

STICKSTOFFHETEROCYCLEN IN DER ORGANISCHEN SYNTHESE



FORMALE TOTALSYNTHESE VON CYCLOCLAVIN

EINTOPFSYNTHESE VON PYRROL-2-CARBOXYLATEN

MODULARE SYNTHESE UNSYMMETRISCH-SUBSTITUIERTER
BODIPY-FARBSTOFFE

Dissertation zur Erlangung des Grades

„DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN“

Im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der

Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

von

Natalie Netz

geboren in Wiesbaden

Mainz, Februar 2017

Datum der mündlichen Prüfung: 06. April 2017

Dekan: Prof. Dr. [REDACTED]

1. Berichterstatter: Prof. Dr. TILL OPATZ

2. Berichterstatter: Prof. Dr. [REDACTED]

„Wissenschaft: Es ist nicht ihr Ziel, der unendlichen Weisheit eine Tür zu öffnen, sondern eine Grenze zu setzen dem unendlichen Irrtum.“

von Bertholt BRECHT

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2012 und Januar 2017 am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. Till OPATZ angefertigt.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| <i>Inhaltsverzeichnis</i> | <i>i</i> |
| <i>Bemerkungen</i> | <i>iii</i> |
| <i>Abkürzungsverzeichnis</i> | <i>v</i> |
| 1. Stickstoffheterocyclen | 1 |
| 2. Formale Totalsynthese von Cycloclavin | 3 |
| 2.1 ALKALOIDE | 3 |
| 2.1.1 Ergotalkaloide | 4 |
| 2.1.2 Cycloclavin | 11 |
| 2.2 ZIELSETZUNG | 19 |
| 2.3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION | 21 |
| 2.3.1 Synthesen ausgehend von UHLE's Keton | 21 |
| 2.3.2 Konvergente Synthese | 33 |
| 2.4 ZUSAMMENFASSUNG | 65 |
| 3. Eintopfsynthese von Pyrrol-2-carboxylaten | 71 |
| 3.1 PYRROLE | 71 |
| 3.1.1. Pyrrol-2-carboxylate | 75 |
| 3.2 ZIELSETZUNG | 79 |
| 3.3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION | 81 |
| 3.3.1 Synthese von Chalconen | 81 |
| 3.3.2 Synthese von 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylaten | 83 |
| 3.3.3 Synthesen weiterer Pyrrolderivate | 92 |
| 3.4 ZUSAMMENFASSUNG | 95 |
| 4. Synthese von unsymmetrisch substituierten BODIPY-Farbstoffen | 97 |
| 4.1 BODIPY-FARBSTOFFE | 97 |
| 4.1.1 Synthesen von BODIPY-Farbstoffen | 100 |
| 4.1.2 Funktionalisierungen von BODIPY-Farbstoffen | 103 |
| 4.2 ZIELSETZUNG | 107 |
| 4.3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION | 109 |

| | | |
|-------------------|--|------------|
| 4.3.1 | Synthese 2,4-disubstituierter 1 <i>H</i> -Pyrrole | 109 |
| 4.3.2 | Synthese von Pyrrol-2-carbaldehyden und –ketonen (aus Pyrrol-2-carboxylaten) | 113 |
| 4.3.3 | Synthese von Pyrrol-2-carbaldehyden und –ketonen (aus Pyrrol-2-carbonitrilen) | 120 |
| 4.3.4 | Synthese von BODIPY-Farbstoffen | 125 |
| 4.4 | ZUSAMMENFASSUNG | 133 |
| 5. | Experimenteller Teil | 137 |
| 5.1 | ALLGEMEINE METHODEN UND MESSGERÄTE | 137 |
| 5.2 | SYNTHESEVORSCHRIFTEN ZU TEIL 2 | 141 |
| 5.2.1 | Synthesevorschriften zu Kapitel 2.3.1 | 141 |
| 5.2.2 | Synthesevorschriften zu Kapitel 2.3.2 | 158 |
| 5.3 | SYNTHESEVORSCHRIFTEN ZU TEIL 3 | 189 |
| 5.3.1 | Synthese von Chalconen | 189 |
| 5.3.2 | Synthese 3,5-disubstituierter 3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyrrol-2-carboxylate | 199 |
| 5.3.3 | Synthese 3,5-disubstituierter 1 <i>H</i> -Pyrrol-2-carboxylate | 204 |
| 5.3.4 | Synthesen zu Kapitel 4.3.4 | 223 |
| 5.4 | SYNTHESEVORSCHRIFTEN ZU TEIL 4 | 227 |
| 5.4.1 | Synthese 2,4-disubstituierter 1 <i>H</i> -Pyrrole | 227 |
| 5.4.2 | Synthese 3,5-disubstituierter <i>N</i> -Methoxy- <i>N</i> -methyl-1 <i>H</i> -pyrrol-2-carboxamide | 239 |
| 5.4.3 | Synthese 3,5-disubstituierter 1 <i>H</i> -Pyrrol-2-carbonitrile | 246 |
| 5.4.4 | Synthese 3,5-disubstituierter 1 <i>H</i> -Pyrrol-2-carbaldehyde | 255 |
| 5.4.5 | Synthese 3,5-disubstituierter 2-Acyl-1 <i>H</i> -pyrrole | 269 |
| 5.4.6 | Synthese von BODIPY-Farbstoffen | 277 |
| 5.4.7 | Funktionalisierung von halogenierten BODIPY-Farbstoffen | 303 |
| 6. | Literaturverzeichnis | 307 |
| 7. | Spektrenanhang | 323 |
| 7.1 | SPEKTREN ZU KAPITEL 5.2 | 323 |
| 7.2 | SPEKTREN ZU KAPITEL 5.3 | 346 |
| 7.3 | SPEKTREN ZU KAPITEL 5.4 | 360 |
| <i>Erklärung</i> | <i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i> | |
| <i>Lebenslauf</i> | | 401 |
| <i>Danksagung</i> | <i>Fehler! Textmarke nicht definiert.</i> | |

Bemerkungen

Beiträge anderer Personen

Kapitel 3: Der Großteil der Chalone (Kap. 5.3.1) sowie der 3,5-disubstituierten 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-carboxylate (Kap. 5.3.2) und 3,5-disubstituierten 1*H*-Pyrrol-2-carboxylate (Kap. 5.3.3) wurde von Lisa Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit zu dem Thema „Eintopfreaktion zur Synthese von Pyrrol-2-carbonsäureestern“ synthetisiert. Ebenfalls einen Beitrag zu diesem Themenkomplex leistete Dorota FERENC. Aufgrund der gemeinschaftlichen Bearbeitung des Syntheseprojekts wird im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse auch auf Arbeiten von Dennis IMBRI, Annika KRETZSCHMANN, Murat KÜCÜKDULSI und Philipp JUNG verwiesen.

Kapitel 4: Im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hat Carlos DÍEZ POZA einen wesentlichen Teil zu den Synthesen der 3,5-disubstituierten 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitrile (Kap. 5.4.1), sowie der 3,5-disubstituierten 1*H*-Pyrrol-2-carbonitrile (Kap. 5.4.3) beigetragen. Von Danka KOWALCZYK wurden einige Synthesen im Rahmen der Bereitstellung halogenerter Pyrrol-2-carbaldehyde durchgeführt.

Teile dieser Arbeit sind bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht worden:

Netz, N.; Opatz, T. A Modular Formal Total Synthesis of (±)-Cycloclavine. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1723-1730.

Imbri, D.; Netz, N.; Kucukdisli, M.; Kammer, L.M.; Jung, P.; Kretzschmann, A.; Opatz, T. One-Pot Synthesis of Pyrrole-2-carboxylates and -carboxamides via an Electrocyclization/Oxidation Sequence. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11750-11758.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|--|
| Å | Ångstrøm |
| abs. | absolut |
| Ac | Acetyl- |
| B | Base |
| ber. | berechnet |
| Boc | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl- |
| br | breit |
| brsm | based on recovered starting material |
| Bu | Butyl- |
| ⁿ BuLi | <i>n</i> -Butyllithium |
| ^t BuLi | <i>tert</i> -Butyllithium |
| Bz | Benzoyl- |
| COSY | Correlated Spectroscopy |
| δ | chemische Verschiebung |
| d | Dublett |
| DBU | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| DCM | Dichlormethan |
| DIBAL | Diisobutylaluminiumhydrid |
| DIPEA | Diisopropylethylamin |
| DMAP | <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin |
| DMF | <i>N,N</i> -Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| dr | diastereomeric ratio |
| DTBED | <i>N,N'</i> -Di- <i>tert</i> -butylethylendiamin |
| ε | molarer dekadischer Extinktionskoeffizient |

| | |
|-----------------|--|
| Eas | ergot alkaloid synthesis |
| equiv. | Äquivalente |
| <i>ee</i> | enantiomeric excess |
| ESI-MS | Electrospray Ionization Mass Spectrometry |
| <i>et al.</i> | et alii |
| Et | Ethyl- |
| FD-MS | Field-Desorption- Mass Spectrometry |
| g | Gramm |
| gef. | gefunden |
| ges. | gesättigt |
| ggf. | gegebenenfalls |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| HPLC-MS | High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry |
| HSQC | Heteronuclear Single-Quantum Coherence |
| ⁱ Pr | <i>iso</i> -Propyl |
| IR | Infrarotspektroskopie |
| <i>J</i> | Kopplungskonstante |
| kat. | katalytisch |
| Kat. | Katalysator |
| Kap. | Kapitel |
| konz. | konzentriert |
| L | Liter |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LiHMDS | Lithium-bis(trimethylsilyl)amid |
| μW | Mikrowellenstrahlung |
| m | Multipllett |
| <i>m</i> | meta |
| M | Molare Masse |
| M | Molarität |

| | |
|-----------------|--|
| Me | Methyl- |
| min | Minute |
| mol | Mol |
| mol% | Molprozent |
| MOM | Methoxymethyl- |
| NaHMDS | Natrium-bis(trimethylsilyl)amid |
| N | Normalität |
| ⁿ Bu | <i>n</i> -Butyl- |
| NK-Zellen | natürliche Killerzellen |
| NMR | Nuclear Magnetic Resonance |
| <i>o</i> | ortho |
| <i>p</i> | para |
| Pd/C | Palladium auf Aktivkohle |
| Ph | Phenyl- |
| Piv | Pivaloyl- |
| PMB | <i>para</i> -Methoxybenzyl- |
| ppm | parts per million |
| PTK | Phasentransferkatalysator, Phasentransferkatalyse |
| <i>p</i> TSA | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure |
| Py | Pyridin |
| PyBOP | Benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinphosphonium-hexafluorophosphat |
| q | Quartett |
| quant. | quantitativ |
| quin. | Quintett |
| R | Rest |
| RCM | ring-closing metathesis |
| Ref | Referenz |
| R _f | ratio of fronts |
| RT | Raumtemperatur |

| | |
|-----------------|----------------------------------|
| s | Singulett |
| sept. | Septett |
| t | Triplett |
| TBAF | Tetrabutylammoniumfluorid |
| TBDMS/TBS | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl- |
| ^t Bu | <i>tert</i> -Butyl- |
| TEA | Triethylamin |
| <i>tert.</i> | Tertiär |
| TES | Triethylsilyl- |
| Tf | Triflat |
| TFA | Trifluoressigsäure |
| TFAA | Trifluoressigsäureanhydrid |
| THF | Tetrahydrofuran |
| THP | 2-Tetrahydropyranyl- |
| TIPS | Triisopropylsilyl |
| TMS | Trimethylsilyl- |
| Ts | <i>p</i> -Toluolsulfonyl- |
| US | Ultraschall |
| UV | ultraviolett |
| ÜM | Übergangsmetall |

1. Stickstoffheterocyclen

Der Begriff Stickstoffheterocyclen bezeichnet cyclische, Stickstoff enthaltende chemische Kohlenstoffverbindungen. Stickstoffheterocyclen sind allgegenwärtig und spielen in der Natur bzw. im Metabolismus der Lebewesen eine existentielle Rolle, denn sie besitzen zahlreiche wichtige biologische Funktionen. So stellen sie für unseren Stoffwechsel elementare Bausteine dar, z. B. als DNA-Basen, Coenzyme und prosthetische Gruppen von Enzymen (Abbildung 1, A und B). Auch die natürlichen Aminosäuren Prolin, Histidin und Tryptophan besitzen Stickstoffheterocyclen (C).

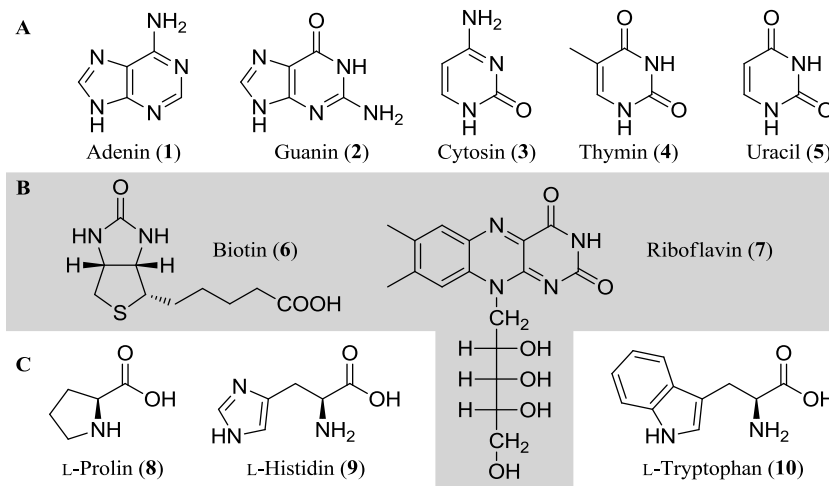


Abbildung 1. A) DNA Basen: Adenin, Guanin, Cytosin, Thymin und Uracil (v. l.). B) Biotin und Riboflavin. C) Aminosäuren: Prolin, Histidin und Tryptophan.

Weiterhin kommt den *N*-Heterocyclen eine wichtige Rolle im Sekundärstoffwechsel zahlreicher Organismen zu: Sie sind wesentliche Strukturmerkmale der Substanzklasse der Alkaloide (s. Kap. 2.1). Diese besitzen zahllose diverse Bioaktivitäten, die dem produzierenden Organismus in der Regel als Schutz vor Fraßfeinden dienen.

Daher ist es nicht verwunderlich, dass ein Großteil der zugelassenen Arzneistoffe Stickstoffheterocyclen als Strukturelement besitzen.¹ So befinden sich unter den umsatzstärksten pharmazeutischen Wirkstoffen des Jahres 2015,² neben einer Vielzahl monoklonaler Antikörper, hauptsächlich Verbindungen mit *N*-heterocyclischen Strukturelementen. Darunter befindet sich der Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitor Sitagliptin (**11**, s. Abbildung 2), welcher zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wird. Weitere Beispiele sind das Neuroleptikum Aripiprazol (**12**) und der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor Rosuvastatin (**13**), welcher als Cholesterinsenker zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen verwendet wird.

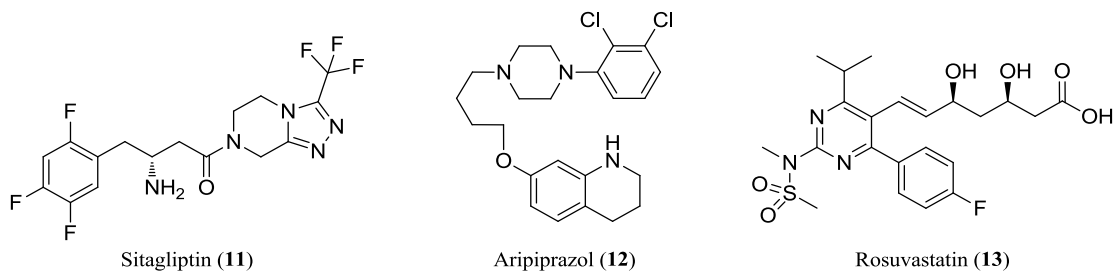


Abbildung 2. *N*-Heterocyclische Verbindungen unter den umsatzstärksten pharmazeutischen Wirkstoffen des Jahres 2015.

In der Chemie spielen *N*-Heterocyclen nicht nur als Strukturmerkmale pharmazeutischer Wirkstoffe eine Rolle, sondern auch als Basen, Lösungsmittel, Liganden für Übergangsmetalle, Auxiliare für stereoselektive Synthesen u. v. m. und sind aufgrund ihres häufigen Vorkommens in Naturstoffen auch für totalsynthetisch arbeitende Chemiker von hohem Interesse.

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst der totalsynthetische Zugang zum Ergolinalkaloid Cycloclavin (**14**) – als Vertreter der *N*-Heterocyclen – beschrieben (Kap. 2). Als Strukturelement findet sich hier neben dem heteroaromatischen Indol (**15**) mit dem Pyrrolidin (**16**) auch ein gesättigter Stickstoffheterocyclus.

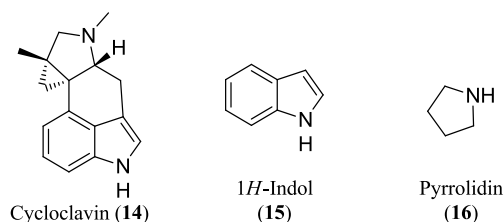


Abbildung 3. Das Ergolinalkaloid Cycloclavin (**14**), 1*H*-Indol (**15**) und Pyrrolidin (**16**).

Die danach folgenden Kapitel beschäftigen sich mit der Synthese und Umwandlung von funktionalisierten Pyrrolen. Dies beinhaltet im Speziellen zunächst die Eintopfsynthese von Pyrrol-2-carboxylaten ausgehend von Chalconen und Glycinestern (Kap. 3). Diese werden im Weiteren durch die Manipulation der funktionellen Gruppe für die Synthese von unsymmetrisch-substituierten BODIPY-basierten Fluoreszenzfarbstoffen eingesetzt (Kap. 4).

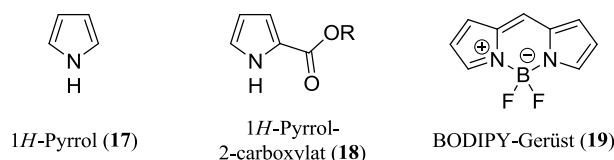


Abbildung 4. 1*H*-Pyrrol (**17**), 1*H*-Pyrrol-2-carboxylat (**18**) und BODIPY-Grundgerüst (**19**).

2. Formale Totalsynthese von Cycloclavin

2.1 ALKALOIDE

Alkaloide sind mit etwa 20,000 bekannten Verbindungen eine der facettenreichsten Gruppen von Sekundärmetaboliten lebender Organismen und haben meist einen pflanzlichen, seltener einen tierischen Ursprung.³

Als Produkte des Sekundärstoffwechsels werden sie nicht für den Grundstoffwechsel der sie bildenden Organismen, d. h. zur Energiegewinnung und Aufrechterhaltung physiologischer Vorgänge, benötigt. Stattdessen erfüllen sie vielfältige andere Funktionen, wie z. B. den Schutz vor Fraßfeinden.

Geprägt wurde der Begriff »Alkaloid« als „alkalischer Pflanzenwirkstoff“ vor Allem durch Carl Friedrich Wilhelm MEIBNER, dem 1819 die Isolierung des Alkaloidgemischs Veratrin aus Sabadill-Samen gelang.⁴ Eine allgemeingültige Definition für den Begriff Alkaloid gibt es nicht, sehr treffend formuliert ist jedoch die von PELLETIER (1983), welche Alkaloide als „cyclische organische Verbindungen, die Stickstoff in negativer Oxidationsstufe enthalten und ein begrenztes Vorkommen unter lebenden Organismen haben“^{ci} beschreibt.⁵

Das erste in reiner Form isolierte Alkaloid war Morphin (**20**, Abbildung 5), welches 1804 von Friedrich Wilhelm SERTÜRNER aus dem Schlafmohn *papaver somniferum* extrahiert wurde.⁶⁻⁹ 1885 gelang erstmals die Strukturaufklärung und Synthese eines Alkaloids, des Coniins (**21**), durch August Wilhelm von HOFMANN und Albert LADENBURG.¹⁰⁻¹²

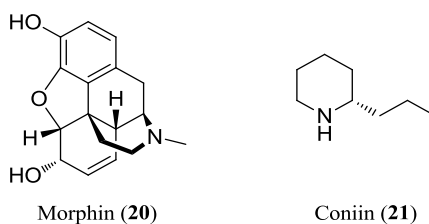


Abbildung 5. Alkaloide Morphin (**20**) und Coniin (**21**).

Wegen ihrer potenten und vielseitigen biologischen Wirkungen finden Alkaloide seit langem Anwendung als Arzneistoffe. Vor der Isolation der reinen Alkaloide wurden die alkaloidhaltigen Pflanzenextrakte angewendet, was den Nachteil brachte dass diese die biologisch aktiven Komponenten in schwankenden Anteilen enthielten. Die Isolierung der reinen Alkaloide, beispielsweise dem Morphin, Chinin, Atropin, Papaverin, Cocain, Ergotamin, Reserpin und

ⁱ „cyclic organic compounds containing nitrogen in a negative oxidation state which are of limited distribution among living organisms“

Tubocurarin, brachte der Medizin daher einen erheblich Vorteil. Auch heute noch sind Alkaloide aufgrund ihrer strukturellen Diversität und ihrer pharmakologischen Eigenschaften von enormem Interesse für die Arzneistoffentwicklung, beispielsweise als Leitstruktur für synthetische Wirkstoffe.¹³⁻¹⁶

Alkaloide können nach ihrer Struktur bzw. dem zugrunde liegenden Heterocyclus eingeteilt werden, in z. B. Pyrrolidin-, Pyridin-, Piperidin-, Chinolin-, Isochinolin-, Tropan-, Purin- oder Indolalkaloide. Im Folgenden soll auf die Gruppe der Indolalkaloide, genauer gesagt auf die Untergruppe der Ergotalkaloide, zu welcher auch das Cycloclavin gehört, eingegangen werden.

2.1.1 Ergotalkaloide

Die Mutterkornalkaloide (auch Ergotalkaloide oder Secalealkaloide genannt) sind eine Gruppe von prenylierten Indolalkaloiden, die als gemeinsames Strukturelement das charakteristische tetracyclische Ergolin-Gerüst besitzen (s. Abbildung 6). Zu den Hauptproduzenten der Mutterkornalkaloide gehören die Pilze der *Claviceps*-Familie, welche parasitär auf Roggen und anderen Gräsern wachsen. Abbildung 6 zeigt ein Mutterkorn (*Secale cornutum*), die längliche und kornähnliche Dauerform von *Claviceps purpurea*, auf einer Roggenähre.



Abbildung 6. Ergolin-Gerüst und Mutterkorn auf Roggenähre.ⁱ

Neben *Claviceps purpurea* gehören auch andere Pilze der Familien *Clavicipitaceae*, *Penicillium* und *Aspergillus* zu wichtigen Produzenten der Ergotalkaloide. Außerdem wurden Ergotalkaloide auch aus Pflanzen der Familien *Convolvulaceae* (Windengewächse), *Poaceae* (Süßgräser), *Polygalaceae* (Kreuzblumengewächse), *Juncaceae* (Binsengewächse) und *Cyperaceae* (Sauergrasgewächse) isoliert.¹⁷⁻²¹ Das Vorkommen von Ergotalkaloiden in diesen Pflanzen ist jedoch abhängig von der Besiedlung durch Alkaloid-produzierende Pilze.²²⁻²⁵ Es konnten Pilzhypen nachgewiesen werden, welche mit den sekretorischen Drüsen der Pflanzencuticula assoziiert sind.^{22,24} Fungizidbehandlung der kolonialiserten Pflanzen führte zu einem Verlust der Hypen, welcher mit dem Verschwinden der Ergotalkaloide einher ging.²² Die Biosynthese der Alkaloide findet zum Großteil in den Blättern statt, jedoch werden sie hauptsächlich in den Samen gespeichert, durch welche in der Regel die

ⁱ Originaltitel „Ergot sur épis de seigle“ – von Dominique JACQUIN via Wikimedia Commons, Juli 2008.

Übertragung auf die nächste Generation verläuft.^{26,27} Die Besiedlung der Wirtspflanzen mit den genannten Pilzen führt zu einer Stärkung der Pflanze durch z. B. erhöhte Dürre-resistenz, Fraßschutz vor Säugetieren und wirbellosen Schädlingen sowie auch anderen Pilzpathogenen.^{21,28-37} Aufgrund solcher Eigenschaften gäben Ergotderivate im Grunde potente Pflanzenschutzmittel ab. Der Einsatz als solche wird jedoch in der Regel durch ihre hohe Toxizität und Wirkung auf das zentrale Nervensystem von Säugetieren eingeschränkt.

Die Mutterkornalkaloide besitzen als gemeinsames Strukturmerkmal das tetracyclische Ergolin-Ringsystem **22** und werden in Lysergsäurederivate **23** und Clavinalkaloide **24** klassifiziert, welche sich durch den Substituenten am D-Ring unterscheiden (Abbildung 7).

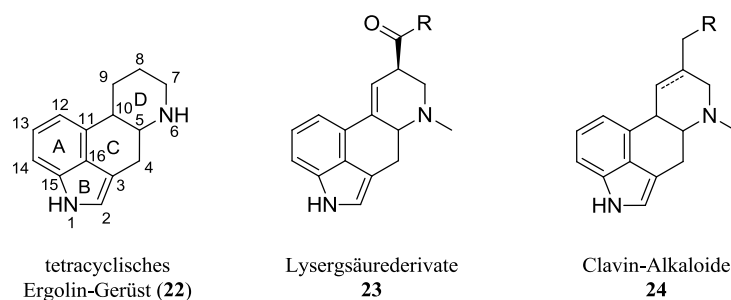


Abbildung 7: Strukturen der Ergotalkaloide.

Die Lysergsäurederivate können weiter in einfache Lysergsäureamide (oder Ergoamide), wie das Ergometrin (**25**), sein halbsynthetisches Derivat Methylergometrin (**26**) und das Halluzinogen Lysergsäurediethylamid (LSD, ohne Abb.), sowie die komplexeren Lysergsäurepeptide (Ergopeptide und Ergotoxine, **27–30**) unterschieden werden.^{21,38} Die Lysergsäurepeptide besitzen einen cyclischen Tripeptidrest, Cyclol genannt, welcher über eine Amidbindung mit dem Lysergsäurerest verknüpft ist.³⁹

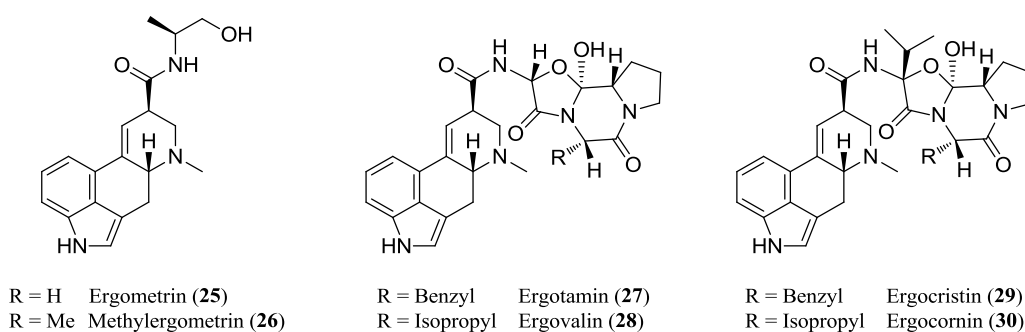


Abbildung 8. Lysergsäureamide Ergometrin (**25**) und Methylergometrin (**26**), Lysergsäurepeptide Ergotamin (**27**), Ergovalin (**28**), Ergocristin (**29**) und Ergocornin (**30**).

Bioaktivität von Ergotalkaloiden

Die frühesten Berichte über das Mutterkorn finden sich etwa 1100 v. Chr. in chinesischen Schriften. Um 600 v. Chr. wurde es von den Assyrern als „giftige Pustel in der Getreideähre“⁴⁰ beschrieben. Im Mittelalter kam es aufgrund des Verzehrs Mutterkorn-haltigen Getreides häufig zu Massenvergiftungen, wobei die auftretenden brennenden Schmerzen als *sacer ignis* (Heiliges Feuer) bekannt waren. Dass es sich im zwölften Jahrhundert der Antoniter-Orden zur Aufgabe machte, die Ergotismuserkrankten zu behandeln, prägte den Namen *Antoniusfeuer*.⁴¹⁻⁴³

Der Ergotismus wird in zwei Formen, die gangränöse und die konvulsive Form, unterschieden, welche in der Regel in verschiedenen Gebieten getrennt voneinander auftraten. Symptome der konvulsiven Form sind in erster Linie Krämpfe und zentralnervöse Störungen wie z. B. Halluzinationen, aber auch Demenz und Persönlichkeitsveränderungen. Bei der gangränösen Form treten schmerzhafte arterielle Durchblutungsstörungen auf, welche später zum Gangrän (Gewebsnekrose aufgrund von Minderdurchblutung) führen. Diese Wirkungen sind in erster Linie auf die Ähnlichkeit des Ergolins (**22**) zu den Neurotransmittern und biogenen Aminen Noradrenalin (**31**), Dopamin (**32**) und Serotonin (5-HT, **33**) zurückzuführen. So stellen die Mutterkornalkaloide partielle Agonisten bzw. Antagonisten an α -Adrenozeptoren, Dopamin- sowie Serotonin-Rezeptoren dar.⁴⁴

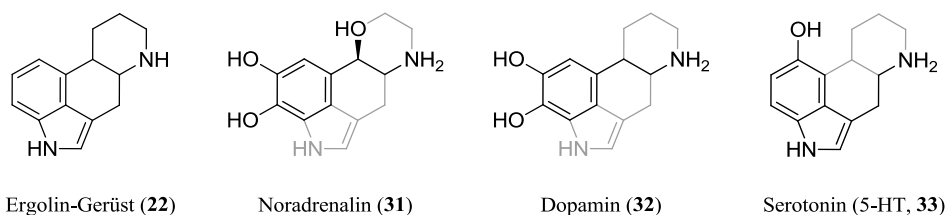


Abbildung 9: Strukturelle Ähnlichkeit der Mutterkornalkaloide zu den Neurotransmittern Noradrenalin (**31**), Dopamin (**32**) und Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin, **33**).

Das Mutterkorn ist jedoch nicht nur als Gift bekannt. Bereits 1582 wurde es von ADAM LONITZER als Mittel zur Geburtseinleitung beschrieben.⁴⁵ Als wehenförderndes Mittel, *pulvis ad partum* (Geburtspulver) genannt, war gemahlenes Mutterkorn im 18. Jahrhundert sehr populär. Später wurden die Ergotalkaloide aufgrund ihrer gefäßverengenden und blutstillenden Wirkung ebenso zur Blutstillung nach der Geburt eingesetzt.⁴⁶ Da es bei seiner Anwendung, unter anderem wegen des schwankenden Alkaloidgehalts, häufig zu Totgeburten kam, erhielt es den Beinamen *pulvis ad mortem* (Todespulver).^{42,47} Durch die Isolierung des reinen Ergotamins durch STOLL erlebte das Mutterkorn jedoch eine gewisse Renaissance.^{48,49}

Beim Lysergsäurediethylamid (LSD) handelt es sich um eines der stärksten bekannten Halluzinogene. Es wurde erstmals 1938 von A. HOFMANN hergestellt und später im Selbstversuch

ⁱ „noxious pustule in the ear of grain“

auf seine biologische Aktivität untersucht.⁵⁰ Lysergsäureamid konnte als Hauptalkaloid der aus Convolvulaceen gewonnenen mexikanischen Zauberdroge »*Ololiuqui*« identifiziert werden.⁵¹⁻⁵³

Heute ist das Mutterkorn selbst als Arzneimittel längst obsolet, jedoch finden sowohl synthetische, als auch einige natürliche Ergotalkaloide unter anderem Anwendung in der Geburtshilfe sowie der Migränetherapie und der Therapie des *Morbus Parkinson*.^{19,41,54} Methylergometrin (**26**, s. Abbildung 8) wird aufgrund seiner Uterus-kontrahierenden und blutstillenden Wirkung in der Geburtshilfe, ausschließlich in der Nachgeburtsperiode, verwendet. Da es praktisch keine Wirkung auf α -adrenerge Rezeptoren hat werden die Gefäße und der Blutdruck wenig beeinflusst. Das natürlich vorkommende Ergotamin (**27**, s. Abbildung 8) wirkt aufgrund seiner partialagonistischen Wirkung auf α -adrenerge Rezeptoren, sowie seines Agonismus an 5-HT_{1B/1D}-Rezeptoren, gefäßkontrahierend und wird daher zur Behandlung schwerer Migräneanfälle sowie des Cluster-Kopfschmerzes verwendet. Dihydroergotamin (ohne Abb.) wird aufgrund seiner venentonisierenden Wirkung zur Thromboseprophylaxe, insbesondere prä- und postoperativ in Kombination mit Heparinen eingesetzt. Dihydroergocriptin (ohne Abb.), Bromocriptin (**34**), Cabergolin (**35**) und Lisurid (**36**) (Abbildung 10) sind potente Dopamin(D₂)-Rezeptoragonisten und werden daher zur Therapie des *Morbus Parkinson* (Dopaminmangel infolge des Untergangs von Neuronen der *Substantia nigra*) eingesetzt.^{41,44,55}

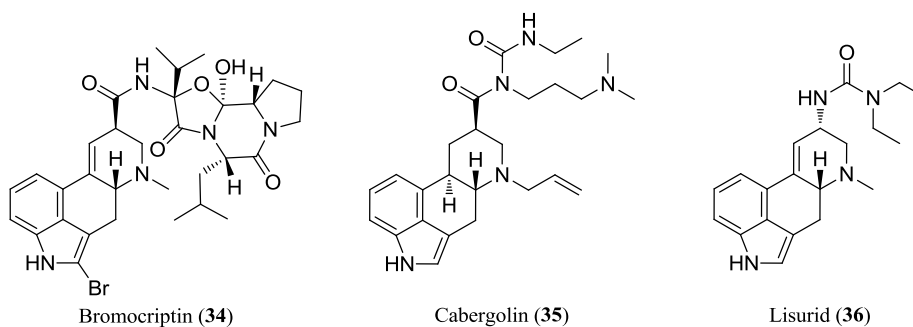


Abbildung 10: Ergolin-Derivate in der Parkinsontherapie.

Erst in neuerer Zeit wurden für Lysergsäurederivate auch cytotoxische, bzw. apoptotische Wirkungen berichtet.⁵⁶⁻⁵⁸

Die Clavinalkaloide wechselwirken ebenso wie die Lysergsäureamide mit Dopamin-, Serotonin- und α -adrenergen Rezeptoren. Sie wirken daher zum Teil hypotensiv, oxytisch oder hemmen die Prolaktinsekretion. Einige semisynthetische Clavine, wie Lergotril und Nicergolin, zeigen effektive Antiparkinson-Wirkungen oder werden bei Durchblutungsstörungen aufgrund verengter Blutgefäße eingesetzt. Weitere pharmakologische Wirkungen der Clavine sind Apathie, Benommenheit und Sedierung. Diese Wirkungen kommen durch die Interaktion mit den oben genannten Rezeptoren zustande.⁵⁹⁻⁶³

Jedoch wurden auch biologische Wirkungen festgestellt, welche nicht auf Wechselwirkungen mit den genannten Rezeptoren zurückzuführen sind, wie die antimikrobielle Aktivität gegen

verschiedene humanpathogene Bakterien.⁶⁴⁻⁶⁶ Außerdem wurde für zahlreiche Clavinalkaloide sowie verschiedene semisynthetische Derivate eine cytostatische Aktivität in murinen Krebszellen festgestellt. In einigen Fällen beruht diese nachweislich auf einer selektiven Inhibition der Inkorporation von Thymidin in die DNA.⁶⁷⁻⁷⁶ Einige cytostatische Clavine zeigen auch eine mutagene Wirkung, welche vermutlich auf aktive Metabolite zurückzuführen ist.^{77,78}

Für Agroclavin wurde eine *in vitro* und *in vivo* Steigerung der NK-Zell-Aktivität sowie der Interleukin-2 und Interferon- γ -Produktion berichtet. Im Tierversuch verlängerte sich hier die Überlebensdauer von Tumor-tragenden Mäusen.⁷⁹

Daneben zeigten Tierversuche mit Agroclavin (**50**) einen negativen Effekt auf das räumliche Gedächtnis von Mäusen, sowie Einschränkungen beim Vermeidungslernen von Hamstern.^{80,81}

Zugang zu Ergotalkaloiden

Aufgrund ihrer biologischen Aktivität wurden Mutterkornalkaloide schon früh durch Extraktion aus dem Mutterkorn isoliert. Mit dem Ergotamin (**27**) gelang STOLL im Jahre 1918 erstmals die Isolierung eines reinen Ergotalkaloids.⁴⁸ Dem folgten später die Isolierung von Ergometrin (**25**), Ergocristin (**29**), Ergokryptin (ohne Abb.) und Ergocornin (**30**).^{82,83}

Aufgrund der medizinischen Anwendungen bestand jedoch schon früh Interesse an einem synthetischen Zugang zu Mutterkornalkaloiden, im Speziellen der Lysergsäure (**42**) als gemeinsamem Grundbaustein vieler Alkaloide. Die Synthese von Dihydro[*dl*]lysergsäure durch UHLE und JACOBS (1945) war eine der ersten Errungenschaften der synthetischen Bemühungen.⁸⁴ Letztlich gelang 1956 KORNFELD *et al.* die Totalsynthese von Lysergsäure (**30**) in fünfzehn Stufen, ausgehend von 3-Indolylpropionsäure (**25**).⁸⁵ Aufgrund der hohen Reaktivität des hetero-aromatischen Rings wurde der Umweg über das Indolinderivat gewählt, welches anschließend zum tricyclischen 1-Benzoyl-5-keto-1,2,2a,3,4,5-hexahydrobenz[*cd*]indol (**38**) cyclisiert werden konnte. Bei der Einführung des Stickstoffs in Ring D zeigte sich, dass sich die α -Aminoketone vom Typ **39** schnell zersetzten und daher schlecht handhabbar waren. Schließlich gelang über das α -Bromketon **40** die Synthese des tertiären Amins **41**, welches in acht weiteren Stufen zur Lysergsäure (**42**) umgesetzt werden konnte.

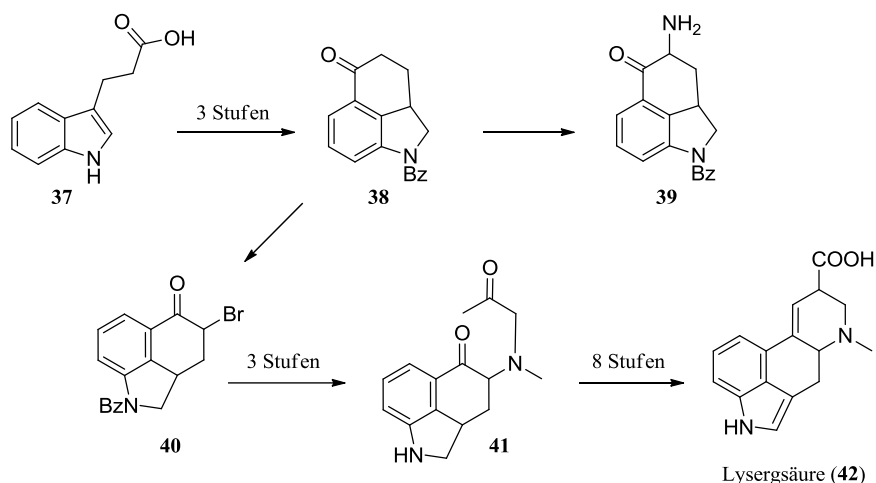


Abbildung 11: Lysergsäuresynthese nach KORNFELD *et al.*⁸⁵

1961 gelang es HOFMANN *et al.* schließlich, durch Anknüpfung des Tripeptidrestes an Lysergsäure, das Lysergsäurepeptid Ergotamin (**15**) zu synthetisieren.⁸⁶

Vor allem in den Achtziger und Neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts erfuhr die Totalsynthese der Ergotalkaloide ein enormes Interesse. Aus dieser Zeit stammen zahlreiche Veröffentlichungen über Totalsynthesen verschiedener Lysergsäurederivate und Clavinalkaloide.⁸⁷

Biosyntheseweg der Ergotalkaloide

Der Biosyntheseweg der Ergotalkaloide ist bereits seit langem Gegenstand der Forschung und konnte mittels Fütterungsstudien mit Isotopen-markierten Substraten sowie zahlreicher biotechnologischer Untersuchungsmethoden zu großen Teilen aufgeklärt werden.^{18,21,39} Die Biosynthese geht von Dimethylallylpyrophosphat (**43**) und L-Tryptophan (**44**) aus, welche durch die DMAT-Synthase DmaW zu 4-(γ,γ -Dimethylallyl)-tryptophan (DMAT, **45**) kondensiert werden.⁸⁸⁻⁹⁰ N-Methylierung mittels N-Methyltransferase EasF^{91,92} und S-Adenosylmethionine (SAM) sowie die weitere Umwandlung durch Oxidoreduktase/Katalase EasE/EasC wandeln dieses in Chanoclavin-I (**46**) um.⁹³⁻⁹⁶ Mittels der Oxidase EasD wird dieses zu Chanoclavin-I Aldehyd (**47**) oxidiert. Dieser ist ein gemeinsamer Vorläufer in der Biosynthese von zahlreichen Ergotalkaloiden (s. Abbildung 12).⁹⁷⁻¹⁰⁰

Die Biosynthesewege von verschiedenen Spezies, wie *A. fumigatus* und *C. purpurea* weisen auf den frühen Stufen große Gemeinsamkeiten auf, unterscheiden sich jedoch in den finalen Stufen.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Hierfür sind verschiedene Isoformen des von *easA*-codierten Enzyms EasA, einer Oxidoreduktase der „old yellow enzyme“-Klasse verantwortlich.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

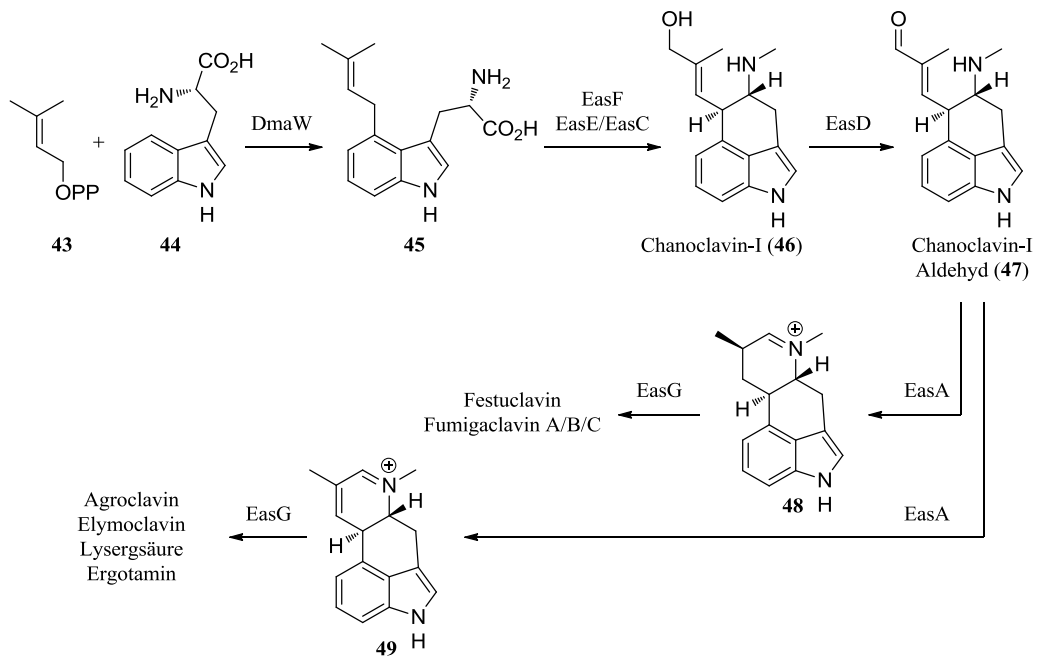


Abbildung 12. Biosynthese von Ergotalkaloiden.

2.1.2 Cycloclavin

Das Ergotalkaloid Cycloclavin (**14**) gehört zur Gruppe der Clavinalkaloide, die sich von den Lysergsäurederivaten durch eine Methyl- bzw. Methylengruppe anstelle des Carbonylkohlenstoffs an C8 unterscheiden (s. Abbildung 7). Statt der C9-C10-Doppelbindung tragen einige Clavinalkaloide, wie Agroclavin (**50**) und Elymoclavin (**51**), eine Doppelbindung zwischen C8 und C9 (s. Abbildung 13), während andere Vertreter einen gesättigten D-Ring besitzen, z. B. Festuclavin (**52**) und Pyroclavin (**53**).

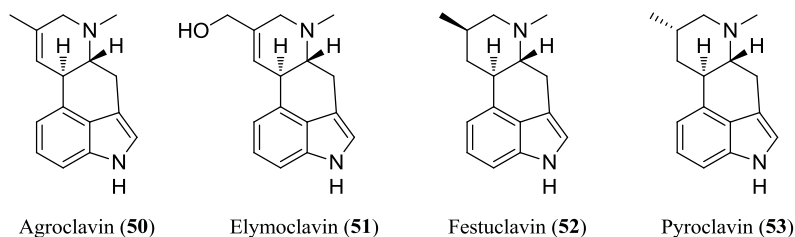


Abbildung 13: Strukturen einiger tetracyclischer Clavin-Alkaloide.

Zu der Gruppe der Clavinalkaloide gehören auch einige tricyclische Vertreter, genannt Secoergoline, sowie umgelagerte Clavine (s. Abbildung 14). Beispiele für Secoergoline sind neben Chanoclavin-I (**46**) und Chanoclavin-I Aldehyd (**47**) das Paliclavin (**54**) und Secoagroclavin (**55**). Zu den umgelagerten Clavinalkaloiden gehört neben Aurantioclavin (**56**) und Rugulovasins A/B (**57**) auch das Cycloclavin (**14**).³⁹

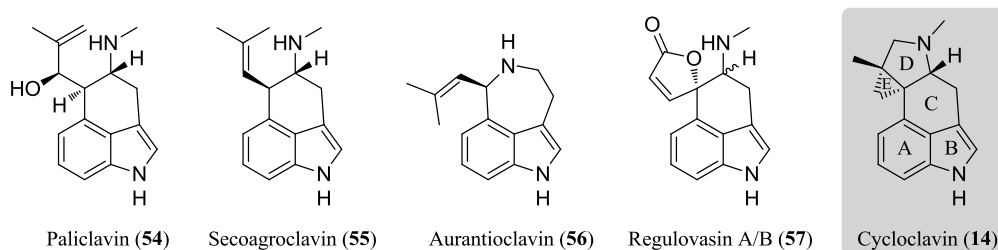


Abbildung 14. Tricyclische Clavine (Secoergoline) und umgelagerte Clavine.

Clavinalkaloide konnten bereits aus zahlreichen Pilzgattungen sowie einigen Gattungen der *Convolvaceae* isoliert werden.^{20,108-110}

Cycloclavin ist das bislang einzig bekannte Ergotalkaloid, das ein pentacyclisches Gerüst besitzt. Es wurde 1969 erstmals von STAUFFACHER *et al.* aus Samen der afrikanischen Prunkwinde *Ipomoea hildebrandtii* VATKE (Nairobi, Kenia) isoliert.¹¹¹ Die Strukturaufklärung des Naturstoffes gelang vor Allem durch Auswertung von Massen- und Kernresonanzspektren und mithilfe der Röntgenstrukturanalyse des Methobromids konnte bereits die Absolutkonfiguration bestimmt werden.ⁱ Cycloclavin war das erste aus Convolvulaceen isolierte Ergolinalkaloid, welches bis dato nicht aus *Claviceps*-

ⁱ Diese wurde zunächst fälschlicherweise als 5*R*,8*R*,10*R* angegeben; korrekt ist jedoch 5*R*,8*S*,10*S*.

Arten isoliert wurde.¹¹¹ Weiterhin wurde Cycloclavin 1982 von FURUTA *et al.* aus einer Zellkultur von *Aspergillus japonicus* SAITO IFO 4060 isoliert.¹¹²

Totalsynthesen von Cycloclavin

Die erste veröffentlichte Totalsynthese stammt von INCZE *et al.*¹¹³ (Abbildung 15) und verwendet wie viele andere Ergolin-Synthesen UHLE's Keton¹¹⁴ als Baustein. Dieses kann, in *N*-Pivaloyl-geschützter Form **58**, in nur zwei Stufen aus Indol-3-ylpropionsäure (**37**) synthetisiert werden.^{115,116} MOLDAVI *et al.* entwickelten 2004 die Synthese von 4-Brom-UHLE's Keton (**59**), welches in insgesamt sechs Stufen und 26% Ausbeute aus Indol-3-ylpropionsäure (**37**) erhalten werden kann, und setzten es weiter zu (+)-Lysergsäure (**42**) um.¹¹⁷

Zur Totalsynthese von (±)-Cycloclavin (**14**) setzten INCZE *et al.* 4-Brom-Uhle's Keton (**59**) mit β-Alaninethylester **60** zum tertiären Amin **61** um, aus welchem mithilfe einer intramolekularen aldolartigen Cyclisierung der D-Ring aufgebaut wurde. Anschließende Dehydratisierung von **62** und schrittweise Reduktion des Ethylesters **63** zur Methylgruppe lieferten den Tetracyclus **64**. Die Cyclopropanierung in der finalen Stufe konnte mit Diazomethan/Palladium(II)acetat in einer Ausbeute von 22% realisiert werden, wobei einige andere Cyclopropanierungsprotokolle scheiterten. Durch NOE-Experimente zeigte sich, dass der Cyclopropylrest (C9) und der Wasserstoff H5 in entgegengesetzte Richtung zeigten und somit die korrekte relative Konfiguration erhalten wurde. Die Cyclopropanierungsvorschrift konnte weiterhin auf andere Doppelbindungen des D-Rings in Ergotalkaloiden übertragen werden.¹¹⁸ Insgesamt konnte (±)-Cycloclavin (**14**) ausgehend von aus Indol-3-ylpropionsäure (**37**) in 0.18% Ausbeute über 12 Stufen erhalten werden.

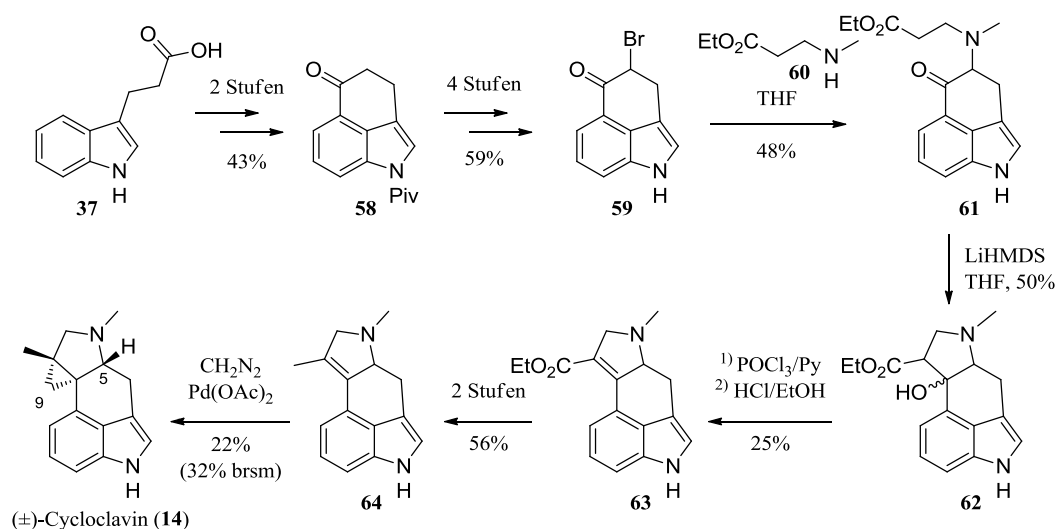


Abbildung 15. Totalsynthese von (±)-Cycloclavin nach INCZE *et al.*¹¹³

PETRONIJEVIC und WIPF wählten einen komplett anderen, sehr eleganten Ansatz für ihre Totalsynthese von (±)-Cycloclavin.¹¹⁹ Aufgrund der Schwierigkeit den Cyclopropan-Ring einzuführen,

wurde dieser hier sehr früh in der Synthese aufgebaut. β -Methallylalkohol (**65**) wird hierzu THP-geschützt und unter Phasentransferbedingungen zum Dibromcyclopropan **66** umgesetzt. Dieses wird in weiteren sechs Stufen zum TBS-Enolether **67** umgesetzt und mithilfe einer mikrowellenassistenten, intramolekularen DIELS-ALDER-Reaktion das tricyclische Keton **68** (CDE-Ringsystem) aufgebaut. Dieses wird zum Enon oxidiert und alkyliert um mit **69** das Edukt für eine weitere mikrowellenvermittelte DIELS-ALDER-Reaktion zu erhalten. Durch die nachfolgende IMDAF-Cyclisierung (intramolekulare DIELS-ALDER Furan-Cyclisierung)^{120,121} wird das Indolgerüst (Ringe A und B) aufgebaut und nach Reduktion des Carbamats **70** mit Lithiumaluminiumhydrid wird (\pm)-Cycloclavin (**14**) in 1.2% Ausbeute über 14 Stufen erhalten.

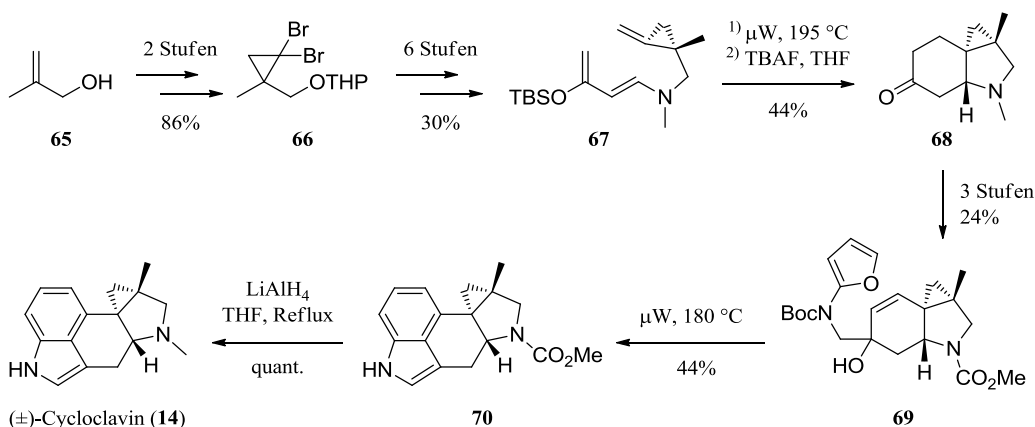
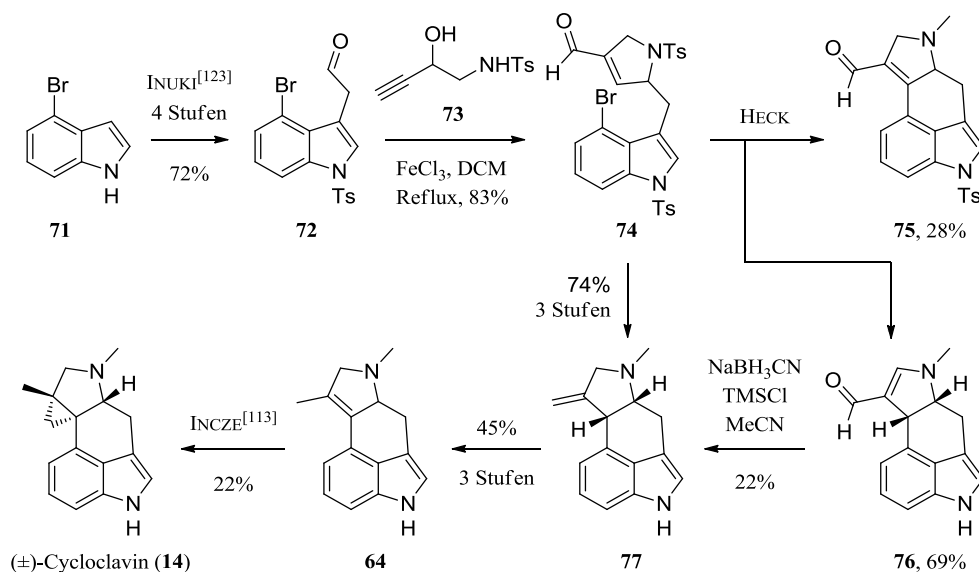
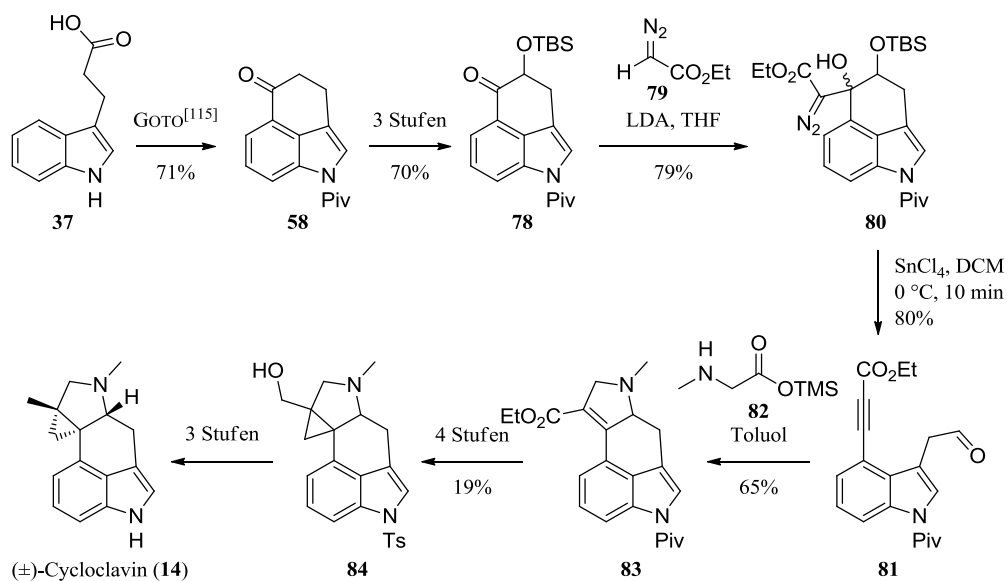


Abbildung 16. Totalsynthese von (\pm)-Cycloclavin nach PETRONJEVIC und WIPF.¹¹⁹

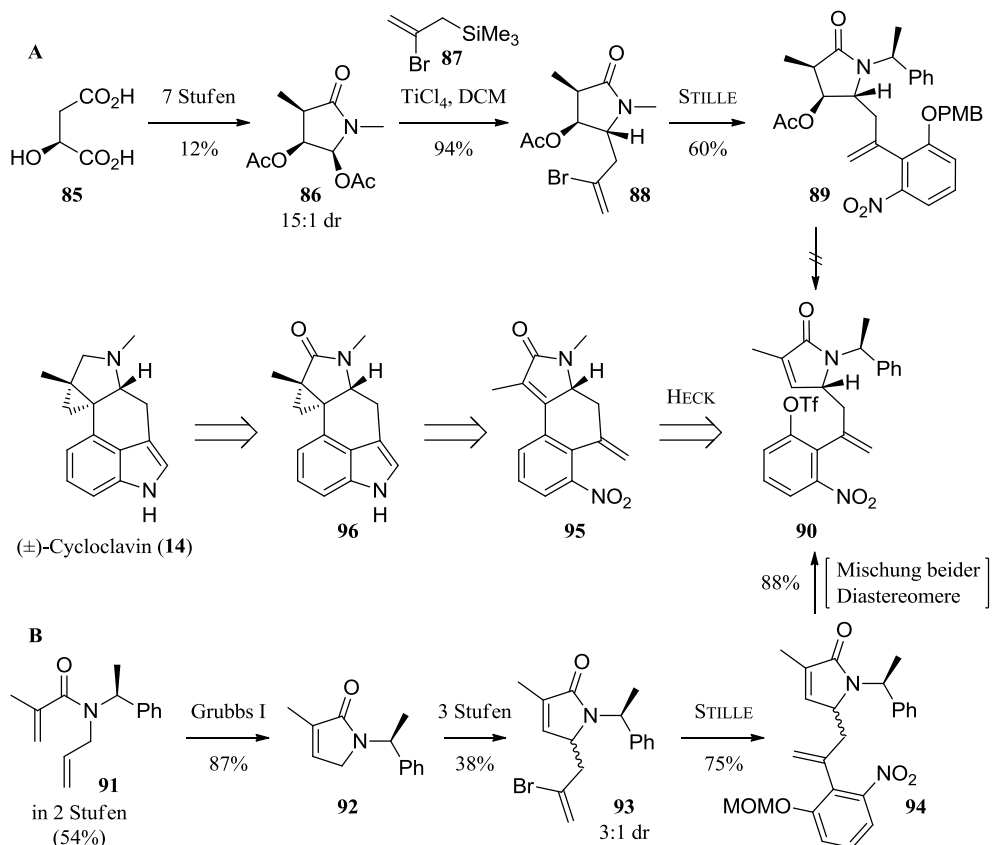
Die 2014 von WANG *et al.* veröffentlichte formale Totalsynthese von (\pm)-Cycloclavin geht von dem in 4 Stufen aus 4-Bromindol (**71**) erhältlichen Aldehyd **72** aus,¹²² welcher bereits von INUKI *et al.* in der enantioselektiven Synthese von (+)-Lysergsäure (**42**) eingesetzt wurde.¹²³ Dieser wurde unter Aza-COPE-MANNICH-Bedingungen mit Amin **73** umgesetzt, um den D-Ring aufzubauen. Die nachfolgende intramolekulare HECK-Reaktion von **74** lieferte zunächst nur das unerwünschte Doppelbindungsisomer **76**, wobei unter kationischen Bedingungen mit Silber(I)carbonat in 28% Ausbeute das gewünschte Isomer **75** erhalten werden konnte.¹²⁴ Jedoch konnte **76** in das Intermediat **77** überführt und mittels weiterer Transformationen die bekannte Cycloclavin-Vorstufe **64** erhalten werden.¹¹³ Weiterhin konnte auch der Aldehyd **74** in Intermediat **77** überführt werden. (\pm)-Cycloclavin (**14**) konnte so in 0.9% Ausbeute über elf Stufen, bzw. 4.4% Ausbeute über 12 Stufen erhalten werden.

Abbildung 17. Totalsynthese von (±)-Cycloclavin nach WANG *et al.*¹²²

JABRE *et al.* gingen bei ihrer Totalsynthese von *N*-Pivaloyl-UHLE's Keton **58**^{115,116} aus, welches in drei Stufen zum α -Silyloxyketon **78** umgesetzt wurde.¹²⁵ Nach Aldoladdition mit Ethyl Lithium-diazoacetat (**79**) wurde **80** mit SnCl₄ fragmentiert.^{125,126} Durch Umsetzung von Aldehyd **81** mit Sarcosinester **82** in einer Sequenz aus Azomethin-ylid-Bildung und intramolekularer 1,3-dipolarer Cycloaddition wird der Tetracyclus **83** aufgebaut. Aus diesem ist durch Abspaltung der *N*-Pivaloyl-schutzgruppe mit DBU das Intermediat **64** der Totalsynthese von INCZE erhältlich und konnte ausgehend von Indol-3-ylpropionsäure (**37**) in 15% Ausbeute erhalten werden (gegenüber 1.5% nach INCZE).^{113,117} Wenn auch die Cyclopropanierung verschiedener Vorstufen mit zahlreichen bekannten Methoden scheiterte, konnte **83** nach Austausch der Schutzgruppe und Reduktion des Esters zum Allylalkohol erfolgreich mithilfe des geminalen Dizinkcarbenoids cyclopropaniert werden, um den Pentacyclus **84** zu erhalten.¹²⁷ Hieraus konnte in weiteren drei Stufen (±)-Cycloclavin (**14**) erhalten werden, jedoch wurden von JABRE *et al.* keine optimierten Bedingungen veröffentlicht.

Abbildung 18. Totalsynthese von (±)-Cycloclavin nach JABRE *et al.*¹²⁸

Y. ZHANG arbeitete im Rahmen der Dissertation ebenfalls an einer Totalsynthese des Cycloclavins, wobei diese als stereoselektive Synthese ausgehend von (*S*)-Äpfelsäure (**85**) geplant war (s. Abbildung 19, A).¹²⁹ Das Succinimid **86** konnte mit einem Diastereomerenverhältnis von 15:1 erhalten werden, woraus nach erfolgreicher Alkylierung mit **87** ein einziges Stereoisomer erhalten wurde. Nach KOSUGI-MIGITA-STILLE-Kupplung des Bromids **88** konnte **89** erhalten, jedoch nicht in das gewünschte Triflat **90** transformiert werden. In dem alternativen Ansatz (B) wurde, ähnlich der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Synthese, ein Pyrrolinon-Baustein **92** mittels Ringschlussmethatase aufgebaut und anschließend alkylert. Hier konnte jedoch lediglich ein Diastereomerenverhältnis von 3:1 erhalten werden. Nach KOSUGI-MIGITA-STILLE-Kupplung konnte **94** und in zwei weiteren Stufen das Triflat **90** erhalten werden. Dieses soll mittels intramolekularer HECK-Reaktion, anschließender Cyclopropanierung, *N*-Heterocyclisierung und Reduktion schließlich in das Cycloclavin (**14**) umgewandelt werden.

Abbildung 19. Totalsynthese von (±)-Cycloclavin nach Y. ZHANG.¹²⁹

Die erst kürzlich veröffentlichte Synthese von MCCABE und WIPF stellt die bislang einzige enantioselektive Totalsynthese von Cycloclavin dar.¹³⁰ Ausgehend von Allen (**97**) wird hier in acht Stufen das unnatürliche Enantiomer (–)-Cycloclavin (**14**) synthetisiert (s. Abbildung 20). Die drei Stereozentren werden durch zwei verschiedene Schlüsselschritte aufgebaut, darunter zunächst die Rhodium-katalysierte asymmetrische Cyclopropanierung von Allen (**97**). Das tricyclische Keton, welches die Ringe C, D und E darstellt, wird durch eine intramolekulare, spannungsvermittelte DIELS-ALDER-Methylencyclopropan (IMDAMC)-Reaktion¹³¹ mit einem Diastereomerenverhältnis von 4.8:1 erhalten. Das hieraus durch Dehydrogenierung erhaltene Enon **102** konnte nach Umkristallisation mit 99% *ee* erhalten werden. Durch die nachfolgende IMDAF-Reaktion von **104** wird das Indolgerüst aufgebaut und mittels Reduktion (–)-Cycloclavin (**14**) erhalten.

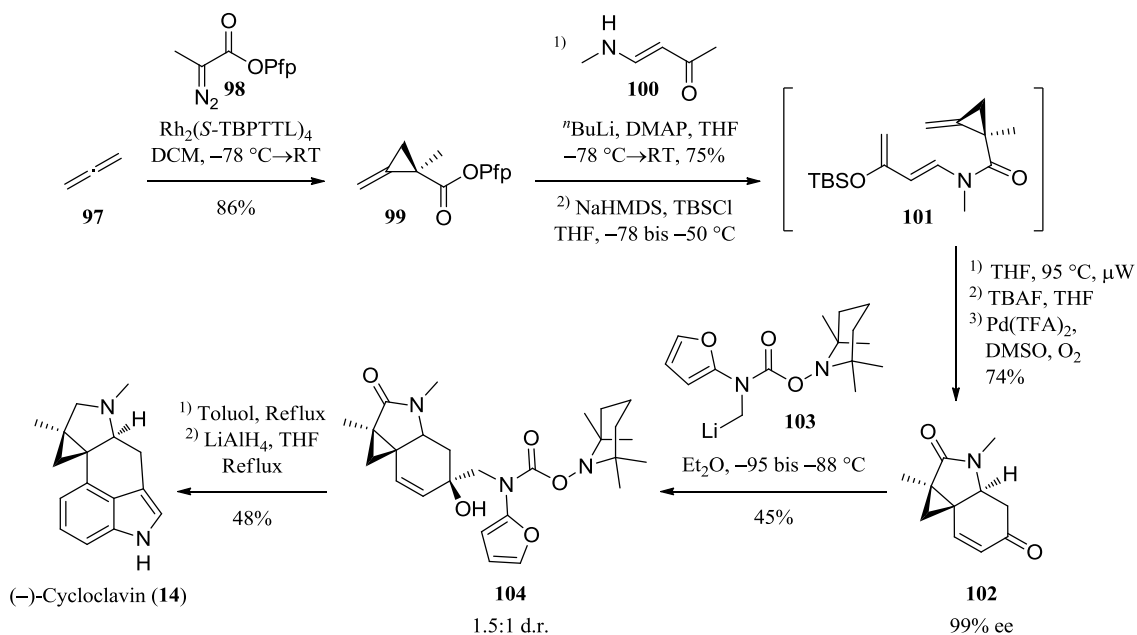


Abbildung 20. Enantioselektive Totalsynthese von (-)-Cycloclavin nach MCCABE und WIPF.

Einen Überblick über Totalsynthesen von Cycloclavin und weiteren umgelagerten Clavinalkaloiden bietet ein Übersichtsartikel von MCCABE und WIPF.¹³²

Bioaktivität von Cycloclavin

Über die Bioaktivität von Cycloclavin ist bislang wenig bekannt. Jedoch liegt seit 2015 ein Patent der Firma BASF SE vor, welches das Cycloclavin und zahlreiche seiner Derivate als Mittel zur Bekämpfung von wirbellosen Schädlingen, wie verschiedenen Insekten und Nematoden, schützt.¹³³ In Anbetracht der zahlreichen für Ergotalkaloide beschriebenen Bioaktivitäten gegen diverse wirbellose Schädlinge (s. Kap 2.1.1, S. 4 und 5) ist dies nicht verwunderlich.

Biosyntheseweg von Cycloclavin

Bereits 2012 wurde der für die Biosynthese von Cycloclavin zuständige Gen-Cluster von der Firma BASF SE patentiert.¹³⁴ Hierin wird davon ausgegangen, dass Agroclavin und Festuclavin biosynthetische Vorläufer des Cycloclavins sind und eine direkte Umwandlung stattfindet.

2015 veröffentlichen JAKUBCZYK *et al.* die Ergebnisse ihrer Untersuchungen zum Biosyntheseweg von Cycloclavin.¹³⁵ Sie verwendeten einen Chanoclavin-I produzierenden Stamm von *Saccharomyces cerevisiae*, in den mithilfe von Expressionsvektoren der für die Cycloclavinbiosynthese verantwortliche Gencluster (*easD*, *easA*, *easG* und *easH*) von *A. japonicus*¹¹² schrittweise eingeführt wurde. Hierdurch konnte das Enzym EasH (codiert durch *easH*), dessen Rolle bislang nicht bekannt war, als für die Cycloclavinbiosynthese essentiell identifiziert werden. Aufgrund von biochemischen Untersuchungen konnten JAKUBCZYK *et al.* eine direkte Cyclopropanierung von

Agroclavin (**50**), Festuclavin (**52**) oder Chanoclavin-I Aldehyd (**47**) ausschließen. Da Festuclavin und Cycloclavin gleichzeitig produziert werden und der Anteil von Festuclavin mit steigender Anzahl der Kopien von *easH* sinkt, wird nicht angenommen, dass Festuclavin ein biosynthetischer Vorläufer des Cycloclavins ist. Stattdessen wird die Cyclopropanierung des durch Reduktion von Chanoclavin-I Aldehyd (**47**) und anschließender spontaner Cyclisierung entstandenen Tetracyclus **106** postuliert. Für die eigentliche Cyclopropanierung werden von JAKUBCZYK *et al.* verschiedene mögliche Mechanismen vorgeschlagen (s. Abbildung 21).¹³⁵

Hierzu gehört die durch den Eisen-Cofaktor katalysierte radikalische Cyclisierung zum pentacyclischen **110** (A). Eine weitere Alternative ist die Hydrid-Abstraktion durch NADP^+ mit anschließender Cyclisierung (C). Da einige Homologe der EasH als Hydroxylase agieren ist auch eine Hydroxylase- bzw. Halogenase-Aktivität der EasH denkbar.^{136,137} Hydroxid bzw. Halogen könnten hier als Abgangsgruppe dienen und so die Cyclisierung einleiten (B).¹³⁵

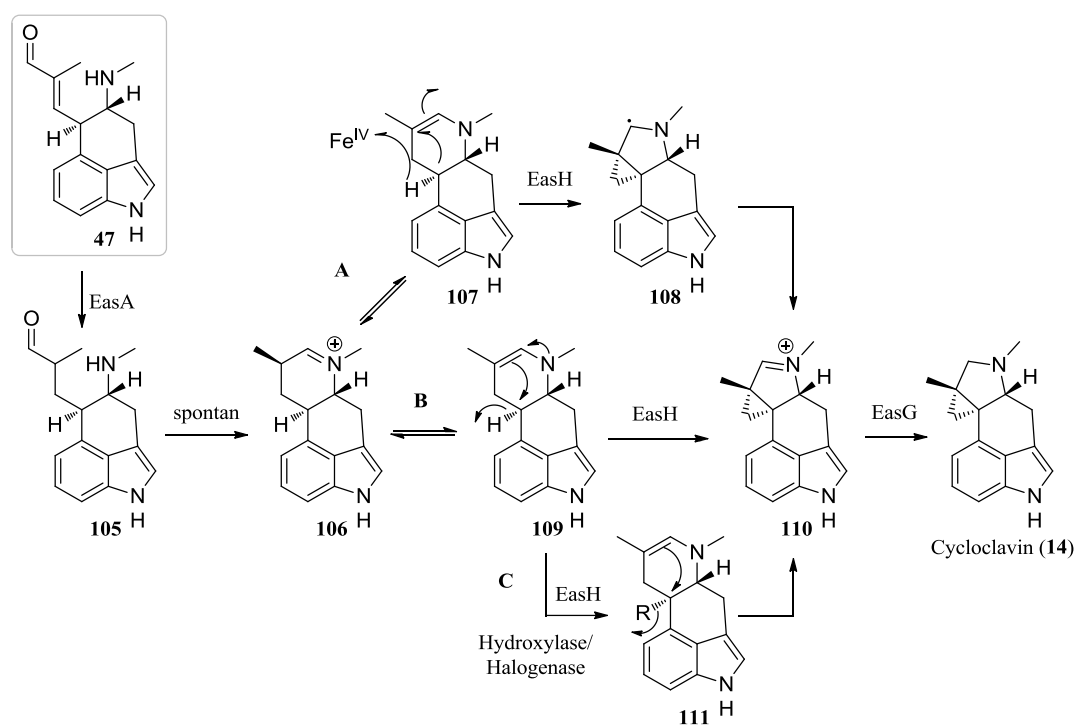


Abbildung 21. Biosynthese von Cycloclavin mit vorgeschlagenen Cyclopropanierungsmechanismen.¹³⁵

2.2 ZIELSETZUNG

Cycloclavin ist das bislang einzige bekannte pentacyclische Ergolinalkaloid und stellt mit seinem Ringsystem eine Besonderheit dar. Aufgrund seiner wenig untersuchten biologischen Aktivität würde ein totalsynthetischer Zugang, der gegebenenfalls auch Derivate des Naturstoffs bereitstellt, solche Untersuchungen vereinfachen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, eine solche Synthese des Ergolinalkaloids Cycloclavin (**14**) zu erarbeiten.

Nachdem die vorangegangene Synthesestrategie, die das Ziel verfolgte den Aufbau der Ringe D und E durch eine intramolekulare Cyclopropanierung in einem Schritt zu erreichen, nicht erfolgreich war (vgl. Abbildung 22),¹³⁸ wurde nun in erster Linie versucht das tetracyclische Ringsystem aufzubauen und dieses anschließend zu cyclopropanieren.

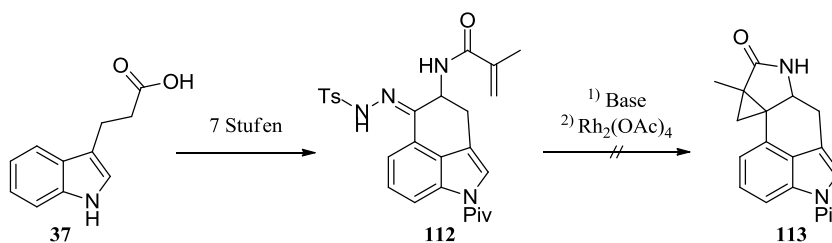


Abbildung 22. Versuchter Aufbau der Ringe D und E durch intramolekulare Cyclopropanierung.

Hierzu sollte zunächst von *N*-Pivaloyl UHLE's Keton (**58**) ausgegangen werden. Durch Funktionalisierung des Ketons in α -Position und Manipulation der funktionellen Gruppe sollte die benötigte Amin-Funktion eingeführt werden. Anschließend sind verschiedene Strategien denkbar um durch eine intramolekulare Reaktion den Ringschluss zum Ring D zu bewerkstelligen.

Im Laufe der Doktorarbeit wurden verschiedene Varianten untersucht wie z. B. der Ringschluss mithilfe einer intramolekularen KNOEVENAGEL-Kondensation (Abbildung 23, A) oder die intramolekulare WITTIG-Olefinierung (B). Eine weitere Möglichkeit wäre die Übergangsmetall-katalysierte Reaktion eines Enyn-Systems mit einem Diazoalkan (Abbildung 23, C), durch welche in einem Schritt das komplette Ringsystem aufgebaut werden könnte.¹³⁹

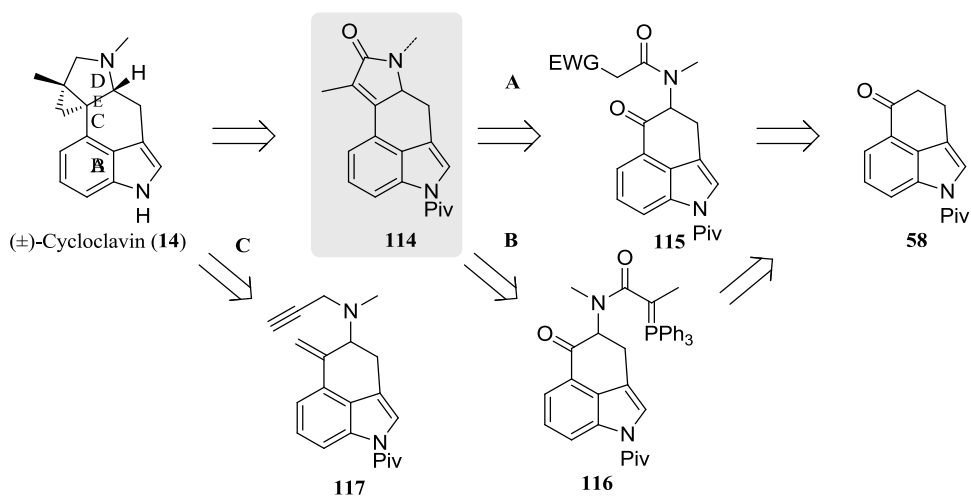


Abbildung 23. Retrosyntheschema der linearen Cycloclavinsynthesen.

Aufgrund von Schwierigkeiten wurde die Synthesestrategie im Verlaufe der Doktorarbeit mehrmals überdacht und abgewandelt. Dabei wurde auch ein konvergenter Zugang zum Cycloclavin (**14**) in Betracht gezogen, bei dem die Ringsysteme AB und D zunächst getrennt voneinander aufgebaut und anschließend miteinander verknüpft werden sollten. Der in der Reaktionssequenz spät erfolgende Aufbau des C-Ring des Ergolin-Systems sollte dabei Schwierigkeiten aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit desselben minimieren.

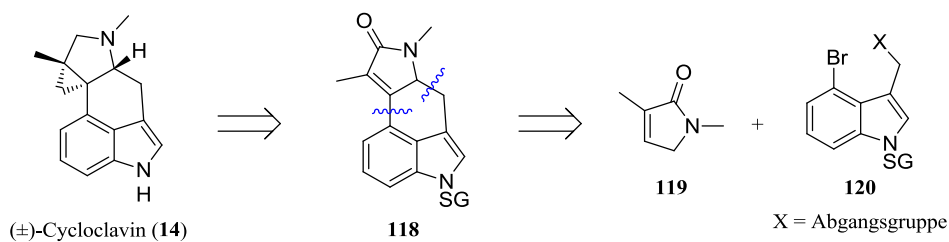


Abbildung 24. Retrosyntheschema der konvergenten Cycloclavinsynthese.

2.3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Im Folgenden sollen die bearbeiteten Synthesestrategien erläutert und diskutiert werden. Hierbei wird eine Unterteilung in die „Synthesen ausgehend von UHLE's Keton“ und die „konvergente Syntheseroute“ getroffen.

2.3.1 Synthesen ausgehend von UHLE's Keton

Die untersuchten linearen Syntheserouten zum Cycloclavin (**14**) waren von 3,4-Dihydrobenz[*cd*]-indol-5-1*H*-on (UHLE's Keton, Abbildung 25) als gemeinsamer Synthesevorstufe ausgegangen. Dieses bietet den Vorteil, dass bereits zu Anfang der Synthese – und innerhalb von nur zwei Stufen – der C-Ring aufgebaut wird. Durch α -Funktionalisierung des Ketons kann hier die benötigte Amin-Gruppe eingeführt werden und anhand verschiedener Strategien das DE-Ringsystem aufgebaut werden.

UHLE's Keton wurde 1949 von UHLE in einer achtstufigen Synthese aus 2-Chlor-6-nitrotoluol synthetisiert.¹¹⁴ Durch eine Methode von GOTO *et al.*^{115,116} ist dieses jedoch in *N*-Pivaloyl-blockierter Form durch eine zweistufige Synthese ausgehend von 3-Indolylpropionsäure (**37**) zugänglich.^{115,116}

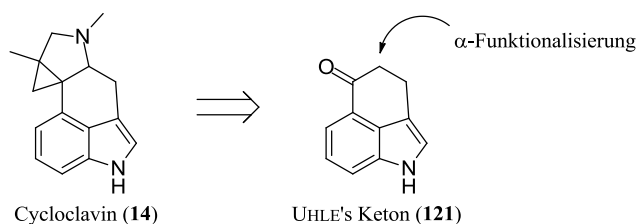


Abbildung 25. UHLE's Keton als Intermediat der Ergolinsynthese.

Hierzu wird Indolylpropionsäure (**37**) mit *n*-Butyllithium in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert und mit Pivaloylchlorid in 85% bis quantitativer Ausbeute zu 3-(1-Pivaloyl-1*H*-indol-3-yl)propionsäure (**122**) umgesetzt. Diese wird zunächst mit Thionylchlorid zum Säurechlorid **124** umgesetzt, welches ohne Reinigung in einer intramolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung zum Keton **58** cyclisiert werden kann.

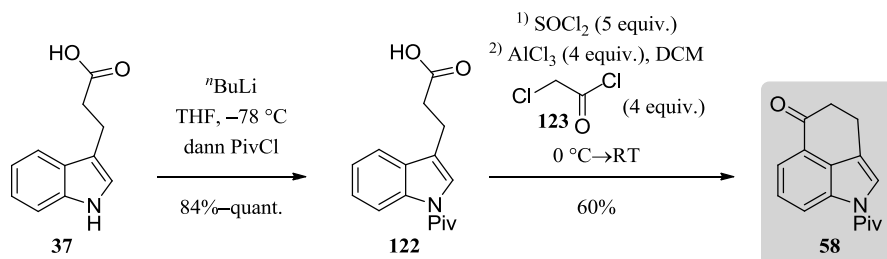


Abbildung 26: Synthese von UHLE's Keton nach GOTO *et al.*

Aufgrund der hohen Elektronendichte in der 2-Position des Indols konkurriert diese in der intramolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit der 4-Position. Daher wird, neben dem Lewisäure-Katalysator Aluminiumchlorid, zur Selektivitätssteigerung Chloracetylchlorid (**123**) als Additiv eingesetzt. GOTO *et al.* postulieren das „Oxocarboniumion“ $RC=O^+$ (s. Abbildung 27), welches sich in Konjugation mit dem *N*-Pivaloyl-geschützten Säurechlorid **124** befindet, und so die Elektronendichte und somit auch die Nucleophilie des Fünfringes erniedrigt.^{115,116} So konnte bei der Cyclisierung eine Bevorzugung der 4-Position gegenüber der 2-Position von 78:5 (**58:125**) erreicht werden.^{113,114}

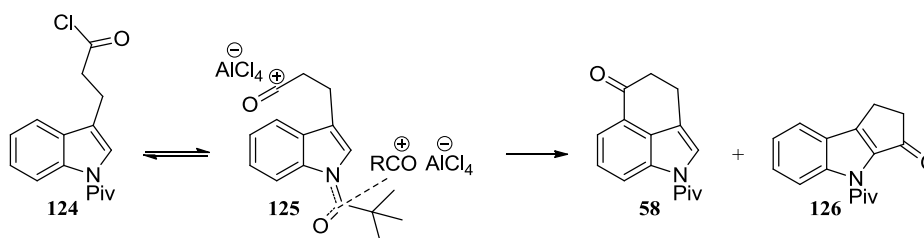
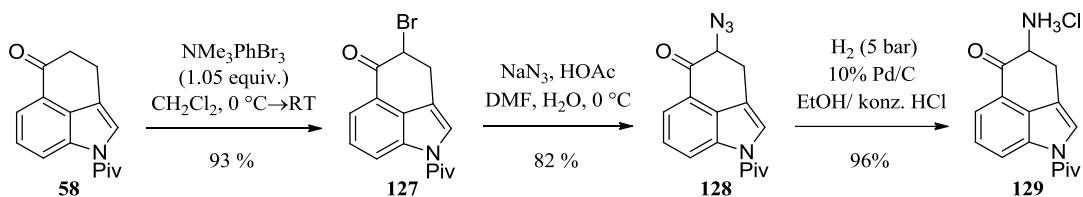


Abbildung 27: Komplex aus Säurechlorid, Aluminiumchlorid und „Oxocarbeniumion“ nach GOTO *et al.*

Durch die Entstehung von teerartigen Nebenprodukten und vor Allem den Schwierigkeiten bei der Abtrennung derselbigen traten zunächst hohe Ausbeuteverluste auf. Es zeigte sich, dass die Säulenchromatographie hier nicht die Methode der Wahl ist. Stattdessen erwies sich die zügige Vakuumfiltration über Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/EtOAc, 9:1 bis 4:1) und ggf. anschließende Umkristallisation aus Ethanol als vorteilhaft. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen konnte so 1-Pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on (**58**) als wichtiges Intermediat in einer Ausbeute von bis zu 60% isoliert werden.

Im Weiteren wurde **58** angelehnt an literaturbekannte Synthesvorschriften in α -Position zur Carbonylgruppe funktionalisiert. Dies geschah durch Bromierung mit Trimethylphenylammoniumtribromid nach einer modifizierten Vorschrift von OKIDE mit in einer Ausbeute von 93% (Abbildung 28).¹⁴⁰ Die Wahl des Lösemittels fiel hier auf Dichlormethan, da es bei der Reaktion in THF auch zur Bromierung des Lösemittels kam und entstandene Nebenprodukte die Reinigung erschwerten. Das α -Bromketon **127** wurde durch Substitution mit Natriumazid^{140,141} weiter zum 4-Azido-1-pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on (**128**) umgesetzt (s. Abbildung 34), welches in einer Ausbeute von 82% isoliert werden konnte.^{140,141}

Für die Hydrierung des Azids zum α -Aminoketon **129** wurden verschiedene Bedingungen erprobt (Essigsäure oder Ethanol, mit und ohne Zusatz von konz. HCl). Die Hydrierung in Ethanol mit konzentrierter Salzsäure zeigte deutlich den besten und saubersten Reaktionsumsatz. Durch Zusatz der Salzsäure fiel während der Reaktion das Hydrochlorid des Aminoketons als farbloser Feststoff aus der Reaktionslösung aus, was die Isolierung des Produkts vereinfachte. Das 4-Amino-1-pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on Hydrochlorid (**129**) konnte so in einer Rohausbeute von 96% isoliert werden. Die Reinheit des erhaltenen Rohproduktes war für die weitere Umsetzung genügend.

Abbildung 28. α -Funktionalisierung von *N*-Pivaloyl-UHLE's Keton (**58**).

Ausgehend vom Aminoketon **129** wurden nun weitere Funktionalisierungen durchgeführt um den D-Ring aufzubauen. In der Regel wurden hierzu entsprechende Amide des Aminoketons synthetisiert, da diese den Aminen gegenüber eine deutlich höhere Stabilität aufweisen.^{85,142} Dennoch wird bei dem Arbeiten mit 3,4-Dihydrobenzo[*cd*]indol-5(*1H*)-on-Derivaten häufig eine Oxidation des C-Rings beobachtet, die in einem konjugierten ABC-Ringsystem resultiert (s. u.).

Intramolekulare KNOEVENAGEL-Kondensation

Angelehnt an die von INCZE *et al.* durchgeführte intramolekulare Aldolkondensation des Aminoketons **61**,¹¹³ könnte der D-Ring von Cycloclavin auch durch eine intramolekulare KNOEVENAGEL-Kondensation von Malonesteramiden **131** dargestellt werden (Abbildung 29). Aus dem so erhaltenen Tetracyclus **130** könnte das Cycloclavin (**14**) durch Cyclopropanierung und Reduktion in wenigen Stufen erhalten werden.

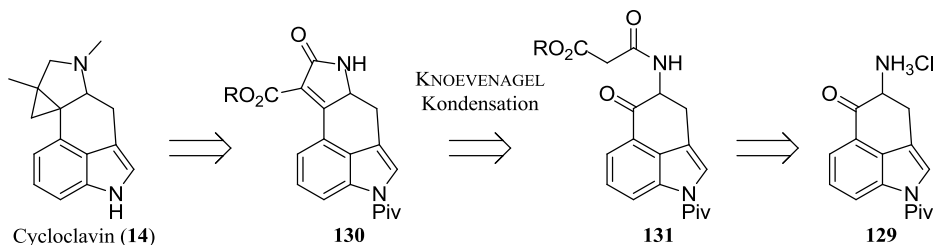
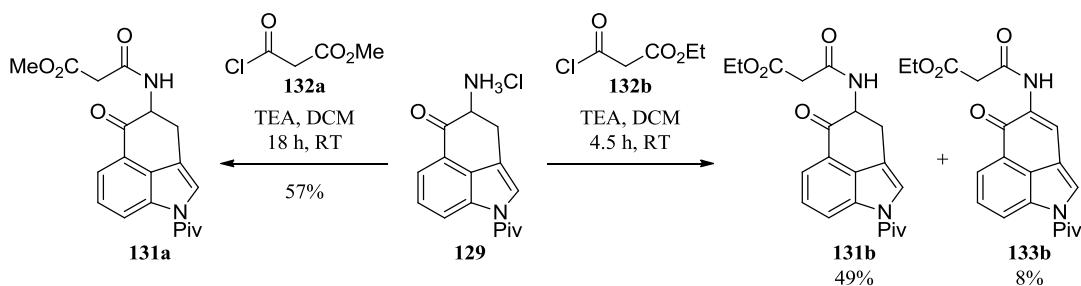
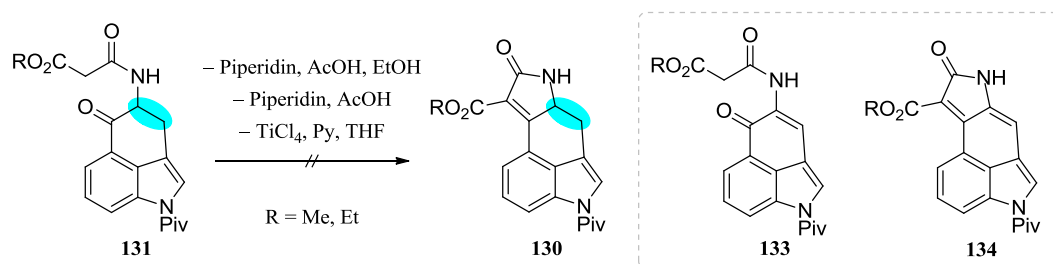


Abbildung 29. Cycloclavin-Synthese mithilfe einer intramolekularen KNOEVENAGEL-Kondensation.

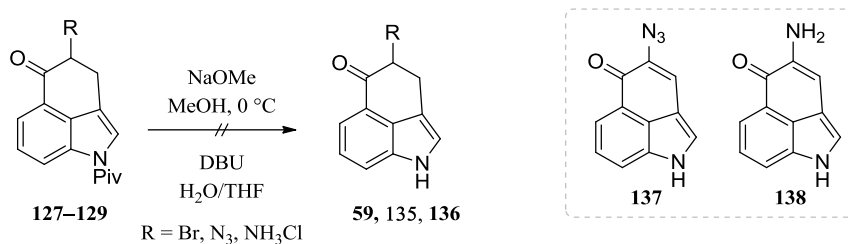
Um diese Strategie zu verfolgen wurden die Malonesteramide **131a** und **131b** hergestellt (Abbildung 30). Die Synthesen gelangen in mäßigen bis hohen Ausbeuten. Im Falle des Ethylesters konnten auch größere Mengen des oxidierten Amids **133** isoliert werden, was bereits die hohe Oxidationsempfindlichkeit des C-Rings aufzeigt.

Abbildung 30. Synthese der Malonyl esteramide **131a** und **131b**.

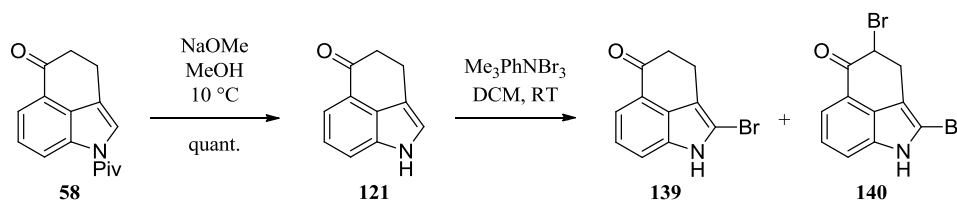
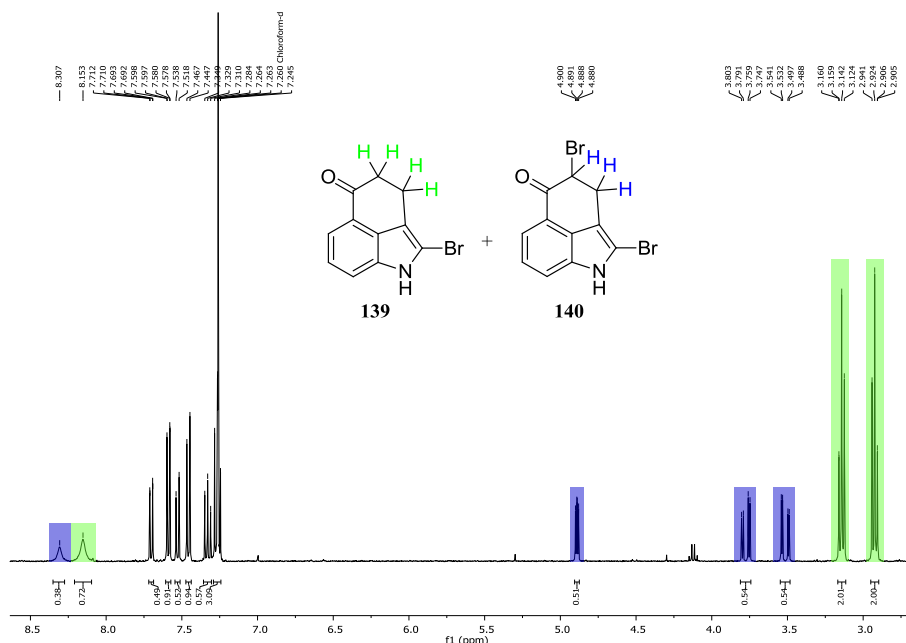
Zur Kondensation wurden verschiedene Bedingungen untersucht. Das Rühren mit Piperidin und Essigsäure in Ethanol führte bei Raumtemperatur zu keinerlei Umsatz. Bei Erhitzen auf 60 °C fand innerhalb von 30 Minuten ein vollständiger Umsatz des Startmaterials statt, wobei die aliphatischen Signale des Dihydrobenzindol-Gerüsts verloren gingen. Hier hat eine Oxidation des C-Rings stattgefunden (keine aliphatischen Signale im ¹H NMR), wobei nicht eindeutig ermittelt werden konnte, ob neben dem oxidierten Startmaterial **133** auch Anteile des oxidierten Tetracyclus **134** entstanden waren. Die Umsetzung mit Piperidin in Ethanol zeigte ebenfalls guten Reaktionsumsatz, jedoch konnte nur das oxidierte Startmaterial **133** isoliert werden. Die Modifikation nach LEHNERT (Titan-tetrachlorid, Pyridin, THF) führte zu keinerlei Umsatz, jedoch ist diese auch in erster Linie für die reaktiveren Aldehyde bewährt.¹⁴³

Abbildung 31. Versuchte KNOEVENAGEL-Kondensation der Malonyl esteramide **131a** und **131b**.

Da INCZE *et al.* für ihre aldolartige Cyclokondensation die *N*-deblockierte Verbindung **61** verwendet hatten,¹¹³ wurde versucht, die Pivaloylschutzgruppe zu entfernen. Dies wurde sowohl auf Stufe des Bromids **127**, des Azids **128** als auch des Aminoketons **129** versucht. Jedoch führte die Reaktion mit Natriummethanolat in Methanol oder DBU im THF/Wasser-Gemisch stets zu Nebenreaktionen, wie der Oxidation des C-Rings (Abbildung 32). In der Regel wurden hier komplexe Produktgemische erhalten, in einigen Fällen konnten die oxidierten Spezies **137** und **138** erhalten werden.

Abbildung 32. Entschützen von α -funktionalisiertem *N*-Pivaloyl-UHLE's Keton (**127–129**).

Auf Stufe des unfunktionalisierten *N*-Pivaloyl-Uhle's Keton **58** ließ sich die Deblockierung mit Natriummethanolat in Methanol einfach und in quantitativer Ausbeute realisieren (Abbildung 33).¹¹⁶ Jedoch zeigte sich im nächsten Schritt, dass dies nicht praktikabel ist. Bei der Bromierung mit Trimethylphenylammoniumtribromid kam es in erster Linie zur Bromierung der reaktiveren 2-Position des Benzimidols. Es wurde entsprechend eine Mischung aus der mono- und dibromierten Verbindung **139** und **140** erhalten.

Abbildung 33. *N*-Deblockierung und Bromierung von UHLE's Keton (**121**).Abbildung 34. Bromierung von UHLE's Keton (**121**).

Daher wurde auf die von SZÁNTAY beschriebene Methode zurück gegriffen und das α -Bromketon **127** zunächst als Acetal **141** geschützt und anschließend deblockiert.¹¹⁷ Die Deblockierung konnte hier vereinfacht werden, indem anstelle des gasförmigen Methylamins Natriummethanolat in

Methanol eingesetzt wurde (Abbildung 35). Das Acetal **142** wurde im Anschluss mit wässriger Salzsäure in Aceton gespalten.

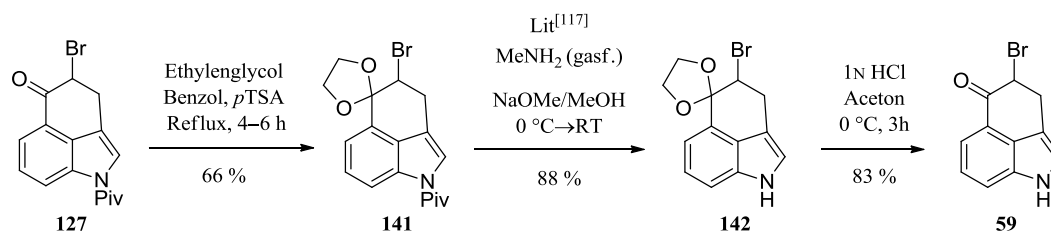


Abbildung 35. Bildung von Acetal **141** und anschließende Deblockierung des Ketons.

Mit dem *N*-deblockierten α -Bromketon **135** in den Händen wurde nun auch versucht, die von INCZE *et al.* publizierte Syntheseroute nachzuvollziehen.^{113, i} Hierzu wurde das α -Bromketon **59** mit β -Alaninethylester **60** umgesetzt und das erhaltene Amin **61** sogleich mit LiHMDS deprotoniert. Obwohl hier mit entgastem Lösemittel gearbeitet wurde konnten jedoch lediglich die oxidierte Spezies **144** und durch HBr-Eliminierung aus dem Startmaterial entstandenes Benz[*cd*]indol-5-*1H*-on (**143**) isoliert werden.

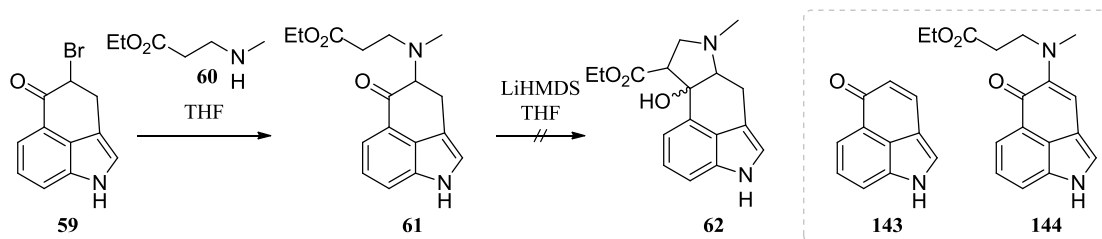


Abbildung 36. Versuche zur Synthese des Tetracyclus **62** nach INCZE *et al.*

Aufbau der Ringe D und E durch eine intramolekulare Enin-Cyclisierung

Basierend auf Arbeiten zum Aufbau von Alkenylbicyclo[3.1.0]hexanen durch die Übergangmetall-katalysierte Reaktion von Enin-Systemen mit Diazoalkanen^{139,144} wurde eine alternative Syntheseroute erarbeitet. Ausgehend von einem Enin-System **146** sollte das DE-Ringsystem in einem Schritt in einer Übergangmetall-katalysierten Reaktion aufgebaut werden (Abbildung 37). Hierzu ist zunächst die Methylierung eines α -funktionalisierten 3,4-Dihydrobenzo[*cd*]indol-5(*1H*)-ons nötig, wofür verschiedene Reaktionsführungen in Frage kamen.

ⁱ Diese Arbeiten wurden von Kevin SCHWICKERT im Rahmen seines Forschungsmoduls unterstützt.

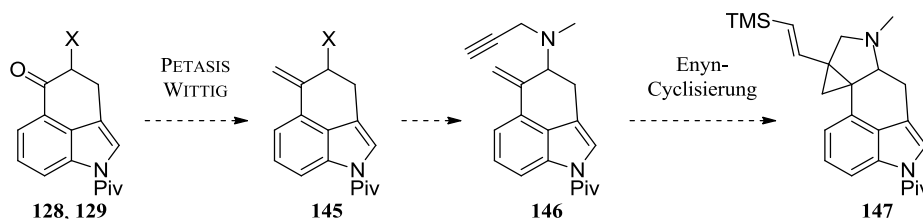
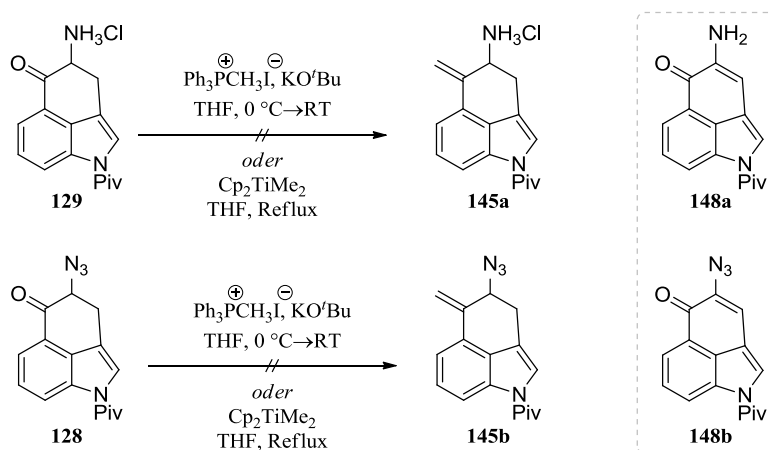


Abbildung 37. Aufbau des pentacyclischen Cycloclavingerüsts durch Enyn-Cyclisierung.

Es wurde versucht das Keton auf Stufe des Aminoketons **129** oder des Azids **128** zu methylenieren. Hierzu wurden die Methoden von WITTIG und PETASIS getestet. Jedoch trat hierbei lediglich die Zersetzung des Startmaterials auf und in einigen Fällen konnte die vollständige Oxidation des Edukts beobachtet werden. Bei den Reaktionen mit PETASIS-Reagenz sind weitere, nicht identifizierte, Nebenprodukte aufgetreten. Die gewünschte *exo*-Methylen-Struktur konnte leider bei keinem der Olefinierungsversuche identifiziert werden (mittels ^1H NMR oder HPLC-MS).

Abbildung 38. Olefinierung von Aminoketon **129** und Azid **128** nach WITTIG und PETASIS.

Intramolekulare WITTIG-Olefinierung

Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau des D-Rings bietet eine intramolekulare WITTIG-Reaktion. Hierzu sollte aus dem Aminoketon **129** das Amid **151** hergestellt und weiter zum Phosphoniumsalz **150** umgesetzt werden. Durch intramolekulare WITTIG-Olefinierung sollte schließlich das tetracyclische Amid **149** erhalten werden, welches durch wenige Transformationen in Cycloclavin (**14**) umgewandelt werden sollte (Abbildung 39).

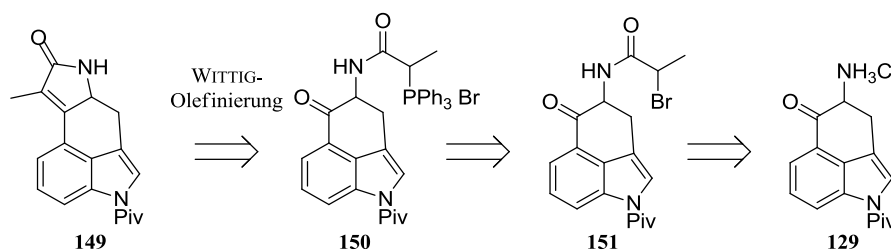


Abbildung 39. Retrosyntheschema zur intramolekularen Wittig-Olefinierung.

Durch Umsetzung des Aminoketons **129** mit 2-Brompropionsäure (**152**), PyBOP und DIPEA in Dichlormethan konnte das Amid **151** in guter Ausbeute hergestellt werden (Abbildung 40). Aufgrund der zwei Stereozentren (*) wurde dieses als per Dünnschichtchromatographie auftrennbares Diastereomergemisch erhalten. Die Umwandlung zum Phosphoniumsalz **150** gelang mit Triphenylphosphin in Toluol trotz langer Reaktionszeiten (15–70 h) weder bei milden Temperaturen, noch bei Erhitzen auf Rückfluss.

Durch Umsetzung des Bromids **151** mit Tri-*n*-butylphosphin konnte ach 45 h bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz zum Phosphoniumsalz **150b** erreicht werden. Bei der nachfolgenden Deprotonierung des Phosphoniumsalzes mit *n*-Butyllithium in THF konnte jedoch das tetracyclische Amid **149** nicht erhalten werden.

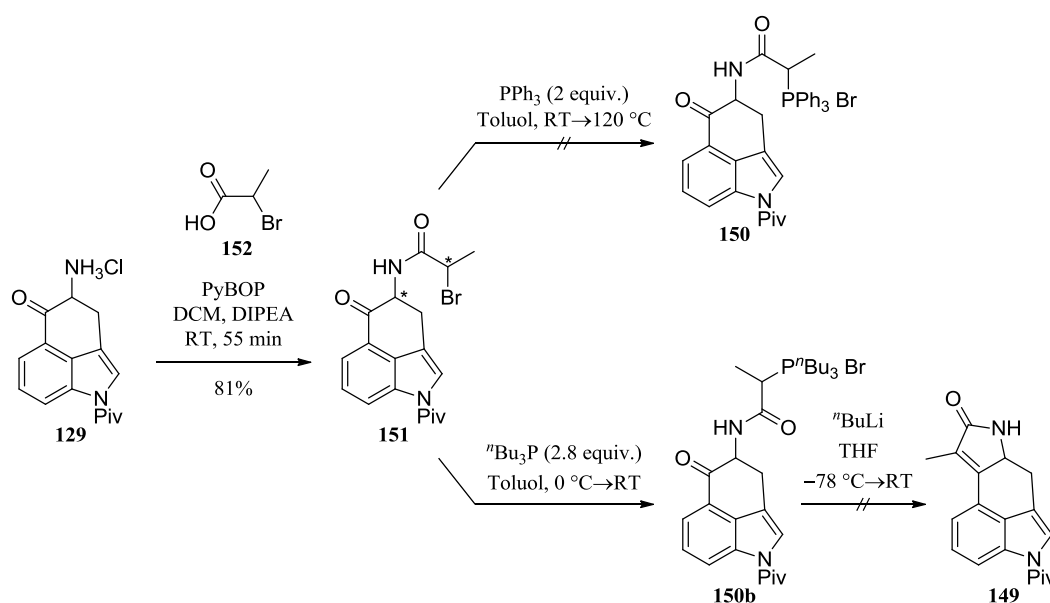


Abbildung 40. Durchgeführte Versuche zur intramolekularen WITTIG-Olefinierung.

SCHWEIZER's Reaktion – Sequenz aus MICHAEL-Addition und WITTIG-Olefinierung

Als nächstes wurde versucht den D-Ring durch die Umsetzung mit Vinyltriphenylphosphoniumbromid (**153**), auch bekannt als SCHWEIZER's Reagenz (s. Abbildung 41), zu schließen. Zur Totalsynthese des Cycloclavins (**14**) wird das methylierte Derivat **154** des Phosphoniumsalzes benötigt, vorerst wurden jedoch Reaktionen mit dem kommerziell erhältlichen SCHWEIZER Salz (**153**) durchgeführt.

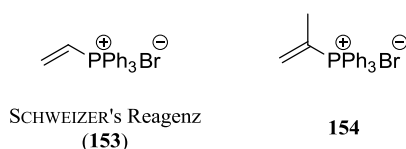


Abbildung 41. SCHWEIZER's Reagenz (**153**) und Methylderivat **154**.

Der Mechanismus der geplanten Reaktion verläuft über die MICHAEL-Addition eines deprotonierten Derivats des Aminoketons **156** an das Vinylphosphoniumsalz **154**. Dies resultiert in der Bildung des Phosphoniumylids **157**, welches daraufhin eine unmittelbare WITTIG-Reaktion durchläuft (Abbildung 42).^{145,146} Aufgrund der erwarteten Instabilität des Aminoketons **129** sollten hier entsprechende Amide eingesetzt werden. Für den Rest R sollte eine leichte Abspaltbarkeit, oder aber die Möglichkeit diesen anschließend in die im Naturstoff vorhandene Methylgruppe umzuwandeln.

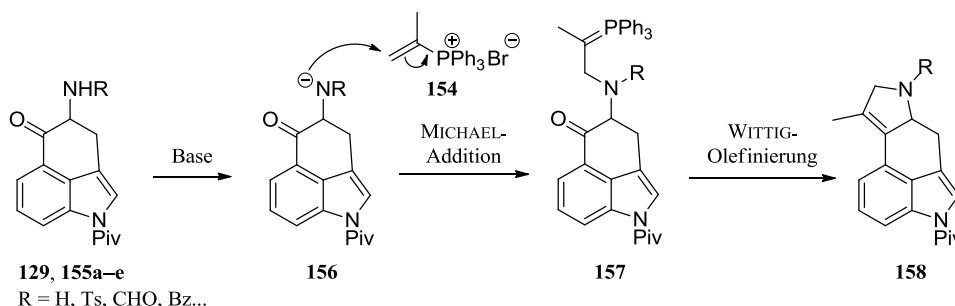


Abbildung 42. Mechanismus der intramolekular verlaufenden SCHWEIZER-Reaktion.

Trotz geringer Erfolgsaussichten wurde zunächst versucht das Aminoketon selbst mit SCHWEIZER's Reagenz umzusetzen. Das Aminoketon Hydrochlorid **129** wurde mit zwei Äquivalenten LiHMDS deprotoniert, mit Vinyltriphenylphosphoniumbromid (**153**) versetzt und auf 70–90 °C erhitzt. Hierbei wurde zwar das Ausgangsmaterial verbraucht, jedoch kam es lediglich zur Oxidation desselbigen. Die Reaktionskontrolle mittels HPLC-MS und ¹H NMR zeigten nach beendeter Reaktion weder Startmaterial noch die oxidierte Spezies. Es wurde die zum oxidierten Tetracyclus **160** gehörige Masse mittels HPLC-MS identifiziert, welche jedoch exakt der von Triphenylphosphinoxid entspricht, sodass nicht von einer stattgefundenen Cyclisierung ausgegangen wurde. Durch die Umsetzung des Hydrochlorids **129** und auch des freien Aminoketons **129a** in entgastem Acetonitril/THF-Gemisch mit Phosphoniumsalz und KO^tBu wurden jeweils komplexe Produktgemische erhalten, aus denen keine Reinsubstanzen isoliert werden konnten.

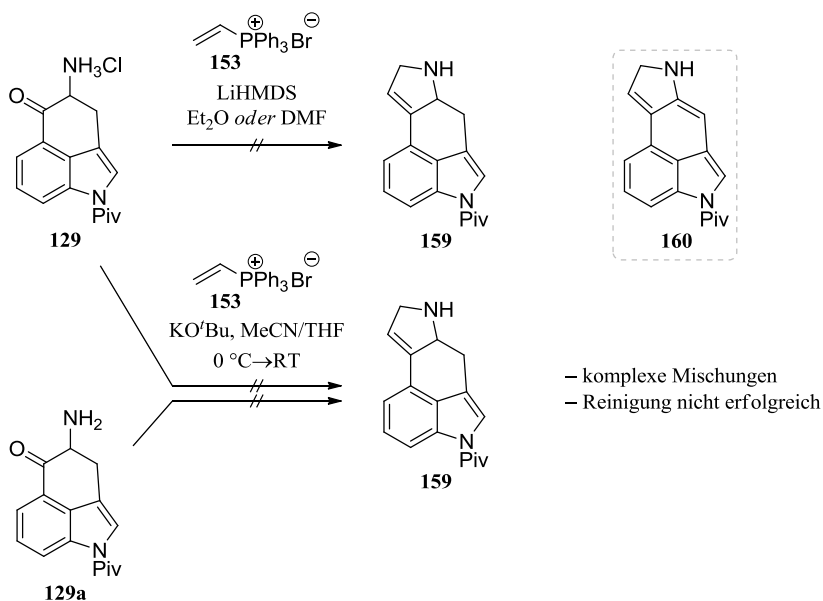


Abbildung 43. Versuchte Cyclisierung des Aminoketons **129** und **129a** mit SCHWEIZER'S Salz.

Im Weiteren wurde nun versucht verschiedene Amide des Aminoketons **129** zu synthetisieren, welche anschließend in der Cyclisierung mit SCHWEIZER'S Reagenz eingesetzt werden sollten. Das Tosylamid **155a** wurde mit Tosylchlorid und Triethylamin in Dichlormethan aufgrund seiner geringen Stabilität lediglich in geringer Ausbeute und Reinheit erhalten (Abbildung 44). Dennoch wurde dieses mit LiHMDS und SCHWEIZER'S Salz umgesetzt, jedoch konnte hierbei lediglich die Oxidation und Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden.

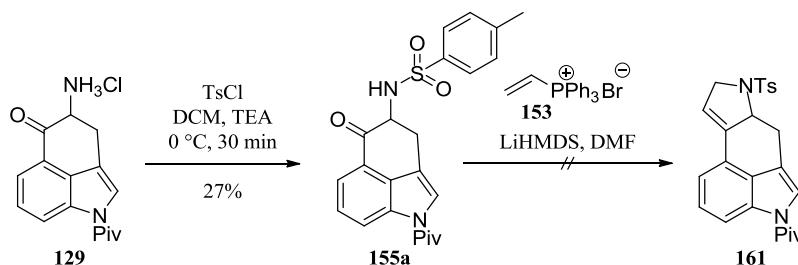
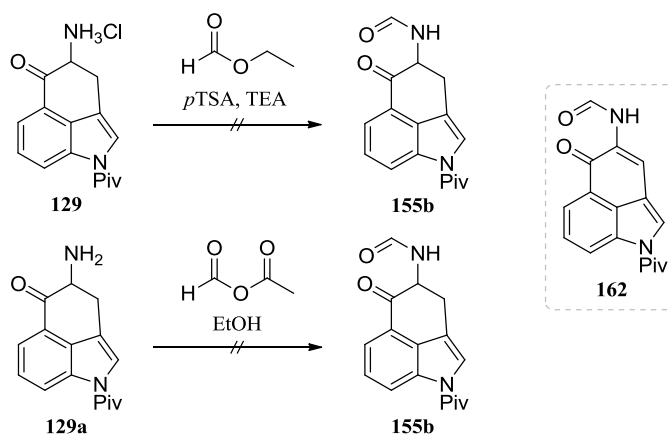
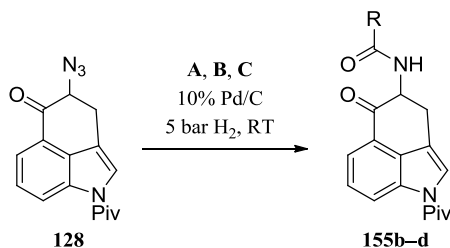


Abbildung 44. Synthese von Tosylamid **155a** und Umsetzung mit SCHWEIZER'S Reagenz.

Bei den ersten Versuchen zur Synthese des Formamids **155b** wurden komplexe Produktgemische erhalten, aus denen lediglich die oxidierte Spezies **162** isoliert werden konnte (Abbildung 45).

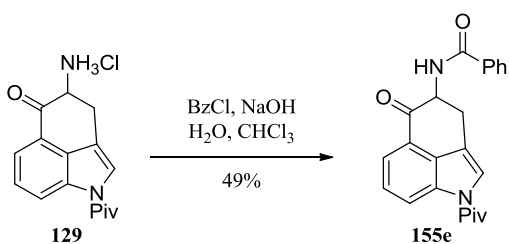
Abbildung 45. Versuchte Synthese des Formamids **155b**.

Schließlich konnte jedoch durch Hydrierung des Azids **128** in Anwesenheit von Ethylformiat das gewünschte Formamid **155b** in 71% Ausbeute erhalten werden. Auf dem gleichen Weg konnten, unter Zugabe von Essigsäureanhydrid bzw. Trifluoressigsäureanhydrid, auch die Amide **155c** und **155d** in guten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 1).

Tabelle 1. Synthese der Amide **155b–d**.

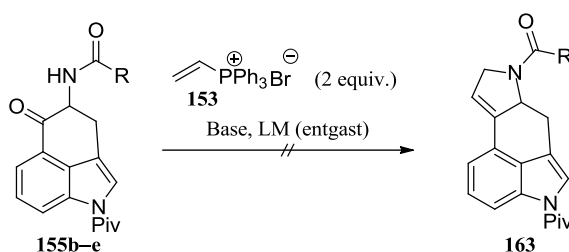
| # | R | Reaktionsbedingungen | Ausbeute | Produkt |
|---|-----------------|-------------------------|----------|-------------|
| A | H | Ethylformiat, AcOH | 71% | 155b |
| B | Me | Ac ₂ O, AcOH | 72% | 155c |
| C | CF ₃ | TFAA, EtOAc | 68% | 155d |

Weiterhin konnte das Benzoylamid **155e** in 49% Ausbeute aus dem Aminoketon **129** hergestellt werden.

Abbildung 46. Synthese des Benzoylamids **155e**.

Die erhaltenen Amide **155b–e** wurden mit Vinyltriphenylphosphoniumbromid (**153**) unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt (s. Tabelle 2), wobei aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit grundsätzlich mit entgastem Lösemittel gearbeitet wurde. Beim Einsatz von LiHMDS in DMF (Einträge 1 und 6) kam es lediglich zu Zersetzungsreaktionen. Ebenfalls wurde Natriumhydrid als Base verwendet. Beim Einsatz eines Überschusses an Base wurde hier lediglich Zersetzung beobachtet (Eintrag 2), wobei beim Einsatz von 2 Äquivalenten NaH (Eintrag 3) eine oxidierte und deacetylierte Spezies des Startmaterials isoliert werden konnte. Der Einsatz von 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in DMF oder Diethylether (Einträge 4 und 5) führte zu keinerlei Reaktionsumsatz und das Startmaterial konnte in hoher Reinheit zurück gewonnen werden. Dahingegen kam es beim Einsatz von DIPEA (Eintrag 7) ebenfalls zu Zersetzungsreaktionen.

Tabelle 2. Umsetzung der Amide **155b–e** mit SCHWEIZER's Reagenz (**153**).



| # | Edukt | R | Base | Lösemittel | Temperatur | Umsatz |
|---|-------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------|------------|-------------------------------|
| 1 | 155c | Me | LiHMDS (1.1 equiv.) | DMF | -10 °C→RT | Zersetzung |
| 2 | 155b | H | NaH (Überschuss) | DMF | 0 °C→RT | Zersetzung |
| 3 | 155c | Me | NaH (2 equiv.) | DMF | 0 °C→RT | Oxidation, Spaltung des Amids |
| 4 | 155c | Me | 2,6-Di- <i>tert</i> -Butylpyridin | Et ₂ O | RT | – |
| 5 | 155c | Me | 2,6-Di- <i>tert</i> -Butylpyridin | DMF | RT | – |
| 6 | 155d | CF ₃ | LiHMDS (1 equiv.) | DMF | -78 °C→RT | Zersetzung |
| 7 | 155e | Ph | DIPEA | Et ₂ O | RT | Zersetzung |

2.3.2 Konvergente Synthese

Da bei dem linearen Syntheseansatz über UHLE's Keton durch die Oxidationsempfindlichkeit des C-Rings stets Probleme beim Aufbau des D-Rings auftraten, wurde die Möglichkeit einer konvergenten Syntheseführung in Betracht gezogen. Hierbei sollten die Ringsysteme AB und D zunächst getrennt voneinander aufgebaut und anschließend miteinander verknüpft werden, um den C-Ring des Ergolin-Systems erst spät aufzubauen (s. Abbildung 47, vgl. WANG *et al.*¹²²).

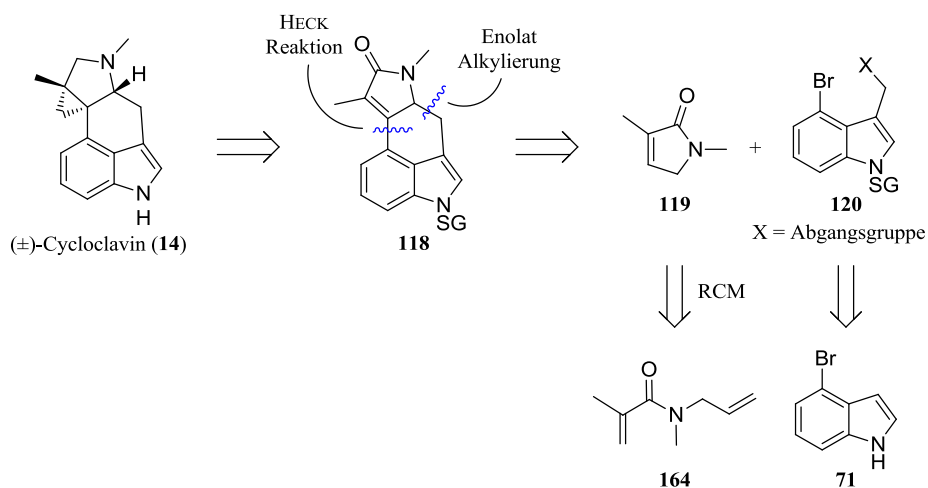


Abbildung 47. Retrosyntheschema der konvergenten Synthese von (±)-Cycloclavin.

Der Baustein **120**, welcher den Indolkern (AB-Ringsystem) des Cycloclavins bereitstellt, sollte hierbei von 4-Bromindol (**71**) abgeleitet werden und ein 3-Methylenindolgerüst enthalten, welches eine nukleofuge Gruppe trägt. Eignen würde sich z. B. ein entsprechendes Gramin-Derivat. Der 4-Bromsubstituent wird für den Aufbau des C-Rings benötigt. Das Pyrrolinon **119** stellt den D-Ring bereit und soll aus dem Amid **164** mithilfe einer Ringschlussmetathese-Reaktion aufgebaut werden.

Schlüsselschritte der Synthese sind die selektive Alkylierung des durch Deprotonierung des Pyrrolinons **119** entstehenden Dienolats **119a** mithilfe des Bausteins **120**, sowie die im Anschluss durchzuführende intramolekulare HECK-Reaktion.

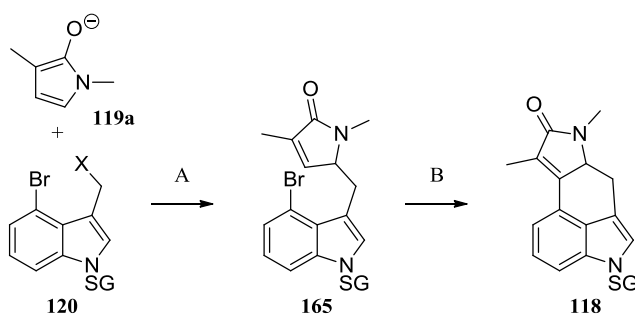


Abbildung 48. Schlüsselschritte der konvergenten Syntheseroute: Selektive Alkylierung des Dienolats **119a** (A) und anschließende intramolekulare HECK-Reaktion (B).

Synthese des Pyrrolinons (119)

Zur Synthese des Pyrrolinon-Bausteins **119** wurde von Allylamin (**166**) ausgegangen, welches mithilfe von Ethylformiat zu Allylformamid (**167**) umgesetzt wurde (s. Abbildung 49). Dieses konnte destillativ gereinigt werden, sodass die Reaktion problemlos im Gramm-Maßstab durchführbar war. Die anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte das sekundäre Amin, welches sich nicht destillativ von Diethylether trennen ließ. Daher wurde die erhaltene etherische Lösung von *N*-Methylallylamin (ohne Abb.) direkt mit Methacrylsäurechlorid (**168**) zum entsprechenden Methacrylamid **164** umgesetzt, welches ebenfalls destillativ gereinigt werden konnte. Das benötigte Methacrylsäurechlorid (**168**) konnte in 97% Ausbeute durch Reaktion der Methacrylsäure mit einem Überschuss Thionylchlorid erhalten.

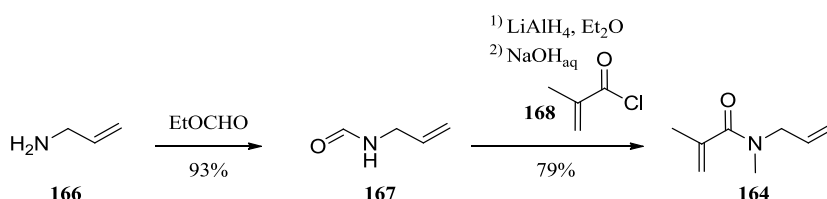


Abbildung 49. Synthese von *N,N*-Allyl-methyl-2-methacrylsäureamid **164**.

Die Ringschlussmetathese des Methacrylsäureamids **164** wurde zunächst mit Dichlor(benzyliden)-bis(tricyclohexylphosphin)ruthenium(II) (Grubbs-Katalysator der ersten Generation, **169**) sowie (Dichlor[1,3-bis(2-methylphenyl)-2-imidazolidinyliden](benzyliden)(tricyclohexylphosphin)-ruthenium(II), **170**) getestet (s. Abbildung 50).

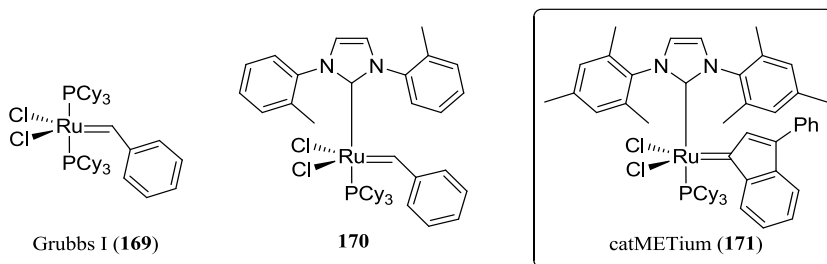


Abbildung 50. Getestete Metathese-Katalysatoren.

Bei den Arbeiten zur Ringschlussmetathese wurde grundsätzlich in entgastem Lösemitteln gearbeitet. Grubbs I zeigte in Dichlormethan bei Raumtemperatur keine und unter Rückfluss nur geringe Aktivität (vgl. Tabelle 3, Einträge 1 und 2). In Toluol konnte unter Rückfluss ein guter Umsatz erzielt werden (Einträge 3 und 4), jedoch zeigten sich im $^1\text{H NMR}$ erhebliche Verunreinigungen. **170** zeigte in Dichlormethan und Toluol unter Rückfluss recht hohe Umsätze (Einträge 5 und 7), wobei das Pyrrolinon **119** lediglich in refluxierendem Toluol auch in guter Reinheit erhalten werden konnte.

Als weiterer Metathesekatalysator wurde catMETium[®] RF1¹⁴⁷ (**171**) untersucht. Dieser lieferte innerhalb geringer Reaktionszeiten (unter einer Stunde) bereits vollständigen Umsatz und das Pyrrolinon **119** wurde in hoher Reinheit erhalten (Eintrag 8). Aufgrund der schnellen und sauberen Reaktion und der relativ geringen Kosten wurde daher catMETium[®] (**171**) für die Ringschlussmetathese verwendet.

Tabelle 3. Ringschlussmetathese des Methacrylsäureamids **164**.

CC(=O)N(C)C=C $\xrightarrow[\text{LM, Temperatur}]{\text{Kat. (5 mol\%)}}$ CC1=CC(=O)N1
164 **119**

| # | Katalysator | Lösungsmittel | Temperatur | Reaktionszeit /h | Umsatz |
|---|--------------------------|---------------|------------|------------------|--------------------|
| 1 | Grubbs I (169) | DCM | RT | 40 | – |
| 2 | Grubbs I (169) | DCM | Reflux | 4.5 | 25% |
| 3 | Grubbs I (169) | Toluol | Reflux | 1 | 70% ^[a] |
| 4 | Grubbs I (169) | Toluol | Reflux | 2.5 | 80% ^[a] |
| 5 | 170 | DCM | Reflux | 48 | 60% |
| 6 | 170 | Toluol | RT | 21.5 | <20% |
| 7 | 170 | Toluol | Reflux | 26 | vollständig |
| 8 | catMETium (171) | Toluol | Reflux | 1 | vollständig |

^[a] schlechte Reinheit (¹H NMR).

Im Weiteren zeigte sich, dass die Katalysatorbeladung auf bis zu 0.4 mol% reduziert werden konnte. Beste Ergebnisse lieferte jedoch der Einsatz von 1 mol%. Bei säulenchromatographischer Reinigung von **119** kam es zu Ausbeuteschwankungen, da es hierbei bzw. bei der anschließenden Entfernung des Lösemittels zu Ausbeuteverlusten kam. Es bewährte sich daher die Reinigung mittels Vakuumdestillation. Schließlich konnte **119** unter optimierten Reaktions- und Reinigungsbedingungen in 73% Ausbeute erhalten werden.

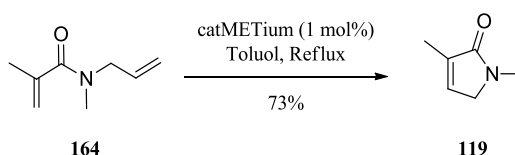


Abbildung 51. Synthese von 1,3-Dimethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (**119**) unter optimierten Bedingungen.

Synthese von Gramin-abgeleiteten Strukturen und deren Alkylierungsreaktionen

Für die nachfolgende Alkylierung des Pyrrolinons **119** wurde in einer MANNICH-Reaktion ausgehend von 1*H*-Indol (**15**) Gramin (**172**) hergestellt.¹⁴⁸ Das Pyrrolinon **119** wurde mit LDA deprotoniert und mit Gramin umgesetzt. Dabei wurde ein geringer Anteil von 25% an alkyliertem Pyrrolinon beobachtet, welches jedoch nicht eindeutig der Struktur **173** zugeordnet werden konnte.

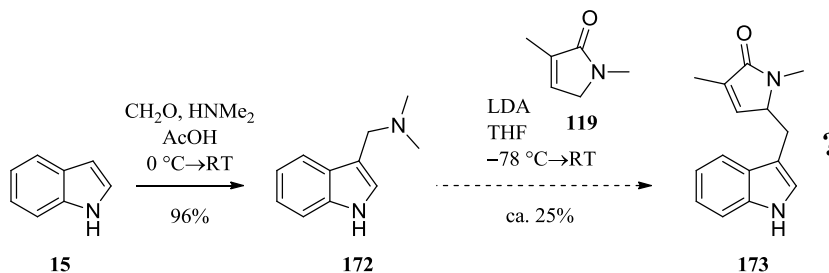


Abbildung 52. Alkylierung des deprotonierten Pyrrolinons **119** mit Gramin.

Um das Gramin also nicht im großen Überschuss einsetzen zu müssen, wurde auf die Variante von IWAO und MOTOI¹⁴⁹ zurückgegriffen. Hierzu wurde durch Umsetzung von Gramin (**172**) mit LDA und TIPSCI und anschließende Quarternierung mit Methyljodid das TIPS-geschützte Graminmethiodid **175** synthetisiert (Abbildung 53).¹⁴⁹

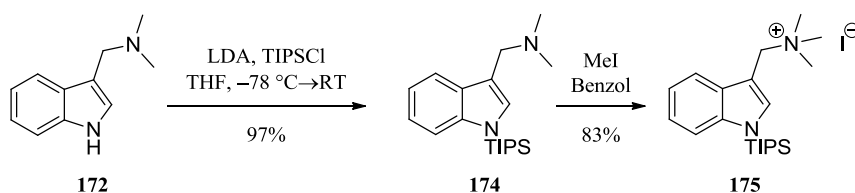


Abbildung 53. Synthese von TIPS-geschütztem Graminmethiodid **175**.

Durch simultane Zugabe einer Fluoridquelle und des Nucleophils zum TIPS-geschützten Graminmethiodid **175** kommt es zur durch das Fluoridion getriggerten 1,4-Eliminierung. Das unter Abspaltung der Silylschutzgruppe und Eliminierung von Trimethylamin gebildete 3-Methylenindolenin (**176**) wird daraufhin vom Nucleophil angegriffen (s. Abbildung 54).¹⁴⁹

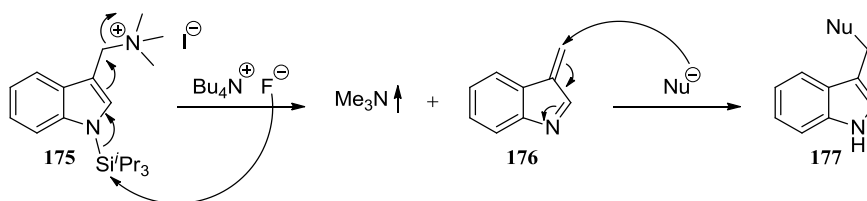


Abbildung 54. Mechanismus über Methylenindolenin **176**.

Hierzu wird das Pyrrolinon **119** mit Natriumhydrid deprotoniert und dann simultan eine Lösung des TIPS-geschützten Graminmethiodids **174** in DMF sowie 1M TBAF in THF zugetropft. Statt des gewünschten Produkts **173** wird jedoch das Produkt der Alkylierung in α -Position zur Carbonyl-

gruppe (**178**) erhalten (Abbildung 55), was aufgrund des höheren sterischen Anspruchs der α -Position verglichen mit der γ -Position unerwartet war.

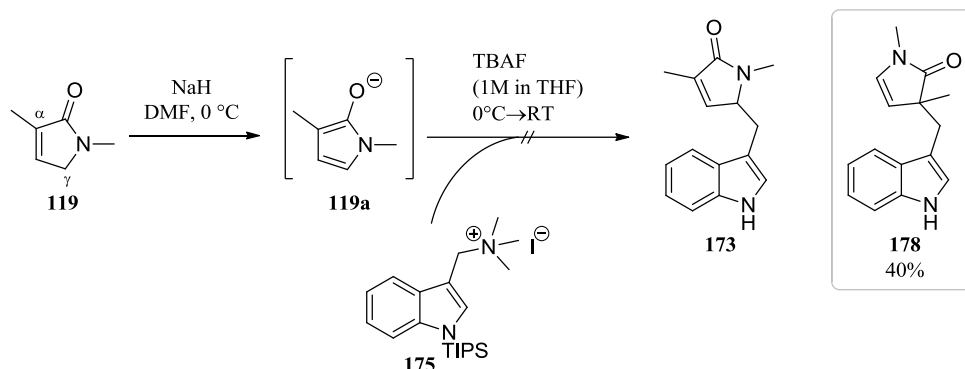


Abbildung 55. Alkylierung von Pyrrolinon **119**.

Die gleiche Selektivität wurde auch mit unterschiedlichen Gegenionen von **119a**, unter Einsatz von LDA oder KHMDS erhalten.

Um die spätere HECK-Kupplung mit dem Pyrrolinon-Baustein **119** zu ermöglichen wurden bereits ausgehend von TIPS-geschützten Gramin **174** die 4-Iod- und 4-Brom-substituierten Derivate synthetisiert.

Das 4-Iodgramin **179** wurde durch Deprotonierung von **174** mit t BuLi und Quenchen mit elementarem Iod in 56% Ausbeute erhalten.¹⁵⁰

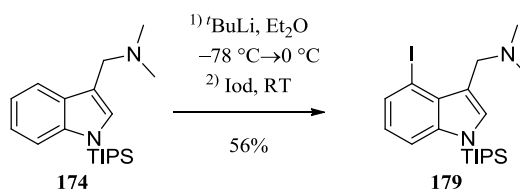


Abbildung 56. Synthese von 4-Iodgramin (**179**).

Durch Deprotonierung von **174** mit t BuLi und Quenchen mit 1,2-Dibromethan konnte das 4-Bromderivat **180** in 55% Ausbeute erhalten werden.¹⁵¹ Um eine eventuelle Beeinflussung der Selektivität durch den 4-Brom-Substituenten zu untersuchen wurde das TIPS-geschützte 4-Bromgramin **180** mit Methyljodid quarterniert und mit deprotoniertem Pyrrolinon **119a** und TBAF umgesetzt. Hierbei kam es zur Bildung eines Produktgemisches aus α -Alkylierungsprodukt und weiteren Nebenprodukten.

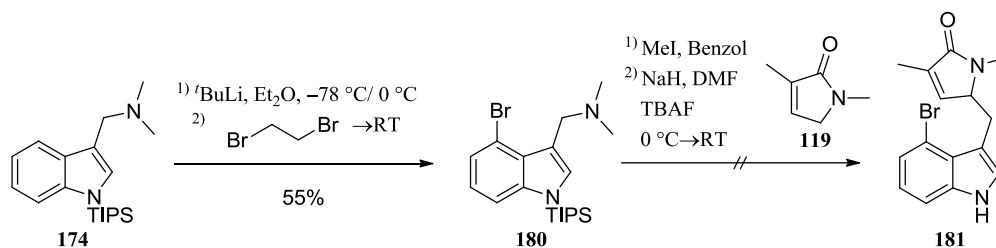


Abbildung 57. Synthese von 4-Bromgramin **180** und Umsetzung mit Pyrrolinon **119**.

Ebenfalls wurde in Erwägung gezogen die geplante Reaktionssequenz aus Alkylierung und anschließender intramolekularer HECK-Reaktion zu tauschen. Unter den getesteten Bedingungen (Abbildung 58) zeigte die Reaktion des 4-Bromgramins **180** mit Pyrrolinon **119** jedoch keinen Umsatz.

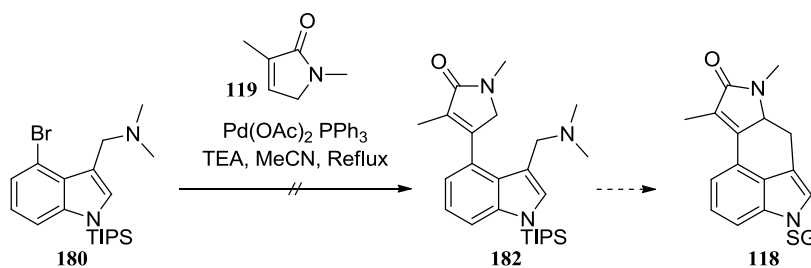


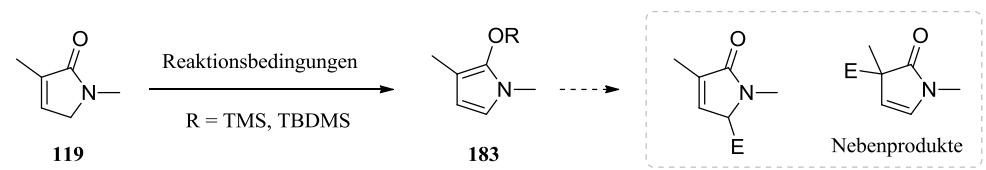
Abbildung 58. HECK-Reaktion von 4-Bromgramin **180** mit Pyrrolinon **119**.

Synthese und Reaktionen der Silyldienolether

Aufgrund der unerwünschten Selektivität der Reaktion des 1,3-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2-olats (**119a**) bei der Alkylierung mit den Graminderivaten wurde versucht entsprechende Silyldienolether **183** zu synthetisieren, mit der Hoffnung dass diese bei der Alkylierung die gewünschte Selektivität zeigen. Zur Synthese der Silylenolether wurden etliche Syntheseprotokolle getestet (s. Tabelle 4),¹⁵²⁻¹⁵⁶ wobei hier in einigen Fällen eine wässrige Aufarbeitung durchgeführt wurde. Mit keinem der angegebenen Syntheseprotokolle konnten die Silyldienolether erhalten werden. In einigen Fällen wurde kein Umsatz beobachtet, in anderen Fällen wurde lediglich eine Vielzahl an Nebenprodukten beobachtet, die möglicherweise durch die Addition von vorhandenen Elektrophilen, wie Lösemittel oder Base, an die intermediär entstandenen Silylenolether oder das deprotonierte Pyrrolinon **119a** entstanden sind.

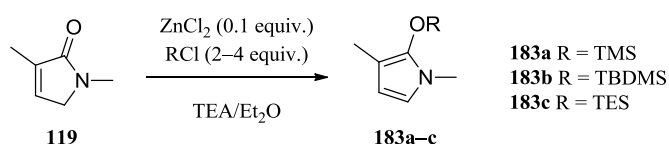
Die Umsetzung von Pyrrolinon **119** mit *N*-(Trimethylsilyl)diethylamin in Diethylether lief zwar ohne Bildung von Nebenprodukten ab, zeigte jedoch einen geringen Umsatz (<10%).¹⁵⁵

Tabelle 4. Getestete Reaktionsbedingungen zur Synthese der Silyldienolether.



| # | Silylverbindung | Base | Lösemittel | Temperatur | Reaktionszeit /h | Umsatz |
|----|-----------------|-------------|-------------------|---------------|------------------|-----------------------------------|
| 1 | TBDMSOTf | 2,6-Lutidin | DCM | RT | 20 | – |
| 2 | TBDMSCl | NaH | THF | 0 °C→RT/45 °C | 24 | gering/ Nebenreaktion |
| 3 | TBDMSOTf | 2,6-Lutidin | DCM | RT→Reflux | 24 | gering/ Nebenreaktion |
| 4 | TMSCl | NaH | THF | 0 °C→RT | 15 | gering/ Nebenreaktion |
| 5 | TBDMSOTf | TEA | DCM | RT | 17 | gering/ Nebenreaktion |
| 6 | TMSOTf | NaH | THF | 0 °C→RT | 16 | – |
| 7 | TBDMSOTf | NaH | THF | 0 °C→RT | 16 | – |
| 8 | TBDMSOTf | LDA | THF | –78 °C→RT | 19 | – |
| 9 | TMSOTf | LDA | THF | –78 °C→RT | 19 | gering/ Nebenreaktion |
| 10 | TMSDEA | – | Et ₂ O | 0 °C→RT | 16 | gering/ keine Nebenreaktion |

Nach den Bedingungen von DANISHEFSKY und KITAHARA konnte jedoch mit Zinkchlorid, TMSCl und Triethylamin der entsprechende Trimethylsilylether **183a** synthetisiert werden.^{153,157} Hierbei wurde die Reaktionsmischung zunächst filtriert und schließlich im Vakuum eingengt um **183a** in guter Reinheit zu erhalten. Alternativ konnten auch der entsprechende TBDMS- und Triethylsilylether hergestellt werden, wohingegen der Triisopropylsilylether unter diesen Bedingungen nicht erhalten werden konnte.

Abbildung 59. Synthese der Silyldienolether **183a-c** nach DANISHEFSKY und KITAHARA.

In einzelnen Fällen wurde hier auch die wässrige Aufarbeitung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung getestet, wonach verringerte Anteile an Silylether isoliert wurden. Es ist daher empfehlenswert, auf eine wässrige Aufarbeitung der Silylenolether **183a-c** zu verzichten und diese zügig weiter umzusetzen, da sie äußerst hydrolyseempfindlich und nicht lagerfähig sind.

Zur Alkylierung wurde sowohl Gramin (**172**) als auch Gramin Methiodid (**185**) verwendet. Letzteres wurde durch Quarternierung von Gramin mit Methyljodid erhalten. Jedoch ergab die Zugabe von Methyljodid zu Gramin (**172**) in Benzol eine Mischung aus Gramin Methiodid (**185**), Bis[(indol-3-yl)methyl]dimethylammoniumiodid (**184**) und Trimethylammoniumiodid (**186**) im Verhältnis von ca. 2:1:0.8. Bis[(indol-3-yl)methyl]dimethylammoniumiodid (**184**), entsteht hier durch den nukleophilen Angriff eines Gramin-Stickstoffs auf die positivierete Methylengruppe eines Gramin Methiodids (**185**) unter Abspaltung von Trimethylamin.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Durch Zugabe von Gramin (**172**) zu einem großen Überschuss Methyljodid in Diethylether konnte jedoch das Gramin Methiodid (**185**) in 89% Ausbeute erhalten werden.¹⁶⁰

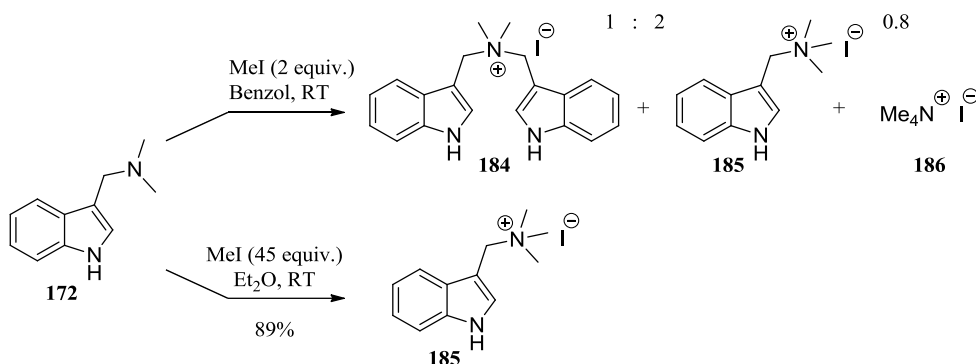


Abbildung 60. Synthese von Gramin Methiodid (**185**).

Im Folgenden wurden die Silyldienolether **183a-c** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen mit Gramin und Graminderivaten umgesetzt. Die Umsetzung des TMS-Enolethers **183a** mit TIPS-Graminmethiodid **175** und TBAF ergab eine komplexe Mischung, welche neben dem gewünschten Produkt der γ -Alkylierung **173** auch α -alkyliertes Produkt **178** und Pyrrolinon **119** enthält.

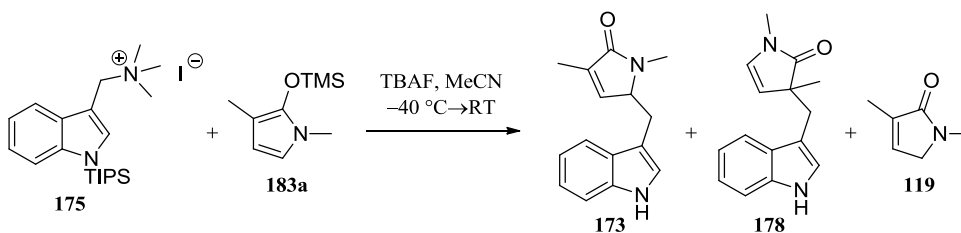
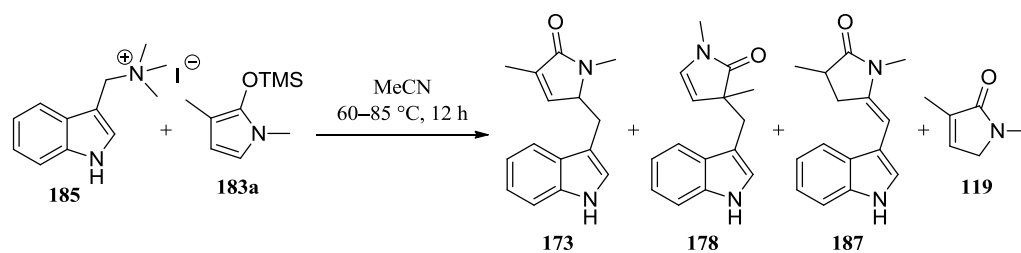
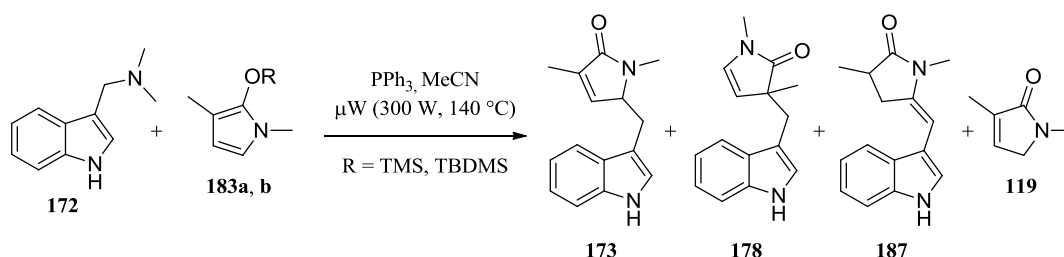


Abbildung 61. Reaktionen von TMS-Enolether **183a** mit TIPS-Graminmethiodid **175**.

Die thermische Reaktion des TMS-Enolethers **183a** mit Graminmethiodid **185** in Acetonitril ergab ebenfalls eine Mischung aus γ -Produkt **173**, umgelagertem γ -Produkt **187**, α -Produkt **178** und Pyrrolinon **119** sowie weiteren nicht identifizierten Nebenprodukten. Dagegen lieferte die Reaktion verschiedener Silylenolether mit Graminmethiodid **185** in der Mikrowelle keinerlei verwertbare Ergebnisse.

Abbildung 62. Reaktionen von TMS-Enolether **183a** mit Graminmethiodid **185**.

Ebenfalls wurden die Silylenolether **183a–c** mit Gramin und Triphenylphosphin im Mikrowellenreaktor umgesetzt. Unter Verwendung der TMS- und TBDMS-Enolether, **183a** und **183b**, wurden jeweils Mischungen aus γ -Produkt **173**, α -Produkt **178**, dem Umlagerungsprodukt der γ -Alkylierung **187** und Pyrrolinon **119** neben weiteren Nebenprodukten erhalten (Abbildung 63). Bezogen auf die gewünschte Selektivität konnten hier verhältnismäßig gute Ergebnisse erhalten werden, mit einem Verhältnis von γ -Produkt zu α -Produkt von bis zu 1:0.3. Dabei war es jedoch aufgrund der Vielzahl an Nebenprodukten zum Teil nicht möglich, dieses in reiner Form zu isolieren. Der TBDMS-Enolether **183b** zeigte unter den Reaktionsbedingungen eine hohe Stabilität und daher schlechtere Umsätze.

Abbildung 63. Mikrowellenreaktionen von Silylenolethern **183a–c** mit Gramin **172**.

Bei der Umsetzung des TMS-Enolethers **183a** mit Gramin **172** wurden aus zwei verschiedenen Ansätzen sowohl das γ -Produkt **173**, als auch das Produkt der Umlagerung desselben in jeweils 17% Ausbeute isoliert.

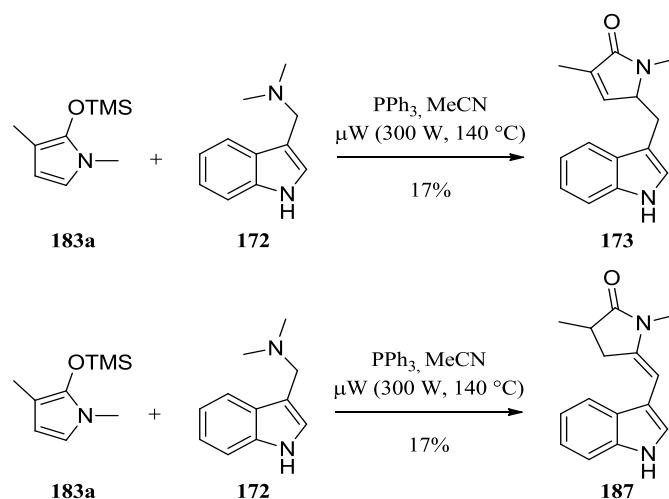


Abbildung 64. Mikrowellenreaktionen von TMS-Enolether **183a** mit Gramin **172**.

Aus der Mikrowellenreaktion des TES-Enolethers **183c** mit Gramin **172** konnte interessanterweise 3,3'-Diindolylmethan (**188**) isoliert und charakterisiert werden. Die Bildung von **188** aus Gramin oder Trimethylskatylammoniumsalzen ist in der Literatur häufiger beschrieben, findet z. B. unter wässrigen alkalischen Bedingungen statt¹⁶¹⁻¹⁶³ und ist auch als Nebenreaktion der Graminsynthese nach KÜHN und STEIN bekannt.¹⁴⁸

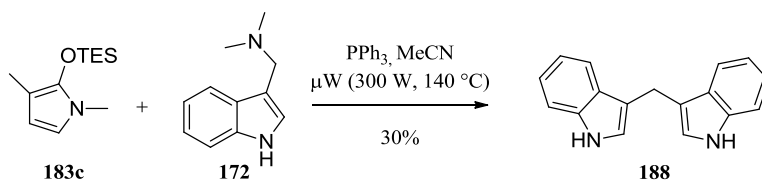


Abbildung 65. Bildung von 3,3'-Methylendi(1*H*-indol) (**188**).

Insgesamt konnten unter Verwendung der Silylenolether **183** zwar in einigen Fällen das gewünschte Produkt der γ -Alkylierung isoliert werden. Jedoch wurden hier aufgrund der geringen Selektivität und einer großen Anzahl an Nebenprodukten insgesamt nur geringe Ausbeuten des benötigten Produkts erzielt.

Synthese von 3-Brommethylindol und dessen Alkylierungsreaktion

Aufgrund der Selektivitätsprobleme bei der Alkylierung mit Graminderivaten sollte ein alternatives Alkylierungsreagenz für die Einführung des Methyleneindolrests hergestellt werden. Die bisher durchgeführten Alkylierungen verliefen über ein Methyleneindoleninderivat und erzielten hohe Anteile des ungewünschten α -Alkylierungsprodukts. Daher sollte in dem Alkylierungsreagenz nun möglichst eine Abgangsgruppe vorhanden sein, die einen bimolekularen S_N2 -Mechanismus fördert, weshalb die Wahl auf ein Brommethylindol **189** fiel (Abbildung 66). Um die Selektivität der

Reaktion zu untersuchen, wurde zunächst mit 3-Brommethylindol **196** als Modellverbindung gearbeitet.

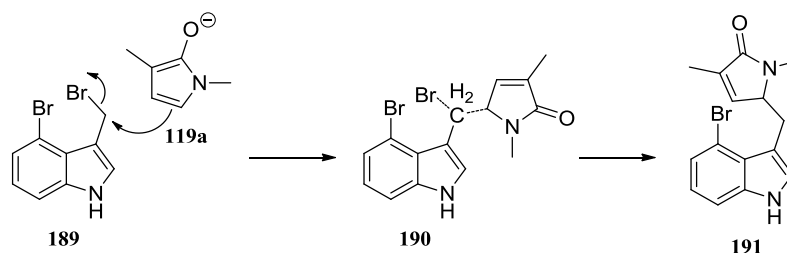


Abbildung 66. Geplante Alkylierung mit Brommethylindol **189**.

Zur Synthese der Modellverbindung 3-Brommethyl-1*H*-indol (**196**) wurde von 1*H*-Indol (**15**) ausgegangen, welches in einer VILSMEIER-Reaktion formyliert wurde um 1*H*-Indol-3-carbaldehyd (**192**) in 75% Ausbeute zu erhalten (Abbildung 67). Dieser wurde durch Umkristallisation gereinigt und weiter *tert*-Butyloxycarbonyl-geschützt. Im nächsten Schritt wurde der geschützte Aldehyd **193** mit Natriumborhydrid zum 3-Hydroxymethyl-1*H*-indol **194** reduziert. Die Bromierung desselben warf zunächst Probleme auf, da aus der Reaktion mit Brom und Triphenylphosphin in Dichlormethan oder Acetonitril kein Produkt isoliert werden konnte. Auch der Zusatz von Triethylamin¹⁶⁴ brachte keine Verbesserung. Schließlich gelang die Reaktion mit Brom und Triphenylphosphin in Cyclohexan mit bis zu 90% Ausbeute. Durch Filtration der Reaktionsmischung über Kieselgur konnte das Brommethylindol **195** in hoher Reinheit erhalten werden, sodass auf weitere Reinigungsschritte verzichtet werden konnte. Grundsätzlich konnten die Indole **192–195** falls nötig durch Umkristallisation gereinigt werden. Es wurde versucht, das Boc-geschützte Brommethylindol **195** mit Salzsäure in Ethylacetat¹⁶⁵ zu deblockieren, jedoch kam es hierbei lediglich zur Zersetzung.

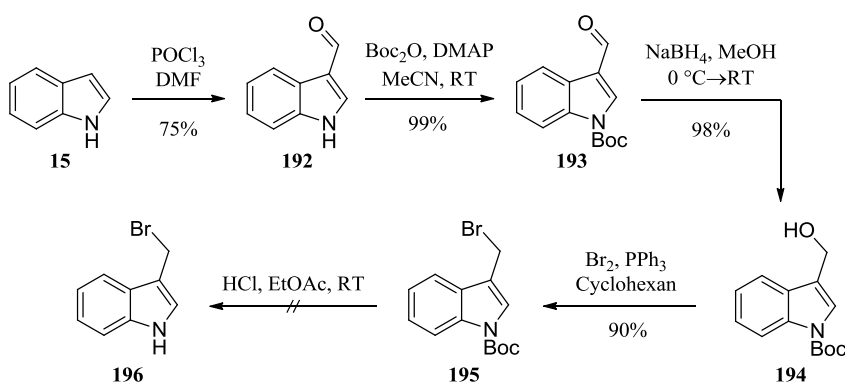


Abbildung 67. Synthese von 3-Brommethylindol **195**.

Daher wurde im nächsten Schritt die Alkylierung des deprotonierten Pyrrolinon-Bausteins **119** mit Boc-geschütztem Brommethylindol **195** durchgeführt. Hier wurde mit ein äquimolares Gemisch des α - und γ -Alkylierungsprodukts erhalten. Die beiden Alkylierungsprodukte **197** und **198** wurden in

25% bzw. 26% Ausbeute erhalten. Damit zeigte die Reaktion die bislang höchste Ausbeute an γ -alkyliertem Pyrrolinon **197** (Abbildung 68).

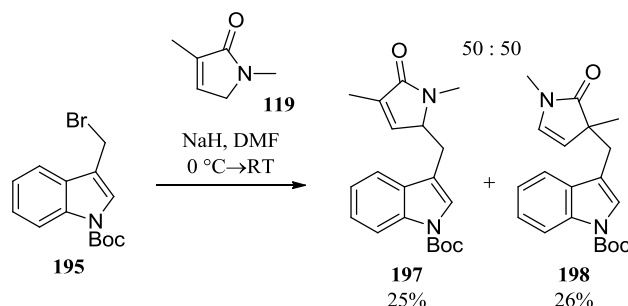


Abbildung 68. Alkylierungsreaktion von Pyrrolinon **119** mit Brommethylindol **195**.

Ebenfalls wurden die mehrfach alkylierten Produkte **199**, **200** und **201**, welche in geringeren Ausbeuten isoliert wurden, als Nebenprodukte erhalten (Abbildung 69). Die Deprotonierung mit KHMDS lieferte ein ähnliches Ergebnis, wobei ein minimal höherer Anteil an α -alkyliertem Produkt **198** erhalten wurde.

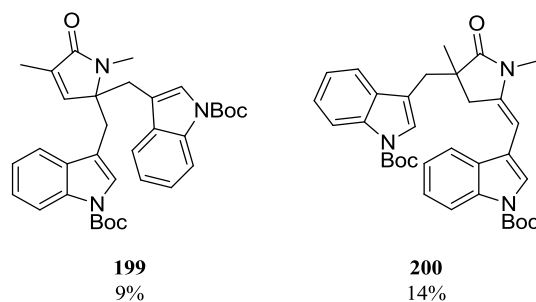
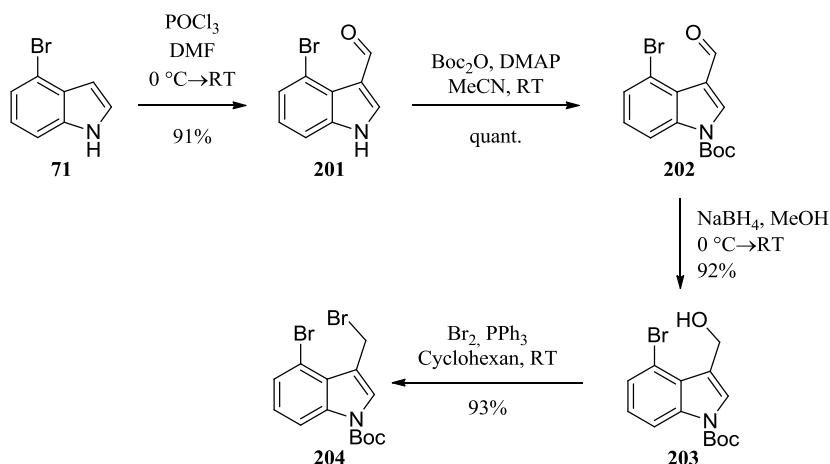


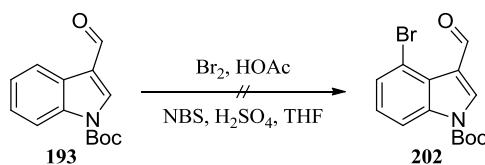
Abbildung 69. Nebenprodukte der Alkylierung von Pyrrolinon **119**.

Synthese von 4-Brom-3-brommethyl-1*H*-indol und Alkylierung des Pyrrolinons **119**

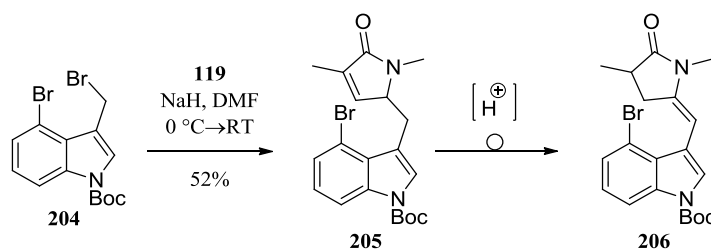
Nachdem durch die Alkylierung von Pyrrolinon **119** mit der Modelverbindung Brommethyl-1*H*-indol (**195**) die bislang besten Ergebnisse hinsichtlich der γ -Selektivität der Alkylierung erhalten werden konnten wurde das Boc-geschützte 4-Brom-3-brommethyl-1*H*-indol (**204**) nach der gleichen Syntheseroute hergestellt. Ausgehend von kommerziell erhältlichem 4-Brom-1*H*-indol (**71**) konnte die 3-Brommethylverbindung **204** in 80% über vier Stufen synthetisiert werden (Abbildung 70/Abbildung 70).

Abbildung 70. Synthese von Boc-geschütztem 4-Brom-3-bromomethyl-1*H*-indol (**204**).

Aus Kostengründen wurde ebenfalls versucht, den 4-Bromsubstituenten später einzuführen. Dies wurde auf Stufe des Boc-geschützten Indol-3-carbaldehyds **193** versucht, da dieser eine hohe Stabilität aufwies. Durch die sterisch anspruchsvolle Boc-Schutzgruppe wurde erhofft, die Halogenierung in 2-Position vermeiden zu können. Jedoch konnte eine selektive Bromierung in 4-Position des Indols nicht erzielt werden.^{166,167}

Abbildung 71. Versuchte Bromierung des Boc-geschützten Indol-3-carbaldehyds **193**.

Die ersten Versuche zur Alkylierung des Pyrrolinons **119** mit Boc-geschütztem 4-Brom-3-bromomethyl-1*H*-indol **204** in DMF lieferten auf Anhieb eine hohe Selektivität für die gewünschte γ -Alkylierung (Abbildung 72). Auch hier wurde bei Coevaporation mit Chloroform, also unter leicht aciden Bedingungen, eine Doppelbindungsisomerisierung des γ -Produkts zu seinem Isomeren **206** beobachtet.

Abbildung 72. Alkylierung von Pyrrolinon **119** mit 3-Brommethyl-1*H*-indol **204**.

Bei der Durchführung der Reaktion in größerem Maßstab wurden die folgenden Nebenprodukte in variablen Anteilen isoliert (Abbildung 73). Das Produkt der α -Alkylierung **207** wurde mit bis zu

10% Ausbeute, das zweifach γ -alkylierte Produkt **208** in maximal 7% Ausbeute erhalten. Des Weiteren wurden geringe Mengen eines doppelt alkylierten Produkts beobachtet, bei welchem es sich möglicherweise um das *N*-alkylierte γ -Produkts **209** handelt.

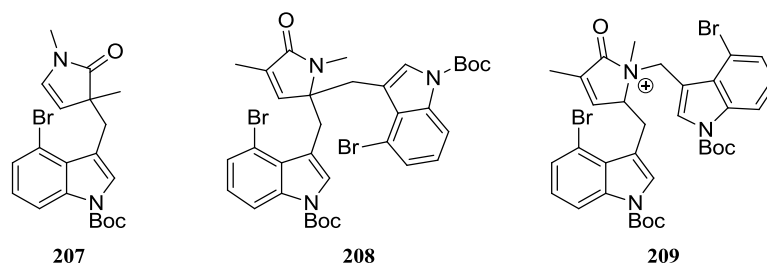


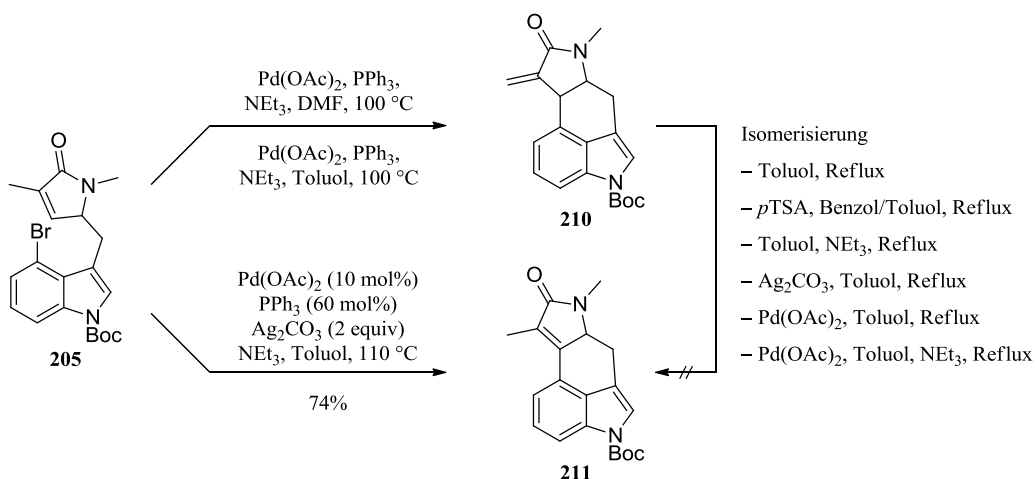
Abbildung 73. Nebenprodukte der Alkylierung von Pyrrolinon **119** mit 3-Brommethyl-1*H*-indol **204**.

Die Alkylierung wurde später auch in Acetonitril und Dichlormethan durchgeführt. Dabei wurde bei der Reaktion in Dichlormethan die selektive Bildung des γ -alkylierten Produkts beobachtet, wobei es, vermutlich bedingt durch die geringere Löslichkeit von Natriumhydrid und des deprotonierten Pyrrolinons, nur zu einem Reaktionsumsatz von ca. 20% kam. In Acetonitril zeigte die Alkylierung eine deutlich verringerte Regioselektivität von 1:0.25.

