

# Die Totalsynthese von Pyrronazol B und Studien zur Totalsynthese von Meridamycin D

---

Von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

zur Erlangung des Grades

**Doktor der Naturwissenschaften**

**-Dr. rer. nat.-**

genehmigte Dissertation

von

Swjatoslaw Niclas Rico Witte, M. Sc.

[2019]

Referent: Prof. Dr. rer. Nat. Markus Kalesse

Koreferent: Prof. Dr. rer. Nat. Andreas Kirschning

Tag der Promotion: 27.06.2019

*Sprach der Rabe: „Nimmermehr.“*

Edgar Allan Poe 1845 „Der Rabe“

# I Kurze Zusammenfassung

**Schlagworte:** Heterocyclen, Pyrronazol, Pyrrol, Oxazol, DAST, Hoover-Stahl, vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion, Meridamycin D, TRIP, *syn*-selektive Kobayashi-Aldolreaktion

Im ersten Teil dieser Arbeit wird ein kurzer Überblick über Heterocyclen im Allgemeinen gegeben. In diesem Teil geht es um ihre allgemeine Reaktivität in chemischen Reaktionen, ihr Auftreten in der Natur und die Synthese verschiedener Heterocyclen mit Fokus auf unterschiedlich substituierte Pyrrole und Oxazole.

Der Hauptteil befasst sich mit Synthese von Pyrronazol A1 und B. Diese Verbindungen wurden von R. Müller *et al.* im Jahr 2014 vom *Nannocystis pusilla* Stamm Ari7 isoliert und strukturell charakterisiert. Die Pyrronazole sind eine Gruppe von Verbindungen, die als gemeinsames Strukturmotiv ein Pyrrol, das über ein Alken mit einem Oxazol verbunden ist, aufweisen. Zusätzlich trägt das Oxazol ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Lacton mit einer Enolether-Einheit. Diese Arbeit zeigt die erste Synthese dieses ungewöhnlichen Strukturmotivs. Sie beschreibt mehrere Versuche zur Synthese von Pyrronazol B, welche zur endgültigen Strategie für die Totalsynthese führten. Diese Strategie nutzt milde Bedingungen wie eine DAST-vermittelte Oxazolcyclisierung, eine Hoover-Stahl-Oxidation und eine intramolekulare Claisen-artige Kondensation. Darüber hinaus werden mehrere Versuche zur Synthese von Pyrronazol A1 beschrieben.

Der abschließende Teil dieser Arbeit befasst sich mit Ansätzen zur asymmetrischen vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion und Untersuchungen zur Totalsynthese von Meridamycin D mit besonderem Schwerpunkt auf der Synthese des Nordfragments. Meridamycine sind nicht immunsuppressive Pipecolinsäure-Naturprodukte, die eine neuroprotektive Aktivität zeigen. Meridamycin D ist ein verkürztes Meridamycin, dem die Aminosäure, die Tricarbonylregion und das sechsgliedrige Lactol fehlen. Erfolgreiche Bedingungen wie die *syn*-selektive Kobayashi-Aldolreaktion oder die asymmetrische (S)-TRIP-vermittelte Propargylierung erzielten die Bildung mehrerer Intermediate im Gramm-Maßstab.



## II Abstract

**Keywords:** Heterocycles, Pyrronazol, Pyrrole, Oxazole, DAST, Hoover-Stahl, vinylogous Mukaiyama aldol reaction, Meridamycin D, TRIP, *syn*-selective Kobayashi aldol reaction

The first part gives a brief overview about heterocycles in general. It is about the general reactivity in chemical reactions, their occurrence in nature and the syntheses of different heterocycles with focus on differently substituted pyrroles and oxazoles.

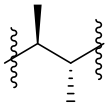
The main part deals with the synthesis of Pyrronazole A1 and B. These compounds were isolated by R. Müller *et al.* in 2014 from *Nannocystis pusilla* strain Ari7. The Pyrronazoles are a group of compounds, with a common structural motif of a pyrrole, that is connected to an oxazole *via* an alkene. Additionally, the oxazole carries an  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactone with an enol ether moiety. This work presents the first synthesis for this unusual structural motif. It describes several attempts to synthesize Pyrronazole B and concludes with the final strategy for the total synthesis, which uses mild conditions like a DAST-mediated oxazole cyclization, a Hoover-Stahl oxidation and an intramolecular Claisen-like condensation. Furthermore, several attempts towards the synthesis of Pyrronazol A1 are described.

The final part of this work deals with experiments on asymmetric vinylogous Mukaiyama aldol reactions and studies towards the total synthesis of Meridamycin D, with special focus on the synthesis of the northern fragment. Meridamycins are non-immunosuppressive pipercolic acid natural products, which show neuroprotective activity. Meridamycin D is a truncated Meridamycin, that is missing the amino acid, tricarbonyl region and the six-membered lactol. Successful conditions like the *syn*-selective Kobayashi aldol reaction or the asymmetric (*S*)-TRIP-mediated propargylation achieved formation of several intermediates on a gram scale.

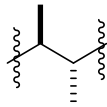
### III Allgemeine Vorbemerkungen

Die in dieser Arbeit gewählte Nummerierung der Atome wurde willkürlich festgelegt und folgt nicht der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)-Nomenklatur.

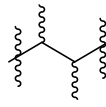
Bezüglich der Stereochemie wird die absolute Konfiguration durch Keile und die relative durch Balken dargestellt. Werden geschwungene Linien verwendet, ist die Konfiguration unbekannt. Bei Stereoisomerenmischungen ist die Konfiguration des Hauptstereoisomers dargestellt, sofern das Verhältnis zwischen Haupt- und Nebenstereoisomer größer als 2:1 ist. Anderenfalls werden geschwungene Linien verwendet. Dies gilt sowohl für enantio- als auch diastereomere Mischungen.



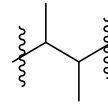
absolute Konfiguration



relative Konfiguration



unbekannte Konfiguration



racemische Konfiguration

# Inhaltsverzeichnis

I	Kurze Zusammenfassung.....	II
II	Abstract.....	III
III	Allgemeine Vorbemerkungen .....	IV
IV	Abkürzungsverzeichnis .....	VII
1	Einleitung .....	1
1.1	Heteroaromaten .....	1
1.2	Heterocyclen in der Natur.....	7
1.2.1	Hormone, Neurotransmitter und Aminosäuren .....	7
1.2.2	Vitamine .....	11
1.2.3	Porphobilinogen, Porphyrine und Pigmente .....	23
1.2.4	Heteroaromatische Sekundärmetabolite.....	26
1.3	Synthese unterschiedlicher Pyrrole .....	29
1.4	Synthese verschiedener Oxazole .....	60
2	Aufgabenstellung .....	76
2.1	Totalsynthese von Pyrronazol .....	76
2.2	Studien zur Totalsynthese von Meridamycin D.....	77
3	Ergebnisse .....	78
3.1	Pyrronazole .....	78
3.2	Totalsynthese von Pyrronazol .....	80
3.2.1	Kreuzkupplungen an Pyrrolen, Oxazolen und Alkenen/Alkinen .....	81
3.2.2	Lineare Synthese der Kernstruktur von Pyrronazol B.....	91
3.2.3	Synthese des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons.....	100
3.2.4	Abschluss der Synthese von Pyrronazol B .....	104
3.2.5	Vergleich der NMR-Daten von Pyrronazol B .....	109
3.3	Studien zur Totalsynthese von Pyrronazol A1 .....	112
3.4	Studien zur <i>syn</i> -selektiven Mukaiyama-Aldolreaktion .....	121
3.5	Studien zur Totalsynthese von Meridamycin D.....	128
4	Ausblick.....	136

5	Experimentalteil.....	137
5.1	Allgemeines .....	137
5.2	Kreuzkupplungen an Pyrrolen, Oxazolen und Alkenen/Alkinen .....	139
5.3	Totalsynthese von Pyrronazol B.....	149
5.4	Studien zur Totalsynthese von Pyrronazol A1 .....	163
5.5	Studien zur <i>syn</i> -selektiven Mukaiyama-Aldolreaktion .....	165
5.6	Studien zur Totalsynthese von Meridamycin D.....	172
6	Quellen.....	185
7	NMR-Spektren .....	193
8	HPLC-Chromatogramme.....	251

## IV Abkürzungsverzeichnis

---

### 3

3,5-DMP 3,5-Dimethylpyrazol

---

### 4

4-DMAP *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin

---

### Å

Å Ångström

---

### A

Ac Acyl

AdoCbl Adenosylcobalamin

AIBN Azobis(isobutyronitril)

Ar Aryl

---

### B

BINOL 1,1'-Bi-2-naphthol

Bn Benzyl

Boc *tert*-Butyloxycarbonyl

bpy 2,2'-Bipyridin

---

### C

CAM Cer(IV)-ammoniummolybdat

CDI *N,N'*-Carbonyldiimidazol

<sup>c</sup>Hex Cyclohexyl

CoA Coenzym A

Cp Cyclopentyl

---

### D

DAST *N,N*-Diethylaminoschwefeltrifluorid

DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	<i>N,N</i> -Dimethyl- <i>N,N</i> -trimethylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	diastereomeric ratio

---

## ***E***

E <sup>+</sup>	Elektrophil
ESI	Elektrosprayionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alia</i>

---

## ***F***

FAD	Flavinadenindinukleotid
FADH <sub>2</sub>	Dihydroflavinadenindinukleotid
FMN	Falvinmononukleotid

---

## ***H***

Hex	Hexyl
HMDS	Hexamethyldisilazid
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Hertz

---

## ***I***

<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
-------------	--------------------

VIII

---

**L**

LDA	Lithiumdiisopropylamid
LS	Lewisäure

---

**M**

M	Molar
$m/z$	Masse zu Ladung
Me	Methyl
MHz	Megahertz
MMA	Methylmethacrylat
MOM	Methoxymethylen
Ms	Mesyl
MS	Molekularsieb

---

**N**

NAD	Nicotinamidadeninnukleotid
NADH	reduziertes Nicotinamidadeninnukleotidhydrid
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NADPH	reduziertes Nicotinamidadeninnukleotidphosphat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<sup>n</sup> Bu	<i>n</i> -Butyl
<sup>n</sup> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Kernspinresonanz
<sup>n</sup> Pr	<i>n</i> -Propyl

---

**O**

OXB	Oxazaborolidinon
-----	------------------

---

**P**

PDC	Pyridiniumdichromat
-----	---------------------

PE		Petrolether
Ph		Phenyl
P <sub>i</sub>		Pyrophosphat
PLP		Pyridoxalphosphat
PMB		<i>para</i> -Methoxybenzyl
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat	

---

## Q

quant.		quantitativ
--------	--	-------------

---

## R

R <sub>f</sub>		Retentionsfaktor
RT		Raumtemperatur

---

## S

Ser		Serin
-----	--	-------

---

## T

TBAF		Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP		<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS		<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<sup>t</sup> Bu		<i>tert</i> -Butyllithium
TC		Thiophen-2-carboxylat
TEMPO		2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl
TES		Triethylsilyl
Tf		Triflyl
THF		Tetrahydrofuran
TMEDA		<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin
TMP		2,2,6,6-Tetramethylpiperidin
TMS		Trimethylsilyl
Tol		Tolyl
TPP		Thiaminpyrophosphat
TRIP	3,3'-bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl	hydrogenphosphat
Ts		Tosyl

## X



T-Zellen

Thymuszellen

---

***UV***

***Ultraviolett***

***V***

VMAR

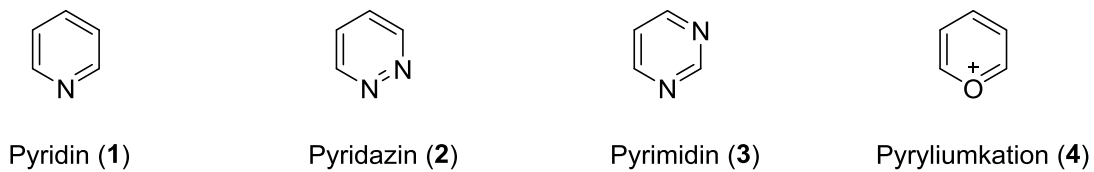
vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion



# 1 Einleitung

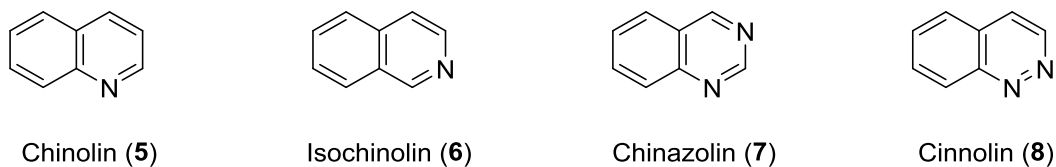
## 1.1 Heteroaromaten

Heteroaromaten sind ein wichtiger Teil der Verbindungsklasse der Heterocyclen. Es handelt sich dabei um cyclische Verbindungen, die mindestens ein Heteroatom im Ringsystem aufweisen und ein für Aromaten typisches delokalisiertes  $\pi$ -System besitzen. Heteroaromaten gibt es in unterschiedlichen Ringgrößen, wobei die prominentesten die Fünf- und Sechsringe sind. Beispiele für sechsgliedrige aromatische Heterocyclen sind: Pyridin (**1**), Pyridazin (**2**), Pyrimidin (**3**) und das Pyryliumkation (**4**) (Abbildung 1).<sup>[1]</sup>



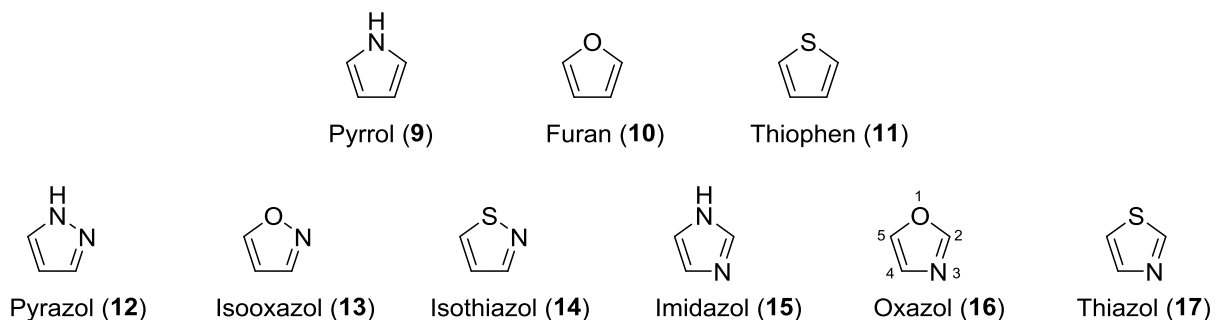
**Abbildung 1:** Beispiele für sechsgliedrige Heteroaromaten.

Neben den einfachen Sechsringen sind auch annelierte Ringsysteme bekannt. Verbreitete Beispiele für diese sind die Stickstoffaromaten: Chinolin (**5**), Isochinolin (**6**), Chinazolin (**7**) und Cinnolin (**8**) (Abbildung 2).



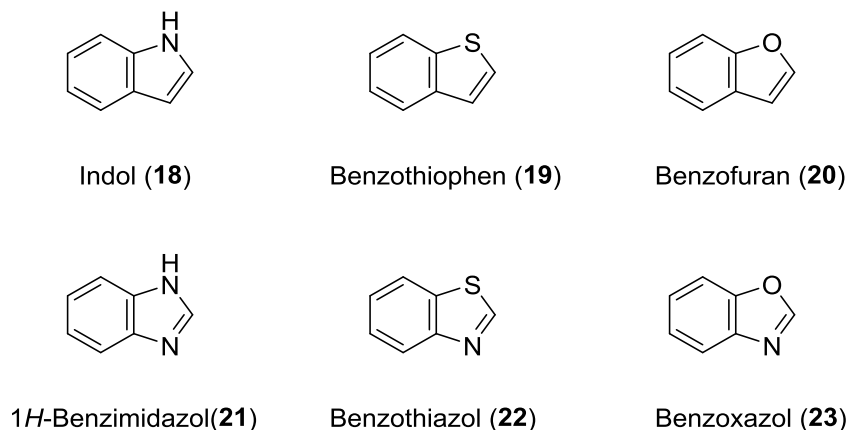
**Abbildung 2:** Beispiele für annelierte bicyclische sechsgliedrige Heteroaromaten.

Die einfachsten Vertreter der fünfgliedrigen Heteroaromaten sind: Pyrrol (**9**), Furan (**10**) und Thiophen (**11**), die nur ein Heteroatom enthalten. Wie bei den Sechsringen können auch die fünfgliedrigen Heteroaromaten weitere Heteroatome im Ringsystem enthalten. Beispiele hierfür sind: Pyrazol (**12**), Isooxazol (**13**), Isothiazol (**14**), Imidazol (**15**), Oxazol (**16**) und Thiazol (**17**) (Abbildung 3).



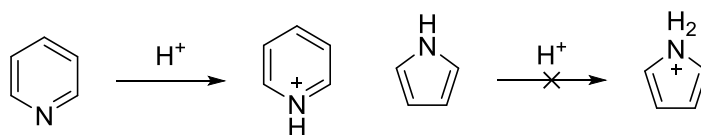
**Abbildung 3:** Beispiele für fünfgliedrige Heteroaromaten.

Auch bei den Fünfringen können die Ringe anneliert vorliegen. Zu den Vertretern zählen: Indol (**18**), Benzothiophen (**19**), Benzofuran (**20**), 1*H*-Benzimidazol (**21**), Benzothiazol (**22**) und Benzoxazol (**23**) (Abbildung 4).



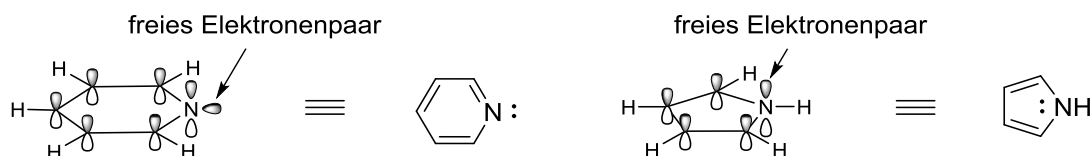
**Abbildung 4:** Beispiele für annelierte fünfgliedrige Heteroaromaten.

Bei Vergleich der Reaktivitäten der sechs- und fünfgliedrigen Heteroaromaten wird vor allem an den Beispielen Pyridin (**1**) und Pyrrol (**9**) ein Unterschied festgestellt. Ein Beispiel ist deren Reaktion mit Brønsted-Säuren (Schema 1).



**Schema 1:** Reaktivität von Pyridin (**1**) und Pyrrol (**9**) bei Protonierung.

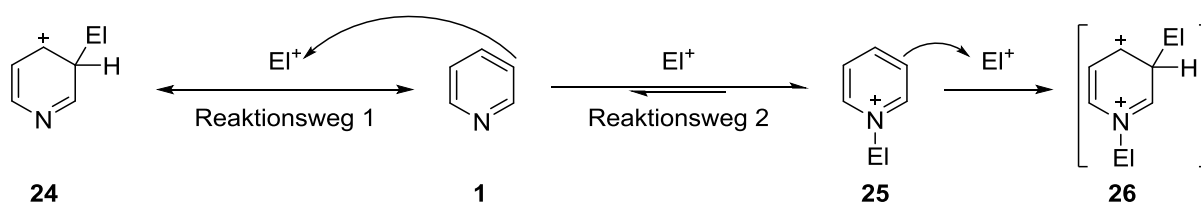
Pyridin kann aufgrund des Stickstoffatoms als Base eingesetzt werden, Pyrrol jedoch nicht. Um diesen Sachverhalt erklären zu können müssen die Orbitale der beiden Verbindungen betrachtet werden. Die Stickstoffatome beider Verbindungen sind  $sp^2$ -hybridisiert. Bei Pyridin liegt das freie Elektronenpaar, welches nicht Teil des aromatischen Systems ist, in einem  $sp^2$ -Hybridorbital und fungiert somit als Nukleophil bzw. als Base. Bei Pyrrol ist das freie Elektronenpaar Teil der aromatischen Struktur des Rings und ist nicht für Reaktionen verfügbar (Abbildung 5).<sup>[1]</sup>



**Abbildung 5:** Orbitalbetrachtung von Pyridin (**1**) und Pyrrol (**9**).

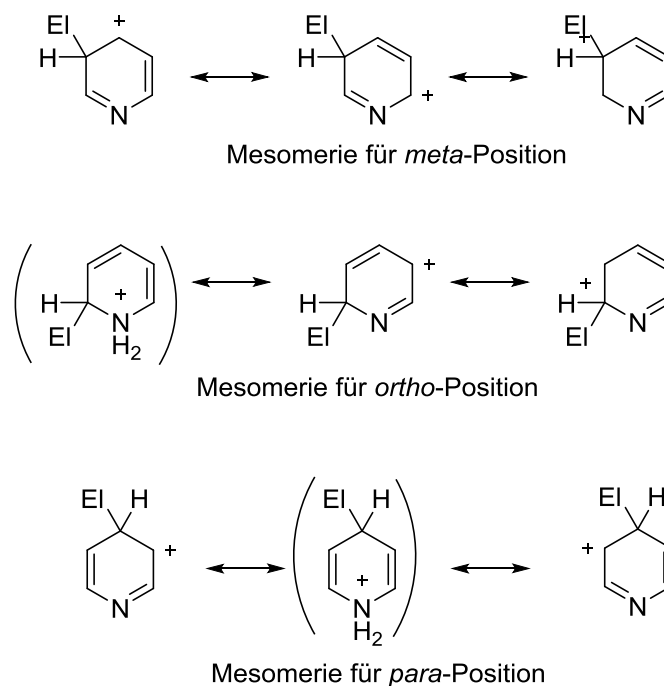
Dieser Unterschied zeigt sich ebenfalls in der Reaktivität gegenüber Elektrophilen in elektrophilen aromatischen Substitutionen. Das nukleophile Stickstoffatom des Pyridins reagiert bevorzugt mit Elektrophilen ( $E^+$ ). Hierbei wird eine kationische Pyridiniumspezies gebildet. Diese Pyridiniumsalze sind aromatische Verbindungen, jedoch stärker polarisiert als das neutrale Pyridin.

Ein Elektrophil hat zwei Möglichkeiten ein Kohlenstoffatom des Rings anzugreifen. In Reaktionsweg 1 kommt es zur direkten Substitution und der Bildung von  $\sigma$ -Komplex **24**. In Reaktionsweg 2 wird Pyridiniumsalz **25** generiert und anschließend erfolgt die Bildung von  $\sigma$ -Komplex **26** (Schema 2).<sup>[1]</sup>



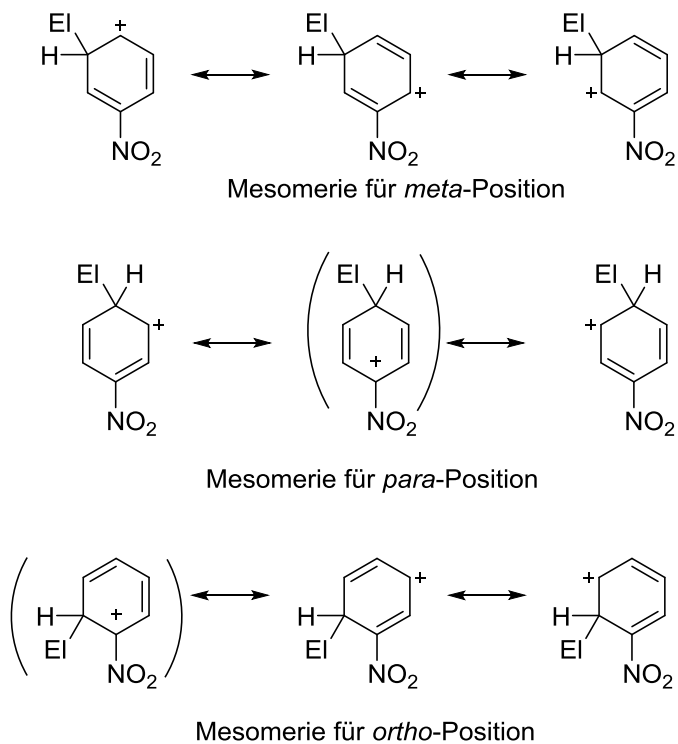
**Schema 2:** Reaktionswege für die elektrophile aromatische Substitution an Pyridin (**1**).

Allgemein ist Pyridin (**1**) in elektrophilen aromatischen Substitutionen reaktionsträger als Pyrrol (**9**) oder Benzol, da die Elektronendichte des Rings durch das Stickstoffatom vermindert wird. Für Reaktionen in denen Pyridin umgesetzt wird, sind daher harsche Bedingungen nötig. Zudem ist das Pyridiniumsalz **25** aufgrund der positiven Ladung zusätzlich deaktiviert. Bei einer erfolgreichen Reaktion wird das *meta*-Produkt gebildet. Zur Klärung dieser Selektivität werden die mesomeren Grenzstrukturen des Pyridins betrachtet. Sowohl in der *ortho*- als auch in der *para*-Position wird eine Grenzstruktur gebildet, in der die positive Ladung am Stickstoffatom lokalisiert ist. Bei einer Substitution in *meta*-Position wird keine solche Grenzstruktur gefunden (Schema 3).



**Schema 3:** Mesomere Grenzstrukturen von Pyridin (1).

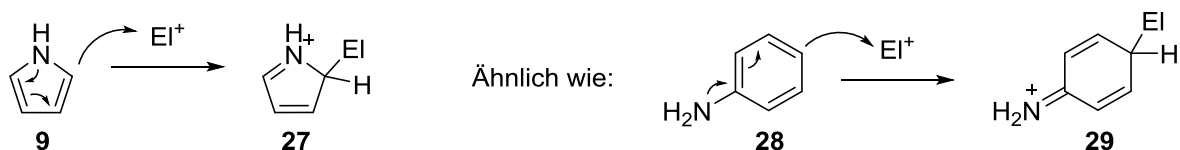
Die Vermeidung der Bildung einer positiven Ladung am Stickstoffatom erklärt die Selektivität für die *meta*-Position. Pyridin verhält sich ähnlich wie elektronenarme Benzolderivate z. B. Nitrobenzol (Schema 4).<sup>[1]</sup>



**Schema 4:** Mesomere Grenzstrukturen für die elektrophile aromatische Substitution an Nitrobenzol.

Die Grenzstrukturen, bei denen eine positive Ladung neben dem Nitrosubstituenten des Benzols gebildet wird, sind benachteiligt, da die positive Ladung durch den  $-I$ -Effekt nicht stabilisiert, sondern destabilisiert wird. Nur bei Angriff aus der *meta*-Position wird dieser Effekt minimiert und somit bevorzugt. Ähnlich verhält es sich beim Pyridin, hierbei kann das Stickstoffatom der Einfachheit halber wie ein Nitrosubstituent betrachtet werden.

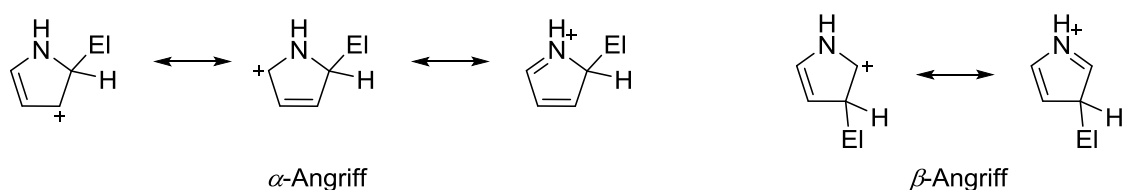
Im Gegensatz zu Pyridin (**1**) ist Pyrrol (**9**) ein elektronenreicher Aromat, weil das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms Teil des aromatischen Systems ist. Da das Stickstoffatom des Pyrrols nicht nukleophil ist (s. Abbildung 6), kann eine Substitution an einem Kohlenstoffatom ablaufen und der  $\sigma$ -Komplex **27** gebildet werden (Schema 5).



**Schema 5:** Vergleich einer elektrophilen aromatischen Substitution an Pyrrol (**9**) und Anilin (**28**).

Bei Pyrrol (**9**) wird durch eine elektrophile aromatische Substitution das *ortho*-Produkt – im Falle der fünfgliedrigen Ringe spricht man von  $\alpha$ -Produkt – erhalten. Das freie Elektronenpaar des Stickstoffatoms ist entscheidend für diese Reaktivität, da es zur Verschiebung der elektronendichte durch den gesamten Ring kommt. Ähnlich wie bei einer elektrophilen Substitution an Anilin (**28**) bei der bevorzugt der  $\sigma$ -Komplex **29** gebildet wird. Hierbei doniert das Amin das freie Elektronenpaar in das  $\pi$ -System des Benzolrings und durch Verschiebung der Elektronen durch das komplette Ringsystem werden die Kohlenstoffatome nukleophiler.

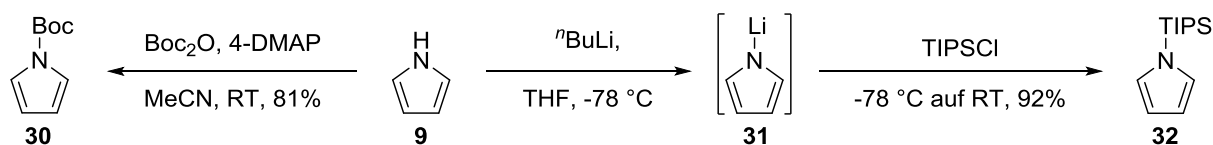
Der direkte Vergleich der mesomeren Grenzstrukturen zeigt, dass es zu einer besseren Delokalisation des Kations beim  $\alpha$ -Angriff als beim  $\beta$ -Angriff kommt (Schema 7).



**Schema 6:** Mesomere Grenzstrukturen für den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Angriff des Pyrrols.

Obwohl das Stickstoffatom im Grundzustand nicht nukleophil ist, gibt es Methoden welche dieses Stickstoffatom als Nukleophil nutzen. Pyrrol weist einen sauren Charakter auf ( $pK_a$  N-H = 17,5) und kann deshalb deprotoniert werden.<sup>[1]</sup> Hierfür können Aminbasen wie *N,N*-Dimethylpyridin-4-amin (4-DMAP)<sup>[2]</sup> oder stärkere Basen wie *n*-Butyllithium ( $nBuLi$ )<sup>[3]</sup> verwendet werden, wodurch Pyrrylanion **31** gebildet wird. Pyrrylanion **31** ist ein gutes Nukleophil und kann mit Elektrophilen reagieren (Schema 7). Pyrrylanion **31** lässt sich unter

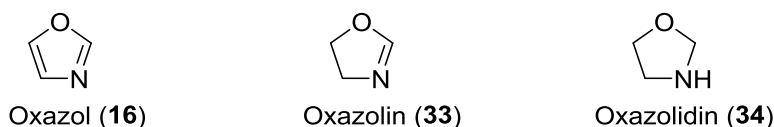
Gleichgewichtsbedingungen mit schwachen Basen wie 4-DMAP oder mit starken Basen wie  $n\text{BuLi}$  quantitativ bilden.<sup>[1]</sup>



**Schema 7:** Deprotonierung und Reaktion am Stickstoffatom des Pyrrols.

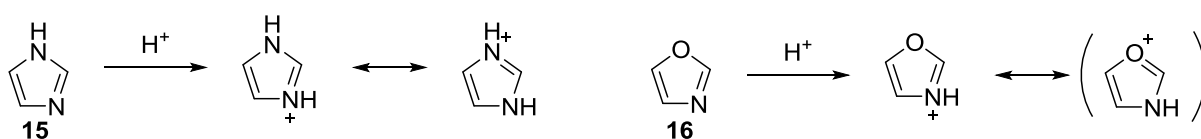
In den folgenden Kapiteln werden neben ausgewählten Synthesen auch Reaktionen von Pyrrol (9) beschrieben.

Oxazol (16) ist ein Fünfring Heteroaromat, der sich von Furan ableitet und eine zusätzliche Iminstruktur im Ring aufweist. Anders als das Pyrrol, welches unter Lichteinfluss mit Luftsauerstoff oxidiert, sind Oxazole sehr stabil und werden nicht so leicht oxidiert.<sup>[4]</sup> Die Dihydro- und Tetrahydrooxazole werden Oxazolin (33) und Oxazolidin (34) genannt (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Darstellung der von Oxazolabgeleiteten gesättigten Verbindungen.

Aufgrund der elektronenziehenden Wirkung des Sauerstoffatoms ist Oxazol (16) mit einem  $\text{pK}_a = 0,8$  wesentlich weniger basisch als Imidazol (15), welches mit einem  $\text{pK}_a = 7,1$  eine stärkere Base ist als Pyridin ( $\text{pK}_a = 5,2$ ). In Imidazol (15) führt die amidinähnliche Mesomerie zur Verstärkung der Basizität. In Oxazol ist diese Mesomerie durch das Sauerstoffatom wesentlich schwächer ausgeprägt (Schema 8).<sup>[1]</sup>



**Schema 8:** Mesomerie für die Protonierung von Imidazol (links) und Oxazol (rechts).

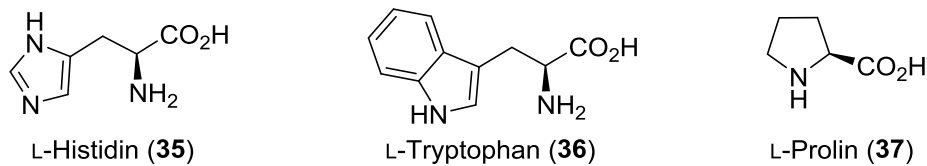
Durch die elektronenschiebende Wirkung der Stickstoffatome können Imidazole vor allem 1-Alkylimidazole einfach in die quaternären 1-Alkylimidazoliumsalze überführt werden. Thiazole und Oxazole lassen sich auch in die jeweiligen quaternären Salze überführen, jedoch mit einer wesentlich geringeren Reaktivität als Imidazolderivate. Die relativen Reaktionsraten sind: 1-Alkylimidazol : Thiazol : Oxazol = 900 : 15 : 1.<sup>[5]</sup> Dieser Befund verdeutlicht den Effekt der zusätzlichen elektronenziehenden Schwefel- bzw. Sauerstoffatome. In den folgenden Kapiteln wird näher auf die Synthese, die Reaktionen und die Bedeutung von Pyrrolen und Oxazolen eingegangen.



## 1.2 Heterocyclen in der Natur

### 1.2.1 Hormone, Neurotransmitter und Aminosäuren

Von den 20 proteinogenen Aminosäuren beinhalten drei einen Heterocyclus, diese sind: Histidin (**35**),<sup>[6]</sup> Tryptophan (**36**)<sup>[7]</sup> und Prolin (**37**)<sup>[8]</sup> (hier als L-Enantiomer dargestellt). Davon enthalten die beiden Aminosäuren Histidin (**35**) und Tryptophan (**36**) die Heteroaromaten Imidazol und Indol, währenddessen hat Prolin (**37**) einen gesättigten Pyrrolidinring (Abbildung 7).<sup>[1,2]</sup>



**Abbildung 7:** Die drei heterocyclischen Aminosäuren L-Histidin (**35**), L-Tryptophan (**36**) und L-Prolin (**37**).

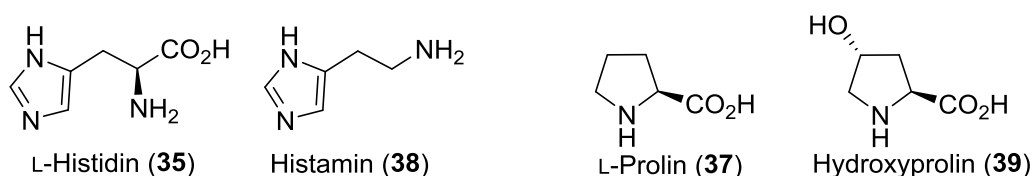
Es gibt eine Vielzahl von Verbindungen, welche strukturell von diesen drei Aminosäuren abgeleitet sind und diverse biologische Bedeutung aufweisen. Auf wichtige Vertreter dieser wird im Folgenden genauer eingegangen.

#### 1.2.1.1 Histamin

Histamin (**38**) ist ein vom Histidin durch Decarboxylierung abgeleitetes Amin und hat Auswirkungen auf verschiedene Körperfunktionen. Histamin bindet an verschiedene Rezeptoren. Es steht im Zusammenhang mit der Regulation des Blutdrucks,<sup>[9]</sup> von allergischen Reaktionen wie Niesen und verstärkter Schleimbildung<sup>[10]</sup>, von Entzündungsmediatoren,<sup>[11]</sup> der Aktivierung von Abwehrreaktionen,<sup>[10,11]</sup> des Schlaf-Wach-Rhythmus und damit unter anderen auch der Aufmerksamkeit<sup>[12]</sup>, und der Magensäureproduktion. Bei Patienten, welche unter Schizophrenie leiden, wurde eine erhöhte Konzentration an Histaminmetaboliten in der Cerebrospinalflüssigkeit (Hirnwasser) und eine geringe Histaminkonzentration beobachtet. Aus diesem Grund gibt es einige antipsychotische Medikamente, welche die Histaminproduktion anregen.<sup>[13]</sup> Durch die Regulation von Entzündungsmediatoren steht Histamin im Zusammenhang mit multipler Sklerose. Diese äußert sich unter anderem durch Entzündungen des zentralen Nervensystems. Histamin hat auch Einfluss auf die Differenzierung von T-Zellen und wird so unter anderem in der Therapie für Multiple Sklerose eingesetzt. T-Zellen sind Teil des Immunsystems und erkennen erkrankte Zellen. Diese werden von den T-Zellen angegriffen und als krank markiert, woraufhin das Immunsystem diese Zellen bekämpft. Bei der multiplen Sklerose erkennen T-Zellen die Zellen des zentralen Nervensystems fälschlicherweise als erkrankt und greifen diese an.<sup>[14]</sup> Durch die Differenzierung sollen die T-Zellen gerichtet auf Eindringlinge und nicht auf körpereigene Zellen reagieren.<sup>[15]</sup>

### 1.2.1.2 Hydroxyprolin

Das vom Prolin abgewandelte Hydroxyprolin (**39**) ist ein Bestandteil des Proteins Collagen<sup>[16]</sup> und hat darin einen Anteil von ca. 13,5 %. Aufgrund von stereoelektronischen Effekten, welche von der Hydroxygruppe ausgeübt werden, wird die Dreifachhelix stabilisiert.<sup>[17,18]</sup> Dabei wurde entdeckt, dass der Austausch der Hydroxygruppen durch Fluoridgruppen eine erhöhte Stabilität der Dreifachhelix erzielt.<sup>[18]</sup> Diese Ergebnisse sind Grundstein der Forschung an neuen kollagenbasierten Biomaterialien.<sup>[19]</sup> Diese dienen der Wundheilung bei Gewebeschäden oder als biologische Prothesen z. B. in Form von Herzklappenprothesen.<sup>[20]</sup> Neben der Funktion im Kollagen kommt Hydroxyprolin auch in anderen Proteinen vor. Ein Beispiel sind die Conotoxine, welche von Meeresschnecken der Kegelschneckengattung produziert werden. Diese Toxine binden an die Ionenkanäle von Nervenzellen und blockieren so die Nervenleitung, was zu Lähmungen und Todesfällen führt (Abbildung 8).<sup>[21]</sup>

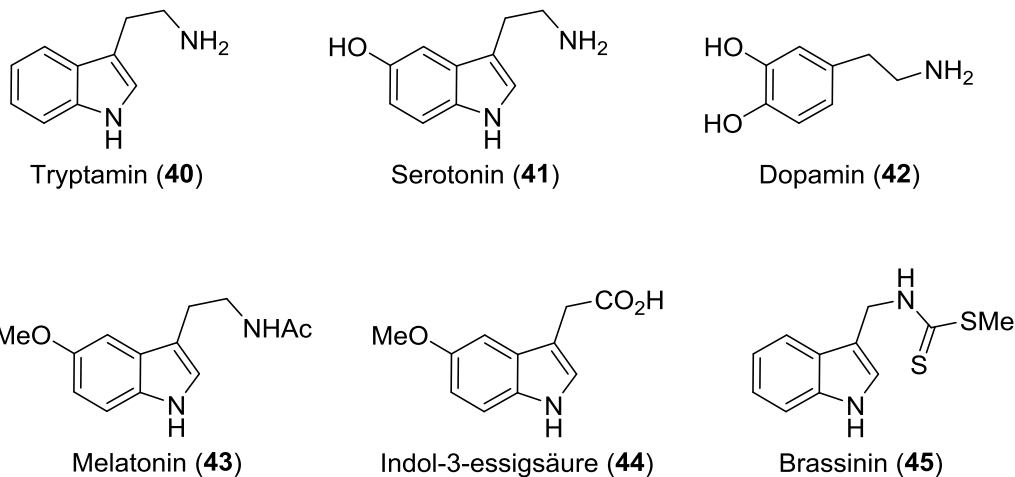


**Abbildung 8:** Von Histidin und Prolin abgeleitet Verbindungen: Histamin (**38**) und Hydroxyprolin (**39**).

### 1.2.1.3 Tryptamine

Eine breite Substratklasse sind die vom Tryptophan (**35**) abgeleiteten Verbindungen. Durch Decarboxylierung entsteht aus Tryptophan (**35**) Tryptamin (**40**), welches Namensgeber der Stoffgruppe der Tryptamine ist. Modifikationen des Tryptamins führen zur Bildung weiterer Vertreter dieser Stoffgruppe (Abbildung 9).

Serotonin (**41**) ist ein Neurotransmitter und hat im menschlichen Körper verschiedene Funktionen. Serotonin (**41**) nimmt Einfluss auf Gemütszustände wie Aggressivität, Kummer, Hungergefühl, Gelassenheit, Glücksgefühl und innere Ruhe.<sup>[22]</sup> Es wirkt hemmend auf aggressives Verhalten und Kummer. Im Umkehrschluss und fördert es Gelassenheit und Erheiterung. Weiterhin wird der Augeninnendruck und die Kammerwasserproduktion durch Tryptamin reguliert.<sup>[23,24]</sup> Durch Aktivierung von Thrombozyten, den Blutplättchen, wirkt Serotonin anregend auf die Wundheilung. Durch Interaktion mit den Endothelzellen wird die Gefäßverengung hervorgerufen, wodurch der Blutstrom vermindert und somit dem Heilprozess beisteuert wird.<sup>[25]</sup> Im Magen-Darm-Trakt koordiniert Serotonin durch die Aktivierung verschiedener Rezeptoren die Peristaltik des Darms.<sup>[26,27]</sup>



**Abbildung 9:** Tryptamin (40), Vertreter der Tryptamin-Stoffgruppe und Dopamin.

Wie Histamin reguliert Serotonin den Schlaf-Wach-Rhythmus, fördert die Konzentration und kontrolliert die Innere-Uhr.<sup>[28,29]</sup> Als Antagonist des Dopamins (42) führt es zum Sättigungsgefühl.<sup>[30]</sup> Serotonin steuert zudem die Körpertemperatur<sup>[31]</sup> und das Sexualverhalten.<sup>[32]</sup>

Freigesetztes Serotonin kann unter anderem zu Übelkeit und Erbrechen führen. Hierbei reagieren die enterochromaffinen Zellen auf Reizmittel z. B schlechte Lebensmittel, Drogen oder Toxine, mit einer erhöhten Ausschüttung von Serotonin.<sup>[27]</sup> Dieser Effekt ist vor allem in der Chemotherapie bei Krebserkrankungen eine unerwünschte Nebenwirkung und wird medikamentös behandelt.<sup>[33]</sup> Eine niedrige Serotoninkonzentration führt zu Depressionen, Aggressivität, Essstörungen<sup>[34]</sup> und zur Bildung von Glaukomen.<sup>[24]</sup> Neben der geringen Produktion von Serotonin führen auch bestimmte Rezeptoren (Serotonin-Wiederaufnahmerezeptoren) zur Verringerung der Serotoninkonzentration. Antidepressiva wirken unter anderem als Inhibitoren für Serotonin-Wiederaufnahme-Rezeptoren und damit der Verringerung der Serotoninkonzentration entgegen.<sup>[33,35]</sup> Nebenwirkungen von Antidepressiva, welche diese Rezeptoren inhibieren, sind unter anderem Gewichtszunahme<sup>[36]</sup> oder gehemmtes Sexualverhalten.<sup>[37]</sup>

Dopamin (42) ist ein von Phenylalanin abgeleitetes Catecholamin. Es handelt sich hierbei nicht um einen Heteroaromaten, trotzdem wird im Folgenden auf die große Bedeutung des Dopamins eingegangen. Wie Serotonin (41) und andere Botenstoffe bindet Dopamin (42) an Zellrezeptoren, wodurch anschließend weitere Zellreaktionen reguliert werden.<sup>[38]</sup> Es kontrolliert unter anderem die Motorik, die Konzentration, die Konditionierung, Sexualverhalten, Hungergefühl, Übelkeit u. v. m.<sup>[39]</sup> Eine große Rolle spielt das Dopamin im Belohnungssystem.<sup>[40]</sup> Dabei soll die Aufnahme von Nährstoffen, das Sexualverhalten oder das Erlernen neuer Fähigkeiten, um die ersten beiden Punkte zu erreichen, gewährleistet werden.<sup>[39]</sup> Bei einer Belohnung wird Dopamin ausgeschüttet, wodurch weitere Zellreaktionen hervorgerufen werden und so die Stimmung gehoben wird.<sup>[39]</sup> Hierbei ist ein großes Problem die

Abhängigkeit von Drogen, da diese eine erhöhte Ausschüttung von Dopamin und damit einen positiven Reiz verursachen, der durch wiederholte Aufnahme in ein starkes Verlangen übergeht. Diese Reize werden durch die zunehmende Toleranz gegenüber der Droge geringer, wodurch eine stetig höhere Dosis eingenommen werden muss. Dabei unterscheiden sich die Suchtmittel auch in ihrer Wirkung auf den Dopaminhaushalt.<sup>[41]</sup> Vor allem bei der Nahrungsaufnahme spielt Dopamin eine entscheidende Rolle und ist ein Faktor, welcher zu Übergewicht führt.<sup>[42]</sup> Bei vielen Patienten die an Übergewicht leiden, wurde beobachtet, dass einerseits Störungen im Belohnungssystem auftreten und andererseits die Serotoninrezeptoren inhibiert sind. Serotonin und Dopamin sind Teil der Regulation des Hungergefühls und sind zueinander Antagonisten.<sup>[28,43]</sup> Bei übergewichtigen Patienten mit einer Störung des Belohnungssystems wurde unter anderem eine geringere Aktivität der Dopaminsignalisierung beobachtet. Dabei wird weniger Dopamin produziert als bei gesunden Personen. Dadurch wird eine geringere Empfindlichkeit gegenüber natürlichen Reizen z. B. Nahrung verursacht und diese werden dann in höherem Maße eingenommen, um eine erhöhte Dopaminproduktion und damit einen ähnlich hohen Effekt zu erzielen, wie bei gesunden bzw. nicht übergewichtigen Personen. Zur Behandlung dieser Problematik werden Gentherapien<sup>[44]</sup> oder Medikamente, welche reich an Phenylalanin und Tryptophan sind, eingesetzt.<sup>[45]</sup> Eine weitere wichtige Auswirkung des Dopamins ist die Regulation des Immunsystems, vor allem von T-Zellen.<sup>[46]</sup>

Melatonin (**43**) trägt eine Methoxygruppe im Indolsystem und ist am primären Amin acyliert. Melatonin wird vor allem in der Nacht gebildet, da dessen Produktion durch Licht gehemmt wird.<sup>[47]</sup> Die Wirkung von Melatonin (**43**) auf den Schlaf-Wach-Rhythmus lässt sich von allen anderen Botenstoffe, welche auf diesen Rhythmus wirken, am einfachsten erkennen. Durch die Ausschüttung von Melatonin (**43**) wird Müdigkeit hervorgerufen und der Schlaf eingeleitet, da es als Inhibitor der Serotoninproduktion wirkt. Dadurch kommt es als Therapeutikum für Schlafstörungen zum Einsatz.<sup>[47]</sup> Melatonin hat eine antioxidative Wirkung,<sup>[48]</sup> eine Rolle bei der Apoptose bestimmter Immunzellen sowie bei der Genexpression von Neuromediatoren.<sup>[49]</sup>

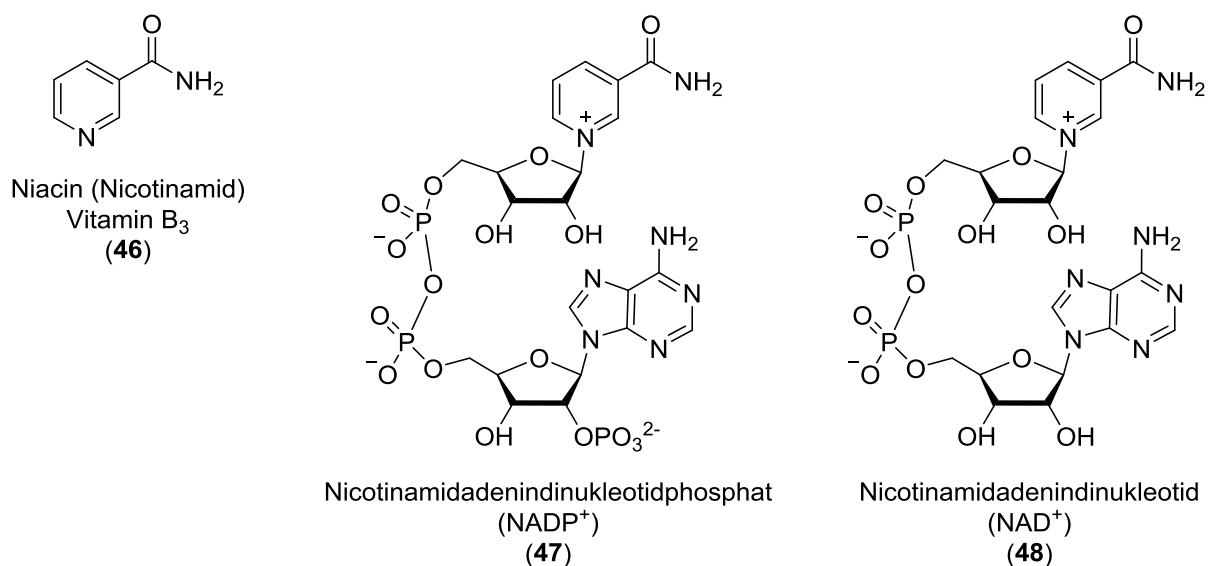
Die Indol-3-essigsäure (**44**) oder auch IAA enthält anstelle des primären Amins eine Carbonsäure. Diese Verbindung spielt eine große Rolle im Pflanzenwachstum. Neben der Photosynthese können Pflanzen den energetisch kostspieligeren Prozess der Photorespiration durchführen. Bei der Photorespiration wird statt Kohlenstoffdioxid (CO<sub>2</sub>) Sauerstoff (O<sub>2</sub>) „fixiert“. Bei diesem Stoffwechselfad entsteht 2-Phosphoglycolat, welches toxisch für die Pflanze ist und ein Absterben der Blätter verursacht. In einer Reihe weiterer Reaktionen wird dies abgebaut bzw. in 3-Phosphoglycerat umgewandelt.<sup>[50]</sup> Durch die Zugabe von IAA konnte dem Absterben der Blätter entgegengewirkt werden.<sup>[51]</sup>

Brassinin (**45**) unterscheidet sich von Tryptamin durch eine Methylthiourethangruppe anstelle des primären Amins. Diese Verbindung wird vor allem in Kreuzblütengewächsen gebildet und dient als Abwehrstoff gegen Mikroorganismen und Pilzbefall.<sup>[52]</sup> Ein weiteres Feld, in dem an Brassinin geforscht wird, ist die Krebsprävention. Es wurden Versuche an Mäusen und Ratten durchgeführt, denen die karzinogene Substanz 7,12-Dimethylbenz[ $\alpha$ ]anthracene verabreicht wurde. Bei Versuchstieren, die mit Brassinin behandelt wurden, wurde eine geringere Tumorbildung beobachtet als bei Versuchstieren ohne diesen Zusatz. Im therapeutischen Bereich wurde keine Toxizität beobachtet.<sup>[53]</sup>

## 1.2.2 Vitamine

### 1.2.2.1 Vitamin B<sub>3</sub>

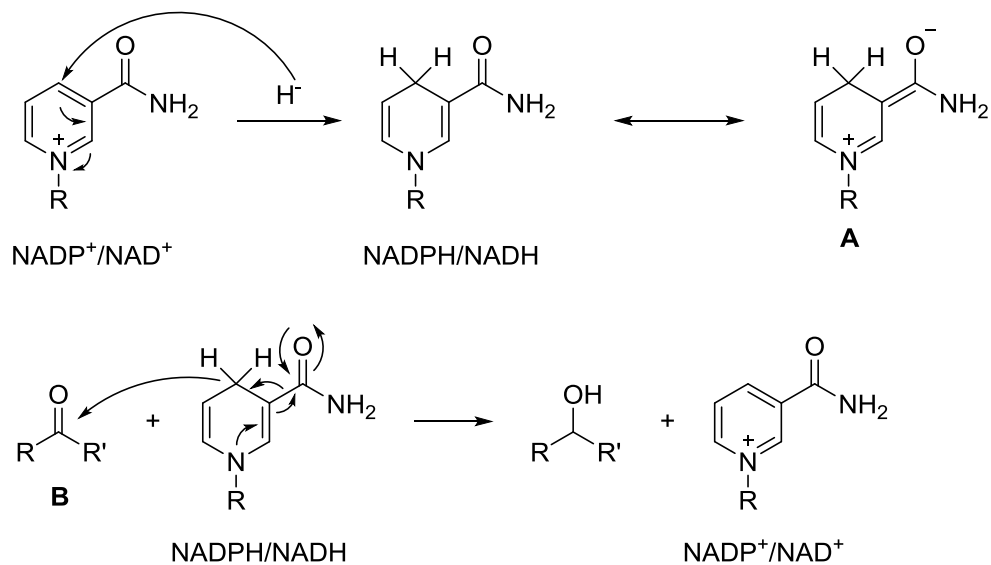
Neben den Hormonen bzw. Neurotransmittern sind Vitamine eine weitere große Stoffklasse in denen Heteroaromaten in der Natur vorkommen. Niacin (Nicotinamid) (**46**) auch bekannt als Vitamin B<sub>3</sub> ist Teil des Coenzym Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADP<sup>+</sup>) (**47**) (Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Vitamin B<sub>3</sub> (**46**) und die Coenzyme Nicotinamidadeninnukleotidphosphat (NADP<sup>+</sup>) (**47**) und Nicotinamidadeninnukleotid (NAD<sup>+</sup>) (**48**).

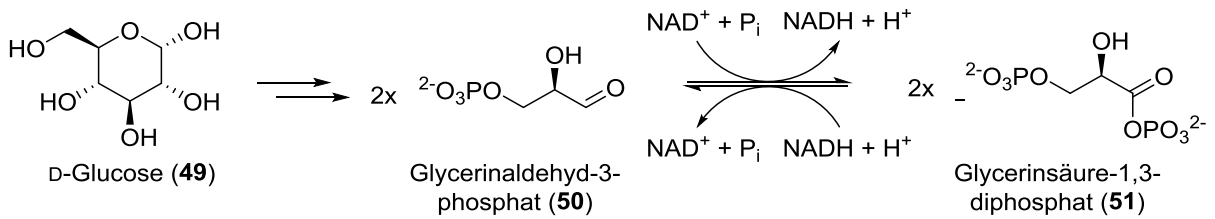
NADP<sup>+</sup> und NAD<sup>+</sup> sind Coenzyme, welche eine große Rolle bei Redoxreaktionen in vielen Organismen spielen. Hierbei ist der für die Redoxreaktivität entscheidende Teil das Vitamin B<sub>3</sub> (der Pyridiniumring). Das positiv geladene Stickstoffatom wirkt stark elektronenziehend und lässt das Coenzym dadurch zwei Elektronen und ein Proton aufnehmen. Es kann so formal ein Hydrid gebunden werden. Das NADP<sup>+</sup> bzw. NAD<sup>+</sup> wird zu einem 1,4-Dihydropyridin dem NADPH bzw. dem NADH reduziert. Dieser Vorgang wird dadurch begünstigt, dass die Amidfunktion des Nicotinamids das 1,4-Dihydropyridin in NADPH oder NADH stabilisiert<sup>[1]</sup> Als Reduktionsmittel werden die beiden Elektronen und das Proton auf

dem gleichen Weg wieder abgegeben. Dabei ist die Triebkraft die Rearomatisierung des Pyridinrings (Schema 9).



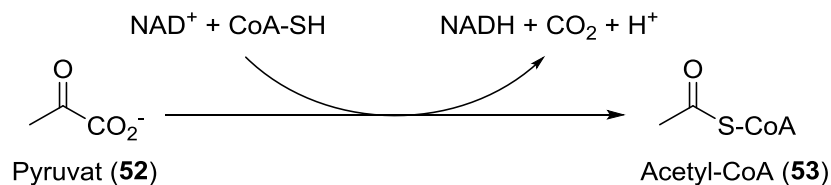
**Schema 9:** Reduktion von  $\text{NADP}^+/\text{NAD}^+$  zu  $\text{NADPH}/\text{NADH}$  und Stabilisierung über die Carbonylfunktion (oben) und Reduktion eines Carbonyls mittels  $\text{NADPH}/\text{NADH}$  (unten).

Diese Reaktionen werden von Oxidoreduktasen durchgeführt. Dabei handelt es sich um Enzyme, welche Redoxreaktionen zwischen Coenzym und Substrat vermitteln. Es werden entweder NADPH oder NADH als Reduktionsmittel bzw.  $\text{NADP}^+$  oder  $\text{NAD}^+$  als Oxidationsmittel eingesetzt.  $\text{NADP}^+$  wird vor allem in anabolen Reaktionen genutzt, welche zum Aufbau von Lipiden und der Nukleinsäuresynthese dienen und vor allem ein starkes Reduktionsmittel in Form von NADPH benötigen.<sup>[1]</sup> Es kommt in der Biosynthese von Cholesterol, Fettsäuren, Triglyceriden und Phospholipiden zum Einsatz.<sup>[54]</sup> Weiterhin wird es in Entgiftungsprozessen wie dem Abbau von freien Radikalen, welche, aufgrund unkontrollierter Oxidationen, toxisch für Zellen sind, genutzt.<sup>[55]</sup> NADPH dient hier als Reduktionsmittel des Gluthathiondisulfids. Gluthathion reagiert mit freien Radikalen zum Gluthathiondisulfid, wodurch diese abgebaut werden. Die schädliche Wirkung von reaktiven Sauerstoffspezies wird vom Immunsystem zur Bekämpfung von Mikroorganismen genutzt. Hierbei werden die reaktiven Sauerstoffspezies durch die Reduktion von Sauerstoff durch NADPH erzeugt.<sup>[56]</sup> Im Gegensatz zu NADPH wird  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  sowohl als Oxidations- als auch als Reduktionsmittel in vielen biologischen Redoxreaktionen verwendet. Vor allem in Reaktionssequenzen, in denen ein Teilschritt eine Reduktion und ein anderer Teilschritt eine Oxidation ist, wird  $\text{NAD}^+$  bzw. NADH verwendet. Hohe Bedeutung hat  $\text{NAD}^+$  in der Glykolyse, einem Stoffwechselfad, zum Abbau von D-Glucose (**49**). Innerhalb dieses Prozesses werden durch  $\text{NAD}^+$  und Pyrophosphat ( $\text{P}_i$ ) aus zwei Molekülen Glycerinaldehyd-3-phosphat (**50**) zwei Moleküle Glycerinsäure-1,3-diphosphat (**51**) gebildet (Schema 10).<sup>[57]</sup>



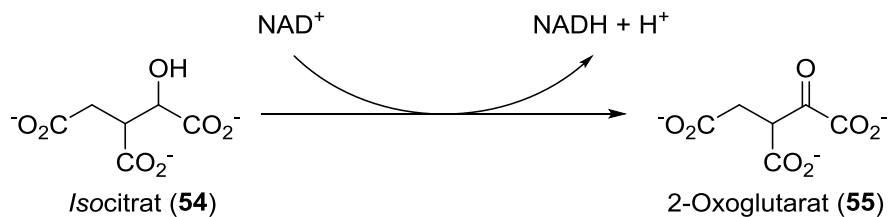
**Schema 10:** NAD<sup>+</sup> als Redoxmittel in der Glykolyse.

Die Glykolyse dient der Energiegewinnung in Form von ATP und NADH. Da aus einem Molekül D-Glucose zwei Moleküle **50** gebildet werden, werden je zwei Moleküle ATP und NADH gebildet. Ein weiterer Stoffwechselweg, der an die Glykolyse anschließt und ebenfalls der Energiegewinnung dient, ist der Citratcyclus. Der Citratcyclus dient dem oxidativem Abbau organischer Verbindungen. Im Folgenden werden aufgrund der Fülle an Reaktionen im Citratcyclus nur ausgewählte Reaktionen beschrieben, in denen **48** direkt genutzt wird. Ausgehend vom Pyruvat (**52**) wird, durch eine Oxidation, unter Zuhilfenahme des Coenzym **48** und Coenzym A, Acetyl-CoA (**53**) gebildet (Schema 11).<sup>[58]</sup>



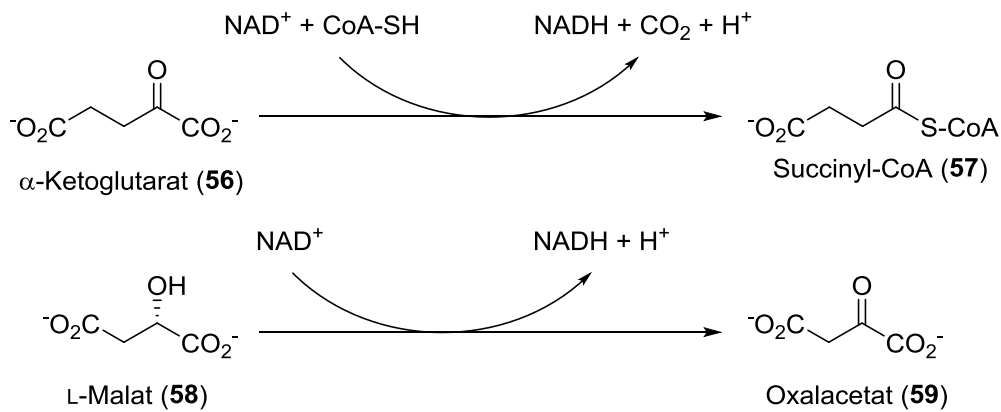
**Schema 11:** Bildung von Acetyl-CoA (**53**) aus Pyruvat (**52**).

Ein weiterer Schritt, bei dem **48** eingesetzt wird, ist die Oxidation von Isocitrat (**54**) zu 2-Oxoglutarat (**55**) (Schema 12).



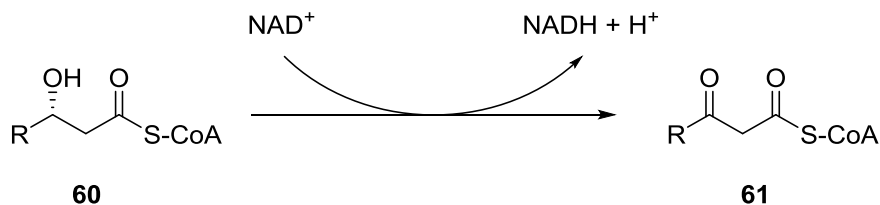
**Schema 12:** Oxidation von Isocitrat mittels (**48**) zu 2-Oxoglutarat (**55**).

Nach Decarboxylierung wird aus 2-Oxoglutarat (**55**)  $\alpha$ -Keotglutarat (**56**), welches anschließend durch **48** und Coenzym A zu Succinyl-CoA (**57**) umgewandelt wird. Die letzte Reaktion, bei der **48** direkt im Citratcyclus eingesetzt wird, ist die Oxidation von L-Malat (**58**) zu Oxalacetat (**59**) (Schema 13).<sup>[58]</sup>



**Schema 13:** Decarboxylierung von  $\alpha$ -Ketoglutarat (56) zu Succinyl-CoA (57) und Oxidation von L-Malat (58) zu Oxalacetat (59).

Weiterhin kommt **48** auch beim Abbau von Fettsäuren zum Einsatz. Diese werden sukzessiv um C2-Einheiten abgebaut, wobei Acetyl-CoA (53) entsteht. Als Oxidationsmittel ist **48** Teil der Oxidation eines  $\beta$ -Alkohols **60** zu Keton **61** (Schema 14).<sup>[59]</sup>

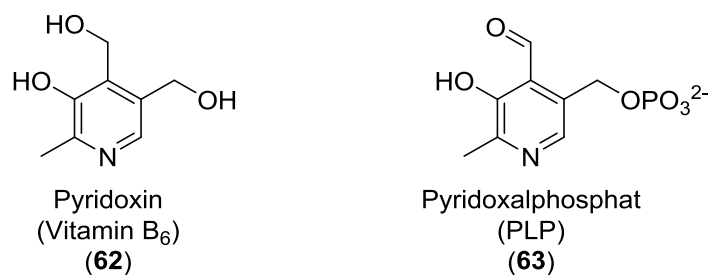


**Schema 14:** Oxidation des  $\beta$ -Alkohols mittels **48**.

Bisher wurde nur die oxidierende Funktion von **48** betrachtet. Aber auch die reduzierenden Eigenschaften sind, vor allem bei der oxidativen Phosphorylierung, von Bedeutung. Dabei wird, über eine Reihe unterschiedlicher biologischer Mechanismen, die chemische Energie, die in NADH gespeichert ist, zur Bildung von ATP genutzt. Das NADH für diesen Prozess stammt aus der Glykolyse, dem Citratcyclus und der  $\beta$ -Oxidation.<sup>[60]</sup>

### 1.2.2.2 Vitamin B<sub>6</sub>

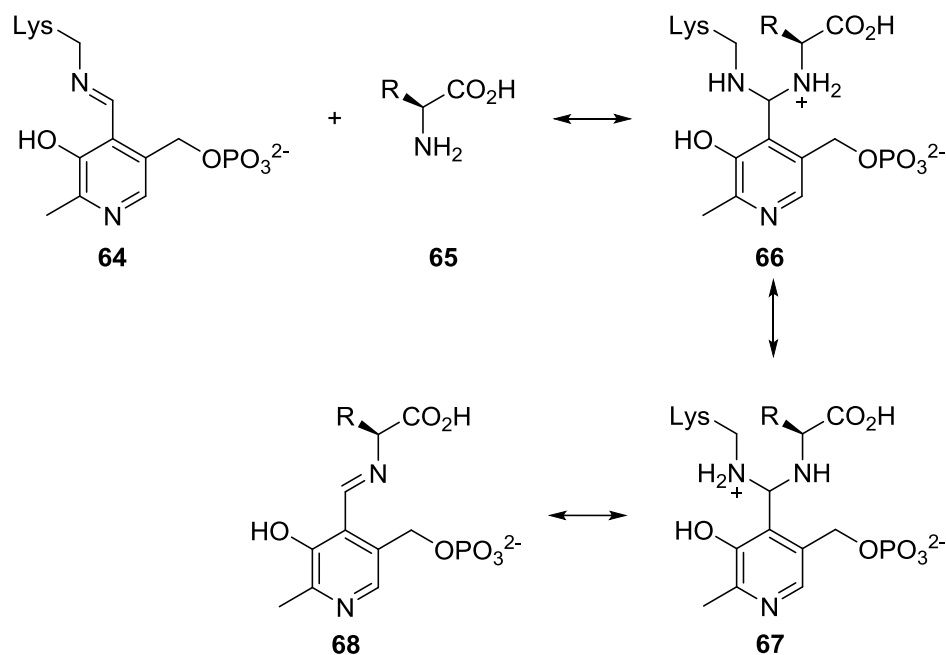
Wie Vitamin B<sub>3</sub> ist das Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>) (**62**) ein substituierter Pyridinring. Aus Vitamin B<sub>6</sub> (**62**) wird der Cofaktor Pyridoxalphosphat (PLP) (**63**) gebildet.<sup>[1]</sup> Die Hydroxymethylgruppen in 3- und 4-Position liegen oxidiert bzw. phosphoryliert vor (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Vitamin B<sub>6</sub> (**62**) und Pyridoxalphosphat (**63**).

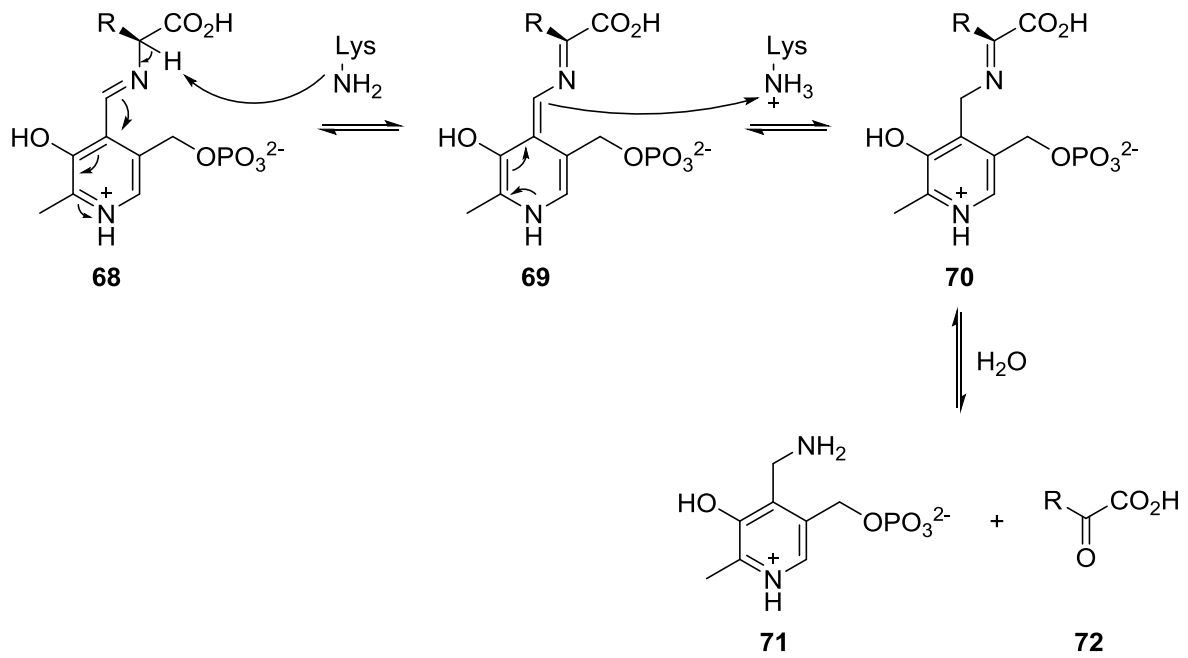


PLP ist das wichtigste Coenzym in der Transaminierung von Aminosäuren. Im aktiven Zentrum von Aminotransferasen (den Enzymen, welche die Transaminierung katalysieren) bildet PLP ein Imin **64** mit der Aminofunktion eines Lysin-Rests des Proteins aus. Eine Transaminierung wird zunächst durch den Austausch des Lysins gegen die jeweilige Aminosäure **65** gestartet. Der erste Schritt ist der Angriff desamins der Aminosäure **65** auf die Iminfunktion **64**, wodurch Aminal **66** entsteht, welches durch Protonierung zu Aminal **67** umgewandelt wird. Abschließend erfolgt eine amininduzierte Abspaltung des Lysins und die Bildung von Imin **68** (Schema 15).<sup>[61]</sup>



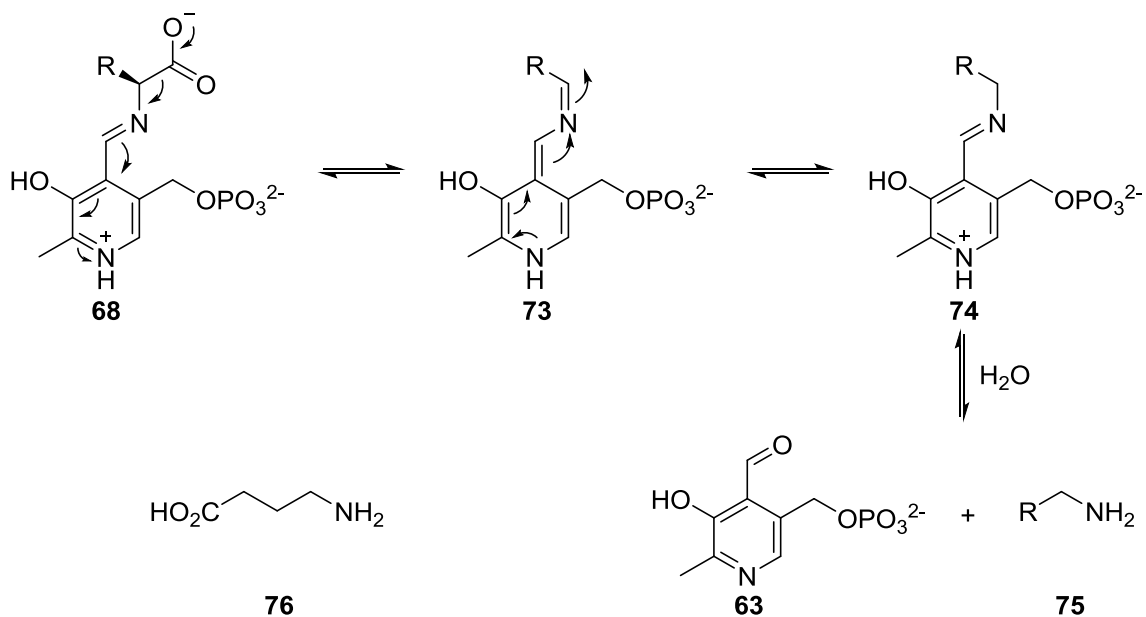
**Schema 15:** Aktivierung von PLP durch eine Aminosäure **65**.

In der Transaminierung, welche von Aminotransferasen durchgeführt wird, kommt es zur Deprotonierung des Imins **68**. Mit Hilfe des Pyridinrings kommt es, aufgrund der Verschiebung der Elektronen, zur Bildung von Enimin **69**. Dieses wird durch Protonierung in Imin **70** überführt und anschließend hydrolysiert, um Amin **71** und  $\alpha$ -Ketosäure **72** freizusetzen. Die Aminogruppe der Aminosäure wurde auf **63** übertragen und die Carbonylfunktion von **63** auf die Aminosäure. Das entstandene Amin kann nun mit einer anderen  $\alpha$ -Ketosäure reagieren und eine neue Aminosäure bilden (Schema 16).<sup>[61]</sup> Auf diese Art können nicht-essenzielle Aminosäuren gebildet und überschüssige Aminosäuren abgebaut werden. Neben der Biosynthese nicht-essenzieller Aminosäuren können die entstandenen  $\alpha$ -Ketosäuren z. B. in den Citratcyclus einfließen. Dieser Vorgang wird durchgeführt, wenn nicht genügend Kohlenhydrate mit der Nahrung aufgenommen werden. Das aus L-Alanin durch Transaminierung gebildete Pyruvat (**52**) wird unter anderem als Startbaustein der Gluconeogenese verwendet.<sup>[62]</sup>



**Schema 16:** Mechanismus der Transaminierung mit **63** als Cofaktor.

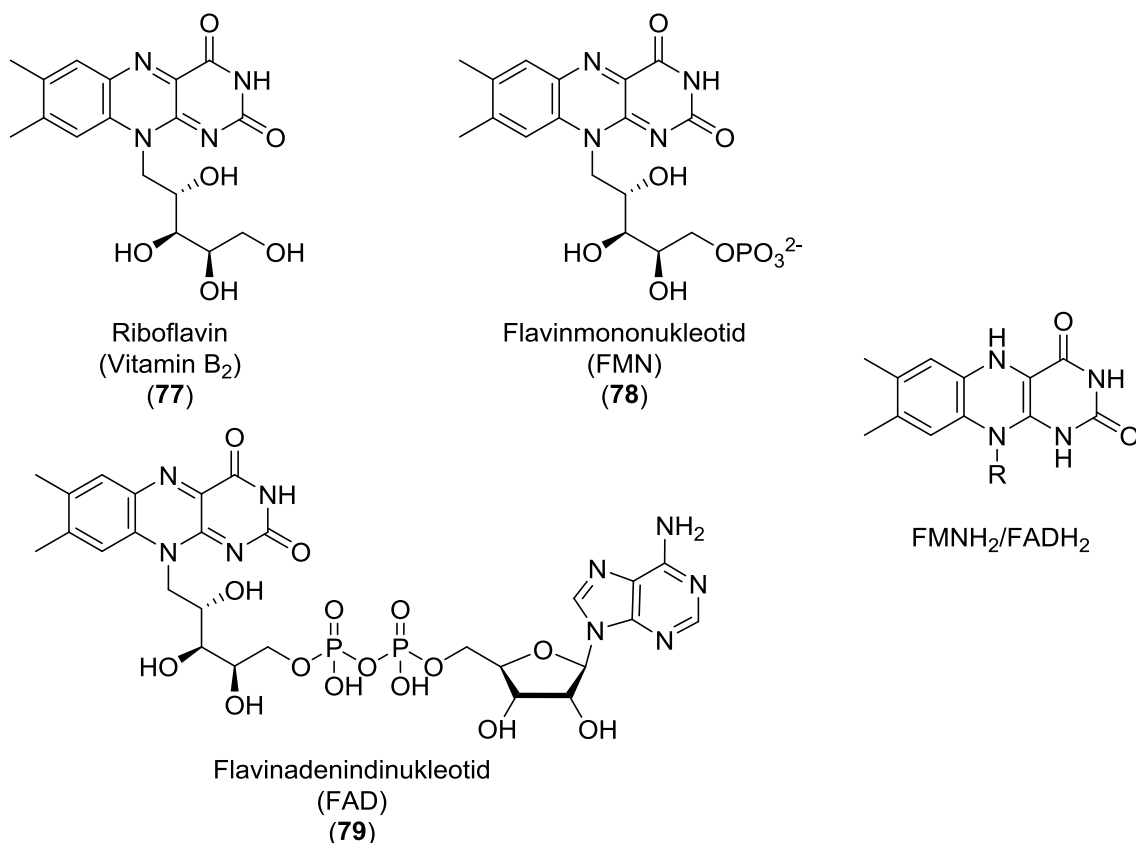
Neben der Transaminierung spielt PLP (**63**) eine zentrale Rolle als Coenzym der Decarboxylierung von Aminosäuren. Analog zur Transaminierung wird dabei zunächst Imin **69** gebildet, welches nun nicht deprotoniert, sondern decarboxyliert wird. Dadurch entsteht Enimin **73**, das durch Isomerisierung in Imin **74** umgewandelt wird und nach Hydrolyse PLP (**63**) und Amin **75** freisetzt. Die Decarboxylierung von Aminosäuren ist wesentlich für die Biosynthese biogener Amine. Ein Beispiel ist  $\gamma$ -Aminobuttersäure (**75**), ein Neurotransmitter, welcher aus Glutaminsäure durch Decarboxylierung gebildet wird (Schema 17).<sup>[61,63]</sup>



**Schema 17:** Mechanismus der Decarboxylierung mit **63** als Cofaktor und  $\gamma$ -Aminobuttersäure (**75**).

### 1.2.2.3 Vitamin B<sub>2</sub>

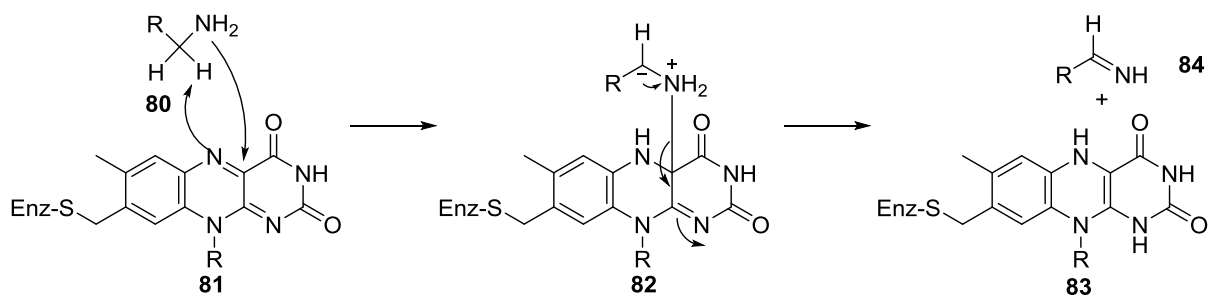
Abgesehen von den Pyridinderivaten, erfüllen auch andere heteroaromatische Systeme Funktionen als Vitamine. Ein solches Beispiel ist Riboflavin oder auch Vitamin B<sub>2</sub> (**77**). Es ist Teil des Cofaktors Flavinmononukleotid (FMN) (**78**) und des Coenzym Flavinadenindinukleotid (FAD) (**79**).<sup>[1]</sup> FMN ist phosphoryliertes Vitamin B<sub>2</sub>. Sowohl FMN als auch FAD sind Redoxmittel in biochemischen Prozessen. Die Rolle des Reduktionsmittels NADH wurde bereits im Zusammenhang mit der oxidativen Phosphorylierung erklärt. FMN und FAD können formal Wasserstoff aufnehmen und zu FMNH<sub>2</sub> bzw. FADH<sub>2</sub> reduziert werden (Abbildung 12).<sup>[60]</sup> Eine Funktion von FMN ist die Regulation der Pyridoxin-5'-phosphatoxidase, dem Enzym, welches Vitamin B<sub>6</sub> in PLP umwandelt.<sup>[64]</sup> FMNH<sub>2</sub> wirkt im Zusammenspiel mit NADH auf Prozesse der oxidativen Phosphorylierung. FADH<sub>2</sub> ist ein weiterer Zugangspunkt zur oxidativen Phosphorylierung.<sup>[65]</sup>



**Abbildung 12:** Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>) (**77**), die Cofaktoren Flavinmononukleotid (**78**), Flavinadenindinukleotid (**79**) und die reduzierten Formen FMNH<sub>2</sub>/FADH<sub>2</sub>.

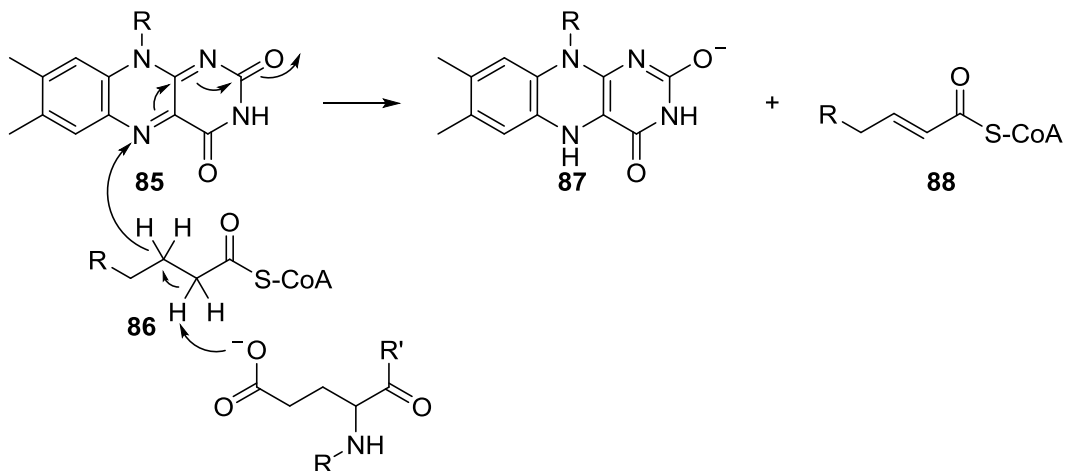
Im Citratcyclus wird die Oxidation von Succinat zu Fumarat mittels FAD durchgeführt. In vielen NADPH-abhängigen Reduktionen wird FAD zuerst reduziert und FADH<sub>2</sub> ist das eigentliche Reduktionsmittel. Beim Abbau biogener Amine wie Serotonin oder Dopamin kommt FAD als Cofaktor in Monoaminoxidasen zum Einsatz.<sup>[66]</sup> In der Literatur werden zwei mögliche Mechanismen beschrieben. Den Radikalweg, bei dem das jeweilige Amin über eine

Einelektronenübertragung oxidiert wird, und den ionischen Weg, bei dem das jeweilige Amin FAD als Nukleophil angreift. Bei der Monoaminoxidase ist FAD kovalent über eine Schwefelbrücke an das Enzym **81** gebunden.<sup>[67]</sup> Im ersten Schritt greift Amin **80** FAD an und wird durch das naheliegende Stickstoffatom deprotoniert und bildet Addukt **82**. Anschließend kommt es zur Eliminierung in Addukt **82**, wodurch FADH<sub>2</sub> (**83**) und Imin **84** entstehen. Abschließende Hydrolyse überführt **84** in einen Aldehyd (Schema 18).<sup>[68]</sup>



**Schema 18:** Mechanismus der Aminoxidation.

Bei der  $\beta$ -Oxidation wird der erste Schritt, die Oxidation des Acyl-CoA-Thioesters, mit FAD durchgeführt. Zuerst wird der Thioester **86** durch Glutamat deprotoniert und damit aktiviert. Anschließend wird ein Hydrid vom Thioester auf FAD (**85**) übertragen. Als Produkt entsteht die Enolat-ähnliche Struktur **87** und der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Thioester **88** (Schema 19).<sup>[69]</sup>



**Schema 19:** Mechanismus der Acyl-CoA Oxidation mit FAD als Cofaktor.

Als Cofaktor der Retinaldehydrogenase dient es mit NAD<sup>+</sup> der Oxidation von Retinal zur Retinsäure und hat somit Einfluss auf den Vitamin A Metabolismus. Vitamin A ist das wichtigste Molekül für das Sehen. Durch Lichteinfall wird eine Isomerisierung ausgelöst, welche den Sehnerv anregt.<sup>[70]</sup> Die Retinsäure ist dabei kein einfaches Abbauprodukt des Retinals, sondern hat auch Einfluss auf die Entwicklung von Wirbeltieren.<sup>[71]</sup> Es ist Teil der Redoxprozesse zum Abbau von freien Radikalen, da es dort bei der Reduktion von Gluthathion beteiligt ist.<sup>[72]</sup> NADPH/NADH und FAD treten in biologisch Redoxprozessen zusammen auf und

die Wirkungsweise ist in den meisten Oxidoreduktasen ähnlich. Dabei reduziert zunächst NADPH bzw. NADH das FAD zu FADH<sub>2</sub> und dieses kann dann das eigentliche Substrat reduzieren. FAD/FMN unterscheiden sich von NADPH/NADH insofern, dass sie ein einzelnes Elektron übertragen können, während NADPH/NADH immer zwei Elektronen übertragen.<sup>[73]</sup>

#### 1.2.2.4 Vitamin B<sub>1</sub>

Vitamin B<sub>1</sub> oder auch Thiamin (**89**) besteht aus zwei Heteroaromaten, welche über eine Methylenbrücke miteinander verbunden sind. Ein Heteroaromat ist ein Pyrimidinderivat und der andere ein Thiazolderivat. Dabei ist das Thiazol über das Stickstoffatom verbunden, wodurch eine positive Ladung erzeugt wird und somit eine Deprotonierung ablaufen kann. Die biologisch aktive Form des Thiamins ist das Thiaminpyrophosphat (TPP) (**90**), das durch die Thiaminpyrophosphatkinase gebildet wird (Abbildung 13).<sup>[1]</sup>

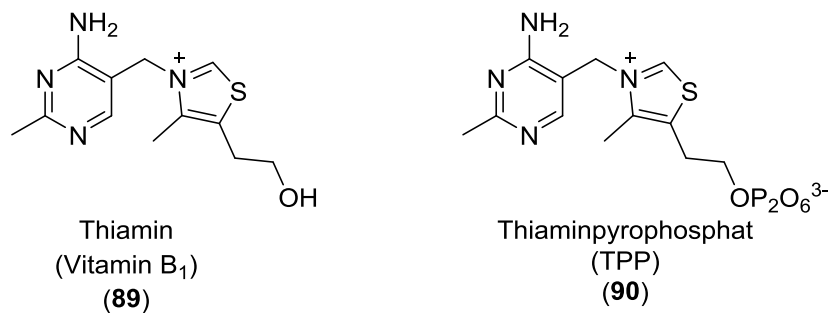
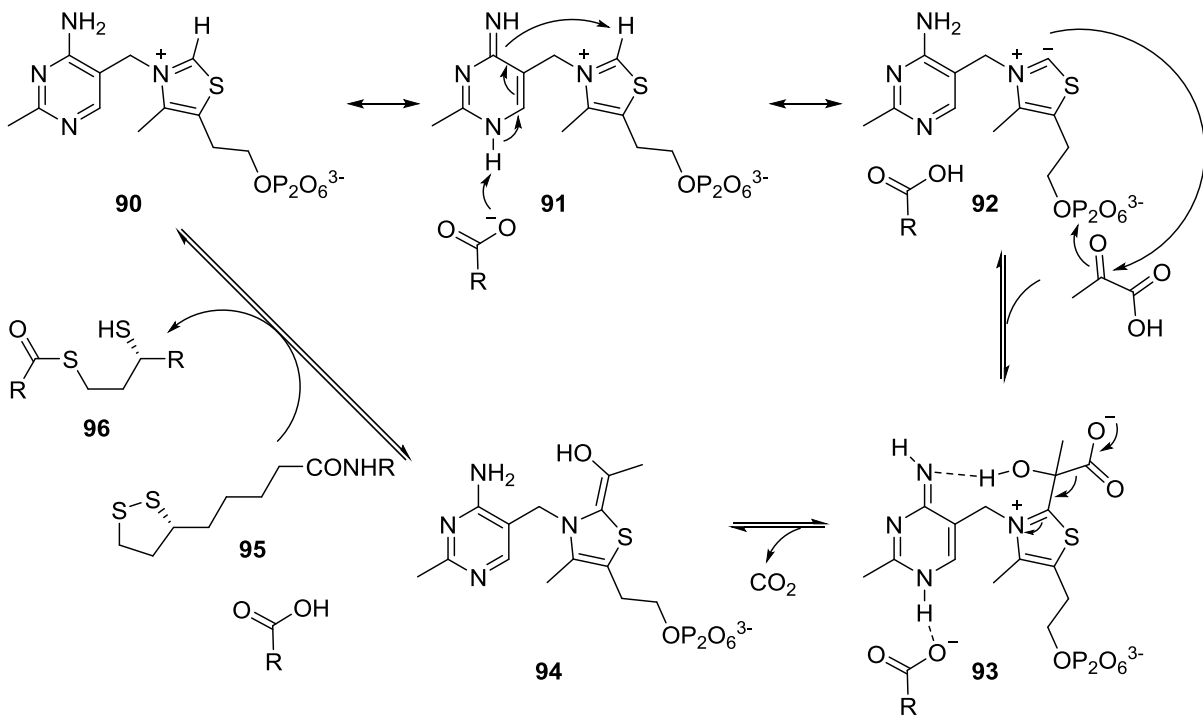


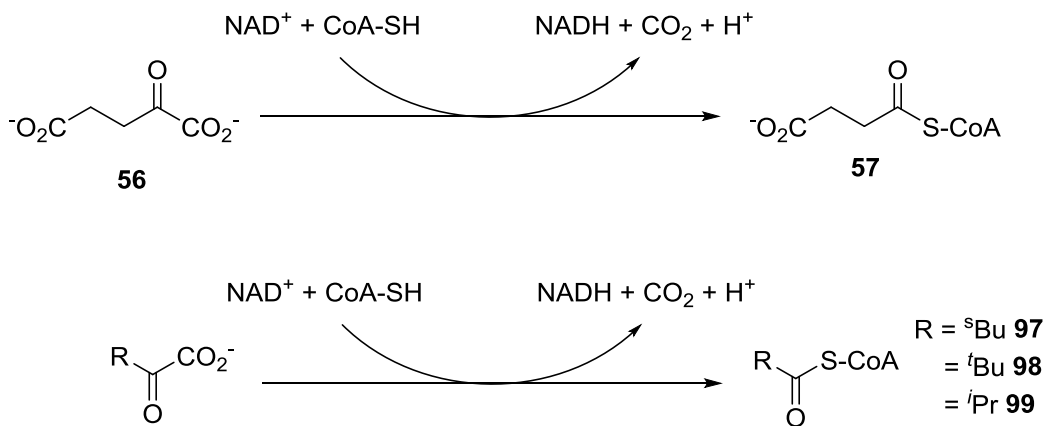
Abbildung 13: Vitamin B<sub>1</sub> (**89**) und TPP (**90**).

TPP wirkt als Cofaktor in verschiedenen Stoffwechselprozessen, vor allem in Prozessen welche der Energiegewinnung dienen. In der Decarboxylierung von Pyruvat (**52**) ist TPP (**90**) der Cofaktor der Pyruvatdehydrogenase und agiert in der deprotonierten Form als Ylid. Zuerst kommt es zur Isomerisierung von TPP (**90**) und anschließend zur Deprotonierung durch Glutamat, wobei Ylid **92** durch eine intramolekulare Deprotonierung entsteht, indem der Pyrimidinring als Base fungiert. Ylid **92** reagiert mit Pyruvat und bildet Verbindung **93**, welche decarboxyliert und Enol **94** bildet. Anschließend kommt es zur reduktiven Acetylierung, wobei Lipoamid-E2 eingesetzt wird, welches  $\alpha$ -Liponsäure bzw.  $\alpha$ -Liponsäureamid **95** enthält. Dieses führt eine reduktive Acetylierung durch, woraufhin Thioester **96** und TPP (**90**) erhalten werden. Danach kommt es zur Übertragung auf Coenzym A und der Bildung von Acyl-CoA (Schema 20).<sup>[74]</sup>



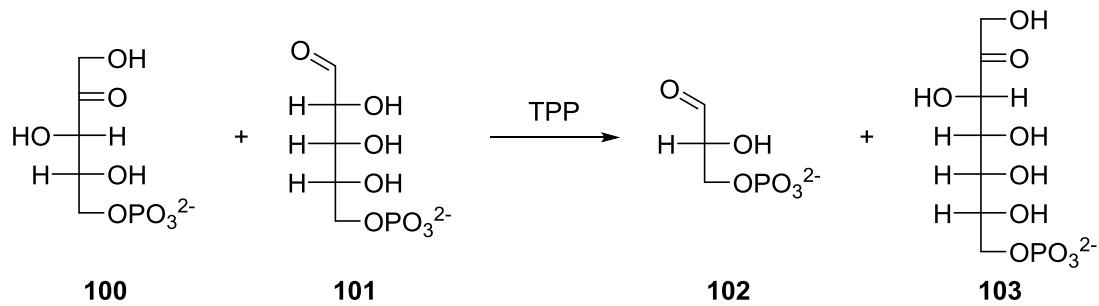
**Schema 20:** Mechanismus der Pyruvatdehydrogenase mit TPP (90) als Cofaktor.

TPP (90) ist weiterhin beteiligt an der Decarboxylierungen von  $\alpha$ -Ketoglutarat (56), wodurch Succinyl-CoA (57) im Citratcyclus gebildet wird,<sup>[75]</sup> der Decarboxylierungen von Leucin (97), Isoleucin (98) und Valin (99)<sup>[76]</sup> (Schema 21) und der Übertragung von C<sub>2</sub>-Einheiten im Pentosephosphatweg (Schema 22).<sup>[77]</sup>



**Schema 21:** Decarboxylierung von  $\alpha$ -Ketoglutarat zu Succinyl-CoA (oben) und Decarboxylierung verschiedener Aminosäuren (unten).

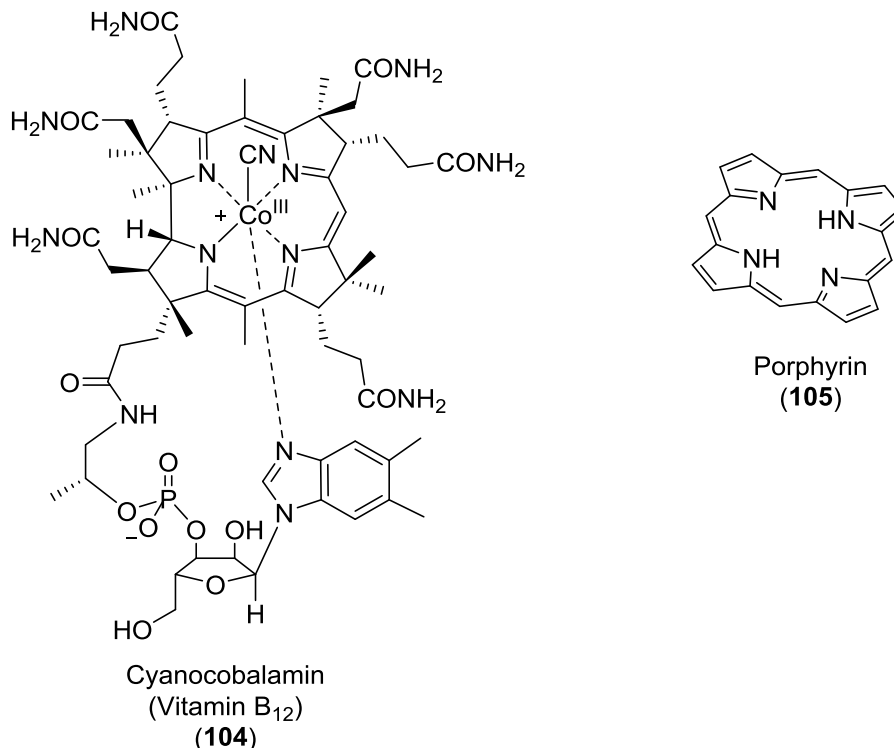
Beim Pentosephosphatweg wird kein NAD<sup>+</sup> benötigt, sondern TPP (90), da keine Decarboxylierungen stattfinden. Bei dieser Reaktion werden C<sub>2</sub>-Einheiten zwischen zwei Kohlenhydraten ausgetauscht um neue Kohlenhydrate zu bilden. Ein Beispiel für diesen Weg ist die Reaktion von Xylulose-5-phosphat (100) mit Ribose-5-phosphat (101). Hierbei entstehen Glyceraldehyd-3-phosphat (102) und Sedoheptulose-7-phosphat (103) (Schema 22).



**Schema 22:** Übertragung von C<sub>2</sub>-Einheiten im Pentosephosphatweg mittels TPP (90).

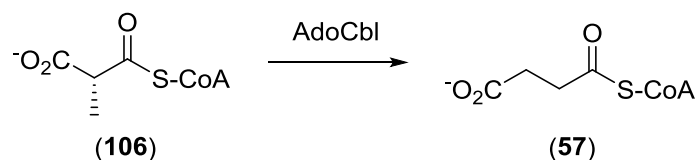
### 1.2.2.5 Vitamin B<sub>12</sub>

Die bisher vorgestellten Vitamine haben eine relativ einfache Struktur. Dies bedeutet nicht, dass heteroaromatische Verbindungen in der Natur in der Regel kleine Moleküle, mit ein bis zwei verknüpften Heteroaromaten, sind. Eine vergleichsweise komplexe Verbindung, welche von einem heteroaromatischen System abgeleitet ist, ist das Vitamin B<sub>12</sub> (104). Die zugrundeliegende Struktur ist das Porphyringerüst (105) (Abbildung 14). Der aktive Cofaktor ist das Adenosylcobalamin (AdoCbl), welches eine Adenosingruppe anstelle einer Cyanogruppe enthält.<sup>[78,79]</sup> Dieser Cofaktor tritt im Menschen vor allem bei den Isomerasen und den Methyltransferasen in Erscheinung.



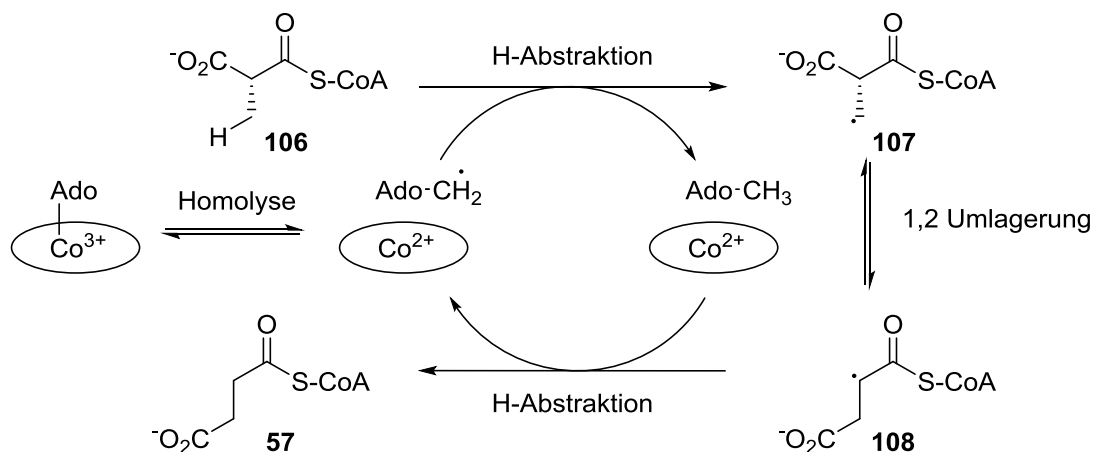
**Abbildung 14:** Vitamin B<sub>12</sub> (104) und die Porphyrin Grundstruktur (105).

Ein Beispiel für Isomerasen ist die Methylmalonyl-CoA Mutase. Diese AdoCbl-abhängige Isomerase wandelt Methylmalonyl-CoA (106) in Succinyl-CoA (57) um und ist Teil des Abbaus von Aminosäuren, ungeraden Fettsäuren und Cholsäure (Schema 23).



