

Inhaltsverzeichnis

1	Kurzzusammenfassung.....	1
2	Einleitung.....	3
2.1	Naturstoffe als Leitstrukturen für die Wirkstoffentwicklung	3
2.2	Mykotoxine – Sekundärmetaboliten von Pilzen.....	5
2.2.1	Thiodiketopiperazine – Struktur und biologische Eigenschaften.....	7
2.3	Indole als Strukturmotiv in biologisch aktiven Verbindungen.....	9
2.3.1	Hydroindole.....	9
2.3.2	Bisindole.....	11
3	Ausgangspunkt der Arbeit	13
3.1	Synthesestrategien zur Darstellung von Thiodiketopiperazin-Naturstoffen	13
3.1.1	Methoden zur Synthese von Hydroindolen.....	13
3.1.1.1	Aufbau von Hydroindolen <i>via</i> Diels-Alder-Reaktion.....	13
3.1.1.2	Aufbau von Hydroindolen durch Ringöffnungs-/Ringschlussmetathese ...	17
3.1.1.3	Aufbau von Hydroindolen durch [2+2]-Cycloaddition und Ringschlussmetathese.....	18
3.1.2	Darstellung von Diketopiperazinen durch Dimerisierung von α -Aminosäuren.	19
3.1.3	Thiolierung von Diketopiperazinen	20
3.1.3.1	Nucleophile Thiolierung	21
3.1.3.2	Elektrophile Thiolierung.....	22
3.2	Bekannte Totalsynthesen von Thiodiketopiperazin-Naturstoffen.....	23
3.2.1	Die Totalsynthese von (+)-11,11'-Dideoxyverticillin A	23
3.2.2	Die Totalsynthese von Epicoccin G und 8,8'- <i>epi-ent</i> -Rostratin B	25
3.2.3	Die Totalsynthese von Acetylaranotin	27
3.2.4	Weitere Totalsynthesen	29
4	Ziel der Arbeit	31

5	Hauptteil.....	33
5.1	Synthese funktionalisierter Hydroindole als Bausteine für die Totalsynthese von Rostratin C.....	33
5.1.1	Retrosynthese von Rostratin C.....	33
5.1.2	Aufbau eines Hexahydroindols als Schlüsselbaustein für die weitere Synthese	34
5.1.3	Funktionalisierung von Hydroindolderivaten	38
5.1.3.1	Direkter C ₁ -Abbau an Position C4.....	39
5.1.3.2	C ₁ -Abbau nach vorhergehender Umschützung und Doppelbindungs-Funktionalisierung.....	48
5.1.3.3	Synthese hochfunktionalisierter pentacyclischer Diketopiperazine mit Rostratin C-Struktur	56
5.1.3.4	Synthesestrategie <i>via</i> Halolactonisierung	58
5.2	Exkurs: Perfluoralkylierung elektronenreicher (Hetero-)Aromaten.....	62
5.2.1	Allgemeines.....	62
5.2.2	Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Trifluormethylierung	66
5.2.3	Substratspektrum und Erweiterung auf längere Perfluoralkyl-Ketten	68
5.3	Synthese von (Thio-)Diketopiperazin-Modellsystemen.....	72
5.3.1	Synthese von symmetrischen und unsymmetrischen Diketopiperazinen	73
5.3.2	Synthese von Bis(methylthio)- sowie Epidithiodiketopiperazinen.....	76
5.3.3	Qualitative Untersuchung der ROS-Aktivität von Thiodiketopiperazinen in HeLa-Zellen	83
5.4	Asymmetrische organokatalytische Synthese neuartiger Bisindol-Piperidin-Aminosäure-Hybride.....	89
5.4.1	3-Vinylindol als Baustein in der organischen Synthese.....	89
5.4.2	Reaktion von 3-Vinylindol mit Iminoestern und Optimierung der Reaktion ...	90
5.4.3	Studien zur relativen und absoluten Konfiguration der Bisindole	101
5.4.4	Synthese weiterer Bisindolderivate, Untersuchung des Substratspektrums sowie Grenzen der Reaktion.....	103

6	Zusammenfassung und Ausblick.....	113
6.1	Zusammenfassung	113
6.1.1	Stereoselektive Synthese von Hydroindolen und des pentacyclischen Gerüsts von Rostratin C.....	113
6.1.2	Synthese von (Thio-)Diketopiperazin-Modellsystemen	115
6.1.3	Asymmetrische Synthese von Bisindol-Piperidin-Aminosäure-Hybriden	116
6.2	Ausblick.....	117
7	Experimenteller Teil	119
7.1	Arbeitsweise und Analytik	119
7.1.1	Lösungsmittel und Chemikalien.....	119
7.1.2	Analytik und Geräte	121
7.2	Synthesvorschriften und analytische Daten.....	125
7.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschriften	125
7.2.2	Aufbau des Hexahydroindolgerüsts	128
7.2.3	Darstellung funktionalisierter Hydroindole	134
7.2.4	Exkurs: Perfluoralkylierung elektronenreicher (Hetero-)Aromaten	177
7.2.5	Synthese von (Thio-)Diketopiperazin-Modellsystemen	186
7.2.6	Asymmetrische organokatalytische Synthese neuartiger Bisindol-Piperidin-Aminosäure-Hybride.....	202
7.3	Theoretische Studien	231
8	Abkürzungsverzeichnis	233
9	Literaturverzeichnis.....	241
10	Anhang.....	263
10.1	Kristallographische Daten.....	263
10.3	Lebenslauf.....	271
10.4	Publikationen und Konferenzbeiträge.....	273
10.5	Danksagung.....	274