus, M. Shimagaki, *Tett. Lett.* **1981**, *22* (13), 1171.
- [152] J. Normant, C. Piechucki, *Bull. Soc. Chim. France* **1972**, *6*, 2402.
- [153] A. Pfaltz, S. Anwar, *Tetrahedron* **1984**, *25* (28), 2977.
- [154] K. Haase, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1982**, *94* (1), 80.
- [155] K. Herrmann, G. Simchen, *Synthesis* **1979**, 204.
- [156] M. Alajarin, P. M. Fresneda, P. Molina, *Synthesis* **1980**, 844.
- [157] T. Wagner-Jauregg, M. Roth, *Helvetica* **1962**, *55*, 771.
- [158] Patai, in 'Cyanides - Chapter 7: Reduction of the cyanogroup', Ed. M. Rabinovitz, **1977**, p. 307 ff.
- [159] P. Rylander, in 'Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses', Ed. P. Rylander, Academic Press, New York . San Francisco . London, **1979**, p. 153.
- [160] M. W. Goldberg, H. Kirchensteiner, *Helvetica* **1943**, *26*, 288.
- [161] M. W. Goldberg, J. Sicé, H. Robert, P. A. Plattner, *Helvetica* **1947**, *30* (6), 1441.
- [162] Houben-Wheil; R. Schröter, 'Reduktion von Cyanhydrinen zu Aminen', Ed. E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1968**.

- [163] Houben-Wheil; Band XVI, 'Amine durch Reduktion von Carbon-säurenitrilen', Ed. E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
- [164] X. A. Dominguez, I. C. Lopez, *unbekannt* 1961, 1625.
- [165] H. Plieninger, J. Kurze, *Liebigs Ann. Chem.* 1964, 680, 60.
- [166] F. Zymalkovsky, 'Katalytische Hydrierung im organisch-chemischen Labor', Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1965.
- [167] P. A. Levene, *J. biol. Chem.* 1936, 153.
- [168] S. Swaminathan, M. S. Newman, *Tetrahedron* 1958, 2, 88.
- [169] F. Korte, K. Trautner, *Chem. Ber.* 1962, 95, 307.
- [170] J. K. Rasmussen, A. Hassner, *J. Org. Chem.* 1974, 39 (17), 2558.
- [171] S-C. Wong, S. Sasso, H. Jones, J. J. Kaminski, *J. Med. Chem.* 1984, 27, 20.
- [172] T. P. T. Karpetsky, E. H. White, *Tetrahedron* 1973, 29, 3761.
- [173] J. K. Rasmussen, A. Hassner, *J. Org. Chem.* 1974, 39 (17), 2558.
- [174] B. Ullmann Enzyklopädie, Inorg. Synthesis IV 1953, 48; und Inorg. Synthesis I 1939, 55.
- [175] Houben-Weyl; Band X/4, H. Metzger, 'Methoden der Organischen Chemie', Ed. E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
- [176] R. C. Larock, 'Comprehensive Organic Transformations', Verlag Chemie Weinheim, New York . Weinheim . Cambridge, 1989, 424.
- [177] A. H. Blatt, S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 3021.
- [178] R. Lenaers, C. Moussebois, F. Eloy, *Helvetica* 1962, 45, 441.
- [179] E. J. Corey, M. Peterzilka, Y. Ueda, *Helvetica* 1977, 60, 2294.
- [180] R. Plate, W. G. Theunisse, C. J. Ottenheijm, *J. Org. Chem.* 1987, 52 (3), 370.
- [181] S. Yamamoto, H. Itani, H. Takahashi, T. Tsuji, W. Nagata, *Tett. Lett.* 1984, 25 (40), 4545.
- [182] V. Jäger, B. Seidel, E. Guntrum, *Synthesis* 1991, 629.
- [183] G. F. Field, W. J. Zally, *Synthesis* 1979, 295.
- [184] D. C. Baker, S. R. Putt, *Synthesis* 1978, 478.
- [185] H. Takechi, M. Machida, *Synthesis* 1989, 206.
- [186] D. H. R. Barton, I. Fernandez, C. S. Richard, S. Z. Zard, *Tetrahedron* 1987, 43 (3), 551.
- [187] J. R. Hanson, *Synthesis* 1974, 1.
- [188] J. R. Hanson, T. D. Organ, *J. Chem. Soc. (C)* 1970, 1182.
- [189] B. Heyn, B. Hipler, G. Kreisel, H. Schreer, D. Walther, Anorg. Synthese-chemie - ein integriertes Praktikum, 2. Auflage, Springer Verlag, Berlin, 1986.