**Schema 23:** Isomerisierung von L-Methylmalonyl-CoA (**106**) zu Succinyl-CoA (**57**).

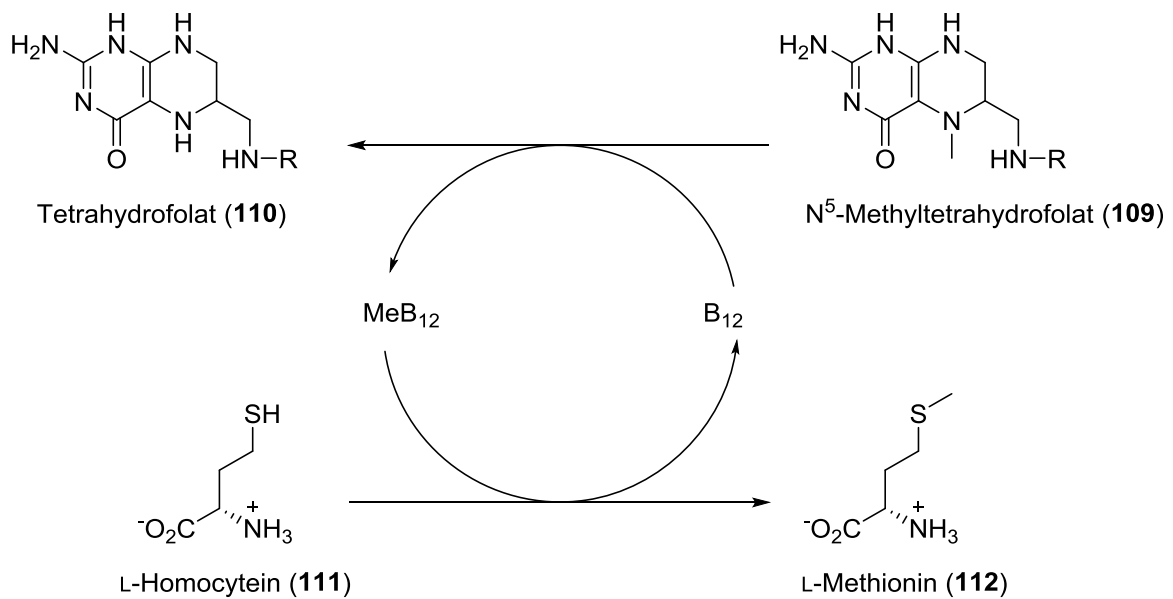
Der AdoCbl-abhängigen Isomerisierung liegt ein radikalischer Mechanismus zugrunde. Zuerst führt eine Homolyse, des AdoCbl, zur Bildung des Adenosyl-Radikals, wodurch das Cobalt(III)-zentrum des Komplexes zu Cobalt(II) reduziert wird. Daraufhin wird ein Wasserstoffatom der Methylgruppe von **106** abstrahiert und das primäre Radikal **107** gebildet. Dieses führt nun eine 1,2-Umlagerung der Carboxylfunktion durch und bildet Radikal **108**. Abschließend wird das zuvor abstrahierte Wasserstoffatom übertragen und Succinyl-CoA (**57**) gebildet (Schema 24).<sup>[78]</sup> Bei einem Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel kommt es zur Methylmalonazidurie, welche unbehandelt zu schweren Hirnschäden führt.<sup>[80]</sup>



**Schema 24:** Mechanismus der AdoCbl-abhängigen Isomerasen.

Bei Methyltransferasen wird eine Methylgruppe von einer Verbindung auf eine andere übertragen. Dafür wird die Methylgruppe von N<sup>5</sup>-Methyltetrahydrofolat (**109**) auf Vitamin B<sub>12</sub> transferiert und somit methyliertes Vitamin B<sub>12</sub> (MeB<sub>12</sub>) und Tetrahydrofolat (**110**) gebildet. Daraufhin überträgt MeB<sub>12</sub> die Methylgruppe auf L-Homocystein (**111**) wodurch L-Methionin (**112**) gebildet wird (Schema 25). Methionin wird als Methylierungsmittel im menschlichen Körper verwendet. Hierfür reagiert **112** mit ATP und bildet das S-Adosylmethionin (SAM) welches, das eigentliche Methylierungsmittel ist. Im Primärmetabolismus spielt SAM unter anderem eine Rolle in der DNA Regulation.<sup>[81]</sup>

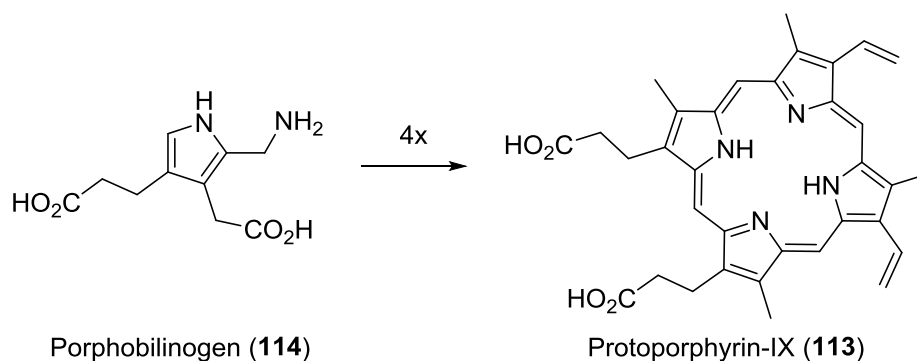




**Schema 25:** Mechanismus der Methioninsynthese mit Vitamin B<sub>12</sub> (**104**) als Cofaktor.

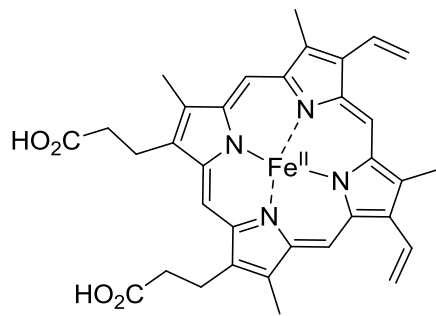
### 1.2.3 Porphobilinogen, Porphyrine und Pigmente

Die Photosynthese, der Sauerstofftransport in Erythrozyten und das Vitamin B<sub>12</sub> (**104**) haben die Gemeinsamkeit, dass sie einen heteroaromatischen Makrocyclus besitzen. Dabei handelt es sich um das Porphyrinderivat Protoporphyrin-IX (**113**), welches für die jeweilige Aktivität zuständig ist. Dieser Makrocyclus wird biosynthetisch, über mehrere Schritte, ausgehend von Porphobilinogen (**114**) dargestellt (Schema 26).<sup>[1,82]</sup>

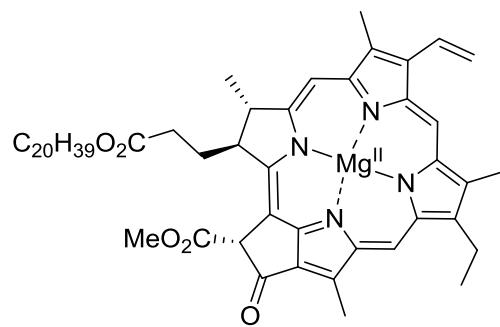


**Schema 26:** Porphobilinogen (**114**) und Protoporphyrin-IX (**113**).

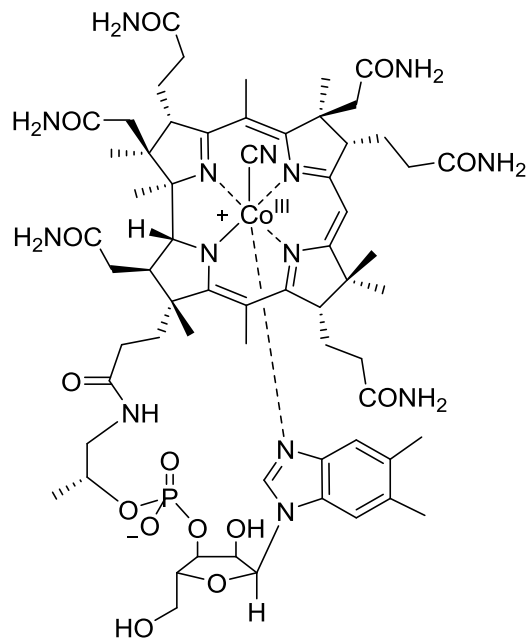
Anhand der Struktur von **113** ist zu erkennen, dass es sich aus vier Einheiten **114** zusammensetzt, welche zusätzlich modifiziert sind. Durch die Komplexierung eines Metalls werden die Häme, die Chlorophylle und Vitamin B<sub>12</sub> gebildet. Hierbei unterscheiden sich die Stoffgruppen nicht nur durch die unterschiedlichen Substituenten an den jeweiligen Porphyringerüsten, sondern auch durch das Metall, welches komplexiert wird. Die Häme komplexieren Eisen, die Chlorophylle Magnesium und die Cobalamine Cobalt. Dabei werden die jeweiligen Metallionen komplexiert. Als Beispielverbindungen sind hier Häm b (**115**), Chlorophyll a (**116**) und Vitamin B<sub>12</sub> (**104**) dargestellt (Abbildung 15).<sup>[83]</sup>



Häm b (115)



Chlorophyll a (116)



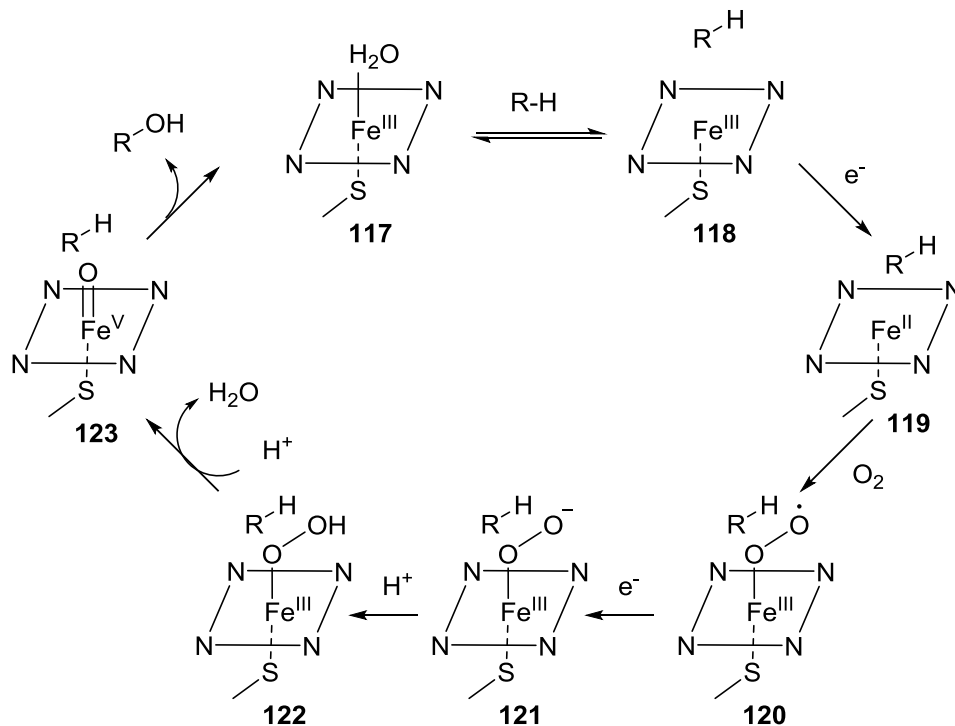
Cyanocobalamin  
(Vitamin B<sub>12</sub>)  
(104)

Abbildung 15: Die Porphyrinderivate mit den jeweiligen Metallionen.

Die komplexierten Metallionen fungieren als reaktive Zentren für diverse biologische Prozesse. Chlorophyll a (116) ist vor allem an der Photosynthese von Pflanzen beteiligt. Aufgrund der Größe und der Funktionalisierung des Moleküls, hat es mehrere breite Absorptionsbanden, welche ideal für die Absorption von Sonnenlicht sind.<sup>[84]</sup> Hämproteine sind an vielen verschiedenen Redoxreaktionen in Zellen beteiligt. Hämoglobin, welches aus vier zusammengesetzten Myoglobin-Einheiten besteht, dient dem Sauerstofftransport im Blut. Dabei wird der Sauerstoff am Eisenzentrum gebunden, wodurch dieses oxidiert wird. Beim Hämoglobin kommt es zu einem allosterischen Effekt. Das bedeutet, dass die Sauerstoffaffinität des Proteins steigt, je mehr Sauerstoff bereits gebunden ist. Hämoglobin kann damit besser Sauerstoff aufnehmen als vier isolierte Myoglobin-Einheiten.<sup>[85]</sup>

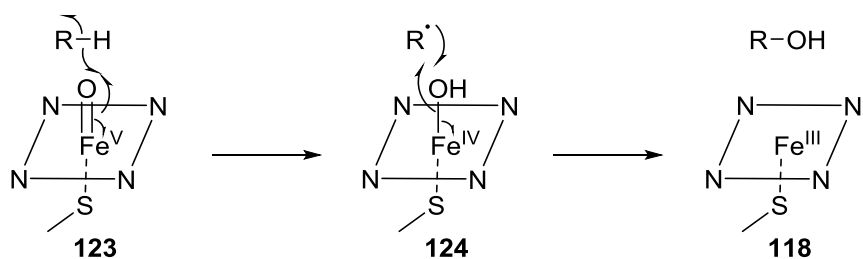
Hämoglobin ist nur ein Vertreter der Hämproteine. Die Cytochrome P450 sind eine Familie von Proteinen, welche Häm als Cofaktor besitzen. Die Cytochrome P450 sind Oxidasen,

welche bei der Biosynthese und dem Metabolismus von Steroiden, wie Estrogen<sup>[86]</sup> und Testosteron,<sup>[87]</sup> eine Rolle spielen. Weiterhin sind diese Oxidasen beim Metabolismus von Cholesterol<sup>[88]</sup> und toxischen Verbindungen u. a. Drogen tätig.<sup>[89]</sup> Mechanistisch wird von einem hydratisierten Eisenzentrum **117** ausgegangen. Bei der Substratbindung wird Wasser durch das jeweilige Substrat substituiert und es entsteht Komplex **118**. Die Reaktion wird zunächst durch eine Reduktion zu Eisen(II)-Komplex **119** initiiert. Danach kommt es zur Bindung von Sauerstoff, wodurch Eisen(III)-Komplex **120** entsteht. Anschließend erfolgt ein weiterer Elektronentransfer und der Bildung des Anions **121**. Nach Protonierung entsteht die Peroxospezies **122**, die nach Abspaltung von Wasser in die Eisen(V)-oxospezies **123** übergeht. Hierbei handelt es sich nicht tatsächlich um eine Eisen(V)-spezies sondern um eine Eisen(IV)-spezies mit dem radikalischen Häm-Liganden. Danach kommt es zur radikalischen Funktionalisierung einer C-H Bindung und der Bildung eines Alkohols. Nach Abspaltung des Alkohols wird wieder das hydratisierte Eisenzentrum **117** erhalten (Schema 27).<sup>[90]</sup>



**Schema 27:** Mechanismus des Cytochrom P450 Katalysezyklus.

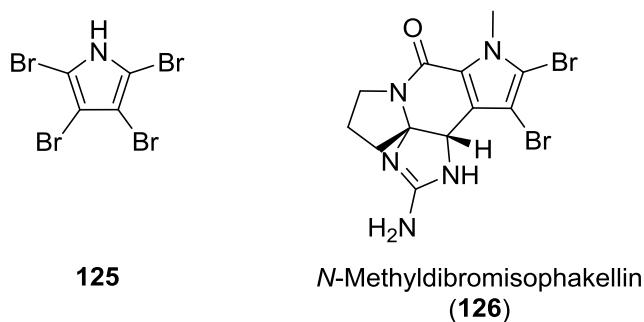
Für die radikalische Funktionalisierung wird angenommen, dass zuerst ein Wasserstoffatom des Substrates abstrahiert wird und Eisen(IV)-spezies **124** entsteht. Diese reagiert anschließend mit dem verbleibenden Kohlenstoffradikal zum entsprechenden Alkohol und der Eisen(III)-spezies **118** (Schema 28).<sup>[90]</sup>



**Schema 28:** Mechanismus der radikalischen Funktionalisierung mit Cytochrom P450.

### 1.2.4 Heteroaromatische Sekundärmetabolite

Im Labor sind halogenierte Verbindungen in der Regel als reaktive Partner für chemische Transformationen oder als Lösungsmittel. Methyljodid als Beispiel dient der Methylierung verschiedener Verbindung. Dichlormethan ist ein Lösungsmittel für verschiedene Reaktionsarten und wird auch in Extraktionen verwendet. Halogenierte Aromaten, und auch Heteroaromaten, können in Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen verwendet werden. Diese Verbindungen müssen synthetisch hergestellt werden. In der Natur gibt es jedoch eine Reihe von natürlich vorkommenden halogenierten Heteroaromaten. Vor allem in Meeresorganismen wurde die Produktion von halogenierten Heteroaromaten beobachtet. Bei diesen Heteroaromaten handelt es sich um Sekundärmetabolite. Anders als die Primärmetabolite wie Kohlenhydrate, Aminosäuren und Fette, sind Sekundärmetabolite für die jeweiligen Organismen nicht akut lebensnotwendig, geben ihnen aber einen Vorteil gegenüber Fressfeinden oder schützen den Organismus vor Mikroorganismen. Halogenierte Pyrrole wurden vor allem in verschiedenen marinen Mikroorganismen gefunden. Es können einfach Verbindungen wie Tetrabrompyrrol (**125**) oder komplexere Vertreter wie *N*-Methyldibromisophakellin (**126**) sein (Abbildung 16).<sup>[1]</sup>

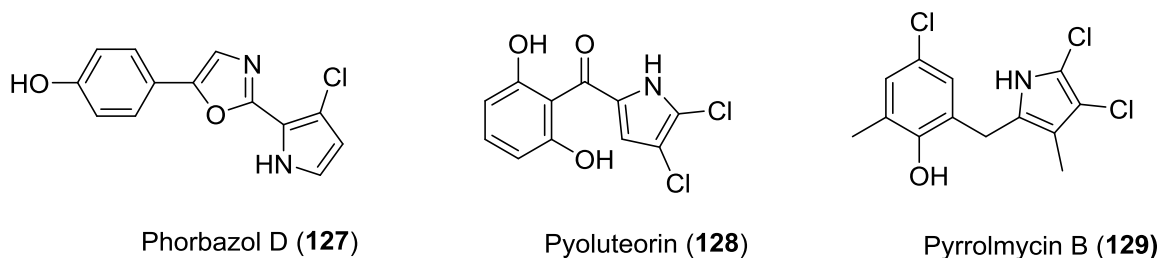


**Abbildung 16:** Beispiele für halogenierte Pyrrole in marinen Organismen.

Tetrabrompyrrol (**125**) kommt unter anderem in einer Spezies des *Chromobacterium*, dem IL-33, vor. Tetrabrompyrrol (**125**) zeigt eine antibiotische Wirkung gegenüber anderen Bakterienpezies. Gleichzeitig wurde bei höheren Konzentrationen ein autoinhibitorischer Effekt festgestellt.<sup>[91]</sup> Bei Untersuchungen zum Wachstumsverhalten von Korallen wurde festgestellt, dass **125** das Wachstum in geringen Konzentrationen positiv beeinflusst.<sup>[92]</sup> *N*-Methyldibromisophakellin (**126**) wurde in Schwämmen der Familien Axinellidae und

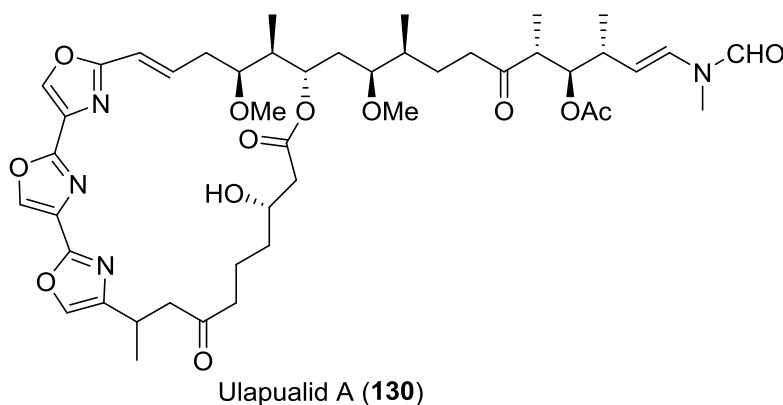
Agelasidae gefunden. Diese Verbindung ist Teil der chemischen Verteidigung gegen Fressfeinde der Schwämme.<sup>[93]</sup>

Einige chlorierte Pyrrole besitzen ausgeprägte biologische Aktivitäten. So ist Phorbazol D (**127**) ein Immunomodulator, welcher aus dem Schwamm *Phorbas aff. clathrata* isoliert wurde. Pyoluteorin (**128**) hat sowohl eine herbizide als auch antimykotische Wirkung. Das tetrasubstituierte Pyrrolmycin B (**129**) ist ein Immunopotentiator. Dieser Naturstoff kann aber auch als Antimykotikum eingesetzt werden (Abbildung 17).<sup>[94]</sup>



**Abbildung 17:** Chlorierte Pyrrolnaturstoffe als Antibiotika.

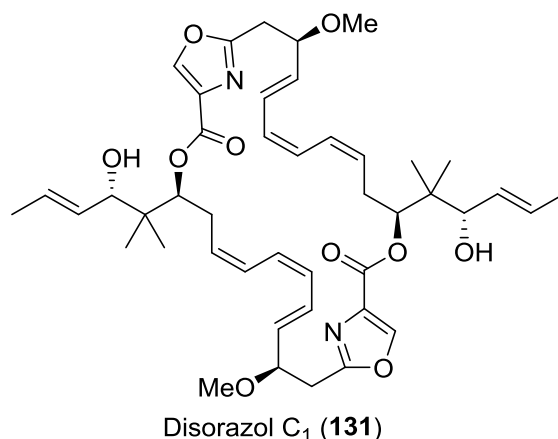
Neben den Pyrrolen, Pyridinen und Indolen, treten auch die Oxazole in Naturstoffen auf. Ein Beispiel für einen solchen Naturstoff ist das Ulapualid A (**130**) (Abbildung 18). Dieser Naturstoff enthält eine Trisoxazol-Einheit. Weiterhin handelt es sich dabei um ein Macrolacton, wobei die drei Oxazolringe Teil des Ringsystems sind. Dieser Naturstoff wurde aus den Eiern der marinen Nacktschneckenart *Hexabranhus sanguineus*, auch bekannt als spanischer Tänzer, isoliert.<sup>[95]</sup> Dabei wurde festgestellt, dass **130** inhibierend auf die Zellproliferation von L1210 Leukämiezellen und auf das Wachstum des Hefepilzes *Candida albicans* wirkt.<sup>[95]</sup>



**Abbildung 18:** Ulapualid A (**130**), ein Naturstoff mit drei Oxaolringen.

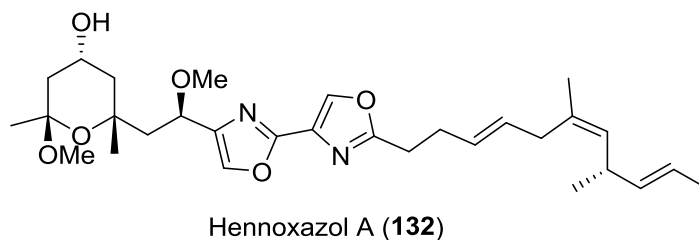
Eine weitere große Gruppe an Naturstoffen, welche Oxazolringe enthalten, sind die Disorazole, hier als Beispiel das Disorazol C<sub>1</sub> (**131**) (Abbildung 19). Hierbei handelt es sich um ein Dimer, welches je einen Oxazolring in den jeweiligen Monomeren trägt. Die Disorazole wurden aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* isoliert.<sup>[96]</sup> Bei biologischen Tests

wurde festgestellt, dass **131** vor allem eine cytotoxische Wirkung im nm-Bereich gegen verschieden Krebszelllinien aufweist.<sup>[97]</sup>



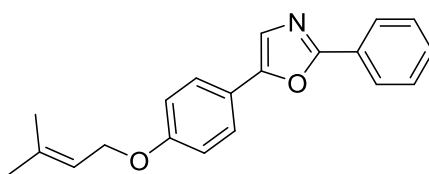
**Abbildung 19:** Disorazol C<sub>1</sub> (**128**), ein dimerer Naturstoff mit Oxazolringen.

Die Naturstoffe welche einen oder mehrere Oxazolringe enthalten sind keine Seltenheit in der Natur. Ein weiterer Vertreter dieser Stoffklasse ist das Hennoxazol A (**132**). Dieser Naturstoff besitzt einen funktionalisierten Tetrahydropyranring, welcher an den Bisoxazolokern gebunden ist. Weiterhin ist an den Bisoxazolokern eine nicht konjugierte Trienkette gebunden (Abbildung 20).<sup>[98]</sup> Dieser Naturstoff wurde aus dem Marinen Schwamm *Polyfibrospongia* isoliert. Er zeigt antivirale Wirkung gegen Herpes simplex Typ 1 und hat auch einen analgetischen Effekt.<sup>[98,99]</sup>



**Abbildung 20:** Hennoxazol A (**132**), ein Naturstoff mit einem Bisoxazolokern.

Texazol A (**133**) ist eine weitere Verbindung, welche ebenfalls Oxazolringe als Strukturmerkmal aufweist (Abbildung 21). Hierbei ist der Oxazolokern an der 2- und 5-Position mit jeweils einem Phenylring substituiert. Der Phenylsubstituent in der 5-Position trägt in *para*-Position eine *O*-Prenylgruppe. Diese Verbindung wurde aus den Blättern und Ästen der Pflanze *Amyris texana*, dem texanischen Fackelholz, isoliert. Hierbei wurde eine moderate antiproliferative Aktivität gegen dreifach-negativen Brustkrebs identifiziert.<sup>[100]</sup>

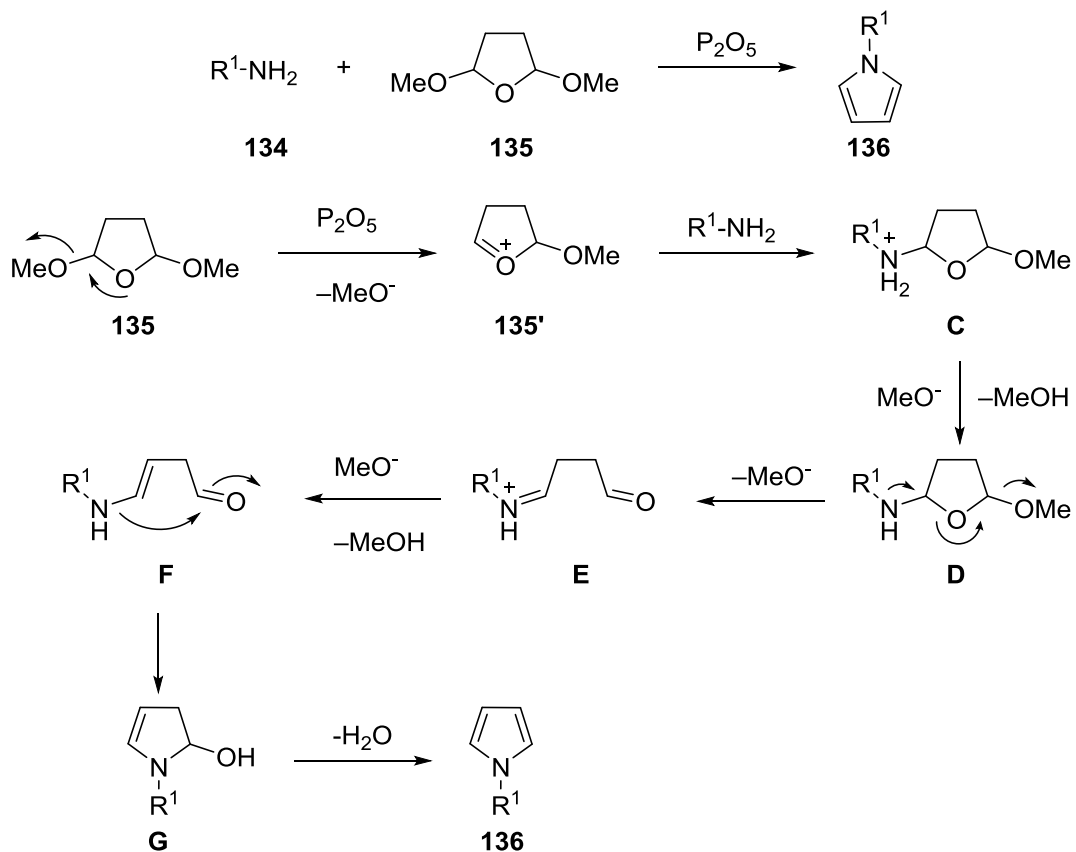


Texazol A (**133**)

**Abbildung 21:** Texazol A (**133**), ein weiterer Naturstoff mit einem Oxazolring.

### 1.3 Synthese unterschiedlicher Pyrrole

Da die biologische Aktivität von Naturstoffen oft mit einem möglichen medizinischen Nutzen einhergeht und diese Naturstoffe nicht in großen Mengen in der Natur vorkommen, sind Methoden notwendig um diese Substanzen synthetisch herzustellen. Zunächst sind Methoden erforderlich, welche ein besonderes Strukturmerkmal z.B. ein substituiertes Pyrrol darstellen können, bevor die Synthese eines solchen Naturstoffs in Angriff genommen werden kann. Für unterschiedlich substituierte Pyrrole gibt es eine Vielzahl an Substitutionsmustern. Dabei gibt es eine ebenso große Anzahl an Möglichkeiten, um die jeweiligen Substanzen darzustellen. Im Folgenden werden einige dieser Methoden beschrieben. Angefangen mit der Darstellung von *N*-substituiertem Pyrrol. Neben der gängigen Methode ein Pyrrol am Stickstoffatom mittels Base und Elektrophilen zu substituieren, führt die Reaktion eines primären Amins **134** und 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (**135**) zur Bildung von *N*-substituierten Pyrrolen **136** (Schema 29).<sup>[101]</sup>

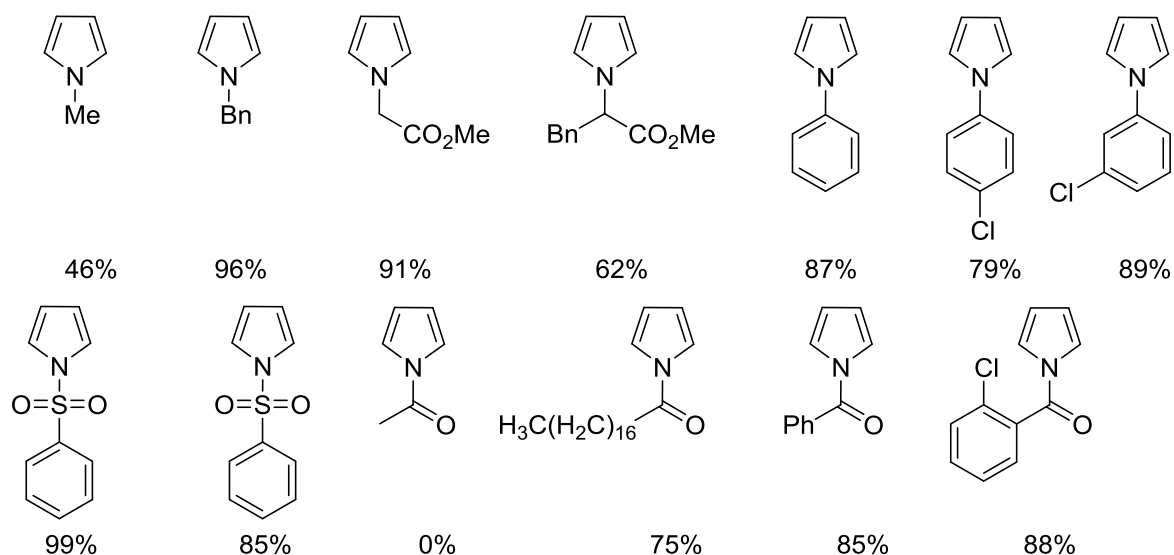


**Schema 29:** Mechanismus der Synthese *N*-substituierter Pyrrole **136** mittels primären Aminen **134** und 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran (**135**).

Zuerst wird eine Methoxygruppe abgespalten und Oxoniumion **135'** entsteht. Dieses wird anschließend vom Amin **134** angegriffen, wodurch Ammoniumion **C** gebildet wird. Deprotonierung von **C** bildet Halbaminale **D** und darauffolgende Abspaltung der zweiten Methoxygruppe führt zur Bildung von Iminiumion **E**. Dieses tautomerisiert zu Enamin **F** und greift anschließend das Carbonylkohlenstoffatom an, woraufhin Halbaminale **G** gebildet wird. Anschließend kommt es zur Kondensation und zur Bildung des *N*-substituierten Pyrrols **136**.

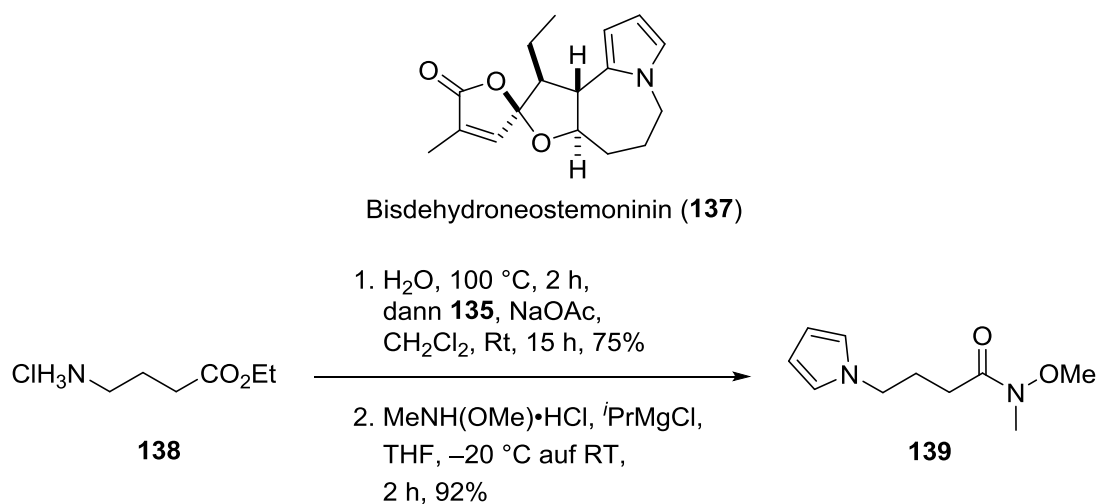
Hierbei können unterschiedliche Amine eingesetzt werden. Neben einfachen aliphatischen Ketten können Aromaten, Ester, benzyliche Ester, Sulfonylgruppen, und Carbonyle mit unterschiedlichen Ketten verwendet werden. Dabei können mit einer Ausnahme gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 22).<sup>[101]</sup>





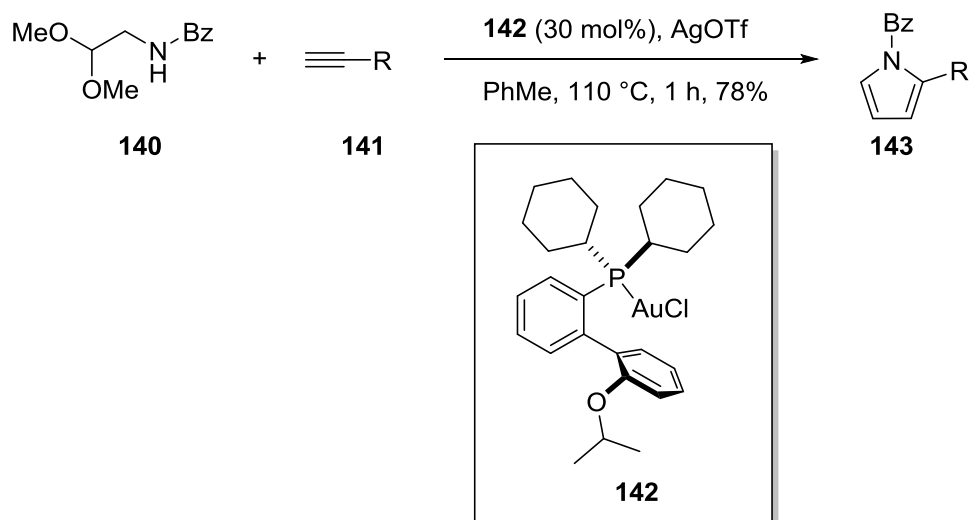
**Abbildung 22:** Produktumfang für die Synthese von *N*-substituierten Pyrrolen **136**.

Eine modifizierte Form dieser Methode wurde für die Synthese des Naturstoffs Bisdehydroneostemonin (**137**) eingesetzt. Dabei ist der erste Schritt die Bildung der Pyrrolrings (Schema 30).<sup>[102]</sup> Hierfür wurde Ester **138** mit **135** unter Zusatz von NaOAc in Wasser zur Reaktion gebracht und anschließend in das Weinreb-Amid **139** überführt.



**Schema 30:** Bisdehydroneostemonin (**137**) und der erste Schritt der Synthese zum Aufbau des Pyrrolrings **139**.

Pyrrole können durch eine elektrophile aromatische Substitution in der 2- und 5-Position substituiert werden. Um eine *N,2*-substituiertes Pyrrol mit klassischen Methoden darzustellen, ist ein zweistufiger Prozess notwendig. Wobei im ersten Schritt die Substitution am Stickstoffatom und anschließend die der 2-Position erfolgt. Hierfür wurden Methoden entwickelt, die dieses Substitutionsmuster effizient innerhalb von nur einer Reaktion generieren. Dafür wird Acetal **140** mit einem terminalen Alkin **141** unter Einsatz des Goldkatalysators **142** zum *N,2*-disubstituierten Pyrrol **143** umgesetzt (Schema 31).<sup>[103]</sup>

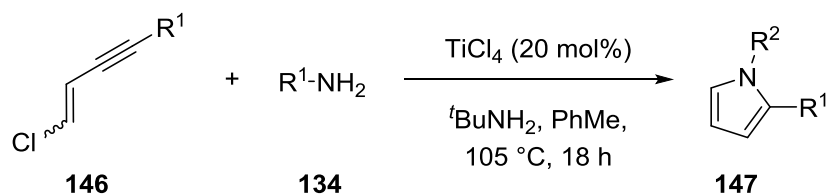


**Schema 31:** Gold-katalysierte Synthese von *N*,2-disubstituierten Pyrrolen **143**.

Der postulierte Mechanismus ist in Schema 32 dargestellt. Hierbei wird der aktive Katalysator durch die Reaktion von **142** mit AgOTf gebildet. Der aktive Katalysator reagiert dann mit dem terminalen Alkin und bildet Goldspezies **H**. Durch Demethoxylierung des Acetals **140** entsteht Oxoniumion **I**. Anschließend wird **I** von der Goldspezies **H** nukleophil angegriffen, wobei Oxoniumion **J** generiert wird. Der Goldkatalysator koordiniert nun am Alkin und bildet Komplex **K**. Durch die Aktivierung der Dreifachbindung kann nun ein Angriff des Amins auf die Dreifachbindung erfolgen, wodurch es zur Cyclisierung und der Bildung der Pyrrolinspezies **L** kommt. Protolyse führt zur Abspaltung des Goldkatalysators und der Bildung des 2-Pyrrolins **144**, welches anschließend eine Aromatisierung zu Pyrrol **145** durchläuft. Dabei ist zu beachten, dass der Goldkatalysator die Art der Reaktivität des Alkins moduliert. Im ersten Katalysezyklus wandelt der Katalysator das Alkin in ein Nukleophil um, im Zweiten reagiert es als Elektrophil (Schema 32).

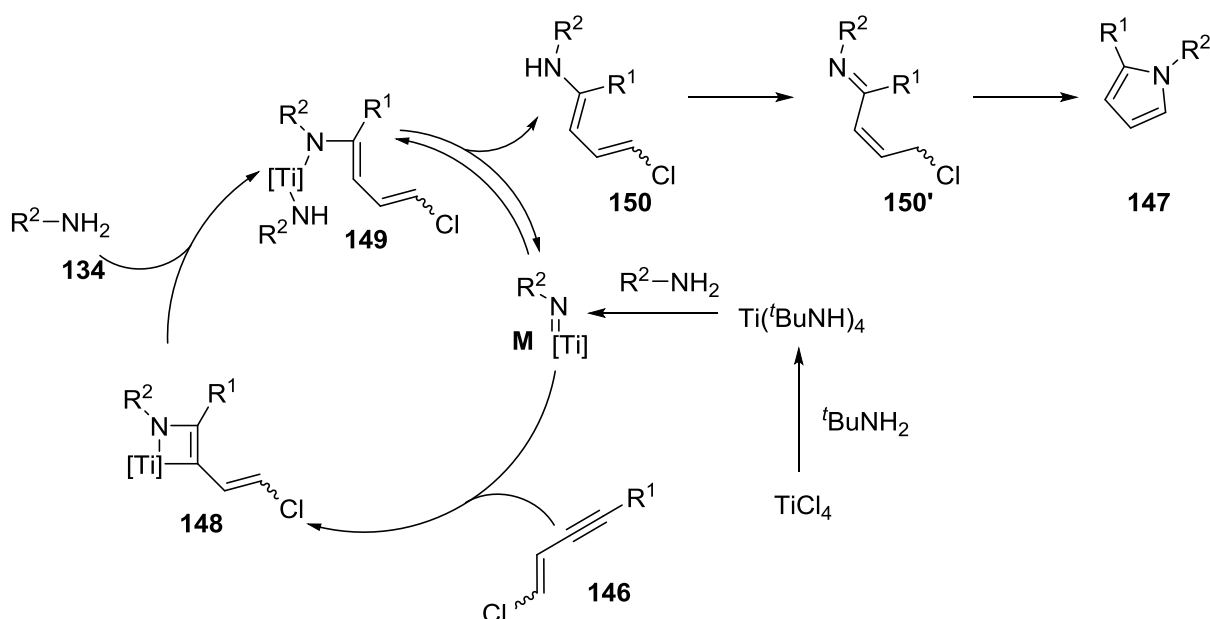


Amin **134** unter Zusatz von  $\text{TiCl}_4$  zur Reaktion gebracht, wodurch ein *N*,2-disubstituiertes Pyrrol **147** entsteht (Schema 33).<sup>[104]</sup>



**Schema 33:** Synthese von *N*,2-disubstituierten Pyrrolen **147** mittels Titankatalyse.

Das  $\text{TiCl}_4$  reagiert zuerst mit  $^t\text{BuNH}_2$  zum  $\text{Ti}(^t\text{BuNH}_2)_4$ , welches anschließend mit dem primären Amin zur Titanimidospesies **A** reagiert, welche den aktiven Hydroaminierungskatalysator darstellt. Diese Spezies wird dann mit **146** umgesetzt und bildet den Vierring **148**, der anschließend durch den Angriff eines weiteren primärenamins **134** geöffnet wird und Titanpezies **149** bildet. Nach Abspaltung des Titankatalysators entsteht Enamin **150**, welches zum Enimin **150'** tautomerisiert. Abschließend kommt es zur Cyclisierung und der Bildung des Pyrrols **147** (Schema 34).

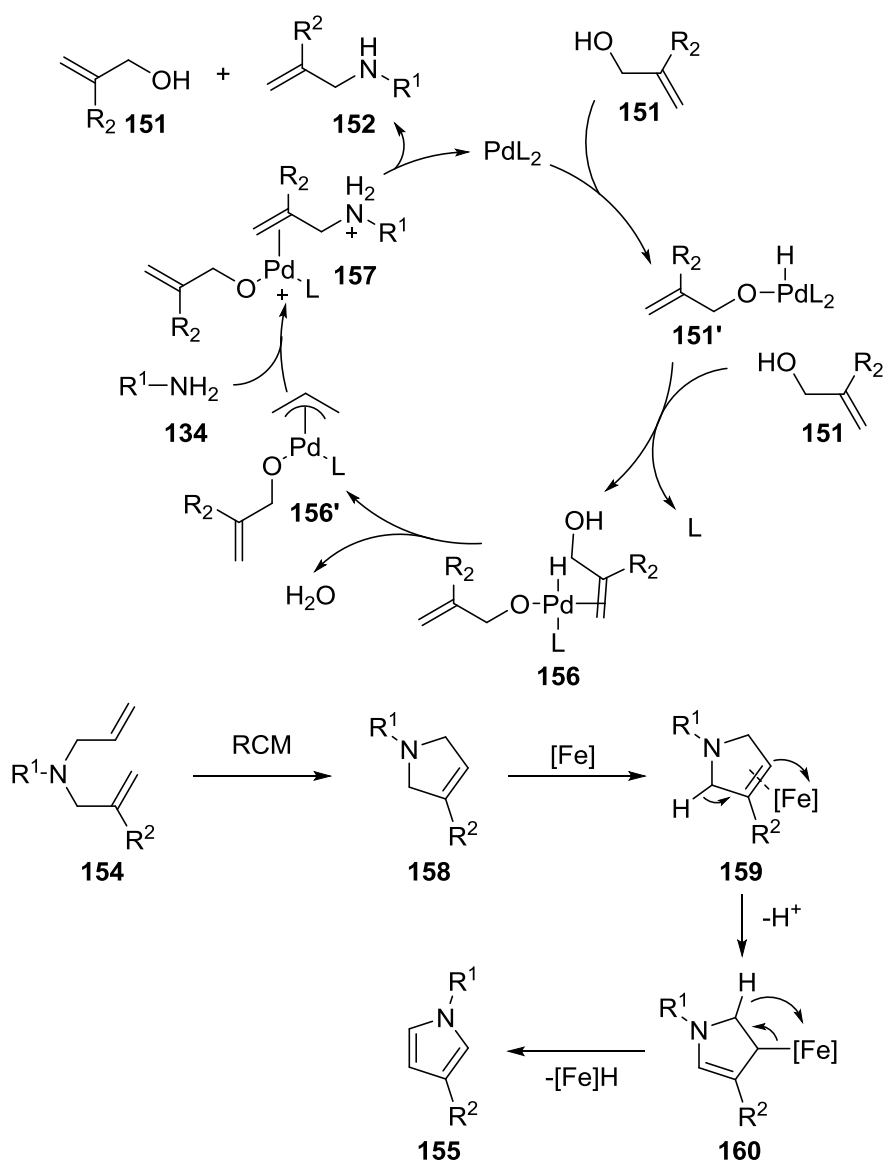


**Schema 34:** Mechanismus der Titan-katalysierten Darstellung von *N*,2-disubstituierten Pyrrolen **147**.

Der Substituent am Stickstoffatom kann ein Aromat mit unterschiedlichen Substituenten und Substitutionsmustern sein. Weiterhin können auch Sulfonylgruppen und Aliphate genutzt werden. Als geeignete Substituenten in der 2-Position wurden aliphatische Gruppen beschrieben. Mit dieser Methode konnten gute bis sehr gute Ausbeuten für die Bildung der jeweiligen Pyrrole erhalten werden (Abbildung 24).<sup>[104]</sup>

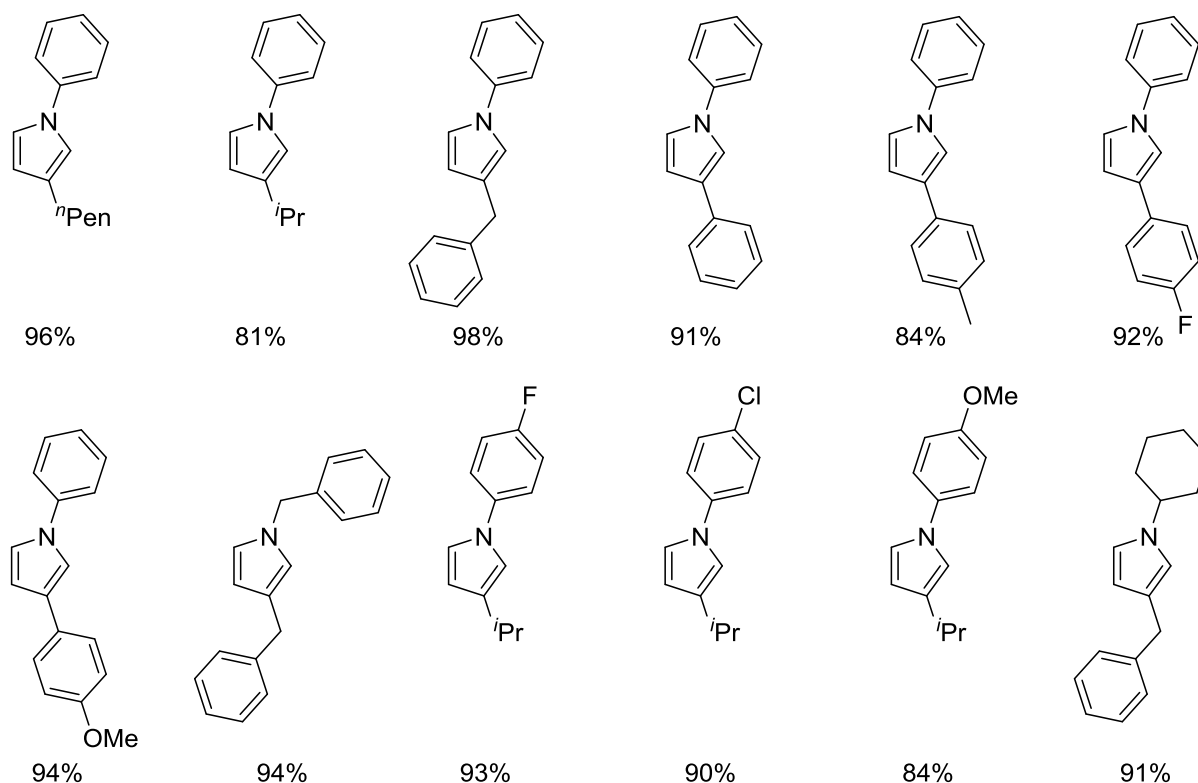


eines weiteren Allylalkohols **151** und der Bildung des Intermediats **156**. Dieses unterläuft eine C-O-Spaltung, wodurch der Palladium- $\pi$ -Allylkomplex **156'** generiert wird. Das primäre Amin **134** greift nun den  $\pi$ -Allylkomplex am terminalen Kohlenstoffatom an und bildet so Ammoniumspezies **157**. Protonentransfer vom Amin führt zur Abspaltung des Palladiumkatalysators und der Bildung des sekundärenamins **152**. Zusätzlich kommt es zur Freisetzung des Allylalkohols **151**. Eine weitere Palladium-katalysierte Aminierung mit einem anderen Allylalkohol **153** führt zur Bildung des tertiärenamins **154**. Diese durchläuft daraufhin eine Ruthenium-katalysierte Ringschlussmetathese und bildet Pyrrolin **158**. Ausgehend von **158** kommt es zur Koordination des Eisens und der Bildung der Eisenspezies **159**. Deprotonierung führt zur Bildung von Eisenpezies **160**. Anschließend folgt eine  $\beta$ -Hydrideleminierung, wodurch das Eisen abgespalten und der Ring aromatisiert wird, was zur Bildung des *N*,3-disubstituierten Pyrrols **155** führt (Schema 36).



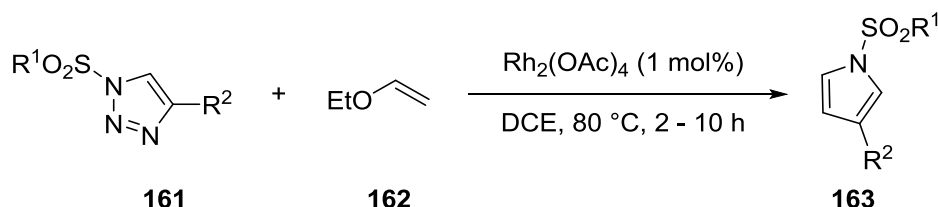
**Schema 36:** Mechanismen der Teilreaktionen für die Synthese von *N*,3-disubstituierten Pyrrolen **155**.

Als Substituent am Stickstoffatom wurden hauptsächlich Phenylgruppen mit elektronenziehenden oder elektronenschiebenden Substituenten in *para*-Position beschrieben. Es konnten aber auch Benzylgruppen und Cyclohexylgruppen erfolgreich als Substituent verwendet werden. Als Substituenten in der 3-Position wurden Aliphate, Benzylgruppen und Phenylgruppen mit jeweils unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften eingesetzt (Abbildung 25).<sup>[105]</sup>



**Abbildung 25:** Produktspektrum Reaktionssequenz zur Synthese *N,3*-disubstituierter Pyrrole.

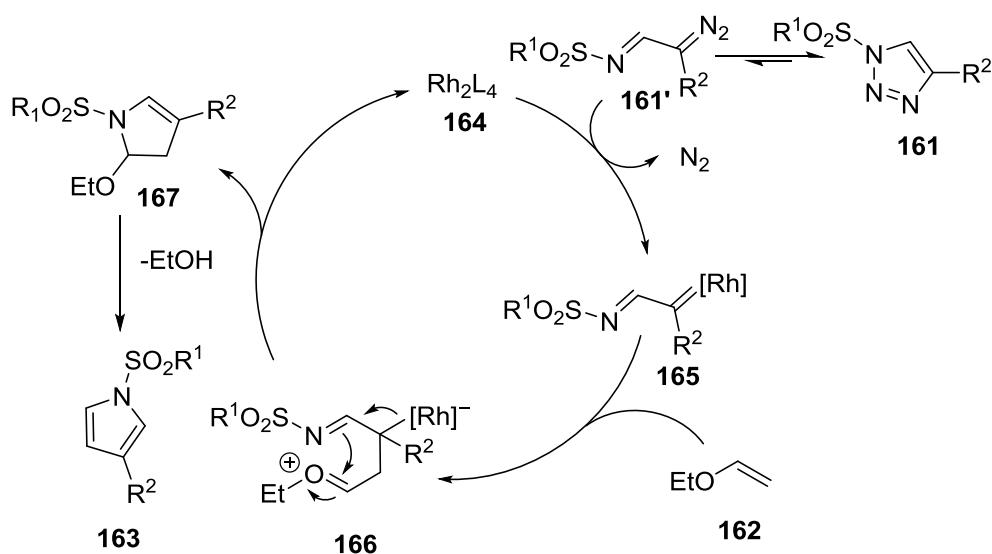
Eine andere Methode ist die Reaktion von Sufonyltriazolen **161** mit Ethylvinylether (**162**) unter Rhodiumkatalyse, um *N*-Sufonylpyrrole **163** zu bilden (Schema 37).<sup>[106]</sup>



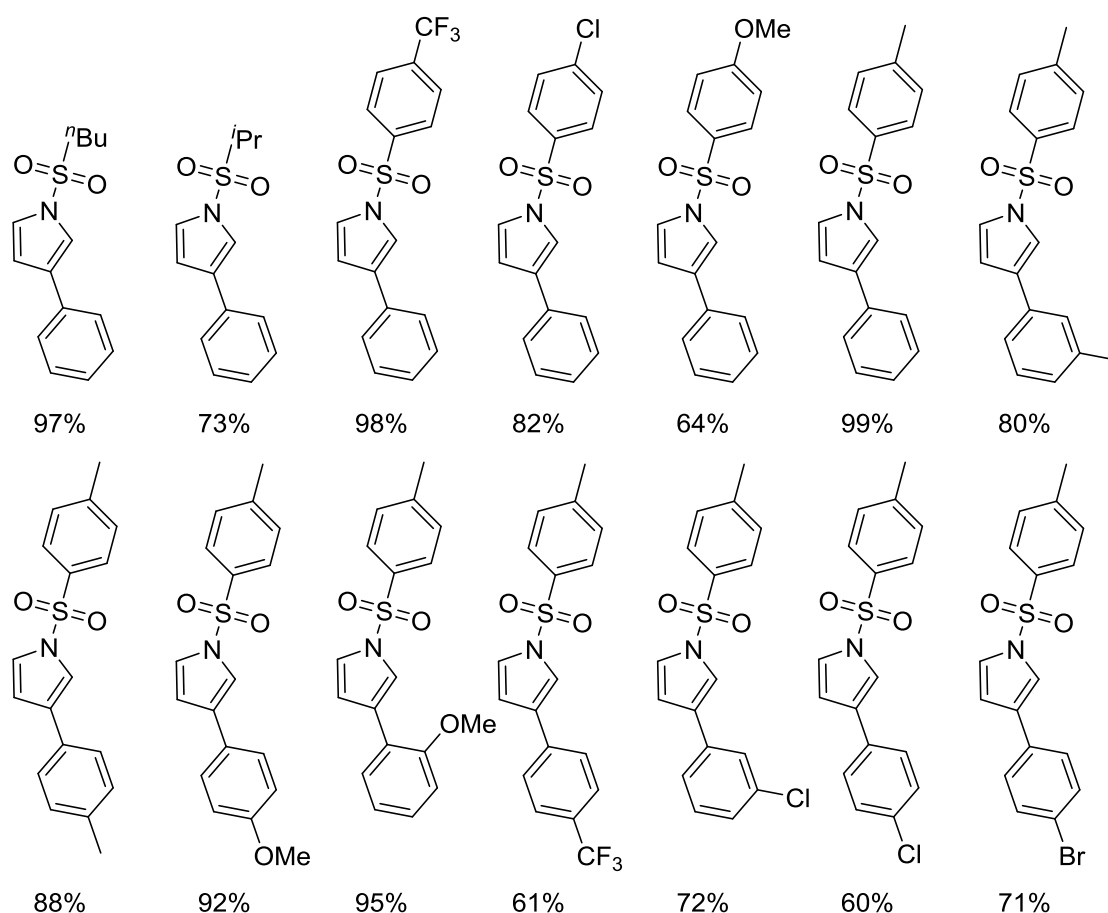
**Schema 37:** Rhodium-katalysierte Synthese von *N,3*-disubstituierten Pyrrolen **163**.

Im ersten Schritt kommt es zu einer reversiblen Ringöffnung von **161** zum  $\alpha$ -Diazoimin **161'**. Dieses reagiert dann mit dem Rhodiumkatalysator **164** unter Abspaltung von Stickstoff zum  $\alpha$ -Iminorhodiumcarben **165**. Anschließend kommt es zum Angriff des Vinylethers **162** auf das Carben und der Bildung des Zwitterions **166**. Daraufhin folgt die Abspaltung des Rhodiumkatalysators durch Übertragung eines Elektronenpaares auf das Imin. Dieses greift

als Nukleophil das Oxoniumkohlenstoffatom an, wodurch eine Cyclisierung zum Pyrrolin **167** abläuft. Aromatisierung durch die Eliminierung von EtOH führt zur Bildung des *N*,3-disubstituierten Pyrrols **163** (Schema 38).



**Schema 38:** Mechanismus der Rhodium-katalysierten Synthese von *N*,3-disubstituierten Pyrrolen **163**.

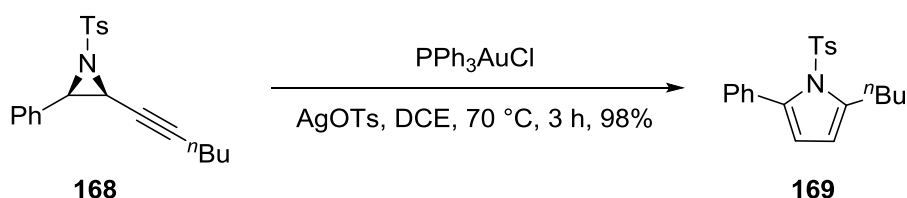


**Abbildung 26:** Produktumfang für die Synthese von *N*,3-disubstituierten Pyrrolen mittels Sulfonyltriazenen **161**.



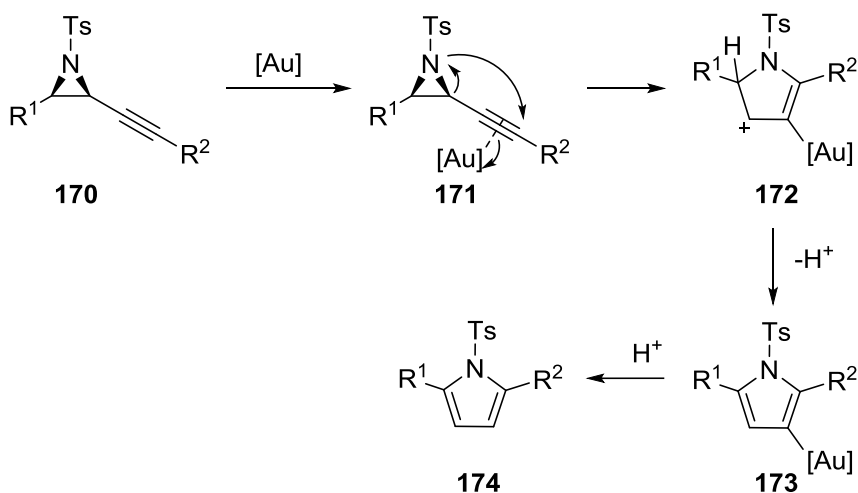
Da Sulfonyltriazole eingesetzt werden, sind die Substituenten am Stickstoffatom immer Sulfonylgruppen mit variablen Resten. Vor allem sind dies Phenylreste mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften. Als Substituenten in 3-Position wurden ausschließlich Phenylgruppen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern und elektronischen Eigenschaften beschrieben (Abbildung 26).<sup>[106]</sup>

Durch einen zusätzlichen Substituenten können weitere Substitutionsmuster gebildet werden. Synthetisch leicht zugänglich sind *N*,2,5-disubstituierte Pyrrole, da dieses Muster auch über die elektrophile aromatische Substitution erhalten werden kann. Die Anzahl der Stufen durch die zusätzliche Substitution steigt von zwei auf drei. Eine effiziente Methode, welche dieses Muster in nur einem Schritt aufbauen kann, ist die Reaktion eines Alkynylaziridins **168** unter Goldkatalyse zum *N*,2,5-substituierten Pyrrol **169** (Schema 39).<sup>[107]</sup>



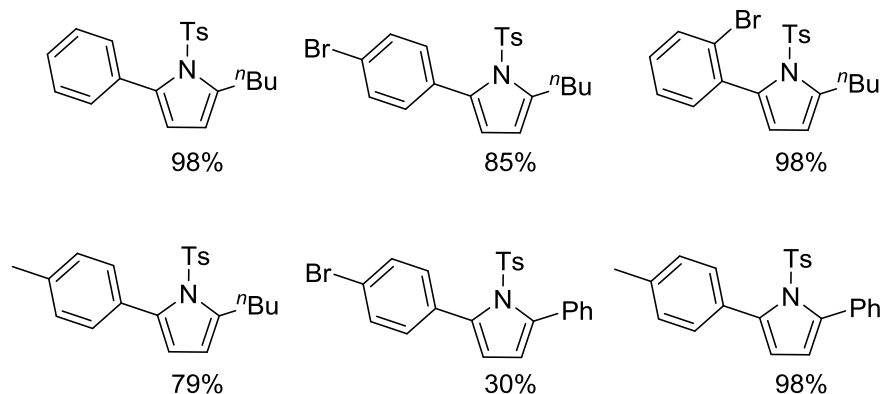
**Schema 39:** Darstellung eines *N*,2,5-trisubstituierten Pyrrols **169** aus einem Alkynylaziridin.

Im ersten Schritt koordiniert der Goldkatalysator an die Dreifachbindung des Alkynylaziridins **170**. Durch die Aktivierung der Dreifachbindung kommt es zum Angriff des Stickstoffatoms auf die Dreifachbindung und der Öffnung des Aziridins, wodurch Kation **172** entsteht. Deprotonierung führt zur Bildung von Goldspezies **173**. Durch anschließende Protolyse kommt es zur Abspaltung des Goldkatalysators und zur Bildung des *N*,2,5-trisubstituierten Pyrrols **174** (Schema 40).



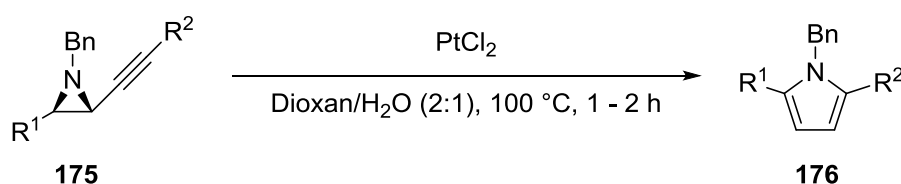
**Schema 40:** Mechanismus der Gold-katalysierten Synthese von *N*,2,5-trisubstituierten Pyrrolen **174**.

Da die Aziridine am Stickstoffatom tosyliert sind, gilt dies auch für alle Pyrrole, welche mit diesem Substrat synthetisiert werden. Die Substituenten in der 2- und 5-Position können sowohl Phenylgruppen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern und elektronischen Eigenschaften als auch aliphatische Gruppen sein (Abbildung 27).<sup>[107]</sup>



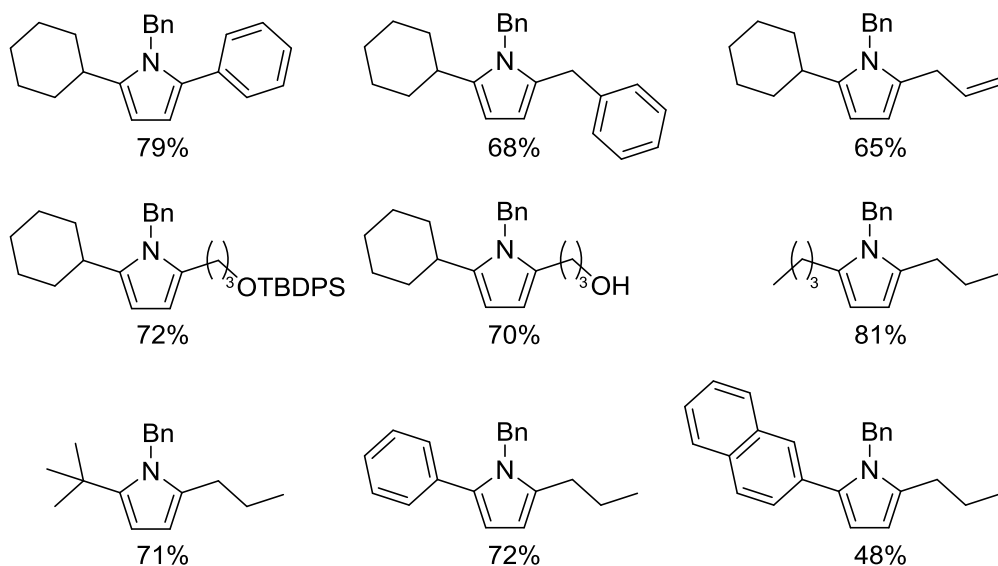
**Abbildung 27:** Produktbreite der goldkatalysierten Aziridinöffnung.

Ähnlich zur Goldkatalyse wurden mit den Alkynylaziridinen auch Reaktionen unter Platinkatalyse durchgeführt. Dabei ist anstelle des tosylierten Aziridins ein benzyliertes Aziridin **175** verwendet worden, um das *N*,2,5-trisubstituierte Pyrrol **176** zu bilden (Schema 41).<sup>[108]</sup>



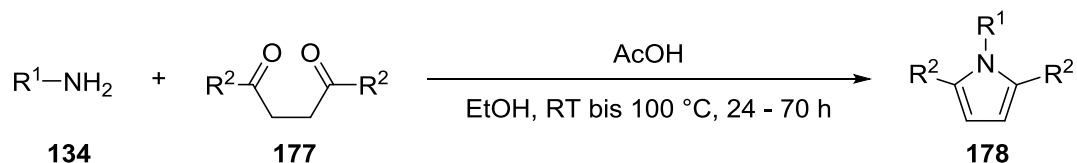
**Schema 41:** Darstellung der *N*,2,5-trisubstituierten Pyrrole **176** mittels Platinkatalyse.

Der zugrunde liegende Mechanismus ist derselbe wie bei der goldkatalysierten Reaktion. Hierbei konnte ein wesentlich breiteres Substratspektrum erhalten werden. Wie bei der goldkatalysierten Reaktion, ist der Substituent am Stickstoffatom durch das Aziridin vorgegeben und in diesem Fall eine Benzylgruppe. Für die Substituenten in 2- und 5-Position konnten neben Aromaten und Aliphaten auch Alkohole und geschützte Alkohole eingesetzt werden, um *N*,2,5-trisubstituierte Pyrrole zu bilden (Abbildung 28).<sup>[108]</sup>



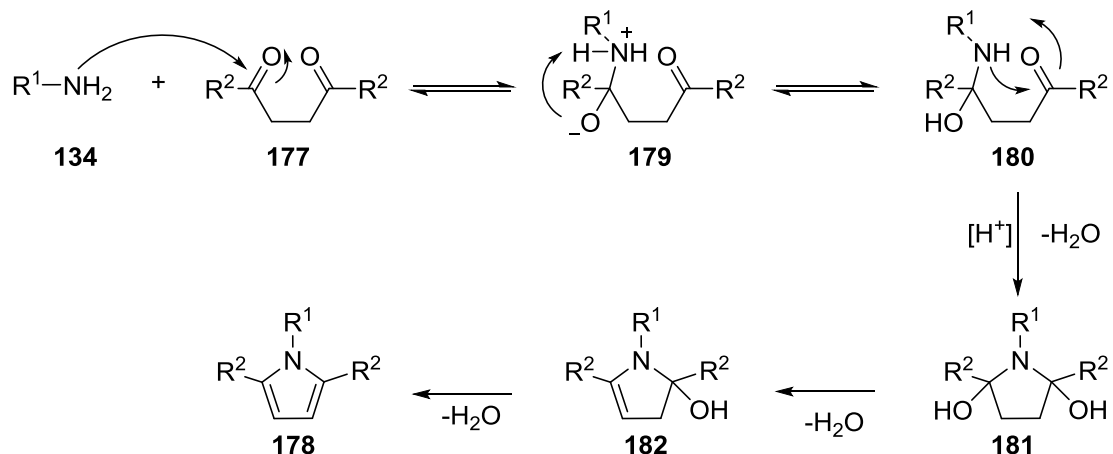
**Abbildung 28:** Produktspektrum der Platin-katalysierten Reaktion.

Eine der prominenteren Pyrrolsynthesen zur Bildung von *N*,2,5-trisubstituierten Pyrrolen stellt die Paal-Knorr-Pyrrolsynthese dar. In dieser Reaktion reagiert ein primäres Amin **134** mit einem 1,4-Diketon **177** in Gegenwart von AcOH zum Pyrrol **178** (Schema 42).<sup>[109]</sup>



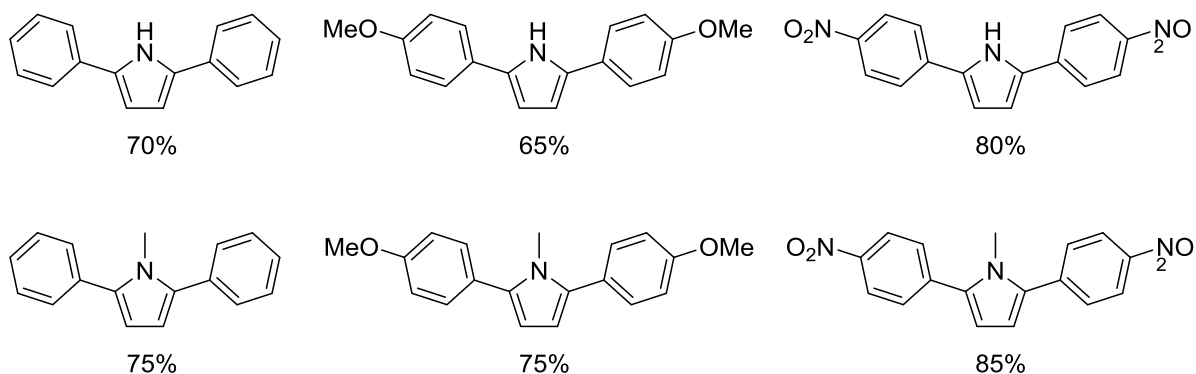
**Schema 42:** Die Paal-Knorr-Pyrrolsynthese.

Im ersten Schritt greift das Amin **134** ein Carbonylkohlenstoffatom des Diketons **177** an und bildet das Zwitterion **179**. Durch das Alkoholat kommt es zur intramolekularen Deprotonierung und zur Bildung des Amins **180**. Anschließend erfolgt der Angriff des Stickstoffatoms auf das zweite Carbonylkohlenstoffatom, woraufhin eine intramolekulare Deprotonierung Diol **181** bildet. Danach kommt es zur säureinduzierten Kondensation und der Bildung des Pyrrolins **182**. Die zweite Kondensation führt zur Aromatisierung und der Bildung des *N*,2,5-trisubstituierten Pyrrols **178** (Schema 43).



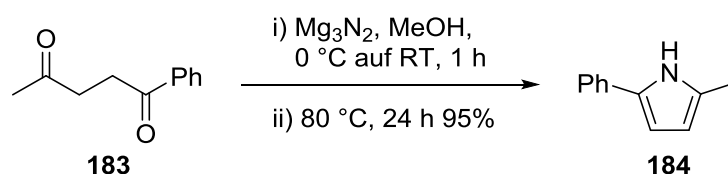
**Schema 43:** Mechanismus der Paal-Knorr-Pyrrolsynthese.

Beschrieben wurde der Einsatz von Ammoniak als auch Methylamin, welches zu Pyrrolen mit entweder unsubstituiertem Stickstoffatom oder mit Methylsubstituenten führt. Als Diketone wurden hauptsächlich Diphenyl-1,4-butadione eingesetzt. Dabei können die Phenylgruppen unterschiedliche elektronische Eigenschaften aufweisen, wobei mit elektronenziehenden Gruppen bessere Ausbeuten erzielt wurden (Abbildung 29).<sup>[109]</sup>



**Abbildung 29:** Produktbreite der Paal-Knorr-Pyrrolsynthese für *N*,2,5-trisubstituierte Pyrrole.

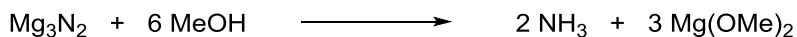
Es gibt unterschiedliche Modifikationen der Paal-Knorr-Pyrrolsynthese, welche andere Substitutionsmuster darstellen können. Ein Beispiel ist die Reaktion eines 1,4-Diketons **183** mit  $\text{Mg}_3\text{N}_2$  in MeOH zum 2,5-disubstituierten Pyrrol **184** (Schema 44).<sup>[110]</sup>



**Schema 44:** Variante der Paal-Knorr-Pyrrolsynthese zur Bildung von 2,5-disubstituierten Pyrrolen **184**.

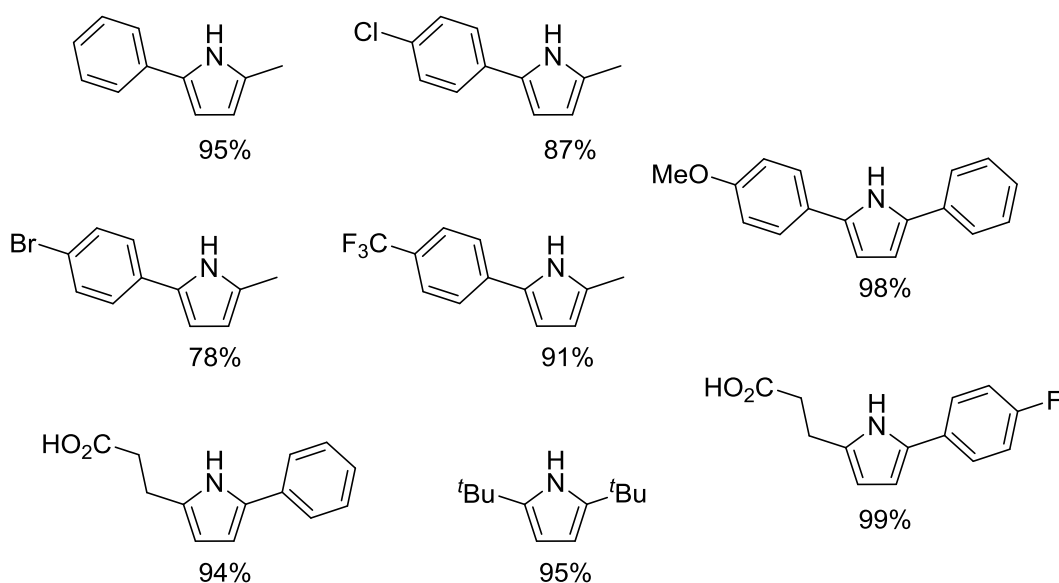
Diese Variante entspricht dem bereits beschrieben. Hierbei wird das kommerziell erhältliche Magnesiumnitrid als eine Ammoniakquelle eingesetzt und dient dabei zur *in situ* Darstellung

von Ammoniak, indem es mit protischen Lösungsmitteln, wie z. B. MeOH, reagiert (Schema 45).



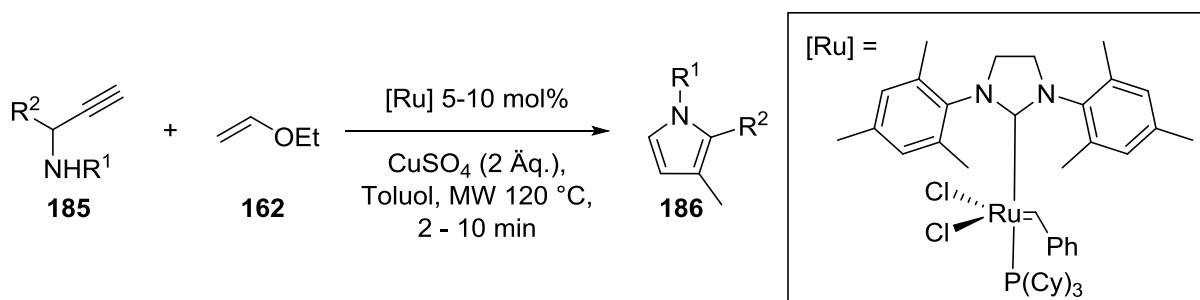
**Schema 45:** Reaktion von Magnesiumnitrid mit MeOH zur Bildung von Ammoniak.

Durch diese Reaktion können neben aromatischen Gruppen mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften und aliphatischen Resten auch Substituenten mit reaktiven Funktionalitäten wie zum Beispiel Säuren im Pyrrol eingebaut werden. Es konnten sehr gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 30).<sup>[110]</sup>



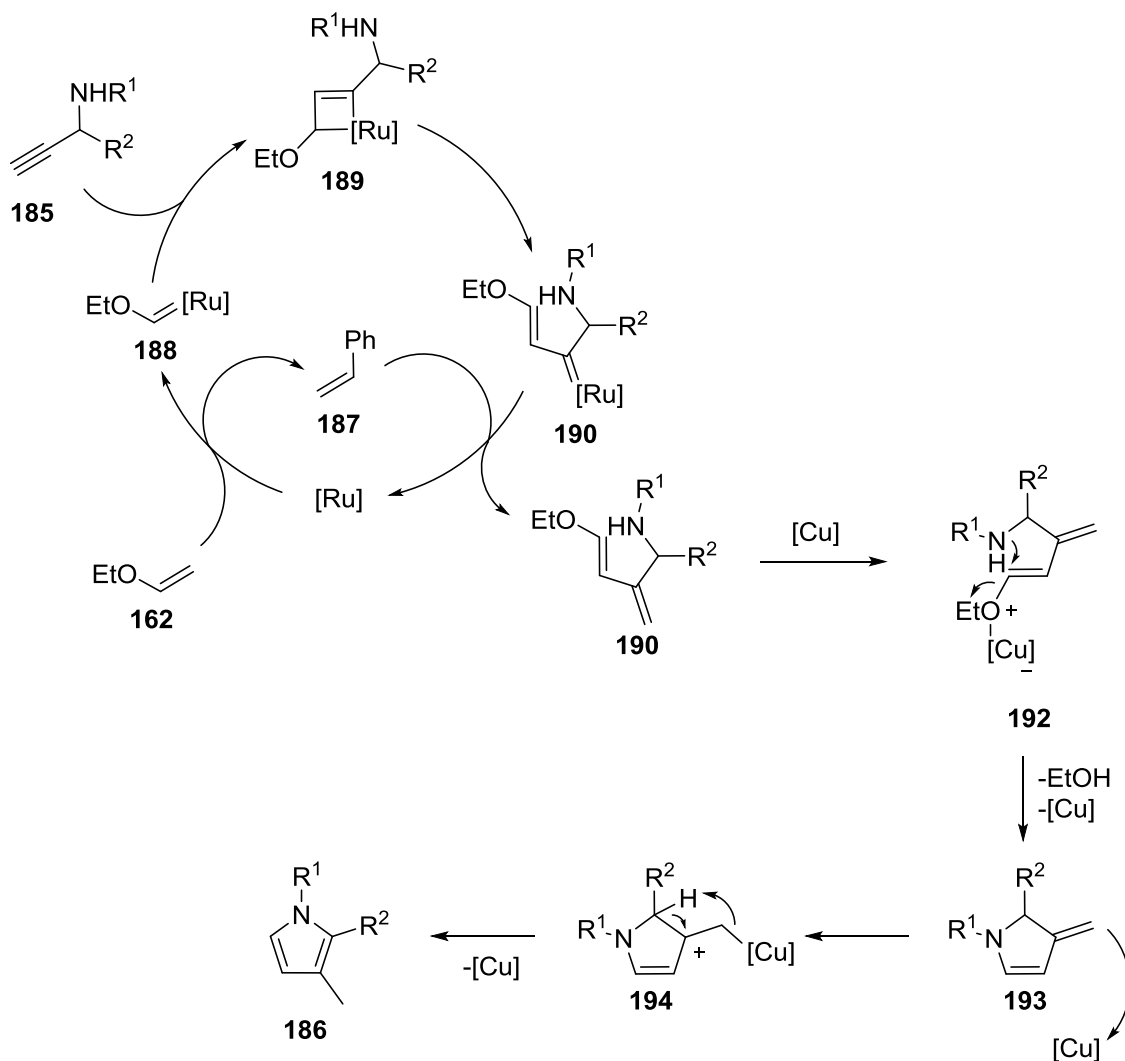
**Abbildung 30:** Produktspektrum für die Darstellung von 2,5-disubstituierten Pyrrolen mittels  $\text{Mg}_3\text{N}_2$ .

Bisher wurden Substitutionsmuster für Pyrrole mit zwei oder drei Substituenten beschrieben, welche auch über eine elektrophile aromatische Substitution erhalten werden können. Im folgenden Abschnitt werden Substitutionsmuster dargestellt, welche nicht über diesen Reaktionstyp erhalten werden können. Ein solches Muster liegt bei einem *N*,2,3-trisubstituierten Pyrrol vor. Ein Beispiel ist die Ruthenium-katalysierte Eninkreuzmetathese mit anschließender Cyclisierung. Propargylamin **185** reagiert mit Ethylvinylether (**162**) unter Einsatz des Grubbs-II-Katalysators und bildet das *N*,2,3-substituierte Pyrrol **186** (Schema 46).<sup>[111]</sup>



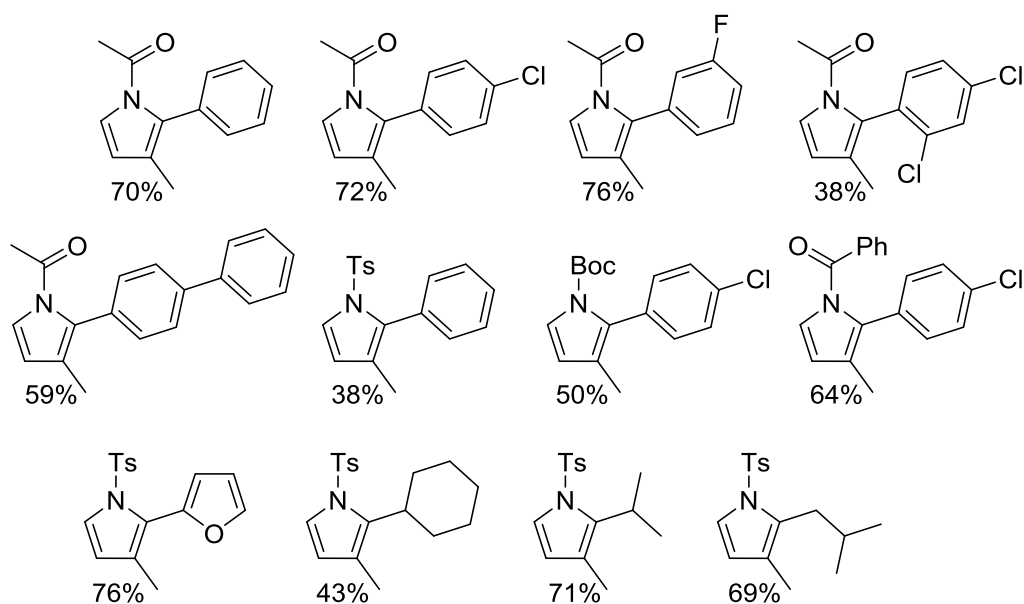
**Schema 46:** Ruthenium-katalysierte Eninkreuzmetathese und Cyclisierung zur Bildung von *N*,2,3-trisubstituierten Pyrrolen **186**.

Im ersten Schritt kommt es zur Reaktion von **162** mit dem Rutheniumkatalysator. Dabei entstehen Styrol (**187**) und Rutheniumcarben **188**. Das Carben reagiert nun mit **185** in einer Cycloaddition und bildet Ruthenacyclobuten **189**. Cycloeleminierung öffnet das Cyclobuten und bildet Rutheniumcarben **190**. Dieses reagiert dann mit dem zu Beginn der Reaktion freigesetztem Styrol (**187**) und bildet Dien **191** und den Grubbs-II-Katalysator. Im nächsten Teilschritt kommt es dann zur Koordination des Kupfersulfats an das Sauerstoffatom von **191** und zur Bildung von Oxoniumion **192**. Diese Aktivierung der Ethoxygruppe leitet eine Cyclisierung ein, bei der ebendiese Ethoxygruppe abgespalten wird und Pyrrolin **193** entsteht. Anschließende Koordination einer weiteren Kupfersulfatspezies an der Exomethylengruppe bildet das Cuprat **194**. Ausgehend von diesem kommt es zur intramolekularen Deprotonierung durch das Cuprat, wodurch das aromatische System und das *N*,2,3-trisubstituierte Pyrrol **186** gebildet wird (Schema 47).



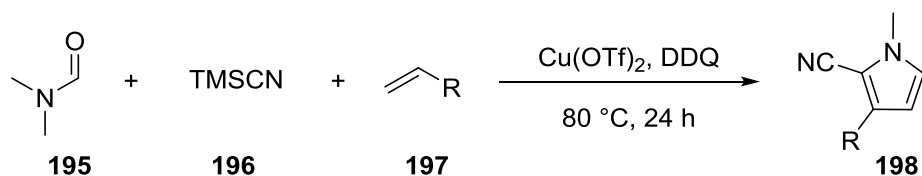
**Schema 47:** Mechanismus der Enin-Kreuzmetathese mit anschließender Cyclisierung.

Da im letzten Schritt des Mechanismus eine Deprotonierung durch das Cuprat stattfindet, wird immer eine Methylgruppe in der 3-Position des Pyrrols erhalten. Diese stammt aus der Enin-Metathese und ist die ehemalige Exomethylengruppe. Für den Substituenten am Stickstoffatom können Carbonylgruppen, Carboxylgruppen und Sulfonylgruppen genutzt werden. Die Substituenten in der 2-Position können neben den unterschiedlich substituierten aromatischen Gruppen auch aliphatische Ketten sein. Moderate bis gute Ausbeuten konnten erhalten werden (Abbildung 31).<sup>[111]</sup>



**Abbildung 31:** Produktumfang der Synthese von *N*,2,3-trisubstituierten Pyrrolen mittels Eninmetathese.

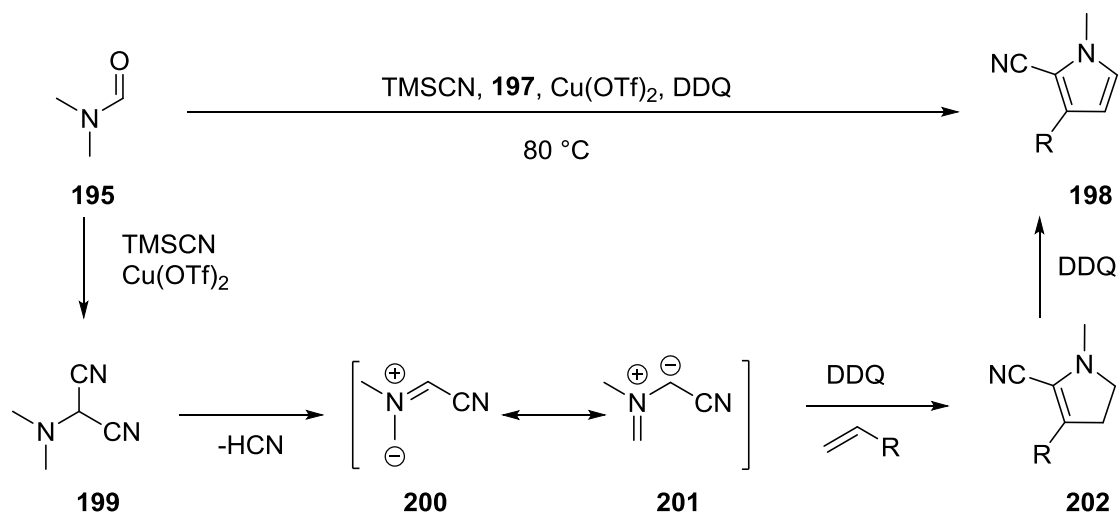
Eine andere Möglichkeit, solch ein Substitutionsmuster zu erhalten, liegt in einer Kupfer-katalysierten Dreikomponentenreaktion. In dieser reagiert Dimethylformamid (DMF) (**195**) mit TMS-CN (**196**) und einem terminalen Alken **197** unter Zusatz von  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  und DDQ zum *N*,2,3-trisubstituierten Pyrrol **198** (Schema 48).<sup>[112]</sup>



**Schema 48:** Kupfer-katalysierte Dreikomponentenreaktion.

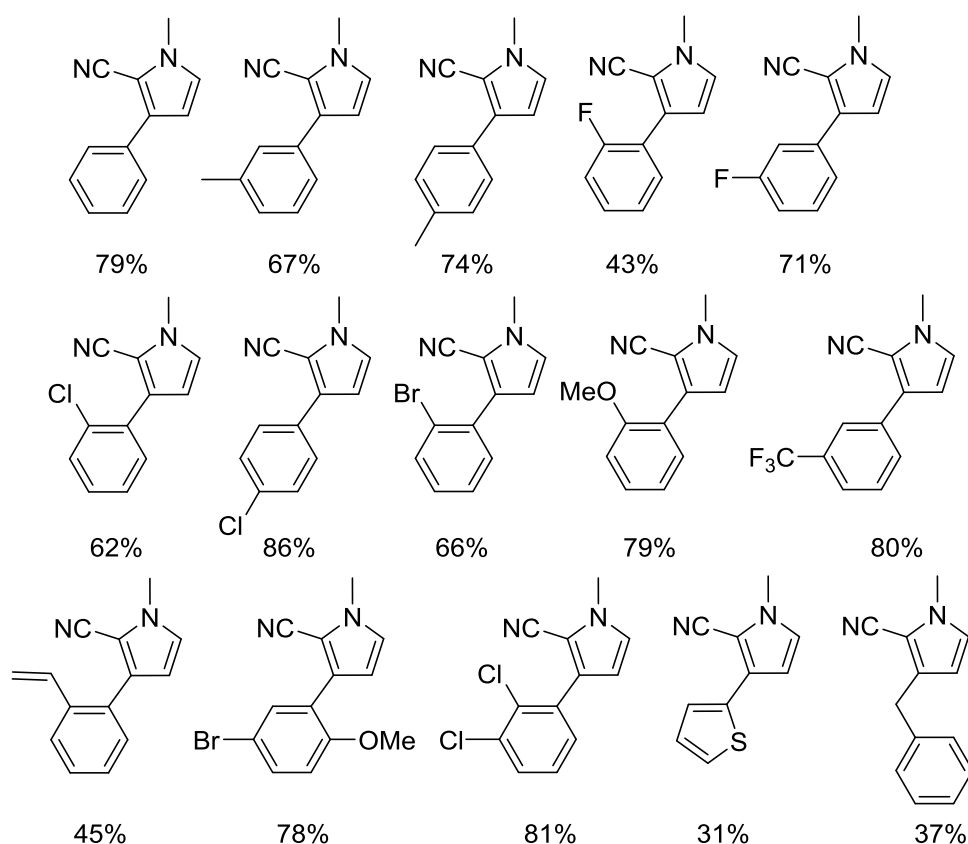
Im ersten Schritt erfolgt eine Kupfer-katalysierte Dicyanierung von DMF (**195**) zum 2-(Dimethylamino)-malononitril (**199**). Dieses spaltet anschließend ein Blausäuremolekül ab und bildet Azomethinylid **200**, welches tautomerisiert und das energetisch stabilere Azomethinylid **193** bildet. Daraufhin erfolgt eine Cycloaddition von **201** und Alken **197**, gefolgt von einer *in situ* Oxidation mittels DDQ zum Pyrrolin **202**. Eine weitere DDQ-Oxidation führt zum *N*,2,3-trisubstituierten Pyrrol **198** (Schema 49).





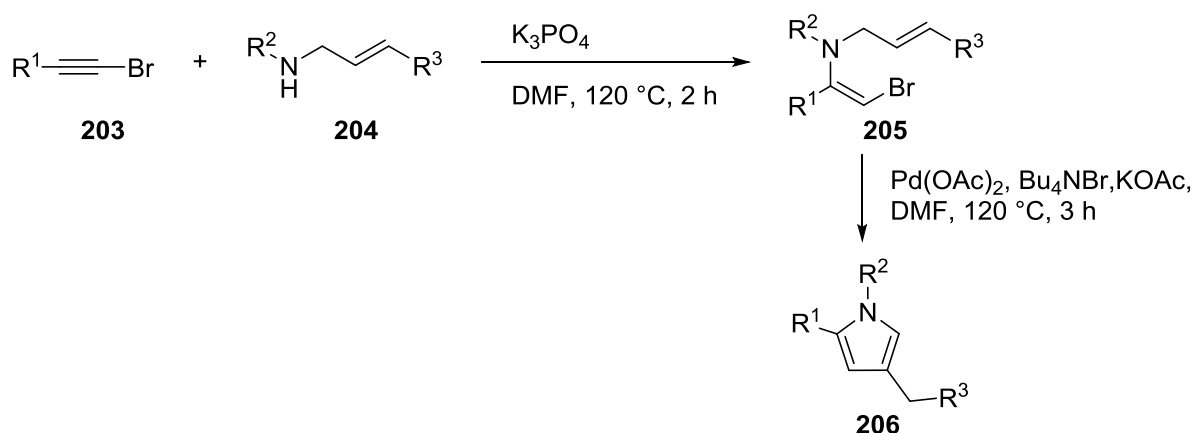
**Schema 49:** Mechanismus der Dreikomponentenreaktion.

Da DMF das Startmaterial ist, enthält das Produkt am Stickstoffatom immer eine Methylgruppe als Substituent. Die 2-Position ist mit einem Nitril substituiert, welches aus der Dicyanierung hervorging. Der Substituent in 3-Position ist hauptsächlich eine Phenylgruppe mit unterschiedlichen Substitutionsmustern und elektronischen Eigenschaften. Aber auch andere Heteroaromaten sowie Benzylgruppen sind mögliche Substituenten. Dabei sind gute bis sehr gute Ausbeuten erreichbar (Abbildung 32).<sup>[112]</sup>



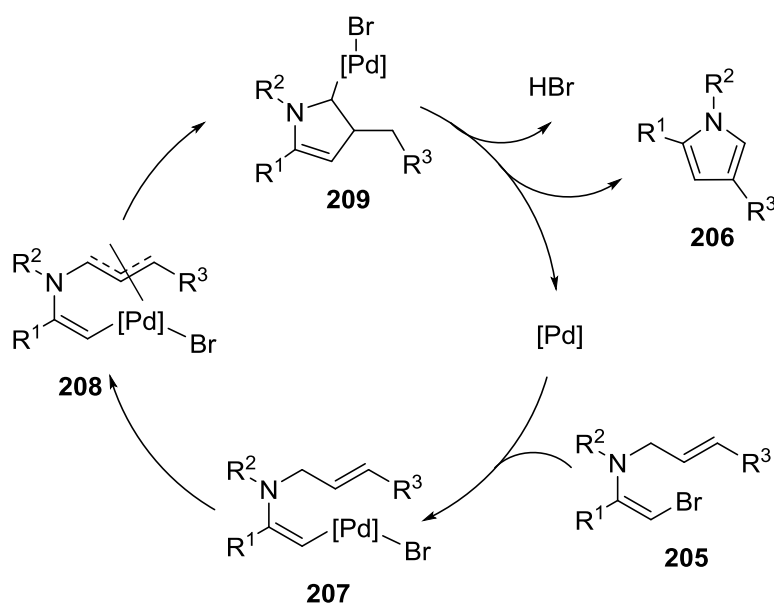
**Abbildung 32:** Produktspektrum der Kupfer-katalysierten Synthese von *N*,2,3-trisubstituierten Pyrrolen **198**.

*N*,2,4-trisubstituierte Pyrrole können unter anderem mittels zweistufiger Prozesse generiert werden. Ein Beispiel ist die Reaktion von Alkylbromid **203** mit einem sekundären Amin **204** über nukleophile Addition zum tertiären Amin **205**. Anschließend kommt es zu einer Heck-Reaktion, wodurch der Ring und damit das *N*,2,4-trisubstituierte Pyrrol **206** gebildet wird (Schema 50).<sup>[113]</sup>



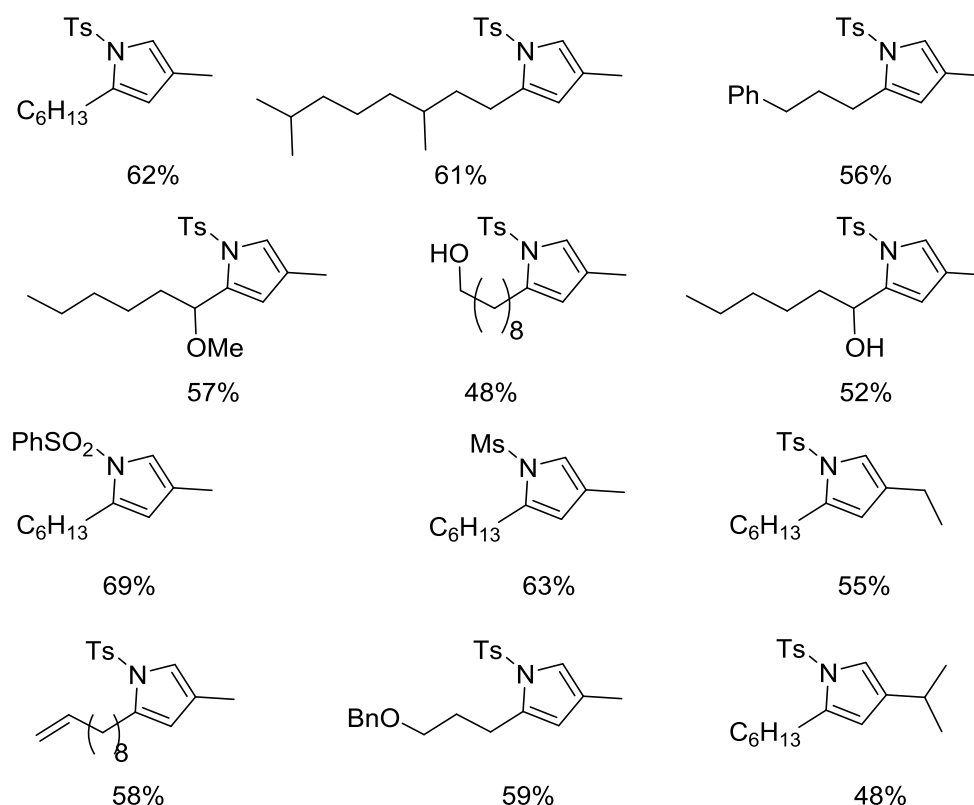
**Schema 50:** Zweistufen-Prozess zur Bildung von *N*,2,4-trisubstituierten Pyrrolen **206**.

Der Mechanismus der Heck-Reaktion beginnt mit der oxidativen Addition des Palladiums in die C-Br-Bindung und der Bildung des Palladiumkomplexes **207** (Schema 51). Palladium koordiniert an der Doppelbindung und bildet Palladium- $\pi$ -allylkomplex **208**. Daraufhin kommt es zur Insertion und damit der Cyclisierung zu Pyrrolin **209**. Abschließend erfolgt die  $\beta$ -Hydrideleminierung und das *N*,2,4-trisubstituierte Pyrrol **206** wird gebildet.



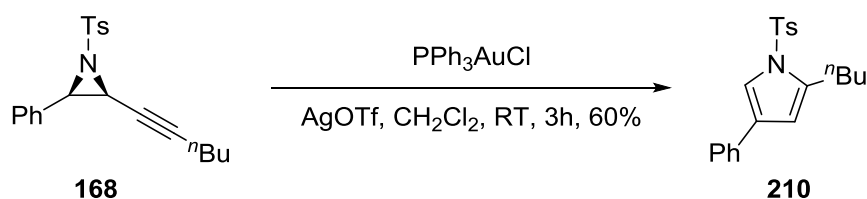
**Schema 51:** Mechanismus der Heck-Reaktion.

Als Substituenten am Stickstoffatom wurden hauptsächlich unterschiedliche Sulfonylgruppen beschrieben. In der 2-Position können neben Aliphaten und Aromaten auch unterschiedlich funktionalisierte Ketten eingebracht werden. So können Alkohole, Ether und Alkene verwendet werden, welche im Nachhinein weiter funktionalisierbar sind. Für den Substituenten in 4-Position sind hauptsächlich aliphatische Ketten beschrieben. Es konnten gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 33).<sup>[113]</sup>



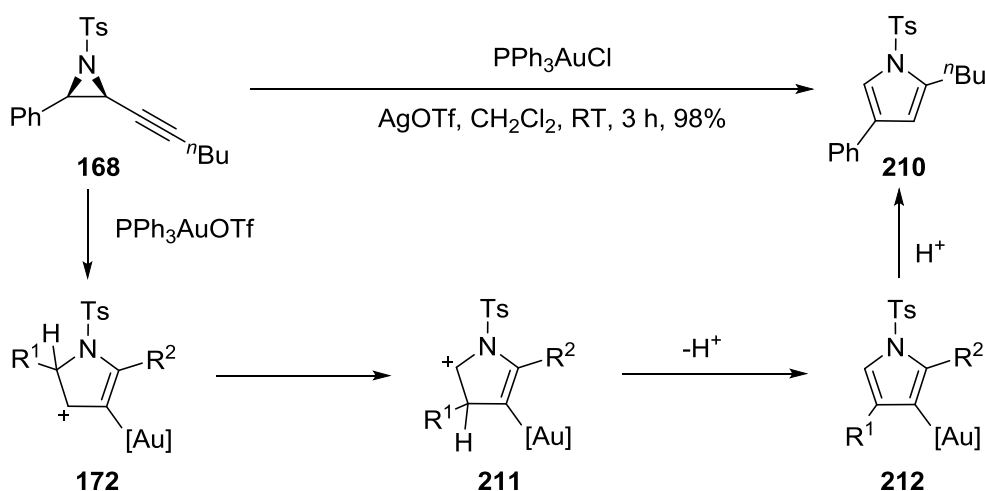
**Abbildung 33:** Produktumfang des zweistufigen Prozesses.

Eine Variante der folgenden Reaktion zur Bildung von *N*,2,4-disubstituierten wurde bereits für die Bildung von *N*,2,5-disubstituierten Pyrrolen beschrieben. Der Unterschied liegt in der Verwendung des Gegenions. In vielen Goldkatalysen wurde beschrieben, dass die Wahl des Gegenions die Selektivität der Reaktionen beeinflussen kann. Dies ist auch im folgenden Beispiel der Fall. So reagiert **168** in Gegenwart des Goldkatalysators und AgOTf, anstelle von AgOTs, zum *N*,2,4-trisubstituierten Pyrrol **210** statt zum *N*,2,5-trisubstituierten Pyrrol **169** (Schema 52).<sup>[107]</sup>

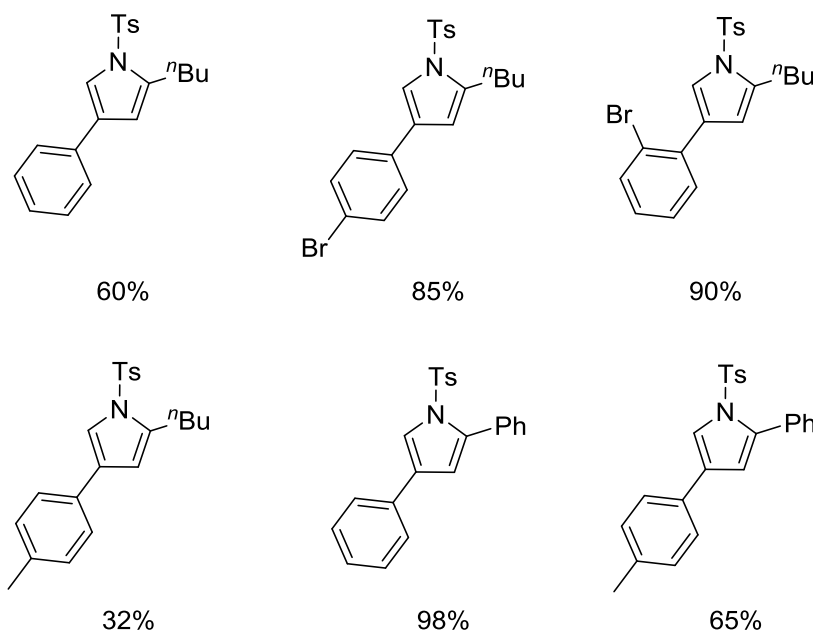


**Schema 52:** Goldkatalyse für die Synthese von *N*,2,4-trisubstituierten Pyrrolen **210**.

Die ersten Schritte des Mechanismus sind analog zu jenem Mechanismus der Synthese von *N*,2,5-trisubstituierten Pyrrolen. Nach der Ringöffnung und Bildung von Pyrroliniumkation **172** kommt es nun nicht zur Deprotonierung, sondern einer Umlagerung und Bildung von Pyrroliniumkation **211**. Daraufhin erfolgt eine Deprotonierung und Goldspezies **212** wird generiert. Abschließende Protolyse führt zur Abspaltung des Goldkatalysators und der Bildung des *N*,2,4-trisubstituierten Pyrrols **202** (Schema 53). Die Erklärung für die unterschiedliche Selektivität liegt in der Basizität des Gegenions. Bei einem basischen Gegenion wie Tosylat kann eine Deprotonierung ablaufen, während dies bei Verwendung von Triflat nicht der Fall ist. Gleichzeitig spielt auch das Lösungsmittel eine Rolle.



**Schema 53:** Mechanismus der gold-katalysierten Reaktion zur Synthese von *N*,2,4-trisubstituierten Pyrrolen **210**.

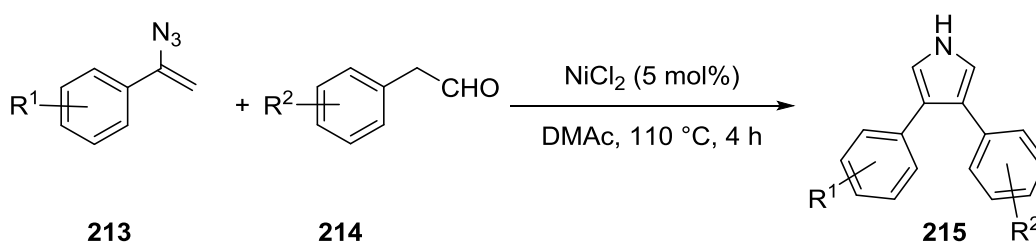


**Abbildung 34:** Produktspektrum für die Gold-katalysierte Synthese von *N*,2,4-trisubstituierten Pyrrolen.

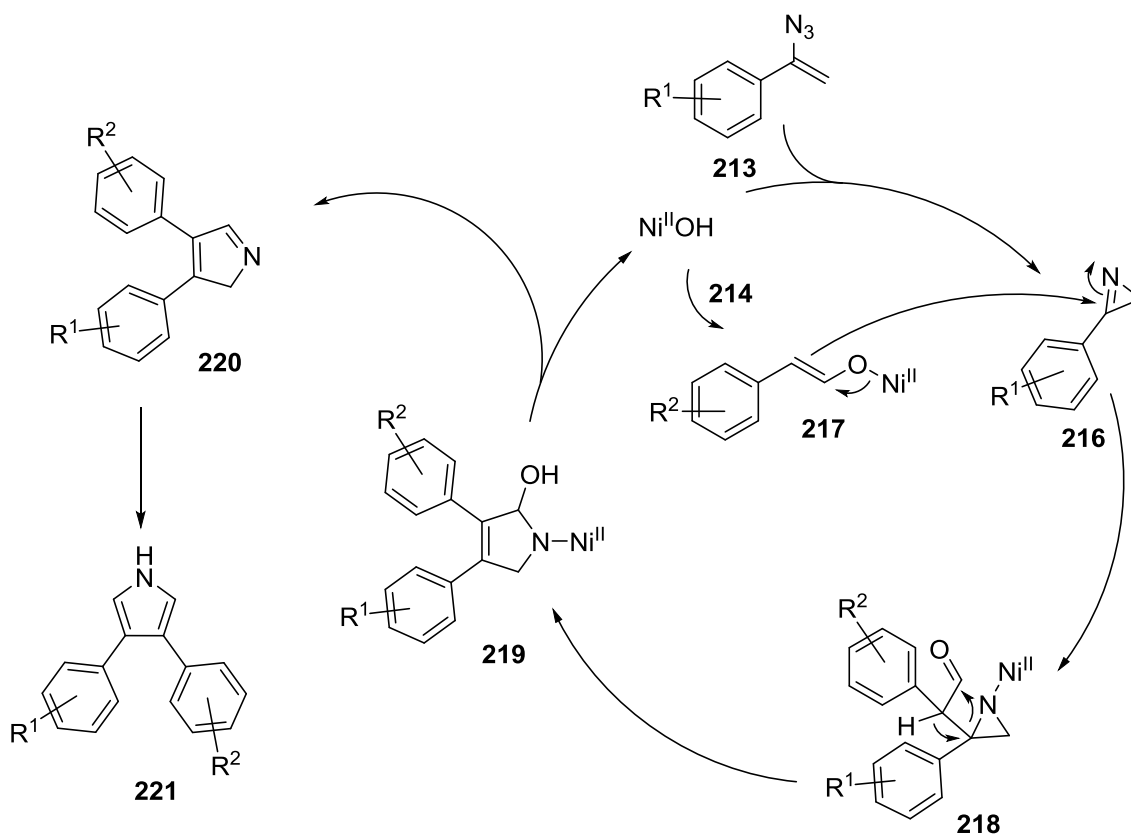
Wie bei der bereits beschriebenen Reaktion zur Bildung von *N*,2,5-substituierten Pyrrolen, gibt es ein ähnliches Produktspektrum mit guten bis sehr guten Ausbeuten. Dabei wurde

beobachtet, dass unter Verwendung von elektronenarmen Substituenten die Umlagerung weniger erfolgreich durchzuführen ist als durch elektronenreiche (Abbildung 34).<sup>[107]</sup>

Die 3,4-substituierten Pyrrole sind über eine elektrophile aromatische Substitution ebenfalls schwer zu bilden. Ein Beispiel für die Bildung eines solchen Substitutionsmusters ist eine nickelkatalysierte Reaktion. Ein Vinylazid **213** reagiert mit einem Aldehyd **214** unter Zusatz von NiCl<sub>2</sub> als Katalysator zum 3,4-substituierten Pyrrol **215** (Schema 54).<sup>[114]</sup>



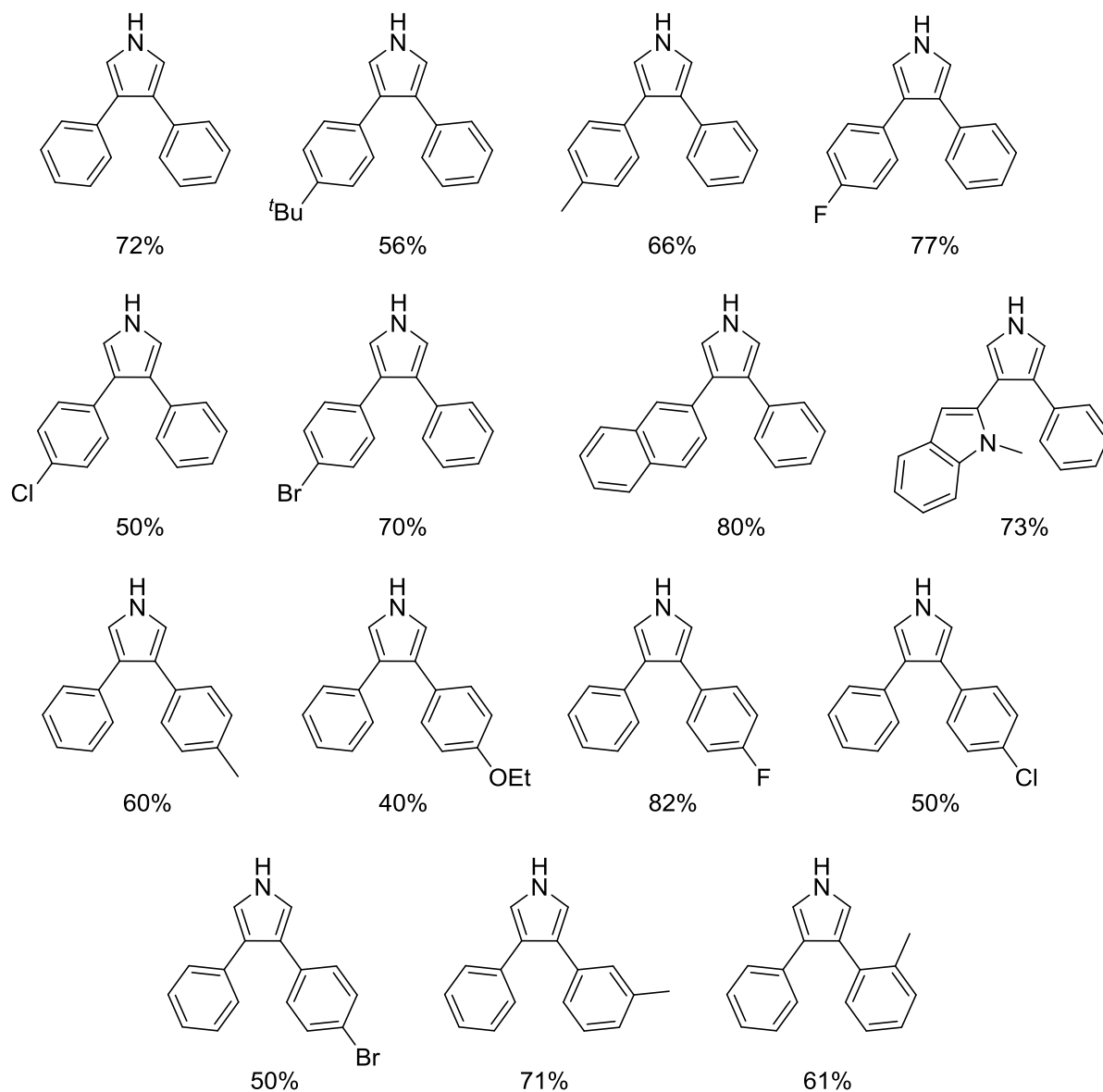
**Schema 54:** Nickel-katalysierte Reaktion zur Bildung von 3,4-disubstituierten Pyrrolen **215**.



