



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Totalsynthesen von Fungerin und strukturmodifizierten Analoga

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Daniel Przybyla

geboren in Nysa

Mainz, April 2015

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2015

II

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2010 bis April 2015 an der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Betreuung von
angefertigt.

Zusammenfassung

Es wurden drei Ansätze zur Totalsynthese von Fungerin verfolgt, dessen charakteristisches Strukturmerkmal ein *N*-methylierter in 4,5-Position disubstituierter Imidazolkern ist.

Zunächst wurde ein Syntheseweg eingeschlagen, bei dem die Bildung des Imidazolrings nach Marckwald erfolgte. Das hierfür benötigte α -Aminoketon wurde in einer konvergenten Synthesesequenz aus zwei Bausteinen zusammengesetzt. Die anschließende Ringschlussreaktion mit Kaliumthiocyanat lieferte ein Thioimidazolderivat, welches erfolgreich zum angestrebten Zielmolekül entschweifelt werden konnte. Die Gesamtausbeute betrug 8,1 % über sieben Stufen.

In einem zweiten Syntheseweg wurde ein in 4- und 5-Position orthogonal geschütztes Imidazolderivat synthetisiert, um eine höhere Flexibilität bei geplanten Strukturvariationen der Seitenketten zu erreichen. Nach sequentieller Entschützung und Funktionalisierung sollten verschiedene Substituenten angebracht werden. Die Bildung des Imidazolkerns erfolge über eine Kondensationsreaktion von Methylamin mit einem *N*-formylierten α -Aminoketon, welches über eine Claisen-Kondensation erhalten wurde. Die zur Einführung der C5-Seitenkette geplante Grignard- bzw. Schlosser-Fouquet-Kupplung erwies sich als nicht zuverlässig reproduzierbar.

In der Folge wurde in einer dritten Synthesesequenz ein Imidazolderivat mit zwei unterschiedlichen Anknüpfungspunkten in 4- und 5-Position synthetisiert. Dadurch war es möglich über Julia-Kocienski Olefinierungen verschiedene Seitenketten in 5-Position anzubringen. In 4-Position erfolgte die Einführung über Heck-Kupplungen. Insgesamt konnten so, neben Fungerin, noch sieben weitere Fungerin-derivate erhalten werden.

Abstract

Three different approaches for the total synthesis of fungerin, which possesses an *N*-methylated 4,5-disubstituted imidazole core as its characteristic structural element, have been studied.

Initially a synthesis route was followed which used a Marckwald synthesis for the construction of the imidazole core. The therefore needed α -aminoketone was composed in a convergent synthesis of two building blocks. The following ring closing reaction with potassium thiocyanate delivered a thioimidazole derivative, which was successfully desulfurized to the target molecule. The overall yield was 8.1 % over seven steps.

Afterwards an imidazole derivative was synthesized which was orthogonally protected in 4- and 5-position to gain more flexibility in terms of planned structural variations of the side chains. After sequential deprotection and functionalization different substituents should be introduced. The formation of the imidazole core was accomplished by a condensation reaction of methylamine with a *N*-formylated α -aminoketone, that was synthesized via a Claisen-Condensation. Unfortunately the Grignard- or Schlosser-Fouquet couplings proved to be not reproducible for the introduction of different side chains in 5-position.

Therefore another imidazole derivative was synthesized with two different attachment points in the 4- and 5-position during a third synthesis route. It was possible to introduce different side chains via Julia-Kocienski olefination reactions in 5-position and via Heck reaction in 4-position. Altogether seven different fungerin derivatives could be synthesized in this way beside fungerin itself.

Inhaltsverzeichnis

	1
1. Allgemeiner Teil	1
1.1 Fungizide und Antimykotika	1
1.2 Antifungale Wirkstoffklassen und ihre Wirkmechanismen	1
1.2.1 Strobilurine	1
1.2.2 Polyene	2
1.2.3 Azole	3
1.3 Resistenzentstehung und Resistenzmechanismen bei Pilzen	4
1.3.1 Verringerung der intrazellulären Anreicherung der Azole	4
1.3.2 Mutation des Targets	5
1.3.3 Überexpression des Zielenzym	5
1.3.4 Alternative Biosynthese von Sterolen	5
1.4 Fungierine	5
1.4.1 Entdeckung	5
1.4.2 Biologische Eigenschaften der Fungierine	6
1.4.3 Wirkmechanismen des Fungierins	7
1.5 Erste Fungierin Totalsynthese	9
1.6 Synthesestrategien für <i>N</i> -methylierte Imidazole	10
1.6.1 Regioselektive <i>N</i> -Alkylierungen	10
1.6.2 Polyfunktionalisierungen über Halogen-Metall Austauschreaktionen	11
1.6.3 Direkte Übergangsmetall-katalysierte Arylierungen des Imidazolkerns	12
1.7 Aufgabenstellung	13
2. Spezieller Teil	15
2.1 Lineare Totalsynthese von Fungierin	15
2.1.1 Retrosynthese	15
2.1.2. Synthese von α -Aminoketonen	16
2.1.3. Imidazolsynthesen nach Marckwald	19
2.1.4 Zusammenfassung und Ausblick	20
2.2 Konvergente Fungierinsynthese I	23
2.2.1 Retrosynthese	23
2.2.2 Synthesen von <i>N</i> -formylierten α -Aminoketonen	24
2.2.3 Synthese des Schlüsselintermediats	26

2.2.4	Installation der C5-Seitenkette	27
2.2.5	Suche alternativer Abgangsgruppen und Knüpfungsmethoden	29
2.2.6	Installation der C4-Seitenkette	32
2.2.7	Zusammenfassung und Ausblick	33
2.3.	Konvergente Fungersynthese II	35
2.3.1	Retrosynthese	35
2.3.2	Synthese eines zweiten Bromierungsvorläufers	36
2.3.3	Bromierungen mit NBS I	36
2.3.4	Wittig-Homologisierungen	37
2.3.5	Bromierungen mit NBS II	38
2.3.6	Julia-Kocienski-Olefinierungen	39
2.3.7	Heck-Kupplungen	42
2.3.8	Zusammenfassung und Ausblick	43
2.4	Fazit	46
2.5	Synthese von Prolinscaffolds	48
2.5.1	Einleitung	48
2.5.2	Zielsetzung und Retrosynthese	48
2.5.3	Aromatische Azide	49
2.5.4	Scaffoldsynthesen über Click-Reaktionen	50
2.5.5	Konvergente Scaffoldsynthese	51
2.5.6	Zusammenfassung und Ausblick	53
3.	Experimenteller Teil	55
3.1	Analytische Methoden	55
3.1.1	^1H -NMR-Spektroskopie	55
3.1.2	^{13}C -NMR-Spektroskopie	55
3.1.3	Massenspektrometrie	55
3.1.4	Polarimetrie	55
3.1.5	Infrarotspektrometrie	56
3.1.6	Schmelzpunkte	56
3.2.	Chromatografie	56
3.2.1.	Säulenchromatografie	56
3.2.2.	HPLC	56
3.2.3.	Dünnschichtchromatografie	56
3.3.	Präparative Verfahren und Reagenzien	57

3.3.1. Lösungsmittel und verwendete Reagenzien	57
3.3.2. Präparative Methoden	57
3.4 Synthesevorschriften	58
3.4.1 Lineare Syntheseroute	58
3.4.2 Konvergente Syntheseroute I	70
3.4.3 Konvergente Syntheseroute II	83
3.4.4 Scaffoldsynthesen	101
4. Abkürzungsverzeichnis	110
5. Literaturverzeichnis	111

1. Allgemeiner Teil

1.1 Fungizide und Antimykotika

Der Bedarf an neuen Fungiziden für die landwirtschaftliche Anwendung bzw. Antimykotika für die medizinische Nutzung, insbesondere nach solchen mit einem neuen Wirkmechanismus, ist heute so groß wie selten zuvor. Vor allem die Behandlung von systemischen Mykosen in der Medizin, die gehäuft bei Patienten mit einem stark geschwächten Immunsystem auftreten, sei es durch Krankheit (HIV) oder durch medikamentöse Behandlung (Zytostatikagabe bei der Tumorbehandlung, Immunsuppressoren nach Organtransplantationen), stellt heutzutage eine immer größere Herausforderung dar.¹ Bemerkenswert ist die hohe Mortalität bei manifesten Pilzinfektionen bei diesen Patientengruppen. Die Prognose einer Mortalität liegt für Krebspatienten bei Infektionen mit *Aspergillus*-, *Fusarium*-, *Trichosporon*- oder *Mucor*arten über 80 %.² Die größten Probleme bei der Behandlung solcher Erkrankungen stellen dabei die teilweise hohe Toxizität der Medikamente für den Patienten sowie die immer häufiger auftretenden Resistenzen gegen die verfügbaren antifungalen Wirkstoffe dar. Die molekularen Mechanismen für die Entstehung solcher Resistenzen sind sehr vielfältig und werden im Folgenden genauer erläutert.

Auch in der Landwirtschaft wird die Bekämpfung phytopathogener Pilze immer problematischer, da hier meist große Anbauflächen mit nur einer Pflanzenkultur bepflanzt werden. Solche Monokulturen sind besonders anfällig für Pilzinfektionen, da sich die Erreger durch die enge Bepflanzung besonders leicht und schnell auf die gesamte Kultur ausbreiten können. Dies kann zu erheblichen Ertragseinbußen und folglich zu einem wirtschaftlichen Schaden für den betroffenen Landwirt führen, wenn keine entsprechenden Maßnahmen getroffen werden.

1.2 Antifungale Wirkstoffklassen und ihre Wirkmechanismen

Im Folgenden werden drei fungizide Wirkstoffklassen vorgestellt und ihre Wirkmechanismen erläutert.

1.2.1 Strobilurine

Diese Wirkstoffklasse leitet sich von den erstmals 1977 aus Kulturen des Kiefernzapfenrübblings *Strobilurius tenacella* isolierten Naturstoffen Strobilurin A und B (Abbildung 1) ab.³ Die erfolgreiche Strukturaufklärung und die Synthesen erfolgten im Jahr 1984.⁴ Das Interesse an den isolierten Verbindungen wurde durch deren fungizide Eigenschaften geweckt, die sie nach ihrer Entdeckung zeigten. Mittlerweile konnte eine große Vielzahl weiterer natürlicher Strobilurine aus unterschiedlichen Pilzarten isoliert werden. Alle natürlichen Strobilurine besitzen eine β -Methoxyacrylatgruppe als gemeinsames Strukturelement, welches auch für die biologische Wirkung eine entscheidende Rolle spielt (Pharmakophor). Die Frage nach dem molekularen Wirkmechanismus der Strobilurine geht mit der Frage einher, wie die wirkstoffproduzierenden Pilze diesem entgehen können. Untersuchungen zeigten, dass Strobilurine die Atmung der Pilze hemmen. Als Wirkort wurde der mitochondriale bc_1 -Komplex identifiziert. Strobilurine binden reversibel an der sogenannten Q_0 -Seite von Cytochrom b. Dadurch wird der Elektronentransport zwischen Cytochrom b und Cytochrom c_1 blockiert. Als Folge bricht der Energiehaushalt des Pilzes durch den Mangel an ATP zusammen.⁵

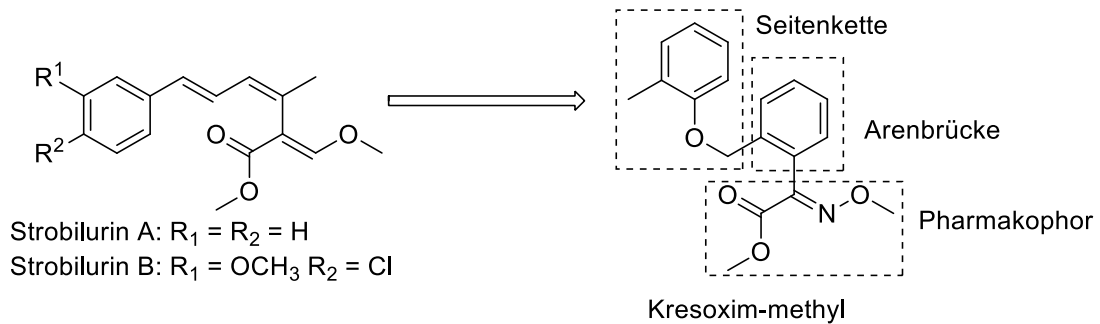


Abbildung 1 Die natürlichen Strobilurine A und B, sowie das daraus abgeleitete Derivat Kresoxim-methyl

Die Toxin produzierenden Pilze selbst sind durch eine Mutation im Zielprotein, welche die Bindung des Toxins unmöglich macht, geschützt.⁶ Das ebenfalls in Abbildung 1 dargestellte Kresoxim-methyl ist ein von der BASF SE entwickeltes Strobilurin-Fungizid für den landwirtschaftlichen Gebrauch.⁷ Die Leitstruktur wurde unter verschiedenen Aspekten abgeändert. So wurde im Pharmakophor die Enolethergruppe durch eine Oximethereinheit ersetzt. Die Phenoxyseitenkette ist mittels einer Arenbrücke (Phenyleneinheit) anstelle der ursprünglichen Dieneinheit mit dem Pharmakophor verbunden.

1.2.2 Polyene

Das Amphotericin B (Abbildung 2), welches vom Actinobacterium *Streptomyces nodosum* produziert wird, stellt den Hauptvertreter dieser Wirkstoffklasse dar. Es handelt sich um ein 38-gliedriges Polyen-Makrolakton, an das ein Aminozuckerrest kovalent gebunden ist. Amphotericin B bindet selektiv und irreversibel an Sterole (vor allem an das Ergosterol) der Zellmembran von Pilzen.⁸ Als Folge dieser Interaktion bilden sich transmembrane Poren aus. Dies führt zu einer gesteigerten Permeabilität der Zellwand gegenüber kleinen Molekülen und Ionen, was zur Schädigung der Zelle und schließlich auch zum Tod führen kann.⁹ Vor der Einführung der Azole galt Amphotericin lange als der „Goldstandard“ bei der Behandlung systemischer Mykosen. Dies lag vor allem daran, dass Resistenzen gegenüber dem Wirkstoff sehr selten sind. Vermutlich sind viele Veränderungen notwendig, um die komplexen Wechselwirkungen des Antimykotikums mit der Zellmembran zu unterbinden.

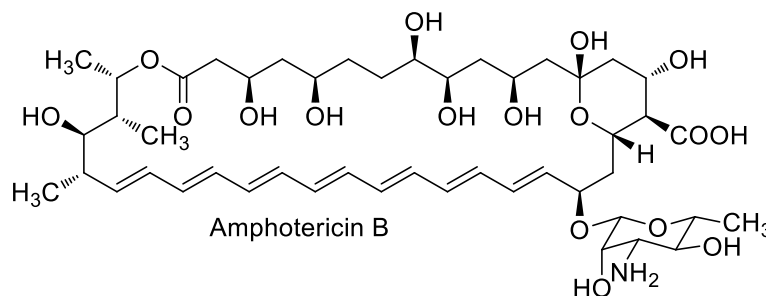


Abbildung 2 Chemische Struktur des antifungalen Wirkstoffs Amphotericin B

Die großen Nachteile des Wirkstoffs bei der Anwendung am Menschen sind jedoch die schweren Nebenwirkungen, wie z. B. Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Atemnot und Nierenversagen, die während der Behandlung auftreten können. Die geringe absolute Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs bei oraler Gabe, welche auf die geringe Wasserlöslichkeit des Moleküls zurückzuführen ist, macht die intravenöse Applikation nötig und stellt ein weiteres Problem dar.¹⁰ Zwar konnte durch die liposomale Einbettung des Wirkstoffs eine neue Darreichungsform mit einem viel geringeren Nebenwirkungsprofil entwickelt werden, die Behandlungskosten stiegen durch diese Maßnahme jedoch um das 30-60fache an.¹¹

1.2.3 Azole

Während Strobilurinfungizide nur in der Landwirtschaft und Amphotericin nur in der Medizin eingesetzt wird, werden Azole in beiden Bereichen als antifungale Wirkstoffe verwendet. Als pharmakophore Einheit verfügen alle Azole über einen Imidazol- oder Triazolring. In Abbildung 3 sind exemplarisch zwei Vertreter der Wirkstoffklasse dargestellt: Ketoconazol und Tebuconazol. Ketoconazol war das erste Azolderivat, welches gegen systemische Mycosen eingesetzt wurde. Heute wird es jedoch kaum noch verwendet, da neuere Azol-Antimykotika auf dem Markt sind, die weniger Nebenwirkungen aufweisen. Tebuconazol wird unter dem Handelsnamen Folicur® von der Bayer CropScience Deutschland GmbH vertrieben und vor allem beim Rapsanbau verwendet.¹² In der Landwirtschaft werden Azolfungizide häufig als DMI (Demethylase Inhibitoren) bezeichnet, was auf den molekularen Wirkmechanismus dieser Wirkstoffklasse zurückzuführen ist. Azole greifen in die Ergosterolbiosynthese von Pilzen ein, indem sie die Lanosterol-14 α -Demethylase, eine mikrosomale Cytochrom P450 Monooxygenase, hemmen.¹³

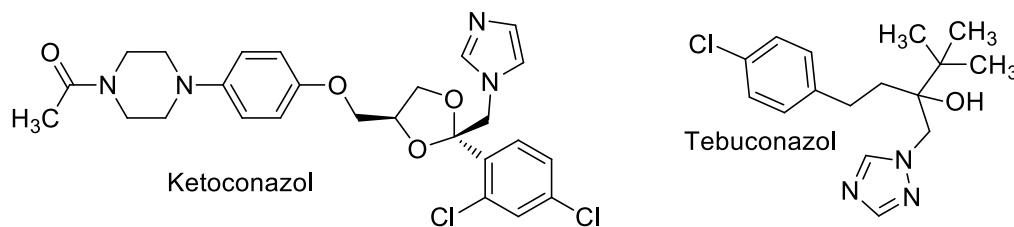


Abbildung 3 Ketoconazol und Tebuconazol - Zwei Vertreter aus der antifungalen Wirkstoffklasse der Azole

Dieses Enzym katalysiert die oxidative Demethylierung der Methylgruppe an der 14 α -Position des Lanosterols (Abbildung 4). Essentiell für die Wirkung ist der Imidazol- bzw. Triazolring. Über einen der in diesen Heterozyklen vorhandenen Stickstoffe bindet der Wirkstoff an das Eisenzentralatom des im katalytischen Zentrum des Enzyms enthaltenen Häms. Die so koordinativ gebundenen Azole verhindern kompetitiv die Anlagerung des zu oxidierenden Substrats Lanosterol.¹⁴ Als Folge kommt es zu einer Verarmung an Ergosterol in der Zellmembran. Stattdessen werden vermehrt untypische Sterole in der Zelle gebildet, vor allem 14 α -Methyl-ergosta-8,24(28)-dien-3 β ,6 α -diol (14 α -Methyl-3,6-diol). Durch den vermehrten Einbau dieses Sterols in die Zellmembran wird eine letale Störung der Membranfunktion hervorgerufen. Die Ursache liegt in der polaren 6-OH Gruppe des Diols, welche eine störende Wechselwirkung mit den Phospholipiden der Membran bewirkt.

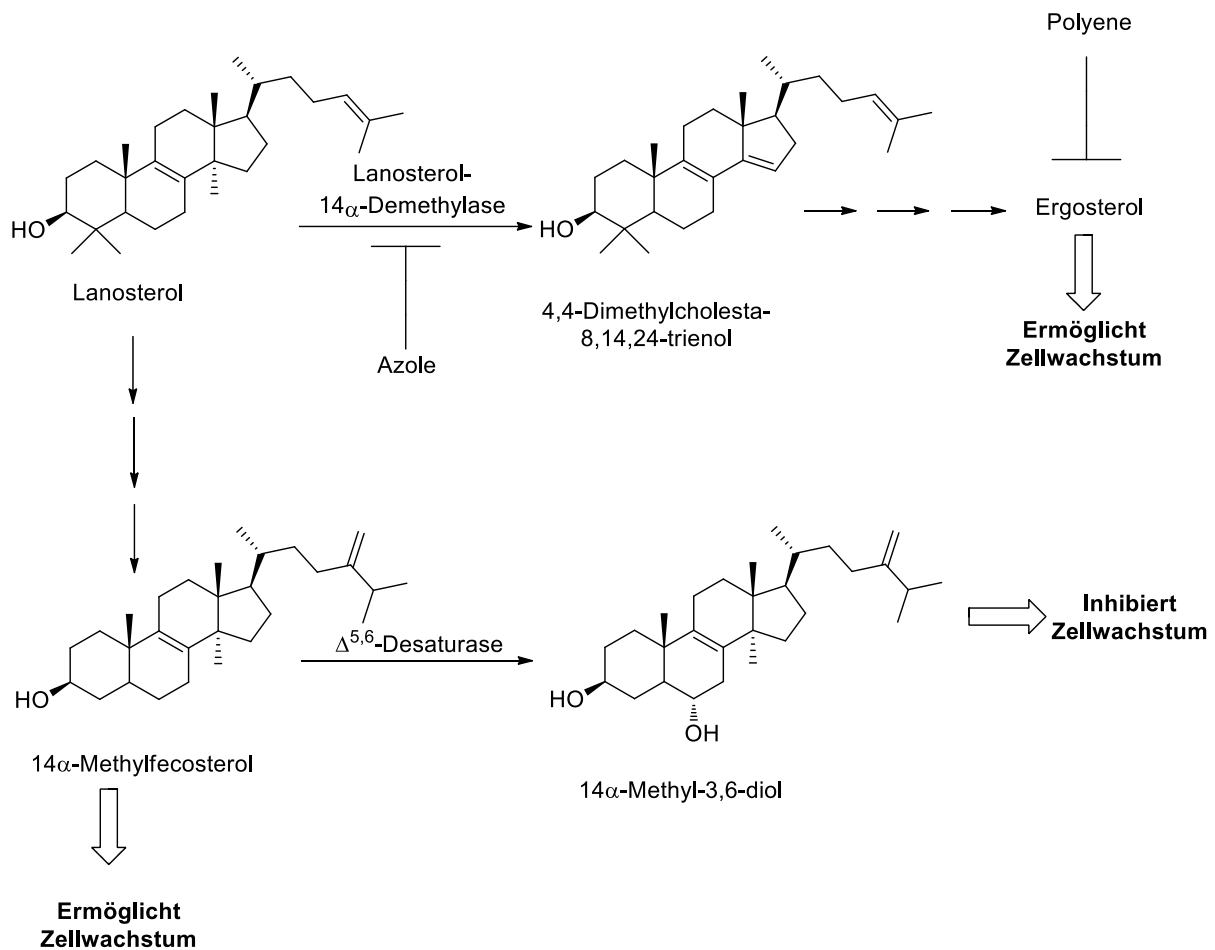


Abbildung 4 Wirkweise der Azolfungizide auf die Ergosterolbiosynthese in Pilzen

1.3 Resistenzentstehung und Resistenzmechanismen bei Pilzen

Die Resistenzbildungen bei pflanzenpathogenen Pilzen gegenüber Fungiziden und bei humanpathogenen Pilzen gegenüber Antimykotika treten immer häufiger auf. Verschiedene Mechanismen können dafür verantwortlich sein, dass Pilze unempfindlich gegenüber Wirkstoffen werden. Diese sollen am Beispiel der Azolfungizide genauer erläutert werden.^{15,16,17}

1.3.1 Verringerung der intrazellulären Anreicherung der Azole

Die intrazelluläre Anreicherung der Azole ist ein essentieller Faktor für ihre Wirksamkeit, da sie hier, wie viele andere Wirkstoffklassen auch, ihren Angriffsort besitzen. Zwei wesentliche Mechanismen können dazu beitragen, die intrazelluläre Konzentration an Wirkmolekülen zu verringern. Zum einen kann die Plasmamembran durch eine Veränderung ihrer Zusammensetzung ihre Barrierefunktion erhöhen, sodass Azole nicht mehr in die Zellen eindringen können. Zum anderen, und hierbei handelt es sich um die häufigere Variante, kommt es zu einer Überexpression an sogenannten Effluxpumpen, die unter Energieverbrauch der Zelle aktiv den jeweiligen Wirkstoff wieder aus der Zelle pumpen.

1.3.2 Mutation des Targets

Mutationen im Target selbst können die Affinität der Azole soweit herabsetzen, dass sie unempfindlich gegenüber dem Wirkstoff sind. Meistens handelt es sich dabei um den punktuellen Austausch einer Aminosäure. Im Falle der Azole treten solche Mutationen gehäuft in der Häm-Bindungsdomäne auf, also an dem Ort an dem sowohl das Substrat als auch die Azole binden. Durch eine Mutation in diesem Bereich des Moleküls kann sich entweder die Position des Häms soweit verändern, dass das zentrale Eisen Atom, an welches die Azole normalerweise binden, von diesen nicht mehr erreicht werden kann, oder die Mutation bewirkt eine Veränderung in der Umgebung des Häms, was ebenfalls eine verringerte Affinität nach sich zieht.

1.3.3 Überexpression des Zielenzym

Neben einer strukturellen Mutation im Zielprotein selbst kann auch eine verstärkte Expression des nativen Enzyms zu einer Resistenz führen. Durch die verstärkte Expression an Targetenzymen erhöht sich deren intrazelluläre Konzentration, so dass diese nicht mehr ausreichend durch die vorhandene intrazelluläre Menge an Wirkstoffmolekülen inhibiert werden kann.

1.3.4 Alternative Biosynthese von Sterolen

Die eigentlich schädliche Wirkung der Azole auf das Pilzwachstum stellt nicht die Inhibierung des Zielenzym selbst, sondern die in der Folge damit verbundene Anhäufung atypischer Sterole dar. Von besonderer Bedeutung ist dabei das erwähnte 14α -Methyl-3,6-diol. Untersuchungen haben gezeigt, dass Pilze, die dieses Sterol aufgrund einer Mutation im Enzym 14α -Methylfecosterol- $\Delta^{5,6}$ -Desaturase nicht bilden können, resistent gegen diese Wirkstoffklasse sind.¹⁸ Das nun alternativ gebildete 14α -Methylfecosterol ermöglicht wiederum auch ohne Ergosterol das Überleben der Zelle. Die möglichen Resistenzmechanismen, die bei Pilzen eine Rolle spielen, wurden am Beispiel der Azole erläutert. Sie können aber auch so oder in ähnlicher Form bei jeder anderen Wirkstoffklasse antifungaler Wirkstoffe auftreten.¹⁹

1.4 Fungierine

1.4.1 Entdeckung

Fungierin **1** wurde erstmals von Y. Kato *et al.*²⁰ aus einer Fusarienart isoliert, welche auf Halmen von *Miscanthus sacchariflorus* (eine Grasart aus der Familie der Süßgräser) gefunden wurde. Die in Abbildung 5 dargestellte Struktur des Fungierins ist durch verschiedene NMR-Experimente als 3-[1-Methyl-5-(3-methyl-2-butenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]-2(*E*)-propensäuremethylester **1** verifiziert worden. Visoltricin wurde von A. Visconti *et al.*²¹ unabhängig aus *Fusarium tricinctum* isoliert und die Struktur wurde als 3-[1-Methyl-4-(3-methyl-2-butenyl)-1*H*-imidazol-5-yl]-2(*E*)-propensäuremethylester **2** aufgeklärt. Es handelt sich also um ein Positionsisomer an der *N*-Methyl Position zu **1**. Eine neuere synthetische Untersuchung hat jedoch gezeigt, dass es sich bei dem isolierten Naturstoff ebenfalls um Fungierin handelte, so dass die Struktur von Visoltricin revidiert werden musste.²² Damit sind auch die beschriebenen biologischen Eigenschaften des Visoltricens dem Fungierin zuzuschreiben. Visoltricin selbst konnte bislang nicht sicher als Naturstoff identifiziert werden.

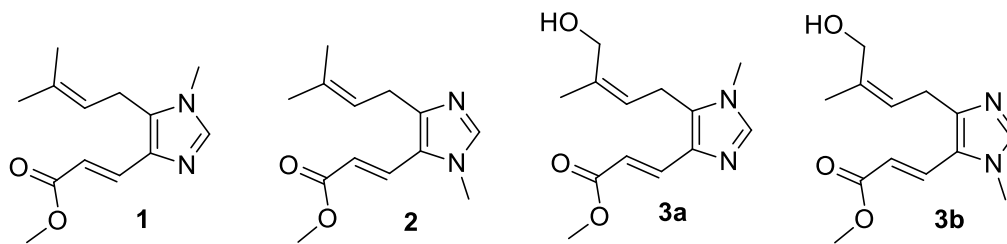


Abbildung 5 Chemische Struktur der verschiedenen Fungine

S. Omura *et al.*²³ isolierten die beiden neuen insektiziden Antibiotika Hydroxyfungerin A (**3a**) und B (**3b**) zusammen mit Fungerin aus dem entomopathogenen Pilzstamm *Metarhizium sp.* FKI-1079. Zur Strukturaufklärung dienten auch hier umfangreiche NMR-Experimente. Zu bemerken ist, dass die Stellung des *N*-Methylsubstituenten am Imidazolring von Hydroxyfungerin B dieselbe ist wie die des Visoltricins. Es ist also nicht ausgeschlossen, dass auch Visoltricin von Pilzen produziert wird, bisher aber noch nicht isoliert werden konnte.

Des Weiteren wurde Fungerin von B. Schulz *et al.*²⁴ aus einer *Microascus sp.* isoliert, die auf einem Meeresschwamm gefunden wurde.

In einer aktuellen Untersuchung von T. Nihira *et al.*²⁵ konnte Fungerin aus einem ebenfalls entomopathogenen Pilzstamm von *Metarhizium anisopliae* isoliert werden.

1.4.2 Biologische Eigenschaften der Fungine

Eine ganze Reihe von Untersuchungen wurde zu unterschiedlichen biologischen Aktivitäten des Funginins durchgeführt. Bei Untersuchungen des NCI zeigte Fungerin eine zytotoxische Aktivität gegenüber sechs von insgesamt 60 getesteten Tumorzelllinien.²⁶ Die IC_{50} -Werte lagen dabei in einem Bereich von 10^{-6} bis 10^{-5} M.

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit von Fungerin zu Pilocarpin (Abbildung 6) (beide Moleküle enthalten einen *N*-Methylimidazolring), welches als Miotikum bei der Behandlung des Glaukoms eingesetzt wird, wurde Fungerin auf seine miotischen Eigenschaften hin am Kaninchenauge untersucht; mit einem positiven Ergebnis. So wurde ein miotischer Effekt erzielt, der ca. 70 % dem des Pilocarpins entsprach, jedoch länger anhält.²⁷

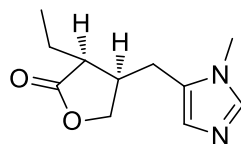


Abbildung 6 Das als Miotikum in der Augenheilkunde eingesetzte Alkaloid Pilocarpin

Fungerin sowie die beiden Hydroxyfungine A und B verfügen über eine starke insektizide Aktivität gegenüber dem Salzwasserkrebs *Artemia salina*²⁸ sowie nematizidische Eigenschaften gegenüber dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*²⁹, wobei Fungerin stets die potenteste Substanz mit dem jeweils geringsten MIC-Wert war. Alle drei Substanzen wurden auch auf mögliche antimikrobielle Eigenschaften hin getestet. Die Ergebnisse fielen jedoch negativ aus.

Weiterhin zeigte Fungerin antimykotische Eigenschaften^{20,25} gegen:

- *Penicillium chrysogenum* (12,5) * gehört zur Pilzgattung der Penicillien, die zu den Schimmelpilzen gehören. Es handelt sich dabei um einen weit verbreiteten Schimmelpilz, der vor allem bei der Antibiotikaproduktion eine wichtige Rolle spielt.
- *Colletotrichum lagenarium* (25) ist Auslöser der Brennfleckenkrankheit die vor allem bei Erbsen, Bohnen, Gurken und Kürbissen auftritt.
- *Alternaria mali* (50) befällt hauptsächlich die Blätter von Apfelbäumen und schädigt diese stark.
- *Pyricularia oryzae* (50) ist der Erreger des Reisbrandes und befällt wichtige Nutzpflanzen wie Weizen, Reis und Gerste.
- *Aphanomyces cochlioides* verursacht bei Gemüsesorten wie Spinat, Mangold und Zuckerrüben Wurzelfäule, die das Absterben der kompletten Pflanze nach sich zieht.
- *Phytophthora sojae* infiziert das Wurzelwerk und Stängel von Sojabohnen. Er gilt als eine der Hauptursachen für Ernteauffälle.

Wie schon aus den beschriebenen Eigenschaften ersichtlich handelt es sich bei den fünf zuletzt genannten Pilzen um landwirtschaftlich bedeutende Pflanzenpathogene, die bis heute nur schwer unter Kontrolle gehalten werden können.

1.4.3 Wirkmechanismen des Fungerin

Über Fungerin sind zwei verschiedene Wirkmechanismen bekannt. So ist der miotische Effekt, anders als beim Pilocarpin, welches ein reiner Agonist an muscarinischen Rezeptoren ist, wohl auf eine Inhibierung der Acetylcholinesterase zurückzuführen. Fungerin zeigte bei Untersuchungen keinerlei agonistische Aktivität am muscarinischen Rezeptor. Dies führte zu der Annahme, dass Fungerin eine indirekte cholinerge Aktivität besitzen müsse, die auf die Inhibierung von Acetylcholinesterasen zurückzuführen sei. Verschiedene *in vitro* Assays bestätigten diese Annahme. So konnte eine reversible, gemischt kompetitive Hemmung der Acetylcholinesterase aus bovinen Erythrozyten und der Butyrylcholinesterase aus humanem Serum beobachtet werden.

Um näheres über den Wirkmechanismus zu erfahren, der für die Zytotoxizität des Fungerin verantwortlich ist, wurde der Effekt von Fungerin auf den Zellzyklus von Jurkat-Zellen³⁰ untersucht.³¹ Zu diesem Zweck wurden die Zellen zunächst mit unterschiedlichen Konzentrationen an Fungerin für 20 Stunden behandelt. Anschließend wurden sie mit Propidiumiodid angefärbt und mit Hilfe eines Durchflusszytometers untersucht. Ab einer Konzentration von 3 $\mu\text{g/ml}$ konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Erhöhte Anzahl von Zellen beobachtet werden, die sich in der G₂/M-Phase der Zellzyklus befanden. Dieser Effekt hatte bei einer Konzentration von 30 $\mu\text{g/ml}$ sein Maximum. Die Wirkung von Fungerin ist stark zeitabhängig. Die Zahl der Zellen, die sich in G₂/M-Phase befinden steigt bis zu einer Inkubationszeit von 15 Stunden im Vergleich zur Kontrollgruppe stark an. Werden die

* Die in Klammern angegebenen Zahlen entsprechen den in der Literatur [20] angegebenen MIC Werten in $\mu\text{g/ml}$. Zur Aktivitätsbestimmung von Fungerin gegen *Aphanomyces cochlioides* und *Phytophthora sojae* wurde ein Plättchentest durchgeführt. Dazu wird eine definierte Menge der Substanz auf ein Filterpapier aufgetragen und dieses in 3 cm Abstand zum untersuchenden Organismus auf dessen Nährboden gelegt. Als Maß für die Aktivität dient der Radius des Hemmhofes der sich um das Filterpapier bildet. Zu bemerken ist hierbei, dass ein Vergleichstest mit dem Rohextrakt des Fungerin produzierenden Organismus eine viel stärkere Aktivität aufwies als das reine Fungerin. Es ist also anzunehmen, dass vom Erzeugerorganismus *Metarhizium anisopliae* neben Fungerin noch weitere bioaktive Substanzen gebildet werden, die jedoch nicht näher bekannt sind.

Zellen noch länger behandelt, so fällt die Zahl der sich in der G₂/M-Phase befindlichen Zellen parallel zu einem Anstieg von sub G₁-Zellen, was ein Indiz für apoptotische Zellen ist. Um den genauen Zeitpunkt des Arrestes des Zellzyklusses durch Fungerin festzustellen, wurden behandelte Zellen auf zwei Leitenzyme hin untersucht. Um von der G₂- zur M-Phase des Zellzyklus voranzuschreiten, muss der Cdc2/Cyclin B-Komplex aktiviert werden.³² Dies geschieht durch Dephosphorylierung von Cdc2 durch die Phosphatase Cdc25C am Ende der G₂-Phase. Die Aktivität von Cdc25C wiederum nimmt während der G₂/M-Phase durch Phosphorylierung des Enzyms zu und wird zusätzlich durch einen positive Feedback Loop zum Cdc2/Cyclin B-Komplex verstärkt (Abbildung 7). Man kann also am jeweiligen Phosphorylierungsgrad der beiden Enzyme eindeutig erkennen, in welcher Phase des Zellzyklusses sich die Zelle befindet. Durch Immunblotting konnte so bei Zellen, die für 20 Stunden mit einer Konzentration von 3 µg/ml Fungerin inkubiert wurden, sowohl die hyperphosphorylierte Form von Cdc25C als auch ausschließlich die dephosphorylierte Form von Cdc2 nachgewiesen werden. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, dass Fungerin den Zellzyklus während der M-Phase beendet. Einen möglichen Einblick in den molekularen Wirkmechanismus des Fungerins sollte zunächst durch einen Vergleich mit Colchicin, einem Alkaloid der Herbstzeitlosen (*Colchicum autumnale*), gewonnen werden. Von Colchicin ist bekannt, dass es den Zellzyklus während der M-Phase durch die Inhibierung der Polymerisation von Microtubuli stoppt.³³ Ein Vergleich der Gelbilder von Jurkat Zellen, die entweder mit Fungerin oder Colchicin inkubiert wurden, zeigte keine Unterschiede. Somit ist der Zeitpunkt des Arrestes des Zellzyklusses bei beiden Substanzen derselbe. Im nächsten Schritt wurden 3T3-Zellen³⁴ mit beiden Substanzen inkubiert und anschließend der Polymerisationsgrad der Microtubuli durch Immunfluoreszenz sichtbar gemacht. Es zeigte sich, dass die behandelten Zellen im Gegensatz zur Kontrollgruppe nur sehr schwach ausgebildete Microtubuli besaßen. Ein anschließender *in vitro* Test zur Polymerisationsfähigkeit von Microtubuliproteinen zeigte, dass diese durch die Behandlung mit Fungerin im Gegensatz zu unbehandelten Microtubuliproteinen gehemmt wird.

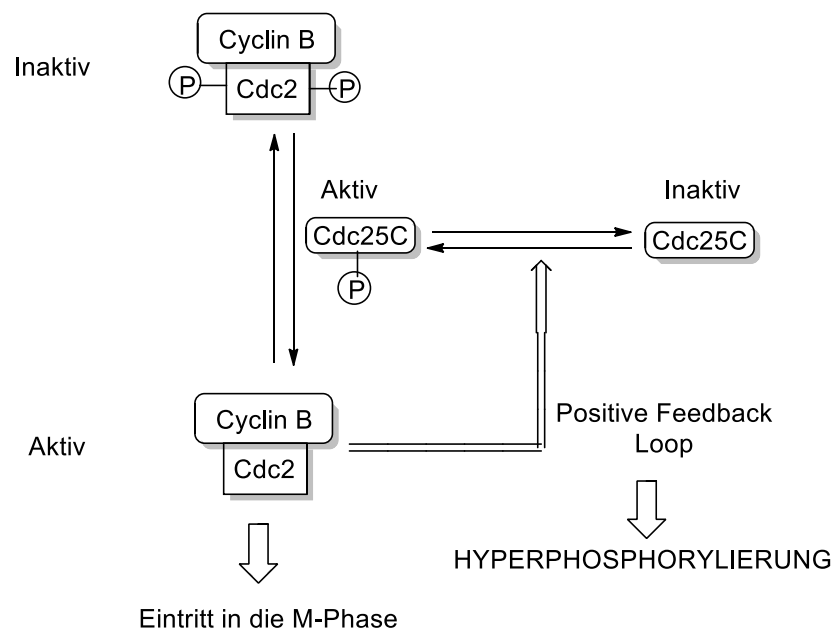


Abbildung 7 Das Zusammenspiel der Phosphatase Cdc25C mit dem Cdc2/Cyclin B Proteinkomplex beim Übergang von der G₂- zur M-Phase des Zellzyklusses

Die Hemmwirkung war jedoch relativ schwach und konnte erst ab einer Konzentration von 30 µg/ml beobachtet werden. Selbst bei einer verwendeten Konzentration von 100 µg/ml betrug die Hemmwirkung nur 22 % im Vergleich zu unbehandelten Microtubuliproteinen. Im Gegensatz dazu zeigte Colchicin schon bei einer Konzentration von nur 1 µg/ml eine Hemmwirkung von 66 % im Vergleich zu unbehandelten Microtubuliproteinen.

1.5 Erste Fungerin Totalsynthese

Die erste Totalsynthese zu Fungerin wurde 1998 von R. Benhida *et al.*³⁵ veröffentlicht. Die einzelnen Syntheseschritte sind in Abbildung 8 dargestellt.

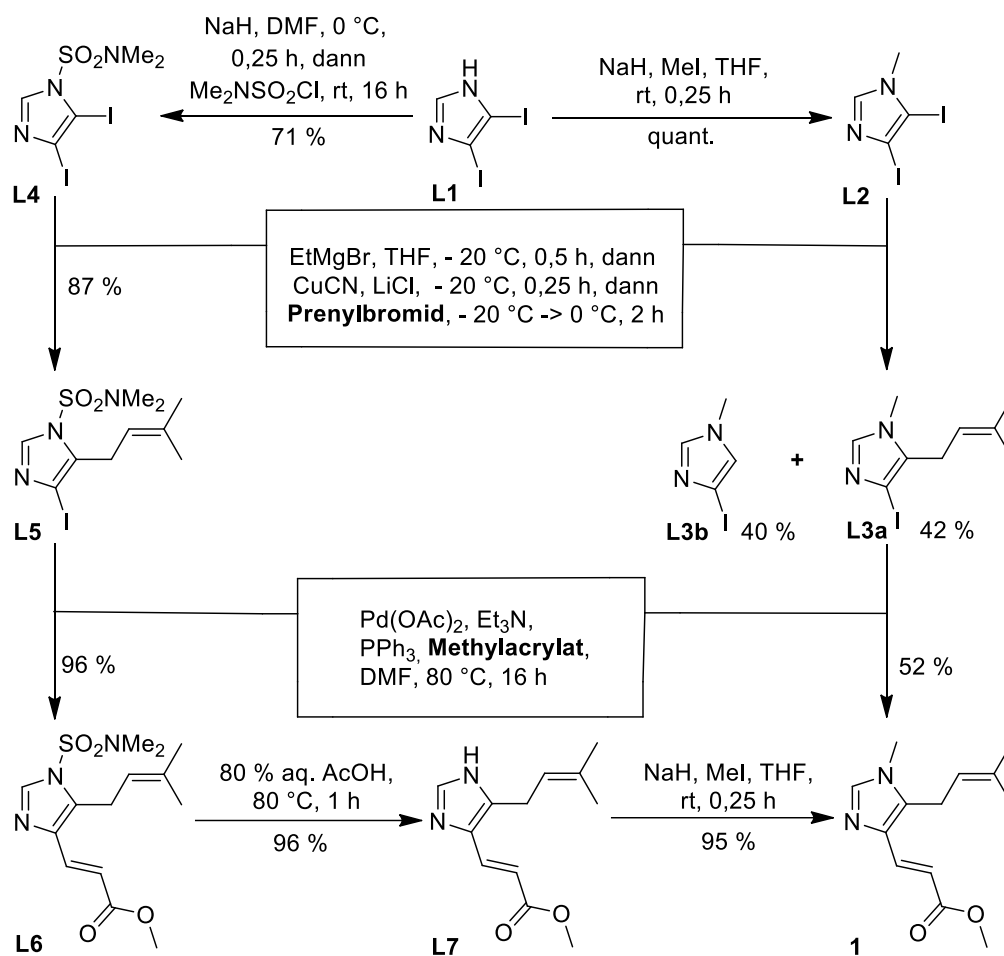


Abbildung 8 Erste Fungerin Totalsynthesen

Als Ausgangsmaterial diente 4,5-Diiodimidazol **L1**. Bei einem zuerst eingeschlagenen Syntheseweg wurde **L1** mit Methyliodid zum *N*-Methyl Derivat **L2** umgesetzt. Die Einführung der Prenylseitenkette erfolgte über eine cupratvermittelte Kupplungsreaktion. Dieser Reaktionsschritt verlief mit schlechten Ausbeuten, so dass lediglich 42 % des gewünschten Produktes **L3a**, neben 40 % des dehalogenierten Materials **L3b**, isoliert wurden. Die zweite Seitenkette wurde über eine Heck-Kupplung³⁶ eingeführt. Auch hier wurden nur 52 % an Fungerin **1** erhalten. In der Folge wurde eine zweite Syntheseroute entwickelt, um die Ausbeuten der einzelnen Reaktionen zu steigern. Bei dieser wurde zunächst eine *N,N*-Dimethylsulfamoylgruppe als *ortho*-dirigierender Substituent eingeführt. Dies führte bei den

beiden nachfolgenden Syntheseschritten zu den gewünschten Ergebnissen. So konnte bei der Prenylierung eine Ausbeute von 87 % und bei der darauf folgenden Heck-Reaktion eine Ausbeute von 96 % erreicht werden. Die hydrolytische Abspaltung der *N,N*-Dimethyl-sulfamoylgruppe zum unmethylierten Fungerringderivat **8** erfolgte mit 96 % Ausbeute. Die abschließende Methylierung von **8** zum Fungerin gelang mit einer Ausbeute von 95 %.

1.6 Synthesestrategien für *N*-methylierte Imidazole

Im Folgenden werden drei verschiedene Ansätze für die regioselektive Synthese von *N*-methylierten Imidazolen vorgestellt. Dabei werden nur Synthesestrategien erläutert, die auf der Manipulation eines bereits existierenden Imidazolkerns beruhen. Synthesestrategien denen ein regioselektiver Aufbau eines asymmetrisch substituierten Imidazolkerns zugrunde liegt werden nicht vorgestellt. Das Kapitel beschränkt sich außerdem fast ausschließlich auf *N*-methylierte Imidazole. Die dargelegten Prinzipien lassen sich jedoch in der Regel auch auf andere Alkylsubstituenten anwenden.

1.6.1 Regioselektive *N*-Alkylierungen

Die grundsätzliche Problematik bei der *N*-Alkylierung von Imidazolen, die in 4- und/oder 5-Position unterschiedliche Substituenten tragen ist in Abbildung 9 dargestellt. Durch das tautomere Gleichgewicht zwischen **H1** und **H1'** können beide Stickstoffe des Imidazolrings alkyliert werden. Falls sich die beiden Substituenten **R**¹ und **R**² unterscheiden kommt es zur Bildung der beiden Regioisomere **H2** und **H2'**, wobei bevorzugt das Regioisomer neben dem kleineren Substituenten (hier: **R**²) gebildet wird. Das Verhältnis zu Gunsten eines der beiden Isomere ist umso schlechter je geringer der Größenunterschied zwischen **R**¹ und **R**² bzw. je sterisch anspruchsloser das Alkylierungsreagenz Alk-X ist. Die Bildung von Regioisomeren ist auf diesem Weg in der Regel unvermeidbar. Deren Verhältnis kann jedoch durch eine nachträgliche Isomerisierungsreaktion weiter zu Gunsten des 1,4-Isomers verschoben werden.³⁷

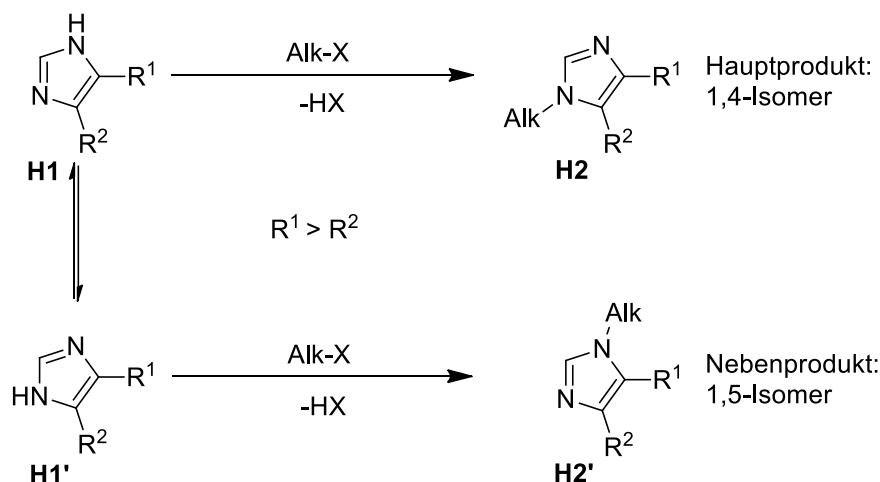


Abbildung 9 1,4- und 1,5-Isomerenbildung bei der Alkylierung von unsymmetrisch 4,5-substituierten Imidazolen

Möchte man das thermodynamisch ungünstigere 1,5-Isomer (**H2'**) als Hauptprodukt erhalten, so muss man einen Umweg gehen, bei dem zunächst die sterisch ungehinderte Position mit einer Schutzgruppe (SG) versehen (**H3**) und anschließend der freie Stickstoff alkyliert wird (**H4**) (Abbildung 10). Nach erfolgter Alkylierung wird die Schutzgruppe wieder entfernt. In der Literatur finden eine Vielzahl von unterschiedlichen Schutzgruppen (Bsp.: Trityl-³⁸, *N,N*-Dimethylsulfamoyl-³⁹, Phenylsulfonyl-⁴⁰, Acetyl-⁴¹ und β -Cyanoethyl-⁴²) Verwendung. Zusätzlich zu den zwei Charakteristika einer „guten“ Schutzgruppe (leichte Einführung und selektive Abspaltung in jeweils sehr guten Ausbeuten) müssen die hier verwendeten Gruppen noch hoch regioselektiv angebracht werden können.

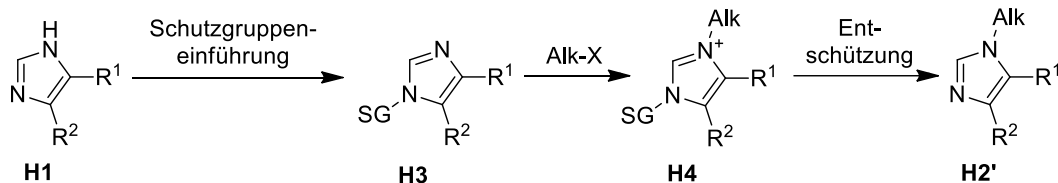


Abbildung 10 Selektive Synthese der thermodynamisch ungünstigeren 1,5-Isomere **H2'**

1.6.2 Polyfunktionalisierungen über Halogen-Metall Austauschreaktionen

Per-bromierte/iodierte *N*-substituierte Imidazole lassen sich sequentiell in 2-, 5-, 4-Position über Halogen-Metall Austauschreaktionen funktionalisieren.^{43,44,45} Schematisch ist die Vorgehensweise in Abbildung 11 am Beispiel von 2,4,5-Tribrom-1-methyl-1*H*-imidazol dargestellt.

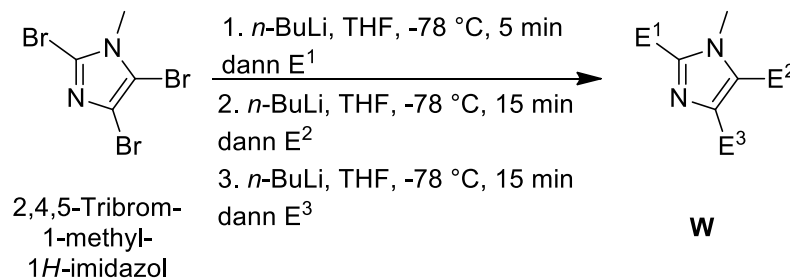


Abbildung 11 Sequenzielle Polyfunktionalisierung von perbromierten Imidazolen

Die Reihenfolge der Austauschreaktionen ist in der Regel C-2 \rightarrow C-5 \rightarrow C-4. Als Elektrophile (E) können beispielsweise Disulfide (Me_2S_2 , Ph_2S_2), DMF, CO_2 , Metallorganyle (Bu_3SnCl), Aldehyde/Ketone, Halogenierungsreagenzien (I_2 , NIS, NCS) oder elementarer Schwefel eingesetzt werden. Verwendet man Wasser oder Alkohole als Elektrophile, dann kommt es zur Protodemetallierung und man erhält das entsprechend unsubstituierte Imidazolderivat. Die aufgezeigte Methodik ermöglicht einen schnellen Zugang zu bestimmten 2,4,5-substituierten Imidazolen **W**. Sie beherbergt jedoch auch Nachteile. So kann nicht nach jeder Einführung eines Elektrophils direkt im Anschluss die nächste Austauschreaktion erfolgen, da die neuerhaltene funktionelle Gruppe ebenfalls mit dem verwendeten Metallorganyl reagieren könnte. In der Folge müsste diese zunächst entweder weiter umgesetzt oder mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden. Weiterhin zeigen sich Probleme bei den Austauschreaktionen bezüglich der Regioselektivität. So findet bei der Verwendung von *n*-BuLi nicht immer selektiv ein Austausch in 2-Position sondern ebenso in 5-Position statt, was teilweise durch die Verwendung alternativer Metallorganyle (MeLi, PhLi, *s*-BuLi, EtMgBr) verhindert werden kann.

Besonders problematisch ist eine regioselektive Transformation von 4,5-Dibromimidazolen, die in 2-Position unsubstituiert sind, da es neben der Austauschreaktion mit *n*-BuLi in 5-Position ebenfalls zu einer direkten Lithiierung der 2-Position kommen kann. Verstärkt wird das Problem durch intermolekulare Transmetallierungsreaktionen, durch die es *in situ* im Laufe der Zeit zur Bildung des thermodynamisch günstigeren 2-Lithiumderivates kommt, selbst wenn die Halogen-Metall Austauschreaktion in 5-Position zu 100 % selektiv verlaufen ist. Nicht zuletzt herrscht auch eine große Varianz bezüglich der Ausbeuten. So kann zum Beispiel durch die Verwendung von EtMgBr die Selektivität der Austauschreaktion gesteigert werden. Dafür sinkt die Reaktivität gegenüber manchen Elektrophilen auf null.

