

Aufbau der Bis(imidazolyl)propen-Teilstruktur
der Nagelamide C und S durch doppelte Grignard-Reaktion

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

genehmigte

D i s s e r t a t i o n

von Nicolas Johannes Jacobi
aus Bonn

1. Referent:	Professor Dr. Thomas Lindel
2. Referent:	Professor Dr. Stefan Schulz
eingereicht am:	11.05.2011
mündliche Prüfung (Disputation) am:	24.08.2011

Druckjahr 2011

Dissertation an der Technischen Universität Braunschweig,
Fakultät für Lebenswissenschaften

Berichte aus der Chemie

Nicolas Jacobi

**Aufbau der Bis(imidazolyl)propen-Teilstruktur
der Nagelamide C und S durch doppelte
Grignard-Reaktion**

Shaker Verlag
Aachen 2011

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Braunschweig, Techn. Univ., Diss., 2011

Copyright Shaker Verlag 2011

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-0454-0

ISSN 0945-070X

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

C. Pöverlein, N. Jacobi, P. Mayer, T. Lindel, Synthesis of 4-substituted 2-aminoimidazoles from a stable iminophosphorane building block, *Synthesis* **2007**, 3620-3626.

N. Jacobi, T. Lindel, Assembly of the Bis(imidazolyl)propene Core of Nagelamides C and S by Double Grignard Reaction, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5415-5425.

Tagungsbeiträge

N. Jacobi, C. Pöverlein, Th. Lindel: "Two-step synthesis of 4(5)-acyl-2-aminoimidazoles and vinylogs", GDCh-Wissenschaftsforum Chemie, Ulm, 2007, Posterpräsentation.

N. Jacobi, B. Troegel, Th. Lindel: "Synthesis of Bis(imidazolyl)carbinols as potential building blocks of dimeric pyrrole-imidazole alkaloids", ORCHEM 2008 – 16. Vortragstagung der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Weimar, 2008, Posterpräsentation.

Danksagung

An erster Stelle sei mein Doktorvater, Herr Prof. Dr. Thomas Lindel, genannt. Ihm gilt mein besonderer Dank v. a. für seine motivierende Betreuung durch stete Diskussionsbereitschaft, Aufgeschlossenheit sowie Unterstützung neuer Ideen und Anregungen für meine Arbeiten über ein faszinierendes und herausforderndes Thema. Für die Möglichkeiten, ein solches sogar universitätsübergreifend bearbeiten und auf Konferenzen präsentieren zu dürfen, und für das mir dabei entgegengebrachte Vertrauen sei ihm im gleichen Maße gedankt.

Herrn Prof. Dr. Stefan Schulz danke ich sehr für die Übernahme des Korreferats.

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilungen am Department Chemie der LMU München und an der Fakultät für Lebenswissenschaften der TU Braunschweig danke ich für die Messung der zahlreichen NMR-, Massen-, UV/Vis- und IR-Spektren sowie für die Durchführung und Lösung der Röntgenstrukturanalysen. Für die LMU München: Frau Breitenstein, Herrn Brück, Frau Dubler, Herrn Dr. Fischer, Herrn Dr. Mayer, Herrn Dr. Stephenson, v. a. aber Herrn Dr. Spahl, der mich und besonders die Massenspektrometrie meiner Proben auch in Braunschweig nie ganz vergaß. Für die TU Braunschweig: Herrn Dr. Beuerle, Herrn Prof. Dr. Ernst, Frau Dr. Ibrom, Herrn Prof. Jones, Frau Kadhim, Frau Krafft, Frau Mlynek, Herrn Dr. Papke, Herrn Weinkauf, insbesondere aber Frau Holba-Schulz für ihre allzeit vorhandene und daher beruhigende Hilfsbereitschaft bei außerordentlichen und drängenden NMR-Messungen.