HECK-Reaktion und formale Totalsynthese von Cycloclavin

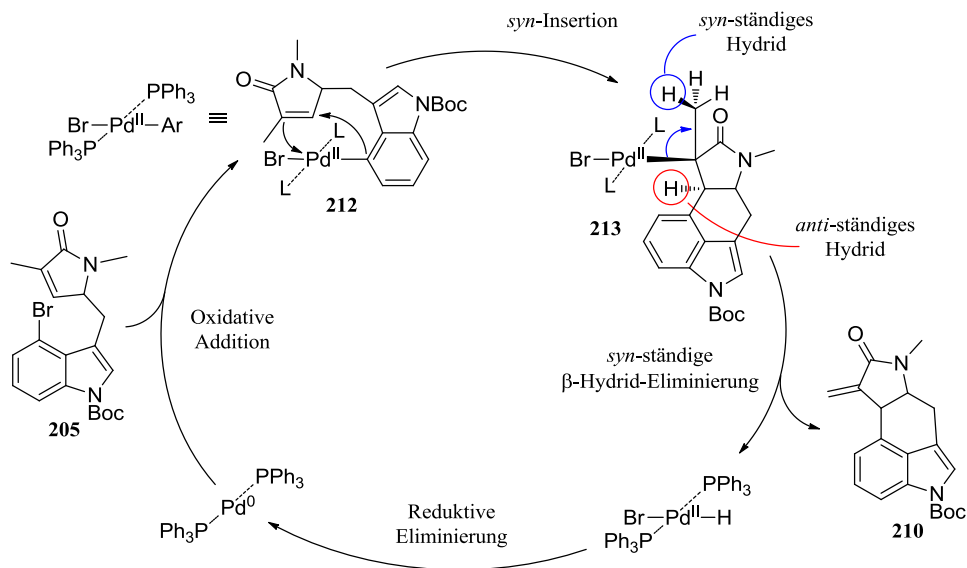
Nachdem das alkylierte Pyrrolinon erfolgreich hergestellt werden konnte, wurde versucht, mithilfe einer intramolekularen HECK-Reaktion den C-Ring aufzubauen. Hierzu wurde **205** mit Palladium(II)acetat, Triphenylphosphin und Triethylamin in DMF umgesetzt. Hier konnte auf Anrieb ein hoher, jedoch nicht vollständiger, Umsatz beobachtet werden. Das isolierte Produkt zeigte jedoch im ^1H NMR-Spektrum eine *exo*-Methylengruppe anstelle der internen Doppelbindung, es wurde das Isomere **210** erhalten (Abbildung 74). Das gewünschte Produkt **211** konnte lediglich zu geringen Anteilen (ca. 10%) nachgewiesen werden. Der Grund hierfür liegt im Ablauf der β -Hydrid-Eliminierung. Ähnliche Beobachtungen hatten auch WANG *et al.* gemacht (vgl. Abbildung 17), wobei diese das entsprechende cyclische Enamin **76** erhielten.¹²²

Der Austausch von DMF gegen Toluol brachte nur minimal höhere Anteile des gewünschten Tetracyclus **211**. Dabei zeigte sich sowohl in DMF als auch in Toluol, dass längere Reaktionszeiten die Bildung von **211** begünstigen. Schließlich ermöglichte die Durchführung der HECK-Reaktion unter Zusatz von Silber(I)carbonat (kationische Bedingungen),¹²⁴ wie auch von WANG *et al.* beobachtet, eine veränderte Selektivität sodass **211** in 74% Ausbeute erhalten werden konnte.

Abbildung 74. Intramolekulare HECK-Reaktion von **205**.

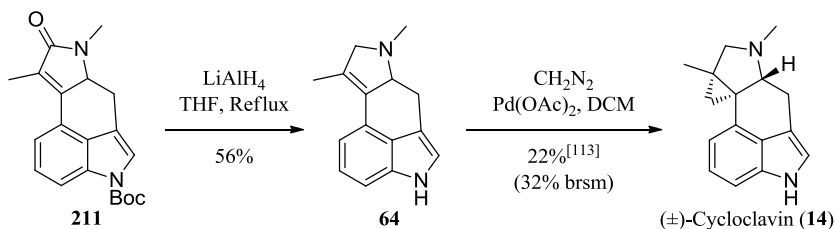
Da bei einer der späteren Durchführungen der HECK-Reaktion erneut große Mengen an *exo*-Methylenverbindung **210** auftraten und sich die säulenchromatographische Trennung der Doppelbindungsisomere als unmöglich erwies, wurde versucht, die *exo*-Methylenverbindung zum gewünschten Produkt **211** zu isomerisieren. Hierzu wurden verschiedene Bedingungen getestet. Beim Refluxieren in Toluol oder mit Silber(I)carbonat in Toluol konnte keinerlei Isomerisierungsreaktion beobachtet werden. Es zeigte sich jedoch, dass eine Isomerisierung bei Refluxieren mit *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol oder Toluol, in Toluol/Triethylamin (1:1) oder mit Palladium(II)acetat in Toluol in geringem Ausmaß stattfindet, jedoch begleitet von Zersetzungsreaktionen. Dies zeigt, dass eine Isomerisierung grundsätzlich unter Säure- und Baseneinwirkung stattfinden oder aber durch eine Palladiumspezies vermittelt werden kann.

Gründe für die oben genannten Beobachtungen liefert die Sterik der Carbopalladierung und der β -Hydrid-Eliminierung, die in der Regel beide *syn* ablaufen. In der nach oxidativer Addition und *syn*-Insertion vorliegenden Zwischenstufe **213** steht der zur Bildung von **211** zu abstrahierende Wasserstoff in *anti*-Position zum Palladium (vgl. Abbildung 75, rot). Daher ist die Hydrid-Eliminierung aus der endständigen Methylgruppe (blau) deutlich bevorzugt. Grundsätzlich ist die β -Hydrid-Eliminierung jedoch reversibel, sodass es im Reaktionsverlauf, wie beobachtet, zur Isomerisierung kommen kann.

Abbildung 75. Mechanismus der intramolekularen HECK-Reaktion von **205**.

Mithilfe des zugesetzten Silbersalzes wird das Bromid abgefangen und eine kationische Palladiumspezies generiert.^{168,169} In der Literatur wird häufig ein Einfluss von Silbersalzen auf die Olefin-Insertion¹⁷⁰ sowie auf die Palladium-katalysierte Isomerisierung des Alkens diskutiert.¹⁷¹⁻¹⁷⁴

Bei der nachfolgenden Hydrierung des Lactams **211** mit Lithiumaluminiumhydrid konnte gleichzeitig die *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe entfernt werden. Der Tetracyclus **64** konnte in 56% erhalten und somit die Totalsynthese von (\pm)-Cycloclavin (**14**) formal vervollständigt werden (Abbildung 76). Jedoch kann durch die Cyclopropanierung nach INCZE *et al.* mithilfe von Diazomethan und Pd(II)acetat das (\pm)-Cycloclavin (**14**) lediglich in 22% Ausbeute erhalten werden.¹¹³ Diese wurde selbst nachvollzogen, wobei sich zeigte, dass die Wahl des Lösemittels einen großen Einfluss auf die Reaktivität des Diazomethan/Pd^{II}-Systems hat. In Diethylether konnte keinerlei Reaktionsumsatz beobachtet werden, wobei in Dichlormethan immerhin ein geringer Umsatz stattfand. Jedoch war dieser äußerst gering, sodass das Cycloclavin lediglich per HPLC-MS beobachtet und nicht isoliert werden konnte. Als problematisch erwies sich hier neben dem geringen Reaktionsumsatz auch die geringe Stabilität des tetracyclischen Amins **64**.

Abbildung 76. Formale Totalsynthese von (\pm)-Cycloclavin (**14**).

Um den Naturstoff dennoch zu erhalten und eine eigenständige Totalsynthese zu entwickeln wurden im folgenden Versuche zur Cyclopropanierung der Vorstufen, in erster Linie des tetracyclischen Lactams **211**, durchgeführt.

Versuche zur Cyclopropanierung der Lactame **205** und **211**

INCZE *et al.* beschreiben in ihrer Totalsynthese von (\pm)-Cycloclavin bereits Schwierigkeiten bei der finalen Cyclopropanierung von **64**,¹¹³ jedoch ist hier lediglich von einem „Scheitern der meisten publizierten Methoden“ die Rede, ohne dass dies von den Autoren genauer ausgeführt wird.¹ Im Folgenden wurden verschiedene Cyclopropanierungsprotokolle auf die Lactame **205** und **211** sowie das tetracyclische Amin **64** angewendet.

Zunächst wurde die Umsetzung des tetracyclischen Lactams **211** unter COREY-CHAYKOVSKY-Bedingungen untersucht, die bereits zur Cyclopropanierung von α,β -ungesättigten, cyclischen Lactamen bzw. Pyrrolinonen eingesetzt wurden.¹⁷⁵ Bei Reaktion von **211** mit Dimethyloxosulfoniummethylid kam es jedoch lediglich zur oxidativen Zersetzung des Startmaterials. Auch durch Variation des Lösemittels und der Reaktionstemperatur konnte das gewünschte Produkt **214** nicht erhalten werden.

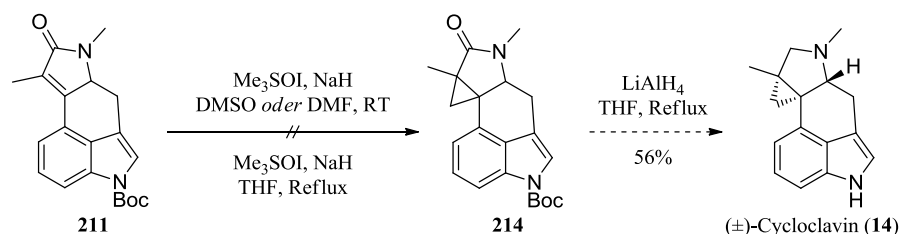
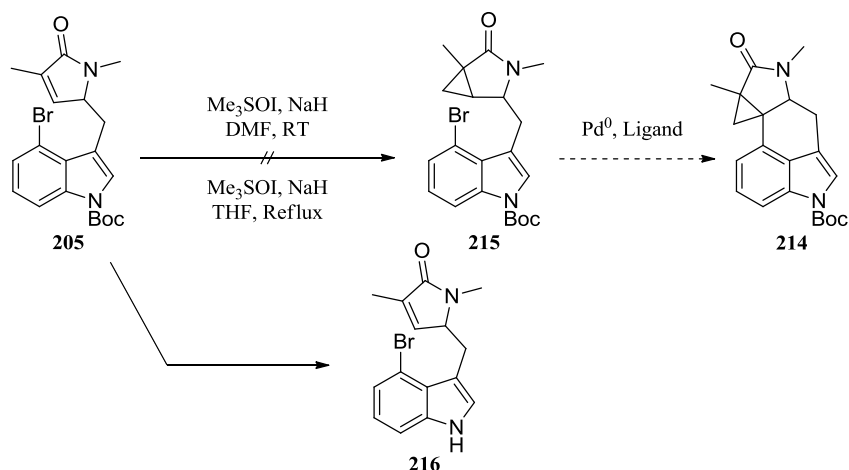


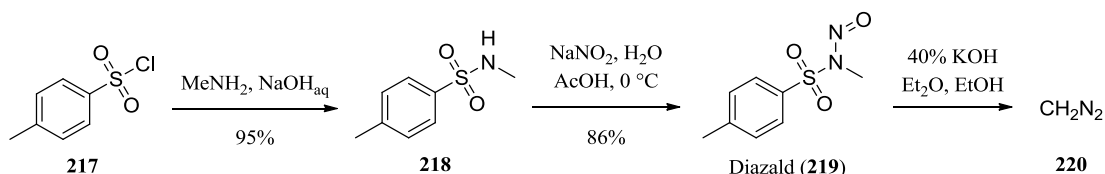
Abbildung 77. Cyclopropanierung von **211** unter COREY-CHAYKOVSKY-Bedingungen.

Ebenfalls wurde die Cyclopropanierung des alkylierten Pyrrolinons **205**, welches nur eine trisubstituierte und somit sterisch weniger gehinderte Doppelbindung besitzt, nach COREY-CHAYKOVSKY untersucht. Im Anschluß an die Cyclopropanierung des α,β -ungesättigten Lactams könnte der C-Ring über eine Palladium-katalysierte C–H-Arylierung des Cyclopropans aufgebaut werden, welche auch stereoselektiv möglich ist.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Hier kam es jedoch lediglich zur *N*-Deblockierung des Boc-geschützten Indols (s. Abbildung 78).

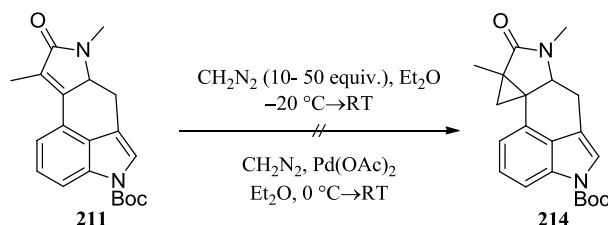
ⁱ In einer nachfolgenden Publikation werden hierfür die SIMMONS-SMITH-Reaktion, die Reaktion mit Dimethyloxosulfoniummethylid und Diazomethan genannt.¹¹⁸

Abbildung 78. Cyclopropanierung von **205** und nachfolgender Ringschluss.

Als nächstes wurde versucht, das Lactam **211** mit Diazomethan (**220**) zu cyclopropanieren. Dieses wurde aus Diazald (*N*-Methyl-*N*-nitroso-4-toluolsulfonsäureamid, **219**), einem stabilen und gut lagerfähigen Diazomethan-Precursor, freigesetzt, welcher in zwei literaturbekannten Stufen aus Toluolsulfonsäurechlorid (**217**) synthetisiert wurde.^{179,180} Die Freisetzung des Diazomethans wurde mithilfe des „Mini Diazald® Apparatus“¹⁸¹ durchgeführt, sodass eine etherische Lösung von Diazomethan (**220**) erhalten wurde.

Abbildung 79. Synthese von Diazald (**219**) und Freisetzung von Diazomethan (**220**).

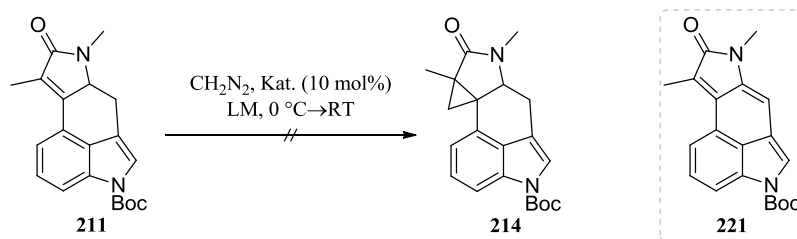
Die Reaktion des Lactams **211** mit verschiedenen Äquivalenten Diazomethan in Diethylether lieferte jedoch zwischen -20 °C und Raumtemperatur keinen Umsatz. Daher wurde analog die Cyclopropanierung des Lactams **211** mit Diazomethan und Palladium(II)acetat durchgeführt.¹¹³ Hierbei konnte jedoch nur ein äußerst geringer und unselektiver Umsatz beobachtet werden.

Abbildung 80. Umsetzung von Lactam **211** mit Diazomethan und Palladium(II)acetat.

Im Anschluss wurden weitere Versuche mit Diazomethan und verschiedenen Übergangsmetallsalzen durchgeführt. Dabei wurden neben Palladium(II)acetat auch Kupfer(I)chlorid, Kupfer(II)triflat, Rhodium(II)acetat Dimer und Rhodium(II)octanoat Dimer eingesetzt (Tabelle 5). Unter den

getesteten Bedingungen fand jedoch entweder kein Umsatz (CuCl, Rhodium(II) Salze), oder aber Zersetzungsreaktionen (Cu(OTf)₂) statt. Bei den Reaktionen mit Palladium(II)acetat wurde häufig die oxidierte Spezies **221** gefunden. Auch die Durchführung der Reaktion in Dichlormethan (vgl. INCZE *et al.*) lieferte keine Verbesserung: Hier trat in hohem Ausmaß die Zersetzung des Startmaterials auf.

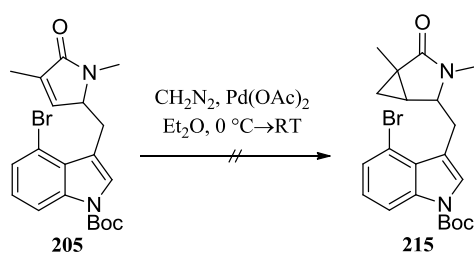
Tabelle 5. Cyclopropanierung des tetracyclischen Lactams **211**.



| # | Übergangsmetallsalz | equiv. CH ₂ N ₂ | Lösemittel | Reaktionszeit /h | Umsatz |
|----|---|---------------------------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| 1 | Pd(OAc) ₂ | 80 | Et ₂ O | 17.5 | Oxidation |
| 2 | Pd(OAc) ₂ | 90 ^[a] | Et ₂ O | 20 | Oxidation |
| 3 | Pd(OAc) ₂ | 150 ^[a] | Et ₂ O | 18 | Oxidation |
| 4 | Pd(OAc) ₂ | 50 ^[a] | DCM | 18 | Zersetzung |
| 5 | CuCl | 80 | Et ₂ O | 17.5 | – |
| 6 | CuCl | 200 ^[a] | Et ₂ O | 4 | – |
| 7 | Rh ₂ (OAc) ₄ | 80 | Et ₂ O | 17.5 | – |
| 8 | Rh ₂ (OAc) ₄ | 150 ^[a] | Et ₂ O | 18 | – |
| 9 | Cu(OTf) ₂ | 80 | Et ₂ O | 17.5 | gering/ Zersetzung |
| 10 | Cu(OTf) ₂ | 80 ^[a] | Et ₂ O | 19 | Zersetzung |
| 11 | Cu(OTf) ₂ | 150 ^[a] | Et ₂ O | 18 | Zersetzung |
| 12 | Rh ₂ [CH ₃ (CH ₂) ₆ CO ₂] ₄ | 150 ^[a] | Et ₂ O | 18 | – |

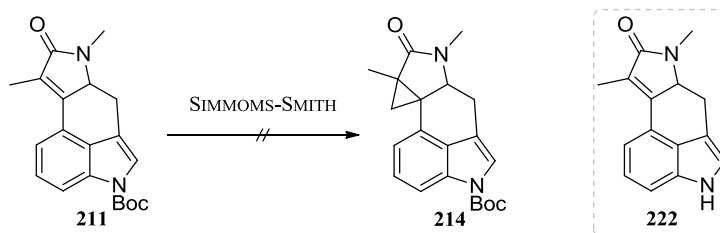
^[a] Portionsweise Zugabe der Diazomethan-Lösung.

Das Lactam **205** wurde ebenfalls mit Diazomethan und Übergangsmetallsalzen umgesetzt (Tabelle 6). Auch hier wurde entweder kein Umsatz oder aber Zersetzungsreaktionen beobachtet.

Tabelle 6. Cyclopropanierung von Lactam **205**.

| # | Übergangsmetallsalz | equiv. CH ₂ N ₂ | Lösemittel | Reaktionszeit /h | Umsatz |
|---|---|---------------------------------------|-------------------|------------------|------------|
| 1 | Pd(OAc) ₂ | 100 | Et ₂ O | 4 | – |
| 2 | Rh ₂ (OAc) ₄ | 100 | Et ₂ O | 17.5 | – |
| 3 | Cu(OTf) ₂ | 100 | Et ₂ O | 17.5 | Zersetzung |
| 4 | Rh ₂ [CH ₃ (CH ₂) ₆ CO ₂] ₄ | 100 | Et ₂ O | 17.5 | – |
| 5 | Pd(OAc) ₂ | 180 | DCM | 18 | Zerstörung |

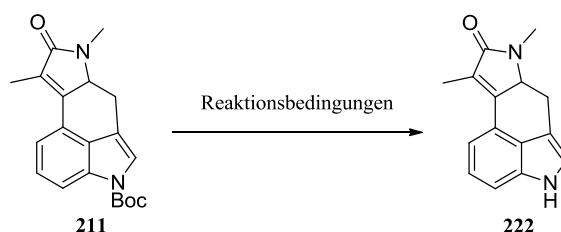
Weiterhin wurde die Cyclopropanierung nach SIMMONS und SMITH^{182,183} durchgeführt, wobei verschiedene Reaktionsbedingungen getestet wurden (s. Tabelle 7). Die Umsetzung mit Diethylzink, TFA und Diiodmethan in Dichlormethan (Eintrag 1)^{184,185} führte ebenso wie Diethylzink und Diiodmethan (Eintrag 2) zur *N*-Deblockierung von **211**. Auch die Verwendung eines frisch hergestellten Zink-Kupfer-Paares aus Zinkstaub, Kupfer(II)acetat und Umsetzung mit Diiodmethan und Iod (Eintrag 3 und 4) führte lediglich zur Abspaltung der Boc-Schutzgruppe.

Tabelle 7. Cyclopropanierung des Lactams **211** nach SIMMONS und SMITH.

| # | Reaktionsbedingungen | Lösemittel | Temperatur | Reaktionszeit /h | Umsatz |
|---|---|-------------------|------------|------------------|-------------------------|
| 1 | ZnEt ₂ , TFA, CH ₂ I ₂ | DCM | 0 °C→RT | 18.5 | <i>N</i> -Deblockierung |
| 2 | ZnEt ₂ , CH ₂ I ₂ | DCM | 0 °C→RT | 15 | <i>N</i> -Deblockierung |
| 3 | Zn, Cu(OAc) ₂ , CH ₂ I ₂ , I ₂ , K ₂ CO ₃ | Et ₂ O | 0 °C→40 °C | 19 | <i>N</i> -Deblockierung |
| 4 | Zn, Cu(OAc) ₂ , HOAc, CH ₂ I ₂ , I ₂ | DCM | 0 °C→40 °C | 96 | <i>N</i> -Deblockierung |

Aufgrund der beobachteten Schutzgruppenabspaltung unter SIMMONS-SMITH-Bedingungen wurden die Produkte dieser Reaktionen erneut unter den gleichen Bedingungen umgesetzt. Um jedoch gezielt den *N*-deblockierten Tetracyclus **222** zu erhalten, wurde versucht, die Boc-Schutzgruppe abzuspalten. Mit Salzsäure in Ethanol konnte lediglich eine Zersetzung des Startmaterials beobachtet werden (Tabelle 8, Eintrag 1), wobei Trifluoressigsäure in Dichlormethan das deblockierte **222** ergab. Jedoch traten hierbei in erheblichem Maße Nebenreaktionen auf (Einträge 2 und 3). Die Reaktion mit TFA im Chloroform/Wasser-Gemisch ergab nach kurzen Reaktionszeiten keinerlei Umsatz, wobei nach 18 h eine vollständige Abspaltung der Schutzgruppe mit geringem Anteil an Nebenprodukten beobachtet wurde (Einträge 4 und 5). Ein ähnliches gutes Ergebnis lieferte die Reaktion mit TFA im Dichlormethan/Wasser-Gemisch (Eintrag 6), jedoch konnten nur 47% Ausbeute erzielt werden.

Tabelle 8. Abspaltung der Boc-Schutzgruppe.



| # | Säure | Lösemittel | Temperatur | Reaktionszeit/ h | Umsatz |
|---|-------------|-------------------------------------|------------|------------------|---|
| 1 | HCl (1.25M) | EtOH | RT | 0.5 | Zersetzung |
| 2 | TFA | DCM | RT | 15.5 | <i>N</i> -Deblockierung + Nebenreaktion |
| 3 | TFA | DCM | RT | 2.5 | <i>N</i> -Deblockierung + Nebenreaktion |
| 4 | TFA | CHCl ₃ /H ₂ O | RT | 1.5 | – |
| 5 | TFA | CHCl ₃ /H ₂ O | RT | 18 | <i>N</i> -Deblockierung |
| 6 | TFA | DCM/H ₂ O | RT | 16 | <i>N</i> -Deblockierung 47% Ausbeute |

Durch Umsetzung des *N*-deblockierten Lactams **222** mit Diethylzink und Diiodmethan konnte zunächst ein hoher Umsatz erreicht werden. Mittels HPLC-MS wurde die Masse des gewünschten Produkts nachgewiesen, jedoch konnte dieses nicht rein isoliert werden und aufgrund der geringen Menge und enthaltenen Verunreinigungen gelang keine Strukturaufklärung der erhaltenen Verbindung mithilfe von 2D NMR-Experimenten.

Bei der Wiederholung der Reaktion in größerem Maßstab konnte die zuvor beobachtete Reaktion, auch unter den anderen in Tabelle 7 gezeigten Bedingungen, nicht reproduziert werden.

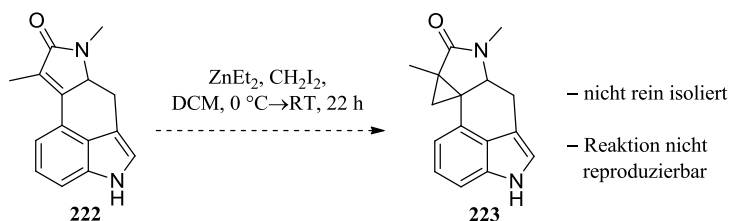


Abbildung 81. Cyclopropanierung des *N*-deblockierten Lactams **222** nach SIMMONS und SMITH.

Weiter wurde die photochemische Cyclopropanierung von **211** mit Diiodmethan in Dichlormethan getestet, jedoch konnte hier kein Reaktionsumsatz festgestellt werden und es fanden lediglich in geringem Maß Zersetzungsreaktionen statt.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸

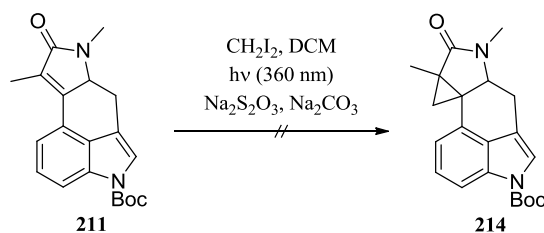
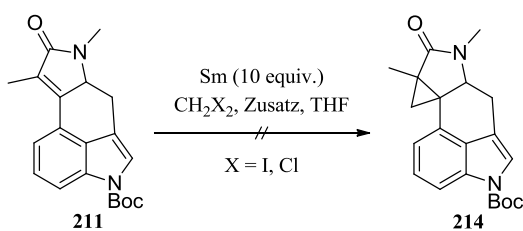


Abbildung 82. Photochemische Cyclopropanierung von **211** mit Diiodmethan.

Samarium und Diiodmethan sind in der Literatur als geeignetes System zur Cyclopropanierung von α,β -ungesättigten, sterisch gehinderten Amiden beschrieben.¹⁸⁹ Durch Umsetzung des Lactams **211** mit Samarium und Diiodmethan konnte mittels HPLC-MS ein geringer, selektiver Umsatz beobachtet werden (Tabelle 9, Eintrag 1), der jedoch durch Verlängerung der Reaktionszeit nicht gesteigert werden konnte. Ein Erhitzen auf 70 °C führte zu Zersetzung und Nebenreaktionen. Um die Reaktivität des Systems zu steigern wurde die Aktivierung des Samariums mit TMSCl¹⁹⁰ und Quecksilber(II)chlorid untersucht, wobei nur das letztere zu einer merklichen Umsatzsteigerung führte (Analyse mittels HPLC-MS, Einträge 2 und 3). Weitere Umsatzsteigerungen konnten durch die Zugabe des Carbenprecursors über mehrere Stunden mithilfe einer Spritzenpumpe erreicht werden. Die Durchführung bei Raumtemperatur führte dabei generell zu höherem Umsatz, welcher jedoch mit einer geringen Selektivität einherging. In diesen Fällen konnten mithilfe von HPLC-MS mehrere Signale der erwarteten Produktmasse bei unterschiedlichen Retentionszeiten identifiziert werden. Der Austausch von Diiodmethan durch Chloriodmethan führte zwar zu geringerer Reaktivität, jedoch ließen die Reaktionen sich mit geringerem Selektivitätsverlust durchführen. Durch Zugabe von Diiodmethan in Intervallen (Kühlen–Zugabe Diiodmethan–Erwärmen etc.) konnte ebenfalls eine Steigerung der Ausbeute erreicht werden.

Trotz aller Optimierungsversuche konnte eine analytisch reine Probe des gewünschten Pentacyclus **214** nicht erhalten werden.ⁱ

ⁱ ESI-HRMS der Verbindung **214** ist vorhanden.

Tabelle 9. Cyclopropanierung von **211** mit Samarium und Diiodmethan bzw. Chloriodmethan.

| # | Methylen-Verbindung | Zusatz | Temperatur | Reaktionszeit /h | Umsatz ^[a] |
|---|---|-------------------|------------|------------------|-----------------------------|
| 1 | CH ₂ I ₂ ^[b] | – | 0 °C→RT | 0.5→65 | gering |
| 2 | CH ₂ I ₂ | TMS | –78 °C→RT | 17.5 | gering |
| 3 | CH ₂ I ₂ | HgCl ₂ | –78 °C→RT | 17.5 | gering (+) |
| 4 | CH ₂ I ₂ ^[c] | HgCl ₂ | RT | 18 | gering (+++) ^[d] |
| 5 | CH ₂ I ₂ ^[c] | HgCl ₂ | –30 °C | 16 | gering (++) |
| 6 | CH ₂ I ₂ ^[e] | HgCl ₂ | –78 °C→RT | 19.5 | gering (++) |
| 7 | CH ₂ ICl | HgCl ₂ | –78 °C→RT | 19 | gering (+) |
| 8 | CH ₂ ICl ^[c] | HgCl ₂ | RT | 20 | gering (+++) ^[d] |
| 9 | CH ₂ ICl ^[c] | HgCl ₂ | –20 °C | 18 | gering |

^[a] (+) bis (+++) bedeutet jeweils eine entsprechend starke Umsatzsteigerung gegenüber dem Eintrag 1.

^[b] 4 equiv. Sm/CH₂I₂. ^[c] Zugabe mit Spritzenpumpe. ^[d] Verringerung der Selektivität. ^[e] Zugabe im Intervall.

Durch Umsetzung des Alkylierungsprodukts **205** und des tetracyclischen Amins **64** mit dem Samarium/Diiodmethan-System konnten ebenfalls nicht die gewünschten cyclopropanierten Verbindungen erhalten werden.

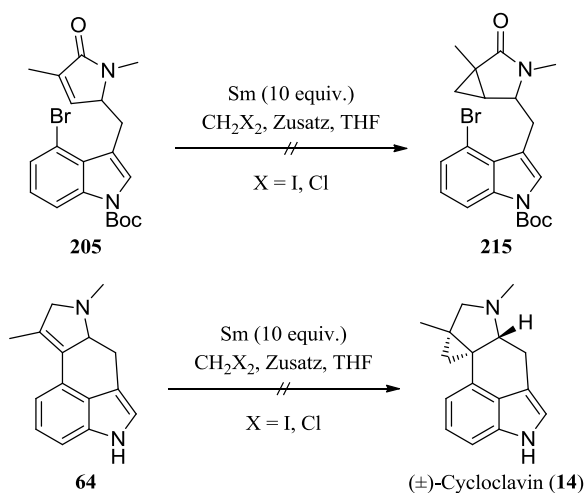


Abbildung 83. Cyclopropanierung mit Samarium und Diiodmethan.

Auch durch Reaktion von **211** mit Chrom(II)chlorid und Diiodmethan oder Chloriodmethan konnte kein Umsatz erreicht werden.¹⁹¹ Auch der Einsatz von Samariumiodid und Diiodmethan in THF zeigte keinen nennenswerten Umsatz.

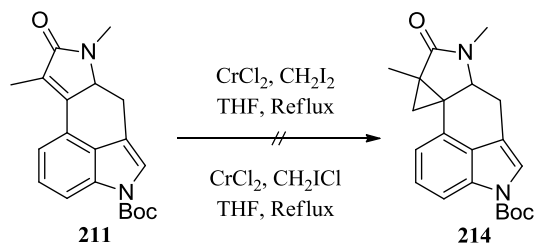


Abbildung 84. Cyclopropanierung von **211** mit Chrom(II)chlorid und Diiodmethan.

Die Reaktion der Lactame **211** und **205** mit Samarium und Iodoform unter Ultraschall-Behandlung führte lediglich zu einem minimalen Umsatz laut HPLC-MS.¹⁹² Mittels ¹H NMR konnten die gewünschten Strukturen nicht nachgewiesen werden.

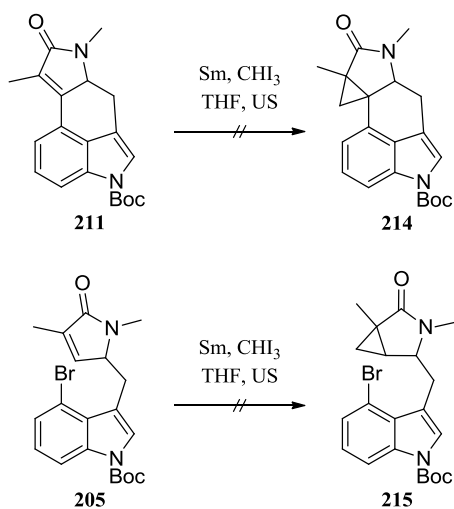
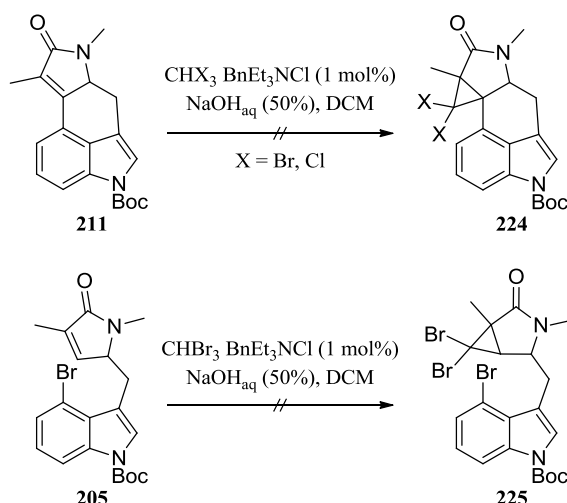
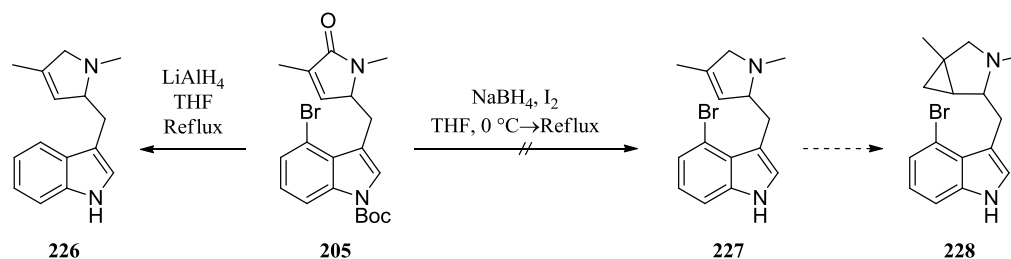


Abbildung 85. Reaktion von **211** und **205** mit Samarium und Iodoform unter Ultraschall-Behandlung.

Ebenfalls wurde versucht mithilfe von Dibrom- oder Dichlorcarben, welche durch Deprotonierung unter Phasentransferkatalyse aus dem jeweiligen Haloform gebildet werden, eine Dihalocyclopropanierung zu erreichen.¹⁹³ Jedoch wurden hierbei lediglich teerartige, polymere Produktgemische erhalten.

Abbildung 86. Dihalocyclopropanierung von Lactamen **211** und **205**.

Eine weitere Möglichkeit die Cyclopropanierung auf einer früheren Stufe als INCZE *et al.* durchzuführen wäre auf Stufe des reduzierten Alkylierungsprodukts **227** gegeben, da für den nachfolgenden Aufbau des C-Rings die Carbonylfunktion nicht benötigt wird. Um das Amin **227** zu erhalten wurde zunächst versucht **206** mithilfe von Lithiumaluminiumhydrid zu reduzieren, wobei jedoch lediglich die dehalogenierte Verbindung **226** erhalten werden konnte. Daher wurde versucht mit Natriumborhydrid und Iod zu reduzieren, einem System das auch Halogensubstituenten tolerieren soll.¹⁹⁴ Hiernach wurde jedoch lediglich ein komplexes Gemisch aus Zersetzungsprodukten isoliert.

Abbildung 87. Reduktion des alkylierten Pyrrolinons **205**.

Phasentransferkatalysierte Alkylierung von Pyrrolinon **119**

Da die von INCZE *et al.* entwickelte Cyclopropanierung des Tetracyclus **64** bereits die korrekte relative Konfiguration von Cyclopropylgruppe und H5 (vgl. Abbildung 14) liefert, könnte durch die enantioselektive Alkylierung des Pyrrolinons **119** das Cycloclavin (**14**) enantiomerenrein erhalten werden.

Eine Möglichkeit die Alkylierung des Pyrrolinons **119** enantioselektiv durchzuführen, bietet die Reaktionführung unter Phasentransferkatalyse mithilfe eines chiralen Phasentransferkatalysators (Abbildung 88). Das Kation des Phasentransferkatalysators bindet als Gegenion an das deprotonierte Pyrrolinon **119a** und schirmt so eine der beiden Seiten sterisch ab. So kann das Alkylierungsagenz

dieses nur von einer Seite angreifen, sodass es zur selektiven Bildung eines der beiden Enantiomere kommt. Eignen würden sich hierfür chirale Ammoniumsalze, vom Typ des Cinchonidin-Derivats **229**.

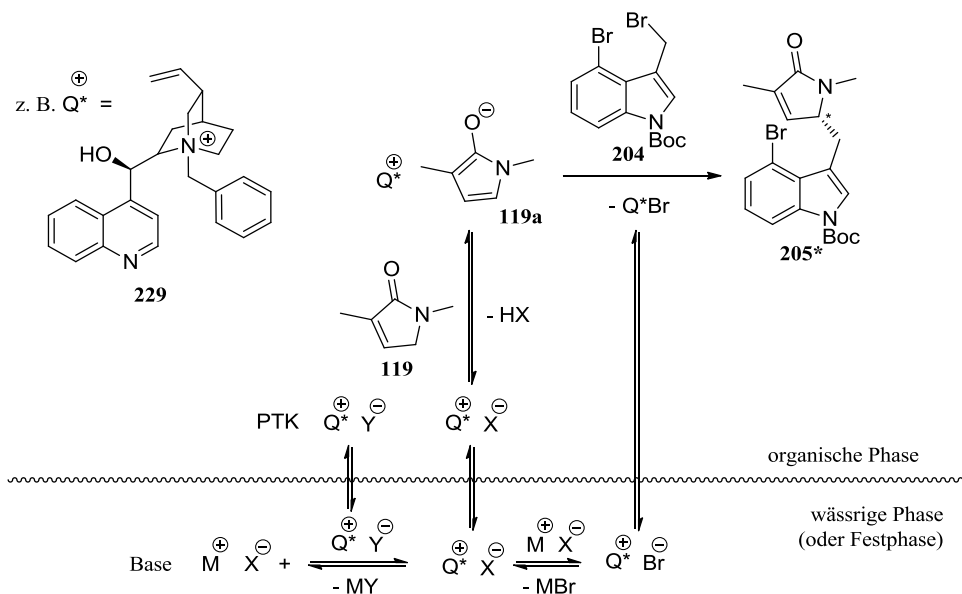
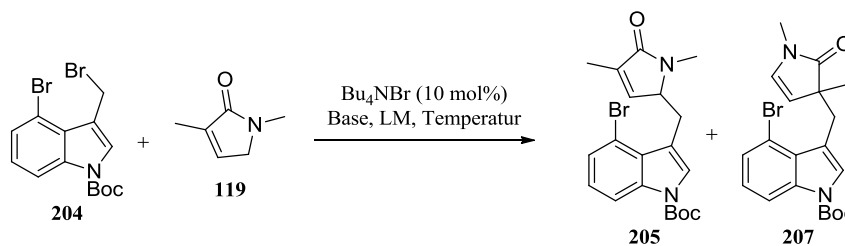


Abbildung 88. Phasentransferkatalysierte Alkylierung von Pyrrolinon **119**.

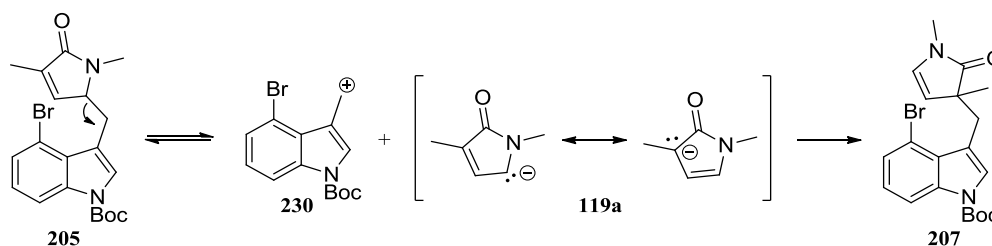
Um zu untersuchen, ob die Reaktion unter den Bedingungen einer Phasentransferkatalyse überhaupt durchführbar, bzw. das 4-Brom-3-bromomethyl-1H-indol **204** hierzu ausreichend stabil ist, wurde sie zunächst mit Tetrabutylammoniumbromid als achiralem Phasentransferkatalysator durchgeführt. Als Basen wurden Kaliumhydroxid, fest und in wässriger Lösung, Cäsiumhydroxid Monohydrat sowie Kaliumcarbonat in verschiedenen Lösemitteln, jeweils im Überschuss eingesetzt (siehe Tabelle 10). Abgesehen von festem Kaliumcarbonat, dessen Basizität nicht ausreichte (Einträge 6 und 7), kam es in allen Fällen zur Bildung von Alkylierungsprodukten. Unerwarteterweise kam es jedoch zu einer verringerten Regioselektivität der Alkylierungsreaktion, sodass große Anteile an α -alkyliertem Pyrrolinon **207** erhalten wurden. Die Reaktionsgeschwindigkeit stieg in der Reihenfolge Kaliumhydroxid (fest), Kaliumhydroxid (wässrig) zu Cäsiumhydroxid Monohydrat an, wobei steigende Reaktivität zu höheren Anteilen des α -alkylierten Produkts **207** führten. Unter Einsatz von wässriger KOH (Einträge 1 und 2) wurden nach kurzen Reaktionszeiten bei geringer Temperatur hohe Anteile an gewünschtem Produkt **205** nachgewiesen. Nach längerer Reaktionszeit entstand jedoch ein höherer Anteil an α -alkyliertem Produkt **207**, was auf eine Umlagerung des γ -alkylierten **205** zum α -alkyliertem Produkt **207** hindeutet, sodass nach langen Reaktionszeiten nur noch das letztere erhalten werden konnte. Beim Einsatz von festem Kaliumhydroxid und Cäsiumhydroxid (Einträge 3–5) wurden dabei vergleichsweise hohe Anteile des ungewünschten α -Produkts **207** erhalten.

Tabelle 10. Alkylierung von **119** unter Phasentransferkatalyse mit achiralem Phasentransferkatalysator.

| | Base | Lösemittel | Temperatur | Reaktionszeit /h | Umsatz ^[a] (γ : α) |
|---|--------------------------------------|-------------------------|------------|------------------|---|
| 1 | 50% KOH_{aq} | Toluol | 0 °C→RT | 18 | vollständig (0:1) |
| 2 | 40% KOH_{aq} | Toluol | 0 °C | 1 | 35% (2.5:1) |
| | | | 0 °C | 3 | 71% (1.5:1) |
| | | | 0 °C→RT | 23.5 | 77% (1:0.9) |
| 3 | KOH_{fest} | Toluol | 0 °C | 3 | 10% (0.5:1) |
| | | | 0 °C→RT | 23.5 | vollständig (0:1) |
| 4 | $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ | Toluol/ CHCl_3 | 0 °C→RT | 18 | 60% (1:11) |
| 5 | $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ | Toluol/ CHCl_3 | -10 °C | 1 | 70% (0.8:1) |
| | | | -10 °C | 3 | vollständig (0:1) |
| | | | -10 °C→RT | 23.5 | vollständig (0:1) |
| 6 | K_2CO_3 | DCM | 0 °C→RT | 18 | – |
| 7 | K_2CO_3 | MeCN | -10 °C→RT | 23.5 | kaum/Nebenreaktion |

^[a] bezogen auf das Pyrrolinon **119**.

Die bei längerer Reaktionszeit stattfindene Umlagerung von bereits gebildetem γ -Produkt **205** zum α -Produkt **207** ist durch eine Allylumlagerung zu erklären (Abbildung 89), wobei die entsprechende Rückreaktion nicht beobachtet werden konnte. Es scheint also, dass es sich bei **205** um das kinetische, beim ungewünschten Isomeren **207** jedoch um das thermodynamisch stabilere Produkt handelt.

Abbildung 89. Allylumlagerung von **205** zu **207**.

Quantenchemische Berechnungen

Um diese Beobachtungen theoretisch zu untermauern, wurden von Lars ANDERNACH quantenchemische Berechnungen für beide Verbindungen und das deprotonierte Pyrrolinon **119a** durchgeführt.^{i,195-204} Diese sagen zwar eine höhere Stabilität für das γ -Isomer **205** als für das α -Isomere **207** voraus, jedoch liefern die Daten des Enolats **119a** einige wichtige Erkenntnisse. So besitzt das HOMO des Enolats **119a** (Abbildung 90) in α -Position einen höheren Orbitalkoeffizienten als in γ -Position. Weiterhin ist das elektrostatische Potential in der α -Position ebenfalls deutlich höher als die der γ -Position. Dies erklärt warum es bei der Alkylierung mit Graminmethiodid **175** (s. Abbildung 55), bei der intermediär das 3-Methylenindolenin (**176**) auftritt, ausschließlich das α -alkylierte Produkt **178** erhalten wird, denn es wird sowohl bei einem ladungs- als auch Orbitalkontrollierten Charakter der Reaktion bevorzugt.

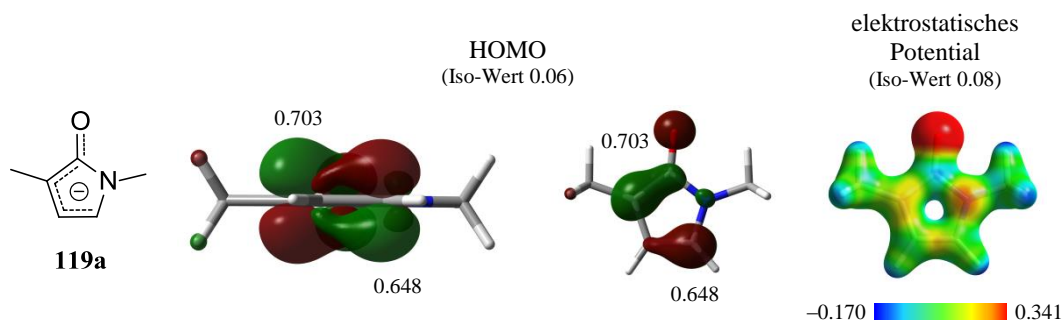
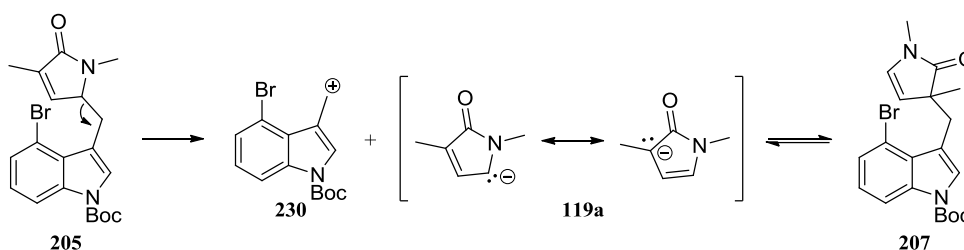


Abbildung 90. HOMO und Elektronendichteverteilung des deprotonierten Pyrrolinons **119**.

Dies legt nahe, dass die Regioselektivität bei der Alkylierung mit Brommethylindol **204** vor Allem durch den konzertierten S_N2 -Charakter der Reaktion bestimmt wird. Hierdurch kommt es zu einem größeren Einfluss sterischer Faktoren, sodass die Alkylierung in der sterisch weniger gehinderten γ -Position bevorzugt wird.

Diese Selektivität wird bei der Durchführung unter Phasentransferbedingungen verringert, wobei die Selektivitätseinschränkung bzw. die Irreversibilität der Allylumlagerung des γ -Alkylierungsprodukts **205** zum α -alkylierten Produkt **207** vermutlich auf dem ionischen Mechanismus und der damit einhergehenden Selektivität für die α -Position des Pyrrolinons **119** beruht. Korrekt müsste die Allylumlagerung also folgendermaßen dargestellt werden (Abbildung 91).

ⁱ Die quantenchemischen Daten wurden mit Gaussian09¹⁹⁵ (HF/3-21G//B3LYP/6-31++G(d,p))¹⁹⁶⁻²⁰⁴ berechnet.

Abbildung 91. Allylumlagerung von **205** zu **207**.

Insgesamt ist die Alkylierung von **119** also unter Phasentransferbedingungen durchführbar, wobei aufgrund der verringerten Regioselektivität und der Umlagerung zum ungewünschten Regioisomeren **207** geringe Ausbeuten in Kauf genommen werden müssen. Da aber durch Reaktionsführung bei tiefen Temperaturen sowie das rechtzeitige Abbrechen der Reaktion jedoch ausreichende Anteile des gewünschten Produkts **205** erhalten werden können, wurde im nächsten Zug die Reaktionsführung mit chiralen Phasentransferkatalysatoren untersucht.

Hierzu wurde zunächst das kommerziell erhältliche (8*S*,9*R*)-(-)-*N*-Benzylcinchonidiniumchlorid **229** eingesetzt. Hinsichtlich der Regioselektivität der Reaktion wurden hier ähnliche Ergebnisse wie mit Tetrabenzylammoniumbromid erhalten, wobei der Einsatz von **229** die Reaktionsgeschwindigkeit verlangsamt (Tabelle 11, Einträge 1–7).

Für Alkylierungen mit Chinin-abgeleiteten chiralen Phasentransferkatalysatoren ist beschrieben, dass unter bestimmten Umständen Racemisierung auftritt. Racemisierungsstudien zeigen, dass es bei Vorhandensein von Base alleine oder zusammen mit Tetrabutylammoniumbromid nicht zur Racemisierung kommt, wobei in Anwesenheit von Base und chiraalem Phasentransferkatalysator **229** Racemisierung stattfindet. Erklärt wird die durch Deprotonierung des Katalysators **229** und Bildung des zwitterionischen Alkoxids **231** (Abbildung 92), welches in der Lage ist das Produkt zu deprotonieren und so eine Basen-vermittelte Racemisierung herbei zu führen. Durch einen Überschuss an Alkylierungsreagenz (RBr) kommt es jedoch zur Alkylierung und somit Zerstörung des Alkoxids **231**. **232** selbst führt keine Basen-vermittelte Racemisierung herbei und ist zudem ebenfalls in der Lage als Katalysator zu dienen, was nahelegt, dass es sich bei der *O*-Alkylierten Form **232** um die eigentlich katalytisch aktive Spezies handelt.²⁰⁵

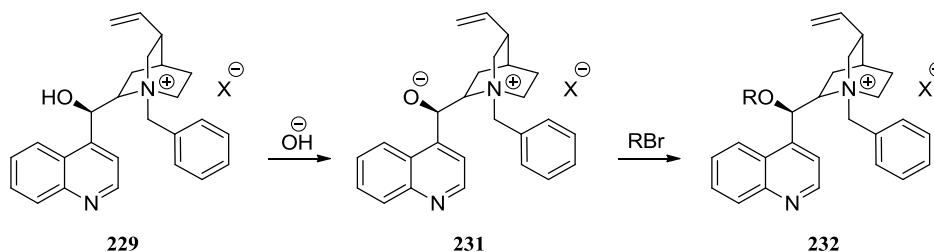
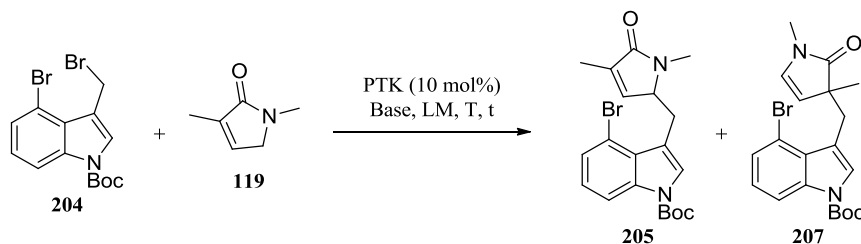


Abbildung 92. Alkylierung des chiralen Phasentransferkatalysators durch Alkylierungsagens.

Tabelle 11. Alkylierung von **119** unter Phasentransferkatalyse-Bedingungen mit chiraalem Phasentransferkatalysator. Wenn nicht anders erwähnt, so wurde ein Überschuss der entsprechenden Base verwendet.



| # | PTK | Base | Lösemittel | Temperatur | Reaktionszeit /h | Umsatz ^[a] (γ:α) |
|----|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------|------------------|-----------------------------|
| 1 | 229 | 40% KOH _{aq} | Toluol | -15 °C | 2 | 45% (0.7:1) |
| | | | | -15 °C→0 °C | 19 | 80% (0.3:1) |
| 2 | 229 | KOH _{fest} | Toluol | 0 °C | 1.5 | <5% (0.15:1) |
| | | | | 0 °C | 18.5 | 30% (0.4:1) |
| 3 | 229 | CsOH H ₂ O | Toluol/CHCl ₃ | -15 °C | 1.5 | 35% (0.25:1) |
| | | | | 0 °C | 18.5 | 35% (0.25:1) |
| 4 | 229 | 17% KOH _{aq} (1.0 equiv.) | Toluol | 0 °C→RT | 64 | 10% (1:0.6) |
| | | | | 0 °C→RT | 93 | 25% (1:0.4) |
| 5 | 229 (20 mol%) | NaH (1.0 equiv.) | Toluol | 0 °C→RT | 21 | 45% (0.5:1) |
| 6 | 229 | 40% KOH _{aq} | Toluol | 0 °C | 3 | 24% (1:0.35) |
| | | | | 0 °C→RT | 17.5 | 100% (0:1) |
| 7 | 229 | 40% KOH _{aq} | Toluol | -15 °C | 20 | 100% (0.3:1) |
| 8 | 233 | 40% KOH _{aq} | Toluol | -15 °C | 20 | 100% (0.3:1) |
| 9 | 234 | 40% KOH _{aq} | Toluol | -15 °C | 20 | 100% (0.35:1) |
| 10 | 234 | 40% KOH _{aq} | Toluol | -50 °C | 23 | 35% (2:1) |
| | | | | -50 °C | 67 | 40% (1.5:1) |
| | | | | -50 °C | 140 | 90% (1:1) |
| 11 | 234 | CsOH H ₂ O | Toluol/CHCl ₃ | -78 °C→-45 °C | 2-70 | - |
| 12 | 234 | CsOH H ₂ O | Toluol/CHCl ₃ | -15 °C→0 °C | 3 | 100% (0:1) |
| 13 | 234 | 40% KOH _{aq} | DCM | -10 °C→0 °C | 19 | 60% (1:0.5) |

^[a] bezogen auf das Pyrrolinon **119**.

Aus diesem Grund wurden ebenfalls *O*-alkylierte Phasentransferkatalysatoren **233** und **234** synthetisiert (Abbildung 93) und eingesetzt, wobei diese eine ähnliche Reaktivität wie **229** zeigten (Tabelle 11, Einträge 8–13).

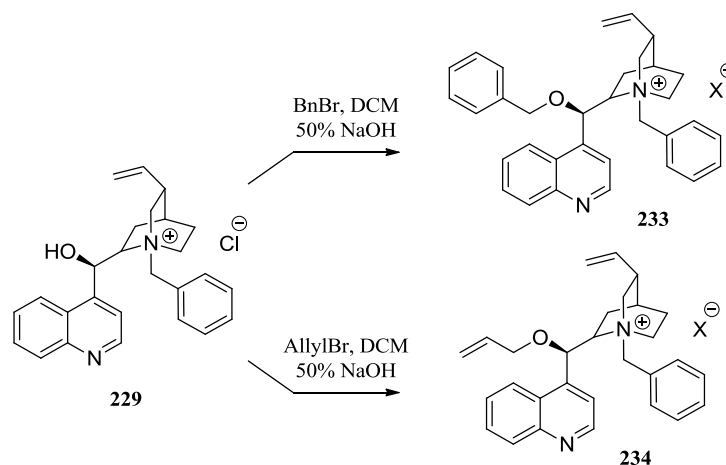


Abbildung 93. Verwendete chirale Phasentransferkatalysatoren.

Cäsiumhydroxid zeigte unter den getesteten Bedingungen keine vorteilhafte Reaktivität, weshalb Kaliumhydroxid vorzuziehen ist. Insgesamt war es bislang nicht möglich einen vollständigen Reaktionsumsatz des Pyrrolinons **119** und gleichzeitig einen großen Überschuss an γ -alkyliertem Produkt **205** zu erhalten. Es zeigte sich jedoch, dass durch Reaktionsführung bei niedrigen Temperaturen (Eintrag 10) zwar lange Reaktionszeiten, aber auch eine gute Regioselektivität erreicht werden kann. Durch Variation des Lösemittels kann die Selektivität weiterhin optimiert werden: Durch die Verwendung von Dichlormethan anstelle von Toluol (Eintrag 13) konnte bereits eine verbesserte Selektivität erzielt werden.

Es wurden bereits Versuche zur Bestimmung des Enantiomenüberschusses unternommen, zunächst mithilfe des chiralen NMR Shift-Reagenzes (*R*)-(-)- α -(Trifluormethyl)anthracen-9-methanol (PIRKLE Alkohol, **235**, Abbildung 94).^{206,207} Dieser bildet mit chiralen Molekülen kurzlebige diastereomere Addukte, was eine Unterscheidung der Enantiomere mithilfe der NMR-Spektroskopie ermöglicht. Jedoch konnte nur eine schwache Aufspaltung des Signals eines der diastereotopen Protonen der Methylengruppe beobachtet werden. Erste Versuche das Racemat mithilfe von chiraler HPLC-MS aufzutrennen, waren ebenfalls nicht erfolgreich.

An dieser Stelle wären noch weitere Untersuchungen notwendig, um zunächst eine Methodik zur Enantiomerentrennung, bzw. Bestimmung des Enantiomenüberschusses zu entwickeln um die oben dargestellten Versuche hinsichtlich ihrer Enantioselektivität zu beurteilen.

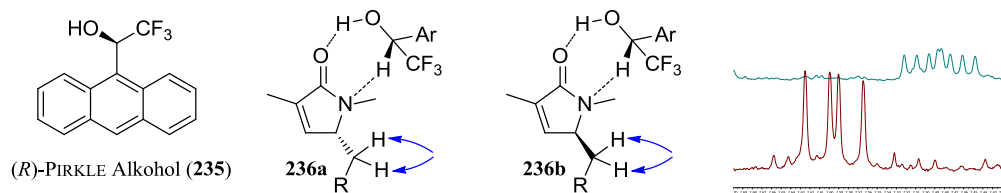


Abbildung 94. Links: (*R*)-PIRKLE Alkohol (**235**) und diastereomere Addukte **236a** und **236b** mit alkyliertem Lactam **206**. Rechts: ^1H NMR-Signal eines diastereotopen Protons der Methylengruppe, oben (grün) mit Zusatz von (*R*)-PIRKLE Alkohol (**235**).

2.4 ZUSAMMENFASSUNG

Als das bislang einzige bekannte pentacyclische Ergolinalkaloid und aufgrund seiner weitestgehend unerforschten biologischen Aktivität stellt das Cycloclavin (**14**) ein attraktives Ziel für Total-synthetiker dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher eine Totalsynthese zu diesem Naturstoff zu entwickeln.

Es wurden verschiedene Strategien zum Aufbau des fünfgliedrigen D-Ringes bearbeitet. Es zeigte sich jedoch, dass lineare Syntheseansätze basierend auf dem 3,4-Dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on (**121**, UHLE's Keton) aufgrund der außerordentlich hohen Oxidationsempfindlichkeit des aliphatischen C-Rings äußerst schwierig umzusetzen sind. Es wurden Versuche zur intramolekularen KNOEVENAGEL-Kondensation und WITTIG-Olefinierung, einer intramolekularen Enyn-Cyclisierung sowie der Sequenz aus MICHAEL-Addition und WITTIG-Olefinierung durch die Reaktion mit SCHWEIZER's Reagenz durchgeführt. Die hierfür benötigten Ausgangsmaterialien konnten ausgehend von α -funktionalisierten Derivaten von *N*-Pivaloyl-UHLE's Keton (**58**) hergestellt. Für den Großteil der Synthesen diente das Aminoketon **129** als Ausgangsmaterial. Dieses konnte in einer fünfstufigen linearen Synthesesequenz aus Indol-3-ylpropionsäure (**37**) hergestellt werden.

Ausgehend vom Aminoketon **129** konnten die Malonesteramide **131a** und **131b** in guten Ausbeuten erhalten werden. Bei der nachfolgenden Kondensation trat jedoch unter den getesteten Bedingungen (vgl. Abbildung 31) stets die Oxidation des C-Rings, begleitet von weiteren Zersetzungsreaktionen, auf.

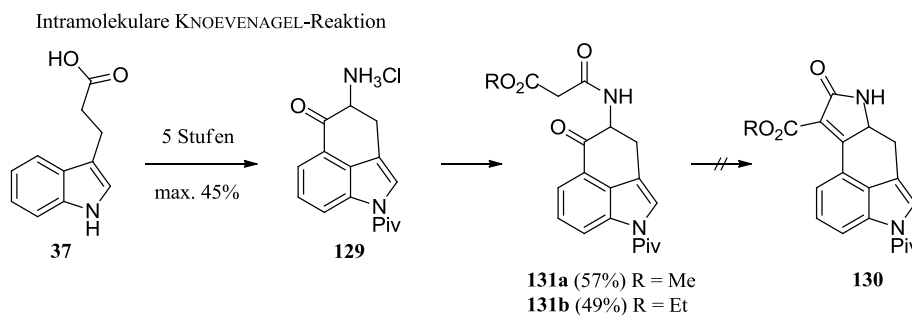


Abbildung 95. Versuchter Aufbau des D-Rings durch eine intramolekulare KNOEVENAGEL-Kondensation.

Die Strategie der intramolekularen Enin-Cyclisierung scheiterte bereits früh an der Methylenierung der Ketone, sodass das für den Schlüsselschritt benötigte Enynsystem **146** nicht erhalten werden konnte.

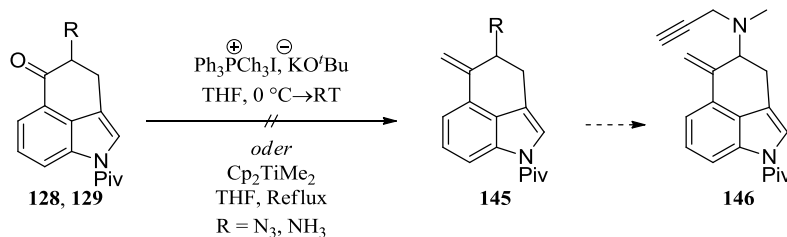


Abbildung 96. Versuchter Aufbau des D-Rings durch eine Enin-Cyclisierung.

Für die intramolekulare WITTIG-Olefinierung wurde das Amid **151** hergestellt und in das entsprechende Phosphoniumsalz **150b** überführt. Dieses konnte jedoch nicht zum gewünschten Tetracyclus **149** umgesetzt werden.

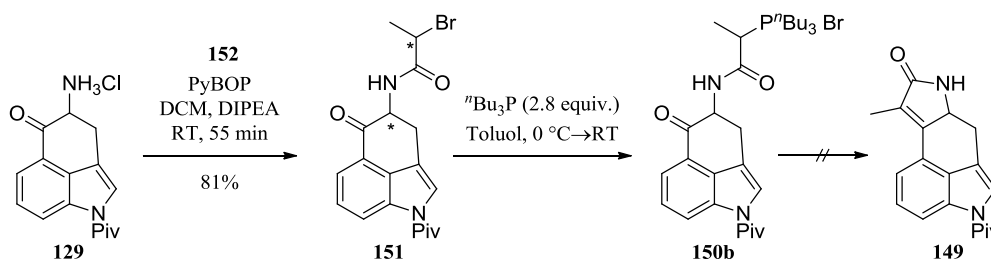


Abbildung 97. Versuchter Aufbau des D-Rings durch intramolekulare WITTIG-Olefinierung.

Für den geplanten Aufbau von Ring D durch die Sequenz aus MICHAEL-Addition und WITTIG-Olefinierung wurde ausgehend von Aminoketon **129** oder Azid **128** eine Reihe von Amid **155a–e** hergestellt. Jedoch konnte unter den getesteten Bedingungen (vgl. Abbildung 43–44 und Tabelle 2) keine Cyclisierung erreicht werden.

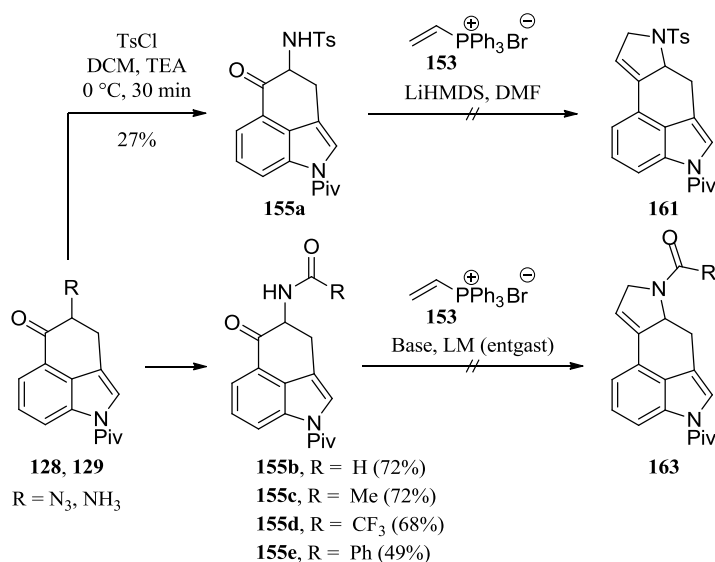


Abbildung 98. Versuchter Aufbau des D-Rings durch Sequenz aus MICHAEL-Addition und WITTIG-Olefinierung.

Bei der konvergenten Synthesestrategie stellte sich die regioselektive Alkylierung des Pyrrolinons **119** als größte Herausforderung heraus. Verschiedene Methoden mithilfe von Gramin abgeleiteten Verbindungen zu alkylieren resultierten stets in hohen Anteilen des ungewünschten Alkylierungsprodukts, neben dem zum Teil eine Vielzahl weiterer Alkylierungsprodukte erhalten wurden (s. Abbildung 99).

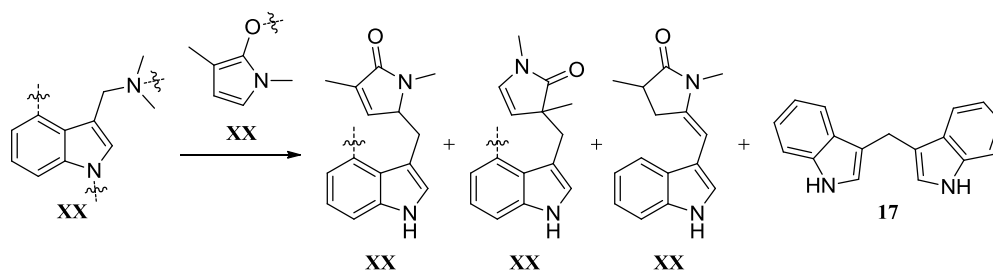


Abbildung 99. Durch Alkylierung mit Gramin-abgeleiteten Verbindungen erhaltene Gerüste.

Die formale Totalsynthese von (\pm)-Cycloclavin konnte schließlich durch eine konvergente Syntheseführung ausgehend vom Pyrrolinon **119** und dem Brommethylindol **205** erreicht werden (Abbildung 100). Die längste lineare Synthesesequenz beträgt hierbei acht Stufen.

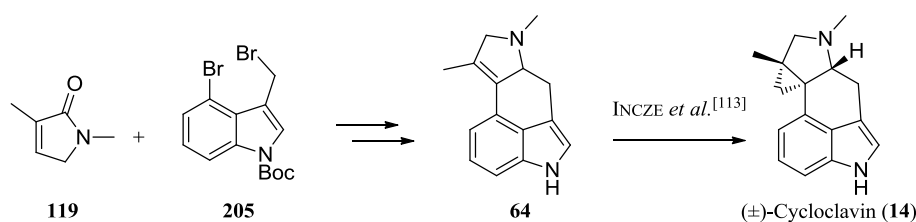


Abbildung 100. Formale Totalsynthese von (\pm)-Cycloclavin.

Das Dihydropyrrol **119** konnte in drei Stufen und 58% Ausbeute ausgehend von Allylamin (**166**) synthetisiert werden. Schlüsselschritt ist hierbei die Ringschlussmetathese des Acrylamids **164**. Alle isolierten Zwischenstufen, einschließlich des Pyrrolinons **119** können destillativ gereinigt werden, wodurch die Synthese auch in großem Maßstab problemlos durchführbar ist.

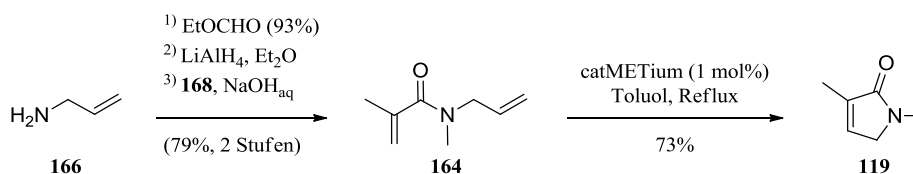
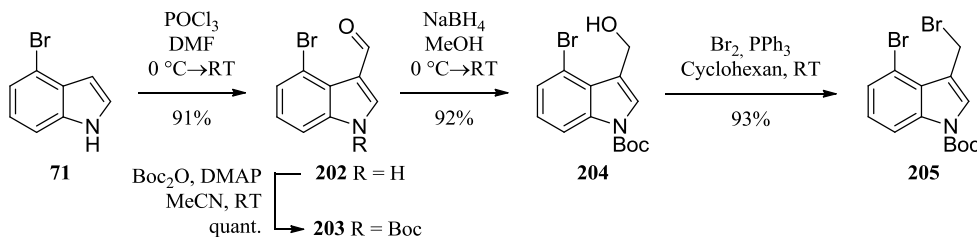


Abbildung 101. Synthese des Pyrrolinons **119** ausgehend von Allylamin **166**.

Das Brommethylindol **205** konnte in einer vierstufigen Synthesesequenz ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Bromindol (**71**) in 78% Ausbeute erhalten werden. Das Brommethylindol **205** und seine Vorstufen lassen sich, falls notwendig, durch Umkristallisation reinigen.

Abbildung 102. Synthese des Brommethylindols **205** aus 4-Bromindol (**71**).

Die Kupplung beider Bausteine aneinander, durch die der C-Ring aufgebaut wird, wurde über eine weitestgehend regioselektive Alkylierung des Pyrrolinons **119** und nachfolgende intramolekulare HECK-Reaktion erreicht. Anschließende Reduktion des tetracyclischen Lactams **211** erzielte den literaturbekannten Cycloclavin-Precursor **64**, welcher in sieben linearen Stufen und insgesamt 17% Ausbeute ausgehend von 4-Bromindol (**71**) erhalten wurde.

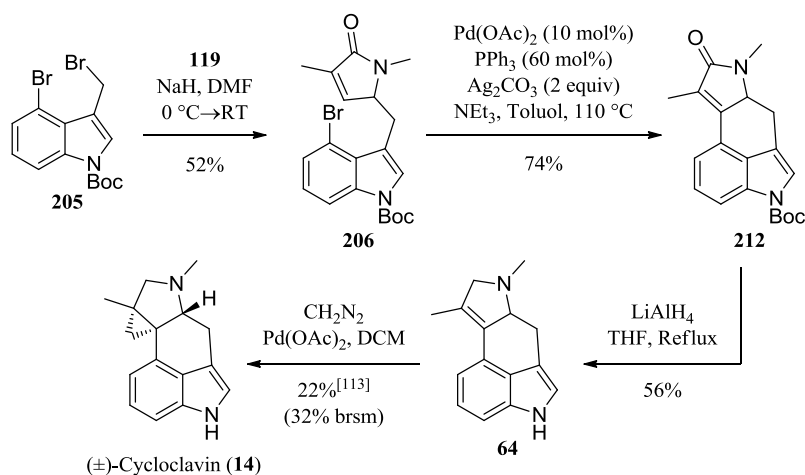


Abbildung 103. Schlüsselschritte der Cycloclavinsynthese.

Zur Cyclopropanierung der beiden Vorstufen **206** und **211** wurden etliche literaturbekannte Systeme eingesetzt. Darunter die Cyclopropanierung nach COREY-CHAYKOVSKY und nach SIMMONS-SMITH, die Reaktion mit Diazomethan unter Übergangsmetallkatalyse, die Dihalocyclopropanierung unter Phasentransferbedingungen sowie verschiedene Samarium oder Chrom-vermittelte Cyclopropanierungsprotokolle. Hierunter zeigten die letzteren zunächst die höchsten Erfolgsaussichten, jedoch konnten die cyclopropanierten Verbindungen **215** oder **216** trotz zahlreicher Optimierungsversuche nicht isoliert werden.

Dennoch gehört die entwickelte formale Totalsynthese von (\pm)-Cycloclavin, mit der von MCCABE und WIPF,¹³⁰ zu den kürzesten Syntheserouten. Die beiden Bausteine **119** und **205** können ausgehend von kommerziell erhältlichen Startmaterialien in wenigen Stufen im Gramm-Maßstab hergestellt werden und benötigen keine säulenchromatographische Reinigung.

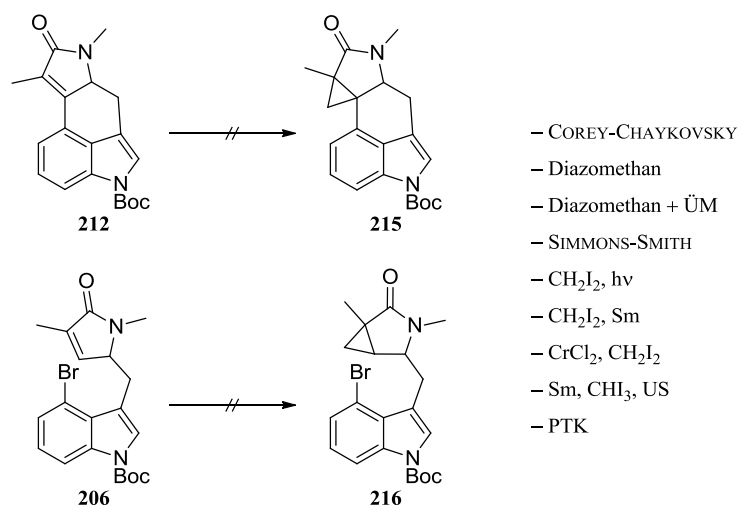


Abbildung 104. Getestete Cyclopropanierungsprotokolle.

3. Eintopfsynthese von Pyrrol-2-carboxylaten

3.1 PYRROLE

Beim Pyrrol (**17**) handelt es sich um eine aromatische, *N*-heterocyclische Verbindung, welche 1834 erstmals von F. F. RUNGE aus Steinkohleteer isoliert wurde.²⁰⁸ Die Bezeichnung, die es aufgrund seiner Färbung unter Einwirkung von Licht, Säuren oder Basen erhielt, stammt aus dem Griechischen, von *pyrros* (feuerrot).^{208,209}

Pyrrole kommen in der Natur häufig vor, z. B. als Strukturelement von Porphyrinen. Hierzu gehören beispielsweise das Chlorophyll, Vitamin B₁₂ und das Häm, welches als prosthetische Gruppe in den Globinen und Cytochromen eine zentrale Rolle bei vielen biochemischen Prozessen sowie der zellulären Energiegewinnung spielt (Abbildung 105).

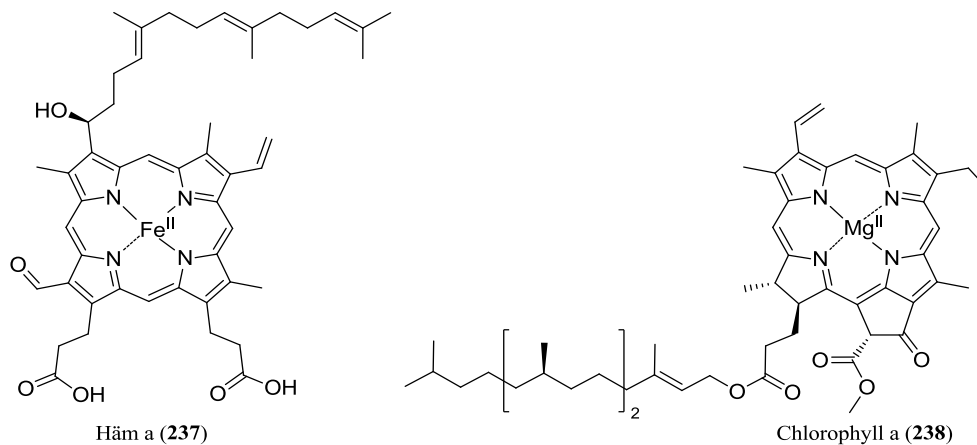


Abbildung 105. Strukturen von Häm a (**237**) und Chlorophyll a (**238**).

Die Biosynthese von Porphyrinen geht von δ -Aminolävulinat (**239**) aus, welches von der δ -Aminolävulinatsynthase (δ -ALAS) aus Succinyl-CoA und Glycin aufgebaut wird. In Pflanzen und verschiedenen Bakterien wird δ -Aminolävulinat mithilfe der Glutamyl-tRNA-Reduktase und Glutamat-1-seminaldehyd-2,1-Aminomutase in zwei Schritten aus Glutamyl-tRNA aufgebaut.^{210,211} Die Porphyrinbilinogen-Synthase (PBGs) ist in allen lebenden Organismen vorhanden und katalysiert die Dimerisierung von zwei Molekülen δ -Aminolävulinat zum Monopyrrol Porphobilinogen (**240**).²¹² Porphobilinogen-Deaminase und Uroporphyrinogen III-Synthase sind schließlich an der schrittweisen Polymerisation zum linearen Tetrapyrrol **241** und der Synthese von Uroporphyrinogen III (**242**) beteiligt.²¹³ Aus diesem werden über verschiedene Biosynthesewege sowohl die Corrine, als auch über das Protoporphyrin IX (**243**) Häm, Chlorophyll und Bakteriochlorophyll aufgebaut.²¹⁴⁻²¹⁷

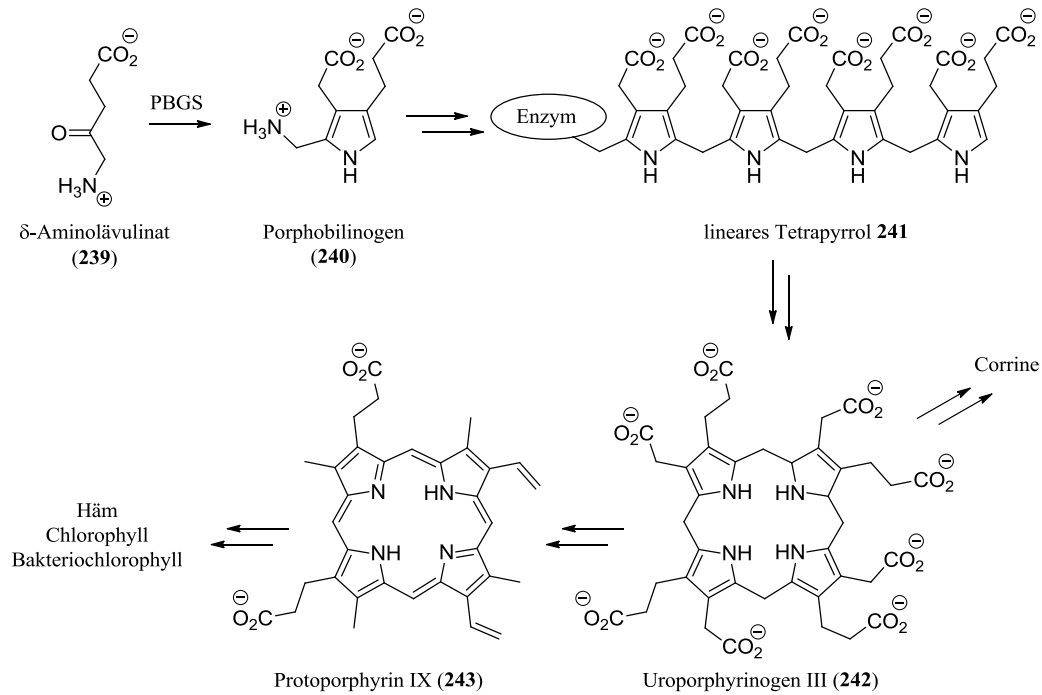


Abbildung 106. Biosynthese von Pyrrol und Porphyrinen.

Weiterhin kommt das Pyrrol als Grundgerüst in einer Vielzahl von sekundären Naturstoffen, wie den Lamellarinen,²¹⁸⁻²²¹ Storniamiden,²²² Pyrrolostatin (245),²²³ Prodigiosin (246),^{224,225} Oroidin (251)^{226,227} und etlichen weiteren vor (s. Abbildung 107).²²⁸⁻²³⁰ Moleküle mit Pyrrolgrundgerüst haben häufig eine potente biologische Aktivität und zeigen unter anderem antibakterielle,^{231,232} fungizide,^{231,233} antiretrovirale,²³⁴ antiinflammatorische²³⁵ sowie cytostatische^{221,236-238} Aktivität, weshalb sich das Pyrrolgerüst auch in zahlreichen pharmazeutischen Wirkstoffen, wie z. B. dem HMG-CoA-Reduktasehemmer Atorvastatin (247) und dem nicht-steroidalen Antiinflammatorikum Tolmetin (250) findet.²³⁹⁻²⁴² Aufgrund ihrer vielfältigen und potenten Bioaktivität sind Pyrrolen von besonderem Interesse für die pharmazeutische Chemie.^{241,243-245}

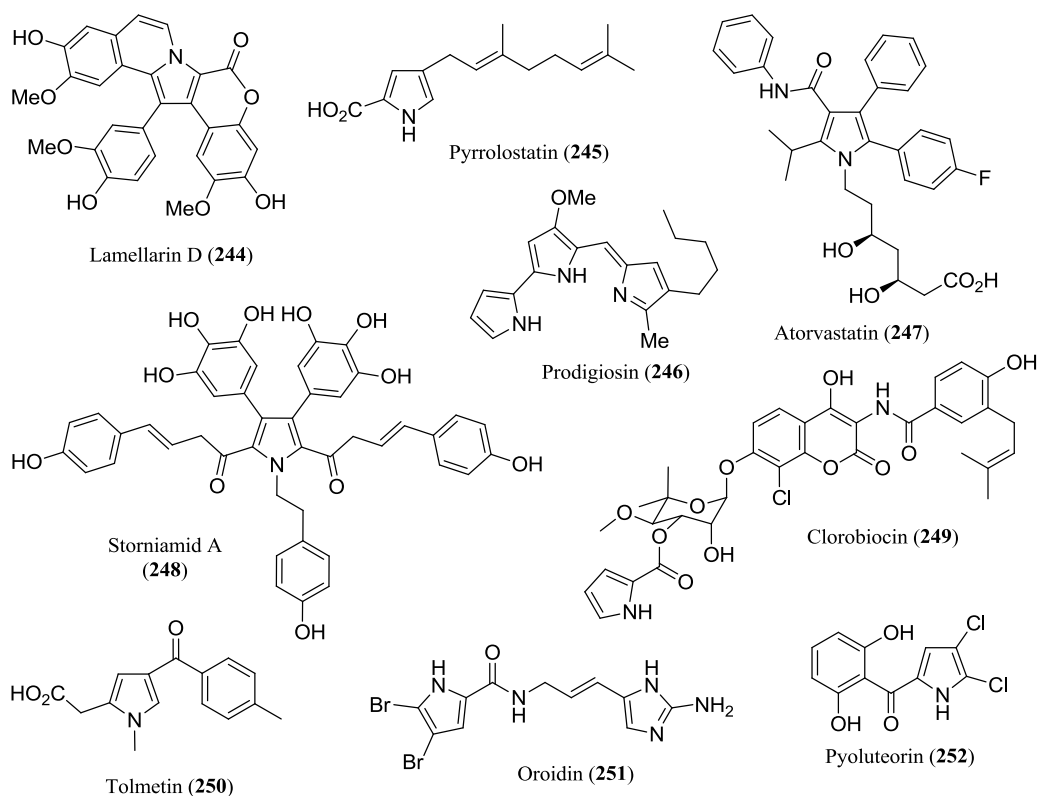


Abbildung 107. Sekundäre Naturstoffe mit Pyrrol-Grundgerüst.

Als planarer, elektronenreicher Aromat lässt sich das Pyrrol leicht mit elektrophilen Reagenzien angreifen und ist in der Lage sowohl in Form von π - π -Stacking als auch Wasserstoffbrückenbindungen Wechselwirkungen auszubilden. Oligopyrrole, Polypyrrole und Pyrrol-Copolymere finden aufgrund ihres hohen Anionenbindevermögens Anwendung als elektrochemische, kalorimetrische, Lumineszenz- oder Chemosensoren,²⁴⁶⁻²⁵⁰ leitfähige Polymere,²⁵¹⁻²⁵⁵ Flüssigkristalle²⁵⁶ etc.^{245,257-259}

Aus diesen Gründen sind Pyrrole spannende Zielstrukturen für synthetische Chemiker und es besteht ein stetes Interesse an neuen und innovativen Synthesen.

In der Literatur sind zahlreiche Synthesen für Pyrrole bekannt und etabliert, angefangen mit der Pyrrolsynthese nach KNORR aus dem Jahr 1884.²⁶⁰ Weitere klassische Pyrrolsynthesen sind die nach PAAL und KNORR (1885),^{209,261} HANTZSCH (1890),²⁶² PILOTY-ROBINSON^{263,264} und VAN LEUSEN²⁶⁵ (s. Abbildung 108).

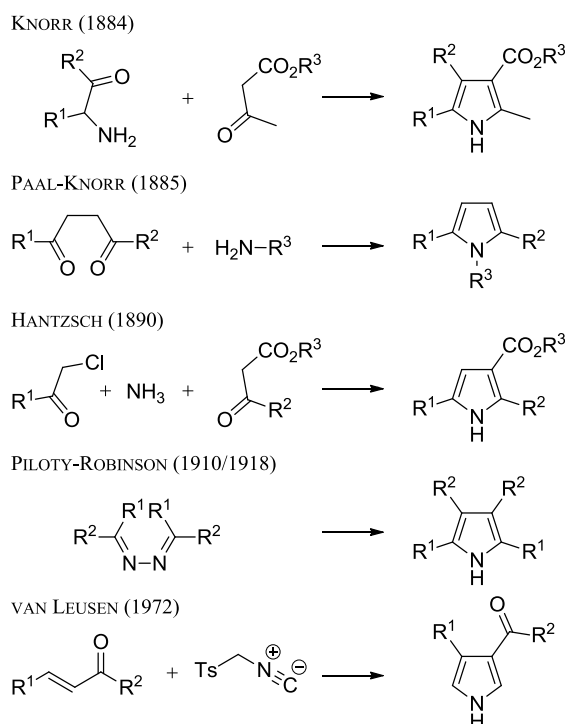


Abbildung 108. Überblick über klassische Pyrrolsynthesen.

Seitdem wurden sowohl bekannte Synthesen weiterentwickelt als auch etliche neue entwickelt,²⁶⁶⁻²⁸⁵ darunter Multikomponentenreaktionen,²⁸⁶⁻²⁹⁶ Übergangsmetall-katalysierte²⁹⁷⁻³¹⁶ und Mikrowellen-assistierte Reaktionen.^{317,318} Verschiedene Übersichtsartikel bieten einen detaillierten Überblick über die Fortschritte im Bereich der Pyrrolsynthesen.³¹⁹⁻³²⁹

Eine recht neue Methode zur Pyrrolsynthese ist die Nickel- oder Rhodium-katalysierte Transannulierung von *N*-Sulfonyl-1,2,3-triazolen³³⁰ mit terminalen²⁹⁹ und internen Alkinen,^{298,331} Enolethern,^{309,312} Furanen³⁰² oder Allenen (s. Abbildung 109).^{301,304} MORIN *et al.* benutzen Amid-substituierte HORNER-WADSWORTH-EMMONS Reagenzien, um in einer [3+2]-Cycloaddition mit Alkinen pentasubstituierte Pyrrole aufzubauen.²⁷⁶ Häufig verwendete Ausgangsverbindungen für Pyrrolsynthesen sind 2*H*-Azirine, die sich sowohl photokatalytisch mit elektronenarmen Alkinen,²⁹⁶ unter Kupferkatalyse mit terminalen Alkinen,³¹³ als auch unter Goldkatalyse mit Ynamiden umsetzen lassen.³¹⁴ Einen eleganten Zugang zum Pyrrolgerüst bietet die oxidative intramolekulare HECK-Reaktion von *N*-Allyliminen.^{303,307} Erwähnenswert ist auch die Cobalt-katalysierte photoinduzierte Synthese von tetrasubstituierten Pyrrolen aus Isoxazolen von PUSCH *et al.*³¹⁵

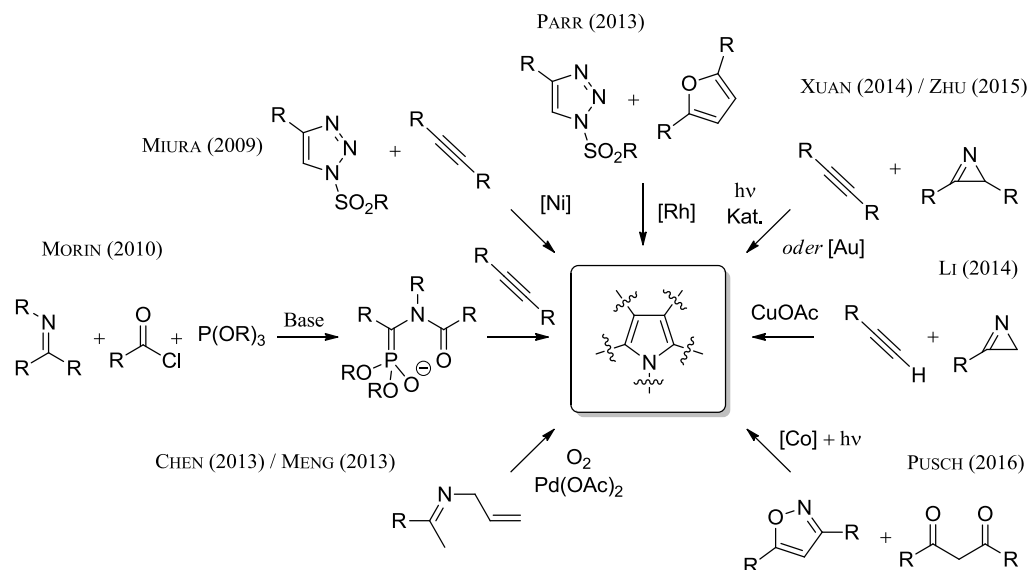


Abbildung 109. Einige ausgewählte Pyrrolsynthesen.

3.1.1. Pyrrol-2-carboxylate

Ein wiederkehrendes Motiv in Naturstoffen ist das Pyrrol-2-carboxylat. In einigen Naturstoffen, wie dem Pyrrolostatin (**245**), Clorobiocin (**249**), Oroidin (**251**) oder Pyoluteorin (**252**), kommen Pyrrol-2-carboxylate als Strukturelemente in Form ihrer Ester, Amide oder Ketone vor (s. Abbildung 107). Für die Synthese von Pyrrolalkaloiden und Pyrrol-haltigen Wirkstoffen stellen sie daher häufig wichtige Intermediate dar.³³²⁻³³⁴

Biochemischer Vorläufer des Pyrrol-2-carboxylatgerüsts ist das L-Prolin (**8**). Dieses wird nach Aktivierung durch Adenylierung als Thioester an das Peptidyl-Carrierprotein (PCP) gebunden (Abbildung 110) und durch zwei konsekutive Dehydrierungsschritte, katalysiert durch die Dehydrogenase Domäne des PCP, aromatisiert. Zum Aufbau der Naturstoffe folgen weitere biosynthetische Transformationen, wie die enzymatische Halogenierung und Übertragung des Pyrrolcarboxylats auf Nucleophile.³³⁵

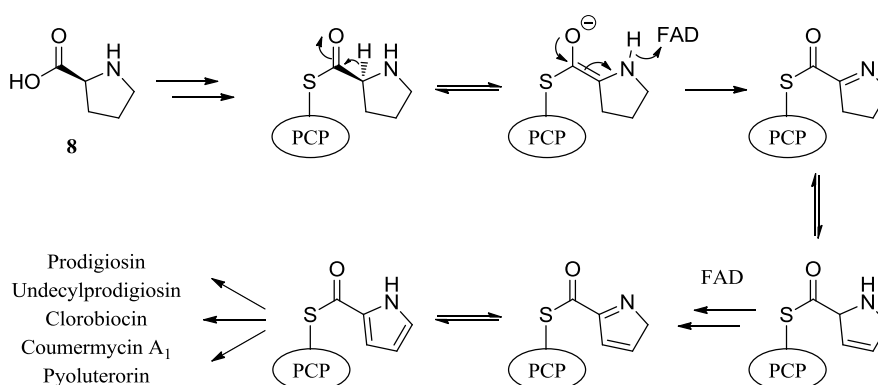


Abbildung 110. Biosynthese des Pyrrol-2-carboxylat-Gerüsts.

Pyrrrol-2-carbonsäure (PCA, **255**) kommt in Säugetieren als Abbauprodukt von Sialinsäuren **256** sowie als Oxidationsprodukt von δ -Hydroxyprolin (**253**) vor (Abbildung 111).³³⁶⁻³³⁸

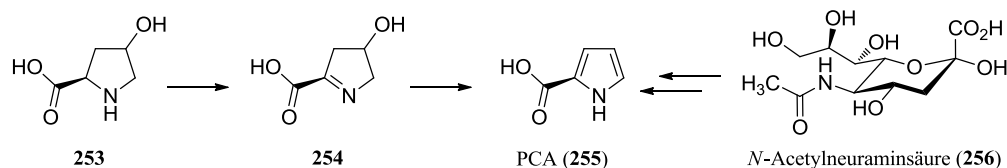


Abbildung 111. Pyrrrol-2-carbonsäure (PCA) als Stoffwechselprodukt.

Für die Herstellung von Pyrrrol-2-carboxylaten existieren zahlreiche veröffentlichte Methoden,^{260,332,339-349} darunter Übergangsmetall-katalysierte Cycloadditionen von Isocyaniden und Alkinen,^{350,351} Cycloisomerisierungen³⁵²⁻³⁶⁰, Mikrowellen-assistierte Reaktionen³⁶¹ sowie Eintopfsynthesen.³⁶²⁻³⁸⁰ In Abbildung 112 sind einige interessante Beispiele für Synthesen unterschiedlich substituierter Pyrrrol-2-carboxylate dargestellt.

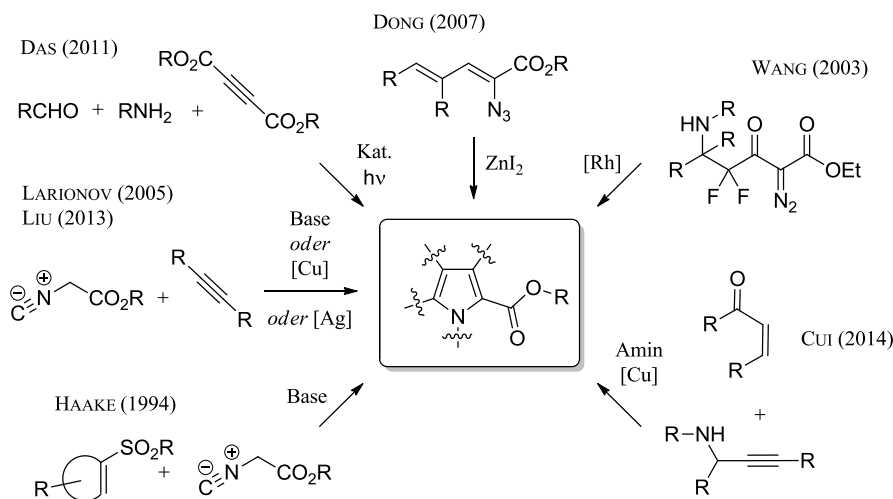


Abbildung 112. Synthese von Pyrrrol-2-carboxylaten.

Besonders erwähnenswert ist die BARTON-ZARD Reaktion, welche aus Nitroolefinen **257** oder β -Acetoxynitro-Verbindungen mit α -Isocyanestern **258** 3,4-disubstituierte Pyrrrol-2-carboxylate **259** generiert (Abbildung 113).^{285,381,382} Hierbei wird ein 3,4-substituiertes Pyrrrol erhalten, wobei die Reste sowohl Aryl- oder Alkylgruppen als auch Wasserstoff sein können und auch Amide erhalten werden können.

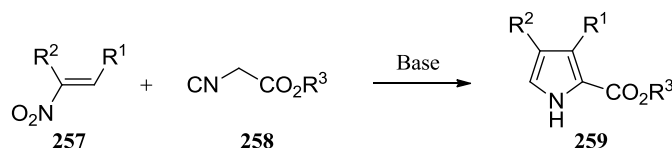


Abbildung 113. BARTON-ZARD Synthese von Pyrrrol-2-carboxylaten **259**.

Einige Pyrrolsynthesen gehen von Chalconen aus, da diese leicht zugängliche Ausgangsmaterialien darstellen.^{277,284,383} Die Kondensation von Chalcon (**260**) mit Ethylaminomalonat (**261**) bildet Pyrrolin **262**, aus welchem durch Oxidation mit DDQ ebenfalls das Pyrrol-2-carboxylat **263** erhalten werden kann (Abbildung 114).³⁸⁴⁻³⁸⁶ Die Addition von Nitroverbindungen an Enone wurde bereits früh studiert³⁸⁷ und schon 1958 zeigten DAVEY und TIVEY die Addition von Ethylnitroacetat **265** an Chalcone **264**.³⁸⁸ Später entwickelten KHAJURIA *et al.* die Triethylphosphit-vermittelte reduktive Cyclisierung zu 3,5-substituierten Pyrrol-2-carboxylaten **267**.³⁸⁹

2015 entwickelten KALMODE *et al.* eine Multikomponentenreaktion, bei welcher aus substituierten Benzaldehyden **268** und Acetophenonen **269** *in situ* Chalcone entstehen und in einer [3+2]-Cycloaddition mit Alkylisocyanoacetaten **270** zu 3,4-substituierten Pyrrol-2-carboxylaten **271** reagieren.³⁷⁸

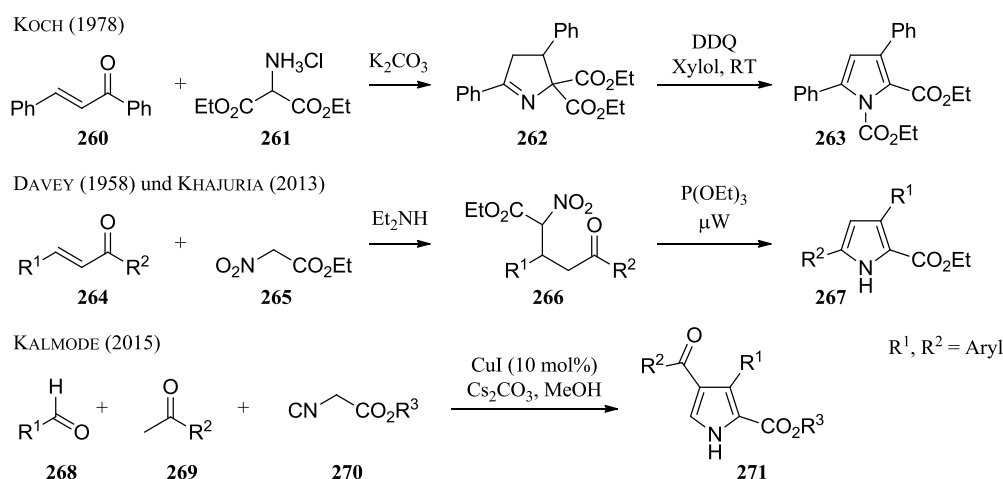


Abbildung 114. Synthese von Pyrrol-2-carboxylaten ausgehend von Chalconen.

Von ähnlich einfachen Materialien geht die Synthese von YU *et al.* aus. Hier werden α,β -ungesättigte Aldehyde **272** mit *N*-substituierten Glycinestern **273** in einer Kaskadenreaktion aus [3+2]-Cycloaddition, Umlagerung und Redoxisomerisierung zu 3,4-substituierten Pyrrol-2-carboxylaten **274** umgesetzt (Abbildung 115).³⁹⁰

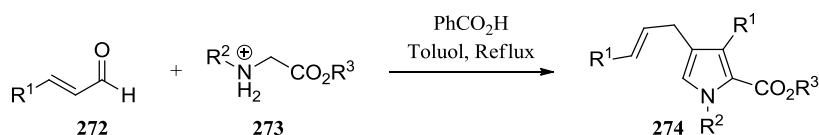


Abbildung 115. Synthese von Pyrrol-2-carboxylaten nach YU *et al.*

Ein interessanter Ansatz ist auch die enzymatische Methode der Gruppe um NAGASAWA, der die Synthese von Pyrrol-2-carboxylaten durch Kohlenstoffdioxidfixierung an Pyrrol mithilfe der reversiblen Pyrrol-2-carboxylat-Decarboxylase von *Bacillus megaterium* gelang (s. Abbildung 116).^{391,392}

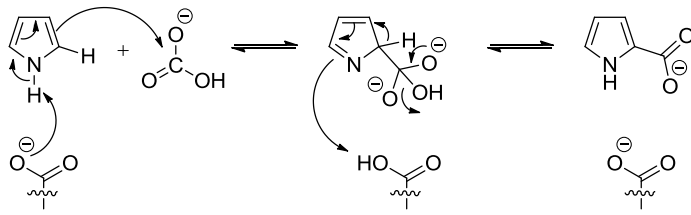


Abbildung 116. Kohlenstoffdioxidfixierung an Pyrrol nach WIESER *et al.*

3.2 ZIELSETZUNG

Die Entwicklung von neuen Methoden für die Synthese kleiner, medikamenten-ähnlicher Moleküle ist nicht in erster Linie von synthetischem Interesse, sondern ein entscheidender Faktor für die Bereitstellung und Entwicklung neuer Wirkstoffkandidaten.

Bereits 2009 wurde von BERGNER *et al.*³⁸³ die Cyclokondensation von α -Aminonitrilen und Enonen **275** beschrieben, welche einen einfachen Zugang zu 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitrilen **277** ermöglichte. 2004 wurde diese von KÜCÜKDIŞLI *et al.*²⁸⁴ erweitert und so eine Methode zur Synthese von 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carbonitrilen **278** sowie 2,4-disubstituierten Pyrrolen **279** ausgehend von Enonen **275** und Aminoacetonitrilhydrochlorid **276** entwickelt (Abbildung 117).

Hiervon ausgehend sollte eine Methode zur Synthese von 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylaten **282** ausgehend von Glycinestern **280** und Enonen **275** entwickelt werden. Der Austausch der Nitril- gegen die Carboxylatgruppe stellte eine relativ geringe Veränderung des bekannten Systems dar, wobei die Glycinerster **280** eine deutlich höhere Stabilität als das Aminoacetonitril **276** aufweisen. Ein zusätzlich gesetzter Anspruch war es daher die Synthese der Pyrrol-2-carboxylate möglichst im Eintopfverfahren durchzuführen. Dies bietet in mehrerer Hinsicht Vorteile gegenüber einer mehrstufigen Synthese. So können mit solchen Verfahren, gerade durch das Einsparen von Reinigungsschritten anfallender Abfall vermieden und die benötigten Mengen an Lösemitteln sowie Arbeitszeit reduziert werden.

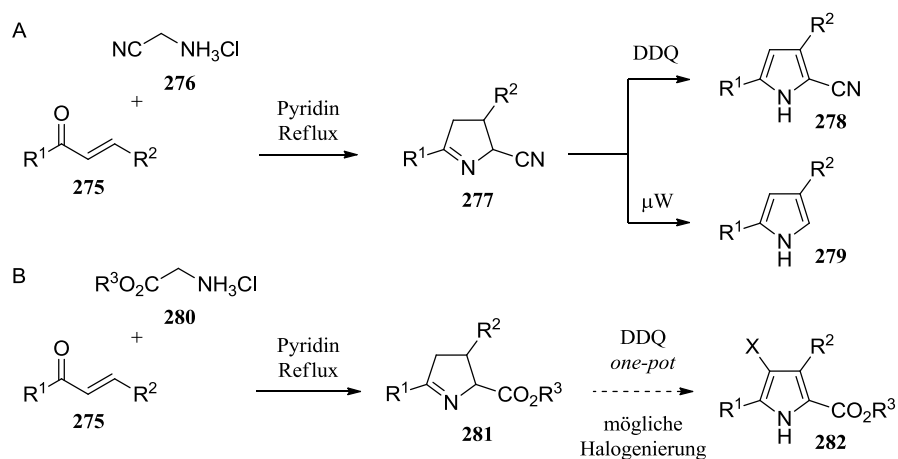


Abbildung 117. A) Synthese von 2,4-disubstituierten Pyrrolen **279** und 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carbonitrilen **278** nach OPATZ. B) Geplante Synthese von 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylaten **282**.

Die gewünschten Pyrrolcarboxylate stellen zudem geeignete Ausgangsverbindungen für die Synthese von Lamellarinen **285** dar (s. Abbildung 118) und könnten daher das in der Arbeitsgruppe OPATZ vorhandene Spektrum an Lamellarinsynthesen sinnvoll erweitern.^{i,333,393}

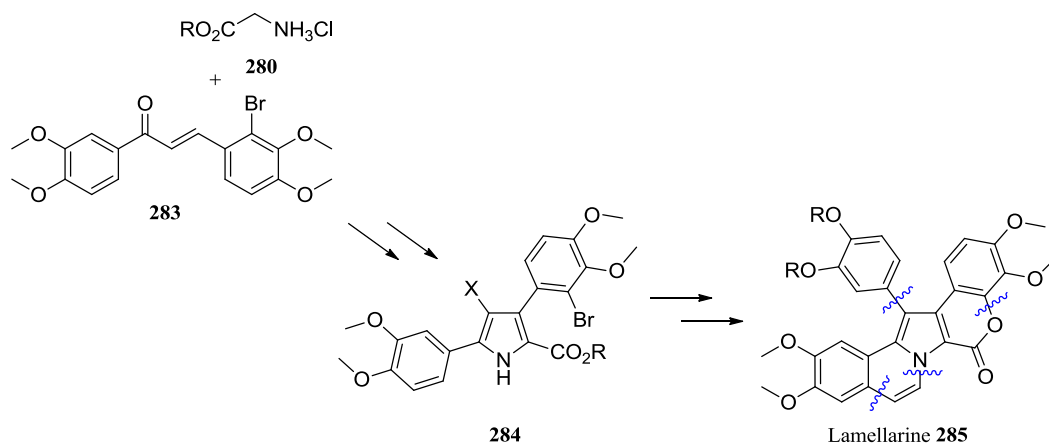


Abbildung 118. Mögliche Synthese von Lamellarin-Derivaten.

ⁱ Dies gelang im Rahmen der Synthese von Lamellarin D Trimethylether und Lamellarin H durch C. DIALER und D. IMBRI³⁹³

3.3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Ausgehend von kommerziell erhältlichen Benzaldehyd- und Acetophenonderivaten wurde zunächst eine Reihe unterschiedlich substituierter Chalcone (Benzylidenacetophenone) synthetisiert. Diese wurden im Anschluss, angelehnt an die bereits entwickelte Kondensationsmethode von BERGNER *et al.*,³⁸³ mit verschiedenen Glycinestern zu 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonsäureestern umgesetzt und zu den Pyrrol-2-carboxylaten oxidiert. Dabei wurde von vorne herein Wert auf eine mögliche Durchführung im *one-pot*- (Eintopf-) Verfahren gelegt, da dies eine erhebliche Einsparung von Chemikalien, sowie Reinigungsschritten und somit Arbeitszeit ermöglicht.

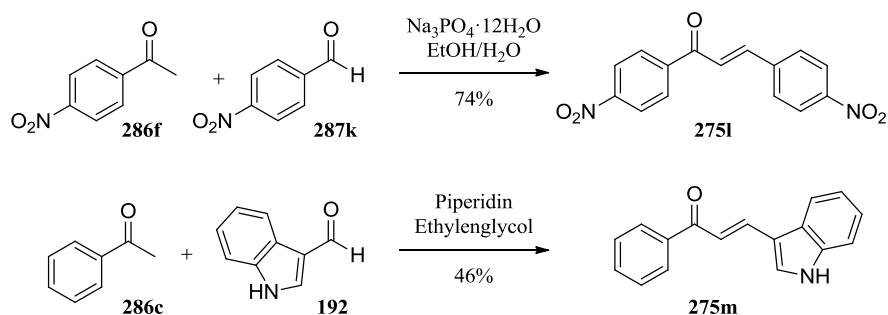
3.3.1 Synthese von Chalconen

Um einige Variationen an unterschiedlich substituierten Enonen mit einer Auswahl an funktionellen Gruppen zur Verfügung zu haben, wurden diese in einer basisch katalysierten Aldolreaktion, ausgehend von substituierten Acetophenonen **286** und Benzaldehyden **287** hergestellt (s. Tabelle 12). Zur Synthese der Enone **275a–k** wurde entsprechend einer modifizierten Synthesvorschrift von ROBINSON³⁹⁴ das entsprechende Keton mit dem Aldehyd im Verhältnis 1:1 vorgelegt, in Ethanol oder Methanol gelöst und bei 0 °C eine 40%ige KOH-Lösung zugetropft.³⁹⁴ Die Reinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Methanol (**275a–c**, **275e–f** und **275j**), Ethanol (**275h**, **275k** und **275m**), Ethylacetat (**275i**) oder mittels Säulenchromatographie (**275d** und **275g**).

Tabelle 12. Synthese von Chalconen **276a–k**.ⁱ

| # | R ¹ | R ² | Ausbeute % | Produkt |
|----|---|---|------------|-------------|
| 1 | Naphthalen-2-yl | Ph | 76 | 275a |
| 2 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 74 | 275b |
| 3 | Ph | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | 53 | 275c |
| 4 | Naphthalen-2-yl | 2-Br-C ₆ H ₄ | 49 | 275d |
| 5 | Ph | 4-CN-C ₆ H ₄ | 65 | 275e |
| 6 | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 91 | 275f |
| 7 | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 40 | 275g |
| 8 | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 84 | 275h |
| 9 | Ph | Biphenyl | 69 | 275i |
| 10 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | 61 | 275j |
| 11 | Ph | Me ₂ N-C ₆ H ₄ | 18 | 275k |

Die Enone **275i** und **275m** waren mittels der oben genannten Syntheseführung nicht zugänglich und wurden entsprechend individueller Vorschriften synthetisiert (s. Abbildung 119).^{395,396}

Abbildung 119. Synthese von Enonen **275i–m**.

Insgesamt konnten 13 verschiedene Chalone **276a–m** in Ausbeuten von 18–91% erhalten werden. Diese wurden im Weiteren zu 3,5-disubstituierten 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-carboxylaten und 1*H*-Pyrrol-2-carboxylaten umgesetzt und später für die Synthese von BODIPY-Farbstoffen (Kap. 4.3.1) verwendet.

ⁱ Die Verbindungen **275a–g** und **275j** wurden von Lisa Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.

3.3.2 Synthese von 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylaten

Zunächst wurden analog zur Synthesevorschrift von BERGNER Versuche zur Cyclisierung von Chalcon mit Glycinethylester in siedendem Pyridin durchgeführt.³⁸³ Diese zeigten auf Anhieb einen guten Umsatz und das Dihydropyrrol **281a** konnte als Diastereomeren-Mischung (*trans/cis*, 4:1) in 73% Ausbeute isoliert werden (Abbildung 127).

Die Synthese der Dihydropyrrol-2-carboxylate verläuft zunächst über die Kondensation von Chalcon **260** und Glycinethylesterhydrochlorid **280a**. Durch Deprotonierung der aciden Methylengruppe entsteht ein 6π -System **289**, aus welchem in einer 6π -Elektrocyclisierung das Dihydropyrrol **281a** hervorgeht (s. Abbildung 120). Nach den WOODWARD-HOFFMANN Regeln sollte die 6π -Elektrocyclisierung, als thermisch verlaufende electrocyclic Reaktion, disrotatorisch erfolgen (s. Abbildung 121).³⁹⁷

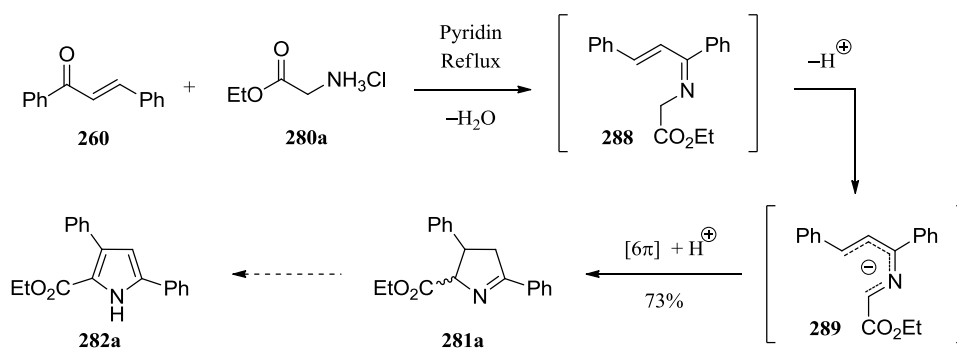


Abbildung 120. Kondensation von Chalcon und Glycinethylester mit anschließender 6π -Elektrocyclisierung.

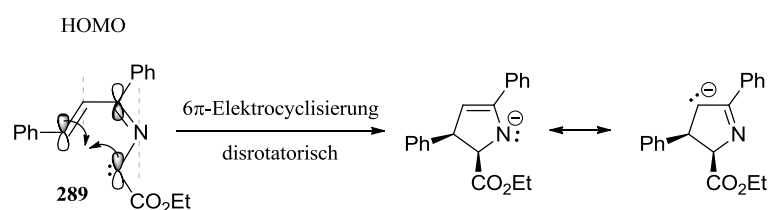


Abbildung 121. Disrotatorischer Verlauf der 6π -Elektrocyclisierung.ⁱ

Aufgrund der unangenehmen Eigenschaften des Pyridins (Toxizität, Geruch) wurde versucht, dieses als Lösemittel für die Cyclokondensation zu ersetzen. Hierzu wurden verschiedene Lösemittel (Dioxan, THF, Toluol, Essigsäure und *N,N*-Diethylanilin) mit Basenzusatz (Triethylamin, DIPEA, DBU, *KO*^tBu und *N,N*-Diethylanilin) eingesetzt. Die durchgeführten Reaktionen wurden mittels HPLC-MS und DC untersucht und ergaben, bezogen auf Reaktionsumsatz und Selektivität, in allen

ⁱ Im Widerspruch zu dem hier dargestellten Reaktionsverlauf wird bei der Cyclokondensation stets das *trans*-Isomere als Hauptprodukt erhalten (vgl. Abbildung 125 und Abbildung 126).

Fällen schlechtere Ergebnisse als die Reaktion in Pyridin,ⁱ was mit den Ergebnissen von N. MEYER und I. BERGNER übereinstimmt.^{383,398} Daher wurde im weiteren Verlauf stets siedendes Pyridin als Lösemittel verwendet.

Mittels konventioneller Reaktionsführung (Pyridin/Reflux) benötigte die Cyclisierung bis zum vollständigen Umsatz ca. 24 Stunden. Um die Reaktionszeit zu verkürzen wurde die Cyclokondensation daher ebenfalls im Mikrowellenreaktor durchgeführt. Hierzu wurden Chalcon **260** und Glycinesterhydrochlorid **280a** in Pyridin gelöst und im Mikrowellenreaktor bei 250 W und unter Luftkühlung auf 150 °C erhitzt (Abbildung 122). Es zeigte sich, dass so die Reaktionszeit für die Cyclisierung auf eine bis wenige Stunden verkürzt werden konnte. Eine Übersicht zu den durchgeführten Cyclisierungsreaktionen ist in Tabelle 13 dargestellt.

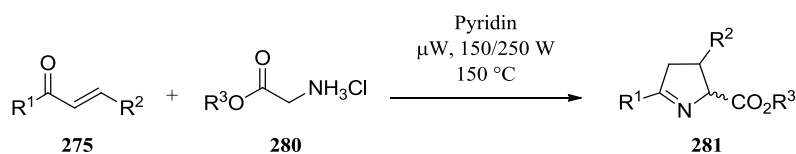


Abbildung 122. Cyclokondensation von Chalconen mit Glycinestern unter Mikrowellenbedingungen.

Dabei ist zu beachten, dass es bei der Verwendung des Glycin-*tert*-butylesters **280b** unter harschen Mikrowellenbedingungen (250 W, 150 °C) zur Eliminierung von Isobuten und CO₂ kommt. Es wurden in diesem Falle die decarboxylierten Produkte **290** in 29% und **291** in 6% Ausbeute erhalten (Abbildung 123).

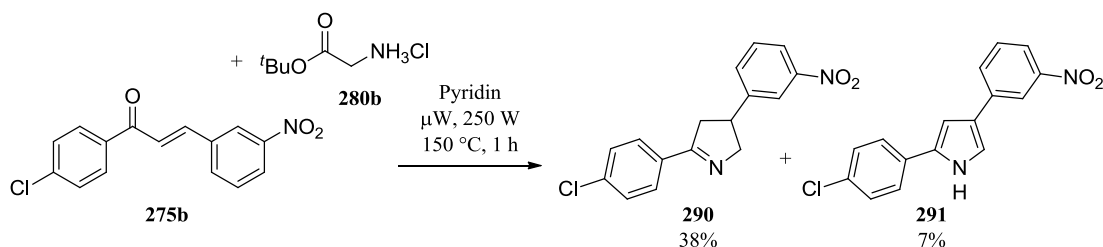


Abbildung 123. Cyclokondensation von Chalcon **275b** mit Glycin-*tert*-butylester **280b** unter Mikrowellenbedingungen.

Die Bildung von **290** ist durch die Eliminierung von Kohlenstoffdioxid und Isobuten, sowie die anschließende Protonierung des entstandenen Carbanions zu erklären (Abbildung 124). Das Pyrrol **291** entsteht hieraus durch oxidative Prozesse, vermutlich durch die Anwesenheit von Luftsauerstoff.

ⁱ Diese Versuche wurden von Annika KRETZSCHMANN während ihres Forschungsmoduls unter der Betreuung von Dennis IMBRI durchgeführt.

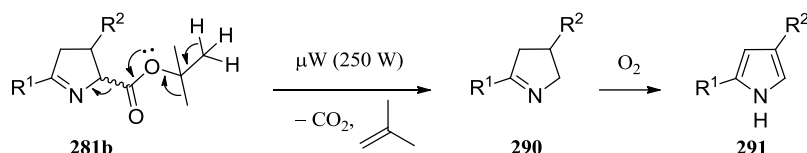
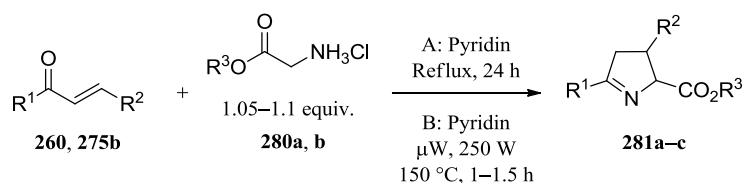


Abbildung 124. Eliminierung von Isobuten und Kohlenstoffdioxid unter Mikrowellenbedingungen (250 W).

Durch eine Verringerung der Leistung auf 150 W konnte das Dihydropyrrol-2-carboxylat **281b** jedoch in 82% Ausbeute erhalten werden (Eintrag 3).

Das Pyrrol **291** zeigte in Deuteriochloroform eine sehr geringe Stabilität: Nach kurzer Zeit bereits veränderte die Lösung ihre Farbe und es kam zu Zersetzungsreaktionen (laut ^1H NMR). Dies wurde bereits von I. BERGNER beobachtet und auf oxidative Prozesse zurückgeführt.³⁹⁹ Pyrrole sollten daher in der Regel unter Argon und kühl gelagert, sowie der Kontakt mit halogenierten Lösemitteln vermieden werden. Im Falle der Pyrrol-2-carboxylate und -nitrile (Kap. 4.3.3) ist dies jedoch weniger problematisch, was vermutlich auf einen stabilisierenden Einfluss der elektronenziehenden Substituenten zurückzuführen ist.

Das Dihydropyrrolcarboxylat **281c** konnte in der konventionellen Synthese in 76% Ausbeute erhalten werden (Tabelle 13, Eintrag 4). Die Mikrowellen-Synthese lieferte hier eine vergleichbare Ausbeute von 74% (Tabelle 13, Eintrag 5).

Tabelle 13. Cyclokondensation zur Synthese 3,5-disubstituierter 3,4-Dihydro-2H-pyrrol-2-carboxylate **281**.ⁱ

| # | R ¹ | R ² | R ³ | A/B | Ausbeute % | Produkt |
|---|------------------------------------|--|-----------------|------------------|-------------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | Et | A | 73 | 281a |
| 2 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | ^t Bu | B | 29 ^[a] | 290 |
| 3 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | ^t Bu | B ^[b] | 82 | 281b |
| 4 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | Et | A | 76 ^[c] | 281c |
| 5 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | Et | B | 74 | 281c |

^[a] Decarboxylierung, s. Abbildung 123. ^[b] Reduzierte Wattzahl von 150 W. ^[c] 2.05 equiv. Glycinethylester. Ausbeute bezieht sich auf das reine *trans*-Isomer.

ⁱ Die Verbindung **282a** wurde von Annika KRETZSCHMANN im Rahmen ihres Forschungsmoduls, die Verbindungen **282b-c**, **290-291** von Lisa Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.

Bei allen durchgeführten Cyclisierungsreaktionen wurde stets das *trans*-Isomer als Hauptisomer erhalten. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der ^1H NMR Spektren der Rohprodukte erhalten. In den meisten Fällen ließen sich *cis*- und *trans*-Isomer säulenchromatographisch voneinander trennen. Das Diastereomerenverhältnis bei der Synthese von Dihydropyrrol **281c** (Tabelle 13, Eintrag 5) lag bei ca. 7:1. Die Zuordnung der entsprechenden Diastereomere wurde mittels NOE-Experimenten durchgeführt (s. Abbildung 126). Die für die Zuordnung entscheidenden NOESY-Kontakte sind in Abbildung 125 dargestellt.

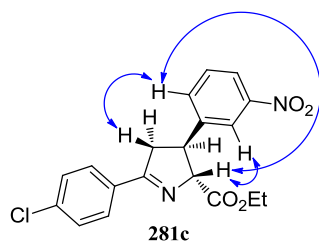


Abbildung 125. Interpretation der NOESY-Signale von **281c**.

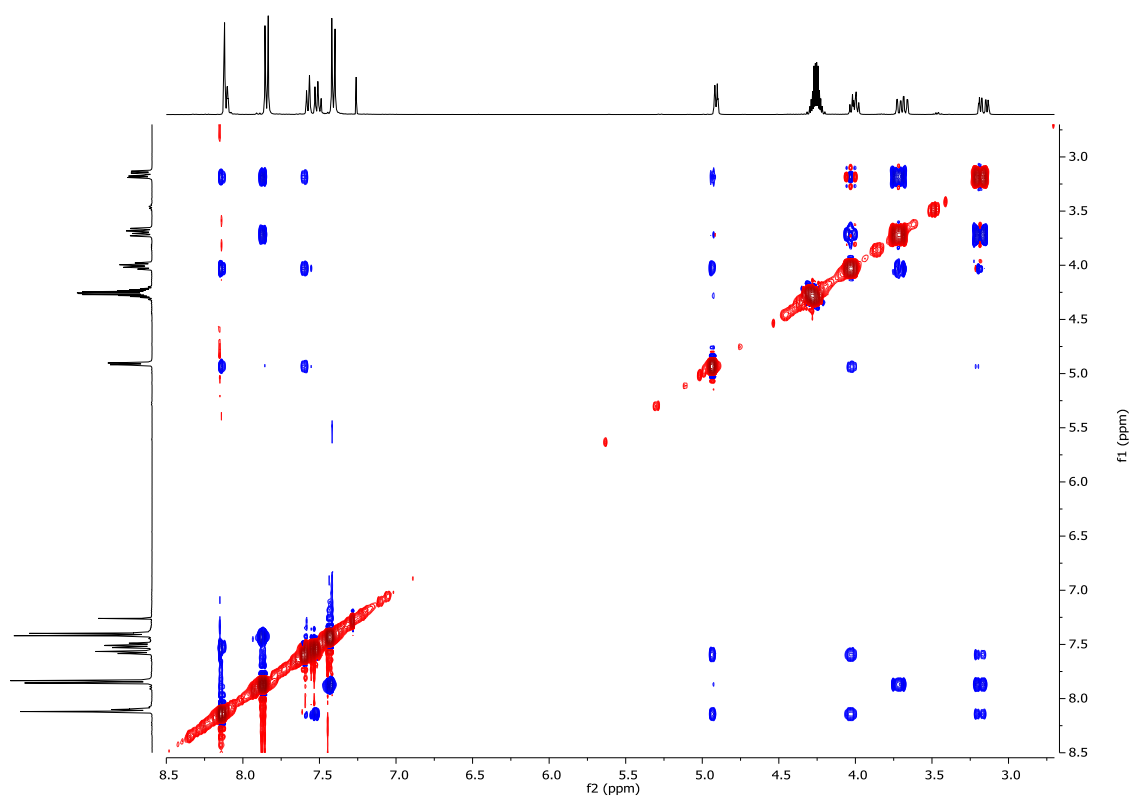


Abbildung 126. NOESY-Spektrum von Dihydropyrrol **281c**.

Die Oxidation zum Pyrrol **282a** wurde zunächst nach der Synthesvorschrift von KÜCÜKDİSLI *et al.* mit DDQ in siedendem Toluol durchgeführt²⁸⁴ und das Pyrrol in 65% Ausbeute erhalten.

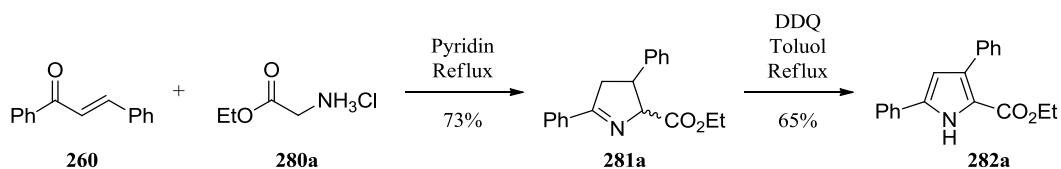


Abbildung 127. Zweistufige Synthese von Pyrrol-2-carbonsäureethylester **282a**.ⁱ

Um die Reaktionsbedingungen hin zu einer möglichen Eintopfvariante zu untersuchen, wurde auch die direkte Zugabe von DDQ zur Reaktionslösung von Dihydropyrrol **281a** in Pyridin getestet, wobei auf Anhiob das Pyrrol **282a** erhalten wurde.

In einer Mikrowellenreaktion war die Oxidation mit DDQ weder in der Eintopfvariante noch ausgehend von Dihydropyrrol **281a** durchführbar. Es kam zu keinem vollständigen Reaktionsumsatz und vermehrter Bildung von Nebenprodukten.

Da bei der Zugabe des DDQ zur Reaktionslösung große Mengen schwarzen teerartigen Niederschlags anfielen, welche vermutlich die Isolierung und Ausbeute des Pyrrols beeinträchtigten, wurden alternative Zugabevarianten des DDQ untersucht, und zwar gelöst in Pyridin, Toluol, THF oder Dioxan. Die Analyse mittels HPLC-MS und DC zeigte jedoch den besten und schnellsten Reaktionsverlauf bei der Zugabe von festem DDQ. Weiterhin wurden als Alternative zum DDQ die Oxidationsmittel *2-tert*-Butyl-1,4-benzochinon (TBQ) und Tetrachlor-*p*-benzochinon (Chloranil) untersucht. Im Falle des Chloranil zeigte sich eine vergleichbare Reaktionsgeschwindigkeit, während das TBQ zu einem langsameren Reaktionsumsatz führte. Die erhaltenen Ausbeuten waren jedoch vergleichbar, mit 37% für das TBQ und jeweils 42% beim Einsatz von DDQ und Chloranil, weshalb weiterhin mit DDQ weiter gearbeitet wurde.ⁱⁱ

Während der Optimierung zeigte sich, dass sowohl die Menge an eingesetztem Glycinester, als auch des DDQ einen großen Einfluss auf die erhaltene Ausbeute haben. Größere Mengen an Glycinester führten im weiteren Reaktionsverlauf zu größeren Mengen an polymerem Nebenprodukt und verringerten die Ausbeuten. Unter Einsatz von 2 Äquivalenten DDQ konnte das Pyrrol **282a** lediglich in 32% Ausbeute erhalten werden, wobei eine Verringerung auf 1.1 Äquivalente DDQ eine Steigerung auf 56% erzielte.

Für den Glycinester zeigte sich die Verwendung von 1.05 Äquivalenten als sinnvoll, was in der Regel zu einem vollständigen Reaktionsumsatz führte und den weiteren Reaktionsverlauf nicht negativ beeinflusste, sowie 1.1 Äquivalente DDQ für die Oxidation. Die Zugabe von stöchiometrischen Mengen Essigsäure bereits während der Cyclokondensation brachte eine geringe

ⁱ Diese Versuche wurden von Annika KRETZSCHMANN während ihres Forschungsmoduls unter der Betreuung von Dennis IMBRI durchgeführt.

ⁱⁱ Diese Versuche wurden von Annika KRETZSCHMANN während ihres Forschungsmoduls unter der Betreuung von Dennis IMBRI durchgeführt.

Verbesserung der Ausbeute auf 58% (s. Abbildung 128). Dennoch wurde im Weiteren bei dem Großteil der Carboxylatsynthesen mit Zusatz von einem Äquivalent Essigsäure gearbeitet.ⁱ

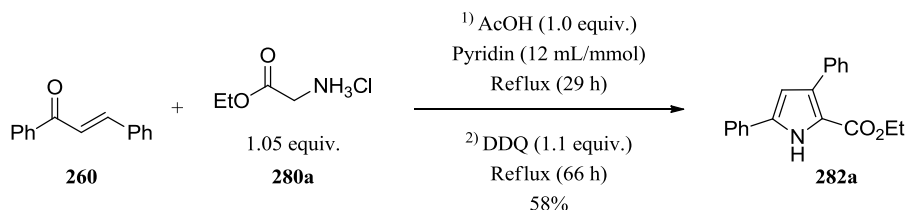


Abbildung 128. Eintopfsynthese von Pyrrol-2-carboxylaten unter optimierten Reaktionsbedingungen.

Das Durchführen der Eintopfsynthese in über Calciumhydrid absolutiertem Pyridin und unter Inertgas-Bedingungen (Argon) führte zu keiner Steigerung der Ausbeute, weshalb hierauf verzichtet und für die Reaktionen kommerziell erhältliches Pyridin (p. A.-Qualität) verwendet wurde.

Bei der Aufarbeitung und Reinigung der Carboxylate sollte von einer wässrigen Aufarbeitung abgesehen werden, da die entstehenden Mengen an schwarzen teerartigen Nebenprodukten, welche hauptsächlich auf das DDQ zurückzuführen sind, eine Phasentrennung fast unmöglich machen. Es hat sich bewährt das Pyridin nach Beendigung der Reaktion vollständig abzudestillieren, wozu aus Gründen der Geruchsbelästigung und Toxizität des Pyridins ein Rotationsverdampfer mit Trockeneis/Aceton oder Flüssigstickstoff-Kühlung verwendet wurde. Der erhaltene Rückstand wurde in wenig Dichlormethan/Methanol aufgenommen, auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt.

Am Beispiel von Ethyl-3,5-diphenyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylat (**282a**) und Ethyl-3-(2-nitrophenyl)-5-(4-chlorphenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxylat (**282c**) wurde ein direkter Vergleich zwischen der zweistufigen Synthese und der im Eintopfverfahren durchgeführt. Im Falle von **282a** beträgt die Gesamtausbeute der zweistufigen Synthese 47% (vgl. Abbildung 127), gegenüber 53–58% Ausbeute in der Eintopfsynthese. Für **282c** wurde in der Zweistufensynthese 33% Ausbeute erhalten (76% für die Cyclokondensation und 44% für die Oxidation) – verglichen mit 53% Ausbeute in der Eintopfsynthese. Insgesamt lieferte die entwickelte Eintopfsynthese also deutlich bessere Ausbeuten als die zweistufige Synthese und durch die Einsparung eines Reinigungsschrittes werden außerdem Arbeitszeit und Chemikalien eingespart.

Die mit der oben beschriebenen Methode durchgeführten Pyrrolsynthesen sind in Tabelle 14 dargestellt. Hierbei betragen die Reaktionszeiten ca. 24 Stunden für die Cyclokondensation und zwischen 20 und 70 Stunden für den Oxidationsschritt. Die Pyrrole **282m** und **282n** konnten mit dieser Methode nicht erhalten werden, da die Dimethylamino- und Hydroxylgruppe nicht mit DDQ kompatibel waren.

ⁱ Diese Versuche wurden zum Teil von Annika KRETZSCHMANN während ihres Forschungsmoduls unter der Betreuung von D. IMBRI durchgeführt.

Mit 4-Phenylbut-3-en-2-on (**292**) wurde auch ein Beispiel eines Enons mit aliphatischem Substituenten mit Glycinethylesterhydrochlorid umgesetzt (Tabelle 14, Eintrag 16). Hier wurde zwar der Umsatz des Enons beobachtet, jedoch konnten nach Oxidation mit DDQ lediglich geringe Spuren des Pyrrols **282o** nachgewiesen werden. Dies zeigt, dass sich die Methode bislang auf aromatisch substituierte Enone beschränkt.

Insgesamt konnten zwölf verschiedene Pyrrol-2-carboxylate in Ausbeuten von 28–89% dargestellt werden.

Tabelle 14. Synthese von Pyrrol-2-carboxylaten **282a–o** unter optimierten Reaktionsbedingungen.ⁱ

$$\text{R}^1\text{-C(=O)-CH=CH-R}^2 + \text{EtO-C(=O)-CH}_2\text{-NH}_3\text{Cl} \xrightarrow[\text{2) DDQ (1.1 equiv.) Reflux (20–70 h)}]{\text{1) AcOH (1.0 equiv.) Pyridin (12 mL/mmol) Reflux (ca. 24 h)}} \text{R}^1\text{-C}_4\text{H}_3\text{(R}^2\text{)-N-CO}_2\text{Et}$$

260, 275a–k, 292 + 1.05 equiv. 280a → 282a–o

| # | R ¹ | R ² | Ausbeute % | Produkt |
|----|---|---|-----------------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | 53 ^[a] –58 | 282a |
| 2 | Naphthalen-2-yl | Ph | 55 | 282b |
| 3 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 56 | 282c |
| 4 | Ph | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | 60 ^[b] | 282d |
| 5 | Naphthalen-2-yl | 2-Br-C ₆ H ₄ | 89 | 282e |
| 6 | Ph | 4-CN-C ₆ H ₄ | 61 | 282f |
| 7 | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 74 | 282g |
| 8 | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 54 | 282h |
| 9 | Ph | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 56 | 282i |
| 10 | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 28 | 282j |
| 11 | Ph | Biphenyl | 61 | 282k |
| 12 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | 53 | 282l |
| 13 | Ph | 4-NMe ₂ -C ₆ H ₄ | – | 282m |
| 14 | Ph | 4-OH-C ₆ H ₄ | – | 282n |
| 15 | Me | Ph | – | 282o |

^[a] 1.5 equiv. DDQ. ^[b] 1.1 equiv. Glycinester/1.4 equiv. DDQ.

ⁱ Die Verbindungen **282b–i** und **282l** wurden von Lisa Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit synthetisiert.

Die Eintopfsynthese der Pyrrol-2-carboxylate konnte zudem um die Halogenierung des Pyrrolkerns in der freien 4-Position erweitert werden. Mit NBS gelang dies bei Raumtemperatur in drei bis 14 Stunden in maximal 49% Ausbeute.⁴⁰⁰ Die Iodierung mit NIS gelang unter diesen Bedingungen nicht. Unter Einsatz von 1.3 Äquivalenten NIS kam es bei Raumtemperatur zu keinem nennenswerten Reaktionsumsatz. Innerhalb von 72 Stunden konnte ein Reaktionsumsatz von maximal 10% beobachtet werden, welcher jedoch auch durch Erhitzen auf 70 °C über 3.5 Stunden nicht gesteigert werden konnte.

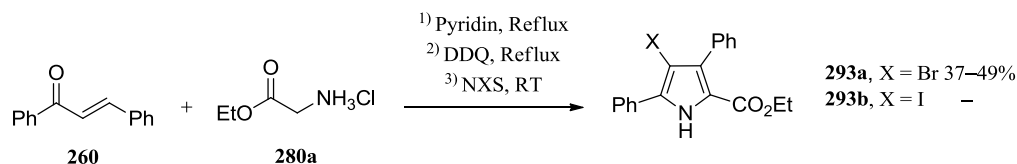


Abbildung 129. One-Pot-Synthese von 4-halogenierten Pyrrol-2-carboxylaten.

DIALER *et al.*³⁹³ konnten jedoch zeigen, dass unter veränderten Reaktionsbedingungen auch die Iodierung mit NIS im Eintopfverfahren durchführbar ist.

Am Beispiel von **293h** wurde die Halogenierung der Pyrrolcarboxylate sowohl in Pyridin, als auch in Acetonitril durchgeführt. Hier zeigte sich, dass diese in Pyridin wesentlich sauberer und selektiver abläuft, weshalb diese Methode auch für die Halogenierung weiterer Carboxylate verwendet wurde. Die auf diesem Wege durchgeführten Halogenierungen sind in Tabelle 15 dargestellt. Im Weiteren wurden die Pyrrolcarboxylate für die Synthese von Pyrrol-2-carbaldehyden und BODIPY-Farbstoffen eingesetzt (s. Kap. 4.3.1).

Tabelle 15. Halogenierung von Pyrrol-2-carboxylaten **282**.

| # | R ¹ | R ² | X | Ausbeute % | Produkt |
|---|---|---|----|-------------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | I | 91 | 293b |
| 2 | Naphthalen-2-yl | Ph | Br | 75 | 293c |
| 3 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | Br | 77 | 293d |
| 4 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | I | 54 ^[a] | 293e |
| 5 | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | Br | 78 | 293f |
| 6 | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | Br | 36 | 293g |
| 7 | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | Br | 79 | 293h |

^[a] es wurden insgesamt 1.9 equiv. NIS zugefügt (3 Portionen).

Bei dem Versuch von M. KÜCÜKDISLI 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitrile **277** mit Kupfer(II)-acetat in DMF (μ W, 100 °C) zu 2,2'-Bipyrrolen umzusetzen wurde neben dem gewünschten Bipyrrol **294** ebenfalls das entsprechende Pyrrol-2-carbonitril **278** erhalten (Abbildung 130).^{401,402} Diese Beobachtung war Anlass für weitere Arbeiten zur Oxidation der 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrol-2-carboxylate mithilfe von Kupferverbindungen.

Die Oxidation des Dihydropyrrols **281a** gelang mit 1.5 Äquivalenten $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ tatsächlich auf Anhieb auch im Eintopfverfahren und lieferte eine hohe Ausbeute von 82%. Jedoch ist zu beachten, dass das Kupfersalz die Cyclokondensation stört und daher nicht von Anfang an der Reaktion zugefügt werden sollte.

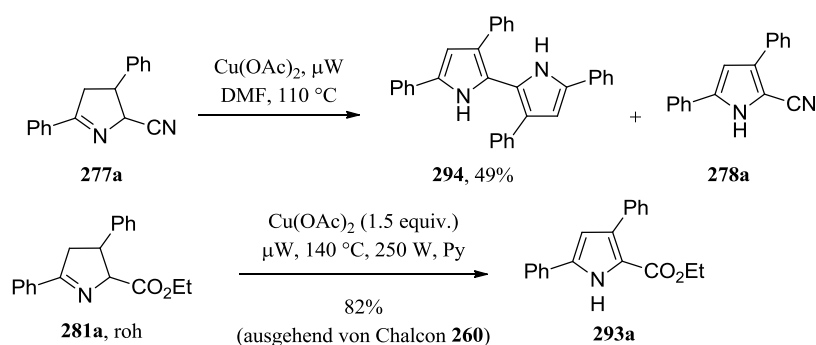


Abbildung 130. Mikrowellenreaktion von Dihydropyrrolen mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.⁴⁰⁰⁻⁴⁰²

Letztlich konnten von IMBRI und JUNG zwei Methoden zur Eintopfsynthese mithilfe stöchiometrischer und katalytischer Mengen Kupfersalze entwickelt werden, wobei mithilfe stöchiometrischer Mengen $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ Ausbeuten von 44–84% erreicht wurden, gegenüber 23–56% mithilfe der CuCl -katalysierten aeroben Oxidation.⁴⁰⁰

Zudem brachte die Oxidation mit Kupfer(II)acetat den Vorteil, dass diese auch auf die Pyrrole **282m** und **282n** angewendet werden konnte, welche mithilfe der DDQ-Oxidation nicht erhalten werden konnten. Die Halogenierung der Pyrrolcarboxylate war ebenfalls mit der aeroben, kupferkatalysierten Methode der Eintopfsynthese kompatibel und M. KÜCÜKDISLI gelang ebenfalls die Synthese 3,5-disubstituierter Pyrrol-2-carboxamide in Ausbeuten von 43–59%.^{400,401}

3.3.3 Synthesen weiterer Pyrrolderivate

Während des Entstehungsprozess der oben beschriebenen Arbeiten publizierten ELAMPARUTHI *et al.* eine Methode zur Cyclisierung von Chalconen mit Glycin (Abbildung 131).⁴⁰³ Die Autoren gehen hier davon aus, dass zunächst die Kondensation zum Imin stattfindet und die im Anschluss stattfindende Decarboxylierung die 6π -Elektrocyclisierung einleitet.

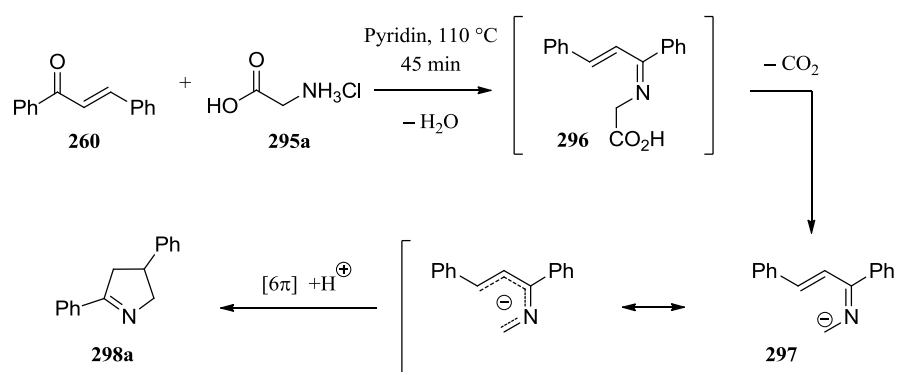


Abbildung 131. Mechanismus der Synthese von Dihydropyrrol **298a** nach ELAMPARUTHI.

Alternativ kann jedoch auch von einer Cyclokondensation mit anschließender Decarboxylierung ausgegangen werden (s. Abbildung 132). Durch die Verwendung verschiedener Aminosäuren können hier auch 2,3,5-trisubstituierte 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrole erhalten werden.

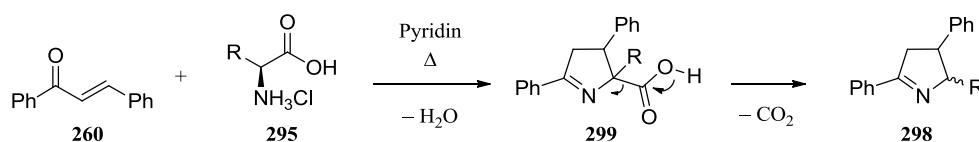


Abbildung 132. Alternativer Mechanismus für die Synthese der Dihydropyrrole **298**.

Um das eigene Methodenspektrum zu erweitern, wurde versucht, diese Synthesen nachzuvollziehen, jedoch konnten diese mit den angegebenen Reaktionsbedingungen nicht reproduziert werden. Bei konventioneller Durchführung in Pyridin bei 110 °C konnte nach 45 Minuten keinerlei Reaktionsumsatz beobachtet werden. Auch nach einer Reaktionszeit von 44 Stunden konnten lediglich 60% Umsatz erreicht werden. Es wurden einige weitere Versuche unternommen, doch auch das feine Mörsern der Glycins, Arbeiten unter Inertgas, mit Molsieb sowie der Zusatz von geringen Mengen Wasser brachten keine Verbesserung.

Bei Verwendung von L-Phenylalanin (**295b**) konnte bereits nach 18.5 Stunden Reaktionszeit ein vollständiger Umsatz zum Dihydropyrrol **298b** beobachtet werden. Mit D- α -Phenylglycin benötigte die Reaktion 96 Stunden. Alternativ wurde die Durchführung der Reaktion unter Mikrowellenbedingungen untersucht. Hier konnte bereits nach 4 Stunden bei 150 °C (300 W, Luftkühlung) ein Umsatz von ca. 60% erhalten werden. Durch Variation des Lösemittels (Zusatz von Wasser, DMF, DMSO) wurde die Reaktion weiter optimiert und im Pyridin/DMSO-Gemisch (3:2) für Glycin

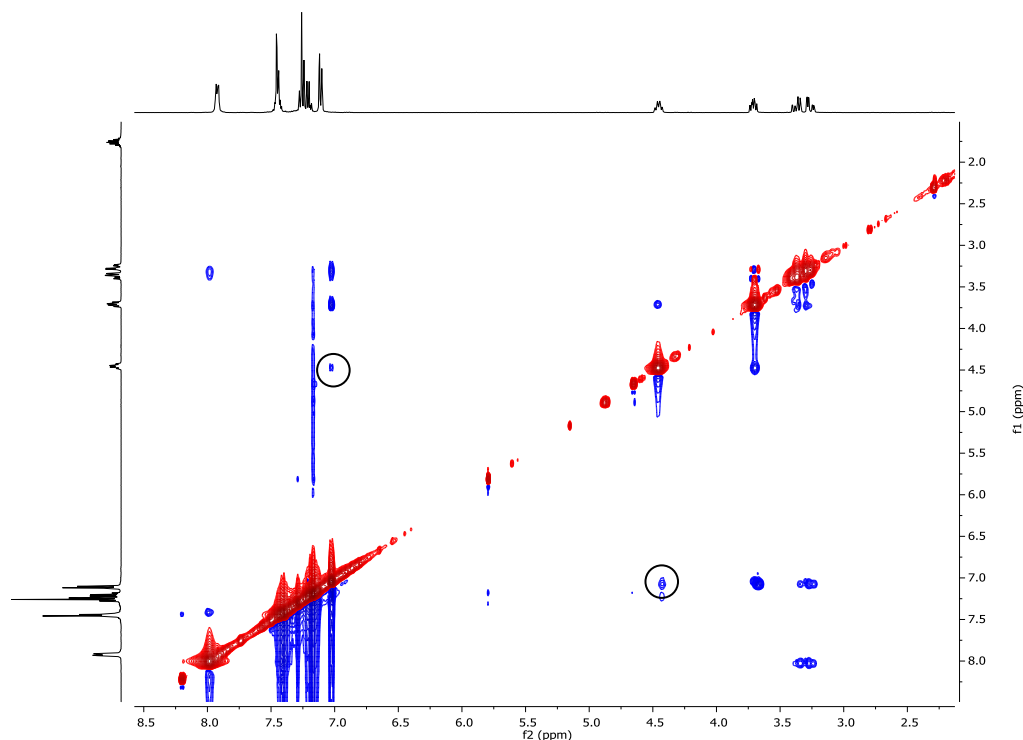
(**295a**), Phenylalanin (**295b**) und α -Phenylglycin (**295c**) konnte bereits nach einer Stunde bei 130 °C (300 W, Kühlung) ein vollständiger Umsatz erreicht werden. Für L-Leucin (**295d**) wurde nach frühestens 80 Minuten, in einigen Fällen allerdings erst nach 5 Stunden, vollständiger Umsatz erreicht. Die durchgeführten Synthesen sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Die Dihydropyrrole **298b** und **298c** wurden nicht säulenchromatographisch gereinigt, weshalb hier keine Ausbeuten angegeben werden.

Tabelle 16. Cyclokondensation unter Decarboxylierung zur Synthese der 3,4-Dihydro-2*H*-pyrrole **298a–d**.

| # | Aminosäure | R | Ausbeute % | Produkt |
|---|---------------------------------------|---|------------------|-------------|
| 1 | Glycin 295a | H | 77 | 298a |
| 2 | L-Phenylalanin 295b | CH ₂ Ph | – ^[a] | 298b |
| 3 | D- α -Phenylglycin 295c | Ph | – ^[a] | 298c |
| 4 | L-Leucin 295d | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 72 | 298d |

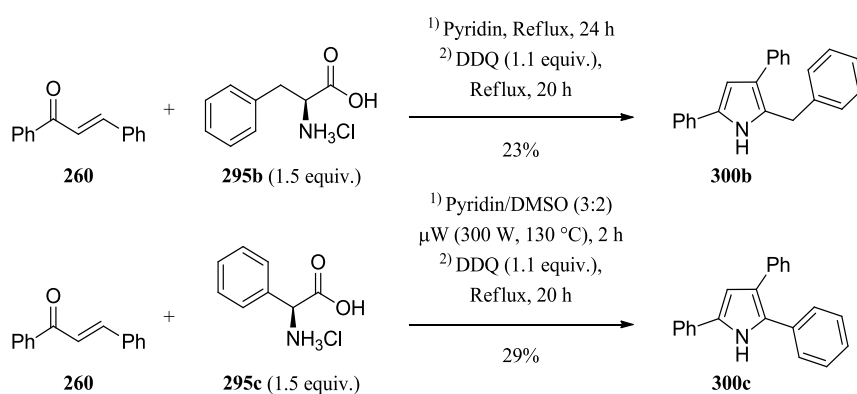
^[a] nicht säulenchromatographisch gereinigt.

Als Hauptisomer wurde hier ebenfalls das *trans*-Isomer erhalten, s. NOESY-Spektrum von **298d** (Abbildung 133).

Abbildung 133. NOESY-Spektrum von Dihydropyrrol **298d**.

Die Oxidation der Dihydropyrrole **298a–d** wurde mit verschiedenen Kupferverbindungen sowie mit DDQ untersucht. Als Kupfersalze wurden $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und CuCl mit Zusatz von DTBED verwendet, jedoch konnte nur mit $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ und bei konventionellem Heizen ein nennenswerter Umsatz beobachtet werden.

Die Oxidation mit DDQ ergab zwar die Pyrrole **300b** und **300c**, jedoch konnten diese nur in mäßigen bis geringen Ausbeuten von 23% bzw. 29% erhalten werden (s. Abbildung 134).

Abbildung 134. Synthese von 2,3,5-trisubstituierten Pyrrolen **300b** und **300c**.

3.4 ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend konnte eine effektive Eintopfvariante für die Synthese 3,5-disubstituierter Pyrrol-2-carboxylate aus Enonen und Glycinestern entwickelt werden. Ein erheblicher Vorteil dieser Methode ist, dass die Startmaterialien günstig kommerziell erhältlich sind oder aber äußerst einfach synthetisiert werden können. Sie toleriert einen großen Umfang an funktionellen Gruppen (Abbildung 135), wobei sie sich bislang auf die Synthese aromatisch substituierter Pyrrole beschränkt. Durch den Einsatz von NBS konnte die Methode um eine Bromierung in 4-Position erweitert werden. Insgesamt wurden 13 Pyrrol-2-carboxylate in Ausbeuten von 28–89% synthetisiert.

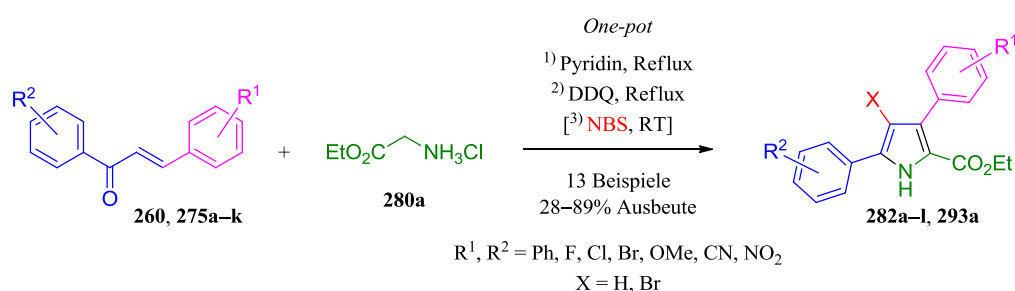


Abbildung 135. Eintopfsynthese 3,5-disubstituierter Pyrrol-2-carboxylate.

Durch die Oxidation mit katalytischen oder stöchiometrischen Mengen Kupfersalz von IMRBI und JUNG konnte die Eintopfsynthese in ihrem Substratspektrum erweitert werden, sodass weitere funktionelle Gruppen (NMe₂ und OH) toleriert werden sowie auch die Synthese von Pyrrol-2-carboxamiden realisierbar ist.

Ebenfalls konnte auch die direkte Halogenierung der Pyrrol-2-carboxylate mit NBS oder NIS in guten bis sehr guten Ausbeuten erreicht werden. Es wurden sieben 4-halogenierte Pyrrol-2-carboxylate in Ausbeuten von 54–91% synthetisiert. Diese Verbindungen werden in Kap. 4.3 für die Synthese von BODIPY-Farbstoffen weiterverwendet.

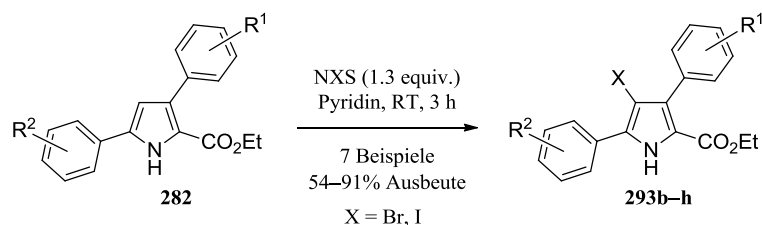


Abbildung 136. Halogenierung 3,5-disubstituierter Pyrrol-2-carboxylate.

Ausgehend von den Aminosäuren Glycin (**295a**), L-Phenylalanin (**295b**), α -Phenylglycin (**295c**) und L-Leucin (**295d**) gelang es, verschiedene 3,4,5-trisubstituierte 3,4-Dihydro-2H-pyrrole **298** herzustellen und diese auch im Eintopfverfahren zu den 1H-Pyrrolen **300** zu oxidieren.

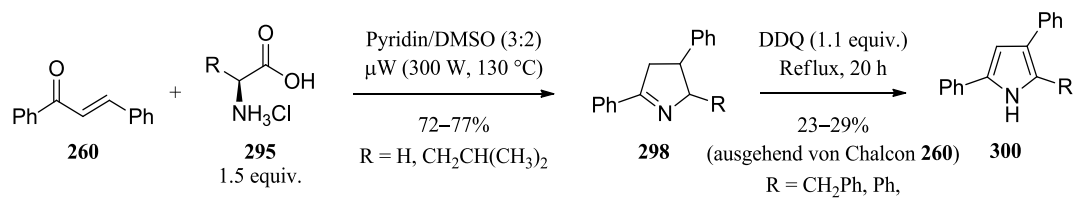


Abbildung 137. Synthese 3,4,5-trisubstituierter 3,4-Dihydro-2H-pyrrole und 1H-Pyrrole.

4. Synthese von unsymmetrisch substituierten BODIPY-Farbstoffen

4.1 BODIPY-FARBSTOFFE

Bei den BODIPY-Farbstoffen handelt es sich um Fluoreszenzfarbstoffe, welche ein Boron-DIPYrromethen bzw. 4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-Gerüst (**19**) aufweisen (s. Abbildung 138). Die Nomenklatur erfolgt hier analog zur Stammverbindung, dem Indacen (**301**), wobei die 8-Position analog zum Dipyrrromethen-Gerüst (**302**) häufig auch als *meso*-Position bezeichnet wird.⁴⁰⁴

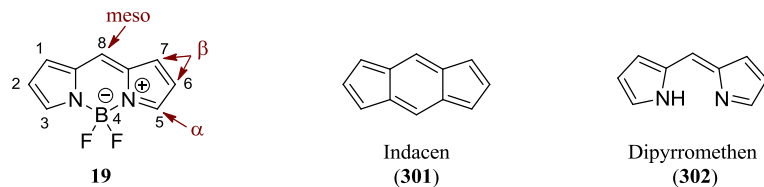


Abbildung 138. BODIPY-Gerüst (**19**), Indacen (**301**) und Dipyrrromethen (**302**).

Fluoreszenz ist eine Form der Lumineszenz und bezeichnet die spontane Lichtemission, welche durch die Absorption von Anregungsstrahlung geeigneter Wellenlängen ausgelöst wird. Im Gegensatz zur Phosphoreszenz, bei der es zum Nachleuchten kommt, endet sie jedoch nach dem Ende der Bestrahlung innerhalb von Mikrosekunden. Dabei ist die Wellenlänge des emittierten Lichts gegenüber der Anregungswellenlänge in der Regel langwellig verschoben (STOKES-Shift, Abbildung 139).⁴⁰⁵ Da bei der Anregung zunächst höhere Schwingungszustände des angeregten Zustands besetzt werden, die ihre Energie durch nichtstrahlende Schwingungsrelaxation abgeben, wird bei der Emission eine geringere Energie abgegeben, als bei der Anregung bzw. Absorption aufgenommen wurde (Abbildung 140).

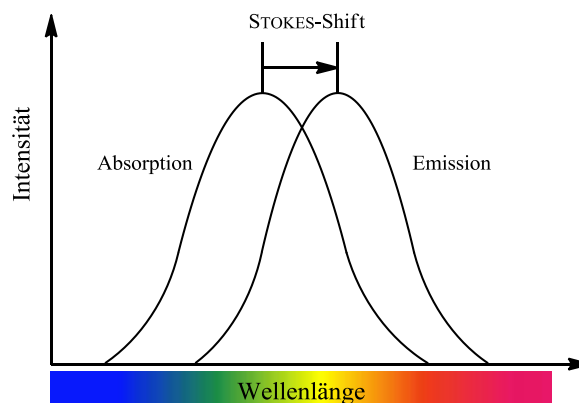


Abbildung 139. STOKES-Shift: Wellenlängenverschiebung bei Fluoreszenz.

Das Verhältnis von emittierten Photonen zur Anzahl der anregenden Photonen nennt man Fluoreszenzquantenausbeute. Diese kann durch eine Vielzahl von Prozessen gemindert werden, was als „Quenching“ bzw. Fluoreszenzlöschung bezeichnet wird. In Gegenwart bestimmter Stoffe, sogenannter Quencher, können solche konkurrierenden, nichtstrahlenden Deaktivierungsprozesse gefördert werden. Ein solcher Quencher ist z. B. molekularer Sauerstoff, aber auch Schweratome wie Iod und Brom bewirken eine Fluoreszenzlöschung, vermutlich durch Intersystem-Crossing zu einem angeregten Triplettzustand (Abbildung 140).^{406,407}

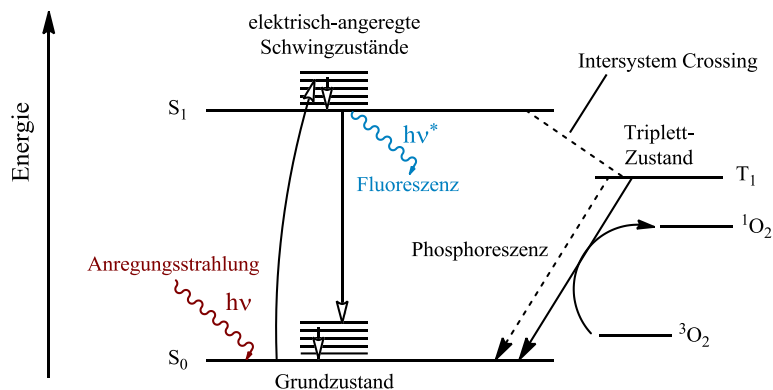


Abbildung 140. JABLONSKI-Diagramm: Energieschema Fluoreszenzanregung und -emission.

BODIPY-Farbstoffe und deren Fluoreszenzeigenschaften wurden erstmals 1968 von TREIBS und KREUZER beschrieben.⁴⁰⁸ Sie absorbieren stark im UV-Bereich und zeichnen sich durch scharfe Fluoreszenzpeaks sowie hohe Fluoreszenzquantenausbeuten mit in der Regel vernachlässigbarer Bildung des Triplettzustandes aus.⁴⁰⁹ Die Stammverbindung, das unsubstituierte BODIPY-Gerüst **19**, wurde aufgrund der geringen Stabilität seines Dipyromethen-Vorläufers⁴¹⁰ erstmals 2009 beschrieben.⁴¹¹⁻⁴¹³

Substitutionen am BODIPY-Gerüst haben je nach Position und Charakter des Substituenten unterschiedlichen Einfluss auf die Fluoreszenzeigenschaften. Grundsätzlich führt die zunehmende Substitution des BODIPY-Gerüsts zu einer Rotverschiebung, wobei die *meso*-Substitution mit Alkyl- oder Arylsubstituenten einen sehr geringen Einfluss auf die Absorptions- und Emissionswellenlänge hat (vgl. Abbildung 141 **304** und **305**). Jedoch führt die Arylsubstitution häufig zu einer deutlichen Verringerung der Fluoreszenzquantenausbeute, was an der freien Drehbarkeit des Phenylsubstituenten und dem hierdurch stattfindenden strahlungsfreien Energieverlust des angeregten Zustands liegt. Solche Effekte können durch den Aufbau einer Rotationsbarriere, durch 1,7-Substitution des BODIPY-Gerüsts oder Substitution der *ortho*-Positionen des Substituenten, verringert werden. Die Substitution der *meso*-Position mit anderen funktionellen Gruppen kann einen wesentlich stärkeren Einfluss haben, wie beispielsweise beim Thioether **306**, welcher deutlich langwellig verschobene Absorptions- und Emissionsmaxima besitzt.

Aromatische Substituenten, wie in **307**, führen zu einer starken Rotverschiebung, wobei beispielsweise Alkenyl-, Aminoalkyl- und -arylsubstituenten und Thioether einen ähnlich starken Effekt ausüben.

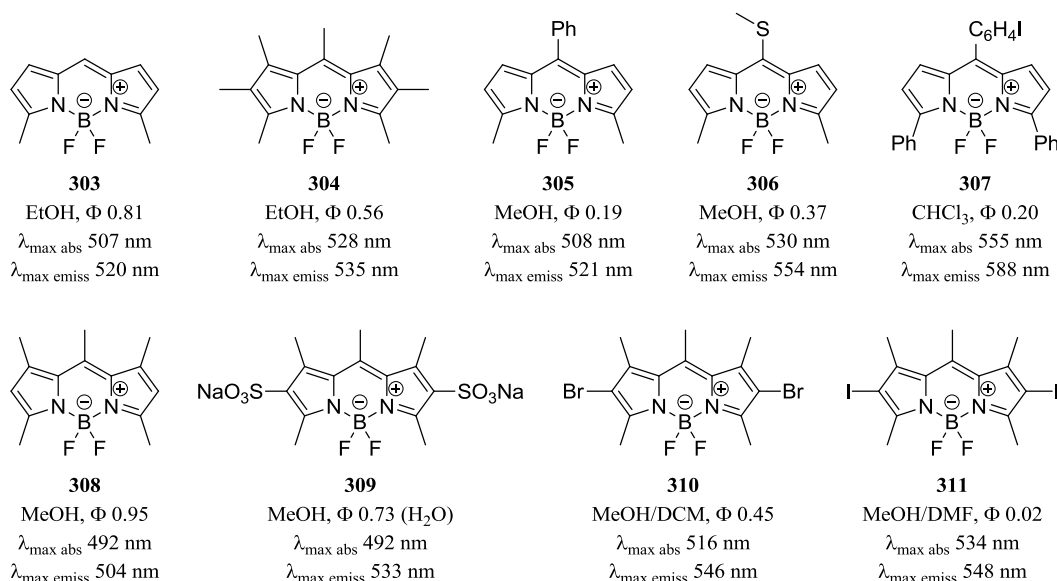


Abbildung 141. Einfluss von Substituenten und Substitutionsmuster auf Fluoreszenzeigenschaften.⁴¹⁴

Sulfonierung und Nitrierung haben im Gegensatz zur Halogenierung einen sehr geringen Effekt auf Absorptions- und Emissionswellenlängen. Jedoch produziert die Sulfonierung stark fluoreszente Farbstoffe, während es durch Nitrierung und Halogenierung in der Regel zu einem Einbruch der Quantenausbeute kommt (vgl. **311**).⁴¹⁵

Dies basiert zum Teil auf dem Effekt des photoinduzierten Elektronentransfers (PeT), der zum Fluoreszenzquenching bzw. einer Verringerung der Fluoreszenzquantenausbeute führt. Hier kommt es zum Übertrag von Elektronen des *meso*-Substituenten auf Orbitale des BODIPY-Gerüsts (reduktiver PeT) oder von Elektronen des BODIPY-Gerüsts in Orbitale des *meso*-Substituenten (oxidativer PeT, s. Abbildung 142).

In beiden Fällen kommt es zur Verringerung oder Auslöschung der Fluoreszenzemission.

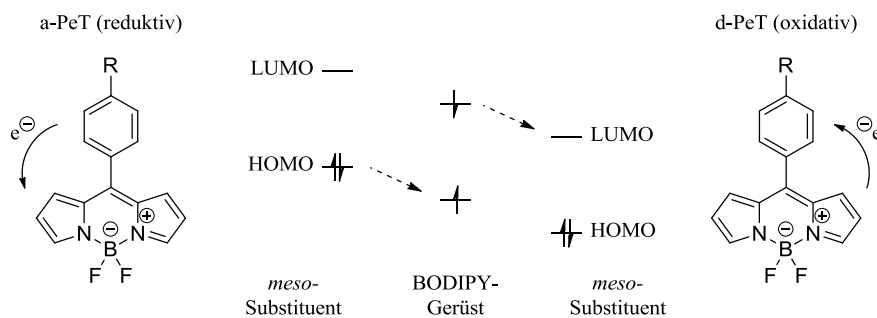


Abbildung 142. Reduktiver und oxidativer Photoinduzierter Elektronentransfer.

Solche Effekte werden in der Regel bei BODIPY-basierten Fluoreszenzsensoren ausgenutzt.⁴¹⁶⁻⁴¹⁸ So konnten selektive Sensoren für die Detektion von reaktiven Sauerstoffspezies,⁴¹⁹⁻⁴²² Stickstoffmonoxid,^{423,424} Nitrat und Nitrit,^{425,426} aber auch Alkalimetall-⁴²⁷⁻⁴²⁹ oder Schwermetallkationen entwickelt werden.⁴³⁰⁻⁴³³

Grundsätzlich sind BODIPY-Farbstoffe von eher unpolarer Natur und daher schlecht wasserlöslich. Durch die Einbringung von hydrophilen Substituenten, wie Hydroxy-, quartären Ammonium-, Sulfonat- oder Polyethylenglycolresten, können jedoch wasserlösliche BODIPYs erhalten werden.^{434,435} Aufgrund ihrer hohen chemischen und photochemischen Stabilität, auch unter physiologischen Bedingungen, eignen sich BODIPY-Farbstoffe gut für Anwendungen wie die Messung von intrazellulären pH-Werten^{418,436-439} oder die Fluoreszenzmarkierung von Biomolekülen,^{440,441} wie Proteinen,⁴⁴²⁻⁴⁴⁴ Lipiden und Steroiden,⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷ DNA und RNA,^{448,449} auch in lebenden Zellen.⁴⁵⁰ Dies ermöglicht es beispielsweise den Lipidtransport und -stoffwechsel in Säugetierzellen mittels Fluoreszenzspektroskopie zu untersuchen.^{447,451-454} Aber auch andere Biostrukturen, wie die mit der neurodegenerativen Alzheimer-Krankheit assoziierten β -Amyloid Plaques⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷ oder Neurotransmitter-Rezeptoren,^{458,459} können mithilfe von BODIPY-abgeleiteten Indikatoren nachgewiesen werden.

Weiterhin stellen einige BODIPYs aufgrund ihrer hohen Photostabilität und der Fähigkeit unter Bestrahlung Singulett-Sauerstoff zu generieren geeignete Photosensitizer für die photodynamische Therapie (PDT) von Tumoren dar.⁴⁶⁰⁻⁴⁶³ Hierfür werden in der Regel halogenierte Strukturen verwendet, da durch den Schwereatom-Effekt eine Erleichterung des Intersystem Crossings zum Triplett-Zustand stattfindet (vgl. Abbildung 140).

BODIPY-basierte Strukturen eignen sich auch als Laserfarbstoffe⁴⁶⁴⁻⁴⁶⁹ und für organische Photovoltaik (OPV) Anwendungen, z. B. in organischen Solarzellen. Diese bieten etliche Vorteile aufgrund geringerer Herstellungskosten, geringem Gewicht, mechanischer Flexibilität und der variierbaren spektroskopischen und photophysikalischen Eigenschaften.⁴⁷⁰⁻⁴⁷⁴

4.1.1 Synthesen von BODIPY-Farbstoffen

Die erste Synthese von BODIPY-Farbstoffen wurde 1968 von TREIBS und KREUZER beschrieben.⁴⁰⁸ Bei der Acetylierung von 2,4-Dimethylpyrrol (**312**) in siedenden Acetanhydrid kam es zur Bildung von Dipyrromethen **314**,⁴⁷⁵ welche in Anwesenheit von Bortrifluorid-Etherat die stabilen BF_2 -Komplexe **315** und **316** bildeten (Abbildung 143).

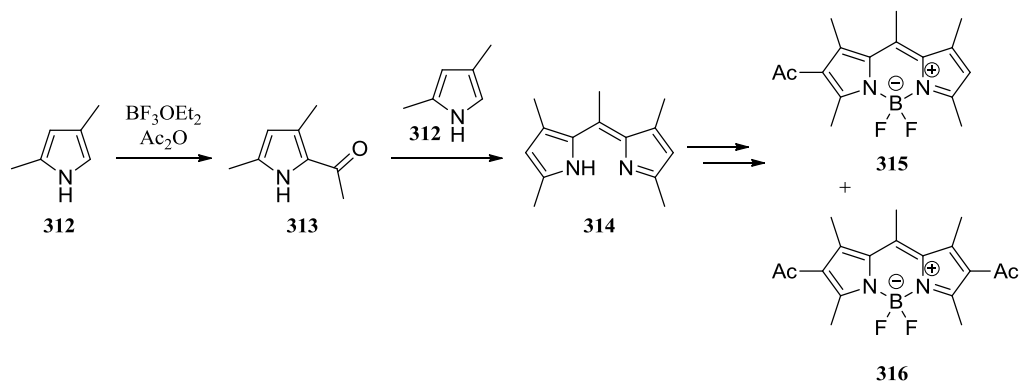


Abbildung 143. Erste Synthese von BODIPY-Farbstoffen durch TREIBS und KREUZER.

Symmetrische BODIPY-Farbstoffe werden generell durch Umsetzung von Pyrrolen mit elektrophilen Carbonylverbindungen erhalten. *Meso*-substituierte BODIPYs **319** können ausgehend von Pyrrolen und Säurechloriden,^{467,468} Carbonsäureanhydriden⁴⁷⁶ oder Orthoestern⁴⁷⁷ hergestellt werden (Abbildung 144). Bei der Kondensation von Pyrrolen mit Aldehyden werden in der Regel aromatische Aldehyde **269** eingesetzt und die erhaltenen labilen Dipyrromethane **320** mit DDQ oder *p*-Chloranil zu den Dipyrromethenen **318** oxidiert.^{414,478} Um Polymerisation oder Porphyrinbildung zu unterbinden werden üblicherweise α -substituierte Pyrrole oder aber das Pyrrol in großem Überschuss bzw. als Lösemittel verwendet.