1.6.3 Direkte Übergangsmetall-katalysierte Arylierungen des Imidazolkerns

Zuletzt soll noch ein Synthesekonzept vorgestellt werden, das besonders für die Synthese von Imidazolen geeignet ist, die in 2-, 4-, 5-Position einen oder mehrere Arylsubstituenten tragen.⁴⁶ Als Beispiel ist eine Synthesesequenz für den Aufbau von *N*-methylierten 4,5-diarylierten Imidazolen in Abbildung 12 dargestellt.⁴⁷

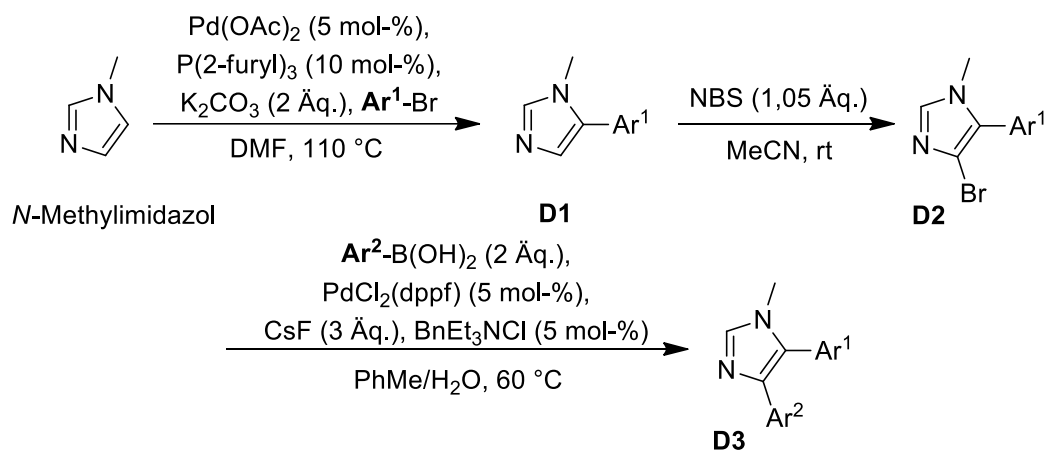


Abbildung 12 Regioselektive Synthese 4,5-diarylierter *N*-Methylimidazole **D3**

Im ersten Schritt findet eine direkte Pd-katalysierte Arylierung der 5-Position am *N*-Methylimidazol zum 5-Aryl-1-methyl-1*H*-imidazol **D1** statt. Für die Einführung der zweiten Arylgruppe ist es notwendig die 4-Position zu bromieren. Man erhält den Kupplungsvorläufer **D2**, der über eine Suzuki-Kupplung mit verschiedenen Arylboronsäuren zum 4,5-diarylierten Endprodukt **D3** umgesetzt werden kann. Der dargestellte Weg scheint recht einfach und robust zu sein, doch vor allem die Regioselektivität und Ausbeute im ersten Reaktionsschritt hängen von sehr vielen Faktoren (Lösemittel, Beschaffenheit der Base, Liganden des Katalysatorsystems, Reaktionstemperatur, Eigenschaften des Arylhalogenids) ab, die aufeinander abgestimmt und optimiert werden müssen. So stellt vor allen Dingen die Unterdrückung einer Arylierung in 2-Position sowie die Bildung von 2,5-diarylierten Nebenprodukten die größte Herausforderung dar.⁴⁸ Es soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass eine direkte regioselektive Arylierung des Imidazolkerns in 2-Position durch die Verwendung von Cu^{1+} -Salzen erhalten werden kann, sollte dies erwünscht sein.⁴⁹

1.7 Aufgabenstellung

Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag in der Planung und Umsetzung von Synthesestrategien, die einen regioselektiven Zugang zu *N*-methylierten 4,5-disubstituierten Imidazolen liefern. Alle retrosynthetischen Überlegungen gingen dabei von Fungerin **1** als Zielstruktur aus. Zu Anfang sollte eine während der Diplomarbeit⁵⁰ begonnene Syntheseroute fortgeführt werden, die auf einem von N. Xi *et al.*⁵¹ vorgestelltem Konzept beruht. Bei diesem dienen α -Aminoketone als Schlüsselintermediate, die sich nach W. Marckwald⁵² zu Imidazolen umsetzen lassen. Im Falle des Fungerins stellt das Aminoketon **A** ein solches Schlüsselintermediat dar (Abbildung 13). Die Prenyl- (grün) sowie die Acrylsäureseitenkette (pink) sind bereits vor der Zyklisierungsreaktion vollständig in das Molekül integriert. Beide Seitenketten werden in einer linearen Synthesesequenz an das Sarcosinrückgrat (blau) angeheftet und besitzen dadurch eine eindeutige Stellung gegenüber der vorhandenen Amino- bzw. Carbonylfunktion, womit auch ihre späteren Positionen am Imidazolring festgelegt sind.

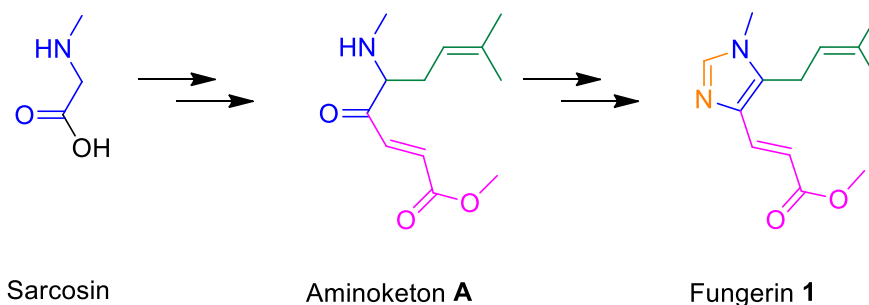


Abbildung 13 Synthesekonzept abgeleitet von N. Xi *et al.*

Nach der erfolgreichen Umsetzung der ersten Synthesestrategie bestand die Aufgabe darin, einen weiteren Syntheseweg zu erarbeiten, bei dem schneller und leichter strukturmodifizierte Seitenketten an die 4- bzw. 5-Position eingeführt werden können, ohne Einschnitte bei der Regioselektivität hinzunehmen. Als ein mögliches Schlüsselintermediat stand bei den Überlegungen ein *N*-methylierter Imidazolkern im Mittelpunkt (**KV1**), der jeweils in 4- und 5-Position Ankergruppen trägt, an denen sich unterschiedliche Seitenketten anbringen lassen (Abbildung 14). Beide Anker sollten problemlos voneinander differenziert sowie für die geplanten Knüpfungsschritte funktionalisiert werden können. Die Stellung der beiden Anknüpfungspunkte gegenüber dem *N*-Methylsubstituenten sollte durch den Syntheseplan eindeutig festgelegt sein. Dieser basiert auf einem von G. Haberhauer *et al.*^{53, 54} abgeleiteten Zugang zum *N*-formylierten α -Aminoketon **B**, welches über eine Claisen-Kondensation⁵⁵ erhalten werden sollte. Der aus der Methylenkomponente stammende Molekülteil ist blau der aus der Acylkomponente stammende grün unterlegt. Als Ausgangsmaterialien wurden Chloressigsäure und Glycin gewählt.

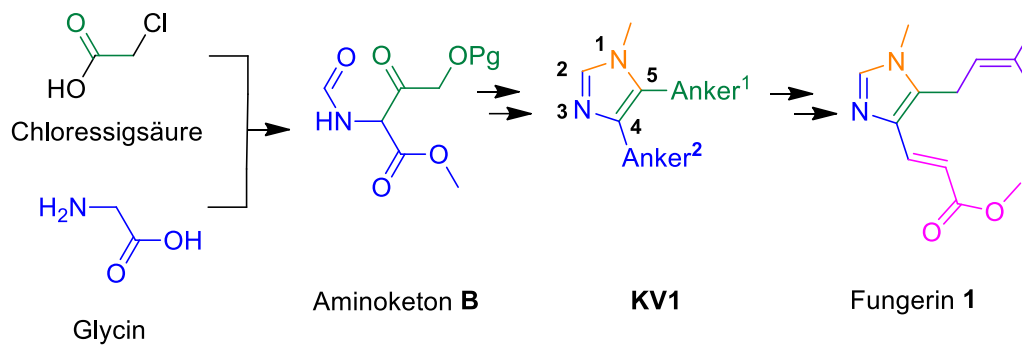


Abbildung 14 Synthesekonzept abgeleitet von G. Haberhauer *et al.*

Zuletzt musste ein dritter Syntheseweg entworfen werden, der im Grunde genommen dieselben Vorgaben besaß, wie der zuletzt vorgestellte. In diesen flossen die gewonnen Syntheseerfahrungen ein, so dass bei der Anbringung verschiedener Seitenketten alternative Knüpfungsreaktionen verwendet werden sollten. Außerdem wurde das Thioimidazolderivat **29**, welches nach H. Rapoport *et al.*⁵⁶ in nur einem Schritt aus Methylamin (orange), Dihydroxyaceton (grün) und Kaliumthiocyanat (blau) erhalten wird, als Startpunkt der Synthese festgelegt. Im Vergleich zu den vorherigen Synthesen musste die 4-Position am bestehenden Ringsystem funktionalisiert werden, was die potentielle Gefahr der Bildung von Regioisomeren in sich birgt. Ziel war es, verschiedene Wege zu untersuchen, auf denen regioselektiv ein Imidazolderivat **KV2** erhalten werden kann, welches parallel der obigen Überlegungen differenzierbare Ankerpunkte besitzt. Interessanterweise sind die bindungsknüpfenden Reaktionen für die Einführung der Seitenketten bei diesem Entwurf, im Vergleich zum letzten, um eine Methylengruppe verschoben worden. Diese sollten im Falle der 4-Position direkt am Ring und bei der 5-Position eine Methyleneinheit weiter entfernt stattfinden.

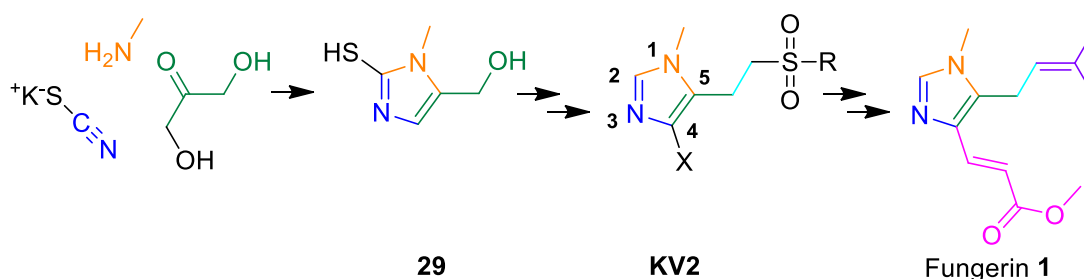


Abbildung 15 Synthesekonzept abgeleitet von mit dem Thioimidazol **29** als Startpunkt

2. Spezieller Teil

2.1 Lineare Totalsynthese von Fungerin

2.1.1 Retrosynthese

Der erste retrosynthetische Plan wurde während der Diplomarbeit entworfen (Abbildung 16). Der Entwurf stützte sich auf ein von N. Xi *et al.*⁵¹ publiziertes Konzept zur regioselektiven Herstellung *N*-substituierter Imidazole. Hierbei sollte Fungerin **1** aus Thiofungerin **16a** durch eine chemoselektive Desulfurierung erhalten werden. Thiofungerin **16a** ist das Produkt einer Imidazolsynthese nach Marckwald, ausgehend von dem Boc-geschützten α -Aminoketon **15b**. Dieses müsste vor der eigentlichen Zyklisierungsreaktion von der Boc-Gruppe befreit und der Orthoester in einen Methylester überführt werden. **15b** sollte durch Addition eines aus dem Iodid **11** generierten Acylanion-Äquivalents an das Weinrebamid **7a** erhalten werden. Das Iodid **11** konnte bereits während der Diplomarbeit in drei Stufen ausgehend von Propiolsäure synthetisiert werden. Der letzte Syntheseschritt (Bildung des Orthoesters) musste jedoch bezüglich seiner Reproduzierbarkeit verbessert werden. Das Weinrebamid **7a** sollte ebenfalls nach der in der Diplomarbeit entwickelten Synthese hergestellt werden. Der Prenylrest wird über eine Enolalkylierung in das Molekül eingeführt. Neben Fungerin selbst sollte für biologische Untersuchungen ein weiteres Derivat synthetisiert werden, welches in 5-Position eine Benzylgruppe trägt. Diese sollte ebenfalls über eine Enolalkylierung mit Benzylbromid in das Molekül eingeführt werden.

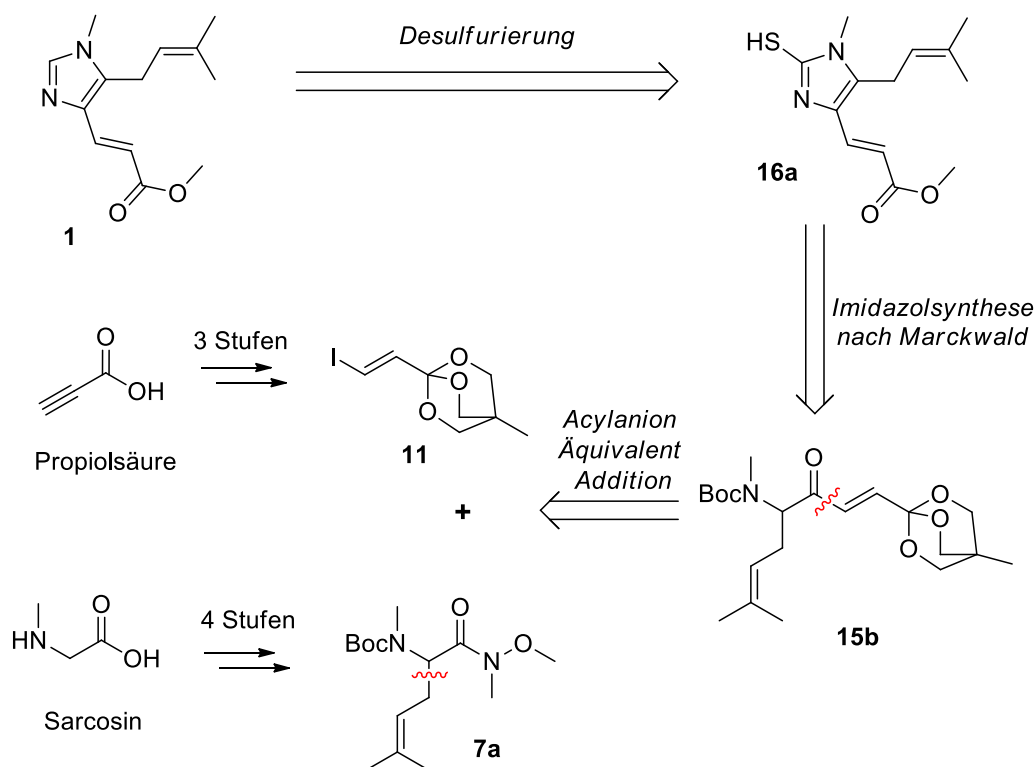


Abbildung 16 Retrosynthese in Anlehnung an N. Xi *et al.*

2.1.2. Synthese von α -Aminoketonen

Die Weinrebamide **7a/b** (Abbildung 19) wurden nach einer in der Diplomarbeit erarbeiteten Syntheseroute hergestellt. Als Ausgangsmaterial diente Sarcosin, das im ersten Schritt mit Thionylchlorid in Methanol zum Methylester umgesetzt wurde. Nachdem alle flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt wurden, konnte das erhaltene Hydrochlorid des Sarcosinmethylesters ohne weitere Aufreinigung mit Boc-Anhydrid zum Carbamat **5** umgesetzt werden (Abbildung 17).

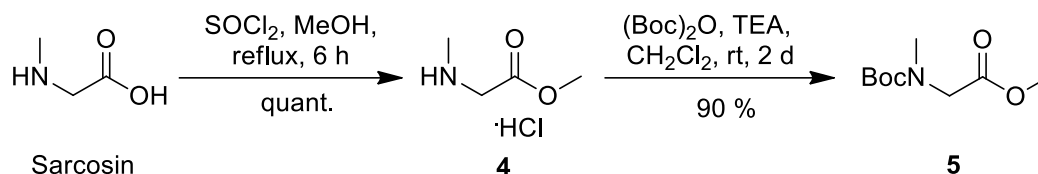


Abbildung 17 Synthese des Alkylierungsvorläufers **5**

Die Esterfunktion wurde im nächsten Schritt mit NaHMDS bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in das entsprechende Enolat überführt und mit Benzyl- bzw. Prenylbromid in α -Stellung alkyliert (Abbildung 18). DME diente als Cosolvent, um die Reaktivität des Enolats gegenüber Elektrophilen zu steigern. Von einer Erhöhung der Reaktionstemperatur sollte wegen der Instabilität⁵⁷ des *in situ* generierten Enolats abgesehen werden. Die eingeführten Bromide entsprechen im späteren Endprodukt der C5-Seitenkette.

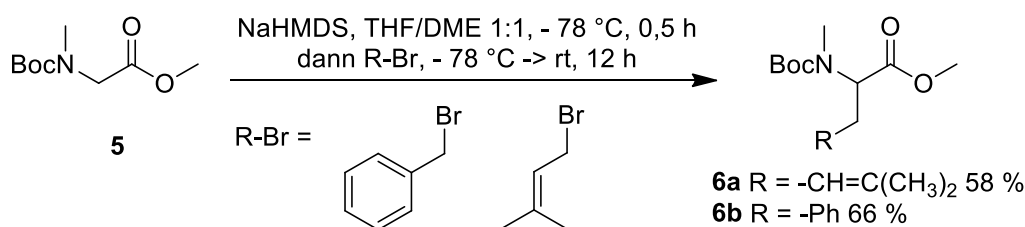


Abbildung 18 Enolatalkylierungen von **5**

Die Transformation der Aminosäureester **6a/b** in ihre entsprechenden Weinrebamide gelang in einem Schritt unter Barbier-artigen⁵⁸ Reaktionsbedingungen (Abbildung 19).⁵⁹ Die Ester **6a/b** wurden gemeinsam mit dem Weinrebsalz in THF suspendiert und auf $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Suspension wurde langsam *i*-Propylmagnesiumbromid hinzugegeben. Das Grignard-Reagenz dient zweifach als Base: Ein Äquivalent generiert aus dem Weinrebsalz das freie Amin, das zweite deprotoniert es zum *N*-Methoxyamid. Dieses ist nicht allzu stabil und muss deshalb in Anwesenheit des Esters generiert werden, um möglichst schnell mit diesem abzureagieren zu können. Die Aufreinigung der beiden Produkte **7a/b** erfolgte säulenchromatographisch.

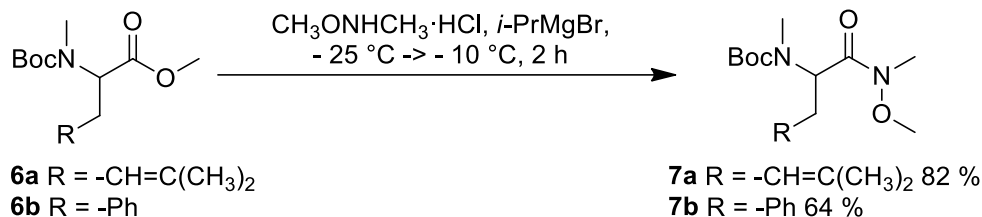


Abbildung 19 Weinrebamidsynthesen

Die an die Weinrebamide **7a/b** addierten Metallorganyle entsprechen im späteren Endprodukt der C4-Seitenkette und sollten sich deshalb leicht in die gewünschte Struktur umwandeln lassen. Das Iodid **11** (Abbildung 20) stellte einen idealen Kandidat dar, da es die richtige Doppelbindungsgeometrie besitzt und die Orthoesterfunktion⁶⁰ leicht in einen Methylester überführt werden kann. Der Oxetanester **10** wurde zunächst in zwei Schritten ausgehend von Propiolsäure erhalten. Zuerst erfolgte eine nukleophile Addition von Iodwasserstoff an die Dreifachbindung. Im zweiten Schritt wurde die Carbonsäure mit dem Oxetanalkohol **9** unter Steglich-Bedingungen⁶¹ zum Ester **10** umgesetzt. Die dreistufige Synthese von **11** bereitete im letzten Reaktionsschritt, durch die Instabilität des gebildeten Orthoesters, Probleme bei der Aufarbeitung sowie der chromatographischen Aufreinigung, so dass für diesen Schritt eine zur Literatur [62] alternative Synthesevorschrift gefunden werden musste. Als ideal erwiesen sich die von V. G. Nenajdenko *et al.*⁶³ publizierten Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur anstatt bei -15 °C durchgeführt. Dies führte nach wenigen Stunden zu einer quantitativen Umsetzung des Startmaterials (DC). Für die Aufreinigung des Produktes war es lediglich notwendig, die verwendete Lewisäure mit Triethylamin aus dem Reaktionsgemisch zu fällen. Das dabei gebildete Addukt schied sich als zähe Masse an der Kolbenwand ab. Die überstehende Lösung konnte abdekantiert werden. Nach Entfernung aller Lösemittel im Vakuum kristallisierte das Produkt als weißer Feststoff aus.

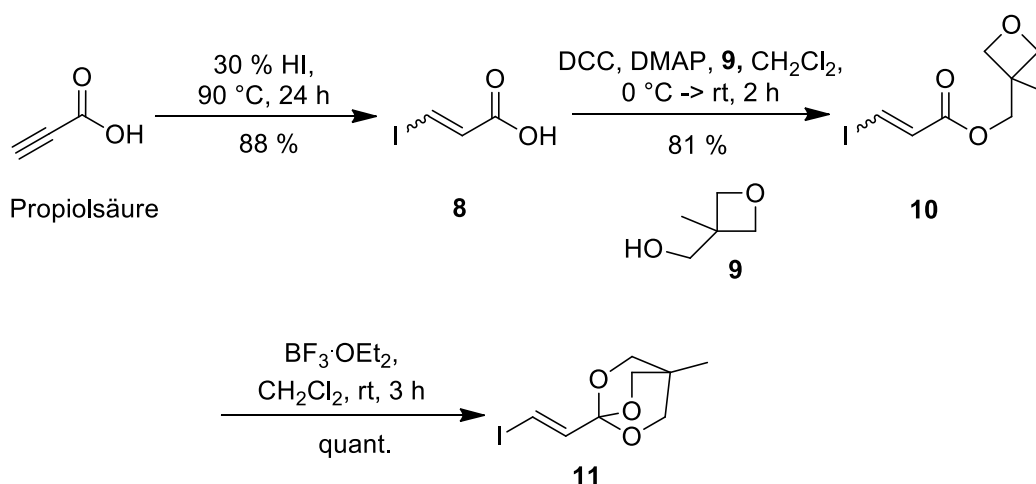


Abbildung 20 Synthese des Orthoesters 11

Der silylgeschützte Alkohol **14** wurde als mögliche Alternative zum Orthoester **11** synthetisiert (Abbildung 21). Die Carbonsäure **8** wurde mit Diazomethan methyliert und der resultierende Ester **12** mit DIBAH zum Alkohol **13** reduziert, welcher zum Schluss mit TBS-Cl unter Standardbedingungen in den Silylether **14** überführt wurde.

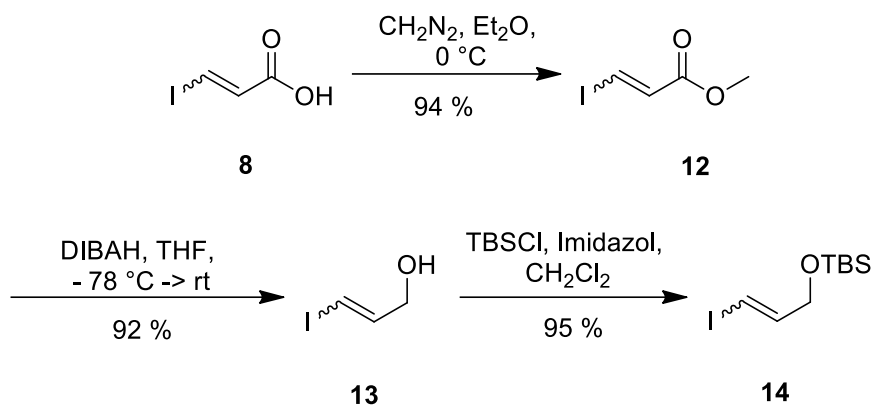


Abbildung 21 Synthese des alternativen C5-Seitenkettenvorläufers **14**

Im Gegensatz zum Orthoester wurde das Produkt **14** als *cis/trans*-Isomerengemisch erhalten, da die Addition von Iodwasserstoff an Propiolsäure nicht stereoselektiv verlief und auf eine mögliche Umkristallisation verzichtet wurde. Der Orthoester wurde als reines *trans*-Produkt erhalten, da während seiner Bildung die kationischen Intermediate **K1/K2** durchlaufen wurden, die für eine Isomerisierung der Doppelbindung zum thermodynamischen Produkt verantwortlich waren (Abbildung 22).

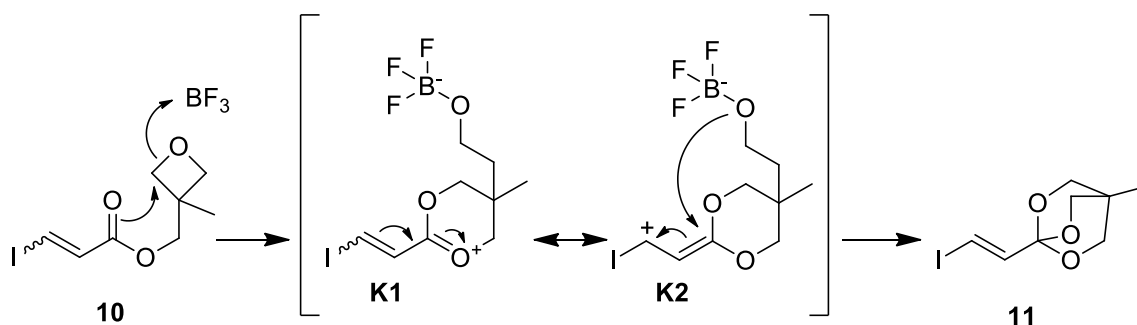
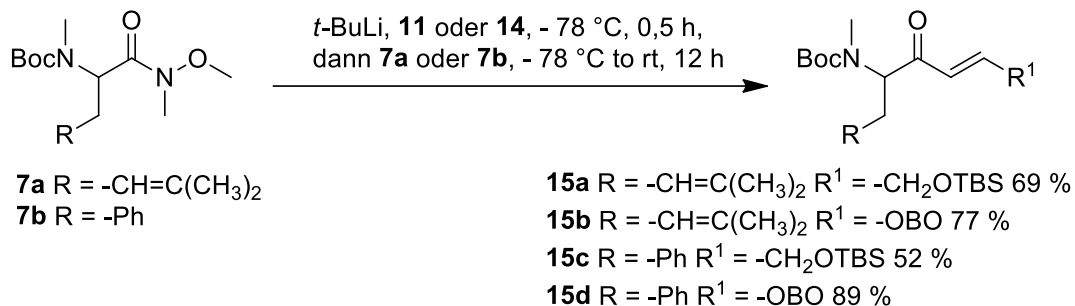


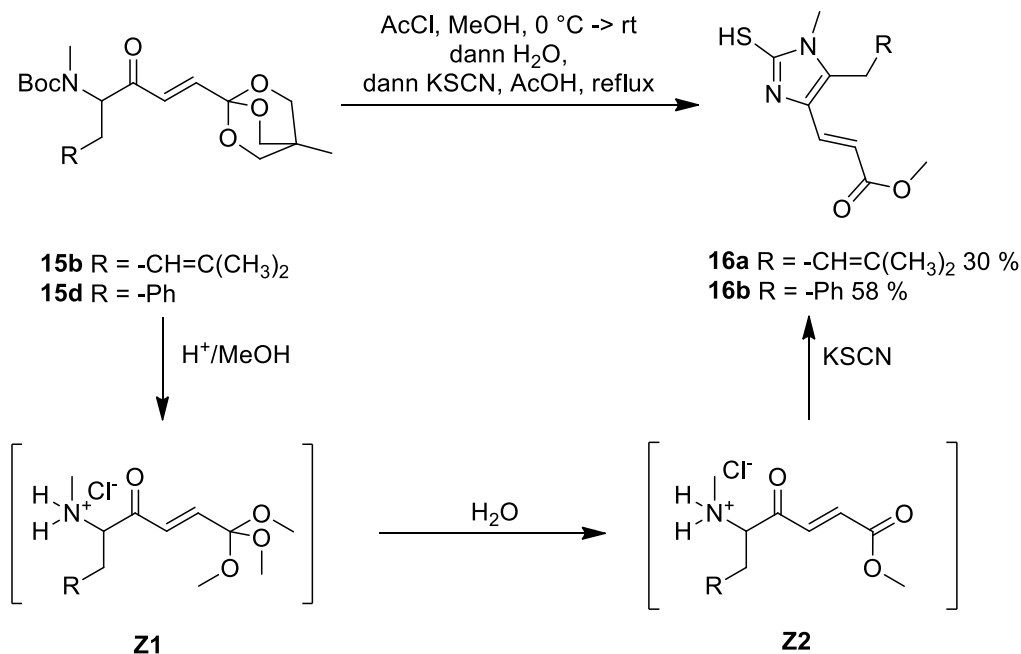
Abbildung 22 Mechanismus der Bildung des Orthoesters **11**

Die Iodide **11/14** wurden nach Y.-G. Suh *et al.*⁶⁴ an die Weinrebamide **7a/b** addiert (Abbildung 23). Dazu wurden über einen Halogen-Metall-Austausch mit *t*-BuLi bei -78°C *in situ* die entsprechenden Lithiumorganyle generiert. Zu diesen wurden die beiden Weinrebamide **7a/b** getropft. Sowohl die Aufarbeitung als auch die anschließende säulenchromatographische Aufreinigung musste im Falle der beiden Orthoester **15b/d** basisch erfolgen, um deren vorzeitige Hydrolyse zu vermeiden.

Abbildung 23 Alkylierung der Weinrebamide **7a/b**

2.1.3. Imidazolsynthesen nach Marckwald

Vor der eigentlichen Zyklisierungsreaktion musste die Boc-Schutzgruppe von den Ketonen **15b/d** entfernt werden. Dies geschieht in aller Regel unter stark sauren Reaktionsbedingungen, bei denen auch der säurelabile Orthoester in Mitleidenschaft gezogen werden würde. Aus diesem Grund wurde eine Eintopf-Reaktionsvorschrift entwickelt bei der die Boc-Gruppe abgespalten und der Orthoester in einen Methylester überführt wurde, bevor die Ringschlussreaktion mit Kaliumthiocyanat zu den Thioimidazolen **16a/b** erfolgte (Abbildung 24).

Abbildung 24 Eintopf-Synthese der Thioimidazole **16a/b**

Für den ersten Schritt wurde eine salzsaure methanolische Lösung erzeugt, in die jeweils einer der Orthoester **15b/d** zugegeben wurde. Unter den wasserfreien Bedingungen wurde nicht nur die Boc-Gruppe abgespalten, sondern auch ein Trimethoxyorthoester **Z1** gebildet, welcher unter den sauren Bedingungen durch die Zugabe von einigen Tropfen Wasser zum Methylester **Z2** hydrolysiert werden konnte. Anschließend wurden die Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Eisessig

aufgenommen und mit Kaliumthiocyanat unter Rückfluss gekocht. Die Cyclisierung war nach einer halben Stunde beendet und die beiden Produkte **16a/b** konnten nach säulenchromatographischer Aufreinigung rein erhalten werden. Im letzten Schritt musste der Schwefel chemoselektiv aus dem Molekül entfernt werden ohne die vorhandenen Doppelbindungen anzugreifen. Zu Anfang wurde desaktiviertes Raney-Nickel getestet.⁶⁵ Es konnte jedoch keine Methode gefunden werden, die zur Synthese eines Raney-Nickels führte, welches aktiv genug war, um mit dem Schwefel zu reagieren ohne die Doppelbindung der Acrylsäureseitenkette zu reduzieren. Die oxidative Entschwefelung durch den Einsatz von Eisen-(III)-chlorid⁶⁶ in Wasser gelang zwar chemoselektiv, jedoch nur mit Ausbeuten um die 30 %. Als einfachste und zugleich effizienteste Methode wurde die „oxidative Reduktion“ der 2-Position gefunden (Abbildung 25).⁶⁷ Die Edukte wurden in Eisessig gelöst und mit Wasserstoffperoxid versetzt. Nach etwa 15 Minuten war die Umsetzung komplett. Obwohl es für die praktische Anwendung dieser Methode in der Literatur sehr wenige Beispiele gibt, war sie allen anderen in der Handhabung, Chemoselektivität und Ausbeute bei weitem überlegen.

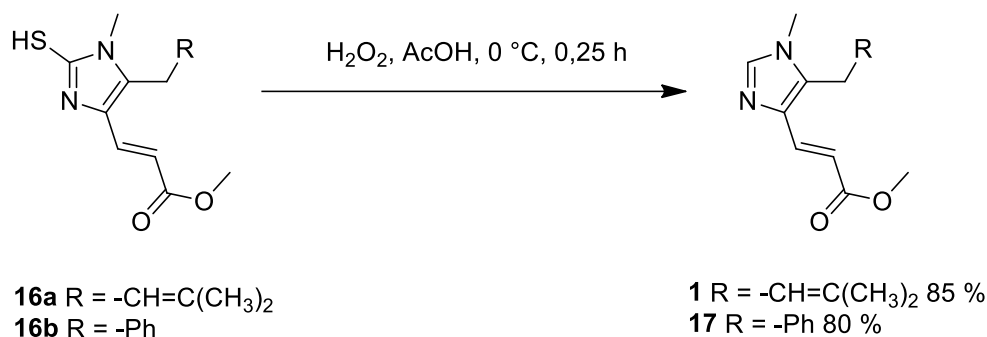


Abbildung 25 Chemoselektive Desulfurierungen mit Wasserstoffperoxid

2.1.4 Zusammenfassung und Ausblick

Der in der Diplomarbeit eingeschlagene Syntheseweg konnte erfolgreich beendet werden. Neben der Fertigstellung des Zielmoleküls Fungerin **1** und seines benzylichen Homologen **17** konnten die Ausbeuten der einzelnen Reaktionsstufen sowie deren Reproduzierbarkeit optimiert werden. Es gelang eine Synthesevorschrift für das Iodid **11** zu entwickeln, die bei der Bildung des Orthoesters sowohl zu einer vollständigen Umsetzung des Startmaterials führt als auch auf eine chromatographische Aufreinigung des Produktes verzichtet. Als alternatives Iodid wurde der TBS-geschützte Alkohol **14** synthetisiert (Abbildung 26).

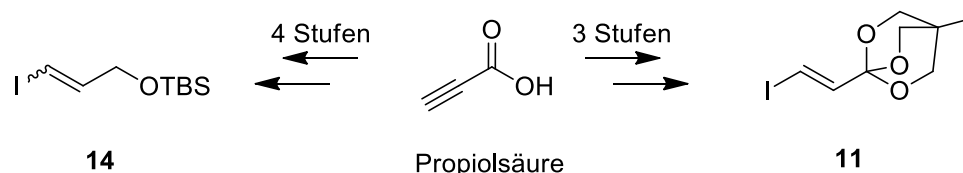


Abbildung 26 Synthesen der C5-Seitenkettenvorläufer **11/14**

Durch die zuverlässige Verfügbarkeit des Orthoesters **11** ließen sich die Reaktionsbedingungen zur Generierung eines entsprechenden Lithiumorganyls finden, welches an die Weinrebamide **7a/b** addiert werden konnte. Die Weinrebamide wurden in vier Stufen aus Sarcosin synthetisiert (Abbildung 27).

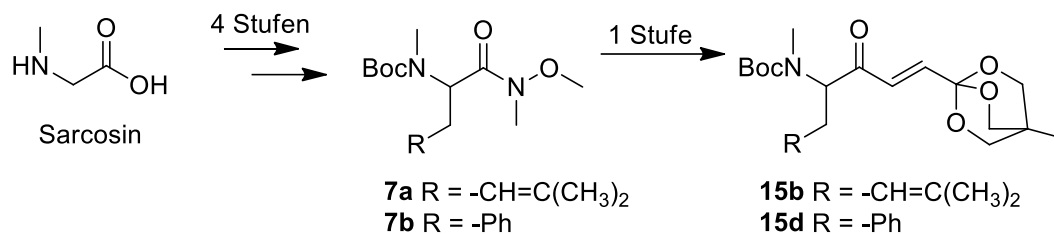


Abbildung 27 Synthese der Boc-geschützten α -Aminoketone **15b/d**

Für die Boc-geschützten α -Aminoketone **15b/d** wurde eine Eintopf-Reaktionssequenz entwickelt, die zum Erhalt der beiden Thiofungerine **16a/d** führte (Abbildung 28). Eine anschließende chemoselektive Entfernung des Schwefels mit Wasserstoffperoxid lieferte schließlich die beiden Endprodukte **1** und **17**. Die Gesamtausbeute über 7 Stufen betrug 8,1 % im Falle des Fungersins, sowie 15,7 % bei seinem benzylsubstituierten Homologen.

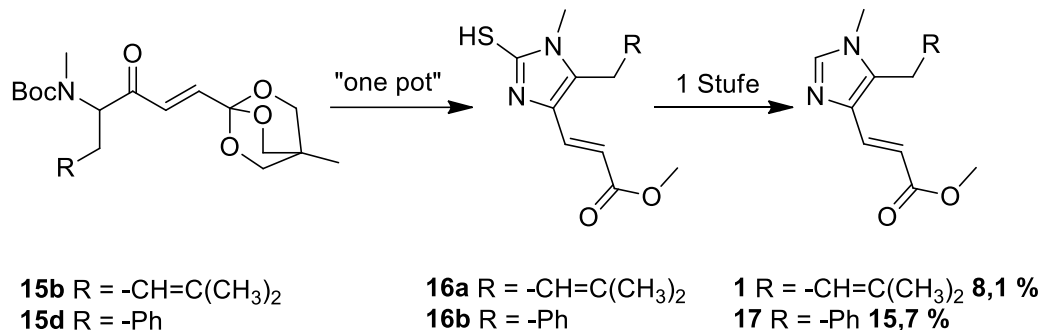


Abbildung 28 Eintopf-Imidazolsynthese und anschließende oxidative Desulfurierung

Positiv hervorzuheben bei dieser Synthese ist ihre Regioselektivität. Da durch das lineare Synthesekonzept keine Regioisomere entstehen können, besteht nicht die Gefahr, dass solche aufwendig voneinander getrennt werden müssen. Vor- und Nachteile bietet die Tatsache, dass vor der Cyclisierungsreaktion beide Seitenketten vollständig im Molekül integriert sind. So muss nach erfolgtem Ringschluss nur noch der Imidazolring entschwefelt werden, um den vollständig dekorierten Imidazolkern zu erhalten. Allerdings sollte bedacht werden, dass durch die teilweise recht harschen Reaktionsbedingungen (stark basisch, sauer und oxidativ) nicht jede erdenkliche Seitenkette eingebaut werden kann.

Die Linearität ist auch ein Nachteil, wenn es um eine Variation der beiden Seitenketten geht. Die C5-Seitenkette wird bereits im dritten, die C4-Seitenkette im fünften Syntheseschritt eingeführt. Für die Fertigstellung von neun verschiedenen Derivaten bei denen drei C5-Seitenketten mit drei verschiedenen C4-Seitenketten kombiniert werden, müssten insgesamt 33 Stufen durchgeführt werden, was einen relativ hohen präparativen Aufwand bedeuten würde (Abbildung 29). Der beschrittene Syntheseweg ist somit unpraktisch bei der Erstellung einer Substanzbibliothek, die für biologische Studien benötigt wird.

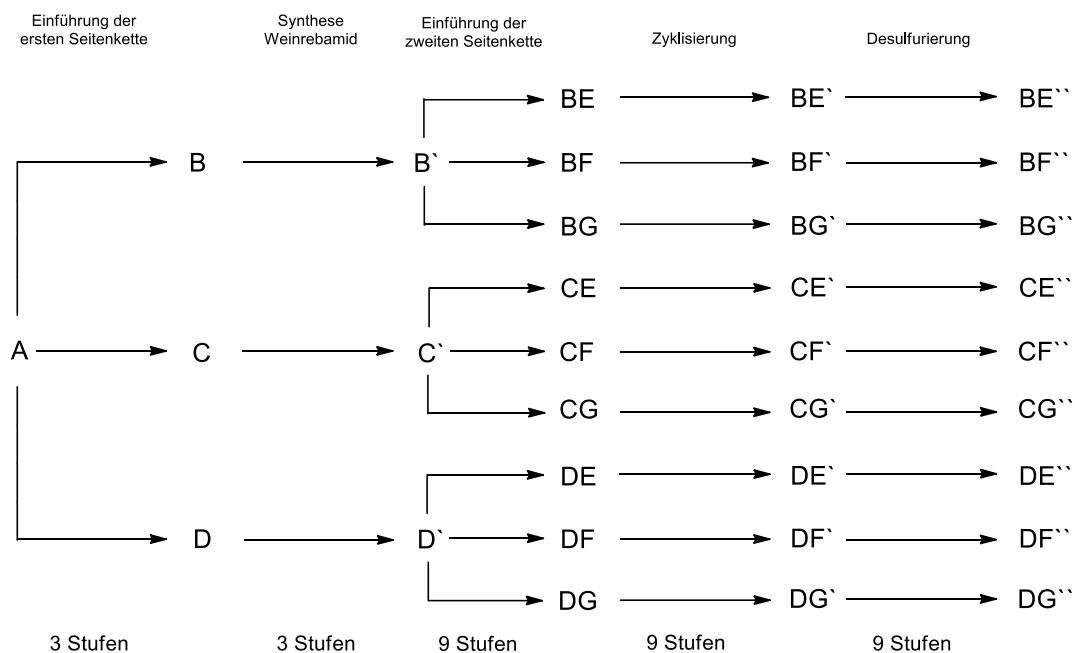


Abbildung 29 Schematische Darstellung der benötigten Syntheseschritte für die Kreuzung von jeweils drei C4/C5-Seitenketten

2.2 Konvergente Fungersynthese I

2.2.1 Retrosynthese

Die im Kapitel 2.1.4 beschriebenen Nachteile des ersten Synthesekonzepts bezüglich der Erstellung von Substanzbibliotheken auf Basis *N*-methylsubstituierter Imidazole waren Anlass zur Entwicklung einer zweiten Syntheseroute. Diese sollte eine regioselektive Einführung der beiden C4/C5-Seitenketten sowie deren leichtere Variation ermöglichen. Als Schlüsselintermediat stand dabei das orthogonal geschützte Imidazol **26** im Mittelpunkt (Abbildung 30).

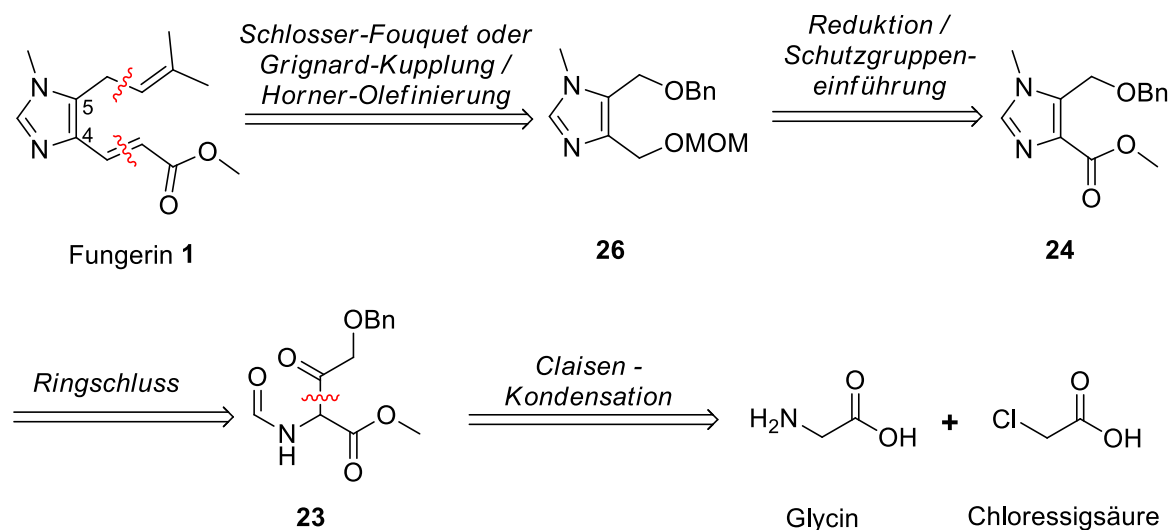


Abbildung 30 Retrosynthese abgeleitet von G. Haberhauer *et al.*

Dieses sollte regioselektiv entschützt und funktionalisiert werden können. So sollten verschiedene C5-Seitenketten über eine Grignard- oder Schlosser-Fouquet-Kupplung eingeführt werden. Hierfür müsste die freie Hydroxygruppe in eine geeignete Fluchtgruppe überführt und im nächsten Schritt von einem *in situ* generierten Cupratreagenz substituiert werden. Nach Entschützung und Oxidation des C4-Ankers zum Aldehyd könnten dort verschiedene Seitenketten über Horner-Olefinierungen⁶⁸ eingeführt werden. Das Schlüsselintermediat **26** sollte nach einem von G. Haberhauer *et al.*^{53,54} abgewandelten Syntheseweg erhalten werden. Als Startmaterialien wurden hier Glycin und Chloressigsäure verwendet. Nach einer geeigneten Funktionalisierung könnte die Zusammenführung beider Bausteine über eine Claisen-Kondensation zum formylierten α -Aminoketon **23** erfolgen. Dieses sollte sich unter sauren Bedingungen mit Methylamin zum Imidazolderivat **24** umsetzen lassen. In der geplanten Syntheseroute lassen sich mehrere Vorteile im Vergleich zum ersten Konzept erkennen. Zum einen werden die Seitenketten an ein bereits bestehendes Imidazolderivat geknüpft, womit keine Ausbeutereduzierende Ringschlussreaktion zum Ende der Synthese durchgeführt werden muss. Zum anderen wird durch die späte Anknüpfung von verschiedenen Seitenketten eine höhere Variabilität erreicht, da hier in nur vier Syntheseschritten zwei verschiedene Seitenketten eingeführt werden können. Einen zusätzlichen Vorteil bietet die Tatsache, dass eine große Anzahl an Grignard-Vorläufern bzw. Horner-Reagenzien käuflich zu erwerben sind oder in meist kurzen Synthesewegen hergestellt werden können. Damit lässt sich potentiell relativ leicht eine große Bandbreite an Seitenketten einführen, die sich stark in ihrer Größe und der Ausstattung mit funktionellen Gruppen unterscheiden können.

2.2.2 Synthesen von *N*-formylierten α -Aminoketonen

Die für die geplante Claisen-Kondensation benötigte Acylkomponente **19** konnte in zwei Stufen synthetisiert werden (Abbildung 31).⁶⁹ Im ersten Schritt wurde Benzylalkohol mit Natrium in das entsprechende Alkoholat überführt und anschließend mit Chloressigsäure in einer S_N2 -Reaktion umgesetzt. Benzylalkohol diente bei der Reaktion sowohl als Reagenz als auch als Lösemittel, wobei der Überschuss bei der Aufarbeitung destillativ wiedergewonnen werden konnte. Für die Reaktion mussten zwei Äquivalente Alkoholat erzeugt werden, da ein Äquivalent von der eingesetzten Carbonsäure reprotoniert wird. Im zweiten Syntheseschritt wurde mit Thionylchlorid das Säurechlorid erzeugt. Die Reaktion musste direkt nach Beendigung der Gasentwicklung destillativ aufgearbeitet werden, da es sonst verstärkt zur Bildung von Nebenprodukten (vor allem Dibenzylether) kam, die sich destillativ nicht vom Produkt abtrennen ließen. Selbiges war der Fall, wenn die Reaktion in einem Lösemittel durchgeführt wurde.

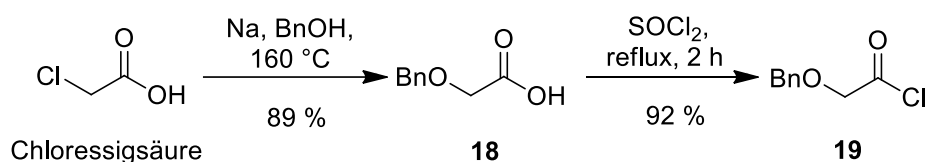


Abbildung 31 Synthese der Säurechlorids **19**

Die Methylenkomponente **21** konnte ebenfalls in zwei Stufen synthetisiert werden (Abbildung 32). Zuerst wurde Glycin in Methanol suspendiert und mit Thionylchlorid in den entsprechenden Methylester **20** überführt. Das Produkt wurde nach Entfernung aller flüchtigen Bestandteile in quantitativer Ausbeute als Hydrochlorid erhalten. Dieses ließ sich mit Benzophenon zum Imin **21** umsetzen. Dazu wurde der Ester zusammen mit Benzophenon in Toluol unter Zusatz einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure refluxiert.

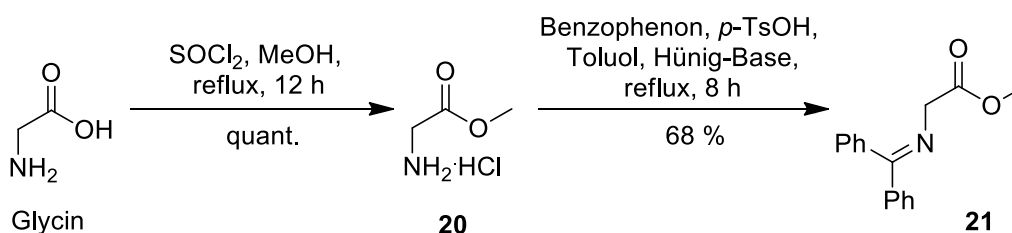


Abbildung 32 Synthese des Glyciniminoesters **21**

Zu dem refluxierenden Ansatz wurde langsam Hünig-Base getropft, welche die Aminofunktion des Glycins freisetzt, so dass sie unter Wasserabspaltung mit der Carbonylgruppe des Benzophenons reagiert. Das entstehende Reaktionswasser wurde mit Hilfe eines Wasserabscheiders aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt. Nach beendeter Reaktion wurden zunächst alle wasserlöslichen Bestandteile ausgeschüttelt, bevor das Imin **21** destillativ aufgereinigt werden konnte.

Im nächsten Schritt wurde die Acylkomponente **19** mit der Methylenkomponente **21** umgesetzt (Abbildung 33). Das Imin **21** wurde mit Kalium-*tert*-Butanolat *in situ* in das Enolat **C1** überführt und bei - 78 °C zu dem Säurechlorid **19** getropft. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1M Salzsäure gequenchet. Unter den sauren Bedingungen wird das Imin **C2** hydrolytisch gespalten und man erhält das freie Amin **C3** als Hydrochlorid wieder. Dieses wird ohne weitere Aufreinigung mit dem gemischten Anhydrid⁷⁰ aus Essig- und Ameisensäure zum Endprodukt **23** formyliert.⁷¹ Die Ausbeuten bei den Umsetzungen lagen zwischen 20-40 %. Verschiedene Variationen der Reaktionsbedingungen brachte keine Ausbeutesteigerung, so dass ein alternativer Syntheseweg eingeschlagen wurde.

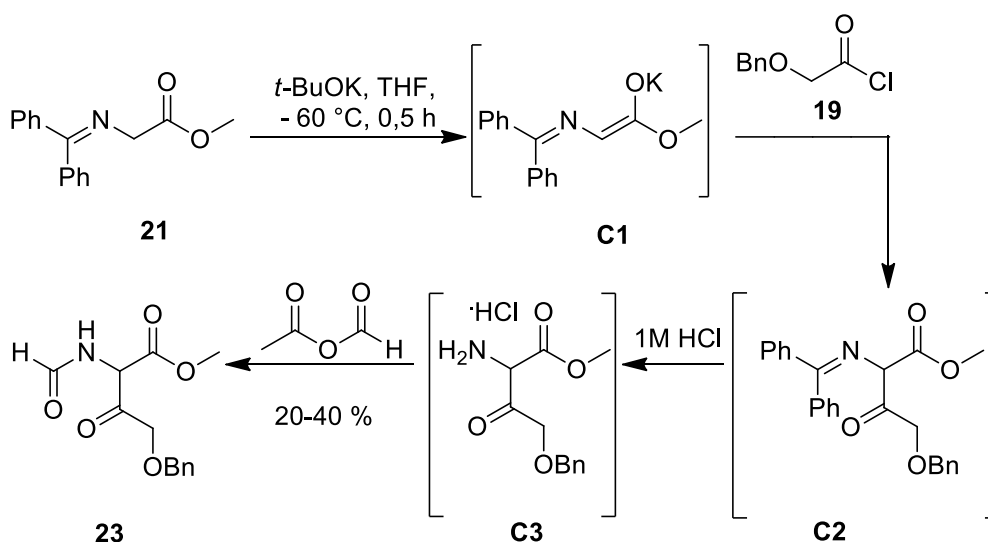


Abbildung 33 Eintopf Enolatbildung (**C1**), Acylierung (**C2**), saure Hydrolyse (**C3**) und Formylierung

Bei diesem sollte die Acylkomponente **19** in einer Lewisäure mediierten Claisen-Kondensation mit dem bereits formylierten Glycinderivat **22** zur Reaktion gebracht werden.⁷² **22** wurde über eine Umsetzung des Glycinmethylesters **20** mit Orthoameisensäuretrimethylester erhalten (Abbildung 34).⁷³ Dieses wurde gemeinsam mit *N*-Methylimidazol in CH_2Cl_2 gelöst und langsam das Säurechlorid **19** zugetropft. Es bildete sich *in situ* das Imidazolid **T**, welches durch die sequentielle Zugabe von TiCl_4 und $(n\text{-Bu})_3\text{N}$ mit dem Glycinderivat **22** zum formylierten α -Aminoketon **23** abreagierte. Die Reaktion konnte ohne Ausbeuteeinbußen auch für größere Ansätze angewendet werden.