- [190] Houben-Weyl; Band XI/1, R. Schröter, F. Möller, 'Methoden der Organischen Chemie: Stickstoffverbindungen II', Ed. E. Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
- [191] K. W. Rosemund, E. Pfannkuch, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1922**, *55*, 2357.
- [192] W. H. Hartung, D. N. Kramer, G. P. Hager, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2261.
- [193] G. Drefahl, H. H. Hörhold, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 159.
- [194] J. Seyden-Penne, 'Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis', VCH Publishers, Paris, Université de Paris-Sud, 1991. p. 119 ff.
- [195] J. P. Leeds, A. Kirst, *Synth. Comm.* **1988**, *18* (8), 777.
- [196] H. Steiner, U. Blaser, 'Hydrierung eines Cyanhydrins sowie eines Oxims', 1995, persönliche Mitteilung.
- [197] R. H. Linnell, S. Umar, *Arch. Biochem. Biophys.* **1955**, *57*, 264.
- [198] A. Treibs, W. Ott, *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, *615*, 137.
- [199] K. Faber, H. J. Anderson, C. E. Loader, A. S. Daley, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1046.
- [200] A. R. Battersby, 1994, persönliche Mitteilung.  
F. H. Allen, A. R. Battersby, J. J. de Voss, M. J. Doyle, P. R. Raithby, *Acta Cryst.* **1989**, *C45*, 692.
- [201] E. P. Papadopoulos, N. F. Haidar, *Tett. Lett.* **1968**, *14*, 1721.
- [202] C. F. Candy, R. A. Jones, *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (25), 3993.
- [203] I. Schumann, R. A. Boissonas, *Helvetica* **1952**, *35* (7), 277.
- [204] R. G. Jones, M. J. Mann, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 4048.
- [205] H. Stetter, W. Böckmann, *Chem. Ber.* **1951**, *84* (9), 834.
- [206] N. Putochin, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1926**, *59*, 625.
- [207] K. H. Slotta, R. Tschesche, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1929**, *62* (2), 1398.
- [208] M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 986.
- [209] F. Chambret, D. Joly, *Bull. Soc. chim. France* **1947**, *5* (14), 1023.
- [210] S. R. Lammert, S. Kukulja, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (19), 5582.
- [211] E. E. van Tamelen, E. E. Smisman, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2031.
- [212] F. E. King, D. A. A. Kidd, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 3315.
- [213] L. Birkofer, K. Hempel, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 2282.
- [214] H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1565.
- [215] J. Jenni, H. Kühne, B. Prijs, *Helvetica* **1962**, *45* (4), 1163.
- [216] C. B. Kremer, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1321.
- [217] A. Greppi, Travaux pratiques avancés: 'Rapport expérimental du stage pratique effectué', 1992, unveröffentlicht.

- [218] E. Benedikt, H. P. Köst, *Z. Naturforsch.* **1996**, *41 b*, 1593.
- [219] Stork G., A. Brizzolara, H. Landesmann, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *85*, 207.
- [220] O. Cervinka, *Collection Czechoslov. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 1146.
- [221] H. Lüssi, *Chimia* **1973**, *27*, 65.
- [222] T. Thyran, Dissertation: 'Chiralitätsinduktion in Gallenfarbstoffchromophoren durch kovalent gebundene Binaphthol- und Hexahelicenteilstrukturen', Institut für Organische Chemie der Universität Fribourg (CH), Fribourg, **1993**.
- [223] A. L. Schrupf, Travail de Diplôme: 'Synthèse régioselective d'un silyl-énoléther et étude de sa réactivité lors de l'aldolisation selon Mukaiyama', **1992**. Institut de chimie de l'Université de Neuchâtel, Neuchâtel.
- [224] G. Skoroumounis, N. Burki, **1995**, persönliche Mitteilung.
- [225] A. Leibundgut, A. Häderer, 'Inhibitoren - Test für Porphobilinogen - Deaminase', **1995**, persönliche Mitteilung.
- [226] D. Nanz, D. Rentsch, **1996**, persönliche Mitteilung.
- [227] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, 'Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden', Springer-Verlag, Berlin, **1976**.
- [228] G. A. Kaluza, F. Martin, *J. Gas Chromatogr.* **1967**, *5*, 562.
- [229] J. A. Secrist, M. W. Logue, *J. Org. Chem.* **1972**, *37 (2)*, 335.
- [230] T. Sato, S. Suzuki, *Tett. Lett.* **1969**, *52*, 4555.
- [231] M. Freifelder, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2386.
- [232] Organikum, Organisch chemisches Grundpraktikum, 15. überarbeitete Auflage, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1977**.
- [233] G. A. Olah, Y. D. Vankar, A. L. Berrier, *Synthesis* **1980**, 45.
- [234] G. M. Sheldrick, 'SHELXS-86', Program for Crystal Structure Determination, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, *Ed. 46*, 467.
- [235] G. M. Sheldrick, 'SHELXS-93', Program for Crystal Structure Refinement, Universität Göttingen, **1993**.
- [236] T. Mukaiyama, M. Murakami, *Croat. Chem. Acta* **1986**, *59 (1)*, 221.
- [237] A. Hulkenberg, J. J. Troost, *Tett. Lett.* **1982**, *23*, 1505.
- [238] J. C. Graham, *Tett. Lett.* **1982**, 3825.
- [239] C. Krüger, E. G. Rochow, U. Wannagat, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 238.
- [240] J. Pump, Dissertation, Technische Universität Aachen, **1962**.
- [241] J. Pump, U. Wannagat, *Mh. Chem.* **1962**, *93*, 352.
- [242] A. H. Schmidt, M. Russ, D. Grosse, *Synthesis* **1980**, 216.
- [243] C. H. Yoder, C. D. Schaeffer, *J. Chem. Ed.* **1987**, *64*, 221.