WU und BURGESS entdeckten die Kondensation von Pyrrol-2-carbaldehyden unter Säureeinfluss, durch welche symmetrische, *meso*-unsubstituierte BODIPY-Farbstoffe **323** in hohen Ausbeuten erhalten werden können.⁴⁷⁹

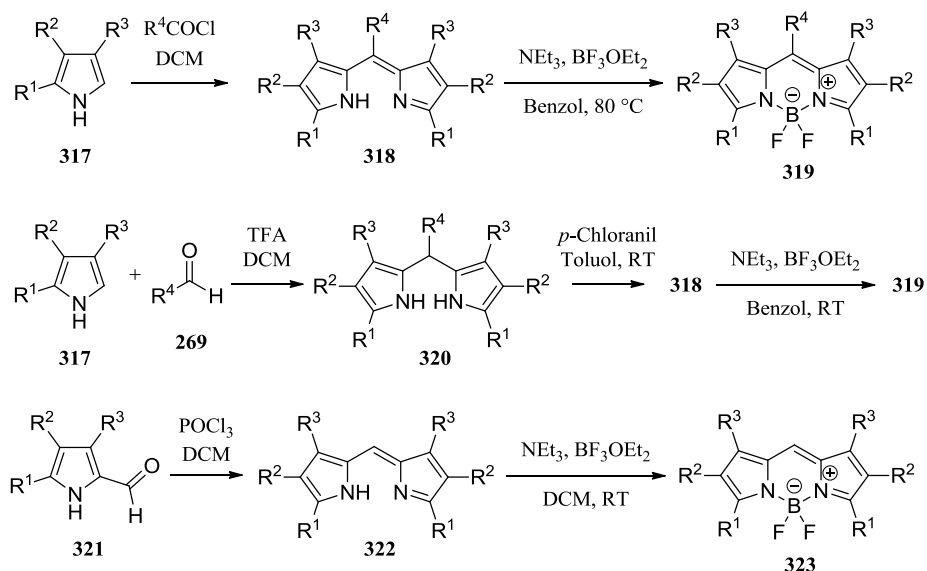


Abbildung 144. Synthese von symmetrischen BODIPY-Verbindungen.

Die Kondensation von Pyrrol-2-carbaldehyden **321** mit Phosphorylchlorid (**324**) verläuft vermutlich über ein chloriertes Azafulven (**326**, Abbildung 145), welches von einem zweiten Pyrrolcarbaldehyd

angegriffen wird. Durch Abspaltung von Formaldehyd entsteht ein Dipyrinium-Ion **322a**, aus welchem durch Komplexierung mit Bortrifluorid-Etherat das BODIPY-Gerüst entsteht.⁴⁷⁹

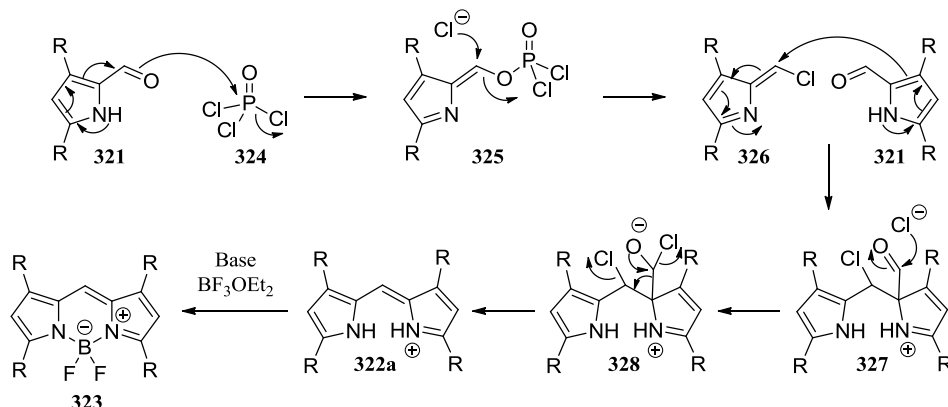


Abbildung 145. Kondensationsreaktion von Pyrrol-2-carbaldehyden.

Um unsymmetrisch substituierte BODIPY-Farbstoffe zu erhalten, werden andere Ansätze benötigt, wie die Umsetzung von Pyrrolen mit Pyrrol-2-carbonylen **329** oder Pyrrol-2-carbaldehyden **321**. Die letzteren können durch Formylierung von Pyrrolen nach VIELSMEIER-HAACK erhalten werden. Pyrrol-2-carbonyle sind durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von Pyrrolen mit Säurechloriden⁴⁸⁰⁻⁴⁸² oder Umsetzung mit Aktivestern^{483,484} zugänglich. Bei der Synthese unsymmetrisch substituierter BODIPY-Farbstoffe kann die in Abbildung 145 dargestellte Homokondensation als Nebenreaktion auftreten und zu symmetrischen Nebenprodukten führen.

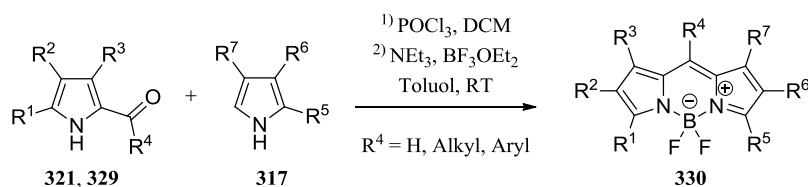


Abbildung 146. Synthese von unsymmetrisch substituierten BODIPY-Verbindungen.

Seit Anfang der Neunzigerjahre sind auch Aza-BODIPY-Farbstoffe **334** in der Literatur beschrieben,⁴⁸⁵ deren Synthese in der Regel über α -Nitrosopyrrole **332** verläuft (Abbildung 147).^{486,487}

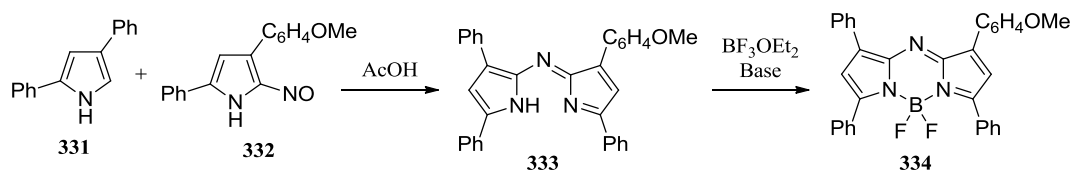


Abbildung 147. Synthese von Aza-BODIPY-Farbstoffen.

4.1.2 Funktionalisierungen von BODIPY-Farbstoffen

Die spektralen Eigenschaften von BODIPY-Farbstoffen lassen sich durch die Variation von Substituenten und Substitutionsmustern sehr gut beeinflussen und die Möglichkeit sie an Biomoleküle u. a. anzubringen bietet zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten. Viele der benötigten Substituenten können bereits mit den zugrunde liegenden Pyrrolbausteinen eingeführt werden, aufgrund der hohen chemischen Stabilität sind jedoch auch etliche chemische Transformationen am BODIPY-Gerüst möglich.^{414,488,489}

Es sind elektrophile Substitutionsreaktionen wie beispielsweise Sulfonierung,^{467,490} Nitrierung⁴⁶⁵, Halogenierungen^{415,491-495} (Abbildung 148) oder VILSMEIER-HAACK-Formylierungen⁴⁹⁶ möglich, welche zum Teil weitere Möglichkeiten zur Funktionalisierung bieten.⁴⁹⁷ Durch Einsatz verschiedener Mengen an Halogenierungsreagenz sind auch selektive Mono- bis Perhalogenierungen des *meso*-substituierten Gerüsts möglich.

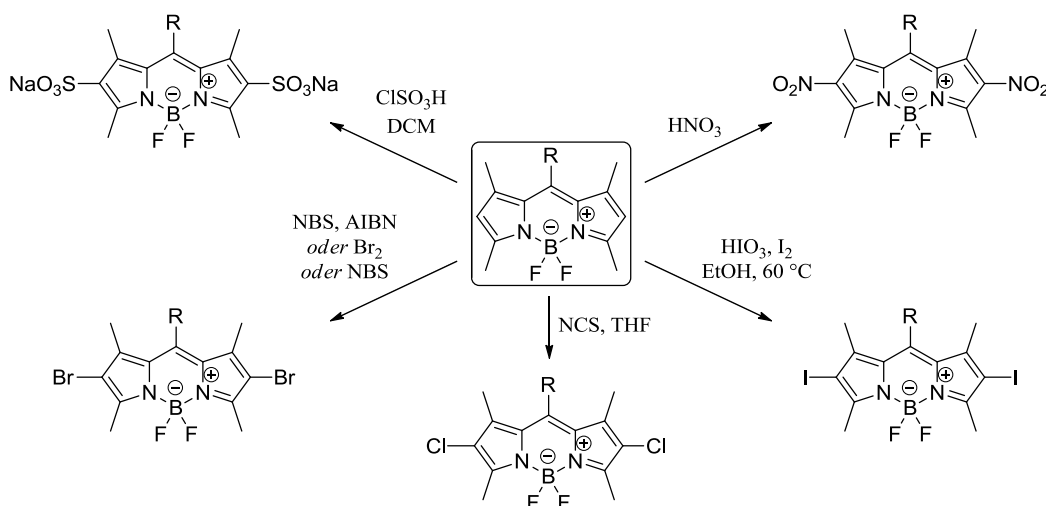


Abbildung 148. Elektrophile Substitutionsreaktionen von BODIPY-Farbstoffen.

Es können nukleophile Substitutionsreaktionen mit Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefel- oder Selenkukleophilen an halogenierten BODIPY-Verbindungen durchgeführt und durch die selektive Monosubstitution unsymmetrische BODIPY-Farbstoffe erhalten werden.⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁴ Zahlreiche Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen, wie STILLE-, SUZUKI-, HECK-, SONOGASHIRA- und ULLMAN-Reaktionen, können an halogenierten BODIPY-Farbstoffen durchgeführt werden und ermöglichen einen großen Spielraum für Variationen am BODIPY Gerüst.^{501,505}

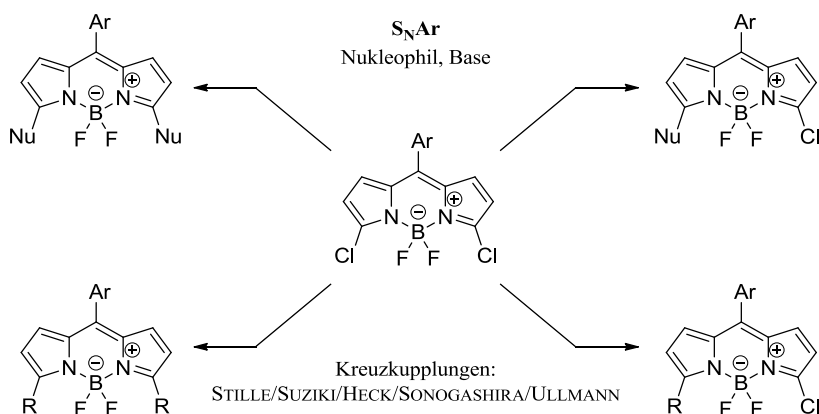


Abbildung 149. Nucleophile aromatische Substitution und Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen von 3,5-dichlorierten BODIPY-Farbstoffen.

Durch Palladium-katalysierte C–H-Aktivierung oder KNOEVENAGEL-Kondensationen von methylsubstituierten BODIPYs können jedoch auch ohne vorangehende Halogenierungen ausgedehnte konjugierte Systeme aufgebaut werden (Abbildung 150).⁵⁰⁶⁻⁵⁰⁹

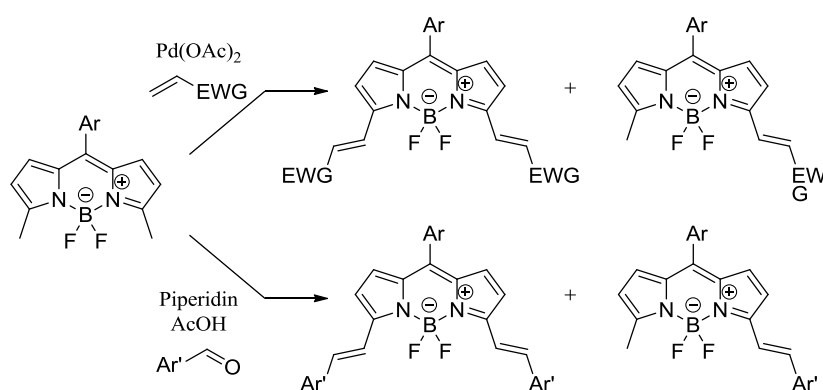


Abbildung 150. C–H-Aktivierung und KNOEVENAGEL-Kondensation von methylierten BODIPYs.

Auch regioselektive radikalische C–H-Funktionalisierung sind beschrieben,⁵¹⁰ z. B. mithilfe der Ferrocen-katalysierten Reduktion von Aryldiazonium-Salzen.⁵¹¹ Alternativ lassen sich BODIPYs in einer oxidativen Reaktion mit Kaliumtrifluorborat oder Boronsäuren selektiv mono-, di-, tri- oder tetraalkylieren.⁵¹²

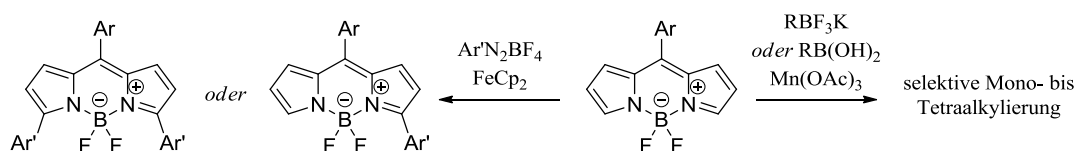


Abbildung 151. Radikalische C–H-Funktionalisierungen.

Mithilfe von Sequenzen aus Halogenierungs- und Kreuzkupplungsreaktionen oder der selektiven Kreuzkupplung mehrfach halogener Spezies ist eine schrittweise Funktionalisierung und der Aufbau von variabel substituierten BODIPY-Farbstoffen möglich (Abbildung 152).^{513,514} Jedoch

beschränken sich diese Methoden bislang auf die Synthese symmetrisch substituierter BODIPY-Farbstoffe.

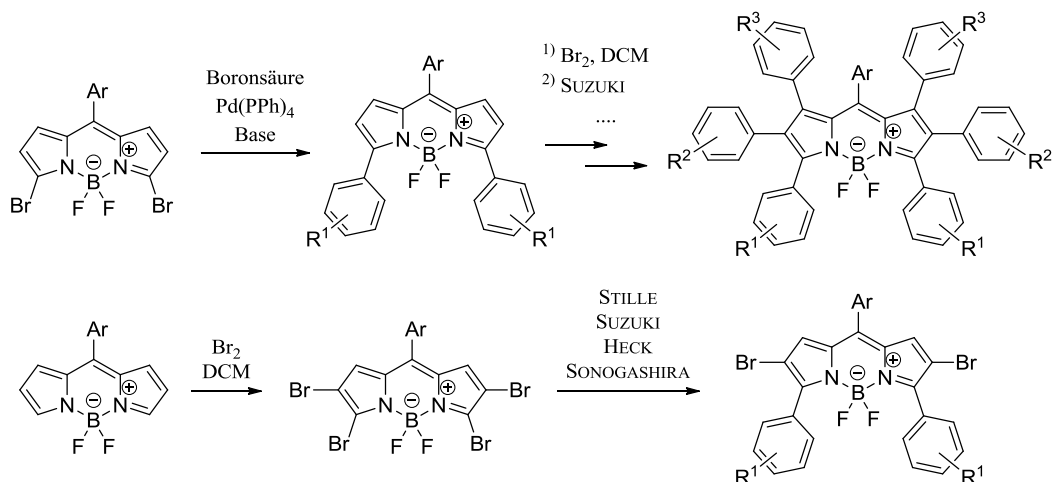


Abbildung 152. Schrittweise und selektive Funktionalisierung des BODIPY-Gerüsts.

Weitergehende Veränderungen betreffen z. B. den Austausch der Fluoridionen durch Aryl-,⁵¹⁵ Alkyl-,⁵¹⁶ Alkynyl-^{517,518} oder Alkoxy substituenten^{484,519,520} oder den Austausch des koordinierenden Metallzentrums.⁵²¹⁻⁵²³

4.2 ZIELSETZUNG

Mit den in der Arbeitsgruppe OPATZ entwickelten Pyrrolsynthesen lag ein großes Spektrum an Verbindungen vor (Abbildung 153), welche in hohen Ausbeuten aus einfachen und leicht zugänglichen Startmaterialien erhalten werden können.^{284,383} Sie tolerieren eine Vielzahl an aromatischen Substituenten und im Falle der Pyrrol-2-carboxylate sind auch halogenierte Verbindungen einfach zugänglich.⁴⁰⁰ Ziel war es diese Bausteine für die Synthese unsymmetrisch substituierter BODIPY-Farbstoffe **337** einzusetzen.

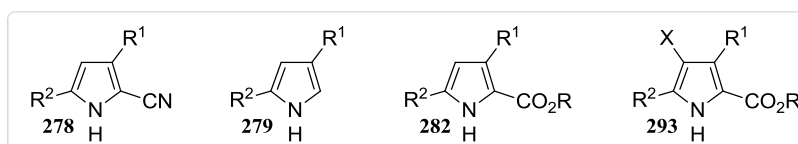


Abbildung 153. Bereits vorhandene Pyrrol-Bausteine.

Die 2,4-substituierten Pyrrole **279** sind nach der Synthese von KÜCÜKDİSLI *et al.* zugänglich und können ohne weitere Transformationen für die BODIPY-Synthese eingesetzt werden.²⁸⁴ Da die Carbonylaktivität der Pyrrol-2-carboxylate für die Kondensation jedoch nicht ausreichend ist, sollen diese, beispielsweise mit DIBAL, zu den entsprechenden Aldehyden **335** reduziert werden (Abbildung 154). Auch aus den Pyrrol-2-carbonitrilen **278** sollte versucht werden Pyrrol-2-carbaldehyde für die Synthese von BODIPY-Farbstoffen herzustellen. Hierbei sollte nach Möglichkeit versucht werden die Pyrrol-2-carbonitrile **278** ebenfalls im Eintopfverfahren zu synthetisieren und dieses um die Halogenierung der 4-Position zu erweitern.

Die Synthese von Pyrrol-2-carboketonen **336** aus den Carboxylaten oder Nitrilen könnte zusätzlich eine Substitution der erhaltenen BODIPY-Farbstoffe in der *meso*-Position ermöglichen.

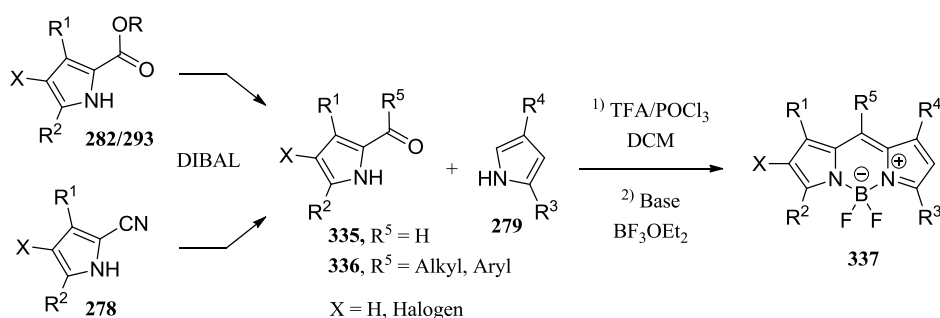


Abbildung 154. Synthese von unsymmetrisch substituierten BODIPY-Farbstoffen.

Da die 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylate **282** bereits einfach und auch im Rahmen einer Eintopfsynthese in 4-Position halogeniert werden können sollen auf diesem Wege auch einfach halogenierte BODIPY-Verbindungen hergestellt werden. Mithilfe von Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen ist hier die weitere Funktionalisierung des BODIPY-Gerüsts möglich. Da durch

die geplante Synthese selektiv in 2-Position halogenierte BODIPYs generiert werden können, soll hier durch die sukzessive Durchführung von Kreuzkupplung und Halogenierung des Gerüsts die selektive Substitution der Positionen 1–8 ermöglicht werden.

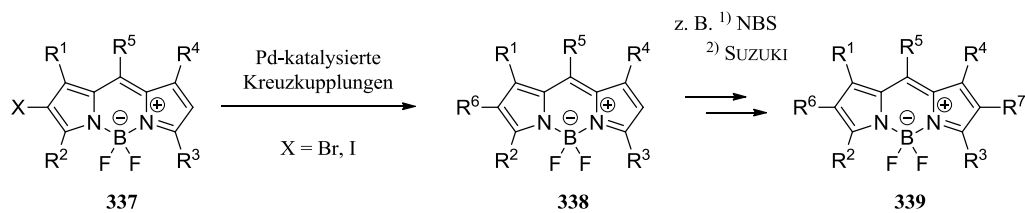


Abbildung 155. Weitere Funktionalisierungen am BODIPY-Gerüst.

4.3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Für die Synthese von 4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenen (BODIPY-Farbstoffen) wurden zunächst die benötigten Ausgangsmaterialien synthetisiert. Die 2,4-disubstituierten Pyrrole **279** können durch die bereits bekannte Reaktionssequenz von BERGNER *et al.*³⁸³ und KÜCÜKDİSLI *et al.*,²⁸⁴ ausgehend von Chalcon-Derivaten **275** und Aminoacetonitrilhydrochlorid **276**, erhalten werden. Hauptaugenmerk liegt daher auf der Synthese der Pyrrol-2-carbaldehyde **335**, welche ausgehend von den Pyrrol-2-carboxylaten **282** bzw. **293** oder alternativ den Pyrrol-2-carbonitrilen **278** synthetisiert werden sollen, da für beide Substanzklassen bereits zuverlässige Synthesemethoden vorliegen.^{284,400}

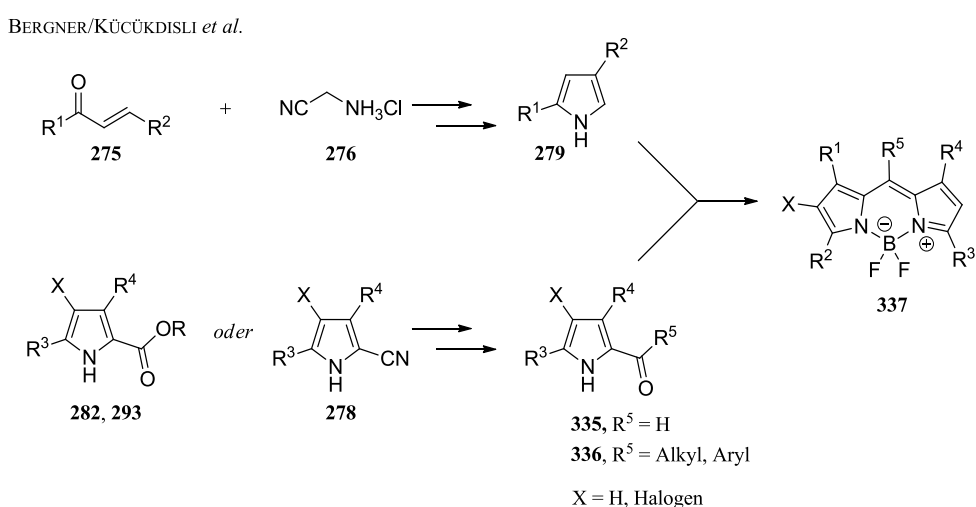


Abbildung 156. Geplante Arbeiten zur BODIPY-Synthese.

4.3.1 Synthese 2,4-disubstituierter 1H-Pyrrole

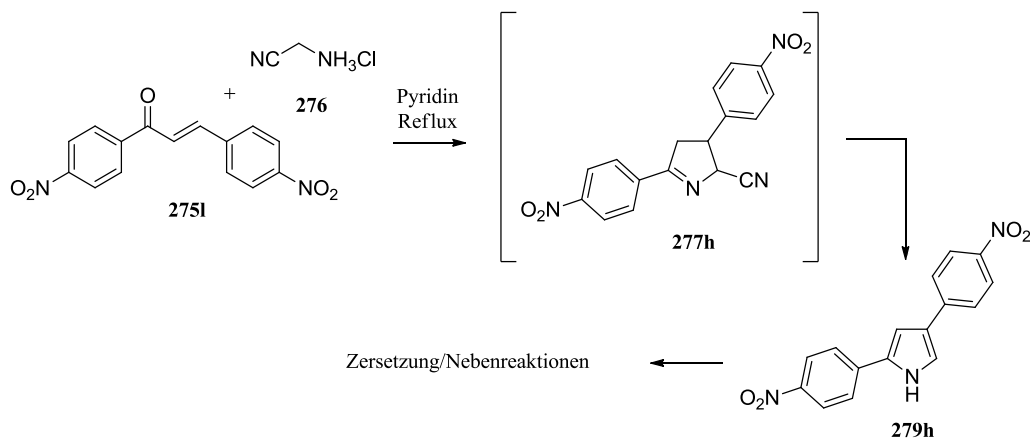
Die für die BODIPY-Synthesen benötigten 2,4-disubstituierten 1H-Pyrrole (**279a-i**) wurden nach modifizierten Synthesevorschriften von BERGNER und KÜCÜKDİSLI hergestellt.^{284,383} Hierzu wurden zunächst die Enone **275** mit Aminoacetonitrilhydrochlorid (**276**, 1.5 Äquivalenten) umgesetzt, um die entsprechenden Cyanopyrroline **277a-i** zu erhalten. Diese wurden in Ausbeuten von 41–76% erhalten (s. Tabelle 17).

Tabelle 17. Synthese von Cyanopyrrolinen **277a-i**.

| # | R ¹ | R ² | Ausbeute % | Produkt |
|---|---|---|-------------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | 62 | 277a |
| 2 | Ph | Naphthalen-2-yl | 75 | 277b |
| 3 | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 59 | 277c |
| 4 | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | 66 | 277d |
| 5 | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 44 | 277e |
| 6 | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 76 | 277f |
| 7 | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 45 ^[a] | 277g |
| 8 | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 4-NO ₂ -C ₆ H ₄ | – ^[b] | 277h |
| 9 | Ph | Indol-3-yl | 41 | 277i |

^[a] 1.75 equiv. Aminoacetonitrilhydrochlorid/7 h Reaktionszeit. ^[b] HCN-Eliminierung.

Lediglich das 1,3-Bis(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-on (**275i**) konnte nicht erfolgreich zum Cyanopyrrolin **277h** umgesetzt werden (s. Tabelle 17, Eintrag 8). Hier fand die Eliminierung von Blausäure bereits bei der Reaktionstemperatur von ca. 115 °C innerhalb von 2 h quantitativ statt, sodass das Cyanopyrrolin **277h** nur in geringen Mengen nachgewiesen werden konnte. Grund hierfür ist womöglich der starke Elektronenzug der *para*-Nitro-Substituenten, welcher die Eliminierung begünstigt. Das entsprechende 2,4-Bis(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrrol (**279h**) konnte aufgrund von Zersetzung oder Nebenreaktionen nicht in reiner Form isoliert werden (s. Abbildung 157).

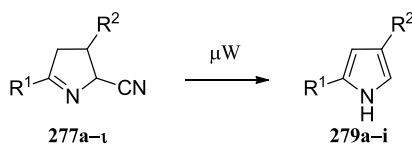
Abbildung 157. HCN-Eliminierung des intermediär gebildeten Cyanopyrrolins **277h**.

Zur Eliminierung von Blausäure wurden die erhaltenen Cyanopyrroline **277a–i** nach KÜCÜKDISLI *et al.*²⁸⁴ ohne Lösemittel in einer Mikrowellenreaktion umgesetzt. Anhand der Reaktion von **277a** wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet. Dabei wurden unterschiedliche Leistungen (180 W, 250 W, 300 W), Temperaturen (195 °C, 200 °C, 220 °C, 250 °C) und Reaktionszeiten (30 min, 45 min, 1 h) untersucht. Zudem wurde die Reaktion mit und ohne Luftkühlung durchgeführt. Als ideal erwies sich die Reaktion bei 300 W und $T_{\max} = 200\text{--}250$ °C. Hierzu wurden Reaktionszeiten von 45–60 Minuten gewählt und die Temperatur mittels schwacher Luftkühlung reguliert. Die tatsächlichen Reaktionstemperaturen der jeweiligen Reaktionen sind in Tabelle 18 angegeben.

Es zeigte sich, dass die Form, in welcher das Cyanopyrrolin vorgelegt wird, einen entscheidenden Einfluss auf den Reaktionsumsatz hat. Nur wenn dieses als dünner öliges Film im Mikrowellengefäß vorlag, gelang es während der Mikrowellenreaktion die für die Eliminierung benötigten Temperaturen zu erzielen, was sich im Falle einiger Cyanopyrroline problematisch gestaltete.

Das 2-(3-Nitrophenyl)-4-(4-chlorphenyl)-1*H*-pyrrol (**279c**) konnte zwar hergestellt, jedoch nicht in reiner Form erhalten werden, da die aufgetretenen Nebenprodukten sowie nicht umgesetztes Edukt weder säulenchromatographisch, noch durch nachfolgende Umkristallisation vollständig abgetrennt werden konnten.

Insgesamt konnten die 2,4-disubstituierten 1*H*-Pyrrole **279a–b**, **279d–g** und **279i** in Ausbeute von 41–76% erhalten werden (s. Tabelle 18) und standen somit für die Kondensationsreaktion mit den Pyrrol-2-carbaldehyden (s. Kap. 4.3.2 und 4.3.3) bereit.

Tabelle 18. Synthese von 2,4-disubstituierten 1*H*-Pyrrolen (**279a-i**).

| # | R ¹ | R ² | T _{max} (°C) | Ausbeute % | Produkt |
|---|---|---|-----------------------|------------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | 180–195 | 76 | 279a |
| 2 | Ph | Naphthalen-2-yl | 240 | 55 | 279b |
| 3 | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 225 | – ^[a] | 279c |
| 4 | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | 230–250 | 51 | 279d |
| 5 | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 200 | 51 | 279e |
| 6 | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 200 | 59 | 279f |
| 7 | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 240 | 44 | 279g |
| 9 | Ph | Indol-3-yl | 150 | 41 | 279i |

^[a] Reinigung nicht möglich.

4.3.2 Synthese von Pyrrol-2-carbaldehyden und -ketonen (aus Pyrrol-2-carboxylaten)

Zunächst wurde versucht, die für die BODIPY-Synthesen benötigten Pyrrol-2-carbaldehyde mittels Reduktion aus den vorhandenen 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylaten herzustellen. Hierzu wurde die Reduktion von **282a** mit DIBAL, sowohl in Toluol als auch in Dichlormethan, bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt. Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ war keinerlei Umsatz erkennbar. Das Rühren über wenige Stunden bei Raumtemperatur führte zu Reaktionsumsätzen von bis zu 10%, wobei aus den erhaltenen Produktgemischen weder der gewünschte Aldehyd **335a**, noch der Alkohol **339** identifiziert werden konnten.

Ebenso wurde versucht mit mehreren Äquivalenten DIBAL und längerer Reaktionszeit den entsprechenden Alkohol **339** zu erhalten, um diesen anschließend wieder zum Aldehyd **335a** zu oxidieren. Jedoch lieferte die Reaktion mit 2.2 Äquivalenten DIBAL auch nach 45 h bei Raumtemperatur nur ca. 67% Umsatz. Statt des Alkohols **339** wurde lediglich das Dipyrromethan **338** erhalten, welches als Kondensationsprodukt aus dem Alkohol hervorgeht.

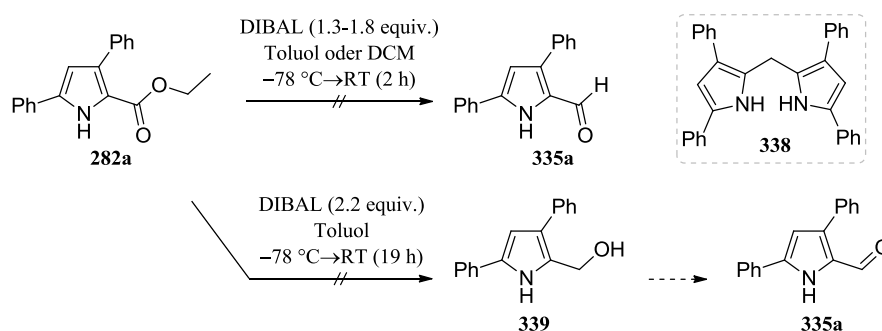


Abbildung 158. DIBAL-Reduktion des 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylats **282a**.

Diese Reaktion wird häufig für die Synthese von Dipyrromethanen, Gallenfarbstoffen und Porphyrinen verwendet⁵²⁴⁻⁵²⁷ und spielt auch eine Rolle bei der Biosynthese von Porphyrinen und Gallenfarbstoffen.⁵²⁸⁻⁵³⁰ Mechanistisch wird die Reaktion über ein durch Dehydratisierung gebildetes Azafulvenium-Ion (**341**), den nukleophilen Angriff eines weiteren Pyrrolmoleküls und anschließende Abspaltung von Formaldehyd erklärt (s. Abbildung 159).^{526,531}

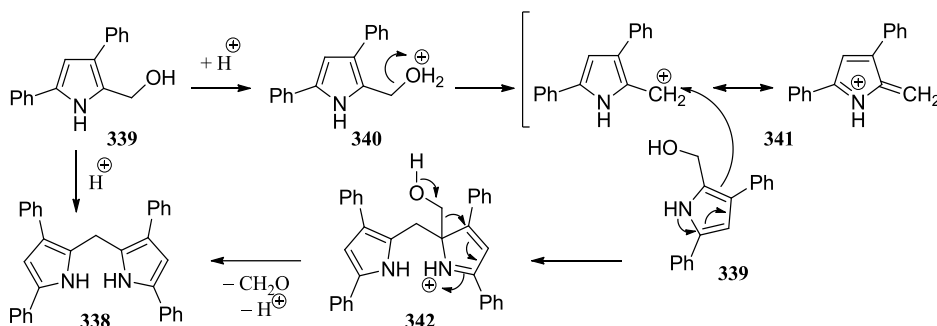
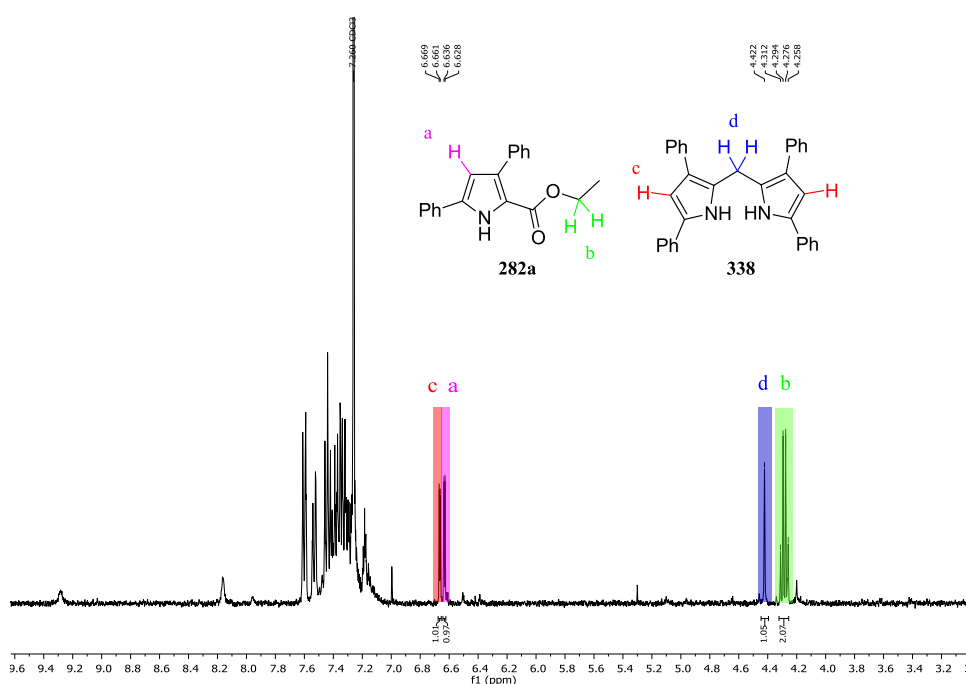
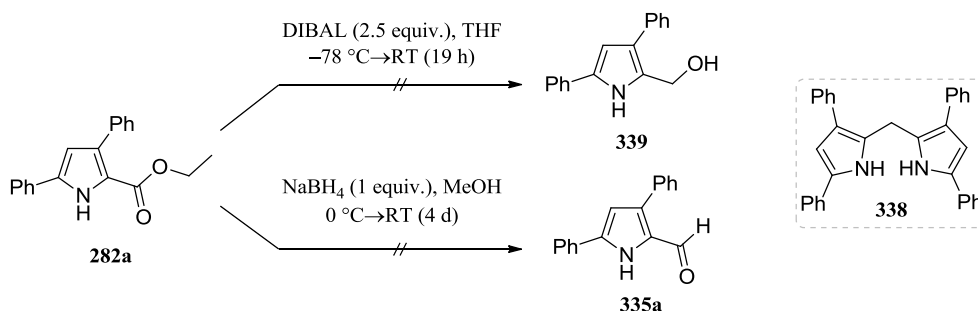
Abbildung 159. Kondensationsreaktion des Alkohols **339**.

Abbildung 160 zeigt ein ^1H NMR-Spektrum einer unvollständig abgelaufenen DIBAL-Reduktion des Ethylesters **282a**, welcher hier in einer 1:2 Mischung mit dem Dipyrromethan **338** vorliegt.

Abbildung 160. ^1H NMR-Spektrum von Ethylester **282a** mit Dipyrromethan **338** (Verhältnis 1:2).

Die Reduktion mit DIBAL (2.5 equiv.) in THF lieferte auch nach längerer Reaktionszeit lediglich ca. 33% Umsatz zum Dipyrromethan **338**. Die Reduktion mit NaBH_4 in Methanol zeigte auch nach mehreren Tagen bei Raumtemperatur keinen Umsatz.

Abbildung 161. DIBAL- und NaBH_4 -Reduktion des 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylats **282a**.

Die Reduktion des Ethylesters **282a** mit Lithiumaluminiumhydrid in THF wurde ebenfalls untersucht. Es wurde gehofft so den Alkohol **339** zu erhalten, welcher im nächsten Schritt zum Aldehyd **335a** oxidiert werden sollte. Jedoch ergab die Reduktion mit 1.2 Äquivalenten LiAlH_4 lediglich die bis zur Methylgruppe reduzierte Verbindung **343**. Der Einsatz von 0.5 Äquivalenten LiAlH_4 (THF, 17 h Reflux) führte wiederum zu einem sehr geringen Reaktionsumsatz (ca. 7%) zum Dipyrromethan **338**.

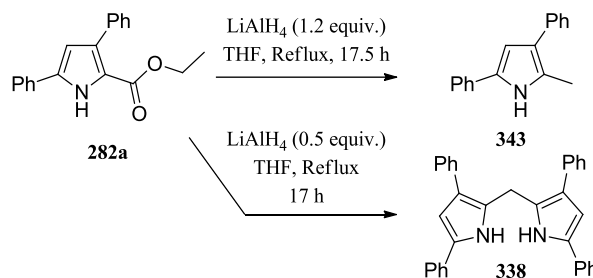


Abbildung 162. LiAlH_4 -Reduktion des 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylats **282a**.

Da der Aldehyd **335a** durch direkte Reduktion des Ethylesters **282a** nicht erhalten werden konnte, wurde versucht das entsprechende Weinreb-Amid **344a** herzustellen. Die selektive Reduktion zum Aldehyd sollte hier einfach realisierbar sein, da das entstehende tetraedrische Intermediat in der Regel auch in Gegenwart eines Überschusses an Reduktionsmittel stabil ist. Zudem besteht die Möglichkeit, die Weinreb-Amide für die Synthese von Pyrrol-2-carboketonen zu nutzen.⁵³²

Die Synthese des Weinreb-Amids **344a** wurde zunächst mit *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid und Isopropylmagnesiumchlorid in THF versucht,⁵³³ wobei lediglich 50% Umsatz erreicht wurden. Das erhaltene Substanzgemisch war eine Mischung aus dem Ethylester **282a**, dem gewünschten Weinreb-Amid **344a** und einem Nebenprodukt, welches später als das Harnstoffderivat **345** identifiziert werden konnte (s. Abbildung 164). Versuche, die Reaktionsbedingungen zugunsten des gewünschten Weinreb-Amids **344a** zu optimieren, gelangen nicht.

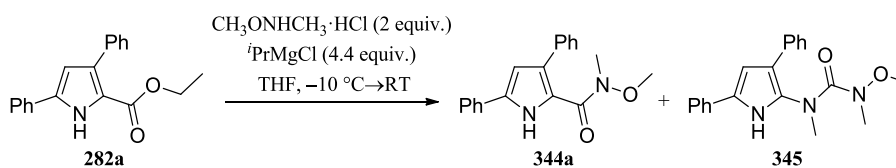
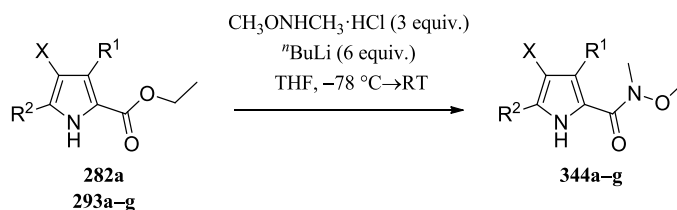


Abbildung 163. Synthese von Weinreb-Amid **344a**.

Schließlich wurde das *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit dem Ethylester **282a** umgesetzt um das Weinreb-Amid **344a** in 91% Ausbeute zu erhalten. Diese Methode konnte auch auf weitere, variabel substituierte Pyrrol-2-carboxylate **344a-g** angewendet werden (s. Tabelle 19). Insgesamt konnten sieben, zum großen Teil in 4-Position halogenierte Weinreb-Amide mit Ausbeuten von 44–91% hergestellt werden.

Tabelle 19. Synthese von Weinreb-Amiden **344a–g** aus Pyrrol-2-carboxylaten **282a** und **293a–g**.

| # | R ¹ | R ² | X | Ausbeute % | Produkt |
|---|------------------------------------|--|----|-----------------------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | H | 91 | 344a |
| 2 | Ph | Ph | Br | 75 | 344b |
| 3 | Ph | Ph | I | 68 | 344c |
| 4 | Naphthalen-2-yl | Ph | Br | 85 | 344d |
| 5 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | Br | 47 | 344e |
| 6 | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | Br | 44 (89 brsm) ^[a] | 344f |
| 7 | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | Br | 53 | 344g |

^[a] Es wurden 2 equiv. *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid verwendet.

Bei kleineren Ansätzen (0.24–1 mmol) war der Einsatz von drei Äquivalenten *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid stets erfolgreich, wobei es bei größeren Reaktionsansätzen (ca. 4 mmol) zur vermehrten Bildung des Nebenprodukts **345** kam. Die Charakterisierung dieser Verbindung wurde mithilfe von ESI-HRMS und 2D-NMR Spektroskopie durchgeführt. Zunächst wurde beobachtet dass Verbindung **345** eine zusätzliche NCH₃-Gruppe trägt, die Position dieser konnte durch Auswertung der vorhandenen ¹³C HMBC und ¹⁵N HMBC-Kontakte (s. Abbildung 164) ermittelt werden.

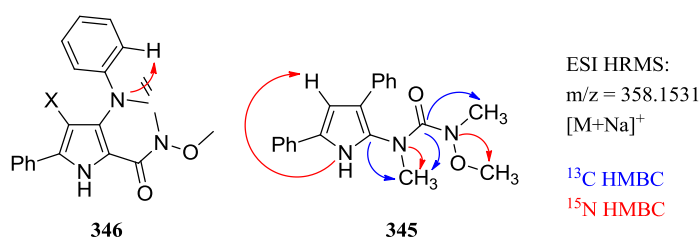


Abbildung 164. Nebenprodukt der Weinreb-Amid-Synthese.

Eine Erklärung für die Bildung des beobachteten Nebenprodukts ist eine Addition des überschüssigen *N,O*-Dimethylhydroxylamids an die Carbonylgruppe des Weinreb-Amids **344a**. Das so gebildete tetraedrische Intermediat **348** stabilisiert sich durch die 1,2-Umlagerung des Pyrrolrestes auf den Stickstoff und die Abspaltung von Methanolat. Alternativ wäre auch der MICHAEL-Angriff am C-3 des Pyrrols mit anschließender Migration des Phenylrestes denkbar gewesen. Diese

Möglichkeit wurde jedoch aufgrund der HMBC-Kontakte des Carbonylkohlenstoffs, sowie der nicht vorhandenen ^{15}N HMBC-Kontakte des zusätzlichen NCH_3 -Stickstoffs zu den *ortho*-Positionen der Phenylgruppe, ausgeschlossen.

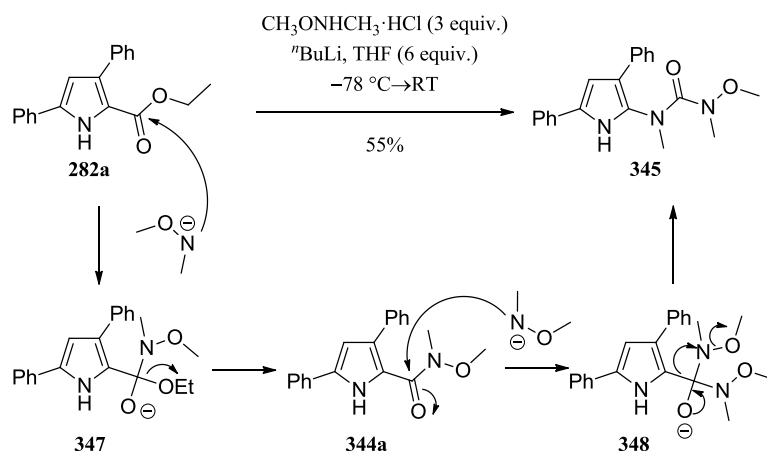


Abbildung 165. Bildung von Nebenprodukt **346**.

Eine im Folgenden durchgeführte Verringerung der Äquivalente an *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid führte bei kleineren Ansätzen (ca. 0.2 mmol) zu einem unvollständigen Reaktionsumsatz, sodass nennenswerte Mengen an Carboxylat reisoliert werden konnten. In Tabelle 19 ist daher für eine Verbindung auch eine Ausbeute „based on recovered starting material“ angegeben.

Im Weiteren wurde die Reduktion der Weinreb-Amide **344a–g** zu den Pyrrol-2-carbaldehyden **335a–g** untersucht. Diese wurde zunächst am Beispiel von **344a** mit DIBAL in Toluol durchgeführt (s. Abbildung 166), wobei lediglich ein komplexes Produktgemisch erhalten wurde. Daher wurde die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid versucht. Bei Einsatz von einem Äquivalent Lithiumaluminiumhydrid kam es zur Überreduktion, wobei nicht der entsprechende Alkohol **339**, sondern das *N,O*-Dimethylhydroxylamin **349** in 82% Ausbeute isoliert wurde.

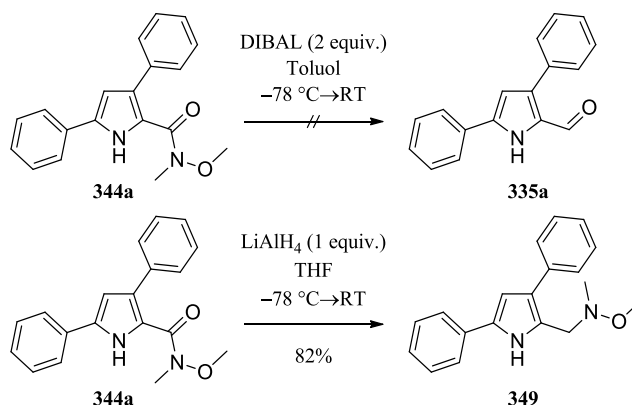


Abbildung 166. Versuche zur Reduktion des Weinreb-Amids **344a**.

Der Einsatz von 0.5 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid mit Weinreb-Amid **344b** führte zum gewünschten Aldehyd **335b**, welcher in 62% Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 20,

Eintrag 3). Die Synthesevorschrift konnte ohne Probleme auf die 4-halogenierten Verbindungen angewendet werden, ohne dass hier eine reduktive Dehalogenierung beobachtet wurde.⁵³⁴⁻⁵³⁶

Auf das Weinreb-Amid **344a** (Tabelle 20, Eintrag 1) konnte die Vorschrift jedoch nicht übertragen werden. Unter Einsatz von 0.56 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid wurde eine Mischung aus Weinreb-Amid **344a**, Aldehyd **335a** und *N,O*-Dimethylhydroxylamin **349** im Verhältnis 1:2.5:3.6 erhalten. Als eine Variation der Syntheseführung wurde Lithiumaluminiumhydrid (3 equiv.) zunächst bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in THF vorgelegt und das Weinreb-Amid, gelöst in THF, langsam zugetropft (s. Tabelle 20, Eintrag 2) und die Reaktionsmischung bis auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Dies führte zu einer verbesserten Selektivität. Nebenprodukte wurden lediglich in einer Größenordnung von ca. 10% beobachtet, sowie 20% Ausgangsmaterial und 70% des gewünschten Aldehyds (bestimmt mittels ^1H NMR-Spektroskopie).

In einigen Fällen wurden bei der Reduktion der Weinreb-Amide Spuren oder auch größere Mengen der entsprechenden Amine vom Typ **349** nachgewiesen. Weiterhin kam es bei den Reduktionen von **344c** und **344f** zu schlechten Reaktionsumsätzen, vermutlich aufgrund der Alterung des verwendeten Lithiumaluminiumhydrid-Gebindes, sodass nennenswerte Mengen an Amid zurück gewonnen wurden. Hier sind in Tabelle 20 zusätzlich Ausbeuten brsm angegeben. Zusammenfassend konnten sechs in 4-Position halogenierte Pyrrol-2-carbaldehyde **335b–g** in Ausbeuten von 42–62% isoliert werden (s. Tabelle 20).

Tabelle 20. Synthese von Pyrrol-2-carbaldehyden aus Weinreb-Amiden **344**.

Reaction scheme: Weinreb amide **344a-g** (with substituents R¹, R², X, and a methoxy group on the nitrogen) reacts with LiAlH₄ (0.5–0.6 equiv.) in THF at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $0\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{RT}$ to yield pyrrole-2-carbaldehyde **335a-g**.

| # | R ¹ | R ² | X | Ausbeute % | Produkt |
|---|------------------------------------|--|----|-----------------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | H | 35 ^{[a],[b]} | 335a |
| 2 | Ph | Ph | H | 70 ^{[a],[c]} | 335a |
| 3 | Ph | Ph | Br | 62 | 335b |
| 4 | Ph | Ph | I | 42 (57 brsm) | 335c |
| 5 | Naphthalen-2-yl | Ph | Br | 48 | 335d |
| 6 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | Br | 55 | 335e |
| 7 | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | Br | 57 | 335f |
| 8 | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | Br | 53 (62 brsm) | 335g |

^[a] Nicht isoliert, Ausbeute nach ^1H NMR. ^[b] Erhalten wurde eine Mischung aus **334a**, **335a** und **349** im Verhältnis 1:2.5:3.6. ^[c] 3 equiv. LiAlH₄ und Erwärmen bis $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Es wurde versucht die Weinreb-Amide zu den entsprechenden Ketonen umzusetzen. Hierzu wurden diese sowohl mit GRIGNARD-Verbindungen (AllylMgBr und PhMgBr), sowie Phenyllithium als Organolithiumverbindung in THF umgesetzt (Abbildung 167). Der Einsatz von Allylmagnesiumbromid und Phenyllithium führte lediglich zu minimalem Reaktionsumsatz (5–10%), wobei komplexe, nicht identifizierbare Produktgemische entstanden. Lediglich der Einsatz von Phenylmagnesiumbromid zeigte einen Reaktionsumsatz von ca. 25%, wobei auch hier das Keton **336a** nicht nachgewiesen wurde. Daher wurde im Weiteren versucht die gewünschten Ketone aus den Pyrrol-2-carbonitrilen zu erhalten (s. Kap. 4.3.3).

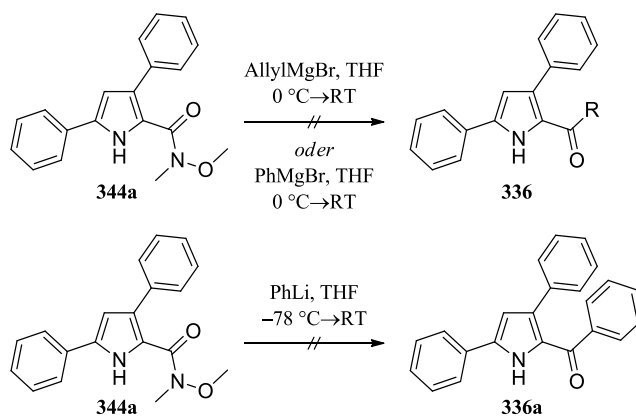


Abbildung 167. Versuche zur Synthese von Ketonen aus Weinreb-Amid **344a**.

4.3.3 Synthese von Pyrrol-2-carbaldehyden und -ketonen (aus Pyrrol-2-carbonitrilen)

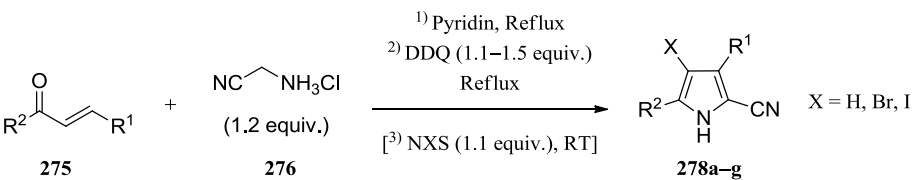
Um die gewünschten Pyrrol-2-carbaldehyde und -ketone zu erhalten wurde ebenfalls die Synthese ausgehend von den entsprechenden Carbonitrilen untersucht.

3,5-Disubstituierte Pyrrol-2-carbonitrile sind nach der Synthesevorschrift von KÜCÜKDISLI *et al.*²⁸⁴ aus den entsprechenden Cyanopyrrolinen zugänglich. Es wurde jedoch versucht diese aus den entsprechenden Chalcon-Derivaten in einer Eintopfsynthese zu erhalten, was auch gelang. Um mögliche Nebenreaktionen im weiteren Reaktionsverlauf zu verhindern, wurden die Äquivalente an Aminoacetonitrilhydrochlorid (**276**) verringert. Es zeigte sich, dass zum vollständigen Umsatz des Chalcons 1.2 Äquivalente Aminoacetonitrilhydrochlorid (**276**) benötigt werden.

Weiterhin konnte die entwickelte Eintopfsynthese um eine NBS-Bromierung erweitert werden (vgl. Kap. 3.3.2). Die analoge Iodierung mittels NIS wurde ebenfalls untersucht (Tabelle 21, Eintrag 3), jedoch fand hier bei Raumtemperatur auch innerhalb mehrerer Tage nur ein geringer Umsatz von ca. 10% statt.

Insgesamt konnten die Pyrrol-2-carbonitrilen **278a–g** ausgehend von den entsprechenden Enonen **275** in Ausbeuten von 38–60% erhalten werden (s. Tabelle 21).

Tabelle 21. Eintopfsynthese von Pyrrol-2-carbonitrilen **278a–g**.



| # | R ¹ | R ² | X | Ausbeute % | Produkt |
|---|--|------------------------------------|----|------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | H | 60 | 278a |
| 2 | Ph | Ph | Br | 40 | 278b |
| 3 | Ph | Ph | I | – | 278c |
| 4 | Ph | Naphthalen-2-yl | H | 49 | 278d |
| 5 | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | H | 53 | 278e |
| 6 | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | H | 47 | 278f |
| 7 | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | H | 38 | 278g |

Das in 4-Position iodierte Pyrrol **278c** wurde daher durch die Umsetzung von **278a** mit NIS in Pyridin bei Raumtemperatur in 82% Ausbeute erhalten (s. Abbildung 168.). Die gleiche Syntheseführung ergab für die direkte Bromierung von **278a** eine Ausbeute von 90%.

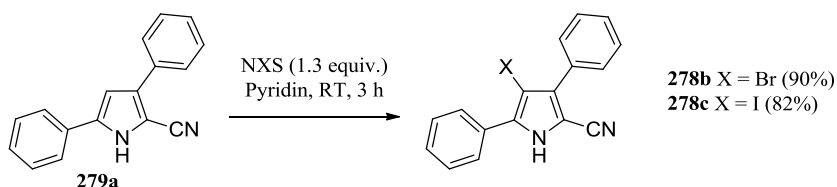
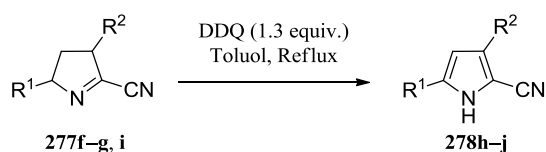


Abbildung 168. Halogenierung von **278a**.

Aus zeitlichen Gründen wurden einige Pyrrol-2-carbonitrile nach der Synthesevorschrift von KÜCÜKDİSLI *et al.* aus den bereits vorhandenen Cyanopyrrolinen **277f**, **g** und **i** hergestellt.²⁸⁴ Hierbei wurden Ausbeuten von 37–56% erreicht (s. Tabelle 22), bzw. 22–24% über zwei Stufen (ausgehend von den Enonen **276**). Im Vergleich mit der zweistufigen Synthese erweist sich die Eintopfvariante auch in diesem Fall als sinnvolle und konkurrenzfähige Alternative.

Tabelle 22. Synthese von Pyrrol-2-carbonitrilen **278h–j** aus Cyanopyrrolinen **277f**, **g** und **i**.



| # | R ¹ | R ² | Ausbeute % | Ausbeute ^[a] % | Produkt |
|---|---|---|------------|---------------------------|-------------|
| 1 | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 37 | 24 | 278h |
| 2 | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 50 | 22 | 278i |
| 3 | Ph | Indol-3-yl | 56 | 23 | 278j |

^[a] Ausbeute über zwei Stufen, ausgehend vom entsprechenden Enon **275**.

Im Folgenden wurde die Reduktion der Pyrrol-2-carbonitrile mit DIBAL untersucht. Diese gelang für das Pyrrol-2-carbonitril **278a** mit hohen Ausbeuten (60–67%) sowohl in Toluol, als auch in Dichlormethan. Für die halogenierte Verbindung **278b** zeigte sich die Methode als unbrauchbar – es wurde lediglich ein komplexes Produktgemisch erhalten, aus welchem der gewünschte Aldehyd nicht isoliert werden konnte.

Insgesamt wurden für die Synthesen der Aldehyde **335a** und **335h–n** nur mäßige bis hohe Ausbeuten von 26–67% erzielt (s. Tabelle 23). Gründe hierfür sind zum einen die geringe Stabilität der Pyrrol-2-carbaldehyde, sowie auch die relativ hohe Stabilität des intermediär entstehenden Imins. So ist eine saure Aufarbeitung der Reaktionsmischung aufgrund der säurekatalysierten Kondensations-

reaktion (Abbildung 145) nicht praktikabel,^{417,479} was jedoch eine vollständige Hydrolyse des Imins erschwert.

Tabelle 23. Synthese von Pyrrol-2-carbaldehyden **335** aus Pyrrol-2-carbonitrilen **278**.

| # | R ¹ | R ² | X | Ausbeute % | Produkt |
|---|---|---|----|------------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | H | 67 | 335a |
| 2 | Ph | Ph | Br | – ^[a] | 335b |
| 3 | Naphthalen-2-yl | Ph | H | 26 | 335h |
| 4 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | H | – ^[b] | 335i |
| 5 | Ph | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | H | 54 | 335j |
| 6 | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 43 | 335k |
| 7 | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | H | 41 | 335l |
| 8 | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | H | 30 | 335m |
| 9 | Ph | Indol-3-yl | H | 35 | 335n |

^[a] Komplexes Produktgemisch erhalten. ^[b] Geringe Mengen Produkt **335i** erhalten (ca. 6%), jedoch in schlechter Reinheit. ¹H NMR und ESI-HRMS vorhanden.

Die Synthese der Pyrrol-2-carboketone **336a–f** aus den Pyrrol-2-carbonitrilen **278** gelang unter Einsatz der entsprechenden GRIGNARD-Verbindungen in THF. In einigen Fällen wurde hier der durch Ringöffnung des THF (**350**) durch Phenylmagnesiumbromid entstandene Dialkohol **351** beobachtet (s. Abbildung 169) und erschwerte die Reinigung. Die Lewisäure-katalysierte Ringöffnung von THF ist in der Literatur häufig beschrieben,⁵³⁷⁻⁵³⁹ für die Ringöffnung mithilfe von GRIGNARD-Verbindungen finden sich jedoch nur wenige Beispiele.^{540,541} Durch Verringerung der Äquivalente an Phenylmagnesiumbromid (von 5 auf 2.2 Äquivalente) konnte eine deutliche Verringerung der Menge an **351** um ca. 90% erreicht werden.

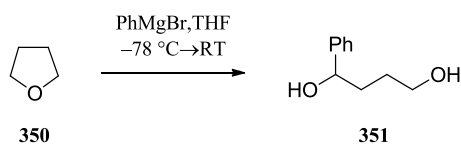


Abbildung 169. Bildung des Dialkohols **351**.

Das bei der Addition des GRIGNARD-Reagenzes an das Nitril zunächst entstehende Imin **352** erwies sich als äußerst stabil, sodass nach Aufarbeitung mit verdünnter 1N Salzsäure stets die Imine erhalten wurden. Das Rühren dieser im Salzsäure/Methanol-Gemisch (1N oder 4N) erzielte auch über mehrere Tage bei Raumtemperatur sowie mehrere Stunden bei 60 °C keine Hydrolyse. Schließlich konnten die Imine bei 75 °C mit 4N Natronlauge in Ethanol hydrolysiert werden.

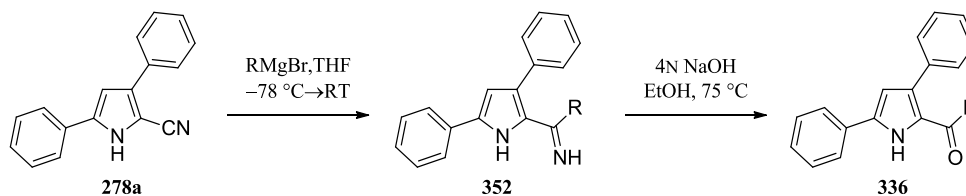


Abbildung 170. Synthese der Pyrrol-2-carbonylverbindungen aus Nitrilen.

Außer Phenylmagnesiumbromid wurde ebenfalls das Thienylmagnesiumbromid sowie Vinylmagnesiumbromid eingesetzt. Mit Vinylmagnesiumbromid wurde jedoch kein ausreichender Reaktionsumsatz erhalten.

5-(4-Chlorphenyl)-3-(3-nitrophenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonitril (**278e**) wurde ebenfalls mit Phenylmagnesiumbromid (4.0 equiv.) umgesetzt, jedoch wurde hierbei zusätzlich zur erwarteten Addition an den Nitril-Kohlenstoff ein Angriff an der Nitrogruppe beobachtet (Abbildung 171). Die reduktive 1,2-Addition von Arylmagnesiumbromiden an Nitroarene ist bereits beschrieben.^{542,543} In diesem Fall wurde während der Reaktionskontrolle zunächst das durch reduktive 1,2-Addition und wässrige Aufarbeitung entstehende Hydroxylamin **353** mittels HPLC-MS identifiziert. Anschließend an die Aufarbeitung und die Hydrolyse des Imins mit ethanolischer, wässriger Natronlauge wurde jedoch das sekundäre Amin **336e** isoliert. Auch die Bildung von Diarylaminen durch Umsetzung von Nitrophenolen mit 4 Äquivalenten Phenylmagnesiumbromid ist in der Literatur beschrieben.⁵⁴²

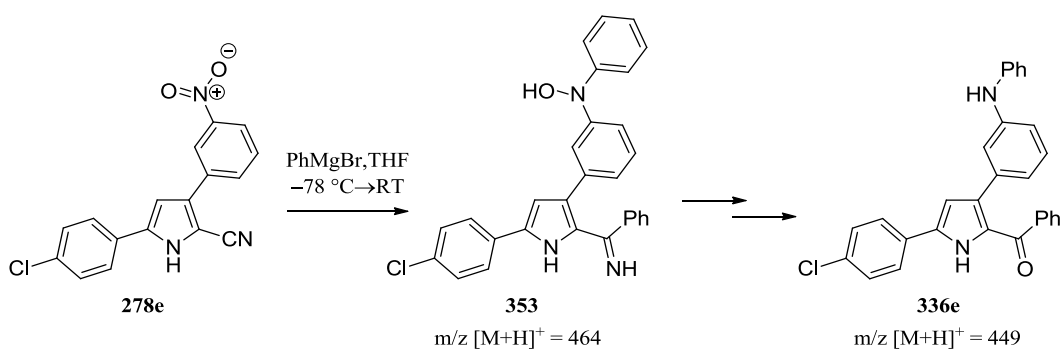
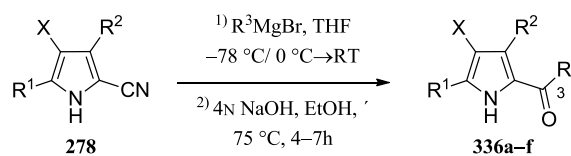


Abbildung 171. Reaktion von 5-(4-Chlorphenyl)-3-(3-nitrophenyl)-1*H*-pyrrol-2-carbonitril (**278e**) mit Phenylmagnesiumbromid.

Insgesamt konnten fünf verschiedene 2-Acyl-1*H*-pyrrole in Ausbeuten von 18–88% erhalten werden (Tabelle 24).

Tabelle 24. Synthese von 2-Acyl-1*H*-pyrrole **336a–f** aus Pyrrol-2-carbonitrilen **278**.

| # | R ¹ | R ² | R ³ | X | Ausbeute % | Produkt |
|---|------------------------------------|--|----------------|----|-------------------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | Ph | H | 62 ^[a] | 336a |
| 2 | Ph | Ph | Ph | Br | 88 | 336b |
| 3 | Ph | Ph | Thien-2-yl | Br | 82 | 336c |
| 4 | Ph | Ph | Vinyl | Br | – | 336d |
| 5 | 4-Cl-C ₆ H ₄ | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | Ph | H | 18 ^[b] | 336e |
| 7 | Ph | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | H | 75 | 336f |

^[a] Zweistufige Synthese mit säulenchromatographischer Reinigung des Imins. ^[b] Nebenreaktion (s. Abbildung 171).

Im Folgenden sollten nun sowohl die Pyrrol-2-carbaldehyde **335**, als auch Pyrrol-2-carboketone **336** zu den entsprechenden Boron-dipyrrromethenen (BODIPYs) **337** umgesetzt werden.

4.3.4 Synthese von BODIPY-Farbstoffen

Zur Synthese der BODIPY-Farbstoffe wurde zunächst die Kondensation von 2,4-substituierten Pyrrolen mit Pyrrol-2-carbaldehyden untersucht. Hierzu wurde anfangs ein Tropfen Trifluoressigsäure in Dichlormethan verwendet und nach erfolgreicher Kondensation und Komplexierung konnte die erste BODIPY-Verbindung in hoher Ausbeute isoliert werden.

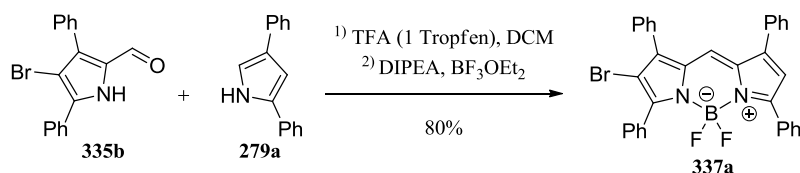


Abbildung 172. BODIPY-Synthese.

Jedoch zeigte sich bei weiteren Reaktionen, dass die Kondensationsreaktion mitunter unselektiv abläuft und es wurden mehrere, teilweise nicht voneinander trennbare, BODIPY-Verbindungen erhalten. Bei den weiteren Reaktionen wurde daher ein Äquivalent Phosphorylchlorid in Dichlormethan zur Kondensation verwendet, jedoch wurden auch hier häufig Mischungen erhalten. In zahlreichen Fällen konnten die entstandenen Nebenprodukte isoliert und als die entsprechenden symmetrischen BODIPY-Derivate **354** oder **355** identifiziert werden (s. Tabelle 25).

Die Bildung von symmetrischen BODIPYs aus zwei Aldehydmolekülen ist nicht unerwartet und bereits von WU und BURGESS beschrieben worden (vgl. Abbildung 145).⁴⁷⁹ Jedoch verwunderte die Beobachtung, dass sich in einigen der symmetrisch substituierten BODIPYs das Substitutionsmuster des eingesetzten 2,4-disubstituierten Pyrrols fand. Beschrieben ist jedoch die Bildung von *meso*-Pyrrolyl-dipyrromethan **357** sowie weiteren Oligomeren **358** und **359** bei der Reaktion von Pyrrol-carbaldehyden **356** mit Pyrrolen.^{544,545}

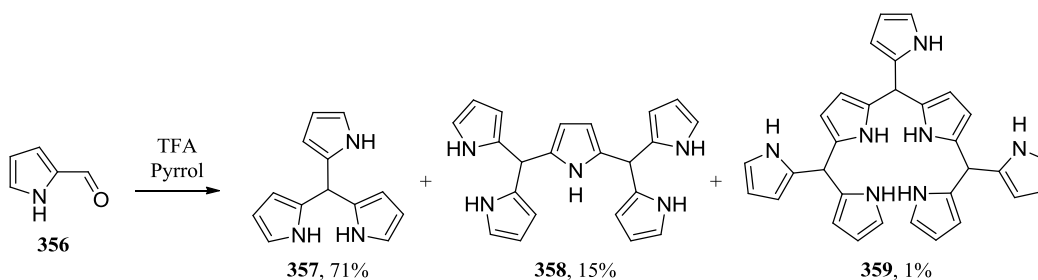
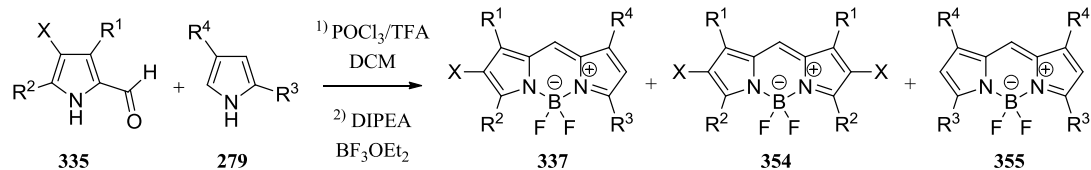


Abbildung 173. Bildung von *meso*-Pyrrolyl-dipyrromethan **357**.

Daher wird davon ausgegangen, dass die entsprechenden symmetrischen BODIPYs aus der Bildung eines *meso*-Pyrrolyl-dipyrromethans **363** aus zwei Pyrrolen und einem Pyrrolcarbaldehyd resultieren (Abbildung 174, Weg A). Durch anschließende Abspaltung eines Pyrrolrestes kann so aus zwei einfachen disubstituierten Pyrrolen **279** ein Dipyrromethan **355** entstehen, dessen *meso*-Methinkohlenstoff von einem Pyrrol-2-carbaldehyd **335** stammt.

Tabelle 25. Synthese von BODIPY Farbstoffen aus Pyrrol-2-carbaldehyden (**335a-n**) und Pyrrolen (**279a-i**).

| # | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | X | Ausbeute | Produkt |
|----|--|------------------------------------|---|---|----|----------|-------------|
| 1 | Ph | Ph | Ph | Ph | Br | 80% | 337a |
| 2 | Ph | Naphth-2-yl | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | H | 37% | 337b |
| | – | – | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | H | 40% | 355a |
| 3 | Ph | Ph | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | H | 45% | 337c |
| | – | – | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | H | 45% | 355a |
| 4 | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 55% | 337d |
| | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | – | – | H | 22% | 354a |
| | – | – | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 40% | 355b |
| 5 | Ph | Ph | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | Br | 42% | 337e |
| | – | – | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 9% | 355b |
| 6 | Ph | Ph | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 40% | 337f |
| 7 | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 55% | 337g |
| 8 | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | H | 33% | 337g |
| 9 | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | H | 43% | 335a |
| 10 | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | Ph | Indol-3-yl | H | 58% | 337h |
| 11 | 2-Cl-C ₆ H ₄ | 4-F-C ₆ H ₄ | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃ | H | 51% | 337i |
| 12 | Ph | Naphth-2-yl | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 32% | 337j |
| | – | – | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 43% | 355b |
| 13 | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | H | 49% | 337k |
| | – | – | 4-F-C ₆ H ₄ | 2-Cl-C ₆ H ₄ | H | 47% | 355a |
| | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | – | – | H | 25% | 354a |
| 14 | Indol-3-yl | Ph | Ph | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | H | 44% | 337l |
| 15 | Indol-3-yl | Ph | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 23% | 337m |
| 16 | 2,3-Cl ₂ -C ₆ H ₃ | Ph | 4-F-C ₆ H ₄ | 4-MeO-C ₆ H ₄ | H | 76% | 337d |
| 17 | 3-NO ₂ -C ₆ H ₄ | 4-Cl-C ₆ H ₄ | Ph | Indol-3-yl | Br | 56% | 337n |

Alternativ wäre die Rückbildung eines chlorierten Azafulvens **364** oder eines Azavulvenium-Ions aus dem Kondensationsprodukt **360** möglich, welches von einem zweiten Pyrrol angegriffen wird (Abbildung 174, Weg B).

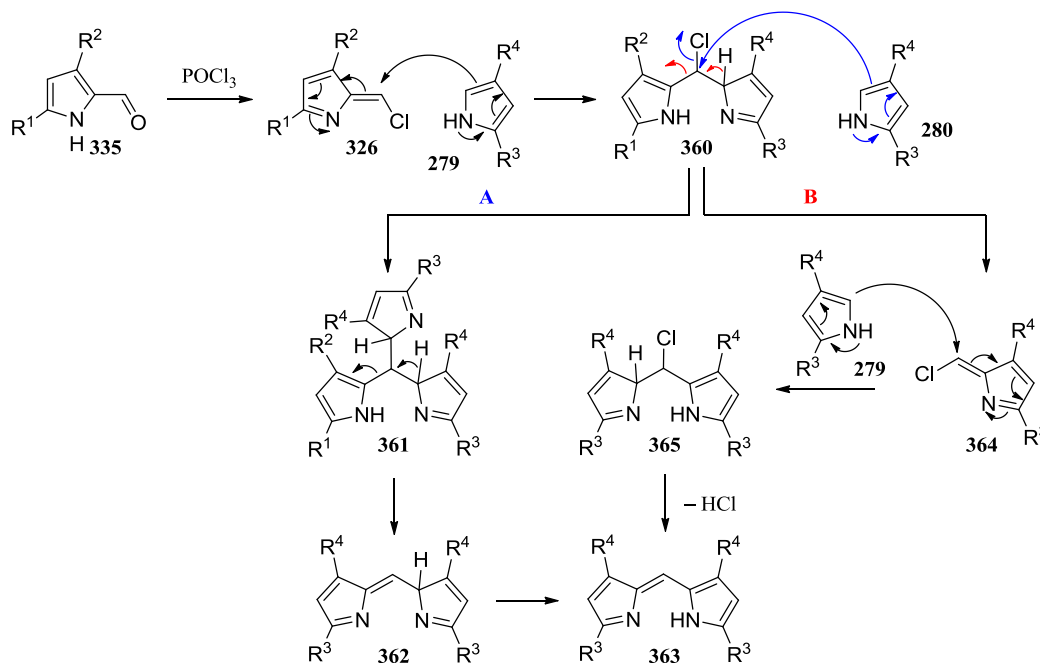
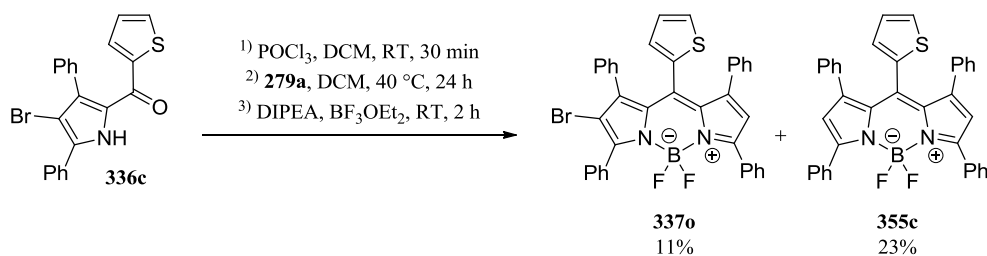


Abbildung 174. Bildung symmetrischer BODIPY-Farbstoffe durch Pyrrol-Austausch-Reaktion.

Insgesamt konnten 17 verschiedene BODIPY-Farbstoffe synthetisiert werden, darunter in Ausbeuten von 23–80% vierzehn unsymmetrisch substituierte und in 9–45% drei symmetrisch substituierte Verbindungen.

Die Umsetzung der Ketone **336a–f** zu entsprechenden 8-substituierten BODIPY-Verbindungen gelang nicht nach dem üblichen Vorgehen. Sowohl mit Trifluoressigsäure als auch Phosphorylchlorid, auch in größeren Mengen, fand bei Raumtemperatur und unter Rückfluss keine detektierbare Kondensationsreaktion statt. Dies kann sowohl an der geringeren Reaktivität des Ketons, als auch dem höheren sterischen Anspruch liegen. Schließlich gelang die Umsetzung von 2-Acylpyrrol **336c** durch Rühren des Ketons mit Phosphorylchlorid für 30 Minuten und Erhitzen der Reaktion auf 40 °C nach Zugabe von Pyrrol **279a**.⁵⁴⁶ Jedoch wurde auch hier ein symmetrisches Nebenprodukt **255c** erhalten, welches aus zwei Molekülen des einfachen Pyrrols **279a** und dem Carbonylkohlenstoff des eingesetzten Ketons **336c** entsteht. Es wurde ein untrennbares Gemisch der beiden Verbindungen **337o** und **255c** erhalten.

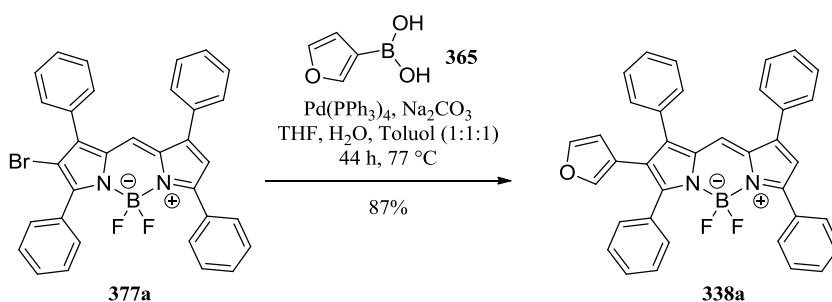
Abbildung 175. Umsetzung von Pyrrol-2-carboxylat **336c** zu BODIPY-Farbstoffen.

Funktionalisierung von halogenierten BODIPY-Farbstoffen

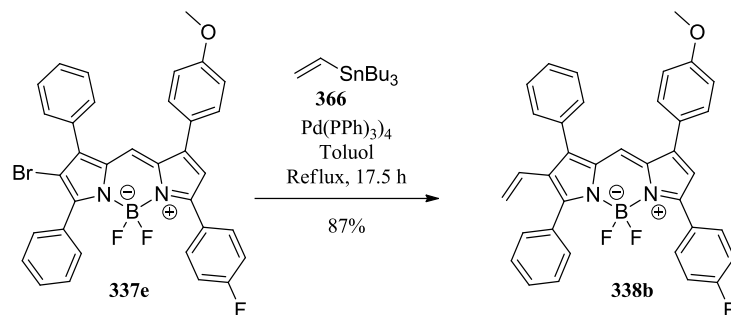
Zur Funktionalisierung von halogenierten BODIPYs kann eine Vielzahl von Palladium-katalysierten Kreuzkupplungen verwendet werden, beispielsweise SUZUKI-, HECK-, STILLE- und SONOGASHIRA-Kupplungen.^{502,506} Die Synthese von halogenierten BODIPY-Farbstoffen, welche durch die beschriebene Syntheseroute einfach möglich ist, bietet daher viele Möglichkeiten für spätere Funktionalisierungen.

In dieser Arbeit wurden mithilfe der SUZUKI- und STILLE-Kupplung Funktionalisierungen an den zuvor hergestellten BODIPY-Farbstoffen **337a**, **337e**, und **337n** durchgeführt.

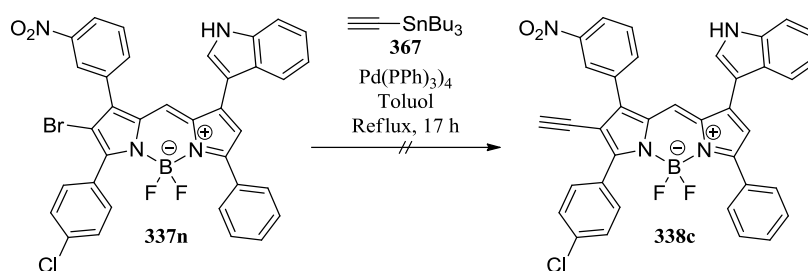
Es wurde eine SUZUKI-Kupplung mit Furan-3-ylboronsäure (**365**), katalysiert durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium durchgeführt. Nach 44 Stunden lieferte diese das Produkt **338a** in hoher Reinheit. Nach säulenchromatographischer Reinigung konnte **338a** in 87% Ausbeute isoliert werden (Abbildung 176). Jedoch trat sowohl bei säulenchromatographischer Reinigung, als auch beim Entfernen von Lösemittelresten (Coevaprieren mit Chloroform) Zersetzung auf.

Abbildung 176. SUZUKI-Kupplung von **337a** mit Furan-3-ylboronsäure.

Im Weiteren wurde eine Tetrakis(triphenylphosphin)palladium-katalysierte STILLE-Kupplung sowohl mit Tributyl(vinyl)stannan (**366**) als auch Tributyl(ethinyl)stannan (**367**) durchgeführt. Die STILLE-Reaktion von **337e** mit Tributyl(vinyl)stannan (**366**) lieferte nach 17.5 h Reaktionszeit und säulenchromatographischer Reinigung das Produkt **338b** in 87% der theoretischen Ausbeute (Abbildung 177).

Abbildung 177. STILLE-Kupplung von **337e** mit Tributyl(vinyl)stannan (**366**).

Die Reaktion mit Tributyl(ethinyl)stannan lieferte nach 17 Stunden vollständigen Umsatz, jedoch konnte das gewünschte Produkt **338c** nicht isoliert werden (Abbildung 178).

Abbildung 178. STILLE-Kupplung von **337n** mit Tributyl(ethinyl)stannan (**367**).

Auf die Funktionalisierung der 2-Position wären noch weitere Transformationen möglich, z. B. durch weitere Halogenierung des BODIPY-Kerns und anschließende erneute Kreuzkupplungsreaktion (s. Abbildung 179).^{51,3} So ist der Aufbau vollständig und variabel substituierter BODIPY-Verbindungen sowie die Einführung zahlreicher funktioneller Gruppen möglich.

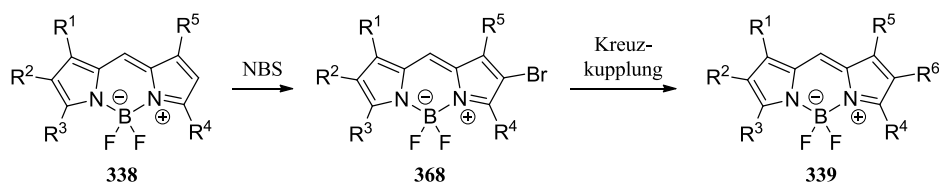


Abbildung 179. Mögliche weitere Funktionalisierungen am BODIPY-Gerüst.

Fluoreszenzeigenschaften der synthetisierten BODIPY-Farbstoffe

Im Folgenden wurden die Absorptions- und Emissionseigenschaften der synthetisierten BODIPY-Farbstoffe mittels UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie untersucht. Es wurden jeweils die Absorptions- und Emissionsmaxima, Extinktionskoeffizienten und STOKES-Shifts bestimmt. Die Ergebnisse der UV-Vis und Fluoreszenzmessungen sind in Tabelle 26 zusammengestellt.

Es wurden hierbei folgende Beobachtungen gemacht. Bis auf wenige Ausnahmen haben die BODIPY-Farbstoffe hohe molare Extinktionskoeffizienten von in der Regel $>30,000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$. Der Austausch von Phenyl- gegen 4-Fluorphenyl-, 2-Chlorphenyl-, 2,3-Dichlorphenyl- oder

4-Methoxyphenyl-Substituenten hat einen äußerst geringen Einfluss auf die Absorptions- und Emissionswellenlänge. Dahingegen führen Naphthalen-2-yl- und Indol-3-yl-Substituenten zu einer deutlichen, mehrere 3,4-Dimethoxyphenyl-Substituenten zu einer starken Rotverschiebung der Absorptions- und Emissionsmaxima. Die Einführung des Vinyl-Substituenten in 2-Position des BODIPY-Gerüsts führt ebenfalls zu einer Verschiebung zu größeren Wellenlängen, wohingegen 2-Brom- oder 2-(Furan-3-yl)-Substituenten am BODIPY-Gerüst zu geringeren Wellenlängen der Absorptions- und Emissionsmaxima führen.

Tabelle 26. UV-Vis- und Fluoreszenzdaten der synthetisierten BODIPY-Farbstoffe. Messung in Acetonitril. Verwendete Konzentrationen: c_1 für UV-Vis-Messungen, c_2 für Fluoreszenzmessungen.ⁱ

| Compound | $c_1/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | $\lambda_{\text{max abs}}/\text{nm}$ | $\varepsilon/\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ | $c_2/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | $\lambda_{\text{max emiss}}/\text{nm}$ | STOKES-Shift/nm |
|-------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|--|-----------------|
| 337a | 26 | 556 | 34,000 | 0.65 | 586 | 30 |
| 337b | 11 | 564 | 35,000 | 1.1 | 604 | 40 |
| 337c | 21 | 562 | 44,000 | 0.21 | 591.5 | 29.5 |
| 337d | 22 | 564 | 50,000 | 2.2 | 595 | 31 |
| 337e | 20 | 560 | 29,000 | 2.0 | 585 | 25 |
| 337f | 21 | 564 | 9,700 | 2.1 | 593.5 | 29.5 |
| 337g | 22 | 564 | 54,000 | 0.22 | 594 | 30 |
| 337h | 13 | 574 | 34,000 | 13 | 606.5 | 32.5 |
| 337i | 11 | 586 | 22,000 | 11 | 620 | 34 |
| 337j | 22 | 572 | 56,000 | 2.2 | 606 | 34 |
| 337k | 6.8 | 562 | 65,000 | 6.8 | 595 | 33 |
| 337l | 20 | 576 | 48,000 | 2.0 | 622 | 46 |
| 337m | 23 | 578 | 28,000 | 23 | 633.5 | 55.5 |
| 337n | 24 | 568 | 4,300 | 24 | 603 | 35 |
| 338a | 4.4 | 556 | 97,000 | 0.44 | 580 | 24 |
| 338b | 23 | 572 | 46,000 | 23 | 608.5 | 36.5 |
| 354a | 6.8 | 562 | 130,000 | 0.23 | 595 | 33 |
| 355a | 11 | 562 | 32,000 | 1.1 | 593 | 31 |
| 355b | 19 | 568 | 44,000 | 1.9 | 596 | 28 |

ⁱ Die starken Abweichungen der molaren Extinktionskoeffizienten in drei Fällen (**337f**, **337n** und **354a**) sind wahrscheinlich auf Wäagefehler beim Ansetzen der Stammlösungen zurückzuführen.

Zur Übersicht sind in Abbildung 180 exemplarisch die normalisierten Emissionskurven einiger ausgewählter BODIPY-Farbstoffe dargestellt.

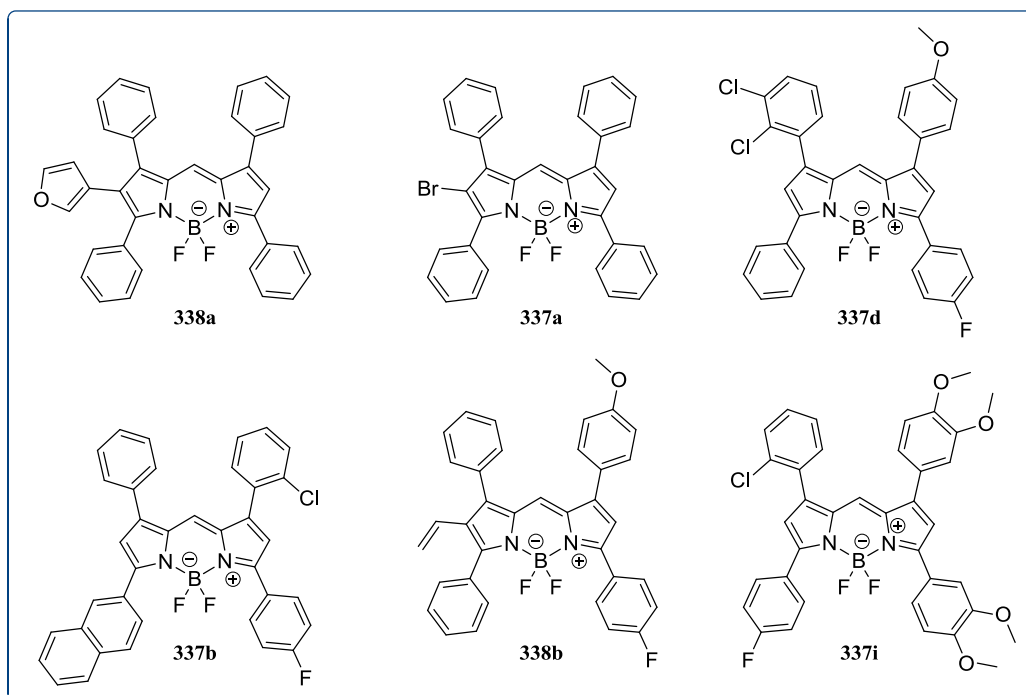
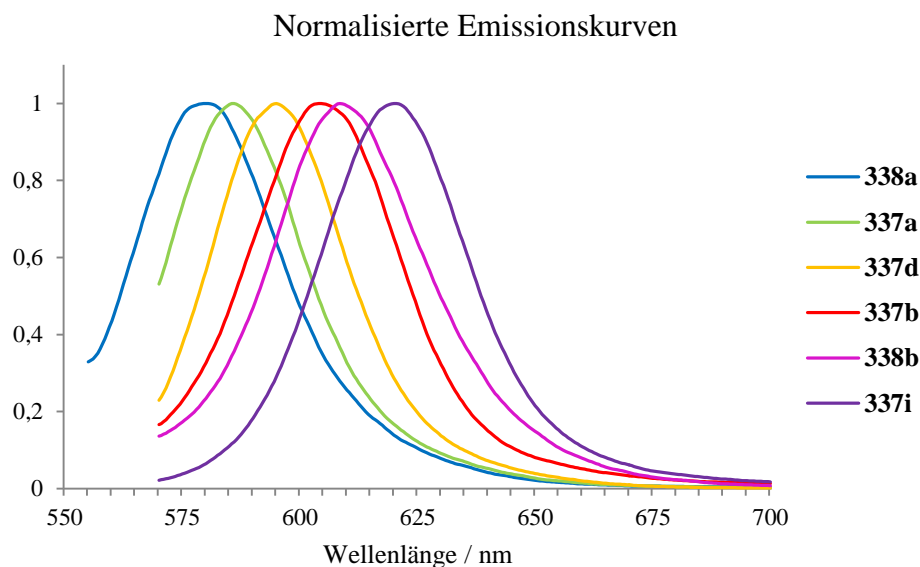


Abbildung 180. Normalisierte Emissionskurven ausgewählter BODIPY-Farbstoffe.

Abbildung 181 zeigt die Emissionsspektren aller dargestellten BODIPY-Farbstoffe. Es fällt auf, dass bei den Indol-substituierten BODIPY-Farbstoffen (**337l–n**) eine starke Fluoreszenzlöschung auftritt. Die Fluoreszenzlöschung in Indolen durch Lösemittel-Quenching und Excited State Proton Transfer sowie der starke Einfluss von Lösemittel und Temperatur sind bereits bekannt. Jedoch bezieht sich dies in der Regel auf die Fluoreszenz in wässrigen oder anderen protischen Lösemitteln.⁵⁴⁷⁻⁵⁴⁹ HIRAI entwickelte das BODIPY-Indol-Konjugat **369**, welches (in Acetonitril) in

der Anwesenheit von Fluoridionen eine starke Fluoreszenzlöschung zeigt und sich daher als Sensor für die selektive und sensitive Detektion von Fluoridionen eignet.⁵⁵⁰ Verantwortlich für die zur Fluoreszenzlöschung führenden Wechselwirkungen ist jeweils die N–H-Bindung des Indols.

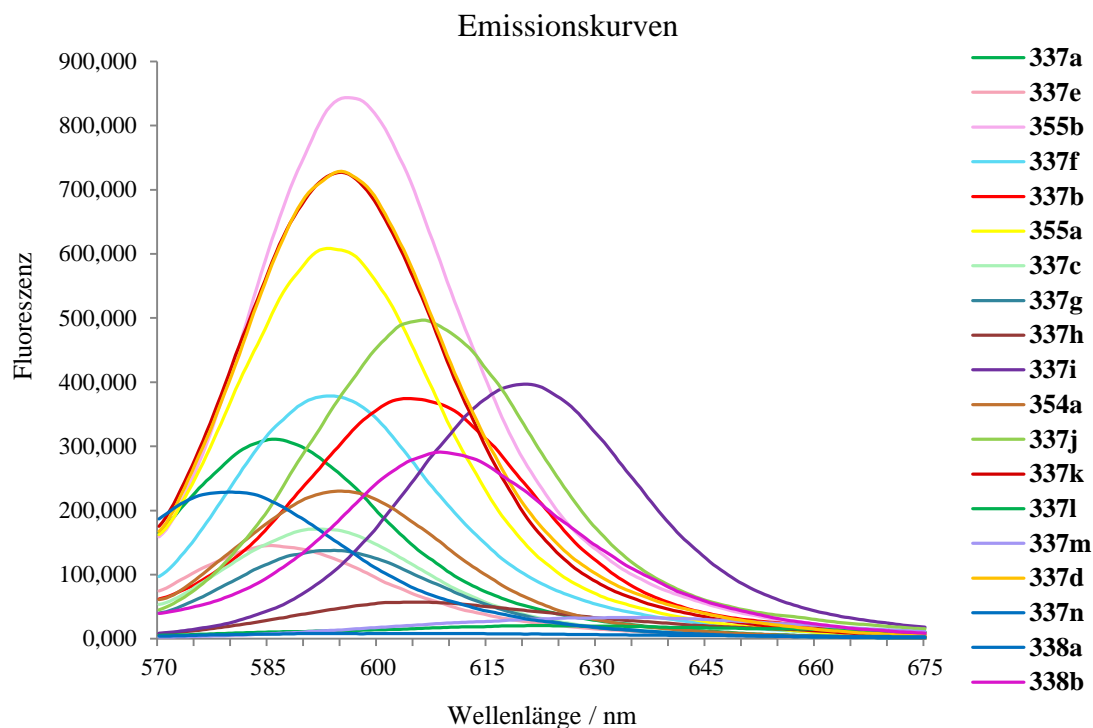


Abbildung 181. Emissionsspektren aller synthetisierten BODIPY-Farbstoffe.

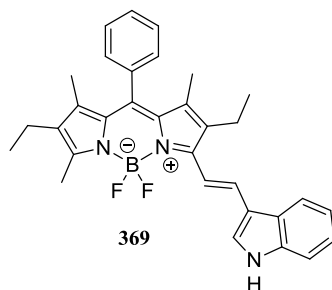


Abbildung 182. BODIPY-Indol-Konjugat **369** als selektiver und sensitiver Fluorid-Sensor.

Bei den halogenierten Derivaten hingegen ist, sowohl im Falle der 2-Brom-Substitution, als auch bei den Chlorphenyl- oder Fluorphenyl-Derivaten, keine relevante Fluoreszenzlöschung zu beobachten.

Insgesamt konnten zwanzig verschiedene, variabel substituierte BODIPY-Farbstoffe dargestellt werden, welche sich in ihren Absorptions- und Emissionseigenschaften zum Teil deutlich voneinander unterscheiden.

4.4 ZUSAMMENFASSUNG

Das in der Arbeitsgruppe OPATZ entwickelte Spektrum an Pyrrolsynthesen konnte erfolgreich erweitert sowie für die Synthese variabel und nicht-symmetrisch substituierter BODIPY-Farbstoffe eingesetzt werden (Abbildung 183). Dies gelang über die Umsetzung der 3,5-disubstituierten Pyrrol-2-carboxylate und Pyrrol-2-carbonitrile zu den entsprechenden Aldehyden und Ketonen.

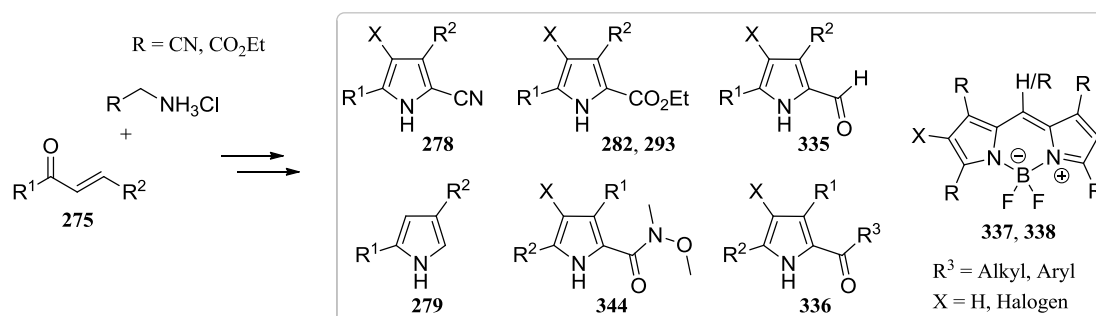


Abbildung 183. Synthese variabel und nicht-symmetrisch substituierter BODIPY-Farbstoffe.

Da die Pyrrol-2-carboxylate nicht direkt zu den Pyrrol-2-carbaldehyden **335** reduziert werden konnten, wurde der Umweg über die Weinreb-Amide **344** gewählt. Es wurden insgesamt gute bis sehr gute Ausbeuten erreicht und die Methode eignete sich speziell für die Synthese von 4-halogenierten Pyrrol-2-carbaldehyden.

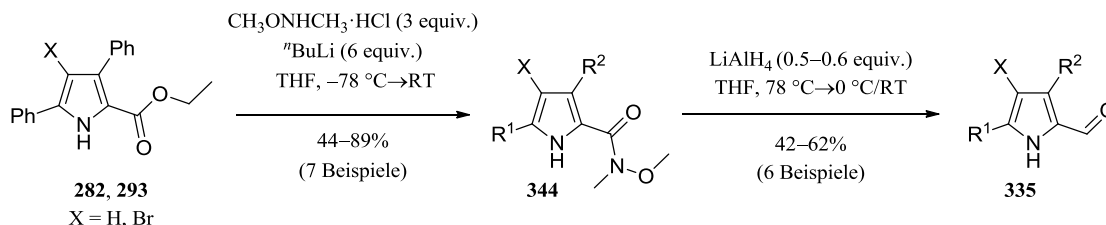


Abbildung 184. Synthese der Pyrrol-2-carbaldehyde **335** aus Pyrrol-2-carboxylaten **282** und **293**.

Die Pyrrol-2-carbaldehyde **335** konnten ebenfalls durch Reduktion der entsprechenden Nitrile **278** erhalten werden, wobei sich diese Prozedur nicht für die Synthese 4-halogenierter Derivate eignete. Durch die Reaktion mit GRIGNARD-Reagenzien konnten ebenfalls die entsprechenden Ketone **336** synthetisiert werden.

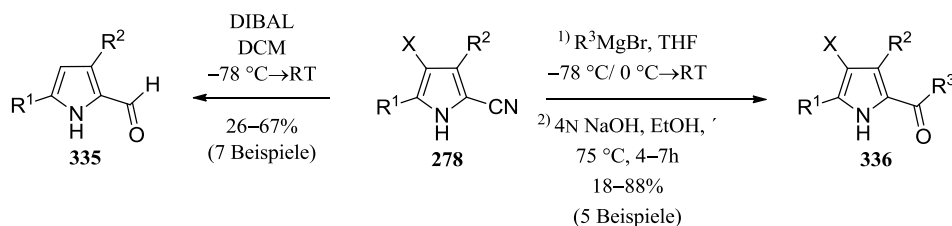


Abbildung 185. Synthese von Pyrrol-2-carbaldehyden **335** und Pyrrol-2-carboketonen **336** aus Pyrrol-2-carbonitrilen **278**.

Die Pyrrol-2-carbaldehyden konnten erfolgreich mit den 2,4-substituierten Pyrrolen kondensiert werden. Jedoch traten hierbei häufig Selektivitätsprobleme auf und es kam zur vermehrten Bildung der symmetrischen BODIPY-Verbindungen **354** und **355**, was in einigen Fällen die Isolierung der reinen BODIPYs verhinderte. Jedoch konnten in vielen Fällen die bei der Kondensation als Nebenprodukte entstandenen symmetrischen BODIPY-Verbindungen isoliert und charakterisiert werden.

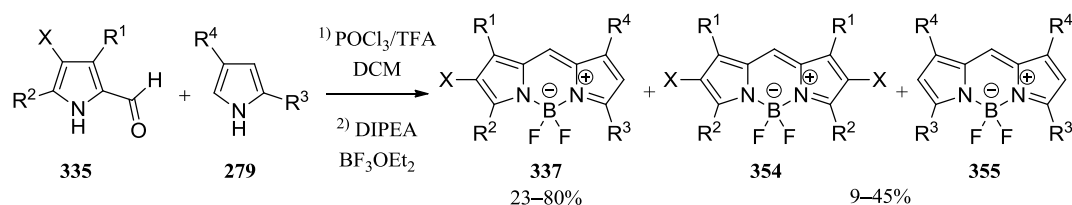


Abbildung 186. Synthese der unsymmetrischen BODIPY-Farbstoffe mit Bildung symmetrischer Nebenprodukte.

Die Kondensation der 2-Acylpyrrole **336c** gestaltete sich schwieriger. Hier wurde nur ein Beispiel synthetisiert. Auch hier kam es zur Bildung eines symmetrischen Nebenproduktes **355c**, welches sich nicht von der gewünschten BODIPY-Verbindung **337o** abtrennen ließ.

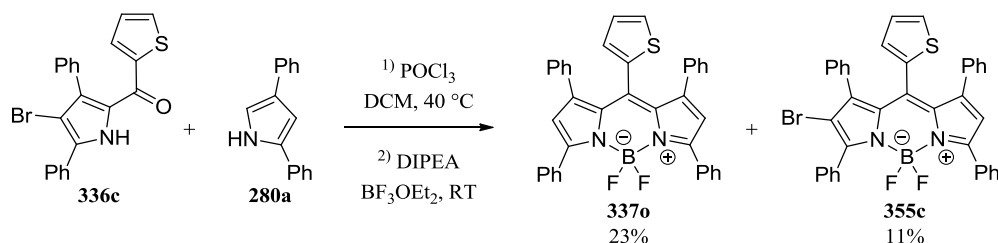


Abbildung 187. Synthese von *meso*-substituierten BODIPY-Farbstoffen aus Pyrrol-2-carbonylen **336**.

Im Weiteren konnten zwei Kreuzkupplungen (SUZUKI und STILLE) an halogenierten BODIPY-Gerüsten durchgeführt werden, um die erhaltenen BODIPY-Farbstoffe weiter zu funktionalisieren. Durch weitere Halogenierung und Kreuzkupplung könnten hier vollständig funktionalisierte BODIPY-Gerüste erhalten werden.

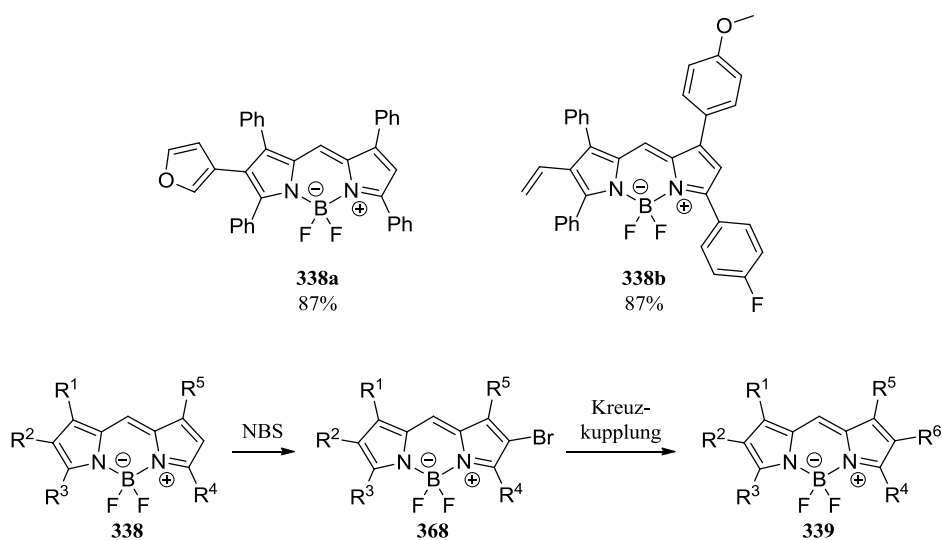


Abbildung 188. Kreuzkuppelungsprodukte und mögliche weitere Funktionalisierung von halogenierten BODIPY-Farbstoffen.

Insgesamt konnte eine modulare Methode zur Synthese von unsymmetrisch-substituierten BODIPY-Farbstoffen, ausgehend von einfach zugänglichen, teils kommerziell erhältlichen Startmaterialien, entwickelt werden. Mit dieser Methode konnten 19 verschiedene BODIPY-Farbstoffe synthetisiert und charakterisiert werden.

5. Experimenteller Teil

5.1 ALLGEMEINE METHODEN UND MESSGERÄTE

Lösungsmittel und Chemikalien

Zum Absolutieren der verwendeten Lösungsmittel wurde nach folgenden literaturbekannten Verfahren vorgegangen: Toluol, Diethylether und THF wurden über Natrium unter Zusatz von Benzophenon unter Argonatmosphäre bis zur Blaufärbung unter Rückfluss erhitzt und anschließend destilliert. Acetonitril, Dichlormethan, Triethylamin und Pyridin wurden über Calciumhydrid getrocknet und anschließend destilliert. Ethanol wurde über Natrium getrocknet, anschließend destilliert und über Molekularsieb 3 Å aufbewahrt. Alle weiteren Chemikalien wurden, falls nicht anders vermerkt, von kommerziellen Anbietern bezogen und ohne vorhergehende Reinigung eingesetzt. Alle Reaktionen in abs. Lösungsmitteln wurden unter Argonatmosphäre und in ausgeheizten Glasgeräten durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie

Für analytische Dünnschichtchromatographien wurden beschichtete Aluminiumplatten (Kieselgel 60 F₂₅₄) der Firma *Merck KGaA* verwendet. Die Laufmittelgemische sind in Volumenverhältnissen (v:v) angegeben.

Die Detektion erfolgte durch UV-Licht einer Wellenlänge von $\lambda = 254 \text{ nm}$ und $\lambda = 365 \text{ nm}$ und folgenden Anfärbereagenzien:

SEEBACH-Reagenz: Lösung von 2.5 g Molybdätophosphorsäure und 1 g Cer-(IV)-sulfat in 94 mL Wasser und 6 mL konz. Schwefelsäure.

EHRlich-Reagenz: Lösung von 1 g 4-(*N,N*-Dimethylamino)-benzaldehyd in 75 mL Methanol und 25 mL konz. Salzsäure.

2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reagenz: Lösung von 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 mL Ethanol, 8 mL Wasser und 5 mL konz. Schwefelsäure.

Ninhydrin-Reagenz: Lösung von 0.3 g Ninhydrin in 100 mL *n*-Butanol und 3 mL Essigsäure.

Nach Eintauchen der DC-Platten erfolgte die Entwicklung durch Wärmeeinwirkung.

Flash-Chromatographie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden nach dem Verfahren der Flashchromatographie durchgeführt. Es wurde Kieselgel für Flashchromatographie der Firma *Acros* (Partikelgröße 35–70 μm) verwendet. Die Laufmittelverhältnisse sind in Volumenverhältnissen (v:v) angegeben. Die Lösungsmittel Ethylacetat, Cyclohexan und Petrolether wurden vor Gebrauch destilliert.

NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen:

300 MHz ^1H NMR und 75.5 MHz ^{13}C NMR: *Bruker AC300* (300 MHz, 5 mm Dual- ^{13}C -Kopf, B-ACS 60 Probenwechsler).

400 MHz ^1H NMR, 376.3 MHz ^{19}F NMR, 100.6 MHz ^{13}C NMR, HSQC und HMBC: *Bruker Avance-II 400* (400 MHz, 5 mm BBFO-Kopf mit z-Gradient und ATM, SampleXPress 60 Probenwechsler).

400 MHz ^1H NMR, 376.3 MHz ^{19}F NMR, 100.6 MHz ^{13}C NMR, HSQC und HMBC: *Bruker Avance III HD 400* (400 MHz, 5 mm BBFO-SmartProbe mit z-Gradient und ATM, SampleXPress 60 Probenwechsler).

600 MHz ^1H NMR, 151 MHz ^{13}C NMR, HSQC und HMBC: *Bruker Avance III 600* (600 MHz, 5 mm TCI-CryoProbe mit z-Gradient und ATM, SampleXPress Lite 16 Probenwechsler).

Die chemischen Verschiebungen, angegeben in ppm, beziehen sich auf das Signal des jeweils verwendeten deuterierten Lösungsmittels relativ zu Tetramethylsilan als Standard:⁵⁵¹

CDCl_3 : ^1H : $\delta = 7.26$ (s) ^{13}C : $\delta = 77.16$ (t).

DMSO-d_6 : ^1H : $\delta = 2.50$ (quin.) ^{13}C : $\delta = 39.52$ (sept.).

Zur Auswertung der Daten wurde die NMR-Software *MestReNova* der Firma *Mestrelab Research* verwendet.

Massenspektrometrie

HPLC-MS- und ESI-MS-Analysen wurden an einer HPLC-Anlage der 1200er Serie der Firma *Agilent Technologies* mit einer binären Pumpe und einem Dioden-Array-Detektor gemessen, an die ein LC/MSD-Trap-Massenspektrometer der Firma *Bruker* gekoppelt ist. Zur Ionisation wurde eine Elektrospray-Ionenquelle eingesetzt.

Als Eluent wurden Mischungen von Wasser (mit 0.1% Ameisensäure) und Acetonitril mit einer Flussrate zwischen 0.5 mL/min und 1 mL/min verwendet. Es wurde eine *Ascentis Express C₁₈* Säule

von *Supelco* (2.7 µm Partikelgröße, 3 cm Säulenlänge, 2.1 mm Durchmesser) bei einer Temperatur von 40 °C verwendet.

FD Massenspektren wurden auf einem Gerät der Firma *Finnigan*, Modell MAT 95, bei einer Spannung von 5000 V und einem Temperaturgradienten zwischen 100 °C und 300 °C gemessen.

Hochaufgelöste ESI-Massenspektren (ESI-HRMS) wurden auf einem *Waters QToF-Ultima 3*-Instrument mit Lockspray-Interface bei einer Kapillarspannung von 2900 V und einer Temperatur von 100 °C aufgenommen. Die Proben wurden in Acetonitril gelöst (0.01–0.1 mg/mL). Als externer Standard wurde für kleine Massen ($m/z = 160\text{--}380$) ein Trialkylamin-Standard verwendet, für größere Massen eine Mischung aus NaI und CsI.

Schmelzpunkte

Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte an einem Schmelzpunktmessgerät KSP1N der Firma *A. Krüss Optronic*.

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden an einem FT-IR Spektrometer der Serie TENSOR 27 der Firma *Bruker* mit eingebauter Diamant-ATR-Einheit aufgenommen.

Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden mit einem CHN-O-Rapid Instrument der Firma *Heraeus* bestimmt.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie

Die Substanzen wurden in den angegebenen Konzentrationen in Acetonitril (Optima LC/MS Grade) gelöst. Die UV-Vis-Spektren wurden mit einem LAMBDA 16-Spektrometer der Firma *PerkinElmer* aufgenommen. Gemessen wurde in einer 10 mm Küvette, in Schritten von 2 nm und mit einer Spaltbreite von ebenfalls 2 nm. Die Fluoreszenzspektren wurden mit einem LS 50B Spektrometer der Firma *PerkinElmer* aufgenommen. Gemessen wurde in einer 10 mm Küvette, in 0.5 nm-Schritten und mit einer Spaltbreite von 5 nm. Zur Auswertung der Daten wurde *Microsoft Office Excel 2010* verwendet.

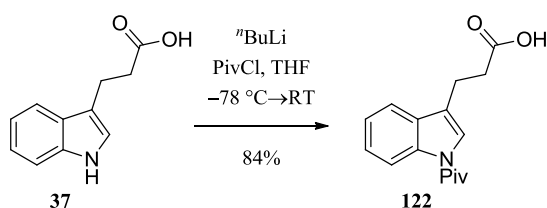
Mikrowellenunterstützte Reaktionen

Die jeweiligen Versuche wurden in einer Discovery-Mikrowelle der Firma *CEM* durchgeführt. Es wurden spezielle Mikrowellengefäße der Firma *CEM* verwendet (15 mL Volumen, Außendurchmesser 1.5 cm und 9 cm Länge), die mit druckbeständigen Septen verschlossen wurden. Die Kontrolle der Temperatur und des Drucks erfolgte vom Gerät durch externe Infrarot-Messung am Gefäßboden bzw. durch einen Piezo-Drucksensor am abgedichteten Druckbehälter. Temperatur, Leistung und Bestrahlungszeit sind bei den jeweiligen Versuchen mit angegeben.

5.2 SYNTHESEVORSCHRIFTEN ZU TEIL 2

5.2.1 Synthesevorschriften zu Kapitel 2.3.1

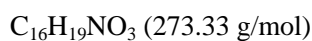
3-(1-Pivaloyl-1*H*-indol-3-yl)propionsäure (**122**)



Nach einer Synthesevorschrift von TERANISHI *et al.*^{115,116} wird Indolylpropionsäure (**37**, 9.23 g, 48.8 mmol) unter Argonatmosphäre vorgelegt und in abs. THF (250 mL) gelöst. Die Lösung wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und $n\text{-BuLi}$ (2.2M in Cyclohexan, 45 mL, 99 mmol, 2.0 equiv.) zutropft. Nach 30 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird Pivaloylchlorid (6.1 mL, 50 mmol, 1.0 equiv.) zutropft und 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird das Kältebad entfernt, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 12 h gerührt. Der Ansatz wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung (500 mL) gequench und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedunstet. Als Rohprodukt wird ein gelblich-braunes Öl in quant. Ausbeute erhalten, welches ohne Aufreinigung weiter umgesetzt werden kann.

Durch Lösen in Petrolether und anschließende Zugabe von Wasser kann 3-(1-Pivaloyl-1*H*-indol-3-yl)propionsäure (**122**) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 11.17 g (40.87 mmol, 84%), farbloser Feststoff.

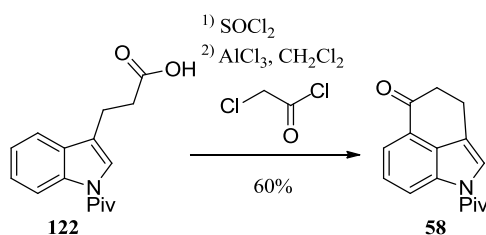


R_f = 0.13 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

Smp 123–124 °C (Lit.^{115,116} 126–127 °C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.54–8.50 (m, 1H, *H*-7), 7.57 (s, 1H, *H*-2), 7.53–7.49 (m, 1H, *H*-4), 7.37 (ddd, $J = 8.2, 7.7, 1.3$ Hz, 1H, *H*-6), 7.29 (*pseudo*-td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, *H*-5), 3.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 2.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

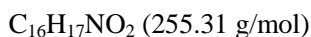
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{115,116}

1-Pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on (58)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von TERANISHI *et al.*^{115,116} wird 3-(1-Pivaloyl-1*H*-indol-3-yl)propionsäure (**122**, 20.6 g, 75.4 mmol) in frisch destilliertem Thionylchlorid (27.5 mL, 382 mmol, 5.1 equiv.) gelöst, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum entfernt.

Aluminiumchlorid (40.36 g, 303.7 mmol, 4.0 equiv.) wird in abs. Dichlormethan (300 mL) suspendiert und frisch destilliertes Chloroacetylchlorid (24.0 mL, 0.302 mmol, 4.0 equiv.) zuge tropft. Die entstehende gelbe Lösung wird auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und 45 Minuten gerührt. Das Säurechlorid wird in abs. Dichlormethan (200 mL) aufgenommen und der Lösung von Aluminiumchlorid und Chloroacetylchlorid bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ innerhalb von 50 Minuten zuge tropft. Die Reaktion wird über Nacht gerührt (14 h) und auf Eis (ca. 500 g) gegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Cyclohexan/EtOAc, 9:1) und nach Bedarf aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 11.5 g (45.0 mmol, 60%), farbloser bis gelber, kristalliner Feststoff.

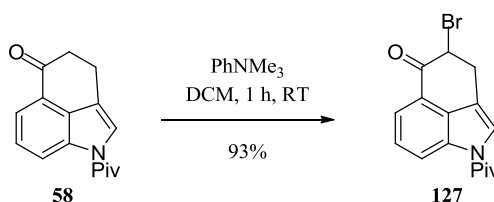


$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/EtOAc, 4:1 + 1% TEA).

Smp 166–167 $^\circ\text{C}$ (Lit.^{115,116} 168–169 $^\circ\text{C}$).

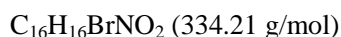
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.55 (dd, $J = 8.2, 0.6$ Hz, 1H, *H*-8), 7.74 (dd, $J = 7.5, 0.6$ Hz, 1H, *H*-6), 7.60 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H, *H*-2), 7.44 (*pseudo-t*, $J = 7.8$ Hz, 1H, *H*-7), 3.23 (td, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 2H, *H*-3), 2.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, *H*-4), 1.54 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{115,116}

4-Brom-1-pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-on (127)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von OKIDE¹⁴⁰ wird 1-Pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-on (**58**, 280 mg, 1.10 mmol, 1 equiv.) unter Argonatmosphäre in abs. Dichlormethan (5 mL) gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Phenyltrimethylammonium Tribromid (434 mg, 1.15 mmol, 1.05 equiv.) wird im Argongegenstrom zugefügt und 1 h bei 0 °C, dann 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird eingengt und als Rohprodukt ein gelb-bräunlicher Feststoff erhalten, welcher über Kieselgel filtriert wird (Cyclohexan/EtOAc 4:1 + 1 % TEA). Nach Einengen des Filtrats wird das Produkt als bräunlicher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 323 mg (0.966 mmol, 93%), gelbbrauner Feststoff.



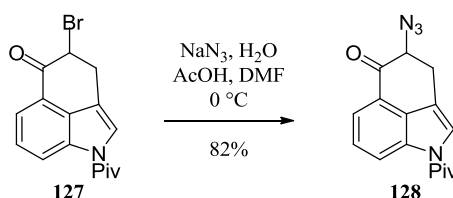
$R_f = 0.56$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

Smp 145–146 °C (Lit.⁵⁵² 148–149 °C).

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.60 (dd, $J = 8.2, 0.7$ Hz, 1H, $H-8$), 7.83 (dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1H, $H-6$), 7.72 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $H-2$), 7.50 (*pseudo-t*, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-7$), 4.87 (dd, $J = 4.6, 3.4$ Hz, 1H, $H-4$), 3.85 (ddd, $J = 17.6, 4.6, 1.8$ Hz, 1H, $H-3_A$), 3.60 (ddd, $J = 17.6, 3.4, 0.7$ Hz, 1H, $H-3_B$), 1.54 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 189.3 (C_{q5}), 177.0 (C=OC(CH₃)₃), 135.5 (C_{q8a}), 131.8 (C_{q8b}), 126.7 (C7), 123.5 (C8), 123.1 (C2), 122.7 (C_{q5a}), 121.6 (C6), 112.8 (C_{q2a}), 49.0 (C4), 41.1 (C(CH₃)₃), 31.3 (3C, C(CH₃)₃), 28.6 (C3).

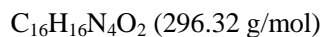
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁵²

4-Azido-1-pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-on (128)

Nach einer Synthesevorschrift von MOLDAVI *et al.*⁵⁵² wird 4-Brom-1-pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[cd]indol-5(1H)-on (**127**, 270 mg, 0.81 mmol, 1 equiv.) in DMF (4 mL) gelöst, Essigsäure (160 µL) zugegeben und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. In Wasser (1 mL) gelöstes Natriumazid

(163 mg, 2.50 mmol, 3.1 equiv.) wird zugetropft und 5 Minuten bei 0 °C gerührt. Der entstandene gelbe Niederschlag wird durch Zugabe von Wasser (1.6 mL) vollständig gefällt und abgesaugt. Es wird mit Wasser (2.5 mL), sowie einem eisgekühltem Gemisch aus Wasser (1.2 mL) und Ethanol (0.4 mL) gewaschen und anschließend im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 196 mg (0.661 mmol, 82%), gelber Feststoff.



$R_f = 0.70$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:2).

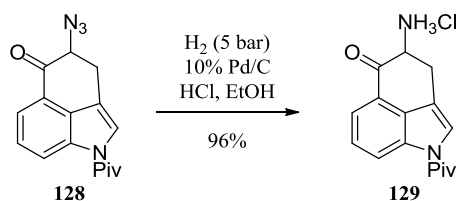
Smp 136–137 °C (Lit.⁵⁵² 135–137 °C).

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $H-8$), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $H-6$), 7.66 (s_{br}, 1H, $H-2$), 7.49 (*pseudo-t*, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-7$), 4.50 (dd, $J = 10.6, 6.7$ Hz, 1H, $H-4$), 3.47 (dd, $J = 16.0, 6.7$ Hz, 1H, $H-3_A$), 3.17 (ddd, $J = 16.0, 10.6, 1.8$ Hz, 1H, $H-3_B$), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 192.5 (C_q5), 177.2 (C=OC(CH₃)₃), 135.7 (C_q8a), 132.7 (C_q8b), 126.9 (C7), 124.0 (C_q5a), 123.7 (C8), 122.5 (C2), 120.9 (C6), 113.4 (C_q2a), 64.3 (C4), 41.2 (C(CH₃)₃), 28.7 (3C, C(CH₃)₃), 27.5 (C3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁵²

4-Amino-1-pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on Hydrochlorid (**129**)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von MOLDVAI *et al.* werden 4-Azido-1-pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on (**128**, 132 mg, 0.451 mmol, 1 equiv.) und 10% Pd/C (29 mg) mit Ethanol (4.5 mL) und konz. HCl (160 µL) versetzt und 2.25 h bei 5 bar H₂-Druck und Raumtemperatur hydriert. Der entstandene weiße Feststoff und das Pd/C werden abgesaugt und mit heißem Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird eingengt und das Produkt als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Aufgrund der Instabilität des Produktes wird das erhaltene Rohprodukt ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 131 mg (0.43 mmol, 96%), farbloser bis grauer kristalliner Feststoff.



Smp 169–173 °C (Lit.⁵⁵² 171–174 °C).

$^1\text{H NMR}$, COSY (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + 10\% \text{ DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 9.08 (s, 3H, NH_3^+), 8.43 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, $H-8$), 7.61 (s, 1H, $H-2$), 7.52 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, $H-6$), 7.28 (*pseudo-t*, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H, $H-7$), 4.40 (dd, $J = 11.7, 7.5 \text{ Hz}$, 1H, $H-4$), 3.95 (dd, $J = 14.9, 7.5 \text{ Hz}$, 1H, $H-3_A$), 3.49 (dd, $J = 14.9, 11.7 \text{ Hz}$, 1H, $H-3_B$), 1.39 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$).

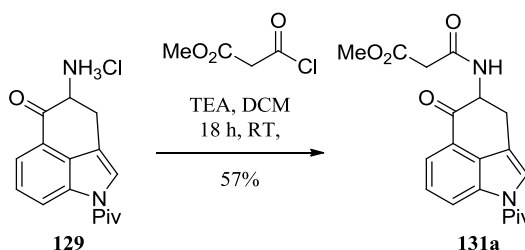
$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{CDCl}_3 + 10\% \text{ DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 190.6 (C_{q5}), 176.5 ($C=\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 134.9 (C_{q8a}), 132.3 (C_{q8b}), 125.9 ($C7$), 123.2 (C_{q5a}), 122.8 ($C8$), 122.4 ($C2$), 119.7 ($C6$), 112.0 (C_{q2a}), 54.6 ($C4$), 40.5 ($C(\text{CH}_3)_3$), 27.9 ($3C, C(\text{CH}_3)_3$), 25.2 ($C3$).

ESI-MS 271.0 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 271.1447, gef. 271.1456.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁵²

Methyl-3-[[1-(2,2-dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]amino]-3-oxopropanoat (131a)



Das Aminoketon **129** (65 mg, 0.21 mmol) wird unter Argon vorgelegt und mit abs. Dichlormethan (0.5 mL) versetzt. Triethylamin (30 μL) wird zugefügt und Methylmalonylchlorid (30 μL , 0.28 mmol, 1.3 equiv.) langsam zugetropft. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, ges. Ammoniumchlorid-Lösung und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 4:1 \rightarrow 2:1) liefert das Produkt.

Ausbeute: 44.5 mg (0.120 mmol, 57%), gelbes Öl.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (370.40 g/mol)

$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3307, 2956, 2925, 2854, 1736, 1695, 1506, 1325, 1193, 1151, 1020, 762.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.56 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H, $H-8'$), 8.09 (d_{br} , $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H, NH), 7.73 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H, $H-6'$), 7.62 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H, $H-2'$), 7.46 (*pseudo-t*, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, $H-7'$), 4.92 (ddd, $J = 12.4, 6.9, 5.4 \text{ Hz}$, 1H, $H-4'$), 3.97 (dd, $J = 15.3, 6.9 \text{ Hz}$, 1H, $H-3_A'$), 3.81 (s,

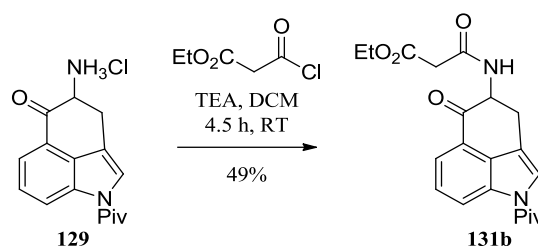
^1H NMR, CO_2CH_3 , 3.46 (s, 2H, $H-2$), 2.95 (ddd, $J = 15.3, 12.4, 2.0$ Hz, 1H, $H-3_{\text{B}}'$), 1.53 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 193.9 (C_q5'), 177.2 ($\text{C}=\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 169.4 (C_q3), 165.4 (C_q1), 135.6 (C_q8a'), 132.7 (C_q8b'), 126.6 ($\text{C}7'$), 124.7 (C_q5a'), 123.6 ($\text{C}8'$), 122.3 ($\text{C}2'$), 120.3 ($\text{C}6'$), 114.2 (C_q2a'), 56.3 ($\text{C}4'$), 52.7 (CO_2CH_3), 41.6 ($\text{C}2$), 41.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 ($\text{C}3'$).

ESI-MS 371.4 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 393.3 (67) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{Na}]^+$ 393.1426, gef. 393.1422.

Ethyl-3-[[1-(2,2-dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]-indol-4-yl]amino]-3-oxopropanoat (**131b**)



Das Aminoketon **129** (100 mg, 0.326 mmol) wird unter Argon vorgelegt und mit abs. Dichlormethan (0.7 mL) versetzt. Triethylamin (80 μL) wird zugefügt und Ethylmalonylchlorid (90%, 140 μL , 0.98 mmol, 3.0 equiv.) langsam zugetropft. Nach 4.5 h Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz mit Dichlormethan verdünnt und mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, ges. Ammoniumchlorid-Lösung und anschließend mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 4:1 \rightarrow 3:1) liefert das Produkt **131b**.

Ausbeute: 61 mg (0.16 mmol, 49%), gelbes Öl.

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (384.42 g/mol)

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3346, 2980, 1738, 1693, 1672, 1530, 1445, 1404, 1325, 1266, 1192, 1149, 1019.

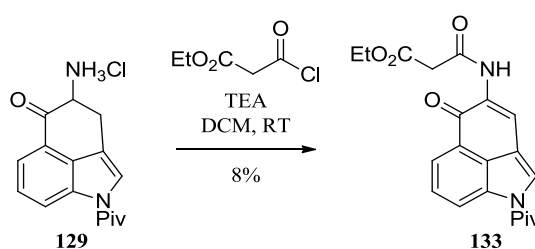
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $H-8'$), 8.13 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, NH), 7.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2'$), 7.45 (*pseudo-t*, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-7'$), 4.91 (ddd, $J = 12.4, 6.9, 5.5$ Hz, 1H, $H-4'$), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.96 (dd, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 1H, $H-3_{\text{A}}'$), 3.44 (s, 2H, $H-2$), 2.94 (ddd, $J = 15.5, 12.4, 2.0$ Hz, 1H, $H-3_{\text{B}}'$), 1.52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 193.9 (C_q5'), 177.2 (C=OC(CH₃)₃), 168.9 (C_q3), 165.6 (C_q1), 135.6 (C_q8a'), 132.7 (C_q8b'), 126.5 (C7'), 124.7 (C_q5'), 123.5 (C8'), 122.3 (C2'), 120.2 (C6'), 114.2 (C_q2a'), 61.8 (CH₂CH₃), 56.3 (C4'), 41.9 (C2), 41.1 (C(CH₃)₃), 28.7 (C(CH₃)₃), 27.7 (C3'), 14.2 (CH₂CH₃).

ESI-MS 407.3 (100) [M+ Na]⁺, 385.4 (92) [M+ H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₁H₂₄N₂O₅ + H]⁺ 385.1763, gef. 385.1758.

Ethyl-3-[[1-(2,2-dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[cd]-indol-4-yl]amino]-3-oxopropanoat (133)



Die oxidierte Spezies **133** wird als Nebenprodukt der Reaktion von Aminoketon **129** (100 mg, 0.326 mmol) mit Ethylmalonylchlorid (90%, 140 µL, 0.98 mmol, 3.0 equiv.) erhalten.

Ausbeute: 10 mg (26 µmol, 8.0%), gelbes Öl.

C₂₁H₂₂N₂O₅ (382.41 g/mol)

R_f = 0.48 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2925, 1735, 1695, 1636, 1510, 1458, 1327, 1199, 1156, 1121, 941, 764.

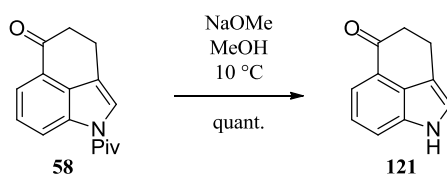
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.95 (s, 1H, NH), 8.73 (s, 1H, H-3'), 8.60 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H, H-8'), 8.15 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H, H-6'), 8.10 (s, 1H, H-2'), 7.62 (pseudo-t, J = 7.9 Hz, 1H, H-7'), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.55 (s, 2H, H-2), 1.57 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 178.7 (C_q5'), 177.2 (C=OC(CH₃)₃), 168.4 (C_q3), 164.1 (C_q1), 136.0 (C_q8a'), 135.0 (C_q4'), 127.9 (C2'), 127.6 (C7'), 127.3 (C_q8b'), 124.1 (C_q5a'), 123.6 (2C, C6'/8'), 114.9 (C_q2a'), 114.5 (C3'), 62.1 (CH₂CH₃), 43.4 (C2), 41.4 (C(CH₃)₃), 28.6 (C(CH₃)₃), 14.3 (CH₂CH₃).

ESI-MS 405.2 (100) [M+ Na]⁺, 383.3 (87) [M+ H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₁H₂₂N₂O₅ + Na]⁺ 405.1426, gef. 405.1419.

3,4-Dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on (UHLE's Keton, 121)



Nach einer Synthesevorschrift von TERANISHI *et al.*¹¹⁶ wird 1-Pivaloyl-3,4-dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on (**58**, 100 mg, 0.39 mmol) in Methanol (3 mL) suspendiert und auf 10 °C gekühlt. Natriummethanolat-Lösung (0.1M in Methanol, 0.4 mL, 40 µmol, 0.1 equiv.) wird zugetropft. Nach 10 Minuten Rühren bei 10 °C ist kein Feststoff mehr vorhanden und der Ansatz wird auf Wasser (10 mL) und Ethylacetat (10 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Ethylacetat (je 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Als Rohprodukt wird ein gelber Feststoff erhalten, welcher ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.

Ausbeute: 66 mg (0.39 mmol, quant) (Lit.¹¹⁶ 95%), gelber Feststoff.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$ (171.20 g/mol)

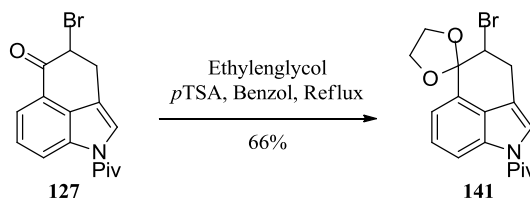
$R_f = 0.41$ (Cylohexan/EtOAc, 1:1).

Smp 162–163 °C (Lit.¹¹⁶ 165–166 °C).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.47 (s_{br}, 1H, NH), 7.61 (dd, $J = 7.4, 0.6$ Hz, 1H, H-6), 7.55 (dd, $J = 8.1, 0.6$ Hz, 1H, H-8), 7.28 (pseudo-t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-7), 7.12–7.05 (m_c, 1H, H-2), 3.26 (td, $J = 7.1, 0.9$ Hz, 2H, H-3), 2.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁶

1-(4-Brom-3,4-dihydro-1*H*-spiro[benzo[*cd*]indol-5,2'-[1,3]dioxolan]-1-yl)-2,2-dimethylpropan-1-on (**141**)ⁱ

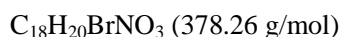


Nach einer Vorschrift von MOLDAI *et al.*¹¹⁷ wird **127** (900 mg, 2.69 mmol) mit Ethylenglycol (1.95, 34.9 mmol, 13 equiv.) und *p*-TSA (81 mg, 0.47 mmol, 0.17 equiv.) in Benzol (25 mL) gelöst. Der Ansatz wird 5 h unter Wasserabscheidung refluxiert. Nach Abkühlen wird die Reaktionslösung auf eine Mischung aus Ethylacetat (75 mL), 25%-Ammoniumhydroxidlösung (3.3 mL) und Eis

ⁱ Diese Verbindung wurde von Kevin SCHWICKERT im Rahmen seines Forschungsmoduls hergestellt.

(45 g) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Wasser getrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1 + 2% TEA).

Ausbeute: 672 mg (1.78 mmol, 66%), beiger Feststoff.



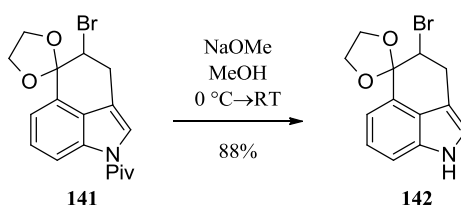
$R_f = 0.31$ (Cyclohexan/EtOAc, 4:1).

Smp 148–150 °C (Lit.¹¹⁷ 153–155 °C).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.33 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, $H-8$), 7.51 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H, $H-2$), 7.43–7.34 (m, 1H, $H-7$), 7.33 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, $H-6$), 4.61 (dd, $J = 6.7, 4.2$ Hz, 1H, $H-4$), 4.33–4.24 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.69 (dd, $J = 16.2, 4.2$ Hz, 1H, $H-3_A$), 3.47 (dd, $J = 16.2, 6.7$ Hz, 1H, $H-3_B$), 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

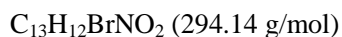
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁷

4-Brom-3,4-dihydro-1*H*-spiro[benzo[*cd*]indol-5,2'-[1,3]dioxolan] (142)



Das Acetal **141** (102 mg, 0.270 mmol) wird in Methanol (2 mL) suspendiert, auf 0 °C gekühlt und mit Natriummethanolat (1M in Methanol, 0.27 mL, 0.27 mmol, 0.1 equiv.) versetzt. Nach 45 Minuten bei 0 °C wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit Dichlormethan verdünnt und Wasser zugefügt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 70 mg (0.24 mmol, 88%), beiger Feststoff.



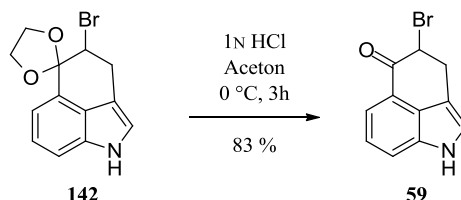
$R_f = 0.68$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

Smp 117–119 °C (Lit.¹¹⁷ 120–122 °C).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.04 (s_{br} , 1H, NH), 7.36 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H, $H-8$), 7.25 (dd, $J = 7.9, 7.1$ Hz, 1H, $H-7$), 7.20 (dd, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H, $H-6$), 7.01 (s_{br} , 1H, $H-2$), 4.69 (dd, $J = 6.9, 4.1$ Hz, 1H, $H-4$), 4.36–4.29 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.75 (dd, $J = 16.2, 4.1$ Hz, 1H, $H-3_A$), 3.55 (dd, $J = 16.2, 6.9$ Hz, 1H, $H-3_B$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁷

4-Brom-3,4-dihydrobenzo[*cd*]indol-5(1*H*)-on (**59**)



Nach einer Vorschrift von MOLDVAI *et al.*¹¹⁷ wird das Acetal **142** (70 mg, 0.24 mmol) in Aceton (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 1N Salzsäure (0.35 mL) versetzt. Innerhalb von 3 h wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend mit Wasser und Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 58 mg (0.23 mmol, 83%), brauner Feststoff.

$C_{11}H_8BrNO$ (250.09 g/mol)

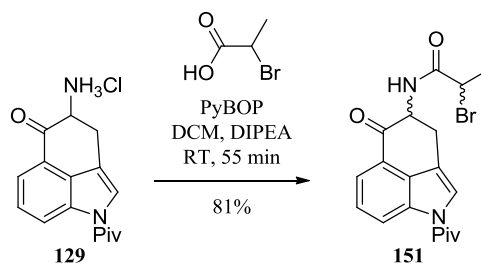
$R_f = 0.55$ (Cylohexan/EtOAc, 1:1).

Smp 115–116 °C (Lit.¹¹⁷ 119–122 °C).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.24 (s_{br}, 1H, NH), 7.73 (dd, $J = 7.4, 0.6$ Hz, 1H, H-6), 7.62 (dd, $J = 8.1, 0.6$ Hz, 1H, H-8), 7.36 (pseudo-t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-7), 7.21 (s_{br}, 1H, H-2), 4.90 (dd, $J = 4.6, 3.5$ Hz, 1H, H-4), 3.90 (ddd, $J = 17.3, 4.6, 1.5$ Hz, 1H, H-3_A), 3.64 (ddd, $J = 17.3, 3.5, 0.6$ Hz, 1H, H-3_B).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹⁷

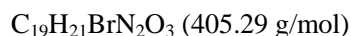
2-Brom-*N*-[1-(2,2-dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]propanamid (**151**)



Nach einer Modifikation der Vorschrift von HIROSE *et al.*⁵⁵³ wird das Aminoketon **129** (42 mg, 0.14 mmol) mit PyBOP (214 mg, 0.40 mmol, 2.9 equiv.) unter Argon vorgelegt und mit abs. Dichlormethan (1.5 mL) versetzt. Diisopropylethylamin (140 μ L, 0.80 mmol, 5.7 equiv.) und 2-Brompropionsäure (45 μ L, 0.48 mmol, 3.5 equiv.) werden nacheinander zugetropft. Es findet eine Gasentwicklung statt und nach 55 Minuten zeigt die DC vollständigen Umsatz. Die Reaktion wird

mit ges. Ammoniumchloridlösung (1.5 mL) gequench und zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Die säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 4:1) liefert das Produkt.

Ausbeute: 45 mg (0.11 mmol, 81%), gelbliches Öl.



$R_f = 0.35/0.42$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3316, 2977, 2934, 1695, 1607, 1513, 1445, 1404, 1325, 1192, 1150, 1060, 1016.

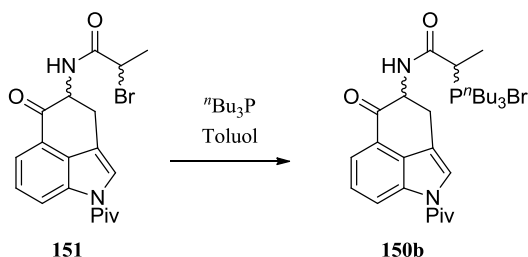
^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $H-8'$), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2'$), 7.55 (*pseudo*-dd, $J = 31.2, 5.3$ Hz, 1H, NH), 7.46 (*pseudo*-t, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-7'$), 4.85 (dd-*pseudo*-t, $J = 12.4, 7.0, 5.3$ Hz, 1H, $H-4'$), 4.51 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, $H-2$), 3.98 (dd-*pseudo*-d, $J = 15.1, 7.0, 3.1$ Hz, 1H, $H-3_A'$), 2.93 (dd-*pseudo*-t, $J = 15.1, 12.4, 2.0$ Hz, 1H, $H-3_B'$), 1.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, $H-3$), 1.53 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 193.7/193.8 ($\text{C}_{q5'}$), 177.2 ($\text{C}=\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 169.9/169.8 (C_{q1}), 135.6 ($\text{C}_{q8a'}$), 132.7 ($\text{C}_{q8b'}$), 126.6 ($\text{C}7'$), 124.5 ($\text{C}_{q5a'}$), 123.7 ($\text{C}8'$), 122.4 ($\text{C}2'$), 120.3 ($\text{C}6'$), 114.0 ($\text{C}_{q2a'}$), 56.5/56.4 ($\text{C}4'$), 44.5/44.4 ($\text{C}2$), 41.2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 28.7 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 27.6/27.4 ($\text{C}3'$), 23.1/23.0 ($\text{C}3$).

ESI-MS 429.0 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 427.5 (86) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 407.7 (39) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ 427.0633, gef. 427.0645.

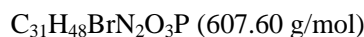
Tri-*n*-butyl{1-oxo-1-[(1-(2,2-dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl)amino]propan-2-yl}phosphoniumbromid (150b)



In einem Schlenkkolben wird **151** (18 mg, 44 μmol) vorgelegt, in abs. Toluol (0.3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tri-*n*-butylphosphin (15 μL , 60 μmol , 1.4 equiv.) wird zugetropft und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt. Da die DC auch nach 45 h bei Raumtemperatur noch geringe Mengen Startmaterial zeigte, wurde weiteres Tri-*n*-butylphosphin (15 μL , 60 μmol , 1.4 equiv.) zugefügt und weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion

wird eingeeignet und der erhaltene Rückstand zweimal aus Pentan umkristallisiert, wonach noch geringe Mengen an aliphatischen Verunreinigungen vorhanden waren.

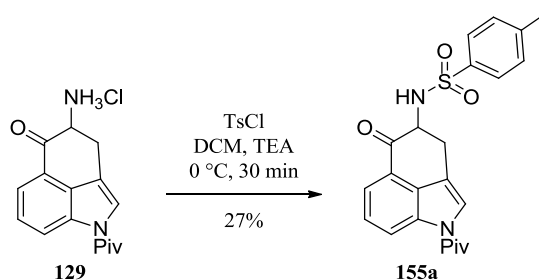
Ausbeute: 18 mg (30 μmol , 67%), beiger Feststoff.



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.6H, NH), 9.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.4H, NH), 8.53 (d-*pseudo*-d, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H, $H-8'$), 7.69 (*pseudo*-dd, $J = 12.3, 7.5$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.63–7.56 (m, 1H, $H-2'$), 7.42 (*pseudo*-t, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-7'$), 5.00 (d-*pseudo*-t, $J = 13.1, 7.3$ Hz, 0.6H, $H-4'$), 4.90 (*pseudo*-dq, $J = 14.1, 6.9$ Hz, 1H, $H-2$), 4.61 (d-*pseudo*-t, $J = 12.4, 7.1$ Hz, 0.4H, $H-4'$), 3.81–3.65 (m, 1H, $H-3_A'$), 3.49 (*pseudo*-ddd, $J = 27.3, 16.0, 7.2$ Hz, 1H, $H-3_B'$), 2.62–2.33 (m, 6H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.82–1.53 (m, 21H, $\text{CH}_3, 9 \times \text{CH}_2$), 1.00 (*t-pseudo*-d, $J = 7.2, 3.0$ Hz, 9H, $3 \times \text{CH}_3$).

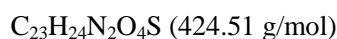
Da die Verbindung zügig weiter umgesetzt wurde, ist hier außer dem $^1\text{H NMR}$ keine weitere Analytik durchgeführt worden.

4-Methyl-*N*-[1-(2,2-dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]phenyl-1-sulfonamid (155a)



Das Aminoketon **129** (256 mg, 0.834 mmol) wird unter Argon vorgelegt und mit abs. Dichlormethan (5 mL) und Triethylamin (0.37 mL) versetzt. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und Tosylchlorid (168 mg, 0.881 mmol, 1.06 equiv.) im Argongegenstrom zugefügt. Nach 30 minütigem Rühren bei 0 °C wird die Reaktion mit 1N Salzsäure gequencht und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeignet um 337 mg Rohprodukt zu erhalten. Die säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc, 8:1) liefert das Produkt in mäßiger Reinheit.

Ausbeute: 95 mg (0.22 mmol, 27%), gelb/rötliches Öl.



$R_f = 0.49$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3281, 1682, 1447, 1405, 1326, 1163, 1151, 1093, 1015, 758, 746, 662.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $H-8'$), 7.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.65–7.62 (m, 2H), 7.41 (*pseudo*-t, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-7'$), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J =$

3.1 Hz, 1H, *NH*), 4.07 (ddd, $J = 12.3, 7.1, 3.1$ Hz, 1H, $H-4'$), 3.87 (dd, $J = 15.9, 7.1$ Hz, 1H, $H-3_A'$), 3.17 (ddd, $J = 15.9, 12.3, 2.1$ Hz, 1H, $H-3_B'$), 2.38 (s, 3H, CH_3), 1.53 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

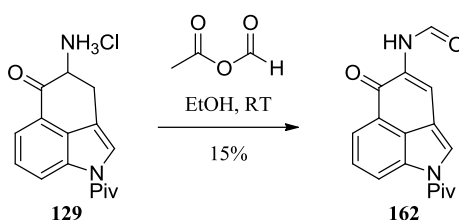
1H NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 8.41 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 1H, $H-8'$), 8.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, *NH*), 8.09 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H-2'$), 7.80–7.72 (m, 2H, $H-2/6$), 7.54 (dd, $J = 7.5, 0.7$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.44 (*pseudo-t*, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H-7'$), 7.38–7.34 (m, 2H, $H-3/5$), 4.47–4.38 (m, 1H, $H-4'$), 3.39–3.32 (m, 1H, $H-3_A'$), 3.09 (ddd, $J = 15.9, 11.5, 2.0$ Hz, 1H, $H-3_B'$), 2.37 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 192.5 ($C_{q5'}$), 177.0 ($C=OC(CH_3)_3$), 142.5 (C_{q1}), 138.8 (C_{q4}), 134.8 ($C_{q8a'}$), 132.3 (C_{q8b}), 129.5 ($C3/5$), 126.5 ($C2/6$), 126.0 ($C7'$), 124.5 ($C_{q5a'}$), 123.7 ($C2'$), 122.3 ($C8'$), 119.5 ($C6'$), 113.9 ($C_{q2a'}$), 58.1 ($C4'$), 40.7 ($C(CH_3)_3$), 28.9 ($C3'$), 27.9 ($C(CH_3)_3$), 21.0 (CH_3).

ESI-MS 425.1 (100) $[M + H]^+$, 447.1 (46) $[M + Na]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{23}H_{24}N_2O_4S + Na]^+$ 447.1354, gef. 447.1356.

N-[1-(2,2-Dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]formamid (162)



Die oxidierte Spezies **162** wird bei der Umsetzung von Aminoketon Hydrochlorid **129** (0.11 mmol) mit Formylacetat in Ethanol erhalten. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 4:1).

Ausbeute: 5 mg (17 μ mol, 15%), braunes Öl.

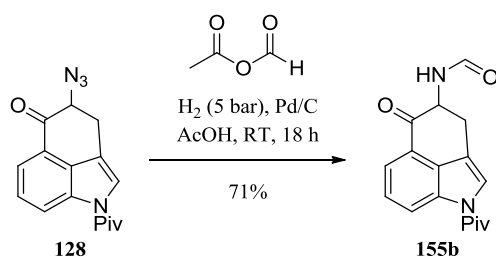
$C_{17}H_{16}N_2O_3$ (296.32 g/mol)

$R_f = 0.53$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.76 (s, 1H, $H-3$), 8.68 (s_{br} , *NH*), 8.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-8$), 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, *CHO*), 8.16 (dt, $J = 7.7, 0.3$ Hz, 1H, $H-6$), 8.14 (s, 1H, $H-2$), 7.64 (*pseudo-t*, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-7$), 1.57 (s, 9H, $C(CH_3)_3$).

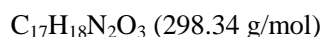
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 178.5 (C_{q5}), 177.22 ($C=OC(CH_3)_3$), 159.7 ($CH=O$), 136.1 (C_{q8a}), 134.2 (C_{q4}), 128.2 ($C2$), 127.7 ($C7$), 127.3 (C_{q8b}), 124.0 (C_{q5a}), 123.8 ($C8$), 123.7 ($C6$), 115.4 ($C3$), 114.7 (C_{q2a}), 41.4 ($C(CH_3)_3$), 28.6 ($C(CH_3)_3$).

ESI-MS 297.0 (100) $[M + H]^+$, 319.1 (42) $[M + Na]^+$.

***N*-[1-(2,2-Dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]formamid (155b)**

Azid **128** (107.2 mg, 0.362 mmol) wird mit 10% Pd/C (23.9 mg) vorgelegt, mit Essigsäure (0.5 mL) und Ethylformiat (0.5 mL) versetzt und bei 5 bar H₂ und Raumtemperatur 18 h hydriert. Die Reaktionsmischung wird filtriert, mit Essigsäure und Ethylacetat nachgewaschen und eingengt. Der Rückstand wird in Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Als Rohprodukt werden 93 mg gelber Schaum erhalten, welcher mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 1:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 77 mg (0.26 mmol, 71%), blassgelber Schaum.



R_f = 0.13 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

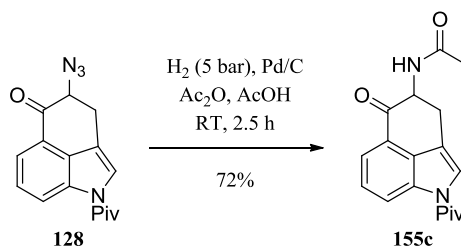
IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3336, 2978, 1691, 1607, 1445, 1404, 1383, 1324, 1265, 1192, 1149, 966.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*-8), 8.39 (s, 1H, *CHO*), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, *H*-6), 7.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-2), 7.46 (*pseudo-t*, *J* = 7.9 Hz, 1H, *H*-7), 7.01 (s, 1H, *NH*), 4.93 (dddd, *J* = 12.3, 6.9, 5.4, 1.1 Hz, 1H, *H*-4), 4.04 (dd, *J* = 15.4, 6.9 Hz, 1H, *H*-3_A), 2.94 (ddd, *J* = 15.4, 12.3, 2.0 Hz, 1H, *H*-3_B), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 193.8 (C_q5), 177.2 (C=OC(CH₃)₃), 161.4 (CH=O), 135.6 (C_q8a), 132.7 (C_q8b), 126.6 (C7), 124.5 (C_q5a), 123.7 (C8), 122.4 (C2), 120.3 (C6), 114.0 (C_q2a), 55.1 (C4), 41.2 (C(CH₃)₃), 28.7 (C(CH₃)₃), 27.9 (C3).

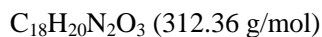
ESI-MS 299.1 (100) [M + H]⁺, 321.1 (56) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₁₇H₁₈N₂O₃ + Na]⁺ 321.1215, gef. 321.1216.

***N*-[1-(2,2-Dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]acetamid (155c)**

Azid **128** (103.2 mg, 0.348 mmol) wird mit 10% Pd/C (22.1 mg) vorgelegt, mit Essigsäure (1 mL) und Essigsäureanhydrid (0.1 mL) versetzt und bei 5 bar H₂ und Raumtemperatur 2.5 h hydriert. Die Reaktionsmischung wird filtriert, mit Essigsäure nachgewaschen und eingengt. Der Rückstand wird in Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Als Rohprodukt werden 92 mg gelber Schaum erhalten, welcher mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 1:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 78 mg (0.25 mmol, 72%), blassgelber Schaum.



R_f = 0.21 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

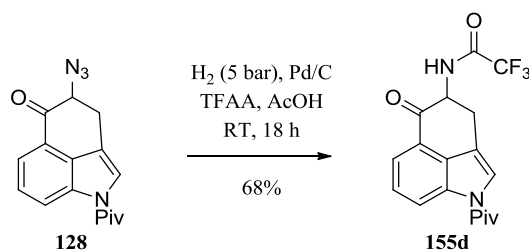
IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3296, 2979, 1693, 1659, 1607, 1533, 1444, 1404, 1324, 1192, 1149.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*-8'), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, *H*-6'), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, *H*-2'), 7.46 (*pseudo-t*, *J* = 7.9 Hz, 1H, *H*-7'), 6.80 (d_{br}, *J* = 5.0 Hz, 1H, *NH*), 4.88 (ddd, *J* = 12.3, 6.9, 5.0 Hz, 1H, *H*-4'), 4.00 (dd, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H, *H*-3_A'), 2.90 (dd, *J* = 12.3, 2.1 Hz, 1H, *H*-3_B'), 2.14 (s, 3H, *H*-2), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 194.6 (C_q5'), 177.3 (C=OC(CH₃)₃), 170.6 (C_q1), 135.7 (C_q8a'), 132.7 (C_q8b'), 126.5 (C7'), 124.7 (C_q5a'), 123.6 (C8'), 122.4 (C2'), 120.2 (C6'), 114.3 (C_q2a'), 56.2 (C4'), 41.2 (C(CH₃)₃), 28.7 (C(CH₃)₃), 28.0 (C3'), 23.6 (C2).

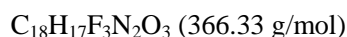
ESI-HRMS ber. für [C₁₈H₂₀N₂O₃ + Na]⁺ 335.1372, gef. 335.1373.

***N*-[1-(2,2-Dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]-2,2,2-trifluoracetamid (155d)**



Azid **128** (101.8 mg, 0.344 mmol) wird mit 10% Pd/C (21.8 mg) vorgelegt, mit Essigsäure (1 mL) und Trifluoressigsäureanhydrid (0.15 mL) versetzt und bei 5 bar H₂ und Raumtemperatur 18 h hydriert. Die Reaktionsmischung wird filtriert, mit Essigsäure nachgewaschen und eingeeengt. Der Rückstand wird in Wasser und Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es werden 112 mg bräunlicher Schaum als Rohprodukt erhalten, wovon 80 mg mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 15:1) gereinigt werden.

Ausbeute: 61 mg (0.17 mmol, 68%), gelber Schaum.



R_f = 0.57 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

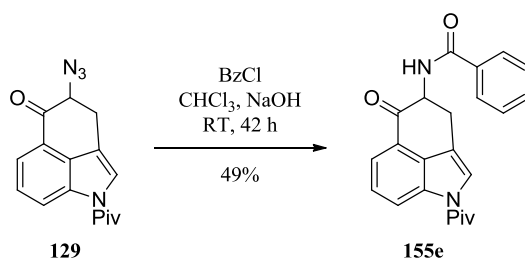
IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3323, 2981, 1722, 1689, 1608, 1442, 1319, 1212, 1149, 1017, 907, 729.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H*-8'), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, *H*-6'), 7.75–7.71 (m, 1H, NH), 7.69 (d, 2.1 Hz, 1H, *H*-2'), 7.48 (*pseudo-t*, *J* = 7.9 Hz, 1H, *H*-7'), 4.87 (ddd, *J* = 12.3, 6.9, 4.9 Hz, 1H, *H*-4'), 4.09 (dd, *J* = 15.2, 6.9 Hz, 1H, *H*-3_A'), 2.99 (ddd, *J* = 15.2, 12.3, 2.1 Hz, 1H, *H*-3_B'), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 192.3 (C_q5'), 177.2 (C=OC(CH₃)₃), 157.5 (q, ²*J*_{C,F} = 37.6 Hz, C_q1), 135.7 (C_q8a'), 132.6 (C_q8b'), 126.7 (C7'), 123.9 (C_q5a'), 124.1 (C8'), 122.8 (C2'), 120.6 (C6'), 115.8 (q, ¹*J*_{C,F} = 287.7 Hz, C_q2), 113.1 (C_q2a'), 56.2 (C4'), 41.2 (C(CH₃)₃), 28.7 (C(CH₃)₃), 27.0 (C3').

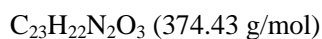
ESI-MS 367.0 (100) [M + H]⁺, 389.1 (76) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₁₈H₁₇N₂O₃F₃ + Na]⁺ 389.1089, gef. 389.1087.

***N*-[1-(2,2-Dimethylpropanoyl)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl]benzamid (155e)**

Amin Hydrochlorid **129** (138 mg, 0.450 mmol) wird in Chloroform (5 mL) gelöst und wässrige Natronlauge (140 mg/1 mL) zugefügt. Benzoylchlorid (0.14 mL, 170 mg, 1.2 mmol, 2.7 equiv.) wird langsam zugetropft und 42 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser und Chloroform verdünnt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Es werden 182 mg braunes Öl als Rohprodukt erhalten, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 9:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 82 mg (0.22 mmol, 49%), gelber Schaum.



$R_f = 0.41$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3354, 3061, 1691, 1647, 1606, 1529, 1480, 1445, 1323, 1191, 1149, 712.

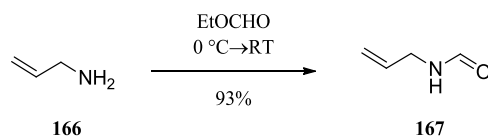
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $H-8'$), 7.97–7.86 (m, 2H, $H-2/6$), 7.77 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2'$), 7.58–7.53 (m, 2H, NH, $H-4$), 7.52–7.46 (m, 3H, $H-7$, $H-3/5$), 5.07 (ddd, $J = 12.2, 6.9, 4.9$ Hz, 1H, $H-4'$), 4.17 (dd, $J = 15.4, 6.9$ Hz, 1H, $H-3_A'$), 3.00 (ddd, $J = 15.4, 12.2, 2.0$ Hz, 1H, $H-3_B'$), 1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 194.6 (C_q5'), 177.3 ($\text{C}=\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 167.7 ($\text{C}=\text{OPh}$), 135.7 (C_q8a'), 134.2 (C_q1), 132.8 (C_q8b'), 132.0 (C_4), 128.8 ($\text{C}_3/5$), 127.3 ($\text{C}_2/6$), 126.6 (C_7'), 124.7 (C_q5a'), 123.7 (C_8'), 122.4 (C_2'), 120.3 (C_6'), 114.4 (C_q3a'), 56.5 (C_4'), 41.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.1 (C_3').

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ 397.1528, gef. 397.1537.

5.2.2 Synthesevorschriften zu Kapitel 2.3.2

N-Allylformylamid (**167**)



Nach einer Synthesevorschrift von CHRISTENSEN *et al.*⁵⁵⁴ wird Allylamin (**166**, 60 mL, 0.78 mol) auf 0 °C gekühlt und Ethylformiat (100 mL, 1.62 mol, 2.1 equiv.) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 10 Minuten bei 0 °C und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges Ethylformiat wird bei Normaldruck abdestilliert. Anschließende Vakuumdestillation liefert bei 102 °C und 22 mbar **167** als farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 61.5 g (0.72 mmol, 93%), farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$ (85.10 g/mol)

$R_f = 0.10$ (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 1:2).

Sdp 102 °C (22 mbar) (Lit.⁵⁵⁵ 104–107 °C, 14 Torr).

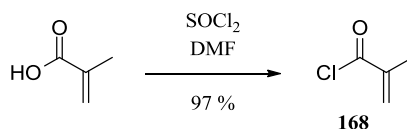
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3282, 3086, 2872, 1655, 1643, 1532, 1383, 1232, 992, 919, 761.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.10 (s, 1H, CHO), 7.94 (dd, $J = 12.0, 2.2$ Hz, 0.15H, CHO), 6.81 (s_{br}, 1H, NH), 6.44 (s_{br}, 0.15H, NH), 5.83–5.68 (m, 1.14H, CH=CH₂), 5.20–5.01 (m, 2.3H, =CH₂), 3.80 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H, CH₂), 3.78–3.73 (m, 0.3H, CH₂).

FD-MS ($\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}$): 85.2.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{555,556}

Methacrylsäurechlorid (**168**)



Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von LAL und GREEN⁵⁵⁷ wird Methacrylsäure (10.0 mL, 118 mmol) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und mit Thionylchlorid (12.0 mL, 165 mmol, 1.4 equiv.) und einigen Tropfen abs. DMF versetzt. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist keine Gasentwicklung mehr zu beobachten und der Ansatz wird 1 h unter Rückfluss erhitzt. Fraktionierte Destillation liefert das Methacrylsäurechlorid **168**.

Ausbeute: 12.0 g (115 mmol, 97%), farblose Flüssigkeit.

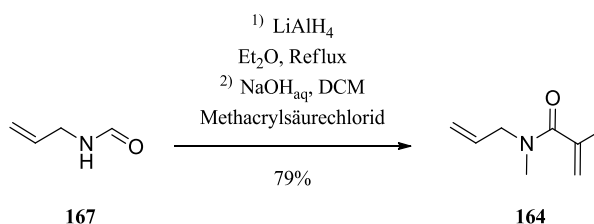
C_4H_5ClO (104.53 g/mol)

Sdp 80–100.5 °C (Lit.⁵⁵⁷ 98.4 °C, 772 Torr).

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 6.50 (q, $J = 0.8$ Hz, 1H, CH_{2cis}), 6.03 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H, CH_{2trans}), 2.00 (dd, $J = 1.4, 0.8$ Hz, 3H, CH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Angaben aus der Literatur überein.⁵⁵⁷

N,N-Allyl-methyl-2-methacryloylamid (**164**)



Abs. Diethylether (500 mL) wird auf 0 °C gekühlt und Lithiumaluminiumhydrid (9.0 g, 240 mmol, 1.0 equiv.) zugefügt. Eine Lösung von *N*-Allylformylamid (**167**, 20.0 g, 235 mmol) in abs. Diethylether (100 mL) wird innerhalb von 30 Minuten zugetropft und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C abgekühlt und langsam mit Wasser (9.0 mL) gequencht. Es werden 15% Natronlauge (9.0 mL) und Wasser (27 mL) zugefügt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und gründlich mit Diethylether gewaschen. Die erhaltene Lösung von *N*-Allyl-*N*-methylamin in Diethylether (ca. 700 mL) wird mit wässriger Natriumhydroxidlösung (17.0 g, 425 mmol in 170 mL) versetzt, auf 0 °C gekühlt und Methacrylsäurechlorid (27 mL, 280 mmol) innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Es wird 30 Minuten bei 0 °C und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Diethylether wird destillativ entfernt und durch fraktionierte Destillation im Vakuum wird **164** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 25.71 g (184.7 mmol, 79%), farblose Flüssigkeit.

$C_8H_{13}NO$ (139.19 g/mol)

R_f = 0.49 (Cyclohexan/EtOAc, 1:2).

Sdp 60 °C (2.9 mbar) (Lit.⁵⁵⁸ 65–66 °C, 4 mmHg).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3083, 2922, 1684, 1647, 1617, 1456, 1396, 1296, 1204, 1088, 991, 914.

¹H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 5.75 (ddt, $J = 16.1, 10.4, 5.4$ Hz, 1H, $CH=CH_2$), 5.27–5.10 (m, 3H, $CH=CH_2$, $C_q=CH_{2A}$), 5.04 (s_{br}, 1H, $C_q=CH_{2B}$), 3.97 (s, 2H, CH_2), 2.93 (s, 3H, NCH_3), 1.95 (t, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3).

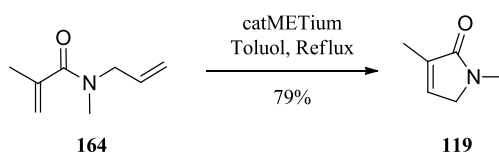
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.9, 172.1 ($\text{C}=\text{O}$), 140.6 ($\text{C}_q=\text{CH}_2$), 133.2, 132.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 117.3 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 115.4, 114.8 ($\text{C}_q=\text{CH}_2$), 53.3, 49.1 (CH_2), 35.9, 32.2 (NCH_3), 20.6, 20.3 (CH_3).

ESI-MS 140.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 162.0 (57) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

FD-MS ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$): 139.2.ⁱ

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁵⁸

1,3-Dimethyl-1,5-dihydro-2H-pyrrol-2-on (119)



In einem Schlenkcolben werden **164** (5.0 g, 36 mmol) und catMETium® **171** (340 mg, 0.036 mmol, 1 mol%) vorgelegt und mit abs. entgastem Toluol (250 mL) versetzt. Die erhaltene Lösung wird noch dreimal mittels freeze-pump-thaw entgast und 45 Minuten auf Rückfluss erhitzt. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und durch anschließende Vakuumdestillation wird **119** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 3.15 g (28.3 mmol, 79%), farblose Flüssigkeit.

$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$ (111.14 g/mol)

R_f = 0.09 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

Sdp 60 °C (0.4 mbar).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2923, 1709, 1670, 1642, 1450, 1400, 1247, 1072, 1021, 976, 814.

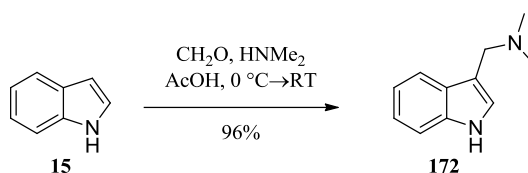
^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = δ 6.62 (*pseudo*-quin., $J_{\text{app}} = 1.8$ Hz, 1H, *H*-4), 3.81–3.78 (m, 2H, *H*-5), 3.04–3.00 (m, 3H, NCH_3), 1.88 (dd, $J = 3.1, 1.7$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.6 ($\text{C}=\text{O}$), 136.4 (C_q3), 135.0 (*C*4), 53.0 (*C*5), 29.8 (NCH_3), 11.8 (CH_3).

FD-MS ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$): 111.2.

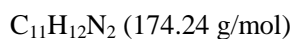
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁵⁹⁻⁵⁶¹

ⁱ HRMS nicht möglich

Gramin (172)

Nach einer Synthesevorschrift von KÜHN *et al.*¹⁴⁸ wird ein eisgekühltes Gemisch aus Dimethylamin (40 %ig in H₂O, 12.8 mL, 101 mmol, 1.0 equiv.), Formaldehyd (37 %ig in H₂O, 7.5 mL, 100 mmol, 1.0 equiv.) und Essigsäure (13.3 mL) zu Indol (**15**, 11.43 g, 97.52 mmol) gegeben und über Nacht stehen gelassen. Durch Versetzen mit verdünnter Natronlauge wird ein farbloser Niederschlag ausgefällt. Dieser wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation aus Aceton.

Ausbeute: 16.33 g (93.72 mmol, 96 %), farbloser kristalliner Feststoff.

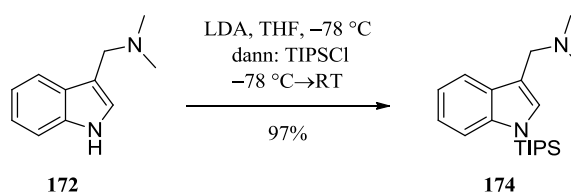


R_f = 0.09 (CH₂Cl₂/MeOH, 1:1).

Smp 133–134 °C (Aceton) (Lit.¹⁴⁸ 134 °C).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.70 (s, 1H, NH), 7.72 (dd, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1H, *H*-7), 7.32 (dd, *J* = 7.8 Hz, 0.6 Hz, 1H, *H*-4), 7.22–7.11 (m, 2H, *H*-5, *H*-6), 7.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, *H*-2), 3.67 (s, 2H, CH₂), 2.32 (s, 6H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁴⁸

1-(*N*-Triisopropylsilyl-1*H*-indol-3-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (174)

Unter Argonatmosphäre wird Gramin (**172**, 4.75 g, 27.3 mmol) in abs. THF (40 mL) gelöst und auf –78 °C gekühlt. LDA (2M in THF/Heptan/Ethylbenzol, 15 mL, 30 mmol, 1.1 equiv.) wird zugetropft und 30 Minuten bei –78 °C gerührt. Triisopropylsilylchlorid (6.4 mL, 30 mmol, 1.1 equiv.) wird zugetropft, das Kältebad entfernt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (100 mL) gequenchet und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt um 10.84 g rohes **174** zu erhalten. Hiervon werden 8.89 g mittels Flashsäulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:1→1:1+ 1% TEA) gereinigt um 7.22 g **174** als gelbes Öl zu erhalten.

Ausbeute: 7.22 g (21.8 mmol, 97%), gelbes Öl.