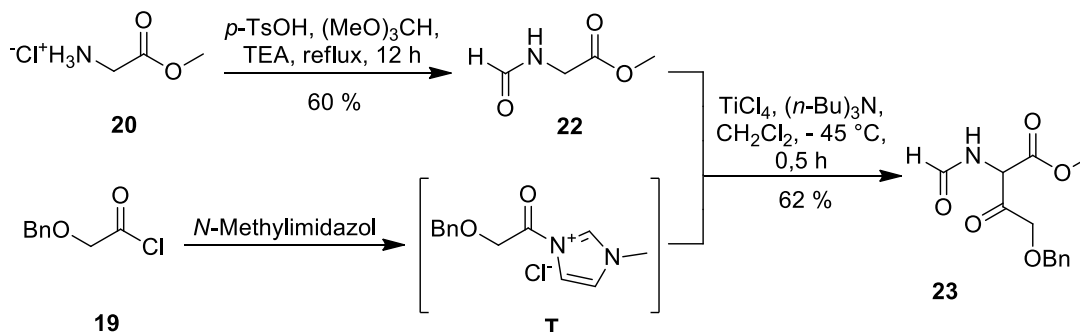


Abbildung 34 TiCl_4 -vermittelte Claisen-Kondensation

2.2.3 Synthese des Schlüsselintermediats

Für die anschließende Ringschlussreaktion wurde das α -Aminoketon **23** mit Methylamin und TFA in Xylol suspendiert und unter Mikrowellenbestrahlung für eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht (Abbildung 35). Die in der Literatur angegebenen Reaktionsbedingungen erwiesen sich als optimal. Eine Variation der eingesetzten Säure (AcOH), des Lösemittels (DMF, Toluol) oder der Verhältnisse der einzelnen Reagenzien brachte ebenso keine höheren Ausbeuten wie eine vorgelagerte Iminbildung. Als Hauptnebenprodukt konnte das durch Säurespaltung entstehende Methylamid **NP** isoliert werden.

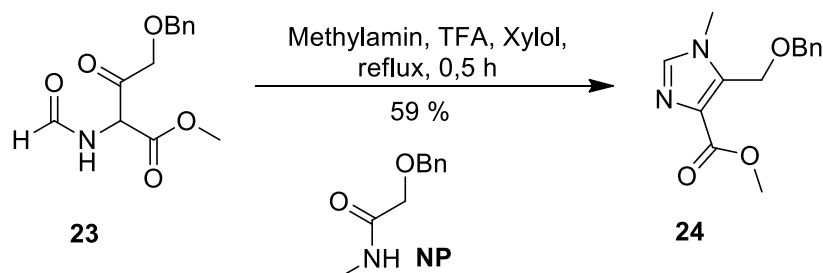


Abbildung 35 Ringschlusskondensation mit Methylamin zum Imidazolderivat **24**

Nach der erfolgreichen Synthese des Imidazolkerns wurde die Esterfunktion mit DIBAH zum Alkohol reduziert (Abbildung 36). Die beim quenchen anfallenden Aluminiumsalze wurden durch Basenzugabe wieder in Lösung gebracht und das Produkt aus der wässrigen Phase extrahiert. Die entstandene Hydroxylgruppe wurde mit MOM-Cl in das Vollacetal **26** überführt. Der Alkohol musste zu diesem Zweck deprotoniert werden, damit er eine höhere Nukleophilie als der benachbarte Imidazolring besitzt. Bei Verwendung von Triethylamin oder Hünig-Base kam es zur Bildung von Imidazoliumsalzen.

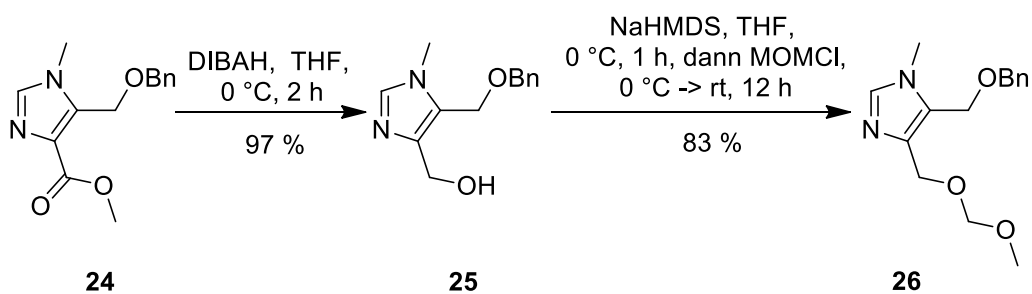


Abbildung 36 Synthese des Schlüsselintermediats **26**

2.2.4 Installation der C5-Seitenkette

Die anschließende Deblockierung der 5-Position gelang nur unter drastischen Reaktionsbedingungen hydrogenolytisch. So blieb der Einsatz verschiedener Katalysatoren (Pd/C, Pd(OH)₂⁷⁴, sowie deren Kombination⁷⁵) selbst unter erhöhtem Wasserstoffdruck (bis zu 10 bar) und bei erhöhter Reaktionstemperatur (auch unter Druck) in allen gängigen Lösemitteln (MeOH, EtOH, *i*-Propanol, EtOAc, CH₂Cl₂) ohne Erfolg. Auch die Verwendung von Cyclohexen⁷⁶ oder Cyclohexadien⁷⁷ als Wasserstoffquelle brachten keine Umsetzung, genauso wie die Verwendung eines leicht angesäuerten Reaktionsmediums⁷⁸. Lediglich die Verwendung von Ammoniumformiat in *i*-Propanol^{79,80} gepaart mit dem Einsatz von stöchiometrischen Mengen Pd/C brachte einen Umsatz unter Mikrowellenbestrahlung. Diese Methode war für größere Ansätze wegen der hohen benötigten Menge an Palladium impraktikabel. Die Abspaltung der Benzylgruppe gelang schließlich unter Birch-Bedingungen⁸¹ (Abbildung 37). Der Benzylether **26** wurde in THF gelöst und dieselbe Flüssigkeitsmenge Ammoniak in die Lösung einkondensiert. Anschließend wurden solange Natriumschnitzel in die Lösung gegeben bis die Blaufärbung über eine halbe Stunde bestehen blieb. Das Reaktionsende war damit leicht zu bestimmen.

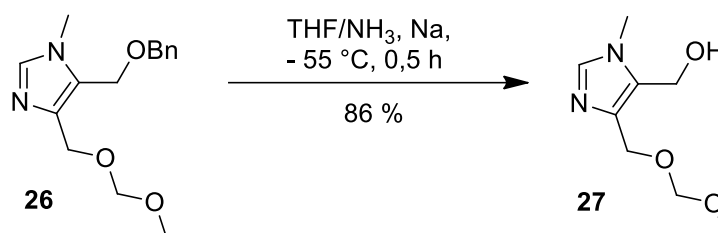


Abbildung 37 Debenzylierung nach A. J. Birch

Die nun geplante cupratvermittelte (C)sp³-(C)sp²-Bindungsknüpfung stellte einen Schlüsselschritt der Synthese dar. Die am häufigsten verwendeten Abgangsgruppen sind Tosylate. Zur Überführung der deblockierten Hydroxyfunktion in ein solches wurde diese zunächst mit *n*-BuLi bei 0 °C deprotoniert, wobei die Lösung milchig, trüb wurde. Diese Suspension wurde auf -78 °C gekühlt und Tosylchlorid hinzugefügt. Der Ansatz wurde langsam auf -40 °C kommen gelassen. In dieser Zeit wurde die Suspension wieder klar, was auf die Bildung des Tosylats **S** zurückgeführt wurde. Der Ansatz wurde erneut auf -78 °C gekühlt und eine frisch präparierte Lösung eines Cupratreagenzes zugesetzt, welches aus einer käuflich erworbenen Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF und CuBr erhalten wurde. Bei diesen Testreaktionen konnten zwischen 50 und 60 % des gewünschten Produktes **28** isoliert werden (Abbildung 38 -> Reaktionsweg 1). Diese Ergebnisse ließen sich allerdings weder auf andere Cupratreagenzien übertragen noch zu einem späteren Zeitpunkt reproduzieren. Der Grund hierfür wurde zunächst bei der Herstellung des Cuprates vermutet, so dass diverse Herstellungsmethoden sowie unterschiedliche Kupfer-(I)-Salze ausprobiert wurden. Bei allen Umsetzungen fiel auf, dass kein einziges Imidazolderivat isoliert oder nachgewiesen werden konnteⁱⁱ.

ⁱⁱ Es sind nicht nur mögliche Produkte gemeint. Weder das eingesetzte Edukt noch das entsprechende Tosylat oder ein anderes Imidazolderivat konnten erhalten werden.

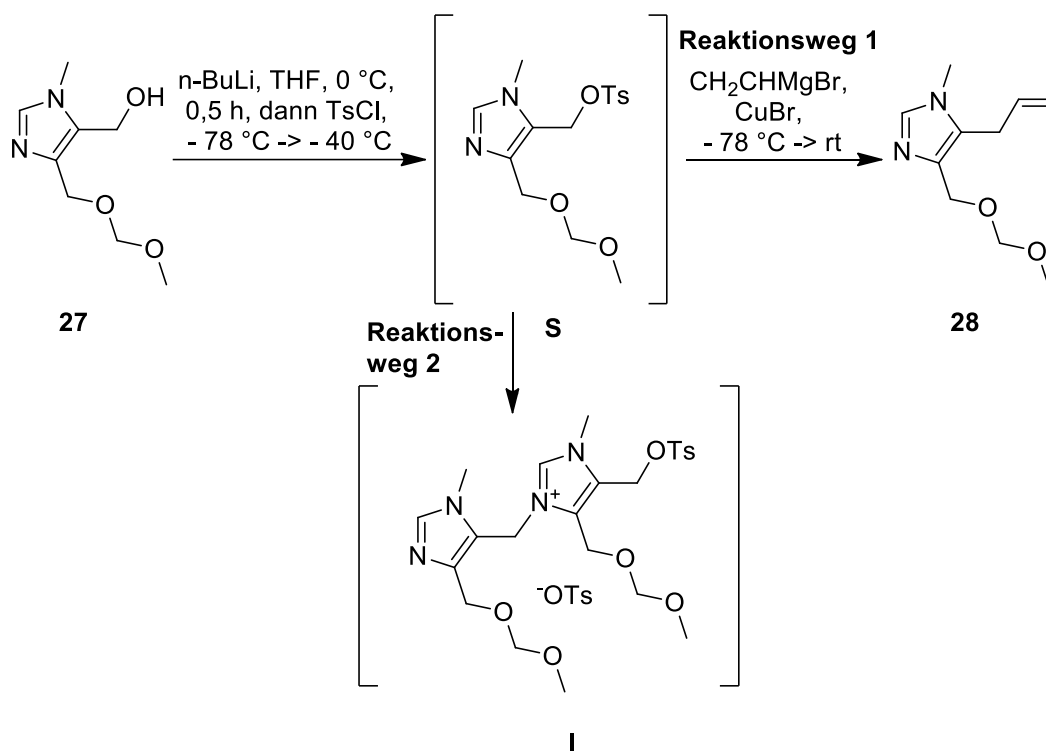


Abbildung 38 *In situ* Generierung des Tosylats **S** und anschließende Substitutionen

Folglich musste eine unerwartete Reaktion am Imidazolkern stattfinden, die für dessen Abbau sorgt oder seine Struktur grundlegend verändert. Einen wichtigen Hinweis für die verantwortliche Nebenreaktion lieferte das Laufverhalten der Reaktionsmischung nach Zugabe des Tosylchlorids. Selbst nach einer deutlichen Erhöhung der Polarität des Laufmittels konnte nur ein Startfleck auf der DC-Platte beobachtet werden. Das Laufverhalten deutete auf die Bildung eines Salzes hin. So wurde geschlossen, dass unter den verwendeten Reaktionsbedingungen eine mögliche Ausbildung von Imidazoliumsalzen der Hauptgrund für die unmögliche Reproduzierbarkeit der erhaltenen Ergebnisse war. Zur Untermauerung dieser Hypothese wurde folgendes Experiment durchgeführt: Das Imidazolderivat **27** wurde wie angegeben mit *n*-BuLi deprotoniert, auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit Tosylchlorid versetzt. Beim Auftauen der Reaktionslösung auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ wurde dieser alle 10 Minuten eine Probe entnommen, die unmittelbar mit verdünnter Natronlauge gequenchet wurde. Anschließend wurden alle Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in $\text{DMSO-}d^6$ aufgenommen und ein $^1\text{H-NMR}$ Spektrum gemessen. Zusätzlich wurde von den gequenchten Reaktionslösungen eine DC entwickelt. Schon nach 20 Minuten war das $^1\text{H-NMR}$ Signal des C2-Eduktprotons, welches bei etwa 7.39 ppm zu finden ist, vollständig verschwunden. Dafür tauchte ein neues Singulett bei ca. 9.10 ppm auf. Diese chemische Verschiebung stimmt in etwa mit den in der Literatur angegebenen Werten für Imidazoliumsalze überein.⁸² Diese Beobachtung war auch in Übereinstimmung mit dem Laufverhalten der Substanz auf der DC. Hier konnte ebenfalls nach 20 Minuten kein Edukt mehr nachgewiesen werden. Stattdessen zeigte sich lediglich ein ausgeprägter Startfleck, was für eine hohe Polarität spricht, die im Einklang mit der Bildung von Imidazoliumsalzen steht. In Abbildung 34 ist der erste Schritt zur Bildung einer Imidazoliumspezies **I** (Reaktionsweg 2) aufgezeigt.

2.2.5 Suche alternativer Abgangsgruppen und Knüpfungsmethoden

Die enttäuschenden Ergebnisse bei den Schlosser-Fouquet-Kupplungen, die wohl auf eine zu hohe Reaktivität des *in situ* gebildeten Tosylats **S** zurückzuführen waren, führten zur Suche nach alternativen Abgangsgruppen. Als leicht umsetzbare Variation wurde Tosylchlorid durch Mesylchlorid ersetzt, wobei alle übrigen Reaktionsbedingungen beibehalten wurden. Dies brachte jedoch keinen Erfolg mit sich. Um im Folgenden das vorhandene Material an **27** zu schonen wurde außerdem nach einem leichter verfügbaren Testmaterial gesucht, das in einer kurzen Synthesesequenz erhalten werden sollte. Dabei schien das in einer zweistufigen Synthese nach Rapoport *et al.*⁵⁶ verfügbare Imidazolderivat **30** ein idealer Kandidat zu sein, da es ebenfalls ein *N*-Methyl substituiertes Imidazolkern ist, der idealerweise eine Hydroxymethylgruppe in 5-Position trägt. Im ersten Schritt der Synthese wurde Methylamin, Kaliumthiocyanat und Dihydroxyaceton in *n*-Butanol suspendiert, mit etwas Eisessig versetzt und für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt (Abbildung 39). Es wurde das Thioimidazol **29** als Produkt erhalten, das problemlos aus dem Reaktionsgemisch abfiltriert werden konnte. Eine Ausbeutesteigerung durch den Einsatz von Ultraschall⁸³ konnte nicht beobachtet werden. Bei der Reaktion zerfällt zunächst das eingesetzte Dihydroxyaceton-Dimer in seine beiden Monomere. Anschließend reagiert die entstandene Ketogruppe mit Methylamin zum Imin **R1**, welches sich in einer Amadori-Umlagerung über das Enamin **R2** zum α -Aminoaldehyd **R3** umsetzt. Dieser setzt sich, parallel zur Imidazolsynthese nach Marckwald, mit dem in der Reaktionsmischung enthaltenen Thiocyanat zum Thioimidazol **29** um.

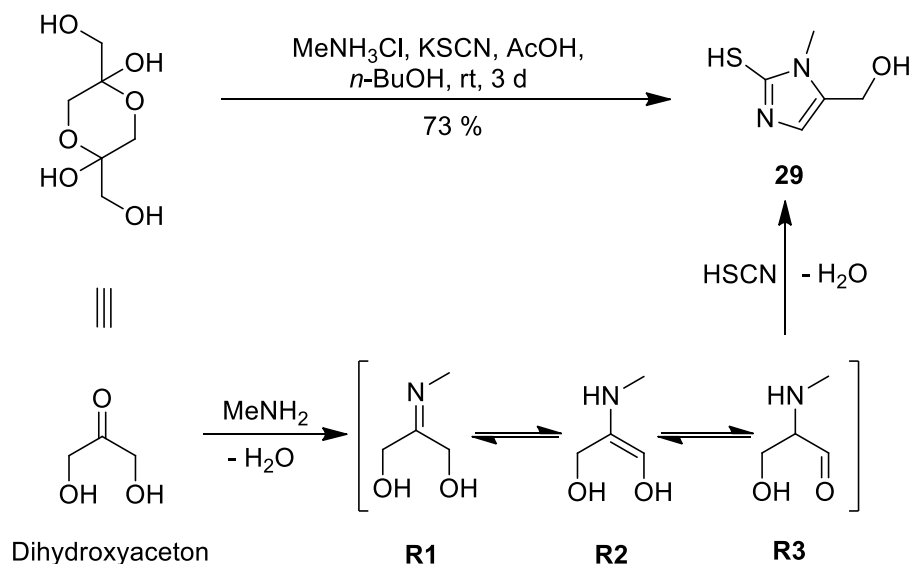


Abbildung 39 Synthese des Thioimidazols **29**

Im nächsten Schritt wurde der Thioalkohol mit Raney-Nickel reaktiv oder mit Salpetersäure oxidativ aus dem Molekül entfernt (Abbildung 40).

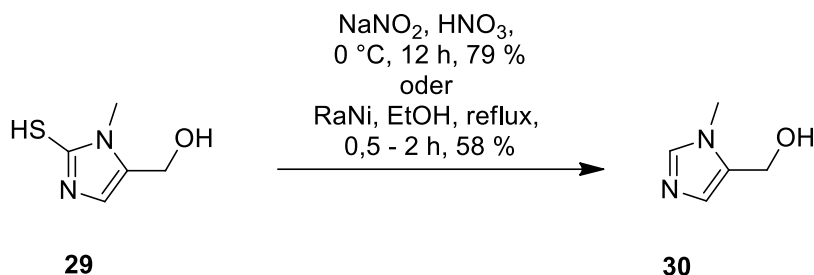


Abbildung 40 Oxidative/Reduktive Desulfurierung von **29**

Bei der reduktiven Variante wurde das Edukt mit frisch hergestelltem Raney-Nickel⁸⁴ bei Raumtemperatur in Ethanol gerührt und anschließend unter Rückfluss gekocht. Das desulfurierte Imidazolderivat **30** wurde nach Abfiltrieren des Nickels und Entfernen des Lösemittels erhalten. Bei der oxidativen Methode wurde unter Kühlung das Thioimidazol in verdünnte Salpetersäure eingetragen. Anschließend wurde die Reaktionslösung basisch gestellt und das Wasser abdestilliert. Das Produkt konnte hier durch Extraktion des resultierenden Feststoffs mit heißem Chloroform erhalten werden. Nachdem auch die Kupplungsversuche mit Mesylchlorid nicht zum Erfolg geführt hatten wurden Phosphate als mögliche Abgangsgruppe in Erwägung gezogen.^{85,86} Leider erwiesen sich diese als ebenso instabil, so dass weder Phosphate isoliert (Abbildung 41) noch *in situ* mit Cuprat- oder Grignard-Reagenzien umgesetzt werden konnten.

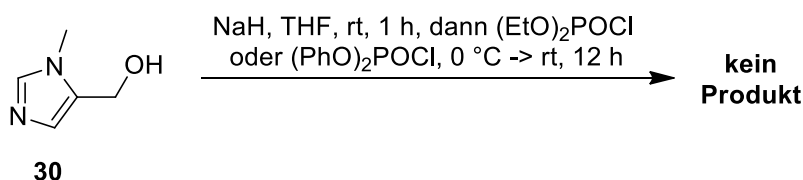


Abbildung 41 Versuch von Phosphatsynthesen.

Der nächste untersuchte Typ an funktionellen Gruppen waren Ester. Diese erwiesen sich als stabil und konnten säulenchromatographisch aufgereinigt werden. Die Synthese der Ester **31-33** geschah unter identischen Reaktionsbedingungen (Abbildung 42). Das Edukt **30** wurde mit NaH in sein entsprechendes Alkoholat überführt und anschließend wurden die jeweiligen Säurechloride **A-C** hinzugegossen. Im Vergleich zu Tosylaten und Phosphaten besitzen Ester eine Carbonylfunktion, die von Cupratreagenzien angegriffen werden kann. Bei ersten Versuchen der Umsetzung des Acetats **31** mit einem aus Vinylmagnesiumchlorid und $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ erzeugten Cuprat, konnten lediglich Additionsprodukte gefunden werden.⁸⁷ Bei der Verwendung des Pivalats **32**, bei dem das Carbonylzentrum sterisch abgeschirmt ist, konnte weder eine Addition ans Carbonylzentrum noch eine Substitution beobachtet werden.⁸⁸

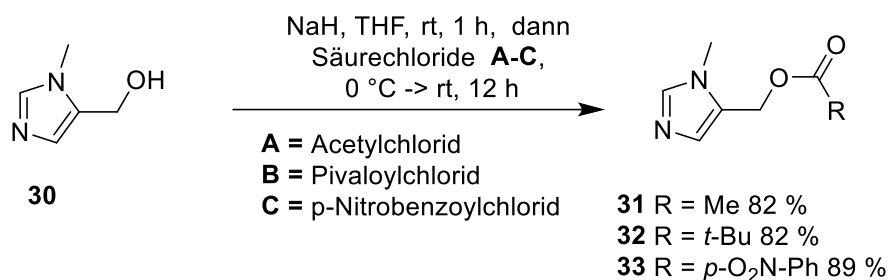
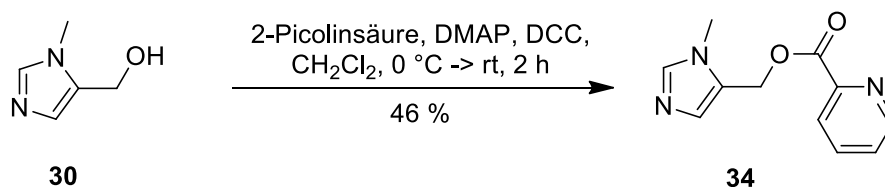


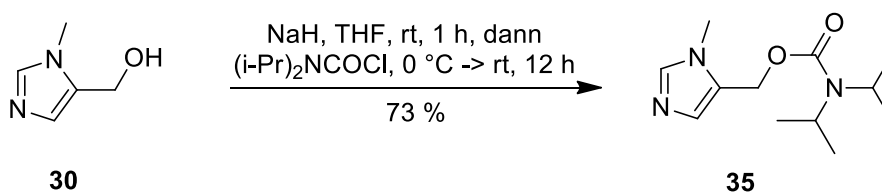
Abbildung 42 Estersynthesen mit Säurechloriden

Der Nitrobenzoesäureester **33** sollte durch den Elektronenzug des Aromaten eine bessere Fluchtgruppentendenz besitzen als die beiden vorgehenden Ester. Doch auch hier besteht durch die geringe Abschirmung des Carbonylzentrums die Gefahr der Addition. Versuche diesbezüglich wurden nicht mehr durchgeführt. Ebenso wurde der synthetisierte Picolinsäureester **34** nicht mehr getestet (Abbildung 43).

Abbildung 43 Synthese des Picolinsäureesters **34**

Dieser kann, im Gegensatz zu den anderen beschriebenen Estern, zwischen dem Carbonylsauerstoff und dem Stickstoff des Pyridinrings ein Metallkation komplexieren. Dadurch wird die Fluchtgruppentendenz erhöht und gleichzeitig ein Angriff am Carbonylzentrum erschwert.⁸⁹

Ebenso wie nach alternativen Fluchtgruppen wurden alternative C-C-Knüpfungsmethoden gesucht. So wurde eine von Aggarwal *et al.*⁹⁰ untersuchte Lithierung-Borylierung-Protodeborylierungs-sequenz von Carbamaten ins Auge gefasst. Dabei werden lithiierte Carbamate mit Boranen oder Boronsäureestern umgesetzt. Das lewissaure Borzentrum verdrängt zunächst Li⁺ von seiner Koordinationstelle. Im nächsten Schritt wird unter Substitution des Carbamats ein Rest vom Bor auf das benachbarte Kohlenstoffatom übertragen. In einer anschließenden Protodeborylierungsreaktion wird das Borreagenz wieder aus dem Molekül entfernt. Ein für erste Tests geeignetes Carbamat **35** konnte bereits synthetisiert und säulenchromatographisch aufgereinigt werden (Abbildung 44). Versuche dazu wurden allerdings nicht durchgeführt.

Abbildung 44 Synthese des Carbamats **35**

2.2.6 Installation der C4-Seitenkette

Mit den in den anfänglichen Testreaktionen erhaltenen Substanzmengen an **28** wurden die restlichen Syntheseschritte zur Einführung einer C4-Seitenkette vorgenommen. So konnte die MOM-Schutzgruppe unter sauren Bedingungen abgespalten und die wiedergewonnene Hydroxyfunktion mit Braunstein zum Aldehyd **38** oxidiert werden. Beide Syntheseschritte liefen auf Anhieb glatt und mit sehr guten Ausbeuten (Abbildung 45).

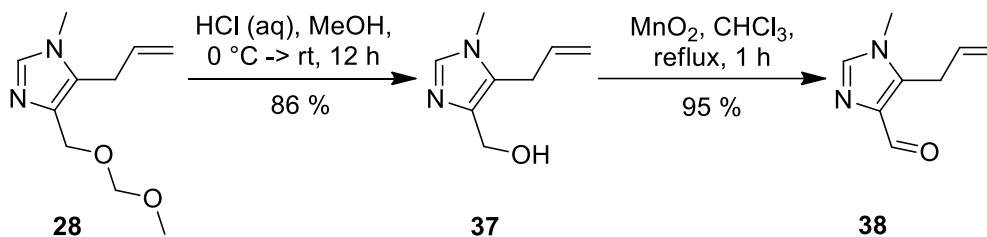


Abbildung 45 Saure Hydrolyse des MOM-Ethers **28** und anschließende Braunsteinoxidation

Dies war ebenso bei den anschließend durchgeführten Horner-Reaktionen der Fall. Der verwendete Phosphonsäureester (X = O) war kommerziell erhältlich und lieferte die im Naturstoff vorkommende Acrylsäure-Seitenkette. Er ließ sich durch Rühren mit Methylamin in das analoge Methylamid **36** (X = NH) überführen, welches zum Imidazolderivat **39b** umgesetzt wurde. Bei beiden Reaktionen konnten nur die jeweiligen *trans*-Produkte isoliert werden (Abbildung 46).

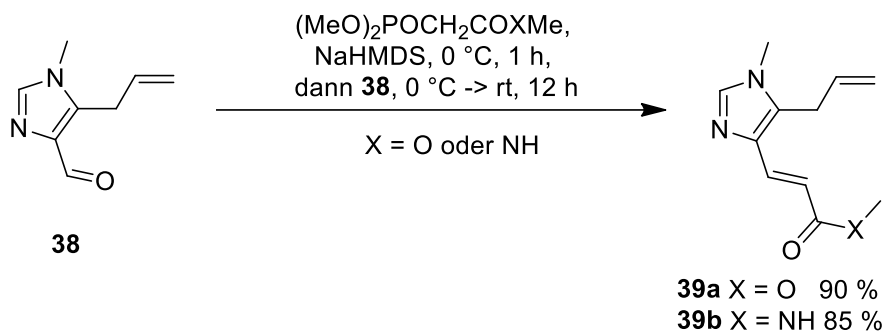


Abbildung 46 Horner-Olefinierungen

Damit konnten auf diesem Weg die beiden Fungierinderivate **39a** und **39b** erhalten werden. Obwohl die letzten Syntheseschritte problemlos und mit sehr guten Ausbeuten durchgeführt werden konnten, wurde diese Syntheseroute, wegen der anhaltenden Probleme bei der Einführung der C5-Seitenkette fallen gelassen.

2.2.7 Zusammenfassung und Ausblick

Bei der dargestellten Syntheseroute ist es gelungen das orthogonal geschützte Imidazolderivat **26** zu synthetisieren (Abbildung 47).

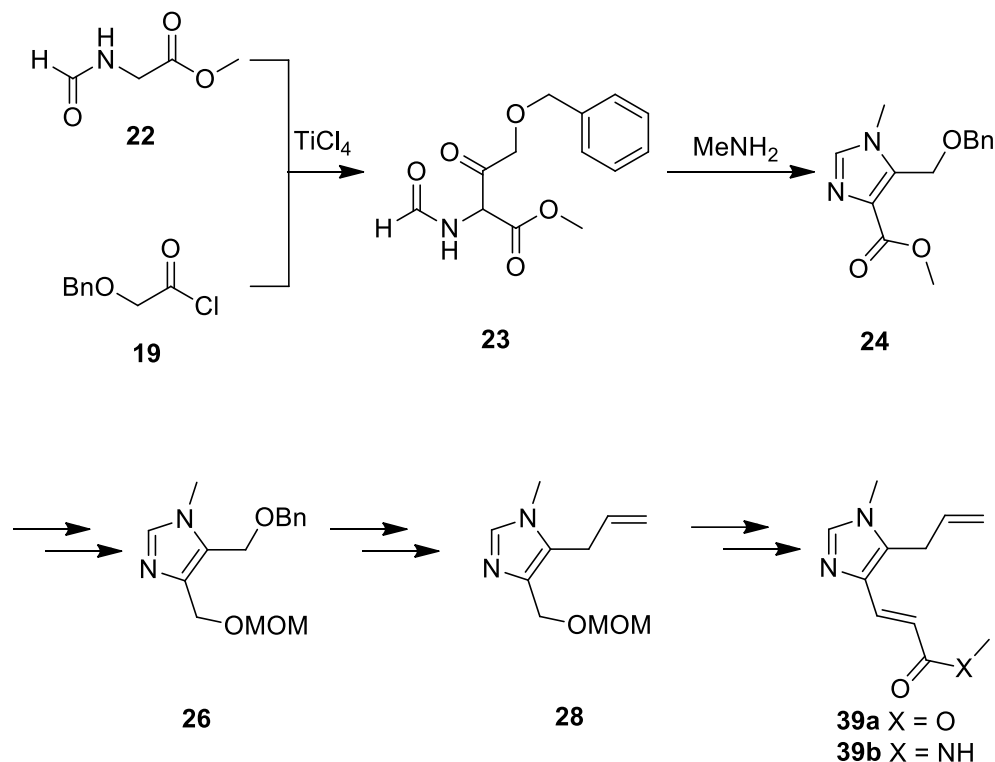


Abbildung 47 Zusammenfassung der Synthesergebnisse

Ähnlich wie bei dem zuerst eingeschlagenen Syntheseweg nach N. Xi *et al.*⁵¹ musste zunächst ein α -Aminoketon **23** synthetisiert werden, das jedoch am Stickstoff formyliert war, wodurch auf eine Imidazolsynthese nach W. Marckwald⁵² verzichtet werden konnte. Eine Synthese von **23** nach G. Haberhauer *et al.*^{53,54} brachte nur geringe Ausbeuten. Ein alternativer Zugang nach Y. Tanabe *et al.*⁷², über eine Lewisäure vermittelte Claisen-Kondensation war erfolgreicher, wodurch größere Mengen des α -Aminoketons **23** verfügbar waren. Eine anschließende Kondensationsreaktion mit Methylamin brachte das Imidazolderivat **24**, welches in das orthogonal geschützte Derivat **26** überführt wurde. Dieses wurde als das Schlüsselintermediat der Synthese angesehen, da es regioselektiv in 4- oder 5-Position angesteuert werden kann. Die Anbringung einer C5-Seitenkette über eine cupratvermittelte Schlosser-Fouquet-Kupplung⁹¹ gelang nur bei anfänglichen Testansätzen mit einem aus Vinylmagnesiumbromid erzeugten Cuprat. Diese Ergebnisse konnten allerdings weder auf andere Grignard-Reagenzien übertragen noch erfolgreich reproduziert werden. Mit dem bei den Testansätzen erhaltenen Material **28** konnte die Syntheseroute erfolgreich zu Ende gebracht werden. Nach Entfernung der MOM-Schutzgruppe und anschließender Braunsteinoxidation, konnten über Horner-Olefinierungen die beiden Endstufen **39a/b** erhalten werden.

Eine eingeleitete Suche nach einer geeigneten Fluchtgruppe für die geplante Schlosser-Fouquet-Kupplung wurde nicht zu Ende geführt, da auf Basis des synthetisierten Testsystems **30** eine alternative Syntheseroute entwickelt und verfolgt wurde. Der Fokus der durchgeführten Untersuchungen lag vor allem auf der Ermittlung von Fluchtgruppen, die eine ausreichende Stabilität besitzen, so dass sie nicht *in situ* erzeugt und umgesetzt werden müssen. Die Hoffnung, dass Phosphate⁸⁵ diese Eigenschaft besitzen, wurde leider enttäuscht. Lediglich die Ester **31-34** konnten als stabile Derivate identifiziert werden. Sie bringen allerdings die Gefahr mit sich, dass Cupratreagenzien auch an ihr aktives Carbonylzentrum addieren können. Bei ersten Testansätzen mit dem Acetat **31** fand die Reaktion ausschließlich am Carbonylzentrum statt. Das Pivalat **32** zeigte keine Reaktivität. Die beiden übrigen Ester **33** und **34** wurden nicht mehr getestet. Mit der Synthese des stabilen Carbamats **35** sollte außerdem eine alternative C(sp³)-C(sp²)-Knüpfungsmethode begangen werden⁹⁰. Das Carbamat könnte mit *s*-BuLi lithiiert und anschließend mit einem Boran oder Boronsäureester umgesetzt werden. Die Methode stellt eine aussichtsreiche Alternative zur cupratvermittelten C(sp³)-C(sp²)-Knüpfung dar, beherbergt aber auch eine Gefahr. Für die Lithiierung des Carbamats werden starke Basen (*s*-BuLi) verwendet. Diese können auch den Imidazolring lithiiieren⁹², so dass es möglicherweise zur bevorzugten Bildung einer entsprechenden Aryllithium-Spezies kommen kann, wodurch die geplante Reaktion unmöglich gemacht wird. Versuche diesbezüglich wurden allerdings nicht durchgeführt.

Neben den beiden verwendeten Sulfonsäurechloriden (MsCl, TsCl) können noch weitere Sulfonsäurereagenzien in Betracht gezogen werden. Durch die Verwendung von Toluolsulfonsäureanhydrid kann möglicherweise bereits eine Imidazoliumsalzbildung verhindert werden, da während der Tosylierung keine nukleophilen Chloridanionen freigesetzt werden, die wiederum die gebildete Tosylgruppe substituieren. Ein Chlorid stellt, relativ zur Tosylgruppe, eine weiche Abgangsgruppe dar und kann somit leichter vom Imidazolkern substituiert werden. Unter Umständen reicht bereits dieser Unterschied in der Reaktivität, um eine nahezu simultane Tosylierung-Imidazoliumsalzbildung ausreichend zu verlangsamen. Auch der Einsatz von *N,N*-Dimethylsulfamaten⁹³ oder Imidazolylsulfonaten⁹⁴ als mögliche Abgangsgruppen könnte eine erfolgversprechende Alternative zu den bisher verwendeten Sulfonsäureestern sein.

Insgesamt konnten auf diesem Weg zwei Endstufen **39a/b** erhalten werden. In Anbetracht des aufgetragenen synthetischen Aufwandes und der dafür benötigten Zeit ist dieser Zugang nicht zuverlässig genug für breitere Anwendungen.

2.3. Konvergente Fungersynthese II

2.3.1 Retrosynthese

Aufgrund der schlechten Reproduzierbarkeit bei den in Kapitel 2.2.4 besprochenen Schlosser-Fouquet-Kupplungen wurde eine dritte Syntheseroute entwickelt (Abbildung 48). Von den vorherigen Vorgaben sollte auch hier nicht abgesehen werden. Das heißt, die Einführung der beiden C4/C5-Seitenketten sollte sowohl regioselektiv als auch variabel sein. Als Schlüsselintermediat zur Erfüllung dieser Vorgaben wurde das halogenierte Imidazolderivat **52** ins Auge gefasst. Der Plan sah vor, die C5-Seitenkette über eine Julia-Kocienski-Olefinierung einzuführen und im anschließenden letzten Schritt die C4-Seitenkette mittels einer Heck-Kupplung an den Imidazolring anzubringen. Die Synthese des Imidazolderivates **52** sollte dabei ebenfalls möglichst regioselektiv aus dem Thioimidazolderivat **29** erfolgen. Dazu standen zwei mögliche Syntheserouten offen. Zum einen kann die Halogenierungsreaktion am bereits entschwefelten Imidazolderivat **30** durchgeführt werden, wobei hierbei auch die 2-Position halogeniert werden könnte und man unerwünschte Regioisomere erhalten würde. Die zweite Möglichkeit bestand darin, zunächst den Thioalkohol zu blockieren und anschließend den Imidazolring zu halogenieren. Da die 2-Position bei **40** mit einem Thioether besetzt wäre sollte nur die gewünschte 4-Position halogeniert werden können. Anschließend müsste jedoch der Ring chemoselektiv entschwefelt werden, ohne das eingeführte Halogenid mit zu entfernen. Bei beiden Wegen stand die Reihenfolge offen, ob zunächst die Homologisierung der C5-Seitenkette erfolgen oder die Halogenierung durchgeführt werden sollte. Ausgangspunkt der Synthese stellt das in Kapitel 2.2.5 vorgestellte Thioimidazol **29** dar.

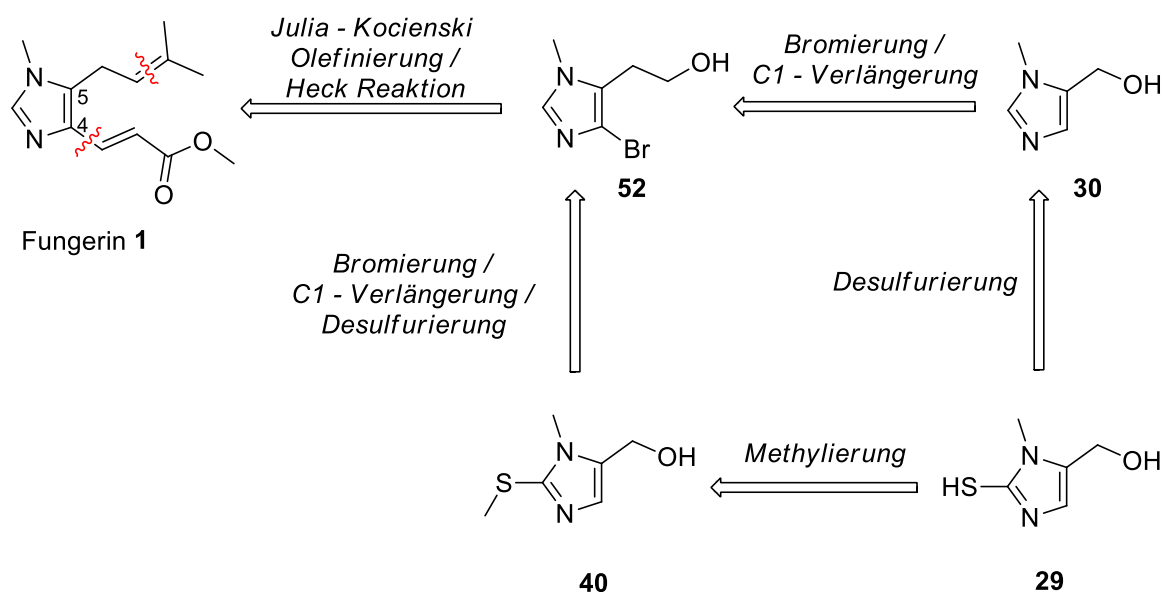


Abbildung 48 Retrosynthese ausgehend vom Thioimidazol **29**

2.3.2 Synthese eines zweiten Bromierungsvorläufers

Neben dem bereits im Kapitel 2.2.5 gezeigten Imidazolderivat **30** wurde ein analoges Thioimidazolderivat **40** synthetisiert (Abbildung 49). Dazu wurde das Thiol **29** in MeOH gelöst, mit festem K_2CO_3 versetzt und anschließend Methyljodid hinzugegeben. Nach beendeter Reaktion wurden feste Bestandteile abfiltriert und das Lösemittel vollständig im Vakuum abdestilliert. Das reine Produkt wurde durch Extraktion des festen Rückstandes mit heißem Chloroform erhalten.

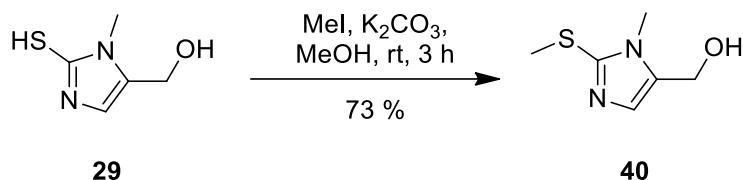


Abbildung 49 Regioselektive Methylierung

2.3.3 Bromierungen mit NBS I

Die beiden erhaltenen Produkte **30** und **40** sollten mit NBS regioselektiv in der 4-Position bromiert werden (Abbildung 50). Die erhaltenen Ausbeuten waren jedoch sehr niedrig. Der Grund hierfür lag wohl an einer für Halogenierungen mit NCS literaturbekannten Nebenreaktion, bei der es während der Reaktion zu einer Deformylierung der benachbarten 5-Position kommt.⁹⁵ Die Nebenreaktion ließ sich auch durch den Einsatz verschiedener Lösemittel (DMF, CH_2Cl_2 , THF, Dioxan und Acetonitril) oder einer Variation der Reaktionstemperatur nicht zurückdrängen. Die in [95] beschriebene Methode zur Unterdrückung der Abbaureaktion, durch Überführung der Hydroxyfunktion in einen Silylether wurde nicht in Erwägung gezogen, da es zum einen eine Verlängerung der Syntheseroute zur Folge hätte und zum anderen noch die Möglichkeit bestand die Halogenierung nach erfolgter Homologisierung der 5-Position durchzuführen.

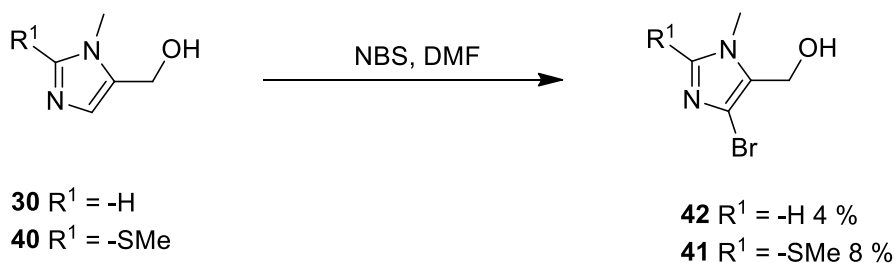


Abbildung 50 Elektrophile Bromierungen des Imidazolkerns mit NBS I

2.3.4 Wittig-Homologisierungen

Für die Durchführung der dreistufigen Wittig-Homologisierungssequenz⁹⁶ standen damit insgesamt vier Imidazolderivate **30/40/41/42** zur Verfügung. Im ersten Schritt konnte bei allen die "quasi"-benzyliche Hydroxygruppe selektiv mit aktiviertem Braunstein zu den Aldehyden **43-46** oxidiert werden (Abbildung 51). Hierfür wurden die jeweiligen Alkohole mit Braunstein in Chloroform unter Rückfluss gekocht. Zur Isolierung der reinen Produkte musste lediglich der überschüssige Braunstein abfiltriert und das Lösemittel abdestilliert werden. Die resultierenden festen Rückstände bedurften in keinem Fall einer weiteren Aufreinigung und konnten direkt in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

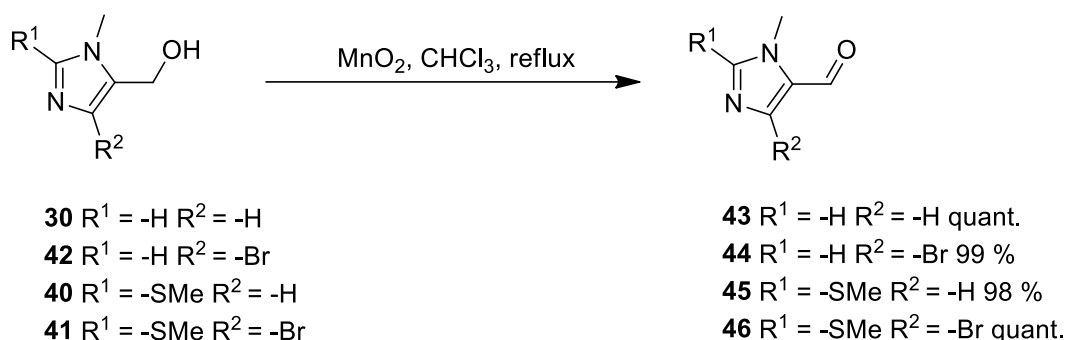


Abbildung 51 Oxidationen mit Braunstein

Die anschließende Wittig-Reaktion verlief ebenso problemlos. Das Wittig-Salz wurde mit NaHMDS *in situ* in das entsprechende Phosphor-Ylid überführt und die Aldehyde zu diesem zugetropft (Abbildung 52). Bei der Aufarbeitung ließ sich ein Großteil der Verunreinigungen ausschütteln. Dabei musste zügig gearbeitet werden, um eine vorzeitige Hydrolyse des erhaltenen Enolethers zu vermeiden. Die saure, wässrige Phase wurde dazu direkt in Natronlauge abgelassen und die abgeschiedenen Produkte mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Entfernung der Lösemittel konnten die Enolether **47** und **49** durch Kugelrohrdestillation aufgereinigt werden. Die Enolether **48** und **50** wurden wegen der geringen Substanzmenge chromatographisch aufgereinigt.

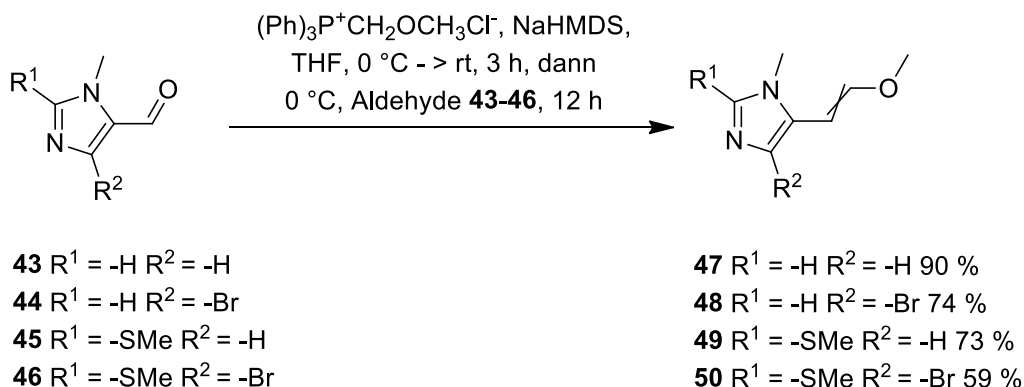


Abbildung 52 Wittig-Olefinierungen

Die erhaltenen Enolether **47-50** wurden mit 6M Salzsäure zum entsprechenden Aldehyd hydrolysiert. Anschließend wurde die Salzsäure abdestilliert und der Rückstand mit MeOH versetzt, dem unmittelbar NaBH_4 zugesetzt werden musste, um eine mögliche Acetalisierungsreaktion zu vermeidenⁱⁱⁱ (Abbildung 53). Zur Aufarbeitung wurden die Reaktionsansätze mit Natronlauge versetzt und über Nacht gerührt. Feste Bestandteile wurden abfiltriert und ein Großteil des Lösemittels abdestilliert. Der schleimige Rückstand wurde mit Aceton verrührt. Damit konnten die entstandenen Borsalze gefällt und von den Reaktionsprodukten **51-54** abfiltriert werden.

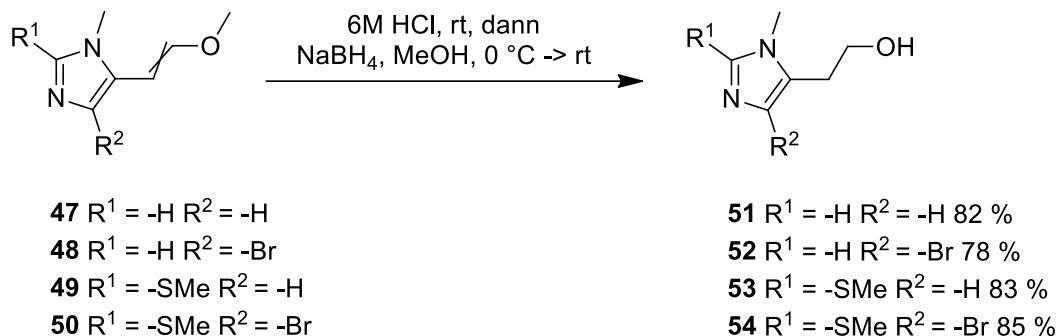


Abbildung 53 Eintopf-Synthese der primären Alkohole **51-54**

2.3.5 Bromierungen mit NBS II

Die erhaltenen Alkohole **51/53** konnten nun zu ihren bromierten Homologen **52/54** umgesetzt werden (Abbildung 54). Dabei wurden dieselben Reaktionsbedingungen wie oben beschrieben verwendet. Die erhaltenen Ausbeuten waren bei beiden ungleich besser, obwohl bei der Bromierung von **51** ebenfalls 8 % des 2-Brom Regioisomers **52a** gebildet wurden und beide Regioisomere nur mit Hilfe der präp. HPLC voneinander getrennt werden konnten.

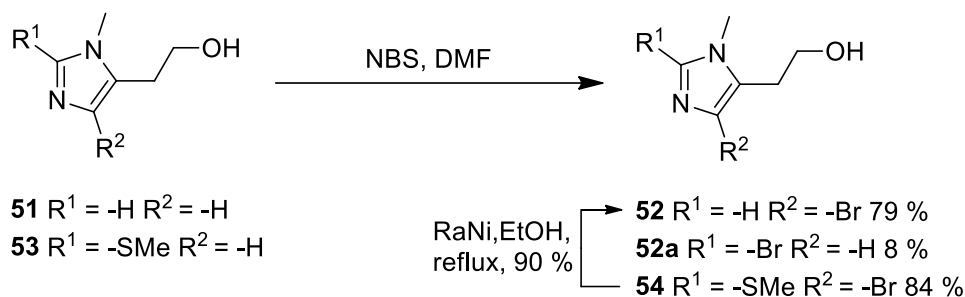


Abbildung 54 Elektrophile Bromierungen des Imidazolkerns mit NBS II

Im Falle des Thioimidazols **53** wurden keine Regioisomere gebildet. Das erhaltene Produkt musste allerdings in einem weiteren Schritt chemoselektiv zum gewünschten Produkt **52** entschweifelt werden. Zu diesem Zweck wurde **54** mit frisch hergestelltem Raney-Nickel in Ethanol gekocht, wobei die Reaktion direkt nach dem Verschwinden des Eduktsports auf der DC-Karte beendet wurde, um eine

ⁱⁱⁱ Der nach dem Abdestillieren erhaltene Rückstand war sauer genug um eine schnelle Acetalisierungsreaktion mit dem zugefügten Lösemittel Methanol zu induzieren.

mögliche Dehalogenierung des Imidazolokerns zu verhindern. Auf diese Weise konnte **52** mit einer Ausbeute von 90 % erhalten werden.

2.3.6 Julia-Kocienski-Olefinierungen

Für die anstehenden Julia-Kocienski-Olefinierungen⁹⁷ sollte *tert*-Butyltetrazol **57** verwendet werden. Die später lithiierten *t*-Butyltetrazolysulfone weisen eine höhere Stabilität als die phenylsubstituierten Derivate auf und versprechen bessere Ausbeuten im Zuge der Olefinierungen.⁹⁸ Das *tert*-Butyltetrazol ist im Vergleich zum phenylsubstituierten Tetrazol nicht kommerziell erhältlich, konnte jedoch in zwei Stufen synthetisiert werden. Im ersten Reaktionsschritt wurde zunächst *tert*-Butylisothiocyanat **56** hergestellt, indem *tert*-Butylamin zusammen mit Schwefelkohlenstoff und Triethylamin in THF gerührt wurde (Abbildung 55).⁹⁹ Es bildete sich zunächst *in situ* das deprotonierte Dithiocarbamat **V1**, zu welchem Tosylchlorid hinzugegeben wurde. Als Folge entstand das Tosylthiocarbamat **V2**, aus welchem Toluol-4-thiosulfonsäure eliminiert wurde, was zur Bildung des *tert*-Butylisothiocyanates **56** führte. Das erhaltene Reaktionsprodukt ließ sich nach dem Aufarbeiten destillativ aufreinigen.

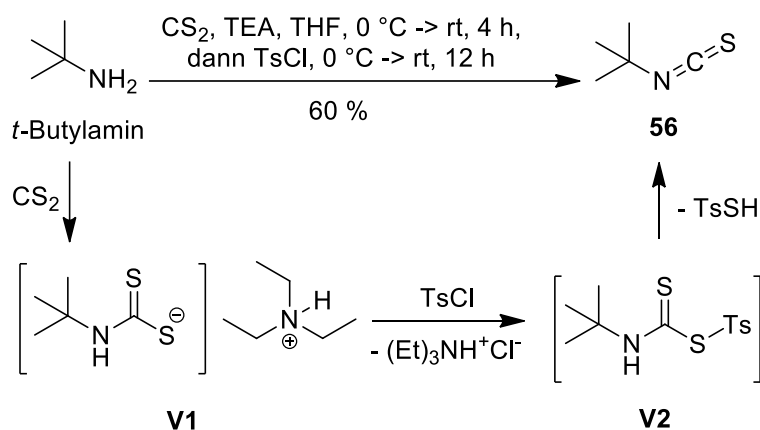


Abbildung 55 Schematische Darstellung der Synthese von *tert*-Butylisothiocyanat **56**

Im zweiten Schritt wurde das Isothiocyanat **56** in einer anionischen 3 + 2 Cycloaddition mit Natriumazid zum Tetrazol **57** umgesetzt (Abbildung 56).¹⁰⁰ Hier konnte das gewünschte Produkt über einfaches Ausschütteln in ausreichender Reinheit erhalten werden.