## 11. ANHANG

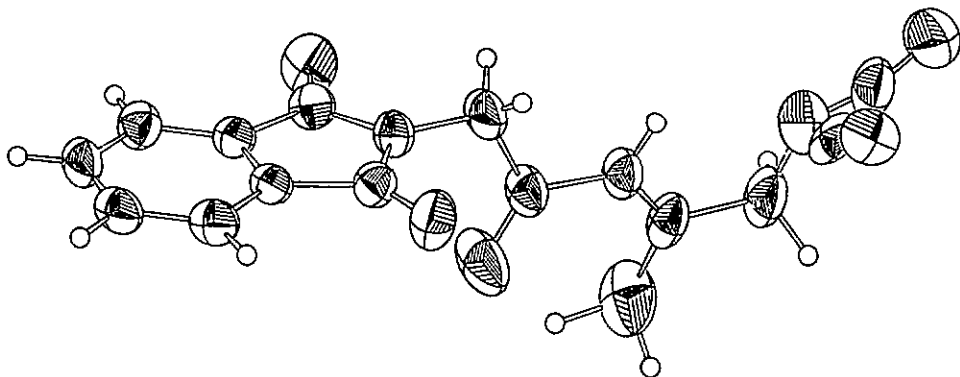
11.1 5-N-Phthalimido-jävulinsäuremethylester (44)

Identification code	chem	x	y	z	U(eq)	
Crystal shape	block	O(1)	-1366(3)	13472(2)	1022(2)	105(1)
Crystal colour	transparent	O(2)	2488(3)	13345(2)	241(2)	130(1)
Crystal size	0.57 × 0.38 × 0.30 mm	O(3)	929(2)	12115(2)	1896(2)	87(1)
Empirical formula	C14 H13 N O5	O(4)	185(2)	9155(1)	1158(2)	81(1)
Formula weight	275.25	O(5)	1815(2)	9019(2)	2109(2)	93(1)
Crystal system	Monoclinic	N(1)	505(3)	13214(2)	563(2)	70(1)
Space group	P 21/n	C(1)	-156(4)	13707(2)	907(3)	74(1)
Unit cell dimensions	a = 11.0380(10) Å alpha = 90 deg. b = 16.1110(10) Å beta = 95.820(10) deg. c = 15.771(2) Å gamma = 90 deg.	C(2)	211(4)	14526(2)	1065(2)	67(1)
Volume	2101.715 Å <sup>3</sup>	C(3)	-221(4)	15338(2)	1381(2)	88(1)
Cell refinement parameters		C(4)	516(5)	15922(3)	1498(3)	103(2)
Reflections	20 (plus equivalents)	C(5)	1667(5)	15883(3)	1231(3)	105(2)
Angle range	25 < theta < 33	C(6)	2136(4)	15183(3)	931(3)	91(1)
		C(7)	1184(4)	14485(4)	841(2)	71(1)
		C(8)	1589(4)	13640(3)	514(3)	38(1)
		C(9)	348(3)	12331(2)	389(2)	79(1)
		C(10)	642(3)	11612(2)	1185(1)	66(1)
		C(11)	508(4)	10896(2)	1045(2)	83(1)
		C(12)	1119(3)	15383(2)	1748(2)	73(1)
		C(13)	912(3)	9466(2)	1618(2)	81(1)
		C(14)	1720(4)	8145(2)	2016(3)	110(2)
		D(1)	323(3)	16303(2)	387(2)	101(1)
		O(1)	-246(3)	16340(2)	4756(2)	106(1)
		O(2)	-862(2)	17649(2)	3107(2)	93(1)
		O(3)	-178(3)	20593(2)	3894(2)	97(1)
		O(4)	-1807(3)	20719(2)	2947(2)	96(1)
		H(1)	-508(1)	16511(2)	4402(2)	73(1)
		C(1)	353(4)	14601(2)	4018(3)	131(1)
		C(2)	-208(4)	15220(2)	3815(2)	67(1)
		C(3)	248(4)	14528(2)	3460(2)	84(1)
		C(4)	-508(5)	13680(3)	3364(3)	93(1)
		C(5)	-164(5)	12657(3)	3614(3)	98(1)
		C(6)	-2120(4)	14554(3)	3993(3)	86(1)
		C(7)	-1363(4)	15235(2)	4098(2)	70(1)
		C(8)	-1531(4)	16071(3)	4453(3)	76(1)
		C(9)	-360(3)	13380(2)	4632(2)	78(1)
		C(10)	-670(3)	17921(2)	3823(2)	10(1)
		C(11)	-548(3)	18641(2)	4000(2)	85(1)
		C(12)	-1189(3)	19373(2)	3299(2)	79(1)
		C(13)	-992(4)	20280(2)	3437(2)	72(1)
		C(14)	-1702(4)	21611(2)	3011(3)	109(1)

Table Crystal data

Table Atomic coordinates  $\times 10^4$  and equivalent isotropic displacement parameters  $\text{\AA}^2 \times 10^3$  for 1.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

## 11.2 (E)-Azido-5-N-phthalimido-2-penten-4-on (E-153)



Identification code	chap
Crystal shape	block
Crystal colour	transparent
Crystal size	0.95 x 0.49 x 0.23 mm
Empirical formula	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub>
Formula weight	568.55
Crystal system	Monoclinic
Space group	C 2/c
Unit cell dimensions	a = 21.350(2) Å    alpha = 90 deg. b = 7.405(5) Å    beta = 92.190(10) deg. c = 17.4060(10) Å    gamma = 90 deg.
Volume	2750(2) Å <sup>3</sup>
Cell refinement parameters	
Reflections	22 (plus equivalents)
Angle range	14 < theta < 19.5
Z	4
Density (calculated)	1.373 g/cm <sup>3</sup>
Radiation used	MoK $\alpha$
Wavelength	0.71073
Linear absorption coefficient	0.100 mm <sup>-1</sup>
Temperature	213(2) K

