

Synthese von Chlorinen mit annellierten Lactamringen als Untereinheiten für künstliche Photosynthese- Modellsysteme

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich 2 (Biologie/Chemie)
der Universität Bremen
vorgelegt von

Elmar Haake

Bremen 1998

1. Gutachter: Prof. Dr. F.-P. Montforts

2. Gutachter: Prof. Dr. W.-D. Stohrer

Tag des öffentlichen Kolloquiums: 11. März 1998

Die experimentellen Arbeiten dieser Dissertation wurden im Institut für Organische Chemie der Universität Bremen in der Zeit vom Juni 1995 bis November 1997 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. F.-P. Montforts durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. F.-P. Montforts gilt mein besonderer Dank für die Überlassung der interessanten Themen, die hervorragende Betreuung und die ausgezeichneten experimentellen Bedingungen.

Herrn Prof. Dr. W.-D. Stohrer danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Aus der instrumentellen Abteilung von Herrn Prof. D. Leibfritz danke ich Frau I. Erxleben und besonders Herrn P. Schulze für die Aufnahme der Massenspektren sowie Herrn Dipl.-Ing. J. Stelten für die Durchführung der NMR-Experimente.

Frau A. Lincke danke ich für die Durchführung der HPLC-Analytik.

Für die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen gilt mein Dank Herrn Dr. Enno Lork aus dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. R. Mews.

Für die gute Zusammenarbeit möchte ich mich bei den Laborkollegen Dr. Y. Abel, Dr. A. Walter, Dr. W. Schmidt, Dr. S. Braun und Dipl.-Chem. F. Pont für ihre Diskussions- und Hilfsbereitschaft danken.

Insbesondere gebührt meinen Eltern Ingrid und Werner Haake und der Studienstiftung des Deutschen Volkes Dank für die Ermöglichung des Studiums.

Last, but not least gilt meiner Frau Katrin Haake mein besonderer Dank für die mir im Laufe meiner Ausbildung erwiesene Unterstützung.

INHALTSVERZEICHNIS

1 PHOTOSYNTHESE	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Bakterielle Photosynthese.....	2
1.3 Pflanzliche Photosynthese.....	6
2 MODELLSYSTEME	11
2.1 Theoretische Aspekte zum Elektronentransfer.....	11
2.2 Elektronentransfer-Modellsysteme.....	14
3 AUFGABENSTELLUNG	17
3.1 Synthese eines künstlichen Photosynthese-Reaktionszentrums.....	17
3.2 Synthese von Chlorinen.....	19
3.3 Syntheseplanung.....	21
4 SYNTHESE VON CHLORINEN MIT ANNELLIERTEN LACTAMRINGEN	23
4.1 Synthese geeigneter Ring D-Bausteine.....	23
4.1.1 Synthese des α,β -ungesättigten Sulfons.....	23
4.1.2 Pyrrolsynthesen.....	25
4.1.3 Versuche zur Funktionalisierung der Pyrrole.....	29
4.1.4 Darstellung von Ring D-Bausteinen aus Formylpyrrolester (46).....	35
4.2 Der ABC-Tricyclus.....	37
4.3 Kondensation der Ring D-Bausteine mit dem ABC-Tricyclus und Cyclisierung eines Secochlorins.....	40
4.3.1 Synthese eines Ring D-Bausteines mit elektronenziehender Abgangs- gruppe und Cyclisierungsversuche.....	43
4.4 Experimente zur Beckmann-Umlagerung am Chlorin (61).....	46
5 ZUSAMMENFASSUNG	49

6 EXPERIMENTELLER TEIL	52
6.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen.....	52
6.1.1 Analytik und Chromatographie.....	52
6.1.2 Formelbilder und Abkürzungen.....	54
6.1.3 Qualität verwendeter Chemikalien.....	54
6.2 Synthese eines Ring D-Bausteines.....	56
6.2.1 Darstellung von Z-1,4-Dichlor-2-buten (18).....	56
6.2.2 Darstellung von Cyclohept-4-enon (19).....	57
6.2.3 Darstellung von 4-Chlor-5-thiophenylcycloheptanon (rac-24).....	59
6.2.4 Darstellung von 4-Chlor-5-phenylsulfonylcycloheptan-1-on (rac-25).....	61
6.2.5 Darstellung von 4-Phenylsulfonyl-cyclohept-4-en-1-on (17).....	63
6.2.6 Darstellung von 8-Phenylsulfenylspiro[4,6]undeca-8-en (27).....	65
6.2.7 Darstellung von 5,5-Dimethoxy-1-phenylsulfonyl-cyclohept-1-en (37).....	67
6.2.8 Darstellung von 1-(1,1-Dimethylethyl) 4,5,7,8- Tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2 <i>H</i>),2'-[1,3]dioxolan]-1-carboxy- lat (35).....	69
6.2.9 Darstellung von 4,5,7,8-Tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2 <i>H</i>),2'- [1,3]dioxolan]-1-carbonitril (30).....	71
6.2.10 Darstellung von Ethyl 4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2 <i>H</i>),2'- [1,3]dioxolan]-1-carboxylat (31).....	73
6.2.11 Darstellung von Benzyl 4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol- 6(2 <i>H</i>),2'-[1,3]dioxolan]-1-carboxylat (36).....	75
6.2.12 Darstellung von Benzyl-6,6-Dimethoxy-2,4,5,6,7,8-Hexahydro- cyclohepta[c]pyrrol-1-carboxylat (40).....	77
6.2.13 Darstellung von Benzyl-3-Formyl-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyr- rol-6(2 <i>H</i>),2'-[1,3]dioxolan]-1-carboxylat (46).....	78
6.2.14 Darstellung von 3-Formyl-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol- 6(2 <i>H</i>),2'-[1,3]dioxolan]-1-carbonsäure (47).....	80
6.2.15 Darstellung von 3-Brom-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol- 6(2 <i>H</i>),2'-[1,3]dioxolan]-1-carbaldehyd (48).....	81
6.2.16 Darstellung von 3-Iod-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2 <i>H</i>),2'- [1,3]dioxolan]-1-carbaldehyd (49).....	83
6.2.17 Darstellung von 3-Formyl-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol- 6(2 <i>H</i>),2'-[1,3]dioxolan]-1-carbonitril (62).....	86

6.3 Synthese des ABC-Tricyclus.....	88
6.3.1 Darstellung von 14-Cyan-1-ethoxycarbonyl-12,13,14,17-tetrahydro- 2,3,7,8,13,13,14-heptamethyl-15 <i>H</i> -tripyrinato-nickel(II) (rac-11).....	88
6.4 Synthese der Chlorine.....	92
6.4.1 Darstellung von 1-[[5-[5-[(5-cyano-4,4,5-trimethyl-pyrrolidin-2-yliden)methyl]-3,4-dimethyl-2 <i>H</i> -pyrrol-2-yliden]methyl-3,4-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl]methylen]-4,5,7,8-tetrahydrocyclohepta[c]-6,2'(1,3-dioxolan)-2 <i>H</i> -pyrrol-3-carbonitril (rac-63) und 1-[[5-[5-[(5-cyano-4,4,5-trimethyl-pyrrolidin-2-yliden)methyl]-3,4-dimethyl-2 <i>H</i> -pyrrol-2-yliden]methyl-3,4-dimethyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-yl]methylen]-4,5,7,8-tetrahydrocyclohepta[c]-6,2'(1,3-dioxolan)-2 <i>H</i> -pyrrol-3-carbonitril (rac-64)	92
6.4.2 Darstellung von [1,2,4,5-Tetrahydro-9,10,14,15,20,20-hexamethyl-24 <i>H</i> , 26 <i>H</i> -cyclohepta[b]-3,2'-(1,3-dioxolan)-porphin]zink (61) und [3-Oxo-1,2,4,5-Tetrahydro-9,10,14,15,20,20-hexamethyl-24 <i>H</i> , 26 <i>H</i> -cyclohepta[b]-porphin]zink (65).....	94
6.4.3 Darstellung von 1,2,4,5-Tetrahydro-9,10,14,15,20,20-hexamethyl-24 <i>H</i> ,26 <i>H</i> -cyclohepta[b]porphin-3-on (66).....	97
6.4.4 Darstellung von 1,2,3,5,6-Pentahydro-10,10,15,16,20,21-hexamethyl-25 <i>H</i> ,27 <i>H</i> -[3,4-d]Azocanporphin-4-on (67a) und 1,2,3,5,6-Pentahydro-10,11,15,16,21,21-hexamethyl-25 <i>H</i> ,27 <i>H</i> -[3,4-d]Azocanporphin-4-on (67b).....	100
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	106

1 PHOTOSYNTHESE

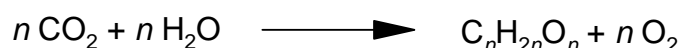
1.1 Einleitung

Die Photosynthese stellt die Grundlage für das gesamte Leben auf der Erde dar. Von der Sonne einfallende Strahlung wird in Bakterien, Algen und Pflanzen in chemische Energie umgewandelt und als solche gespeichert. Schätzungen zufolge werden pro Jahr etwa 10^{17} - 10^{18} kJ in Form von chemischer Energie fixiert und somit als Antriebskraft für die Entwicklung und Erhaltung von Leben nutzbar^[1, 2]. Das ist mehr als die zehnfache Menge der Energie, die Menschen durch Verbrennung fossiler Brennstoffe verbrauchen. Aufgrund unserer Abhängigkeit von der Sonnenenergie zur Deckung des Energie- und Nahrungsmittelbedarfes können Erkenntnisse, die zum besseren Verständnis der Mechanismen der Photosynthese führen, von fundamentaler Bedeutung für unsere Zukunft sein.

Die photosynthetisierenden Organismen lassen sich in zwei Kategorien einteilen

- in solche, die Wasser als Reduktionsmittel einsetzen und Sauerstoff bei der Photosynthese freisetzen und
- solche, die Schwefelwasserstoff oder andere Reduktionsmittel verwenden.

Alle höheren grünen Pflanzen und Cyanobakterien gehören zur erstgenannten Kategorie; diese verwenden Wasser als Protonenlieferant für die Reduktion von Kohlendioxid unter Freisetzung von molekularem Sauerstoff entsprechend der allgemeinen Gleichung:



Dabei hat n häufig den Wert 6, was der Bildung von Glucose als Endprodukt der CO_2 -Reduktion entspricht.

Zur zweiten Kategorie gehören mit Ausnahme der Cyanobakterien alle photoautotrophen Bakterien, die andere Protonenlieferanten wie z. B. Schwefelwasserstoff einsetzen.

Die oben genannte Grundgleichung ist schon seit langem bekannt. Im Laufe der vergangenen Jahre wurden aber genauere Details des Ablaufes der Umwandlung von Lichtenergie in chemische Bindungsenergie mittels neuer Techniken wie beispielsweise der zeitaufgelösten UV-Vis-Spektroskopie aufgedeckt.

1.2 Bakterielle Photosynthese

Ein beträchtlicher Impuls wurde der Photosyntheseforschung durch die Kristallisationen und Röntgenstrukturuntersuchungen der photosynthetischen Reaktionszentren von *Rhodospseudomonas viridis*^[3a, 3b] und *Rhodospseudomonas spaeroides*^[4a, 4b, 4c] verliehen. Dank dieser Methoden wurde es erstmals möglich, Details der beiden bakteriellen Photosynthesereaktionszentren bis in atomare Dimensionen zu beschreiben. Im Folgenden wird die Struktur und Funktion eines bakteriellen Photosynthesereaktionszentrums erläutert.

Das Reaktionszentrum von *Rhodospseudomonas viridis* (Fig. 1) besteht aus einem Komplex von 4 Protein-Untereinheiten, die mit H (Heavy), M (Middle), L (Light) und mit Cyt (Cytochrom) bezeichnet werden, und 14 Cofaktoren. Das im Periplasma lokalisierte Cytochrom als größte Untereinheit besteht aus 336 Aminosäuren, gefolgt von M mit 323, L mit 273 und H mit 258 Aminosäuren; die letzten drei Proteinuntereinheiten sind im Cytoplasma lokalisiert. Die in der Proteinmatrix eingebetteten 14 Cofaktoren bestehen aus vier Bakteriochlorophyll *b*- Molekülen (BCh_M, BCh_{LP}, BCh_{LA}, BCh_{MA}), zwei Bakteriopheophytin *b*- Molekülen (BPh_M, BPh_L), einem Menachinon-9 (Q_A), einem Ubichinon-9 (Q_B), einem Eisen(II)-Ion, einem Carotinoid sowie vier kovalent mit Cytochrom verbundenen Hämgruppen. Die Hämgruppen bilden eine lineare Kette, die auf zwei dicht beieinander liegende Bakteriochlorophylle zulaufen. Diese zwei eng assoziierten Moleküle bilden als "Special Pair" den Ausgangspunkt zweier Äste von Cofaktoren, die jeweils aus einem Bakteriochlorophyll (BCh_{MA}, BCh_{LA}), Bakteriopheophytin (BPh_M, Bph_L) und einem Chinon bestehen. Zwischen den Chinonen befindet sich ein nicht porphyringebundenes Eisen(II)-Ion, das an 5 Aminosäuren (4×His, 1×Glu) koordinativ gebunden ist.

Die beiden Äste der Cofaktoren stehen zueinander in einer annähernd zweizähligen Symmetrie bezüglich einer Symmetrieachse, die sich senkrecht durch die Membranebene vom Eisen ausgehend bis hin zum "Special Pair" erstreckt. Diese Äste können eindeutig der L- und M- Untereinheit zugeordnet werden, so daß man von einem L- und M- Ast sprechen kann. Die Chinone lassen sich dagegen keinem der Äste zuordnen, da sich hier die Proteinuntereinheiten durchdringen.

Trotz der symmetrischen Struktur des Reaktionszentrums verläuft der Elektronentransfer durch die Bevorzugung des Weges durch den L- Ast gegenüber dem M-Ast höchst asymmetrisch. Ein möglicher Grund hierfür ist die Verletzung der symmetrischen Struktur durch

- die Anordnung der Phytyl- und Isoprenoidketten, die nicht der C₂-Symmetrie der Cofaktoren folgen,
- die geringere Planarität des einen Bakteriochlorophyll-Grundgerüsts im "Special Pair",
- die unterschiedlichen Abstände zwischen den "accessory"-Bakteriochlorophyllen

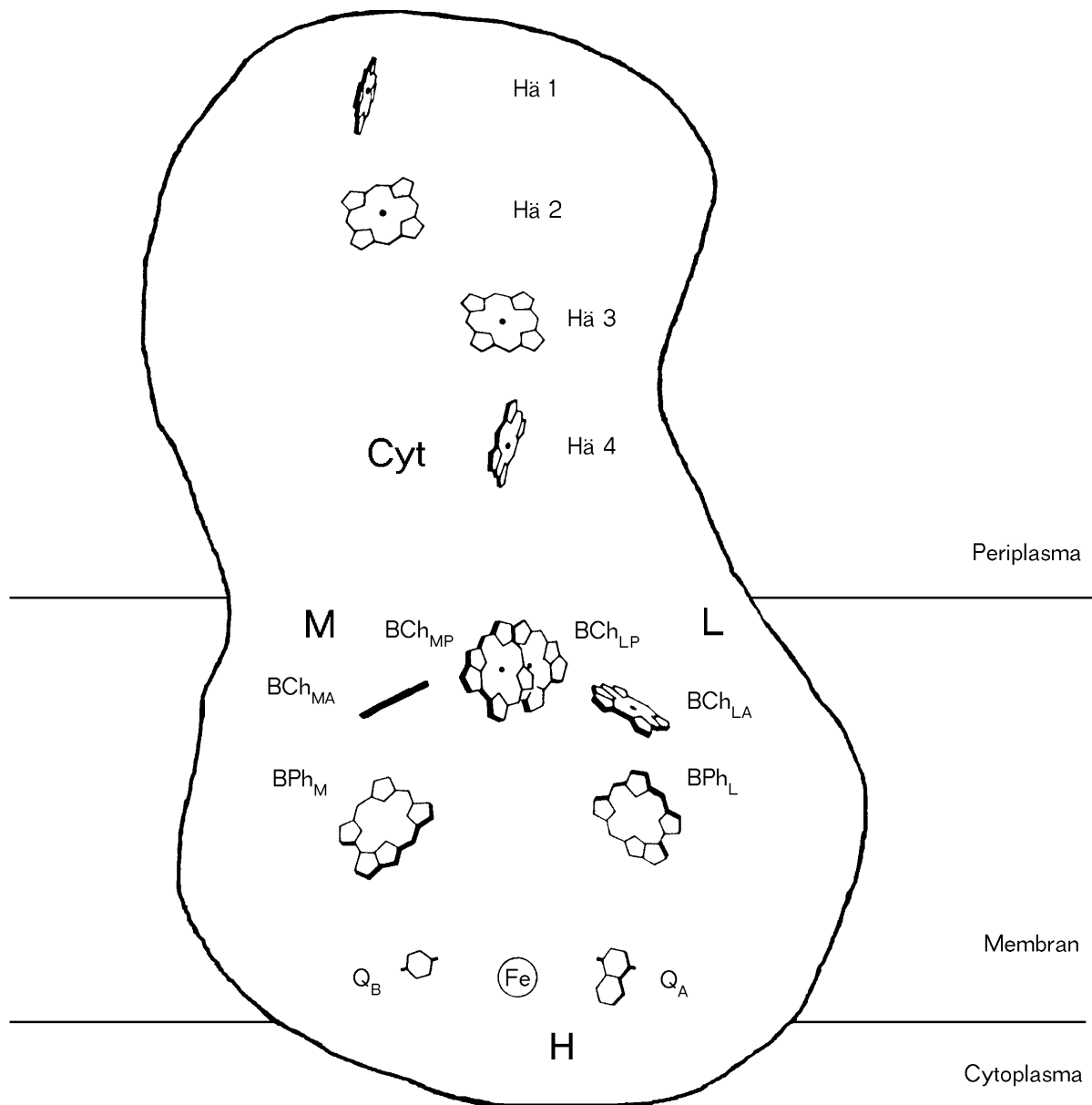


Fig. 1: Struktur des photosynthetischen Reaktionszentrums von *Rps. viridis*^[5].

und Bakteriopeophytinen der jeweiligen Äste sowie

- die unterschiedliche Verteilung der geladenen Aminosäuren als Folge der unterschiedlichen Bindung der Cofaktoren in den Proteingrundgerüsten der beiden Äste.

Insbesondere die stärkere Überlappung des "Special Pair"-Dimers mit BCh_{LA} und der geringere Abstand desselben zum BPh_L im Vergleich mit dem Pendant im M-Ast führt zu einer Bevorzugung des L- Astes für den Elektronentransfer.

Fig. 2 zeigt schematisch einige Details des lichtgetriebenen Elektronentransferprozesses, die mit der Anregung des "Special Pair's" in seinen ersten angeregten Singulettzustand P^* beginnt. Das Energieniveau des P^* befindet sich 1,4 eV oberhalb des Grundzustandes. Das resultierende Mittelpunktspotential des P^* beträgt ca. +0,45 eV. Die Anregung kann durch Absorption eines Photons oder durch Energietransfer von den mit dem Reaktionszentrum verknüpften Lichtsammelkomplexen erfolgen. Mit einer Zeitkonstante von 2,8 ps wird ein Elektron vom P^* auf BPh_L übertragen. Dabei wird eine relativ lange Strecke von 9 Å überbrückt. Über eine Beteiligung des BCh_{LA}

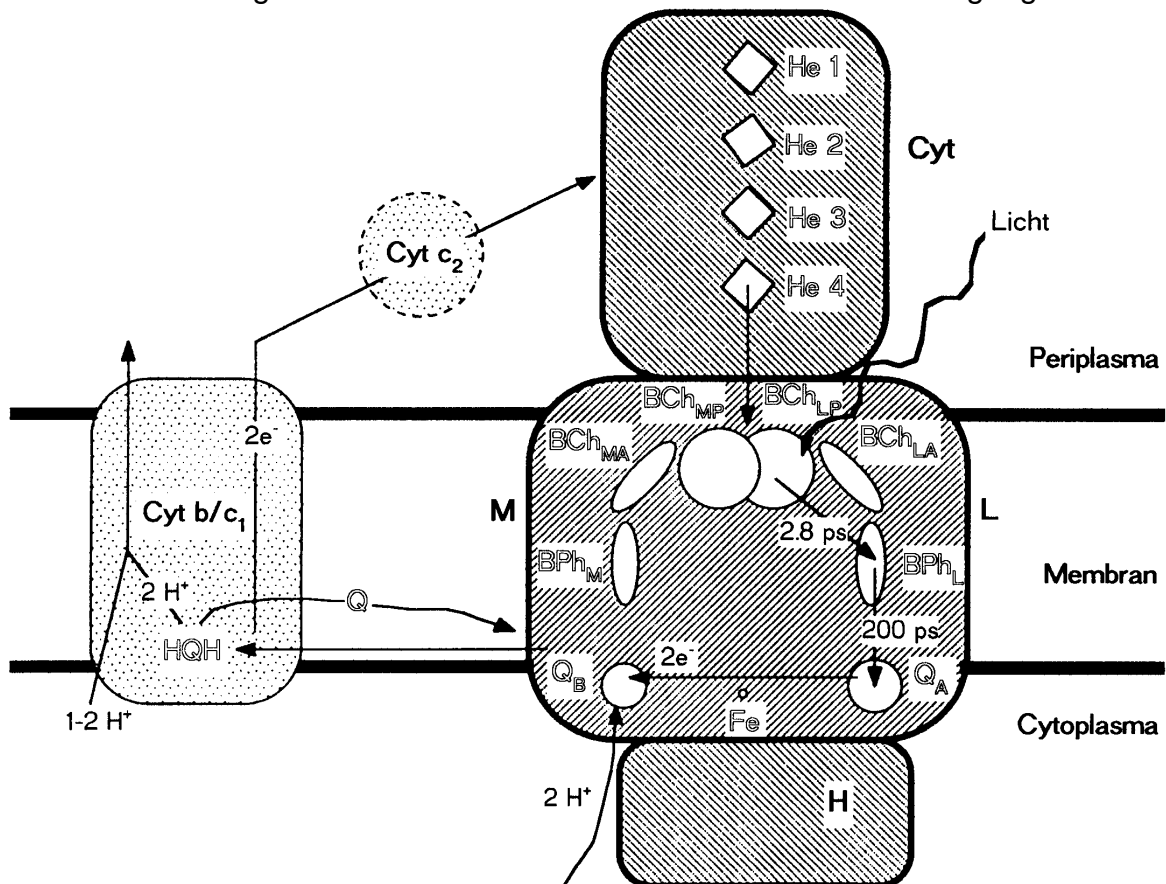


Fig. 2: Schematische Darstellung des lichtgetriebenen cyclischen Elektronenflusses von *Rps. viridis*^[6].
wird derzeit noch spekuliert^[7].

Der ladungsgetrennte Zustand P^+BPh^* , der sich 0,17 eV unterhalb des Energieniveaus von P^* befindet, wird anschließend durch die Übertragung eines Elektrons auf das Menachinon Q_A mit einer Zeitkonstante von 200 ps abgefangen, wobei bei diesem Prozeß nochmals eine Strecke von 9 Å zurückgelegt und eine Energieabsenkung von 0,63 eV vollzogen wird.

Die Translokation der Ladungen erfolgt insgesamt in einem Zeitraum von etwa 203 ps; dieser Zeitraum ist zehnmal schneller als die Lebensdauer des ersten angeregten Zustandes P^* (20 ns^[8a, 8b]). Diese Tatsache führt zu einer annähernd vollständigen Quantenausbeute, die aber mit der Absenkung des angeregten Zustandes um 0,8 eV "erkauft" werden muß. Die schnelle Kinetik der Ladungstranslokation bis hin zum Zustand $P^+Q_A^-$ wird einerseits durch die geringe Aktivierungsenergie der beiden ersten Schritte und andererseits durch den Redoxpotentialgradienten zwischen P/P^* , BPh_L/BPh_L^- und Q_A/Q_A^- von insgesamt -1,27 eV begünstigt.

An die Bildung des angeregten Zustandes P^+/Q_A^* schließt sich der relativ langsame Elektronentransfer (100 µs) auf das Ubichinon Q_B an. Dieser Prozeß ist pH-abhängig und durch eine hohe Aktivierungsenergie gekennzeichnet. Die Proteinmatrix von Q_B weist einen im Vergleich zu Q_A sehr hohen Anteil an polaren und geladenen Aminosäuren auf, die mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Zweck dient, den Zustand des Anions Q_B^- für den zweiten Reduktionsschritt zum Q_B^{2-} zu stabilisieren. Auffällig an der Ladungsübertragung im "Zwei-Elektronen-Gatter" ist die geringe Bedeutung des Eisen(II)-Ions, obwohl es sich räumlich zwischen Q_A und Q_B befindet.

Das zweifach negativ geladene Ubichinon wird nach der Protonierung, die an der cytoplasmatischen Seite erfolgt, aus der Bindungstasche als Hydrochinon gelöst und diffundiert zum Cytochrom b/c_1 -Komplex. Hier schließt sich die Reoxidation des Hydrochinons an, wodurch Protonen auf der periplasmatischen Seite freigesetzt werden und das reduzierte Chinon als Q_B dem Chinon-Pool zur Auffüllung der Q_B -Bindungstaschenlücke zugeführt werden kann. Die Elektronen werden schließlich durch das lösliche Cytochrom c_2 zum Cytochromteil des Reaktionszentrums transferiert, wo sie die Kette von vier Hämgruppen durchlaufen und das angeregte Radikalkation P^+ reduzieren.

Der kontinuierliche Verlauf des lichtgetriebenen cyclischen Elektronenflusses sorgt schließlich für einen Protonengradienten, der zur Synthese von ATP als Energieäquivalent genutzt wird.

Trotz der Fülle von Erkenntnissen über Prozesse der bakteriellen Photosynthese ergeben sich Fragen, über die gegenwärtig zum Teil kontrovers diskutiert wird.

- Eine Hypothese beschäftigt sich mit der großen Distanz zwischen P^* und BPh_L . Es gibt aus jüngerer Zeit Hinweise, daß BCh_{LA} die Übertragung von Elektronen zwischen P^* und BPh_L in einem Zeitraum von 0,9 ps vermittelt^[7]. Dieser Zeitraum ist im Vergleich zu 2,8 ps wesentlich kürzer und wurde bisher nicht berücksichtigt. Ein anderer Ansatz legt einen Superaustausch-Mechanismus zugrunde, wobei BCh_{LA} lediglich seine Orbitale zur Verfügung stellt, ohne wirklich reduziert zu werden.
- Dem inaktiven M- Zweig kommt möglicherweise eine wichtige Rolle als Triplett-Quencher zu, was einem Schutz des Reaktionszentrums vor Singulett-Sauerstoff gleichkäme^[9]. Die Tatsache, daß sich im M- Zweig in der Nähe des BCh_{MA} ein Carotinoid-Molekül befindet, untermauert diese Hypothese.

Weitere offene Fragen ergeben sich insbesondere zum Elektronentransfer zwischen Q_A und Q_B und zur Rolle des Nicht-Häm-Eisens.

1.3 Pflanzliche Photosynthese

Im Unterschied zum bakteriellen Photosynthesereaktionszentrum von *Rps. viridis* besteht in Pflanzen der Photosynthese-Apparat aus zwei Photosystemen, den Photosystemen II und I. Durch diese Aufteilung wird der Einsatz von Wasser als Reduktionsmittel ermöglicht, was bakteriellen Reaktionszentren aus thermodynamischen Gründen verwehrt ist. Das Redoxpotential von Wasser bei pH 7 liegt bei +0,82 V. Diesem Betrag steht das Mittelpunktpotential des P^* in bakteriellen Reaktionszentren von +0,45 V gegenüber.

In Pflanzen wird dieses Potential durch Aufteilung in 2 Schritte in zwei Photosystemen aufgewendet. Dabei wird Sauerstoff unter Zugewinn des elektrochemischen Potentials von +1,135 V freigesetzt.

Die Photosysteme II und I befinden sich in den Thylakoidmembranen der Chloroplasten. Jedes Photosystem besteht aus einem Reaktionszentrum, das mit Lichtsammelkomplexen (LHCP) verknüpft ist (*Fig. 3*).

Diese Lichtsammelkomplexe übertragen die absorbierte Energie der Photonen als elektronische Anregungsenergie zum Reaktionszentrum, das wegen des niedrigeren Energieniveaus seines ersten angeregten Zustandes gegenüber den Antennenmole-

külen als Energiefalle funktioniert.

PS II fungiert als Oxidationssystem des Wassers, während PS I reduzierend auf NADP^+ wirkt. Eine Elektronentransportkette verbindet entlang dem elektrochemischen Gradienten die oxidierende Seite von PS I mit der reduzierenden von PS II.

Die Struktur des PS II ähnelt der Struktur des bakteriellen Photosystems. Anstelle der M- und L- Zweige tauchen hier die Polypeptide D1 und D2 als Photosystem II-Proteinuntereinheiten auf, deren Aminosäuresequenzen signifikante Homologien mit den M- und L- Zweigen des Reaktionszentrums der Purpurbakterien aufweisen. Die strukturelle und genetische Gemeinsamkeit deutet darauf hin, daß das aus den Proteineinheiten D1 und D2 bestehende Dimer, den Ort der primären Photochemie in PS II, in einer den M- und L- Untereinheiten des bakteriellen Reaktionszentrums ähnlichen

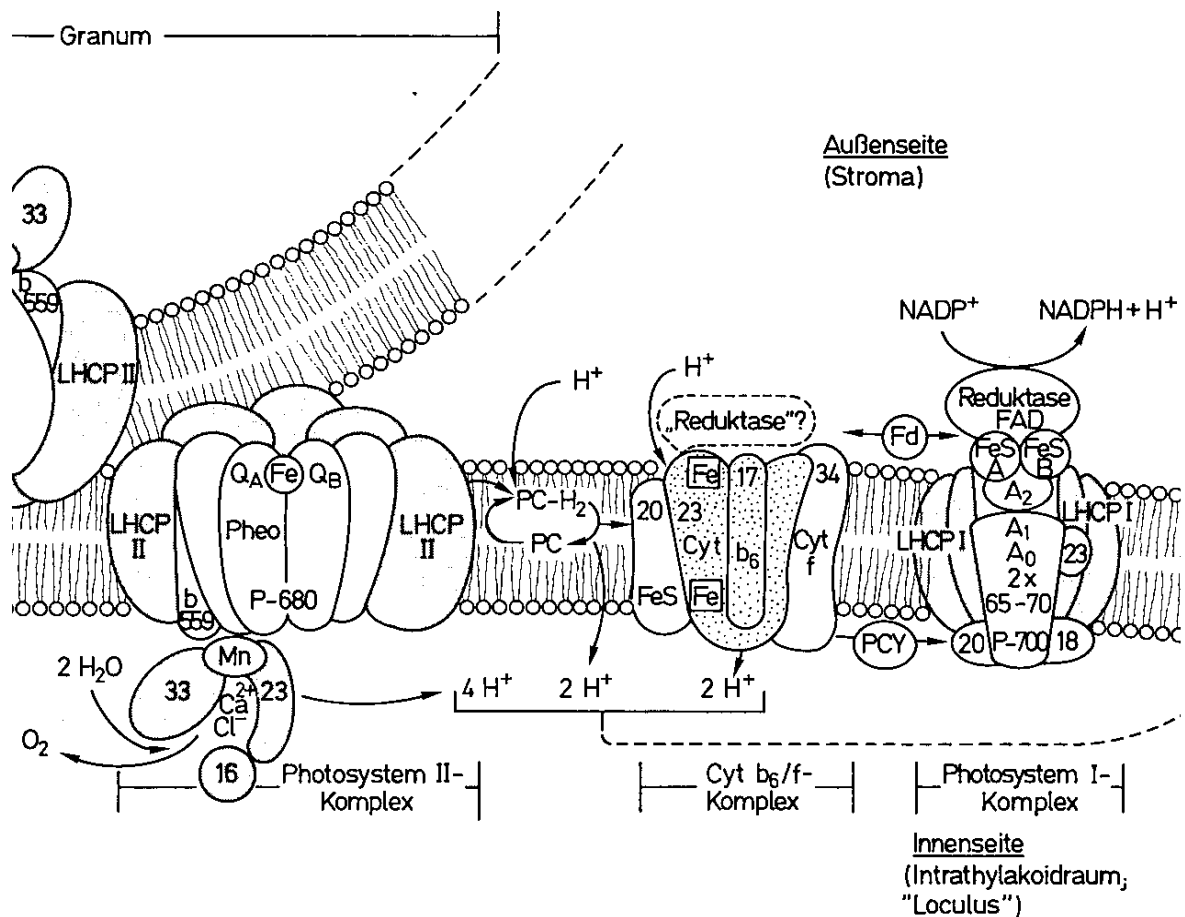


Fig. 3: Strukturmodell der Thylakoidmembran^[10]. Die eingetragenen Zahlen stehen für approximative Molekulargewichte der Polypeptide.

Weise darstellt.

Eine Möglichkeit der Darstellung des Elektronentransferprozesses stellt die Verwendung eines mechanistischen Modells dar, das in der Literatur als Z-Schema bekannt ist. Diese geht auf Arbeiten von Hill und Bendall zurück, die in den sechziger Jahren das Postulat aufstellten, daß sauerstoffproduzierende Photosysteme 2 photosynthetische Reaktionszentren besitzen, die in Serie geschaltet sind (Fig. 4).

Im Gegensatz zu bakteriellen Photosynthesereaktionszentren stammen die Elektronen nicht überwiegend aus dem cyclischen Elektronenfluß über Cytochrom c_2 , sondern werden durch Wasseroxidation zur Verfügung gestellt. Der Mechanismus der Oxidation ist noch nicht zweifelsfrei geklärt, dennoch scheint ein vierkerniger Mangankomplex eine zentrale Rolle zu spielen. Diese können 5 Oxidationszustände ($S_0 - S_4$) ein-

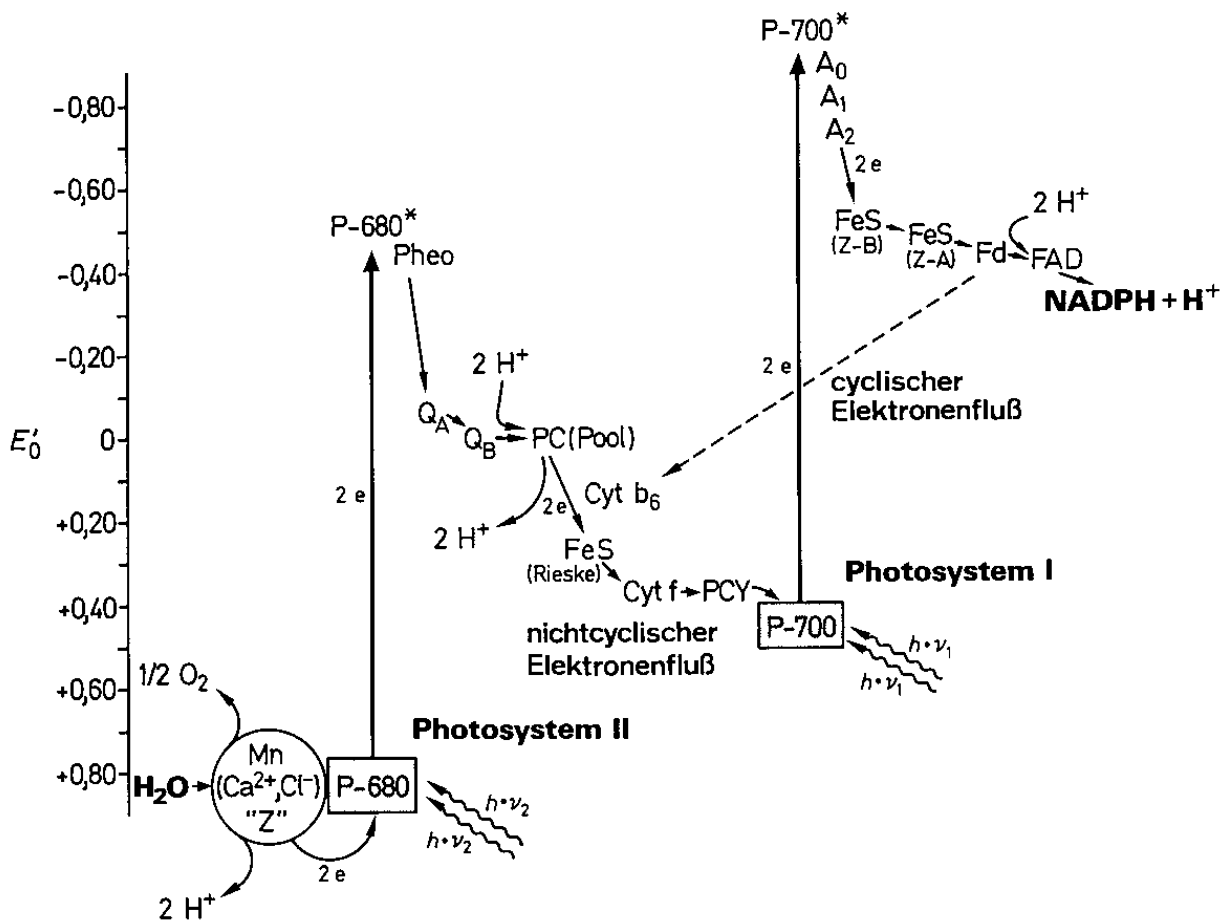


Fig. 4: Z-Schema des photosynthetischen Elektronentransportes vom Wasser zum $NADP^{+}$ [10].

nehmen, wodurch Sauerstoff freigesetzt wird. Der Tyrosinteil des Polypeptids D1 vermittelt daraufhin den Elektronentransfer zwischen dem sauerstoffproduzierenden Mn-Komplex (OEC) und P680 im PS II.

Der anschließende Elektronenfluß bis hin zum Chinon-Pool entspricht in etwa dem des bakteriellen Photosystems. Unterschiede ergeben sich durch das Vorhandensein anderer Chromophore.

Die Reoxidation des Plastochinons erfolgt analog, wodurch Protonen im Intrathylakoidraum zum Aufbau von ATP freigesetzt werden.

Am Ende der Elektronentransferkette zum PS I findet eine Reduktion des fluiden kupferhaltigen Plastocyanins statt, das seinerseits für die Reduktion des PS I verantwortlich ist.

Die Prinzipien des Elektronentransfers in PS I und PS II sind miteinander vergleichbar. PS I verfügt allerdings über ein höheres Redoxpotential. Bemerkenswert ist auch die Fähigkeit des Ferredoxins, einen cyclischen und nichtcyclischen Weg des Elektronentransfers einschlagen zu können. Der Cytochrom b_6/f -Komplex besitzt eine Bindungstasche für das reduzierte Ferredoxin, wodurch Elektronen dem Plastochinon-Pool zugeführt werden und dem weiteren Aufbau eines ATP-Gradienten dienen (*Fig. 5*).

Im nichtcyclischen Falle wird über die Reduktion des $FADH_2$ $NADPH^+$ als Reduktionsmittel zur Reduktion von Kohlendioxid im nachgeschalteten Calvin-Cyclus gebildet. In diesem System ergibt sich die Möglichkeit, ATP-Gradienten bei inaktivem PS II aufzubauen.

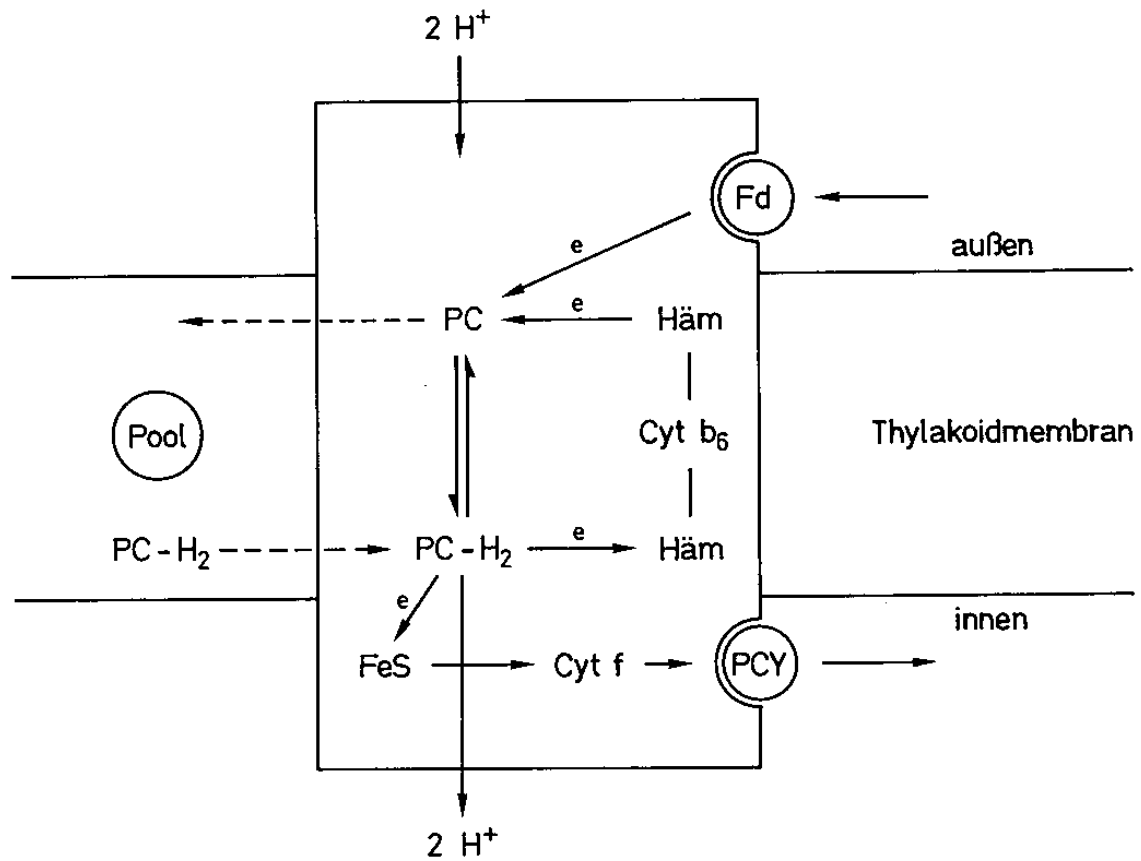
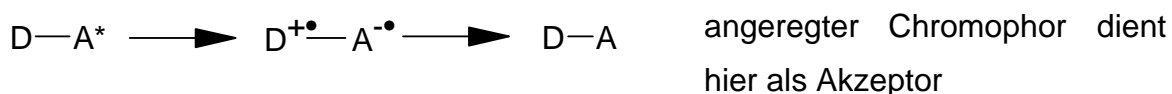
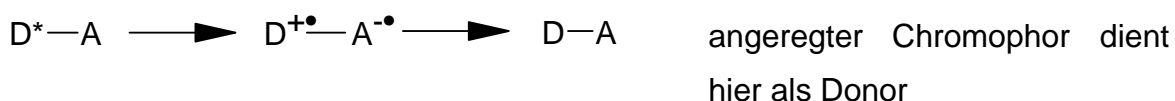


Fig. 5: Modell zur Funktionsweise des Q-Zyklus unter Einbeziehung der funktionellen Komponenten des Cyt b₆/f-Komplexes.