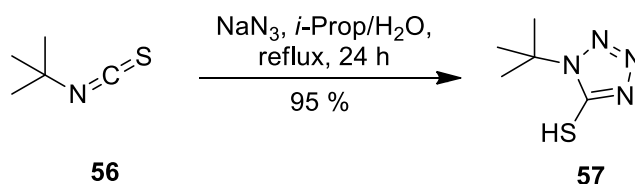


Abbildung 56 Darstellung des Tetrazols **57**

Die Kupplung des Tetrazols **57** mit den beiden Imidazolderivaten **51/52** erfolgte unter Mitsunobu-Reaktionsbedingungen¹⁰¹. Die Imidazole **51/52** wurden zusammen mit Triphenylphosphin und dem Thiol **57** in THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und DIAD wurde zugetropft (Abbildung 57). Auch bei diesen Reaktionen ließen sich die Phosphorverbindungen größtenteils ausschütteln und die Produkte **58a/b** konnten säulenchromatographisch aufgereinigt werden.

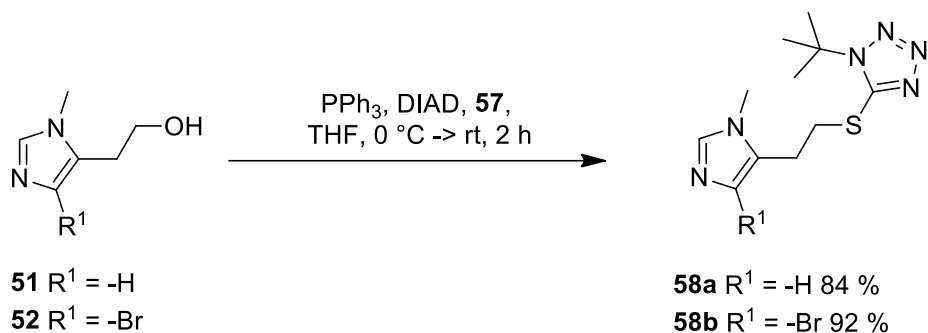


Abbildung 57 Synthese der Thioether **58a/b** unter Mitsunobu-Reaktionsbedingungen

Die Oxidation der erhaltenen Thioether **58a/b** zu den Sulfonen **59a/b** erfolgte mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von Ammoniumheptamolybdat (Abbildung 58). Der pH-Wert der Reaktion wurde leicht sauer eingestellt, um eine mögliche Oxidation des Imidazolrings durch dessen Protonierung zu verhindern.

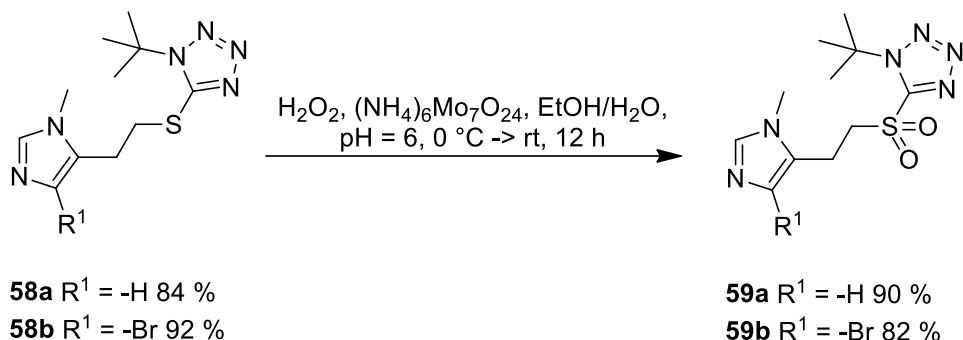


Abbildung 58 Oxidationen mit Ammoniumheptamolybdat

Für die anstehenden Olefinierungsreaktionen wurden ausschließlich symmetrische Ketone verwendet. Neben Aceton **A**, welches zur Bildung der Prenylseitenkette des Fungers führt, wurden Cyclobutanon **B**, Cyclopentanon **C** und Cyclohexanon **D** als strukturelle Variationen eingesetzt. Bei allen Reaktionen wurden sehr gute Ausbeuten für die trisubstituierten Olefine **60a-d** erhalten (Abbildung 59).

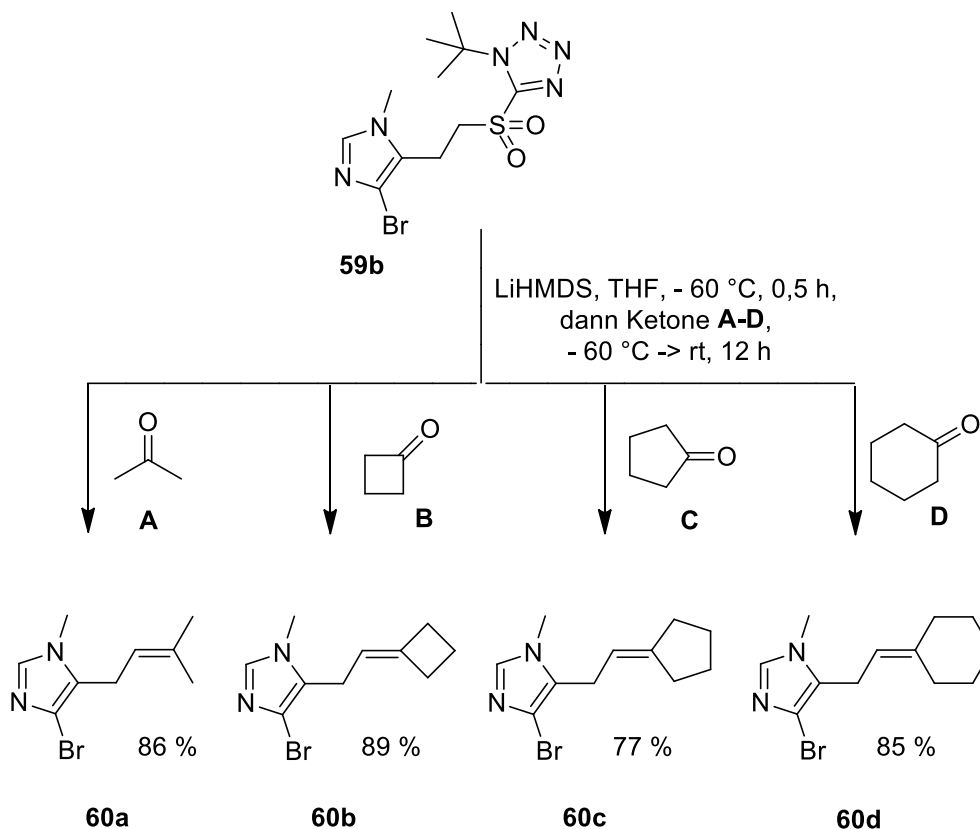


Abbildung 59 Julia-Kocienski-Olefinierungen

Die Aufreinigung der Produkte musste über die präp. HPLC erfolgen, da das eingesetzte Sulfon nahezu denselben R_f -Wert wie die entstandenen Produkte besaß. Neben den bromierten Imidazolderivaten wurde versucht, die unbromierten Homologen zu synthetisieren. Nach deren Bildung (**PR1**), die im $^1\text{H-NMR}$ beobachtet werden konnte, isomerisierten die gebildeten Doppelbindungen in Konjugation zum Imidazolring (**PR2**) (Abbildung 60).

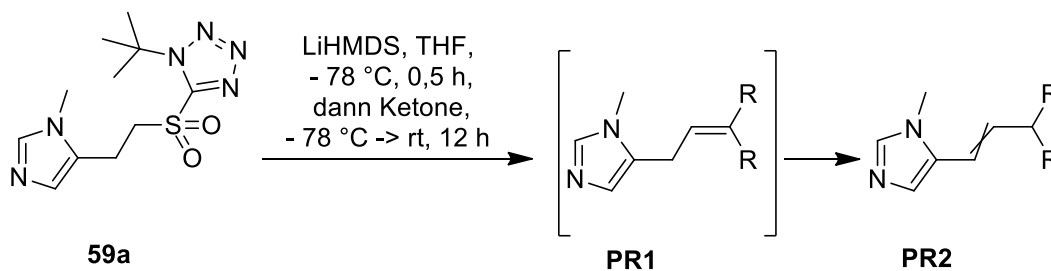


Abbildung 60 Isomerisierung der gebildeten Doppelbindung

Zunächst wurde vermutet, dass die Isomerisierung durch den verwendeten Modifier (NH_4OH) im Laufmittel der RP-HPLC ausgelöst wurde. Die Isomerisierung konnte jedoch weder durch den Verzicht auf Modifier noch durch einen Umstieg auf die Normalphasen HPLC unterbunden werden. Vielmehr stellte sich heraus, dass die Folgereaktion schon bereits langsam bei der Lagerung im Gefrierfach erfolgt.

2.3.7 Heck-Kupplungen

Der finale Schritt der Synthese war die Einführung der C4-Seitenkette über Heck-Reaktionen. Es existieren nur wenige Beispiele für Heck-Kupplungen an bromierten Imidazolen.¹⁰² Für die besten Ausbeuten sorgten die in Abbildung 61 gezeigten Reaktionsbedingungen, die allerdings kaum höher als 30 % getrieben werden konnten.

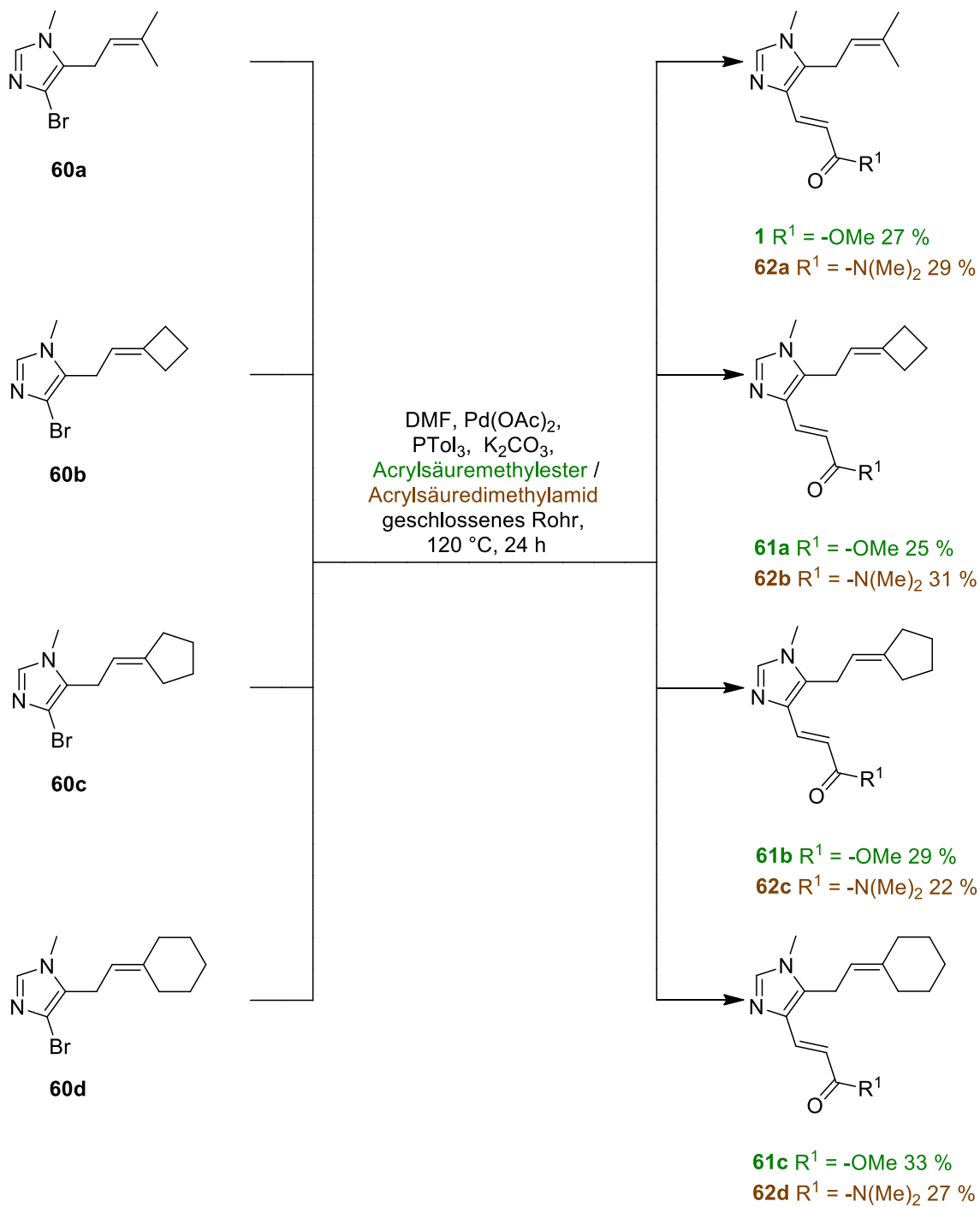


Abbildung 61 Heck-Kupplungen der Bromide 60a-d

Da die erhaltenen Substanzmengen für eine erste biologische Testung ausreichend waren, wurde auf eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen verzichtet. Neben dem im Naturstoff vorkommenden Acrylsäuremethylester wurde als strukturelle Variation Acrylsäuredimethylamid als C4-Seitenkette in das Molekül eingeführt. Keiner der synthetisierten Derivate zeigte auch nur annähernd die biologische Aktivität des Naturstoffs selbst^{iv}.

2.3.8 Zusammenfassung und Ausblick

Ausgehend vom Thioimidazol **29** wurden verschiedene Synthesewege zum bromierten Imidazolderivat **52** untersucht (Abbildung 62).

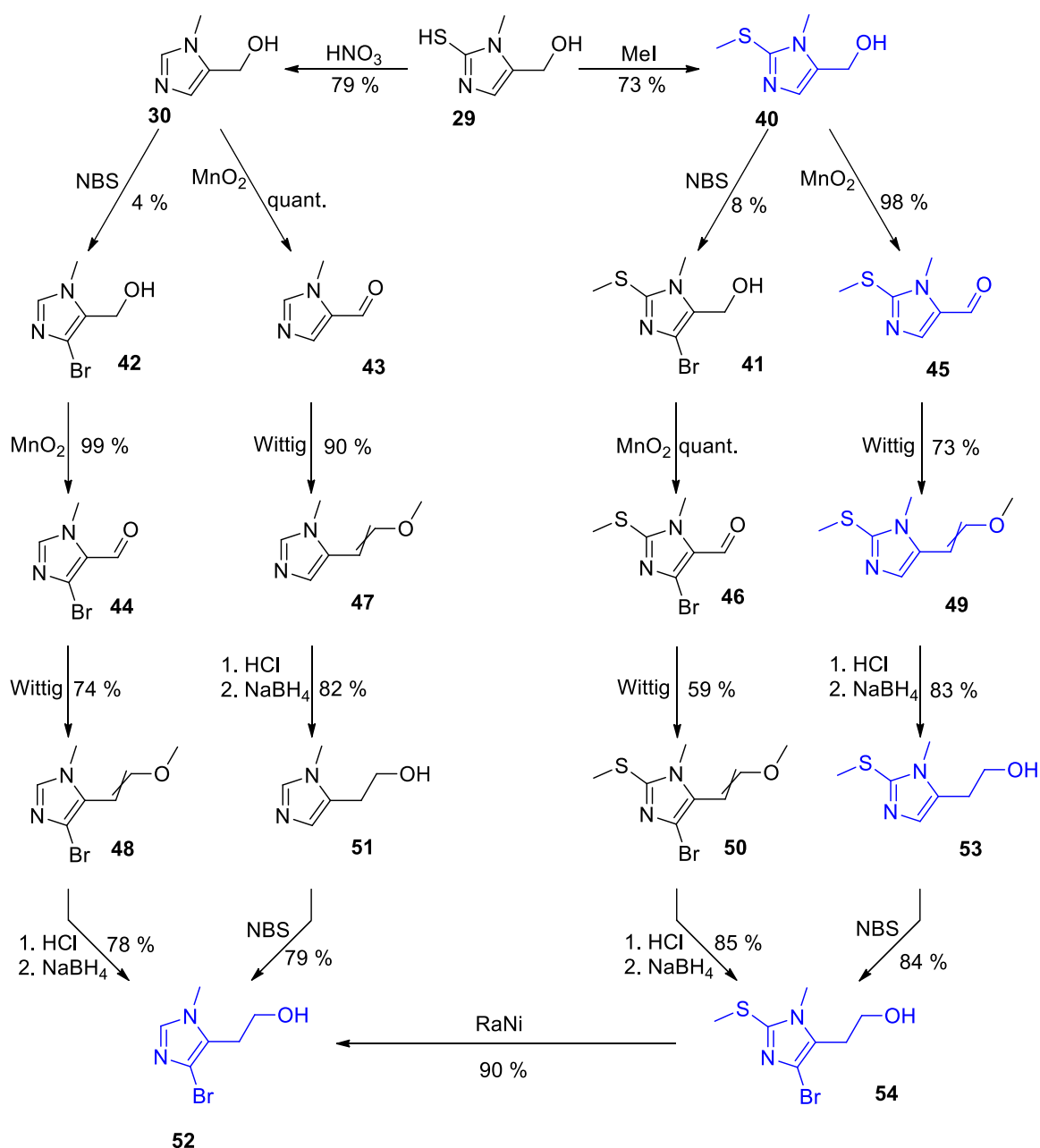


Abbildung 62 Untersuchte Syntheserouten zum Schlüsselintermediat **52**

^{iv} Diese Aussage stützt sich auf Testergebnisse der BASF SE, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen wird.

Zu Anfang wurde eine Syntheseroute eingeschlagen, die mit der Desulfurierung von Mercaptoimidazol **29** begann. Die Bromierung des Hydroxymethyl tragenden Imidazols **30** zum bromierten Derivat **42** stellte sich als schwierig heraus, da es während der Reaktion zur Deformylierung des Imidazolringes und dem damit verbundenen Abbau des C5-Henkels kommt. Die anschließenden Oxidationen mit Braunstein sowie die dreistufigen Wittig-Homologisierungen ausgehend von **30** bzw. **42** gelangen in beiden Fällen mit guten Ausbeuten. Bei der Bromierung von **51** konnten keine Reaktionsbedingungen gefunden werden, bei denen nur das gewünschte C4-Regioisomer gebildet wird. In der Folge mussten beide Regioisomere mit Hilfe der präp. HPLC voneinander getrennt werden. Trotz der mangelnden Regioselektivität wurden sehr gute Ausbeuten an **52** erhalten. Der zweite eingeschlagene Syntheseweg sah eine Desulfurierung des Imidazolkerns erst nach erfolgter Halogenierung vor. Die C2-Position war damit bei den Halogenierungen blockiert, so dass nur ein Regioisomer entstehen konnte. Parallel zum desulfurierten Imidazolderivat **30** konnte auch **40** nur mit niedrigen Ausbeuten bromiert werden. Dafür konnte bei der Bromierung von **53** nur die Bildung des gewünschten Regioisomers beobachtet werden. Die Ausbeuten waren dementsprechend höher als beim desulfurierten Homologen **51**. Eine anschließende reduktive Desulfurierung des Thioethers **54** mit Raney-Nickel lieferte das gewünschte Produkt **52** in 90 % Ausbeute.

Zur Fertigstellung der Synthese konnte der Alkohol **52** erfolgreich in das Sulfon **59b** überführt werden (Abbildung 63). Diese Synthesestufe stellte einen idealen Vorläufer für die Einführung verschiedener C4/C5-Seitenketten dar, da sich in nur zwei Stufen zwei verschiedene Seitenketten anbringen lassen. Im ersten Schritt wurden bei der Julia-Kocienski-Olefinierung vier Ketone eingesetzt, die zu den entsprechenden trisubstituierten Olefinen **60a-d** führten. Anschließend wurden diese in Heck-Kupplungen mit Acrylsäure-methylester/dimethylamid zu den Endstufen **1**, **61a-c** und **62a-d** umgesetzt (Abbildung 64). Die Ausbeuten der letzten Stufe wurden nicht optimiert.

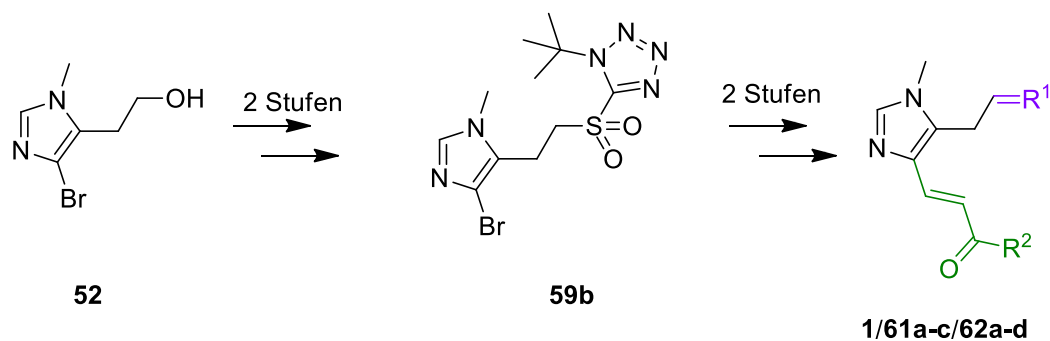


Abbildung 63 Fertigstellung der Synthesen über den Kupplungsvorläufer **59b**

Insgesamt konnten auf diesem Weg durch die Kombination von vier unterschiedlichen Ketonen mit zwei Acrylsäurederivaten neben Fungerin sieben weitere Derivate synthetisiert werden.

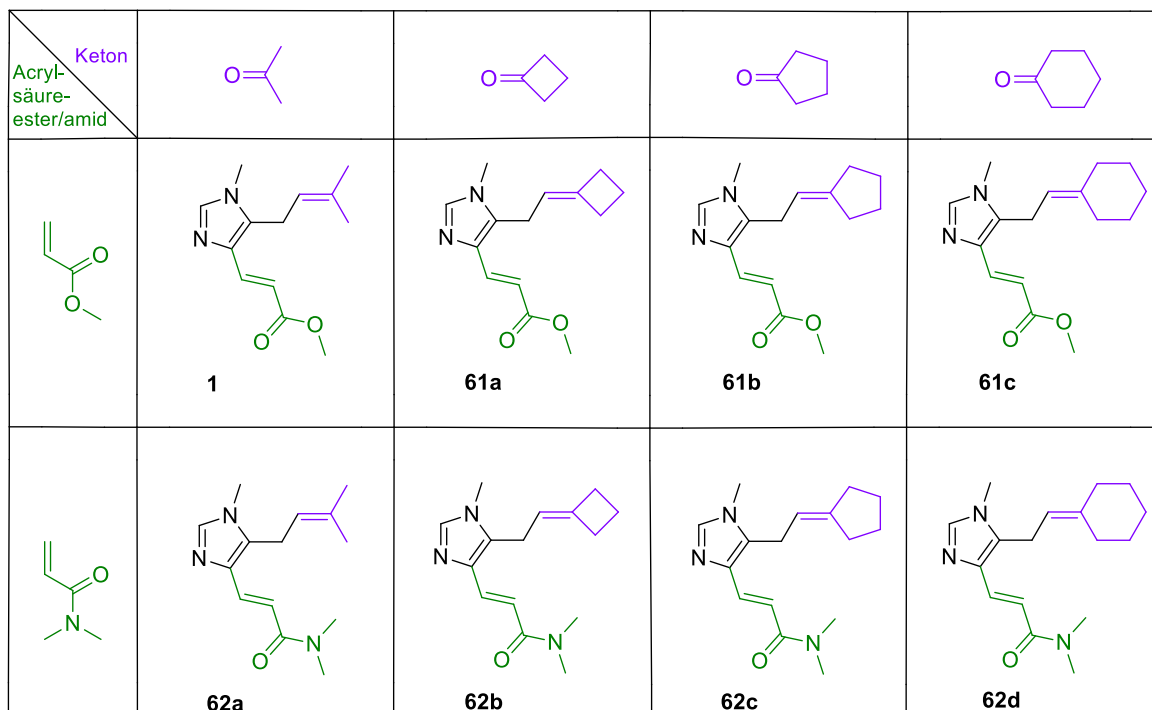


Abbildung 64 Zusammenfassende Darstellung aller synthetisierter Fungierinderivate

Ein erster Schritt zu einer möglichen Verbesserung der Ausbeute bei der Heck-Kupplung wurde durch die Synthese eines iodierten Homologen von **54** unternommen. Unter identischen Reaktionsbedingungen konnte durch die Verwendung von NIS das gewünschte Produkt **55** in 90 % Ausbeute erhalten werden (Abbildung 65).

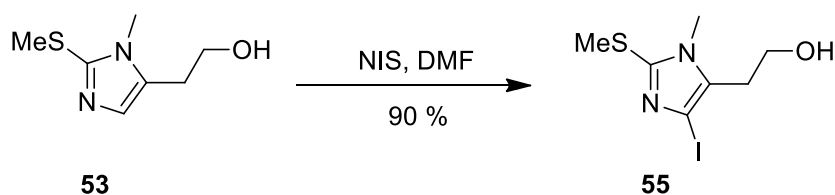


Abbildung 65 Iodierung von **53** mit NIS

Als schwierig erwies sich allerdings die anschließende Desulfurierung von **55**, die, bedingt durch den Methylsubstituenten am Schwefel, reduktiv erfolgen muss. Ein erster Versuch mit Raney-Nickel hatte eine gleichzeitige Dehalogenierung des Imidazolkerns zur Folge. Weitere Versuche, z. B. mit Pd/C und TMS-H¹⁰³ konnten nicht mehr durchgeführt werden, so dass ein Zugang zu einem iodierten Homologen von **52** über diesen Syntheseweg noch aussteht.

2.4 Fazit

Stellt man die drei erarbeiteten Synthesewege nebeneinander, dann haben alle Vor- und Nachteile gegenüber den anderen beiden. Auf den ersten Blick erscheint der zuletzt vorgestellte Weg (Konvergente Synthese (H. Rapoport)) als der ideale, da alle Stufen, ausgenommen der nicht optimierten Heck-Kupplungen, mit sehr guten Ausbeuten verliefen (Abbildung 66). Gleichzeitig sind die beiden letzten Stufen diejenigen in denen die beiden Seitenketten angebracht werden, so dass ohne großen präparativen Aufwand eine Vielzahl an verschiedenen Derivaten erzeugt werden kann. Der Kupplungsvorläufer **59b** muss allerdings in acht linearen Stufen aufgebaut werden. Es soll auch nicht unerwähnt bleiben, dass die Produkte der Julia-Kocienski-Olefinierung mittels präp. HPLC aufgereinigt werden mussten.

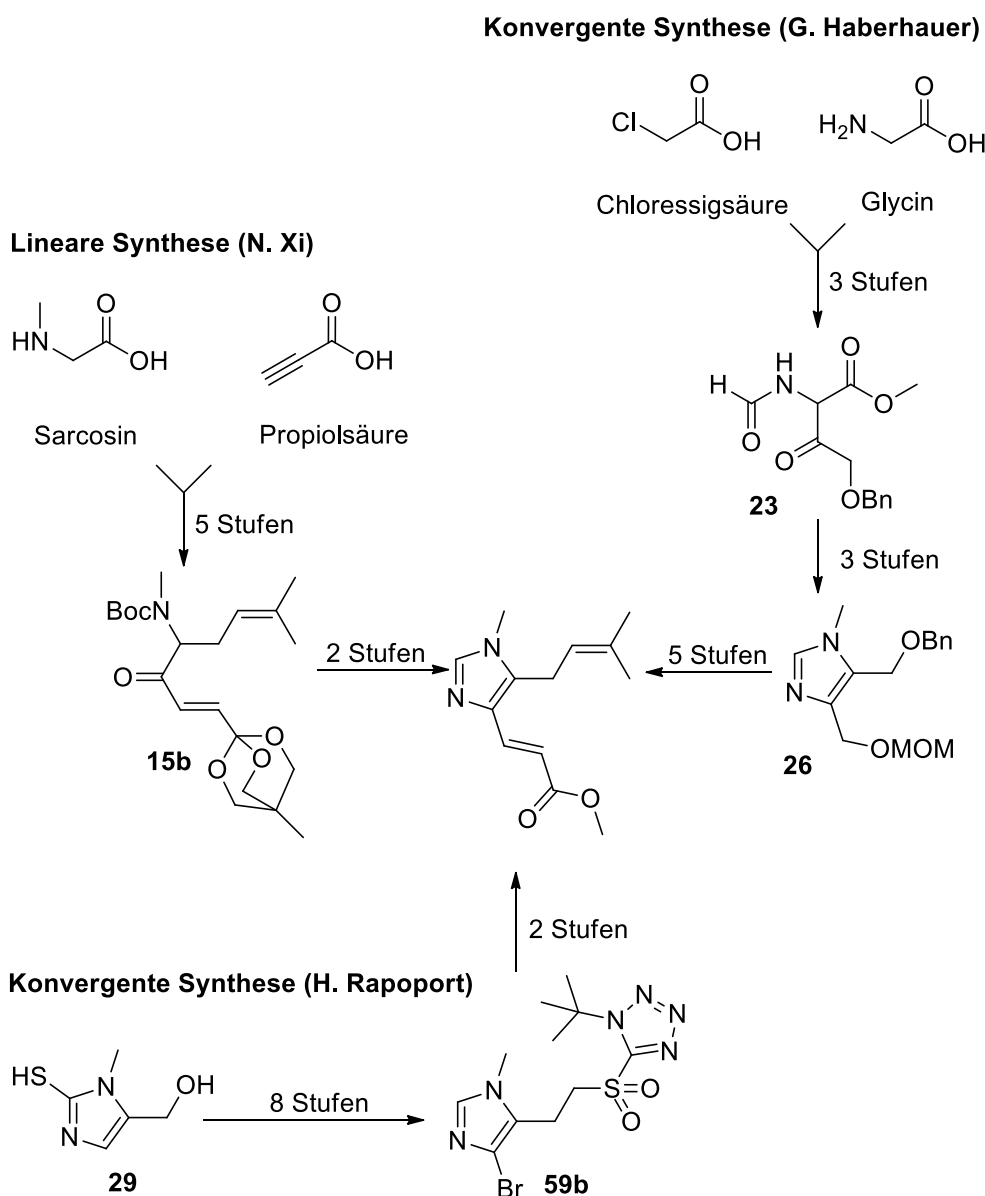


Abbildung 66 Kurzdarstellung aller Syntheserouten

Beim zweiten Synthesekonzept (Konvergente Synthese (G. Haberhauer)) wurden die Seitenketten auch an einen bereits vorhandenen Imidazolkern angebracht. Die Synthese ist hoch regioselektiv, so dass während der gesamten Synthesesequenz keine Regioisomere gebildet werden. Der Einsatz der präp. HPLC war auf keiner Stufe nötig. Der Weg scheint nicht so variabel zu sein wie nach H. Rapoport, da hier für die Einführung von zwei verschiedenen Seitenketten vier Syntheseschritte benötigt werden. Beide nicht bindungsknüpfende Schritte (Abspaltung der MOM-Schutzgruppe und Braunsteinoxidation) finden jedoch unter relativ milden Reaktionsbedingungen statt, so dass die bereits eingeführte C5-Seitenkette nahezu jede beliebige funktionelle Gruppe tragen kann ohne in Mitleidenschaft gezogen zu werden. Als Vorteil könnte hier die Art der Bindungsknüpfungen gesehen werden, da eine große Anzahl an Reagenzien für beide knüpfenden Schritte zur Verfügung ständen. So könnten bei der Schlosser-Fouquet-Kupplung (vorausgesetzt sie ließe sich reproduzieren) nahezu beliebige Grignard-Reagenzien oder Lithium-Metallorganyle eingesetzt werden. Dasselbe gilt für die Olefinierungsreaktionen, da auch hier sämtliche Horner-Reagenzien oder Wittig-Salze eingesetzt werden könnten. Es stände also bei diesem Syntheseweg eine größere Anzahl an möglichen Kupplungspartnern bereit.

Die aus der Diplomarbeit fortgesetzte Synthese (Lineare Synthese (N. Xi)) ist durch ihre Linearität und die teilweise drastischen Reaktionsbedingungen am wenigsten für eine Variation der Seitenketten geeignet. Positiv hervorzuheben ist jedoch, dass auch bei diesem Synthesekonzept keine Regioisomere gebildet wurden und auf keiner Stufe eine Aufreinigung mittels präparativer HPLC nötig war. Hervorzuheben ist außerdem die Tatsache, dass nach der Ringschlussreaktion alle gewünschten Seitenketten im Molekül integriert sind.

2.5 Synthese von Prolinscaffolds

2.5.1 Einleitung

Bei der Suche nach neuen Wirkstoffen und Studien zu Enzymbindungen wird oft von einer zentralen Leitstruktur ausgegangen. Diese besitzt in der Regel ein gewünschtes Wirkprofil bzw. Bindungsaffinität sowie eine chemische Struktur, bei der eine Vielzahl von strukturellen Veränderungen vorgenommen werden können. Diese strukturelle Varianz ist bei der Wirkstoffsuche sehr wichtig, da der spätere Wirkstoff neben einer guten Wirkung noch viele weitere Kriterien erfüllen muss. Im Bereich der Pharmawirkstoffe muss vor allen Dingen auf mögliche Nebenwirkungen, Metabolisierung oder Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen geachtet werden. In der Landwirtschaft sind vor allen Dingen Faktoren wie Artspezifität, Löslichkeit, biologische Abbauarbeit und Toxizität entscheidend. Die beschriebenen Faktoren lassen sich häufig durch eine Auswahl an Substituenten und funktionellen Gruppen beeinflussen. Oft gilt eine Optimierung nicht nur der Wirkung, sondern den genannten Kriterien.

2.5.2 Zielsetzung und Retrosynthese

Aufgabe war es, ausgehend von *L*-Prolin als zentralem Baustein eine kleine Substanzbibliothek zu synthetisieren (Abbildung 67). Die Synthese der Triazolderivate **CL** sollte durch Click-Reaktionen¹⁰⁴ zwischen dem Alkin **PP** und verschiedenen aromatischen Aziden erfolgen, welche aus den entsprechenden Anilinderivaten erhalten werden könnten.

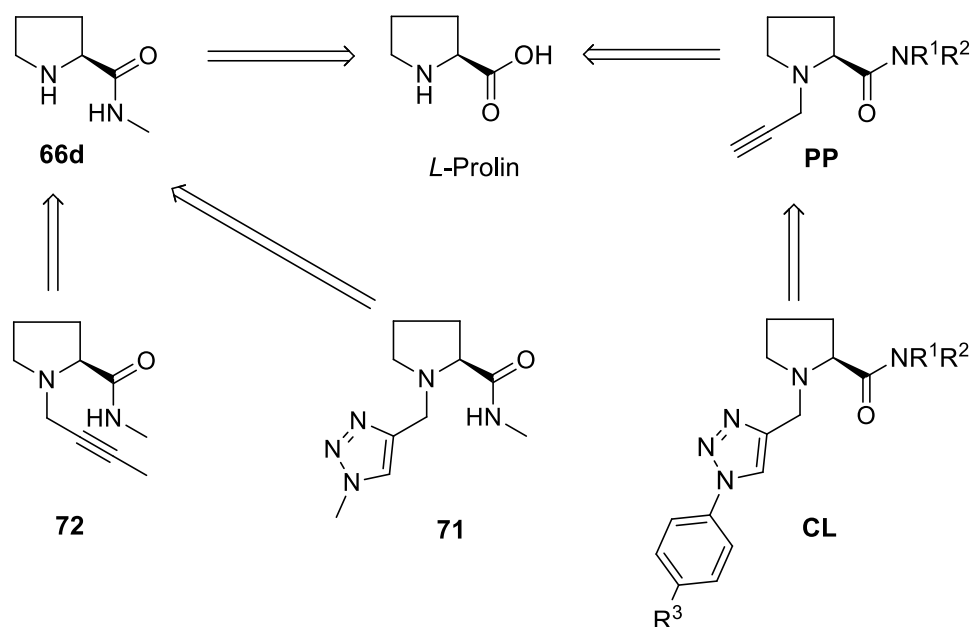


Abbildung 67 Retrosynthesen der Prolinscaffolds **71**, **72**, **CL**

Die Synthese der *N*-substituierten Prolinamide **PP** sollte ausgehend vom *L*-Prolin erfolgen. Dazu müsste zunächst die freie Aminofunktion mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden. Besonders geeignet wären dabei Schutzgruppen, welche die Basizität des Stickstoffs aufheben, da somit die benachbarte Säurefunktion nicht in einem Gleichgewicht zwischen protonierter und nicht-protonierter Form stünde, was die Reaktionsführung bei den geplanten Amidsynthesen erschweren würde. Nach den Amidsynthesen müsste die Schutzgruppe wieder abgespalten werden, um das freie sekundäre Amin zu erhalten, welches anschließend mit Propargylbromid in das entsprechende tertiäre Amin überführt werden könnte. Auf dieselbe Art sollte das butylierte Prolinderivat **72** erhalten werden. Der Zugang zum Triazol **71** ist ebenfalls bis zum Propargylierungsschritt denen der Triazolsynthesen **CL** gleich. In diesem Fall kann der Triazolring jedoch nicht über eine Click-Reaktion aufgebaut werden, da das dafür benötigte Methylazid thermisch zu instabil ist. Das gewünschte Produkt könnte jedoch über eine S_N2 -Reaktion eines geeignet präparierten Methyltriazols an das freie Amin des Prolinrings erfolgen.

2.5.3 Aromatische Azide

Die für die Click-Reaktion benötigten aromatischen Azide **63** und **64** wurden aus Anilin und Toluidin hergestellt (Abbildung 68).

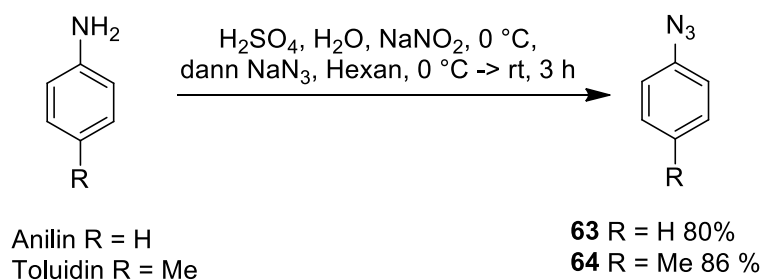


Abbildung 68 Synthese der aromatischen Azide **63**, **64**

Dazu wurde die Aminofunktion zunächst im Säuren mit Natriumnitrit diazotiert und anschließend mit Natriumazid substituiert. Die Reaktion wird im zweiten Schritt zweiphasig durchgeführt, indem die wässrige Phase mit Hexan überschichtet wird. Sobald sich das *in situ* gebildete wasserlösliche Diazoniumsalz mit Natriumazid umgesetzt hat, geht das Reaktionsprodukt in die organische Phase über. Nach erfolgter Reaktion lassen sich somit durch Abtrennen der organischen Phase und Abdestillieren des Hexans die reinen Azide erhalten. Nicht umgesetztes Anilin bzw. Toluidin bleiben genauso wie die entsprechenden Diazoniumsalze in der wässrigen Phase zurück.

2.5.4 Scaffoldsynthesen über Click-Reaktionen

Für die Synthese der Prolinamide **66a/b/c** war es zunächst notwendig die Aminofunktion des *L*-Prolins zu blockieren. Dazu wurde *L*-Prolin mit Boc-Anhydrid unter basisch-wässrigen Bedingungen zum Carbamat **65** umgesetzt (Abbildung 69). THF diente als Cosolvent. Das reine Produkt konnte durch Ausschütteln in quantitativer Ausbeute erhalten werden. In der nächsten Stufe wurde die Säurefunktion von **65** mit den Aminen **A-C** zu den entsprechenden Amiden umgesetzt.

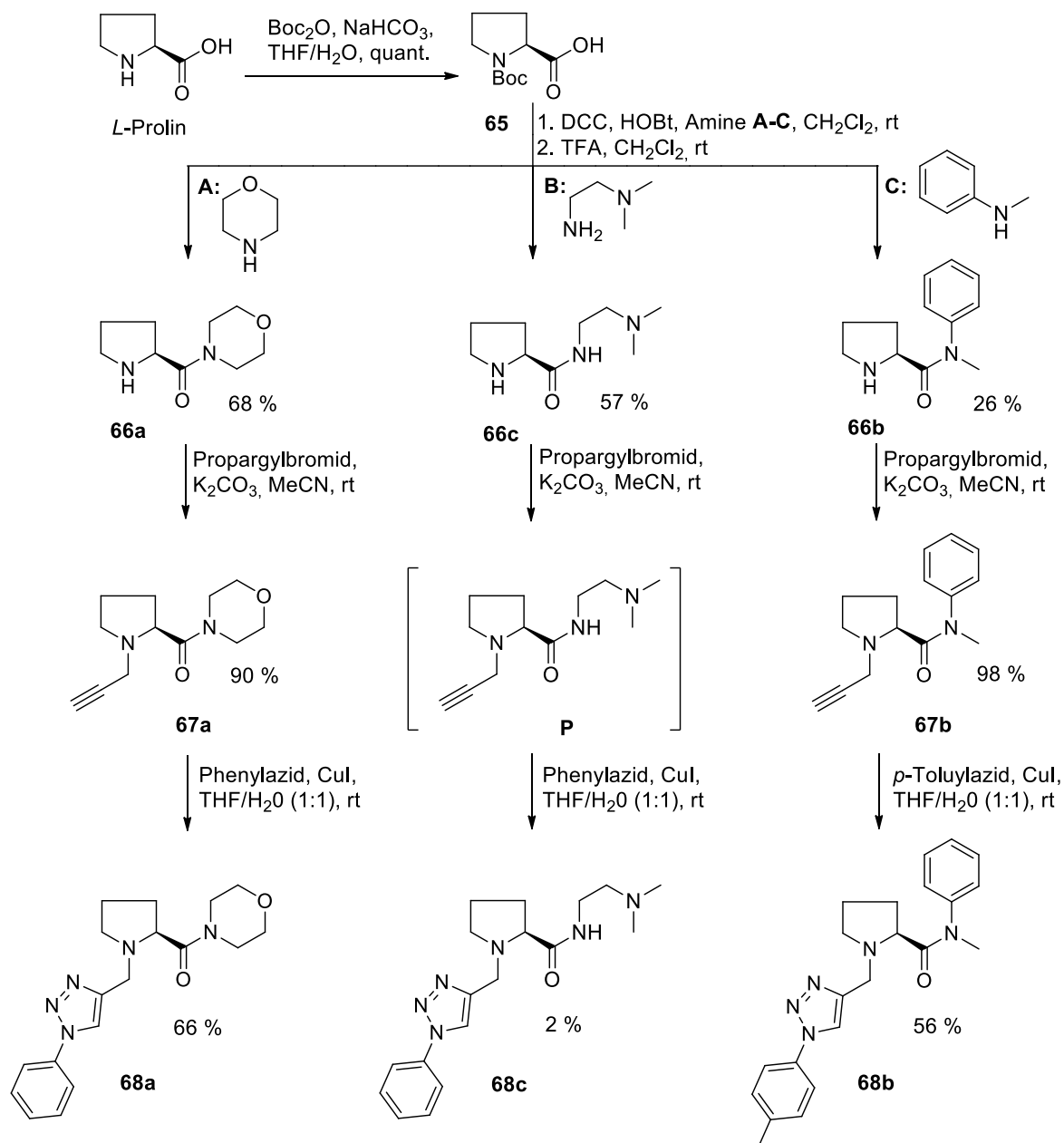


Abbildung 69 Zusammenfassende Darstellung aller Syntheseschritte der Click-Route

Unter Steglich-Bedingungen wurde die Säurefunktion mit DCC und HOBT *in situ* in einen Aktivester überführt, welcher mit anschließend einem der drei Amine **A-c** umgesetzt wurde. Der anfallende

Harnstoff konnte größtenteils abfiltriert werden. Das bei der Reaktion regenerierte *HOBT* und die nicht umgesetzte Carbonsäure ließen sich durch basisches Ausschütteln vom Produkt abtrennen. Dadurch konnten die generierten Amide ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden. Bei dieser wurde die Boc-Gruppe unter sauren Bedingungen mit TFA abgespalten. Das entstehende TFA Salz des freienamins wurde zunächst mit Wasser ausgeschüttelt und nach dem Basischstellen der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 reextrahiert. Dadurch konnten letzte Reste des Dicyclohexylharnstoffs aus der Vorstufe vollständig entfernt werden. Die erhaltenen Amine **66a/b/c** wurden auf diese Weise rein erhalten. Im nächsten Schritt konnten sie mit Propargylbromid umgesetzt werden. Die $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion verlief bei den beiden Aminen **66a** und **66b** problemlos, so dass die tertiären Amine **76a** und **76b** nach chromatographischer Aufreinigung in guter Ausbeute erhalten werden konnten. Das Prolinderivat **66c** besitzt neben dem sekundären Amin des Prolins in seiner Seitenkette einen weiteren nukleophilen tertiären Stickstoff, wodurch bei der Reaktion ein Produktgemisch erhalten wurde, das als Rohprodukt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde. Die anschließenden Click-Reaktionen wurden in einem THF/ H_2O -Gemisch bei Raumtemperatur mit CuI als Katalysator durchgeführt. Im Falle der beiden aufgereinigten Propargylamine konnten 66 % Ausbeute an **68a** bzw. 56 % Ausbeute an **68b** erhalten werden. Bei der Umsetzung des rohen Propargylamins konnten lediglich 2 % Ausbeute an **68c** isoliert werden.

2.5.5 Konvergente Scaffoldsynthese

Für die Synthese des Methyltriazolderivates **71** musste, wie schon in der Retrosynthese beschrieben, ein Sonderweg eingeschlagen werden. Zunächst wurde das Prolin *N*-Methylamid **66d** analog der obigen Amidsynthesen hergestellt, so dass das freie Amin mit 42 % Ausbeute isoliert werden konnte (Abbildung 70).

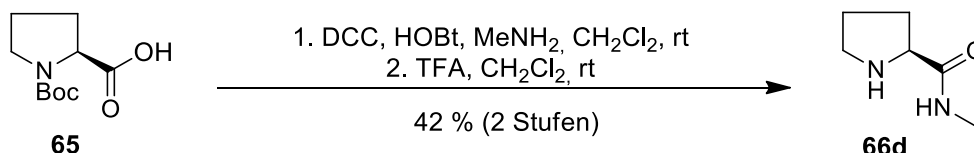


Abbildung 70 Synthese von Prolin *N*-Methylamids **66d**

Die Synthese des Triazols **70a** erfolgte in zwei Stufen. Zunächst wurde Propinol mit Trimethylsilylazid in einer Cu^{1+} -katalysierten 3 + 2 Cycloaddition zum Triazol **69** umgesetzt (Abbildung 71).

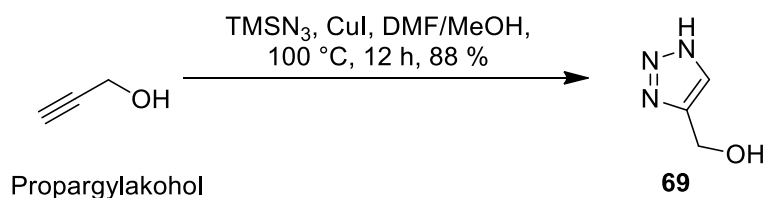


Abbildung 71 Synthese des Triazols **69**

Anschließend sollte der Stickstoff in 4-Position methyliert werden. Leider verlief die Reaktion mit Methyljodid nicht regioselektiv, so dass jedes der drei möglichen Regioisomere **70a/b/c** gebildet wurde (Abbildung 72). Diese konnten nur mit Hilfe der präp. HPLC voneinander getrennt werden.

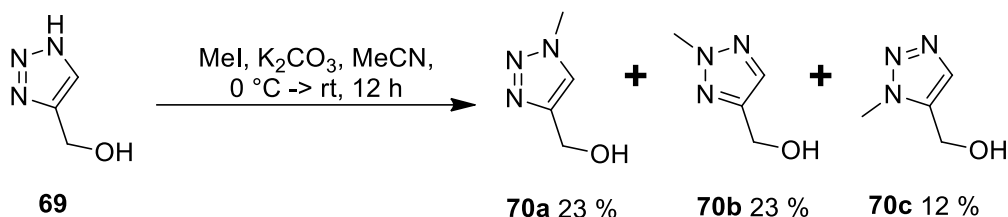


Abbildung 72 Synthese der *N*-methylierten Triazols **70a**

Für die Zusammenführung der beiden Synthesebausteine **66d** und **70a** musste die Hydroxyfunktion von **70a** in eine geeignete Fluchtgruppe überführt werden. Dazu wurde sie mit NaH deprotoniert und das gebildete Alkoholat mit MsCl umgesetzt. Anschließend wurde das Prolinderivat **66d** zum Reaktionsansatz hinzugefügt und das *in situ* gebildete Mesylat durch die sekundäre Aminofunktion substituiert (Abbildung 73). Nach Aufarbeitung und chromatischer Aufreinigung konnte das gewünschte Produkt mit 39 % Ausbeute isoliert werden.

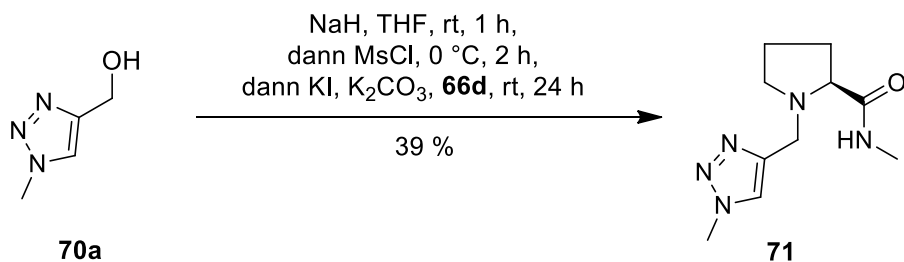


Abbildung 73 Zusammenführung der beiden Synthesebausteine **66d** und **70a**

Neben den propargylierten Aminen **67a/b** wurde unter denselben Reaktionsbedingungen das butinylierte Prolinderivat **72** hergestellt (Abbildung 74). Dieses stellt zugleich das letzte Derivat dar, welches für die Substanzbibliothek synthetisiert werden sollte.

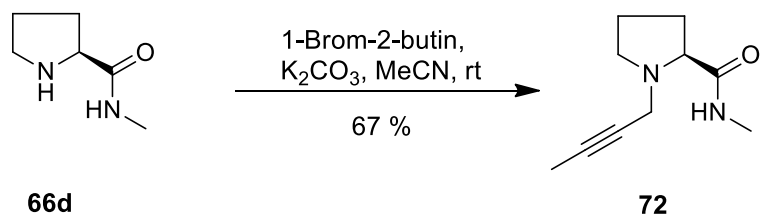


Abbildung 74 *N*-Butinylierung des Prolinderivates **66d**

2.5.6 Zusammenfassung und Ausblick

Bei den durchgeführten Synthesen sollten mögliche neue Leitstrukturen ermittelt werden. Dabei diene *L*-Prolin als Grundkörper, welcher ein festgelegtes chirales Zentrum besitzt, gemeinsam mit zwei funktionellen Gruppen, die sich durch Anfügen verschiedener Substituenten variieren lassen (Abbildung 75).