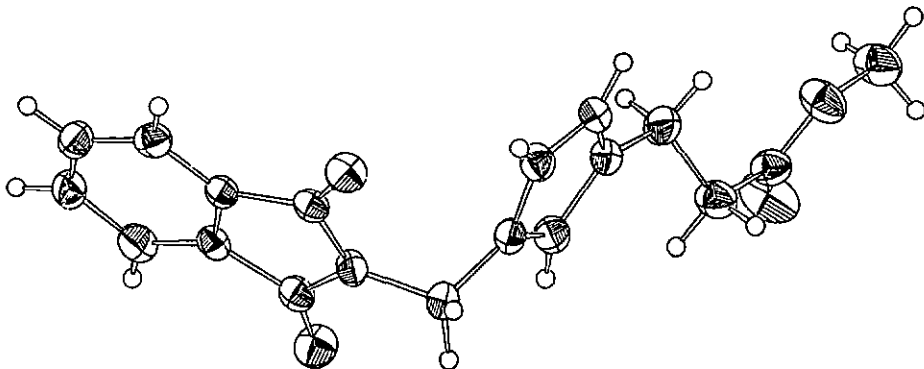
	x	y	z	U(eq)
O(1)	2055(1)	-6(4)	8074(1)	60(1)
O(2)	3729(1)	1314(2)	9675(1)	63(1)
O(3)	3739(1)	-1480(3)	8025(2)	87(1)
N(1)	2668(1)	866(1)	8731(1)	45(1)
C(1)	2357(2)	198(4)	8669(2)	45(1)
C(2)	2170(1)	-179(2)	9471(1)	29(1)
C(3)	1821(1)	-483(4)	8744(2)	48(1)
C(4)	1590(2)	-1018(4)	10536(2)	59(1)
C(5)	2093(2)	-82(4)	11023(2)	51(1)
C(6)	2652(2)	21(4)	10744(2)	40(1)
C(7)	2682(1)	236(3)	9950(1)	28(1)
C(8)	3202(1)	867(4)	9482(2)	43(1)
C(9)	3314(2)	147(5)	8086(2)	56(1)
C(10)	3723(1)	16(4)	7753(2)	50(1)
C(11)	4106(1)	64(5)	7119(2)	49(1)
C(12)	4405(1)	-129(5)	6631(2)	51(1)
C(13)	4787(2)	346(6)	6006(2)	67(1)
C(14)	4389(3)	-7426(7)	6618(3)	85(1)
H(1)	4746(2)	2201(1)	5981(5)	145(1)
H(2)	5010(2)	3305(4)	5809(4)	67(2)
H(3)	5096(4)	2832(16)	6250(4)	74(3)
H(4)	5099(3)	4296(10)	5133(4)	89(2)
H(4A)	5400(4)	396(11)	6631(4)	97(2)

\* OCCUPANCY = 0.5 (DISORDER OF THE NH<sub>2</sub>-GROUP)

Table . Crystal data

Table . Atomic coordinates (x 10<sup>4</sup>) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) for 1. U<sub>eq</sub> is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sub>ij</sub> tensor.

## 11.3 3-(2-Methoxycarbonylethyl)-5-N-phthalimidomethyl-pyrrol (155)



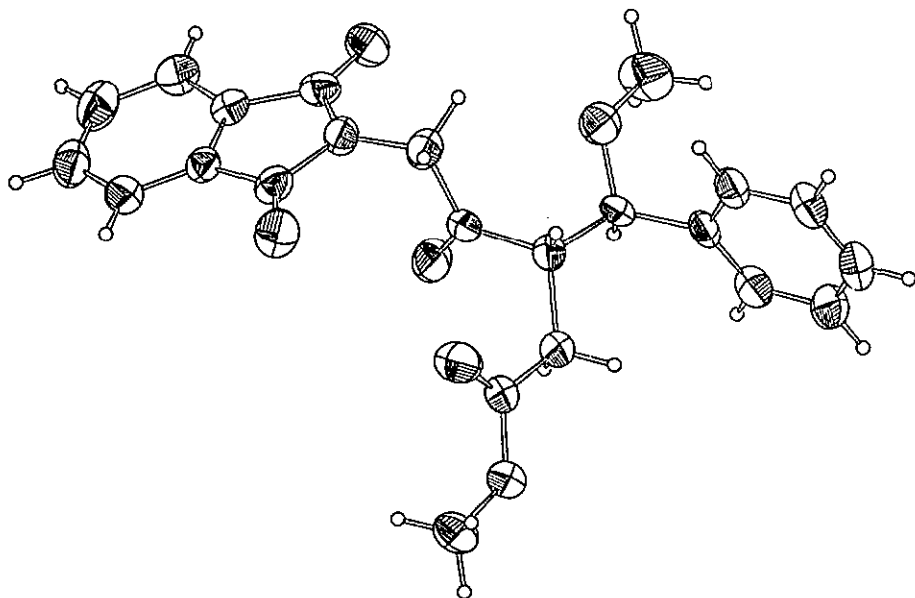
Identification code	chap
Crystal shape	PLATE
Crystal colour	transparent
Crystal size	0.78 x 0.45 x 0.15 mm
Empirical formula	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
Formula weight	332.32
Crystal system	Triclinic
Space group	P -1
Unit cell dimensions	a = 7.050(9) Å    alpha = 74.78(9) deg. b = 8.380(9) Å    beta = 83.30(9) deg. c = 13.810(9) Å    gamma = 72.20(8) deg.
Volume	747.5(15) Å <sup>3</sup>
Cell refinement parameters	23 (plus equivalents)
Reflections	14 < theta < 39.5
Angle range	
$\Sigma$	$\Sigma$
Density (calculated)	1.317 Mg/m <sup>3</sup>
Radiation used	MoK $\alpha$
Wavelength	0.71073
Linear absorption coefficient	0.100 mm <sup>-1</sup>
Temperature	213(2) K