2 MODELLSYSTEME

2.1 Theoretische Aspekte zum Elektronentransfer

Die Übertragung eines Elektrons von einem Reaktionspartner auf den anderen ohne Bindungsbruch zählt zu den einfachsten chemischen Umsetzungen. Gerade deshalb spielt sie bei vielen chemischen und biologischen Prozessen eine Schlüsselrolle. Den einfachsten Fall eines Elektronentransfers stellt der Transfer zwischen gleichartigen Molekülen vom Typ $\text{Fe}^{2+} + \text{Fe}^{3+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+} + \text{Fe}^{2+}$ dar. Einfache Modelle für biologische Photosynthesereaktionszentren bestehen dagegen zweckmäßigerweise aus einem Chromophor, der mit einer Akzeptoreinheit bzw. einer Donoreinheit kovalent verknüpft ist. Hierbei sind zwei Wege des lichtinduzierten Elektronentransfers möglich:



Die Reaktionssequenzen beginnen mit dem photoinduzierten Elektronentransfer, der sowohl vom angeregten Singulettzustand als auch vom angeregten Triplettzustand aus erfolgen kann. Anschließend findet eine Relaxation des Systems durch Ladungsrekombination statt.

Im Folgenden sollen die theoretischen Aspekte der Marcus-Theorie^[11a, 11b, 11c] zur Beschreibung der Kinetik von Elektronentransferprozessen erläutert werden.

Beginnend beim Eyring-Ansatz [Gl. (1)] muß zunächst eine Aussage über die Zusammensetzung der Freien Aktivierungsenthalpie und dem präexponentiellen Faktor κ

$$k_{\text{ET}} = \kappa e^{-\frac{\Delta G^*}{kT}} \quad (1)$$

getroffen werden. Von zentraler Bedeutung ist hierbei die Reorganisationsenergie λ , die den Energieaufwand für die Umorientierung des Systems aus Reaktanden und Solvathülle beschreibt.

Fig. 6 verdeutlicht graphisch die Lage der Reorganisationsenergie λ , der Freien Aktivierungsenthalpien ΔG^* und der Freien Standardreaktionsenthalpien ΔG^0 in Abhängigkeit von den potentiellen Energien der Reaktanden.

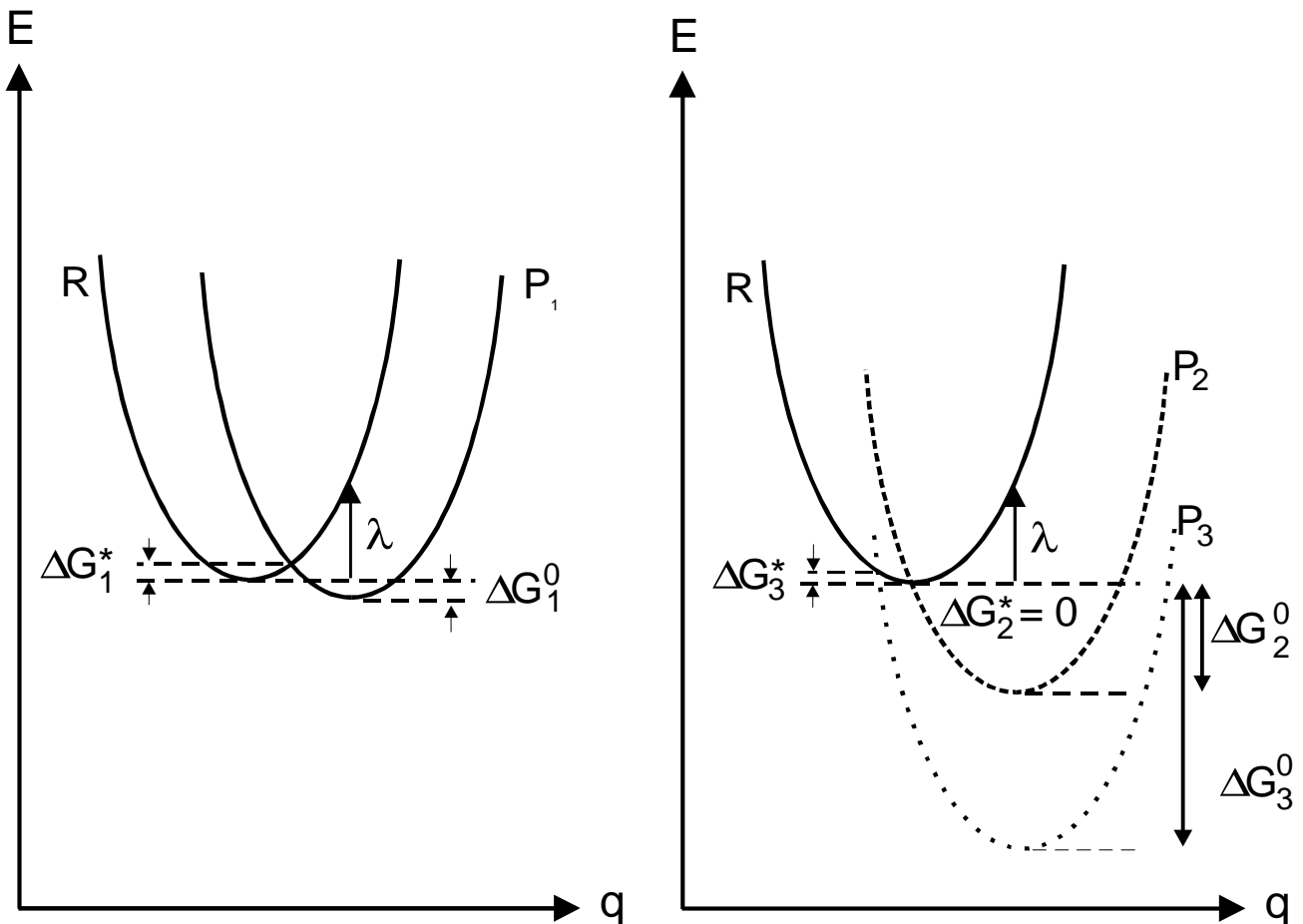


Fig. 6: Die potentiellen Energien E der Reaktanden (R) und der Produkte (P_{1-3}) dreier Systeme mit unterschiedlichen Freien Reaktionsenthalpien ΔG^0 als Funktion der Kernkonfiguration q . 1: exergonische Reaktion mit $|\Delta G^0_1| > 0$ und $\Delta G^*_1 > 0$; 2: exergonische Reaktion mit $|\Delta G^0_2| = \lambda$ und $\Delta G^*_2 = 0$; 3: exergonische Reaktion mit $|\Delta G^0_3| > \lambda$ und $\Delta G^*_3 > 0$ (inverser Marcus-Bereich)^[12]. (λ : s. Fußnote 1 auf Seite 13)

Mit rein algebraischen Überlegungen läßt sich aus Fig. 6 ein Zusammenhang zwischen ΔG^* und ΔG^0 herstellen [Gl. (2) auf Seite 13]. Dieser berühmte Ausdruck beschreibt entgegen der üblichen chemischen Intuition eine quadratische Abhängigkeit der Freien Aktivierungsenthalpie ΔG^* von der Freien Standardreaktionsenthalpie ΔG^0 .

$$\Delta G^* = \frac{\lambda}{4} \left(1 + \frac{\Delta G^0}{\lambda} \right)^2 \quad (2)$$

Betrachtet man nach dem Einsetzen des Vorfaktors des Franck-Condon-Terms und des Matrixelementes¹ V_{DA} in κ die Geschwindigkeitskonstante k_{ET} [Gl. (3)], wird ersichtlich, daß k_{ET} bei steigender Exergonie bei $\Delta G^0 = -\lambda$ ein Maximum durchläuft und anschließend wieder abnimmt (Fig. 7).

$$k_{ET} = 2 \frac{\pi}{\hbar} V_{DA}^2 \frac{1}{\sqrt{4 \pi \lambda k T}} e^{-\frac{(\Delta G^0 + \lambda)^2}{4 \lambda k T}} \quad (3)$$

Diese Beziehung gilt strenggenommen nur für *intramolekulare* Reaktionen; bei *intermolekularen* Reaktionen zeigt k_{ET} dagegen bei steigender Exergonie das Rehm-Weller-Verhalten für diffusionskontrollierte Reaktionen (Fig. 7).

In biologischen Photosystemen werden die Cofaktoren durch die Peptidmatrix räumlich so fixiert, daß das Redoxpotential $\Delta G^0 = -nF\Delta E^0$ in die Nähe des Betrages von λ fällt. Von den Faktoren, die k_{ET} zusätzlich variieren, ist die Abstandsabhängigkeit die gewichtigste, die V_{DA} , λ und ΔG^0 beeinflusst^[11c].

1) k steht für die Boltzmann-Konstante. V_{DA} steht für das Matrixelement eines Donor-Akzeptor-Systems. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit des elektronischen Überganges zwischen den Energiehyperflächen von Edukten und Produkten. λ stellt die totale Reorganisationsenergie beim Elektronentransferprozeß dar. Die Konstante \hbar ist das Plancksche Wirkungsquantum mit $\hbar = h / 2\pi$.

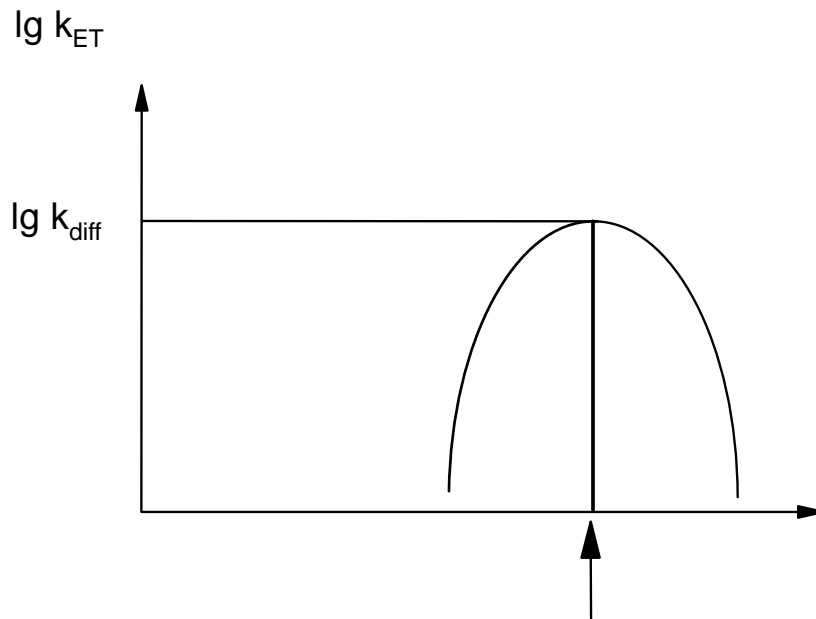


Fig. 7: Die logarithmierten Geschwindigkeitskonstanten k_{ET} einer Elektronentransferreaktion als Funktion der Freien Reaktionsenthalpie ΔG^0 . Die durchgezogene Linie beschreibt das Rehm-Weller-Verhalten, die gestrichelte kennzeichnet den inversen Marcus-Bereich.

2.2 Elektronentransfer-Modellsysteme

Aus der Kenntnis der atomaren Details biologischer Photosynthese-Reaktionszentren ergeben sich Fragen, wie die räumliche Anordnung der Cofaktoren die photophysikalischen und photochemischen Eigenschaften beeinflusst. Die Beantwortung dieser Fragen kann durch Konstruktion von Modellsystemen unter Berücksichtigung der Marcus-Theorie erfolgen. Modellsysteme ermöglichen es, funktionelle und strukturelle Gesichtspunkte des Photosynthese-Reaktionszentrums zu abstrahieren und unter genau definierten Bedingungen zu untersuchen. Das Studium solcher Modelle könnte über die Aufklärung physikalischer und chemischer Prinzipien hinaus Einzelheiten liefern, die bei der Konzipierung von technisch nutzbaren Photosynthesensystemen hilfreich sein könnten.

Entscheidend für die Konstruktion von Modellsystemen sind die oben erwähnte Abstandsabhängigkeit von k_{ET} und die Redoxpotentiale von Donor- und Akzeptorunter-

einheiten. Es gilt, Moleküle mit definierter Geometrie zu synthetisieren, die in der Lage sind, in hoher Quantenausbeute ladungstrennte zwitterionische Biradikale mit langer Lebensdauer auszubilden.

In der Literatur finden sich zahllose Porphyrin-Chinon-Modellsysteme, die zumeist kovalent miteinander verknüpft wurden. Im Folgenden wird ein Beispiel aus der Literatur referiert.

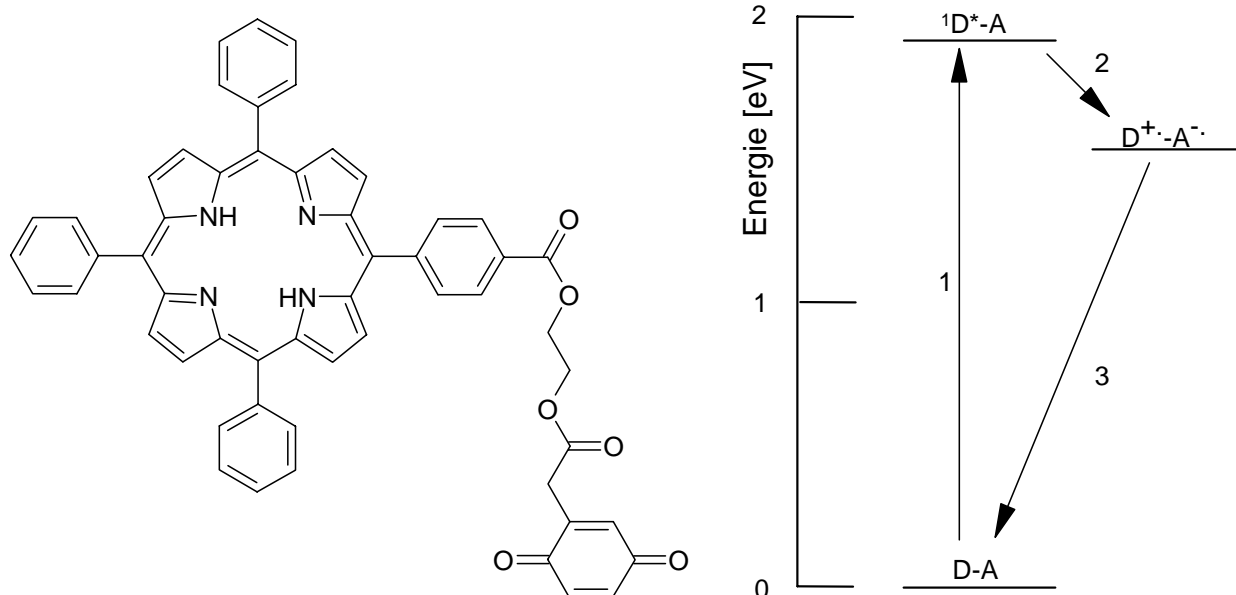


Fig. 8: Beispiel eines Porphyrin-Chinon-Dimeren mit seinen energetischen Zuständen und Elektronentransportwegen^[9].

Der lichtinduzierte Elektronentransfer im Porphyrin-Chinon-System in *Fig. 8* beginnt mit der Absorption eines Photons in den ersten angeregten Singulettzustand des Porphyrins. Dieser Zustand kann durch übliche photophysikalische Prozesse wie "Intersystem Crossing" in den Triplettzustand und durch "Internal Conversion" sowie Fluoreszenz zum Grundzustand übergehen. Mit diesen Prozessen muß die Ladungstrennung zum $P^{+\bullet}-Q^{\bullet}$ konkurrieren. Der ladungstrennte Zustand $P^{+\bullet}-Q^{\bullet}$ speichert einen Teil der Energie des Singulettzustandes in ähnlicher Weise wie "Special Pair"-Moleküle in Photosynthese-Reaktionszentren. Das chemische Potential von $P^{+\bullet}-Q^{\bullet}$ setzt sich aus den Redoxpotentialeigenschaften der beiden beteiligten Untereinheiten zusammen. Die Quantenausbeute ist abhängig vom jeweiligen System und kann sich unter günstigen Umständen dem Wert eins annähern.

Zum Schluß findet eine Rekombination der Ladungen unter Rückbildung des Grundzustandes P-Q statt, wobei die potentielle Energie in Form von Wärme freigesetzt wird. Der rasche lichtinduzierte Elektronentransfer begünstigt auch eine schnelle Rekombination der Ladungen, was zu einer kurzen durchschnittlichen Lebensdauer der ladungsgetrenten Zustände von wenigen 100 ps führt. Im Vergleich zu einer für "Special Pair"-Moleküle in natürlichen Photosynthesereaktionszentren charakteristischen Lebensdauer von 12 ns ermöglichen die einfachen Dyaden keine ladungsgetrenten Zustände mit vergleichbarer Lebensdauer. Jedoch konnten durch Einfügung weiterer Chromophore komplexere Modellsysteme dargestellt werden, die durch einen mehrstufigen Elektronentransfer über größere Entfernungen eine höhere Lebensdauer der ladungsgetrenten Zustände ermöglichen. Tatsächlich weisen Trimere, Tetramere und Pentamere mit 300 ns (4 % Quantenausbeute), 460 ns (23 %) und 200 μ s (83 %) wesentlich längere Lebensdauer der Zwitterionen und bessere Quantenausbeute bei der Bildung auf^[9, 11c, 13].

Neben kovalent verknüpften Porphyrinen wurden in jüngerer Zeit Dimere synthetisiert, die durch H-Brücken zusammengehalten werden. Hierbei wurden Nucleobasen wie Guanin und Cytosin kovalent mit Porphyrinen verbunden; durch Selbstorganisation infolge Watson-Crick-Basenpaarung bildeten sich definierte Dimere (*Fig. 9*).

In einem weitergehenden Konzept wurden Modell-Dyaden durch Selbstorganisation von Porphyrinen mit geladenen Substituenten dargestellt, die durch elektrostatische Kräfte zusammengehalten werden^[14, 15].

In die gleiche Richtung zielten Kurreck et al. mit der Verknüpfung von Kronenetherresten am Chinonakzeptor^[16]. Durch Verwendung unterschiedlichster Kationen in der Krone ließen sich die Akzeptorstärken variieren.

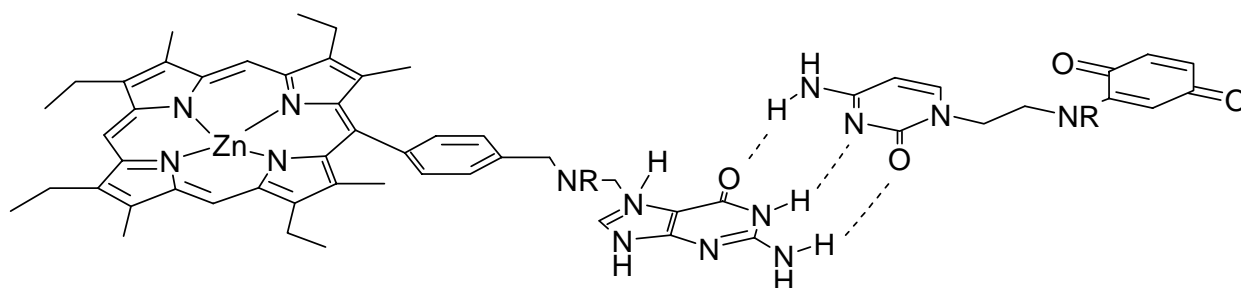
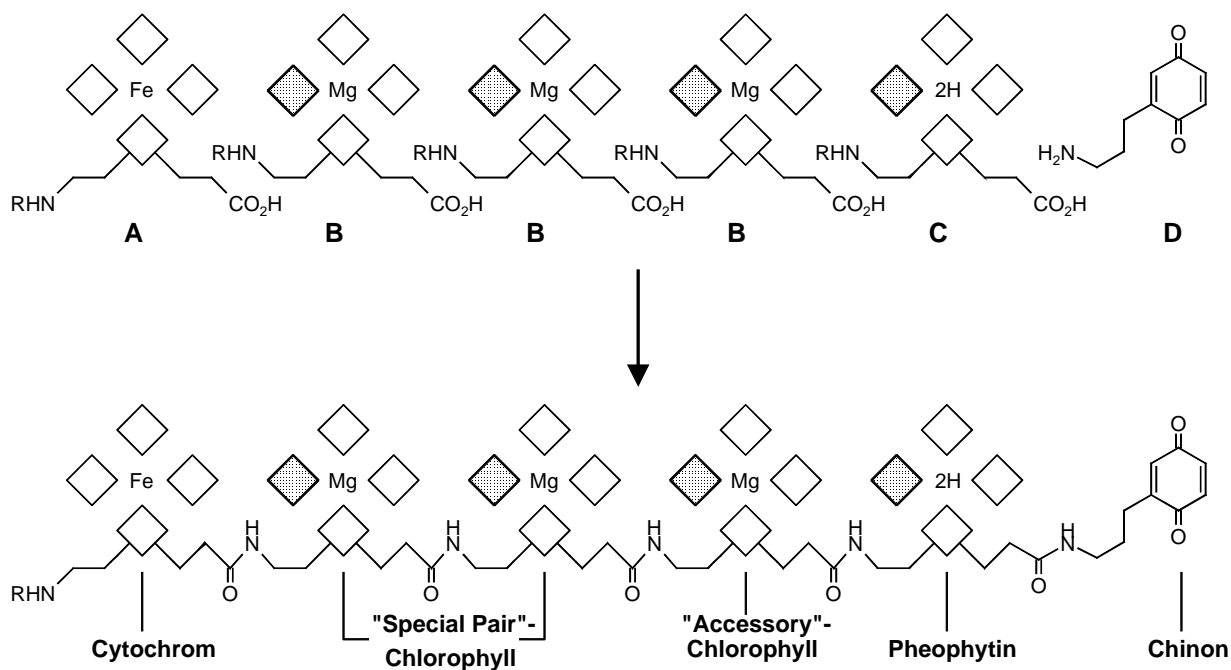


Fig. 9: Durch Watson-Crick Basenpaarung assoziiertes Dimer^[11c und dort aufgeführte Literatur].

3 AUFGABENSTELLUNG

3.1 Synthese eines künstlichen Photosynthese-Reaktionszentrums

Ziel mehrerer Projekte unserer Arbeitsgruppe ist die totalsynthetische Darstellung möglichst naturgetreuer Photosynthese-Modellverbindungen. Während in der Literatur überwiegend Modellsysteme mit Porphyrinchromophoren als Donoruntereinheiten synthetisiert wurden^[17a, 17b, 17c, 17d, 17e], wurde die Verwendung von Chlorinen wegen der erheblich schwierigeren synthetischen Zugänglichkeit bislang selten beschrieben ^[18a, 18b, 18c, 18d]. Im Gegensatz zu Porphyrin-Modellsystemen sollten Systeme mit Chlorinen, welche größere Ähnlichkeiten zu natürlichen Chromophoren in Photosynthesereaktionszentren besitzen, synthetisiert werden. *Schema 1* zeigt ein mögliches Beispiel für ein solches Modellsystem, in dem Chlorine als Donoruntereinheiten wirken. Es werden ein Porphyrinmolekül, vier Chlorinmoleküle und ein Chinonmolekül über peptidchemische Verfahren miteinander zu einem Hexamer verknüpft. Dieses Hexamer gäbe annähernd die Cofaktorenssequenz natürlicher Photosynthesereaktionszentren wieder.



Schema 1: Schematische Darstellung eines geplanten Photosynthese-Modellsystems. Die schraffierten Kästchen entsprechen jeweils den teilhydrierten Pyrrolringen der Chlorine.

Um eine Synthese dieses Modellsystemtyps zu ermöglichen, sollten die verwendeten Chlorine Amino- und Carboxylgruppen tragen, die sich über Peptidbindungen miteinander verknüpfen lassen.

In Anbetracht des in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Konzeptes zur Synthese von Chlorinen^[19a, 19b, 20a, 20b, 21] sollten die strukturellen Variationen der Chromophore an dem Ring D-Baustein erfolgen, da dieser beim Aufbau des Chloringerüsts zuletzt in das Molekül eingeführt wird. *Fig. 10* zeigt einige prinzipiell geeignete Ring D-Bausteine.

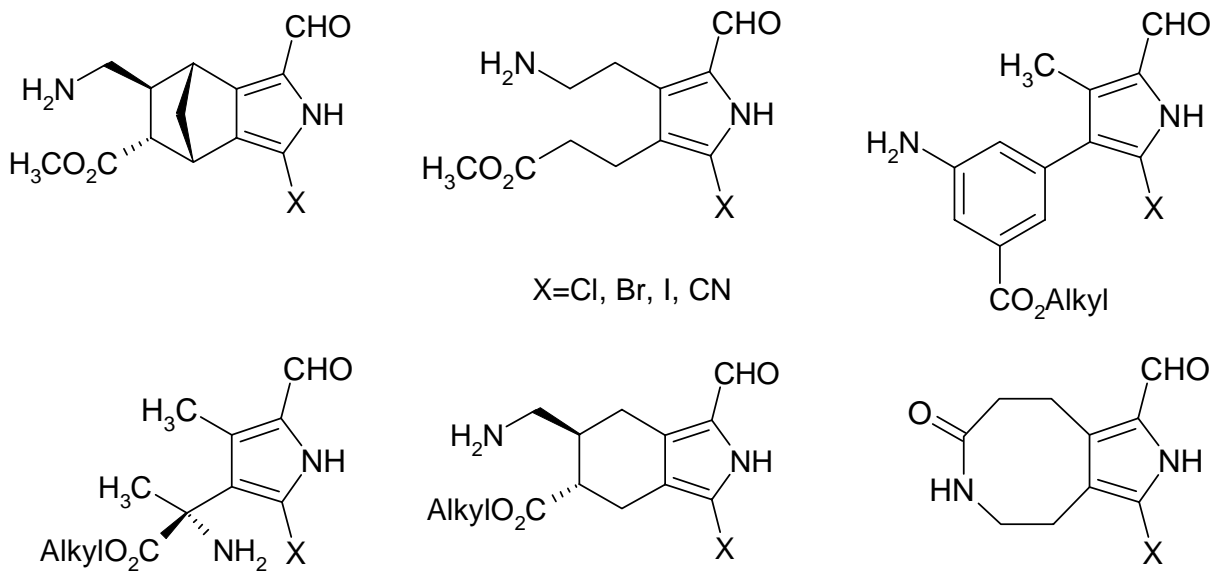
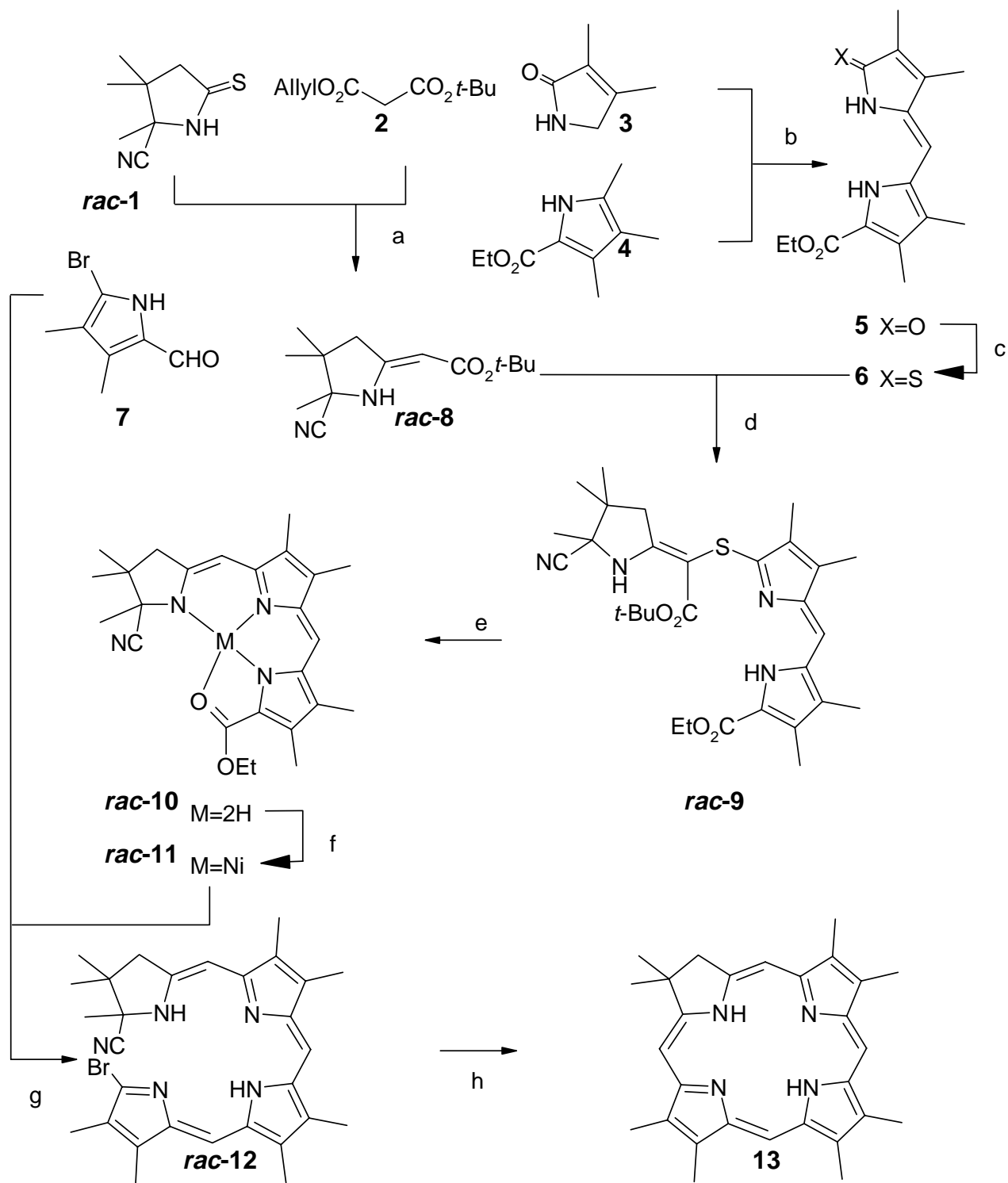


Fig. 10: Als Chlorin-Ring D-Baustein geeignete Pyrrole.

3.2 Synthese von Chlorinen

Beim Aufbau von Chlorinen mit variablen Ring D-Bausteinen kann auf das in unserem Laboratorium entwickelte Verfahren zur Darstellung von Modellchlorin **13**^[19a, 19b, 21] und Bonellindimethylester^[20a, 20b, 21] zurückgegriffen werden. In diesem flexiblen und konvergenten Verfahren lassen sich gewünschte Substitutionsmuster bereits in den monocyclischen Bausteinen berücksichtigen. Verschiedene Ring D-Bausteine können im Rahmen dieses Synthesekonzeptes Chlorine mit unterschiedlichen Eigenschaften liefern.

Eine zentrale Stellung in dem Synthesekonzept kommt dem Pyrrolinon **3** zu. Die nucleophile α -Position lässt sich basenkatalysiert mit dem Pyrrolaldehyd **4** zum Pyrromethanon **5** umsetzen. Die elektrophile Lactamfunktion erlaubt die Verknüpfung mit dem geminal dimethylierten Ring A-Baustein **rac-1** über eine selektiv spaltbare Estereinheit **2** mit aus der Corrinchemie entlehnten Methoden. Die Einführung des Ring D-Bausteins erfolgt klassisch mit porphyrinchemischen Methoden durch säurekatalysierte Ankondensation des Brompyrrolaldehyds **7**. Die Synthese schließt mit der baseninduzierten Cyclisierung des Secochlorins **rac-12** zum Chlorin **13** ab. Ausgehend von, in großen Mengen verfügbaren, monocyclischen Bausteinen gelingt die Synthese des Chlorins **13** in 8 Stufen.



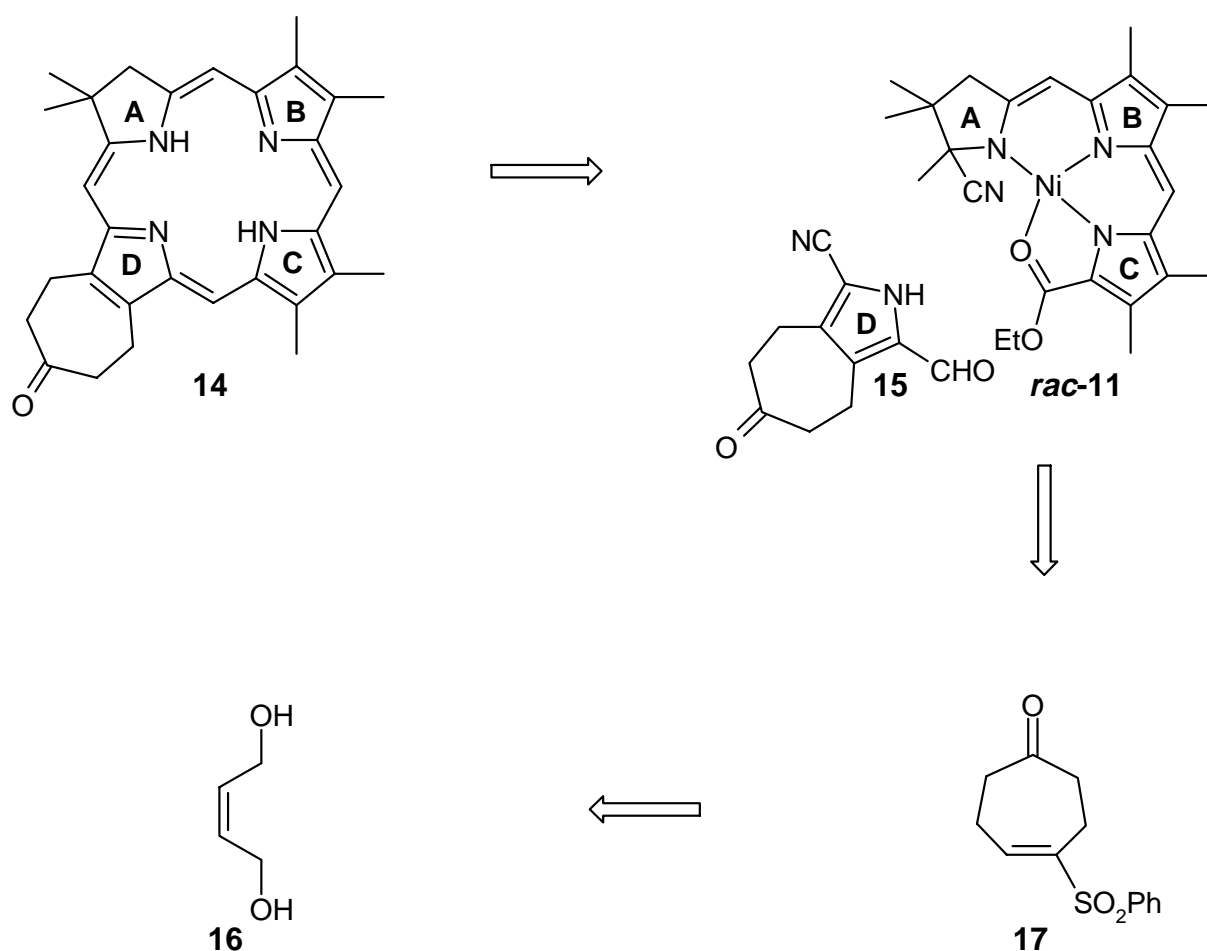
a: 1. DBU, MeCN, 0 °C; 2. P(OEt)₃, 80 °C; 3. (Ph₃P)₄Pd, THF, Raumtemp.; 4. 2N HCl/CH₂Cl₂, HPLC. **b:** DBU, Molekularsieb 3 Å, THF, Rfl.. **c:** P₂S₅, NaHCO₃, THF, Raumtemp.. **d:** 1. NBS, CH₂Cl₂, Raumtemp.; 2. DBU, MeCN, Raumtemp.. **e:** TFA, P(CH₂CH₂CN)₃, Benzol, Rfl.. **f:** Ni(OAc)₂·4 H₂O, NaOAc, MeOH, CH₂Cl₂, Raumtemp.. **g:** 1. THF, KOH, MeOH/H₂O (9/1), Rfl.; 2. *p*-TsOH, CHCl₃, Rfl.. **h:** 1. Zn(OAc)₂·H₂O, KO^tBu, *t*-BuOH, 70 °C; 2. 25 % HCl/CH₂Cl₂.

Schema 2: Totalsynthese eines Modellsystems.

3.3 Syntheseplanung

Ziel dieser Dissertation war die Darstellung eines Chlorins, das an flexiblen Seitenketten Amino- und Carboxylgruppen tragen sollte (*Schema 3*). Frühere Ansätze zur Darstellung eines entsprechenden Chlorins unter Verwendung von 5-Brompyrrolaldehyd mit Amino- und Carbonsäureseitenketten zeigten Probleme mit den Seitenketten im weiteren Verlauf der Synthese. Zwar gelang die Synthese eines 5-Formylpyrrol-2-carbonitrils mit Carbonsäureester- und Nitroethylseitenketten (als Vorstufe für die Aminoethylseitenkette), jedoch scheiterten die Chlorincyclisierungsversuche^[62], da Eliminierungsreaktionen oder Dieckmann-Cyclisierungen mit den Seitenketten und der Abgangsgruppen dominierten.

Um Schwierigkeiten, bedingt durch die Funktionalität der Amino- und Carboxylseitenketten, zuvorzukommen, wurde ein Konzept entwickelt, das vom Cyclohept-4-enon



Schema 3: Konzept zur Synthese eines Chlorins mit annelliertem Cycloheptanring.

annellierten Pyrrol **15** ausgeht. Diese Konzeption beinhaltet die Möglichkeit, aus dem siebengliedrigen Ring nach einer Beckmann-Umlagerung und anschließender Hydrolyse flexible Amino- und Carboxylseitenketten freizusetzen (*Schema 3*).

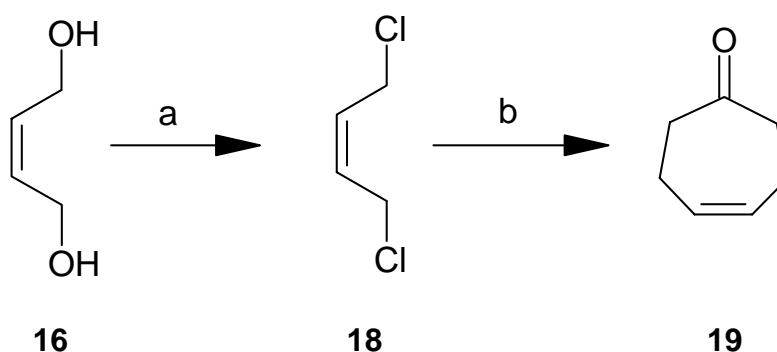
Der Ring D-Baustein **15** ließe sich über die Verknüpfung eines Isonitrils mit dem α,β -ungesättigten Sulfon **17** nach einem, in unserem Laboratorium entwickelten Annullierungsverfahren darstellen^[22a, 22b, 58]. Im Anschluß daran schlosse sich die Funktionalisierung beider pyrrolischer α -Positionen an, um das zur Cyclisierung von **15** erforderliche Substitutionsmuster einzuführen. Bei der Darstellung des Cyclohept-4-enongerüsts konnte man auf frühere Arbeiten in unserem Arbeitskreis zurückgreifen^[22b].

4 SYNTHESE VON CHLORINEN MIT ANNELLIERTEN LACTAMRINGEN

4.1 Synthese geeigneter Ring D-Bausteine

4.1.1 Synthese des α,β -ungesättigten Sulfons

Den Startpunkt der Synthese des α,β -ungesättigten Sulfons **17** stellte die Synthese von Cyclohept-4-enon **19** dar. In der Literatur wurden mehrere Verfahren zur Darstellung des Siebenringgerüsts publiziert. Aus ökonomischen Gründen und wegen der experimentell leichteren Durchführbarkeit wurde die Methode von Bahurel und Wilson [56, 57] verwendet. Als Edukt der Synthese wurde Z-1,4-Dichlorbut-2-en **18** aus dem Alkohol **16** mit Thionylchlorid dargestellt. Die anschließende Umsetzung mit Acetessigester, gefolgt durch eine basische Hydrolyse unter Rückfluß, lieferte das Cyclohept-4-enon **19** in einer Ausbeute von 13,1 %.

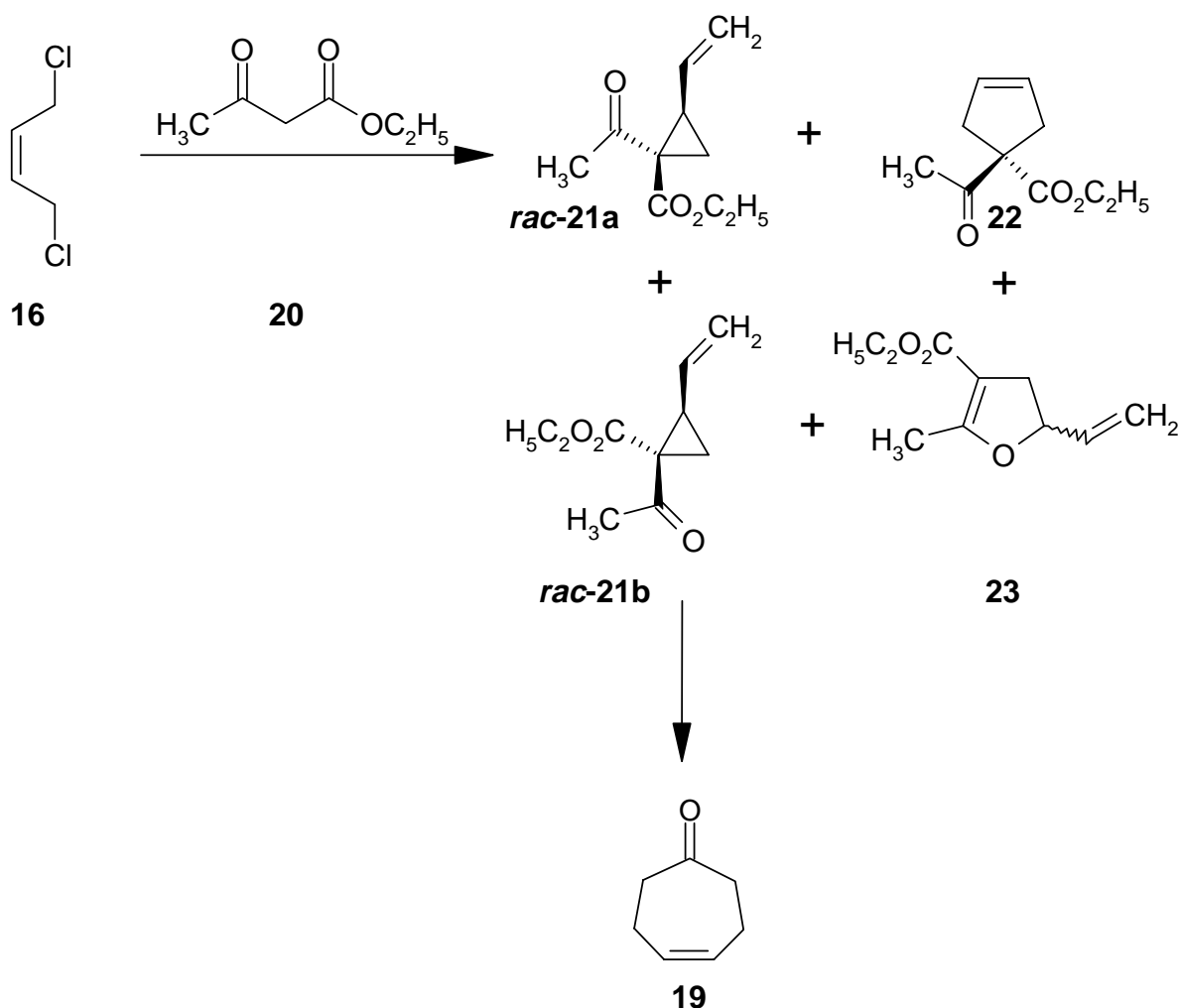


a: SOCl_2 , Pyridin, CH_2Cl_2 , 0 °C, Dest., **18** (75 %). **b:** 1. Acetessigester, 0 °C, **18**, Rfl., Dest.; 2. KOH, Rfl. 3 d, Dest., **19** (13,1 %)

Schema 4: Darstellung von Cyclohept-4-enon **19**.