Mein herzlicher Dank gilt den „alten“ Mitstreitern aus Münchener Tagen: Herrn Dr. Michael Zöllinger, Frau Petra Böhler, Herrn Dr. Christoph Pöverlein und Frau Dr. Elisabeth Schöttner, für die damalige herzliche Aufnahme in den Arbeitskreis, die hervorragende Arbeitsatmosphäre, die langen Diskussionen über und außerhalb der Chemie und überhaupt für eine rundum tolle Zeit. Frau Dr. Elisabeth Schöttner, die ebenfalls den Umzug nach Braunschweig mit vollzog, sei des Weiteren für die zusätzliche Unterstützung während dieser Zeit des Ab- und Aufbaus gedankt.

Den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises in Braunschweig Santosh Kumar Adla, Mona Al Batal, Brigitte Brinkmann, Fabia Hentschel, Nils Marsch, Dr. Bohdan Snovydyvych, Rodica Şoldănescu, Alex Sudakow, Werner Telle, Benjamin Troegel, Thomas Wartmann, Johannes Wefer und Justyna Rodziewicz, insbesondere aber den Kollegen des Labors 243 Rares Moldovan, Björn Raimer, Kristina Simon, danke ich für die freundschaftliche Zusammenarbeit und das gute Arbeitsklima.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Maren Ballhaus als stets hilfsbereiter Kollegin für die schöne Zeit bei all den gemeinsamen Feiern in und außerhalb der Universität.

Frau Gabriele Salomon und Frau Rose-Maire Weiss sei für die große Unterstützung in allen Verwaltungsvorgängen v. a. im Verlauf des Arbeitskreisaufbaus in Braunschweig und für die immer für Gespräche offenen Türen gedankt.

Verbunden durch den gemeinsamen Wunsch, auch Nebenfächlern ein inhaltlich sowie ausstattungsstechnisch relevantes Chemiepraktikum zu ermöglichen, war das Arbeiten mit Frau Dr. Kerstin Ibrom besonders erfreulich. Ihr gilt ein sehr herzlicher Dank. Mit ihrer Unterstützung und ihrem Rückhalt als Praktikumsleiterin, basierend auf kollegial-freundschaftlichem Umgang, war der gemeinsame Vorsatz erfolgreich.

Großer Dank gilt meinen Vertiefungspraktikanten Benjamin Troegel, Michael Kostka und Carlo Allmann sowie meinen Auszubildenden Alexander Korowkin, Daniela Butschbach, Patrick Deppe und Lars Henneicke für ihr Engagement und Interesse an meiner Arbeit. Ihr Entschluss, der Organischen Chemie auch in Zukunft beruflich verbunden zu bleiben, freut mich als ihren ehemaligen Betreuer, der - wie sie auf dem Feld der Chemie - durch die gemeinsame z. T. lange Arbeit auf anderen Gebieten dazulernte.

Ich danke ebenso meinen weiteren Praktikanten Anika Damm, Lena Apel, Susen Hartung und Nils Marsch für ihre Mitarbeit.

Herrn Dr. Christoph Pöverlein sei nicht nur für alle Diskussionen über und Ideen für das Thema der Pyrrol-Imidazol-Alkaloide, sondern auch für die zahlreichen Gespräche über fast genauso wichtige andere Themen gedankt. Seiner Mutter danke ich für die phänomenalen, bis heute unübertroffenen Bewirtungen.

Herrn Dr. Reinhold Jacobi, Dr. Christoph Pöverlein und Benjamin Troegel sei für die Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit gedankt.

Frau Dagmar Goedecke und den Freunden des Instituts für Organische Chemie (FIOC) danke ich für die finanzielle Unterstützung im Rahmen verschiedener Konferenzbesuche.

Herrn Prof. Dr. Henning Hopf sei für immer wieder motivierende chemisch-politische Flur- und Laborgespräche gedankt.

Mein größter Dank gilt letztlich meinen Eltern und meinen Schwestern, deren einerseits finanzielle, im Wesentlichen jedoch mentale Unterstützung und Hilfe mein Studium sowie diese Arbeit erst ermöglicht haben. Aus der großen Verwandtschaft sei ebenso Herr Prof. Dr. Karl Jacobi dankend hervorgehoben, dessen Hilfe und Interesse diese Arbeit stets begleiteten.