	x	y	z	U(eq)
O(1)	1984(2)	6702(2)	4848(1)	36(1)
O(2)	2891(2)	5612(2)	2415(1)	42(1)
O(3)	-6204(2)	12442(2)	-1480(1)	60(1)
O(4)	-7537(2)	14363(2)	-833(1)	40(2)
N(1)	2429(2)	7338(2)	3521(1)	27(1)
N(2)	-921(2)	-1101(2)	3040(1)	32(1)
C(1)	2238(3)	7138(3)	4541(1)	27(3)
C(2)	2485(3)	5269(3)	4886(1)	27(3)
C(3)	2156(3)	4354(3)	5868(2)	32(3)
C(4)	2686(3)	3589(3)	5149(2)	37(3)
C(5)	2998(3)	1802(3)	5369(2)	38(1)
C(6)	2932(3)	2726(3)	4305(2)	35(1)
C(7)	2715(3)	4462(3)	4210(1)	27(1)
C(8)	-2708(3)	5786(3)	3255(2)	29(1)
C(9)	2308(3)	9001(2)	2789(2)	33(1)
C(10)	235(3)	10316(2)	2469(1)	29(1)
C(11)	-958(3)	10308(3)	1643(2)	33(1)
C(12)	-2883(3)	13453(3)	1732(2)	32(1)
C(13)	-2804(3)	11916(3)	2583(2)	33(1)
C(14)	-4656(3)	12032(3)	994(2)	38(1)
C(15)	-4254(3)	12538(3)	-106(2)	40(1)
C(16)	-6063(3)	13064(3)	-815(2)	35(1)
C(17)	-9387(3)	14940(4)	-7242(2)	53(1)

Table . Crystal data

Table . Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) (or 1, U<sub>eq</sub>) is defined as one third of the trace of the orthogonalised U<sub>ij</sub> tensor.

11.4 (3*SR*,3*RS*)-3-(1'-Methoxy-1'-phenyl-methyl)-4-oxo-5-*N*-phthalimido-pentan-  
säuremethylester (rac-164)



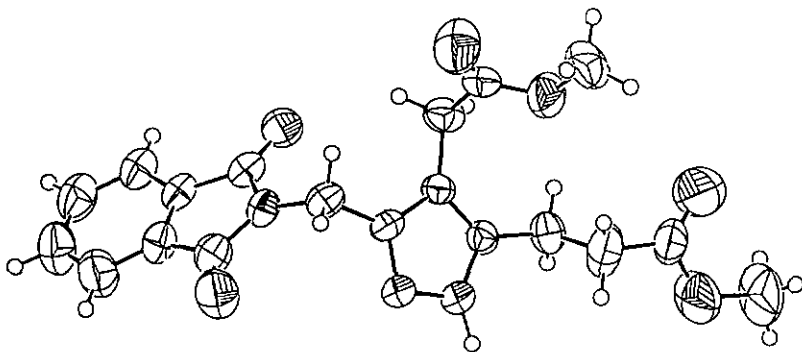
Identification code	chap	
Crystal shape	bloc	
Crystal colour	transparent	
Crystal size	0,61 x 0,27 x 0,21 mm	
Empirical formula	C22 H21 N O5	
Formula weight	395,40	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21/c	
Unit cell dimensions	a = 11,482(2) Å	alpha = 90 deg.
	b = 9,134(2) Å	beta = 108,38 deg.
	c = 19,859(4) Å	gamma = 90 deg.
Volume	2011,3(7) Å <sup>3</sup>	
Cell refinement parameters		
Reflections	2) (plus equivalent)	
Angle range	10 < (beta < 14	
$\lambda$	1	
Density (calculated)	1,306 Mg/m <sup>3</sup>	
Radiation used	MoK $\alpha$	
Wavelength	0,71073	
Linear absorption coefficient	0,095 mm <sup>-1</sup>	
Temperature	293(2) K	

	x	y	z	U(eq)
O(1)	9602(3)	2814(4)	-2302(2)	93(1)
O(2)	6151(3)	1141(4)	-1770(2)	89(1)
O(4)	8533(3)	-2327(3)	-301(2)	84(1)
O(3)	6925(3)	1468(4)	94(2)	94(1)
O(5)	9827(3)	728(4)	1336(2)	92(1)
O(6)	9029(3)	1071(3)	2213(2)	77(1)
N(1)	7967(3)	1623(4)	-952(2)	61(1)
C(2)	8762(4)	2742(5)	-720(2)	63(1)
C(7)	8126(4)	4042(5)	-1191(2)	54(1)
C(3)	8689(4)	5479(4)	-1194(2)	73(1)
C(4)	7739(5)	6376(6)	-1762(3)	84(2)
C(5)	6713(5)	5638(7)	-2132(3)	91(2)
C(6)	8372(4)	4405(6)	-2270(2)	75(2)
C(7)	7097(4)	1538(5)	-1461(2)	59(1)
C(8)	6962(4)	1889(6)	-1501(2)	61(1)
C(9)	8115(4)	249(5)	-558(2)	86(1)
C(10)	7550(4)	184(5)	42(2)	58(1)
C(11)	7774(4)	-874(4)	546(2)	54(1)
C(12)	3897(4)	-331(4)	1283(2)	61(1)
C(13)	8079(4)	530(5)	1590(2)	55(1)
C(14)	10071(4)	3937(5)	2575(2)	80(2)
C(15)	6661(4)	-1925(5)	315(2)	72(2)
C(16)	5413(4)	-2954(5)	-717(2)	111(2)
C(17)	6913(4)	-3205(5)	773(2)	81(1)
C(18)	7723(4)	-4354(5)	616(2)	74(1)
C(19)	3468(4)	-5582(5)	1107(1)	82(2)
C(20)	7382(5)	-3740(5)	1622(1)	80(2)
C(21)	6382(5)	-4720(6)	1712(1)	81(2)
C(22)	6339(4)	-2561(5)	1277(1)	73(1)