**Schema 55:** Mechanismus der Nickel-katalysierten Reaktion.

Im ersten Schritt wird aus **213** mittels Nickel Azirin **216** gebildet. Weiterhin kommt es zu einer nickelinduzierten Enolisierung von **214** und der Bildung von Nickelenolat **217**. Dieses greift dann **216** an und bildet Aziridin **218**. Deprotonierung und Ringöffnung des Aziridins führt zur Bildung von Pyrrolin **219**. Hierbei wird NiOH eliminiert und Imin **220** entsteht. Abschließende Tautomerie führt zur Bildung des 3,4-substituierten Pyrrols **221** (Schema 55).

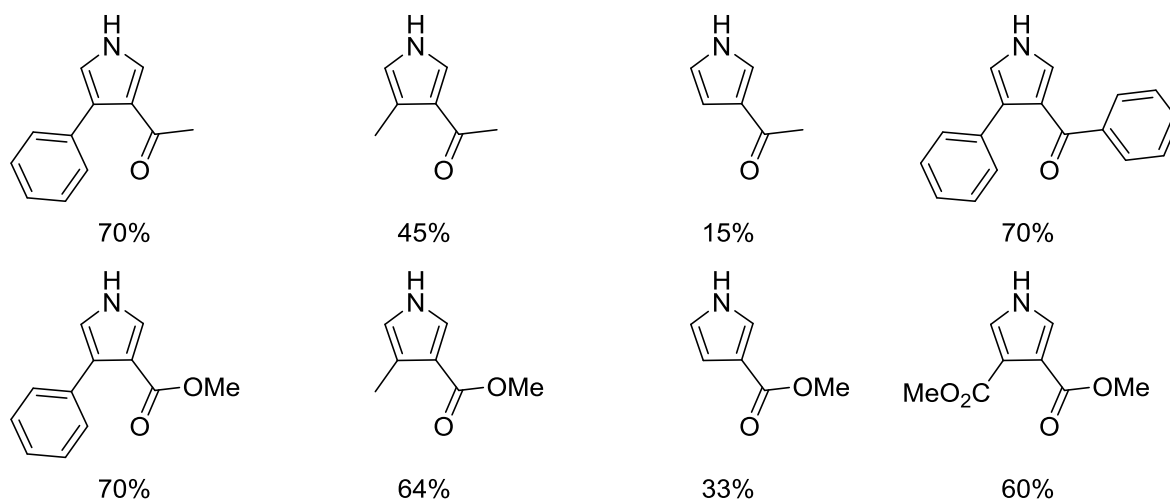
Bisher wurden sowohl für das Azid als auch für den Aldehyd nur aromatische Substituenten beschrieben. Hierbei konnten erfolgreich unterschiedliche Aromaten mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Gruppen eingesetzt werden, wobei gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt wurden (Abbildung 35).<sup>[114]</sup>



**Abbildung 35:** Produktbreite für die Nickel-katalysierte Pyrrolsynthese.

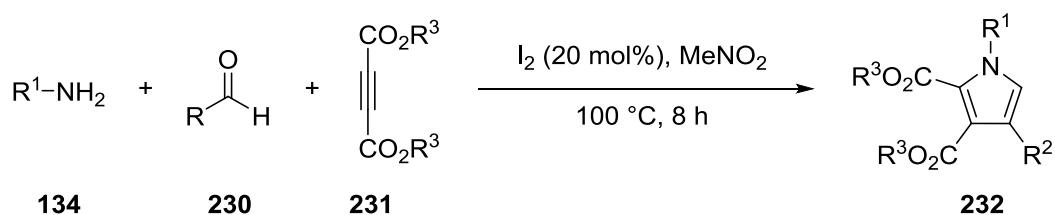
Eine klassischere Variante für die Synthese von 3,4-substituierten Pyrrolen stellt die Van-Leusen-Reaktion dar. Hierbei reagiert Tosylmethylenisocyanid (TosMIC) **222** mit einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Keton **223** unter Zusatz einer Base zum 3,4-disubstituierten Pyrrol **224** (Schema 56).<sup>[115]</sup>





**Abbildung 36:** Produktspektrum der Van-Leusen-Reaktion.

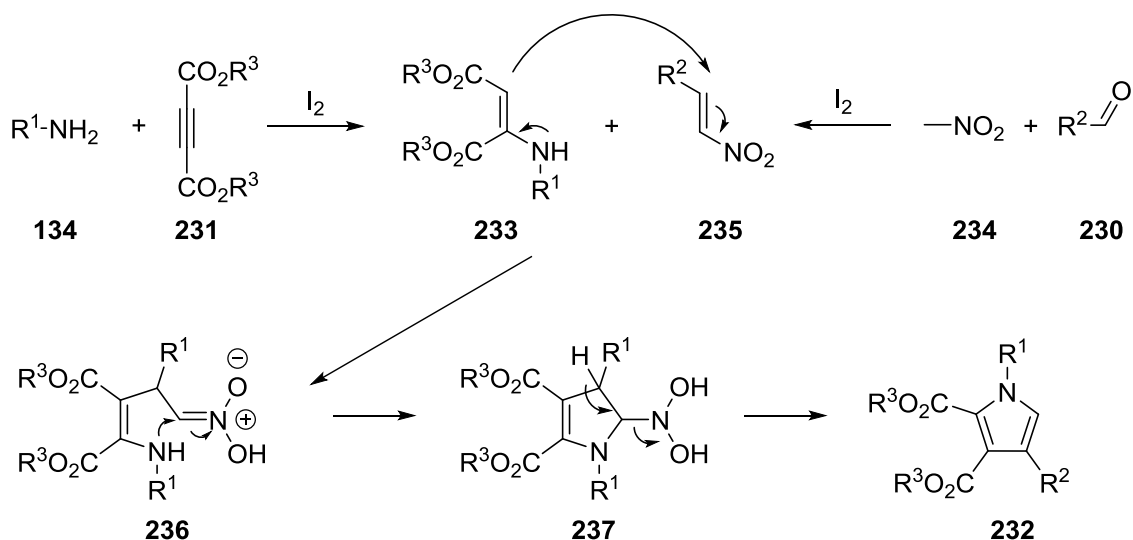
Eine Möglichkeit *N*,2,3,4-tetrasubstituierte Pyrrole zu bilden, liegt in einer Multikomponentenreaktion zwischen einem primären Amin **134**, einem Aldehyd **230**, einem elektronenarmen Alkin **231**, Nitromethan und Iod als Katalysator. Bei dieser Reaktion entsteht das tetrasubstituierte Pyrrol **232** (Schema 58).<sup>[116]</sup>



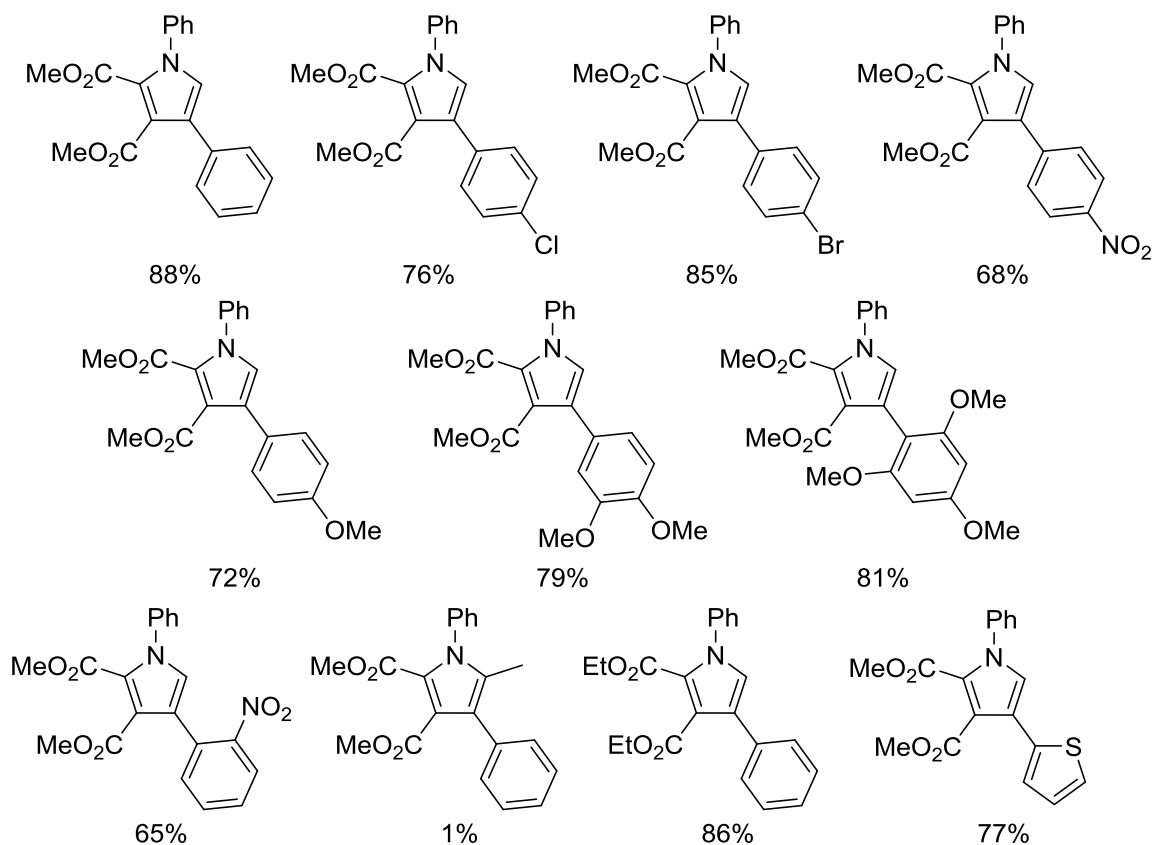
**Schema 58:** Multikomponenten Reaktion über Iodkatalyse.

Amin **134** reagiert mit Alkin **231** in einer Additionsreaktion, wobei Iod Alkin **231** durch Bildung von Enamin **233** aktiviert. Nitromethan (**234**) reagiert mit Aldehyd **230** und Iod als Lewisäure zu Alken **235**. Dieses fungiert als Michael-Akzeptor und wird von **233** angegriffen. Daraufhin bildet es nach Tautomerie Enamin **236**. Das Stickstoffatom des Enamins greift am Kohlenstoffatom des Imins an und cyclisiert zu Pyrrolin **237**. Anschließend wird die ehemalige Nitrogruppe eliminiert, was zur Bildung des *N*,2,3,4-tetrasubstituierten Pyrrols **232** führt (Schema 59).





**Schema 59:** Mechanismus der Iod-katalysierten Reaktion zur Bildung von *N*,2,3,4-tetrasubstituierten Pyrrolen **232**.

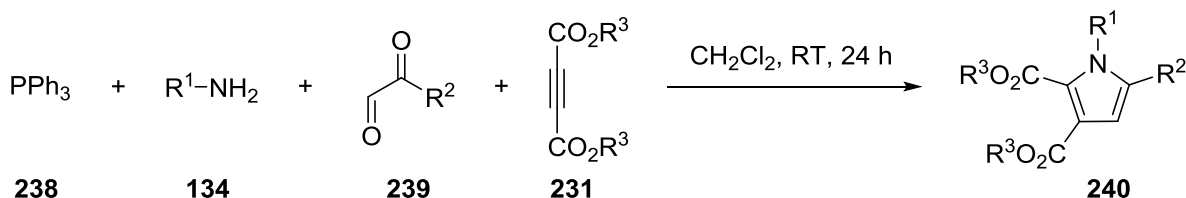


**Abbildung 37:** Produktspektrum der Bildung von *N*,2,3,4-tetrasubstituierten Pyrrolen.

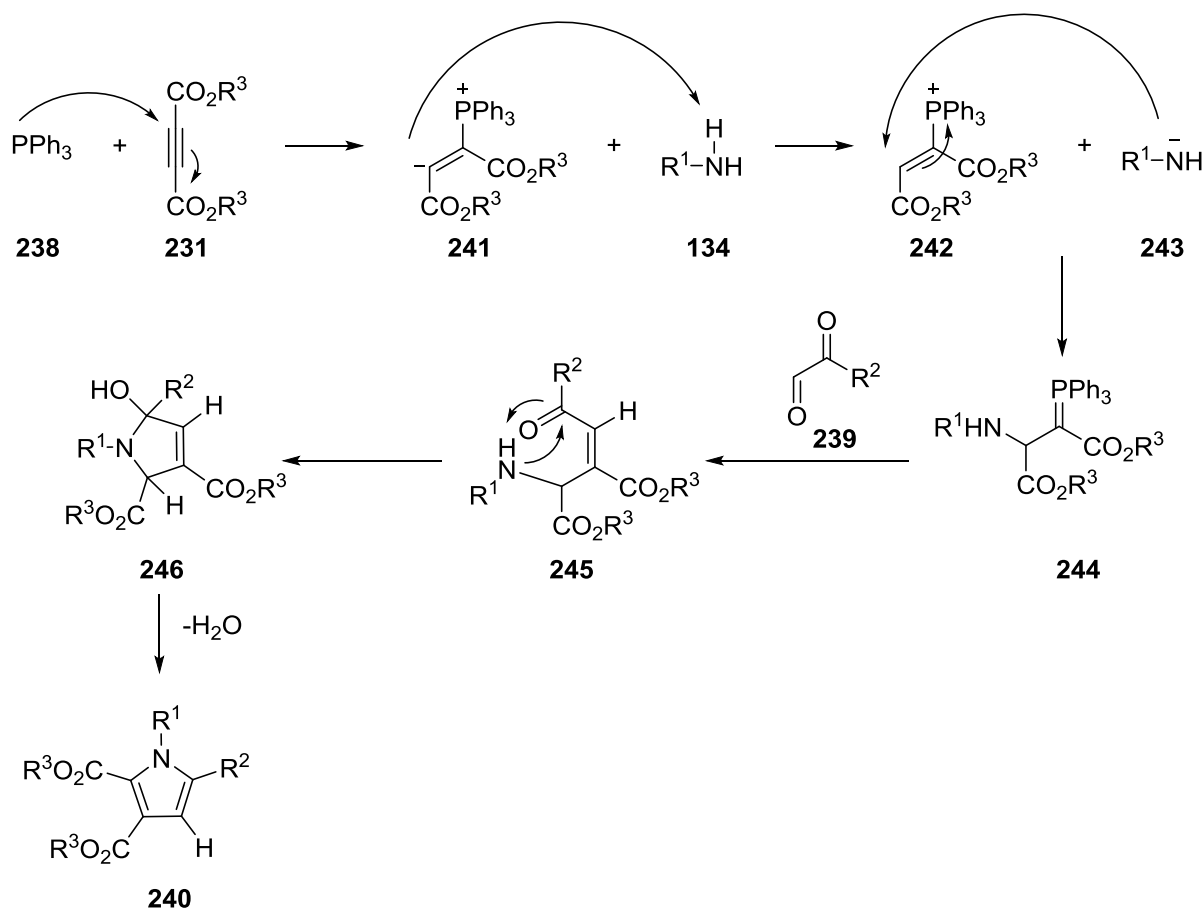
Für diese Reaktion wurde hauptsächlich Anilin als Amin verwendet, wodurch am Pyrrolstickstoffatom eine Phenylgruppe zu finden ist. Da ein symmetrisches Alkin genutzt wird, werden in 2- und 3-Position Ester als Substituenten beschrieben. In der 4-Position wurden unterschiedlich substituierte Aromaten mit verschiedenen elektronischen Eigenschaften und auch

Heteroaromaten erfolgreich eingesetzt. Diese Reaktion konnte die unterschiedlichen Pyrrole, effizient und schnell, mit guten bis sehr guten Ausbeuten bilden (Schema 37).<sup>[116]</sup>

Mit vier Substituenten kann Pyrrol auch ein *N,2,3,5*-Substitutionsmuster enthalten. Ein Beispiel um dieses zu bilden, liegt in der Reaktion von  $\text{PPh}_3$  (**238**) mit dem primären Amin **134**, Glyoxalderivat **239** und dem elektronenarmen Alkin **231**, wobei das *N,2,3,5*-tetrasubstituierte Pyrrol **240** gebildet wird (Schema 60).<sup>[117]</sup>



**Schema 60:** Vierkomponentenreaktion zur Bildung von *N,2,3,5*-tetrasubstituierten Pyrrolen **240**.

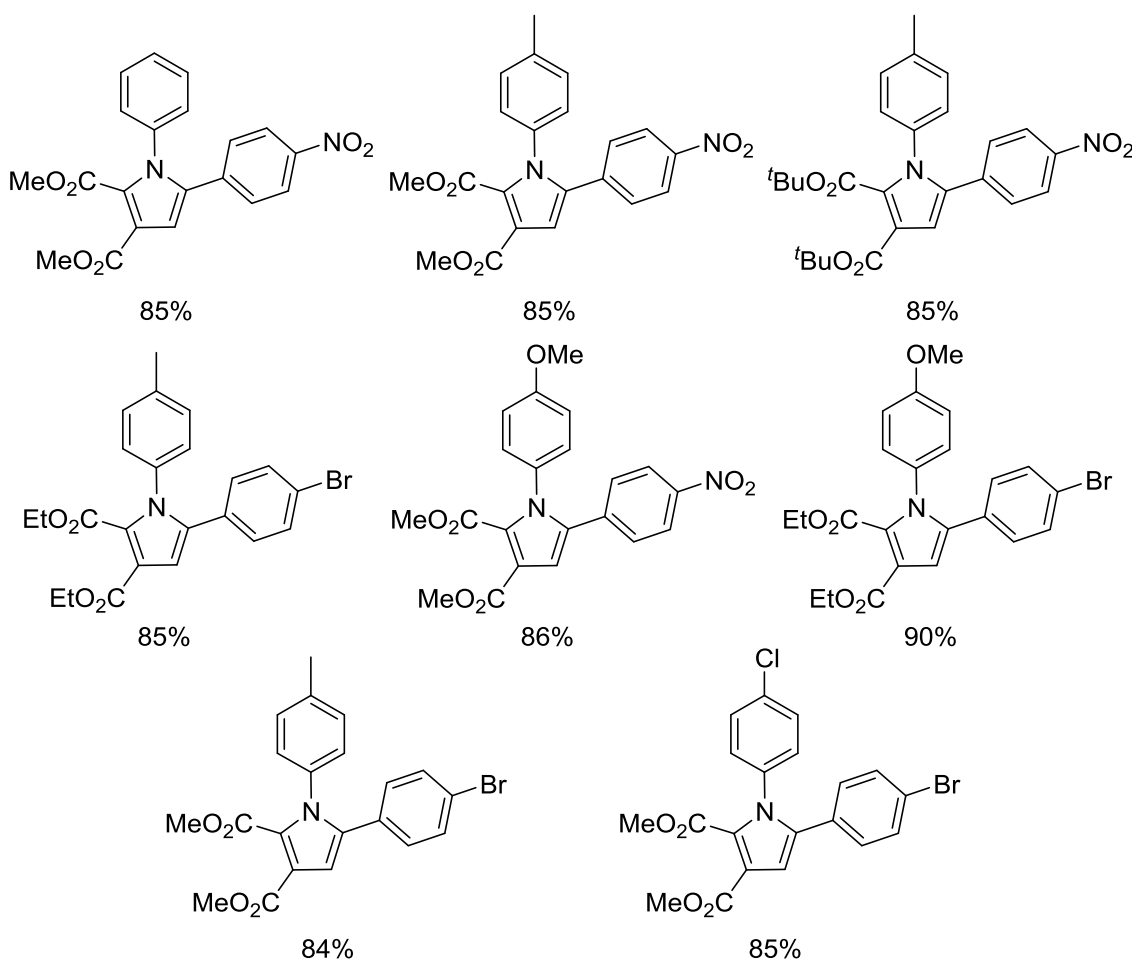


**Schema 61:** Mechanismus zur Bildung von *N,2,3,5*-tetrasubstituierten Pyrrolen **240**.

Im ersten Schritt greift  $\text{PPh}_3$  (**238**) die Dreifachbindung von **231** an. Dadurch entsteht Zwitterion **241**, welches **134** deprotoniert, wodurch Kation **242** und Amid **243** entstehen. Amid **234** greift die Doppelbindung von **242** in einer Michael-ähnlichen Reaktion an und bildet Ylen **244**. Dieses reagiert mit Glyoxalderivat **239** in einer Wittig-Olefinierung, wobei der

$\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd **245** entsteht. Das sekundäre Amin greift am Carbonylkohlenstoffatom des Ketons an und bildet das cyclische Halbaminal **246**. Abschließend kommt es zur Aromatisierung und der Bildung des *N*,2,3,5-tetrasubstituierten Pyrrols **240** (Schema 61).

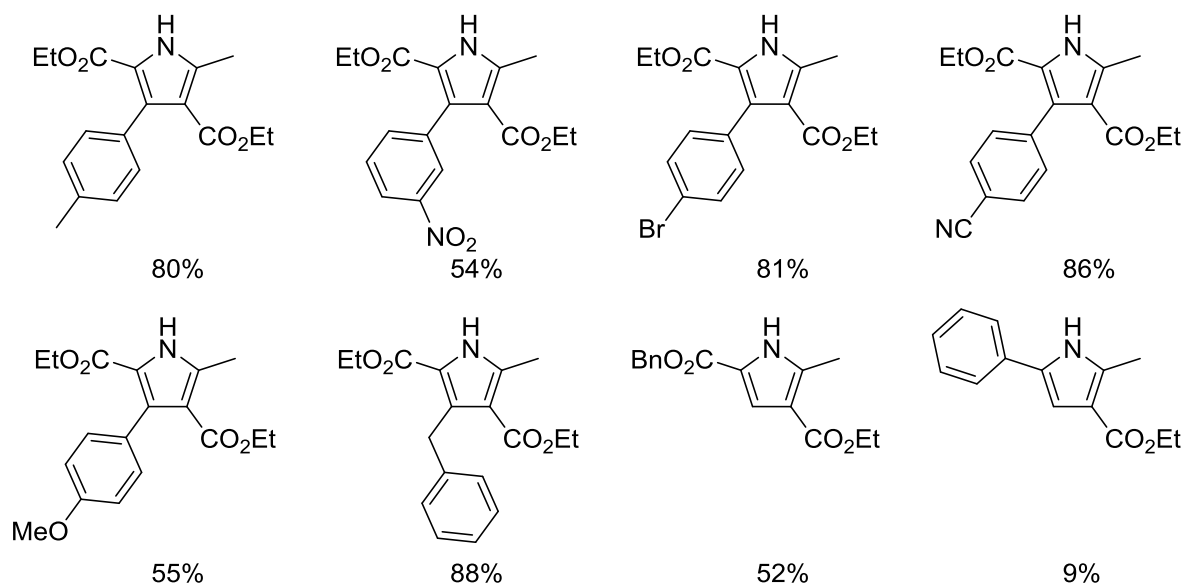
Am Stickstoffatom können Phenylgruppen mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften als Substituent auftreten. Für die 2- und 3-Position sind die Substituenten aufgrund des Alkyls auf unterschiedliche Ester begrenzt. In der 5-Position wurden hauptsächlich elektronenarme Phenylgruppen als Substituenten beschrieben. Es können hierbei gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 38).<sup>[117]</sup>



**Abbildung 38:** Produktumfang der Vierkomponentenreaktion zur Synthese von *N*,2,3,5-tetrasubstituierten Pyrrolen.

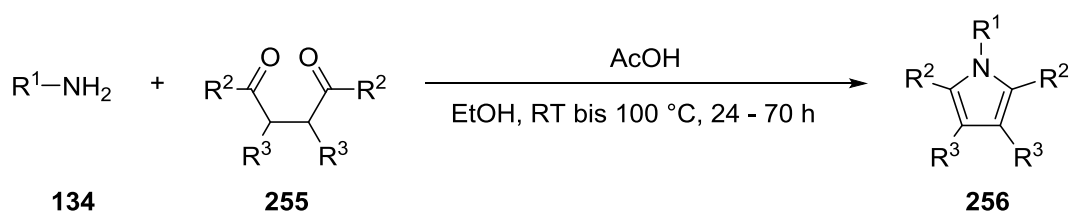
Eine Kupfer-katalysierte Reaktion zwischen einem Vinylazid **247** und Ethylacetoacetat (**248**) in Gegenwart von H<sub>2</sub>O ist eine Möglichkeit zur Synthese von 2,3,4,5-tetrasubstituierten Pyrrolen **249** (Schema 62).<sup>[118]</sup>





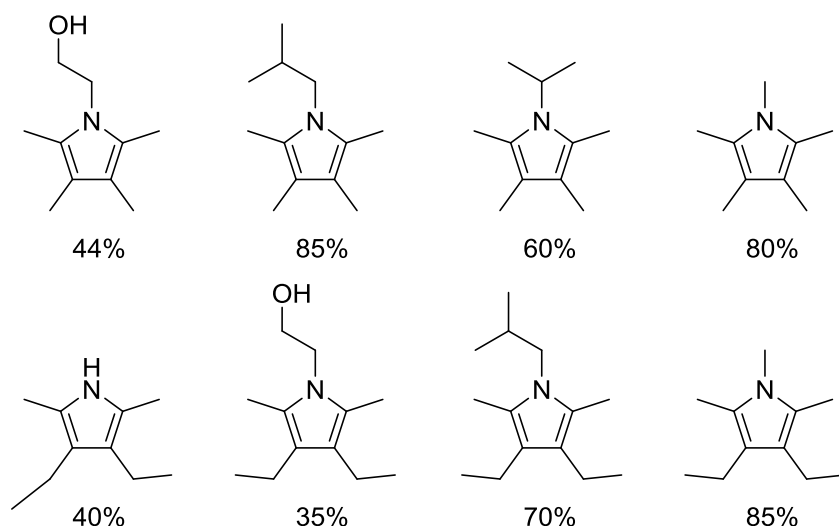
**Abbildung 39:** Produktspektrum der Kupfer-katalysierten Darstellung von 2,3,4,5-tetrasubstituierten Pyrrolen.

Die Paal-Knorr-Pyrrolsynthese kann durch Verwendung eines modifizierten 1,4-Diketons **255** auch zur Synthese von pentasubstituierten Pyrrolen **256** genutzt werden (Schema 64).<sup>[109]</sup>



**Schema 64:** Paal-Knorr-Pyrrolsynthese zur Bildung von pentasubstituierten Pyrrolen **256**.

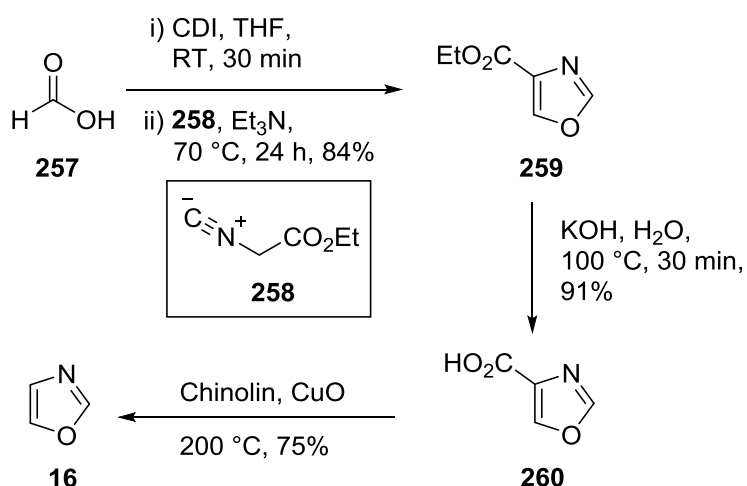
Am Stickstoffatom können unterschiedliche aliphatische Ketten, auch mit funktionellen Gruppen, enthalten sein. Beschrieben wurden hauptsächlich Methylketone mit aliphatischen Gruppen, wodurch die 2- und 5-Positionen durch diese Substrate festgelegt sind. In 3- und 4-Position wurden aliphatische Substituenten eingeführt. Mit dieser Methode konnten moderate bis gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 40).<sup>[109]</sup>



**Abbildung 40:** Produktspektrum für die Paal-Knorr-Pyrrolsynthese von pentasubstituierten Pyrrolen **256**.

## 1.4 Synthese verschiedener Oxazole

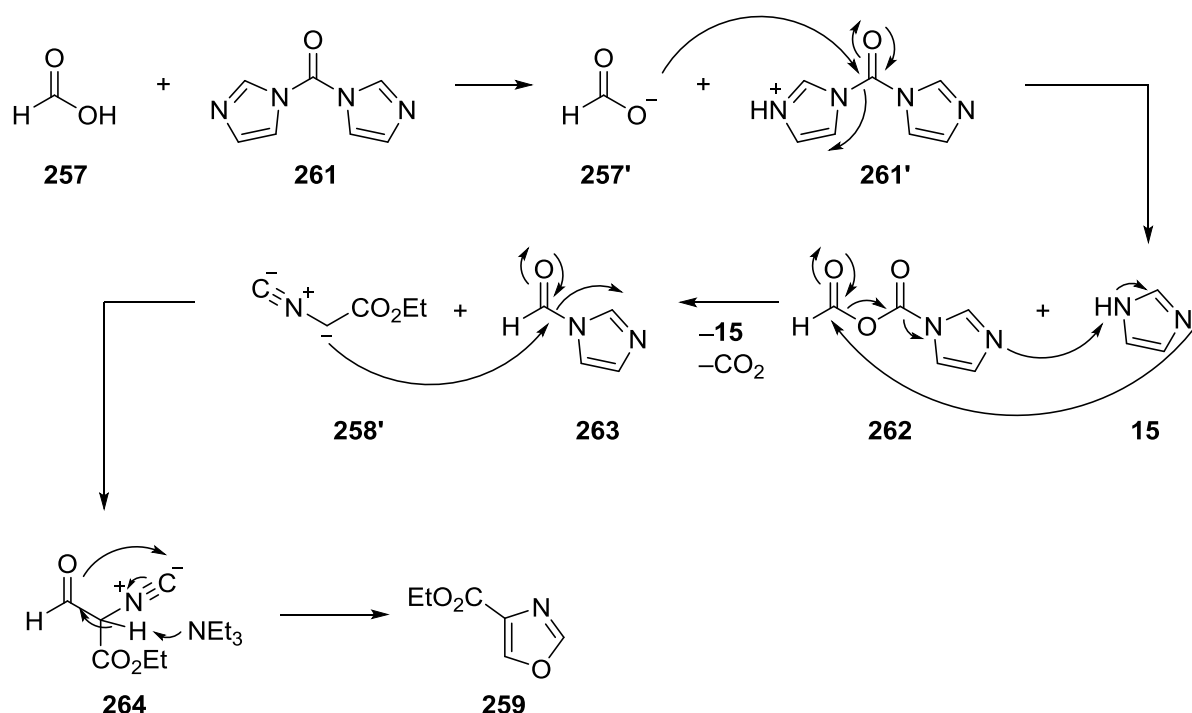
Es gibt verschiedene Methoden Oxazole mit unterschiedlichen Substitutionsmustern zu synthetisieren. Eine Möglichkeit Oxazol (**16**) zu bilden, liegt in einer dreistufigen Synthese. Der erste Schritt der Oxazolsynthese hat Ähnlichkeiten mit der Barton-Zard-Reaktion.<sup>[119,120]</sup> Ameisensäure (**257**) reagiert mit *N,N*-Carbonyldiimidazol (CDI) und anschließend mit Ethylisocynoacetat (**258**) zu Ethyloxazol-4-carboxylat (**259**). Anschließend wird **259** mit KOH hydrolysiert und Säure **260** gebildet. Abschließende Decarboxylierung in Gegenwart von CuO und Chinolin generiert Oxazol (**16**) (Schema 65).<sup>[120,121]</sup>



**Schema 65:** Synthese von Oxazol (**16**).

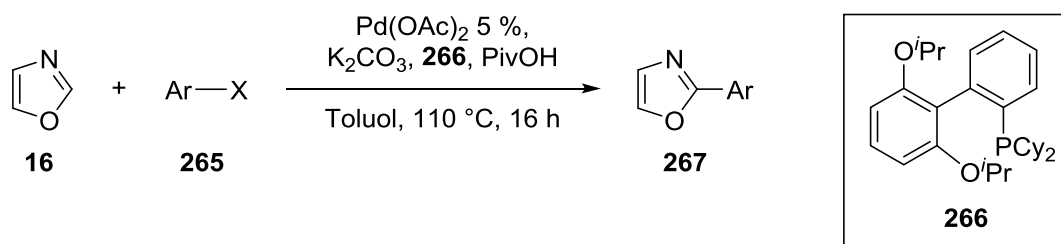
Ein plausibler Mechanismus für die Cyclisierung zu Oxazol **259** ist in Schema 66 gegeben. Im ersten Schritt reagiert **257** mit CDI (**261**), woraufhin es zur Bildung von Carboxylat **257'** und Kation **261'** kommt. Das Carboxylat greift am Carbonylkohlenstoffatom von **261'** an und

spaltet Imidazol (**15**) ab, wodurch das gemischte Anhydrid **262** gebildet wird. Das vorher abgespaltene Imidazol (**15**) greift nun am Carbonylkohlenstoffatom der ehemaligen Säure **257** an und führt so zur Decarboxylierung, wodurch Amid **263** entsteht. Anschließend greift das durch Et<sub>3</sub>N deprotonierte Ethylisocyanoacetatanion **258'** am Carbonylkohlenstoffatom von **263** an und spaltet ein weiteres Imidazol (**15**) ab. Durch diesen Angriff entsteht Addukt **264**, welches abschließend mittels Et<sub>3</sub>N deprotoniert wird, woraufhin eine Cyclisierung abläuft und das 4-substituierte Oxazol **259** bildet. Auf diese Art werden verschiedene 4-substituierte Oxazole dargestellt. Da ein Ester in 4-Position vorhanden ist, können weitere Funktionalisierungen vorgenommen werden um weitere Oxazole zu erhalten.



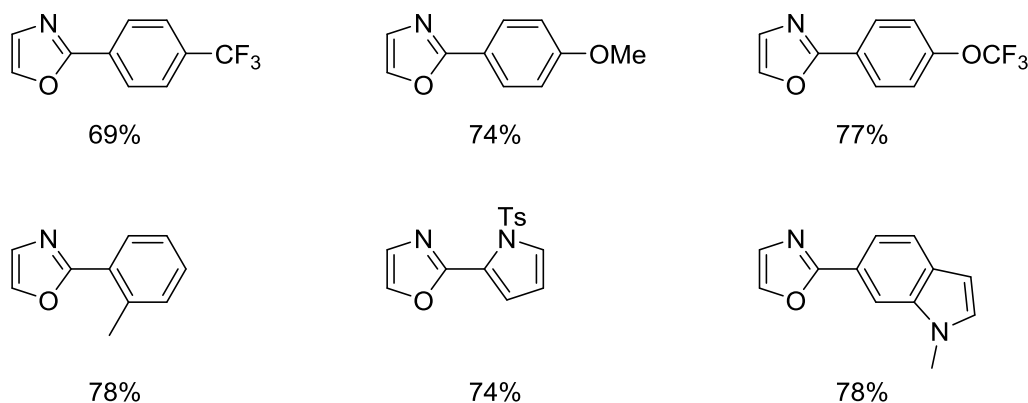
**Schema 66:** Mechanismus zur Bildung von Ethyloxazol-4-carboxylat (**259**).

Die 2-Position von Oxazolen ist sehr reaktiv, wodurch Funktionalisierung in dieser Position leicht durchgeführt werden kann. Ein Beispiel ist die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Oxazol (**16**) und einem Arylhalogenid **265** zur Bildung von 2-Aryloxazolen **267**. Diese Reaktion verläuft in Gegenwart von Phosphorligand **266** (Schema 67).<sup>[122]</sup>



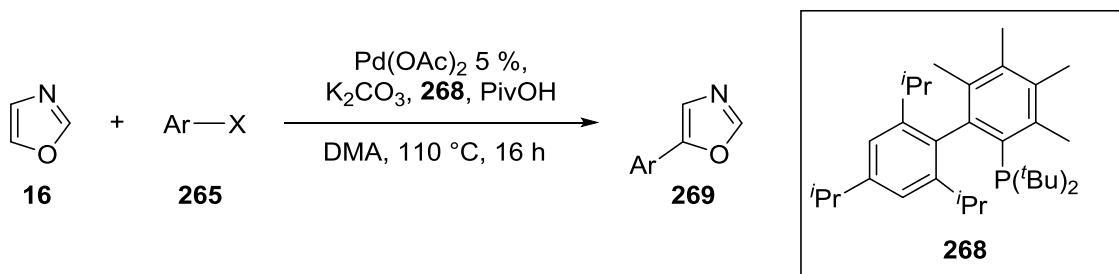
**Schema 67:** Kreuzkupplung zur Darstellung von 2-substituierten Oxazolen **267**.

Der Mechanismus ist der gleiche wie bei den meisten anderen Kreuzkupplungen an Aromaten. Da nur die Kupplung mit Arylhalogeniden beschrieben wurde, sind die Substituenten auf unterschiedliche Phenylgruppen mit verschiedenen Substitutionsmustern und elektronischen Eigenschaften sowie auf unterschiedliche Heteroaromaten beschränkt. Hierbei wurden gute Ausbeuten erzielt (Abbildung 41).<sup>[122]</sup>



**Abbildung 41:** Produktspektrum der Kreuzkupplung zu 2-substituierten Oxazolen.

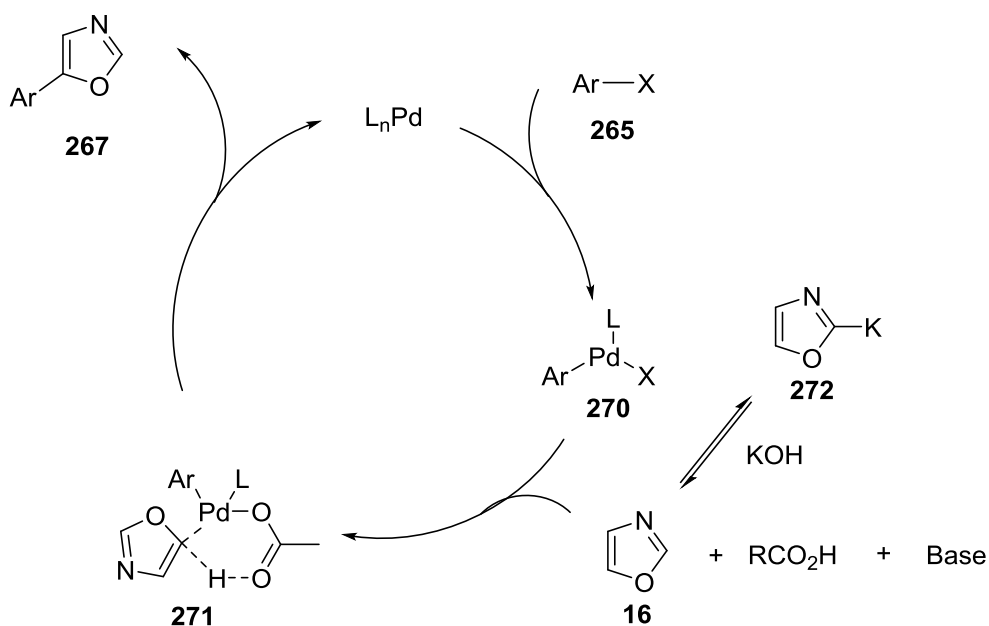
Durch die Wahl des Liganden und der Base kann die Selektivität dieser Reaktion beeinflusst werden. Der sterisch anspruchsvolle Ligand **268** hat sich für die Bildung von 5-substituierten Oxazolen **269** als effizient erwiesen (Schema 68).<sup>[122]</sup>



**Schema 68:** Darstellung von 5-substituierten Oxazolen **269** durch Kreuzkupplungen.

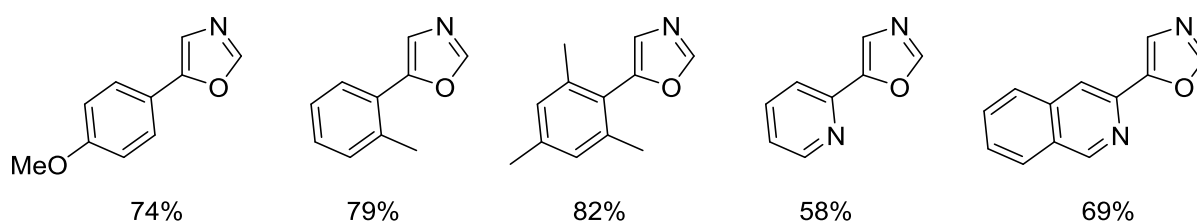
Zuerst kommt es zur oxidativen Addition des Palladiumkatalysators in die C-X-Bindung von Arylhalogenid **265** und der Bildung von Palladiumkomplex **270**. Daraufhin reagiert **270** mit Oxazol (**16**), wobei das Zusammenspiel von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und PivOH zu einer konzertierten Carbometallierung-Deprotonierung führt. Dadurch kommt es zur Bildung von Palladiumkomplex **271**, welcher anschließend durch reduktive Eliminierung das 5-substituierte Oxazol **269** freisetzt. Bei Verwendung von KOH als Base wurde beobachtet, dass unabhängig von Ligand und Lösungsmittel eine 2-Substitution auftritt. Es wird angenommen, dass eine Deprotonierung in der 2-Position abläuft und Oxazol **272** gebildet wird, wodurch Palladium nicht in der 5-Position bindet, sondern in die 2-Position gelenkt wird (Schema 69).





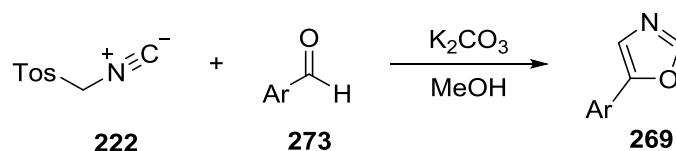
**Schema 69:** Mechanismus der Kreuzkupplung zur Darstellung von 5-substituierten Oxazolen **267**.

Auch hier wurden hauptsächlich unterschiedliche Arylreste mit verschiedenen Substitutionsmustern sowie Heteroaromaten beschrieben. Dabei konnten moderate bis gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 42).<sup>[122]</sup>



**Abbildung 42:** Produktspektrum für die Substitution in 5-Position eines Oxazols.

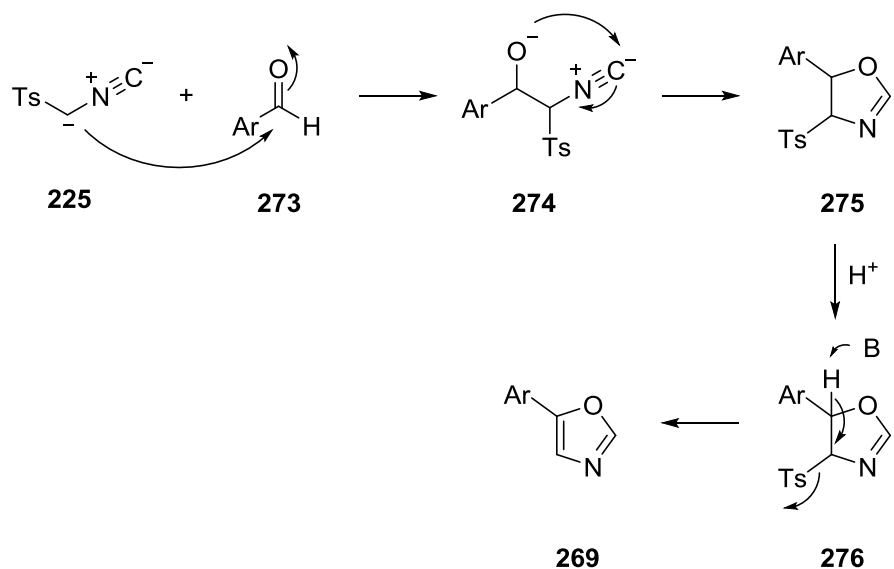
Die klassische Methode zur Darstellung von 5-substituierten Oxazolen ist die Van-Leusen-Oxazolsynthese. In dieser Reaktion reagiert TosMIC (**222**) mit Aldehyd **273** in Gegenwart einer Base zu 5-substituierten Oxazolen **269** (Schema 70).<sup>[123]</sup> Neben  $K_2CO_3$  wurden auch basische Ionenaustauscher als effiziente und milde Basen erfolgreich eingesetzt.<sup>[124]</sup>



**Schema 70:** Van-Leusen-Oxazolsynthese.

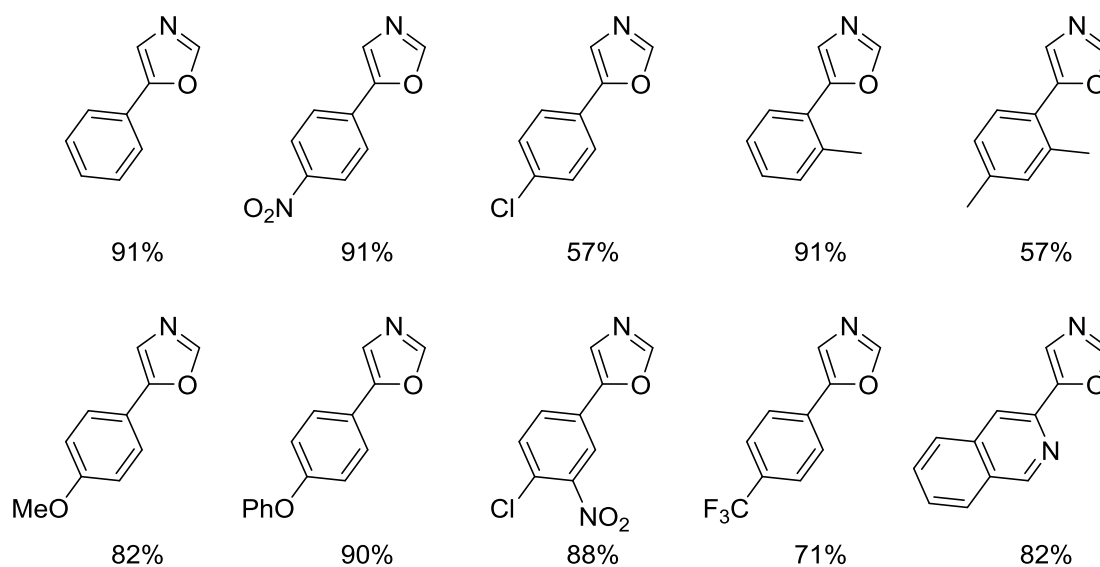
Analog zur Van-Leusen-Pyrrolsynthese wird **222** zuerst deprotoniert und bildet Anion **225**. Dieses greift dann die Carbonylgruppe des Aldehyds **273** an und bildet Anion **274**. Anschließend kommt es zur Cyclisierung, durch den Angriff des Alkoholats auf das Isonitril, woraufhin Oxazolinanion **275** generiert wird. Nach erfolgter Protonierung wird Oxazolin **276** gebildet.

Abschließende Deprotonierung und Eliminierung von TosH führt zur Bildung des aromatischen Systems und dem 5-substituierten Oxazol **269** (Schema 71).



**Schema 71:** Mechanismus der Van-Leusen-Oxazolsynthese.

In dieser Reaktion wurden überwiegend aromatische Substituenten in der 5-Position eingeführt. Hierbei konnten sowohl aromatische Gruppen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern und elektronischen Eigenschaften als auch Heteroaromaten mit guten bis sehr guten Ausbeuten umgesetzt werden (Abbildung 43).<sup>[123,124]</sup>



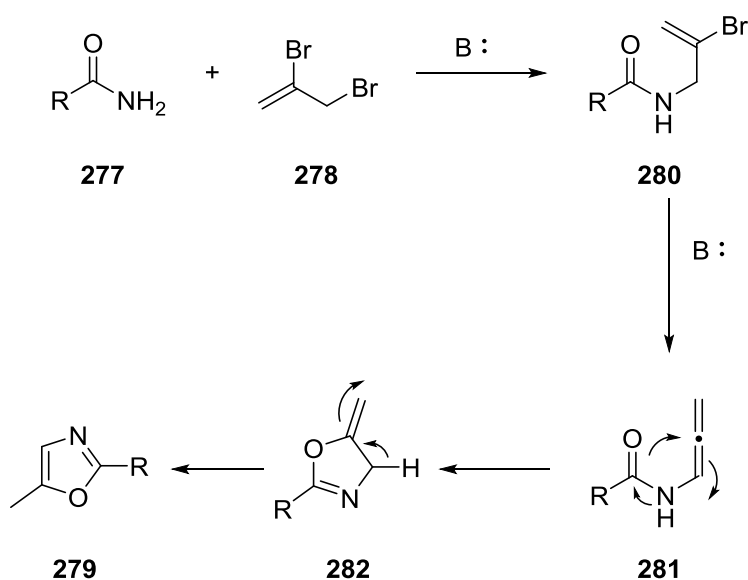
**Abbildung 43:** Produktspektrum der Van-Leusen-Oxazolsynthese.

Bei zwei Substituenten können weitere Substitutionsmuster erhalten werden. Die Reaktion zwischen primären Amiden **277** mit 2,3-Dibrompropen (**278**) unter Zusatz der Base  $Cs_2CO_3$  ermöglicht den Zugang zu 2,5-disubstituierten Oxazolen **279** (Schema 72).<sup>[125]</sup>



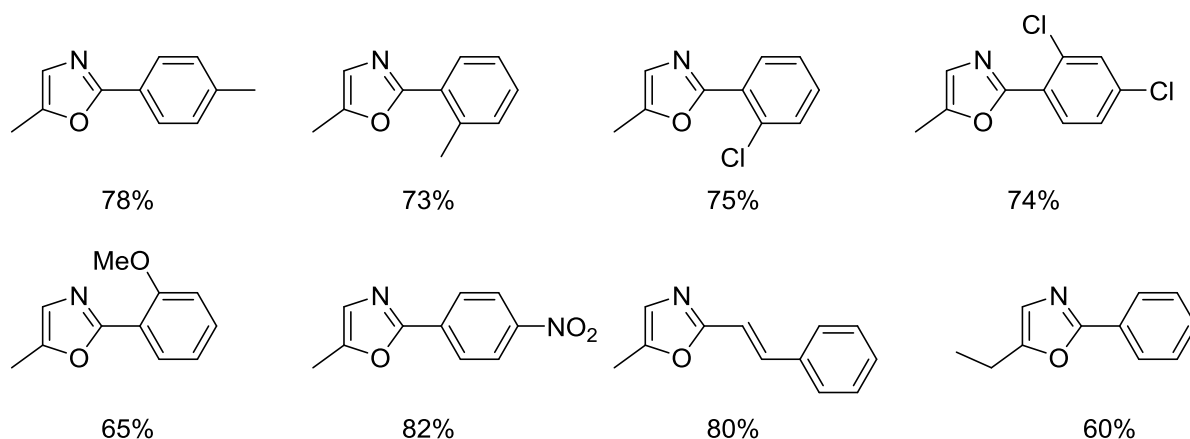
**Schema 72:** Bildung von 2,5-disubstituierten Oxazolen mittels Amiden **277** und 2,3-Dibrompropen (**278**).

Im ersten Schritt kommt es zur Alkylierung des Amids in Anwesenheit der Base  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  und der Bildung von Amid **280**. Dieses wird deprotoniert und bildet Allen **281**. Anschließend erfolgt eine Cyclisierung, welche durch die Amidresonanz eingeleitet wird. Dadurch greift das Amidsauerstoffatom nukleophil das Allenkohlenstoffatom an und es bildet sich Oxazolin **282**. Abschließende Aromatisierung führt zur Bildung von 2,5-disubstituierten Oxazolen **279** (Schema 73).



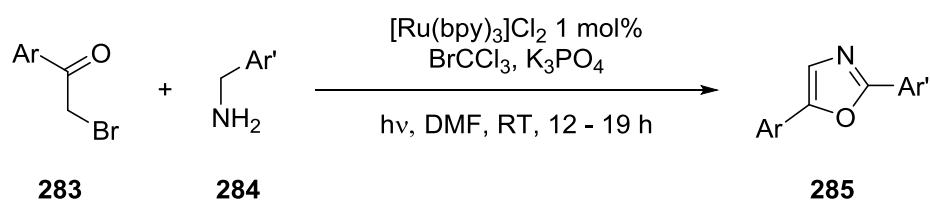
**Schema 73:** Mechanismus zur Bildung von 2,5-disubstituierten Oxazolen **279** aus Amiden **277**.

In der Literatur werden hauptsächlich Phenylgruppen mit unterschiedlichen Substitutionsmustern sowie elektronischen Eigenschaften beschrieben. Es konnte neben Propen **278** auch das entsprechende Buten eingesetzt werden, wodurch in der 5-Position neben Methyl- auch Ethylgruppen als Substituenten erfolgreich eingeführt wurden. Mit dieser Methoden konnten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 44).<sup>[125]</sup>



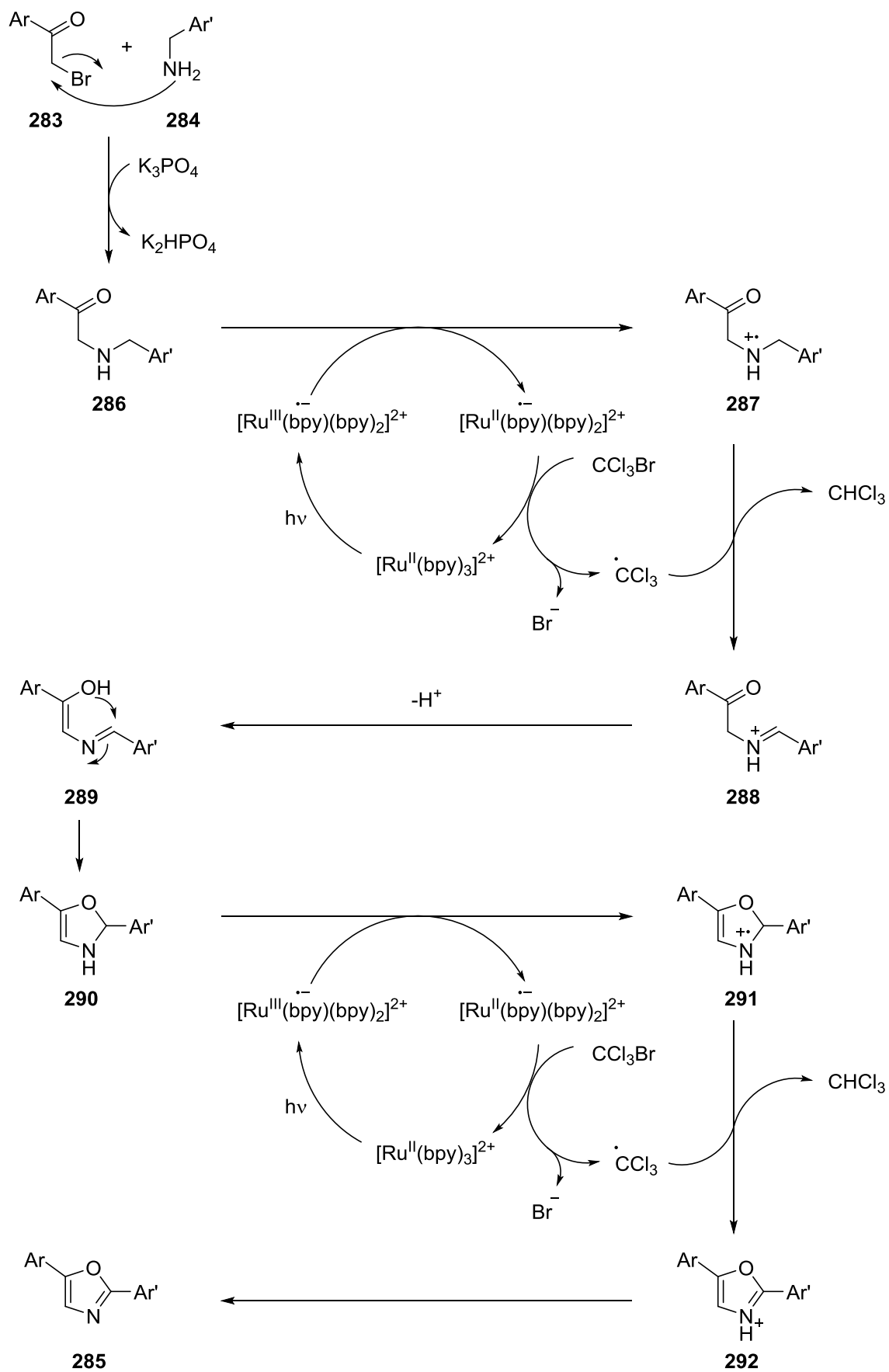
**Abbildung 44:** Produktspektrum der Synthese von 2,5-disubstituierten Oxazolen aus Amiden und Alkenen.

Eine weitere Möglichkeit bietet die photokatalytische Reaktion zwischen  $\alpha$ -Bromketon **283** und Amin **284** wodurch 2,5-disubstituierte Aryloxazole **285** gebildet werden. Dieser Reaktion verläuft in Gegenwart von Photokatalysator  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  (Schema 74).<sup>[126]</sup>



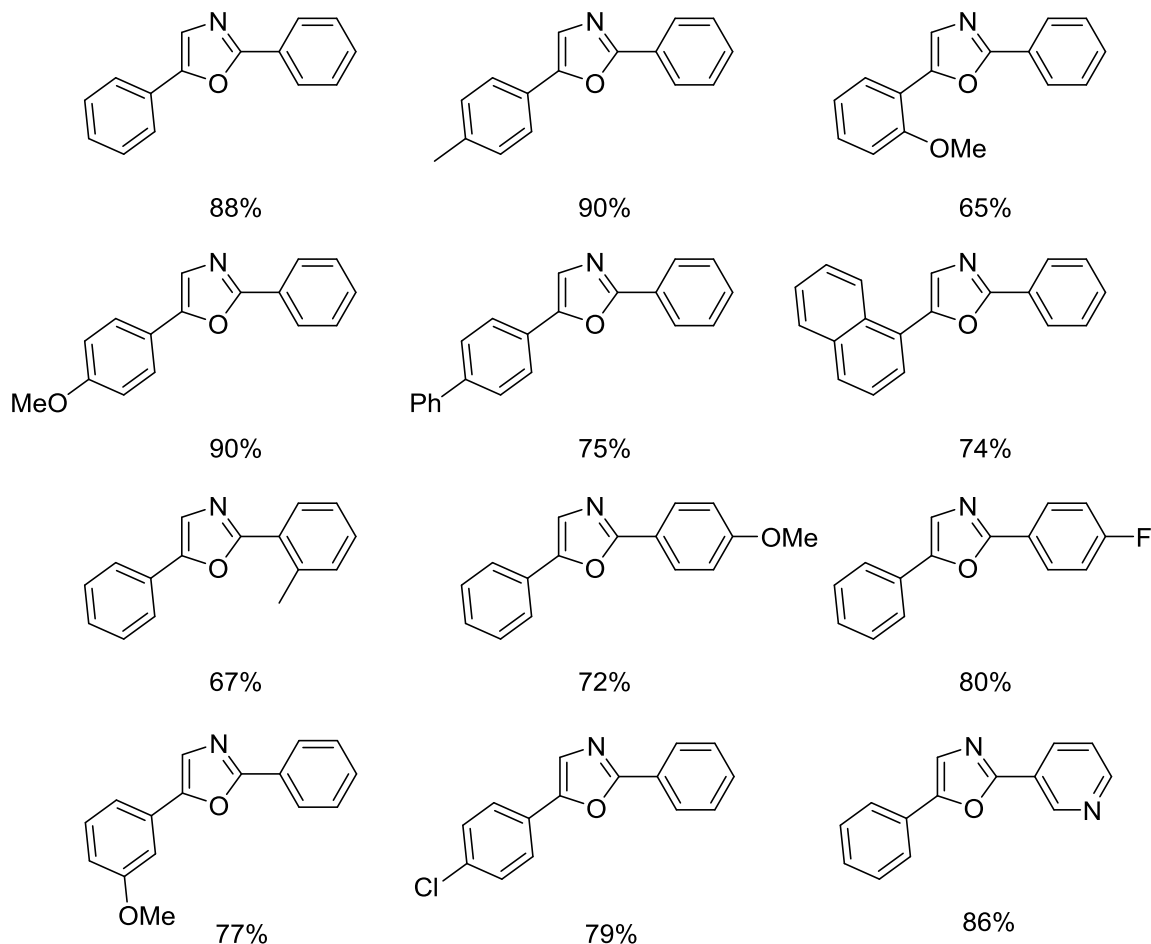
**Schema 74:** Photo-katalysierte Reaktion zur Bildung von 2,5-disubstituierten Aryloxazolen **285**.

Im ersten Schritt kommt es zur nukleophilen Substitution des Bromids von **283** durch Amin **284**, wodurch das sekundäre Amin **286** entsteht. Danach kommt es zur photokatalytischen Reaktion, bei der Radikalkation **287** gebildet wird. Ein Wasserstoffatom wird abstrahiert und Iminiumion **288** entsteht. Nach Deprotonierung und Tautomerie wird Enol **289** gebildet. Dieses unterläuft eine Cyclisierung zu Oxazolin **290**. Daraufhin kommt es zu einer weiteren photokatalytischen Reaktion, wodurch Radikalkation **291** hervorgeht. Eine weitere Wasserstoffatomabstraktion führt zur Bildung von Iminiumion **292**. Abschließend kommt es zur Deprotonierung und Bildung von 2,5-disubstituierten Oxazolen **285** (Schema 75). Die für die Reaktionen benötigten Radikale entstehen in der Photo-katalysierten Oxidation des Rutheniums, wobei ein Ruthenium(III)-bpy-Radikalanion gebildet und anschließend durch einen Enelektronentransfer zum Ruthenium(II)-bpy-Radikalanion reduziert wird. Dieses kann dann mit  $\text{BrCCl}_3$  reagieren, wobei ein Elektron abgegeben wird und das Bromidion sowie das  $\text{CCl}_3$ -Radikal entstehen. Dieses führt die jeweiligen Wasserstoffabstraktionen durch.



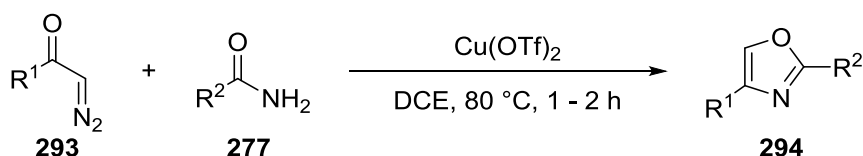
**Schema 75:** Mechanismus der Photo-katalysierten Reaktion zur Synthese von 2,5-disubstituierten Oxazolen **285**.

Als Substituenten sowohl in der 2- als auch in der 5-Position konnten hauptsächlich Phenylgruppen, mit unterschiedlichen Substitutionsmustern und elektronischen Eigenschaften, Heteroaromaten und polycyclische Aromaten eingeführt werden. Mit dieser Reaktion konnten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 45).<sup>[126]</sup>



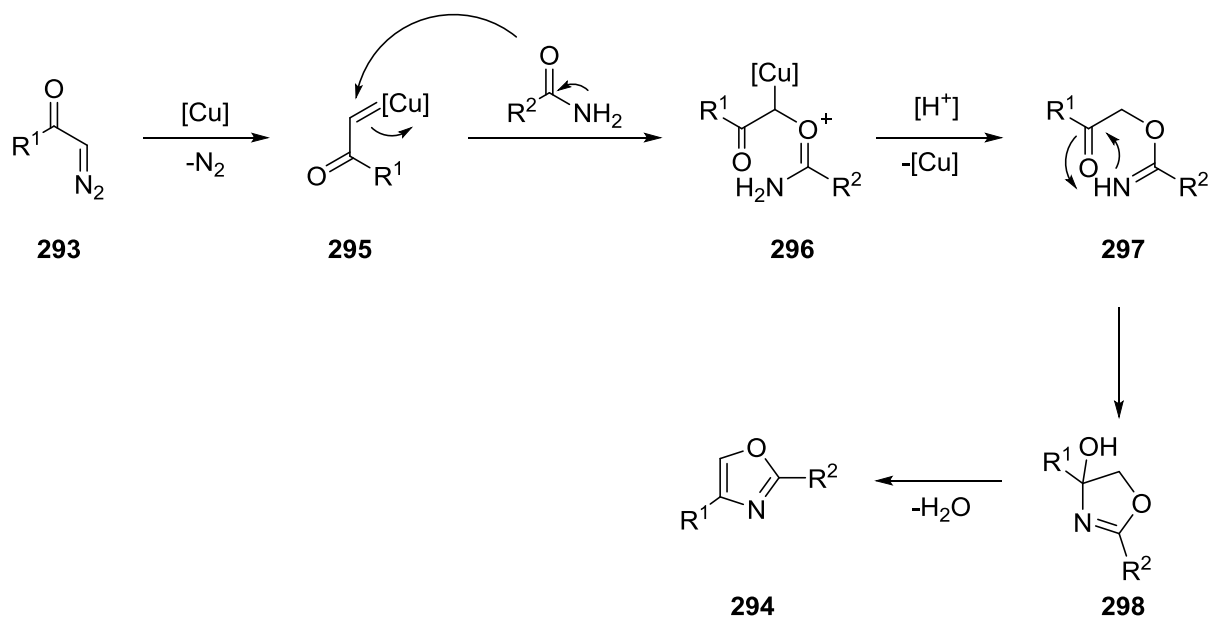
**Abbildung 45:** Produktumfang für die Photo-katalysierte Synthese von 2,5-disubstituierten Oxazolen.

Die Reaktion von  $\alpha$ -Diazoketonen **293** mit Amiden **277**, unter Zusatz von  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  als Katalysator, eröffnet eine Möglichkeit 2,4-disubstituierte Oxazole **294** zu bilden (Schema 76).<sup>[127]</sup>



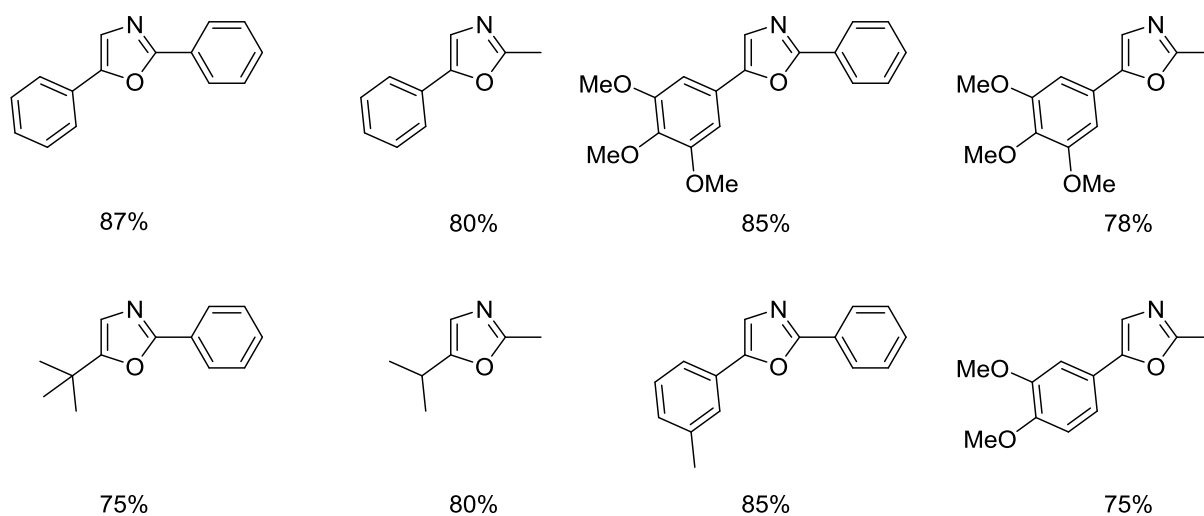
**Schema 76:** Kupfer-katalysierte Reaktion zur Darstellung von 2,4-disubstituierten Oxazolen **294**.

Im ersten Schritt kommt es, durch den Zerfall von **293** in Gegenwart von  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , zur Bildung eines Kupfercarbenoids **295**. Diese Kupferspezies reagiert mit Amid **277**, wodurch Oxoniumion **296** generiert wird. Anschließende Protodemetallierung führt zu Keton **297**. Der Angriff des Iminstickstoffatoms auf das Keton führt zur Bildung von Oxazolin **298**, welches durch Eliminierung von Wasser aromatisiert und Aryloxazol **294** bildet (Schema 77).



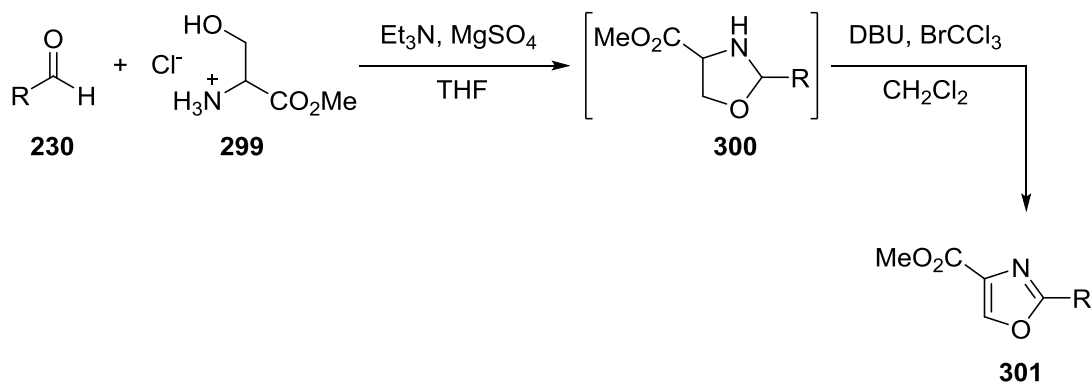
**Schema 77:** Mechanismus der Kupfer-katalysierten Reaktion zur Bildung von 2,4-disubstituierten Oxazolen **294**.

Mögliche Substituenten in dieser Reaktion sowohl für die 2- als auch die 4-Position sind vor allem Phenylgruppen mit unterschiedlichen Substituenten, wobei diese in der Regel elektronenreiche Aromaten sind. Weiterhin konnten auch aliphatische Gruppen erfolgreich mit dieser Methode als Oxazolsubstituenten eingeführt werden (Abbildung 46).<sup>[127]</sup>



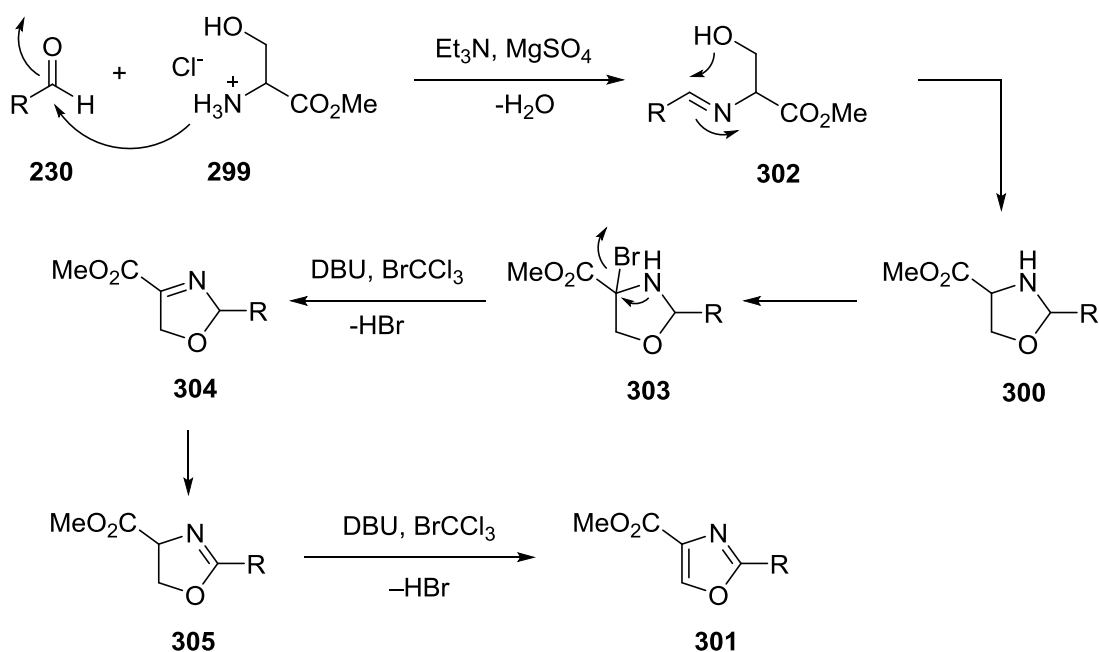
**Abbildung 46:** Produktspektrum der Darstellung von 2,4-disubstituierten Oxazolen aus  $\alpha$ -Diazoketonen **293**.

Ein Beispiel für einen zweistufigen Prozess, zur Synthese von 2,4-disubstituierten Oxazolen, ist die Reaktion von Aldehyden **230** mit D/L-Ser-OMe•HCl (**299**). Zuerst kommt es zur Bildung von Oxazolidin **300**, welches zu Oxazol **301** mittels DBU und BrCCl<sub>3</sub> oxidiert wird (Schema 78).<sup>[128]</sup>



**Schema 78:** Reaktion zwischen Aldehyden **230** und D/L-Ser-OMe•HCl (**299**) mit anschließender Oxidation.

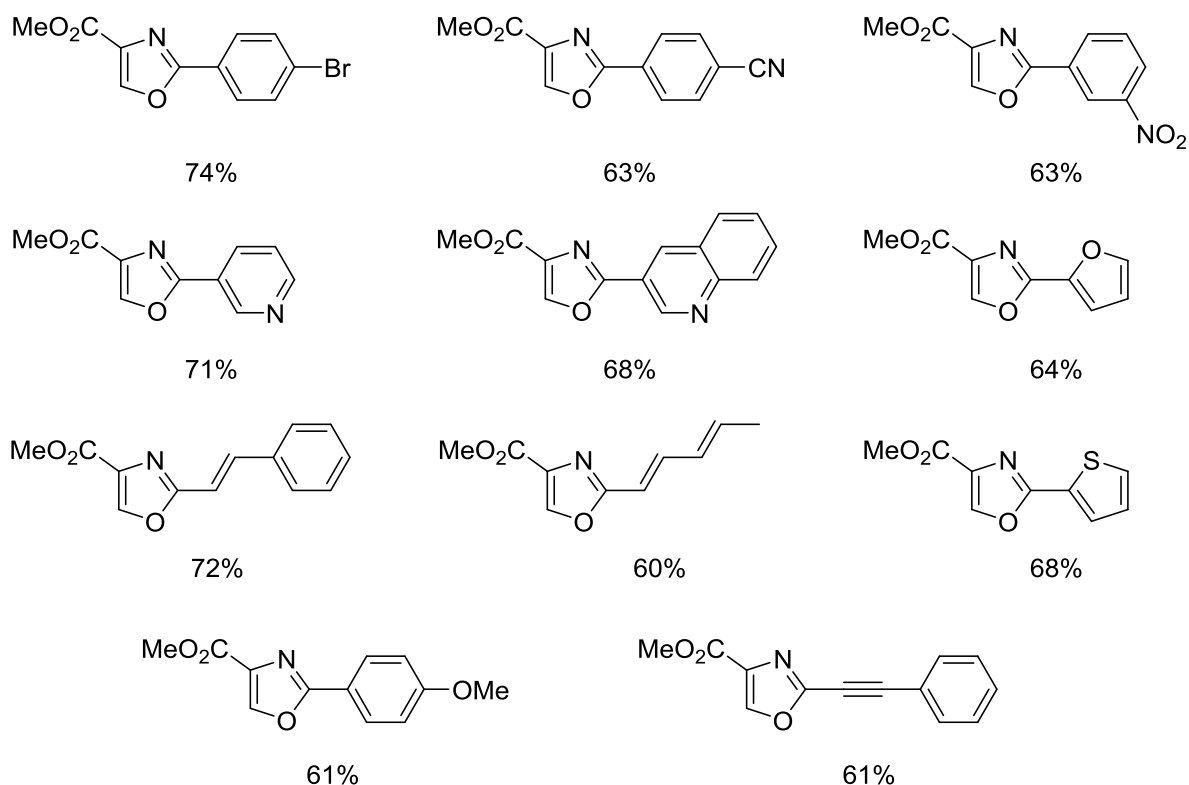
Im ersten Schritt kommt es zum Angriff desamins auf den Aldehyd mit anschließender Kondensation zu Imin **302**. Cyclisierung durch Angriff des Alkohols auf das Iminkohlenstoffatom führt zur Bildung von Oxazolidin **300**. Anschließend wird deprotoniert und bromiert, wodurch Bromid **303** entsteht. Dieses eliminiert HBr, wodurch Oxazolin **304** entsteht. Tautomerie führt zur Bildung von Oxazolin **305** und anschließende Oxidation nach analogem Mechanismus zum 2,4-disubstituierten Oxazol **301** (Schema 79).



**Schema 79:** Mechanismus zur Bildung von 2,4-disubstituierten Oxazolen aus D/L-Ser-OMe•HCl (**299**) und Aldehyden **230** mit anschließender Oxidation.

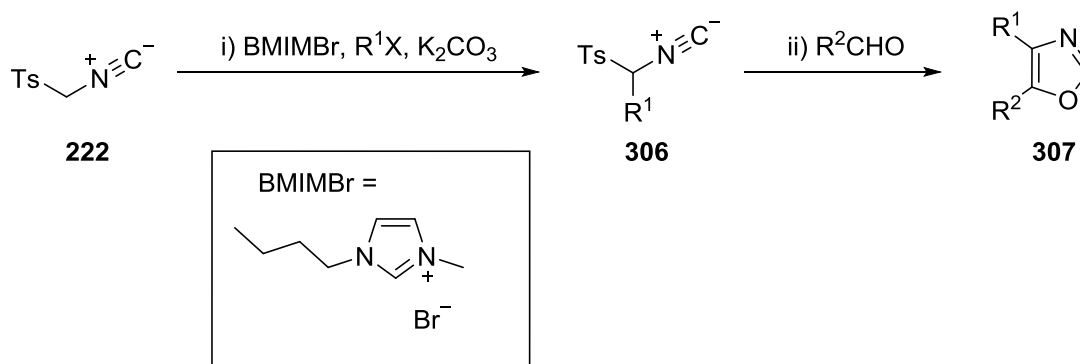
Aufgrund des Aminosäurederivats wird in der 4-Position des Oxazols ein Ester generiert. Für den Substituenten in 2-Position konnten unterschiedliche aromatische Gruppen, Heteroaromaten sowie Alkene und Alkine erfolgreich eingeführt werden. Mit dieser Methoden wurden gute Ausbeuten erzielt (Abbildung 47).<sup>[128]</sup>





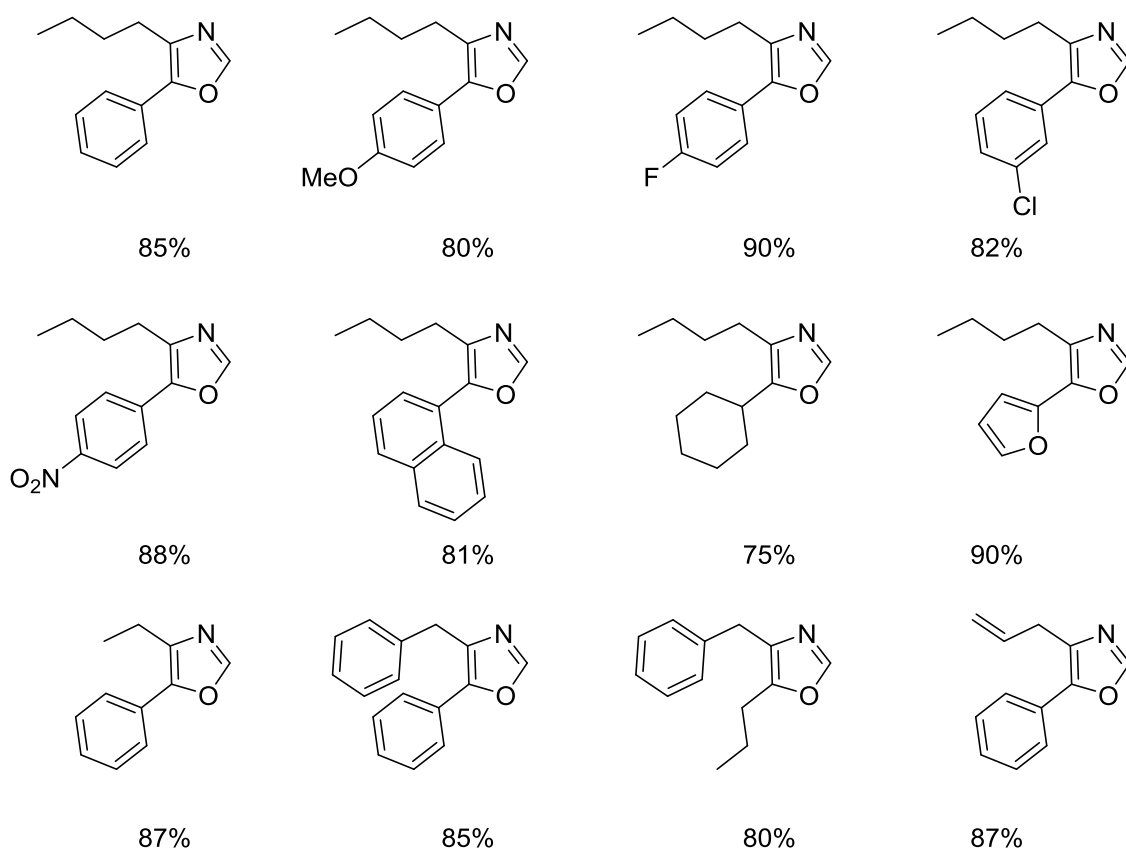
**Abbildung 47:** Produktspektrum der zweistufigen Reaktion zur Bildung von 2,4-disubstituierten Oxazolen.

Weiterhin wurde beschrieben wie TosMIC (**222**), unter Phasentransferkatalyse mit BMIMBr, alkyliert wurde, um das funktionalisierte TosMIC **306** zu erhalten. Dieses konnte dann in einer Van-Leusen-Oxazolsynthese eingesetzt werden, um 4,5-disubstituierte Oxazole **307** darzustellen. Diese Reaktion verläuft ohne Isolation von **306** (Schema 80).<sup>[129]</sup>



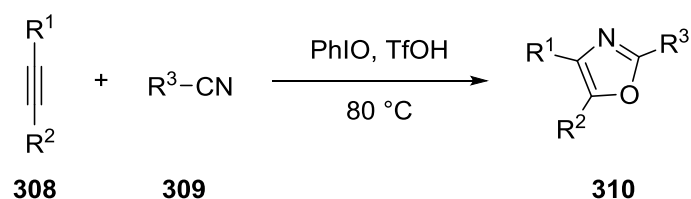
**Schema 80:** Van-Leusen-Oxazolsynthese zur Darstellung von 4,5-disubstituierten Oxazolen **307**.

Der Mechanismus dieser Reaktion verläuft analog zum Mechanismus vom unsubstituierten TosMIC (**222**). Als Substituenten, sowohl für die 4- als auch für die 5-Position, wurden aliphatische Ketten, Benzyl- und Allylgruppen beschrieben. Weiterhin können für die 5-Position neben Phenylgruppen mit unterschiedlichen elektronischen Eigenschaften auch Heteroaromaten eingeführt werden. Hierbei konnten gute bis sehr gute Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 48).<sup>[129]</sup>



**Abbildung 48:** Produktspektrum der Van-Leusen-Oxazolsynthese für 4,5-disubstituierte Oxazole.

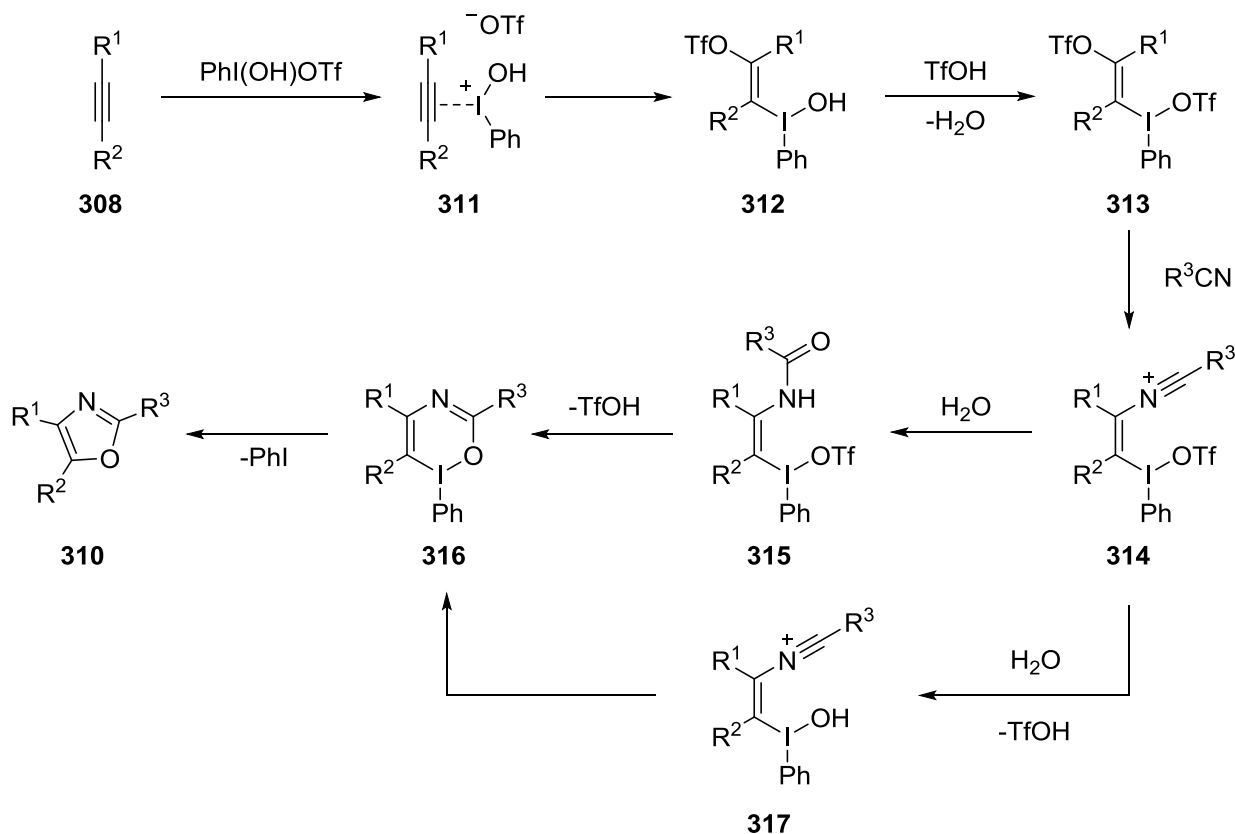
Für die Bildung eines 2,4,5-Substitutionsmusters gibt es eine Reihe von Methoden. Eine metallfreie Variante ist in Schema 81 abgebildet. Es handelt sich um eine Iod(III)-vermittelte Reaktion von Alkinen **308** mit Nitrilen **309**. Diese verläuft unter Zusatz von PhIO und TfOH, welche zur Bildung von 2,4,5-trisubstituierten Oxazolen **310** führt.<sup>[130,131]</sup>



**Schema 81:** Iod(III)-vermittelte Darstellung von 2,4,5-trisubstituierten Oxazolen **310**.

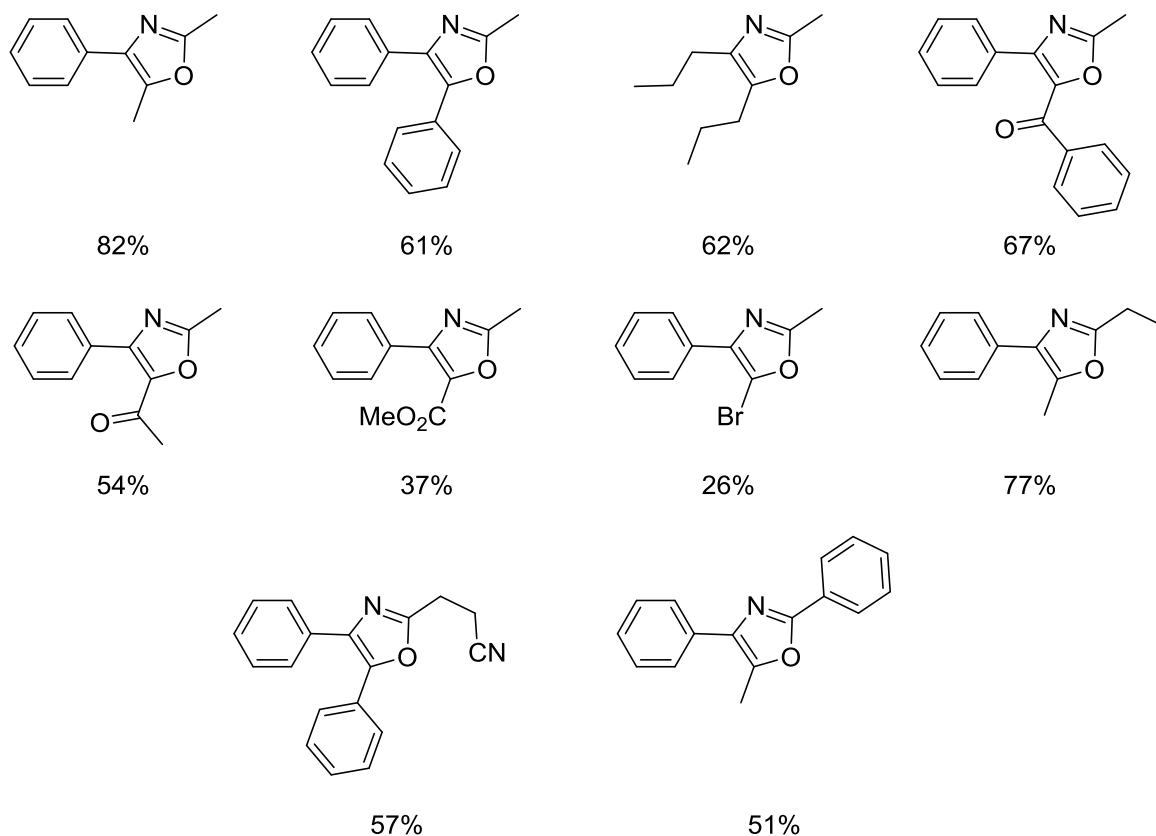
Im ersten Schritt wird Alkin **308** durch PhI(OH)OTf aktiviert und bildet Komplex **311**, welcher anschließend durch Iodoxidation in Alken **312** überführt wird (Schema 82). Anschließende Kondensation mit TfOH führt zur Bildung von Iodspezies **313**. Durch anschließende vinyliche Substitution mit R<sup>3</sup>CN wird Kation **314** gebildet. Für den nächsten Schritt wurden zwei verschiedene Wege postuliert. Im ersten Weg greift Wasser das Nitrilkation an, wodurch Amid **315** gebildet wird. Weiterführend wird über Amidresonanz eine Cyclisierung durchgeführt und die sechsgliedrige Iodspezies **316** gebildet. Im zweiten Weg wird Triflat

durch Wasser substituiert, wodurch die offenkettige Iodspezies **317** gebildet wird. Diese durchläuft eine Cyclisierung durch den Angriff des Alkohols auf das Nitrilkation und bildet die sechsgliedrige Iodspezies **316**. Abschließend kommt es zu einer reduktiven Eliminierung wobei Iodbenzol und das 2,4,5-trisubstituierte Oxazol **310** entstehen.



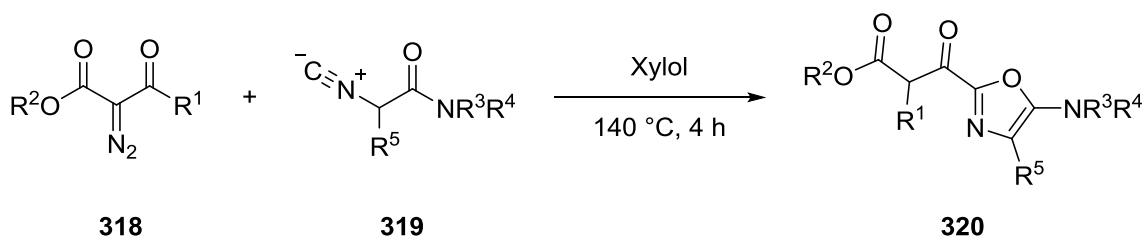
**Schema 82:** Reaktionswege der Iod(III)-vermittelten Reaktion.

Als Substituenten für die 2-Position konnten neben Phenylgruppen auch aliphatische Reste, hauptsächlich Methyl- und Ethylreste, eingeführt werden. Für die 4-Position wurden erfolgreich aromatische und aliphatische Substituenten verwendet. In der 5-Position konnten unterschiedliche aliphatische und aromatische Gruppen umgesetzt werden. Hierbei konnten moderate bis gute Ausbeuten erhalten werden. Als Tendenz konnte beobachtet werden, dass vor allem die elektronenziehenden Gruppen schlechtere Ausbeuten erzielt haben (Abbildung 49).<sup>[130]</sup>



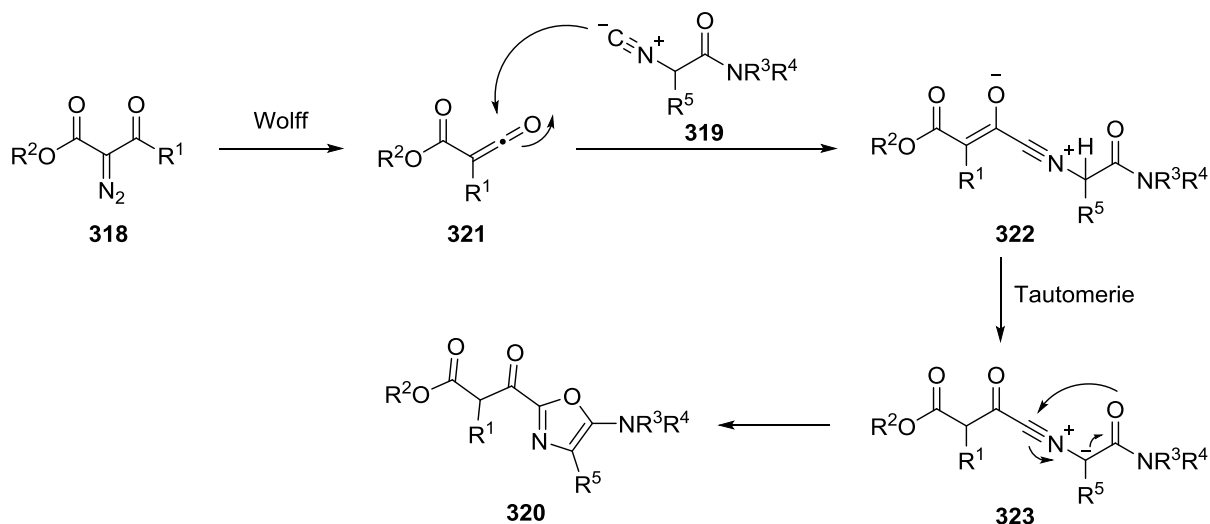
**Abbildung 49:** Produktumfang für die Iod(III)-vermittelte Synthese 5-Aminooxazolen.

Eine weitere metallfreie Methode beschreibt die Reaktion von  $\alpha$ -Diazocarbonylestern **318** mit  $\alpha$ -Isonitrilacetamiden **319**. Hierbei kommt es zur Bildung von 5-Aminooxazolen **320** bei 140 °C in Xylol (Schema 83).<sup>[131,132]</sup>



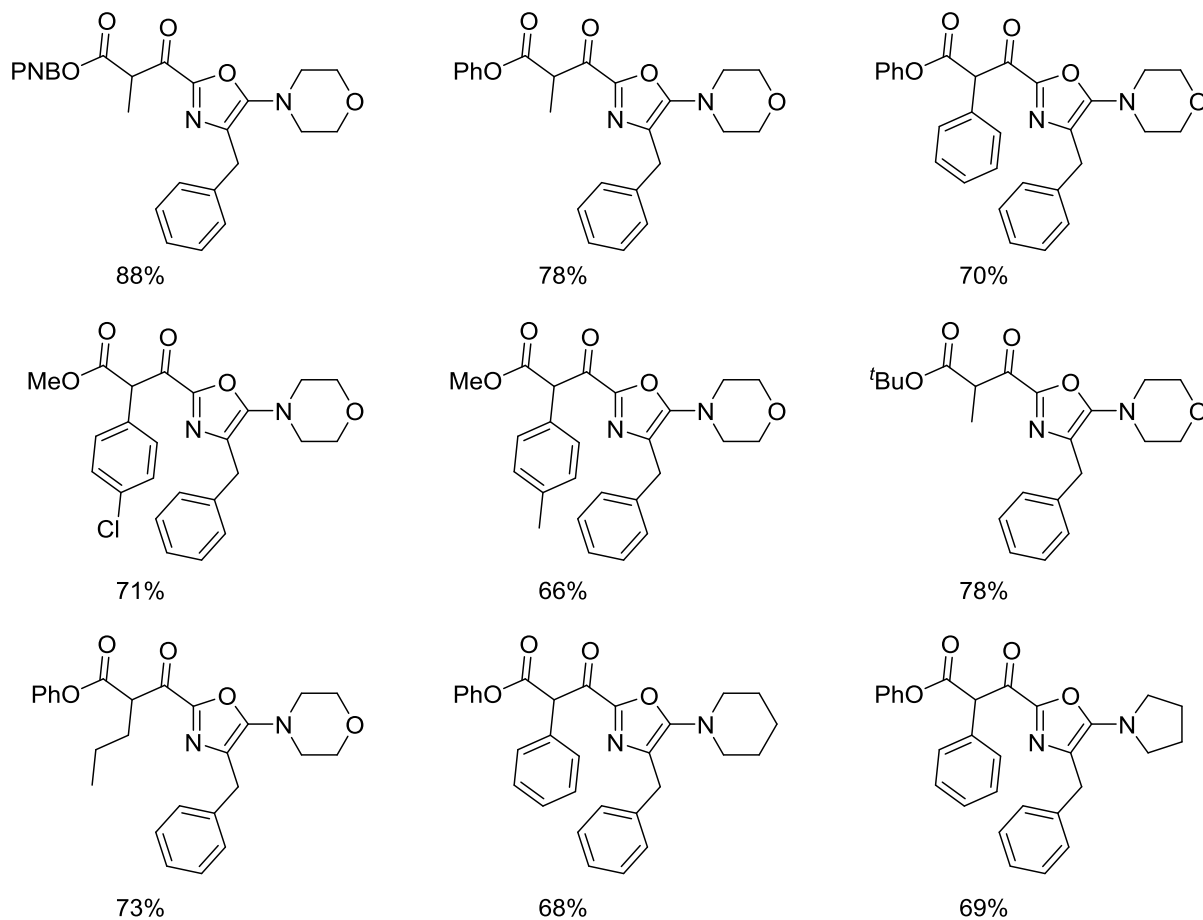
**Schema 83:** Wolff-Umlagerung zur Darstellung von 2,4,5-trisubstituierten Oxazolen **320**.

Der postulierte Mechanismus beginnt mit der Wolff-Umlagerung.  $\alpha$ -Diazoketon **318** wird dadurch in Keten **321** umgewandelt. Dieses wird dann von Isonitril **319** angegriffen, was zur Bildung von Nitriliumion **322** führt. Nach Tautomerie und Deprotonierung wird Zwitterion **323** erhalten. Abschließend kommt es zur Cyclisierung durch das Amidsauerstoffatom, wodurch der Oxazolring und damit 5-Aminooxazole **320** gebildet werden. (Schema 84).



**Schema 84:** Mechanismus zur Darstellung von 5-Aminooxazolen **320** mittels Wolff-Umlagerung.

In der 2-Position befindet sich der für die Wolff-Umlagerung benötigte  $\beta$ -Ketoester, welcher unterschiedliche Estergruppen enthalten kann. Als Substituenten in der 4-Position wurden nur Benzylgruppen beschrieben. Für die 5-Position konnten unterschiedliche cyclische Amine als Substituenten eingeführt werden. Mit dieser Methode konnten gute bis sehr guten Ausbeuten erzielt werden (Abbildung 50).<sup>[132]</sup>



**Abbildung 50:** Produktumfang für die Darstellung von 5-Aminooxazolen über die Wolff-Umlagerung.

## 2 Aufgabenstellung

### 2.1 Totalsynthese von Pyrronazol

Die Pyrronazole sind Hybridverbindungen, welche aus einem heteroaromatischen Teil und einem polyketidischen Fragment bestehen (Abbildung 51). Im Rahmen dieser Arbeit sollte ein möglicher synthetischer Zugang zur Substanzklasse der Pyrronazole gefunden werden. Hierfür sollte eine plausible und elegante Retrosynthese aufgestellt und durchgeführt werden. Bis heute ist, außer der hier vorgestellten, keine weitere Totalsynthese der Pyrronazole bekannt.

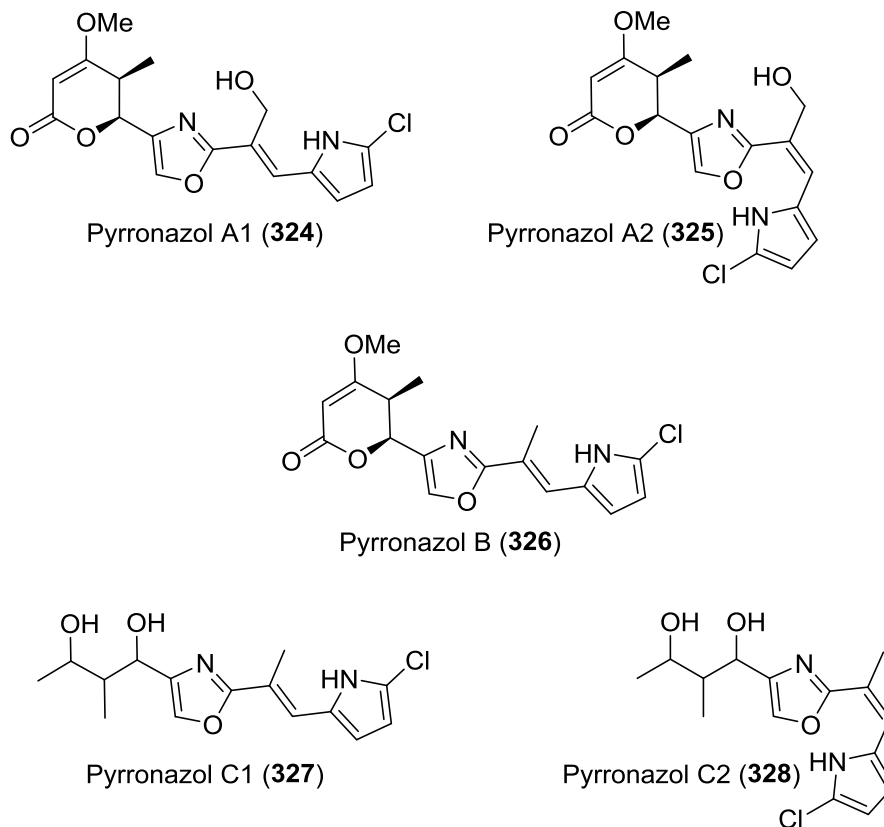
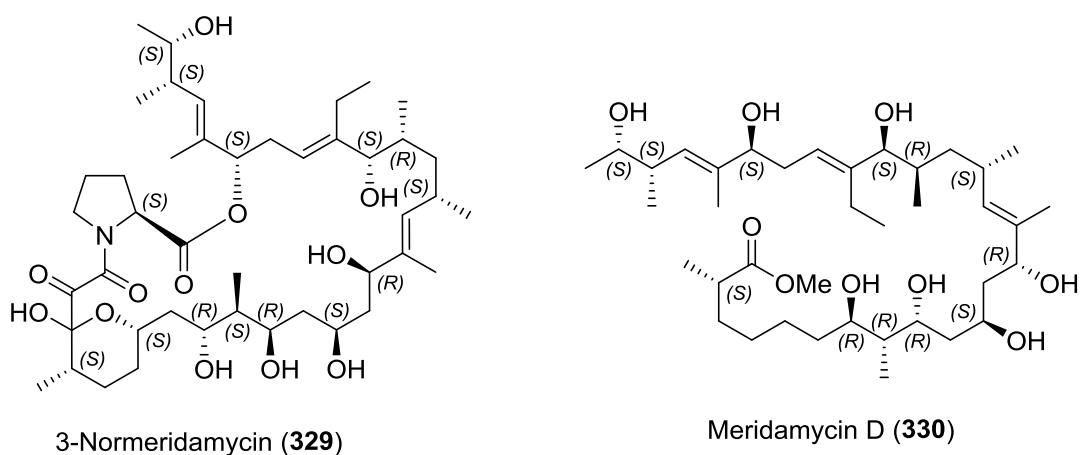


Abbildung 51: Vertreter der Pyrronazole.