Die Bildung von **19** aus **18** erfolgt in 2 Stufen:

Zunächst liefert die Umsetzung mit Acetessigester ein Gemisch aus 4 Konstitutionsisomeren. **Rac-21a** und **rac-21b** resultieren jeweils aus einer S_{N}^2 -Reaktion eines Chloratoms, dem eine $\text{S}_{\text{N}}^{2'}$ -Reaktion folgt. Das Dihydrofuran **23** ist das Ergebnis einer S_{N}^2 -Reaktion eines Chloratoms mit anschließendem Angriff des Acetessigesterenolat-Sauerstoffatoms. **22** ist das Produkt zweier S_{N}^2 -Reaktionen des Dichlorbutens **18** durch die nucleophile 2-Position des Acetessigesters. **Rac-21b** besitzt die günstigste sterische Anordnung der Doppelbindung für eine Cope-Umlagerung und liefert das Produkt **19**[57].



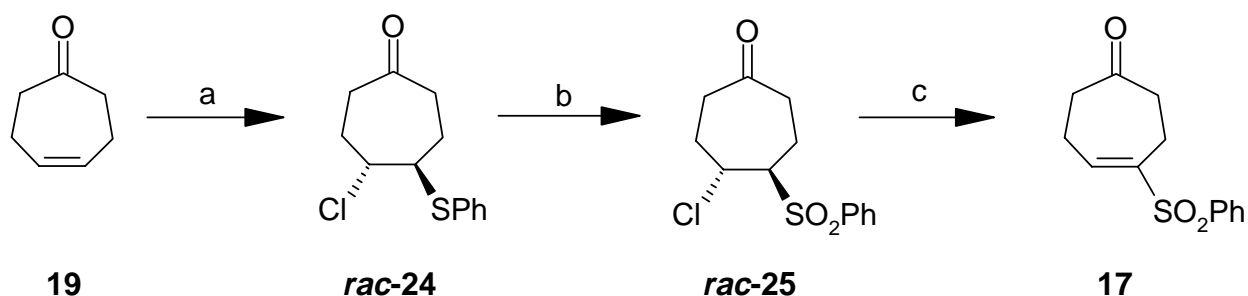
Schema 5: Bildung des Cyclohept-4-enons **19**.

Durch Darstellung von Cyclohept-4-enon **19** wurde das Gerüst des siebengliedrigen Ringes erhalten, welcher zu einem späteren Zeitpunkt die Amino- und Carbonsäureseitenketten liefern sollte. Als nächstes folgte der Aufbau eines pyrrolischen Ringes am ungesättigten Teil des Siebenringes.

Zur Darstellung von Pyrrolen sind in der Literatur zahlreiche Verfahren beschrieben worden^[23]. Besondere Schwierigkeiten bereitet die Darstellung α -freier Pyrrole. In unserem Arbeitskreis wurde hierzu ein Verfahren entwickelt^[22a], das auf Arbeiten von van Leusen und Barton basiert^[24a, 24b, 24c, 25] und in jüngerer Zeit ausgeweitet wurde^[26]. Das Verfahren beruht auf die Umsetzung von α,β -ungesättigten Sulfonen mit Isonitrilen.

Um aus Cyclohept-4-enon **19** das Ensulfon **17** zu erhalten, setzte man **19** mit Phenylsulfenylchlorid^[59] in einer elektrophilen Additionsreaktion um. Das Sulfid

rac-24 konnte in 98 % Ausbeute isoliert werden. Die für die Ankondensation des Pyrrols erforderliche elektronenziehende Abgangsgruppe konnte durch Oxidation der Sulfidgruppe mit Oxon[®], einem Tripelsalz des Kaliummonopersulfats, in 76,6 % Ausbeute eingeführt werden. Nach Vorliegen der elektronenziehenden Abgangsgruppe in **rac-25** lässt sich mit DBU als Base unter HCl-Eliminierung das α,β -ungesättigte Sulfon **17** in 95,2 % Ausbeute darstellen.

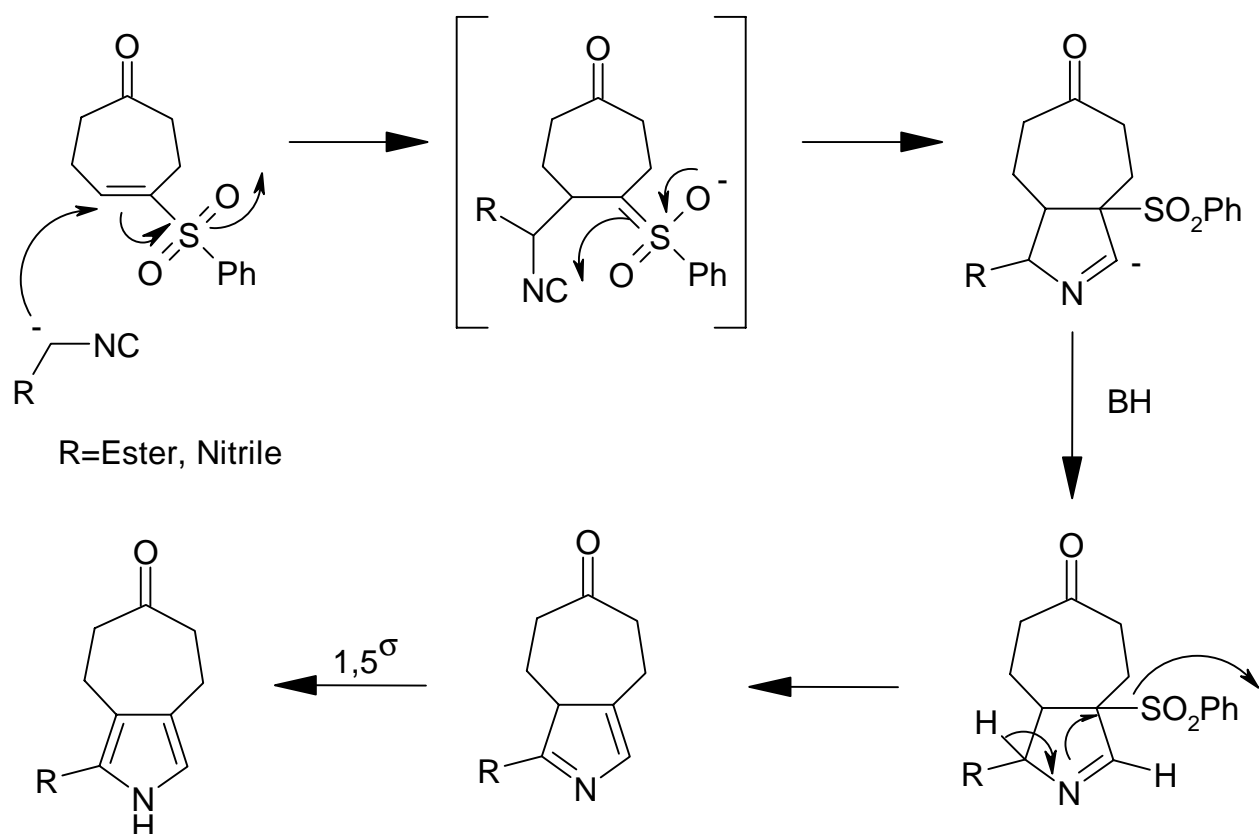


a: PhSCl, CH₂Cl₂, -15 °C, 1 h, Chromatogr., **rac-24** (98 %). **b:** Oxon[®], MeOH, Raumtemp., 2 h, Chromatogr., **rac-25** (76,6 %). **c:** 1. CH₂Cl₂, 0 °C; 2. DBU, CH₂Cl₂, 0 °C; 3. 0 °C, 10 min; 4. Raumtemp., 25 min, HCl, Chromatogr., **17** (95,2 %).

Schema 6: Darstellung des Ensulfons **17**.

4.1.2 Pyrrolsynthesen

Die Umsetzung von α,β -ungesättigten Sulfonen mit Isonitrilen gehört zu den Pyrrol-Präparationen der C₂ + CNC-Familie. Der mögliche mechanistische Ablauf dieser Reaktion wird in *Schema 7* wiedergegeben. Hierbei werden Isonitrile als CNC- und α,β -ungesättigte Sulfone als C₂-Komponente verwendet. Unter stark basischen Bedingungen findet zunächst an der CH-aciden Position des Isonitrils eine Deprotonierung statt. Anschließend erfolgt eine Michael-Addition des anionischen Isonitrils an das α,β -ungesättigte Sulfon. Der gewünschte fünfgliedrige Ring wird durch den nucleophilen Angriff des zur Sulfongruppe benachbarten Kohlenstoffatoms an das elektrophile Isonitril-Kohlenstoff gebildet. Unter den basischen Bedingungen erfolgt durch Deprotonierung des zum Stickstoffatom α -ständigen Protons eine Eliminierung der Sulfongruppe und somit die Bildung einer weiteren Doppelbindung. Durch 1,5-sigmatrope H-Verschiebung wird das gewünschte α -freie Pyrrol erhalten.



Schema 7: Möglicher mechanistischer Verlauf der Pyrrol-Anellierung.

Die in diesem Verfahren verwendeten Isonitrile sind käuflich erhältlich bzw. *in situ* darstellbar.

Das ursprüngliche Synthesekonzept dieser Arbeit zielte auf die Darstellung eines Cyanopyrrols, da mit Isocyanoacetonitril **32** eine potentielle Abgangsgruppe für die Cyclisierung zum Chlorin durch das Pyrrol-Anellierungsverfahren eingeführt würde. Dieser Weg ermöglichte eine einfache und direkte Synthese des Ring D-Bausteins **30** nach anschließender Formylierung.

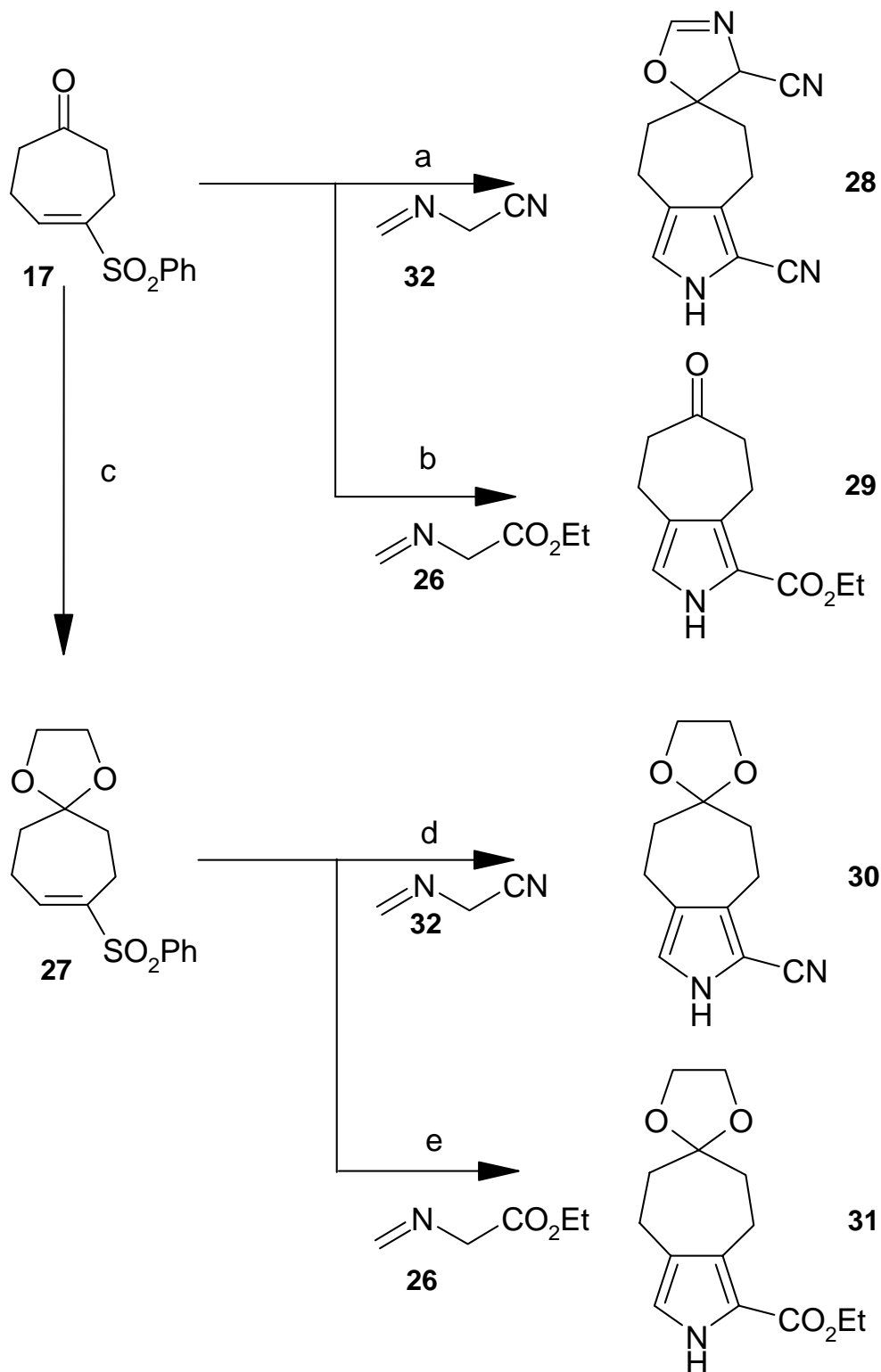
Die Darstellung des oberhalb von 10 °C sich schnell zersetzenden flüssigen Isocyanacetonitrils^[27] unmittelbar vor der Anellierung erfolgte durch Dehydratisierung von N-Formylacetonitril mit POCl_3 .^[28a, 28b] Schwierigkeiten bereitete dagegen die Anellierung zu Pyrrol-2-carbonitrilen. Statt des erwünschten Produktes erhielt man in geringen Mengen das Oxazolderivat **28**, das aus der Addition des anionischen Isonitrils an die Ketogruppe und folgendem nucleophilen Angriff des Alkoholat-Sauerstoffatoms an die Isonitrilgruppe hervorgeht. In der Literatur findet man analoge Reaktionen von

2) In neuerer Zeit wurde die Darstellung von 2-Cyanopyrrolen nach dem Anellierungsverfahren nach Barton beschrieben^[29].

Thioketonen mit Isonitrilen, die gezielt zur Darstellung von Thiazolen genutzt werden^[30]. Diese Nebenreaktion erklärt auch die geringen Ausbeuten bei der Darstellung von Ethyl-Pyrrolcarbonsäureester **29** aus Ensulfon **17** und Isonitril **26**, die im Rahmen der Diplomarbeit durchgeführt wurden^[22b].

Der Durchbruch bei der Anellierung gelang mit ketalgeschütztem Ensulfon **27**. Als Base wurde jeweils Kalium-*tert*-butylat eingesetzt, das sich leicht durch wässrige Extraktion entfernen ließ (die Verwendung der in organischen Phasen löslichen Schwesinger-Base in^[22b] erschwerte die Aufarbeitung).

Mit Sulfon **27** gelang die Synthese der Pyrrole **30** und **31** in 77,5 % bzw. 89 % Ausbeute.



a: 1. KO-*t*Bu, THF; 2. **32**, THF; 3. **17**, THF, 2 h, Chromatogr., **28** (9 %). **b:** 1. **17**, Schwesinger-Basis, THF; 2. **26**, THF, 12 h, Chromatogr., **29** (62,1 %). **c:** *p*-TsOH, CHCl₃, 16 h, Chromatogr., Krist., **27** (90,3 %). **d:** 1. KO-*t*Bu, THF; 2. **32**, THF; 3. **27**, THF, 2 h, Chromatogr., **30** (77,5 %). **e:** 1. KO-*t*Bu, THF; 2. **26**, THF; 3. **27**, THF, 2 h, Chromatogr., **31** (89 %).

Schema 8: Darstellung von Pyrrolen nach dem Ensulfon-Annellierungsverfahren.

4.1.3 Versuche zur Funktionalisierung der Pyrrole

Als nächster Syntheseschritt stand die *Vilsmeier*-Formylierung auf dem Programm. Erste Versuche, die α -Position des Cyanopyrrols **30** zu formylieren, verliefen nicht erfolgreich. Milde und drastische Varianten der *Vilsmeier*-Formylierungen lieferten stets das Edukt. Auch elektrophile Methylierungen mit Iodmethan nach vorgeschalteter Deprotonierung mit LDA schlugen aufgrund mangelnder Reaktivität des Pyrrols fehl. Die hohe Gruppenelektronegativität^[31] der Nitrilgruppe kommt durch die Resonanzwechselwirkung besonders an der 5-Position zur Geltung, so daß elektrophile Reaktionen durch die hohe positive Partialladung erschwert werden. Bei Pyrrolcarbonsäureestern wie **31** verursacht die Gruppenelektronegativität zwar auch eine Herabsetzung der Reaktivität, die jedoch noch durch die hohe Elektronendichte des Heteroaromaten kompensiert werden kann.

Wegen der starken Desaktivierung der α -Position wurde das Synthesekonzept umgestellt. Das Cyanopyrrol **30** sollte zum Pyrrolaldehyd reduziert werden, um nach anschließender Halogenierung an der 5-Position den fertigen Ring D-Baustein liefern zu können. In der Literatur sind zahllose Methoden zur Reduktion von Nitrilen bekannt [32a, 32b, 32c, 32d, 32e, 32f]. Alle Versuche mit Reduktionsmitteln wie DIBAH, $\text{Li}(\text{EtO})_3\text{AlH}$ und LiAlH_4 führten zu Überreduktionen.

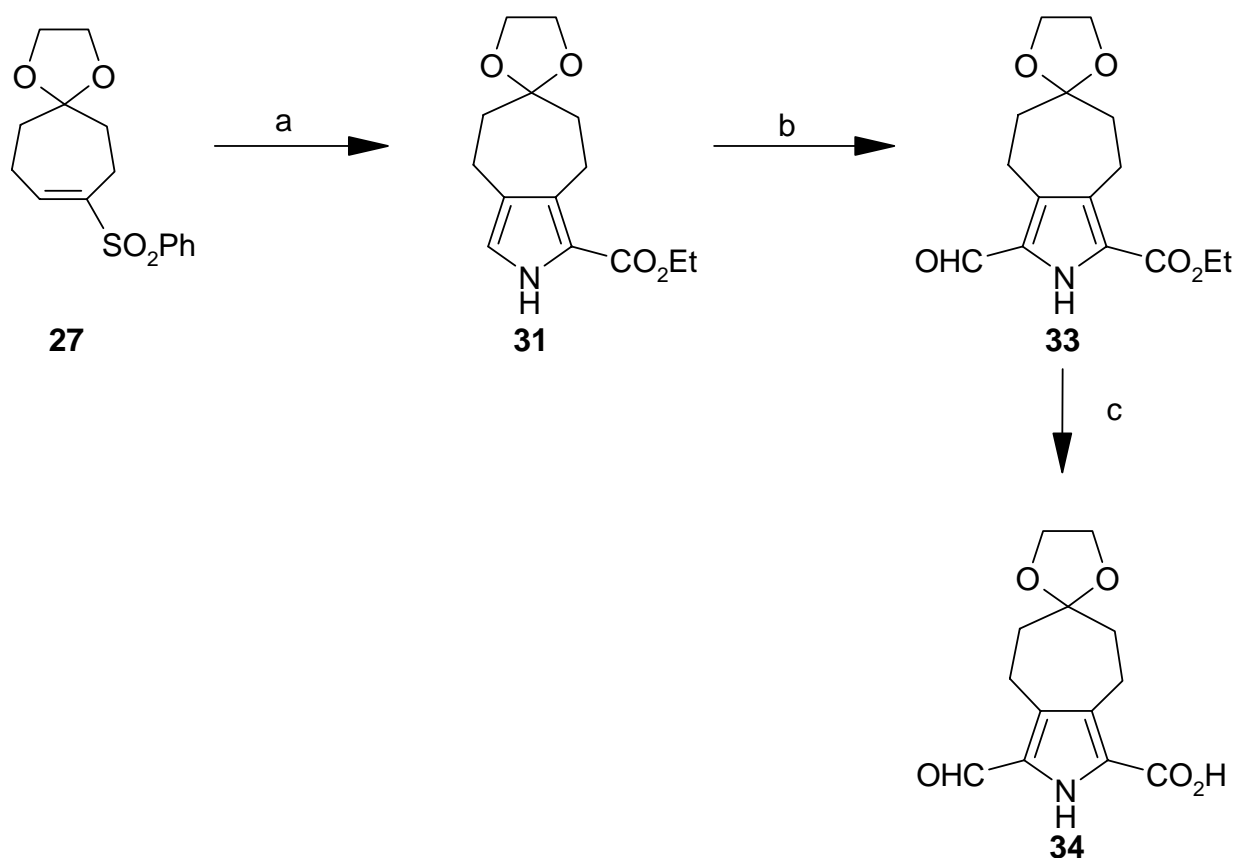
Die bei Formylierungs- und Reduktionsversuchen gemachten Erfahrungen führten zu einer Modifikation des Synthesekonzeptes. Danach sollten α -freie Pyrrolcarbonsäureester^[22b] durch Einsatz von Isocynoessigsäurealkylestern dargestellt und formyliert werden. Nach erfolgter Formylierung sollte sich die Carbonsäuregruppe durch Halogenierung leicht decarboxylativ entfernen lassen.

Hier konnte auf Pyrrol **31** (s. Seite 27) zurückgegriffen werden. Die Formylierung von **31** wurde mit CH_2Cl_2 als Lösungsmittel und 1,2 Äquivalenten POCl_3/DMF (1:2) bei 40 °C in einer Ausbeute von etwa 44 % durchgeführt. Die genaue Analyse des Reaktionsproduktes zeigte eine teilweise Spaltung des Ketals mit einem Verhältnis von Keton zu Ketal von 1:5. In Anbetracht des weiteren Verlaufes der Synthese sollte diese Tatsache keine Schwierigkeiten bereiten, so daß auf eine Trennung mittels HPLC verzichtet wurde.

Als synthetische Hürde stellte sich die anschließende Hydrolyse der Ethylestergruppe heraus. Hier mußten Hydrolysebedingungen gefunden werden, die unter Vermeidung von Decarboxylierung^[33 und dort aufgeführte Literatur] und Deformylierung verlaufen sollten.

Diesen Anforderungen konnte die Hydrolyse mit Lithiumhydroxid als mildeste Methode nur teilweise gerecht werden^[33], die Ausbeuten waren nach viereinhalbständiger Reaktionszeit mit 13 % völlig unbefriedigend.

Aufgrund dieser Erfahrungen wurde der Synthesepfad geringfügig geändert. Vom Einsatz von Pyrrolen mit *tert*-Butyl- und Benzylestergruppen, die sich unter milden Hydrolysebedingungen spalten lassen, versprach man sich eine erhebliche Verbesserung der Hydrolyseausbeuten.

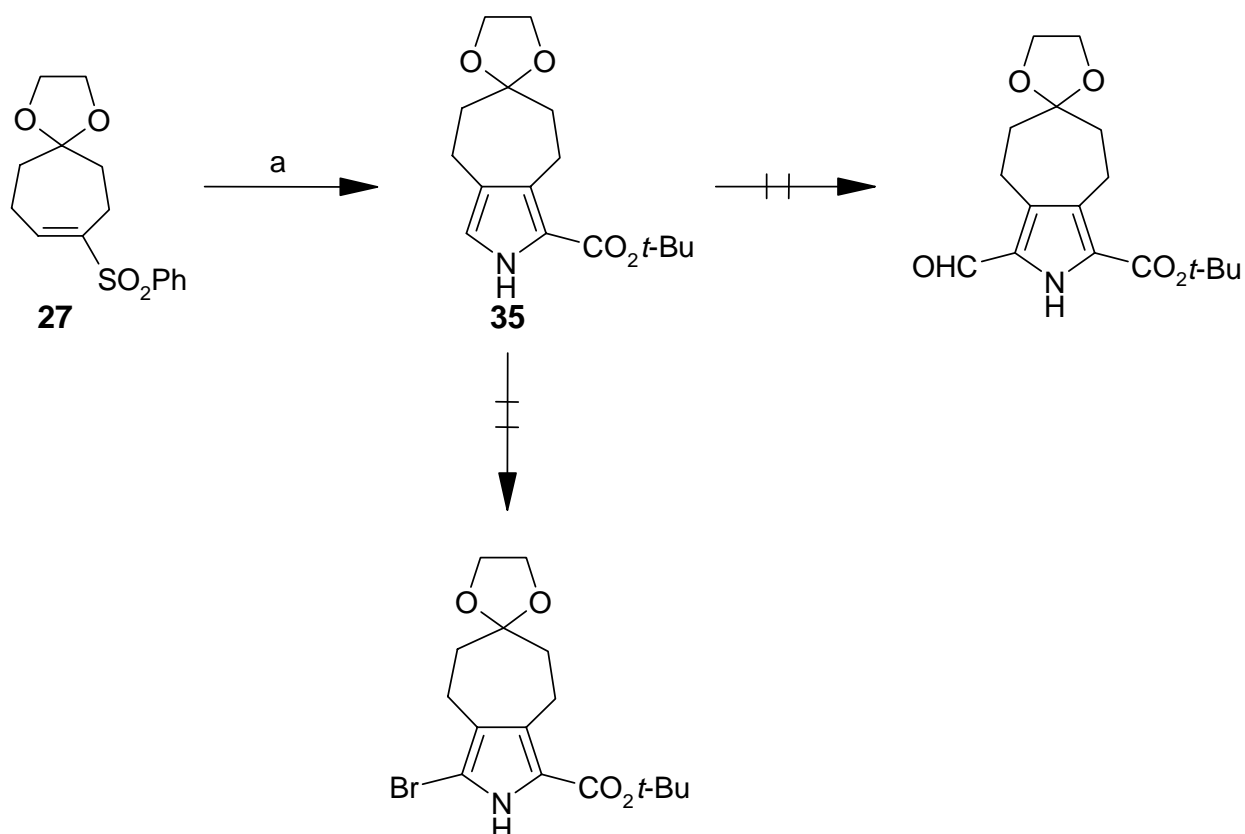


a: 1. $\text{KO}-t\text{Bu}$, THF; 2. **26**, THF; 3. **27**, THF, 2 h, Chromatogr., **31** (89 %). **b:** 1. POCl_3/DMF , 15 min, 15 °C; 2. 5 °C, **31**/ CH_2Cl_2 ; 3. 40 °C, 45 min; 4. NaOAc , 40 °C, 15 min, Chromatogr., **33** (ca. 44 %). **c:** $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$, 100 °C, 4½ h, **34** (13 %)

Schema 9: Darstellung der Pyrrolcarbonsäure **34**.

Die Synthese von *tert*-Butylpyrrolcarbonsäureester **35** gelang in 91,7 % Ausbeute, jedoch mußten die anschließenden *Vilsmeier*-Formylierungsversuche eingestellt werden: Die *tert*-Butylgruppe wurde unter den sauren Bedingungen der *Vilsmeier*-Formylierungen hydrolysiert, so daß eine Formylierung unter Erhalt der *tert*-Butylestergruppe nicht möglich war. Anschließende Versuche, an der α -freien Position von **35** zunächst zu bromieren, um durch nachfolgende Formylierung nach Clezy unter Spaltung des *tert*-Butylesters einen Ring D-Baustein zu erhalten, scheiterten ebenfalls an der Säureempfindlichkeit des Esters bei der Bromierung.

Bei der Darstellung eines Pyrrolcarbonsäurebenzylesters sollte gleichzeitig die teilweise Hydrolyse der Ketalgruppe bei Formylierungen verhindert werden. Von der Verwendung eines Dimethylketals anstelle eines Ethylenketals versprach man eine erhöhte Stabilität gegenüber Elektrophilen^[34]. Die Ketogruppe des Ensulfons **17** wurde mit Hilfe von Methoxytrimethylsilan und Trimethylsilyltriflat bei -78 °C in das Dimethyl-



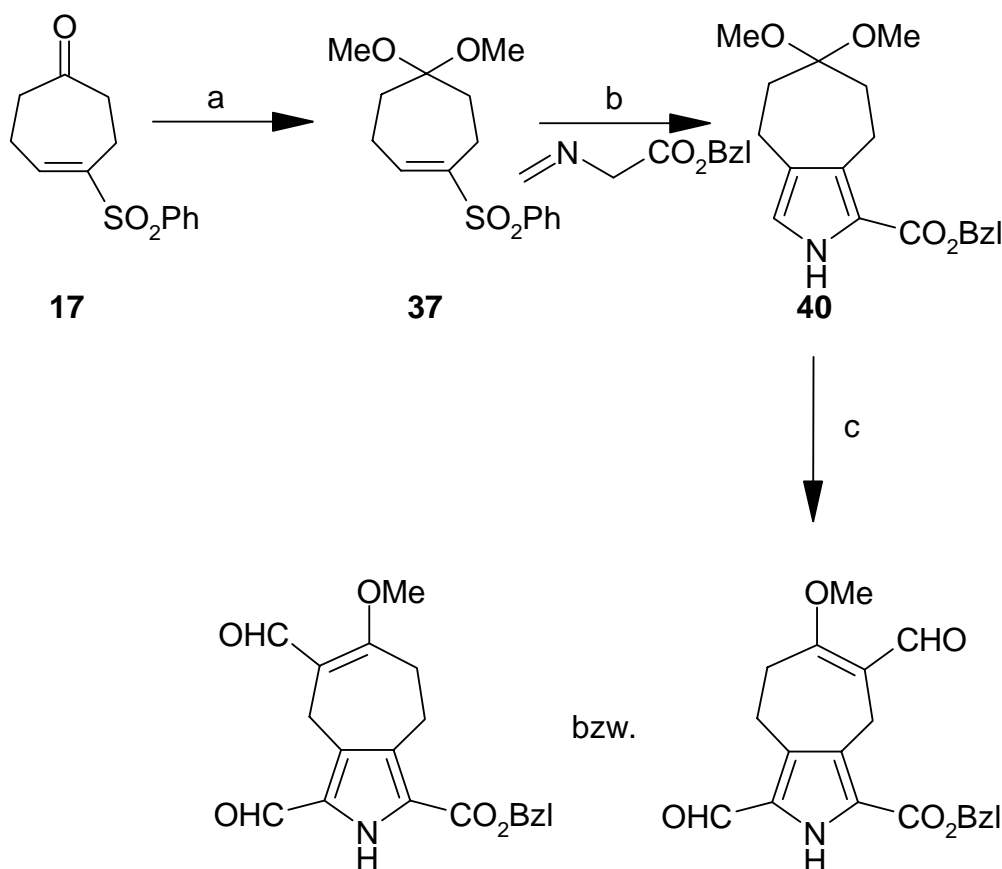
a: 1. KO-*t*Bu, THF; 2. Isocyanessigsäure-*tert*-butylester **38**, THF; 3. **27**, THF, 2 h, Chromatogr., **35** (91,7 %).

Schema 10: Funktionalisierungsversuche mit Pyrrol **35**.

ketal **37** überführt^[35a, 35b, 35c]. Die nachfolgende Pyrrol-Annellierung zu **40** gelang in 89,3 % Ausbeute. Zu dessen Präparation wurde der unmittelbar vor der Anellierung durch Dehydratisierung von N-Formylglycinbenzylester mit POCl₃ hergestellte Isocyanessigsäurebenzylester **39** in Gegenwart von Kalium-*tert*-butylat mit Ensulfon **37** umgesetzt.

Die anschließende Formylierung lieferte überraschenderweise ein Produkt, das im NMR-Spektrum zwei Formylprotonen zeigte. Das ebenfalls aufgenommene Massenspektrum zeigte ein Signal, das um 24 Masseneinheiten höher lag als das des erwarteten Monoformylpyrrols.

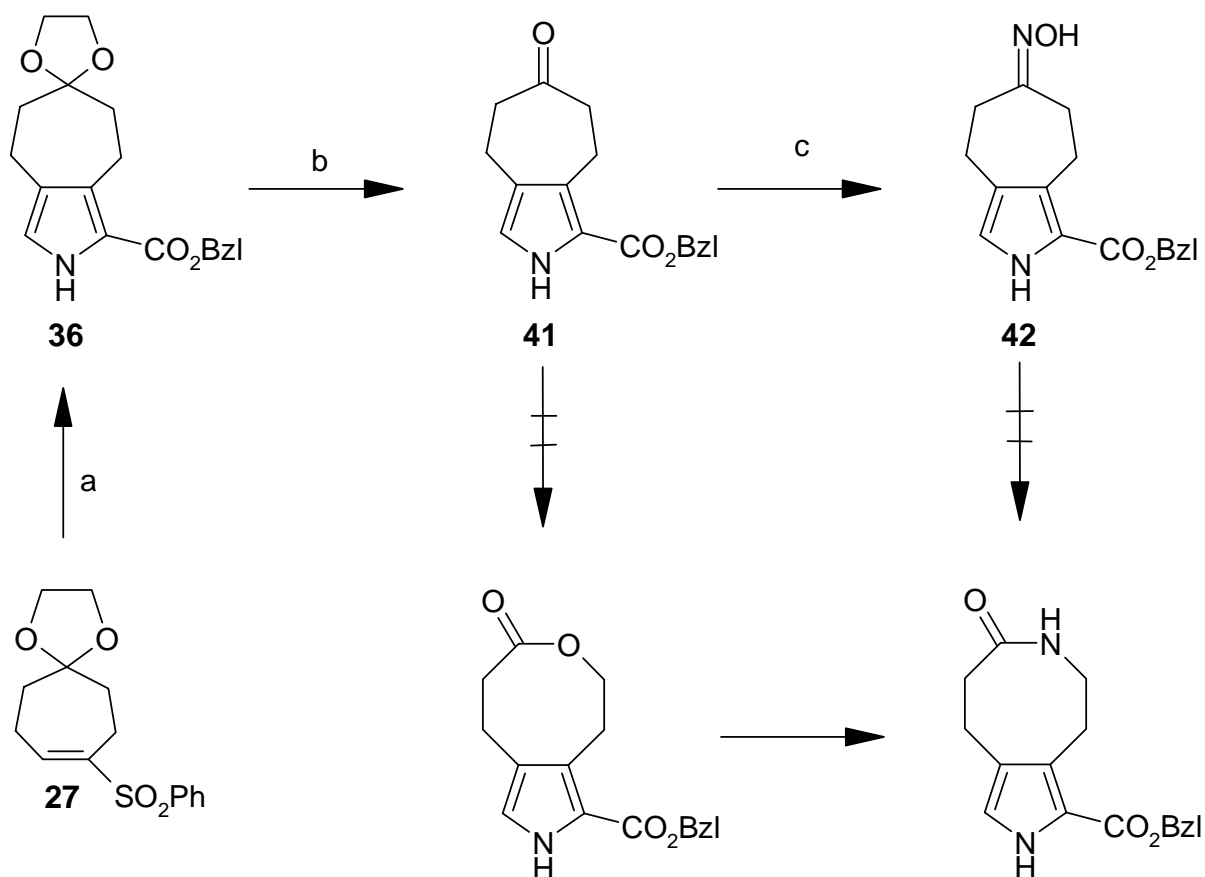
Die spektroskopischen Daten stimmen mit Strukturen überein, in denen die durch Methanolabspaltung aus dem Ketal **40** gebildeten Enolether formyliert wurden.



a: 1. CH₂Cl₂, -78 °C, TMSOTf (kat.); 2. MeOSiMe₃, -78 °C, 3 h; 3. -20 °C, 20 min, Pyridin, Chromatogr., **37** (96,6 %). **b:** 1. KO-*t*Bu, THF; 2. Isocyanessigsäurebenzylester **39**, THF; 3. **37**, THF, 2 h, Chromatogr., **40** (86,9 %). **c:** 1. POCl₃/DMF, 15 min, 15 °C; 2. 5 °C, **40**/CH₂Cl₂; 3. 40 °C, 45 min; 4. NaOAc, 40 °C, 15 min, Chromatogr.

Schema 11: Darstellung des Pyrrolbenzylesters **40** mit folgender Formylierung zu Diformylderivaten.

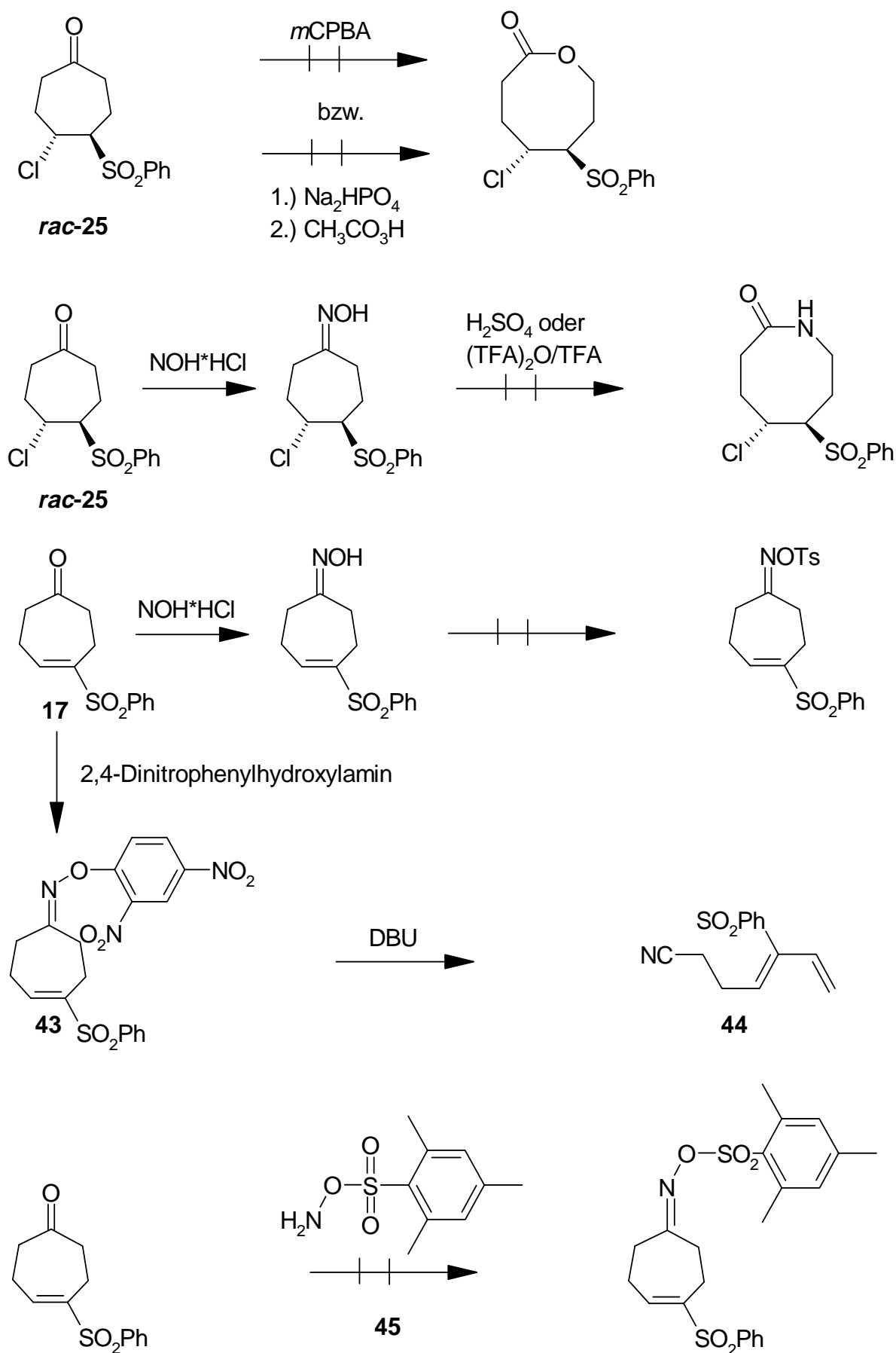
Die Erfahrungen, die im Zusammenhang mit der Funktionalität der Keto- bzw. Ketalgruppe standen, führten zu einer erneuten Umstellung des Synthesekonzeptes. Um die durch die Ketalgruppe des siebengliedrigen Ringes hervorgerufenen Schwierigkeiten zu umgehen, sollte eine Ringerweiterung am Pyrrol **36** bzw. an den Pyrrolvorläufern *rac*-**25** und **17** erfolgen. Zwar gelang die Spaltung der Ketalgruppe des Pyrrols **36** mit Perchlorsäure in wässrigem Acetonitril zum entschützten Pyrrol **41**. Jedoch scheiterten sämtliche Ringerweiterungsexperimente. *Schema 12* und *Schema 13* verschaffen eine Übersicht dieser Experimente.



a: 1. KO-*t*Bu, THF; 2. Isocyanessigsäurebenzylester **39**, THF; 3. **27**, THF, 2 h, Chromatogr., **36** (83,3 %).

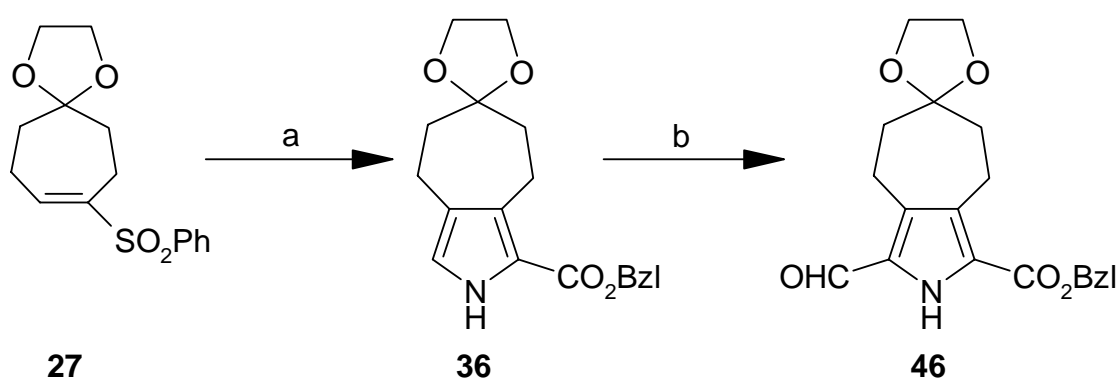
b: HClO_4 , MeCN, H_2O , Raumtemp., 15 min, Chromatogr., **41** (98,6 %). **c:** $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, NaCO_3 , MeCN, Rfl., 4 h, **42** (90 %).

Schema 12: Ringerweiterungsversuche am Pyrrol **41**.



Schema 13: Umlagerungsversuche an Pyrrolvorläufersubstanzen.