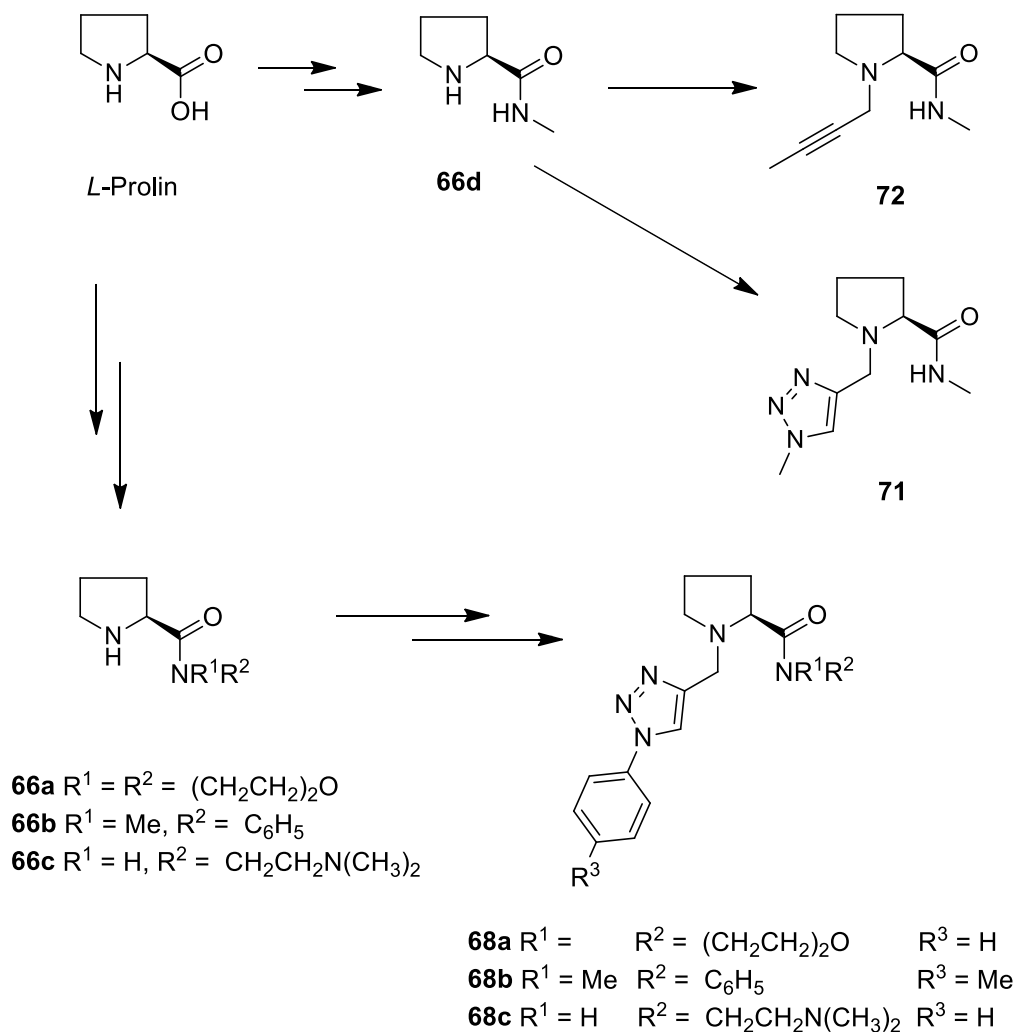


Abbildung 75: Zusammenfassende Darstellung der synthetisierten Prolinderivate

Nach Blockierung der Aminofunktion wurden zunächst vier Amide **66a-d** synthetisiert und dann, direkt im Anschluss, die Schutzgruppe wieder entfernt. Die bei den Amidsynthesen verwendeten Amine zeigten untereinander eine große strukturelle und funktionelle Vielfalt. So ist das Methylamid **66d**, das mit Abstand kleinste Amid, welches neben dem Methylsubstituenten noch ein freies Proton enthält, das Wasserstoffbrückenbindungen eingehen kann. Insgesamt handelt es sich um eine kleine, polare Gruppe. Das aus einem Diamin synthetisierte Amid **66c** besitzt einen basischen tertiären Stickstoff in der Seitenkette, welcher sehr gut mit polaren, protischen oder Lewis sauren Zentren wechselwirken kann. Das Amid **66a** ist selbst Teil eines Morpholinrings. Durch die Einbindung in ein relativ starres Ringsystem sind wahrscheinlich bestimmte Konformationen des Moleküls bevorzugt. Werden diese Konformationen, z. B. in einer Bindungstasche eines Enzyms stabilisiert, erhöht dies die Affinität des Moleküls zur Bindungstasche. Zudem besitzt der Morpholinring eine Etherfunktion, welche diesem

Strukturelement eine ambivalente Eigenschaft vermittelt, da der relativ unpolare Ring an dieser Stelle zur Bildung von Wasserstoffbrücken befähigt ist. Das Amid **66b** trägt neben dem Methyl- auch einen Phenylsubstituenten und dürfte damit das unpolarste sowie räumlich größte Amid darstellen. Der Phenylring ist durch den Stickstoffsubstituenten elektronenreich und kann an unpolare Bindungstaschen andocken bzw. mit anderen Aromaten π - π -Wechselwirkungen eingehen. Im nächsten Schritt wurde das freie Amin des Prolinrings derivatisiert. Dazu wurden die Amide **66a-c** mit einem Propargylhenkel versehen. Dieser konnte in Click-Reaktionen mit den aromatischen Aziden **63/64** zu den Triazolderivaten **68a-c** umgesetzt werden. Die Click-Reaktion wird häufig angewendet, um eine Vielzahl verschiedener Substituenten an ein Alkin anzubringen, da sie in sehr guten Ausbeuten verläuft und die Aufreinigung der Produkte meistens keine Probleme bereitet. Zudem kann die Reaktion unter milden Bedingungen in einer ganzen Reihe verschiedener Lösemittel durchgeführt werden und ist sehr tolerant gegenüber anderen funktionellen Gruppen. Ferner lässt sich die Azidkomponente in einer separaten Synthese herstellen. Damit steht für die Reaktion eine nahezu unbegrenzte Zahl an möglichen Azidderivaten zur Verfügung. Die genannten Kriterien sind vor allem auch bei der kombinatorischen Chemie sehr wichtig. Hier wird eine extrem hohe Anzahl an Derivaten synthetisiert, die sich an verschiedenen Testsystemen erproben lassen. Das Triazolderivat **71** konnte, wegen der thermischen Instabilität des Methylazids, nicht über eine Click-Reaktion erhalten werden. Hier wurde in einer zweistufigen Synthese das gewünschte Triazol **70a** synthetisiert, welches anschließend erfolgreich an den Prolinring angefügt werden konnte. Damit unterscheidet sich dieses Produkt nicht nur durch seine Herstellung deutlich von den übrigen Triazolen, sondern auch durch das Fehlen des Phenylsubstituenten, womit es räumlich viel kleiner ist. Insgesamt ist das Prolinderivat **71** das kleinste und zugleich polarste. Neben den Triazolen wurde noch ein Prolinderivat mit Butinhenkel synthetisiert. Die durchgeführten Arbeiten geben einen kleinen Einblick in die Welt der Wirkstoff- bzw. Ligandensuche, die bis heute noch oft mit der empirischen Testung einer großen Anzahl von chemischen Substanzen einhergeht, als mit einer rational durchgeführten Synthese. Diese findet eher bei der Optimierung eines Wirkstoffs statt, wenn das Bindungszentrum strukturell, z. B. über eine Proteinkristallanalyse oder verschiedene NMR-Techniken, aufgeklärt ist. Doch selbst dann kann oft nur eine gewisse Vorauswahl an möglichen Substituenten erfolgen, da sich durch die Proteindynamik synergistische Effekte ergeben, die nur schwer vorhersagbar sind, jedoch die Bindungsaffinität stark beeinflussen.

3. Experimenteller Teil

3.1 Analytische Methoden

3.1.1 ^1H -NMR-Spektroskopie

Sämtliche Proben wurden bei Raumtemperatur an Geräten der Firma Bruker (Modelle AM 300, AV 400, und ARX 400) vermessen. Die deuterierten Lösungsmittel der Firma Deutero GmbH sind bei der Auswertung der Spektren in Klammern angegeben und dienen mit ihrem Resonanzsignal ($\text{CDCl}_3 = 7.26 \text{ ppm}$, $\text{CD}_2\text{Cl}_2 = 5.32 \text{ ppm}$, $\text{DMSO-d}_6 = 2.50 \text{ ppm}$, $\text{CD}_3\text{OD} = 3.31 \text{ ppm}$, $\text{D}_2\text{O} = 4.79 \text{ ppm}$) als Bezugspunkt für die chemische Verschiebung (δ). Diese ist eine dimensionslose, charakteristische Größe, die in ppm angegeben wird. Für zentrosymmetrische Signale wird die chemische Verschiebung des Mittelpunkts angegeben, bei Multipletts der Signalbereich. Bei der Wiedergabe der Spektren wurden für die einzelnen Signale folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, p = Quintett, sext = Sextett und m = Multiplett. Sind die Kopplungsmuster detaillierter aufgelöst, wurden dieselben Abkürzungen hintereinander verwendet (dd = Dublett vom Dublett, dt = Dublett vom Triplet usw.). Die Kopplungskonstanten J innerhalb eines Signals sind in Hz angegeben. Für eine eindeutige Zuordnung der Signale sorgt die Nummerierung aller Protonen, die gemeinsam mit den Auswertungen der Spektren angegeben ist. Bei komplexeren Verbindungen wurden HSQC- und HMBC-Spektren aufgenommen.

3.1.2 ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Alle ^{13}C -Spektren wurden mit denselben, oben genannten Geräten der Firma Bruker aufgenommen. Es wurden die gleichen Lösungsmittel verwendet, wobei sich die chemische Verschiebung (δ) wieder auf die Resonanzsignale der Lösungsmittel ($\text{CDCl}_3 = 77.16 \text{ ppm}$, $\text{CD}_2\text{Cl}_2 = 54.00 \text{ ppm}$, $\text{CD}_3\text{OD} = 49.00 \text{ ppm}$, $\text{DMSO-d}_6 = 39.52 \text{ ppm}$) bezieht. Die Zuordnung der Signale erfolgte über eine entsprechende Nummerierung der Kerne, wobei zur Interpretation DEPT-, HSQC- und HMBC-Spektren zur Hilfe genommen wurden. Alle ^{13}C -Spektren sind ^1H -breitbandenkoppelt.

3.1.3 Massenspektrometrie

Alle Proben wurden am Massenspektrometer QTOF Ultima 3 der Firma Waters Micromass (HR-ESI) vermessen. In der Auswertung sind die Masse/Ladungsverteilungen (m/z -Werte) der Molekülkationen angegeben, wobei der Molekülpeak mit M^+ und andere Peaks durch entsprechende Zusätze ($M + X$)⁺ gekennzeichnet sind. Die Art der Ionisierung sowie andere physikalische Bedingungen sind ebenfalls in der Auswertung angeführt.

3.1.4 Polarimetrie

Drehwerte wurden mit einem Polarimeter des Typs P-2000 (Küvettenlänge: 10 cm) der Firma JASCO bestimmt. Als Lösungsmittel wurde Uvasol®-Methylenchlorid der Firma Merck verwendet. Die genauen Konzentrationen (in g/100 ml) und die Messtemperatur sind mit den Drehwerten in Klammern angegeben.

3.1.5 Infrarotspektrometrie

Zur Aufnahme von Infrarotspektren wurde ein Fourier Transform Infrarotspektrometer (FT/IR-400plus) mit der „single reflection horizontal ATR“ (ZnSe-Kristall) Einheit der Firma Jasco verwendet. Die Auswertung erfolgte mit dem Jasco Spectra Manager für Windows. Die Wellenzahlen ($\tilde{\nu}$) der Absorptionsbanden wurden in der Einheit cm^{-1} angegeben. Die Intensitäten der Banden wurden mit folgenden Abkürzungen beschrieben: s = stark (strong), m = mittel (medium), w = schwach (weak), br = breit (broad).

3.1.6 Schmelzpunkte

Zur Messung der Schmelzpunkte wurde ein Elektrothermal Schmelzpunktbestimmungsgerät IA 9100 verwendet. Entsprechende Literaturwerte sind gemeinsam mit der dazugehörigen Literaturstelle angegeben.

3.2. Chromatografie

3.2.1. Säulenchromatografie

Für die präparative Säulenchromatografie von Substanzen wurde als stationäre Phase Kieselgel der Firma Macherey-Nagel mit einer Korngröße von 0.040-0.063 mm (MN Kieselgel 60 M) verwendet. Als Eluent dienten Lösungsgemische mit konstanter Zusammensetzung oder Gradienten, die bei den jeweiligen Aufreinigungen angegeben sind.

3.2.2. HPLC

Die HPLC-Trennungen wurden mit Modulsystemen der Firma Knauer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Schreiber), Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) durchgeführt. Die für die präparativen Trennungen verwendeten Säulen sind in der Tabelle angegeben. Das Säulenmaterial, Lösungsmittel, Flow und Druck sind bei den jeweiligen Trennungen angegeben. RT = Retentionszeit, k = Retentionsfaktor = $(RT - t_0)/t_0$, t_0 = Totzeit.

Säulenmaterial	Korngröße	Hersteller	Maße
Eurospher 100	5 μm	Knauer	30x250 mm
Nucleosil 50	5 μm	Macherey-Nagel	32x250 mm

3.2.3. Dünnschichtchromatografie

Für die Dünnschichtchromatografie wurden Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien ALUGRAM® SIL/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel benutzt. Die Detektion der Substanz erfolgte durch Fluoreszenz Auslöschung bei 254nm und mittels Anfärben mit Färbereagenzien.

Färbereagenz	Zusammensetzung	Anwendung
Iod	Verschlossene Kammer mit Kieselgel und einigen Iodkristallen	Unspezifische Färbemethode
Seebach-Reagenz	1 g CeSO_4 , 2,5 g Phosphormolybdänsäure, 8 ml konz. H_2SO_4 , auf 100 ml mit Wasser auffüllen. DC-Karte nach dem Eintauchen erhitzen	Steroide, Terpene, Alkaloide, Aromaten, sehr empfindliche Methode
Ninhydrin-Lösung	0,2 g Ninhydrin, 100 ml Ethanol	Amine, Aminosäuren, Aminosucker
KMnO_4 -Lösung	0,05%ige Lösung in Wasser	Leicht oxidierbare Substanzen, (halogenierte Verbindungen färben langsamer)
Schlitters-Reagenz	3 ml wässrige 10%ige H_2PtCl_6 -Lösung, 100 ml Wasser, 100 ml 6%ige wässrige KI-Lösung	Amine, Amide

3.3. Präparative Verfahren und Reagenzien

3.3.1. Lösungsmittel und verwendete Reagenzien

Die Lösungsmittel Toluol, Acetonitril, Et_2O , CH_2Cl_2 und THF wurden mit Hilfe einer Lösungsmittel-trocknungsanlage (MB SPS-800) von MBraun getrocknet. Methanol p.a., Ethanol p.a., Aceton p.a., DMSO über Molsieb, DMF über Molsieb sind in ausreichender Reinheit kommerziell erhältlich gewesen. Ausgangsmaterialien wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka, Janssen, Merck, Carbolution Chemicals und ABCR-Feinchemikalien bezogen.

3.3.2. Präparative Methoden

Alle Reaktionen in nicht-wässrigen Medien wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die Reaktionsapparatur wurde dazu unter Vakuum mit einer Heizpistole ausgeheizt und nach dem Abkühlen mit Argon belüftet. Es wurde mit Magnetrührkern gerührt soweit nicht anders angegeben.

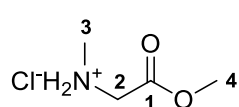
3.4 Synthesevorschriften

3.4.1 Lineare Syntheseroute

3.4.1.1 Sarcosinmethylester Hydrochlorid **4**

Vorschrift nach [105]: Zu einer 0 °C kalten Suspension von 35,64 g (0,40 mol) Sarcosin in 350 ml abs. Methanol wurden 29,02 ml (0,40 mol) Thionylchlorid zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und die Reaktionsmischung für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde für sechs Stunden unter Rückfluss gekocht. Das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand im Feinvakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 56,14 g (0,40 mol, quant.) eines weißen Pulvers (**Smp.:** 102 °C Lit.¹⁰⁵: 105-106 °C).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 9.76 (s, 2H, -NH₂), 3.88 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-2), 3.82 (s, 3H, H-4), 2.83 (t, *J* = 5.2 Hz, 3H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 166.7 (C-1), 53.3 (C-2), 48.9 (C-3), 33.4 (C-4).

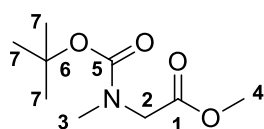
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 2946 (m), 2769 (m), 2695 (m), 2449 (m), 1747 (s), 1440 (m), 1376 (m), 1241 (s), 1059 (w), 888 (w), 703 (w).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [105].

3.4.1.2 *N*-tert-Butoxycarbonyl-sarcosinmethylester **5**

Zu einer 0 °C kalten Suspension von 59,80 g (0,43 mol) Sarcosinmethylester Hydrochlorid **4** und 138,01 ml (0,65 mol) (Boc)₂O in 1,0 L CH₂Cl₂ wurden 119,09 ml (0,86 mol) TEA langsam zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und der Ansatz für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde solange 1M Salzsäure hinzugefügt bis die wässrige Phase pH = 6 zeigte. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase mit dest. H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde über Nacht im Feinvakuum bei Raumtemperatur von allen flüchtigen Komponenten befreit.

Ausbeute: 78,65 g (0,39 mol, 90 %) eines klaren Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.95 und 3.87 (2 mal s, 2H, H-2), 3.71 und 3.69 (2 mal s, 3H, H-4), 2.90 und 2.88 (2 mal s, 3H, H-3), 1.43 und 1.39 (2 mal s, 9H, H-7).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 170.4 (C-1), 156.0 und 155.4 (C-5), 80.1 (C-6), 51.9 (C-4), 50.9 und 50.1 (C-2), 35.5 (C-3), 28.3 und 28.2 (C-7).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₉H₁₇NO₄²³Na [M + Na]⁺ 226.1055; gefunden: 226.1052.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 2976 (w), 1752 (s), 1697 (s), 1450 (m), 1366 (s), 1207 (m), 1146 (s), 881 (w), 776 (w).

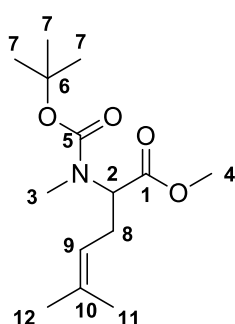
R_f = 0,36 (12,5 % EtOAc in PE).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [106].

3.4.1.3 2-((*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methyl)amino)-5-methylhex-4-ensäuremethylester **6a**

Vorschrift nach [107]: 30,49 g (0,15 mol) *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-sarcosinmethylester **5**, gelöst in 250 ml THF/DME (1:1), wurden bei -78 °C langsam zu 75,00 ml (0,15 mol) NaHMDS (2M in THF) getropft. Die Lösung wurde für eine Stunde bei -78 °C gerührt bevor 44,71 g (0,30 mol) 1-Brom-3-methyl-2-buten zügig zugetropft wurden. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht langsam auf Raumtemperatur kommen gelassen und durch Zugabe von einigen Tropfen ges. NH₄Cl-Lösung gequencht. Sämtliche Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen EtOAc und dest. H₂O partitioniert. Die wässrige Phase wurde entfernt und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (10 → 50 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 19,32 g (87,16 mmol, 58 %) eines klaren Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.06 – 4.99 (m, 1H, H-9), 4.70 (dd, *J* = 10.5, 5.3 Hz, 0,5 H, H-2), 4.30 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 0,5 H, H-2), 3.69 (s, 3H, H-4), 2.84 – 2.73 (m, 3H, H-3), 2.63 – 2.34 (m, 2H, H-8), 1.67 (s, 3H, H-12), 1.61 (s, 3H, H-11), 1.49 – 1,38 (m, 9H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.4 und 172.2 (C-1), 156.3 und 155.5 (C-5), 134.8 und 134.6 (C-10), 119.5 (C-9), 80.3 und 80.0 (C-6), 60.0 und 58.1 (C-2), 52.1 (C-4), 32.0 und 31.1 (C-3), 28.4 (C-7), 27.9 (C-8), 25.9 (C-12), 18.0 (C-11).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₂₅NO₄²³Na [M + Na]⁺ 294.1681; gefunden: 294.1686.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 2973 (w), 2935 (w), 1692 (s), 1668 (s), 1443 (m), 1365 (m), 1313 (m), 1167 (s), 1138 (s), 992 (w), 863 (w) 767 (w).

R_f = 0,42 (12,5 % EtOAc in PE).

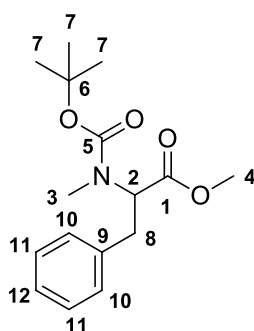
Literaturbekannte Substanz, vgl. [108].

3.4.1.4 (*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methyl)phenylalaninmethylester **6b**

Durchführung: siehe **6a**.

Ansatz: 30,49 g (0,15 mol) *N*-*tert*-Butoxycarbonyl-sarcosinmethylester **5** gelöst in 250 ml THF/DME (1:1), 75,00 ml (0,15 mol) NaHMDS (2M in THF), 28,22 g (0,17 mol) Benzylbromid.

Ausbeute: 29,22 g (99,60 mmol, 66 %) eines klaren Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.16 (m, 5H, H-10/H-11/H-12), 4.96 (dd, *J* = 10.7, 5.3 Hz, 0,5H, H-2), 4.56 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 0,5H, H-2), 3.79 – 3.73 (m, 3H, H-4), 3.37 – 3.26 (m, 1H, H-8), 3.03 (dd, *J* = 14.2, 10.9 Hz, 1H, H-8), 2.76 – 2.70 (m, 3H, H-3), 1.41 – 1.31 (m, 9H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 und 171.7 (C-1), 155.9 und 155.1 (C-5), 137.8 und 137.5 (C-9), 129.2 und 129.0 (C-10), 128.7 und 128.5 (C-11), 126.8 und 126.6 (C-12), 80.4 und 80.1 (C-6), 61.8 und 59.6 (C-2), 52.3 (C-4), 35.6 und 35.1 (C-8), 32.7 und 32.0 (C-3), 28.4 und 28.3 (C-7).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{16}H_{23}NO_4^{23}Na$ $[M + Na]^+$ 316.1525; gefunden: 316.1512.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 2975 (w), 1743 (m), 1693 (s), 1454 (m), 1391 (m), 1326 (m), 1140 (s), 1030 (w), 867 (w), 751 (m), 699 (s).

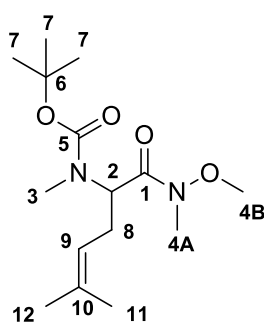
$R_f = 0,33$ (12,5 % EtOAc in PE).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [109].

3.4.1.5 2-((*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methyl)amino)-5-methylhex-4-ensäure-*N*,*O*-dimethylhydroxylamid **7a**

Vorschrift nach [59]: 21,12 g (77,83 mmol) des Esters **6a** und 12,15 g (124,53 mmol) *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid wurden in 200 ml abs. THF suspendiert und auf - 25 °C gekühlt. Anschließend wurden unter starkem Rühren 123,29 ml (246,58 mmol) *i*-Propylmagnesiumbromid (2M in THF) zugetropft. Es wurde für zwei Stunden bei - 10 °C weitergerührt bevor die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 50 ml ges. NH_4Cl -Lösung gequencht wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige noch dreimal mit je 50 ml Et_2O ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstands wurde säulenchromatographisch (10 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 19,13 g (63,70 mmol, 82 %) eines gelben Öls.



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.10$ (bs, 0,5H, H-2), 4.98 (m, 1H, H-9), 4.85 (bs, 0,5H, H-2), 3.64 und 3.59 (2 mal s, 3H, H-4B), 3.10 (s, 3H, H-4A), 2.77 – 2.70 (m, 3H, H-3), 2.33 (m, 2H, H-8), 1.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, H-12), 1.56 (s, 3H, H-11), 1.41 – 1.35 (m, 9H, H-7).

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 172.6$ und 171.9 (C-1), 156.0 und 155.3 (C-5), 134.4 und 134.3 (C-10), 119.6 und 119.5 (C-9), 79.8 und 79.5 (C-6), 61.5 und 61.3 (C-4B), 55.4 und 53.8 (C-2), 32.2 und 32.0 (C-4A), 30.0 und 29.6 (C-3), 28.4 und 28.3 (C-7), 27.6 (C-8), 25.8 (C-12), 17.8 und 17.7 (C-11).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{28}N_2O_4^{23}Na$ $[M + Na]^+$ 323.1947; gefunden: 323.1958.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 2973 (w), 2928 (w), 1692 (s), 1668 (s) 1443 (m), 1365 (s), 1328 (m), 1166 (s), 1138 (s), 991 (m), 863 (w), 768 (w).

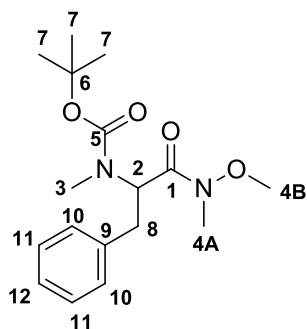
$R_f = 0,36$ (12,5 % EtOAc in PE) $KMnO_4$.

3.4.1.6 (*N*-*tert*-Butoxycarbonyl-*N*-methyl)phenylalanin-*N,O*-dimethylhydroxylamid **7b**

Durchführung: siehe **7a**.

Ansatz: 22,46 g (76,56 mmol) des Esters **6b**, 11,55 g (122,50 mmol) *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid, 121,28 ml (242,55 mmol) *i*-Propylmagnesiumbromid (2M in THF).

Ausbeute: 15,89 g (49,29 mmol, 64 %) eines gelben Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.37 – 7.12 (m, 5H, H-10/H-11/H-12), 5.55 (bs, 0,5H, H-2), 5.19 (bs, 0,5H, H-2), 3.69 – 3.57 (m, 3H, H-4B), 3.24 – 3.12 (m, 3H, H-4A), 3.07 – 2.90 (m, 2H, H-8), 2.86 (s, 3H, H-3), 1.38 – 1.22 (m, 9H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 und 171.5 (C-1), 155.7 und 155.0 (C-5), 138.1 und 137.5 (C-9), 129.4 und 129.3 (C-10), 128.5 und 128.3 (C-11), 126.5 und 126.4 (C-12), 80.0 und 79.8 (C-6), 61.6 und 61.4 (C-4B), 57.2 und 54.8 (C-2), 35.0 (C-8), 32.4 und 32.1 (C-4A), 30.3 und 29.8 (C-3), 28.3 und 28.1 (C-7).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₂₆N₂O₄²³Na [M + Na]⁺ 345.1790; gefunden: 345.1804.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3029 (w), 2974 (w), 2935 (w), 1691 (s), 1667 (s), 1454 (m), 1390 (m), 1365 (s), 1320 (m), 1252 (w), 1168 (s), 1139 (s), 990 (m), 864 (w), 750 (w), 699 (s).

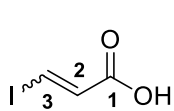
R_f = 0,27 (12,5 % EtOAc in PE) Ninhydrin.

Literaturbekannte Substanz, vgl. [110].

3.4.1.7 3-Iodacrylsäure **8**

Vorschrift nach [62]: 28,76 g (0,41 mol) Propiolsäure wurden in 50 ml H₂O gelöst und mit 81 ml 57 %iger Iodwasserstoffsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 Stunden bei 90 °C gerührt bevor es auf Raumtemperatur abkühlt und mit 1M Salzsäure verdünnt wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 100 ml Et₂O ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit je 100 ml 10 %iger Na₂S₂O₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und alle Lösemittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 71,45 g (0,36 mol, 88 %) eines teilweise auskristallisierenden Öls.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.67 (s, 1H, -OH *cis/trans*), 8.10 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H-3 *trans*), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-3 *cis*), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-2 *cis*), 6.91 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H-2 *trans*).

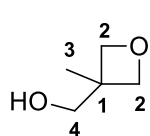
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 169.8 (C-1 *cis*), 169.4 (C-1 *trans*), 135.7 (C-3 *trans*), 129.4 (C-3 *cis*), 103.1 (C-2 *trans*), 98.1 (C-2 *cis*).

Literaturbekannte Substanzen, vgl. [111].

3.4.1.8 3-Hydroxymethyl-3-methyloxetan **9**

Vorschrift nach [112]: In einem 500 ml Rundkolben mit Rührfisch, Etherbrücke und Rückflusskühler wurden 100,00 g (0,83 mol) 2,2-Dihydroxymethyl-1-propanol, 98,20 g (0,83 mol) Diethylcarbonat und 1,00 g (0,02 mol) KOH vereinigt. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst auf 110 °C erhitzt, wobei eine klare Lösung entstand. Das langsam überdestillierende Ethanol wurde aufgefangen. Nach 90 Minuten wurde die Badtemperatur sukzessive innerhalb von 90 Minuten auf 220 °C erhöht. Insgesamt wurden ca. 79 ml Ethanol erhalten. Das Produkt wurde aus dem Reaktionsgemisch im Vakuum (13 mbar) herausdestilliert, wobei nach einem kurzen Vorlauf (8 ml) die Fraktion im Temperaturbereich von 65-78 °C aufgefangen wurde.

Ausbeute: 63,61 g (0,62 mol, 75 %) einer farblosen Flüssigkeit (**Bp.:** 65-78 °C bei 13 mbar).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.47 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, H-2), 4.33 (d, 2H, *J* = 5.8 Hz, H-2), 3.60 (s, 2H, H-4), 3.43 (s, 1H, -OH), 1.23 (s, 3H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 79.6 (C-2), 67.5 (C-4), 40.6 (C-1), 20.6 (C-3).

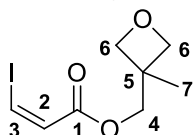
Literaturbekannte Substanz, vgl. [112].

3.4.1.9 (3-Methyloxetan-3-yl)methyl-3-iodacrylat **10**

Vorschrift nach [62]: Zu einer 0 °C kalten Lösung von 51,69 g (0,26 mol) 3-Iodacrylsäure **8**, 27,58 g (0,27 mol) des Oxetans **9** und 1,59 g (0,013 mol) DMAP in 250 ml trockenem CH₂Cl₂ wurden unter starkem Rühren (KPG-Rührer) 57,77 g (0,28 mol) DCC gelöst in 150 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Diese wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt, über Celite abfiltriert und der Rückstand mit wenig CH₂Cl₂ nachgewaschen. Alle Lösemittel wurden im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc/TEA 10:1:0.01) aufgereinigt.

Ausbeute: 62,10 g (0,22 mol, 81 %) eines farblosen langsam erstarrenden Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-3), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-2), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, H-6), 4.37 (d, *J* = 6.0 Hz, H-6), 4.26 (s, 2H, H-4), 1.35 (s, 3H, H-7).



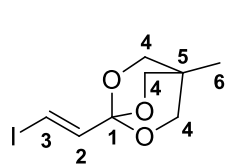
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 164.5 (C-1), 129.6 (C-2), 95.5 (C-3), 79.4 (C-6), 68.9 (C-4), 38.9 (C-5), 21.2 (C-7).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [64].

3.4.1.10 (*E*)-1-(2-Iodvinyl)-4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan **11**

Vorschrift nach [62], [63]: Zu einer Lösung von 20,65 g (73,21 mmol) des Oxetans **10** in 180 ml abs. CH₂Cl₂ wurden bei Raumtemperatur 1,04 ml (7,32 mmol) BF₃-OEt₂ hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde solange gerührt bis kein Edukt mehr bei DC-Kontrollen (PE/EtOAc/TEA 10:1:0,1) detektiert werden konnte (ca. 2 h). Danach wurden 2,03 ml (14,64 mmol) TEA zugegeben und für weitere zehn Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum auf die Hälfte seines Volumens eingedampft und die Lösung vom ausgefallenen BF₃-NEt₃-Komplex abdekantiert. Danach wurden alle restlichen Lösemittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 20,55 g (72,85 mmol, quant.) eines weißen Feststoffs.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.86 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-3), 6.48 (d, *J* = 14.7 Hz, H-2), 3.94 (s, 6H, H-4), 0.82 (s, 3H, H-6).

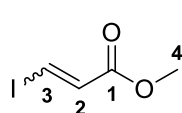
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 140.0 (C-2), 106.4 (C-3), 84.4 (C-1), 72.8 (C-4), 30.5 (C-5), 14.3 (C-6).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [62].

3.4.1.11 3-Iodacrylsäuremethylester **12**

Vorschrift nach [113]: Zu einer 0 °C kalten Lösung von 17,81 g (89,97 mmol) 3-Iodacrylsäure **8** in 100 ml Et₂O wurde unter starkem Rühren solange eine frisch hergestellte etherische Diazomethanlösung¹¹⁴ zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen war. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt, anschließend mit 100 ml Et₂O verdünnt und nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand konnte ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Ausbeute: 17,88 g (84,34 mmol, 94 %) einer gelblichen Flüssigkeit.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (d, 1H, *J* = 14.8 Hz, H-3 *trans*), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3 *cis*), 6.90 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-2 *cis*), 6.86 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H-2 *trans*), 3.76 (s, 3H, H-4 *cis*) 3.72 (s, 3H, H-4 *trans*).

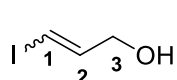
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.0 (C-1 *cis*), 164.1 (C-1 *trans*), 136.1 (C-2 *trans*), 129.5 (C-2 *cis*), 95.3 (C-3 *cis*), 87.7 (C-3 *trans*), 53.4 (C-4 *trans*), 51.7 (C-4 *cis*).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [115], [116].

3.4.1.12 3-Iodprop-2-en-1-ol **13**

Vorschrift nach [117]: Zu einer - 78 °C kalten Lösung von 9,50 g (44,81 mmol) des Methylesters **12** in 450 ml abs. THF wurden langsam 113,00 ml (113,00 mmol) DIBAH (1M in Hexan) zugetropft. Die Lösung wurde für zwei Stunden bei - 78 °C gerührt bevor sie ins Eisbad gestellt und über Nacht auf Raumtemperatur kommen gelassen wurde. Für die Aufarbeitung der Reaktion wurde die Lösung wieder auf 0 °C gekühlt und unter starkem Rühren wurden 100 ml 3M Salzsäure langsam zugetropft. Es fiel ein weißer Feststoff aus, der durch die weitere Zugabe von 100 ml 1M Salzsäure wieder gelöst werden konnte. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wässrige noch zweimal mit je 100 ml Et₂O ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand konnte ohne Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden.

Ausbeute: 7,55 g (41,04 mmol, 92 %) einer gelblichen Flüssigkeit.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.64 (dt, *J* = 14.5, 5.4 Hz, 1H, H-2 *trans*), 6.42 (dt, *J* = 7.7, 5.7 Hz, 1H, H-2 *cis*), 6.37 – 6.29 (m, 2H, H-1 *cis/trans*), 4.17 (dd, *J* = 5.7, 1.5 Hz, 2H, H-3 *cis*), 4.02 (dd, 2H, *J* = 5.4, 1.6 Hz, H-3 *trans*), 2.87 (s, 2H, -OH *cis/trans*).

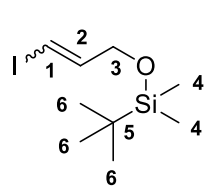
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.7 (C-2 *trans*), 139.9 (C-2 *cis*), 82.8 (C-1 *cis*), 77.9 (C-1 *trans*), 65.6 (C-3 *cis*), 64.9 (C-3 *trans*).

Literaturbekannte Substanzen, vgl. [118], [119].

3.4.1.13 *tert*-Butyldimethyl((3-iodallyl)oxy)silan **14**

Vorschrift nach [120]: Zu einer 0 °C kalten Lösung von 14,50 g (78,81 mmol) des Allylalkohols **13** in 80 ml abs. CH₂Cl₂ wurden 10,70 g (157,17 mmol) Imidazol und 14,70 g (97,53 mmol) TBS-Cl zugegeben. Nach kurzer Zeit fiel ein weißer Feststoff aus und die entstandene Suspension wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit je 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und alle Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (10 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 22,49 g (75,41 mmol, 95 %) einer farblosen Flüssigkeit.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.58 (dt, 1H, *J* = 14.3, 4.5 Hz, H-2 *trans*), 6.39 (dt, 1H, *J* = 7.7, 5.3 Hz, H-2 *cis*), 6.27 (dt, 1H, *J* = 14.3, 1.9 Hz, H-1 *trans*), 6.21 (dt, 1H, *J* = 7.7, 1.8 Hz, H-1 *cis*), 4.22 (dd, 2H, *J* = 5.3, 1.8 Hz, H-3 *cis*), 4.08 (dd, 2H, *J* = 4.5, 1.9 Hz, H-3 *trans*), 0.89 (s, 9H, H-6 *cis*), 0.88 (s, 9H, H-6 *trans*), 0.04 (s, 6H, H-4 *trans*), 0.07 (s, 6H, H-4 *cis*).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 144.9 (C-2 *trans*), 141.3 (C-2 *cis*), 80.1 (C-1 *cis*), 75.9 (C-1 *trans*), 66.8 (C-3 *cis*), 65.3 (C-3 *trans*), 25.9 (C-5 *cis*), 25.8 (C-5 *trans*), 18.3 (C-6 *trans*), 18.2 (C-6 *cis*), - 5.4 (C-4 *trans*), - 5.1 (C-4 *cis*).

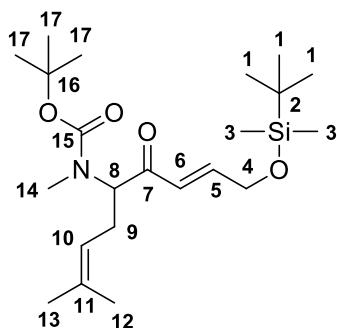
Literaturbekannte Substanzen, vgl. [121], [122].

3.4.1.14 (*E*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-8-methyl-5-((*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methyl)amino)nona-2,7-dien-4-on **15a**

Vorschrift nach [64]: 3,97 g (13,32 mmol) des Iodids **14** gelöst in 30 ml abs. Et₂O wurden zu 15,66 ml (26,63 mmol) einer - 78 °C kalten Lösung von *t*-BuLi (1,7 M in Pentan) getropft. Die Lösung wurde für jeweils eine halbe Stunde bei - 78 °C und bei Raumtemperatur gerührt bevor sie wieder auf - 78 °C gekühlt wurde. 2,00 g (6,66 mmol) des Weinrebamids **7a** gelöst in 25 ml abs. Et₂O wurden zu dem Ansatz getropft. Anschließend wurde dieser über Nacht auf Raumtemperatur kommen gelassen und durch Zugabe von 20 ml dest. H₂O gequencht. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 10 ml Et₂O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (5 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 1,89 g (4,59 mmol, 69 %) eines klaren Öls.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.09 – 6.95 (m, 1H, H-5), 6.58 – 6.45 (m, 1H; H-6), 5.05 (m, 1H, H-10), 4.88 (dd, *J* = 9.3, 5.7 Hz, 0,5H, H-8), 4.41 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 0,5H, H-8), 4.36 – 4.31 (m, 2H, H-4), 2.72 und 2.64 (2 mal s, 3H, H-14), 2.56 – 2.26 (m, 2H, H-9), 1.66 (m, 3H, H-13), 1.61 (s, 3H, H-12), 1.43 (m, 9H, H-17), 0.90 (s, 9H, H-1), 0.06 (s, 6H, H-3).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 198.1 und 197.2 (C-7), 156.0 und 155.2 (C-15), 146.6 und 146.4 (C-5), 134.3 und 134.1 (C-11), 124.8 und 124.2 (C-6), 119.7 und 119.6 (C-10), 80.4 und 79.9 (C-16), 64.4 (C-8), 62.4 (C-4), 61.7 (C-8), 31.4 und 30.4 (C-14), 28.3 (C-17), 26.3 und 26.0 (C-9), 25.8 (C-1), 25.7 (C-13), 18.3 (C-12), 17.8 und 17.7 (C-2), - 5.5 (C-3).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₄₁NO₄Si²³Na [M + Na]⁺ 434.2703; gefunden: 434.2698.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 2956 (m), 2930 (m), 2857 (m), 1696 (s), 1636 (m), 1446 (m), 1389 (m), 1366 (m), 1310 (m), 1253 (s), 1136 (s), 951 (m), 835 (s), 776 (s).

R_f = 0,62 (12,5 % EtOAc in PE) KMnO₄.

3.4.1.15 (*E*)-1-(4-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-4-((*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methyl)amino)-7-methylocta-1,6-dien-3-on **15b**

Durchführung: siehe **15a**; Laufmittel: PE/EtOAc/TEA 20:1:0,02.

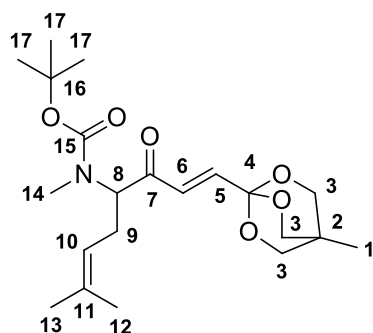
Ansatz: 5,64 g (19,98 mmol) des Orthoesters **11** gelöst in 50 ml Et₂O, 24,99 ml (39,96 mmol) *t*-BuLi (1,6 M in Pentan), 3,00 g (9,99 mmol) des Weinrebamids **7a** gelöst in 25 ml Et₂O.

Ausbeute: 3,03 g (7,66 mmol, 77 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.**: 61-66 °C).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₃₃NO₆²³Na [M + Na]⁺ 418.2206; gefunden: 418.2205.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 2968 (w), 2930 (w), 2879 (w), 1691 (s), 1455 (w), 1394 (m), 1324 (s), 1252 (w), 1156 (m), 1052 (s), 996 (s), 885 (w), 771 (w), 732 (w).

R_f = 0,22 (6,25 % EtOAc in PE) KMnO₄ (Die DC-Karte wurde vor der Probenauftragung in eine 1 %ige Lösung von TEA in CH₂Cl₂ getaucht und trocken geföhnt).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CH_2Cl_2): δ = 6.65 – 6.47 (m, 2H, H-5/H-6), 5.10 – 4.97 (m, 1H, H-10), 4.74 (dd, J = 9.4, 5.7 Hz, 0,5H, H-8), 4.31 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 0,5H, H-8), 3.94 (s, 6H, H-3), 2.72 und 2.63 (2 mal s, 3H, H-14), 2.58 – 2.26 (m, 2H, H-9), 1.72 – 1.65 (m, 3H, H-13), 1.62 (s, 3H, H-12), 1.48 – 1.37 (m, 9H, H-17), 0.81 (s, 3H, H-1).

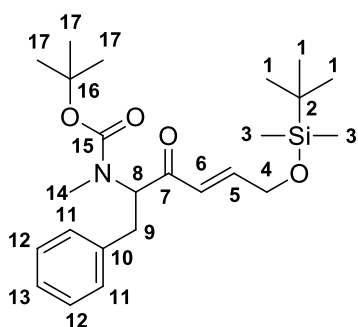
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 198.4 und 197.6 (C-7), 156.5 und 155.4 (C-15), 138.6 (C-5), 135.0 und 134.8 (C-11), 129.1 und 128.6 (C-6), 120.2 und 120.0 (C-10), 106.3 (C-4), 81.1 und 80.6 (C-16), 73.4 (C-3), 65.4 und 62.9 (C-8), 32.5 und 31.3 (C-14), 31.1 (C-2), 28.6 und 28.5 (C-17), 26.9 und 26.3 (C-9), 26.1 (C-13), 18.1 (C-12), 14.7 (C-1).

3.4.1.16 (*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((*N*-*tert*-butoxycarbonyl-*N*-methyl)amino)-1-phenylhex-4-en-3-on **15c**

Durchführung: siehe **15a**.

Ansatz: 3,70 g (12,41 mmol) des Iodids **14** gelöst in 30 ml Et_2O , 14,59 ml (24,81 mmol) *t*-BuLi (1,7 M in Pentan), 2,00 g (6,20 mmol) des Weinrebamids **7b** gelöst in 25 ml Et_2O .

Ausbeute: 1,39 g (3,20 mmol, 52 %) eines gelblich auskristallisierenden Öls (**Smp.:** 43-45 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.33 – 7.16 (m, 5H, H-11/H-12/H-13), 7.04 (dq, J = 15.4, 3.4 Hz, 1H, H-5), 6.59 – 6.49 (m, 1H, H-6), 4.98 (dd, J = 9.8, 5.4 Hz, 0,5 H, H-8), 4.65 (dd, J = 10.1, 4.2 Hz, 0,5 H, H-8), 4.39 – 4.33 (m, 2H, H-4), 3.21 (dt, J = 14.1, 4.3 Hz, 1H, H-9), 2.94 – 2.84 (m, 1H, H-9), 2.59 (s, 3H, H-14), 1.36 (s, 4H, H-17), 1.26 (s, 5H, H-17), 0.92 (s, 9H, H-1), 0.08 (s, 6H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 197.4 und 196.7 (C-7), 155.6 und 154.8 (C-15), 146.9 (C-5), 138.3 und 137.9 (C-10), 129.2 (C-12), 128.5 und 128.3 (C-11), 126.4 und 126.2 (C-13), 124.6 und 124.0 (C-6), 80.4 und 80.0 (C-16), 66.3 und 63.1 (C-8), 62.3 (C-4), 33.5 und 33.2 (C-9), 31.6 und 31.0 (C-14), 28.2 und 28.0 (C-17), 25.8 (C-1), 18.3 (C-2), - 5.5 (C-3).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}^{23}\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 456.2546; gefunden: 456.2444.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})) 3029 (w), 2955 (w), 2931 (w), 2857 (w), 1697 (s), 1636 (w), 1454 (m), 1388 (m), 1310 (m), 1252 (s), 1137 (s), 948 (m), 834 (s), 776 (s), 699 (m).

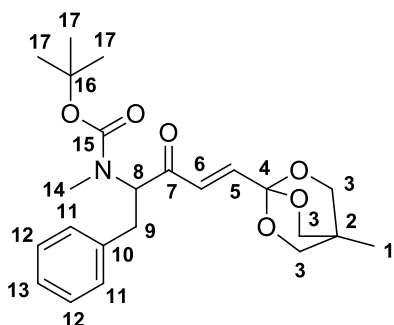
R_f = 0,54 (12,5 % EtOAc in PE) KMnO_4 .

3.4.1.17 (*E*)-1-(4-Methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-4-((*N*-tert-butoxycarbonyl-*N*-methyl)amino)-5-phenylpent-1-en-3-on **15d**

Durchführung: siehe **15a**; Laufmittel: PE/EtOAc/TEA 20:1:0,02.

Ansatz: 1,75 g (6,20 mmol) des Orthoesters **11** gelöst in 20 ml Et₂O, 7,75 ml (12,40 mmol) *t*-BuLi (1,6 M in Pentan), 1,00 g (3,10 mmol) des Weinrebamids **7b** gelöst in 15 ml Et₂O.

Ausbeute: 1,15 g (2,75 mmol, 89 %) eines gelblichen Feststoffs (**Smp.**: 95-99 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.36 – 7.13 (m, 5H, H-11/H-12/ H-13), 6.62 – 6.53 (m, 2H, H-5/H-6), 4.97 (dd, *J* = 9.8, 5.4 Hz, 0,5H, H-8), 4.55 (dd, 0,5H, *J* = 10.6, 4.5 Hz, H-8), 3.95 (s, 6H, H-3), 3.25 – 3.14 (m, 1H, H-9), 2.97 – 2.81 (m, 1H, H-9), 2.59 (s, 3H, H-14), 1.37 und 1.29 (2 mal s, 9H, H-17), 0.81 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 197.8 und 197.2 (C-7), 156.2 und 155.0 (C-15), 138.9 (C-5), 138.8 und 138.5 (C-10), 129.7 und 129.6 (C-11), 129.0 und 128.8 (C-12), 128.4 (C-6), 126.9 und 126.8 (C-13), 106.2 (C-4), 81.2 und 80.7 (C-16), 73.4 (C-3), 67.1 und 64.4 (C-8), 34.1 und 33.4 (C-9), 32.8 und 31.9 (C-14), 31.0 (C-2), 28.5 und 28.3 (C-17), 14.7 (C-1).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₃H₃₁NO₆²³Na [M + Na]⁺ 440.2049; gefunden: 440.2033.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3029 (w), 2964 (w), 2933 (w), 2878 (w), 1688 (s), 1455 (w), 1393 (m), 1323 (s), 1250 (m), 1154 (m), 1048 (s), 996 (s), 886 (w), 848 (w), 751 (w), 699 (w), 668 (w).

R_f = 0,27 (6,25 % EtOAc in PE) KMnO₄ (Die DC-Karte wurde vor der Probenauftragung in eine 1 %ige Lösung von TEA in CH₂Cl₂ getaucht und trocken geföhnt).

3.4.1.18 (*E*)-3-(1-Methyl-2-mercapto-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)acrylsäure-methylester **16a**

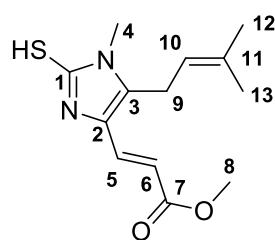
Vorschrift nach [123], [124]: 0,14 ml (2,00 mmol) AcCl wurden zu 2 ml 0 °C kaltem abs. MeOH getropft. Die Lösung wurde für eine Minute gerührt bevor 0,05 g (0,13 mmol) des Aminoketons **15b** gelöst in 1 ml abs. MeOH zugetropft wurden. Die Lösung wurde für 5 Minuten bei 0 °C und für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden einige Tropfen dest. H₂O hinzugefügt, für eine Minute weitergerührt und anschließend alle Lösemittel im Vakuum abdestilliert (Badtemperatur 35 °C). Der Rückstand wurde in 5 ml AcOH gelöst und 0,063 g (0,65 mmol) KSCN hinzugefügt. Die Lösung wurde für eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen 1 ml ges. NaHCO₃-Lösung und 10 ml EtOAc partitioniert. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 10 ml EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (5 -> 25 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 10 mg (0,04 mmol, 30 %) eines gelben Öls.

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₁₉N₂O₂S [M + H]⁺ 267.1167; gefunden: 267.1160.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3069 (br), 2947 (m), 2737 (w), 1715 (s), 1637 (s), 1490 (s), 1436 (s), 1376 (m), 1281 (m), 1255 (m), 1195 (s), 1174 (s), 1122 (m), 1034 (w), 969 (w), 919 (w), 856 (w), 732 (w).

R_f = 0,27 (25 % EtOAc in PE) KMnO₄.



¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 11.44 (s, 1H, -SH), 7.39 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-5), 6.21 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-6), 5.06 – 4.95 (m, 1H, H-10), 3.75 (s, 3H, H-8), 3.52 (s, 3H, H-4), 3.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-9), 1.75 (s, 3H, H-12), 1.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, H-13).

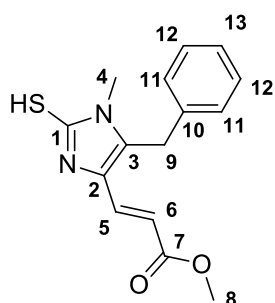
¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 167.6 (C-7), 163.9 (C-1), 136.5 (C-11), 134.8 (C-3), 128.0 (C-5), 121.5 (C-2), 118.4 (C-10), 115.5 (C-6), 52.2 (C-8), 31.9 (C-4), 25.8 (C-12), 23.8 (C-9), 18.3 (C-13).

3.4.1.19 (*E*)-3-(1-Methyl-2-mercapto-5-benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)acrylsäuremethylester **16b**

Durchführung: siehe **16a**.

Ansatz: 0,30 g (0,72 mmol) Aminoketon **15d** in 5 ml MeOH, 1,03 ml (14,37 mmol) AcCl in 15 ml abs. MeOH, 0,35 g (3,60 mmol) KSCN in 20 ml AcOH.

Ausbeute: 0,12 g (0,42 mmol, 58 %) eines gelblichen Feststoffs (**Smp.:** 216-222 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.19 (s, 1H, -SH), 7.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-5), 7.31 – 7.19 (m, 3H, H-12 und H-13), 7.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-11), 6.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H-6), 4.00 (s, 2H, H-9), 3.73 (s, 3H, H-8), 3.36 (s, 3H, H-4).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.4 (C-7), 163.8 (C-1), 135.2 (C-10), 132.7 (C-3), 129.3 (C-11), 128.1 (C-12), 127.6 (C-13), 127.4 (C-5), 122.8 (C-2), 116.6 (C-6), 52.0 (C-8), 31.9 (C-4), 29.8 (C-9).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₇N₂O₂S [M + H]⁺ 289.1011; gefunden: 289.1004.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3062 (w), 3028 (w), 2947 (w), 1704 (s), 1639 (s), 1491 (s), 1432 (s), 1375 (m), 1315 (m), 1284 (s), 1255 (s), 1169 (s), 1176 (s), 1121 (m), 1029 (w), 966 (w), 912 (w), 855 (w), 727 (w), 697 (w).

R_f = 0,25 (25 % EtOAc in PE) KMnO₄.

3.4.1.20 (*E*)-3-(1-Methyl-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)acrylsäuremethylester (Fungerin) **1**

Methode A: FeCl₃ in H₂O

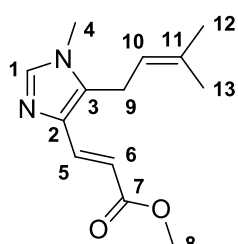
Vorschrift nach [66]: 0,254 g (0,954 mmol) des Thioimidazols **15a** wurden in 10 ml H₂O gelöst und mit 0,773 g (4,768 mmol) wasserfreiem FeCl₃ versetzt. Die Lösung wurde für eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht und anschließend mit Na₂CO₃ basisch gestellt. Die entstandene Suspension wurde mit 20 ml EtOH verdünnt und die ausgefallenen Eisensalze wurden über Celite abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOH gewaschen und das Filtrat im Vakuum von allen Lösemitteln befreit. Der Rückstand wurde fünfmal mit 10 ml heißem CHCl₃ extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (100 % EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,045 g (0,192 mmol, 20 %) eines weißen Feststoffs.

Methode B: H₂O₂ in AcOH

Vorschrift nach [67]: 0,05 g (0,19 mmol) des Thioimidazols **15a** wurden in 5 ml AcOH gelöst und auf 0 °C abgekühlt bevor 0,16 ml (1,90 mmol) H₂O₂ (35 % in H₂O) zugetropft wurden. Die Lösung wurde für zehn Minuten bei Raumtemperatur gerührt bevor der Ansatz mit einigen Tropfen 10 %iger Na₂S₂O₃-Lösung gequenchet und zwischen 10 ml dest. H₂O und 20 ml EtOAc partitioniert wurde. Die wässrige Phase wurde durch Zugabe von festem Na₂CO₃ basisch gestellt und noch weitere viermal mit je 10 ml EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (100 % EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,038 g (0,16 mmol, 85 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 92-94 °C, Lit.²⁰: 93-95 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.58 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-5), 7.36 (s, 1H, H-1), 6.44 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-6), 5.08 – 5.00 (m, 1H, H-10), 3.72 (s, 3H, H-8), 3.50 (s, 3H, H-4), 3.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-9), 1.76 (s, 3H, H-12), 1.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 168.5 (C-7), 139.0 (C-1), 135.8 (C-5), 134.7 (C-11), 134.6 (C-3), 134.4 (C-2), 119.8 (C-10), 114.0 (C-6), 51.5 (C-8), 31.9 (C-4), 25.7 (C-12), 22.7 (C-9), 18.0 (C-13).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₁₉N₂O₂ [M + H]⁺ 235.1447; gefunden: 235.1451.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3103 (w), 2949 (w), 2913 (w), 2858 (w), 1703 (s), 1632 (s), 1515 (m), 1433 (m), 1379 (m), 1270 (s), 1166 (s), 1045 (w), 976 (m), 861 (w), 806 (w), 734 (w).

R_f = 0,44 (50 % Aceton in EtOAc) KMnO₄/UV.