Table . Crystal data

Table . Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) (eq. 1). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sub>ij</sub> tensor.

11.5 3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-(methoxycarbonylmethyl)-5-N-phthalimido-methyl-pyrazol (180)



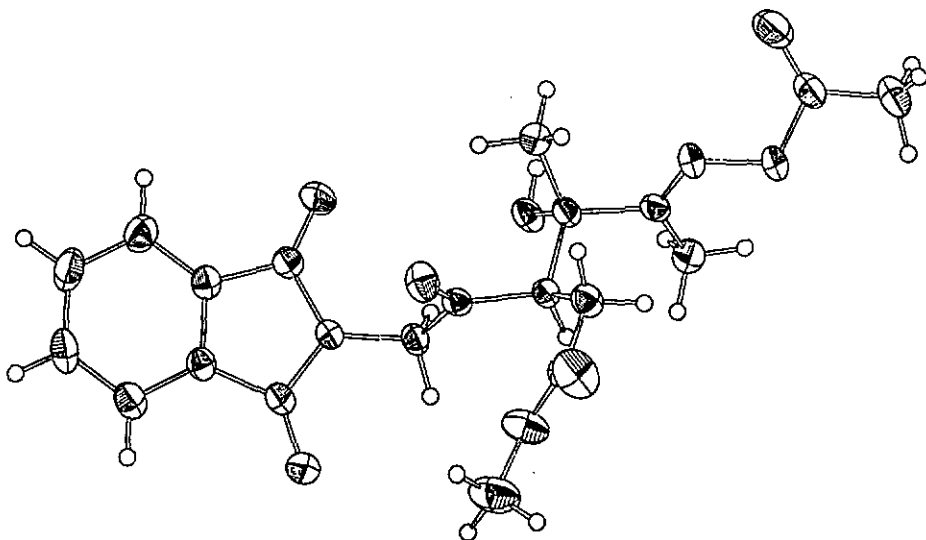
Identification code	chep	
Empirical formula	C19 H19 N3 O6	
Formula weight	385.37	
Temperature	295(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	monoclinic	
Space group	P21/n	
Unit cell dimensions	a = 15.249(3) Å	alpha = 90 deg.
	b = 4.907(2) Å	beta = 91.42(1) deg.
	c = 24.359(3) Å	gamma = 90 deg.
Volume	1867.0151 Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.371 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.104 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	808	
Crystal size	0.57 x 0.26 x 0.21 mm	
Theta range for data collection	2.67 to 24.92 deg.	
Index ranges	-18 < h < 18, 0 < k < 5, 0 < l < 29	
Reflections collected	3293	
Independent reflections	3275 (R(int) = 0.0126)	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3275 / 0 / 260	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.849	
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0591, wR2 = 0.1101	
R indices (all data)	R1 = 0.1805, wR2 = 0.1452	
Extinction coefficient	0.0076(11)	
Largest diff. peak and hole	0.298 and -0.186 e, Å <sup>-3</sup>	

Table . Crystal data and structure refinement.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	3822(2)	-1147(7)	4090(1)	53(1)
C(1)	3091(3)	-2218(11)	4342(2)	63(1)
O(1)	2844(2)	-4051(7)	4180(1)	86(1)
C(2)	3028(3)	-878(9)	4851(2)	59(1)
C(3)	3691(3)	1199(9)	4879(2)	54(1)
O(4)	4211(3)	918(10)	4385(2)	53(1)
O(4)	4843(2)	2207(7)	4254(1)	70(1)
C(5)	2435(3)	-962(11)	5261(2)	87(2)
C(6)	2572(4)	726(12)	5705(2)	94(2)
C(7)	3145(4)	2697(12)	5729(2)	82(2)
O(8)	3165(3)	2879(10)	5513(2)	67(1)
C(9)	4160(2)	-2172(8)	3588(1)	54(1)
C(10)	4594(2)	1422(8)	2868(1)	45(1)
C(11)	4001(2)	-104(8)	3121(1)	44(1)
H(2)	3205(2)	-158(7)	2899(1)	48(1)
H(1)	3291(2)	171(8)	2498(1)	51(1)
C(12)	4118(3)	2785(8)	3468(1)	46(1)
C(13)	4349(3)	4669(8)	2041(2)	59(1)
C(14)	4343(3)	3373(13)	1498(2)	95(2)
O(15)	5362(3)	5789(14)	979(2)	208(3)
C(15)	4639(4)	5265(13)	1073(2)	88(2)
O(16)	4015(2)	6237(8)	786(2)	312(3)
C(16)	4230(4)	6101(12)	263(2)	123(2)
C(17)	5551(2)	-1848(8)	1009(2)	60(1)
O(18)	5339(2)	-1840(8)	2908(1)	105(1)
C(18)	6140(3)	-251(11)	2716(2)	59(1)
O(19)	6182(3)	579(7)	2203(1)	86(1)
C(19)	6736(3)	-1099(11)	1871(2)	87(2)