Nachdem alle Ringerweiterungsversuche auf der Stufe der Pyrrolvorläufersubstanzen und Pyrrole mißlingen, blieb die Verschiebung der Ringerweiterung auf die Chlorinstufe und die sorgfältige Optimierung der *Vilsmeier*-Formylierung als einzige Alternative übrig. Wegen der Säureempfindlichkeit der Ketalgruppe von **36** wurde CH_2Cl_2 als Lösungsmittel gegenüber früheren Versuchen vollständig durch schwach basisches *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel bei der Formylierung ersetzt. Die Formylierung mit 1,5 Äquivalenten POCl_3/DMF (1:2) bei 41 °C mit einer Reaktionszeit von 45 min lieferte nach sorgfältiger Optimierung Formylbenzylester **46** in einer Ausbeute von 85,8 %.



a: 1. KO-*t*Bu, THF; 2. Isocyanessigsäurebenzylester **39**, THF; 3. **27**, THF, 2 h, Chromatogr., **36** (83,3 %). **b:** 1. POCl_3 , DMF, 15 °C, 15 min; 2. 5 °C, **36**/DMF; 3. 41 °C, 45 min; 4. NaOAc, 41 °C, 15 min, Chromatogr., Krist., **46** (85,8 %).

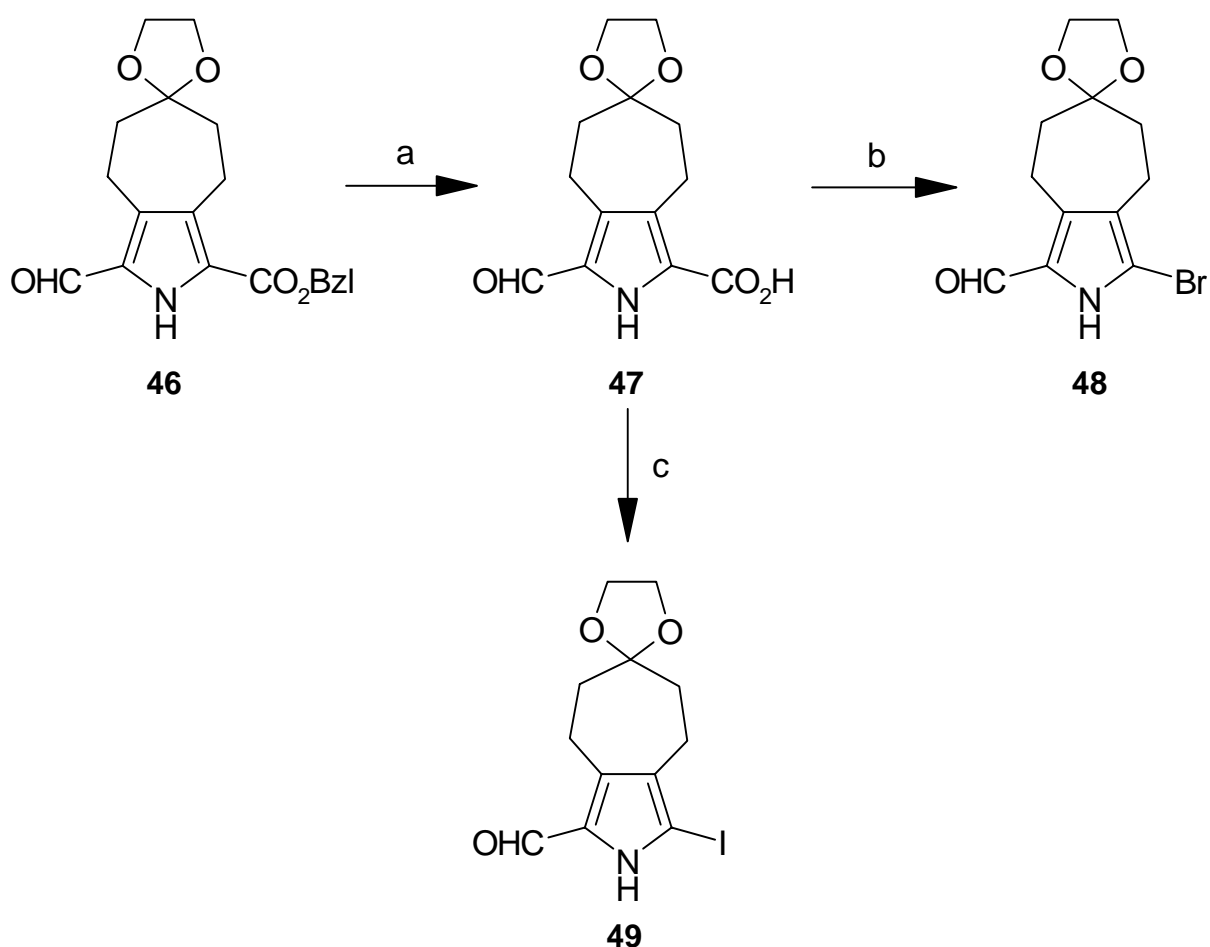
Schema 14: Darstellung des Formylpyrrols **46**.

4.1.4 Darstellung von Ring D-Bausteinen aus Formylpyrrol-ester (**46**)

Die Hydrogenolyse des Esters in **46** gelang durch Pd/C/ H_2 in THF als Lösungsmittel unter Triethylaminzusatz quantitativ. Das Rohprodukt **47** wurde direkt für Halogenierungsreaktionen umgesetzt. Die decarboxylative Bromierung gelang einzig mit *N*-Bromsuccinimid in *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel^[40], wobei das Brompyrrol **48** in 45 % Ausbeute gebildet wurde. Die decarboxylative Iodierung erfolgte mit methanolischer KI/I_2 -Lösung unter Kaliumhydrogencarbonat-Zusatz bei 70 °C und lieferte Iodpyrrol **49** in 47 % Ausbeute^[41].

Die geringen Ausbeuten lassen sich durch unvollständige Iodierung der Carbonsäuren erklären, so daß neben den Pyrrolen **48** und **49** in geringen Mengen decarboxyliertes, α -freies Formylpyrrol erhalten wurde.

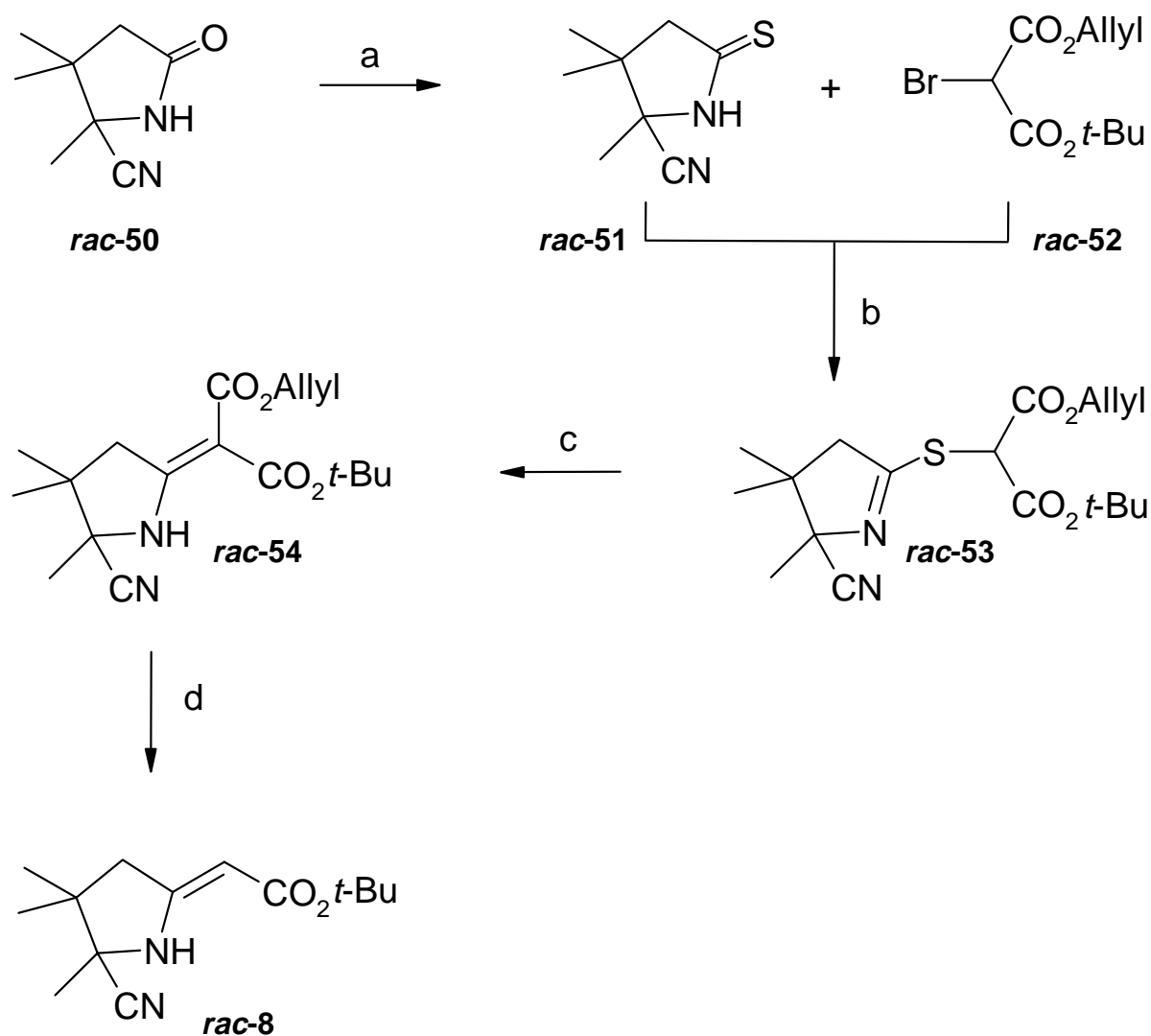
Mit der Darstellung der Ring D-Bausteine **48** und **49** konnte die Synthese der Chlorinen nach eingangs beschriebenem Synthesepplan weiterverfolgt werden. Den nächsten Schritt hierzu stellte die Kopplung der Ring D-Bausteine an den ABC-Tricyclus und die Chlorincyclisierung dar.



a: THF, Et_3N , Pd/C/ H_2 , Raumtemp., 30 min, **47** (100%). **b:** NBS, DMF, 50 °C, 1 h, Chromatogr., **48** (44,7 %). **c:** 1. KHCO_3 , H_2O , 71 °C; 2. KI/I_2 , MeOH, 71 °C; 3. 71 °C, 10 min, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, Chromatogr., **49** (47 %).

Schema 15: Halogenierungsreaktionen des Pyrrols **47**.

4.2 Der ABC-Tricyclus

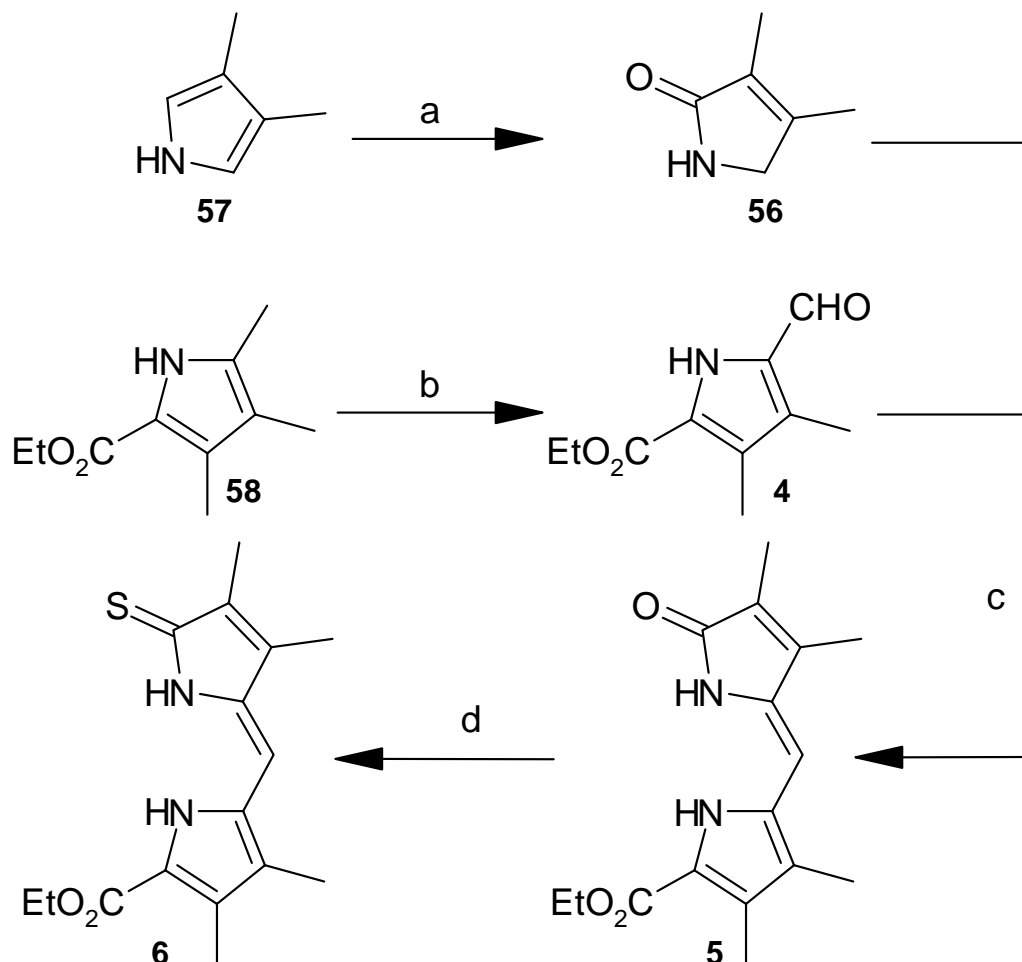


a: Lawesson-Reagenz, THF, 30 min., Rfl., Chromatogr., **rac-51** (85 %). **b:** DBU, CH₃CN, 0 °C 20 min..
c: P(OEt)₃, 2 h, 80 °C. **d:** Pd[P(Ph)₃]₄, Piperidin, THF, 2 h, Raumtemp., Chromatogr., Krist.,
rac-8 (64 %).

Schema 16: Darstellung des Ring A-Bausteins **rac-8**.

Zur Synthese von Tricyclus **rac-11** konnte auf einen in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Weg zurückgegriffen werden^[19a, 19b]. Das in vielen Modellchlorinsynthesen verwendete Lactam **rac-50** ist Ausgangspunkt zur Darstellung des Ring A-Bausteins^[42a, 42b, 42c, 58]. Nach der Überführung in sein Thioanaloges **rac-51** erfolgte die Anknüpfung des bromierten, selektiv spaltbaren Malonesters **rac-52** nach dem Sulfidkontraktionsverfahren^[43]. Der primär entstandene Thioiminoester **rac-53** lieferte durch Entschwefelung mit Triethylphosphit das *E,Z*-Isomerengemisch des Diesters **rac-54**. Palladium-

katalysierte Entfernung der Allylschutzgruppe und Decarboxylierung lieferten schließlich den Ring A-Baustein **rac-8**, der aufgrund einer intramolekularen Wasserstoffbindung in einer thermodynamisch stabilen Z-Konfiguration vorliegt.



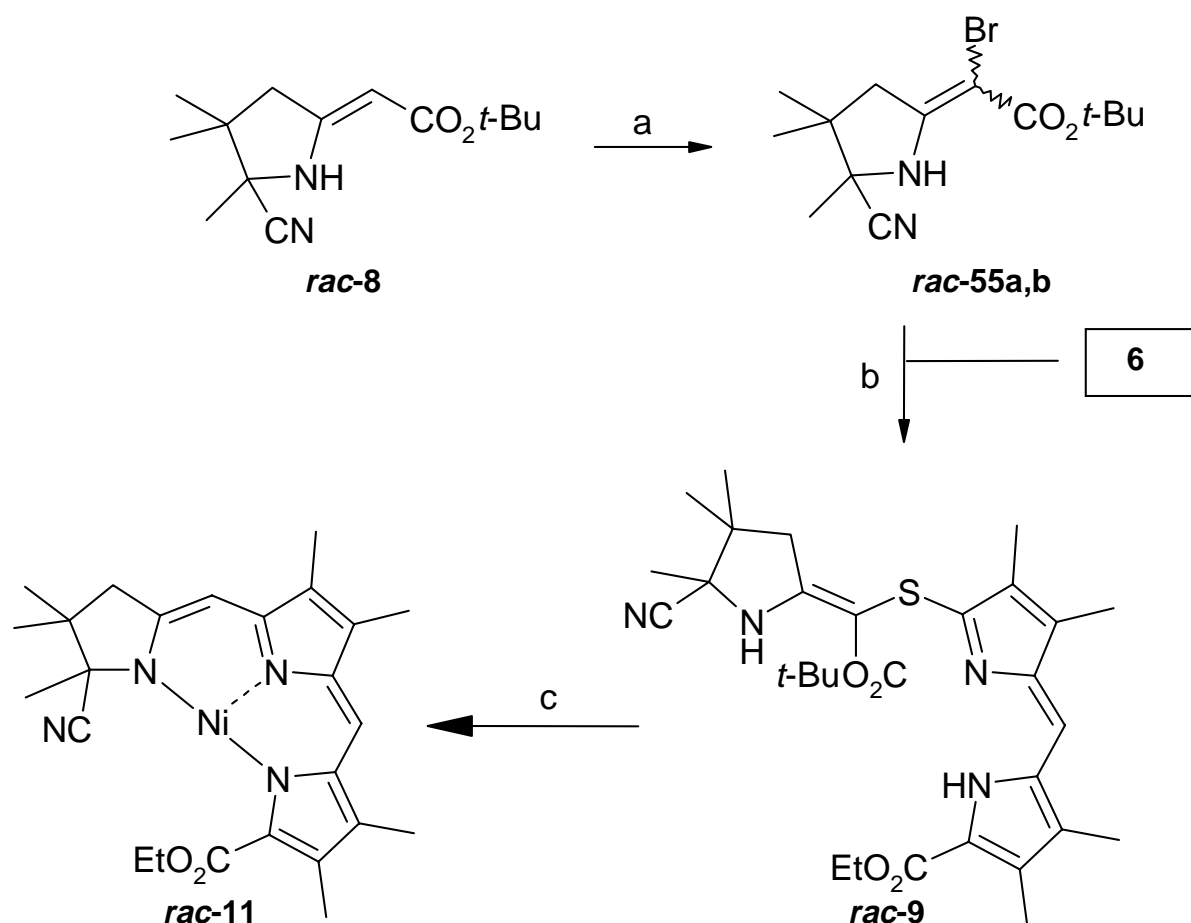
a: H₂O₂, Pyridin, 10 min., Sublim., **56** (44 %). **b:** 1. Pb(OAc)₄, CHCl₃, 16 h, Rfl.; 2. HCl, H₂O/THF, 4h Raumtemp., Krist., **4** (66 %). **c:** DBU, Molekularsieb 3 Å, THF, Rfl., 8 h, Krist., **5** (67 %). **d:** P₂S₅, NaHCO₃, THF, Raumtemp., Chromatogr., Krist., **6** (84 %).

Schema 17: Darstellung von BC-Bicyclus **6**.

Ring B-Pyrrolinon **56** wurde durch Oxidation von Dimethylpyrrol **57**, welches aus 2,3-Dimethylbutadien und Urethan zugänglich ist^[44], mit Wasserstoffperoxid hergestellt^[45]. Der aus Acetessigester und Methylacetylaceton leicht darstellbare 3,4,5-Tri-methyl-1*H*-pyrrol-2-carbonsäureethylester **58**^[46] konnte durch Oxidation mit Bleitetraacetat in den Ring C-Baustein **4** überführt werden. Die Kondensation der Ring B- und C-Bausteine erfolgte in Gegenwart von DBU und Molekularsieb (3 Å) und lieferte mit

67 % Ausbeute den BC-Bicyclus **5**. Mit *Lawesson*-Reagenz gelang die Überführung von **5** in das für die später geplante Sulfidkontraktion notwendige Thiolactam **6** in 84 % Ausbeute.

Die Verknüpfung des BC-Bicyclus mit dem Ring A-Baustein *rac-8* wurde durch eine Bromierung an der Vinylposition des Lactams mit *N*-Bromsuccinimid eingeleitet^[19b, 42b, 47, 48]. Das rohe Bromid *rac-55a,b* wurde in Gegenwart von DBU mit dem Thiolactam **6** gekoppelt und lieferte ausschließlich den aufgrund einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem Enamin-Proton und der *tert*-Butoxycarbonylgruppe *E*-konfigurierten, schwefelverbrückten Tricyclus *rac-9*. Die anschließende säurekatalysierte Sulfidkontraktion mit thiophilem Tris-(cyanoethyl)-phosphin^[49] führte zum C-C verknüpften Tricyclus *rac-10*, der vermutlich die, durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisierte, *Z,Z*-Konfiguration besitzt. Die abschließende Komplexierung von



a: NBS, CH₂Cl₂, Raumtemp.. **b:** DBU, MeCN, Raumtemp., 40 min., Chromatogr., *rac-9* (87 %). **c:** 1. TFA, P(CH₂CH₂CN)₃, Benzol, Rfl., 20 min., Chromatogr.; 2. Ni(OAc)₂·H₂O, NaOAc, CH₂Cl₂, MeOH, Raumtemp., 20 min., Chromatogr., Krist., *rac-11* (72 % rel. *rac-8*).

Schema 18: Darstellung des Nickel-Tricyclus *rac-11*.

rac-10 mit Nickel(II) bewirkt neben einer Stabilisierung des Ligandensystems die Aktivierung der Esterfunktion durch Komplexierung. Auf diese Weise wird eine schnelle selektive Hydrolyse der Esterfunktion unter Vermeidung einer Descyanidierung bei der sich anschließenden Ring D-Ankopplung ermöglicht.

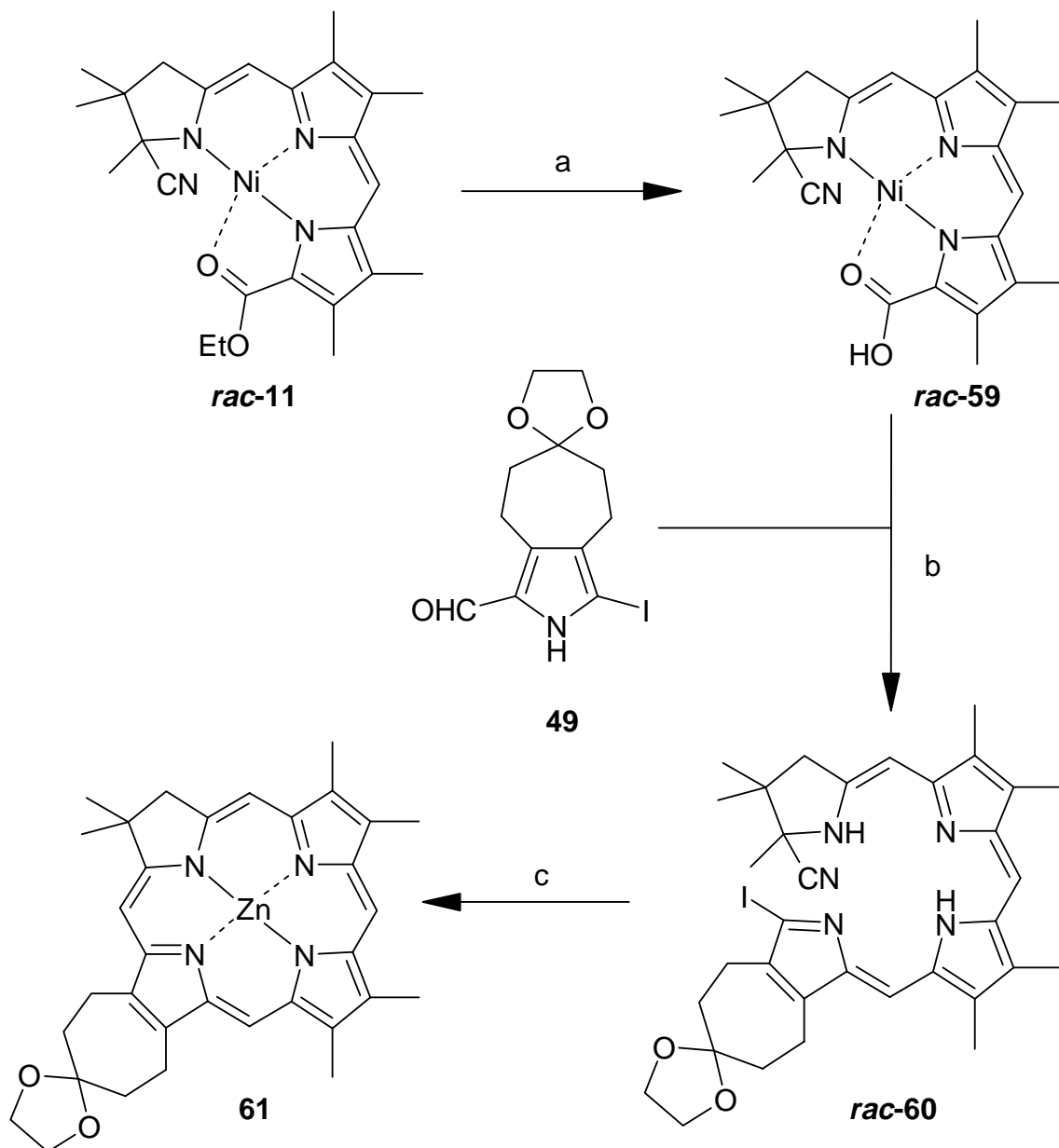
4.3 Kondensation der Ring D-Bausteine mit dem ABC-Tricyclus und Cyclisierung eines Secochlorins

Das Konzept, das in verschiedenen Chlorinsynthesen erarbeitet wurde^[50, 51, 62], sollte auch bei der Synthese des Chlorins **14** verwendet werden. Dieses beinhaltete eine Hydrolyse der Estergruppe des Tricyclus **rac-11** mit wäßrigem KOH, welches die freie Carbonsäure **rac-59** lieferte. Die Carbonsäure **rac-59** wurde roh mit den zuvor synthetisierten Ring D-Bausteinen umgesetzt. Es zeigte sich, daß zu Beginn der Chlorinsynthesen ausschließlich Formyliodpyrrol **49** zum tiefblau-grünen Secochlorin **rac-60** und anschließend zum Chlorin **61** führte. Der säurekatalysierte elektrophile Angriff des protonierten Aldehyds von **49** leitete die Decarboxylierung und Dekomplexierung von **rac-59** ein. Nach Wasserabspaltung konnte das Secochlorin **rac-60** in 52,3 % Ausbeute aus dem tiefblau-grünen Reaktionsgemisch isoliert werden.

Als letzter Schritt der Chlorinsynthese wurde die Cyclisierung in Gegenwart von DBU und Zn(II)acetat durchgeführt. Die Zinkionen üben einen zur Cyclisierung entscheidenden Templateffekt aus^[vgl. 52, 53]. Auf eine, in früheren Arbeiten durchgeführte, getrennte Komplexierung vor der Cyclisierung mit Zinkionen wurde verzichtet, da diese keine Verbesserung der Ausbeuten zur Folge hatte. DBU induziert als Base die Bildung einer exocyclischen Enamin-Doppelbindung unter Freisetzung von Blausäure. Dreistündiges Erhitzen des auf diese Weise entstandenen seco-Komplexes lieferte das Chlorin **61** in 41,6 % Ausbeute. Ausgehend vom Tricyclus **rac-11** betrug die Gesamtausbeute 21,4 %.

Alle Versuche, das Brompyrrol **48** an die rohe Carbonsäure zu koppeln, waren erfolglos. Trotz sorgfältiger Reinigung des Lösungsmittels und Entwässerung der *p*-Toluolsulfonsäure konnte aus dem braungelben Reaktionsgemisch kein seco-Chlorin isoliert werden.

Auch im Zuge der Nachschubsynthese für seco-Chlorin **rac-60** traten Probleme auf: Der Tetracyclus **rac-60** ließ sich nicht in allen Fällen reproduzierbar darstellen. Anscheinend sind die Bilinhalogenide infolge der hohen Elektronendichte instabil. Dafür spricht der Verlauf der Kondensationsreaktion: Nach Versetzen der freien Carbonsäure **rac-59** und des Rind D-Bausteins mit einer Lösung wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure verfärbte sich die tiefviolette Lösung zunächst wie erwartet tiefblau. Nach kurzer Zeit (2 min) schlug die Farbe jedoch zu Braun-Gelb um. Die DC-Kontrolle der Lösung zeigte zwei gelbe Fraktionen, die massenspektroskopisch nicht identifiziert werden konnten.



a: KOH, MeOH/H₂O (9:1), THF, 45 min., Rfl.. **b:** CHCl₃, **49**, *p*-TsOH, Rfl., 10 min., Chromatogr., **rac-60** (52,3 %). **c:** DBU, Zn(OAc)₂, Sulfolan, 80 °C, 3 h, Chromatogr., **61** (41,6 %).

Schema 19: Darstellung des Chlorins **61**.

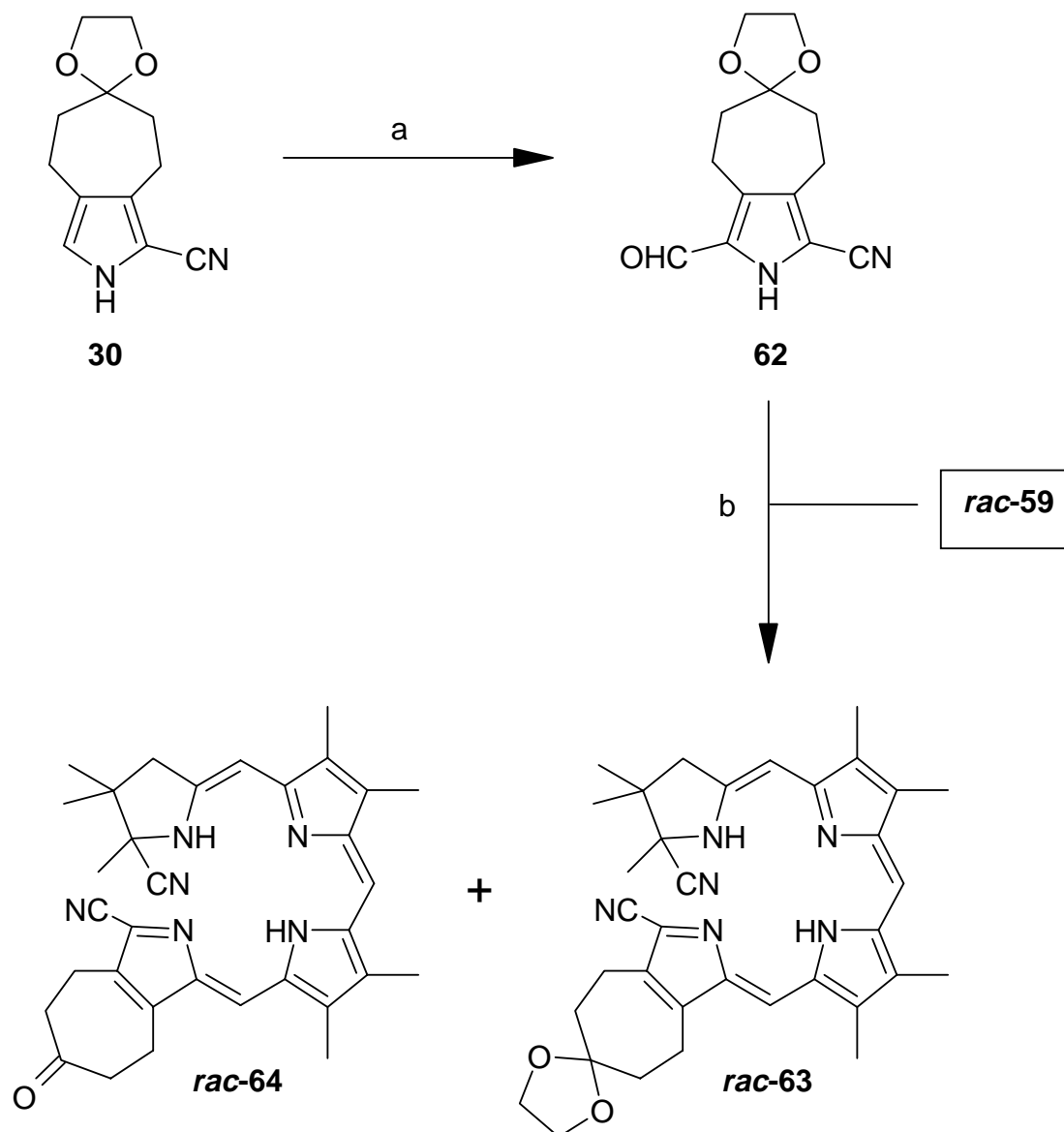
4.3.1 Synthese eines Ring D-Bausteines mit elektronenziehender Abgangsgruppe und Cyclisierungsversuche

Durch Einführung einer elektronenziehenden Abgangsgruppe wie beispielsweise Cyanogruppen sollte die Stabilität der Biline erhöht werden. Die hohe Gruppenelektronenegativität (3,3) prädestiniert die Cyanogruppe als idealen "Stabilisator" für Bilinsysteme bei gleichzeitiger Funktion als Abgangsgruppe. Zwar wurde die *Vilsmeier*-Formylierung des Cyanopyrrols **30** auf früher Stufe dieser Dissertation wegen des inerten Reaktionsverhalten eingestellt, dennoch bestand die Frage, ob die 5-Position des Cyanopyrrols **30** durch Übertragung der auf Pyrrolcarbonsäurebenzylester **36** optimierten Formylierungsbedingungen gleichwohl formylieren ließ. Mit 1,5 Äquivalenten POCl_3/DMF (1:2) und *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel zeigte die DC-Kontrolle nach 45 Minuten bei 41 °C zunächst keine erfolgreiche Umsetzung des Eduktes **30** an. Nach 105 Minuten trat jedoch bei einer DC-Kontrolle zusätzlich eine im Vergleich zum Edukt polarere Fraktion mit R_f 0,31 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1) in geringen Mengen auf. Nach 16 Stunden konnte kein Edukt mehr festgestellt werden. Formylcyanopyrrol **62** konnte in analytisch einheitlicher Form in Ausbeuten von 37 - 61 % synthetisiert werden.

Die sich hier anschließenden Kopplungsversuche verliefen stets problemlos und lieferten in Ausbeuten um 75 % zwei "fliederbeer"-blaue Fraktionen mit R_f 0,72 und 0,62 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1), die *rac*-**63** und *rac*-**64** zugeordnet werden konnten. Die Stabilität der Biline zeigte sich z. B. darin, daß sie sich über eine Woche in Lösung nahezu unzersetzt hielten.

Bei der Cyclisierung der Cyanobiline *rac*-**63** und *rac*-**64** konnte man auf Erfahrungen früherer Synthesearbeiten in unserem Laboratorium zurückgreifen^[62]. Die Cyclisierungsversuche wurden unter rigorosem Sauerstoffausschluß mit frisch destilliertem Sulfolan und wasserfreiem Zink(II)acetat in abgeschmolzenen Glasampullen durchgeführt. Als Base diente DBU. Zunächst beobachtete man ein Grünfärbung mit roter Fluoreszenz vermutlich als Folge einer Komplexbildung mit Zink und Descyanidierung [49]; nach 14 stündigem Rühren bei 145 °C konnten die gewünschten blaugefärbten Zinkchlorine **61** und **65** in etwa 49 % Ausbeute³ isoliert werden. Die Gesamtausbeute betrug ausgehend vom Nickeltricyclus *rac*-**11** etwa 36,8 %.

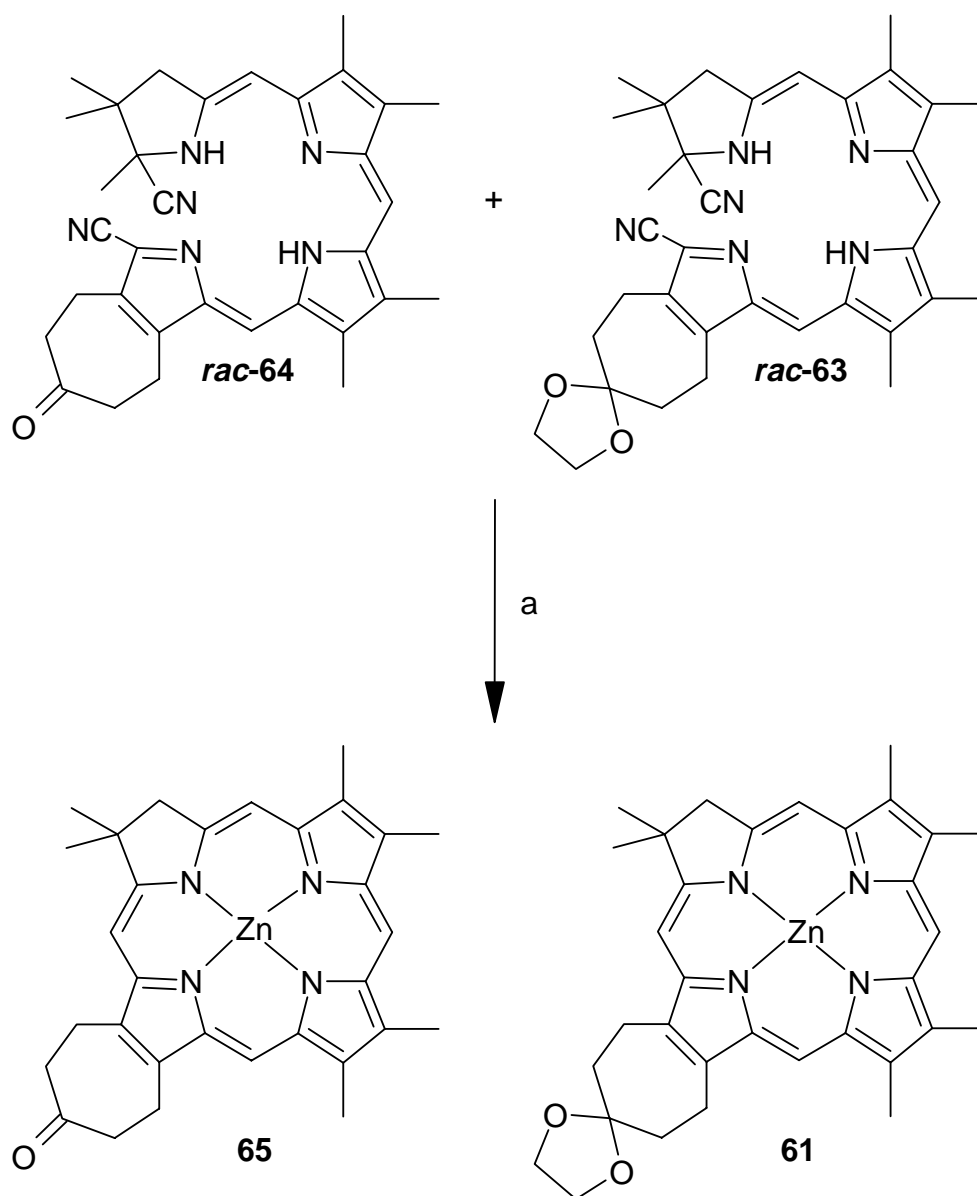
3) Da es sich hier um ein Isomerengemisch von *rac*-**63** und *rac*-**64** handelt, wurde die Ausbeute auf die Umwandlung von *rac*-**63** in **61** bezogen. Auf eine Trennung der Isomeren wurde im Hinblick auf den weiteren Syntheseweg verzichtet.



a: 1. POCl₃, DMF, 15 °C, 15 min; 2. 5 °C, **30**/DMF; 3. 41 °C, 16 h; 4. NaOAc, 41 °C, 15 min, Chromatogr., Krist., **62** (61 %). **b:** *rac-59*, CHCl₃, **62**, *p*-TsOH, Rfl., 10 min., Chromatogr., *rac-63* + *rac-64* (ca. 75 %).

Schema 20: Darstellung der Tetracyclen *rac-63* und *rac-64*.

Ausgehend vom Ensulfon **27** konnte das Chlorin **61** über den Iodpyrrolaldehyd **49** in 7,3 % Gesamtausbeute, über die Variante mit dem Cyanopyrrolaldehyd **62** in 17,4 % Ausbeute synthetisiert werden.

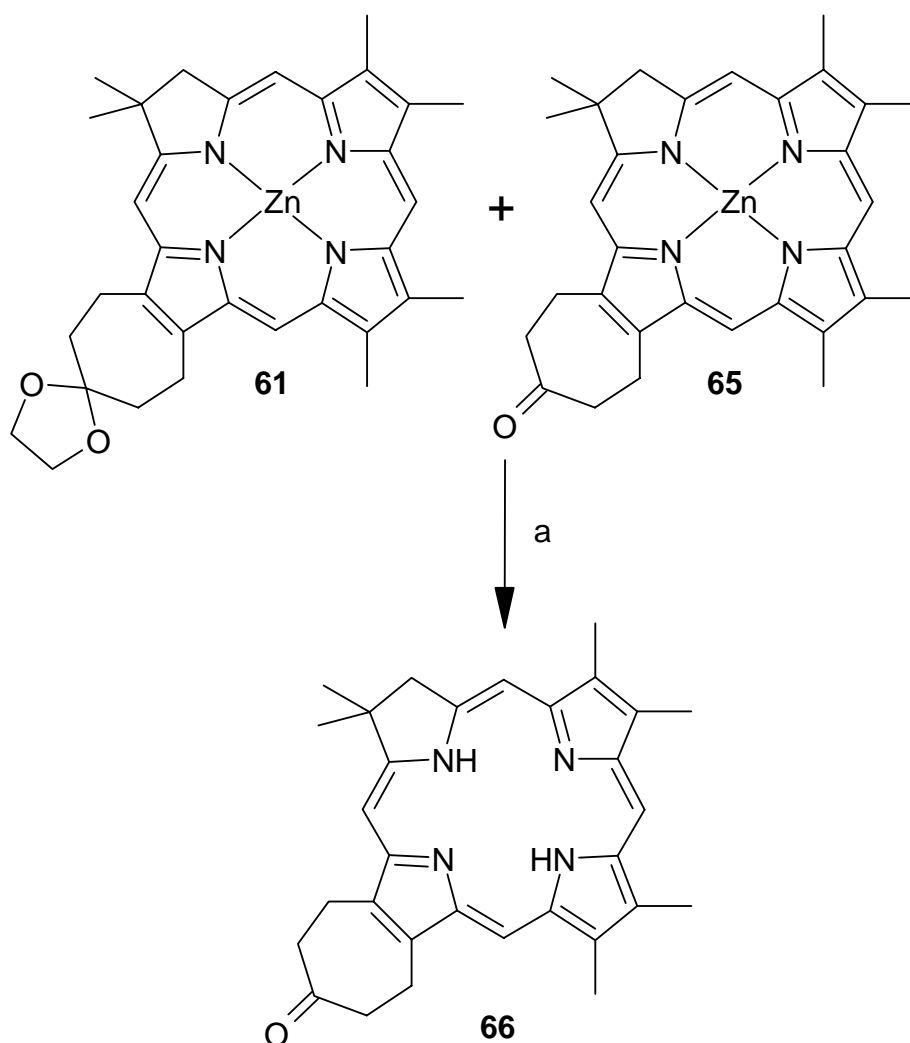


a: DBU, Zn(OAc)₂, Sulfolan, 145 °C, 14 h, Chromatogr., **61** + **65** (49 %).

Schema 21: Chlorincyclisierung nach der Cyanidvariante.