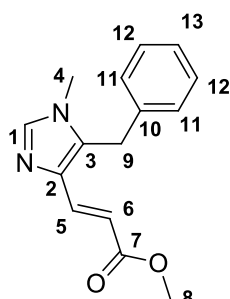
3.4.1.21 (*E*)-3-(1-Methyl-5-benzyl-1*H*-imidazol-4-yl)acrylsäuremethylester **17**

Methode B: H₂O₂ in AcOH.

Durchführung: siehe Kap. 3.4.1.20.

Ansatz: 0,05 g (0,17 mmol) **15b** in 5 ml AcOH 0,15 ml (1,70 mmol) H₂O₂ (35 % in H₂O).

Ausbeute: 0,035 g (0,14 mmol, 80 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 114-117 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H-5), 7.45 (s, 1H, H-1), 7.29 – 7.16 (m, 3H, H-12 und H-13), 7.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H-11), 6.60 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H-6), 4.06 (s, 2H, H-9), 3.73 (s, 3H, H-8), 3.36 (s, 3H, H-4).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 168.3 (C-7), 139.0 (C-1), 136.7 (C-10), 135.5 (C-3), 134.7 (C-5), 132.6 (C-2), 128.9 (C-11), 128.0 (C-12), 126.9 (C-13), 115.2 (C-6), 51.4 (C-8), 31.8 (C-4), 28.8 (C-9).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺ 257.1290; gefunden: 257.1288.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3025 (w), 2949 (w), 1699 (s), 1632 (s), 1515 (m), 1433 (m), 1302 (s), 1263 (s), 1191 (s), 1169 (s), 1145 (s), 1043 (w), 976 (m), 863 (w), 773 (w), 718 (m).

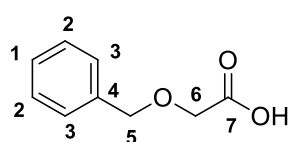
R_f = 0,20 (100 % EtOAc) KMnO₄.

3.4.2 Konvergente Syntheseroute I

3.4.2.1 (Benzyloxy)essigsäure **18**

Vorschrift nach [125]: 91,96 g (4,00 mol) Natrium wurden in kleinen Portionen (ca. 10 g) in 1,20 L Benzylalkohol eingetragen. Mit der Zugabe jeder Portion wurde solange gewartet bis sich die vorhergehende vollständig aufgelöst hatte. Die Zugabe der ersten beiden Portionen erfolgte ohne aktives Erwärmen der Reaktionslösung, ab der dritten Portion wurde auf 140 °C erhitzt. Nach vollständiger Zugabe des Natriums wurden 189,50 g (2,00 mol) Chloressigsäure gelöst in 300 ml Benzylalkohol zugetropft, wobei sich das Reaktionsgemisch stark erwärmte und unter Rückfluss zu sieden begann. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionslösung über Nacht bei 160 °C Badtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Benzylalkohol bei 3 mbar und 120-180 °C Badtemperatur abdestilliert. Der resultierende weiße Rückstand wurde in 700 ml 1M Natronlauge aufgenommen und mit Et₂O gewaschen (5 x 100 ml). Anschließend wurde die wässrige Phase mit konz. Salzsäure angesäuert (pH = 1) und die ausgefallene Säure mit Et₂O (1 x 500 ml; 2 x 250 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 50 ml dest. H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 294,34 g (1,77 mol, 89 % Ausbeute) einer klaren Flüssigkeit.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.05 (s, 1H, H-8), 7.54 – 7.14 (m, 5H, H-1, H-2 und H-3), 4.63 (s, 2H, H-5), 4.13 (s, 2H, H-6).

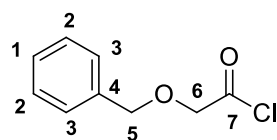
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.4 (C-7), 136.5 (C-4), 128.4 (C-3), 128.1 (C-1), 128.0 (C-2), 73.2 (C-5), 66.4 (C-6).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [53].

3.4.2.2 (Benzyloxy)acetylchlorid **19**

Vorschrift nach [53]: 21,76 ml (0,30 mol) Thionylchlorid wurden unter starkem Rühren bei Raumtemperatur zu 41,54 g (0,25 mol) (Benzyloxy)essigsäure **18** getropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch solange unter Rückfluss gekocht, bis keine Gasentwicklung mehr beobachtet werden konnte (ca. 2 h). Danach wurde im Membranpumpenvakuum fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 42,46 g (0,23 mol, 92 %) einer klaren Flüssigkeit (**Bp.:** 115 °C bei 12 mbar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43 – 7.32 (m, 5H, H-1, H-2 und H-3), 4.65 (s, 2H, H-5), 4.42 (s, 2H, H-6).

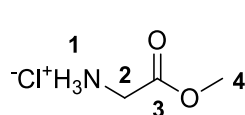
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.84 (C-7), 136.01 (C-4), 128.60 (C-3), 128.37 (C-1), 128.07 (C-2), 74.74 (C-6), 73.48 (C-5).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [53].

3.4.2.3 Glycinmethylester Hydrochlorid **20**

Vorschrift nach [126]: 150,1 g (2,0 mol) Glycin wurden in 1,0 L Methanol suspendiert und auf 0 °C abgekühlt, bevor 159,6 ml (2,2 mol) Thionylchlorid unter starkem Rühren zugetropft wurden. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss gekocht. Danach wurde das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der resultierende Rückstand im Feinvakuum über Nacht bei Raumtemperatur von allen flüchtigen Komponenten befreit.

Ausbeute: 251,1 g (2,0 mol, quant.) weißer Feststoff (**Smp.:** 172-176 °C, Lit.¹²⁷: 172-175 °C).



¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ = 4.80 (s, 3H, H-1), 3.96 (s, 2H, H-2), 3.85 (s, 3H, H-4).

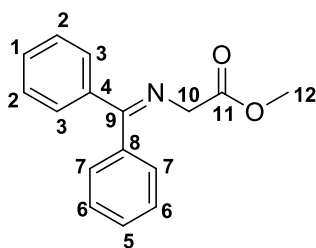
¹³C-NMR (75 MHz, D₂O): δ = 168.5 (C-3), 53.2 (C-2), 39.9 (C-4).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [126].

3.4.2.4 2-((Diphenylmethyl)amino)essigsäuremethylester **21**

Vorschrift nach [128]: Glycinmethylester-HCl **20** (62,78 g, 0,50 mol) wurde zusammen mit Benzophenon (182,22 g, 1,00 mol) und *p*-Toluolsulfonsäure (8,61 g, 0,05 mol) in 400 ml Toluol suspendiert und das Reaktionsgemisch bis zum Einsetzen eines starken Rückflusses erhitzt. Danach wurden über einen Zeitraum von 6 Stunden Hünig-Base (173,53 g, 1,05 mol) zugetropft. Das während dieser Zeit gebildete Reaktionswasser wurde mit Hilfe eines Wasserabscheiders abgetrennt. Nach vollendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für weitere zwei Stunden unter Rückfluss gekocht. Danach wurde zunächst das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, bevor der Rückstand im Feinvakuum fraktioniert destilliert wurde.

Ausbeute: 85,97 g (0,34 mol, 68 %) eines gelben Öls (**Bp.:** 140 °C bei 0,1 mBar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68 – 7.64 (m, 2H, C-7), 7.50 – 7.30 (m, 6H, C-1/C-3/C-5/C-6), 7.20 – 7.16 (m, 2H, H-2), 4.22 (s, 2H, H-10), 3.74 (s, 3H, H-12).

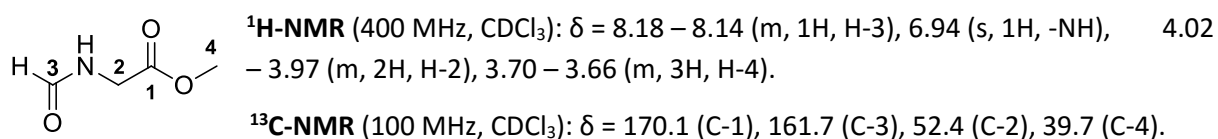
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.9 (C-9), 171.1 (C-11), 139.2 (C-4), 135.9 (C-8), 130.5 (C-1), 128.9 (C-5), 128.8 (C-3), 128.7 (C-7), 128.1 (C-2), 127.6 (C-6), 55.6 (C-10), 52.0 (C-12).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [53].

3.4.2.5 2-Formamidoessigsäuremethylester **22**

Vorschrift nach [129]: 37,67 g (0,30 mol) Glycinmethylester Hydrochlorid **20** wurden zusammen mit 0,29 g (1,50 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat in 140,20 ml (1,28 mol) Orthoameisensäure-trimethylester suspendiert. Die Suspension wurde bis zum Rückfluss erhitzt bevor 45,74 ml (0,33 mol) Triethylamin über drei Stunden zugetropft wurden. Die Suspension wurde über Nacht weiter unter Rückfluss gekocht bevor ein Großteil des Orthoameisensäuretrimethylesters im Membranpumpenvakuum abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde zwischen 200 ml CH₂Cl₂ und 100 ml dest. H₂O partitioniert, die organische Phase noch weitere zweimal mit 25 ml dest. H₂O gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen wurden einmal mit 50 ml CH₂Cl₂ reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und alle Lösemittel im Vakuum entfernt. Das reine Produkt wurde durch fraktionierte Destillation im Membranpumpenvakuum erhalten.

Ausbeute: 20,96 g (179,01 mmol, 60 %) einer klaren Flüssigkeit (**Bp.:** 142-150 °C bei 12 mBar).



Literaturbekannte Substanz, vgl. [130].

3.4.2.6 2-Formamido-3-oxo-4-(benzyloxy)-butansäuremethylester **23**

Methode 1: C-Acylierung eines Enolats und anschließende N-Formylierung

Vorschrift nach [54], [70], [131]: Eine Lösung von 25,33 g (0,10 mol) des Iminoglycinmethylesters **21** in 150 ml abs. THF wurde langsam und unter starkem Rühren zu einer - 60 °C kalten Lösung von 12,34 g (0,11 mol) KOtBu in 200 ml abs. THF getropft. Der Reaktionsansatz wurde nach vollständiger Zugabe für eine halbe Stunde bei - 60 °C gerührt, anschließend auf - 78 °C gekühlt und über eine Teflonkanüle zu einer - 60 °C kalten Lösung von 20,31 g (0,11 mol) des Säurechlorids **19** in 150 ml abs. THF überführt. Es wurde für sechs Stunden bei - 60 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur kommen gelassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 75 ml 2M Salzsäure gequencht und für eine Stunde weiter gerührt bevor ein Großteil des Lösemittels im Vakuum abdestilliert wurde. Der wässrige Rückstand wurde mit 75 ml dest. H₂O verdünnt und dreimal mit 100 ml EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 25 ml 1M Salzsäure reextrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen im Vakuum von allen Lösemitteln befreit. Der resultierende weiße Feststoff wurde bei Raumtemperatur im Feinvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt verwendet.

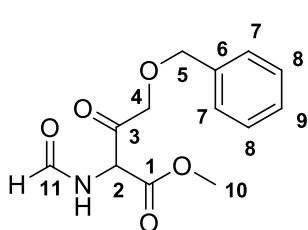
20,00 ml (0,53 mol) Ameisensäure wurden unter starkem Rühren zu 40,00 ml (0,42 mol) 0 °C kaltem Essigsäureanhydrid zugetropft. Die resultierende Lösung wurde für 15 Minuten auf 50 °C erwärmt und wieder auf Raumtemperatur kommen gelassen, bevor 9,04 g (0,13 mol) Natriumformiat zugegeben wurden. Der Ansatz wurde für weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt bevor er zu dem obigen Feststoff gegeben wurde. Die Suspension wurde über Nacht am Rotationsverdampfer gerührt, wobei der Feststoff langsam in Lösung ging. Anschließend wurden 100 ml CH₂Cl₂ hinzugefügt und solange mit halbgesättigter Na₂CO₃-Lösung versetzt, bis der pH-Wert der wässrigen Phase basisch blieb. Die wässrige Phase wurde noch weitere zweimal mit je 100 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (20 -> 50 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 7,80 g (29,41 mmol, 29 % Ausbeute) eines gelben Öls.

Methode 2: Lewissäure vermittelte Claisen-Esterkondensation

Vorschrift nach [72]: 1,17 g (9,99 mmol) *N*-Formylglycin **22** wurden zusammen mit 0,82 g (0,12 mol) *N*-Methylimidazol in 200 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf -45 °C gekühlt. Anschließend wurden 1,85 g (10,02 mmol) des Säurechlorids **19** hinzugetropft. Der Reaktionsansatz wurde für eine halbe Stunde bei -45 °C gerührt, bevor nacheinander 6,64 g (0,035 mol) TiCl₄ und 7,41 g (0,04 mol) Tri-*n*-butylamin zugegeben wurden. Das tiefschwarze Reaktionsgemisch wurde für eine weitere halbe Stunde bei -45 °C gerührt, bevor es durch Zugabe von 50 ml Wasser gequencht wurde. Das zweiphasige Gemisch wurde für eine Minute im Kältebad weitergerührt, anschließend in einen Scheidetrichter überführt und die organische Phase auf trockenes Na₂SO₄, dem etwas trockenes NaHCO₃ zugegeben war abgelassen. Die wässrige Phase wurde noch weitere zweimal mit je 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und die organischen Phasen zur ersten hinzugefügt. Anschließend wurden alle festen Bestandteile abfiltriert und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatographisch (10 → 50 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 1,65 g (6,21 mmol, 62 %) eines gelblichen Öls.



¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.20 (m, 1H, H-11), 7.42 – 7.28 (m, 5H, H-7/H-8/H-9), 6.83 (s, 1H, -NH), 5.46 (dd, *J* = 6.9, 0.9 Hz, 1H, H-2), 4.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H, H-5), 4.40 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H, H-4), 3.76 (s, 3H, H-10).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 199.4 (C-3), 166.6 (C-1), 160.9 (C-11), 137.6 (C-6), 129.0 (C-8), 128.6 (C-9), 128.5 (C-7), 74.3 (C-4), 74.0 (C-5), 58.2 (C-2), 54.0 (C-10).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₃H₁₅NO₅²³Na [M + Na]⁺ 288.0848; gefunden: 288.0858.

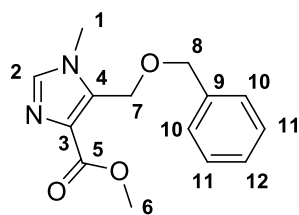
IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3327 (br), 3060 (w), 3032 (w), 2955 (w) 2880 (w), 1734 (s), 1671 (s), 1496 (m), 1436 (m), 1385 (m) 1332 (w), 1369 (s), 1207 (s), 1103 (s), 1026 (m), 914 (w), 742 (s), 699 (s).

R_f = 0,58 (100 % EtOAc) Ninhydrin/UV.

3.4.2.7 1-Methyl-5-((benzyloxy)methyl)-1*H*-imidazol-4-carbonsäuremethylester **24**

Vorschrift abgeleitet von [54]: Zu 1,00 g (3,77 mmol) Formylamid **23** gelöst in 70 ml Xylol wurden nacheinander 1,41 ml (11,31 mmol) Methylamin (33 % wt. in abs. Ethanol) und 0,90 ml (11,69 mmol) TFA zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde unter starkem Rühren im Mikrowellenreaktor (300 W/Kühlung an/Rühren an) für eine halbe Stunde unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurden 70 ml EtOAc zugefügt und die organische Phase mit jeweils 50 ml ges. NaHCO₃-Lösung und dest. H₂O gewaschen. Beide wässrige Phasen wurden je einmal mit 30 ml EtOAc reextrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (100 % EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,58 g (2,23 mmol, 59 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 75-82 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.44 (s, 1H, H-2), 7.37 – 7.28 (m, 5H, H-10/H-11/H-12), 4.99 (s, 2H, H-7), 4.53 (s, 2H, H-8), 3.88 (s, 3H, H-6), 3.69 (s, 3H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ = 163.3 (C-5), 138.4 (C-2), 137.6 (C-9), 134.4 (C-4), 131.7 (C-3), 128.4 (C-11), 127.8 (C-10 und C-12), 72.2 (C-8), 60.5 (C-7), 51.7 (C-6), 32.1 (C-1).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3^{23}\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 283.1059; gefunden: 283.1049.

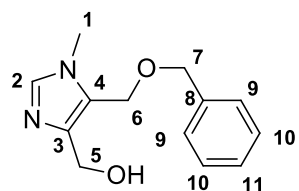
IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3028 (w), 2949 (w), 2855 (w), 1707 (s), 1565 (w), 1513 (m), 1437 (m), 1368 (m), 1329 (m), 1253 (s), 1200 (s), 1162 (s), 1062 (s), 939 (w), 793 (w), 742 (m), 700 (m), 666 (w).

R_f = 0,33 (50 % Aceton in EtOAc) Schlittler.

3.4.2.8 1-Methyl-4-hydroxymethyl-5-(benzyloxymethyl)-1H-imidazol **25**

Zu einer 0 °C kalten Lösung von 13,00 g (49,94 mmol) des Esters **24** in 200 ml abs. THF wurden 109,87 ml (109,87 mmol) DIBAH (1M in Hexan) getropft. Nach vollendeter Zugabe wurde für je zwei Stunden bei 0 °C und Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von MeOH bei 0 °C gequencht und der entstandene Niederschlag durch Zugabe von 2M Natronlauge wieder in Lösung gebracht. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit je 100 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, die Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (100 % Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 9,30 g (48,65 mmol, 97 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 81-83 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.38 (s, 1H, H-2), 7.36 – 7.24 (m, 5H, H-8/H-9/H-10), 4.53 (s, 4H, H-6 und H-7), 4.47 (s, 2H, H-5), 3.59 (s, 3H, H-1).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 141.5 (C-3), 137.9 (C-2), 137.6 (C-8), 128.5 (C-10), 127.9 (C-9), 127.9 (C-11), 124.6 (C-4), 71.5 (C-7), 59.7 (C-6), 56.8 (C-5), 31.7 (C-1).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 233.1290; gefunden: 233.1282.

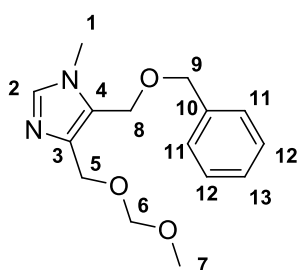
IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3214 (br), 3026 (w), 2861 (w), 1509 (m), 1454 (w), 1358 (w), 1230 (w), 1064 (s), 1025 (s), 951 (w), 740 (s), 700 (s).

R_f = 0,10 (100 % Aceton) Schlittler.

3.4.2.9 1-Methyl-4-(methoxymethoxymethyl)-5-(benzyloxymethyl)-1*H*-imidazol **26**

Zu einer 0 °C kalten Lösung von 1,10 g (4,74 mmol) **25** in 20 ml abs. THF wurden 2,84 ml (5,69 mmol) NaHMDS (2M in THF) getropft. Es wurde für 15 Minuten weitergerührt bevor 0,38 ml (4,98 mmol) MOMCl zugetropft wurden. Das Reaktionsgemisch wurde für eine Stunde bei 0 °C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden einigen Tropfen 4M Natronlauge zugegeben und für 10 Minuten gerührt, bevor das Lösemittel im Vakuum abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit dest. H₂O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (100 % Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 1,09 g (3,94 mmol, 83 %) eines im Kühlschrank erstarrenden Öls (**Smp.:** 32-35 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (s, 1H, H-2), 7.34 – 7.23 (m, 5H, H-11/H-12/H-13), 4.63 (s, 2H, H-6), 4.53 (s, 2H, H-9), 4.48 (s, 2H, H-8), 4.46 (s, 2H, H-5), 3.58 (s, 3H, H-1), 3.33 (s, 3H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 138.2 (C-2), 137.9 (C-3), 137.7 (C-10), 128.5 (C-12), 127.8 (C-11 und C-13), 126.3 (C-4), 95.5 (C-6), 71.6 (C-9), 61.8 (C-5), 59.8 (C-8), 55.2 (C-7), 31.7 (C-1).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₀N₂O₃²³Na [M + Na]⁺ 299.1372; gefunden: 299.1383.

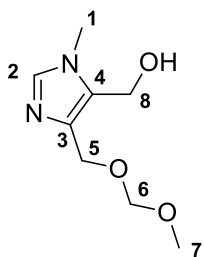
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3029 (w), 2930 (w), 2879 (w), 1506 (m), 1146 (m), 1095 (m) 1064 (s), 1029 (s), 916 (m), 739 (m), 699 (m).

R_f = 0,18 (50 % Aceton in EtOAc) Schlittler.

3.4.2.10 1-Methyl-4-(methoxymethoxymethyl)-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol **27**

Vorschrift abgeleitet von [132]: 10,81 g (39,13 mmol) des Benzylethers **26** wurden in 150 ml THF gelöst und zu 150 ml - 55 °C kaltem Ammoniak gegeben. Bei dieser Temperatur wurden unter starkem Rühren solange Natriumschnitzel gegeben bis die Lösung blau blieb. Danach wurde für eine halbe Stunde weitergerührt, bevor so viel ges. NH₄Cl-Lösung zugetropft wurde, bis sich der Reaktionsansatz wieder entfärbte. Anschließend wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und das übrige Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde dreimal mit je 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (100 % Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 6,25 g (33,56 mmol, 86 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 91-95 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (s, 1H, H-2), 4.52 (s, 4H, H-5 und H-8), 3.67 (s, 2H, H-6), 3.42 (s, 3H, H-7), 3.36 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.5 (C-2), 135.4 (C-3), 130.1 (C-4), 94.7 (C-6), 61.2 (C-5), 55.0 (C-8), 52.0 (C-7), 31.5 (C-1).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₁₅N₂O₃ [M + H]⁺ 187.1083; gefunden: 187.1090.

R_f = 0,18 (100 % Aceton) Schlittler.

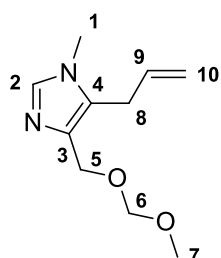
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3305 (bs), 3112 (w), 2946 (w), 2886 (w), 1511 (m), 1147 (m), 1101 (m), 1035 (s), 916 (w).

3.4.2.11 1-Methyl-4-(methoxymethoxymethyl)-5-allyl-1*H*-imidazol **28**

Vorschrift abgeleitet von [133]: 0,20 g (1,07 mmol) des Alkohols **27** wurden im Ultraschallbad in 50 ml THF in Lösung gebracht und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 0,74 ml (1,18 mmol) *n*-BuLi (1,6M in Hexan) zugetropft, wobei sich die Lösung trübte. Es wurde für eine halbe Stunde bei 0 °C gerührt. Danach wurde die entstandene Suspension auf - 78 °C gekühlt und 0,25 g (1,29 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 5 ml abs. THF, zugetropft. Der Ansatz wurde langsam auf - 40 °C kommen gelassen, wobei die Trübung vollständig verschwand. Anschließend wurde die Lösung wieder auf - 78 °C gekühlt und ein frisch hergestelltes Cupratreagenz* über eine Teflonkanüle in den Reaktionsansatz überführt. Die schwarze Reaktionslösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur kommen gelassen und anschließend durch Zugabe von halbgesättigter Na₂CO₃-Lösung gequenchet. Feste Bestandteile wurden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum von allen Lösemitteln befreit. Der Rückstand wurde dreimal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert (Ultraschallbad) und die vereinigten organischen Extrakte filtriert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (0 -> 100 % Aceton in EtOAc) aufgereinigt.

***Cupratreagenz**¹³⁴: 7,67 ml (5,37 mmol) Vinylmagnesiumbromid (0,7M in THF) wurden zu einer - 20 °C kalten Suspension von 0,15 g (1,07 mmol) CuBr in 20 ml abs. THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich schwarz und wurde für eine halbe Stunde bei - 20 °C weitergerührt bevor es zur Reaktionslösung des Tosylats überführt wurde.

Ausbeute: 0,131 g (0,668 mmol, 62 %) eines klaren Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (s, 1H, H-2), 5.81 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 5.7 Hz, 1H, H-9), 5.05 (ddd, *J* = 10.1, 3.1, 1.5 Hz, 1H, H-10 *cis*), 4.92 (ddd, *J* = 17.1, 3.3, 1.7 Hz, 1H, H-10 *trans*), 4.64 (s, 2H, H-5), 4.46 (s, 2H, H-6), 3.49 (s, 3H, H-7), 3.38 – 3.35 (m, 5H, H-8/H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.1 (C-2), 135.1 (C-3), 134.4 (C-9), 127.5 (C-4), 116.4 (C-10), 95.3 (C-6), 61.8 (C-5), 55.2 (C-7), 31.5 (C-1), 27.2 (C-8).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₀H₁₆N₂O₂²³Na [M + Na]⁺ 219.1109; gefunden: 219.1116.

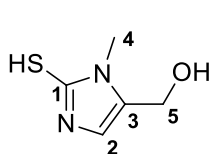
IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3084 (w), 2929 (w), 2880 (w), 1505 (m), 1145 (m), 1097 (m), 1029 (s), 915 (m), 808 (w), 639 (w).

R_f = 0,25 (100 % Aceton) Schlittler.

3.4.2.12 1-Methyl-2-mercapto-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol **29**

Vorschrift nach [56], [83]: 100,70 g (0,56 mol) Dihydroxyaceton Dimer, 162,97 g (1,68 mol) Kaliumthiocyanat und 94,35 g (1,40 mol) Methylamin-HCl wurden in einem Gemisch aus 850 ml *n*-Butanol und 125 ml Eisessig suspendiert und für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz mit 200 ml dest. Wasser verdünnt und über einen Büchnertrichter filtriert. Der Rückstand wurde mit 500 ml Wasser und 500 ml Et₂O gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 117,35 g (0,81 mol, 73 %) eines weißen Pulvers (**Smp.:** 221-224 °C, Lit.⁵⁶: 203-206 °C).



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.99 (s, 1H, -SH), 6.81 (s, 1H, H-2), 5.19 (t, J = 5.3 Hz, 1H, -OH), 4.32 (d, J = 5.2 Hz, 2H, H-5), 3.44 (s, 3H, H-4).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 161.7 (C-1), 130.5 (C-3), 112.3 (C-2), 53.1 (C-5), 30.6 (C-4).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_3\text{OS}^{23}\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 167.0255; gefunden: 167.0270.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})) 3108 (s), 2928 (m), 2604 (w), 1485 (s), 1294 (m), 1257 (m), 1175 (m), 1010 (s), 968 (w), 807 (w), 661 (w).

R_f = 0,53 (100 % Aceton) KMnO_4 .

Literaturbekannte Substanz, vgl. [56].

3.4.2.13 1-Methyl-5-hydroxymethyl-1H-imidazol **30**

Methode A: Raney-Nickel

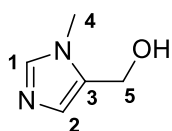
Vorschrift nach [135]: 35,00 g (0,24 mol) Thioimidazol **29** wurden in 350 ml Ethanol gelöst und mit ca. 45 g frisch präpariertem Raney-Nickel (aus 90 g Ni-Al-Legierung) versetzt. Der Ansatz wurde zunächst für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Rückfluss gekocht bis per DC kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte (ca. 0,5 bis 2 Stunden). Anschließend wurde der Ansatz heiß über Celite abfiltriert und der Rückstand mit Ethanol gewaschen (Vorsicht: Der Raney-Nickel Filterkuchen darf nicht trockengesaugt werden, Entzündungsgefahr!). Das Filtrat wird im Vakuum von allen Lösemitteln befreit. Der Rückstand bedarf keiner weiteren Aufreinigung.

Ausbeute: 15,81 g (0,14 mol, 58 %) eines weißen Feststoffs.

Methode B: Salpetersäure

Vorschrift nach [56], [83]: 0,15 g (1,45 mmol) NaNO_2 wurden zu 50 ml einer 0 °C kalten 2,4M Salpetersäure gegeben. Anschließend wurden 8,21 g (56,94 mmol) des Thioimidazols **29** in kleinen Portionen eingetragen, so dass die Temperatur der Lösung nicht über 5 °C stieg. Nach vollständiger Zugabe wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung auf 0 °C gekühlt und durch Zugabe von NaOH-Pellets auf pH = 9 eingestellt. Das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert und der feste Rückstand wurde dreimal mit je 100 ml heißem CHCl_3 extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und im Vakuum vom Lösemittel befreit.

Ausbeute: 5,06 g (45,13 mmol, 79 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 119-122 °C, Lit.⁵⁶: 109-112 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.53 (s, 1H, H-1), 6.77 (s, 1H, H-2), 5.09 (m, 1H, -OH), 4.42 (m, 2H, H-5), 3.60 (s, 3H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6): δ = 138.5 (C-1), 131.9 (C-3), 127.2 (C-2), 52.5 (C-5), 31.0 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})) 3090 (m), 2897 (w), 2842 (w), 2772 (w), 1514 (m), 1336 (m), 1109 (m), 1032 (s), 931 (w), 835 (w), 750 (w), 663 (w).

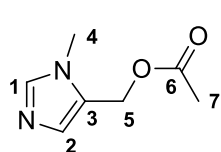
R_f = 0,05 (100 % Aceton) KMnO_4 .

Literaturbekannte Substanz, vgl. [83].

3.4.2.14 (1-Methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methylacetat **31**

1,50 g (13,38 mmol) des Imidazols **30** gelöst in 100 ml THF wurden mit 0,59 g (14,72 mmol) NaH versehen und für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und 1,05 ml (14,72 mmol) AcCl wurden zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und der Ansatz über Nacht rühren gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von einigen Tropfen dest. H₂O gequenchet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen 50 ml CH₂Cl₂ und 20 ml H₂O partitioniert und die wässrige Phase noch zweimal mit je 25 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (0 -> 30 % Aceton in EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 1,70 g (11,03 mmol, 82 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 40-45 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (s, 1H, H-1), 7.10 (s, 1H, H-2), 5.08 (s, 2H, H-5), 3.66 (s, 3H, H-4), 2.06 (s, 3H, H-7).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.6 (C-6), 139.4 (C-1), 130.6 (C-2), 126.6 (C-3), 55.1 (C-5), 31.8 (C-4), 21.0 (C-7).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₁N₂O₂ [M + H]⁺ 155.0821; gefunden: 155.0839.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3106 (w), 2962 (w), 1737 (s), 1506 (m), 1457 (m), 1373 (m), 1234 (s), 1111 (m), 1023 (m), 956 (m), 829 (m), 664 (m).

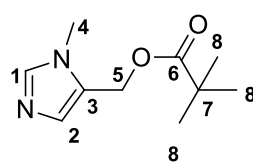
R_f = 0,36 (100 % Aceton) Schlittler.

3.4.2.15 (1-Methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methylpivalat **32**

Durchführung: siehe **31**; Laufmittel: 0 -> 10 % Aceton in EtOAc.

Ansatz: 1,50 g (13,38 mmol) des Imidazols **30**, 0,59 g (14,72 mmol) NaH, 2,98 ml (14,72 mmol) Piv₂O.

Ausbeute: 2,28 g (10,95 mmol, 82 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 25-28 °C).



¹H-NMR NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (s, 1H, H-1), 7.09 (s, 1H, H-2), 5.06 (s, 2H, H-5), 3.65 (s, 3H, H-4), 1.18 (s, 9H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.1 (C-6), 139.4 (C-1), 130.5 (C-2), 126.8 (C-3), 55.4 (C-5), 39.0 (C-7), 31.8 (C-4), 27.2 (C-8).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₀H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺ 197.1290; gefunden: 197.1285.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3103 (w), 2973 (w), 1725 (s), 1505 (w), 1480 (w), 1280 (m), 1144 (s), 1111 (m), 1031 (w), 939 (w), 828 (w), 662 (m).

R_f = 0,42 (100 % Aceton) Schlittler.

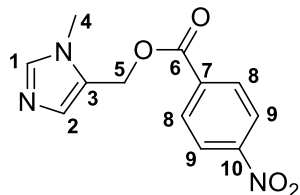
3.4.2.16 (1-Methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl-4-nitrobenzoat **33**

Durchführung: siehe **31**; Laufmittel: 100 % EtOAc.

Ansatz: 1,50 g (13,38 mmol) des Imidazols **30**, 0,59 g (14,72 mmol) NaH, 2,73 g (14,72 mmol) *p*-Nitrobenzoylchlorid.

Ausbeute: 3,14 g (12,02 mmol, 89 %) eines gelblichen Feststoffs (**Smp.:** 118-122 °C).

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 8.29 – 8.25 (m, 2H, H-9), 8.21 – 8.17 (m, 2H, H-8), 7.48 (s, 1H, H-1), 7.15 (s, 1H, H-2), 5.39 (s, 2H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-4).



¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 164.8 (C-6), 151.2 (C-10), 140.3 (C-7), 135.8 (C-1), 132.0 (C-2), 131.2 (C-9), 126.6 (C-3), 124.1 (C-8), 57.1 (C-5), 32.1 (C-4).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₁₂N₃O₄ [M + H]⁺ 262.0828; gefunden: 262.0831.

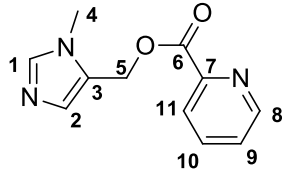
IR (ū (cm⁻¹)) 3109 (w), 2957 (w), 1720 (s), 1605 (w), 1524 (s), 1505 (w), 1348 (m), 1267 (s), 1097 (s), 1013 (w), 919 (w), 848 (w), 754 (w), 718 (s), 661 (m).

R_f = 0,31 (100 % Aceton) Schlittler.

3.4.2.17 (1-Methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methylpicolinat **34**

Synthese abgeleitet von [136]: 1,50 g (13,38 mmol) des Imidazols **30** wurden zusammen mit 3,29 g (26,76 mmol) 2-Picolinsäure und 0,16 g (1,31 mmol) DMAP in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt bevor 5,52 g (26,76 mmol) DCC zugegeben wurden. Nach zehn Minuten wurde die Kühlung entfernt und für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der ausgefallene Harnstoff über Celite abfiltriert und das Filtrat dreimal mit je 20 ml 1M Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit NaOH-Pellets basisch gestellt und dreimal mit je 30 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (50 -> 100 % Aceton in EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 1,34 g (6,17 mmol, 46 %) eines leicht bräunlichen Feststoffs (**Smp.:** 92-98 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H, H-8), 8.08 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H-11), 7.82 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H, H-10), 7.49 – 7.44 (m, 2H, H-1/H-9), 7.19 (s, 1H, H-2), 5.40 (s, 2H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-4).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.9 (C-6), 150.1 (C-8), 147.7 (C-7), 139.6 (C-1), 137.2 (C-10), 131.8 (C-2), 127.2 (C-9), 126.1 (C-3), 125.4 (C-11), 56.5 (C-5), 31.9 (C-4).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₂N₃O₂ [M + H]⁺ 218.0930; gefunden: 218.0925.

IR (ū (cm⁻¹)) 3060 (w), 2964 (w), 1718 (s), 1584 (m), 1505 (m), 1356 (w), 1303 (s), 1289 (s), 1243 (s), 1124 (s), 1109 (s), 995 (w), 920 (w) 823 (w), 750 (m), 661 (m).

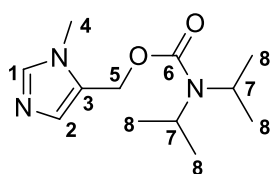
R_f = 0,15 (100 % Aceton) Schlittler.

3.4.2.18 (1-Methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyldiisopropylcarbamat **35**

Durchführung: siehe **31**; Laufmittel: 0 -> 50 % Aceton in EtOAc.

Ansatz: 1,5 g (13,4 mmol) **30**, 0,6 g (14,7 mmol) NaH, 2,4 g (14,7 mmol) Diisopropylcarbamoylchlorid.

Ausbeute: 2,35 g (9,82 mmol, 73 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 65-69 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (s, 1H, H-1), 7.08 (s, 1H, H-2), 5.07 (s, 2H, H-5), 4.05 – 3.69 (m, 2H, H-7), 3.65 (s, 3H, H-4), 1.16 (s, 12H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.0 (C-6), 139.2 (C-1), 130.4 (C-2), 127.6 (C-3), 55.3 (C-5), 46.5 (C-7), 45.7 (C-7), 31.7 (C-4), 21.3 (C-8), 20.8 (C-8).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₂₂N₃O₂ [M + H]⁺ 240.1712; gefunden: 240.1718.

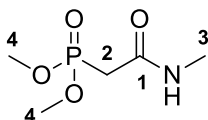
IR (ν̄ (cm⁻¹)) 3103 (w), 2969 (m), 1685 (m), 1504 (m), 1437 (m), 1368 (m), 1307 (s), 1280 (s), 1216 (m), 1132 (m), 1047 (s), 919 (w), 829 (w), 770 (w), 662 (m).

R_f = 0,33 (100 % Aceton) Schlittler.

3.4.2.19 2-(Dimethoxyphosphoryl)essigsäuremethylester **36**

Vorschrift nach [137], [138]: 37,45 ml (0,30 mol) Methylamin (33 % wt. in Ethanol) wurden auf - 78 °C gekühlt und 21,68 ml (0,15 mol) 2-(Dimethoxyphosphoryl)essigsäuremethylester zugetropft. Die Kühlung wurde entfernt und der Ansatz für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden alle leichtflüchtigen Bestandteile im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (50 % EtOAc in Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 7,89 g (4,36 mmol, 29 %) eines klaren Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.96 (bs, 1H, -NH), 3.75 (d, *J* = 11.1 Hz, 6H, H-4), 2.84 (d, *J* = 20.9 Hz, 2H, H-2), 2.77 (dd, *J* = 4.8, 0.8 Hz, 1H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz,): δ = 164.4 und 164.3 (C-1), 53.2 und 53.1 (C-4), 34.8 und 33.1 (C-2), 26.6 (C-3).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₅H₁₂NO₄²³NaP [M + Na]⁺ 204.0402; gefunden: 204.0407.

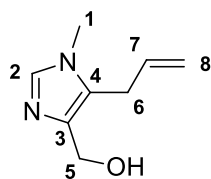
IR (ν̄ (cm⁻¹)) 3297 (br), 2957 (w), 2855 (w), 1655 (m), 1558 (w), 1413 (w), 1316 (w), 1242 (m), 1025 (s), 904 (w), 862 (m), 809 (w).

R_f = 0,33 (100 % Aceton) Cer.

3.4.2.20 1-Methyl-4-hydroxymethyl-5-allyl-1*H*-imidazol **37**

Zu einer 0 °C kalten Lösung von 0,26 g (1,31 mmol) des MOM-Imidazols **28** in 10 ml MeOH wurde 1 ml konz. Salzsäure zugetropft. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch die Zugabe von festem NaHCO₃ basisch gestellt. Die Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde dreimal mit je 15 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (0 -> 10 % MeOH in Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,17 g (1,12 mmol, 86 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 82-86 °C).



¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.33 (s, 1H, H-2), 5.87 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 5.7 Hz, 1H, H-7), 5.08 (dq, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H, H-8 *cis*), 4.95 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H-8 *trans*), 4.46 (s, 2H, H-5), 3.50 (s, 3H, H-1), 3.38 (dt, *J* = 5.8, 1.7 Hz, 2H, H-6).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 139.3 (C-3), 137.2 (C-2), 135.5 (C-7), 126.3 (C-4), 116.5 (C-8), 57.5 (C-5), 32.0 (C-1), 27.6 (C-6).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₁₃N₂O [M + H]⁺ 153.1028; gefunden: 153.1034.

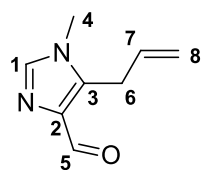
IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3094 (m), 2907 (w), 2823 (w), 1634 (w), 1509 (s), 1417 (m), 1356 (m), 1254 (m), 1221 (m), 1160 (m), 1050 (m), 1012 (s), 950 (m), 916 (s), 864 (w), 811 (m), 760 (m), 730 (m), 635 (m).

R_f = 0,08 (100 % Aceton) KMnO₄.

3.4.2.21 1-Methyl-5-allyl-1*H*-imidazol-4-carbaldehyd **38**

Vorschrift abgeleitet von [56]: 0,68 g (7,87 mmol) MnO₂ (88 % Reinheit) wurden zu einer Lösung von 0,17 g (1,12 mmol) des Alkohols **37** in 30 ml CHCl₃ hinzugefügt. Der Ansatz wurde solange unter Rückfluss gekocht bis das Edukt nicht mehr durch DC-Kontrollen nachgewiesen werden konnte (ca. eine Stunde). Anschließend wurde das Reaktionsgemisch heiß über Celite abfiltriert und der Filterkuchen mit heißem CHCl₃ nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand säulenchromatographisch (0 -> 50 % Aceton in EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,16 g (1,07 mmol, 95 %) eines farblosen Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9.86 (s, 1H, H-5), 7.43 (s, 1H, H-2), 5.86 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 5.8 Hz, 1H, H-7), 5.11 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H-8 *cis*), 4.97 (dq, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H, H-8 *trans*), 3.75 (dt, *J* = 5.8, 1.7 Hz, 2H, H-6), 3.56 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 187.4 (C-5), 139.3 (C-1), 138.5 (C-2), 137.3 (C-3), 133.5 (C-7), 117.3 (C-8), 31.8 (C-1), 28.0 (C-6).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₁₀N₂O²³Na [M + Na]⁺ 173.0691; gefunden: 173.0702.

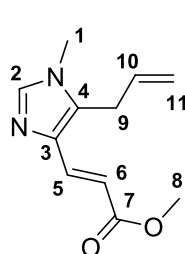
IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3081 (w), 2917 (w), 2852 (w), 1677 (s), 1555 (m), 1518 (w), 1351 (m), 1224 (w), 997 (w), 918 (w), 799 (s).

R_f = 0,43 (100 % Aceton) KMnO₄.

3.4.2.22 (*E*)-3-(1-Methyl-5-allyl-1*H*-imidazol-4-yl)acrylsäuremethylester **39a**

Vorschrift abgeleitet von [139], [140]: Zu einer 0 °C kalten Lösung von 0,12 g (0,67 mmol) 2-(Dimethoxyphosphoryl)essigsäuremethylester in 10 ml abs. THF wurden 0,30 ml (0,60 mmol) NaHMDS (2M in THF) getropft und für eine Stunde bei 0 °C gerührt, bevor 0,05 g (0,33 mmol) des Aldehyds **38**, gelöst in 5 ml abs. THF, zugegeben wurden. Der Reaktionsansatz wurde für eine Stunde bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von einigen Tropfen NH₄Cl-Lösung gequenchet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde zwischen 10 ml 0,5M Salzsäure und 10 ml CH₂Cl₂ partitioniert und die wässrige Phase noch einmal mit 5 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Anschließend wurde die wässrige Phase durch Zugabe von festem NaHCO₃ basisch gestellt und fünfmal mit je 15 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (0 → 5 % MeOH in Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,061 g (0,297 mmol, 90 %) eines klaren Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.54 (dd, *J* = 15.3, 0.6 Hz, 1H, H-5), 7.41 (s, 1H, H-2), 6.47 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-6), 5.86 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 5.6 Hz, 1H, H-10), 5.13 (dq, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H, H-11 *cis*), 4.95 (ddd, *J* = 17.1, 3.2, 1.8 Hz, 1H, H-11 *trans*), 3.72 (s, 3H, H-8), 3.52 (s, 3H, H-1), 3.48 (dt, *J* = 5.6, 1.8 Hz, 2H, H-9).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 168.6 (C-7), 139.4 (C-2), 135.7 (C-5), 135.4 (C-3), 134.3 (C-10), 132.7 (C-4), 117.2 (C-11), 114.6 (C-6), 51.7 (C-8), 32.1 (C-1), 27.6 (C-9).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₅N₂O₂ [M + H]⁺ 207.1134; gefunden: 207.1140.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3103 (w), 2950 (w), 2852 (w), 1701 (s), 1634 (s), 1515 (m), 1434 (m), 1302 (m), 1274 (s), 1172 (s), 1037 (w), 976 (m), 912 (w), 809 (w) 743 (w).

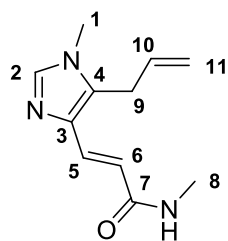
R_f = 0,35 (100 % Aceton) KMnO₄.

3.4.2.23 (*E*)-3-(1-Methyl-5-allyl-1*H*-imidazol-4-yl)-*N*-methylacrylamid **39b**

Durchführung: siehe **39a**; Laufmittel: 0 → 5 % MeOH in Aceton.

Ansatz: 0,17 g (0,91 mmol) **36**, 0,45 ml (0,90 mmol) NaHMDS (2M in THF), 0,05 g (0,31 mmol) **38**.

Ausbeute: 0,053 g (0,258 mmol, 85 %) eines gelblichen Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.43 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, H-5), 7.38 (s, 1H, H-2), 6.55 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, H-6), 5.98 (bs, 1H, -NH), 5.85 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 5.7 Hz, 1H, H-10), 5.10 (dq, *J* = 10.1, 1.5 Hz, 1H, H-11 *cis*), 4.94 (ddd, *J* = 17.1, 3.2, 1.7 Hz, 1H, H-11 *trans*), 3.51 (s, 3H, H-1), 3.47 (dt, *J* = 5.6, 1.7 Hz, 2H, H-9), 2.83 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H, H-8).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 167.5 (C-7), 139.0 (C-2), 135.6 (C-3), 134.6 (C-10), 131.5 (C-4), 131.2 (C-5), 118.2 (C-6), 117.0 (C-11), 32.0 (C-1), 27.5 (C-9), 26.6 (C-8).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₅N₃O²³Na [M + Na]⁺ 228.1113; gefunden: 228.1102.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3284 (bs), 3103 (w), 2941 (w), 1658 (s), 1608 (s), 1515 (m), 1454 (s), 1389 (s), 1157 (m), 974 (m), 912 (m), 861 (m), 727 (m).

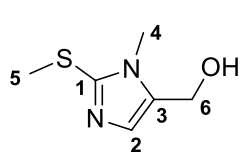
R_f = 0,13 (100 % Aceton) KMnO₄.

3.4.3 Konvergente Syntheseroute II

3.4.3.1 1-Methyl-2-(methylthio)-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol **40**

Vorschrift nach [141]: 25,90 ml (0,42 mol) Methyljodid wurden langsam zu einer Suspension von 50,00 g (0,35 mol) Thioimidazol **29** und 47,92 g (0,35 mol) Kaliumcarbonat in 1 L Methanol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde dreimal mit je 250 ml heißem CHCl₃ extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 39,93 g (252,37 mmol, 73 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 86-89 °C, Lit.¹⁴²: 93-94,5 °C).



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 6.84 (s, 1H, H-2), 5.17 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, -OH), 4.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H, H-6), 3.52 (s, 3H, H-4), 2.48 (s, 3H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 142.2 (C-1), 134.1 (C-3), 127.2 (C-2), 53.0 (C-6), 30.5 (C-4), 15.7 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₆H₁₀N₂OS²³Na [M + Na]⁺ 181.0412; gefunden: 181.0419.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3192 (br), 2927 (m), 2855 (m), 1711 (m), 1669 (m), 1460 (s), 1377 (m), 1273 (s), 1214 (m), 1138 (m), 1019 (s), 961 (m), 819 (m), 756 (m), 704 (w), 682 (w).

R_f = 0,33 (100 % Aceton) KMnO₄.

Literaturbekannte Substanz, vgl. [142].

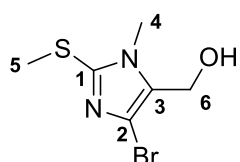
3.4.3.2 1-Methyl-2-(methylthio)-4-brom-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol **41**

Vorschrift abgeleitet von [143] -> **Allgemeine Vorschrift Bromierungen mit NBS:**

NBS (0,5M in DMF, 1 Äq.) wurde bei 0 °C (- 20 °C bei **40/53**) zu den Imidazolen **30/40/51/53** (0,5M in DMF, 1 Äq.) getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur kommen gelassen und durch Zugabe von Na₂S₂O₃ (10 % in dest. H₂O, 0,1 Äq.) gequenchet. Alle Lösemittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ und wässriger NaOH (1M, 2 Äq.) partitioniert. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ansatz: 1,00 g (6,32 mmol) **40**, 1,12 g (6,32 mmol) NBS; Laufmittel: 10 -> 50 % EtOAc in PE.

Ausbeute: 0,12 g (0,51 mmol, 8 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 89-92 °C).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.55 (s, 2H, H-6), 3.62 (s, 3H, H-4), 2.95 (s, 1H, OH), 2.58 (s, 3H, H-5).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 144.6 (C-1), 130.1 (C-3), 114.7 (C-2), 54.0 (C-6), 31.8 (C-4), 16.0 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₆H₁₀N₂OSBr [M + H]⁺ 236.9697; gefunden: 236.9708.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3289 (br), 2928 (w), 2864 (w), 1455 (s), 1378 (m), 1350 (m), 1315 (m), 1222 (s), 1036 (m), 1002 (s), 764 (m), 727 (m).

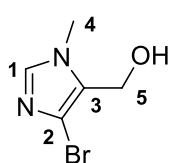
R_f = 0,55 (100 % EtOAc) KMnO₄.

3.4.3.3 1-Methyl-4-brom-5-hydroxymethyl-1*H*-imidazol **42**

Durchführung: siehe **41**; Laufmittel: 0 -> 50 % EtOAc in PE.

Ansatz: 2,50 g (22,30 mmol) **30**, 3,96 g (22,30 mmol) NBS.

Ausbeute: 0,17 g (0,91 mmol, 4 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 120-124 °C, Lit.¹⁴⁴: 112-121,5 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.38 (s, 1H, H-1), 4.64 (s, 2H, H-5), 3.74 (s, 3H, H-4).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 137.9 (C-1), 128.3 (C-3), 115.6 (C-2), 53.6 (C-5), 32.6 (C-4).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₅H₈N₂OBr [M + H]⁺ 190.9820; gefunden: 190.9830.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3239 (br), 3111 (m), 2927 (w), 2860 (w), 1504 (s), 1416 (w), 1368 (w), 1246 (s), 1206 (m), 1005 (s), 936 (w), 755 (w), 665 (w).

R_f = 0,47 (100 % Aceton) KMnO₄.

Literaturbekannte Substanz, vgl. [144].

3.4.3.4 1-Methyl-1*H*-imidazol-5-carbaldehyd **43**

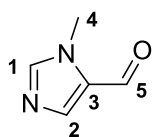
Die Synthesevorschriften für die Präparate **43-54** sind von [96] abgeleitet.

Allgemeine Vorschrift Oxidation mit MnO₂:

Zu einer Lösung von **30/40/41/42** (0,2M in CHCl₃, 1 Äq.) wurde MnO₂ (7 Äq.) hinzugefügt und die Suspension solange unter Rückfluss gekocht bis kein Edukt mehr nachgewiesen werden konnte (DC, 6-24 h). Danach wurde das Reaktionsgemisch heiß über Celite abfiltriert und der Filterkuchen mit heißem CHCl₃ gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand bedurfte keiner weiteren Aufreinigung.

Ansatz: 10,00 g (89,18 mmol) **30**, 54,27 g (624,26 mmol) MnO₂ (88 % Reinheit).

Ausbeute: 9,81 g (89,05 mmol, quant.) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 67-71 °C, Lit.⁵⁶: 54-56 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.76 (s, 1H, H-5), 7.78 (s, 1H, H-2), 7.61 (s, 1H, H-1), 3.94 (s, 3H, H-4).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 179.6 (C-5), 144.2 (C-1), 143.5 (C-2), 131.8 (C-3), 34.3 (C-4).

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3112 (w), 2830 (w), 1668 (s), 1536 (m), 1342 (m), 1211 (m), 1125 (m), 774 (s).

R_f = 0,36 (100 % Aceton) KMnO₄.

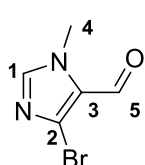
Literaturbekannte Substanz, vgl. [56].

3.4.3.5 1-Methyl-4-brom-1*H*-imidazol-5-carbaldehyd **44**

Durchführung: siehe **43**.

Ansatz: 1,47 g (7,70 mmol) **42**, 5,32 g (53,87 mmol) MnO₂ (88 % Reinheit).

Ausbeute: 1,44 g (7,62 mmol, 99 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 87-92 °C, Lit.¹⁴⁴: 88-89 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 9.74 (s, 1H, H-5), 7.51 (s, 1H, H-1), 3.88 (s, 3H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CD_2Cl_2): δ = 180.0 (C-5), 143.3 (C-1), 130.0 (C-2), 127.6 (C-3), 35.2 (C-4).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{OBr}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 188.9663; gefunden: 188.9682.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3106 (m), 2957 (w), 2824 (w), 1664 (s), 1508 (s), 1374 (m), 1339 (s), 1255 (s), 1181 (w), 977 (m), 784 (s), 709 (m).

R_f = 0,53 (100 % EtOAc) UV.

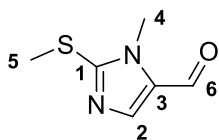
Literaturbekannte Substanz, vgl. [144].

3.4.3.6 1-Methyl-2-(methylthio)-1H-imidazol-5-carbaldehyd **45**

Durchführung: siehe **43**.

Ansatz: 40,00 g (252,81 mmol) **40**, 153,86 g (1,77 mol) MnO_2 (88 % Reinheit).

Ausbeute: 38,70 g (147,76 mmol, 98 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 64-68 °C, Lit.¹⁴¹: 63-65 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 9.55 (s, 1H, H-6), 7.68 (s, 1H, H-2), 3.78 (s, 3H, H-4), 2.68 (s, 3H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): δ = 178.3 (C-6), 154.2 (C-1), 144.0 (C-2), 133.9 (C-3), 32.9 (C-4), 14.9 (C-5).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 157.0436; gefunden: 157.0446.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3094 (w), 2936 (w), 2803 (w), 1660 (s), 1463 (m), 1337 (m), 1267 (m), 1159 (m), 980 (w), 857 (w), 792 (m), 708 (m).

R_f = 0,45 (100 % EtOAc) Schlittler.

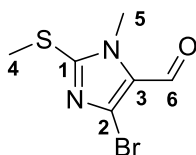
Literaturbekannte Substanz, vgl. [141].