$C_{20}H_{34}N_2Si$ (330.58 g/mol)

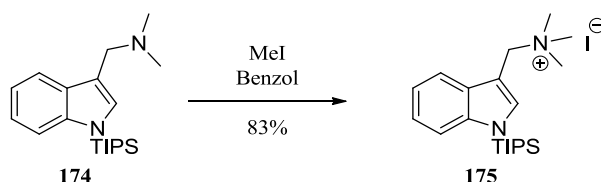
R_f = 0.51 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1 + 1 % TEA).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2945, 2866, 1450, 1150, 1137, 1015, 963, 882, 738, 688, 660, 645.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.70–7.66 (m, 1H, *H*-7), 7.50–7.45 (m, 1H, *H*-4), 7.17–7.09 (m, 3H, *H*-2, *H*-5, *H*-6), 3.63 (s, 2H, CH_2), 2.28 (s, 6H, NCH_3), 1.70 (h, J = 7.5 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.21 (d, J = 7.5 Hz, 18H, $CH(CH_3)_2$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁶²

(*N*-Triisopropylsilyl-1*H*-indol-3-yl)-*N,N,N*-trimethylmethanaminiumiodid (175)



Nach einer Synthesevorschrift von IWAO *et al.*¹⁴⁹ wird **174** (1.19 g, 3.60 mmol) in Benzol (20 mL) gelöst und Methyljodide (0.45 mL, 7.2 mmol, 2.0 equiv.) zugefügt. Es wurde 21 h bei Raumtemperatur gerührt, dann Diethylether zugefügt und der erhaltene farblose Niederschlag abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 1.4 g (3.0 mmol, 83%), farblos bis beigefarbener Feststoff.

$C_{21}H_{37}IN_2Si$ (472.52 g/mol)

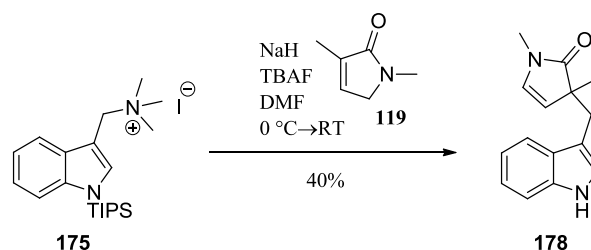
R_f = 0.38 (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$, 9:1).

Smp 178.2–179.4 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3455, 2948, 2868, 1469, 1454, 1170, 1154, 960, 882, 749, 691, 659.

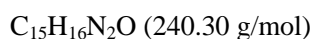
1H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.89–7.84 (m, 1H, *H*-4), 7.80 (s, 1H, *H*-2), 7.53 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H, *H*-7), 7.21 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 2H, *H*-5,6), 5.17 (s, 2H, CH_2), 3.43 (s, 9H, $N^+(CH_3)_3$), 1.73 (sept, J = 7.5 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 1.13 (d, J = 7.5 Hz, 18H, $CH(CH_3)_2$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 141.1 (C_{q7a}), 137.1 (C_2), 130.4 (C_{q3a}), 122.6 (C_6), 121.5 (C_5), 119.2 (C_4), 114.5 (C_7), 104.7 (C_{q3}), 62.2 (CH_2), 52.7 ($N^+(CH_3)_3$), 18.1 ($CH(CH_3)_2$), 12.6 ($CH(CH_3)_2$).

3-[(1*H*-Indol-3-yl)methyl]-1,3-dimethyl-1,3-dihydro-2*H*-pyrrol-2-on (**178**)

In einem Schlenkkolben wird **119** (33 mg, 0.30 mmol) unter Argon vorgelegt, in DMF (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 14 mg, 0.35 mmol, 1.2equiv.) wird im Argongegenstrom zugefügt. Nach 30 Minuten Rühren bei 0 °C wird 1M Lösung von TBAF in THF (0.35 mL, 0.35 mmol, 1.2 equiv.) und eine Lösung von **175** (140 mg, 0.30 mmol, 1.0equiv.) in DMF (1.1 mL) simultan innerhalb von 5 Minuten zugetropft. Nach weiteren 5 Minuten Rühren bei 0 °C wird das Kältebad entfernt und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser gequench und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 2:1 + 0.5% TEA).

Ausbeute: 28 mg (0.12 mmol, 40%), farbloses Öl.



R_f = 0.21 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

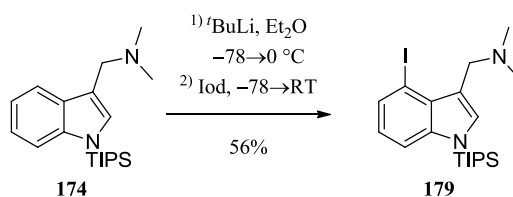
IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3265, 2960, 2927, 1673, 1454, 1395, 1332, 1248, 1231, 1055, 743.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.12 (s, 1H, NH), 7.60–7.57 (m, 1H, *H*-4'), 7.33 (*pseudo*-dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, *H*-7'), 7.19–7.14 (m, 1H, *H*-6'), 7.10 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H, *H*-5'), 7.00 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, *H*-2'), 6.16 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, *H*-5), 5.32 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, *H*-4), 3.00 (AB-System, *J*_{app} = 14.1 Hz, 2H, CH₂), 2.95 (s, 3H, NCH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 182.7 (C=O), 136.0 (C_q7'a), 131.2 (C5), 128.3 (C_q3'a), 123.4 (C2'), 121.8 (C6'), 119.5 (C4'), 119.3 (C5'), 116.4 (C4), 111.9 (C_q3'), 111.1 (C7'), 51.9 (C_q3), 32.6 (CH₂), 29.0 (NCH₃), 21.8 (CH₃).

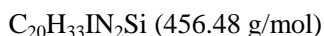
ESI-MS 241.3 (100) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₁₅H₁₆N₂O + Na]⁺ 263.1160, gef. 263.1161.

(4-Iod-1-triisopropylsilyl-1H-indol-3-ylmethyl)-dimethylamin (179)

Nach einer Synthesevorschrift von PÉREZ-SERRANO *et al.*¹⁵⁰ wird (1-Triisopropylsilyl-1H-indol-3-ylmethyl)-dimethylamin (**174**, 337 mg, 1.02 mmol) unter Argonatmosphäre in abs. Diethylether (5 mL) vorgelegt, auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und *tert*-BuLi (1.7 M in Pentan, 1 mL, 1.7 mmol, 1.7 equiv.) tropfenweise zugegeben. Nach 15-minütigem Rühren bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ wird auf $0 \text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 1.5 h bei $0 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Schließlich wird der Ansatz erneut auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und bei dieser Temperatur portionsweise Iod (651 mg, 2.57 mmol, 2.5 equiv.) zugegeben. Nach 15-minütigem Rühren bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ wird das Kältebad entfernt und noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird Wasser zugefügt (10 mL) und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt um 624 mg Rohprodukt zu erhalten. Dieses wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 1:1 + 0.5% TEA) gereinigt.

Ausbeute: 262 mg (0.574 mmol, 56%), gelbes Öl. (Lit.¹⁵⁰ 80%).

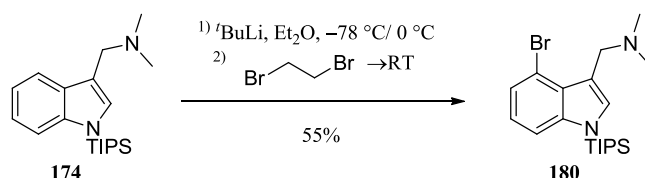


$R_f = 0.44$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1 + 1% TEA).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.57 (dd, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H, *H*-7), 7.46 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H, *H*-5), 7.25 (s, 1H, *H*-2), 6.81 (dd, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 1H, *H*-6), 3.86 (s, 2H, CH_2), 2.35 (s, 6H, N-CH_3), 1.67 (sept., $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 18H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

ESI-MS 412.1 (100) $[\text{M} - \text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$, 457.2 (37) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

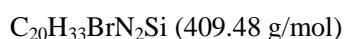
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵⁰

1-(N-Triisopropylsilyl-4-brom-1H-indol-3-yl)-N,N-dimethylmethanamin (180)

Nach der Synthesevorschrift von CHAUDER *et al.*¹⁵¹ wird **174** (1.477 g, 4.468 mmol) in einem Schlenkkolben unter Argon vorgelegt und in abs. Diethylether (15 mL) gelöst. Es wird auf $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, *tert*-BuLi (1.9M in Pentan, 2.7 mL, 5.13 mmol, 1.15 equiv.) langsam zutropft und

45 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird 1.5 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dibromethan (1.0 mL, 12 mmol, 2.6 equiv.) wird langsam zugetropft, 45 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann das Kältebad entfernt und 20 h bei Raumtemperatur weiter gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt um 1.54 g Rohprodukt zu erhalten. Dieses wird durch mehrfache Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 2:1 + 2% TEA und 4:1 + 2% TEA) gereinigt.

Ausbeute: 1.00 g (2.44 mmol, 55%), gelb/braunes Öl.



$R_f = 0.24$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2946, 2868, 2766, 1467, 1417, 1309, 1157, 1018, 970, 883, 736, 691, 657.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.41 (dd, $J = 8.3, 0.6$ Hz, 1H, $H-7$), 7.27 (dd, $J = 7.7, 0.6$ Hz, 1H, $H-5$), 7.17 (s, 1H, $H-2$), 6.94 (*pseudo-t*, $J = 8.0$ Hz, 1H, $H-6$), 3.82 (s, 2H, CH_2), 2.33 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.69 (hept, $J = 7.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 18H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

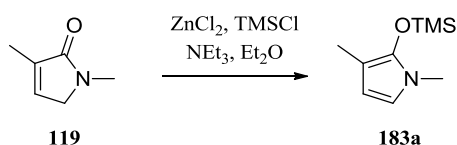
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 142.9 (C_q7a), 132.6 ($\text{C}2$), 129.0 (C_q3a), 124.6 ($\text{C}5$), 122.2 ($\text{C}6$), 116.1 (C_q3), 114.1 (C_q4), 113.2 ($\text{C}7$), 55.2 (CH_2), 45.4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 18.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 12.9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

ESI-MS 366.1 (100) $[\text{M} - \text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$, 364.5 (74) $[\text{M} - \text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$, 411.1 (39) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 409.4 (38) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{Si} + \text{H}]^+$ 409.1675, gef. 409.1686.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁵¹

1,3-Dimethyl-1H-pyrrol-2-ol-trimethylsilylether (183a)

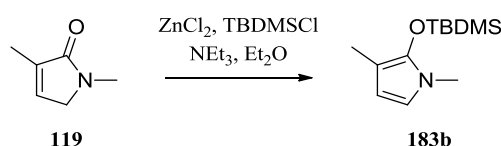


Nach einer Vorschrift von DANISHEFSKI und KITAHARA¹⁵⁷ wird Zinkchlorid (10.5 mg, 0.077 mmol, 0.04 equiv.) im Schlenkcolben unter Argon vorgelegt. Abs. Triethylamin (0.5 mL) wird zugefügt und 1 h 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von **119** (240 mg, 2.16 mmol) in abs. Diethylether (0.35 mL) und TMSCl (0.75 mL, 5.9 mmol, 2.7 equiv.) werden zugefügt. Die Reaktion wird 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Niederschläge werden abfiltriert und mit Diethylether

gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt um rohes **183a** zu erhalten. Dieses wird aufgrund seiner Instabilität unmittelbar und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H, NCH_3), 1.91 (s, 3H, CH_3), 0.24 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

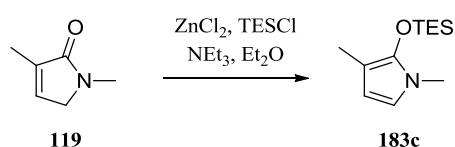
1,3-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2-ol-*tert*-butyldimethylsilylether (**183b**)



Nach einer Vorschrift von DANISHEFSKI und KITAHARA¹⁵⁷ wird Zinkchlorid (7 mg, 0.05 mmol, 0.2 equiv.) im Schlenkcolben unter Argon vorgelegt. Abs. Triethylamin (0.5 mL) wird zugefügt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von **119** (30 mg, 0.27 mmol) in abs. Diethylether (0.35 mL) und TBDMSCl (82 mg, 0.54 mmol, 2.0 equiv.) werden zugefügt. Die Reaktion wird 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Niederschläge werden abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt um rohes **183b** zu erhalten. Dieses wird aufgrund seiner Instabilität unmittelbar und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

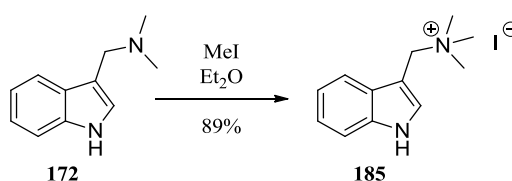
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.09 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H, NCH_3), 1.92 (s, 3H, CH_3), 1.02 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.18 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

1,3-Dimethyl-1*H*-pyrrol-2-ol-triethylsilylether (**183c**)



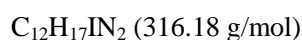
Nach einer Vorschrift von DANISHEFSKI und KITAHARA¹⁵⁷ wird Zinkchlorid (7 mg, 0.05 mmol, 0.1 equiv.) im Schlenkcolben unter Argon vorgelegt. Abs. Triethylamin (0.5 mL) wird zugefügt und 1 h 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von **119** (45 mg, 0.41 mmol) in abs. Diethylether (0.35 mL) und TESCl (0.20 mL, 1.2 mmol, 3.0 equiv.) werden zugefügt. Die Reaktion wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Niederschläge werden abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt um rohes **183c** zu erhalten. Dieses wird aufgrund seiner Instabilität unmittelbar und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.06 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H, NCH_3), 1.93 (s, 3H, CH_3), 0.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$), 0.77–0.69 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2\text{-CH}_3)_3$).

(1*H*-Indol-3-yl)-*N,N,N*-trimethylmethanaminium Iodid (185)

Nach einer Synthesevorschrift von LOWN und WEIR¹⁶⁰ wird Gramin (**172**, 1.00 g, 5.74 mmol) in Diethylether (100 mL) gelöst und unter Argonatmosphäre langsam Methyljodid (16.0 mL, 257 mmol, 44.8 equiv.) zugefügt. Es wird 16.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 1.61 g (5.09 mmol, 89%), farbloser Feststoff.

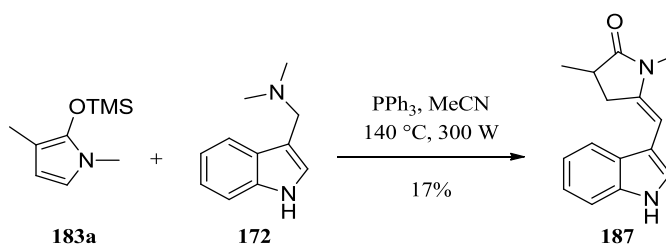


Smp 157.6–157.9 °C (Lit.¹⁶⁰ 168–170 °C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3208, 1483, 1460, 1428, 1416, 1342, 1104, 979, 873, 750, 674, 619.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.64 (s, 1H, *NH*), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, *H*-7), 7.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, *H*-2), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, *H*-4), 7.20–7.11 (m, 2H, *H*-5,6), 4.69 (s, 2H, *CH*₂), 3.04 (s, 9H, *N*(*CH*₃)₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁶⁰

***N*-Methyl-3-methyl-5-(3-methinyl-indolyl)-pyrrolidin-2-on (187)**

In einem Mikrowellengefäß werden Gramin (42 mg, 0.24 mmol, 1.1 equiv.) und Triphenylphosphin (25 mg, 0.095 mmol, 0.4 equiv.) unter Argon vorgelegt und in Acetonitril (1 mL) gelöst. Eine Lösung von Silylenolether **183a** (roh, aus **119**, 25 mg, 0.22 mmol) in Acetonitril (0.5 mL) wird zugefügt und in der Mikrowelle 60 Minuten bei 140 °C und 300 W geheizt. Dichlormethan und gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung werden zugefügt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt um 101 mg Rohprodukt zu erhalten, welches eine Mischung aus Pyrrolinon **119** und umgelagertem γ -Produkt **187** enthält, neben Spuren von α - und γ -Produkt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Ausbeute: 9 mg (0.04 mmol, 17%), gelbes Öl.

$C_{15}H_{16}N_2O$ (240.30 g/mol)

$R_f = 0.24$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3272, 2967, 2928, 1698, 1650, 1457, 1429, 1327, 1227, 1011, 740, 697.

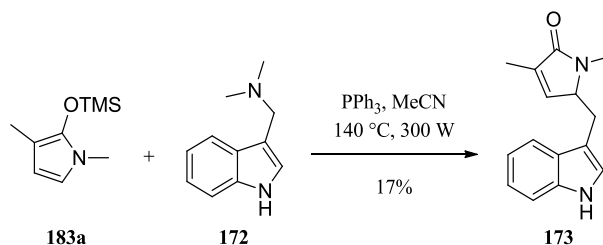
1H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.23 (s_{br}, 1H, NH), 7.70–7.66 (m, 1H, H-4'), 7.39 (dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, H-7'), 7.27–7.20 (m, 1H, H-6'), 7.17 (ddd, $J = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-2'), 5.96 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H, =CH), 3.21–2.12 (m, 1H, H-4_A), 3.15 (s, 3H, NCH₃), 2.79–2.69 (m, 1H, H-3), 2.50 (ddd, $J = 16.5, 5.8, 2.3$ Hz, 1H, H-4_B), 1.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 178.3 (C=O), 139.6 (C5), 135.7 (C7a'), 127.2 (C3a'), 122.7 (C6'), 120.1 (C2'), 119.8 (C5'), 118.8 (C4'), 113.0 (C3'), 111.2 (C7'), 92.8 (=CH), 35.5 (C3), 33.1 (C4), 27.1 (NCH₃), 17.5 (CH₃).

ESI-MS 241.1 (100) [M + H]⁺, 263.1 (63) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für $[C_{15}H_{16}N_2O + Na]^+$ 263.1160, gef. 263.1159.

5-[(1*H*-Indol-3-yl)methyl]-1,3-dimethyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-on (**173**)



In einem Mikrowellengefäß werden Gramin (222 mg, 1.27 mmol, 1.0 equiv.) und Triphenylphosphin (134 mg, 0.511 mmol, 0.4 equiv.) unter Argon vorgelegt und in Acetonitril (2 mL) gelöst. Eine Lösung von Silylenolether **183a** (roh, aus **119**, 140 mg, 1.26 mmol) in Acetonitril (0.9 mL) wird zugefügt und in der Mikrowelle 2×60 Minuten bei 140 °C und 300 W geheizt. Dichlormethan und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung werden zugefügt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Als Rohprodukt wird ein gelbes Öl erhalten, welches Pyrrolinon **119**, α - und γ -Produkt im Verhältnis 3:0.4:1.6 enthält. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 1:1 + 1% TEA).

Ausbeute: 50 mg (0.21 mmol, 17%), blassgelbes Öl.

$C_{15}H_{16}N_2O$ (240.30 g/mol)

$R_f = 0.10$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

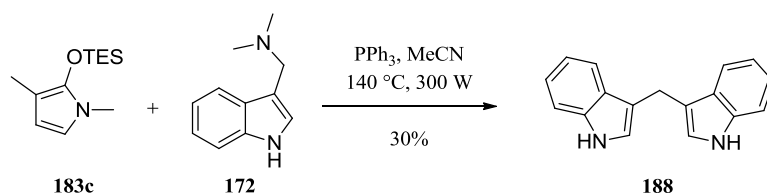
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3273, 2922, 1668, 1642, 1457, 1436, 1402, 1342, 1236, 1102, 1070, 745.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.55 (s, 1H, NH), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $H-7'$), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $H-4'$), 7.26–7.16 (m, 1H, $H-6'$), 7.14 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, $H-5'$), 7.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, $H-2'$), 6.58 (dq, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H-4$), 4.15 (ddt, $J = 8.7, 4.3, 1.9$ Hz, 1H, $H-5$), 3.36 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3.07 (s, 3H, NCH_3), 2.74 (dd, $J = 14.2, 9.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 1.83 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.3 (C=O), 140.7 (C4), 136.3 ($\text{C}_{\text{q}7\text{a}'}$), 135.0 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{q}3\text{a}'}$), 122.7 ($\text{C}2'$), 122.2 ($\text{C}6'$), 119.6 ($\text{C}5'$), 118.5 ($\text{C}4'$), 111.5 ($\text{C}7'$), 110.5 ($\text{C}_{\text{q}3'}$), 63.0 (C5), 27.7 (NCH_3), 27.2 (CH_2), 11.4 (CH_3).

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} + \text{Na}]^+$ 263.1160, gef. 263.1172.

3,3'-Methylendi(1H-indol) (188)



In einem Mikrowellengefäß werden Gramin (86 mg, 0.49 mmol, 1.1 equiv.) und Triphenylphosphin (134 mg, 0.179 mmol, 0.4 equiv.) unter Argon vorgelegt. Eine Lösung von Silylenolether **183c** (roh, aus **119**, 51 mg, 0.459 mmol) in Acetonitril (3 mL) wird zugefügt und in der Mikrowelle für 2×60 Minuten bei 140°C und 300 W geheizt. Dichlormethan und ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung werden zugefügt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Die Reinigung mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 4:1 \rightarrow 2:1 + 2% TEA) liefert **188** in verunreinigter Form.

Ausbeute: 18 mg (73 μmol , 30%), gelb-bräunliches Öl.

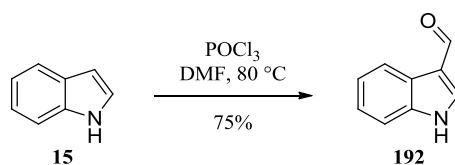
$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (246.31 g/mol)

$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.13 (s_{br} , 2H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $H-4$), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $H-7$), 7.18 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 2H, $H-6$), 7.09 (ddd, $J = 8.0, 7.2, 1.1$ Hz, 2H, $H-5$), 6.92 (s, 2H, $H-2$), 4.25 (t, $J = 1.1$ Hz, 2H, CH_2).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136.6 ($\text{C}_{\text{q}7\text{a}}$), 127.7 ($\text{C}_{\text{q}3\text{a}}$), 122.4 (C2), 121.9 (C6), 119.3 (C4), 119.2 (C5), 115.7 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 111.2 (C7), 21.3 (CH_2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁶³

1H-Indol-3-carbaldehyd (192)

Nach einer Synthesevorschrift von CUNY *et al.*⁵⁶⁴ wird DMF (50 mL) auf 0 °C gekühlt und Phosphorylchlorid (18.0 mL, 197 mmol, 2.3 equiv.) langsam zugetropft. Nach 1.5 h Rühren bei 0 °C wird eine Lösung von 1H-Indol (10.0 g, 85.4 mmol) in DMF (15 mL) langsam zugetropft. Es wird 2.5 h bei 80 °C gerührt, wobei eine gelber Niederschlag entsteht. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser (150 mL) gequenchet und eine rote Lösung erhalten. Das Produkt wird durch Zugabe wässriger Natronlauge gefällt. Der hellbraune Feststoff wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert um **192** als farblos bis beigefarbenen Feststoff zu erhalten.

Aubeute: 9.3 g (64 mmol, 75%), farblos bis beigefarbener Feststoff.

$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}$ (145.16 g/mol)

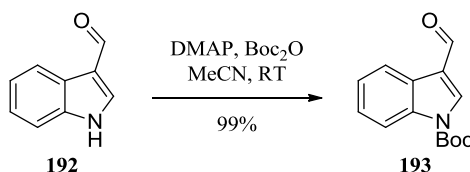
$R_f = 0.49$ (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1).

Smp 193.9–196.2 °C (Methanol), (Lit.⁵⁶⁵ 196–197 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3166, 1631, 1613, 1576, 1520, 1443, 1393, 1243, 1124, 787, 759, 640;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.91 (s, 1H, CHO), 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 6.9, 1.5$ Hz, 1H, H-7), 7.47 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, H-4), 7.23–7.15 (m, 2H, H-5,6).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁶⁶

1-tert-Butyloxycarbonyl-1H-indol-3-carbaldehyd (193)

Nach einer Synthesevorschrift von PELCMAN *et al.*⁵⁶⁷ werden **192** (3.00 g, 20.7 mmol) und DMAP (200 mg, 1.64 mmol, 0.08 equiv.) in Acetonitril (50 mL) suspendiert. Es wird eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (5.10 g, 23.4 mmol, 1.1 equiv.) in Acetonitril (10 mL) zugefügt und 16.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur entstehenden beigefarbenen Suspension werden Wasser und Ethylacetat zugefügt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 5.00 g (20.4 mmol, 99%), beigefarbener Feststoff.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (245.27 g/mol)

$R_f = 0.34$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

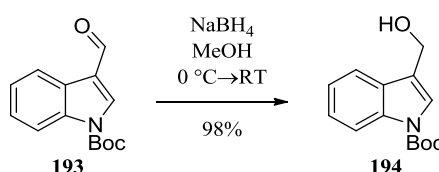
Smp 123.4–124.8 °C (Zersetzung), (Lit.⁵⁶⁸ 121–123 °C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2980, 2816, 1743, 1679, 1398, 1359, 1242, 1155, 1134, 1102, 760, 751.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.10 (s, 1H, CHO), 8.29 (dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H, H-7), 8.24 (s, 1H, H-2), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4), 7.42 (ddd, $J = 8.2, 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 7.37 (pseudo-td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, H-6), 1.71 (s, 9H, Boc).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁶⁹

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-3-hydroxymethyl-1*H*-indol (**194**)



Nach einer Synthesevorschrift von PELCMAN *et al.*⁵⁶⁷ wird NaBH₄ (780 mg, 20.6 mmol) zu einer 0 °C kalten Suspension von **193** (5.00 g, 20.4 mmol) in Methanol (100 mL) zugefügt. Nach 10 minütigem Rühren bei 0 °C und 2.5 h bei Raumtemperatur, wird die Reaktionsmischung mit Wasser gequenchet und eingengt. Der wässrige Rückstand wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. **194** wird als farbloser bis beigefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.95 g (20.0 mmol, 98%), hellbraunes Öl.

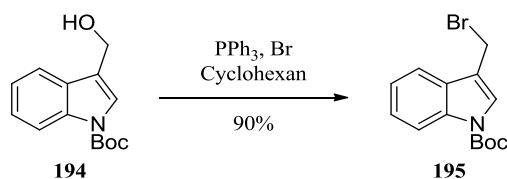
C₁₄H₁₇NO₃ (247.29 g/mol)

$R_f = 0.60$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3377, 2979, 1733, 1453, 1369, 1308, 1269, 1257, 1159, 1088, 767, 746.

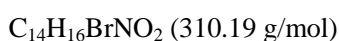
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.14 (d_{br}, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-7), 7.65 (ddd, $J = 7.8, 1.3, 0.8$ Hz, 1H, H-4), 7.58 (s, 1H, H-2), 7.34 (m, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 4.84 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H, CH₂), 1.67 (s, 9H, Boc).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁶⁹

1-tert-Butyloxycarbonyl-3-bromomethyl-1H-indol (195)

Triphenylphosphin (3.21 g, 12.2 mmol, 1.0 equiv.) wird in Cyclohexan (90 mL) gelöst und Brom (0.67 mL, 13 mmol, 1.1 equiv.) langsam zugegeben. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird **194** (3.03 g, 12.3 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Die violette Suspension wird über Kieselgur filtriert und eingeengt.

Ausbeute: 3.43 g (11.1 mmol, 90%), blassgelber Feststoff.



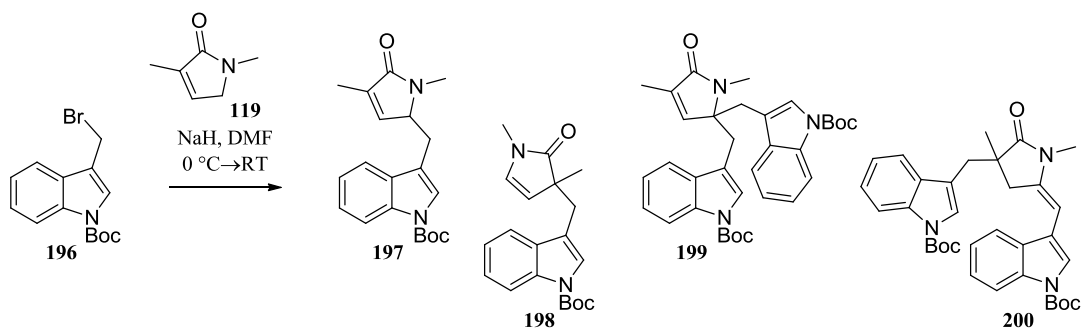
$R_f = 0.56$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 116.0–116.3 °C (Zersetzung), (Lit.⁵⁷⁰ 106–107 °C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2979, 1735, 1453, 1366, 1271, 1258, 1205, 1154, 1114, 1083, 764, 746

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, *H*-7), 7.71–7.68 (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 2H), 4.69 (s, 2H, *CH*₂), 1.68 (s, 9H, Boc).

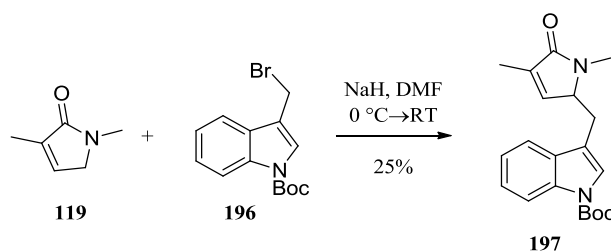
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁷⁰

Alkylierung von Pyrrolinon 119 mit Brommethylindol 195

In einem Schlenkrohr wird Pyrrolinon **119** (38 mg, 0.34 mmol, 1.1 equiv.) unter Argon vorgelegt, in DMF (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 14 mg, 0.35 mmol, 1.1 equiv.) wird im Argongegenstrom zugefügt und 1 h bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von Brommethylindol **195** (100 mg, 0.322 mmol) in DMF (1 mL) wird langsam zugefügt. Nach 15 Minuten wird das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser gequenchet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden gründlich mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, um 101 mg blassgelbes Öl als Rohprodukt zu erhalten. Dieses

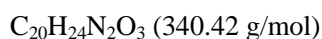
enthält das gewünschte γ -Produkt **197**, neben α -Produkt **198**, sowie den zweifach alkylierten Verbindungen **199** und **200**. Diese konnten durch mehrfache Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:1 + 1% TEA und 10:1 + 1% TEA) voneinander getrennt werden.

***tert*-Butyl-3-[(1,4-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-yl)methyl]-1*H*-indol-1-carboxylat
(197)**



197 wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:1 + 1% TEA) gereinigt.

Ausbeute: 28 mg (82 μ mol, 25%), farbloses Öl.



$R_f = 0.22$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2978, 2928, 1730, 1683, 1453, 1369, 1256, 1156, 1085, 768, 746.

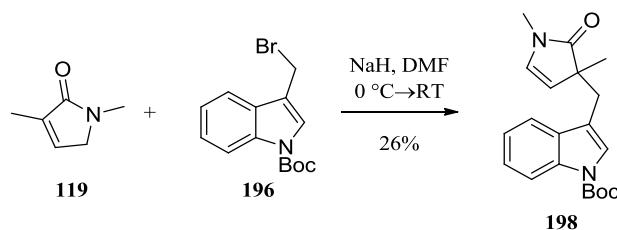
^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $H-7$), 7.48–7.45 (m, 1H, $H-4$), 7.43 (s_{br}, 1H, $H-2$), 7.34 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.3$ Hz, 1H, $H-6$), 7.29–7.24 (m, 1H, $H-5$), 6.58 (dq, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H-4'$), 4.14 (ddt, $J = 9.2, 3.9, 2.0$ Hz, 1H, $H-5'$), 3.29 (ddd, $J = 14.3, 4.9, 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3.06 (s, 3H, NCH_3), 2.63 (ddd, $J = 14.3, 9.7, 0.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 1.86 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.68 (s, 9H, Boc).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.0 ($\text{C}=\text{O}$), 149.7 (COO^tBu), 140.0 ($\text{C}4'$), 135.5 (2C: $\text{C}_q8, \text{C}_q3'$), 130.4 (C_q3a), 124.8 ($\text{C}6$), 123.9 ($\text{C}2$), 122.8 ($\text{C}5$), 118.8 ($\text{C}4$), 115.6 ($\text{C}7$), 115.5 (C_q3), 84.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62.2 ($\text{C}5'$), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 (NCH_3), 27.2 (CH_2), 11.4 5 (CH_3).

ESI-MS 363.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 239.2 (83) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$.

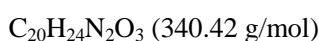
ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 341.1865, gef. 341.1870.

***tert*-Butyl-3-[(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrrol-3-yl)methyl]-1*H*-indol-1-carboxylat (198)**



198 wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1 + 1% TEA) gereinigt.

Ausbeute: 29 mg (85 μmol , 26%), farbloses Öl.



$R_f = 0.26$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

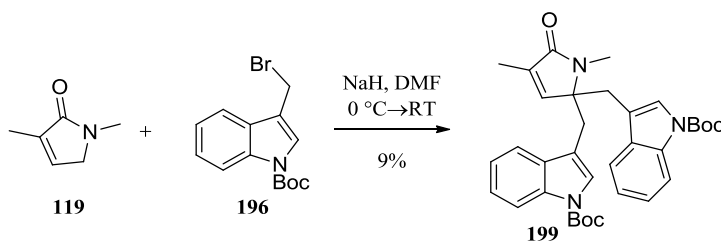
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2962, 2926, 2854, 1731, 1703, 1453, 1369, 1258, 1158, 1078, 767, 747.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $H-7$), 7.52 (ddd, $J = 7.7, 1.2, 0.7$ Hz, 1H, $H-4$), 7.35 (s, 1H, $H-2$), 7.31–7.25 (m, 1H, $H-6$), 7.24–7.19 (m, 1H, $H-5$), 6.21 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, $H-5'$), 5.29 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, $H-4'$), 2.97 (s, 3H, NCH_3), 2.93 (AB-System, $J_{\text{app}} = 14.2, 0.9$ Hz, 2H, CH_2), 1.66 (s, 9H, Boc), 1.25 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 182.3 ($\text{C}=\text{O}$), 149.9 (COO^tBu), 135.2 ($\text{C}7\text{a}$), 131.67 ($\text{C}5'$), 131.31 (C_q3a), 124.4 ($\text{C}2$), 124.2 ($\text{C}6$), 122.4 ($\text{C}5$), 119.7 ($\text{C}4$), 116.6 (C_q3), 115.7 ($\text{C}4'$), 115.1 ($\text{C}7$), 83.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51.0 (C_q3'), 32.2 (CH_2), 29.1 (NCH_3), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.0 (CH_3).

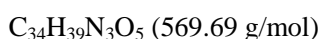
ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ 363.1685, gef. 363.1694.

Di-*tert*-Butyl-3,3'-[(1,4-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2,2-diyl)dimethandiyl]bis(1*H*-indol-1-carboxylat) (199)



199 wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:1 + 1% TEA) gereinigt.

Ausbeute: 8.0 mg (14 μmol , 9%), farbloses Öl.



$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

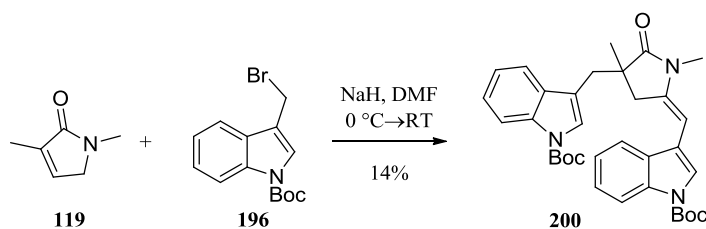
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2978, 2927, 1732, 1682, 1453, 1369, 1309, 1257, 1157, 1086, 768, 746.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, $H-7$), 7.37 (ddd, $J = 7.8, 1.2, 0.7$ Hz, 2H, $H-4$), 7.33–7.27 (m, 4H, $H-2, H-6$), 7.24–7.19 (m, 2H, $H-5$), 6.59 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H, $H-2'$), 3.27 (dd, $J = 14.6, 1.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3.08–3.03 (m, 2H, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 3.00 (s, 3H, NCH_3), 1.66 (s, 18H, 2Boc), 1.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.5 (C=O), 149.7 (COO^tBu), 143.7 ($\text{C}3''$), 135.2 (2C, C_q4' , C_q7a), 130.9 (C_q3a), 124.6, 124.5 (C2, C6), 122.6 (C5), 118.9 (C4), 115.5 (C7), 114.4 (C_q3), 84.0 (C(CH_3)₃), 68.2 (C_q2''), 31.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 28.4 (C(CH_3)₃), 25.0 (NCH_3), 10.9 (CH_3).

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}]^+$ 592.2787, gef. 592.2786.

tert-Butyl-3-[(4-[[1-(tert-butoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dimethyl-5-oxopyrrolidin-2-ylidene)methyl]-1H-indol-1-carboxylat (200)



200 wurde mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1 + 1% TEA) gereinigt.

Ausbeute: 13 mg (22 μmol , 14%), farbloses Öl.

$\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$ (569.69 g/mol)

$R_f = 0.41$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2976, 2930, 1724, 1656, 1453, 1369, 1255, 1154, 1081, 762, 745.

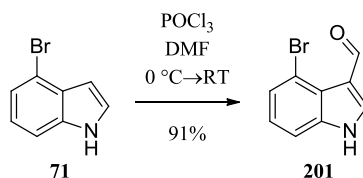
^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.13–8.01 (m, 2H, $H-7/7''$), 7.52–7.49 (m, 1H, $H-4$), 7.46 (ddd, $J = 7.8, 1.2, 0.7$ Hz, 1H, $H-4''$), 7.35–7.27 (m, 3H, $H-2/2''$, $H-6''$), 7.25–7.20 (m, 2H, $H-6, H-5''$), 7.12 (ddd, $J = 8.2, 7.3, 1.2$ Hz, 1H, $H-5$), 5.59 (s, 1H, =CH), 3.15–3.10 (m, 1H, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3.02 (dd, $J = 16.3, 1.9$ Hz, 1H, $H-3\text{A}$), 2.95 (s, 3H, NCH_3), 2.85 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 2.62 (dd, $J = 16.3, 1.9$ Hz, 1H, $H-3\text{B}$), 1.68 (s, 9H, Boc), 1.53 (s, 9H, Boc), 1.39 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 179.8 (C=O), 150.0, 149.6 ($2 \times \text{COO}^t\text{Bu}$), 141.6 (C_q2''), 135.3, 134.8 ($\text{C}_q7\text{a}, \text{C}_q7\text{a}''$), 131.1 (C_q3a), 130.5 ($\text{C}_q3\text{a}''$), 124.8 ($\text{C}6''$), 124.4 (2C, C6, $\text{C}2''$), 122.7 ($\text{C}5''$), 122.5 (C5), 120.7 (C2), 119.3 (C4), 118.8 ($\text{C}4''$), 116.8 (C_q3), 116.1 (C_q3''),

115.3 ($C7''$), 115.2 ($C7$), 91.1 (=CH), 83.9, 83.5 ($2 \times C(CH_3)_3$), 44.9 (C_q4'), 37.6 ($C3'$), 33.5 (CH_2), 28.4, 28.2 ($2 \times C(CH_3)_3$), 27.1 (NCH_3), 24.9 (CH_3).

ESI-HRMS ber. für $[C_{34}H_{39}N_3O_5 + Na]^+$ 592.2787, gef. 592.2773.

4-Brom-1*H*-indol-3-carbaldehyd (**201**)



Nach einer Synthesevorschrift von MURATORE *et al.*⁵⁷¹ wird DMF (30 mL) auf 0 °C gekühlt und Phosphorylchlorid (5.0 mL, 53 mmol, 2.2 equiv.) langsam hinzugefügt. Nach 30 minütigem Rühren bei 0 °C wird eine Lösung von 4-Brom-1*H*-indol (4.75 g, 24.2 mmol) in DMF (30 mL) langsam zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten Rühren bei 0 °C wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Es entsteht eine gelbe Suspension und die Reaktionsmischung wird mit wässriger Kaliumhydroxid-Lösung (13.8 g KOH, 50 mL Wasser) gequenchet. Nach Rühren über Nacht, wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natrium-chlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. **201** wird als farblos bis beigefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.93 g (22.0 mmol, 91%), farblos bis beigefarbener Feststoff.

C_9H_6BrNO (224.05 g/mol)

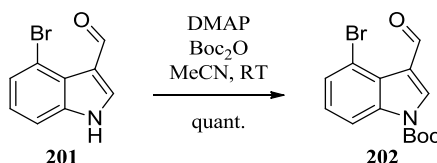
$R_f = 0.18$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 174.7–176 °C (Lit.⁵⁷² 185–187 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3212, 3170, 2936, 2872, 1639, 1512, 1487, 1388, 1333, 1295, 1190, 775, 735.

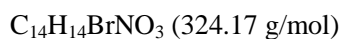
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.93 (s, 1H, CHO), 9.20 (s, 1H, NH), 8.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, $H-2$), 7.51 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H, $H-7$), 7.45 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H, $H-5$), 7.15 (*pseudo-t*, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-6$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{571,572}

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-brom-1*H*-indol-3-carbaldehyd (202)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von PELCMAN *et al.*⁵⁶⁷ werden **201** (4.93 g, 22.0 mmol) und DMAP (220 mg, 1.80 mmol, 0.08 equiv.) in Acetonitril (100 mL) suspendiert. Es wird eine Lösung von Di-*tert*-butyldicarbonat (6.03 g, 27.6 mmol, 1.3 equiv.) in Acetonitril (20 mL) zugefügt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur entstehenden beigefarbenen Suspension werden Wasser und Ethylacetat zugefügt. Die organische Phase wird mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. **202** wird als beigefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 7.14 g (22.0 mmol, quant.), beigefarbener Feststoff.



$R_f = 0.51$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 118.0–118.6 °C (Lit.⁵⁷³ 117–119 °C).

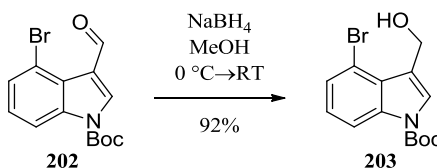
IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2980, 1747, 1672, 1529, 1424, 1364, 1252, 1139, 1090, 1017, 854, 777, 735.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.93 (s, 1H, CHO), 8.36 (s, 1H, H-2), 8.25 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H, H-7), 7.52 (dd, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1H, H-5), 7.22 (*pseudo-t*, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-6), 1.68 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 186.9 (CHO), 148.4 (C=O), 137.3 (C_q7a), 132.0 (C2), 128.6 (C5), 126.9 (C_q3a), 126.1 (C6), 121.1 (C_q3), 114.9 (C7), 113.5 (C_q4), 86.2 (C(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃).

Elementaranalyse ber. für C₁₄H₁₄BrNO₃: C, 51.87; H, 4.35; N, 4.32. Gef.: C, 51.76; H, 4.50; N, 4.43.

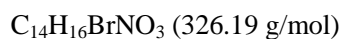
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁷³

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-brom-3-hydroxymethyl-1*H*-indol (203)

Nach einer modifizierten Synthesevorschrift von PELCMAN *et al.*⁵⁶⁷ wird NaBH₄ (880 mg, 23.3 mmol, 1.1 equiv.) zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von **202** (7.00 g, 21.6 mmol) in

Methanol (200 mL) zugefügt. Nach 10-minütigem Rühren bei 0 °C und 1.5 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Wasser gequench und eingengt. Der wässrige Rückstand wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. **203** wird als farbloser bis beigefarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 6.47 g (19.8 mmol, 92%), farbloser bis beigefarbener Feststoff.



$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 100.7–102 °C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3372, 2979, 2933, 1732, 1421, 1367, 1278, 1253, 1152, 1095, 772, 736.

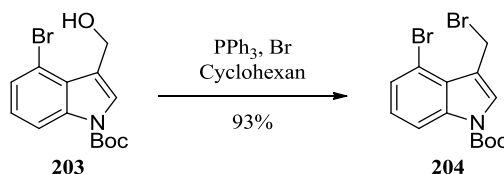
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, *H*-7), 7.64 (s, 1H, *H*-2), 7.38 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H, *H*-5), 7.15 (pseudo-t, $J = 8.1$ Hz, 1H, *H*-6), 4.96 (s, 2H, CH₂), 1.65 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 149.2 (C=O), 137.4 (C_q7a), 128.0 (C_q3a), 126.9 (C5), 126.0 (C2), 125.5 (C6), 120.7 (C_q3), 114.7 (C7), 113.5 (C_q4), 84.4 (C(CH₃)₃), 57.3 (CH₂), 28.2 (C(CH₃)₃).

ESI-HRMS ber. für [C₁₄H₁₆⁷⁹BrNO₃ + Na]⁺ 348.0211, gef. 348.0210.

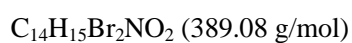
Elementaranalyse ber. für C₁₄H₁₆BrNO₃: C, 51.55; H, 4.94; N, 4.29. Gef: C, 51.82; H, 4.74; N, 4.32.

1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-brom-3-brommethyl-1*H*-indol (**204**)



Brom (0.68 mL, 13.3 mmol, 1.1 equiv.) wird langsam zu einer Lösung von Triphenylphosphin (3.35 g, 12.8 mmol, 1.0 equiv.) in Cyclohexan (100 mL) zugetropft. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird **203** (4.11 g, 12.6 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Die violette Suspension wird über Kieselgur filtriert und eingengt.

Ausbeute: 4.53 g (11.6 mmol, 93%), gelblicher Feststoff bis rötliches Öl.



$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

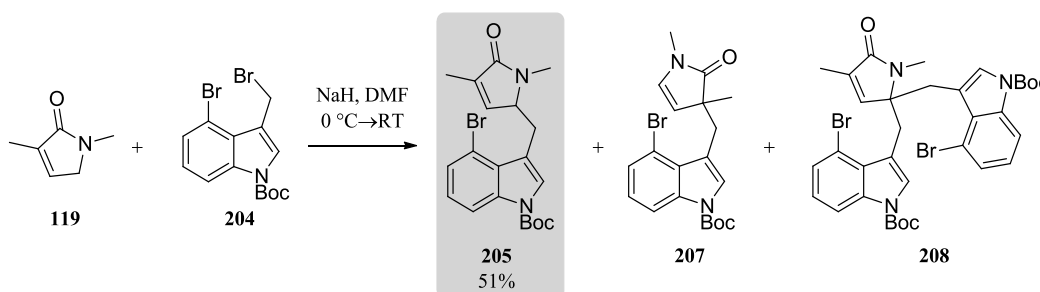
IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2979, 2933, 1740, 1420, 1370, 1354, 1295, 1256, 1158, 1123, 1091, 744.

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $H-7$), 7.74 (s, 1H, $H-2$), 7.44 (dd, $J = 7.8$, 0.8 Hz, 1H, $H-5$), 7.18 (pseudo-t, $J = 8.1$ Hz, 1H, $H-6$), 4.94 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.66 (s, 9H, Boc).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 148.7 (C=O), 137.0 (C_q8), 127.8 (C2), 127.7 (C5), 126.6 (C_q9), 125.9 (C6), 117.8 (C_q3), 114.7 (C7), 113.9 (C_q4), 84.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (CH_2).

FD-MS ($\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}_2$): 389.0.ⁱ

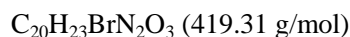
tert-Butyl-4-brom-3-[(1,4-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2-yl)methyl]-1H-indol-1-carboxylat (205)



In einem Schlenkkolben wird **119** (159 mg, 1.43 mmol, 1.1 equiv.) unter Argon vorgelegt, in DMF (6 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Natriumhydrid (60% Dispersion in Mineralöl, 56 mg, 1.4 mmol, 1.1 equiv.) wird zugefügt und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Eine Lösung von **204** (500 mg, 1.29 mmol) in DMF (4 mL) wird langsam zugetropft. Nach 10 Minuten wird das Kältebad entfernt und noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser gequenchet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mehrfach mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 9:1 + 1% TEA) wird **205** als blassgelbes Öl erhalten.

Bei der Durchführung in größerem Maßstab konnten dabei ebenfalls die Nebenprodukte **207** und **208** isoliert werden (s. u.).

Ausbeute: 276 mg (0.658 mmol, 51%), blassgelbes Öl.



$R_f = 0.19$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2980, 2927, 1736, 1687, 1421, 1370, 1278, 1256, 1148, 1094, 846, 776, 732.

ⁱ HRMS und Elementaranalyse aufgrund geringer Stabilität nicht möglich.

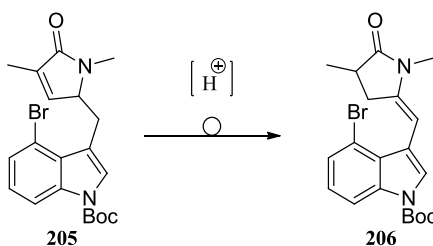
^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, $H-7$), 7.44 (s, 1H, $H-2$), 7.41 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H, $H-5$), 7.16 (*pseudo-t*, $J = 8.1$ Hz, 1H, $H-6$), 6.63 (dq, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H-4'$), 4.41–4.22 (m, 1H, $H-5'$), 3.78 (dd, $J = 13.8, 4.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3.08 (s, 3H, N- CH_3), 2.58 (dd, $J = 13.8, 10.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 1.89 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.68 (s, 9H, Boc).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.0 (C=O), 149.1 (COO^tBu), 139.8 ($\text{C}3'$), 137.1 (C_q7a), 135.4 (C_q4'), 128.1 (C_q3a), 127.5 ($\text{C}5$), 126.4 ($\text{C}2$), 125.6 ($\text{C}6$), 116.1 (C_q3), 114.8 ($\text{C}7$), 113.9 (C_q4), 84.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62.5 ($\text{C}2'$), 28.4 (CH_2), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 (N CH_3), 11.5 (CH_3).

ESI-MS 419.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 421.1 (95) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 441.1 (68) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 443.1 (65) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 363.2 (61) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$, 365.1 (60) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3^{79}\text{Br} + \text{H}]^+$ 419.0970, gef. 419.0971.

***tert*-Butyl-4-brom-3-[(*E*)-(1,4-dimethyl-5-oxopyrrolidin-2-yliden)methyl]-1*H*-indol-1-carboxylat (206)**

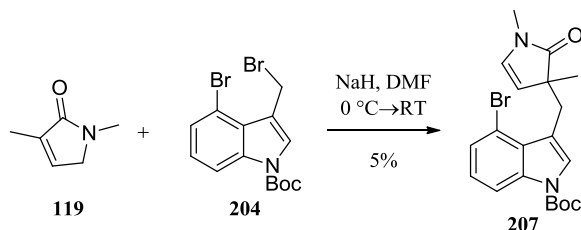


Nach Coevaporation von **205** mit Chloroform wird das Umlagerungsprodukt **206** erhalten.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.14 (d_{br} , $J = 8.1$ Hz, 1H, $H-7$), 7.47 (s_{br} , 1H, $H-2$), 7.40 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $H-5$), 7.13 (*pseudo-t*, $J = 8.1$ Hz, 1H, $H-6$), 6.50 (s_{br} , 1H, = CH), 3.17–3.05 (m, 1H, $H-3'_\text{A}$), 3.12 (s, 3H, N H_3), 2.75–2.64 (m, 1H, $H-4'$), 2.45 (ddd, $J = 16.5, 6.0, 2.0$ Hz, 1H, $H-3'_\text{B}$), 1.68 (s, 9H, Boc), 1.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3).

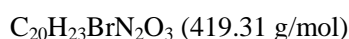
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 178.4 (C=O), 149.3 (COO^tBu), 141.4 (C_q5'), 136.5 (C_q7a), 128.2 (C_q3a), 127.7 ($\text{C}5$), 125.4 ($\text{C}6$), 123.4 ($\text{C}2$), 117.2 (C_q3), 114.7 ($\text{C}7$), 114.6 (C_q4), 93.6 (=CH), 84.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.3 ($\text{C}3'$), 32.6 ($\text{C}4'$), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 (N CH_3), 17.2 (CH_3).

tert-Butyl-4-brom-3-[(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrol-3-yl)methyl]-1H-indol-1-carboxylat (207)



207 wird in der Synthese von **205** mit bis zu 10% Ausbeute als Nebenprodukt erhalten.

Ein 7.2 mmol Ansatz lieferte 160 mg (0.382 mmol, 5%) farblosen Feststoff.



Smp 121.7–126.2 °C.

R_f = 0.31 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2977, 1734, 1694, 1419, 1369, 1356, 1276, 1255, 1157, 1088, 1055, 730.

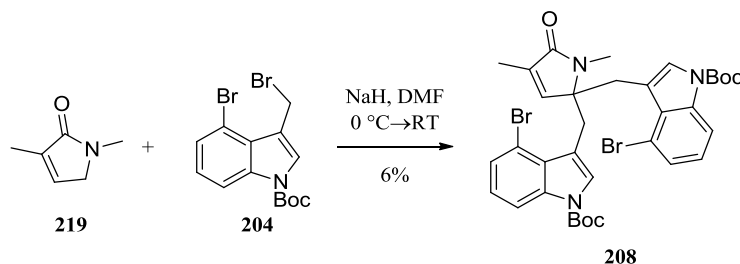
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, *H*-7), 7.35 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H, *H*-5), 7.31 (s, 1H, *H*-2), 7.08 (*pseudo-t*, *J* = 8.1 Hz, 1H, *H*-6), 6.07 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, *H*-5'), 5.54 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, *H*-4'), 3.71 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH_{2A}), 3.10 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H, CH_{2B}), 2.95 (s, 3H, N-CH₃), 1.63 (s, 9H, Boc), 1.31 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 182.4 (C=O), 149.14 (COO^tBu), 136.7 (C_q7a), 131.6 (C5), 128.7 (C_q3a), 127.7 (C5), 125.7 (C2), 124.8 (C6), 117.0 (C_q3), 115.1 (C4'), 114.5 (C7), 114.2 (C_q4), 84.1 (C(CH₃)₃), 51.8 (C_q2'), 32.0 (CH₂), 28.9 (NCH₃), 28.3 (C(CH₃)₃), 22.56 (CH₃).

ESI-MS 421.0 (100) [M + H]⁺, 419.5 (95) [M + H]⁺, 441.2 (24) [M + Na]⁺, 443.1 (23) [M + Na]⁺.

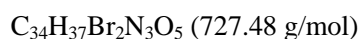
ESI-HRMS ber. für [C₂₀H₂₃⁷⁹BrN₂O₃ + H]⁺ 419.0970, gef. 419.0980.

Di-tert-butyl-3,3'-[(1,4-dimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-2,2-diyl)dimethan-diyl]-bis(4-brom-1H-indol-1-carboxylat) (208)



208 wird in der Synthese von **205** mit bis zu 7% Ausbeute als Nebenprodukt erhalten.

Ein 7.9 mmol Ansatz lieferte 180 mg (0.247 mmol, 6%) farbloses Öl.



$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

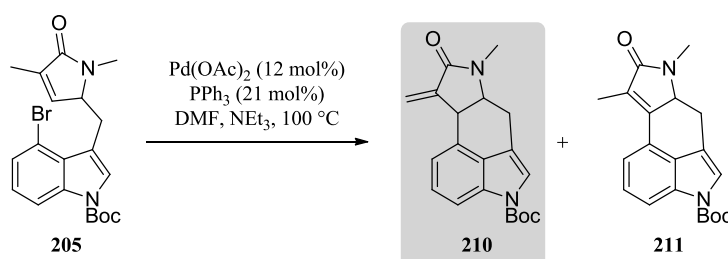
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2979, 2931, 1738, 1687, 1421, 1370, 1278, 1256, 1156, 1098, 1056, 733.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2 \times H-7$), 7.35 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 2H, $2 \times H-5$), 7.28 (s, 2H, $2 \times H-2$), 7.09 (*pseudo-t*, $J = 8.1$ Hz, 2H, $2 \times H-6$), 6.84 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H, $H-3'$), 3.92 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, $2 \times \text{CH}_{2A}$), 3.31 (d, $J = 15.0$ Hz, 2H, $2 \times \text{CH}_{2B}$), 3.08 (s, 3H, NCH_3), 1.65 (s, 18H, $2 \times \text{Boc}$), 1.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.9 ($\text{C}=\text{O}$), 149.0 ($2 \times \text{COO}^t\text{Bu}$), 143.3 ($\text{C}3'$), 136.7 ($2 \times \text{C}_{q7a}$), 135.5 ($\text{C}_{q4'}$), 128.2 ($2 \times \text{C}_{q3a}$), 127.9 ($2 \times \text{C}5$), 126.4 ($2 \times \text{C}2$), 125.2 ($2 \times \text{C}6$), 114.7 (4C, $2 \times \text{C}3$, $2 \times \text{C}7$), 113.9 ($2 \times \text{C}_{q4}$), 84.6 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$), 68.6 ($\text{C}_{q2'}$), 30.1 ($2 \times \text{CH}_2$), 28.3 ($2 \times \text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.0 (NCH_3), 11.0 (CH_3).

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{34}\text{H}_{37}^{79}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_5 + \text{Na}]^+$ 748.0998, gef. 748.1006.

***tert*-Butyl-7-methyl-9-methyliden-8-oxo-6,6a,7,8,9,9a-hexahydro-4*H*-indolo-[6,5,4-*cd*]indol-4-carboxylat (**210**)**



In einem Schlenkcolben werden Palladium(II)acetat (1.3 mg, 0.0058 mmol, 12 mol%) und Triphenylphosphin (2.6 mg, 0.0099 mmol, 21 mol%) unter Argonatmosphäre vorgelegt. **205** (20 mg, 0.048 mmol) gelöst in abs. Dimethylformamid (0.3 mL) und abs. Triethylamin (50 μL) werden zugefügt und die Reaktion entgast (viermal freeze-pump-thaw). Es wird 7 h auf 100 $^\circ\text{C}$ (Ölbadtemperatur) geheizt und eine Mischung aus **210** und **211** im Verhältnis 1 : 0.15 erhalten.

$R_f = 0.17$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

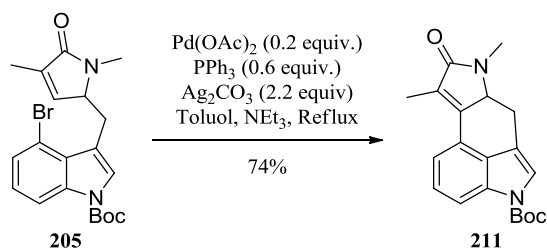
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2928, 1728, 1692, 1441, 1392, 1349, 1301, 1258, 1149, 1117, 757, 732.

^1H NMR, COSY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.86 (s_{br} , 1H, $H-3$), 7.38–7.31 (m, 2H, $H-2$, $H-5$), 7.18 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, $H-1$), 6.06 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $=\text{CH}_{2A}$), 5.34 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $=\text{CH}_{2B}$), 4.27 (d-*pseudo-t*, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 1H, $H-9a$), 4.02 (ddd, $J = 8.8, 6.3, 5.6$ Hz, 1H, $H-6a$), 3.34 (ddd, $J = 15.8, 5.6, 1.0$ Hz, 1H, $H-6_A$), 3.05 (s, 3H, NH_3), 2.58 (ddd, $J = 15.8, 8.8, 1.9$ Hz, 1H, $H-6_B$), 1.67 (s, 9H, Boc).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 168.0 (C=O), 142.1 (C_q), 133.7 (C_{3a} , durch HBMC Kontakt identifiziert), 128.2 (C_q), 127.3 (C_q), 125.6 (C2), 121.6 (C1), 120.2 (C5), 116.1 (=CH₂), 113.9 (C3), 113.4 (C_q), 83.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 57.4 (C6a), 41.5 (C9a), 28.4 (NCH₃), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.6 (C6), COO^tBu wurde nicht gefunden.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 339.1709, gef. 339.1703.

***tert*-Butyl-7,9-dimethyl-8-oxo-6,6a,7,8-tetrahydro-4*H*-indolo[6,5,4-*cd*]indol-4-carboxylat (211)**



In einem Schlenkkolben werden Palladium(II)acetat (45.5 mg, 0.20 mmol, 18 mol%), Triphenylphosphin (173 mg, 0.66 mmol, 0.6 equiv.) und Silber(I)carbonat (677 mg, 2.46 mmol, 2.2 equiv.) im Schlenkkolben unter Argonatmosphäre vorgelegt. **205** (460 mg, 1.10 mmol), gelöst in abs. und entgastem Toluol (40 mL) und abs. und entgastem Triethylamin (40 mL) werden zugefügt. Die Reaktion wird erneut entgast (dreimal freeze-pump-thaw) und 13 h auf 110 °C (Ölbadtemperatur) geheizt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktion über Kieselgur filtriert und eingeeengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:1 + 1% TEA) wird **211** als blassgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 274 mg (0.810 mmol, 74%), blassgelbes Öl.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (338.40 g/mol)

R_f = 0.10 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2978, 2936, 1730, 1684, 1438, 1388, 1353, 1300, 1147, 1116, 784, 752.

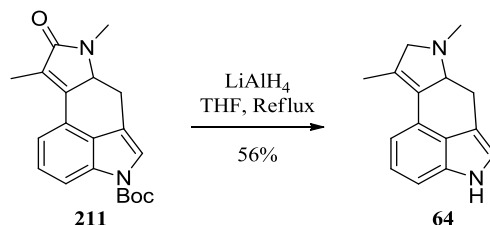
^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.91 (s_{br}, 1H, *H*-3), 7.43–7.34 (m, 3H, *H*-1, *H*-2, *H*-5), 4.13 (ddd, J = 12.1, 6.3, 1.8 Hz, 1H, *H*-6a), 3.49 (dd, J = 14.5, 6.3 Hz, 1H, *H*-6_A), 3.10 (s, 3H, N-CH₃), 2.52 (ddd, J = 14.5, 12.1, 2.2 Hz, 1H, *H*-6_B), 2.20 (d, J = 1.7 Hz, 3H, CH₃), 1.67 (s, 9H, Boc).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.6 (C=O), 149.8 (COO^tBu), 145.0 (C_q), 133.6 (C_q), 129.7 (C_q), 128.2 (C_q), 125.7 (C2), 124.3 (C_q), 121.4 (C5), 119.1 (C1), 115.7 (C3), 114.2 (C_q), 84.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 60.9 (C6a), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.5 (NCH₃), 26.7 (C6), 10.1 (CH₃).

ESI-MS 339.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{20}H_{22}N_2O_3 + Na]^+$ 361.1528, gef. 361.1526.

7,9-Dimethyl-6,6a,7,8-tetrahydro-4H-indolo[6,5,4-cd]indol (64)



In einem Schlenk Kolben wird **211** (41 mg, 0.12 mmol) vorgelegt, Lithiumaluminiumhydrid (2M in THF, 2 mL, 4 mmol, 33 equiv.) zugefügt und die Reaktionsmischung für 17 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt und mit 1N Natronlauge gequenchet. Der entstandene weiße Feststoff wird abgesaugt und das Filtrat mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie ($CHCl_3/MeOH$, 5:1 + 1% TEA) wird **64** als beiges Öl erhalten.

Ausbeute: 15 mg (67 μ mol, 56%), beigefarbenes Öl.

$C_{15}H_{16}N_2$ (224.30 g/mol)

R_f = 0.21 (Kieselgel, Chloroform/Methanol, 5:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3199, 2934, 2854, 2769, 1590, 1575, 1446, 1380, 1364, 1337, 786, 752.

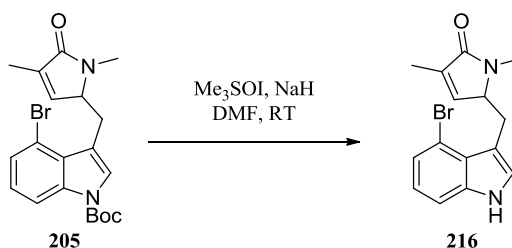
1H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.17 (s, 1H, NH), 7.28–7.15 (m, 3H, H-1,2,3), 6.91 (t, J = 1.8 Hz, 1H, H-5), 3.99 (ddd, J = 13.8, 3.6, 1.2 Hz, 1H, H-8_A), 3.82–3.73 (m, 1H, H-6_a), 3.59–3.526 (m, 1H, H-8_B), 3.36 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H, H-6_A), 2.78 (ddd, J = 14.4, 11.0, 1.8 Hz, 1H, H-6_B), 2.66 (s, 3H, NCH₃), 2.14 (s_{br}, 3H, CH₃).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 134.2 (C_q9c), 130.0 (C_q9b), 129.9 (C_q9), 127.4 (C_q3a), 125.4 (C_q9a), 123.2 (C2), 118.7 (C5), 115.0 (C1), 111.6 (C_q5a), 109.7 (C3), 72.7 (C6a), 67.7 (C8), 40.5 (NCH₃), 28.5 (C6), 13.7 (CH₃).

ESI-MS 225.2 (100) $[M + H]^+$.

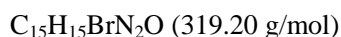
ESI-HRMS ber. für $[C_{15}H_{16}N_2 + H]^+$ 225.1392, gef. 225.1383.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹¹³

5-[(4-Brom-1*H*-indol-3-yl)methyl]-1,3-dimethyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-on (216)

In einem Schlenkrohr wird Trimethylsulfoxoniumiodid (26.5 mg, 120 μmol , 2.8 equiv.) mit Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 4.0 mg, 100 μmol , 2.3 equiv.) unter Argon vorgelegt, abs. DMF (1 mL) zugefügt und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird 25 Minuten auf 70 °C erhitzt und nach Abkühlen auf 40 °C **205** (18 mg, 43 μmol) zugefügt. Nach 1.5 Rühren bei Raumtemperatur wird mit Wasser und Ethylacetat verdünnt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt.

Ausbeute: 15 mg Rohausbeute, gelbbraunes Öl.

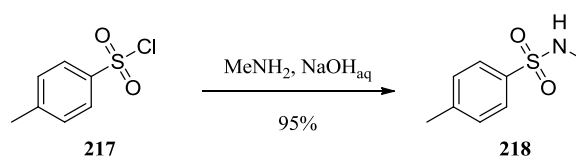


$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.73 (d_{br}, $J = 9.4$ Hz, 1H, NH), 7.35 (dd, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H, $H-7'$), 7.30 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H, $H-5'$), 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $H-2'$), 7.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-6'$), 6.61 (*pseudo-p*, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H-4$), 4.40–4.29 (m, 1H, $H-5$), 3.87 (dd, $J = 14.0, 4.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{A}}$), 3.09 (d, $J = 0.6$ Hz, 4H, NCH_3), 2.63 (dd, $J = 14.0, 9.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{2\text{B}}$), 1.86 (t, $J = 1.7$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.3 (C=O), 140.6 (C_4), 137.8 ($\text{C}_{\text{q}7\text{a}'}$), 134.9 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 125.3 ($\text{C}_{\text{q}3\text{a}'}$), 125.2 ($\text{C}2'$), 124.3 ($\text{C}5'$), 123.1 ($\text{C}6'$), 114.0 ($\text{C}_{\text{q}4'}$), 111.7 ($\text{C}_{\text{q}3'}$), 111.0 ($\text{C}7'$), 63.5 ($\text{C}5$), 28.2 (CH_2), 27.9 (NCH_3), 11.5 (CH_3).

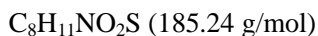
ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}^{79}\text{BrN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$ 341.0265, gef. 341.0250.

N-Methyl-4-toluolsulfonsäureamid (218)

Nach der Synthesvorschrift von BUCHBAUER *et al.*¹⁸⁰ wird eine 12%ige NaOH-Lösung (550 mL) vorgelegt, mit Methylamin (40%ig in Wasser, 80 mL, 1.03 mol, 3.0 equiv.) versetzt und auf 70 °C erwärmt. Toluolsulfonsäurechlorid (65.48 g, 0.343 mol) wird portionsweise zugefügt. Anschließend

wird 2.5 Stunden bei 70–100 °C gerührt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit 2N Salzsäure (650 mL) versetzt, der erhaltene farblose Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 60.6 g (0.327 mmol, 95%), farbloser Feststoff.

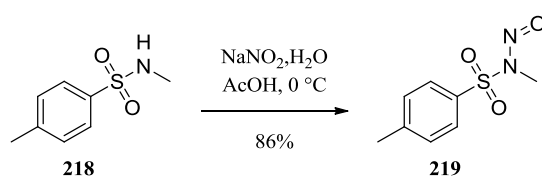


Smp 75–80 °C (Lit.¹⁸⁰ 76–79 °C).

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.80–7.68 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 2H), 4.47–4.22 (m, 1H, NH), 2.65 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H, NCH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃).

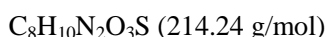
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁷⁴

Diazald, *N*-Methyl-*N*-nitroso-4-toluolsulfonsäureamid (**219**)



Nach der Synthesevorschrift von OUWERKERK *et al.*¹⁷⁹ wird *N*-Methyl-4-toluolsulfonsäureamid (**218**, 57.0 g, 0.308 mol) in Essigsäure (500 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Natriumnitrit (32.0 g, 0.464 mmol, 1.5 equiv.), gelöst in Wasser (150 mL), zutropft. Nach 45 Minuten Rühren bei 0 °C wird der erhaltene Feststoff abgesaugt. Das Filtrat wird mit Wasser (1 L) versetzt und weiterer erhaltener Niederschlag abgesaugt. Der Niederschlag wird im Vakuum getrocknet.

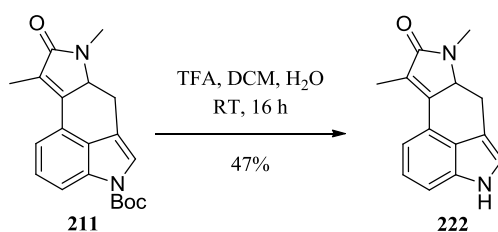
Ausbeute: 56.6 g (0.263 mol, 86%), blassgelber Feststoff.



¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.88–7.78 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 2H), 3.09 (s, 3H, NCH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁷⁹

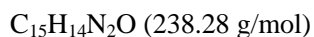
7,9-Dimethyl-8-oxo-6,6a,7,8-tetrahydro-4*H*-indolo[6,5,4-*cd*]indol (**222**)



Es wird **211** (45 mg, 0.13 mmol) in Dichlormethan (5 mL) gelöst, Wasser (0.1 mL) und Trifluoressigsäure (1 mL) zugefügt. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird ges.

Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugefügt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Nach Reinigung mittels Flashchromatographie (CHCl₃/MeOH, 6:1 + 1% TEA) wird **222** als gelbbraunes Öl erhalten.

Ausbeute: 15 mg (0.063 mmol, 47%), gelbbraunes Öl.



R_f = 0.20 (Kieselgel, Chloroform/Methanol, 6:1).

¹H NMR, COSY (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.00 (s_{br}, 1H, NH), 7.35 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, *H*-3), 7.24 (dd, *J* = 7.1, 0.8 Hz, 1H, *H*-1), 7.21 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, *H*-5), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, *H*-2), 4.28 (dd, *J* = 11.7, 6.9 Hz, 1H, *H*-6_A), 3.58 (dd, *J* = 14.2, 6.6 Hz, 1H, *H*-6_A), 2.99 (s, 3H, NCH₃), ca. 2.5 (m, 1H, *H*-6_A), 2.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 171.5 (C=O), 146.4 (C_q9a), 133.8 (C_q3a), 127.3 (C_q), 125.5 (C_q), 122.4 (C), 121.3 (C), 115.9 (C_q), 114.8 (C), 112.0 (C3), 108.1 (C_q), 60.7 (C6a), 27.1 (NCH₃), 26.5 (C6), 9.8 (CH₃).

ESI-MS 239.2 (100) [M + H]⁺, 261.1 (14) [M + Na]⁺.

5.3 SYNTHSEVORSCHRIFTEN ZU TEIL 3

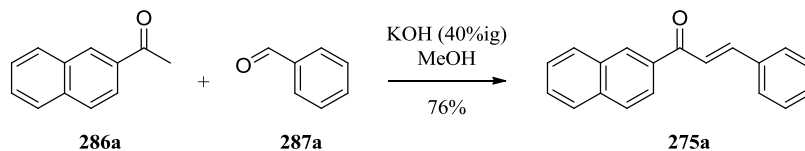
5.3.1 Synthese von Chalconen

Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Chalcone



Nach einer Modifikation der Synthesevorschrift von ROBINSON³⁹⁴ werden Keton (1 equiv.) und Aldehyd (1 equiv.) in Ethanol oder Methanol (1.5 mL/mmol) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wird langsam eine 40%ige KOH-Lösung (1.0 mL/mmol) zugetropft und weitere 10 min bei 0 °C gerührt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1M Salzsäure neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie gereinigt.

(2E)-1-(Naphthalen-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (275a)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Acetonaphthon (9.88 g, 58.0 mmol) und Benzaldehyd (6.14 g, 58.0 mmol) in Methanol (87 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (58 mL) zugetropft. Anschließend wird zweimal aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 11.3 g (43.7 mmol, 76%), blass gelbe Nadeln.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}$ (258.31 g/mol)

$R_f = 0.17$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

Smp 105.8–106.3 °C (Lit.⁵⁷⁵ 110–113°C).

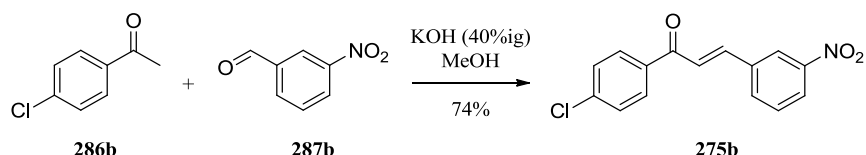
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 1662 (s, C=O), 1627 (m), 1603 (s), 1592 (m), 1572 (m), 1469 (m), 1446 (m), 1329 (m), 1208 (m), 759 (s).

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.55 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.04–7.85 (m, J_{trans} = 15.6 Hz, 4H, H_β , H_{Ar}), 7.75–7.66 (m, J_{trans} = 15.6 Hz, 3H, H_α , H_{Ar}), 7.68–7.51 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 3H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁷⁵

(2E)-1-(4-Chlorphenyl)-3-(3-nitrophenyl)prop-2-en-1-on (275b)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 4-Chloracetophenon (8.06 g, 52.0 mmol) und 3-Nitrobenzaldehyd (7.88 g, 52.0 mmol) in Methanol (78 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (52 mL) zugetropft. Anschließend wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 11.1 g (38.6 mmol, 74%), orangefarbener Feststoff.

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ (287.70 g/mol)

R_f = 0.24 (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

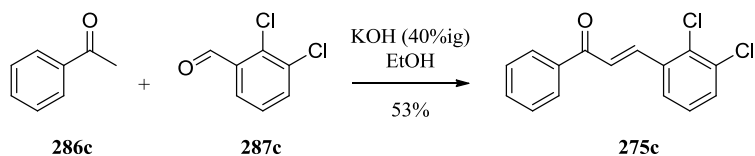
Smp 153.8–154.7 °C (Lit.³⁸³ 143–145 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 1665 (s, C=O), 1608 (m), 1587 (m), 1570 (m), 1526 (s), 1400 (m), 1349 (s), 1292 (m), 1218 (m), 1090 (m).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H, $H_{-2'}$), 8.26 (ddd, J = 8.2, 2.2, 1.0 Hz, 1H, $H_{-4'}$), 8.04–7.96 (m, 2H, $H_{-2/6}$), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H, $H_{-6'}$), 7.84 (d, J_{trans} = 15.7 Hz, 1H, H_β), 7.68–7.57 (m, 2H, $H_{-5'}$, H_α), 7.54–7.47 (m, 2H, $H_{-3/5}$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁸³

(2E)-3-(2,3-Dichlorphenyl)-1-phenylprop-2-en-1-on (275c)ⁱⁱ



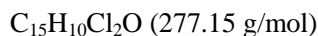
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Acetophenon (4.2 mL, 36 mol) und 2,3-Dichlorbenzaldehyd (6.30 g, 36.0 mol) in Ethanol (54 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

ⁱⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

(36 mL) zugetropft. Anschließend wird zweimal aus Methanol und einmal aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 5.27 g (19.0 mmol, 53%), gelbe Kristalle.



$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

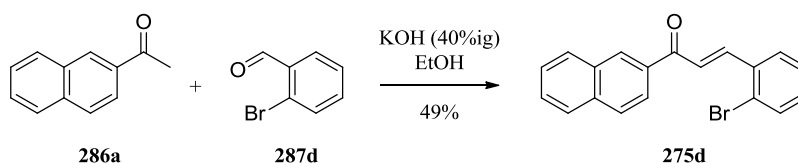
Smp 117.9–119.0 °C (Lit.⁵⁷⁶ 118 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 1665 (s, C=O), 1646 (m), 1605 (s), 1556 (m), 1411 (m), 1449 (m), 1283 (m), 1252 (m), 1180 (m), 1033 (m).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.17 (d, $J_{\text{trans}} = 15.7$ Hz, 1H, H_β), 8.05–7.99 (m, 2H, $H_{2/6}$), 7.68–7.57 (m, 2H, $H_{3/5}$), 7.56–7.42 (m, 4H, $H_{4',5',6',H_\alpha}$), 7.30–7.23 (m, 1H, H_{-4}).

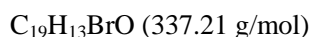
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁷⁶

(2E)-3-(2-Bromphenyl)-1-(naphthalen-2-yl)prop-2-en-1-on (275d)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 2-Acetonaphthon (7.57 g, 44.5 mmol) und 2-Brombenzaldehyd (5.2 mL, 44.5 mmol) in Ethanol (67 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (45 mL) zugetropft. Anschließend wird zweimal aus Methanol und einmal aus Ethylacetat umkristallisiert. Da das erhaltene Rohprodukt (7.79 g) noch Verunreinigungen enthält werden 2.01 g mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 15:1) gereinigt und eine Ausbeute von 1.90 g erhalten.

Ausbeute: 1.90 g (5.63 mmol, 49%), blass gelbe Kristalle.



$R_f = 0.44$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

Smp 102–104 °C (Lit.⁵⁷⁷ 155 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3059 (w), 1660 (s, C=O), 1627 (s), 1600 (m), 1560 (m), 1466 (m), 1354 (m), 1313 (m), 1276 (m), 758 (s).

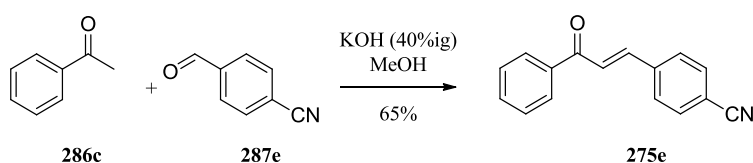
ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

$^1\text{H NMR}$, COSY (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.55 (s, 1H, $H-1$), 8.20 (d, $J_{\text{trans}} = 15.7$ Hz, 1H, H_β), 8.11 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H, $H-3$), 8.03–7.88 (m, 3H, $H\text{-Naph}$), 7.79 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.70–7.51 (m, 4H, $H_\alpha, H-3', H\text{-Naph}$), 7.44–7.36 (m, 1H, $H-5'$), 7.30–7.22 (m, 1H, $H-4'$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 190.3 ($\text{C}=\text{O}$), 143.2 (C_β), 135.6 (C_{q4a}), 135.3 ($2 \times \text{C}_q, \text{C}1'$), 133.7 ($\text{C}3'$), 132.6 (C_q), 131.4, 130.4 ($\text{C}1$), 129.7, 128.7, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 127.0, 126.0 ($\text{C}_{q2'}$), 125.2, 124.6 ($\text{C}3$).

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{O}^{79}\text{Br} + \text{Na}]^+$ 359.0047, gef. 359.0052.

4-[(1E)-3-Oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl]benzonnitril (275e)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Acetophenon (1.78 mL, 0.015 mol) und 4-Cyanobenzaldehyd (2.0 g, 0.015 mol) in Methanol (23 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (15 mL) zugetropft. Anschließend wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 2.27 g (9.73 mmol, 65%), blass gelbe Nadeln.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}$ (233.26 g/mol)

$R_f = 0.25$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

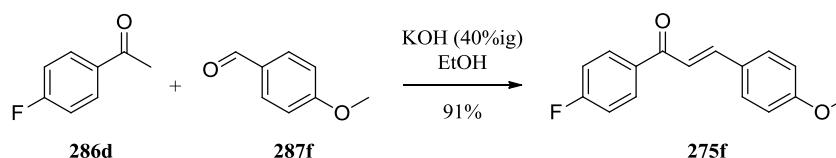
Smp 151–152 °C (Lit.⁵⁷⁸ 159–160 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2223 (m, CN), 1659 (s, $\text{C}=\text{O}$), 1601 (s), 1577 (m), 1556 (m), 1446 (m), 1410 (m), 1336 (m), 1219 (m), 777 (s).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.05–8.00 (m, 2H), 7.77 (d, $J_{\text{trans}} = 15.6$ Hz, 1H, H_β), 7.72 (d, $J = 1.4$, 4H), 7.65–7.57 (m, $J_{\text{trans}} = 15.6$ Hz, 2H, H_α, H_{Ar}), 7.56–7.49 (m, 2H).

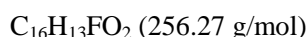
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{578,579}

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

(2E)-1-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (275f)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 4-Fluoracetophenon (8.09 g, 58.5 mmol) und 4-Methoxybenzaldehyd (7.97 g, 58.5 mmol) in Ethanol (87 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (58 mL) zugetropft. Anschließend wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 13.6 g (53.1 mmol, 91%) (Lit.⁵⁸⁰ 40%), blass gelbe Nadeln.



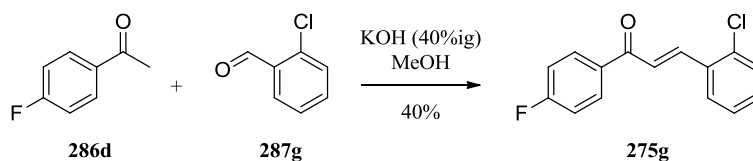
R_f = 0.15 (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

Smp 105.3–106.0 °C (Lit.⁵⁸⁰ 103–105 °C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 1660 (s, C=O), 1605 (s), 1513 (m), 1338 (m), 1303 (m), 1263 (m), 1231 (m), 1153 (m), 1016 (m), 814 (s).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.05 (dd, *J* = 8.8, 5.4 Hz, 2H, *H*-2/6), 7.79 (d, *J*_{trans} = 15.6 Hz, 1H, *H*_β), 7.64–7.57 (m, 2H, *H*-2'/6'), 7.38 (d, *J*_{trans} = 15.6 Hz, 1H, *H*_α), 7.17 (*pseudo-t*, *J* = 8.8 Hz, 2H, *H*-3/5), 6.97–6.91 (m, 2H, *H*-3'/5'), 3.86 (s, 3H, OCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁸⁰

(2E)-3-(2-Chlorphenyl)-1-(4-fluorphenyl)prop-2-en-1-on (275g)ⁱⁱ

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 4-Fluoracetophenon (6.88 mL, 57.5 mmol) und 2-Chlorbenzaldehyd (6.48 mL, 57.5 mmol) in Methanol (86 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (58 mL) zugetropft. Anschließend wird zweimal aus Methanol umkristallisiert und einmal aus Ethylacetat. Da das erhaltene Rohprodukt (6.05 g) noch Verunreinigungen enthält, werden 1.90 g mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 18:1) gereinigt und eine Ausbeute von 1.87 g erreicht.

Ausbeute: 1.87 g (7.17 mmol, 40%), blass gelbe Kristalle.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

ⁱⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

$C_{15}H_{10}ClFO$ (260.69 g/mol)

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

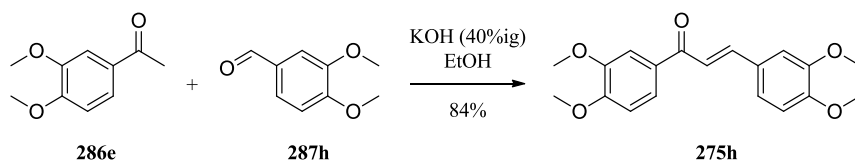
Smp 88.6–89.7 °C (Lit.⁵⁸¹ 87 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 1665 (s, C=O), 1604 (s), 1506 (m), 1470 (m), 1441 (m), 1328 (m), 1315 (m), 1272 (m), 757 (m).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.18 (d, $J_{trans} = 15.6$ Hz, 1H, H_β), 8.09–8.02 (m, 2H, $H-3'/5'$), 7.77–7.71 (m, 1H, 2-Cl-Ph), 7.49–7.42 (m, $J_{trans} = 15.6$ Hz, 2H, H_α , 2-Cl-Ph), 7.38–7.28 (m, 2H, 2-ClPh), 7.22–7.14 (m, 2H, $H-2'/6'$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der kommerziell erhältlichen Verbindung überein.

(2E)-1,3-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-on (275h)



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 3,4-Dimethoxyacetophenon (3.00 g, 16.6 mmol) und 3,4-Dimethoxybenzaldehyd (2.80 g, 16.8 mmol) in Ethanol (25 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (17 mL) zugetropft. Anschließend wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4.6 g, (14 mmol, 84%), gelber Feststoff.

$C_{19}H_{20}O_5$ (328.36 g/mol)

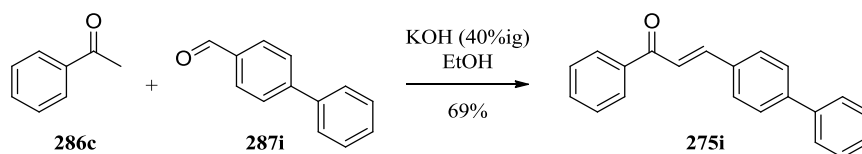
$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

Smp 110.04–113.7 °C (Lit.⁵⁸² 102–104 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2936, 2838, 1652, 1596, 1579, 1511, 1421, 1260, 1148, 1024, 804, 768.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.73 (d, $J_{trans} = 15.5$ Hz, 1H, H_β), 7.66 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, $H-6$), 7.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2$), 7.40 (d, $J_{trans} = 15.5$ Hz, 1H, H_α), 7.21 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $H-2'$), 6.88 (*pseudo-t*, $J = 8.0$ Hz, 2H, $H-5/5'$), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁸²

(2E)-3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-1-phenylprop-2-en-1-on (275i)

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Acetophenon (1.6 g, 13.3 mmol) und 4-Phenylbenzaldehyd (2.5 g, 13.7 mmol) in Ethanol (20 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (13.3 mL) zugegeben. Anschließend wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 2.62 g (9.21 mmol, 69%), blassgelber Feststoff.

$C_{21}H_{16}O$ (284.35 g/mol)

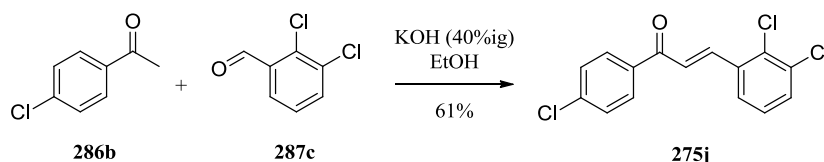
$R_f = 0.51$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

Smp 109.6–112.1 °C (Lit.⁵⁸³ 100–102 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3060, 2924, 1661, 1600, 1487, 1331, 1218, 1016, 835, 759, 692.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.08–8.01 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_β), 7.76–7.70 (m, 2H), 7.70–7.44 (m, 10H), 7.42–7.36 (m, 1H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁸³

(2E)-1-(4-Chlorphenyl)-3-(2,3-dichlorphenyl)prop-2-en-1-on (275j)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden 4-Chloracetophenon (0.44 mL, 3.39 mmol) und 2,3-Dichlorbenzaldehyd (0.593 g, 3.39 mmol) in Ethanol (5.1 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (3.39 mL) zugegeben. Anschließend wird dreimal aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 642 mg (2.06 mmol, 61%), blass gelbe Kristalle.

$C_{15}H_9Cl_3O$ (311.59 g/mol)

$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

Smp 138–139 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 1667 (s, C=O), 1605 (s), 1588 (m), 1569 (m), 1555 (m), 1487 (m), 1412 (m), 1310 (m), 1268 (m), 1207 (m).

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

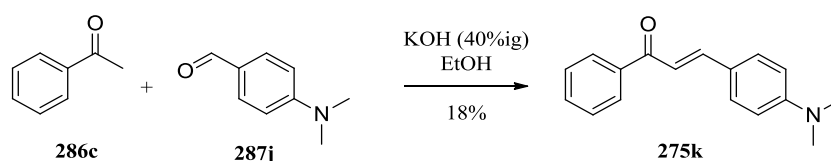
$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.16 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_β), 7.99–7.93 (m, 2H, $H-2/6$), 7.64 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.51 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, $H-4'$), 7.50–7.46 (m, 2H, $H-3/5$) 7.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, H_α), 7.30–7.23 (m, 1H, $H-5'$).

$^{13}\text{C-NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 189.0 (C=O), 141.1 (C_β), 139.7 (C2), 136.1, 135.6 ($C1'$), 134.3, 133.7, 131.9, 130.2, 129.2, 127.6, 126.0, 125.5.

ESI-MS 311.0 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{15}\text{H}_9\text{OCl}_3 + \text{H}]^+$ 310.9797, gef. 310.9808.

(2E)-3-[4-(Dimethylamino)phenyl]-1-phenylprop-2-en-1-on (275k)



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Acetophenon (3.4 mL, 3.5 g, 29 mmol) und 4-(*N,N*-Dimethylamino)benzaldehyd (4.3 g, 29 mmol) in Ethanol (40 mL) gelöst und 40%ige KOH-Lösung (29 mL) zugetropft. Anschließend wird aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1.29 g (5.13 mmol, 18%), (Lit.⁵⁸⁴ 84%) beiger Feststoff.

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$ (251.32 g/mol)

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

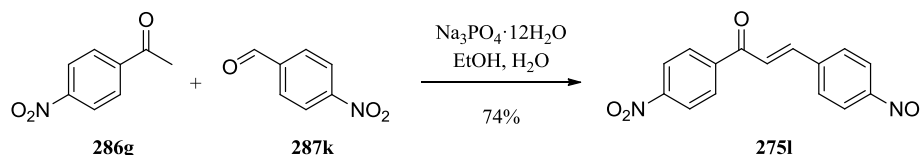
Smp 107.1–109.7 °C (Lit.⁵⁸⁴ 110–112 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2922, 1650, 1567, 1524, 1368, 1344, 1170, 1019, 817, 779, 696.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.04–7.97 (m, 2H), 7.80 (d, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, 1H, H_β), 7.59–7.44 (m, 5H), 7.34 (d, $J_{\text{trans}} = 15.5$ Hz, 1H, H_α), 6.75–6.66 (m, 2H), 3.04 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁸⁴

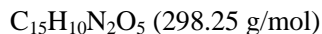
(2E)-1,3-Bis(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-on (275l)



Nach der Synthesevorschrift von GONDA *et al.*³⁹⁵ werden 4-Nitroacetophenon (8.30 g, 50.3 mmol) und 4-Nitrobenzaldehyd (7.60 g, 50.3 mmol, 1.0 equiv.) in Ethanol/Wasser (1:3, 700 mL) gelöst und $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (200 mg, 0.526 mmol, 0.01 equiv.) zugefügt. Anschließend wird 2 h refluxiert und

auf Raumtemperatur abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 11.1 g (37.2 mmol, 74%), gelber Feststoff.



$R_f = 0.50$ (Cyclohexan/EtOAc, 4:1).

Smp 207–211 °C (Lit.³⁹⁵ 195–200 °C).

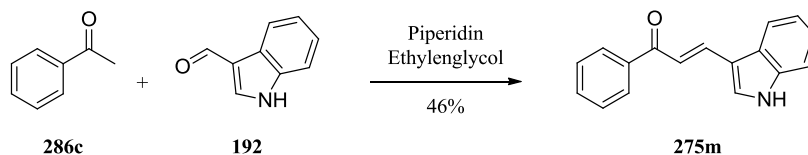
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3115, 1670, 1589, 1514, 1335, 1318, 1210, 1028, 986, 836, 741, 683.

^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 8.38 (s, 4H, $H_{-2/3/5/6}$), 8.31–8.26 (m, 2H, $H_{-3'/5'}$), 8.21–8.16 (m, 2H, $H_{-2'/6'}$), 8.13 (d, $J_{\text{trans}} = 15.7$ Hz, 1H, H_α), 7.86 (d, $J_{\text{trans}} = 15.7$ Hz, 1H, H_β).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 188.2 (C=O), 150.0 (C_{q4}), 148.3 ($C_{q4'}$), 142.5 (C_β), 141.8 (C_{q1}), 140.8 ($C_{q1'}$), 130.1 ($2\times C_C$, $C2/6$, $C2'/6'$), 125.7 (C_α), 123.9 ($2\times C_C$, $C3/5$, $C3'/5'$).

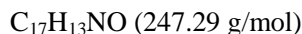
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹⁵

(2E)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-phenylprop-2-en-1-on (275m)



Nach der Synthesevorschrift von STROBA *et al.*³⁹⁶ werden Acetophenon (8.0 mL, 8.2 g, 69 mmol), Indol-3-carbaldehyd (**192**, 10.3 g, 71.0 mmol) und Piperidin (4.0 mL, 3.4 g, 40 mmol) in Ethylenglycol (30 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wird 1 h refluxiert, abgekühlt und mit Essigsäure (10%ig, 60 mL) versetzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 7.9 g (32 mmol, 46%), ockerfarbener, kristalliner Feststoff.



$R_f = 0.62$ (Petrolether/EtOAc, 1:4).

Smp 168.0–172.7 °C (Lit.³⁹⁶ 161–163 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3251, 1645, 1585, 1555, 1521, 1435, 1274, 1245, 1021, 742, 699.

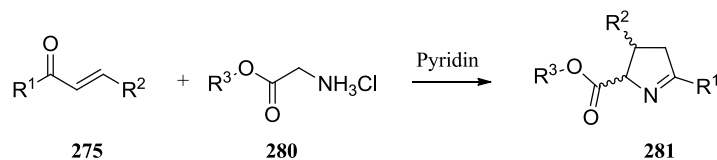
¹H NMR, COSY (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.95 (s, 1H, NH), 8.19–8.06 (m, 5H, H_β, H-2/6, H-2', H-4'), 7.69 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H_α), 7.66–7.60 (m, 1H, H-4), 7.60–7.50 (m, 3H, H-3/5, H-7'), 7.31–7.20 (m_C, 2H, H-5', H-6').

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 188.9 (C=O), 139.1 (C_β), 138.6 (C_{q1}), 137.6 (C_{q7'a}), 133.3 (C2'), 132.4 (C4), 128.7 (C3/5), 128.1 (C2/6), 125.2 (C_{q3'a}), 122.7 (C6'), 121.2 (C5'), 120.4 (C4'), 115.4 (C_α), 112.8 (C_{q3'}), 112.5 (C7').

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁹⁶

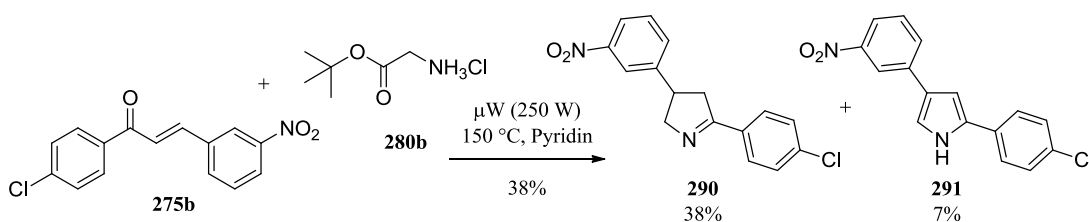
5.3.2 Synthese 3,5-disubstituierter 3,4-Dihydro-2H-pyrrol-2-carboxylate

Allgemeine Vorschrift zur Synthese 3,5-disubstituierter 3,4-Dihydro-2H-pyrrol-2-carboxylate



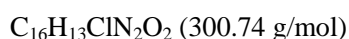
Nach einer Modifikation der Synthesevorschriften von BERGNER und KÜCÜKDISLI *et al.*^{284,383} werden Enon (1 equiv.) und Glycinesterhydrochlorid (1.05–1.1 equiv.) in Pyridin (8–12 mL/mmol) gelöst und unter Rückfluss erhitzt (Ölbad 125 °C). Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wird das Lösemittel im Vakuum entfernt (Coevaporation mit Toluol). Der Rückstand wird mit Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie.

5-(4-Chlorphenyl)-3-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol (290)ⁱ



Es werden **276b** (0.201 g, 0.699 mmol) und Glycin-*tert*-butylesterhydrochlorid (**280b**, 0.126 g, 0.752 mmol, 1.1 equiv.) in Pyridin (4 mL) gelöst und in der Mikrowelle bei 150 °C und 250 Watt eine Stunde erhitzt. Nach Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1).

Ausbeute: 79 mg (0.26 mmol, 38%), gelbes Öl.



$R_f = 0.12$ (Cyclohexan/EtOAc 5:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 1616, 1596, 1582, 1567, 1525, 1490, 1346, 1090, 727, 686.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.08–8.05 (m, 2H, *H*-2', *H*-4'), 7.82–7.76 (m, 2H, *H*-2''/6''), 7.53 (d-*pseudo-t*, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, *H*-6'), 7.50–7.44 (m, 1H, *H*-5'), 7.42–7.37 (m, 2H,

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

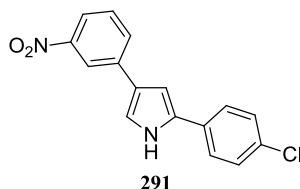
$H-3''/5''$), 4.57 (dddd, $J = 16.6, 8.6, 2.1, 1.5$ Hz, 1H, $H-4_A$), 4.10 (ddt, $J = 16.6, 5.9, 2.0$ Hz, 1H, $H-4_B$), 3.79 (pseudo-tt, $J = 9.1, 6.2$ Hz, 1H, $H-3$), 3.51 (dddd, $J = 17.2, 9.7, 2.1, 1.5$ Hz, 1H, $H-2_A$), 3.06 (ddt, $J = 17.1, 6.5, 2.0$ Hz, 1H, $H-2_B$).

$^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC**, **HMBC** (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 171.1 (C_{q5}), 148.5 ($C_{q3'}$), 146.8 ($C_{q1'}$), 137.0 (C_q), 133.1 ($C6'$), 132.4 (C_q), 129.9 ($C5'$), 129.1 ($C2''/6''$), 128.9 ($C3''/5''$), 122.0, 121.8 ($2\times C, C2'$), 69.3 ($C4$), 43.9 ($C2$), 42.8 ($C3$).

ESI-MS 301.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. Für $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl} + \text{J}]^+$ 301.0744, gef. 301.0746.

2-(4-Chlorphenyl)-4-(3-nitrophenyl)-1H-pyrrol (291)ⁱ



291 wurde als Nebenprodukt der Mikrowellenreaktion von **275b** (0.201 g, 0.699 mmol) und Glyciner-*tert*-butylesterhydrochlorid (**280b**, 0.126 g, 0.752 mmol, 1.1 equiv.) bei 250 W erhalten.

Ausbeute: 15.1 mg (50.5 μmol , 7%), orangener Feststoff.

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$ (298.72 g/mol)

$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3002 (w, N-H), 2293, 2253, 1630, 1480, 1461, 1442, 1427, 1375, 1038.

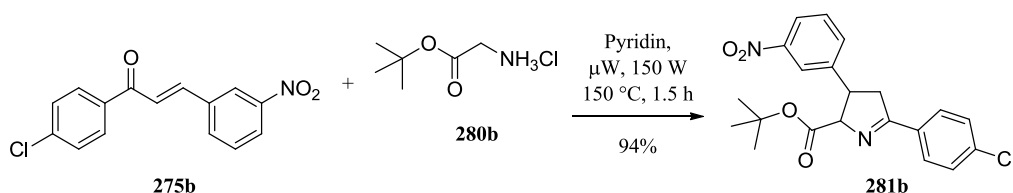
$^1\text{H NMR}$, **COSY** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.57 (s_{br} , 1H, NH), 8.38 (*pseudo-t*, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2''$), 8.04 (ddd, $J = 8.2, 2.3, 1.0$ Hz, 1H, $H-4''$), 7.85 (ddd, $J = 7.7, 1.6, 1.0$ Hz, 1H, $H-6''$), 7.51 (*pseudo-t*, $J = 8.0$ Hz, 1H, $H-5''$), 7.48–7.43 (m, 2H, 4-Cl-Ph), 7.41–7.36 (m, 2H, 4-Cl-Ph), 7.26 (dd, $J = 1.7, 2.8$ Hz, 1H, $H-4$), 6.85 (dd, $J = 2.8, 1.7$ Hz, 1H, $H-3$).

$^{13}\text{C-NMR}$, **HSQC**, **HMBC**: (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 148.9 ($C_{q3''}$), 137.3 ($C_{q1''}$), 132.9, 132.7 ($2\times C_q, C_{q2}, C_q$), 130.9 ($C-6''$), 130.6 (C_q), 129.7 ($C5''$), 129.4 ($C2'/6'$), 125.3 ($C3'/5'$), 124.8 (C_{q4}), 120.6 ($C-4''$), 119.8 ($C2''$), 116.9 ($C4$), 104.4 ($C3$).

ESI-MS 299.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

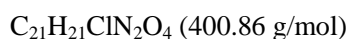
ESI-HRMS ber. Für $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl} + \text{Na}]^+$ 299.0587, gef. 299.0583.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

tert-Butyl-5-(4-chlorphenyl)-3-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carboxylat (281b)ⁱ

In einem Mikrowellengefäß werden **275b** (144 mg, 0.500 mmol) und Glycin-*tert*-butylesterhydrochlorid (92 mg, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) in Pyridin (4 mL) gelöst und in der Mikrowelle bei 150 °C und 150 Watt 1.5 h erhitzt. Nach Entfernung des Lösemittels wird der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1).

Ausbeute: 188 mg (0.469 mmol, 94%), gelbes Öl.



$R_f = 0.18$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 1730, 1528, 1491, 1367, 1347, 1247, 1227, 1148, 909, 730.

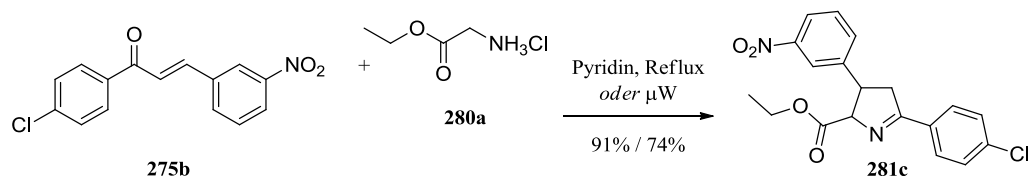
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.14 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, $H-2'$, $H-4'$), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $H-2''/6''$), 7.61–7.49 (m, 2H, $H-5'$, $H-6'$), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $H-3''/5''$), 4.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, $H-2$), 3.92 (d-*pseudo-t*, $J = 9.2$, 6.3 Hz, 1H, $H-3$), 3.72 (dd, $J = 17.4$, 9.2 Hz, 1H, $H-4_A$), 3.21 (dd, $J = 17.4$, 6.5 Hz, 1H, $H-4_B$), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 174.3 (C_{q5}), 170.2 ($\text{C}=\text{O}$), 148.6 ($\text{C}_{q3'}$), 144.7 ($\text{C}_{q1'}$), 138.6 (C_q), 133.4 ($\text{C}_{6'}$), 130.8 (C_q), 130.2 ($\text{C}_{5'}$), 130.1 ($\text{C}_{2''/6''}$), 129.2 ($\text{C}_{3''/5''}$), 122.4 (2C, $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{4'}$), 82.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.9 (C_2), 46.4 (C_3), 44.1 (C_4), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

ESI-MS 401.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. Für $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl} + \text{H}]^+$ 401.1268, gef. 401.1281.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ethyl-5-(4-chlorphenyl)-3-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carboxylat (281c)ⁱ**Konventionelle Durchführung:**

Es werden **275b** (1.545 g, 5.37 mmol) und Glycinethylesterhydrochlorid (**280a**, 0.787 g, 5.64 mmol, 1.05 equiv.) in Pyridin (60 mL) gelöst und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Aufgrund des unvollständigen Umsatzes wird eine weitere Portion Glycinethylesterhydrochlorid (0.37 g, 2.7 mmol, 0.5 equiv.) zugefügt und weitere 24 h refluxiert. Da erneut kein vollständiger Umsatz stattgefunden hat wird eine weitere Portion Glycinethylesterhydrochlorid (0.37 g, 2.7 mmol, 0.5 equiv.) zugefügt. Nach 53.5 h ist ein vollständiger Umsatz erreicht, das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (50 mL) aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1).

Ausbeute: 1.52 g (4.07 mmol, 76%) *trans*-Isomer, gelbes Öl.

293 mg (0.786 mmol, 15%) *cis*-Isomer, gelbes Öl.

$C_{19}H_{17}ClN_2O_4$ (372.80 g/mol)

$R_f = 0.40$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1) *trans*-Isomer, 0.26 (Cyclohexan/EtOAc = 2:1) *cis*-Isomer.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2982 (m), 1732 (m), 1686 (m), 1615 (m), 1596 (m), 1527 (s), 1491 (m), 1347 (s), 1184 (s), 701 (m).

Trans-Isomer:

¹H NMR, COSY, NOESY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.14–8.09 (m, 2H, *H*-2', *H*-4'), 7.87–7.82 (m, 2H, *H*-2''/6''), 7.58 (d-*pseudo*-t, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, *H*-6'), 7.54–7.48 (m, 1H, *H*-5'), 7.43–7.39 (m, 2H, *H*-3''/5''), 4.91 (d-*pseudo*-t, *J* = 6.5, 1.9 Hz, 1H, *H*-2), 4.30–4.21 (m, 2H, CH_2), 4.01 (d-*pseudo*-t, *J* = 9.7, 6.7 Hz, 1H, *H*-3), 3.69 (ddd, *J* = 17.3, 9.7, 2.1 Hz, 1H, *H*-4), 3.16 (ddd, *J* = 17.3, 7.0, 1.8 Hz, 1H, *H*-4), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 173.6 (C_{q5}), 171.5 (C=O), 148.6 ($C_{q3'}$), 144.9 ($C_{q1'}$), 137.6 (C_q), 133.4 ($C_{6'}$), 131.7 (C_q), 130.1 ($C_{5'}$), 129.6 ($C_{2''/6''}$), 129.0 ($C_{3''/5''}$), 122.3, 122.2 (2×1C, $C_{2'}$, $C_{4'}$), 82.4 (C_2), 61.8 (CH_2), 46.2 (C_3), 44.4 (C_4), 14.3 (CH_3).

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Cis-Isomer:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.08–8.02 (m, 2H, $H-2'$, $H-4'$), 7.89–7.83 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.50 (d-*pseudo-t*, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H, $H-6'$), 7.46–7.37 (m, 3H, $H-5'$, $H-3''/5''$), 5.26 (d-*pseudo-t*, $J = 8.7$, 1.5 Hz, 1H, $H-2$), 4.17–4.06 (m, 1H, $H-3$), 3.87–3.63 (m, 2H, CH_2), 3.47 (ddd, $J = 16.9$, 8.6, 1.4 Hz, 1H), 3.39 (ddd, $J = 16.9$, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

ESI-MS 373.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. Für $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$ 373.0955, gef. 373.0952.

Durchführung im Mikrowellenreaktor:

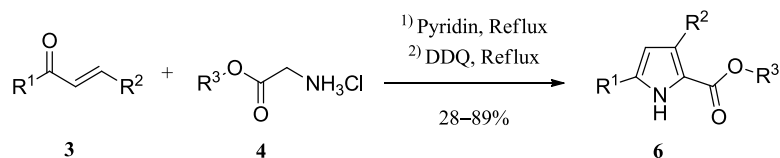
In einem Mikrowellengefäß werden **275b** (0.144 g, 0.501 mmol) und Glycinethylesterhydrochlorid (**280a**, 0.077 g, 0.55 mmol, 1.1 equiv.) in Pyridin (4 mL) gelöst und in der Mikrowelle bei 150 °C und 250 Watt unter Luftkühlung eine Stunde erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Ethylacetat (20 mL) aufgenommen, mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1).

Ausbeute: 137.7 mg (0.37 mmol, 74%) Mischung aus *cis*- und *trans*-Isomer, gelbes Öl.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (372.80 g/mol)

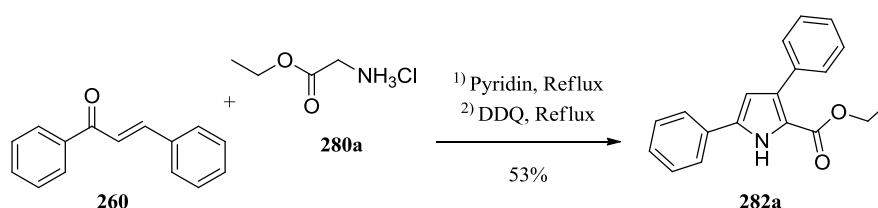
5.3.3 Synthese 3,5-disubstituierter 1*H*-Pyrrol-2-carboxylate

Allgemeine Vorschrift zur Synthese 3,5-disubstituierter 1*H*-Pyrrol-2-carboxylate



Soweit nicht anders erwähnt wird das Enon (1 mmol) mit Ethyl- oder *tert*-Butylglycinerhydrochlorid (1.05 equiv.) in Pyridin (12 mL/mmol) gelöst, Essigsäure (1 equiv.) zugefügt und bei 125 °C (Ölbadtemperatur) unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Cyclisierung (Reaktionskontrolle mittels DC und HPLC-MS) wird 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (1.1 equiv.) hinzugegeben und weiter unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird das Lösungsmittel durch Coevaporation mit Toluol vollständig entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Ethyl-3,5-diphenyl-1*H*-pyrrol-2-carboxylat (282a)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **260** (4.17 g, 20.0 mmol) und **280a** (3.00 g, 21.5 mmol, 1.07 equiv.) in Pyridin (150 mL) innerhalb von 20.5 h cyclisiert. Nach Zugabe von DDQ (5.00 g, 22.0 mmol, 1.1 equiv.) und 70 h unter Rückfluss ist noch Dihydropyrrol vorhanden und es wird eine weitere Portion DDQ (1.80 g, 7.93 mmol, 0.4 equiv.) zugefügt. Nach 19 h unter Rückfluss ist die Reaktion beendet. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 9:1).

Ausbeute: 3.08 g (10.6 mmol, 53%), gelber Feststoff.

$C_{19}H_{17}NO_2$ (291.34 g/mol)

$R_f = 0.50$ (Cyclohexan/EtOAc 2:1).

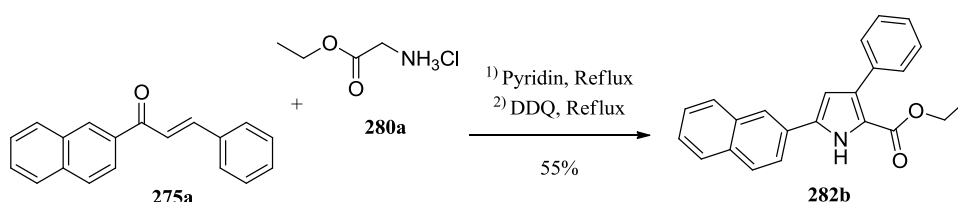
Smp 137.8–140.1 °C (Lit.³⁴⁵ 137–139 °C).

1H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.43 (*s*_{br}, 1H, NH), 7.65–7.58 (m, 4H), 7.50–7.29 (m, 6H), 6.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, *H*-4), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, *CH*₂), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *CH*₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.5 (C=O), 135.6 (C5), 135.3 (C1'), 133.6 (C1''), 131.2 (C3), 129.7 (2C, C3'/5'), 129.1 (2C, C2'/6'), 128.0 (C4'), 127.8 (2C, C3''/5''), 127.2 (C4''), 125.0 (2C, C2''/6''), 118.8 (C2), 110.1 (C4), 60.6 (CH₂), 14.3 (CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{310,345}

Ethyl-3-phenyl-5-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (282b)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275a** und **280a** innerhalb von 25 h cyclisiert, gefolgt von 45 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 15:1).

Ausbeute: 187 mg (0.548 mmol, 55%), gelber Feststoff.

C₂₃H₁₉NO₂ (341.40 g/mol)

Smp 156–160 °C.

R_f = 0.42 (Cyclohexan/EtOAc, 3:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3300, 3056, 2980, 1709, 1663, 1630, 1604, 1507, 1435, 1281.

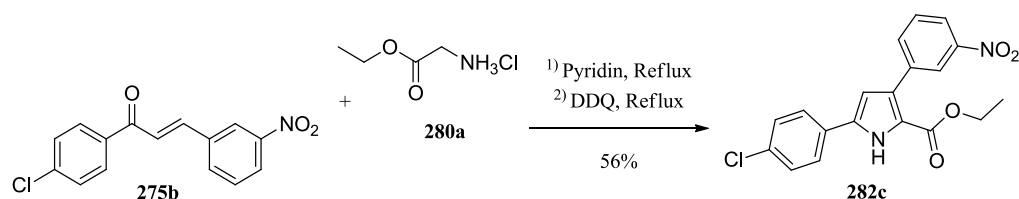
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.58 (s_{br}, 1H, NH), 8.07–8.03 (m, 1H, H-1''), 7.93–7.83 (m, 3H, Ar), 7.73 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H, H-3'), 7.66–7.62 (m, 2H, H-2'/6'), 7.56–7.46 (m, 2H, Ar), 7.44–7.39 (m, 2H, H-3'/5'), 7.37–7.31 (m, 1H, H-4'), 6.76 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-4), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.4 (C=O), 135.5 (C_q), 135.2 (C_q), 133.7 (C_q), 133.6 (C_q), 133.0 (C_q), 129.7 (C2'/6'), 129.0, 128.5 (C_q), 128.2, 127.9, 127.8 (C3'/5'), 127.3 (C4'), 126.9, 126.4, 123.2, 123.2, 119.0 (C2), 110.6 (C4), 60.6 (CH₂), 14.4 (CH₃).

ESI-MS 342.2 (100) [M + H]⁺, 364.2 (72) [M + Na]⁺.

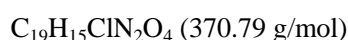
ESI-HRMS ber. für [C₂₃H₁₉NO₂ + Na]⁺ 364.1313, gef. 364.1323.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ethyl-3-(2-nitrophenyl)-5-(4-chlorphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (282c)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275b** und **280a** innerhalb von 53 h cyclisiert, gefolgt von 41 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1).

Ausbeute: 207 mg (0.558 mmol, 56%), orangefarbener Feststoff.



Smp 179–182 °C.

R_f = 0.49 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3309, 1667, 1608, 1588, 1572, 1529, 1514, 1483, 1427, 1283.

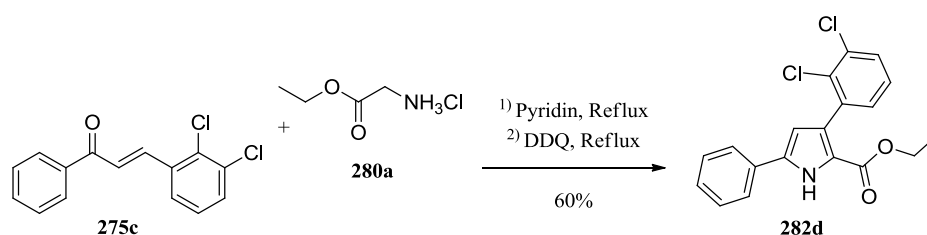
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.48 (s_{br}, 1H, NH), 8.48 (*pseudo-t*, $J = 1.9$ Hz, 1H, *H-2'*), 8.19 (ddd, $J = 8.3, 2.3, 1.1$ Hz, 1H, *H-4'*), 7.92 (ddd, $J = 7.7, 1.7, 1.1$ Hz, 1H, *H-6'*), 7.58–7.52 (m, 3H, *H-2''/6''*, *H-5'*), 7.46–7.39 (m, 2H, *H-3''/5''*), 6.65 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, *H-4*), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.9 (C=O), 148.0 (C3'), 136.7 (C5), 135.7 (C6'), 134.8 (C1'), 134.3 (C4''), 130.7 (C1''), 129.5 (C3''/5''), 129.2 (C3), 128.7 (C5'), 126.2 (C2''/6''), 124.7 (C2'), 122.1 (C4'), 119.5 (C2), 110.1 (C4), 61.1 (CH₂), 14.3 (CH₃).

ESI-MS 393.1 (100) [M + Na]⁺, 371.2 (75) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₁₉H₁₅ClN₂O₄ + Na]⁺ 393.0168, gef. 393.0606.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ethyl-3-(2,3-dichlorphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-2-carboxylat (282d)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275c** und **280a** innerhalb von 23.5 h cyclisiert, gefolgt von 69.5 h Reaktionszeit für die Oxidation mit DDQ (277 mg, 1.30 mmol, 1.3 equiv.). Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 12:1).

Ausbeute: 214 mg (0.594 mmol, 60%), blassgelber Feststoff.

$C_{19}H_{15}Cl_2NO_2$ (360.23 g/mol)

Smp 150–152 °C.

R_f = 0.57 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3309, 1667, 1572, 1477, 1438, 1427, 1413, 1283, 1260, 1211.

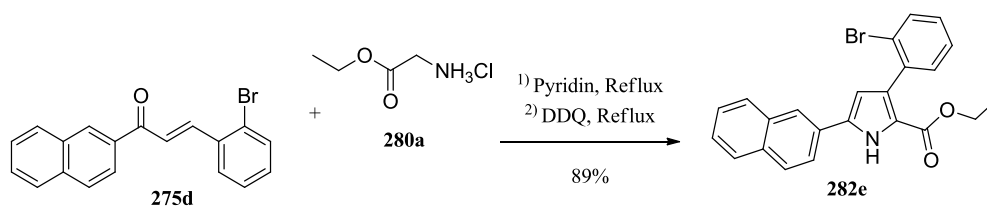
¹H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 10.00 (*s_{br}*, 1H, NH), 7.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, *H*-2''/6''), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H, *H*-4'), 7.44–7.38 (m, 2H, *H*-3''/5''), 7.35–7.31 (m, 1H, *H*-4''), 7.29 (dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, *H*-6'), 7.21 (*pseudo-t*, *J* \approx 8 Hz, 1H, *H*-5'), 6.56 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, *H*-4), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, *CH*₂), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, *CH*₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 161.4 (C=O), 137.5 (C1'), 135.9 (C5), 132.9 (C3'), 132.6 (C2'), 131.1 (C1''), 130.0 (C6'), 129.6 (C3), 129.3 (C4'), 129.1 (C3''/5''), 128.1 (C4''), 126.6 (C5'), 125.0 (C2''/6''), 120.4 (C2), 110.0 (C4), 60.7 (*CH*₂), 13.9 (*CH*₃).

ESI-MS 360.2 (100) [M + H]⁺, 362.1 (69) [M + H]⁺, 382.1 (61) [M + Na]⁺, 384.1 (41) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₁₉H₁₅Cl₂NO₂ + Na]⁺ 382.0378, gef. 382.0383.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ethyl-3-(2-bromphenyl)-5-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (282e)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275d** und **280a** innerhalb von 28.5 h cyclisiert, gefolgt von 29 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1).

Ausbeute: 375 mg (0.892 mmol, 89%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ (420.30 g/mol)

Smp 144–145 °C.

R_f = 0.21 (Cyclohexan/EtOAc, 12:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3294, 1668, 1479, 1443, 1277.

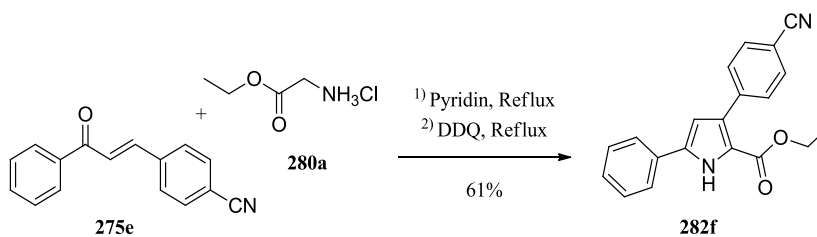
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.69 (s_{br} , 1H, NH), 8.06–8.04 (m, 1H, H-1''), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-4''), 7.88–7.85 (m, 1H, H-8''), 7.85–7.82 (m, 1H, H-5''), 7.74 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H, H-3''), 7.66 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H-3'), 7.54–7.50 (m, 1H, H-6''), 7.50–7.45 (m, 1H, H-7''), 7.41 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, H-6'), 7.34 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-5'), 7.21 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.8$ Hz, 1H, H-4'), 6.69 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-4), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 161.3 (C=O), 137.2 (C1'), 135.3 (C5), 133.6 (C2''), 133.0 (C4a''), 132.4 (C3'), 131.9 (C6'), 131.8 (C3), 129.0 (C4''), 128.8 (C4'), 128.5 (C8a''), 128.2 (C8''), 127.9 (C5''), 126.9 (C6''), 126.7 (C5'), 126.4 (C7''), 124.4 (C2'), 123.3 (C1''), 123.2 (C3''), 120.6 (C2), 110.8 (C4), 60.6 (CH_2), 14.1 (CH_3).

ESI-MS 422.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 420.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 444.1 (88) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 442.1 (87) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_2 + \text{Na}]^+$ 442.0419, gef. 442.0424.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ethyl-3-(4-cyanophenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-2-carboxylat (282f)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275e** und **280a** innerhalb von 23 h cyclisiert, gefolgt von 22 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1).

Ausbeute: 192 mg (0.607 mmol, 61%), farbloser Feststoff.

$C_{20}H_{16}N_2O_2$ (316.35 g/mol)

Smp 200.5–203.9 °C.

R_f = 0.37 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3319, 3285, 2222, 1658, 1607, 1471, 1460, 1443, 1290, 1260.

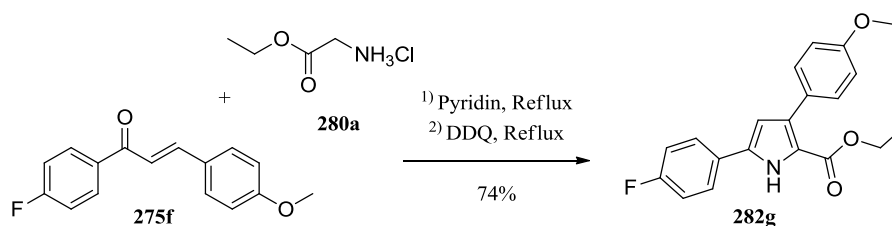
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.56 (s_{br}, 1H, NH), 7.73–7.69 (m, 2H, H-3'/5'), 7.69–7.64 (m, 2H, H-2'/6'), 7.65–7.58 (m, 2H, H-2''/6''), 7.53–7.47 (m, 2H, H-3''/5''), 7.39–7.32 (m, 1H, H-4''), 6.62 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-4), 4.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.9 (C=O), 140.1 (C1'), 136.0 (C5), 131.6 (C3'/5'), 131.4 (C1''), 130.7 (C3), 130.3 (C2'/6'), 129.3 (C3''/5''), 128.4 (C4''), 125.0 (C2''/6''), 119.3 (CN), 119.1 (C2), 110.7 (C4'), 109.8 (C4), 60.9 (CH₂), 14.4 (CH₃).

ESI-MS 317.2 (100) [M + H]⁺, 339.2 (84) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₀H₁₆N₂O₂ + Na]⁺ 339.1109, gef. 339.1111.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-(4-fluorophenyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (282g)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275f** und **280a** innerhalb von 24 h cyclisiert, gefolgt von 63 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1).

Ausbeute: 252 mg (0.743 mmol, 74%), farbloser Feststoff.

$C_{20}H_{18}FNO_3$ (339.36 g/mol)

Smp 177.0–179 °C.

R_f = 0.43 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3329, 1664, 1611, 1600, 1577, 1570, 1532, 1506, 1477, 1292.

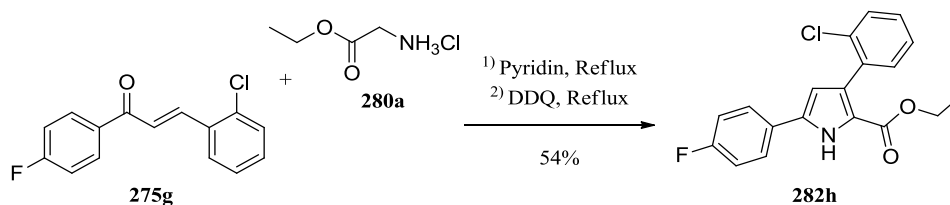
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.24 (s_{br}, 1H, NH), 7.63–7.48 (m, 4H, H-2'/6'/2''/6''), 7.20–7.06 (m, 2H, H-3''/5''), 6.97–6.89 (m, 2H, H-3'/5'), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H₄), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 162.6 (d, $^1J_{C,F}$ = 248.2 Hz, C4''), 161.3 (C=O), 159.1 (C4'), 134.5 (C5), 133.5 (C3), 130.8 (C2'/6'), 127.6 (d, $^4J_{C,F}$ = 3.4 Hz, C1''), 127.4 (C1'), 126.7 (d, $^3J_{C,F}$ = 8.2 Hz, C2''/6''), 118.5 (C2), 116.3 (d, $^2J_{C,F}$ = 22.0 Hz, C3''/5''), 113.3 (C3'/5'), 109.8 (C4), 60.6 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 14.5 (CH₃).

ESI-MS 340.2 (100) [M + H]⁺, 362.1 (49) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₀H₁₈FNO₃ + H]⁺ 340.1349, gef. 340.1338.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ethyl-3-(2-chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (282h)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275g** und **280a** innerhalb von 28 h cyclisiert, gefolgt von 28.5 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1).

Ausbeute: 185 mg (0.538 mmol, 54%), gelber Feststoff.

$C_{19}H_{15}ClFNO_2$ (343.78 g/mol)

Smp 129–131 °C.

R_f = 0.57 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3302 (N-H), 1670 (C=O), 1479, 1450, 1292 (C-O), 1266, 1233, 1213, 1162, 1138.

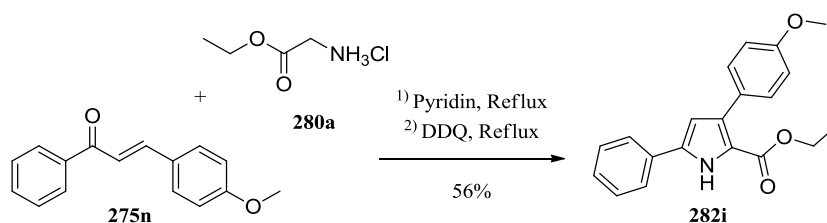
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.81 (s_{br}, 1H, NH), 7.68–7.55 (m, 2H, H-2''/6''), 7.47–7.42 (m, 1H, H-6'), 7.40–7.35 (m, 1H, H-3'), 7.30–7.25 (m, 2H, H-4'/5'), 7.14–7.07 (m, 2H, H-3''/5''), 6.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-4), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.08 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 162.5 (d, $^1J_{C,F}$ = 248.0 Hz, C4''), 161.5 (C=O), 135.0 (C1'), 134.8 (C5), 134.0 (C2'), 131.9 (C3'), 129.9 (C3), 129.2 (C6'), 128.6 (C5'), 127.6 (d, $^4J_{C,F}$ = 3.4 Hz, C1''), 126.8 (d, $^3J_{C,F}$ = 8.1 Hz, 2C, C2''/6''), 126.1 (C4'), 120.5 (C2), 116.1 (d, $^2J_{C,F}$ = 21.9 Hz, 2C, C3''/5''), 110.2 (C4), 60.6 (CH₂), 14.0 (CH₃).

ESI-MS 344.1 (100) [M + H]⁺, 366.1 (52) [M + Na]⁺, 346.1 (39) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₁₉H₁₅ClFNO₂ + Na]⁺ 366.0673, gef. 366.0673.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ethyl-3-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-2-carboxylat (282i)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275n** und **280a** innerhalb von 25.5 h cyclisiert, gefolgt von 30 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1).

Ausbeute: 179 mg (0.557 mmol, 56%), gelber Feststoff.

$C_{20}H_{19}NO_3$ (321.37 g/mol)

Smp 134–137 °C (Lit.⁵⁸⁵ 132–133 °C).

R_f = 0.44 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3308 (N-H), 1707, 1661 (C=O), 1608, 1601, 1573, 1528, 1460, 1290 (C-O), 1266.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.37 (sbr, 1H, NH), 7.64–7.58 (m, 2H, Ar), 7.58–7.54 (m, 2H, Ar), 7.47–7.40 (m, 2H, H-3''/5''), 7.36–7.30 (m, 1H, H-4''), 6.97–6.89 (m, 2H, H-3'/5'), 6.60 (d, J = 3.1 Hz, 1H, H-4), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

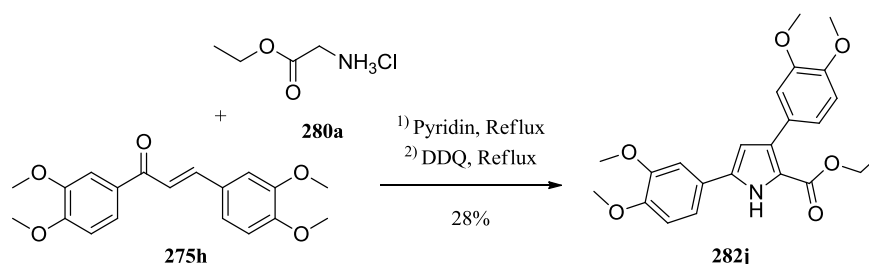
¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.3 (C_q), 159.0 (C_q), 135.4 (C_q), 133.4 (C_q), 131.2 (C_q), 130.8 (2C), 129.2 (2C), 128.0 (C4''), 127.6, 124.9 (2C), 118.4 (C2), 113.3 (C3'/5'), 109.9 (C4), 60.5 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 14.5 (CH₃).

ESI-MS 322.2 (100) [M + H]⁺, 344.1 (40) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₀H₁₉NO₃ + Na]⁺ 344.1263, gef. 344.1264.

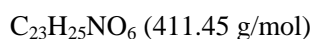
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁸⁵

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Ethyl-3,5-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (282j)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275h** und **280a** innerhalb von 24 h cyclisiert, gefolgt von 24 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:1).

Ausbeute: 113 mg (0.285 mmol, 28%), gelber Schaum.



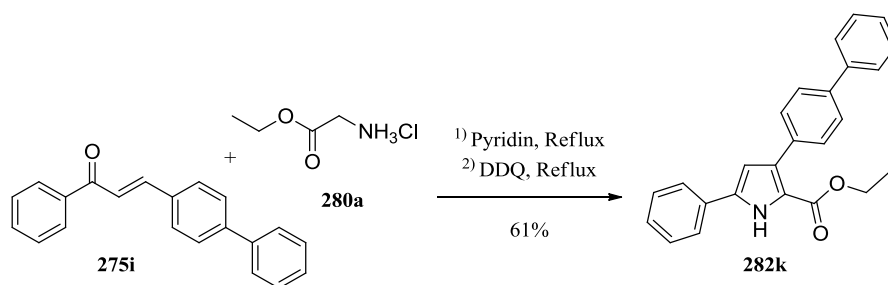
$R_f = 0.18$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3322, 2835, 1680, 1509, 1436, 1244, 1107, 1023, 802, 763.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.26 (s_{br}, 1H, NH), 7.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $H-2'$), 7.17 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.16 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, $H-6''$), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2''$), 6.92 (d, $J = 8.2$, 1H, $H-5''$), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $H-5'$), 6.51 (d, $J = 3.1$, 1H, $H-4$), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 161.4 (C=O), 149.5 ($\text{C}3''$), 149.2 ($\text{C}4''$), 148.4 ($\text{C}3'$), 148.2 ($\text{C}4'$), 135.7 ($\text{C}5$), 133.5 ($\text{C}3$), 127.9 ($\text{C}1'$), 124.3 ($\text{C}1''$), 122.0 ($\text{C}6'$), 118.0 ($\text{C}2$), 117.5 ($\text{C}6''$), 113.2 ($\text{C}2'$), 111.7 ($\text{C}5''$), 110.6 ($\text{C}5'$), 109.3 ($\text{C}4$), 108.5 ($\text{C}2''$), 60.4 (CH_2), 56.2 (OCH_3), 56.1 (2C, $2 \times \text{OCH}_3$), 56.0 (OCH_3), 14.6 (CH_3).

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6 + \text{Na}]^+$ 434.1580, gef. 434.1560.

Ethyl-3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-5-phenyl-1H-pyrrol-2-carboxylat (282k)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275i** und **280a** innerhalb von 24 h cyclisiert, gefolgt von 48 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1).

Ausbeute: 225 mg (0.612 mmol, 61%), hellbrauner Feststoff.

$C_{25}H_{21}NO_2$ (367.44 g/mol)

Smp: 202.8–204.0 °C.

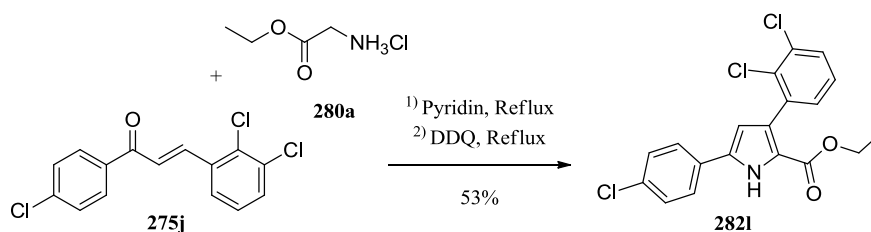
R_f = 0.52 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3310, 1654, 1443, 1291, 1265, 1134, 1033, 816, 761, 694.

1H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.39 (s_{br} , 1H, NH), 7.75–7.58 (m, 8H, $H-2'/3'$, $H-5'/6'$, $H-2''/6''$, $H-2'''/6'''$), 7.51–7.40 (m, 4H, $H-3''/5''$, $H-3'''/5'''$), 7.40–7.30 (m, 2H, $H-4''/4'''$), 6.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H, $H-4$), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C -NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 161.3 (C=O), 141.2 ($C1''$), 140.0 ($C4'$), 135.6 ($C5$), 134.2 ($C1'$), 133.2 ($C3$), 131.2 ($C1'''$), 130.1 ($C2'/6'$), 129.2 ($C3'''/5'''$), 128.9 ($C3''/5''$), 128.1 ($C4'''$), 127.3 ($C4''$), 127.2 ($C3'/5'$), 126.6 ($C2''/6''$), 124.9 ($C2'''/6'''$), 118.7 ($C2$), 110.0 ($C4$), 60.6 (CH_2), 14.5 (CH_3).

ESI-HRMS ber. für $[C_{23}H_{21}NO_2 + H]^+$ 368.1651, gef. 368.1654.

Ethyl-3-(2,3-dichlorphenyl)-5-(4-chlorphenyl)-1H-pyrrol-carboxylat (282l)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift werden **275j** (0.109 g, 0.350 mmol) und **280a** (0.051 g, 0.37 mmol, 1.05 equiv.) in Pyridin (6 mL) und Essigsäure (2 μ L) gelöst und innerhalb von 69.8 h cyclisiert, gefolgt von 30.5 h Reaktionszeit für die Oxidation. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 12:1).

Ausbeute: 72.3 mg (0.18 mmol, 53%), farbloser Feststoff.

$C_{19}H_{14}Cl_3NO_2$ (394.68 g/mol)

R_f = 0.53 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 155–157 °C (Zersetzung).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3300 (N-H), 1668 (C=O), 1591, 1558, 1477, 1451, 1427, 1389, 1380, 1283 (C-O).

¹H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = δ = 9.60 (*s*_{br}, 1H, NH), 7.56–7.52 (m, AA' von AA'BB'-System, 2H, H-2''/6''), 7.45 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-4'), 7.42–7.37 (m, BB' von AA'BB'-System, 2H, H-3''/5''), 7.27 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H-6'), 7.21 (*pseudo-t*, J = 7.8 Hz, 1H, H-5'), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-4), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 161.1 (C=O), 137.2 (C_q1'), 134.4 (C_q5), 133.9 (C_q4''), 133.0 (C_q3'), 132.6 (C_q2'), 130.0 (C6'), 129.6 (2×C_q, C_q3, C_q1''), 129.5 (C4'), 129.4 (C3''/5''), 126.6 (C5'), 126.2 (C2''/6''), 120.8 (C_q2), 110.3 (C4), 60.7 (CH₂), 14.0 (CH₃).

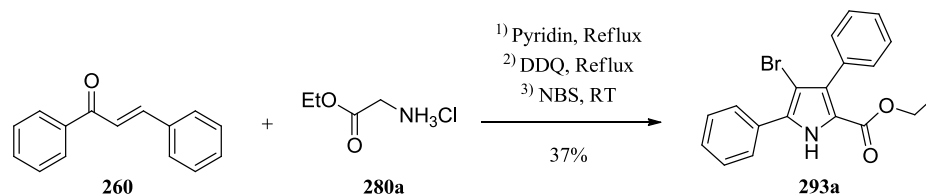
ESI-MS 416.1 (100) [M + Na]⁺, 418.1 (94) [M + Na]⁺, 394.2 (93) [M + H]⁺, 396.1 (91) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₁₉H₁₄NO₂Cl₃ + H]⁺ 394.0168, gef. 394.0160.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Lisa-Marie KAMMER im Rahmen ihrer Bachelorarbeit hergestellt.

Synthese in 4-Position halogenerter Pyrrol-2-carboxylate

Ethyl-4-brom-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-carboxylat (293a)



Chalcon (**260**, 4.17 g, 20.0 mmol) und Glycinesterhydrochlorid (**280a**, 3.00 g, 21.5 mmol, 1.07 equiv.) werden in Pyridin (150 mL) gelöst und bei 125 °C (Ölbadtemperatur) unter Rückfluss erhitzt. Nach 20.5 h ist die Cyclisierung vollständig und es wird DDQ (5.00 g, 22.0 mmol, 1.10 equiv.) zugefügt und weiter unter Rückfluss erhitzt. Nach 69.5 h ist noch Imin vorhanden und es wird eine weitere Portion DDQ zugefügt (1.80 g, 7.93 mmol, 0.40 equiv.). Nach weiteren 42 h ist die Oxidation beendet, der Ansatz wird auf Raumtemperatur abgekühlt und NBS zugefügt (4.00 g, 22.5 mmol, 1.12 equiv.). Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Bromierung nicht vollständig und es wird eine weitere Portion NBS (4.00 g, 22.5 mmol, 1.12 equiv.) zugefügt. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird durch Coevaporation mit Toluol vollständig entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Cyclohexan/EtOAc, 8:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.71 g (7.32 mmol, 37%), blassgelber Feststoff.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ (370.24 g/mol)

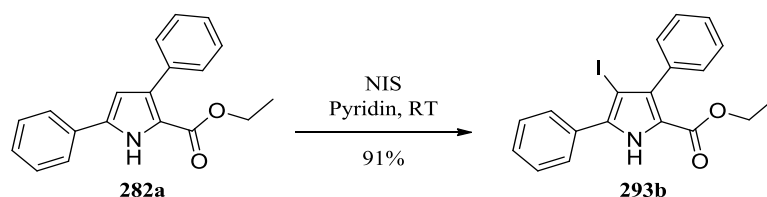
Smp 139–149 °C (Lit.⁴⁰⁰ 145–148 °C).

R_f = 0.43 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3281, 1669, 1433, 1288, 1263, 1158, 1024, 761, 694, 661.

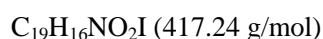
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.42 (s_{br}, 1H, NH), 7.81–7.70 (m, 2H, H-2''/6''), 7.54–7.46 (m, 2H, H-3''/5''), 7.45–7.35 (m, 6H, H-4''/Ph'), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰⁰

Ethyl-4-iod-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-carboxylat (293b)

282a (146 mg, 0.501 mmol) wird in Pyridin (10 mL) gelöst, NIS (125 mg, 0.556 mmol, 1.1 equiv.) zugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 19 h zeigt die Reaktionskontrolle mittels $^1\text{H NMR}$ 80% Umsatz und es wird weiteres NIS (30 mg, 0.13 mmol, 0.26 equiv.) zugefügt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 191 mg (0.458 mmol, 91%), farbloser Feststoff.



Smp 149.6–152.0 °C.

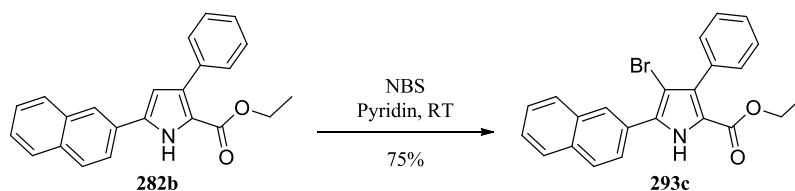
R_f = 0.56 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3269, 1669, 1434, 1290, 1265, 1155, 762, 696.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.74 (s_{br} , 1H, NH), 7.75–7.70 (m, 2H, $H\text{-}2''/6''$), 7.51–7.35 (m, 8H), 4.08 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3).

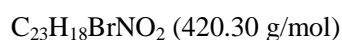
$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 160.8 (C=O), 136.8 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 136.1 (C_{q}), 135.4 (C_{q}), 131.7 (C_{q}), 130.7 (2C), 128.8 (1C), 128.7 (2C), 128.5 (2C), 127.6 (1C), 127.6 (2C), 120.5 ($\text{C}_{\text{q}2}$), 69.9 ($\text{C}_{\text{q}4}$), 60.7 (CH_2), 14.0 (CH_3).

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_2^{127}\text{I} + \text{Na}]^+$ 440.0124, gef. 440.0122.

Ethyl-4-brom-3-phenyl-5-(naphthalen-2-yl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (293c)

282b (118 mg, 0.346 mmol) wird in Pyridin (7 mL) gelöst, NBS (80.0 mg, 0.449 mmol) zugefügt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 108.9 mg (0.259 mmol, 75%), farbloser Feststoff.



Smp 193.3–194.1 °C.

R_f = 0.50 (Cyclohexan/EtOAc, 4:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3334, 1652, 1431, 1262, 1243, 1165, 1020, 895, 722, 748, 698.

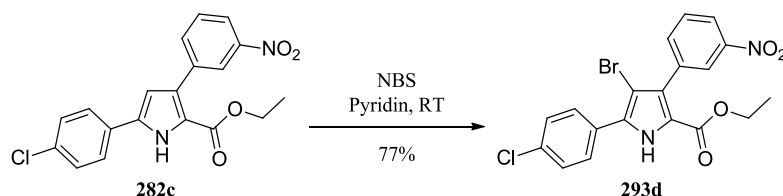
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.71 (s, 1H, NH), 8.23 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1''), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-4''), 7.93–7.86 (m, 2H, Naph), 7.87 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H, H-3''), 7.57–7.51 (m, 2H, Naph), 7.48–7.36 (m, 5H, Ph), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.0 (C=O), 133.4 (C_q), 133.3 (2×C_q), 133.1 (C_q), 132.5 (C_{q3}), 130.8 (C2'/6'), 128.6 (1C, Naph), 128.4 (1C, Naph), 128.1 (C_q), 127.9 (1C, Naph), 127.7 (C4'), 127.6 (C3'/5'), 127.2 (C1''), 126.9 (1C, Naph), 126.8 (1C, Naph), 125.2 (C3''), 119.5 (C_{q2}), 99.3 (C_{q4}), 60.8 (CH₂), 14.0 (CH₃).

ESI-MS 442.2 (100) [M+ Na]⁺, 440.0 (99) [M+ Na]⁺, 422.2 (69) [M+ H]⁺, 420.3 (67) [M+ H]⁺.

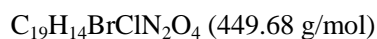
ESI-HRMS ber. für [C₂₃H₁₈⁷⁹BrNO₂ + Na]⁺ 442.0419, gef. 442.0430.

Ethyl-4-brom-3-(2-nitrophenyl)-5-(4-chlorphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (293d)



282c (174.5 mg, 0.471 mmol) wird in Pyridin (9.4 mL) gelöst, NBS (108.6 mg, 0.610 mmol, 1.3 equiv.) zugefügt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 163 mg (0.362 mmol, 77%), farbloser bis blassgelber Feststoff.



Smp 197.3–198.4 °C.

R_f = 0.47 (Cyclohexan/EtOAc, 3:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3300, 1670, 1537, 1518, 1443, 1344, 1285, 1255, 1175, 1092, 827, 693.

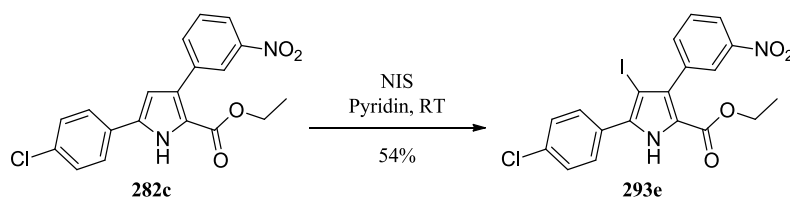
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.75 (s_{br}, 1H, NH), 8.36–8.30 (m, 1H, H-2'), 8.25 (ddd, *J* = 8.3, 2.3, 1.1 Hz, 1H, H-4'), 7.77 (ddd, *J* = 7.7, 1.7, 1.1 Hz, 1H, H-6'), 7.72–7.64 (m, 2H, 4-Cl-Ph), 7.59 (pseudo-t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5'), 7.50–7.41 (m, 2H, 4-Cl-Ph), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 160.4 (C=O), 147.8 (C_q3'), 137.0 ($\text{C}6'$), 135.1 (C_q), 134.9 (C_q1'), 132.7 (C_q), 129.5 (C_q3), 129.3, 129.2 ($2\times\text{C}$, $\text{C}2''/3''/5''/6''$), 128.6 (2C , $\text{C}5'+\text{C}_q$), 126.2 ($\text{C}2'$), 122.7 ($\text{C}4'$), 119.9 (C_q2), 98.9 (C_q4), 61.3 (CH_2), 14.0 (CH_3).

ESI-MS 473.0 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 471.1 (79) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 451.1 (48) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 449.1 (36) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

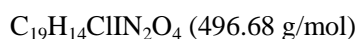
ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}^{79}\text{BrClN}_2\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ 470.9723, gef. 470.9734.

Ethyl-4-iod-3-(2-nitrophenyl)-5-(4-chlorphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (293e)



282c (136 mg, 0.368 mmol) wird in Pyridin (7.4 mL) gelöst, NIS (107.5 mg, 0.478 mmol, 1.3 equiv.) zugefügt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Da die Reaktionskontrolle noch keinen vollständigen Umsatz zeigt wird erneut NIS (24.8 mg, 0.11 mmol, 0.3 equiv.) zugegeben. Nach 3 h wird eine weitere Portion NIS (24.8 mg, 0.11 mmol, 0.3 equiv.) zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 99 mg (0.19 mmol, 54%), farbloser Feststoff.



Smp 194.0–194.8°C.

R_f = 0.32 (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

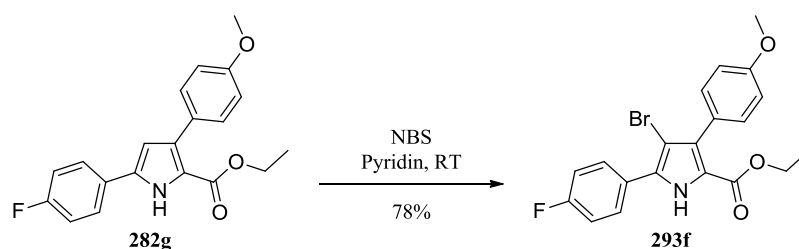
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3305, 1671, 1534, 1516, 1440, 1343, 1284, 1253, 1171, 826, 694, 661.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.81 (s_{br} , 1H, NH), 8.28 (ddd, J = 2.2, 1.6, 0.6 Hz, 1H, $H-2'$), 8.26 (ddd, J = 8.1, 2.2, 1.2 Hz, 1H, $H-4'$), 7.72 (ddd, J = 7.7, 1.6, 1.2 Hz, 1H, $H-6'$), 7.69–7.61 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.60 (ddd, J = 8.1, 7.7, 0.6 Hz, 1H, $H-5'$), 7.51–7.42 (m, 2H, $H-3''/5''$), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 160.2 (C=O), 147.8 (C_q3'), 137.1 ($\text{C}6'$), 136.8 (C_q1'), 136.3 (C_q5), 135.3 (C_q4''), 133.2 (C_q3), 129.8 ($\text{C}2''/6''$), 129.7 (C_q1''), 129.2 ($\text{C}3''/5''$), 128.6 ($\text{C}5'$), 126.2 ($\text{C}2'$), 122.7 ($\text{C}4'$), 121.1 (C_q2), 69.5 (C_q4), 61.2 (CH_2), 14.0 (CH_3).

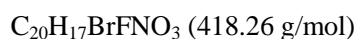
ESI-MS 519.0 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 497.1 (40) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}^{127}\text{IN}_2\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ 518.9585, gef. 518.9583.

Ethyl-4-brom-3-(4-methoxyphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (293f)

282g (93.6 mg, 0.28 mmol) wird in Pyridin (5.6 mL) gelöst, NBS (64mg, 0.36 mmol, 1.3 equiv.) zugefügt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 91.4 mg (0.219 mmol, 78%), farbloser Feststoff.



Smp 167.1–167.9 °C.

$R_f = 0.33$ (Cyclohexan/EtOAc, 4:1).

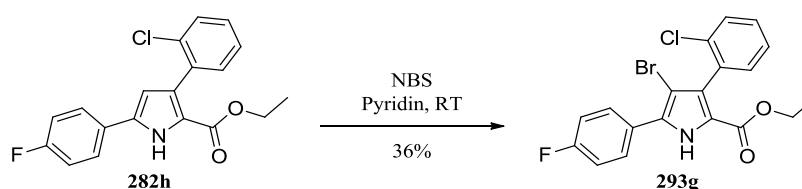
IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3284, 1658, 1505, 1439, 1290, 1248, 1221, 1034, 837, 812, 774, 721.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.52 (s_{br}, 1H, NH), 7.77–7.66 (m, 2H, H-2''/6''), 7.41–7.31 (m, 2H, H-2'/6'), 7.22–7.11 (m, 2H, H-3''/5''), 7.00–6.92 (m, 2H, H-3'/5'), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 162.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 249.3$ Hz, C_q4''), 160.9 (C=O), 159.2 (C_q4'), 132.3 (C_q5), 132.0 (C_q3), 131.9 (C₂'/6'), 129.8 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz, C₂'/6'), 126.9 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz, C_q1''), 125.5 (C_q1'), 119.2 (C_q2), 116.0 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.8$ Hz, C₃'/5'), 113.1 (C₃'/5'), 99.3 (C_q4), 60.8 (CH₂), 55.4 (OCH₃), 14.2 (CH₃).

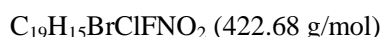
ESI-MS 440.1 (100) [M + Na]⁺, 442.0 (94) [M + Na]⁺, 420.1 (77) [M + H]⁺, 418.2 (73) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₀H₁₇⁷⁹BrFNO₃ + Na]⁺ 440.0274, gef. 440.0276.

Ethyl-4-brom-3-(2-chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (293g)

282h (163 mg, 0.47 mmol) wird in Pyridin (9.4 mL) gelöst, NBS (110 mg, 0.62 mmol, 1.3 equiv.) zugefügt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:2) gereinigt.

Ausbeute: 72 mg (0.17 mmol, 36%), farbloser Feststoff.



Smp 180.5–181.1 °C.

R_f = 0.22 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3280, 1666, 1441, 1290, 1259, 1228, 1160, 1016, 839, 753, 733, 661.

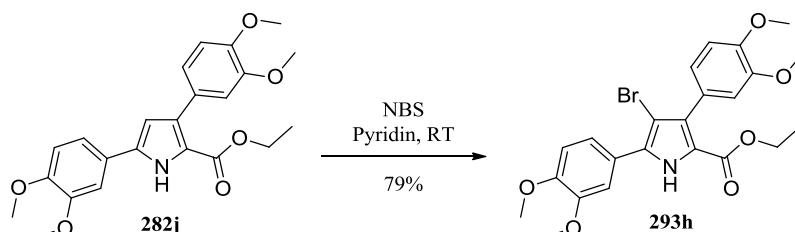
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.82 (s_{br}, 1H, NH), 7.79–7.72 (m, 2H, H-2''/6''), 7.50–7.45 (m, 1H, H-6'), 7.37–7.30 (m, 3H, H-3', 4', 5'), 7.20–7.13 (m, 2H, H-3''/5''), 4.17–3.96 (m, 2H, CH₂), 1.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 162.9 (d, *J* = 249.2 Hz, C_q4''), 160.9 (C=O), 134.6 (C_q1'), 133.3 (C_q2'), 132.4 (C_q5), 132.2 (1C), 129.7 (d, *J* = 8.2 Hz, C2''/6''), 129.5 (C_q3), 129.3 (1C), 129.2 (C6'), 126.7 (d, *J* = 3.4 Hz, C_q1''), 126.2 (C4'), 120.2 (C_q2), 116.0 (d, *J* = 21.8 Hz, C3''/5''), 99.1 (C_q4), 60.9 (CH₂), 13.8 (CH₃).

ESI-MS 424.1 (100) [M + H]⁺, 446.0 (74) [M + Na]⁺, 422.3 (65) [M + H]⁺, 444.1 (57) [M + Na]⁺.

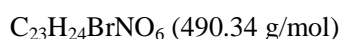
ESI-HRMS ber. für [C₁₉H₁₄⁷⁹BrClFNO₂ + Na]⁺ 443.9778, gef. 443.9788.

Ethyl-4-brom-3,5-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxylat (293h)



282j (30 mg, 73 μ mol) wird in Pyridin (2 mL) gelöst, NBS (14 mg, 79 μ mol) zugefügt und 20.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:2) gereinigt.

Ausbeute: 28 mg (57 μ mol, 79%), gelbes Öl.



R_f = 0.21 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3287, 2836, 1688, 1666, 1510, 1463, 1433, 1226, 1136, 1025, 913, 730.

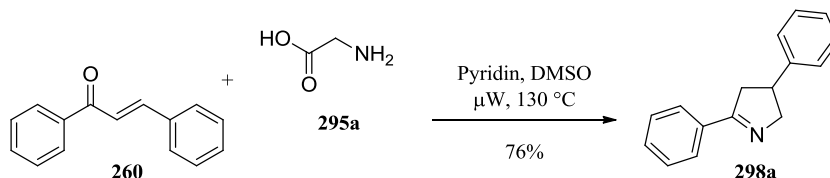
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.40 (s, 1H, NH), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2''), 7.25 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H, H-6''), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H, H-6'), 6.98–6.91 (m, 3H, H-2', H-5', H-5''), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.93 (s, 6H, 2 x OCH₃), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 160.9 (C=O), 149.5 (COMe), 149.1 (COMe), 148.6 (COMe), 148.0 (COMe), 133.3 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 132.1 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 125.8 ($\text{C}_{\text{q}1'}$), 123.4 ($\text{C}6'$), 123.3 ($\text{C}_{\text{q}1''}$), 120.4 ($\text{C}6''$), 118.7 ($\text{C}_{\text{q}2}$), 114.2 ($\text{C}5''$), 111.3 ($\text{C}2'$), 111.1 ($\text{C}2''$), 110.3 ($\text{C}5'$), 98.7 ($\text{C}_{\text{q}4}$), 60.7 (CH_2), 56.2 (OCH_3), 56.1 (OCH_3), 56.0 (OCH_3), 55.3 (OCH_3), 14.3 (CH_3).

ESI-HRMS ber. Für $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_6^{79}\text{Br} + \text{H}]^+$ 490.0865, gef. 490.0848

5.3.4 Synthesen zu Kapitel 4.3.4

3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol (298a)



In einem Mikrowellengefäß werden Chalcon (**260**, 209 mg, 1.00 mmol) und gemörstertes Glycin (110 mg, 1.47 mmol, 1.5 equiv.) vorgelegt, in einer Mischung aus trockenem Pyridin (3 mL) und DMSO (2 mL) suspendiert und (unter Luftkühlung) insgesamt 1.5 h bei 300 W und 130 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach Entfernen der Lösemittel und Reinigung mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc 20:1→10:1) wird das Produkt als blassgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 169 mg (0.764 mmol, 76%), blassgelbes Öl.

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$ (221.30 g/mol)

R_f = 0.08 (Cyclohexan/EtOAc, 10:1).

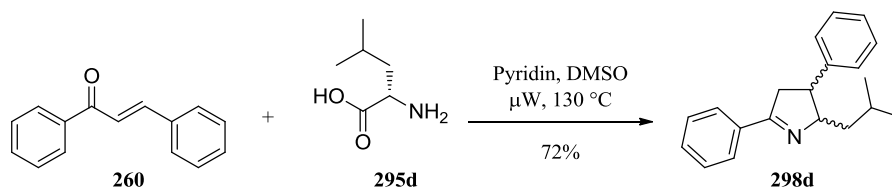
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3060, 3027, 2938, 2855, 1615, 1575, 1494, 1447, 1337, 1023, 758, 692.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.91–7.86 (m, 2H), 7.51–7.39 (m, 3H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.27–7.18 (m, 3H), 4.54 (dddd, J = 16.4, 8.6, 2.1, 1.4 Hz, 1H), 4.13 (ddt, J = 16.4, 6.0, 2.1 Hz, 1H), 3.68 (t-pseudo-t, J = 8.6, 6.3 Hz, 1H), 3.49 (dddd, J = 17.0, 9.7, 2.3, 1.4 Hz, 1H), 3.11 (ddt, J = 17.0, 6.6, 2.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.6 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 145.1, 134.4, 130.7, 128.9, 128.7, 127.8, 126.9, 126.6, 69.7, 44.2, 43.0.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁰³

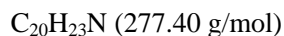
2-(2-Methylpropyl)-3,5-diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol (298d)



In einem Mikrowellengefäß werden Chalcon (**260**, 209 mg, 1.00 mmol) und L-Leucin (200 mg, 2.52 mmol, 1.5 equiv.) vorgelegt, in einer Mischung aus trockenem Pyridin (3 mL) und DMSO (2 mL) suspendiert und (unter Luftkühlung) insgesamt 5 h bei 300 W und 130 °C im

Mikrowellenreaktor erhitzt. Nach Entfernen der Lösemittel und Reinigung mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 25:1) wird das Produkt als blassgelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 199 mg, (0.717 mmol, 72%), *trans*-Isomer (geringe Mengen *cis*-Isomer), blassgelbes Öl.



$R_f = 0.22$ (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) *trans*-Isomer.

$R_f = 0.16$ (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) *cis*-Isomer.

Trans-Isomer:

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3028, 2953, 2926, 2867, 1613, 1576, 1495, 1448, 1338, 1026, 760, 693.

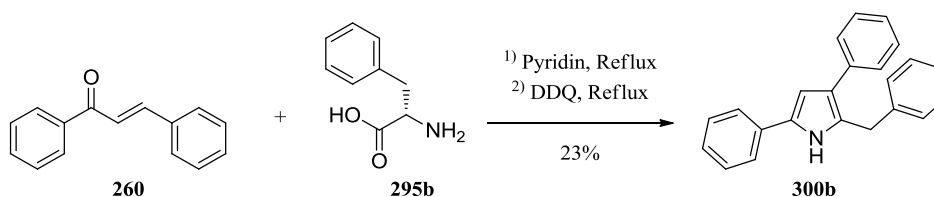
^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.96–7.91 (m, 2H, $H\text{-}2''/6''$), 7.48–7.42 (m, 3H, $H\text{-}3''/4''/5''$), 7.30–7.24 (m, 2H, $H\text{-}3'/5'$), 7.24–7.18 (m, 1H, $H\text{-}4'$), 7.16–7.09 (m, 2H, $H\text{-}2'/6'$), 4.47 (m, 1H, $H\text{-}2$), 3.72 (*pseudo*-td, $J = 8.1, 5.3$ Hz, 1H, $H\text{-}3$), 3.38 (ddd, $J = 16.8, 8.6, 1.8$ Hz, 1H, $H\text{-}4_A$), 3.27 (ddd, $J = 16.8, 5.3, 1.7$ Hz, 1H, $H\text{-}4_B$), 1.78 (ddq, $J \approx 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.30 (ddd, $J = 14.1, 8.7, 6.2$ Hz, 1H, CH_{2A}), 1.03 (*d-pseudo*-t, $J = 14.1, 6.8$ Hz, 1H, CH_{2B}), 0.89 (dd, $J = 6.6, 0.9$ Hz, 3H, CH_3), 0.84 (dd, $J = 6.6, 1.0$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 172.0 (C_q5), 142.0 (C_q1'), 134.7 (C_q1''), 130.6 ($\text{C}4''$), 128.6 ($\text{C}3''/5''$), 128.3 ($2 \times \text{C}$, $\text{C}2'/6'$, $\text{C}3'/5'$), 127.8 ($\text{C}2''/6''$), 126.5 ($\text{C}4'$), 74.2 ($\text{C}2$), 47.2 ($\text{C}3$), 42.4 ($\text{C}4$), 41.1 (CH_2), 25.7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.4 (CH_3), 22.6 (CH_3).

ESI-MS 278.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N} + \text{H}]^+$ 278.1909, gef. 278.1911.

2-Benzyl-3,5-diphenyl-1H-pyrrol (300b)



In einem Kolben werden Chalcon (260, 215 mg, 1.03 mmol) und L-Phenylalanin (251 mg, 1.21 mmol, 1.2 equiv.) vorgelegt, in trockenem Pyridin (5 mL) suspendiert und insgesamt 24 h auf 125 °C erhitzt. Nach beendeter Cyclisierung wird DDQ (250 mg 1.10 mmol, 1.1 equiv.) und weiteres Pyridin (5 mL) zugefügt und 20 h bei 125 °C gerührt. Das Lösemittel wird entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 15:1) gereinigt.

Ausbeute: 70 mg (0.23 mmol, 23%), blassgelbes Öl.

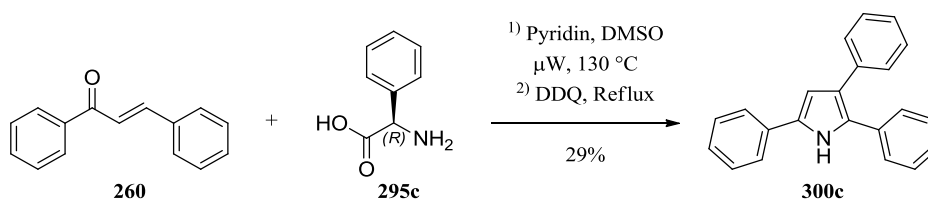


$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR, COSY}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 11.36 (s_{br}, 1H, NH), 7.73–7.67 (m, 2H), 7.42–7.25 (m, 8H), 7.23–7.12 (m, 5H), 6.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-4), 4.16 (s, 2H, CH₂).

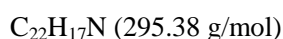
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁸⁶

2,3,5-Triphenyl-1H-pyrrol (300c)



In einem Mikrowellengefäß werden Chalcon (**260**, 209 mg, 1.00 mmol) und D- α -Phenylglycin (227 mg, 1.50 mmol, 1.5 equiv.) vorgelegt, in einer Mischung aus trockenem Pyridin (3 mL) und DMSO (2 mL) suspendiert und (unter Luftkühlung) insgesamt 2 h bei 300 W und 130 °C in der Mikrowelle erhitzt. Nach beendeter Cyclisierung wird die Reaktionsmischung in einen Kolben überführt, DDQ (250 mg 1.10 mmol, 1.1 equiv.) und weiteres Pyridin (5 mL) zugefügt und 20 h bei 125 °C gerührt. Das Lösemittel wird entfernt und der erhaltene Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 85 mg (0.29 mmol, 29%), blassgelbes Öl.



$R_f = 0.41$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

$^1\text{H NMR, COSY}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 11.41 (d_{br}, $J = 1.8$ Hz, 1H, NH), 7.84–7.78 (m, 2H), 7.45–7.16 (m, 13H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{310,383}

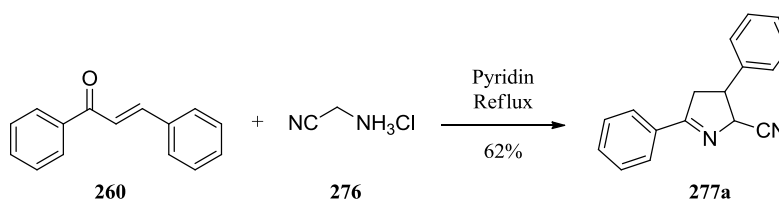
5.4 SYNTHSEVORSCHRIFTEN ZU TEIL 4

5.4.1 Synthese 2,4-disubstituierter 1H-Pyrrole

Allgemeine Vorschrift zur Synthese 3,5-disubstituierter 3,4-Dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitrile

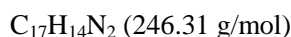
Das Enon (1 equiv.) wird in Pyridin (5 mL/mmol) gelöst, Aminoacetonitrilhydrochlorid (1.5 equiv.) zugefügt und unter Rückfluss erhitzt (Ölbad 125 °C). Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wird das Lösemittel im Vakuum entfernt (Coevaporation mit Toluol). Der Rückstand wird mit Ethylacetat aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie.

3,5-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**2a**)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift werden Chalcon (**260**, 4.17 g, 20.0 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (2.80 g, 30.3 mmol, 1.5 equiv.) in Pyridin (100 mL) innerhalb von 16.5 h cyclisiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1).

Ausbeute: 3.06 g (12.4 mmol, 62%) *trans*-Isomer (Lit.³⁸³ 47% *trans*-Isomer, 17% *cis*-Isomer), gelb/grünliches Öl.

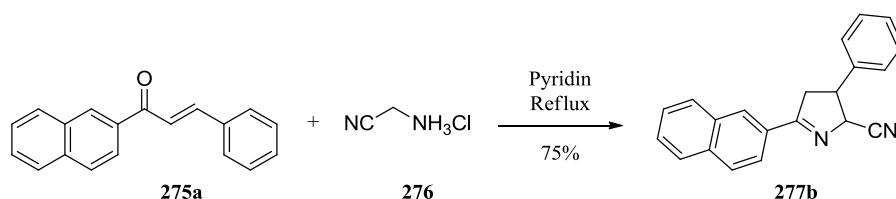


R_f = 0.38 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3035, 1608, 1449, 1347, 1049, 1027, 764, 752, 696, 687.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.93–7.89 (m, 2H, Ph), 7.56–7.51 (m, 1H, Ph), 7.50–7.44 (m, 2H, Ph), 7.40–7.35 (m, 2H, Ph), 7.34–7.29 (m, 1H, Ph), 7.29–7.26 (m, 2H, Ph), 4.94 (dt, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H, *H*-2), 3.94 (d-*pseudo-t*, J = 9.5, 7.3 Hz, 1H, *H*-3), 3.69 (ddd, J = 17.4, 9.5, 1.9 Hz, 1H, *H*-4_A), 3.27 (ddd, J = 17.4, 7.5, 1.9 Hz, 1H, *H*-4_B).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁸³

5-(Naphthalen-2-yl)-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (277b)ⁱ


Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift werden Enon **275a** (1.29 g, 5.09 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (713 mg, 7.71 mmol, 1.51 equiv.) in Pyridin (25 mL) innerhalb von 19 h cyclisiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1).

Ausbeute: 876 mg (2.96 mmol, 58%) *trans*-Isomer, grüner Feststoff

254 mg (0.857 mmol, 17%) *cis*-Isomer, orangebrauner Feststoff (Lit.³⁸³ 90%).

$C_{21}H_{16}N_2$ (296.37 g/mol)

Trans-Isomer:

Smp 135.5–141.0 °C.

R_f = 0.45 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3060, 2245, 1628, 1574, 1496, 1355, 1276, 1042, 863, 824, 753, 700.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.23 (s, 1H, *H*-1'), 8.14 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H, Naphth), 7.95–7.87 (m, 3H, Naphth), 7.63–7.51 (m, 2H, Naphth), 7.43–7.28 (m, 5H, Ph), 5.00 (dt, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H, *H*-2), 4.00 (d-*pseudo*-t, *J* = 9.5, 7.2 Hz, 1H, *H*-3), 3.83 (ddd, *J* = 17.2, 9.4, 1.9 Hz, 1H, *H*-4_A), 3.40 (ddd, *J* = 17.2, 7.5, 1.9 Hz, 1H, *H*-4_B).

Cis-Isomer:

Smp 114.0–121.0 °C.

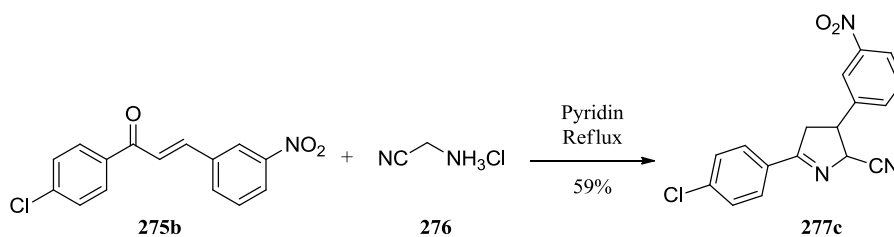
R_f = 0.26 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3061, 2245, 1608, 1573, 1497, 1456, 1354, 1033, 861, 823, 751, 700.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.26 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, *H*-1'), 8.16 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H, Naphth), 7.97–7.87 (m, 3H, Naphth), 7.63–7.52 (m, 2H, Naphth), 7.42–7.27 (m, 5H, Ph), 5.38 (dt, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H, *H*-2), 3.99 (*pseudo*-q, *J* = 7.7 Hz, 1H, *H*-3), 3.68–3.49 (m, 2H, *H*-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁸³

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

5-(4-Chlorphenyl)-3-(3-nitrophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**277c**)ⁱ

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift werden Enon **275b** (1.441 g, 5.01 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (708 mg, 7.65 mmol, 1.53 equiv.) in Pyridin (25 mL) innerhalb von 19 h cyclisiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1).

Ausbeute: 967 mg (2.97 mmol, 59%) *trans*-Isomer (Lit.³⁸³ 62% *trans*-Isomer, 28% *cis*-Isomer), hellbrauner Feststoff.

$C_{17}H_{12}ClN_3O_2$ (325.75 g/mol)

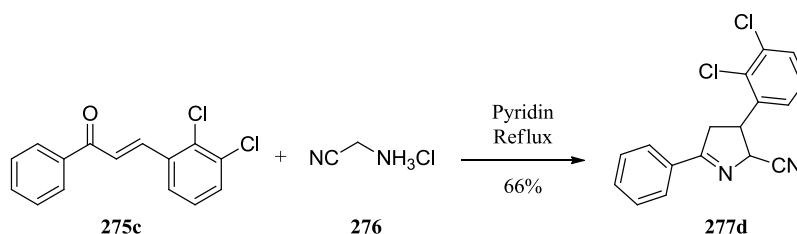
Smp 162.5–165.0 °C (Lit.³⁸³ 169.5–170.5 °C).

R_f = 0.37 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3091, 2246, 1611, 1197, 1529, 1492, 1350, 1093, 1014, 833, 737, 686.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.23–8.18 (m, 1H, *H*-4'), 8.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, *H*-2'), 7.88–7.82 (m, AA' von AA'BB'-System, 2H, *H*-2''/6''), 7.67–7.56 (m, 2H, *H*-5', *H*-6'), 7.48–7.43 (m, BB' von AA'BB'-System, 2H, *H*-3''/5''), 4.94 (dt, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H, *H*-2), 4.08 (d-*pseudo*-t, *J* = 9.4, 7.6 Hz, 1H, *H*-3), 3.75 (ddd, *J* = 17.4, 9.4, 1.9 Hz, 1H, *H*-4_A), 3.27 (ddd, *J* = 17.4, 7.8, 1.9 Hz, 1H, *H*-4_B).