4.4 Experimente zur Beckmann-Umlagerung am Chlorin (61)

Mit Chlorin **61** wurde ein wichtiger Schritt auf dem Wege der Synthese eines Chlorins mit annelliertem Azocan-2-on-Ring erreicht. Die weitere Synthesaufgabe bestand in der Ringerweiterung durch eine Beckmann-Umlagerung. Dazu mußte die Ketalgruppe gespalten werden. Hier konnte auf die Bedingungen der Spaltung der Ketalgruppe des Pyrrols **36** in früheren Versuchen zurückgegriffen werden (s. Seite 33). Dazu wurde das Chloringemisch in entgastem Acetonitril mit entgaster Perchlorsäure 15 Minuten lang umgesetzt und das entschützte Chlorin **65** in einer Ausbeute von 97 % erhalten.



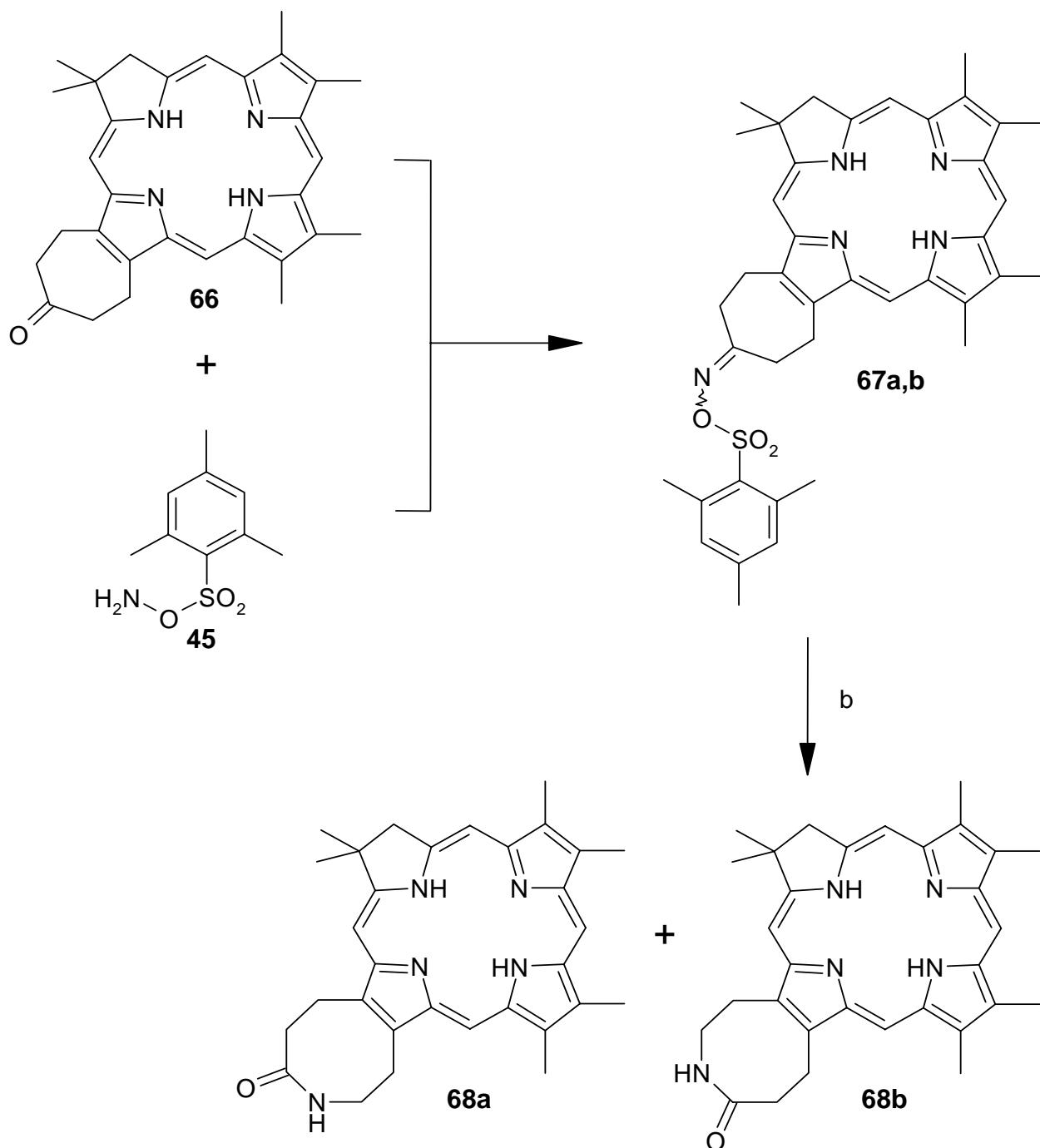
a: MeCN, HClO₄, H₂O, Raumtemp., 15 min, Chromatogr., **66** (97 %).

Schema 22: Darstellung des Chlorins **66**.

Für die nun anstehende Beckmann-Umlagerung standen mehrere Methoden zur Auswahl, die bereits in einem früheren Stadium der Synthese angewendet wurden. Auf der Stufe der Chlorine bot sich das *Tamura*-Reagenz *O*-Mesitylensulfonylhydroxylamin **45** (s. Kapitel 4.1.3 auf Seite) als Reagenz der Wahl an, da es Beckmann-Umlagerungsreaktionen unter äußerst milden Bedingungen ermöglicht. In der Literatur wurden Beispiele publiziert, bei denen Ringerweiterungsreaktionen bereits bei Temperaturen um 0 °C erfolgten^[54a, 54b, 54c, 54d]. Zusätzlich zu den moderaten Reaktionsbedingungen erhoffte man vom *Tamura*-Reagenz einen weiteren Vorteil: Da nach einer Beckmann-Umlagerungsreaktion mit sterisch wenig anspruchsvollen Reagenzien zwei Konstitutionsisomere zu erwarten sind, sollte der große Raumanpruch, den die Mesitylengruppe aufweist, zu einem möglichen regioselektiven Verlauf der Umlagerung führen. Das *Tamura*-Reagenz wurde unmittelbar vor der Beckmann-Umlagerung aus *O*-Mesitylenacethydroximsäureethylester mit Perchlorsäure frisch hergestellt und zur Lösung von Chlorin **66** in CH₂Cl₂ bei 0 °C zugegeben. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde die Umlagerungsreaktion durch Zugabe des *Tamura*-Adduktes **67** zu einer Suspension aus basischem Aluminiumoxid Aktivität Super I in Methanol eingeleitet. Als Produkte konnten nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur die konstitutionsisomeren Lactame **68a** und **68b** in 77 % Gesamtausbeute isoliert werden, wobei ein Isomer bevorzugt gebildet wurde.

Die ¹H-NMR-Untersuchung und HPLC-Analyse des Gemisches ergaben ein Verhältnis der Konstitutionsisomeren von etwa 1,5:1. Die chromatographische Trennung gelang bisher erst im analytischen Maßstab an einer chiralen Säule mit Nucleosil Chiral 2[®] als stationäre Phase und *n*-Heptan/Dioxan 70:30 als Eluat. Die schwierige chromatographische Trennung hatte zur Konsequenz, daß weitergehende ¹H-NMR-Untersuchungen an dem Konstitutionsisomerengemisch durchgeführt werden mußten.

Mit Hilfe der durchgeführten 2D-HH-COSY-, 2D-HH-NOESY-Spektren und der Lage der chemischen Verschiebungen konnte bisher lediglich eine tentative Zuordnung der Isomere aufgestellt werden. Wegen zu geringer Mengen der Chlorine **68a** und **68b** konnten die NMR-Untersuchungen nicht zum Abschluß geführt werden. Die bisherigen experimentellen Ergebnisse deuten auf eine Bevorzugung des Chlorinlactams **68a** als Hauptisomer hin.



a: 1. CH_2Cl_2 , 0 °C; 2. 45/ CH_2Cl_2 ; 3. Raumtemp., 30 min. **b:** 1. Al_2O_3 bas. Akt. I, MeOH; 2. 67, Benzol, Raumtemp., 3 h, Chromatogr., Krist., **68a + 68b** (77 %).

Schema 23: Darstellung der Lactame **68a** und **68b**.

Da die Chlorine **68a** und **68b** nicht in ausreichenden Mengen zur Verfügung standen, konnten keine systematischen Versuche zur Hydrolyse der Lactame durchgeführt werden.

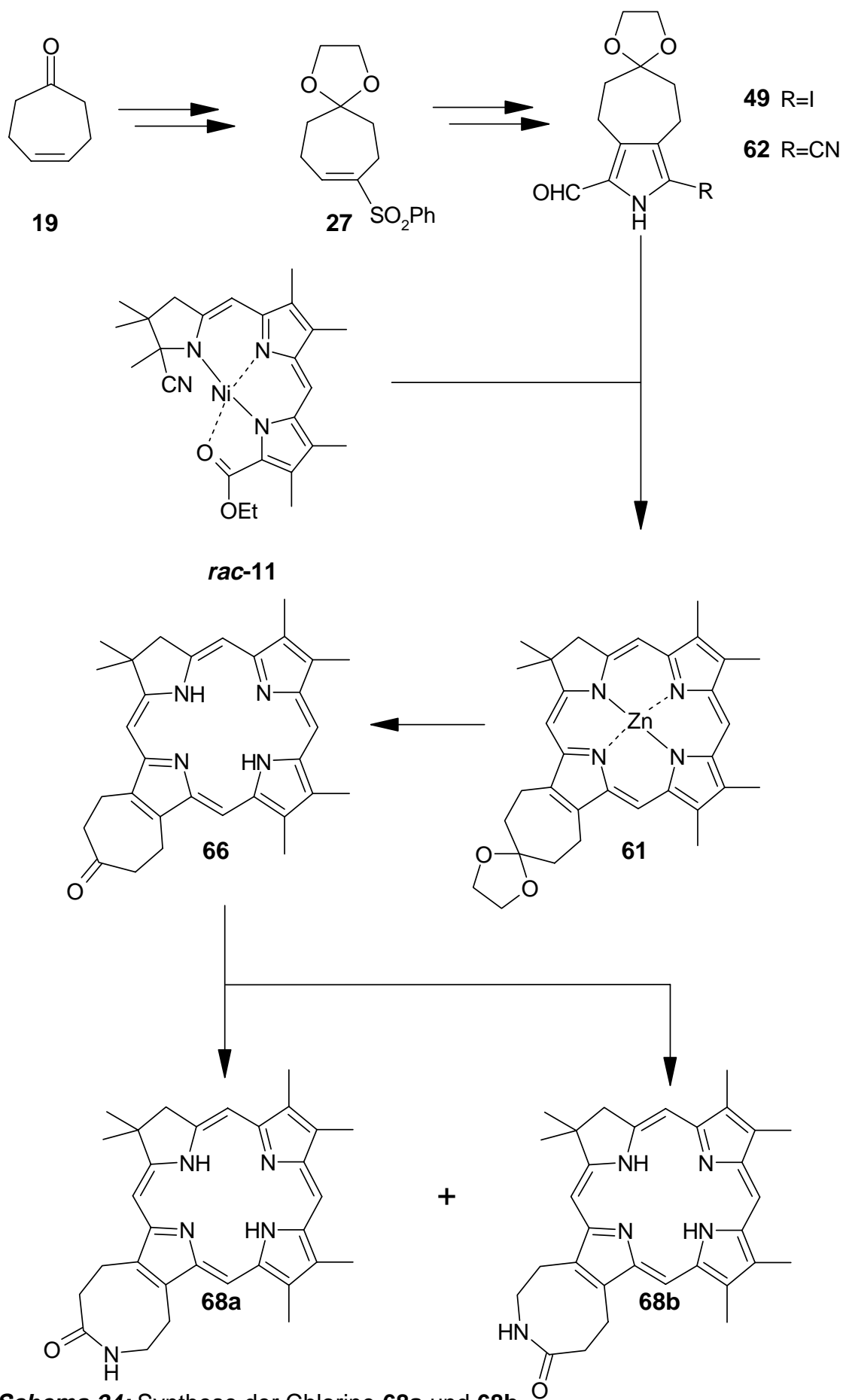
5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Dissertation ist Teil mehrerer Arbeiten in unserem Arbeitskreis mit dem Ziel, unterschiedliche Photosynthese-Modellsysteme zu synthetisieren. Sie beschäftigt sich mit der Synthese von funktionalisierten Pyrrolbausteinen, die zur Darstellung von Chlorinen mit annellierten Lactamringen **68a** und **68b** als Precursor für künstliche Photosynthesemodelle genutzt wurden. Die Darstellung der Chlorine **68a** und **68b** gelang ausgehend vom Cyclohept-4-enon in 10 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 8,3 % (*Schema 24* auf Seite 50).

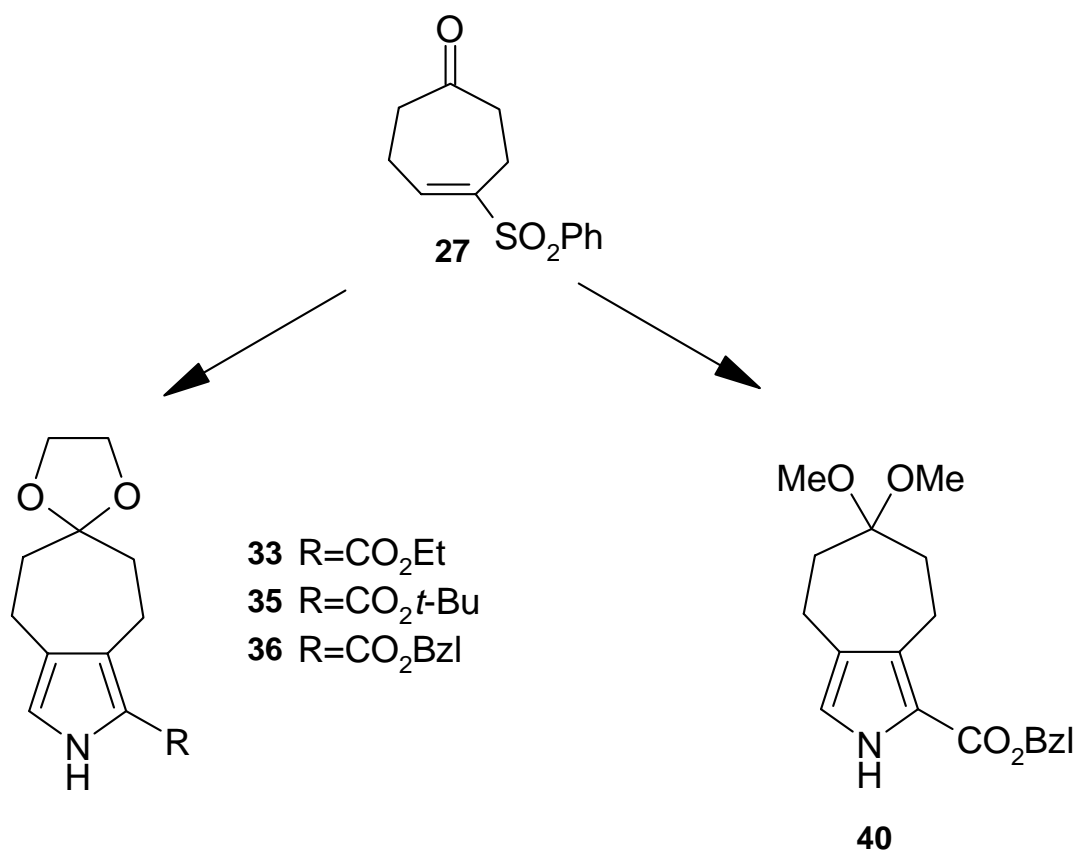
Als Schlüsselschritte stellten die Kondensationsreaktionen der Ring D-Bausteine **49** und **62** mit dem Tricyclus *rac*-**11** und die anschließende Cyclisierung zum Chlorin **61** dar, wobei mit dem cyanosubstituierten D-Baustein **62** stets zuverlässige Chlorinsynthesen gelangen. Zur Darstellung des Cyanoformylpyrrols **62** wurde erstmals die *Vilsmeier*-Formylierung eines α -freien 2-Cyanopyrrols beschrieben und der synthetische Zugang zu 5-Formylpyrrol-2-carbonitrilen erweitert.

Die Entfernung der Ketal-Schutzgruppe am Chlorin **61** konnte durch Verwendung von wäßriger Perchlorsäure problemlos bewerkstelligt werden. Mit dem *Tamura*- Reagenz gelang die Beckmann-Umlagerung am Chlorin **66** zu den Chlorinen **68a** und **68b** mit annellierten Azocan-2-on-Ringen, die als Vorläufer für komplexe Photosynthese-Modellsysteme dienen können.

In Vorversuchen zur Synthese der Ring D-Bausteine **49** und **62** wurden darüber hinaus im Rahmen des in unserer Arbeitsgruppe entwickelten Anellierungsverfahrens unterschiedliche Pyrrole aus dem Ensulfon **27** in hohen Ausbeuten synthetisiert (*Schema 25* auf Seite 51).



Schema 24: Synthese der Chlorine **68a** und **68b**.



Schema 25: Darstellung von Pyrrolen nach dem Ensulfon-Annellierungsverfahren.

6 EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

6.1.1 Analytik und Chromatographie

Schmelzpunkte: unkorrigiert, Heitzschmikroskop Thermovar nach Kofler der Firma Reichert.

Ultraviolett-spektroskopie (UV): Perkin-Elmer UV/Vis Spektrophotometer Lambda 2 (mit PE abgekürzt) und Kontron-UVIKON 810 mit Recorder 21 (mit KU abgekürzt); angegeben sind, wenn nicht anders gekennzeichnet, Absorptionsmaxima und Extinktionskoeffizienten (in Klammern). Die quantitativen Messungen erfolgten aus 10^{-5} molaren Lösungen im jeweils angegebenen Lösungsmittel.

Infrarotspektroskopie (IR): Perkin-Elmer Paragon 500 FT-IR-Spektrophotometer; es wurden Banden angegeben, die für die jeweiligen Strukturelemente relevant sind. Die relative Intensität der Banden wurde mit s = sehr intensiv, m = mittel intensiv, w = wenig intensiv und br = breit charakterisiert.

Kernresonanzspektroskopie ($^1\text{H-NMR}$): Bruker AM 360, Bruker AMX 360 und Bruker DPX 200; die chemischen Verschiebungen (δ) wurden in ppm angegeben, bezogen auf Tetramethylsilan als internen Standard (0.00 ppm); die Feinstruktur der Protonensignale wurde mit s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, dd = Doppeldublett, dt = Doppeltriplett usw. angegeben, br. = breites Signal; die Kopplungskonstanten (xJ , x = Anzahl der Bindungen zwischen den sich koppelnden Kernen) beziehen sich auf ^1H - ^1H -Kopplungen, die Bezeichnung der Spinsysteme erfolgte nach üblicher Konvention; alle Spektren wurden bei Raumtemperatur aufgenommen. Die 1D-SEL-NOESY-Spektren wurden am AM 360 und DPX 200 aufgenommen; die 2D-NOESY-Messungen wurden alle am DPX 200 durchgeführt.

Massenspektrometrie (MS): Finnigan MAT 8200; Elektronenstoßionisation wurde mit EI, direkte chemische Ionisation mit DCI und Fast Atom Bombardement mit FAB abgekürzt; aufgeführt sind alle Peaks von mehr als 10% rel. Intensität sowie solche, die für die Strukturbestätigung relevant sind.

Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F254 (Riedel de Haën), Schichtdicke 0,25 mm; DC-Karten Kieselgel 60 F 254 (Riedel-de-Haën), zugeschnitten aus DC-Fertigplatten zu je 5×10 cm großen Karten; DC-Fertigfolien Kieselgel

SIL G/UV 254 (Polygram, Macherey-Nagel); Aluminiumoxid neutral UV 254 (Polygram, Macherey-Nagel), Schichtdicke 0,02 mm; Sichtbarmachen der Chromatogramme im Fluotestgerät (254 nm) oder in der Iodkammer.

Analytische Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC): Knauer mit Zweikanal-Potentiometerschreiber BBC Metrawatt Servogor 120; stationäre Phase: Polygosil 60-10, Nucleosil 50-10 und Nucleosil Chiral-2® (Macherey-Nagel), Detektion mit UV-Spektrometer der Firma Knauer; die angegebenen Daten bedeuten der Reihe nach stationäre Phase, mobile Phase, Pumpenleistung und Detektionsweise; Retentionszeit in Minuten.

Flash-Chromatographie: Matrex-Kieselgel LC 60 Å 25-40 mm (Amicon) und Kieselgel 32-63 mm 60 Å (ICN Biomedicals; die Säulen wurden nach der Slurry-Methode (Aufschlämmen des Adsorbens) mit Überdruck gepackt; auch die Trennungen erfolgten bei leichtem Überdruck.

Säulenchromatographie: Aluminiumoxid neutral, Aktivität II-III (N II-III) nach Brockmann (ICN Biomedicals); die Säulen wurden nach der Sedimentationsmethode (Vorlegen des Elutionsmittels) gepackt.

Elementaranalysen: Die Analysen wurden bei den Firmen Mikroanalytisches Laboratorium Beller, Göttingen und Mikroanalytisches Labor Pascher, Remagen durchgeführt und mit Anal. ber. für (Analyse berechnet) abgekürzt.

Präzisionsmasse: Die Feinmassenbestimmung erfolgte am Finnigan MAT 8200 nach der Peakmatching-Methode und wurde mit HA-MS (Hochauflösungs-Massenspektrum) abgekürzt.

Röntgenstrukturanalyse: Siemens P4 Vierkreisdiffraktometer mit graphitmonochromatisierter MoK α -Strahlung, gesteuert durch P3 oder XSCanS. Die Skalierung der Rohdaten erfolgte durch die Programme XDISK bzw. XSCanS; die anschließende Strukturverfeinerung wurde mit den Programmen XLS bzw. SHELXL-93 durchgeführt.

6.1.2 Formelbilder und Abkürzungen

Alle im folgenden Abschnitt dargestellten chiralen Formelbilder repräsentieren racemische Gemische.

Die verwendeten Abkürzungen orientieren sich an den allgemeinen Vorgaben der Helvetica Chimica Acta "Instructions to Authors (1997)"^[55]. Weitere Abkürzungen sind im folgenden erläutert:

dest.destilliert
 d. Th.....der Theorie
 rel.Relativ

6.1.3 Qualität verwendeter Chemikalien

Lösungs- und Fließmittel: Alle verwendeten Lösungsmittel wurden grundsätzlich über Argon destilliert; wasserfreie Lösungsmittel (im Text mit * gekennzeichnet) erhielt man nach folgenden Verfahren:

Acetonitril	über Molsieb 4 Å destilliert
Benzol	über Natrium destilliert
Dichlormethan und Chloroform	über P ₄ O ₁₀ destilliert
N,N-Dimethylformamid (DMF).....	über Nacht über CaO gerührt und anschließend im Vakuum abdestilliert
Ethanol und Methanol	über Calciumoxid destilliert
Pyridin	über CaH ₂ destilliert
Sulfolan	je einmal über KMNO ₄ und CaH ₂ destilliert
Tetrahydrofuran	von Natrium/Benzophenon abdestilliert

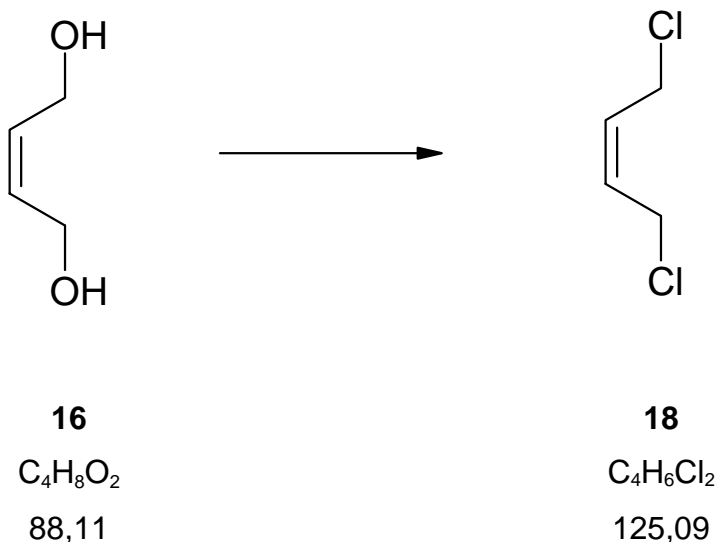
Reagenzien: Die verwendeten Reagenzien wurden (falls nicht anders vermerkt) von den Firmen Fluka, Merck, Merck-Schuchardt, Aldrich, Acros oder Riedel-de-Haën (in „zur Synthese“-Qualität) bezogen.

Im Text mit * gekennzeichnete Reagenzien wurden wie folgt gereinigt:

1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en (DBU).....	Fluka, 98 %, über CaH_2 destilliert
N,N-Dimethylformamid (DMF).....	über Nacht über CaO gerührt und anschließend im Vakuum abdestilliert
Triethylamin.....	Riedel de Haën, 98 %, über CaH_2 destilliert
Zink(II)-acetat.....	aus Zink(II)-acetat* H_2O durch Entwässerung bei 100 °C in einem Zeitraum von 8 h erhalten

6.2 Synthese eines Ring D-Bausteines

6.2.1 Darstellung von Z-1,4-Dichlor-2-buten (**18**)^[56]



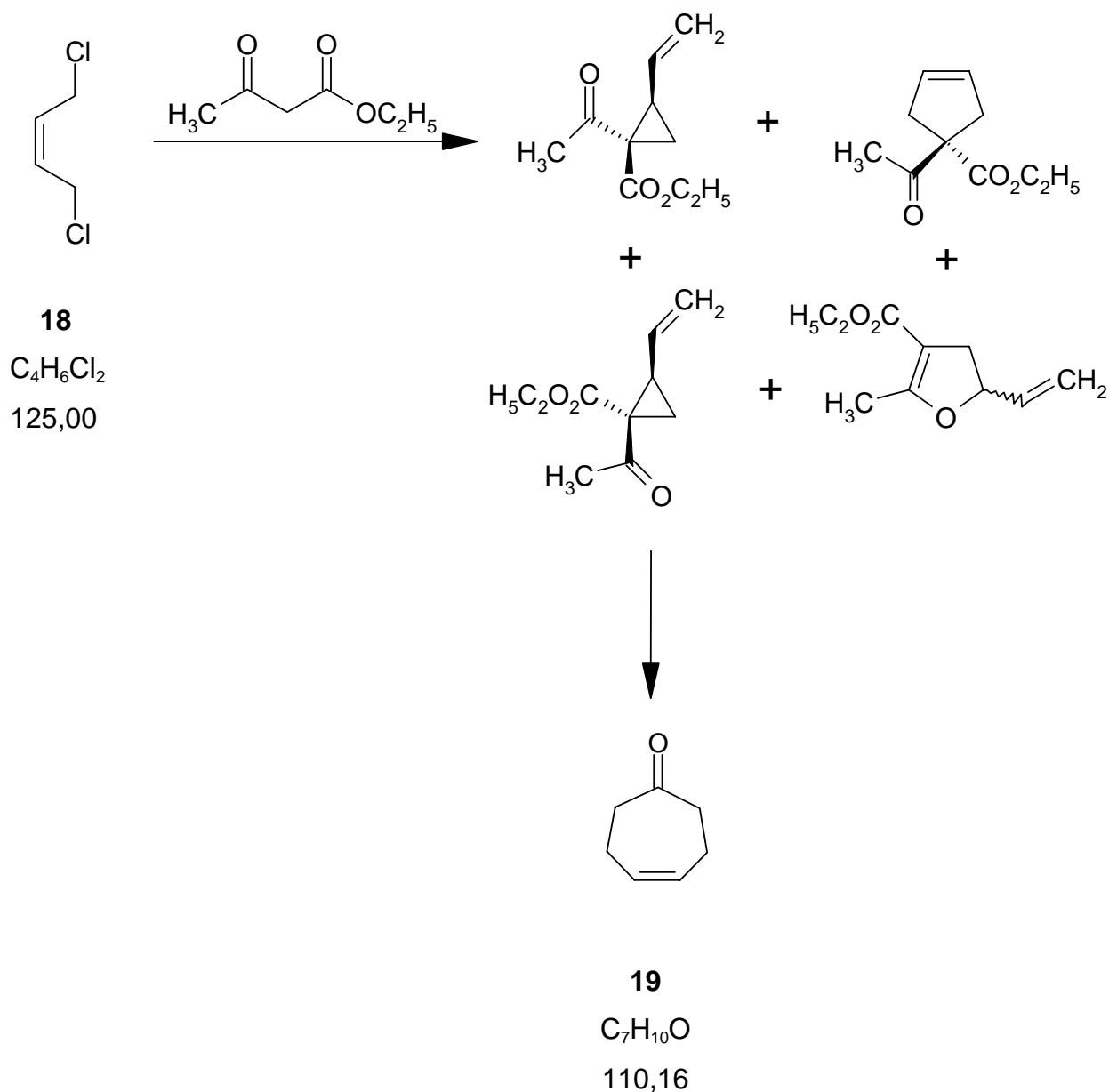
Unter einer Argonatmosphäre wurden 132 g (1,5 mol) (Z)-But-2-en-1,4-diol **16** in 240 ml Pyridin gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C tropfte man über einen Zeitraum von ca. 2 h bei 0 °C 300 ml (4,04 mol) Thionylchlorid hinzu⁴. Man ließ 1 h bei 0 °C reagieren und rührte über Nacht bei Raumtemperatur weiter. Der entstandene braune Brei wurde auf 300 ml Eiswasser gegeben und dreimal mit 160 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wusch man mit 200 ml Natriumhydrogencarbonatlösung (gesättigt) und extrahierte die wäßrige Phase mit 40 ml Diethylether nach. Die vereinigten organische Phase trocknete man mit Natriumsulfat und entfernte das Lösungsmittel bei verringertem Druck (800 mbar) am Rotationsverdampfer. Der braunen Rückstand wurde im Wasserstrahlvakuum über eine Vigreuxkolonne destilliert. Man erhielt 143 g (76,2 % d. Th., Lit. [56]: 59,7 %) (Z)-1,4-Dichlor-2-buten **18**.

Sdp.: 70 °C (~ 10 mbar); Lit.: 46-48 °C.-

Brechungsindex: $n_D^{22} = 1,488$, Lit.[56]: $n_D^{25} = 1,488$.-

CAS-RN: 1476-11-5.-

⁴) Dabei trat heftige Gasentwicklung (HCl, SO₂) und Braunfärbung ein.

6.2.2 Darstellung von Cyclohept-4-enon (19)^[57]

179 g (1,38 mol) Acetessigester wurden in einem 1-Liter-Dreihalskolben mit 100 ml Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von 30 Min. tropfte man unter einer Argonatmosphäre 143 g (1,14 mol) Dichlorbuten **18** hinzu. Anschließend erhitze man für 2 h unter Rückfluß. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gebracht und das Lösungsmittel bei Normaldruck am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Destillation im Wasserstrahlvakuum über eine Vigreuxkolonne wurde der Rückstand gereinigt. Im Bereich von 42-56 °C destillierte man eine farblose Flüssigkeit ab⁵.

5) Das IR-Spektrum dieser Flüssigkeit zeigte zwei C=O Banden. Der Brechungsindex betrug $n_D^{22} = 1,4545$ bis 1,429 (zum Vergleich: Dichlorid : 1,488; Acetessigester : 1,413).

Die rohe Estermischung versetzte man mit 241 g KOH (4,3 mol) in 1,4 l H₂O und rührte bei Raumtemperatur 4 h. Die gelbe Lösung wurde viermal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und die wäßrige Phase für 68 h bei 70 °C (leichter Rückfluß) gerührt. Nach dem Abkühlen extrahierte man fünfmal mit je 50 ml Diethylether. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet⁶ und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde im Wasserstrahl-pumpenvakuum im Kugelrohr destilliert. Man erhielt 16,34 g (13 %; Lit. [57]: 12,4 %) Cyclohept-4-enon **19**.

Sdp.: 76-80 °C (20 Torr), Lit. [57]: 78-82 °C (33 Torr).-

Brechungsindex: $n_D^{22} = 1,473$, Lit.[57]: 1,483.-

IR (KBr): 3480*m* (C=O-Oberschwingung), 3020*m* (CH, arom.), 2920*s* und 2850*m* (CH, aliph.), 1700*s* (C=O), 1650*m*, sh, 1440*m*, 1410*w*, sh, 1395*w*, 1350*m* und 1320*w* (C-C), 1255*w*, 1205*s*, 1165*m*, 1140*w*, 1115*w*, 1070*w*, 1050*w* und 1025*w* (C-O), 930*w*, 860*w*, 760*w*, 710*w*, sh und 700*w* (C=C-H).-

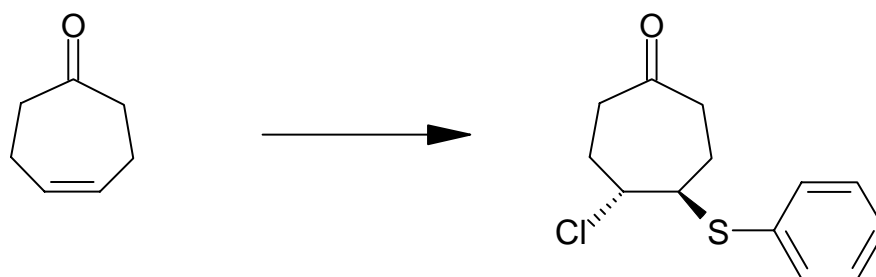
¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ = 2,36 - 2,64 (2*m*, H-C(2), H-C(3), H-C(6), H-C(7)), 5,78 (*m*, H-C(4), H-C(5)).-

EI-MS (70 eV): 111 (6, [M, ¹³C]⁺), 110 (74, M⁺), 95 (12), 92 (10, [M-CO]⁺), 82 (19, [M-C₂H₄]⁺), 81 (18, [M-C₃H₄]), 68 (64), 67 (100), 54 (28), 53 (29).-

CAS-RN: 19686-79-4.-

6) Zwecks Verringerung des Verlustes spülte man den Kolben mit Natriumsulfat bis zu fünfmal nach.

6.2.3 Darstellung von 4-Chlor-5-thiophenylcycloheptanon (*rac*-24)

**19**C₇H₁₀O

110,16

***rac*-24**C₁₃H₁₅ClOS

254,78

500 mg (4,54 mmol) Cycloheptanon **19** wurden unter einer Argonatmosphäre in 20 ml CH₂Cl₂* gelöst und auf -15 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur gab man tropfenweise 853 mg (5,9 mmol) Phenylsulfenylchlorid [58], gelöst in 20 ml CH₂Cl₂*, hinzu. Man rührte ohne Kühlung, bis die Mischung sich auf Raumtemperatur erwärmt hatte und entfernte das Lösungsmittel im konstanten Vakuum am Rotationsverdampfer. Den dunklen Rückstand reinigte man mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1), wobei nach einer gelben Vorfraktion 1,13 g (98 %) 4-Chlor-5-thiophenyl-cycloheptan-1-on ***rac*-24** eluiert wurde und in Form eines orangen Öls anfiel. ***rac*-24** wurde bei 4 °C unter Argon gelagert.

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1): R_f 0,65.-

IR (NaCl-Film): 3060 m (CH, arom.), 2950 m (CH, aliph.), 1705 s (C=O), 1580 m , 1480 s , 1440 s , 1410 m , 1355 w , 1340 m , 1330 m und 1305 w (C-C), 1260 w , 1210 m , 1140 w , 1120 w , 1095 w , 1070 w , 1050 w , 1030 m und 1010 m (C-O), 915 m , 900 w , 860 w , 810 w , 760 s , 745 s , 725 m und 700 s (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 2,03 (m , H-C(3); H-C(6)). 2,39 (m , H-C(7)); 2,45 (m , H-C(2)); 2,58 (m , H-C(3)); 2,63 (m , H-C(6)); 2,85 (m , H-C(2)); 3,05 (m , H-C(7)); 3,81 (m , H-C(4)); 4,45 (m , H-C(5)); 7,3-7,4 (m , SC₆H₅). Die Zuordnung der sich teilweise überlagernden Protonensignale erfolgte anhand eines H,H-COSYs, basierend auf der Ver-

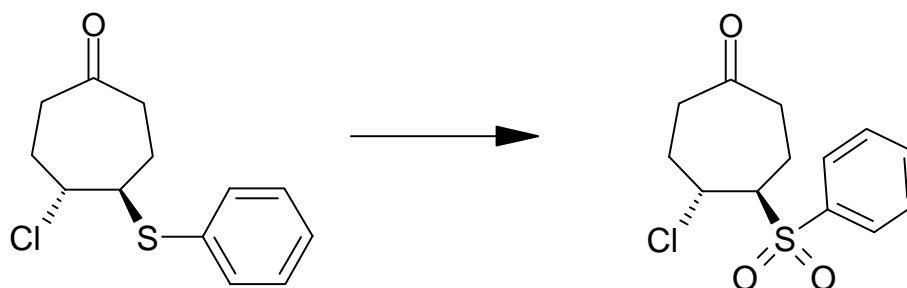
schiebung von $\delta(5\text{-CHSC}_6\text{H}_5) = 4,45$. Diese Verschiebung konnte aufgrund der im C,H-COSY erkennbaren Wechselwirkung des Protons mit einem aromatischen Kohlenstoffatom zweifelsfrei zugeordnet werden.-

$^{13}\text{C-NMR}$ (90,6 MHz, CDCl_3 , ^1H -Breitbandentkopplung): 8,5; 12,2; 23,9; 24,4; 40,2 (CHSC_6H_5); 113,2; 114,5; 115,4; 115,7; 198,3 (C=O); 118,5 (CH-Aromat); 120,3 (CS-Aromat).-

EI-MS (70 eV): 257 (4, $[M, ^{13}\text{C}, ^{37}\text{Cl}]^+$), 256 (28, $[M, ^{37}\text{Cl}]^+$), 255 (11, $[M, ^{13}\text{C}]^+$), 254 (74, M^+), 221 (7, $[(M, ^{13}\text{C})\text{-}^{35}\text{Cl}]^+$), 220 (54, $[M - ^{35}\text{Cl}]^+$), 192 (17), 149 (12), 136 (100), 135 (48), 111 (42), 110 (82), 109 (58), 83 (98).-

Wegen der begrenzten Haltbarkeit wurde auf die Elementaranalyse verzichtet.

6.2.4 Darstellung von 4-Chlor-5-phenylsulfonylcycloheptan-1-on (*rac*-25)

***rac*-24**C₁₃H₁₅ClOS

254,78

***rac*-25**C₁₃H₁₅ClO₃S

286,78

1,30 g (4,55 mmol) Phenylsulfid ***rac*-24** wurden in 40 ml MeOH* gelöst und bei Raumtemperatur mit 5,3 g (8,6 mmol) Kaliummonopersulfat („Oxon®“), gelöst in 40 ml Wasser, versetzt. Diese Mischung rührte man 2 Stunden, überführte dann in einen Scheidetrichter, der 150 ml Wasser enthielt und extrahierte viermal mit je 25 ml CH₂Cl₂. Die vereinigten organischen Phasen wurden durch Filtration über Watte getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand reinigte man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1). Man erhielt 1,00 g (76,6 %) 4-Chlor-5-phenylsulfonylcycloheptan-1-on ***rac*-25** und kristallisierte isotherm aus CHCl₃/Et₂O.

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1): R_f 0,59.-

Schmp. 114 °C.-

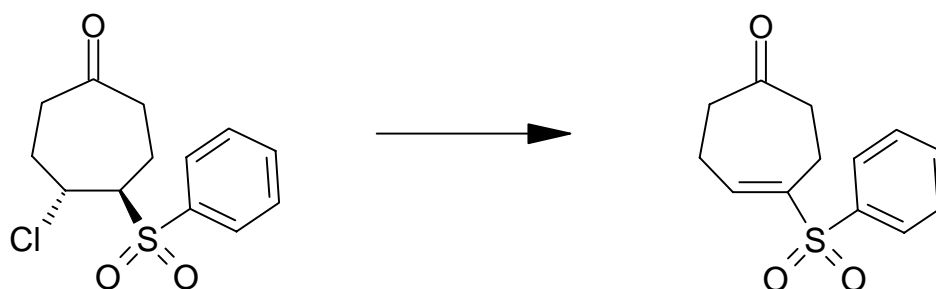
IR (KBr): 2970w und 2930m (CH, aliph.), 1700s (C=O), 1580w, 1475w, 1445s, 1430w, 1410w und 1330m (C-C), 1320s (S=O), 1310s, sh, 1290s, 1270s, 1235w, 1220w, 1205w und 1175w (C-O), 1145s, (S=O), 1125m, 1090s, 1020m und 1000w (C-O), 920w, 900w, 865w, 815w, 770m, 740s, 725s und 695s (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 2,16 (*m*, H-C(3)); 2,19 (*m*, H-C(6)); 2,36 (*m*, H-C(3)); 2,40 (*m*, H-C(2)); 2,49 (*m*, H-C(7)); 2,85 (*m*, H-C(6)); 3,00 (*m*, H-C(7)); 3,31 (*m*, H-C(2)); 3,59 (*m*, H-C(4)); 5,00 (*m*, H-C(5)); 7,63; 7,73. 7,92 (3*m*, SC₆H₅); Die Zuordnung der sich teilweise überlagernden Protonensignale erfolgte anhand eines H,H-COSYs, basierend auf der Verschiebung von $\delta(5\text{-CHSO}_2\text{C}_6\text{H}_5) = 5,00$.

DCI-MS (NH₃/NH₄⁺): 306 (65, [(*M*, ³⁷Cl) + NH₄]⁺), 304 (100, [(*M*, ³⁵Cl) + NH₄]⁺).

Anal. ber. für C₁₃H₁₅ClO₃S (286,77): C 54,45, H 5,27, Cl 12,36, S 11,18;
gef.: C 54,60, H 5,35, Cl 12,20, S 11,03.

6.2.5 Darstellung von 4-Phenylsulfonyl-cyclohept-4-en-1-on (**17**)

**rac-25** $C_{13}H_{15}ClO_3S$

286,78

17 $C_{13}H_{14}O_3S$

250,32

200 mg (698 μ mol) Chlorsulfon **rac-25** löste man unter einer Argonatmosphäre in 10 ml $CH_2Cl_2^*$ und kühlte diese Lösung auf 0 °C. Mittels einer Spritze gab man 115 ml (768 μ mol) DBU, gelöst in 2 ml $CH_2Cl_2^*$, hinzu. Man rührte noch 10 min bei 0 °C und 25 min bei Raumtemperatur. Man überführte die Reaktionsmischung in einen Scheidetrichter, der 8 ml 1 M wässrige Salzsäure enthielt, extrahierte fünfmal mit je 10 ml CH_2Cl_2 und wusch die organischen Extrakte jeweils mit 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung, wobei man die wässrige Phase mit 5 ml CH_2Cl_2 nachextrahierte. Die vereinigten organischen Phasen wurden durch Filtration über Watte getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt reinigte man durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1) und erhielt 166,3 mg (95,2 %) 4-Phenylsulfonyl-cyclohept-4-en-1-on **17** in Form eines farblosen Öls.