3.4.3.7 1-Methyl-2-(methylthio)-4-brom-1H-imidazol-5-carbaldehyd **46**

Durchführung: siehe **43**.

Ansatz: 0,85 g (3,58 mmol) **41**, 2,18 g (25,09 mmol) MnO_2 (88 % Reinheit).

Ausbeute: 0,84 g (3,57 mmol, quant.) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 110-115 °C, Lit.¹⁴⁵: 111-112 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9.56 (s, 1H, H-6), 3.78 (s, 3H, H-5), 2.68 (s, 3H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 178.2 (C-6), 153.3 (C-1), 130.6 (C-2), 128.4 (C-3), 32.9 (C-5), 14.6 (C-4).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OBrS}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 234.9541; gefunden: 234.9536.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3013 (w), 2935 (w), 2818 (w); 1661 (s), 1500 (m), 1455 (s), 1384 (w), 1335 (w), 1309 (w), 1255 (s), 990 (w), 819 (m), 718 (w).

R_f = 0,42 (17 % EtOAc in PE) KMnO_4 (langsam).

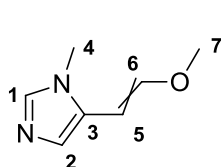
Literaturbekannte Substanz, vgl. [145].

3.4.3.8 1-Methyl-5-(2-methoxyethenyl)-1*H*-imidazol **47****Allgemeine Vorschrift Wittig Reaktion:**

Zu einer 0 °C kalten Suspension von (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid (0,4M in THF, 2 Äq.) wurde NaHMDS (2M in THF, 2 Äq.) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und für weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die tiefrote Lösung wieder auf 0 °C gekühlt, bevor die Aldehyde **43/44/45/46** (0,4M in THF, 1 Äq.) zugetropft wurden. Nach vollständiger Zugabe wurde die Lösung für ein weitere Stunde bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von dest. H₂O gequencht und das Lösemittel auf ein Drittel reduziert. Ausgefallene Feststoffe wurden abgesaugt und das Filtrat wurde im Vakuum von allen Lösemitteln befreit. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und dreimal mit eiskalter verdünnter Salzsäure (2M) extrahiert, wobei einmal 5 Äq. HCl und zweimal je 1 Äq. HCl verwendet wurden. Die wässrigen Phasen wurden unter starkem rühren direkt in eiskalte Natronlauge (10M, 10 Äq.) abgelassen. Das vom Wasser abgeschiedene Produkt wurde dreimal mit CH₂Cl₂ (verwendet wurde jeweils das Volumen der wässrigen Phase) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand im Feinvakuum mit Hilfe einer Kugelrohrdestille (**47/49**) oder säulenchromatographisch (**48/50**) aufgereinigt.

Ansatz: 59,15 g (172,55 mmol) (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid, 86,28 ml (172,55 mmol) NaHMDS (2M in THF), 9,50 g (86,28 mmol) **43**.

Ausbeute: 10,73 (77,66 mmol, 90 %) eines gelben Öls (**Bp.:** 110-130 °C bei 0,2 mbar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.29 (s, 1H, H-1 *trans*), 7.26 (s, 2H, H-2 *cis* und H-1 *cis*), 6.82 (s, 1H, H-2 *trans*), 6.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-6 *trans*), 6.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-6 *cis*), 5.41 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-5 *trans*), 5.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-5 *cis*), 3.72 (s, 3H, H-7 *cis*), 3.60 (s, 3H, H-7 *trans*), 3.49 (s, 3H, H-4 *cis*), 3.48 (s, 3H, H-4 *trans*).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 150.3 (C-6 *trans*), 147.2 (C-6 *cis*), 137.7 (C-1 *trans*), 136.6 (C-1 *cis*), 129.3 (C-2 *cis*), 128.9 (C-3 *trans*), 127.5 (C-3 *cis*), 124.5 (C-2 *trans*), 91.7 (C-5 *cis*), 91.3 (C-5 *trans*), 60.6 (C-7 *cis*), 56.8 (C-7 *trans*), 31.4 (C-4 *cis*), 31.3 (C-4 *trans*).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₀N₂O²³Na [M + Na]⁺ 161.0691; gefunden: 161.0704.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3111 (w), 2937 (w) 2837 (w), 1654 (s), 1498 (m), 1275 (m), 1221 (s), 929 (m), 816 (m).

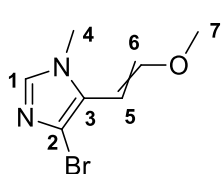
R_f = 0,18 (100 % Aceton).

3.4.3.9 1-Methyl-4-brom-5-(2-methoxyethenyl)-1*H*-imidazol **48**

Durchführung: siehe **47**; Laufmittel: 5 -> 20 % EtOAc in PE.

Ansatz: 5,12 g (14,92 mmol) (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid, 7,46 ml (14,92 mol) NaHMDS (2M in THF), 1,41 g (7,46 mmol) **44**.

Ausbeute: 1,20 g (5,53 mmol, 74 %) eines gelben Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.29 (s, 1H, H-1 *cis*), 7.27 (s, 1H, H-1 *trans*), 7.05 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-6 *trans*), 6.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-6 *cis*), 5.36 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-5 *trans*), 4.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-5 *cis*), 3.69 (s, 3H, H-7 *cis*), 3.67 (s, 3H, H-7 *trans*), 3.53 (s, 3H, H-4 *cis*), 3.51 (s, 3H, H-4 *trans*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.7 (C-6 *trans*), 149.6 (C-6 *cis*), 136.9 (C-1 *trans*), 136.4 (C-1 *cis*), 125.7 (C-3 *trans*), 125.3 (C-3 *cis*), 114.6 (C-2 *cis*), 112.1 (C-2 *trans*), 91.5 (C-5 *cis*), 90.4 (C-5 *trans*), 60.4 (C-7 *cis*), 56.9 (C-7 *trans*), 33.5 (C-4 *cis*), 32.8 (C-4 *trans*).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₀N₂OBr [M + H]⁺ 216.9976; gefunden: 216.9983.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3116 (w), 3004 (w), 2935 (w), 2833 (w), 1710 (s), 1661 (m), 1644 (m), 1493 (w), 1347 (w), 1229 (s), 1144 (m), 1096 (s), 932 (m), 803 (m), 705 (m).

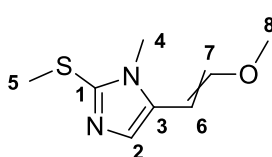
R_f = 0,25 (50 % EtOAc in Aceton) Schlittler.

3.4.3.10 1-Methyl-2-(methylthio)-5-(2-methoxyethenyl)-1*H*-imidazol **49**

Durchführung: siehe **47**.

Ansatz: 143,08 g (417,38 mmol) (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid, 208,69 ml (417,38 mmol) NaHMDS (2M in THF), 32,60 g (208,69 mmol) **45**.

Ausbeute: 28,13 g (152,66 mmol, 73 %) eines klaren Öls (**Bp.:** 120-150 °C bei 0,2 mbar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (s, 1H, H-2 *cis*), 6.89 (s, 1H, H-2 *trans*), 6.76 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-7 *trans*), 6.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-7 *cis*), 5.42 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, H-6 *trans*), 5.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-6 *cis*), 3.75 (s, 3H, H-8 *cis*), 3.64 (s, 3H, H-8 *trans*), 3.46 (s, 3H, H-4 *cis*), 3.44 (s, 3H, H-4 *trans*), 2.51 (s, 2 x 3H, H-5 *cis* und *trans*).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 150.5 (C-7 *trans*), 147.3 (C-7 *cis*), 142.4 (C-1 *trans*), 141.4 (C-1 *cis*), 130.9 (C-3 *trans*), 129.5 (C-3 *cis*), 129.2 (C-2 *cis*), 124.6 (C-2 *trans*), 92.2 (C-6 *cis*), 91.9 (C-6 *trans*), 60.7 (C-8 *cis*), 56.9 (C-8 *trans*), 30.7 (C-4 *trans*), 30.6 (C-4 *cis*), 16.6 (C-5 *cis*), 16.4 (C-5 *trans*).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₁₃N₂OS [M + H]⁺ 185.0749; gefunden: 185.0756.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3060 (w), 3004 (w), 2929 (w), 2833 (m), 1655 (m), 1639 (m), 1451 (m), 1405 (m), 1274 (m), 1222 (s), 1143 (m), 1098 (s), 935 (w), 830 (w), 693 (w).

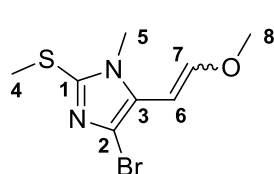
R_f = 0,36 (100 % EtOAc) Schlittler.

3.4.3.11 1-Methyl-2-(methylthio)-4-brom-5-(2-methoxyethenyl)-1*H*-imidazol **50**

Durchführung: siehe **47**; Laufmittel: 5 -> 20 % EtOAc in PE.

Ansatz: 2,45 g (7,16 mmol) (Methoxymethyl)triphenylphosphoniumchlorid, 3,58 ml (7,16 mol) NaHMDS (2M in THF), 0,85 g (3,58 mmol) **46**.

Ausbeute: 0,56 (2,13 mmol, 59 %) eines gelben Öls.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.01 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-7 *trans*), 6.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-7 *cis*), 5.32 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-6 *trans*), 4.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, H-6 *cis*), 3.69 (s, 3H, H-8 *cis*), 3.67 (s, 3H, H-8 *trans*), 3.45 (s, 3H, H-5 *trans*), 3.43 (s, 3H, H-5 *cis*), 2.53 (s, 3H, H-4 *cis*), 2.52 (s, 3H, H-4 *trans*).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.9 (C-7 *trans*), 149.6 (C-7 *cis*), 142.5 (C-1 *cis*), 141.9 (C-1 *trans*), 127.4 (C-3 *trans*), 126.9 (C-3 *cis*), 114.1 (C-2 *cis*), 111.9 (C-2 *trans*), 91.9 (C-6 *cis*), 90.8 (C-6 *trans*), 60.4 (C-8 *cis*), 56.9 (C-8 *trans*), 32.6 (C-5 *cis*), 31.8 (C-5 *trans*), 16.4 (C-4 *trans*), 16.2 (C-4 *cis*).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₁₂N₂OBrS [M + H]⁺ 262.9854; gefunden: 262.9860.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 2928 (m), 2858 (w), 1663 (s), 1452 (m), 1388 (m), 1229 (s), 1097 (s), 985 (w), 814 (w), 715 (w).

R_f = 0,31 (17 % EtOAc in PE) KMnO₄.

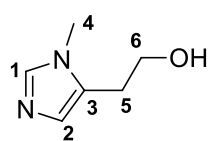
3.4.3.12 1-Methyl-5-(2-hydroxyethyl)-1*H*-imidazol **51**

Allgemeine Vorschrift Hydrolyse der Enolether und Reduktion mit NaBH₄:

Die Imidazole **47/48/49/50** (1 Äq.) wurden in Salzsäure (6M, 10 Äq.) gelöst und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösemittel im Vakuum entfernt wurde. Anschließend wurde der Rückstand in eiskaltem MeOH (die resultierende Lösung war ca. 0,4 M) aufgenommen und unmittelbar mit kleinen Portionen NaBH₄ (5 Äq.) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur rühren gelassen, bevor der Ansatz durch die Zugabe von Natronlauge (4M, 5 Äq.) gequencht und über Nacht bei 40 °C gerührt wurde. Entstandene Niederschläge wurden abfiltriert und das Filtrat im Vakuum stark eingeeengt. Der noch wässrige Rückstand wurde dreimal mit heißem Aceton extrahiert. Dazu wurde er mit dem Lösemittel gut verrührt und das Lösemittel anschließend abdekantiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden im Vakuum von allen Lösemitteln befreit und der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.

Ansatz: 5,00 g (36,19 mmol) **47**, 6,84 g (180,93 mmol) NaBH₄; Laufmittel: 0 -> 10 % MeOH in Aceton.

Ausbeute: 3,74 g (29,68 mmol, 82 %) eines farblosen Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (s, 1H, H-1), 6.75 (s, 1H, H-2), 3.98 (s, 1H, OH), 3.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-6), 3.57 (s, 3H, H-4), 2.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 137.5 (C-1), 129.6 (C-3), 126.5 (C-2), 61.1 (C-6), 31.5 (C-4), 27.3 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₆H₁₀N₂O²³Na [M + Na]⁺ 149.0703; gefunden: 149.0691.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3110 (br), 2919 (m), 2852 (m), 1508 (s), 1421 (m), 1236 (m), 1107 (s), 1053 (s), 929 (m), 812 (s), 660 (s).

R_f = 0,18 (10 % MeOH in Aceton) Schlittler.

3.4.3.13 1-Methyl-4-brom-5-(2-hydroxyethyl)-1*H*-imidazol **52**

Hydrolyse und Reduktion von **48**:

Durchführung: siehe **51**; Laufmittel: 50 % EtOAc in Aceton.

Ansatz: 1,00 g (4,61 mmol) **48**, 0,87 g (23,05 mmol) NaBH₄.

Ausbeute: 0,74 g (3,59 mmol, 78 %) eines weißen Feststoffs.

Bromierung von **51**:

Durchführung: siehe **41**; Aufreinigung erfolgte mittels präp. HPLC: Nucleosil 50, 40 % MeOH in CH₂Cl₂, 64 ml/min, 96 bar, k = 0,36, RT = 3,4 min.

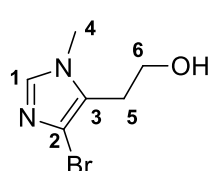
Ansatz: 10,00 g (79,26 mmol) **51**, 14,11 g NBS (79,26 mmol).

Ausbeute: 12,85 g (62,69 mmol, 79 %) eines weißen Feststoffs.

Desulfurierung von **54**:

Zu einer Lösung von 5,00 g (19,91 mmol) **54** in 100 ml Ethanol wurden 10 g Raney-Nickel hinzugefügt. Die Suspension wurde für eine halbe Stunde bei Raumtemperatur und anschließend für eine weitere halbe Stunde unter Rückfluss gekocht (Eine DC Kontrolle zeigte eine vollständige Umsetzung des Eduktes an). Das Reaktionsgemisch wurde heiß über Celite abfiltriert und mit heißem Ethanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum von allen Lösemitteln befreit und der Rückstand säulenchromatographisch (50 → 100 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 3,67 g (17,90 mmol, 90 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 140-143 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (s, 1H, H-1), 3.82 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-6), 3.65 (s, 3H, H-4), 2.99 (s, 1H, -OH), 2.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-5).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 136.8 (C-1), 127.2 (C-3), 114.3 (C-2), 61.2 (C-6), 33.0 (C-4), 27.0 (C-5).

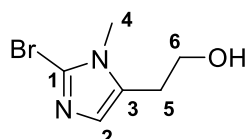
HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₆H₁₀N₂OBr [M + H]⁺ 204.9976; gefunden: 204.9974.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3181 (br), 3086 (m), 2953 (w), 2909 (w), 2850 (w), 1507 (m), 1255 (m), 1062 (s), 983 (w), 948 (w), 860 (m), 714 (s).

R_f = 0,27 (100 % Aceton) UV/KMnO₄ (beides schwach).

1-Methyl-2-brom-5-(2-hydroxyethyl)-1*H*-imidazol **52a** (Nebenprodukt der Bromierung)

Ausbeute: 1,29 g (6,29 mmol, 8 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 80-87 °C); (*k* = 0,24, RT = 3,1 min).



¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 6.78 (s, 1H, H-2), 3.84 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-6), 3.55 (s, 3H, H-4), 2.83 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-5), 2.71 (s, 1H, -OH).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 132.9 (C-3), 126.9 (C-2), 119.2 (C-1), 61.0 (C-6), 32.2 (C-4), 28.5 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₆H₁₀N₂OBr [M + H]⁺ 204.9976; gefunden: 204.9986.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3308 (br), 2947 (w), 2870 (w), 1469 (s), 1418 (m), 1350 (w), 1264 (m), 1102 (m), 1053 (s), 935 (w), 807 (m), 659 (m).

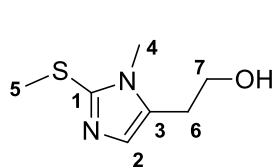
R_f = 0,27 (100 % Aceton) UV/KMnO₄ (beides schwach).

3.4.3.14 1-Methyl-2-(methylthio)-5-(2-hydroxyethyl)-1*H*-imidazol **53**

Durchführung: siehe **51**; Laufmittel: 20 -> 100 % Aceton in EtOAc.

Ansatz: 30,13 g (163,51 mmol) **49**, 12,37 g (327,02 mmol, 2 Äq.) NaBH₄.

Ausbeute: 23,40 g (135,85 mmol, 83 %) eines gelblichen Feststoffs (**Smp.:** 60-68 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 6.74 (s, 1H, H-2), 4.09 (s, 1H, -OH), 3.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-7), 3.51 (s, 3H, H-4), 2.76 (td, *J* = 6.4, 0.9 Hz, 2H, H-6), 2.45 (s, 3H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 142.2 (C-1), 132.4 (C-3), 126.8 (C-2), 61.3 (C-7), 31.4 (C-4), 28.8 (C-6), 17.2 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₃N₂OS [M + H]⁺ 173.0749; gefunden: 173.0757.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3234 (br), 2924 (m), 2867 (m), 1648 (w), 1562 (w), 1455 (s), 1409 (s), 1369 (m), 1272 (m), 1109 (m), 1052 (s), 973 (m), 808 (m), 679 (m).

R_f = 0,35 (100 % EtOAc) Schlittler.

3.4.3.15 1-Methyl-2-(methylthio)-4-brom-5-(2-hydroxyethyl)-1*H*-imidazol **54**

Hydrolyse und Reduktion von **50**:

Durchführung: siehe **51**; Laufmittel: 50 % EtOAc in PE.

Ansatz: 0,40 g (1,52 mmol) **50**, 0,29 g (7,60 mmol) NaBH₄.

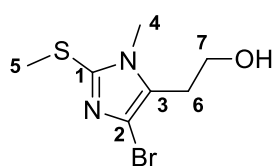
Ausbeute: 0,32 g (1,29 mmol, 85 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 89-92 °C).

Bromierung von **53**:

Durchführung: siehe **41**; Laufmittel: 50 % EtOAc in PE.

Ansatz: 5,00 g (29,03 mmol) **53**, 4,70 g (29,03 mmol) NBS.

Ausbeute: 6,12 g (24,39 mmol, 84 %) eines weißen Feststoffs.



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 3.77 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-7), 3.54 (s, 3H, H-4), 2.77 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-6), 2.49 (s, 3H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 142.5 (C-1), 129.5 (C-3), 114.1 (C-2), 61.4 (C-7), 32.3 (C-4), 28.2 (C-6), 16.8 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₂N₂OBrS [M + H]⁺ 250.9854; gefunden: 250.9859.

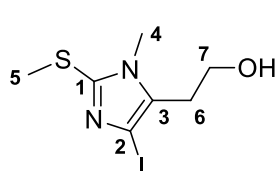
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3300 (br), 2948 (m), 2926 (m), 2877 (m), 1558 (w), 1451 (m), 1375 (m), 1228 (s), 1167 (w), 1114 (w), 1049 (s), 977 (w), 855 (w), 730 (w).

R_f = 0,42 (100 % EtOAc) KMnO₄.

3.4.3.16 1-Methyl-2-(methylthio)-4-iod-5-(2-hydroxyethyl)-1*H*-imidazol **55**

5,00 g (29,03 mmol) des Alkohols **51** wurden in 100 ml DMF gelöst und 9,80 g (43,54 mmol) NIS hinzugefügt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur rühren gelassen. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 ml einer 10 %igen Na₂S₂O₃-Lösung gequencht und alle Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde dreimal mit je 50 ml heißem CHCl₃ extrahiert und die vereinigten Extrakte im Vakuum vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (20 -> 50 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 7,79 g (26,13 mmol, 90 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 125-131 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-7), 3.57 (s, 3H, H-4), 2.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-6), 2.51 (s, 3H, H-5).

¹³C-NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 144.8 (C-1), 134.4 (C-3), 83.2 (C-2), 61.8 (C-7), 32.4 (C-4), 29.3 (C-6), 16.8 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₇H₁₁N₂O²³NaS¹²⁷I [M + Na]⁺ 320.9535; gefunden: 320.9546.

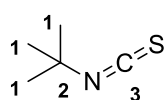
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3272 (br), 2945 (w), 2925 (w), 2870 (w), 1541 (w), 1449 (s), 1373 (m), 1315 (w), 1215 (m), 1114 (w), 1047 (s), 978 (m), 845 (w), 715 (m).

R_f = 0,51 (100 % EtOAc) KMnO₄.

3.4.3.17 *tert*-Butylisothiocyanat **56**

Vorschrift nach [Fehler! Textmarke nicht definiert.], [146]: 76,00 ml (0,72 mol) *tert*-Butylamin wurden usammen mit 332,00 ml (2,38 mol) Triethylamin in 600 ml abs. THF gelöst und auf 0 °C abgekühlt, bevor 44,00 ml (0,73 mol) Schwefelkohlenstoff über den Zeitraum einer Stunde zugetropft wurden. Nach vollständiger Zugabe wurde der Ansatz für vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. (Die Bildung des Dithiocarbamats kann mittels ¹H-NMR auf Vollständigkeit überprüft werden.) Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wieder auf 0 °C gekühlt, portionsweise über einen Zeitraum von einer Stunde mit 152,00 g (0,80 mol) Tosylchlorid versetzt und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde durch Zugabe von 240 ml 2M Salzsäure gequencht und viermal mit je 250 ml Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Der größte Teil der Lösemittel wurde im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt, bevor das Produkt durch fraktionierte Destillation im Membranpumpenvakuum erhalten wurde.

Ausbeute: 49,56 g (0,43 mol, 60 %) einer klaren Flüssigkeit (**Bp.:** 42-46 °C bei 25 mbar).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 9H, H-1).

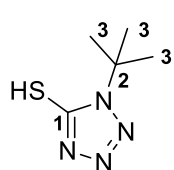
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 129.9 (C-3), 58.3 (C-2), 30.7 (C-1).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [146].

3.4.3.18 1-(*tert*-Butyl)-5-mercapto-1*H*-tetrazol **57**

Vorschrift nach [100], [146]: Zu einer unter Rückfluss kochenden Lösung von 18,64 g (286,76 mmol) NaN_3 in 44 ml Wasser wurden innerhalb einer Stunde 32,69 g (283,75 mmol) *tert*-Butylisothiocyanat gelöst in 68 ml *i*-Propanol zugetropft und die resultierende Lösung wurde für weitere 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurde der Ansatz auf 0 °C gekühlt und 42 ml konz. Salzsäure wurden langsam zugetropft. Der Ansatz wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur im offenen Kolben gerührt und anschließend durch Zugabe von festem NaHCO_3 leicht basisch (pH = 8) gestellt. Die wässrige Lösung wurde dreimal mit jeweils 150 ml EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der resultierende braune Feststoff besaß für die weitere Synthese eine ausreichende Reinheit.

Ausbeute: 42,65 g (269,60 mmol, 95 %) eines braunen langsam erstarrenden Feststoffs.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,82$ (s, 9H, H-3).

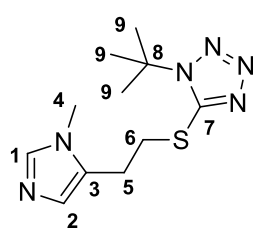
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.4$ (C-1), 63.2 (C-2), 28.5 (C-3).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [146].

3.4.3.19 1-(*tert*-Butyl)-5-((2-(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)ethyl)thio)-1*H*-tetrazol **58a**

Vorschrift abgeleitet von [147]: Zu einer 0 °C kalten Lösung aus 3,00 g (23,78 mmol) des Imidazols **52**, 8,73 g (33,29 mmol) PPh_3 und 5,27 g (33,29 mmol) des Thiols **57** in 200 ml abs. THF wurden innerhalb von einer halben Stunde 7,60 ml (35,67 mmol) DIAD (95 %ige Reinheit) zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und für weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz durch Zugabe von 10 ml ges. NH_4Cl -Lösung gequencht und ein Großteil des Lösemittels im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde Zwischen 250 ml EtOAc und 25 ml 2M Salzsäure partitioniert. Die organische Phase wurde noch weitere zweimal mit je 25 ml 1M Salzsäure ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit 10 M Natronlauge basisch gestellt und viermal mit je 50 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (0 -> 10 % MeOH in Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 5,32 g (19,97 mmol, 84 %) eines bräunlichen Feststoffs (**Smp.:** 107-113 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41$ (s, 1H, H-1), 6.85 (s, 1H, H-2), 3.66 (s, 3H, H-4), 3.57 – 3.49 (m, 2H, H-6), 3.13 (m, 2H, H-5), 1.70 (s, 9H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.2$ (C-7), 138.2 (C-1), 129.4 (C-3), 127.3 (C-2), 61.2 (C-8), 32.6 (C-6), 31.6 (C-4), 28.7 (C-9), 24.3 (C-5).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 267.1392; gefunden: 267.1394.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}): 3373 (br), 3111(w), 2985 (m), 2940 (m), 1649 (w), 1505 (m), 1390 (s), 1361 (s), 1286 (m), 1222 (s), 1132 (m), 1106 (s), 1024 (w), 991 (w), 926 (m), 819 (m), 665 (m).

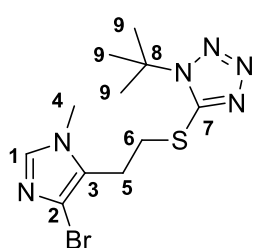
R_f = 0,27 (5 % MeOH in Aceton) KMnO_4 .

3.4.3.20 1-(*tert*-Butyl)-5-((2-(1-methyl-4-brom-1*H*-imidazol-5-yl)ethyl)thio)-1*H*-tetrazol **58b**

Durchführung: siehe **58a**; für die Aufarbeitung wurden 300 ml EtOAc verwendet, die mit 40 ml 2M Salzsäure und zweimal mit je 25 ml 1M Salzsäure ausgeschüttelt wurden. Laufmittel: 100 % EtOAc.

Ansatz: 5,00 g (24,38 mmol) Imidazol **54**, 10,23 g (39,01 mmol) PPh₃, 6,17 g (39,01 mmol) Thiol **57**, 350 ml THF, 8,64 ml (43,88 mmol) DIAD (95 %ige Reinheit).

Ausbeute: 7,74 g (22,42 mmol, 92 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 83-87 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (s, 1H, H-1), 3.73 (s, 3H, H-4), 3.49 – 3.43 (m, 2H, H-5), 3.20 – 3.13 (m, 2H, H-6), 1.71 (s, 9H, H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 152.2 (C-7), 137.1 (C-1), 127.0 (C-3), 115.3 (C-2), 61.3 (C-8), 32.9 (C-6), 31.8 (C-4), 28.9 (C-9), 23.8 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₇N₆SBr²³Na [M + Na]⁺ 367.0316; gefunden: 367.0313.

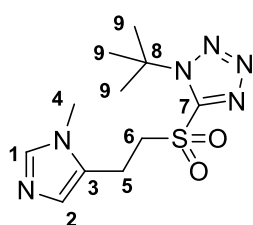
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3109 (w), 2983 (w), 2935 (w), 2853 (w), 1496 (m), 1390 (s), 1361 (s), 1243 (s), 1221 (m), 1169 (m), 1096 (m), 938 (m), 819 (m), 715 (m), 668 (w).

R_f = 0,31 (100 % EtOAc) Schlittler.

3.4.3.21 1-(*tert*-Butyl)-5-((2-(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)ethyl)sulfonyl)-1*H*-tetrazol **59a**

Vorschrift abgeleitet von [148]: 5,14 g (19,30 mmol) des Imidazols **58a** wurden in 100 ml Ethanol gelöst, mit 1M Salzsäure auf pH = 6 gebracht und auf 0 °C gekühlt. 2,39 g (1,93 mmol) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O wurden in 16,60 ml (193,00 mmol) H₂O₂ (35 %ige Lösung in H₂O) gelöst, für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zum obigen Reaktionsansatz getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Kühlung entfernt und über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 ml Wasser verdünnt, mit ges. Na₂CO₃-Lösung basisch gestellt und anschließend einmal mit 100 ml CH₂Cl₂ und noch weitere dreimal mit je 50 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (0 -> 5 % MeOH in Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 5,20 g (17,43 mmol, 90 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 76-83 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (s, 1H, H-1), 6.88 (s, 1H, H-2), 4.07 – 4.00 (m, 2H, H-6), 3.67 (s, 3H, H-4), 3.32 – 3.25 (m, 2H, H-5), 1.85 (s, 9H, H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.6 (C-7), 138.6 (C-1), 127.6 (C-3), 126.6 (C-2), 65.6 (C-8), 55.4 (C-6), 31.4 (C-4), 29.6 (C-9), 18.2 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₉N₆O₂S [M + H]⁺ 299.1290; gefunden: 299.1300.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)): 3120 (w), 2988 (m), 2939 (m), 1721 (br), 1561 (m), 1504 (m), 1375 (m), 1329 (s), 1240 (m), 1158 (s), 1123 (m), 920 (m), 815 (m), 734 (m), 661 (m).

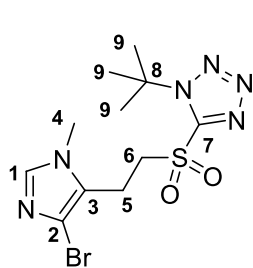
R_f = 0,36 (5 % MeOH in Aceton) Schlittler.

3.4.3.22 1-(*tert*-Butyl)-5-((2-(1-methyl-4-brom-1*H*-imidazol-5-yl)ethyl)sulfonyl)-1*H*-tetrazol **59b**

Durchführung: siehe **59a**; Laufmittel: 50 -> 100 % EtOAc in PE.

Ansatz: 5,38 g (15,58 mmol) Thioether **58b**, 13,34 ml (155,82 mmol) H₂O₂ (35 %ige Lösung in H₂O), 3,86 g (3,12 mmol) (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O.

Ausbeute: 4,18 g (12,75 mmol, 82 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 80-84 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (s, 1H, H-1), 3.98 – 3.91 (m, 2H, H-6), 3.72 (s, 3H, H-4), 3.31 – 3.24 (m, 2H, H-5), 1.83 (s, 9H, H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.6 (C-7), 137.5 (C-1), 124.2 (C-3), 115.5 (C-2), 65.7 (C-8), 54.6 (C-6), 32.8 (C-4), 29.7 (C-9), 17.8 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₁H₁₇N₆O₂SBr²³Na [M + Na]⁺ 399.0215; gefunden: 399.0215.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3109 (w), 2988 (w), 2941 (w), 1498 (m), 1375 (m), 1329 (s), 1245 (s), 1211 (m), 1159 (s), 1123 (m), 939 (w), 808 (w), 734 (w), 693 (w).

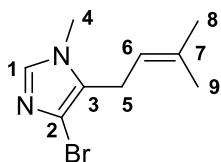
R_f = 0,40 (100 % EtOAc) Schlittler.

3.4.3.23 1-Methyl-4-brom-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1*H*-imidazol **60a**

Allgemeine Vorschrift Julia-Kocienski-Olefinierungen [97], [Fehler! Textmarke nicht definiert.]:

Zu einer - 60 °C kalten Lösung von 0,50 g (1,33 mmol) des Tetrazols **59b** in 100 ml abs. THF wurden 1,46 ml (1,46 mmol) LiHMDS (1M in THF/Ethylbenzol) zugetropft. Die Lösung wurde für eine Stunde bei - 60 °C gerührt, bevor 0,15 ml (2,00 mmol) Aceton hinzugegeben wurden. Der Ansatz wurde für eine weitere Stunde bei - 60 °C gerührt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur kommen gelassen. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wenigen Tropfen ges. NH₄Cl-Lösung gequencht und sämtliche Lösemittel wurden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen 30 ml CH₂Cl₂ und 10 ml halbgesättigter NaHCO₃-Lösung partitioniert. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit je 15 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet. Die Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (50 -> 100 % EtOAc in PE) vorgereinigt. Der reine Stoff wurde mittels präp. HPLC (Nucleosil 50, 40 % *i*-Pr/Hex, 64 ml/min, 110 bar) erhalten.

Ausbeute: 0,26 g (1,14 mmol, 86 %) eines klaren Öls (k = 0,8; RT = 4,5 min).



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.23 (s, 1H, H-1), 5.05 – 4.99 (m, 1H, H-6), 3.50 (s, 3H, H-4), 3.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-5), 1.71 (s, 3H, H-8), 1.67 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, H-9).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 136.4 (C-1), 134.0 (C-7), 128.7 (C-3), 119.2 (C-6), 113.6 (C-2), 32.5 (C-4), 25.6 (C-8), 22.9 (C-5), 18.0 (C-9).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₉H₁₄N₂Br [M + H]⁺ 229.0340; gefunden: 229.0347.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3103 (w), 2971 (w), 2912 (w), 2856 (w), 2727 (w), 1552 (w), 1495 (s), 1446 (m), 1375 (m), 1243 (s), 1169 (m), 982 (m), 906 (w), 847 (w), 801 (w), 666 (w).

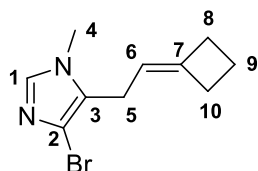
R_f = 0,40 (100 % EtOAc) KMnO₄.

3.4.3.24 1-Methyl-4-brom-5-(2-cyclobutylidenylethyl)-1*H*-imidazol **60b**

Durchführung: siehe **60a**.

Als Keton wurden 0,15 ml (2,00 mmol) Cyclobutanon hinzugefügt.

Ausbeute: 0,29 g (1,19 mmol, 89 %) eines klaren Öls ($k = 0,72$; RT = 4,3 min).



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.24$ (s, 1H, H-1), 5.02 – 4.96 (m, 1H, H-6), 3.52 (s, 3H, H-4), 3.15 – 3.11 (m, 2H, H-5), 2.64 – 2.57 (m, 4H, H-8/H-10), 1.92 (p, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.9$ (C-7), 136.3 (C-1), 128.2 (C-3), 114.8 (C-6), 113.8 (C-2), 32.4 (C-4), 31.0 (C-8), 29.4 (C-10), 22.7 (C-5), 17.0 (C-9).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Br}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 241.0340; gefunden: 241.0344.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})) 3106 (w), 2978 (w), 2949 (w), 2915 (w), 2828 (w), 1494 (s), 1416 (s), 1355 (w), 1241 (s), 1186 (m), 1162 (m), 983 (s), 901 (w), 843 (w), 665 (w).

$R_f = 0,40$ (100 % EtOAc) KMnO_4 .

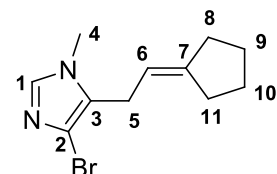
3.4.3.25 1-Methyl-4-brom-5-(2-cyclopentylidenylethyl)-1*H*-imidazol **60c**

Durchführung: siehe **60a**.

Als Keton wurden 0,18 ml (2,00 mmol) Cyclopentanon hinzugefügt.

Ausbeute: 0,26 g (1,03 mmol, 77 %) eines klaren Öls ($k = 0,6$; RT = 4,0 min).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.27$ (s, 1H, H-1), 5.20 (dtd, $J = 6.8, 4.5, 2.1$ Hz, 1H, H-6), 3.53 (s, 3H, H-4), 3.27 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-5), 2.33 – 2.20 (m, 4H, H-8/H-11), 1.74 – 1.56 (m, 4H, H-9/H-10).



$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.3$ (C-7), 136.8 (C-1), 129.1 (C-3), 114.9 (C-6), 113.7 (C-2), 34.1 (C-8), 32.7 (C-4), 29.4 (C-11), 26.8 (C-5), 26.7 (C-9), 24.5 (C-10).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Br}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 255.0497; gefunden: 255.0494.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm^{-1})) 3103 (w), 2951 (s), 2866 (m), 2830 (m), 1496 (s), 1430 (m), 1356 (w), 1244 (s), 1191 (m), 1165 (m), 986 (m), 857 (w), 807 (w), 729 (w), 665 (w).

$R_f = 0,40$ (100 % EtOAc) KMnO_4 .

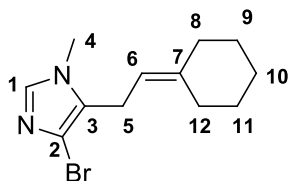
3.4.3.26 1-Methyl-4-brom-5-(2-cyclohexylidenylethyl)-1*H*-imidazol **60d**

Durchführung: siehe **60a**.

Als Keton wurden 0,21 ml (2,00 mmol) Cyclohexanon hinzugefügt.

Ausbeute: 0,31 g (1,13 mmol, 85 %) eines klaren Öls ($k = 0,44$; RT = 3,6).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.22$ (s, 1H, H-1), 4.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H-6), 3.50 (s, 3H, H-4), 3.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-5), 2.25 – 2.18 (m, 2H, H-8), 2.05 – 1.99 (m, 2H, H-12), 1.55 – 1.44 (m, 6H, H-9/H-10/H-11).



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 141.7$ (C-7), 136.3 (C-1), 128.7 (C-3), 115.8 (C-6), 113.6 (C-2), 37.0 (C-8), 32.5 (C-4), 28.8 (C-12), 28.4 (C-9), 27.6 (C-11), 26.7 (C-5), 21.9 (C-10).

HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₂H₁₈N₂Br [M + H]⁺ 269.0653; gefunden: 269.0657.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3101 (w), 2925 (s), 2852 (m), 1494 (s), 1445 (s), 1241 (s), 1174 (m), 994 (m), 849 (m), 798 (w), 738 (w), 666 (w).

$R_f = 0,40$ (100 % EtOAc) KMnO₄.

3.4.3.27 (*E*)-3-(1-Methyl-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)acrylsäuremethylester (Fungerin) **1**

Allgemeine Vorschrift Heck-Kupplungen:

0,050 g (0,218 mmol) des Bromids **60a** wurden gemeinsam mit 0,094 g (1,091 mmol) Acrylsäuremethylester, 0,075 g (0,545 mmol) K₂CO₃, 2,2 mg (9,8 μ mol) Pd(OAc)₂ und 6,0 mg (19,6 μ mol) P(Tol)₃ in 3 ml abs. DMF suspendiert und in einem 5 ml Reaktionsgefäß versiegelt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei 120 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion abkühlen gelassen und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde zwischen 5 ml 1M Salzsäure und 20 ml EtOAc partitioniert und die organische Phase noch zweimal mit je 1 ml 1M Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit einigen Tropfen 10M Natronlauge basisch gestellt und fünfmal mit je 5 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (10 -> 50 % Aceton in EtOAc / Amide **62a-d**: 50 -> 100 % Aceton in EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,013 g (0,059 mmol, 27 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 92-94 °C, Lit.²⁰: 93-95 °C).

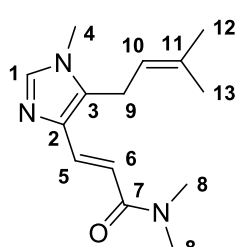
Analytische Daten siehe Kap. **3.4.1.20**.

3.4.3.28 (*E*)-3-(1-Methyl-5-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1*H*-imidazol-4-yl)-*N,N*-dimethylacrylamid **62a**

Durchführung: siehe Kap. 3.4.3.27.

Ansatz: 0,050 g (0,218 mmol) Bromid **60a**, 0,108 g (1,091 mmol) Acrylsäuredimethylamid, 0,075 g (0,545 mmol) K₂CO₃, 2,5 mg (10,9 μmol) Pd(OAc)₂, 6,6 mg (21,8 μmol) P(Tol)₃.

Ausbeute: 0,016 g (0,063 mmol, 29 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 103-106 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.52 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-5), 7.33 (s, 1H, H-1), 7.02 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-6), 5.07 – 5.01 (m, 1H, H-10), 3.50 (s, 3H, H-4), 3.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-9), 3.13 (s, 3H, H-8), 2.98 (s, 3H, H-8), 1.75 (s, 3H, H-12), 1.71 (s, 3H, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 167.4 (C-7), 138.5 (C-1), 135.1 (C-3), 134.2 (C-11), 133.5 (C-2), 132.9 (C-5), 120.1 (C-6), 114.1 (C-10), 37.5 (C-8), 35.8 (C-8), 31.9 (C-4), 25.6 (C-12), 22.6 (C-9), 18.0 (C-13).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₂₂N₃O [M + H]⁺ 248.1763; gefunden: 248.1759.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3391 (br), 3106 (w), 2921 (m), 2877 (m), 1648 (s), 1596 (s), 1514 (m), 1450 (m), 1385 (s), 1264 (m), 1134 (s), 976 (m), 853 (w), 730 (w).

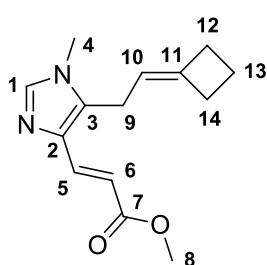
R_f = 0,24 (100 % Aceton) UV/KMnO₄.

3.4.3.29 (*E*)-3-(1-Methyl-5-(2-cyclobutylidenylethyl)-1*H*-imidazol-4-yl)acrylsäuremethylester **61a**

Durchführung: siehe Kap. 3.4.3.27.

Ansatz: 0,050 g (0,207 mmol) Bromid **60b**, 0,089 g (1,035 mmol) Acrylsäuremethylester, 0,071 g (0,518 mmol) K₂CO₃, 2,3 mg (10,4 μmol) Pd(OAc)₂, 6,3 mg (20,7 μmol) P(Tol)₃.

Ausbeute: 0,013 g (0,052 mmol, 25 %) eines gelben Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.58 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-5), 7.36 (s, 1H, H-1), 6.44 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-6), 5.07 – 4.98 (m, 1H, H-10), 3.72 (s, 3H, H-8), 3.53 (s, 3H, H-4), 3.31 – 3.27 (m, 2H, H-9), 2.69 – 2.60 (m, 4H, H-12/ H-14), 2.00 – 1.91 (m, 2H, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 168.5 (C-7), 143.6 (C-11), 138.9 (C-1), 135.8 (C-5), 134.5 (C-2), 134.3 (C-3), 115.3 (C-10), 114.0 (C-6), 51.5 (C-8), 31.9 (C-4), 31.3 (C-12), 29.7 (C-14), 22.6 (C-9), 17.4 (C-13).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₉N₂O₂ [M + H]⁺ 247.1447; gefunden: 247.1443.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3109 (w), 2982 (w), 2949 (m), 2913 (w), 1703 (s), 1632 (s), 1514 (m), 1433 (m), 1380 (m), 1270 (s), 1169 (s), 1146 (s), 1043 (w), 976 (w), 862 (w), 808 (w), 745 (w).

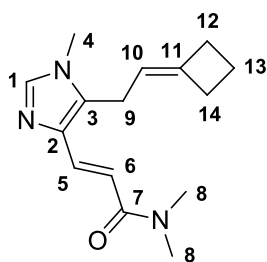
R_f = 0,43 (50 % Aceton in EtOAc) KMnO₄/UV.

3.4.3.30 (*E*)-3-(1-Methyl-5-(2-cyclobutylidenylethyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-*N,N*-dimethylacrylamid **62b**

Durchführung: siehe Kap. 3.4.3.27.

Ansatz: 0,050 g (0,207 mmol) Bromid **60b**, 0,100 g (1,035 mmol) Acrylsäuredimethylamid, 0,071 g (0,518 mmol) K₂CO₃, 2,3 mg (10,4 μmol) Pd(OAc)₂, 6,3 mg (20,7 μmol) P(Tol)₃.

Ausbeute: 0,016 g (0,064 mmol, 31 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 77-80 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.51 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-5), 7.34 (s, 1H, H-1), 7.01 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-6), 5.02 (tp, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 1H, H-10), 3.52 (s, 3H, H-4), 3.32 – 3.27 (m, 2H, H-9), 3.12 (s, 3H, H-8), 2.98 (s, 3H, H-8), 2.68 – 2.60 (m, 4H, H-12/H-14), 1.95 (p, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-13).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 167.4 (C-7), 143.2 (C-11), 138.4 (C-1), 135.3 (C-2), 133.1 (C-3), 132.9 (C-5), 115.7 (C-10), 114.1 (C-6), 37.5 (C-8), 35.8 (C-8), 31.8 (C-4), 31.3 (C-12), 29.7 (C-14), 22.5 (C-9), 17.4 (C-13).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₂N₃O [M + H]⁺ 260.1763; gefunden: 260.1772.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3450 (br), 3103 (w), 2951 (m), 2916 (m), 1649 (s), 1596 (s), 1513 (m), 1386 (s), 1265 (w), 1135 (s), 974 (w), 852 (w), 759 (w).

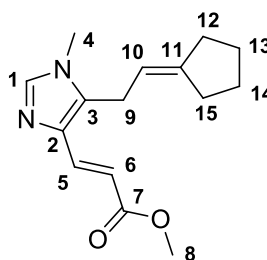
R_f = 0,23 (100 % Aceton) UV/KMnO₄.

3.4.3.31 (*E*)-3-(1-Methyl-5-(2-cyclopentylidenylethyl)-1*H*-imidazol-4-yl)acrylsäuremethylester **61b**

Durchführung: siehe Kapitel 3.4.3.27.

Ansatz: 0,050 g (0,196 mmol) Bromid **60c**, 0,084 g (0,980 mmol) Acrylsäuremethylester, 0,067 g (0,490 mmol) K₂CO₃, 2,2 mg (9,8 μmol) Pd(OAc)₂, 6,0 mg (19,6 μmol) P(Tol)₃.

Ausbeute: 0,015 g (0,057 mmol, 29 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 112-117 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.59 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-5), 7.36 (s, 1H, H-1), 6.44 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, H-6), 5.18 (tp, *J* = 6.8, 2.2 Hz, 1H, H-10), 3.72 (s, 3H, H-8), 3.51 (s, 3H, H-4), 3.41 – 3.37 (m, 2H, H-9), 2.31 – 2.22 (m, 4H, H-12/H-15), 1.76 – 1.57 (m, 4H, H-13/H-14).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 168.5 (C-7), 146.6 (C-11), 138.9 (C-1), 135.9 (C-5), 134.8 (C-2), 134.4 (C-3), 115.1 (C-10), 113.9 (C-6), 51.5 (C-8), 34.1 (C-12), 31.9 (C-4), 29.4 (C-15), 26.7 (C-13), 26.7 (C-14), 24.1 (C-9).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₁N₂O₂ [M + H]⁺ 261.1603; gefunden: 261.1600.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3112 (w), 2949 (m), 2867 (w), 2836 (w), 1705 (s), 1632 (s), 1515 (m), 1433 (m), 1381 (m), 1266 (s), 1171 (s), 1154 (s), 1043 (w), 976 (m), 861 (w), 805 (w), 731 (w).

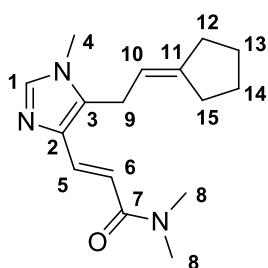
R_f = 0,46 (50 % Aceton in EtOAc) KMnO₄/UV.

3.4.3.32 (*E*)-3-(1-Methyl-5-(2-cyclopentylideneylethyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-*N,N*-dimethylacrylamid **62c**

Durchführung: siehe Kap. 3.4.4.27.

Ansatz: 0,050 g (0,196 mmol) Bromid **60c**, 0,097 g (0,980 mmol) Acrylsäuredimethylamid, 0,067 g (0,490 mmol) K_2CO_3 , 2,2 mg (9,8 μ mol) $Pd(OAc)_2$, 6,0 mg (19,6 μ mol) $P(Tol)_3$.

Ausbeute: 0,12 g (0,043 mmol, 22 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 133-135 °C).



1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.52 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H-5), 7.34 (s, 1H, H-1), 7.01 (d, J = 14.7 Hz, 1H, H-6), 5.18 (ddt, J = 8.9, 4.5, 2.2 Hz, 1H, H-10), 3.51 (s, 3H, H-4), 3.39 (m, 2H, H-9), 3.13 (s, 3H, H-8), 2.98 (s, 3H, H-8), 2.31 – 2.20 (m, 4H, H-12/H-15), 1.75 – 1.56 (m, 4H, H-13/H-14).

^{13}C -NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ = 167.4 (C-7), 146.3 (C-11), 138.5 (C-1), 135.0 (C-2), 133.6 (C-3), 133.0 (C-5), 115.5 (C-10), 114.1 (C-6), 37.6 (C-8), 35.8 (C-8), 34.1 (C-12), 31.9 (C-4), 29.3 (C-15), 26.8 (C-14), 26.7 (C-13), 24.0 (C-9).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{16}H_{24}N_3O$ $[M + H]^+$ 274.1919; gefunden: 274.1923.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3361 (br), 3110 (w), 2939 (m), 2864 (w), 1645 (s), 1591 (s), 1514 (m), 1385 (s), 1261 (m), 1132 (s), 1028 (w), 979 (m), 856 (w), 729 (w).

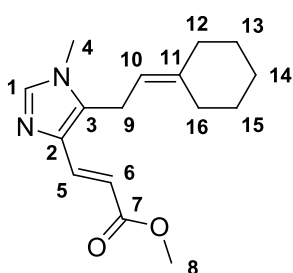
R_f = 0,25 (100 % Aceton) UV/ $KMnO_4$.

3.4.3.33 (*E*)-3-(1-Methyl-5-(2-cyclohexylideneylethyl)-1*H*-imidazol-4-yl)acrylsäuremethylester **61c**

Durchführung: siehe Kap. 3.4.4.27.

Ansatz: 0,050 g (0,186 mmol) Bromid **60d**, 0,080 g (0,929 mmol) Acrylsäuremethylester, 0,064 g (0,465 mmol) K_2CO_3 , 2,1 mg (9,3 μ mol) $Pd(OAc)_2$, 5,7 mg (18,6 μ mol) $P(Tol)_3$.

Ausbeute: 0,017 g (0,061 mmol, 33 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 85-88 °C).



1H -NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ = 7.60 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-5), 7.36 (s, 1H, H-1), 6.44 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H-6), 4.98 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H-10), 3.72 (s, 3H, H-8), 3.52 (s, 3H, H-4), 3.43 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-9), 2.31 – 2.26 (m, 2H, H-16), 2.11 – 2.06 (m, 2H, H-12), 1.61 – 1.50 (m, 6H, H-13/H-14/H-15).

^{13}C -NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ = 168.5 (C-7), 142.3 (C-1), 138.9 (C-5), 135.9 (C-6), 134.8 (C-3), 134.4 (C-2), 116.4 (C-11), 113.9 (C-10), 51.5 (C-8), 37.3 (C-9), 32.0 (C-4), 29.1 (C-12), 28.8 (C-16), 27.9 (C-13), 27.1 (C-15), 21.8 (C-14).

14).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{16}H_{23}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 275.1760; gefunden: 275.1769.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3100 (w), 2926 (m), 2853 (m), 1702 (s), 1631 (s), 1514 (m), 1433 (m), 1380 (m), 1269 (s), 1166 (s), 1144 (s), 1046 (m), 976 (m), 859 (m), 806 (m), 733 (m).

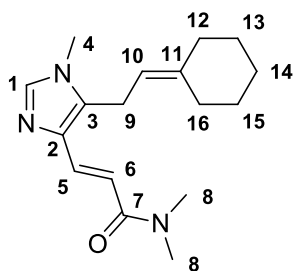
R_f = 0,48 (50 % Aceton in EtOAc) $KMnO_4$ /UV.

3.4.3.34 (*E*)-3-(1-Methyl-5-(2-cyclohexylydenylethyl)-1*H*-imidazol-4-yl)-*N,N*-dimethylacrylamid **62d**

Durchführung: siehe Kap. 3.4.4.27.

Ansatz: 0,050 g (0,186 mmol) Bromid **60d**, 0,092 g (0,929 mmol) Acrylsäuredimethylamid, 0,064 g (0,465 mmol) K₂CO₃, 2,1 mg (9,3 μmol) Pd(OAc)₂, 5,7 mg (18,6 μmol) P(Tol)₃.

Ausbeute: 0,014 g (0,050 mmol, 27 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 95-98 °C).



¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.52 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-5), 7.33 (s, 1H, H-1), 7.01 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, H-6), 5.00 – 4.94 (m, 1H, H-10), 3.50 (s, 3H, H-4), 3.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-9), 3.12 (s, 3H, H-8), 2.98 (s, 3H, H-8), 2.31 – 2.24 (m, 2H, H-16), 2.10 – 2.04 (m, 2H, H-12), 1.61 – 1.48 (m, 6H, H-13/H-14/H-15).

¹³C-NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ = 167.4 (C-7), 142.0 (C-11), 138.5 (C-1), 135.1 (C-2), 133.6 (C-3), 132.9 (C-5), 116.8 (C-10), 114.1 (C-6), 37.5 (C-8), 37.3 (C-12), 35.8 (C-8), 31.9 (C-4), 29.1 (C-16), 28.9 (C-13), 27.9 (C-15), 27.1 (C-14), 21.7 (C-9).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₇H₂₆N₃O [M + H]⁺ 288.2076; gefunden: 288.2087.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3100 (w), 2924 (m), 2852 (m), 1648 (s), 1600 (s), 1512 (m), 1386 (s), 1265 (m), 1133 (s), 973 (m), 852 (m), 733 (w).

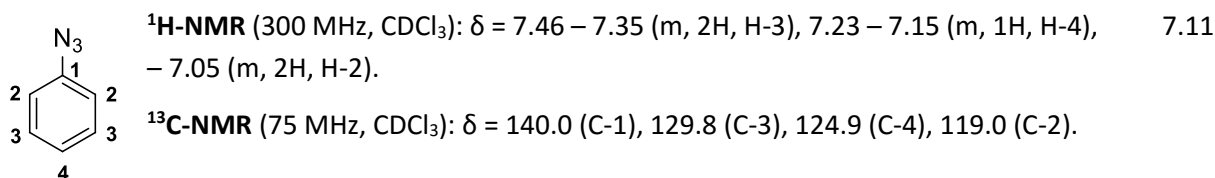
R_f = 0,27 (100 % Aceton) UV/KMnO₄.