## 2.2 Studien zur Totalsynthese von Meridamycin D

3-Normeridamycin (**329**) ist ein Polyketid, welches einen 27-gliedrigen Macrolactonring besitzt. In diesem Macrolactonring ist eine Pipecolinsäure eingebettet, welche an ein markiertes Tricarbonyl gebunden ist (Abbildung 52). Meridamycin D (**330**) ist dabei eine, um die Pipecolinsäure- und die Tricarbonylfunktionalität, gekürzte Form des 3-Normeridamycins. Ein weiterer Bestandteil dieser Arbeit war es einen möglichen synthetischen Zugang zu Meridamycin D (**330**) und damit auch zu 3-Normeridamycin (**329**) zu finden. Bisher ist noch keine Totalsynthese zu einem dieser Stoffe bekannt.



**Abbildung 52:** Die Polyketide 3-Normeridamycin (**329**) und Meridamycin D (**330**).

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Pyrronazole

Die Pyrronazole wurden aus dem Myxobakterium *Nannocystis pusilla* isoliert. Es handelt sich dabei um Hybridmoleküle, welche aus einem heteroaromatischen und einem polyketidischen Fragment bestehen. Der polyketidsche Teil ist ein sechsgliedriges Lacton mit zwei Stereozentren. Bei dem Lacton handelt es sich um ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Lacton, wobei die Doppelbindung gleichzeitig Bestandteil eines Enolethers ist. Der heteroaromatische Abschnitt besteht aus einem Pyrrol, welches über ein Alken an ein Oxazol gebunden ist. Die beiden Fragmente sind über das Oxazol verbunden, wodurch ein 2,4-disubstituiertes Oxazol gebildet wird. Eine Besonderheit der Pyrronazole ist, dass in allen Vertretern der Pyrrolring zusätzlich chloriert ist, wodurch ein 2,5-Substitutionsmuster vorliegt. Die A-Reihe der Pyrronazole unterscheidet sich von Pyrronazol B (**326**) durch eine Hydroxymethylenfunktionalität des Alkens zwischen den beiden Heteroaromaten. Die C-Reihe enthält anstelle des Lactons eine offenkettige Struktur. Weiterhin unterscheiden sich die Pyrronazole in den jeweiligen Reihen durch die Geometrie der Doppelbindung (Abbildung 51).<sup>[94]</sup>

Die Biosynthese der Pyrronazole A1 und B ist aufgeklärt und startet mit Prolin, welches zuerst als Thioester an das Enzym gebunden wird (Abbildung 53). Im nächsten Schritt wird der Pyrrolidinring zum Pyrrol oxidiert und anschließend chloriert. Im weiteren Verlauf erfolgt eine Kettenverlängerung durch Kondensation des Pyrrolyl-5-chlor-2-carboxylats mit Methylmalonat. Daraufhin erfolgt dann der Einbau von L-Serin zum Amid mit anschließender Cyclisierung zum Oxazolin. Das erhaltene Oxazolin wird anschließend zum Oxazol oxidiert. Im nächsten Schritt wird ein weiteres Methylmalonat eingebracht und das entstandene Keton mittels einer Ketoreduktase reduziert. Eine erneute Kettenverlängerung mit Malonat und anschließender Cyclisierung führt dann zur Freisetzung des Moleküls. Das  $\beta$ -Ketolacton neigt zur Enolisierung und liegt in der enolisierten Form vor. Modifikationen nach der Freisetzung führen die Biosynthese fort. Die erste Modifikation ist die Methylierung des Enols zum Enolether. Mit diesem Schritt wird Pyrronazol B (**326**) gebildet. Um Pyrronazol A1 (**324**) zu generieren wird angenommen, dass in der zweiten Modifikation die Methylgruppe im Alken zwischen den Heteroaromaten zum Alkohol oxidiert wird. Die Biosynthese der Pyrronazole war zum Zeitpunkt, als die Totalsynthese entworfen und durchgeführt wurde, nicht bekannt. Sie wurde erst nach Abschluss der Totalsynthese vollständig ergründet.<sup>[133]</sup>



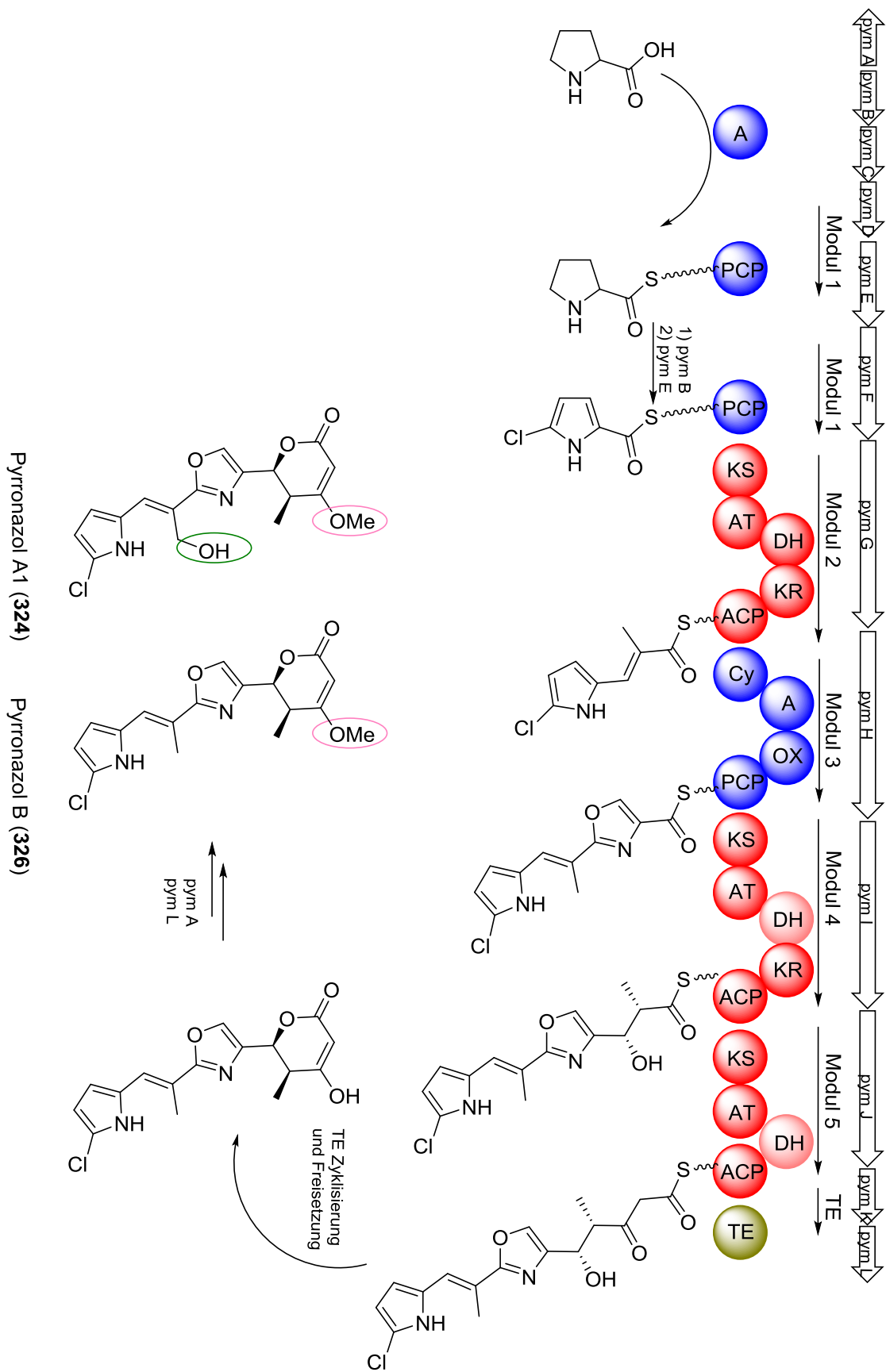
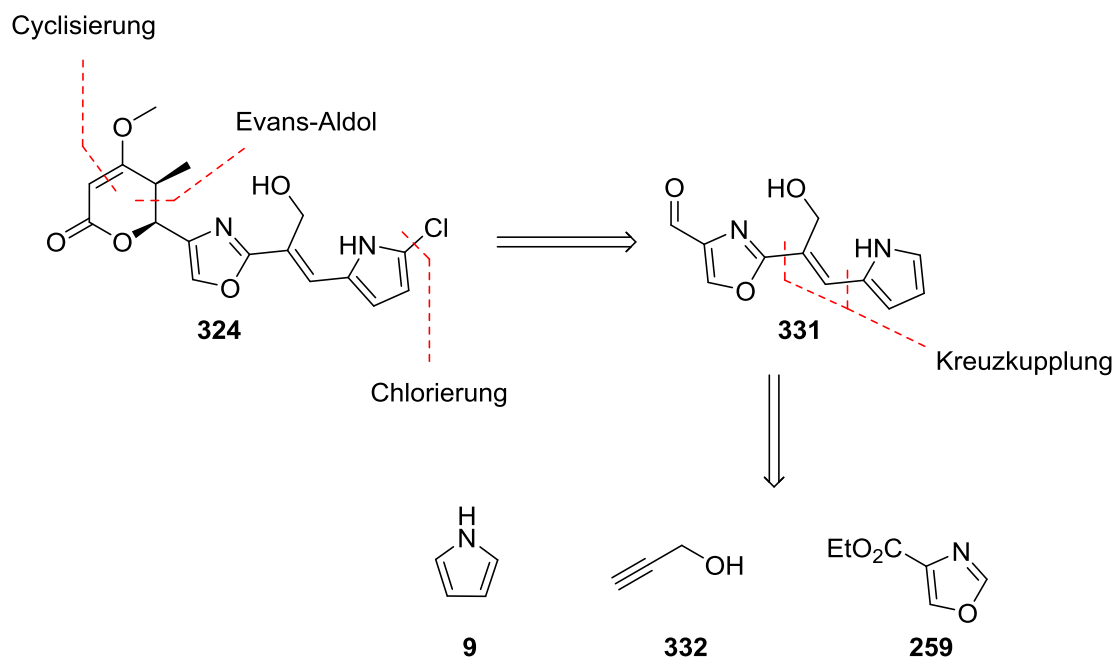


Abbildung 53: Biosynthese der Pyrronazole A1 (324) und B (326).

### 3.2 Totalsynthese von Pyrronazol

Der erste retrosynthetische Vorschlag zielte auf die Synthese von Pyrronazol A1 (**324**) ab. Einer der letzten Schritte sollte die Chlorierung des Pyrrolrings sein, da es sich um einen 2,5-disubstituierten Pyrrolring handelt, sollte eine elektrophile aromatische Substitution durchgeführt werden. Zum Aufbau des vinylogenen Lactons sollte eine Cyclisierung durch eine Acetatgruppe durchgeführt werden. Dieses Acetat sollte aus einer Evans-Aldolreaktion mit anschließender Acylierung hervorgehen. Diese retrosynthetischen Schritte führen zum Vorläufer **331**, welcher die Kernstruktur der Synthese bildet. Es handelt sich dabei um einen Pyrrolring, welcher über ein Alken mit dem Oxazolring verbunden ist. **331** sollte dafür durch Kreuzkupplungen unter Palladiumkatalyse aus Pyrrol (**9**), Ethyloxazol-4-carboxylat (**259**) und Propargylalkohol (**332**) synthetisiert werden (Schema 85).

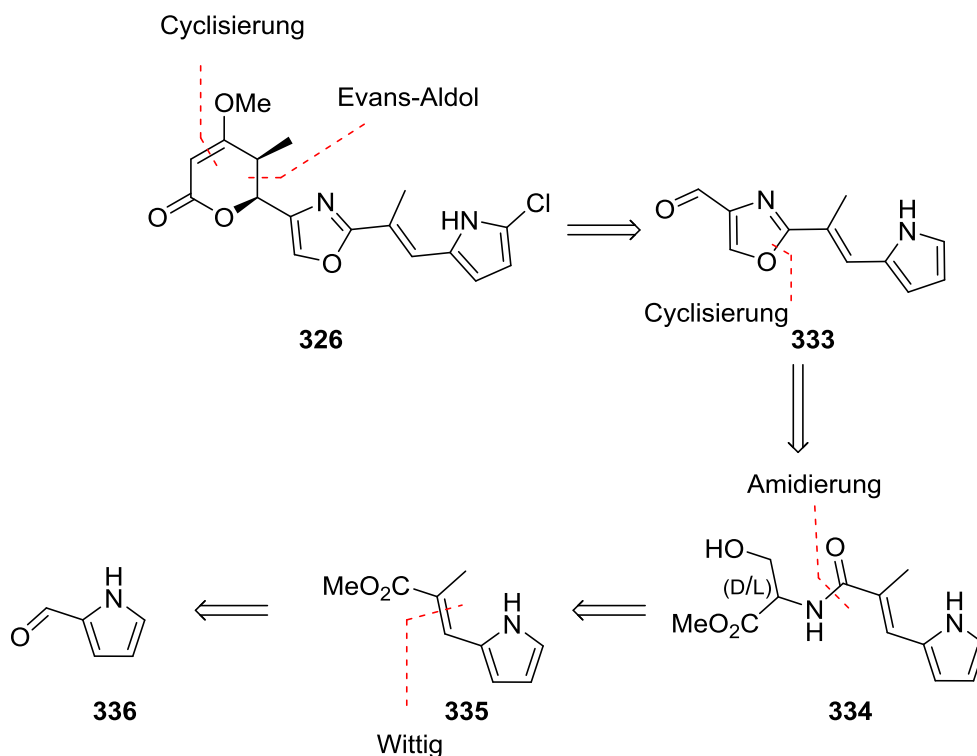


Schema 85: Retrosynthese von Pyrronazol A1 (**324**).

Dieser retrosynthetische Ansatz wurde nach intensiven Studien verworfen. Ausschlaggebend dafür waren diverse Fehlschläge bei den Kreuzkupplungen. So konnten weder das Pyrrol noch das Oxazol gekuppelt werden.

Diese Ergebnisse führten zur Aufstellung einer zweiten Retrosynthese. Dabei wurde Pyrronazol B (**326**) als Zielmolekül gewählt. Bei der zweiten Retrosynthese sollte ebenfalls eine Chlorierung auf einer der letzten Stufen durchgeführt werden. Ebenso sollte eine Cyclisierung durch das Acetat, welches anschließend zur Evans-Aldolreaktion eingeführt werden sollte, durchgeführt werden. Die Kernstruktur **333** sollte dabei in einer linearen Synthese aufgebaut werden. Der Oxazolring sollte durch eine Cyclisierung, welche von Peter Wipf *et al.* zur Synthese verschiedener 2,4-disubstituierter Oxazole eingesetzt wurde, aufgebaut

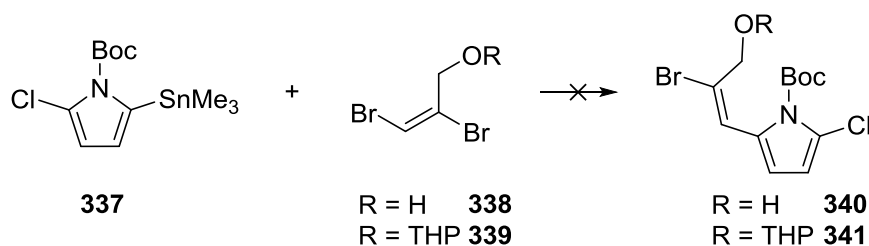
werden. Cyclisierungsvorläufer **334** ist ein Amid, welches durch Amidierung mit D/L-Ser-OMe·HCl (**299**) gebildet werden sollte. Die für die Amidierung notwendige Säure kann aus Ester **335** durch Verseifung gebildet werden. Dieser sollte dabei durch eine Wittig-Reaktion aus dem entsprechenden Ylen und Pyrrolcarbaldehyd (**336**) gebildet werden (Schema 86).



Schema 86: Retrosynthese von Pyrronazol B (**326**).

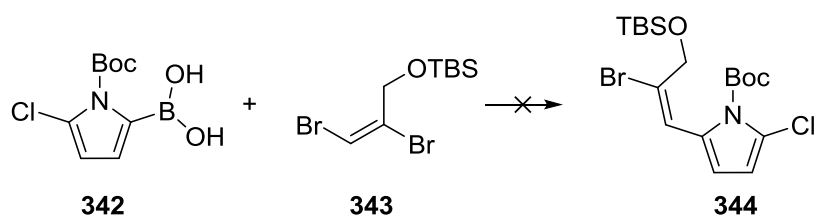
### 3.2.1 Kreuzkupplungen an Pyrrolen, Oxazolen und Alkenen/Alkinen

Zu den Kupplungsversuchen gab es in Bachelorarbeiten<sup>[134]</sup> zum Pyrronazol A1 (**324**) bereits vorherige synthetische Studien. Aufgrund dessen konnten einige Reaktionen ausgeschlossen werden, da diese keine erfolgreiche Kupplung der jeweiligen Kupplungspartner zur Folge hatten. Ein Beispiel ist die Stillekupplung von Stannan **337** mit Dibromalkenen **338/339**. Hierzu wurde eine Vielzahl an Reaktionen und Optimierungen durchgeführt, jedoch konnte keine Methode zur Darstellung von Kupplungsprodukt **340/341** gefunden werden (Schema 87).



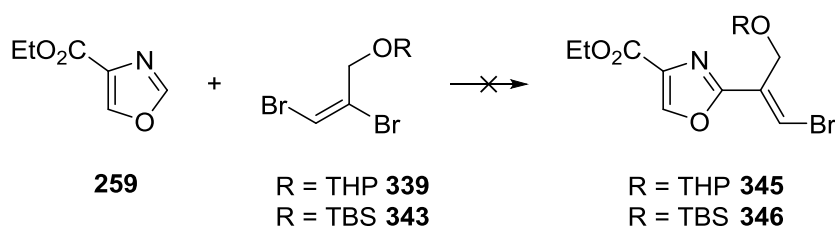
Schema 87: Stillekupplung von Stannan **337** mit Dibromalkenen **338/339**.

Auch die Verwendung von Boronat **342** anstelle von Stannan **337** und der Wechsel der Schutzgruppe zum TBS-Ether **343** des Dibromalkens konnten keine erfolgreiche Bildung von Pyrrol **344** erzielen (Schema 88).



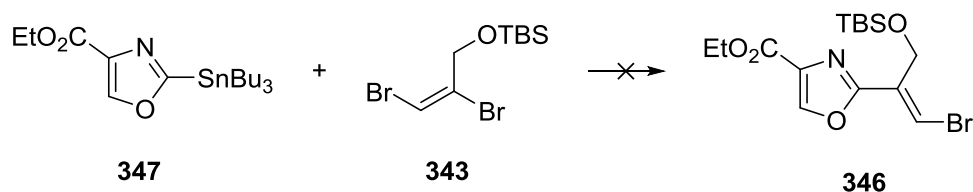
**Schema 88:** Suzukikupplung des Boronats **342** mit TBS-Ether **343** zur Bildung von Pyrrol **344**.

Diese Befunde führten zur Änderung des Synthesepfades. Es sollte zunächst Oxazol **259** mit dem jeweiligen Dibromalken **339** oder **343** gekuppelt werden, um die kettenverlängerten Oxazole **345** bzw. **346** zu erhalten. Auch diese Heckkupplungen führten zu keinem erfolgreichen Ergebnis (Schema 89).



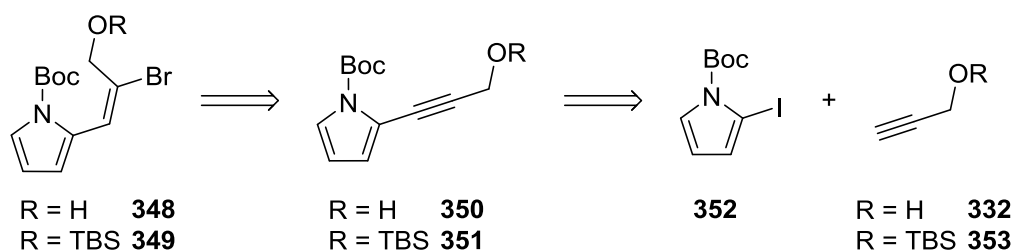
**Schema 89:** Heckkupplung zwischen Oxazol **259** und Dibromalkenen **339/343** zu Oxazolen **345/346**.

Auch die Verwendung von Stannan **347**, um eine Stillekupplung mit **343** durchzuführen, konnte nicht das gewünschte Produkt **346** liefern (Schema 90).



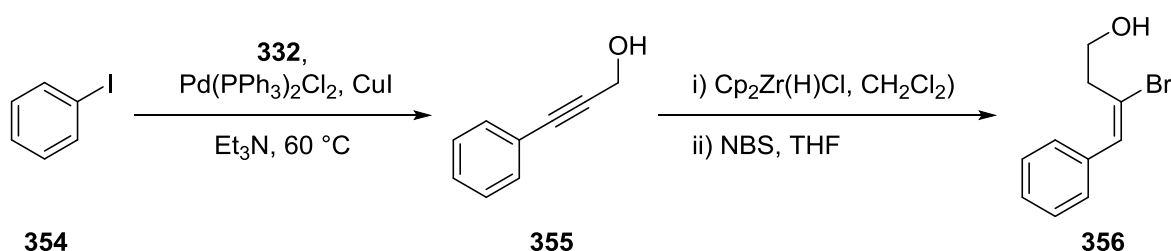
**Schema 90:** Stillekupplung zwischen Oxazolstannan **347** und Dibromalken **343** zum verlängerten Oxazol **346**.

Da sowohl die Stille- als auch die Suzukikupplungen in den vorhergehenden Studien keine Erfolge erzielten, wurden zunächst Studien zu Sonogashirakupplungen durchgeführt. Strukturmotiv **348** bzw. **349** sollte zunächst mittels Hydrozirkonierung aus Alkin **350** bzw. **351** gebildet werden. Dieses Alkin sollte über eine Sonogashirakupplung von Iodid **352** mit Propargylalkohol (**332**) oder TBS-Ether **353** erhalten werden (Schema 91).



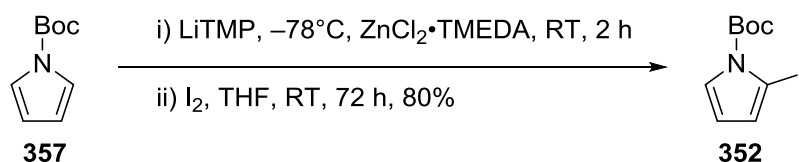
**Schema 91:** Retrosynthese von Strukturmotiv **348** bzw. **349**.

In der Literatur wurde beispielsweise Aryliodid **354** durch eine Sonogashirakupplung mit **332** in Kupplungsprodukt **355** überführt. Anschließend wurde eine Hydrozirkonierung durchgeführt, welche mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) abgefangen worden ist, um Vinylbromid **356** zu erhalten (Schema 92).<sup>[135]</sup>



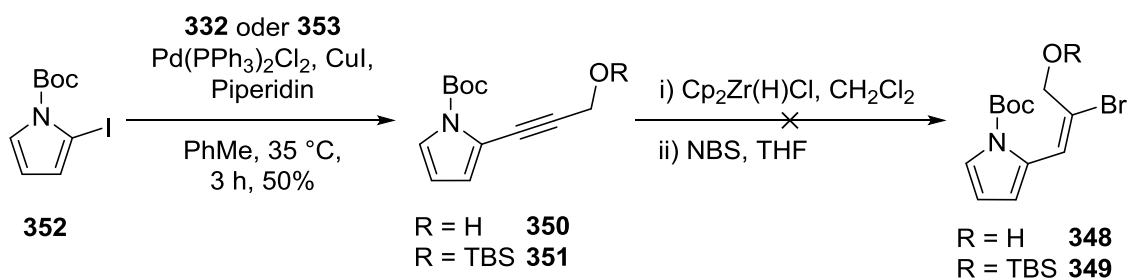
**Schema 92:** Darstellung des Vinylbromids **356** durch Sonogashirakupplung und Hydrozirkonierung.

Für diesen Ansatz wurde *N*-Boc-pyrrol (**357**) nach einer modifizierten Vorschrift von Mongin *et al.* dargestellt.<sup>[136]</sup> Anschließend wurde **357** mit LiTMP bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  deprotoniert und mit  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$  in das korrespondierende Zinkorganyl überführt, welches dann mit  $\text{I}_2$  bei RT abgefangen wurde. Diese Reaktion lieferte 80% des gewünschten Iodids **352** (Schema 93).



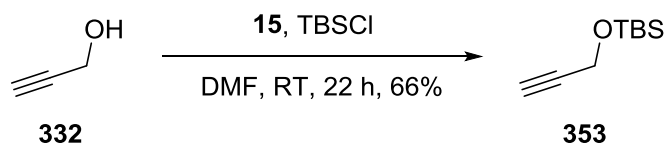
**Schema 93:** Iodierung von *N*-Boc-pyrrol (**357**).

Danach wurde **352** in einer Sonogashirakupplung mit  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , CuI, Piperidin und Propargylalkohol (**332**) oder TBS-Ether **353** in Toluol bei  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 3 h zur Reaktion gebracht. Dabei konnte das Kupplungsprodukt **350** mit einer Ausbeute von 47% und **351** mit einer Ausbeute von 46% isoliert werden. Die erhaltenen Alkine **350** und **351** sollten im nächsten Schritt zuerst hydrozirkoniert und anschließend bromiert werden. Die Alkine wurden mit Zirkonocenhydridchlorid (Schwarz's Reagenz,  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei RT unter Lichtausschluss für 3 h gerührt. Daraufhin wurde NBS in THF gelöst und zur Reaktionslösung gegeben. Die gewünschten Produkte **348** bzw. **349** konnten nicht erhalten werden (Schema 94).



**Schema 94:** Synthese der Alkyne **350** bzw. **351** mittels Sonogashirakupplung und Hydrozirkonierungsversuche zur Bildung von **348** bzw. **349**.

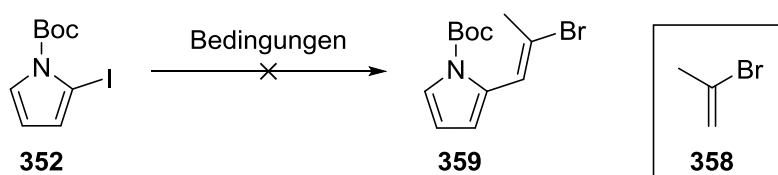
Der für die Bildung von **351** nötige TBS-Ether **353** wurde aus **332** dargestellt. Hierfür wurde **332** mit TBSCl und Imidazol (**15**) in DMF bei RT für 22 h zur Reaktion gebracht. TBS-Ether **353** konnte mit einer Ausbeute von 66% isoliert werden (Schema 95).



**Schema 95:** TBS-Schützung von Propargylalkohol (**332**).

Da die Hydrozirkonierungsreaktionen keine erfolgreichen Ergebnisse lieferten, wurde ein anderer Ansatz untersucht. Hierfür sollte statt des Strukturmotivs von Pyrronazol A1 (**324**), das Motiv von Pyrronazol B (**326**) eingeführt werden. Dafür wurden Versuche zu einer Heckkuppelung mit **350** und Vinylbromid **358** durchgeführt, um Vinylbromid **359** zu bilden. Hierbei konnte auch durch die Verwendung unterschiedlicher Palladiumkatalysatoren nicht das gewünschte Produkt **359** erhalten werden (Tabelle 1). Es konnte in jedem Fall nur die Zersetzung der Startmaterialien beobachtet werden. Auch der Zusatz von  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  und dem Phosphorliganden CyJohnPhos, welcher bei heterocyclischen Substraten erfolgreich eingesetzt werden konnte, führte nur zur Zersetzung des Startmaterials (Eintrag 4).<sup>[137]</sup>

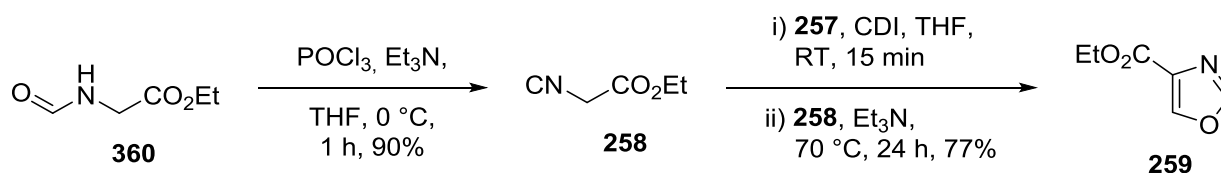
**Tabelle 1:** Bedingungen der Reaktion zwischen Iodid **352** und Vinylbromid **358** zur Bildung von Vinylbromid **359**.



Eintrag	Katalysator	Ligand	Resultat <sup>a</sup>
1	Pd(P(o-Tol) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	Zersetzung
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	Zersetzung
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	Zersetzung
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CyJohnPhos	Zersetzung <sup>b</sup>

a) Reaktionsbedingungen: **352** (1,0 Äq.), Katalysator (10 mol%), DMF, Et<sub>3</sub>N (1,5 Äq.), **358** (2,0 Äq.), 160 °C, 16 h; b) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

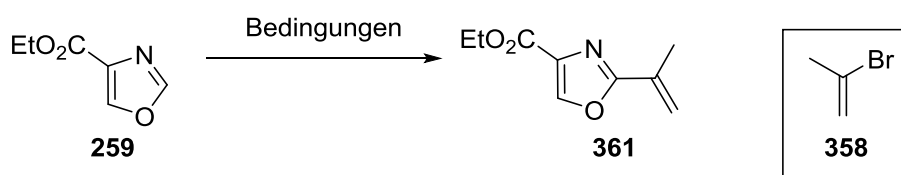
Da keine Heckkupplung mit **358** erfolgreich an **352** verlief, wurde ein anderer Weg eingeschlagen. Hierfür wurde zunächst Oxazol **259** synthetisiert. Dabei wurde die klassische Methode verwendet (s. 1.4). Ethylformylglycinat (**360**) wurde mit POCl<sub>3</sub> und Et<sub>3</sub>N in THF bei 0 °C in Isonitril **258** mit einer Ausbeute von 90% umgewandelt. Anschließend wurde Ameisensäure (**257**) mit CDI in THF bei RT zum Aktivester umgesetzt und dann mit **258** zur Reaktion gebracht. Oxazol **259** wurde mit einer Ausbeute von 77% erhalten (Schema 96).



**Schema 96:** Synthese von Oxazol **259** aus Ethylformylglycinat (**360**).

Anschließend wurden Versuche zu Heckkupplungen zwischen **259** und **358** zur Bildung von Kupplungsprodukt **361** durchgeführt. Ähnlich zu den Versuchen an Iodid **352** konnte auch mit Oxazol **259** nicht das gewünschte Produkt isoliert werden, stattdessen kam es zur Zersetzung der Startmaterialien (Tabelle 2). Mit der Methode von Marsais *et al.* konnte zumindest eine Ausbeute von 12% des gewünschten Produkts erzielt werden. In der Literatur wird jedoch eine Ausbeute von 55% beschrieben (Eintrag 4).<sup>[137]</sup>

**Tabelle 2:** Bedingungen für die Reaktion zwischen Oxazol **259** und Vinylbromid **358** zur Bildung von Alken **361**.

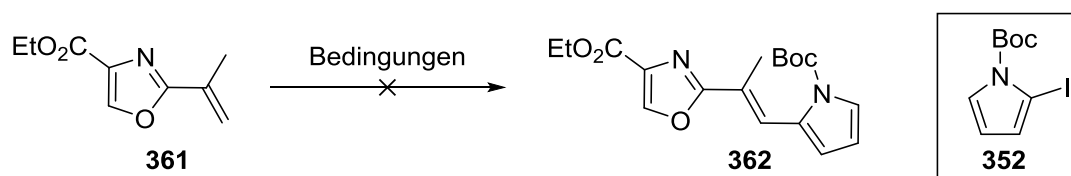


Eintrag	Katalysator	Ligand	Resultat <sup>a</sup>
1	Pd(P(o-Tol) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	Zersetzung
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	Zersetzung
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	Zersetzung
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CyJohnPhos	12% <sup>b</sup>

a) Reaktionsbedingungen: **259** (1,0 Äq.), Katalysator (10 mol%), Dioxan, Et<sub>3</sub>N (1,5 Äq.), **358** (2,0 Äq.), 110 °C, 5 h; b) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Da eine erfolgreiche Heckkupplung zur Bildung von Alken **361** durchgeführt werden konnte, wurden Versuche zur Kupplung von Alken **361** und Iodid **352** unternommen, um Pyrrol **362** zu synthetisieren. Diese Versuche führten nicht zur erfolgreichen Bildung von **362**, selbst mit dem zuvor erfolgreichen Protokoll von Marsais *et al.* konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Bedingungen für die Heckkupplung zwischen Alken **361** und Iodid **352**.

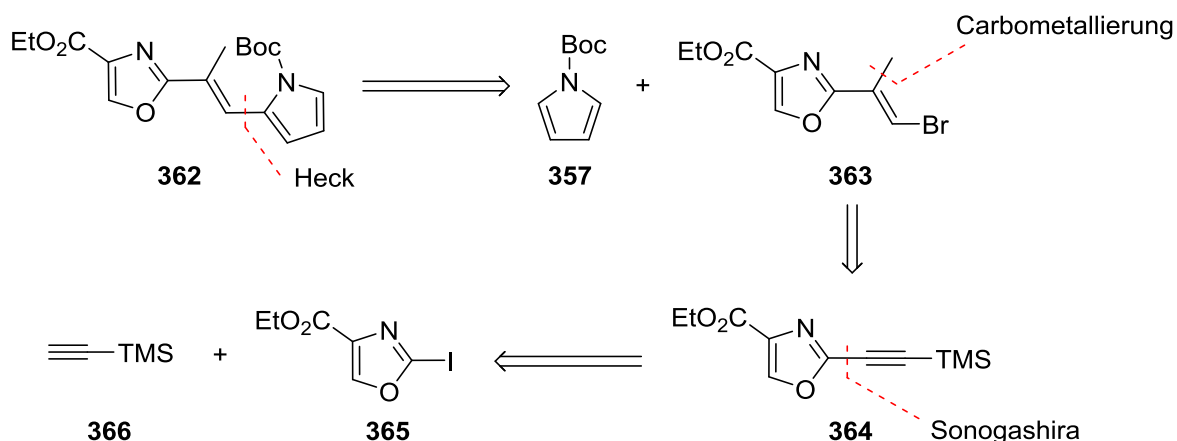


Eintrag	Katalysator	Ligand	Resultat <sup>a</sup>
1	Pd(P(o-Tol) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	Zersetzung
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-	Zersetzung
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	-	Zersetzung
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	CyJohnPhos	Zersetzung <sup>b</sup>

a) Reaktionsbedingungen: **361** (1,0 Äq.), Katalysator (10 mol%), Dioxan, Et<sub>3</sub>N (1,5 Äq.), **352** (2,0 Äq.), 110 °C, 5 h; b) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

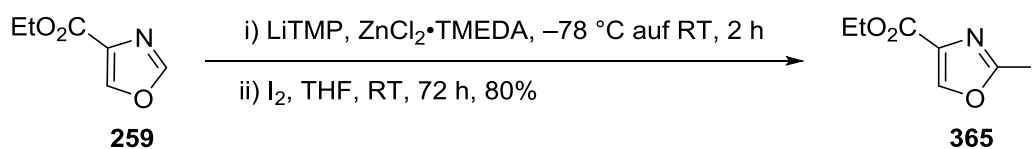


Da diese Versuche zu keinem Erfolg führten, wurde ein weiterer Ansatz verfolgt. Für diesen sollte die Kernstruktur **362** über die Heckkupplung aus **357** und Bromid **363** gebildet werden. Dabei sollte **363** über eine Carbometallierung und weitere Modifikationen aus Alkin **364** gebildet werden. Ein möglicher Zugang zu **364** wäre eine Sonogashirakupplung zwischen Iodid **365** und Alkin **366** (Schema 97).



**Schema 97:** Retrosynthese von Kernstruktur **362** über Carbometallierung.

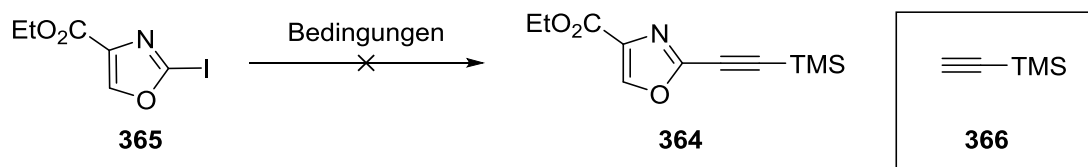
Iodid **365** wurde mit derselben Methode wie Iodid **352** dargestellt. Hierfür wurde **259** mittels LiTMP und  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{TMEDA}$  deprotoniert und anschließend mit Iod versetzt. Diese Reaktion ergab eine Ausbeute von 80% des gewünschten Produkts **365** (Schema 98).



**Schema 98:** Iodierung von Oxazol **259**.

Mit Iodid **365** wurden Versuche zur Sonogashirakupplung mit Alkin **366** durchgeführt. Diese führten jedoch nicht zur erfolgreichen Bildung von **364**. Hierbei wurde mit verschiedenen Palladiumkatalysatoren und Basen keine erfolgreiche Umsetzung erhalten. Auch der Zusatz von CyJohnPhos nach dem Protokoll von Marsai *et al.* hatte keinen Erfolg (Tabelle 4).

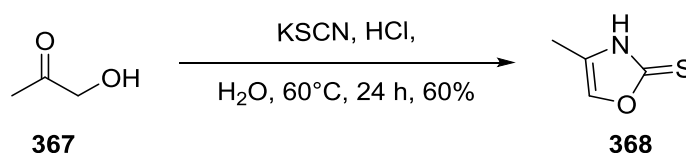
**Tabelle 4:** Studien zur Sonogashirakupplung zwischen Iodid **365** und Alkin **366**.



Eintrag	Katalysator	Base	Ligand	Resultat <sup>a</sup>
1	Pd(P(o-Tol) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	-	Keine Reaktion
2	Pd(P(o-Tol) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Piperidin	-	Zersetzung
3	Pd(P(o-Tol) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> NH	-	Zersetzung
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Piperidin	-	Zersetzung
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Piperidin	-	Zersetzung
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CyJohnPhos	Zersetzung

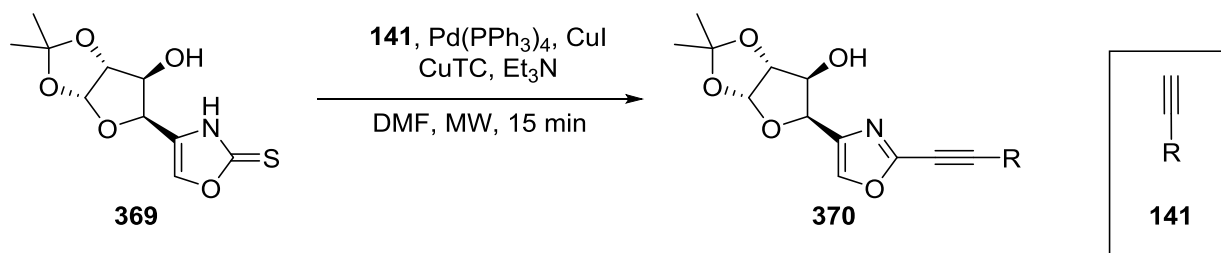
a) Reaktionsbedingungen: **365** (1,0 Äq.), CuI (10 mol%); Katalysator (5 mol%), Toluol, **366** (1,1 Äq.), Base (2,0 Äq.), 50 °C, 3 h.

Da die Sonogashirakupplung zur Bildung von **364** nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde eine alternative Reaktion für die Synthese dieser Verbindung untersucht. Hierfür wurde zunächst Hydroxyaceton (**367**) mit KSCN unter Zusatz von HCl in Oxazolinthion **368** mit einer Ausbeute von 60% überführt (Schema 99). Hydroxyaceton (**367**) und das daraus gebildete **368** diente als Testsubstrat.



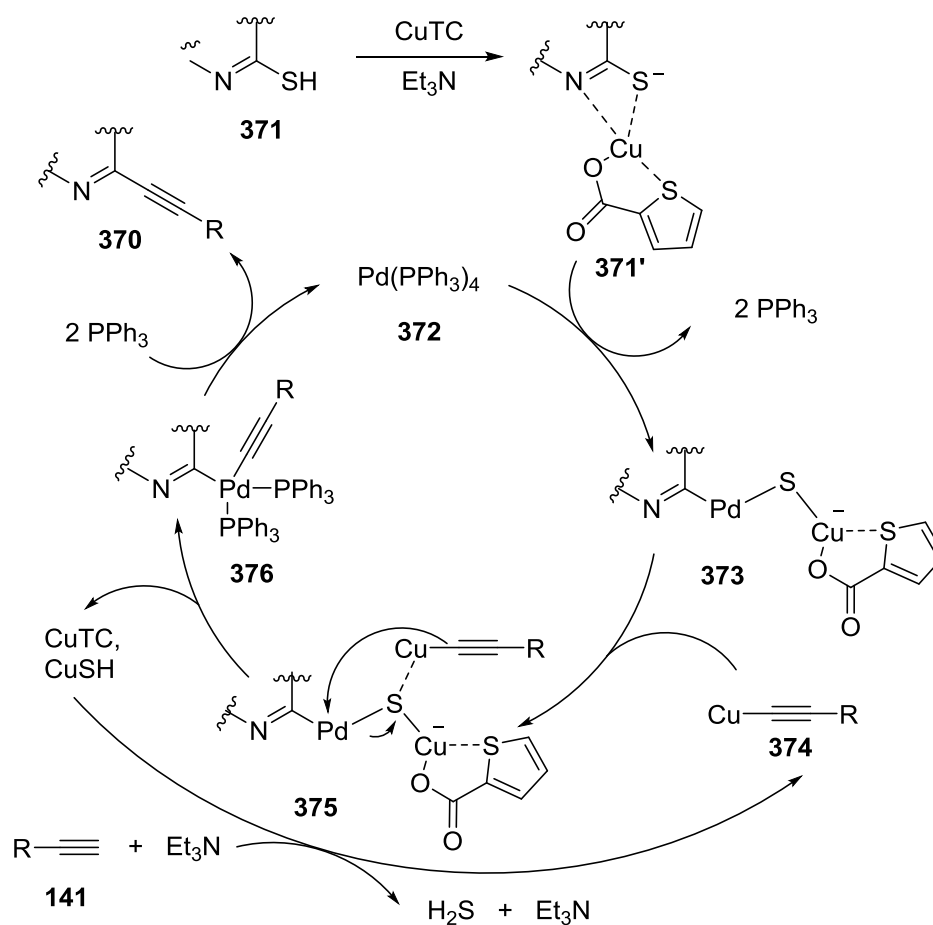
**Schema 99:** Darstellung des Oxazolinthions **368**.

Oxazolinthion **368** sollte anschließend in einer entschwefelnden Sonogashirakupplung mit **366** in Verbindung **364** umgewandelt werden. Diese Methode wurde von Rollin *et al.* beschrieben. Nach dieser Methode wurde beispielsweise Oxazolinthion **369** mit Alkin **141** unter Zusatz von Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, CuTC, und Et<sub>3</sub>N in DMF umgesetzt, woraufhin Sonogashiraprodukt **370** erhalten wurde (Schema 100).<sup>[138]</sup>



**Schema 100:** Entschwefelnde Sonogashirakupplung an Oxazolinthion **369** zur Bildung von Oxazol **370**.

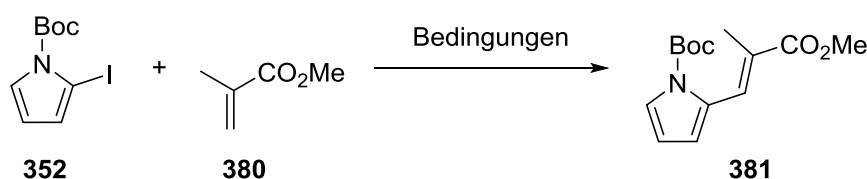
Oxazolinthion **369** tautomerisiert zum Oxazolthiol **371**, welches dann mit CuTC den Kupferkomplex **371'** bildet. Komplex **371'** reagiert mit Tetrakis(triphenylphosphan)palladium (**372**). Dabei insertiert Palladium in die C-S-Bindung, wodurch zwei Liganden abgespalten werden und Palladiumkomplex **373** entsteht. Anschließend reagiert Alkin **141**, welches in Kupferorganyl **374** überführt wurde, mit Komplex **373**. Zuerst kommt es zur Koordination des Kupferorganyls durch das Schwefelatom und Komplex **375** wird gebildet. Dieser unterläuft eine Transmetallierung, wobei CuTC, CuSH und Palladiumkomplex **376** entstehen. Im letzten Schritt kommt es zu einer reduktiven Eliminierung, wodurch Katalysator **372** regeneriert und Kupplungsprodukt **370** gebildet wird (Schema 101).



**Schema 101:** Mechanismus der entschwefelnden Sonogashirakupplung.



**Tabelle 6:** Heckkupplungen mit Methylmethacrylat (**380**) und **352**.

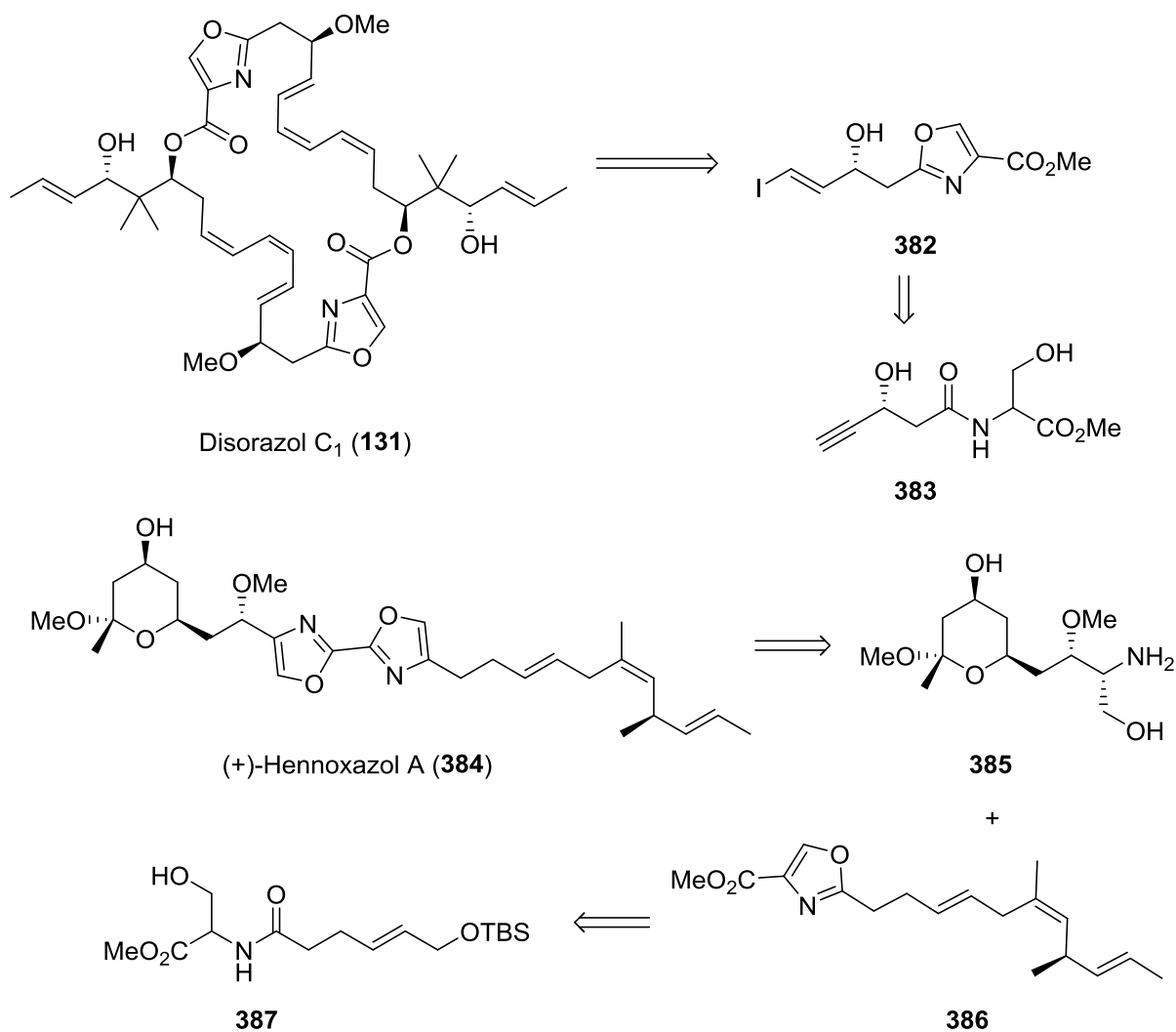


Eintrag	Katalysator	Base	Temperatur	Resultat <sup>a</sup>
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	RT auf 100 °C	Zersetzung <sup>b</sup>
2	Pd(P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Piperidin	RT auf 100 °C	26%
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	RT auf 100 °C	20% <sup>c</sup>

a) Reaktionsbedingungen: **352** (1,0 Äq.), Katalysator (3 mol%), MMA (1,25 Äq.), DMF, Base (1,25 Äq.), RT, 72 h, dann 100 °C, 1 h; b) <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NBr (50 mol%) als Zusatz; c) P(*o*-Tol)<sub>3</sub> (6 mol%) als Zusatz.

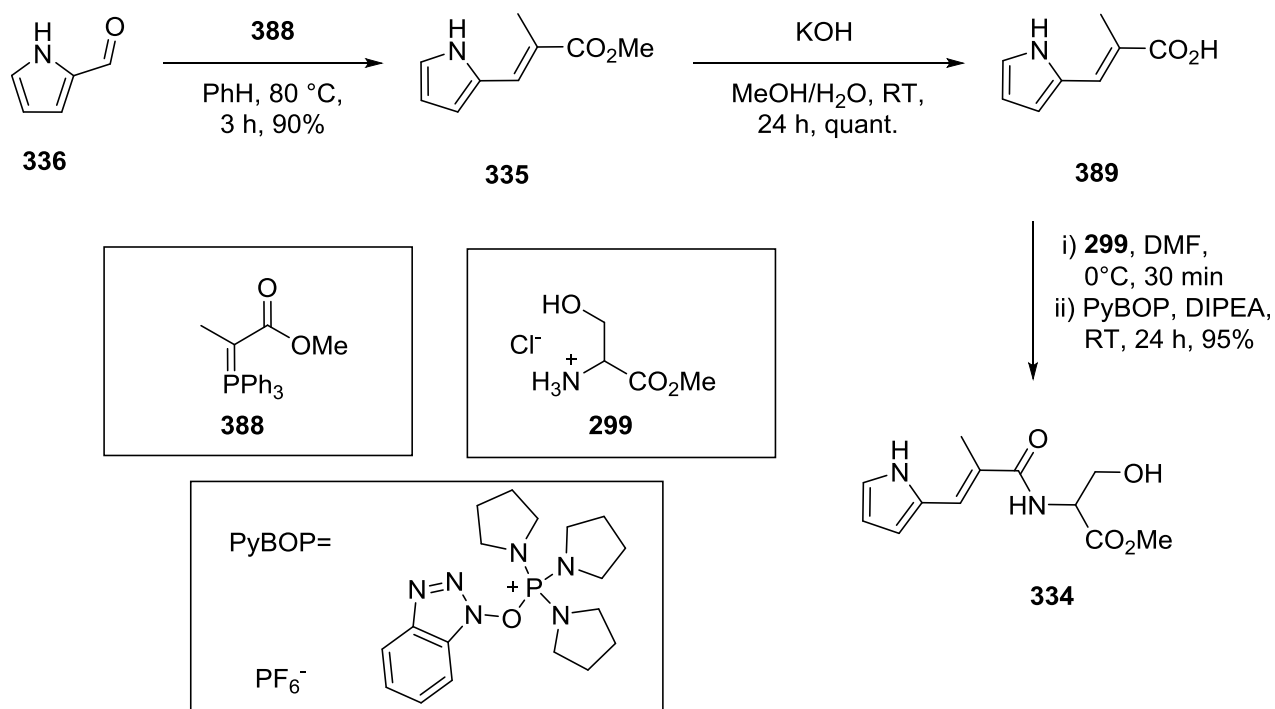
### 3.2.2 Lineare Synthese der Kernstruktur von Pyrronazol B

Alken **381** konnte zwar erfolgreich durch eine Heckkupplung aus **352** und **380** dargestellt werden, jedoch waren die Ausbeuten moderat (Tabelle 6, Eintrag 2). Da die Kreuzkupplungen keine Erfolge lieferten, wurde der erste retrosynthetische Ansatz verworfen. Strukturmotiv **381** ist ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigter Ester. Solche Ester können durch eine klassische Wittig-Olefinierung synthetisiert werden. Diese Erkenntnis führte zur Aufstellung des zweiten retrosynthetischen Ansatzes (Schema 86). Der Unterschied der Retrosynthesen liegt im Zugang zu Kernstruktur **333**. Vor allem in den Arbeiten von Wipf *et al.* wurden Naturstoffe, die einen Oxazolring enthielten, nach einem modifizierten Protokoll, aus einem Amid gebildet. Anstelle von Aldehyden **233**, welche mit **299** zuerst Imine bilden und diese dann im weiteren Verlauf cyclisieren, wurden in den Arbeiten von Wipf *et al.* Carbonsäuren eingesetzt. Diese wurden zunächst mit **299** zu den korrespondierenden Amiden umgewandelt und anschließend durch das Fluorierungsmittel DAST cyclisiert. Danach wurde eine Oxidation durchgeführt, um die Cyclisierungsprodukte in die Oxazole zu überführen.<sup>[96,98]</sup> Nach dieser Methode wurden die Naturstoffe Disorazol C<sub>1</sub> (**131**) und (+)-Hennoxazol A (**384**) synthetisiert (Schema 102).<sup>[96,98]</sup>



**Schema 102:** Retrosynthese von Disorazol C<sub>1</sub> (**131**) und (+)-Hennoxazol A (**384**).

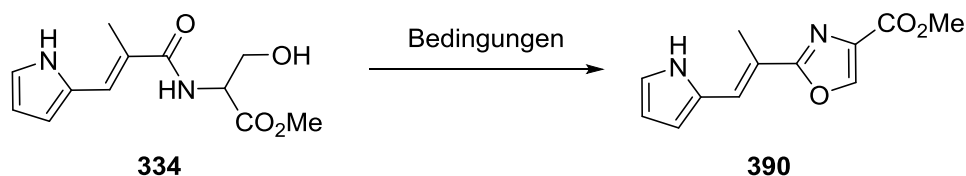
Zur Synthese von Amid **334** wurde der kommerziell erhältliche Pyrrol-2-carbaldehyd (**336**) in einer Wittig-Olefinierung mit Ylen **388** in Benzol bei 80 °C für 3 h zur Reaktion gebracht, woraufhin Alken **335** in 90% Ausbeute erhalten wurde. Danach wurde die Esterfunktionalität mit KOH in MeOH/H<sub>2</sub>O bei RT über 24 h verseift, wodurch Säure **389** quantitativ gebildet wurde. Anschließend wurde die Säure mit D/L-Ser-OMe•HCl (**299**) in DMF bei 0 °C versetzt und danach wurden PyBOP und DIPEA zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 24 h bei RT konnte Amid **334** mit einer Ausbeute von 95% isoliert werden (Schema 103).



**Schema 103:** Lineare Synthese von Amid **334**.

Der nächste Abschnitt der Synthese war die Cyclisierung von Amid **334** über einen zweistufigen Prozess zu Oxazol **390**. Für die Cyclisierung wurden mehrere Reagenzien getestet. Bei diesen handelte es sich um MsCl, TsCl, Tf<sub>2</sub>O und DAST (Tabelle 7). Es konnte die Tendenz beobachtet werden, dass mit besserem Fluchtgruppencharakter auch eine höhere Ausbeute erzielt wurde (Einträge 1-3). MsCl stellte sich als ungeeignetes Reagenz für die Cyclisierung heraus (Eintrag 1). DAST erzielte mit 46% über zwei Stufen die höchste Ausbeute von Oxazol **390** (Eintrag 4). Auch längere Reaktionszeiten von 72 h änderten diese Ausbeute nicht (Eintrag 5).

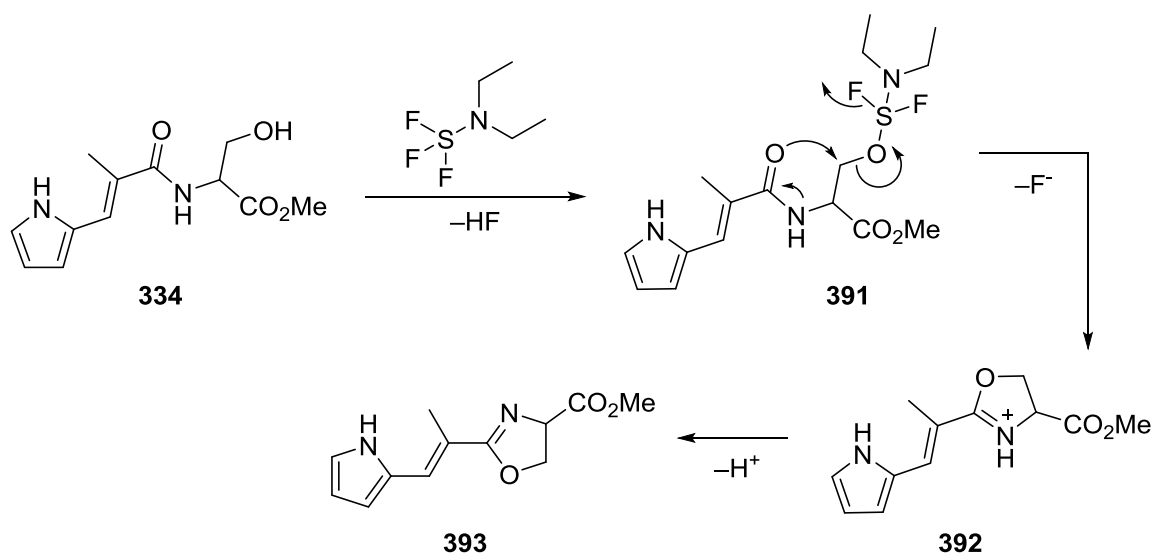
**Tabelle 7:** Bedingungen für die Cyclisierung von Amid **334** zu Oxazolring **390**.



Eintrag	Reagenz	Resultat <sup>a</sup>
1	MsCl	Keine Reaktion
2	TsCl	5%
3	Tf <sub>2</sub> O	30%
4	DAST	46%
5	DAST	46% <sup>b</sup>

a) Reaktionsbedingungen: i) **334** (1,0 Äq.), DAST (1,0 Äq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C auf RT, 24 h; ii) BrCCl<sub>3</sub> (2,0 Äq.), DBU (2,2 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1,5 h; b) Reaktionszeit von 72 h bei RT

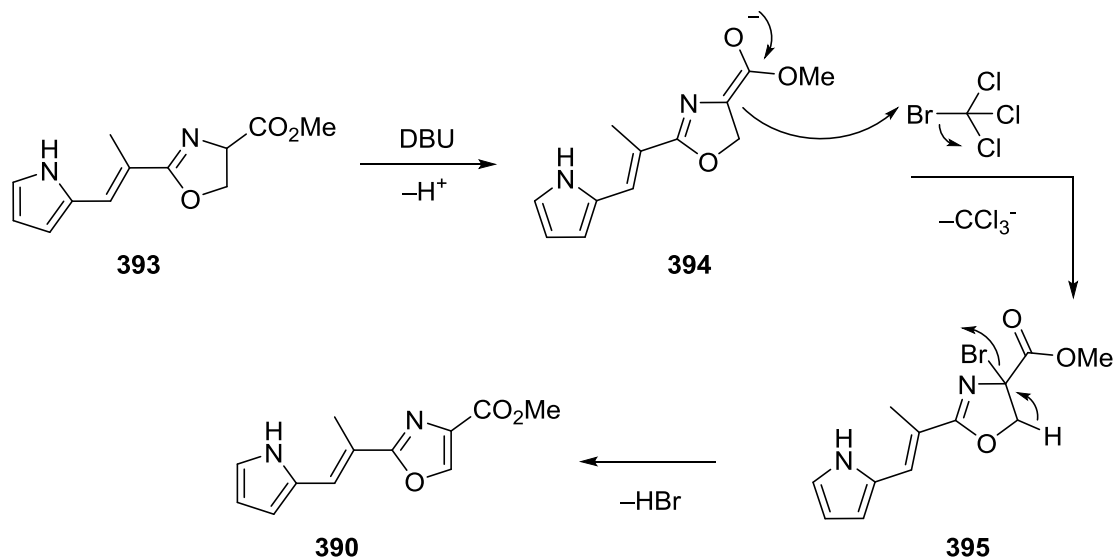
Mechanistisch betrachtet kommt es zuerst zu einem nukleophilen Angriff des primären Alkohols von Amid **334** auf das Schwefelatom von DAST (Schema 104). Dieser Angriff führt zur Bildung der Verbindung **391**. Anschließend wird die Cyclisierung durch Amidresonanz eingeleitet. Das Sauerstoffatom des Amids greift das Kohlenstoffatom des primären Alkohols an und spaltet diesen ab, woraufhin ein Fluoridion vom Schwefel entfernt wird. Diese Cyclisierung führt zur Bildung von Iminiumion **392**. Abschließend erfolgt eine Deprotonierung und Oxazolin **393** wird gebildet.<sup>[139]</sup>



**Schema 104:** Mechanismus der DAST-Cyclisierung.

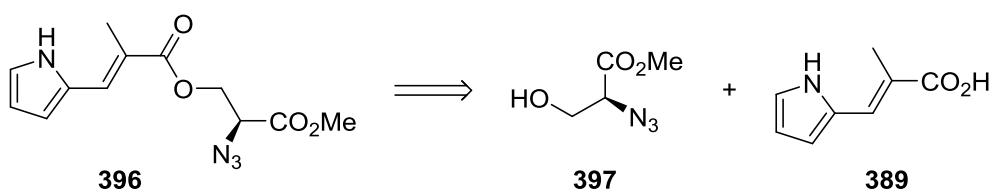


Die Oxidation von Oxazolin **393** verläuft zuerst über eine Deprotonierung zu Esterenolat **394**. Danach kommt es zur Bromierung durch  $\text{BrCCl}_3$ , woraufhin Bromid **395** gebildet wird. In dieser Verbindung ist das Bromatom positiv polarisiert. Nach der Bromierung kommt es zur Eliminierung von  $\text{HBr}$  und der Bildung des Oxazols **390** (Schema 105).



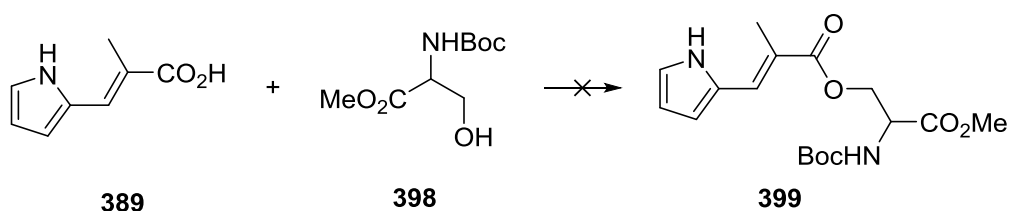
**Schema 105:** Mechanismus der Oxidation von **393** mittels DBU und  $\text{BrCCl}_3$ .

Da durch diese Cyclisierung nur moderate Ausbeuten erhalten wurden, wurde eine mögliche alternative Reaktionssequenz von Yannick Linne getestet. Oxazol **390** sollte durch eine Aza-Wittig-Reaktion den Oxazolring bilden. Für diese Reaktion sollte Azid **396** aus Azid **397** und Säure **389** durch Veresterung gebildet werden (Schema 106).



**Schema 106:** Retrosynthese des Aza-Wittig Vorläufers **396**.

Diese Route scheiterte jedoch, da die Bildung von Azid **397** nicht reproduzierbar war. Als Alternative dazu, sollte zuerst eine Veresterung von Serinderivat **398** zu Ester **399** dienen, wodurch Folgereaktionen zum gewünschten Azid **396** führen sollten. Aber auch hier wurden keine erfolgreichen Veresterungsbedingungen gefunden (Schema 107).

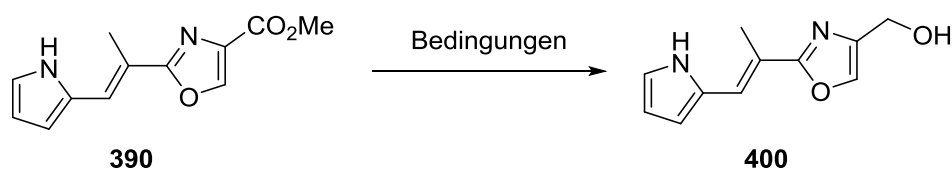


**Schema 107:** Fehlgeschlagene Veresterung zum Ester **399**.

Anhand dieser Befunde wurden die Arbeiten an dieser Alternative zur DAST-vermittelten Cyclisierung eingestellt und die Synthese fortgeführt.

Strukturmotiv **389** sollte durch eine Reduktion in Kernstruktur **333** überführt werden. Die ersten Versuche wurden mit DIBAL-H als Reduktionsmittel durchgeführt, um direkt zum Aldehyd zu reduzieren. Jedoch wurde statt Aldehyd **333** Alkohol **400** mit einer Ausbeute von 20% erhalten (Tabelle 8, Eintrag 1). Aus diesem Grund wurde anschließend mit LiAlH<sub>4</sub> zum Alkohol reduziert, um eine höhere Ausbeute zu erzielen. Hier wurde beobachtet, dass die Art der Aufarbeitung entscheidend für die Ausbeute von Alkohol **400** ist. So wurde durch die Rochelle-Methode Alkohol **400** mit einer Ausbeute von 44% erhalten (Eintrag 2) und durch eine Fluoridaufarbeitung wurde eine Ausbeute von 38% erzielt (Eintrag 4). Als optimale Methode stellte sich die Aufarbeitung nach Fieser heraus, bei der **400** mit einer Ausbeute von 68% erhalten wurde (Eintrag 3).

**Tabelle 8:** Reduktion von Ester **390**.

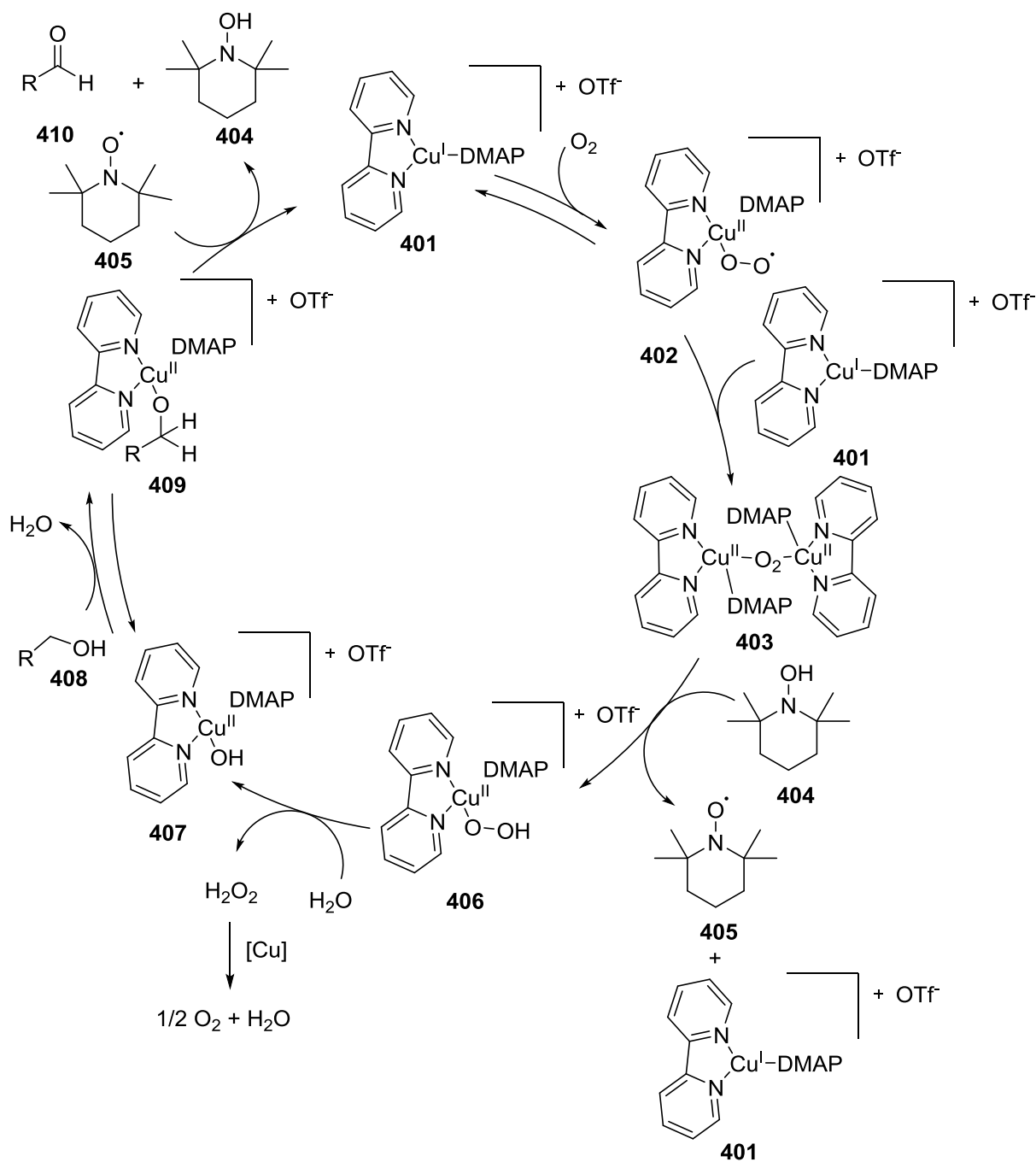


Eintrag	Reduktionsmittel	Aufarbeitung	Resultat <sup>a</sup>
1	DIBAL-H	Rochellesalz, 24 h, RT	20 % <b>400</b> <sup>b</sup>
2	LiAlH <sub>4</sub>	Rochellesalz, 24 h, RT	44% <b>400</b>
3	LiAlH <sub>4</sub>	Fieser Aufarbeitung	68% <b>400</b>
4	LiAlH <sub>4</sub>	NaF	38% <b>400</b> <sup>c</sup>

a) Reaktionsbedingungen: **390** (1,0 Äq.), Reduktionsmittel (1,2 Äq.), THF, 0 °C, 1 h; b) bei -78 °C; c) auf 0 °C abkühlen, Benzol (10 mL), dann NaF (7,0 Äq.), 0,2 mL H<sub>2</sub>O, 20 min bei RT, mit EtOAc filtrieren

Da keine direkte Reduktion von Ester **390** zum korrespondierenden Aldehyd erreicht wurde, sondern eine Reduktion zum Alkohol, wurde im Folgenden eine selektive Oxidation von **400** zu Aldehyd **333** untersucht. Dabei wurden unterschiedliche Oxidationsmethoden verwendet (Tabelle 9). Die klassischen Methoden wie Braunstein (Einträge 1-2), Pyridiniumdichromat (PDC) (Eintrag 5) oder die Swern-Oxidation (Eintrag 6) führten zur Zersetzung des Startmaterials. Die Dess-Martin-Methode (Eintrag 3) führte zu keinem Umsatz, wohingegen die gleiche Methode ohne Basenzusatz die Zersetzung des Startmaterials zur Folge hatte (Eintrag 4). Die erfolgreichste Methode war die Hoover-Stahl-Oxidation, bei der Aldehyd **333**



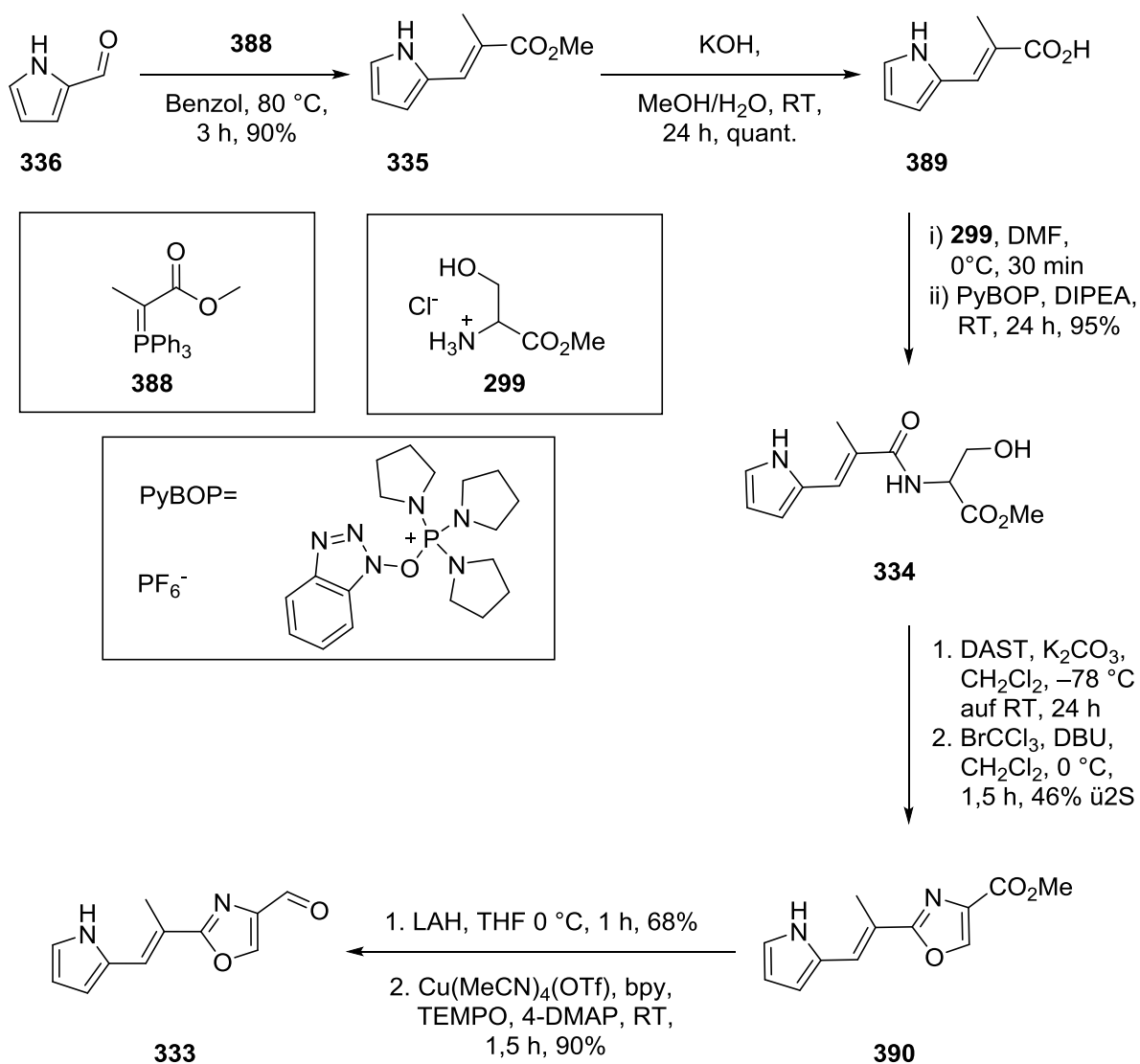


**Schema 108:** Mechanismus der Hoover-Stahl-Oxidation.

Die Hoover-Stahl-Oxidation beginnt mit Kupfer(I)-komplex **401** (Schema 107). Dieser wird durch Sauerstoff zu Kupfer(II)-Radikal **402** oxidiert. Im nächsten Schritt reagiert ein zweiter Kupfer(I)-Komplex **401** mit **402** und bildet Bimetallkomplex **403**. Anschließend wird **403** durch *N*-Hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidin (**404**) reduziert, wobei TEMPO (**405**), Katalysator **401** und Kupfer(II)-peroxokomplex **406** gebildet werden. Weiterführend reagiert **406** mit Wasser, wobei Wasserstoffperoxid und Kupfer(II)-komplex **407** entstehen. Wasserstoffperoxid zerfällt in Gegenwart von Kupfer zu Wasser und Sauerstoff. Im nächsten Schritt reagiert **407** mit einem primären Alkohol **408** und bildet Kupfer(II)-Alkoholat **409** und Wasser. Im letzten Schritt kommt es dann zur Oxidation durch TEMPO (**405**), wobei **404** und Katalysator **401**

regeneriert und Aldehyd **410** gebildet werden. Diese Art der Oxidation ist sehr milde und kann unter Luftatmosphäre durchgeführt werden. Es dürfen jedoch keine wasserfreien Lösungsmittel verwendet werden. Der Grund ist im Mechanismus die Bildung der aktiven Spezies **407** durch die Reaktion von Wasser mit Peroxospezies **406**. Für nicht-allylische Alkohole muss unter Sauerstoffatmosphäre gearbeitet werden. Der Nachteil ist, dass nur primäre Alkohole oxidiert werden können bzw. nur die Oxidation dieser bisher beschrieben wurde (Schema 108).

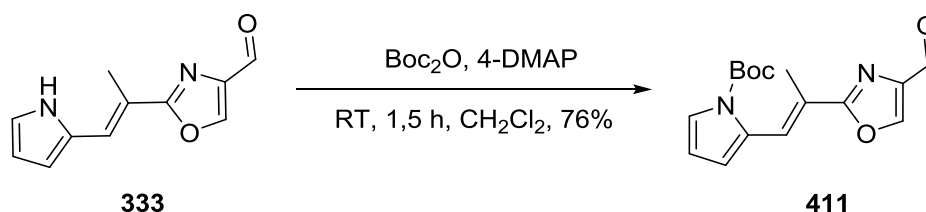
Die erfolgreiche Oxidation des Alkohols **400** liefert den Zugang zu Kernstruktur **333**, welche für die weitere Synthese von Pyrronazol B (**326**) entscheidend ist. Kernstruktur **333** kann mit dieser Methode in sieben Stufen mit einer Ausbeute von 24% schnell und einfach generiert werden (Schema 109).



**Schema 109:** Reaktionssequenz zur Darstellung von Kernstruktur **333**.

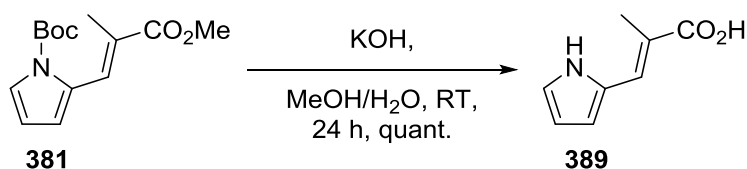
### 3.2.3 Synthese des $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons

Der nächste Abschnitt der Synthese war die Bildung des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons. Zunächst wurde **333** mit  $\text{Boc}_2\text{O}$  und 4-DMAP in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei RT für 1,5 h zur Reaktion gebracht. Nach der Isolation konnte das Boc-geschützte Pyrrol **411** mit einer Ausbeute von 76% erhalten werden (Schema 110).



**Schema 110:** Boc-Schützung von Aldehyd **333**.

Die Schützung des Stickstoffatoms des Pyrrolrings wurde prophylaktisch durchgeführt, da es sich hierbei zwar um ein nicht-nukleophiles Amin handelt, dieses aber ein Azidproton besitzt, welches in der nachfolgenden Evans-Aldolreaktion zu Problemen führen könnte. Weiterhin sollte in der weiteren Synthese eine Acylierung des Alkohols, der durch die Evans-Aldol-Reaktion gebildet wurde, durchgeführt werden. Die Bedingungen der Acylierung dieses Alkohols sind gleichzeitig auch dieselben Bedingungen wie für eine Acylierung der Pyrrole und anderer Amine. Aus diesen Überlegungen heraus wurde die Boc-Schutzgruppe eingeführt. Die Einführung der Boc-Schutzgruppe zu Beginn der Synthese hatte zur Folge, dass es im weiteren Verlauf der Synthese zur Entschützung kam (Schema 111). Hierbei wurde die Boc-Schutzgruppe auch unter untypischen Bedingungen abgespalten. Als Beispiel dient die basische Verseifung von Ester **381**. Neben der Hydrolyse zur Säure wurde auch die Boc-Schutzgruppe entfernt. Hierzu wurden von Fabian Brunswig Studien zur Stabilität verschiedener Schutzgruppen an **381** durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass neben der Boc-Schutzgruppe auch andere Schutzgruppen wie die Alloc-, Tosyl- und Nosyl-Schutzgruppe abgespalten werden. Einzig die Allyl-Schutzgruppe wurde bei diesen Versuchen nicht entfernt, jedoch hatte diese Schutzgruppe eine Verringerung der Ausbeuten der Amidierung und der Oxazolsynthese zur Folge.<sup>[141]</sup>

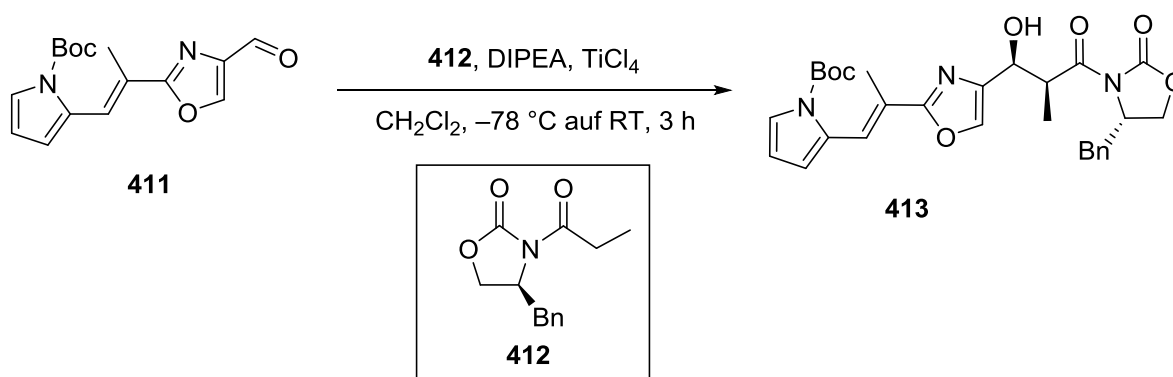


**Schema 111:** Boc-Entschützung unter basischen Bedingungen.

Nach der Einführung der Boc-Schutzgruppe sollten die beiden Stereozentren des vinylogenen Lactonrings selektiv eingebracht werden. Da die beiden Stereozentren *syn*-konfiguriert sind, ist die Evans-Aldolreaktion ideal zum Aufbau dieser Zentren. Bei dieser Reaktion wird

Stereoinformation durch Auxiliar **412**, welches aus L-Phenylalanin generiert wurde, induziert. So kann die *syn*-Konfiguration des Aldolprodukts **413** erhalten werden (Tabelle 10).

**Tabelle 10:** Abhängigkeit der Evans-Aldol-Reaktion vom  $\text{TiCl}_4$ .



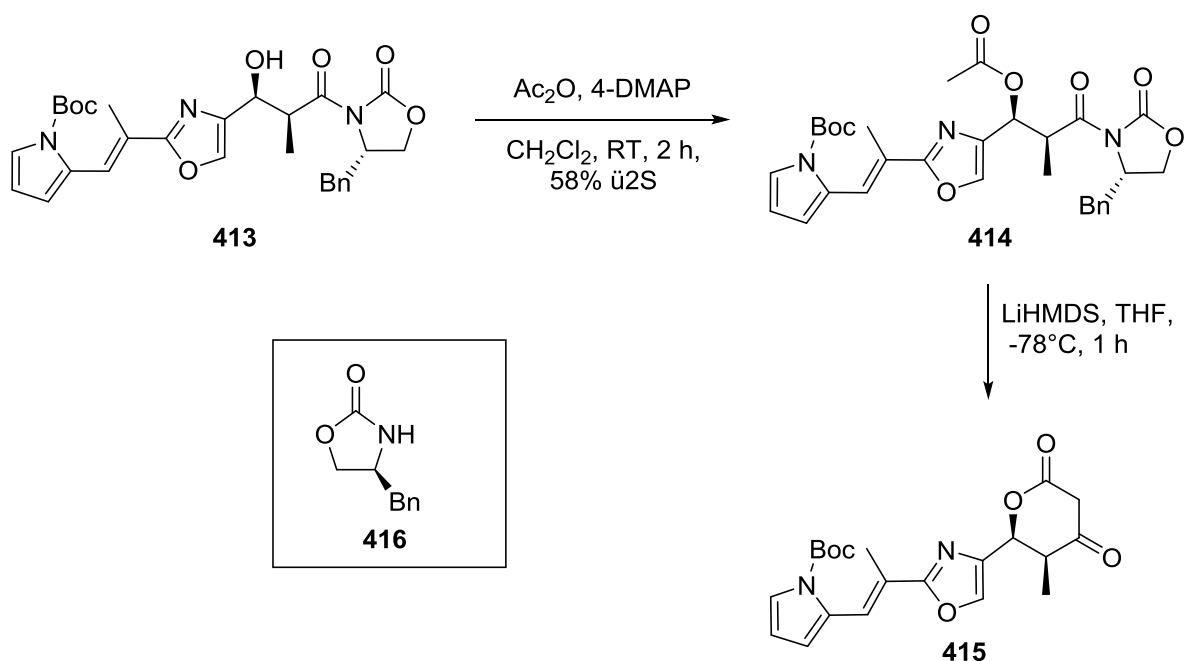
Eintrag	Lewisäure	Alter <sup>a</sup>	dr <sup>b</sup>
1	( <sup>n</sup> Bu) <sub>2</sub> BOTf	-	- <sup>c</sup>
2	TiCl <sub>4</sub>	< 1 Woche	4:1
3	TiCl <sub>4</sub>	1 Woche	4:1
4	TiCl <sub>4</sub>	2 Woche	3:1
5	TiCl <sub>4</sub>	3 Woche	2:1
6	TiCl <sub>4</sub>	4 Woche	1:1

a) nach Öffnung; b) Reaktionsbedingungen: **411** (1,0 Äq.), **412** (1,1 Äq.), Lewisäure (1,0 Äq.), DIPEA (2,5 Äq.), -78 °C, 3 h; c) Zersetzung

Mit der Lewisäure (<sup>n</sup>Bu)<sub>2</sub>BOTf konnte kein Produkt erhalten werden, hier kam es zur Zersetzung der Startmaterialien (Eintrag 1). Dadurch wurde TiCl<sub>4</sub> als Lewisäure eingesetzt wurde. Bei der Evans-Aldol-Reaktion wurden Diastereomerenmischungen erhalten. Hierbei konnten die beiden Diastereomere nicht voneinander getrennt werden. Das Nebenprodukt konnte dabei nicht isoliert werden, jedoch ist anzunehmen, dass es sich dabei um ein Diastereomer handelt. Es konnte eine direkte Abhängigkeit von der Qualität der TiCl<sub>4</sub>-Lösung festgestellt werden (Tabelle 10). Bei einer kommerziell erhältlichen Lösung, welche bis zu einer Woche gelagert wurde, wurde das beste Diastereomerenverhältnis von 4 : 1 erhalten (Einträge 2-3). Mit steigendem Lagerzeitraum verschlechterte sich das Diastereomerenverhältnis (Einträge 4-6). Die Lagerzeiträume sind nach der ersten Öffnung des Gebindes angegeben. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund ist, dass es zur Hydrolyse der Lewisäure kommt. TiCl<sub>4</sub> ist eine sehr reaktive Verbindung, welche mit Wasser in der Luft hydrolysiert. Nach Öffnung des

Gebindes, kann durch die beschädigte Versiegelung Luft und damit auch Wasser eindringen und zur Hydrolyse beitragen. Bei der Hydrolyse entstehen  $\text{TiO}_2$  und  $\text{HCl}$ .  $\text{HCl}$  kann eine Isomerisierung durch die Bildung eines Enols verursachen. Längere Lagerzeiträume würden die Hydrolyse begünstigen. Das entsprechende Unterschussisomer konnte aus der Diastereomerenmischung nicht charakterisiert werden.

Die Diastereomerenmischung wurde im nächsten Schritt acyliert. Dafür wurde **413** mit  $\text{Ac}_2\text{O}$  und 4-DMAP in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei RT versetzt und für 2 h zur Reaktion gebracht, wodurch Ester **414** gebildet wurde. Dieser konnte säulenchromatographisch von den entsprechenden Verunreinigungen getrennt werden. Ester **414** wurde mit einer Ausbeute von 58% über zwei Stufen erhalten. Das Unterschussisomer konnte nach der Acylierung nicht mehr isoliert werden. Anschließend wurde der Ester mit LiHMDS in THF bei  $-78^\circ\text{C}$  für 1 h behandelt, wodurch eine Cyclisierung zu Lacton **415** erfolgte (Schema 112).



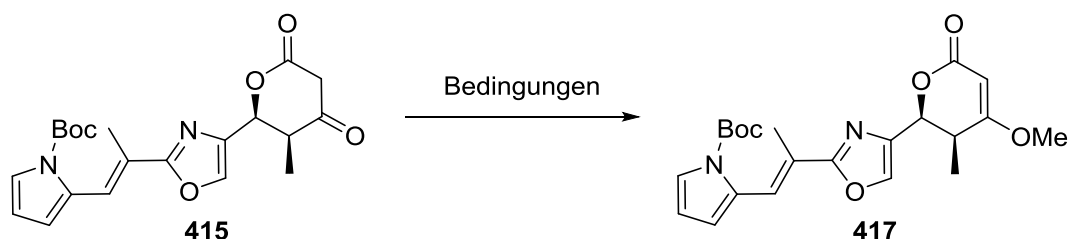
**Schema 112:** Acylierung und Cyclisierung zu Lacton **415**.

Bei der Bildung von Lacton **415** entsteht das freie Auxiliar **416**, dieses konnte mittels säulenchromatographischer Methoden nicht vom Produkt getrennt werden. Daher wurde die Produktmischung als solche in der nächsten Reaktion eingesetzt. Zur Alkylierung wurde **415** in das entsprechende Enolat überführt. Bei einem Enolat handelt es sich um ein stark polarisiertes Nukleophil, wodurch der Einsatz eines stark polarisierten Methylierungsmittels nötig ist. Als Methylierungsmittel wurden hier  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  und  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  genutzt. Bei diesen Mitteln sind die Methylgruppen stark positiv polarisiert und sollten sich gut für eine *O*-Methylierung eignen (Tabelle 11). Mit  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in Aceton bei RT konnte kaum Umsatz festgestellt werden (Eintrag1). Bei Erwärmung auf  $50^\circ\text{C}$  konnte, nach einer Reaktionszeit von



30 min, unter diesen Bedingungen wurde eine Ausbeute von 43% über zwei Stufen erzielt (Eintrag 2). Bei längeren Reaktionszeiten von 1 h wurde nur eine Ausbeute von 31% erhalten (Eintrag 3). Weiterhin konnte das gewünschte Produkt nach der Methylierung vom Nebenprodukt abgetrennt werden, wodurch isolierte Ausbeuten angegeben werden. Bei Verwendung von  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$  mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  konnte kein Umsatz festgestellt werden (Eintrag 4). Auch bei Erwärmung auf 40 °C gab es keine Veränderung (Eintrag 5).

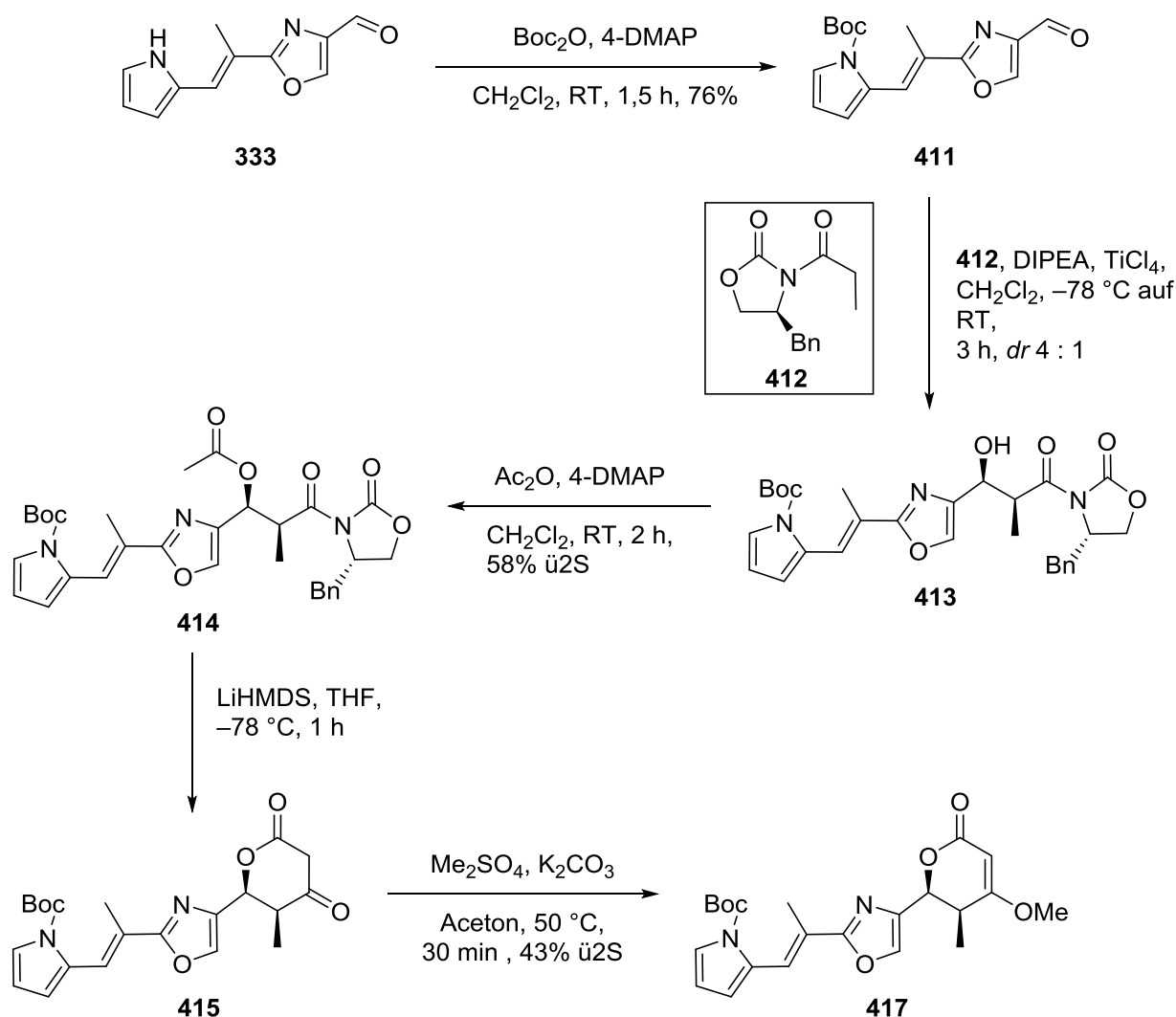
**Tabelle 11:** Bedingungen der Methylierung.



Eintrag	Methylierungsmittel	Temperatur	Reaktionszeit	Resultat <sup>a</sup>
1	$\text{Me}_2\text{SO}_4$	RT	30 min	Keine Reaktion
2	$\text{Me}_2\text{SO}_4$	50 °C	30 min	43% ü2S
3	$\text{Me}_2\text{SO}_4$	50 °C	1 h	31% ü2S
4	$\text{Me}_3\text{OBF}_4$	RT	30 min	Keine Reaktion <sup>b</sup>
5	$\text{Me}_3\text{OBF}_4$	40 °C	30 min	Keine Reaktion <sup>b</sup>

a) Reaktionsbedingungen: **415** (1,0 Äq.), Methylierungsmittel (1,0 Äq.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,1 Äq.), Aceton; b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Die erfolgreiche Methylierung von Keton **415** zum Enolether lieferte einen synthetischen Zugang zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lacton **417**, welches nur noch wenige chemische Transformationen vom Naturstoff Pyrronazol B (**326**) entfernt ist. Dabei konnte ausgehend von **388** in vier Stufen das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Lacton **417** mit einer Ausbeute von 25% erhalten werden (Schema 113).



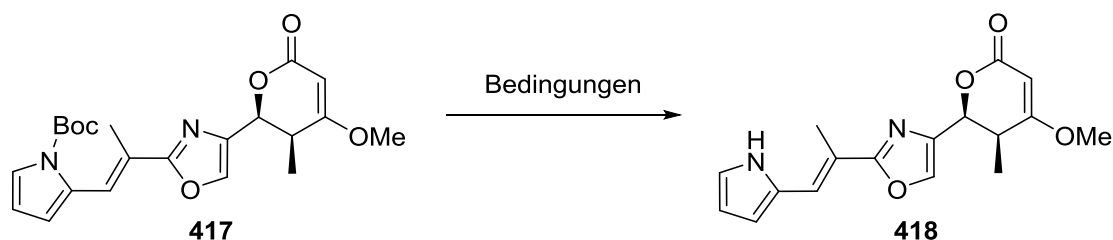
Schema 113: Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Lactons **417** ausgehen von Aldehyd **333**.

### 3.2.4 Abschluss der Synthese von Pyrronazol B

Die letzten beiden Schritte der Synthese sollten eine Entschützung der Boc-Schutzgruppe und die Chlorierung des Pyrrolrings sein. Zunächst wurde die Entschützung durchgeführt, da durch die Boc-Schutzgruppe die Elektronendichte des Pyrrolrings vermindert wird. Die klassische saure Entschützung der Boc-Schutzgruppe wurde ausgeschlossen, da sowohl der Enolether als auch das vinyloge Lacton unter diesen Bedingungen wahrscheinlich nicht stabil sind. Es mussten also unterschiedliche Methoden für eine Boc-Entschützung getestet werden (Tabelle 12). In der Literatur sind Beispiele beschrieben, in denen Boc-Schutzgruppen im basischen Milieu entfernt wurden.<sup>[142]</sup> Dafür wurde **417** mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in MeOH bei Raumtemperatur für 24 h behandelt. In dieser Reaktion kam es zu keinem Umsatz, auch bei Erwärmung auf 50 °C gab es keine Veränderung (Eintrag 1 und 2). Da diese Methode nicht funktionierte, wurde eine leicht saure Methode getestet. Hierfür wurde  $\text{CHCl}_3$  mit wässriger HCl behandelt. Mit dieser Mischung wurde dann **417** versetzt, wobei auch hier kein Umsatz beobachtet werden konnte (Eintrag 3). Danach wurde die Boc-Entschützung in neutraler

Umgebung durchgeführt. Hierfür wurde **417** in Wasser suspendiert und dann auf 100 °C erhitzt und für 1 h reagieren gelassen. Diese Methode führte zur Bildung von **418** mit einer Ausbeute von 56 % (Eintrag 4).

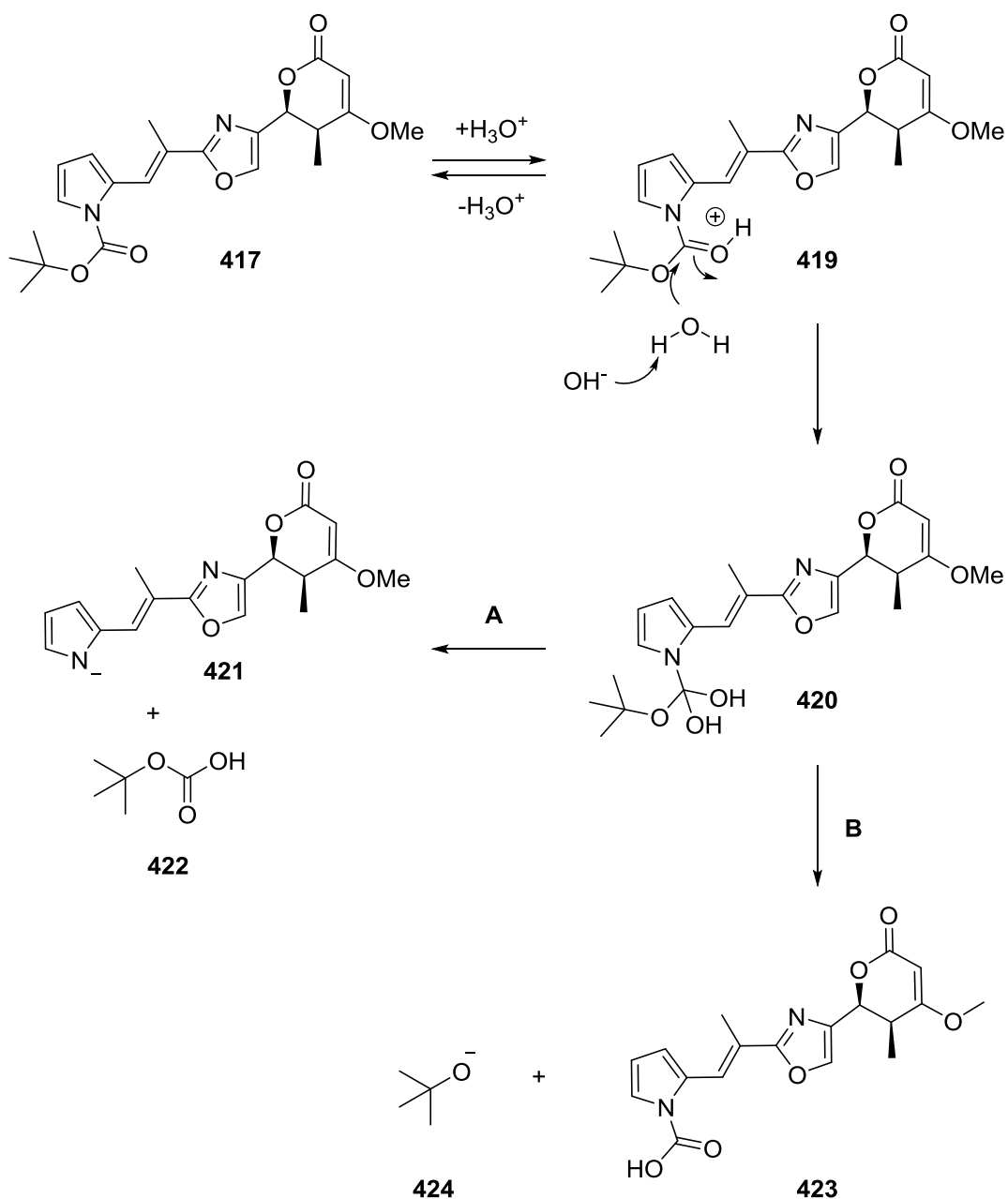
**Tabelle 12:** Bedingungen der Entschützung.



Eintrag	Entschützensreagenz	Temperatur	Resultat <sup>a</sup>
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH	RT	Keine Reaktion
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH	50 °C	Keine Reaktion
3	CHCl <sub>3</sub> •HCl	RT	Keine Reaktion <sup>b</sup>
4	H <sub>2</sub> O	100 °C	56% <sup>c</sup>

a) Reaktionsbedingungen: **417** (1,0 Äq.); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,0 Äq.); 24 h; b) CHCl<sub>3</sub>•HCl als Lösungsmittel 24 h; c) H<sub>2</sub>O als Lösungsmittel, 1 h.