Schmp. 60 °C.-

DC (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1): R_f 0,46.-

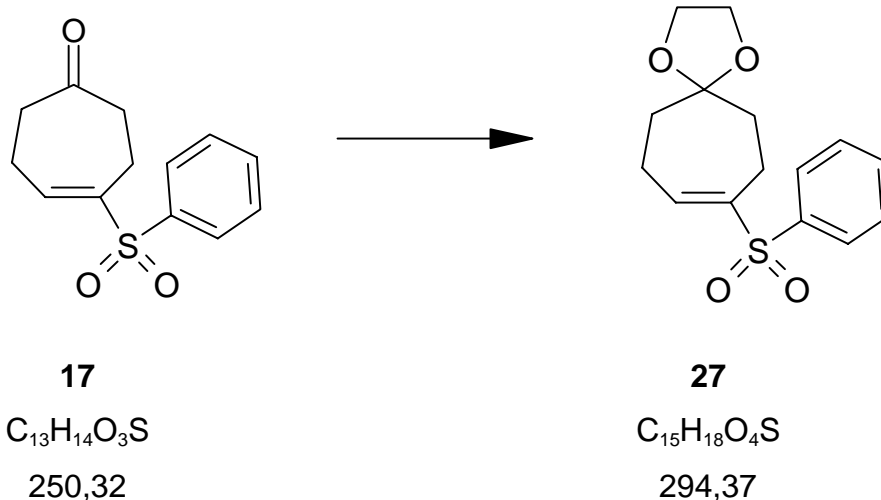
IR (KBr): 3070w (CH, arom.), 2980m und 2920m (CH, aliph.), 1710s (C=O), 1670m, 1645m, 1600w und 1585w (C=C), 1450s, 1430m, sh, 1405w, sh, 1360m und 1340w, sh (C-C), 1305s (S=O), 1295s, sh, 1260w, 1240w und 1210m (C-O), 1150s (S=O), 1095s, 1080m, sh, 1025w und 1005w (C-O), 940w, 900w, 880w, 855w, 805w, 765m, 755m, 740s und 700s (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CD₂Cl₂): 2,48 (m, 2 H-C); 2,55-2,62 (m, 6 H-C); 7,22 (m, 1H, H-C(5)); 7,58; 7,63; 7,85 (3m, C₆H₅).-

EI-MS (70 eV): 251 (17, [M, ¹³C]⁺), 250 (100, M⁺), 222 (20, [M - CO]⁺), 189 (12), 143 (26, C₆H₅O₂S⁺), 126 (34), 125 (54), 109 (43, C₆H₅O₂S⁺), 108 (38), 97 (24), 91 (22), 83 (11), 81 (67), 80 (32), 79 (78), 78 (18), 77 (47).-

Anal. ber. für C₁₃H₁₄O₃S (250,06677): C 62,38, H 5,64, S 12,81;
gef.: C 62,23, H 5,66, S 12,65.-

6.2.6 Darstellung von 8-Phenylsulfonylspiro[4,6]undeca-8-en (27)



279,2 mg (1,12 mmol) **17** wurden in 40 ml $CHCl_3^*$ unter Argon in einem 100 ml Kolben gelöst. Nach der Zugabe von 11 mg (60 μ mol) *p*-Toluolsulfonsäure und 380 μ l (400 mg, 5,58 mmol) Ethylenglykol wurde ein Mini-Soxhlet-Extraktor, gefüllt mit aktiviertem 4 Å Molsieb, auf dem Kolben aufgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt, welches 50 ml gesättigte Natriumcarbonatlösung enthielt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, die jeweils mit 20 ml CH_2Cl_2 nachextrahiert wurden. Die organische Phase wurden über trockener Watte filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 19:1) gereingt. Man erhielt 312,8 mg (1,063 mmol, 94,8 %) **27** als gelbliche Kristalle. Die Umkristallisation aus $CHCl_3$ /Petrolether ergab 297,8 mg (90,3 %) **27** als farblose Kristalle.

Schmp.: 118 °C ($CHCl_3$ /Petrolether).-

DC (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1): $R_f = 0,45$.-

IR (KBr): 3420s (N-H), 2947m und 2876m (CH, aliph.), 1645w, 1448w, 1295m (S=O), 1145m (S=O), 1114m und 1064w (C-O), 728m und 620m (C=C-H).-

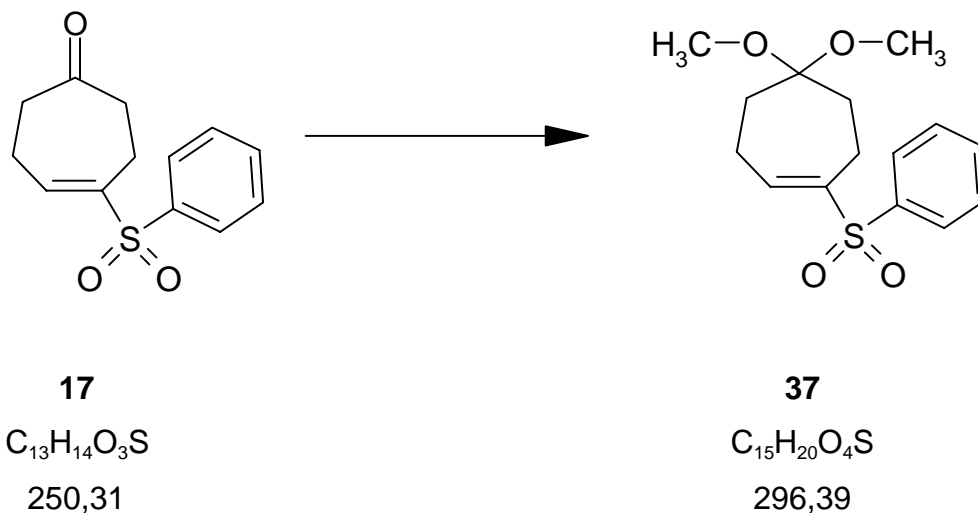
¹H-NMR (360 MHz, CD₂Cl₂): 1,51; 1,68 (2*m*, 2 H-C(3), 2 H-C(8)); 2,35 (*m*, 2 H-C(4), 2 H-C(7)); 3,86 (*m*, 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 7,23 (*t*, ³*J* = 7,58 Hz, H-C(5)); 7,55 (*m*, 2 *m*- + *p*-aryl-H); 7,79 (*m*, 2 *o*-aryl-H).-

EI-MS (70 eV): 294 (26, *M*⁺), 230 (68), 201 (12), 153 (100, [*M* - C₆H₅O₂S]⁺).-

Anal. ber. für C₁₅H₁₈O₄S (294,37431): C 61,20, H 6,16, S 10,89;

gef.: C 61,22, H 6,44, S 10,65.-

6.2.7 Darstellung von 5,5-Dimethoxy-1-phenylsulfonyl-cyclohept-1-en (**37**)^[63a, 63b, 63c]



400 mg (1,6 mmol) Ensulfon **17** gab man in einen Löwenthal-Kolben und trocknete das Reaktionsgefäß 15 min an der Ölpumpe. Unter Argongegenstrom gab man 4 ml $CH_2Cl_2^*$ hinzu und löste das Edukt. Die Lösung kühlte man auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ab und gab 10 μl (56 μmol) TMSOTf (Trifluoromethansulfonsäuretrimethylsilylester) dazu. Anschließend wurde mit einer Spritze langsam 441,2 μl (3,2 mmol, 2 Äquiv.) Methoxytrimethylsilan zugegeben. Man ließ drei Stunden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 20 min bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ rühren⁷. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 200 μl Pyridin abgebrochen und in einen Scheidetrichter gegeben, in dem ca. 2 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung vorgelegt wurden. Man extrahierte dreimal mit ca 2 ml Dichlormethan und trocknete die vereinigten organischen Phasen über Watte. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde die noch pyridinhaltige Lösung mittels Flash-Chromatographie (40g Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1) gereinigt. Nach vollständiger Entfernung des Lösungsmittels erhielt man 458,1 mg (96,6 % d. Th.) **37**.

DC (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1): R_f 0,45.-

Schmp.: 102 $^\circ\text{C}$.-

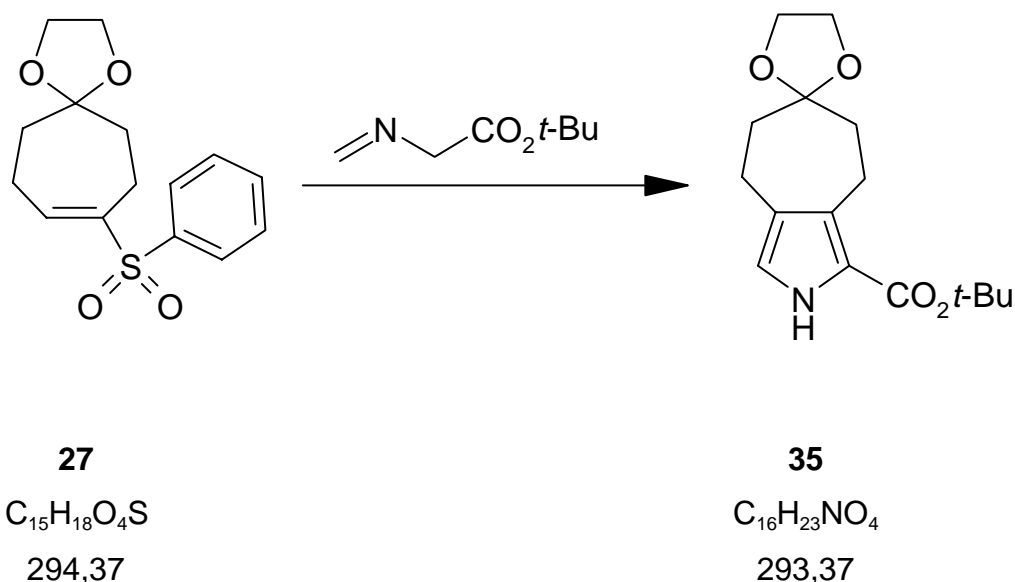
⁷) Das DC zeigte nach dieser Zeit vollständigen Umsatz an.

IR (KBr): 3070w (CH, arom.), 2980w, 2950m, 2900w, sh (CH, aliph.), 2820w (O-Me), 1645w (C=C), 1480w, sh, 1470m, sh, 1450m, 1430m, 1380w und 1360w (C-C), 1320m, sh und 1305s (S=O), 1295s, 1240w, 1220w, 1180w, 1145s (S=O), 1110s, 1095s, sh, 1060s, 1040s und 1030m, sh (C-O), 1000w, 950w, 895w, 875w, 830w, 760w, 730s und 695m (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 1,65; 1,75 (2m, 2 H-C(4), 2H-C(6)), 2,65 (m, 2 H-C(3), 2 H-C(7)), 3,13 (s, 2 H₃C-O), 7,22 (m, H-C(2)), 7,6 (m, 3 o- und p-aryl-H), 7,85 (m, m-aryl-H).-

EI-MS (70 eV): 296 (3, M⁺), 265 (90, [M-OCH₃]⁺), 250 (19), 222 (4), 201 (9), 155 (100, [M- C₆H₅O₂S]⁺), 123 (90), 91 (22), 88 (25).-

6.2.8 Darstellung von 1-(1,1-Dimethylethyl) 4,5,7,8-Tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carboxylat (**35**)



115 mg (1,02 mmol) KO-*t*Bu wurden in 10 ml THF* unter Argon in einem Dreihals-Kolben mit einem Magnetrührer gelöst. Während des Rührens der Suspension bei Raumtemperatur wurden 148 μ l (1,02 mmol, 3 Äquiv.) *tert*-Butylisocynoacetat und 100 mg (340 μ mol) **27** in 10 ml THF* schnell zugegeben. Die gelb-orangefarbene Lösung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe mit gesättigter Natriumchloridlösung wurde die Reaktion abgebrochen. Nach Extraktion mit drei Portionen CH_2Cl_2 wurden die organischen Phasen vereinigt und über Watte getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhielt man ein gelbbraun gefärbtes Öl. Die Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 4:1) ergab 91,5 mg (91,7 %) 1-(1,1-Dimethylethyl)-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carboxylat **35**. Nach Umkristallisation aus $CHCl_3/n$ -Hexan wurden 34,3 mg weiße Kristalle von **35** erhalten. Die Mutterlauge enthielt noch 56,1 mg **35**.

Schmp.: 149 °C ($CHCl_3/n$ -Hexan).-

DC (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1): R_f 0,5.-

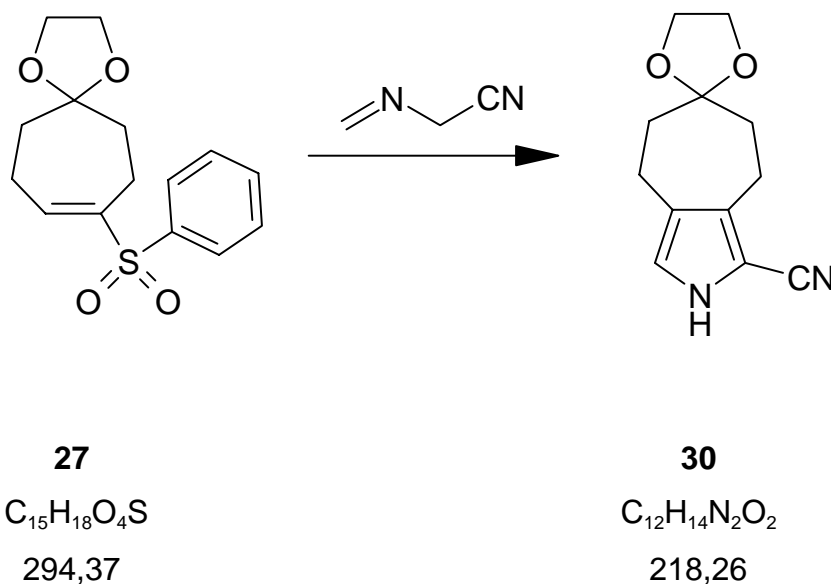
IR (KBr): 3320s (N-H), 2985m und 2930m (CH, aliph.), 1725s (C=O), 1600s und 1510m (C=C), 1335s und 1010s (C-O), 845m, 780w, 735w und 607w (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 1,55 (s, *t*-Bu); 1,82 (*m*, 2 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,58 (*m*, 2 H-C(8)); 3,05 (*m*, 2 H-C(4)); 4,02 (*t*, ³*J* = 2,4 Hz, 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 6,62 (*d*, ³*J* = 3,8 Hz, H-C(3)); 8,54 (br. s, NH).-

EI-MS (70 eV): 293 (52, *M*⁺), 237 (100, [*M* - C(CH₃)₂(CH₂)]⁺, Mc-Lafferty-Umlagerung), 220 (24, [*M* - OC(CH₃)₃]⁺), 175 (39, [*M* - C(CH₃)₂(CH₂) - C₂H₆O₂]⁺), 151 (81), 133 (42), 87 (97).-

Anal. ber. für C₁₆H₂₃N₁O₄ (293,37): C 65,51, H 7,90, N 4,78;
gef.: C 65,49, H 7,82, N 4,76.-

6.2.9 Darstellung von 4,5,7,8-Tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carbonitril (**30**)



182 mg (1,63 mmol) KO-*t*Bu wurden in einem 3-Hals-Kolben mit 10 ml THF* unter Argon suspendiert.

140 μ l (276 mg, 3,26 mmol) N-Formylaminoacetonitril wurden separat in 20 ml CH_2Cl_2 * unter einer Argonatmosphäre in einem 50 ml Kolben gelöst. Nach der Zugabe von 1,13 ml (826 mg, 8 mmol) Triethylamin (über CaH_2 frisch destilliert) wurde die Lösung auf $-25\text{ }^\circ C$ gekühlt und für 5 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend gab man 370 μ l (614 mg, 4 mmol) $POCl_3$ langsam zu. Die Lösung wurde für weitere 20 Minuten bei $-20\text{ }^\circ C$ gerührt. Während dieser Zeit verfärbte sich die Lösung bräunlich. Nach schnellem Versetzen mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung wurde die organische Phase zweimal mit eiskaltem Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels gab man 20 ml THF* unter Argon zu.

Die frisch zubereitete braunfarbene Isocyanonitrillösung und 200 mg (680 μ mol) **27** in 10 ml THF* wurden dann schnell hintereinander bei Raumtemperatur zur KO-*t*Butylat-lösung zugegeben. Ein DC nach 5 Minuten zeigte bereits komplette Umsetzung an. Nach zweistündigem Rühren wurde die braunfarbene Lösung mit 30 ml pH 4-Pufferlösung versetzt und zweimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Waschen über $NaCl$ -Lösung und Trocknen über heißer Watte wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das braune Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 4:1) gereinigt (126,9 mg, 85,5 % **30**). Nach Umkristallisation aus $CHCl_3/n$ -Hexan erhielt man 114,5 mg (77,2 %) farblose Kristalle von **30**.

Schmp.: 127 °C.

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 4:1): R_f 0,59.-

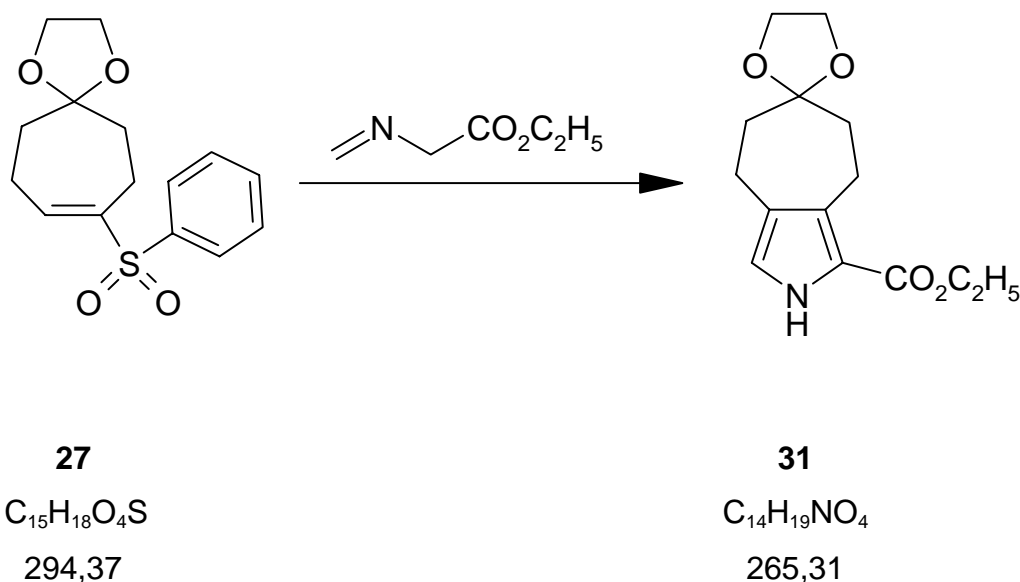
IR (KBr): 3280*m* (N-H), 2935*m* und 2865*w,sh* (CH, aliph.), 2210*s* (C≡N), 1450*m* und 1405*m* (C-C), 1270*m*, 1210*m*, 1170*m*, 1110*m* und 1060*m* (C-O), 980*w*, 950*w*, 880*m*, 750*m* (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 1,81 (*m*, 2 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,59 (*m*, 2 H-C(8)); 2,74 (*m*, 2 H-C(4)); 4,02 (*t*, ³*J* = 2,4 Hz, 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 6,67 (*d*, ³*J* = 3,8 Hz, H-(C(3))); 8,25 (*br. s*, NH).-

EI-MS (70 eV): 218 (100, *M*⁺), 173 (14), 156 (28, [*M* - C₂H₆O₂]⁺).-

Anal. ber. für : C₁₂H₁₄N₂O₂ • 0,02 CHCl₃ (220,6480): C 65,32, H 6,40, N 12,70;
gef.: C 65,14, H 6,27, N 12,59.-

6.2.10 Darstellung von Ethyl 4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carboxylat (**31**)



Entsprechend dem Verfahren zur Darstellung von **35** wurden 111 μ l (115,4 mg, 1,02 mmol) Ethylisocyanoacetat und 100 mg (340 μ mol) **27** in 10 ml THF* umgesetzt, welches nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1) 492,8 mg (89 %) **31** in Form eines orangebraunen Öls ergab.

Schmp.: 74 °C ($CHCl_3$ /Petrolether).-

DC (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 19:1): R_f 0,29.-

IR (KBr): 3320m (N-H), 2940m und 2880w (CH, aliph.), 1680s (C=O), 1450w und 1415m (C-C), 1320w, 1290m, 1195m, 1135m, 1110s und 1065m (C-O), 970w, 880w (C=C-H).-

1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 1,35 (t, $^3J = 7,7$ Hz, CO_2CH_2Me); 1,8 (ddd, $^2J = -8,93$ Hz (Kopplung von $\alpha H-C(7)$ mit $\beta H-C(7)$), $^3J = 8,88$ Hz (Kopplung von $\alpha H-C(7)$ mit $\alpha H-C(8)$), $^3J = 2,22$ Hz (Kopplung von $\alpha H-C(7)$ mit $\beta H-C(8)$)); 1,84 (ddd, $^2J = -8,90$ Hz (Kopplung von $\alpha H-C(5)$ mit $\beta H-C(5)$), $^3J = 2,25$ Hz (Kopplung von $\alpha H-C(5)$ mit $\alpha H-C(4)$), $^3J = 8,92$ Hz (Kopplung von $\alpha H-C(5)$ mit $\beta H-C(4)$)); 2,58 (ddd, $^2J = -9,88$ Hz (Kopplung von $\alpha H-C(4)$ mit $\beta H-C(4)$), $^3J = 2,25$ Hz (Kopplung von $\alpha H-C(4)$ mit $\alpha H-$

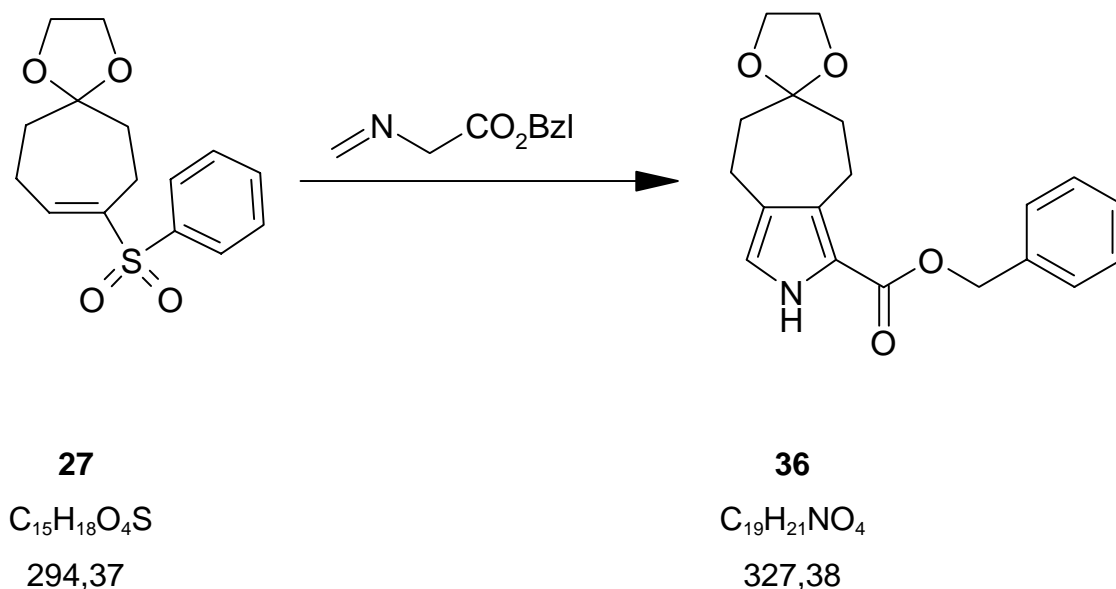
C(5)), $^3J = 8,92$ Hz (Kopplung von α H-C(4) mit β H-C(5)); 3,04 (*ddd*, $^2J = -9,89$ Hz (Kopplung von α H-C(8) mit β H-C(8)), $^3J = 2,22$ Hz (Kopplung von α H-C(8) mit β H-C(7)), $^3J = 8,88$ Hz (Kopplung von β H-C(8) mit β H-C(7))); 4,03 (*t*, $^3J = 2,4$ Hz, 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 4,32 (*q*, $^3J = 7,7$ Hz, CO₂CH₂Me); 6,64 (*d*, $^3J = 3,7$ Hz, H-C(3)); 8,64 (br. s, NH).

Die Kopplungskonstanten des Cycloheptylringes wurden durch Simulation eines Spektrums eines vergleichbaren Siebenringes mit äquivalenter Symmetrieeigenschaft und anschließender Iteration an das gemessene Spektrum bestimmt. Die jeweiligen Angaben für chemisch äquivalente Protonen im entgegengesetzten Halbraum wurden der Einfachheit halber ausgelassen, da sie identische Kopplungen mit benachbarten Protonen aufweisen.-

EI-MS (70 eV): 266 (17, [*M*, ¹³C]⁺), 265 (100, *M*⁺), 236 (55, [*M* - C₂H₅]⁺), 220 (20), 192 (19, [*M* - CO₂C₂H₅]⁺), 179 (83, [*M* - C₄H₆O₂]⁺).-

HA-MS: 265,13140 (C₁₄H₁₉NO₄⁺); ber. 265,13141.-

6.2.11 Darstellung von Benzyl 4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carboxylat (36)



9,27 g (48,5 mmol) N-Formylglycinbenzylester wurden in 500 ml $CH_2Cl_2^*$ unter Argon gelöst. Anschließend gab man 67,5 ml (485 mmol) frisch destilliertes Triethylamin dazu und kühlte die Lösung mit einem Eisbad auf 0 °C. Nach 5 Minuten tropfte man langsam 4,44 ml (48,5 mmol) Phosphoroxychlorid zu. Die Lösung wurde für eine Stunde bei dieser Temperatur unter Argon gerührt. Nach Zugabe von 100 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung wurde 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch in einem Scheidetrichter, der 200 ml Wasser enthielt, überführt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit CH_2Cl_2 nachextrahiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei etwa 35 °C im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Nach kurzem Trocknen im Hochvakuum wurde das Benzylisocyanoacetat in 300 ml THF* gelöst. In einem 3-Hals-Kolben wurden 8,15 g (72,6 mmol) KO-tBu unter Argon vorgelegt und in 440 ml THF* suspendiert. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden die Benzylisocyanoacetatlösung und 7,15 g (24,32 mmol) festes **27** anschließend kurz hintereinander zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung der hellbraunen Lösung mit gesättigter Natriumchloridlösung und dreimaliger Nachextraktion mit je 50 ml CH_2Cl_2 wurden die vereinigten organischen Phasen über heißer Watte filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch zweimalige Flash-Chromatographie (Kieselgel, CH_2Cl_2 /AcOEt 9:1) gereinigt. Man erhielt 7,83 g (99,8 %) **36** als gelbliches Öl, welches langsam auskris-

tallisierte. Nach Kristallisation aus CHCl_3/n -Pentan wurden 5,31 g (67,1 % d. Th.) **36** erhalten; erneute Kristallisationen der Mutterlauge lieferten noch weitere 1,85 g (23,4 % d. Th) gleicher Reinheit. Die Mutterlauge enthielt noch weitere 662 mg (8,4 % d. Th.) Produkt, dessen Kristallisation jedoch nicht mehr gelang. Insgesamt erhielt man 7,16 g (83,3 % d. Th.) kristallines **36**.

Schmp.: 89 °C.-

DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1): R_f 0,50.-

IR (NaCl-Film): 3310s (N-H), 3033w (CH, arom.), 2923m und 2893m, sh (CH, aliph.), 1694s (C=O), 1571w, 1512w, 1455m und 1406m (C-C), 1289m, 1189m, 1125m, 1102m, 1058m und 1038m (C-O).-

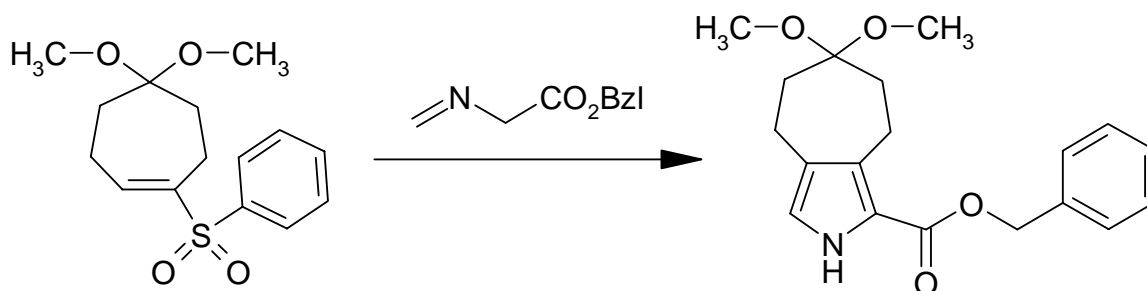
$^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): 1,81; 2,39 (2m, 2 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,59 (m, 2 H-C(4)); 3,18 (m, 2 H-C(8)); 4,00 (m, 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 5,29 (m, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,65 (d, $^3J = 2,77$ Hz, H-C(3)); 7,9-7,28 (m, C_6H_5); 8,65 (br. s, NH).-

EI-MS (70 eV): 327 (76, M^+), 236 (100, $[M-\text{C}_7\text{H}_7]^+$), 174 (19), 153 (44), 91 (59, C_7H_7^+).-

HA-MS: 327,1470 ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4^+$); ber. 327,14706.-

Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_4$ (327,15): C 69,71, H 6,47, N 4,29;
 gef.: C 69,81, H 6,29, N 4,41.-

6.2.12 Darstellung von Benzyl-6,6-Dimethoxy-2,4,5,6,7,8-Hexahydro-cyclohepta[c]pyrrol-1-carboxylat (**40**)

**37** $C_{15}H_{20}O_4S$

296,39

40 $C_{19}H_{23}NO_4$

329,40

Entsprechend dem Verfahren zur Darstellung von **36** wurden 0,98 mg (6 mmol) N-Formylglycinbenzylester und 500 mg (1,68 mmol) Ensulfon **37** in 10 ml THF* umgesetzt, welches nach Reinigung durch Flash-Chromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1) 78,4 mg (86,9 %) **40** in Form eines orangebraunen Öles ergab.

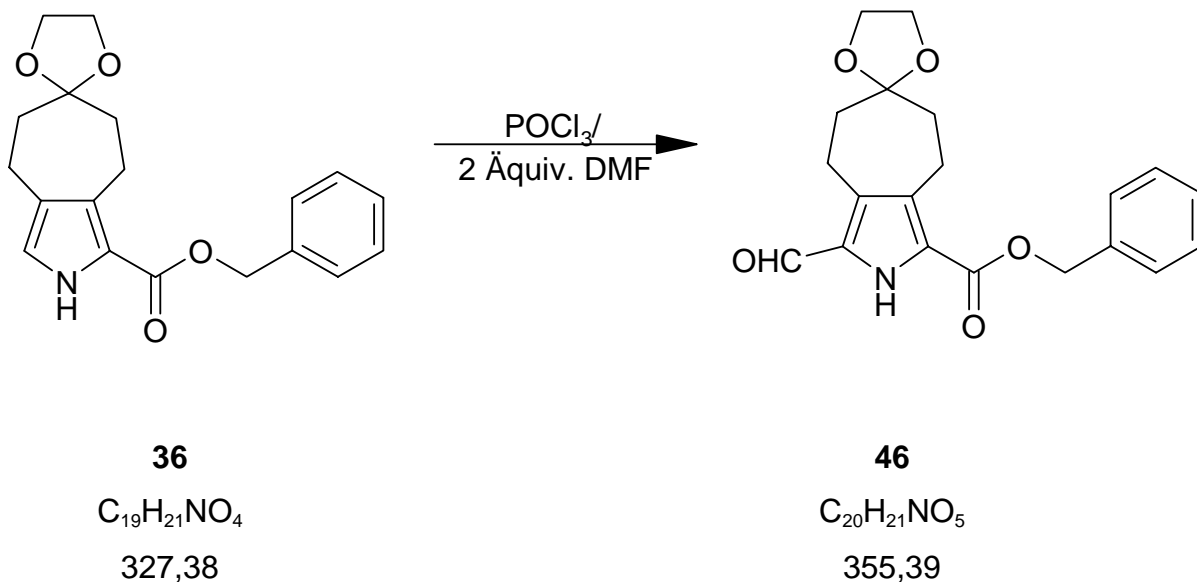
DC (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1): R_f 0,63.-

IR (KBr): 3350s, br (N-H), 3070w (CH, arom.), 2950m, sh (CH, aliph.), 2820w (O-Me), 1690s, br (C=O), 1645w und 1575w (C=C), 1510w, 1495w, 1445m, sh, 1430m, 1410s, 1370m, 1320w, sh (C-C), 1280s, 1250m, 1220w, sh, 1180s, sh, 1140s, 1110s, sh, 1060s und 1040s (C-O), 990m, 970m, sh, 865w, 760w, 720s, br und 695m (C=C-H).-

1H -NMR (360 MHz, $CDCl_3$): 2.60 (m, 6 H-C), 3.20 (m, 2 H-C), 3.49 (s, 2 H_3C-O), 5.30 (s, 2H, $CH_2-C_6H_5$), 6.72, (m, H-C(3)), 7.48 (m, C_6H_5), 8.86 (br. s, NH).-

EI-MS (70 eV): 329 (18, $[M^+]$), 298 (28, $[M-OCH_3]^+$), 297 (34), 238 (20, $[M-C_7H_7]^+$), 206 (66), 174 (28), 91 (100, $C_7H_7^+$).-

6.2.13 Darstellung von Benzyl-3-Formyl-4,5,7,8-tetrahydrospiro-[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carboxylat (**46**)



In einem 50 ml L\u00f6wenthalkolben wurden unter einer Argonatmosph\u00e4re 393,7 mg (1,2 mmol) **36** in 8 ml DMF* gel\u00f6st und auf gek\u00fchlt.

In einem separatem 10 ml-Kolben wurden 560 μl DMF* unter Argon bei 15 $^\circ\text{C}$ vorgelegt, zu dem anschlie\u00dfend langsam 330 μl POCl_3^* unter R\u00fchren zugetropft wurde. Nach 15 min\u00fctigem R\u00fchren entnahm man von dieser Vilsmeier-Reagenzl\u00f6sung 440 μl und gab es unter R\u00fchren tropfenweise zur Pyrroll\u00f6sung bei 5 $^\circ\text{C}$ zu. Anschlie\u00dfend wurde 45 min bei 41 $^\circ\text{C}$ \u00d6lbadtemperatur ger\u00fchrt.

Nach der Zugabe von 20 ml ges\u00e4ttigter Natriumacetatl\u00f6sung wurde noch f\u00fcr 15 Minuten bei dieser Temperatur ger\u00fchrt. Nach dem Abk\u00fchlen \u00fcberf\u00fchrte man die Reaktionsl\u00f6sung auf Eiswasser und extrahierte insgesamt f\u00fcnfmal mit CH_2Cl_2 . Die organischen Phasen wurden jeweils \u00fcber hei\u00dfer Watte filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft.

Nach der Reinigung mittels Flash-Chromatographie (40 g Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1) erhielt man 376,8 mg (88,5 %) **46** als gelber Feststoff. Die Umkristallisation aus CHCl_3/n -Pentan ergab 365,5 mg (85,8 %) farblose Kristalle.

Schmp.: 101 $^\circ\text{C}$.-

DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1): R_f 0,54.-

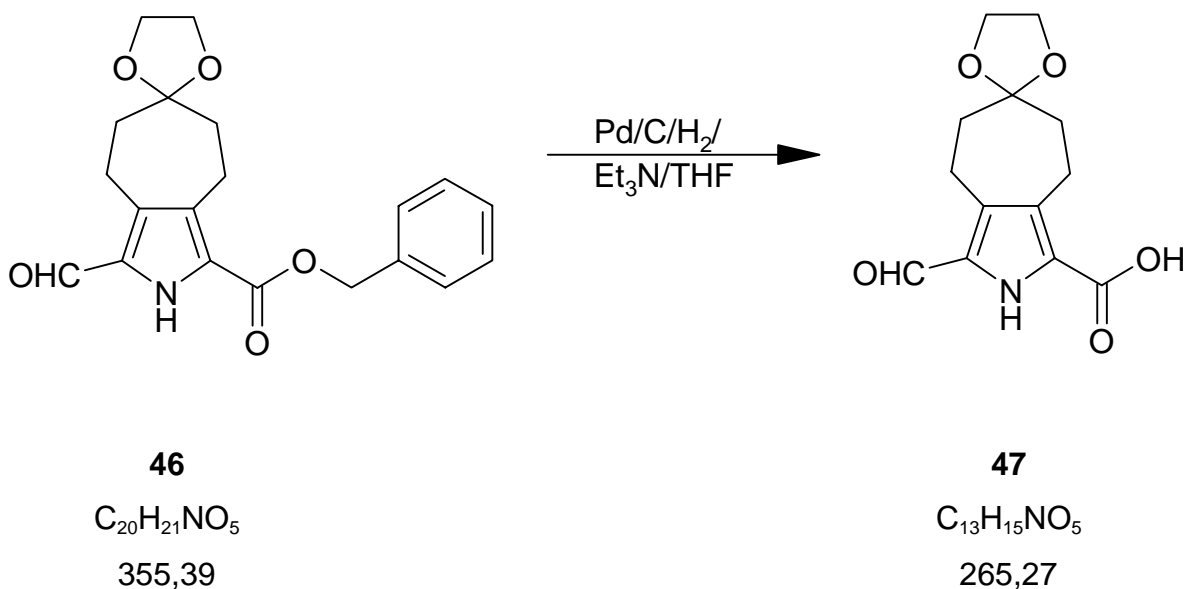
IR (KBr): 3298s (N-H), 2949m (CH, aliph.), 1705s (C=O), 1660s (C=O), 1560w und 1464m (C-C), 1253s, 1192m, 1109m, 1282m und 1032m (C-O), 983w, 947w.-

¹H-NMR (360 Mhz, CDCl₃): 1,84 (2m, 2 H-C(5), 2 H-C(7)); 2,91 (m, 2 H-C(4)); 3,07 (m, 2 H-C(8)); 4,02 (m, 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 5,32 (m, CH₂C₆H₅); 7,40 (m, C₆H₅); 9,37 (br. s, NH); 9,77 (s, CHO).-

EI-MS (70 eV): 355 (66, M⁺), 264 (100, [M-C₇H₇]⁺), 246 (22), 174 (12), 91 (96, [C₇H₇]⁺).-

Anal. ber. für C₂₀H₂₁N₁O₅ (355,39): C 67,59, H 5,97, N 3,94;
 gef.: C 67,69, H 6,04, N 3,87.-

6.2.14 Darstellung von 3-Formyl-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carbonsäure (47)



In einem 50 ml Kolben wurden 80 mg (225 μ mol) Formylbenzylester **46** in 15 ml THF* unter Argon gelöst und mit ein paar Tropfen Et_3N^* versetzt. Nach der Zugabe einer Spatelspitze Pd/C-Hydrierkatalysator wurde die Argonatmosphäre unter Rühren im Wasserstrahlvakuum evakuiert und mit Wasserstoffgas belüftet. Diesen Vorgang wiederholte man dreimal und ließ die Reaktionslösung für etwa eine halbe Stunde rühren. Nach der DC-Kontrolle, die kein Edukt mehr anzeigte, ließ man die H_2 -Atmosphäre entweichen.

Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite 521 entfernt und Reste des Rohproduktes vom Filtermaterial durch Nachspülen mit THF* befreit. Nach Einengen am Rotationsverdampfer entfernte man Reste von Triethylamin im Hochvakuum. Man erhielt 60 mg (100 %) **47** als weißlichen Feststoff⁸.

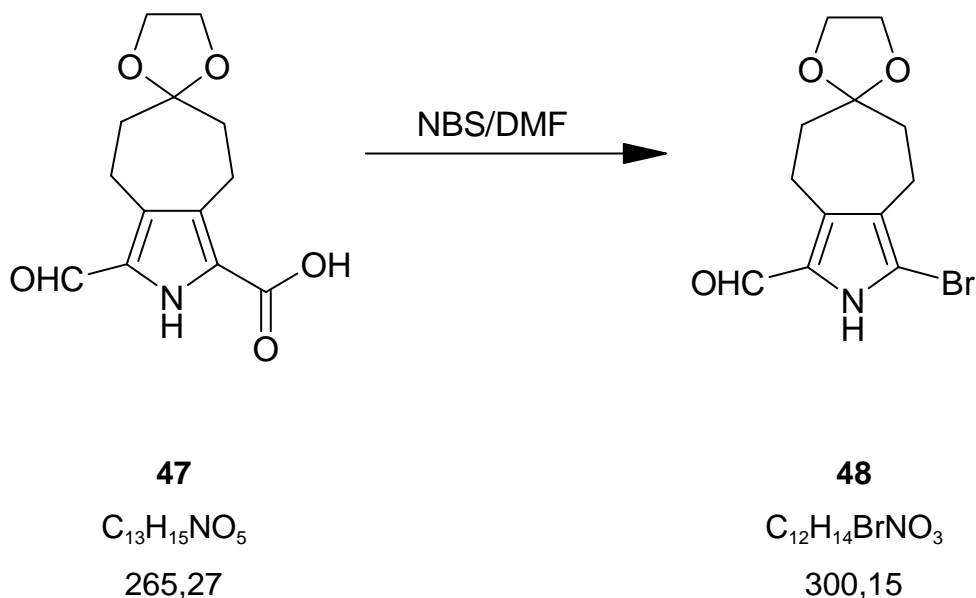
DC (Kieselgel, $CH_2Cl_2/AcOEt$ 9:1): R_f 0,1.-

EI-MS (70 eV): 265 (69, M^+), 221 (8, $[M-C_2H_4O]^+$), 86 (100), 44 (10, $C_2H_4O^+$).-

Wegen der Instabilität der Carbonsäure wurde auf eine weitergehende Charakterisierung verzichtet und die erhaltene Carbonsäure weiter roh umgesetzt.

⁸) In Versuchen mit kleineren Ansätzen konnte nur ein gelbliches Öl erhalten werden.

6.2.15 Darstellung von 3-Brom-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carbaldehyd (**48**)^[40]



60 mg (225 μmol) Pyrrolcarbonsäure **47** aus der vorgeschalteten Hydrolyse wurden in einem 50 ml Löwenthalkolben überführt und mit 2 ml DMF* unter einer Argonatmosphäre gelöst. Anschließend tropfte man langsam 80 mg (450 μmol) N-Bromsuccinimid in 2 ml DMF* mittels einer Spritze zu. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch für eine Stunde bei 50 °C gerührt⁹. Nach dem Abkühlen goß man die Reaktionslösung auf Eiswasser und extrahierte dreimal mit CH_2Cl_2 . Die organischen Phasen wurden jeweils über heißer Watte filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft.

Den Rückstand reinigte man durch Flash-Chromatographie (20 g Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1), der so erhaltene Öl kristallisierte man aus CHCl_3/n -Pentan um. Schließlich erhielt man 22,8 mg (33,7 %) rosafarbene Kristalle von **48** und 7,6 mg (11 %) produktenthaltende Mutterlauge.

Schmp.: 172 ° - 173 °C.-

DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1): R_f 0,21.-

⁹) Die Farbentwicklung ging vom gelb über hellbraun bis hin zu rosa.