Table . Atomic coordinates [x 10<sup>4</sup>] and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>) for U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

11.6 (3SR,1RS)-3-(2'-Acetyloximo-1'-hydroxy-1'-methyl-propyl)-4-oxo-5-N-phthalimido-pentansäuremethylester (rac-189)



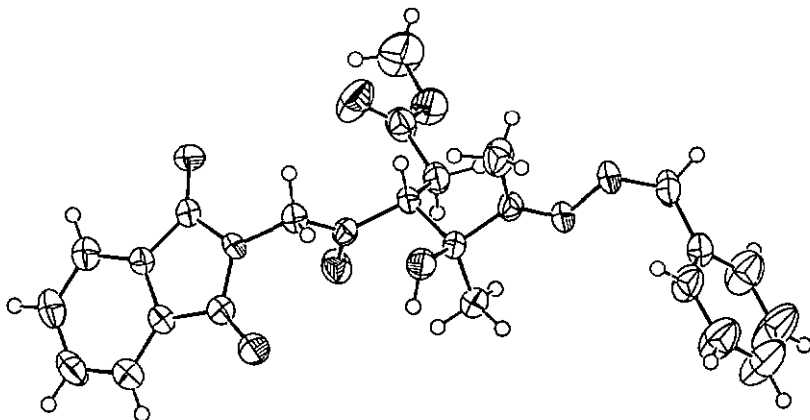
Identification code	chep		
Crystal shape	bloc		
Crystal colour	transparent		
Crystal size	0.68 x 0.57 x 0.57 mm		
Empirical formula	C20 H22 N2 O6		
Formula weight	418.40		
Crystal system	Monoclinic		
Space group	P 21/n		
Unit cell dimensions	a = 14.668(2) Å	alpha = 90 deg.	
	b = 9.239(2) Å	beta = 106.936(10) deg.	
	c = 15.347(2) Å	gamma = 90 deg.	
Volume	1980.9(6) Å <sup>3</sup>		
Cell refinement parameters			
Reflections	18 (plus equivalents)		
Angle range	14 < theta < 19		
Z	4		
Density (calculated)	1.397 Mg/m <sup>3</sup>		
Radiation used	MoKalpha		
Wavelength	0.71073		
Linear absorption coefficient	0.109 mm <sup>-1</sup>		
Temperature	213(2) K		

	x	y	z	U(eq)
O(1)	0.264(1)	-1.350(2)	1.0036(1)	40(1)
O(2)	0.568(1)	0.724(2)	0.137(1)	40(1)
O(3)	0.760(1)	-1.469(2)	0.855(1)	38(1)
O(4)	0.936(1)	1.030(2)	0.970(1)	32(1)
O(5)	1.168(1)	1.247(2)	0.752(1)	41(1)
O(6)	1.282(2)	-3.32(3)	0.933(2)	86(1)
O(7)	0.759(1)	-1.129(3)	0.577(1)	54(1)
O(8)	0.341(1)	4.70(2)	0.623(1)	46(1)
N(1)	0.080(1)	-0.58(2)	0.929(1)	27(1)
N(2)	1.106(1)	0.73(2)	0.653(1)	34(1)
C(1)	0.782(1)	-3.08(3)	0.800(2)	29(1)
C(2)	0.533(2)	-1.767(3)	0.905(2)	29(1)
C(3)	0.558(2)	-2.819(3)	1.052(2)	42(1)
C(4)	0.661(2)	-3.258(3)	1.056(2)	47(1)
C(5)	0.837(2)	-2.652(3)	0.994(2)	43(1)
C(6)	0.875(2)	-1.578(3)	0.932(2)	36(1)
C(7)	0.770(2)	-1.155(3)	0.838(2)	28(1)
C(8)	0.652(2)	-0.49(1)	0.762(2)	20(1)
C(9)	0.625(2)	1.41(2)	0.850(2)	20(1)
C(10)	0.654(2)	-2.26(2)	0.809(1)	25(1)
C(11)	0.781(1)	4.72(1)	0.621(1)	25(1)
C(12)	0.807(2)	3.57(1)	0.820(1)	26(1)
C(13)	1.010(2)	-3.229(3)	0.855(2)	35(1)
C(14)	1.051(2)	3.166(3)	0.753(1)	26(1)
C(15)	1.052(2)	2.760(3)	0.809(2)	36(1)
C(16)	1.2562(2)	6.93(1)	1.444(2)	36(1)
C(17)	1.3137(2)	1.512(1)	0.684(2)	49(1)
C(18)	0.767(3)	-2.01(3)	0.761(2)	52(1)
C(19)	0.801(2)	-3.43(3)	0.623(2)	32(1)
C(20)	0.175(2)	3.06(1)	0.561(2)	40(1)

Table . Crystal data

Table . Atomic coordinates [x 10<sup>4</sup>] and equivalent isotropic displacement parameters [Å<sup>2</sup> x 10<sup>3</sup>] for 1. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sub>ij</sub> tensor.