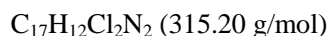
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁸³

3-(2,3-Dichlorphenyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**277d**)ⁱⁱ

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift werden Enon **275c** (1.384 g, 4.99 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (716 mg, 7.74 mmol, 1.55 equiv.) in Pyridin (25 mL) innerhalb von 19 h cyclisiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1).

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

Ausbeute: 1.039 g (3.296 mmol, 66%) Mischung aus *cis*- und *trans*-Isomer (0.3:1) (Lit.²⁸⁴ 82%), hellbrauner Schaum.



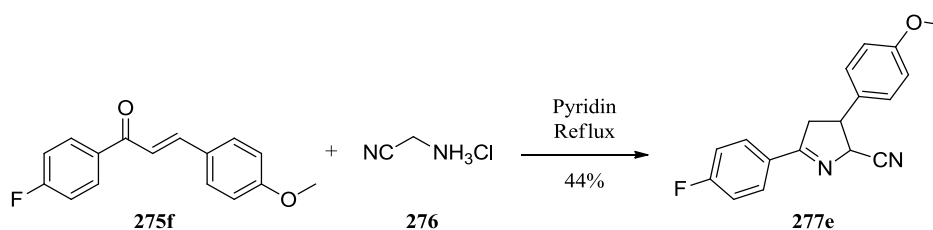
$R_f = 0.31$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3065, 2244, 1611, 1576, 1450, 1422, 1346, 1047, 1026, 785, 764, 692.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.96–7.87 (m, 2.6H), 7.59–7.41 (m, 5.5H), 7.22 (dd, $J = 11.8, 7.9$ Hz, 0.3 H), 7.20 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 5.55–5.49 (m, 0.3H, *H*-2, *cis*), 5.12 (dt, $J = 5.6, 1.6$ Hz, 1H, *H*-2, *trans*), 4.55 (dd, $J = 8.4, 7.8$ Hz, 0.3H, *H*-3, *cis*), 4.46 (d-*pseudo*-t, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1H, *H*-3, *trans*), 3.74 (ddd, $J = 17.6, 9.6, 1.7$ Hz, 1H, *H*-4_A, *trans*), 3.52 (ddd, $J = 17.2, 8.4, 1.2$ Hz, 0.3H, *H*-4_A, *cis*), 3.45 (ddd, $J = 17.2, 7.8, 1.6$ Hz, 0.3H, *H*-4_B, *cis*), 3.30 (ddd, $J = 17.6, 5.8, 1.6$ Hz, 1H, *H*-4_B, *trans*).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

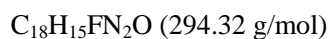
5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**277e**)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift werden Enon **275f** (1.293 g, 5.05 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (710 mg, 7.67 mmol, 1.5 equiv.) in Pyridin (25 mL) innerhalb von 18.5 h cyclisiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1).

Ausbeute: 426 mg (1.45 mmol, 29%) *trans*-Isomer (Lit.³⁸³ 42%), grünes Öl.

225 mg (0.764 mmol, 15% *cis*)-Isomer (Lit.³⁸³ 11%), brauner Feststoff.



Trans-Isomer:

$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 1613, 1603, 1585, 1512, 1340, 1302, 1251, 1182, 1158, 1035, 839, 805.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.95–7.86 (m, 2H, *H*-2'/5'), 7.22–7.11 (m, 4H, *H*-2'/6', *H*-2''/6''), 6.93–6.86 (m, 2H, *H*-3'/5'), 4.86 (dt, $J = 7.4, 2.0$ Hz, 1H, *H*-2), 3.95–3.85 (m, 1H,

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt

H-2), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (ddd, *J* = 17.3, 9.4, 1.7 Hz, 1H, *H*-4_A), 3.19 (ddd, *J* = 17.3, 7.6, 2.0 Hz, 1H, *H*-4_B).

Cis-Isomer:

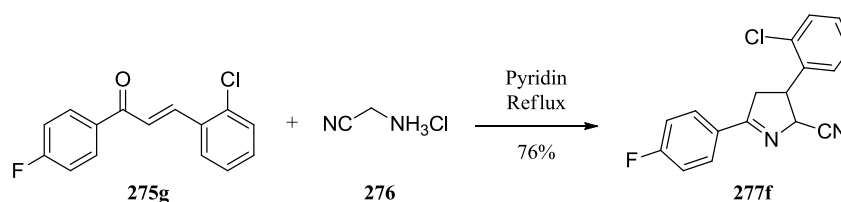
Smp 171.0–173.0 °C.

R_f = 0.21 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.97–7.90 (m, 2H, *H*-3′/5′), 7.20–7.11 (m, 4H, *H*-2′/6′, *H*-2″/6″), 6.93–6.86 (m, 2H, *H*-3″/5″), 5.28 (dt, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H, *H*-2), 3.97–3.88 (m, 1H, *H*-2), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.47 (ddd, *J* = 17.2, 8.5, 1.6 Hz, 1H, *H*-4_A), 3.35 (ddd, *J* = 17.2, 6.5, 1.6 Hz, 1H, *H*-4_B).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁸³

3-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**277f**)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift werden Enon **275g** (1.166 g, 4.47 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (635 mg, 6.86 mmol, 1.54 equiv.) in Pyridin (25 mL) innerhalb von 20 h cyclisiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1).

Ausbeute: 1.015 g (3.398 mmol, 76%) Mischung aus *cis*- und *trans*-Isomer (0.35:1.0) (Lit.³⁸³ 77%), hellbraunes Öl.

C₁₇H₁₂ClFN₂ (298.74 g/mol)

R_f = 0.46 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1) *trans*-Isomer.

R_f = 0.34 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1) *cis*-Isomer.

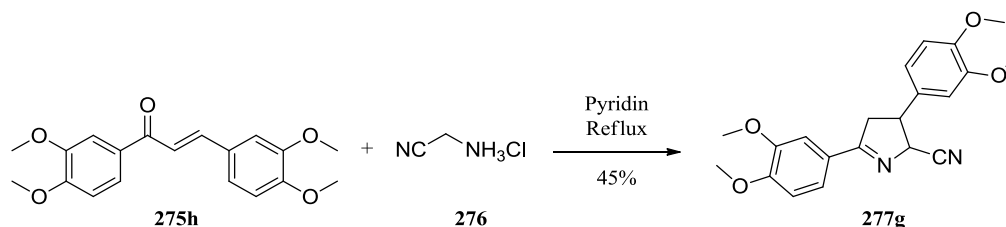
IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3069, 1616, 1602, 1511, 1478, 1411, 1340, 1232, 1157, 1040, 840, 756.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.98–7.87 (m, 2.7H), 7.50–7.41 (m, 1.35H), 7.33–7.22 (m, 3.05H), 7.20–7.11 (m, 3.7H), 5.53–5.46 (m, 0.35H, *H*-2, *cis*), 5.12 (dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 1H, *H*-2, *trans*), 4.50 (q, *J* = 8.2 Hz, 0.35H, *H*-3, *cis*), 4.40 (d-*pseudo-t*, *J* = 9.7, 6.1 Hz, 1H, *H*-3, *trans*), 3.69 (ddd, *J* = 17.6, 9.7, 1.9 Hz, 1H, *H*-4_A, *trans*), 3.46 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 0.7H, *H*-4_{A/B}, *cis*), 3.29 (ddd, *J* = 17.6, 6.2, 1.6 Hz, 1H, *H*-4_B, *trans*).

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.³⁸³

3,5-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril (**277g**)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift werden Enon **275h** (2.629 g, 8.006 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (1.144 g, 12.36 mmol, 1.54 equiv.) in Pyridin (40 mL) 19.5 h refluxiert. Da kein vollständiger Umsatz erreicht ist, wird weiteres Aminoacetonitrilhydrochlorid (154 mg, 1.66 mmol) zugefügt und 3 h refluxiert. Die Reaktionskontrolle zeigt erneut noch vorhandenes Enon, durch Zugabe von Aminoacetonitrilhydrochlorid (154 g, 1.68 mmol) und 3.5-stündiges Refluxieren wird der vollständige Umsatz des Enons erreicht. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift und Reinigung mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 2:1) liefern schließlich **277g**.

Ausbeute: 1.314 g (3.585 mmol, 45%).

809 mg (2.21 mmol, 28%), *trans*-Isomer, gelber Feststoff.

231 mg (0.630 mmol, 8%) Mischung *cis*- und *trans*-Isomer, hellbrauner Feststoff.

274 mg (0.748 mmol, 9%), *cis*-Isomer, hellbrauner Feststoff.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ (366.41 g/mol)

Trans-Isomer:

Smp 169.5–171.0 °C.

R_f = 0.32 (Cyclohexan/EtOAc, 1:2).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2938, 2837, 2254, 1602, 1577, 1516, 1464, 1422, 1261, 1024, 807, 765, 730.

¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H, $H\text{-}2''$), 7.30 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H, $H\text{-}6''$), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H, $H\text{-}5''$), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H, $H\text{-}5'$), 6.80 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H, $H\text{-}6'$), 6.76 (d, J = 1.9 Hz, 1H, $H\text{-}2'$), 4.86 (dt, J = 7.2, 1.8 Hz, 1H, $H\text{-}2$), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.90–3.82 (m, 1H, $H\text{-}3$), 3.87 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 3.63 (ddd, J = 17.2, 9.4, 1.8 Hz, 1H, $H\text{-}4_A$), 3.20 (ddd, J = 17.2, 7.8, 1.8 Hz, 1H, $H\text{-}4_B$).

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 176.2 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 152.5, 149.5, 149.3, 148.7 ($\text{C}_{\text{q}3'}/\text{C}_{\text{q}3''}/\text{C}_{\text{q}4'}/\text{C}_{\text{q}4''}$), 132.7 ($\text{C}_{\text{q}1'}$), 125.8 ($\text{C}_{\text{q}1''}$), 122.6 ($\text{C}_{\text{q}6''}$), 119.7 ($\text{C}_{\text{q}N}$), 118.8 ($\text{C}_{\text{q}6'}$), 111.7 ($\text{C}_{\text{q}5'}$), 110.4 ($\text{C}_{\text{q}5''}$), 110.0 ($\text{C}_{\text{q}2'}$), 109.9 ($\text{C}_{\text{q}2''}$), 69.0 ($\text{C}_{\text{q}2}$), 56.2, 56.1 ($\text{C}_{\text{q}4}$, $4 \times \text{OCH}_3$), 48.9 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 43.6 ($\text{C}_{\text{q}4}$).

Cis-Isomer:

Smp 143.0–144.5 °C.

R_f = 0.24 (Cyclohexan/EtOAc, 1:2).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2937, 2838, 2252, 1601, 1578, 1516, 1464, 1422, 1264, 1025, 765, 731.

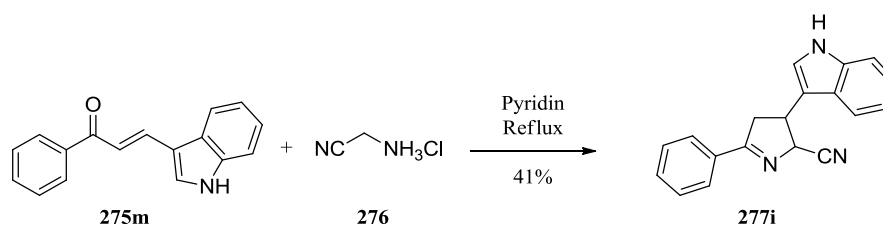
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H, $H\text{-}2''$), 7.33 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H, $H\text{-}6''$), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H, $H\text{-}5''$), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H, $H\text{-}5'$), 6.81 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H, $H\text{-}6'$), 6.77 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $H\text{-}2'$), 5.27 (dt, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H, $H\text{-}2$), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 3.92–3.86 (m, 1H, $H\text{-}3$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (ddd, J = 17.1, 8.6, 1.3 Hz, 1H, $H\text{-}4_{\text{A}}$), 3.35 (ddd, J = 17.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H, $H\text{-}4_{\text{B}}$).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 177.3 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 152.5, 149.3, 149.2, 148.8 ($\text{C}_{\text{q}3'}/\text{C}_{\text{q}3''}/\text{C}_{\text{q}4'}/\text{C}_{\text{q}4''}$), 131.1 ($\text{C}_{\text{q}1'}$), 125.9 ($\text{C}_{\text{q}1''}$), 122.6 ($\text{C}_{\text{q}6''}$), 119.9 ($\text{C}_{\text{q}6'}$), 117.5 ($\text{C}_{\text{q}N}$), 111.4 ($\text{C}_{\text{q}5'}$), 111.0 ($\text{C}_{\text{q}2'}$), 110.4 ($\text{C}_{\text{q}5''}$), 109.9 ($\text{C}_{\text{q}2''}$), 67.3 ($\text{C}_{\text{q}2}$), 56.2, 56.1, 56.0 ($\text{C}_{\text{q}4}$, $4 \times \text{OCH}_3$), 46.2 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 42.4 ($\text{C}_{\text{q}4}$).

ESI-MS 367.3 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$ 367.1658, gef. 367.1643.

3-(1*H*-Indol-3-yl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol-2-carbonitril (**277i**)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift werden Enon **275m** (3.951 g, 15.98 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (2.282 g, 24.66 mmol, 1.54 equiv.) in Pyridin (80 mL) innerhalb von 18 h cyclisiert. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 4:1).

Ausbeute: 1.890 g (6.624 mmol, 41%) *trans*-Isomer, hellbrauner Schaum.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (285.34 g/mol)

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt

$R_f = 0.54$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:2).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3409, 2247, 1609, 1575, 1458, 1448, 1425, 1345, 908, 764, 742, 692.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.23 (s_{br}, 1H, NH), 7.95–7.90 (m, 2H, H-2''/6''), 7.57–7.51 (m, 2H, H-4', H-4''), 7.50–7.45 (m, 2H, H-3''/5''), 7.42 (dt, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 1H, H-7'), 7.25 (ddd, $J = 8.2, 7.1, 1.1$ Hz, 1H, H-6'), 7.16–7.11 (m, 2H, H-2', H-5'), 5.14 (dt, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 1H, H-2), 4.22 (d-pseudo-t, $J = 9.4, 7.3$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (ddd, $J = 17.4, 9.4, 1.9$ Hz, 1H, H-4_A), 3.42 (ddd, $J = 17.4, 7.6, 1.9$ Hz, 1H, H-4_B).

$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 177.4 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{q}7'\text{a}}$), 133.0 ($\text{C}_{\text{q}1''}$), 132.0 ($\text{C}4''$), 128.9 ($\text{C}3''/5''$), 128.3 ($\text{C}2''/6''$), 125.5 ($\text{C}_{\text{q}3'\text{a}}$), 122.9 ($\text{C}6'$), 121.7 ($\text{C}2'$), 120.2 ($\text{C}5'$), 119.9 ($\text{C}_{\text{q}N}$), 118.9 ($\text{C}4'$), 114.6 ($\text{C}_{\text{q}3'}$), 111.9 ($\text{C}7'$), 67.6 ($\text{C}2$), 42.8 ($\text{C}4$), 41.2 ($\text{C}3$).

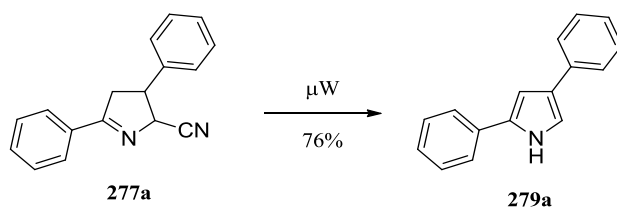
ESI-MS 286.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3 + \text{H}]^+$ 286.1344, gef. 286.1355.

Allgemeine Vorschrift zur Synthese 2,4-disubstituierter 1H-Pyrrole

Nach einer Modifikation der Synthese von KÜCÜKDİSLI *et al.*²⁸⁴ wird das 3,4-Dihydro-2H-pyrrol-2-carbonitril in ein Mikrowellengefäß überführt und ohne Lösemittel bei 300 W und leichter Luftkühlung der Mikrowelle erhitzt ($T_{\text{max}} = 250$ °C, T_{real} siehe Durchführung).

2,4-Diphenyl-1H-pyrrol (279a)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift wird **277a** (245 mg, 0.995 mmol) 45 Minuten in der Mikrowelle erhitzt, hierbei wird eine Temperatur von 180–195 °C erreicht. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1).

Ausbeute: 165 mg (0.752 mmol, 76%), farblos bis gräulicher Feststoff.

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}$ (219.28 g/mol)

$R_f = 0.47$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

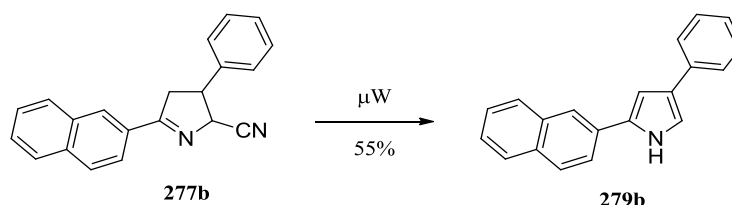
Smp 177.0–177.5 °C, (Lit.²⁸⁴ 178–179 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3439, 1602, 1487, 1473, 1454, 1133, 1035, 921, 901, 808, 749, 689.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 11.44 (s_{br} , 1H, NH), 7.72–7.64 (m, 2H, $H-2'/6'$), 7.65–7.57 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.42–7.27 (m, 5H, $H-5$, $H-3'/5'$, $H-3''/5''$), 7.20–7.15 (m, 1H, $H-4'$), 7.17–7.08 (m, 1H, $H-4''$), 6.96 (dd, $J = 2.7, 1.7$ Hz, 1H, $H-3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

2-(Naphthalen-2-yl)-4-phenyl-1H-pyrrol (279b)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift wird **277b** (292 mg, 0.985 mmol) 60 Minuten in der Mikrowelle erhitzt, hierbei wird eine Temperatur von ca. 240 °C erreicht. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 12:1) und anschließender Umkristallisation (Cyclohexan).

Ausbeute: 145 mg (0.538 mmol, 55%), graues Öl.

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}$ (269.34 g/mol)

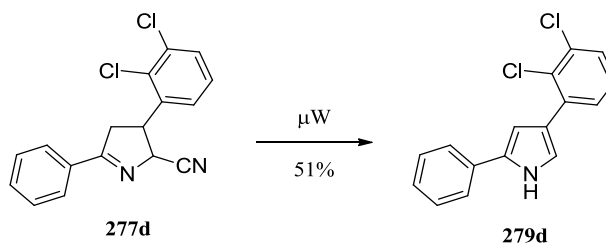
$R_f = 0.43$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2954, 2924, 2854, 1689, 1458, 1205, 1188, 1130, 855, 806, 745, 693.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 11.63 (s_{br} , 1H, NH), 8.17 (s, 1H, $H-1'$), 7.92–7.90 (m, 2H, $H-3'$, $H-4'$), 7.89–7.84 (m, 2H, $H-5'$, $H-8'$), 7.68–7.63 (m, 2H, $H-2'/6'$), 7.51 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.5$ Hz, 1H, Naph), 7.47–7.40 (m, 2H, $H-5$, Naph), 7.36–7.32 (m, 2H, $H-3''/5''$), 7.17–7.11 (m, 2H, $H-3$, $H-4''$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

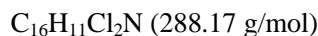
2-Phenyl-4-(2,3-dichlorphenyl)-1H-pyrrol (279d)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift wird **277d** (263 mg, 0.834 mmol) 60 Minuten in der Mikrowelle erhitzt, hierbei wird eine Temperatur von 230–250 °C erreicht. Die Reinigung

erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 5:1) und anschließender Umkristallisation aus Cyclohexan.

Ausbeute: 123 mg (42.7 mmol, 51%), brauner Feststoff.



$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

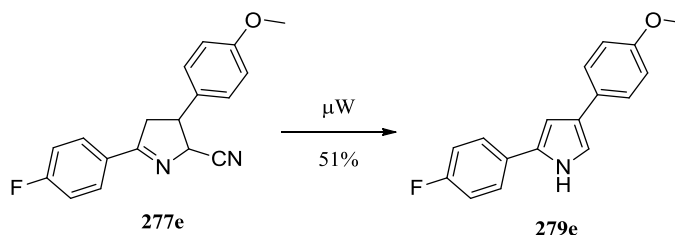
Smp 117–119 °C (Lit.²⁸⁴ 122–123 °C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3434, 2362, 2339, 1605, 1584, 1558, 1482, 1456, 1414, 1037, 757, 668.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.65 (s_{br}, 1H, NH), 7.71–7.66 (m, 2H, *H*-2′/6′), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, *H*-6′′), 7.47 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, *H*-4′′), 7.42–7.31 (m, 4H, *H*-5, *H*-3′/5′, *H*-5′′), 7.23–7.17 (m, 1H, *H*-4′), 6.93 (dd, *J* = 2.8, 1.7 Hz, 1H, *H*-3).

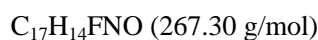
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

2-(4-Fluorphenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol (279e)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift wird **277e** (225 mg, 0.764 mmol) 60 Minuten in der Mikrowelle erhitzt, hierbei wird eine Temperatur von ca. 200 °C erreicht. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1→8:1).

Ausbeute: 105 mg (0.393 mmol, 51%), farblos bis gräulicher Feststoff.



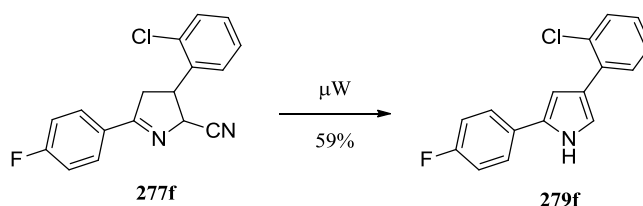
$R_f = 0.37$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 190–192 °C (Lit.²⁸⁴ 138–139 °C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2955, 2924, 2854, 1641, 1532, 1465, 1378, 1348, 1284, 1260, 1095, 808.

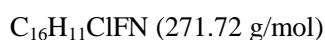
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 11.32 (s_{br}, 1H, NH), 7.72–7.65 (m, 2H, *H*-2′/6′), 7.54–7.48 (m, AA′ von AA′BB′-System, 2H, *H*-2′′/6′′), 7.24–7.16 (m, 3H, *H*-5, *H*-3′/5′), 6.92–6.87 (m, BB′ von AA′BB′-System, 2H, *H*-3′′/5′′), 6.84 (dd, *J* = 2.7, 1.7 Hz, 1H, *H*-3), 3.75 (s, 3H, OCH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

4-(2-Chlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrol (279f)

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift wird **277f** (299 mg, 1.00 mmol) 60 Minuten in der Mikrowelle erhitzt, hierbei wird eine Temperatur von 200 °C erreicht. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1).

Ausbeute: 160 mg (0.589 mmol, 59%), graues Öl.

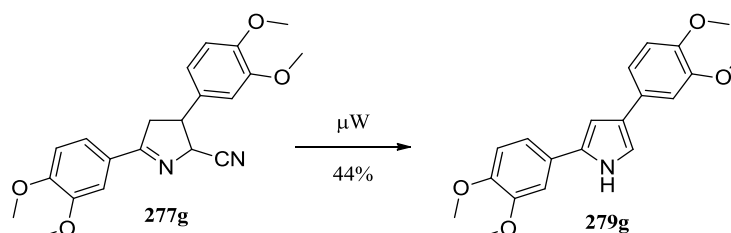


$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2936, 2838, 1604, 1505, 1465, 1295, 1248, 1179, 1160, 1036, 835, 799.

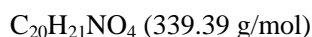
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 11.57 (s_{br} , 1H, NH), 7.74–7.68 (m, 2H, $H\text{-}2'/6'$), 7.61 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, $H\text{-}6''$), 7.46 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H, $H\text{-}3''$), 7.35–7.30 (m, 2H, $H\text{-}5, H\text{-}5''$), 7.25–7.19 (m, 3H, $H\text{-}3'/5', H\text{-}4''$), 6.90 (dd, $J = 2.8, 1.7$ Hz, 1H, $H\text{-}3$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

2,4-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrrol (279g)

Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift wird **277g** (126 mg, 0.344mmol) 60 Minuten ohne Kühlung in der Mikrowelle erhitzt, hierbei wird eine Temperatur von max. 240 °C erreicht. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 1.7:1).

Ausbeute: 51 mg (0.15 mmol, 44%), farblos bis blass gelbes Öl.



$R_f = 0.27$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3361, 2935, 2836, 1511, 1464, 1249, 1227, 1170, 1142, 1025, 855, 804, 764.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 11.21 (t_{br} , $J = 2.7$ Hz, 1H, NH), 7.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H\text{-}2'$), 7.23–7.21 (m, 2H, $H\text{-}5, H\text{-}2''$), 7.18 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H, $H\text{-}6'$), 7.11 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz,

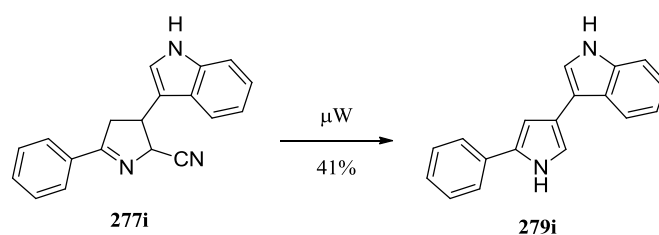
^1H , $H-6''$), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, $H-5''$), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $H-5''$), 6.82 (dd, $J = 2.7, 1.7$ Hz, 1H, $H-3$), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 149.0 (2C, C_q3' , C_q3''), 147.1 (C_q4'), 146.6 (C_q4''), 132.2 (C_q2), 129.1 (C_q1''), 126.1 (C_q1'), 124.6 (C_q4), 116.5 ($C6''$), 115.7 ($C6'$), 115.1 ($C5$), 112.3, 112.2 ($2\times 1\text{C}$, $C5'$, $C5''$), 108.8 ($C2''$), 107.8 ($C2'$), 102.3 ($C3$), 55.6 ($4\times \text{OCH}_3$).

ESI-MS 340.4 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 362.3 (26) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$ 340.1549, gef. 340.1553.

3-(5-Phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-1H-indol (279i)



Entsprechend der allgemeinen Synthesevorschrift wird **277i** (117 mg, 0.410 mmol) 60 Minuten ohne Kühlung in der Mikrowelle erhitzt, hierbei wird eine Temperatur von ca. 150 °C erreicht. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 4:1 + 1% TEA) und anschließender Umkristallisation aus einem Cyclohexan/Ethylacetat-Gemisch.

Ausbeute: 43 mg (0.17 mmol, 41%), farbloser Feststoff.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (258.32 g/mol)

$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

Smp 265.5–267.0 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3407, 2956, 2923, 2853, 1658, 1455, 1113, 1025, 993, 799, 764, 730, 691.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 11.26 (s_{br} , 1H, $\text{NH-1}''$), 11.00 (s_{br} , 1H, NH-1), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H-4$), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, $H-2''/6''$), 7.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, $H-2$), 7.43–7.32 (m, 3H, $H-7$, $H-3''/6''$), 7.21 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, $H-2'$), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $H-4''$), 7.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, $H-6$), 7.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, $H-5$), 6.89 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, $H-4'$).

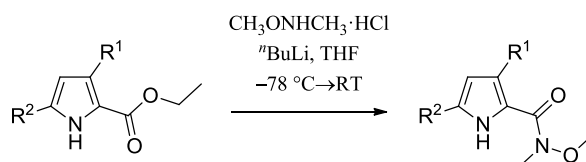
^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 136.5 (C_q7a), 133.0 (C_q1''), 131.2 (C_q5'), 128.7 ($C3''/5''$), 125.4 ($C4''$, C_q3a), 123.3 ($C2''/6''$), 121.0, 120.9 ($2\times 1\text{C}$, $C2$, $C6$), 119.6 ($C4$), 119.3 (C_q3'), 118.8 ($C5$), 115.3 ($C2'$), 111.5 ($C7$), 111.2 (C_q3), 104.1 ($C4'$).

ESI-MS 259.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2 + \text{H}]^+$ 259.1235, gef. 259.1235.

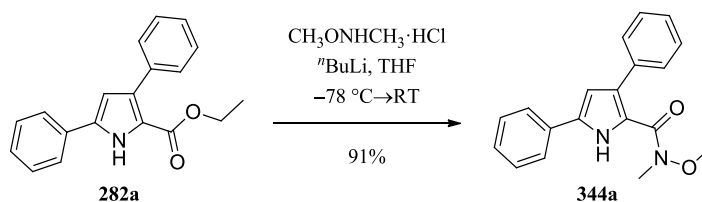
5.4.2 Synthese 3,5-disubstituierter *N*-Methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamide

Allgemeine Vorschrift zur Synthese 3,5-disubstituierter *N*-Methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamide



In einem Schlenkcolben wird *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (2–3 equiv.) unter Argon vorgelegt, in abs. THF (10 mL/mmol Ester) gelöst und auf –78 °C gekühlt. ^tBuLi (2.5M in Hexan, 4–6 equiv.) wird langsam zugetropft und 35 Minuten bei –78 °C, sowie 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Kühlen auf –78 °C wird eine Lösung des Esters (1 equiv.) in abs. THF zugetropft. Es wird eine weitere Stunde bei –78 °C und anschließend über Nacht (10–16 h) bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie über Kieselgel gereinigt.

N-Methoxy-*N*-methyl-3,5-diphenyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**344a**)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird aus *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (301 mg, 3.09 mmol, 3.1 equiv.), ^tBuLi (2.5M in Hexan, 2.5 mL, 6.3 mmol, 6.3 equiv.) und **282a** (292 mg, 1.00 mmol) gelb/bräunliches Öl als Rohprodukt erhalten (340 mg). Flashchromatographie über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc, 3:2) liefert das reine Weinreb-Amid **344a**.

Ausbeute: 280 mg (0.914 mmol, 91%), blassgelber Schaum.

C₁₉H₁₈N₂O₂ (306.36 g/mol)

R_f = 0.26 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

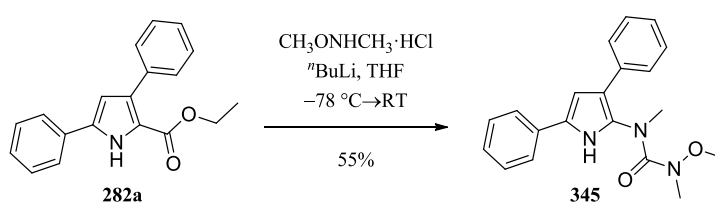
IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3216, 1599, 1478, 1457, 1439, 1368, 1263, 1083, 908, 759, 728, 695.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.68 (s_{br}, 1H, NH), 7.62–7.58 (m, 2H, H-2''/6''), 7.50–7.46 (m, 2H, H-2'/6'), 7.42–7.35 (m, 4H, H-3'/5', H-3''/5''), 7.34–7.30 (m, 1H, H-4'), 7.30–7.24 (m, 1H, H-4''), 6.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 3.07 (s, 3H, NCH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 162.7 (C=O), 136.4 (C_q1'), 135.0 (C_q5), 131.7 (C_q1''), 130.7 (C_q3), 129.0, 128.5, 128.3 (3×2C, C3'/5', C2'/6', C3''/5''), 127.4 (C4''), 126.9 (C4'), 124.8 (2C, C2''/6''), 120.3 (C_q2), 108.3 (C4), 60.7 (OCH₃), 35.5 (NCH₃).

ESI-HRMS ber. für [C₁₉H₁₈N₂O₂ + Na]⁺ 329.1266, gef. 329.1258.

N-(3,5-Diphenyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-*N'*-methoxy-*N,N'*-dimethylurea (**345**)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird aus *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (1.15 g, 11.8 mmol, 3.1 equiv.), ^{*t*}BuLi (2.5M in Hexan, 9.5 mL, 24 mmol, 6.2 equiv.) und **282a** (1.12 g, 3.84 mmol) ein Gemisch aus **344a** und **345** (ca. 1:3) erhalten. Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc, 3:2).

Ausbeute: 707 mg (2.11 mmol, 55%), farbloser Schaum.

C₂₀H₂₁N₃O₂ (335.40g/mol)

R_f = 0.48 (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3258, 2932, 1648, 1605, 1593, 1501, 1458, 1441, 1375, 909, 759, 732, 695.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.17 (s, 1H, NH), 7.77–7.68 (m, 4H, H-2'/6'/2''/6''), 7.48–7.40 (m, 4H, H-3'/5'/3''/5''), 7.30–7.24 (m, 2H, H-4'/4''), 6.84 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.24 (s, 3H, NCH₃), 3.08 (s, 3H, NCH₃(OCH₃)), 3.04 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 163.0 (C=O), 134.7 (C_q1'), 132.3 (C_q1''), 129.1 (2C), 129.0 (C_q2), 128.7 (2C), 128.6 (C_q5), 126.3 (C4''), 126.2 (C2'/6'), 125.8 (C4'), 123.5 (C2''/6''), 117.2 (C_q3), 104.4 (C4), 60.1 (OCH₃), 39.0 (NCH₃), 36.1 (NCH₃).

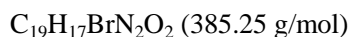
ESI-MS 336.2 (100) [M + H]⁺, 358.1 (22) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₀H₂₁N₃O₂ + Na]⁺ 358.1531, gef. 358.1531.

4-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-3,5-diphenyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (344b)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird aus *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (303 mg, 3.11 mmol, 3.1 equiv.), $n\text{BuLi}$ (2.5M in Hexan, 2.5 mL, 6.3 mmol, 6.3 equiv.) und **293a** (371 mg, 1.00 mmol) ein blassgelber Schaum als Rohprodukt erhalten (376 mg). Das Weinreb-Amid **344b** kann auch durch wiederholte Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:2) nicht vollständig rein erhalten werden. Nach der Reduktion und anschließender Säulenchromatographie wird hieraus jedoch der reine Carbaldehyd **335b** erhalten (s. Kap. 5.4.4).

Ausbeute: 287 mg (0.745 mmol, 75%), blassgelber Schaum.



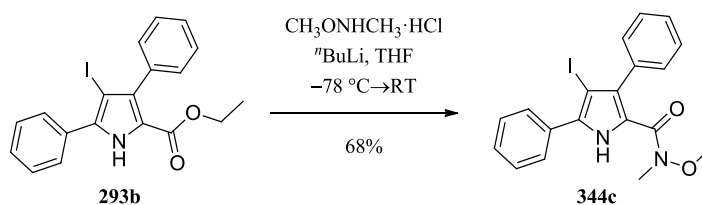
$R_f = 0.23$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3181, 1615, 1600, 1480, 1438, 1263, 1094, 1025, 908, 766, 729, 696.

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 12.22 (s, 1H, NH), 7.76–7.71 (m, 2H, $H\text{-}2''/6''$), 7.51–7.46 (m, 2H, $H\text{-}3''/5''$), 7.44–7.33 (m, 6H, Ph', $H\text{-}4''$), 3.44 (s, 3H, OCH_3), 2.96 (s, 3H, NCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 161.2 ($\text{C}=\text{O}$), 133.6 (C_q1'), 130.7 (C_q1''), 130.6 (C_q5), 129.5 ($\text{C}3'/5'$), 128.4 ($\text{C}3''/5''$), 128.1 ($\text{C}3'/5'$), 127.8 ($\text{C}2''/6''$), 127.7 ($\text{C}4''$), 127.0 ($\text{C}4'$), 125.7 (C_q3), 122.6 (C_q2), 94.9 (C_q4), 60.2 (OCH_3), 34.1 (NCH_3).

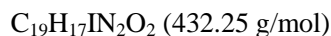
ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2^{79}\text{Br} + \text{H}]^+$ 385.0549, gef. 385.0552.

4-Iod-*N*-methoxy-*N*-methyl-3,5-diphenyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (344c)

Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (120 mg, 1.13 mmol, 2.8 equiv.) mit $n\text{BuLi}$ (2.5M in Hexan, 1.0 mL, 2.5 mmol, 6.2 equiv.) deprotoniert und mit **293b** (169 mg, 0.405 mmol) umgesetzt. Das Weinreb-Amid **344c** kann auch durch wiederholte Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 2:1→3:2) nicht vollständig rein erhalten werden. Nach

der Reduktion und anschließender Säulenchromatographie wird jedoch der reine Carbaldehyd **335c** erhalten (s. Kap. 5.4.4).

Ausbeute: 119 mg (0.275 mmol, 68%), farbloser Schaum.



$R_f = 0.08$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

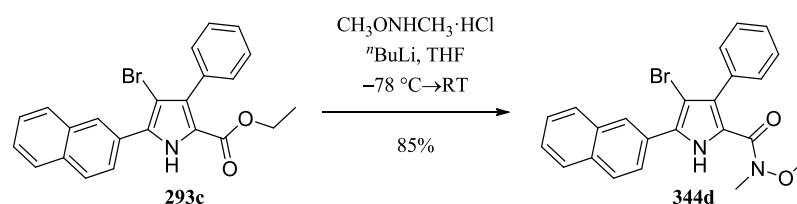
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3176, 1614, 1600, 1480, 1437, 1261, 1092, 1024, 909, 765, 730, 697.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.72 (s_{br} , 1H, NH), 7.64–7.56 (m, 2H, $H\text{-}2''/6''$), 7.46–7.34 (m, 8H, Ph), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 2.96 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 161.3 (C=O), 136.1 (C_q5), 136.0 (C_q), 133.4 (C_q), 132.0 (C_q), 130.3 (2C, Ph), 128.7 (2C, Ph), 128.5 (3C, $\text{C}2''/6''$, Ph), 128.1 (2C, Ph), 127.6 (1C, Ph), 122.0 (C_q2), 60.8 (OCH_3), 35.0 (NCH_3). C_4 konnte nicht identifiziert werden.

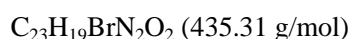
ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}^{127}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{I}]^+$ 455.0232, gef. 455.0225.

4-Brom-*N*-methoxy-*N*-methyl-5-(naphthalen-2-yl)-3-phenyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (**344d**)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (69 mg, 0.71 mmol, 3.0 equiv.) mit $n\text{-BuLi}$ (2.2M in Hexan, 0.64 mL, 1.4 mmol, 5.8 equiv.) deprotoniert und mit **293c** (99 mg, 0.24 mmol) umgesetzt. Aufarbeitung und anschließende Flashchromatographie über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc, 3:2) liefert das Weinreb-Amid **344d**.

Ausbeute: 87 mg (0.20 mmol, 85%), farbloses Öl.



$R_f = 0.11$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3188, 1730, 1600, 1491, 1462, 1371, 1239, 1093, 1023, 819, 748, 699.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.99 (s_{br} , 1H, NH), 8.15 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H\text{-}1''$), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, $H\text{-}4''$), 7.87–7.84 (m, 2H, Naph), 7.79 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H, $H\text{-}3''$), 7.55–7.44 (m_{C} , 2H, Naph), 7.40–7.28 (m, 5H, Ph), 3.46 (s, 3H, OCH_3), 2.95 (s, 3H, NCH_3).

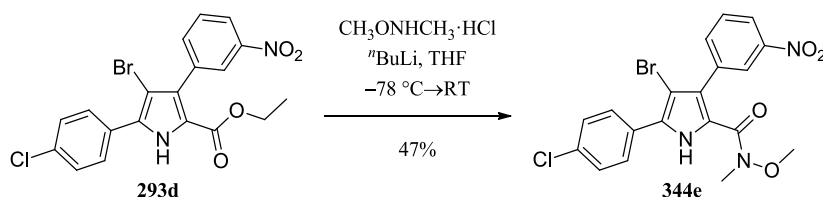
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 161.7 (C=O), 134.3 (C_q), 133.3 (C_q), 133.0 (C_q), 132.6 (C_q), 130.1 (2C, Ph), 129.5 (C_q3), 128.4 ($2 \times 1\text{C} + \text{C}_q$, Naph), 128.1 (2C, Ph), 127.8

(1C), 127.5 (1C), 127.1 (C1''), 126.6 (2C, Naph), 125.5 (C3''), 121.1 (Cq2), 97.8 (Cq4), 60.7(OCH₃), 35.2 (NCH₃).

ESI-MS 437.1 (100) [M + H]⁺, 435.3 (91) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₃H₁₉⁷⁹BrN₂O₂ + Na]⁺ 457.0528, gef. 457.0523.

4-Brom-5-(4-chlorphenyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-3-(3-nitrophenyl)-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (344e)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (34 mg, 0.35 mmol, 2.9 equiv.) mit *n*BuLi (2.2M in Hexan, 0.31 mL, 0.68 mmol, 5.7 equiv.) deprotoniert und mit **293d** (52 mg, 0.12 mmol) umgesetzt. Aufarbeitung und anschließende Flashchromatographie über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc, 3:2) liefert das Weinreb-Amid **344e**.

Ausbeute: 25 mg (54 μmol, 47%), gelbes Öl.

C₁₉H₁₅BrClN₃O₄ (464.70 g/mol)

R_f = 0.10 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3189, 1620, 1534, 1517, 1478, 1442, 1347, 1092, 832, 754, 726.

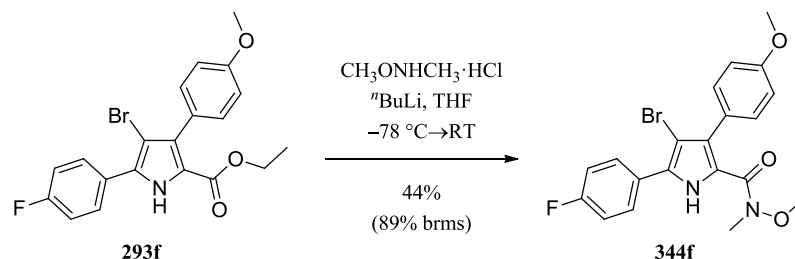
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.67 (s_{br}, 1H, NH), 8.23–8.19 (m, 2H, H-2', H-4'), 7.67–7.54 (m, 4H, H-5', H-6', Ph'), 7.45–7.40 (m, 2H, Ph'), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 3.11 (s, 3H, NCH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.7 (C=O), 148.0 (Cq3'), 136.1 (Cq+C6'), 134.7 (Cq), 131.4 (Cq), 129.1 (2×2C, C2''/3''/5''/6''), 128.9 (Cq+C5'), 128.1 (Cq3), 124.9 (C2'), 122.4 (C4'), 121.3 (Cq2), 97.9 (Cq4), 61.4 (NOCH₃), 34.1 (NCH₃).

ESI-MS 466.1 (100) [M + H]⁺, 464.3 (70) [M + H]⁺.

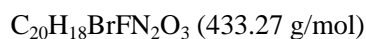
ESI-HRMS ber. für [C₁₉H₁₅⁷⁹BrClN₃O₄ + Na]⁺ 485.9832, gef. 485.9836.

4-Brom-5-(4-fluorphenyl)-*N*-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-methyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamid (344f)



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (36 mg, 0.37 mmol, 2.1 equiv.) mit $t\text{BuLi}$ (2.2M in Hexan, 0.3 mL, 0.66 mmol, 3.7 equiv.) deprotoniert und mit **293f** (75 mg, 0.18 mmol) umgesetzt. Aufarbeitung mit anschließender Flashchromatographie über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc, 3:2) liefert das Weinreb-Amid **344f**, sowie 38 mg des Ethylesters **293f**.

Ausbeute: 34 mg (78 μmol , 44%, 89% brsm), farbloser, amorpher Feststoff.



$R_f = 0.09$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3247, 2933, 1714, 1670, 1606, 1510, 1252, 1177, 1162, 1032, 838, 732.

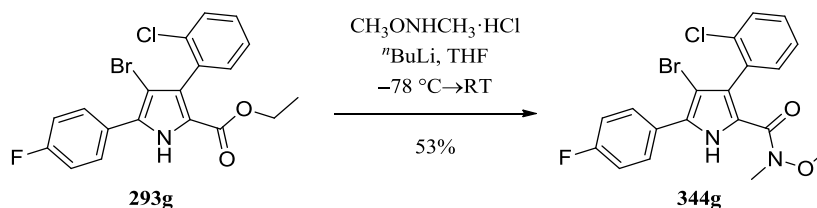
^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.96 (s_{br}, 1H, NH), 7.60–7.55 (m, 2H, $H\text{-}2''/6''$), 7.30–7.26 (m, 2H, $H\text{-}2'/6'$), 7.12–7.05 (m, 2H, $H\text{-}3''/5''$), 6.99–6.94 (m, 2H, $H\text{-}3'/5'$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, NOCH_3), 2.94 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 162.6 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 248.4$ Hz, C_q4''), 161.8 (C=O), 159.2 (C_q4'), 131.7 (C_q5), 131.1 ($\text{C}2'/6'$), 129.8 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 128.9 (C_q3), 127.3 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz, C_q1''), 126.4 (C_q1'), 120.7 (C_q2), 115.7 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.8$ Hz, $\text{C}3''/5''$), 113.7 ($\text{C}3'/5'$), 97.5 (C_q4), 60.8 (NOCH_3), 55.4 (OCH_3), 35.5 (NCH_3).

ESI-MS 435.0 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 433.4 (88) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}^{79}\text{BrFN}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$ 433.0563, gef. 433.0572.

**4-Brom-3-(2-chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-*N*-methoxy-*N*-methyl-1*H*-pyrrol-2-carboxamid
(344g)**



Entsprechend der allgemeinen Vorschrift wird *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (32 mg, 0.33 mmol, 3.3 equiv.) mit $n\text{-BuLi}$ (2.2M in Hexan, 0.30 mL, 6.6 mmol, 6.6 equiv.) deprotoniert und mit **293g** (44 mg, 0.10 mmol) umgesetzt. Aufarbeitung mit anschließender Flashchromatographie über Kieselgel (Cyclohexan/EtOAc, 3:2 und 3:1) liefert das Weinreb-Amid **344g**

Ausbeute: 24 mg (55 μmol , 53%), farbloses Öl.

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_2\text{O}_2$ (437.69 g/mol)

$R_f = 0.17$ (Cyclohexan/EtOAc, 3:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3196, 1608, 1594, 1569, 1482, 1458, 1437, 1234, 1161, 838, 756.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.00 (s_{br} , 1H, NH), 7.77–7.67 (m, 2H, $H\text{-}2''/6''$), 7.53–7.44 (m, 1H, 2-Cl-Ph), 7.37–7.26 (m, 3H, 2-Cl-Ph), 7.22–7.11 (m, 2H, $H\text{-}3''/5''$), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 162.7 (d, $J = 248.9$ Hz, C_4 '), 160.7 (C=O), 134.3 (C_q), 134.2 (C_q), 132.2 (1C, 2-Cl-Ph), 131.0 (C_q5), 129.5 (d, $J = 8.3$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 129.4 (1C, 2-Cl-Ph), 129.1 (1C, 2-Cl-Ph), 128.3 (C_q3), 127.0 (d, $J = 3.2$ Hz, C_q1''), 126.4 (1C, 2-Cl-Ph), 121.6 (C_q), 116.0 (d, $J = 21.8$ Hz, $\text{C}3''/5''$), 99.0 (C_q4), 61.5 (OCH_3), 34.0 (NCH_3).

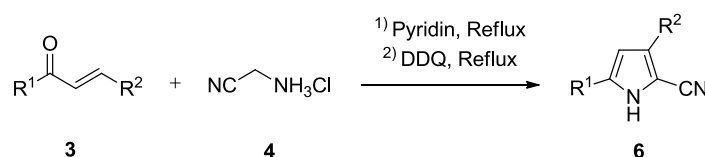
^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -113.66 (tt, $J = 8.5, 5.5$ Hz).

ESI-MS 439.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 461.0 (51) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 459.4 (34) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}^{79}\text{BrClFN}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$ 437.0068, gef. 437.0066.

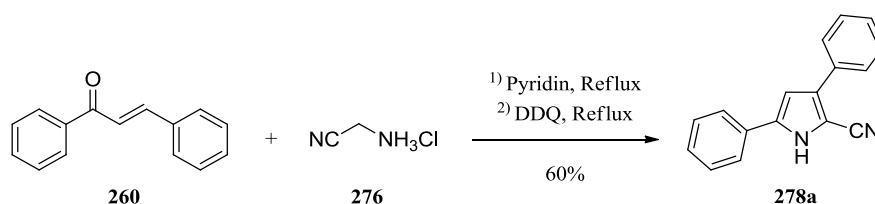
5.4.3 Synthese 3,5-disubstituierter 1*H*-Pyrrol-2-carbonitrile

Allgemeine Vorschrift zur Synthese 3,5-disubstituierter 1*H*-Pyrrol-2-carbonitrile



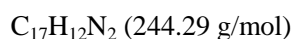
Enon (1 equiv.) wird mit Aminoacetonitrilhydrochlorid (1.3–1.5 equiv.) in Pyridin (5 mL/mmol) gelöst und bei 125 °C (Ölbadtemperatur) unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Cyclisierung (Reaktionskontrolle mittels DC) wird 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon (1.1 equiv.) hinzugegeben und weiter unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz (Reaktionskontrolle mittels DC und ¹H NMR) wird das Lösungsmittel durch Coevaporation mit Toluol vollständig entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

3,5-Diphenyl-1*H*-pyrrol-2-carbonitril (**278a**)



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Chalcon **260** (4.17 g, 20.0 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (**276**, 2.80 g, 30.3 mmol, 1.5 equiv.) innerhalb von 16 h cyclisiert. Anschließend wird DDQ (5.02 g, 22.1 mmol, 1.1 equiv.) zugefügt und 26 h refluxiert und nach Zugabe von weiterem DDQ (1.55 g, 6.83 mmol, 0.34 equiv.) weitere 22.5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1→8:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.93 g (12.0 mmol, 60%), farbloser bis blassgelber Feststoff.



R_f = 0.49 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

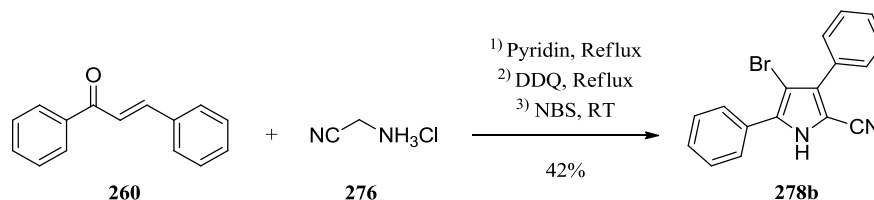
Smp 194.2–198.7 °C (Lit.²⁸⁴ 192–193 °C).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3277, 2210, 1495, 1465, 1455, 1263, 760, 693.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) = 12.77 (s_{br}, 1H, NH), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph), 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph), 7.51–7.43 (m, 4H, Ph), 7.39–7.31 (m, 2H, Ph), 7.12 (s, 1H, H-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

4-Brom-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-carbonitril (**278b**)



Entsprechend einer Erweiterung der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Chalcon **260** (4.17 g, 20.0 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (**276**, 2.80 g, 30.3 mmol, 1.5 equiv.) innerhalb von 16 h cyclisiert. Anschließend wird DDQ (5.04 g, 22.2 mmol, 1.1 equiv.) zugefügt und 26 h refluxiert und nach Zugabe von weiterem DDQ (1.58 g, 6.96 mmol, 0.35 equiv.) weitere 22.5 h refluxiert. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und nach Zugabe von NBS (4.00 g, 22.5 mmol, 1.1 equiv.) wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.73 g (8.45 mmol, 42%), gelber Feststoff.

$C_{17}H_{11}BrN_2$ (323.19 g/mol)

$R_f = 0.48$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 199.6–201.7 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3226, 3111, 2218, 1495, 1449, 1428, 1263, 1076, 966, 913, 762, 692.

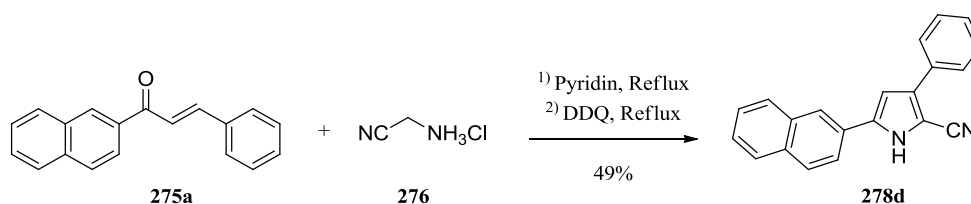
1H NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 13.21 (s, 1H, NH), 7.79–7.71 (m, 2H, H-2 $''$ /6 $''$), 7.58–7.50 (m, 6H, Ph), 7.48–7.42 (m, 2H, Ph).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 135.0 (C_q5), 134.2 (C_q3), 131.1, 129.7 ($2 \times C_q$, $C1''/C1''$), 129.0 (2C), 128.8 (1C), 128.7 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (1C), 127.9 ($C2''/6''$), 114.0 (C_qN), 99.1 (C_q2), 94.3 (C_q4).

FD-MS ($C_{17}H_{11}N_2Br$): 322.2.ⁱ

ⁱ HRMS nicht möglich

5-(Naphthalen-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrrol-2-carbonitril (**278d**)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Chalcon **275a** (517 mg, 2.00 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (**276**, 295 mg, 3.19 mmol, 1.6 equiv.) innerhalb von 19 h cyclisiert. Anschließend wird DDQ (533 mg, 2.35 mmol, 1.2 equiv.) zugefügt und 47 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1+1%TEA) gereinigt.

Ausbeute: 287 mg (0.975 mmol, 49%), hellbraun-grünlicher Feststoff.

$C_{21}H_{14}N_2$ (294.35 g/mol)

$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

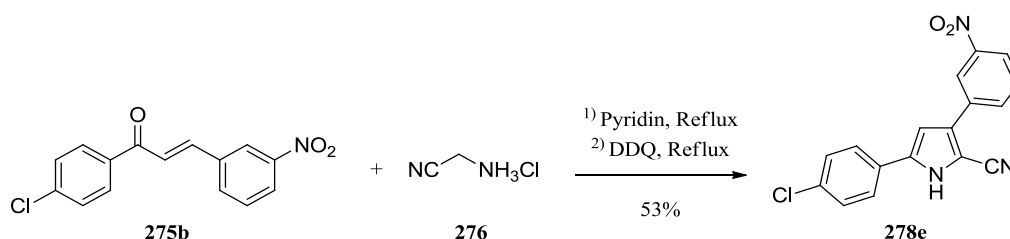
Smp 221.0–224.0 °C (Lit.²⁸⁴ 227–229 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3272, 3055, 2210, 1605, 1509, 1455, 1264, 857, 811, 764, 695.

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.13 (s_{br}, 1H, NH), 8.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, $H-1''$), 7.98–7.84 (m, 4H, $H-3''$, $H-4''$, Naphth), 7.80–7.74 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.69 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H, Naphth), 7.56–7.43 (m, 3H, $H-3'/5'$, Naphth), 7.41–7.34 (m, 1H, $H-4'$), 6.91 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, $H-4'$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

5-(4-Chlorphenyl)-3-(3-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2-carbonitril (**278e**)ⁱⁱ



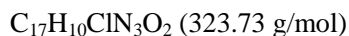
Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Chalcon **275b** (1.157 g, 4.02 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (**276**, 0.569 g, 6.15 mmol, 1.5 equiv.) innerhalb von 18.5 h cyclisiert. Anschließend wird DDQ (1.061 g, 4.674 mmol, 1.2 equiv.) zugefügt und 53.5 h refluxiert. Das

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

ⁱⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 690 mg (2.13 mmol, 53 %), blassgelber Feststoff.



$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

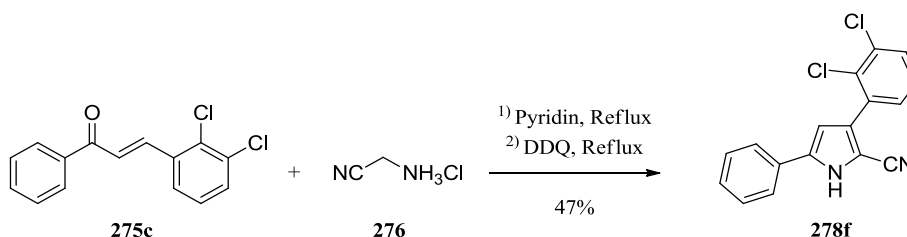
Smp 300.2–301.5 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3292, 2361, 2208, 1531, 1509, 1347, 1261, 1093, 1023, 1005, 800, 738, 660.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 12.41 (s, 1H, NH), 8.36 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2), 8.04–7.90 (m, 2H, H-4', H-6'), 7.57–7.50 (m, AA'-Teil von AA'BB'-System, 2H, H-2''/6''), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 7.26–7.20 (BB'-Teil von AA'BB'-System, 2H, H-3''/5''), 6.67 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-4).

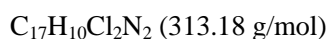
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

3-(2,3-Dichlorphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-2-carbonitril (**278f**)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Chalcon **275c** (554 mg, 2.00 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (**276**, 296 mg, 3.20 mmol, 1.60 equiv.) innerhalb von 19 h cyclisiert. Anschließend wird DDQ (539 mg, 2.37 mmol, 1.19 equiv.) zugefügt und 47 h refluxiert und nach Zugabe von weiterem DDQ (101 mg, 0.445 mmol, 0.22 equiv.) weitere 21.5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1+1% TEA) gereinigt.

Ausbeute: 294 mg (0.939 mmol, 47%), gelb bis hellbrauner Feststoff.



$R_f = 0.41$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 210.0–211.0 °C (Lit.²⁸⁴ 204–205 °C).

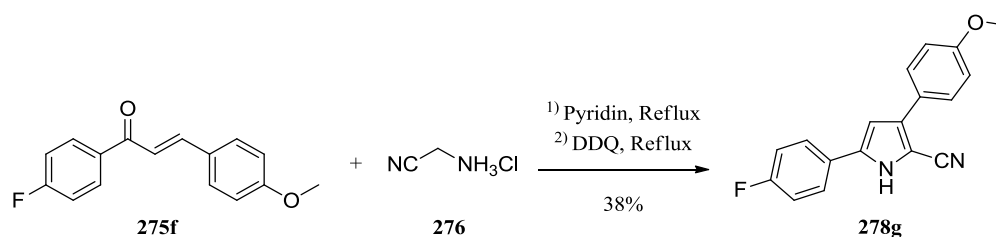
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3263, 2215, 1703, 1485, 1460, 1447, 1437, 1269, 787, 762, 693.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.16 (s, 1H, NH), 7.59 – 7.53 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.51 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H, $H-4'$), 7.49–7.43 (m, 2H, $H-3''/5''$), 7.43–7.36 (m, 2H, $H-6'$, $H-4''$), 7.30 (*pseudo-t*, $J = 7.9$ Hz, 1H, $H-5'$), 6.77 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, $H-4$).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-2-carbonitril (**278g**)ⁱ



Entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift werden Chalcon **275f** (514 mg, 2.01 mmol) und Aminoacetonitrilhydrochlorid (**276**, 298 mg, 3.22 mmol, 1.6 equiv.) innerhalb von 19 h cyclisiert. Anschließend wird DDQ (535 mg, 2.36 mmol, 1.2 equiv.) zugefügt und 47 h refluxiert und nach Zugabe von weiterem DDQ (65 mg, 0.29 mmol, 0.14 equiv.) weitere 20 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1+1% TEA) gereinigt.

Ausbeute: 222 mg (0.759 mmol, 38%), farblos/blassgelber Feststoff.

$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$ (292.31 g/mol)

$R_f = 0.28$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

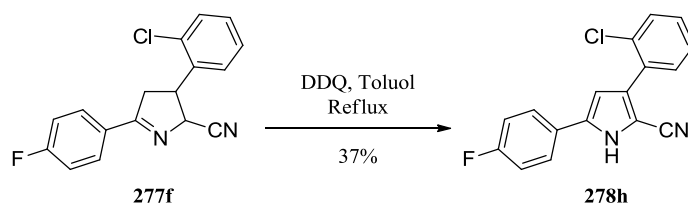
Smp 239.0–241.0 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3303, 2210, 1615, 1508, 1254, 1229, 1179, 1167, 839, 810.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.79 (s, 1H, NH), 7.70–7.63 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.56–7.49 (m, AA' von AA'BB'-System, 2H, $H-2''/6''$), 7.22–7.09 (m, 2H, $H-3''/5''$), 7.01–6.96 (m, 2H, $H-3'/5'$), 6.66 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, $H-4$), 3.86 (s, 3H, OCH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

3-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrol-2-carbonitril (278h)ⁱ

Entsprechend der Vorschrift von KÜCÜKDISLI *et al.*²⁸⁴ werden Cyanopyrrolin **277f** (106 mg, 0.355 mmol) und DDQ (102 g, 0.449 mmol, 1.3 equiv.) werden in Toluol (7 mL) gelöst und 2.5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit 10%iger Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 6:1).

Ausbeute: 39 mg (0.13 mmol, 37%), farbloser Feststoff.

$C_{17}H_{10}ClFN_2$ (296.73 g/mol)

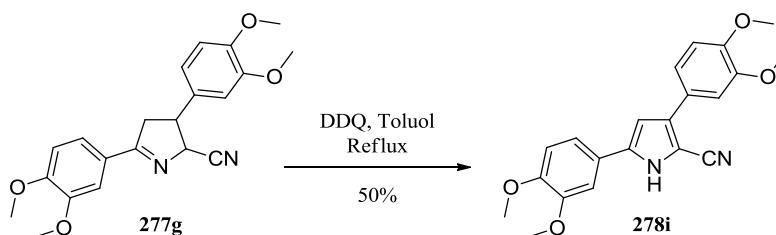
$R_f = 0.44$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 222.1–223.3 °C (Lit.²⁸⁴ 214–216 °C).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3301, 2360, 2208, 1493, 1449, 1264, 1227, 1161, 1067, 818, 765, 671, 620.

¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.26 (s, 1H, NH), 7.58–7.48 (m, 4H, H-2''/6'', 2×Ar), 7.39–7.29 (m, 2H, 2×Ar), 7.21–7.10 (m, 2H, H-3''/5''), 6.73 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-4).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁸⁴

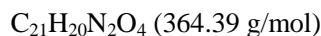
3,5-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrrol-2-carbonitril (278i)ⁱ

Entsprechend der Vorschrift von KÜCÜKDISLI *et al.*²⁸⁴ werden Cyanopyrrolin **277g** (696 mg, 1.90 mmol) und DDQ (550 g, 2.42 mmol, 1.3 equiv.) in Toluol (40 mL) gelöst und 2.5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit 10%iger Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 4:1).

Ausbeute: 337 mg (0.925 mmol, 50%), hellbrauner Feststoff.



$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:2).

Smp 234.5–235.5 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3303, 2836, 2202, 1514, 1464, 1440, 1267, 1245, 1137, 1024, 804, 729.

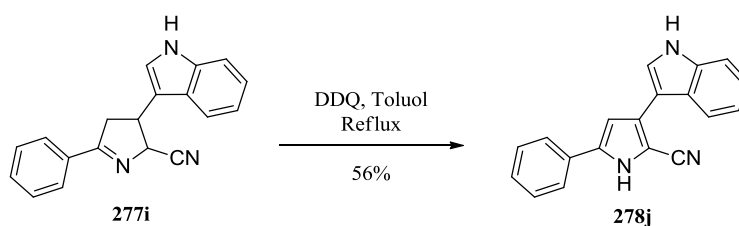
^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 12.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, NH), 7.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H\text{-}2''$), 7.36 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, $H\text{-}6''$), 7.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H\text{-}2'$), 7.29 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H, $H\text{-}6'$), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $H\text{-}5'$), 7.04–7.01 (m, 2H, $H\text{-}4, H\text{-}5''$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 149.0, 148.9, 148.7, 148.5 ($4\times\text{C}_q$, $\text{C}_q3'/\text{C}_q3''/\text{C}_q4'/\text{C}_q4''$), 137.4 (C_q5), 135.1 (C_q3), 125.5 (C_q1'), 123.4 (C_q1''), 118.5 (C_6'), 117.5 (C_6''), 116.2 (C_qN), 112.1, 112.0 ($2\text{C}, \text{C}_5', \text{C}_5''$), 110.1 (C_2'), 108.6 (C_2''), 105.1 (C_4), 95.8 (C_q2), 55.7, 55.6, 55.5 ($4\text{C}, 4\times\text{OCH}_3$).

ESI-MS 387.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 365.2 (52) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{Na}]^+$ 387.1321, gef. 387.1310.

3-(1H-Indol-3-yl)-5-phenyl-1H-pyrrol-2-carbonitril (**278j**)ⁱ



Entsprechend der Vorschrift von KÜCÜKDİSLI *et al.*²⁸⁴ werden Cyanopyrrolin **277i** (714 mg, 2.50 mmol) und DDQ (723 g, 3.19 mmol, 1.3 equiv.) werden in Toluol (50 mL) gelöst und 2.5 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit 10%iger Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 4:1).

Ausbeute: 395 mg (1.39 mmol, 56%), brauner Feststoff.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

$C_{19}H_{13}N_3$ (283.33 g/mol)

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 259.0–261.0 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3412, 3288, 2203, 1576, 1455, 1443, 1330, 1268, 1107, 761, 737, 694.

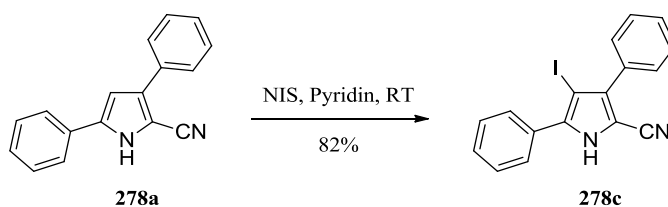
1H NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = δ 12.54 (s, 1H, NH-1), 11.40 (s, 1H, NH-1'), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-4'), 7.88–7.84 (m, 2H, H-2''/6''), 7.68 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-2'), 7.51–7.41 (m, 3H, H-7', H-3''/5''), 7.34 (tt, $J = 6.8, 1.1$ Hz, 1H, H-4''), 7.18 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, H-6'), 7.12 (ddd, $J = 8.0, 7.1, 1.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-4).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 137.1 (C_{q5}), 136.0 ($C_{q7'a}$), 130.8 (C_{q3}), 130.4 ($C_{q1''}$), 129.0 ($C3''/5''$), 127.8 ($C4''$), 125.4 ($C_{q3'a}$), 124.9 ($C2''/6''$), 123.1 ($C2'$), 121.7 ($C6'$), 119.6, 119.5 (2 \times 1C, $C4'$, $C5'$), 116.2 (C_qN), 111.9 ($C7'$), 107.7 ($C_{q3'}$), 106.1 ($C4$), 96.7 (C_{q2}).

ESI-MS 284.2 (100) $[M + H]^+$, 306.2 (91) $[M + Na]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{19}H_{13}N_3 + Na]^+$ 306.1007, gef. 306.1017.

4-Iod-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-carbonitril (**278c**)



3,5-Diphenyl-1H-pyrrol-2-carbonitril (**278a**, 124 mg, 0.508 mmol) wird in Pyridin (10 mL) gelöst, NIS (150 mg, 0.667 mmol, 1.3 equiv.) zugefügt und bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 153 mg (0.41 mmol, 82%), gelber Feststoff.

$C_{17}H_{11}IN_2$ (370.19 g/mol)

$R_f = 0.34$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 202.7–205.6 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3329, 2218, 1493, 1447, 1422, 1284, 1255, 909, 765, 734, 695, 673.

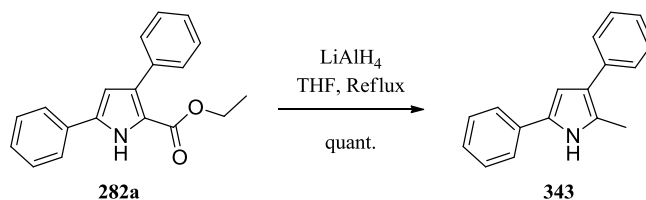
1H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 9.93 (s, 1H, NH), 7.70–7.65 (m, 2H, Ph), 7.61–7.55 (m, 2H, Ph), 7.53–7.42 (m, 6H, Ph).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 139.9, 139.1 ($2\times\text{C}_q$, C3/C5), 132.5, 131.0 ($2\times\text{C}_q$, C1'/C1''), 129.6 (2C), 129.4 (1C), 129.0 (2C), 128.7 (1C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 114.2 (C_qN), 100.6 (C_q2), 66.0 (C_q4).

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_2^{127}\text{I} + \text{Na}]^+$ 392.9865, gef. 392.9857.

5.4.4 Synthese 3,5-disubstituierter 1*H*-Pyrrol-2-carbaldehyde

2-Methyl-3,5-diphenyl-1*H*-pyrrol (343)



In einem Schlenkkolben wird **282a** (146 mg, 0.501 mmol) in abs. THF (1 mL) vorgelegt, Lithiumaluminiumhydrid (2M in THF, 0.3 mL, 0.6 mmol) zugefügt und 17.5 h auf Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt, mit 1N Natronlauge gequencht und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 116 mg (0.497 mmol, quant.), farbloses bis blassrosafarbenes Öl.

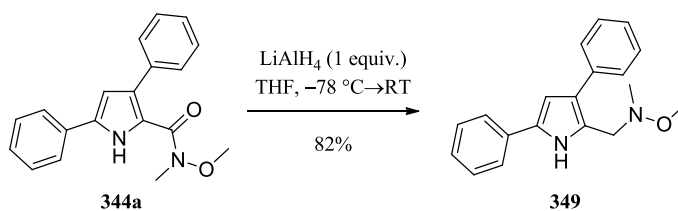
C₁₇H₁₅N (233.31 g/mol)

R_f = 0.51 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.18 (s_{br}, 1H, NH), 7.52–7.44 (m, 4H, Ph), 7.42–7.34 (m, 4H, Ph), 7.25–7.17 (m, 2H, Ph), 6.63 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, *H*-4), 2.48 (s, 3H, CH₃).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^{383,587}

1-(3,5-Diphenyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-*N*-methoxy-*N*-methylmethanamin (349)



In einem Schlenkkolben wird **344a** (31 mg, 0.10 mmol) unter Argon vorgelegt, in abs. THF (2 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (2M in THF, 0.05 mL, 0.1 mmol, 1 equiv.) wird zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei -78 °C wird die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1.5 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion mit 1N Natronlauge gequencht und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt um 33 mg pinkes Öl als Rohprodukt zu liefern. Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) liefert **349**.

Ausbeute: 24 mg (82 μmol, 82%), blassrosafarbenes Öl.

$C_{19}H_{20}N_2O$ (292.37 g/mol)

$R_f = 0.31$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3436, 1607, 1497, 1454, 1440, 1350, 1075, 1044, 1007, 810, 758, 699.

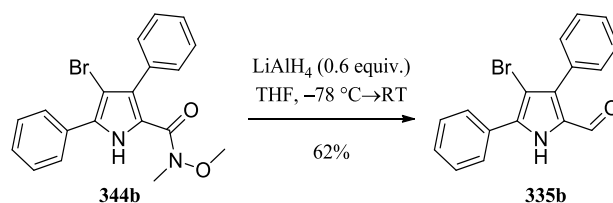
1H NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 11.30 (s, 1H, NH), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $H-2''/6''$), 7.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, $H-2'/6'$), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H, $H-3'/5'/3''/5''$), 7.22–7.14 (m, 2H, $H-4'/4''$), 6.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, $H-4$), 3.86 (s, 2H, CH_2), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 2.57 (s, 3H, NCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 136.5, 132.5 ($2 \times C_q$, $C_{q1}'/1''$), 130.6 (C_{q5}), 128.7 ($C_{3''}/5''$), 128.3 ($C_{3'}/5'$), 127.4 ($C_{2'}/6'$), 125.6 ($2C$, C_{q2} , $C_{4''}$), 125.2 ($C_{4'}$), 123.9 (C_{q3}), 123.6 ($C_{2''}/6''$), 105.6 (C_4), 59.3 (OCH_3), 55.2 (CH_2), 44.5 (NCH_3).

ESI-MS 232.1 (100) $[M - N(CH_3)OCH_3]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{19}H_{20}N_2O - N(CH_3)OCH_3]^+$ 232.1121, gef. 232.1126.

4-Brom-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (335b)



In einem Schlenkcolben wird **344b** (44 mg, 0.11 mmol) unter Argon vorgelegt, in abs. THF (2 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (2M in THF, 0.03 mL, 0.06 mmol, 0.6 equiv.) wird zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei -78°C wird die Reaktion innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird auf 0°C gekühlt, mit 1N Natronlauge gequench und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt um 40 mg gelbes Öl als Rohprodukt zu liefern. Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) liefert den Aldehyd als blassgelbes Öl.

Ausbeute: 23 mg (71 μmol , 62%), blassgelbes Öl.

$C_{17}H_{12}BrNO$ (326.19 g/mol)

$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3233, 2954, 2924, 2854, 1644, 1626, 1495, 1434, 1379, 1255, 763, 696.

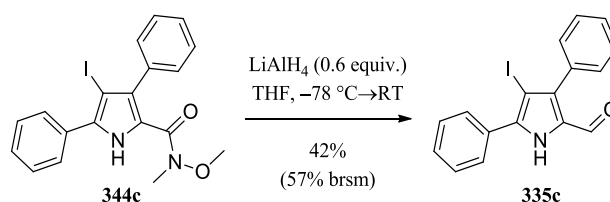
1H NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 12.88 (s, 1H, NH), 9.36 (s, 1H, CHO), 7.80–7.76 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.55–7.42 (m, 8H).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 178.8 (CHO), 136.3 (C_{q5}), 135.3 (C_{q3}), 131.2 (C_q), 130.5 (2C), 129.7 (C_q), 129.1 ($C2''/6''$), 128.9 (1C), 128.7 (C_q), 128.4 (2 \times 2C), 128.1 (1C), 97.3 (C_{q4}).

ESI-MS 328.4 (100) [M + H] $^+$, 326.5 (79) [M + H] $^+$.

ESI-HRMS ber. für [C $_{17}$ H $_{12}$ BrNO + H] $^+$ 326.0181, gef. 326.0194.

4-Iod-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (335c)



In einem Schlenkkolben wird **344c** (99 mg, 0.23 mmol) unter Argon vorgelegt, in abs. THF (4 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (2M in THF, 0.07 mL, 0.14 mmol, 0.6 equiv.) wird zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, mit 1N Natronlauge gequenchet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1 \rightarrow 3:2). Hierbei werden 26 mg (0.60 mmol) Weinreb-Amid zurück gewonnen.

Ausbeute: 36 mg (96 μmol , 42%, 57% brms), blassrosa Schaum.

C $_{17}$ H $_{12}$ INO (373.19 g/mol)

R_f = 0.42 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

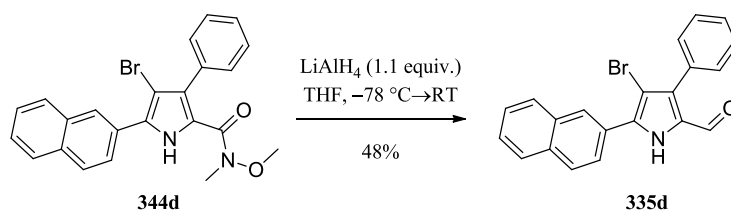
IR (ATR) ν (cm $^{-1}$) = 3239, 1647, 1638, 1625, 1456, 1431, 1378, 1290, 1253, 816, 764, 668.

^1H NMR, COSY (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 12.87 (s $_{br}$, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, CHO), 7.77–7.69 (m, 2H, H-2 $''/6''$), 7.55–7.40 (m, 8H, Ph).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) = 178.8 (CHO), 139.8 (C_{q5}), 139.6 (C_{q3}), 133.0, 130.9 (2 \times C_q , $C_{q1'}/C_{q1''}$), 130.6 ($C2'/6'$), 130.5 (C_{q2}), 129.3 ($C2''/6''$), 128.8 ($C4''$), 128.3, 128.2 (2 \times 2C, $C3'/5'/3''/5''$), 128.0 ($C4'$), 70.0 (C_{q4}).

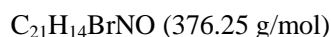
ESI-MS 374.1 (100) [M + H] $^+$, 396.0 (34) [M + Na] $^+$.

ESI-HRMS ber. für [C $_{17}$ H $_{12}$ INO + H] $^+$ 374.0042, gef. 374.0045.

4-Brom-5-(naphthalen-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrrol-2-carboxaldehyd (N335d)

In einem Schlenkkolben wird **344d** (85.0 mg, 0.195 mmol) unter Argon vorgelegt, in abs. THF (3.5 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (1M in THF, 0.12 mL, 0.12 mmol, 0.6 equiv.) wird zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Aufgrund des unvollständigen Umsatzes wird erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und weiteres Lithiumaluminiumhydrid (1M in THF, 0.1 mL, 0.1 mmol, 0.5 equiv.) zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion erneut auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, mit 1N Natronlauge gequenchet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1).

Ausbeute: 35 mg (93 μmol , 48%), farbloser Schaum.



$R_f = 0.43$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

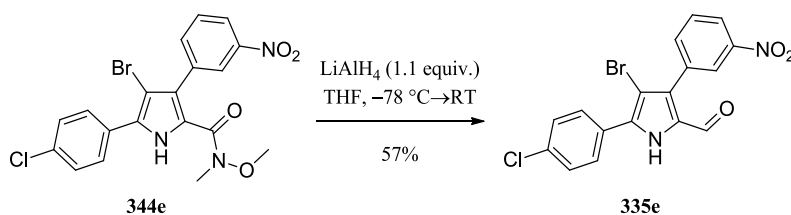
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3404, 1657, 1644, 1432, 1266, 1048, 1025, 997, 823, 770, 751, 702.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.02 (s, 1H, NH), 9.39 (s, 1H, CHO), 8.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $H-1''$), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, $H-4''$), 8.02–7.96 (m, 2H, Naphth), 7.92 (dd, $J = 8.6$, 1.8 Hz, 1H, $H-3''$), 7.64–7.41 (m, 7H, Naphth, Ph).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 178.9 (CHO), 136.3 (C_q5), 135.4 (C_q3), 132.7 (C_q), 132.5 (C_q), 131.2 (C_q1''), 130.5 ($\text{C}_q2''/6''$), 129.3 (C_q2), 128.4 ($\text{C}_q3''/5''$), 128.3 (1C), 128.2 (1C), 128.1 (1C), 127.9 (1C), 127.7 (1C), 127.2 (C_q), 127.0 (1C), 126.8 (1C), 126.1 (C_q3''), 97.7 (C_q4).

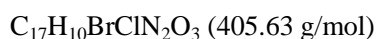
ESI-MS 378.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 376.3 (82) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 399.1 (57) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 398.2 (56) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrNO}_2 + \text{H}]^+$ 376.0337, gef. 376.0337.

4-Brom-5-(4-chlorphenyl)-3-(3-nitrophenyl)-1H-pyrrol-2-carboxaldehyd (335e)

In einem Schlenkkolben wird **344e** (48 mg, 0.10 mmol) unter Argon vorgelegt, in abs. THF (2 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (1M in THF, 0.06 mL, 0.06 mmol, 0.6 equiv.) wird zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Aufgrund des unvollständigen Umsatzes wird erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und weiteres Lithiumaluminiumhydrid (1M in THF, 0.1 mL, 0.1 mmol, 0.5 equiv.) zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion erneut auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, mit 1N Natronlauge gequenchet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 8:1 \rightarrow 6:1).

Ausbeute: 24 mg (59 μmol , 57%), farbloser Schaum.



$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

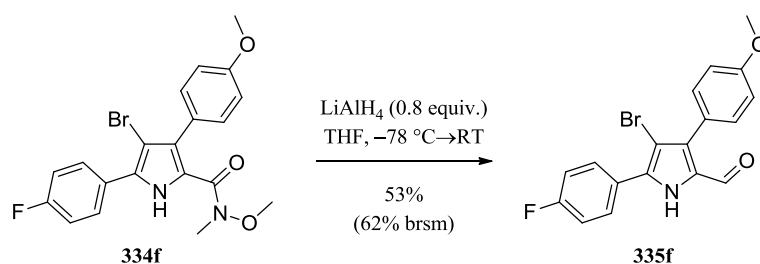
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3220, 1646, 1532, 1440, 1351, 1282, 1256, 881, 832, 738, 725, 695.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.15 (s, 1H, NH), 9.43 (s, 1H, CHO), 8.35 (*pseudo-t*, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2'$), 8.31 (ddd, $J = 8.3, 2.4, 1.1$ Hz, 1H, $H-4'$), 8.01 (ddd, $J = 7.7, 1.7, 1.1$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.84–7.78 (m, 3H, $H-2'$, 4-Cl-Ph), 7.65–7.56 (m, 2H, 4-Cl-Ph).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 179.1 (CHO), 147.7 (C_q3'), 137.1 (C_q6'), 135.0 (C_q), 133.7 (C_q), 132.9 (C_q), 131.9 (C_q3), 130.4 (2C, 4-Cl-Ph), 130.0 (C_q5'), 129.5 (C_q2), 128.6 (2C, 4-Cl-Ph), 128.3 (C_q), 124.9 (C_q2'), 122.9 (C_q4'), 97.7 (C_q4).

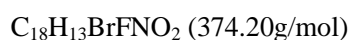
ESI-MS 429.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 427.3 (65) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 407.3 (34) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 405.5 (22) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{10}^{79}\text{BrClN}_2\text{O}_3 + \text{Na}]^+$ 404.9642, 404.9658.

4-Brom-5-(4-fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxaldehyd (335f)

In einem Schlenkcolben wird **344f** (33 mg, 79 μmol) unter Argon vorgelegt, in abs. THF (1.5 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (2M in THF, 0.03 mL, 0.06 mmol, 0.8 equiv.) wird zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, mit 1N Natronlauge gequench und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1 \rightarrow 3:2). Hierbei werden 5 mg (0.01 mmol) Weinreb-Amid zurück gewonnen.

Ausbeute: 15 mg (40 μmol , 53%, 62% brsm), farbloses Öl.



$R_f = 0.36$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

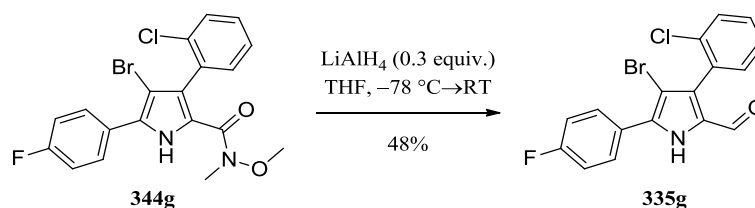
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3243, 1643, 1611, 1511, 1450, 1379, 1254, 1178, 1038, 827, 668.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.83 (s, 1H, NH), 9.34 (s, 1H, CHO), 7.84–7.78 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.47–7.42 (m, 2H, $H-2'/6'$), 7.39–7.32 (m, 2H, $H-3''/5''$), 7.09–7.03 (m, 2H, $H-3'/5'$), 3.82 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 178.8 (CHO), 162.3 (d, $J = 246.7$ Hz, $\text{C}_4^{4''}$), 159.2 ($\text{C}_4^{4'}$), 135.3 (C_5), 135.2 (C_3), 131.7 ($\text{C}_2'/6'$), 131.0 (d, $J = 8.4$ Hz, $\text{C}_2^{4''/6''}$), 129.0 (C_2), 126.2 (d, $J = 3.3$ Hz, $\text{C}_4^{1''}$), 123.2 ($\text{C}_4^{1'}$), 115.5 (d, $J = 21.7$ Hz, $\text{C}_3^{4''/5''}$), 113.9 ($\text{C}_3'/5'$), 97.4 (C_4), 55.2 (CH_3).

ESI-MS 376.0 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 374.5 (82) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 398.0 (25) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 396.1 (25) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}^{79}\text{BrFNO}_2 + \text{Na}]^+$ 396.0011, gef. 396.006.

4-Brom-3-(2-chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrol-2-carboxaldehyd (335g)

In einem Schlenkkolben wird **344g** (23 mg, 53 μmol) unter Argon vorgelegt, in abs. THF (2 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Lithiumaluminiumhydrid (1M in THF, 0.016 mL, 16 μmol , 0.3 equiv.) wird zugetropft. Nach 20 Minuten Rühren bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, mit 1N Natronlauge gequenchet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) liefert den Aldehyd als farbloses Öl.

Ausbeute: 11 mg (29 μmol , 55%), farbloses Öl.



$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/EtOAc, 10:1).

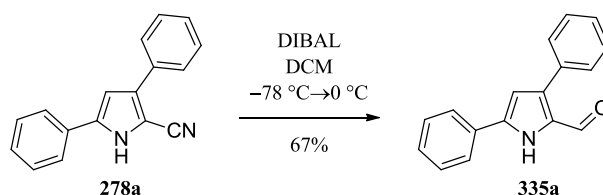
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3236, 1642, 1610, 1498, 1428, 1252, 1237, 1161, 840, 805, 764, 737.

^1H NMR, COSY (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.03 (s, 1H, NH), 9.22 (s, 1H, CHO), 7.87–7.83 (m, 2H, H-2''/6''), 7.64–7.61 (m, 1H, Cl-Ph), 7.51–7.44 (m, 3H, Cl-Ph), 7.39–7.34 (m, 2H, H-3''/5'').

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 178.4 (CHO), 162.3 (d, $J = 247.0$ Hz, C_q4''), 134.9 (C_q5), 133.6 (C_q3), 133.1 (Cl-Ph), 132.5 (C_q), 130.8 (d, $J = 8.5$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 130.6 (C_q), 130.4 (Cl-Ph), 129.5 (Cl-Ph), 129.1 (C_q2), 127.1 (Cl-Ph), 126.0 (d, $J = 3.0$ Hz, C_q1''), 115.6 (d, $J = 21.7$ Hz, $\text{C}3''/5''$), 98.6 (C_q4).

ESI-MS 402.0 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 400.3 (70) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 380.5 (69) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 378.8 (38) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{10}^{79}\text{BrClFNO} + \text{Na}]^+$ 399.9516, gef. 399.9526.

3,5-Diphenyl-1*H*-pyrrol-2-carbaldehyd (335a)

In einem Schlenkrohr wird das Nitril **278a** (250 mg, 1.02 mmol) vorgelegt, in abs. Dichlormethan (12 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. DIBAL (1M in Hexan, 1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) wird zugefügt und innerhalb von 3 h langsam auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Es wird mit Natriumkaliumtartrat gequenchet, mit Ethylacetat verdünnt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt um 310 mg eines gelb/braunen Schaums als Rohprodukt zu erhalten. Dieses wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1→8:1) gereinigt.

Ausbeute: 168 mg (0.679 mmol, 67%), farbloses bis blassrosa Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$ (247.29 g/mol)

$R_f = 0.47$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

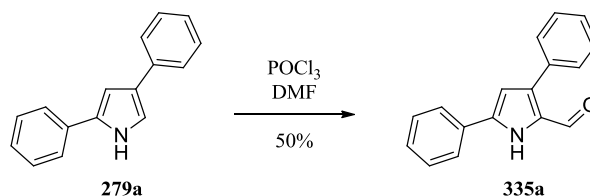
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2954, 2924, 2854, 1659, 1633, 1465, 1378, 1262, 1101, 1032, 808, 700.

^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 12.44 (s, 1H, NH), 9.59 (s, 1H, CHO), 8.00–7.95 (m, 2H, $H\text{-}2''/6''$), 7.64–7.59 (m, 2H, Ph, $H\text{-}2'/6'$), 7.49–7.42 (m, 4H, $H\text{-}3'/5'$, $H\text{-}3''/5''$), 7.41–7.37 (m, 1H, $H\text{-}4'$), 7.37–7.32 (m, 1H, $H\text{-}4''$), 6.98 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $H\text{-}4$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 178.6 (CHO), 138.8 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 136.9 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 133.6 ($\text{C}_{\text{q}1'}$), 130.5 ($\text{C}_{\text{q}1''}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{q}2}$), 129.0 ($\text{C}2'/6'$), 128.8, 128.7 ($2\times\text{C}$, $\text{C}3'/5'$, $3''/5''$), 128.2 ($\text{C}4''$), 127.6 ($\text{C}4'$), 125.8 ($\text{C}2''/6''$), 109.2 ($\text{C}4$).

ESI-MS 248.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

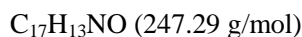
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴⁷⁹

3,5-Diphenyl-1*H*-pyrrol-2-carbaldehyd (335a)

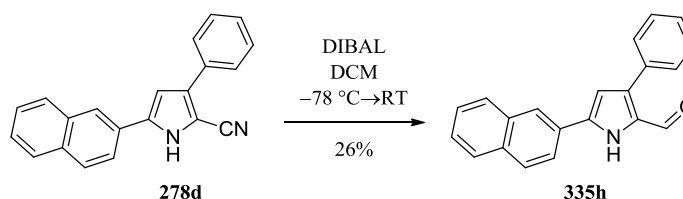
DMF (3 mL) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt, Phosphorylchlorid (0.03 mL, 0.3 mmol, 1.5 equiv.) zugetropft und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. 2,4-Diphenyl-1*H*-pyrrol (**279a**, 43 mg, 0.20 mmol), gelöst in DMF (2 mL), wird langsam zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Natriumhydrogencarbonat-

Lösung gequenchet und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Als Rohprodukt werden 46 mg eines gelben Feststoffes erhalten. Dieser wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 12:1) gereinigt.

Ausbeute: 24 mg (97 μmol , 50%), blassgelbes Öl.

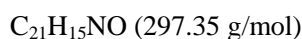


5-(Naphthalen-2-yl)-3-phenyl-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (335h)



In einem Schlenkrohr wird das Nitril **278d** (326 mg, 1.11 mmol) vorgelegt, in abs. Dichlormethan (12 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. DIBAL (1M in Hexan, 1.1 mL, 1.1 mmol, 1.0 equiv.) wird zugefügt und 3 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wird innerhalb von 4 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, mit Natriumkaliumtartrat gequenchet, mit Ethylacetat verdünnt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt um 400 mg eines gelb/braunen Feststoffs als Rohprodukt zu erhalten. Dieses wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 87 mg (29 μmol , 26%), farbloses Öl.



$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

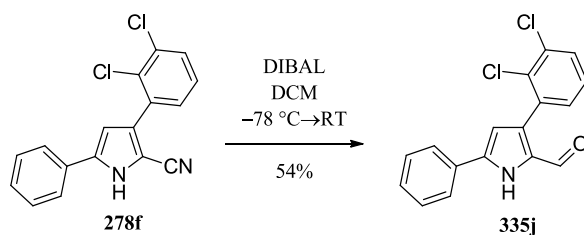
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3279, 1630, 1485, 14589, 1440, 1377, 1263, 812, 765, 749, 700.

^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 12.57 (s, 1H, NH), 9.63 (s, 1H, CHO), 8.61 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, $H-1''$), 8.11 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H, $H-3''$), 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $H-4''$), 7.95–7.89 (m, 2H, $H-5''/8''$), 7.68–7.62 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.59–7.45 (m, 4H, $H-3'/5'$, $H-6''/7''$), 7.43–7.38 (m, 1H, $H-4'$), 7.14 (s, 1H, $H-4$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 178.7 (CHO), 138.7 (C_{q5}), 136.9 (C_{q3}), 133.6 ($C_{q1'}$), 133.1 ($C_{q8a''}$), 132.6 ($C_{q4a''}$), 129.4 (C_{q2}), 129.0 ($C2'/6'$), 128.8 ($C3'/5'$), 128.4 ($C4''$), 128.1 ($C8''$), 128.0 ($C_{q2''}$), 127.7 (2C, $C4'$, $C5''$), 126.8, 126.5 (2C, $C6''/7''$), 124.4 ($C1''$), 123.9 ($C3''$), 109.7 ($C4$).

ESI-MS 298.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 370.3 (29) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO} + \text{Na}]^+$ 320.1051, gef. 320.1050.

3-(2,3-Dichlorphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (335j)

In einem Schlenkrohr wird das Nitril **278f** (130 mg, 0.415 mmol) vorgelegt, in abs. Dichlormethan (5 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL (1.2M in Toluol, 0.40 mL, 0.48 mmol, 1.2 equiv.) wird zugefügt und der Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Aufgrund des unvollständigen Umsatzes wird erneut auf -78 °C gekühlt und DIBAL (1.2M in Toluol, 0.04 mL, 0.05 mmol, 0.1 equiv.) zugefügt. Der Ansatz wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Es wird mit Natriumkaliumtartrat gequencht, Wasser zugefügt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 70 mg (0.22 mmol, 54%), blassrotes Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}$ (316.18 g/mol)

$R_f = 0.41$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3276, 1636, 1465, 1435, 1411, 1379, 1261, 836, 788, 764, 722, 692.

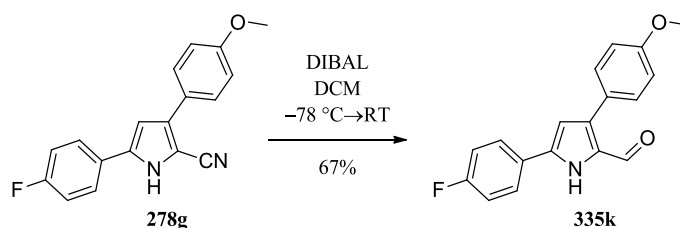
^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 12.64 (s, 1H, NH), 9.34 (s, 1H, CHO), 7.98–7.91 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.67 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, $H-4'$), 7.49 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.46–7.38 (m, 3H, $H-5'$, $H-3''/5''$), 7.38–7.29 (m, 1H, $H-4''$), 6.90 (s, 1H, $H-4$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 178.3 (CHO), 138.3 (C_{q5}), 135.1 ($C_{q1'}$), 132.6 (C_{q3}), 132.3 ($C_{q3''}$), 131.2 ($C6'$), 130.9 ($C_{q2'}$), 130.4 ($C_{q1''}$), 130.0 ($C4'$), 129.7 (C_{q2}), 128.9 ($C3''/5''$), 128.3 ($C4''$), 127.9 ($C5'$), 125.7 ($C2''/6''$), 110.5 ($C4$).

ESI-MS 316.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 318.1 (74) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO} + \text{H}]^+$ 316.0296, gef. 316.0298.

5-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (335k)



In einem Schlenkrohr wird das Nitril **278g** (333 mg, 1.14 mmol) vorgelegt, in abs. Dichlormethan (12 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL (1M in Hexan, 1.2 mL, 1.2 mmol, 1.05 equiv.) wird zugefügt und innerhalb von 3 h langsam auf 0 °C erwärmt. Aufgrund des unvollständigen Reaktionsumsatzes wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Natriumkaliumtartrat gequenchet, mit Ethylacetat verdünnt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1→8:1).

Ausbeute: 146 mg (0.494 mmol, 43%), farbloses Öl.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ (295.31 g/mol)

$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3277, 2927, 1631, 1609, 1507, 1462, 1250, 1162, 1037, 839, 809, 782.

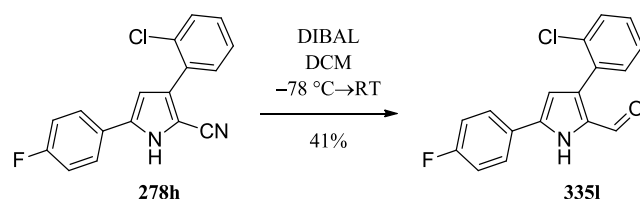
^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 12.35 (s, 1H, NH), 9.55 (s, 1H, CHO), 8.05–7.98 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.56–7.51 (m, 2H, $H-2'/6'$), 7.31–7.24 (m, 2H, $H-3''/5''$), 7.05–7.00 (m, 2H, $H-3'/5'$), 6.90 (s, 1H, $H-4$), 3.80 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) = 178.4 (CHO), 162.0 (d, $J = 245.8\text{ Hz}$, C_q4''), 159.0 (C_q4'), 137.8 (C_q5), 136.9 (C_q3), 130.2 ($\text{C}2'/6'$), 129.0 (C_q2), 127.9 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, $\text{C}2''/6''$), 127.3 (d, $J = 3.1\text{ Hz}$, C_q1'), 125.9 (C_q1''), 115.7 (d, $J = 21.6\text{ Hz}$, $\text{C}3''/5''$), 114.2 ($\text{C}3'/5'$), 108.9 (C_4), 55.2 (OCH_3).

^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -114.50 (tt, $J = 9.1, 5.4\text{ Hz}$).

ESI-MS 296.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_2 + \text{Na}]^+$ 318.0906, gef. 318.0914.

3-(2-Chlorphenyl)-5-(4-fluorphenyl)-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (335I)

In einem Schlenkrohr wird das Nitril **278h** (185 mg, 0.623 mmol) vorgelegt, in abs. Dichlormethan (8 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. DIBAL (1M in Hexan, 0.7 mL, 0.7 mmol) wird zugefügt und 1 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter Rühren über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Der Ansatz wird auf 0 °C gekühlt und mit Natriumkaliumtartrat gequenchet, anschließend Wasser zugefügt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet um 175 mg eines honigfarbenen Öls zu erhalten. Dieses wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 76 mg (0.25 mmol, 41%), blassrosa Öl.

$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClFNO}$ (299.73 g/mol)

$R_f = 0.38$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

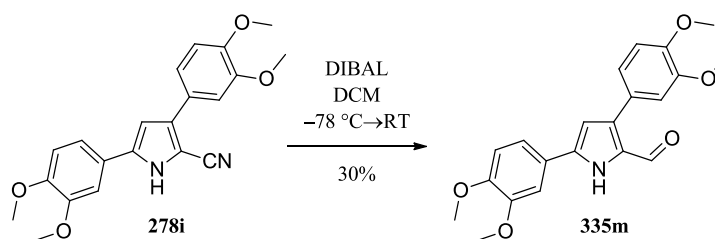
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3275, 1640, 1495, 1467, 1436, 1381, 1259, 1236, 1162, 807, 758, 716.

^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 12.57 (s, 1H, NH), 9.31 (s, 1H, CHO), 8.04–7.97 (m, 2H, $H\text{-}2''/6''$), 7.61–7.56 (m, 1H, $H\text{-}3'$), 7.54–7.50 (m, 1H, $H\text{-}6'$), 7.45–7.40 (m, 2H, $H\text{-}4'/5'$), 7.28 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H, $H\text{-}3''/5''$), 6.87 (s, 1H, $H\text{-}4$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 178.3 (CHO), 162.0 (d, $J = 246.1\text{ Hz}$, $C4''$), 137.4 ($Cq5$), 133.3 ($Cq3$), 132.7 ($C6'$), 132.5, 132.4 ($2\times Cq$, $Cq1'/2'$), 129.7 ($C3'$), 129.7 ($Cq2$), 129.6 ($C4'$), 127.9 (d, $J = 8.2\text{ Hz}$, $C2''/6''$), 127.2 (2C, $C5'+Cq1''$), 115.8 (d, $J = 21.4\text{ Hz}$, $C3''/5''$), 110.5 ($C4$).

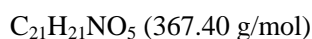
ESI-MS 300.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 302.1 (37) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 322.0 (23) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 301.1 (21) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClFNO} + \text{H}]^+$ 300.0591, gef. 300.0587.

3,5-Bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-pyrrol-2-carbaldehyd (335m)

In einem Schlenkrohr wird das Nitril **278i** (93 mg, 0.255 mmol) vorgelegt, in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. DIBAL (1M in Hexan, 0.26 mL, 0.26 mmol, 1.0 equiv.) wird zugefügt und über Nacht (14 h) auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Natriumkaliumtartrat gequencht, Wasser zugefügt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 3:2) gereinigt, um den Aldehyd **335m** in mäßiger Reinheit zu erhalten.

Ausbeute: 28 mg (76 μmol , 30%), farbloses Öl.



$R_f = 0.31$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:2).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3264, 2835, 1633, 1516, 1473, 1273, 1138, 1025, 792, 742.

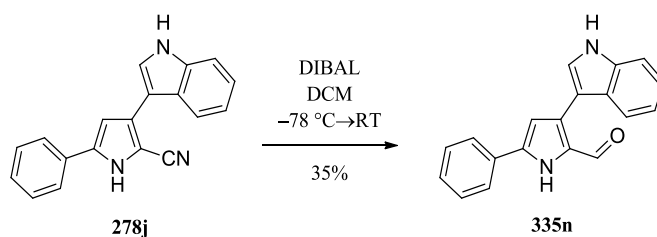
^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 12.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, NH), 9.55 (s, 1H, CHO), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2''$), 7.50 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, $H-6''$), 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $H-2'$), 7.12 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H, $H-6'$), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $H-5'$), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, $H-5''$), 6.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, $H-4$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 178.0 (CHO), 149.0, 148.9, 148.8, 148.6 ($4 \times C_q$, $C3'/4'/3''/4''$), 139.2 (C_{q5}), 137.4 (C_{q3}), 128.6 (C_{q2}), 126.4 ($C_{q1'}$), 123.3 ($C_{q1''}$), 121.4 ($C6'$), 118.6 ($C6''$), 112.6 ($C2'$), 111.9 (2C, $C5'/5''$), 109.3 ($C2''$), 108.3 (C4), 55.7, 55.6 ($4 \times \text{OCH}_3$).

ESI-MS 390.3 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 368.4 (62) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5 + \text{H}]^+$ 368.1498, gef. 368.1505.

3-(1*H*-Indol-3-yl)-5-phenyl-1*H*-pyrrol-2-carbaldehyd (335n)



In einem Schlenkrohr wird das Nitril **278j** (175 mg, 0.618 mmol) vorgelegt, in abs. Dichlormethan (7 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. DIBAL (1.2M in Toluol, 0.60 mL, 0.72 mmol, 1.2 equiv.) wird zugefügt und 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und der Ansatz über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird mit Natriumkaliumtartrat gequenchet, Wasser zugefügt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 2:1) gereinigt.

Ausbeute: 62 mg (0.22 mmol, 35%), grünes Öl.

$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (286.33 g/mol)

$R_f = 0.15$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3409, 3271, 1617, 1456, 1412, 1377, 1282, 1262, 1242, 801, 745, 694.

^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 12.27 (s_{br} , 1H, NH-1), 11.43 (s_{br} , 1H, $\text{NH-1}'$), 9.64 (s, 1H, CHO), 8.04–8.00 (m, 2H, $\text{H-2}''/6''$), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{H-4}'$), 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, $\text{H-2}'$), 7.49–7.41 (m, 3H, $\text{H-7}'$, $\text{H-3}''/5''$), 7.38–7.32 (m, 1H, $\text{H-4}''$), 7.18 (ddd, $J = 8.0, 6.8, 1.0$ Hz, 1H, $\text{H-6}'$), 7.11 (ddd, $J = 7.9, 6.8, 1.0$ Hz, 1H, $\text{H-5}'$), 7.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-4).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 178.1 (CHO), 139.4 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 136.5 ($\text{C}_{\text{q}7'\text{a}}$), 131.2 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 130.8 ($\text{C}_{\text{q}1''}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{q}2}$), 128.8 ($\text{C}3''/5''$), 128.1 ($\text{C}4''$), 126.3 ($\text{C}_{\text{q}3'\text{a}}$), 125.8 ($\text{C}2''/6''$), 125.2 ($\text{C}2'$), 121.7 ($\text{C}6'$), 119.6 ($\text{C}5'$), 119.2 ($\text{C}4'$), 111.8 ($\text{C}7'$), 108.7 ($\text{C}4$), 107.8 ($\text{C}3'\text{a}$).

ESI-MS 287.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 309.2 (93) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

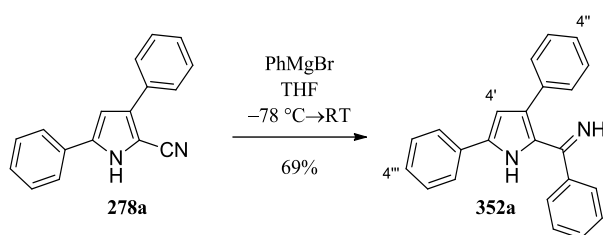
ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O} + \text{Na}]^+$ 309.1004, gef. 309.1011.

5.4.5 Synthese 3,5-disubstituierter 2-Acyl-1*H*-pyrrole

Allgemeine Vorschrift zur Synthese 3,5-disubstituierter 1*H*-Pyrrol-2-carbonylketone

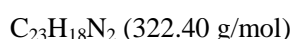
Das Nitril (1 equiv.) wird in abs. THF (ca. 1 mL/0.1 mmol Nitril) gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und das entsprechende Arylmagnesiumbromid (2–4 equiv.) zugefügt. Es wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen, mit 4*N* Natronlauge versetzt und 4–6 h auf $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit konz. HCl schwach angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc).

1-(3,5-Diphenyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-1-phenylmethanimin (352a)



In einem Schlenkrohr wird **278a** (32.7 mg, 0.134 mmol) vorgelegt, in abs. THF (1 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Phenylmagnesiumbromid (1*M* in THF, 0.30 mL, 0.30 mmol, 2.2 equiv.) wird zugefügt und die Reaktionsmischung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Kältebad wird entfernt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es werden 40 mg gelbes Rohprodukt erhalten, welches mittels zweifacher Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 1:3.5 und 1:3) gereinigt wird.

Ausbeute: 30 mg (93 μmol , 69%), gelber Feststoff.



$R_f = 0.09$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:15).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3060, 2929, 1549, 1498, 1460, 1407, 1363, 1226, 883, 759, 724, 696.

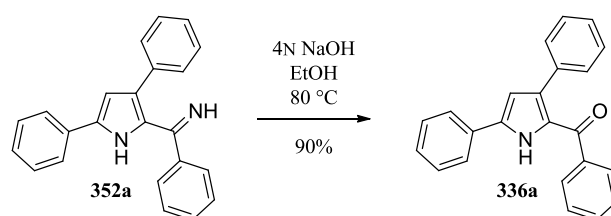
$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.80 (s, 2H, 2 \times NH), 7.72–7.67 (m, 2H, H-2''''/6'''), 7.45–7.40 (m, 2H, H-3''''/5'''), 7.36–7.28 (m, 3H, H-4'''), 7.21–7.16 (m, 1H), 7.07 (m, 7H), 6.68 (s, 1H, H-4').

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 169.5 (C=NH), 137.6 (C_q5'), 137.4 (C_q1''), 135.5 (C_q1), 135.1 (C_q2'), 131.3 (C_q1'''), 130.4 (1C), 129.3 (2C), 129.1 (2C, $\text{C}3''''/5''''$), 128.5 (2C, $\text{C}2''/6''$), 128.0 (3C, $\text{C}3''/5''$, $\text{C}4''$), 127.6 (2C), 127.4 (C_q), 126.3 (1C, C_4), 125.3 (2C, $\text{C}2''/6''$), 110.7 (C_4').

ESI-MS 323.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2 + \text{H}]^+$ 323.1548, gef. 323.1551.

(3,5-Diphenyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methanon (336a)



Das Imin **352a** (30 mg, 93 μmol) wird in Ethanol (5 mL) aufgenommen, mit 4N NaOH (5 mL) versetzt und 4 h auf 80 °C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit konz. HCl schwach angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 27 mg (83 μmol , 90%), gelbes Öl.

$\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}$ (323.39 g/mol)

R_f = 0.47 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3290, 3060, 1596, 1573, 1493, 1463, 1428, 1295, 1274, 908, 761, 733, 696.

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.98 (s_{br}, 1H, NH), 7.74–7.66 (m, 2H, H-2''''/6'''), 7.53–7.40 (m, 4H, H-2/6, H-3''''/5'''), 7.41–7.31 (m, 1H, H-4'''), 7.28–7.21 (m, 1H, H-4), 7.14–7.00 (m, 7H, H-3/5, Ph'), 6.70 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-4').

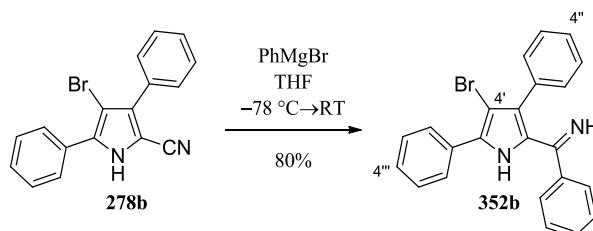
$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 187.0 (C=O), 138.1 (C_q1), 137.5 (C_q5'), 135.5 (2 \times C_q , C_q3' , C_q1''), 131.4 (C_4), 130.9 (C_q1'''), 129.8 (2C), 129.5 ($\text{C}2/6$), 129.3 ($\text{C}3''''/5''''$), 128.5 ($\text{C}4''''$), 128.1 (C_q2'), 127.8 (2C), 127.6 (2C), 126.8 ($\text{C}4''$), 125.3 ($\text{C}2''/6''$), 110.5 (C_4').

ESI-MS 324.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 346.2 (25) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO} + \text{Na}]^+$ 346.1208, gef. 346.1208.

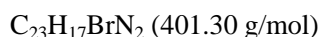
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁵⁸⁸

1-(4-Brom-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-phenylmethanimin (352b)



In einem Schlenkrohr wird **278b** (32.0 mg, 99.0 μmol) vorgelegt, in abs. THF (1 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Phenylmagnesiumbromid (1M in THF, 0.25 mL, 0.25 mmol, 2.5 equiv.) wird zugefügt und die Reaktionsmischung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Kältebad wird entfernt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es werden 38 mg gelbes Rohprodukt erhalten, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 1:3) gereinigt wird.

Ausbeute: 32 mg (80 μmol , 80%), gelber Feststoff.

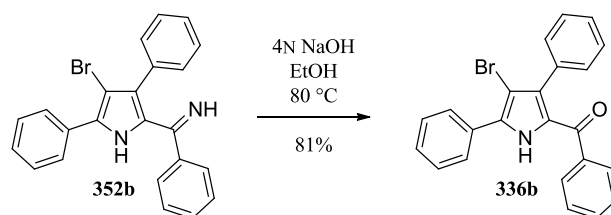


$R_f = 0.17$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:3).

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 9.54 (s_{br}, 2H, $2 \times \text{NH}$), 7.84–7.78 (m, 2H, $H\text{-}2^{\text{'''}}$ / $6^{\text{'''}}$), 7.49–7.43 (m, 2H, $H\text{-}3^{\text{'''}}$ / $5^{\text{'''}}$), 7.42–7.36 (m, 1H, $H\text{-}4^{\text{'''}}$), 7.19–7.09 (m, 3H, Ph), 7.09–6.98 (m, 7H, Ph).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 169.8 (C=NH), 137.9 ($\text{C}_q3^{\text{'}}$), 133.9 ($\text{C}_q5^{\text{'}}$), 133.6 (C_q1), 131.7 ($\text{C}_q2^{\text{'}}$), 131.1 ($\text{C}_q1^{\text{'''}}$), 130.8 (2C), 129.9 (*p*-C), 128.7 (2C, $\text{C}3^{\text{'''}}$ / $5^{\text{'''}}$), 128.4 ($\text{C}4^{\text{'''}}$), 128.2 (2C, $\text{C}2^{\text{'''}}$ / $6^{\text{'''}}$), 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.4 (2C), 126.8 (2C, *p*-C, C_q), 98.9 ($\text{C}_q4^{\text{'}}$).

ESI-MS 403.0 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 401.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(4-Brom-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methanon (336b)

Das Imin **352b** (32 mg, 80 μmol) wird in Ethanol (5 mL) aufgenommen, mit 4N NaOH (5 mL) versetzt und 4 h auf 80 °C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit konz. HCl schwach angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 26 mg (65 μmol , 81%), farblos/blassgelber Feststoff.

$\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrNO}$ (402.28 g/mol)

$R_f = 0.49$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 147.5–149.2 °C.

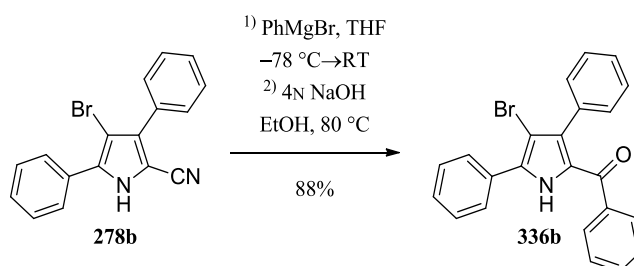
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3256, 1602, 1574, 1493, 1448, 1420, 1294, 1269, 908, 765, 733, 694.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 10.22 (s, 1H, NH), 7.87–7.82 (m, 2H, $H\text{-}2^{\text{''''}}/6^{\text{''''}}$), 7.54–7.39 (m, 3H, $H\text{-}3^{\text{''''}}/4^{\text{''''}}/5^{\text{''''}}$), 7.41–7.33 (m, 2H, $H\text{-}2/6$), 7.21 (ddt, $J = 8.8, 7.0, 1.3$ Hz, 1H, $H\text{-}4$), 7.14–7.05 (m, 5H, $\text{Ph}^{\text{''}}$), 7.05–6.96 (m, 2H, $H\text{-}3/5$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 186.8 (C=O), 137.3 ($\text{C}_{\text{q}1}$), 135.3 ($\text{C}_{\text{q}5^{\text{'}}}$), 133.8 ($\text{C}_{\text{q}3^{\text{'}}}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{q}1^{\text{''}}$), 131.4 (C_4), 131.1 (2C, $\text{Ph}^{\text{''}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{q}1^{\text{''''}}$), 129.2 ($\text{C}_{2/6}$), 129.0 ($\text{C}_4^{\text{''''}}$), 128.9 ($\text{C}_3^{\text{''''}}/\text{C}_5^{\text{''''}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{q}2^{\text{'}}}$, $\text{C}_2^{\text{''''}}/6^{\text{''''}}$), 127.7 (2C, $\text{Ph}^{\text{''}}$), 127.5 ($\text{C}_3/5$), 127.4 ($\text{C}_4^{\text{'}}$), 99.4 ($\text{C}_{\text{q}4^{\text{'}}$).

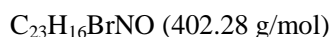
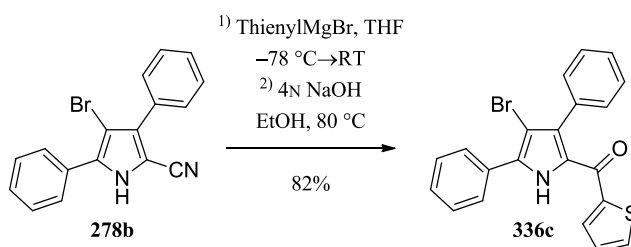
ESI-MS 404.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 402.4 (81) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 426.0 (52) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 424.2 (49) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{BrNO} + \text{H}]^+$ 402.0494, gef. 402.0504.

(4-Brom-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-yl)(phenyl)methanon (336b)

In einem Schlenkkolben wird **278b** (763 mg, 2.36 mmol) vorgelegt, in abs. THF (24 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Phenylmagnesiumbromid (1M in THF, 7.0 mL, 7.0 mmol, 3.0 equiv.) wird zugefügt und die Reaktionsmischung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Kältebad wird entfernt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Ethanol (50 mL) aufgenommen, mit 4N Natronlauge (50 mL) versetzt und 7 h auf $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit konz. HCl schwach angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es werden 1.018 g Rohprodukt erhalten, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 9:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 831 mg (2.07 mmol, 88%), farblos/blassgelber Feststoff.

**1-(4-Brom-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-(thiophen-2-yl)methanon (366c)**

In einem Schlenkkolben wird **278b** (411 mg, 1.27 mmol) vorgelegt, in abs. THF (13 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Thierylmagnesiumbromid (1M in THF, 8 mL, 8 mmol, 6.3 equiv.) wird zugefügt und die Reaktionsmischung 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in Ethanol (25 mL) aufgenommen, mit 4N Natronlauge (25 mL) versetzt und 5 h auf $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit konz. HCl schwach angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte

werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Es werden 518 mg braunes Rohprodukt erhalten, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 12:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 423 mg (1.04 mmol, 82%), gelber Feststoff.

$C_{21}H_{14}BrNOS$ (408.31 g/mol)

$R_f = 0.48$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 163–168.8 °C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3236, 1574, 1517, 1423, 1295, 1268, 908, 835, 759, 719, 684.

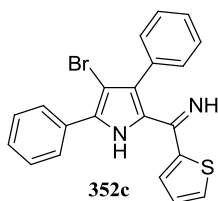
¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 12.61 (s, 1H, NH), 7.84–7.79 (m, 3H, Ph^{''''}, H-4), 7.54–7.49 (m, 2H, Ph^{''''}), 7.46–7.41 (m, 1H, H-4^{''}), 7.32 (dd, $J = 3.8, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 7.30–7.21 (m, 5H, Ph^{''}), 6.89 (dd, $J = 4.9, 3.8$ Hz, 1H, H-4).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 177.3 (C=O), 142.9 (C2), 134.5 (C3), 134.0 (C5), 133.7 (C_q5[']), 133.5 (C_q1^{''}), 130.5 (2C+C_q, Ph^{''''}, C_q1^{''''}), 130.2 (C_q3[']), 128.5 (5C, Ph^{''}), 128.1 (C_q2[']), 127.9 (3C, C4+Ph^{''''}), 127.1 (C4^{''''}), 97.8 (C_q4[']).

ESI-MS 410.1 (100) [M + H]⁺, 408.4 (77) [M + H]⁺, 432.0 (53) [M + Na]⁺, 430.1 (52) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₁H₁₄NO⁷⁹BrS + H]⁺ 408.0058, gef. 408.0070.

1-(4-Brom-3,5-diphenyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-(thiophen-2-yl)methanimin (352c)

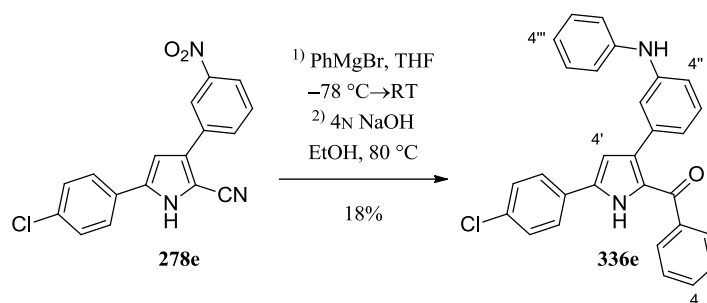


$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:2).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 9.16 (s_{br}, 2H, 2×NH), 7.84–7.77 (m, 2H, H-2^{''''}/6^{''''}), 7.53–7.38 (m, 4H), 7.31–7.15 (m, 5H), 7.09 (dd, $J = 3.7, 1.2$ Hz, 1H, H-3), 6.73 (dd, $J = 5.0, 3.7$ Hz, 1H, H-4).

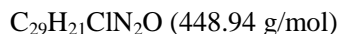
ESI-MS 409.0 (100) [M + H]⁺, 407.1 (95) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₂₁H₁₅N₂⁷⁹BrS + H]⁺ 407.0218, gef. 407.0216

[3-(3-Anilinophenyl)-5-(4-chlorphenyl)-1H-pyrrol-2-yl](phenyl)methanon (336e)

In einem Schlenkrohr wird **278e** (121 mg, 0.374 mmol) vorgelegt, in abs. THF (4 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Phenylmagnesiumbromid (1M in THF, 1.5 mL, 1.5 mmol, 4.0 equiv.) wird zugefügt und die Reaktionsmischung 1 h bei -78°C gerührt. Das Kältebad wird entfernt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethanol (15 mL) aufgenommen, mit 4N Natronlauge (15 mL) versetzt und 2.5 h auf 80°C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit konz. HCl schwach angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 12:1 \rightarrow 8:1).

Ausbeute: 31 mg (69 μmol , 18%), gelbes Öl.



$R_f = 0.42$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

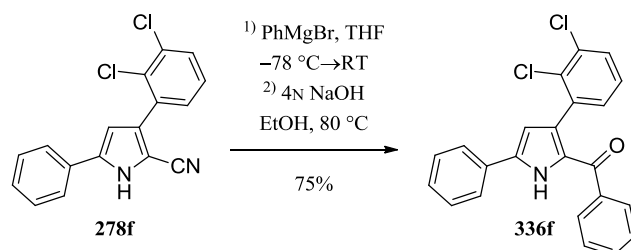
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3292, 3057, 2925, 1593, 1573, 1495, 1457, 1423, 1317, 1290, 1093, 751, 738, 695.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 12.20 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, $H-1'$), 8.02–7.94 (m, 3H, NHPh , $H-2''''/6''''$), 7.61–7.53 (m, 2H, $H-2/6$), 7.53–7.44 (m, 2H, $H-3'''/5'''$), 7.43–7.33 (m, 1H, $H-4$), 7.26–7.13 (m, 4H, $H-3/5$, $H-3''''/5''''$), 6.96 (*pseudo-t*, $J = 7.8$ Hz, 1H, $H-5''$), 6.91–6.81 (m, 4H, $H-4'$, $H-2''$, $H-2'''/6'''$), 6.79 (tt, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 1H, $H-4''$), 6.74 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.0$ Hz, 1H, $H-4''$), 6.60 (*d-pseudo-t*, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, $H-6''$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 186.0 ($\text{C}=\text{O}$), 143.2 (C_q1''), 142.8 (C_q3''), 138.0 (C_q1), 136.2 (C_q1''), 135.1 (C_q5''), 133.6 (C_q3''), 132.1 (C_q4''''), 131.7 (C_4), 129.9 (C_q1''''), 129.3 ($\text{C}_2/6$), 129.1 ($\text{C}_3''''/5''''$), 128.7 ($\text{C}_3''''/5''''$), 128.6 (C_5''), 128.2 (C_q1'), 127.7 ($\text{C}_3/5$), 127.1 ($\text{C}_2''''/6''''$), 120.8 (C_6''), 119.6 (C_4''''), 117.2 (C_2''), 116.7 ($\text{C}_2''''/6''''$), 115.4 (C_4''), 110.1 (C_4').

ESI-MS 449.5 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 451.1 (34) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 450.3 (30) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O} + \text{Na}]^+$ 449.1421, gef. 449.1422.

[3-(2,3-Dichlorphenyl)-5-phenyl-1H-pyrrol-2-yl](phenyl)methanon (336f)ⁱ

In einem Schlenkrohr wird **278f** (125 mg, 0.399 mmol) vorgelegt, in abs. THF (4 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Phenylmagnesiumbromid (1M in THF, 1.6 mL, 1.6 mmol, 4.0 equiv.) wird zugefügt und die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C gerührt. Das Kältebad wird entfernt und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung gequenchet und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Ethanol (15 mL) aufgenommen, mit 4N Natronlauge (15 mL) versetzt und 5.5 h auf 80 °C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird mit konz. HCl schwach angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es werden 165 mg Rohprodukt erhalten, welches mittels Flashchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 118 mg (0.301 mmol, 75%), hellbrauner Feststoff.

$C_{23}H_{15}Cl_2NO$ (392.28 g/mol)

$R_f = 0.39$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

Smp 243–246 °C.

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3296, 1601, 1572, 1449, 1428, 1295, 1274, 917, 761, 739, 699.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 10.10 (s_{br}, 1H, NH), 7.73–7.68 (m, 2H, H-2^{''}/6^{''}), 7.47–7.41 (m, 4H, H-2/6, H-3^{''}/5^{''}), 7.39–7.34 (m, 1H, H-4^{''}), 7.26–7.21 (m, 1H, H-4), 7.18 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H-4^{''}/H-6^{''}), 7.11–7.05 (m, 2H, H-3/5), 6.92 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H-4^{''}/H-6^{''}), 6.86 (pseudo-t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5^{''}), 6.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-4^{''}).

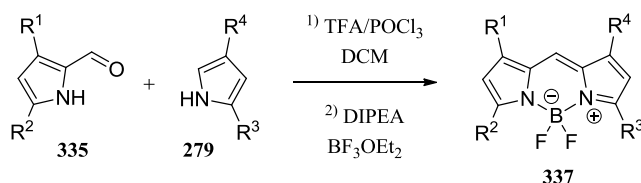
¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 186.8 (C=O), 138.1 (C_q1), 137.4 (C_q5^{''}), 137.1 (C_q1^{''}), 133.1 (C_q3^{''}), 132.1 (C_q2^{''}), 131.4 (C₄), 131.2 (C_q), 130.7 (1C), 130.7 (C_q), 129.3 (C₃^{''}/5^{''}), 129.2 (1C), 129.1 (C_q), 128.8 (C₂/6), 128.6 (C₄^{''}), 127.4 (C₃/5), 126.5 (C₅^{''}), 125.3 (C₂^{''}/6^{''}), 111.1 (C₄^{''}).

ESI-HRMS ber. für [C₂₃H₁₅Cl₂NO + Na]⁺ 414.0428, gef. 414.0435.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

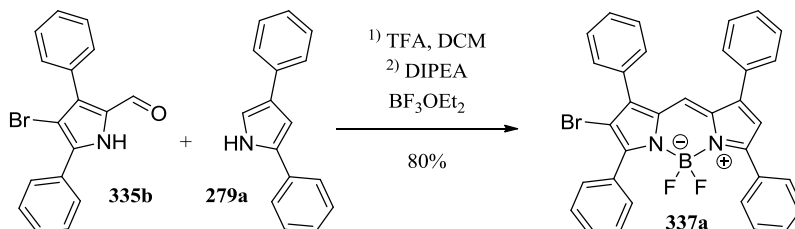
5.4.6 Synthese von BODIPY-Farbstoffen

Allgemeine Vorschrift zur Synthese 1,3,5,7-substituierter 4,4-Difluor-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene



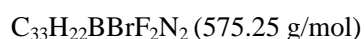
Pyrrolcarbaldehyd **335** (1 equiv.) und Pyrrol **279** (1 equiv.) werden in abs. Dichlormethan (7.5 mL/0.1 mmol) gelöst und Phosphorylchlorid (1 equiv.) oder Trifluoressigsäure (1–2 Tropfen) zugegeben. Nach beendeter Kondensation werden DIPEA (8 equiv.) und BF₃OEt₂ (9 equiv.) zugefügt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie) wird mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc oder Petrolether/Toluol) gereinigt.

2-Brom-4,4-difluor-1,3,5,7-tetraphenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337a)



Pyrrolcarbaldehyd **335b** (22 mg, 67 µmol) und Pyrrol **279a** (15 mg, 68 µmol) werden in abs. Dichlormethan (5.5 mL) gelöst und Trifluoressigsäure (1 Tropfen) zugefügt. Nach 66.5 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol, 6 equiv.) und BF₃OEt₂ (0.07 mL, 0.6 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Da die Reaktion nach 24.5 h Rühren bei Raumtemperatur noch nicht beendet ist wird erneut DIPEA (0.03 mL, 0.2 mmol, 3 equiv.) und BF₃OEt₂ (0.02 mL, 0.2 mmol, 2 equiv.) zugefügt. Nach weiteren 5.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 15:1) liefern das Produkt **337a**.

Ausbeute: 31 mg (54 µmol, 80%), grüner Feststoff.



R_f = 0.51 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 3060, 1606, 1586, 1390, 1202, 1167, 1127, 1072, 1059, 762, 695.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.92–7.88 (m, 2H, *H*-2''/6''), 7.74–7.70 (m, 2H, *H*-2'/6'), 7.57–7.40 (m, 16H, Ph), 7.34 (s, 1H, *H*-8), 6.76 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, *H*-6).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.1 (C_q5), 153.9 (C_q3), 147.6 (C_q7), 142.0 (C_q1), 135.4 (C_q7a), 133.0 (C_q8a), 132.8 (C_q1'''), 131.9, 131.7, 130.8 (3×C_q, C_q1', C_q1'', C_q1'''), 130.5 (t, *J* = 1.9 Hz, C2''/6''), 130.3 (1C, Ph), 130.2 (2C, C2'/6'), 129.7 (1C, Ph), 129.6 (t, *J* = 3.6 Hz, C2''/6''), 129.3 (3C, Ph), 129.0 (1C, Ph), 128.9 (2C, Ph), 128.8 (2C, Ph), 128.5 (2C, Ph), 128.1 (C8), 127.9 (2C, Ph), 119.9 (C6), 107.6 (C_q2).

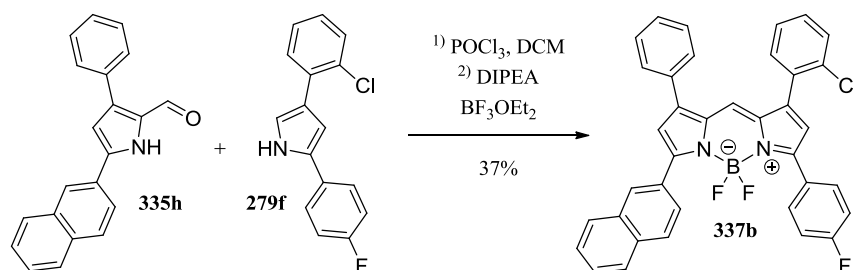
¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -133.53 (dd, *J* = 62.4, 31.1 Hz).

ESI-MS 557.2 (100) [M - F]⁺, 555.2 (99) [M - F]⁺, 597.1 (51) [M + Na]⁺, 399.1 (49) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₃₃H₂₂¹¹B⁷⁹BrF₂N₂ + Na]⁺ 597.0925, gef. 597.0908.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\max \text{ abs}}$ 556 nm, $\lambda_{\max \text{ emiss}}$ 586 nm.

1-(2-Chlorphenyl)-4,4-difluor-3-(4-fluorphenyl)-5-(naphthalen-2-yl)-7-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337b)



Pyrrolcarbaldehyd **335h** (15 mg, 50 μ mol) und Pyrrol **279f** (13.7 mg, 50 μ mol) werden in abs. Dichlormethan (4 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (5 μ L) zugetropft. Nach 70 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.08 mL, 0.5 mmol, 9 equiv.) und BF₃OEt₂ (0.05 mL, 0.5 mmol, 10 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 15 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und wiederholte Säulenchromatographie (Petrolether/Toluol, 5:2 und 3:1) liefern das Produkt **337b**.

Ausbeute: 11 mg (19 μ mol, 37%), grüner Feststoff.

C₃₇H₂₃BClF₃N₂ (598.85 g/mol)

R_f = 0.32 (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2924, 2853, 1602, 1587, 1506, 1489, 1465, 1203, 1133, 1038, 765, 733.

¹H NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.43 (s, 1H, *H*-1'''), 8.06 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 1H, *H*-3'''), 7.97–7.91 (m, 4H, *H*-2''/6'', *H*-4'''), 7.88–7.85 (m, 1H, Cl-Ph), 7.57–7.50 (m, 5H,

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.49–7.46 (m, 2H, $H\text{-}3''''/5''''$), 7.44–7.41 (m, 1H, $H\text{-}4''''$), 7.39–7.34 (m, 3H, Cl-Ph), 7.27 (s, 1H, $H\text{-}8$), 7.14–7.10 (m, 2H, $H\text{-}3''/5''$), 6.86 (s, 1H), 6.78 (s, 1H).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.7 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 250.7$ Hz, C_q4''), 159.0 (C_q5), 155.8 (C_q3), 146.5 (C_q7), 141.6 (C_q1), 135.0 ($2 \times \text{C}_q$, $\text{C}_q7a/8a$), 134.0 (C_q4''''), 133.5 (C_q), 133.2 (C_q1''''), 133.0 (C_q), 132.2 (1C), 132.0 (C_q), 131.7 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$, $^5J_{\text{C,F}} = 3.9$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 130.7 (1C), 130.0 (1C), 129.8 ($\text{C}1'''+\text{C}_q$), 129.3 ($\text{C}3''''/5''''$), 129.1 ($2 \times 1\text{C}$, $\text{C}8''$, $\text{C}4''''$), 129.0 ($\text{C}2''''/6''''$), 128.6 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$ Hz, C_q1''), 128.1 (1C), 127.8 (1C), 127.6 ($\text{C}8$), 127.4 (1C), 127.1 (1C), 126.6 (t, $^5J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, $\text{C}3''$), 126.6 (1C), 121.2 ($\text{C}2$), 120.0 ($\text{C}6$), 115.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$ Hz, $\text{C}3''/5''$).

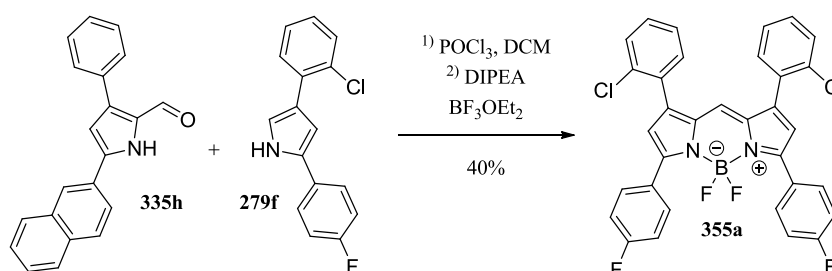
^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -112.07 (tt, $J = 8.7, 5.5$ Hz), -133.01 (dd, $J = 64.4, 32.5$ Hz).

ESI-MS 579.4 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 580.2 (43) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 599.3 (38) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 581.2 (37) $[\text{M} - \text{F}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{37}\text{H}_{23}^{11}\text{BClF}_3\text{N}_2 + \text{Na}]^+$ 621.1493, gef. 621.1489.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\text{max abs}}$ 562 nm, $\lambda_{\text{max emiss}}$ 593 nm.

1,7-Bis(2-chlorphenyl)-4,4-difluor-3,5-bis(4-fluorphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (355a)



Das symmetrische **355a** entsteht als Nebenprodukt der Reaktion von Pyrrolcarbaldehyd **335h** (15 mg, 50 μmol) und Pyrrol **279f** (13.7 mg, 50 μmol).

Ausbeute: 6 mg (10 μmol , 40%), grüner Feststoff.

$\text{C}_{33}\text{H}_{19}\text{BCl}_2\text{F}_4\text{N}_2$ (601.23 g/mol)

$R_f = 0.41$ (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2954, 2923, 2852, 1606, 1587, 1505, 1466, 1201, 1147, 1133, 762.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.98–7.92 (m, 4H, $H\text{-}2'''/6'''/2'''/6'''$), 7.53–7.49 (m, 2H, Cl-Ph), 7.36–7.31 (m, 6H, Cl-Ph), 7.19–7.12 (m, 4H, $H\text{-}3'''/5'''/3'''/5'''$), 7.02 (s, 1H, $H\text{-}8$), 6.79 (s, 2H, $H\text{-}2/6$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.90 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 251.1$ Hz, $\text{C}_q4''/4'''$), 156.9 ($\text{C}_q3/5$), 142.3 ($\text{C}_q1/7$), 135.2 ($\text{C}_q7a/8a$), 133.6 (C_q), 132.2 (2C, Cl-Ph), 131.8 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$,

$^5J_{C,F} = 3.5$ Hz, $C2''/6''/2'''/6''' + C_q$), 130.7 (2C, Cl-Ph), 130.0 (2C, Cl-Ph), 128.4 (d, $^4J_{C,F} = 3.2$ Hz, $C_q1''/1'''$), 127.6 (C8), 127.1 (2C, Cl-Ph), 121.6 (C2/6), 115.7 (d, $^2J_{C,F} = 21.8$ Hz, $C3''/5''/3'''/5'''$).

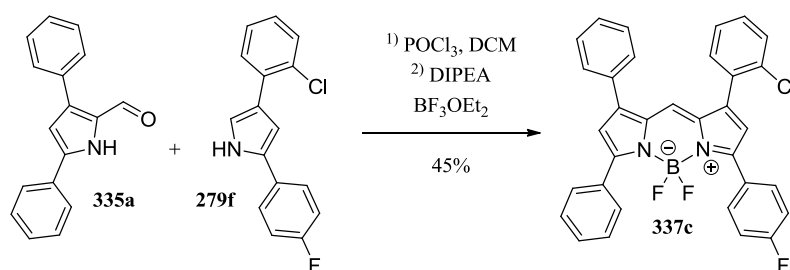
^{19}F NMR (376.3 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = -111.52 (tt, $J = 8.9, 5.4$ Hz), -133.35 (dd, $J = 61.8, 30.9$ Hz).

ESI-MS 601.4 (100) $[M + H]^+$, 581.7 (89) $[M - F]^+$, 583.2 (78) $[M - F]^+$, 603.2 (64) $[M + H]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{33}H_{19}^{11}BCl_2F_4N_2 + Na]^+$ 623.0852, gef. 623.0872.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{max\ abs}$ 562 nm, $\lambda_{max\ emiss}$ 593 nm.

1-(2-Chlorphenyl)-4,4-difluor-3-(4-fluorphenyl)-5,7-diphenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337c)



Pyrrolcarbaldehyd **335a** (20 mg, 81 μ mol) und Pyrrol **279f** (22 mg, 81 μ mol) werden in abs. Dichlormethan (6 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (8 μ L) zugetropft. Nach 70 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.11 mL, 0.6 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.09 mL, 0.7 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und wiederholte Säulenchromatographie (Petrolether/Toluol, 2:1 und 3:1) liefern das Produkt **337c**.

Ausbeute: 20 mg (36 μ mol, 45%), grüner Feststoff.

$C_{33}H_{21}BClF_3N_2$ (548.79 g/mol)

$R_f = 0.27$ (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2924, 2854, 1605, 1586, 1506, 1477, 1466, 1202, 1146, 1133, 1038, 761.

1H NMR, COSY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.97–7.92 (m, 4H, $H-2''/6''$, $H-2'''/6'''$), 7.56–7.52 (m, 1H, Cl-Ph), 7.51–7.44 (m, 7H, $H-3'''/4'''/5'''$, $H-2''''/3''''/5''''/6''''$), 7.44–7.40 (m, 1H, $H-4''''$), 7.38–7.33 (m, 3H, Cl-Ph), 7.25 (s, 1H, $H-8$), 7.16–7.11 (m, 2H, $H-3''/5''$), 6.77 (s, 1H), 6.74 (s, 1H).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 163.8 (d, $^1J_{C,F} = 250.5$ Hz, C_q4''), 159.1 (C_q5), 155.8 (C_q3), 146.5 (C_q7), 141.7 (C_q1), 135.0 (C_q8a), 134.8 (C_q7a), 133.5 (C_q), 133.2 (C_q1'''),

132.3 (C_q), 132.2 (Cl-Ph), 132.0 (Cl-Ph), 131.7 (dt, ³J_{C,F} = 8.3, ⁵J_{C,F} = 4.1 Hz, C2''/6''), 130.7 (Cl-Ph), 130.1 (C4'''), 130.0 (Cl-Ph), 129.6 (t, ⁵J_{C,F} = 3.7 Hz, C2'''/6'''), 129.2 (2C), 129.0 (C2''''/4''''/6''''), 128.6 (d, ⁴J_{C,F} = 3.2 Hz, C_q1''), 128.5 (2C), 127.8 (C8), 127.1 (Cl-Ph), 121.1 (C2), 119.6 (C6), 115.6 (d, ²J_{C,F} = 21.6 Hz, C3''/5'').

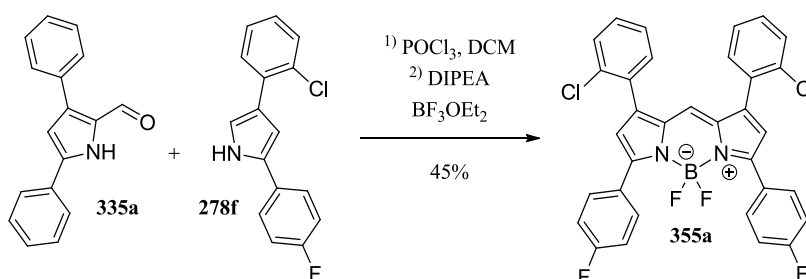
¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -112.04 (tt, J = 9.1, 5.4 Hz), -133.16 (dd, J = 64.2, 32.3 Hz).

ESI-MS 529.4 (100) [M - F]⁺, 549.3 (68) [M + H]⁺, 530.2 (44) [M - F]⁺, 571.2 (40) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₃₃H₂₁¹¹BClF₃N₂ + Na]⁺ 571.1336, gef. 571.1332.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) λ_{max} abs 562 nm, λ_{max} emiss 591.5 nm.

1,7-Bis(2-chlorphenyl)-4,4-difluor-3,5-bis(4-fluorphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (355a)



Das symmetrische **355a** entsteht als Nebenprodukt der Reaktion von Pyrrolcarbaldehyd **335a** (20 mg, 81 μmol) und Pyrrol **279f** (22 mg, 81 μmol).

Ausbeute: 11 mg (18 μmol, 45%), grüner Feststoff.

C₃₃H₁₉BCl₂F₄N₂ (601.23 g/mol)

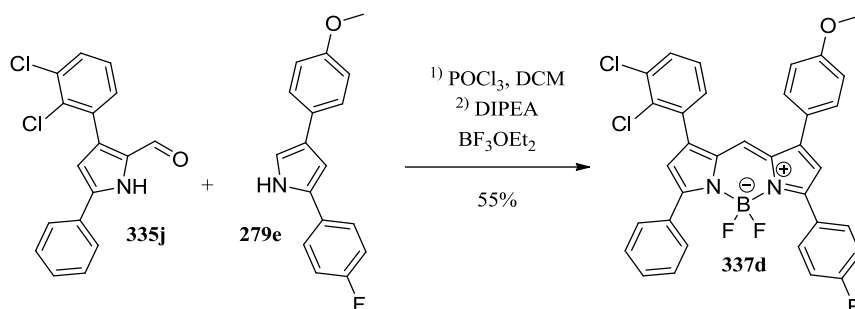
R_f = 0.39 (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2924, 2853, 1605, 1587, 1504, 1466, 1201, 1146, 1133, 1031, 832, 761.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.00–7.90 (m, 4H, H-2''/6''/2'''/6'''), 7.53–7.48 (m, 2H, Cl-Ph), 7.38–7.29 (m, 6H, Cl-Ph), 7.21–7.10 (m, 4H, H-3''/5''/3'''/5'''), 7.02 (s, 1H, H-8), 6.79 (s, 2H, H-2/6).

¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -111.53 (tt, J = 8.3, 5.0 Hz), -133.37 (dd, J = 64.7, 32.5 Hz).

1-(2,3-Dichlorphenyl)-4,4-difluor-5-(4-fluorphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337d)



Pyrrolcarbaldehyd **335j** (18 mg, 57 μmol) und Pyrrol **279e** (15.2 mg, 56.9 μmol) werden in abs. Dichlormethan (4.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (6 μL) zugetropft. Nach 22 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.08 mL, 0.46 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.07 mL, 0.57 mmol, 10 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 20:1) liefern das Produkt **337d**.

Ausbeute: 19 mg (31 μmol , 55%), grüner Feststoff.



$R_f = 0.29$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2936, 2838, 1596, 1579, 1518, 1484, 1253, 1234, 1203, 1135, 823, 738.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.98–7.90 (m, 4H, $H\text{-}2''/6''$, $H\text{-}2'''/6'''$), 7.52 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H, $H\text{-}4'$), 7.51–7.38 (m, 5H, $H\text{-}3''/4''/5''$, $H\text{-}2''''/6''''$), 7.32–7.24 (m, 2H, $H\text{-}5'/6'$), 7.18–7.08 (m, 2H, $H\text{-}3'''/5'''$), 7.16 (s, 1H, $H\text{-}8$), 7.03–6.96 (m, 2H, $H\text{-}3''''/5''''$), 6.78 (s, 1H, $H\text{-}2$), 6.64 (s, 1H, $H\text{-}6$), 3.86 (s, 3H, OCH_3).

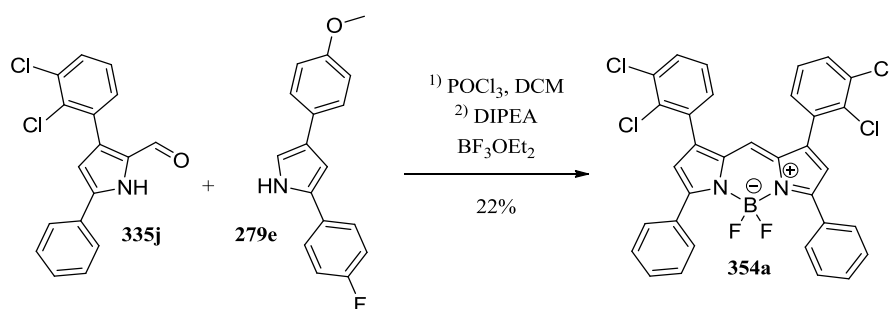
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 251.0$ Hz, C_q4''''), 160.7 (C_q4''''), 158.5 (C_q5), 156.4 (C_q3), 146.9 (C_q7), 140.6 (C_q1), 135.1 (C_q7a), 134.6 (C_q8a), 134.5 (C_q), 134.4 (C_q), 132.4 (C_q1''), 132.1 (C_q), 131.7 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$, $^5J_{\text{C,F}} = 3.9$ Hz, $\text{C}2''''/6''''$), 130.7 ($\text{C}4'$), 130.3 ($\text{C}6'$), 130.2 ($\text{C}2''''/6''''$), 129.8 ($\text{C}4''$), 129.5 (t, $^5J_{\text{C,F}} = 3.5$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 128.5 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz, C_q1''''), 128.5 ($\text{C}3''/5''$), 127.4 ($\text{C}5'$), 127.2 ($\text{C}8$), 125.5 (C_q1''''), 121.1 ($\text{C}2$), 118.9 ($\text{C}6$), 115.7 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$ Hz, $\text{C}3''/5''$), 114.8 ($\text{C}3''''/5''''$), 55.6 (OCH_3).

^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = $-(111.35\text{--}111.46)$ (m, $\text{C}_{\text{ar}}\text{F}$), -132.97 (sbr, BF_2).

ESI-MS 593.4 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 595.1 (68) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 594.2 (51) $[\text{M} - \text{F}]^+$.

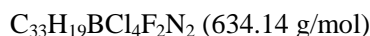
ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{34}\text{H}_{22}^{11}\text{BCl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O} + \text{Na}]^+$ 635.1052, gef. 635.1051.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\text{max abs}}$ 564 nm, $\lambda_{\text{max emiss}}$ 595 nm.

1,7-Bis(2,3-dichlorphenyl)-4,4-difluor-5,3-diphenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (354a)

Das symmetrische **354a** entsteht als Nebenprodukt der Reaktion von Pyrrolcarbaldehyd **335j** (18 mg, 57 μmol) und Pyrrol **279e** (15.2 mg, 56.9 μmol).

Ausbeute: 4 mg (6 μmol , 22%), grüner Feststoff.



$R_f = 0.40$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2923, 2852, 1608, 1578, 1518, 1493, 1454, 1202, 1131, 1010, 768, 696.

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.96–7.92 (m, 4H, $H\text{-}2''/6''/2'''/6'''$), 7.51 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 2H, $H\text{-}4'/4''''$), 7.48–7.44 (m, 6H, $H\text{-}3''/4''/5''/3'''/4'''/5'''$), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, $H\text{-}5'/5''''$), 7.23 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 2H, $H\text{-}6'/6''''$), 6.90 (s, 1H, $H\text{-}8$), 6.81 (s, 2H, $H\text{-}2/6$).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 158.3 ($C_q3/5$), 141.8 ($C_q1/7$), 135.2 ($C_q7a/8a$), 134.5 ($2\times C_q$), 134.0 ($2\times C_q$), 132.1 ($4\times C_q$, $C_q1''/1'''$), 130.9 ($C4'/4''''$), 130.3 ($C6'/6''''$), 130.1 ($C4'/4''''$), 129.7 (t, $^5J_{\text{C,F}} = 3.6$ Hz, $C2''/6''/2'''/6'''$), 128.5 ($C3''/5''/3'''/5'''$), 127.4 ($C5'/5''''$), 126.9 ($C8$), 122.0 ($C2/6$).

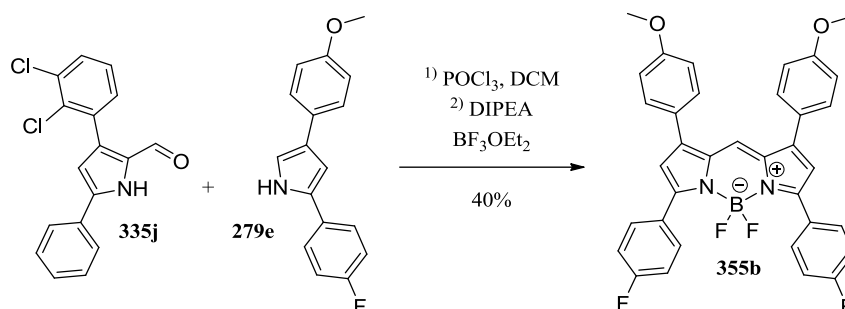
$^{19}\text{F NMR}$ (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -133.28 (s_{br} , BF_2).

ESI-MS 615.2 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 613.6 (67) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 617.2 (48) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 616.1 (43) $[\text{M} - \text{F}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{33}\text{H}_{19}^{11}\text{BCl}_4\text{F}_2\text{N}_2 + \text{Na}]^+$ 655.0261, gef. 655.0261.

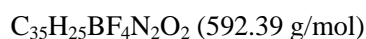
UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\text{max abs}}$ 562 nm, $\lambda_{\text{max emiss}}$ 595 nm.

4,4-Difluor-3,5-bis(4-fluorphenyl)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (355b)



Das symmetrische **355b** entsteht als Nebenprodukt der Reaktion von Pyrrolcarbaldehyd **335j** (18 mg, 57 μmol) und Pyrrol **279e** (15.2 mg, 56.9 μmol).

Ausbeute: 6.8 mg (11 μmol , 40%), grüner Feststoff.



$R_f = 0.21$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2937, 1585, 1520, 1489, 1442, 1253, 1205, 1146, 1136, 1031, 822, 735.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.94–7.88 (m, 4H, $H_{2''/6''/2'''/6'''}$), 7.47–7.42 (m, 5H, H_8 , $H_{2'/6'/2''''/6''''}$), 7.16–7.10 (m, 4H, $H_{3''/5''/3'''/5'''}$), 7.03–6.98 (m, 4H, $H_{3'/5'/3''''/5''''}$), 6.62 (d, $J = 1.1$ Hz, 2H, $H_{2/6}$), 3.87 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.8 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 250.5$ Hz, $\text{C}_{\text{q}4''/4''}$), 160.5 ($\text{C}_{\text{q}4'/4''''}$), 156.6 ($\text{C}_{\text{q}3/5}$), 145.8 ($\text{C}_{\text{q}1/7}$), 134.5 ($\text{C}_{\text{q}7\text{a}/8\text{a}}$), 131.6 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.0$, $^5J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, $\text{C}_{2''/6''/2''''/6''''}$), 130.2 ($\text{C}_{2'/6'/2''''/6''''}$), 128.8 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, $\text{C}_{\text{q}1''/1''}$), 127.6 (C8), 125.9 ($\text{C}_{\text{q}1'/1''''}$), 118.3 (C2/6), 115.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$ Hz, $\text{C}_{3''/5''/3'''/5'''}$), 114.8 ($\text{C}_{3'/5'/3''''/5''''}$), 55.6 ($2 \times \text{OCH}_3$).

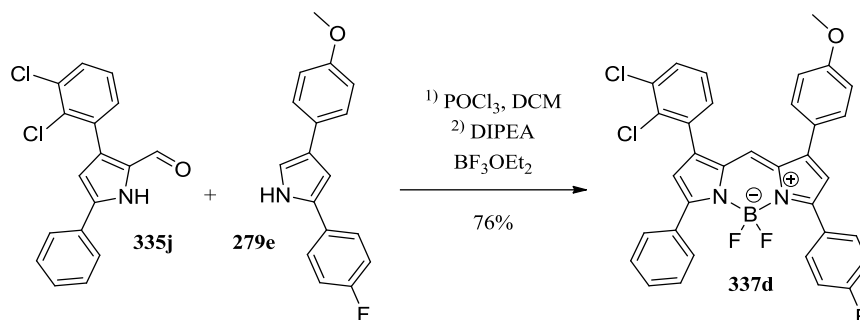
^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -112.04 (tt, $J = 8.8, 5.4$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}\text{F}$), -132.86 (dd, $J = 65.5, 32.6$ Hz, BF_2).

ESI-MS 573.3 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 574.2 (32) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 593.3 (23) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{35}\text{H}_{25}^{11}\text{BF}_4\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ 615.1843, gef. 615.1850.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\text{max abs}}$ 568 nm, $\lambda_{\text{max emiss}}$ 596 nm.

1-(2,3-Dichlor)-4,4-difluor-5-(4-fluorphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337d)



Pyrrolocarbaldehyd **335j** (19 mg, 60 μmol) und Pyrrol **279e** (15 mg, 56 μmol) werden in abs. Dichlormethan (4.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid 6 (μL) zugetropft. Nach 19 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.08 mL, 0.5 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.07 mL, 0.6 mmol, 10 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 15:1) liefern das Produkt **337d**.

Ausbeute: 26 mg (42 μmol , 76%), grüner Feststoff.



$R_f = 0.56$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2924, 2854, 1595, 1578, 1518, 1483, 1454, 1202, 1134, 1108, 823, 735.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.97–7.91 (m, 4H, $H-2''/6''$, $H-2'''/6'''$), 7.52 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H, $H-4'$), 7.49–7.40 (m, 5H, $H-3''/4''/5''$, $H-2'''/6'''$), 7.31–7.23 (m, 2H, $H-5'/6'$), 7.16 (s, 1H, $H-8$), 7.16–7.10 (m, 2H, $H-3'''/5'''$), 7.01–6.96 (m, 2H, $H-3''''/5''''$), 6.78 (s, 1H, $H-2$), 6.64 (s, 1H, $H-6$), 3.86 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 251.0$ Hz, $\text{C}_{\text{q}}4''$), 160.7 ($\text{C}_{\text{q}}4'''$), 158.4 ($\text{C}_{\text{q}}5$), 156.4 ($\text{C}_{\text{q}}3$), 146.9 ($\text{C}_{\text{q}}7$), 140.6 ($\text{C}_{\text{q}}1$), 135.0 ($\text{C}_{\text{q}}7\text{a}$), 134.6 ($\text{C}_{\text{q}}8\text{a}$), 134.5 ($\text{C}_{\text{q}}1'$), 134.4 ($\text{C}_{\text{q}}3'$), 132.4 ($\text{C}_{\text{q}}2'$), 132.1 ($\text{C}_{\text{q}}1''$), 131.7 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.1$ Hz, $^5J_{\text{C,F}} = 4.0$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 130.7 ($\text{C}4'$), 130.3 ($\text{C}6'$), 130.2 ($\text{C}2'''/6'''$), 129.8 ($\text{C}4''$), 129.5 (t, $^5J_{\text{C,F}} = 3.5$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 128.5 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz, $\text{C}_{\text{q}}1'''$), 128.5 ($\text{C}3''/5''$), 127.4 ($\text{C}5'$), 127.2 ($\text{C}8$), 125.5 ($\text{C}_{\text{q}}1''''$), 121.1 ($\text{C}2$), 118.8 ($\text{C}6$), 115.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.8$ Hz, $\text{C}3'''/5'''$), 114.8 ($\text{C}3''''/5''''$), 55.6 (OCH_3).

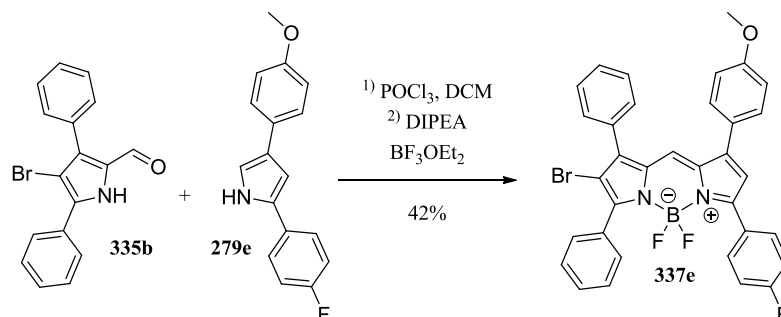
^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = –111.40 (tt, $J = 8.3, 5.4$ Hz), –132.98 (s_{br}).

ESI-MS 593.4 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 595.4 (59) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 594.4 (44) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 613.2 (33) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{34}\text{H}_{22}^{11}\text{BCl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ 613.1233, gef. 613.1252.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\text{max abs}}$ 564 nm, $\lambda_{\text{max emiss}}$ 595 nm.

2-Brom-4,4-difluor-5-(4-fluorphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-1,3-diphenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337e)



Pyrrolcarbaldehyd **335b** (24 mg, 74 μ mol) und Pyrrol **279e** (19.5 mg, 73.0 μ mol) werden in abs. Dichlormethan (5.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (7 μ L) zugetropft. Nach 65 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol, 8 equiv.) und BF₃OEt₂ (0.08 mL, 0.6 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 23 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 15:1) liefern das Produkt **337e**.

Ausbeute: 19 mg (30 μ mol, 42%), grüner Feststoff.

C₃₄H₂₃BBBrF₃N₂O (623.27 g/mol)

R_f = 0.52 (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2929, 1606, 1586, 1517, 1255, 1167, 1153, 1087, 1074, 1031, 837, 698.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.93–7.86 (m, 2H, H-2^{''}/6^{''}), 7.74–7.69 (m, 2H, H-2[']/6[']), 7.57–7.45 (m, 8H, Ph[']/Ph^{''}), 7.43–7.39 (m, 2H, H-2^{'''}/6^{'''}), 7.31 (s, 1H, H-8), 7.13–7.07 (m, 2H, H-3^{''}/5^{''}), 7.01–6.96 (m, 2H, H-3^{'''}/5^{'''}), 6.66 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-6), 3.86 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164.0 (d, ¹J_{C,F} = 251.6 Hz, C_q4^{''}), 160.8 (C_q4^{'''}), 159.2 (C_q5), 153.5 (C_q3), 147.8 (C_q7), 141.7 (C_q1), 135.6 (C_q7a), 132.6 (C_q8a), 131.9–131.7 (m, C2^{''}/6^{''}+C_q), 130.9 (C_q), 130.5 (C2[']/6[']), 130.2 (4C, C2^{'''}/6^{'''}, Ph[']), 129.7 (C4[']), 129.0 (1C, Ph[']), 128.8 (2C, Ph[']), 128.2 (d, ⁴J_{C,F} = 3.2 Hz, C_q1^{''}), 127.9 (C8, C3[']/5[']), 125.3 (C_q1^{'''}), 119.0 (C6), 115.7 (d, ²J_{C,F} = 21.8 Hz, C3^{''}/5^{''}), 114.9 (C3^{'''}/5^{'''}), 107.4 (C_q2), 55.6 (OCH₃).

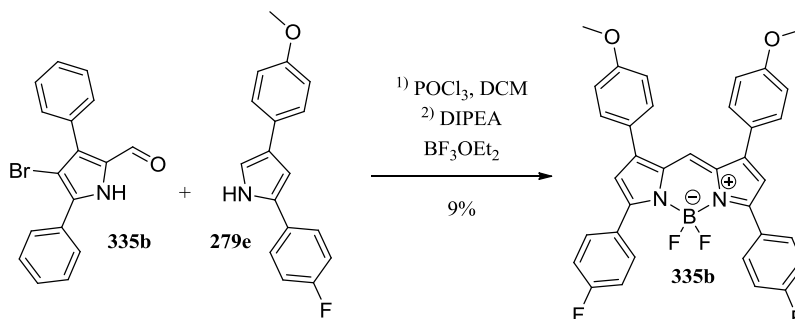
¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -110.94 (ddt, *J* = 11.1, 8.6, 4.6 Hz, C_{ar}F), -133.46 (ddd, *J* = 63.1, 31.4, 13.2 Hz).

ESI-MS 603.5 (100) [M - F]⁺, 605.1 (93) [M - F]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₃₄H₂₃¹¹B⁷⁹BrF₃N₂O + Na]⁺ 645.0937, gef. 645.0924.

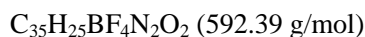
UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\text{max abs}}$ 560 nm, $\lambda_{\text{max emiss}}$ 585 nm.

4,4-Difluor-3,5-bis(4-fluorphenyl)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (355b)

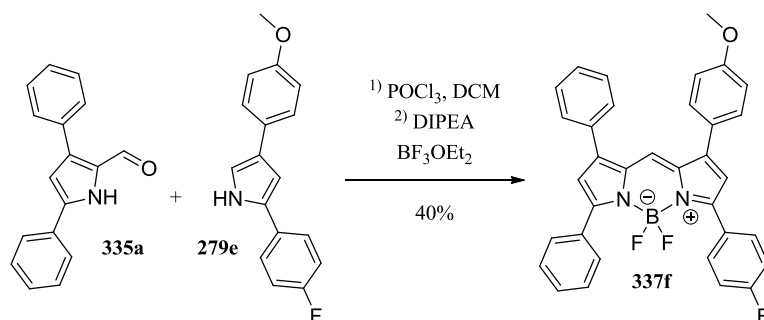


Das symmetrische **355b** entsteht als Nebenprodukt der Reaktion von Pyrrolcarbaldehyd **335b** (24 mg, 74 μmol) und Pyrrol **279e** (19.5 mg, 73.0 μmol).

Ausbeute: 2 mg (3 μmol , 9%), grüner Feststoff.



4,4-Difluor-3-(4-fluorphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-5,7-diphenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337f)ⁱ



Pyrrolcarbaldehyd **335a** (18 mg, 73 μmol) und Pyrrol **279e** (19.5 mg, 73.0 μmol) werden in abs. Dichlormethan (5.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (7 μL) zugetropft. Nach 65 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.08 mL, 0.6 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 20.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 15:1) liefern das Produkt **337f**.

Ausbeute: 16 mg (29 μmol , 40%), grün-goldener Feststoff.

ⁱ Diese Verbindung wurde von Carlos Díez POZA im Rahmen seines ERASMUS-Aufenthalts hergestellt.

$C_{34}H_{24}BF_3N_2O$ (544.37 g/mol)

$R_f = 0.46$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm⁻¹) = 2924, 2851, 1604, 1586, 1523, 1487, 1476, 1205, 1146, 1135, 763, 697.

¹H NMR, COSY (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.95–7.89 (m, 4H, *H*-2''/6'', *H*-2'''/6'''), 7.54–7.40 (m, 11H, *H*-8, *H*-2'/6', *H*-3''/4''/5'', Ph'''), 7.17–7.10 (m, 2H, *H*-3''/5''), 7.04–6.97 (m, 2H, *H*-3'/5'), 6.73 (s, 1H, *H*-6), 6.63 (s, 1H, *H*-2), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 163.8 (d, ¹*J*_{C,F} = 250.5 Hz, C_q4''), 160.5 (C_q4'), 157.5 (C_q5), 157.0 (C_q3), 146.1 (C_q1), 145.6 (C_q7), 134.7 (C_q8a), 134.4 (C_q7a), 133.5, 132.6 (C_q1''/1'''), 131.6 (dt, ³*J*_{C,F} = 8.2, ⁵*J*_{C,F} = 4.0 Hz, C2''/6''), 130.2 (2C), 129.8 (1C, *p*-C), 129.5 (t, *J*_{C,F} = 3.6 Hz, C2''/6'''), 129.2 (2C), 128.9 (2C), 128.9 (1C, *p*-C), 128.7 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3.3 Hz, C_q1''), 128.4 (2C), 127.8 (C8), 125.8 (C_q1'), 119.1 (C6), 118.4 (C2), 115.6 (d, ²*J*_{C,F} = 21.7 Hz, C3''/5''), 114.8 (C3'/5'), 55.6 (OCH₃).

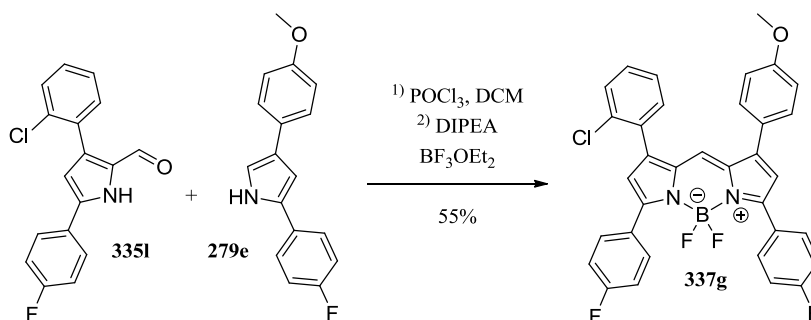
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -111.99 (tt, *J* = 8.6, 5.3 Hz), -132.93 (dd, *J* = 64.8, 32.4 Hz).

ESI-MS 525.3 (100) [M - F]⁺, 545.3 (32) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₃₄H₂₄¹¹BF₃N₂O + Na]⁺ 567.1831, gef. 567.1828.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\max \text{ abs}}$ 564 nm, $\lambda_{\max \text{ emiss}}$ 593.5 nm.

1-(2-Chlorphenyl)-4,4-difluor-3,5-bis(4-fluorphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diazas-indacen (337g)



Pyrrolcarbaldehyd **335I** (13 mg, 43 μmol) und Pyrrol **279e** (12 mg, 45 μmol) werden in abs. Dichlormethan (3.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (5 μL) zugetropft. Nach 21 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.06 mL, 0.3 mmol, 8 equiv.) und BF₃OEt₂ (0.05 mL, 0.4 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Petrolether/Toluol, 3:2) liefern das Produkt **337g**.

Ausbeute: 14 mg (23 μmol , 55%), grüner amorpher Feststoff.

$C_{34}H_{22}BClF_4N_2O$ (596.82 g/mol)

$R_f = 0.24$ (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2923, 2852, 1603, 1586, 1512, 1486, 1465, 1203, 1146, 1134, 827, 762.

1H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.97–7.88 (m, 4H, $H-2''/6''/2'''/6'''$), 7.59–7.49 (m, 1H, Ph'), 7.45–7.41 (m, 2H, $H-2''''/6''''$), 7.37–7.33 (m, 3H, Ph'), 7.22 (s, 1H, $H-8$), 7.19–7.08 (m, 4H, $H-3''/5''/3'''/5'''$), 7.03–6.94 (m, 2H, $H-3''''/5''''$), 6.75 (s, 1H, $H-2$), 6.64 (s, 1H, $H-6$), 3.86 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 163.9 (d, $^1J_{C,F} = 251.1$ Hz), 163.7 (d, $^1J_{C,F} = 250.6$ Hz, $C_{q4'}/4''$), 160.7 ($C_{q4''''}$), 158.1 (C_{q5}), 155.4 (C_{q3}), 146.8 (C_{q7}), 141.4 (C_{q1}), 134.9 (C_{q7a}), 134.8 (C_{q8a}), 133.5 (C_q), 132.2 (1C, Ph'), 132.1 (C_q), 131.7 (2 \times dt, $^3J_{C,F} = 8.6$, $^5J_{C,F} = 4.4$ Hz, $C2''/6''$, $C2'''/6'''$), 130.7 (1C, Ph'), 130.2 ($C2''''/6''''$), 129.9 (1C, Ph'), 128.7 (d, $^4J_{C,F} = 3.5$ Hz), 128.6 (d, $^4J_{C,F} = 3.3$ Hz, $C_{q1''}/1'''$), 127.6 ($C8$), 127.1 (1C, Ph'), 125.6 ($C_{q1''''}$), 121.0 (d, $^4J_{C,F} = 3.2$ Hz, $C2$), 118.8 ($C6$), 115.7 (d, $^2J_{C,F} = 21.6$ Hz), 115.6 (d, $^2J_{C,F} = 21.7$ Hz, $C3''/5''/3'''/5'''$), 114.8 ($C3''''/5''''$), 55.6 (OCH_3).

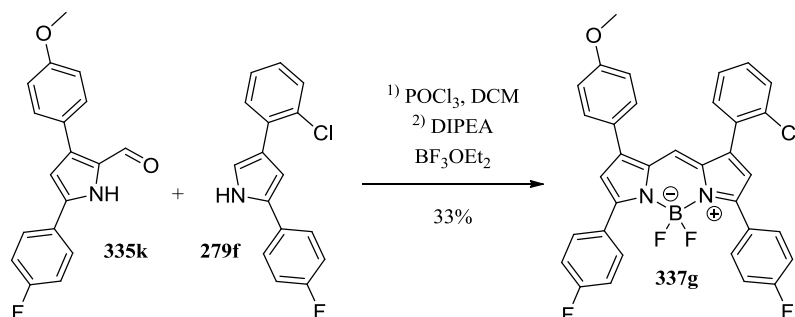
^{19}F NMR (376.3 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = -111.50 (tt, $J = 8.4, 5.1$ Hz, $C_{ar}F$), -112.12 (tt, $J = 8.7, 5.4$ Hz, $C_{ar}F$), -133.10 (dd, $J = 64.9, 32.8$ Hz, BF_2).

ESI-MS 577.2 (100) $[M - F]^+$, 578.2 (41) $[M - F]^+$, 579.2 (39) $[M - F]^+$, 597.2 (25) $[M + H]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{34}H_{22}^{11}BClF_4N_2O + Na]^+$ 619.1348, gef. 619.1359.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{max\ abs}$ 564 nm, $\lambda_{max\ emiss}$ 594 nm.

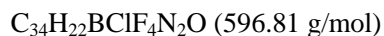
1-(2-Chlorphenyl)-4,4-difluor-3,5-bis(4-fluorphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diazas-indacen (337g)



Pyrrolcarbaldehyd **335k** (21.2 mg, 72 μ mol) und Pyrrol **279f** (19.5 mg, 72 μ mol) werden in abs. Dichlormethan (5.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (7 mL) zugetropft. Nach 70 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.08 mL, 0.6 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 15 h Rühren bei Raumtemperatur ist die

Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 35:1) liefern das Produkt **337g**.

Ausbeute: 14 mg (23 μ mol, 33%), grüner Feststoff.

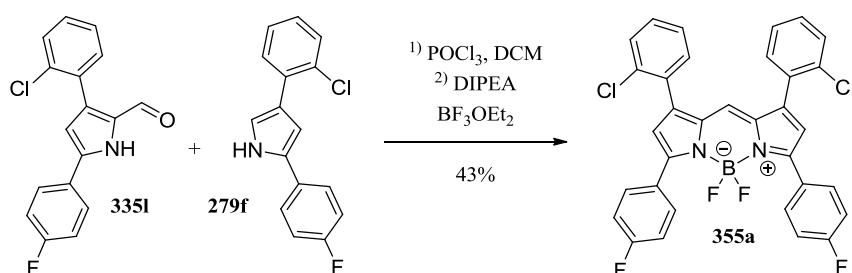


$R_f = 0.44$ (Cyclohexan/EtOAc, 2 : 1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.98–7.88 (m, 4H, $H\text{-}2''/6''/2'''/6'''$), 7.58–7.50 (m, 1H, Ph'), 7.47–7.39 (m, 2H, $H\text{-}2''''/6''''$), 7.40–7.31 (m, 3H, Ph'), 7.22 (s, 1H, $H\text{-}8$), 7.18–7.10 (m, 4H, $H\text{-}3''/5''/3'''/5'''$), 7.03–6.94 (m, 2H, $H\text{-}3''''/5''''$), 6.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, $H\text{-}2$), 6.64 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, $H\text{-}6$), 3.86 (s, 3H, OCH_3).