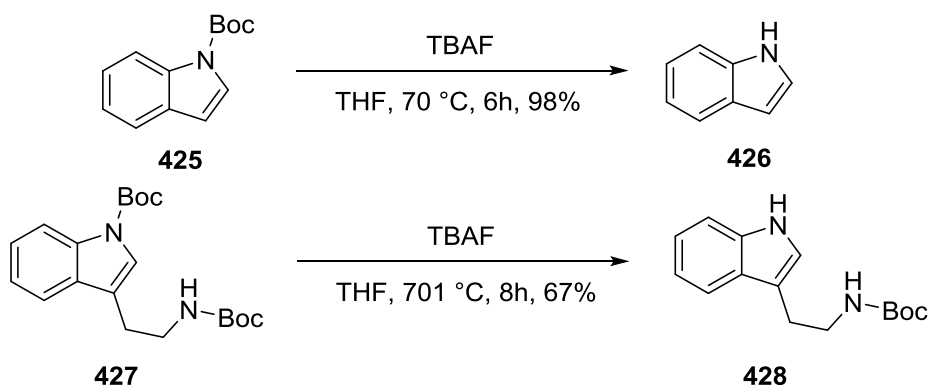
Die Boc-Entschützung an Aminen mit Wasser unter Erwärmung wurde in der Literatur bereits detailliert untersucht. Es wurde beschrieben, dass Wasser mit steigender Temperatur eine Erniedrigung des pH-Werts erfährt. Dabei ist Wasser bei ca. 100 °C leicht saurer als Wasser bei RT. Qu *et al.* untersuchten den Mechanismus dieser Reaktion genauer.<sup>[143]</sup> Der Mechanismus wird am Beispiel von Pyrrol **417** in Schema 114 repräsentiert. Die Hydroniumionen greifen **417** an, in dem die Carbonylfunktion des Urethans protoniert wird und so Kation **419** entsteht. Dieses wird von einem weiteren Wassermolekül angegriffen, welches durch ein Hydroxidion deprotoniert wird und so zur Bildung von Diol **420** führt. **420** kann nun über zwei mögliche Wege zerfallen. Bei Reaktionsweg **A** wird die C-N-Bindung zwischen dem Pyrrolstickstoffatom und dem Carbonylkohlenstoffatom gespalten, wodurch Pyrrolanion **421** und *tert*-Butylhydrogencarbonat (**422**) entstehen. Bei Reaktionsweg **B** zerfällt **422** in Carbamidsäure **423** und *tert*-Butanolat (**424**). **423** decarboxyliert und das freie Pyrrol **418** entsteht. Für Verbindungen, welche ein Anion gut stabilisieren können, wie z.B. Pyrrole oder ähnliche Heteroaromaten, wird Reaktionsweg **A** als der wahrscheinlichere angenommen (Schema 114).<sup>[143]</sup>



**Schema 114:** Mögliche Reaktionswege für die Entschützung.

Die Untersuchung der *N*-Boc-Entschützung an Heteroaromaten wurde auch von Coudert *et al.* durchgeführt.<sup>[144]</sup> Anstelle von Wasser wurde hierbei TBAF für die Entschützung genutzt. Beide Gruppen haben einen ähnlichen Mechanismus formuliert. Boc-Indol (**425**) wurde unter Zusatz von TBAF und Erwärmung zu Indol (**426**) umgewandelt. Wenn nun ein zweites Amin im Molekül vorhanden ist, welches ebenfalls Boc-geschützt ist, wie in Indol **427**, dann sollten beide Amine entschützt werden, wenn Reaktionsweg **B** vorherrschen würde. Das passiert jedoch nicht, da aus **427** Indolderivat **428** gebildet wurde. Es wurde nur das aromatische und nicht das aliphatische Stickstoffatom entschützt. Diese Selektivität kann durch Reaktionsweg **A** erklärt werden, da beim aromatischen Stickstoffatom eine Stabilisierung des

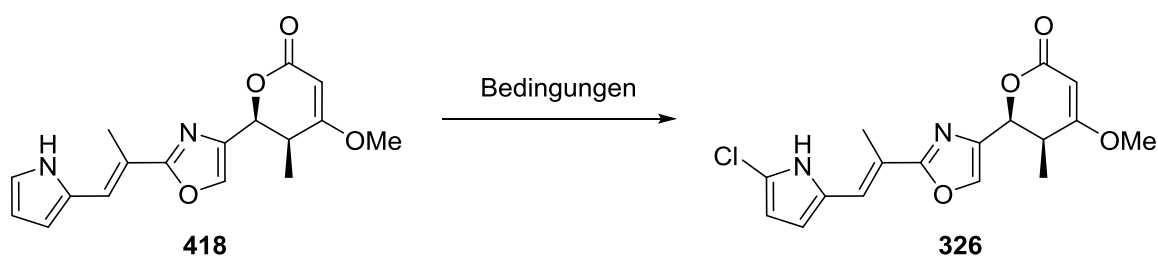
entstehenden Anions durch das aromatische System erfolgt, welche beim aliphatischen Amin nicht auftritt (Schema 115).



Schema 115: Boc-Entschützung mit TBAF.

Durch die erfolgreiche Entschützung und der Bildung von **418**, stellt die Chlorierung des Pyrrolrings von **418** den letzten synthetischen Schritt in der Synthese von Pyrronazol B (**326**) dar. Da Pyrronazol B (**326**) ein 2,5-disubstituierten Pyrrolring aufweist, wurde eine elektrophile aromatische Substitution genutzt, um diesen Ring zu chlorieren. Als Quelle für Chlorkationen wurde *N*-Chlorsuccinimid (NCS) verwendet. Die Chlorierung wurde bei RT für 24 h in unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt (Tabelle 13). Dabei wurden mit den getesteten Lösungsmitteln vergleichbare Ausbeuten erhalten (Einträge 1 – 4), wobei THF mit 23% die höchste Ausbeute der getesteten Lösungsmittel lieferte (Eintrag 1).

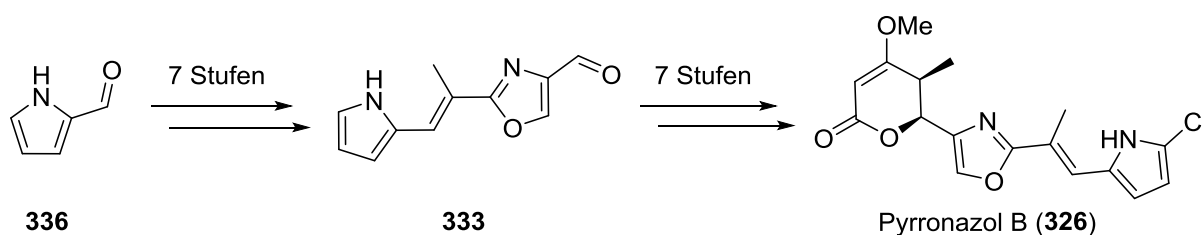
**Tabelle 13:** Chlorierung des Pyrrolrings.



Eintrag	Lösungsmittel	Resultat <sup>a</sup>
1	THF	23%
2	Aceton	20%
3	Pyridin	22%
4	THF/Pyridin	21% <sup>b</sup>

a) Reaktionsbedingungen: **418** (1,0 Äq.); NCS (1,0 Äq.), RT, 24 h; b) THF : Pyridin = 19 : 1

Mit der Chlorierung von Pyrrol **418** wurde die Synthese von Pyrronazol B (**326**) erfolgreich abgeschlossen. Ausgehend von Pyrrolcarbaldehyd **336** konnte Kernstruktur **333** in sieben Stufen mit einer Ausbeute von 24 % dargestellt werden. Weitere sechs Stufen folgten zur erfolgreichen Synthese von Pyrronazol B (**326**). Damit wurde Pyrronazol B (**326**) mit einer Gesamtanzahl von 14 Stufen und einer Gesamtausbeute von 0,8% synthetisiert (Schema 116).<sup>[133]</sup>

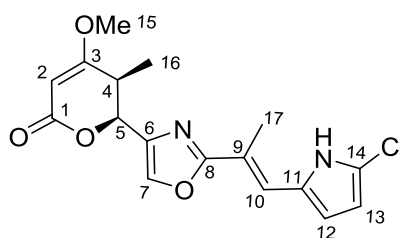


**Schema 116:** Zusammenfassung der Totalsynthese von Pyrronazol B.

### 3.2.5 Vergleich der NMR-Daten von Pyrronazol B

Das synthetische Pyrronazol B (**326**) wurde mit dem authentischen verglichen. Dafür wurden die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren der beiden Substanzen gegenübergestellt (Tabelle 14). Die erhaltenen Signale sowohl der  $^1\text{H}$ - als auch der  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektren des synthetischen Pyrronazol B (**326**) stimmen mit denen der authentischen Verbindung überein.

**Tabelle 14:** NMR-Daten für das authentische und synthetische Pyrronazol B (**326**).



Nr.	Authentisches Pyrronazol B					Synthetisches Pyrronazol B				
	$^{13}\text{C}$	$\text{m}^{\text{b}}$	$^1\text{H}^{\text{a}}$	$\text{m}$	$J$ [HZ]	$^{13}\text{C}$	$\text{m}^{\text{d}}$	$^1\text{H}^{\text{c}}$	$\text{m}$	$J$ [HZ]
1	166,4	C	-	-	-	166,6	C	-	-	-
2	89,1	CH	5,16	s	-	89,3	CH	5,16	s	-
3	178,8	C	-	-	-	179,0	C	-	-	-
4	35,9	CH	2,91	qd	7,0; 3,4	36,1	CH	2,90	m	-
5	75,4	CH	5,52	dd	3,4; 1,5	75,6	CH	5,51	q	1,6
6	138,2	C	-	-	-	138,4	C	-	-	-
7	135,7	CH	7,71	d	1,5	135,8	CH	7,71	d	1,4
8	164,7	C	-	-	-	164,8	C	-	-	-
9	118,5	C	-	-	-	118,7	C	-	-	-
10	121,1	CH	7,21	m	-	121,2	CH	7,20	s	-
11	128,7	C	-	-	-	128,9	C	-	-	-
12	113,3	CH	12	t	3,4	113,6	CH	6,42	t	3,4
13	108,8	CH	6,17	dd	3,8; 2,6	108,9	CH	6,16	q	2,1
14	117,1	C	-	-	-	117,2	C	-	-	-
15	56,4	$\text{CH}_3$	3,80	s	-	56,5	$\text{CH}_3$	3,79	s	-
16	11,6	$\text{CH}_3$	1,01	d	7,2	11,7	$\text{CH}_3$	1,00	d	7,2
17	14,8	$\text{CH}_3$	2,34	d	1,1	15,0	$\text{CH}_3$	2,34	d	1,1
NH	-	-	8,47	s	br	-	-	8,30	s	br

a)  $^1\text{H}$  300 und 600 MHz. b)  $^{13}\text{C}$  75 MHz Zuordnung mittels DEPT und HMQC. c)  $^1\text{H}$  500 MHz. d)  $^{13}\text{C}$  125 MHz

Diese Arbeit

R. Müller, M. Stadler et al.

500 MHz, CDCl<sub>3</sub>.

400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

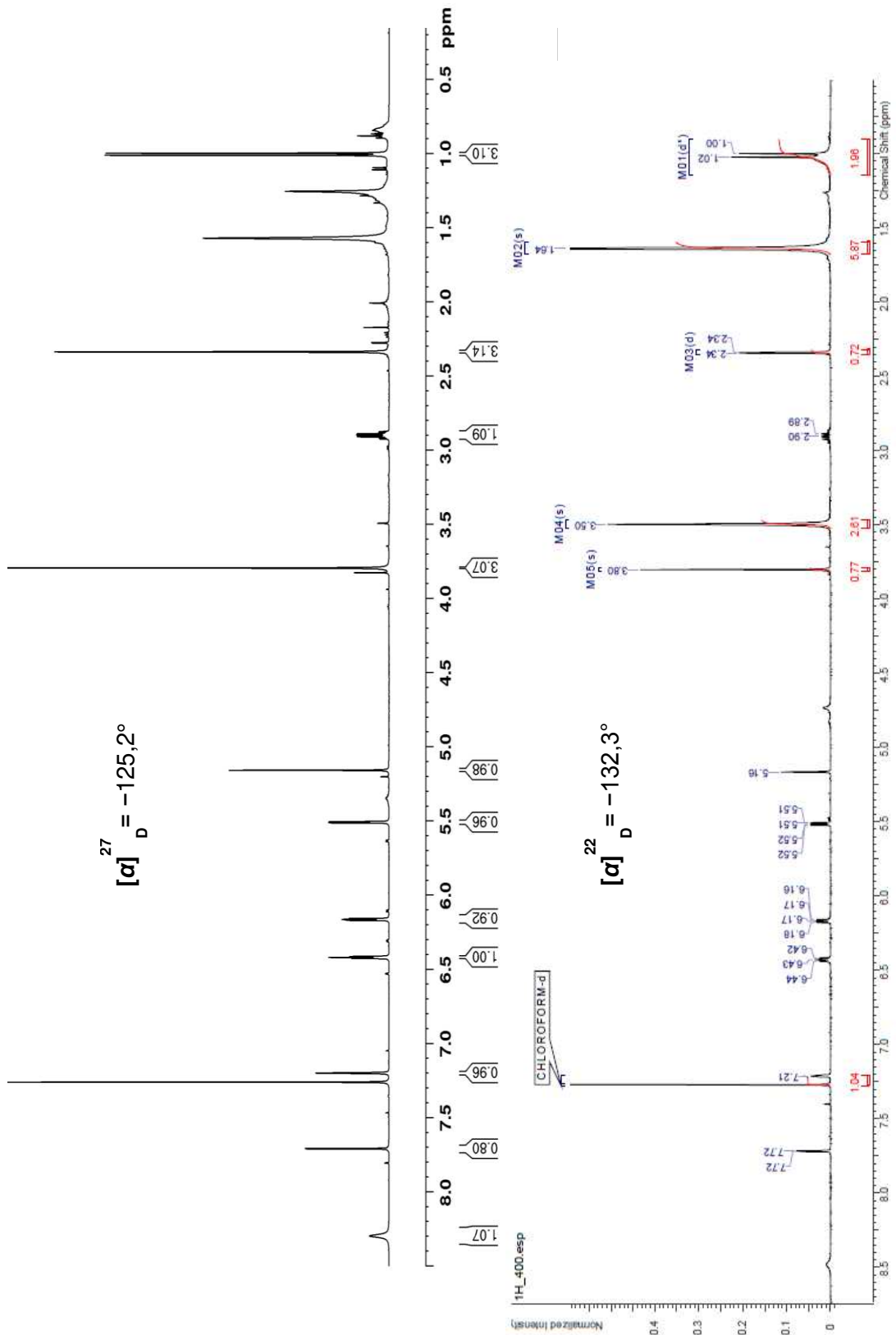


Abbildung 54: Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR Spektren.



Diese Arbeit.

R. Müller, M. Stadler et al.

125 MHz, CDCl<sub>3</sub>.

125.8 MHz, CDCl<sub>3</sub>

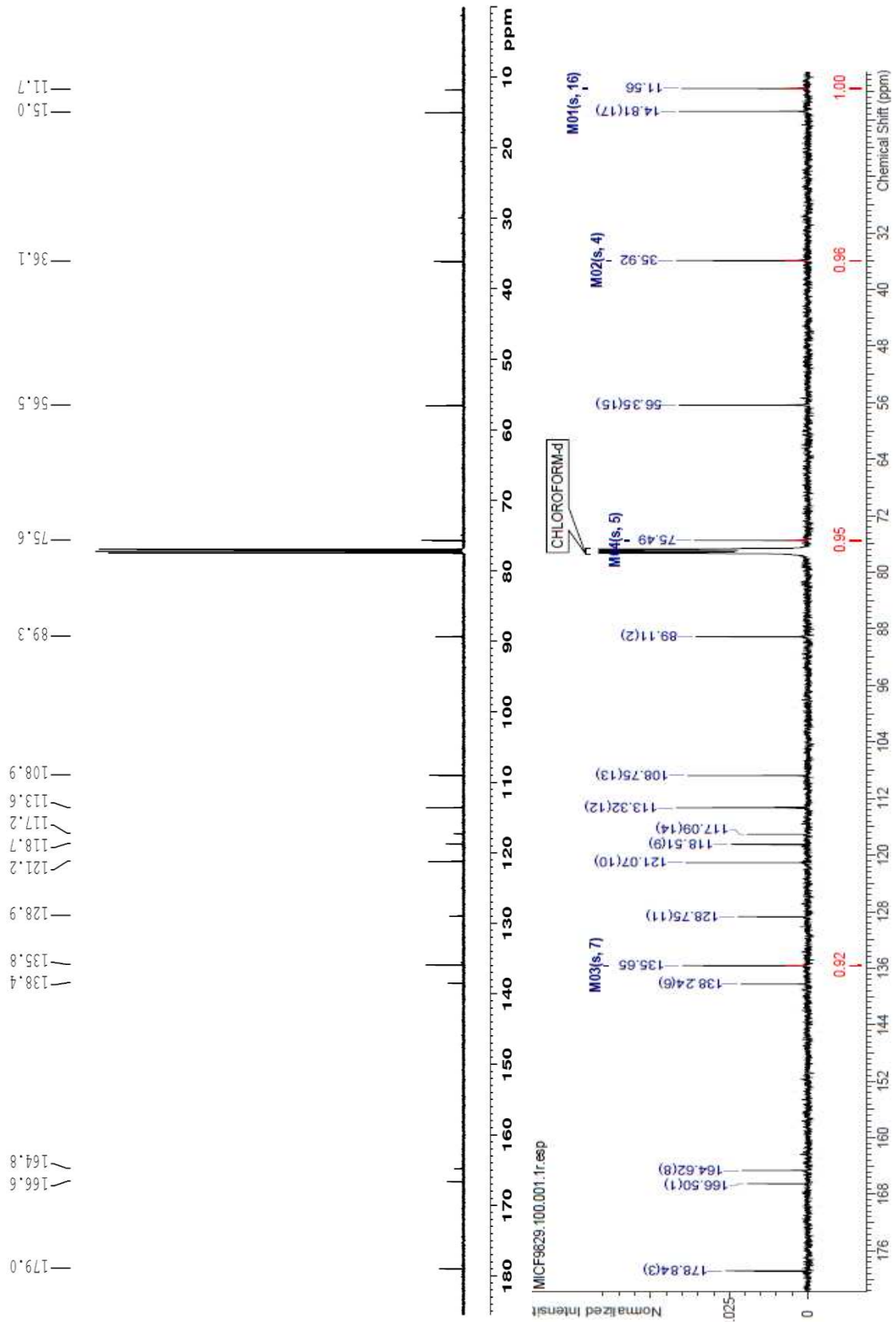
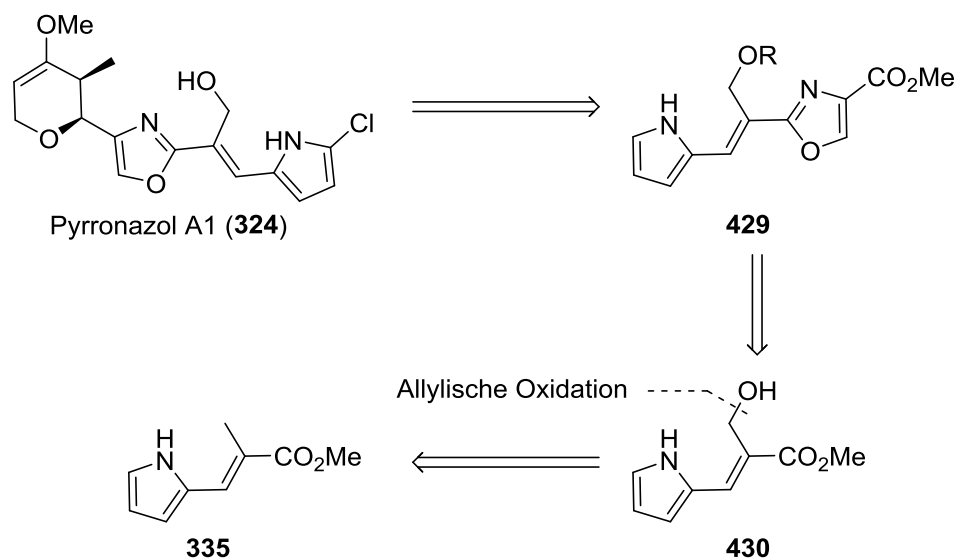


Abbildung 55: Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR Spektren.

### 3.3 Studien zur Totalsynthese von Pyrronazol A1

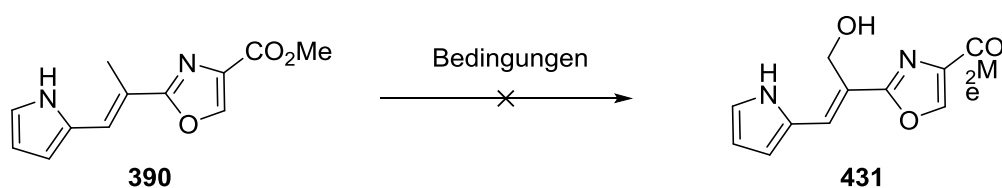
Nach der erfolgreichen Synthese von Pyrronazol B (**326**) sollte nach der gleichen Methode Pyrronazol A1 (**324**) synthetisiert werden. Hierfür sollte die Hydroxygruppe zunächst nach der Bildung von Oxazol **390** eingeführt werden, wodurch Alkohol **429** gebildet werden sollte. Da die gewünschte Position allylisch ist, sollte zunächst die klassische Riley-Oxidation durchgeführt werden. Als Alternative wurde auch eine Riley-Oxidation auf der Stufe von Alken **335** erwogen, was zu Alkohol **430** führt (Schema 117).



Schema 117: Zweite Retrosynthese von Pyrronazol A1 (**324**).

Für die allylische Oxidation der Methylgruppe wurden unterschiedliche Bedingungen getestet, um **390** in Alkohol **431** zu überführen (Tabelle 15). Zuerst wurde **390** mit  $\text{SeO}_2$  in EtOH behandelt, was zu keinem Umsatz führte (Eintrag 1). Auch der Zusatz von *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) führte nicht zum gewünschten Produkt, stattdessen kam es zur Zersetzung des Startmaterials. Die allylische Oxidation mit  $\text{CrO}_3$  und 3,5-Dimethylpyrazol (3,5-DMP) erzielte nur die Zersetzung des Startmaterials (Eintrag 3), ähnlich wie die Wohl-Ziegler-Oxidation mit NBS und AIBN (Eintrag 4).

Tabelle 15: Bedingungen der allylischen Oxidationen.

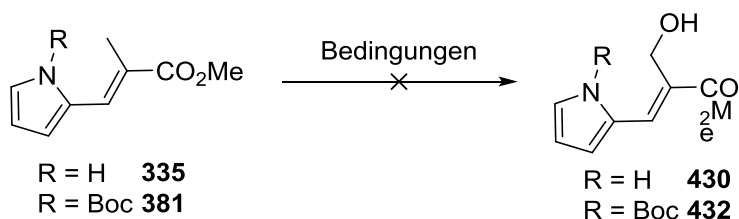


Eintrag	Oxidationsmittel	Lösungsmittel	Temperatur	Reaktionszeit	Resultat <sup>a</sup>
1	SeO <sub>2</sub>	EtOH	80 °C	18 h	Keine Reaktion
2	SeO <sub>2</sub> , TBHP	EtOH	0 °C auf RT	19 h	Zersetzung
3	CrO <sub>3</sub> , 3,5-DMP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	1 h	Zersetzung
4	AIBN, NBS	CHCl <sub>3</sub>	RT	1 min	Zersetzung

a) Reaktionsbedingungen: **390** (1,0 Äq.), Oxidationsmittel (1,0 Äq.)

Da mit Oxazol **390** keine allylische Oxidation erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde als Alternative eine allylische Oxidation mit Alken **335** untersucht. Um eine mögliche Intervention des Pyrrolstickstoffatoms zu untersuchen, wurden parallel Versuche mit dem *N*-Boc-Alken **381** durchgeführt, wodurch die korrespondierenden Alkohole **430** und **432** gebildet werden sollten (Tabelle 16). Die Riley Oxidationen und die Wohl-Ziegler-Reaktion wurden an Boc-geschützten Pyrrolen von Göran Schulz untersucht. Seine Ergebnisse wurden dann durch Versuche an den ungeschützten Pyrrolen erweitert. Ähnlich wie bei den Oxidationen an **390**, konnte kein Umsatz von **335/381** mit SeO<sub>2</sub> beobachtet werden (Einträge 1 und 5). Der Zusatz von TBHP zu SeO<sub>2</sub> verursachte in beiden Fällen den Zerfall des Startmaterials (Einträge 2 und 6). Sowohl die Oxidation mit CrO<sub>3</sub>•3,5-DMP (Einträge 3 und 7) und die Wohl-Ziegler-Reaktion führten zur Zersetzung der Startmaterialien (Einträge 4 und 8). Diese Befunde führten dazu, dass die allylischen Oxidationen der Methylgruppe, zur Synthese von Pyrronazol A1 (**324**), nicht mehr weiterverfolgt wurden. Stattdessen wurde nach alternativen Reaktionen gesucht.

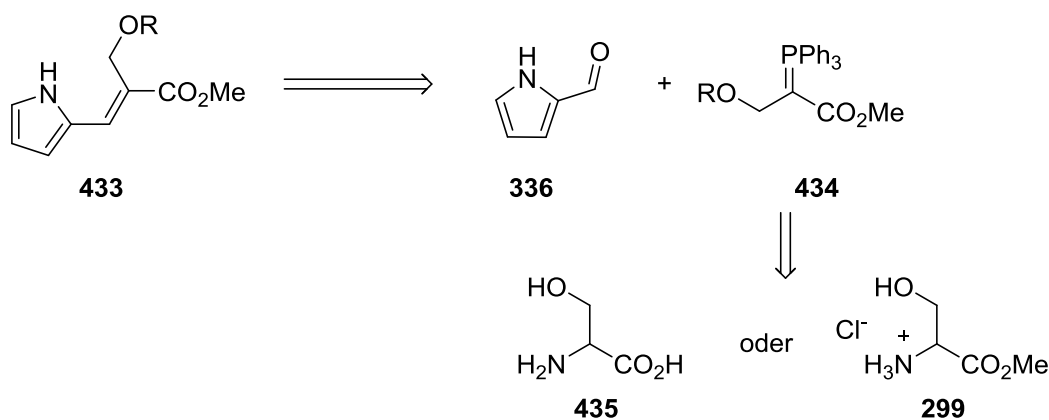
**Tabelle 16:** Bedingungen der allylischen Oxidationen.



Eintrag	R	Reagenz	Lösungs- mittel	Temperatur	Reaktions- zeit	Resultat <sup>a</sup>
1	H	SeO <sub>2</sub>	EtOH	80 °C	18 h	Keine Reaktion
2	H	SeO <sub>2</sub> , TBHP	EtOH	0 °C auf RT	5 min	Zersetzung
3	H	CrO <sub>3</sub> , 3,5- DMP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	1 h	Zersetzung
4	H	AIBN, NBS	CHCl <sub>3</sub>	RT	1 min	Zersetzung
5	Boc	SeO <sub>2</sub>	EtOH	RT	48 h	Keine Reaktion
6	Boc	SeO <sub>2</sub> , TBHP	EtOH	0 °C auf RT	48 h	Keine Reaktion
7	Boc	CrO <sub>3</sub> , 3,5- DMP	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0 °C	1 h	Zersetzung
8	Boc	AIBN, NBS	CHCl <sub>3</sub>	RT	1 min	Zersetzung

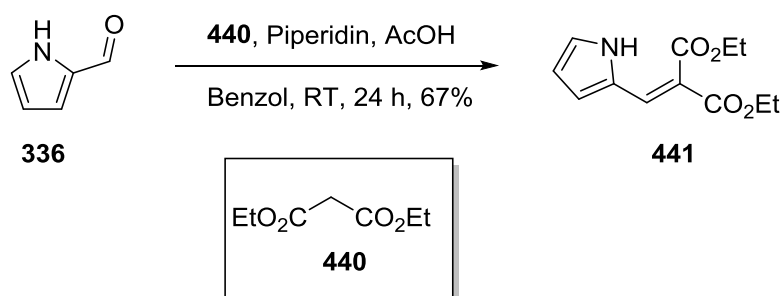
a) Reaktionsbedingungen: **335/381** (1,0 Äq.), Oxidationsmittel (1,0 Äq.)

Als Alternative wurde zunächst die Modifikation der Wittig-Reaktion durchgeführt. Hierfür sollte Alken **433** aus **336** und dem modifizierten Wittig-Ylen **434** gebildet werden. Dabei sollte **434** aus D/L-Serin (**435**) bzw. Ester **299** gebildet werden (Schema 118).



**Schema 118:** Retrosynthetische Analyse der Wittig-Olefinierung zur Bildung von **433**.

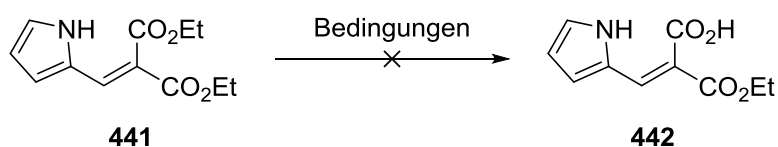




Schema 119: Knoevenagel-Kondensation zwischen **336** und **440**.

Anschließend sollte eine selektive Hydrolyse durchgeführt werden. Dabei wurde Diester **441** mit verschiedenen Lewissäuren behandelt (Tabelle 18). Die Verwendung der unterschiedlichen Lewissäuren wie  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,<sup>[145]</sup>  $\text{AlCl}_3$  und auch der Base  $\text{LiOH}$  führten alle zum Zerfall des Startmaterials.

Tabelle 18: Bedingungen der selektiven Hydrolyse.

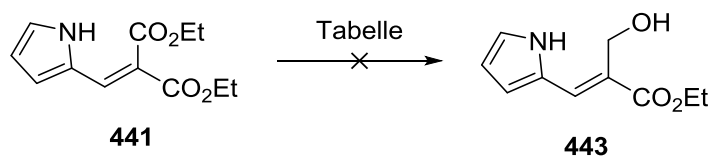


Eintrag	Reagenz	Resultat <sup>a</sup>
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Zersetzung
2	$\text{AlCl}_3$	Zersetzung
3	$\text{LiOH}$	Zersetzung <sup>b</sup>

a) Reaktionsbedingungen: **441** (1,0 Äq.), Reagenz (1,1 Äq.),  $\text{CHCl}_3$ , RT, 2 h; b)  $\text{KX}$  (1,0 Äq.),  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ , 24 h

Da eine selektive Hydrolyse unter diesen Bedingungen erfolglos verlief, wurden Versuche unternommen eine selektive Reduktion durchzuführen. Hierfür wurde **441** mit unterschiedlichen Reduktionsmitteln behandelt (Tabelle 19). Als Reduktionsmittel wurden  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$  und DIBAL-H eingesetzt.  $\text{LiAlH}_4$  und  $\text{LiBH}_4$  wurden dabei mit nur 0,5 Äquivalenten im Unterschuss zugegeben, um eine doppelte Reduktion zu vermeiden. Bei keiner Reaktion konnte das gewünschte Produkt erhalten werden, stattdessen kam es zur Zersetzung des Startmaterials (Einträge 1-5).

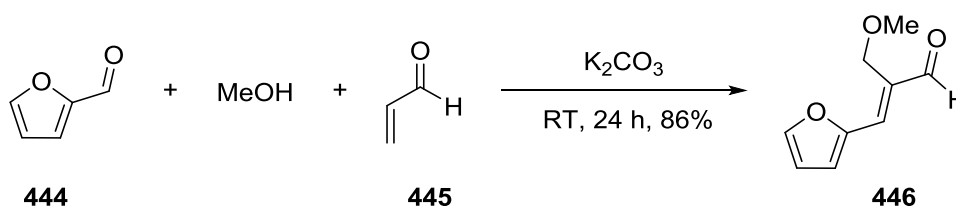
**Tabelle 19:** Bedingungen der Reduktionsreaktionen.



Eintrag	Reduktionsmittel	Temperatur	Resultat <sup>a</sup>
1	LiAlH <sub>4</sub>	0 °C	Zersetzung
2	LiAlH <sub>4</sub>	-78 °C	Zersetzung
3	DIBAL-H	-78 °C	Zersetzung <sup>b</sup>
4	LiBH <sub>4</sub>	0 °C	Zersetzung
5	LiBH <sub>4</sub>	-78 °C	Zersetzung

a) Reaktionsbedingungen: **441** (1,0 Äq.), Reduktionsmittel (0,5 Äq.), THF, 1,5 h; b) DIBAL-H (2,0 Äq.)

Da auch diese Versuche zu keinem Erfolg führten, wurde eine andere Methode verwendet, um das gewünschte Strukturmotiv **443** zu bilden. Hierfür wurde eine Multikomponentenreaktion genutzt, welche an Fufural (**444**) beschrieben wurde. Hierbei reagiert Fufural (**444**) mit Acrolein (**445**) in Methanol unter Zusatz von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bei RT nach einer Reaktionszeit von 24 h zu Alken **446** (Schema 120).<sup>[146]</sup>



**Schema 120:** Multikomponentenreaktion an Fufural (**444**) mit Acrolein (**445**) zur Bildung von Alken **446**.

Diese Multikomponentenreaktion wurde auf Pyrrolcarbaldehyd (**336**) übertragen. Hierfür wurde **336** mit Alkoholen **447-450** in THF mit Acrylsäuremethylester (**451**) oder **445** und den Basen K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oder DBU zuerst bei RT dann bei 50 °C über 48 h reagieren gelassen (Tabelle 20). Zuerst wurden die Reaktionen mit **451** als Elektrophil untersucht (Einträge 1-4). Nachdem bei diesen Substraten kein Umsatz beobachtet wurde, wurde Acrolein als stärkeres Elektrophil eingesetzt, jedoch erfolglos (Einträge 5-8). Danach wurde die Base zu DBU gewechselt, jedoch konnte auch hier kein Umsatz beobachtet werden, weder mit **451** noch mit **445** (Einträge 9-16).





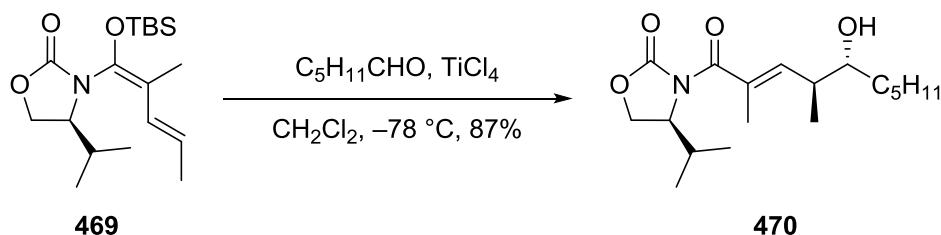


Es wurde zunächst vermutet, dass das freie Amin des Pyrrols Einfluss auf die Reaktion nimmt. Um das auszuschließen, wurden diese Reaktionen unter den gleichen Bedingungen am Boc-geschützten Pyrrolcarbaldehyd (**460**) durchgeführt (Tabelle 21). Auch hier wurde weder mit **445** noch mit **451** Umsatz beobachtet. Auch die Verwendung von DBU erzielte keinen Erfolg.

Da auch mit diesen Multikomponentenreaktionen keine Erfolge hinsichtlich der Synthese von Pyrronazol A1 (**324**) erzielt wurden, wurde die Synthese dieser Verbindung abgebrochen. Mit den beschriebenen Methoden wurde kein Zugang zur Synthese von Pyrronazol A1 (**324**) entwickelt.

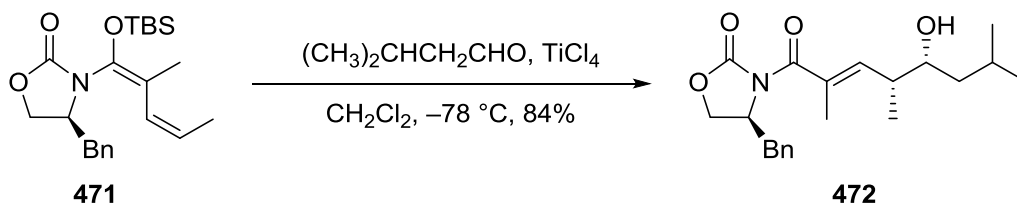
### 3.4 Studien zur *syn*-selektiven Mukaiyama-Aldolreaktion

Ein weiteres Thema, welches in dieser Arbeit behandelt wurde, ist die *syn*-selektive Kobayashi-Aldolreaktion. Bei der von Kobayashi entwickelten Aldolreaktion handelt es sich um eine vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion (VMAR), welche mit Evans-Auxiliar basierten *N,O*-Silylketenacetalen **469** in Gegenwart von  $\text{TiCl}_4$  und einem Aldehyd das *anti*-konfigurierte Produkt **470** bildet (Schema 121).<sup>[147]</sup> Die Konfiguration der Doppelbindung von **469** ist entscheidend für die *anti*-Selektivität.



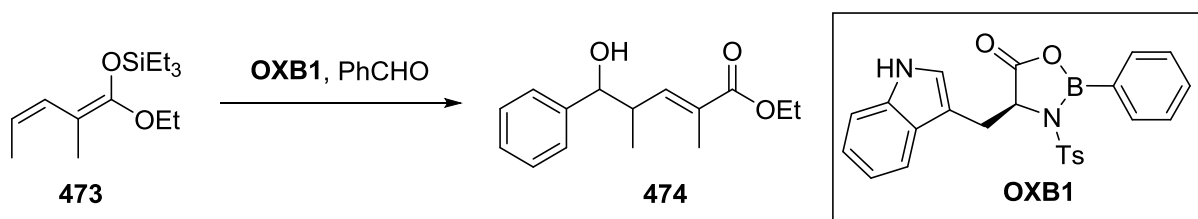
Schema 121: Kobayashi-Aldolreaktion.

Im Gegensatz dazu haben Symkenberg und Kalesse ein Protokoll zur *syn*-selektiven Kobayashi-Aldolreaktion entwickeln können. Hierfür wurde das Evans-Auxiliar basierende *N,O*-Silylketenacetal **471** entwickelt, welche eine (*Z*)-Doppelbindungsgeometrie aufweist und somit zur *syn*-Konfiguration im Aldolprodukt **472** führt (Schema 122).<sup>[148]</sup>



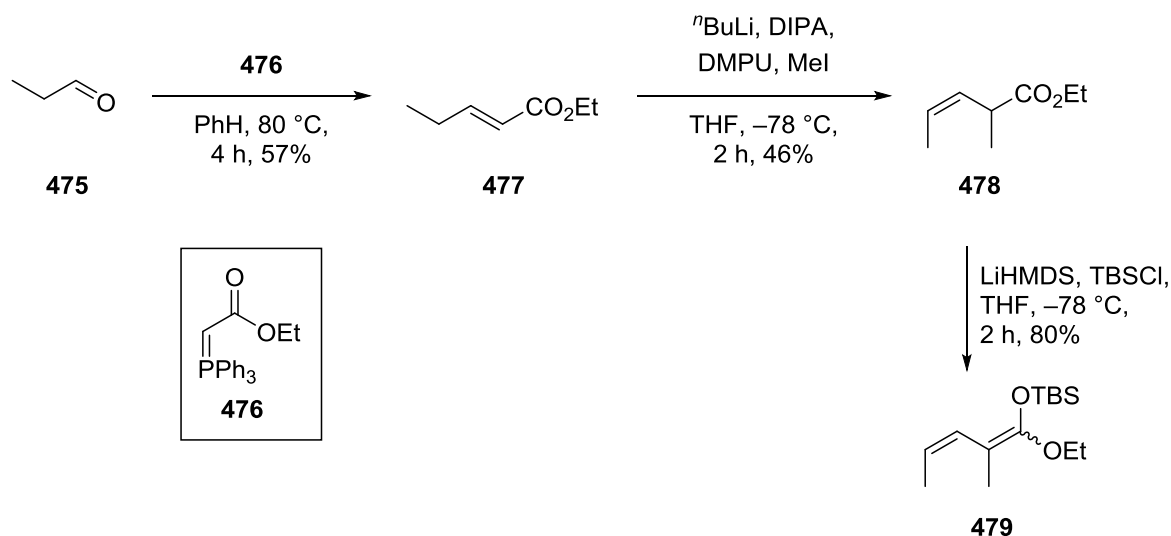
Schema 122: Von Symkenberg und Kalesse entwickelte *syn*-selektive Kobayashi-Aldolreaktion.

In beiden Reaktionen werden Diastereoselektivitäten von über 95% erreicht. Ein weiterer Vorteil ist, dass Ketenacetale **469** und **471** sowohl gut lagerbar, als auch unempfindlich gegenüber Luft oder Wasser sind, wodurch die Handhabung recht einfach ist. Der große Nachteil liegt wie bei allen Auxiliar-unterstützten Reaktionen in der Atomökonomie und der Stufenzahl. Zuerst wird ein großer Rest eingefügt, welcher die Reaktion steuert. Dieser muss nach der Reaktion wieder entfernt werden. Aufgrund dieser Tatsachen wurden Untersuchungen zu einfacheren vinylogen Mukaiyama-Aldolreaktionen durchgeführt. Der Anspruch war hierbei eine Alternative zur Kobayashi-Aldolreaktion zu finden, um dieselben Strukturmodule aufzubauen. Weiterhin sollte statt einem chiralen Auxiliar nun eine chirale Lewisäure eingesetzt werden (Schema 123).



**Schema 123:** Vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion zur Darstellung der Kobayashi Struktur motive.

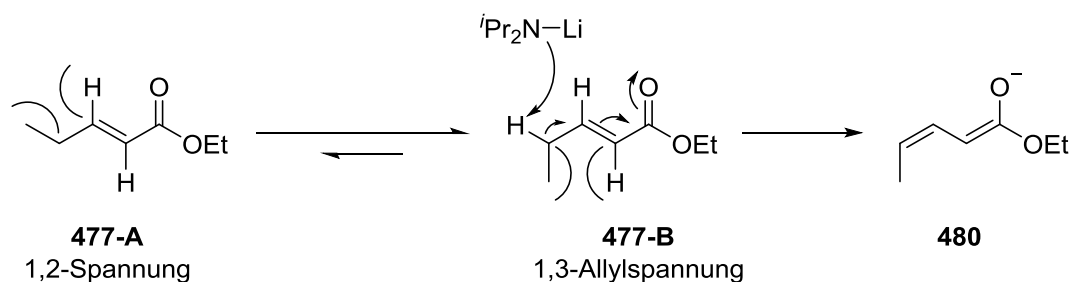
Ketenacetale wie **473** sind nicht gut lagerbar und können daher nicht kommerziell erworben werden. Der erste Schritt der Synthese ist eine Wittig-Olefinierung von Propanal (**475**) mit Wittig-Ylen **476** in Benzol bei 80 °C für 4 h, wodurch Alken **477** mit einer Ausbeute von 57% erhalten wurde. Anschließend erfolgte eine Methylierung in der  $\alpha$ -Position. Dafür wurde **477** mit LDA, welches *in situ* aus  $^n\text{BuLi}$  und  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  gebildet wurde, in Gegenwart von DMPU bei -78 °C deprotoniert und anschließend mit MeI über 2 h methyliert. Ester **478** konnte mit einer Ausbeute von 46% erhalten werden. Abschließend erfolgte die Bildung von Ketenacetal **479**. Dieses wurde durch erneute Deprotonierung von **478** mit LiHMDS und anschließender Zugabe von TBSCl mit einer Gesamtausbeute von 80% gebildet. Hierbei ist anzumerken, dass dabei ein Produktgemisch erhalten wurde, welches aus den unterschiedlichen Doppelbindungsisomeren besteht und nicht getrennt werden konnte (Schema 124).



**Schema 124:** Synthese von Ketenacetal **479**.

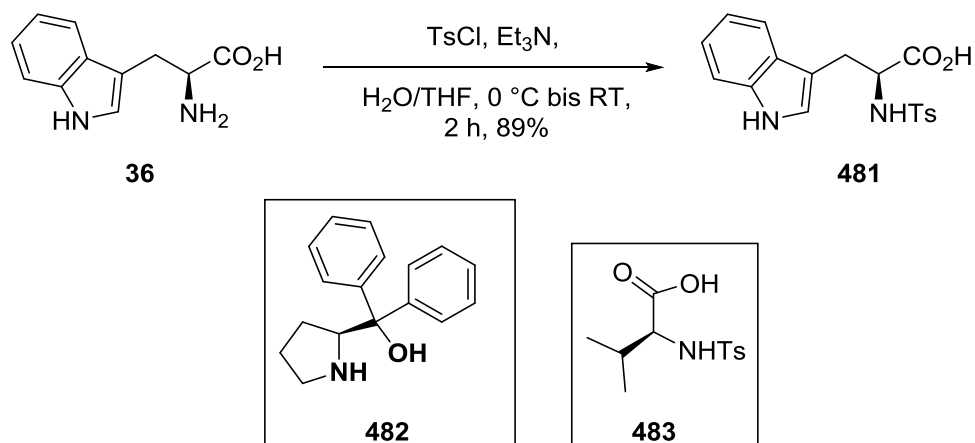
Bei der Methylierung von **477** wird das sterisch anspruchsvollere (*Z*)-Alken **478** anstelle eines sterisch günstigeren (*E*)-Alkens gebildet. Dieser Befund kann durch Betrachtung des Deprotonierungsschrittes rationalisiert werden. Hierfür werden die beiden Konformere **477-A** und **477-B** betrachtet.<sup>[149]</sup> In diesen Konformeren gibt es eine sterische Hinderung zwischen der endständigen Methylgruppe und jeweils einem Proton der Doppelbindung. In Konformer **477-A** kommt es zu einer 1,2-Allylspannung und in **477-B** zu einer 1,3-Allylspannung. Dabei ist Konformer **477-B** mit der 1,3-Allylspannung das begünstigte, wodurch aus diesem die

Deprotonierung und die Bildung von Esterenolat **480** erfolgt (Schema 125). Ausgehend von **480** kommt es dann zur Methylierung in  $\alpha$ -Position und zur Bildung von **478**.



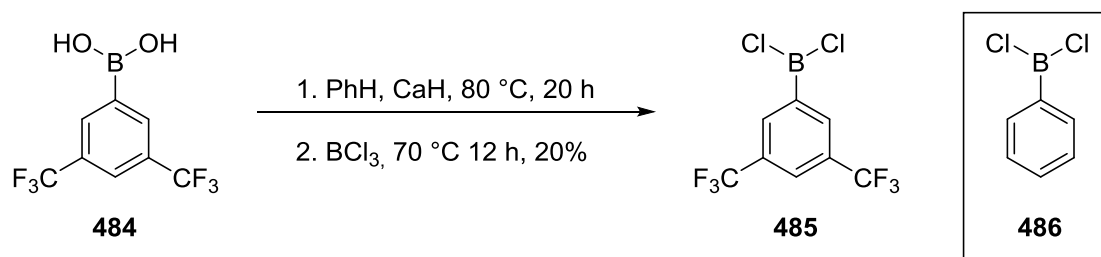
**Schema 125:** Stereochemische Betrachtung der Doppelbindungsgeometrie bei der Deprotonierung.

Danach wurden die Oxazaborolidinone vorbereitet. Hierfür wurde L-Tryptophan (**36**) mit TsCl und Et<sub>3</sub>N in einem H<sub>2</sub>O/THF Gemisch bei RT für 2 h behandelt, was zur Bildung von L-N-Tosyltryptophan (**481**) mit einer Ausbeute von 89% führte. Weitere Aminosäurederivate, welche genutzt wurden, waren Prolinderivat **482** und L-N-Tosylvalin (**483**) (Schema 126).



**Schema 126:** Tosylierung von L-Tryptophan und weitere Aminosäurederivate.

Weiterhin wurde Boronsäure **484** in zwei Stufen zu Bordichlorid **485** mit einer Ausbeute von 20% umgewandelt. Zuerst wurde eine Kondensation der Boronsäure in Benzol mit CaH bei 80 °C über 20 h durchgeführt, gefolgt von einer Chlorierung mit BCl<sub>3</sub> bei 70 °C über 12 h. Die Lewisäure **485** lässt sich schwer lagern und ist sehr reaktiv. Als Alternative dazu wurde Dichlorophenylboran (**486**) verwendet (Schema 127).



**Schema 127:** Synthese der Lewisäure **485** und die Alternative **486**.

Für die Testversuche wurden die unterschiedlichen Oxazaborolidinone (**OXB**) kurz vor der Reaktion gebildet, indem das jeweilige Aminosäurederivat mit dem jeweiligen Bordichlorid umgesetzt wurde. Die ersten Versuche wurden mit **OXB1-4** durchgeführt (Abbildung 56).

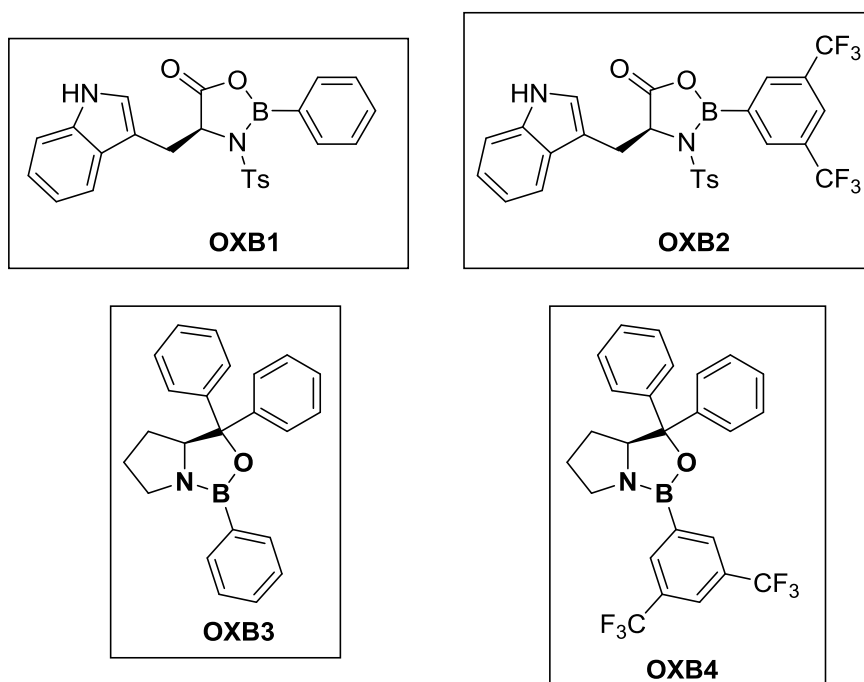
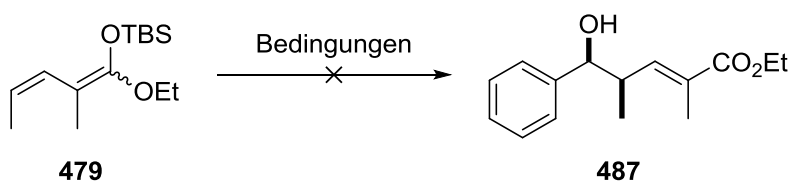


Abbildung 56: Die verschiedenen **OXB**.

Anschließend wurde die Reaktion mit dem jeweiligen **OXB** durchgeführt. In den ersten Versuchen wurde Benzaldehyd genutzt (Tabelle 22). Die Oxazaborolidinone wurden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei RT und einer Reaktionszeit von 1 h gebildet. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, was zur Bildung eines Feststoffes führte. Daraufhin wurde die Aldolreaktion durchgeführt, indem frisch destillierter Benzaldehyd in Gegenwart der Lewisäure mit **479** bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in EtCN für 1 h zur Reaktion gebracht. In keinem Fall konnte das gewünschte Produkt erhalten werden, stattdessen kam es zur Zersetzung der Startmaterialien (Einträge 1-4).

**Tabelle 22:** Testreaktionen an Benzaldehyd **487**.

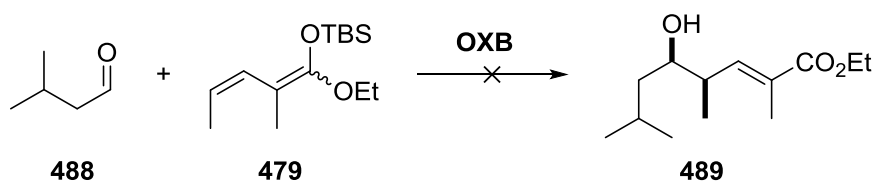


Eintrag	Lewisäure	Resultat <sup>a</sup>
1	OXB1	Zersetzung
2	OXB2	Zersetzung
3	OXB3	Zersetzung
4	OXB4	Zersetzung

a) Reaktionsbedingungen: **481/482** (1,0 Äq.), **485/486** (1,0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h dann Benzaldehyd (1,0 Äq.), **479** (2,0 Äq.), EtCN, -78 °C, 1 h

Eine weitere Versuchsreihe wurde mit Isovaleraldehyd (**488**) anstelle von Benzaldehyd durchgeführt. Zunächst wurden Tests mit **OXB3** und verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt (Tabelle 23). Auch mit unterschiedlichen Lösungsmitteln und Isovaleraldehyd (**488**) wurde nur Zersetzung der Startmaterialien beobachtet (Einträge 1-4).

**Tabelle 23:** Untersuchungen der Lösungsmittel für die Reaktion mit Isovaleraldehyd (**488**).



Eintrag	Lösungsmittel	Resultat <sup>a</sup>
1	EtCN	Zersetzung
2	<sup>n</sup> PrCN	Zersetzung
3	<sup>n</sup> BuCN	Zersetzung
4	THF	Zersetzung

a) Reaktionsbedingungen: **482** (1,0 Äq.), **486** (1,0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h dann **488** (1,0 Äq.), **479** (2,0 Äq.), -78 °C, 1 h

Für die nächsten Untersuchungen wurde zusätzlich Aminosäurederivat **483** eingesetzt, um **OXB5** und **OXB6** zu bilden (Abbildung 57).

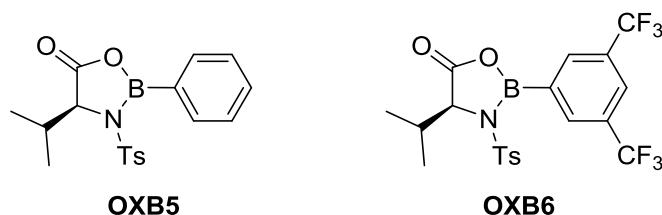
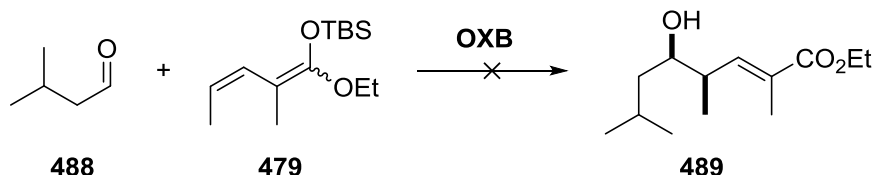


Abbildung 57: Von L-N-Toslyvalin (**482**) abgeleitete **OXB**.

Die verschiedenen **OXB** wurden anschließend in der Reaktion Isovaleraldehyd (**488**) eingesetzt (Tabelle 24). Auch hier konnte für die unterschiedlichen Oxazaborolidinone nur die Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden (Einträge 1-6).

Tabelle 24: Untersuchung des Einflusses der **OXB**.



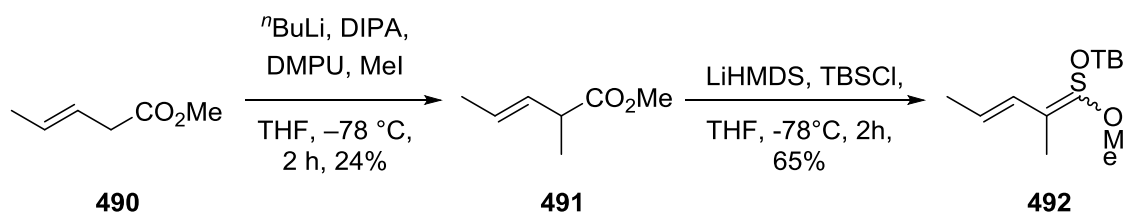
Eintrag	Lewisäure	Resultat <sup>a</sup>
1	OXB1	Zersetzung
2	OXB2	Zersetzung
3	OXB3	Zersetzung
4	OXB4	Zersetzung
5	OXB5	Zersetzung
6	OXB6	Zersetzung

a) Reaktionsbedingungen: **480/481/482** (1,0 Äq.), **484/485** (1,0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, danach **487** (1,0 Äq.), **478** (2,0 Äq.), <sup>n</sup>PrCN, -78 °C, 1 h

Da diese Reaktion mit Ketenacetal **479** zu keinem Erfolg geführt hat, wurden die Versuche an einem anderen Ketenacetal durchgeführt. Hierfür wurde der kommerziell erhältliche Ester **490** mit LDA, welches *in situ* aus <sup>n</sup>BuLi und <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NH gebildet wurde, in Gegenwart von DMPU bei -78 °C deprotoniert und anschließend mit MeI methyliert. Ester **491** konnte mit einer Ausbeute von 24% erhalten werden. Anschließend wurde durch erneute Deprotonierung mit LiHMDS und anschließender Zugabe von TBSCl Ketenacetal **492** mit einer Ausbeute von



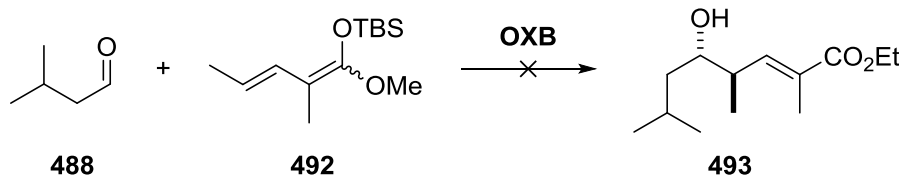
65% gebildet. Hierbei ist anzumerken, dass dabei ein Produktgemisch erhalten wurde, welches aus unterschiedlichen Doppelbindungsisomeren besteht und nicht getrennt werden konnte (Schema 128).



**Schema 128:** Synthese des Ketenacetals **492**.

Anschließend wurden die vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktionen mit **492** und **489** durchgeführt (Tabelle 25). Hier wurde die leichter zugängliche Lewisäure **486** verwendet. Aber auch mit diesem Ketenacetal und den unterschiedlichen **OXB** konnte keine erfolgreiche Bildung von Produkt **493** beobachtet werden, stattdessen kam es zum Zerfall der Startmaterialien (Einträge 1-3).

**Tabelle 25:** Untersuchungen der Reaktion mit **492**.



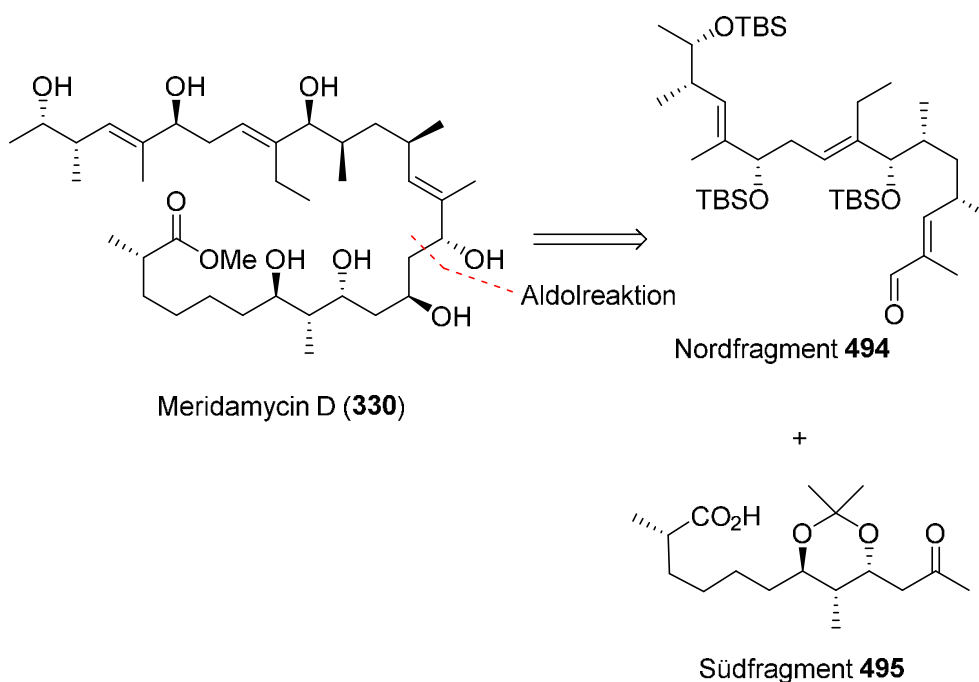
Eintrag	Lewisäure	Resultat <sup>a</sup>
1	OXB1	Zersetzung
2	OXB3	Zersetzung
3	OXB5	Zersetzung

a) Reaktionsbedingungen: **481/482/483** (1,0 Äq.), **486** (1,0 Äq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 1 h, **488** (1,0 Äq.), **491** (2,0 Äq.), <sup>n</sup>PrCN, -78 °C, 1 h

Anhand dieser Ergebnisse wurden die Arbeiten an diesem Thema beendet. Für die genutzten Substrate wurden keine Bedingungen für eine erfolgreiche vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion entwickelt.

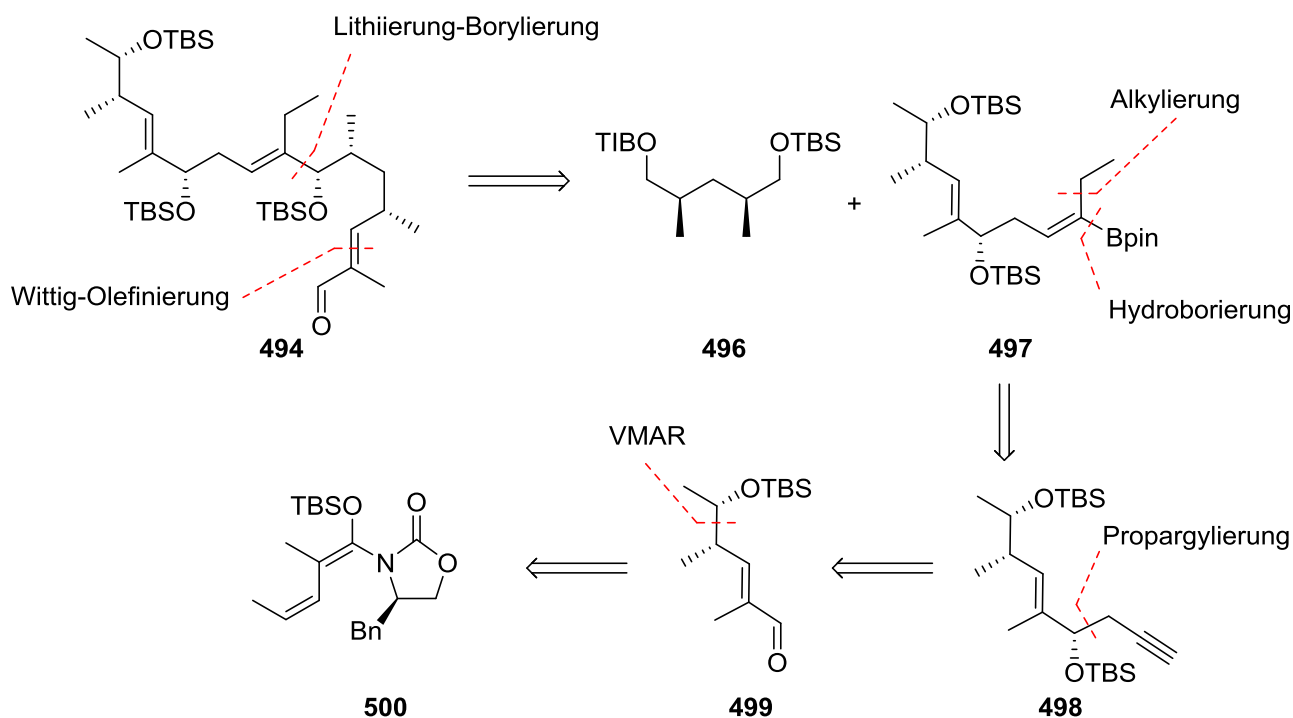
### 3.5 Studien zur Totalsynthese von Meridamycin D

Das letzte Themengebiet dieser Arbeit waren die Studien zur Totalsynthese des Polyketids Meridamycin D (**330**). Die vorangegangenen Studien zur *syn*-selektiven Mukaiyama-Aldolreaktion sollten einen einfachen Zugang zu Fragmenten von Meridamycin D (**330**) liefern. Der erste retrosynthetische Schnitt teilt **330** durch eine Aldolreaktion in zwei Fragmente. Diese sind Nordfragment **494** und Südfragment **495**. Diese beiden Moleküle wurden von Andi Kipper (Südfragment) und Dominik Göppert (Nordfragment) bearbeitet. Die Studien zur Synthese von Nordfragment **494** sind Teil dieser Arbeit (Schema 129).



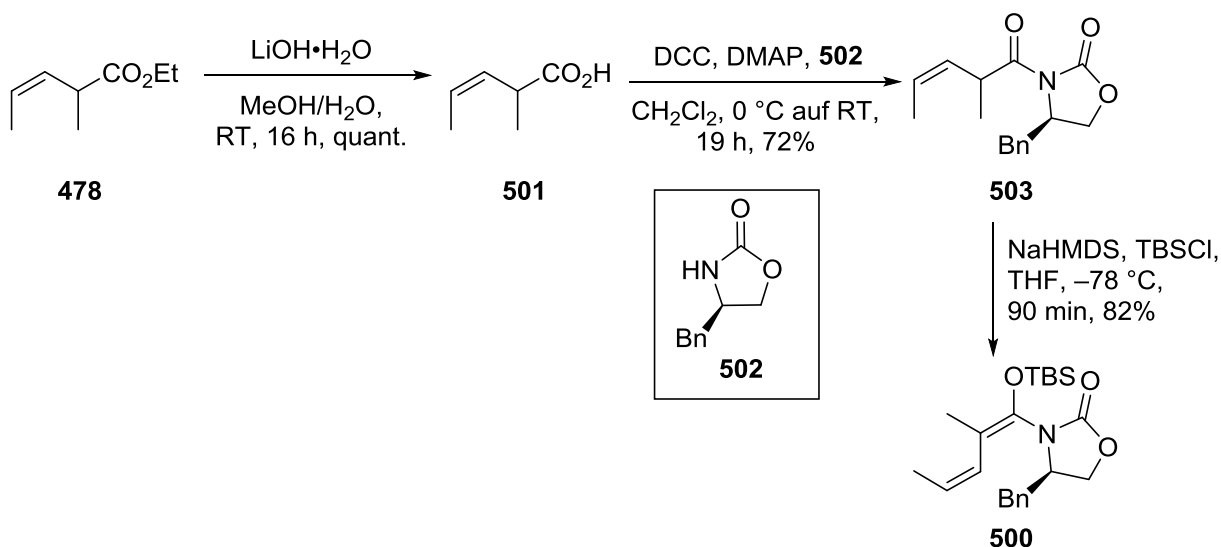
Schema 129: Retrosynthetischer Schnitt zur Spaltung von Meridamycin D (**330**) in zwei Fragmente.

Nordfragment **494** wurde wieder in zwei Fragmente geteilt, wobei diese über eine Lithierungs-Borylierungsreaktion verbunden werden sollten. Die Arbeiten zu Ester **496** wurden von Dr. Marius Aursnes übernommen, währenddessen Boronat **497** Bestandteil dieser Arbeit ist. **497** sollte durch eine Alkylierung gefolgt von einer Hydroborierung aus Alkin **498** synthetisiert werden. Ein möglicher Zugang zu **498** ist eine stereoselektive Propargylierung von Aldehyd **499**. Dieser sollte durch eine *syn*-selektive VMAR nach Symkenberg und Kalesse aus *N,O*-Ketenacetal **500** gebildet werden (Schema 130).



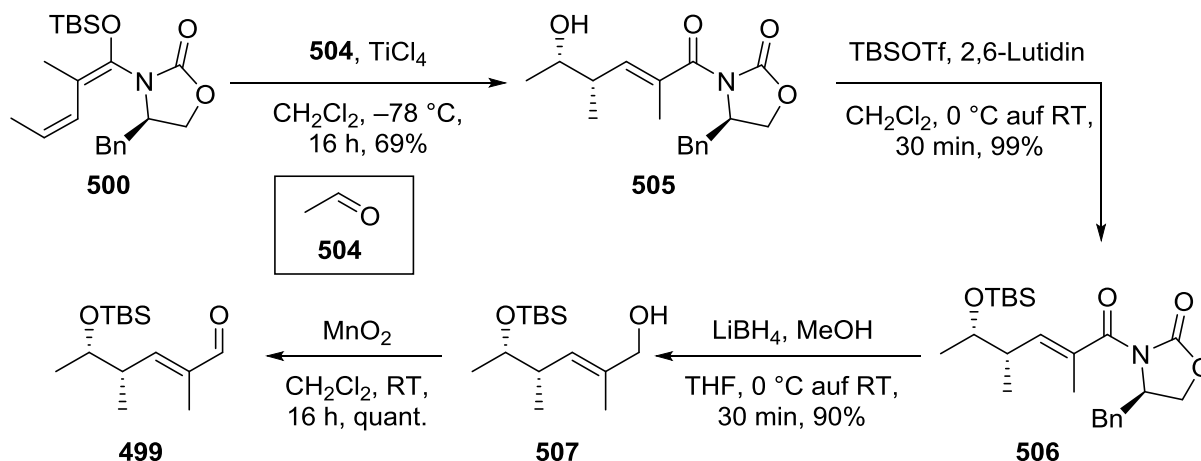
**Schema 130:** Retrosynthese von Nordfragment **494**.

Die folgenden Reaktionsschritte wurden bereits von Dr. Symkenberg entwickelt und von Dominik Göppert optimiert. Die Synthese von *N,O*-Ketenacetal **500** verläuft analog zur Synthese von *O,O*-Ketenacetal **479**. Ester **478** wurde mit LiOH·H<sub>2</sub>O verseift, wodurch Säure **501**, nach einer Reaktionszeit von 16 h, mit quantitativer Ausbeute gebildet wurde. **501** wurde mit DCC, 4-DMAP und **502** bei RT über 19 h zu Amid **503**, mit einer Ausbeute von 72%, umgesetzt. Abschließend erfolgte die Deprotonierung mittels NaHMDS und die Reaktion mit TBSCl in THF bei -78 °C über 90 min, wodurch Ketenacetal **500** mit einer Ausbeute von 82% gebildet wurde (Schema 131).



**Schema 131:** Bildung von Ketenacetal **500**.

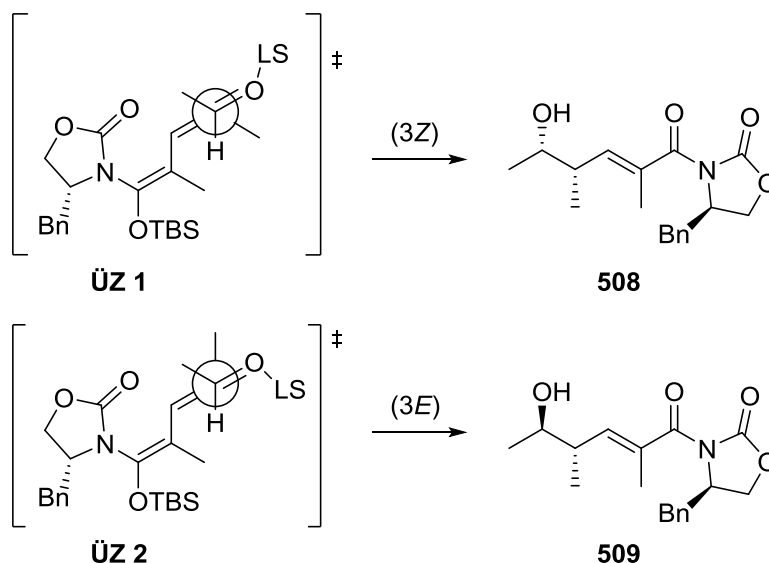
Durch säulenchromatographische Reinigung konnte **500** nicht von TBSOH, welcher als Nebenprodukt in dieser Reaktions gebildet wurde, getrennt werden. Reines Ketenacetal **500** ist ein weißer Feststoff, durch die Verunreinigung mit TBSOH lag jedoch eine trübe Lösung vor. Die einfachste Möglichkeit um das Nebenprodukt abzutrennen war eine gründliche Trocknung bei unter 1 mbar und 40 °C für 24 h. Im nächsten Schritt wurde mit Ketenacetal **500** eine *syn*-selektive VMAR, nach dem Protokoll von Symkenberg und Kalesse, durchgeführt.<sup>[148]</sup> Dabei wurde **500** mit Acetaldehyd (**504**) und TiCl<sub>4</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei -78 °C über einen Zeitraum von 16 h zur Reaktion gebracht. Aldolprodukt **505** wurde mit einer Ausbeute von 69% erhalten (Schema 132). Anschließend wurde mit TBSOTf und 2,6-Lutidin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei RT und einer Reaktionszeit von 30 min der entstandene Alkohol geschützt. Somit konnte TBS-Ether **506** mit einer Ausbeute von 99% erhalten werden. Hierbei ist anzumerken, dass in den vorhergehenden Vorschriften bei 0 °C eine Reaktionszeit von 4 h benötigt wurde. Durch die Erwärmung auf RT konnte diese auf 30 min verkürzt werden. Danach wurde eine reduktive Spaltung des Auxiliars durchgeführt. Hierfür wurde **506** mit LiBH<sub>4</sub> und MeOH in THF bei RT für 30 min behandelt, was zur Bildung von Alkohol **507** mit 90% Ausbeute führte. Auch hier konnte durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf RT eine Verkürzung der Reaktionszeit von 16 h auf 30 min erzielt werden. Der letzte Schritt war die Oxidation von **507** mittels MnO<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei RT, was zur quantitativen Bildung von Aldehyd **499** führte (Schema 132).



**Schema 132:** VMAR und Folgereaktionen zur Synthese von Aldehyd **499**.

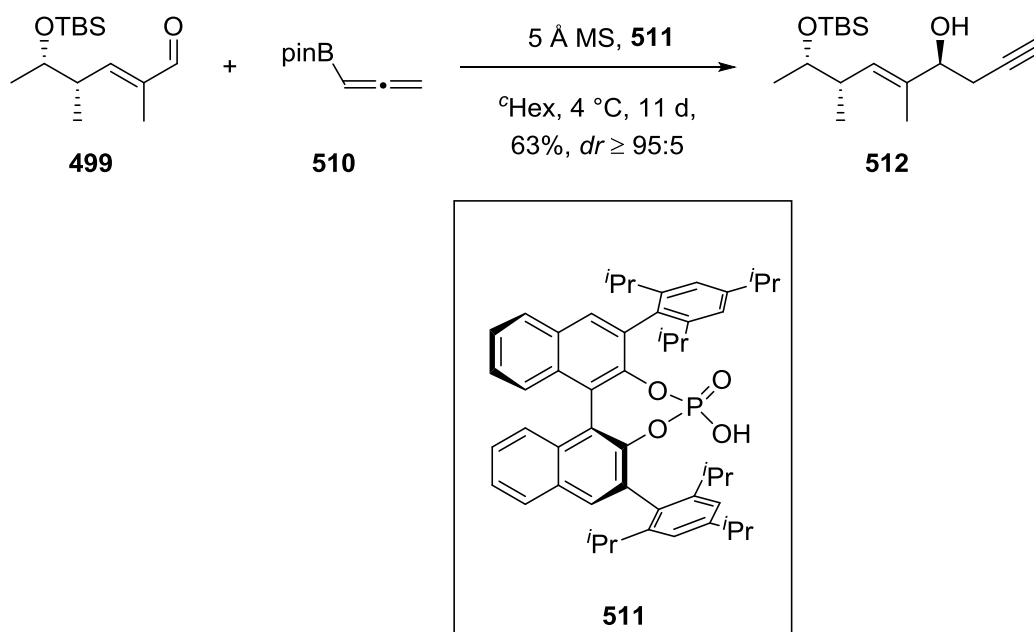
Durch Betrachtung der Übergangszustände wird die Selektivität der vinylogenen Mukaiyama-Aldolreaktion zur Bildung von **505** rationalisiert. Aufgrund der Benzylgruppe des Auxiliars, kommt es zu einem *Si*-Seitenangriff auf den Aldehyd (Schema 133). Die Lewisäure (LS) koordiniert am Carbonylsauerstoffatome des Aldehyds und aktiviert diesen. Da TiCl<sub>4</sub> eine große Lewisäure ist, nimmt diese einen möglichst großen Abstand zu den anderen Gruppen im Molekül ein. Dabei wird deutlich, dass nur die Geometrie der Doppelbindung des Ketenacetals Einfluss auf die Diastereoselektivität der VMAR bzw. der Kobayashi-

Aldolreaktion hat. Mit dem *Z*-Ketenacetal entsteht der Übergangszustand **ÜZ1**, welcher zur Bildung von **508** führt, wohingegen durch das *Z*-Ketenacetal Übergangszustand **ÜZ2** vorliegt und somit **509** gebildet wird.<sup>[148]</sup>



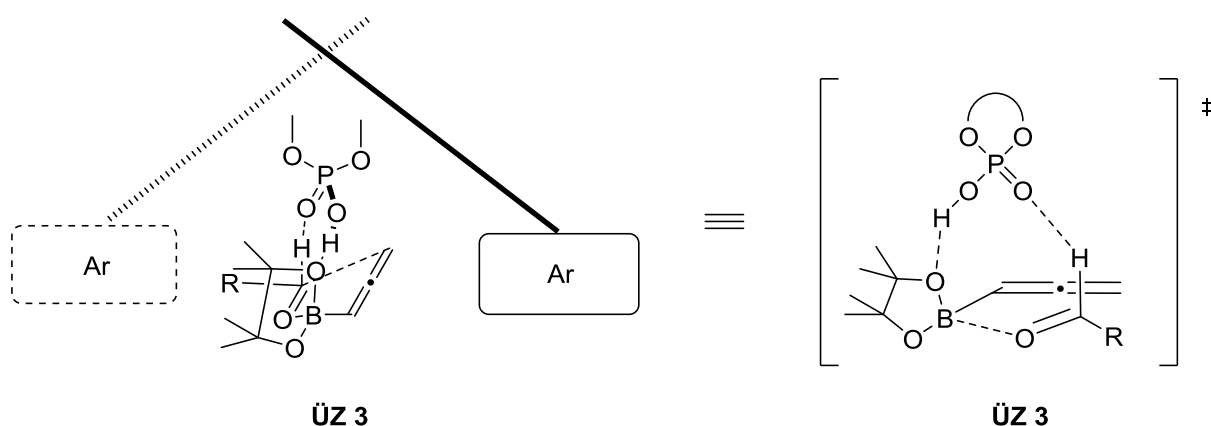
**Schema 133:** Übergangszustände der VMAR nach Kobayashi.

Im nächsten Schritt wurde eine asymmetrische Propargylierung durchgeführt. Hierfür wurde **499** mit Allenylboronsäurepinacolester **510** in Gegenwart von 5 Å Molekularsieb und dem Katalysator (*S*)-TRIP (**511**) in <sup>o</sup>Hex bei 4 °C und einer Reaktionszeit von 11 d zur Reaktion gebracht. Bei dieser Reaktion wurde Alkin **512** mit einer Ausbeute von 63% und einem Diastereomerenverhältnis von  $\geq 95 : 5$  erhalten (Schema 134).



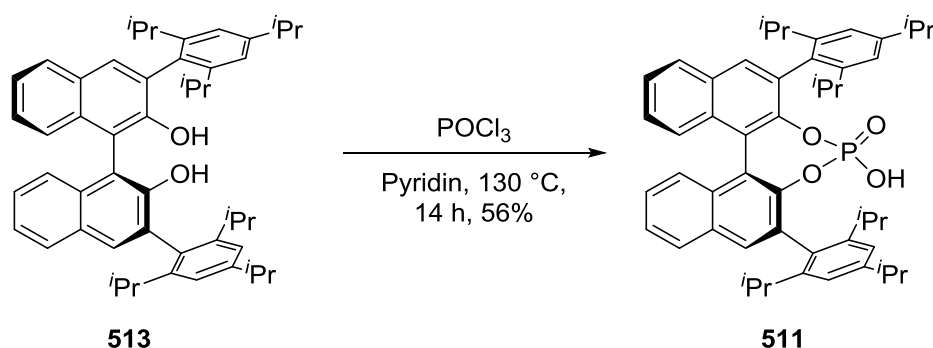
**Schema 134:** Asymmetrische Propargylierung von **499**.

Die Betrachtung des Übergangszustands der asymmetrischen Propargylierung liefert eine gute Beschreibung der Selektivität dieser Reaktion. Dabei baut (*S*)-TRIP (**511**) als Brønsted-Säure Wasserstoffbrückenbindungen zu beiden Substraten auf (Abbildung 58). Durch diese Wechselwirkung werden die Moleküle zusammengeführt (rechts). Die chirale Information von (*S*)-TRIP (**511**) wird durch den BINOL-Rest erzeugt, welcher über axiale Chiralität verfügt. Dieser bildet eine Art Bindungstasche, in der die Moleküle eine bevorzugte Konformation einnehmen und somit eine Differenzierung zwischen den Seiten des Aldehyds hervorgerufen wird (links).<sup>[150]</sup>



**Abbildung 58:** Übergangszustand der asymmetrischen Propargylierung mit (*S*)-TRIP (**511**).

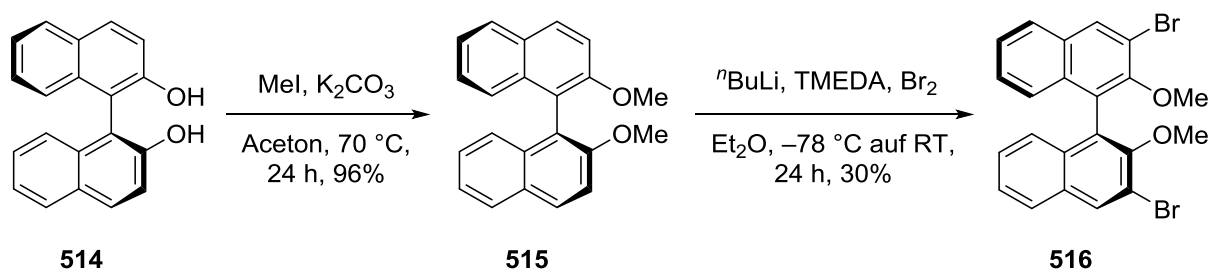
Der für die beschriebene Reaktion genutzte Katalysator (*S*)-TRIP (**511**) ist kommerziell in größeren Mengen mit einem hohen Kostenaufwand verbunden, weswegen die für die Synthese notwendigen Mengen eigenhändig synthetisiert wurden. Ausgehend von Diol **513**, welches gruppenintern dargestellt wurde, wurde (*S*)-TRIP-Katalysator (**511**) gebildet. Für diese Reaktion wurde **513** mit  $\text{POCl}_3$  in Pyridin auf  $130\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt und für 14 h zur Reaktion gebracht. Dieses Protokoll führt zur Bildung von Katalysator (**511**) mit einer Ausbeute von 56% (Schema 135).<sup>[151]</sup>



**Schema 135:** Darstellung von (*S*)-TRIP (**511**).

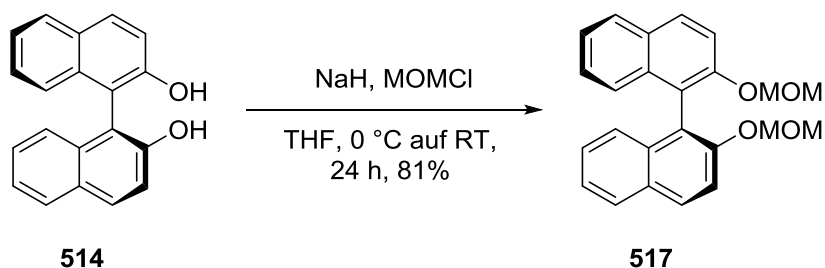
Die asymmetrische Propargylierung wurde mit gealtertem (*S*)-TRIP (**511**) durchgeführt, welches im Voraus aus einer älteren Vorgängerstufe gebildet wurde, was die lange Reaktions-

zeit verursacht hat. Eine mögliche Ursache dafür ist, dass (*S*)-TRIP (**511**) mit der Zeit CO<sub>2</sub> anlagern könnte und das Carbonat bildet, welches eine abgeschwächte Reaktivität im Vergleich zur Phosphorsäure aufweist. Zwar ist die Selektivität unterändert, aber die Reaktivität ist stark vermindert, was zu diesen langen Reaktionszeiten führt. Aus diesem Grund wurde versucht neues (*S*)-TRIP zu synthetisieren. Dafür wurde das Protokoll von B. List *et al.* verwendet.<sup>[151]</sup> Zuerst wurde (*S*)-BINOL (**514**) mit MeI und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Aceton bei 70 °C für 24 h erhitzt, was zur Bildung von Dimethylether **515** mit einer Ausbeute von 96% führte. Anschließend wurde eine *ortho*-Lithiierung mit <sup>n</sup>BuLi, TMEDA und Br<sub>2</sub> in Et<sub>2</sub>O bei RT und einer Reaktionszeit von 24 h durchgeführt. Dies führte zu Bildung von Dibromid **516** mit einer moderaten Ausbeute von 30% (Schema 136).



Schema 136: Synthese von Dibromid **516** aus (*S*)-BINOL (**514**).

Da hier die Ausbeute der Bromierung nicht zufriedenstellend war, wurde eine Alternative untersucht. Als Schutzgruppe für die beiden Hydroxygruppen wurde die MOM-Schutzgruppe genutzt. Diese ist nicht nur sehr viel einfacher zu spalten als eine Methoxygruppe, sie besitzt auch eine bessere dirigierende Wirkung für *ortho*-Lithierungen. Für diese wurde **514** mit NaH und MOMCl in THF zuerst bei 0 °C zusammengegeben, dann auf RT erwärmt und über einen Zeitraum von 24 h zur Reaktion gebracht. Bei dieser Reaktion konnte der MOM-Ether **517** mit einer Ausbeute von 81 % erhalten werden (Schema 137).

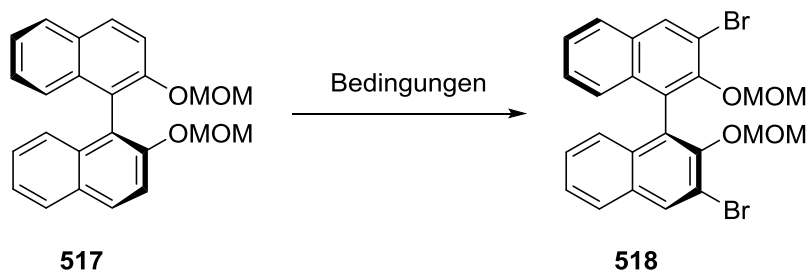


Schema 137: Alternative Sequenz zur Bromierung von (*S*)-BINOL (**514**).

Anschließend wurde die Bromierung von **517** untersucht. Dafür wurde die Methode von K. Maruoka *et al.* genutzt.<sup>[152]</sup> Zuerst wurde **517** in THF mit <sup>n</sup>BuLi bei -78 °C deprotoniert und anschließend bei RT mit Brom umgesetzt (Tabelle 26). Hierbei wurden die Äquivalente von <sup>n</sup>BuLi und Br<sub>2</sub> variiert. Mit 2,4 Äq. <sup>n</sup>BuLi und 3,0 Äq. Br<sub>2</sub> wurde die Bildung von Dibromid **518** mit einer moderaten Ausbeute von 35% erzielt (Eintrag 1). Mit steigenden Äquivalenten der

beiden Reagenzien steigt die Ausbeute nur in geringem Maße (Einträge 2 und 3). Dabei wurde die höchste Ausbeute von 43% durch Zugabe von 3,5 Äq.  $n$ BuLi und 7,0 Äq.  $\text{Br}_2$  erhalten (Eintrag 3).

**Tabelle 26:** Untersuchungen der Bromierung von **517**.



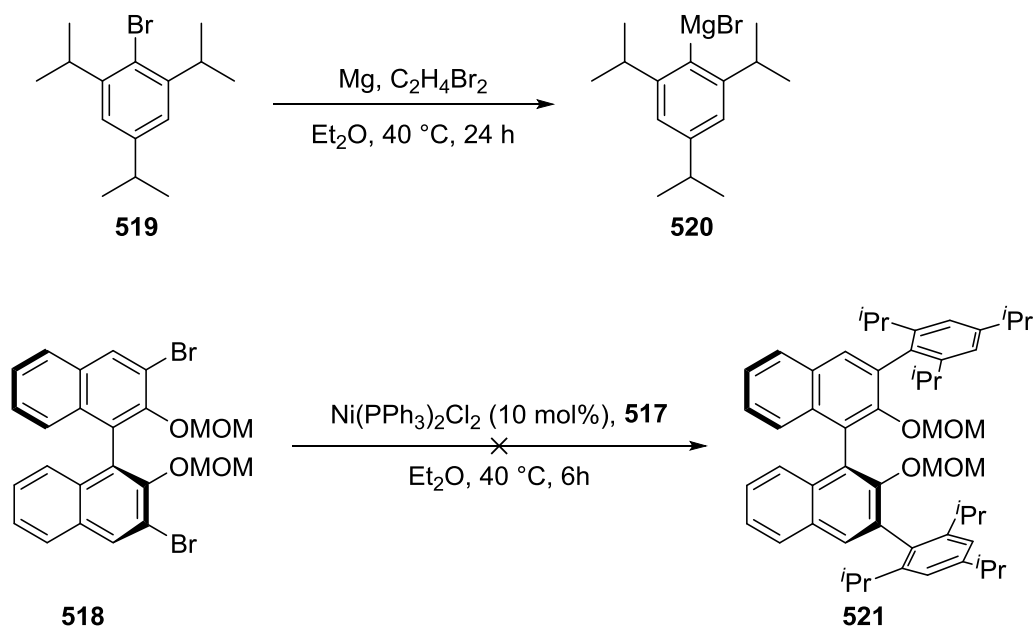
Eintrag	Äquivalente $n$ BuLi	Äquivalente $\text{Br}_2$	Resultat <sup>a</sup>
1	2,4	3,0	35%
2	3,0	5,0	39%
3	3,5	7,0	43%

a) Reaktionsbedingungen: **517** (1,0 Äq.), THF, 0 °C auf RT, 16 h

Da durch diese Modifikation keine Verbesserung der Reaktion erzielt wurde, wurde mit der Synthese von **511** fortgesetzt. Aufgrund der durch die Optimierung gebildeten Mengen von **518** wurde an diesem System weitergearbeitet.

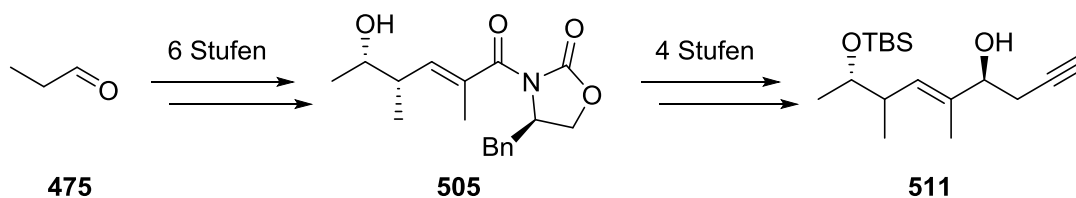
Im nächsten Schritt wurde eine Nickel-katalysierte Kumadakupplung durchgeführt. Für diese wurde Bromid **519** mit Magnesium und 1,2-Dibromethan in  $\text{Et}_2\text{O}$  bei 40 °C für 24 h zur Reaktion gebracht. Hierbei entstand Magnesiumorganyl **520**, welches dann mit Dibromid **518**, Nickelkatalysator  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  und **520** in Diethylether bei 40 °C für 6 h behandelt wurde. Hierbei wurde keine Reaktion beobachtet (Schema 138).





**Schema 138:** Bildung des Magnesiumorganyls und Kumadakupplung mit **518**.

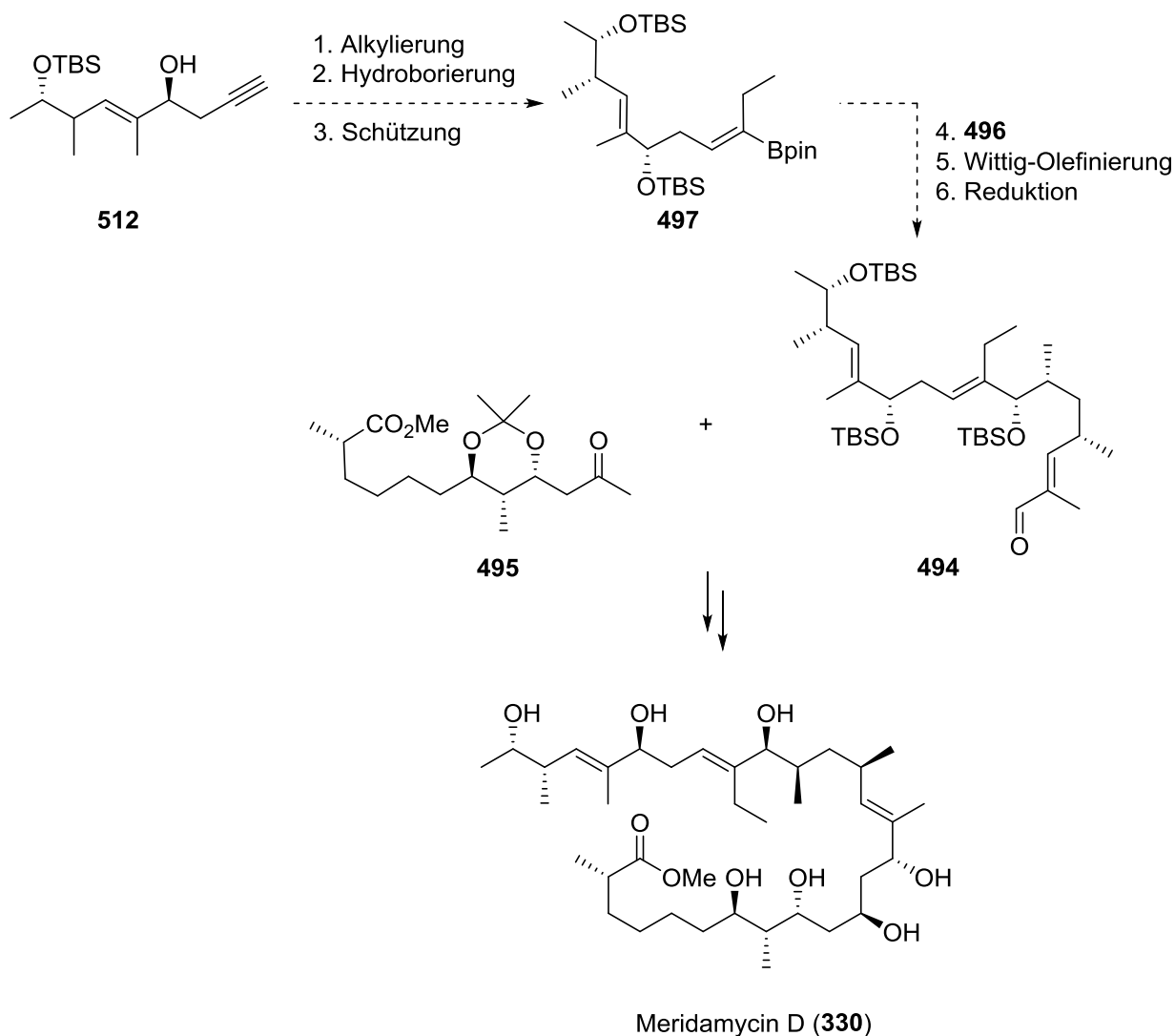
Die synthetischen Arbeiten an diesem Thema wurden nach diesen Ergebnissen aus zeitlichen Gründen beendet. Ausgehend von Propanal (**475**) konnte VMAR-Produkt **505** in sechs Stufen mit einer Ausbeute von 11% synthetisiert werden. Ausgehend von Alkohol **505** konnte Alkin **511** in weiteren vier Stufen mit einer Ausbeute von 56% erhalten werden. Damit wurde **511** mit einer Gesamtstufenanzahl von Zehn und einer Gesamtausbeute von 6% synthetisiert (Schema 139).



**Schema 139:** Zusammenfassung der Synthese von **511**.

## 4 Ausblick

Für die weitere Synthese von Meridamycin D und 3-Normeridamycin kann Nordfragment **494** ausgehend von **512** zunächst mittels Alkylierung des Alkins, anschließender Hydroborierung, und TES-Schätzung in Boronat **497** überführt werden (Schema 140). Weiterführend soll eine Lithiierung-Borylierung **497** mit dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **496** kuppeln. Abschließend soll eine Aldolreaktion zwischen den Fragmenten **494** und **495** mit anschließender globaler Entschätzung zur Bildung von Meridamycin D führen (**330**).



Schema 140: Fortsetzung der Synthese von Nordfragment **494** und Meridamycin D (**330**).

## 5 Experimentalteil

### 5.1 Allgemeines

Alle Reaktionen wurden, wenn nicht anders beschrieben, unter einer Argonschutzgasatmosphäre durchgeführt. Die erforderlichen Glasgeräte wurden dafür unter Hochvakuum mit einem Heißluftfön ausgeheizt. Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung in den Reaktionen verwendet. Wasserfreies THF wurde über Natriumbenzophenon refluxiert und abdestilliert. Sowohl  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als auch alle eingesetzten Amine und Nitrile wurden über  $\text{CaH}_2$  refluxiert und abdestilliert. Benzol, Toluol,  $\text{Et}_2\text{O}$ , DMSO, Aceton, MeOH und  $^n\text{Hex}$  wurden von Acros oder Sigma Aldrich kommerziell erworben und wie erhalten eingesetzt. Organische Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck mittels Rotationverdampfer entfernt. Analytische Dünnschichtchromatographien (DC) wurden mit Hilfe von Aluminiumplatten mit einer Silicabeschichtung (0,20 mm) durchgeführt. DC-Platten wurden mittels Ultraviolettem Licht (UV) visualisiert und danach mit den folgenden Färbereagenzien, mit anschließender Erwärmung, angefärbt: Vanillin, Bromkresolgrün, CAM oder 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Bei Literaturvorschriften, ohne Mengenangaben, wurde der gleiche Maßstab verwendet. Für die Aufarbeitung wurden die Volumina der Lösungsmittel nur angegeben, wenn es entscheidend war. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgte mittels Kieselgel 60 M (0,04 - 0,063 mm, Macherey-Nagel GmbH Co. KG) mit den jeweiligen Eluentensystemen.  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren wurden auf den Geräten Bruker DPX (200 MHz), Bruker Avance III HD (400 MHz) und Bruker DRX (500 MHz) aufgenommen.  $^1\text{H}$  NMR-Spektren sind wie folgt dargestellt: chemische Verschiebung in ppm, Multiplizität (s = Singulett, br = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett), Integral und Kopplungskonstante ( $J$ ) in Hertz (Hz). Die chemischen Verschiebungen in den  $^1\text{H}$  NMR-Spektren wurden relativ zu den Lösungsmitteln Aceton- $\text{d}_6$  (2,05 ppm), Benzol- $\text{d}_6$  (7,16 ppm),  $\text{CDCl}_3$  (7,26 ppm),  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (5,32 ppm),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (3,31 ppm) und DMSO- $\text{d}_6$  (2,50 ppm) angegeben. In den  $^{13}\text{C}$  NMR-Spektren wurde auf die Mittellinie von Aceton- $\text{d}_6$  (29,84 ppm), Benzol- $\text{d}_6$  (128,06 ppm),  $\text{CDCl}_3$  (77,16 ppm),  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (53,84 ppm),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (49,00 ppm) und DMSO- $\text{d}_6$  (39,52 ppm) normiert. Die hochaufgelösten Massenspektren wurden mit dem Gerät Micromass LCT der Firma Waters gemessen. Die Ionisierung erfolgte durch Elektrospray-Ionisation (ESI). Es sind jeweils die berechneten und die gefundenen Massenverhältnisse ( $m/z$ ) angegeben. Der spezifische Drehwert wurde mit einem Polarimeter des Typs Perkin-Elmer 341 bestimmt. Die Temperatur ist für jeden Drehwert angegeben. Gemessen wurde mit absolutem  $\text{CHCl}_3$  der Firma Acros oder MeOH (HPLC) der Firma Fisher Chemical in einer 1 mL Quarzglaszelle bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589,3$  nm (Natrium-D-Linie).

Reinigung mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) wurde mit AlphaCrom Laboratory Equipment Agilen Technologies PrepStar durchgeführt. Die dafür notwendige Säule wurde mit Resprospher 100 C18-DE, 10  $\mu$ m, 250 mm x 20 mm, ID gepackt. Die Flussrate betrug dabei 15 mL/min bei RT, Solvent A = Wasser, Solvent B = MeCN. Die Trennmethode ist in Tabelle 27 angegeben.

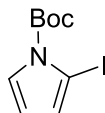
**Tabelle 27:** Bedingungen der präparativen HPLC.

<b>Zeit [min]</b>	<b>% Solvent A</b>	<b>% Solvent B</b>
<b>0</b>	80	20
<b>5</b>	80	20
<b>15</b>	20	80
<b>20</b>	20	80
<b>25</b>	5	95
<b>30</b>	5	95
<b>34</b>	0	100
<b>39</b>	80	20

## 5.2 Kreuzkupplungen an Pyrrolen, Oxazolen und Alkenen/Alkinen

### *tert*-Butyl-2-iodo-1H-pyrrole-1-carboxylat (**352**)

IC1=CC=CN1C(OC(C)(C)C)=O



C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>INO<sub>2</sub>  
293,10 g/mol

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift von F. Mongin *et al.*<sup>[136]</sup>

In einem 250 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Tropftrichter und Thermometer, wurde Tetramethylpiperidin (8,0 mL; 47,0 mmol; 1,5 Äq.) vorgelegt, in THF (50 mL) gelöst und auf 0 °C mittels Eisbad gekühlt. Daraufhin wurde <sup>t</sup>BuLi (2,5 M in Hexan; 14 mL; 47,0 mmol; 1,5 Äq.) zugetropft, sodass die Temperatur der Lösung nicht über 5 °C stieg. Nach erfolgter Zugabe wurde ZnCl<sub>2</sub>•TMEDA (4,0 g; 16 mmol; 0,4 Äq.) in einer Portion hinzugegeben und für 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde kommerziell erhältliches *N*-Boc-Pyrrol (**357**) (5,3 mL; 31,3 mmol; 1,0 Äq.) in einer Portion zugegeben, die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 1h gerührt. Daraufhin wurde Iod (8,9 g; 35 mmol; 1,3 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 72 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde die Reaktion mit einer gesättigten, wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (200 mL) versetzt, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (PE : EtOAc = 7 : 3) gereinigt und Iodid **352** (7,3 g; 25 mmol; 80%) als blassgelbes Öl erhalten.

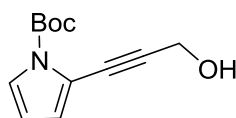
**DC** R<sub>f</sub> = 0,7 (PE : EtOAc = 7 : 3).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,38 (dd; *J* = 3,4; 1,8 Hz; 1H); 6,51 (dd; *J* = 1,8; 3,4 Hz; 1H); 6,15 (t; *J* = 3,4 Hz; 1H); 1,61 (s; 9H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[136]</sup>

**tert-Butyl 2-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylat (350)**

OCC#CC1=CC=CN1C(OC(C)(C)C)=O



C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>  
221,26 g/mol

In einem 10 mL Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Magnetrührstab wurde Iodid **352** (0,75 g, 2,56 mmol, 1,0 Äq.), CuI (19,5 mg; 0,10 mmol; 4 mol%) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35,9 mg; 5,0 µmol; 2 mol%) vorgelegt und mit Toluol (2,6 mL) versetzt. Zu dieser Lösung wurden **332** (0,2 mL; 2,81 mmol; 1,1 Äq.) und Piperidin (0,5 mL; 5,12 mmol; 2,0 Äq.) gegeben. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde auf 35 °C erwärmt und bei dieser Temperatur für 3 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Reaktionsmischung eine gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5 mL) zugesetzt und für 30 min bei RT gerührt. Danach wurde die Mischung in einer gesättigten, wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) aufgenommen, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung auf Kieselgel (PE : EtOAc = 4 : 1) gereinigt und **350** (266 mg; 1,20 mmol; 47%) als braunes Öl erhalten.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,2 (PE.EtOAc = 4 : 1).

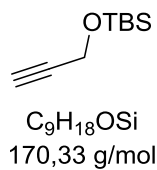
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,31 (q; J = 1,7 Hz; 1H); 6,56 (q; J = 1,7 Hz; 1H); 6,24 (t; J = 3,4 Hz; 1H); 5,30 (t; J = 3,4 Hz; 1H); 4,28 (d; J = 5,9 Hz; 2H); 1,56 (s; 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 147,8; 122,7; 120,7; 114,4; 111,4; 93,2; 84,5; 75,9; 49,8; 27,5 ppm.

**HRMS** (ESI) m/z berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>+Na<sup>+</sup>] : 244,0950. Gefunden : 244,0948.

***tert*-Butyldimethyl(prop-2-yn-1-yloxy)silane (353)**

C#CCO[Si](C)(C)C(C)(C)C



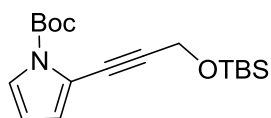
TBS-Ether **353** wurde nach der Literaturvorschrift von Hayashi *et al.* synthetisiert.<sup>[153]</sup>

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 4,31 (d;  $J$  = 2,4 Hz; 2H); 2,38 (t;  $J$  = 2,4 Hz; 1H); 0,91 (s; 9H); 0,12 (s; 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[154]</sup>

**tert-Butyl-2-(3-((tert-butyldimethylsilyloxy)prop-1-yn-1-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylat (351)**

CC(OC(N1C(C#CCO[Si](C)(C)C(C)(C)C)=CC=C1)=O)(C)C



C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>Si  
335,52 g/mol

In einem 10 mL Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Magnetrührstab wurde Iodid **352** (1,00 g, 3,41 mmol, 1,0 Äq.), CuI (25,9 mg; 0,14 mmol; 4 mol%) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (47,9 mg; 70,0 µmol; 2 mol%) vorgelegt und mit Toluol (3,4 mL) versetzt. Zu dieser Lösung wurden **353** (0,8 mL; 3,75 mmol; 1,1 Äq.) und Piperidin (0,7 mL; 6,82 mmol; 2,0 Äq.) gegeben. Die erhaltene Reaktionsmischung wurde auf 35 °C erwärmt und bei dieser Temperatur für 3 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Reaktionsmischung eine gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (5 mL) zugesetzt und für 30 min bei RT gerührt. Danach wurde die Mischung in einer gesättigten, wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) aufgenommen, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie auf Kieselgel (PE : EtOAc = 9 : 1) gereinigt und **351** (398 mg; 1,57 mmol; 46%) als braunes Öl erhalten.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,7 (PE : EtOAc = 9 : 1)

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,32 (q; J = 1,7 Hz; 1H); 6,58 (q; J = 1,7 Hz; 1H); 6,24 (t; J = 3,4 Hz; 1H); 4,53 (s; 2H); 1,56 (s; 9H); 0,88 (s; 9H); 0,11 (s; 6H) ppm.

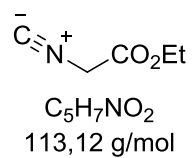
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 147,7; 122,8; 120,9; 114,0; 111,4; 91,8; 84,4; 76,7; 51,9; 27,5; 25,7; 17,9; -5,2 ppm.

**HRMS** (ESI) berechnet für [C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>Si+Na<sup>+</sup>] : 258,1814. Gefunden : 358,1810.



## Ethyl-2-isocyanoacetat (258)

[C-]#[N+]CC(OCC)=O



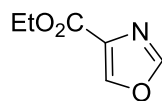
Isonitril **258** wurde nach der Literaturvorschrift von Hayashi *et al.* synthetisiert.<sup>[153]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 4,28 (q;  $J$  = 7,2Hz; 2H); 4,22 (s; 2H); 1,31 (t;  $J$  = 7,2 Hz; 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[153]</sup>

## Ethyl-oxazol-4-carboxylat (259)

O=C(OCC)C1=CO=N1



$C_6H_7NO_3$   
141,13 g/mol

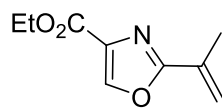
Oxazol **259** wurde nach der Literaturvorschrift von C. Hoarau *et al.* synthetisiert.<sup>[119]</sup>

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8,26 (d;  $J$  = 1,0 Hz; 1H); 7,92 (d;  $J$  = 0,9 Hz; 1H), 4,38 (q;  $J$  = 7,1 Hz; 2H); 1,37 (t;  $J$  = 7,1 Hz; 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[119]</sup>

### Ethyl-2-(prop-1-en-2-yl)oxazol-4-carboxylat (361)

CC(C1=NC(C(OCC)=O)=CO1)=C



$C_9H_{11}NO_3$   
181,20 g/mol

Oxazol **361** wurde nach der Literaturvorschrift von Marsais *et al.* synthetisiert.<sup>[137]</sup>

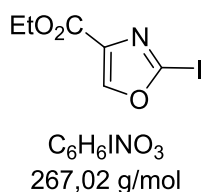
**DC**  $R_f = 0,7$  (PE :  $CH_2Cl_2 = 4 : 1$ ).