3.4.4 Scaffoldsynthesen

3.4.4.1 Phenylazid **63**

Vorschrift nach [149]: 5,27 ml (57,77 mmol) Anilin wurden in einem Gemisch aus 50 ml H₂O und 25 ml konz. H₂SO₄ suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Es wurde unter starkem Rühren eine Lösung von 3,99 g (57,77 mmol) NaNO₂ in 23 ml H₂O so zugetropft, dass die Temperatur der Suspension 5 °C nicht überstieg. Danach wurde der Ansatz mit 100 ml Hexan überschichtet und 4,13 g (63,54 mmol) NaN₃, gelöst in 25 ml H₂O, wurden langsam unter starkem Rühren zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für eine weitere halbe Stunde bei 0 °C und anschließend für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit je 50 ml Hexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet.

Ausbeute: 5,48 g (46,00 mmol, 80 %) einer gelben Flüssigkeit.

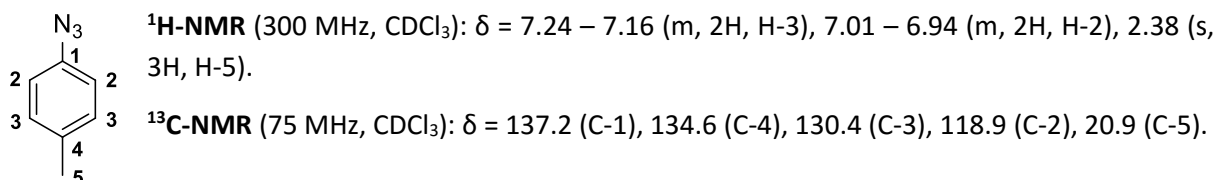


Literaturbekannte Substanz, vgl. [149].

3.4.4.2 *p*-Toluylazid **64**

Durchführung: siehe Phenylazid **63** -> Hier: 6,45 ml (57,77 mmol) Toluidin.

Ausbeute: 6,64 g (49,87 mmol, 86 %) einer gelben Flüssigkeit.

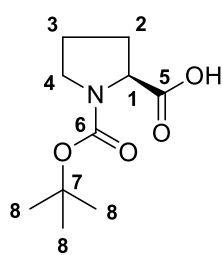


Literaturbekannte Substanz, vgl. [150].

3.4.4.3 (*S*)-1-*tert*-Butyloxycarbonylprolin **65**

Vorschrift nach [151]: 62,05 ml (0,29 mol) (Boc)₂O gelöst in 140 ml THF wurden zu einer 0 °C kalten Lösung von 30,00 g (0,26 mol) *L*-Prolin in 380 ml ges. NaHCO₃-Lösung zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde zunächst das THF vollständig im Vakuum abdestilliert, bevor die Lösung durch Zugabe von 3M Salzsäure auf pH 2-3 angesäuert und dreimal mit je 400 ml EtOAc extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und die Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde im Feinvakuum getrocknet.

Ausbeute: 56,16 g (0,26 mol, quant.) eines weißen Feststoffs.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.55 (s, 1H, -OH), 4.43 – 4.16 (m, 1H, H-1), 3.61 – 3.27 (m, 2H, H-4), 2.35 – 2.19 (dd, *J* = 13.8, 7.5 Hz, 1H, H-2), 2.17 – 1.80 (m, 3H, H-2/H-3), 1.51 – 1.38 (m, 9H, H-7).

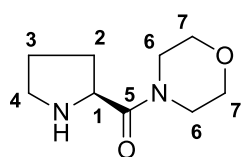
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 179.1 und 175.6 (C-5), 156.4 und 154.0 (C-6), 81.4 und 80.5 (C-7), 59.2 und 59.1 (C-1), 47.1 und 46.5 (C-4), 31.0 und 28.8 (C-2), 28.5 und 28.4 (C-8), 24.4 und 23.8 (C-3).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [151].

3.4.4.4 (*S*)-Prolin-*N*-morpholinylamid **66a**

Vorschrift abgeleitet von [152]: 5,00 g (23,23 mmol) Boc-*L*-Prolin **65** sowie 3,75 g (24,39 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol wurden in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst und mit 5,03 g (24,39 mmol) DCC versetzt. Die Suspension wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt bevor 2,14 ml (24,39 mmol) Morpholin zugetropft wurden. Der Ansatz wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde einmal mit 50 ml ges. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt und die wässrige Phase zweimal mit je 25 ml CH₂Cl₂ reextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde über Nacht bei Raumtemperatur im Feinvakuum (0,01 mbar) von allen flüchtigen Komponenten befreit. Das Rohprodukt wurde in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, mit 17,08 ml (0,23 mol) TFA versetzt und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösemittel wurden im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde zwischen CH₂Cl₂ (100 ml) und H₂O (25 ml) partitioniert. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase noch weitere zweimal mit je 25 ml H₂O extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden auf ca. 5 °C gekühlt, mit NaOH-Pellets basisch gestellt und anschließend fünfmal mit je 30 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 2,90 g (15,74 mmol, 68 %) eines bräunlichen Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.70 (s, 1H, -NH), 3.95 (dt, *J* = 11.3, 5.8 Hz, 1H, H-1), 3.68 – 3.35 (m, 8H, H-6, H-7), 3.16 – 3.08 (m, 1H, H-4), 2.85 (dt, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H, H-4), 2.12 – 2.01 (m, 1H, H-2), 1.86 – 1.56 (m, 3H, H-2/H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.8 (C-5), 66.8 und 66.4 (C-7), 57.9 (C-1), 47.4 (C-4), 45.5 und 42.5 (C-6), 30.7 (C-2), 26.1 (C-3).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₉H₁₇N₂O₂ [M + H]⁺ 185.1290; gefunden: 185.1304.

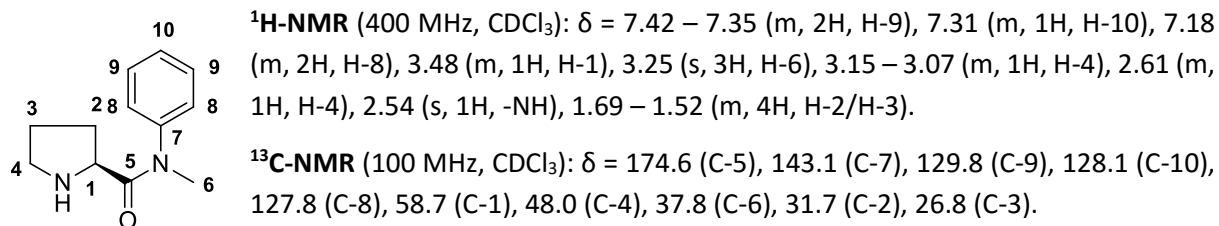
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 2957 (m), 2859 (m), 1640 (s), 1450 (m), 1414 (m), 1270 (m), 1237 (m), 1113 (s), 1036 (m), 840 (w), 751 (w).

[α]_D = - 76.0° (*c* = 0.48, 20 °C).

3.4.4.5 (S)-Prolin-*N*-methyl-*N*-phenylamid **66b**

Durchführung: siehe **66a** -> Hier: 2,64 ml (24,39 mmol) *N*-Methylanilin.

Ausbeute: 1,23 g (6,04 mmol, 26 %) eines gelblichen Feststoffs (**Smp.:** 91-96 °C).



HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₁₇N₂O [M + H]⁺ 205.1341; gefunden: 205.1336.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3060 (w), 2962 (w), 2870 (w), 1650 (s), 1593 (m), 1495 (s), 1377 (s), 1268 (m), 1122 (m), 1100 (m), 774 (m), 700 (s).

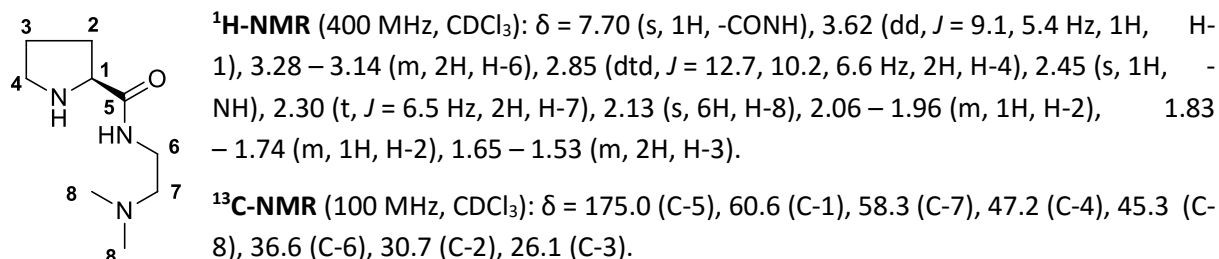
[α]_D = - 57.2° (*c* = 0.51, 20 °C).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [153].

3.4.4.6 (S)-Prolin-*N*-(2-(dimethylamino)ethyl)amid **66c**

Durchführung: siehe **66a** -> Hier: 2,69 ml (24,39 mmol) *N,N*-Dimethylethylendiamin.

Ausbeute: 2,45 g (13,22 mmol, 57 %) eines bräunlichen Öls.



HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₉H₂₀N₃O [M + H]⁺ 186.1606; gefunden: 186.1623.

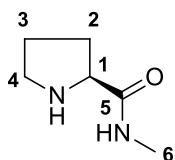
IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3325 (br), 2944 (m), 2861 (w), 2818 (w), 2768 (w), 1661 (s), 1518 (s), 1479 (m), 1365 (w), 1251 (m), 1100 (m), 1039 (m), 837 (m), 779 (w).

[α]_D = - 17.7° (*c* = 0.57, 20 °C).

3.4.4.7 (S)-Prolin-N-methylamid **66d**

Durchführung: siehe **66a** -> Hier: 12,20 ml (24,40 mmol) Methylamin (2M in THF).

Ausbeute: 1,26 g (9,83 mmol, 42 %) eines bräunlichen Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (s, 1H, -CONH), 3.61 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H, H-1), 2.83 (dtd, *J* = 12.6, 10.2, 6.5 Hz, 2H, H-4), 2.69 – 2.65 (m, 3H, H-6), 2.56 (s, 1H, -NH), 2.06 – 1.94 (m, 1H, H-2), 1.82 – 1.72 (m, 1H, H-2), 1.62 – 1.53 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.6 (C-5), 60.4 (C-1), 47.1 (C-4), 30.6 (C-2), 26.1 (C-3), 25.6 (C-6).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₆H₁₃N₂O [M + H]⁺ 129.1028; gefunden: 129.1051.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3318 (br), 2942 (m), 2867 (m), 1652 (s), 1529 (s), 1407 (s), 1251 (m), 1160 (m), 1105 (m), 838 (m) 779 (w).

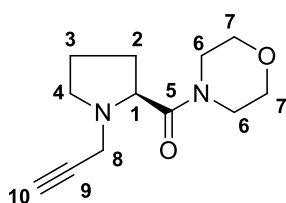
[α]_D = - 83.4° (*c* = 0.48, 20 °C).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [154].

3.4.4.8 (S)-1-Propargylprolin-N-morpholinylamid **67a**

Vorschrift abgeleitet von [155]: Zu einer Lösung von 0,50 g (2,71 mmol) des Amins **66a** in 20 ml Acetonitril wurden 0,23 ml (2,98 mmol) Propargylbromid sowie 0,41 g (2,98 mmol) K₂CO₃ zugefügt und der Ansatz wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand zwischen 50 ml CH₂Cl₂ und 20 ml dest. H₂O partitioniert und die wässrige Phase noch zweimal mit je 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (0 -> 50 % Aceton in EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,54 g (2,43 mmol, 90 %) eines gelben Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.70 – 3.47 (m, 11H, H-1/H-6/H-7/H-8), 3.05 – 2.98 (m, 1H, H-4), 2.69 – 2.60 (m, 1H, H-4), 2.17 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-10), 2.13 – 2.01 (m, 1H, H-2), 1.99 – 1.72 (m, 3H, H-2/H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.1 (C-5), 78.4 (C-9), 73.4 (C-10), 67.1 und 66.8 (C-7), 60.9 (C-1), 51.6 (C-4), 45.8 (C-6) und 42.5 (C-6), 40.5 (C-8), 29.4 (C-2), 22.8 (C-3).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₂H₁₈N₂O₂²³Na [M + Na]⁺ 245.1266; gefunden: 245.1272.

IR ($\tilde{\nu}$ cm⁻¹) 3240 (br), 2964 (w), 2920 (w), 2854 (w), 1644 (s), 1433 (m), 1360 (w), 1268 (m), 1231 (m), 1113 (s), 1027 (w), 974 (w), 912 (w), 847 (w), 749 (m).

[α]_D = - 115.8° (*c* = 0.53, 20 °C).

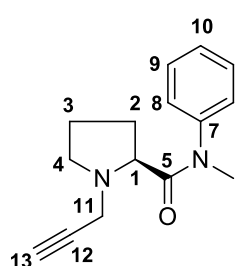
R_f = 0,36 (100 % Aceton) KMnO₄.

3.4.4.9 (*S*)-1-Propargylprolin-*N*-methyl-*N*-phenylamid **67b**

Durchführung: siehe **67a**.

Ansatz: 0,50 g (2,45 mmol) Amin **66b**, 0,20 ml (2,70 mmol) Propargylbromid, 0,37 g (2,70 mmol) K₂CO₃.

Ausbeute: 0,58 g (2,40 mmol, 98 %) eines gelben Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 – 7.36 (m, 2H, H-9), 7.36 – 7.30 (m, 1H, H-10), 7.21 – 7.16 (m, 2H, H-8), 3.58 – 3.46 (m, 2H, H-11), 3.28 – 3.24 (m, 4H, H-1/H-6), 2.99 – 2.93 (m, 1H, H-4), 2.49 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-4), 2.04 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-13), 1.96 – 1.77 (m, 2H, H-2/H-3), 1.73 – 1.54 (m, 2H, H-2/H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.7 (C-5), 143.4 (C-7), 129.7 (C-9), 128.1 (C-10), 127.9 (C-8), 78.6 (C-12), 73.2 (C-13), 61.0 (C-1), 51.5 (C-4), 40.2 (C-11), 38.0 (C-6), 30.0 (C-2), 22.8 (C-3).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₈N₂O²³Na [M + Na]⁺ 265.1317; gefunden: 265.1317.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3289 (w), 3227 (w), 2972 (w), 2911 (w), 2117 (w), 1658 (m), 1593 (w), 1495 (w), 1275 (m), 1116 (w), 750 (s), 701 (m).

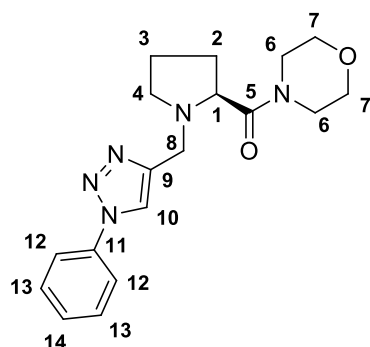
[α]_D = -120,1° (*c* = 0.51, 20 °C).

R_f = 0,42 (100 % Aceton) KMnO₄.

3.4.4.10 (*S*)-1-((1-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)prolin-*N*-morpholinylamid **68a**

Vorschrift abgeleitet von [156]: 0,20 g (0,90 mmol) des Alkins **67a** wurden mit 0,21 g (1,80 mmol) Phenylazid **63** in 5 ml THF/H₂O (1:1) gelöst und mit 0,017 g CuI sowie einer Spatelspitze Natriumascorbat versetzt. Die Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (0 → 50 % Aceton in EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,204 g (0,598 mmol, 66 %) eines gelben Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.02 (s, 1H, H-10), 7.75 – 7.70 (m, 2H, H-12), 7.54 – 7.48 (m, 2H, H-13), 7.45 – 7.39 (m, 1H, H-14), 3.98 (q, *J* = 13.7 Hz, 2H, H-8), 3.75 – 3.44 (m, 9H, H-1/H-6/H-7), 3.31 – 3.24 (m, 1H, H-4), 2.52 (dd, *J* = 16.7, 8.9 Hz, 1H, H-4), 2.19 – 2.06 (m, 1H, H-2), 2.04 – 1.89 (m, 1H, H-3), 1.89 – 1.77 (m, 2H, H-2/H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 171.7 (C-5), 145.0 (C-9), 137.2 (C-11), 129.9 (C-13), 128.8 (C-14), 121.7 (C-10), 120.5 (C-12), 67.0 und 66.7 (C-7), 63.9 (C-1), 53.6 (C-4), 48.7 (C-8), 45.9 und 42.5 (C-6), 29.3 (C-2), 23.1 (C-3).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₂₄N₅O₂ [M + H]⁺ 342.1930; gefunden: 342.1929.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3131 (w), 3066 (w), 2964 (m), 2926 (m), 2855 (m), 1692 (m), 1636 (s), 1502 (m), 1434 (m), 1230 (s), 1113 (s), 1041 (s), 837 (m), 760 (s), 691 (m).

[α]_D = -37,1° (*c* = 0.51, 20 °C).

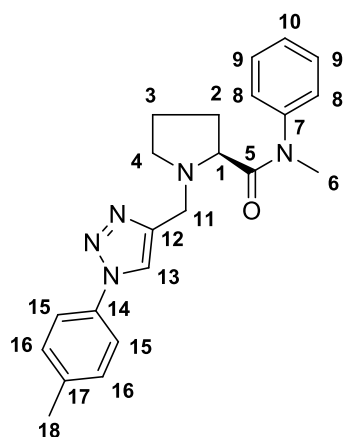
R_f = 0,16 (100 % Aceton) KMnO₄.

3.4.4.11 (*S*)-1-((1-(*p*-Tolyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)prolin-*N*-methyl-*N*-phenylamid **68b**

Durchführung: siehe **68a**.

Ansatz: 0,20 g (0,82 mmol) Alkin **67b**, 0,22 g (1,64 mmol) *p*-Toluylazid **64**, 0,016 g CuI, Spatelspitze Natriumascorbat.

Ausbeute: 0,190 g (0,506 mmol, 56 %) eines gelben Öls.



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (s, 1H, H-13), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-15), 7.41 – 7.34 (m, 2H, H-9), 7.34 – 7.28 (m, 3H, H-10/H-16), 7.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-8), 3.88 (s, 2H, H-11), 3.29 – 3.07 (m, 5H, H-1/H-4/H-6), 2.44 – 2.34 (m, 4H, H-4/H-18), 2.00 – 1.60 (m, 4H, H-2/H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.5 (C-5), 145.6 (C-12), 143.5 (C-7), 138.8 (C-14), 135.0 (C-17), 130.4 (C-16), 129.9 (C-9), 128.0 (C-10), 127.7 (C-8), 121.7 (C-13), 120.4 (C-15), 63.2 (C-1), 54.1 (C-4), 49.2 (C-11), 37.8 (C-6), 30.4 (C-2), 23.2 (C-3), 21.2 (C-18).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₂H₂₆N₅O [M + H]⁺ 376.2137;

gefunden: 376.2141.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3140 (w), 3060 (w), 2944 (w), 2874 (w), 1656 (s), 1593 (m), 1519 (s), 1495 (s), 1389 (s), 1273 (s), 1114 (m), 1043 (m), 819 (m), 774 (m), 701 (s).

[α]_D = - 18.5° (*c* = 0.48, 20 °C).

R_f = 0,29 (100 % Aceton) KMnO₄.

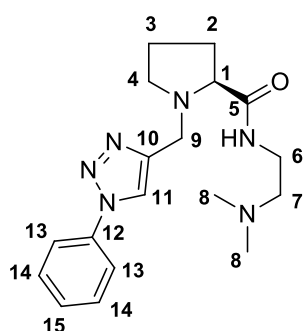
3.4.4.12 (*S*)-1-((1-Phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)prolin-*N*-(2-(dimethylamino)ethyl)amid **68c**

Vorschrift abgeleitet von [155]: Zu einer Lösung von 0,50 g (2,70 mmol) des Amins **66c** in 20 ml Acetonitril wurden 0,23 ml (2,97 mmol) Propargylbromid sowie 0,41 g (2,97 mmol) K₂CO₃ zugefügt und der Ansatz wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum abdestilliert der Rückstand zwischen 50 ml CH₂Cl₂ und 20 ml dest. H₂O partitioniert und die wässrige Phase noch zweimal mit je 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert.

Vorschrift abgeleitet von [156]: Der Rückstand [0,12 g (0,54 mmol)] wurde zusammen mit 0,12 g (1,04 mmol) Phenylazid **63** in 5 ml THF/H₂O (1:1) gelöst und mit 0,010 g CuI sowie einer Spatelspitze Natriumascorbat versetzt. Die Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (0 → 60 % MeOH in Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,022 g (0,064 mmol, 2 %) eines klaren Öls.

IR ($\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)) 3351 (br), 3131 (w), 3096 (w), 2941 (m), 2818 (m), 1659 (m), 1598 (w), 1503 (s), 1460 (m), 1226 (w), 1043 (s), 989 (w), 913 (w), 758 (s), 691 (m).



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.99 (s, 1H, H-11), 7.76 – 7.68 (m, 2H, H-13), 7.57 – 7.39 (m, 3H, H-14/H-15), 3.91 (dd, *J* = 40.5, 14.0 Hz, 2H, H-9), 3.43 – 3.12 (m, 4H, H-1/H-4/H-6), 2.53 (td, *J* = 9.4, 6.9 Hz, 1H, H-4), 2.38 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-7), 2.27 – 2.21 (m, 1H, H-2), 2.20 (s, 6H, H-8), 1.95 – 1.83 (m, 1H, H-2), 1.82 – 1.67 (m, 2H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.5 (C-5), 146.1 (C-10), 137.2 (C-12), 129.9 (C-14), 128.9 (C-15), 120.7 (C-11), 120.6 (C-13), 67.1 (C-1), 58.4 (C-7), 54.0 (C-4), 49.8 (C-9), 45.4 (C-8), 36.6 (C-6), 30.9 (C-2), 24.2 (C-3).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₂₇N₆O [M + H]⁺ 343.2246; gefunden: 343.2239.

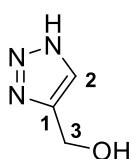
[α]_D = - 47.6° (c = 0.50, 20 °C).

R_f = 0,12 (30 % MeOH in Aceton) Schlittler.

3.4.4.13 4-Hydroxymethyl-1*H*-1,2,3-triazol **69**

Vorschrift nach [157]: 2,90 ml (21,70 mmol) TMSN₃ wurden zu einer Lösung von 0,10 g (0,55 mmol) CuI und 0,85 ml (14,43 mmol) Propinol in 16 ml DMF und 2 ml MeOH hinzugefügt. Die Lösung wurde für 12 Stunden bei 100 °C gerührt. Anschließend wurden alle Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (20 -> 60 % EtOAc in PE) aufgereinigt.

Ausbeute: 1,27 g (12,81 mmol, 88 %) eines klaren Öls.



¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 7.77 (s, 1H, H-2), 5.06 (s, 1H, -OH), 4.72 (s, 2H, H-3).

¹³C-NMR (75 MHz, MeOD): δ = 146.6 (C-1), 129.0 (C-2), 55.9 (C-3).

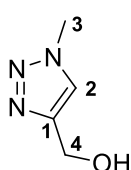
R_f = 0,44 (100 % EtOAc) Schlittler.

Literaturbekannte Substanz, vgl. [157].

3.4.4.14 1-Methyl-4-(hydroxymethyl)-1*H*-1,2,3-triazol **70a**

Vorschrift nach [157]: Zu einer Suspension von 2,01 g (14,53 mmol) K₂CO₃ und 1,20 g (12,11 mmol) des Triazols **69** in 45 ml abs. Acetonitril wurden bei 0 °C 0,90 ml (14,53 mmol) Methyljodid hinzugegotropft. Die Lösung wurde für eine Stunde bei 0 °C und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand zwischen CH₂Cl₂ (30 ml) / H₂O (10 ml) partitioniert. Die organische Phase wurde entfernt und die wässrige noch dreimal mit je 15 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum von allen Lösemitteln befreit. Die einzelnen Regioisomere wurden mittels präp. HPLC (Eurospher 100, 10 % MeOH in CH₂Cl₂, 64 ml/min, 84 bar) getrennt.

Ausbeute: 0,320 g (2,83 mmol, 23 %) eines klaren Öls (k = 0,39; RT = 3,2 min).



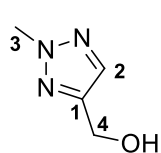
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 (s, 1H, H-2), 4.73 (s, 2H, H-4), 4.06 (s, 3H, H-3).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 148.1 (C-1), 123.2 (C-2), 56.1 (C-4), 36.9 (C-3).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [158].

2-Methyl-4-(hydroxymethyl)-2H-1,2,3-triazol:

Ausbeute: 0,320 g (2,83 mmol, 23 %) eines klaren Öls ($k = 1,0$; RT = 4,6 min).



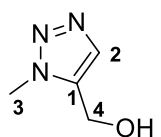
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.45$ (s, 1H, H-2), 4.71 (s, 2H, H-4), 4.04 (s, 3H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.0$ (C-1), 132.8 (C-2), 52.9 (C-4), 35.2 (C-3).

Literaturbekannte Substanz, vgl. [159].

1-Methyl-5-(hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol:

Ausbeute: 0,171 g (1,51 mmol, 12 %) eines klaren Öls ($k = 0,87$; RT = 4,3 min).



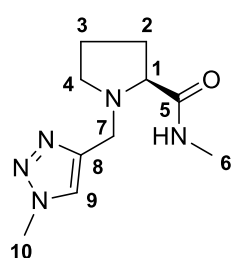
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.52$ (s, 1H, H-2), 4.71 (s, 2H, H-4), 4.13 (s, 3H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.9$ (C-1), 132.8 (C-2), 56.4 (C-4), 41.6 (C-3).

3.4.4.15 (S)-1-((1-Methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)prolin-N-methylamid **71**

0,176 g (1,56 mmol) des Triazols **70a** wurden in 20 ml THF gelöst und mit 0,062 g (1,56 mmol) NaH versehen. Der Ansatz wurde für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, danach auf 0 °C gekühlt und mit 0,12 ml (1,56 mmol) Mesylchlorid versehen. Es wurde für 2 Stunden bei 0 °C und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor 0,026 g (0,16 mmol) KI, 0,200 g (1,56 mmol) des Amins **66d** und 0,215 g (1,56 mmol) K_2CO_3 hinzugefügt wurden. Der Ansatz wurde für 24 Stunden rühren gelassen und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde zwischen CH_2Cl_2 (25 ml) und H_2O (10 ml) partitioniert und die wässrige Phase noch zweimal mit je 15 ml CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (0 -> 10 % MeOH in Aceton) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,139 g (0,623 mmol, 39 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 82-87 °C).



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (s, 1H, -CONH), 7.51 (s, 1H, H-9), 4.07 (s, 3H, H-10), 3.91 (q, $J = 13.7$ Hz, 2H, H-7), 3.33 (s, 1H, H-1), 3.19 (s, 1H, H-4), 2.73 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H, H-6), 2.61 (dd, $J = 16.4, 8.5$ Hz, 1H, H-4), 2.28 – 2.12 (m, 1H, H-2), 1.98 – 1.85 (m, 1H, H-2), 1.84 – 1.70 (m, 2H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.3$ (C-5), 143.9 (C-8), 123.8 (C-9), 66.6 (C-1), 54.1 (C-4), 49.1 (C-7), 36.8 (C-10), 30.7 (C-2), 25.9 (C-6), 24.1 (C-3).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}^{23}\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 246.1331; gefunden: 246.1340.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3343 (br), 3127 (w), 2949 (w), 2874 (w), 2821 (w), 1660 (s), 1529 (m), 1450 (w), 1408 (w), 1259 (w), 1157 (w), 1051 (m), 837 (w), 749 (w).

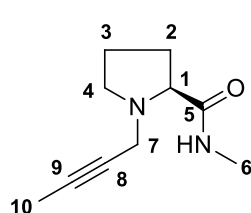
$[\alpha]_D = -52.9^\circ$ ($c = 0.55$, 20 °C).

$R_f = 0,13$ (100 % Aceton) KMnO_4 .

3.4.4.16 (*S*)-1-(But-2-ynyl)-prolin-*N*-methyamid **72**

Vorschrift abgeleitet von [155]: Zu einer Lösung von 0,20 g (1,56 mmol) des Amins **66d** in 10 ml Acetonitril wurden 0,14 ml (1,72 mmol) 1-Brom-2-butin sowie 0,24 g (1,74 mmol) K_2CO_3 zugefügt und der Ansatz wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand zwischen 50 ml CH_2Cl_2 und 20 ml dest. H_2O partitioniert und die wässrige Phase noch zweimal mit je 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch (0 → 50 % Aceton in EtOAc) aufgereinigt.

Ausbeute: 0,19 g (1,05 mmol, 67 %) eines weißen Feststoffs (**Smp.:** 112-119 °C).



1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 (s, 1H, -CONH), 3.45 – 3.25 (m, 3H, H-7/ H-1), 3.10 – 3.02 (m, 1H, H-4), 2.78 (d, J = 5.0 Hz, 3H, H-6), 2.66 (td, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H, H-4), 2.25 – 2.09 (m, 1H, H-2), 1.93 – 1.63 (m, 6H, H-2/H-3/H-10).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.8 (C-5), 80.8 (C-8), 73.9 (C-9), 65.3 (C-1), 53.2 (C-4), 43.0 (C-7), 31.1 (C-2), 25.9 (C-6), 24.4 (C-3), 3.5 (C-10).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{10}H_{17}N_2O$ $[M + H]^+$ 181.1341; gefunden: 181.1340.

IR ($\tilde{\nu}$ cm^{-1}) 3300 (m), 2926 (m), 2852 (w), 2821 (w), 1679 (m), 1654 (s), 1526 (m), 1479 (m), 1400 (m), 1365 (w), 1332 (w), 1251 (m), 1156 (m), 1108 (m), 1038 (w), 836 (m), 776 (m), 738 (m).

$[\alpha]_D$ = - 141.6° (c = 0.51, 20 °C).

R_f = 0,60 (100 % Aceton) $KMnO_4$.

4. Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolut	MS	Massenspektrometrie
Ac	Acyl	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
Alk	Alkyl	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
aq.	wässrig	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
Äq.	Äquivalent	NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
Ar	Aryl	NCI	National Cancer Institute
ATP	Adenosintriphosphat	NMR	nuclear magnetic resonance
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	<i>p</i>	<i>para</i>
Bn	Benzyl	PE	Petrolether
Bp	Siedepunkt	Ph	Phenyl
DC	Dünnschichtchromatographie	Piv	Pivaloyl
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	ppm	parts per million
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat	präp.	präparativ
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid	quant.	quantitativ
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	R	Substituent
DME	1,2-(Dimethoxy)-ethan	RaNi	Raney Nickel
DMF	Dimethylformamid	R _f	Retentionsfaktor
DMSO	Dimethylsulfoxid	RP	reversed phase
ESI	Elektronensprayionisation	rt	Raumtemperatur
Et	Ethyl	SG	Schutzgruppe
et al.	et alii	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
FT-IR	Fourier-Transform Infrarotspektrometrie	<i>tert</i>	tertiär
IC ₅₀	half maximal Inhibitory Concentration	TEA	Triethylamin
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl	TFA	Trifluoressigsäure
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid	THF	Tetrahydrofuran
MeCN	Acetonitril	Ts	Tosyl
MIC	Minimal Inhibitory Concentration	z. B.	zum Beispiel
MOM	Methoxymethyl	%wt	Gewichtsprozent
Ms	Mesyl	[α] _D	spezifischer Drehwert; D = Natrium D-Linie (λ = 589.3 nm)
		λ	Wellenlänge in nm

5. Literaturverzeichnis

- ¹ M. Ruhnke, *Pharm. Unserer Zeit*, **2003**, 32, 104-108.
- ² H. Hof, *Pharm. Unserer Zeit*, **2003**, 32, 96-103.
- ³ T. Anke, F. Oberwinkler, W. Steglich, G. Schramm, *J. Antibiot.*, **1977**, 30, 806-810.
- ⁴ T. Anke, G. Schramm, B. Schwalge, B. Steffan, W. Steglich, *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, 1616-1625.
- ⁵ D. W. Barlett, J. M. Clough, J. R. Godwin, A. A. Hall, M. Hamer, B. Parr-Dobrzanski, *Pest Manag. Sci.*, **2002**, 58, 649-662.
- ⁶ P. Kraiczy, U. Haase, S. Gencic, S. Flindt, T. Anke, U. Brandt, C. von Jagow, *Eur. J. Biochem.*, **1996**, 235, 54-63.
- ⁷ H. Sauter, W. Steglich, T. Anke, *Angew. Chem.*, **1999**, 111, 1416-1438.
- ⁸ B. De Kruijff, W. J. Gerritsen, A. Oerlemans, R. A. Demel, L. L. M. van Deenen, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1974**, 339, 30-43.
- ⁹ J. Bolard, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1986**, 864, 257-304.
- ¹⁰ H.-P. Lipp, *Pharm. Unserer Zeit*, **2003**, 32, 144-152.
- ¹¹ J. D. Nosanchuk, *Recent Pat. Anti-Inf.*, **2006**, 1, 75-84.
- ¹² <http://xmedia.bayercropscience.de/pdf/2010011406073847907487.PDF>, aufgerufen am 14.01.2010.
- ¹³ D. Lamb, D. Kelly, S. Kelly, *Drug Resistance Updates*, **1999**, 2, 390-402.
- ¹⁴ F. Bracher, *Pharm. Unserer Zeit*, **2003**, 32, 118-123.
- ¹⁵ A. Lupetti, R. Danesi, M. Campa, M. D. Tacca, S. Kelly, *Trends Mol. Med.*, **2002**, 8, 76-81.
- ¹⁶ J. B. Anderson, *Nat. Rev. Microbiol.*, **2005**, 3, 547-556.
- ¹⁷ J. Morschhäuser, *Pharm. Unserer Zeit*, **2003**, 32, 124-128.
- ¹⁸ P. F. Watson, M. E. Rose, S. W. Ellis, H. England, S. L. Kelly, *Biophys. Res. Commun.*, **1989**, 164, 1170-1175.
- ¹⁹ D. Fernandez-Ortuno, J. A. Tores, A. de Vicente, A. Perez-Garcia, *Int. Microbiol.*, **2008**, 11, 1-9.
- ²⁰ Y. Kato, H. Koshino, J. Uzawa, K. Anzai, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **1996**, 60, 2081-2083.
- ²¹ A. Visconti, M. Solfrizzo, *J. Agric. Food Chem.*, **1994**, 42, 195-199.
- ²² J. M. Rieder, J. Lepschy, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 2375-2376.
- ²³ R. Uchida, R. Imasato, Y. Yamaguchi, R. Masuma, K. Shiomi, H. Tomoda, S. Omura, *J. Antibiot.*, **2005**, 58, 804-809.
- ²⁴ U. Höller, A. D. Wright, G. F. Matthee, G. M. König, S. Dreager, H.-J. Aust, B. Schulz, *Mycol. Res.*, **2000**, 104, 1354-1365.
- ²⁵ S. P. Putri, K. Ishido, H. Kinoshita, S. Kitani, F. Ihara, Y. Sakihama, Y. Igarashi, T. Nihira, *J. Biosci. Bioeng.*, **2014**, 117, 557-562.
- ²⁶ A. Visconti, M. Solfrizzo, *Food Addit. Contam.*, **1995**, 12, 515-519.
- ²⁷ M. Solfrizzo, A. Visconti, *Toxic. In Vitro*, **1994**, 8, 461-465.
- ²⁸ R. Siegfried, *Pl. Fds. Hum. Nutr.*, **1979**, 28, 281-285.
- ²⁹ K. Ura, T. Kai, S. Sakata, T. Iguchi, K. Arizono, *Journal of Health Science*, **2002**, 48, 583-586.

- ³⁰ <https://www.atcc.org/ATCCAdvancedCatalogSearch/ProductDetails/tabid/452/Default.aspx?ATCCNum=TIB-152&Template=cellBiology#112530> , Aufgerufen am 09.01.2009.
- ³¹ Y. Koizumi, M. Arai, H. Tomoda, S. Omura, *J. Antibiot.*, **2004**, *57*, 415-420.
- ³² V. A. J. Smits, R.H. Medema, *Biochimica et Biophysica Acta*, **2001**, *1519*, 1-12.
- ³³ D. L. Sackett, J. K. Varma, *Biochemistry*, **1993**, *32*, 13560-13565.
- ³⁴ G. J. Todardo, H. Green, *J. Cell Biol.*, **1963**, *17*, 299-313.
- ³⁵ R. Benhida, R. Lezama, J.-L. Fourrey, *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 5963-5964.
- ³⁶ R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322.
- ³⁷ Y. He, Y. Chen, H. Du, L. A. Schmid, C. J. Lovely, *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 5529-5532.
- ³⁸ W. Qian, F. Liu, T. R. Burke Jr., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 8885-8890.
- ³⁹ **a)** T. Wendler, C. Schütt, C. Näther, R. Herges, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 3284-3287. **b)** B. Delest, P. Nshimyumukiza, O. Fasbender, B. Tinant, J. Marchand-Brynaert, F. Darro, R. Robiette, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 6816-6823.
- ⁴⁰ **a)** E. Van Den Berge, R. Robiette, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 12220-12223. **b)** P. Nshimyumukiza, E. Van Den Berge, B. Delest, T. Mijatovic, R. Kiss, J. Marchand-Brynaert, R. Robiette, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4515-4520.
- ⁴¹ L. A. Reiter, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2714-2726.
- ⁴² A. Horvath, *Synthesis*, **1995**, 1183-1189.
- ⁴³ Für perbromierte Imidazole siehe: **a)** B. H. Lipshutz, W. Hagen, *Tetrahedron Letters*, **1992**, *33*, 5865-5868. **b)** B. Iddon, N. Khan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1453-1455. **c)** G. Shapiro, B. Gomez-Lor, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5524-5526 **d)** T. Choshi, A. Tonari, H. Yoshioka, K. Harada, E. Sugino, S. Hibino, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7952-7954.
- ⁴⁴ Für periodierte Imidazole siehe: **a)** D. S. Carver, S. D. Lindell, E. A. Saville-Stones, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14481-14496. **b)** M. P. Groziak, L. Wie, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3776-3780 **c)** M. P. Groziak, L. Wie, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4296-4300. **d)** C. Montagne, G. Fournet, B. Joseph, *Synthesis*, **2005**, *1*, 136-146.
- ⁴⁵ Für 4,5-diiodierte Imidazole siehe: **a)** J. Das, P. B. Koswatta, J. D. Jones, M. Yousufuddin, C. J. Lovely, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 6210-6213. **b)**
- ⁴⁶ F. Bellina, R. Rossi, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 1223-1276.
- ⁴⁷ F. Bellina, S. Cauteruccio, A. Di Fiore, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 5436-5445.
- ⁴⁸ Siehe auch: F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 3997-4005.
- ⁴⁹ **a)** F. Bellina, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1379-1382. **b)** F. Bellina, S. Cauteruccio, L. Mannina, R. Rossi, S. Viel, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 693-703. **c)** S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 467-473.
- ⁵⁰ D. Przybyla, *Diplomarbeit*, Mainz **2010**.
- ⁵¹ N. Xi, S. Xu, Y. Cheng, A. S. Tasker, R. W. Hungate, P. J. Reider, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 7315-7319.
- ⁵² W. Marckwald, *Chem. Ber.*, **1892**, *25*, 2354-2373.
- ⁵³ Á. Pintér, G. Haberhauer, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2375-2387.
- ⁵⁴ Á. Pintér, G. Haberhauer, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2217-2225.
- ⁵⁵ L. Claisen, O. Lowman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1887**, *20*, 651-654.
- ⁵⁶ J. M. Dener, L.-H. Zhang, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1159-1166.

- ⁵⁷ D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1737-1739.
- ⁵⁸ P. Barbier, *Compt. Rend.*, **1899**, *128*, 110-111.
- ⁵⁹ J. M. Williams, R. B. Jobson, N. Yasuda, G. Marchesini, U.-H. Dolling, E. J. Grabowski, *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 5461-5464.
- ⁶⁰ E. J. Corey, N. Raju, *Tetrahedron Letters*, **1983**, *24*, 5571-5574.
- ⁶¹ B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.*, **1978**, *90*, 556-557.
- ⁶² Y.-G. Suh, J.-K. Jung, S.-Y. Seo, K.-H. Min, D.-Y. Shin, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4127-4137.
- ⁶³ A. G. Zhdanko, V. G. Nenajdenko, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 884-887.
- ⁶⁴ Y.-G. Suh, S.-Y. Seo, J.-K. Jung, O.-H. Parka, R.-O. Jeon, *Tetrahedron Letters*, **2001**, *42*, 1691-1694.
- ⁶⁵ G. B. Spero, A. V. McIntosh Jr., R. H. Levin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 1907-1910.
- ⁶⁶ M. M. Fraser, R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 226-228.
- ⁶⁷ a) S. Grivas, E. Ronne, *Acta Chem. Scand.*, **1995**, *49*, 225-229. b) J. G. Schantl, I. M. Lagoja, *Heterocycles*, **1998**, *48*, 929-938.
- ⁶⁸ L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 61-63.
- ⁶⁹ T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 121-161.
- ⁷⁰ L. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. New York, **1967**, S. 4.
- ⁷¹ J. Ackrell, J. M. Muchowski, E. Galeazzi, A. Guzman, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3374-3376.
- ⁷² T. Misaki, R. Nagase, K. Matsumoto, Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 2854-2855.
- ⁷³ W. K. C. Park, M. Auer, H. Jaksche, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10150-10155.
- ⁷⁴ K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X.-Y. Xiao, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3558-3575.
- ⁷⁵ Y. Li, G. Manickam, A. Ghoshal, P. Subramaniam, *Synthetic Communications*, **2006**, *36*, 925-928.
- ⁷⁶ S. Hanessian, T. J. Liak, B. Vanasse, *Synthesis*, **1981**, *5*, 396-397.
- ⁷⁷ A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4194-4196.
- ⁷⁸ J. Kuroyanagi, K. Kanai, Y. Sugimoto, T. Fujisawa, C. T. Suzuki, K. Kawakami, M. T. Morita, *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 5845-5854.
- ⁷⁹ S. Ram, L. D. Spicer, *Tetrahedron Letters*, **1987**, *28*, 515-516.
- ⁸⁰ S. C. Zimmerman, K. D. Cramer, A. A. Galan, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1256-1264.
- ⁸¹ A. J. Birch, *J. Chem. Soc.*, **1944**, 430-436.
- ⁸² P. S. Kulkarni, L. C. Branco, J. G. Crespo, M. C. Nunes, A. Raymundo, C. A. M. Afonso, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8478-8488.
- ⁸³ J. P. Collman, M. Zhong, S. Costanzo, C. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8252-8256.
- ⁸⁴ L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1967**, Vol. 1, S. 729.
- ⁸⁵ C. C. Kofink, P. Knochel, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4121-4124.
- ⁸⁶ S. A. Snyder, D. S. Treitler, *Org. Synth.*, **2011**, *88*, 54-69.

- ⁸⁷ Für Beispiele von direkten Substitutionsreaktionen siehe: **a)** K. Surendra, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 13928-13929. **b)** Y. Takashima, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5920-5926.
- ⁸⁸ Y. Takashima, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 5920-5926.
- ⁸⁹ Für Anwendungsbeispiele siehe: **a)** Y. Kiyotsuka, H. P. Acharya, Y. Katayama, T. Hyodo, Y. Kobayashi, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1719-1722. **b)** Y. Kiyotsuka, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7489-7495. **c)** Y. Kaneko, Y. Kiyotsuka, H. P. Acharya, Y. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 5482-5484. **d)** Y. Kiyotsuka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 676-684. **e)** C. Feng, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 3755-3766. **f)** C. Feng, Y. Kaneko, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 4629-4632. **g)** Y. Kobayashi, C. Feng, A. Ikoma, N. Ogawa, T. Hirotsu, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 760-763.
- ⁹⁰ **a)** J. L. Stymiest, G. Dutheuil, A. Mahmood, V. K. Aggarwal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 7491-7494. **b)** M. P. Webster, B. M. Partridge, V. K. Aggarwal, *Org. Synth.*, **2011**, *88*, 247-259. **c)** T. G. Elford, S. Nave, R. P. Sonawane, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 16798-16801. Siehe auch: G. Besong, K. Jarowicki, P. J. Kocienski, E. Sliwinski, F. T. Boyle, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2193-2207.
- ⁹¹ **a)** M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis*, **1971**, *6*, 303-305. **b)** G. Fouquet, M. Schlosser, *Angew. Chem.*, **1974**, *81*, 50-51.
- ⁹² **a)** B. Iddon, *Heterocycles*, **1984**, *23*, 417-443. **b)** B. Iddon, R. I. Ngochindo, *Heterocycles*, **1994**, *38*, 2487-2568.
- ⁹³ **a)** J. F. King, T. M.-L. Lee, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 362-372. **b)** D. R. Williams, J. W. Benbow, J. G. McNutt, E. E. Allen, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 833-843. **c)** S. Alibert, C. Santelli-Rouvier, M. Castaing, M. Berthelot, G. Spengler, J. Molnar, J. Barbe, *Eur. J. Med. Chem.*, **2003**, *38*, 253-263.
- ⁹⁴ **a)** S. Hanessian, J.-M. Vatele, *Tetrahedron Letters*, **1981**, *22*, 3579-3582. **b)** J.-M. Vatele, S. Hanessian, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10557-10568. **c)** Q. Zhou, X. Chen, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 3513-3516.
- ⁹⁵ Y.-J. Shi, L. F. Frey, D. M. Tschaen, T. R. Verhoeven, *Synthetic Communications*, **1993**, *23*, 2623-2630.
- ⁹⁶ M. Treu, U. Jordis, *Molecules*, **2002**, *7*, 374-381.
- ⁹⁷ P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kocienski, A. Morley, *Synlett*, **1998**, *1*, 26-28.
- ⁹⁸ P. J. Kocienski, A. Bell, P. R. Blakemore, *Synlett*, **2000**, *3*, 365-366.
- ⁹⁹ R. Wong, S. J. Dolman, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 3969-3971.
- ¹⁰⁰ H. Quast, L. Bieber, *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 3253-3272.
- ¹⁰¹ O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2380-2382.
- ¹⁰² **a)** A. G. Chittiboyina, C. R. Reddy, E. B. Watkins, M. A. Avery, *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 1869-1872. **b)** E. Assen, B. Kantchev, G.-R. Peh, C. Zhang, J. Y. Ying, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3949-3952. **c)** G.-R. Peh, E. Assen, B. Kantchev, C. Zhang, J. Y. Ying, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 2110-2119. **d)** S.-M. T. Toguem, P. Langer, *Synlett*, **2010**, *12*, 1779-1782.
- ¹⁰³ **a)** T. H. Graham, W. Liu, D.-M. Shen, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6232-6235. **b)** T. Matsumura, T. Niwa, M. Nakada, *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 4313-4316.
- ¹⁰⁴ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210-216.
- ¹⁰⁵ A. K. Croft, M. K. Foley, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1594-1600.
- ¹⁰⁶ T. Maeda, K. Makino, M. Iwasaki, Y. Hamada, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 11954-11962.
- ¹⁰⁷ **a)** J. F. Dellaria Jr., B. D. Santarsieros, *Tetrahedron Letters*, **1988**, *29*, 6079-6082. **b)** J. F. Dellaria Jr., B. D. Santarsiero, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3916-3926.
- ¹⁰⁸ **Patent:** US005494925A 1996-02-27, Seite: 10, **Application Number:** 348,421

- ¹⁰⁹ T. Q. Dinh, X. Du, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6606-6616.
- ¹¹⁰ H. S. Tae, J. Hines, A. R. Schneekloth, C. M. Crews, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 1708-1713.
- ¹¹¹ M. Abarbri, J.-L. Parrain, J.-C. Cintrat, A. Duchêne, *Synthesis*, **1996**, *1*, 82-86.
- ¹¹² D. B. Pattison, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3455-3456.
- ¹¹³ C. Adriano, N. Dario, R. Renzo, *Gazzetta Chimica Italiana*, **1987**, *117*, 481-490.
- ¹¹⁴ Organikum, Wiley-VCH, 22. Aufl., **2004**, S. 647.
- ¹¹⁵ Z-Anomer: E. Piers, T. Wong, P. D. Coish, C. Rogers, *Can. J. Chem.*, **1994**, *72*, 1816-1819.
- ¹¹⁶ E-Anomer: A. S. Batsanov, J. P. Knowles, A. Whiting, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2525-2532.
- ¹¹⁷ E. Piers, J. Renaud, S. J. Rettig, *Synthesis*, **1998**, *S1*, 590-602.
- ¹¹⁸ Z-Anomer: D. Beruben, I. Marek, J. F. Normant, N. Platzer, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2488-2501.
- ¹¹⁹ E-Anomer: M. Lai, D. Li, E. Oh, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1619-1628.
- ¹²⁰ Y. Araki, T. Konoike, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5299-5309.
- ¹²¹ Z-Anomer: B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. Mac Pherson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4255-4267.
- ¹²² E-Anomer: J. A. John, M. Tour, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15515-15534.
- ¹²³ A. Nudelman, Y. Bechorl, E. Falb, B. Fischerl, B. A. Wexler, A. Nudelman, *Synthetic Communications*, **1998**, *28*, 471-474.
- ¹²⁴ T. O. Norris, R. L. McKee, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1056-1056.
- ¹²⁵ T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 121-161.
- ¹²⁶ F. J. Dekker, M. Ghizzoni, N. van der Meer, R. Wisastra, H. J. Haisma, *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 460-466.
- ¹²⁷ J. Zhang, X. Li, Y. Jiang, J. Feng, X. Li, Y. Zhang, W. Xu, *Bioorg. Med. Chem.*, **2014**, *22*, 3055-3064.
- ¹²⁸ **Patent:** EP 1 422 220 A1, Seite 5, **Application number:** 02356235.8
- ¹²⁹ W. K. C. Park, M. Auer, H. Jaksche, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10150-10155.
- ¹³⁰ L. Panella, A. M. Aleixandre, G. J. Kruidhof, J. Robertus, B. L. Feringa, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2026-2036.
- ¹³¹ J. Ackrell, J. M. Muchowski, E. Galeazzi, A. Guzman, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3374-3376.
- ¹³² J. Mulzer, L. Kattner, A. R. Strecker, C. Schröder, J. Buschmann, C. Lehmann, P. Luger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4218-4229.
- ¹³³ U. Nubbemeyer, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3773-3780.
- ¹³⁴ I. Kadota, H. Takamura, K. Sato, A. Ohno, K. Matsuda, M. Satake, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11893-11899.
- ¹³⁵ A. Shafiee, N. Rastkary, M. Jorjani, B. Shafaghi, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2002**, *2*, 69-76.
- ¹³⁶ Y. Kiyotsuka, H. P. Acharya, Y. Katayama, T. Hyodo, Y. Kobayashi, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1719-1722.
- ¹³⁷ C. Hamdouchi, J. de Blas, M. del Prado, J. Gruber, B. A. Heinz, L. Vance, *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 50-59.
- ¹³⁸ D. J. Schauer, P. Helquist, *Synthesis*, **2006**, *21*, 3654-3660.

- ¹³⁹ R. M. Keenan, J. Weinstock, J. A. Finkelstein, R. G. Franz, D. E. Gaitanopoulos, G. R. Girard, D. T. Hill, T. M. Morgan, J. M. Samanen, J. Hempel, D. S. Eggleaton, N. Aiyar, E. Griffin, E. H. Ohlstein, E. J. Stack, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 3858-3872.
- ¹⁴⁰ M. R. Bhandari, R. Sivappa, C. J. Lovely, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1535-1538.
- ¹⁴¹ J. J. Lee, L.-F. Huang, K. Zaw, L. Bauer, *J. Heterocyclic Chem.*, **1998**, *35*, 81-89.
- ¹⁴² M. P. Hay, W. R. Wilson, W. A. Denny, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 645-657.
- ¹⁴³ B. D. Palmer, W. A. Denny, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 95-99.
- ¹⁴⁴ M. Ohba, T. Mukaihira, T. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.*, **1994**, *42*, 1784-1790.
- ¹⁴⁵ T. Choshi, A. Tonari, H. Yoshioka, K. Harada, E. Sugino, S. Hibino, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7952-7954.
- ¹⁴⁶ L. Zhu, C. Ni, Y. Zhao, J. Hu, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5089-5100.
- ¹⁴⁷ R. P. van Summeren, D. B. Moody, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 4546-4547.
- ¹⁴⁸ C. Jasper, R. Wittenberg, M. Quitschalle, J. Jakupovic, A. Kirschning, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 479-482.
- ¹⁴⁹ A. Cwiklick, K. Rehse, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2004**, *337*, 156-163.
- ¹⁵⁰ F. Kloss, U. Köhn, B. O. Jahn, M. D. Hager, H. Görls, U. S. Schubert, *Chem. Asian J.*, **2011**, *6*, 2816-2824.
- ¹⁵¹ P. Huy, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 216-219.
- ¹⁵² S. V. Pansare, K. Pandya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9624-9625.
- ¹⁵³ A. L. Fuentes de Arriba, L. Simon, C. Raposo, V. Alcazar, J. R. Moran, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4841-4845.
- ¹⁵⁴ W. J. Moree, L. C. van Gent, G. A. van der Marel, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1133-1150.
- ¹⁵⁵ P. Selig, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3509-3525.
- ¹⁵⁶ E. Hao, Z. Wang, L. Jiao, S. Wang, *Dalton Trans.*, **2010**, *39*, 2660-2666.
- ¹⁵⁷ Patent: **US2010/035883 (A1) 2010-02-11, Seite 79**, Application number: **US20090510096 20090727**
- ¹⁵⁸ F. Sternfeld, R. W. Carling, R. A. Jelley, T. Ladduwahetty, K. J. Merchant, K. W. Moore, A. J. Reeve, L. J. Street, D. O'Connor, B. Sohal, J. R. Atack, S. Cook, G. Seabrook, K. Wafford, F. D. Tattersall, N. Collinson, G. R. Dawson, J. L. Castro, A. M. MacLeod, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 2176-2179.
- ¹⁵⁹ Patent: WO 2007/071900 A1 2007-06-28, Seite 111, Application number: PCT/GB2006/004334