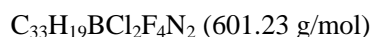
$^{19}\text{F NMR}$ (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = –111.50 (tt, $J = 8.9, 5.4$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}\text{F}$), –112.11 (tt, $J = 8.7, 5.4$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}\text{F}$), –133.10 (dd, $J = 65.0, 32.6$ Hz, BF_3).

1,7-Bis(2-chlorphenyl)-4,4-difluor-3,5-bis(4-fluorphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (355a)



Pyrrolcarbaldehyd **335i** (13 mg, 43 μ mol) und Pyrrol **279f** (12 mg, 44 μ mol) werden in abs. Dichlormethan (3.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (5 μ L) zugetropft. Nach 21 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.06 mL, 0.3 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.05 mL, 0.4 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Petrolether/Toluol, 2:1) liefern das Produkt **355a**.

Ausbeute: 11 mg (18 μ mol, 43%), grüner Feststoff.



$R_f = 0.39$ (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2924, 1605, 1587, 1504, 1466, 1200, 1146, 1133, 1124.

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.00–7.90 (m, 4H, $H\text{-}2''/6''/2'''/6'''$), 7.56–7.46 (m, 2H, Ph'/Ph'''), 7.39–7.28 (m, 6H, Ph'/Ph'''), 7.21–7.09 (m, 4H, $H\text{-}3''/5''/3'''/5'''$), 7.02 (s, 1H, $H\text{-}8$), 6.79 (s, 2H, $H\text{-}2/6$).

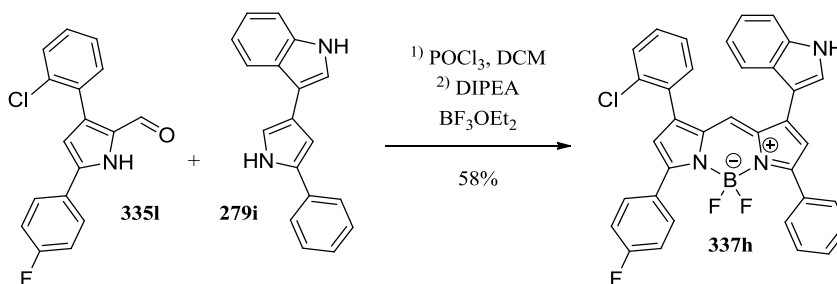
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 251.0$ Hz, $\text{C}_{\text{q}4'}/4''$), 156.9 ($\text{C}_{\text{q}3}/5$), 142.3 ($\text{C}_{\text{q}1}/7$), 135.2 ($\text{C}_{\text{q}7\text{a}/8\text{a}}$), 133.6 ($\text{C}_{\text{q}2'}/2''''$), 132.2 (2C, Ph'/Ph''''), 131.8 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.0$, $^5J_{\text{C,F}} = 3.5$ Hz, $\text{C}2''/6''/2'''/6''' + \text{C}_{\text{q}1'}/1''''$), 130.7 (2C, Ph'/Ph''''), 130.0 (2C, Ph'/Ph''''), 128.4 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz, $\text{C}_{\text{q}1''}/1'''$), 127.6 (C8), 127.0 (2C, Ph'/Ph''''), 121.6 ($\text{C}2/6$), 115.7 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$ Hz, $\text{C}3''/5''/3'''/5'''$).

^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -111.53 (tt, $J = 8.6, 5.4$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}\text{F}$), -133.36 (dd, $J = 62.4, 29.7$ Hz, BF_2).

ESI-MS 581.2 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 583.2 (72) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 582.2 (50) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 601.2 (41) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{33}\text{H}_{19}^{11}\text{BCl}_2\text{F}_4\text{N}_2 + \text{Na}]^+$ 623.0852, gef. 623.0853.

1-(2-Chlorphenyl)-4,4-difluor-3-(4-fluorphenyl)-7-(1H-indol-3-yl)-5-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337h)



Pyrrolcarbaldehyd **335I** (19 mg, 63 μmol) und Pyrrol **279i** (16 mg, 62 μmol) werden in abs. Dichlormethan (4.7 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (6 μL) zugetropft. Nach 17 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.09 mL, 0.5 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.07 mL, 0.6 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 3 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 5:1) liefern das Produkt **337h**.

Ausbeute: 21 mg (36 μmol , 58%), violett/bräunlicher Feststoff.

$\text{C}_{35}\text{H}_{22}\text{BClF}_3\text{N}_3$ (587.83 g/mol)

$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3427, 2361, 2341, 1605, 1585, 1480, 1463, 1202, 1141, 1125, 1018, 760, 714.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.47 (s_{br} , 1H, NH), 8.00–7.96 (m, 2H, $H-2''''/6''''$), 7.96–7.91 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.91–7.87 (m, 1H, $H-4''''$), 7.55–7.42 (m, 4H, $H-3''''/4''''/5''''$, Ph'), 7.46–7.38 (m, 1H, $H-7''''$), 7.37–7.22 (m, 7H, $H-8$, Ph' , $H-2''''/5''''/6''''$), 7.16–7.06 (m, 2H, $H-3''/5''$), 6.86 (s, 1H, $H-6$), 6.73 (s, 1H, $H-2$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.5 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 249.8$ Hz, C_q4''), 160.9 (C_q5), 154.0 (C_q3), 141.1 (C_q7), 140.1 (C_q1), 136.7 (C_q7a''''), 136.0 (C_q7a), 134.2 (C_q8a), 133.5 (C_q), 132.5 (C_q), 132.4 (C_q+1C), 131.6 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 7.9$, $^5J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 130.5 (1C), 130.1 ($\text{C}4''$), 129.7 (1C), 129.6 (t, $^5J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz, $\text{C}2''/6''''$), 129.0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.2$ Hz, C_q1''), 128.5 ($\text{C}3''/5''$), 127.0 (1C), 126.5 (1C), 126.1 (C_q3a''''), 124.5 (1C), 123.6 ($\text{C}6''''$), 121.4 ($\text{C}5''''$), 120.3 (C2), 120.1 ($\text{C}4''''$), 118.5 (C6), 115.5 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$ Hz, $\text{C}3''/5''$), 111.8 ($\text{C}7''''$), 110.3 (C_q3'''').

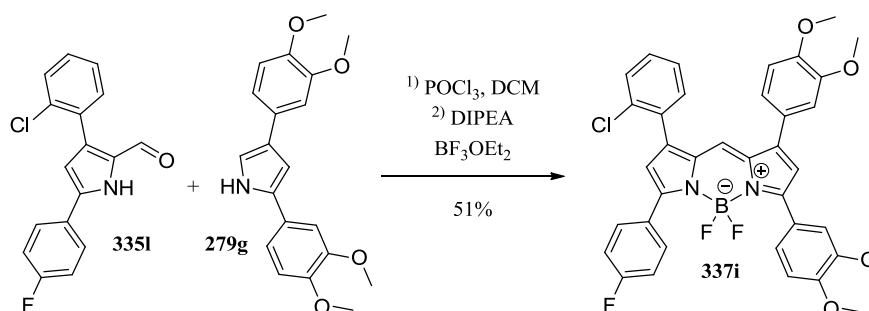
^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -112.73 (tt, $J = 8.7, 5.3$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}\text{F}$), -132.60 (dd, $J = 64.9, 32.4$ Hz, BF_2).

ESI-MS 568.2 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 569.2 (44) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 570.2 (39) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 588.2 (21) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{35}\text{H}_{22}^{11}\text{BClF}_3\text{N}_3 + \text{Na}]^+$ 610.1445, gef. 610.1445.

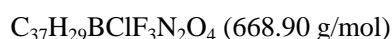
UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\text{max abs}}$ 574 nm, $\lambda_{\text{max emiss}}$ 606.5 nm.

1-(2-Chlorphenyl)-4,4-difluor-3-(4-fluorphenyl)-5,7-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337i)



Pyrrolcarbaldehyd **335i** (17.5 mg, 58.4 μmol) und Pyrrol **279g** (21.0 mg, 61.9 μmol) werden in abs. Dichlormethan (4.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (5 μL) zugetropft. Nach 35 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.08 mL, 0.5 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.07 mL, 0.6 mmol, 10 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 3 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 4:1 \rightarrow 3:1) liefern das Produkt **337i**.

Ausbeute: 20 mg (30 μmol , 51%), grüner Feststoff.



$R_f = 0.44$ (Cyclohexan/EtOAc, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2928, 2361, 2342, 1602, 1587, 1506, 1490, 1464, 1267, 1201, 1135, 764.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.99–7.92 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, $H-2''$), 7.55 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H, $H-6''$), 7.53–7.50 (m, 1H, Cl-Ph), 7.40–7.31 (m, 3H,

Cl-Ph), 7.21 (s, 1H, *H*-8), 7.15–7.08 (m, 2H, *H*-3^{''}/5^{''}), 7.09 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H, *H*-6^{''''}), 7.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, *H*-2^{''''}), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, *H*-5^{''''}/5^{''''}), 6.72 (s, 2H, *H*-2/6), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 3.92 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 163.6 (d, ¹*J*_{C,F} = 250.0 Hz, C_q4^{''}), 159.6 (C_q5), 154.2 (C_q3), 151.1 (C_q4^{''''}), 150.2 (C_q4^{''''}), 149.4 (C_q3^{''''}), 148.7 (C_q3^{''''}), 146.9 (C_q7), 140.3 (C_q1), 135.4, 134.3 (2×C_q, C_q7a/8a), 133.5 (C_q), 132.4 (C_q), 132.2 (C6^{''}), 131.6 (dt, ³*J*_{C,F} = 8.3, ⁵*J*_{C,F} = 4.0 Hz, C2^{''}/6^{''}), 130.5 (1C, Cl-Ph), 129.8 (1C, Cl-Ph), 128.9 (d, ⁴*J*_{C,F} = 3.4 Hz, C_q1^{''}), 127.0 (1C, Cl-Ph), 126.5 (C8), 125.9, 124.8 (2×C_q, C_q1^{''''}/1^{''''}), 123.3 (C6^{''''}), 121.7 (C6^{''''}), 120.3, 118.9 (2×1C, C2/6), 115.4 (d, ²*J*_{C,F} = 21.7 Hz, C3^{''}/5^{''}), 112.9 (t, ⁵*J*_{C,F} = 6.1 Hz, C2^{''''}), 111.7 (2C, C1^{''''}), 110.9 (1C), 56.2 (OCH₃), 56.1 (3×OCH₃).

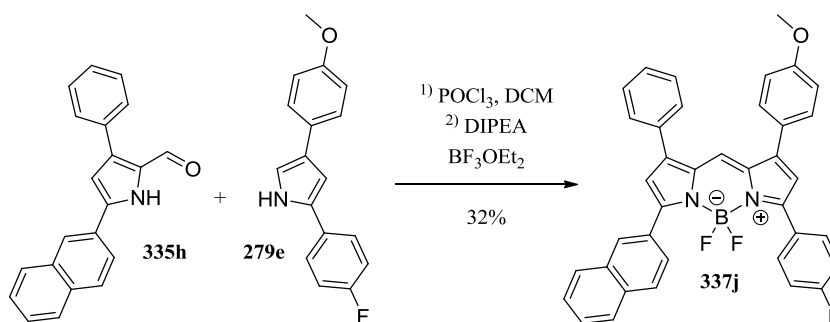
¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -112.64 (tt, *J* = 8.7, 5.3 Hz, C_{ar}F), -132.80 (dd, *J* = 65.3, 33.0 Hz, BF₂).

ESI-MS 621.3 (100) [M - BF₂]⁺, 622.3 (40) [M - BF₂]⁺, 623.3 (40) [M - BF₂]⁺, 649.3 (100) [M - F]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₃₇H₂₉¹¹BClF₃N₂O₄ + Na]⁺ 691.1759, gef. 691.1750. Ber. für [C₃₇H₂₉¹¹BClF₃N₂O₄ - F]⁺ 649.1877, gef. 649.1866.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) λ_{max abs} 586 nm, λ_{max emiss} 620 nm.

1-(4-Methoxyphenyl)-4,4-difluor-3-(4-fluorphenyl)-5-(naphthalen-2-yl)-7-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337j)



Pyrrolcarbaldehyd **335h** (14 mg, 47 μmol) und Pyrrol **279e** (12.6 mg, 47.1 μmol) werden in abs. Dichlormethan (3.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (5 μL) zugetropft. Nach 86 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.06 mL, 0.3 mmol, 7 equiv.) und BF₃OEt₂ (0.05 mL, 0.4 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 6.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Petrolether/Toluol, 1:1→1:2) liefern das Produkt **337j**.

Ausbeute: 9 mg (15 μmol, 32%), grüner Feststoff.

$C_{38}H_{26}BF_3N_2O$ (594.44 g/mol)

$R_f = 0.23$ (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2924, 2361, 2342, 1587, 1521, 1488, 1206, 1135, 820, 675.

1H NMR, COSY (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.41 (s, 1H, $H-1''''$), 8.06 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H, $H-3''''$), 7.98–7.87 (m, 4H, $H-2''/6''$, $H-4''$, Naph), 7.89–7.84 (m, 1H, Naph), 7.59–7.41 (m, 10H, $H-8$, $H-2'/6'$, $H-6''/7''$, Ph''''), 7.17–7.06 (m, 2H, $H-3''/5''$), 7.04–6.99 (m, 2H, $H-3'/5'$), 6.85 (s, 1H, $H-6$), 6.65 (s, 1H, $H-2$), 3.87 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 163.6 (d, $^1J_{C,F} = 153.2$ Hz, $C_{q4''}$), 160.6 ($C_{q4'}$), 157.5 (C_{q5}), 157.1 (C_{q3}), 146.1 (C_{q1}), 145.6 (C_{q7}), 134.8 (C_{q8a}), 134.6 (C_{q7a}), 133.9 ($C_{q4a''''}$), 133.6 ($C_{q1''''''}$), 133.1 ($C_{q8a''''}$), 131.7 (dt, $^3J_{C,F} = 7.6$, $^5J_{C,F} = 3.7$ Hz, $C2''/6''$), 130.2 ($C2'/6'$), 130.1 ($C_{q2''''}$), 129.6 (t, $^5J_{C,F} = 3.3$ Hz, $C1''''$), 129.3 (2C, Ph''''), 129.1 ($C4''''$), 129.0 (2C, Ph''''), 128.9 (1C), 128.7 (d, $^4J_{C,F} = 2.8$ Hz, $C_{q1''''}$), 128.0 (1C), 127.8 (1C), 127.6 (1C), 127.2 (1C), 126.7 ($C3''''$), 126.5 (1C), 125.9 ($C_{q1'}$), 119.5 ($C6$), 118.4 ($C2$), 115.6 (d, $^2J_{C,F} = 21.7$ Hz, $C3''/5''$), 114.8 ($C3'/5'$), 55.6 (OCH_3).

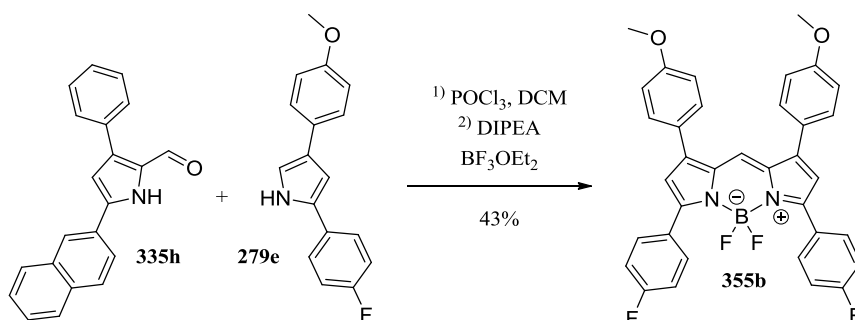
^{19}F NMR (376.3 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = -110.85 (tt, $J = 9.4, 5.4$ Hz, $C_{ar}F$), -131.61 (dd, $J = 65.0, 32.5$ Hz, BF_2).

ESI-MS 575.3 (100) $[M - F]^+$, 576.3 (40) $[M - F]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{38}H_{26}^{11}BF_3N_2O + Na]^+$ 617.1988, gef. 617.1995.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{max\ abs}$ 572 nm, $\lambda_{max\ emiss}$ 606 nm.

4,4-Difluor-3,5-bis(4-fluorphenyl)-1,7-bis(4-methoxyphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (355b)



Das symmetrische **355b** entsteht als Nebenprodukt der Reaktion von Pyrrolcarbaldehyd **335h** (14 mg, 47 μ mol) und Pyrrol **279e** (12.6 mg, 47.1 μ mol).

Ausbeute: 6 mg (10 μ mol, 43%), grüner Feststoff.

$C_{35}H_{25}BF_4N_2O_2$ (592.39 g/mol)

$R_f = 0.11$ (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2925, 2361, 2341, 1586, 1520, 1489, 1253, 1232, 1206, 1146, 1135, 1031, 820.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.94–7.88 (m, 4H, $H-2''/6''/2'''/6'''$), 7.47–7.47–7.43 (m, 4H, $H-2'/6'/2''''/6''''$), 7.43 (s, 1H, $H-8$), 7.17–7.10 (m, 4H, $H-3''/5''/3'''/5'''$), 7.04–6.98 (m, 4H, $H-3'/5'/3''''/5''''$), 6.63 (s, 2H, $H-2/6$), 3.87 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$).

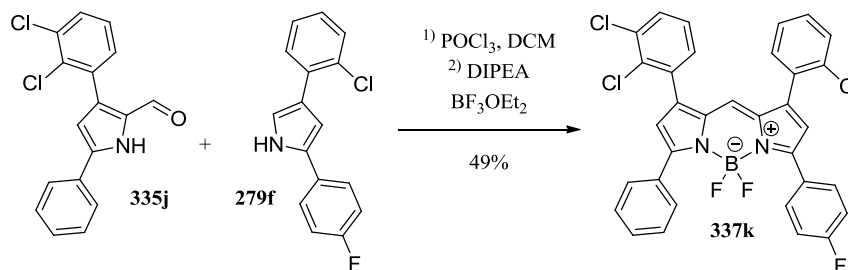
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.8 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 250.5$ Hz, $\text{C}_q4''/4'''$), 160.5 ($\text{C}_q4'/4''''$), 156.6 ($\text{C}_q3/5$), 145.8 ($\text{C}_q1/7$), 134.5 ($\text{C}_q7a/8a$), 131.6 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$, $^5J_{\text{C,F}} = 3.8$ Hz, $\text{C}2''/6''/2'''/6'''$), 130.2 ($\text{C}2'/6'/2''''/6''''$), 128.8 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.5$ Hz, $\text{C}_q1''/1'''$), 127.6 (C8), 125.9 ($\text{C}_q1'/1''''$), 118.3 (C2/6), 115.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.7$ Hz, $\text{C}3''/5''/3'''/5'''$), 114.8 ($\text{C}3'/5'/3''''/5''''$), 55.6 ($2 \times \text{OCH}_3$).

^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -112.05 (tt, $J = 8.7, 5.4$ Hz, $\text{C}_{\text{ar}}\text{F}$), -132.87 (dd, $J = 65.3, 32.7$ Hz, BF_2).

ESI-MS 573.2 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{35}\text{H}_{25}^{11}\text{BF}_4\text{N}_2\text{O}_2 + \text{Na}]^+$ 615.1843, gef. 615.1851.

1-(2,3-Dichlorphenyl)-7-(2-chlorphenyl)-4,4-difluor-5-(4-fluorphenyl)-3-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337k)



Pyrrolcarbaldehyd **335j** (18 mg, 57 μmol) und Pyrrol **279f** (16.2 mg, 59 μmol) werden in abs. Dichlormethan (4.5 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (6 μL) zugetropft. Nach 22 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.08 mL, 0.5 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.06 mL, 0.5 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und wiederholte Säulenchromatographie (Petrolether/Toluol, 3:1 und 7:1→4:1) liefern das Produkt **337k**.

Ausbeute: 17 mg (28 μmol , 49%), grüner Feststoff.



$R_f = 0.43$ (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2925, 2854, 1605, 1579, 1497, 1465, 1453, 1199, 1126, 1036, 907, 732, 699.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.98–7.91 (m, 4H, $H\text{-}2''/6''$, $H\text{-}2'''/6'''$), 7.54–7.44 (m, 5H, $H\text{-}3''/4''/5''$), 7.36–7.32 (m, 3H), 7.29–7.22 (m, 2H), 7.18–7.11 (m, 2H, $H\text{-}3'''/5'''$), 6.96 (s, 1H, $H\text{-}8$), 6.81 (s, 1H, $H\text{-}2$), 6.79 (s, 1H, $H\text{-}6$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 251.2$ Hz, C_q4''), 157.9 (C_q3), 157.2 (C_q5), 142.5 (C_q7), 141.6 (C_q1), 135.3 (C_q7a), 135.1 (C_q8a), 134.5 (C_q), 134.0 (C_q), 133.5 (C_q), 132.2 (1C+ C_q), 132.1 (C_q), 131.8 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.3$, $^5J_{\text{C,F}} = 4.1$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 131.7 (C_q), 130.8 (1C), 130.7 (1C), 130.3 (1C), 130.1 (2C, $\text{C}4''$), 129.6 (t, $^5J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 128.5 (2C), 128.4 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.5$ Hz, C_q1''), 127.4 (1C), 127.2 (C8), 127.1 (1C), 121.8 (C2/6), 115.7 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.8$ Hz, $\text{C}3''/5''$).

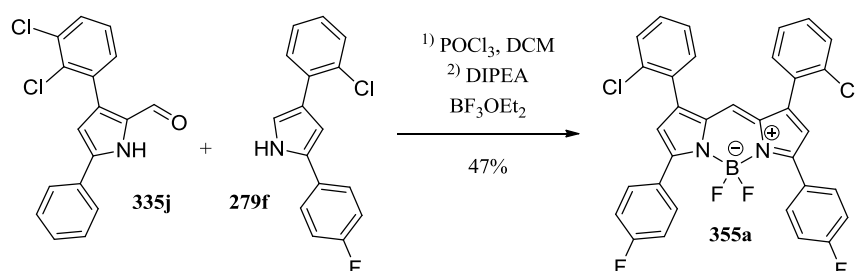
^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = –111.47 (tt, $J = 8.3$, 5.4 Hz, $\text{C}_{\text{ar}}\text{F}$), –133.32 (sbr, BF_2).

ESI-MS 599.2 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 697.6 (96) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 619.1 (61) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 617.3 (59) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{33}\text{H}_{19}^{11}\text{BCl}_3\text{F}_3\text{N}_2 + \text{Na}]^+$ 639.0557, gef. 639.0541.

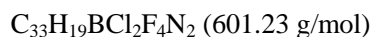
UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\text{max abs}}$ 562 nm, $\lambda_{\text{max emiss}}$ 595 nm.

1,7-Bis(2-chlorphenyl)-4,4-difluor-3,5-bis(4-fluorphenyl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (N355a)



Das symmetrische **355a** entsteht als Nebenprodukt der Reaktion von Pyrrolcarbaldehyd **335j** (18 mg, 57 μmol) und Pyrrol **279f** (16.2 mg, 59 μmol).

Ausbeute: 8 mg (13 μmol , 47%), grüner Feststoff.



$R_f = 0.49$ (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2924, 2854, 1605, 1586, 1504, 1466, 1434, , 1200, 1133, 1031, 831, 761.

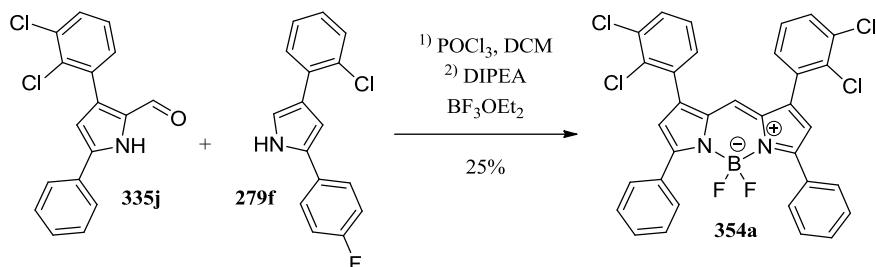
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.98–7.91 (m, 4H, $H\text{-}2''/6''/2'''/6'''$), 7.54–7.48 (m, 2H, Cl-Ph), 7.36–7.30 (m, 6H, Cl-Ph), 7.18–7.12 (m, 4H, $H\text{-}3''/5''/3'''/5'''$), 7.02 (s, 1H, $H\text{-}8$), 6.79 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H, $H\text{-}2/6$).

^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = –111.53 (tt, $J = 8.4$, 5.2 Hz), –133.37 (dd, $J = 61.2$, 31.1 Hz).

ESI-MS 581.5 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 601.3 (85) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 583.2 (70) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 603.1 (54) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{33}H_{19}^{11}BCl_2F_4N_2 + Na]^+$ 623.0852, gef. 623.0854.

1,7-Bis(2,3-dichlorphenyl)-4,4-difluor-5,3-diphenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (354a)



Das symmetrische **354a** entsteht als Nebenprodukt der Reaktion von Pyrrolcarbaldehyd **335j** (18 mg, 57 μ mol) und Pyrrol **279f** (16.2 mg, 59 μ mol).

Ausbeute: 4.5 mg (7.1 μ mol, 25%), grüner Feststoff.

$C_{33}H_{19}BCl_4F_2N_2$ (634.14 g/mol)

R_f = 0.35 (Petrolether/Toluol, 1:1).

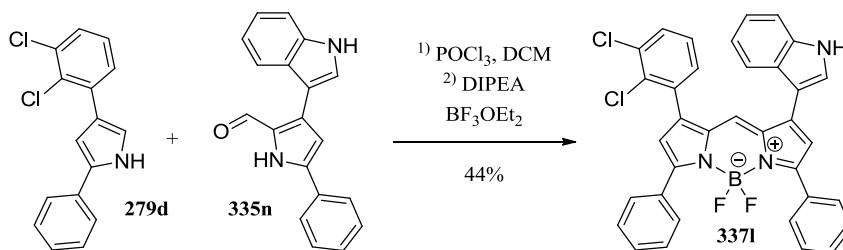
IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2925, 1608, 1577, 1518, 1493, 1454, 1201, 1130, 1010, 768, 734, 697.

1H NMR, COSY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.95–7.93 (m, 4H, $H-2''/6''/2'''/6'''$), 7.51 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 2H, $H-4'/4''''$), 7.48–7.43 (m, 6H, $H-3''/4''/5''/3'''/4'''/5'''$), 7.27 (pseudo-t, J = 7.7 Hz, 2H, $H-5'/5''''$), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H, $H-6'/6''''$), 6.90 (s, 1H, $H-8$), 6.81 (s, 2H, $H-2/6$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.2 ($C_q3/5$), 141.8 ($C_q1/7$), 135.2 ($C_q7a/8a$), 134.5 ($2 \times C_q$), 134.0 ($2 \times C_q$), 132.1 ($2 \times C_q$), 132.1 ($2 \times C_q$), 130.9 ($C4'/4''''$), 130.3 ($C6'/6''''$), 130.1 ($C4''/4'''$), 129.7 (t, $J_{C,F}$ = 3.8 Hz, $C2''/6''/2'''/6'''$), 128.5 ($C3''/5''/3'''/5'''$), 127.4 ($C5'/5''''$), 126.8 (C8), 121.9 (C2/6).

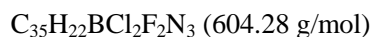
^{19}F NMR (376.3 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = -133.34 (s_{br} , BF_2).

1-(2,3-Dichlorphenyl)-4,4-difluor-7-(indol-3-yl)-3,5-bis(phenyl)- 4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337I)



Pyrrolcarbaldehyd **335n** (12 mg, 42 μmol) und Pyrrol **279d** (12 mg, 42 μmol) werden in abs. Dichlormethan (3 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (4 μL) zugetropft. Nach 19.5 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.06 mL, 0.3 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.05 mL, 0.4 mmol, 10 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1 \rightarrow 5:1) liefern das Produkt **337I**.

Ausbeute: 11 mg (18 μmol , 44%), violett/bräunlicher Feststoff.



$R_f = 0.35$ (Cyclohexan/EtOAc, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3425, 1606, 1593, 1578, 1479, 1455, 1204, 1140, 1025, 768, 743, 696.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8.48 (s_{br} , 1H, NH), 8.01–7.96 (m, 2H, $H-2''''/6''''$), 7.96–7.92 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.88 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H, $H-4''''$), 7.50–7.39 (m, 8H, $H-4, H-3''/4''/5''/3''/4''/5''$, $H-7''''$), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, $H-2''''$), 7.31–7.20 (m, 5H, $H-8, H-5''/6'', H-5''''/6''''$) 6.86 (s, 1H, $H-6$), 6.74 (s, 1H, $H-2$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 161.3 (C_{q5}), 155.1 (C_{q3}), 141.3 (C_{q7}), 139.5 (C_{q1}), 136.7 (C_{q7a}''''), 136.2 (C_{q7a}), 134.8 (C_{q1}'), 134.3 (C_{q3}'), 134.1 (C_{q8a}), 132.8, 132.5, 132.1 ($3 \times C_{q, C_{q2}', C_{q1}''$, C_{q1}''''), 130.5, 130.4 ($2 \times 1C, C_{4'}/6'$), 130.2 (C_{4}''''), 129.6 (t, $J = 3.7$ Hz, 2C, $o\text{-Ph}$), 129.5 (t, $J = 3.9$ Hz, 2C, $o\text{-Ph}$), 129.4 (C_{4}''), 128.5, 128.4 ($2 \times 2C, m\text{-Ph}$), 127.3, 126.1 ($2 \times 1C, C_8, C_5'$), 126.0 (C_{q3a}''''), 124.6 (C_{2}''''), 123.6 (C_{6}''''), 121.4 (C_{5}''''), 120.5 (C_2), 120.0 (C_{4}''''), 118.6 (C_6), 111.9 (C_{7}''''), 110.2 (C_{q3}'''').

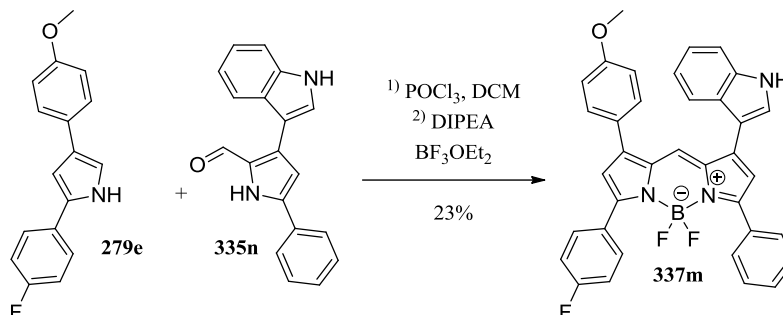
^{19}F NMR (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -132.57 (dd, $J = 64.1, 32.3$ Hz).

ESI-MS 584.4 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 586.1 (68) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 585.2 (52) $[\text{M} - \text{F}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{35}\text{H}_{22}^{11}\text{BCl}_2\text{F}_2\text{N}_3 + \text{Na}]^+$ 626.1150, gef. 626.1140.

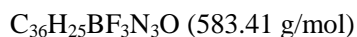
UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\text{max abs}}$ 576 nm, $\lambda_{\text{max emiss}}$ 622 nm.

4,4-Difluor-5-(4-fluorphenyl)-1-(indol-3-yl)-7-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-4-bora-3a,4a-diazas-indacen (337m)



Pyrrolcarbaldehyd **335n** (24 mg, 84 μmol) und Pyrrol **279e** (22 mg, 82 μmol) werden in abs. Dichlormethan (6 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (8 μL) zugetropft. Nach 17.5 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.11 mL, 0.63 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.09 mL, 0.7 mmol, 9 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 2 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 5:1) liefern das Produkt **337m**.

Ausbeute: 11 mg (19 μmol , 23%), violett/bräunlicher Feststoff.



$R_f = 0.13$ (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3420, 2923, 1586, 1487, 1475, 1203, 1145, 1129, 1096, 819, 770, 747.

^1H NMR, COSY (600 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 11.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, NH), 8.00 (dt, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 4H, $H\text{-}2''/6''$), 7.97–7.94 (m, 2H, $H\text{-}2'''/6'''$), 7.72–7.66 (m, 2H, $H\text{-}2''''/6''''$), 7.65 (s, 1H, $H\text{-}8$), 7.54–7.48 (m, 4H, $H\text{-}7'$, $H\text{-}3''/4''/5''$), 7.37–7.32 (m, 2H, $H\text{-}3'''/5'''$), 7.26–7.23 (m, 1H, $H\text{-}6'$), 7.23–7.19 (m, 1H, $H\text{-}5'$), 7.09–7.05 (m, 3H, $H\text{-}2$, $H\text{-}3''''/5''''$), 6.94 (s, 1H, $H\text{-}6$), 3.81 (s, 3H, OCH_3).

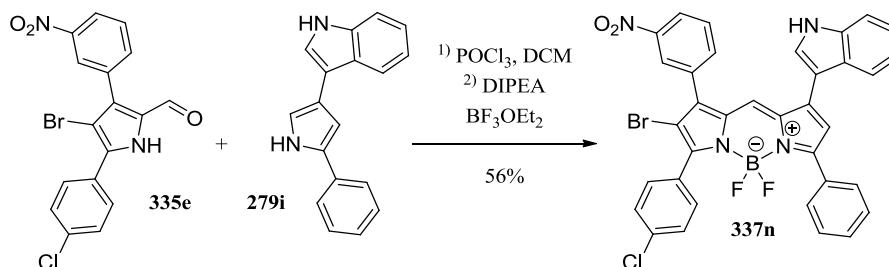
^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 162.7 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 247.7$ Hz, C_q4''), 159.9 (C_q4''''), 158.8 (C_q3), 153.4 (C_q5), 143.4 (C_q7), 141.2 (C_q1), 136.9 (C_q7a'), 134.9 (C_q8a), 132.7 (C_q7a), 132.2 (C_q1''), 131.4 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.2$ Hz, $^5J_{\text{C,F}} = 4.1$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 130.2 ($\text{C}2''''/6''''$), 129.9 ($\text{C}4''$), 129.3 (t, $^5J_{\text{C,F}} = 3.4$ Hz, $\text{C}2''/6''$), 129.0 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, C_q1''''), 128.3 ($\text{C}3''/5''$), 127.2 ($\text{C}2'$), 126.9 ($\text{C}8$), 125.5, 125.4 ($2 \times \text{C}_q$, C_q3a' , C_q1''''), 122.6 ($\text{C}6'$), 120.6 ($\text{C}5'$), 119.7 ($\text{C}4'$), 117.7 ($\text{C}6$), 117.1 ($\text{C}2$), 115.3 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 21.6$ Hz, $\text{C}3''/5''$), 114.7 ($\text{C}3''''/5''''$), 112.3 ($\text{C}7'$), 108.3 (C_q3'), 55.3 (OCH_3).

^{19}F NMR (376.3 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = -112.68 (tt, $J = 8.6, 5.2$ Hz), -132.54 (dd, $J = 65.3, 32.6$ Hz).

ESI-HRMS ber. für $[\text{C}_{36}\text{H}_{25}^{11}\text{BF}_3\text{N}_3\text{O} + \text{Na}]^+$ 606.1940, gef. 606.1942.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\max \text{ abs}}$ 578 nm, $\lambda_{\max \text{ emiss}}$ 633.5 nm.

3-(4-Chlorphenyl)-2-brom-4,4-difluor-7-(indol-3-yl)-1-(3-nitrophenyl)-5-phenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337n)



Pyrrolcarbaldehyd **335e** (20 mg, 49 μmol) und Pyrrol **279i** (13 mg, 50 μmol) werden in abs. Dichlormethan (4 mL) gelöst und Phosphorylchlorid (5 μL) zugetropft. Nach 16.5 h ist die Kondensation beendet und DIPEA (0.07 mL, 0.4 mmol, 8 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.06 mL, 0.5 mmol, 10 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach weiteren 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und wiederholte Säulenchromatographie (Petrolether/Toluol, 2:1 \rightarrow 1:2) liefern das Produkt **337n**.

Ausbeute: 19 mg (27 μmol , 56%), violett-schwarzer Feststoff.



R_f = 0.21 (Petrolether/Toluol, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2957, 2924, 2854, 1604, 1557, 1536, 1591, 1454, 1387, 1209, 1171, 1128, 745, 697.

^1H NMR, COSY (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 12.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H, NH), 8.52 (*pseudo-t*, J = 2.0 Hz, 1H, $H\text{-}2''''$), 8.33 (ddd, J = 8.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H, $H\text{-}4''''$), 8.16 (ddd, J = 7.7, 1.5, 1.0 Hz, 1H, $H\text{-}6''''$), 8.05 (d, J = 2.9 Hz, 1H, $H\text{-}2'$), 8.04–7.98 (m, 3H, $H\text{-}4'$, $H\text{-}2''/6''$), 7.83 (*pseudo-t*, J = 8.0 Hz, 1H, $H\text{-}5''''$), 7.64–7.56 (m, 4H, $H\text{-}2'''/3'''/5'''/6'''$), 7.55–7.47 (m, 5H, $H\text{-}8$, $H\text{-}7$, $H\text{-}3''/4''/5''$), 7.27–7.17 (m, 3H, $H\text{-}2$, $H\text{-}5'/6'$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = 163.8 ($\text{C}_{\text{q}5}$), 148.0 ($\text{C}_{\text{q}3'}$), 146.9 ($\text{C}_{\text{q}3}$), 144.9 ($\text{C}_{\text{q}7}$), 137.2 ($\text{C}_{\text{q}8\text{a}}$), 137.0 ($\text{C}_{\text{q}7\text{a}}''''$), 136.6 ($\text{C}6'$), 135.1 ($\text{C}_{\text{q}1}$), 134.2 (C_{q}), 133.1 ($\text{C}_{\text{q}1'}$), 132.2 ($\text{C}3''/5''$), 131.2 ($\text{C}_{\text{q}1}''''$), 130.9 ($\text{C}4''''$), 130.5 ($\text{C}_{\text{q}8\text{a}}$), 130.4 ($\text{C}5'$), 129.7 (C_{q}), 129.5 ($\text{C}2''/6''$), 128.7 ($\text{C}2''''$), 128.5 ($\text{C}3''/5''$), 128.1 ($\text{C}2''/6''$), 126.5 ($\text{C}8$), 125.2 ($\text{C}_{\text{q}3\text{a}}''''$), 124.4 ($\text{C}2'$), 123.2 ($\text{C}4'$), 122.9 ($\text{C}6''''$), 121.0 ($\text{C}5''''$), 119.8 ($\text{C}4''''$), 117.9 ($\text{C}6$), 112.4 ($\text{C}7''''$), 108.1 ($\text{C}_{\text{q}3}''''$), 105.1 ($\text{C}_{\text{q}2}$).

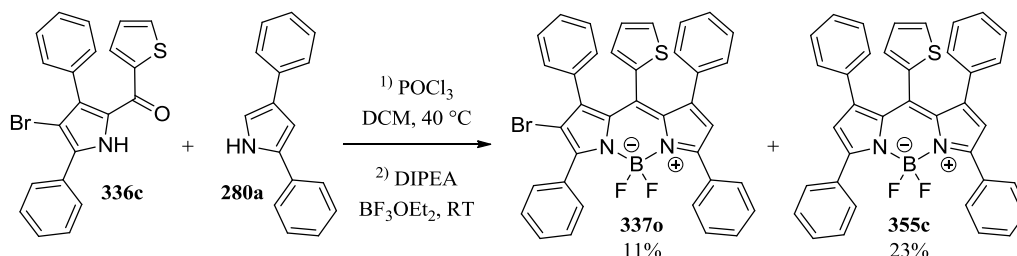
^{19}F NMR (376.3 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) = -130.57 (dd, J = 64.2, 31.9 Hz).

ESI-MS 675.0 (100) $[\text{M} - \text{F}]^+$, 673.9 (62) $[\text{M} - \text{F}]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{35}H_{21}^{11}B^{79}BrClF_2N_4O_2 + Na]^+$ 715.0495, gef. 715.0502.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\max \text{ abs}}$ 568 nm, $\lambda_{\max \text{ emiss}}$ 603 nm.

2-Brom-4,4-difluor-1,3,5,7-tetraphenyl-8-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (337o) und 4,4-Difluor-1,3,5,7-tetraphenyl-8-(thien-2-yl)-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (355c)



Angelehnt an eine Vorschrift von LIRAS *et al.*⁵⁴⁶ wird Acylpyrrol **336c** (83 mg, 0.20 mmol) in abs. Dichlormethan (1 mL) gelöst und bei Raumtemperatur Phosphorylchlorid (20 μ L) zugetropft. Es wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, dann Pyrrol **279a** (44 mg, 0.20 mmol) gelöst in abs. Dichlormethan (0.7 mL) zugetropft und auf 40 °C erhitzt. Nach 24 h ist die Kondensation beendet, es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und DIPEA (0.20 mL, 1.1 mmol, 5.7 equiv.) und BF_3OEt_2 (0.15 mL, 0.12 mmol, 6.1 equiv.) werden nacheinander zugefügt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Aufarbeitung entsprechend der allgemeinen Arbeitsvorschrift und mehrfache Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 10:1 und 40:1 \rightarrow 20:1) liefern ein untrennbares Gemisch aus **337o** und **355c** (konstantes Verhältnis von 0.55:1.0).

Ausbeute: 41 mg (**337o** : **355c** = 0.55:1.0), grüner Feststoff.

22 μ mol **337o**, 11%, $C_{37}H_{24}BBBrF_2N_2S$ (657.38 g/mol)

46 μ mol **355c**, 23%, $C_{37}H_{25}BF_2N_2S$ (578.48 g/mol)

R_f = 0.40 (Cyclohexan/EtOAc, 5:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 3060, 3029, 1537, 1514, 1494, 1471, 1452, 1226, 1163, 1139, 1072, 757, 695.

337o:

1H NMR, COSY (600 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.87–7.84 (m, 2H, $H-2''''/6''''$), 7.71–7.68 (m, 2H, $H-2''/6''$), 7.50–7.39 (m, 6H, $H-3''/4''/5''/3'''/4'''/5'''$), 7.05–6.89 (m, 10H, Ph'/Ph'''), 6.69 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H, Thienyl), 6.58–6.55 (m, 1H, $H-6$), 6.51 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H, Thienyl), 6.06 (dd, J = 5.0, 3.5 Hz, 1H, $H-4''''''$).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 159.3 (C_q5), 153.4 (C_q3), 149.9 (C_q7), 144.0 (C_q1), 138.8 (C_q), 135.7 (C_q), 134.4 (C_q), 134.1 (C_q), 133.8 (1C, Thienyl), 132.0 (C_q), 131.5 (C_q), 131.5 (C_q), 131.0 (C_q), 130.5 ($C2''/6''$), 130.2 (1C), 129.6 ($C2''''/6''''$), 129.5 ($C3''/5''+1C$),

129.4 (1C, Thienyl), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 127.8 (2C), 127.5 (2C), 127.4 (2C), 126.9 (1C), 126.8 (1C), 126.3 (C4'''''), 124.8 (C6), 112.0 (C2).

¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -133.13 (dd, *J* = 61.7, 30.9 Hz).

ESI-MS 639.1 (100) [M - F]⁺, 637.7 (80) [M - F]⁺, 657.3 (23) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₃₇H₂₄¹¹B⁷⁹BrF₂N₂S + Na]⁺ 679.0802, gef. 679.0816.

355c:

¹H NMR, COSY (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.90–7.87 (m, 4H, *H*-2''/6''/2'''/6'''), 7.50–7.39 (m, 6H, *H*-3''/4''/5''/3'''/4'''/5'''), 7.05–6.89 (m, 10H, Ph'/Ph'''), 6.72 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, Thienyl), 6.58–6.55 (m, 3H, *H*-2/6, Thienyl), 6.10 (dd, *J* = 5.0, 3.6 Hz, 1H, *H*-4''''').

¹³C NMR, HSQC, HMBC (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 157.4 (C_q3/5), 148.2 (C_q1/7), 138.5 (C_q), 136.2 (C_q7a/8a), 133.9 (1C, Thienyl), 133.1 (2×C_q), 132.6 (2×C_q), 132.3 (C_q), 129.7 (C4''/4'''), 129.6 (t, ⁵*J*_{C,F} = 3.8 Hz, C2''/6''/2'''/6'''), 129.5 (1C, Thienyl), 128.3 (2×2C), 128.2 (2×2C), 127.5 (2×2C), 126.5 (C4'/4'''), 126.2 (C4'''''), 123.9 (C2/6),

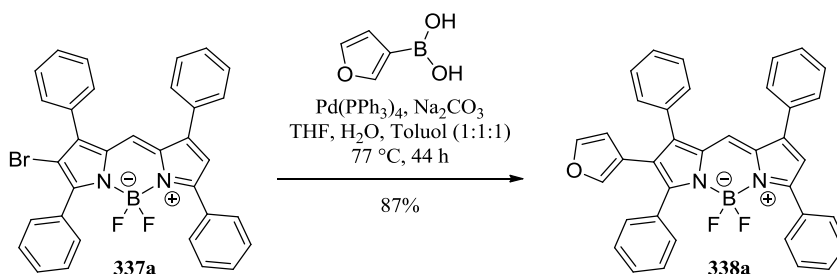
¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -132.52 (dd, *J* = 63.6, 31.7 Hz).

ESI-MS 559.4 (100) [M - F]⁺, 579.3 (53) [M + H]⁺, 601.2 (22) [M + Na]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₃₇H₂₅¹¹BF₂N₂S + Na]⁺ 601.1697, gef. 601.1705.

5.4.7 Funktionalisierung von halogenierten BODIPY-Farbstoffen

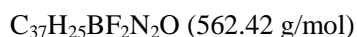
4,4-Difluor-2-(furan-3-yl)-1,3,5,7-tetraphenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (338a)



In einem Schlenkrohr werden **337a** (23.5 mg, 40.9 μmol), Furan-3-yl-boronsäure (**365**, 8.4 mg, 75 μmol , 1.8 equiv.) und Natriumcarbonat (13.1 mg, 124 μmol , 3.0 equiv.) unter Argon vorgelegt und mit THF, Toluol und Wasser (je 1.2 mL) versetzt. Es wird für zehn Minuten im Ultraschallbad (Argonstrom) entgast. $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (3.5 mg, 3.0 μmol , 7.4 mol%) wird zugefügt und auf 77 °C erhitzt. Nach 46 h zeigen DC und HPLC-MS vollständigen Umsatz an. Die Reaktion wird mit Ethylacetat verdünnt, Wasser zugefügt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Die Reinigung erfolgt mittels wiederholter Säulenchromatographie (Petrolether/Toluol, 3:1 \rightarrow 2:1 und Cyclohexan/EtOAc, 30:1).

Sowohl bei der säulenchromatographischen Reinigung, als auch beim Entfernen von Lösemittelresten (Coevaporation mit Chloroform) trat Zersetzung auf.

Ausbeute: 20 mg (36 μmol , 87%), violett-schwarzer Feststoff.



$R_f = 0.38$ (Petrolether/Toluol, 2:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2925, 16008, 1582, 1477, 1193, 1149, 1126, 1071, 1059, 1029, 760, 695, 682.

$^1\text{H NMR}$, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.94–7.89 (m, 2H, $H\text{-}2^{5''''}/6^{6''''}$), 7.60–7.56 (m, 2H, $H\text{-}2^{6''}/6^{6''}$), 7.52–7.36 (m, 16H, Ph c , $H\text{-}3^{6''}/4^{6''}/5^{6''}$, $H\text{-}3^{6''''}/4^{6''''}/5^{6''''}$, Ph $^{6''''}$), 7.34 (s, 1H, $H\text{-}8$), 7.16 (*pseudo-t*, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H\text{-}5^{6''}$), 6.78 (dd, $J = 1.5, 0.9$ Hz, 1H, $H\text{-}2^{6''}$), 6.75 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, $H\text{-}6$), 5.75 (dd, $J = 1.9, 0.9$ Hz, 1H, $H\text{-}4^{6''}$).

$^{13}\text{C NMR}$, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 158.5 (C_{q5}), 156.1 (C_{q3}), 146.1 (C_{q7}), 142.1 ($C5^{6''}$), 141.3 (C_{q1}), 140.9 ($C2^{6''}$), 134.9 (C_{q7a}), 134.3 (C_q), 133.4 (C_q), 132.8 (C_q), 132.4 (C_q), 132.0 (C_q), 130.3 ($C2^{6''}/6^{6''}$), 130.2 (2C), 129.9 ($C4^{6''''}$), 129.6 (t, $^5J_{\text{C,F}} = 3.7$ Hz, $C2^{6''''}/6^{6''''}$), 129.4 (1C), 129.2 (2C), 128.9 (3C+ C_q), 128.7 (2C), 128.6 (1C), 128.4 (2C), 128.0 (2C), 127.6 (C8), 119.3 (C6), 117.2 ($C_{q3}^{6''}$), 111.2 ($C4^{6''}$).

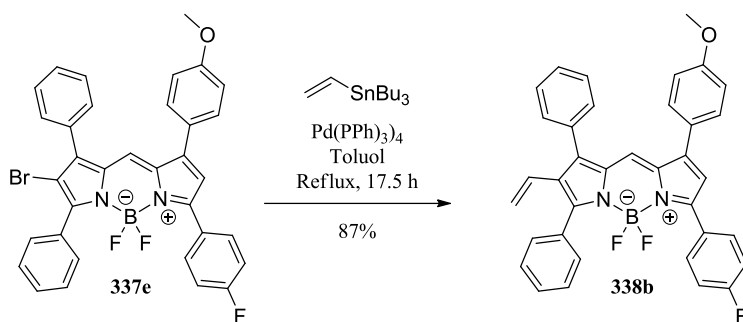
$^{19}\text{F NMR}$ (376.3 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -133.82 (dd, $J = 63.0, 31.4$ Hz).

ESI-MS 543.5 (100) $[M - F]^+$, 563.3 (24) $[M + H]^+$.

ESI-HRMS ber. für $[C_{37}H_{25}^{11}BF_2N_2O + H]^+$ 563.2106, gef. 563.2104.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) $\lambda_{\max \text{ abs}}$ 556 nm, $\lambda_{\max \text{ emiss}}$ 580 nm.

4,4-Difluor-5-(4-fluorphenyl)-7-(4-methoxyphenyl)-1,3-diphenyl-2-vinyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen (338b)



In einem Schlenkrohr werden **337e** (12.5 mg, 20.1 μmol) und Vinyltributylstannan (**366**, 18 mg, 57 μmol , 2.8 equiv.) unter Argon vorgelegt und mit abs. Toluol (4 mL) versetzt. Es wird für zehn Minuten im Ultraschallbad (Argonstrom) entgast. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.4 mg, 2.1 μmol , 10 mol%) wird zugefügt und die Reaktion auf Rückfluss (115°C Ölbadtemperatur) erhitzt. Nach 17.5 h zeigt die DC vollständigen Umsatz an. Die Reaktion wird über Kieselgel filtriert (Eluens: Ethylacetat), eingeengt und mittels Säulenchromatographie (Cyclohexan/EtOAc, 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 10 mg (18 μmol , 87%), violett-schwarzer Feststoff.

$\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}$ (570.41 g/mol)

$R_f = 0.32$ (Petrolether/Toluol, 1:1).

IR (ATR) ν (cm^{-1}) = 2934, 1606, 1585, 1516, 1487, 1442, 1253, 1240, 1200, 1174, 1160, 1131, 1107.

^1H NMR, COSY (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.90–7.84 (m, 2H, $H-2^{''''}/6^{''''}$), 7.63–7.59 (m, 2H, $H-2^{''}/6^{''}$), 7.49–7.37 (m, 10H, $H-2^{'}/3^{'}/4^{'}/5^{'}/6^{'}$, $H-3^{''}/4^{''}/5^{''}$, $H-2^{''''}/6^{''''}$), 7.24 (s, 1H, $H-8$), 7.11–7.04 (m, 2H, $H-3^{''''}/5^{''''}$), 6.99–6.94 (m, 2H, $H-3^{''''}/5^{''''}$), 6.61 (s_{br}, 1H, $H-6$), 6.35 (dd, $J = 17.9$, 11.7 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.94 (dd, $J = 11.7$, 1.5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2A}$), 4.82 (dd, $J = 17.9$, 1.5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2B}$), 3.85 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C NMR, HSQC, HMBC (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 163.8 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 250.7$ Hz, $\text{C}_4^{''''}$), 160.5 ($\text{C}_4^{''''}$), 157.5 (C_q5), 156.2 (C_q3), 146.3 (C_q7), 141.1 (C_q1), 135.0 (C_q7a), 134.1 (C_q8a), 132.8 (C_q), 132.0 (C_q), 131.6 (dt, $^3J_{\text{C,F}} = 8.0$, $^5J_{\text{C,F}} = 3.9$ Hz, $\text{C}2^{''''}/6^{''''}$), 130.2 (2C), 130.1 (4C), 129.3 ($\text{C}4^{''}$), 128.8 (2C), 128.6 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.3$ Hz, $\text{C}_q1^{''''}$), 128.5 ($\text{C}4^{''}$), 128.1 (2C), 127.5 ($\text{C}8+\text{C}_q2$),

127.3 (CH=CH₂), 125.8 (C_q1^{''''}), 118.5 (C6), 117.4 (CH=CH₂), 115.6 (d, ²J_{C,F} = 21.7 Hz, C3^{''''}/5^{''''}), 114.8 (C3^{''''}/5^{''''}), 55.6 (OCH₃).

¹⁹F NMR (376.3 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -111.86 (tt, J = 8.8, 5.4 Hz), -133.75 (dd, J = 63.6, 31.7 Hz).

ESI-MS 551.4 (100) [M - F]⁺, 571.3 (35) [M + H]⁺.

ESI-HRMS ber. für [C₃₆H₂₆¹¹BF₃N₂O + H]⁺ 571.2169, gef. 571.2172.

UV-Vis- und Fluoreszenzspektroskopie (MeCN) λ_{max abs} 572 nm, λ_{max emiss} 608.5 nm.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Gomtsyan, A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2012**, 48, 7-10.
- (2) PharmaCompass. Top drugs by sales revenue in 2015: Who sold the biggest blockbuster drugs? <http://www.pharmacompass.com/radio-compass-blog/top-drugs-by-sales-revenue-in-2015-who-sold-the-biggest-blockbuster-drugs> (10.03.2016) vom 15.12.2016
- (3) In *Grundlagen, Verbindungsklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur, Naturstoffe, Synthesepaltung, Nachhaltigkeit*; 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed.; Breitmaier, E., Jung, G., Eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 2012.
- (4) Meißner, C. F. W. *Schweiggers Journal für Chemie und Physik* **1819**, 25, 379-381.
- (5) Pelletier, S. W. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, John Wiley & Sons, New York, USA **1983**.
- (6) Sertürner, F. W. *Trommsdorff's Journal der Pharmazie für Ärzte, Apotheker und Chemisten* **1805**, 8, 29-30.
- (7) Sertürner, F. W. *Trommsdorff's Journal der Pharmazie für Ärzte, Apotheker und Chemisten* **1806**, 14, 47-93.
- (8) Sertürner, F. W. *Trommsdorff's Journal der Pharmazie für Ärzte, Apotheker und Chemisten* **1811**, 10, 99.
- (9) Sertürner, F. W. *Ann. Phys.* **1817**, 55, 56-89.
- (10) Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, 17, 825-833.
- (11) Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 5-23.
- (12) Ladenburg, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, 19, 2578-2583.
- (13) Cordell, G. A.; Quinn-Beattie, M. L.; Farnsworth, N. R. *Phytother. Res.* **2001**, 15, 183-205.
- (14) Svendsen, A. B. In *Biogene Arzneistoffe: Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmazeutischen Biologie, Phytochemie und Phytotherapie*; Czygan, F.-C., Ed.; Vieweg+Teubner Verlag: Wiesbaden, 1984, p 27-44.
- (15) Mothes, K. In *Biogene Arzneistoffe: Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmazeutischen Biologie, Phytochemie und Phytotherapie*; Czygan, F.-C., Ed.; Vieweg+Teubner Verlag: Wiesbaden, 1984, p 5-25.
- (16) Roberts, M. F.; Michael, W. *Alkaloids: biochemistry, ecology, and medicinal applications*; Plenum Press: New York, 1998.
- (17) Brady, L. R. *Lloydia* **1962**, 25, 1-36.
- (18) Gröger, D.; Floss, H. G. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Geoffrey, A. C., Ed.; Academic Press: 1998; Vol. Volume 50, p 171-218.
- (19) Wallwey, C.; Li, S.-M. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 496.
- (20) Leistner, E.; Steiner, U. In *Physiology and Genetics: Selected Basic and Applied Aspects*; Anke, T., Weber, D., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2009, p 197-208.
- (21) Schardl, C. L.; Panaccione, D. G.; Tudzynski, P. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology*; Geoffrey, A. C., Ed.; Academic Press: 2006; Vol. Volume 63, p 45-86.
- (22) Kucht, S.; Groß, J.; Hussein, Y.; Grothe, T.; Keller, U.; Basar, S.; König, W. A.; Steiner, U.; Leistner, E. *Planta* **2004**, 219, 619-625.
- (23) Steiner, U.; Ahimsa-Müller, M. A.; Markert, A.; Kucht, S.; Groß, J.; Kauf, N.; Kuzma, M.; Zych, M.; Lamshöft, M.; Furmanowa, M.; Knoop, V.; Drewke, C.; Leistner, E. *Planta* **2006**, 224, 533-544.
- (24) Steiner, U.; Hellwig, S.; Leistner, E. *Plant Signal Behav.* **2008**, 3, 704-706.
- (25) Steiner, U.; Leistner, E. *Fungal Ecology* **2012**, 5, 316-321.
- (26) Ahimsa-Müller, M. A.; Markert, A.; Hellwig, S.; Knoop, V.; Steiner, U.; Drewke, C.; Leistner, E. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1955-1960.
- (27) Panaccione, D. G.; Beaulieu, W. T.; Cook, D. *Funct. Ecol.* **2014**, 28, 299-314.
- (28) Bacon, C.; Lyons, P. In *Mycology Series*; J. Dighton, J. F. W., P. Oudemans, Ed.; The Fungal Community, its Organization and Role in the Ecosystem, CRC Taylor & Francis Boca Raton 2005; Vol. 23, p 519-533.
- (29) J.F. Bischoff, J. F. W. J. In *Mycology Series*; J. Dighton, J. F. W., P. Oudemans, Ed.; The Fungal Community, its Organization and Role in the Ecosystem, CRC Taylor & Francis Boca Raton 2005; Vol. 23, p 505-518.

- (30) Malinowski, D.; Leuchtmann, A.; Schmidt, D.; Nösberger, J. *Agron. J.* **1997**, *89*, 833-839.
- (31) Malinowski, D. P.; Belesky, D. P. *Crop Sci.* **2000**, *40*, 923-940.
- (32) Brem, D.; Leuchtmann, A. *Oikos* **2002**, *96*, 281-290.
- (33) Kimmons, C. A.; Gwinn, K. D.; Bernard, E. C. *Plant Dis.* **1990**, *74*, 757-761.
- (34) Yue, Q.; Miller, C. J.; White, J. F.; Richardson, M. D. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 4687-4692.
- (35) Elbersen, H. W.; West, C. P. *Grass Forage Sci* **1996**, *51*, 333-342.
- (36) Clay, K. *Ecology* **1990**, *71*, 558-570.
- (37) Medeiros, R. M. T.; Barbosa, R. C.; Riet-Correa, F.; Lima, E. F.; Tabosa, I. M.; de Barros, S. S.; Gardner, D. R.; Molyneux, R. J. *Toxicon* **2003**, *41*, 933-935.
- (38) Flieger, M., M. Wurst, R. Shelby *Folia Microbiol.* **1997**, *42*, 3-30.
- (39) Floss, H. G. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 873-912.
- (40) Schiff, P. L., Jr. *Am. J. Pharm. Educ.* **2006**, *70*, 98-107.
- (41) Sinz, A. *Pharm. Unserer Zeit* **2008**, *37*, 306-309.
- (42) Lee, M. R. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* **2009**, *39*, 179-184.
- (43) De Costa, C. *The Lancet*, *359*, 1768-1770.
- (44) E. Mutschler, G. G., H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Kotring *Mutschler Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Aufl.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2008.
- (45) Lonitzer, A. L. *Kräuterbuch*; Christian Egenolff: Frankfurt am Main 1582.
- (46) Schleger, T. A. *Hofbuchdruck Henrich Schmiedt 1770*.
- (47) Hofmann, A. *Pharmacology* **1978**, *16*(suppl 1), 1-11.
- (48) Stoll, A., *Highly-active Preparation of Ergot and Process of making same*, US1394233 A, **1921**
- (49) Stoll, A. *Naturwissenschaften* **1923**, *11*, 720-725.
- (50) Hofmann, A. *LSD-mein Sorgenkind: die Entdeckung einer "Wunderdroge"*; Klett-Cotta, 2010.
- (51) Hofmann, A.; Tschertter, H. *Experientia* **1960**, *16*, 414-414.
- (52) Hofmann, A.; Cerletti, A. *Dtsch med Wochenschr* **1961**, *86*, 885-888.
- (53) Hofmann, A. *Planta Med* **1961**, *9*, 354-367.
- (54) Stadler, P. A.; Giger, R. *Natural products and drug development. Munksgaard, Copenhagen* **1984**, 463-485.
- (55) Berde, B.; Stürmer, E. In *Ergot Alkaloids and Related Compounds*; Berde, B., Schild, H. O., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1978, p 1-28.
- (56) Mulac, D.; Humpf, H.-U. *Toxicology* **2011**, *282*, 112-121.
- (57) Mulac, D.; Lepski, S.; Ebert, F.; Schwerdtle, T.; Humpf, H.-U. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 462-471.
- (58) Mrusek, M.; Seo, E.-J.; Greten, H. J.; Simon, M.; Efferth, T. *Invest. New Drugs* **2015**, *33*, 32-44.
- (59) Lieberman, A. N.; Gopinathan, G.; Estey, E.; Kupersmith, M.; Goodgold, A.; Goldstein, M. *Neurology* **1979**, *29*, 267-267.
- (60) Pertz, H.; Milhahn, H.; Eich, E. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* **1995**, *351*, R143.
- (61) Pertz, H. *Planta Med* **1996**, *62*, 387-392.
- (62) Eich, E.; Pertz, H. In *Ergot: the genus Claviceps*; V. Kren, L. C., Ed.; Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1999, p 411-440.
- (63) Tupper, D. E.; Pullar, I. A.; Clemens, J. A.; Fairhurst, J.; Risius, F. C.; Timms, G. H.; Wedley, S. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 912-918.
- (64) Eich, E., D. Eichberg *Planta Med.* **1982**, *45*, 146-147.
- (65) Schwarz, G., E. Eich *Planta Med.* **1983**, *47*, 212-214.
- (66) Eich, E., D. Eichberg, G. Schwarz, F. Clas, M. Loos *Arzneim. Forsch.* **1985**, *35*, 1760-1762.
- (67) Eich, E., D. Eichberg, W. E. G. Müller *Biochemical Pharmacology* **1984**, *33*, 523-526.
- (68) Eich, E.; Becker, C.; Sieben, R. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 804-812.
- (69) Glatt, H., E. Eich, H. Pertz, C. Becker, F. Oesch *Cancer Research* **1987**, *47*, 1811-1814.
- (70) Eich, E.; Becker, C.; Mayer, K.; Maidhof, A.; Müller, W. E. G. *Planta Med.* **1986**, *52*, 290-294.
- (71) Faatz, W.; Pertz, H.; Maidhof, A.; Müller, W. E. G.; Eich, E. *Planta Med* **1989**, *55*, 653-654.

- (72) Hibasami, H.; Nakashima, K.; Pertz, H.; Kasper, R.; Eich, E. *Cancer Lett.* **1990**, *50*, 161-164.
- (73) Makarieva, T. N.; Dmitrenok, A. S.; Dmitrenok, P. S.; Grebnev, B. B.; Stonik, V. A. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 1559-1561.
- (74) Ge, H. M.; Yu, Z. G.; Zhang, J.; Wu, J. H.; Tan, R. X. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 753-755.
- (75) Li, Y.-X.; Himaya, S. W. A.; Dewapriya, P.; Zhang, C.; Kim, S.-K. *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 5063-5086.
- (76) Zhang, D.; Satake, M.; Fukuzawa, S.; Sugahara, K.; Niitsu, A.; Shirai, T.; Tachibana, K. *J Nat Med.* **2012**, *66*, 222-226.
- (77) Glatt, H.; Pertz, H.; Kasper, R.; Eich, E. *Anti-Cancer Drugs* **1992**, *3*, 609-614.
- (78) Eich, E.; Pertz, H. In *Ergot: the genus Claviceps*; V. Kren, L. C., Ed.; Harwood Academic Publishers: Amsterdam, 1999, p 441-449.
- (79) Starec, M.; Fiserová, A.; Rosina, J.; Malek, J.; Krsiak, M. *Physiol Res* **2001**, *50*, 513-519.
- (80) Bobkova, N. V.; Medvinskaya, N. I.; Nesterova, I. V.; Arinbasarov, M. U. *Neurosci Behav Physiol* **2003**, *33*, 301-306.
- (81) Hood, R. D.; Melvin, K. B.; Starling, P. B. *Bulletin of the Psychonomic Society* **1974**, *3*, 71-72.
- (82) Stoll, A.; Hofmann, A. *Hely. Chim. Acta* **1943**, *26*, 1570-1601.
- (83) Schöpf, C. *Angew Chem Int Ed Engl* **1957**, *69*, 1-5.
- (84) Uhle, F. C.; Jacobs, W. A. *J. Org. Chem.* **1945**, *10*, 76-86.
- (85) Kornfeld, E. C.; Fornefeld, E. J.; Kline, G. B.; Mann, M. J.; Morrison, D. E.; Jones, R. G.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3087-3114.
- (86) Hofmann, A.; Frey, A. J.; Ott, H. *Experientia* **1961**, *17*, 206-207.
- (87) Mukherjee, J.; Menge, M. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* **2000**, *68*, 1-20.
- (88) Gebler, J. C.; Poulter, C. D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *296*, 308-313.
- (89) Gebler, J. C.; Woodside, A. B.; Poulter, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7354-7360.
- (90) Unsöld, I. A.; Li, S.-M. *Microbiology* **2005**, *151*, 1499-1505.
- (91) Otsuka, H.; Quigley, F. R.; Gröger, D.; Anderson, J. A.; Floss, H. G. *Planta Med* **1980**, *40*, 109-119.
- (92) Rigbers, O.; Li, S.-M. *J. Biol. Chem.* **2008**, *283*, 26859-26868.
- (93) Kobayashi, M.; Floss, H. G. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4350-4352.
- (94) Kozikowski, A. P.; Chen, C.; Wu, J. P.; Shibuya, M.; Kim, C. G.; Floss, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2482-2488.
- (95) Lorenz, N.; Olšovská, J.; Šulc, M.; Tudzynski, P. *Appl Environ Microbiol* **2010**, *76*, 1822-1830.
- (96) Goetz, K. E.; Coyle, C. M.; Cheng, J. Z.; O'Connor, S. E.; Panaccione, D. G. *Curr. Genet.* **2011**, *57*, 201.
- (97) Floss, H. G.; Tchong-Lin, M.; Chang, C.-J.; Naidoo, B.; Blair, G. E.; Abou-Chaar, C. I.; Cassady, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1898-1909.
- (98) Jakubczyk, D.; Cheng, J. Z.; O'Connor, S. E. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1328-1338.
- (99) Hassam, S. B.; Floss, H. G. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 756-758.
- (100) Haarmann, T.; Ortel, I.; Tudzynski, P.; Keller, U. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 645-652.
- (101) Tudzynski, P.; Hölter, K.; Correia, T.; Arntz, C.; Grammel, N.; Keller, U. *Molecular and General Genetics MGG* **1999**, *261*, 133-141.
- (102) Panaccione, D. G. *FEMS Microbiol. Lett.* **2005**, *251*, 9-17.
- (103) Unsöld, I. A.; Li, S.-M. *ChemBioChem* **2006**, *7*, 158-164.
- (104) Taylor, E. H.; Ramstad, E. *J. Pharm. Sci.* **1961**, *50*, 681-683.
- (105) Coyle, C. M.; Cheng, J. Z.; O'Connor, S. E.; Panaccione, D. G. *Appl Environ Microbiol* **2010**, *76*, 3898-3903.
- (106) Cheng, J. Z.; Coyle, C. M.; Panaccione, D. G.; O'Connor, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12835-12837.
- (107) Robinson, S. L.; Panaccione, D. G. *Toxins* **2015**, *7*, 201-218.
- (108) Hofmann, A. *Die Mutterkorn-Alkaloide*; Ferdinand Enke Verlag: Stuttgart, 1964.
- (109) Lee, T. M.; Chao, J. M.; Marderosian, A. H. D. *Planta Med* **1979**, *35*, 247-252.
- (110) Powell, R. G.; Plattner, R. D.; Yates, S. G.; Clay, K.; Leuchtman, A. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1272-1279.
- (111) Stauffacher, D., P. Niklaus, H. Tscherter, H. P. Weber, A. Hofmann *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5879-5887.
- (112) Furuta, T.; Koike, M.; Abe, M. *Agric. Biol. Chem.* **1982**, *46*, 1921-1922.

- (113) Incze, M.; Dörnyei, G.; Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Egyed, O.; Szántay, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2924-2929.
- (114) Uhle, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 761-766.
- (115) Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.-I.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8173-8176.
- (116) Teranishi, K.; Hayashi, S.; Nakatsuka, S.-I.; Goto, T. *Synthesis* **1995**, 506-508.
- (117) Moldvai, I., E. Temesvári-Major, M. Incze, É. Szentirmay, E. Gács-Baitz, C. Szántay *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5993-6000.
- (118) Incze, M.; Dörnyei, G.; Kovács, P.; Egyed, O.; Hajós, G.; Szántay, C. *Heterocycles* **2013**, *87*, 1553-1559.
- (119) Petronijevic, F. R.; Wipf, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7704-7707.
- (120) Bilović, D.; Stojanac, Ž.; Hahn, V. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2071-2074.
- (121) Oliver Kappe, C.; Shaun Murphree, S.; Padwa, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14179-14233.
- (122) Wang, W.; Lu, J.-T.; Zhang, H.-L.; Shi, Z.-F.; Wen, J.; Cao, X.-P. *J. Org. Chem.* **2013**, *79*, 122-127.
- (123) Inuki, S.; Iwata, A.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2072-2083.
- (124) Bennasar, M. L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Roca, T.; García-Díaz, D.; Alonso, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8359-8368.
- (125) Draghici, C.; Brewer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3766-3767.
- (126) Bayir, A.; Draghici, C.; Brewer, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 296-302.
- (127) Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13140-13141.
- (128) Jabre, N. D.; Watanabe, T.; Brewer, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 197-199.
- (129) Zhang, Y. Total synthesis of ht-13-A and ht-13-B, total synthesis of aurantioclavine, progress towards the synthesis of cycloclavine. Dissertation, West Virginia University, **2016**.
- (130) McCabe, S. R.; Wipf, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2016**, early view.
- (131) Heiner, T.; Kozhushkov, S. I.; Noltemeyer, M.; Haumann, T.; Boese, R.; de Meijere, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12185-12196.
- (132) McCabe, S. R.; Wipf, P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5894-5913.
- (133) Koerber, K.; Song, D.; Rheinheimer, J.; Kaiser, F.; Dickhaut, J.; Narine, A.; Culbertson, D. L.; Thompson, S.; Rieder, J., *Cycloclavine and Derivatives Thereof for Controlling Invertebrate Pests*, US20150335021, **2015**
- (134) Schroeder, H.; Hoff, B., *Gene cluster for biosynthesis of cycloclavine*, US20140073008 A1, **2014**
- (135) Jakubczyk, D.; Caputi, L.; Hatsch, A.; Nielsen, C. A. F.; Diefenbacher, M.; Klein, J.; Molt, A.; Schröder, H.; Cheng, J. Z.; Naesby, M.; O'Connor, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 5117-5121.
- (136) M. A. McDonough, K. L. K., D. Butler, T. Searls, U. Oppermann, C. J. Schofield *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 41101-41110.
- (137) Havemann, J.; Vogel, D.; Loll, B.; Keller, U. *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 146-155.
- (138) Netz, N. Versuche zur Synthese eines pentacyclischen Indolalkaloids durch intramolekulare Carbeninsertion. Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, **2012**.
- (139) Monnier, F.; Vovard-Le Bray, C.; Castillo, D.; Aubert, V.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Toupet, L.; Ienco, A.; Mealli, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6037-6049.
- (140) Okide, G. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9517-9524.
- (141) Moldvai, I., E. Temesvári-Major, M. Balász, E. Gács-Baitz, O. Egyed, S. Szántay *J. Chem. Res. (M)* **1999**, 3018-3029.
- (142) Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Gács-Baitz, E.; Egyed, O.; Gömöry, Á.; Nyulászi, L.; Szántay, C. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2321-2334.
- (143) Lehnert, W. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4723-4724.
- (144) Ni, Y.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2609-2614.
- (145) Schweizer, E. E.; Creasy, W. S. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2244-2249.
- (146) Schweizer, E. E.; Wehman, A. T.; Nycz, D. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1583-1588.
- (147) Jafarpour, L.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5416-5419.
- (148) Kühn, H.; Stein, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1937**, *70*, 567-569.
- (149) Iwao, M.; Motoi, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5929-5932.
- (150) Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Freire, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5407-5415.
- (151) Chauder, B.; Larkin, A.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 815-817.
- (152) Casiraghi, G.; Rassa, G. *Synthesis* **1995**, *1995*, 607-626.

- (153) Capon, B.; Kwok, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5346-5356.
- (154) Frick, U.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, *1987*, 839-845.
- (155) Fiorenza, M.; Reginato, G.; Ricci, A.; Taddei, M.; Dembech, P. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 551-553.
- (156) Curti, C.; Ranieri, B.; Battistini, L.; Rassu, G.; Zambrano, V.; Pelosi, G.; Casiraghi, G.; Zanardi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2011-2022.
- (157) Danishefsky, S.; Kitahara, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807-7808.
- (158) Geissman, T. A.; Armen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3916-3919.
- (159) Melhado, L. L. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1920-1923.
- (160) Lown, J. W.; Weir, G. L. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 249-257.
- (161) Leete, E.; Marion, L. *Can. J. Chem.* **1953**, *31*, 775-784.
- (162) Thesing, J. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 692-699.
- (163) von Dobeneck, H.; Lehnerer, W.; Maresch, G. In *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 1956; Vol. 304, p 26.
- (164) Oliveira, D. d. J.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2143-2159.
- (165) Kessler, A.; Coleman, C. M.; Charoenying, P.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7836-7846.
- (166) Morales-Ríos, M. S.; Santos-Sánchez, N. F.; Suárez-Castillo, O. R.; Joseph-Nathan, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 305-311.
- (167) Boger, D. L.; Coleman, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4796-4807.
- (168) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7.
- (169) T. Crisp, G. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427-436.
- (170) Kawataka, F.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 654-660.
- (171) Karabelas, K.; Westerlund, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3896-3900.
- (172) Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130-4133.
- (173) Larock, R. C.; Song, H.; Baker, B. E.; Gong, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2919-2922.
- (174) Larock, R. C.; Gong, W. H.; Baker, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2603-2606.
- (175) Zhang, R.; Mamai, A.; Madalengoitia, J. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *64*, 547-555.
- (176) Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680-3681.
- (177) Saget, T.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 12842-12845.
- (178) Hoshiya, N.; Kobayashi, T.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6202-6205.
- (179) Ouwerkerk, N.; Steenweg, M.; de Ruijter, M.; Brouwer, J.; van Boom, J. H.; Lugtenburg, J.; Raap, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1480-1489.
- (180) Buchbauer, G.; Pernold, W.; Ittner, M.; Ahmadi, M. T.; Dobner, R.; Reidinger, R. *Mon. Chem.* **1985**, *116*, 1209-1220.
- (181) Technical Information Bulletin AL-180. http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Aldrich/Bulletin/al_techbull_al180.pdf vom 09.12.2016
- (182) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323-5324.
- (183) Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256-4264.
- (184) Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 2962-2965.
- (185) Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 15761-15771.
- (186) Blomstrom, D. C.; Herbig, K.; Simmons, H. E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 959-964.
- (187) Pienta, N. J.; Kropp, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 655-657.
- (188) Kropp, P. J.; Pienta, N. J.; Sawyer, J. A.; Polniaszek, R. P. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3229-3236.
- (189) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Gómez, C. *Angew Chem Int Ed Engl* **2002**, *114*, 1997-1999.
- (190) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2210-2214.
- (191) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Méjica, C.; Blanco, E. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2981-2984.
- (192) Concellón, José M.; Rodríguez-Solla, H.; Bardales, E.; Huerta, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 1775-1778.
- (193) Matsubara, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 757-760.
- (194) Prasad, A. S. B.; Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4623-4628.
- (195) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; H. B. Schlegel; G. E. Scuseria; M. A. Robb; J. R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G. A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; X. Li, H. P. H.; A. F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J. L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda;

- J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; J. A. Montgomery Jr.; J. E. Peralta; F. Ogliaro; M. J. Bearpark; J. Heyd; E. N. Brothers; K. N. Kudin; V. N. Staroverov; T. Keith; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. P. Rendell; J. C. Burant; S. S. Iyengar; J. Tomasi; M. Cossi; N. Rega; N. J. Millam; M. Klene; J. E. Knox; J. B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R. E. Stratmann; O. Yazyev; A. J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J. W. Ochterski; R. L. Martin; K. Morokuma; V. G. Zakrzewski; G. A. Voth; P. Salvador; J. J. Dannenberg; S. Dapprich; A. D. Daniels; Ö. Farkas; J. B. Foresman; J. V. Ortiz; J. Cioslowski; Fox, D. J. *Gaussian09, Revision D.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2013.
- (196) S. H. Vosko; L. Wilk; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211.
- (197) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
- (198) C. Lee, W. Y.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- (199) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- (200) P. J. Stephens; F. J. Devlin; C. F. Chabalowski; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.
- (201) Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta* **1973**, *28*, 213-222.
- (202) W. J. Hehre; R. Ditchfield; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257-2261.
- (203) T. Clark; J. Chandrasekhar; G. W. Spitznagel; Schleyer, P. V. R. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294-301.
- (204) Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939-947.
- (205) O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4507-4518.
- (206) Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L.; Pavlin, M. S. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 384-387.
- (207) Pirkle, W. H.; Sikkenga, D. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1370-1374.
- (208) Runge, F. F. *Ann. Phys.* **1834**, *107*, 65-78.
- (209) Paal, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 367-371.
- (210) Schubert, W.-D.; Moser, J.; Schauer, S.; Heinz, D. W.; Jahn, D. *Photosynth. Res.* **2002**, *74*, 205-215.
- (211) Hennig, M.; Grimm, B.; Contestabile, R.; John, R. A.; Jansonius, J. N. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1997**, *94*, 4866-4871.
- (212) Jaffe, E. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2000**, *56*, 115-128.
- (213) Jordan, P. M. In *New Comprehensive Biochemistry*; Jordan, P. M., Ed.; Elsevier: 1991; Vol. Volume 19, p 1-66.
- (214) Akhtar, M. In *New Comprehensive Biochemistry*; Jordan, P. M., Ed.; Elsevier: 1991; Vol. Volume 19, p 67-99.
- (215) Jordan, P. *Biosynthesis of Tetrapyrroles. New Comprehensive Biochemistry*; Elsevier Science & Technology, 1991.
- (216) Chadwick, D. J.; Ackrill, K. *The biosynthesis of the tetrapyrrole pigments*; John Wiley & Sons Ltd, 1994.
- (217) Jordan, P. M. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1994**, *4*, 902-911.
- (218) Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; He, C. H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.
- (219) Bailly, C. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2004**, *4*, 363-378.
- (220) Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J.-F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264-287.
- (221) Bailly, C. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 1105.
- (222) Palermo, J. A.; Rodríguez Brasco, M. F.; Seldes, A. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2727-2734.
- (223) Kato, S.; Shindo, K.; Kawai, H.; Odagawa, A.; Matsuoka, M.; Mochizuki, J. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 892-899
- (224) Wrede, F.; Hettche, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 2678-2685.
- (225) Bennett, J. W.; Bentley, R. In *Advances in Applied Microbiology*; Academic Press: 2000; Vol. Volume 47, p 1-32.
- (226) Forenza, S.; Minale, L.; Riccio, R.; Fattorusso, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1129-1130.
- (227) Garcia, E. E.; Benjamin, L. E.; Fryer, R. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 78-79.
- (228) Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 999-1003.
- (229) Kashman, Y.; Koren-Goldshlager, G.; Gravalos, M. D. G.; Schleyer, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 997-1000.
- (230) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446.
- (231) Carter, G. A.; Dawson, G. W.; Garraway, J. L. *Pestic. Sci.* **1975**, *6*, 43-52.

- (232) Biava, M.; Fioravanti, R.; Porretta, G. C.; Deidda, D.; Maullu, C.; Pompei, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2983-2988.
- (233) Tafi, A.; Costi, R.; Botta, M.; Di Santo, R.; Corelli, F.; Massa, S.; Ciacci, A.; Manetti, F.; Artico, M. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 2720-2732.
- (234) Loya, S.; Rudi, A.; Kashman, Y.; Hizi, A. *Biochemical Journal* **1999**, *344*, 85-92.
- (235) Fernandes, E.; Costa, D.; Toste, S. A.; Lima, J. L. F. C.; Reis, S. *Free Radical Biology and Medicine* **2004**, *37*, 1895-1905.
- (236) Montaner, B.; Navarro, S.; Piqué, M.; Vilaseca, M.; Martinell, M.; Giralt, E.; Gil, J.; Pérez-Tomás, R. *British Journal of Pharmacology* **2000**, *131*, 585-593.
- (237) Gupton, J. T. In *Heterocyclic Antitumor Antibiotics*; Lee, M., Ed.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2006, p 53-92.
- (238) Williamson, N. R.; Fineran, P. C.; Gristwood, T.; Chawrai, S. R.; Leeper, F. J.; Salmond, G. P. C. *Future Microbiology* **2007**, *2*, 605-618.
- (239) Black, D. M.; Bakker-Arkema, R. G.; Nawrocki, J. W. *Archives of Internal Medicine* **1998**, *158*, 577-584.
- (240) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2011**, *7*, 442-495.
- (241) Gholap, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *110*, 13-31.
- (242) Cordrey, L. J. *Journal of the American Geriatrics Society* **1976**, *24*, 440-446.
- (243) Bhardwaj, V.; Gumber, D.; Abbot, V.; Dhiman, S.; Sharma, P. *RSC Advances* **2015**, *5*, 15233-15266.
- (244) Domagala, A.; Jarosz, T.; Lapkowski, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *100*, 176-187.
- (245) Khajuria, R.; Dham, S.; Kapoor, K. K. *RSC Advances* **2016**, *6*, 37039-37066.
- (246) Anzenbacher, P. In *Anion Recognition in Supramolecular Chemistry*; Gale, P. A., Dehaen, W., Eds.; Springer Berlin Heidelberg, 2010, p 205-235.
- (247) Anzenbacher, P. In *Anion Recognition in Supramolecular Chemistry*; Gale, P. A., Dehaen, W., Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2010, p 237-265.
- (248) Tong, B.; Dong, Y. In *Aggregation-Induced Emission: Fundamentals and Applications, Volumes 1 and 2*; John Wiley and Sons Ltd: 2013, p 131-155.
- (249) Maeda, H. In *Intelligent Stimuli-Responsive Materials*; John Wiley & Sons, Inc.: 2013, p 115-139.
- (250) Saha, I.; Lee, J. T.; Lee, C.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 3859-3885.
- (251) Qian, X. R. In *Advanced Materials Research*; Trans Tech Publ: 2011; Vol. 236, p 1396-1400.
- (252) Sarrazin, J.; Persin, M.; Cretin, M. *Macromol. Symp.* **2002**, *188*, 1-12.
- (253) Campbell, S. A.; Li, Y.; Breakspear, S.; Walsh, F. C.; Smith, J. R. *Transactions of the IMF* **2007**, *85*, 237-244.
- (254) Pieta, P.; Obratsov, I.; D'Souza, F.; Kutner, W. *ECS Journal of Solid State Science and Technology* **2013**, *2*, M3120-M3134.
- (255) Pagani, G. A. *Heterocycles* **1994**, *37*, 2069-2086.
- (256) MacDiarmid, A. G. *Synth. Met.* **1997**, *84*, 27-34.
- (257) Rasmussen, S. C.; Evenson, S. J. *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 1773-1804.
- (258) Maeda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, *86*, 1359-1399.
- (259) Han, Y.-W.; Sugiyama, H.; Harada, Y. *Biomaterials Science* **2016**, *4*, 391-399.
- (260) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1635-1642.
- (261) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 299-311.
- (262) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474-1476.
- (263) Piloty, O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 489-498.
- (264) Robinson, G. M.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1918**, *113*, 639-645.
- (265) van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340.
- (266) Aghapoor, K.; Mohsenzadeh, F.; Darabi, H. R.; Sayahi, H.; Balavar, Y. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 407-415.
- (267) Akelis, L.; Rousseau, J.; Juskenas, R.; Dodonova, J.; Rousseau, C.; Manuel, S.; Prevost, D.; Tumkevičius, S.; Monflier, E.; Hapiot, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 31-35.
- (268) Padwa, A.; Gruber, R.; Pashayan, D. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 454-455.
- (269) Huisgen, R.; Gotthardt, H.; Bayer, H. O.; Schaefer, F. C. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 2611-2624.
- (270) Groves, J. K.; Cundasawmy, N. E.; Anderson, H. J. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1089-1098.

- (271) Abel, Y.; Haake, E.; Haake, G.; Schmidt, W.; Struve, D.; Walter, A.; Montforts, F.-P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1978-1996.
- (272) Bergner, I.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7083-7090.
- (273) Schäfer, I.; Opatz, T. *Synthesis* **2011**, *2011*, 1691-1704.
- (274) Leeper, F. J.; Kelly, J. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**, *45*, 171-210.
- (275) Shi, Z.; Suri, M.; Glorius, F. *Angew Chem Int Ed Engl* **2013**, *125*, 4992-4996.
- (276) Morin, M. S. T.; St-Cyr, D. J.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4916-4919.
- (277) Thompson, B. B.; Montgomery, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3289-3291.
- (278) Reddy, G. R.; Reddy, T. R.; Joseph, S. C.; Reddy, K. S.; Pal, M. *RSC Advances* **2012**, *2*, 3387-3395.
- (279) Sha, Q.; Arman, H.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3876-3879.
- (280) Wu, X.; Li, K.; Wang, S.; Liu, C.; Lei, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 56-59.
- (281) Estévez, V.; Sridharan, V.; Sabaté, S.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2016**, *5*, 652-662.
- (282) Huang, H.; Tang, L.; Cai, J.; Deng, G.-J. *RSC Advances* **2016**, *6*, 7011-7014.
- (283) Daw, P.; Chakraborty, S.; Garg, J. A.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2016**, n/a-n/a.
- (284) Kucukdisli, M.; Ferenc, D.; Heinz, M.; Wiebe, C.; Opatz, T. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2014**, *10*, 466-470.
- (285) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3707-3710.
- (286) St. Cyr, D. J.; Martin, N.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 449-452.
- (287) Murthy, S. N.; Madhav, B.; Kumar, A. V.; Rao, K. R.; Nageswar, Y. V. D. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 2118-2124.
- (288) Lin, X.; Mao, Z.; Dai, X.; Lu, P.; Wang, Y. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 6620-6622.
- (289) Maiti, S.; Biswas, S.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1674-1683.
- (290) Khan, A. T.; Lal, M.; Ray Bagdi, P.; Sidick Basha, R.; Saravanan, P.; Patra, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4145-4150.
- (291) Atar, A. B.; Jeong, Y. T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5624-5628.
- (292) Bharate, J. B.; Sharma, R.; Aravinda, S.; Gupta, V. K.; Singh, B.; Bharate, S. B.; Vishwakarma, R. A. *RSC Advances* **2013**, *3*, 21736-21742.
- (293) Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew Chem Int Ed Engl* **2013**, *125*, 625-629.
- (294) Zhang, M.; Fang, X.; Neumann, H.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11384-11388.
- (295) Zhang, X.; Xu, X.; Chen, G.; Yi, W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4864-4867.
- (296) Xuan, J.; Xia, X.-D.; Zeng, T.-T.; Feng, Z.-J.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew Chem Int Ed Engl* **2014**, *126*, 5759-5762.
- (297) Cadierno, V.; Crochet, P. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 343-364.
- (298) Miura, T.; Yamauchi, M.; Murakami, M. *Chemical Communications* **2009**, 1470-1471.
- (299) Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3746-3749.
- (300) Lonzi, G.; López, L. A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1948-1954.
- (301) Miura, T.; Hiraga, K.; Biyajima, T.; Nakamuro, T.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3298-3301.
- (302) Parr, B. T.; Green, S. A.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4716-4718.
- (303) Chen, Z.; Lu, B.; Ding, Z.; Gao, K.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1966-1969.
- (304) Schultz, E. E.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4696-4699.
- (305) Wang, L.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 176-179.
- (306) Zhao, M.-N.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 608-611.
- (307) Meng, L.; Wu, K.; Liu, C.; Lei, A. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 5853-5855.
- (308) Alford, J. S.; Spangler, J. E.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11712-11715.
- (309) Kim, C.-E.; Park, S.; Eom, D.; Seo, B.; Lee, P. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1900-1903.
- (310) Xu, Y.-H.; He, T.; Zhang, Q.-C.; Loh, T.-P. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 2784-2786.
- (311) Stuart, D. R.; Alsabeh, P.; Kuhn, M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18326-18339.
- (312) Rajasekar, S.; Anbarasan, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8428-8434.
- (313) Li, T.; Xin, X.; Wang, C.; Wang, D.; Wu, F.; Li, X.; Wan, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4806-4809.

- (314) Zhu, L.; Yu, Y.; Mao, Z.; Huang, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 30-33.
- (315) Pusch, S.; Kowalczyk, D.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4170-4178.
- (316) Ueda, H.; Yamaguchi, M.; Kameya, H.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4948-4951.
- (317) Tejedor, D.; González-Cruz, D.; García-Tellado, F.; Marrero-Tellado, J. J.; Rodríguez, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8390-8391.
- (318) Zhang, X.-Y.; Yang, Z.-W.; Chen, Z.; Wang, J.; Yang, D.-L.; Shen, Z.; Hu, L.-L.; Xie, J.-W.; Zhang, J.; Cui, H.-L. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1778-1785.
- (319) Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; Ferreira, M. L. *G. Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 411-454.
- (320) Balme, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 6238-6241.
- (321) Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213-7256.
- (322) Schmuck, C.; Rupprecht, D. *Synthesis* **2007**, *2007*, 3095-3110.
- (323) Thirumalairajan, S.; Pearce, B. M.; Thompson, A. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 1797-1812.
- (324) Estevez, V.; Villacampa, M.; Menendez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4402-4421.
- (325) Gulevich, A. V.; Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3084-3213.
- (326) D. Joshi, S.; A. More, U.; H. Kulkarni, V.; M. Aminabhavi, T. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *17*, 2279-2304.
- (327) Estevez, V.; Villacampa, M.; Menendez, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4633-4657.
- (328) Sharma, A.; Piplani, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, n/a-n/a.
- (329) Joshi, U.; Pipelier, M.; Naud, S.; Dubreuil, D. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 261-288.
- (330) Chattopadhyay, B.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2012**, *51*, 862-872.
- (331) Shi, Y.; Gevorgyan, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5394-5396.
- (332) Cheng, G.; Wang, X.; Bao, H.; Cheng, C.; Liu, N.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1062-1065.
- (333) Komatsubara, M.; Umeki, T.; Fukuda, T.; Iwao, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 529-537.
- (334) Banwell, M. G.; Hamel, E.; Hockless, D. C. R.; Verdier-Pinard, P.; Willis, A. C.; Wong, D. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4627-4638.
- (335) Walsh, C. T.; Garneau-Tsodikova, S.; Howard-Jones, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 517-531.
- (336) Gottschalk, A. *Biochemical Journal* **1955**, *61*, 298-307.
- (337) Radhakrishnan, A. N.; Meister, A. *J. Biol. Chem.* **1957**, *226*, 559-571.
- (338) Heacock, A. M.; Adams, E. *J. Clin. Invest.* **1974**, *54*, 810-818.
- (339) Fischer, H.; Fink, E. In *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 1944; Vol. 280, p 123.
- (340) Kleinspehn, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1546-1548.
- (341) Mataka, S.; Takahashi, K.; Tsuda, Y.; Tashiro, M. *Synthesis* **1982**, *1982*, 157-159.
- (342) Paine, J. B.; Dolphin, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5598-5604.
- (343) Urbach, H.; Henning, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1839-1842.
- (344) Hale, W. J.; Hoyt, W. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, *37*, 2538-2552.
- (345) Barluenga, J.; Rubio, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1696-1698.
- (346) Walizei, G. H.; Breitmaier, E. *Synthesis* **1989**, *1989*, 337-340.
- (347) Hombrecher, H. K.; Horter, G. *Synthesis* **1990**, *1990*, 389-391.
- (348) Müller, J.; Troschütz, R. *Synthesis* **2006**, *2006*, 1513-1517.
- (349) Huang, Z.; Gong, Y. *RSC Advances* **2016**, *6*, 22357-22363.
- (350) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 5664-5667.
- (351) Liu, J.; Fang, Z.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 6953-6957.
- (352) Wang, Y.; Zhu, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 745-748.
- (353) Agarwal, S.; Knolker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3060-3062.
- (354) Crawley, M. L.; Goljer, I.; Jenkins, D. J.; Mehlmann, J. F.; Nogle, L.; Dooley, R.; Mahaney, P. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5837-5840.
- (355) Hiroya, K.; Matsumoto, S.; Ashikawa, M.; Ogiwara, K.; Sakamoto, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5349-5352.
- (356) Dong, H.; Shen, M.; Redford, J. E.; Stokes, B. J.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5191-5194.
- (357) Queiroz, M.-J. R. P.; Begouin, A.; Pereira, G.; Ferreira, P. M. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10714-10720.

- (358) Du, X.; Xie, X.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 510-513.
- (359) Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mitsutake, M.; Karasudani, A.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett* **2011**, *2011*, 2815-2818.
- (360) Yoshida, M.; Maeyama, Y.; Al-Amin, M.; Shishido, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5813-5820.
- (361) Khajuria, R.; Kapoor, K. *Current Microwave Chemistry* **2014**, *1*, 110-118.
- (362) Nakamura, M.; Hara, K.; Sakata, G.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1505-1507.
- (363) Braun, R. U.; Zeitler, K.; Müller, T. J. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3297-3300.
- (364) Ranu, B. C.; Dey, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2865-2868.
- (365) Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2465-2468.
- (366) Binder, J. T.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2151-2153.
- (367) Tikhomirov, D. A.; Piskunova, I. P.; Eremeev, A. V. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1991**, *27*, 1368-1368.
- (368) Yamamoto, Y.; Hayashi, H.; Saigoku, T.; Nishiyama, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10804-10805.
- (369) Chiba, S.; Wang, Y.-F.; Lapointe, G.; Narasaka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 313-316.
- (370) Anary-Abbasinejad, M.; Charkhati, K.; Anaraki-Ardakani, H. *Synlett* **2009**, *2009*, 1115-1117.
- (371) Lu, Y.; Arndtsen, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1369-1372.
- (372) Davies, P. W.; Martin, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2293-2296.
- (373) Das, B.; Reddy, G. C.; Balasubramanyam, P.; Veeranjanyulu, B. *Synthesis* **2010**, *2010*, 1625-1628.
- (374) Das, B.; Bhunia, N.; Lingaiah, M. *Synthesis* **2011**, *2011*, 3471-3474.
- (375) Bhunia, N.; Das, B. *Synthesis* **2013**, *45*, 1045-1050.
- (376) Nakajima, K.; Kitagawa, M.; Ashida, Y.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 8900-8903.
- (377) Palmieri, A.; Gabrielli, S.; Parlapiano, M.; Ballini, R. *RSC Advances* **2015**, *5*, 4210-4213.
- (378) Kalmode, H. P.; Vadagaonkar, K. S.; Murugan, K.; Chaskar, A. C. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 4631-4639.
- (379) Galenko, E. E.; Tomashenko, O. A.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9825-9833.
- (380) Mao, S.; Zhu, X.-Q.; Gao, Y.-R.; Guo, D.-D.; Wang, Y.-Q. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21*, 11335-11339.
- (381) Barton, D. H. R.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1098-1100.
- (382) H.R. Barton, D.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7587-7598.
- (383) Bergner, I.; Wiebe, C.; Meyer, N.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8243-8253.
- (384) Koch, J.; Robert, J. F.; Panouse, J. J. *C. R. Seances Acad. Sci. C* **1978**, *286*, 95-98.
- (385) Sammes, M. P.; Chung, M. W. L.; Katritzky, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1773-1779.
- (386) Birouk, M.; Harraga, S.; Panouse-Perrin, J.; Robert, J. F.; Damelin-court, M.; Theobald, F.; Mercier, R.; Panouse, J. J. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 91-99.
- (387) Kohler, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 889-900.
- (388) Davey, W.; Tivey, D. J. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2276-2282.
- (389) Khajuria, R.; Saini, Y.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5699-5702.
- (390) Yu, Y.; Wang, C.; He, X.; Yao, X.; Zu, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3580-3583.
- (391) Wieser, M.; Fujii, N.; Yoshida, T.; Nagasawa, T. *Eur. J. Biochem.* **1998**, *257*, 495-499.
- (392) Matsuda, T.; Ohashi, Y.; Harada, T.; Yanagihara, R.; Nagasawa, T.; Nakamura, K. *Chemical Communications* **2001**, 2194-2195.
- (393) Dialer, C.; Imbri, D.; Hansen, S. P.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11605-11610.
- (394) Robinson, T. P.; Hubbard Iv, R. B.; Ehlers, T. J.; Arbiser, J. L.; Goldsmith, D. J.; Bowen, J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4007-4013.
- (395) Gonda, Z.; Novák, Z. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21*, 16801-16806.
- (396) Stroba, A.; Schaeffer, F.; Hindie, V.; Lopez-Garcia, L.; Adrian, I.; Fröhner, W.; Hartmann, R. W.; Biondi, R. M.; Engel, M. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 4683-4693.
- (397) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie*; Verlag Chemie Weinheim, 1970.
- (398) Meyer, N. Dissertation, Johannes Gutenberg Universität Mainz, **2006**.
- (399) Bergner, I. 1,4-Additionen deprotonierter α -Aminonitrile und α -(Alkylidenamino)-nitrile. Dissertation, Universität Hamburg, **2009**.

- (400) Imbri, D.; Netz, N.; Kucukdisli, M.; Kammer, L. M.; Jung, P.; Kretzschmann, A.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11750-11758.
- (401) Kücucdisli, M. New Synthetic Strategies towards Indolizines and Pyrroles. Dissertation, Johannes Gutenberg Universität Mainz, **2015**.
- (402) Nebe, M. M.; Kucukdisli, M.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4112-4121.
- (403) Elamparuthi, E.; Sarathkumar, S.; Girija, S.; Anbazhagan, V. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3992-3995.
- (404) Moss, G. P. In *Pure and Applied Chemistry* 1987; Vol. 59, p 779.
- (405) Stokes, G. G. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **1852**, *142*, 463-562.
- (406) Förster, T. *Fluoreszenz organischer verbindungen*; Vandenhoeck & Ruprecht, 1982.
- (407) Lakowicz, J. R. *Principles of fluorescence spectroscopy*; Springer Science & Business Media, 2013.
- (408) Treibs, A.; Kreuzer, F.-H. *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208-223.
- (409) de Wael, E. V.; Pardoën, J. A.; van Koeveringe, J. A.; Lugtenburg, J. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1977**, *96*, 306-309.
- (410) van Koeveringe, J. A.; Lugtenburg, J. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1977**, *96*, 55-57.
- (411) Schmitt, A.; Hinkeldey, B.; Wild, M.; Jung, G. *Journal of Fluorescence* **2009**, *19*, 755-758.
- (412) Tram, K.; Yan, H.; Jenkins, H. A.; Vassiliev, S.; Bruce, D. *Dyes Pigm.* **2009**, *82*, 392-395.
- (413) Arroyo, I. J.; Hu, R.; Merino, G.; Tang, B. Z.; Peña-Cabrera, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5719-5722.
- (414) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
- (415) Lakshmi, V.; Ravikanth, M. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5903-5911.
- (416) Sunahara, H.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5597-5604.
- (417) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130-1172.
- (418) Marfin, Y. S.; Shipalova, M. V.; Kurzin, V. O.; Ksenofontova, K. V.; Solomonov, A. V.; Rumyantsev, E. V. *Journal of Fluorescence* **2016**, *26*, 2105-2112.
- (419) Khatchadourian, A.; Krumova, K.; Boridy, S.; Ngo, A. T.; Maysinger, D.; Cosa, G. *Biochemistry* **2009**, *48*, 5658-5668.
- (420) Sekiya, M.; Umezawa, K.; Sato, A.; Citterio, D.; Suzuki, K. *Chemical Communications* **2009**, 3047-3049.
- (421) Sun, Z.-N.; Wang, H.-L.; Liu, F.-Q.; Chen, Y.; Tam, P. K. H.; Yang, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1887-1890.
- (422) Saito, R.; Ohno, A.; Ito, E. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 583-590.
- (423) Zhang, X.; Wang, H.; Li, J.-S.; Zhang, H.-S. *Anal. Chim. Acta* **2003**, *481*, 101-108.
- (424) Gabe, Y.; Urano, Y.; Kikuchi, K.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3357-3367.
- (425) Li, M.; Wang, H.; Zhang, X.; Zhang, H.-s. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2004**, *60*, 987-993.
- (426) Ueno, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10640-10641.
- (427) Baruah, M.; Qin, W.; Vallée, R. A. L.; Beljonne, D.; Rohand, T.; Dehaen, W.; Boens, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4377-4380.
- (428) Martin, V. V.; Rothe, A.; Gee, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1851-1855.
- (429) Cha, N. R.; Moon, S. Y.; Chang, S.-K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8265-8268.
- (430) Atilgan, S.; Kutuk, I.; Ozdemir, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 892-894.
- (431) Liu, S.; Shi, Z.; Xu, W.; Yang, H.; Xi, N.; Liu, X.; Zhao, Q.; Huang, W. *Dyes Pigm.* **2014**, *103*, 145-153.
- (432) Cheng, T.; Xu, Y.; Zhang, S.; Zhu, W.; Qian, X.; Duan, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16160-16161.
- (433) Lee, H. Y.; Bae, D. R.; Park, J. C.; Song, H.; Han, W. S.; Jung, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 1239-1243.
- (434) Fan, G.; Yang, L.; Chen, Z. *Frontiers of Chemical Science and Engineering* **2014**, *8*, 405-417.
- (435) Niu, S. L.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Kiss, A.; Renard, P.-Y.; Romieu, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2049-2052.

- (436) Baruah, M.; Qin, W.; Basarić, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4152-4157.
- (437) Han, J.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2709-2728.
- (438) Salim, M. M.; Owens, E. A.; Gao, T.; Lee, J. H.; Hyun, H.; Choi, H. S.; Henary, M. *Analyst* **2014**, *139*, 4862-4873.
- (439) Ni, Y.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3774-3791.
- (440) Niu, S.-I.; Massif, C.; Ulrich, G.; Renard, P.-Y.; Romieu, A.; Ziessel, R. *Chemistry – A European Journal* **2012**, *18*, 7229-7242.
- (441) Karolin, J.; Johansson, L. B. A.; Strandberg, L.; Ny, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7801-7806.
- (442) Yee, M.-c.; Fas, S. C.; Stohlmeyer, M. M.; Wandless, T. J.; Cimprich, K. A. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 29053-29059.
- (443) Jones, L. J.; Upson, R. H.; Haugland, R. P.; Panchuk-Voloshina, N.; Zhou, M.; Haugland, R. P. *Anal. Biochem.* **1997**, *251*, 144-152.
- (444) Poiriel, A.; Retailleau, P.; De Nicola, A.; Ziessel, R. *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20*, 1252-1257.
- (445) Osati, S.; Ali, H.; van Lier, J. E. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2016**, *20*, 61-75.
- (446) Pagano, R. E.; Chen, C.-S. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1998**, *845*, 152-160.
- (447) Pagano, R. E.; Martin, O. C.; Kang, H. C.; Haugland, R. P. *The Journal of Cell Biology* **1991**, *113*, 1267-1279.
- (448) Ikawa, Y.; Moriyama, S.; Furuta, H. *Anal. Biochem.* **2008**, *378*, 166-170.
- (449) Dziuba, D.; Jurkiewicz, P.; Cebecauer, M.; Hof, M.; Hocek, M. *Angew Chem Int Ed Engl* **2016**, *128*, 182-186.
- (450) Kowada, T.; Maeda, H.; Kikuchi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 4953-4972.
- (451) Pagano, R. E.; Watanabe, R.; Wheatley, C.; Dominguez, M. In *Methods in Enzymology*; Alfred, H. M., Yusuf, A. H., Eds.; Academic Press: 2000; Vol. 312, p 523-534.
- (452) Ikonen, E.; Blom, T. *Chem. Phys. Lipids* **2016**, *194*, 29-36.
- (453) Wüstner, D.; Lund, F. W.; Röhr, C.; Stangl, H. *Chem. Phys. Lipids* **2016**, *194*, 12-28.
- (454) Hölttä-Vuori, M.; Sezgin, E.; Eggeling, C.; Ikonen, E. *Traffic* **2016**, *17*, 1054-1057.
- (455) Parhi, A. K.; Kung, M.-P.; Ploessl, K.; Kung, H. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3395-3399.
- (456) Smith, N. W.; Alonso, A.; Brown, C. M.; Dzyuba, S. V. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *391*, 1455-1458.
- (457) Ono, M.; Ishikawa, M.; Kimura, H.; Hayashi, S.; Matsumura, K.; Watanabe, H.; Shimizu, Y.; Cheng, Y.; Cui, M.; Kawashima, H.; Saji, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3885-3888.
- (458) Vernekar, S. K. V.; Hallaq, H. Y.; Clarkson, G.; Thompson, A. J.; Silvestri, L.; Lummis, S. C. R.; Lochner, M. *Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, *53*, 2324-2328.
- (459) Monsma, F. J.; Barton, A. C.; Chol Kang, H.; Brassard, D. L.; Haugland, R. P.; Sibley, D. R. *J. Neurochem.* **1989**, *52*, 1641-1644.
- (460) Kamkaew, A.; Lim, S. H.; Lee, H. B.; Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77-88.
- (461) Awuah, S. G.; You, Y. *RSC Advances* **2012**, *2*, 11169-11183.
- (462) Yao, L.; Xiao, S.; Dan, F. *Journal of Chemistry* **2013**, *2013*, 10.
- (463) Shivran, N.; Tyagi, M.; Mula, S.; Gupta, P.; Saha, B.; Patro, B. S.; Chattopadhyay, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 352-365.
- (464) Pavlopoulos, T. G.; Shah, M.; Boyer, J. H. *Opt. Commun.* **1989**, *70*, 425-427.
- (465) Pavlopoulos, T. G.; Boyer, J. H.; Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M.-L. *Appl. Opt.* **1990**, *29*, 3885-3886.
- (466) Pavlopoulos, T. G.; Boyer, J. H.; Thangaraj, K.; Sathyamoorthi, G.; Shah, M. P.; Soong, M.-L. *Appl. Opt.* **1992**, *31*, 7089-7094.
- (467) Shah, M.; Thangaraj, K.; Soong, M.-L.; Wolford, L. T.; Boyer, J. H.; Politzer, I. R.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroat. Chem.* **1990**, *1*, 389-399.
- (468) Boyer, J. H.; Haag, A. M.; Sathyamoorthi, G.; Soong, M.-L.; Thangaraj, K.; Pavlopoulos, T. G. *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 39-49.
- (469) Liras, M.; Bañuelos Prieto, J.; Pintado-Sierra, M.; García-Moreno, I.; Costela, Á.; Infantes, L.; Sastre, R.; Amat-Guerri, F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4183-4186.
- (470) Kim, B.; Ma, B.; Donuru, V. R.; Liu, H.; Frechet, J. M. J. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 4148-4150.

- (471) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Haefele, A.; Harriman, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11330-11344.
- (472) Bessette, A.; Hanan, G. S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3342-3405.
- (473) Liao, J.; Zhao, H.; Xu, Y.; Cai, Z.; Peng, Z.; Zhang, W.; Zhou, W.; Li, B.; Zong, Q.; Yang, X. *Dyes Pigm.* **2016**, *128*, 131-140.
- (474) Lu, Z.; Liang, M.; Dai, P.; Miao, K.; Zhang, C.; Sun, Z.; Xue, S. *J. Phys. Chem. C* **2016**.
- (475) Fischer, H.; Höfelmann, H. In *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* 1938; Vol. 251, p 218.
- (476) Li, Z.; Mintzer, E.; Bittman, R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1718-1721.
- (477) Yakubovskiy, V. P.; Shandura, M. P.; Kovtun, Y. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 3237-3243.
- (478) Debreczeny, M. P.; Svec, W. A.; Wasielewski, M. R. *New J. Chem.* **1996**, *20*, 815-828.
- (479) Wu, L.; Burgess, K. *Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)* **2008**, 4933-4935.
- (480) Treibs, A.; Hintermeier, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, *592*, 11-25.
- (481) Paine III, J. B.; Dolphin, D. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1710-1712.
- (482) Sessler, J. L.; Weghorn, S. J.; Hiseada, Y.; Lynch, V. *Chemistry – A European Journal* **1995**, *1*, 56-67.
- (483) Nicolaou, K. C.; Claremon, D. A.; Papahatjis, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4647-4650.
- (484) Tahtaoui, C.; Thomas, C.; Rohmer, F.; Klotz, P.; Duportail, G.; Mély, Y.; Bonnet, D.; Hibert, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 269-272.
- (485) Sathyamoorthi, G.; Soong, M.-L.; Ross, T. W.; Boyer, J. H. *Heteroat. Chem.* **1993**, *4*, 603-608.
- (486) Rogers, M. A. T. *J. Chem. Soc.* **1943**, 590-596.
- (487) Davies, W. H.; Rogers, M. A. T. *J. Chem. Soc.* **1944**, 126-131.
- (488) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 1184-1201.
- (489) Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6577-6595.
- (490) Worries, H. J.; Koek, J. H.; Lodder, G.; Lugtenburg, J.; Fokkens, R.; Driessen, O.; Mohn, G. R. *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1985**, *104*, 288-291.
- (491) Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162-12163.
- (492) Jiao, L.; Pang, W.; Zhou, J.; Wei, Y.; Mu, X.; Bai, G.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9988-9996.
- (493) Hayashi, Y.; Yamaguchi, S.; Cha, W. Y.; Kim, D.; Shinokubo, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2992-2995.
- (494) Duran-Sampedro, G.; Agarrabeitia, A. R.; Garcia-Moreno, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López Arbeloa, I.; Chiara, J. L.; Ortiz, M. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6335-6350.
- (495) Lakshmi, V.; Rajeswara Rao, M.; Ravikanth, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2501-2517.
- (496) Jiao, L.; Yu, C.; Li, J.; Wang, Z.; Wu, M.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7525-7528.
- (497) Lakshmi, V.; Ravikanth, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4993-5000.
- (498) Rohand, T.; Baruah, M.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Chemical Communications* **2006**, 266-268.
- (499) Fron, E.; Coutino-Gonzalez, E.; Pandey, L.; Sliwa, M.; Van der Auweraer, M.; De Schryver, F. C.; Thomas, J.; Dong, Z.; Leen, V.; Smet, M.; Dehaen, W.; Vosch, T. *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1490-1496.
- (500) Forgie, J. C.; Skabara, P. J.; Stibor, I.; Vilela, F.; Vobecka, Z. *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 1784-1786.
- (501) Leen, V.; Leemans, T.; Boens, N.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4386-4396.
- (502) Cieslik-Boczula, K.; Burgess, K.; Li, L.; Nguyen, B.; Pandey, L.; De Borggraeve, W. M.; Van der Auweraer, M.; Boens, N. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8*, 1006-1015.
- (503) Li, L.; Nguyen, B.; Burgess, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112-3116.
- (504) Jiang, T.; Zhang, P.; Yu, C.; Yin, J.; Jiao, L.; Dai, E.; Wang, J.; Wei, Y.; Mu, X.; Hao, E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1952-1955.
- (505) Rohand, T.; Qin, W.; Boens, N.; Dehaen, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 4658-4663.
- (506) Thivierge, C.; Bandichhor, R.; Burgess, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2135-2138.

- (507) Rurack, K.; Kollmannsberger, M.; Daub, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 385-387.
- (508) Dost, Z.; Atilgan, S.; Akkaya, E. U. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8484-8488.
- (509) Yu, Y.-H.; Descalzo, A. B.; Shen, Z.; Röhr, H.; Liu, Q.; Wang, Y.-W.; Spieles, M.; Li, Y.-Z.; Rurack, K.; You, X.-Z. *Chemistry – An Asian Journal* **2006**, *1*, 176-187.
- (510) Luo, L.; Wu, D.; Li, W.; Zhang, S.; Ma, Y.; Yan, S.; You, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6080-6083.
- (511) Verbelen, B.; Boodts, S.; Hofkens, J.; Boens, N.; Dehaen, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 4612-4616.
- (512) Verbelen, B.; Cunha Dias Rezende, L.; Boodts, S.; Jacobs, J.; Van Meervelt, L.; Hofkens, J.; Dehaen, W. *Chemistry – A European Journal* **2015**, *21*, 12667-12675.
- (513) Lakshmi, V.; Ravikanth, M. *RSC Advances* **2014**, *4*, 44327-44336.
- (514) Feng, Z.; Jiao, L.; Feng, Y.; Yu, C.; Chen, N.; Wei, Y.; Mu, X.; Hao, E. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6281-6291.
- (515) Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziesel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10231-10239.
- (516) Kee, H. L.; Kirmaier, C.; Yu, L.; Thamyonkit, P.; Youngblood, W. J.; Calder, M. E.; Ramos, L.; Noll, B. C.; Bocian, D. F.; Scheidt, W. R.; Birge, R. R.; Lindsey, J. S.; Holten, D. *The Journal of Physical Chemistry B* **2005**, *109*, 20433-20443.
- (517) Ulrich, G.; Goze, C.; Guardigli, M.; Roda, A.; Ziesel, R. *Angew Chem Int Ed Engl* **2005**, *117*, 3760-3764.
- (518) Ziesel, R.; Goze, C.; Ulrich, G. *Synthesis* **2007**, *2007*, 936-949.
- (519) Gabe, Y.; Ueno, T.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *Anal. Bioanal. Chem.* **2006**, *386*, 621-626.
- (520) Kim, H.; Burghart, A.; B. Welch, M.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chemical Communications* **1999**, 1889-1890.
- (521) Yu, L.; Muthukumar, K.; Sazanovich, I. V.; Kirmaier, C.; Hindin, E.; Diers, J. R.; Boyle, P. D.; Bocian, D. F.; Holten, D.; Lindsey, J. S. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6629-6647.
- (522) Sazanovich, I. V.; Kirmaier, C.; Hindin, E.; Yu, L.; Bocian, D. F.; Lindsey, J. S.; Holten, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2664-2665.
- (523) Thoi, V. S.; Stork, J. R.; Magde, D.; Cohen, S. M. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10688-10697.
- (524) Siedel, W. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie* **1937**, *245*, 257-275.
- (525) Pichon, C.; Scott, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4497-4500.
- (526) Battersby, A. R.; Fookes, C. J. R.; Gustafson-Potter, K. E.; McDonald, E.; Matcham, G. W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2427-2444.
- (527) Rana, A.; Sathish Kumar, B.; Panda, P. K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3030-3033.
- (528) Rogers, M. A. T. *J. Chem. Soc.* **1943**, 596-597.
- (529) Corwin, A. H.; Bailey, W. A.; Viohl, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1267-1273.
- (530) Cocco, D.; Giancaspro, C.; Monaci, A.; Sleiter, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5217-5220.
- (531) Bu, X.; Li, Y.; Liu, J.; Zeng, D.; Zhao, W. *Chemistry of Natural Compounds* **2012**, *48*, 194-197.
- (532) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- (533) Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464.
- (534) Johnson, J. E.; Blizzard, R. H.; Carhart, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3664-3665.
- (535) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3738-3740.
- (536) Trevoy, L. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 1675-1678.
- (537) Kern, R. J. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1962**, *24*, 1105-1109.
- (538) Delaney, P. A.; Johnstone, R. A. W.; Entwistle, I. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1855-1860.
- (539) Harwood, L. M.; Jackson, B.; Prout, K.; J. Witt, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1885-1888.
- (540) Ruiz, M.; Gómez-Lor, B.; Santos, A.; Echavarren, Antonio M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 858-866.
- (541) Phan, N. T. S.; Brown, D. H.; Adams, H.; Spey, S. E.; Styring, P. *Dalton Trans.* **2004**, 1348-1357.
- (542) Gilman, H.; McCracken, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 821-830.
- (543) Bartoli, G.; Bosco, M.; Cantagalli, G.; Dalpozzo, R.; Ciminale, F. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1985**, 773-779.
- (544) Won, D.-H.; Lee, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6695-6697.

- (545) Umasekhar, B.; Ganapathi, E.; Chatterjee, T.; Ravikanth, M. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 16516-16527.
- (546) Liras, M.; Pintado-Sierra, M.; Amat-Guerri, F.; Sastre, R. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 12803-12811.
- (547) Duuren, B. L. v. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2954-2960.
- (548) Kirby, E. P.; Steiner, R. F. *The Journal of Physical Chemistry* **1970**, *74*, 4480-4490.
- (549) Yu, H. T.; Colucci, W. J.; McLaughlin, M. L.; Barkley, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8449-8454.
- (550) Shiraishi, Y.; Maehara, H.; Sugii, T.; Wang, D.; Hirai, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4293-4296.
- (551) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- (552) Moldvai, I.; Temesvári-Major, E.; Balász, M.; Gács-Baitz, E.; O. Egyed, S. S. *J. Chem Res. (M)* **1999**, 3018-3029.
- (553) Hirose, T.; Sunazuka, T.; Tsuchiya, S.; Tanaka, T.; Kojima, Y.; Mori, R.; Iwatsuki, M.; Ōmura, S. *Chemistry – A European Journal* **2008**, *14*, 8220-8238.
- (554) Christensen, B. G.; Leanza, W. J.; Wildonger, K. J., *Substituted N-methylene derivatives of thienamycin*, U.S. Patent No. 4,194,047, **1980**
- (555) McManus, S. P.; Carroll, J. T.; Pittman, C. U. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3768-3774.
- (556) Hung, R. R.; Straub, J. A.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3849-3855.
- (557) Lal, J., R. Green *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1030-1033.
- (558) Kodaira, T.; Ishikawa, M.; Murata, O. *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition* **1976**, *14*, 1107-1115.
- (559) Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, W. N.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4073-4076.
- (560) Wijnberg, J. B. P. A.; Schoemaker, H. E.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 179-187.
- (561) Gilbert, J. C.; Blackburn, B. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3656-3663.
- (562) Chianelli, D.; Kim, Y.-C.; Lvovskiy, D.; Webb, T. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5059-5068.
- (563) Li, D.; Wu, T.; Liang, K.; Xia, C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2228-2231.
- (564) Cuny, G. D.; Hauske, J. R.; Hoemann, M. Z.; Chopra, I., *Bactericide for grampositive bacteria.*, U.S. Patent No. 6,376,670 B1,
- (565) James, P. N.; Snyder, H. R. *Org. Synth.* **1959**, *39*, 30.
- (566) Sako, K.; Aoyama, H.; Sato, S.; Hashimoto, Y.; Baba, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 3780-3790.
- (567) Pelcman, B.; Krog-Jensen, C.; Shen, Y.; Yee, J. G. K.; Mackenzie, L. F.; Zhou, Y.; Han, K.; Raymond, J. R., *Piperidinones Useful in the Treatment of Inflammation*, WO2008110793 A1, **2008**
- (568) Wolman, Y. *Synthesis* **1975**, *1975*, 732-732.
- (569) Kobayashi, S.; Miyamura, H.; Akiyama, R.; Ishida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9251-9254.
- (570) Liu, R.; Zhang, P.; Gan, T.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7447-7456.
- (571) Muratore, M. E.; Holloway, C. A.; Pilling, A. W.; Storer, R. I.; Trevitt, G.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796-10797.
- (572) Somei, M.; Kizu, K.; Kunimoto, M.; Yamada, F. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1985**, *33*, 3696-3708.
- (573) Davies, J. R.; Kane, P. D.; Moody, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7305-7316.
- (574) Shi, W.; Bai, C.-M.; Zhu, K.; Cui, D.-M.; Zhang, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 434-438.
- (575) Budhiraja, A.; Kadian, K.; Kaur, M.; Aggarwal, V.; Garg, A.; Sapra, S.; Nepali, K.; Suri, O. P.; Dhar, K. L. *Med Chem Res* **2012**, *21*, 2133-2140.
- (576) Budakoti, A.; Bhat, A. R.; Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1317-1325.
- (577) Misra, S. S. *J. Indian Chem. Soc.* **1975**, *52*, 1095-1096.
- (578) Braun, R. U.; Ansorge, M.; Müller, T. J. J. *Chemistry – A European Journal* **2006**, *12*, 9081-9094.
- (579) Unoh, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5096-5102.
- (580) Montes-Avila, J.; Díaz-Camacho, S. P.; Sicairos-Félix, J.; Delgado-Vargas, F.; Rivero, I. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6780-6785.
- (581) Joshi, K. C.; Pathak, V. N.; Gupta, R. *J. Indian Chem. Soc.* **1988**, *65*, 773-777.

- (582) López, S. N.; Castelli, M. a. V.; Zacchino, S. A.; Domínguez, J. N.; Lobo, G.; Charris-Charris, J.; Cortés, J. C. G.; Ribas, J. C.; Devia, C.; Rodríguez, A. M.; Enriz, R. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1999-2013.
- (583) Rueping, M.; Bootwicha, T.; Baars, H.; Sugiono, E. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2011**, *7*, 1680-1687.
- (584) Killoran, J.; McDonnell, S. O.; Gallagher, J. F.; O'Shea, D. F. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 483-489.
- (585) Cui, H.-L.; Tanaka, F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5822-5826.
- (586) Liu, X.-t.; Hao, L.; Lin, M.; Chen, L.; Zhan, Z.-p. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3064-3072.
- (587) Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Simon, E. S.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 2243-2252.
- (588) Wang, S.; Zhu, X.; Chai, Z.; Wang, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1351-1356.

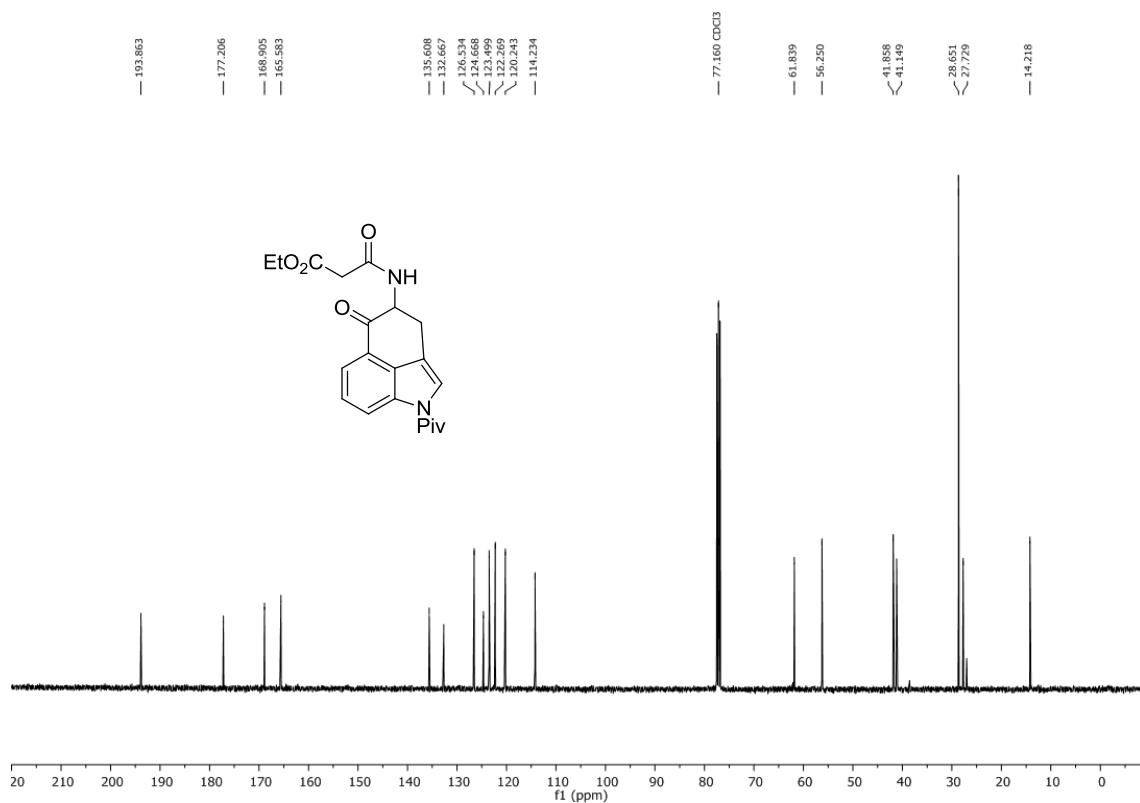
7. Spektrenanhang

Im Folgenden sind die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren von ausgewählten Verbindungen dargestellt.

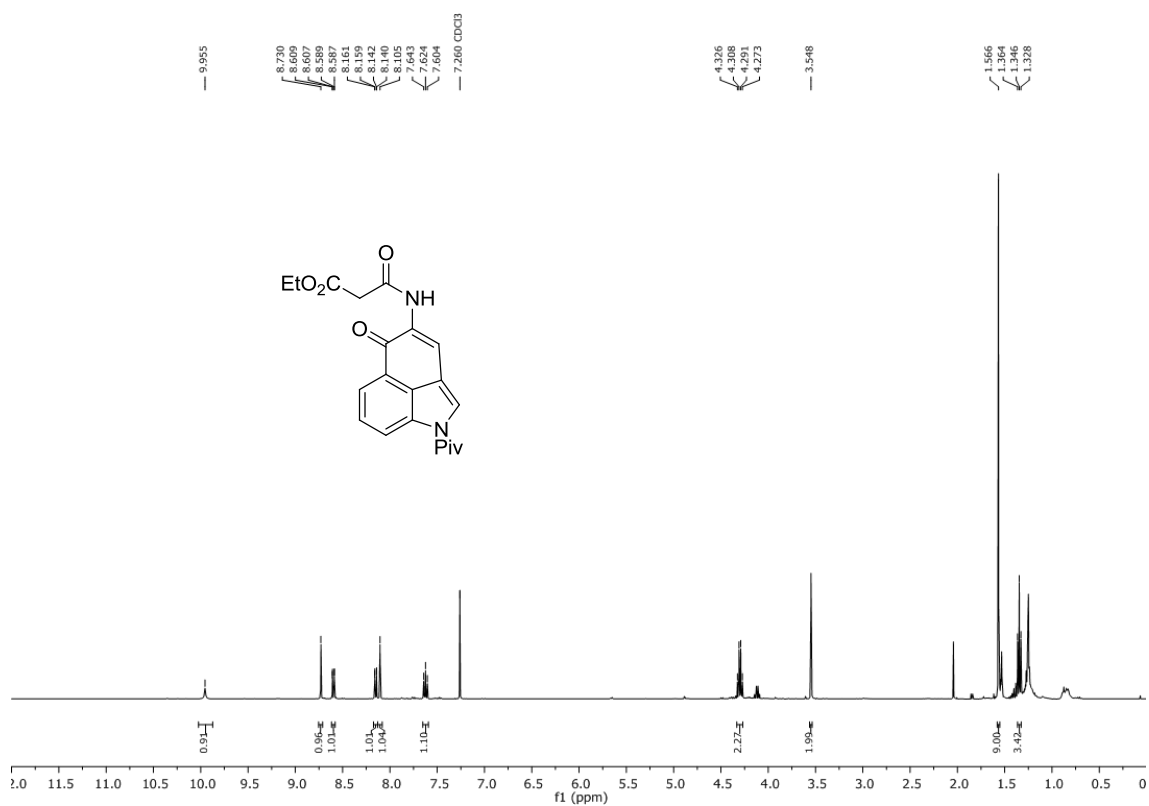
7.1 SPEKTREN ZU KAPITEL 5.2



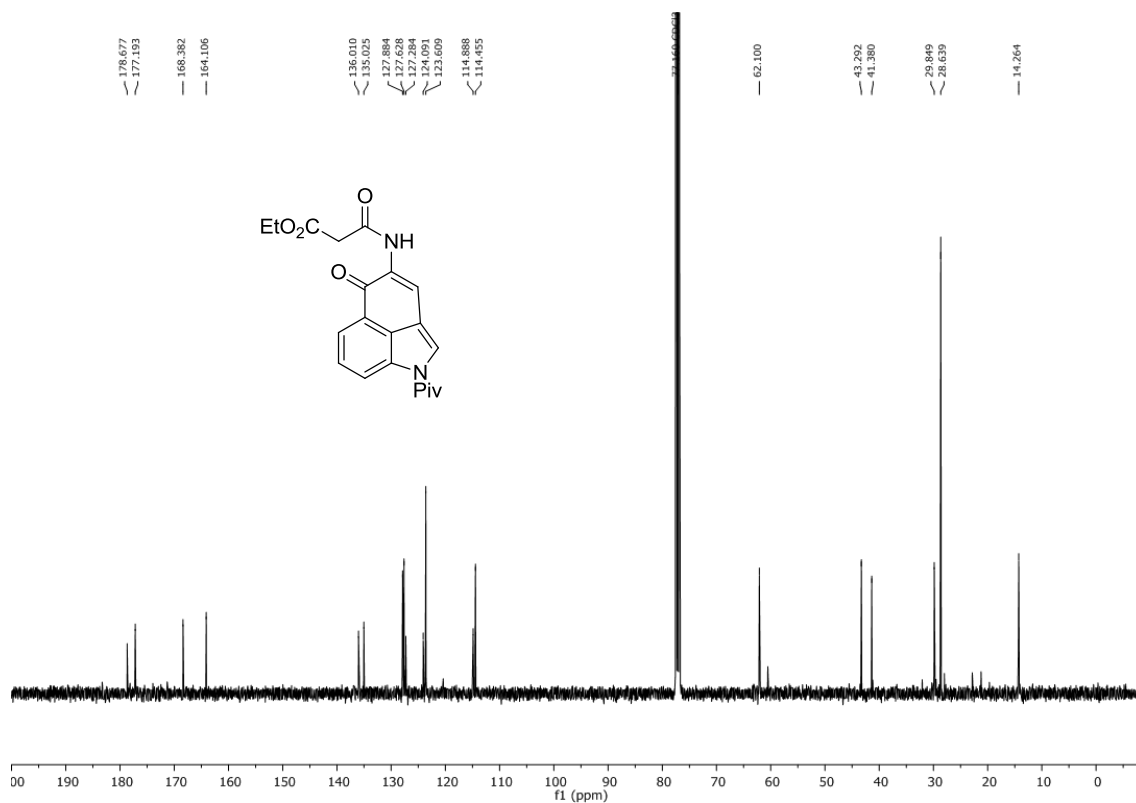
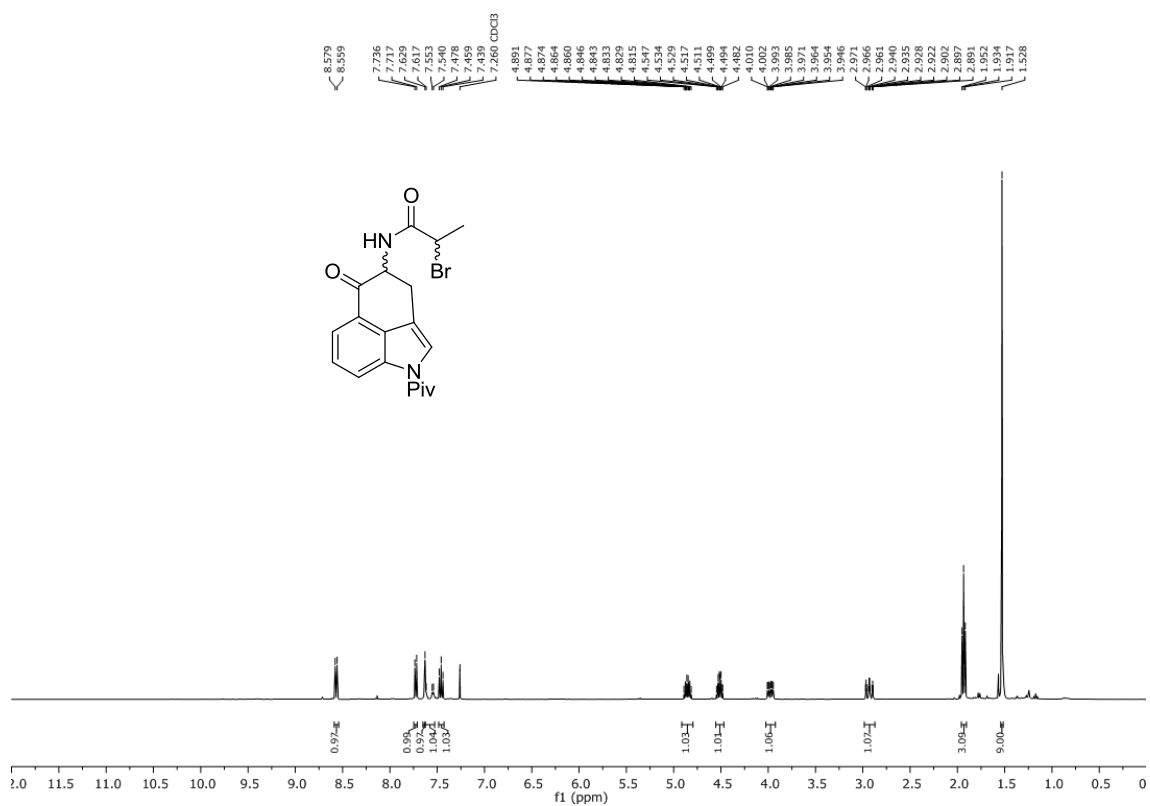
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 131b

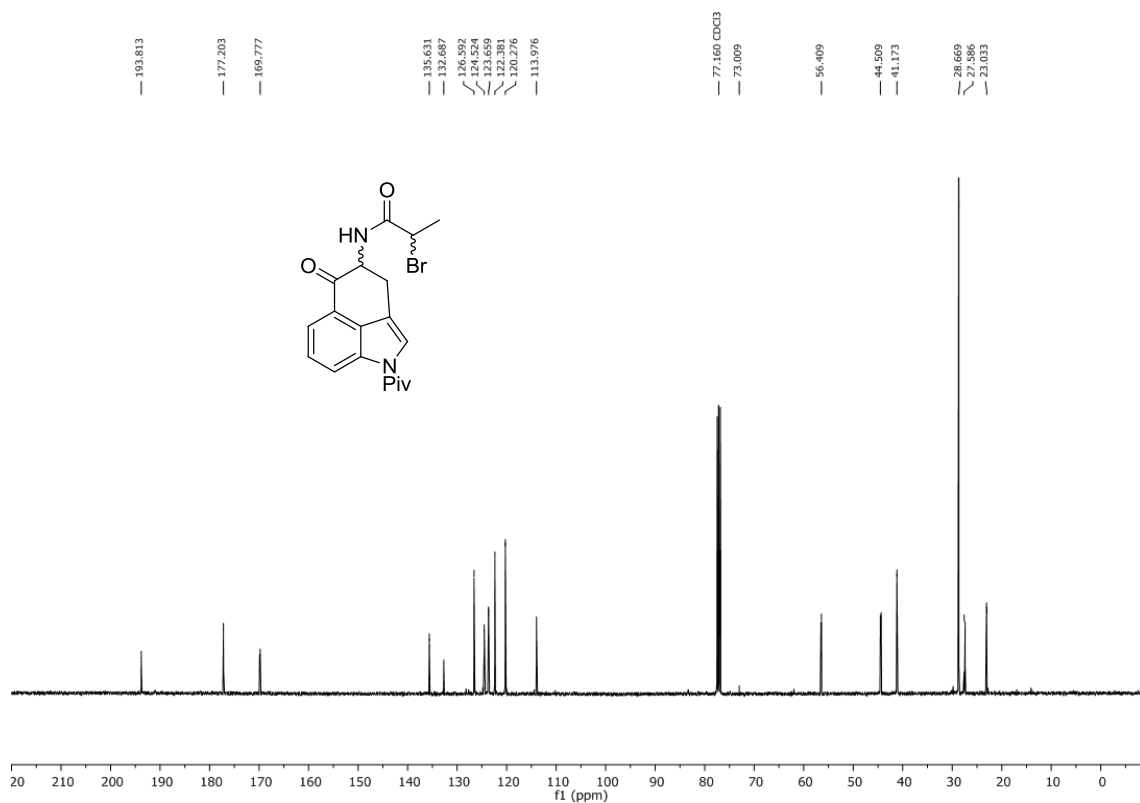
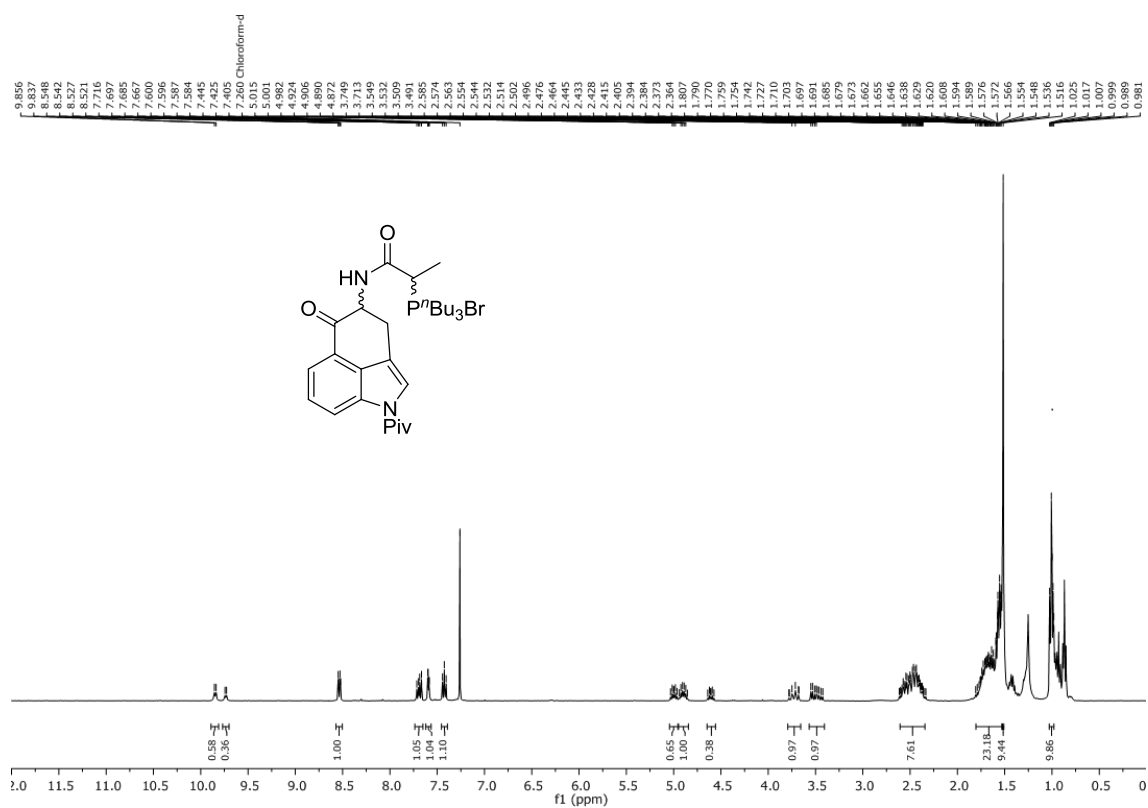


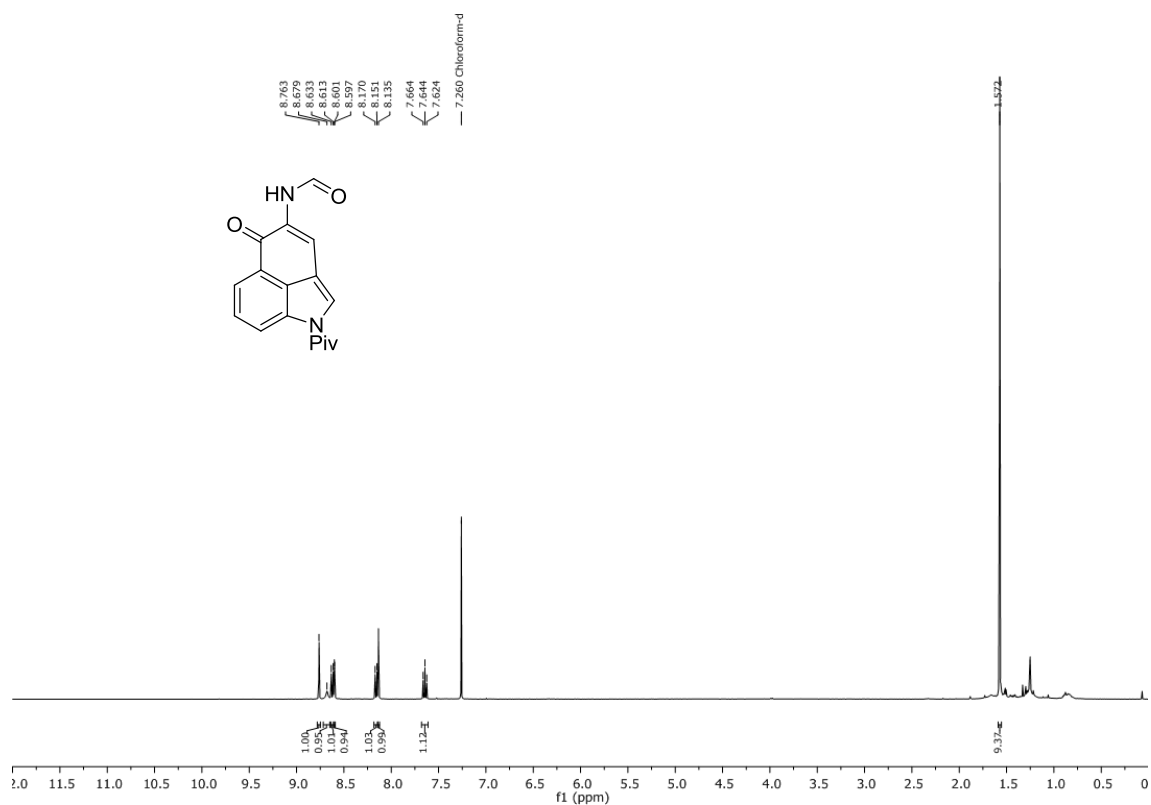
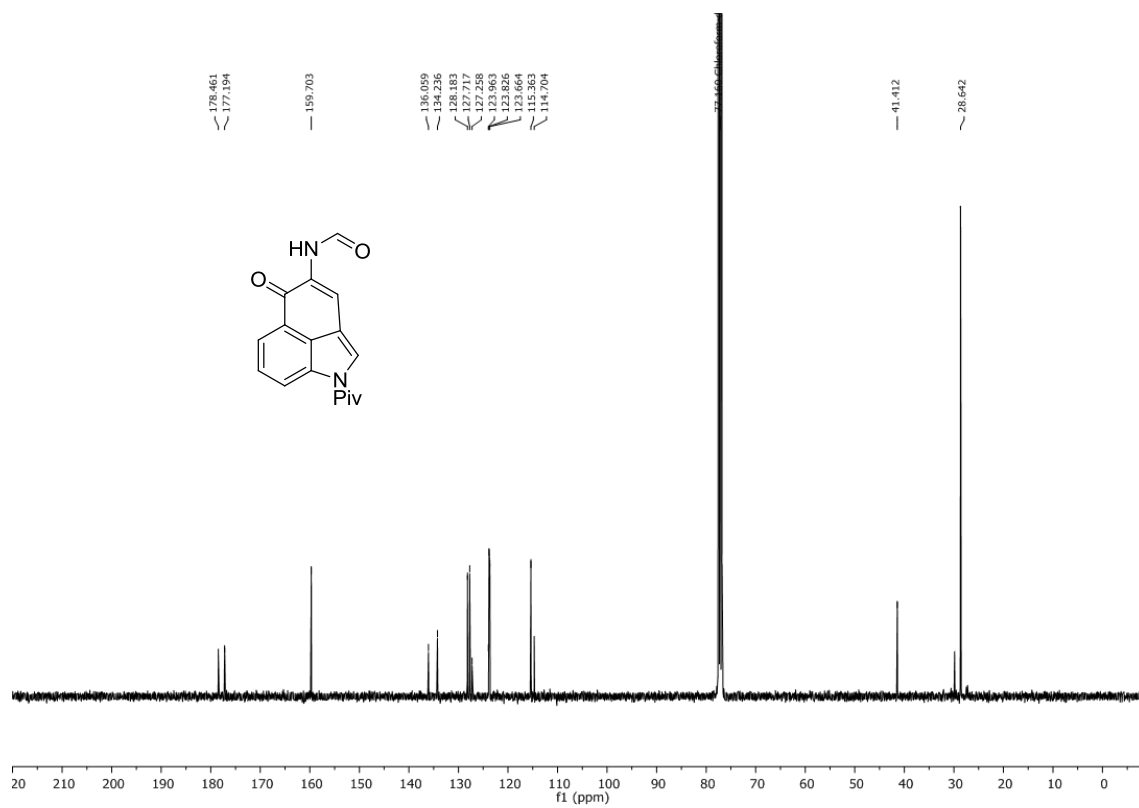
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) **131b**

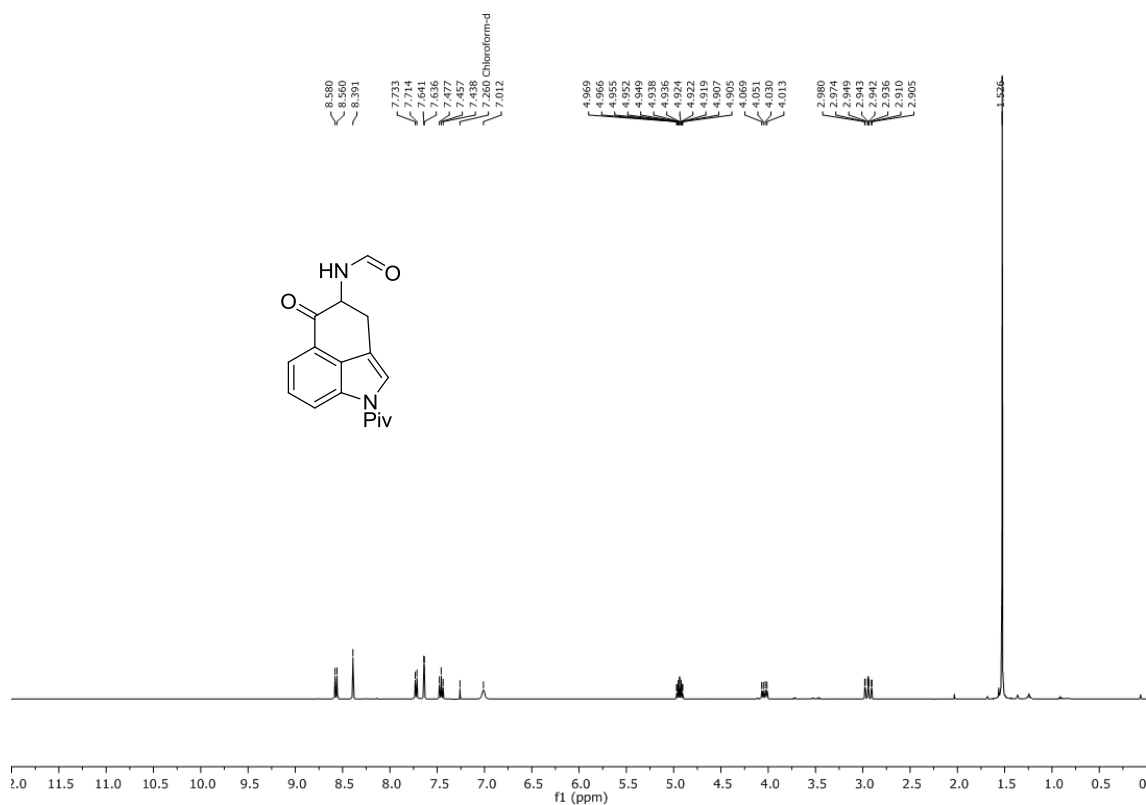
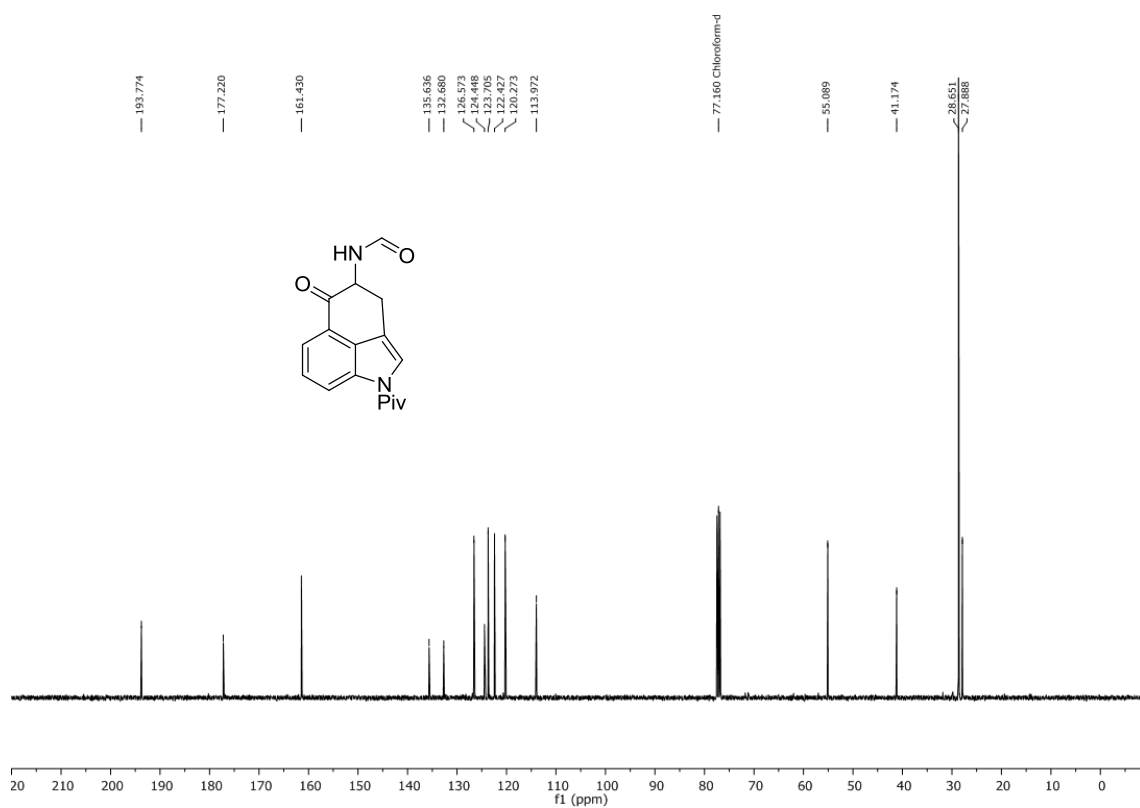


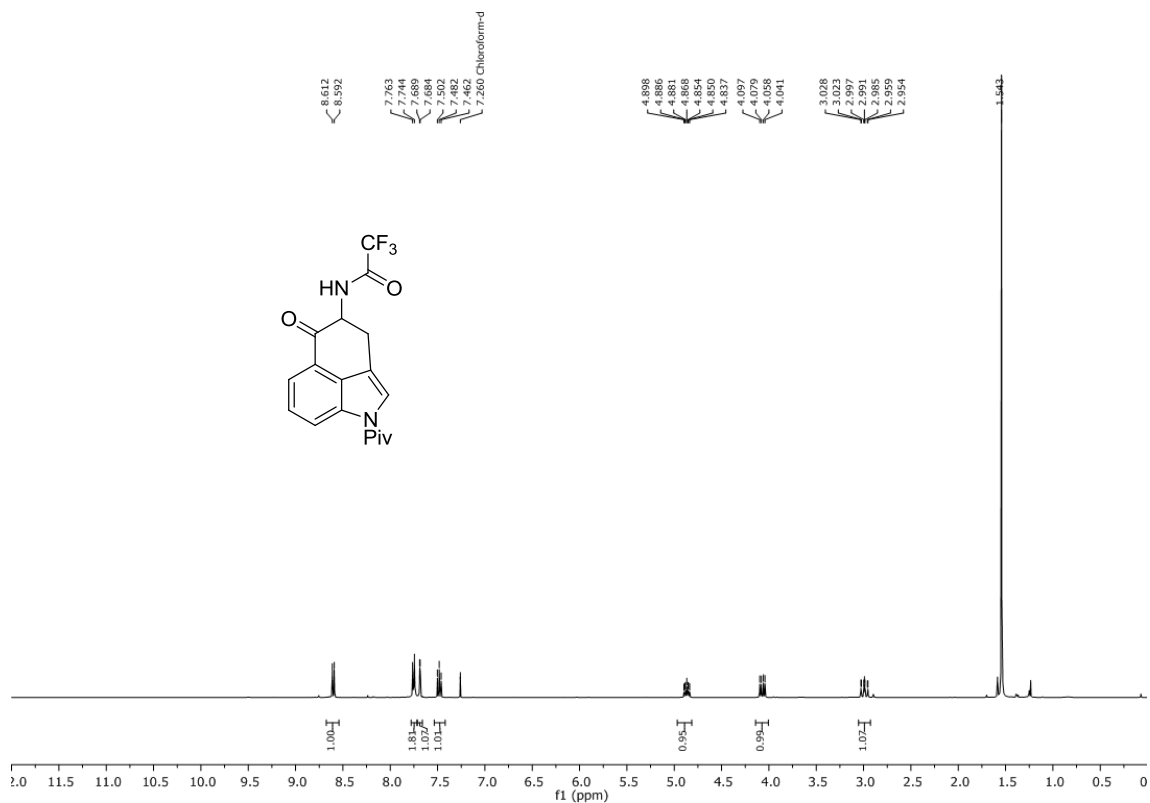
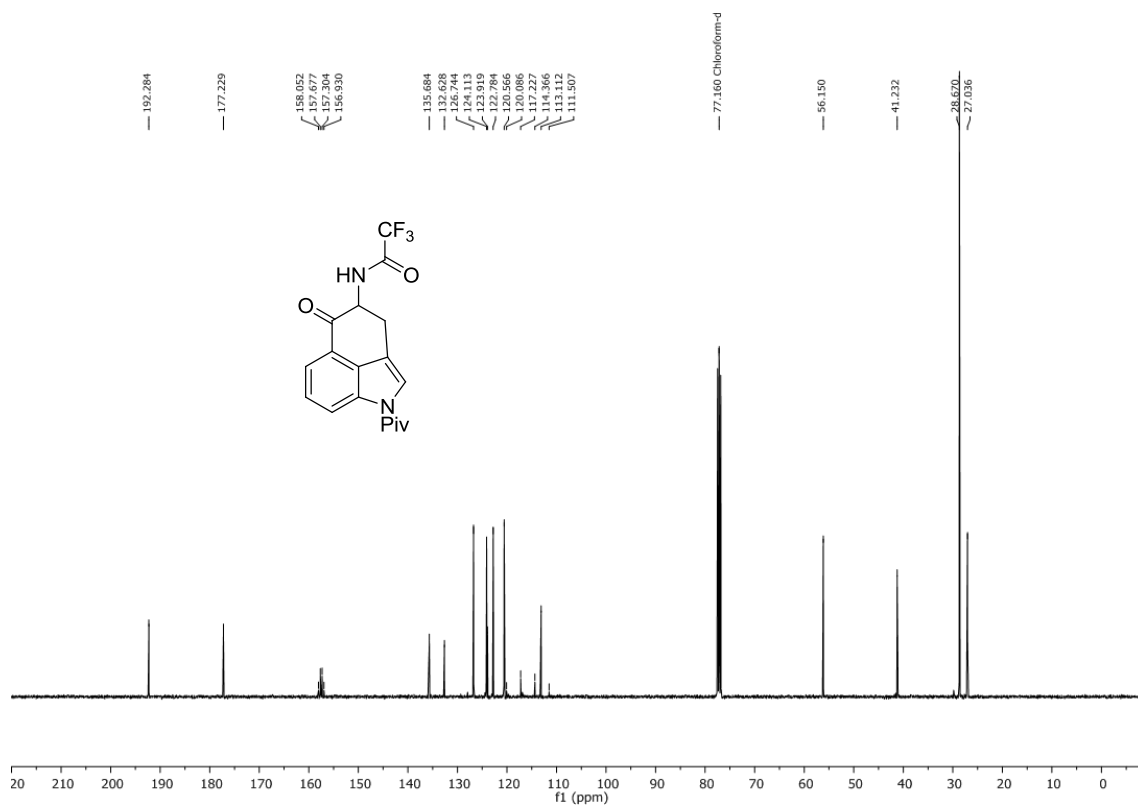
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **133**

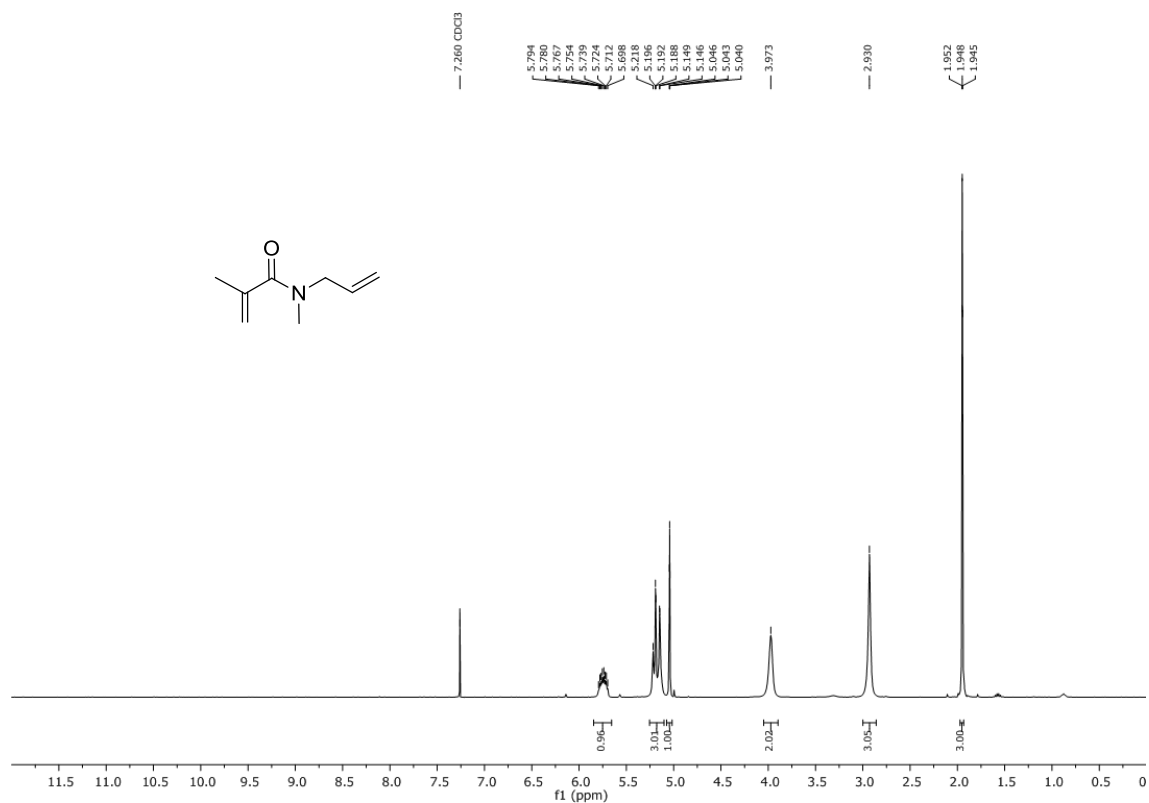
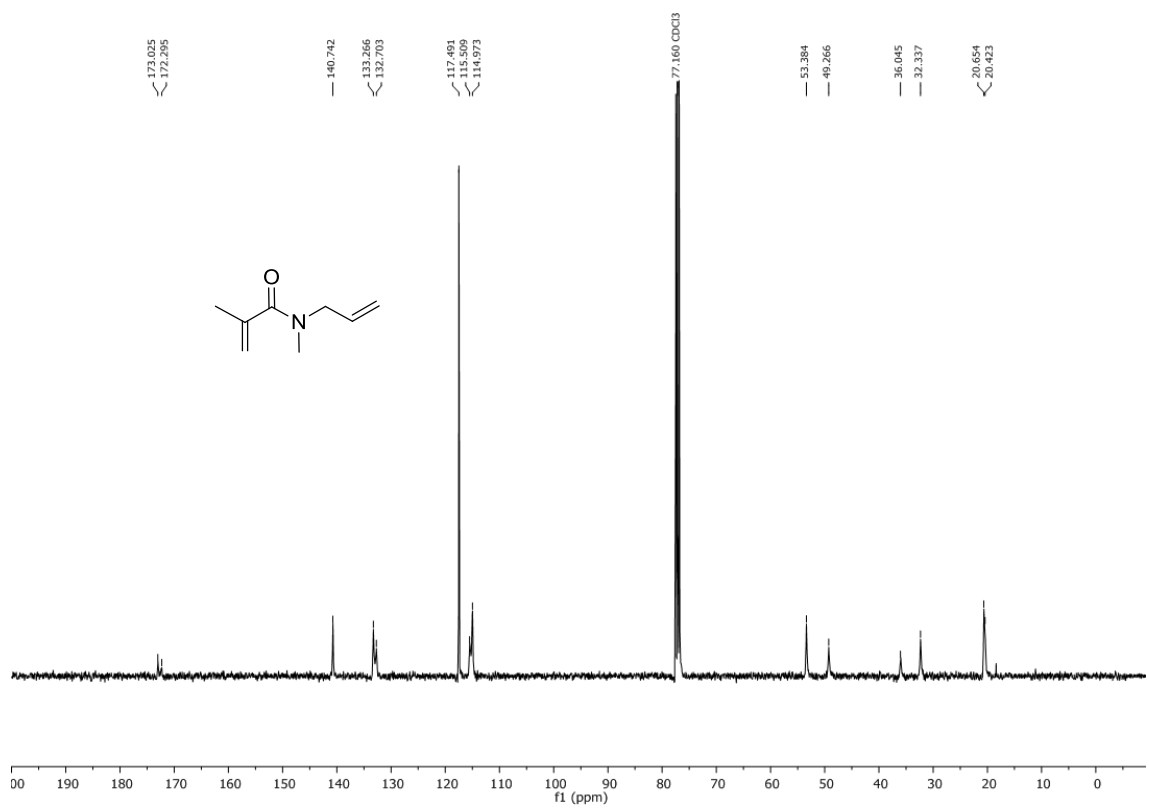
 ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) 133 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 151

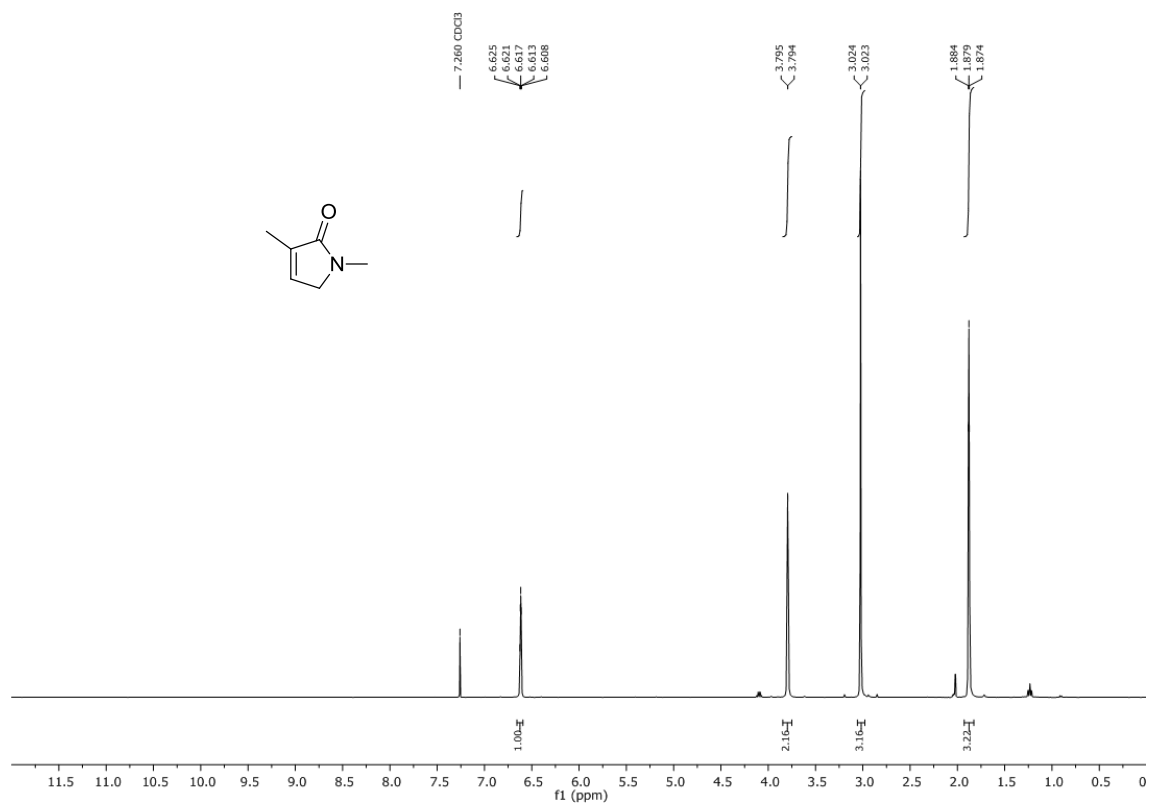
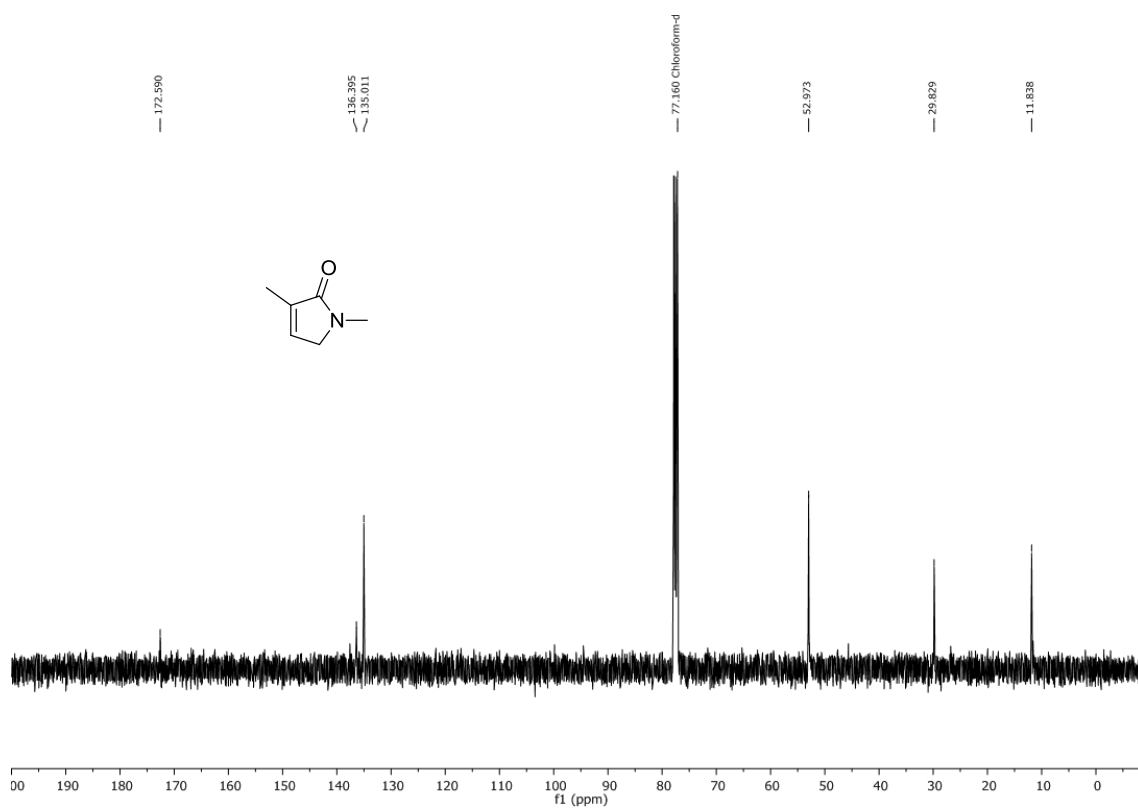
 ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) **151** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **150b**

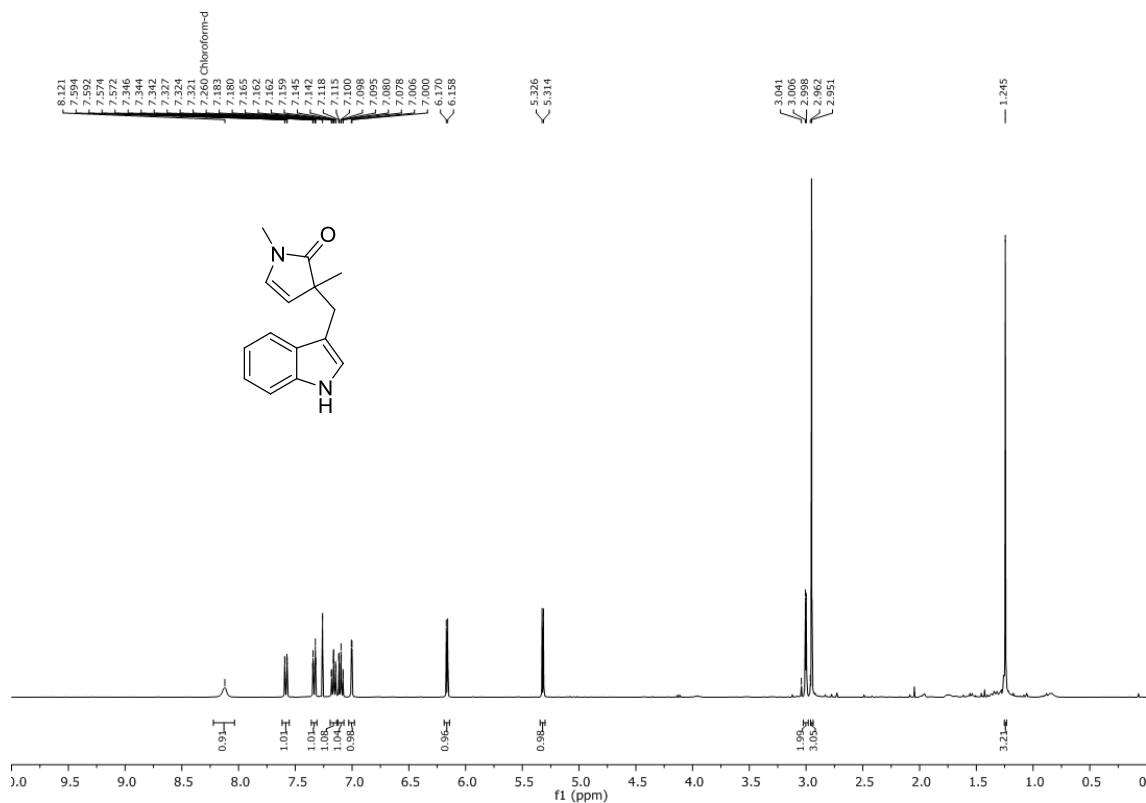
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **162** ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) **162**