**$^1H$  NMR** (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 8,15$  (s; 1H); 6,03 (t;  $J = 0,9$  Hz; 1H); 5,47 (t;  $J = 1,3$  Hz; 1H); 4,40 (q;  $J = 7,1$  Hz; 2H); 2,20 (q;  $J = 0,9$  Hz; 3 H); 1,38 (t;  $J = 7,1$  Hz; 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[137]</sup>

## Ethyl-2-iodooxazol-4-carboxylat (365)

IC1=NC (C(OCC)=O)=CO1



In einen 250 mL Dreihalskolben mit Magnetrührstab, Tropftrichter und Thermometer, wurde Tetramethylpiperidin (1,4 mL; 14,1 mmol; 1,5 Äq.) vorgelegt, in THF (21 mL) gelöst und auf 0 °C mittels Eisbad gekühlt. Daraufhin wurde <sup>n</sup>BuLi (2,5 M in Hexan; 8,5 mL; 21,1 mmol; 1,5 Äq.) zugetropft, sodass die Temperatur der Lösung nicht über 5 °C stieg. Nach erfolgter Zugabe wurde ZnCl<sub>2</sub>•TMEDA (1,78 g; 7,00 mmol; 0,5 Äq.) in einer Portion hinzugegeben und für 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Oxazol **259** (2,00g; 14,1 mmol; 1,0 Äq.) in einer Portion zugegeben, die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 1 h gerührt. Daraufhin wurde I<sub>2</sub> (5,38 g; 21,1 mmol; 1,5 Äq.) zugegeben und die Reaktion wurde für 72 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde die Reaktionsmischung mit einer gesättigten, wässrigen Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) versetzt, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (PE : EtOAc = 4 : 1) gereinigt und Iodid **365** (3,01 g, 11,3 mmol, 80%) als gelber Feststoff erhalten.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,7 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 9 : 1).

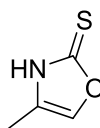
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,28 (s; 1H); 4,38 (q; *J* = 7,1 Hz; 2H); 1,37 (t; *J* = 7,1 Hz; 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 160,0; 149,1; 136,7; 102,5; 61,7; 14,4 ppm.

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>INO<sub>3</sub>+Na<sup>+</sup>] : 289,9290. Gefunden : 289,9290.

#### 4-Methyloxazol-2(3H)-thion (368)

S=C1OC=C(C)N1



C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NOS  
115,15 g/mol

Oxazolinthion **368** wurde nach der Literaturvorschrift von Rollin *et al.* synthetisiert.<sup>[155]</sup>

Hierbei wurde ein vollständiger Satz Spektren angegeben, da diese Verbindung nicht in DMSO-d<sub>6</sub> gemessen worden ist sondern in Aceton-d<sub>6</sub>.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,4 (PE : EtOAc = 1 : 1).

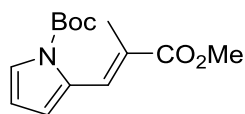
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>) δ = 11,55 (s br; 1H); 7,28 (d; *J* = 1,3 Hz; 1H); 2,11 (d; *J* = 1,4 Hz; 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>) δ = 180,5; 133,4; 127,5; 8,2 ppm.

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>NOS+Na<sup>+</sup>] : 116,0170. Gefunden : 116,0170.

***tert*-Butyl-(*E*)-2-(3-methoxy-2-methyl-3-oxoprop-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylat (**381**)**

C/C(C(OC)=O)=C\C1=CC=CN1C(OC(C)(C)C)=O



$C_{14}H_{19}NO_4$   
265,31 g/mol

In einen 10 mL Schlenkkolben wurde  $Pd(P(o-Tol)_3)_2Cl_2$  (23,0 mg; 30,0  $\mu$ mol; 3 mol%) vorgelegt. Daraufhin wurden *tert*-Butyl-2-iodo-1H-pyrrole-1-carboxylat (**352**) (295 mg; 1,00 mmol; 1,0 Äq.), MMA (0,1 mL; 1,25 mmol; 1,25 Äq.), DMF (3 mL) und  $Et_3N$  (0,2 mL; 1,25 mmol; 1,25 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde unter Lichtausschluss für 72 h gerührt und danach für eine Stunde auf 100 °C erhitzt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde die Reaktionsmischung mit 1 M HCl (3 mL) versetzt, zweimal mit EtOAc extrahiert, einmal mit Wasser und einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie über Kieselgel ( $^n$ Pentan :  $Et_2O$  = 4 : 1) wurde **381** (69,0 mg; 0,26 mmol; 26%) als gelbes Öl erhalten.

**DC**  $R_f$  = 0,4 ( $^n$ Pentan :  $Et_2O$  = 4 : 1).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8,13 (s; 1H); 7,38 (q;  $J$  = 1,6 Hz; 1H); 6,48 (d;  $J$  = 3,4 Hz; 1H); 6,26 (t;  $J$  = 3,4 Hz; 1H); 3,80 (s; 3H), 2,1 (d;  $J$  = 1,4 Hz; 3H); 1,61 (s; 9H) ppm.

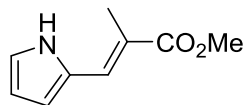
**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 169,3; 149,3; 130,5; 129,7; 125,4; 123,7; 117,8; 111,3; 84,7; 52,1; 28,1; 14,7 ppm.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $[C_{14}H_{19}NO_4+Na^+]$  : 288,1212. Gefunden : 288,1213.

### 5.3 Totalsynthese von Pyrronazol B

#### Methyl-(*E*)-2-methyl-3-(1*H*-pyrrol-2-yl)acrylat (335)

C/C(C(OC)=O)=C\C1=CC=CN1



C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
165,19 g/mol

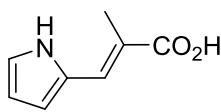
Ester **335** wurde nach der Literaturvorschrift von McNab *et al.* dargestellt.<sup>[156]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Benzol-d<sub>6</sub>) δ = 7,60 (s; 1H), 7,40-7,35 (m; 1H); 6,49 (s; 1H); 6,33 (q; *J* = 2,1 Hz; 1H); 6,24 (q; *J* = 2,9 Hz; 1H), 3,50 (s; 3H); 2,09 (s; 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[156]</sup>

**(E)-2-Methyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)acrylsäure (389)**

C/C(C(O)=O)=C\C1=CC=CN1



C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>  
151,17 g/mol

Die nachfolgende Reaktion wurde unter normaler Luftatmosphäre durchgeführt. In einem 500 mL Rundkolben mit Magnetrührstab wurde Ester **335** (4,63 g; 28,1 mmol; 1,0 Äq.) in einem Gemisch aus H<sub>2</sub>O/MeOH (280 mL; 1 : 2) gelöst. KOH (15,8 g; 281 mmol; 10,0 Äq.) wurde mit einem Mörser pulverisiert und das Pulver wurde bei RT zur Lösung hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 24 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde 1 M HCl zugegeben bis ca. pH = 4 eingestellt worden ist (überwacht mittels pH-Indikator). Die daraus resultierende Lösung wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde ohne weiter Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

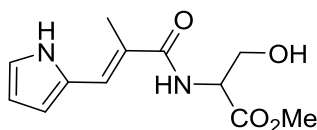
**DC** R<sub>f</sub> = 0,7 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 9 : 1).

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>] : 174,0531. Gefunden : 174,0533.



### Methyl-(*E*)-(2-methyl-3-(1*H*-pyrrol-2-yl)acryloyl)serinat (**334**)

C/C(C(N[C@H](C(OC)=O)CO)=O)=C\C1=CC=CN1



C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
252,27 g/mol

In einem 100 mL Schlenkkolben mit Magnetrührstab wurde **389** (4,00 g; 26,5 mmol; 1,0 Äq.) in DMF (26 mL) gelöst und D/L-Ser-OMe•HCl (**299**) (4,53 g; 29,1 mmol; 1,1 Äq.) wurde hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit einem Eisbad gekühlt und PyBOP (15,2 g, 29,1 mmol, 1,1 Äq.) dazugegeben. Nachfolgend wurde DIPEA (16 mL; 92,6 mmol; 3,5 Äq.) zugeführt und weitere 10 min mit dem Eisbad gekühlt. Das Eisbad wurde daraufhin entfernt und die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Reaktionsmischung eine gesättigte, wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (25 mL) zugegeben und für 30 min gerührt. Danach wurde noch einmal eine gesättigte, wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (400 mL) zugegeben, dreimal mit EtOAc extrahiert, mit einer 1 M wässriger Zitronensäurelösung und einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch auf Kieselgel (PE : EtOAc = 1 : 2) gereinigt und Amid **334** (6,35 g; 25,1 mmol; 95%) wurde als ein orangefarbener Feststoff erhalten.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,2 (PE : EtOAc = 1 : 2).

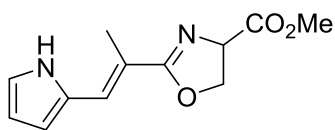
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11,18 (s; 1H); 7,82 (d; *J* = 7,4 Hz; 1H); 7,24 (s; 1H); 6,94-6,93 (m; 1H), 6,41 (s; 1H); 6,20 (q; *J* = 2,7 Hz; 1H); 5,04 (t; *J* = 6,2 Hz; 1H); 4,44-4,40 (m; 1H), 3,80-3,70 (m; 2H); 3,64 (s; 3H); 2,06 (d; *J* = 0,9 Hz; 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 171,3; 169,0; 128,3; 124,9; 123,6; 120,4; 111,4; 109,9; 61,2; 55,6; 51,8; 14,5) ppm.

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + Na<sup>+</sup>] : 275,1008. Gefunden : 275,1010.

**Methyl-(*E*)-2-(1-(1*H*-pyrrol-2-yl)prop-1-en-2-yl)-4,5-dihydrooxazol-4-carboxylat (393)**

C/C(C1=NC(C(OC)=O)CO1)=C\C2=CC=CN2



C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
234,26 g/mol

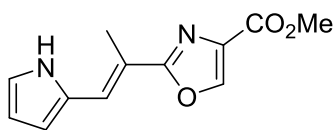
In einem 250 mL Zweihalskolben mit Magnetrührstab wurde Amide **334** (2,88 g; 11,4 mmol; 1,0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (265 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde DAST (1,5 mL; 11,4 mmol; 1,0 Äq.) bei -78 °C zugetroffen und die Reaktionsmischung bei -78 °C für 1 h gerührt. Danach wurde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,16 g; 22,9 mmol; 2,0 Äq.) als Feststoff hinzugegeben und die Mischung für weitere 20 min bei -78 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C (mittels Eisbad) erwärmt und für 1 h gerührt. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Reaktionslösung eine gesättigte, wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (200 mL) zugegeben, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,4 (PE : EtOAc = 1 : 2).

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>] : 257,0902. Gefunden : 275,0902.

## Methyl-(*E*)-2-(1-(1*H*-pyrrol-2-yl)prop-1-en-2-yl)oxazol-4-carboxylat (**390**)

C/C(C1=NC(C(OC)=O)=CO1)=C\C2=CC=CN2



C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
232,24 g/mol

In einem 250mL Rundkolben mit Magnetrührstab wurde Rohprodukt **393** (2,70 g; 11,5 mmol; 1,0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wurde dann BrCCl<sub>3</sub> (2,2 mL; 22,8 mmol; 2,0 Äq.) und DBU (3,7 mL; 25,1 mmol; 2,2 Äq.) zugegeben und die Reaktion wurde bei 0 °C für 1,5 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Reaktionslösung eine gesättigte, wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) zugegeben, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde dann über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE : EtOAc = 3 : 1 auf 2 : 1) wurde Oxazol **390** (1,23 g; 5,31 mmol; 46% über zwei Stufen) als blassgelber Feststoff erhalten.

**DC**  $R_f = 0,3$  (PE : EtOAc = 2 : 1).

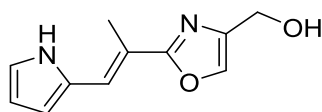
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 11,29$  (s; 1H); 8,80 (s; 1H); 7,44 (s; 1H); 7,01-6,99 (m; 1H); 6,51 (s; 1H); 6,24 (q;  $J = 2,7$  Hz; 1H); 3,82 (s; 3H); 2,26 (d;  $J = 1,0$  Hz; 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta = 164,4$ ; 161,3; 144,9; 133,2; 128,4; 123,5; 120,9; 115,4; 111,7; 110,4; 51,7; 14,6 ppm.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für [C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> + Na<sup>+</sup>] : 255,0746. Gefunden : 255,0745.

**(E)-2-(1-(1H-Pyrrol-2-yl)prop-1-en-2-yl)oxazol-4-yl)methanol (400)**

C/C(C1=NC(CO)=CO1)=C\C2=CC=CN2



C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
204,23 g/mol

In einem 100 mL Schlenkkolben mit Tropftrichter und Magnetrührstab wurde Oxazol **390** (1,34 g; 5,77 mmol; 1,0 Äq.) in THF (50 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. LiAlH<sub>4</sub> (2,4 M in THF, 2,9 mL; 6,92 mmol; 1,2 Äq.) wurde zur Reaktionslösung zugegeben. Die Reaktion wurde dann bei 0 °C für 1 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde mit Et<sub>2</sub>O (20 mL) verdünnt und weiterhin auf 0 °C gekühlt. Daraufhin wurde Wasser (0,3 mL) und eine gesättigte, wässrige 2 M NaOH (0,3 mL) hinzugegeben. Zu dieser Mischung wurde ein weiteres Mal Wasser (1,0 mL) zugegeben und das Eisbad wurde entfernt. Die Reaktion wurde unter Rühren auf RT erwärmt bis sich ein weißer Niederschlag gebildet hat. Zu dieser Mischung wurde dann MgSO<sub>4</sub> zugegeben, die Reaktionsmischung wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (PE : EtOAc = 1 : 2) gereinigt. Der Alkohol **400** (800 mg; 3,94 mmol; 68%) wurde als hellgelbes Öl erhalten.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,1 (PE : EtOAc = 1 : 2).

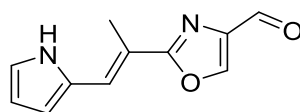
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11,19 (s; 1H); 7,83 (s; 1H); 7,34 (s; 1H); 6,95 (s; 1H); 6,44 (s; 1H); 6,21 (d; J = 2,8 Hz; 1H); 5,15 (t; J = 5,6 Hz; 1H); 4,37 (d; J = 5,6 Hz; 2H); 2,25 (s; 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 163,5; 142,5; 134,9; 128,7; 121,7; 120,2; 116,7; 110,9; 110,1; 55,8; 14,7 ppm.

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>] : 205,0977. Gefunden : 205,0976.

**(E)-2-(1-(1H-pyrrol-2-yl)prop-1-en-2-yl)oxazol-4-carbaldehyd (333)**

C/C(C1=NC(C=O)=CO1)=C\C2=CC=CN2



C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
202,21 g/mol

Die Reaktion wurde unter Luft ohne Schutzgasatmosphäre durchgeführt. In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührstab wurde Alkohol **400** (800 mg; 3,94 mmol; 1,0 Äq.) in MeCN (39 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurden bei RT Cu(MeCN)<sub>4</sub>(OTf) (73,8 mg; 0,20 mmol; 5 mol%), bipy (30,6 mg; 0,20 mmol; 5 mol%), TEMPO (30,6 mg, 0,20 mmol, 5 mol%) und 4-DMAP (47,9 mg; 0,39 mmol; 10 mol%) zugegeben. Die Reaktion wurde für 1,5 h bei RT und offenem Kolben gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Reaktionslösung eine gesättigte, wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) zugeführt, dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (PE : EtOAc = 4 : 1 auf 3 : 1) und Aldehyd **333** (716 mg; 3,54 mmol; 90%) wurde als gelber Feststoff isoliert.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH = 95 : 5).

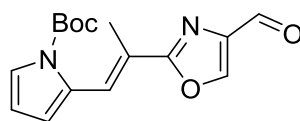
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 11,31 (s; 1H); 9,87 (s; 1H); 8,94 (s; 1H); 7,47 (s; 1H); 7,02-7,01 (m; 1H); 6,53 (s; 1H); 6,25 (q; J = 2,7 Hz; 1H); 2,28 (d; J = 1,1 Hz; 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 184,2; 164,9; 148,3; 141,3; 128,4; 124,0; 121,1; 115,2; 112,0; 110,5; 14,7 ppm.

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + Na<sup>+</sup>] : 225,0640. Gefunden : 225,0641.

**tert-Butyl (E)-2-(2-(4-formyloxazol-2-yl)prop-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylat (411)**

C/C(C1=NC(C=O)=CO1)=C\C2=CC=CN2C(OC(C)(C)C)=O



C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
302,33 g/mol

In einem 100 mL Zweihalskolben mit Magnetrührstab wurde Aldehyde **333** (716 mg; 3,54 mmol, 1,0 Äq.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) gelöst. Anschließend erfolgte die Zugabe von 4-DMAP (433 mg, 3,54 mmol; 1,0 Äq.) und Boc<sub>2</sub>O (927 mg; 4,25 mmol; 1,2 Äq.) bei RT. Die Reaktion wurde für 1 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde Wasser (20 mL) hinzugegeben, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (PE : EtOAc = 5 : 1) gereinigt. Das Boc-geschützte Pyrrol **411** (830 mg; 2,74 mmol; 76%) wurde so als gelbes Öl isoliert.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,4 (PE : EtOAc = 4 : 1).

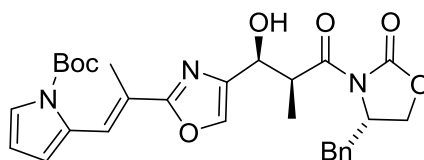
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO) δ = 9,89 (s; 1H); 8,99 (s; 1H); 8,06 (s; 1H); 7,44 (q; J = 1,6 Hz; 1H); 6,66 (d; J = 3,5 Hz; 1H); 6,39 (t; J = 3,4 Hz; 1H); 2,29 (d; J = 1,4 Hz; 3H), 1,57 (s; 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, DMSO) δ = 184,3; 164,3; 148,7; 148,6; 141,3; 129,8; 123,8; 123,6; 120,3; 117,4; 111,7; 84,6; 27,5; 14,9 ppm.

**HRMS** (ESI) m/z berechnet für [C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+Na<sup>+</sup>] : 325,1164. Gefunden : 325,1161.

***tert*-Butyl-2-((*E*)-2-(4-((1*S*,2*S*)-3-((*S*)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-1-hydroxy-2-methyl-3-oxopropyl)oxazol-2-yl)prop-1-en-1-yl)-1*H*-pyrrol-1-carboxylat (**413**)**

C/C(C1=NC([C@H]([C@H](C)C(N2[C@@H](CC3=CC=CC=C3)COC2=O)=O)O)=CO1)=C\C4=CC=CN4C(OC(C)(C)C)=O



C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>  
535,60 g/mol

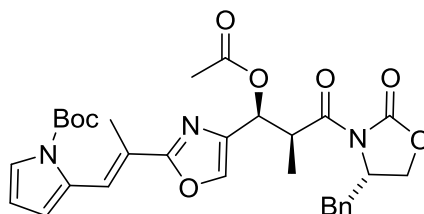
In einem 25 mL Schlenkrohr mit Magnetrührstab wurde Evans-Auxiliar **412** (238 mg, 1,02 mmol, 1,1 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde dann TiCl<sub>4</sub> (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,92 mL, 0,92 mmol, 1,0 Äq.) zugetropft und anschließend DIPEA (0,4 mL, 2,3 mmol, 2,5 Äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 30 min bei 0 °C gerührt und dann auf -78 °C gekühlt. Aldehyd **411** (280 mg, 0,93 mmol, 1,0 Äq.) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL) gelöst und zur Reaktionsmischung zugetropft. Die Reaktion wurde für 3 h bei -78 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Reaktionslösung pH 7 Puffer (10 mL) bei -78 °C zugegeben und die Reaktionslösung wurde langsam auf RT erwärmt (Kältebad wurde entfernt). Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (PE : EtOAc 2 : 1) gereinigt. Hierbei wurde eine Mischung (500 mg) bestehend aus dem gewünschten Evansprodukt **413** und einem nicht charakterisierbaren Unterschussisomer von 4 : 1, für das gewünschte Produkt, als gelbes Öl erhalten.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,2 (PE : EtOAc = 2 : 1).

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> + Na<sup>+</sup>] : 558,2216. Gefunden : 558,2211.

**tert-Butyl-2-((E)-2-(4-((1S,2S)-1-acetoxy-3-((S)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-2-methyl-3-oxopropyl)oxazol-2-yl)prop-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylat (414)**

C/C(C1=NC([C@H]([C@H](C)C(N2[C@@H](CC3=CC=CC=C3)COC2=O)=O)OC(C)=O)=CO1)=C\C4=CC=CN4C(OC(C)(C)C)=O



$C_{31}H_{35}N_3O_8$   
577,63 g/mol

In einem 50 mL Schlenkcolben mit Magnetrührstab wurde eine Lösung der Produktmischung **413** (500 mg; 0,93 mmol; 1,0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (10 mL) vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden 4-DMAP (102 mg; 0,47 mmol; 0,5 Äq.) und  $Ac_2O$  (176  $\mu$ l; 1,87 mmol; 2,0 Äq.) bei RT zugegeben. Die Reaktion wurde für 30 min bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Reaktionsmischung MeOH (10 mL) zugegeben und die flüchtigen Verbindungen unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (PE : Aceton = 4 : 1 + 2,5% MeOH) gereinigt und Ester **414** (312 mg; 0,54 mmol; 58% über zwei Stufen) als gelbes Öl erhalten. Auf dieser Stufe konnte das gewünschte Produkt vom Unterschussisomer getrennt werden. Dieses konnte jedoch nach der säulenchromatographischen Reinigung nicht erhalten werden.

**DC**  $R_f = 0,3$  (PE : Acetone = 4 : 1 + 2,5% MeOH).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7,92$  (s; 1H); 7,59 (s; 1H); 7,32 (q;  $J = 5,3$  Hz; 4H); 7,19 (d;  $J = 6,9$  Hz; 2H); 6,41 (s; 1H); 6,25 (t;  $J = 3,3$  Hz; 1H); 6,14 (d;  $J = 7,9$  Hz; 1H); 4,63-4,55 (m; 2H); 4,20-4,12 (m; 2H); 3,24 (q;  $J = 5,5$  Hz; 1H); 2,78 (q;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 2,27 (s; 3H); 2,11 (s; 3H); 1,59 (s; 9H); 1,36 (d;  $J = 6,9$  Hz; 3H) ppm.

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 174,1$ ; 170,6; 164,0; 153,2; 149,6; 139,3; 136,8; 135,4; 131,1; 129,6; 129,1; 127,5; 123,0; 122,1; 116,7; 111,3; 84,5; 69,2; 66,4; 55,6; 40,9; 38,1; 28,2; 21,2; 15,3; 13,6 ppm.

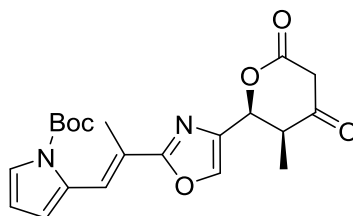
**HRMS** (ESI)  $m/z$  brechnet für  $[C_{31}H_{35}N_3O_8 + Na^+]$  : 600,2322. Gefunden : 600,2323.

**$[\alpha]_D^{25}$**  = +32,4 (c = 1 g/100 mL, MeOH).



**tert-Butyl-2-((E)-2-(4-((2S,3S)-3-methyl-4,6-dioxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxazol-2-yl)prop-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylat (415)**

C/C(C1=NC([C@@H]2[C@H](C)C(CC(O2)=O)=O)=CO1)=C\C3=CC=CN3C(OC(C)(C)C)=O



C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>  
400,43 g/mol

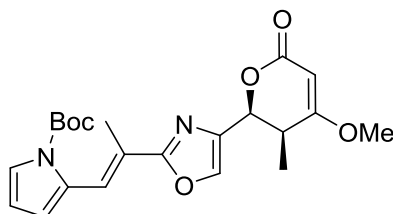
In ein 10 mL Schlenkrohr mit Magnetrührstab wurde Acetat **414** (314 mg; 0,54 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt, in THF (3 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. LiHMDS (1 M in THF; 1,6 mL; 1,62 mmol; 3,0 Äq.) wurde bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 1,5 h bei -78 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde eine gesättigte, wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2 mL) zugegeben und auf RT erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (215 mg) wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,5 (PE : Acetone = 1 : 1 +1% MeOH).

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na<sup>+</sup>] : 423,1532. Gefunden : 423,1532.

**tert-Butyl-2-((E)-2-(4-((2S,3S)-4-methoxy-3-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)oxazol-2-yl)prop-1-en-1-yl)-1H-pyrrol-1-carboxylat (417)**

C/C(C1=NC([C@@H]2[C@H](C)C(OC)=CC(O2)=O)=CO1)=C\C3=CC=CN3C(OC(C)(C)C)=O



C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>  
414,46 g/mol

In ein 10 mL Schlenkrohr mit Magnetrührstab wurde Keton **415** (215 mg; 0,54 mmol; 1,0 Äq.) in Aceton (3 mL) gelöst. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82 mg; 0,6 mmol; 1,1 Äq.) und Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (68 µl; 0,54 mmol; 1,0 Äq.) wurden bei RT zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 50 °C erwärmt und für 30 min gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde die Reaktionsmischung auf RT abkühlen gelassen, das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und eine gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2 mL) wurde zugegeben, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE : Aceton = 7 : 2 + 1% MeOH) wurde Enolether **417** (95,3 mg; 0,23 mmol; 43% über zwei Stufen) als ein hellgelbes Öl erhalten.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,3 (PE : Acetone = 7 : 2 + 1% MeOH).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Benzol-d<sub>6</sub>) δ = 8,39 (s; 1H); 7,44 (d; J = 1,5 Hz; 1H); 7,40 (q; J = 1,6 Hz; 1H); 6,31 (t; J = 1,7 Hz; 1H); 6,10 (t; J = 3,3 Hz; 1H); 5,26 (q; J = 1,7 Hz; 1H); 4,90 (s; 1H); 2,81 (s; 3H); 2,76-2,70 (m; 1H); 2,29 (d; J = 1,4 Hz; 3H); 1,28 (s; 9H); 0,87 (d; J = 7,1 Hz; 3H) ppm.

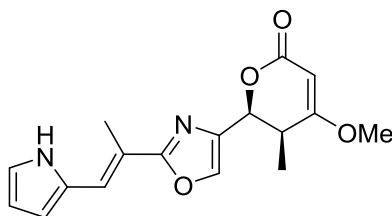
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, Benzol-d<sub>6</sub>) δ = 177,5; 165,1; 164,8; 149,4; 139,4; 136,1; 131,4; 123,7; 123,2; 122,3; 117,0; 111,5; 90,0; 83,9; 75,3; 55,3; 36,2; 32,4; 30,2; 27,7; 23,1; 15,3 ppm.

**HRMS** (ESI) m/z berechnet für [C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + Na<sup>+</sup>] : 437,1689. Gefunden : 437,1689.

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -103,0 (c = 1 g/100 mL, MeOH).

**(5S,6S)-6-(2-((E)-1-(1H-pyrrol-2-yl)prop-1-en-2-yl)oxazol-4-yl)-4-methoxy-5-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (418)**

C/C(C1=NC([C@@H]2[C@H](C)C(OC)=CC(O2)=O)=CO1)=C\C3=CC=CN3



C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
314,34 g/mol

Diese Reaktion wurde unter Luftatmosphäre ohne Schutzgas durchgeführt. In einem 5 mL Rundkolben mit Magnetrührstab wurde Enolether **417** (40 mg; 97 µmol; 1,0 Äq.) vorgelegt und in Wasser (2 mL) suspendiert. Die Suspension wurde auf 100 °C erwärmt und für 1 h bei 100 °C gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde die Reaktion auf RT abkühlen gelassen und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt und Verbindung **418** (17 mg; 54 µmol; 56%) wurde als blassgrünes Öl erhalten.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,4 (PE : Acetone 2 : 1 +1% MeOH).

**HPLC** R<sub>t</sub> = 17 min.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, Benzol-d<sub>6</sub>) δ = 7,65 (s; 1H); 7,53 (d; J = 1,5 Hz; 1H); 7,32 (s; 1H); 6,49 (s; 1H); 6,46-6,45 (m; 1H); 6,30 (q; J = 2,8 Hz; 1H); 5,31 (q; J = 1,7 Hz; 1H); 4,91 (s; 1H); 2,81 (s; 3H); 2,80-2,76 (m; 1H); 2,29 (d; J = 1,1 Hz; 3H); 0,91 (d; J = 7,1 Hz; 3H) ppm.

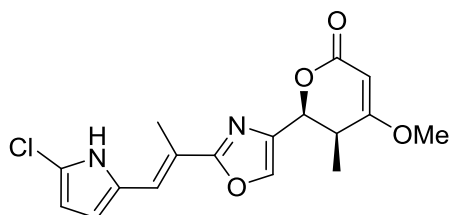
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, Benzol-d<sub>6</sub>) δ = 177,7; 165,4; 165,2; 139,3; 135,7; 129,5; 122,7; 120,2; 118,1; 112,6; 111,0; 89,9; 75,4; 55,3; 36,2; 15,0; 11,6 ppm.

**HRMS** (ESI) m/z berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + Na<sup>+</sup>] : 337,1164. Gefunden : 337,1164.

**[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>** = -136,9 (c = 0,9 g/100 mL, MeOH).

## Pyrronazol B (326)

C/C(C1=NC([C@@H]2[C@H](C)C(OC)=CC(O2)=O)=CO1)=C\C3=CC=C(Cl)N3



C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>  
348,78 g/mol

In einem 5 mL Rundkolben mit Magnetrührstab wurde **417** (12 mg; 38  $\mu$ mol; 1,0 Äq.) in THF (0,3 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde dann NCS (5,10 mg; 40,0  $\mu$ mol; 1,0 Äq.) bei RT zugegeben. Die Reaktion wurde bei RT für 24 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Reaktionsmischung Wasser (1 mL) zugegeben, dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt und Pyrronazol B **326** (3,1 mg; 8,8  $\mu$ mol; 23%) wurde als weißer Feststoff erhalten.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,3 (PE : Acetone 2 : 1 +1 % MeOH).

**HPLC** R<sub>t</sub> : 19 min.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8,30 (s; 1H); 7,71 (d; *J* = 1,4 Hz; 1H); 7,20 (s; 1H); 6,42 (t; *J* = 3,4 Hz; 1H); 6,16 (q; *J* = 2,1 Hz; 1H), 5,51 (q; *J* = 1,6 Hz; 1H); 5,16 (s; 1H); 3,79 (s; 3H); 2,93-2,86 (m; 1H); 2,34 (d; *J* = 1,1 Hz; 3H); 1,00 (d; *J* = 7,2 Hz; 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 179,0; 166,6; 164,8; 138,4; 135,8; 128,9; 121,2; 118,7; 117,2; 113,6; 108,9; 89,3; 75,6; 56,5; 36,1; 15,0; 11,7 ppm.

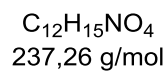
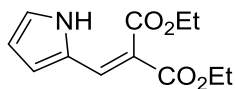
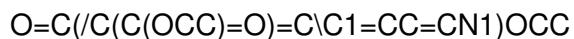
**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl+Na<sup>+</sup>] : 349,0955. Gefunden : 349,0957.

**[ $\alpha$ ]<sup>27</sup><sub>D</sub>** = -125,2 (c = 0,2 g/100 mL, MeOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[94]</sup>

## 5.4 Studien zur Totalsynthese von Pyrronazol A1

### Diethyl-2-((1H-pyrrol-2-yl)methylen)malonat (441)



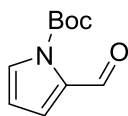
Diester **441** wurde nach der Literaturvorschrift von McNab *et al.* dargestellt.<sup>[156]</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 11,38 (brs; 1H); 7,66 (s; 1H); 7,09 (br; 1H); 6,74-6,72 (m; 1H); 6,34-6,32 (m; 1H); 4,33 (q;  $J$  = 7,2 Hz; 2H); 4,28 (q;  $J$  = 7,2 Hz; 2H); 1,34 (q;  $J$  = 7,2 Hz; 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[156]</sup>

**tert-Butyl-2-formyl-1H-pyrrol-1-carboxylat (460)**

O=CC1=CC=CN1C(OC(C)(C)C)=O



$C_{10}H_{13}NO_3$   
195,22 g/mol

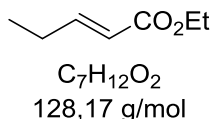
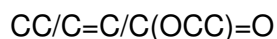
Aldehyd **460** wurde nach dem Patent : US5567726 (A1), synthetisiert.<sup>[157]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 10,32 (s; 1H); 7,43 (dd;  $J$  = 3,2; 1,8 Hz; 1H); 7,18 (dd;  $J$  = 3,2; 1,8 Hz; 1H); 6,28 (t;  $J$  = 2,3 Hz; 1H); 1,64 (s; 9H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein. <sup>[157]</sup>

## 5.5 Studien zur *syn*-selektiven Mukaiyama-Aldolreaktion

### Ethyl-(*E*)-pent-2-enoate (**477**)

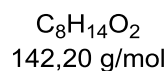
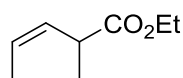
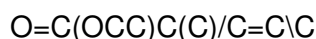


In einem 500 mL Zweihalskolben mit Magnetrührstab wurde Wittig-Ylen **476** (172 g; 517 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt und in Benzol (200 mL) gelöst. Bei RT wurde Propanal (**475**) (25 mL; 430 mmol; 1,2 Äq.) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 4 h zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit PE (100 mL) behandelt woraufhin  $\text{PPh}_3\text{O}$  als weißer Feststoff ausgefallen ist und abfiltriert wurde. Das erhaltene Filtrat wurde wieder mit PE (100 mL) behandelt, filtriert und eingeeengt. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt bis kein  $\text{PPh}_3\text{O}$  mehr ausfiel. Der so erhaltene Rückstand wurde mittels Vakuumdestillation (0,6 mbar;  $34^\circ\text{C}$ ) gereinigt und Ester **477** (31,6 g; 247 mmol; 57%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,01 (dt;  $J$  = 15,7; 6,4 Hz; 1H); 5,80 (dt;  $J$  = 15,7; 1,7 Hz; 1H); 4,17 (q;  $J$  = 7,2 Hz; 2H); 2,25 - 2,18 (m; 2H); 1,27 (t;  $J$  = 7,1 Hz; 3H); 1,06 (t;  $J$  = 7,2 Hz; 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[158]</sup>

## Ethyl-(Z)-2-methylpent-3-enoat (478)



In einem 250 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter, Thermometer und Magnetrührstab wurde DIPA (26 mL; 187 mmol; 1,2 Äq.) vorgelegt und mit THF (400 mL) verdünnt und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde  $n\text{BuLi}$  (2,5 M in Hexan; 69 mL; 172 mmol; 1,1 Äq.) über 20 min zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für weitere 10 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, anschließend auf  $0^\circ\text{C}$  erwärmt und für 30 min gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und DMPU (21 mL; 172 mmol; 1,1 Äq.) wurde über 5 min hinzugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde für 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Draufhin wurde **477** (22 mL; 156 mmol; 1,0 Äq.) in THF (18 mL) verdünnt und über 10 min zur Reaktionslösung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde weitere 30 min gerührt und anschließend wurde Methyljodid (12 mL; 187 mmol; 1,2 Äq.) über 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt (nach 1 h entsteht ein Feststoff, welcher unter Umständen den Magnetrührstab behindern kann). Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC) wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (20 mL) behandelt und auf RT erwärmt. Es wurde wieder Wasser (200 mL) zugegeben, dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinten organischen Phasen einmal mit Wasser und einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Vakuumdestillation (40 mbar;  $70^\circ\text{C}$ ) gereinigt. Ester **478** (11,6 g; 81,5 mmol; 52%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

**DC**  $R_f = 0,6$  (PE : EtOAc = 5 : 1).

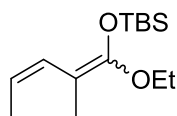
**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5,60\text{-}5,52$  (m; 1H);  $5,45\text{-}4,39$  (m; 1H);  $4,12$  (q;  $J = 7,1$  Hz; 2H);  $3,46\text{-}3,39$  (m; 1H);  $1,66$  (dd;  $J = 6,8; 1,6$  Hz; 3H);  $1,26\text{-}1,21$  (m; 6 H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[159]</sup>



**tert-Butyl(((3Z)-1-ethoxy-2-methylpenta-1,3-dien-1-yl)oxy)dimethylsilan (479)**

CC(/C=C\C)=C(OCC)/O[Si](C)(C)C(C)(C)C



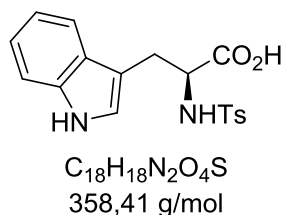
$C_{14}H_{28}O_2Si$   
256,46 g/mol

In ein 50 mL Schlenkrohr mit Magnetrührstab wurde DMPU (1,0 mL; 8,4 mmol; 1,2 Äq.) vorgelegt, mit THF (4 mL) verdünnt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zur Reaktionslösung wurde dann LiHMDS (1 M in THF; 7,7 mL; 7,7 mmol; 1,1 Äq.) zugegeben und für 30 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von **478** (1,0 g; 7,0 mmol; 1,0 Äq.). Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 30 min bei gleicher Temperatur gerührt und TBSCl (1,2 g; 7,7 mmol; 1,1 Äq.) wurde beigemischt. Die Reaktionslösung wurde auf RT erwärmt und für 2 h gerührt. Danach wurde mit Pentan (20 mL) verdünnt, dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet. Anschließend erfolgte Filtration über Celite mit Pentan und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (1,6 g) wurde als orangefarbenes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktionen eingesetzt.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6,07-5,97 (m, 1H); 5,31-5,25 (m; 1H); 3,86-3,77 (m; 2H); 1,79 (d;  $J$  = 13,9 Hz; 3H); 1,78-1,73 (m; 3H); 1,22-1,19 (m; 3H); 0,95 (s; 9H); 0,16 (s; 6H) ppm.

## ***N*-tosyl-L-tryptophan (481)**

OC([C@@H](NS(C1=CC=C(C)C=C1))(=O)=O)CC2=CNC3=C2C=CC=C3)=O



In einem 500 mL Zweihalskolben mit Tropftrichter und Magnetrührstab wurde L-Tryptophan (**36**) (15,0 g; 73,4 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt und in einem Gemisch aus Wasser (136 mL) und THF (15 mL) gelöst. Danach wurde Et<sub>3</sub>N (26 mL; 184 mmol; 2,5 Äq.) in einer Portion zugegeben und auf ca. 0 °C gekühlt. Anschließend wurde TsCl (14,0 g; 73,4 mmol; 1,0 Äq.) in THF (136 mL) gelöst und bei 0 °C über 1 h zur Reaktionsmischung zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung für weitere 5 min bei 0 °C gerührt, danach wurde die Reaktionslösung auf RT aufwärmen gelassen und für 2 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde die Reaktion zweimal mit MTBE gewaschen und die wässrige Phase wurde mit 1 M HCl auf pH = 1 angesäuert. Anschließend erfolgte dreimalige Extraktion mit EtOAc, Trocknung mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Toluol : MeOH = 8 : 1 auf 7 : 1) konnte **481** (23,6 g; 65,8 mmol; 89%) als brauner Feststoff erhalten werden.

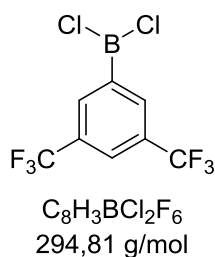
**DC** R<sub>f</sub> = 0,3 (Toluol : MeOH+1% AcOH).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7,38 (m; 3H); 7,26 (m; 1H); 7,07-6,91 (m; 5H); 4,03 (q, J = 4,5 Hz; 1H); 3,19 (q; J = 6,6 Hz; 1H); 2,97 (q; J = 7,6 Hz; 1H); 2,31 (s; 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[160]</sup>

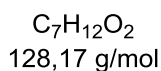
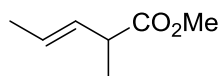
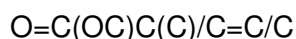
### (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)dichloroboran (485)

ClB(Cl)C1=CC(C(F)(F)F)=CC(C(F)(F)F)=C1



In einem 100 mL Rundkolben mit Soxhlet-Aufsatz, Extraktionshülse und Dimrothkühler wurde Boronsäure **484** (5,0 g; 19 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt und in Benzol (97 mL) gelöst. In die Extraktionshülse wurde  $CaH_2$  (1,6 g; 39 mmol; 2,0 Äq.) vorgelegt. Anschließend wurde für 20 h zum Sieden erhitzt. Die Apparatur wurde auf RT abkühlen gelassen und danach wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Daraufhin wurde  $BCl_3$  (1 M in Hexan; 39 mL; 39 mmol; 2,0 Äq.) zugegeben und für weitere 12 h zum Sieden erhitzt. Dann wurde die Reaktionslösung auf RT abkühlen gelassen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und mittels Vakuumdestillation (0,6 mbar, 32°C), welche vorher unter Intertgasbedingungen vorbereitet wurde, gereinigt. Hierbei wurde Chlorid **485** (1,1 g; 3,7 mmol; 20%) als farblose, an der Luft rauchende Flüssigkeit erhalten. Die Lewis-Säure wurde ohne weitere Charakterisierung in die Folgereaktionen eingesetzt.

### Methyl-(*E*)-2-methylpent-3-enoat (491)



In einem 100 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter, Thermometer und Magnetrührstab wurde DIPA (5,5 mL; 39 mmol; 1,2 Äq.) vorgelegt und mit THF (33 mL) verdünnt und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Anschließend wurde  $n\text{BuLi}$  (2,5 M in Hexan; 14 mL; 36 mmol; 1,1 Äq.) über 20 min zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für weitere 10 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt, anschließend auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und für 30 min gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und DMPU (4,3 mL; 36 mmol; 1,1 Äq.) wurde über 5 min hinzugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde für 30 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Daraufhin wurde **490** (4,0 mL; 33 mmol; 1,0 Äq.) in THF (4 mL) verdünnt und über 10 min zur Reaktionslösung zugetropft. Die Reaktion wurde weitere 30 min gerührt und anschließend wurde Methyljodid (2,4 mL; 39 mmol; 1,2 Äq.) über 5 min zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt (nach 1 h entsteht ein Feststoff, welcher unter Umständen den Magnetrührstab behindern kann). Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (20 mL) behandelt und auf RT erwärmt. Es wurde wieder Wasser (200 mL) zugegeben, dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinten organischen Phasen einmal mit Wasser und einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Vakuumdestillation (50 mbar;  $61\text{ }^\circ\text{C}$ ) gereinigt. Ester **491** (1,0 g; 7,8 mmol; 24%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

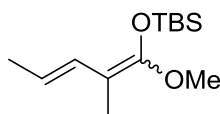
**DC**  $R_f = 0,6$  (PE : EtOAc = 5 : 1).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5,58\text{-}5,47$  (m; 2H); 3,67 (s; 3H); 3,03-3,01 (m; 1H); 1,67 (d;  $J = 5,2\text{ Hz}$ ; 3H); 1,23 (d;  $J = 7,0\text{ Hz}$ ; 3H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[161]</sup>

**tert-Butyl(((3E)-1-methoxy-2-methylpenta-1,3-dien-1-yl)oxy)dimethylsilan (492)**

CC(/C=C/C)=C(OC)/O[Si](C)(C)C(C)(C)C



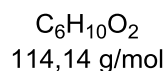
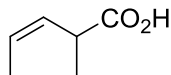
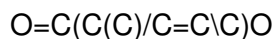
$C_{13}H_{26}O_2Si$   
242,43 g/mol

In ein 50 mL Schlenkrohr mit Magnetrührstab wurde DMPU (1,0 mL; 8,4 mmol; 1,2 Äq.) vorgelegt, mit THF (4 mL) verdünnt und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Zur Reaktionslösung wurde dann LiHMDS (1 M in THF; 7,7 mL; 7,7 mmol; 1,1 Äq.) zugegeben und für 30 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von **491** (1,0 g; 7,0 mmol; 1,0 Äq.). Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionslösung für 30 min bei gleicher Temperatur gerührt und TBSCl (1,2 g; 7,7 mmol; 1,1 Äq.) wurde beigemischt. Die Reaktionslösung wurde auf RT aufwärmen gelassen und für 2 h gerührt. Danach wurde mit Pentan (20 mL) verdünnt, dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet. Anschließend erfolgte Filtration über Celite mit Pentan und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (1,1 g) wurde als orangefarbenes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in die Folgereaktionen eingesetzt.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 6,44-6,32 (m; 1H); 5,38-5,31 (m; 1H); 3,57-3,54 (m; 3H); 1,78-1,62 (m; 3H); 1,66-1,62 (m; 3H); 0,97 (s; 9H); 0,17 (s; 6H) ppm.

## 5.6 Studien zur Totalsynthese von Meridamycin D

### (Z)-2-Methylpent-3-ensäure (501)

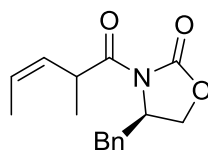


Die folgende Reaktion wurde unter Luftatmosphäre durchgeführt. In einem 250 mL Rundkolben mit Magnetrührstab wurde Ethyl-(Z)-2-methylpent-3-enoat (**478**) (13,7 g; 96,6 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt und in MeOH (140 mL) gelöst. Anschließend wurde LiOH·H<sub>2</sub>O (40,5 g; 966 mmol; 10,0 Äq.) mit einem Mörser fein gemahlen, in Wasser (70 mL) gelöst und in einer Portion zur Reaktionslösung zugegeben. Die Reaktionslösung färbte sich nach Zugabe der LiOH-Lösung blassgelb. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h bei RT gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde die Reaktionsmischung mit 1 M HCl angesäuert bis ein pH-Wert von ca. 4 eingestellt wurde. Anschließend wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinten organische Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt (11,0 g) wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,2 (PE : EtOAc = 5 : 1).

**(4*R*)-4-Benzyl-3-((*Z*)-2-methylpent-3-enoyl)oxazolidin-2-on (503)**

O=C(C(C)/C=C\C)N1[C@H](CC2=CC=CC=C2)COC1=O



$C_{16}H_{19}NO_3$   
273,33 g/mol

In einem 250 mL Zweihalskolben mit Magnetrührstab wurden **501** (11,0 g; 96,4 mmol; 1,0 Äq.), Auxiliar **502** (17,1 g; 96,4 mmol; 1,0 Äq.) und DCC (19,9 g; 96,4 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt und in  $CH_2Cl_2$  (200 mL) gelöst. Daraufhin wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt und 4-DAMP (2,4 g; 19 mmol; 0,2 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt, anschließend auf RT aufwärmen gelassen und für 19 h gerührt (ein weißer Feststoff ist entstanden). Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der weiße Feststoff abfiltriert und zweimal mit  $CH_2Cl_2$  gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser und einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und über  $MgSO_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie über Kieselgel (PE : EtOAc = 5 : 1) gereinigt und Oxazolidinon **503** (19,0 g; 69,7 mmol; 72%; dr = 1 : 1) als weißer Feststoff erhalten. Die analytischen Daten sind für eine Diastereomerenmischung angegeben.

**DC**  $R_f = 0,3$  (PE : EtOAc = 5 : 1).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7,36-7,26$  (m, 6H),  $7,23-7,18$  (m, 4H),  $5,64-5,48$  (m, 4H),  $4,87-4,62$  (m, 4H),  $4,23-4,13$  (m, 4H),  $3,30-3,22$  (m, 2H),  $2,81-2,73$  (m, 2H),  $1,73$  (dd;  $J = 6,8$ ;  $1,6$  Hz; 3H),  $1,68-1,67$  (m; 3H),  $1,30$  (d,  $J = 6,8$  Hz; 3H),  $1,26$  (d,  $J = 6,8$  Hz; 3H) ppm.

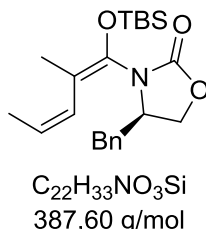
**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 176,0$ ;  $175,9$ ;  $153,2$ ;  $153,1$ ;  $135,4$ ;  $135,4$ ;  $129,6$ ;  $129,4$ ;  $129,2$ ;  $129,09$ ;  $129,07$ ;  $127,49$ ;  $127,46$ ;  $127,0$ ;  $126,7$ ;  $66,2$ ;  $66,0$ ;  $55,7$ ;  $55,4$ ;  $38,1$ ;  $37,9$ ;  $36,4$ ;  $36,3$ ;  $18,5$ ;  $18,3$ ;  $13,5$ ;  $13,4$  ppm.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $[C_{16}H_{19}NO_3+Na^+]$ : 296,1263. Gefunden : 296,1267.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[148]</sup>

**(R)-4-Benzyl-3-((1Z,3Z)-1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpenta-1,3-dien-1-yl)oxazolidin-2-on (500)**

C/C=C\C(C)=C(O[Si](C)(C)C(C)(C)C)N1[C@H](CC2=CC=CC=C2)COC1=O



In einem 500 mL Zweihalskolben mit Tropftrichter und Magnetrührstab wurde **503** (14,6 g; 53,5 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt, in THF (270 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde NaHMDS (40 mL; 80 mmol; 1,5 Äq.) zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde für 90 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Daraufhin wurde TBSCl (16,1 g; 107 mmol; 2,0 Äq.) in THF (50 mL) gelöst und zur Reaktionslösung zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für 90 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde eine gesättigte, wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (100 mL) zugegeben und auf RT aufwärmen gelassen. Danach wurde Wasser (100 mL) zugegeben, dreimal mit MTBE extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, Wasser und einer gesättigten, wässrigen  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden darauffolgend mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE : EtOAc = 10 : 1) und Trocknung am Hochvakuum bei  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde Ketenacetal **500** (16,9 g; 43,6 mmol; 82%) als weißer Feststoff erhalten.

**DC**  $R_f = 0,2$  (PE : EtOAc = 9 : 1).

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7,33\text{--}7,26$  (m; 3H);  $7,14\text{--}7,12$  (m; 2H);  $5,97$  (d;  $J = 10,8$  Hz; 1H);  $5,54\text{--}5,46$  (m; 1H);  $4,23\text{--}4,18$  (m; 2H);  $4,08\text{--}4,02$  (m; 1H);  $3,19$  (dd;  $J = 13,5; 3,1$  Hz; 1H);  $2,59$  (m; 1H);  $1,93$  (s; 3H);  $1,78$  (dd;  $J = 10,8; 1,8$  Hz; 3H);  $0,99$  (s; 9H);  $0,24$  (s; 3H);  $0,18$  (s; 3H) ppm.

**$^{13}\text{C NMR}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 154,9; 136,0; 129,0; 127,2; 126,9; 126,3; 69,0; 56,8; 39,1; 25,8; 18,2; 16,5; 15,2; -4,3; -4,5$  ppm.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $[\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}+\text{Na}^+]$ : 410,2127. Gefunden : 410,2127.

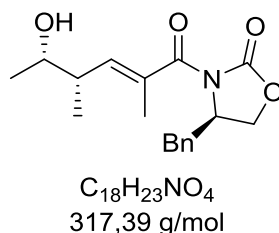
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +63,3$  (c = 1 g/100 mL,  $\text{CHCl}_3$ ).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[148]</sup>



**(R)-4-Benzyl-3-((4S,5S,E)-5-hydroxy-2,4-dimethylhex-2-enoyl)oxazolidin-2-on (505)**

O=C(/C(C)=C/[C@@H]([C@@H](O)C)C)N1[C@H](CC2=CC=CC=C2)COC1=O



In einem 1 L Zweihalskolben mit Magnetrührstab wurde Acetaldehyd (**504**) (4,3 mL; 77 mmol; 2,5 Äq.) vorgelegt und in  $CH_2Cl_2$  (300 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf  $-78\text{ }^\circ C$  gekühlt und  $TiCl_4$  (1 M in  $CH_2Cl_2$ ; 30 mL; 30 mmol; 1,0 Äq.) zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei  $-78\text{ }^\circ C$  gerührt. Anschließend wurde **500** (11,9 g; 30,7 mol; 1,0 Äq.) in  $CH_2Cl_2$  (200 mL) gelöst und über 30 min zugetropft, woraufhin eine Rotfärbung der Reaktionslösung beobachtet wurde. Nach erfolgter Zugabe wurde für 16 h bei  $-78\text{ }^\circ C$  gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde eine gesättigte, wässrige Rochelle Salzlösung (300 mL) dazugegeben und auf RT erwärmt. Die Reaktionslösung wurde mit EtOAc (200 mL) verdünnt, mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung (300 mL) versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Kristallisation mittels MTBE : PE im Verhältnis 3 : 1 und Lagerung im Gefrierfach über einen Zeitraum von 14 h erzielte die Bildung eines weißen Feststoffs. Filtration mit PE lieferte Amid **505** (6,73 g; 21,2 mmol; 69%) als weißen Feststoff.

**DC**  $R_f = 0,3$  (PE : EtOAc = 1 : 1).

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 7,36-7,30$  (m; 3H); 7,23-7,20 (m; 2H); 5,74 (dq;  $J = 10,2$ ; 1,6 Hz; 1H); 4,72-4,66 (m; 1H); 4,26 (t;  $J = 8,4$  Hz; 1H); 4,19 (dd;  $J = 9,0$ ; 4,4 Hz; 1H); 3,79-3,73 (m; 1H); 3,37 (dd;  $J = 13,4$ ; 3,4 Hz; 1H); 2,85 (dd;  $J = 13,4$ ; 9,3 Hz; 1H); 2,76-2,67 (m; 1H); 1,98 (d;  $J = 1,6$  Hz; 3H); 1,15 (d;  $J = 6,4$  Hz; 3H); 1,05 (d;  $J = 6,8$  Hz; 3H) ppm.

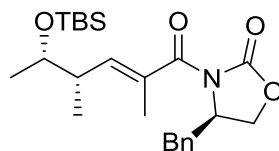
**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 171,9$ ; 153,4; 138,5; 135,2; 132,0; 129,6; 129,1; 127,6; 71,9; 66,6; 55,7; 39,8; 37,6; 19,6; 15,5; 14,4 ppm.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $[C_{18}H_{23}NO_4 + Na^+]$  : 340,1525. Gefunden : 340,1526.

$[\alpha]_D^{21} = -39,3$  (c = 1 g/100 mL,  $CHCl_3$ ).

**(R)-4-Benzyl-3-((4S,5S,E)-5-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethylhex-2-enyl)oxazolidin-2-on (506)**

O=C(/C(C)=C/[C@@H]([C@@H](O[Si](C)(C)C(C)(C)C)C)C)N1[C@H](CC2=CC=CC=C2)CO  
C1=O



C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>Si  
431,65 g/mol

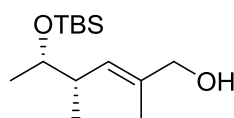
In einem 250 mL Zweihalskolben mit Magnetrührstab wurde **505** (2,53 g; 7,98 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) gelöst und mit 2,6-Lutidin (1,9 mL; 16 mmol; 2,0 Äq.) versetzt. Anschließend wurde auf 0 °C gekühlt und TBSOTf (2,4 mL; 10 mmol; 1,3 Äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf RT aufwärmen gelassen und 30 min gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde eine gesättigte, wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zur Reaktionslösung zugegeben und dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaHSO<sub>4</sub>-Lösung, Wasser und mit einer gesättigten, wässrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt (3,4 g) wurde als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

**DC** R<sub>f</sub> = 0,3 (PE : EtOAc = 1 : 1).

**HRMS** (ESI) *m/z* berechnet für [C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>Si+Na<sup>+</sup>] : 454,2390. Gefunden : 454,2389.

**(4S,5S,E)-5-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethylhex-2-en-1-ol (507)**

C[C@H]([C@@H](O[Si](C)(C)C(C)(C)C)/C=C(CO)\C



$C_{14}H_{30}O_2Si$   
258,48 g/mol

In einem 100 mL Schlenkcolben mit Tropftrichter und Magnetrührstab wurde **506** (3,4 g; 7,9 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt und in THF (80 mL) gelöst. MeOH (2 mL) wurde zugegeben und die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Anschließend erfolgte die Zugabe von  $LiBH_4$  (4 M in THF; 10 mL; 40 mmol; 5,0 Äq.). Die Reaktion wurde auf RT erwärmt und für 30 min gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde die Reaktion mit EtOAc (50 mL) und einer halbgesättigten, wässrigen NaCl-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel (PE : EtOAc = 9 : 1) wurde Alkohol **507** (1,98 g; 7,66 mmol; 96% über zwei Stufen) als gelbes Öl erhalten.

**DC**  $R_f = 0,3$  (PE : EtOAc = 9 : 1)

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 5,24$  (dq;  $J = 9,8; 1,3$  Hz; 1H); 4,00 (s; 2H); 3,56 (quin;  $J = 6,3$  Hz; 1H); 2,41-2,32 (m; 1H); 1,68 (d;  $J = 1,3$  Hz; 3H); 1,08 (d;  $J = 6,2$  Hz; 3H); 0,95 (d;  $J = 6,7$  Hz; 3H); 0,89 (s; 9H); 0,05 (s; 3H); 0,04 (s; 3H) ppm.

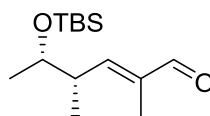
**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta = 134,3; 129,8; 72,7; 69,2; 40,4; 26,0; 21,9; 18,3; 16,9; 14,2; -4,2; -4,6$  ppm.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $[C_{14}H_{30}O_2Si+Na^+]$  : 281,1913. Gefunden : 281,1911.

$[\alpha]_D^{21} = +8,3$  (c = 0,8 g/100 mL,  $CHCl_3$ ).

**(4*S*,5*S*,*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethylhex-2-enal (499)**

C[C@H]([C@@H](O[Si](C)(C)C(C)(C)C)/C=C(C=O))C



$C_{14}H_{28}O_2Si$   
256,46 g/mol

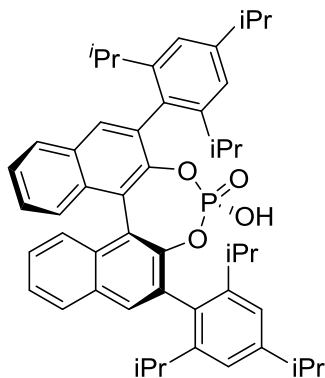
In ein 25 mL Schlenkrohr mit Magnetrührstab wurde **507** (320 mg; 1,24 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt und in  $CH_2Cl_2$  (12 mL) gelöst. Bei RT wurde  $MnO_2$  (2,15 g; 24,8 mmol; 20,0 Äq.) zugegeben und für 16 h gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC), wurde der Feststoff über Celite abfiltriert und zweimal mit  $CH_2Cl_2$  (20 mL) gespült. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **499** (287 mg) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Reinigung sofort in der nächsten Reaktion eingesetzt.

**DC**  $R_f = 0,5$  (PE : EtOAc = 9 : 1)

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für  $[C_{14}H_{28}NO_2Si+Na^+]$  : 279,1759. Gefunden : 279,1752.

### (S)-TRIP-Phosphorsäure (511)

O=[P@]1(O)OC2=[C@]([C@]3=C(C=CC=C4)C4=C[C@]([C@]5=C(C(C)C)C=C(C(C)C)C=C5C(C)C)=C3O1)C6=CC=CC=C6C=C2C7=C(C(C)C)C=C(C(C)C)C=C7C(C)C



C<sub>50</sub>H<sub>57</sub>O<sub>4</sub>P  
752,98 g/mol

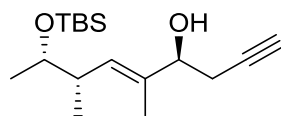
(S)-TRIP-Phosphorsäure (**513**) wurde im Voraus produziert, welches nach der Literaturvorschrift von B. List *et al.* erfolgte.<sup>[151]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ = 7,92 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,81 (s; 2H); 7,50 8m; 2H), 7,52-7,49 (m; 2H); 7,33-7,25 (m; 4H); 6,98 (s; 4H); 2,86 (sept; *J* = 6,8 Hz; 2H); 2,62-2,52 (m; 4H); 1,24-1,22 (m; 12H); 1,09 (d; *J* = 6,7 Hz; 6H); 0,99 (d; *J* = 6,8 Hz; 6H); 0,91 (d; *J* = 6,8 Hz; 6H); 0,83 (d; *J* = 6,3 Hz; 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[151]</sup>

**(4*S*,7*S*,8*S*,*E*)-8-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-5,7-dimethylnon-5-en-1-yn-4-ol (512)**

C[C@H]([C@@H](O[Si](C)(C)C(C)(C)C)/C=C([C@@H](O)CC#C)\C



$C_{17}H_{32}O_2Si$   
296,53 g/mol

In einem 10 mL Rundkolben mit Magnetrührstab wurden 5 Å MS (560 mg; 500 mg/mmol; 15,0 Äq.) und **511** (67,4 mg; 90,0 µmol; 8 mol%) vorgelegt. Anschließend wurde der Kolben evakuiert und unter Argonatmosphäre gesetzt. **499** (287 mg; 1,12 mmol; 1,0 Äq.) wurde in <sup>n</sup>Hex (6 mL) gelöst und in den Kolben gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt. Bei 0 °C wurde frisch destillierter Allenylboronsäurepinacolester (**510**) (400 µl; 2,24 mmol; 2,0 Äq.) zugetropft und die Reaktionslösung wurde im Kühlschrank bei 4 °C für 11 d gerührt. Nach Ende der Reaktion (überwacht mittels DC) wurde mit EtOAc (5 mL) verdünnt und über Celite mit EtOAc filtriert. Das Filtrat wurde mit 1 M NaOH (10 mL) versetzt und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (PE : EtOAc = 10 : 1) gereinigt. Hierbei wurde Alkin **511** (210 mg; 0,71 mmol; 63%) als farbloses Öl erhalten.

**DC**  $R_f = 0,2$  (PE : EtOAc = 9 : 1).

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 5,33$  (m; 1H); 4,19-4,15 (m; 1H); 3,56 (quin;  $J = 6,4$  Hz; 1H); 2,46 (dd;  $J = 6,4; 2,8$  Hz; 2H); 2,41-2,32 (m; 1H); 2,03 (t;  $J = 2,8$  Hz; 1H); 1,88 (d;  $J = 3,8$  Hz; 1H); 1,65 (d;  $J = 1,2$  Hz; 3H); 1,09 (d;  $J = 6,2$  Hz; 3H); 0,94 (d;  $J = 6,8$  Hz; 3H); 0,89 (s; 9H); 0,05 (s; 6H) ppm.

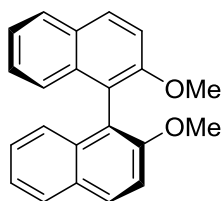
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 134,7; 130,6; 81,1; 75,3; 72,6; 70,8; 40,5; 26,1; 22,0; 18,3; 16,9; 12,5; -4,1; -4,6$  ppm.

**HRMS** (ESI)  $m/z$  berechnet für [C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>2</sub>Si+Na<sup>+</sup>]: 319,2069. Gefunden : 319,2068.

$[\alpha]_D^{21} = +2,4$  (c = 1 g/100 mL, CHCl<sub>3</sub>)

**(S)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthyl (515)**

COC1=[C@]([C@]2=C(C=CC=C3)C3=CC=C2OC)C4=CC=CC=C4C=C1



$C_{22}H_{18}O_2$   
314,38 g/mol

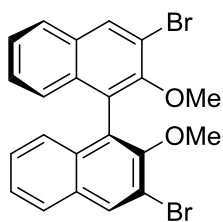
Dimethylether **515** wurde nach der Literaturvorschrift von B. List *et al.* dargestellt.<sup>[151]</sup>

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  = 8,00 (d;  $J$  = 9,1 Hz; 2H); 7,88 (d;  $J$  = 8,2 Hz; 2H); 7,49 (d;  $J$  = 9,1 Hz; 2H); 7,32 (m; 2H); 7,20 (t;  $J$  = 7,6 Hz; 2H); 7,05 (d;  $J$  = 8,2 Hz; 2H); 3,78 (s; 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[151]</sup>

**(S)-3,3'-dibromo-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthyl (516)**

BrC1=CC=CC=C2[C@@]([C@@]3=C(C=CC=C4)C4=CC(Br)=C3OC)=C1OC



$C_{22}H_{16}Br_2O_2$   
472,18 g/mol

Dibromid **516** wurde nach der Literaturvorschrift von B. List *et al.* dargestellt.<sup>7</sup>

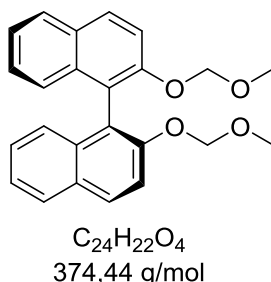
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  = 8,30 (s; 2H); 7,86 (d;  $J$  = 8,2 Hz; 2H); 7,47-7,43 (m; 2H); 7,30-7,26 (m; 2H); 7,07-7,05 (m; 2H); 3,49 (s; 6H) ppm.<sup>[151]</sup>

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[151]</sup>



### (S)-2,2'-Bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (517)

COCOC1=[C@]([C@]2=C(C=CC=C3)C3=CC=C2OCOC)C4=CC=CC=C4C=C1



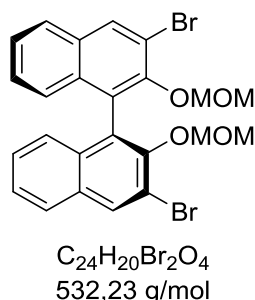
In einem 250 mL Zweihalskolben mit Tropftrichter und Magnetrührstab wurde NaH (60% in Mineralöl, 2,09 g; 52,4 mmol; 3,0 Äq.) vorgelegt und dreimal mit PE gewaschen. Anschließend wurde der Feststoff in THF (90 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Bei 0 °C wurde (S)-BINOL (**514**) (5,00 g; 17,5 mmol; 1,0 Äq.), in THF (35 mL) gelöst und über einen Zeitraum von 15 min zur Suspension zugetropft. Dabei konnte eine Gasentwicklung beobachtet werden. Es wurde darauf geachtet, dass die Gasentwicklung nicht zu heftig ablief. Nach abgeschlossener Zugabe wurde die Reaktionslösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde über einen Zeitraum von 15 min auf RT aufwärmen gelassen und sofort wieder auf 0 °C gekühlt. Bei 0 °C wurde MOMCl (3,3 mL; 44 mmol; 2,5 Äq.) zugetropft. Hierbei wurde eine Gelbfärbung der Lösung beobachtet. Die Reaktionslösung wurde auf RT aufwärmen gelassen und für 16 h gerührt. Anschließend wurde der Reaktionslösung eine gesättigte, wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben und das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit einer gesättigten, wässrigen NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und Kristallisation aus PE : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 4 : 1 ergab MOM-Ether **517** (5,27 g; 14,1 mmol; 81%) als weißen Feststoff.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,96 (d; *J* = 9,0 Hz; 2H); 7,88 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,59 (d; *J* = 9,0 Hz; 2H); 7,37-7,33 (m; 2H); 7,25-7,21 (m; 2H); 7,17-7,15 (m; 2H); 5,09 (d; *J* = 6,8 Hz; 2H); 4,98 (d; *J* = 6,8 Hz; 2H), 3,15 (s; 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[162]</sup>

**(S)-3,3'-Dibromo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthyl (518)**

BrC1=CC2=CC=CC=C2[C@@]([C@@]3=C(C=CC=C4)C4=CC(Br)=C3OCOC)=C1OCOC



In einem 250 mL Dreihalskolben mit Tropftrichter, Glasstopfen und Magnetrührstab wurde MOM-Ether **517** (3,18 g; 10,1 mmol; 1,0 Äq.) vorgelegt, in THF (170 mL) gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde  $n\text{BuLi}$  (1,6 M in Hexan, 22 mL; 35,4 mmol; 3,5 Äq.) zuge-  
tropft wobei eine Rotfärbung beobachtet wurde. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktions-  
lösung auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und für 1 h gerührt. Anschließend wurde wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt  
und Brom (3,6 mL; 71 mmol; 7,0 Äq.) zugegeben. Nach vollständiger Zugabe des Broms  
wurde die Reaktionslösung auf RT erwärmt und für 16 h gerührt. Nach Ende der Reaktion  
(überwacht mittels DC), wurde die Reaktionslösung mit einer gesättigten, wässrigen  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -  
Lösung versetzt und für 1 h gerührt. Anschließend erfolgte dreimalige Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .  
Die vereinten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wässrigen  $\text{NaCl}$ -Lösung  
gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem  
Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel (PE : EtOAc = 20 : 1)  
ergab Dibromid **518** (2,32 g; 4,35 mmol; 43%) als gelbes Öl.

**DC**  $R_f = 0,3$  (PE : EtOAc = 9 : 1)

**$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 8,27$  (s; 2H); 7,80 (d;  $J = 8,2$  Hz; 2H); 7,46-7,42 (m; 2H);  
7,33-7,28 (m; 2H); 7,20-7,17 (m; 2H); 4,83 (d;  $J = 5,8$  Hz; 2H); 4,81 (d;  $J = 5,8$  Hz; 2H); 2,57  
(s; 6H) ppm.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[152]</sup>

## 6 Quellen

- [1] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*. 5. Aufl., Wiley-Blackwell, **2013**.
- [2] H. Salman, Y. Abraham, S. Meltzman, S. Tal, M. Kapon, N. Tessler, S. Speiser and Y. Eichen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2207–2212.
- [3] E. A. John, P. Pollet, L. Gelbaum, J. Kubanek, *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1929–1931.
- [4] a) G. Ciamician, P. Silber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 1842–1845;  
b) J. K. Howard, K. J. Rihak, A. C. Bissember, J. A. Smith, *Chemistry, an Asian journal* **2016**, 11, 155–167.
- [5] L. W. Deady, *Aust. J. Chem.* **1973**, 26, 1949.
- [6] a) S. G. Hedin, *Z. Physiol. Chem.* **1897**, 22, 191–196; b) A. Kossel, *Z. Physiol. Chem.* **1897**, 22, 188–190; c) A. Kossel, *Z. Physiol. Chem.* **1897**, 22, 176–187.
- [7] F. G. Hopkins, S. W. Cole, *J. Physiol.* **1901**, 27, 418–428.
- [8] T. B. Osborne, H. H. Guest, *J. Biol. Chem.* **1911**, 9, 333–353.
- [9] H. H. Dale, P. P. Laidlaw, *J. Physiol.* **1910**, 41, 318–344.
- [10] E. Monroe, A. Daly, R. Shalhoub, *J. Allergy Clin. Immunol.* **1997**, 99, S798-S806.
- [11] J. P. Rihoux, L. Michel, R. Arnold, W. König, *Int. Arch. Allergy Immunol.* **1999**, 118, 380–383.
- [12] R. E. Brown, D. R. Stevens, H. L. Haas, *Prog. Neurobiol.* **2001**, 63, 637–672.
- [13] C. Ito, *Drug News Perspect.* **2004**, 17, 383–387.
- [14] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, *Molecular biology of the cell*. Fourth edition, Garland Science Taylor & Francis Group, **2002**.
- [15] F. Jadidi-Niaragh, A. Mirshafiey, *Neuropharmacology* **2010**, 59, 180–189.
- [16] P. Szpak, *J. Archaeol. Sci.* **2011**, 38, 3358–3372.
- [17] a) S. K. Holmgren, K. M. Taylor, L. E. Bretscher, R. T. Raines, *Nature* **1998**, 392, 666–667; b) S. K. Holmgren, L. E. Bretscher, K. M. Taylor, R. T. Raines, *Chem. Biol.* **1999**, 6, 63–70.
- [18] F. W. Kotch, I. A. Guzei, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2952–2953.
- [19] J. A.M. Ramshaw, J. A. Werkmeister, V. Glattauer, *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* **1996**, 13, 335–382.

- [20] J. A. M. Ramshaw, Y. Y. Peng, V. Glattauer, J. A. Werkmeister, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2009**, *20 Suppl 1*, S3-8.
- [21] K. L. Gorres, R. T. Raines, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *45*, 106–124.
- [22] Z. Chilmonczyk, A. J. Bojarski, A. Pilc, I. Sylte, *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 18474–18506.
- [23] C. Costagliola, F. Parmeggiani, F. Semeraro, A. Sebastiani, *Curr. Neuropharmacol.* **2008**, *6*, 293–310.
- [24] N. A. Sharif, *Curr. Drug Targets* **2010**, *11*, 978–993.
- [25] J. E. McDuffie, E. D. Motley, L. E. Limbird, M. A. Maleque, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2000**, *35*, 398–402.
- [26] M. D. Gershon, *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2004**, *20 Suppl 7*, 3–14.
- [27] M. M. Costedio, N. Hyman, G. M. Mawe, *Dis. Colon Rectum* **2007**, *50*, 376–388.
- [28] J. Monti, H. Jantos in *Progress in Brain Research* (Eds.: M. Weed, C. J. Bull), Butterworth-Heinemann, Oxford, **2009**, pp. 625–646.
- [29] L. P. Morin, *Ann. Med.* **1999**, *31*, 12–33.
- [30] R. J. Wurtman, J. J. Wurtman, *Obes. Res.* **1995**, *3 Suppl 4*, 477S-480S.
- [31] R. D. Myers, *J. Physiol. (Paris)* **1981**, *77*, 505–513.
- [32] E. M. Hull, J. W. Muschamp, S. Sato, *Physiol. Behav.* **2004**, *83*, 291–307.
- [33] R. de Wit, M. Aapro, P. R. Blower, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2005**, *56*, 231–238.
- [34] S. F. Leibowitz, *Drugs* **1990**, *39 Suppl 3*, 33–48.
- [35] a) P. Blier, M. El Mansari, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B, Biol. Sci.* **2013**, *368*, 20120536; b) R. J. Nelson, B. C. Trainor, *Nat. Rev. Neurosci.* **2007**, *8*, 536–546.
- [36] S. M. Stahl, L. Mignon, J. M. Meyer, *Acta Psychiatr. Scand.* **2009**, *119*, 171–179.
- [37] M. D. Waldinger, B. Olivier, *Int. Clin. Psychopharmacol.* **1998**, *13 Suppl 6*, S27-33.
- [38] D. K. Grandy, G. M. Miller, J.-X. Li, *Drug Alcohol Depend.* **2016**, *159*, 9–16.
- [39] O. Arias-Carrión, M. Stamelou, E. Murillo-Rodríguez, M. Menéndez-González, E. Pöppel, *Int. Arch. Med.* **2010**, *3*, 24.
- [40] W. Schultz, *Physiol. Rev.* **2015**, *95*, 853–951.
- [41] a) T. E. Robinson, K. C. Berridge, *Brain Res. Brain Res. Rev.* **1993**, *18*, 247–291; b) S. B. Taylor, C. R. Lewis, M. F. Olive, *Subst. Abuse Rehabil.* **2013**, *4*, 29–43.
- [42] N. D. Volkow, G.-J. Wang, R. D. Baler, *Trends Cogn. Sci.* **2011**, *15*, 37–46.

- [43] M. M. Meguid, S. O. Fetissov, M. Varma, T. Sato, L. Zhang, A. Laviano, F. Rossi-Fanelli, *Nutrition* **2000**, *16*, 843–857.
- [44] K. Blum, P. K. Thanos, M. S. Gold, *Front. Psychol.* **2014**, *5*.
- [45] K. Blum, M. Febo, L. Fried, D. Baron, E. R. Braverman, K. Dushaj, M. Li, Z. Demetrovics, R. D. Badgaiyan, *J. Reward Defic. Syndr. Addict. Sci.* **2017**, *3*, 3–13.
- [46] C. Sarkar, B. Basu, D. Chakroborty, P. S. Dasgupta, S. Basu, *Brain Behav. Immun.* **2010**, *24*, 525–528.
- [47] A. Altun, B. Ugur-Altun, *Int. J. Clin. Pract.* **2007**, *61*, 835–845.
- [48] a) B. Poeggeler, R. J. Reiter, D. X. Tan, L. D. Chen, L. C. Manchester, *J. Pineal Res.* **1993**, *14*, 151–168; b) B. Poeggler, S. Saarela, R. J. Reiter, D.-X. Tan, L.-D. Chen, L. C. Manchester, L. R. Barlow-Walden, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1994**, *738*, 419–420.
- [49] A. Carrillo-Vico, J. M. Guerrero, P. J. Lardone, R. J. Reiter, *Endocr.* **2005**, *27*, 189–200.
- [50] C. Peterhansel, V. G. Maurino, *Plant Physiol.* **2011**, *155*, 49–55.
- [51] P. Kerchev, P. Mühlenbock, J. Denecker, K. Morreel, F. A. Hoeberichts, K. van der Kelen, M. Vandorpe, L. Nguyen, D. Audenaert, F. van Breusegem, *Plant Cell Environ.* **2015**, *38*, 253–265.
- [52] M. Soledade, C. Pedras, J. L. Taylor, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 731–738.
- [53] R. G. Mehta, J. Liu, A. Constantinou, C. F. Thomas, M. Hawthorne, M. You, C. Gerhüser, J. M. Pezzuto, R. C. Moon, R. M. Moriarty, *Carcinogenesis* **1995**, *16*, 399–404.
- [54] J. D. Horton, J. L. Goldstein, M. S. Brown, *J. Clin. Invest.* **2002**, *109*, 1125–1131.
- [55] a) O. Kučera, R. Endlicher, T. Roušar, H. Lotková, T. Garnol, Z. Drahot, Z. Cervinková, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2014**, *2014*, 752506; b) G. F. Rush, J. R. Gorski, M. G. Ripple, J. Sowinski, P. Bugelski, W. R. Hewitt, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1985**, *78*, 473–483.
- [56] K. Ogawa, K. Suzuki, M. Okutsu, K. Yamazaki, S. Shinkai, *Immun. Ageing* **2008**, *5*, 13.
- [57] C. Cantó, K. J. Menzies, J. Auwerx, *Cell Metab.* **2015**, *22*, 31–53.
- [58] J. H. F. Cavalcanti, A. A. Esteves-Ferreira, C. G. S. Quinhones, I. A. Pereira-Lima, A. Nunes-Nesi, A. R. Fernie, W. L. Araújo, *Genome Biol. Evol.* **2014**, *6*, 2830–2848.
- [59] S. M. Houten, R. J. A. Wanders, *J. Inherit. Metab. Dis.* **2010**, *33*, 469–477.
- [60] J. Hirst, *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, *33*, 525–529.

- [61] R. A. John, *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, *1248*, 81–96.
- [62] a) K. Otto, *Z. Physiol. Chem.* **1965**, *341*, 99–104; b) N. Bargoni, M. A. Grillo, M. T. Rinaudo, T. Fossa, M. L. Tourn, M. L. Bozzi, *Z. Physiol. Chem.* **1966**, *344*, 42–49.
- [63] O. A. C. Petroff, *Neuroscientist* **2002**, *8*, 562–573.
- [64] M. L. Di Salvo, M. K. Safo, F. N. Musayev, F. Bossa, V. Schirch, *Biochim. Biophys. Acta* **2003**, *1647*, 76–82.
- [65] G. Cecchini, *Annu. Rev. Biochem.* **2003**, *72*, 77–109.
- [66] O. Cases, I. Seif, J. Grimsby, P. Gaspar, K. Chen, S. Pournin, U. Müller, M. Aguet, C. Babinet, J. C. Shih et al., *Science* **1995**, *268*, 1763–1766.
- [67] M. Mewies, W. S. McIntire, N. S. Scrutton, *Protein Sci.* **1998**, *7*, 7–20.
- [68] D. E. Edmondson, C. Binda, A. Mattevi, *Arch. Biochem. Biophys.* **2007**, *464*, 269–276.
- [69] C. Thorpe, J. J. Kim, *FASEB J.* **1995**, *9*, 718–725.
- [70] T. D. Lamb, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 566–570.
- [71] S. Shimosono, T. Iimura, T. Kitaguchi, S.-I. Higashijima, A. Miyawaki, *Nature* **2013**, *496*, 363–366.
- [72] D. S. Berkholz, H. R. Faber, S. N. Savvides, P. A. Karplus, *J. Mol. Biol.* **2008**, *382*, 371–384.
- [73] M. A. Hossain, K. Asada, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 12920–12926.
- [74] E. M. Ciszak, L. G. Korotchkina, P. M. Dominiak, S. Sidhu, M. S. Patel, *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 21240–21246.
- [75] R. G. McCartney, J. E. Rice, S. J. Sanderson, V. Bunik, H. Lindsay, J. G. Lindsay, *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 24158–24164.
- [76] Y. Indo, A. Kitano, F. Endo, I. Akaboshi, I. Matsuda, *J. Clin. Invest.* **1987**, *80*, 63–70.
- [77] U. Nilsson, L. Meshalkina, Y. Lindqvist, G. Schneider, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 1864–1869.
- [78] R. Banerjee, S. W. Ragsdale, *Annu. Rev. Biochem.* **2003**, *72*, 209–247.
- [79] E. N. G. Marsh, G. D. R. Meléndez, *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, *1824*, 1154–1164.
- [80] A. Radmanesh, T. Zaman, H. Ghanaati, S. Molaei, R. L. Robertson, A. A. Zamani, *Pediatr. Radiol.* **2008**, *38*, 1054–1061.

- [81] W. Ding, L. J. Smulan, N. S. Hou, S. Taubert, J. L. Watts, A. K. Walker, *Cell Metab.* **2015**, *22*, 633–645.
- [82] A. R. Battersby, C. J. R. Fookes, G. W. J. Matcham, E. McDonald, *Nature* **1980**, *285*, 17 EP
- [83] a) G. Layer, J. Reichelt, D. Jahn, D. W. Heinz, *Protein Sci.* **2010**, *19*, 1137–1161;  
b) F. J. Leeper, *Nat. Prod. Rep.* **1985**, *2*, 19.
- [84] D. Mauzerall, *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* **1976**, *273*, 287–294.
- [85] W. A. Eaton, E. R. Henry, J. Hofrichter, A. Mozzarelli, *Nat. Struct. Biol.* **1999**, *6*, 351 EP
- [86] E. R. Simpson, M. S. Mahendroo, G. D. Means, M. W. Kilgore, M. M. Hinshelwood, S. Graham-Lorence, B. Amarneh, Y. Ito, C. R. Fisher, M. D. Michael, *Endocr. Rev.* **1994**, *15*, 342–355.
- [87] R. Pearce, D. Greenway, A. Parkinson, *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *298*, 211–225.
- [88] I. A. Pikuleva, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **2008**, *4*, 1403–1414.
- [89] F. P. Guengerich, *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 70–83.
- [90] B. Meunier, S. P. de Visser, S. Shaik, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3947–3980.
- [91] R. J. Andersen, M. S. Wolfe, D. J. Faulkner, *Mar. Biol.* **1974**, *27*, 281–285.
- [92] J. M. Sneed, K. H. Sharp, K. B. Ritchie, V. J. Paul, *Proc. Biol. Sci.* **2014**, *281*.
- [93] M. Assmann, R. W. M. van Soest, M. Köck, *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1345–1347.
- [94] R. Jansen, S. Sood, V. Huch, B. Kunze, M. Stadler, R. Müller, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 320–326.
- [95] J. A. Roesener, P. J. Scheuer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 846–847.
- [96] P. Wipf, T. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346–15347.
- [97] C. D. Hopkins, P. Wipf, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 585–601.
- [98] P. Wipf, S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 558–559.
- [99] T. E. Smith, W.-H. Kuo, V. D. Bock, J. L. Roizen, E. P. Balskus, A. B. Theberge, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1153–1155.
- [100] A. J. Robles, S. McCowen, S. Cai, M. Glassman, F. Ruiz, R. H. Cichewicz, S. F. McHardy, S. L. Mooberry, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 9275–9289.
- [101] Y. Fang, D. Leysen, H. C. J. Ottenheijm, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1857–1861.
- [102] K. Ma, X. Yin, M. Dai, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2018**, *57*, 15209–15212.

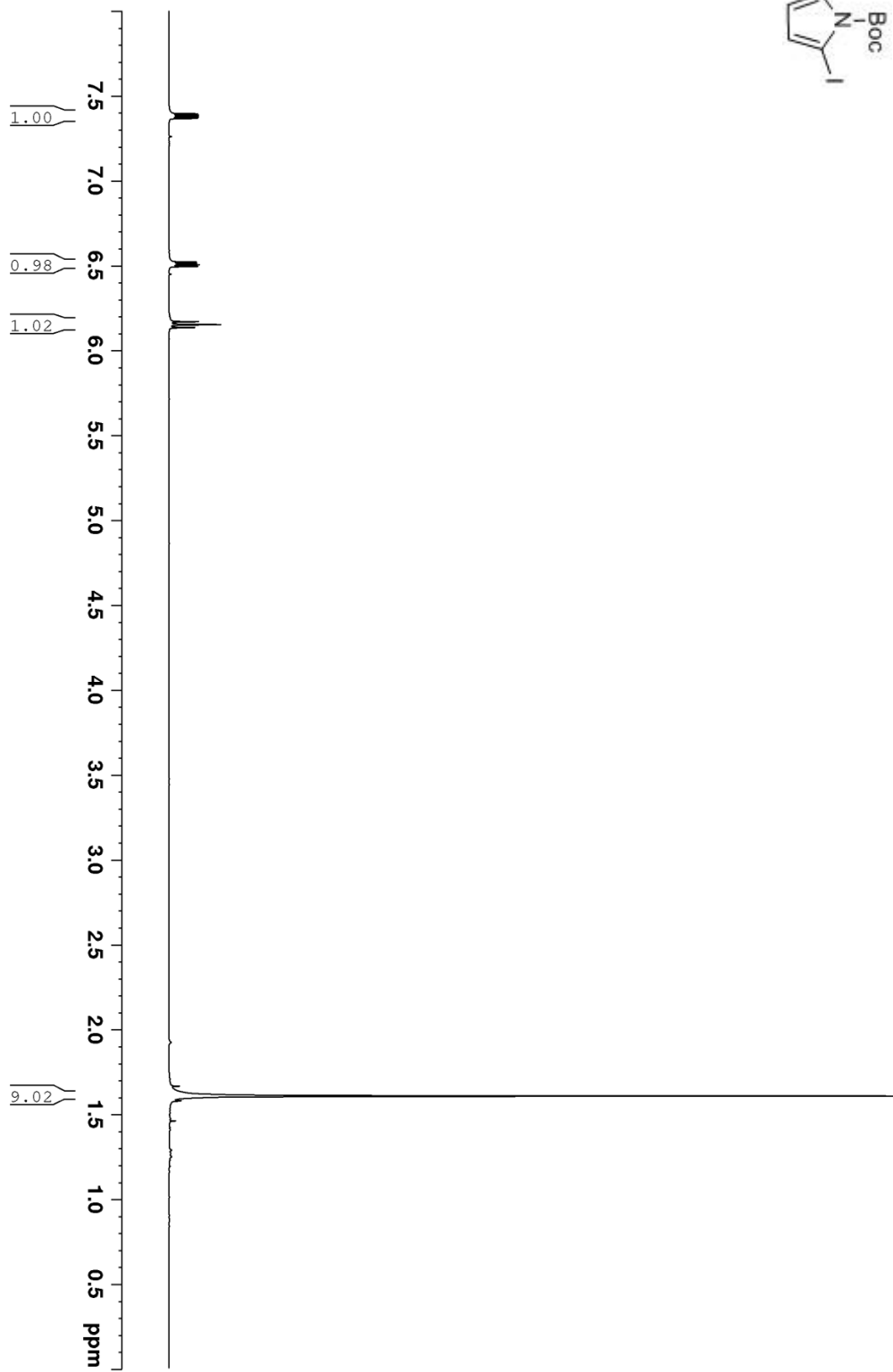
- [103] H. Ueda, M. Yamaguchi, H. Kameya, K. Sugimoto, H. Tokuyama, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4948–4951.
- [104] L. Ackermann, R. Sandmann, L. T. Kaspar, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2031–2034.
- [105] A. Bunrit, S. Sawadjoon, S. Tšupova, P. J. R. Sjöberg, J. S. M. Samec, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1450–1460.
- [106] C.-E. Kim, S. Park, D. Eom, B. Seo, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1900–1903.
- [107] P. W. Davies, N. Martin, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293–2296.
- [108] M. Yoshida, M. Al-Amin, K. Shishido, *Synthesis* **2009**, *2009*, 2454–2466.
- [109] V. Amarnath, D. C. Anthony, K. Amarnath, W. M. Valentine, L. A. Wetterau, D. G. Graham, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6924–6931.
- [110] G. Veitch, K. Bridgwood, K. Rands-Trevor, S. Ley, *Synlett* **2008**, *2008*, 2597–2600.
- [111] H. Chachignon, N. Scalacci, E. Petricci, D. Castagnolo, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5287–5295.
- [112] X.-Q. Mou, Z.-L. Xu, L. Xu, S.-H. Wang, B.-H. Zhang, Di Zhang, J. Wang, W.-T. Liu, W. Bao, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4032–4035.
- [113] M. Yamagishi, K. Nishigai, T. Hata, H. Urabe, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4873–4875.
- [114] F. Chen, T. Shen, Y. Cui, N. Jiao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4926–4929.
- [115] A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337–5340.
- [116] B. Das, N. Bhunia, M. Lingaiah, *Synthesis* **2011**, *2011*, 3471–3474.
- [117] M. Anary-Abbasinejad, K. Charkhati, H. Anaraki-Ardakani, *Synlett* **2009**, *2009*, 1115–1117.
- [118] S. Chiba, Y.-F. Wang, G. Lapointe, K. Narasaka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313–316.
- [119] J. Hédouin, C. Schneider, I. Gillaizeau, C. Hoarau, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6027–6032.
- [120] J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, *J. Chem. Soc.* **1947**, 96.
- [121] T. F. Molinski, C. M. Shafer, *HETEROCYCLES* **2000**, *53*, 1167.
- [122] N. A. Strotman, H. R. Chobanian, Y. Guo, J. He, J. E. Wilson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3578–3581.
- [123] A. M. van Leusen, B. E. Hoogenboom, H. Siderius, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2369–2372.

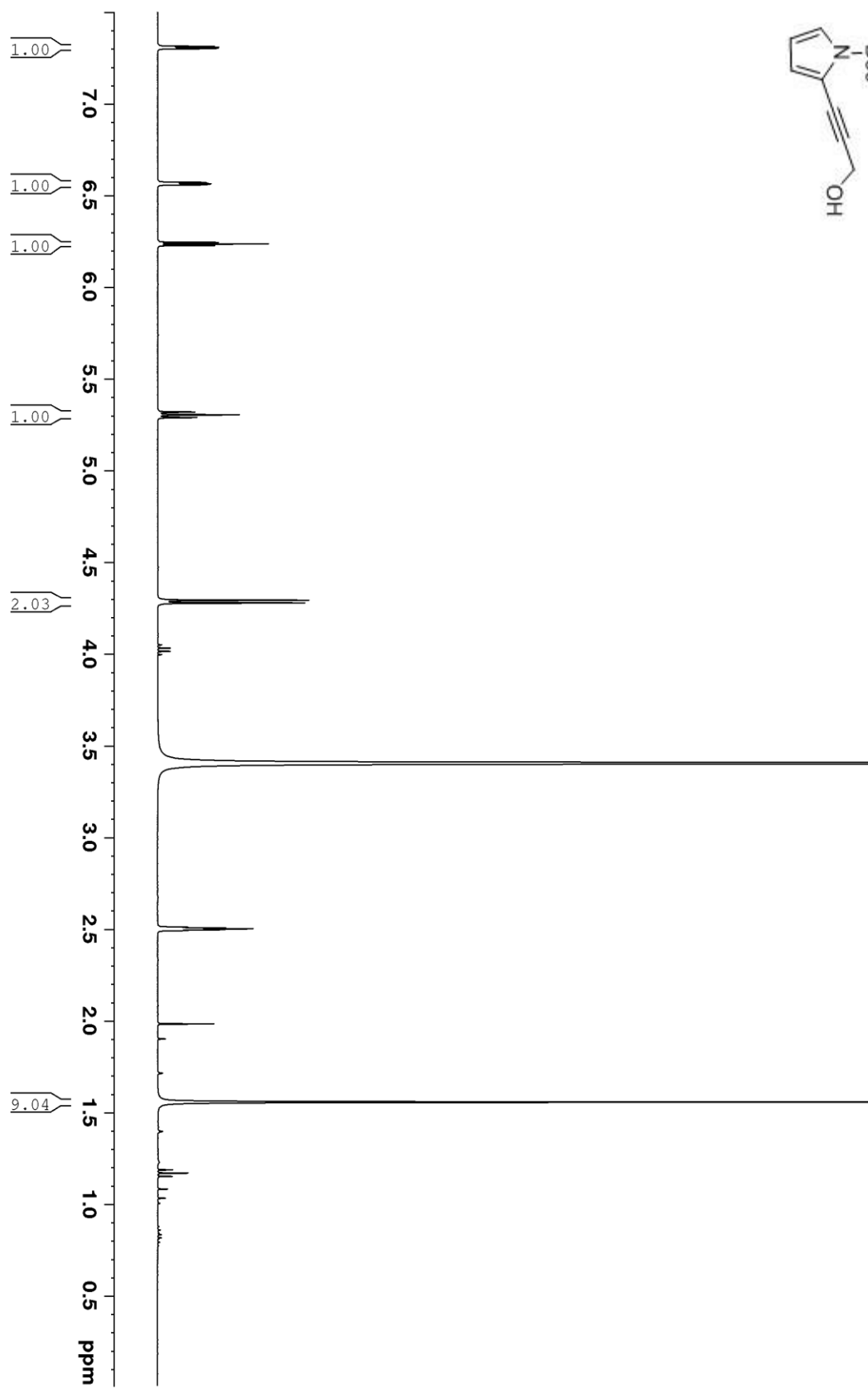
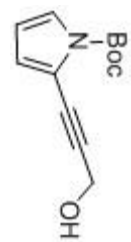


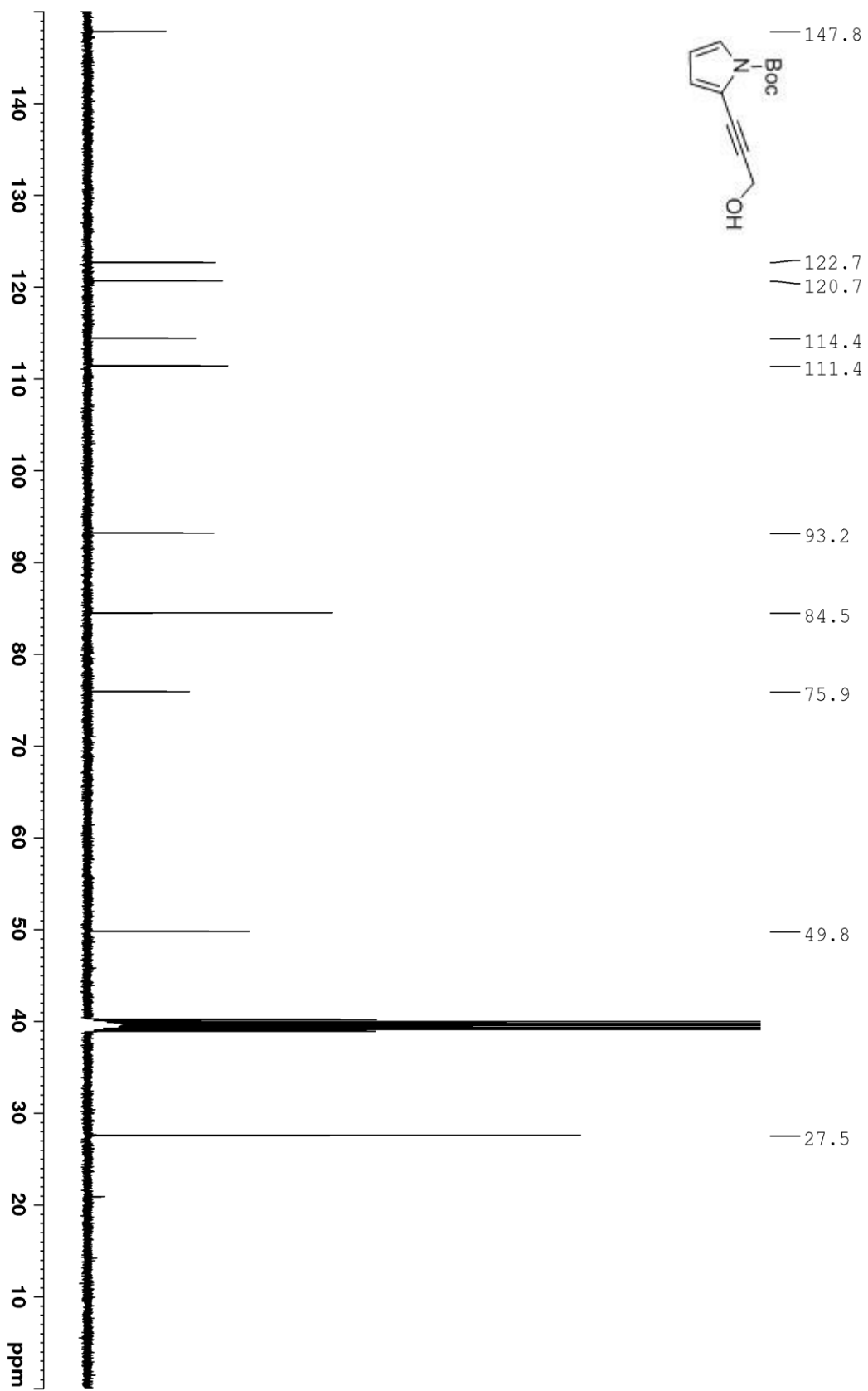
- [124] B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5637–5638.
- [125] N. Yasmin, J. Ray, *Synlett* **2009**, *2009*, 2825–2827.
- [126] T. Chatterjee, J. Y. Cho, E. J. Cho, *The Journal of organic chemistry* **2016**, *81*, 6995–7000.
- [127] M. Reddy, G. Reddy, U. Mehmood, I. Hussein, S. Rahman, K. Harrabi, B. Subba Reddy, *Synthesis* **2015**, *47*, 3315–3320.
- [128] T. H. Graham, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3614–3617.
- [129] B. Wu, J. Wen, J. Zhang, J. Li, Y.-Z. Xiang, X.-Q. Yu, *Synlett* **2009**, *2009*, 500–504.
- [130] A. Saito, A. Taniguchi, Y. Kambara, Y. Hanzawa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2672–2675.
- [131] A. Ibrar, I. Khan, N. Abbas, U. Farooq, A. Khan, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 93016–93047.
- [132] J. Wu, W. Chen, M. Hu, H. Zou, Y. Yu, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 616–618.
- [133] S. N. R. Witte, J. J. Hug, M. N. E. Géraldy, R. Müller, M. Kalesse, *Chemistry* **2017**, *23*, 15917–15921.
- [134] S. Brand, *Bachelorarbeit*, Leibniz Universität Hannover, **2014**.
- [135] N. F. O'Rourke, K. A. Davies, J. E. Wulff, *The Journal of organic chemistry* **2012**, *77*, 8634–8647.
- [136] J.-M. L'Helgoual'ch, G. Bentabed-Ababsa, F. Chevallier, M. Yonehara, M. Uchiyama, A. Derdour, F. Mongin, *Chemical communications* **2008**, 5375–5377.
- [137] C. Verrier, C. Hoarau, F. Marsais, *Organic & biomolecular chemistry* **2009**, *7*, 647–650.
- [138] S. Silva, B. Sylla, F. Suzenet, A. Tatibouët, A. P. Rauter, P. Rollin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 853–856.
- [139] M. Brandstätter, F. Roth, N. W. Luedtke, *The Journal of organic chemistry* **2015**, *80*, 40–51.
- [140] J. M. Hoover, B. L. Ryland, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357–2367.
- [141] F. Brunswig, *Bachelorarbeit*, Leibniz Universität Hannover, **2016**.
- [142] S. P. Govek, L. E. Overman, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8499–8513.
- [143] J. Wang, Y.-L. Liang, J. Qu, *Chem. Commun.* **2009**, 5144–5146.
- [144] U. Jacquemard, V. Bénateau, M. Lefoix, S. Routier, J.-Y. Mérour, G. Coudert, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039–10047.
- [145] A. Ilangovan, R. Kumar, M. Kaushik, *Synlett* **2012**, *23*, 2093–2097.

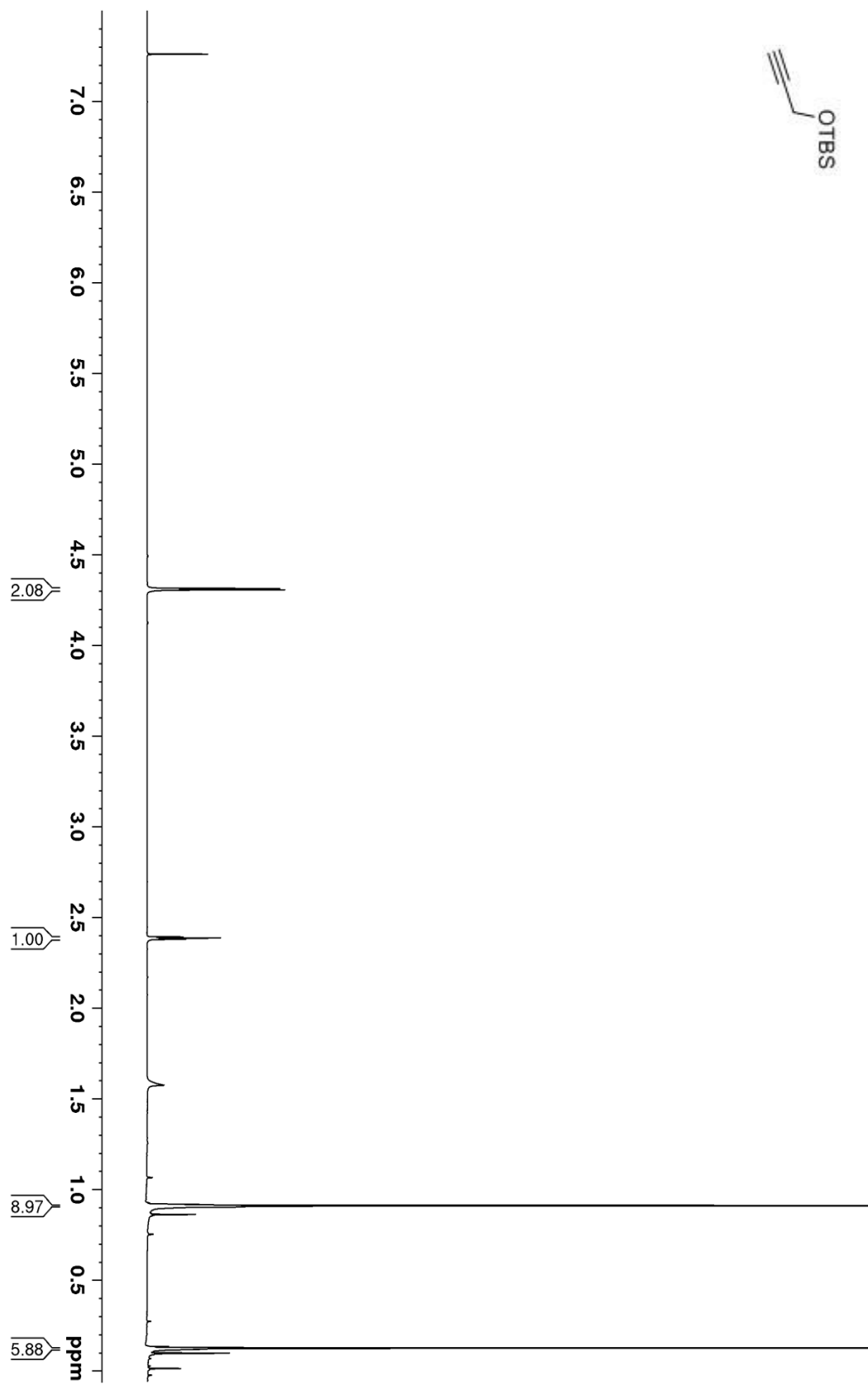
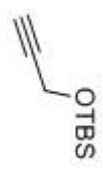
- [146] H. Habib-Zahmani, S. Hacini, C. Bories, R. Faure, J. Rodriguez, *Synthesis* **2005**, 2005, 2151–2156.
- [147] S.-I. Shirokawa, M. Kamiyama, T. Nakamura, M. Okada, A. Nakazaki, S. Hosokawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13604–13605.
- [148] G. Symkenberg, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2012**, 14, 1608–1611.
- [149] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*. 1 Aufl., Oxford University Press, **2001**.
- [150] M. N. Grayson, J. M. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6142–6148.
- [151] M. Klussmann, L. Ratjen, S. Hoffmann, V. Wakchaure, R. Goddard, B. List, *Synlett* **2010**, 2010, 2189–2192.
- [152] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5139–5151.
- [153] T. Matsuo, A. Hayashi, M. Abe, T. Matsuda, Y. Hisaeda, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15124–15125.
- [154] M. E. Layton, C. A. Morales, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 773–775.
- [155] N. Leconte, S. Silva, A. Tatibouët, A. P. Rauter, P. Rollin, *Synlett* **2006**, 301–305.
- [156] S. E. Campbell, M. C. Comer, P. A. Derbyshire, X. L. M. Despinoy, H. McNab, R. Morrison, C. C. Sommerville, C. Thornley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2195–2202.
- [157] R. Baker, J. L. Castro Pinero, A. R. Guiblin, A. J. Reeve, F. Sternfeld, V. G. Matassa, L. J. Street, US5567726, **1995**.
- [158] P. J. Silk, P. Mayo, N. K. Hillier, G. C. Cutler, E. C. A De Silva, D. Magee, US2015050235, **2015**.
- [159] J. B. Hall, M. H. Vock, J. Vinals, E. J. Shuster, US3984579, **1976**.
- [160] S. Simsek, M. Horzella, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5637–5639.
- [161] D. E. McGreer, N. W. K. Chiu, *Can. J. Chem.* **1968**, 46, 2225–2232.
- [162] X. Li, Q. Li, Y. Wang, Y. Quan, D. Chen, Y. Cheng, *Chemistry* **2018**, 24, 12607–12612.