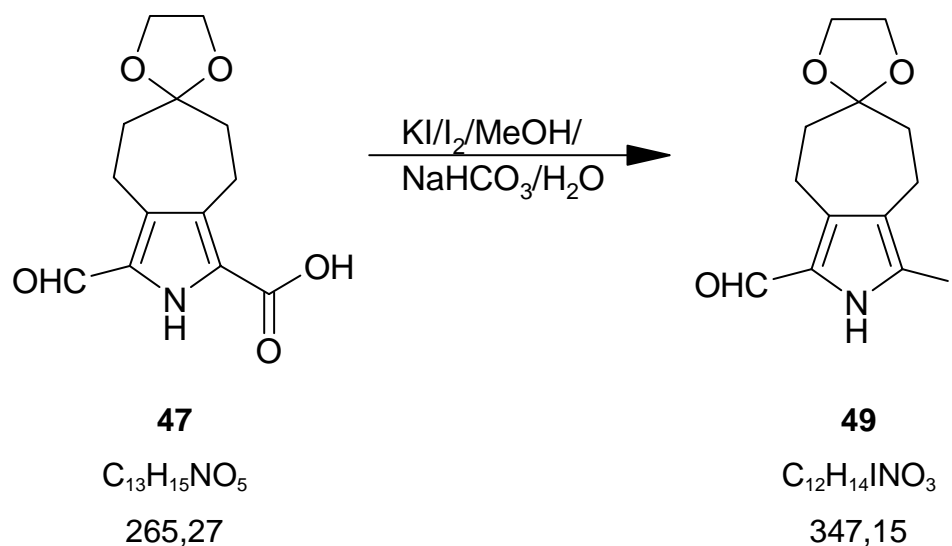
IR (KBr): 3222s (N-H), 3015w (CH, arom.), 2937m und 2880m (CH, aliph.), 1639s (C=O), 1428s, 1377m und 1339m (C-C), 1278w, 1200m, 1110m, 1068m und 1034m (C-O), 984w, 948w, 877w, 816m, 743w (C=C-H und C-Br).-

¹H-NMR (360 Mhz, CDCl₃): 1,80 (m, 2 H-C(5)), 1,87 (m, 2 H-C(7)), 2,57 (m, 2 H-C(4)), 2,9 (m, 2 H-C(8)), 4,01 (s, 2 H-C(4'), 2H-C(5')), 9,12 (br. s, NH), 9,49 (s, CHO). Die exakte Zuordnung der Protonensignale erfolgte mit Hilfe von 1D-HH-SEL-NOESY- und 1D-HH-SEL-COSY-Experimente. Zur Unterscheidung der CH₂-Gruppen wurde ein NOESY-Experiment mit der Einstrahlfrequenz bei 2,9 ppm durchgeführt, wobei der skalar koppelnde Partner die Formylgruppe bei 9,49 ppm gefunden wurde. Das SEL-COSY mit der Einstrahlfrequenz bei 2,9 ppm ergab eine Kopplung mit den Protonen bei 1,87 ppm (H-C(7)).-

EI-MS (70 eV): 301 (100, [M, ⁸¹Br]⁺), 299 (97, [M, ⁷⁹Br]⁺), 258 (12, [[M, ⁸¹Br]-C₂H₃O]⁺), 256 (31, [[M, ⁷⁹Br]-C₂H₃O]⁺), 220 (36, [M-Br]⁺), 213 (19), 186 (6), 148 (7), 118 (5), 105 (10), 87 (13), 65 (11), 43 (17).-

HA-MS: 299,01580 (C₁₂H₁₄NO₃⁷⁹Br⁺); ber. 299,01572.-

6.2.16 Darstellung von 3-Iod-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carbaldehyd (**49**)



181 mg (2,16 mmol) Natriumhydrogencarbonat wurden in 20 ml destilliertem Wasser gelöst und zu 143 mg Pyrrolcarbonsäure¹⁰ **47**, die in einem 100 ml Löwenthalkolben vorgelegt wurde, unter einer Argonatmosphäre zugefügt¹¹. Die Lösung wurde bis zur vollständigen Auflösung der Carbonsäure bei 71 °C Ölbadtemperatur gerührt. In der Zwischenzeit wurden 266 mg (1,6 mmol) Kaliumiodid und 150 mg (670 µmol) doppelt sublimiertes Iod in 6 ml MeOH* im Ultraschallbad gelöst. Mittels eines 10 ml Tropftrichters gab man die braunfarbene Iodlösung bei 71 °C Ölbadtemperatur tropfenweise hinzu, wobei sich an der Eintropfstelle die Reaktionslösung braun-gelb färbte. Die Zutropfgeschwindigkeit wurde so gewählt, daß vor der Zugabe des darauffolgenden Tropfens die Reaktionslösung farblos wurde (15 - 30 Minuten).

Nach Beendigung der Zugabe ließ man die gelbliche Reaktionslösung noch für weitere 10 Minuten bei 71 °C rühren. Nach Zugabe zweier Spatelspitzen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ließ man abkühlen.

Man extrahierte man die wäßrige Phase viermal mit CH_2Cl_2 und die organischen Phasen wurden jeweils über heißer Watte filtriert, am Rotationsverdampfer eingengt und im Hochvakuum getrocknet.

Der Rückstand, ein langsam auskristallisierendes schwarzes Öl, wurde mit Flash-Chromatographie (30 g Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1) gereinigt und aus $\text{CHCl}_3/$

10) Diese Menge wurde durch Hydrogenolyse von 190 mg (548 µmol) Ester **46** erhalten. In Versuchen mit noch größeren Ansätzen wurden geringere Ausbeuten erzielt.

11) Es wurde stets eine Gasentwicklung (CO_2) beobachtet.

n-Pentan umkristallisiert. Es wurden 75 mg (31,4 %) farblose Kristalle¹² und 15 mg (3,8 %) braungefärbte produktthaltige Mutterlauge erhalten. Insgesamt wurden 90 mg (47 %) Iodpyrrol **49** synthetisiert.

Schmp.: 189 ° - 190 °C.-

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1): R_f 0,3.-

IR (KBr): 3217*m* (N-H), 2948*w* und 2877*w* (CH, aliph.), 1644*s* (C=O), 1438*w*, 1422*w* und 1375*m* (C-C), 1195*w*, 1111*m*, 1068*w* und 1032*w* (C-O), 745*w* (C-I).-

¹H-NMR (360 Mhz, CDCl₃): 1,79 (*m*, 2 H-C(5)); 1,87 (*m*, 2 H-C(7)); 2,54 (*m*, 2 H-C(4)); 2,91 (*m*, 2 H-C(8)); 4,02 (*m*, 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 8,93 (br. *s*, N-H); 9,40 (*s*, CHO). Die Unterscheidung der CH₂-Protonen erfolgte bereits beim Brompyrrolaldehyd **48**; hier liegt ein analoger Fall vor, wodurch auf weiterführende NOESY- und COSY-Experimente verzichtet wurde.-

EI-MS (70 eV): 347 (91, *M*⁺), 304 (20, [*M*-C₂H₃O]⁺), 285 (19), 274 (20, [*M*-C₂H₄O-CHO]⁺), 261 (30), 260 (23), 233 (11), 220 (46, [*M*-I]⁺), 176 (22, [*M*-C₂H₄O-I]⁺), 148 (21), 147 (21), 134 (17), 130 (13), 120 (15, [*M*-C₇H₁₂O₂]⁺), 119 (12), 118 (22), 106 (35), 105 (45), 104 (24), 103 (11), 93 (10), 91 (14), 87 (100), 79 (23), 77 (23), 45 (10), 43 (11).-

HA-MS: 347,00173 (C₁₂H₁₄IN₁O₃⁺); ber. 347,00183.-

12) Im Laufe der Lagerzeit zersetzt sich allmählich das Produkt, was durch eine schwarz-violette Färbung indiziert wird (Iodausbau).

Röntgenstrukturanalyse von 3-Iod-1-formyl-4,5,7,8-tetrahydrospiro-[cyclohepta[c]-6,2'-[1,3]dioxolan]-2H-pyrrol 49:

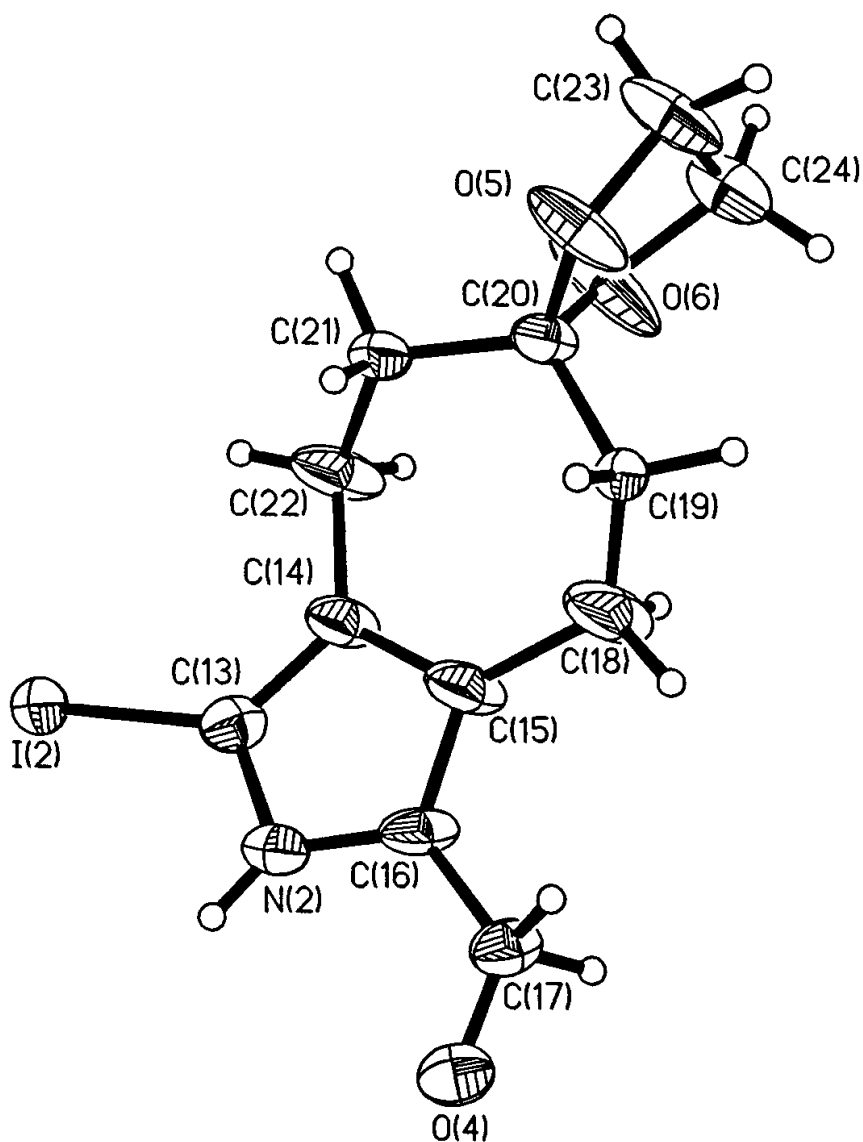


Fig. 11: Röntgenstrukturgraphik von 49.

6.2.17 Darstellung von 3-Formyl-4,5,7,8-tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carbonitril (**62**)



94 mg (431 μ mol) 4,5,7,8-Tetrahydrospiro[cyclohepta[c]pyrrol-6(2H),2'-[1,3]dioxolan]-1-carbonitril **30** wurde in 10 ml DMF* unter Inertgasatmosphäre gelöst und auf 5 °C gekühlt. In einem separaten Kolben wurden 210 μ l (2,62 mmol) DMF* auf 15 °C gekühlt und unter Zuhilfenahme einer Spritze tropfenweise mit 120 μ l (1,31 mmol) POCl₃ versetzt. Danach ließ man die Reagenzlösung für weitere 15 Minuten bei dieser Temperatur rühren. Nach Ablauf dieser Zeit entnahm man mit Hilfe einer Spritze von dieser Lösung 163 μ l und gab sie tropfenweise in den Kolben mit gelöstem Edukt **30**. Nach Beendigung der Zugabe erhitzte man die Lösung auf 41 °C und ließ diese für 16 h unter dieser Temperatur rühren. Die orange-braun gefärbte Lösung wurde mit gesättigter Natriumacetatlösung versetzt und 15 min bei 45 °C hydrolysiert.

Nach Abkühlen wurde die Lösung auf Wasser gegossen, dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und über Watte filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand am Kugelrohr vom verbliebendem DMF befreit. Den so erhaltenen Feststoff eluierte man über 20 g Matrex-Kieselgel mit CH₂Cl₂/AcOEt 9:1; der Rückstand wurde aus CHCl₃/*n*-Pentan umkristallisiert.

Ausbeute: 64,7 mg (61 %) **62**.

Schmp.: 180 °C.-

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1): R_f 0,31.-

IR (KBr): 3259*m* (NH), 3026*w* (CH, arom.), 2928*s* und 2887*m* (CH, aliph.), 2855*m* (CH₂-O), 2728*w*, 2222*s* (CN), 1653*s* (CHO), 1464*m* und 1386*m* (C-C), 1203*m*, 1115*m*, 1085*m* und 1029*m* (C-O), 949*m*, 876*m* und 825*w* (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 1,89 (*m*, 2 H-C(5)); 1,95 (*m*, 2 H-C(7)); 2,81 (*m*, 2 H-C(8)); 2,98 (*m*, 2 H-C(4)); 4,09 (*m*, 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 9,34 (br. *s*, N-H); 9,81 (*s*, CHO). Die exakte Zuordnung der Protonensignale erfolgte mit Hilfe zweier 1D-HH-SEL-NOESY-Experimente. Zur Unterscheidung der CH₂-Gruppen wurde ein NOESY-Experiment mit der Einstrahlungsfrequenz bei 2,98 ppm durchgeführt, wobei der koppelnde Partner die Formylgruppe bei 9,81 ppm und die Methylenprotonen bei 1,89 ppm gefunden wurde. Das Einstrahlen bei 2,81 ppm ergab nur einen koppelnden Partner bei 1,95 ppm.-

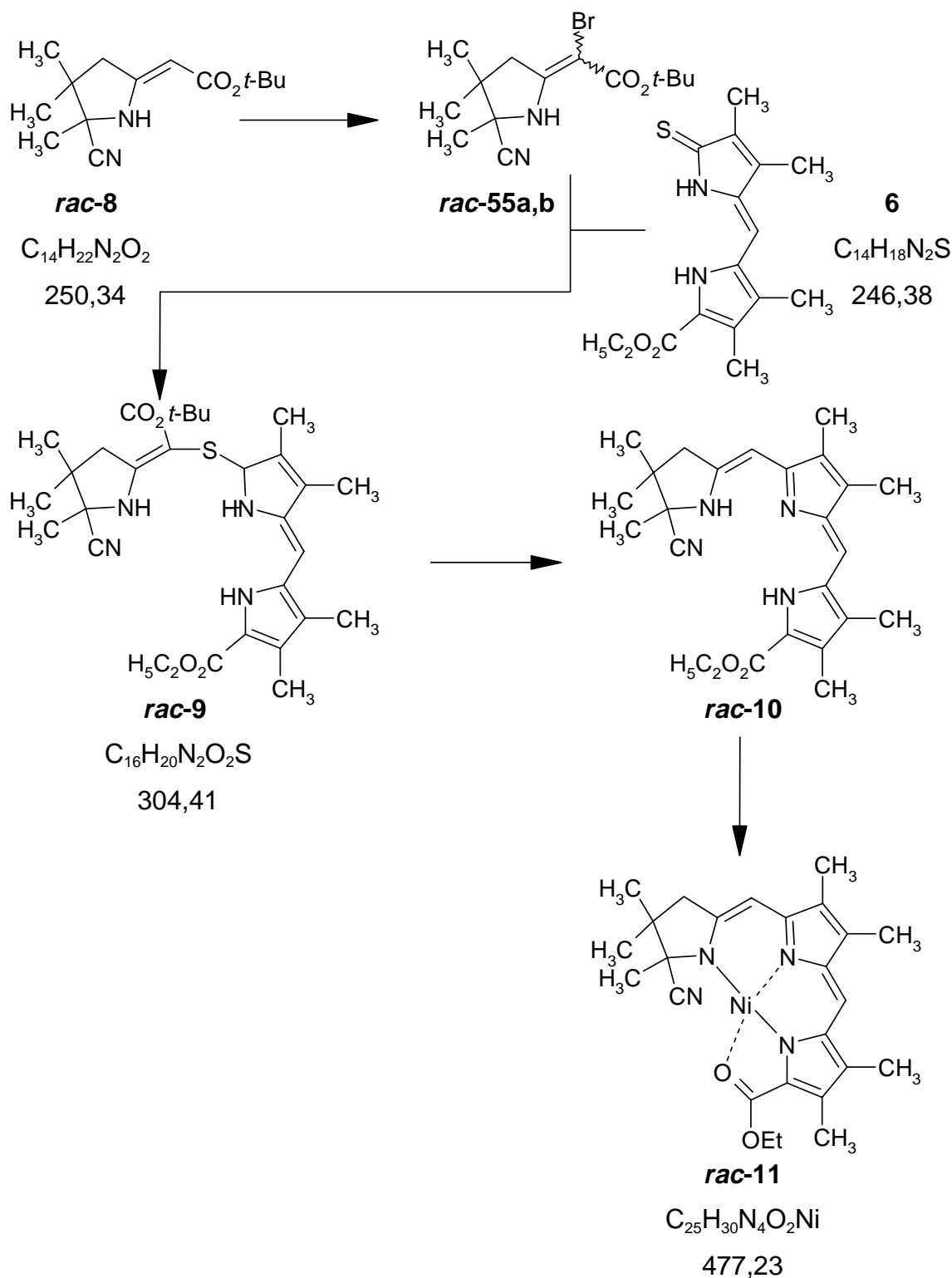
EI-MS (70 eV): 247 (14, [*M*, ¹³C]⁺), 246 (100, *M*⁺), 216 (6), 203 (11, [(*M*+1)-C₂H₄O]⁺), 202 (6, [*M*-C₂H₄O]⁺), 201 (11), 184 (8), 175 (5), 174 (19), 173 (34), 172 (14), 171 (5), 160 (21), 159 (31), 157 (8), 155 (5), 147 (7), 146 (15), 145 (16), 143 (10), 142 (6), 133 (8), 132 (24), 131 (48), 130 (6), 129 (9), 119 (5), 118 (10), 117 (7), 116 (8), 105 (17), 104 (23), 103 (8), 102 (7), 99 (5), 97 (7), 91 (12), 90 (6), 89 (6), 88 (5), 87 (61), 86 (7), 86 (14), 84 (20), 83 (6), 78 (8), 77 (21), 76 (6), 73 (11), 71 (10), 69 (10), 67 (6), 65 (12), 64 (7), 63 (6), 57 (18), 56 (6), 55 (19), 53 (9), 52 (7), 51 (9), 51 (11), 49 (33), 47 (5), 46 (15), 44 (18), 44 (20), 43 (20), 42 (18), 40 (15), 29 (8), 29 (5), 27 (12), 17 (17). -

HA-MS: 246,10070 (C₁₃H₁₄N₂O₃⁺); ber. 246,10045.-

Anal. ber. für C₁₃H₁₄N₂O₃ (248,66): C 63,40, H 5,73, N 11,38;
gef.: C 64,23, H 6,20, N 10,66.-

6.3 Synthese des ABC-Tricyclus

6.3.1 Darstellung von 14-Cyan-1-ethoxycarbonyl-12,13,14,17-tetrahydro-2,3,7,8,13,13,14-heptamethyl-15*H*-tripyrrinato-nickel(II) (*rac*-11)^[61c]



Eine Lösung von 100 mg (0,4 mmol) (*Z*)-*t*-Butyl-(5-Cyan-4,5-dihydro-4,4,5-trimethyl-1*H*-pyrrol-2(3*H*)-yliden)acetat¹³ **rac-8** in 4 ml CH₂Cl₂* versetzte man unter Rühren und Argonschutz im Dunkeln mit 74,8 mg (0,42 mmol) *N*-Bromsuccinimid und ließ 20 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Nach abgelaufenen 19 Minuten wurde 116 mg (0,38 mmol) (*Z*)-Ethyl-5-(2,5-Dihydro-3,4-dimethyl-5-thioxo-1*H*-pyrrol-2-yliden-methyl)-3,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylat **6** in 15 ml CH₃CN* unter Argon gelöst und mit 238 µl (1,6 mmol) DBU* versetzt¹⁴. Zu dieser Lösung gab man die Lösung mit **rac-55** und spülte mit CH₂Cl₂* nach. Nach 40 minütigem Rühren bei Raumtemperatur unter Argon- und Lichtschutz wurde das gelb-orangefarbene Gemisch mit 10 ml CH₂Cl₂ in 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organischen Phasen wurden über heißer Watte filtiert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Den Rückstand chromatographierte man an 20 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit CH₂Cl₂/Petrolether 2:1, wobei das gelbe Produkt zuerst eluiert wurde¹⁵. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen im Hochvakuum erhielt man 200 mg (95,3 %) DC-einheitlichen Ethyl-5-{5-[(*t*-Butoxycarbonyl)(5-cyan-4,5-dihydro-4,4,5-trimethyl-1*H*-pyrrol-2(3*H*)-yliden)methylthio]-3,4-dimethyl-2*H*-pyrrol-2-ylidenmethyl}-3,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylat **rac-9**, der roh weiter umgesetzt wurde.

200 mg (0,362 mmol) **rac-9** wurden in 70 ml Benzol* und 7 ml Trifluoressigsäure gelöst¹⁶, mit 498 mg (2,58 mmol) Tris-(cyanoethyl)-phosphin versetzt und unter Rühren und Argonschutz bei 80 °C Ölbadtemperatur am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen goß man die tiefrote Lösung mit 80 ml CH₂Cl₂ auf 50 ml Eiswasser und extrahierte noch dreimal mit je 50 ml CH₂Cl₂. Die organischen Phasen wurden jeweils mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung¹⁷ gewaschen, über heißer Watte filtiert und am Rotationsverdampfer eingedampft. Den Rückstand filtrierte man über 70 g Alox (neutral, Aktivität II-III) mit CH₂Cl₂. Die erste orangefarbene Fraktion engte man am Rotationsverdampfer ein und trocknete im Hochvakuum, welches 141,8 mg (88,9 %)

13) Dargestellt nach Lit. [61a] und [61b]. Anm.: Es besteht die Voraussetzung, daß der Ring A-Baustein kristallin eingesetzt werden muß. In Vorversuchen mit öligem Ring A-Baustein traten zu hohe Ausbeuteverluste auf, die Aufarbeitung nach der bromierenden Kupplung wurde außerdem erschwert. Die Reinigung des Bausteins konnte wie folgt durchgeführt werden: Von den drei Fraktionen trennte man die dritte durch Flash-Chromatographie mit Kieselgel an einer Säule mit 5 cm Durchmesser ab. Anschließend wurde eine RP18-Chromatographie durchgeführt, wobei die erste Fraktion das Produkt enthält ist. Auf diese Weise erhielt man ein farbloses Öl, das aus wenig Ether/*n*-Hexan bei -18 °C auskristallisierte^[60].

14) Die Lösung verfärbte sich violett.

15) In Versuchen, bei denen öliges Ring-A Baustein eingesetzt wurde, gab es keine scharfe Trennung zwischen dem gelben Produkt und der zweiten orangefarbenen Fraktion.

16) Hierbei kam es zu einer raschen Dunkelrot-Violett-färbung.

17) Anm.: Die Menge an gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung muß reichlich bemessen sein, damit ein Farbumschlag von rot nach gelb erfolgt.

orangefarbener Feststoff ergab. Den rohen Rückstand löste man in 6 ml CH₂Cl₂ und fügte ein Lösung aus 386 mg (1,56 mmol) Nickel(II)-acetat-tetrahydrat in 6 ml Methanol sowie 492 mg (6 mmol) Natriumacetat in 4 ml Methanol unter Rühren und Argon-schutz zu.

Nach 20 Minuten Rühren bei Raumtemperatur überführte man das tiefrote Gemisch auf 50 ml Eiswasser und extrahierte viermal mit je 20 ml CH₂Cl₂. Die organischen Phasen wurden über heißer Watte filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Nach der Chromatographie über 20 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit CH₂Cl₂/Petrolether 2:1 erhielt man 155,7 mg (85,9 %, Lit.^[61b]: 85 %) tiefrotes 14-Cyan-1-ethoxycarbonyl-12,13-14,17-tetrahydro-2,3,7,8,13,13,14-heptamethyl-15H-tripyrinat-nickel(II) **rac-11**, welches anschließend aus CH₂Cl₂ /*n*-Pentan umkristallisiert wurde. Man erhielt 130 mg **rac-11** in Form langer roter Nadeln. Die Mutterlauge enthielt noch 25 mg **rac-11**¹⁸.

Schmp.: 208 °C.-

UV/Vis (Ethanol, KU): 296 (19160), 330 (19070), 341 (21870), 469 (4950), 503 (11780), 539 (24020).-

IR (KBr): 2915 m und 2856 m (CH, aliph.), 2233 s (CN), 1568 s , 1500 s , 1462 s und 1383 s (C-C), 1318 s , 1268 m , 1187 m , 1132 m , 1105 m und 1018 w (C-O), 971 w , 820 w , 782 w , 754 w , 728 w (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 1,119; 1,28; 1,77 (3 s , 3 H-C-C(1), 6 H-C-C(2)); 1,43 (t , X-Teil des ABX₃-Systems, J_{AX} = J_{BX} = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃); 2,06; 2,18; 2,19 und 2,26 (4 s , H₃C-C(7), H₃C-C(8), H₃C-C(12), H₃C-C(13)); 2,67 und 2,84 (2 d , A'B'-System, 2J=15,7 Hz, H₂C(3)); 4,59 und 4,65 (m , AB-Teil des ABX₃-Systems, J_{AB} = 11 Hz, J_{AX} = J_{BX} = 7 Hz, CO₂CH₂CH₃); 5,52 (s , H-C(5)); 6,56 (s , H-C(10)).-

EI-MS (70 eV): 480 (8, [M, ⁶²Ni]⁺), 479 (14, [M, ⁶¹Ni]⁺), 478 (42, [M, ⁶⁰Ni]⁺), 477 (29, [M, ⁵⁹Ni]⁺), 476 (100, [M, ⁵⁸Ni]⁺), 450 (6, [(M, ⁵⁸Ni)-CN]⁺), 449 (13), 448 (5, [(M, ⁵⁸Ni)-OC₂H₅]⁺), 423 (7), 422 (5), 421 (15, [(M, ⁵⁸Ni)-CN-OC₂H₅]⁺), 403 (7, [(M, ⁵⁸Ni)-CO₂C₂H₅]⁺), 377 (5), 376 (5), 224 (6), 211 (5), 210 (10).-

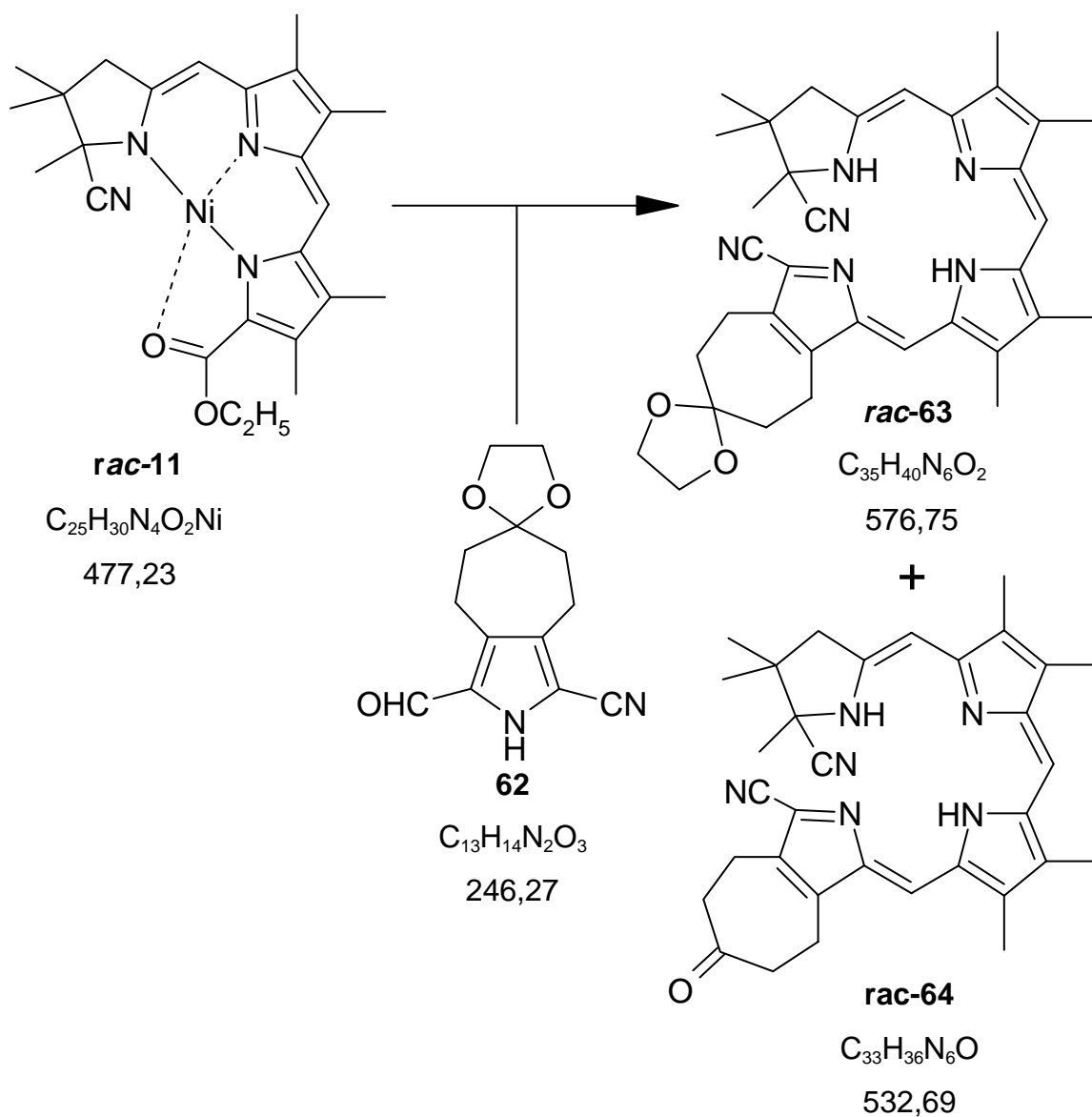
¹⁸) Die Qualität reichte für die Umsetzung zum Chlorin aus.

Isotopenverteilung des M⁺-Peaks:

	482	481	480	479	478	477	476
Ber.	2	1,9	7,8	13,8	43,2	29,6	100
Gef.	1,6	1,9	7,6	13,6	41,9	29	100

6.4 Synthese der Chlorine

6.4.1 Darstellung von 1-[[5-[5-[(5-cyano-4,4,5-trimethyl-pyrrolidin-2-yliden)methyl]-3,4-dimethyl-2*H*-pyrrol-2-yliden]methyl-3,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl]methylen]-4,5,7,8-tetrahydrocyclohepta[*c*]-6,2'(1,3-dioxolan)-2*H*-pyrrol-3-carbonitril (*rac*-63) und 1-[[5-[5-[(5-cyano-4,4,5-trimethyl-pyrrolidin-2-yliden)methyl]-3,4-dimethyl-2*H*-pyrrol-2-yliden]methyl-3,4-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-yl]methylen]-4,5,7,8-tetrahydrocyclohepta[*c*]-6,2'(1,3-dioxolan)-2*H*-pyrrol-3-carbonitril (*rac*-64)



Hydrolyse: 5 mg (10,5 μmol) Nickeltricyclus **rac-11** wurden in 2 ml THF* unter einer Argonatmosphäre gelöst, mit 0,9 ml einer 5 N Lösung (2,8 mmol) von KOH in Methanol/Wasser 9:1 unter Rühren versetzt und bei 70 °C Ölbadtemperatur 30 bis 45 Minuten lang hydrolysiert (DC-Kontrolle).

Nach dem Abkühlen überführte man das Reaktionsgemisch mit 10 ml CH_2Cl_2 in einen Scheidetrichter, der mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gefüllt war. Nach erschöpfendem Extrahieren mit je 30 ml CH_2Cl_2 wurden die organischen Phasen zur Trocknung jeweils über Watte filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der in einem 50 ml Löwenthalkolben überführte Rückstand wurde an der Ölpumpe für mindestens 15 Minuten getrocknet.

Kopplung des Ring D-Bausteins: Nach dreimaligem Belüften mit Argon setzte man den mit einem Magnetrührer versehenen Löwenthalkolben unter einem mit Argon gefüllten Rückflußkühler. Anschließend löste man 3,9 mg (16 μmol) Formylcyanopyrrol **62** in 2 ml CHCl_3^* in einem separaten Kolben unter einer Argonatmosphäre. Diese Lösung gab man unter Argon-Gegenstrom zum Löwenthalkolben zu und spritzte sofort 0,21 ml einer 0,4 N Lösung von wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure in CHCl_3^* zu. Nach dem Nachspülen mit 1 ml CHCl_3^* wurde das Reaktionsgemisch bei 70 °C refluxiert¹⁹. Nach 10 Minuten ließ man das Gemisch abkühlen und überführte es in einen mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gefüllten Scheidetrichter. Nach fünfmaligem Extrahieren mit CH_2Cl_2 filtrierte man über heiße Watte und entfernte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wurde sodann an 30 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1 chromatographiert, wobei die tiefblaue Produktfraktion fast an der Lösungsmittelfront lief und Nickelsalze am Start verblieben. Man erhielt 4,4 mg (73 - 78 %²⁰) eines Gemisches von Cyanobilinketon **rac-64** und -ketal **rac-63**.

DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1): $R_f^1 = 0,72$; $R_f^2 = 0,62$.-

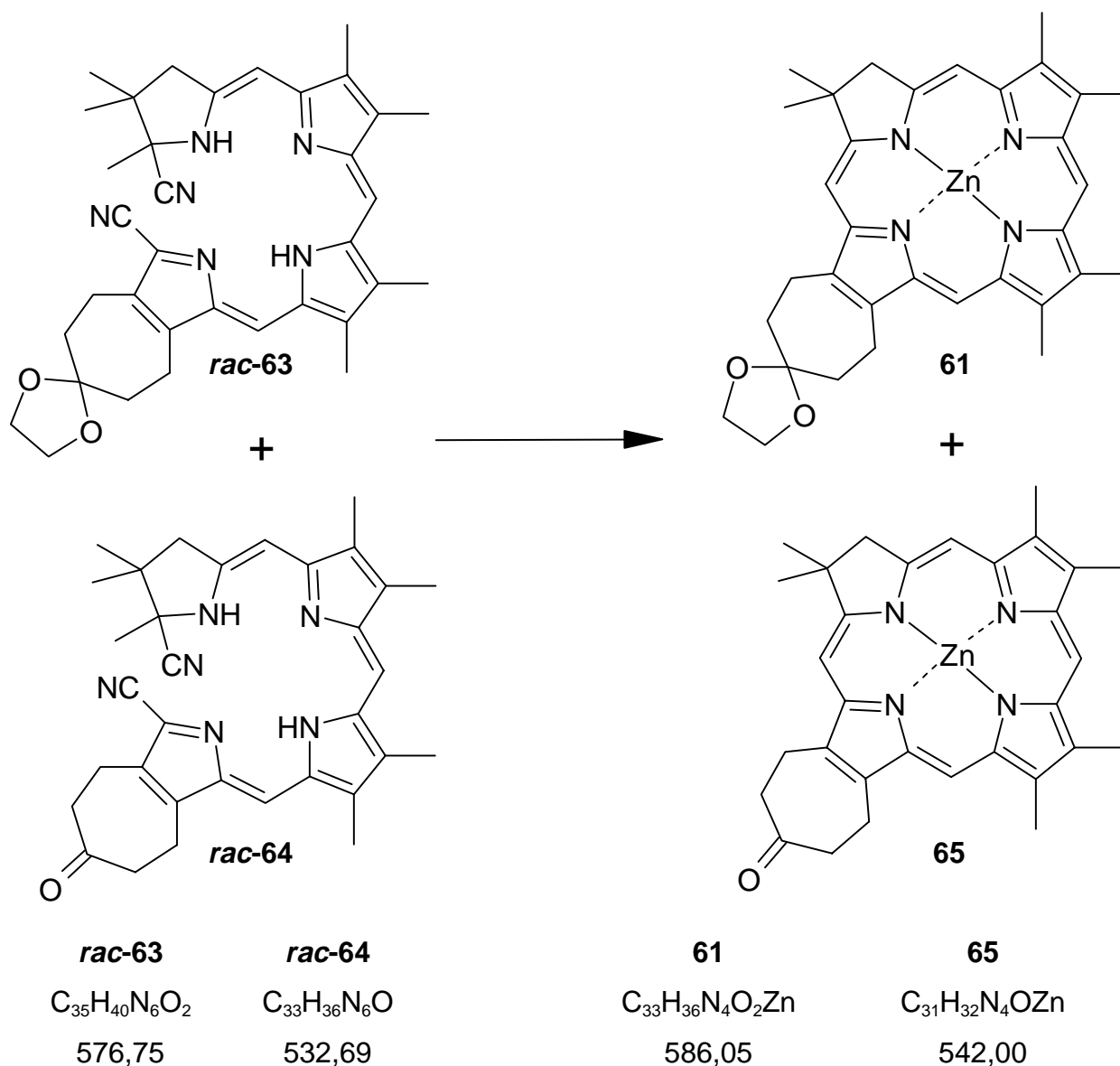
UV/Vis (CHCl_3 , KU, rel. Intensität): 370 (0,235), 570 (0,106), 608 (0,107).-

DCI-MS ($\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$): 576 (12, $[\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_2]^-$), 533 (15, $[\text{C}_{32}^{13}\text{CH}_{36}\text{N}_6\text{O}]^-$), 532 (100, $[\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}]^-$), 507 (12, $[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}]^-$).-

19) Nach 2 Minuten trat eine Blau-Rotfärbung ein; nach 5 Minuten ist die Lösung blau-grün gefärbt.

20) Die Ausbeute konnte wegen Vorliegen eines Gemisches nur als Intervall zwischen den Ausbeuten des Ketons bzw. Ketals bestimmt werden. Der Anteil des Chlorinketals überwog mengenmäßig erheblich gegenüber dem des Chlorinketons.

6.4.2 Darstellung von [1,2,4,5-Tetrahydro-9,10,14,15,20,20-hexamethyl-24*H*, 26*H*-cyclohepta[b]-3,2'-(1,3-dioxolan)-porphin]zink (61) und [3-Oxo-1,2,4,5-Tetrahydro-9,10,14,15,20,20-hexamethyl-24*H*, 26*H*-cyclohepta[b]-porphin]zink (65)[62]



4,4 mg Zinksecochloringemisch **rac-63** und **rac-64** wurden mit CH_2Cl_2 in eine Glasampulle²¹, die mit einem Mikromagnetrührstäbchen versehen war, überführt und unter Argonstrom eingedampft. Nach dem Trocknen am Vakuumarbeitsteil mit langer Schliffhülse im Ölpumpen-Hochvakuum gab man unter einer Argonatmosphäre mit Hilfe einer erwärmten Glaspipette 1 ml entgastes und frisch destilliertes Sulfolan²² in

21) Ausmaße: 1 cm Durchmesser; mit Chloroform gewaschen, im Trockenschrank bei ca. 100 °C getrocknet und unter Argonstrom abgekühlt.

22) Sulfolan wurde im beheizten Ultraschallbad im Ölpumpenvakuum entgast und mit Argon belüftet.

die Ampulle. Nach dem Erstarren des Lösungsmittels wurden 12 mg (52,5 μmol) Zinkacetat* und 452 μl (3,02 mmol) DBU* zugegeben.

Nach dem Einfrieren des Reaktionsgemisches in flüssigem Stickstoff am Arbeitsteil, dessen Zugang noch verschlossen war, evakuierte man hiernach die Ampulle für 5 Minuten. Der Zugang zur Ampulle wurde verschlossen und die Reaktionslösung mit einem auf 45 °C vorgeheizten Ultraschallbad geschmolzen²³. Nach Abklingen der Gasentwicklung beschallte man für 5 Minuten. Danach wurde das Gemisch wiederum eingefroren, jedoch diesmal 10 Minuten lang und die Entgasungsprozedur wie oben beschrieben dreimal wiederholt. Beim letzten Auftauprozeß trat keine Gasentwicklung mehr auf.

Die Ampulle wurde im evakuierten und tiefgefrorenen Zustand bei geöffnetem Zugang zum Arbeitsteil mit einem Butangas/Sauerstoffbrenner langsam und vorsichtig abgeschmolzen. Man plazierte die Ampulle in einem auf 145 °C vorgeheizten Ölbad und ließ 14 h bei dieser Temperatur rühren²⁴. Nach dem Abkühlen wurde die tiefgefrorene Ampulle mit einem Glasschneider geöffnet und mit CH_2Cl_2 überschichtet.

Zur Aufarbeitung überführte man die Lösung mit CH_2Cl_2 in einen mit gesättigter Natriumchloridlösung gefüllten Scheidetrichter und extrahierte erschöpfend mit CH_2Cl_2 . Die vereinigten organischen Phasen wurden über Watte filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das eventuell noch verbliebende Sulfolan wurde am Kugelrohr bei 120 °C entfernt und der schwarze Rückstand durch eine Flash-Chromatographie (30 g Matrex-Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1, 1 % Et_3N^*) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 3 mg (49 %) eines blauen Feststoffes.

Für analytische Zwecke wurde **61** aus $\text{CHCl}_3/n\text{-Pentan}$ umkristallisiert.

61:

Schmp.: > 350 °C (Zers.)-

DC (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 9:1): R_f 0,73.-

UV/Vis (CDCl_3 , PE): 398 (100309), 502 (4687), 536 (3750), 573 (4687), 617 (29999).-

23) Es tritt ein Farbumschlag von blau zu grün mit roter Fluoreszens. Dabei findet eine leichte Gasentwicklung statt.

24) Nach Ablauf dieser Zeit erhielt man eine türkisblau-grüne Lösung.

IR (NaCl): 3422w (OH von Wasserspuren), 3017w (CH, arom.), 2958s, 2926s (CH, aliph.), 2855s (CH₂-O), 1725m (C=O, Ethylacetat aus Chromatographie), 1620w (C=C), 1461m und 1379w (C-C), 1263m, 1216s und 1075m (C-O), 948w, 759s und 668m (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃ + Pyridin-Zusatz): 1,84 (s, 6 H-C-C(20)); 2,35 (m, 2 H-C(2), 2 H-C(4)); 3,15 und 3,28 (2s, 3 H-C-C(9), 3 H-C-C(10), 3 H-C-C(14), 3 H-C-C(15)); 3,89 (m, 2 H-C(1)); 3,99 (m, 2 H-C(5)); 4,12 (s, 2 H-C(4'), 2 H-C(5')); 4,36 (s, 2 H-C(19)), 8,38 (s, H-C(22)); 8,44 (s, H-C(17)); 9,37 (s, H-C(12)); 9,44 (s, H-C(7)).