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) **155b** $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) **155b**

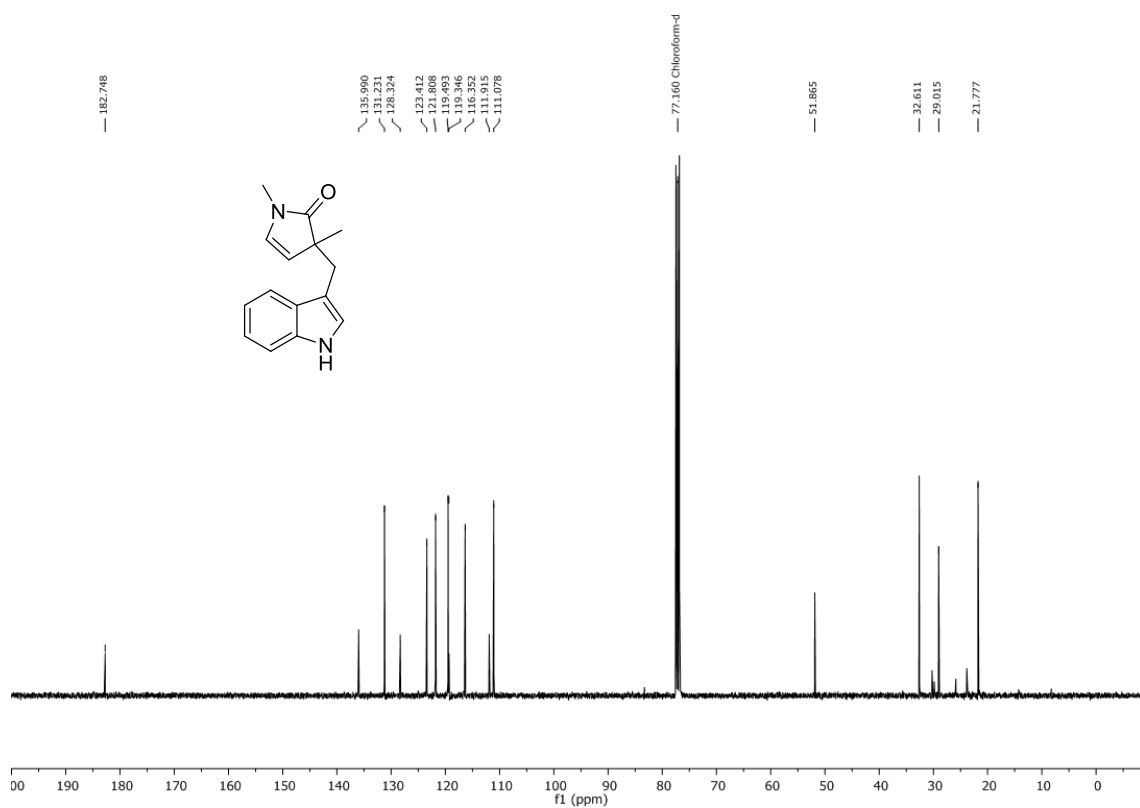
**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 155d****¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 155d**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 164¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 164

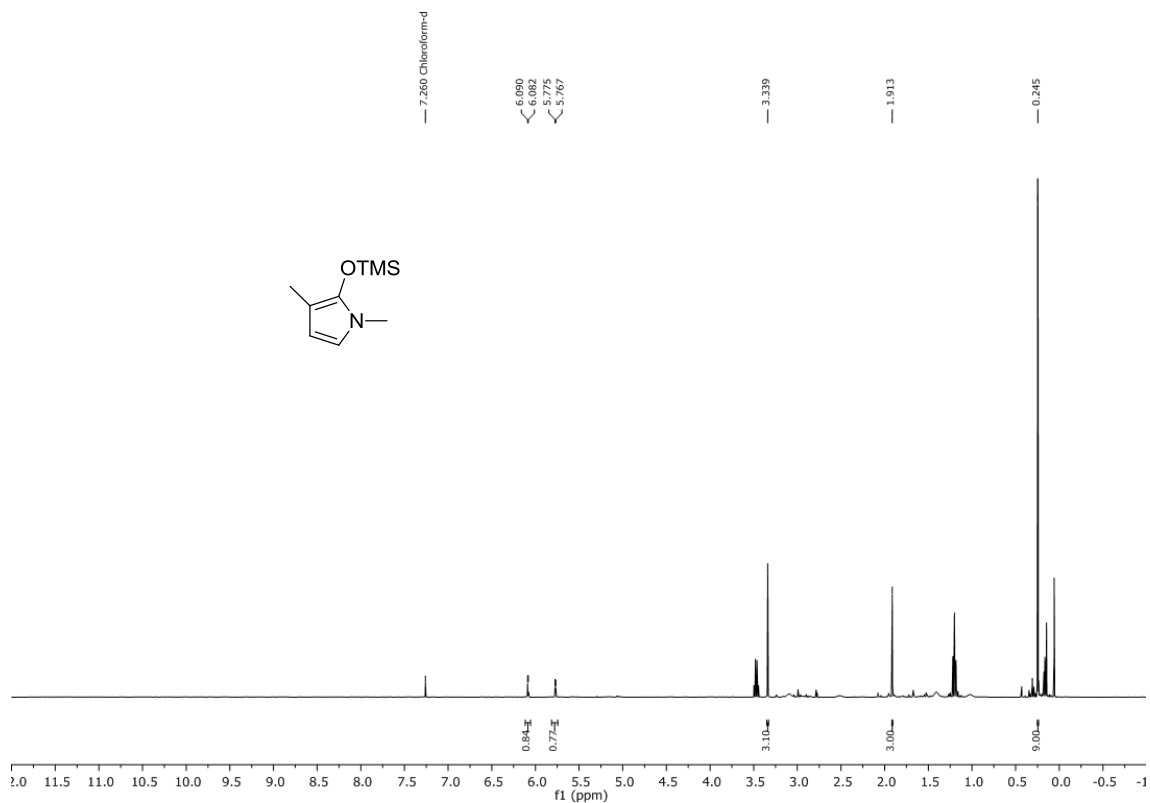
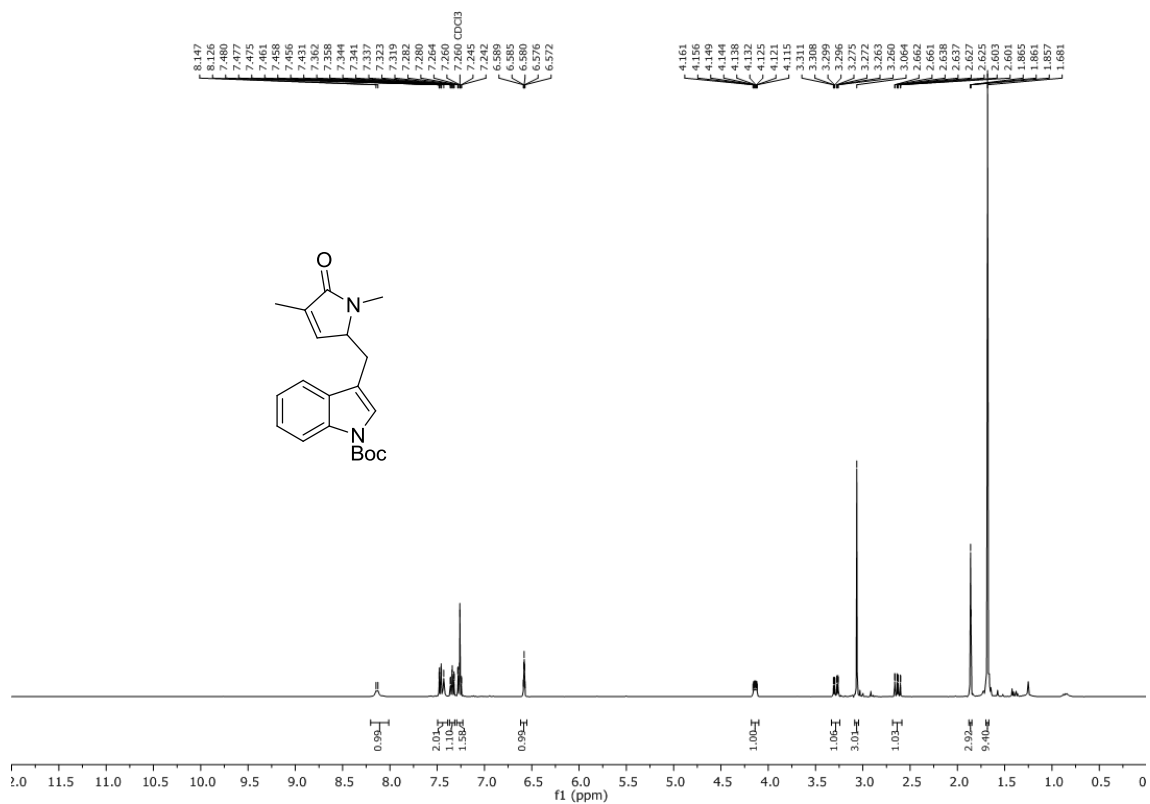
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **119**¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) **119**

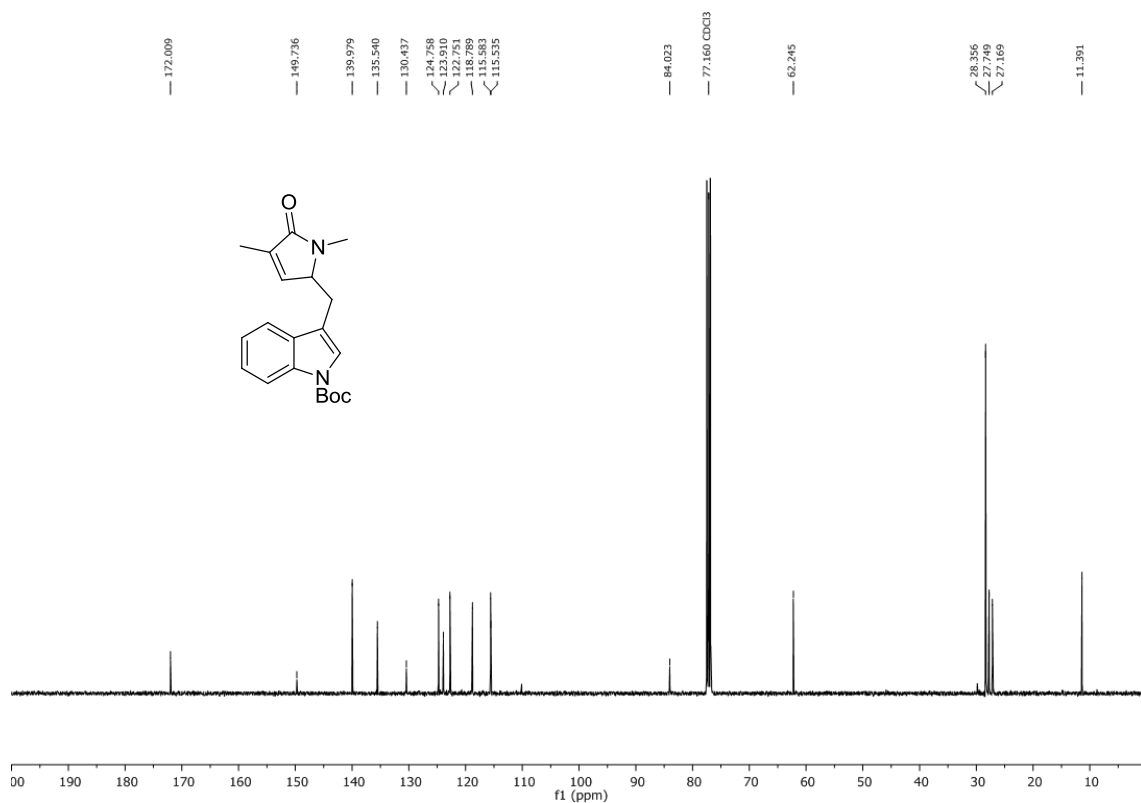
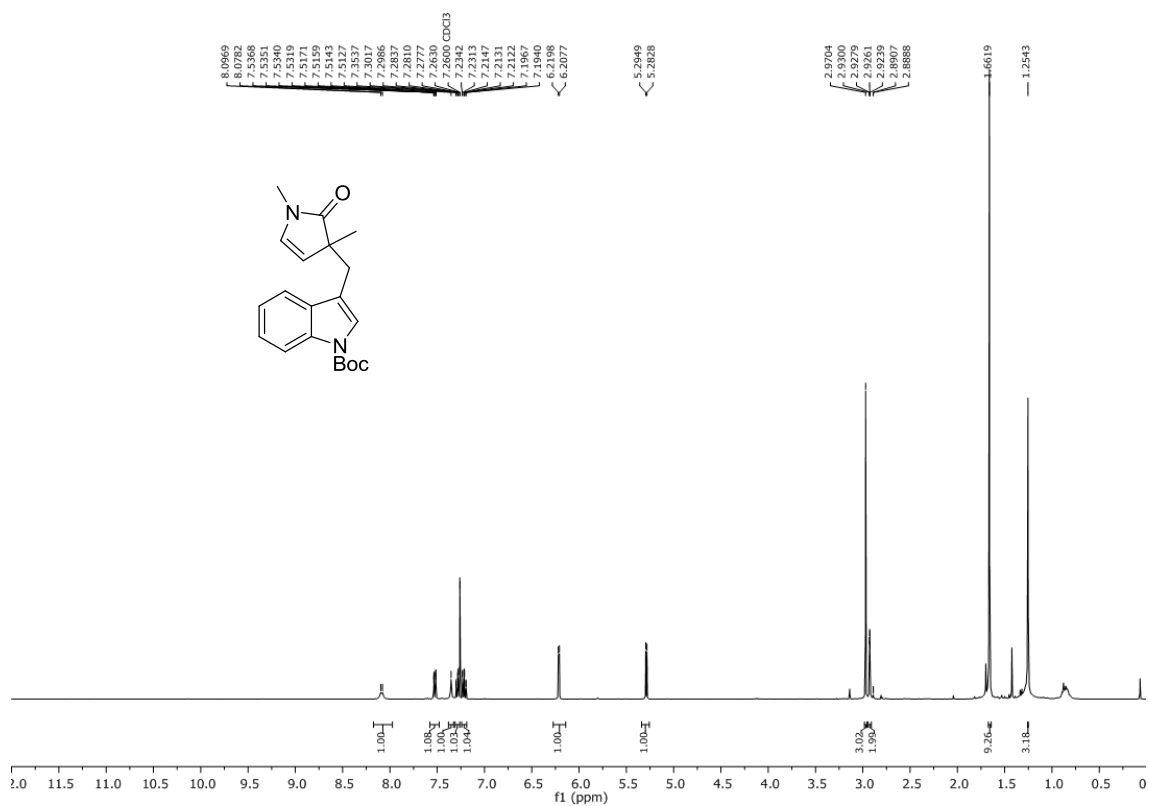


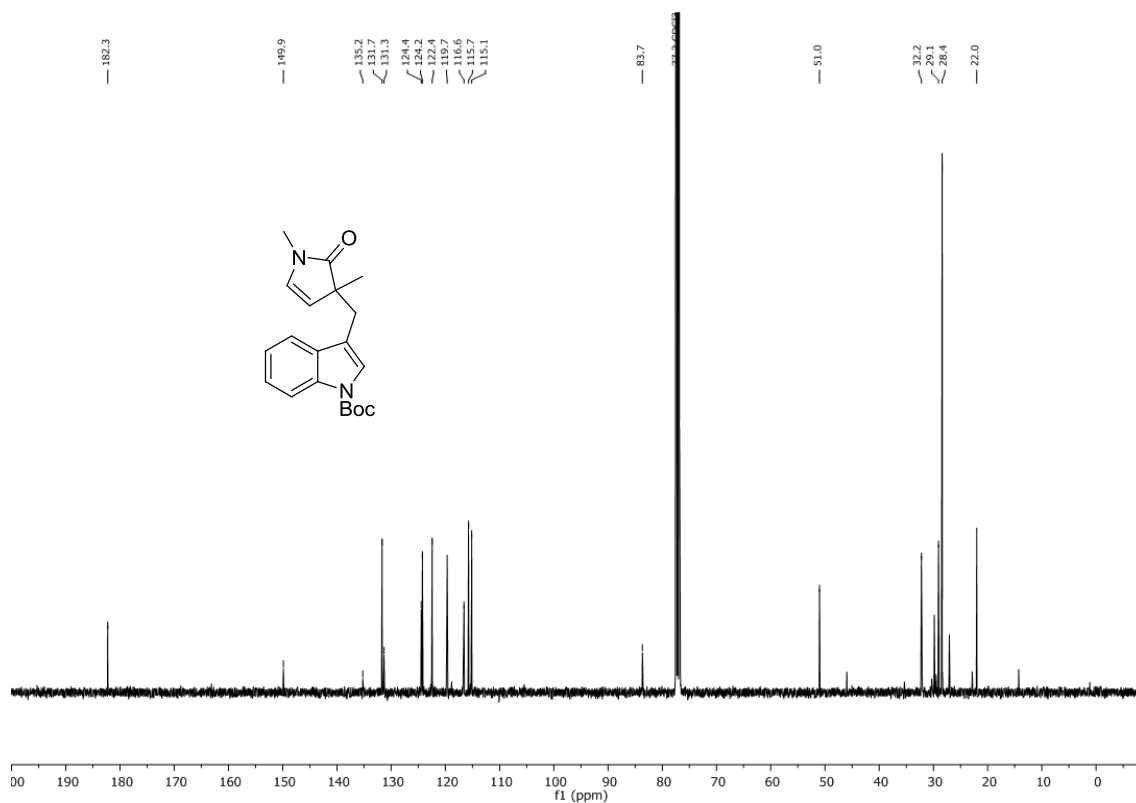
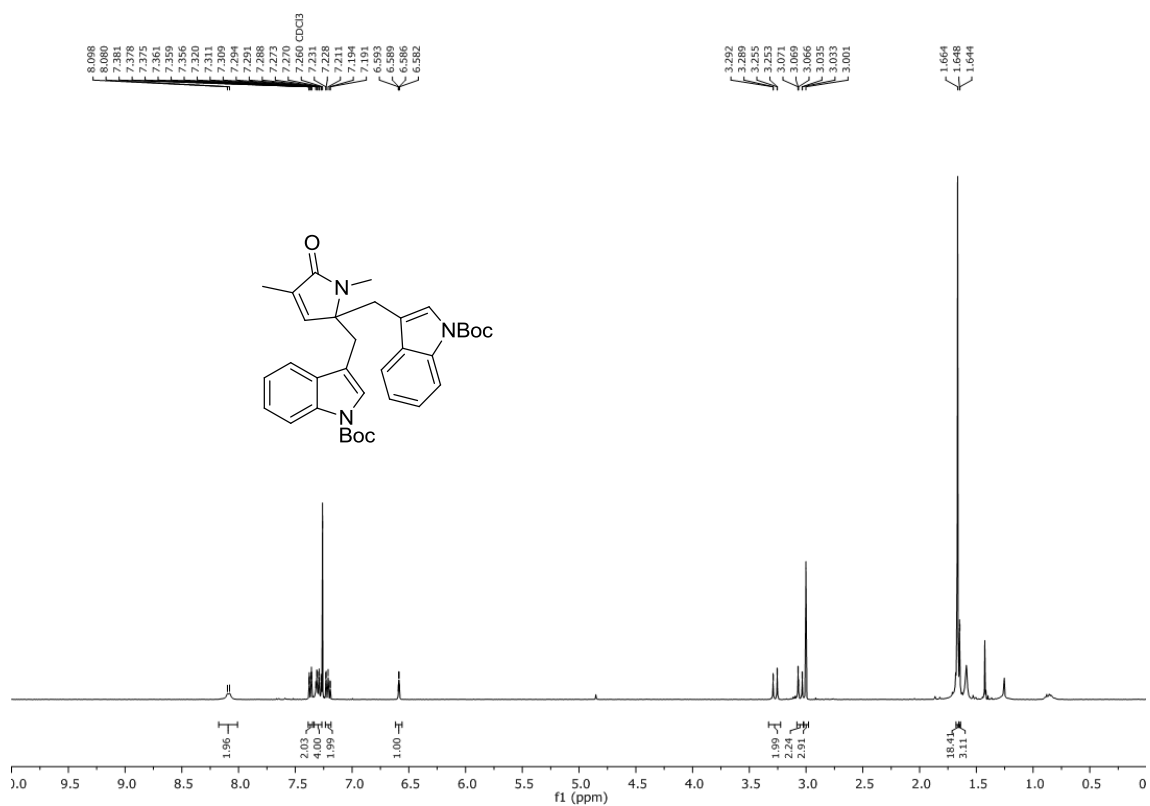
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 178

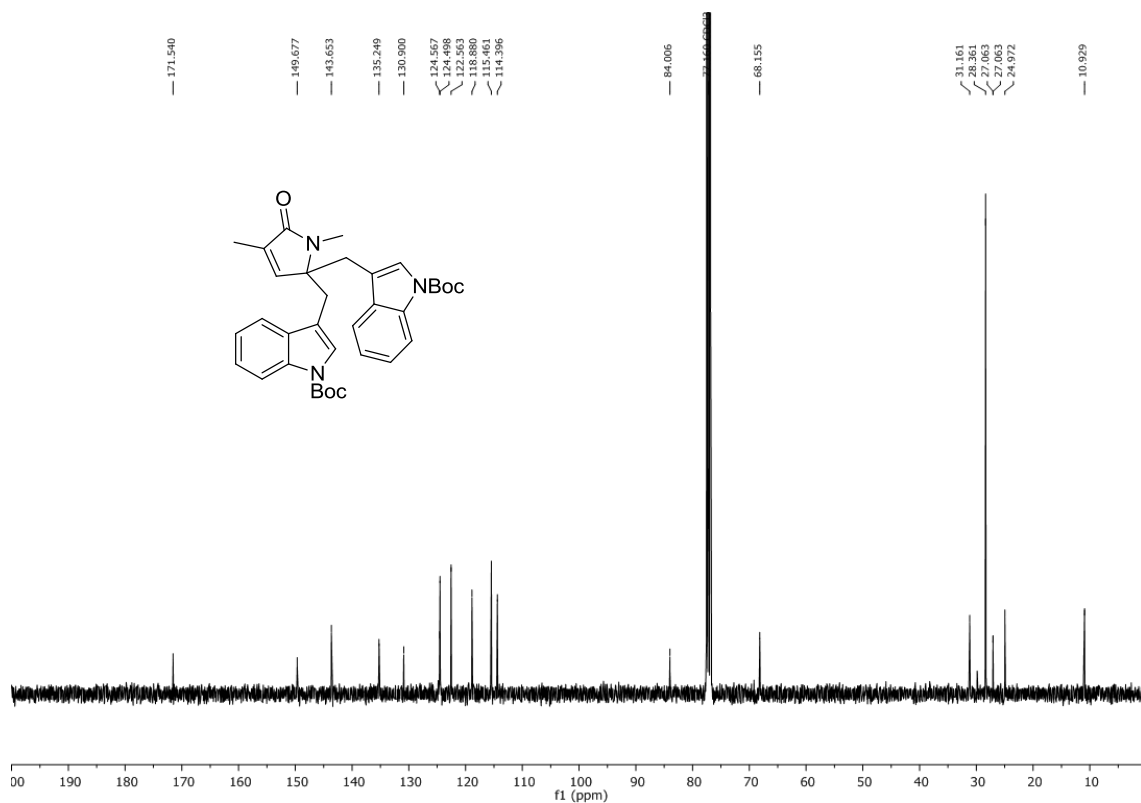


¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 178

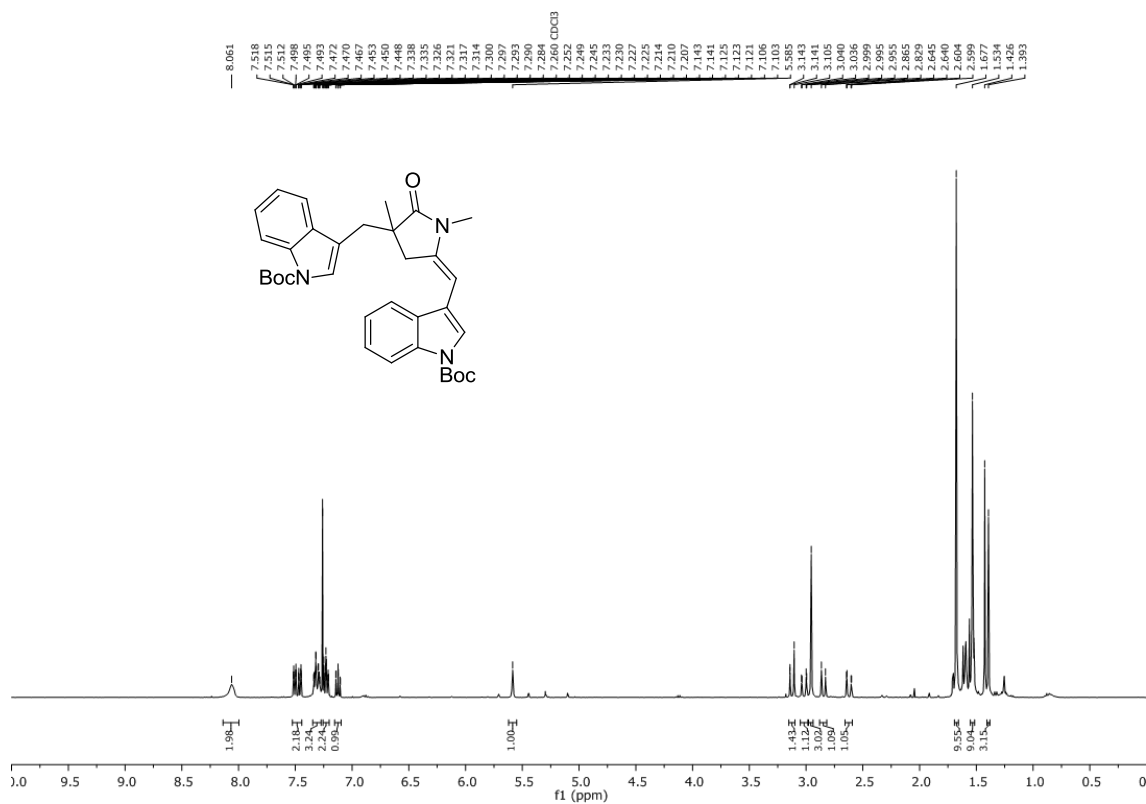
**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 183a****¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 197**

 ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) 197 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 198

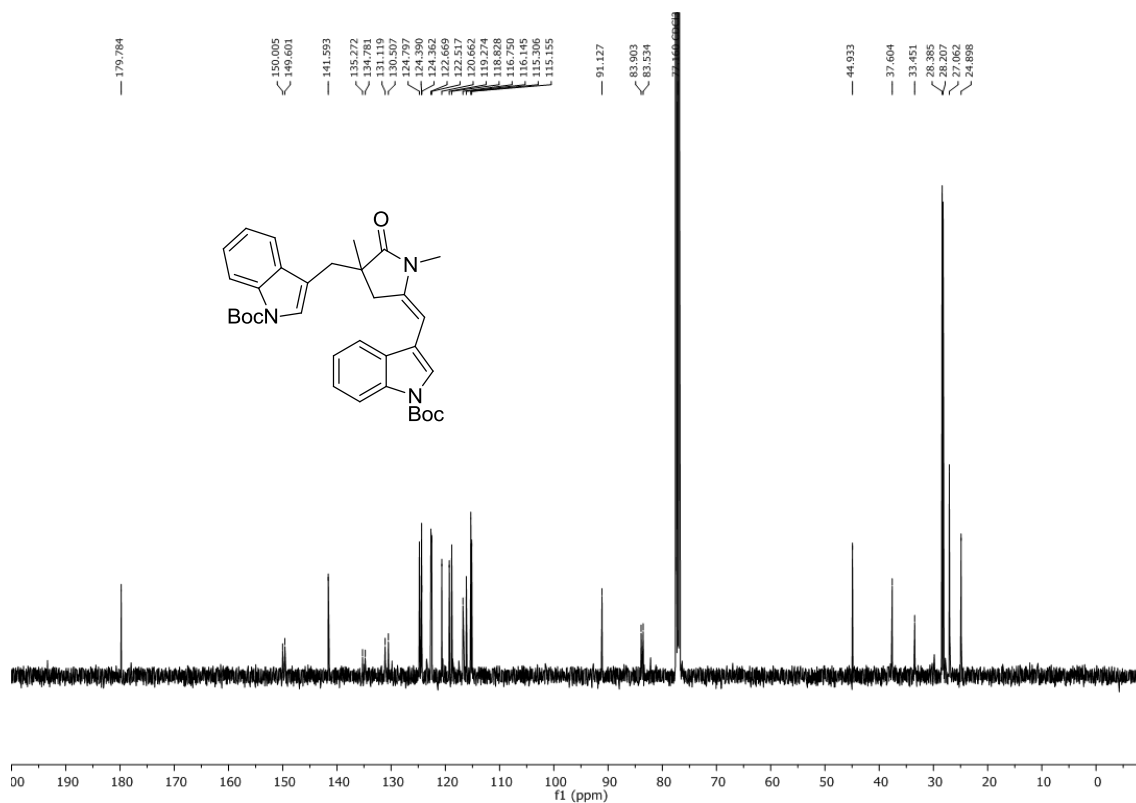
**¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 198****¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 199**



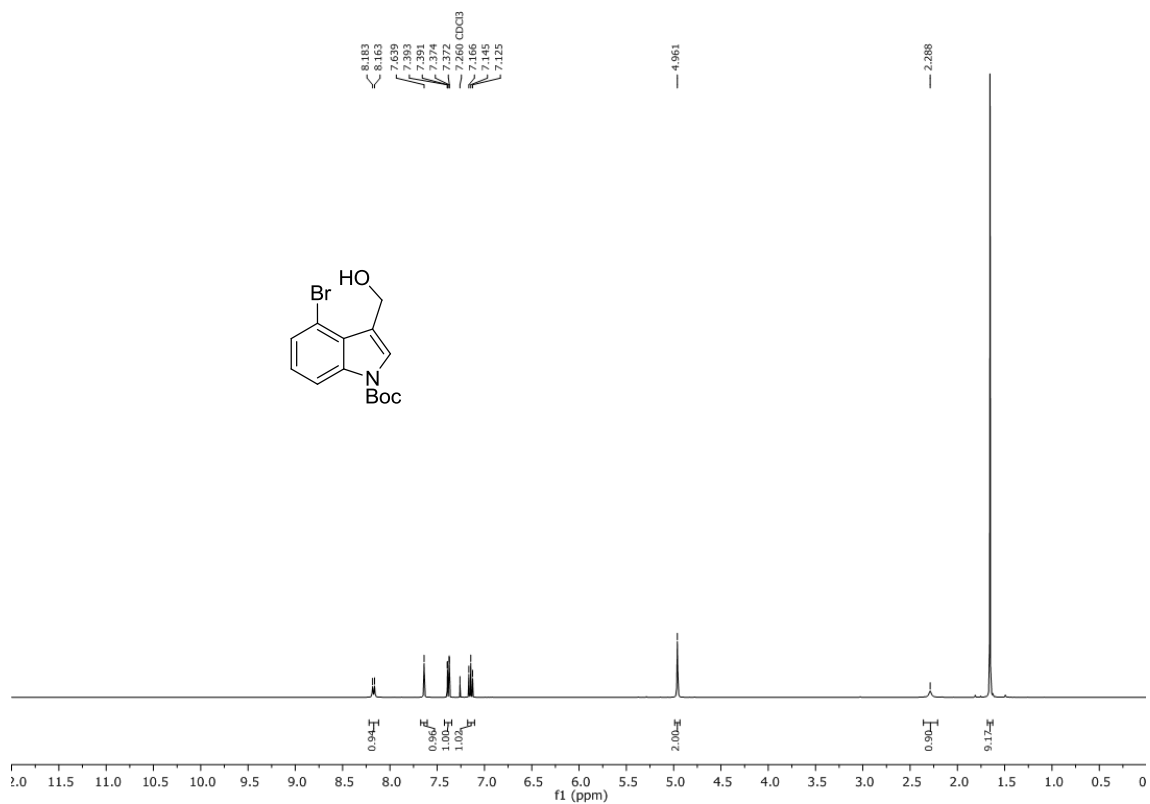
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) 199



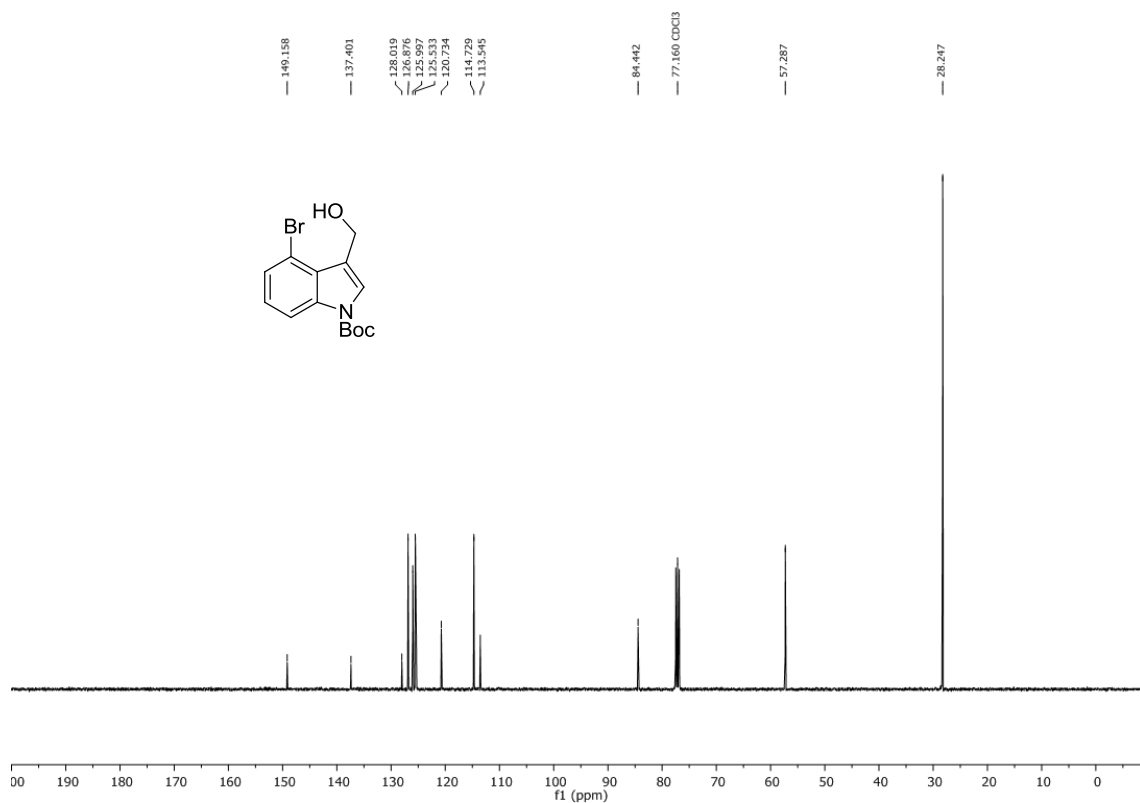
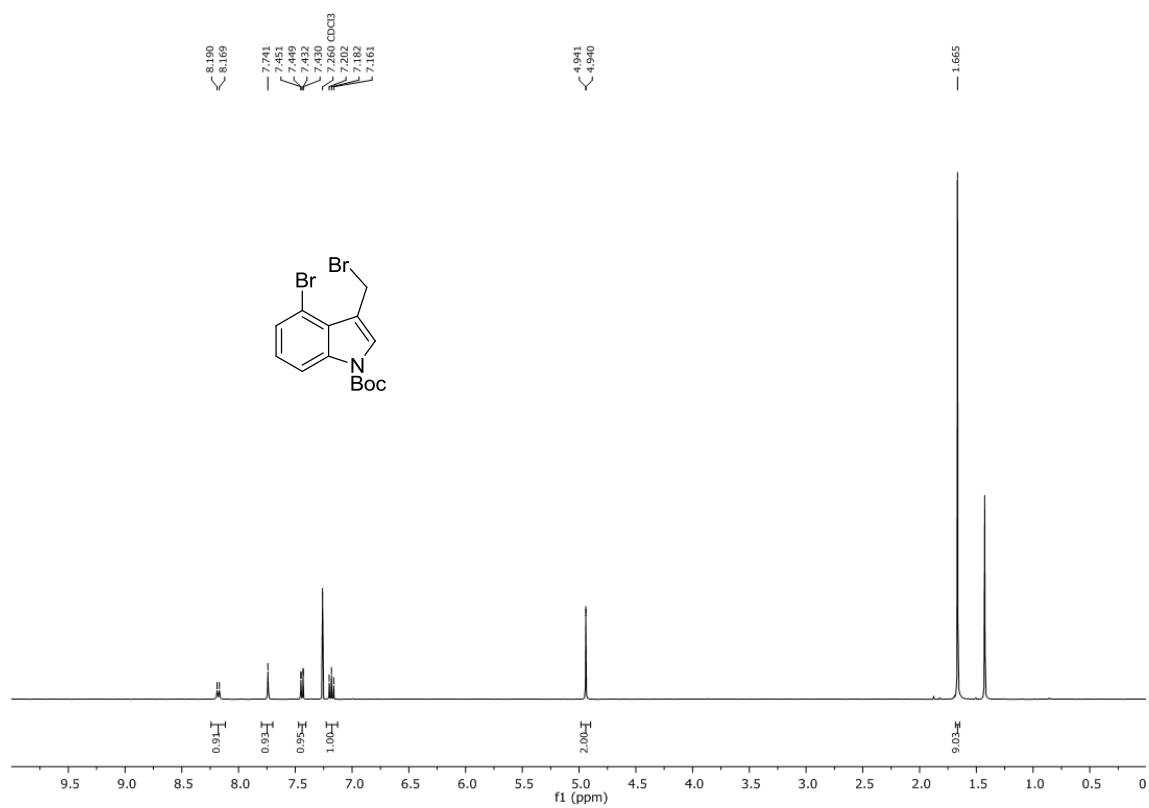
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 200

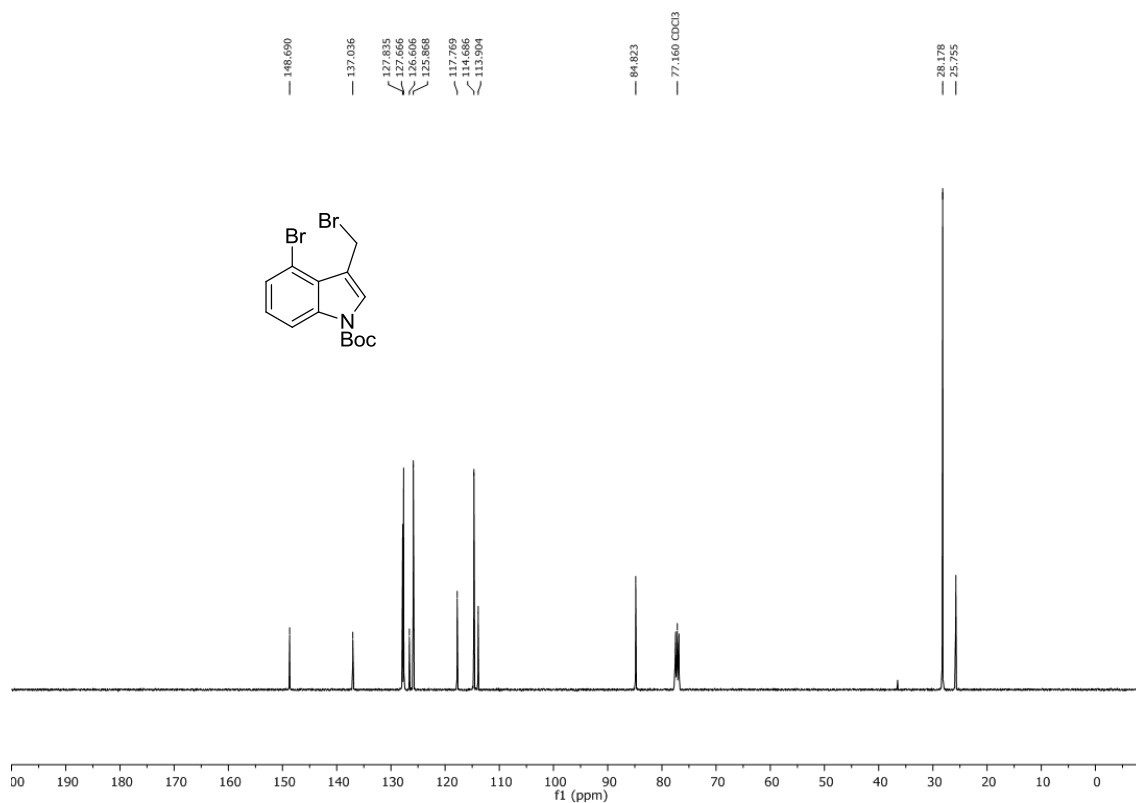
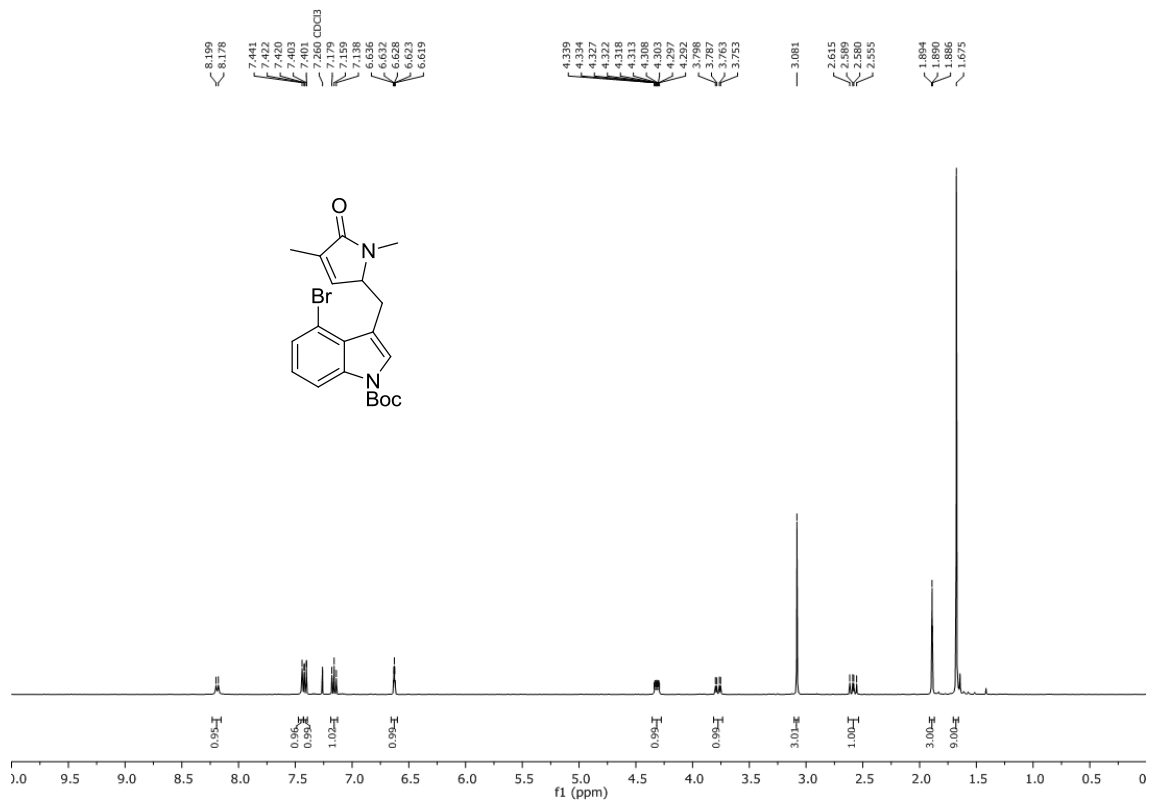


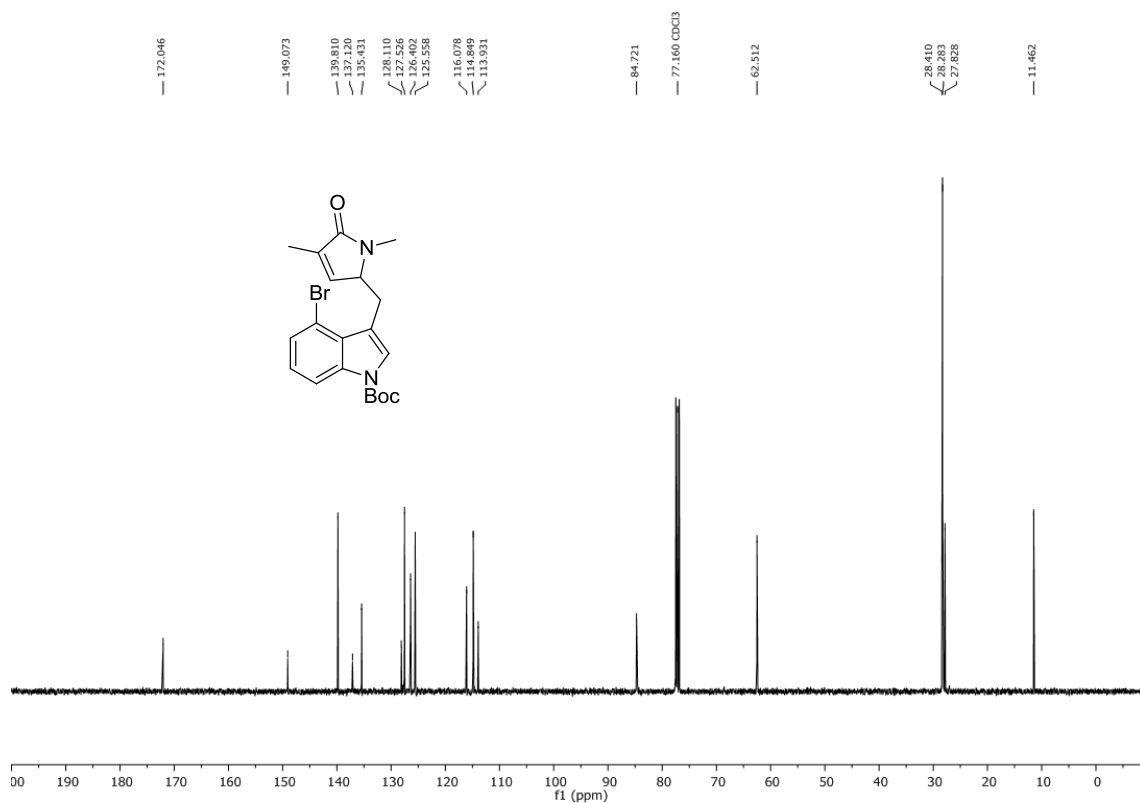
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 200



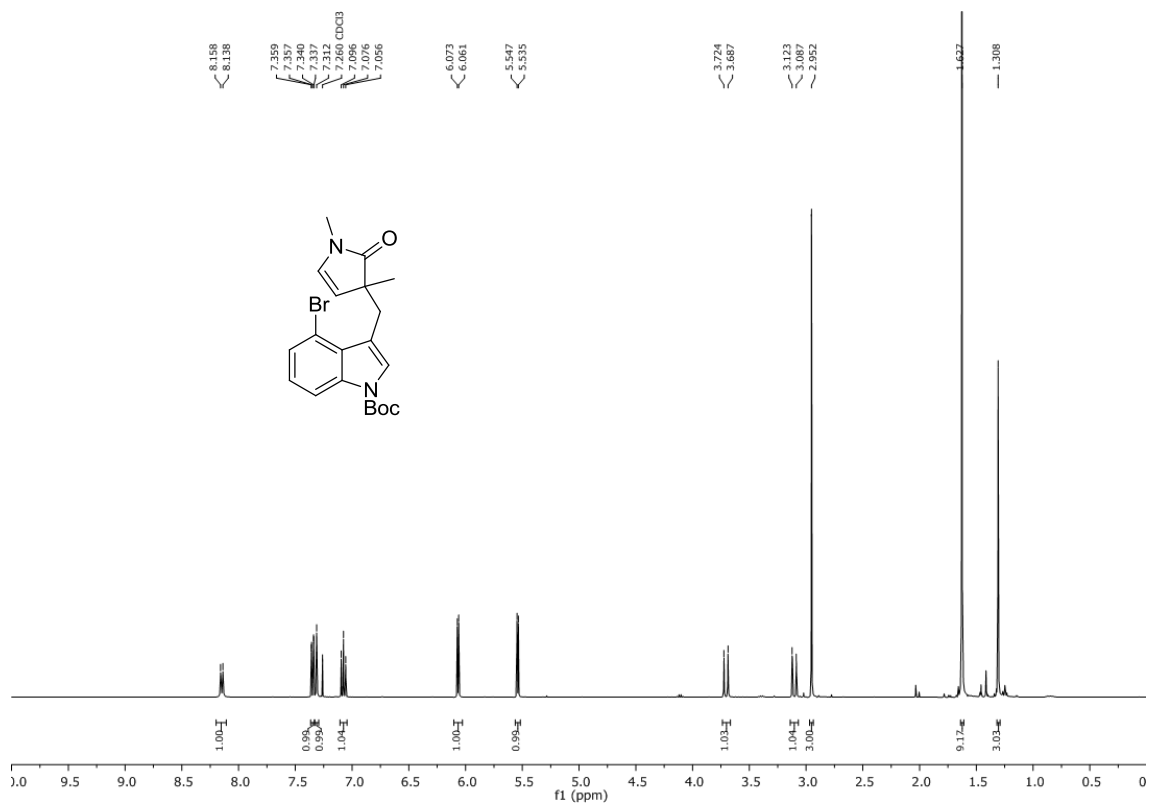
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 203

 ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) **203** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **204**

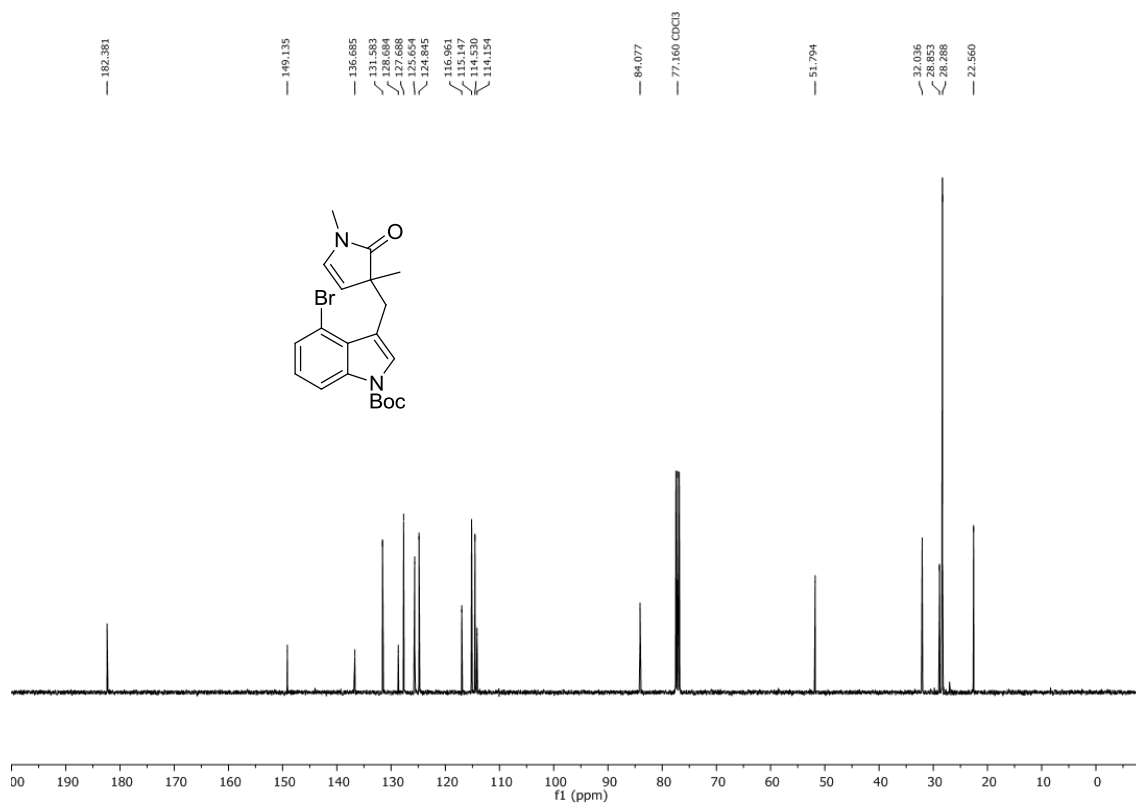
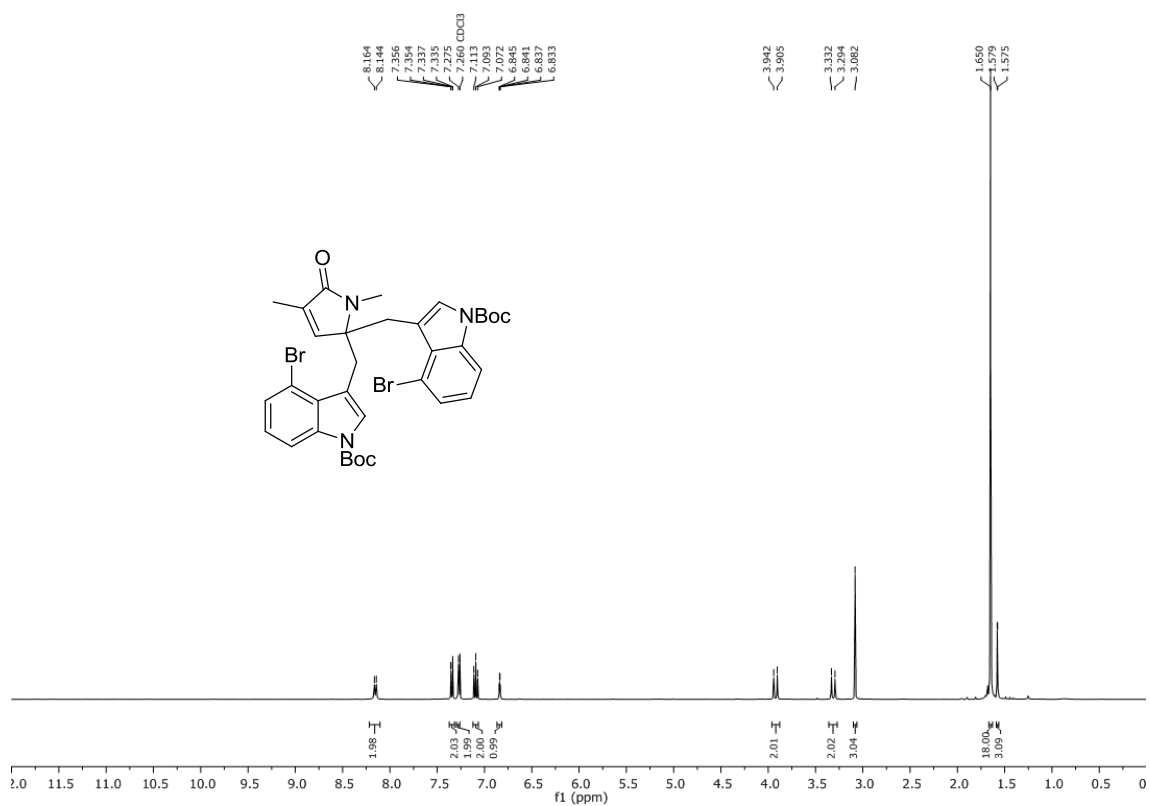
 ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) **204** ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **205**

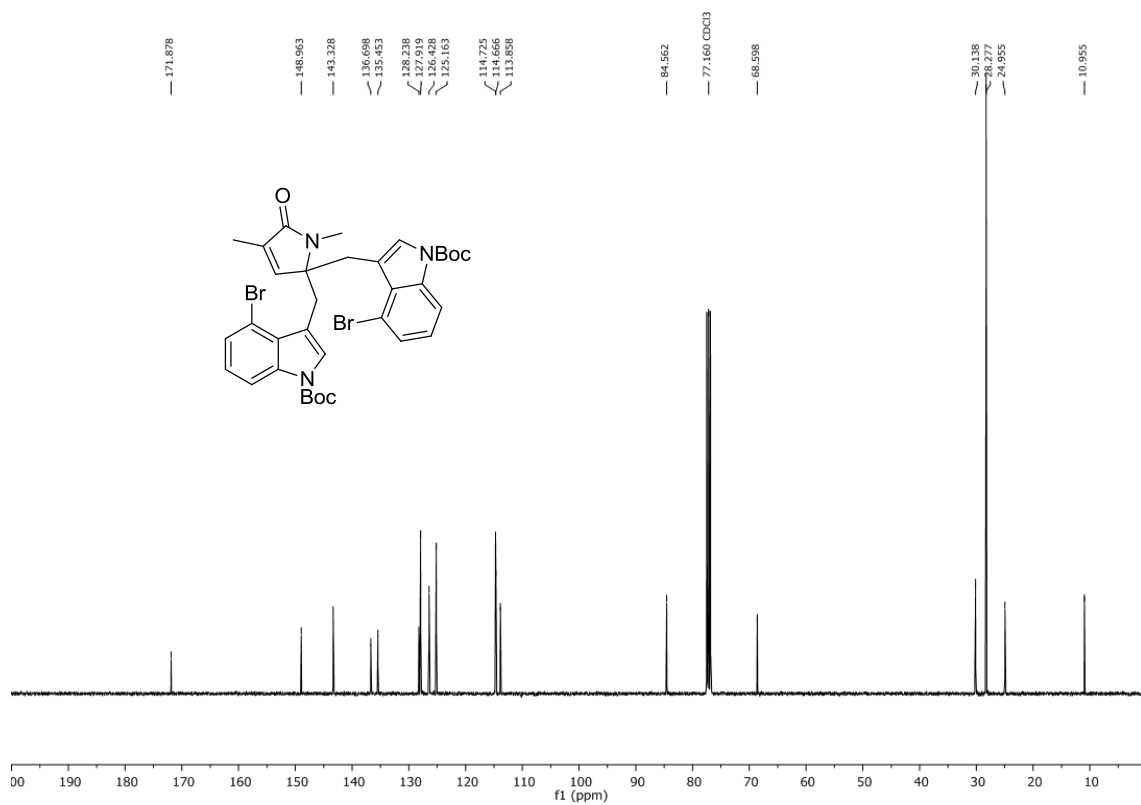


¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) **205**

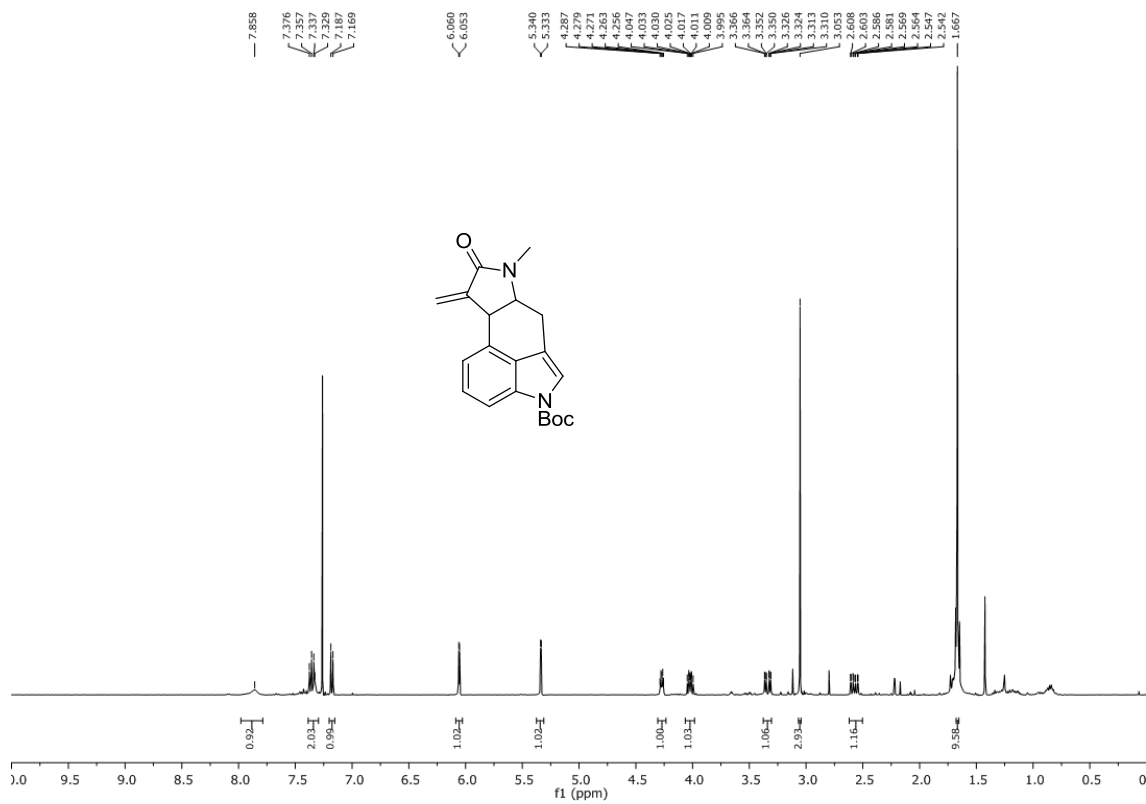


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **207**

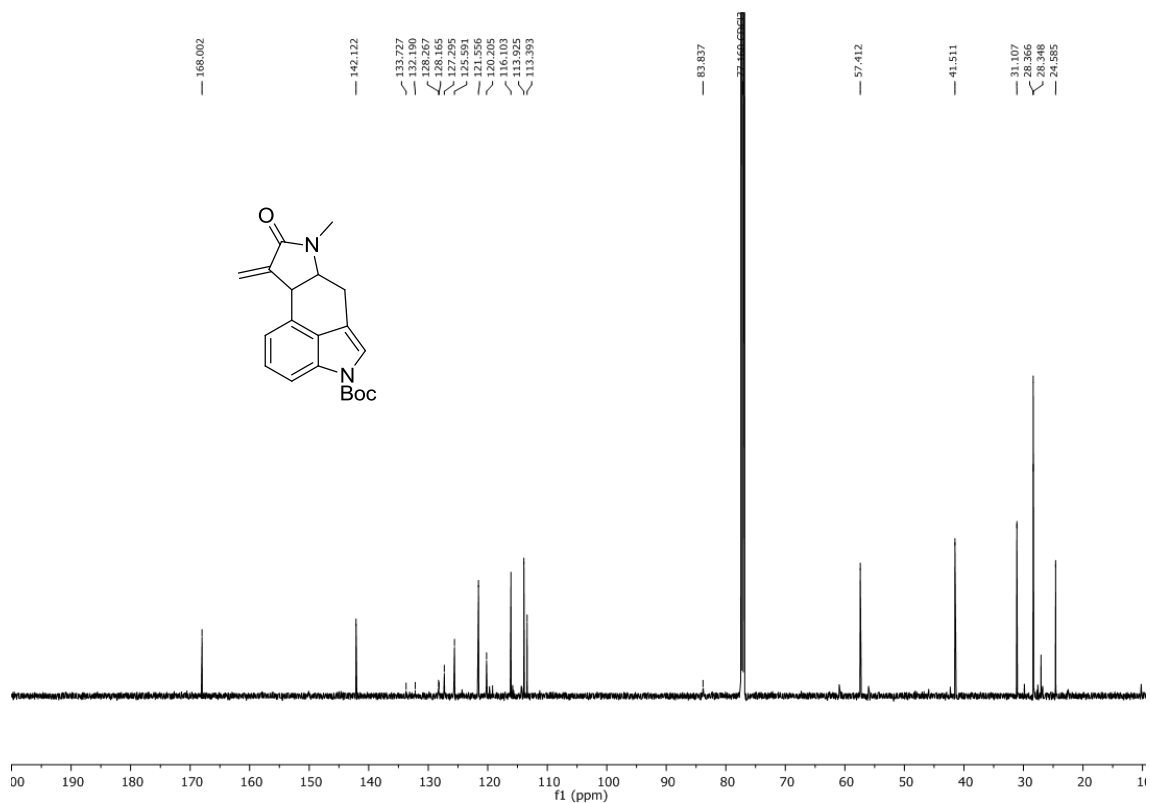
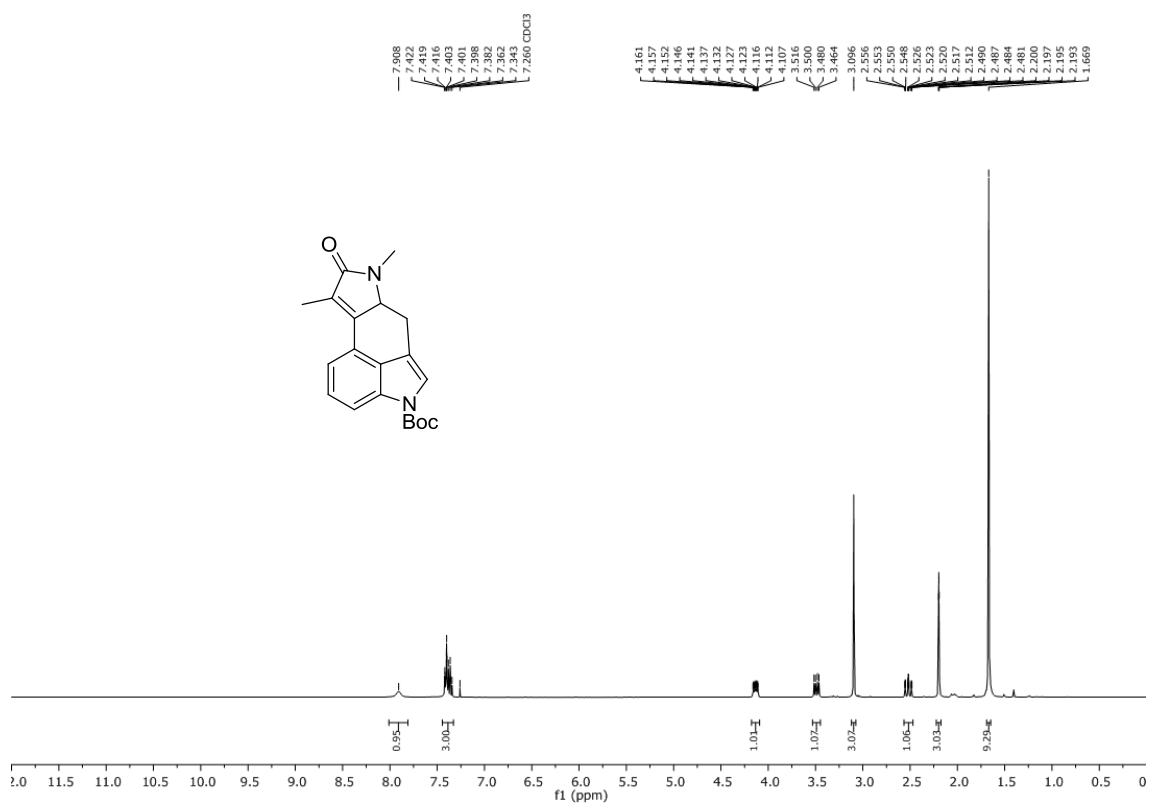
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 207¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 208

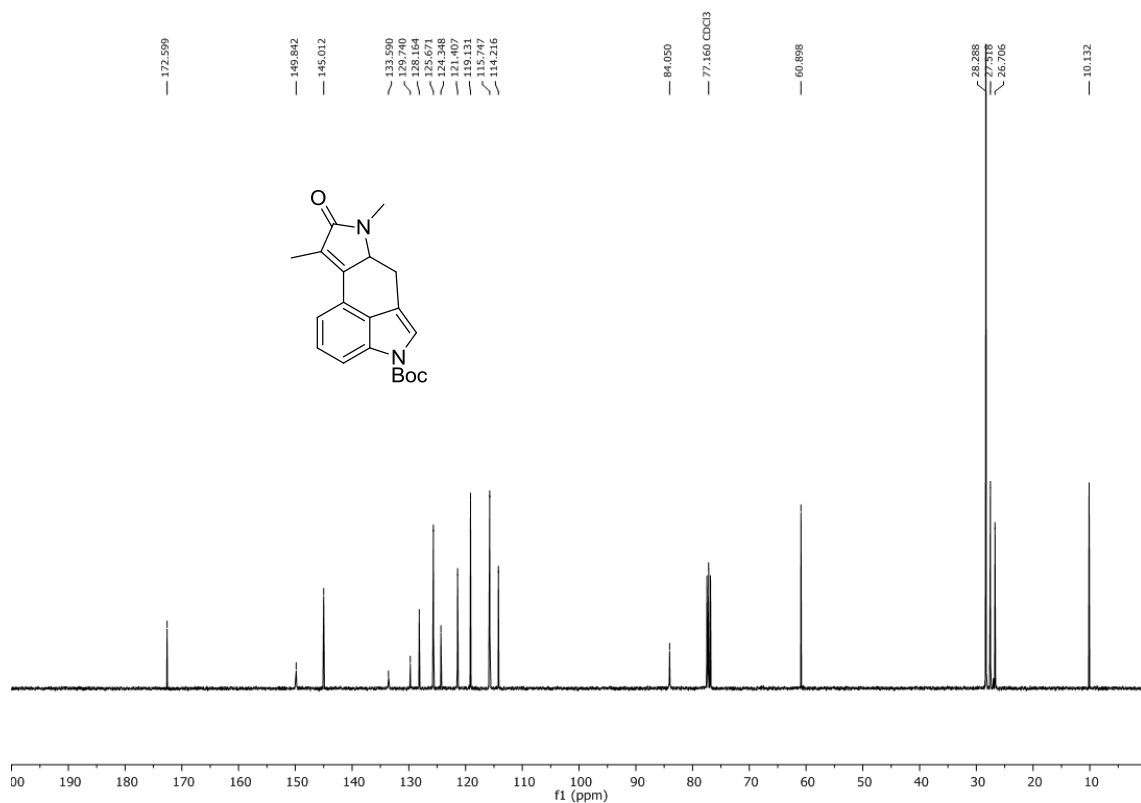


¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) **208**

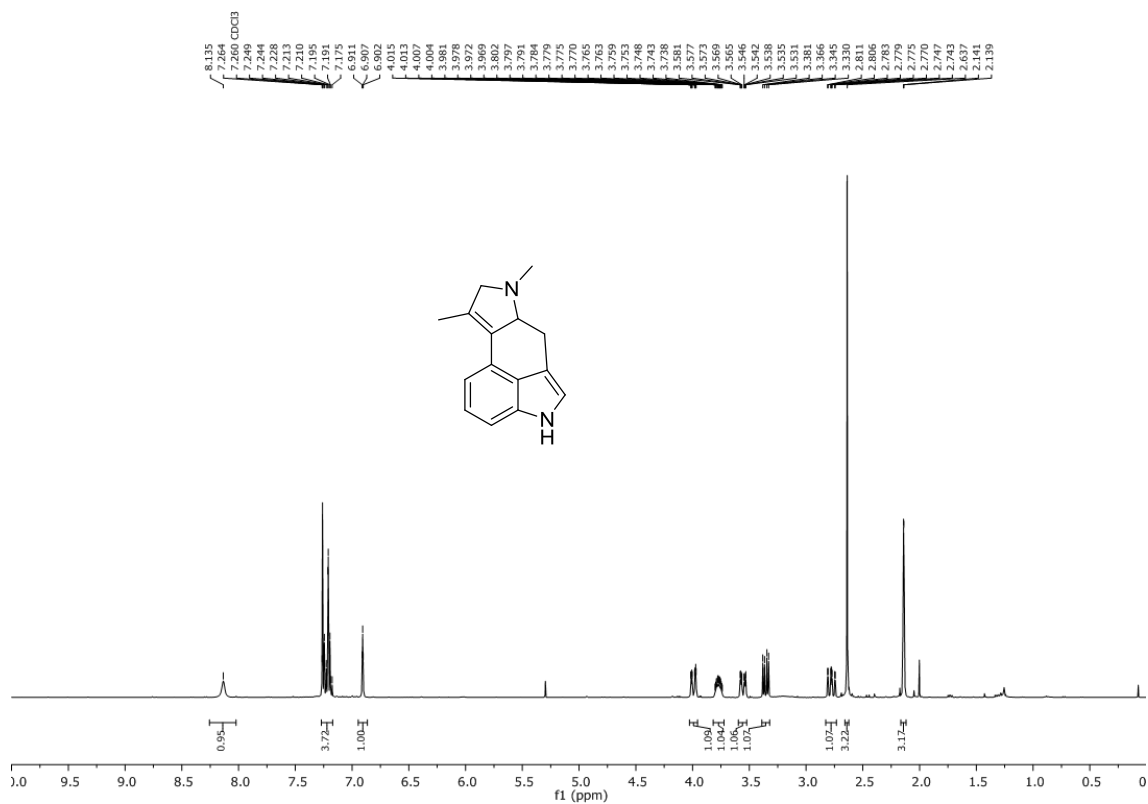


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **210**

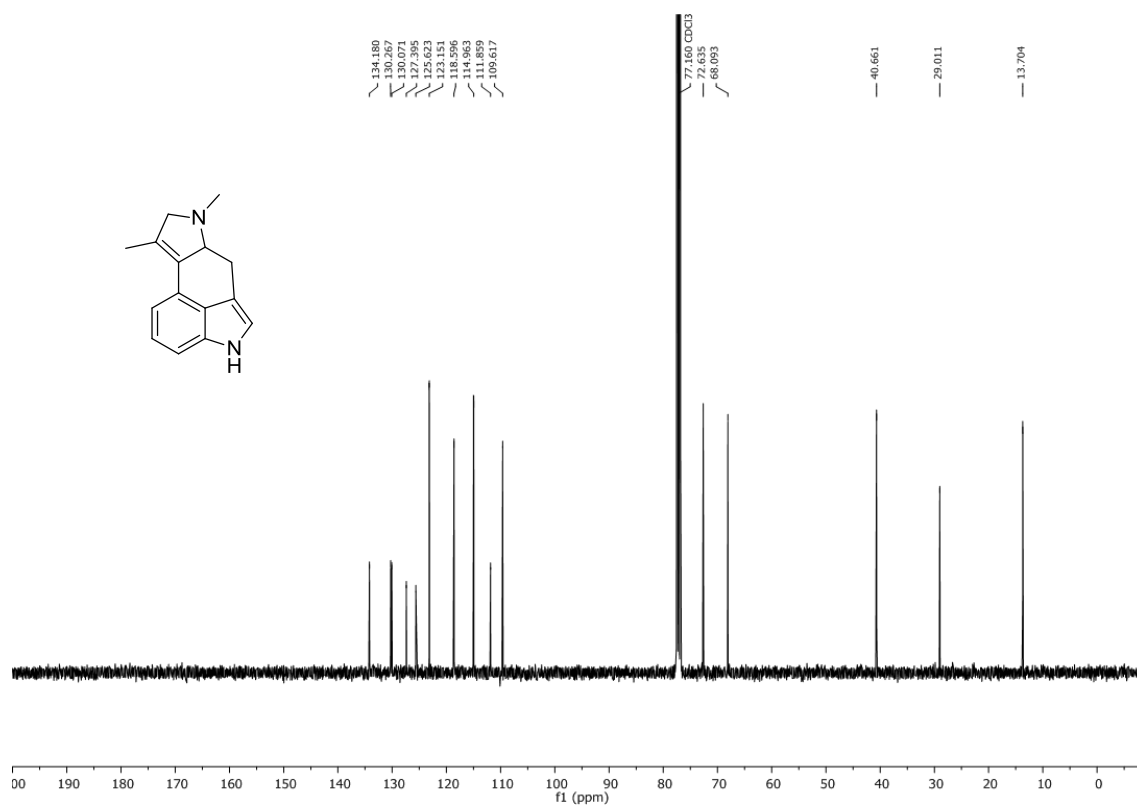
 ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) 210 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 211



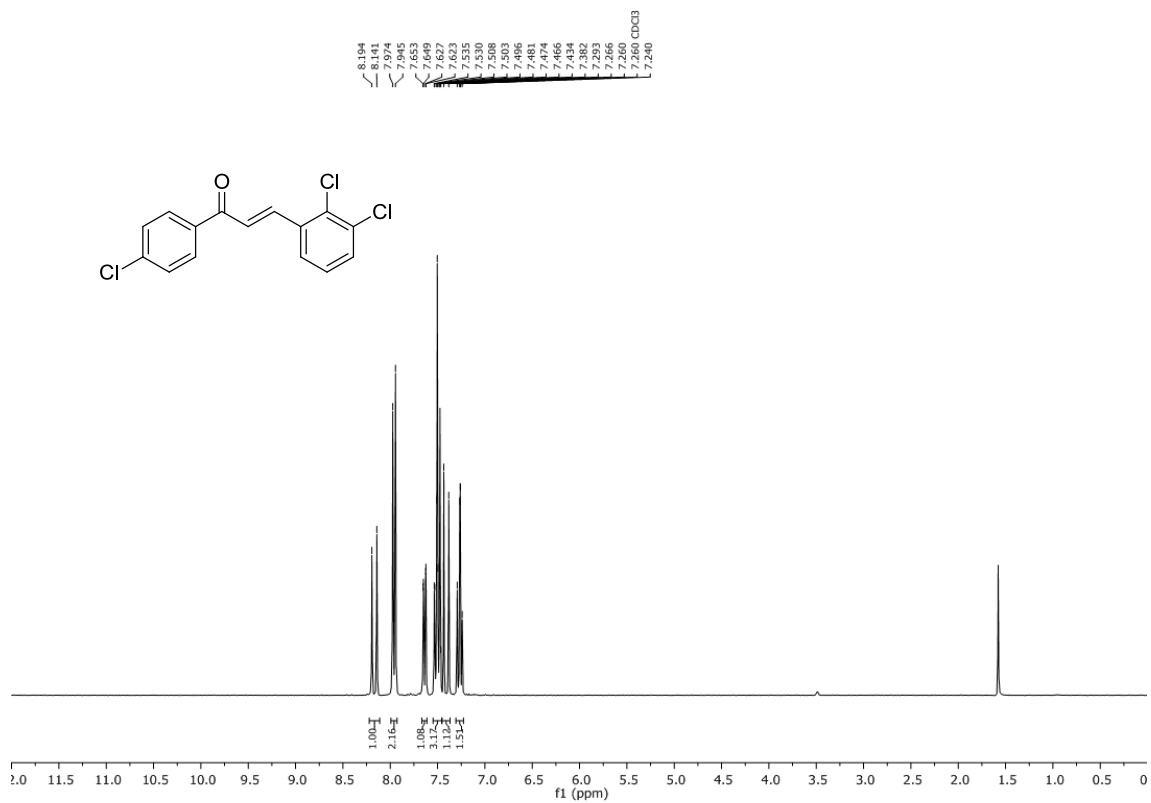
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 211



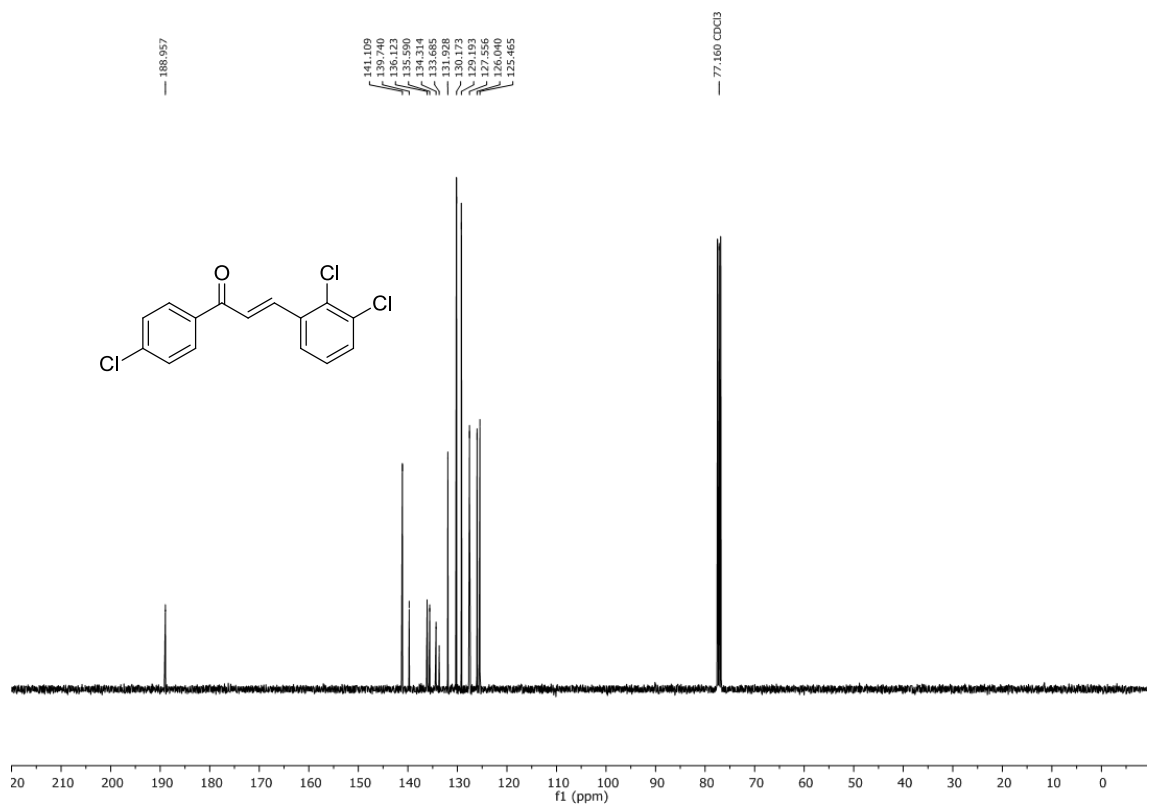
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 64

 ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) 64

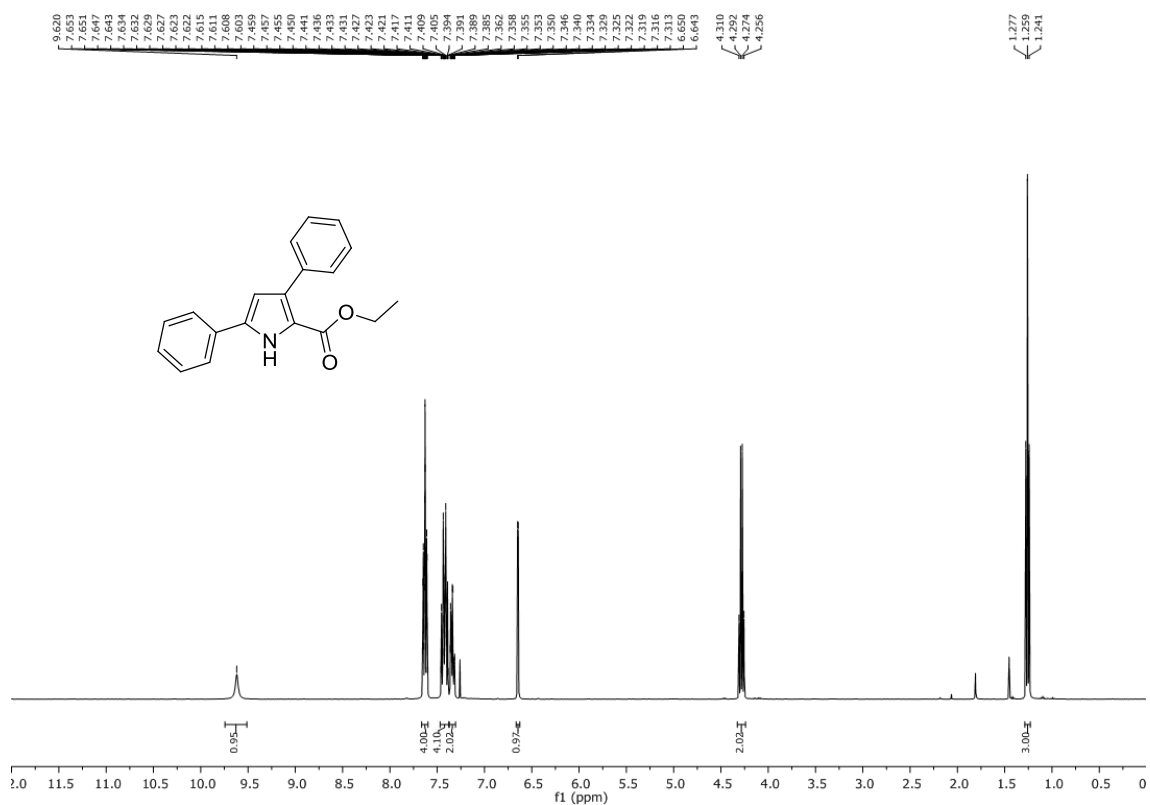
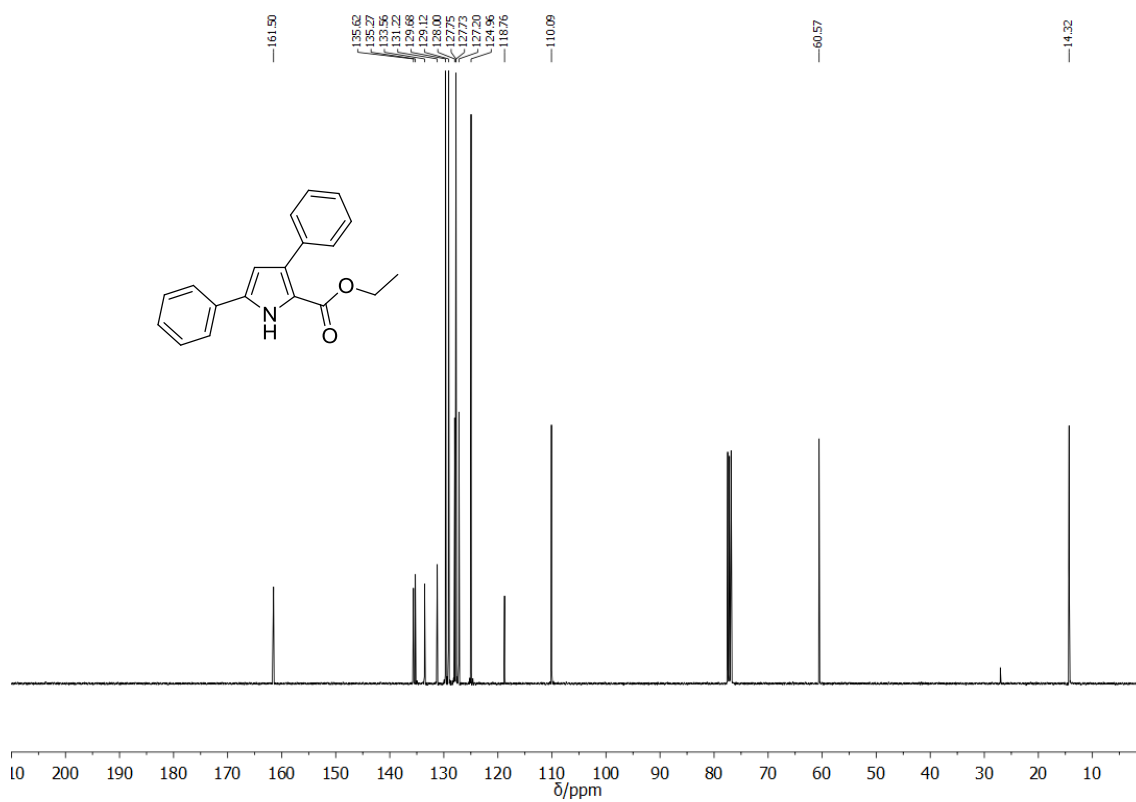
7.2 SPEKTREN ZU KAPITEL 5.3

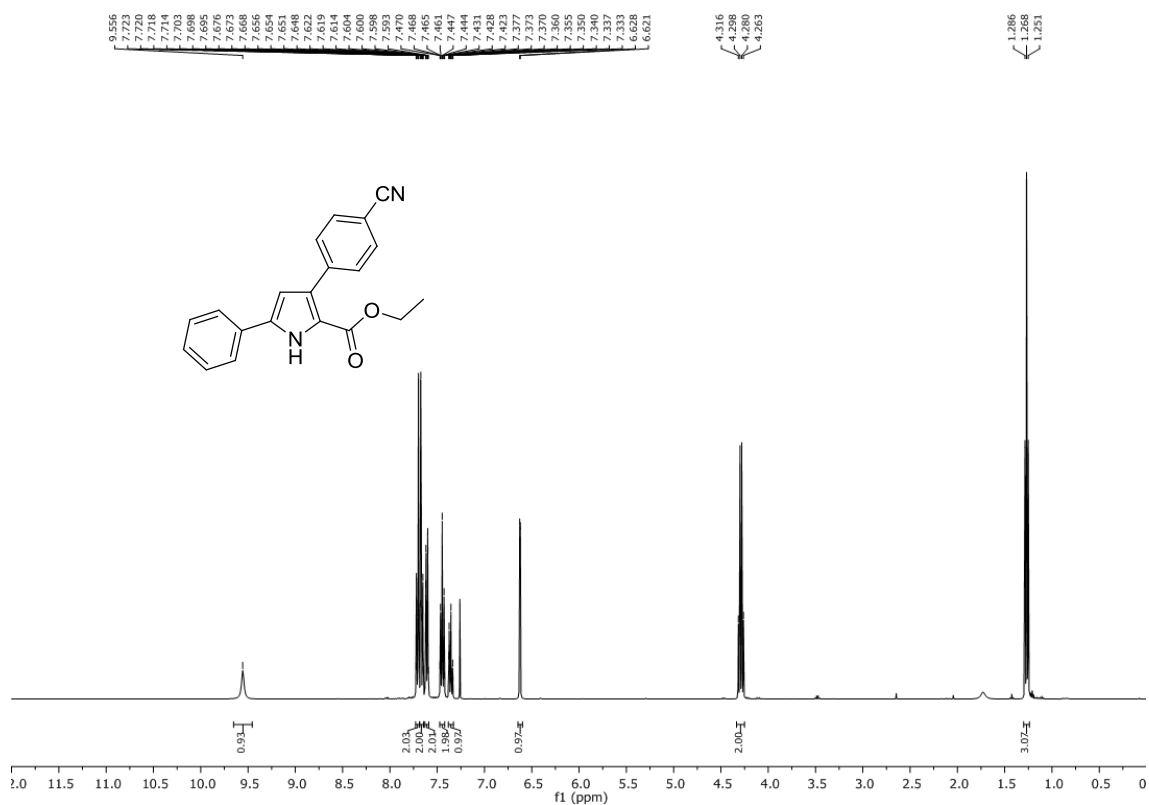


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 275j

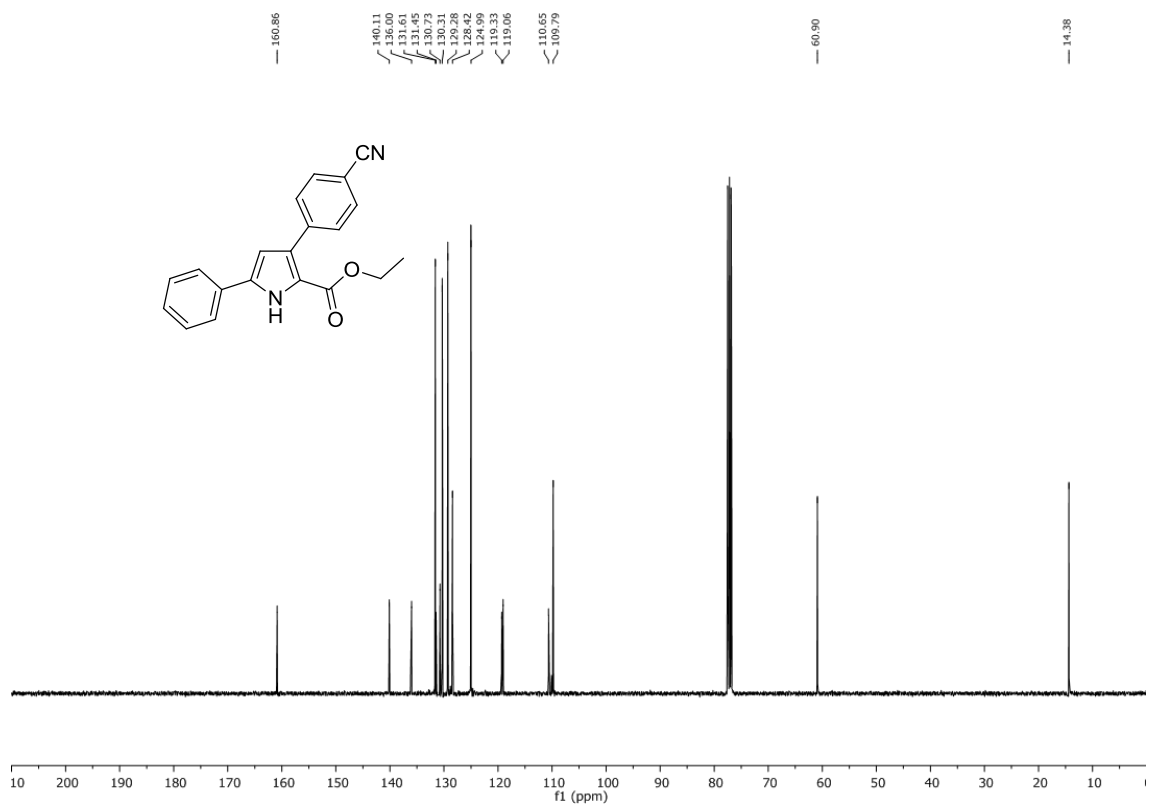


¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 275j

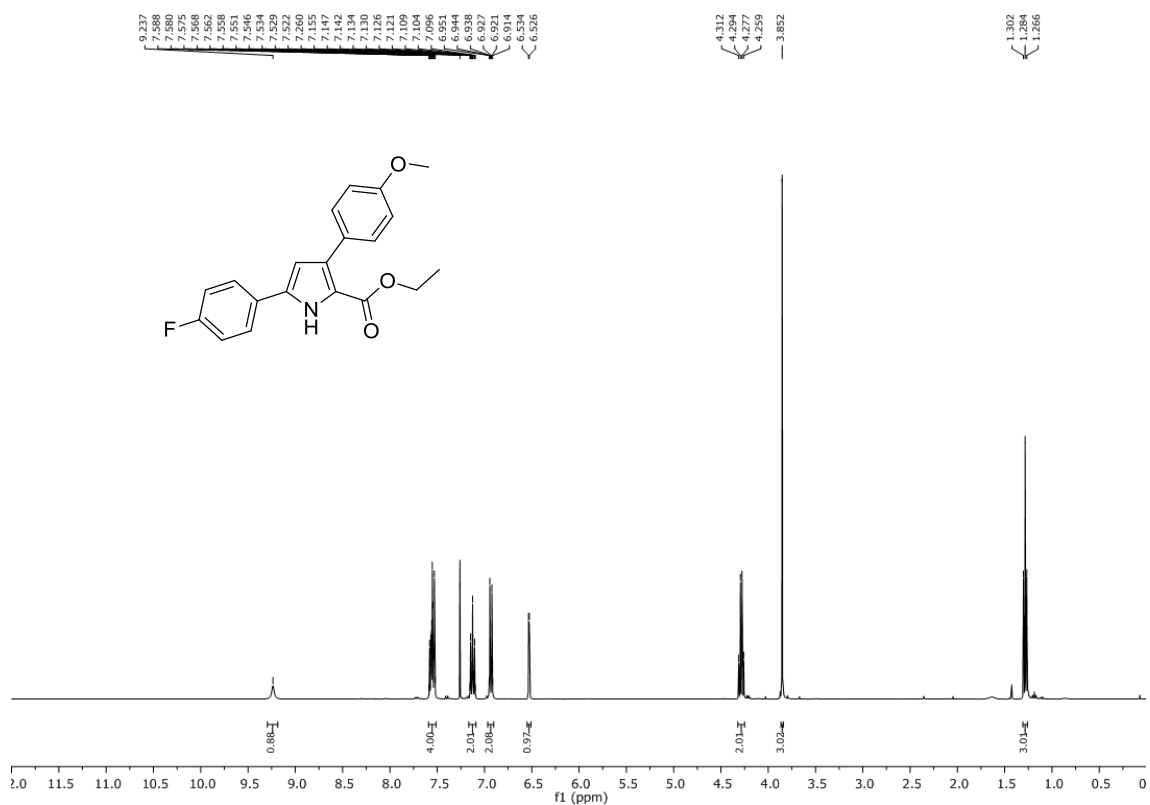
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 282a $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) 282a



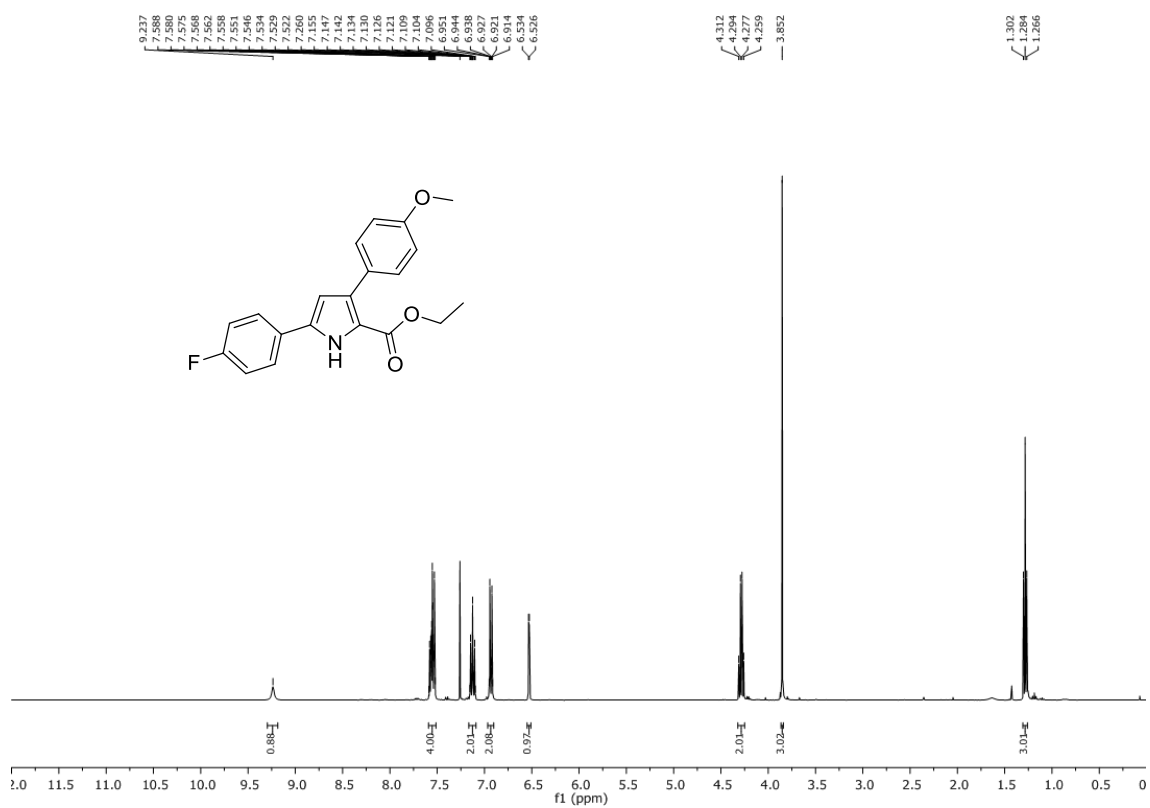
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) **282f**



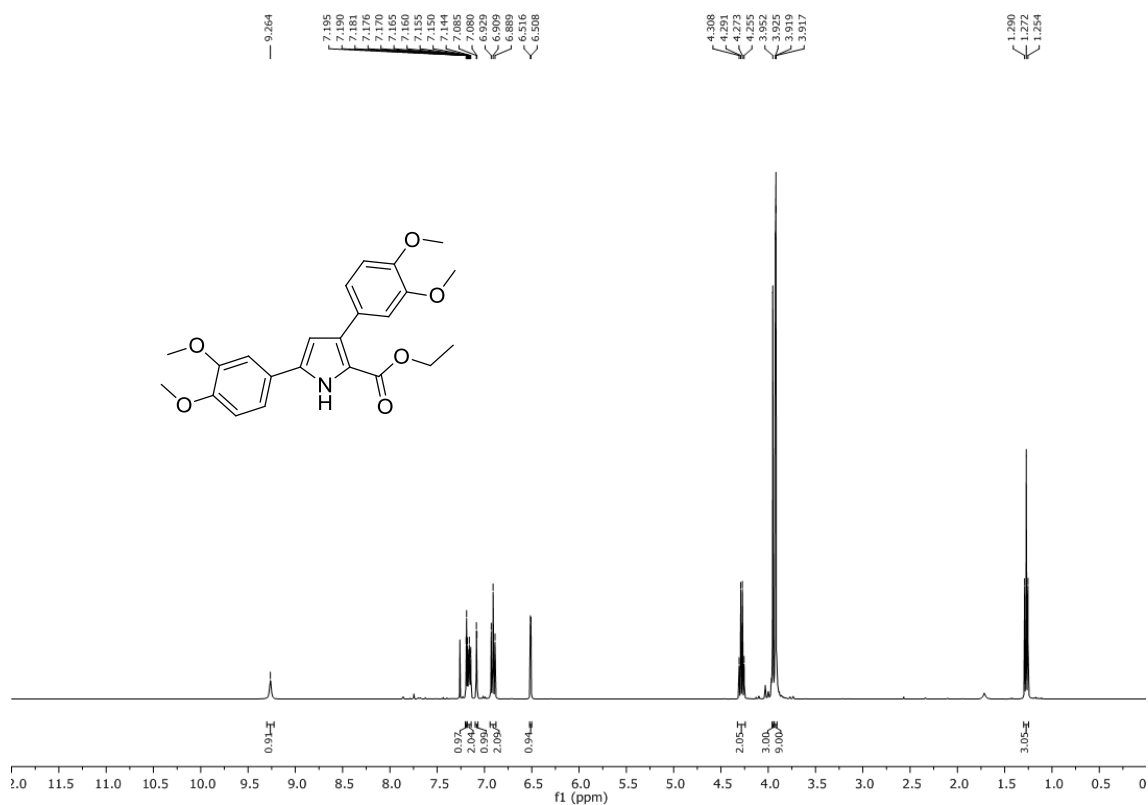
$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) **282f**



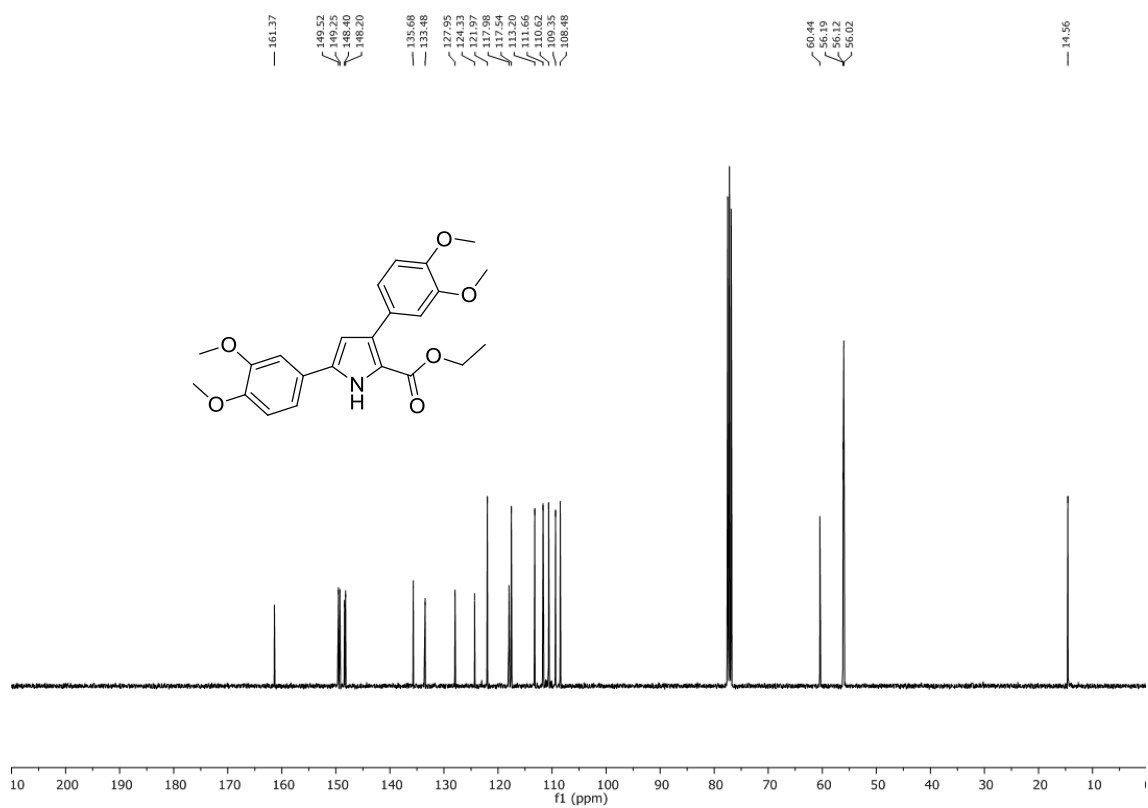
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 282g



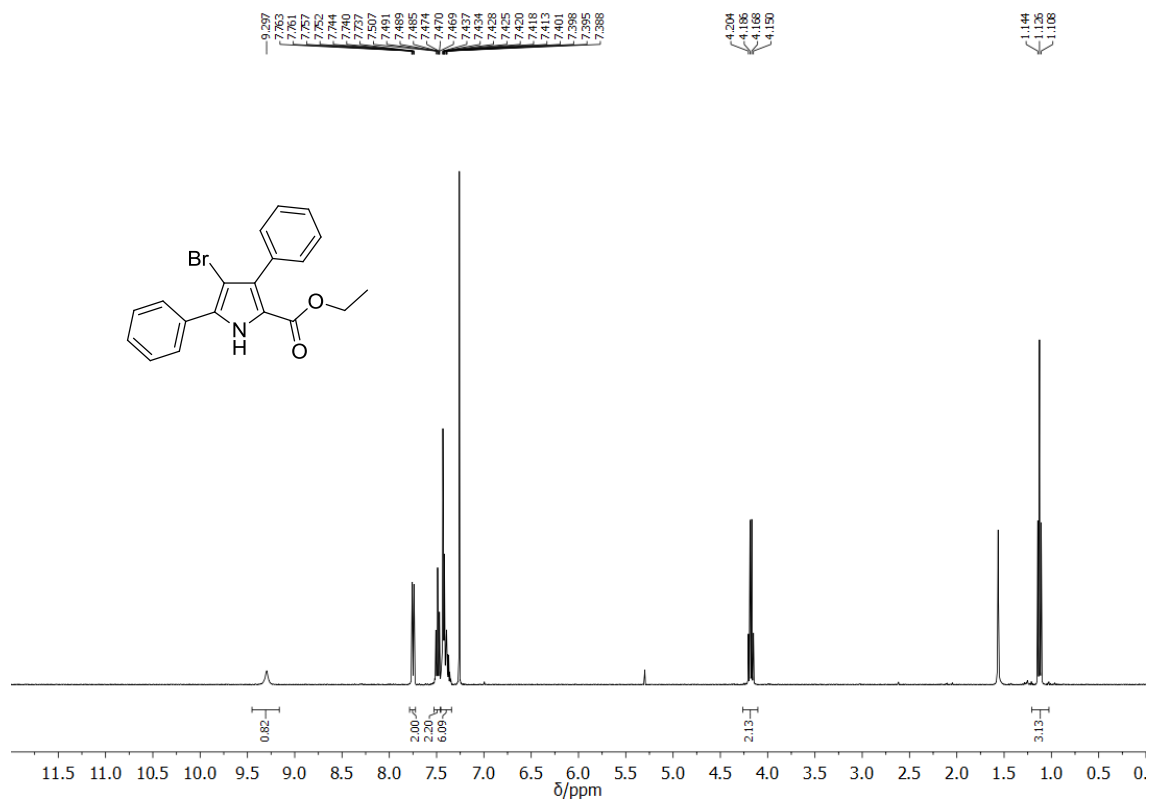
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 282g



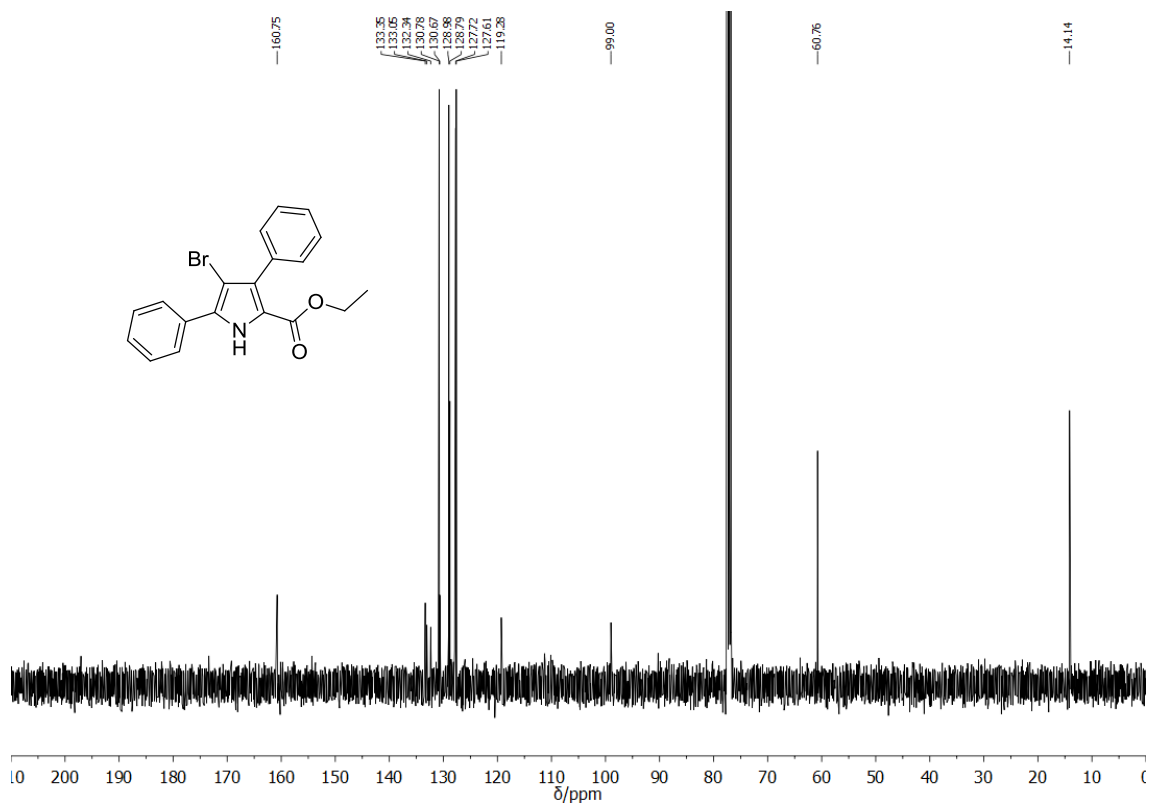
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) **282j**



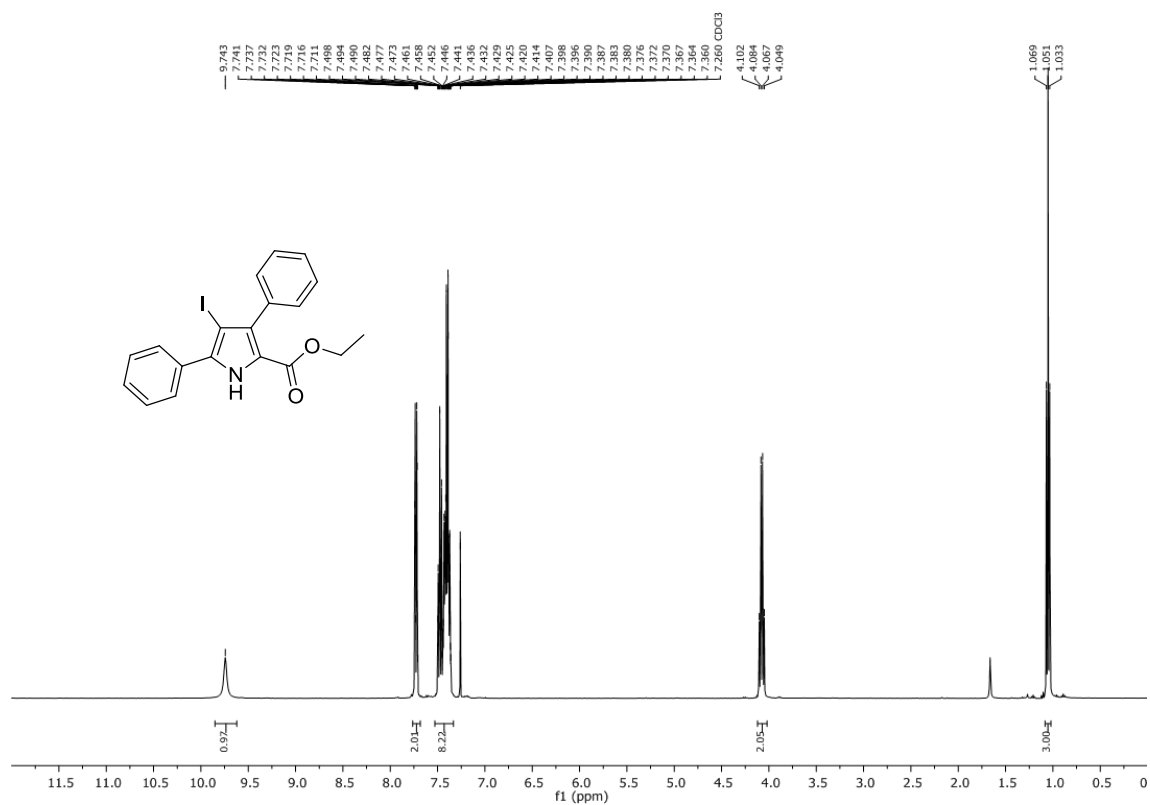
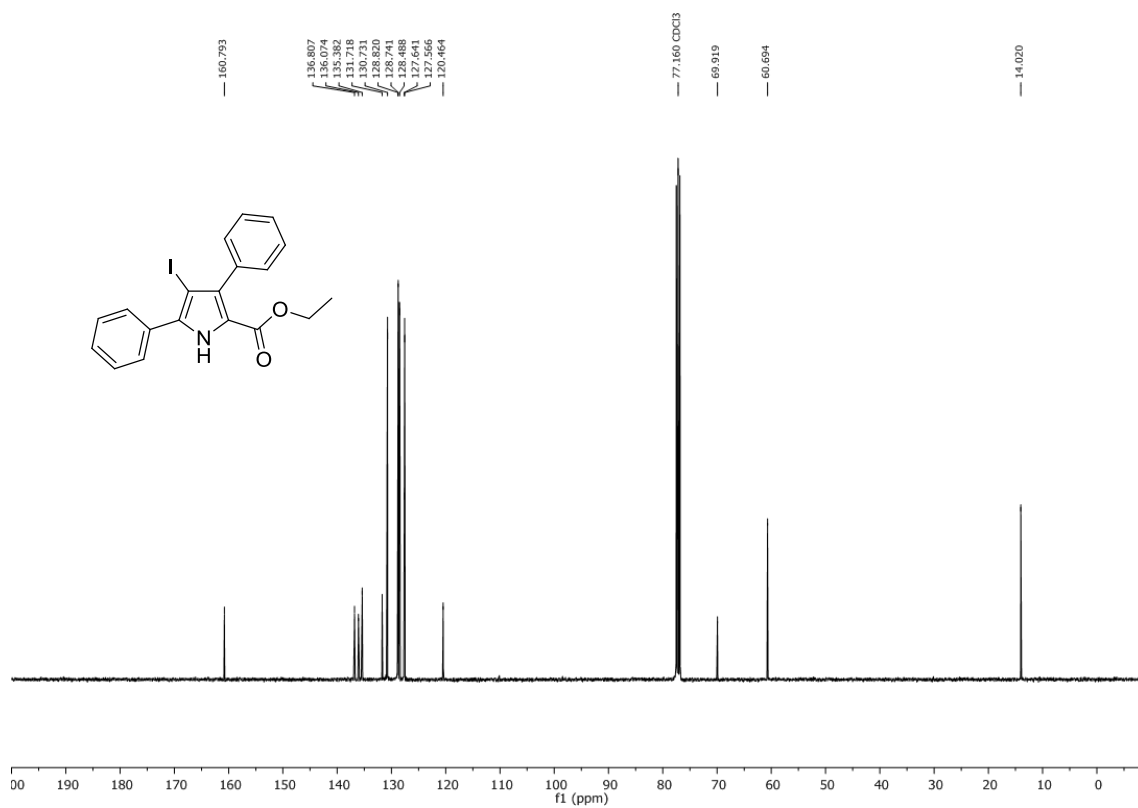
$^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) **282j**

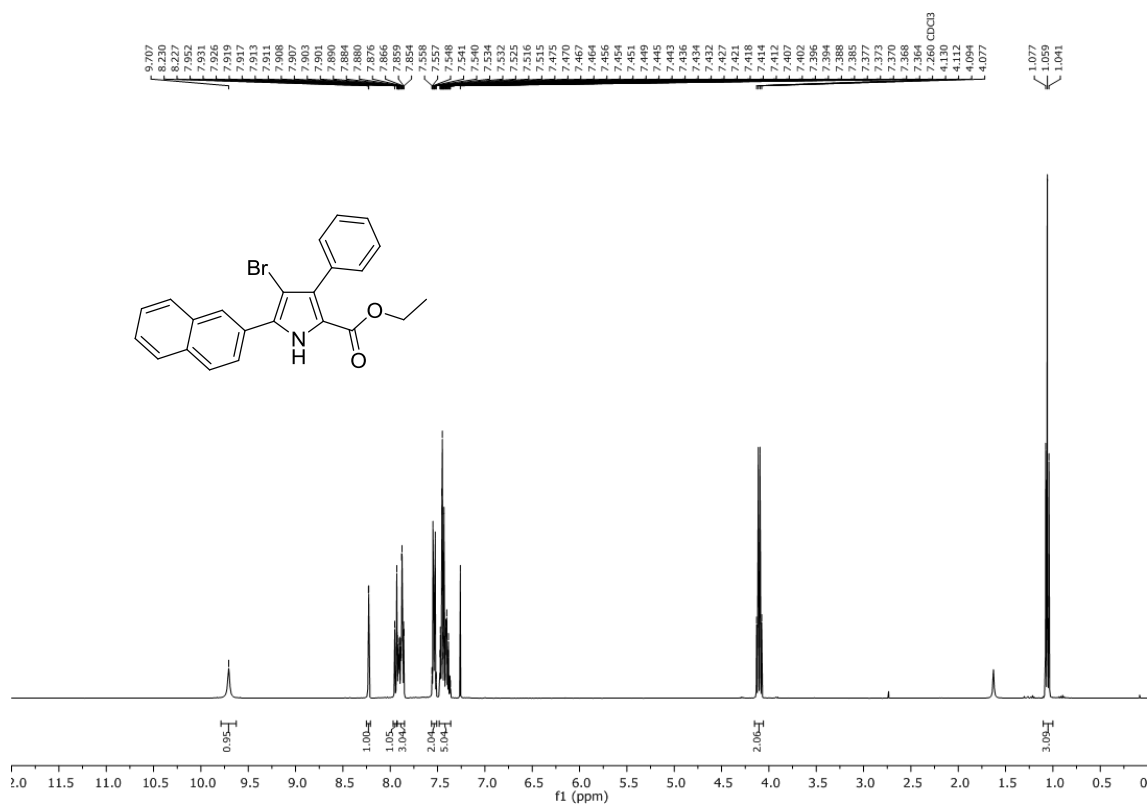


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 293a

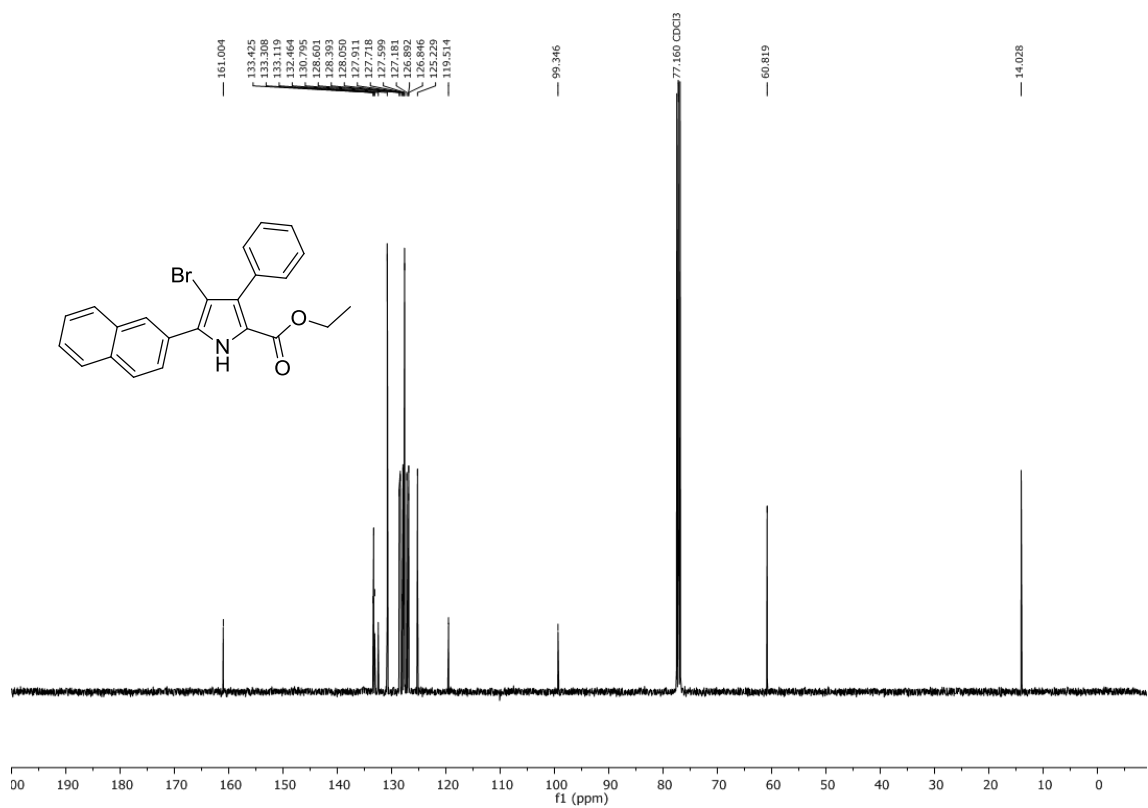


¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 293a

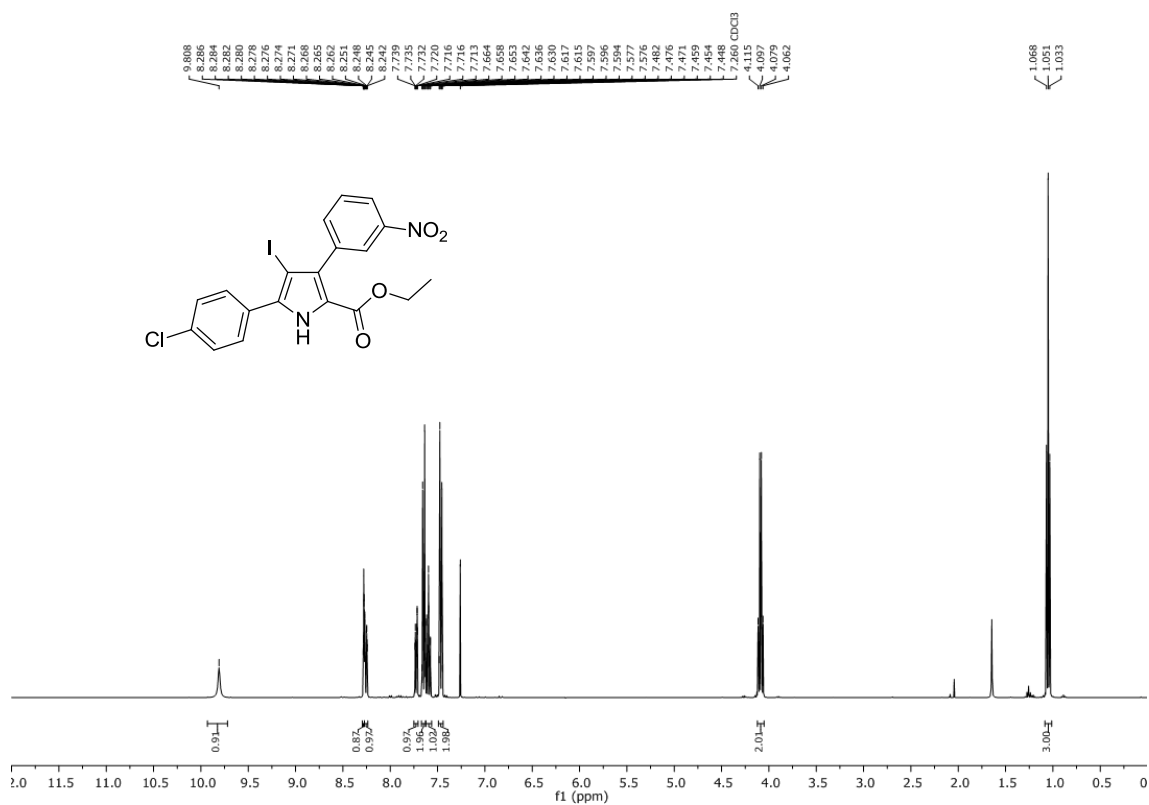
**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 293b****¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 293b**



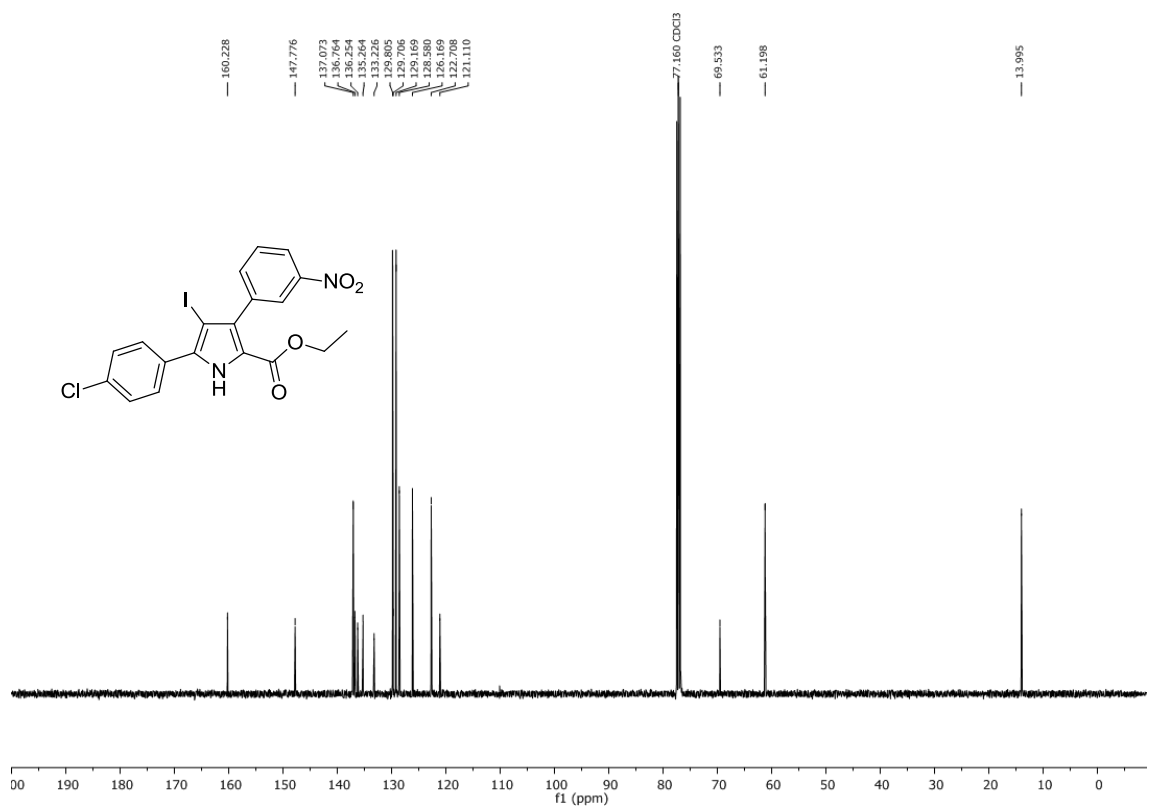
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 293c



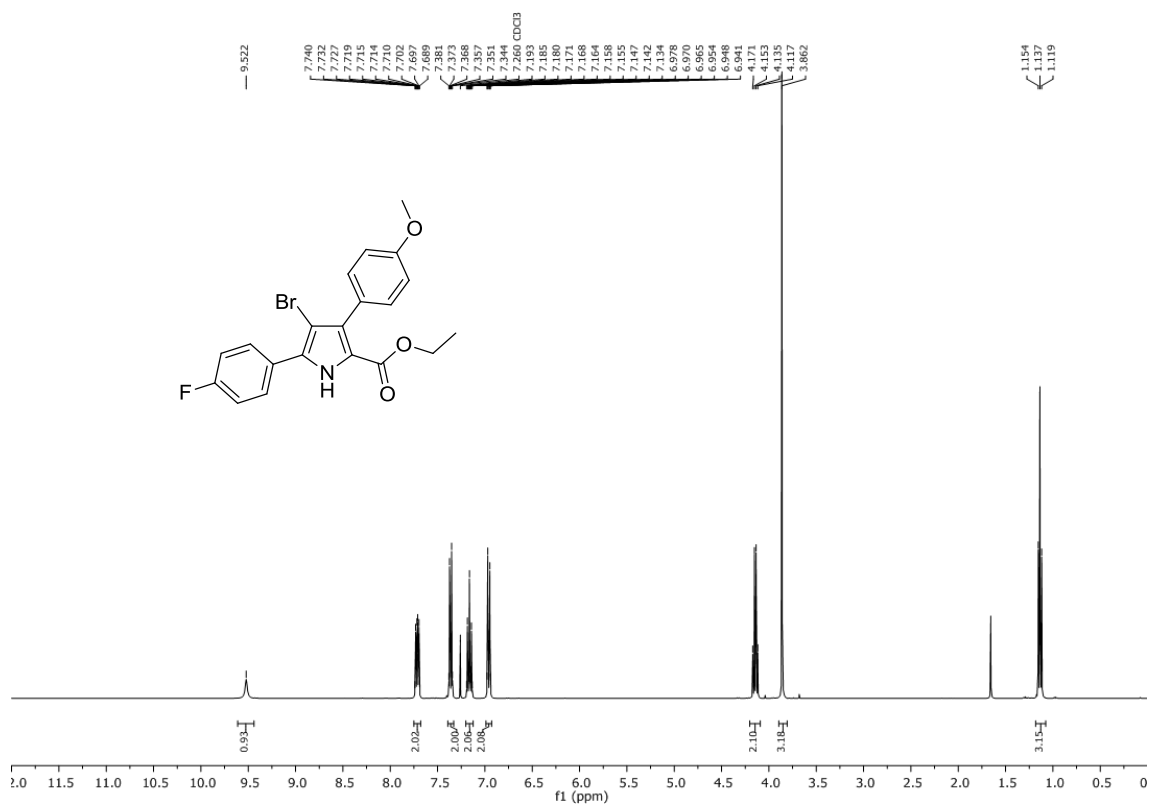
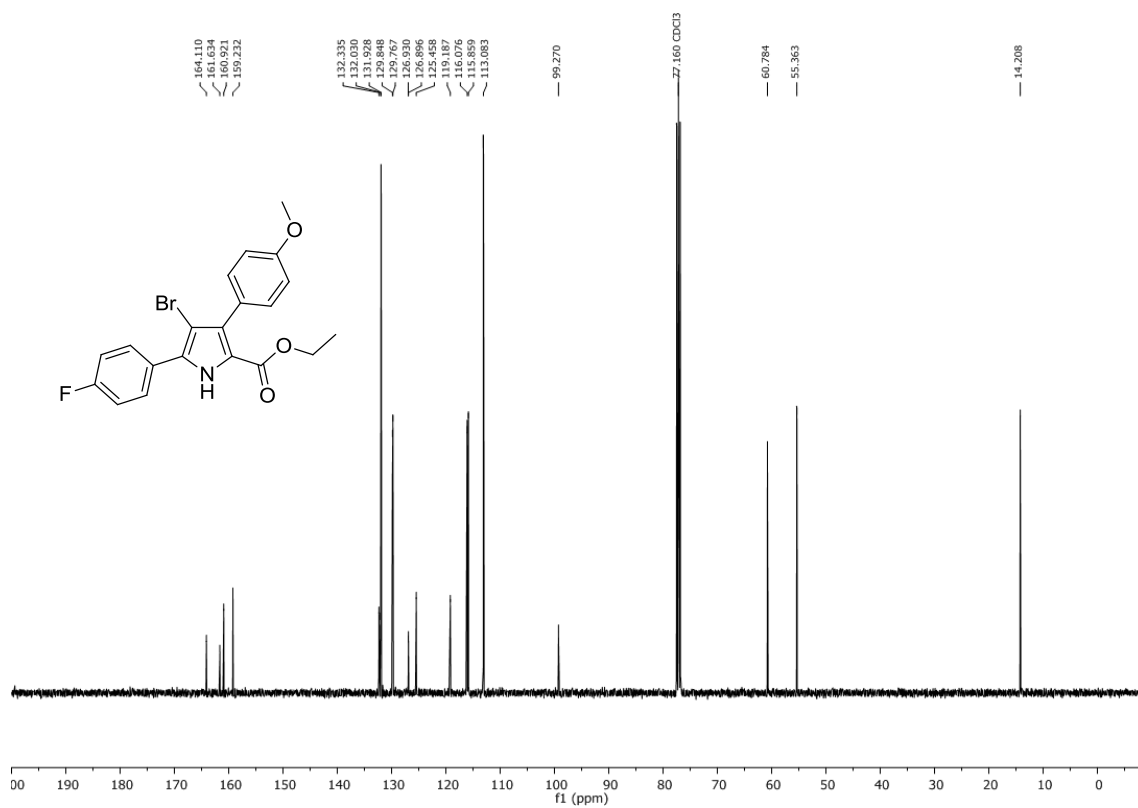
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 293c

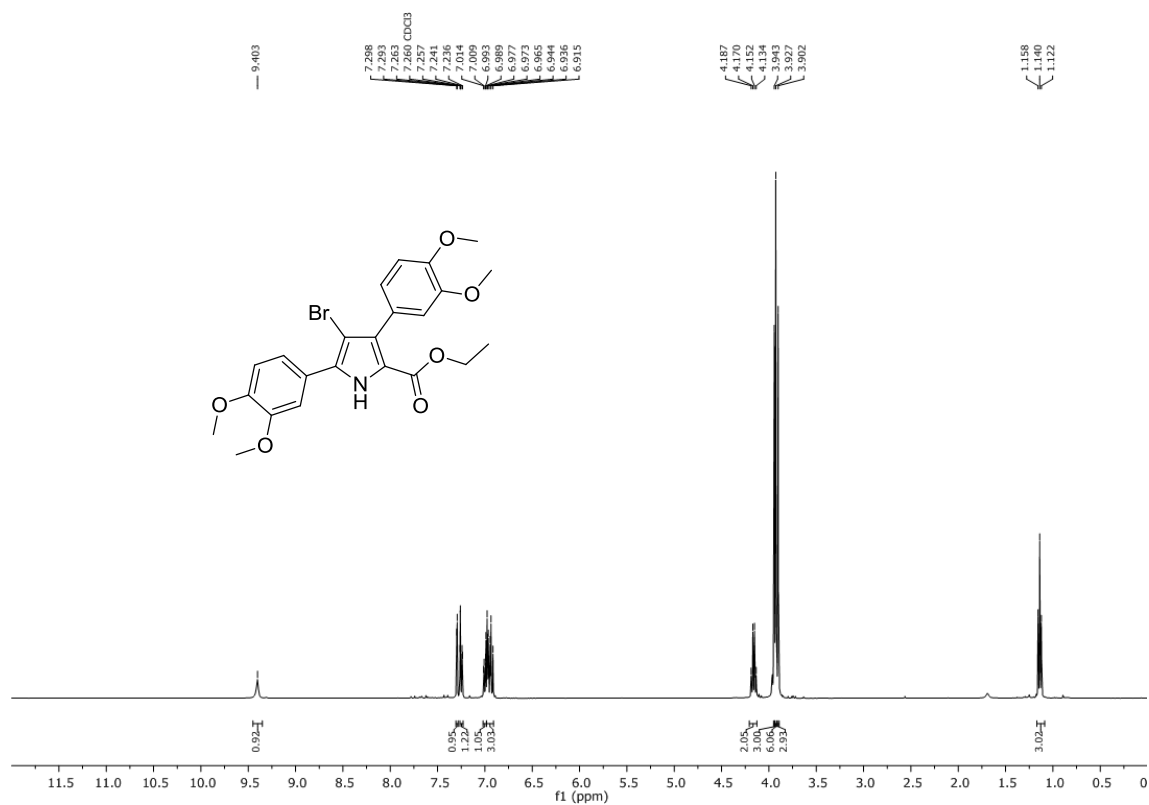


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 293e

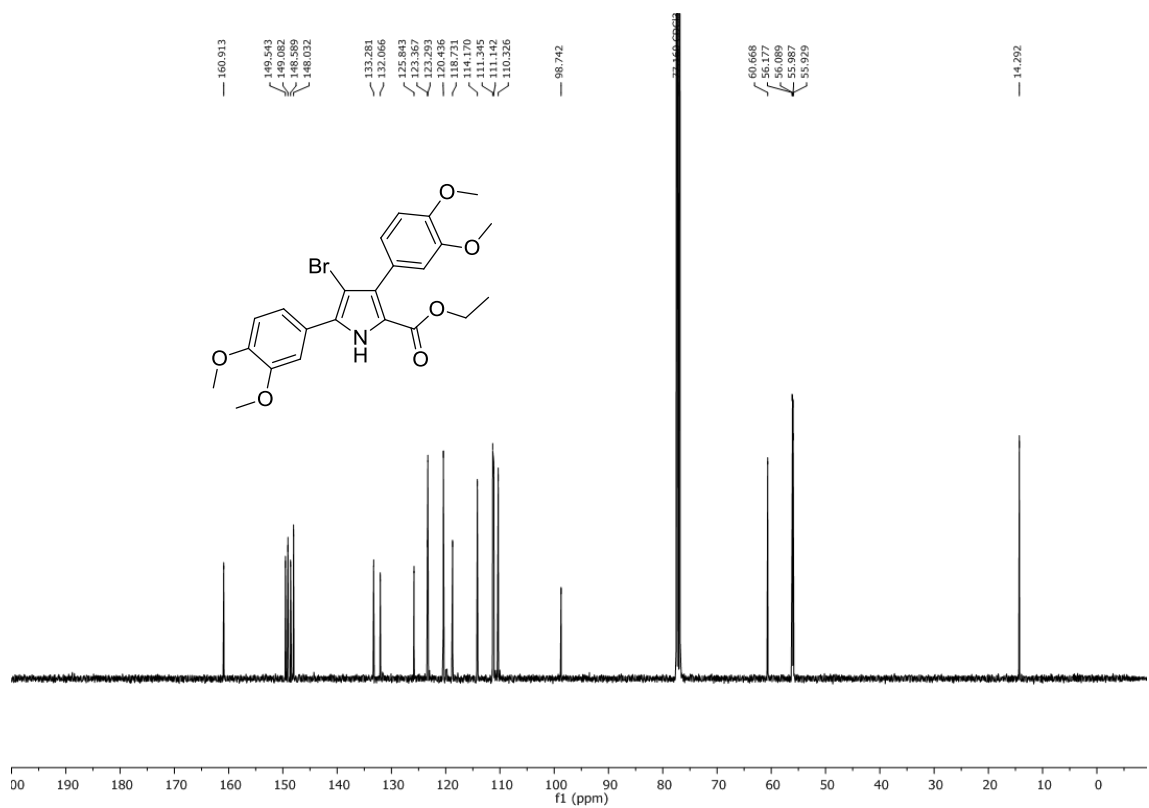


¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 293e

**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 293f****¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 293f**

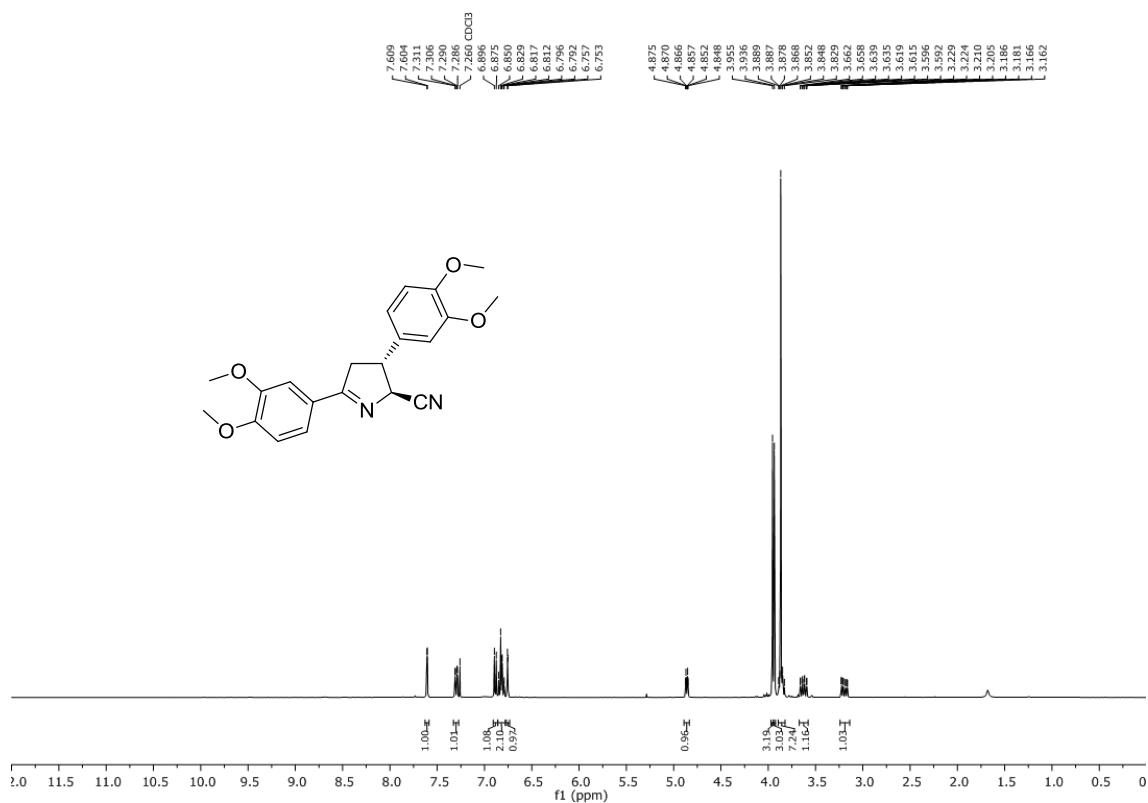


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 293h

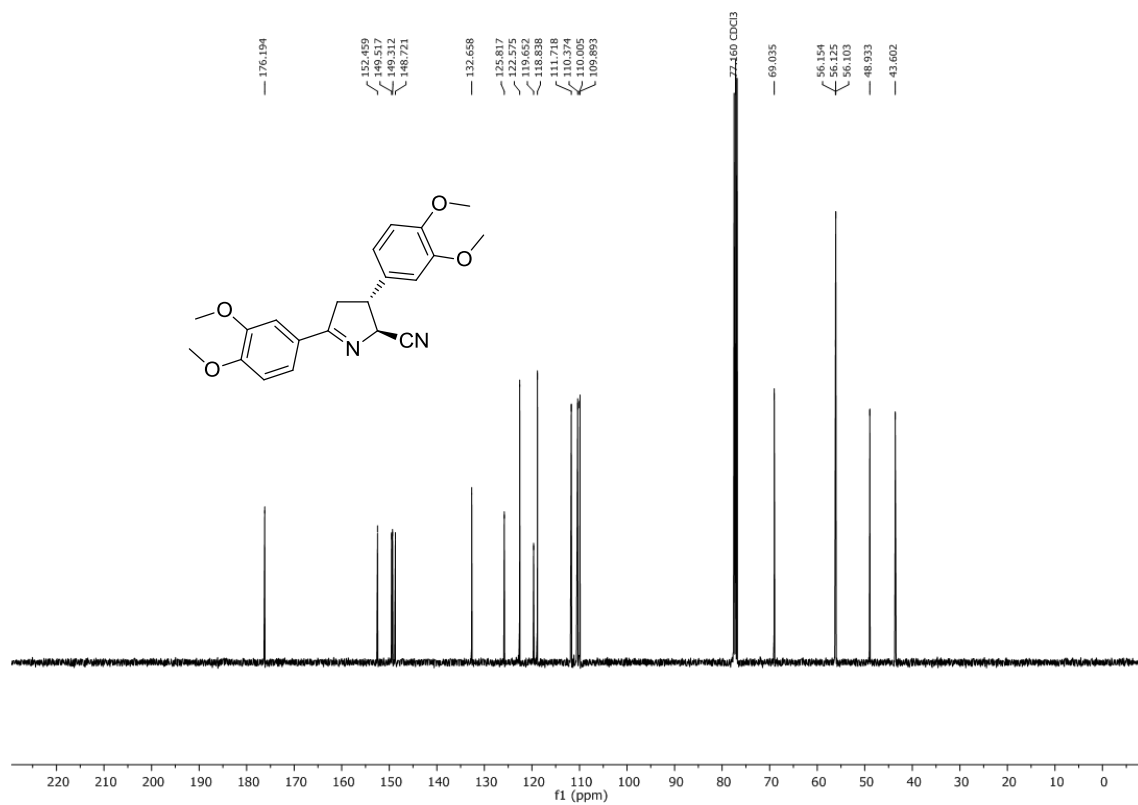


¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 293h

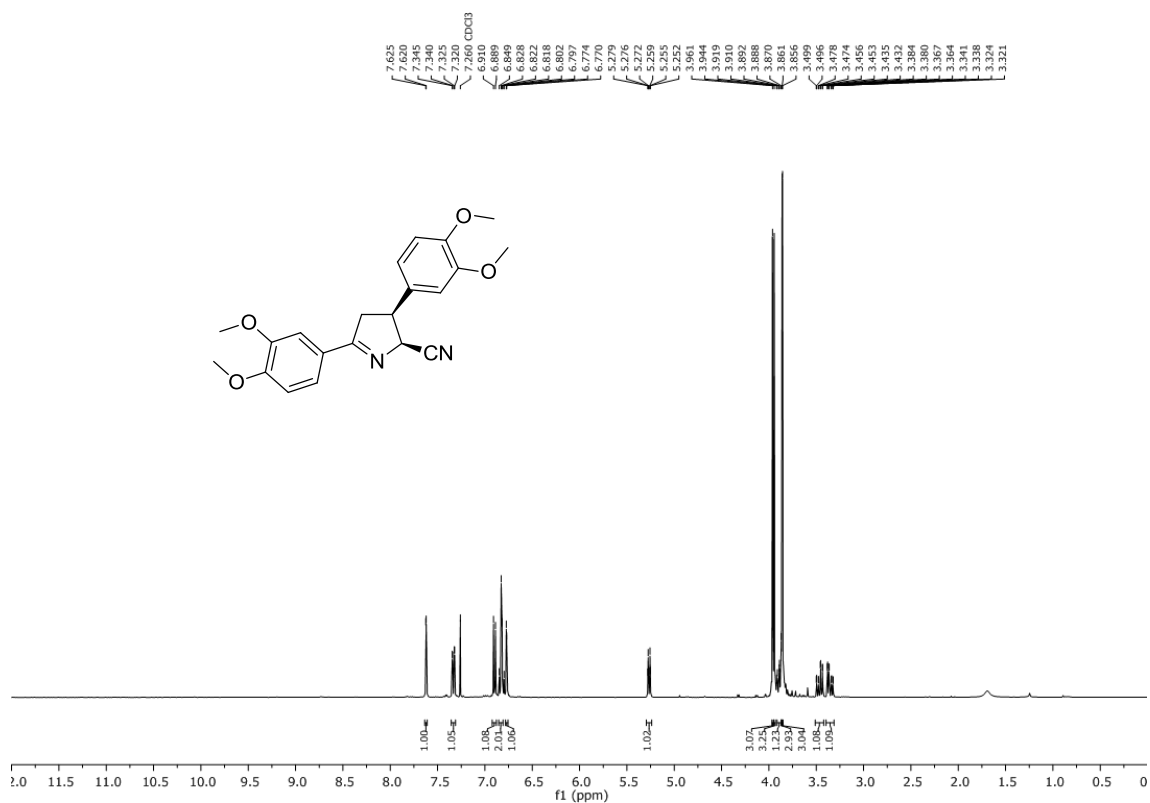
7.3 SPEKTREN ZU KAPITEL 5.4



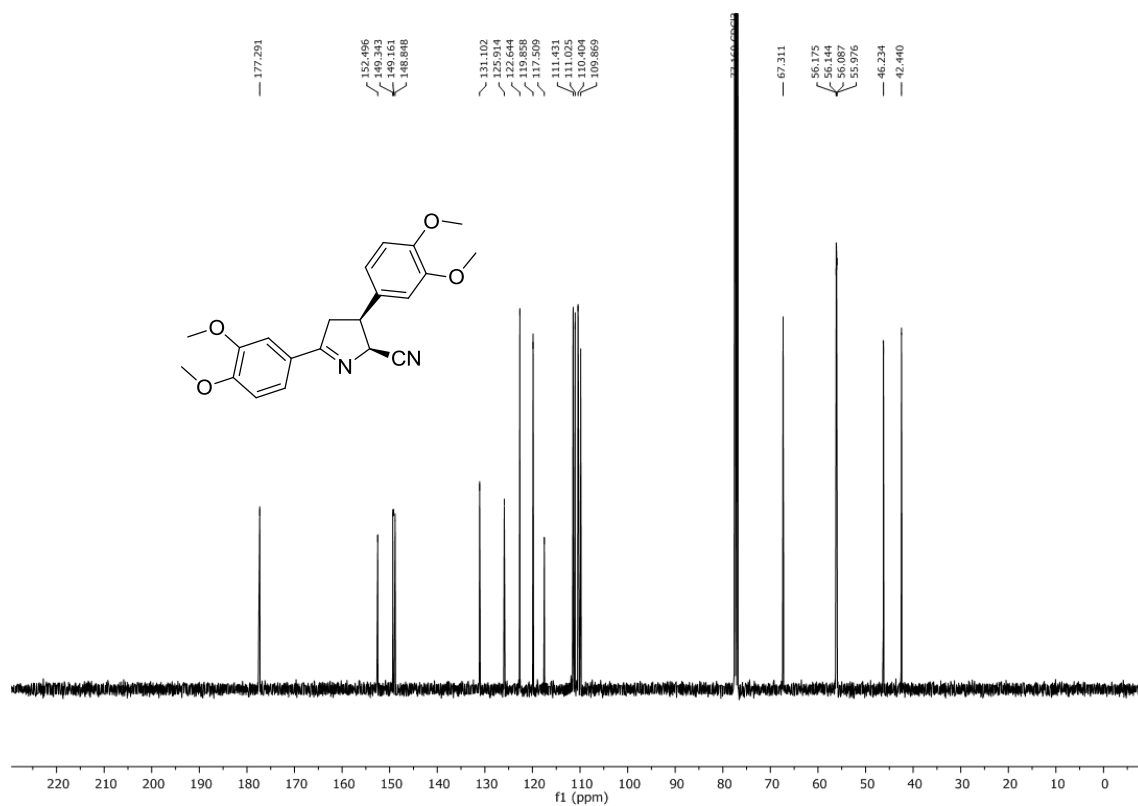
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 277g (*trans*-Isomer)



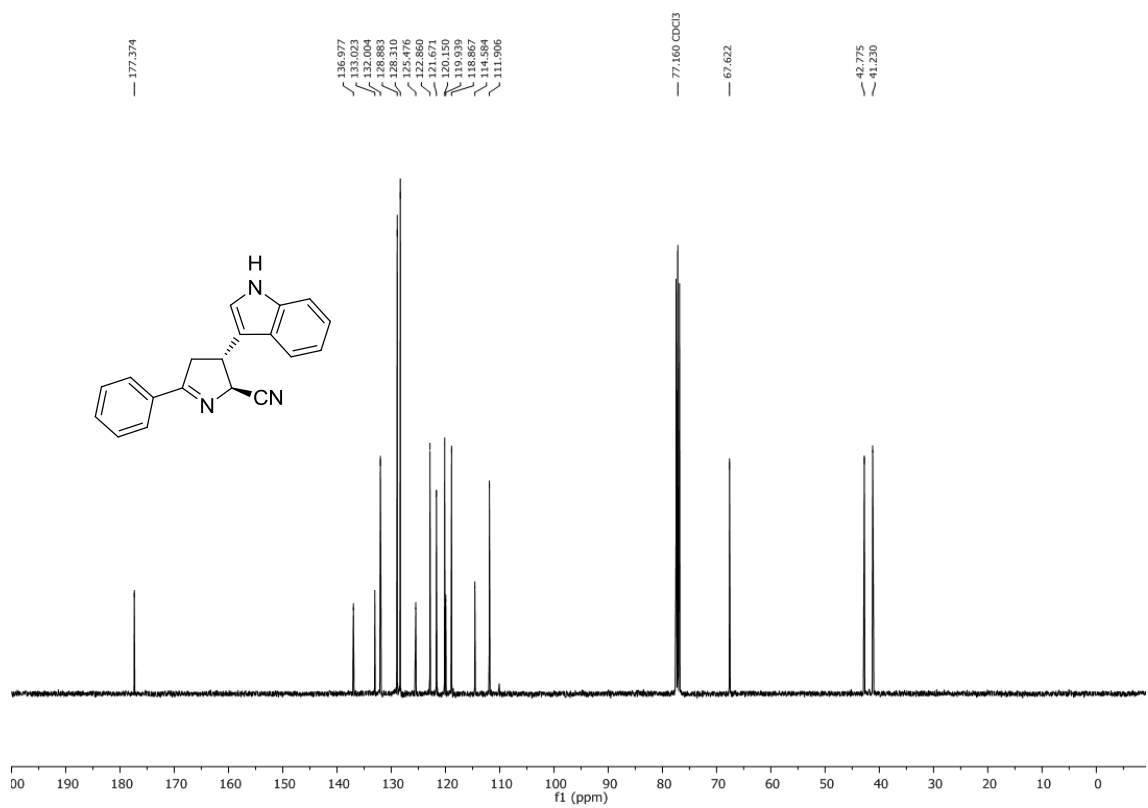
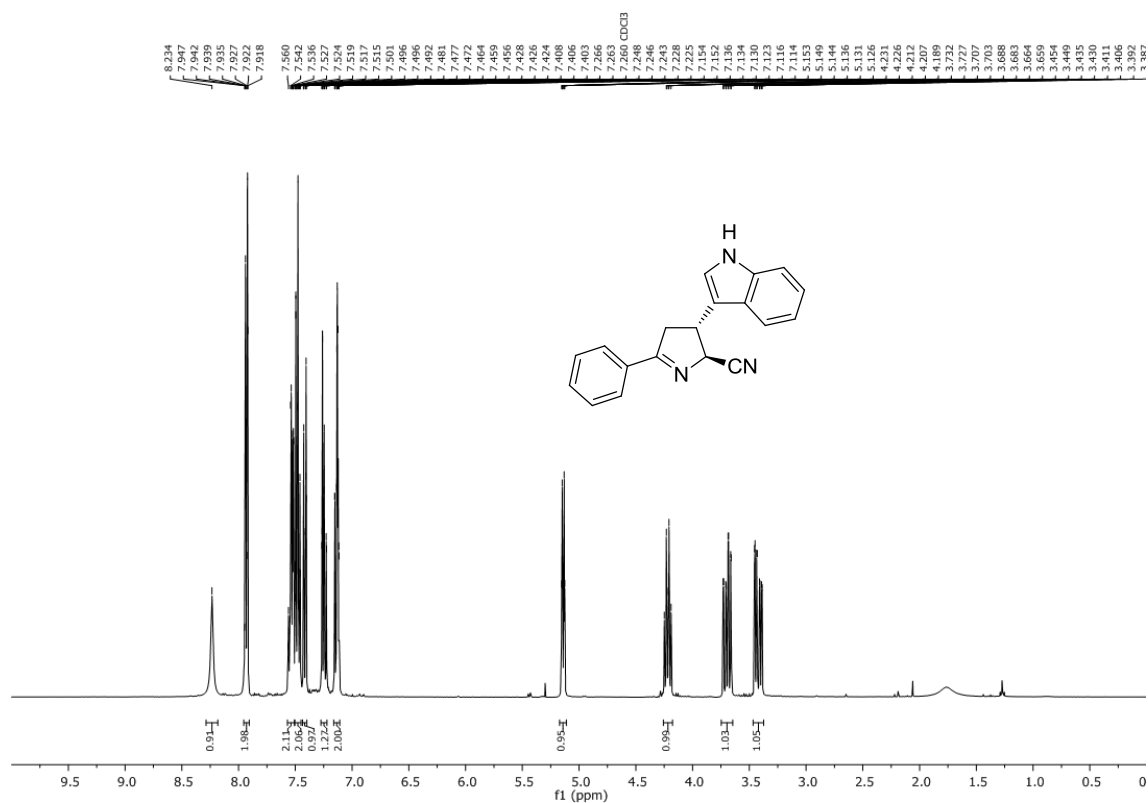
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 277g (*trans*-Isomer)

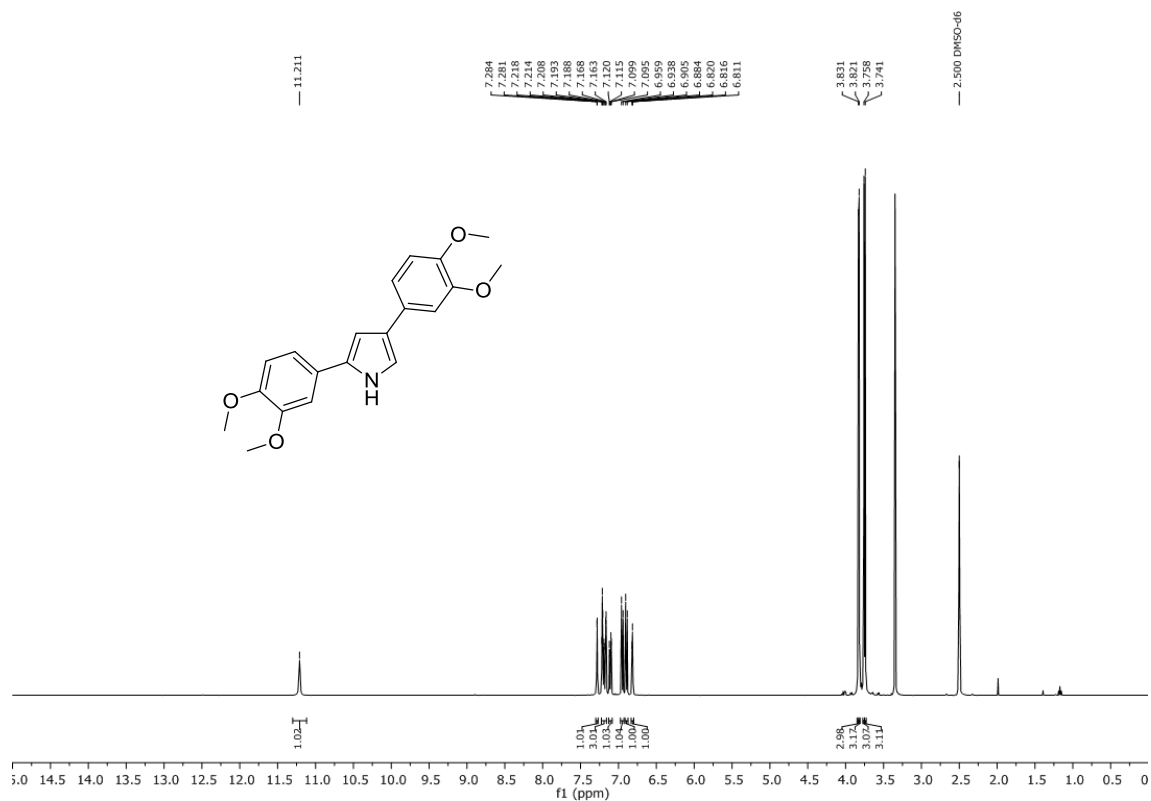
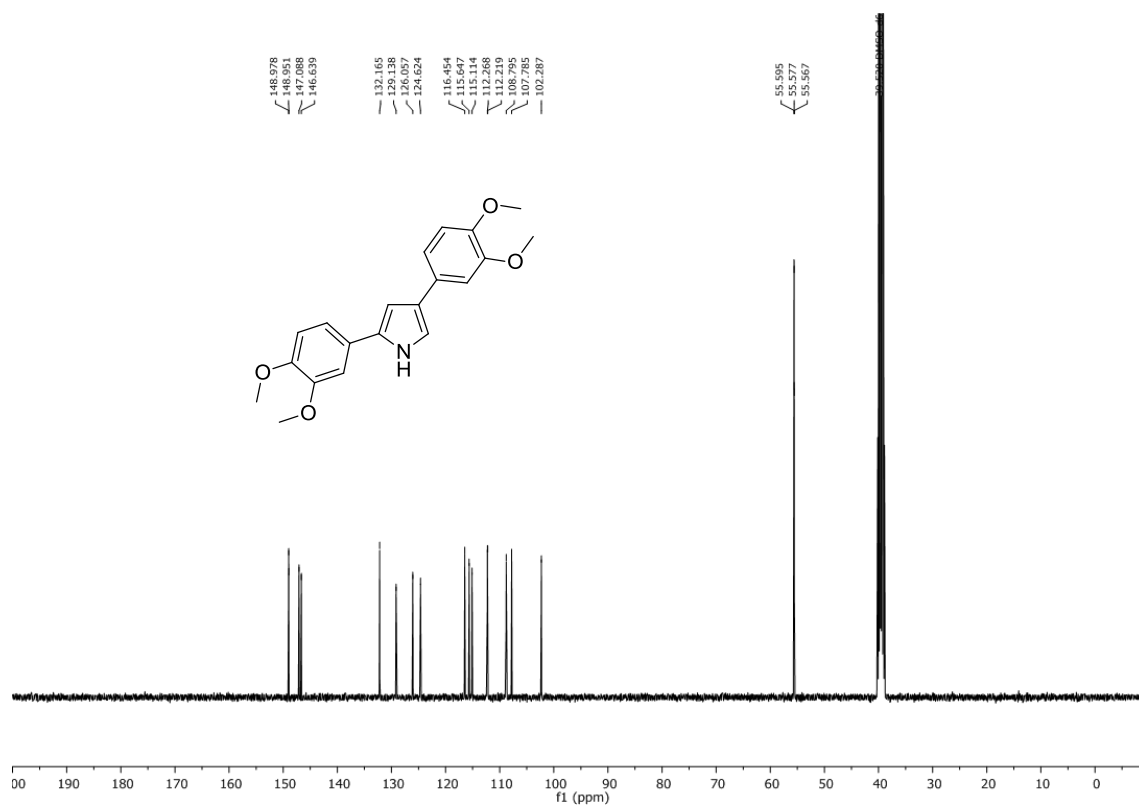


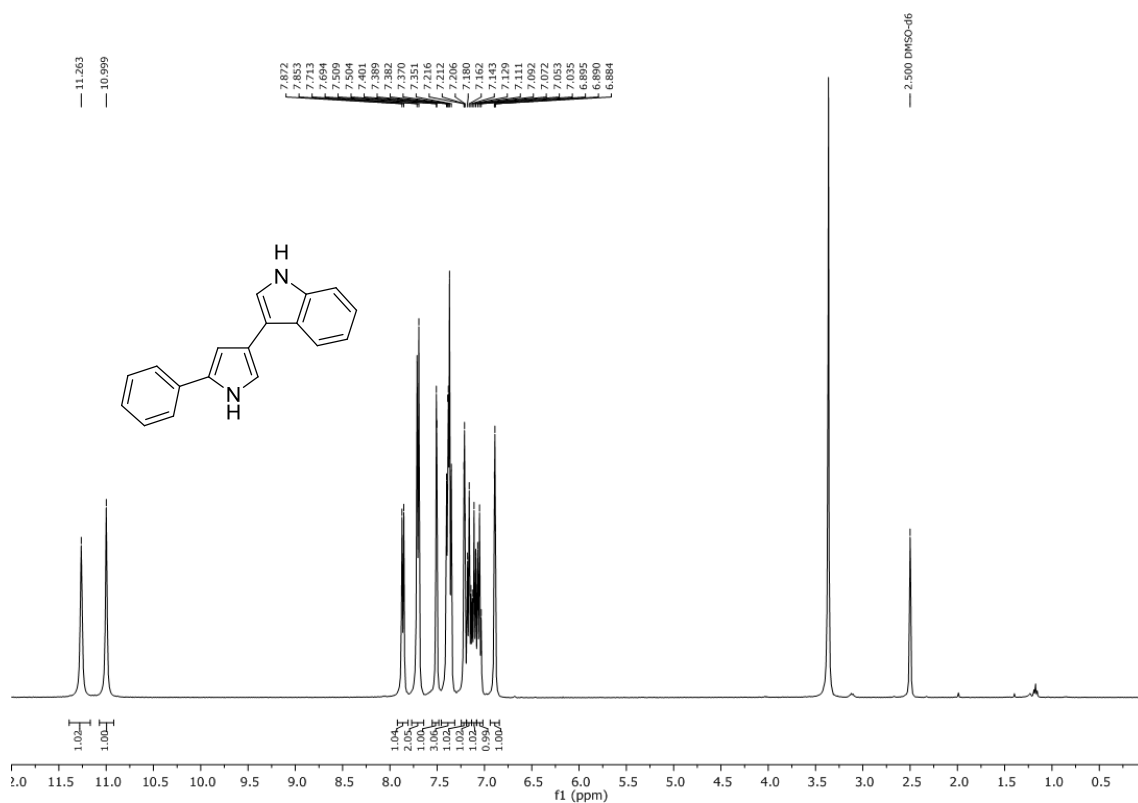
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 277g (cis-Isomer)



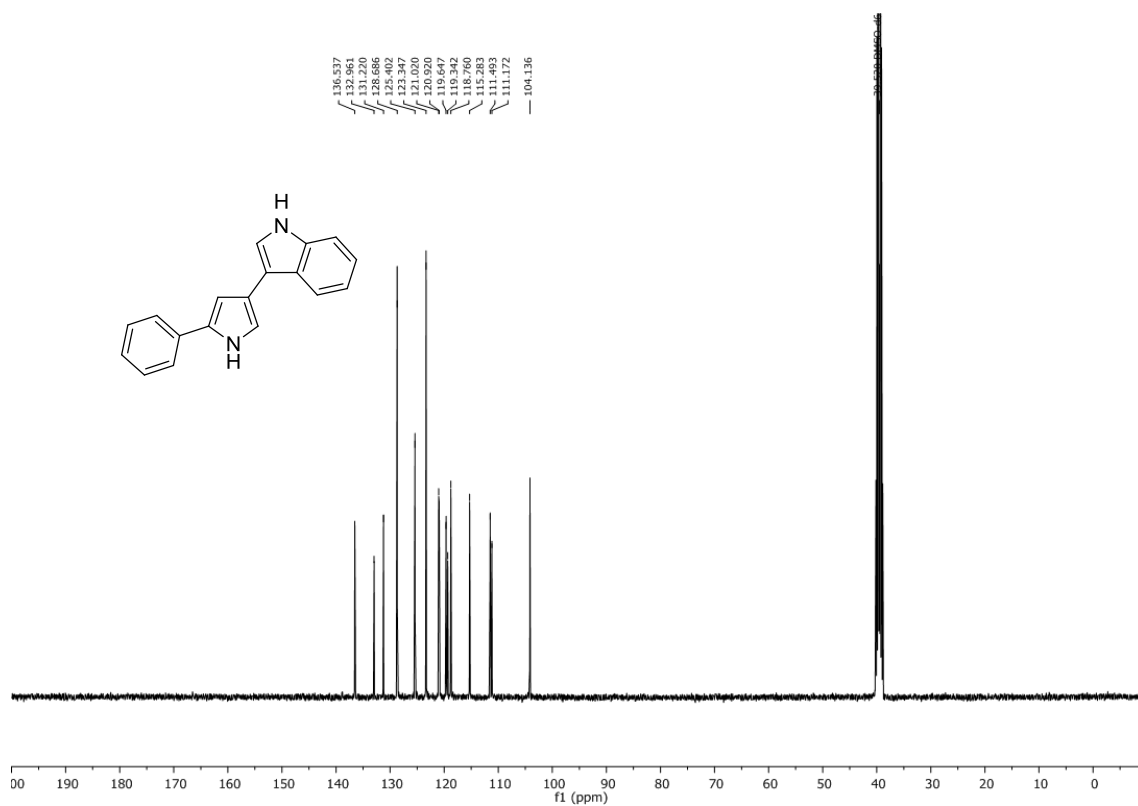
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 277g (cis-Isomer)