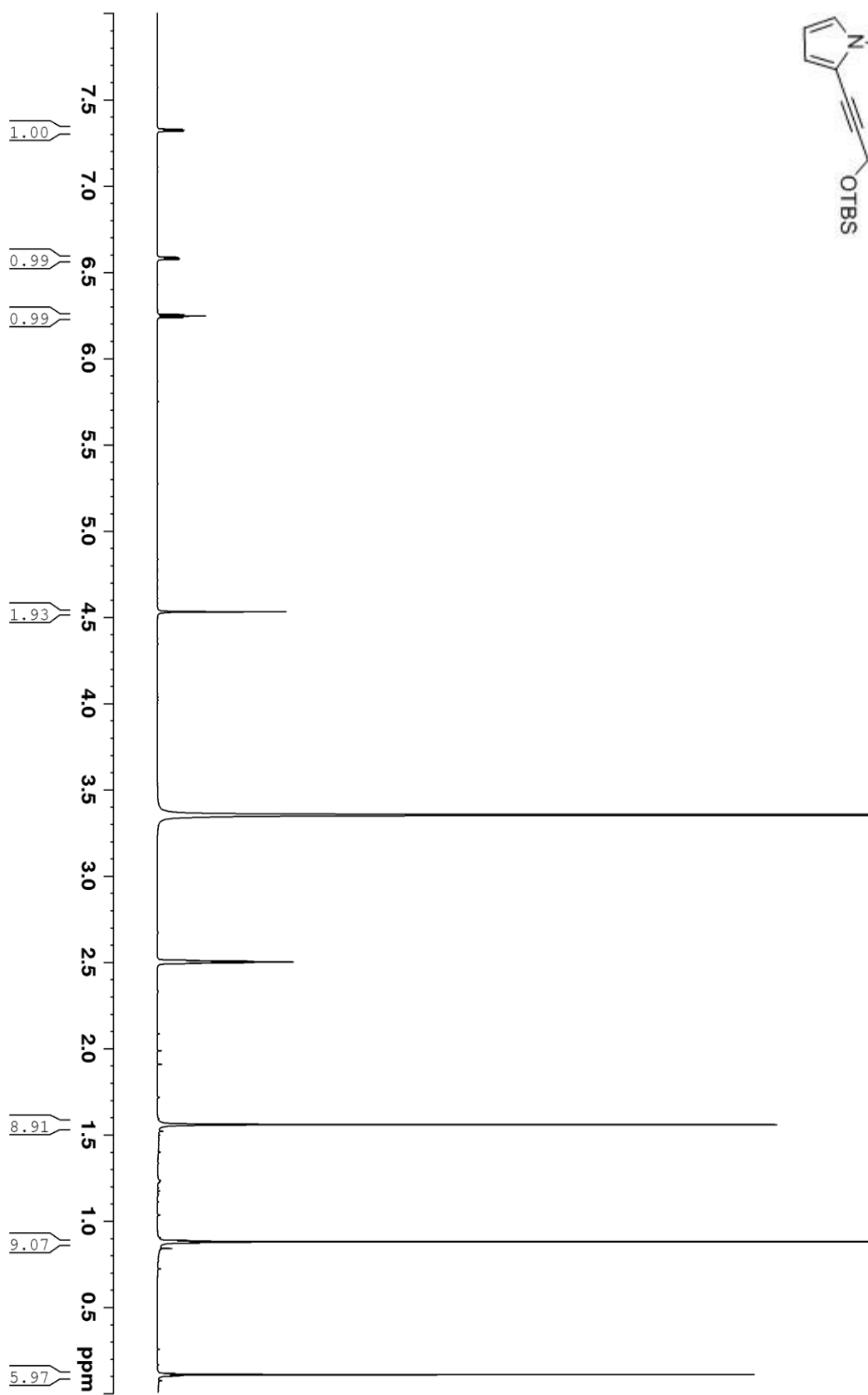
# 7 NMR-Spektren

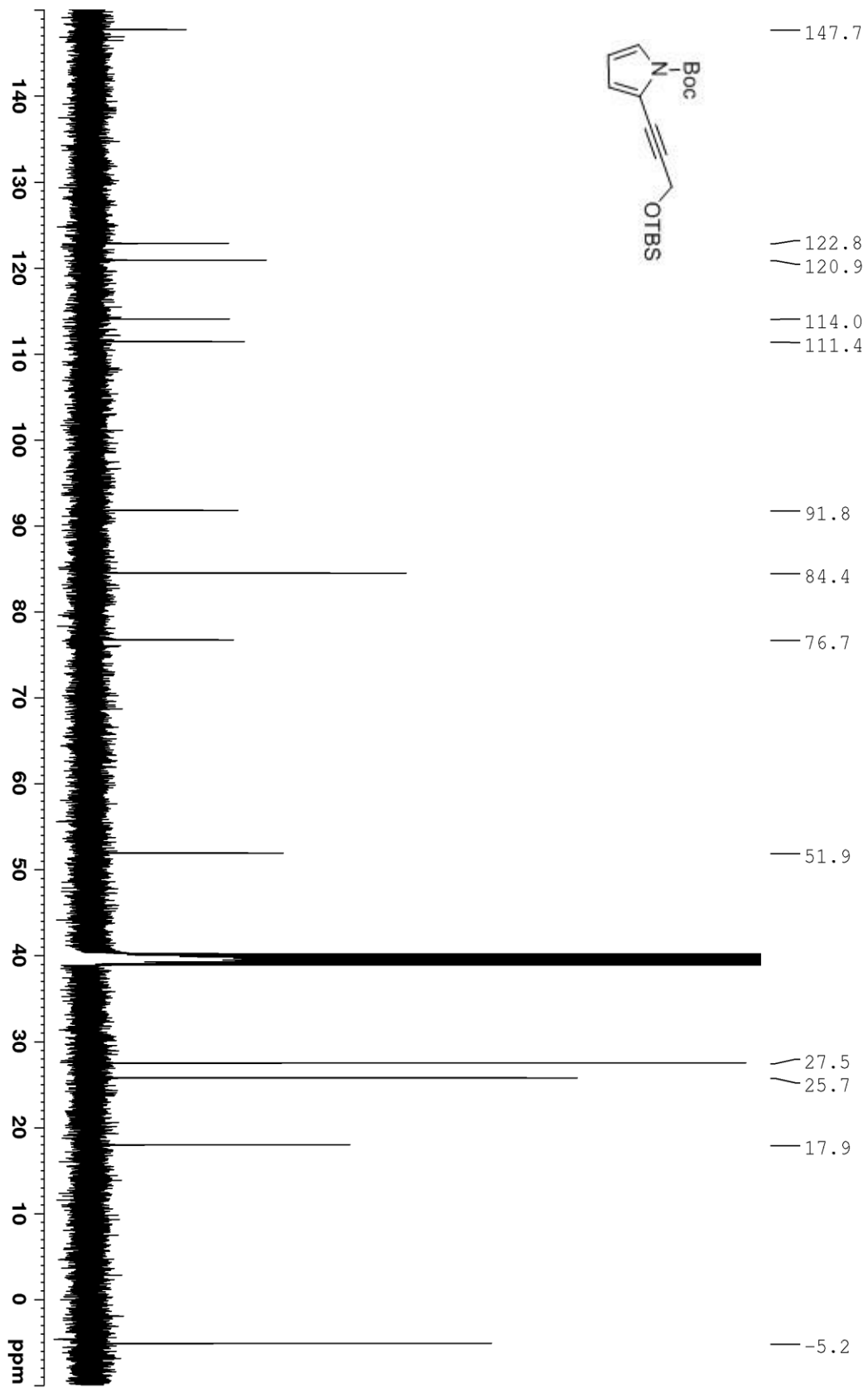




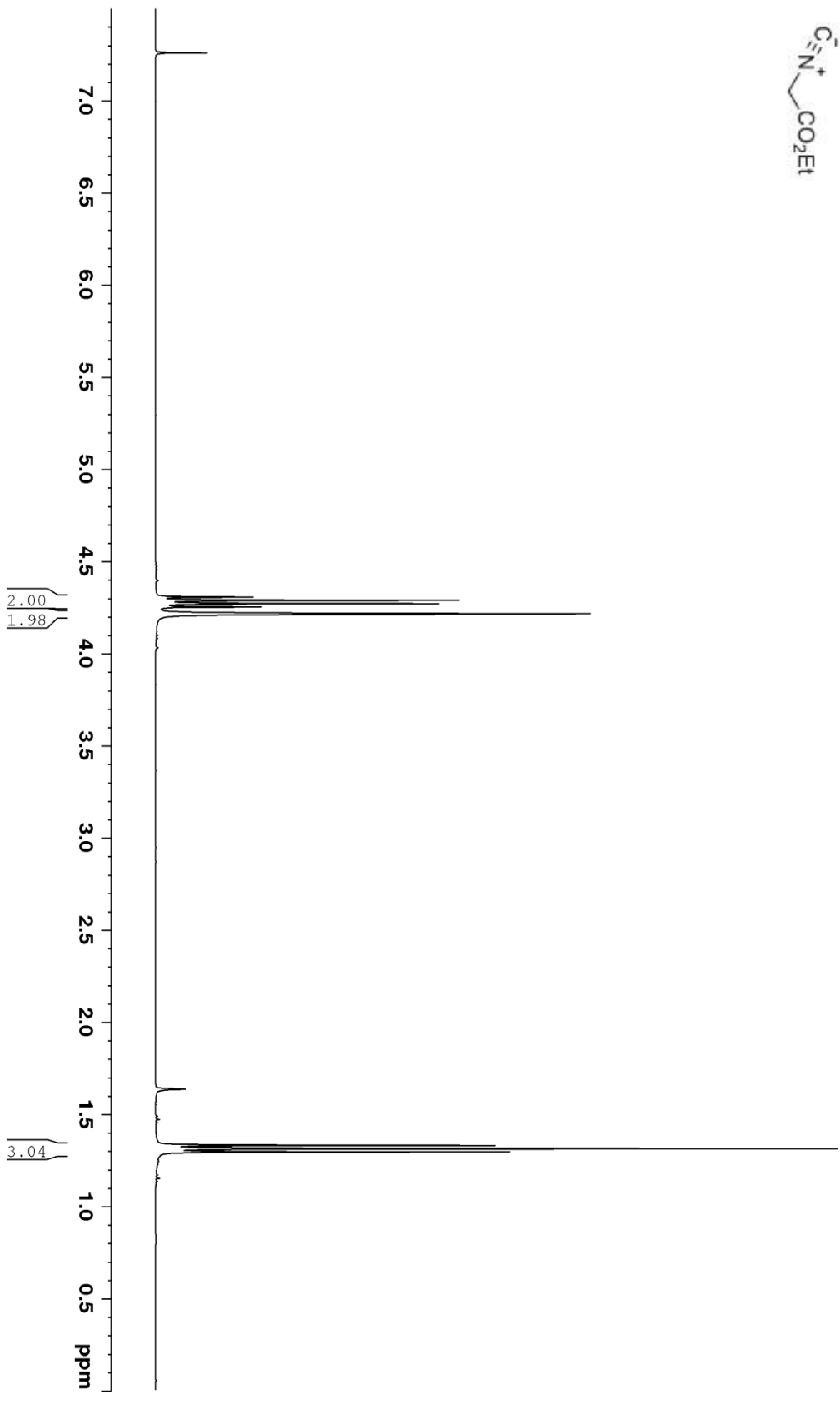


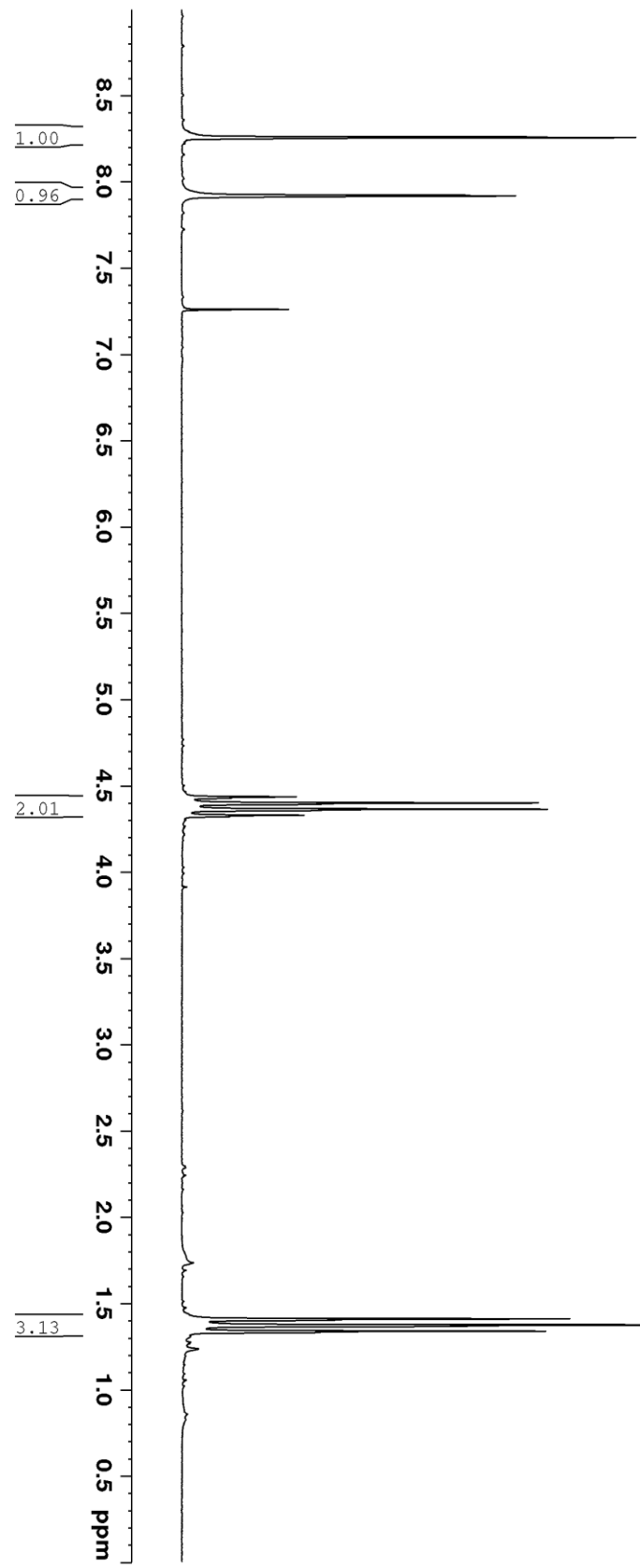
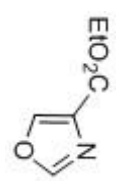


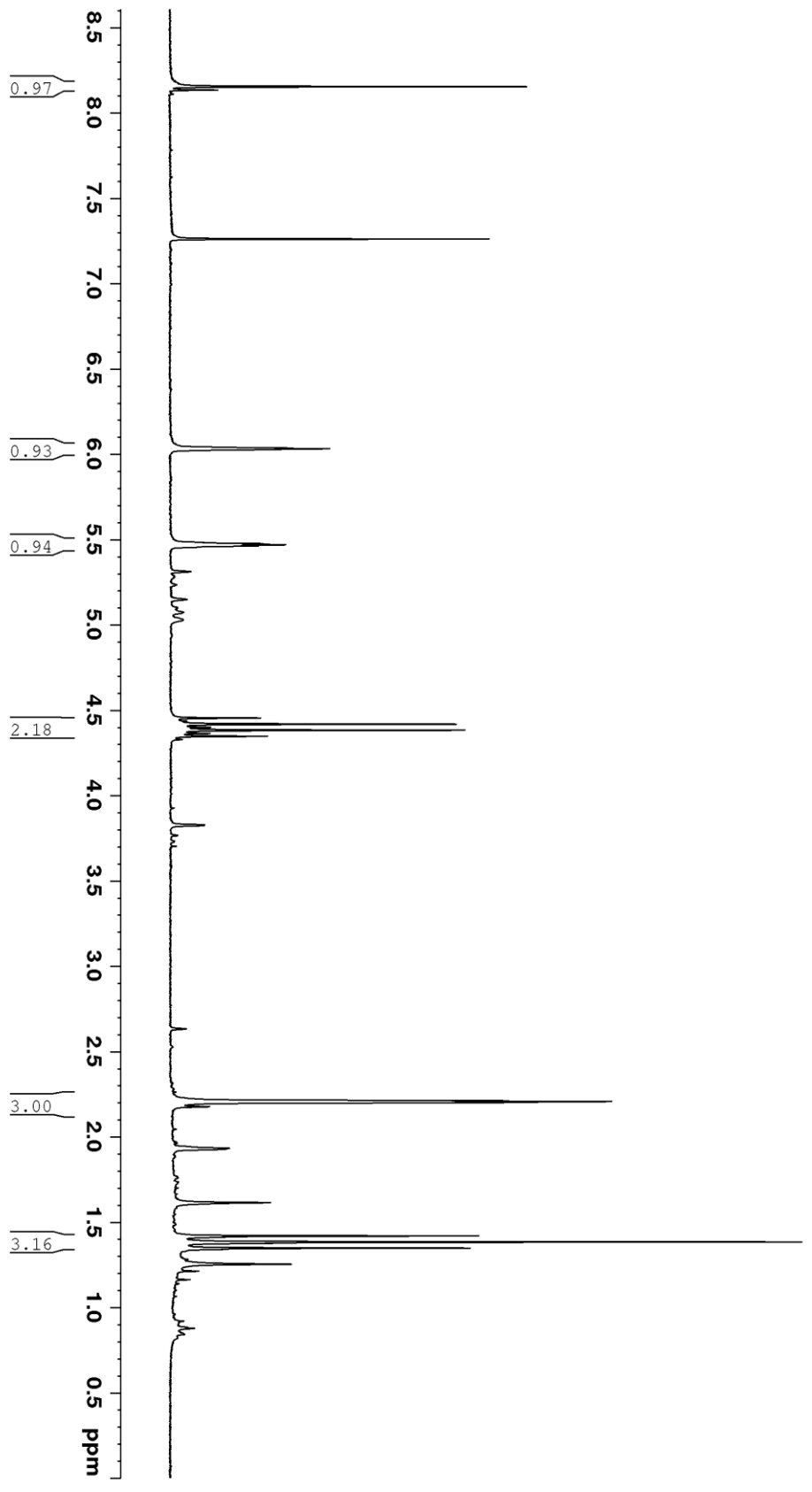
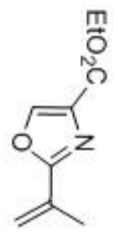


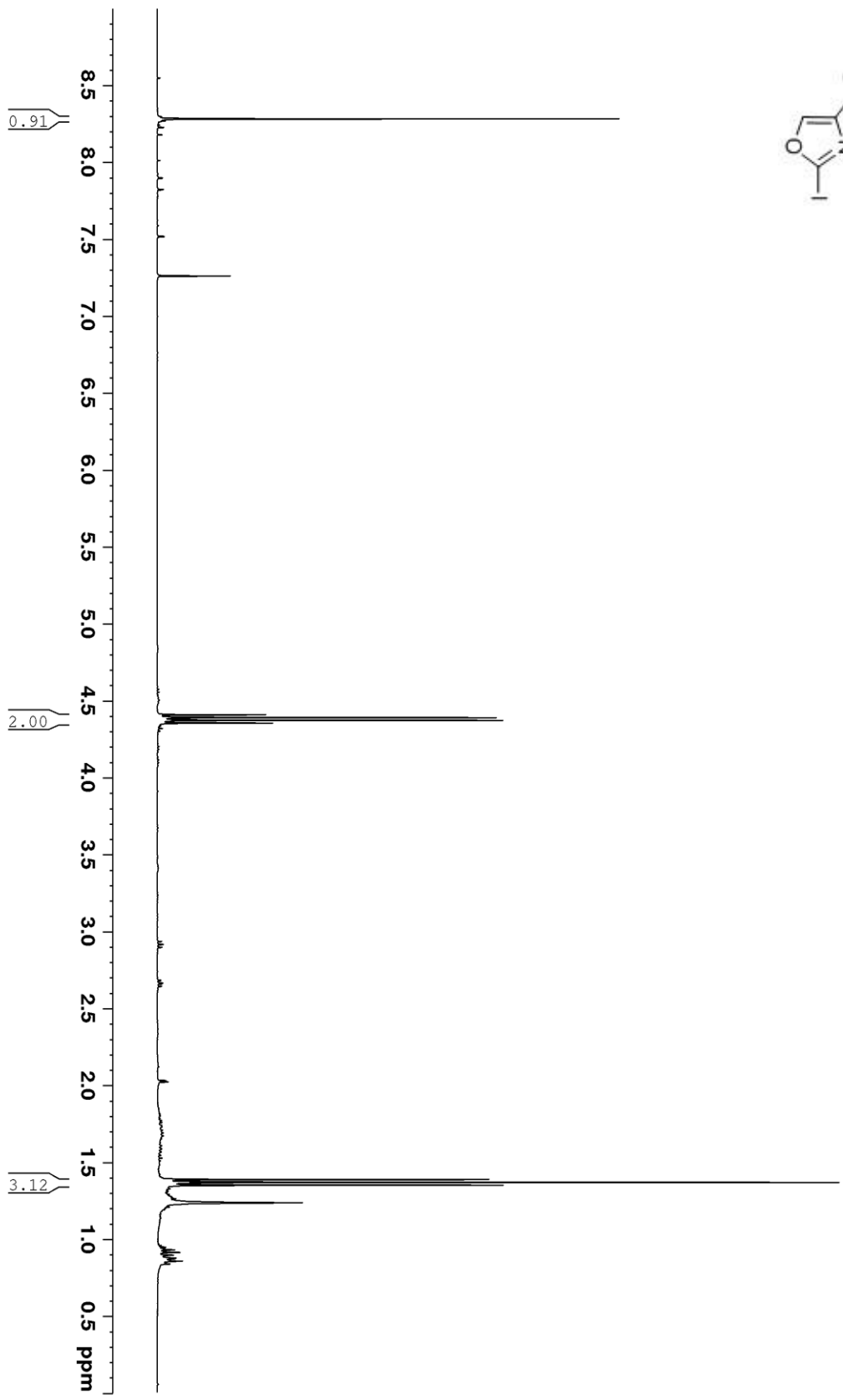
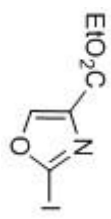


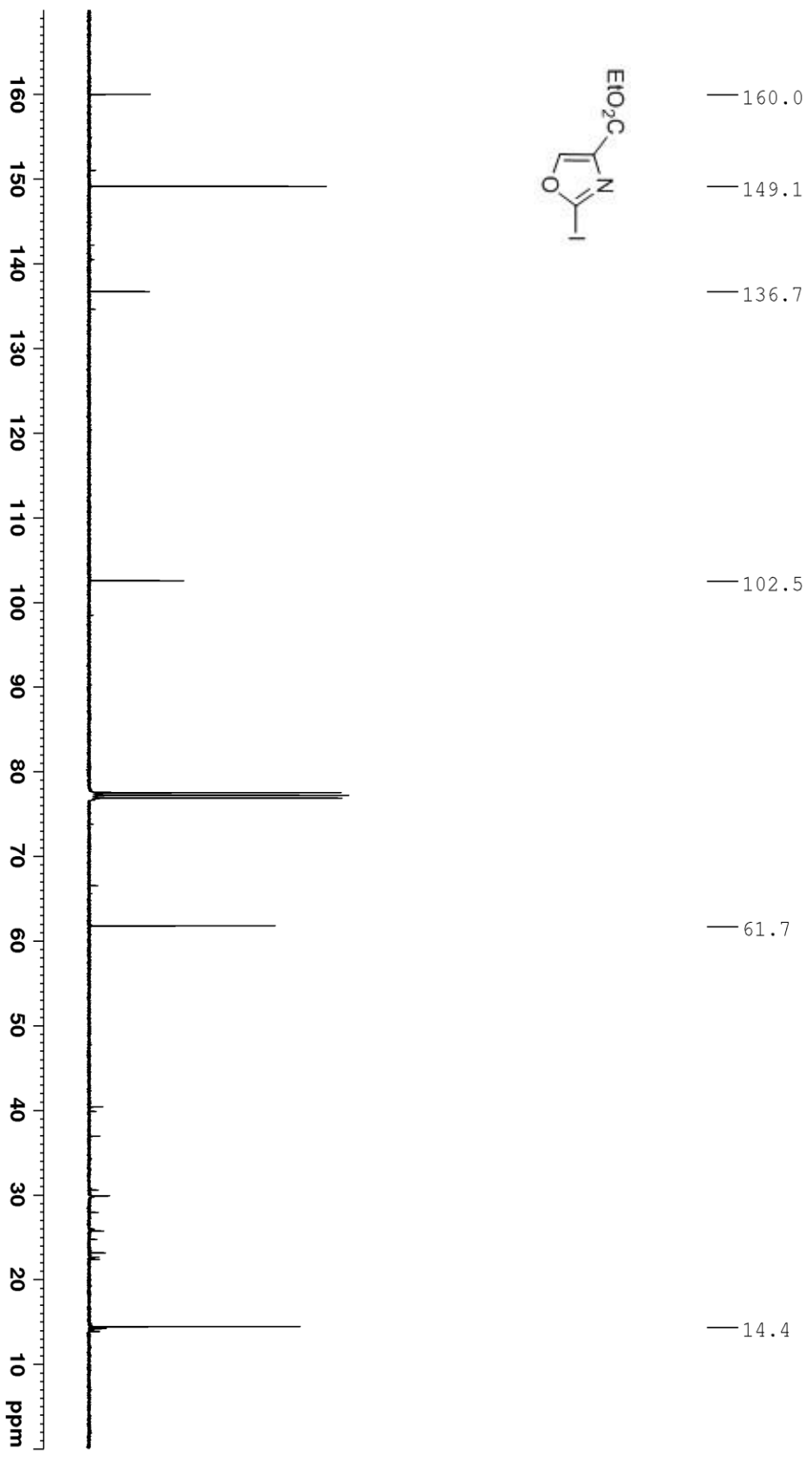


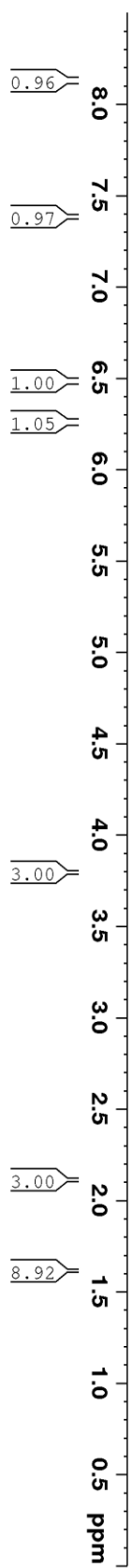
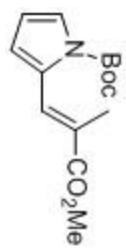


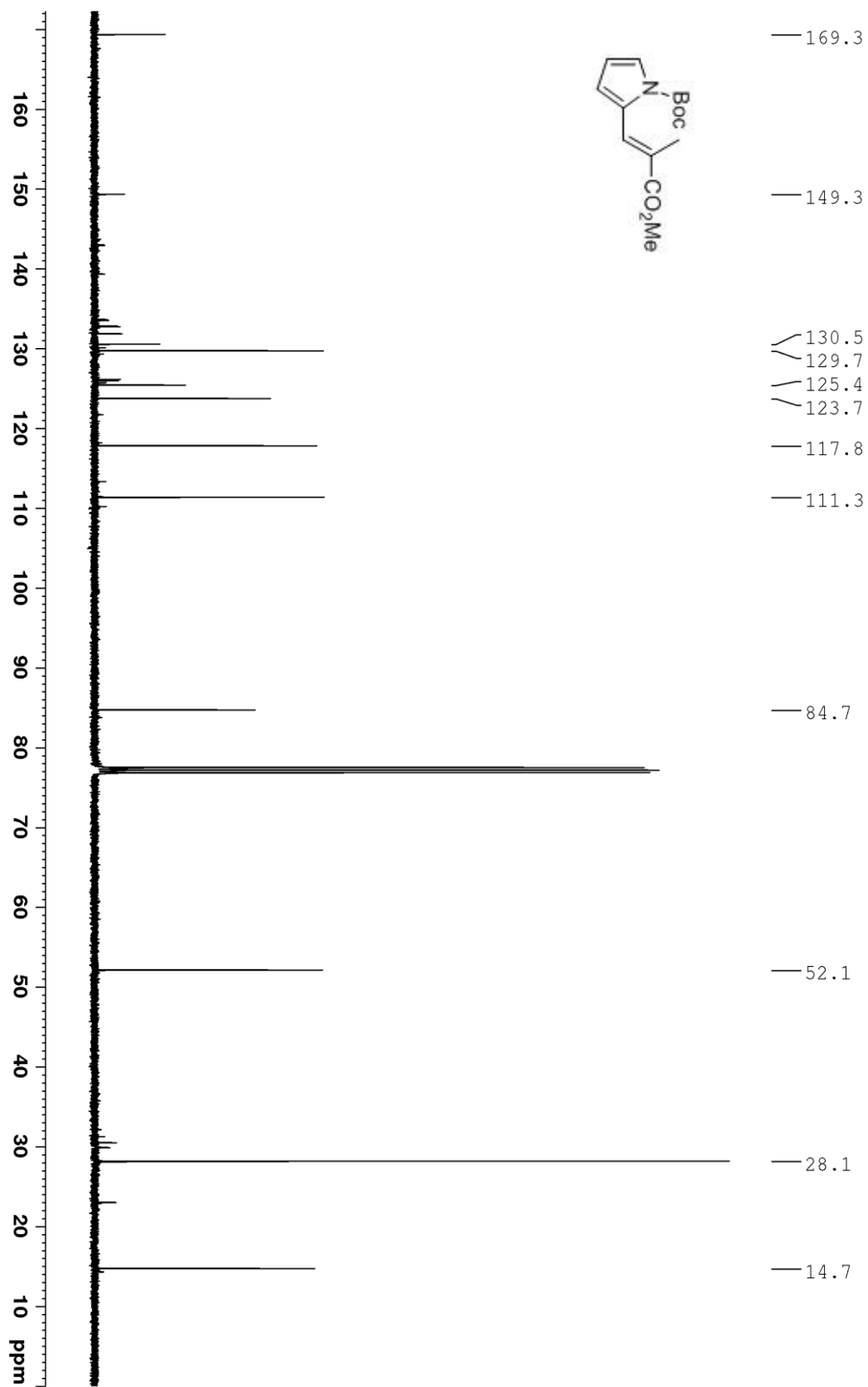


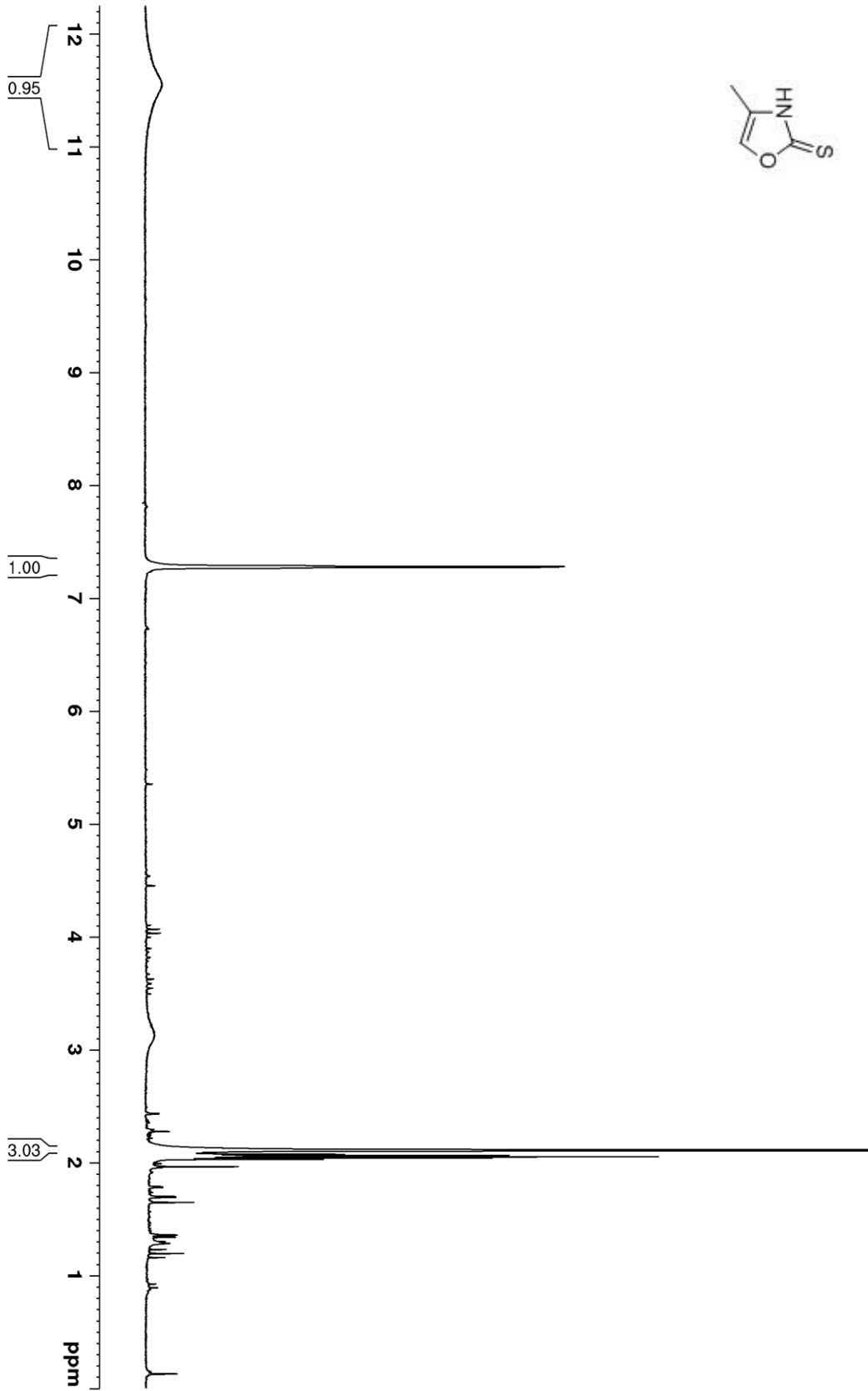
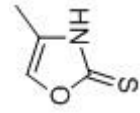




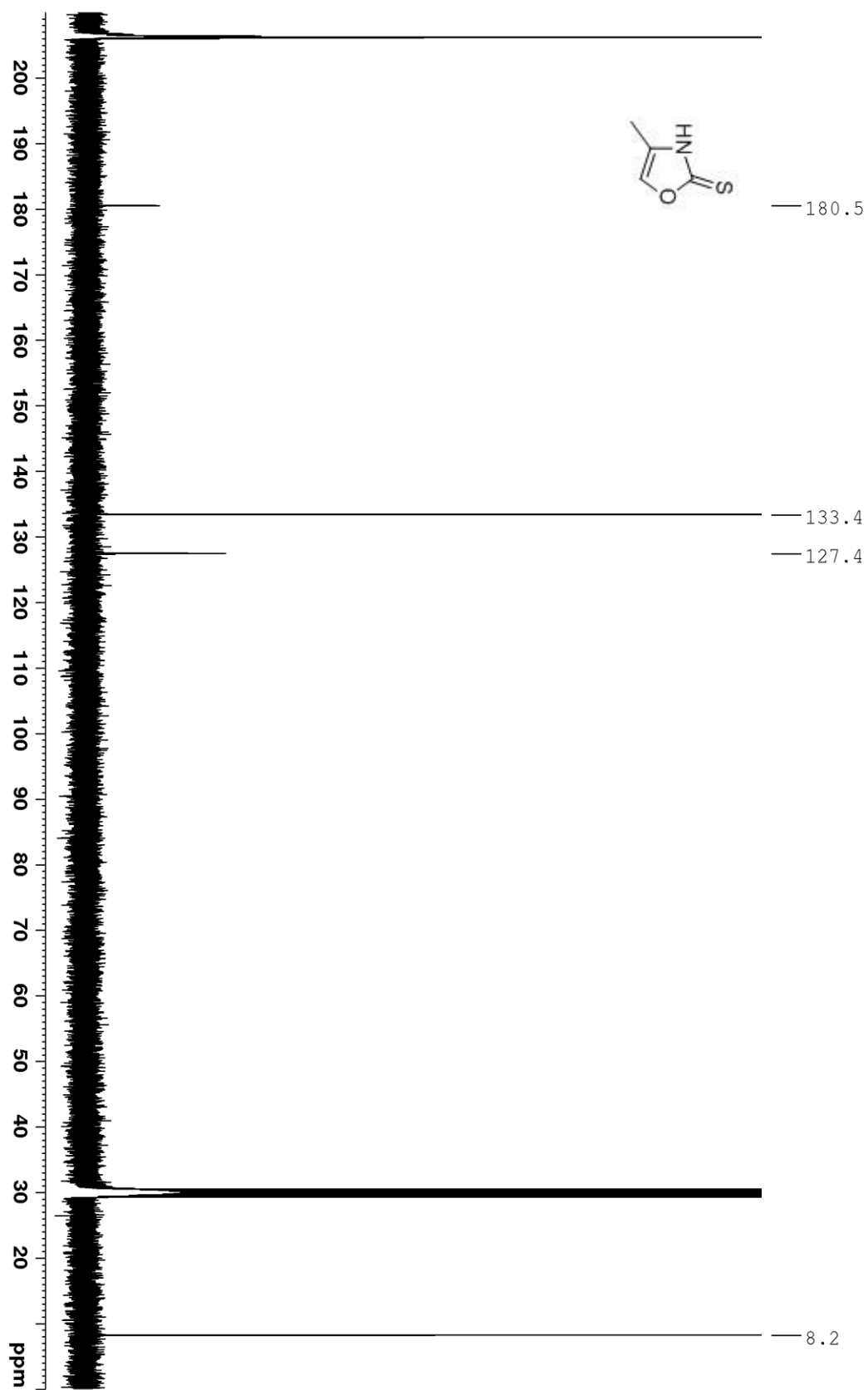


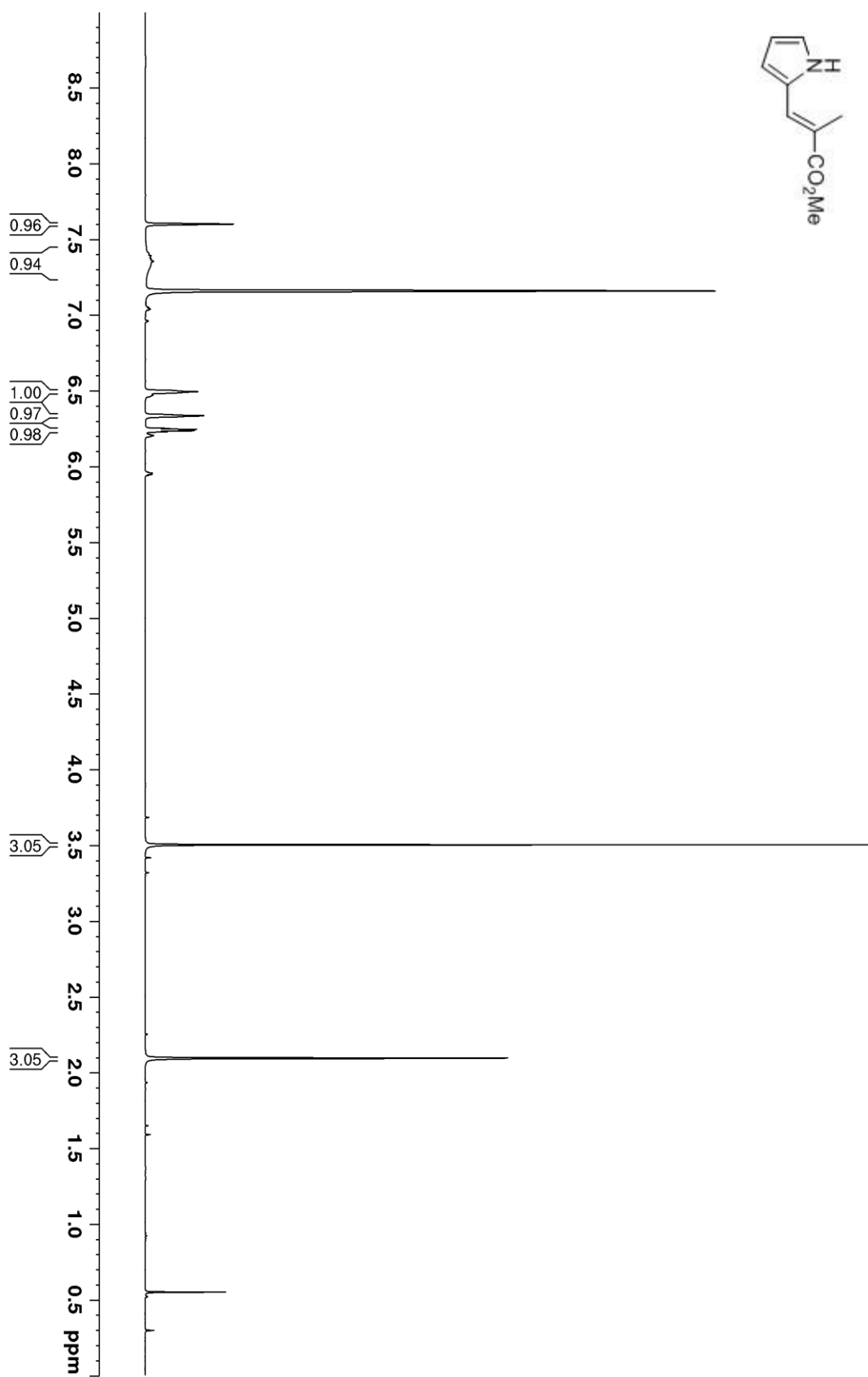
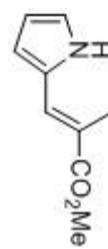


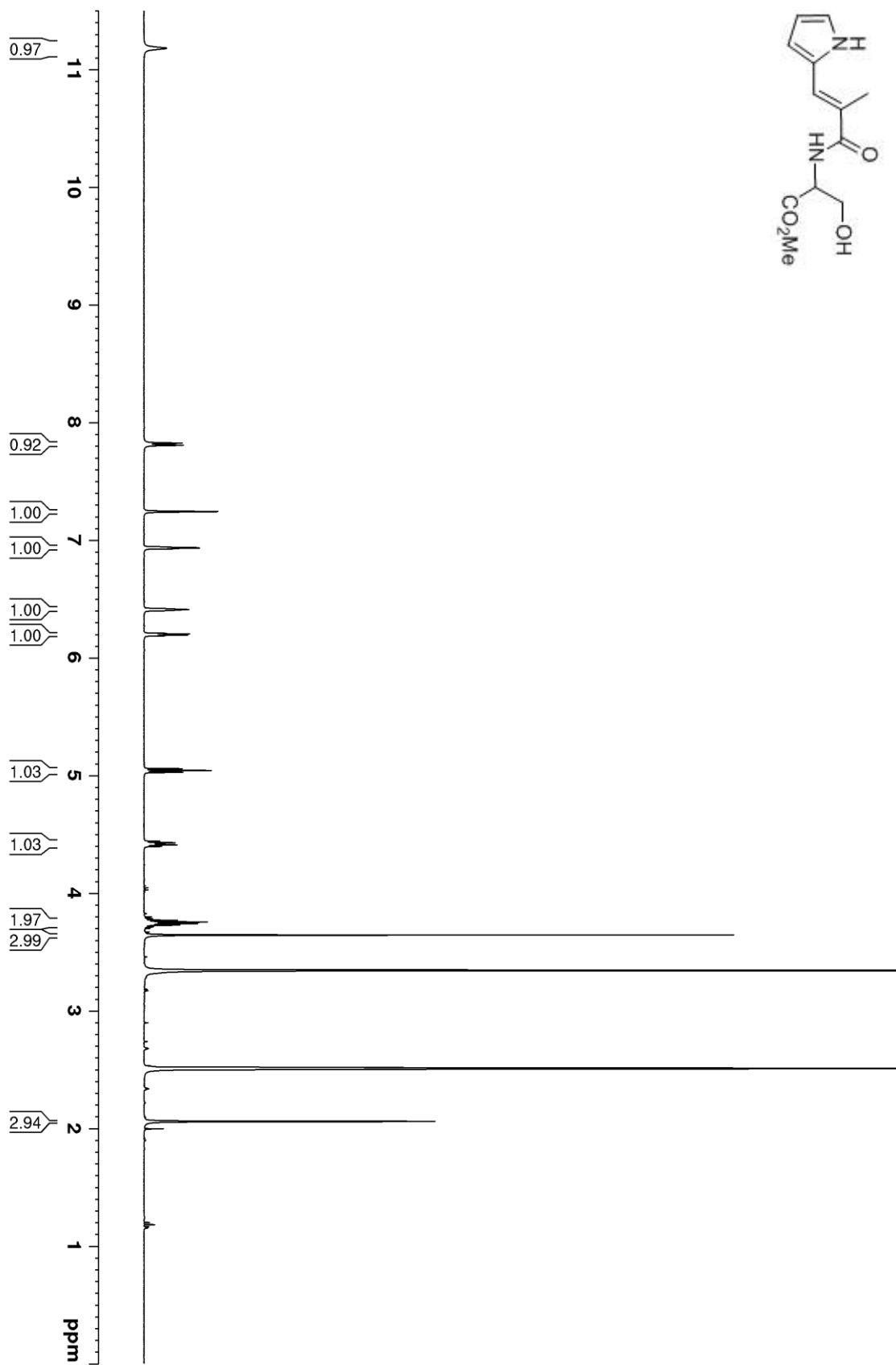
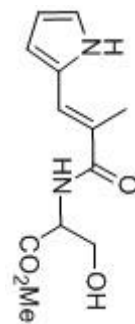


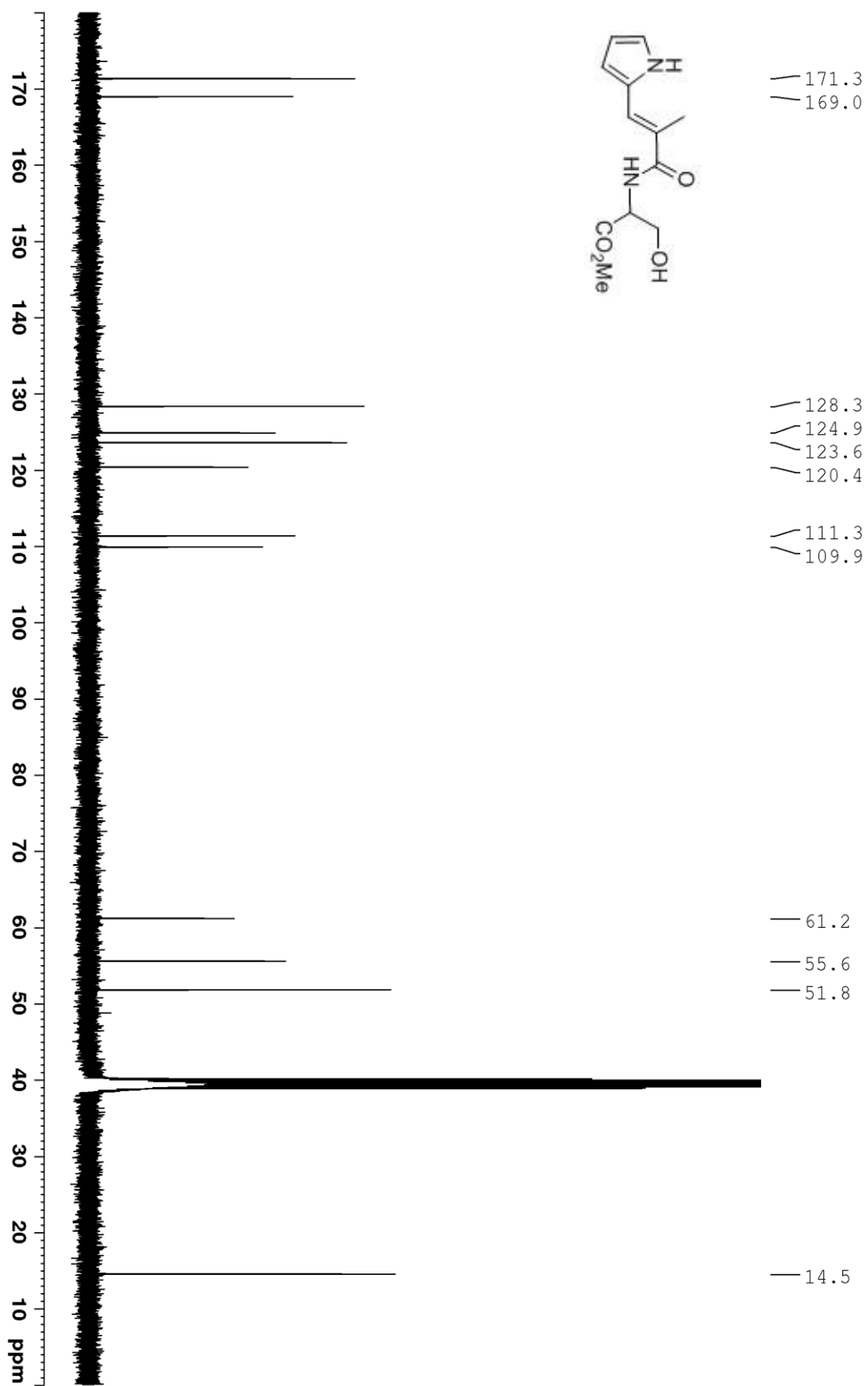


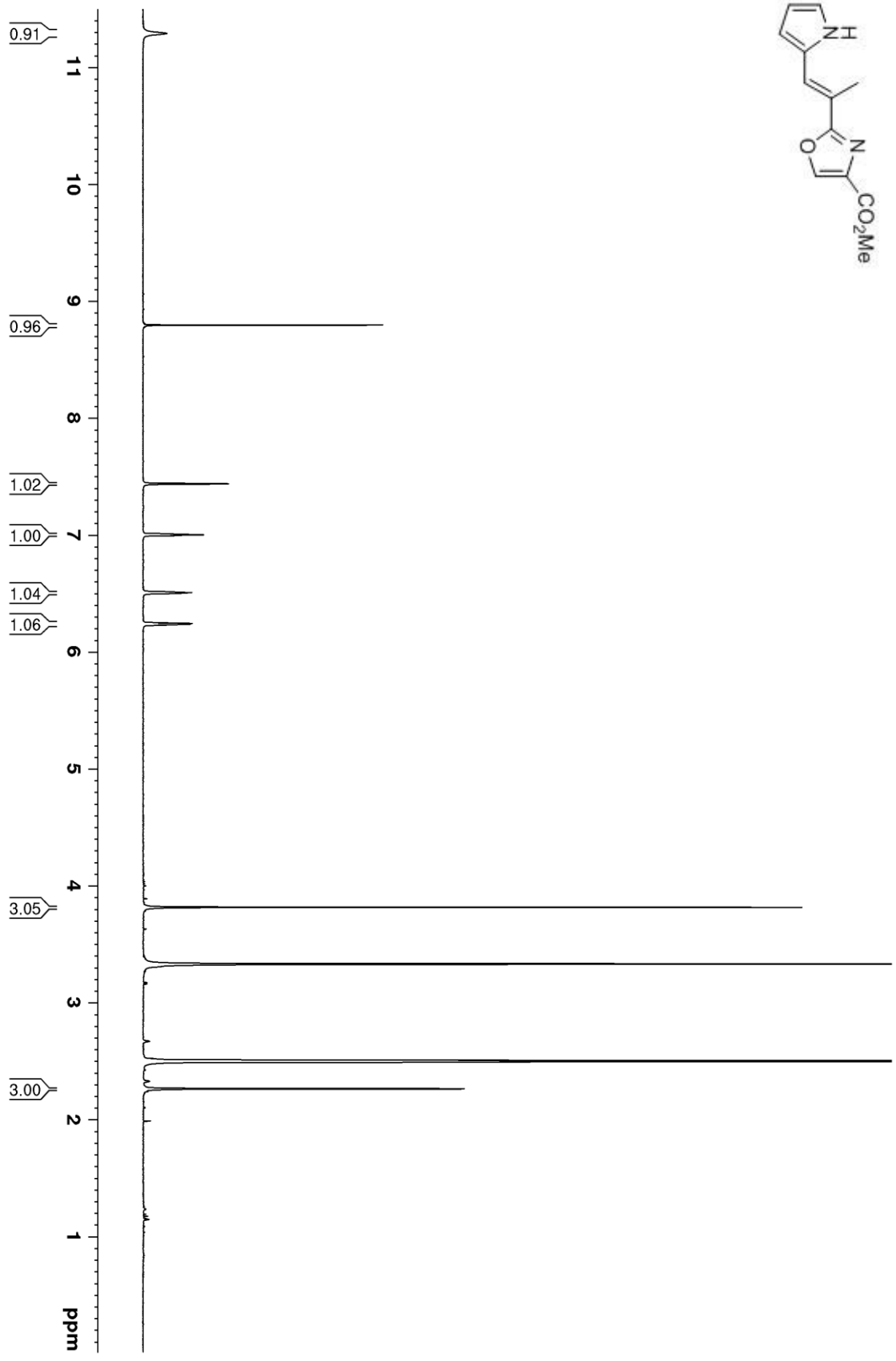
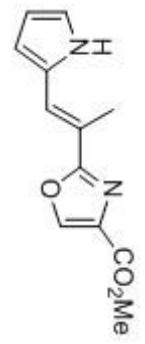


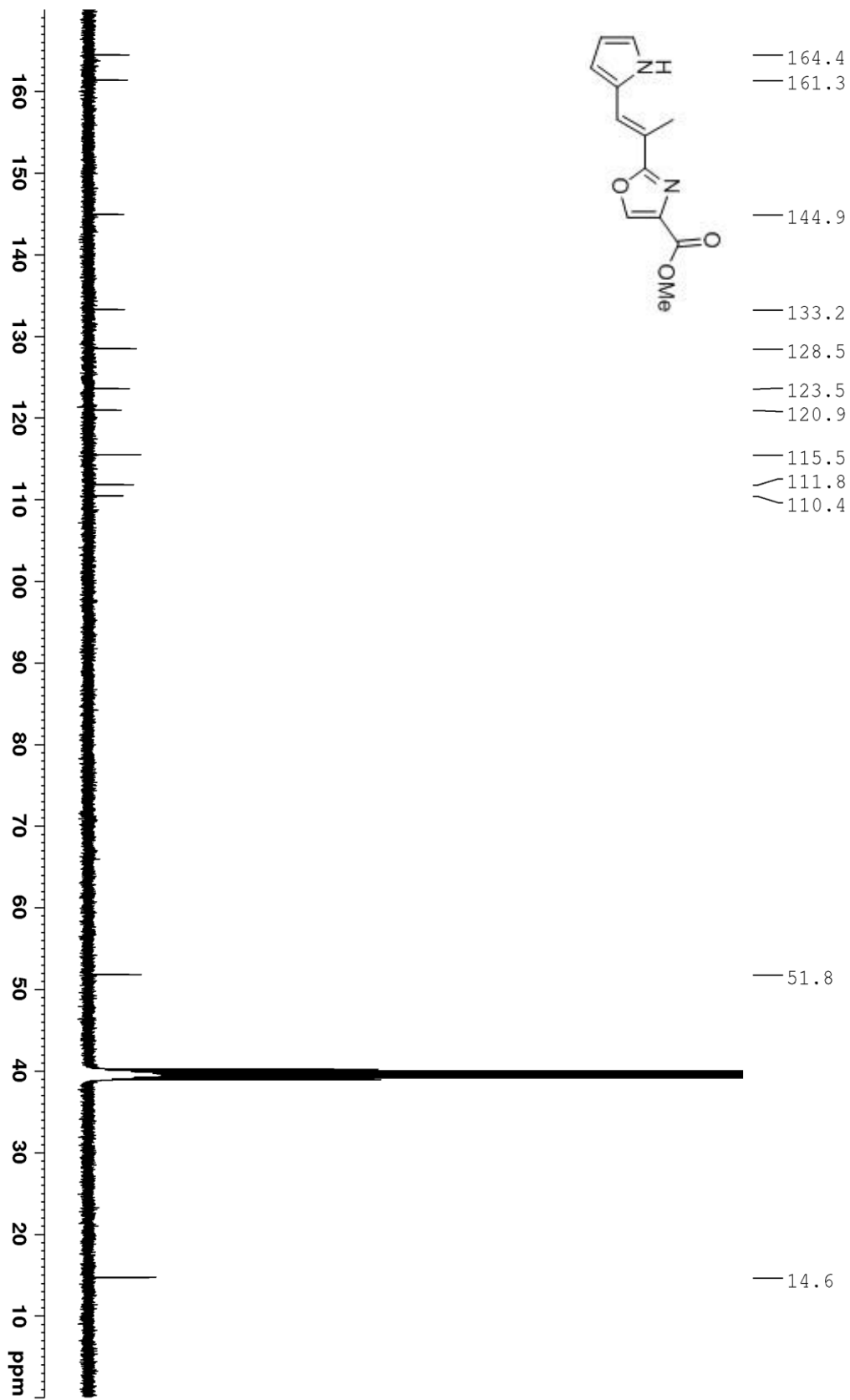


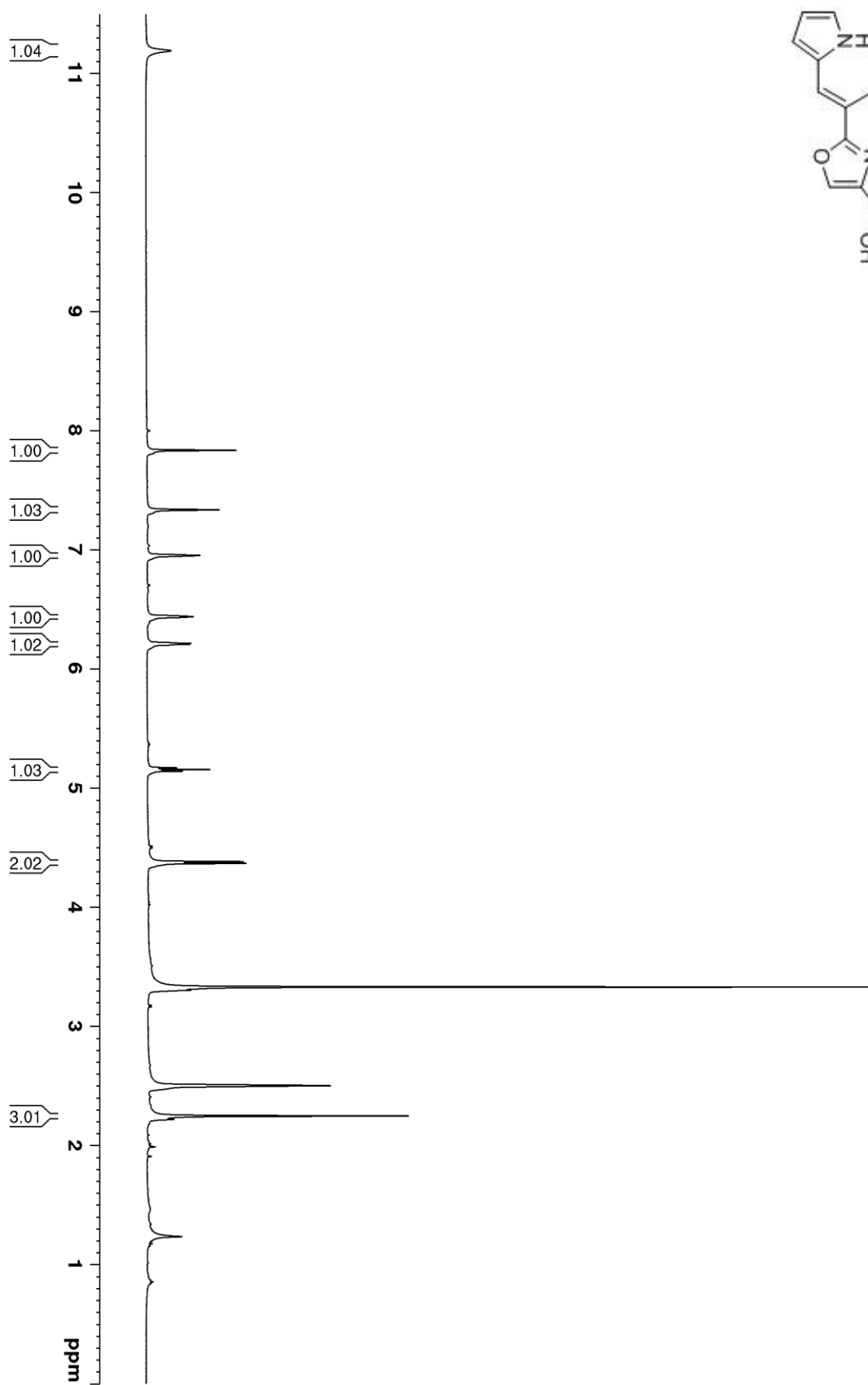
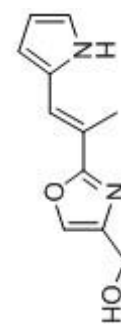


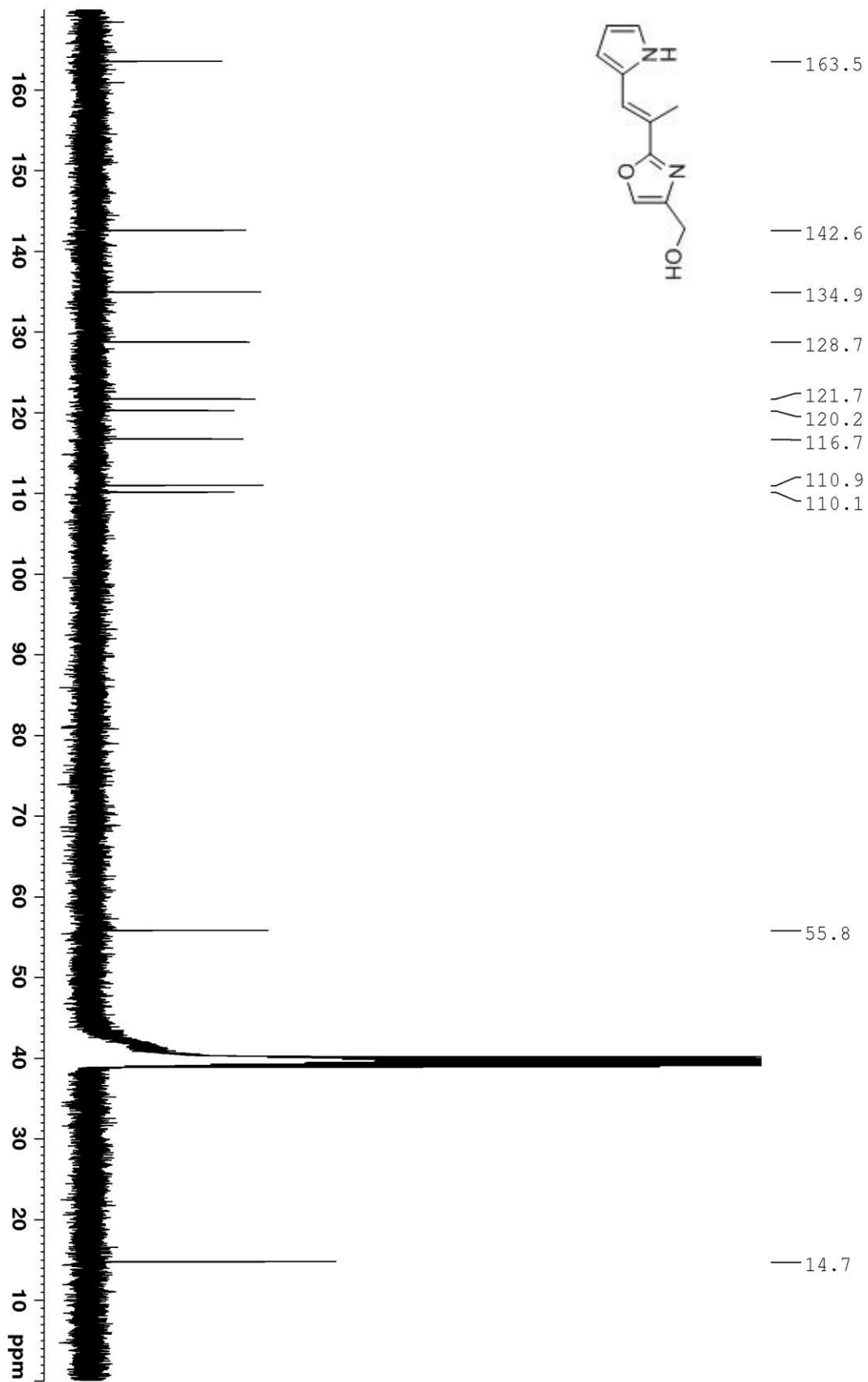




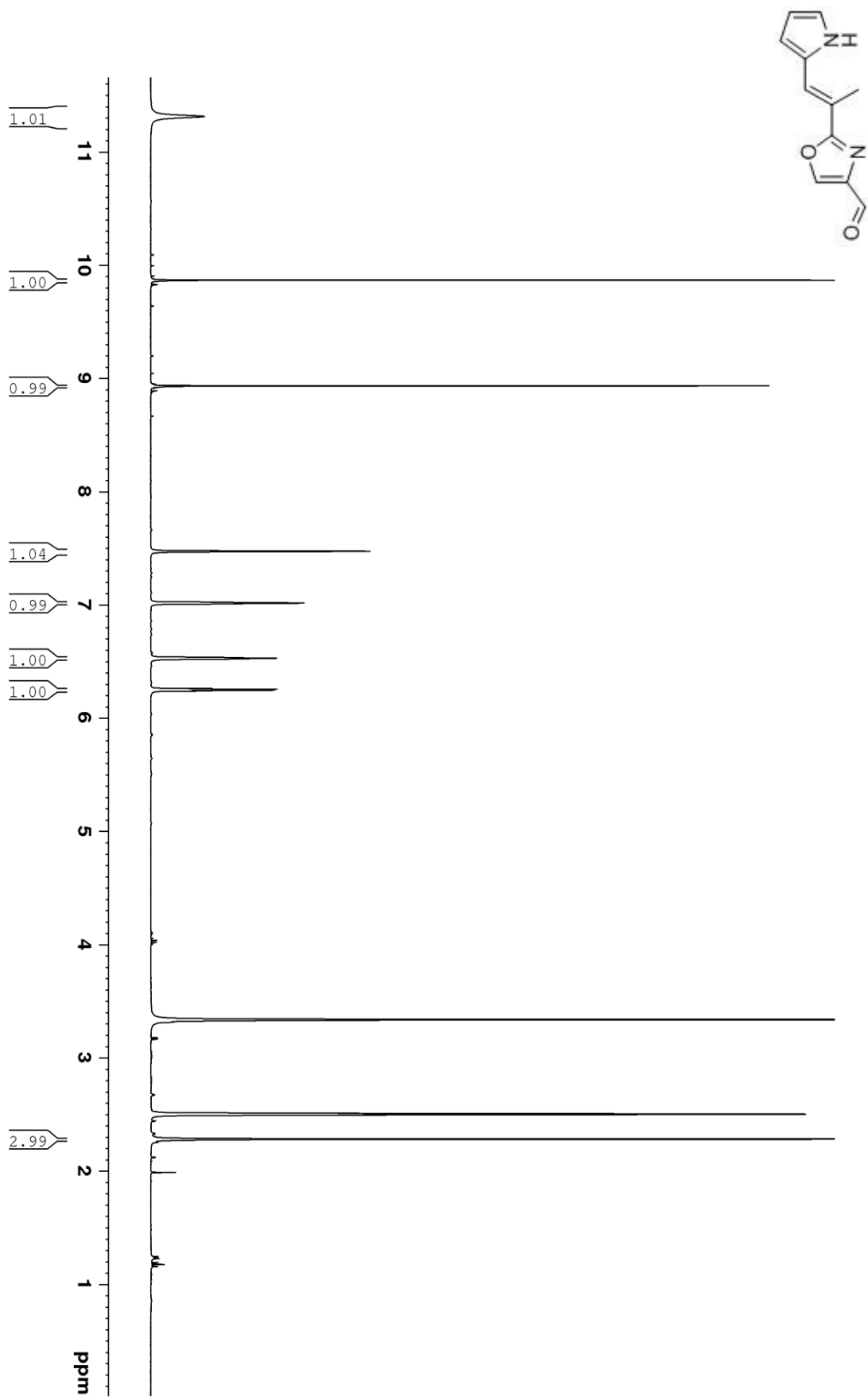


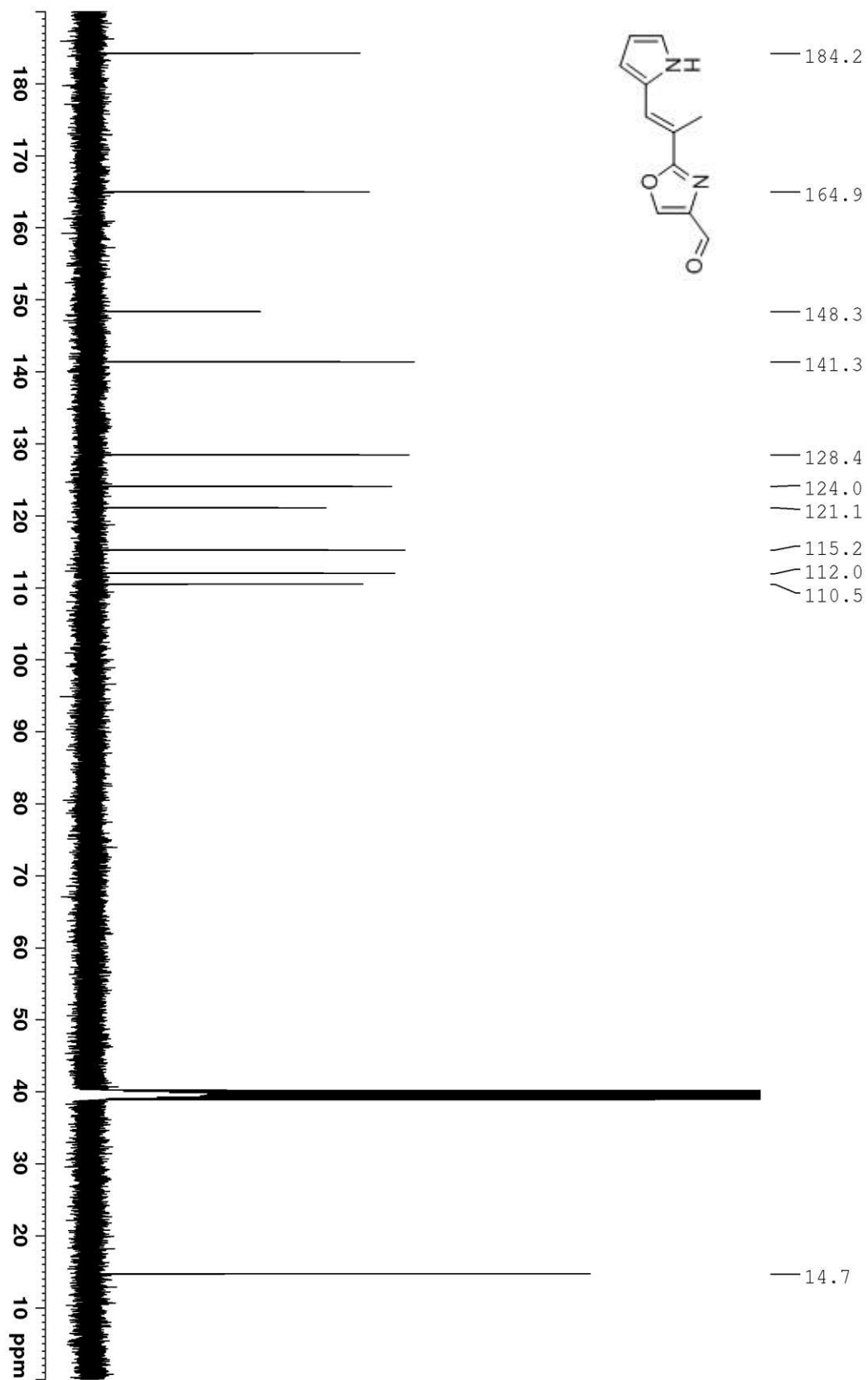


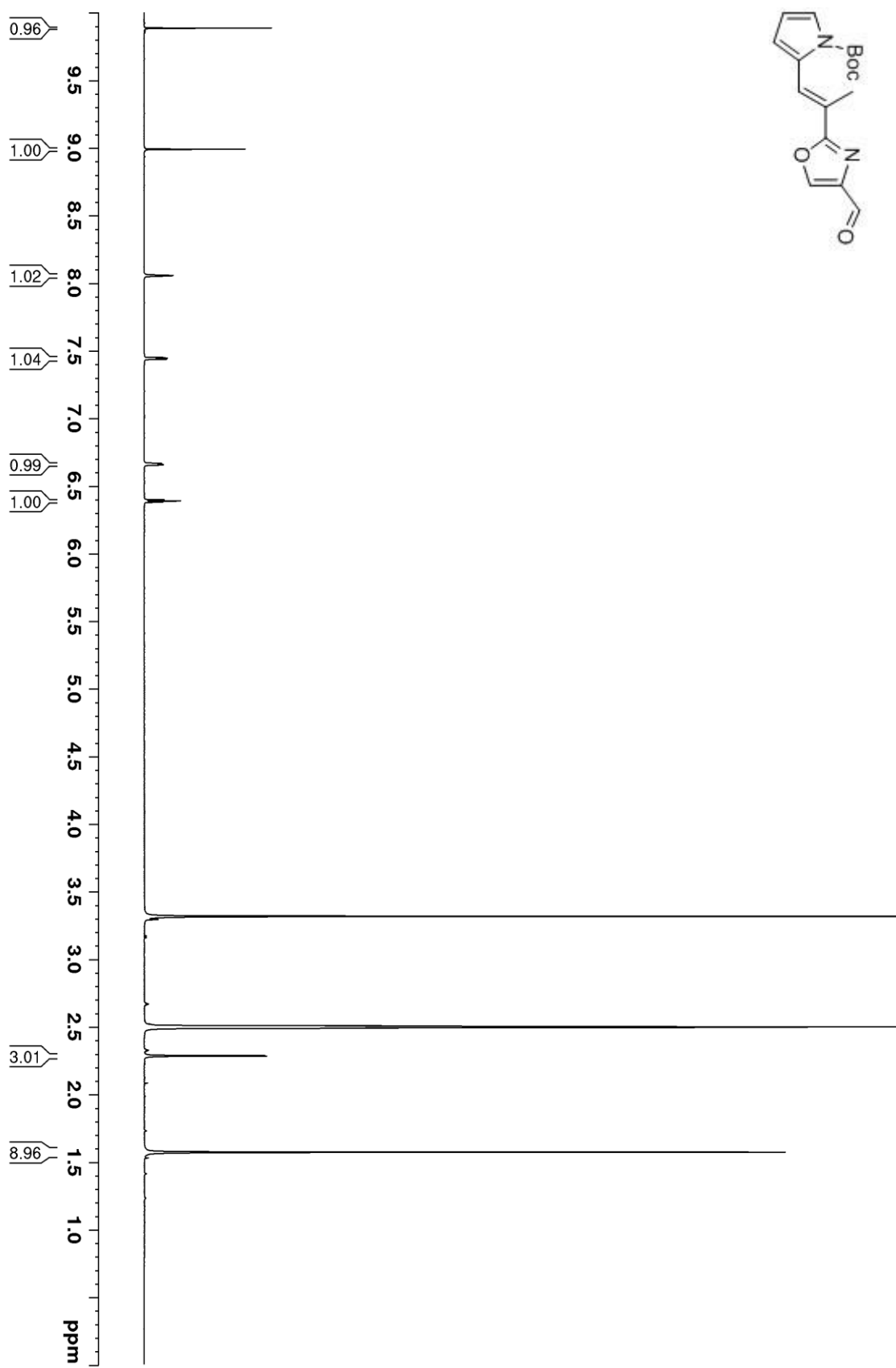
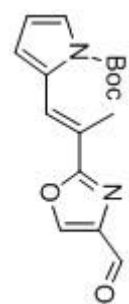


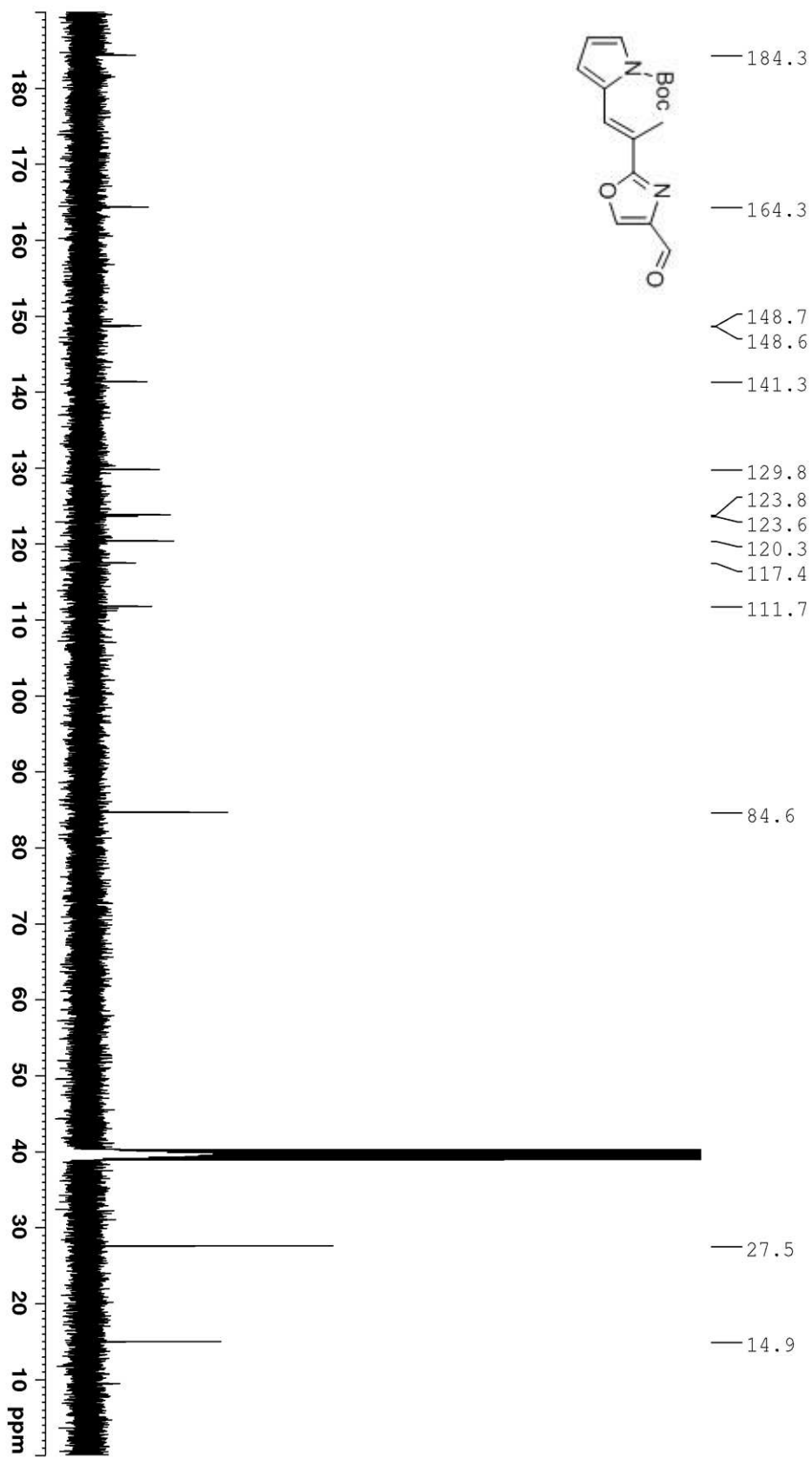


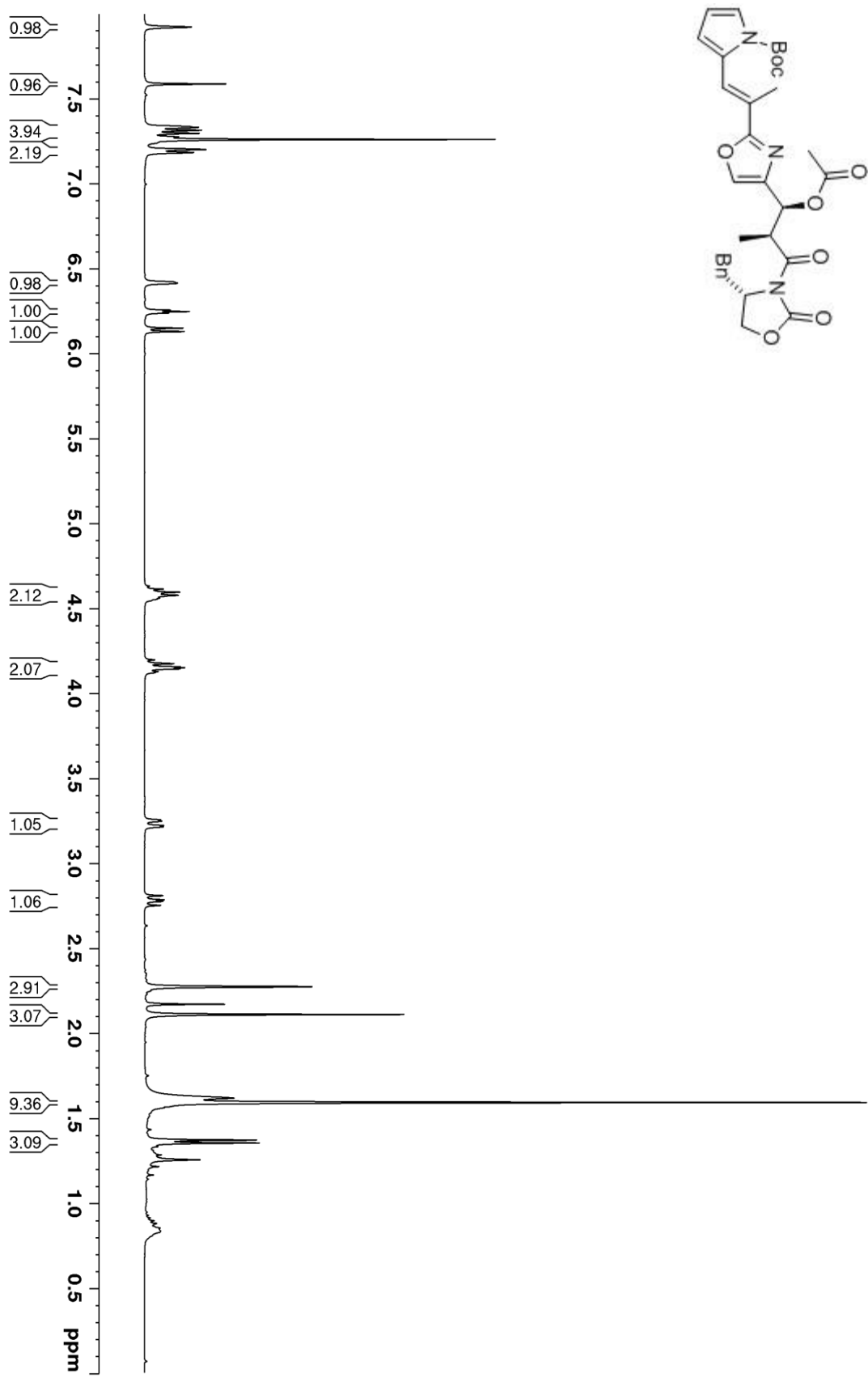
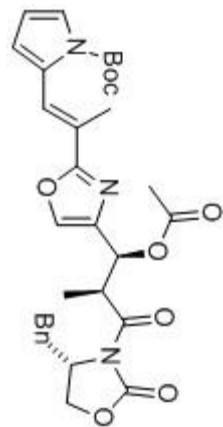


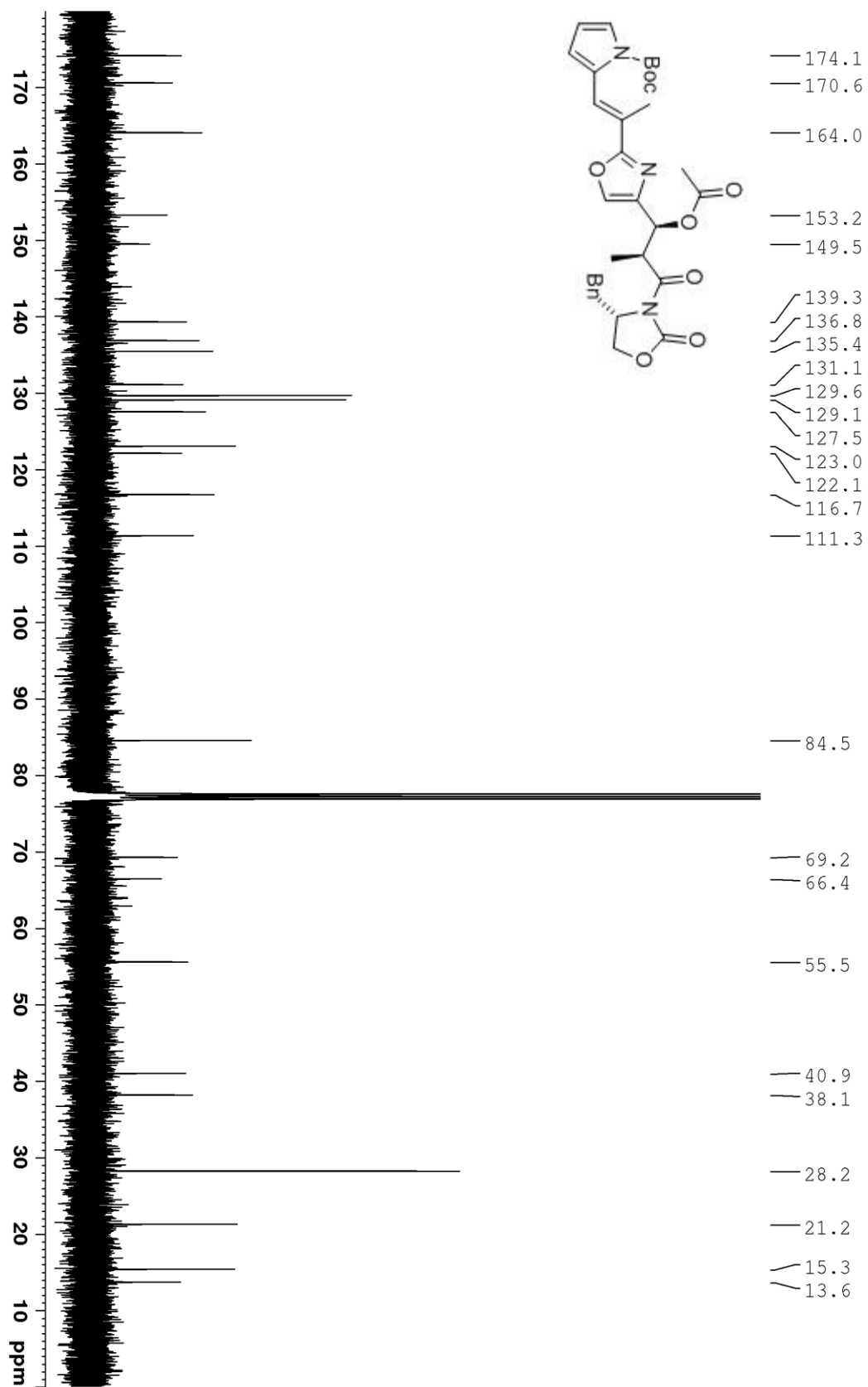


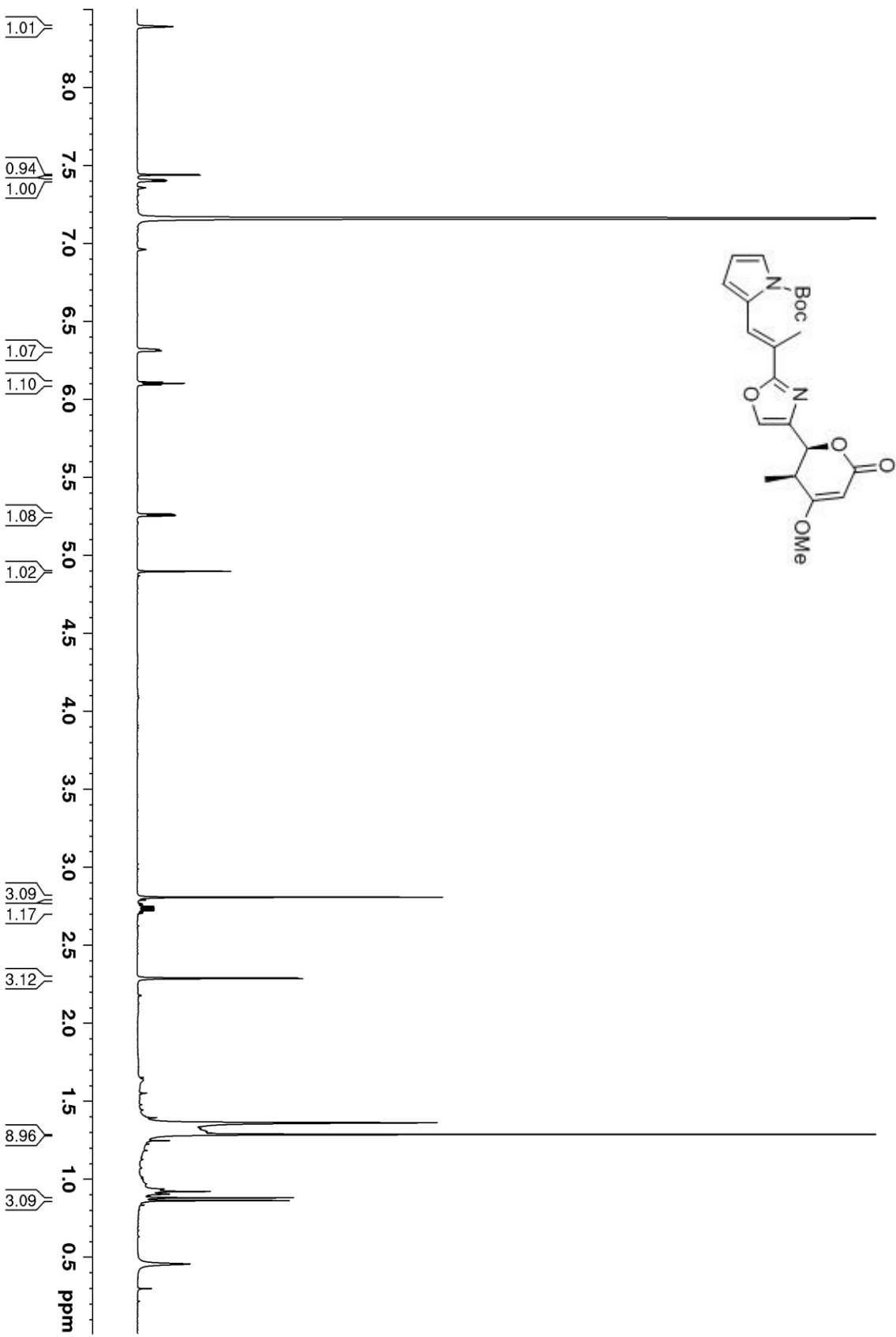


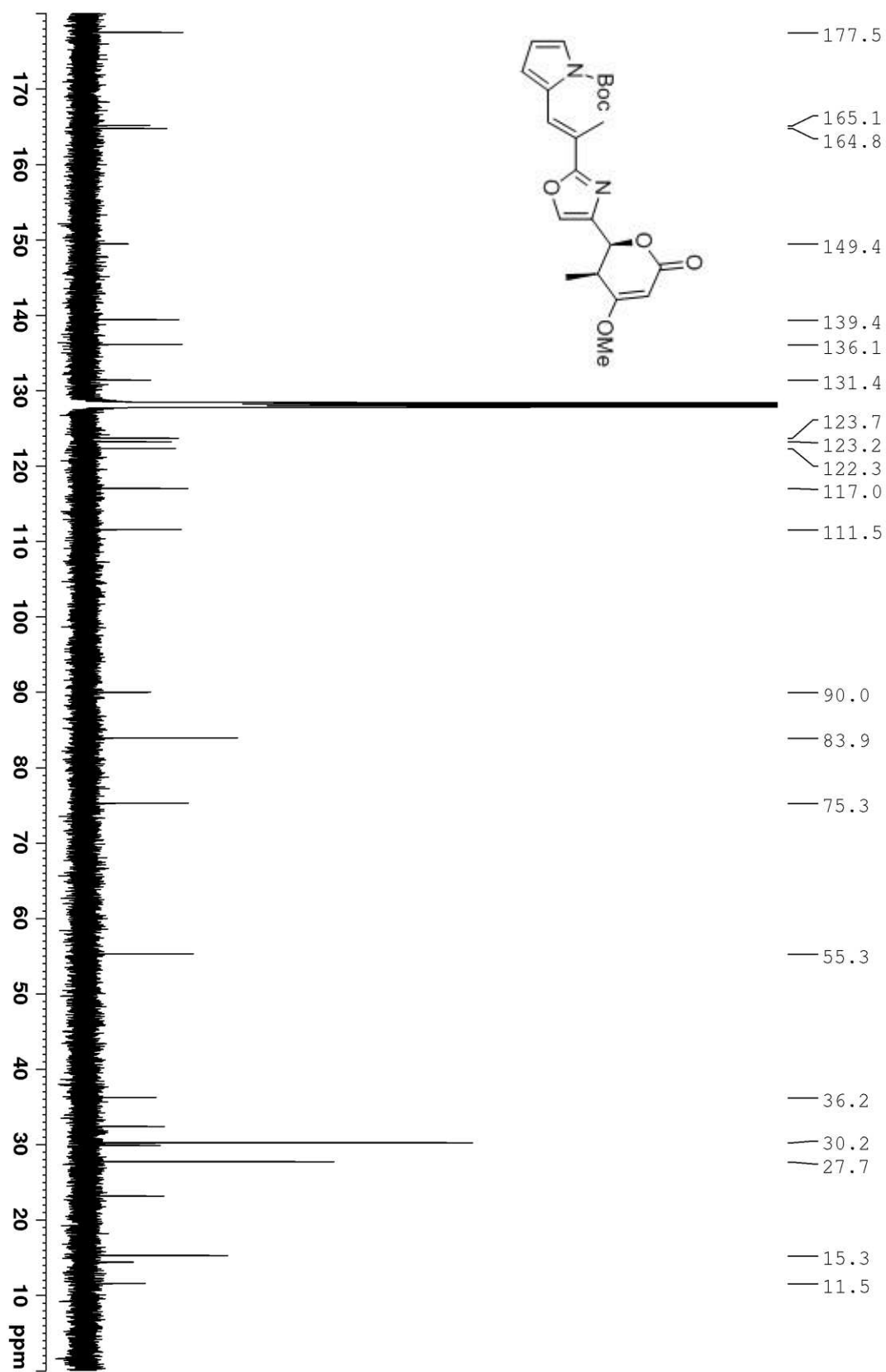




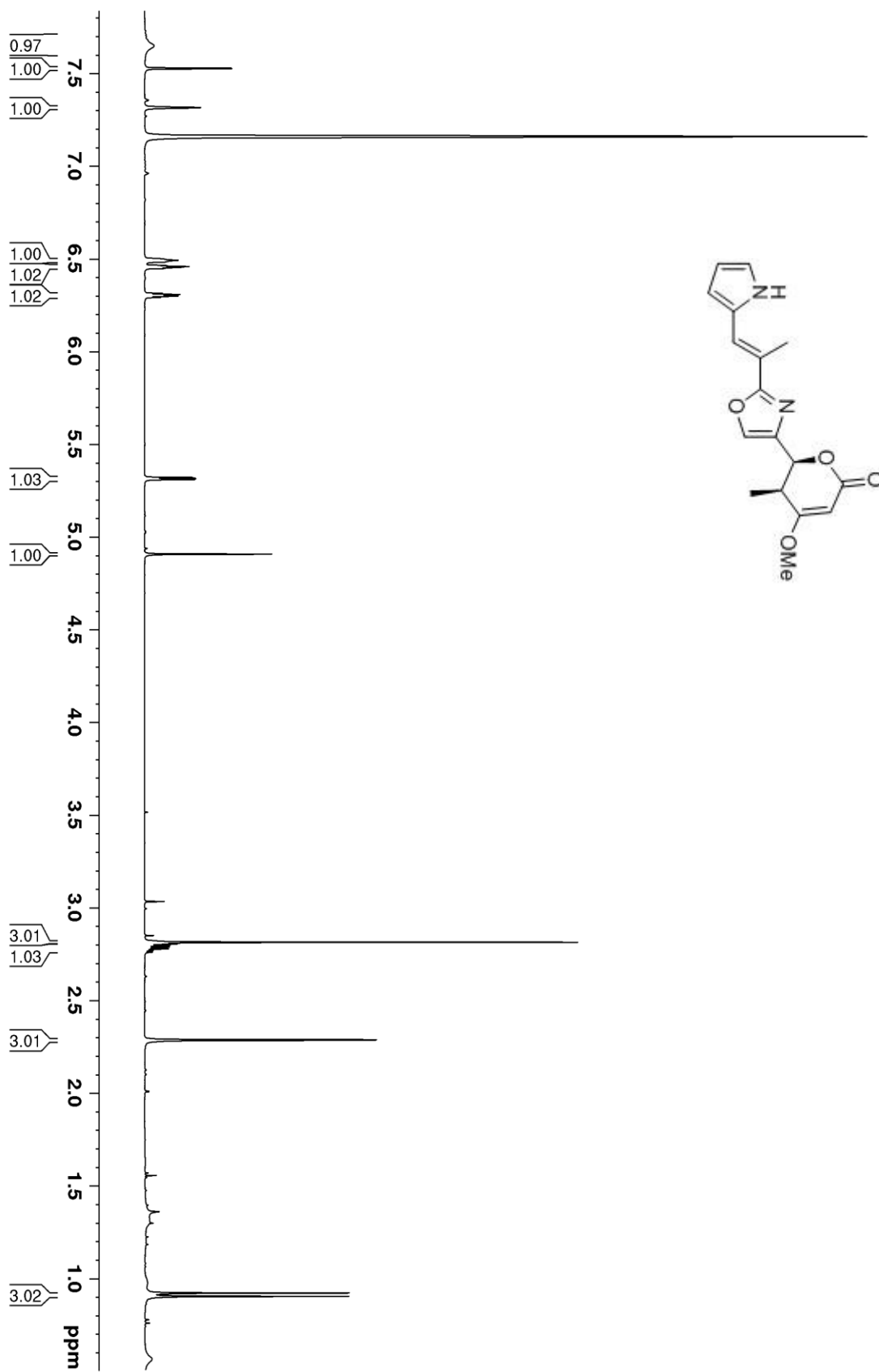


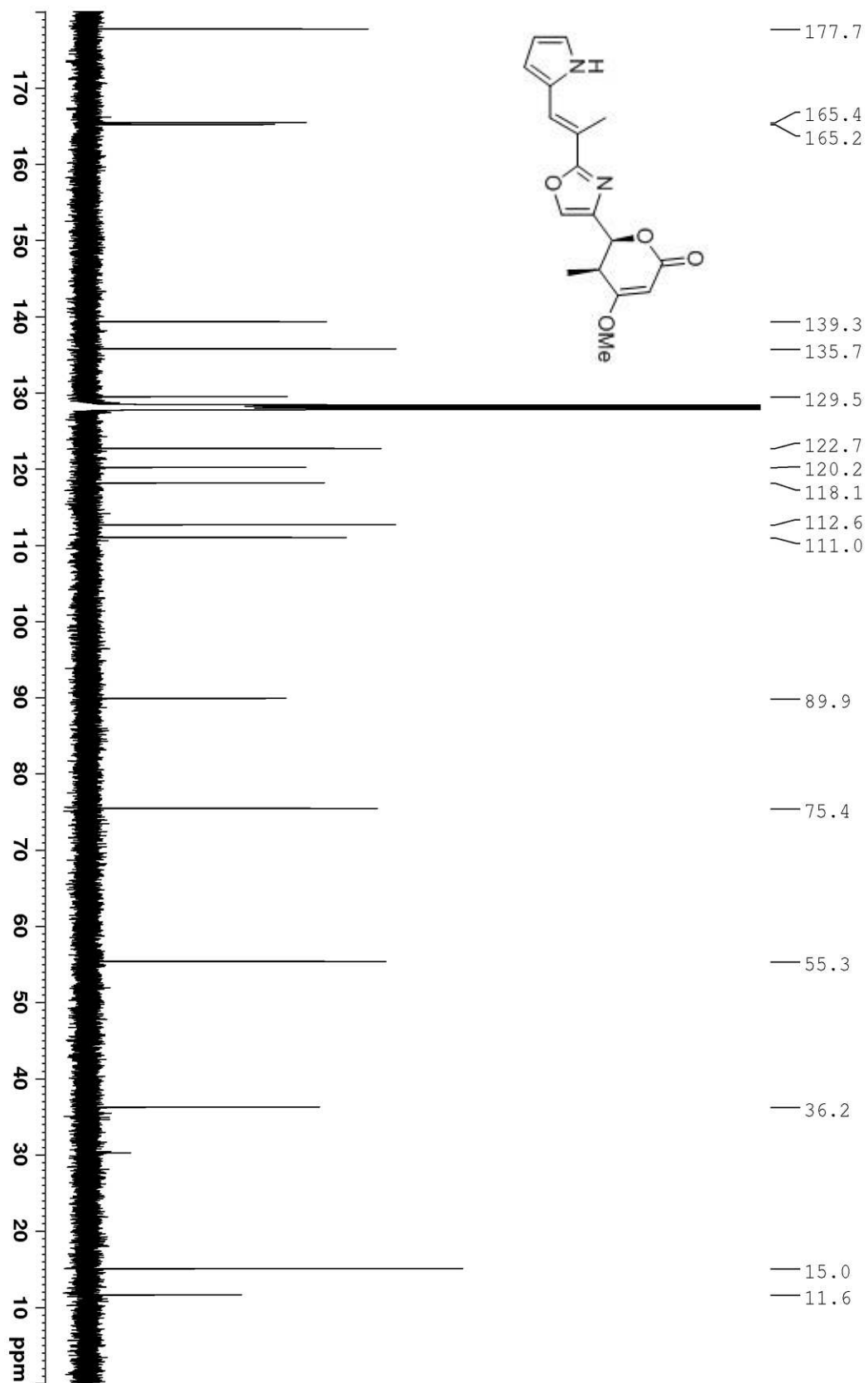


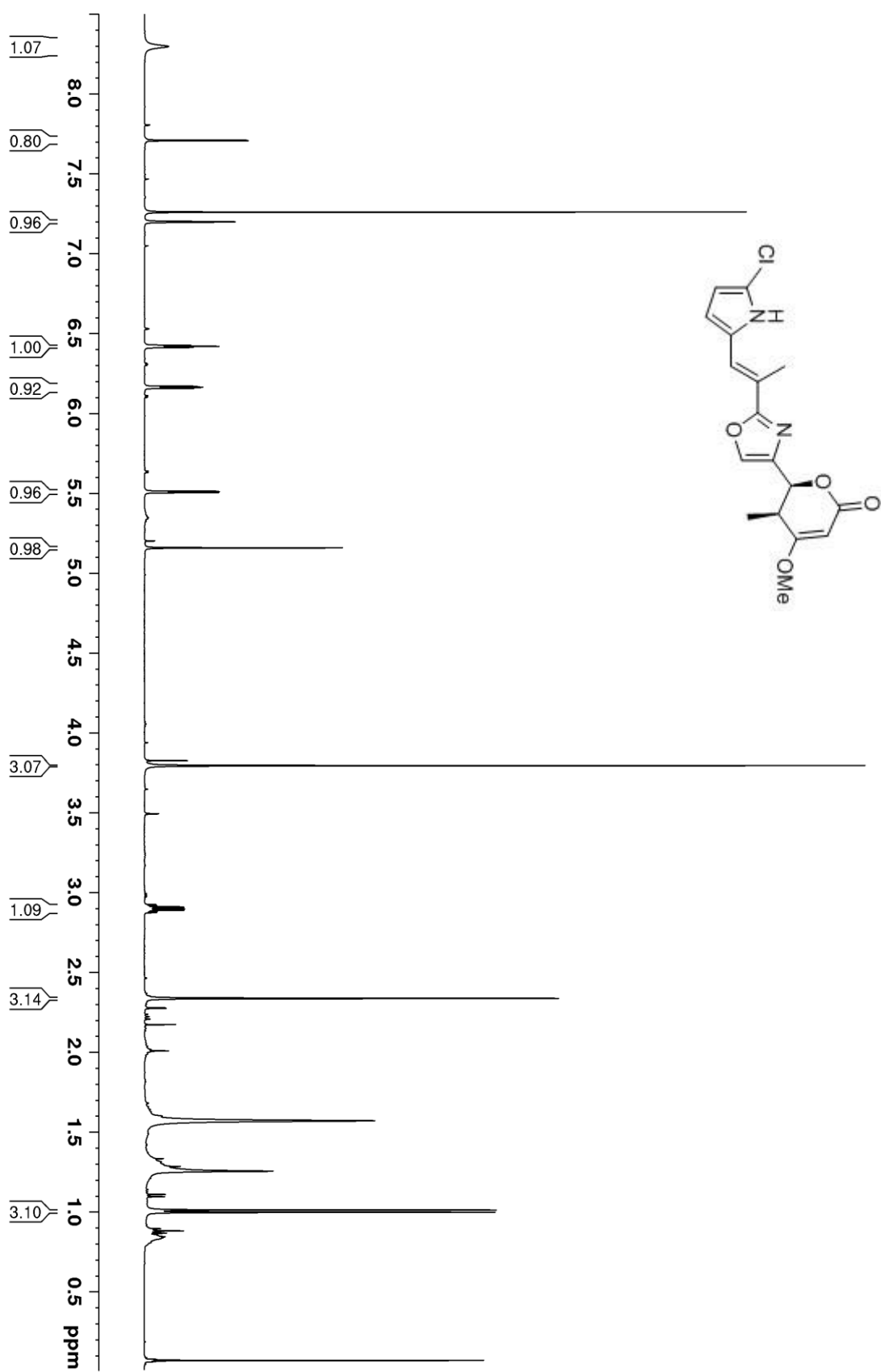


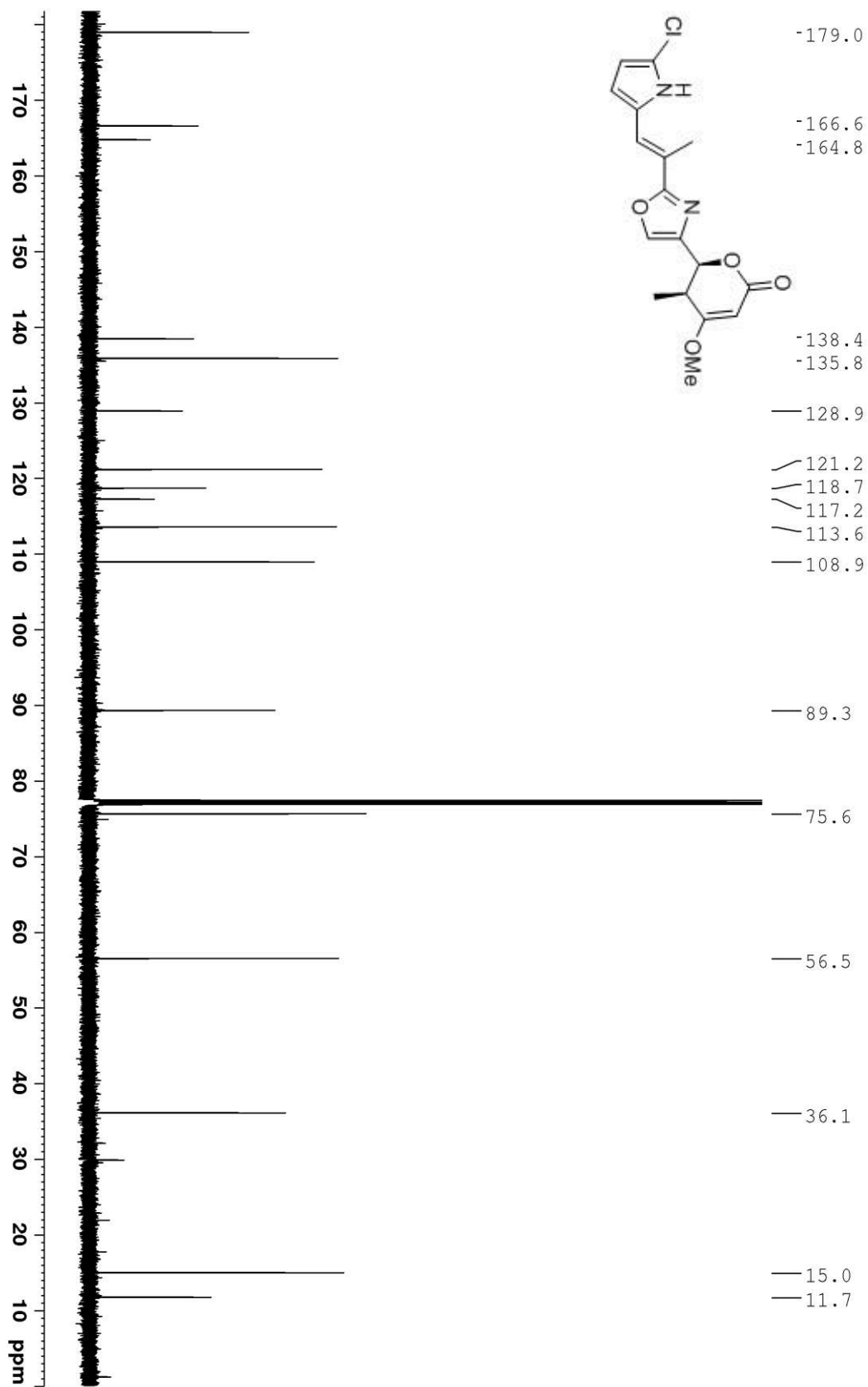


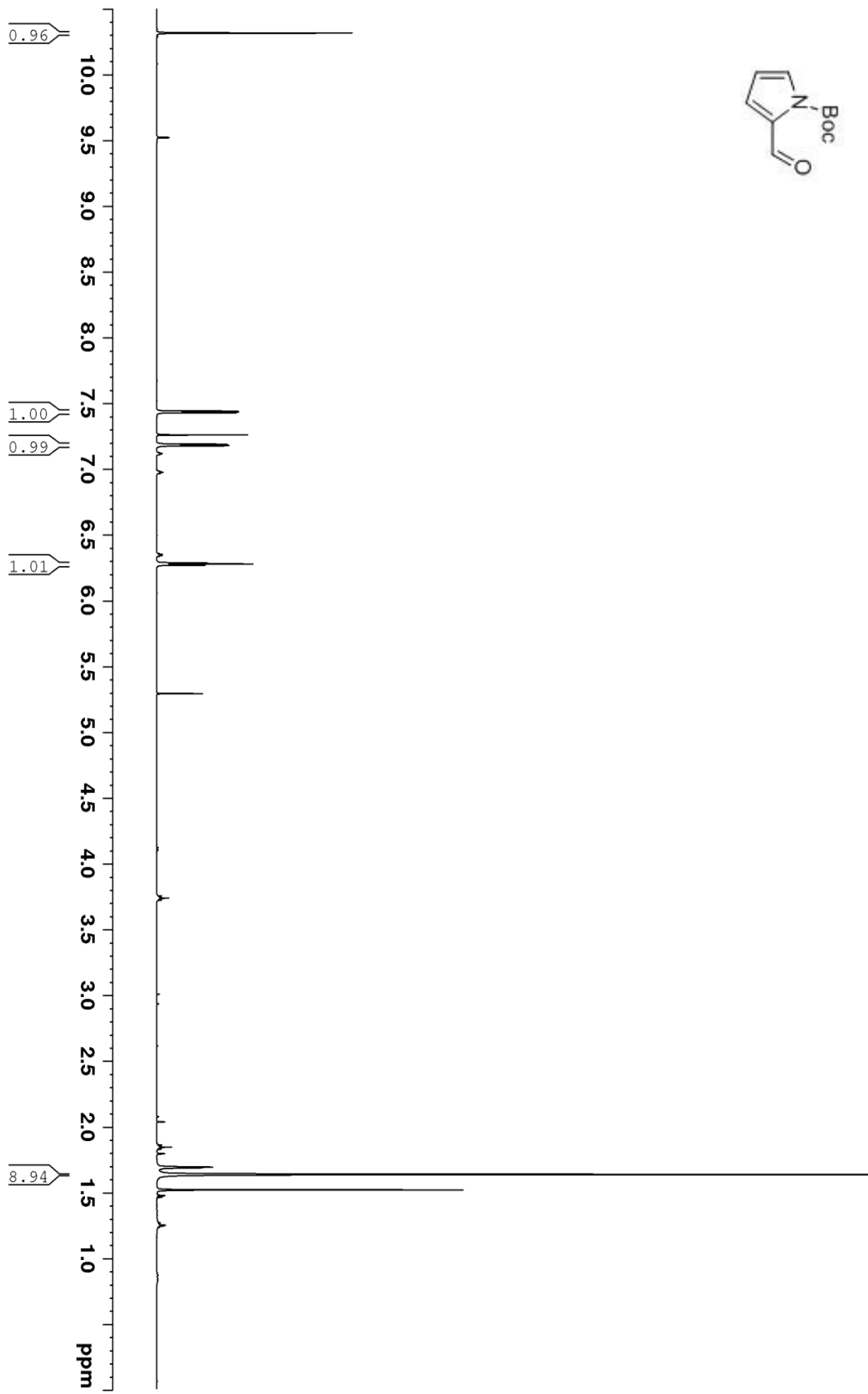
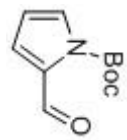