Die Zuordnung der Methinprotonen an C(7), C(12), C(17), C(22) und Methylenprotonen an C(1) und C(5) erfolgte mittels 2D-NOESY des entsprechenden Chlorinketons **66**; die Auswertung wird dort besprochen.-

EI-MS (70 eV): 590 (7, [M, 2 × ¹³C, ⁶⁸Zn]⁺), 589 (19, [M, ¹³C, ⁶⁸Zn]⁺), 588 (34, [M, ⁶⁸Zn]⁺), 587 (18, [M, ¹³C, ⁶⁶Zn]⁺), 586 (46, [M, ⁶⁶Zn]⁺), 585 (22, [M, ¹³C, ⁶⁴Zn]⁺), 584 (73, [M, ⁶⁴Zn]⁺), 556 (5, [M-C₂H₄]⁺), 543 (5), 529 (7), 528 (8, [M-C₂O₂]⁺), 527 (8), 526 (7), 525 (6), 472 (6), 471 (5), 470 (11), 468 (5), 457 (6), 455 (7).-

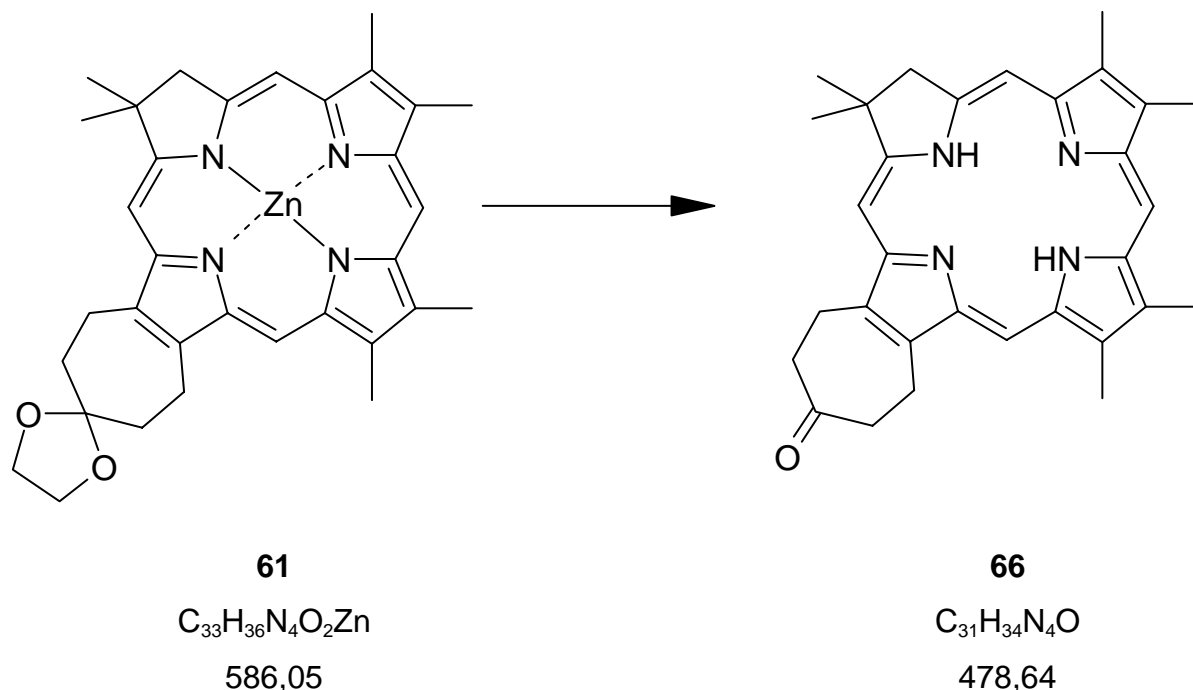
HA-MS: 584,21206 (C₃₃H₃₆N₄O₂⁶⁴Zn⁺); ber. 584,21295.-

Isotopenverteilung des M⁺-Peaks:

	590	589	588	587	586	585	584
Ber.	4,3	15,9	45,6	31,3	64,5	38,5	100
Gem.	10	25,6	47,1	25,2	62,6	30,6	100

Auf die Bestimmung analytischer Daten für **65** wurde verzichtet, da bei der nächsten Reaktion die Chlorine **61** und **65** das gleiche Produkt liefern.

6.4.3 Darstellung von 1,2,4,5-Tetrahydro-9,10,14,15,20,20-hexamethyl-24*H*,26*H*-cyclohepta[*b*]porphin-3-on (**66**)^[60]



2 mg (3,4 μmol) Chlorinketal **61**²⁵ wurden in 0,2 ml CH₃CN* unter einer Argonatmosphäre im Ultraschallbad suspendiert²⁶. Anschließend gab man 0,22 μl 70%-ige entgaste Perchlorsäure und 10 μl entsalztes H₂O mittels einer HPLC-Mikrospritze hinzu und ließ die violett-blaue Lösung für 15 Minuten bei Raumtemperatur rühren.

Nach Ablauf dieser Zeit überführte man die Reaktionslösung in einen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gefüllten Scheidetrichter. Nach erschöpfender Extraktion des grünegefärbten Produktes mit CH₂Cl₂ und Filtration über heißer Watte dampfte man die organische Phase ein und reinigte den Rückstand durch Flash-Chromatographie (Matrex-Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1, 1 % Et₃N*). Nach Umkristallisation aus CHCl₃/*n*-Pentan erhielt man 1,6 mg (97 %) mikrokristallines **66**.

Schmp.: >350 °C (Zers.).-

25) Aus Kap.6.4.2 erhaltenes Chlorin **61** enthielt in geringen Mengen Chlorin **66**, wodurch die Ausbeuten rechnerisch nur geringfügig verringerten.

26) In Vorversuchen wurden zusätzlich 0,5 ml CH₂Cl₂* als Lösungsmittel eingesetzt, was jedoch zu geringeren Ausbeuten an entschütztem Ketal führte. Es wurde daneben noch entmetalliertes Chlorinketal identifiziert. DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1): R_f = 0,5. IR (NaCl): 3342w, 3010m, 2917s, 2850s, 1615w, 1559w, 1522w, 1457w, 1163w, 1047w, 906w. UV/Vis (CHCl₃, PE): 383 (gesättigt), 494 (0,5), 521 (0,12), 591 (0,15), 613 (0,15), 645 (2,16). EI-MS (70 eV): 524 (12), 523 (39), 522 (100), 183 (9), 148 (5), 147 (5), 85 (23), 83 (36), 77 (5).

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1): R_f 0,66.-

UV/Vis (CHCl₃, PE): 390 (190945), 495 (11811), 593 (3937), 646 (61024).-

IR (KBr): 3340 w (NH), 3020 m (sh,CH, arom.), 2918 s und 2850 m (CH, aliph.), 1702 s (C=O), 1615 s , 1559 w und 1522 w (C=C), 1457 m (C-C), 1163 w und 1047 w (C-O), 906 w (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): -2,51 (br. s , 2 NH); 2,06 (s , 2 Me-C(20)); 3,37 (m , 2 H-C(4)); 3,42 (m , 2 H-C(2)); 3,39 und 3,49 (2 s , Me-C(9), Me-C(10), Me-C(14), Me-C(15)); 4,35 (m , 2 H-C(1)); 4,45 (m , 2 H-C(5)); 4,63 (s , 2 H-C(19)); 8,75 (s , H-C(22)); 8,91 (s , H-C(17)); 9,64 (s , H-C(12)); 9,69 (s , H-C(7)). Die Zuordnungen wurden durch 2D-NOESY-Experimente bestimmt. Folgende NOE-Wechselwirkungen wurden beobachtet: Das Methin-Proton von C(12) mit $\delta = 9.64$ zeigt eine Dipol-Dipol-Wechselwirkung zu den Protonen mit den Verschiebungen von 3,39 und 3,49, die den Me-C(14) und Me-C(10)-Protonen entsprechen. Das H-C(17) mit $\delta = 8.91$ koppelt mit Protonen von Me-C(19) mit $\delta = 4,63$ und Me-C(15) mit $\delta = 3,39$. Es treten weitere Kopplungen der Methin-Protonen von C(7), C(22) und der Methylen-Protonen im Cycloheptylring auf (Fig. 12).-

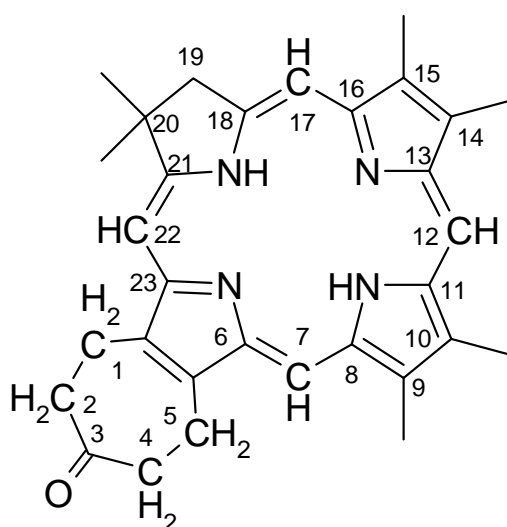


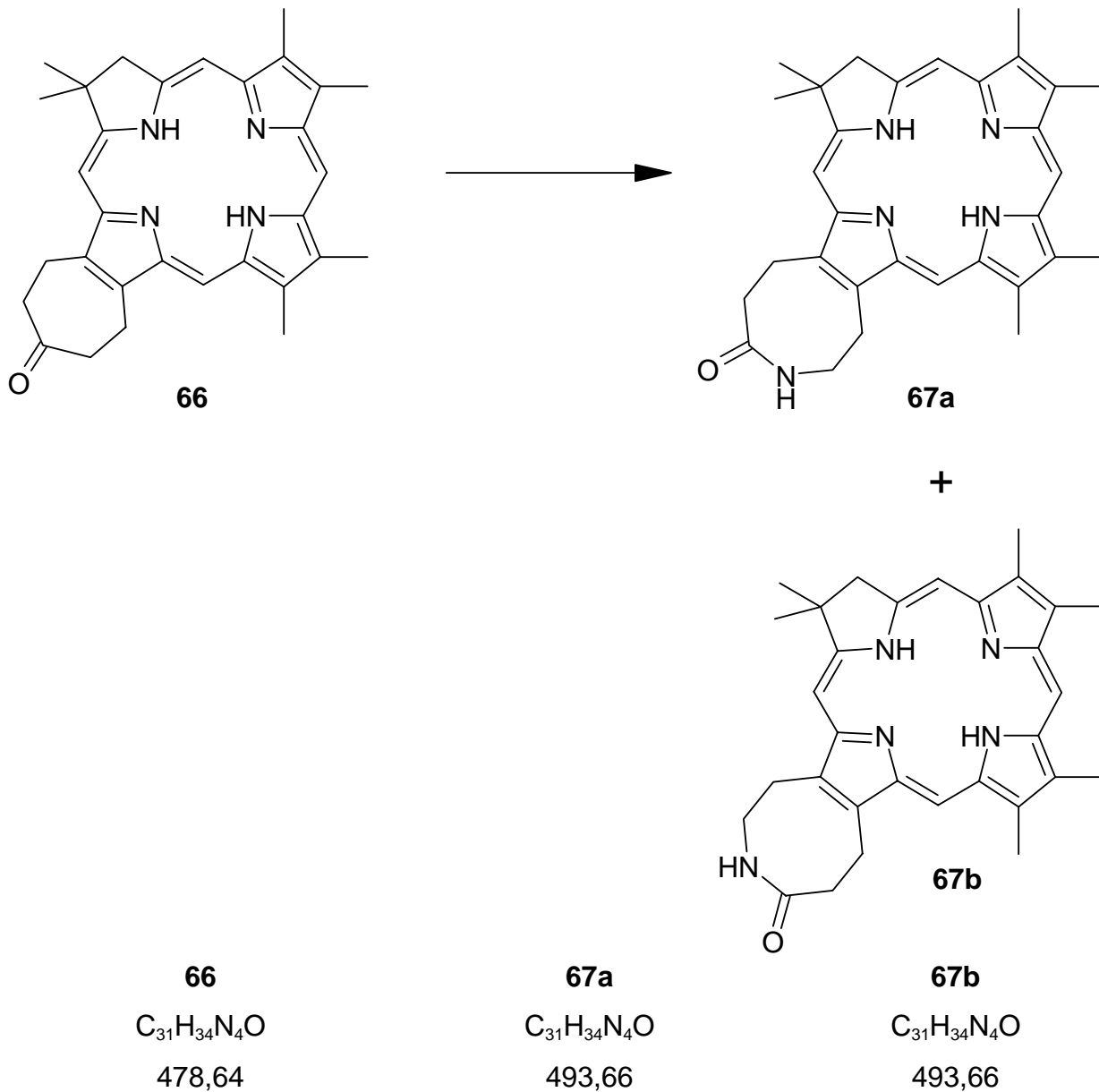
Fig. 12: Numerierungsschema von **66**.

EI-MS (70 eV): 480 (10, $[M, 2 \times ^{13}\text{C}]^+$), 479 (39, $[M, ^{13}\text{C}]^+$), 478 (100, M^+).-

HA-MS: 478,27265 ($\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}^+$); ber. 478,27325.-

Anal. ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O} \cdot 0,24 \text{CHCl}_3$ (507,33): C 73,39, H 6,76, N 11,04;
gef.: C 73,25, H 6,55, N 12,30.-

6.4.4 Darstellung von 1,2,3,5,6-Pentahydro-10,10,15,16,20,21-hexamethyl-25H,27H-[3,4-d]Azocanporphin-4-on (67a) und 1,2,3,5,6-Pentahydro-10,11,15,16,21,21-hexamethyl-25H,27H-[3,4-d]Azocanporphin-4-on (67b)



In einem 50 ml Löwenthalkolben wurden unter einer Argonatmosphäre 1 mg (2,1 μ mol) Keton **66** in 1 ml $CH_2Cl_2^*$ im Ultraschallbad gelöst und die Lösung mit Hilfe eines Eisbades auf 0 °C gekühlt.

In einem separaten Präparateglas, das unter Inertgasatmosphäre stand, wurden 0,8 mg *O*-Mesitylensulfonylhydroxylamin, das noch 40 % Wasser enthielt, in 1 ml CH₂Cl₂* im Ultraschallbad vollständig gelöst und zur grüingefärbten Chlorinketonlösung zugegeben. Anschließend ließ man für 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren²⁷.

Nach Ablauf der halben Stunde wurde die Chlorin-Lösung bei Raumtemperatur²⁸ bis zur Trockne einrotiert, mit 1 ml Benzol im Ultraschallbad gelöst und zum Kolben mit einer Suspension von 15 mg getrocknetem Alox Super I basisch in 0,1 ml MeOH* überführt. Die violettgefärbte Suspension ließ man anschließend für 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren²⁹.

Die Reaktionslösung wurde über eine D4-Glasfritte filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie (Matrex-Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1, 1 % Et₃N*) gereinigt und aus CHCl₃/*n*-Pentan umkristallisiert. Man erhielt 0,8 mg (77 %) **67a** und **67b** in mikrokristalliner Form.

Schmp.: >350 °C.-

DC (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1): R_f 0,81.-

HPLC (Nucleosil Chiral-2®, *n*-Heptan/Dioxan 70:30, 1 ml/min): t_R¹ = 16 min, t_R² = 17,5 min. Die Integralfläche von t_R² entspricht dem doppelten der Integralfläche von t_R¹.-

UV/Vis (CHCl₃, KU): 391 (126903), 495 (156637), 590 (2708), 616 (2655), 647 (45133).-

IR (KBr): 3436*m* (NH), 3020*w* (CH, arom.), 2924*s* und 2853*w* (CH, aliph.), 1732*m*, 1694*m*, 1653*m* (C=O), 1615*s* und 1520*w* (C=C), 1455*m* und 1367*m* (C-C), 1262*m*, 1192*s* und 1038*m* (C-O), 817*m*, 725*w* und 663*w* (C=C-H).-

¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 2,10 (*s*, 2 Me-C(10) von **A** bzw. 2 Me-C(21) von **B**); 3,44; 3,54 (*m*, Me-C(15), Me-C(16), Me-C(20), Me-C(21) von **A** bzw. Me-C(10), Me-C(11), Me-C(15), Me-C(16) von **B**); 3,45 (*m*, 2 H-C(2) von **B**); 3,46 (*m*, 2 H-C(5) von **B**); 3,50 (*m*, 2 H-C(5) von **A**); 3,53 (*m*, 2 H-C(2) von **A**); 4,45 (*m*, 2 H-C(6) von **A**); 4,49 (*m*, 2 H-

27) Die Farbe schlug sofort von grün zu blau um. Der R_f-Wert änderte sich von 0,66 auf 0,77 (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1).

28) Im einem Vorversuch wurde die Lösung in einem auf 40 °C vorgeheiztem Wasserbad einrotiert, wodurch sich das intermediär gebildete Oxim zerfiel.

29) Nach 5-10 Minuten schlug die Farbe allmählich von blau zu grün um. Der R_f-Wert erhöhte sich auf 0,81 (Kieselgel, CH₂Cl₂/AcOEt 9:1).

C(1) von **B**); 4,55 (*m*, 2 H-C(6) von **B**); 4,57 (*m*, 2 H-C(1) von **A**); 4,68 (*m*, 2 H-C(11) von **A** bzw. 2 H-C(20) von **B**); 5,37 (br. *s*, NH von **B**); 5,89 (br. *s*, NH von **A**); 8,75 (*s*, H-C(8) von **A**); 8,83 (*s*, H-C(23) von **B**); 8,93 (*s*, H-C(13) von **A** bzw. H-C(18) von **B**); 9,67 (*s*, H-C(8) von **B**, H-C(18) von **A** und H-C(13) von **B**); 9,74 (*s*, H-C(23) von **A**).

Da bei der Beckmann-Umlagerung von **66** zwei Konstitutionsisomere auftreten, wurde für das Chlorin, das in 1,5-facher Menge³⁰ in Relation zum regioisomeren Chlorin auftrat, der Index **A** vergeben. Das konstitutionsisomere Chlorin wurde mit **B** indiziert.

Die durchgeführten 2D-NOESY- und 2D-HH-COSY-Experimente ermöglichten eine Zuordnung der Protonensignale der Isomeren.

Fig. 13 zeigt die Korrelationen auf, die durch die jeweiligen Experimente aufgedeckt werden konnten. Die jeweiligen ³*J*-Kopplungen zwischen H-C(1) und H-C(2) sowie H-C(5) und H-C(6), die mittels 2D-HH-COSY bestimmt wurden, betragen etwa 8 Hz; eine Größe, die mit vergleichbaren Ringsystemen übereinstimmt^[65].

Es konnte durch die homonuklearen Experimente allerdings nicht die exakte strukturelle Zuordnung der Lactamstickstoff- bzw. Carbonylkohlenstoffatome der Konstitutionsisomere **A** und **B** (X und Y in *Fig. 13*) explizit bestimmt werden.

³⁰) Das Mengenverhältnis wurde durch Integration des entsprechenden ¹H-NMR-Spektrums mit CDCl₃/10 % Pyridin-d₅ als Lösungsmittel bestimmt.

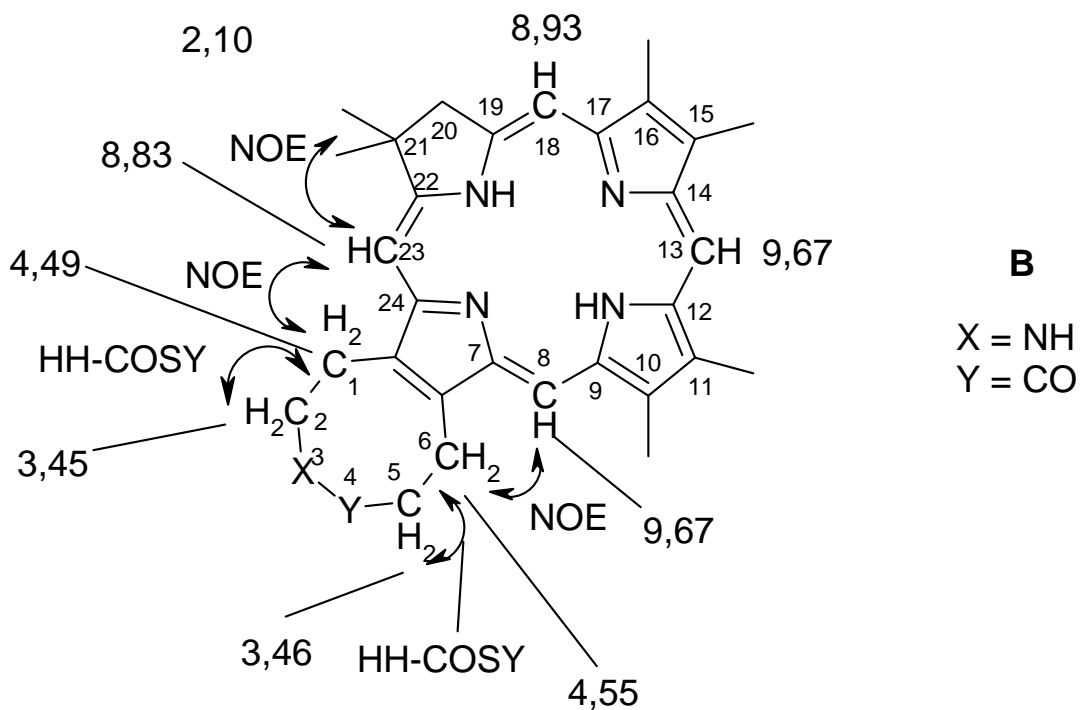
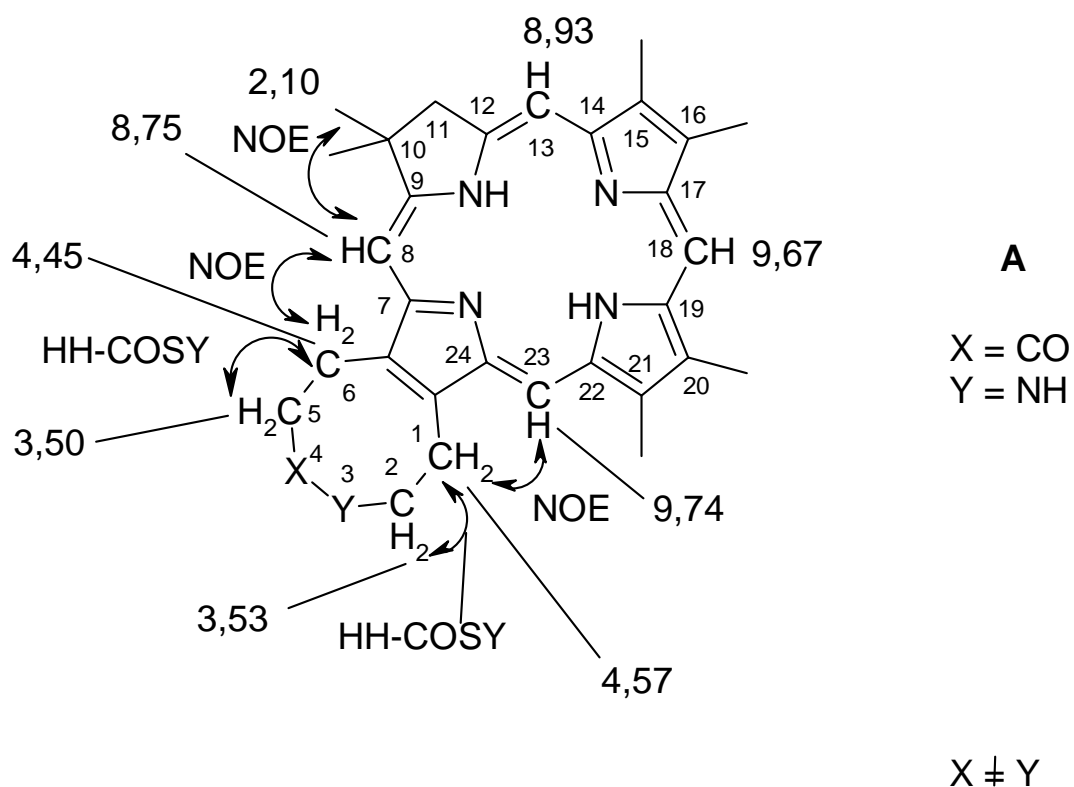


Fig. 13: Wichtige Korrelationen und Verschiebungen der Isomeren mit ihren höchstwahrscheinlichen strukturellen Zuordnungen für X und Y.

Es stehen mehrere Abschätzungsmethoden zur Verfügung:

- In Tabellen der Literatur [65] befinden sich Methylen-Protonen in Nachbarschaft des Lactam-Stickstoffs in tieferem Feld als Methylen-Protonen in Nachbarschaft des Lactam-Carbonylkohlenstoffs.
- Der Anisotropiekegel der Carbonylgruppe übt eine Hochfeldverschiebung auf benachbarte Methylprotonen und eine Tieffeldverschiebung auf Protonen entlang der Doppelbindungsachse aus.
- Die Verschiebungen bei H-C(1) und H-C(2) von **A** sind generell tieffeldverschoben im Vergleich zu den Verschiebungen von H-C(5) und H-C(6) von **B**; die Verschiebungen von H-C(6) mit Ausnahme von H-C(5) von **A** dagegen hochfeldverschoben.
- Das Methin-Proton H-C(23) von **A** (9,74 ppm) ist im Vergleich zum Methin-Proton H-C(8) von **B** (9,67 ppm) ebenfalls tieffeldverschoben.
- Das Methin-Proton H-C(8) von **A** (8,75 ppm) ist im Vergleich zum Methin-Proton H-C(23) von **B** (8,83 ppm) hochfeldverschoben.
- Die Methylen-Protonen H-C(1) von **A**, H-C(6) von **B**, H-C(2) von **A** und H-C(5) von **B** sind im Vergleich zu H-C(6) von **A**, H-C(1) von **B**, H-C(5) von **A** und H-C(2) von **B** generell tieffeldverschoben.

Die Summe aller oben genannten Fakten lassen eine tentative Zuordnung zu, die zur Bezeichnung von **A** und **B** in *Fig. 13* führen. Im Folgenden werden die Strukturen in *Fig. 14* mit dem Einfluß des Anisotropiekegels der Carbonylgruppe graphisch dargestellt.

Als diskriminierendes Experiment muß ein 3J -CH-Long-Range-Korrelationsexperiment wie beispielsweise ein 2D-HMBC durchgeführt werden, die aber mangels Substanz³¹ nicht durchgeführt werden konnte. Bei diesem Experiment sind zwei Gruppen von Signalen zu erwarten: Bei der oben genannten Zuordnung müßte eine 3J -Kopplung des selektiv angeregten Carbonylkohlenstoffes mit dem Protonen H-C(6) von **A** bei 4,45 ppm und H-C(6) von **B** bei 4,49 ppm auftreten. Bei entgegengesetzter Zuordnung von **A** und **B** sollten die Signale von H-C(1) von **A** bei 4,57 ppm und H-C(1) von **B** bei 4,49 ppm auftauchen.-

31) Für ein solches Experiment sind wegen der vierfach geringeren Empfindlichkeit der ^{13}C - gegenüber ^1H -Atome und Verluste bei Kopplungsexperimenten mindestens 5 mg Substanz bei Messung mit DRX-600-Spektrometer erforderlich.

DCI-MS ($\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$): 548 (6), 547 (8), 494 (15, [M , ^{13}C]), 493 (60, M), 492 (10, [M -H]), 491 (10), 477 (14), 476 (15), 475 (40), 474 (5), 473 (17), 460 (14), 391 (5), 390 (16), 199 (21), 198 (11), 168 (5), 166 (11), 152 (6), 151 (18), 150 (25), 148 (13), 147 (23), 136 (5), 125 (11), 121 (10), 119 (25), 83 (15).-

HA-MS: 493,28470 ($\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}^+$); ber. 493,28415.-

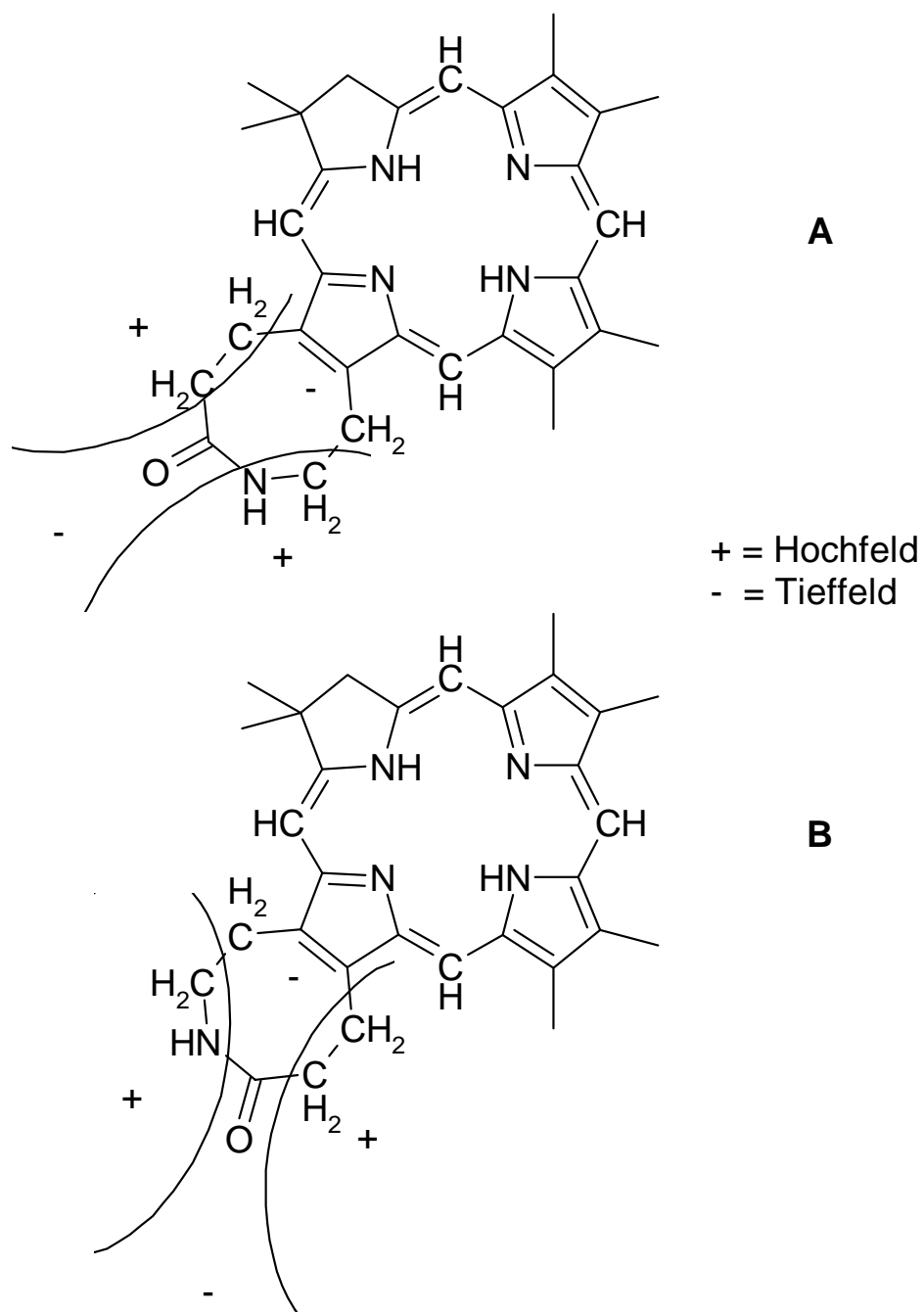


Fig. 14: Anisotropieeffekte der Carbonylgruppe der Regioisomere A und B.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Renger, Chem. Unserer Zeit 1994, 28, 118.
- [2] A. L. Lehninger, Prinzipien der Biochemie, de Gruyter, Berlin/New York, 1987, Kapitel 23, S. 707.
- [3] a) J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber, H. Michel, J. Mol. Biol. 1984, 180, 385. - b) J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber, H. Michel, Nature 1985, 318, 618.
- [4] a) J. P. Allen, G. Feher, T. O. Yeates, H. Komiya, D. C. Rees, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 4795. - b) C.-H. Chang, M. Schiffer, D. Tiede, U. Smith, J. Norris, J. Mol. Biol 1985, 186, 201. - c) J. P. Allen, G. Feher, T. O. Yeates, H. Komiya, D. C. Rees, J. Deisenhofer, H. Michel, R. Huber, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1986, 83, 8589.
- [5] R. Huber, Angew. Chem. 1989, 101, 849.
- [6] J. Deisenhofer, H. Michel, Angew. Chem. 1989, 101, 872.
- [7] T. Arlt, S. Schmidt, W. Kaiser, C. Lauterwasser, M. Meyer, H. Scheer, W. Zinth, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 11757.
- [8] a) W. W. Parson, R. J. Cogdell, Biochim. Biophys. Acta 1975, 416, 105. - b) L. Slooten, Biochim. Biophys. Acta 1972, 256, 452.
- [9] D. Gust, T. A. Moore, Photoinduced Electron Transfer III (Hrsg.: J. Mattay), Springer-Verlag, 1991, S. 105.
- [10] G. Richter, Stoffwechselphysiologie der Pflanzen in Physiologie und Biochemie des Primär- und Sekundärstoffwechsels, Thieme, Stuttgart; New York, 1988, 5. Aufl., Kapitel 3, S. 144.
- [11] a) R. A. Marcus, J. Chem. Phys. 1956, 24, 966. - b) R. A. Marcus, N. Sutin, Biochim. Biophys. Acta 1985, 811, 265. - c) H. Kurreck, M. Huber, Angew. Chem. 1995, 107, 929.

- [12] G. Grampp, Angew. Chem. 1993, 105(5), 724.
- [13] D. Gust, T. A. Moore, The Photosynthetic Reaction Center (Hrsg.: J. Deisenhofer, J. R. Norris), Academic Press, New York, 1993, Bd. 2, S. 419.
- [14] M. Hugerat, H. Levanon, E. Ojadi, L. Biczok, H. Linschitz, Chem. Phys. Lett. 1991, 181, 400.
- [15] U. Hofstra, R. B. M. Koehorst, T. J. Schaafsma, Chem. Phys. Lett. 1986, 130, 555.
- [16] H. Kurreck, L. Sun, J. von Gersdorff, D. Niethammer, P. Tian, Angew. Chem. 1994, 106, 2396.
- [17] a) M. R. Wasielewski, M. P. Niemczyk, W. A. Svec, E. B. Pewitt, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 5562. - b) C. K. Chang, I. Abdalmuhdi, J. Org. Chem. 1983, 48, 5388. - c) Y. Sakata, S. Nishitani, N. Nishimizu, S. Misumi, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 5207. - d) H. A. Staab, A. Feurer, R. Hauck, Angew. Chem. 1994, 106, 2542. - e) H. Higuchi, K. Shimizu, J. Ojima, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 5359.
- [18] a) P. A. Lidell, D. Barrett, L. R. Makings, P. R. Pessiki, D. Gust, T. A. Moore, J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 5350. - b) H. Tamiaki, A. R. Holzwarth, K. Schaffner, J. Photochem. Photobiol. 1992, 15, 355. - c) R. R. Bucks, S. G. Boxer, J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 340. - d) M. G. H. Vicente, K. M. Smith, J. Org. Chem. 1991, 56, 4407.
- [19] a) F.-P. Montforts, Angew. Chem. 1981, 93, 795. - b) F.-P. Montforts, U. M. Schwartz, Liebigs Ann. Chem. 1985, 1228.
- [20] a) F.-P. Montforts, U. M. Schwartz, Angew. Chem. 1985, 97, 767. - b) F.-P. Montforts, U. M. Schwartz, Liebigs Ann. Chem. 1991, 709.
- [21] F.-P. Montforts, B. Gerlach, F. Höper, Chem. Rev. 1994, 94(2), 327.
- [22] a) G. Haake, D. Struve, F.-P. Montforts, Tetrahed. Lett. 1994, 35(52), 9703. - b) E. Haake, Diplomarbeit, Bremen, 1995.

- [23] A. Gossauer, Die Chemie der Pyrrole, Springer-Verlag, 1974.
- [24] a) A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. van Leusen, Tetrahed. Lett. 1972, 52, 5337. - b) A. M. van Leusen, R. J. Bouma, O. Possel, Tetrahedron Lett. 1975, 40, 3487. - c) A. M. van Leusen, H. A. Houwing, J. Wildeman, Tetrahedron Lett. 1976, 2, 143.
- [25] D. H. R. Barton, J. Kervagoret, S. Z. Zard, Tetrahed. 1990, 46(21), 7587.
- [26] D. P. Arnold, L. Burgess-Dean, J. Hubbard, M. A. Rahman, Aust. J. Chem. 1994, 47, 969.
- [27] J. Buschmann, D. Lentz, P. Luger, G. Perpetuo, D., Willemsen, S. Scharn, Angew. Chem. 1995, 107, 988.
- [28] a) R. S. Hosmane, Liebigs Ann. Chem. 1984, 831. - b) R. S. Hosmane, Tetrahedron Lett. 1984, 25, 363.
- [29] M. Adamczyk, R. E. Reddy, Tetrahedron Lett. 1995, 36(44), 7983.
- [30] G. D. Hartman (Merck & Co., Inc.), US 4,021,438, 1977; Chem. Abstr. 1977, 87 P 53264s].
- [31] J. E. Huheey, Anorganische Chemie, de Gruyter, Berlin, 1998, S. 169.
- [32] a) K. Hilpert, C. Neumann, A. P. Davis, A. Eschenmoser, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1983, 1401. - b) G. Hesse, R. Schrödel, Angew. Chem. 1956, 68(13), 438. - c) R. V. Stevens, L. E. DuPree, P. L. Loewenstein, J. Org. Chem. 1972, 37(7), 977. - d) T. L. Tolbert, B. Houston, J. Org. Chem. 1963, 28, 695. - e) H. C. Brown, C. P. Garg, J. Org. Chem. 1964, 86, 1085. - f) J. L. Fry, R. A. Ott, J. Org. Chem. 1981, 46(3), 602.
- [33] R. C. Larock, Synthetische Methoden von Pyrrol-Ringsynthesen in Comprehensive Organic Transformations, VCH, Weinheim, 1989, S. 256.
- [34] T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991, 2. Aufl..

- [35] a) R. Noyori, T. Tsunoda, M. Suzuki, Tetrahed. Lett. 1980, 21, 1357. - b) J. R. Hwu, J. M. Wetzel, J. Org. Chem. 1985, 50(20), 3946. - c) J. R. Hwu, L.-C. Leu, J. A. Robl, D. A. Anderson, J. M. Wetzel, J. Org. Chem. 1987, 52(2), 188.
- [36] A. Windheim, Dissertation, Bremen, 1995.
- [37] J. Bahrs, Dissertation, Bremen, 1992.
- [38] a) W. D. Emmons, G. B. Lucas, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 2287. - b) A. Rassat, G. Ourisson, Bull. Chem. Soc. Fra. 1959, 1133. - c) W. F. Sager, A. Duckworth, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 188.
- [39] a) G. R. Krow, Tetrahedron 1981, 37(16), 2697. - b) J. H. Pomeroy, C. A. Craig, J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 6340. - c) Y. Tamura, J. Minamikawa, K. Sumoto, S. Fujii, M. Ikeda, J. Org. Chem. 1973, 38(6), 1239. - d) A. O. Ilvespää, A. Marxer, Helv. Chim. Acta 1963, 225, 2009.
- [40] G. Cirrincione, A. M. Almerico, A. Passannanti, P. Diana, F. Mingoia, Synthesis 1997, 10, 1169.
- [41] G. Scheurich, Dissertation, Bremen, 1989.
- [42] a) A. Eschenmoser, Y. Yamada, D. Miljkovic, P. Wehrli, B. Golding, P. Löliger, R. Keese, K. Müller, Angew. Chem. 1969, 81, 301. - b) A. Eschenmoser, E. Götschi, W. Hunkeler, H. J. Wild, P. Schneider, W. Fuhrer, J. Gleason, Angew. Chem. 1973, 85, 950. - c) A. Eschenmoser, E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, I. Felner, H. P. Gibri, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro, R. Scheffold, Angew. Chem. 1964, 76, 393.
- [43] A. Eschenmoser, M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, Helv. Chim. Acta 1971, 54, 710.
- [44] K. Ichimura, S. Ichikawa, K. Imamura, Bull. Chem. Soc. Jpn. 1976, 49, 1157.
- [45] J. H. Atkinson, R. S. Atkinson, J. Chem. Soc. 1964, 5999.
- [46] G. M. Badger, R. L. N. Harris, R. A. Jones, Aust. J. Chem. 1964, 17, 1002.
- [47] F.-P. Montforts, J. W. Bats, Helv. Chim. Act. 1987, 70(2), 402.

- [48] E. Götschi, Dissertation, Juris-Verlag, ETH Zürich Nr. 4986, 1973.
- [49] V. Rasetti, Dissertation, Juris-Verlag, ETH Zürich Nr. 6462, 1979.
- [50] W. Schmidt, Dissertation, Bremen, 1997.
- [51] A. Walter, Dissertation, Bremen, 1997.
- [52] S. Ofner, V. Rasetti, B. Zehnder, A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta 1981, 64(5), 1431.
- [53] F.-P. Montforts, S. Ofner, V. Rasetti, A. Eschenmoser, W. D. Woggon, K. Jones, A. R. Battersby, Angew. Chem. 1979, 91, 752.
- [54] a) Y. Tamura, H. Fujiwara, K. Sumoto, M. Ikeda, Y. Kita, Synthesis 1972, 215.
- b) Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, Synthesis 1977, 1. - c) T.-Y. Luh, S. W. Tam, H.-F. Chow, W. Y. Leung, Tetrahedron 1985, 41(3), 519. - d) P. Nebois, A. E. Greene, J. Org. Chem. 1996, 61(16), 5210.
- [55] "Instruction for Authors (1997)", Helvetica Chimica Acta 1997, 80, 1.
- [56] Y. Bahurel, F. Collonges, A. Menet, F. Pautet, A. Ponget, G. Descotes, Bull. d. I. Soc. Chim. d. France 1971(6), 2203.
- [57] S. R. Wilson, D. P. Wiesler, Synth. Commun. 1980, 10(4), 339.
- [58] D. Struve, Dissertation, Bremen, 1994.
- [59] H. Mueller, P. E. Butler, J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 2075.
- [60] U. M. Schwartz, Dissertation, Frankfurt, 1987.
- [61] a) F.-P. Montforts, Angew. Chem. 1981, 93, 795. - b) F.-P. Montforts, U. M. Schwartz, Liebigs Ann. Chem. 1985, 1228. - c) F.-P. Montforts, J. W. Bats, Helv. Chim. Act. 1987, 70(2), 402.
- [62] G. Haake, Dissertation, Bremen, 1994.
- [63] a) R. Noyori, T. Tsunoda, M. Suzuki, Tetrahed. Lett. 1980, 21, 1357. - b) J. R. Hwu, L.-C. Leu, J. A. Robl, D. A. Anderson, J. M. Wetzel, J. Org. Chem. 1987, 52(2), 188. - c) J. R. Hwu, J. M. Wetzel, J. Org. Chem. 1985, 50(20), 3946.
- [64] M. Gouterman, C. Weiss, H. Kobayashi, Journ. Mol. Spectrosc. 1965, 16, 415.

- [65] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Thieme, Stuttgart, 1995, 5. Aufl., S. 110.

LEBENS LAUF

Angaben zur Person:

Elmar Haake
geb. am 24. August 1969 in Bremen
verheiratet

Schul Ausbildung:

1976 - 1986 Grund- und Realschule an der Marcusallee in Bremen
1986 - 1990 Lohmühlen-Gymnasium in Hamburg mit Abschluß Abitur

Hochschulausbildung:

Oktober 1990 Beginn des Chemiestudiums an der Universität Bremen
Oktober 1992 Vordiplom in Chemie
Oktober 1994 - März 1995 Anfertigung der Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. F.-P. Montforts, Thema: „Studien zur Darstellung eines Cycloheptenopyrrols zum Aufbau von Chlorinen für künstliche Photosynthesysteme“
März 1995 Hauptdiplom in Chemie

Dissertation:

Juni 1995 - März 1998 Anfertigung der vorliegenden Dissertation im Institut für Organische Chemie der Universität Bremen unter Anleitung von Prof. Dr. F.-P. Montforts