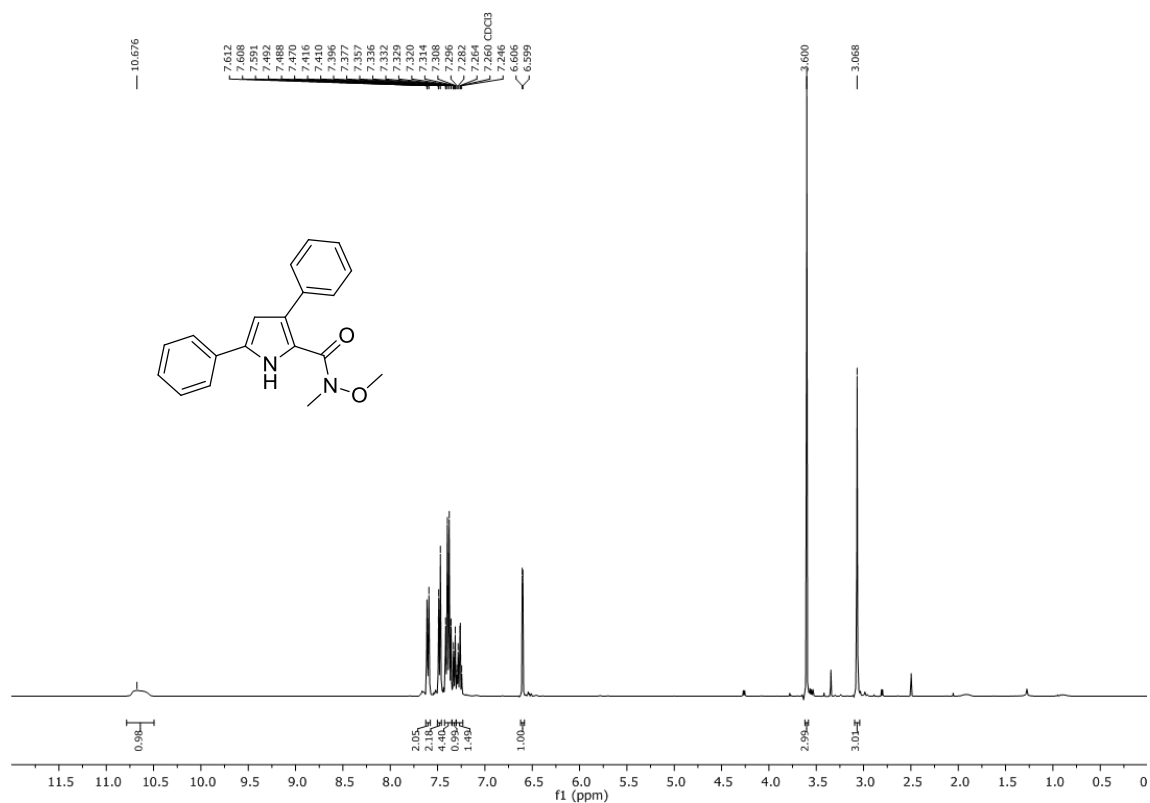
**¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 279g****¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 279g**



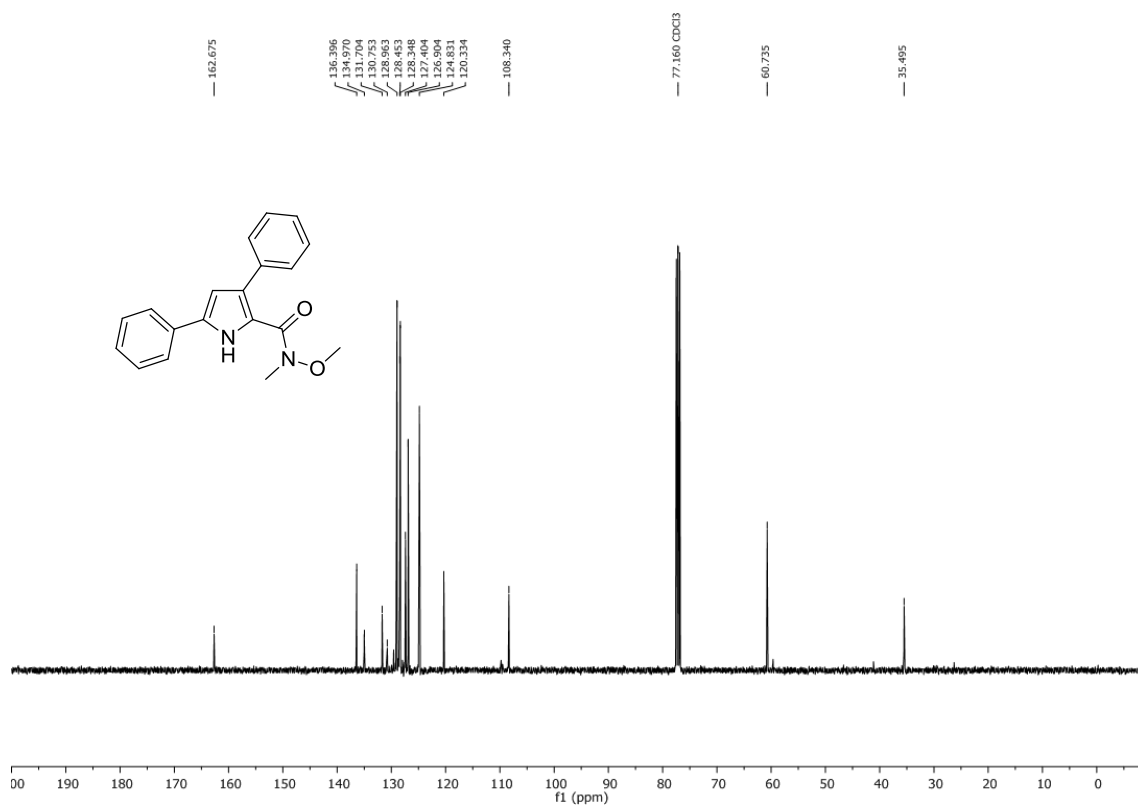
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 279i



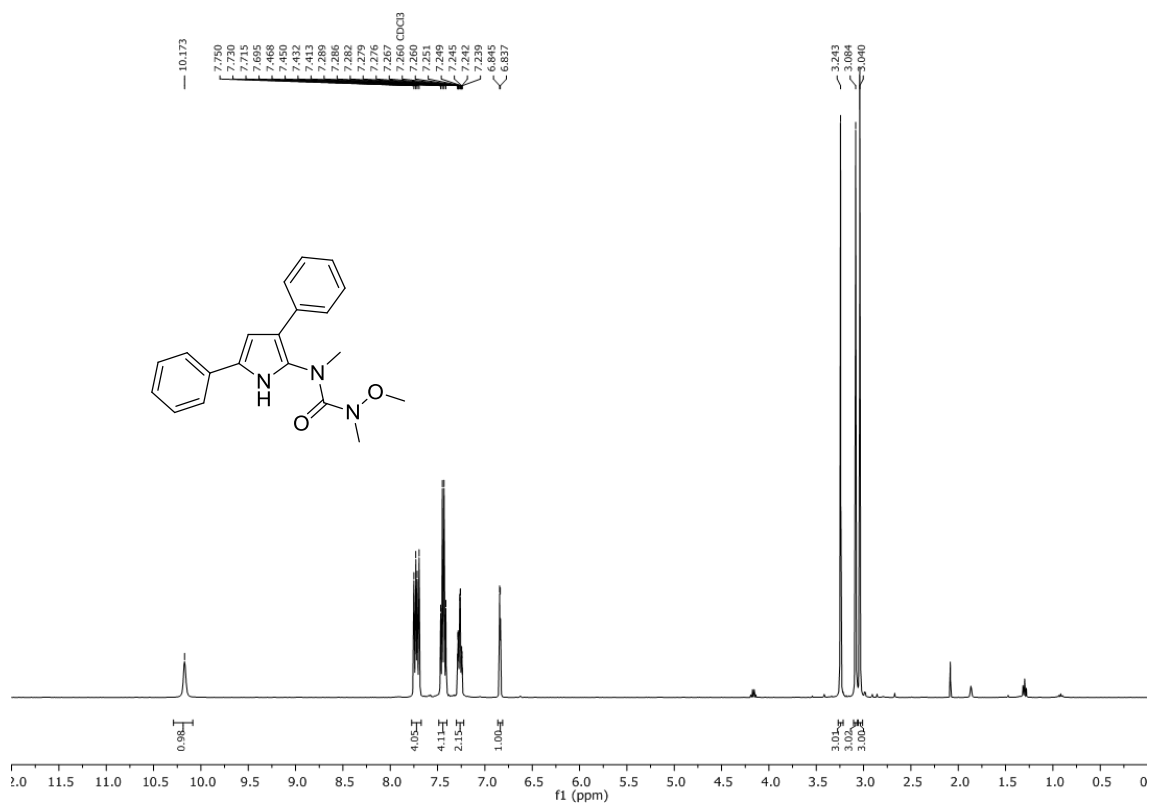
¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 279i



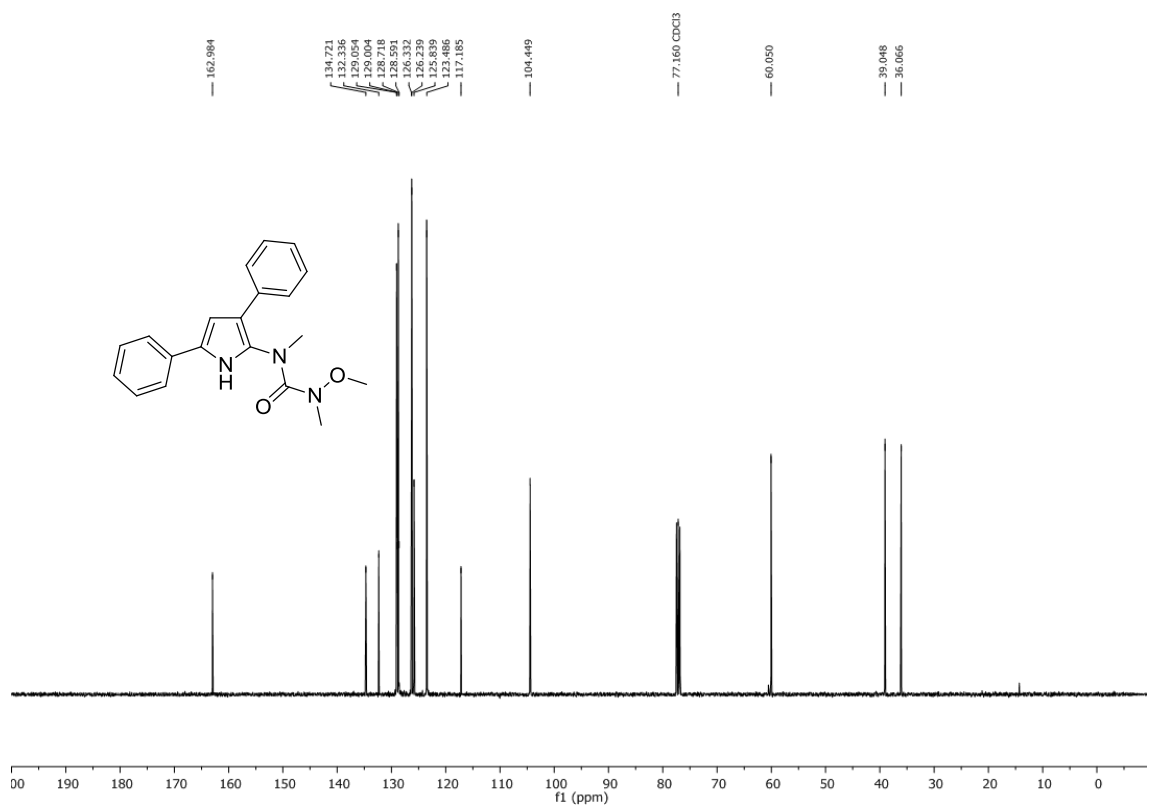
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 344a



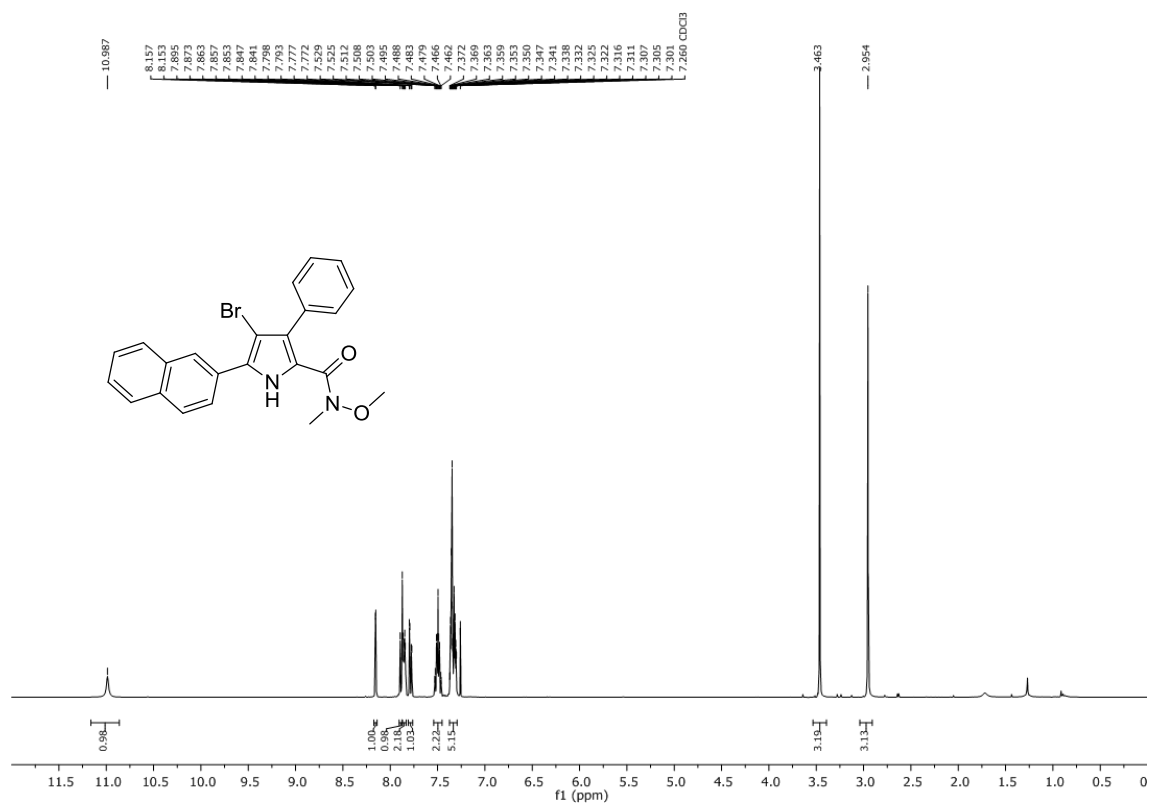
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 344a



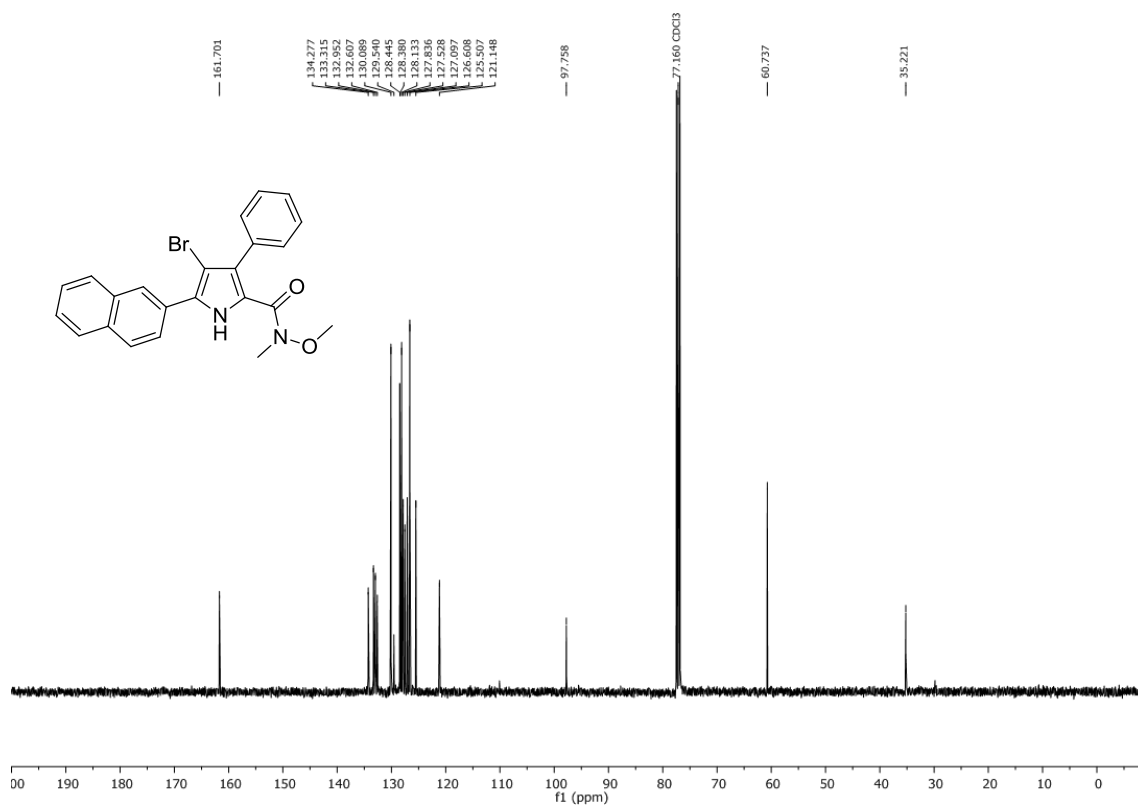
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 345



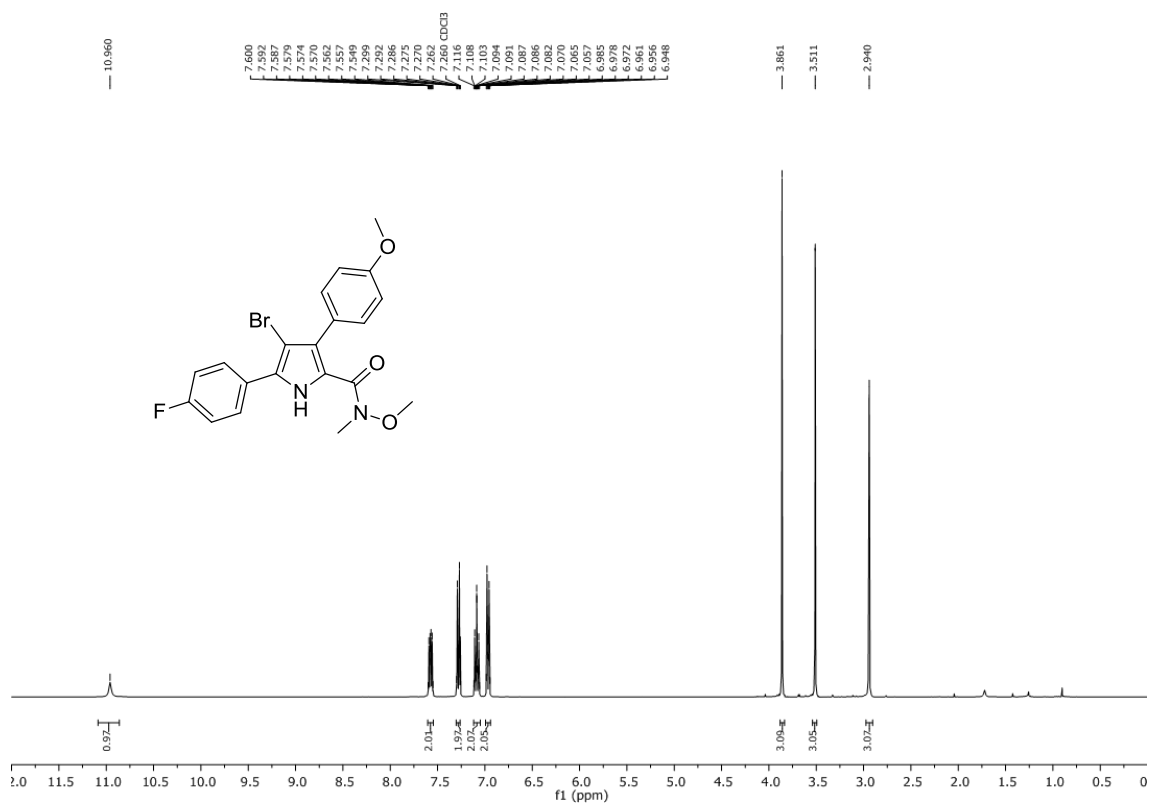
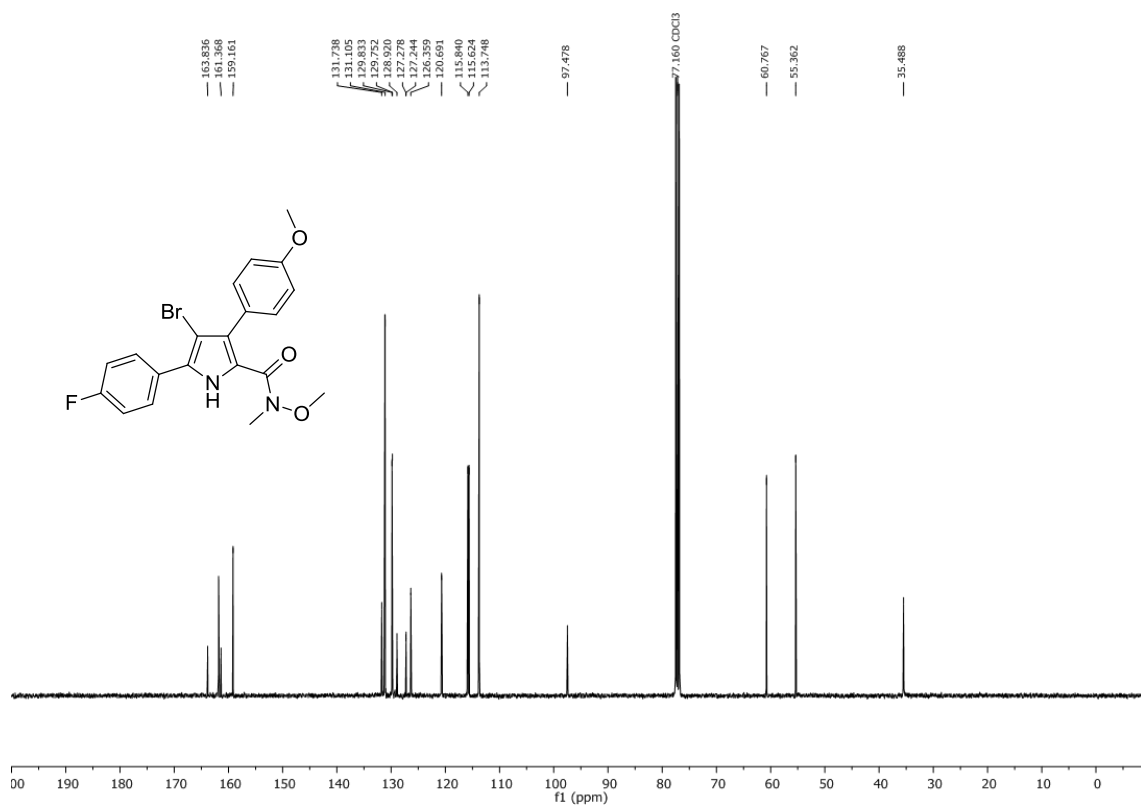
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 345

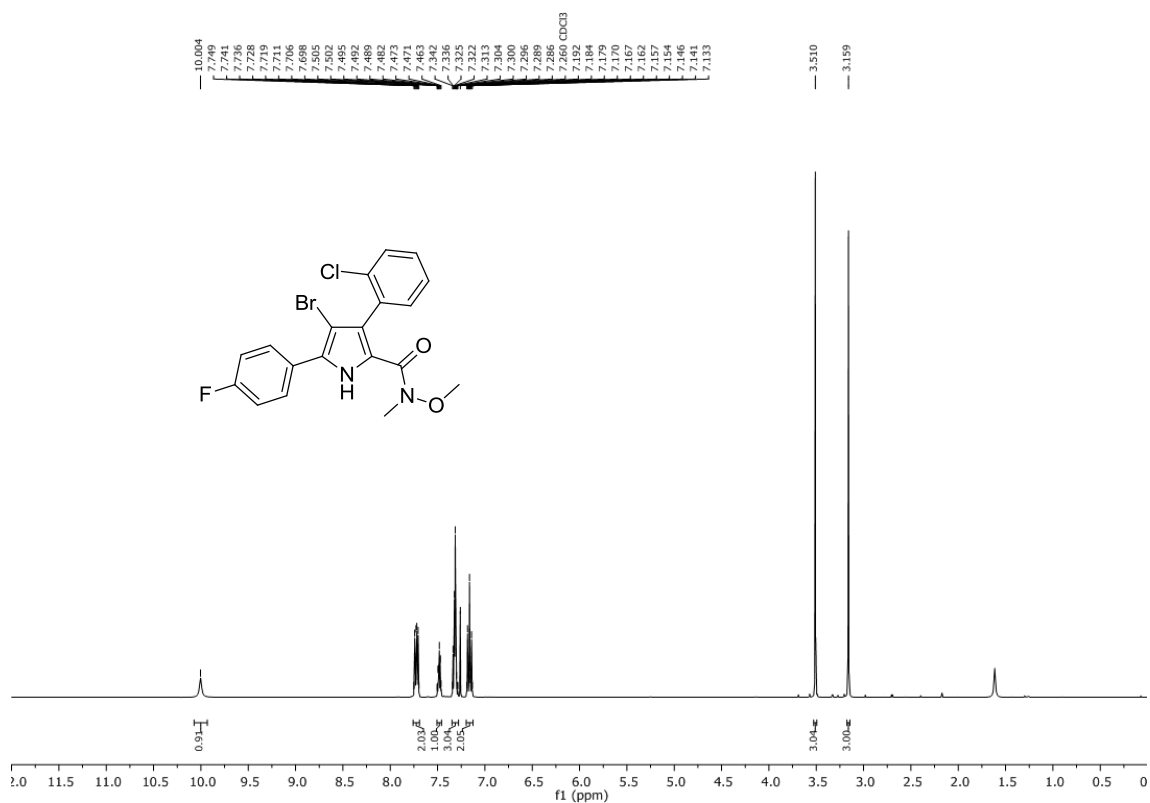
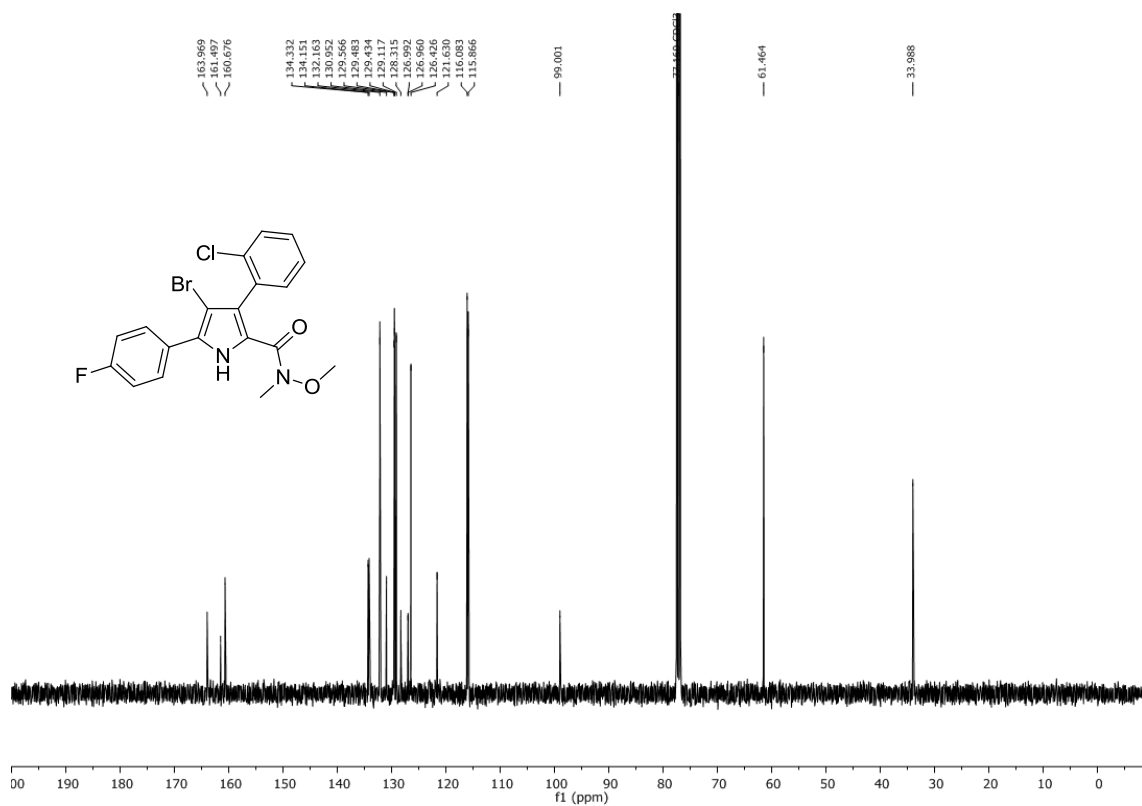


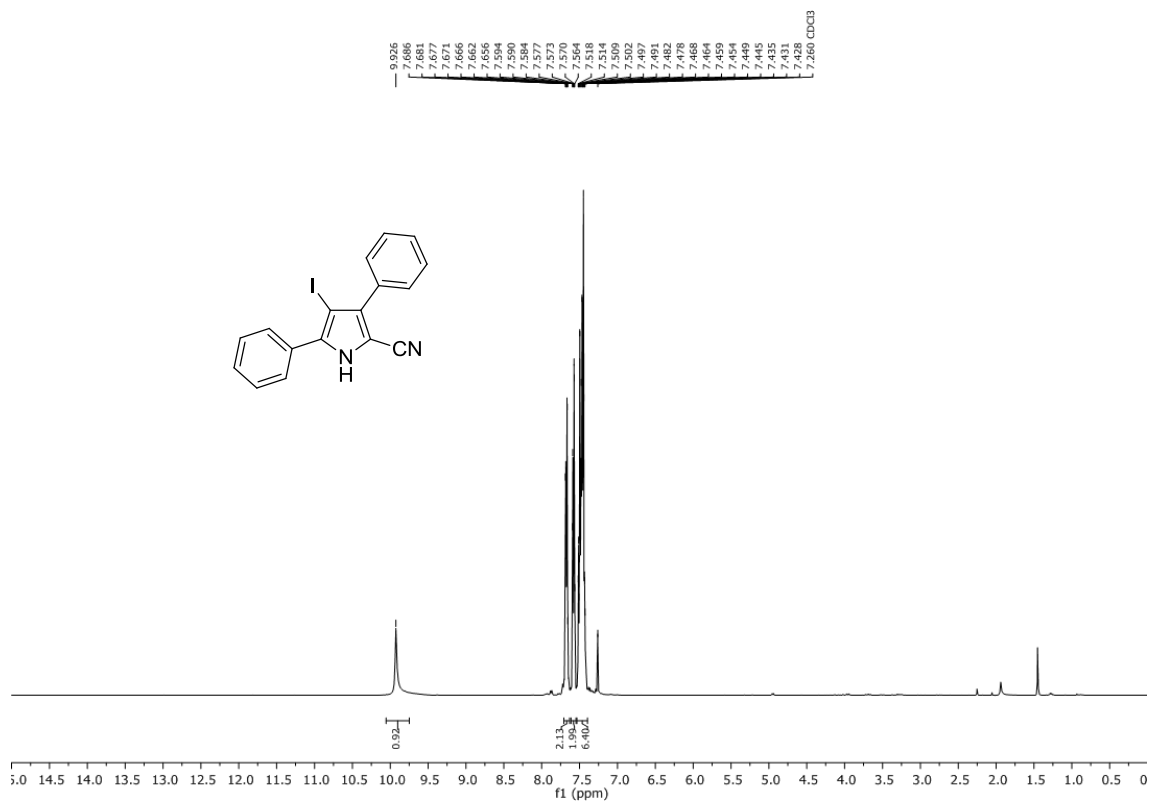
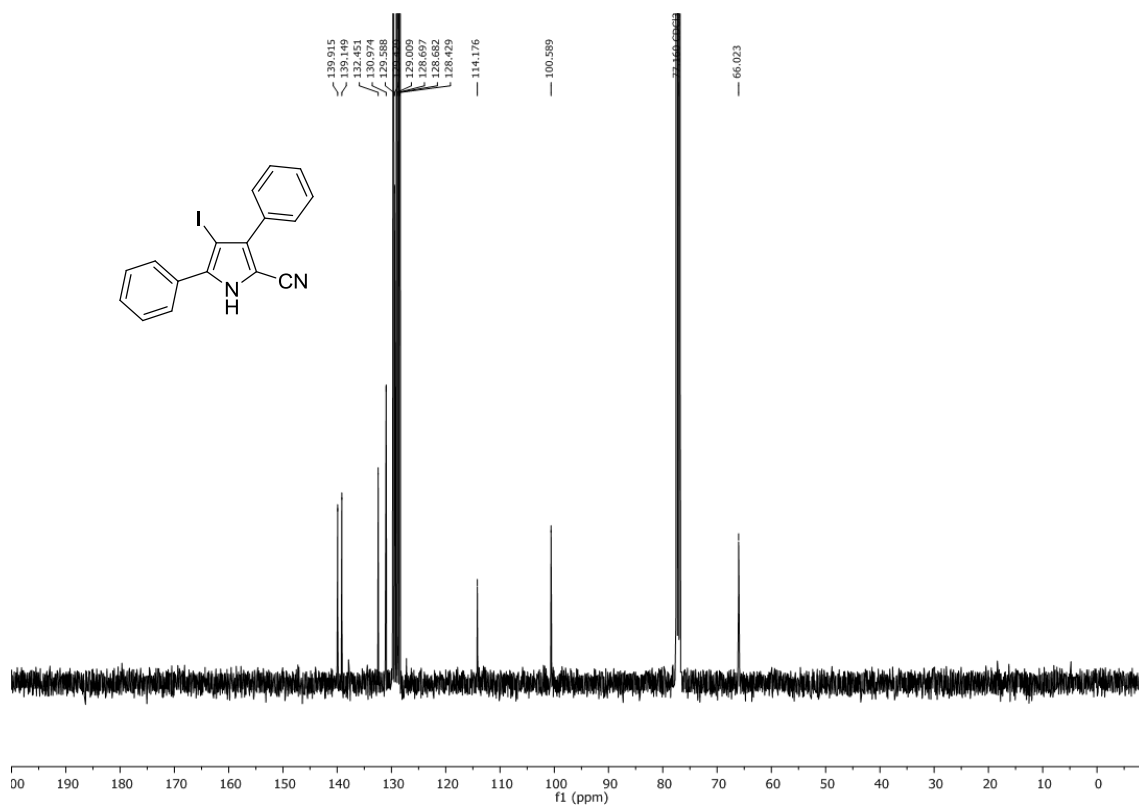
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 344d

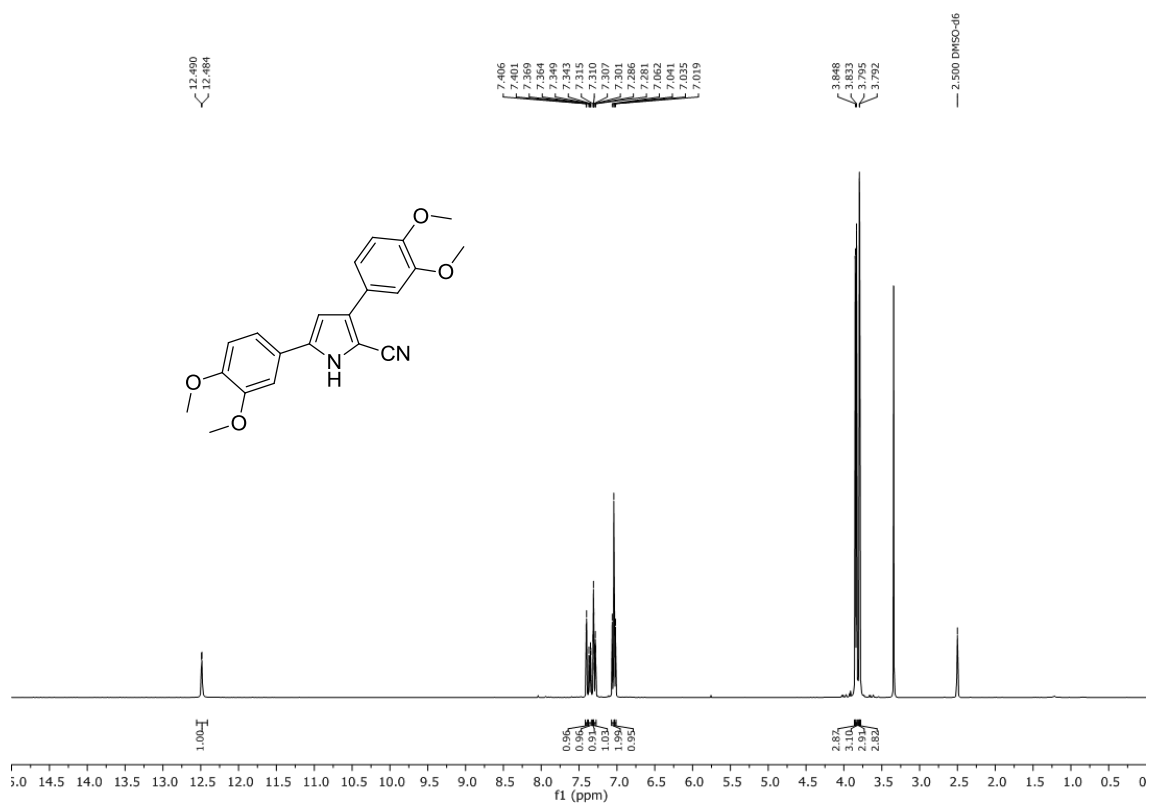
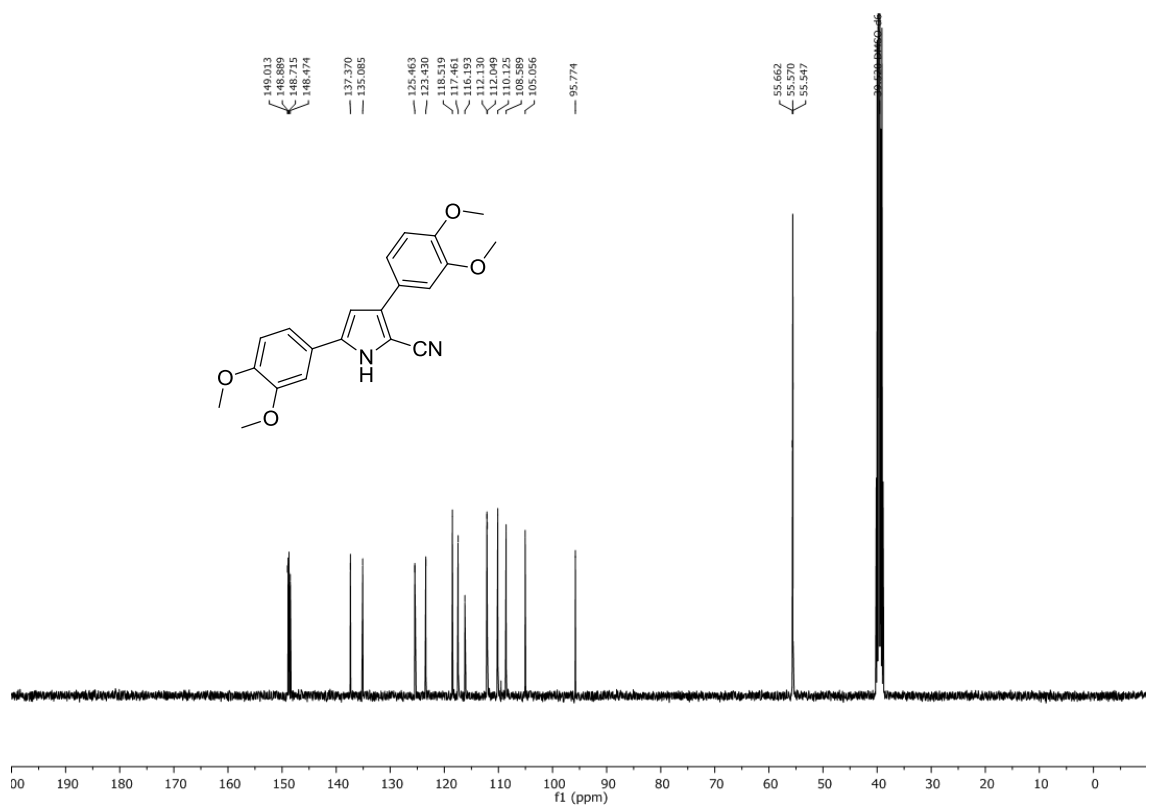


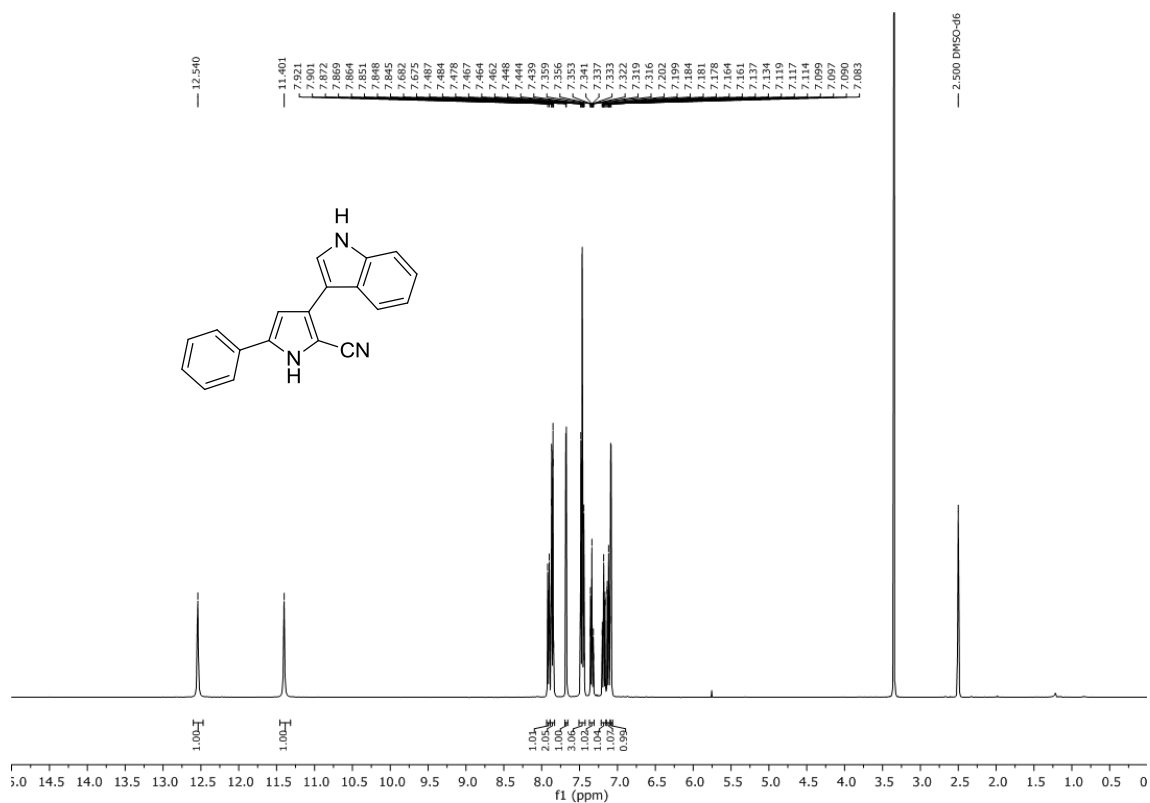
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 344d

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) **344f** $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) **344f**

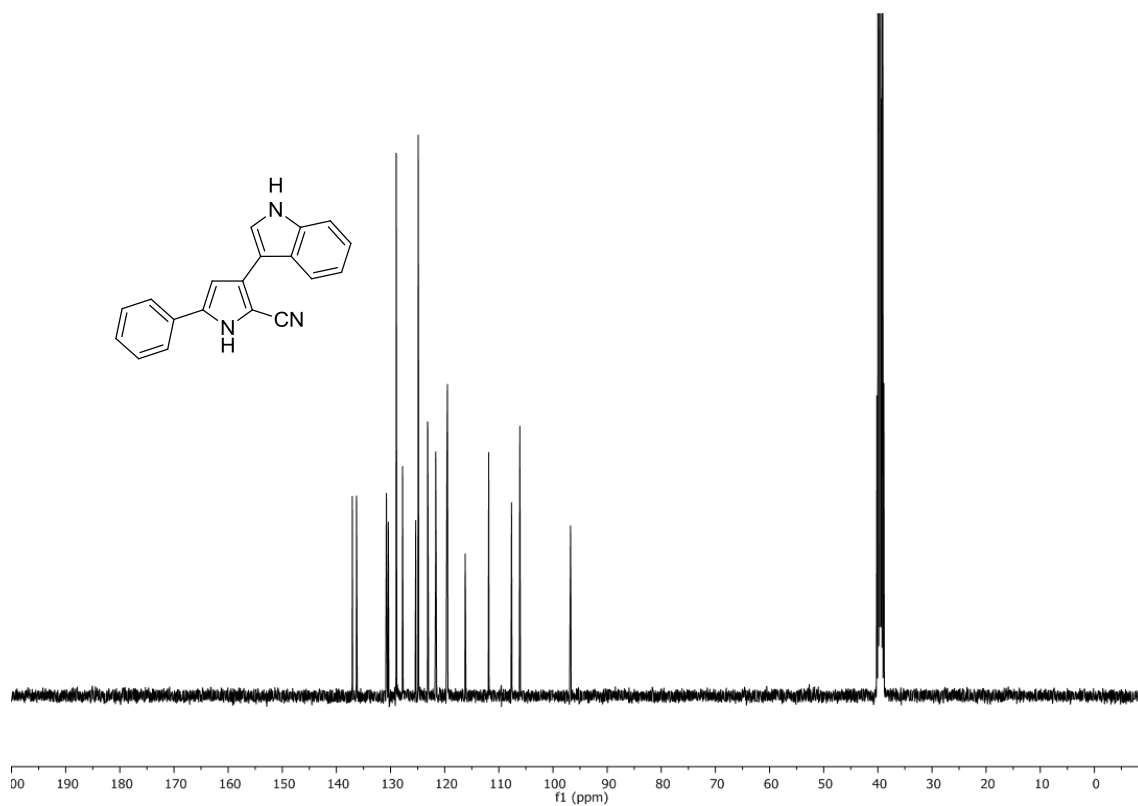
**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 344g****¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 344g**

 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) **278c** $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) **278c**

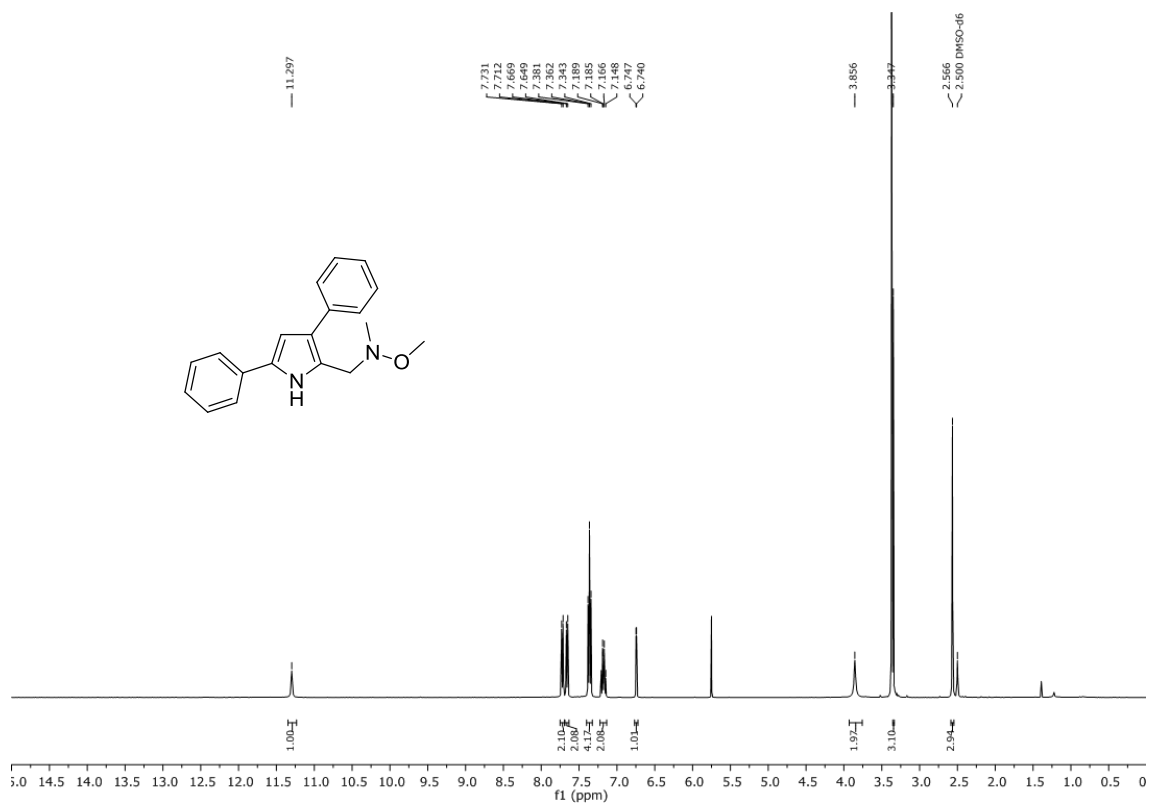
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 278i $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 278i



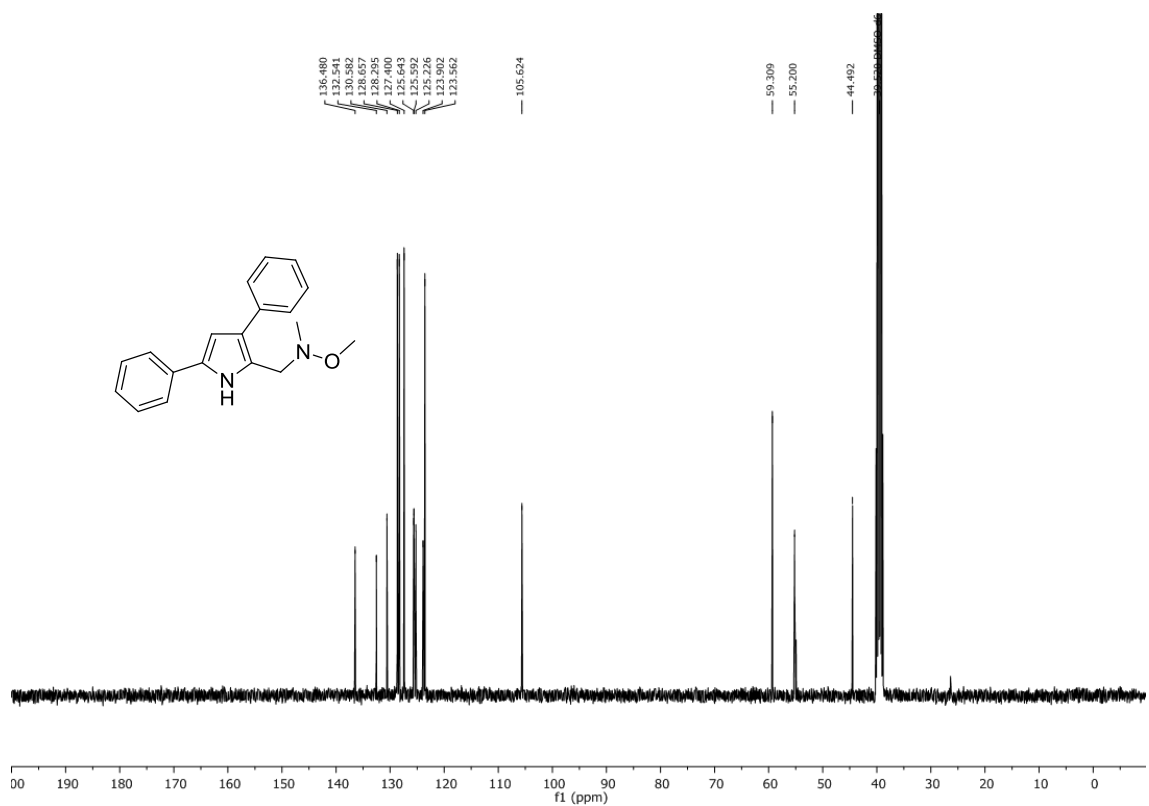
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 78j



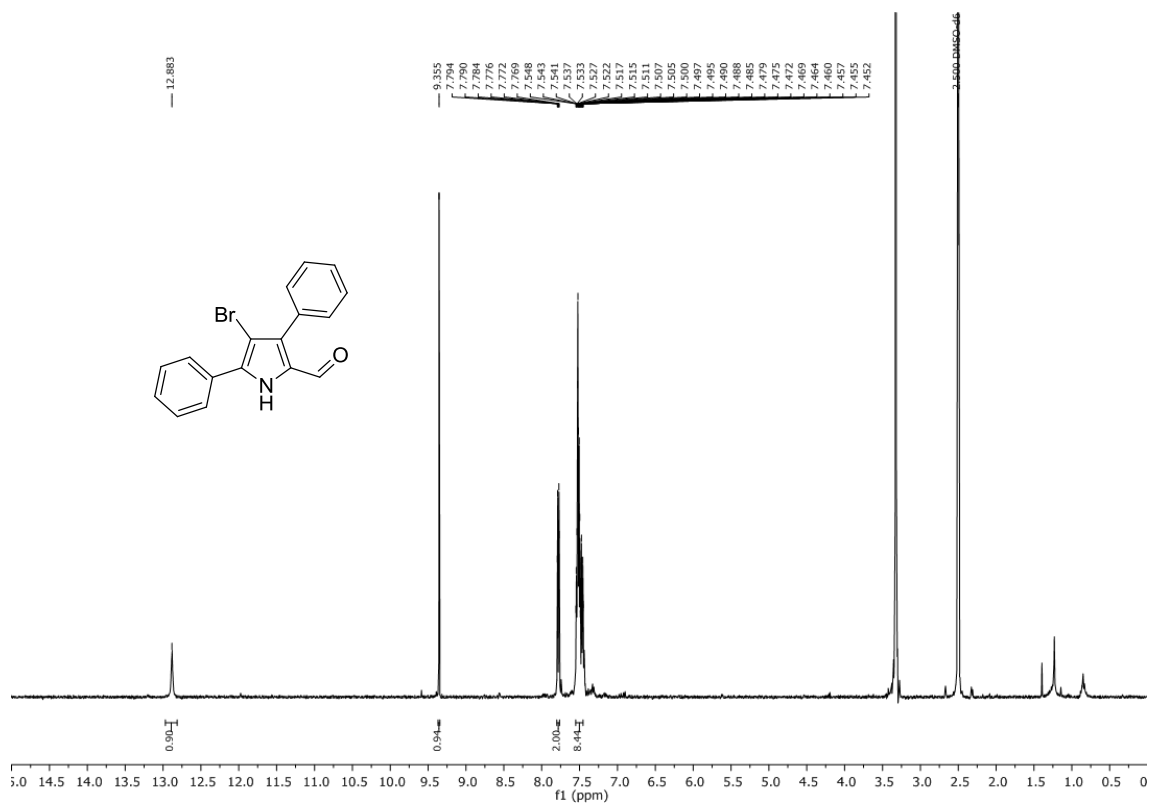
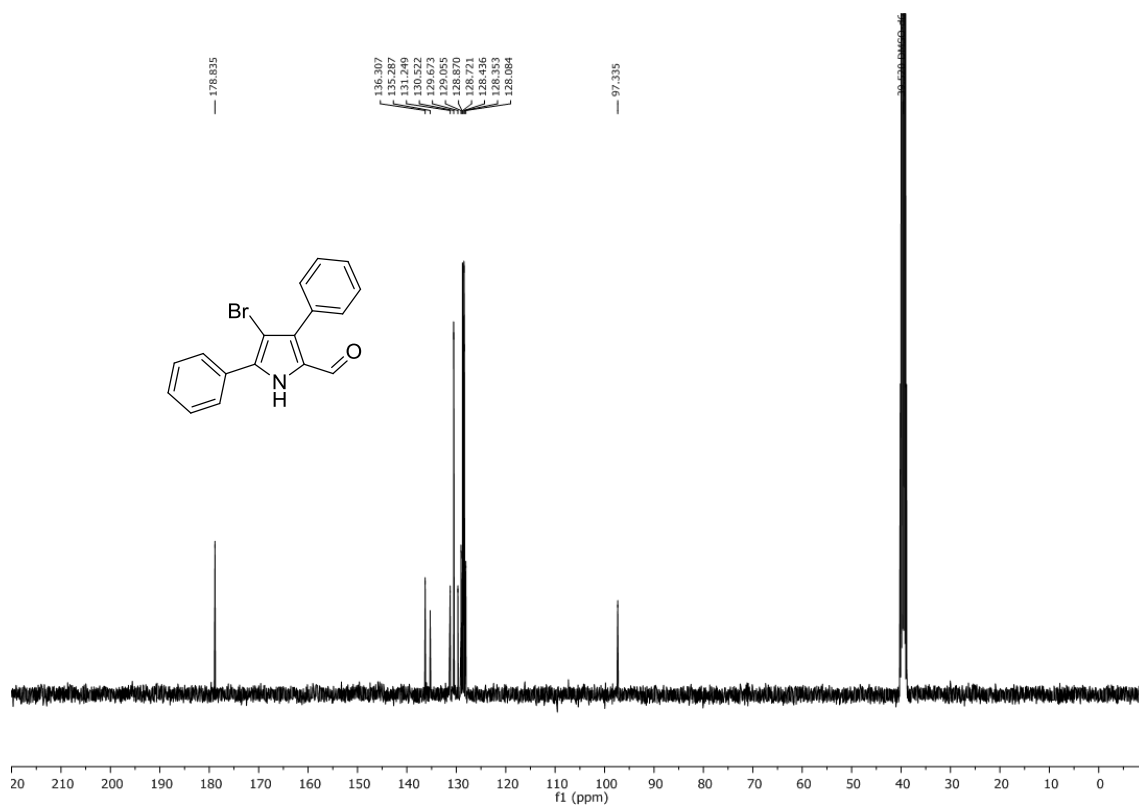
¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 278j

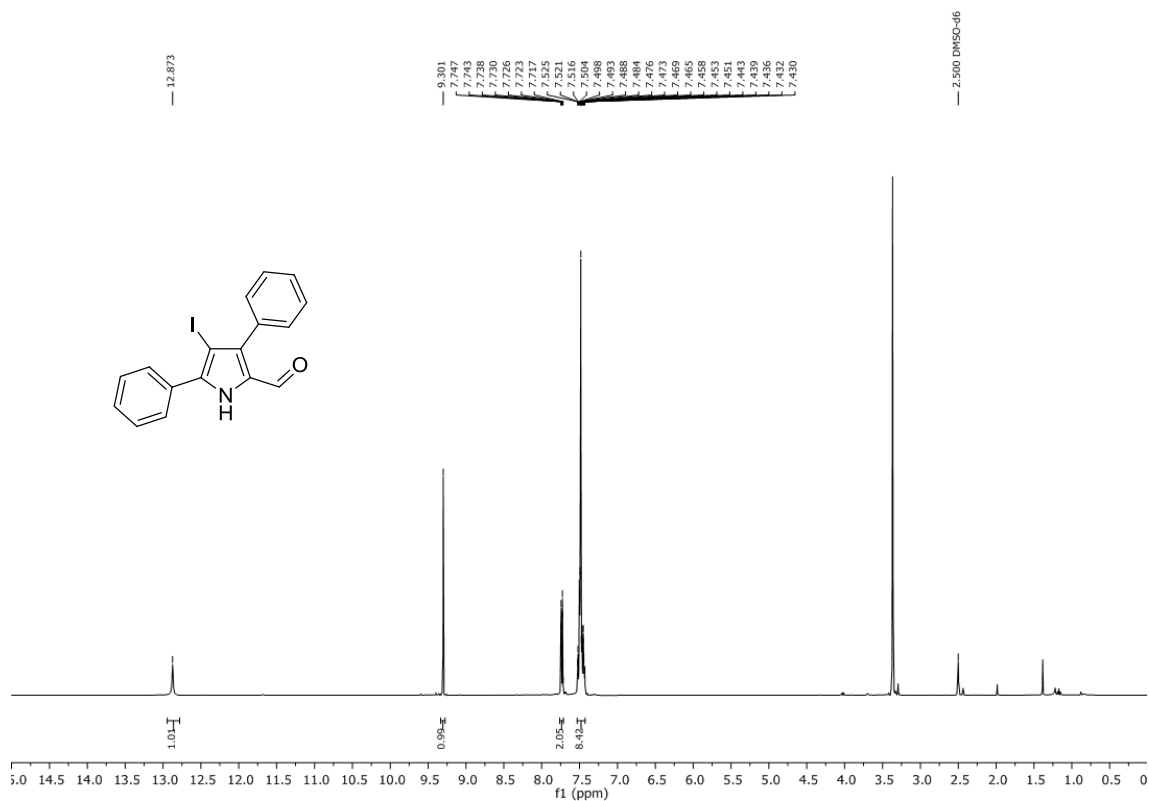


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 349

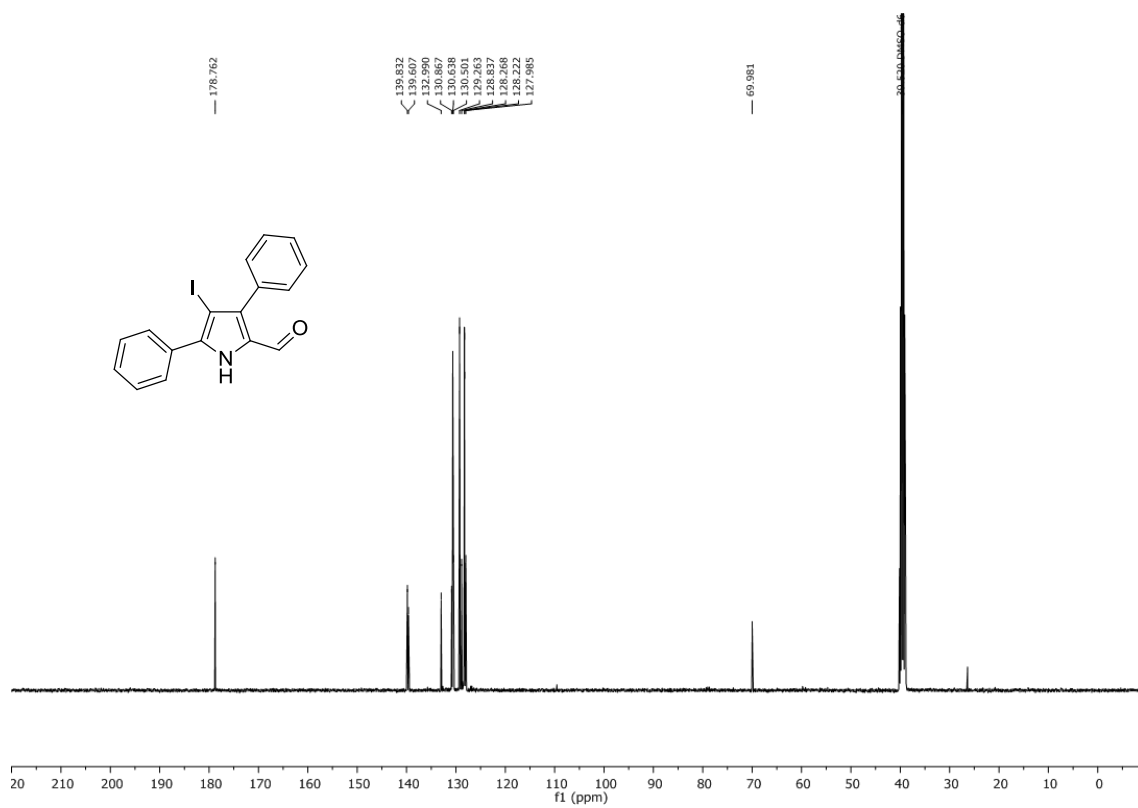


¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 349

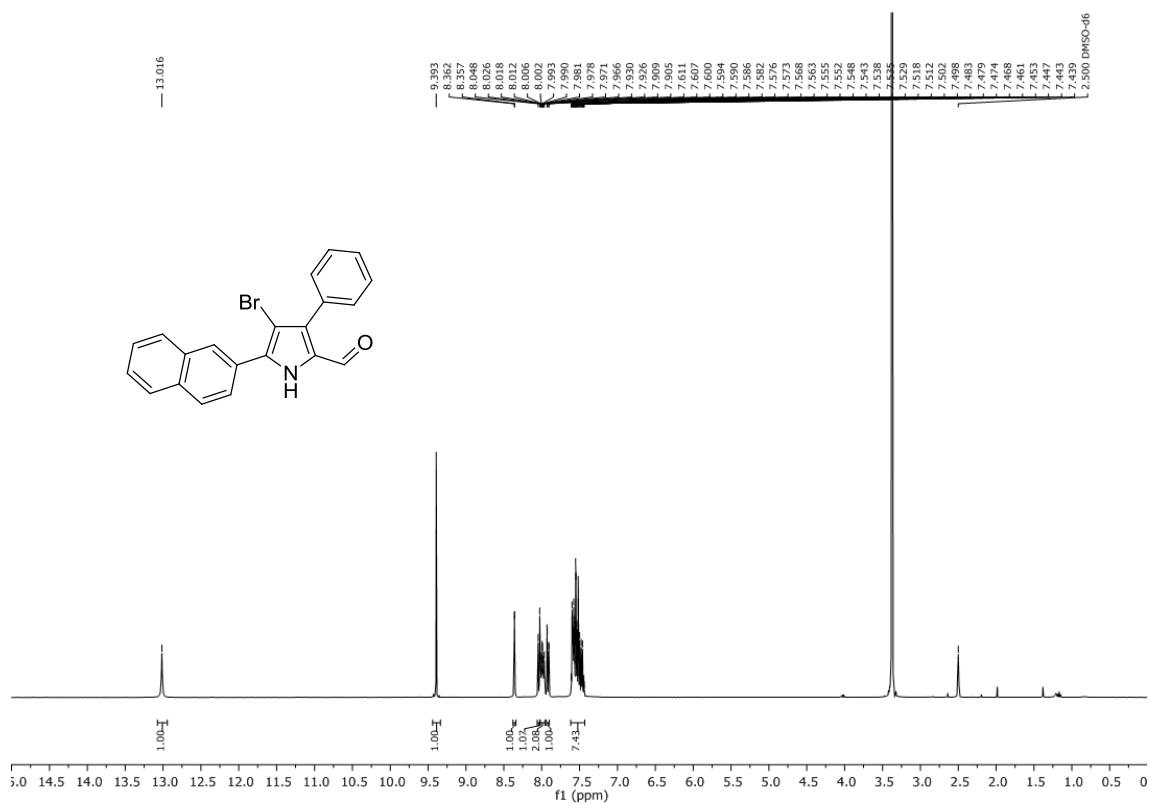
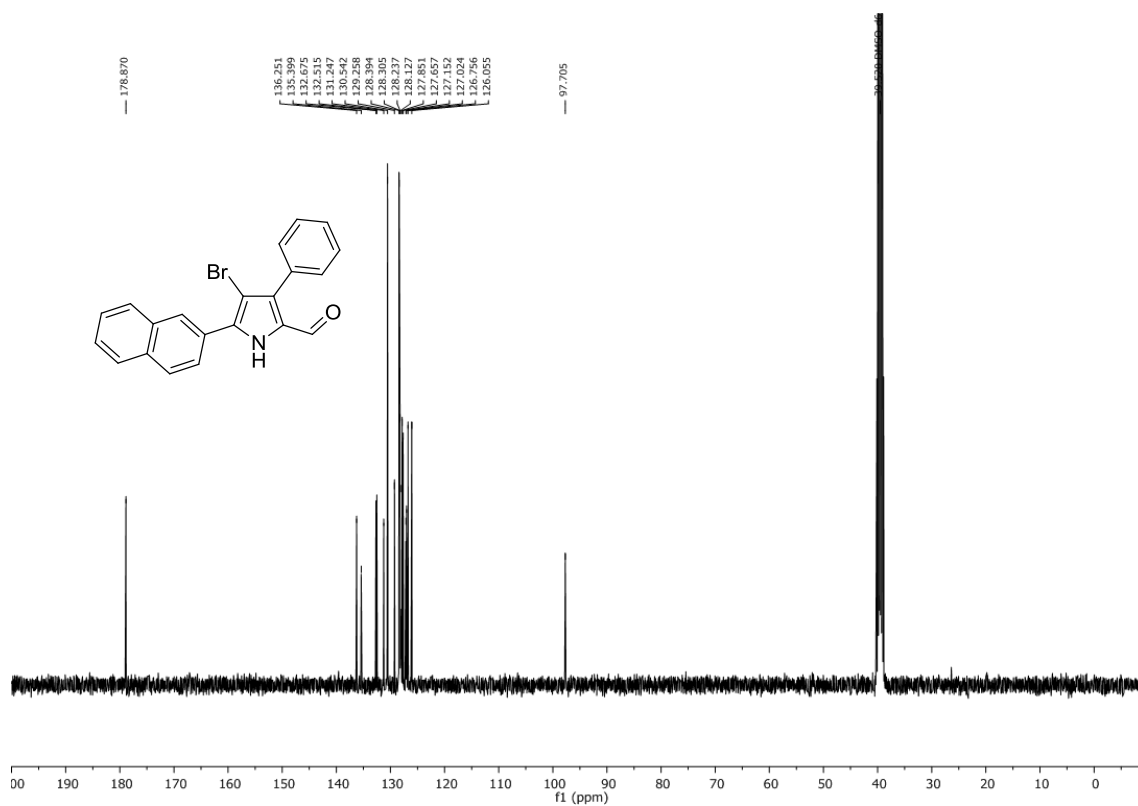
**¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 335b****¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 335b**

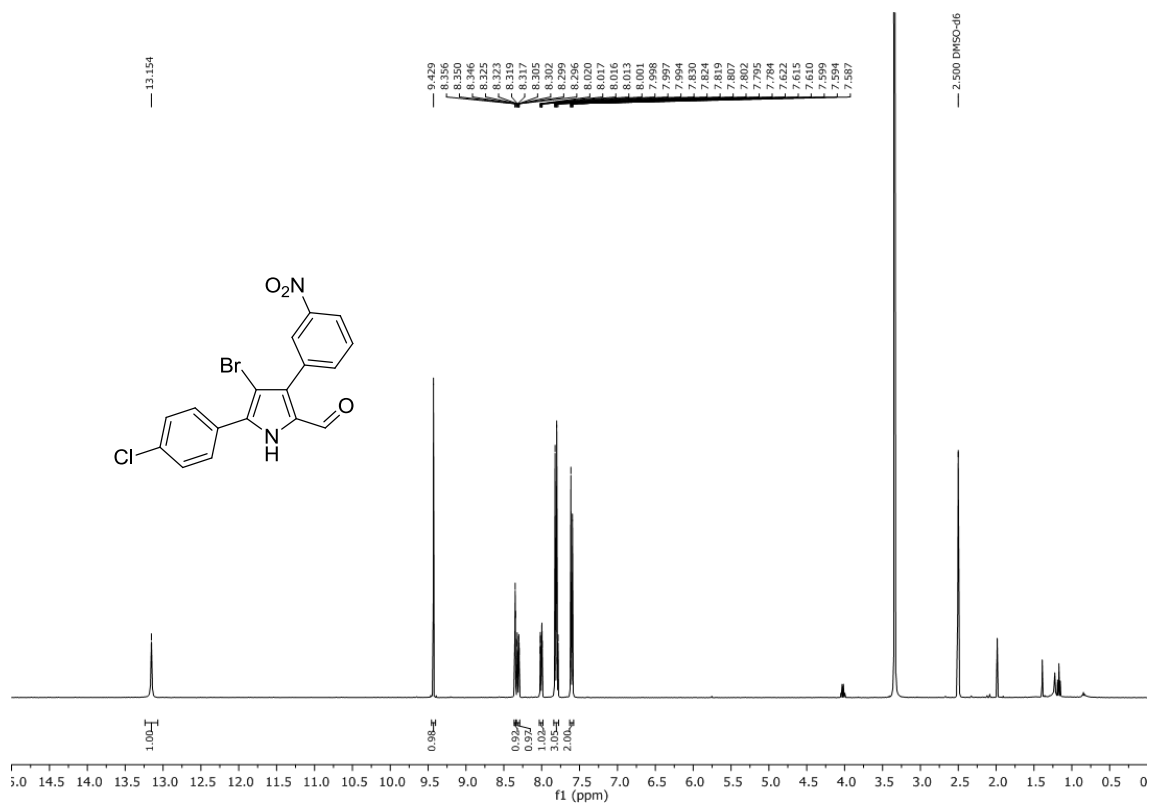


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 335c

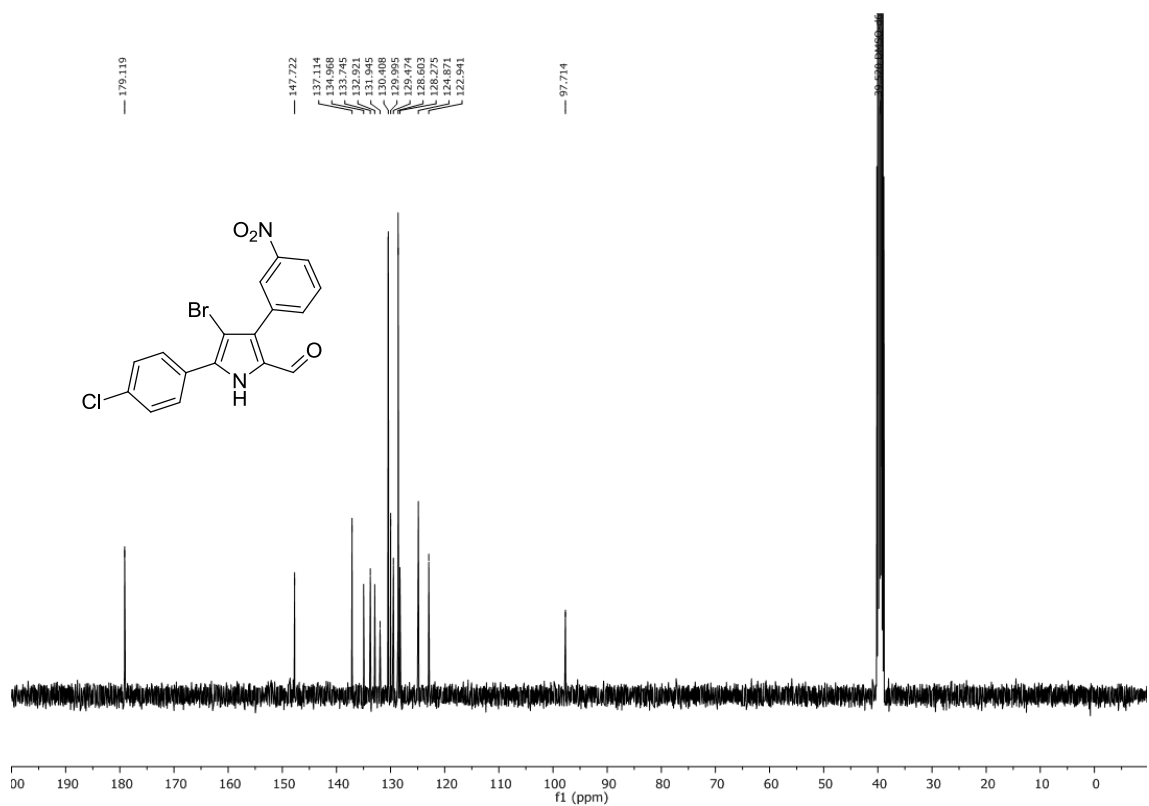


¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 335c

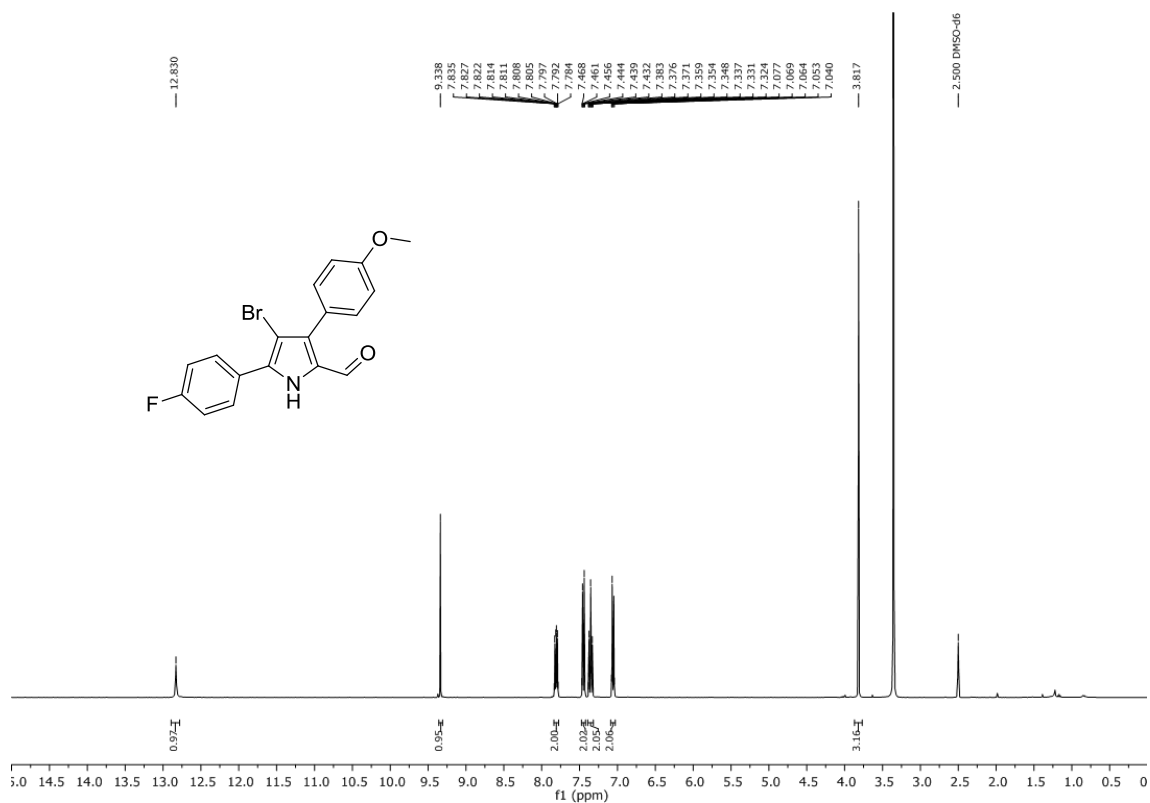
**¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 335d****¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 335d**



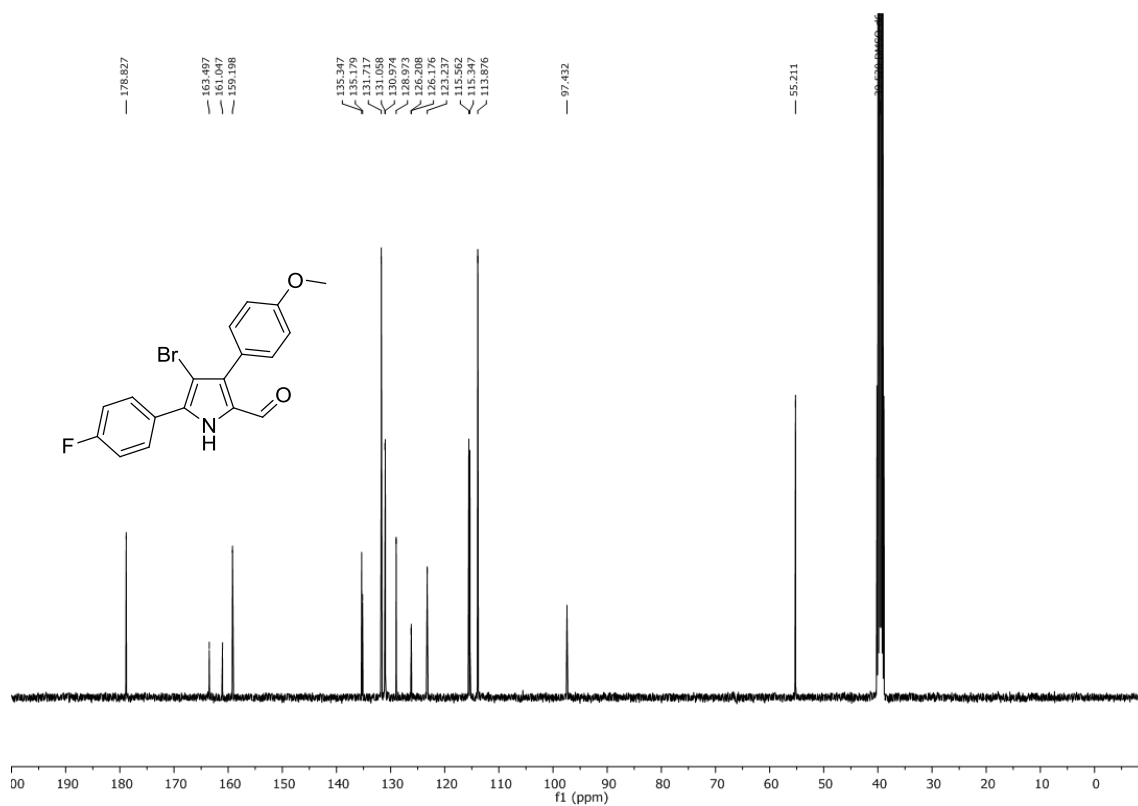
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 335e



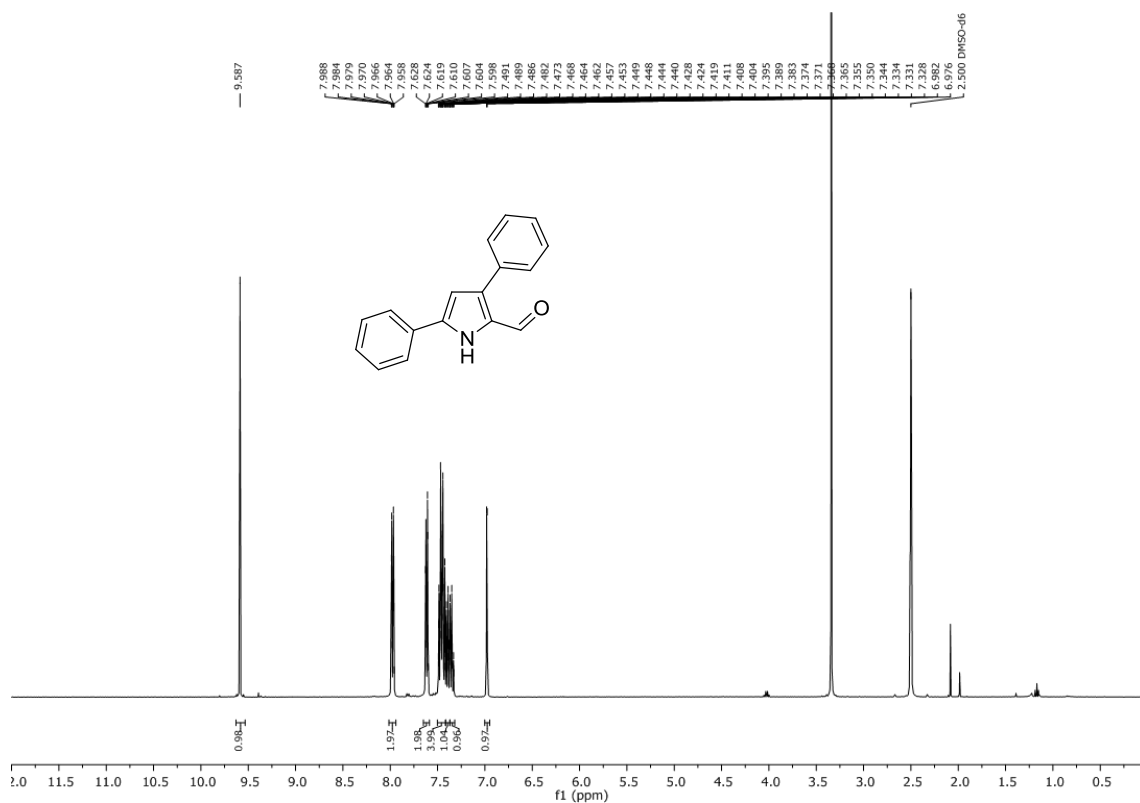
¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 335e

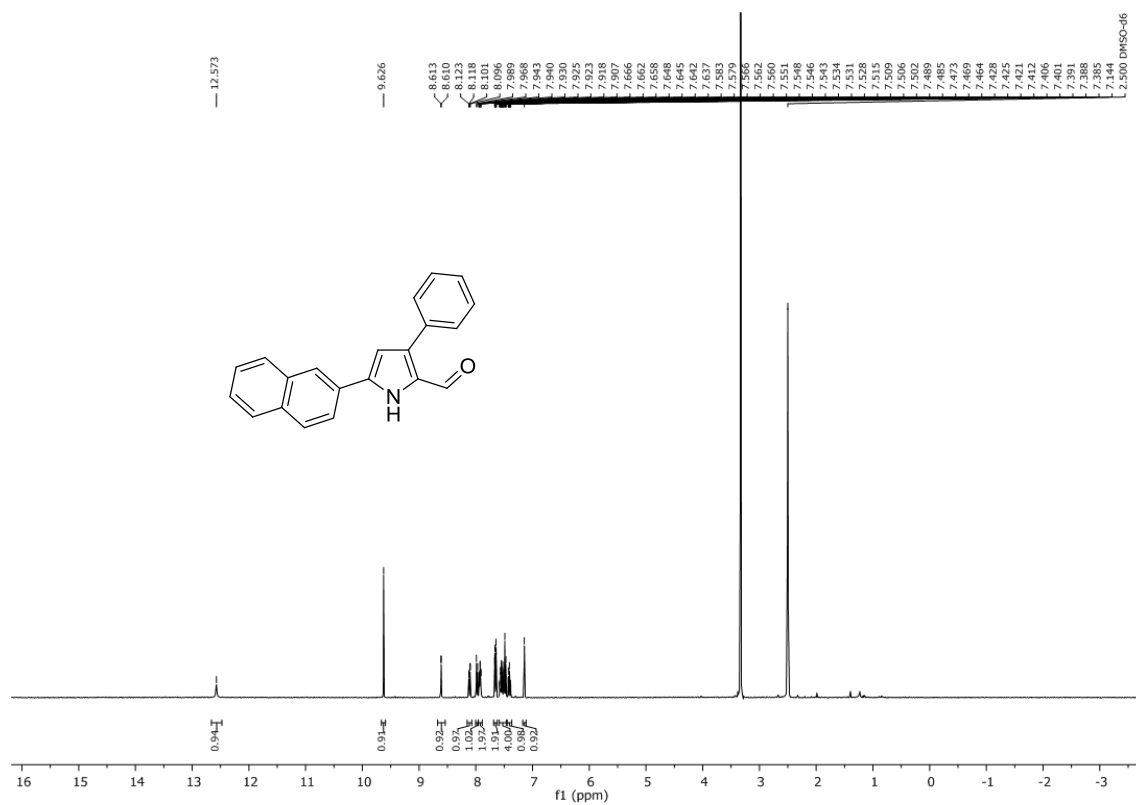


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 335f

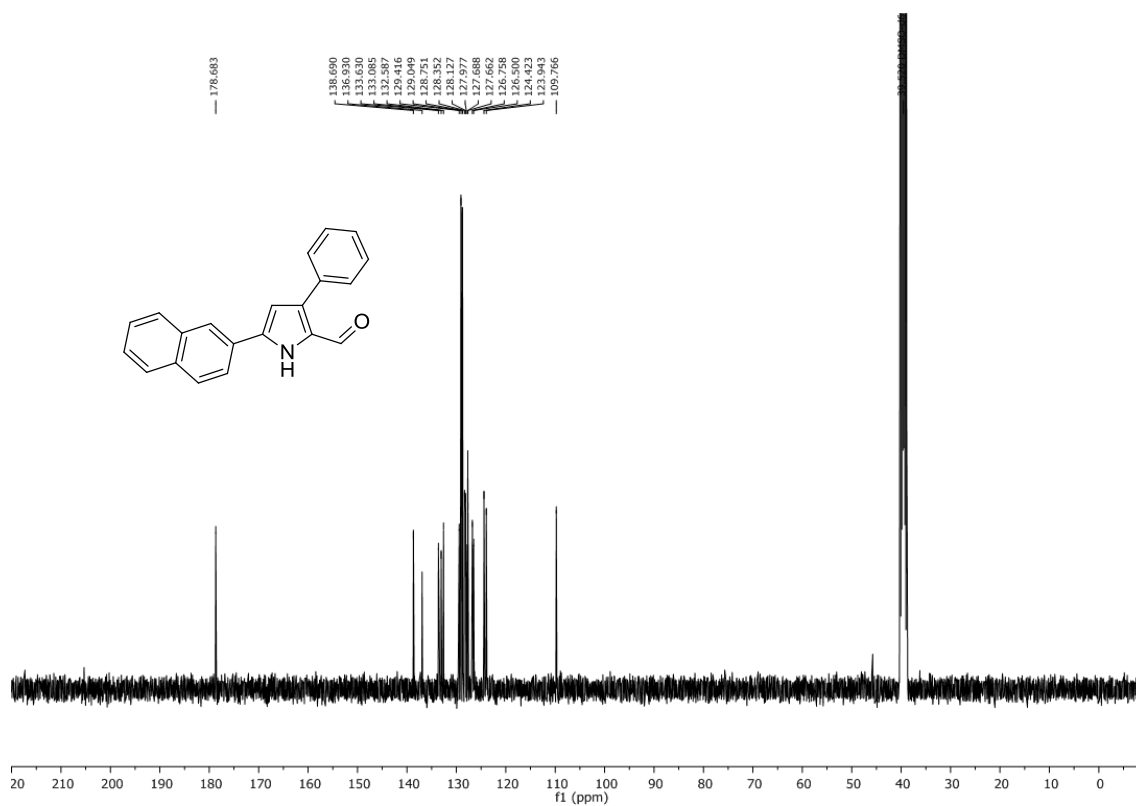


¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 335f

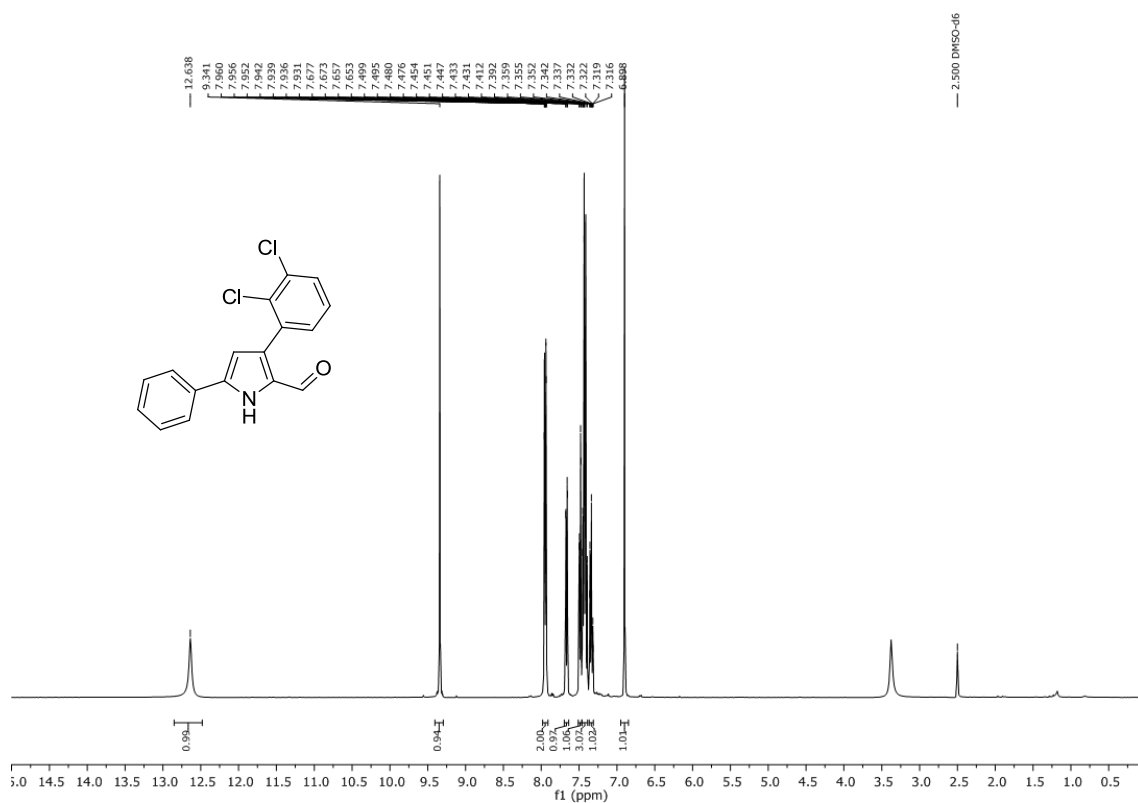




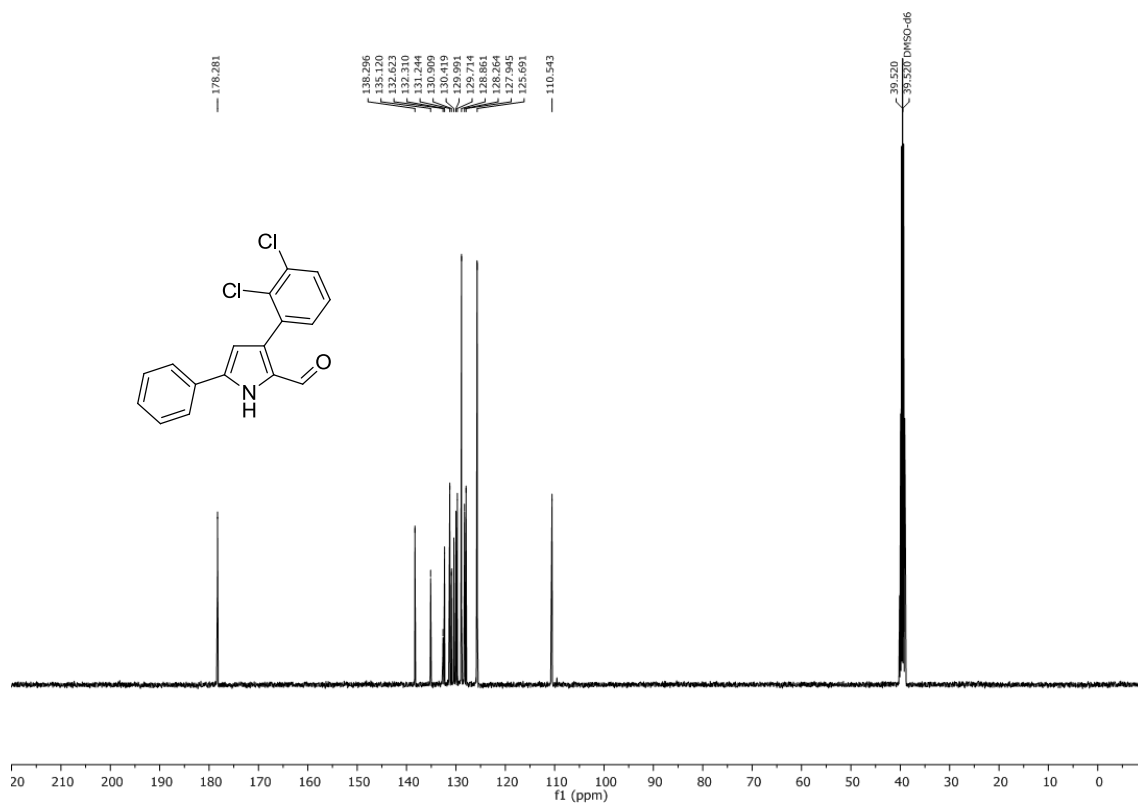
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 335h



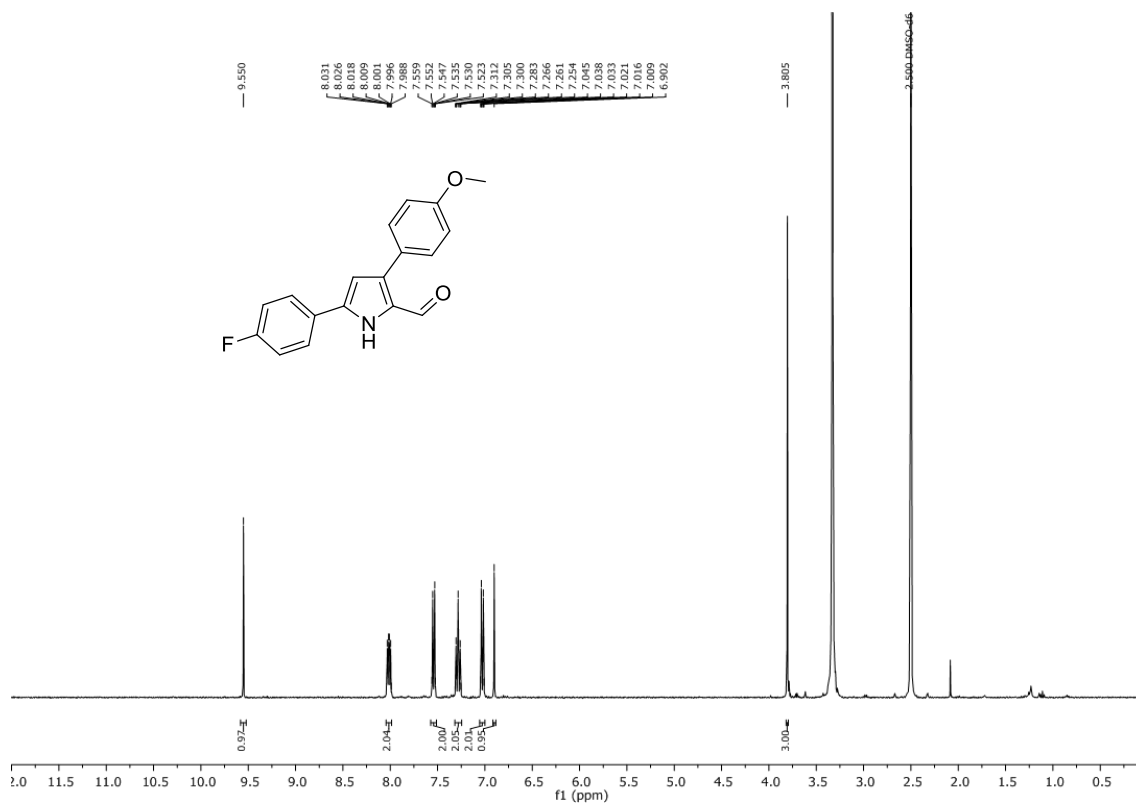
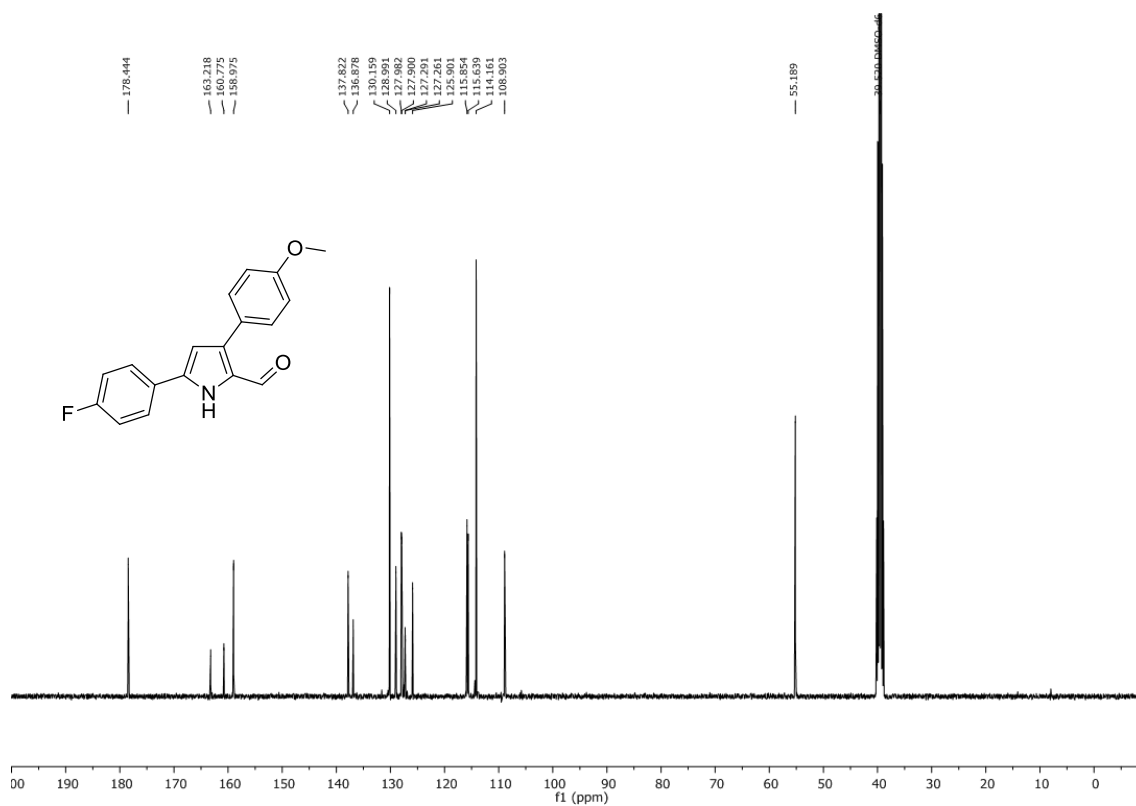
¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 335h

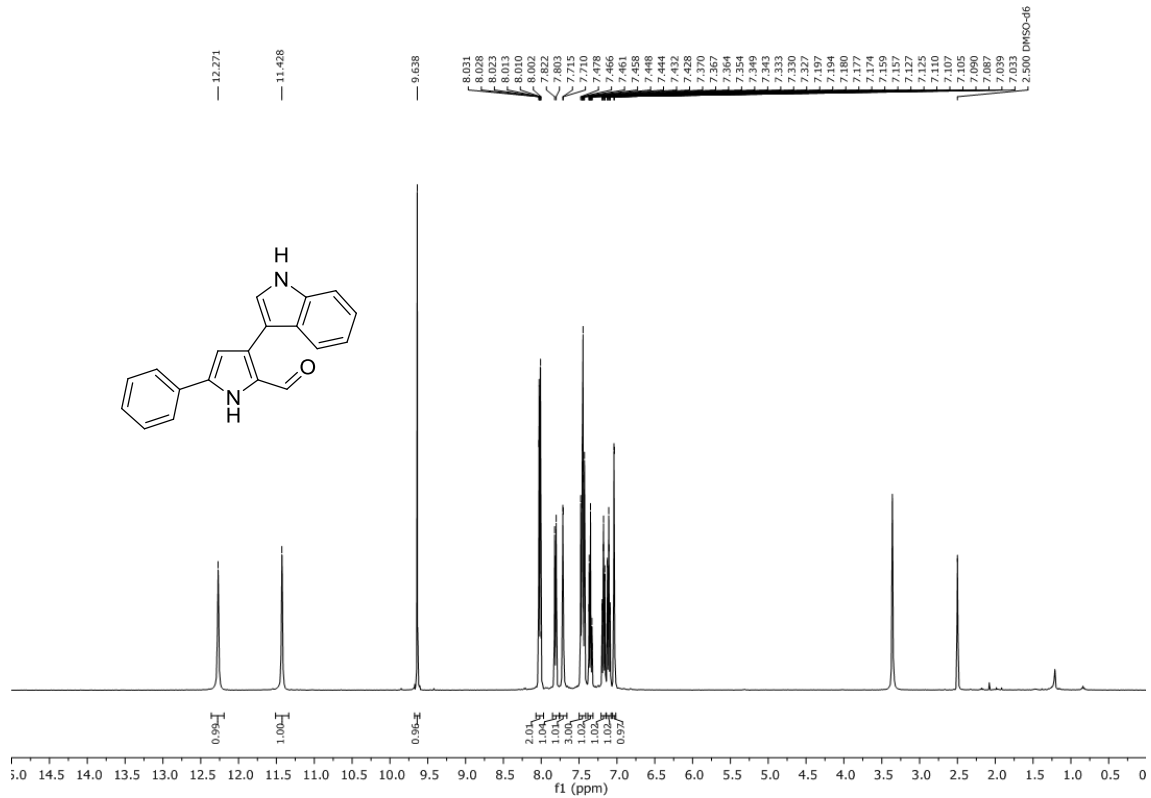


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 335j

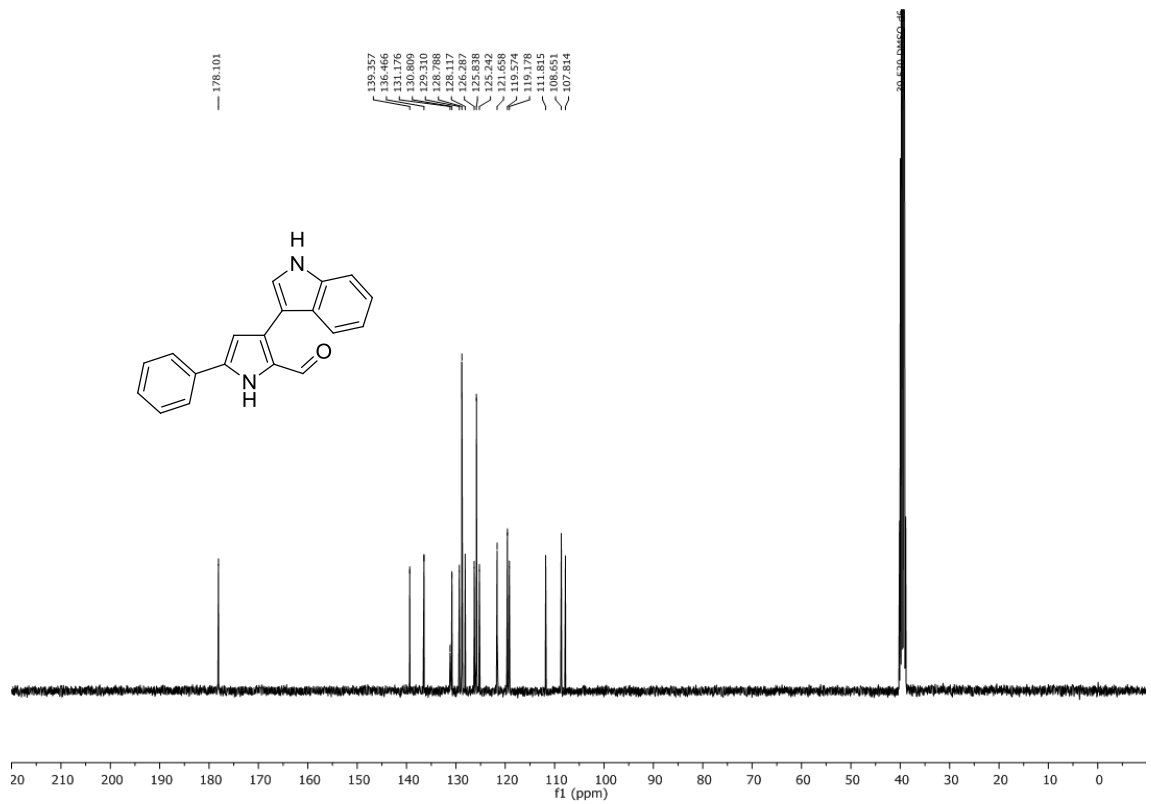


¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 335j

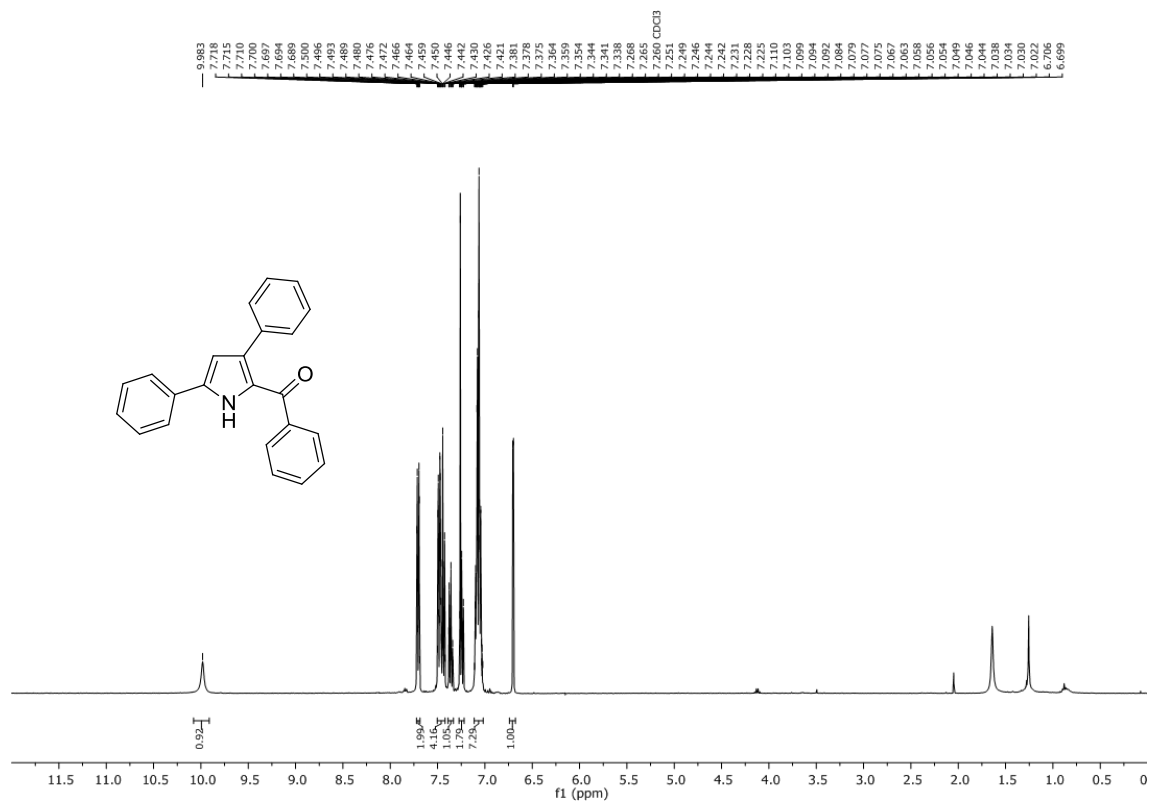
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 335k $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 335k



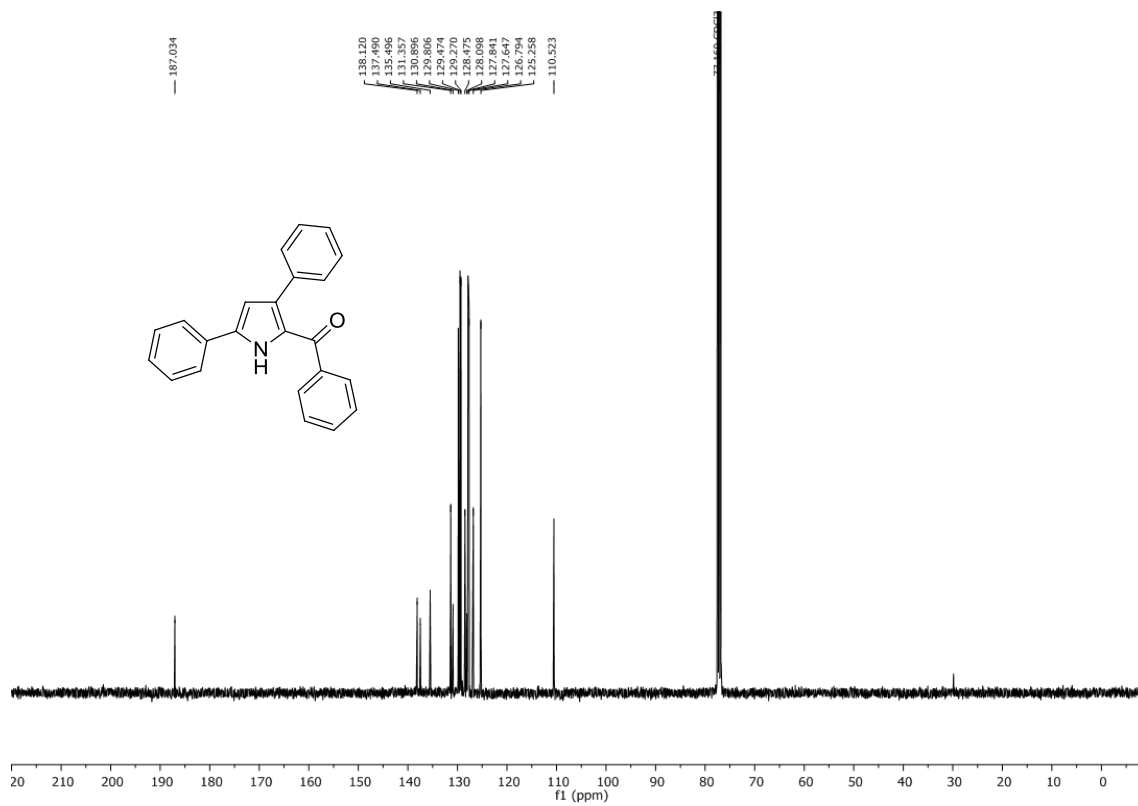
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 335n



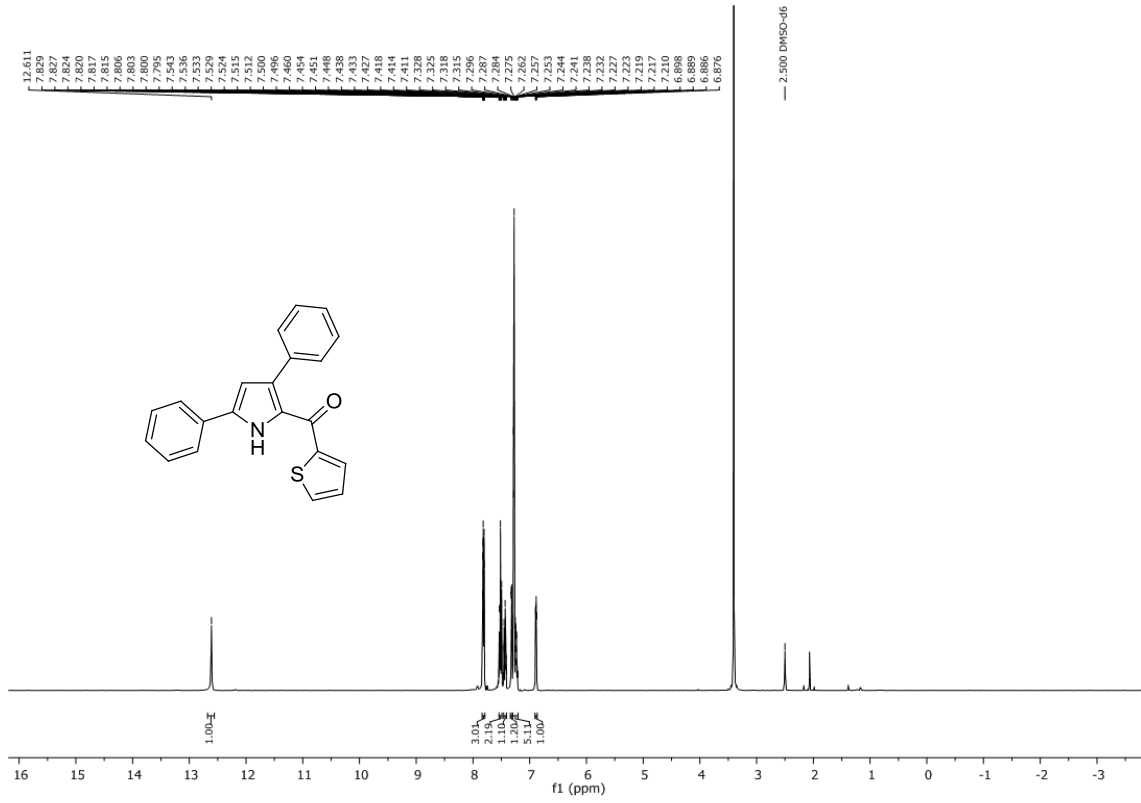
¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) 335n



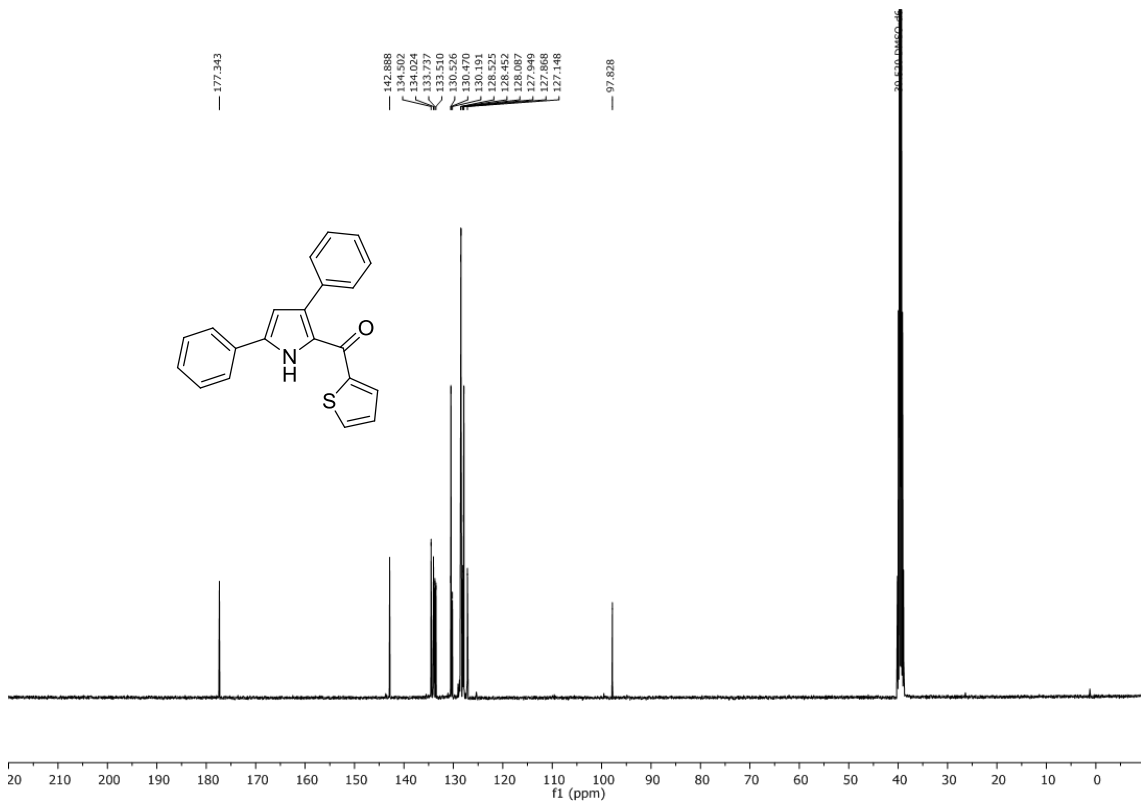
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 336a



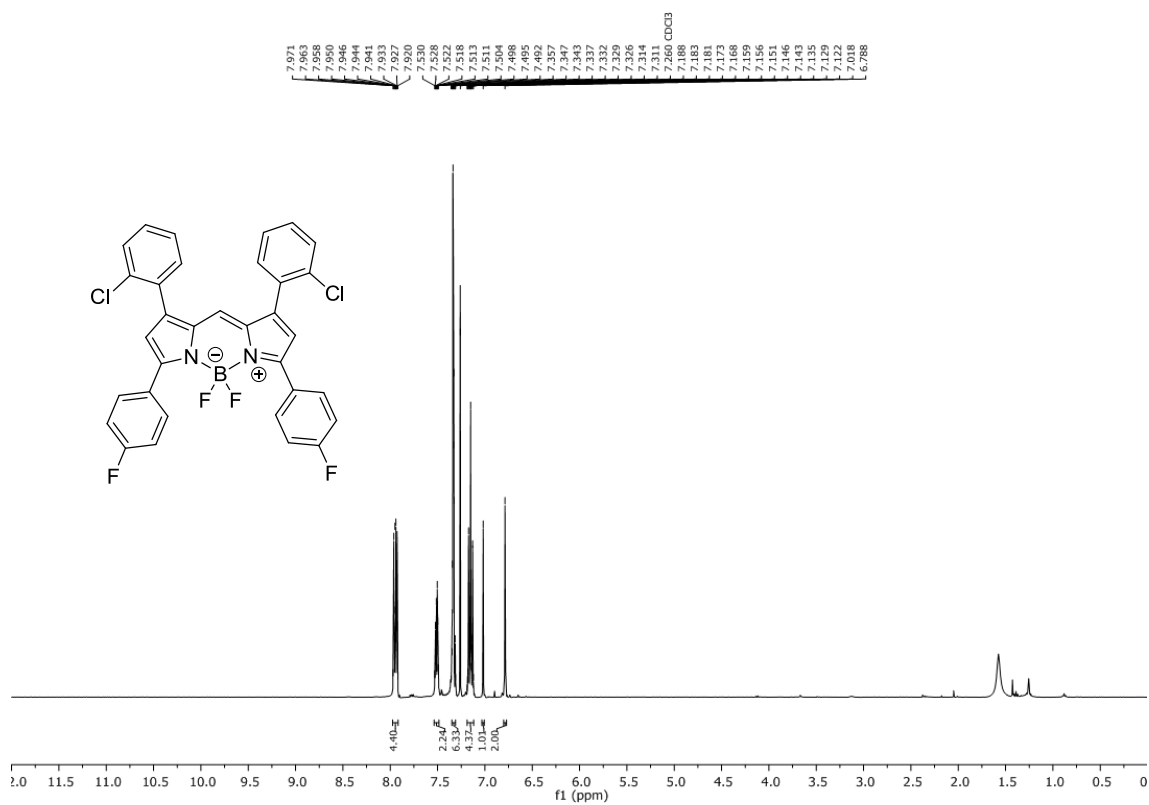
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 336a



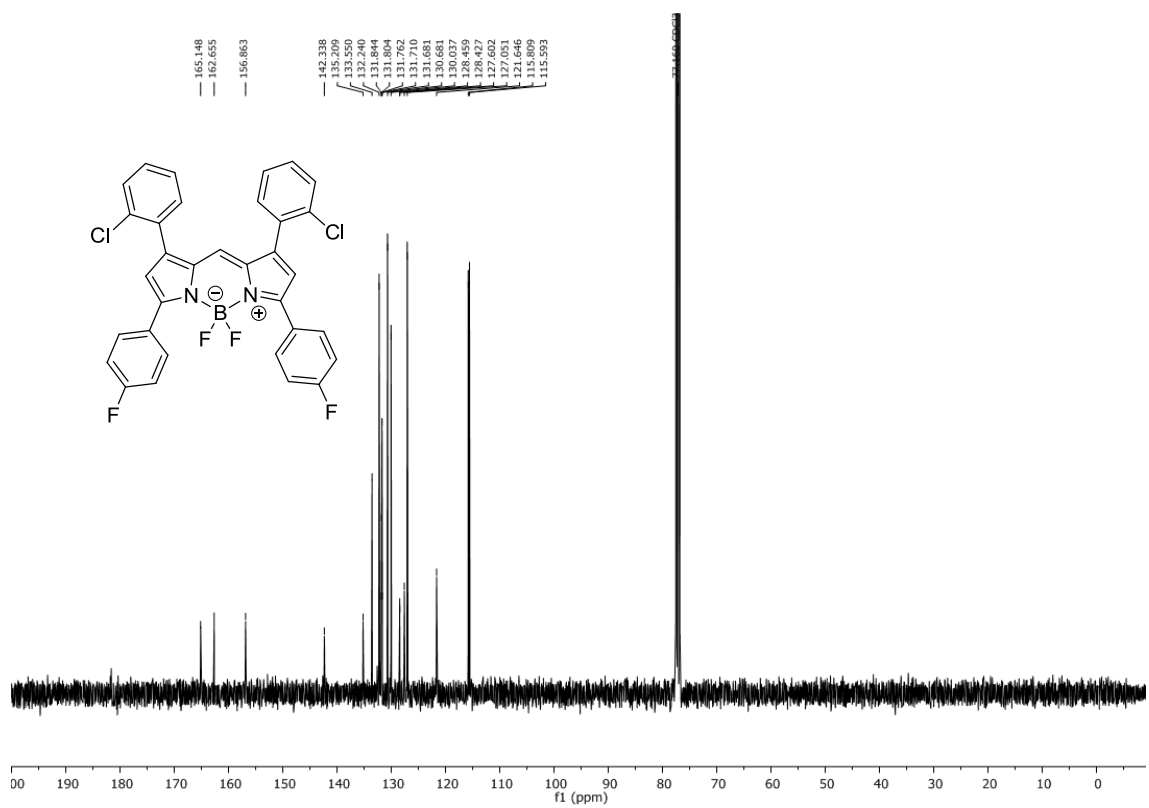
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 336c



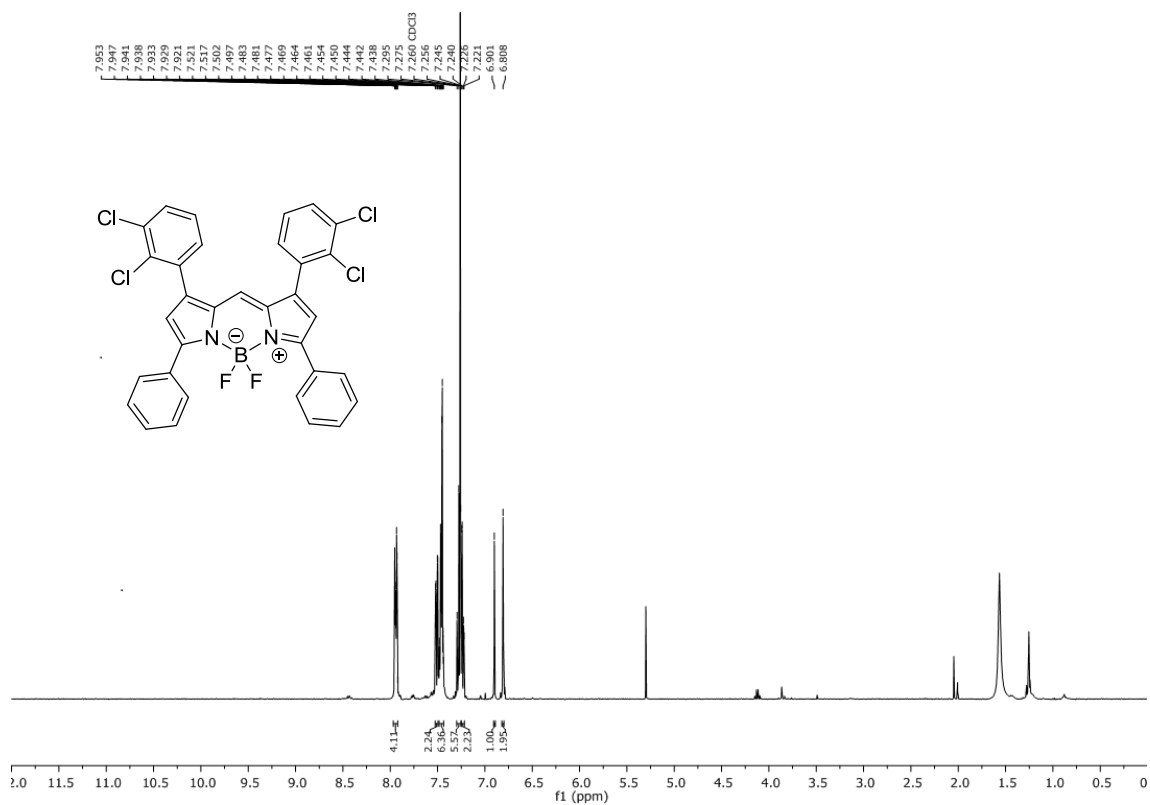
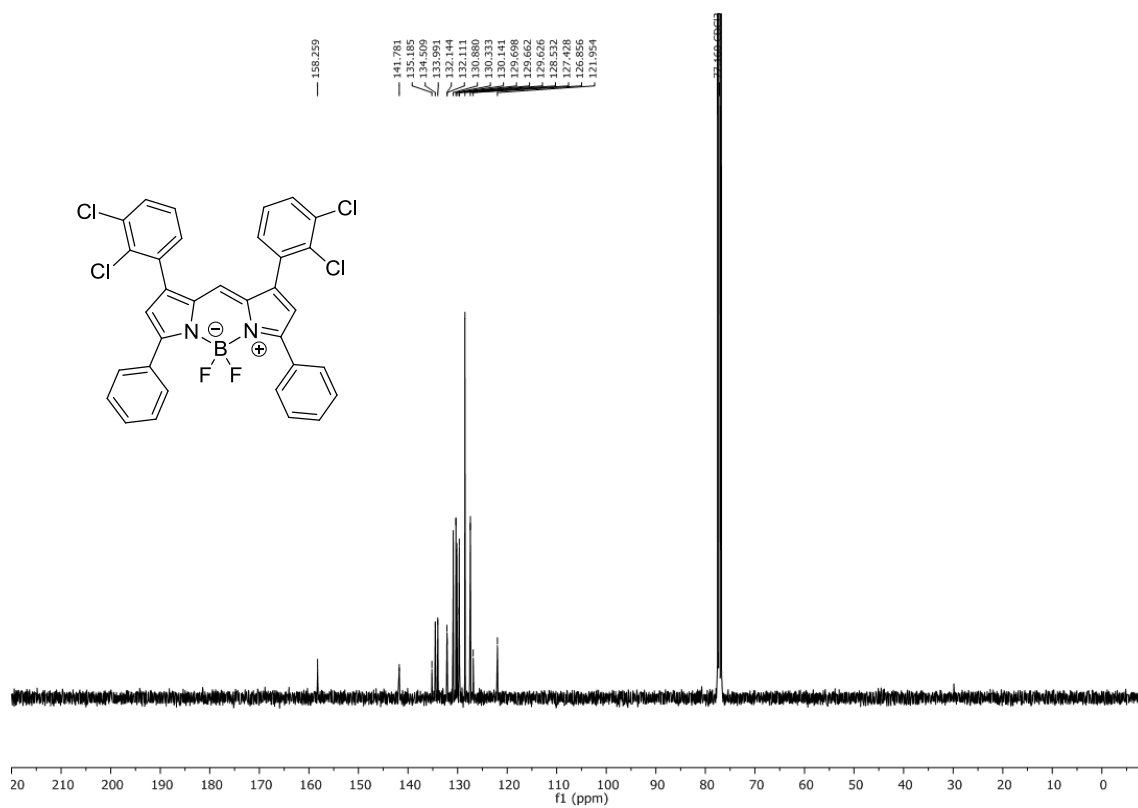
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 336c

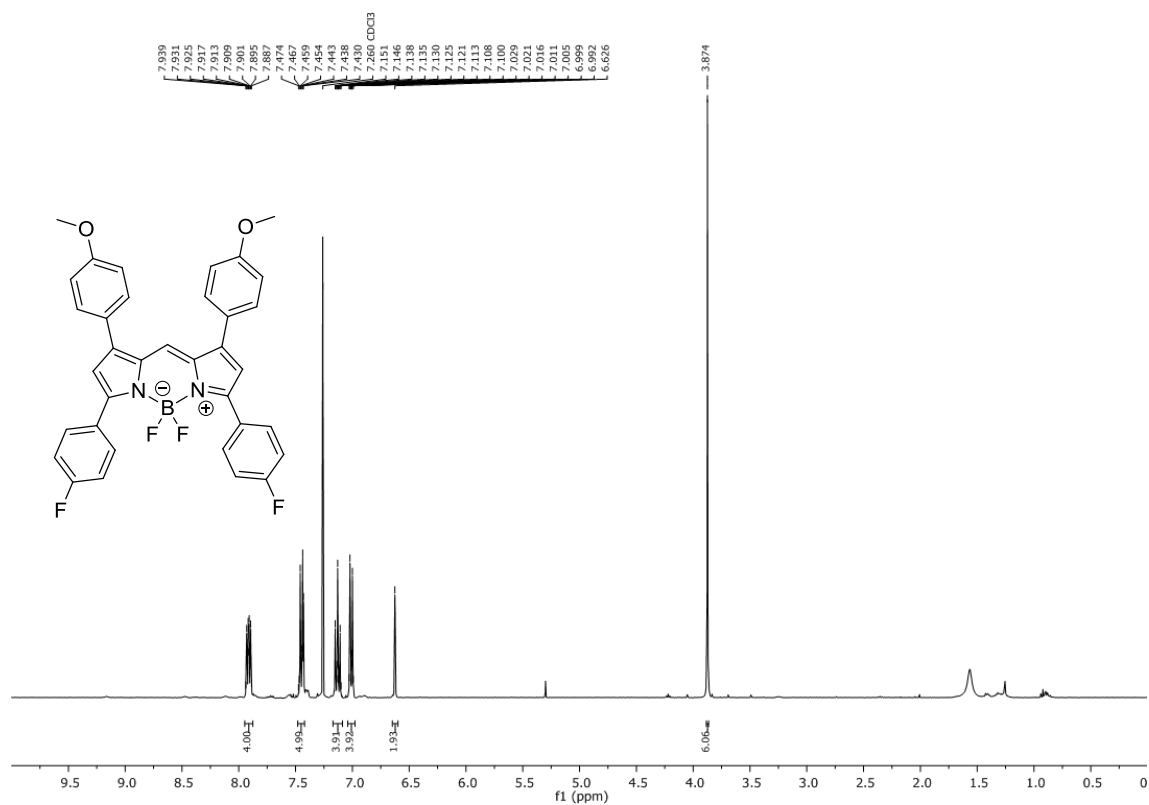


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **335a**

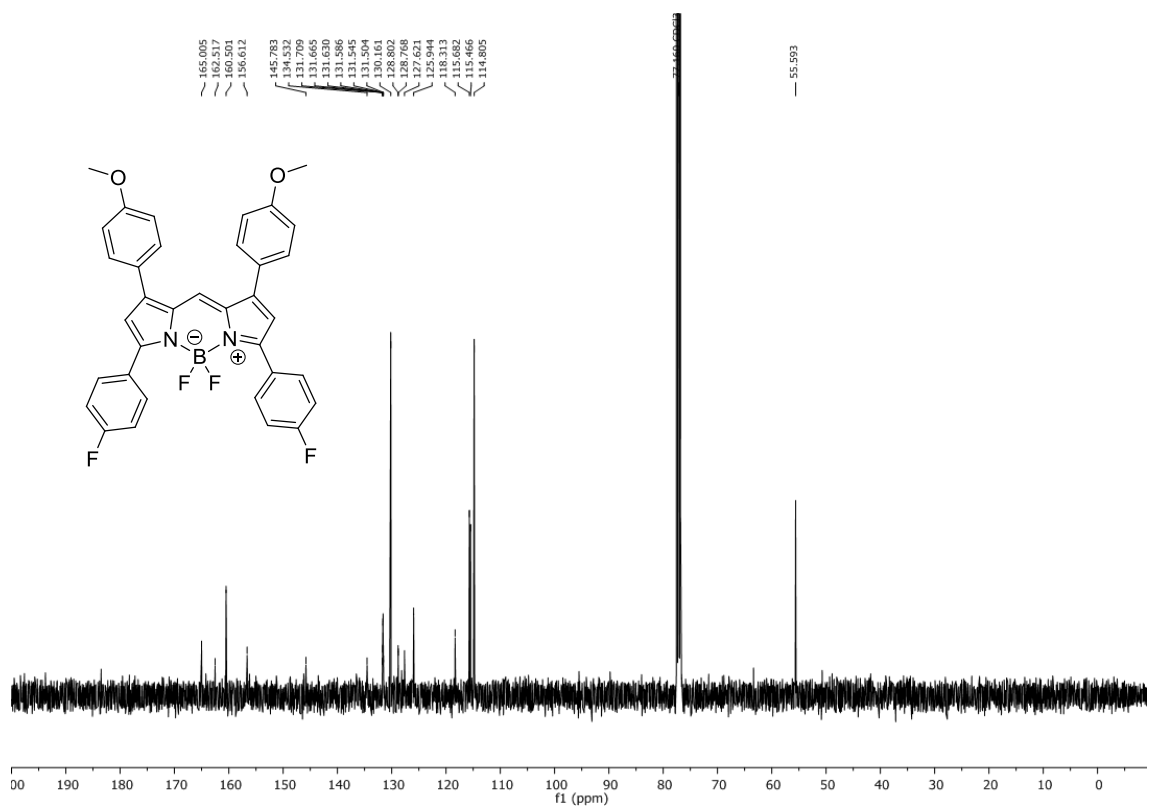


¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) **335a**

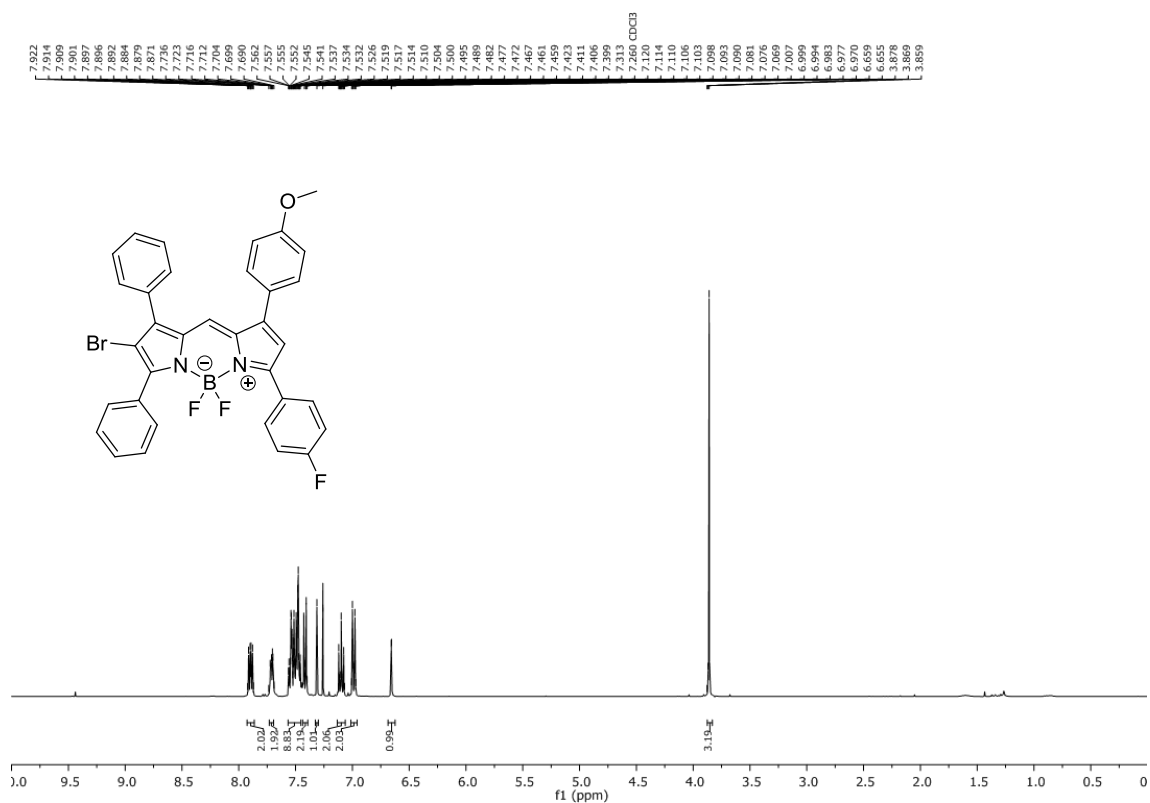
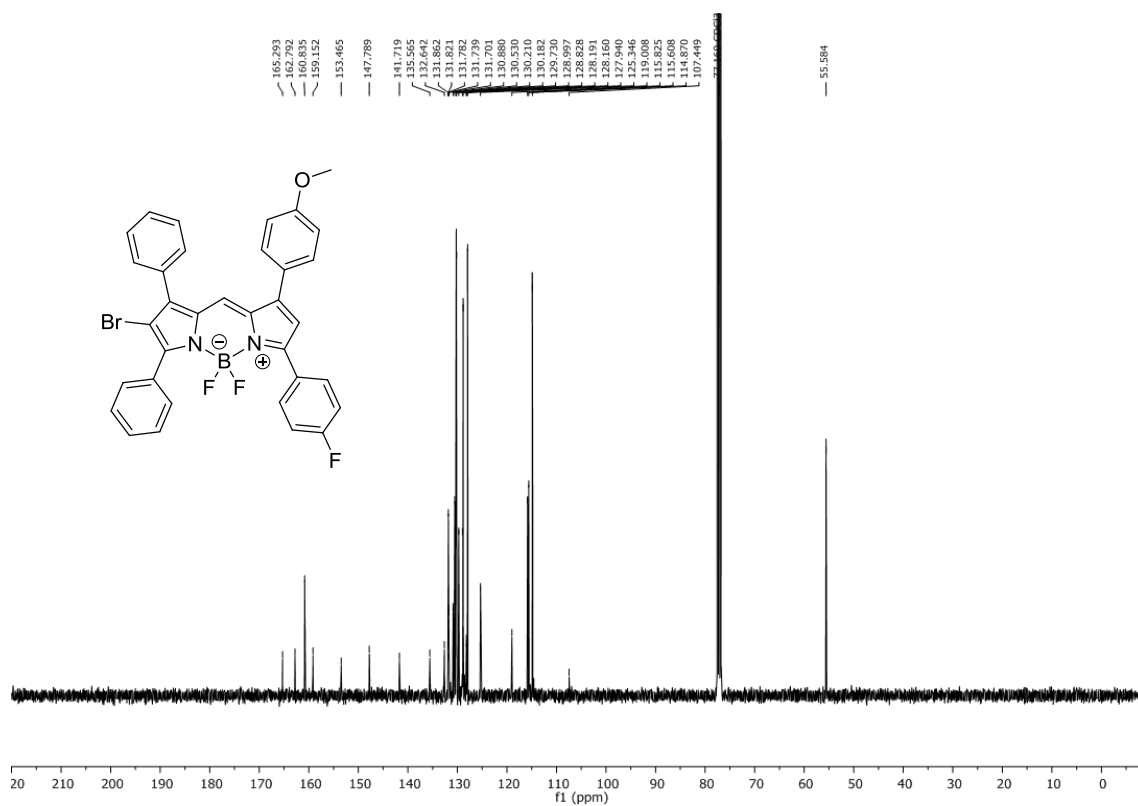
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 354a $^{13}\text{C NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) 354a

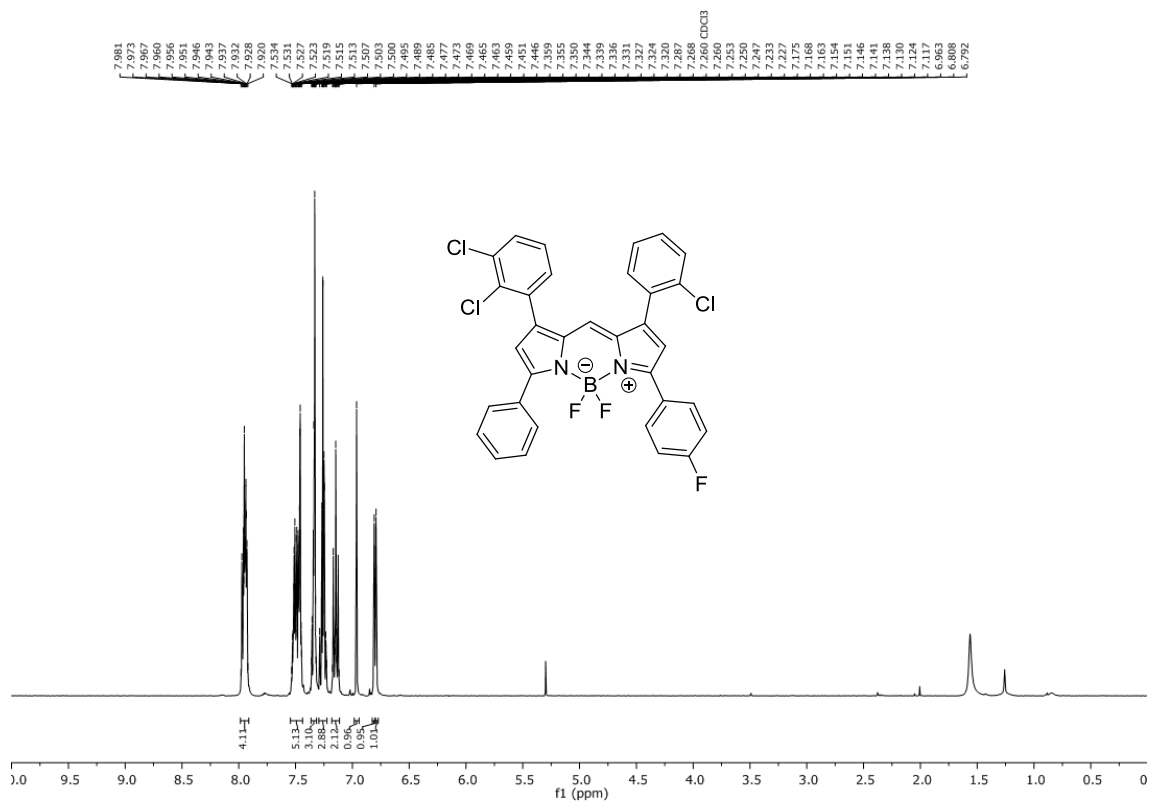
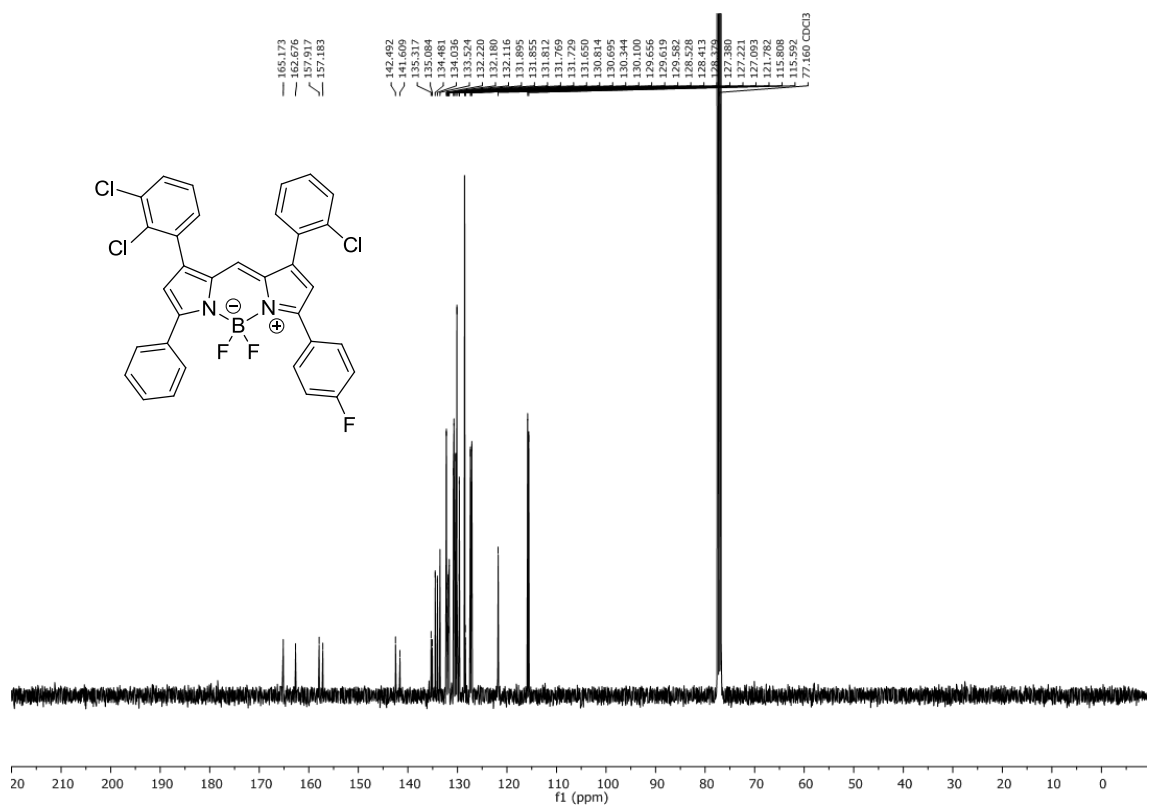


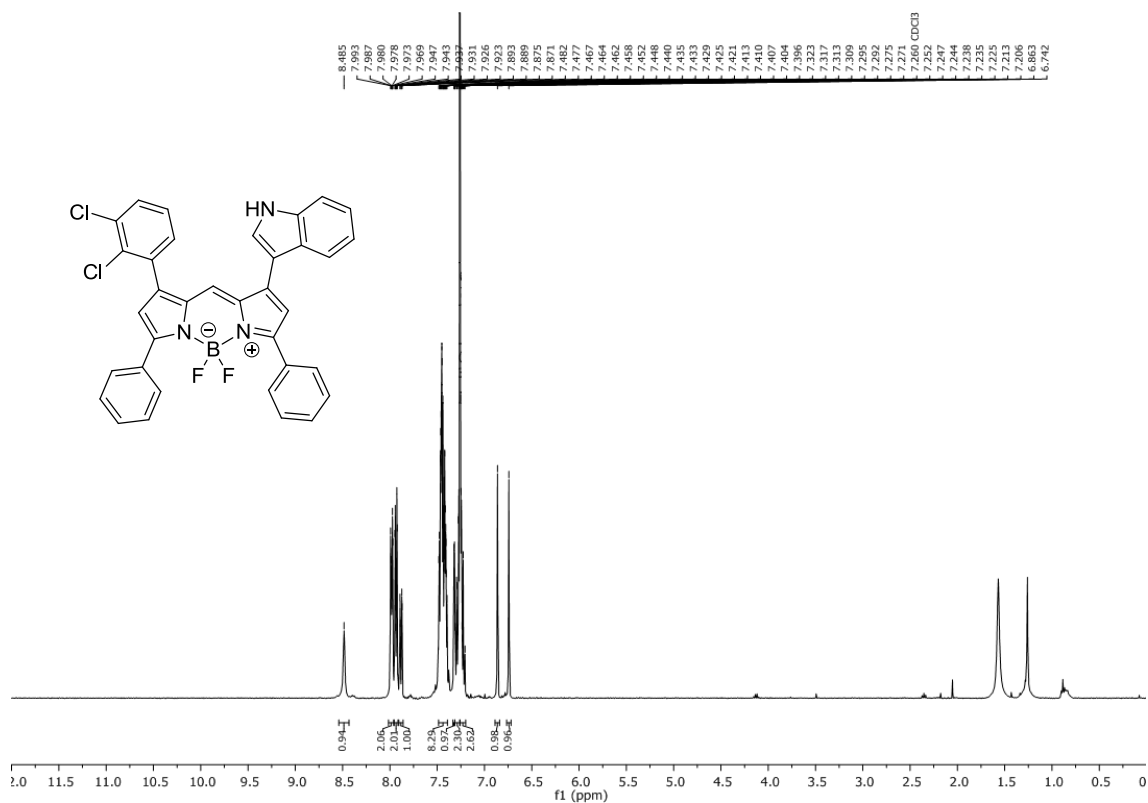
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **355b**



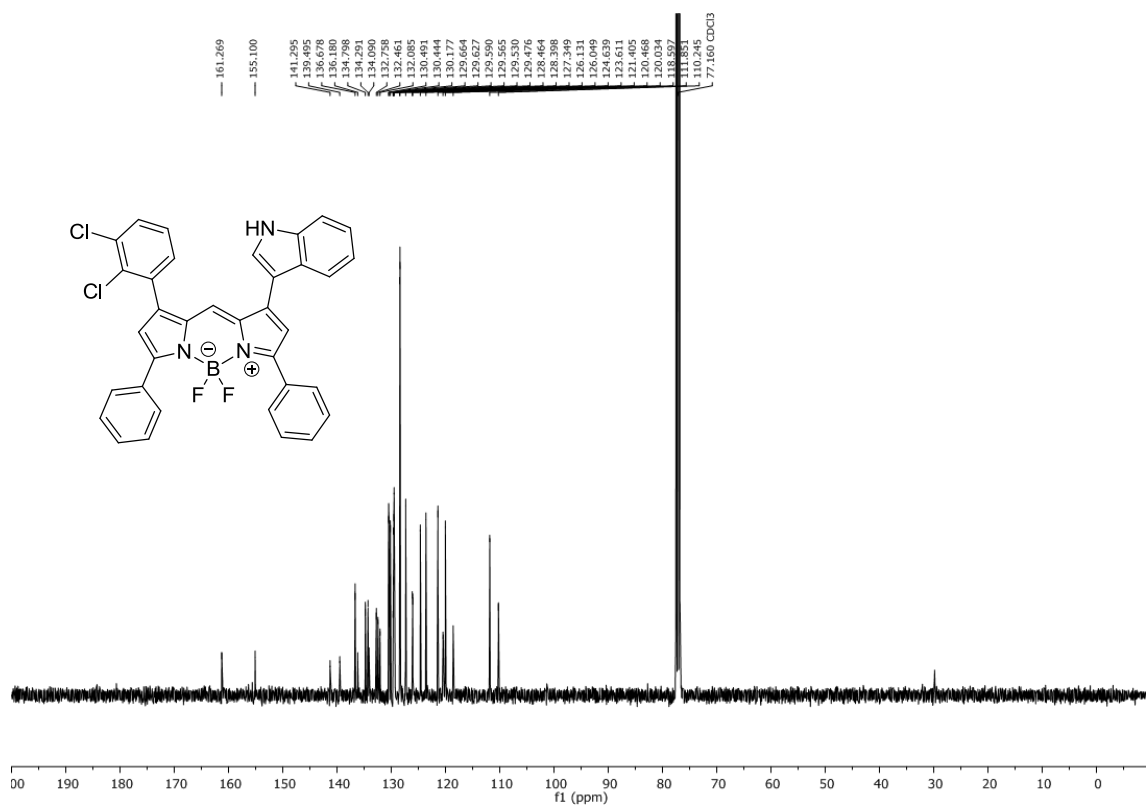
¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) **355b**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 337e¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 337e

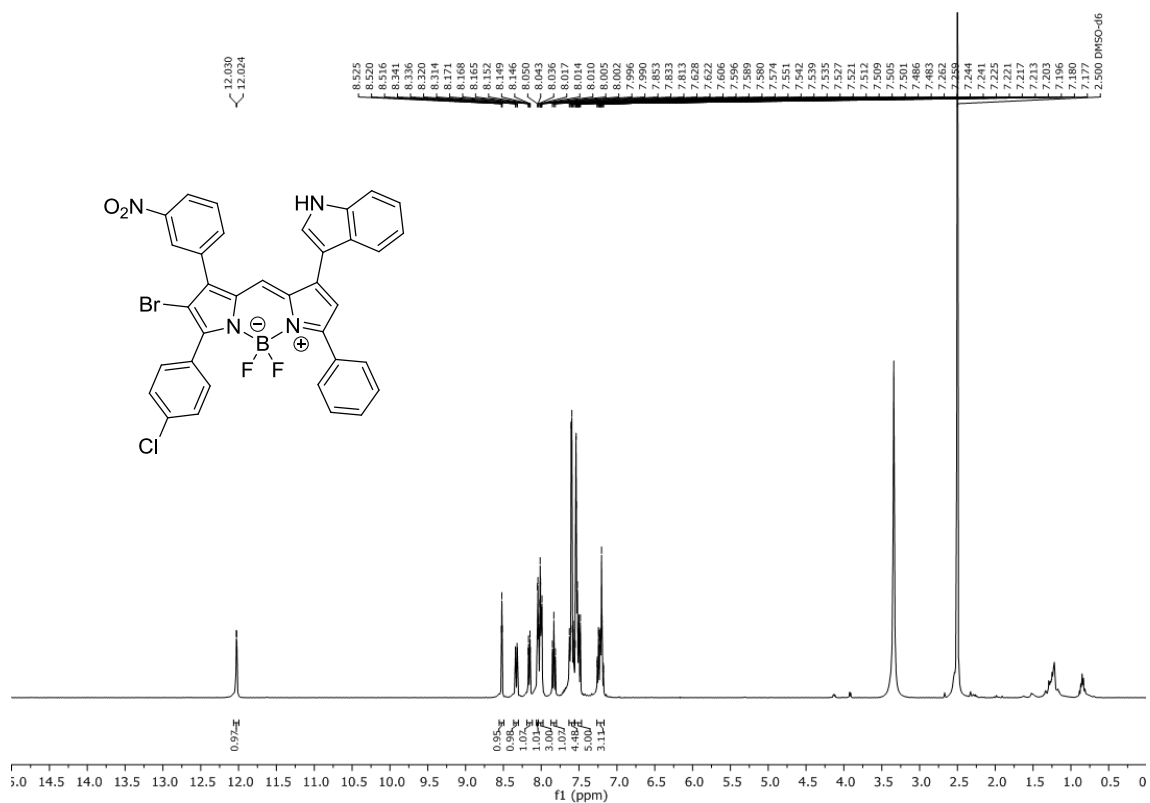
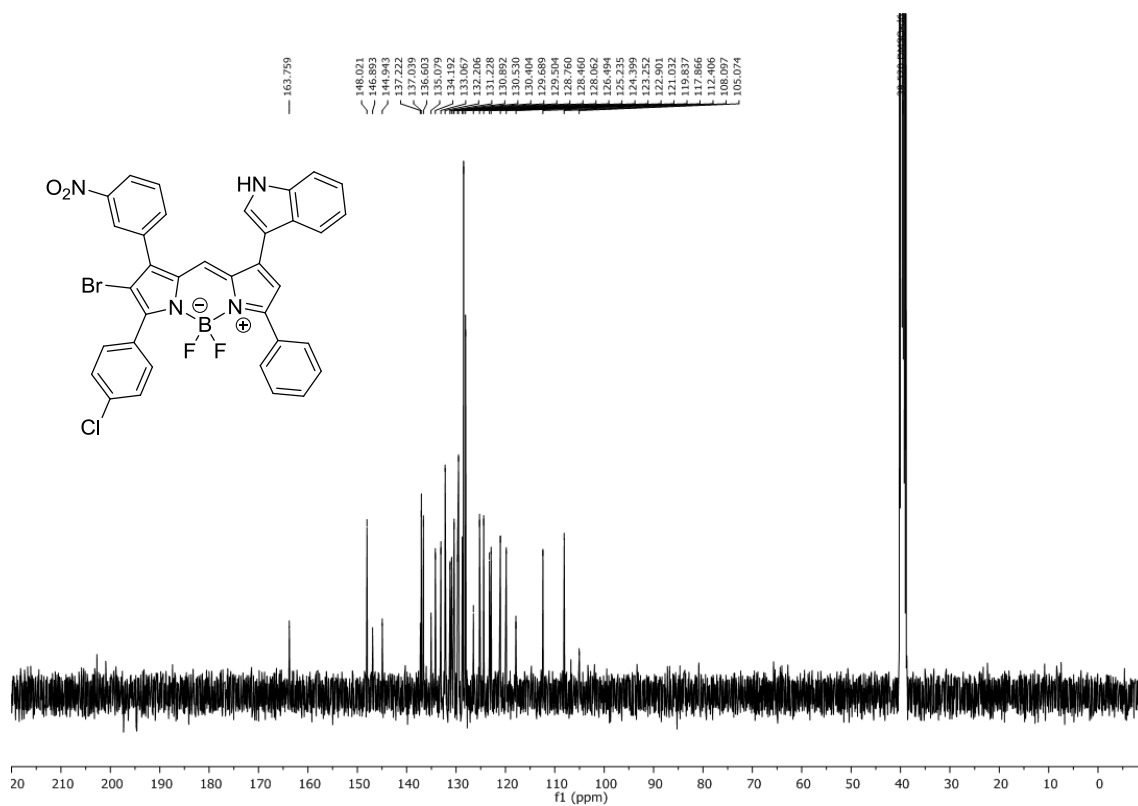
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 337k¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 337k

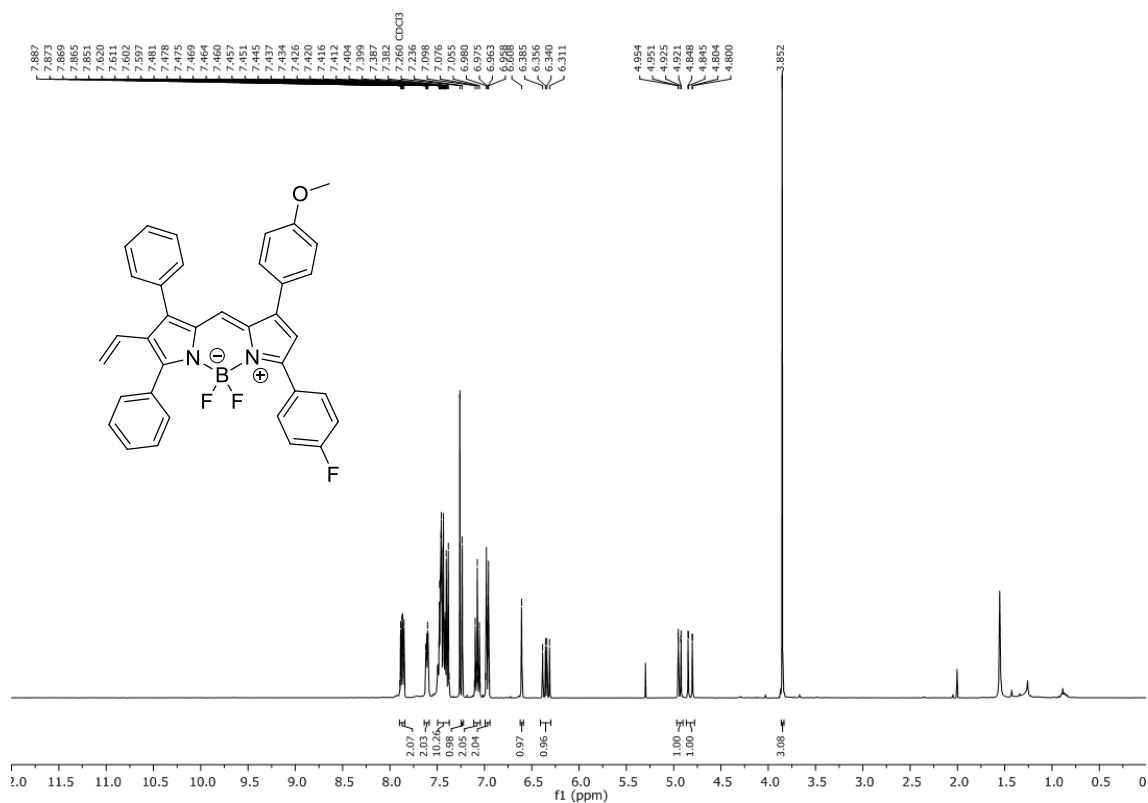


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3371

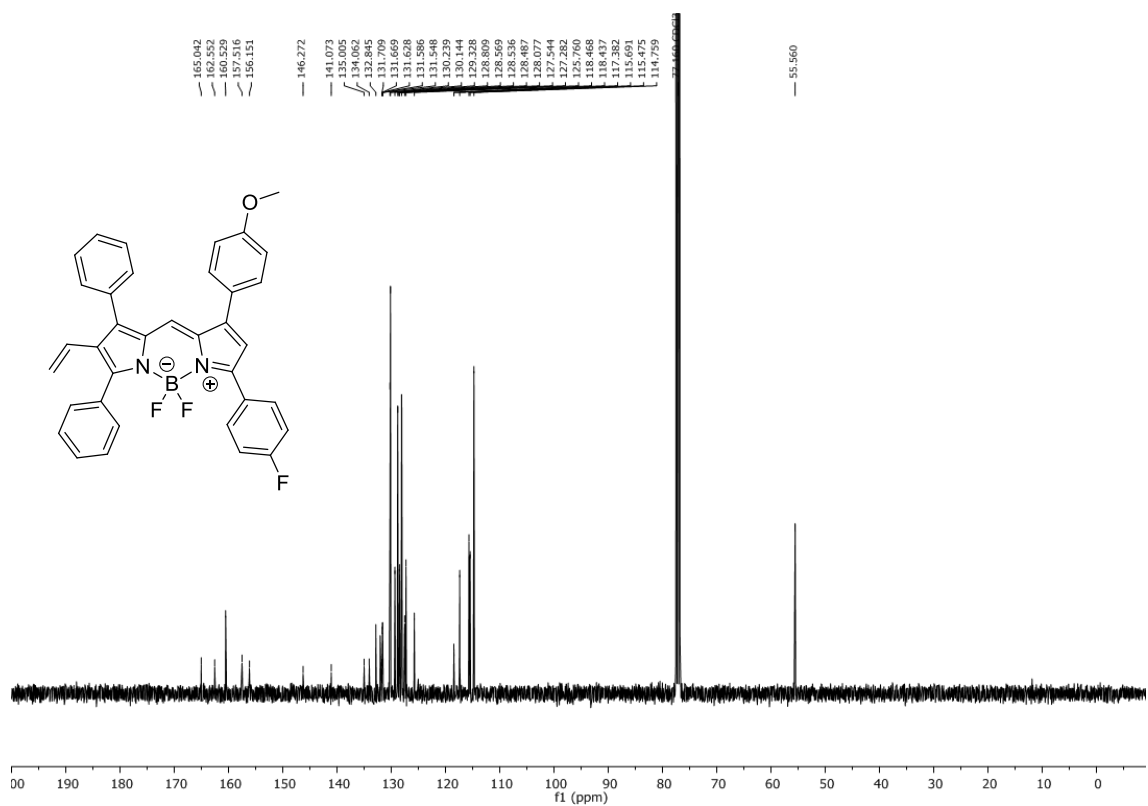


¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 3371

**¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 337n****¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-d₆) 337n**



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 338b



¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) 338b

Danksagung

Mein erster und ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Till OPATZ für die Bereitstellung des interessanten Themas und das entgegengebrachte Vertrauen. Weiterhin danke ich ihm für die hilfreichen Diskussionen und Anregungen sowie die hervorragende Betreuung während dieser Arbeit.

Dr. [REDACTED] und [REDACTED] der NMR-Abteilung der Universität Mainz danke ich für die Messung zahlreicher NMR-Spektren. Für die Aufnahme der hochaufgelösten Massen und FD-Massen danke ich Herrn Dr. [REDACTED] und seinen Mitarbeitern.

Dem [REDACTED], insbesondere [REDACTED], danke ich für die Möglichkeit zur Messung der Fluoreszenzdaten und der Unterstützung hierbei. [REDACTED] danke ich für die Durchführung der quantenchemischen Berechnungen und deren Auswertung.

[REDACTED] danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit und die hilfreichen Diskussionen im Rahmen der Arbeiten zu den Pyrrolcarboxylaten.

Für die gründliche Durchsicht einzelner Kapitel dieser Arbeit danke ich [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED].

[REDACTED] gilt zudem ein großer Dank für die sorgfältige und gewissenhafte Durchführung etlicher Synthesen im Rahmen ihrer Bachelorarbeit. Ebenfalls danke ich meinen Forschungsstudenten [REDACTED] und [REDACTED] für die Unterstützung bei den jeweiligen Synthesearbeiten. Weiterhin danke ich [REDACTED] und [REDACTED] für Ihre tatkräftige Unterstützung.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises danke ich für die angenehme Atmosphäre innerhalb der Arbeitsgruppe und bei etlichen gemeinsamen Aktivitäten – auch außerhalb des Labors. Bei [REDACTED], [REDACTED] und [REDACTED] möchte ich mich für die gegenseitige Unterstützung und die vielen guten Gespräche bedanken. Ein besonderer Dank gilt außerdem den Kollegen von der „Südseite“ für das angenehme Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit.

Ein großer Dank gilt meiner Familie und insbesondere [REDACTED] für die Unterstützung und Geduld während der vergangenen vier Jahre, womit auch sie einen wesentlichen Anteil zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Vielen Dank!

Lebenslauf

NATALIE NETZ

Geboren am 01.04.1988 in Wiesbaden

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

- 10/2012 – 04/2017 Promotion, Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Institut für Organische Chemie, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Till OPATZ
- 01/2012 – 08/2012 Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Institut für Organische Chemie, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Till OPATZ
„Versuche zur Synthese eines pentacyclischen Indolalkaloids durch
intramolekulare Carbeninsertion“
Abschluss: Diplom-Chemikerin, Note 1.1
- 10/2007 – 08/2012 Studium der Biomedizinischen Chemie,
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 04/2007 – 09/2007 Studium der Molekularen Biologie,
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 1998 – 03/2007 Sebastian Münster-Gymnasium Ingelheim
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife, Note 1.6

BERUFSERFAHRUNG

- 10/2012 – 12/2017 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Institut für Organische Chemie, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Till OPATZ
- 01/2012 – 09/2012 Wissenschaftliche Hilfskraft, Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
Institut für Organische Chemie, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Till OPATZ
- 02/2011 – 04/2011 Werkstudentin, Sanofi-Aventis Deutschland
Abteilung: R & D Biologics/Nucleic Acid Therapeutics FFM
„Synthese von chemisch modifizierten Nukleotidbausteinen und
Oligonukleotiden“
- 02/2010 – 04/2010 Werkstudentin, Sanofi-Aventis Deutschland
Abteilung: R & D Isotope Chemistry Metabolite Synthesis FFM
„Synthese und Analyse von Metaboliten biologischer Wirkstoffe mittels
chemischer und enzymatischer Methoden“

PUBLIKATIONEN

Imbri, D.; Netz, N.; Kucukdisli, M.; Kammer, L.M.; Jung, P.; Kretzschmann, A.; Opatz, T. "One-Pot Synthesis of Pyrrole-2-carboxylates and -carboxamides via an Electrocyclization/Oxidation Sequence." *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11750-11758.

Netz, N.; Opatz, T. "Marine Indole Alkaloids." *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4814.

Netz, N.; Opatz, T. "A Modular Formal Total Synthesis of (±)-Cycloclavine." *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1723-1730.

KONFERENZEN

07/2016 XXVII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Amsterdam
(Posterpräsentation, Reisestipendium der Karl Gückinger-Stiftung)

08/2015 The 25th ISHC Congress, Santa Barbara (CA, USA) (Posterpräsentation)

09/2014 ORCHEM 2014, Weimar

10/2013 Sommersymposium des Naturstoffzentrums Rheinland-Pfalz, Johannes
Gutenberg-Universität Mainz (Kurzvortrag)

09/2013 1st European Conference on Natural Products, Frankfurt am Main

09/2012 Sommersymposium des Naturstoffzentrums Rheinland-Pfalz, Johannes
Gutenberg-Universität Mainz (Kurzvortrag)