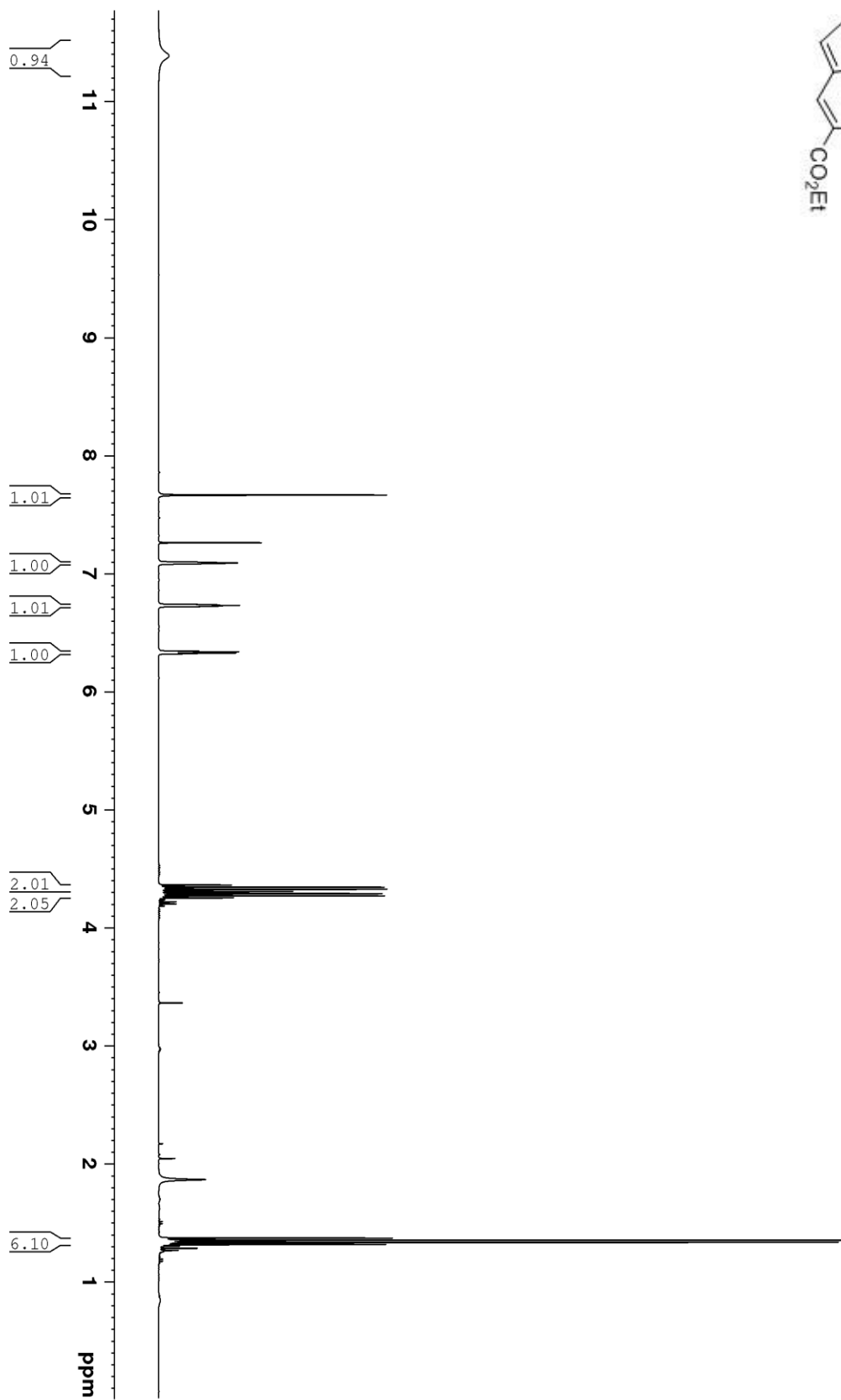
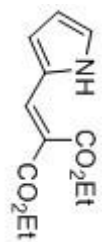


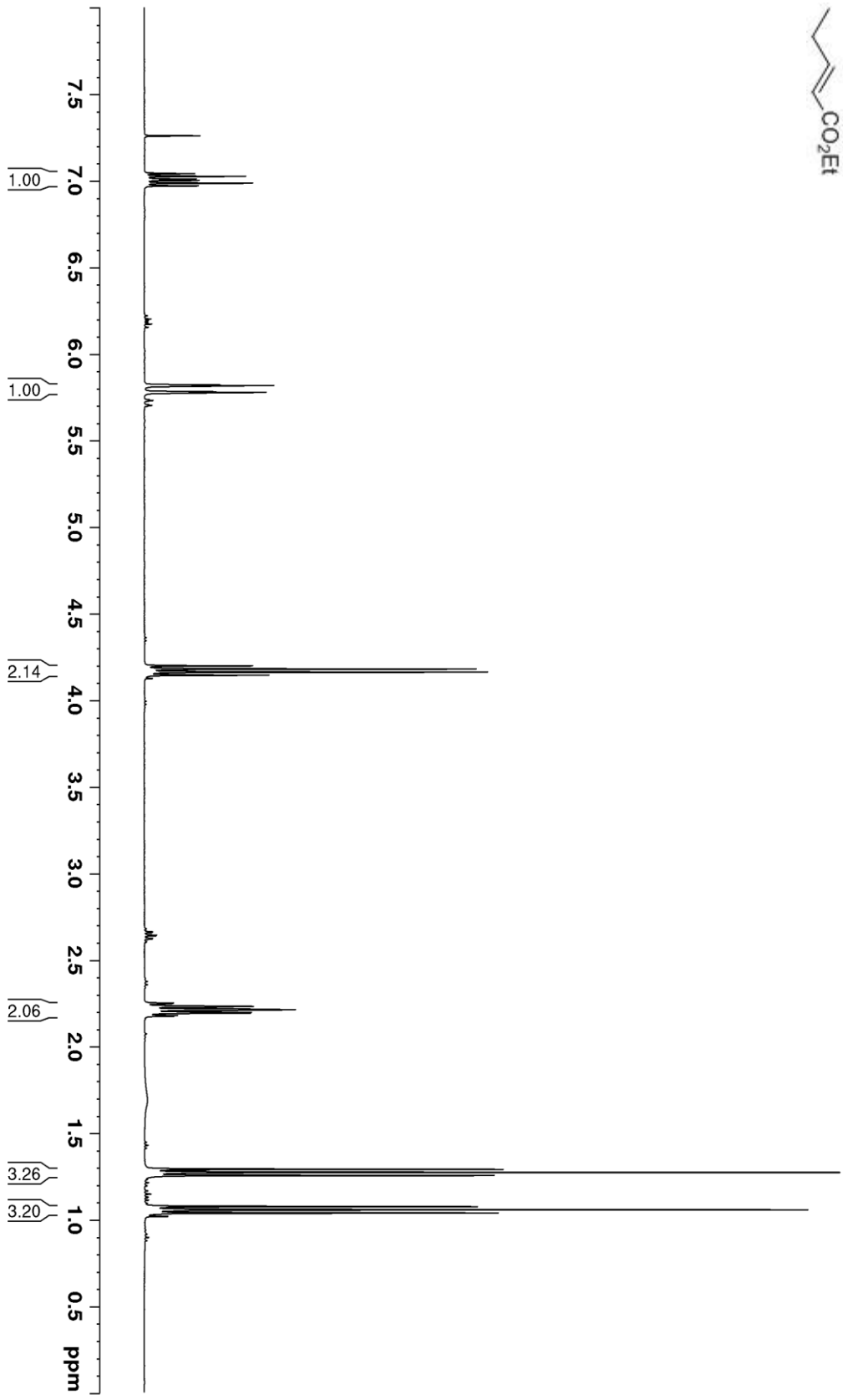


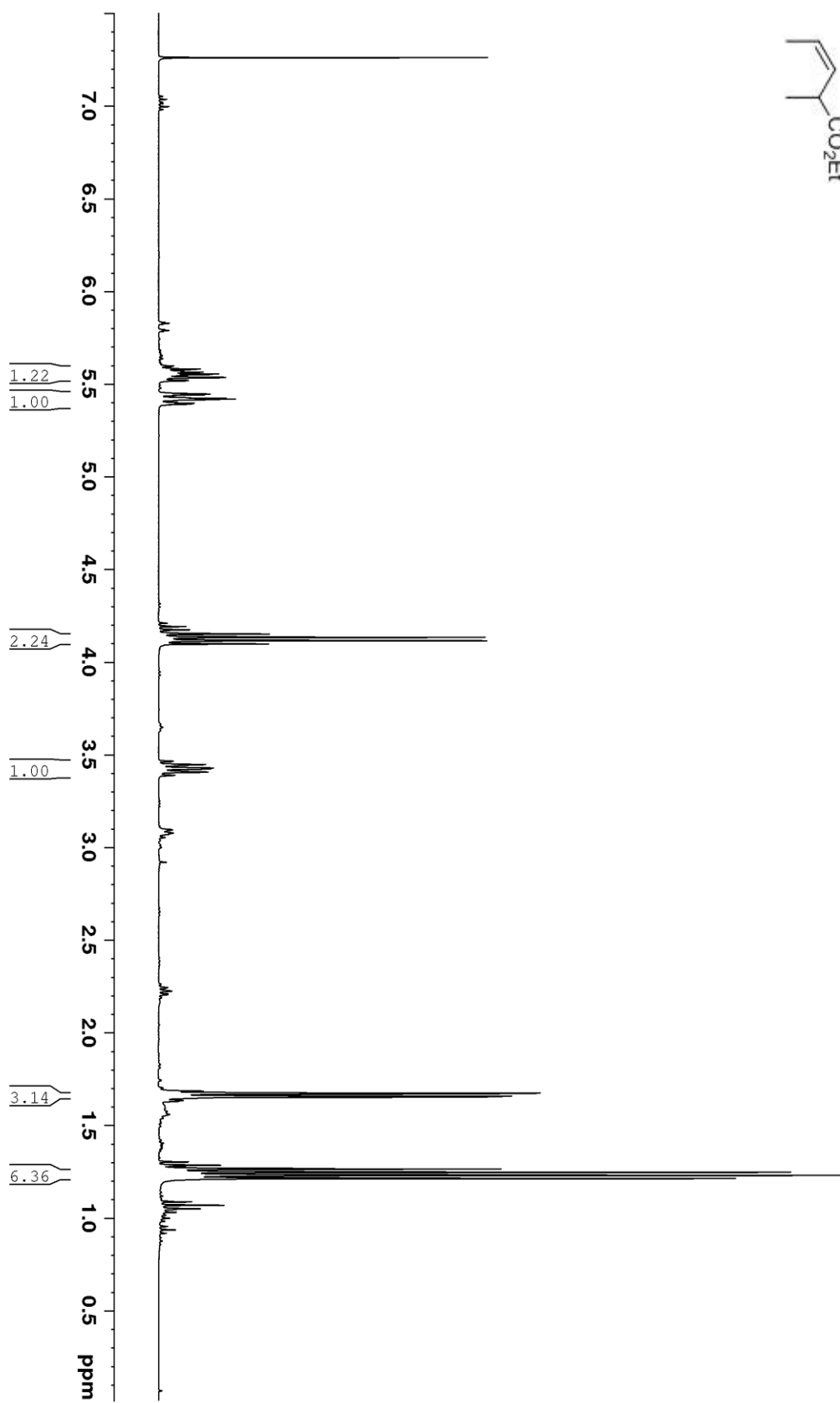
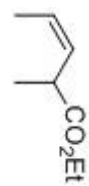




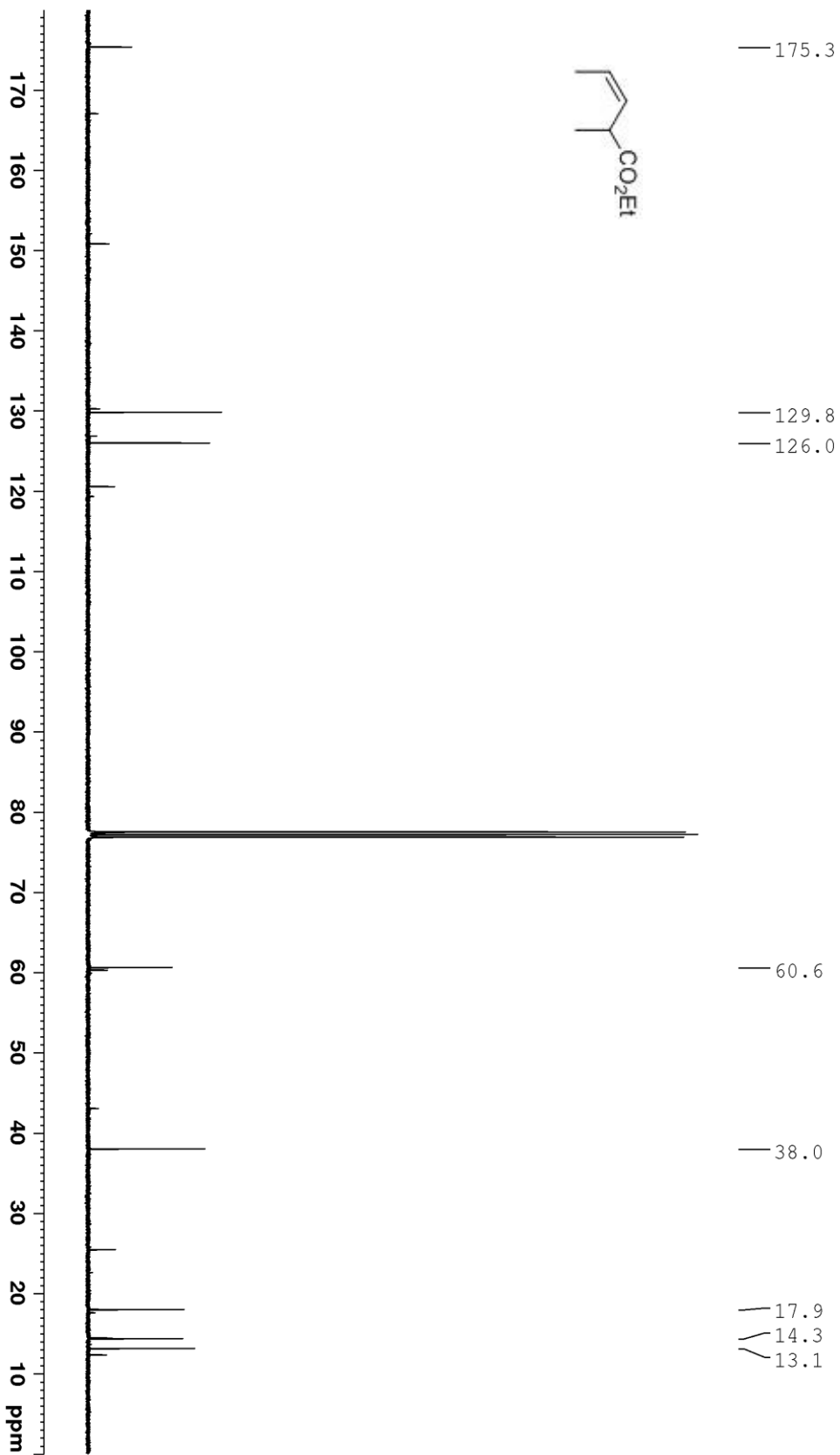


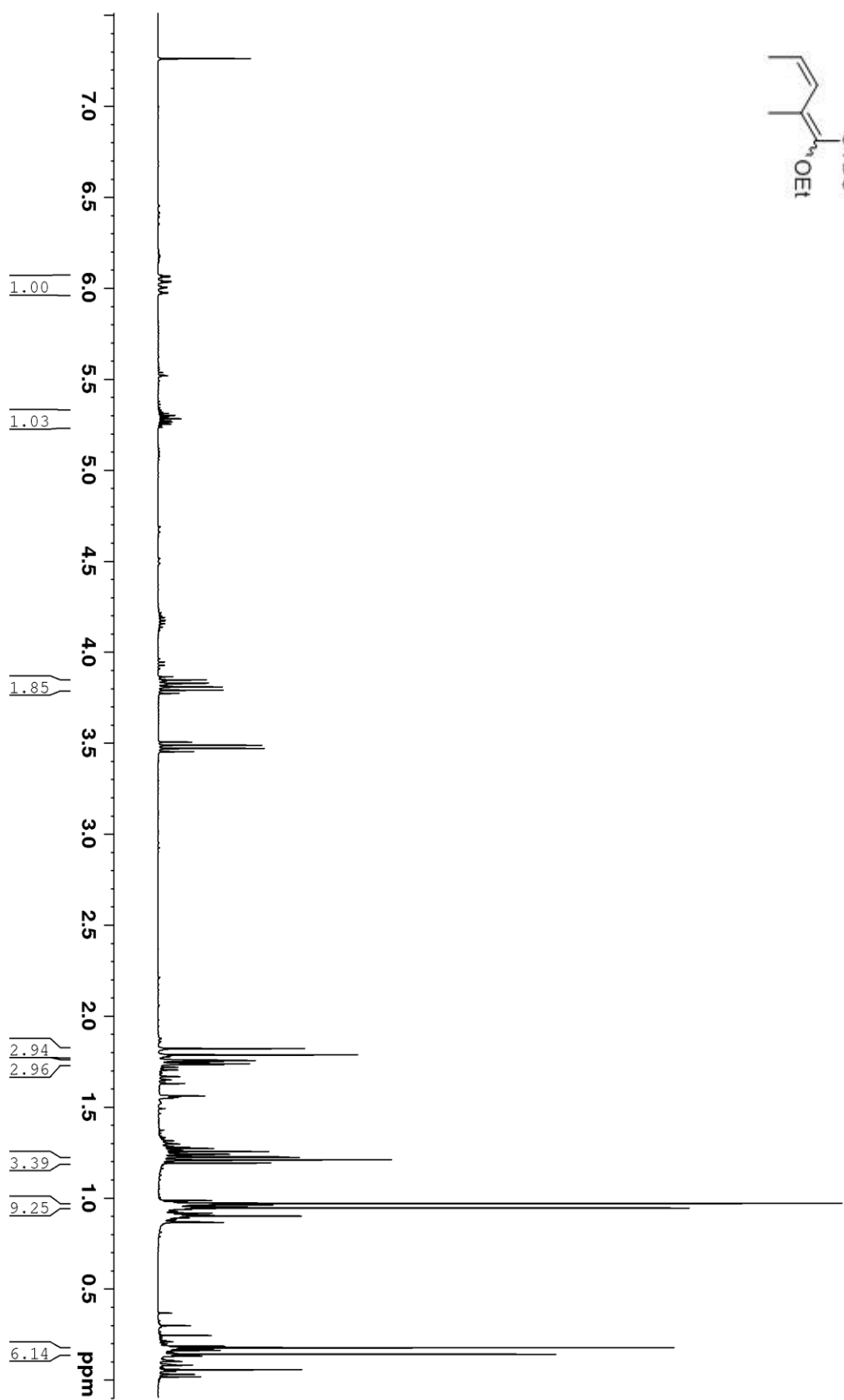
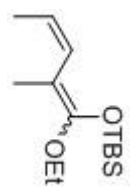


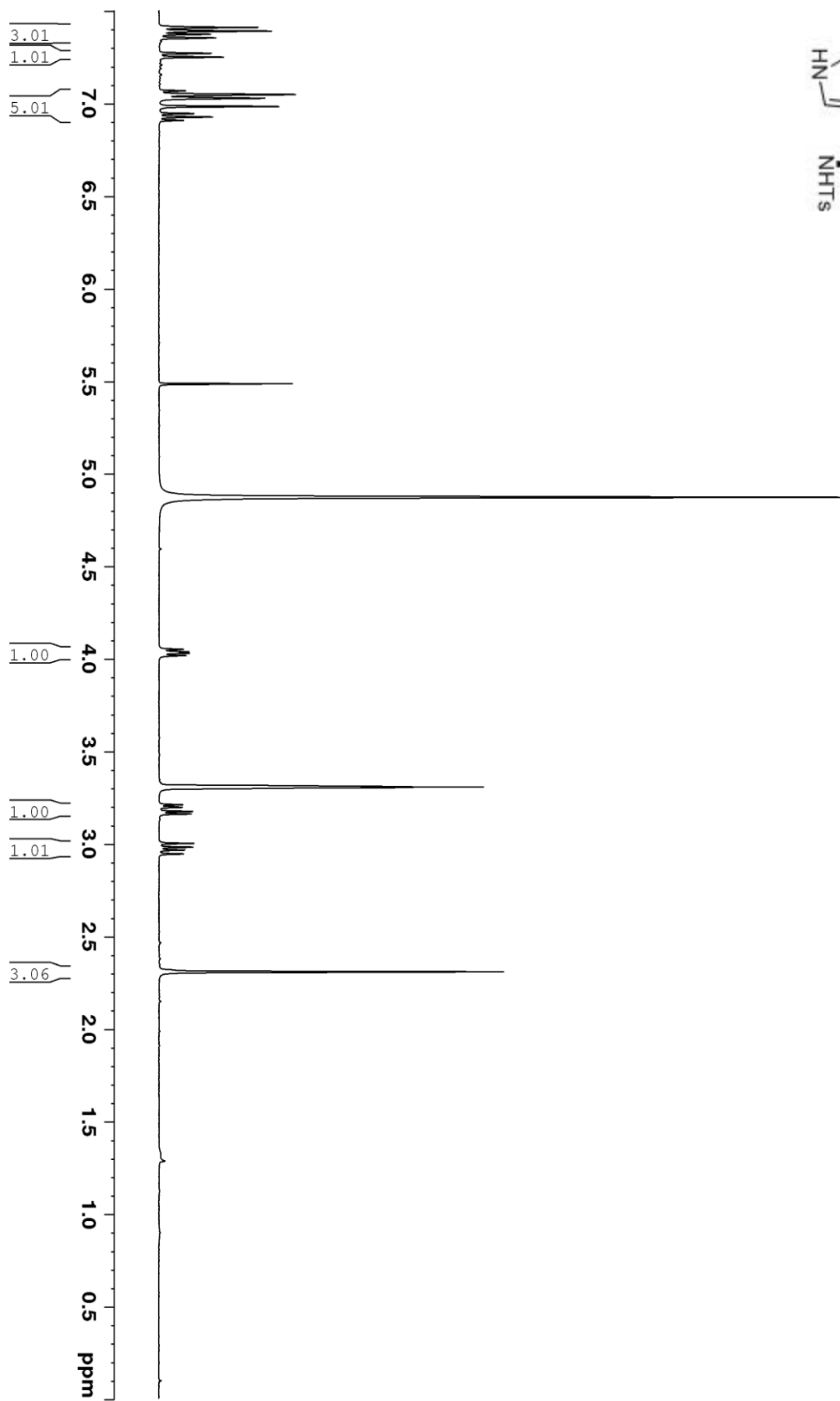
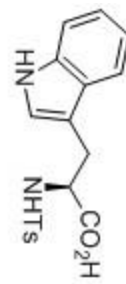


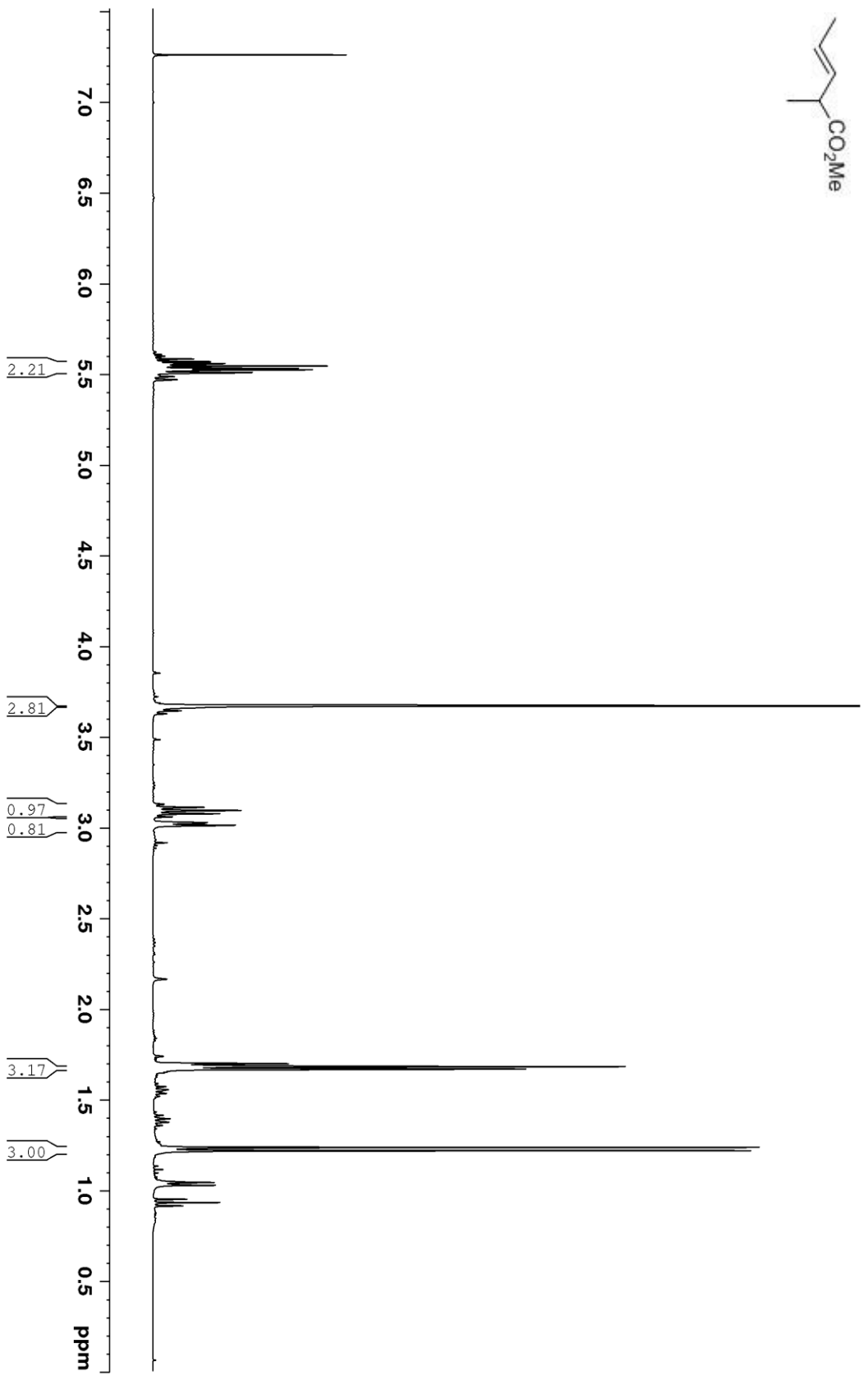
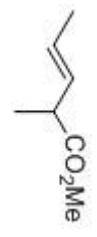


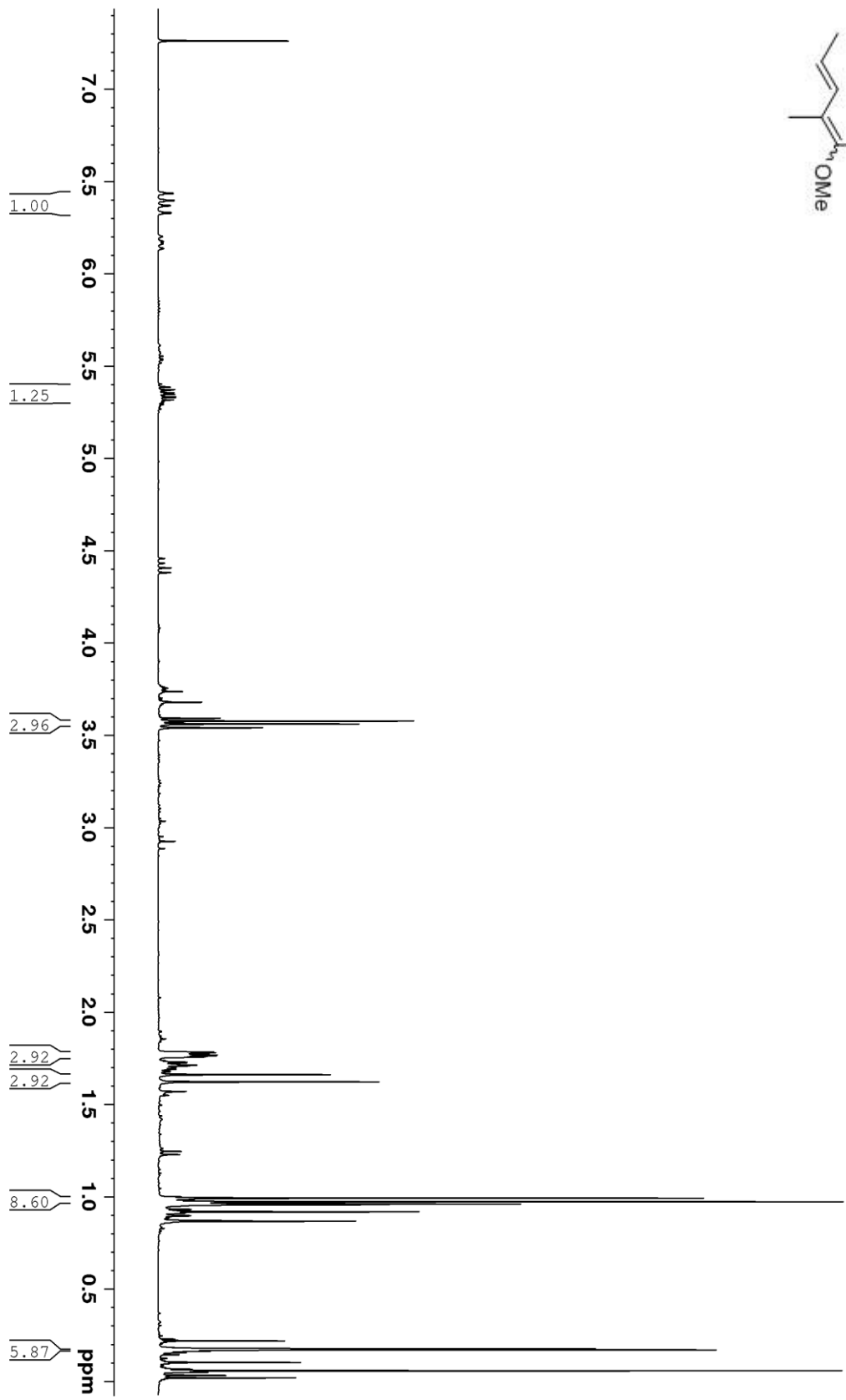
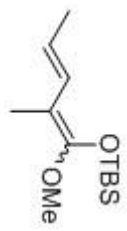


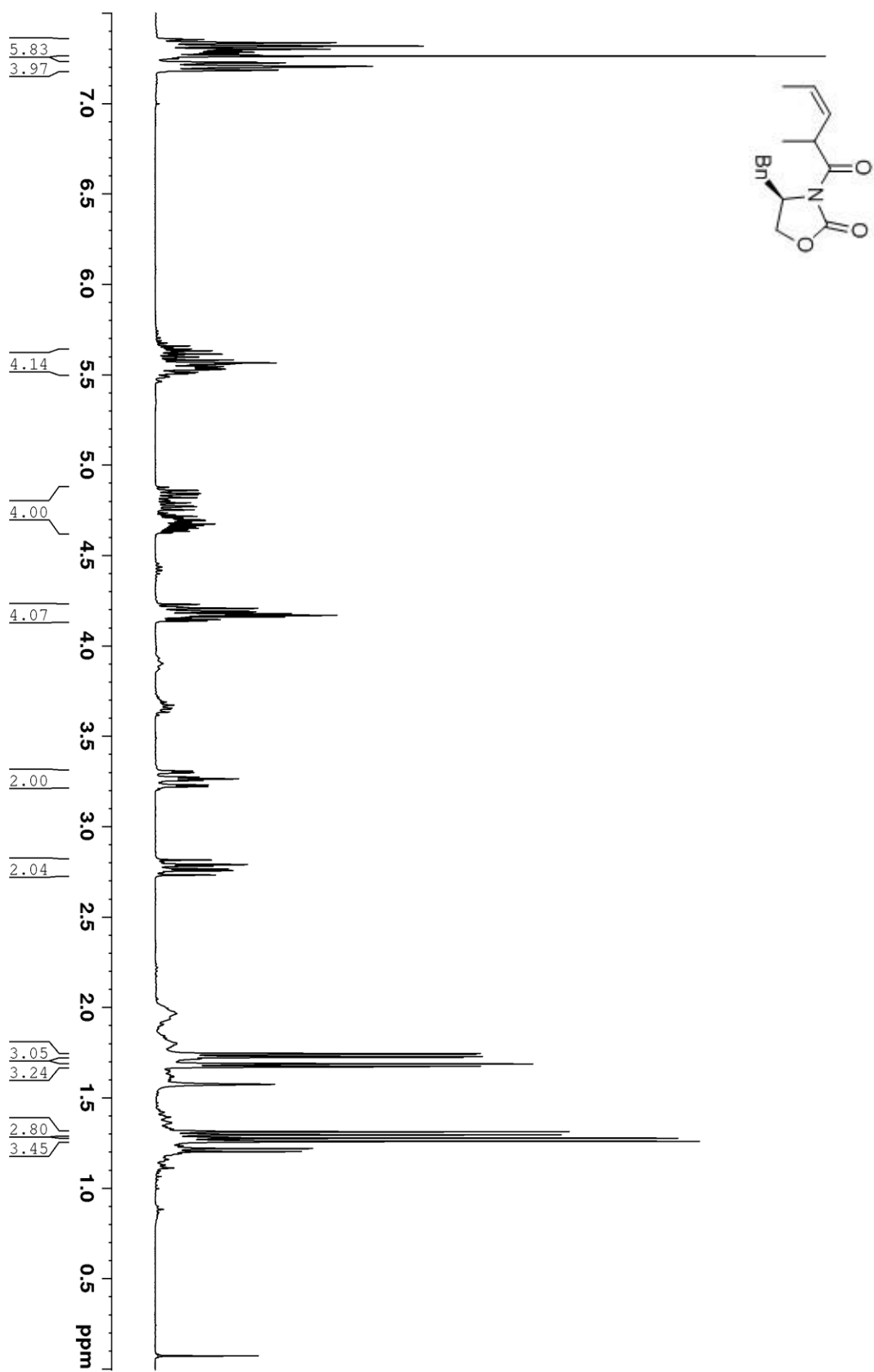


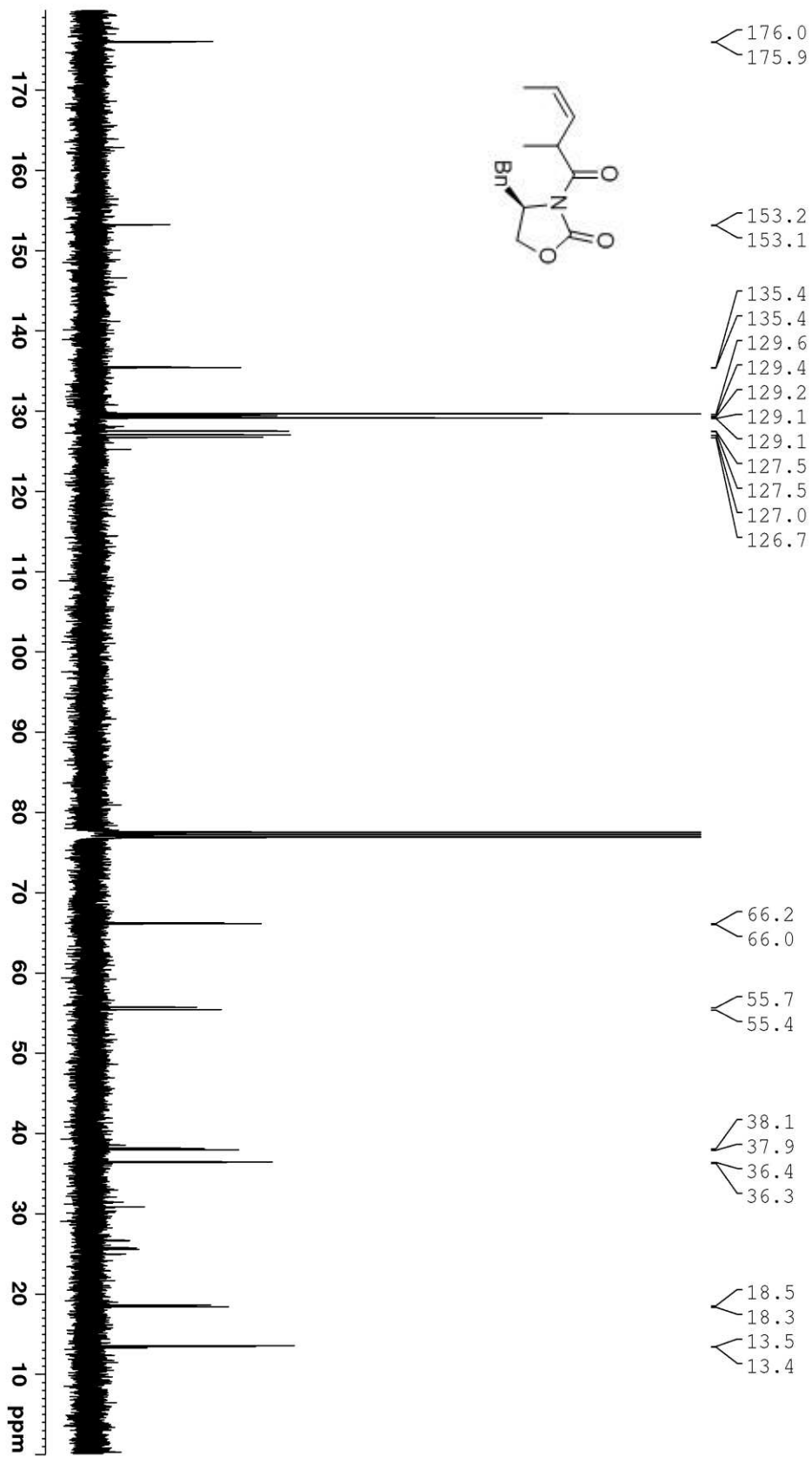


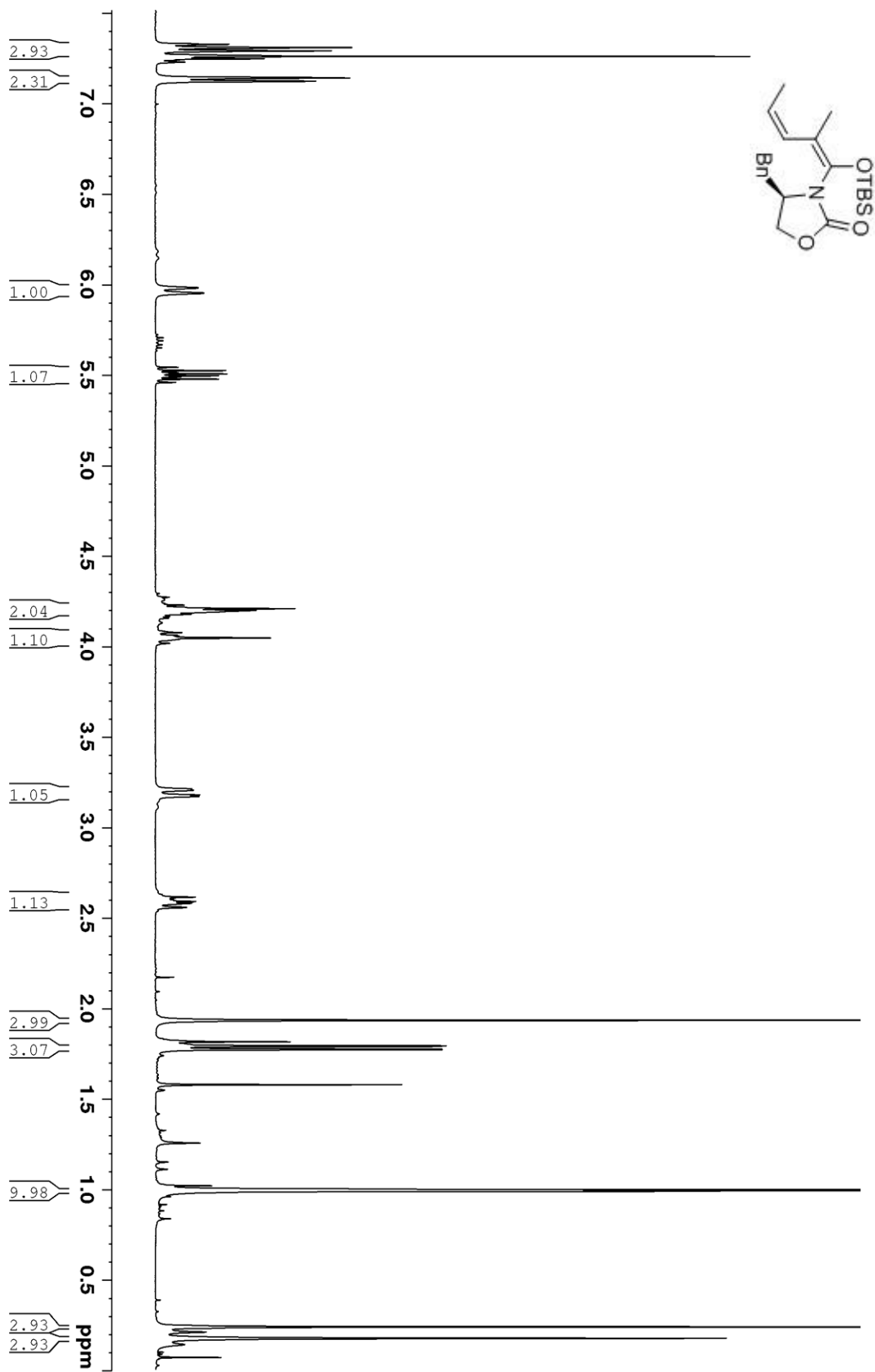




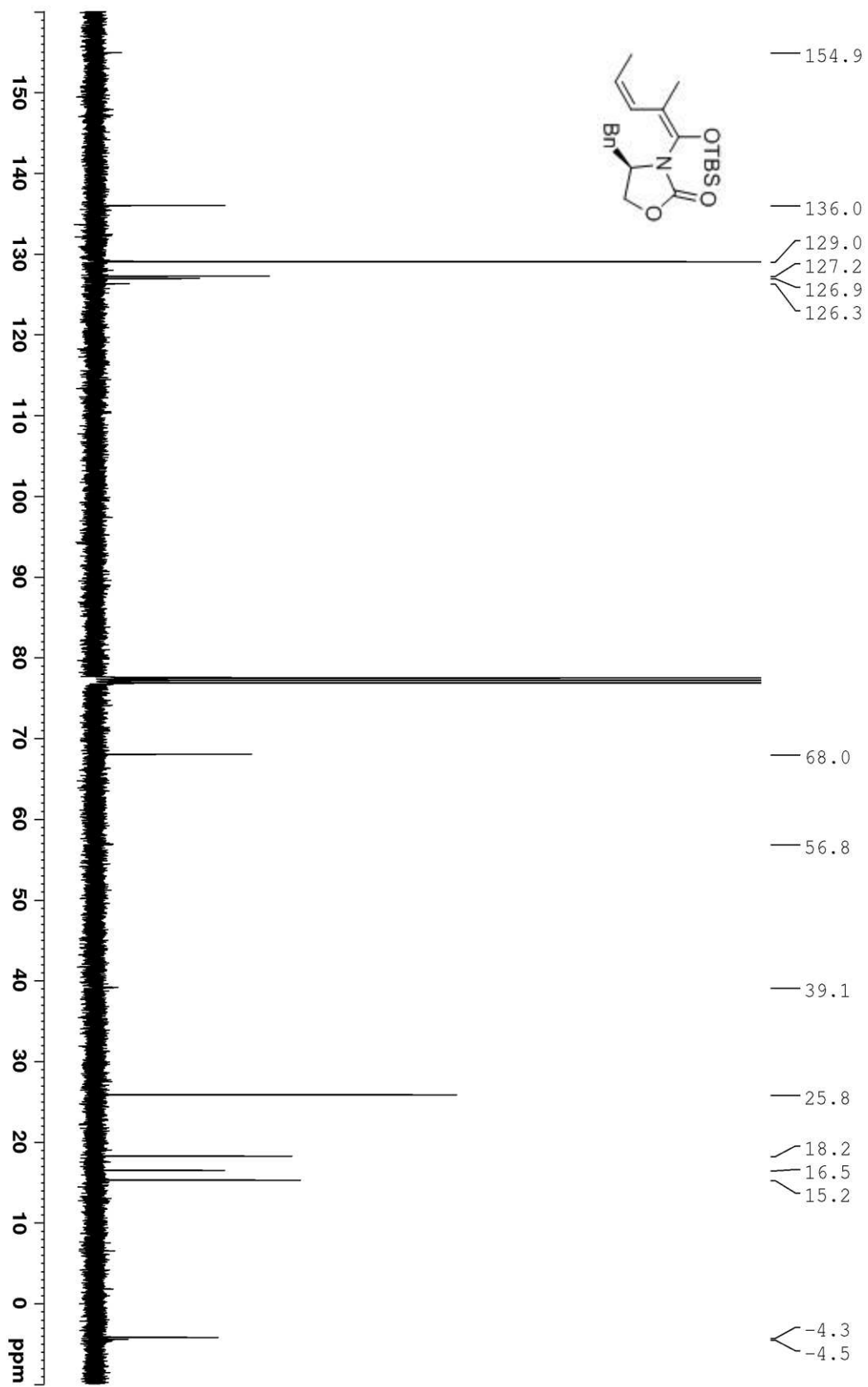


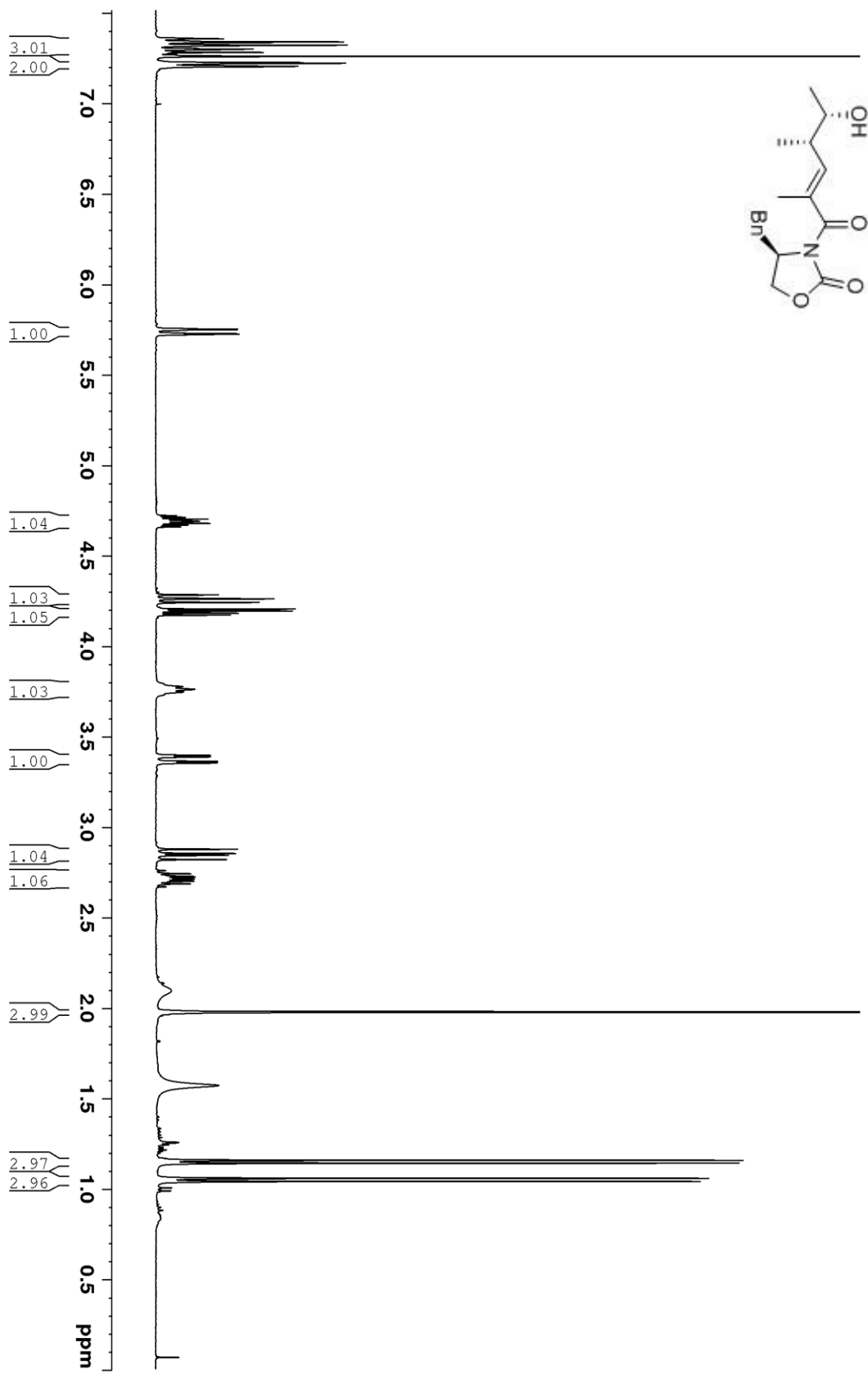


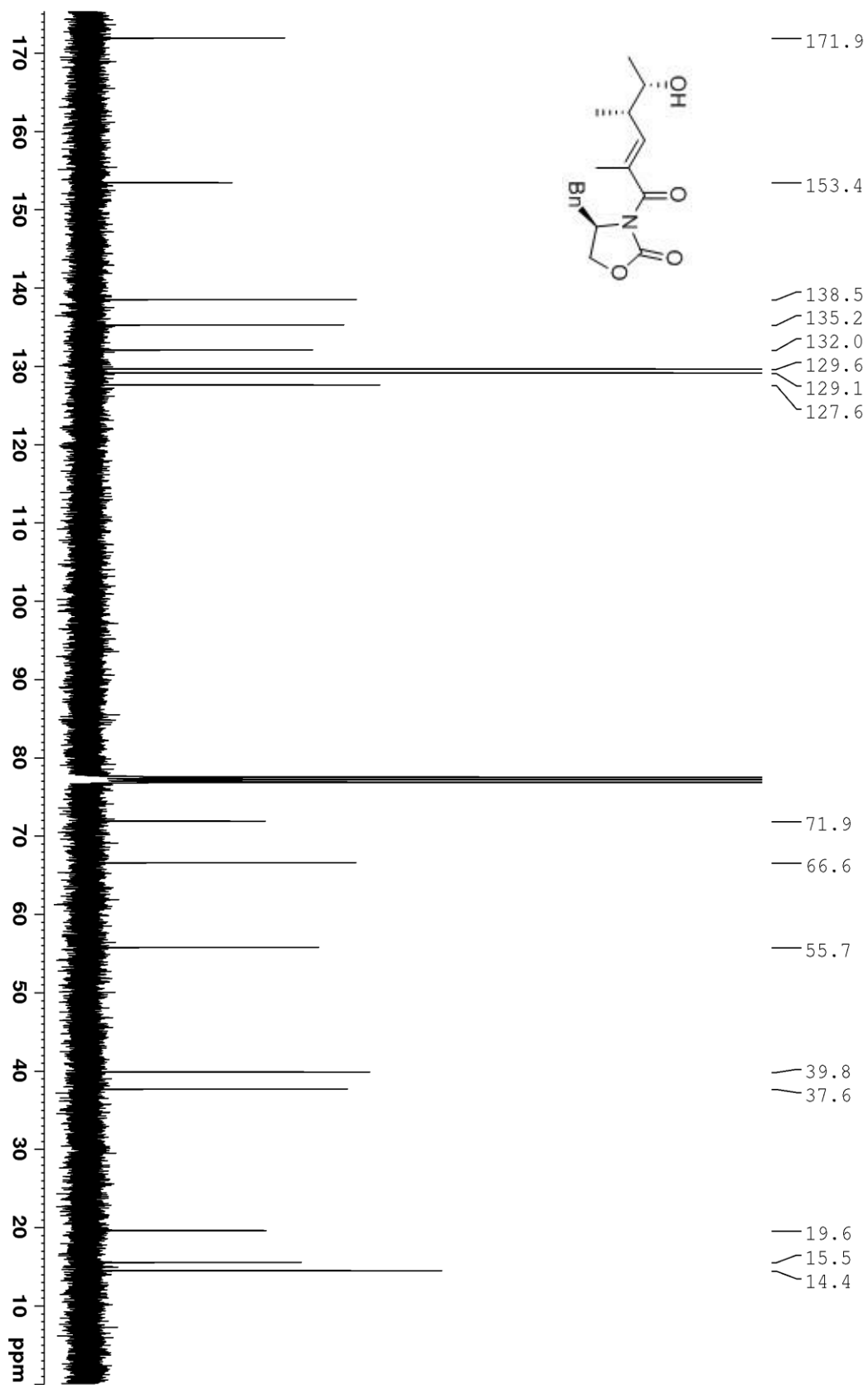


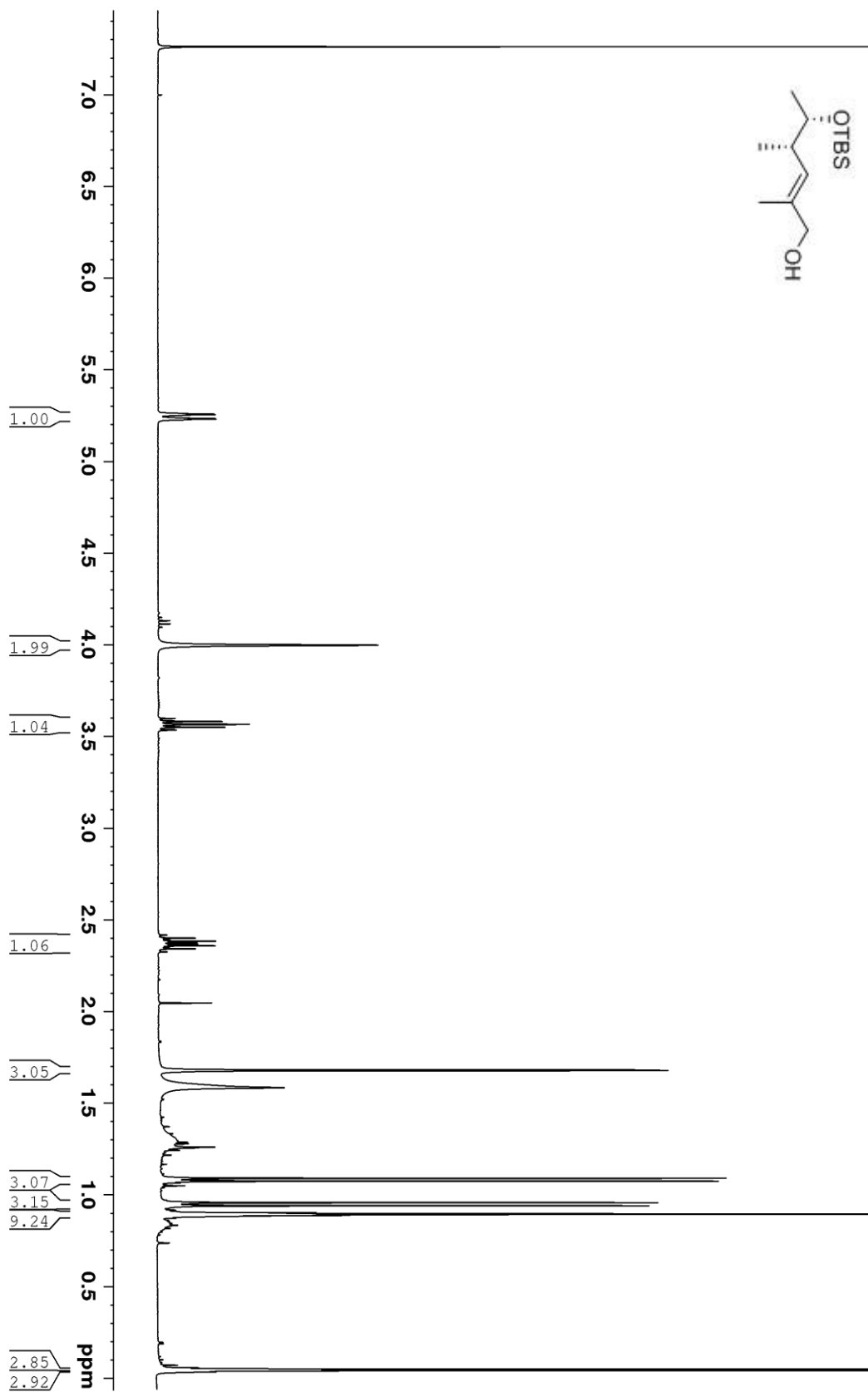


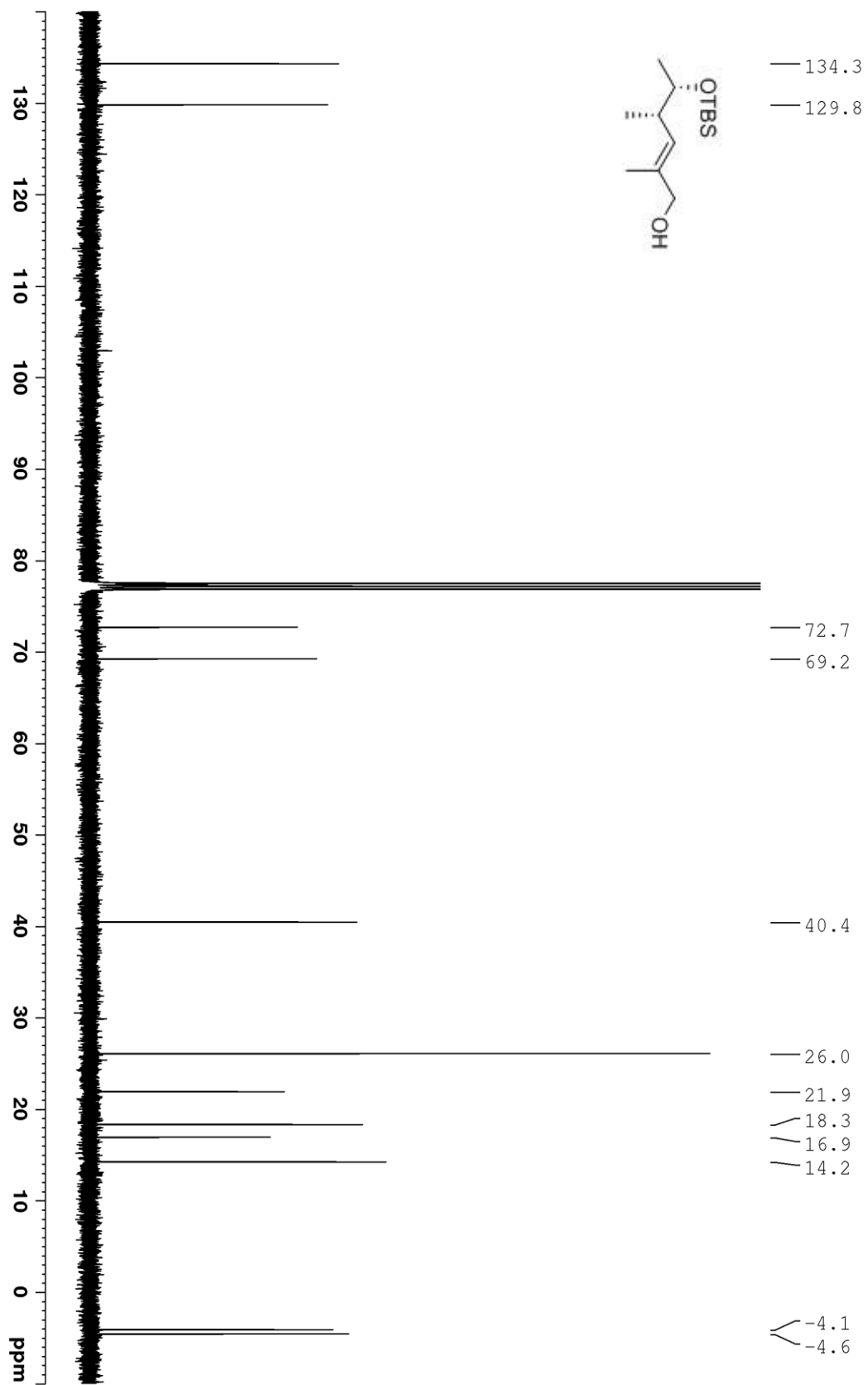


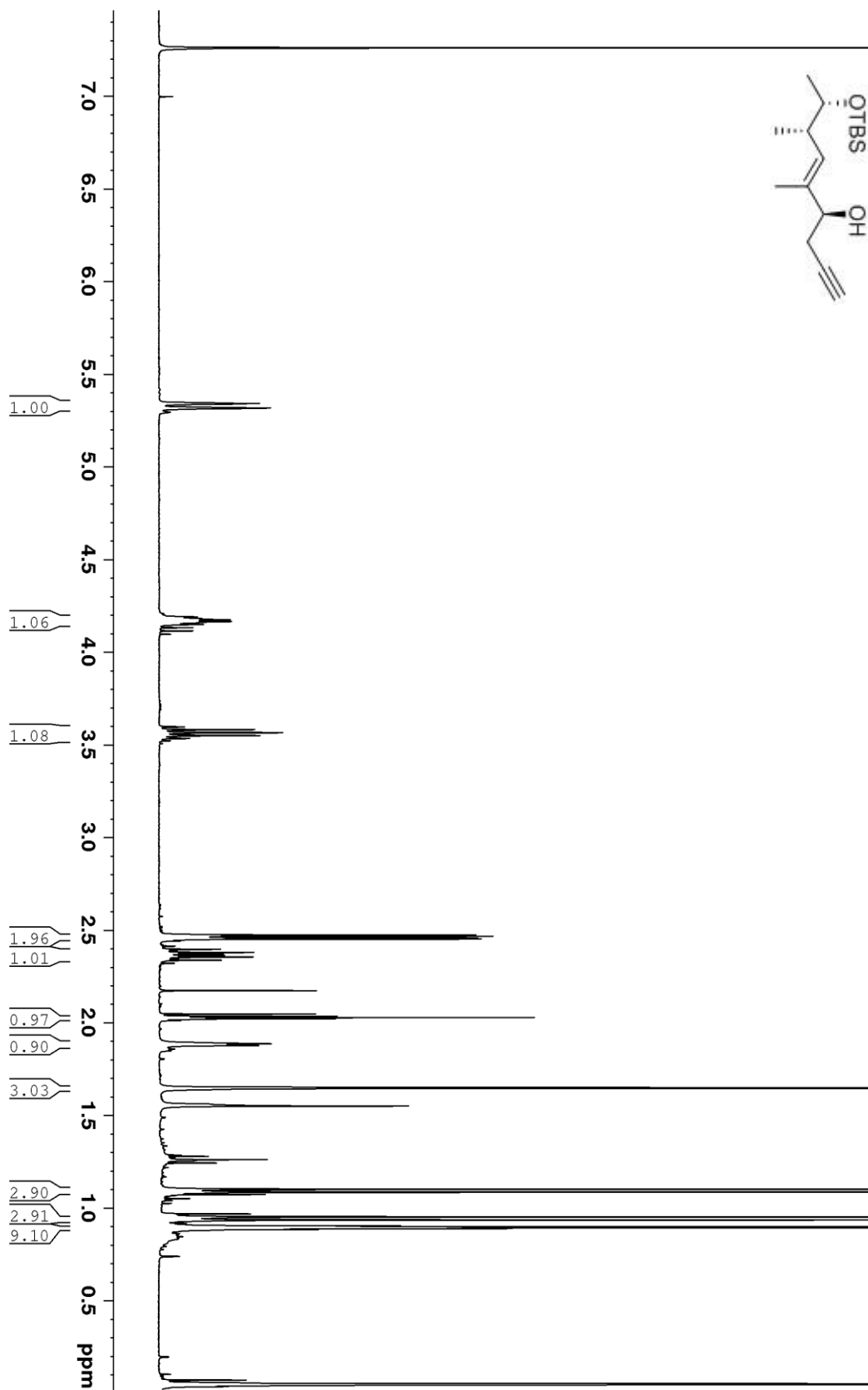


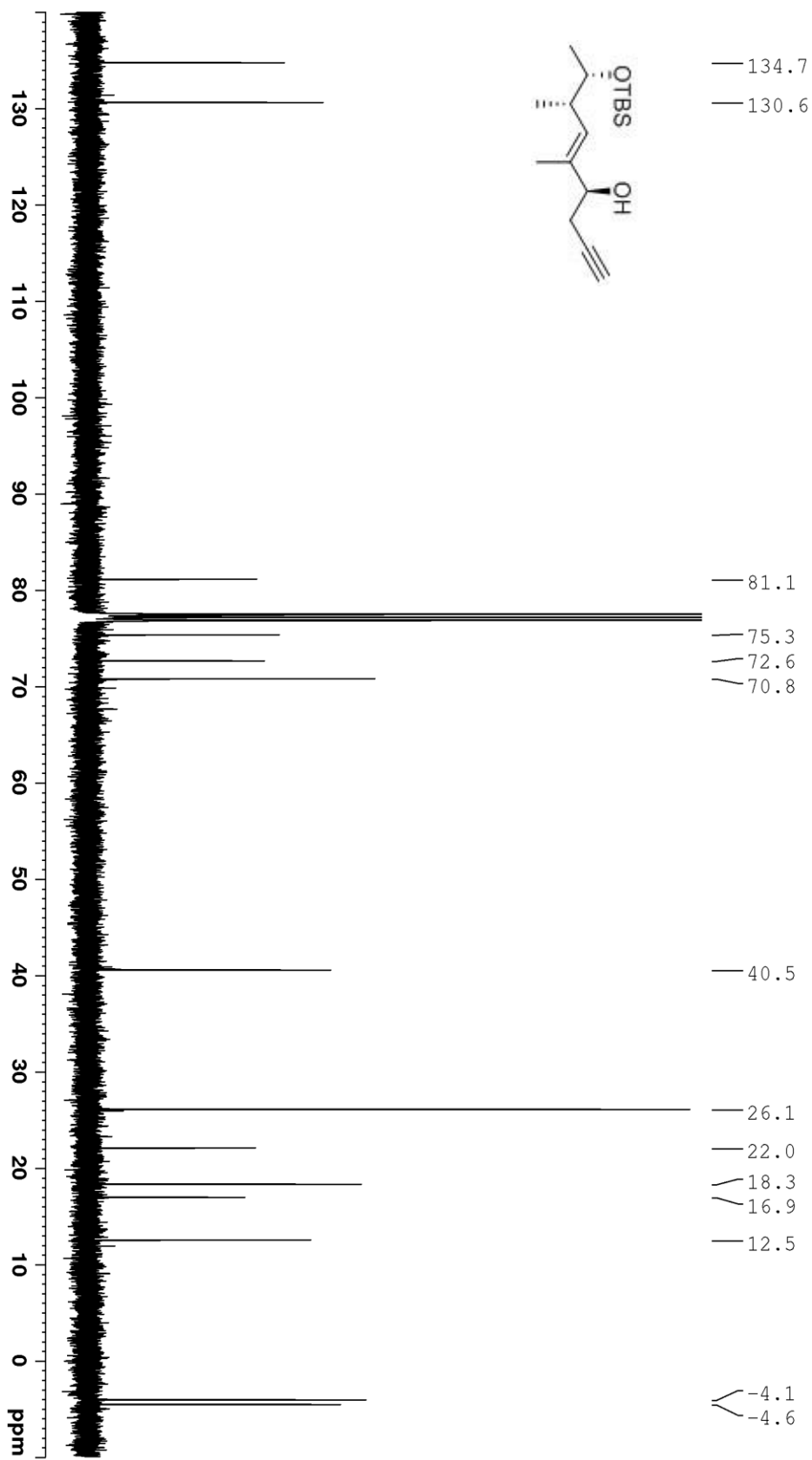


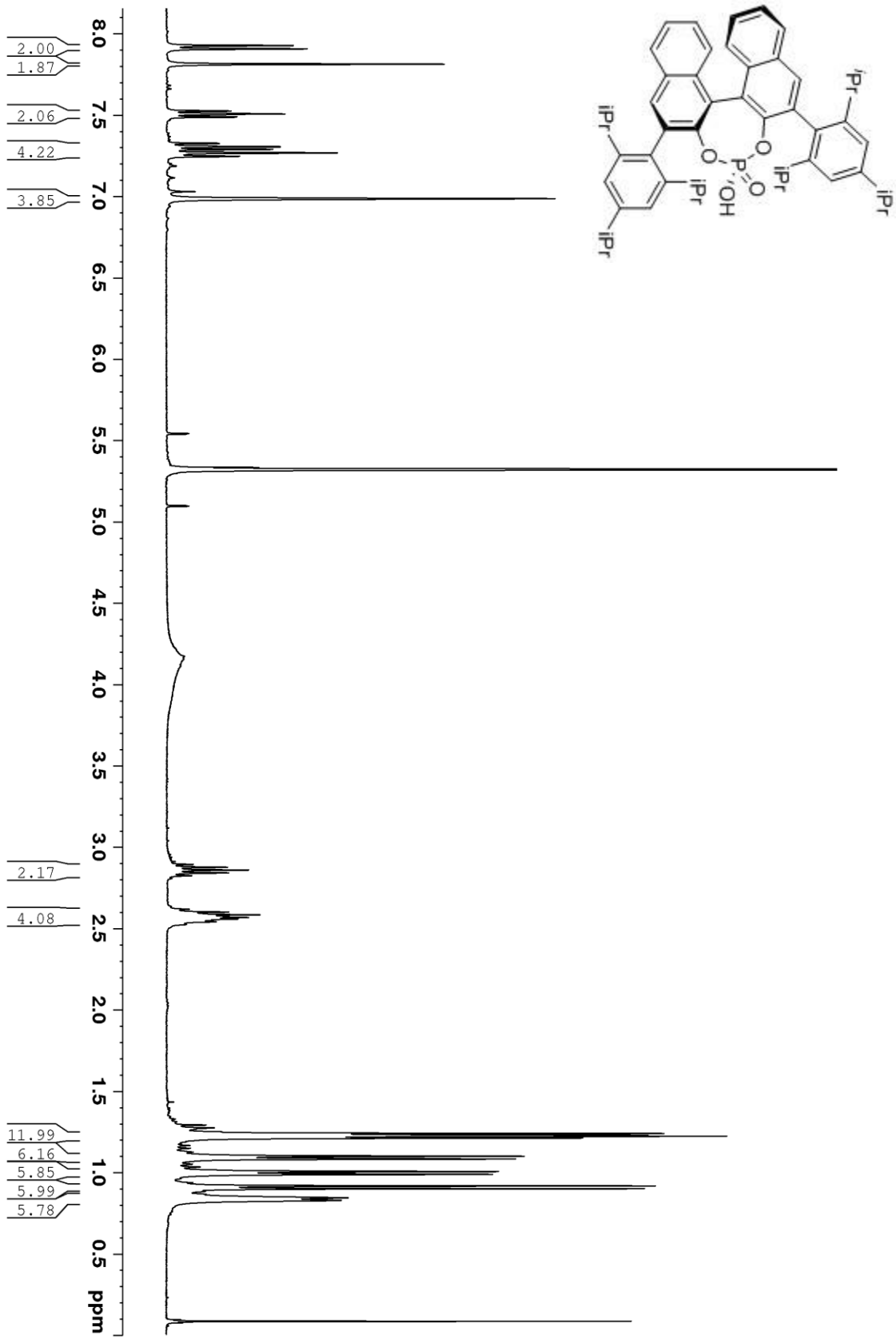




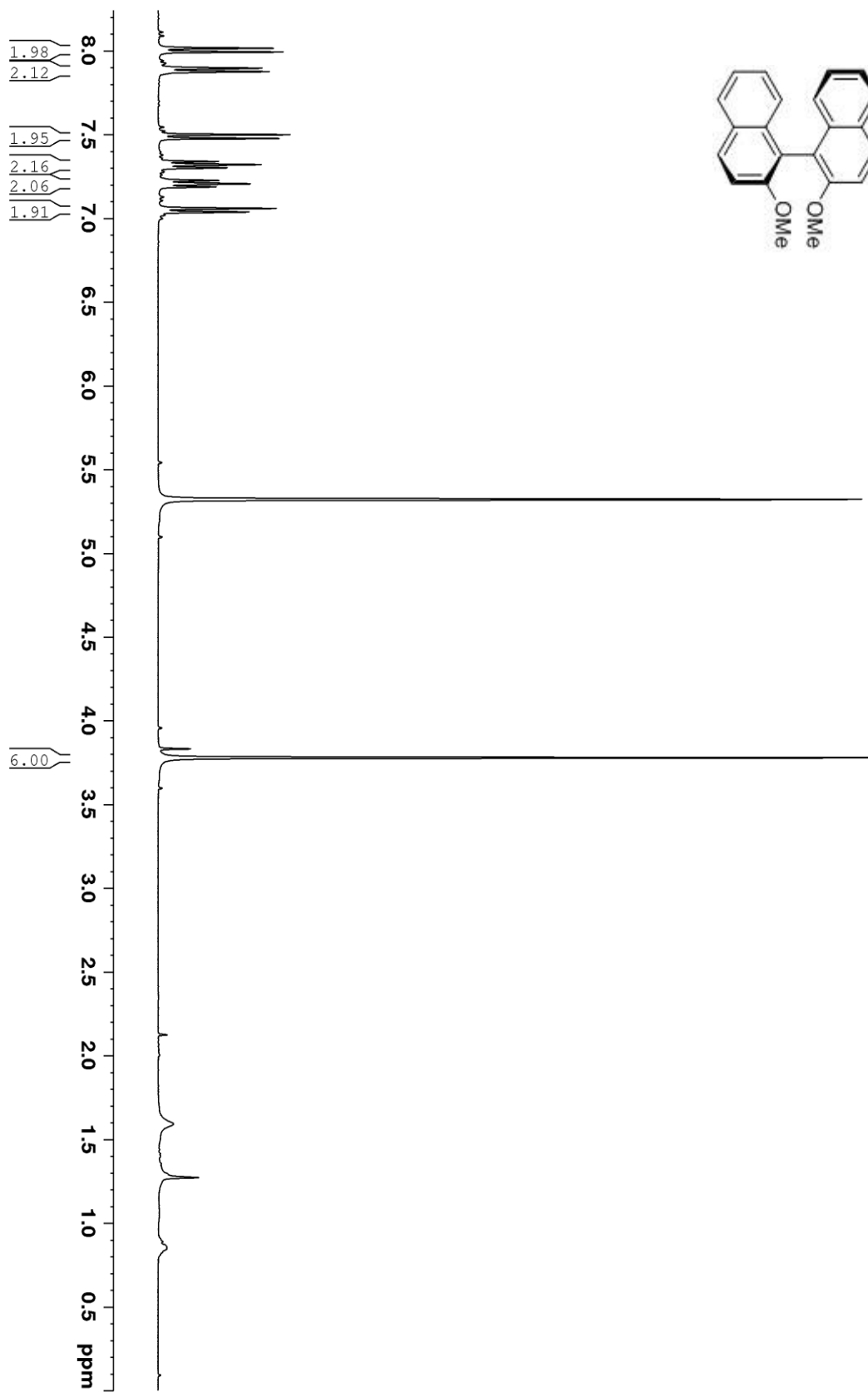


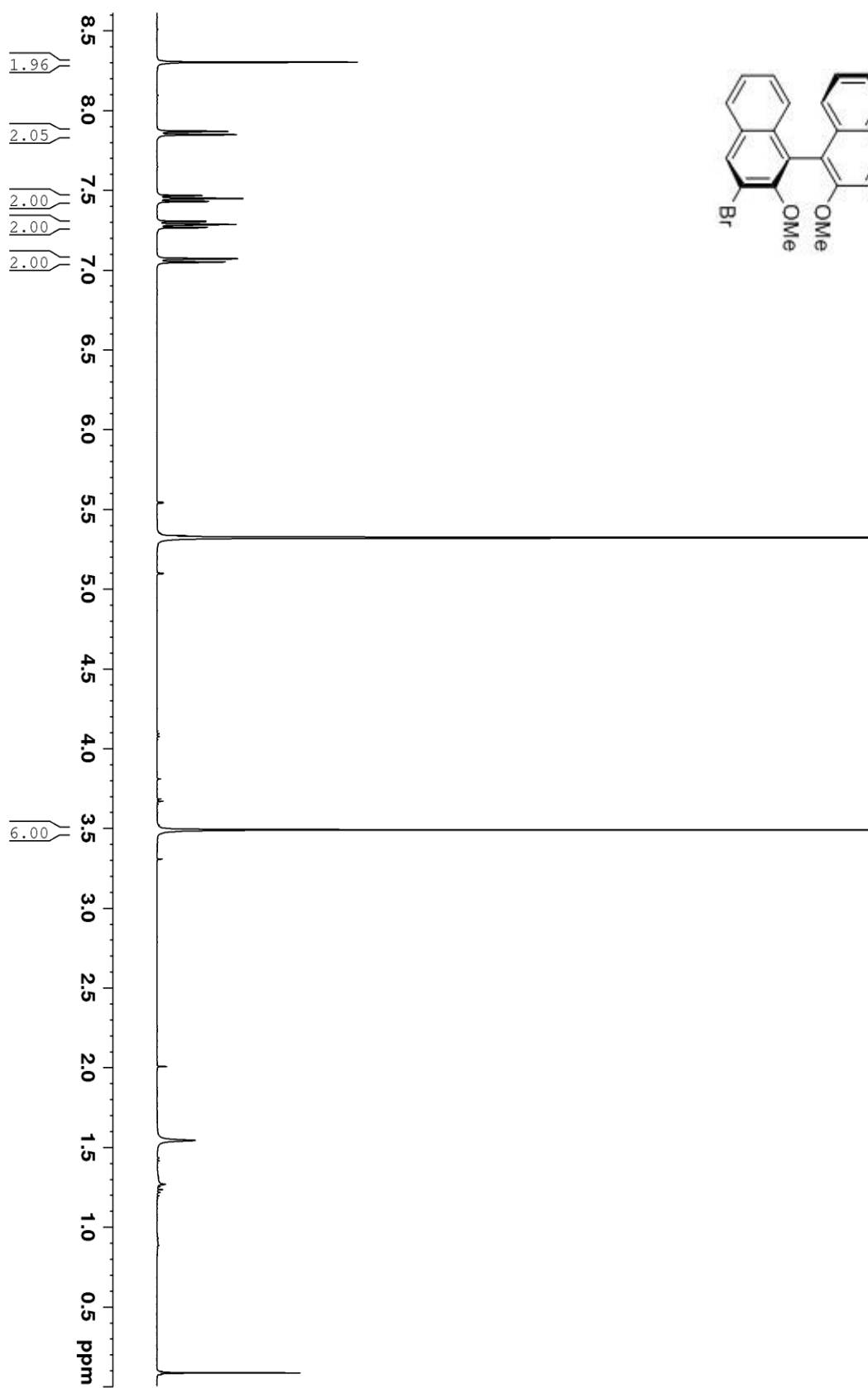
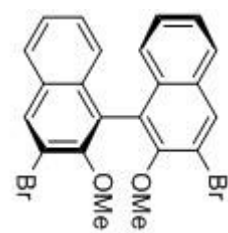


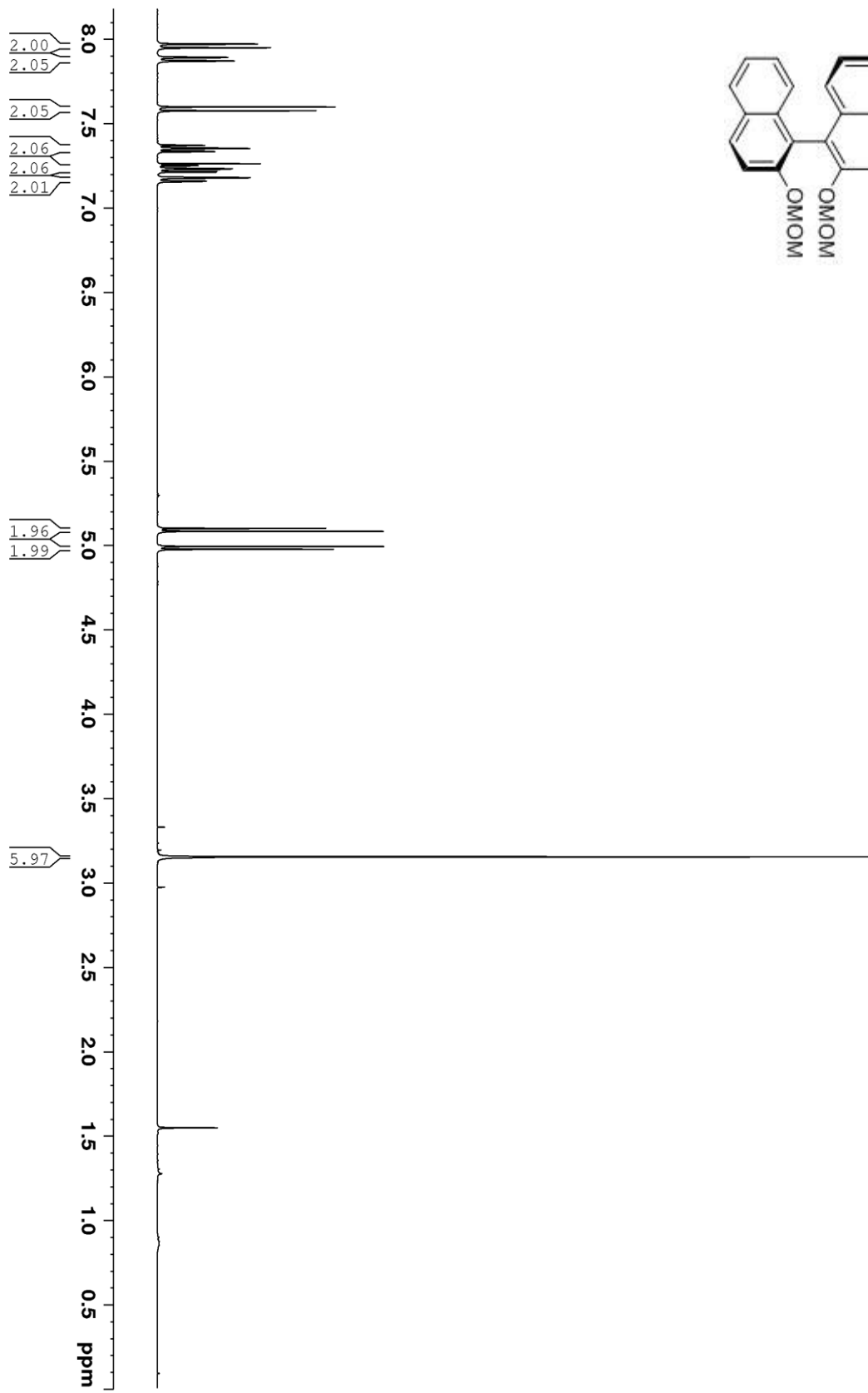
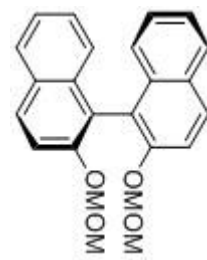


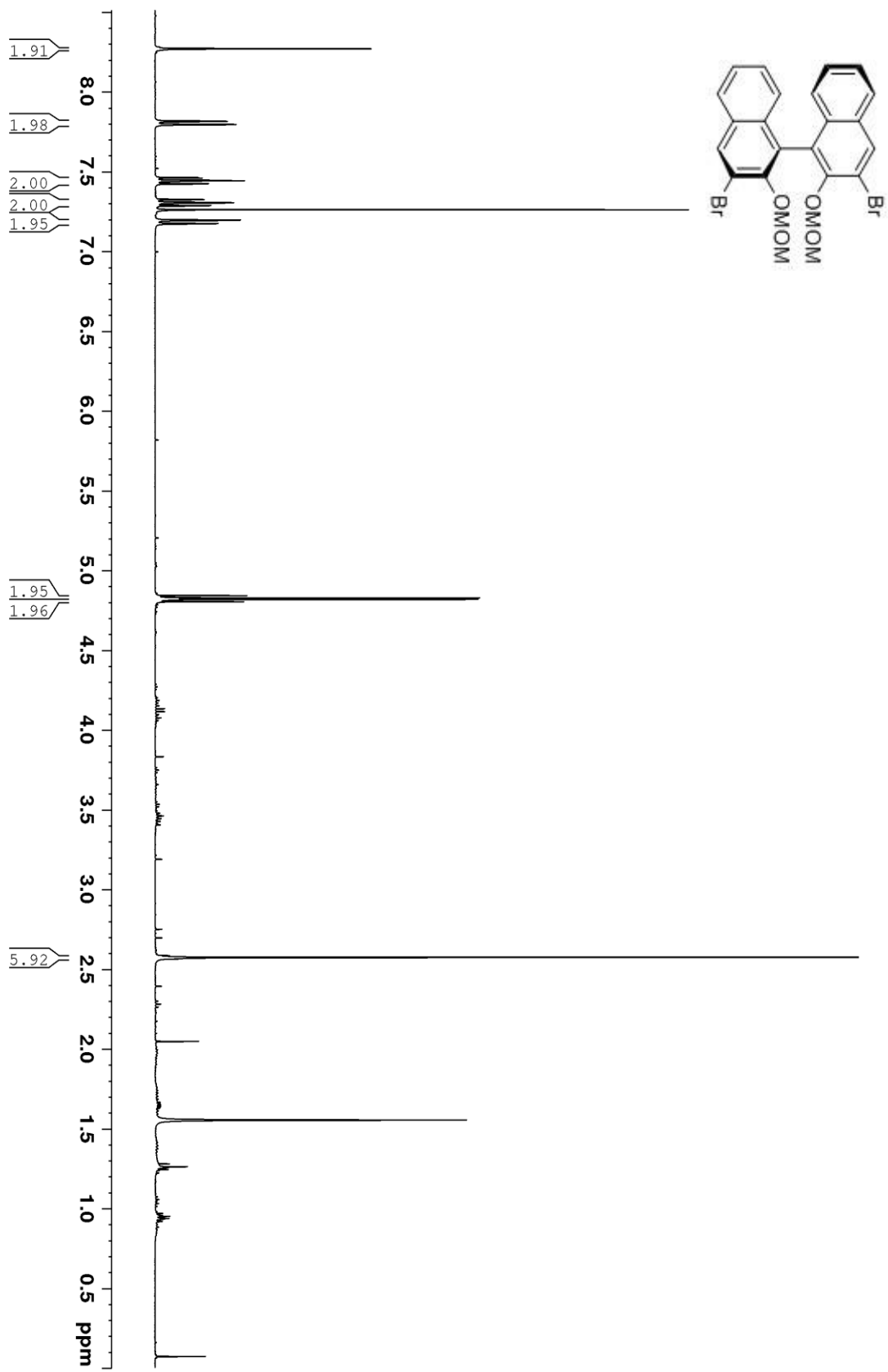




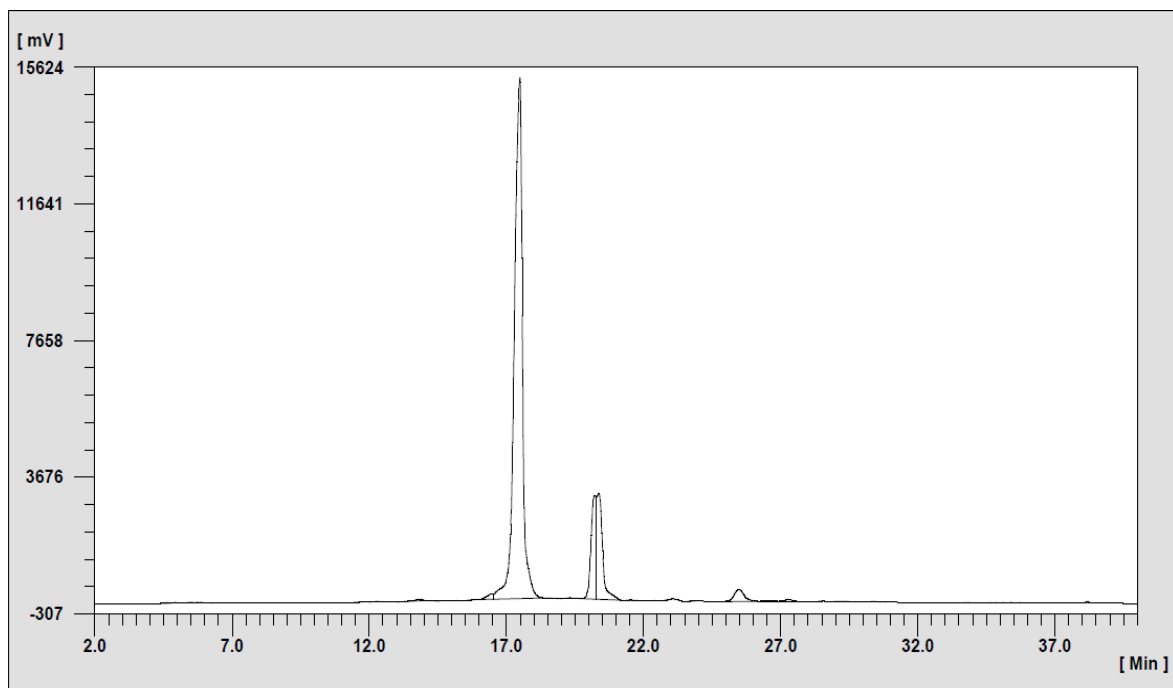
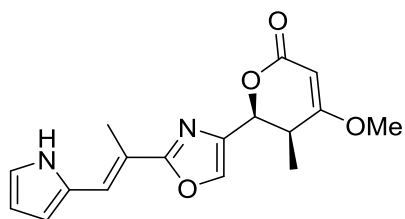




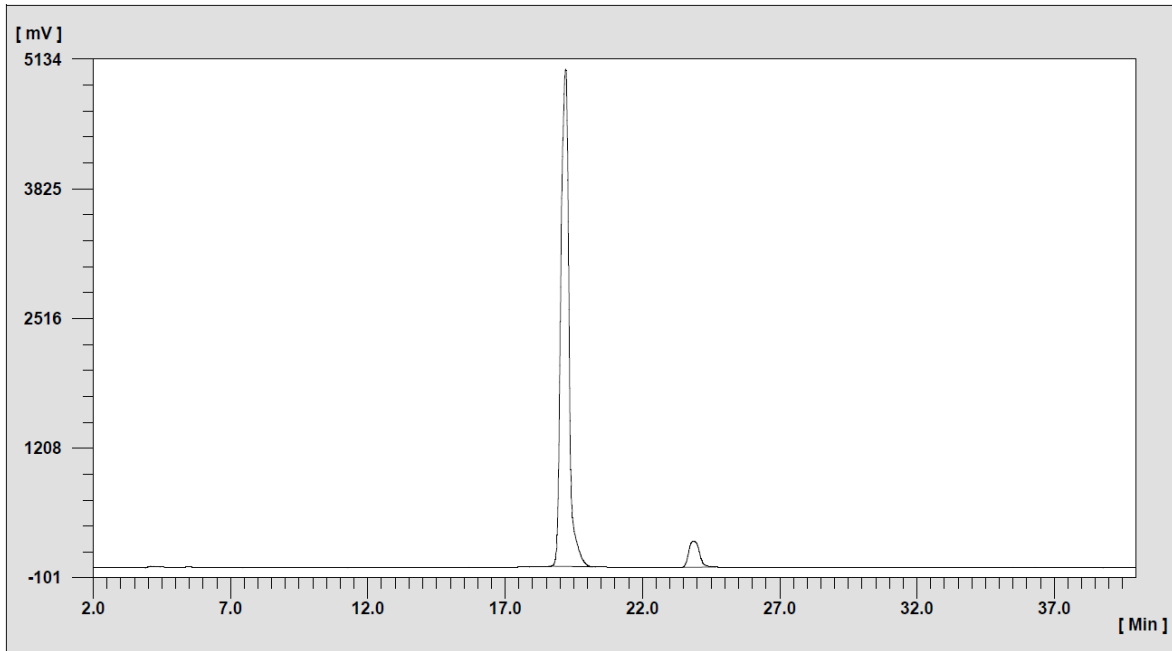
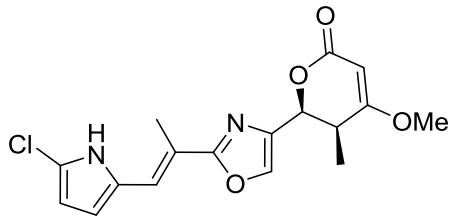




## 8 HPLC-Chromatogramme



Kanal	R <sub>t</sub>	Intensität [mV]	Integration
1 (220 nm)	17.48	15176.78	313697.30
1 (220 nm)	20.23	3013.28	39675.26



Kanal	R <sub>t</sub>	Intensität [mV]	Integration
1 (220 nm)	19.20	5030.24	102577.10
1 (220 nm)	23.83	260.96	7045.27

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und beraten haben.

Ein besonderer Dank gilt zunächst Herrn Professor Kalesse für die Unterstützung und Betreuung während der Anfertigung dieser Arbeit. Herrn Prof. Dr. rer. nat. Andreas Kirschning danke ich für die Übernahme des Koreferats. Weiterhin bedanke ich mich beim Vorsitzenden der Prüfungskommission Herrn Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Caro.

Für die ständige Diskussionsbereitschaft und Unterstützung bei den Projekten danke ich PD Dr. Martin Cordes (Doc Cordo).

Mein Dank gebührt den jetzigen und ehemaligen Mitarbeitern des Arbeitskreises für das großartige Arbeitsklima und die vielen privaten Zeitvertreibe. Besonders möchte ich mich bei Timo Hoffmann, Caroline Pooch, Dennis Lübken, Dominik Göppert, Bettina Werner und Daniel Lücke bedanken, die mir das ein oder andere Mal mit einem guten Rat zur Seite standen und auch einiges erdulden durften, auch wenn diese Personen mir die Bürde als Institutsratsmitglied auferlegten. Weiterhin danke ich DJ Yannick Linne und MC Göran Schulz, welche mir nicht nur als Praktikanten, sondern auch außerhalb des Labors die Zeit wie im Fluge vergehen ließen. Außerdem unserem kleinen Pumper Christoph Etling für die tolle Taxigeschichte. Für das Korrekturlesen meiner Arbeit danke ich Caroline Pooch, Christoph Etling, Daniel Lücke, Göran Schulz, Timo Hoffmann und Yannick Linne.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Mitgliedern der spektroskopischen Abteilung, vor allem Dr. rer. nat. Jörg Fohrer, Monika Rettstadt und Dagmar Körtje, die auch in der hektischen Phase meiner Laborzeit Zeit für meine Proben gefunden haben. Für die organisatorische Unterstützung gilt mein Dank Monika Griese, Christine Bartetzko und Ines-Britta Roloff.

Dr. rer. nat. Gerald Dräger, Roswitha Reichelt und Anne Schulz danke ich für die Hilfe bei den Analysen mittels Massenspektrometrie.

Mein größter Dank gebührt meinen Eltern und meinen Freunden, da diese mich auch in schweren Zeiten unterstützt und mich weiter angetrieben haben meine Arbeiten zu vollenden.

## LEBENS LAUF

### Persönliche Daten

Geburtstag	28. Oktober 1990
Geburtsort	Kostelec, Tschechische Republik
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig



### Berufserfahrung

10/2015 – 11/2018

Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für organische Chemie

**Leibniz Universität Hannover**

- Durchführung der Forschungsprojekte
- Prozessoptimierung im Rahmen der Projekte
- Konzeption und Durchführung von Seminaren zu den Themen Heterocyclen, Organokatalyse und Totalsynthesen
- Dokumentation des genauen Arbeitsablaufs und Auswertung der Ergebnisse
- Anwendung verschiedener Analysemethoden
- Erfassung und Auswertung der analytischen Daten
- Präsentation der Ergebnisse
- Betreuung von Abschlussarbeiten
- Aufsicht von Praktika in Bachelor- und Masterstudiengängen

### Akademischer Werdegang

10/2015 – aktuell

Promotion am Institut für organische Chemie bei Prof. Dr. rer. nat. Markus Kalesse

**Leibniz Universität Hannover**

- Promotion: "Die Totalsynthese von Pyrroazol B und Studien zur Totalsynthese von Meridamycin D"



# Swjatoslaw Niclas Rico Witte, M. Sc.

10/2013 – 09/2015

## Masterstudium Chemie

### Humboldt-Universität zu Berlin

- Abschluss: Master of Science (Note: 1,4)  
Masterarbeit: "Organokatalysierte Synthese von C-Glycosiden aus Methylketonen und ungeschützten, unaktivierten Pentosen" bei Prof. Dr. Rainer Mahrwald

10/2010 – 09/2013

## Bachelorstudium Chemie

### Humboldt-Universität zu Berlin

- Abschluss: Bachelor of Science (Note: 1,8)  
Bachelorarbeit: "Organokatalysierte Synthese von C-Glycosiden" bei Prof. Dr. Rainer Mahrwald

08/2003 – 05/2010

## Abiturient

### Gebrüder-Montgolfier-Schule

- Abschluss: Abitur (Note: 2,3)

## Weiterbildungen

01/2016 – 02/2018

## Leibniz Symposium

### Leibniz Universität Hannover

- Präsentationen besucht im Bereich Totalsynthese, Katalyse und Biomoleküle
- Poster

12/2016

## 9th International PhD Symposium Organized by the Helmholtz International Graduate School for Infection Research (GS-FIRE)

### Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig

- Präsentationen besucht im Bereich Infektionsforschung und Biomoleküle
- Poster

06/2015

## 16<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium: "Challenges in Bioorganic & Organic Chemistry"

### Berlin

- Präsentationen besucht im Bereich organische Synthese, Katalyse und Bioorganik
- Poster

# Swjatoslaw Niclas Rico Witte, M. Sc.

## weitere Kenntnisse

Sprachen	Deutsch (Muttersprache), Englisch (C1),
IT-Kenntnisse	MS Office (sehr gute Kenntnisse), Reaxys, Scifinder, TopSpin, MestreNova, ChemDraw
Analysenmethoden	NMR, IR, GC, HPLC, LC-MS zur Charakterisierung von asymmetrischer Synthese

## Publikationen und Poster

- 12/2019 Kenta Stier, Marek P. Checinski, Swjatoslaw N. R. Witte, Prof. Dr. Rainer Mahrwald, Matched/Mismatched Cases in Proline-Catalyzed Cascade Reactions with Carbohydrates: A Computational Insight into the Role of D- and L-Proline, *Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84*(3), 1201-1217
- 09/2017 Swjatoslaw N. R. Witte, Joachim J. Hug, Dr. Magalie N. E. Géraldy, Prof. Dr. Rolf Müller, Prof. Dr. Markus Kalesse, Biosynthesis and Total Synthesis of Pyrronazol B: a Secondary Metabolite from *Nannocystis pusilla*, *Chemistry A European Journal* **2017**, *23*(63), 15917-15921
- 12/2016 9<sup>th</sup> International PhD Symposium Organised by the Helmholtz International Graduate School for Infection Research (GS-FIRE) Poster: Studies Towards the Total Synthesis of the Pyrronazols
- 06/2015 16<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium: "Challenges in Bioorganic & Organic Chemistry" Poster: Organocatalyzed cascade-reactions to C-Glycosides
- 05/2015 Swjatoslaw N. R. Witte, Dr. Benjamin Voigt, Prof. Dr. Rainer Mahrwald, Amine-Catalyzed Cascade Reactions of Unprotected and Unactivated Carbohydrates: Direct Access to C-Glycosides, *Synthesis* **2015**, *47*(15), 2249-2255

Hannover, 26. März 2019

Swjatoslaw N. R. Witte