Meiner Familie

*„Die Tätigkeit ist eine Folge verzweifelter Handlungen,
welche erlauben, die Hoffnung zu bewahren.“*

- Georges Braque -

I	Zusammenfassung	1
II	Allgemeiner Teil	6
1.	Einleitung.....	6
2.	Ziele der Arbeit.....	12
3.	Marine Naturstoffe.....	14
3.1.	Ökosystem Meer - Unerforschte Quelle bioaktiver Stoffe.....	14
3.1.1.	Meeresschwämme als „Apotheken der Ozeane“.....	21
4.	Pyrrol-Imidazol-Alkaloide.....	22
4.1.	Klassifizierung und neue Vertreter.....	22
4.1.1.	Palau'amin - Suche und Fund.....	33
4.1.2.	Nagelamide.....	37
4.1.2.1.	Biogenese und bisherige Aktivitäten.....	37
4.1.2.2.	Synthesen.....	42
4.1.2.3.	Strukturrevision bei Nagelamid D (19)?.....	44
III	Ergebnisse und Diskussion	46
1.	Monomere 2-Aminoimidazole als Synthesebausteine mariner Naturstoffe.....	46
1.1.	Synthese von 2-Aminourocansäure-Derivaten und des Hydroxyoroidintautomers 181	49
1.2.	Bestrahlung von Oroidin (13) und Ester 176 in Methanol- <i>d</i> ₄	53
1.3.	Metallorganische Funktionalisierungsversuche von Iminophosphoran 169 mit Grignard- und Organolithiumverbindungen.....	58
2.	Synthese linearer Imidazolbausteine zum Aufbau der Teilstruktur von Nagelamid A (16).....	59
2.1.	Halogenierte Imidazole als Synthesebausteine mariner Naturstoffe.....	59
2.2.	Funktionalisierung geschützter dihalogenerter Imidazole.....	62
2.3.	Funktionalisierung geschützter monohalogenerter Imidazole.....	69
2.4.	Kupplungsversuche von Alken 277 und Keton 309 zur Teilstruktur der Nagelamide A-D (16-19).....	74
3.	Aufbau der Bis(imidazolyl)propen-Teilstruktur von Nagelamid C (18) und S (24).....	81
3.1.	Tris- und Bis(imidazolyl)carbinole - Vorkommen und Synthesen.....	81

3.2.	Bis(imidazolyl)carbinole aus 167	85
3.2.1.	Bis(imidazolyl)alkylcarbinole	86
3.2.2.	Geschützte β -Alaninmethylester als Elektrophile: Synthese von Bis(imidazolyl)propanaminen	87
3.2.3.	Einsatz ungesättigter Elektrophile	90
3.2.4.	Variation der Schutzgruppen?	95
3.2.5.	Eliminierungsversuche zu Bis(imidazolyl)propenen	99
3.3.	Bis(imidazolyl)carbinole aus 293	102
3.3.1.	DMAS-geschützte Bis(imidazolyl)propene	103
3.3.2.	Optimierung von doppelter Azidierung und anschließender Reduktion - Nagelamid A (16), D (19) oder C (18)?	105
3.3.3.	Die DMAS-Schutzgruppe - Einflüsse und Entschützung	108
3.3.4.	Vollendung der Synthese der Teilstruktur von Nagelamid C (18) und S (24)	111
3.3.5.	Ausblick: Potential von 461 für die Synthese dimerer Pyrrol-Imidazol- Alkaloide	113
IV	Experimenteller Teil	116
1.	Analytik, Geräte, Reagenzien und Arbeitsmethoden	116
2.	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.1	119
3.	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.2	123
4.	Arbeitsvorschriften zu Kapitel III.3	134
V	Kristallographischer Anhang	185
1.	Einkristall-Strukturanalyse von 169	185
2.	Einkristall-Strukturanalyse von 179	193
3.	Einkristall-Strukturanalyse von 457	198
VI	Abkürzungsverzeichnis	200
VII	Lebenslauf	202