11.7 (3S,1'RS)-3-(2'-Benzyloximo-1'-hydroxy-1'-methyl-propyl)-4-oxo-5-N-phthalimido-pentansäuremethylester (rac-191a)



Identification code	chsp
Empirical formula	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub>
Formula weight	466.48
Temperature	295(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	triclinic
Space group	P -1 (no. 2)
Unit cell dimensions	a = 8.065(2) Å    alpha = 79.25(3) deg. b = 11.019(1) Å    beta = 89.38(2) deg. c = 33.261(5) Å    gamma = 81.33(2) deg.
Volume	1151.6(51) Å <sup>3</sup>
Z	2
Density (calculated)	1.343 Mg/m <sup>3</sup>
Absorption coefficient	0.099 mm <sup>-1</sup>
F(000)	492
Crystal size	0.61 x 0.27 x 0.10 mm
Theta range for data collection	2.55 to 24.56 deg.
Index ranges	-9 < h < 9, -12 < k < 11, 0 < l < 15
Reflections collected	4053
Independent reflections	4053 [R(int) = 0.0000]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	4053 / 0 / 315
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.423
Final R indices [I > 2sigma(I)]	R1 = 0.0525, wR2 = 0.0887
R indices (all) data	R1 = 0.1554, wR2 = 0.1120
Extinction coefficient	0.0093(1)
Largest diff. peak and hole	0.170 and -0.238 e.Å <sup>-3</sup>

	x	y	z	U(eq)
N(1)	11840(3)	7631(2)	10333(2)	39(1)
N(2)	5733(3)	6145(2)	6510(2)	42(1)
O(1)	11620(3)	5558(2)	10554(2)	59(1)
O(4)	12538(3)	9499(2)	10286(2)	51(1)
O(10)	11668(3)	7481(2)	8120(2)	49(1)
O(12)	7370(3)	7041(2)	8914(2)	47(1)
O(16)	4141(3)	8839(2)	6188(2)	50(1)
O(24)	10454(4)	10767(3)	7747(2)	79(1)
O(25)	10554(3)	10936(2)	6051(2)	65(1)
C(1)	12434(5)	6383(3)	10574(4)	43(1)
C(2)	14187(4)	6333(3)	10989(3)	18(1)
C(3)	14524(4)	7509(3)	10937(2)	35(1)
C(4)	13052(4)	8383(3)	10495(3)	39(1)
C(5)	15343(5)	5506(3)	11228(3)	52(1)
C(6)	16913(5)	5535(4)	11623(3)	56(1)
C(7)	17248(5)	6726(4)	11587(3)	53(1)
C(8)	16668(4)	7748(3)	11233(3)	46(1)
C(9)	10288(4)	8103(3)	9772(2)	42(1)
C(10)	10441(4)	8003(3)	8656(3)	35(1)
C(11)	8916(4)	8588(3)	7974(2)	36(1)
C(12)	7744(4)	7595(3)	7887(3)	36(1)
C(13)	8519(4)	6620(3)	7295(3)	48(1)
C(14)	6075(4)	8281(3)	7410(3)	37(1)
C(15)	5003(4)	9068(3)	8022(3)	58(1)
C(16)	3837(5)	8745(3)	5153(3)	56(1)
C(17)	3425(4)	7502(3)	5007(3)	45(1)
C(18)	3605(5)	7203(4)	4046(3)	75(1)
C(19)	3212(7)	6084(5)	3869(4)	107(2)
C(20)	2612(7)	5272(4)	4643(4)	103(2)
C(21)	2423(6)	5564(4)	5594(3)	83(2)
C(22)	2187(5)	6673(4)	5796(3)	57(1)
C(23)	9474(4)	5231(3)	6933(2)	45(1)
C(24)	10244(5)	10380(4)	6987(3)	51(1)
C(25)	11390(6)	12040(4)	5989(3)	92(2)

Table . Crystal data and structure refinement

Table . Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters [ $\text{Å}^2 \times 10^3$ ] for 1. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U_{ij}$  tensor.

# CURRICULUM VITAE

von

ANDRE ROLAND CHAPERON

Geburtsdatum 30. Dezember 1964  
Bürgerort St. Gingolph VS  
Eltern Remy and Marianne Chaperon-Oswald  
Adresse Aehrenweg 6  
CH-8405 Winterthur  
Switzerland

## SCHULBILDUNG

1971 - 1977 Primarschule in Winterthur  
1977 - 1980 Gymnasium Rychenberg in Winterthur  
1980 - 1984 Gymnasium Buelrain in Winterthur (Matur Typus E)  
1984 - 1991 Chemiestudium an der Universität Zürich  
Hauptfach: organische Chemie  
Nebenfächer: Physik und Biologie  
1990 - 1991 Diplomarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. A. Vasella  
*"Beiträge zur Synthese von Nojirimycin-1,5-lactam und  
verwandter Verbindungen."*  
1992 - 1996 Dissertation an der Université de Neuchâtel:  
Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. R. Neier  
*"Einer kurze Synthese von Porphobilinogen (PBG) -  
basierend auf einem biomimetischen Konzept."*  
1996 - 1997 Postdoc an den University Chemical Laboratories, Cambridge/UK  
unter der Leitung von Prof. Dr. S.V.Ley F.R.S.  
*"Synthese von Glycosylphosphatidylinositol (GPI)."*

Neuchâtel, im März 1996

